의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021.06.30.	접수번호	20210177842 20210178519 20210178407
신청구분	자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	한국화이자제약(주)		
제 품 명	입랜스정75밀리그램(팔보시클립) 입랜스정100밀리그램(팔보시클립) 입랜스정125밀리그램(팔보시클립)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	팔보시클립(수87-22-ND)		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	1정(390mg)중 팔보시클립 75mg 1정(520mg)중 팔보시클립 100mg 1정(650mg)중 팔보시클립 125mg		
신청사항	효능효과	이 약은 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 아래와 같이 병용한다: · 폐경 후 여성에서 일차 내분비 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 또는 · 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용	
	용법용량	1. 권장용량 및 투여일정 이 약의 권장용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 125 mg 정제를 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약한다. 이 약은 음식물과 상관없이 복용할 수 있다. 이 약을 아로마타제 억제제와 투여할 경우, 아로마타제 억제제의 권장용량을 투여한다(투여할 아로마타제 억제제의 허가사항 참조). 이 약과 풀베스트란트를 투여 시, 풀베스트란트의 권장용량은 1일 1회 500 mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한 달에 1번 투여한다(풀베스트란트 허가사항 참조) 환자가 매일 같은 시간에 이 약을 복용하도록 독려해야 한다. 환자가 이 약 복용 후 구토를 하거나 복용을 잊은 경우, 이 약 추가용량을 투여해서는 안된다. 다음 용량의 투여는 예정된 복용시간에 이루어져야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 한다(씹거나 으깨지 말 것, 삼키기 전 정제를 쪼개지 말 것). 정제가 부서지거나 금이 가는 등 온전하지 않은 경우, 복용해서는 안된다. 이 약과 내분비 요법을 병용하는 폐경 전 및 폐경 이행기(perimenoposal) 여성은 임상 진료 지침(local clinical practice)에 따라 황체형성 호르몬 분비 호르몬(LHRH) 작용제를 투여받아야 한다. 2. 용량 조절	

이상반응에 따른 권장 투여용량 조절은 아래의 표1, 표2, 표3과 같다.

[표 1] 이상반응에 따른 권장 투여용량 조절

용량 단계	투여 용량
권장 시작용량	125 mg/day
1차 용량 감소	100 mg/day
2차 용량 감소	75 mg/day*
* 75 mg/day 이하로 용량감소가 더 필요한 경우 투여를 중단한다.	

[표 2] 용량 조절 및 관리 - 혈액학적 독성a

이 약 투여를 시작하기 전, 각 투여 주기의 시작 시, 처음 두 주기의 각 15일차, 및 임상적으로 요구되는 경우 전혈구 수를 모니터링한다.
처음 6주기에서 최대 1등급 또는 2등급의 호중구감소증을 경험한 환자는 이후의 주기에서 임상적으로 필요한 경우, 투여 주기의 시작 전 및 매 3개월마다 전혈구 수를 모니터링한다.

CTCAE 등급	용량 조절
1 또는 2 등급	용량 조절 필요 없음
3 등급	주기의 1일차: · 이 약 투여를 일시 중단하고, 1주일 동안 전혈구 수 모니터링을 반복한다. · 2등급 이하로 회복되는 경우, 동일한 용량으로 다음 주기를 시작한다. 처음 두 주기의 각 15일차: · 15일차에 3 등급인 경우, 현재의 투여 용량으로 주기가 끝날 때까지 이 약 투여를 계속하고, 22일차에 전혈구 수 측정을 반복한다. · 22일차에 4등급인 경우, 아래의 4등급 용량조절을 참고한다. 다음 주기의 1일차에 3등급 호중구감소증의 회복이 지연(>1주)된 경우 또는 3등급 호중구감소증이 재발된 경우 투여용량의 감소를 고려한다.
38.5 ˚C 이상의 발열을 동반한 3등급의 호중구감소증b 및/또는 감염	전체 기간: 2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다.
4 등급	전체 기간: 2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시중단한다. 한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다.
CTCAE 4.0에 따라 등급 지정 CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events (이상반응 표준용어 기준), LLN= lower limit of normal (정상 하한치). a 위의 표는 림프구감소증을 제외한 모든 혈액학적 이상반응에 적용된다(단,	

		기회감염과 같은 임상적 사건과 관련되지 않은 경우). b ANC= absolute neutrophil count (절대 호중구수): 1등급: ANC <LLN - 1500/mm3, 2등급: ANC 1000-<1500/mm3, 3등급:ANC 500-<1000/mm3, 4등급: ANC<500/mm3 [표 3] 용량 조절 및 관리 - 비혈액학적 독성 **CTCAE 등급** / **용량 조절** 1 또는 2 등급 / 용량 조절 필요 없음 3등급 이상의 비혈액학적 독성(의학적 치료에도 불구하고 지속되는 경우) / 증상이 다음과 같이 회복될 때까지 투여를 일시 중단한다. · 1등급 이하 · 2등급 이하 (환자 안전성에 위험이 있다고 판단되지 않는 경우) 한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다. CTCAE 4.0에 따른 등급 CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events (이상반응 표준용어 기준) 병용 투여한 내분비 요법의 약물 관련해서는, 해당약물의 처방 정보(독성발생시 용량 조절 가이드, 기타 관련된 안전성 정보 또는 금기)를 참고한다. 3. 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여 시의 용량 조절 강력한 CYP3A 저해제와의 병용을 피하고 CYP3A 저해 효과가 없거나 최소인 대체 병용약물을 고려한다. 환자에게 강력한 CYP3A 저해제와 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약은 1일 1회 75 mg으로 감량한다. 강력한 저해제의 투여를 중단하는 경우, 저해제의 3-5 반감기 이후에 이 약을 강력한 CYP3A 저해제를 시작하기 이전의 용량으로 증가시킨다. 4. 간장애 환자에게 투여 시의 용량 조절 경증 또는 중등도 간장애 환자(Child-Pugh A 및 B)에 대한 투여용량 조절은 필요치 않다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)에서, 이 약의 권장용량은 1일 1회 75 mg으로 3주 투약/1주 휴약 한다(11. 기타, (3) 약동학 참조). 5. 중증 간질성 폐질환 또는 폐렴 환자의 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다.
최종 허가 사항	**허가일자**	2022.2.14.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조

	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2019.11.1.), 유럽(2020.2.13.) 등		
허가부서		허가총괄담당관	**허가담당자**	김남윤, 김지선, 이수정
심사부서		종양항생약품과 의약품안전평가과 첨단의약품품질심사과	**심사담당자**	(안유) 구민지, 백주현, 김영림 (기시) 홍윤미, 강진욱, 손경훈 (위해성) 김보라, 김명미, 오정원
GMP* 평가부서		의약품품질과	**GMP 담당자**	안창수, 박미자, 강영아

* 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

이 약은 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 아래와 같이 병용한다: · 폐경 후 여성에서 일차 내분비 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 또는 · 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용

○ 용법·용량

1. 권장용량 및 투여일정

이 약의 권장용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 125 mg 정제를 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약한다. 이 약은 음식물과 상관없이 복용할 수 있다.
이 약을 아로마타제 억제제와 투여할 경우, 아로마타제 억제제의 권장용량을 투여한다(투여할 아로마타제 억제제의 허가사항 참조).
이 약과 풀베스트란트를 투여 시, 풀베스트란트의 권장용량은 1일 1회 500 mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한 달에 1번 투여한다(풀베스트란트 허가사항 참조)
환자가 매일 같은 시간에 이 약을 복용하도록 독려해야 한다.
환자가 이 약 복용 후 구토를 하거나 복용을 잊은 경우, 이 약 추가용량을 투여해서는 안된다. 다음 용량의 투여는 예정된 복용시간에 이루어져야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 한다(씹거나 으깨지 말 것, 삼키기 전 정제를 쪼개지 말 것). 정제가 부서지거나 금이 가는 등 온전하지 않은 경우, 복용해서는 안된다.
이 약과 내분비 요법을 병용하는 폐경 전 및 폐경 이행기(perimenoposal) 여성은 임상 진료 지침(local clinical practice)에 따라 황체형성 호르몬 분비 호르몬(LHRH) 작용제를 투여받아야 한다.

2. 용량 조절
이상반응에 따른 권장 투여용량 조절은 아래의 표1, 표2, 표3과 같다.

[표 1] 이상반응에 따른 권장 투여용량 조절

용량 단계	투여 용량
권장 시작용량	125 mg/day
1차 용량 감소	100 mg/day
2차 용량 감소	75 mg/day*
* 75 mg/day 이하로 용량감소가 더 필요한 경우 투여를 중단한다.	

[표 2] 용량 조절 및 관리 - 혈액학적 독성a

이 약 투여를 시작하기 전, 각 투여 주기의 시작 시, 처음 두 주기의 각 15일차, 및 임상적으로 요구

되는 경우 전혈구 수를 모니터링한다.
처음 6주기에서 최대 1등급 또는 2등급의 호중구감소증을 경험한 환자는 이후의 주기에서 임상적으로 필요한 경우, 투여 주기의 시작 전 및 매 3개월마다 전혈구 수를 모니터링한다.

CTCAE 등급	용량 조절
1 또는 2 등급	용량 조절 필요 없음
3 등급	주기의 1일차: · 이 약 투여를 일시 중단하고, 1주일 동안 전혈구 수 모니터링을 반복한다. · 2등급 이하로 회복되는 경우, 동일한 용량으로 다음 주기를 시작한다. 처음 두 주기의 각 15일차: · 15일차에 3 등급인 경우, 현재의 투여 용량으로 주기가 끝날 때까지 이 약 투여를 계속하고, 22일차에 전혈구 수 측정을 반복한다. · 22일차에 4등급인 경우, 아래의 4등급 용량조절을 참고한다. 다음 주기의 1일차에 3등급 호중구감소증의 회복이 지연(>1주)된 경우 또는 3등급 호중구감소증이 재발된 경우 투여용량의 감소를 고려한다.
38.5 ˚C 이상의 발열을 동반한 3등급의 호중구 감소증b 및/또는 감염	전체 기간: 2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다.
4 등급	전체 기간: 2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시중단한다. 한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다.

CTCAE 4.0에 따라 등급 지정
CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events (이상반응 표준용어 기준), LLN= lower limit of normal (정상 하한치).
a 위의 표는 림프구감소증을 제외한 모든 혈액학적 이상반응에 적용된다(단, 기회감염과 같은 임상적 사건과 관련되지 않은 경우).
b ANC= absolute neutrophil count (절대 호중구수): 1등급: ANC <LLN - 1500/mm3, 2등급: ANC 1000-<1500/mm3, 3등급:ANC 500-<1000/mm3, 4등급: ANC<500/mm3

[표 3] 용량 조절 및 관리 - 비혈액학적 독성

CTCAE 등급	용량 조절
1 또는 2 등급	용량 조절 필요 없음
3등급 이상의 비혈액학적 독성(의학적 치료에도 불구하고 지속되는 경우)	증상이 다음과 같이 회복될 때까지 투여를 일시 중단한다. · 1등급 이하 · 2등급 이하 (환자 안전성에 위험이 있다고 판단되지 않는 경우) 한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다.
CTCAE 4.0에 따른 등급 CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events (이상반응 표준용어 기준)	

병용 투여한 내분비 요법의 약물 관련해서는, 해당약물의 처방 정보(독성발생시 용량 조절 가이드, 기타 관련된 안전성 정보 또는 금기)를 참고한다.

3. 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여 시의 용량 조절
강력한 CYP3A 저해제와의 병용을 피하고 CYP3A 저해 효과가 없거나 최소인 대체 병용약물을 고려한다. 환자에게 강력한 CYP3A 저해제와 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약은 1일 1회 75 mg으로 감량한다. 강력한 저해제의 투여를 중단하는 경우, 저해제의 3-5 반감기 이후에 이 약을 강력한 CYP3A 저해제를 시작하기 이전의 용량으로 증가시킨다.

4. 간장애 환자에게 투여 시의 용량 조절
경증 또는 중등도 간장애 환자(Child-Pugh A 및 B)에 대한 투여용량 조절은 필요치 않다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)에서, 이 약의 권장용량은 1일 1회 75 mg으로 3주 투약/1주 휴약 한다(11. 기타, (3) 약동학 참조).

5. 중증 간질성 폐질환 또는 폐렴 환자의 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 호중구감소증
이 약의 임상시험에서 호중구 수 감소가 관찰되었다. 이 약과 레트로졸(임상시험 1(PALOMA-1) 및 임상시험 2(PALOMA-2)) 또는 이 약과 풀베스트란트(임상시험 3(PALOMA-3))를 병용투여한 환자에서, 3 등급 및 4 등급의 호중구 수 감소가 각각 56.1% 및 10.6%로 보고되었다.
3건의 무작위 임상시험에서 등급에 상관없이 호중구감소증의 첫 사례가 나타나기까지의 중앙값은 15일(12일-700일)이었고, 3 등급 이상의 호중구감소증이 나타난 기간의 중앙값은 7일이었다.
이 약 투여를 시작하기 전, 각 투여주기의 시작 시, 처음 두 주기의 각 15일차 및 임상적으로 필요한 경우 전혈구 수를 모니터링 한다.
처음 6 주기에서 최대 1 등급 또는 2 등급의 호중구감소증을 경험한 환자는 이 후의 주기에서 임상적으로 필요한 경우, 투여주기의 시작 전 및 매 3개월 마다 전혈구 수를 모니터링 한다.
각 투여 주기의 시작단계에서 투여 중단, 용량감소 또는 투여 지연은 3 등급 또는 4 등급의 호중구감소증이 나타난 환자에서 권장된다.
임상시험 3에서 호중구감소성 패혈증으로 인한 1건의 사망사례가 있었다. 의사는 환자가 모든 발열 증상을 즉시 보고하도록 교육해야 한다.

2) 배아-태아 독성
동물시험 및 이 약의 작용기전에 근거할 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 동물의 생식독성시험에서, 임신한 랫드 및 토끼에 이 약을 투여시(기관형성기에 AUC근거 사람 임상노출의 4배 이상 수준의 모체노출농도), 배태자 독성이 나타났다. 태아에 대한 잠재적 위험성을 임부에게 알린다. 가임 여성에게 이 약의 투여기간 및 마지막 용량 투여 후 최소 3주동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

3) 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD)/폐렴(pneumonitis)
이 약을 비롯한 사이클린-의존성 키나아제4/6(CDK 4/6) 억제제와 내분비요법을 병용할 경우, 중증의 생명을 위협하거나 치명적인 간질성 폐질환 및/또는 폐렴이 나타날 수 있다.
임상시험(PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3, n=872) 통합 분석에서, 이 약을 투여받은 환자의 1.4%가 간질성 폐질환/폐렴을 경험하였으며, 이 중 3등급은 0.1%이었고, 4등급 이상이거나 치명적인 경우는 보고되지 않았다. 시판 후 조사에서 간질성 폐질환/폐렴이 추가로 관찰되었으며, 사망사례가 보고되었다.
간질성 폐질환/폐렴의 증상(저산소증, 기침, 호흡곤란 등)이 있는지 환자를 모니터링한다. 새로운 또는 악화된 호흡기 증상이 있는 경우와 간질성 폐질환/폐렴의 발생이 의심되는 환자에서, 즉시 이 약 투여를 중단하고 검사를 실시한다. 중증 간질성 폐질환 또는 폐렴환자의 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 간질성 폐질환이 있는 환자 또는 간질성 폐질환 기왕력이 있는 환자(간질성 폐질환이 악화될 가능성이 있음)

3. 이상반응
1) 임상시험에서의 경험
임상시험은 다양한 조건에서 수행되므로, 관찰된 이상반응 비율은 다른 임상시험들에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없고 실제 임상에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.
(1) 임상시험 2: 이 약과 레트로졸과의 병용투여
에스트로겐 수용체(ER)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2 (HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서의 일차 내분비 요법.
이 약(125 mg/day)과 레트로졸(2.5 mg/day) 병용투여군 대비 위약과 레트로졸 병용투여군의 안전성이 임상시험 2(PALOMA-2)에서 평가되었다. 아래에 기술된 자료는 임상시험 2의 ER-양성, HER2-음성 진행성 유방암 환자 666명 중 한번 이상 이 약과 레트로졸 병용투여를 받은 적 있는 444명의 이 약 노출 결과를 반영한 것이다. 이 약과 레트로졸 병용투여 기간의 중앙값은 19.8개월이었고 위약과 레트로졸 병용투여 기간의 중앙값은 13.8개월이었다.
등급에 관계없이 이상반응으로 인한 투여용량 감소는 이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자의 36%에서 발생하였다. 임상시험 2에서는 레트로졸의 투여용량 감소가 허용되지 않았다.
이상반응으로 인한 영구 투여중단은 이 약과 레트로졸을 병용투여한 444명의 환자 중 43명(9.7%)에서 발생하였고, 위약과 레트로졸을 병용투여한 222명의 환자 중 13명(5.9%)에서 발생하였다. 이 약과 레트로졸 병용투여군에서 영구 투여중단으로 이어진 이상반응에는 호중구감소증(1.1%), 알라닌 아미노전달효소 증가(0.7%)가 포함되었다.
등급에 관계없이 이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자에서 보고된 가장 흔한 이상반응(≥10%)에는 빈도가 감소하는 순으로 호중구감소증, 감염, 백혈구감소증, 피로, 구역, 탈모증, 구내염, 설사, 빈혈, 발진, 무력증, 혈소판감소증, 구토, 식욕감소, 피부 건조, 발열 및 미각 이상이 있었다.

이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자에서 가장 빈번하게 보고된 3 등급 이상의 이상반응(≥5%)은 빈도가 감소하는 순으로 호중구감소증, 백혈구감소증, 감염 및 빈혈이 있었다.

임상시험 2에서 이 약과 레트로졸 병용투여 또는 위약과 레트로졸 병용투여 환자에서 보고된 이상반응(≥10%)을 표 4에 나열하였다.

[표 4] 임상시험 2에서 이 약과 레트로졸 병용 또는 위약과 레트로졸 병용투여 환자에서 보고된 이상반응(≥10%)-중증도 등급 및 대조군 자료 추가 (2016년 2월 26일 기준)

	이 약과 레트로졸 병용투여 (N=444)			위약과 레트로졸 병용투여 (N=222)		
	모든 등급	3등급	4등급	모든 등급	3등급	4등급
이상반응	%	%	%	%	%	%
감염						
감염[a]	60[b]	6	1	42	3	0
혈액 및 림프계						
호중구감소증[c]	80	56	10	6	1	1
백혈구감소증[d]	39	24	1	2	0	0
빈혈[e]	24	5	<1	9	2	0
혈소판감소증[f]	16	1	<1	1	0	0
대사 및 영양						
식욕감소	15	1	0	9	0	0
신경계						
미각이상	10	0	0	5	0	0
위장관						
구내염[g]	30	1	0	14	0	0
구역	35	<1	0	26	2	0
설사	26	1	0	19	1	0
구토	16	1	0	17	1	0
피부 및 피하조직						
탈모	33[h]	N/A	N/A	16[i]	N/A	N/A
발진[j]	18	1	0	12	1	0
피부 건조	12	0	0	6	0	0
전신 및 투여부위						
피로	37	2	0	28	1	0
무력증	17	2	0	12	0	0
발열	12	0	0	9	0	0

MedDRA 19.0에 따른 선호용어(PTs)로 기재됨.

CTCAE 4.0에 따른 등급.

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준), N=환자 수, N/A=해당사항 없음

[a] 감염은 감염 및 감염증 SOC의 PTs로 보고된 모든 사례를 포함한다.

[b] 가장 흔한 감염(>1%)은 다음을 포함: 코인두염, 상기도감염, 요로감염, 구강헤르페스, 부비동염, 비염, 기관지염, 인플루엔자, 폐렴, 위장염, 결막염, 대상포진, 인두염, 연조직염, 방광염, 하기도감염, 치아 감염, 치은염, 피부 감염, 바이러스성 위장염, 기도감염, 바이러스성 기도감염 및 모낭염.

[c] 호중구감소증은 다음의 PTs를 포함: 호중구감소증, 호중구 수 감소

[d] 백혈구감소증은 다음의 PTs를 포함: 백혈구감소증, 백혈구 수 감소

[e] 빈혈은 다음의 PTs를 포함: 빈혈, 헤모글로빈 감소, 적혈구용적률 감소

[f] 혈소판감소증은 다음의 PTs를 포함: 혈소판감소증, 혈소판 수 감소

[g] 구내염은 다음을 포함: 아프타성 구내염, 입술염, 설염, 혀통증, 구강궤양, 점막염증, 구강통증, 입인두 불편감, 입인두 통증, 구내염.

[h] 1등급 사례 - 30%, 2등급 사례 - 3%.

[i] 1등급 사례 - 15%, 2등급 사례 - 1%.
[j] 발진은 다음의 PTs를 포함: 발진, 반점구진발진, 가려움성발진, 홍반성발진, 구진성발진, 피부염, 여드름모양 피부염, 독성피부발진

임상시험 2의 이 약과 레트로졸 병용 투여군에서 전체 발생률이 10.0% 미만인 추가의 이상반응에는 알라닌 아미노전달효소 증가(9.9%), 아스파르테이트 아미노전달효소 증가(9.7%), 코출혈(9.2%), 눈물흘림 증가(5.6%), 눈건조(4.1%), 시야흐림(3.6%), 및 발열성 호중구감소증(2.5%)이 포함되었다.

[표 5] 임상시험 2에서의 실험실적 검사 이상

	이 약과 레트로졸 병용투여 (N=444)			위약과 레트로졸 병용투여 (N=222)		
실험실적검사 이상	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
백혈구 감소	97	35	1	25	1	0
호중구 감소	95	56	12	20	1	1
빈혈	78	6	0	42	2	0
혈소판 감소	63	1	1	14	0	0
아스파르테이트 아미노전달효소 증가	52	3	0	34	1	0
알라닌 아미노전달효소 증가	43	2	<1	30	0	0
N=환자 수.						

(2) 임상시험 3: 이 약과 풀베스트란트와의 병용투여

호르몬수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 환자 중 이전의 보조요법 또는 전이성 내분비요법을 받은 이후에 질환이 진행된 환자

이 약(125 mg/day)과 풀베스트란트(500 mg) 병용투여군과 위약과 풀베스트란트 병용투여 군의 안전성이 임상시험 3(PALOMA-3)에서 평가되었다. 아래에 기술된 자료는 임상시험 3의 HR-양성, HER2-음성 진행성 또는 전이성 유방암 환자 517명 중 한 번 이상 이 약과 풀베스트란트 병용투여를 받은 적 있는 345명의 이 약 노출 결과를 반영한 것이다. 이 약과 풀베스트란트 병용투여 기간의 중앙값은 10.8개월, 위약과 풀베스트란트 병용 투여기간의 중앙값은 4.8개월이었다.

등급에 관계없이 이상반응으로 인한 용량감소는 임상시험 3에서 이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자의 36%에서 발생했다.

임상시험 3에서 풀베스트란트의 투여용량 감소는 허용되지 않았다.

임상시험 3에서 이상반응으로 인한 투여의 영구중단은 이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 345명 중 19명(6%)에서 발생했고 위약과 풀베스트란트를 병용투여한 172명의 환자 중 6명(3%)에서 발생했다.

이 약과 풀베스트란트를 병용 투여한 환자에서 투여중단의 원인이 된 이상반응은 피로(0.6%), 감염(6%), 혈소판감소증(0.6%)이었다.

등급에 관계없이, 이 약과 풀베스트란트 병용투여군에서 가장 흔하게(≥10%) 보고된 이상반응은 빈도가 감소하는 순으로 호중구감소증, 백혈구감소증, 감염, 피로, 구역, 빈혈, 구내염, 설사, 혈소판감소증, 구토, 탈모, 발진, 식욕감소 및 발열이었다.

이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자에서 가장 빈번하게(≥5%) 보고된 3 등급 이상의 이상반응은 빈도가 감소하는 순으로 호중구감소증 및 백혈구감소증이었다.

임상시험 3에서 이 약과 풀베스트란트 병용 또는 위약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자에서 보고된 이상반응(≥10%)을 표 6에 나열하였다.

[표 6] 임상시험 3에서 이 약과 풀베스트란트 병용 또는 위약과 풀베스트란트 병용투여 환자에서 보고

된 이상반응(≥10%)-중증도 등급 및 대조군 자료 추가 (2015년 7월 31일 기준)

이상반응	이 약과 풀베스트란트 병용투여 (N=345)			위약과 풀베스트란트 병용투여 (N=172)		
	모든 등급	3등급	4등급	모든 등급	3등급	4등급
	%	%	%	%	%	%
감염						
감염[a]	47[b]	3	1	31	3	0
혈액 및 림프계						
호중구감소증	83	55	11	4	1	0
백혈구감소증	53	30	1	5	1	1
빈혈	30	4	0	13	2	0
혈소판감소증	23	2	1	0	0	0
대사 및 영양						
식욕 감소	16	1	0	8	1	0
위장관						
구역	34	0	0	28	1	0
구내염[c]	28	1	0	13	0	0
설사	24	0	0	19	1	0
구토	19	1	0	15	1	0
피부 및 피하조직						
탈모	18[d]	N/A	N/A	6[e]	N/A	N/A
발진[f]	17	1	0	6	0	0
전신 및 투여 부위						
피로	41	2	0	29	1	0
발열	13	<1	0	5	0	0

CTCAE 4.0에 따라 등급 지정.

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준), N=환자 수, N/A=해당사항 없음.

[a] 감염은 감염 및 감염증 SOC의 PTs로 보고된 모든 사례를 포함한다.

[b] 가장 흔한 감염(≥1%)은 다음을 포함: 코인두염, 상기도감염, 요로감염, 기관지염, 비염, 인플루엔자, 결막염, 부비동염, 폐렴, 방광염, 구강헤르페스, 기도감염, 위장염, 치아감염, 인두염, 눈감염, 단순포진, 손발톱주위염

[c] 구내염은 다음을 포함: 아프타성 구내염, 입술염, 설염, 혀통증, 구강궤양, 점막염증, 구강통증, 입인두 불편감, 입인두 통증, 구내염.

[d] 1등급 사례 - 17%, 2등급 사례 - 1%.

[e] 1등급 사례 - 6%.

[f] 발진은 다음을 포함: 발진, 반점구진발진, 가려움성발진, 홍반성발진, 구진성발진, 피부염, 여드름모양 피부염, 독성피부발진

임상시험 3의 이 약과 풀베스트란트 병용투여군에서 전체 발생률이 10.0% 미만인 추가의 이상반응에는 무력증 (7.5%), 아스파르테이트 아미노전달효소 증가 (7.5%), 미각이상 (6.7%), 코출혈 (6.7%), 눈물흘림 증가 (6.4%), 피부건조 (6.1%), 알라닌 아미노전달효소 증가 (5.8%), 시야흐림 (5.8%), 눈건조 (3.8%), 및 발열성 호중구감소증(0.9%)이 포함된다.

[표 7] 임상시험 3에서 실험실적 검사 이상

	이 약과 풀베스트란트 병용투여 (N=345)			위약과 풀베스트란트 병용투여 (N=172)		
실험실적 검사 이상	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %

백혈구 감소	99	45	1	26	0	1
호중구 감소	96	56	11	14	0	1
빈혈	78	3	0	40	2	0
혈소판 감소	62	2	1	10	0	0
아스파르테이트 아미노전달효소 증가	43	4	0	48	4	0
알라닌 아미노전달효소 증가	36	2	0	34	0	0
N=환자 수						

2) 시판 후 경험
이 약의 시판 후 사용에서 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 이러한 이상반응은 불특정 크기 모집단에서의 자발보고이므로, 신뢰성 있는 빈도추정이나 약물노출과의 인과관계 확립이 항상 가능한 것은 아니다.
- 호흡기, 흉부 및 종격: 간질성폐질환(ILD)/폐렴(pneumonitis)

4. 일반적 주의
1) 간장애 환자
경증 또는 중등도 간장애 환자(Child-Pugh A 및 B)에 대한 투여용량 조절은 필요치 않다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)에서, 이 약의 권장용량은 1일 1회 75 mg으로 3주투약/1주휴약 한다(11. 기타, (3) 약동학 참조).

2) 신장애 환자
경증, 중등도 또는 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 [CrCl]≥15 mL/min)에 대한 투여용량 조절은 필요치 않다. 혈액투석 환자에 대한 권장용량을 설정하기에는 이 환자군에 대한 자료가 충분치 않다(11. 기타, (3) 약동학 참조).

3) 감염
이 약의 골수억제 특성으로 인해, 감염에 취약할 수 있다.
모든 등급에서 감염은 각각의 대조군(36.9%)에 비해 이 약과 레트로졸 또는 이 약과 풀베스트란트 병용투여군(54.7%)에서 더 높게 보고되었다. 3 등급 및 4 등급 감염은 각 대조군(각각 2.5% 및 0%)에 비해 이 약과의 병용투여군에서 각각 4.4% 및 0.7% 발생하였다.
환자에게 감염의 증상이나 징후가 있는지 모니터링하고 의학적으로 적절하게 치료한다.
의사는 환자에게 어떤 발열증상도 즉시 보고하도록 알려야 한다.

4) 간질성 폐질환
간질성 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. 상호작용
이 약은 주로 CYP3A와 황산기전이효소(sulfotransferase: SULT)인 SULT2A1효소에 의해 대사된다. 생체 내(in vivo)에서 이 약은 CYP3A의 시간 의존성 저해제다.

1) 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있는 약물 - CYP3A 저해제의 영향

강력한 CYP3A 저해제(이트라코나졸)과의 병용투여는 건강한 시험대상자에서 이 약의 혈장노출을 87%까지 증가시켰다. 강력한 CYP3A 저해제(예: 클래리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비르/리토나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리스로마이신 및 보리코나졸)와의 병용투여를 피한다. 이 약 투여 기간에는 자몽 또는 자몽 주스를 피한다. 이 약과 강력한 CYP3A 저해제를 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약 투여용량을 줄인다.

2) 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있는 약물 - CYP3A 유도제의 영향
강력한 CYP3A 유도제(리팜핀)와의 병용투여는 건강한 시험대상자에서 이 약의 혈장노출을 85%까지 감소시켰다. 강력한 CYP3A 유도제(예: 페니토인, 리팜핀, 카바마제핀, 엔잘루타마이드 및 세인트존스워트(St John's Wort))와의 병용투여를 피한다.

3) 이 약에 의해 혈장 농도가 변동될 수 있는 약물
건강한 시험대상자에서 미다졸람과 이 약 다회용량의 병용투여는 미다졸람 단독투여에 비해 미다졸람의 혈장 노출을 61%까지 증가시켰다. 이 약에 의해 노출이 증가될 수 있으므로, 치료역이 좁은 민감한 CYP3A 기질(예: 알펜타닐, 시클로스포린, 디하이드로에르고타민, 에르고타민, 에베로리무스, 펜타닐, 피모자이드, 퀴니딘, 시롤리무스, 타크롤리무스)의 투여 용량감소가 필요할 수 있다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여
1) 임부
(1) 동물시험 및 이 약의 작용기전에 근거할 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다.
임부 및 피임을 하지 않는 가임여성에서 이 약 투여는 권장되지 않는다.
임부에서의 약물관련 위험성에 대한 자료는 없다. 동물의 생식독성시험에서, 임신한 랫드 및 토끼의 기관형성기에 AUC근거, 사람 임상노출의 4배농도의 모체노출정도로 이 약을 투여 시, 배태자 독성이 나타났다.
태아에 대한 잠재적 위험성을 임부에게 알린다.
해당 군(indicated population)에서 주요 선천성기형과 유산의 배경 위험성(background risk)에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나 미국 일반 모집단에서 주요 선천성기형의 배경 위험성 및 유산의 배경 위험성은 임상적으로 인지된 임부의 2%-4% 및 15%-20%이다.

(2) 동물 자료: 발달 독성
암컷 랫드를 대상으로한 수태능 및 조기 배아 발달 시험에서, 교미 전부터 임신 7일차까지 15일간 이 약을 경구 투여했다. 권장 투여용량에서의 사람 노출(AUC)기준으로 약 4배에 해당하는 노출인 최대 300 mg/kg/day까지의 용량으로 모체가 전신 노출되었을 때, 배아독성을 일으키지 않았다.
랫드 및 토끼에 대한 배아-태아 발달 시험에서 임신한 동물에게 기관형성 기간 동안 각각 이 약 최대 300 mg/kg/day 및 20 mg/kg/day을 경구 투여했다. 랫드의 모체독성 용량인 300 mg/kg/day에서 태자독성이 나타났으며, 태자의 체중감소를 가져왔다. 랫드에 ≥100 mg/kg/day의 용량 투여시, 골격변형 발생빈도가 증가했다(제7 경추의 늑골에서 발생률 증가).
토끼의 모체 독성 용량인 20 mg/kg/day에서 골격변형(앞다리에서의 작은 발가락뼈 등)의 발생률이 증가했다. 랫드에서 300 mg/kg/day, 토끼에서 20 mg/kg/day의 모체 전신노출은 권장투여 용량에서 사람노출(AUC) 수준의 각각 약 4배 및 9배였다.
실제 태아에서의 노출 및 태반통과에 대해서는 평가되지 않았다.
CDK4/6 더블 녹아웃(double knockout) 마우스가 태아 발달 후기(임신 14.5일차부터 출산까지)에 중증의 빈혈로 인해 사망했다고 보고되었다. 그러나 표적억제 정도의 차이로 인해 녹아웃 마우스 자료로는

사람에게 미치는 영향을 예측할 수 없다.

2) 수유부
사람 모유에서의 이 약의 존재 여부, 이 약이 모유생성 또는 수유한 유아에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약으로 인해 수유중인 유아에서 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 수유부에서 이 약의 투여기간 및 마지막 용량 투여 후 3주동안은 수유를 중단하도록 한다.

3) 가임 여성 및 남성
(1) 피임(여성)
이 약은 임부에 투여 시 태아에 유해한 영향을 미칠 수 있다.
가임 여성에게 이 약을 투여하는 동안과 마지막 용량 투여 후 최소 3주 (21 일) 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

(2) 피임(남성)
유전독성의 잠재적 가능성 때문에, 가임여성과 관계하는 남성의 경우, 이 약을 투여하는 동안 및 마지막 용량 투여 후 3개월 (97 일)동안은 효과적인 피임법을 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 연구되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
임상시험 2에서 이 약을 투여받은 444명의 환자 중 181명의 환자(41%)가 만 65세 이상, 48명의 환자(11%)가 만 75세 이상이었다. 임상시험 3에서 이 약을 투여받은 347명의 환자 중 86명의 환자(25%)가 만 65세 이상, 27명의 환자(8%)가 만 75세 이상이었다. 이 약의 안전성 및 유효성에서 고령자와 젊은 환자 간 차이는 전반적으로 없었다.

9. 과량투여시의 처치
이 약의 해독제로 알려진 것은 없다. 이 약 과량투여시의 처치는 일반적인 보조 요법들로 이루어져야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보
1) 임상 약리
(1) 작용 기전
이 약은 사이클린 의존성 키나아제(CDK) 4 및 6의 저해제이다. 사이클린 D1 및 CDK4/6은 세포증식을 일으키는 신호전달체계의 하위경로이다. 시험관 내에서 이 약은 세포가 세포주기의 G1에서 S 단계로

진행되는 것을 차단하여 ER-양성 유방암세포주의 세포증식을 감소시킨다. 이 약과 항에스트로겐을 병용하여 유방암 세포주를 치료하면 각 약물을 단독 투여했을 때와 비교하여 망막모세포종(Rb) 단백질인산화 감소를 유도하여 E2F 발현 및 신호전달이 줄어들고 성장지연을 증가시킨다. 시험관내에서 이 약과 항에스트로겐을 병용하여 ER-양성 유방암 세포주를 치료시 세포노화가 증가하며 이는 약물제거 후 최대 6일 동안 지속되었다. 환자에서 유래된 ER-양성 유방암 이종이식 모델을 사용한 생체 내(in vivo) 시험에서 이 약과 레트로졸을 병용투여시 각 약물을 단독투여 했을 때에 비해 Rb 인산화, 하위 신호전달 및 종양성장의 억제 증가가 입증되었다.
항에스트로겐 병용여부와 상관없이, 이 약으로 처치된 골수세포는 노화되지 않았고, 이 약 중단 후 증식을 재개하였다(약리학적 휴지기와 일관됨). 반대로, 시험관 내 유방암세포는 이 약 처치시 또는 항에스트로겐과 병용(상가효과)처치시 노화되었고, 항에스트로겐 존재 하에서 정지된 상태로 남아있었다.

(2) 약력학
<심장 전기생리학>
이 약이 QTc 간격에 미치는 영향은, 유방암환자 77명을 대상으로 베이스라인으로부터의 변화와 대응되는 약동학 자료를 시간대별 심전도(ECG)를 이용하여 평가되었다.
이 약 권장용량 1일 125 mg(투여일정: 3주투약/1주휴약)은 임상적으로 유의미한 정도로 QTc를 연장시키지는 않았다.

(3) 약동학
이 약의 약동학(PK)은 진행성 유방암을 포함하는 고형 종양이 있는 환자와 건강한 시험대상자에서 평가되었다.
<흡수>
이 약의 Cmax는 일반적으로 경구 투여 후 4-12시간(최고혈중농도 도달 시간, Tmax) 사이에 관찰되었다. 125 mg을 경구투여 후 이 약의 평균 절대 생체이용률은 46%이다. 25 mg-225 mg의 용량범위에서 AUC 및 Cmax는 일반적으로 투여용량에 비례하여 증가했다. 항정상태는 1일 1회 반복투여 후 8일 내에 도달하였다. 1일 1회 반복투여 시 이 약은 축적률 중앙값 2.4(범위: 1.5-4.2)로 축적되었다.
-음식물의 영향: 하룻밤 금식 조건에서 이 약을 복용한 것과 비교했을 때, 고지방, 고칼로리 음식물(약 800-1000 칼로리 - 단백질: 150, 탄수화물: 250, 지방: 500-600 칼로리로 구성)과 함께 복용 시 이 약의 AUCinf및 Cmax는 각각 22% 및 26% 증가했고, 중등도의 지방, 표준 칼로리 음식물(약 500-700 칼로리 - 단백질: 75-105, 탄수화물: 250-350, 지방: 175-245 칼로리로 구성)과 함께 복용했을 때 각각 9% 및 10% 증가했다.

<분포>
시험관 내에서 이 약의 사람 혈장단백질 결합은 500 ng/mL-5000 ng/mL의 농도범위에서 농도 의존성 없이 약 85%였다. 생체 내 사람 혈장에서 팔보시클립의 평균 비결합 분획(fu)은 간기능이 악화됨에 따라 점진적으로 증가하였다. 신기능 악화에 따라 생체 내 사람 혈장의 팔보시클립 평균 fu에서 보여지는 뚜렷한 경향은 없었다. 기하평균 겉보기 분포용적(Vz/F)은 2583 L(변동계수 (CV) 26%)였다.

<대사>
시험관 내 및 생체 내 시험은 이 약이 사람에서 간 대사경로를 거치는 것으로 나타났다. 사람에게 [14C]팔보시클립125 mg을 단회 경구 투여한 후 이 약의 주 대사경로에 산화 및 설폰화가 관여되었고, 부 대사경로로 아실화 및 글루크론산화가 기여하였다. 약물에서 유래된 혈장 내 주요 순환체는 팔보시클립이었다(23%). 비록 대변에서 투여용량의 1.5%밖에 나타나지 않았지만, 주요 순환대사체는 팔보시클립의 글루쿠로니드 결합체 (glucuronide conjugate) 였다. 팔보시클립은 대변과 소변에서 각각 2.3%와

6.9%의 방사능 활성(radioactivity)을 나타내며, 미변화체로 광범위하게 대사되었다. 대변에서는 팔보시클립의 설파민산 결합체(sulfamic acid conjugate)가 주요 약물 관련 성분으로, 투여된 용량의 26%를 차지했다. 사람 간세포, 간 세포질 및 S9 분획, 재조합 SULT 효소를 이용한 시험관 내 시험에 따르면, CYP3A 및 SULT2A1이 주로 이 약의 대사에 관여한다.

<배설>
진행성 유방암 환자에서 팔보시클립의 겉보기 경구 청소율(CL/F)의 기하평균은 63.1L/hr(29% CV)였고, 평균(±표준편차) 혈장 제거 반감기는 29(±5)시간이었다. [14C]팔보시클립을 단회 경구투여한 6명의 건강한 남성 피험자에서 총 투여된 방사능 용량의 91.6%(중앙값)가 15일만에 회수되었다. 대변(용량의 74.1%)이 주요 배설경로였고, 소변에서는 용량의 17.5%가 회수되었다. 대부분이 대사산물(metabolites)로서 배설되었다.

<연령, 성별 및 체중>
183명의 암 환자(남성 50명 및 여성 133명, 연령 만 22-89세, 체중 37.9 kg-123 kg)를 대상으로한 집단약동학 분석에 의하면, 성별은 이 약의 노출에 영향을 주지 않았고 연령 및 체중은 이 약의 노출에 임상적으로 중요한 영향을 주지 않았다.

<소아>
만 18세 미만의 환자를 대상으로 이 약의 약동학은 평가되지 않았다.

<아시아 인종>
건강한 지원자들을 대상으로 한 약동학 시험에서, 비아시아인 피험자들과 비교하여, 일본인 피험자들에서 단회 경구투여 후 이 약의 AUCinf 및 Cmax 치가 각각 30%, 35% 더 높았다. 그러나 일본인 또는 아시아인 유방암 환자를 대상으로 다회투여한 후속연구에서 결과가 일관성있게 재현되지 않았다. 아시아인 및 비아시아인 모집단에 대한 누적된 약동학, 안전성 및 유효성 자료분석을 근거로, 아시아 인종에 대한 용량 조절은 필요치 않은 것으로 여겨진다.

<간장애>
다양한 간기능을 가진 피험자들을 대상으로 한 약동학 시험에서, 정상 간기능을 가진 피험자들에 비해 경증의 간장애(Child-Pugh A)군에서 팔보시클립의 비결합 노출(비결합 AUCinf)이 17% 감소하였고, 중등도(Child-Pugh B) 및 중증의 간장애(Child-Pugh C)군에서 각각 34% 및 77% 증가하였다. 팔보시클립 비결합 노출의 최대값(비결합 Cmax)은 정상 간기능군에 비해 경증, 중등도 및 중증 간장애군에서 각각 7%, 38% 및 72% 증가하였다. 또한, 진행성 암 환자 183명(이 중, 경증 간장애 환자 40명을 포함; 미국국립암연구소(NCI) 분류에 따라 총빌리루빈≤정상 상한치(ULN)과 AST>ULN 또는 총빌리루빈>1.0-1.5×ULN 및 모든 AST)에 대한 집단 약동학분석에 의하면, 경증 간장애는 팔보시클립의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

<신장애>
다양한 신기능을 가진 피험자들을 대상으로 한 약동학 시험에서, 정상 신기능(CrCl ≥90 mL/min)의 피험자들에 비해 경증(60 mL/min≤CrCl<90 mL/min), 중등도(30 mL/min≤CrCl<60 mL/min) 및 중증(CrCl<30 mL/min) 신장애를 가진 피험자들에서 총 팔보시클립 노출(AUCinf)은 각각 39%, 42% 및 31% 증가하였다. 팔보시클립 노출의 최대값(Cmax)은 정상 신기능군에 비해 경증, 중등도 및 중증 신장애군에서 각각 17%, 12% 및 15% 증가하였다. 또한 진행성 암 환자 183명(이 중, 경증 신장애 환자 73명과 중

등도 신장애 환자 29명)을 포함하는 집단 약동학분석에 의하면, 경증 및 중등도의 신장애는 팔보시클립의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 혈액투석 환자에 대한 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.

<약물 상호작용>
시험관 내 자료에 따르면 CYP3A 및 SULT 효소 SULT2A1이 주로 팔보시클립의 대사에 관여하는 것으로 나타났다. 팔보시클립은 1일 125 mg을 투여한 후 사람 항정 상태에서 CYP3A의 약한 시간-의존성 저해제다. 시험관 내에서 팔보시클립은 임상적으로 연관된 농도에서 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 및 2D6의 저해제가 아니고, CYP1A2, 2B6, 2C8 및 3A4의 유도제가 아니다.
- CYP3A 저해제: 건강한 피험자(N=12)에 대한 약물 상호작용 시험의 자료에 따르면, 이트라코나졸 1일 200 mg 다회 투여와 이 약 125 mg 단회 투여의 병용시, 이 약 단독 125 mg 단회 투여에 비해, 팔보시클립의 AUCinf 및 Cmax가 각각 대략 87% 및 34% 상승하였다.
- CYP3A 유도제: 건강한 피험자(N=15)에 대한 약물 상호작용 시험자료에 따르면, 강력한 CYP3A 유도제인 리팜핀 1일 600 mg의 다회투여와 이 약 125 mg 단회투여를 병용시, 이 약 단독125 mg의 단회투여에 비해, 팔보시클립의 AUCinf 및 Cmax가 각각 85% 및 70% 감소하였다. 건강한 피험자(N=14)에 대한 약물상호작용 시험자료에 따르면, 중등도의 CYP3A 유도제인 모다나필의 1일400 mg 다회투여와 이 약 125 mg의 단회투여를 병용시, 이 약 단독125 mg의 단회투여에 비해, 팔보시클립의 AUCinf 및 Cmax가 각각 32% 및 11% 감소했다.
- CYP3A 기질: 팔보시클립은 항정상태의 사람에게 1일 125 mg을 투여한 후 CYP3A의 약한 시간의존성 저해제다. 건강한 피험자(N=26)에 대한 약물 상호작용 시험에서, 미다졸람과 이 약 다회투여 병용시 미다졸람 단독투여에 비해 미다졸람의 AUCinf 및 Cmax가 각각 61% 및 37% 상승했다.
- 위 pH 상승 약물: 건강한 피험자에 대한 약물상호작용 시험에서 이 약 125 mg 단독/ 단회 투여와 비교했을 때, 하룻밤 금식 조건하에 이 약 125 mg의 단회 투여와 프로톤펌프억제제(PPI)인 라베프라졸 다회 투여의 병용은 이 약의 흡수 속도 및 정도에 영향을 미치지 않았다. PPI에 비해 H2-수용체 길항제 및 국소 제산제가 위 pH에 미치는 영향이 적다는 점을 감안하면, 이러한 제산제(acid-reducing agent) 계열들이 팔보시클립 노출에 미치는 영향은 예상되지 않는다.
- 레트로졸: 유방암환자에 대한 임상시험자료에 따르면 팔보시클립과 레트로졸을 병용투여시 두 약물 간 약물 상호작용은 없었다.
- 풀베스트란트: 유방암환자에 대한 임상시험자료에 따르면 팔보시클립과 풀베스트란트를 병용투여시 두 약물 간 임상적으로 연관된 약물 상호작용은 없었다.
- 고세렐린: 유방암환자에 대한 임상시험자료에 따르면 팔보시클립과 고세렐린을 병용투여시 두 약물 간에 임상적으로 연관된 약물 상호작용은 없었다.
- 전달체(Transporters)에 대한 팔보시클립의 효과: 시험관 내 평가에 따르면, 임상적으로 연관된 농도에서 팔보시클립이 약물 수송체인 P 당단백질(P-gp, 전신적으로), 유방암 저항성 단백질(BCRP, 전신적으로), 유기 음이온 수송체(OAT)1, OAT3, 유기 양이온 전달체(OCT)2 및 유기 음이온 전달 폴리펩티드(OATP)1B1, OATP1B3의 활성을 저해할 가능성이 낮은 것으로 나타났다. 시험관 내에서, 팔보시클립은 제안된 임상용량에서 위장관내 P-gp 또는 BCRP를 억제할 가능성뿐만 아니라, 임상적으로 유의미한 농도에서 OCT1을 저해할 가능성이 있다.
- 팔보시클립에 대한 전달체의 효과: 시험관 내 자료에 따르면, P-gp 및 BCRP 매개 전달은 치료용량에서의 팔보시클립 경구 흡수정도에 영향을 미칠 가능성이 낮다.

2) 비임상 안전성 자료
최장 39 주간 반복 투여한 비임상시험에서 단회투여 및 반복투여 후 주요 표적기관에 대한 결과는 랫드와 개에서 조혈 및 수컷 생식기관에 대한 영향, 랫드에서 뼈 및 활발히 성장하는 앞니에 대한 영향을

포함한다. 이러한 전신독성은 인체 노출 AUC와 유사한 수준의 노출에서 관찰되었다. 12주의 휴약기간 후, 뼈에 대한 영향은 회복되지 않은 반면, 조혈, 수컷 생식기관, 앞니에 대한 영향은 일부 및 완전히 회복되었다.
또한, Cmax 기준 사람 임상노출의 4배 이상 투여된 개에서 심혈관계 영향(QTc 연장, 심박수 감소, RR 간격 및 수축기혈압 증가)이 원격측정으로 확인되었다.

(1) 발암성
이 약의 발암성은 형질전환 마우스에서 6개월, 랫드에서 2년 동안 평가되었다.
형질전환 마우스에서 1일 1회 최대 60 mg/kg/day(무해용량(NOEL), AUC기준 사람 임상노출의 약 11배) 용량까지 경구로 투여하였고 발암성은 음성이었다.
수컷 랫드에서 경구로 30 mg/kg/day(1일 1회 3주 투여 후 1주 비투여)에서 중추신경계 미세아교세포 종양발생률이 증가하였다. 암컷 랫드에서는 200 mg/kg/day(1일 1회 3주 투여 후 1주 비투여)까지 종양소견이 없었다. 수컷에서 10 mg/kg/day(무해용량(NOEL), AUC기준 사람 임상노출의 약 2배), 암컷에서 200 mg/kg/day(무해용량(NOEL), AUC기준 사람 임상노출의 약 4배)까지 발암성은 음성이였다.

(2) 유전독성
이 약은 3주 동안 ≥100 mg/kg/day을 투여한 시험관 내 차이니즈햄스터 난소세포 및 수컷 랫드의 골수에서 염색체수 이상을 유발했다. 이 약은 시험관 내(in vitro) 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았고, 시험관 내 사람 림프구 염색체이상 시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.

(3) 수태능 장애
암컷 랫드의 수태능시험에서 이 약은 최대 300 mg/kg/day(AUC기준 사람 임상노출의 대략 4배)까지의 어떤 용량에서도 교미 또는 수태능에 영향을 미치지 않았다. 랫드를 대상으로 최대 300 mg/kg/day까지 및 개를 대상으로 최대 3 mg/kg/day까지 투여(권장투여 용량에서 사람 노출(AUC)의 각 약 6배 및 유사용량)한 반복투여독성 시험에서 암컷 생식기 조직에 대한 이상반응은 관찰되지 않았다.
랫드 및 개에 대한 반복투여 독성시험 및 랫드 수컷에서의 수태능 시험에서 수컷의 생식기능과 수태능에 대한 이 약의 영향이 관찰되었다. 반복투여 독성시험 중, 랫드에서는 30 mg/kg/day이상, 개에서는 0.2 mg/kg/day이상의 용량에서 고환, 부고환, 전립선 및 정낭에서의 이 약 관련 소견에는 기관 무게 감소, 위축 또는 변성, 정액저하증, 관내 세포 조직파편, 정자 운동성 및 농도 감소, 분비 감소 등이 있었다.
랫드 및 개에서 수컷 생식기관에 미친 영향의 부분적인 가역성이 각각 4주 및 12주의 휴약기간 이후에 관찰되었다. 랫드와 개에서의 용량은 각 각 사람 권장용량에서 노출(AUC)의 약 10배이상, 약 0.1배였다. 수컷 랫드의 수태능 및 초기 배발생시험에서, 이 약은 교미에는 영향이 없었지만, 사람 권장용량 노출의 20배에 해당하는 예상 노출수준(AUC)인 100 mg/kg/day에서 정자 운동성 및 밀도감소와 관련되어 약간의 수태능 감소가 있었다.
이러한 수컷 생식기관에 대한 결과에도 불구하고, AUC기준 사람 임상노출의 13배에 해당하는 노출수준에서 수컷 랫드의 교미 또는 수태능에 영향을 미치지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 팔보시클립

- 주성분 제조원 : Pfizer Ireland Pharmaceuticals

- 소재지 : Ringaskiddy API Plant, PO Box 140, Ringaskiddy, Co. Cork, Ireland

- DMF 등록번호 : 수87-22-ND

1.4 허가조건

1. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 매년 보고할 것
2. 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제7조 제6호 마목에 의거 '화학요법으로 치료받은 적 없는 전이성 유방암환자에게 레트로졸과 병용투여" 에 대한 치료적 확증 임상시험자료(A5481008)를 2024.1.31.까지 제출할 것. 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음
   - 임상시험 진행 현황을 우리 처에 매년 1월말까지 보고할 것
3. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.7 사전검토

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.06.30	2021.06.30	2021.06.30	2021.06.30	-
보완요청 일자	2021.09.02. 2021.12.17.	2021.09.02. 2021.12.17.	2021.09.02. 2021.12.17.	2021.08.06.	-

보완접수 일자	2021.11.01. 2021.12.24.	2021.11.01. 2021.12.24.	2021.11.01. 2021.12.24.	2021.12.03.	-
최종처리 일자	2022.2.14.	-	-	-	-

[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(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로, 캡슐제→정제)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2																3				4						5			6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)														
제출자료	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	○	×	△	X	X	X	X	△	X	X	△	△	X	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	X	X	X	X	X	X	X	X	○	○	X	○	○	
면제사유	* 면제여부 : 허가규정 제28조제2항에 따라 독성, 약리 면제 가능(미국, 유럽 허가)																																	

○ 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

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 민원은 기허가 '입랜스캡슐'의 제형을 정제로 변경한 수입품목, 자료제출의약품, 새로운 제형(동일 투여 경로, 캡슐제→정제)의 품목허가 신청 건임
- 기허가 '입랜스캡슐'의 경우, 최초 허가 당시 식이 영향 평가 임상자료에 따라 약물의 흡수도를 높이며 동시에 시험자 간 변동성을 감소시키는 방안으로 최종 식사 후 복용하는 용법이 설정된 바 있음
- 따라서 동 품목은 식이영향을 감소시킨 새로운 제형에 대한 제출자료를 검토한 결과,

- 기허가 캡슐 제형과 신청된 정제 제형은 모든 식이 조건(중지방/표준 열량 식사, 고지방/고열량 식사 또는 공복 조건)에서 생물학적으로 동등하며,
- 신청 제형의 식이 조건(3가지)에 따른 비교에서도 유사한 프로파일이 확인됨(신청 제형은 공복 조건 대비 고지방/고열량 식사 조건에서 팔보시클립 혈중 AUCinf, Cmax가 각각 약 22% 및 26% 높아졌으나, 해당 노출도의 변화 정도는 임상적인 의미가 없을 것으로 판단됨)
- 아울러 공복 조건에서의 DDI 시험에서 PPI(라베프라졸)와의 병용 결과, 팔보시클립의 PK는 90% CI, 80-125% 이내로서 기허가 캡슐제와 달리 공복 조건에서도 PPI의 영향이 관찰되지 않음

- 추가로 신청 제형으로 수행된 3편의 임상 1상 시험을 통합하여 관찰할 때, 시험된 모든 투여 조건에서 낮은 흡수도의 PK 프로파일은 관찰되지 않음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 제품명: 입랜스정 75, 100, 125밀리그램(팔보시클립)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 421 (항악성종양제)
- 신청 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령

- 효능효과: 이 약은 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 아래와 같이 병용한다:· 폐경 후 여성에서 일차 내분비 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 또는· 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용
- 용법용량: 이 약의 권장용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 125 mg 정제를 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약한다. 이 약은 음식물과 상관없이 복용할 수 있다. <후략>
- 대상환자 연령: 성인 (소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.)

- 약리작용 기전: CDK(Cyclin-dependent kinase) 4 및 6의 선택적, 가역적 억제제
- 당해 의약품의 간단한 특장점

- 동 약물은 동 회사의 기허가 '입랜스캡슐'의 제형 변경(캡슐 → 정제) 품목으로서, 기허가 품목과 동일한 효능효과로 신청됨. 현재 기허가 캡슐 제형은 약물의 흡수 변동성을 감소하고, 위산 감소제(국소 제산제, H2 수용체 길항제) 및 PPI와의 DDI를 완화하기 위하여 음식과 함께 투여하고 있음. 그러나 신청 제형은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여가 가능하며, 음식 섭취 조건에서 PPI와의 병용이 가능함

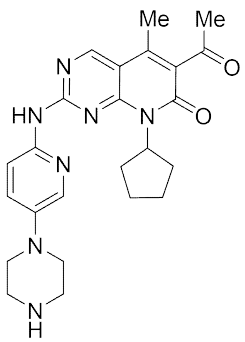
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 팔보시클립

- 명칭: 팔보시클립 (Palbociclib)
- 일반명: 6-Acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}pyrido[2,3-d] pyrimidin-7(8H)-one
- 분자식: $C_{24}H_{29}N_7O_2$
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 팔보시클립 : 별첨규격

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타(팔라듐)) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험(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)

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/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

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25 ℃/60 % RH	블리스터 (PVC/OPA/Alu/PVC foil - Alu foil)	기준 내 적합
가속시험	40 ℃/75 % RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항

  입랜스정75밀리그램(팔보시클립): 기밀용기, 실온(1 ~ 30 ℃)보관, 제조일로부터 36개월

입랜스정100밀리그램(팔보시클립): 기밀용기, 실온(1 ~ 30 ℃)보관, 제조일로부터 36개월

입랜스정125밀리그램(팔보시클립): 기밀용기, 실온(1 ~ 30 ℃)보관, 제조일로부터 36개월

- 외국의 허가현황

미국: 블리스터 포장상태로 20 ~ 25 ℃에서 보관(15 ~ 30 ℃까지 허용), 36개월

유럽: 습기를 피하여 블리스터 포장상태로 보관, 3년

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- '허가규정' 제28조제2항에 의거, 해당 없음(미국, 유럽 허가)

5. 약리작용에 관한 자료

- '허가규정' 제28조제2항에 의거, 해당 없음(미국, 유럽 허가)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 해당 임상시험자료가 국외 허가신청 당시 제출했던 자료임을 확인한 공증서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 총 4건 제출

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 A5481081임

6.3. 생물약제학시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험(번호)</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th></tr>
<tr><td>1상</td><td colspan="8">A Phase 1, Open-Label Fixed-Sequence 2-Period Crossover Study of Palbociclib (PD-0332991) in Healthy Volunteers to Estimate the Effect of Antacid Treatment on the Bioavailability of a 125 mg Single Dose of Six Experimental Formulations of Palbociclib Relative to Palbociclib Administration Alone Under Fasted Conditions (30 January 2016)</td></tr>
<tr><td></td><td>A5481041</td><td colspan="2">제형 변경을 위한 예비시험</td><td>공개라벨, 무작위배정, 2-Period 교차시험</td><td>건강한 성인 60명</td><td>6가지 제형, 125mg을 공복, 단독투여 또는 라베프라졸(PPI)과 공복, 병용투여</td><td>단회 (7일 간격)</td><td><약동학>
· PK(~120시간) (Cmax, Tmax, AUC0-120h, AUC, T1/2)
<안전성>
· AE, SAE, 실험실 검사, ECG 등</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>결과</td><td colspan="7">· 라베프라졸과 6가지의 새로운 팔보시클립 제형 각각을 병용한 결과, 공복 조건에서 단독 투여된 동일한 제형과 생물학적으로 동등함을 확인함 (90% CI, 80-125% 이내)
· 6가지 제형 모두에서 낮은 수준의 PK 프로파일은 관찰되지 않음</td></tr>
</table>

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
			· TEAE로 인한 사망, SAE, 중증의 TEAE 또는 영구 중단은 없었음. 중등도의 두통 1례 외에 9건의 TEAE는 모두 경증이었으며 가역적으로 시험 종료시까지 해결됨				
1상	A Phase 1, Open-Label, Randomized, 4-Period, 4-Sequence, Crossover Study to Evaluate the Bioavailability of 3 Palbociclib Tablet Formulations Relative to the Proposed Commercial Tablet Formulation of Palbociclib in Healthy Volunteers (4 Sep 2018)						
	A548 1042	BA 시험 · 입자도 및 용해도에 따른 상대적 BA 확인	공개라벨, 무작위배정, 4-Period 교차시험	건강한 성인 32명	공복, 4가지 제형, 125mg을 단독투여 -상업용 정제(입도 17um, 용해 수준 1) -저용해 정제(용해 수준 2) -고입도 정제(입도 39um) -팔보시클립 숙신산 정제*	단회 (10일 간격)	<약동학> · PK(~120시간) (Cmax, Tmax, AUC0-120h, AUC, T1/2) <안전성> · AE, SAE, 실험실 검사, ECG 등
		결과	· 상업용 정제는 나머지 3가지 정제 제형과 생물학적으로 동등하였음 (90% CI, 80-125% 이내) · 4가지 정제 모두에서 팔보시클립의 PK 프로파일은 유사하였으며 %CV는 AUCinf 23-28%, Cmax 23-30% · 13명의 시험대상자가 총 21건의 TEAE를 보고함. 설사를 제외하고 2가지 이상의 제형에서 보고된 TEAE는 없었으며, 대부분의 TEAE는 경증으로 시험 종료시까지 해결됨 * 제제 개발 중 저장조건에서 주성분인 팔보시클립의 일부가 팔보시클립 숙신산으로 전환되는 것으로 확인됨				
1상	A Phase 1, Open-Label, 2-Period, Fixed Sequence Study of the Effect of A Proton Pump Inhibitor on the Relative Bioavailability of the Proposed Commercial Tablet Formulation of Palbociclib in Healthy Volunteers (08 Mar 2018)						
	A548 1091	DDI (PPI)	공개라벨, 무작위배정, 교차시험	건강한 남성 12명	상업용 정제, 125mg을 공복, 단독투여 또는 라베프라졸(PPI)과 공복, 병용투여	단회 (10일 간격)	<약동학> · PK(~120시간) (Cmax, Tmax, AUC0-120h, AUC, T1/2) <안전성> · AE, SAE, 실험실 검사, ECG 등
		결과	· 공복 조건에서 PPI 라베프라졸과 팔보시클립 상업용 정제의 병용은 단독 투여된 상업용 정제에 비해 팔보시클립의 혈장 PK에 영향을 미치지 않음 · 모든 TEAE(6건)는 경증-중등증이었으며 가역적으로 해결됨				
1상	A Phase 1, Open-Label, Randomized, 4-Period, 4-Sequence, Crossover Study to Establish the Bioequivalence Between the Commercial Palbociclib 125 mg Capsule and the Proposed Commercial 125 mg Tablet and Estimate the Food Effect on the Bioavailability of the Palbociclib Tablet in Healthy Volunteers (11 May 2018)						
	A548 1081 <u>*핵심</u>	BE, food-effect, · 신청 정제에서 공복 및 고지방 간의 PK · 기허가 캡슐과 신청 정제 간의 PK	공개라벨, 무작위배정, 4-Period 교차시험	건강한 성인 44명	125mg 함량 4개 군 (A) 기허가 캡슐, 중지방 (B) 상업용 정제, 중지방 (C) 상업용 정제, 공복 (D) 상업용 정제, 고지방	단회 (10일 간격)	<약동학> · PK(~120시간) (Cmax, Tmax, AUC0-120h, AUC, T1/2) <안전성> · AE, SAE, 실험실 검사, ECG 등
		결과	<BE> · 기허가 캡슐 제형(중지방/표준 열량 식사)과 신청 제형은 모든 식이 조건(중지방/표준 열량 식사, 고지방/고열량 식사 또는 공복 조건)에서 생물학적으로 동등 <Food-effect> · 고지방/고열량 식사와 함께 투여된 팔보시클립 상업용 정제는 공복 조건에서 투여된 팔보시클립 상업용 정제와 비교하여 팔보시클립 혈중 AUCinf, Cmax가 각각 약 22% 및 26% 높아졌으나, 이와 같은 변화는 임상적으로 관련 있는 것으로 간주되지 않음 · 4개 군에서 가장 빈번하게 보고된 AE는 두통이었으며(5건), 모든 AE는 시험 중단을 초래하지 않음. 모든 AE는 경증이고 시험 종료 시점에 해결되었음				

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당 없음

6.6. 가교자료 (신약만 해당)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 자료를 검토할 때,
  - 기허가 캡슐 제형(중지방/표준 열량 식사)과 신청 제형은 모든 식이 조건(중지방/표준 열량 식사, 고지방/고열량 식사 또는 공복 조건)에서 생물학적으로 동등하며,
  - 신청 제형의 식이 조건(3가지)에 따른 비교에서도 유사한 프로파일이 확인됨
  - 신청 제형은 공복 조건 대비 고지방/고열량 식사 조건에서 팔보시클립 혈중 AUCinf, Cmax가 각각 약 22% 및 26% 높아졌으나, 해당 노출도의 변화 정도는 임상적인 의미가 없을 것으로 판단됨
  - 공복 조건에서의 DDI 시험에서 PPI(라베프라졸)와의 병용 결과, 팔보시클립의 PK는 90% CI, 80-125% 이내로서 기허가 캡슐제와 달리 공복 조건에서도 PPI의 영향이 관찰되지 않음
- 임상시험 A5481081 중 대조약의 투여 방법(중지방/표준 열량 식사) 설정의 근거자료를 보완으로 요청하였으며, 제출된 회사 보완 제출자료를 종합적으로 검토할 때, 기허가 '입랜스캡슐'의 임상시험을 대표하는 주된 투여 조건은 중지방/표준 열량 식이이며 중지방 식이에서의 피험자 간 AUC 변동성이 고지방 식이 조건 대비 더욱 큰 것으로 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽 허가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	**허가일**	2022.2.14.
제품명	입랜스정75밀리그램(팔보시클립) 입랜스정100밀리그램(팔보시클립) 입랜스정125밀리그램(팔보시클립)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	버전 3.0 (2021.11.17.)
주성분 및 함량	1정(390mg)중 팔보시클립 75mg 1정(520mg)중 팔보시클립 100mg 1정(650mg)중 팔보시클립 125mg		
효능·효과	이 약은 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 아래와 같이 병용한다. · 폐경 후 여성에서 일차 내분비 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 또는 · 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
골수억제(호중구감소증, 빈혈, 혈소판 감소증) 간질성 폐질환(ILD)/폐렴	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
QT 연장 고혈당증	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
생식독성 및 발달독성		- 첨부문서 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
남성환자	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서