|  |
| --- |
| 노바티스 제품정보 |
|

|  |
| --- |
| http://novartis.m114.co.kr/images/products/icon-box.gif**키스칼리정200밀리그램(리보시클립숙신산염)** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|

|  |
| --- |
| Kisqali tablet 200mg (Ribociclib succinate) |

 |   |   |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|

|  |  |
| --- | --- |
| http://novartis.m114.co.kr/images/products/icon-arrow.gif | **원료약품의 분량** |
|   | 이 약 1정(447.20밀리그램)중 · 유효성분 : 리보시클립숙신산염(별규) …………………………………254.40mg (리보시클립으로서 200mg)· 첨가제 : 오파드라이 검은색(AMB 80W277000), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 오파드라이빨간색(AMB80W250002), 스테아르산마그네슘, 오파드라이 흰색 (AMB OY-B-28920), 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈 |
|   |   |
| http://novartis.m114.co.kr/images/products/icon-arrow.gif | **성상** |
|   | 밝은 회보라색의 원형 필름코팅정 |
|   |   |
| http://novartis.m114.co.kr/images/products/icon-arrow.gif | **효능·효과** |
|   | 이 약은 호르몬 수용체(HR) 양성 및 사람 상피세포성장인자 수용체2(HER2) 음성인 진행성 또는 전이성 유방암환자에서 다음과 같이 병용한다.· 폐경 전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용· 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법 또는 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용 |
|   |   |
| http://novartis.m114.co.kr/images/products/icon-arrow.gif | **용법·용량** |
|   | 1. 권장 용량 및 투여 일정 이 약의 권장 용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 600 mg을(200mg 필름코팅정 3정)을 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약한다. 이 약은 음식과 함께 또는 무관하게 복용할 수 있다. 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여 시, 아로마타제 억제제의 권장용량을 투여한다(허가사항 참조). 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 시, 풀베스트란트의 권장용량은 500mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한달에 1번 투여한다(허가사항 참조). 이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용하는 폐경 전 및 폐경이행기(perimenoposal) 여성은 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 효능제를 투여 받아야 한다. 되도록이면 아침에, 매일 대략의 정해진 시간대에 이 약을 복용하는 것이 권장된다. 환자가 이 약 복용 후 구토를 하거나 복용을 잊은 경우, 이 약을 추가로 투여해서는 안 된다. 다음 용량의 투여는 예정된 복용 시간에 이루어져야 한다. 이 약은 삼키기 전 씹거나 부수거나 쪼개지 말고 통째로 삼켜야 한다. 알약이 부서지거나 금이 가는 등 온전하지 않은 경우, 복용해서는 안 된다.2. 용량 조절 1) 이상 반응에 따른 용량 조절 이상반응에 따른 용량 조절은 [표1]을 따른다. [표 1] 이상반응에 따른 용량 조절

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

특정 이상 반응의 관리에 있어 이 약의 용량 일시 중단, 감소, 중단에 대한 권고사항은 [표2], [표3], [표4], [표5], [표6] 를 따른다. |
|  | [표 2] 용량 조절 및 관리 - 호중구 감소증

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

[표3] 용량 조절 및 관리 – 간담도독성

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

[표4] 용량 조절 및 관리 - QT 연장

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

[표5] 용량 조절 및 관리 – 간질성폐질환/폐렴

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

[표6] 용량 조절 및 관리 - 기타 독성\*

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

병용 투여한 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트에 관련해서는 해당 약물의 허가사항(독성 발생 시 용량조절 가이드, 기타 관련된 안전성 정보)을 참조한다.2) 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여 시의 용량 조절이 약과 강력한 CYP3A 저해제와의 병용을 피하고 CYP3A 저해 가능성이 적은 대체 병용 약물을 고려한다. 환자에게 강력한 CYP3A 저해제와 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약의 용량을 1일 1회 400 mg으로 감량한다. 강력한 저해제의 투여를 중단하는 경우, 이 약의 용량을 강력한 CYP3A 저해제 시작 이전의 용량으로 변경한다. 강력한 CYP3A 저해제의 반감기의 최소 5배가 지난 이후이어야 한다.3) 간장애에서의 용량 조절경증의 간장애 환자(Child-Pugh class A)에 있어서 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도(Child-Pugh class B) 및 중증(Child-Pugh class C)의 간장애 환자에 있어서 이 약의 권장하는 시작 용량은 1일 1회 400mg이다.병용 투여한 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트의 간장애와 연관된 용량 조절에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.4) 신장애에서의 용량 조절경증에서 중등도의 신장애 환자에 있어서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에 있어서 권장시작 용량은 1일 1회 200mg이다. |
| http://novartis.m114.co.kr/images/products/icon-arrow.gif | **사용상의 주의사항** |
|  | 1.경고 1) 간질성폐질환/폐렴중증,생명을 위협하거나, 치명적인 간질성폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD) 및/또는 폐렴이 이 약 혹은 다른 CDK4/6억제제를 복용하는 환자에게서 발생할 수도 있다. 전체 임상시험을 모두 분석하였을 때(MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7), 이 약을 투여받은 환자군 중 간질성폐질환/폐렴이 나타난 경우는 모든등급 1.1%, 3등급 또는 4등급 0.3% 이었고 0.1%는 치명적이었다. 저산소증, 기침, 호흡곤란 등 간질성폐질환/폐렴을 시사하는 폐증상이 환자에게 나타나는지 모니터링 한다. 간질성폐질환이나 폐렴으로 인한 것으로 의심되는 호흡기증상이 새롭게 발생하거나 악화된 환자의 경우, 이 약을 즉시 일시중단하고 환자의 상태를 평가한다. 중증이거나 재발하는 경우에는 이 약을 영구중단한다. 2) QT 간격 연장 이 약은 QT 간격을 농도 의존적으로 연장시키는 것으로 나타났다. 치료 중 관찰된 QT 연장에 근거하여 이 약은 [용법용량 표4]에 설명된 대로 일시중단, 감량 또는 투여 중단이 필요할 수 있다. 진행성 또는 전이성 유방암 환자에게 이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용 투여한 임상 시험 MONALEESA-2, MONALEESA-7 및 MONALEESA-3에서, 1054 명의 환자 중 14명(1%)이 500ms를 초과하는post-baseline QTcF 값을 보였고, 1054 명의 환자 중 59 명(6%)은 베이스라인에 비해 60ms가 넘는 QTcF간격증가를 보였다. 이러한 ECG 변화는 투약을 일시적으로 중단함으로써 되돌릴 수 있었고 대부분은 치료 첫 4 주 이내에 발생했다. Torsades de Pointes 증례는 보고된 바 없다. 임상 시험 MONALEESA-2에서, 이 약과 레트로졸을 병용투약한 환자 중 1명(0.3%)에게서 갑작스런 사망이 발생했고 3등급 저칼륨혈증 및 2 등급 QT 연장을 동반하였다. 임상 시험 MONALEESA-3 또는 MONALEESA-7에서 갑작스런 사망 증례는 보고된 바 없다. 치료 시작 전 ECG를 평가해야 한다. QTcF 값이 450ms 미만인 환자에게만 이 약의 치료를 시작해야한다. 첫 번째 주기의 약 14 일째와 두 번째 주기의 시작시점 및 임상적으로 요구되는 경우 ECG를 반복한다. 치료 시작 전, 첫 6주기의 시작시점 및 임상적으로 요구되는 경우, 치료 시작 전에 혈청 전해질(칼륨, 칼슘, 인산, 마그네슘 포함)을 모니터링 한다. 이 약의 치료를 시작하기 전에 전해질이상을 교정한다. 다음의 질환을 가진 자를 포함하여, QT 연장이 있거나 QT 연장이 발생할 유의미한 위험성을 가진 환자에게는 이 약의 사용을 피해야 한다. • QT연장 증후군 • 조절되지 않거나 유의한 심장 질환(최근 발생한 심근 경색, 울혈성 심부전, 불안정 협심증 및 서맥성 부정맥을 포함) • 전해질 이상 QT 간격을 연장시키는 약 및/또는 QTcF 간격의 연장을 야기할 수도 있는 강력한CYP3A 저해제와는 병용투여해서는 안 된다. 3) 타목시펜 병용투여 시 QT 연장의 증가 이 약과 타목시펜과의 병용투여는 승인되지 않았다. 임상 시험 MONALEESA-7에서, 베이스라인보다 증가된 QTcF의 평균값은 타목시펜+위약군이 비스테로이드성 아로마타제억제제 (NSAI)+위약군보다 >10ms 만큼 높았다. 위약군에서, 베이스라인보다 60 ms 초과하여 증가한 경우는 타목시펜을 투여받은 환자 90명 중 6명(7%)에서 나타났으며, NSAI를 투여받은 환자에서는 나타나지 않았다. QTcF 간격이 베이스라인으로부터 60ms 초과하여 증가한 경우는 이 약+타목시펜 투여군 87명 중 14명(16%)에서 나타났으며 이 약+NSAI투여군 245명 중 18명(7%)에게서 나타났다. 4) 간담도 독성 임상시험 MONALEESA-2, MONALEESA-7, MONALEESA-3에서 아미노전이효소의 증가가 관찰되었다. 연구 전반적으로, 3 또는 4등급의 ALT(10% vs 2%)와 AST(7% vs 2%) 증가가 이 약과 위약에서 각각 관찰되었다. 3등급 이상의 ALT/AST 증가를 보이는 환자에서, 이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용 투여한 환자군에서 증상이 나타나는데 걸린 시간의 중앙값은 85일이었다. 2등급 이하로 완화되는데 걸린 시간의 중앙값은 이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용 투여한 환자군에서 22일이었다. 임상시험 MONALEESA-2와 MONALEESA-3에서, 담즙 정체의 증상이 없고 정상 알칼리인산분해효소를 가지는 경우에서 ‘ALT/or AST > 3 ULN’ 과 ‘총 빌리루빈 > 2 ULN’의 동반 상승은 6명(1%)의 환자에게서 나타났으며 모든 환자는 이 약의 투여 중단 후 회복되었다. MONALEESA-7 연구에서는 일어나지 않았다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 간기능검사를 수행해야 한다. 첫 2주기동안은 매 2주마다, 이어지는 4 주기 동안은 각 주기의 시작 시점에, 그리고 임상적으로 요구되는 경우 간기능을 모니터링해야 한다. 아미노전이효소 증가의 중증도에 따라 이 약은 [표3] ‘용량 조절 및 관리 – 간담도독성’에 기술한 대로 일시 중단, 감량 또는 투여 중단이 필요할 수 있다. 베이스라인에서3등급 이상으로 증가된 AST / ALT를 가진 환자에 대한 권장 사항은 확립되지 않았다. 5) 호중구감소증 임상시험 MONALEESA-2, MONALEESA-7, MONALEESA-3에서 호중구감소증은 가장 빈번히 보고된 이상 반응이었으며(74%), 3/4 등급의 호중구 수치 감소(검사실 소견에 근거)는 이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용 투여한 환자의 58%에서 보고되었다. 2, 3, 4등급의 호중구감소증 환자에 있어서 2등급 이상의 호중구감소증이 발생하기까지 걸린 기간의 중앙값은 16일이었다. 이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용 투여한 환자군에서, 3등급 이상에서 소실까지 걸린 기간(3등급 미만 또는 정상화)의 중앙값은 12일이었다. 열성 호중구감소증은 이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용 투여한 환자의 1%에서 보고되었다. 호중구감소증으로 인한 투여 중단은 0.8%였다. 이 약 투여를 시작하기 전 전혈구(CBC) 검사를 수행한다. 첫 2 주기동안은 매 2주마다, 이어지는 4 주기 동안은 각 주기의 시작시점, 그리고 임상적으로 요구되는 경우 전혈구 수를 모니터링 한다. 호중구 감소증의 중등도에 따라, [표 2]에 기술된 바와 같이 이 약의 일시 중단, 감량 또는 투여 중단이 필요할 수 있다. 6) 배-태아 독성 동물시험 및 이 약의 작용 기전에 근거할 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 동물의 생식독성시험에서, 임신한 랫드 및 토끼에 이 약을 투여 시, 각각 사람노출량 0.6배와 1.5배에 상응하는 모체노출량(곡선 하 면적,AUC에 근거함)에서 배태자 독성이 나타났다. 임부에게는 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 알려야 한다.가임 여성에게는 이 약의 치료기간동안, 그리고 마지막 용량 투여 후 최소 3주동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것1) 간질성 폐질환이 있는 환자 또는 간질성 폐질환 기왕력이 있는 환자(간질성 폐질환이 악화될 가능성이 있음)3. 이상 반응 이 약의 전반적인 안전성프로파일은 HR-양성, HER2-음성의 진행성 또는 전이성 유방암환자에서 진행한 이중맹검, 위약대조, 3상임상시험(MONALEESA-2, MONALEESA-7-NSAI군, MONALEESA-3)에서 이 약과 내분비요법을 병용한 환자 총 1065명의(아로마타제 억제제와 병용 582명, 풀베스트란트와 병용 483명) 통합 자료를 기반으로 하여 아래와 같이 보고되었다. 3상 임상시험에서 이 약 투여 기간의 중앙값은 16.53 개월이었으며, 61.7%의 환자가 12개월 이상 이 약을 투여받았다. 원인과 관계없이 이상반응으로 인한 용량 감량은 병용 약제와 무관하게 이 약을 투여 받은 환자의 37.3%, 위약군의 3.4%로 나타났다. 이상반응으로 인한 영구적인 중단은 병용 약제와 무관하게 이 약을 투여 받은 환자의 7.0%, 위약군에서는 2.9%로 나타났다. 영구 중단에 이르게 하는 가장 흔한 부작용은 ALT 상승(2.0%), AST 상승(1.4%) 그리고 구토 (0.8%) 이다. 임상3상 시험의 통합 분석에서, 치료 도중 사망한 경우는 병용 약제와 무관하게 이 약 투여군에서 21 건(2.0%), 위약군에서는 16 건(2.0%)이며, 사망의 주요 원인인 질병 진행을 제외하면, 병용 약제와 무관하게 이 약 투약군 중 3 명에게서 치료와 관련한 사망이 발생했다. 사망의 원인은 급성 호흡곤란 증후군 1 건(0.1%), 급성 호흡 부전 1건 (0.1%) 그리고 갑작스러운 사망 (3 등급 저칼륨혈증 및 2 등급 QT 연장) 1 건(0.1%) 이었다. 3상 임상시험에서 가장 많이 나타난 이상반응 (20% 이상의 빈도와 위약군 보다 이 약 투여군에서 더 잦은 빈도로 보고된 반응들)은 감염, 호중구 감소증, 백혈구 감소증, 두통, 기침, 구역, 피로, 설사, 구토, 변비, 탈모 및 발진이다. 가장 흔하게 나타난 3/4 등급 이상반응 (2% 이상의 빈도로 보고되었으며, 위약군 보다 이 약 투여군에서 더 잦은 빈도로 보고된 반응들)은 감염, 호중구감소증, 백혈구감소증, 빈혈, 간 기능 수치 이상, 림프구감소증, 저인산혈증 그리고 구토가 있다. 3상 임상시험을 통해 보고된 이상반응은 아래 표 7에 기술되어 있다. 임상시험을 통해 분석된 이상반응은 MedDRA 기관분류별로, 빈도에 따라 나열하였으며 가장 흔하게 나타난 반응 순으로 먼저 기재되었다. 각 빈도 내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순서로 기재되었다. 또한, 각 이상반응의 빈도수는 CIOMS III 에 따라 다음의 용어를 사용하였다. : 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000) 표7. 3상 임상시험 통합 자료를 기반으로 한 이상반응

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 이상반응 | 이 약N=1065n (%)모든 등급 | 위약N=818n (%)모든 등급 | 이 약N=1065n (%)3/4 등급 | 위약N=818n (%)3/4등급 | 빈도수모든등급 |
| 감염 |
| 감염¹ | 434(0.8) | 245(30.0) | 41(3.8) | 8(1.0) | 매우 흔하게 |
| 혈액 및 림프계 |
| 호중구감소증 | 785(73.7) | 41(5.0) | 624(58.6) | 11(1.3) | 매우 흔하게 |
| 백혈구감소증 | 314(29.5) | 24(2.9) | 165(15.5) | 4(0.5) | 매우 흔하게 |
| 빈혈 | 200(18.8) | 51(6.2) | 30(2.8) | 12(1.5) | 매우흔하게 |
| 림프구감소증 | 95(8.9) | 18(2.2) | 56(5.3) | 5(0.6) | 흔하게 |
| 혈소판감소증 | 95(8.9) | 11(1.3) | 8(0.8) | 1(0.1) | 흔하게 |
| 발열성호중구감소증 | 15(1.4) | 2(0.2) | 15(1.4) | 2(0.2) | 흔하게 |
| 눈 |
| 눈물증가 | 59(5.5) | 9(1.1) | 0 | 0 | 흔하게 |
| 안구 건조 | 54(5.1) | 18(2.2) | 0 | 0 | 흔하게 |
| 대사 및 영양 |
| 식욕부진 | 163(15.3) | 101(12.3) | 6(0.6) | 1(0.1) | 매우 흔하게 |
| 저칼슘혈증 | 45(4.2) | 14(1.7) | 11(1.0) | 0 | 흔하게 |
| 저칼륨혈증 | 33(3.1) | 21(2.6) | 12(1.1) | 5(0.6) | 흔하게 |
| 저인산혈증 | 34(3.2) | 11(1.3) | 22(2.1) | 7(0.9) | 흔하게 |
| 신경계 |
| 두통 | 253(23.8) | 177(21.6) | 5(0.5) | 4(0.5) | 매우 흔하게 |
| 어지러움 | 125(11.7) | 83(10.1) | 1(0.1) | 0 | 매우 흔하게 |
| 현기증 | 46(4.3) | 10(1.2) | 1(0.1) | 0 | 흔하게 |
| 심장 |
| 실신 | 19(1.8) | 9(1.1) | 12(1.1) | 7(0.9) | 흔하게 |
| 호흡기, 흉곽 및 중격 |
| 호흡곤란 | 132(12.4) | 81(9.9) | 15(1.4) | 7(0.9) | 매우 흔하게 |
| 기침 | 218(20.5) | 132(16.1) | 0 | 0 | 매우 흔하게 |
| 근골격, 결합 조직 |
| 요통 | 211(19.8) | 153(18.7) | 20(1.9) | 7(0.9) | 매우 흔하게 |
| 소화기계 |
| 구역 | 475(44.6) | 219(26.8) | 15(1.4) | 4(0.5) | 매우 흔하게 |
| 설사 | 317(29.8) | 176(21.5) | 16(1.5) | 5(0.6) | 매우 흔하게 |
| 구토 | 284(26.7) | 128(15.6) | 21(2.0) | 3(0.4) | 매우 흔하게 |
| 변비 | 253(23.8) | 129(15.8) | 8(0.8) | 0 | 매우 흔하게 |
| 구내염 | 122(11.5) | 53(6.5) | 3(0.3) | 1(0.1) | 매우 흔하게 |
| 복통² | 182(17.1) | 107(13.1) | 14(1.3) | 4(0.5) | 매우 흔하게 |
| 미각장애 | 71(6.7) | 36(4.4) | 1(0.1) | 0 | 흔하게 |
| 소화불량 | 88(8.3) | 35(4.3) | 1(0.1) | 0 | 흔하게 |
| 간 및 담도계 |
| 간독성3 | 19(1.8) | 7(0.9) | 15(1.4) | 4(0.5) | 흔하게 |
| 피부 및 피하조직 |
| 탈모 | 256(24.0) | 97(11.9) | 0 | 0 | 매우 흔하게 |
| 발진4 | 227(21.3) | 70(8.6) | 10(0.9) | 0 | 매우 흔하게 |
| 가려움증 | 177(16.6) | 48(5.9) | 3(0.3) | 0 | 매우 흔하게 |
| 홍반 | 43(4.0) | 8(1.0) | 2(0.2) | 0 | 흔하게 |
| 피부 건조 | 88(8.3) | 18(2.2) | 0 | 0 | 흔하게 |
| 백반증 | 16(1.5) | 0 | 0 | 0 | 흔하게 |
| 일반적 장애 및 투여부위 상태 |
| 피로 | 348(32.7) | 249(30.4) | 20(1.9) | 4(0.5) | 매우 흔하게 |
| 말초부종 | 147(13.8) | 71(8.7) | 1(0.1) | 0 | 매우 흔하게 |
| 무기력증 | 145(13.6) | 103(12.6) | 7(0.7) | 3(0.4) | 매우 흔하게 |
| 발열 | 139(13.1) | 52(6.4) | 4(0.4) | 0 | 매우 흔하게 |
| 입마름 | 74(6.9) | 44(5.4) | 1(0.1) | 0 | 흔하게 |
| 구강인두 통증 | 67(6.3) | 33(4.0) | 0 | 0 | 흔하게 |
| 검사치 |
| 간수치이상5 | 184(17.3) | 66(8.1) | 93(8.7) | 16(2.0) | 매우 흔하게 |
| 혈중 크레아티닌 상승 | 67(6.3) | 15(1.8) | 4(0.4) | 0 | 흔하게 |
| 심전도 QT 연장 | 69(6.5) | 13(1.6) | 13(1.2) | 2(0.2) | 흔하게 |
| 감염1: 요로 감염, 호흡기계 감염, 위장염, 패혈증(<1%)복통2: 복통, 상복부통간독성3: 간세포성 손상, 약물로 인한 간 손상, 간 독성, 간 부전, 자가면역 간염(단일사례)발진4: 발진, 반구점 발진, 소양증 발진간수치이상5: ALT 상승, AST 상승, 혈중 빌리루빈 상승 |

1) 임상 검사치의 이상 아래 표 8에 3상 임상시험을 통해 분석된 치료와 연관있는 비정상적 혈액학적, 생화학적 검사치가 기술되어 있다. 표8. 3상 임상시험 통합 자료를 기반으로 한 이상 임상 검사치

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

2) 특정 이상반응 - 호중구 감소증 호중구 감소증은 3상 임상시험 중 가장 빈번하게 보고된 임상검사치 이상이다. 그 중증도에 따라 검사치 모니터링, 용량 개입 및/또는 조절이 이루어졌다. 병용 약제와 무관하게이 약 투여군에서 호중구 감소증으로 인한 치료 중단은 적었다(0.8%). - 간담도 독성 3상 임상시험에서 각각 병용 약제와 무관하게 이 약 투여군에서 위약군보다 간담도 독성 발생률이 더 높았으며 (23.2% vs 16.5%) 3/4단계 이상반응 또한 이 약 투여군에서 더 높았다. (11.4 % vs 5.4 %) 이 약 투여군에서 간담도 독성으로 인한 용량 조절은 10.4% 이며, 주로 ALT 상승 (6.9%) 및 AST 상승 (6.1%) 상승이 그 원인이었다. 이 약 군에서 간수치 이상 및 간 독성으로 인한 치료 중단은 각각 2.3%, 0.4% 였다. - QT 연장 임상 3상 시험에서 이 약 투여군의 8.4% 와 위약군의 3.2% 의 환자에서 적어도 한 번 이상의 QT 간격 연장이 일어났다. (ECG QT 연장 및 실신 포함) 심전도(ECG) QT 연장 및 실신으로 인한 치료 중단은 이 약 투여군에서 2.3% 로 보고되었다. ECG 자료에 대한 central 분석 결과 (평균 3배) 이 약 투여군과 위약군의 각각 52명(4.9%), 11 명(1.4%)의 환자가 적어도 한 번 이상 480 msec를 초과하는 post-baseline QTcF를 보였다. 이 환자들의 발현까지 중앙값은 15일이며, 병용약제와는 무관하고, 용량 개입 및/또는 조절을 통해 되돌릴 수 있었다. 4. 일반적 주의1) 간질성 폐질환간질성 폐질환이 나타날 수 있으므로 이 약 투여 시 초기증상(호흡곤란, 기침, 발열 등) 확인, 흉부 X선 검사 실시 등을 통해 환자 상태를 잘 관찰한다. 또한 환자에게 이상사례에 대해 알리고 간질성 폐질환의 초기증상이 나타나는 경우, 즉시 의료기관의 검진을 받도록 안내한다.5. 상호작용1) 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물① CYP3A4 저해제강력한 CYP3A4 저해제(리토나비르)와의 병용투여는 건강한 시험대상자에서 이 약의 혈장 노출을 3.2배까지 증가시켰다. 강력한 CYP3A 저해제(예: 보세프레비르, 클라리트로마이신, 코니밥탄, 자몽 주스, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비르/리토나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르 및 보리코나졸)와의 병용 투여를 피하고 CYP3A를 저해할 가능성이 적은 대체 약물로 병용 투여하는 것을 고려하여야 한다. 만약 이 약과 강한 CYP3A 저해제를 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약의 투여 용량을 하루 400mg로 줄인다. 시토크롬 CYP3A 효소를 억제하고 이 약의 혈장 노출을 증가시킬 수 있는 것으로 알려진 자몽이나 자몽 주스의 섭취를 피하는 것이 권장된다. 2) 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물 ① CYP3A4 유도제 강력한 CYP3A 유도제(리팜핀)와의 병용투여는 건강한 시험대상자에서 이 약의 혈장 노출을 89%까지 감소시켰다. 강력한 CYP3A 유도제(예: 페니토인, 리팜핀, 카바마제핀, 세인트존스워트St John’s Wort(Hypericum perforatum))와의 병용 투여를 피하고 CYP3A를 유도할 수 있는 가능성이 최소한이거나 없는 대체 약물과의 병용 투여를 고려해야 한다. 3) 다른 약에 대한 이 약의 효과 ① 좁은 치료 계수를 가지는 CYP3A 기질 미다졸람(민간함 CYP3A4 기질)과 이 약(400mg)의 다회 투여는 미다졸람 단독 투여에 비해 건강한 시험대상자에서 미다졸람 혈장 노출이 3.8배 증가했다. 임상적으로 연관된600mg 용량으로 주어진 이 약은 미다졸람의 AUC를 5.2배 증가시킬 것으로 예측된다. 따라서, 좁은 치료 계수를 가지는 CYP3A 기질과 이 약을 병용 투여 할 때는 주의가 필요하다. 이 약이 다음과 같은 약의 혈장 노출을 증가시킬 수 있기 때문에 좁은 치료 계수를 가지는 민감한 CYP3A 기질(알펜타닐, 사이클로스포린, 디히드로에르고타민, 에르고타민, 에베로리무스, 펜타닐, 피모짓, 퀴니딘, 시로리무스, 타크로리무스를 포함하나 이에 국한되지 않음)의 용량 감량이 필요할 수도 있다. 4) QT 간격을 연장시키는 약물 이 약과 항부정맥 약제(아미오다론, 디소피라미드, 프로케인아미드, 퀴니딘, 소타롤을 포함하나 이에 국한되지 않음)와 같은 QT 간격을 연장할 수 있는 가능성이 있다고 알려진 약물과 QT 간격을 연장하는 것으로 알려진 다른 약물(클로로퀸, 할로판트린, 클래리트로마이신, 할로페리돌, 메타돈, 목시플록사신, 베프리딜, 피모짓, 온단세트론을 포함하나 이에 국한되지 않음)와의 병용 투여를 피한다. 6. 임부, 수유부, 가임여성∙남성에 대한 투여 1) 임부 ① 위험성 요약 동물시험 및 이 약의 작용 기전에 근거할 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 약물 관련 위험성을 알리는 임상 자료는 없다. 동물 생식 독성 시험에서, 이 약을 임신한 동물의 기관형성기에 투여 시, AUC에 근거한 하루 600mg의 최고 권장 용량에서 사람 노출량의 각각 0.6 또는 1.5배 정도로 랫드에서 착상 후 유산의 발생률 증가와 태아 체중 감소, 토끼에서 태아 기형의 발생률이 증가한다는 결과가 나왔다. 태아에 대한 잠재적 위험성을 임부에게 알려야 한다. 해당 군(indicated population)에서 주요 선천성 기형과 유산의 배경 위험성(background risk)에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나 미국 일반 모집단에서 주요 선천성기형의 배경 위험성 및 유산의 배경위험성은 임상적으로 인지된 임부의 2-4% 및 15-20%이다. ② 자료 동물 자료: 랫드와 토끼를 대상으로 한 배아-태아 발달 시험에서, 임신한 동물은 기관 형성기에 각각 이 약을 1000mg/kg/day 또는 60mg/kg/day 용량으로 경구투여 받았다. 랫드에서, 300mg/kg/day는 감소된 모체 체중 증가와 태아 저체중과 관련된 골격 변형을 동반한 태아 체중 감소를 가져왔다. 50mg/kg/day 또는 300mg/kg/day에서 배아-태아 생존력이나 태아 형태에 유의한 영향은 없었다. 토끼에서 30mg/kg/day 이상 투여 시, 증가한 태아 기형 발생률(기형, 외형, 내장 및 골격 변형)과 태아 성장(태아 저체중)을 포함하여 배아-태아 발달에 있어 유해 효과가 있었다. 이 연구 결과는 축소된/작은 폐엽, 하행 대동맥의 추가 혈관, 대동맥 궁의 추가 혈관, 작은 눈, 횡격막 탈장, 부폐엽의 결손 또는 (부분) 폐엽 접합, 축소된/작은 부폐엽, 축소된/ 작은 추가/흔적 13 번 갈비뼈, 목뿔뼈의 변형, 치골 목뿔뼈 날개의 구부러짐, 엄지 손가락뼈 수 감소를 포함한다. 배/태자 사망률을 증가시킨다는 증거는 없었다. 30mg/kg/day에서 모체 독성은 관찰되지 않았다. 랫드에서 300mg/kg/day, 토끼에서 30mg/kg/day의 모체 전신 노출량(AUC)은 최고 권장 용량인 600mg/day으로 노출된 환자의 각각 대략적으로 0.6배와 1.5배 정도였다. 2) 수유부 ① 위험성 요약 이 약이 모유 생성 또는 수유한 유아에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약과 이 약의 대사체는 수유한 랫드의 모유로 잘 이행되었다. 이 약으로 인해 수유 중인 유아에게서 중대한 이상 반응의 가능성이 있으므로, 이 약의 투여 기간 및 마지막 용량 투여 후 3주 동안은 수유를 중단하도록 한다. ② 자료 50mg/kg 단회 용량으로 투여 받은 수유한 랫드에서, 이 약의 노출은 모체 혈장 대비 모유에서 3.56배 높게 나타났다. 3) 가임 여성 및 남성 ① 임신 테스트 동물 시험에 근거하여, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있다. 가임 여성은 이 약의 치료를 시작하기 전 임신 테스트를 실시해야 한다. ② 피임(여성) 동물 시험에 근거하여, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있다. 가임 여성은 이 약을 투여하는 동안과 마지막 용량 투여 후 최소 3주 동안은 효과적인 피임법(임신가능성이 1% 미만인 방법)을 사용하도록 한다. ③ 수태능(남성) 수컷 생식기조직에 대한 비임상 안전성자료에 근거하면, 이 약의 투여가 남성의 수태능을 약화시킬 수 있다. 7. 소아에 대한 투여 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.8. 고령자에 대한 투여 임상 시험 MONALEESA-2에서 이 약을 투여 받은 334명의 환자 중 150명의 환자(45%)가 만 65세 이상, 35명의 환자(11%)가 만 75세 이상이었다. 임상시험 MONALEESA-3에서 이 약을 투여 받은 484명의 환자 중 226명(47%)이 만 65세 이상이었고 65명(14%)이 만 75세 이상이었다. 이 약의 안전성 및 유효성에서 고령자와 젊은 환자 간 차이는 전반적으로 없었다. 9. 간장애 환자에 대한 투여 경증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다(Child-Pugh A). 중등도(Child Pugh B) 및 중증(Child-Pugh C)의 간장애 환자에 있어서는 400mg로 감량한 시작 용량이 권장된다. 간장애 환자에서의 약동학 연구에 근거하여, 경증의 간장애는 이 약의 노출에 영향을 주지 않았다. 이 약의 노출 평균은 중등도(기하 평균 비율[geomatric mean ratio]: Cmax에 대하여1.44; AUCinf에 대하여 1.28)와 중증(GMR: Cmax에 대하여1.32; AUCinf에 대하여 1.29)의 간장애 환자에 있어서 2배 미만의 증가를 보였다. 10. 신장애 환자에 대한 투여 집단 약동학 분석 자료에 근거하면, 경증의 신장애 (60mL/min/1.73m2≤Egfr<90mL/min/ 1.73m2) 또는 중등도의 신장애 (30mL/min/1.73m2≤eGFR<60 mL/min/1.73m2) 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 건강한 시험대상자와 중증의 신장애(15mL/min/1.73m2≤eGFR<30mL /min/1.73m2)를 앓으면서 암에 걸리지 않은 시험대상자를 포함한 신장애 임상 시험에 근거하여, 200mg의 시작 용량이 권장된다. 중증의 신장애 환자에서 이 약의 안전성˖유효성은 확립되지 않았다. 11. 과량투여시의 처치 사람에 대한 이 약의 과량 투여 경험이 제한적이다. 필요하다면 과량 투여의 모든 경우에 일반적인 증상 및 보조 요법들을 시작해야 한다. 12. 전문가를 위한 정보 이 약(ribociclib)은 키나아제 억제제이다. 이 약의 화학적 이름은 다음과 같다: Butanedioic acid—7-cyclopentyl-N,N-dimethyl-2- {[5-(piperazin-1-yl) pyridin-2-yl]amino }-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide (1/1). 이 약은 밝은 황색에서 황갈색을 띠는 결정형 분말이다. 이 약의 분자식은C23H30N8O·C4H6O4 이고 분자량은552.64 g/mol(유리 염기: 434.55 g/mol)이다. 이 약 필름코팅정은 경구 제제이고 유리 염기로 리보시클립 200mg을 함유한다(리보시클립 숙신산염 254.40mg와 동량). 정제는 또한 콜로이드 이산화 규소, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 마그네슘 스테아레이트 및 미결정 셀룰로오스를 함유한다. 필름 코팅은 비활성 물질로 흑색 산화철, 적색 산화철, 레시틴(콩), 폴리 비닐 알코올(부분적으로 가수 분해됨), 탈크, 이산화 티타늄 및 잔탄 검을 함유한다. 1) 임상 약리① 작용 기전리보시클립은 사이클린-의존성 키나아제(CDK) 4 및 6의 저해제이다. 이들 키나아제는 D-사이클린과 결합하여 활성화되고 세포 주기 진행과 세포 증식을 일으키는 신호전달체계에서 중요한 역할을 한다. 사이클린 D-CDK4/6 복합체는 망막세포종 단백질(pRb)의 인산화를 통하여 세포 주기 진행을 조절한다.시험관 내(In vitro)에서, 리보시클립은 pRb의 인산화를 감소시켜 세포 주기를 G1기에 붙잡아두고 유방암 세포주에서 세포 증식 감소를 야기한다. 생체 내(In vivo)에서, 인간 종양 세포를 갖는 랫드 이종 이식 모델에서 리보시클립으로 단일 제제 치료 시 종양 부피가 감소되었으며, 이는 pRb 인산화의 저해와 상관 관계가 있다. 환자 유래 에스트로겐 수용체 양성 유방암 이종 이식 모델을 이용한 연구에서, 리보시클립 및 항에스트로겐(예: 레트로졸)의 병용 투여는 각 약물 단독에 비해 증가한 종양 성장 억제를 입증하였다. 또한, 리보시클립과 풀베스트란트의 병용 투여는 에스트로겐 수용체 양성 유방암 이종 이식 모델에서 종양 성장 억제 결과를 보였다.② 약력학심장 전기생리학진행성 암 환자에서 QTcF 간격에 대한 이 약의 영향을 평가하기 위해 단회 투여 후와 정상 상태에서 ECG를 연속 3회 수집했다. 약동학 - 약력학 분석에는 이 약 50mg에서 1200mg 범위 용량으로 치료받은 총 997 명의 환자를 포함했다. 분석 결과, 이 약은 농도 의존적으로 QTcF 간격을 증가시킨다. 아로마타제 저해제 또는 풀베스트란트와 이 약 600mg을 병용 투여했을 때 QTcF의 베이스라인으로부터 평균 변화는 각각 22.0ms(90% 신뢰 구간: 20.6, 23.4) 및 23.7ms(90% 신뢰구간: 22.3, 25.1)이었고, 항정 상태에서 기하학적 평균 Cmax는 타목시펜과 병용 투여했을 때 34.7ms(90% 신뢰 구간: 31.6, 37.8)이었다.③ 약동학이 약은 단회 투여와 반복 투여 후에 50mg에서 1200mg의 용량 범위에서 노출(혈장 최고 농도(Cmax) 및 시간-농도 곡선 하 면적(AUC))에 대해 과도한 비례 증가를 나타냈다. 1일 1번 600mg으로 반복 투여 후, 항정 상태는 일반적으로 8 일 후에 도달하였고, 이 약은 기하 평균 축적 비2.51(범위: 0.972~6.40)로 축적되었다.(1)흡수Cmax(Tmax)에 도달하는 시간은 이 약 투여 후1-4시간 사이다.- 음식물의 영향: 공복 상태와 대조하여, 이 약 필름코팅정 600mg 단회 용량을 고지방 고칼로리 식이(약 800~1000 칼로리, 지방: ~50%, 탄수화물: ~35%, 단백질: ~15%)와 함께 복용했을 때 이 약의 흡수 정도 및 비율에 대해서 영향이 없었다(Cmax GMR: 1.00, 90% CI 0.898, 1.11; AUCinfGMR: 1.06; 90% CI: 1.01, 1.12). (2)분포 시험관(in vitro)에서 이 약과 사람 혈장 단백질 결합은 약 70 % 였고 농도와 무관하였다(10-10,000ng/mL). 이 약은 적혈구와 혈장 사이에 균등하게 분포되어 있으며 평균 생체 내 혈액 대 혈장 비는 1.04이다. 항정 상태(Vss/F)에서의 겉보기 분포 용적은 집단 PK 분석에 근거하여 1090 L이었다. (3)대사 시험관 내(in vitro) 및 생체 내(in vivo) 연구에 따르면, 이 약은 주로 사람에서 CYP3A4를 통해 광범위한 간 대사를 거치는 것으로 나타났다. 사람에게 방사성 표지한 이 약 600mg 용량 단일 경구 투여 후, 이 약의 주 대사 경로는 산화(탈 알킬화, C 및/또는 N- 산화, 산화(-2H)) 및 이들의 조합을 포함했다. 이 약의 1 상 대사물질의 2 상 결합체는 N- 아세틸화, 황화, 시스테인 접합, 당화 및 글루크론산화를 포함했다. 약물에서 유래된 혈장 내 주요 순환체는 리보시클립이었다(44%). 주요 순환대사체는 총 방사능의 약 9 %, 9 % 및 8 %과 이 약 노출의 22%, 20%, 18%를 대표하는 대사 산물 M13(CCI284, N-히드록실화), M4(LEQ803, N-탈메틸화) 및 M1(2 차 글루쿠로니드)를 포함했다. 이 약의 임상적 활성(약리학적 및 안전성)은 주로 모체 약물에 기인한 것으로, 순환 대사체의 기여도는 무시할 수 있다. 이 약은 대변과 소변에서 각각 17 %와 12 %의 미변화체로 광범위하게 대사되었다. 대사체 LEQ803은 배설물에서 주요 대사체였으며, 대변과 소변에서 각각 투여량의 약 14 %와 4 %를 나타냈다. 대변과 소변 둘 다에서 소량(투여량의 3 % 이하)으로 다수의 다른 대사체가 검출되었다. (4)소실 진행성 암 환자에서 600mg을 투여했을 때 혈장 유효 반감기의 기하 평균(축적비 기준)은 32.0 시간(63 % CV)이었고 겉보기 경구 클리어런스(CL / F)의 기하 평균은 항정 상태에서 25.5 L/hr(66 % CV)였다. 건강한 시험대상자에게 시험 전반에 걸쳐 600mg을 투여했을 때 리보시클립의 겉보기 혈장 종점 반감기(t1/2)의 기하 평균은 29.7~54.7 시간 범위에 걸쳐 있었고 리보시클립의 CL/F 기하 평균은 39.9~77.5 L/hr범위였다. 대변은 리보시클립의 주요 배설 경로였고, 소변은 작은 부분을 차지했다. 6명의 건강한 남성 피험자에게 다음의 방사선 표지한 리보시클립을 단회 경구 투여했을 때, 총 투여한 방사능 용량의 92%가 22일 내로 발견되었다. 대변은 배설의 주요 경로였고(69%), 복용량의 23%는 소변에서 발견되었다. (5)특정 인구 집단 가. 간장애 환자 간장애 환자에서 약물 동태 시험을 한 결과, 경증의 간장애(Child-Pugh class A)는 리보시클립의 노출에 영향을 미치지 않았다. 리보시클립의 노출 평균은 중등도(Child-Pugh class B, 기하 평균 비(GMR): Cmax가 1.44, AUCinf가 1.28)와 중증(Child-Pugh class C, GMR : Cmax가 1.32, AUCinf가 1.29) 환자에서 2 배 미만으로 증가했다. 정상적인 간 기능을 가진 160 명의 환자와 경증의 간 장애를 가진 47 명의 환자를 포함하는 집단 약동학 분석을 토대로 경증의 간 장애는 리보시클립의 노출에 아무런 영향을 끼치지 않았고, 더 나아가 간 기능 장애 연구 결과를 뒷받침했다. 나. 신장애 환자 경증(60 mL/min/1.73m2 ≤ eGFR < 90 mL/min/1.73m2)및 중등도(30 mL/min/1.73m2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m2)의 신장애는 집단 PK 분석에 근거하여 리보시클립의 노출에 영향을 끼치지 않는다. 정상 신기능(eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m2), 중증 신장애(15≤ eGFR < 30mL/min/1.73m2), 말기 신장질환(ESRD; eGFR <15 mL/min/1.73m2) 을 가진 비-암 환자의 신장애 연구에서 신장애가 리보시클립의 약동학에 미치는 영향을 평가했다. 중증의 신부전증 환자에서 정상 신기능을 가진 환자와 비교하여 AUCinf는 1.96 배 증가하였고 Cmax는 1.51 배 증가했다.다. 연령, 체중, 성별, 인종 영향리보시클립의 전신 노출에 있어서 연령, 체중, 성별, 또는 인종은 임상적으로 관련 있는 영향을 주지 않는 것으로 집단 약동학 분석은 밝혔다.(6)약물 상호 작용 연구가. 리보시클립의 혈장 농도에 영향을 끼치는 약물-CYP3A 저해제: 건강한 시험대상자에 대한 약물 상호 작용 시험은 리토나비르(강력한 CYP3A 저해제)를 사용하여 수행되었다. 리보시클립 단독 투여에 비해 리토나비르(100 mg 2 회/일, 14일간)는 400 mg 리보시클립 단회 투여 후 리보시클립의 Cmax와 AUCinf를 각각 1.7 배와 3.2 배 증가시켰다. LEQ803(모체 노출의 10 % 미만을 차지하는 LEE011의 현저한 대사체)에 대한 Cmax 및 AUC는 각각 96 % 및 98 % 감소했다. 중등도의 CYP3A4 저해제(에리스로마이신)는 리보시클립의 Cmax 및 AUC를 각각 1.3 배 및 1.9 배 증가시킬 것으로 예상된다.-CYP3A 유도제: 건강한 시험대상자에서의 약물 상호 작용 시험은 리팜피신(강력한 CYP3A4 유도제)으로 수행되었다. 리보시클립 단독 투여에 비해 리팜피신(매일 600mg, 14 일간)은 600mg의 단일 리보시클립 투여 후 리보시클립의 Cmax와 AUCinf를 각각 81 %와 89 % 감소시켰다. LEQ803 Cmax는 1.7 배 증가하였고, AUCinf는 27 % 감소했다. 중등도의 CYP3A 유도제(에파비렌즈)는 리보시클립 Cmax와 AUC를 각각 37 %와 60 % 감소시킬 것으로 예상된다.나. 이 약에 의해 영향 받는 약물-CYP3A4와 CYP1A2 기질: 건강한 시험대상자에서 약물 상호 작용 시험은 미다졸람(민감한 CYP3A4 기질)과 카페인(민감한 CYP1A2 기질)을 사용한 칵테일 연구로 수행되었다. 미다졸람과 카페인 단독 투여에 비해 리보시클립을 다회(400mg 1 일 1 회, 8 일간) 투여하면 미다졸람의 Cmax와 AUCinf가 각각 2.1 배와 3.8 배 증가했다. 1 일 1 회 리보시클립 600 mg의 투여는 미다졸람의 Cmax와 AUC를 각각 2.4 배와 5.2 배 증가시킬 것으로 예상된다. 10% 감소한 Cmax와20% 증가한 AUCinf를 보이며, 카페인에 대한 400mg 리보시클립의 다회 투여 효과는 적었다. CYP1A2 기질에 대한 약한 저해 작용은 리보시클립 1 일 1 회 600 mg 용량에서 예상된다.-위 pH 상승 약물: 위산 pH를 상승시키는 약물과 리보시클립의 병용 투여는 임상 시험에서 평가되지 않았다. 그러나, 변화한 리보시클립 흡수는 집단 PK 분석에서 확인되지 않았고, 생리학 기반 PK 모델을 사용하여 예측되지 않았다.-레트로졸: 유방암 환자에 대한 임상 시험 자료와 집단 PK 분석에 따르면 리보시클립과 레트로졸 병용투여 시 두 약물 간 상호 작용은 없었다.-아나스트로졸: 유방암 환자에 대한 임상 시험 자료에 따르면 리보시클립과 아나스트로졸 병용투여 시 두 약물 간 상호 작용은 없었다.-엑스메스테인: 유방암 환자에 대한 임상 시험 자료에 따르면 리보시클립과 엑스메스테인 병용투여 시 두 약물 간 상호 작용은 없었다.-풀베스트란트: 유방암 환자에 대한 임상 시험 자료에 따르면 리보시클립과 풀베스트란트 병용투여 시 리보시클립의 노출에 대한 풀베스트란트의 임상적으로 연관된 효과는 없었다.-타목시펜: 이 약은 타목시펜과 병용투여에 관한 적응증이 없다. 유방암 환자에 대한 임상 시험 자료에 따르면 타목시펜의 Cmax와 AUC는 리보시클립 600mg 병용 투여 후 약 2배 정도로 증가했다. 다. 시험관 내 연구 -CYP 효소에 대한 리보시클립 효과: 시험관 내에서, 리보시클립은 임상적으로 연관된 농도에서 CYP1A2, CYP2E1 및 CYP3A4/5의 가역적 저해제 및 CYP3A4/5의 시간 의존적 저해제였다. 시험관 내 평가 결과는 이 약이 임상적으로 연관된 농도에서 CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6의 활성을 억제할 잠재력을 가지고 있지 않음을 시사했다. 임상적으로 연관된 농도에서 CYP1A2, CYP2C9 및 CYP2D6의 시간 의존적 저해 가능성 및CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 및 CYP3A4의 유도 가능성은 없다. -전달체(Transporters)에 대한 리보시클립의 효과: 시험관 내 평가는 이 약이 임상적으로 연관된 농도에서 약물 전달체 P 당단백질(P-gp), 유기 음이온 전달 폴리펩티드(OATP1B1 / B3), 유기 음이온 수송체(OCT1), MATEK2의 활성을 저해할 가능성이 낮음을 보여 주었다. 이 약은 유방암 저항성 단백질(BCRP), 유기 양이온 전달체(OCT2), MATE1 및 인간 BSEP를 임상적으로 연관된 농도에서 저해할 수 있다. -리보시클립에 대한 전달체의 효과: 시험관 내 자료에 따르면, P-gp 및 BCRP 매개 전달은 치료용량에서의 리보시클립 경구 흡수 정도에 영향을 미칠 가능성이 낮다. 리보시클립은 시험관 내에서 간 흡수 전달체 OARP1B1/1B3 또는 OCT-1의 기질이 아니다. 2) 비임상 독성학 ① 발암성, 돌연변이 유발, 수태능 장애 리보시클립의 발암성 시험은 수행되지 않았다. 리보시클립은 시험관 내 세균 역 돌연변이 분석법(Ames assay)에서 돌연변이 유발성이 아니었고, 시험관 내 인간 림프구 염색체 변형 분석법 또는 생체 내 랫드 골수 미세핵 분석법에서 염색체 이상 유발성이 아니었다. 수태능 및 초기 배아 발달 연구에서, 암컷 랫드는 임신 첫 주까지 교미하기 앞서 14 일 동안 리보시클립을 경구 투여 받았다. 리보시클립은 최대 300mg/kg/day(AUC 기준 600mg/day의 최고 권장 용량에서 환자의 임상적 노출량의 약 0.6 배)까지 생식 기능, 수태능 또는 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았다. 수컷 랫드에서 리보시클립의 수태능 연구는 수행되지 않았다. 랫드에서 최대 26 주, 개에서 최대 39 주간 리보시클립을 매일 경구 투여로 3 주간 투약/ 1 주 휴약 하는 반복 투여 독성 시험에서 고환의 위축성 변화가 보고되었다. 연구 결과는 랫드와 개에서 고환 정세관 상피의 퇴화, 정액저하증 및 부고환에서 관강내 세포 잔해를 포함하고, 랫드에서 부고환의 상피 세포 공포화를 포함한다. 이러한 결과는 랫드의 경우 75 mg/kg 이상, 개의 경우 1 mg/kg 이상에서 관찰되었는데 AUC 기준으로 권장 최고 일일 투여량 600 mg/day인 인간 노출량의 각각 1.4 배와 0.03 배인 전신 노출 결과를 나타냈다. 이러한 효과는 정세관의 위축을 초래하는 고환 생식 세포에 대한 직접적인 항 증식 효과와 관련될 수 있으며 4 주간 비-투여 기간 후 랫드 및 개에서 가역적인 경향을 보여주었다. ② 동물 독성 및/또는 약리학 개를 대상으로 한 생체 내 심장 안전성 시험에서 600 mg의 권장 용량을 받는 환자와 유사한 노출 수준에서 QTc 간격 연장과 관련된 용량 및 농도가 입증되었다. 상승한 노출량(예상되는 임상 Cmax의 약 5 배)에서 조기 심실 수축(PVC) 발생을 유발할 가능성이 있다. 3) 임상 시험 ① MONALEESA-2: 레트로졸과 이 약의 병용 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 폐경 후 여성에서의 일차 내분비 요법 이 약은 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 폐경 후 여성에서 일차 요법으로 투여된 레트로졸 + 이 약 또는 레트로졸 단독의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관 3상 임상 시험을 통해 평가되었다. 총 668 명의 환자가 간 또는 폐의 전이 유무에 따라 (전이된 경우 n=292(44%), 전이 되지 않은 경우 n =376 (56%)) 층화되어 1:1의 비율로 이 약 600mg + 레트로졸 (n=334) 또는 위약 + 레트로졸 (n=334) 로 각각 무작위 배정되었다. 인구 통계학 및 베이스라인 질병 특성은 각 군이 균형을 이루었고 비교 가능하다. 이 약은 21일간 하루 600mg 경구 투여 후 7일간 휴약기를 가졌으며, 레트로졸은 하루 2.5mg, 28일간 병용하였다. 시험 도중 또는 질병의 진행 후에 위약군에서 이 약 투여군으로의 변경은 허용되지 않았다. 등록한 환자들 나이의 중앙값은 62세 (23세부터 91세) 이었으며 44.2 %의 환자들이 65세 이상, 그 중 69 명의 환자들은 75세 이상이었다. 포함된 환자들은 백인 (82.2%), 아시아인(7.6%), 흑인 (2.5%) 이었다. 모든 환자들의 ECOG 수행 상태는 0점 또는 1점이었다. 임상시험에 참여하기 전 43.7 %의 환자가 보조요법 또는 신 보조요법 단계에서 항암화학요법을 받았고, 52.4%의 환자는 항호르몬요법을 받았다. 34.1 %의 환자는 첫 치료였다. 20.7%의 환자는 뼈 질환을 앓았으며 59.0%의 환자는 내장 질환을 앓고 있었다. 이전 (신)보조 요법에서 아나스트로졸 또는 레트로졸 치료를 받은 환자들은, 무작위 배정 12개월 전에 이 치료가 끝났어야 했다. 임상 시험의 일차평가변수는 고형암에서 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 버전 1.1을 이용하여 모든 환자군을 대상으로 한 시험자의 평가를 바탕으로 무진행 생존기간(PFS) 목표치의 80% 에 도달한 이후 계획된 중간분석이며, 독립적인 중앙, 맹검의 방사성 평가를 통해 확인 되었다. 유효성 결과에서 이 약 + 레트로졸 투약군을 위약 + 레트로졸 투약군과 비교한 모든 분석 대상자군에서 무진행 생존기간이 통계학적으로 의미있게 향상되었으며, 의미있는 치료 효과를 보였다. (위험비 0.556, 95% CI: 0.429, 0.720, 단측 층화 로그 순위 검정 p-값 0.00000329) 전반적인 건강 상태/ 삶의 질 에서는 이 약 + 레트로졸 투여군과 위약 + 레트로졸 투여군에서 의미있는 차이를 보이지 않았다. 더 업데이트된 유효성 자료 (2017. 01. 02 기준)는 표 9, 10에 나타나 있다. 무진행 생존기간의 중앙값은 리보시클립 + 레트로졸 투약군에서 25.3 개월(95% CI: 23.0, 30.3), 위약 + 레트로졸 투여군에서 16.0 개월 (95% CI: 13.4, 18.2) 이었으며 리보시클립 + 레트로졸 투여군의 54.7%의 환자가 24개월 동안 무진행이었던 것에 반해 위약 + 레트로졸 투여군은 35.9% 였다. 이 약 + 레트로졸 투여군과 위약 + 레트로졸 투여군 사이의 전체 생존률에 대한 통계학적으로 유의미한 차이는 없었다. (HR 0.746 [95% CI: 0.517, 1.078]), 전체 생존률에 대한 정보는 아직 완성되지 않았다. 표 9. MONALEESA-2 일차 유효성 결과: 무진행 생존기간(PFS) (2017년 1월 2일 cut off)

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

**그림 1. 무진행 생존기간에 대한 카플란-마이어 그래프 MONALEESA-2 (2017년 1월 2일 cut off)**EMB000021c80b89미리 명시된 하위 그룹의 무진행 생존기간(PFS)은 치료 효과의 내적 일관성을 알기 위해 예후 인자 및 베이스라인 특성을 바탕으로 분석되었다. 나이, 인종, 이전의 보조 또는 신 보조요법으로의 화학 또는 내분비 요법, 간 및/또는 폐의 연관성, 뼈로만의 전이의 개별적인 환자 하위 그룹에서 리보시클립 + 레트로졸 투약군의 질병 진행 및 사망에 대한 위험이 감소한 것이 관찰되었다. 이는 간 및/또는 폐로 전이된 환자군과 (HR 0.561 [95% CI: 0.424, 0.743], 리보시클립 + 레트로졸 투약군에서 평균 무진행 생존기간은 24.8개월, 레트로졸 단독 투약군에서 13.4 개월) 간 및/또는 폐로 전이되지 않은 환자군에서 더욱 명확했다. (HR 0.597 [95% CI: 0.426, 0.837] 평균 무진행 생존기간 27.6 개월 / 18.2 개월) 표 10. MONALEESA-2 유효성 결과 : ORR, CBR (2017년 1월 2일 cut off)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 분석 | 이약 + 레트로졸(%, 95% CI) | 위약 + 레트로졸(%, 95% CI) | p-값c |
| **모든 분석 대상자군** | **N=334** | **N=334** |  |
| 전체 반응률(ORR)a | 42.5(37.2,47.8) | 28.7(23.9,33.6) | 9.18 ×10-5 |
| 임상적 이점 비율(CBR)b | 79.9(75.6,84.2) | 73.1(68.3,77.8) | 0.018 |
| **측정 가능한 질환 가진 환자** | **N=257** | **N=245** |  |
| 전체 반응률 (ORR) | 54.5(48.4,60.6) | 38.8(32.7,44.9) | 2.54 × 10-4 |
| 임상적 이점 비율 (CBR) | 80.2(75.3,85.0) | 71.8(66.2,77.5) | 0.018 |
| a 전체반응률 (ORR, Overall response rate) = 완전 관해 및 부분 관해를 보인 환자의 비율b 임상적 이점 비율(CBR, clinical benefit rate) = 완전 관해를 보인 환자 + 부분 관해(+ 안정 병변 혹은 불완전반응/질환 무진행 24주 이상) 보인 환자의 비율cp-값은 단측 Cochran-Mantel\_Haenszel 카이 스퀘어 테스트를 통해 얻어졌다.  |

② MONALEESA-7: 아로마타제 저해제와 이 약의 병용 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 폐경 전/이행기 환자에서의 일차 내분비 요법 임상 시험 MONALEESA-7은 진행성 질병에 대해 이전에 내분비 요법을 받은 적이 없는 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 유방암 가진 폐경 전/이행기 여성에서 수행된 이 약+비스테로이드성 아로마타제 저해제(NSAI) 또는 타목시펜+고세렐린 vs 위약+NSAI 또는 타목시펜+고세렐린의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험이다. 총 672명의 환자가 이 약+NSAI 또는 타목시펜+고세렐린(n=335) 또는 위약+NSAI 또는 타목시펜+고세렐린(n=337)로 무작위 배정되었으며 간 및/또는 폐 전이의 유무, 진행성 질환에 대한 이전 항암 화학요법, 내분비 조합 파트너(타목시펜+고세렐린 vs NSAI+고세렐린)에 따라 층화되었다. NSAI(레트로졸 2.5mg 또는 아나스트로졸 1mg) 또는 타목시펜 20mg는 연속적인 일일 일정에 따라 하루 한번 경구로 투여 받았고, 고세렐린은 피하주사로 28일 주기 중 첫날에 투여 받았으며, 이 약 600mg 또는 위약은 질병이 진행되거나 받아들이기 어려운 독성이 나타날 때까지 21일 연속으로 하루 한번 경구 투여하고 7일 간의 휴약 기간을 가졌다. 임상 시험의 주요 유효성 결과 측정은 고형암에서 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST) 버전 1.1을 이용한 시험자 평가 무진행 생존 기간(PFS)이었다. 임상시험 MONALEESA-7에 등록한 환자의 연령 중앙값은 44세(범위: 25~58세)였고 주로 백인(58%), 동양인(29%), 흑인(3%)이었다. 거의 모든 환자들(99%)의 ECOG 수행 상태는 0점 또는 1점이었다. 672명의 환자 중 33%가 보조 요법에서 항암화학요법을 받은 것에 비해 18%에서 신 보조요법으로 항암화학요법을 받았고, 임상 시험 시작 전에 40%는 보조 요법에서 내분비 요법을, 0.7% 는 신 보조요법에서 내분비 요법을 받았다. 40%의 환자는 신생 전이 질환을 앓았고, 24%는 뼈 질환을 앓았으며, 57%는 내장 질환을 앓고 있었다. 인구 통계학 및 베이스라인 질병 특성은 임상 시험 군과 내분비 조합 파트너 간에 균형을 이루고 비교 가능하다. 이 약 또는 위약과 NSAI+고세렐린을 투여 받은 495명의 환자를 대상으로 한 전-특성화 하위군 분석으로부터의 유효성 결과는 표 11과 그림 2에 요약되어 있다. 진행성 질병에 대한 질병 부위와 이전 화학 요법에 대한 층화 계수 하위 군에서 일관된 결과가 관찰되었다. 전체 생존 자료는 13%의 사망을 보였고, 한정되어 있었다. 표 11. 유효성 결과: MONALEESA–7 (NSAI, 시험자 평가)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 이 약+NSAI+고세렐린 | 위약+NSAI+고세렐린 |
| 무진행 생존기간 | N=248 | N=247 |
| 사건(n, %) | 92(37.1%) | 132(53.4%) |
| 중앙값(개월, 95% CI) | 27.5(19.1, NR) | 13.8(12.6, 17.4) |
| 위험비(95% CI) | 0.569(0.436-0.743) |
| 전체 반응률\* | N=192 | N=199 |
| 측정가능한 질병을 가진 환자(95% CI) | 50.5(43.4, 57.6) | 36.2(29.5, 42.9) |
| NR=도달하지 못함\*확정된 반응에 근거 |

그림 2. 무진행 생존기간에 대한 카플란-마이어 그래프 – MONALEESA-7(NSAI, 시험자 평가)EMB000021c80b8a③ MONALEESA-3: 풀베스트란트와 이 약의 병용호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 폐경 후 여성에서의 일차 내분비 요법 또는 질환이 진행된 여성에서의 내분비 요법임상 시험 MONALEESA-3은 이전에 내분비 요법을 받은 적이 없거나 일차 내분비 요법만 받은 호르몬 수용체 양성, HER-2 음성 진행성 유방암을 가진 폐경기 여성을 대상으로 리보시클립과 풀베스트란트를 병용투여하는 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상 시험이다.총 726명의 환자가 2:1의 비율로 무작위 배정되어 이 약 600mg+풀베스트란트(n=484)를, 위약+풀베스트란트(n=242)를 투여 받았고, 간 및/또는 폐 전이의 유무, 진행성 또는 전이성 질환에 대한 이전 내분비 요법 치료에 따라 층화되었다. 풀베스트란트 500mg은 1, 15, 29일, 그리고 이후 달에 1번씩 근육 내 투여 받았으며, 이 약 600mg 또는 위약은 질병이 진행되거나 받아들이기 어려운 독성이 나타날 때까지 21일 연속으로 하루에 한번 경구로 투여 받고 이후 7일 동안 휴약 기간을 가졌다. 임상 시험의 주요 유효성 결과 측정은 고형암에서 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST) 버전 1.1을 이용한 시험자 평가 무진행 생존기간(PFS)이었다.임상시험 MONALEESA-7에 등록한 환자의 연령 중앙값은 63세(범위: 31~89세)였다. 등록한 환자 중, 만 75세 이상인 14%를 포함하여 47%의 환자는 만 65세 이상이었다. 환자들은 주로 백인(85%), 동양인(9%), 흑인(0.7%)였다. 거의 모든 환자들(99.7%)의 ECOG 수행상태는 0점 또는 1점이었다. 1차 및 2차 요법 환자들은 이 시험에 등록하였다(이들 중 19%는 신생 전이 질환). 보조요법 받는 환자의 43%는 항암화학요법을 받은 반면 신보조요법에서는 13%만이 항암화학요법을 받았고, 임상 시험에 들어가기 전 59%는 보조요법으로 내분비 요법을 받은 반면 신보조요법을 받는 1%만이 내분비요법을 받았다. 21%의 환자는 뼈에만 전이 되었고 51%는 내장기관에까지 전이되었다. 인구통계학과 베이스라인 질병 특성은 임상 시험 군에서 모두 균형을 이루고 비교 가능하다.MONALEESA-3의 유효성 결과는 표 12와 그림 3에 요약되었다. 진행성 질병에 대한 질병 부위와 이전 내분비 요법에 대한 층화 계수 하위 군에서 일관된 결과가 관찰되었다. 무진행 생존기간(PFS) 분석 시점에서, 17%의 환자는 사망하였고 전체 생존 자료는 한정되어 있었다.표 12: 유효성 결과 – MONALEESA-3 (시험자 평가, Intention-to-Treat 집단)

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

EMB000021c80b8b그림 3. 무진행 생존기간에 대한 카플란-마이어 그래프 MONALEESA-3(시험자 평가) |
|   |  |
|   |   |
| http://novartis.m114.co.kr/images/products/icon-arrow.gif | **저장방법** |
|   | 기밀용기, 실온(1~30℃)보관 |

|  |
| --- |
|   |
| http://novartis.m114.co.kr/images/products/icon-arrow.gif | **최종개정년월일** |
|   | 2019-10-30 |

  |

 |
|  |