

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.12.14	접수번호	20150217655 20150217673 20150217690
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 신약		
신청인 (회사명)		한국화이자제약(주)		
제 품 명		입랜스캡슐 75, 100, 125mg(팔보시클립)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		팔보시클립[DMF등록번호 : 수87-22-ND]		
제 조/수입 품목		수입품목		
제 형/함량		이 약 1캡슐 (270.00, 360.00, 450.00mg) 중 팔보시클립 75.00, 100.00, 125.00밀리그램		
신청 사항	효능효과	이 약은 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 아래와 같이 병용한다: · 폐경 후 여성에서 일차 내분비 요법으로서 레트로졸과 병용 또는 · 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용 레트로졸 병용요법은 무진행생존기간(progression-free survival; PFS)에 근거한 것이며, 향후 치료적 확증 임상시험에서 임상적 유익성이 추가적으로 확인될 것이다.		
	용법용량	1. 권장용량 및 투여일정 이 약의 권장용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 125 mg 캡슐을 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약한다. 이 약은 음식물과 함께 복용해야 한다. 이 약을 레트로졸과 병용투여할 경우, 레트로졸의 권장용량은 1일 1회 2.5 mg을 28일을 주기로 하여 휴약기 없이 투여한다(레트로졸의 처방정보 전문 참조). 이 약과 풀베스트란트를 병용투여 시, 풀베스트란트의 권장용량은 1일 1회 500 mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한달에 1번 투여한다(풀베스트란트의 처방정보 전문 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 캡슐을 열지 말 것). 캡슐이 부서지거나 금이 가는 등 온전하지 않은 경우, 복용해서는 안된다.

이 약과 폴베스트란트를 병용투여하는 폐경전 및 폐경이행기(perimenoposal) 여성은 최신의 임상진료지침(clinical practice standards)에 따라 황체형성호르몬분비호르몬 (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 독성^a

이 약 투여를 시작하기 전, 각 투여주기의 시작 시, 처음 두 주기의 각 14일차, 및 임상적으로 요구되는 경우 전혈구 수를 모니터링 한다.	
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 14일차: 현재의 투여 용량으로 주기가 끝날 때까지 이 약 투여를 계속한다. 21일차에 전혈구 수 측정을 반복한다. 다음 주기에 3등급 호중구감소증의 회복이 지연(>1주)된 경우 또는 3 등급호중구감소증이 재발된 경우 투여용량의 감소를 고려한다.

		38.5 °C 이상의 발열을 동반한 3등급의 호중구 감소증 ^b 및/또는 감염	2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다.
		4 등급	2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 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 (절대호중구수): 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(적절한 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 전문(독성발생시 용량조절 가이드, 기타 관련된 안전성 정보 또는 금기)을 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.	
최종 허가 사항	허가일자	2016.08.29.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		FDA 허가 : 2015.02.03 IBRANCE® (palbociclib) capsules, for oral use, 75mg, 100mg, 125mg	
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 이운숙, 최영주, 이선희
심사부서	종양약품과	심사담당자	(안유) 전설희, 김소희, 한의식 (기시) 김동환, 윤경은, 한의식
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	김근호, 우선옥, 김명호

* 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 레트로졸과 병용 또는
- 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용

레트로졸 병용요법에서 이 약의 무진행생존기간(progression-free survival; PFS) 연장은 탐색적으로 평가되었다.

○ 용법·용량

1. 일반적 투여정보

이 약의 권장용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 125 mg 캡슐을 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약한다. 이 약은 음식물과 함께 복용해야 한다.

이 약을 레트로졸과 병용투여할 경우, 레트로졸의 권장용량은 1일 1회 2.5 mg을 28일을 주기로 하여 휴약기 없이 투여한다(레트로졸 허가사항 참조).

이 약과 풀베스트란트를 병용투여 시, 풀베스트란트의 권장용량은 1일 1회 500 mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한달에 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 안 된다. 다음 용량의 투여는 예정된 복용시간에 이루어져야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 한다(씹거나 으깨지 말 것, 삼키기 전 캡슐을 열지 말 것). 캡슐이 부서지거나 금이 가는 등 온전하지 않은 경우, 복용해서는 안 된다.

이 약과 내분비 요법을 병용하는 폐경전 및 폐경이행기(perimenoposal) 여성은 임상진료지침(local clinical practice)에 따라 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 작용제를 투여 받아야 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 독성^a

이 약 투여를 시작하기 전, 각 투여주기의 시작 시, 처음 두 주기의 각 14일차, 및 임상적으로 요구되는 경우 전혈구 수를 모니터링 한다.	
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 14일차: 현재의 투여 용량으로 주기가 끝날 때까지 이 약 투여를 계속한다. 21일차에 전혈구 수 측정을 반복한다. 다음 주기에 3등급 호중구감소증의 회복이 지연(>1주)된 경우 또는 3 등급호중구감소증이 재발된 경우 투여용량의 감소를 고려한다.
38.5 °C 이상의 발열을 동반한 3등급의 호중구 감소증 ^b 및/또는 감염	2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다.
4 등급	2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 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 (절대호중구수): 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. · 1 등급 이하 · 2 등급 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 용량조절 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.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 호중구감소증

호중구감소증은 임상시험1(75%) 및 임상시험2(83%) 모두에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응이다. 3등급 이상의 호중구수 감소는 임상시험1에서 이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자 중 62%, 임상시험2에서 이 약과 폴베스트란트를 병용투여한 환자 중 66%에서 보고되었다.

임상시험 1 및 2에서, 모든 등급의 호중구감소증의 첫 사례가 나타나기까지의 중앙값

은 15일이었고 3등급이상의 호중구감소증이 나타난 기간의 중앙값은 7일이었다.

이 약 투여를 시작하기 전, 각 투여주기의 시작 시, 처음 두 주기의 각 14일차 및 임상적으로 필요한 경우 전혈구 수를 모니터링 한다. 각 투여 주기의 시작단계에서 투여 중단, 용량감소 또는 투여 지연은 3 등급 또는 4 등급의 호중구감소증이 나타난 환자에서 권장된다.

이 약에 노출된 환자의 약 1%에서 발열성 호중구감소증이 보고되었고, 임상시험 2에서 호중구감소성 패혈증으로 인한 1건의 사망사례가 있었다. 의사는 환자가 모든 발열 증상을 즉시 보고하도록 교육해야 한다.

2) 폐색전증

임상시험 1에서 이 약과 레트로졸 병용투여군(5%) 및 임상시험 2에서 이 약과 플베스트란트 병용투여군(1%)에서 폐색전증이 레트로졸 단독투여군 또는 플베스트란트와 위약 투여군(폐색전증 사례가 없었음) 대비 더 높은 비율로 보고되었다. 환자에게 폐색전증의 증상이나 징후가 있는지 모니터링하고 의학적으로 적절하게 치료한다.

3) 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 4배이상 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.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 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) 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 1: 이 약과 레트로졸과의 병용투여

에스트로겐 수용체(ER)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2 (HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서의 일차 내분비 요법.

레트로졸 단독요법 대비 이 약(125 mg/day)과 레트로졸(2.5 mg/day) 병용투여의 안전성이 임상시험 1에서 평가되었다. 아래에 기술된 자료는 임상시험 1에서 치료제를 적어도 한번 이상 투여 받은 ER(에스트로겐 수용체) 양성, HER2-음성 진행성 유방암 환자 160명 중 이 약에 노출된 83명의 자료를 반영한 것이다. 이 약 투여기간의 중앙값은 13.8개월이었고 레트로졸 단독투여군 투여기간의 중앙값은 7.6개월이었다.

등급에 관계없이 이상반응으로 인한 투여용량 감소는 이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자의 36%에서 발생하였다. 임상시험 1에서는 레트로졸의 투여용량 감소가 허용되지 않았다.

이상반응으로 인한 영구 투여중단은 이 약과 레트로졸을 병용투여한 83명의 환자 중 7명(8%)에서 발생하였고, 레트로졸을 단독투여한 77명의 환자 중 2명(3%)에서 발생하였다. 이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자에서 투여중단으로 이어진 이상반응에는 호중구감소증(6%), 무력증(1%) 및 피로(1%)가 포함되었다.

등급에 관계없이 이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자에서 보고된 가장 흔한 이상반응($\geq 10\%$)에는 호중구감소증, 백혈구감소증, 피로, 빈혈, 상기도감염, 구역, 구내염, 탈모증, 설사, 혈소판감소증, 식욕감소, 구토, 무력증, 말초신경병증 및 코출혈이 있었다.

이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응은 폐색전증(83명 중 3명, 4%)과 설사(83명 중 2명, 2%)였다.

감염의 발생률 증가는 레트로졸 단독투여군(34%)에 비해 이 약과 레트로졸 병용투여군(55%)에서 더 증가된 빈도로 관찰되었다. 발열성 호중구감소증은 임상시험 1에서는 사례가 없었지만, 이 약의 임상 프로그램에서 보고되었다. 3등급 이상의 호중구감소증은 투여용량 감소 및/또는 투여 지연 또는 일시적 투여중단(호중구감소증으로 인한 영구 투여중단 비율 6%와 일치)으로 관리되었다.

임상시험 1에서 이 약과 레트로졸 병용투여 또는 레트로졸 단독투여 환자에서 보고된 이상반응($\geq 10\%$)을 표 4에 나열하였다.

[표 4] 시험 1에서 발생된 이상반응($\geq 10\%$)

	이 약과 레트로졸 병용투여 (N=83)			레트로졸 단독투여 (N=77)		
	모든 등급	3등급	4등급	모든 등급	3등급	4등급
이상반응	%	%	%	%	%	%
감염						

상기도감염 ^a	31	1	0	18	0	0
혈액 및 림프계						
호중구감소증	75	48	6	5	1	0
백혈구감소증	43	19	0	3	0	0
빈혈	35	5	1	7	1	0
혈소판감소증	17	2	0	1	0	0
대사 및 영양						
식욕 감소	16	1	0	7	0	0
신경계						
말초신경병증 ^b	13	0	0	5	0	0
호흡기, 흉부 및 종격						
코출혈	11	0	0	1	0	0
위장관						
구내염 ^c	25	0	0	7	1	0
구역	25	2	0	13	1	0
설사	21	4	0	10	0	0
구토	15	0	0	4	1	0
피부 및 피하조직						
탈모증	22 ^d	N/A	N/A	3 ^e	N/A	N/A
전신 및 투여부위						
피로	41	2	2	23	1	0
무력증	13	2	0	4	0	0

CTCAE 3.0에 따른 등급.

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

^a 상기도감염에는 인플루엔자, 인플루엔자 유사질환, 후두염, 코인두염, 인두염, 비염, 부비동염, 상기도 감염 포함.

^b 말초신경병증에는 말초신경병증, 말초 감각 신경병증 포함.

^c 구내염에는 아프타성 구내염, 입술염, 설염, 혀통증, 구강궤양, 점막염증, 구강통증, 구강 불편감, 입인두 통증, 구내염 포함.

^d 1등급 사례 - 21%, 2등급 사례 - 1%.

^e 1등급 사례 - 3%.

[표 5] 임상시험 1에서의 실험실적 검사 이상

	이 약과 레트로졸 병용투여 (N=83)			레트로졸 단독투여 (N=77)		
	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
실험실적검사 이상						
백혈구 감소	95	44	0	26	0	0

호중구 감소	94	57	5	17	3	0
림프구 감소	81	17	1	35	3	0
헤모글로빈 감소	83	5	1	40	3	0
혈소판 감소	61	3	0	16	3	0

N=환자 수.

(2) 임상시험 2: 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 병용투여군의 안전성이 임상시험 2에서 평가되었다. 아래 기술된 자료는 임상시험 2에서 치료제를 적어도 한 번 이상 투여 받은 HR 양성, HER2 음성 진행성 또는 전이성 유방암 환자 517명 중 이 약에 노출된 345명을 반영한 것이다.

등급에 관계없이 이상반응으로 인한 용량감소는 임상시험 2에서 이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자의 36%에서 발생했다.

임상시험 2에서 풀베스트란트의 투여용량 감소는 허용되지 않았다.

임상시험 2에서 이상반응으로 인한 투여의 영구중단은 이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 345명 중 19명(6%)에서 발생했고 풀베스트란트와 위약을 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($\geq 10\%$) 보고된 이상반응은 호중구감소증, 백혈구감소증, 감염, 피로, 구역, 빈혈, 구내염, 두통, 설사, 혈소판감소증, 변비, 구토, 탈모, 발진, 식욕감소, 발열이었다.

이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응은 감염(3%), 발열(1%), 호중구감소증(1%), 폐색전증(1%)이었다.

임상시험 2에서 이 약과 풀베스트란트 병용투여 또는 위약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자에서 보고된 이상반응을 표 6에 나열하였다.

[표 6] 임상시험 2에서의 이상반응

이상반응	이 약과 풀베스트란트 병용투여 (N=345)			위약과 풀베스트란트 병용투여 (N=172)		
	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
감염						
감염 ^a	47	3	1	31	3	0
혈액 및 림프계						

발열성 호중구감소증	1	1	0	1	0	1
호중구감소증	83	55	11	4	1	0
백혈구감소증	53	30	1	5	1	1
빈혈	30	3	0	13	2	0
혈소판감소증	23	2	1	0	0	0
눈						
시야흐림	6	0	0	2	0	0
눈물흘림증가	6	0	0	1	0	0
안구건조	4	0	0	2	0	0
대사 및 영양						
식욕 감소	16	1	0	8	1	0
신경계						
두통	26	1	0	20	0	0
미각 이상	7	0	0	3	0	0
호흡기, 흉부 및 종격						
코출혈	7	0	0	2	0	0
위장관						
구역	34	0	0	28	1	0
구내염 ^b	28	1	0	13	0	0
설사	24	0	0	19	1	0
변비	20	0	0	16	0	0
구토	19	1	0	15	1	0
피부 및 피하조직						
탈모	18 ^c	N/A	N/A	6 ^d	N/A	N/A
발진 ^e	17	1	0	6	0	0
피부 건조	6	0	0	1	0	0
전신 및 투여 부위						
피로	41	2	0	29	1	0
무력증	8	0	0	5	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 가장 흔한 감염(>1%)은 다음을 포함: 코인두염, 상기도감염, 요로감염, 인플루엔자, 기관지염, 비염, 결막염, 폐렴, 부비동염, 방광염, 구강헤르페스, 기도감염

^b 구내염은 다음을 포함: 아프타성 구내염, 입술염, 설염, 혀통증, 구강궤양, 점막염증, 구강통증, 입인두 불편감, 입인두 통증, 구내염.

^c 1등급 이상반응 - 17%, 2등급 이상반응 - 1%.

^d 1등급 이상반응 - 6%.

^e 발진은 다음을 포함: 발진, 반점구진발진, 가려움성발진, 홍반성발진, 구진성발진, 피부염, 여드름모양 피부염, 독성피부발진

[표 7] 임상시험 2에서 실험실적 검사 이상

	이 약과 폴베스트란트 병용투여 (N=345)			위약과 폴베스트란트 병용투여 (N=172)		
	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
실험실적검사 이상						

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

N=환자 수

4. 일반적 주의

1) 간장애 환자

경증의 간장애(총 빌리루빈이 정상상한치 이하이고 AST(1~3ULN 범위), 또는 총 빌리루빈이 정상상한치의 1.0 ~ 1.5배이고 AST ≤ 3ULN) 환자(N=40)가 포함된 집단 약동학 분석자료(N=183)에 근거하면, 경증의 간장애는 이 약의 노출에 영향을 주지 않았다. 중등도 또는 중증의 간장애(총 빌리루빈이 정상상한치의 1.5배 초과)환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

2) 신장애 환자

경증의 신장애(60 mL/min ≤ CrCl < 90 mL/min)의 환자(N=73)와 중등도의 신장애(30 mL/min ≤ CrCl < 60 mL/min) 환자(N=29)가 포함된 집단 약동학 분석자료(N=183명)에 근거하면, 경증 및 중등도의 신장애는 이 약의 노출에 영향을 주지 않았다. 중증의 신장애 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

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.

임부에서의 약물관련 위험성에 대한 자료는 없다.

동물의 생식독성시험에서, 임신한 랫드 및 토끼의 기관형성기에 AUC근거, 사람 임상 노출의 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

암컷 랫드를 대상으로한 수태능 및 조기 배아 발달 시험에서, 교미 전부터 임신 7일까지 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, 골격 변형 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 약 4배 및 9배였다.

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 3주 동안은 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 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 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

(3) 수태능(남성)

동물시험을 토대로, 이 약의 투여가 가임 남성의 수태능을 약화시킬 수 있다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

임상시험 1에서 이 약을 투여받은 84명의 환자 중 37명의 환자(44%)가 만 65세 이상, 8명의 환자(10%)가 만 75세 이상이었다. 임상시험 2에서 이 약을 투여받은 347명의 환자 중 86명의 환자(25%)가 만 65세 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) 의약품은 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. 기타

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 항에스트로젠을 병용하여 유방암 세포주를 치료하면 각 약물을 단독 투여했을 때와 비교하여 망막모세포종 단백질(Rb) 인산화 감소를 유도하여 E2F 발현 및 신호전달이 줄어들고 성장지연을 증가시킨다. 시험관내에서 이 약과 항에스트로젠을 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.

(2) 약력학

심장 전기생리학

이 약이 QTc 간격에 미치는 영향이 진행성암 환자 184명에서 평가되었다. 치료 일정(예: 28일을 전체 주기로 1일 125 mg을 21일간 연속투여후 7일간 휴약) 이후 관찰된 이 약 최고 항정상태 농도의 평균에서 QTc 간격에 큰 변화(즉, >20ms) 는 없었다.

(3) 약동학

이 약의 약동학(PK)은 진행성 유방암을 포함하는 고형 종양이 있는 환자와 건강한 시험대상자에서 평가되었다.

흡수

이 약의 평균 Cmax는 일반적으로 경구 투여 후 6~12시간(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 8일내에 도달하였다. 1일 1회 반복투여 시 이 약은 축적률 중앙값 2.4(범위: 1.5~4.2)로 축적되었다.

[음식물의 영향]: 금식조건에서 이 약의 흡수 및 노출은 모집단의 약 13%로 매우 낮았다. 이 소규모의 하위집단에서 음식물 섭취가 이 약의 노출을 증가시켰지만, 나머지 모 집단에서는 임상적으로 관련 있는 정도로 이 약의 노출을 변화시키지 않았다. 따라서, 음식물 섭취가 이 약 노출에 대한 피험자간 변동성을 감소시키며, 이는 이 약을 음식물과 함께 복용할 것을 뒷받침한다. 하룻밤 금식 조건에서 이 약을 복용 했을때, 이 약의 모집단 평균 AUCinf 및 Cmax는 고지방, 고칼로리 음식물(약 800~1000 칼로리 단백질: 150, 탄수화물: 250, 지방: 500~600 칼로리로 구성)과 함께 복용시 각각 21% 및 38% 증가했고, 저지방, 저칼로리 음식물(약 400~500 칼로리 단백질: 120, 탄수화물: 250, 지방: 28~35 칼로리로 구성)과 함께 복용시 각각 12% 및 27% 증가했으며, 이 약 투여 1시간 전 및 투여 2시간 후에 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 13% 및 24% 증가했다.

분포

시험관 내에서 이 약의 사람 혈장단백질 결합은 500 ng/mL~5000ng/mL의 농도범위에서 농도 의존성 없이 약 85%였다. 기하평균 겉보기 분포용적(Vz/F)은 2583 L(26% CV)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. 약 물에서 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 효소

를 이용한 시험관 내 시험에 따르면, CYP3A 및 SULT2A1이 주로 이 약의 대사에 관여한다.

배설

진행성 유방암 환자에서 팔보시클립의 걸보기 경구 청소율(CL/F)의 기하평균은 63.1L/hr(29% CV)였고, 평균($\pm$ 표준편차) 혈장 제거 반감기는 29($\pm$ 5)시간이었다. [14C] 팔보시클립을 단회 경구투여한 6명의 건강한 남성 피험자에서 총 투여된 방사능 용량의 91.6%(중양값)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 ~ 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.

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 AUC_{inf} 및 C_{max}가 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 AUC_{inf} 및 C_{max}가 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 AUC_{inf} 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, 섭식조건에서 이 약 125 mg의 단회 투여와 프로톤펌프억제제(PPI)인 라베프라졸 다회투여를 병용할 경우, 이 약 단독 단회투여에 비해, 팔보시클립의 Cmax는 41% 감소했지만, AUCinf 에 미치는 영향은 제한적이었다(13% 감소). PPI에 비해 H2 수용체 길항제 및 국소 제산제가 위 pH에 미치는 영향이 적다는 점을 감안하면, 섭식조건에서 이러한 제산제(acid reducing agent) 계열들이 팔보시클립 노출에 미치는 영향은 미미할 것으로 예측된다. 섭식 조건에서, PPI, H2 수용체 길항제 또는 국소 제산제는 팔보시클립 노출에 임상적으로 연관된 영향을 주지 않는다. 건강한 피험자를 대상으로 한 다른 시험에서는, 금식조건에서 이 약 단회 투여와 PPI 라베프라졸 다회 투여를 병용시, 이 약 단독 단회투여에 비해 팔보시클립의 AUCinf 및 Cmax가 각각 62% 및 80% 감소했다.
- 레트로졸: 유방암환자에 대한 임상시험자료에 따르면 팔보시클립과 레트로졸을 병용 투여시 두 약물 간 약물 상호작용은 없었다.
- 폴베스트란트: 유방암환자에 대한 임상시험자료에 따르면 팔보시클립과 폴베스트란트를 병용투여시 두 약물 간 임상적으로 연관된 약물 상호작용은 없었다.
- 고세렐린: 유방암환자에 대한 임상시험자료에 따르면 팔보시클립과 고세렐린을 병용 투여시 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), 유방암 저항성 단백질(BCRP), 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.
- 팔보시클립에 대한 전달체의 효과: 시험관 내 자료에 따르면, P gp 및 BCRP 매개 전달은 치료용량에서의 팔보시클립 경구 흡수정도에 영향을 미칠 가능성이 낮다.

2) 비임상 독성

(1) 발암성, 돌연변이 유발성, 수태능 장애

이 약의 발암성 시험은 수행되지 않았다.

이 약은 3주 동안 ≥ 100 mg/kg/day을 투여한 시험관 내 차이나이즈햄스터 난소세포 및 수컷 랫드의 골수에서 염색체수 이상을 유발했다. 이 약은 시험관 내(in vitro) 박테리아

를 이용한 복귀돌연변이(Ames) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았고, 시험관 내 사람 림프구 염색체이상 시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.

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 약간의 수태능 감소가 있었다.

(2) 동물 독성학 및/또는 약리학

췌장(섬세포 공포형성), 눈(백내장, 수정체 변성), 치아(활발하게 성장하는 치아에서 애나멜 모세포의 변성/괴사), 신장(세관 공포형성, 만성진행성 신장병증) 및 지방조직(위축)에서의 변화와 연관된 포도당대사 변화(당뇨, 고혈당증, 인슐린 감소)가 랫드의 27주 반복투여독성 시험에서 확인되었고, ≥ 30 mg/kg/day의 용량(권장투여 용량에서 사람노출(AUC)의 약 11배)에서는 수컷에서 우세하게 발생했다. 일부 소견(당뇨/고혈당증, 췌장 섬세포 공포형성, 신장 세관 공포형성)은 랫드의 15주 반복투여독성 시험에서 나타났으나 발생률 및 중증도가 더 낮았다. 이 시험들에는 시험 시작 시 생후 약 7주 정도의 랫드가 사용되었다. 개에 대한 최대 39주의 반복투여 독성시험에서 포도당대사 변화 또는 췌장, 눈, 치아, 신장 및 지방 조직에서의 관련변화는 확인되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~30℃ 이하), 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 팔보시클립

* 주성분 제조회사 : Pfizer Ireland Pharmaceuticals

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

- DMF 등록번호 : 수87-22-ND

1.4 허가조건

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간 (6년/신약)
- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제7조의2 제2항 (신약)
- (기타-치료적확증임상시험) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제7조 제6호 마목

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사 대상의약품임<ul style="list-style-type: none">- 재심사기간 : 2016.08.29 ~ 2022.08.28 (6년)- 재심사신청기간 : 2022.08.29 ~ 2022.11.28 (3개월)2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2015-79호(2015.10.30.))을 준수할 것3. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.4. 「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 2017.11.30.까지 제출할 것. 동 결과에 따라 허가 사항이 변경될 수 있음.<ul style="list-style-type: none">- 임상시험 진행 현황을 우리 처에 매년 초 보고할 것.5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 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	2015.12.14.				2015.11.05.
보완요청 일자		2016.01.25.	2016.01.25.	2016.02.05.	2016.01.28.
보완접수 일자		2016.06.07.	2016.06.07.	2016.05.24.	2016.04.14.
최종처리 일자	2016.08.29.				2016.07.13.

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항

[별표1] I. 신약 중 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

제출 자료	자료번호																																					
	구분	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)	1)	2)									3)	
1.제출 범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○				
제출 여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	

면제여부 : 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조 제2항에 따라 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있다.

○ 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
- 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
- 3) 약동학(PK) 시험보고서
- 4) 약력학(PD) 시험 보고서
- 5) 유효성과 안전성 시험 보고서

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 규정에 따라 미국, 캐나다 2개국 허가로 면제함
- 본 안유심사 검토결과, 유방암 환자에게 이 약을 레트로졸 또는 폴베스트란트와 병용투여 하였을 때 위약에 비해 PFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨(자료제출증명 제출)
- 안전성 측면에서 3, 4등급의 호중구 감소증이 빈발하였으며 이로인한 용량조절에 대하여 용법용량 항에 명시하였고 호중구 감소증과 이로인한 감염증, 폐색전증 등 심각한 이상반응에 대하여 사용상의주의사항의 경고항에 명시함
 - 호중구 감소증 등 중대한 이상반응에 대한 시판 후 안전성 평가(RMP) 계획을 제출하였음
- 가교자료에서, 한국인, 아시아인, 전체 환자군에 대한 유효성, 안전성, 약동학적 비교 시
 - 유효성 측면에서 한국인 소집단은 이전치료 빈도가 높음에도 낮은 HR값을 나타냈음
 - 안전성 측면에서 전체 모집단에 비해 용량지연(66.7%), 감량(45.8%)이 높게 나타남
 - 한국인 환자에서 높은 빈도로 나타난 이상반응은 3, 4등급 호중구 감소증이며 이는 한국인 환자가 비한국인에 비해 높은 차수의 이전 치료를 받았고 이로 인한 골수 취약성이 증가한데 원인이 있을 것으로 추측함
 - A5481023에서 절반이 넘는 한국인환자(54.2%)가 용량조절 없이 125mg로 투여 받았으며 한국인과 전체모집단에서 하루에 투여된 평균용량은 125mg로 동일하며 총 투여기간이 유사함, 일본인 대상 1상시험에서도 약동학적

으로 코카시아인과 차이를 보이지 않았으며 호중구 감소증은 기 허가된 세포독성항암제 투여 시 빈발하는 조절 가능한 이상반응으로 생각되는 바 한국환자에서 추가적인 용량조절은 필요하지 않을 것으로 사료됨

→ 호중구감소증에 대한 위해성 완화 조치로 환자상담정보, 환자용 사용설명서에 이를 구체적으로 명시함, 2주간 호중구감소증 등 혈액학적 독성을 의무적으로 모니터링하도록 허가사항에 명시하고 있으며 이를 시판 후 조사에서 확인할 수 있도록 CRF를 작성하였음, 타당

- 의약품의 품목허가신고심사규정(식약처 고시 제2015-63호, 2015.09.21) 제7조 제6호 마목에 근거하여, “화학요법으로 치료받은 적 없는 전이성 유방암환자에게 레트로졸과 병용투여”에 대한 치료적 확증 임상시험자료(A5481008)가 제출되어야 함

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 입랜스캡슐 75, 100, 125 mg
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 약리작용 기전: CDK 4/6 억제제

1.2 기원 및 개발경위

- 팔보시클립은 경구로 투여하는 CDK4 및 6의 매우 선택적이며 가역적인 억제제로, 세포주기 G1기에서 S기로의 세포진행을 차단하여 세포증식을 감소시킴. 팔보시클립은 시험관 내에서 유방암 세포주에 대해 검사되었음. 물리화학적성질 및 비임상시험 자료를 통하여 안전성을 확보하였음
- 국내외 개발현황에 관한 자료: 미국허가 (2015.02.03), 캐나다허가 (2016.03.16)

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

유방암은 전 세계적으로 여성에게 가장 흔한 암으로, 모든 새로운 암 사례 중 약 12%를 차지하며 여성에게 발생하는 모든 암 중 25%를 차지함.

유방 종양의 유형은 종양의 호르몬 수용체 상태별로 구분할 수 있으며 1/3은 에스트로젠 수용체(ER) 음성으로, 2/3는 ER 양성으로 존재함. ER 상태는 내분비 치료로 유익성을 가질 수 있는 환자를 식별하는 강력한 예측 인자임.

ER-양성 종양은 대개 폐경 후 여성에서 에스트로젠에 의해 발생함. 에스트로젠 활성화 또는 합성의 조절은 호르몬 수용체-양성 진행성 유방암이 있는 폐경 후 여성, 특히 질병이 천천히 진행되고 제한적인 종양 관련 증상이 있는 여성을 위한 치료 방법임

ASCO 임상진료지침, NCCN 가이드라인 등에 따르면 HR 양성, HER2 음성 진행성 유방암(즉각적으로 생명을 위협하는 질환 또는 내분비 관련 내성이 존재할 우려가 있는 경우 제외)에 대해 선호되는 1차 치료 옵션으로 내분비 치료를 권장하고 있으며, 치료제로서 아로마타제 억제제 (레트로졸, 아나스트로졸, 엑스메스탄) 및 호르몬 리셉터 차단제(타목시펜, 톨메스트란트)와 같은 제제가 사용되고 있음

1.4 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

이 계열의 최초의 의약품으로 해당 없음 (First in Class)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 수행 중인 주요 임상시험 목록

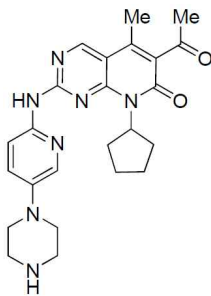
시험제목	단계	승인일
폐경 후 여성에서 ER 양성, Her2 음성의 진행성 유방암의 일차 치료를 위한 레트로졸과 PD 0332991 (경구 CDK 4/6 억제제) 병용 및 레트로졸 단일 제제의 안전성, 유효성, 및 약동학에 대한 제 1/2상, 공개군, 무작위배정 임상시험	1/2상	2010.11.19
진행성 질병에 대한 전신 항암 치료를 이전에 받은 적이 없고 ER(+), HER2(-)의 유방암을 가진 폐경기 후 여성의 치료를 위한 PD-0332991 (경구 CDK 4/6 억제제) 및 레트로졸 병용과 위약 및 레트로졸 병용을 비교한 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 제 3상 임상시험	3상	2013.09.27
이전 내분비 요법 후 병변이 진행한 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 전이성 유방암 여성에서 PD-0332991(팔보시클립) ± 고세렐린을 사용하거나 사용하지 않은 풀베스트란트(FASLODEX®)에 대한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 제3상 시험	3상	2014.01.09
선행보조 화학요법 (Neoadjuvant chemotherapy) 후 재발 위험이 높은 호르몬 수용체 양성 (Hormone receptor positive), HER2-정상 원발성 유방암 환자를 대상으로 사이클린 의존적 키나제(CDK) 4/6 저해제인 palbociclib (PD-0332991)을 평가하는 제3상 임상시험	3상	2014.05.08

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 6-Acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one
- 일반명 : 팔보시클립(Palbociclib)
- 분자식 : $C_{24}H_{29}N_7O_2$ (MW : 447.54)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 팔보시클립 : 별규

■ 정상	■ 확인시험	시정치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타)
순도시험 (■ 유연물질	■ 잔류용매시험	■ 중금속 ☐ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분	■ 강열잔분/회분/산불용성회분	
☐ 특수시험	■ 기타시험	■ 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

■ 정상	■ 확인시험	시정치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ☐ 기타)	■ 건조감량/수분	
☐ 특수시험 ☐ 기타시험	■ 함량시험	☐ 표준품/시약·시액

*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

제제시험

■ 봉해/용출시험	교 질량(용량)편차/제제균일성시험	☐ 입도시험/입자도시험
☐ 금속성이물시험	☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험	
☐ 무균시험	☐ 미생물한도시험	☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험
☐ 알코올수시험	☐ 엔도독신/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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	1차(이중 PE백) 2차(HDPE 드럼)	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m ² 이상	노출	빛에 민감하지 않음

*기타 가혹 및 강제분해시험을 통해 유연물질 프로파일 변화 연구

3.2. 완제의약품의 안정성

- 제출자료

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PVC/PCTFE/PVC blister, HDPE bottle	적합
중간조건시험	30℃/75% RH		적합
가속시험	40℃/75% RH		적합
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m ² 이상	노출	빛에 민감하지 않음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: - 저장방법 및 사용기간: 기밀용기, 실온보관(1~30℃이하), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료
 - 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 12개월 간 장기보존시험에서 변화·변동 없이 품질이 유지되므로 외삽하여 신청한 사용기간(24개월)은 인정되는 것으로 사료되며 광안정성시험 결과 빛에 민감하지 않음
- 완제
 - 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 12개월 간 장기보존시험에서 변화·변동 없이 품질이 유지되므로 외삽하여 신청한 사용기간(24개월)은 인정되는 것으로 사료되며 광안정성시험 결과 빛에 민감하지 않음

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3) : 면제

- 미국 및 캐나다 의약품집 수제 근거

제28조(개량신약 등의 안전성·유효성 심사자료의 제출범위 등)

- ② 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수제된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있다.

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2) : 면제

- 미국 및 캐나다 의약품집 수제 근거

제28조(개량신약 등의 안전성·유효성 심사자료의 제출범위 등)

- ② 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수제된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있다.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상제도과-6423(2016.07.01.)호
- 허가 당시 제출자료 증명

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 18건, 1상 16건, 2상 1건, 3상 1건
- 1상시험으로 반복투여
- 간장애, 신장애, 연령의 영향을 평가
- 약물상호작용시험 5건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 1003 study, 1023 study임

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 제제의 개발과정에서 제제처방이나 제조방법이 변경되는 경우, 변경 전후 의약품을 비교하는 약동학(PK) 시험이나 비교용출시험

Formulation ⁴³	Isethionate Capsule ⁴³	Initial Phase 3 Free Base Capsule ⁴³	Final Phase 3/Commercial Free Base Capsule ⁴³
Formulation ⁴³ sub-class ⁴³			
Drug substance ⁴³ solid form ⁴³			
Composition Differences ⁴³			
Manufacturing Differences ⁴³			
Capsule ⁴³ characteristics ⁴³			
Clinical Study Protocol No. ⁴³	1001, 1002, 1003, 1004, 1010(Phase 1), 1009, 1020, 1036 ⁴³	1009 ⁴³	1008, 1012, 1015, 1020, 1026 ⁴³
			1008, 1010 (Phase 2), 1022, 1023, 1032, 1034, 1040, ⁴³
			1016, 1017, 1018, 1020, 1021, 1036, 1038, 1039 ⁴³

시험 설계: 시험 1036, 건강한 자원자를 대상으로 야간 공복 상태에서, 또는 개별적인 2회의 중지방 표준 칼로리 식사 1시간 후 및 2시간 전에 투여한 이세티오네이트 캡슐 제형과 비교하여 중지방 표준 칼로리 식사 25분 후 투여한 최종 3상/상용 유리염기 캡슐 제형의 상대적 경구 BA를 평가하는 무작위배정, 단회 투여, 6시퀀스, 3기간, 교차, 상대적 BA 시험

표. 시험 A5481036의 치료 기간과 코호트					
Sequence (Number of Planned Subjects)	Period 1	Washout Period	Period 2	Washout Period	Period 3
1 (n = 6)	Treatment C	At least 10 days from previous dose	Treatment B	At least 10 days from previous dose	Treatment A
2 (n = 6)	Treatment A		Treatment C		Treatment B

3 (n = 6)	Treatment B		Treatment A		Treatment C
4 (n = 6)	Treatment A		Treatment B		Treatment C
5 (n = 6)	Treatment B		Treatment C		Treatment A
6 (n = 6)	Treatment C		Treatment A		Treatment B

시험 결과: 공복상태의 이세티오네이트 캡슐 제형과 표준 식사의 상용제형은 생물학적으로 동등함

Parameter	(units)	Adjusted	Geometric Means	Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means ^a	90% CI for Ratio
		Test	Reference		
Treatment C (Test) versus Treatment B (Reference)					
AUC _{inf} (ng•hr/mL)		1629	1596	102.06	(98.12–106.16)
AUC _{last} (ng•hr/mL)		1584	1553	101.98	(97.92–106.21)
C _{max} (ng/mL)		53.13	54.34	97.78	(93.46–102.31)
Treatment C (Test) versus Treatment A (Reference)					
AUC _{inf} (ng•hr/mL)		1629	1468	110.93	(106.65–115.38)
AUC _{last} (ng•hr/mL)		1584	1425	111.15	(106.72–115.76)
C _{max} (ng/mL)		53.13	50.51	105.20	(100.54–110.07)
Treatment B (Test) versus Treatment A (Reference)					
AUC _{inf} (ng•hr/mL)		1596	1468	108.69	(104.54–113.00)
AUC _{last} (ng•hr/mL)		1553	1425	108.99	(104.69–113.46)
C _{max} (ng/mL)		54.34	50.51	107.58	(102.87–112.51)

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

1. 일반적 투여정보

이 약의 권장용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 125 mg 캡슐을 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약한다. 이 약은 음식물과 함께 복용해야 한다.

시험 설계: 건강한 자원자를 대상으로 한 무작위배정, 단회 투여, 공개라벨, 4시퀀스, 4기간 교차시험

28명의 시험대상자는 4개의 다른 조건 또는 치료(야간 공복[A], 투여 전 고지방식[B], 투여 전 저지방식[C] 및 투여 1시간 전과 2시간 후 중지방식[D]) 하에 팔보시클립 125mg을 단회 투여 받음

표. 시험 설계

Sequence	Palbociclib Treatment			
	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
Sequence 1 (n=7)	A	D	B	C
Sequence 2 (n=7)	B	A	C	D
Sequence 3 (n=7)	C	B	D	A
Sequence 4 (n=7)	D	C	A	B

시험 결과: 팔보시클립 125mg 공복 치료(A)에 비교하여 팔보시클립 125mg 고지방 식후 치료(B), 저지방 식후 치료(C) 및 중지방 식후 치료(D)의 AUC_{inf}(팔보시클립 흡수 범주)에 대해 보정된 기하 평균 비율로 측정된 생체이용률은 각각 120.59%, 111.81% 및 113.13%였음, 생물학적 동등성 한계 상한을 벗어난 팔보시클립 125mg 고지방 식후 치료(B)를 제외하고는 AUC_{inf}의 보정된 기하 평균 비율에 해당하는 90% CI가 80% ~ 125%의 생물학적 동등성 한계에 포함되었음

표. 단회 경구 투여 후의 혈장 팔로시클립 약동학 매개변수 값 요약(FAS)

N, n	28,28	28,28	27,27	28,28
AUC _{inf} (ng•hr/mL)	1408 (39)	1672 (23)	1573 (23)	1580 (27)
AUC _{last} (ng•hr/mL)	1284 (50)	1627 (23)	1524 (23)	1533 (26)
T _{last} (hr)	119(72.0-144)	119(94.5-145)	118(72.0-145)	119(94.0-145)
C _{max} (ng/mL)	39.22 (73)	53.67 (21)	50.20 (24)	48.64 (21)
T _{max} (hr)	8.00 (6.00-48.0)	8.00 (6.00-12.1)	8.00 (6.00-12.0)	8.00 (4.00-12.0)
t _{1/2} (hr)	23.90 ±5.2784	22.14 ±4.3877	22.03±4.5747	22.91±4.4890
CL/F (L/hr)	88.77 (39)	74.74 (23)	79.45 (22)	79.10(26)
V _z /F(L)	2993 (39)	2342 (17)	2475 (20)	2573 (18)

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

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

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항 목	결과
1상	A5481001 진행성 암환자를 대상으로 사이클 린 의존성 키나제 억제제인 PD 0332991의 2가지 경구 투여 일정에 대한 약동학적 및 약력학적 특성을 평가하기 위한 1 상 임상시험	공개, 비 대조, 최 적 투여 량 조사	진행성 고형 암, 비호지킨 림프종, 치료 에 불응성 또 는 표준치료 를 사용할 수 없음, 3회 이 하의 세포독 성 화학요법 을 받았음 211명	3주일정(14 일 치료/7 일 휴약) 또는 4주 일정(21일 치료 / 7일 휴약)	R P 2 D 확인	- 안전성 - 흔한 관련 이상반응은 피로와 호중구 감소증, 주목할 만 한 심전도 효과는 시험에서 관찰되지 않음 - 11명의 환자가 DLT 경험, 3명의 환자는 4등급 이상반응 (호중구 감소증[환자 2명], 혈소판 감소증 및 호중구 감소증 [환자 1명])을 경험했고 나머지는 7일 이상 지속된 3등급 이상반응(호중구 감소증[환자 5명], 호중구 감소증 및 혈소 판 감소증[환자 2명], 호중구 감소증 및 백혈구 감소증[환자 1명])을 경험하여 주기 2 치료에 대한 지연이 필요했음 - RP2D(=MTD)는 14/21일 일정의 경우 200mg QD, 21/28일 일정의 경우 125mg QD - 약동학 - 최고 농도 도달 시간 중간값은 투여 후 약 4시간이었으 며 노출(AUC₍₀₋₁₀₎ 및 C_{max})은 일반적으로 투여량에 비례하는 방식으로 증가, PD 0332991은 말초 조직에 광범위하게 침 투했으며 평균 27시간의 t_{1/2}로 천천히 제거됨, 주된 배설 경 로는 대변 - 유효성 - PR이 확인된 고환암이 있는 1명의 환자에게서 관찰, 다 양한 암이 있는 약 1/3의 환자가 2주기 이상의 치료 기간 동안 SD를 나타냄

표 S3 125mg 투여량 수준에 맞게 보정된 PD 0332991 투여량을 경구 투여한 후 14일차(200mg) 및 21일차(125mg)의 정상 상태 평균 혈장 약동학적 매개변수 요약(N=13)¹⁾

Treatment Description ¹⁾	C _{max} ¹⁾ (ng/mL) ¹⁾	T _{max} ²⁾ (hr) ¹⁾	AUC ₍₀₋₂₄₎ ¹⁾ (ng•hr/mL) ¹⁾	AUC ₍₀₋₇₂₎ ¹⁾ (ng•hr/mL) ¹⁾	t _{1/2} ¹⁾ (hr) ¹⁾	CL/F ¹⁾ (L/hr) ¹⁾	V _z /F ¹⁾ (L) ¹⁾	Rac ^{2,3)} ¹⁾
Dose corrected ¹⁾	¹⁾	¹⁾	¹⁾	¹⁾	¹⁾	¹⁾	¹⁾	¹⁾
125 mg QD ¹⁾ (n=13) ¹⁾	104 ¹⁾ (48) ¹⁾	4.2 ¹⁾ (2-9.8) ¹⁾	1863 ¹⁾ (59) ¹⁾	3549 ¹⁾ (71) ¹⁾	26.5 ¹⁾ (26) ¹⁾	86.1 ¹⁾ (50) ¹⁾	3103 ¹⁾ (40) ¹⁾	2.4 ¹⁾ (1.5-4.2) ¹⁾

- 노출(AUC(0-10) 및 C_{max})은 1일차와 8일차에 PD 0332991을 투여한 후 25 ~ 225mg의 투여량 범위에 대해 투여
량에 비례하는 방식으로 증가함
- 평균 PD 0332991 분포용적은 총체수분(42L)에 비해 대폭 높은 3,103L였으며 이는 PD 0332991이 말초 조직에

광범위하게 침투함을 나타냄

- 평균 종말 반감기는 26.5시간, 평균 걸보기 경구 청소율은 86.1L/hr
- 반복 투여 후 약 27시간의 반감기와 일치하는 축적률 중간값 2.4로 축적됨

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

• 신장애 환자

경증의 신장애($60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$)가 있는 73명의 환자와 중등도의 신장애($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$)가 있는 29명의 환자가 포함된 183명의 환자의 집단 약동학 분석에 근거하면, 경증 및 중등도의 신장애는 이 약의 노출에 영향을 주지 않았다. 중증의 신장애 환자에서 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.

- 신기능이 CL/F에 미치는 영향은 신기능의 측정치로 크레아티닌 청소율(CCL)을 사용하여 평가됨
 - 시험 모집단의 베이스라인 크레아티닌 청소율(BCCL)에 따르면, 정상적인 신기능($\text{BCCL} \geq 90 \text{ mL/min}$)을 가진 환자는 81명이었고, 경증 신장애($60 \text{ mL/min} \leq \text{BCCL} < 90 \text{ mL/min}$)를 가진 환자는 73명이었으며, 중등도 신장애($30 \text{ mL/min} \leq \text{BCCL} < 60 \text{ mL/min}$)를 가진 환자는 29명이었고, 중증 신장애($\text{BCCL} < 30 \text{ mL/min}$)를 가진 환자는 없었음 이 분석 결과 경증 또는 중등도의 신장애는 팔보시클립 PK에 영향을 주지 않는 것으로 나타났으며 팔보시클립 PK는 중증 신장애를 가진 환자를 대상으로 시험되지 않았음

• 간장애 환자

경증의 간장애(총 빌리루빈이 정상상한치 이하이고 AST가 정상상한치 초과, 또는 총 빌리루빈이 정상상한치의 1.0~1.5배 초과이고 모든 AST)가 있는 40명의 환자가 포함된 183명의 환자의 집단 약동학 분석에 근거하면, 경증의 간장애는 이 약의 노출에 영향을 주지 않았다. 중등도 또는 중증의 간장애(총 빌리루빈이 정상상한치의 1.5배 초과이고 모든 AST)환자에서 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.

- 간 대사는 팔보시클립의 주요 청소율 기전이므로, 간 기능이 CL/F에 미치는 영향 또한 평가됨
 - 간 기능 범주는 NCI 척도에 따라 베이스라인 아스파라진산 아미노전이효소(BAST) 및 베이스라인 총 빌리루빈(BBIL) 값을 토대로 결정됨, 분석된 시험 모집단에서, 환자 대부분($n=142$)은 정상적인 간 기능을 가졌으며 40명은 경증 간 손상 가지고 있었고, 1명은 중등도 간 손상을 가지고 있었으며 분석 결과 팔보시클립 CL/F 및 간 효소 베이스라인 값 간에 유의미한 관계는 없었고 이는 베이스라인 알칼리성 인산분해효소, BAST 및 BBIL을 포함하는 것으로 나타남, 즉, 경증 간 손상이 팔보시클립 PK에 영향을 주지 않음, 해당 데이터에 중등도 간 손상을 가진 환자가 1명 밖에 없었고 중증 간 손상을 가진 환자는 아무도 없었기 때문에 중등도 및 중증 간 손상이 팔보시클립 PK에 미치는 영향을 평가할 수 없음

• 고령자

임상시험 1에서 이 약을 투여받은 84명의 환자 중 37명의 환자(44%)가 만 65세 이상, 8명의 환자(10%)가 만 75세 이상이었다. 임상시험 2에서 이 약을 투여받은 347명의 환자 중 86명의 환자(24.8%)가 만 65세 이상이었다. 이 약의 안전성 및 유효성에서 고령자와 젊은 환자 간 차이는 전반적으로 없었다.

- 표 103 및 105에서 나타난 것처럼, TEAE, 치료 관련 AE, SAE 및 치료 관련 SAE의 전체 빈도는 팔보시클립과 플베스트란트 병용투여군에서 2개의 연령군 간에 일반적으로 유사했으며 TEAE 또는 치료 관련 AE와 관련된

투여량 감소/변경 및 치료 일시 중단의 전체 비율은 해당 치료군에서 2개의 연령군 간에 일반적으로 유사했음

표 103. 2015년 1월 2일자로 시험 A5481003의 2상 부분에서 보고된 연령별 인과성의 투여 후, 치료 관련, 치료 시작 이후에 발생한 이상반응, 중대한 이상반응 및 치료 영구 중단과 관련된 이상반응(모든 사이클) 요약- 치료받은 모든 환자

Patient Category	Number (%) of Patients (N=160)			
	Palbociclib + Letrozole (N=83)		Letrozole Alone (N=77)	
	<65 Years (N=46)	≥65 Years (N=37)	<65 Years (N=40)	≥65 Years (N=37)
Any TEAE	46 (100.0)	37 (100.0)	33 (82.5)	33 (89.2)
Grade 3/4 TEAEs	39 (84.8)	28 (75.7)	5 (12.5)	13 (35.1)
Grade 5 TEAEs	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any SAE	8 (17.4)	12 (32.4)	1 (2.5)	5 (13.5)
Discontinued due to TEAEs	6 (13.0)	7 (18.9)	1 (2.5)	1 (2.7)
Any treatment-related AE	42 (91.3)	36 (97.3)	16 (40.0)	17 (45.9)
Grade 3/4 treatment-related AEs	29 (63.0)	26 (70.3)	0 (0)	2 (5.4)
Grade 5 treatment-related AEs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any treatment-related SAE	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Discontinued due to treatment-related AEs	4 (8.7)	3 (8.1)	1 (2.5)	1 (2.7)

Data source: A5481003 SCS Table 14.3.1.1.1.1.b and Table 14.3.1.2.1.1.b.

AE=adverse event; N=total number of patients; SAE=serious adverse event; SCS=Summary of Clinical Safety; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Note: Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

A patient may be counted in both the Grade 3/4 and Grade 5 TEAE/treatment-related AE rows if the patient met both criteria.

표 105. 2014년 12월 5일자로 시험 A5481023에서 보고된 연령별 인과성의 투여 후, 치료 관련, 치료 시작 이후에 발생한 이상반응, 중대한 이상반응 및 치료 영구 중단과 관련된 이상반응(모든 사이클) 요약- 치료받은 모든 환자

Patient Category	Number (%) of Patients (N=517)			
	Palbociclib + Fulvestrant (N=345)		Placebo + Fulvestrant (N=172)	
	<65 Years (N=259)	≥65 Years (N=86)	<65 Years (N=129)	≥65 Years (N=43)
Any TEAE	252 (97.3)	85 (98.8)	114 (88.4)	39 (97.0)
Grade 3/4 TEAEs	188 (72.6)	54 (62.8)	26 (20.2)	5 (11.6)
Grade 5 TEAEs	2 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (2.3)
Any SAE	23 (8.9)	10 (11.6)	17 (13.2)	7 (16.3)
Discontinued palbociclib/placebo due to TEAEs	12 (4.6)	1 (1.2)	3 (2.3)	4 (9.3)
Discontinued fulvestrant due to TEAEs	11 (4.2)	0 (0)	2 (1.6)	3 (7.0)
Any treatment-related AE	237 (91.5)	80 (93.0)	85 (65.9)	24 (55.8)
Grade 3/4 treatment-related AEs	175 (67.6)	51 (59.3)	9 (7.0)	1 (2.3)
Grade 5 treatment-related AEs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any treatment-related SAE	8 (3.1)	4 (4.7)	3 (2.3)	0 (0)
Discontinued palbociclib/placebo due to treatment-related AEs	8 (3.1)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)
Discontinued fulvestrant due to treatment-related AEs	7 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 약물-약물상호작용(DDI)

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.

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 피험자에서 이 약의 혈장노출을 87%까지 증가시켰다. 강력한 CYP3A 저해제(예: 클라리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비르/리토나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리스로마이신 및 보리코나졸)와의 병용투여를 피한다. 이 약 투여 기간

에는 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 피험자에서 이 약의 혈장노출을 85%까지 감소시켰다. 강력한 CYP3A 유도제(예: 페니토인, 리팜핀, 카바마제핀, 엔잘루타마이드 및 세인트존스워트(St John's Wort))와의 병용투여를 피한다.

중등도의 CYP3A 유도제(모다피닐)의 병용투여는 건강한 피험자에서 이 약의 혈장노출을 32%까지 감소시켰다. 중등도의 CYP3A 유도제(예: 보센탄, 에파비렌즈, 이트라비린, 모다피닐 및 나프실린)는 반드시 필요한 경우에만 이 약과 병용한다. 투여용량 조절은 필요치 않다.

3) 이 약에 의해 혈장 농도가 변동될 수 있는 약물

건강한 피험자에서 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, 퀴닌, 시롤리무스, 타크롤리무스)의 투여 용량감소가 필요할 수 있다.

시험 번호	디 자 인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과		
1016	1 상 , 공개, 단 일 기관	건 강 한 여성지원 자, 12명	치료 A: 팔보시클립 125 mg 휴약기간 10일 치료 B: 1, 2, 3, 4 일 에 1일 1회 200 mg 이트라코나졸 투여 후 팔보시클립 125 mg	AUC , C _{max}	● 팔보시클립 총 노출(AUC _{inf})및 최대 노출(C _{max})을 각각 약 87% 및 34% 증가시킴		
					Summary Statistics*byTreatment		
					Plasma	Palbociclib	Itraconazole +
					Parameter (units)	Alone	Palbociclib
					N, n	12, 12	11, 11
					AUC _{inf} (ng•hr/mL)	1864 (19)	3456 (18)
					AUC _{last} (ng•hr/mL)	1804 (18)	3341 (17)
					C _{max} (ng/mL)	59.58 (16)	80.29 (26)
					T _{max} (hr)	8.08 (4.00-12.1)	7.35 (5.35-11.4)
					t _{1/2} (hr)	22.05 ± 3.10	33.87 ± 3.85
CL/F (L/hr)	67.09 (19)	36.18 (18)					
V _z /F (L)	2114 (17)	1758 (19)					
1017	1 상 , 공개, 단 일 기관	건 강 한 지원자, 14명	치료 A: 팔보시클립 125 mg 휴약기간 12일 치료 B: 12일 간에 1 일 1회 600 mg 리팜 핀 투여 후 팔보시 클립 125 mg	AUC , C _{max}	● 팔보시클립 총 노출(AUC _{inf})및 최고 노출(C _{max})이 각각 약 85%와 70% 감소함		
					Summary Statistics*byTreatment		
					Plasma Parameters [Units]	Palbociclib Alone	Palbociclib + Rifampin
					N, n	15, 14	14, 10
					AUC _{inf} [ng•hr/mL]	1565 (30)	246.6 (47)
					AUC _{last} [ng•hr/mL]	1518 (31)	176.6 (53)
					C _{max} [ng/mL]	51.42 (44)	15.58 (76)
					T _{max} [hr]	8.00 (6.00-8.02)	3.01 (1.03-6.02)
					t _{1/2} [hr]	22.61 ± 3.321	7.78 ±0.631
					CL/F [L/hr]	79.88 (30)	506.7 (47)
V _z /F[L]	2580 (36)	5666 (49)					
1012	1 상 , 공개, 단 일 기관	건 강 한 여성지원 자, 26명	치료 A: 미다졸람 2 mg 경구용 시럽 단 회 투여 치료 B: 8일간 팔보시 클립 125 mg 투여 후 미다졸람 2 mg	AUC , C _{max}	● 미다졸람 AUC _{inf} 및 C _{max} 를 각각 약 61.1% 및 37.5% 증가 → 팔보시클립이 시간의존적 CYP3A4 억제제임		

			투여		
--	--	--	----	--	--

• 산 억제제와의 병용투여

- 위 pH 상승 약물: 건강한 피험자에 대한 약물상호작용 시험에서, 섭식조건에서 이 약 125 mg의 단회 투여와 프로토펙 펌프억제제(PPI)인 라베프라졸 다회투여를 병용할 경우, 이 약 단독 단회투여에 비해, 팔보시클립의 C_{max} 는 41% 감소했지만, AUC_{inf} 에 미치는 영향은 제한적이었다(13% 감소). PPI에 비해 H2 수용체 길항제 및 국소 제산제가 위 pH에 미치는 영향이 적다는 점을 감안하면, 섭식조건에서 이러한 제산제(acid reducing agent) 계열들이 팔보시클립 노출에 미치는 영향은 미미할 것으로 예측된다. 섭식 조건에서, PPI, H2 수용체 길항제 또는 국소 제산제는 팔보시클립 노출에 임상적으로 연관된 영향을 주지 않는다. 건강한 피험자를 대상으로 한 다른 시험에서는, 금식조건에서 이 약 단회 투여와 PPI 라베프라졸 다회투여를 병용시, 이 약 단독 단회투여에 비해 팔보시클립의 AUC_{inf} 및 C_{max} 가 각각 62% 및 80% 감소했다.

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과		
1018	1상, 공개, 단일기관	건강한 여성지원자, 26명	치료 A: 팔보시클립 125 mg 휴약기간 10일 치료 B: 7일간 1일 1회 40 mg 라베프라졸 투여 후 팔보시클립 125 mg	AUC , C _{max}	● 팔보시클립 총 노출(AUC _{inf})및 최대 노출(C _{max})을 각각 약 62% 및 80% 감소시킴		
					Parameter Summary Statistics*byTreatment		
					P a r a m e t e r (units)	Palbociclib Alone	Palbociclib + Rabeprazole
					N, n	26,26	25,23
					AUC _{inf} (ng•hr/mL)	1716 (45)	754.4 (38)
					A U C _{l a s t} (n g • hr/mL)	1656 (47)	672.8 (40)
					T _{last} (hr)	120 (72.0–120)	96.0 (72.0–120)
					C _{max} (ng/mL)	49.31(72)	12.25 (44)
					T _{max} (hr)	7.00 (6.00–24.0)	24.0 (6.00–48.0)
					t ₄ (hr)	21.97 ±2.9721	22.45 ±4.2139
					CL/F (L/hr)	72.85 (45)	165.7 (38)
					V _z /F(L)	2290 (49)	5289(31)
					1038	1상, 공개, 단일기관	건강한 여성지원자, 28명
P a r a m e t e r (unit)							
Palbociclib Alone	Rabeprazole + Palbociclib						
N, n	14, 14	14, 14					
AUC _{mf} (ng•hr/mL)	1574 (20)	1367 (29)					
A U Q _{a s t} (n g • hr/mL)	1524 (20)	1302 (28)					
T _{last} (hr)	120 (96.0–120)	120 (96.0–120)					
C _{max} (ng/mL)	51.21 (15)	30.30 (44)					
T _{max} (hr)	6.01 (6.00–8.00)	8.04 (6.00–24.1)					
T _{1/2} (hr)	22.64 ±3.3475	24.99 ±4.2411					
CL/F (L/hr)	79.31 (20)	91.37 (29)					
V _z /F(L)	2567 (15)	3260 (23)					

6.4.4. 집단 약동학 분석

팔보시클립에 대한 집단 PK 분석은 3건(시험 1001, 1002 및 1003)의 임상시험에서 확보한 183명의 진행성 암 환자의 PK 관찰 1933건을 바탕으로 수행됨. 팔보시클립 PK는 일차 흡수를 이용한 2구획 모델을 통해 잘 특징지어짐. CL/F에 대해 추정된 모집단 일반 값은 60.2L/hr(IIV=36.2%)였고, V_2/F 는 2710L(IIV=30.2%)였으며, V_3/F 는 61,300L(IIV는 추정되지 않음)였고, Q/F는 10.6L/hr(IIV=126%)였으며, K_a 는 0.4 1/hour(IIV=83.6%)였고, T_{lag} 는 0.7시간(IIV는 추정되지 않음)이었음. 팔보시클립이 이세티오네이트 캡슐 제형으로 투여된 이러한 3건의 시험을

기반으로, 상대 생체이용률 및 Tlag시간은 금식 상태보다 섭식 상태(고지방 식사와 함께 섭취된 팔보시클립)에서 각각 16.0% 및 28.8% 증가함.

SCM을 통해, 통계적으로 유의미한 공변량이 확인되었고 최종 모델에서 통합되었으며, 여기에는 CL/F에 대한 연령 및 베이스라인 체중뿐만 아니라 V2/F에 대한 베이스라인 체중이 포함되어 있음. 이러한 공변량은 이 2개의 매개변수 IIV의 중요하지 않은 역할에 대해서만 설명함. (CL/F의 IIV는 기본 모델의 39.1%에서 최종 모델의 36.2%로 감소한 반면, V2/F의 IIV는 기본 모델의 33.3%에서 최종 모델의 30.2%로 감소했습니다.)

아래 방정식은 현재 분석을 토대로 한 진행성 악성 질환 환자에 대한 CL/F 및 V2/F의 일반 값 모델 추정치를 설명함.

$$CL/F = 60.2L/h \cdot (Age/61) - 0.45 \cdot (BodyWeight/73.7)^{0.484} \text{ 그리고}$$

$$V2/F = 2710L \cdot (1 + 0.00906 \cdot [BodyWeight - 73.7])$$

여기에서, 60.2L/h는 체중이 73.7kg이고 연령은 61세인 암 환자에 대해 추정된 CL/F 일반 값을 의미하며, 2710L는 체중이 73.7kg인 암 환자에 대해 추정된 V2/F의 일반 값을 의미함.

공변량의 정도가 PK에 미치는 영향을 평가하기 위해, CL/F 및 V2/F가 연령 및 체중 최대 값을 기준으로 계산되었으며(분석 모집단에서 10% 및 90% 백분위수) 연령 중간값 61세 및 체중 중간값 73.7kg에서 일반 값과 비교하였음. 60.2L/h의 일반 값에 비해, CL/F는 45세 연령에서 14.7% 증가했으며 74세 연령에서 8.33% 감소했습니다. 체중의 경우, CL/F는 체중 55kg 및 97kg에서 각각 13.2% 감소했으며 14.2% 증가함. 체중 중간값 73.7kg에서 일반 값 2710L와 비교했을 때, V2/F는 체중 55kg 및 97kg에서 각각 17.0% 감소했으며 21.1% 증가함. 이러한 차이는 두 매개변수 모두에 대해 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았고 진단 플롯은 최종 모델이 연령 및 체중 효과의 적절한 원인이었음을 시사함.

신기능이 CL/F에 미치는 영향은 신기능의 측정치로 크레아티닌 청소율(CCL)을 사용하여 평가됨. 시험 모집단의 베이스라인 크레아티닌 청소율(BCCL)에 따르면, 정상적인 신기능(BCCL $\geq 90\text{mL/min}$)을 가진 환자는 81명이었고, 경증 신장장애($60\text{mL/min} \leq \text{BCCL} < 90\text{mL/min}$)를 가진 환자는 73명이었으며, 중등도 신장장애($30\text{mL/min} \leq \text{BCCL} < 60\text{mL/min}$)를 가진 환자는 29명이었고, 중증 신장장애(BCCL $< 30\text{mL/min}$)를 가진 환자는 없었음. 이 분석 결과 경증 또는 중등도의 신장장애는 팔보시클립 PK에 영향을 주지 않는 것으로 나타났으며 팔보시클립 PK는 중증 신장장애를 가진 환자를 대상으로 시험되지 않았음.

간 대사는 팔보시클립의 주요 청소율 기전이므로, 간 기능이 CL/F에 미치는 영향 또한 평가됨. 간 기능 범주는 NCI 척도에 따라 베이스라인 아스파라진산 아미노전이효소(BAST) 및 베이스라인 총 빌리루빈(BBIL) 값을 토대로 결정됨. 분석된 시험 모집단에서, 환자 대부분(n=142)은 정상적인 간 기능을 가졌으며 40명은 경증 간 손상 가지고 있었고, 1명은 중등도 간 손상을 가지고 있었음. 분석 결과 팔보시클립 CL/F 및 간 효소 베이스라인 값 간에 유의미한 관계는 없었고 이는 베이스라인 알칼리성 인산분해효소, BAST 및 BBIL을 포함하는 것으로 나타남. 따라서, 이 결과는 경증 간 손상이 팔보시클립 PK에 영향을 주지 않는다는 것을 나타냄. 해당 데이터에 중등도 간 손상을 가진 환자가 1명 밖에 없었고 중증 간 손상을 가진 환자는 아무도 없었기 때문에 중등도 및 중증 간 손상이 팔보시클립 PK에 미치는 영향을 평가할 수 없었음.

치료 기간 중 PPI를 복용한 환자 수(48명), H2RAs를 복용한 환자 수(12명) 또는 국소용 제산제를 복용한 환자 수가 상당 수 있으며 이 중 대부분이 팔보시클립 병용투여 시 이용 가능한 PK 데이터를 제공함. 팔보시클립 이세티오네이트 캡슐과 이러한 산 환원제 병용투여 시 팔보시클립의 상대 생체이용률, Ka 또는 Tlag에 유의미한 영향을 미치지 않았음.

최종 PK 모델은 관찰된 데이터를 합리적으로 잘 설명했으며, 최종 PK 모델의 예측 가능성은 다른 접근법을 통해 검증됨.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항 목	결과															
§ 효능효과: 이 약은 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포표장인자수용체2(HER2)-음성인 여성의 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 내분비 요법과 병용한다.																					
2상 pivot al	A5481003 폐경 후 여성을 대상으로 ER-양성, HER2-음성 진행성 유방암의 일차 치료를 위한 레트로졸 및 PD 0332991 (경구 CDK 4/6 억제제)의 병용투여와 레트로졸 단독투여의 안전성, 유효성 및 약동학을 시험하는 1/2상 공개라벨 무작위 시험	다기관, 공개, 무작위배정, 위약대조	폐경 후 여성, ER-양성, HER2-음성 진행성 유방암 1상 12명 2상 165명	4주 일정 (21일 치료휴약), 125 mg QD 레트로졸 1일 1회 2.5mg	1상: 약물 DDI 확인 2상 : PFS 2차로 O R R , C B R , OS	• PFS -20.2개월 대 10.2개월, HR=0.488, 95% CI: 0.319 ~ 0.748, 단측 p=0.0004 <table><caption>Table 6. Efficacy Results – Study 1 (Investigator Assessment, Intent-to-Treat Population)</caption><thead><tr><th></th><th>IBRANCE + Letrozole (N=84)</th><th>Letrozole (N=81)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Progression-Free Survival (PFS)^a</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Number of PFS Events (%)</td><td>41 (48.8%)</td><td>59 (72.8%)</td></tr><tr><td>Hazard ratio (95% CI)</td><td></td><td>0.488 (0.319, 0.748)</td></tr><tr><td>Median PFS [months] (95% CI)</td><td>20.2 (13.8, 27.5)</td><td>10.2 (5.7, 12.6)</td></tr></tbody></table> ^aCI=confidence interval, N=number of patients. • 2차 평가변수 - 객관적 반응(OR, 42.9% 대 33.3%) 및 임상적 유익성 반응(CBR, 81.0% 대 58.0%)이 개선 - OS 유의성 없는 양성 경향, HR=0.813, 95% CI: 0.492 ~ 1.345, 단측 p=0.2105 • 안전성 - 병용군 호중구 감소증, 백혈구 감소증, 피로, 빈혈, 오심, 관절염, 탈모증, 설사 및 안면홍조 발생		IBRANCE + Letrozole (N=84)	Letrozole (N=81)	Progression-Free Survival (PFS) ^a			Number of PFS Events (%)	41 (48.8%)	59 (72.8%)	Hazard ratio (95% CI)		0.488 (0.319, 0.748)	Median PFS [months] (95% CI)	20.2 (13.8, 27.5)	10.2 (5.7, 12.6)
	IBRANCE + Letrozole (N=84)	Letrozole (N=81)																			
Progression-Free Survival (PFS) ^a																					
Number of PFS Events (%)	41 (48.8%)	59 (72.8%)																			
Hazard ratio (95% CI)		0.488 (0.319, 0.748)																			
Median PFS [months] (95% CI)	20.2 (13.8, 27.5)	10.2 (5.7, 12.6)																			
3상 pivot al	A5481023 이전에 내분비 요법을 받은 후 진행된 호르몬 수용체-양성, HER2-음성 전이성 유방암이 있는 여성 환자를 대상으로 PD-0332991(팔보시클립) ± 고세렐린과 병용하거나 병용하지 않은 폴베스트란트 (Faslodex)의 시험을 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군, 3상 시험	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조	폐경 후 여성, ER-양성, HER2-음성 진행성 유방암 521명(시험군 345명, 대조군 172명)	4주 일정 (21일 치료휴약), 125 mg QD 폴베스트란트 한달간격으로 투여 500mg	1차 평가변수: PFS 2차 평가변수: O R R , C B R , OS 등	PFS -9.2개월 대 3.8개월; HR=0.422; 95% CI: 0.318 ~ 0.560, 단측 0.000001 • 2차 평가변수 - 객관적 반응 및 임상적 유익성 반응이 개선 • 안전성 - 치료 관련 이상반응으로 인한 영구 중단 비율이 낮은 것으로 볼 때 팔보시클립 및 폴베스트란트 병용투여가 내약성이 우수했고 대부분의 TEAE는 중대한 것은 없었으며 관리 가능함 - 관찰된 가장 일반적인 투여 후 발생한 이상반응(TEAE) (≥25%)은 호중구 감소, 피로, 오심, 백혈구(WBC) 수치 감소 및 빈혈임															

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• 시험 A5481003

- 폐경 후 여성을 대상으로 ER-양성, HER2-음성 진행성 유방암의 일차 치료를 위한 레트로졸 및 PD 0332991 (경구 CDK 4/6 억제제)의 병용투여와 레트로졸 단독투여의 안전성, 유효성 및 약동학을 시험하는 1/2상 공개라벨 무작위 시험

① 환자군 분석

- 선정 · 제외기준: 레트로졸과 병용하여 폐경 후 진행성, 전이성 유방암 1차 치료

주요 적합성 기준에는 ER 양성, HER2-음성 국소 재발성 또는 전이성(진행성) 유방암; 측정 가능한 질환(고형암 반응 평가 기준[RECIST] v1.0에 따름) 또는 골 질환만; 미 동부 종양학회(ECOG) 수행능력상태 0 또는 1; 충분한 혈구 수 및 장기 기능을 가지고 있고 이전/현재 뇌 전이가 없는 폐경 후 여성을 포함. 환자가 진행성 질환을 위해 어떠한 항암 치료라도 이전에

받았거나(시험 치료 시작 최소 2주 전에 완료한 골수의 <25%에 대한 방사선 치료는 제외) 어떠한 CDK 억제제라도 이전에 사용한 경우에는 제외. 초기 유방암 치료를 위해 (선행)보조제 레트로졸을 투여받은 환자 및 질환 재발이 레트로졸 투여를 시작한 시점부터 ≤12개월(2상만)인 환자 제외.

- 등록된 환자: 군간 차이를 나타내지 않음

Phase 2 (Ph2P1+Ph2P2)		
	Palbociclib + Letrozole (N=84)	Letrozole (N=81)
Age (years), n (%)		
18-44	2 (2.4)	4 (4.9)
45-64	45 (53.6)	38 (46.9)
≥65	37 (44.0)	39 (48.1)
Mean (Std Dev)	62.7 (10.19)	63.0 (9.16)
Median	62.5	64.0
(range)	(41-89)	(38-84)
Race, n (%)		
White	76 (90.5)	72 (88.9)
Black	1 (1.2)	1 (1.2)
Asian	6 (7.1)	4 (4.9)
Other	1 (1.2)	4 (4.9)
Weight (kg)		
Mean (Std Dev)	71.0 (15.68)	68.1 (13.34)
Median	70.0	65.4
(range)	(42.2-123.0)	(46.0-106.0)
ECOG PS, n (%) ^a		
0	46 (54.8)	45 (55.6)
1	38 (45.2)	36 (44.4)
Duration since histological diagnosis of breast cancer (years) ^a		
Mean	4.5	6.1
Median	1.3	2.4
Range	0.0-27.0	0.0-40.0
Current disease stage, n (%)		
IIIB	2 (2.4)	1 (1.2)
IV	82 (97.6)	80 (98.8)
Histopathological classification, n (%)		
Ductal	63 (75.0)	54 (66.7)
Lobular	18 (21.4)	19 (23.5)
Other	3 (3.6)	8 (9.9)
Histopathological grade, n (%)		
1	8 (9.5)	10 (12.3)
2	31 (36.9)	38 (46.9)
3	31 (36.9)	18 (22.2)
Not done	5 (6.0)	6 (7.4)
Unknown	9 (10.7)	9 (11.1)
Progesterone receptor, n (%)		
Positive	65 (77.4)	53 (65.4)
Negative	11 (13.1)	23 (28.4)
Unknown	1 (1.2)	0
Not done	7 (8.3)	5 (6.2)
Measurable disease present ^b ,n(%)		
Yes	65 (77.4)	66 (81.5)
No	19 (22.6)	15 (18.5)
Adequate baseline assessment ^c ,n (%)		
Yes	84 (100.0)	81 (100.0)
No	0	0

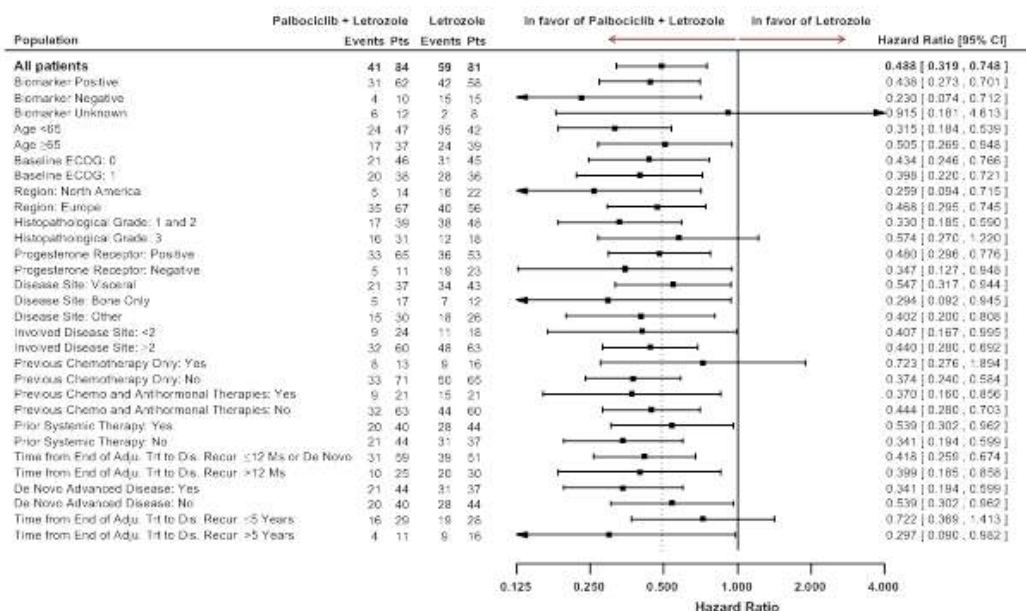
② 유효성

- PFS

Table 6. Efficacy Results – Study 1 (Investigator Assessment, Intent-to-Treat Population)

	IBRANCE + Letrozole (N=84)	Letrozole (N=81)
Progression-Free Survival (PFS)		
Number of PFS Events (%)	41 (48.8%)	59 (72.8%)
Hazard ratio (95% CI)	0.488 (0.319, 0.748)	
Median PFS [months] (95% CI)	20.2 (13.8, 27.5)	10.2 (5.7, 12.6)

CI=confidence interval; N=number of patients.



- OS

	Number of events Palbociclib plus letrozole versus letrozole	Median in Months (95% CI) Palbociclib plus letrozole	Median in Months (95% CI) Letrozole	Hazard ratio (95% CI)	p - value (1-sided)
OS					
Phase 2	30 versus 31	37.5 (28.4-NR)	33.3 (26.4, NR)	0.813 (0.492-1.345)	0.2105

※ OS 값에서 유의적인 차이(우월성)를 보이지 못한 이유

OS 분석은 165명의 무작위배정된 환자에서 61건의 사망을 기반으로 한 최종 PFS 분석 시점에 수행됨. 2상 환자에 대한 추적관찰 기간 중간값은 병용 투여군에서 29.6개월이었고 레트로졸 단독 투여군에서는 27.9개월임. 이 사전 계획된 분석에서는 OS가 저하되지 않았으며 사실상 OS의 수치상 개선이 팔보시클립과 레트로졸 병용 투여군에서 우세한 것으로 관찰됨. 팔보시클립과 레트로졸 병용 투여군의 OS 중간값은 37.5개월(95% CI: 28.4 ~ NR)이었고 레트로졸 단독 투여군에서는 33.3개월 (95% CI: 26.4 ~ NR)임. OS 분석은 165명의 환자를 기반으로 가능한 총 사례 중 37%의 데이터만 제시, 이 시험에서 업데이트된 OS 분석은 완료된 생존 데이터로 수행함.

- ORR, CBR

	Rate		Odds Ratio (95% CI)	p-value (1-sided)
	Palbociclib plus letrozole (95% CI)	Letrozole (95% CI)		
OR (Investigator assessment)				
Phase 2	42.9 (32.1-54.1)	33.3 (23.2-44.7)	1.50 (0.76-2.97)	0.1347
OR (BICR)				
Phase 2	29.8 (20.3-40.7)	21.0 (12.7-31.5)	1.59 (0.74-3.48)	0.1314
CBR (Investigator Assessment)				
Phase 2	81.0 (70.9-88.7)	58.0 (46.5-68.9)	3.18 (1.48-6.98)	0.0009
CBR (BICR)				
Phase 2	71.4 (60.5-80.8)	50.6 (39.3-61.9)	2.47 (1.23-4.93)	0.0046

③ 안전성

- 안전성 요약

전반적으로, 팔보시클립과 레트로졸 병용투여군 내 총 83명(100.0%)의 환자와 레트로졸 단독 투여군 내 77명의 환자 중 66명(85.7%)의 환자들이 이 시험의 2상 부분에서 최소 1건의 TEAE를 경험함(시험 1003 SCS 표 14.3.1.1.3.b). 해당 치료군에서 가장 빈번하게(즉, ³20%의 환자) 보고된 TEAE는 호중구 감소(74.7%), 백혈구 감소증(43.4%), 피로(41.0%), 빈혈(34.9%), 구역(30.1%), 관절통(24.1%), 안면홍조(22.9%), 탈모증(21.7%)뿐만 아니라 식욕 감퇴 및 설사(각 20.5%)임. 레트로졸 단독 투여군에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 피로(23.4%)임. 팔보시클립과 레트로졸 병용투여군에서 총 15명(18.1%)의 환자가 호중구 감소 및 폐 색전증(각 5명[6.0%]); 피로(2명[2.4%]) 및 빈혈, 요통, 뼈통증, 흉통, 괴저 및 상완골절(각 1명[1.2%])을 포함한 등급 4 중증도의 TEAE를 경험하였음(시험 1003 SCS 표 14.3.1.1.3.b). 레트로졸 단독 투여군에서 등급 4 중증도의 TEAE를 경험한 환자는 없음. 팔보시클립과 레트로졸 병용투여군에서 총 51명(61.4%)의 환자가 등급 3 중증도의 TEAE를 경험하였음. 해당 치료군에서 최소 3명의 환자가 경험한 등급 3 TEAE는 호중구 감소(41명[49.4%]); 백혈구 감소증(16명[19.3%]); 피로(4명[4.8%]); 빈혈, 설사 및 호흡곤란(각 3명[3.6%])임. 레트로졸 단독 투여군에서 총 18명(23.4%)의 환자가 등급 3 중증도의 TEAE를 경험했으며, 이 중 2명(2.6%)의 환자가 등급 3 관절통을 경험했으며 각 1명의 환자들(1.3%)은 나머지 등급 3 TEAE를 경험하였음. 팔보시클립과 레트로졸 병용투여군 내 83명의 환자 중 한 명(1.2%)은 질병 진행으로 인해 2015년 1월 2일 자로 사망. 팔보시클립과 레트로졸 병용투여군에서 다른 시험 중 사망은 보고되지 않았고 레트로졸 단독 투여군에서도 시험 중 사망은 보고되지 않았음.

- 치료중단 및 용량조절

팔보시클립 치료 기간 중간값은 약 13.8개월(421.0일[범주: 7일 ~ 1615일])이었고 팔보시클립 투여 일수의 중간값은 319개월(7일 ~ 1178일)이었음, 팔보시클립 상대 투여량 강도 중간값은 94.7%(범주: 48.5% ~ 284.4%)이었음. 본 시험의 2상 부분에 참여한 환자 총 34명(41.0%)의 팔보시클립 투여량을 감소시켰고, 70명(84.3%)은 치료 사이클이 지연됨(표12). 시험 1003 SCS 표 14.4.1.3.1.2.b에 요약된 바와 같이, 환자당 투여량 중단 기간 중간값은 7일(범주: 1일 ~ 64일)임.
--

표 12. 2015년 1월 2일자로 시험 A5481003 2 상 부분에서 팔보시클립 및 레트로졸(모든 사이클)에 노출된 환자 요약- 치료 받은 모든 환자^a

Exposure Category ^a	Palbociclib + Letrozole (N=83) ^a		Letrozole Alone (N=77) ^a
	Palbociclib ^a	Letrozole ^a	
Duration of treatments (days) ^{a,c}			
Mean (Std Dev) ^a	553.0 (424.3) ^a	558.9 (422.6) ^a	362.3 (334.8) ^a
Median ^a	421.0 ^a	428.0 ^a	231.0 ^a
Min, Max ^a	7.0, 1615.0 ^a	7.0, 1615.0 ^a	28.0, 1241.0 ^a
Days on drug ^{b,c}			
Mean (Std Dev) ^a	394.5 (304.0) ^a	556.3 (421.0) ^a	360.8 (333.4) ^a
Median ^a	319.0 ^a	428.0 ^a	231.0 ^a
Min, Max ^a	7.0, 1178.0 ^a	7.0, 1614.0 ^a	28.0, 1238.0 ^a
Total dose administered (mg) ^a			
Mean (Std Dev) ^a	45966.6 (35890.8) ^a	1390.7 (1052.6) ^a	902.0 (833.6) ^a
Median ^a	37850.0 ^a	1070.0 ^a	577.5 ^a
Min, Max ^a	875.0, 147250.0 ^a	17.5, 4035.0 ^a	70.0, 3095.0 ^a
Average daily dose administered (mg) ^{c,d}			
Mean (Std Dev) ^a	119.2 (20.2) ^a	2.5 (0) ^a	2.5 (0) ^a
Median ^a	125.0 ^a	2.5 ^a	2.5 ^a
Min, Max ^a	79.2, 266.7 ^a	2.5, 2.5 ^a	2.5, 2.5 ^a
Relative dose intensity (%), ^d overall by patient ^a			
Mean (Std Dev) ^a	93.8 (26.4) ^a	99.5 (1.0) ^a	99.5 (2.2) ^a
Median ^a	94.7 ^a	100.0 ^a	100.0 ^a
Min, Max ^a	48.5, 284.4 ^a	94.6, 100.1 ^a	81.5, 100.0 ^a
Patients with at least 1 dose reduction, ^e n (%) ^a	34 (41.0) ^a	NA ^a	NA ^a
Patients with dose interruption, ^e n (%) ^a	50 (60.2) ^a	32 (38.6) ^a	22 (28.6) ^a
Patients with dose interruptions due to TEAEs, n (%) ^a	29 (34.9) ^a	10 (12.0) ^a	3 (3.9) ^a
Patients with cycle delay, ^f n (%) ^a	70 (84.3) ^a	NA ^a	NA ^a
Patients with cycle delay due to TEAEs, n (%) ^a	37 (44.6) ^a	NA ^a	NA ^a

표 54. 2015년 1월 2일자로 시험 A5481003의 2 상 부분에서 팔보시클립과 레트로졸을 병용투여받은 환자에 대해 감소하는 빈도로 분류된 최대 중증도 등급(모든 중증도 등급) 및 MedDRA PT 별 투여량 감소와 관련한 인과성의 투여 후, 치료 시작 이후에 발생한 이상반응 요약- 치료 받은 모든 환자^a

MedDRA PT ^a	Number (%) of Patients ^a					
	Palbociclib + Letrozole (N=83) ^a					
	Grade 1 ^a	Grade 2 ^a	Grade 3 ^a	Grade 4 ^a	Grade 5 ^a	All Grades ^a
Any TEAE ^a	0 (0) ^a	7 (8.4) ^a	21 (25.3) ^a	3 (3.6) ^a	0 (0) ^a	31 (37.3) ^a
Neutropenia ^a	0 (0) ^a	5 (6.0) ^a	16 (19.3) ^a	3 (3.6) ^a	0 (0) ^a	24 (28.9) ^a
Leukopenia ^a	0 (0) ^a	3 (3.6) ^a	3 (3.6) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	6 (7.2) ^a
Thrombocytopenia ^a	1 (1.2) ^a	0 (0) ^a	1 (1.2) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	2 (2.4) ^a
Fatigue ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	2 (2.4) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	2 (2.4) ^a
Anaemia ^a	0 (0) ^a	1 (1.2) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	1 (1.2) ^a
Granulocytopenia ^a	0 (0) ^a	1 (1.2) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	1 (1.2) ^a
Diarhoea ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	1 (1.2) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	1 (1.2) ^a
Platelet count decreased ^a	1 (1.2) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	1 (1.2) ^a
Joint stiffness ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	1 (1.2) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	1 (1.2) ^a
Petechiae ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	1 (1.2) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	1 (1.2) ^a

• 시험 A5481023

- 이전에 내분비 요법을 받은 후 진행된 호르몬 수용체-양성, HER2-음성 전이성 유방암이 있는 여성 환자를 대상으로 PD-0332991(팔보시클립) ± 고세렐린과 병용하거나 병용하지 않은 폴베스트란트(Faslodex)의 시험을 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군, 3상 시험

① 환자군 분석

- 주요 선정기준 : 폴베스트란트와 병용하여 폐경 후 진행성, 전이성 유방암 2차 치료
폐경 전 환자의 경우, GnRH를 투여받아야 한다.

환자는 LHRH 작용제인 고세렐린(Zoladex 또는 일반명)으로 치료할 수 있는 18세 이상의 폐경 후 또는 폐경 전/이행기 여성으로, 재발(국소적 또는 전이성) 질병의 증거와 함께 조직학적 또는 세포학적으로 입증된 유방 선암종 진단을 받았으며 에스트로젠 수용체(ER) 양성 및/또는 프로게스테론 수용체(PR) 양성 및 HER2-음성 종양 기록이 있어야 함. 이들의 유방암은 보조 요법(폐경 후 여성의 경우 아로마타제 억제제, 폐경 전 또는 이행기 여성의 경우 타목시펜) 중 또는 완료 후 12개월 이내에 진행. 또는 이들의 질병이 진행성/전이성 유방암에 대한 이전 치료(폐경 후 여성의 경우 AI, 폐경 전 또는 이행기

여성의 경우 내분비 요법) 중 또는 종료 후 1개월 이내에 진행됨. 진행성/전이성 질병에 대해 한 번의 이전 화학요법도 허용됨. 환자는 고형암 반응평가기준(RECIST) 버전 1.1에 따라 측정 가능한 질병 또는 뼈 질병이 유일한 질병 부위로 있어야 하고, 미 동부 종양학회(ECOG)의 수행능력상태가 0 또는 1이어야 하며, 혈구 수치 및 장기 기능이 적절해야 함.

- 등록된 환자 : 군간 차이를 나타내지 않음

■ 표 2. 인구학적 특성-ITT 모집단

Number(%) of Patients	Palbociclib plus Fulvestrant N=347	Placebo plus Fulvestrant N=174	Total N=521
Age (years) n (%)			
<65	261 (75.2)	131 (75.3)	392 (75.2)
≥65	86 (24.8)	43 (24.7)	129 (24.8)
Mean (SD)	56.9 (11.7)	56.8 (10.4)	56.9 (11.3)
Median (range)	57.0 (30-88)	56.0 (29-80)	57.0 (29-88)
Race n (%)			
White	252 (72.6)	133 (76.4)	385 (73.9)
Black	12 (3.5)	8 (4.6)	20 (3.8)
Asian	74 (21.3)	31 (17.8)	105 (20.2)
Other	8 (2.3)	1 (0.6)	9 (1.7)
Unspecified	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.4)
Ethnicity n (%)			
Hispanic/Latino	17 (4.9)	11 (6.3)	28 (5.4)
Not Hispanic/Latino	329 (94.8)	161 (92.5)	490 (94.0)
Unspecified	1 (0.3)	2 (1.1)	3 (0.6)
Weight (kg) n (%)			
n (%)	347 (100)	171 (98.3)	518 (99.4)
Mean (SD)	70.4 (17.5)	72.0 (17.6)	70.9 (17.6)
Median (range)	67.2 (35.6-142.0)	69.8 (35.1-126.8)	68.5 (35.1-142.0)
Height (cm) n (%)			
n (%)	347 (100)	174 (100)	521 (100)
Mean (SD)	161.1 (7.0)	161.3 (7.6)	161.2 (7.2)
Median (range)	161.5 (139.8-182.9)	162.0 (121.9-180.3)	162.0 (121.9-182.9)

Source: Section 14.1, Table 14.1.2.1.

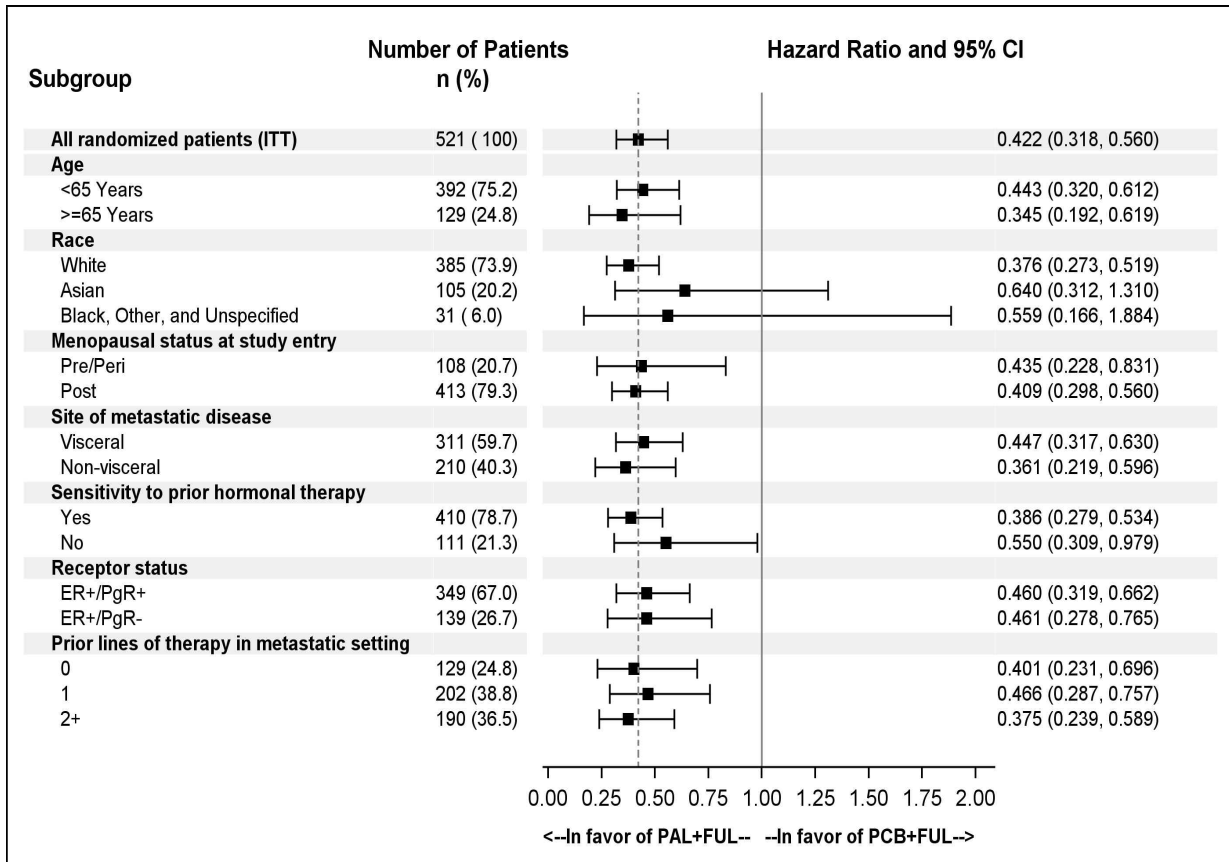
Abbreviations: N: number of patients, n: number of patients affected, SD: standard deviation.

② 유효성

- PFS 등

	최종 분석 (2014년 12월 5일 기준)		최신 분석 (2015년 3월 16일 기준)	
	이 약과 폴베스트란트 병용투여 (N=347)	위약과 폴베스트란트 병용투여 (N=174)	이 약과 폴베스트란트 병용투여 (N=347)	위약과 폴베스트란트 병용투여 (N=174)
무진행 생존기간 (PFS)				
중간 분석 시 PFS 사례 수(%)	102(29.4%)	93(53.4%)	145(41.8%)	114(65.5%)
중간 분석 시 HR(95% CI) 및 p value	0.422(0.318 0.560), p<0.000001		0.461(0.360 0.591), p<0.000001	
중간 분석 시 PFS 중앙값[개월](95% CI)	9.2(7.5 NE)	3.8(3.5 5.5)	9.5(9.2 11.0)	4.6(3.5 5.6)
ORR	10.4%	6.3%	19.0%	8.6%
ORR(측정 가능한 질병)	13.4%	8.0%	24.6%	10.9%
CBR	34.0%	19.0%	66.6%	39.7%
DR(개월)	9.3	5.7	9.3	7.6

N=환자 수, PFS= progression free survival (무진행 생존기간), CI=신뢰 구간, NE=not estimable (추정 불가), ORR= objective response rate (객관적 반응률), CBR= clinical benefit response(임상적 유의성 반응), DR= duration of response(반응 기간)



③ 안전성

- 안전성 요약

전체적으로, 위약과 폴베스트란트 병용투여군의 환자들(89.0%)에 비해 팔보시클립과 폴베스트란트 병용투여군에서는 더 많은 수의 환자들(97.7%)이 최소 1건의 TEAE를 경험함(시험 1023 CSR 표 14.3.1.1.3). 팔보시클립과 폴베스트란트 병용 치료군에서 가장 빈번하게 보고된(즉, >20%의 환자) TEAE는 호중구 감소(61.4%), 피로(38.0%), 구역(29.0%), 백혈구 수치 감소(26.7%), 빈혈(25.5%), 두통 및 호중구 수치 감소(각각 21.2%) 및 백혈구 감소증(20.3%)이었음. 위약과 폴베스트란트 병용투여군에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 피로(26.7%) 및 구역(26.2%)이었음.

위약과 폴베스트란트 병용투여군에 비해 더 많은 등급 3 및 등급 4 TEAE가 팔보시클립과 폴베스트란트 병용투여군에 대해 보고되었으며, 이는 주로 호중구 감소, 호중구 수치 감소, 백혈구 감소증, 백혈구 수치 감소의 높은 빈도 및 중증도로 인한 것이었음. 팔보시클립과 폴베스트란트 병용투여군 환자 총 37명(10.7%) 및 위약과 폴베스트란트 병용투여군 환자 3명(1.7%)은 등급 4 중증도의 TEAE를 경험함. 팔보시클립과 폴베스트란트 병용투여군에서 2명 이상의 환자(0.3%)가 경험한 등급 4 TEAE는 호중구 감소(6.1%), 호중구 수치 감소(2.9%) 및 백혈구 수치 감소(0.6%)임. 위약과 폴베스트란트 병용투여군의 환자들이 경험한 등급 4 TEAE는 각 1명(0.6%)이 경험한 것으로 백혈구 수치 감소, 호중구 수치 감소, 담낭염, 저산소증 및 열성 호중구감소증을 포함함. 팔보시클립과 폴베스트란트 병용투여군 환자 총 202명(58.6%) 및 위약과 폴베스트란트 병용투여군 환자 28명(16.3%)은 등급 3 중증도의 TEAE를 경험하였음. 팔보시클립과 폴베스트란트 병용투여군에서 2% 이상의 환자가 경험한 등급 3 TEAE는 호중구 감소(42.3%), 백혈구 감소증(13.6%), 호중구 수치 감소(12.5%), 백혈구 수치 감소(11.3%) 및 빈혈(2.3%)임. 위약과 폴베스트란트 병용투여군에서 3명 이상의 환자(1.2%)가 경험한 등급 3 TEAE는 복수 및 요통(각 2.3%)뿐만 아니라 빈혈 및 사지 통증(각 1.7%)을 포함함.

팔보시클립과 폴베스트란트를 병용투여받은 345명의 환자 중 네 명(1.2%)과 위약과 폴베스트란트를 병용투여받은 172명의 환자 중 2명(1.2%)은 2014년 12월 5일 자로 시험 중 사망.

- 치료중단 및 용량조절

팔보시클립 치료 기간의 중간값은 약 5개월(144일[범주: 1일 ~ 390일])이었으며, 위약 치료 기간의 중간값은 약 4개월(120일[범주: 14일 ~ 302일])임. 팔보시클립 노출 투여 일수(팔보시클립을 실제로 투여받은 총 일수)와 위약 투여 일수의 중간값은 각각(104일[범주: 1일 ~ 289일]) 및 (90일[범주: 14일 ~ 402일])로 유사하였음. 팔보시클립 상대 투여량 강도 중간값은 위약보다 낮았음(각각 91.7%[범주: 22% ~ 105%] 및 100%[범주: 69% ~ 107%]).

표 57. 2014년 12월 5일자로 시험 A5481023의 팔보시클립과 풀베스트란트를 병용투여받은 최소 2명의 환자에 대해 감소하는 빈도로 분류한 최대 중증도 등급(등급 1~4) 및 MedDRA PT 별 치료 일시 중단과 관련한 인과성의 투여 후, 치료 시작 이후에 발생한 이상반응(모든 사이클) 요약 - 치료받은 모든 환자

MedDRA PT ^a	Palbociclib + Fulvestrant (N=345) ^c					Placebo + Fulvestrant (N=172) ^c				
	Grade 1 ^c	Grade 2 ^c	Grade 3 ^c	Grade 4 ^c	Grades 1-4 ^c	Grade 1 ^c	Grade 2 ^c	Grade 3 ^c	Grade 4 ^c	Grades 1-4 ^c
Any TEAE ^c	5 (1.4) ^c	7 (2.0) ^c	186 (53.9) ^c	26 (7.5) ^c	224 (64.9) ^c	1 (0.6) ^c	4 (2.3) ^c	9 (5.2) ^c	0 (0) ^c	14 (8.1) ^c
Neutropenia ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	139 (40.3) ^c	17 (4.9) ^c	156 (45.2) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
Neutrophil count decreased ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	45 (13.0) ^c	5 (1.4) ^c	50 (14.5) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
WBC count decreased ^c	3 (0.9) ^c	6 (1.7) ^c	18 (5.2) ^c	1 (0.3) ^c	28 (8.1) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
Leukopenia ^c	0 (0) ^c	2 (0.6) ^c	19 (5.5) ^c	0 (0) ^c	21 (6.1) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
Nausea ^c	1 (0.3) ^c	5 (1.4) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	6 (1.7) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	1 (0.6) ^c	0 (0) ^c	1 (0.6) ^c
Thrombocytopenia ^c	3 (0.9) ^c	1 (0.3) ^c	1 (0.3) ^c	1 (0.3) ^c	6 (1.7) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
Anaemia ^c	0 (0) ^c	3 (0.9) ^c	2 (0.6) ^c	0 (0) ^c	5 (1.4) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	1 (0.6) ^c	0 (0) ^c	1 (0.6) ^c
Diarrhoea ^c	2 (0.6) ^c	3 (0.9) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	5 (1.4) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
Fatigue ^c	0 (0) ^c	2 (0.6) ^c	3 (0.9) ^c	0 (0) ^c	5 (1.4) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
Vomiting ^c	1 (0.3) ^c	3 (0.9) ^c	1 (0.3) ^c	0 (0) ^c	5 (1.4) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	1 (0.6) ^c	0 (0) ^c	1 (0.6) ^c
Dizziness ^c	2 (0.6) ^c	1 (0.3) ^c	1 (0.3) ^c	0 (0) ^c	4 (1.2) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
Pyrexia ^c	3 (0.9) ^c	0 (0) ^c	1 (0.3) ^c	0 (0) ^c	4 (1.2) ^c	0 (0) ^c	1 (0.6) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	1 (0.6) ^c
ALT increased ^c	1 (0.3) ^c	0 (0) ^c	2 (0.6) ^c	0 (0) ^c	3 (0.9) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
Influenza like illness ^c	3 (0.9) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	3 (0.9) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
Platelet count decreased ^c	0 (0) ^c	1 (0.3) ^c	1 (0.3) ^c	1 (0.3) ^c	3 (0.9) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
Abdominal pain ^c	0 (0) ^c	1 (0.3) ^c	1 (0.3) ^c	0 (0) ^c	2 (0.6) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
Arthralgia ^c	0 (0) ^c	2 (0.6) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	2 (0.6) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
AST increased ^c	1 (0.3) ^c	0 (0) ^c	1 (0.3) ^c	0 (0) ^c	2 (0.6) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	1 (0.6) ^c	0 (0) ^c	1 (0.6) ^c
Asthenia ^c	1 (0.3) ^c	1 (0.3) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	2 (0.6) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
Bronchitis ^c	0 (0) ^c	2 (0.6) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	2 (0.6) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
Constipation ^c	1 (0.3) ^c	1 (0.3) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	2 (0.6) ^c	1 (0.6) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	1 (0.6) ^c
Gastrointestinal infection ^c	1 (0.3) ^c	1 (0.3) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	2 (0.6) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c
Pain in extremity ^c	0 (0) ^c	2 (0.6) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	2 (0.6) ^c	0 (0) ^c	1 (0.6) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	1 (0.6) ^c
Stomatitis ^c	1 (0.3) ^c	1 (0.3) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	2 (0.6) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0) ^c

^a Data source: A5481023 CCB T-LL-14.2.1.5.2.1.1

TEAE로 인한 투여량 감소 및 투여 중단/사이클 지연 환자 비율은 위약에 비해 팔보시클립에서 더 높았음(표13). 환자들은 투여량 조정 및 표준 치료를 통해 위약을 투여받는 환자들보다 더 오래 효과적인 팔보시클립 치료를 계속함(팔보시클립 노출 기간 중간값 약 5개월 대 위약 노출 기간 중간값 약 4개월).

표 13. 2014년 12월 5일 자로 시험 A5481023에서 팔보시클립 또는 위약(모든 사이클)에 노출된 환자 요약 - 모든 치료받은 환자

Exposure Category ^a	Palbociclib + Fulvestrant (N=345) ^c	Placebo + Fulvestrant (N=172) ^c
Duration of treatment (days) ^{a,c}		
Mean (Std Dev) ^c	151.8 (75.0) ^c	121.3 (71.6) ^c
Median ^c	144.0 ^c	120.0 ^c
Min, Max ^c	1, 390 ^c	14, 402 ^c
Days on drug ^{b,c}		
Mean (Std Dev) ^c	106.9 (53.2) ^c	93.4 (52.5) ^c
Median ^c	104.0 ^c	90.0 ^c
Min, Max ^c	1, 289 ^c	14, 302 ^c
Total dose administered (mg) ^c		
Mean (Std Dev) ^c	12690.5 (6497.5) ^c	11649.6 (6533.0) ^c
Median ^c	12525.0 ^c	11250.0 ^c
Min, Max ^c	125, 36125 ^c	1750, 37875 ^c
Average daily dose administered (mg) ^c		
Mean (Std Dev) ^c	118.9 (10.9) ^c	124.8 (1.9) ^c
Median ^c	125.0 ^c	125.0 ^c
Min, Max ^c	81, 131 ^c	109, 129 ^c
Relative dose intensity (%), ^d overall by patient ^c		
Mean (Std Dev) ^c	86.9 (14.6) ^c	98.0 (4.7) ^c
Median ^c	91.7 ^c	100.0 ^c
Min, Max ^c	22, 105 ^c	69, 107 ^c
Patients with at least 1 dose reduction, ^e n (%) ^c	109 (31.6) ^c	3 (1.7) ^c
Patients with dose interruption, ^f n (%) ^c	301 (87.2) ^c	110 (64.0) ^c
Patients with dose interruptions due to TEAEs, n (%) ^c	185 (53.6) ^c	7 (4.1) ^c
Patients with cycle delay, ^g n (%) ^c	140 (40.6) ^c	15 (8.7) ^c
Patients with cycle delay due to TEAEs, n (%) ^c	75 (21.7) ^c	2 (1.2) ^c

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론, 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

		1003 레트로졸 병용			1023 폴베스트란트 병용							
		시험군(84)		위약군(81)	시험군(347)		위약군(174)					
유효성	PFS(m)	20.2		10.2	9.6		4.6					
	HR	0.488 (0.319-0.748)			0.461 (0.361-0.591)							
	OS(m)	37.5		33.3	-		-					
	OR(%)	42.9		33.3	10.4		6.3					
	CBR(%)	81.0		58.0	34.0		19.0					
	DR(m)	-		-	9.3		5.7					
안전성 (%)	전체 이상반응	100 (83명)		85.7 (66명)	97.7		89.0					
	4등급	18.1 (15명)		0	10.7 (37명)		1.7 (3명)					
	3등급	61.4 (51명)		23.4 (18명)	58.6 (202명)		16.3 (28명)					
	자주발생			이 약과 폴베스트란트 병용투여 (N=83)		레트로졸 단독투여 (N=77)		이 약과 폴베스트란트 병용투여 (N=345)		위약과 폴베스트란트 병용투여 (N=172)		
		기관계	모든 이상반응 %	3등급 %	4등급 %	모든 이상반응 %	3등급 %	4등급 %	모든 이상반응 %	3등급 %	4등급 %	
		이상반응	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
		감염	31	1	0	18	0	0	34.2	1.4	0.3	
		상기도감염	31	1	0	18	0	0	혈액 및 림프계	24.4	1.7	0
		호중구감소증	75	48	6	5	1	0	발열성 호중구감소증	0.6	0.6	0
		백혈구감소증	43	19	0	3	0	0	호중구감소증	78.8	53.3	8.7
빈혈		35	5	1	7	1	0	백혈구감소증	45.5	24.6	0.6	
혈소판감소증		17	2	0	1	0	0	빈혈	26.1	2.6	0	
대사 및 영양		16	1	0	7	0	0	혈소판감소증	19.4	1.7	0.6	
신경계		13	0	0	5	0	0	눈	4.9	0	0	
호흡기, 흉부 및 종격		11	0	0	1	0	0	시야흐림	4.3	0	0	
위장관		25	0	0	7	1	0	눈물흘림증가	2.9	0	0	
구내염c		25	2	0	13	1	0	안구건조	2.9	0	0	
설사		21	4	0	10	0	0	대사 및 영양	12.8	0.9	0	
구토		15	0	0	4	1	0	식욕 감소	6.4	0	0	
피부 및 피하조직		22	N/A	N/A	3	N/A	N/A	미각 이상	6.4	0	0	
전신 및 투여부위	41	2	2	23	1	0	호흡기, 흉부 및 종격	5.5	0	0		
피로	13	2	0	4	0	0	코출혈	5.5	0	0		
무력증							위장관	25.2	0.6	0		
							구내염	29.0	0	0		
							구역	19.1	0	0		
							설사	14.5	0.3	0		
							구토	14.8	N/A	N/A		
							탈모	13.9	0.6	0		
							발진	4.9	0	0		
							피부 건조	38.0	2.0	0		
							전신 및 투여 부위	6.7	0	0		
							피로	8.7	0.3	0		
							무력증					
							발열					

• 이상반응별 분석

㉠ 사망

표 41은 Pfizer에서 의뢰한 팔보시클립 임상 시험에서 보고된 시험 중 사망의 요약을 제공함(즉, 시험 약물의 첫 번째 투여 후 또는 마지막 투여 후 28일 이내[시험 1001에서 시험 약물 마지막 투여 후 30일 이내]). 전반적으로, 이러한 시험에서 총 25명의 환자가 사망했습니다. 건강한 시험대상자 중 팔보시클립 임상 시험에서 사망한 경우는 없음

Pfizer에서 의뢰한 임상 시험에서 사망한 환자 중에서, 725명 중 16명(2.2%)은 팔보시클립을 단독 투여받거나 병용 치료 성분으로서 팔보시클립을 투여받았으며, 172명 중 2명(1.2%)은 위약과 폴베스트란트를 병용투여받았고(시험 1023에서 2014년

12월 5일 자), 666명 중 7명(1.1%)은 레트로졸과 병용으로 매경 치료(팔보시클립 또는 위약)를 받았음(시험 1008에서 2015년 1월 2일 자). 이러한 Pfizer에서 의뢰한 시험 전체에 걸쳐 가장 빈번하게 보고된 사망과 관련된 SAE는 질병 진행(25건의 사망 중 11건)이었음.

팔보시클립을 단독 투여받거나 병용 치료 성분으로서 팔보시클립을 투여받은 16명의 환자 중, 6명은 진행성 유방암을 가졌고, 그 중 2명은 2015년 1월 2일 자로 팔보시클립과 레트로졸을 병용투여 받았고(시험 1003의 2상 부분에서 1명 및 시험 1034의 다른 환자) 4명은 2014년 12월 5일 자 시험 1023에서 팔보시클립과 풀베스트란트를 병용투여받았음. 시험 1003에서 레트로졸을 단독 투여받은 환자와 시험 1010(2015년 3월 31일 자로 1상 부분을 완료했고 2015년 1월 2일 자 2상 부분을 진행 중)의 환자 중에 시험 중 사망한 경우는 없었음.

시험 1023에 보고된 사망에 관한 자세한 정보는 표 43 참조. 이 시험에서 사망과 관련한 모든 SAE는 1건(과중 혈관내 응고)을 제외하고 등급 5 중증도였음.

Patient Population/Study No./Treatment	Number (%) of Patients			
	Palbociclib (N=725)	Letrozole Alone (N=77)	Placebo (N=172)	Blinded Therapy (N=666)
Total number of patients who died on study	16	0	2	7
Patients with advanced breast cancer receiving either palbociclib or placebo as a component of combination therapy or letrozole alone	6	0	2	7
Completed Phase 1/2 Study A5481003 (N=172)				
Phase 1 (N=12; palbociclib+letrozole)	0 (0)	NA	NA	NA
Phase 2 (N=83 [palbociclib+letrozole])	1 (1.2)	NA	NA	NA
Phase 2 (N=77 [letrozole alone])	NA	0 (0)	NA	NA
Completed Phase 3 Study A5481023 (N=517)				
Palbociclib+fulvestrant (N=345)	4 (1.2)	NA	NA	NA
Placebo+fulvestrant (N=172)	NA	NA	2 (1.2)	NA
Ongoing Expanded Access Protocol A5481034 (N=93 [palbociclib+letrozole])	1 (1.1)	NA	NA	NA
Ongoing Phase 3 Study A5481008 (N=666 [blinded treatment (palbociclib or placebo)+letrozole])	NA	NA	NA	7 (1.1)
Japanese Patients With Malignant Solid Tumors, Including Advanced Breast Cancer, Receiving Palbociclib Alone or in Combination With Letrozole	0 (0)	NA	NA	NA
Phase 1/2 Study A5481010 (N=50)				
Completed Phase 1 Part 1 (N=12 [palbociclib alone])	0 (0)	NA	NA	NA
Completed Phase 1 Part 2 (N=6 [palbociclib+letrozole])	0 (0)	NA	NA	NA
Ongoing Phase 2 (N=32 [palbociclib+letrozole])	0 (0)	NA	NA	NA
Patients with malignant disease receiving palbociclib alone or as a component of combination therapy	10	NA	NA	NA
Completed Phase 1 Study A5481001 (N=74 [palbociclib alone])	7 (9.5)	NA	NA	NA
Completed Phase 1b Study A5481002 (N=17 [palbociclib alone])	1 (5.9)	NA	NA	NA
Completed Phase 1/2 Study A5481004 (N=51 [palbociclib+bortezomib+dexamethasone])	2 (3.9)	NA	NA	NA

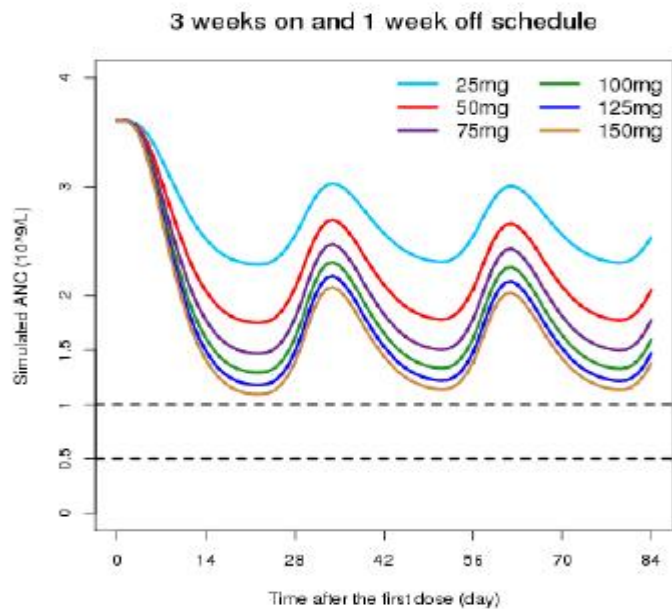
표 43. 2014년 12월 5일자로 시험 A5481023 환자에서 보고된 시험 중 사망과 관련한 중대한 이상반응 — 치료받은 모든 환자

Subject No. Age (Yr)/Race	MedDRA PT Severity Grade	Causality	Study Start Day/ Study Stop Day	Action Taken With Study Treatment
Palbociclib + Fulvestrant				
10011002 37/White	Disease progression, Grade 5	Disease under study	75/75	No action taken
11371014 36/Asian	Disease progression, Grade 5	Disease under study	50/50	No action taken
11661006 69/Black	General physical health deterioration, Grade 5	Disease under study	76/76	No action taken
10791002 57/White	Disseminated intravascular coagulation, Grade 4	Disease under study	51/>52	Permanently discontinued
Placebo + Fulvestrant				
10511002 61/White	Acute respiratory distress syndrome, Grade 5	Disease under study	27/27	No action taken
12891002 72/White	Cerebral haemorrhage, Grade 5	Disease under study/ Other	40/>40	Permanently discontinued

호중구감소증

팔보시클립 노출과 절대호중구수(ANC) 간 관계를 평가하기 위한 약동학/약력학 분석이 시험 1001, 1002 및 1003에서 확보한 통합 데이터를 사용하여 수행됨. 이 분석은 최소한 1회의 투여 후 방문에서 ANC를 제공한 팔보시클립으로 치료받은 암 환자 185명으로부터 이용 가능한 ANC 관찰 3872건으로 구성된 데이터세트를 기반으로 수행됨.

팔보시클립의 혈장 농도와 종적 ANC 관찰 간의 관계는 이러한 데이터를 기반으로 개발된 반기계적인 생리학적 골수억제 약동학-약력학 모델(semi mechanistic physiological myelosuppression pharmacokinetic pharmacodynamic model)을 통해 잘 특성



화됨. 모든 임상적으로 검사된 투여량 수준에서 시간 경과에 따라 치료 중단 기간 동안 ANC 감소 후 반동이 뒤따르는 투여 사이클 의존적 패턴이 일관되게 관찰되었음. 이전에 개발된 약동학 모델은 개별 약동학 예측을 제공했으며 약물 효과에 대한 Emax 모델을 포함한 반기계적인 생리학적 골수억제 약력학 모델은 팔보시클립이 줄기세포에 미치는 항증식성 효과를 가장 잘 특성화함.

탐색적 플롯은 더 높은 팔보시클립 노출이 더 낮은 종적 ANC와 상관관계가 있는 동향을 보여줌. 베이스라인 알부민 값과 성별은 최종 모델에서 베이스라인 ANC에 대한 유의미한 공변량임. 평균 베이스라인 ANC는 동일한 알부민 값일 때 여성에서보다 남성 환자에서 34.9% 더 높은 것으로 추정되었으며 더 높은 베이스라인 알부민 값은 더 낮은 ANC 수치와 관련이 있었음. 최종 모델 매개변수 추정치를 바탕으로, 예측되는 평균 ANC 최하점(nadir)은 약 $1.18 \times 10^9/L$ 였으며, 이는 일정 3/1에서 팔보시클립 125mg을 하루 한 번 투여한 후 모집단 베이스라인 알부민 중간값이 3.90g/dL인 여성 암 환자에서 사이클 1의 제22일에 발생. 이후 각 사이클의 최하점은 첫 번째 사이클과 유사한 최하점과 대략 동일한 시점에 발생함.

평균 ANC 시간 프로파일은 3개의 통합 시험에서 이용 가능했던 서로 다른 투여량 수준에서 두 개의 서로 다른 투여 요법(일정 3/1 및 일정 2/1)에 대한 최종 모델 매개변수를 토대로 시뮬레이션함. 노출-반응은 더 높은 투여량 수준이 더 낮은 ANC 시간 프로파일과 관련된 것으로 명백히 관찰됨. 투여량 지연/감소 및 각 투여량 수준에서 적은 환자수가 미치는 영향으로 인해 관찰된 데이터를 토대로 이 관계를 관찰하는 것이 어려움. 두 가지 일정에서 투여 사이클 의존 정상 상태 ANC-시간 곡선은 첫 2사이클 후 도달하였고 피드백 효과로 인하여 이후 사이클에서 투여 시작 후 ANC의 관찰된 감소에 약 1주의 지연이 있었음.

ANC 프로파일의 형태는 투여 일정에 의해 도출됨. 최하점은 두 일정 모두에 대해 치료 시작 약 20일 후에 도달했지만, ANC는 3/1 일정보다 더 짧은 투여 기간 때문에 예상된 대로 2/1 일정에서 더 일찍 반동. 또한 탐색적 플롯은 더 높은 노출이 더욱 중증의 호중구 감소와 상관관계가 있는 동향을 나타냈으며 이는 약동학-약력학 모델링으로 확인된 호중구 감소에 대한 노출-반응 관계와 일치함.

호중구 감소에 대한 노출-반응 관계를 평가하기 위한 동일한 약동학-약력학 분석이 시험 1023에서 확보한 데이터를 사용하여 수행됨. 시험 1001, 1002 및 1003의 통합 분석에서와 같이, 시험 1023에서 확보한 데이터를 사용한 분석은 팔보시클립의 더 높은 노출이 더 낮은 호중구수와 관련이 있었음을 시사함.

㉔ 폐색전증

·표 88. Pfizer에서 의뢰한팔보시클립임상 시험에서 보고된 정맥혈전색전증 사례의 요약

	Number (%) of Patients Experiencing Venous Thromboembolic Events ^{a,2}					Treatment-Related AEs ^{a,2}				
	TEAEs ^{a,2}					Treatment-Related AEs ^{a,2}				
	A5481003 ^{a,2} (N=95) ^{a,2}	A5481023 ^{a,2} (N=345) ^{a,2}	A5481008 ^{a,2} (N=666) ^{a,2}	A5481001 ^{a,2} (N=74) ^{a,2}	A5481004 ^{a,2} (N=51) ^{a,2}	A5481003 ^{a,2} (N=95) ^{a,2}	A5481023 ^{a,2} (N=345) ^{a,2}	A5481008 ^{a,2} (N=666) ^{a,2}	A5481001 ^{a,2} (N=74) ^{a,2}	A5481004 ^{a,2} (N=51) ^{a,2}
MedDRA PT ^{a,2}										
Pulmonary embolism ^{a,2}	6 (6.3) ^{a,2}	3 (0.9) ^{a,2}	4 (0.6) ^{a,2}	1 (1.4) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	1 (0.2) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}
Deep vein thrombosis ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	1 (0.3) ^{a,2}	3 (0.5) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	1 (2.0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	2 (0.3) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}
Subclavian vein thrombosis ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	1 (0.3) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}
Vena cava thrombosis ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	1 (0.3) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}	0 (0) ^{a,2}

Data source: Table 1; A5481023 CSR Tables 14.3.1.1.2 and 14.3.1.2.1.2; A5481003 SCS Tables 14.3.1.2.1.a, 14.3.1.2.5.1.a, 14.3.1.2.2.b, and 14.3.1.2.4.b; A5481008 SCS Tables 4.2.1.1 and 4.2.1.2; A5481001 CSR Table 10.4.2; A5481004 CSR Tables 14.3.1.2.9.1 and 14.3.1.2.11.2.1.1.^{a,2}

진행성 유방암을 비롯한 악성 질환이 있는 환자를 대상으로 한 Pfizer에서 의뢰한 팔보시클립 임상 시험에서 보고된 정맥혈전색전증 TEAE/치료 관련 AE(폐 색전증과 MedDRA SOC 혈관질환에 포함된 PT로 분류된 사례)의 요약은 표 88에서 제

공.

전반적으로, 이 SCS에 포함된 팔보시클립 임상 시험에서 총 14명의 환자가 폐 색전증을 경험했으며, 그 중 6명은 완료된 시험 1003에서 팔보시클립과 레트로졸을 병용투여 받았으며, 3명은 완료된 시험 1023에서 팔보시클립과 폴베스트란트를 병용투여 받았고, 4명은 진행 중인 시험 1008에서 눈가림 치료(팔보시클립 또는 위약)와 레트로졸을 병용했고, 1명은 완료된 시험 1001에서 팔보시클립을 단독으로 투여받았음. 이러한 시험에서 보고된 폐 색전증 1건을 제외한 모든 TEAE는 시험 치료와 관련이 없는 것으로 간주됨. 시험 1008에서 시험대상자 번호 12501001(사례 번호 2014264850)이 경험한 폐 색전증 SAE는 해당 환자의 사망과 관련이 있었으며 눈가림 치료와 관련이 있는 것으로 간주됨.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6.)

팔보시클립을 레트로졸 및 폴베스트란트에 추가했을 때 잘 견딜 수 있고 관리가 수월한 안전성 프로파일을 특징으로 하며 통계적으로 유의미하고 강력하며 임상적으로 유의미한 PFS 유익성을 보임. 두 병용투여의 임상적 유익성은 이차 유효성 평가변수, 하위군 분석 및 BICR에서 수행한 분석을 포함한 미리 지정된 민감성 분석에서 일관되게 나타남. 이러한 자료는 호르몬 수용체-양성, HER2-음성 진행성 유방암 여성의 치료에서 전반적으로 우세한 유익성/위험 비율을 뒷받침함.

레트로졸과 병용투여 시 팔보시클립은 과거 기존의 항내분비 요법에서 5 ~ 15개월의 PFS 유익성을 경험한 ER 양성, HER2 음성 진행성 유방암 모집단의 의학적 필요성을 충족할 잠재성이 있음. 팔보시클립 및 레트로졸 병용투여는 이 환자 모집단에 대해 우세한 유익성/위험 평가를 입증했으며 이는 시험자 또는 BICR에서 평가한 대로 거의 두 배의 PFS 중간값에 의해 뒷받침됨. 또한 병용투여에 의한 ER 신호 및 세포 주기의 이중 억제는 생체 표지자 상태에 관계없이 두 하위 모집단에서 PFS 연장과 함께 종양 증식을 억제하는 데 효과적임.

시험자가 평가한 팔보시클립 및 레트로졸 병용투여의 임상적 유익성은 측정 가능한 질병이 있는 환자의 절반 이상에서 보인 견고한 반응과 함께 BICR에서 평가한 PFS 및 이차 유효성 반응 기반 평가변수에 의해 뒷받침됨. 또한 팔보시클립 및 레트로졸 병용투여가 효능이 좋고 잘 견딜 수 있고 관리가 수월하다는 것을 입증하는 우세한 이상반응 및 임상검사치 이상 프로파일이 관찰됨. 이중 맹검, 위약 대조군, 무작위배정 3상 시험인 시험 1008은 진행 중이며 이 진행성 유방암 모집단에서 유의미한 유익성을 확인하고 추가로 설명하기 위해 설계됨.

병용투여의 임상적 유익성은 이차 유효성 평가변수, 하위군 분석, 환자 보고 결과 분석 및 미리 지정된 민감성 분석에서 일관되게 나타남. 중요한 것은 병용투여의 유익성이 폐경 전/이행기 여성과 폐경 후 여성, 이전에 받은 호르몬 요법에 민감하거나 민감하지 않은 환자, 그리고 베이스라인 시 내장 및 뼈 관련 질병이 있는 환자에서 입증되었다는 것임. 병용투여가 시험자가 평가한 PFS에 미치는 치료 효과는 무작위 검체 기반 BICR 감사를 통해서도 뒷받침됨. 또한 팔보시클립 및 레트로졸 병용투여가 효능이 좋고 잘 견딜 수 있다는 것을 입증하는 우세한 이상반응 및 임상검사치 이상 프로파일이 관찰됨. 시험 1023에서 관찰된 안전성 프로파일은 단일 제제의 팔보시클립과 폴베스트란트의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치하였음.

팔보시클립과 내분비 요법의 병용은 시험 1003 및 1023에서 진단 시 폐경 여부와 관계없이 호르몬에 민감하고 호르몬에 내성이 있는 호르몬 수용체-양성, HER2-음성 진행성 또는 전이성 유방암 모집단에서 통계적으로 유의미하고 임상적으로 유의미한 활동을 보임.

팔보시클립과 다양한 내분비 요법의 병용 가능성은 팔보시클립과 함께 내분비 요법 치료제를 교체 투여할 수 있다는 것을 뒷받침함.

시험 1003은 팔보시클립과 레트로졸 간에 유의미한 DDI가 없음을 입증했고, 시험 1023은 팔보시클립과 폴베스트란트 또는 팔보시클립과 고세렐린 간에 임상적으로 관련된 DDI가 없음을 입증하였음.

시험 1003(팔보시클립 및 레트로졸 병용투여) 및 시험 1023(팔보시클립 및 폴베스트란트 병용투여)에 대한 임상

시험에서 보고된 유효성 및 안전성 결과 뿐만 아니라 우세한 DDI 자료, 문헌자료, 그리고 내분비 요법의 교체 투여를 뒷받침하는 NCCN 가이드라인은 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료를 위해 팔보시클립과 내분비 요법의 병용을 뒷받침함.

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	단회 및 다회 투여 후 팔보시클립의 혈장 노출은 투여량 범주 25mg ~ 225mg QD 내에서 용량 비례적이며 선형적 약동학을 나타냄
Pharmacodynamics : exposure-response for efficacy	Flat	Steep	시험 1003에서 노출/반응 분석은 향상된 PFS가 더 높은 팔보시클립 노출과 관련이 있었다는 것을 시사함. 그러나 이용할 수 있는 데이터의 양이 제한적이기 때문에 PFS에 대한 팔보시클립 노출 효과의 추정치는 정밀하게 정량화할 수 없었음. 시험 1023에서, 팔보시클립 혈장 노출은 PFS에 대한 유의미한 예측 변수가 아님.
Pharmacodynamics : exposure-response for neutropenia	Flat	Steep	집단 PK-PD 분석은 더 높은 팔보시클립 노출이 더 낮은 호중구수와 관련이 있었음을 시사함. 평균 ANC 시간 프로파일은 최종 모델 매개변수를 기반으로 시뮬레이션됨. 이 시뮬레이션에서 더 높은 투여량 수준이 더 낮은 ANC 시간 프로파일과 관련된 노출-반응이 명백히 관찰됨.
Pharmacodynamics : exposure-response for thrombocytopenia	Flat	Steep	집단 PK-PD 분석은 더 높은 팔보시클립 노출이 더 낮은 혈소판 수치와 관련이 있었음을 시사함. 그러나, 팔보시클립이 혈소판 수치에 미치는 영향은 이 분석에 포함되는 3건의 시험 모두에서 3 ~ 4등급의 혈소판 감소증의 낮은 발생률로 제한됨.
Pharmacodynamics : exposure-response for other safety	Flat	Steep	Positive한 상관관계가 QTcS 및 팔보시클립 농도 간에 관찰되었지만, 데이터는 QT 연장이 권장된 팔보시클립 투여 요법과 관련된 안전성 관련 우려사항은 아님을 시사함.
Therapeutic Dose Range	Broad	Narrow	팔보시클립 권장 요법(일정 3/1에서 125mg QD)은 ER 양성, HER2 음성 진행성 유방암 또는 전이성 암 환자에 대해서 유효성 및 관리 가능한 안전성을 입증하였음. 또한, 권장 임상 투여량은 이 일정에서 MTD이지만, 치료적인 투여량 범주에 대해 더 낮은 역치는 확립되지 않았음. 팔보시클립 투여는 투여량 감소를 요하는 환자의 경우 이용 가능한 두 가지의 더 낮은 용량인 100mg 및 75mg로 MTD에서 시작함. 일정 3/1에서 팔보시클립 MTD가 백인 환자 모집단(시험 1001) 및 일본인 환자 모집단(시험 1010)에서 동일한 것으로 확인됨.
Metabolism	Minimal or Multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphisms	팔보시클립은 산화 및 술폰화(주요 경로)뿐만 아니라 글루쿠로니화 및 아실화(부차 경로)로 구성되어 있는 일차 대사경로를 통해 광범위하게 대사됨. 시험관 내에서 팔보시클립의 대사는 CYP3A 및 SULT 2A1 효소를 통해 주로 매개되며, 두 효소 중 어느 것도 임상적으로 의미있는 유전적 다형성을 가지는 것으로 보고되지 않았음.

		m	
Pro drug Administration	N o t administered as pro drug	Administered as pro drug	팔보시클립은 유리염기 API로 투여되며, 그러므로 전구약물로 투여 되지 않음. 팔보시클립은 활성 락탐 대사체를 형성하나 이 대사체는 약리학 활성에 유의미한 기여를 할 것으로 예상되지 않음.
Bioavailability	High- moderate	Low	건강한 피험자에서 팔보시클립의 절대 경구 생체이용률은 45.7% (90% CI: 39.3% ~ 53.2%)임.
Protein Binding	Low- moderate	High	팔보시클립은 사람 혈장 단백질(시험관 내 85.3%)과 중등도로 결합.
Drug-Drug interaction	Low- medium	High	팔보시클립은 CYP3A의 강력한 억제제 또는 유도제인 제제의 동시 투여를 통해 보인 최대 효과 및 주요 청소 기전으로 CYP3A에 의해 매개된 대사와 함께 약물들과 중등도의 약동학적 약물 간 상호작용 가능성이 있음. CYP3A 및 SULT2A1 효소의 활성을 유도 또는 억제하는 약물은 팔보시클립의 청소를 및 전신 노출을 변경할 수 있음. 강력한 CYP3A 억제제(이트라코나졸) 또는 유도제(리팜핀) 동시 사용의 효과로 팔보시클립 총 노출(AUCinf)이 각각 87% 증가 및 85% 감소함.
Drug-Food interaction	N o t susceptible to dietary effects	Susceptible	약물 흡수 및 노출에 대한 피험자 간 변동성을 감소시키기 위해 팔보시클립을 음식물과 함께 섭취할 것을 권장함. 그러나 음식물의 지방/칼로리 함량은 의미있는 영향을 끼치지 않았음.
Drug-disease interaction	Low-medium	High	경증 또는 중등도의 신장에 및 경증 간장애는 팔보시클립 약동학에 영향을 끼치지 않음. 중증 신장애 또는 중등도에서 중증의 수준의 간장애는 평가되지 않았으나 진행 중인 시험에서 연구 중에 있음.
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	경구 활성적 피리도피리미딘(pyridopyrimidine)인 팔보시클립은 CDK 4 및 CDK 6의 강력하고 매우 선택적이며 가역적인 억제제임. 이는 전신성 분포 및 기전을 갖음.
Inappropriate Use	Low	High	팔보시클립은 부적절한 사용을 유도하는 특성을 가지고 있지 않음. 자료 분석 기준일 2015년 1월 2일자로 팔보시클립에 대해 보고된 남용, 오용 또는 약물 의존성 관련 사례는 없었음.
Multiple-Co medication	Low	High	팔보시클립이 여러 약물과 병용 투여 될 가능성이 있지만, 팔보시클립은 대부분의 환자에서 진행성 유방암에 일반적으로 병용투여되는 약물과 임상적으로 관련있는 약동학적 약물 간 상호작용을 가질 것으로 예상되지는 않음. 허가 신청 사항은 강력한 CYP3A 억제제 및 유도제의 병용을 피해야 함을 명시함. 병용할 수 밖에 없는 경우, 중등도 수준의 CYP3A 유도제는 팔보시클립과 동시에 사용할 수 있음.

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 시험대상자

한국인 환자 및 전체 모집단 내 질환 특성은 유사했으며 한국인 코호트 내 치료군 간에 유사함. 그러나 유관암(ductal carcinoma)은전체 모집단(65.1%)보다 한국인 환자(83.7%)에서 더 빈번하게 발생하는 유방 종양 조직학이었던 반면, PR 양성 의 빈도는 전체 모집단 (69.1%)보다 한국인 환자(55.8%)에서 더 낮았음. 대다수의 한국인 환자들은 시험 시작 시 전이성 질환(65.1%) 및 뼈 질환(69.8%)이 있었음. 베이스라인에서 내장 전이 계층화 요인은 치료군과 모집단 사이에 균형을 이룸. 한국인 환자들은 전체 모집단에 비해 이전에 전신 치료를 더 많이 받았음. : 3회를 초과하는 전신치료 - 한국인 환자 (51.2%), 전체 모집단(22.3%), 1회를 초과하는 이전 호르몬 치료 한국인 환자(76.7%), 전체 모집단(59.7%). 대다수의 한국인 환자들(83.7%)은 이전에 화학요법을 받았음. 이전호르몬 치료에 대한 민감도의 계층화 요인에 대해 한국인 환자의 치료군 사이에 불균형이 있었음 (팔보시클립/폴베스트란트 병용투여군 환자의 75.0% vs. 위약/ 폴베스트란트 병용투여군 환자의 89.5%). 이전 호르몬 치료에 대한 민감도 관련, 팔보시클립을 투여받은 한국인 환자(75.0%)과 전체 모집단(77.9%)은 유사함.

Table 6. Patient Disposition and Analysis Populations: Korean Patients, Asian Patients and All Patients by Treatment Arm: Study A5481023, Intent-to-Treat Population

Number (%) of patients	Korean Patients		Asian Patients		All Patients	
	Palbociclib+ Fulvestrant N=24	Placebo+ Fulvestrant N=19	Palbociclib+ Fulvestrant N=55	Placebo+ Fulvestrant N=27	Palbociclib+ Fulvestrant N=347	Placebo+ Fulvestrant N=174
Randomized	24	19	55	27	347	174
Randomized and treated	24 (100)	19 (100)	55 (100)	27 (100)	345 (99.4)	172 (98.9)
Completed ^a	0	0	0	0	0	0
Discontinued ^b	5 (20.8)	10 (52.6)	13 (23.6)	10 (37.0)	107 (30.8)	97 (55.7)
Progression	5 (20.8)	10 (52.6)	13 (23.6)	10 (37.0)	85 (24.5)	87 (50.0)
Ongoing at cutoff	19 (79.2)	9 (47.4)	42 (76.4)	17 (63.0)	238 (68.6)	75 (43.1)
ITT analysis population	24 (100)	19 (100)	55 (100)	27 (100)	347 (100)	174 (100)
As-Treated (Safety Analysis) population	24 (100)	19 (100)	55 (100)	27 (100)	345 (99.4)	172 (98.9)
PK analysis population	15	0	31	0	218	0

Table 7. Demographics and Baseline Characteristics: Korean Patients, Asian Patients and All Patients by Treatment Arm: Study A5481023, Intent-to-Treat Population

	Korean Patients		Asian Patients		All Patients	
	Palbociclib+ Fulvestrant N=24	Placebo+ Fulvestrant N=19	Palbociclib+ Fulvestrant N=55	Placebo+ Fulvestrant N=27	Palbociclib+ Fulvestrant N=347	Placebo+ Fulvestrant N=174
Age (years), n (%)						
<65	22 (91.7)	16 (84.2)	48 (87.3)	22 (81.5)	261 (75.2)	131 (75.3)
≥65	2 (8.3)	3 (15.8)	7 (12.7)	5 (18.5)	86 (24.8)	43 (24.7)
Mean (St Dev)	53.4 (10.1)	51.1 (10.1)	53.7 (10.3)	52.5 (11.3)	56.9 (11.7)	56.8 (10.4)
Median (range)	51.5 (36-79)	49.0 (39-72)	51.0 (36-79)	50.0 (39-79)	57.0 (30-88)	56.0 (29-80)
Race, n (%)						
Asian	24 (100)	19 (100)	55 (100.0)	27 (100.0)	74 (21.3)	31 (17.8)
White	0	0	0	0	252 (72.6)	133 (76.4)
Black	0	0	0	0	12 (3.5)	8 (4.6)
Other/unspecified	0	0	0	0	9 (2.6)	2 (1.5)
Weight (kg)						
Mean (St Dev)	56.1 (10.6)	56.4 (9.1)	55.7 (10.5)	55.2 (8.3)	70.4 (17.5)	72.0 (17.6)
Median (range)	54.8 (35.6-73.5)	55.7 (35.1-71.2)	54.4 (35.6-82.7)	55.3 (35.1-71.2)	67.2 (35.6-142.0)	69.8 (35.1-126.8)
Height (cm)						
Mean (St Dev)	156.4 (5.8)	158.4 (6.1)	155.7 (4.9)	156.6 (6.6)	161.1 (7.0)	161.3 (7.6)
Median (range)	156.3 (139.8-166.0)	157.1 (151.4-174.0)	155.4 (139.8-166.9)	156.1 (145.1-174.0)	161.5 (139.8-182.9)	162.0 (121.9-180.3)
ECOG PS, n (%)						
0	14 (58.3)	10 (52.6)	45 (81.8)	17 (63.0)	207 (59.7)	115 (66.1)
1	10 (41.7)	9 (47.4)	10 (18.2)	10 (37.0)	140 (40.3)	59 (33.9)
Postmenopausal, n (%)	14 (58.3)	11 (57.9)	31 (56.4)	15 (55.6)	275 (79.3)	138 (79.3)

② 유효성

한국인 ITT 모집단의 샘플 크기는 작았음에도 불구하고, 한국인 모집단에서 계층화된 및 계층화되지 않은 비교에 따르면, PFS는 팔베스트란트에 팔보시클립을 추가함으로써 유의미하게 연장되었음. 계층화된 비교에서 관찰된 위험비(팔보시클립:위약)는 0.221(95% CI: 0.060 ~ 0.818)이었으며 편측 p값은 0.0067이었음. PFS 관련하여, 한국인 ITT 모집단에서의 치료 효과는 전체 ITT 모집단의 치료 효과와 유사한 것으로 나타난다.

한국인 모집단의 각 군에서 확인된 OR 비율은 유사했으며 각 군에서 1명의 환자가 PR에 도달함. CBR은 위약과 팔베스트란트 병용투여군(2명, 10.5%)에 비해 팔보시클립과 팔베스트란트 병용투여군(6명, 25.0%)에서 수치상으로 더 높게 관찰되었으나, 이 차이는 계층화되거나 계층화되지 않은 승산비 분석에서 통계적으로 유의미하지 않은 것으로 확인되었음(편측 p>0.13). OR 및 CBR 비율은 전체 모집단에 비해 한국인 환자에서 더 낮음.

- PFS

Table 11. Summary of Multivariate Analysis of Treatment Effect on Progression Free Survival Controlling for Baseline Factors, Investigator Assessment: Korean Patients, Asian Patients and All Patients by Treatment Arm: Study A5481023, Intent-to-Treat Population

	Korean Patients		Asian Patients		All Patients	
	Palbociclib+ Fulvestrant N=24	Placebo+ Fulvestrant N=19	Palbociclib+ Fulvestrant N=55	Placebo+ Fulvestrant N=27	Palbociclib+ Fulvestrant N=347	Placebo+ Fulvestrant N=174
Patients with progression or death, n (%)	5 (20.8)	10 (52.6)	13 (23.6)	10 (37.0)	102 (29.4)	93 (53.4)
Factors remaining in final multivariate model of PFS ^a	Hazard ratio ^b (95% CI)	2-sided p-value	Hazard ratio (95% CI)	2-sided p-value	Hazard ratio (95% CI)	2-sided p-value
Palbociclib versus placebo	0.278 (0.091-0.853)	0.0252	0.584 (0.256-1.335)	0.2023	0.395 (0.297-0.525)	<0.0001
Baseline ECOG PS (1 or 2 versus 0)	NI	-	NI	-	1.402 (1.053-1.866)	0.0206
Non-visceral disease sites only versus visceral	0.176 (0.041-0.749)	0.0188	NI	-	0.574 (0.424-0.778)	0.0003
Sensitivity to prior hormone therapy (yes versus no)	0.145 (0.033-0.648)	0.0114	NI	-	NI	-

- OR, CBR

Table 12. Best Overall Tumor Response and Clinical Benefit, Investigator Assessment: Korean, Asian and All Patients by Treatment Arm: Study A5481023, Intent-to-Treat Population

	Korean Patients		Asian Patients		All Patients	
	Palbociclib+ Fulvestrant N=24	Placebo+ Fulvestrant N=19	Palbociclib+ Fulvestrant N=55	Placebo+ Fulvestrant N=27	Palbociclib+ Fulvestrant N=347	Placebo+ Fulvestrant N=174
Best overall tumor response, n (%)						
Complete response	0	0	0	0	0	3 (1.7)
Partial response	1 (4.2)	1 (5.3)	5 (9.1)	2 (7.4)	36 (10.4)	8 (4.6)
Stable disease	20 (83.3)	12 (63.2)	42 (76.4)	19 (70.4)	244 (70.3)	97 (55.7)
≥24 weeks	5 (20.8)	1 (5.3)	13 (23.6)	6 (22.2)	82 (23.6)	22 (12.6)
<24 weeks	15 (62.5)	11 (57.9)	29 (52.7)	13 (48.1)	162 (46.7)	75 (43.1)
Objective progression	3 (12.5)	5 (26.3)	8 (14.5)	5 (18.5)	57 (16.4)	57 (32.8)
Indeterminate	0	1 (5.3)	0	1 (3.7)	10 (2.9)	9 (5.2)
Confirmed OR rate (CR+PR), n (%)	1 (4.2)	1 (5.3)	5 (9.1)	2 (7.4)	36 (10.4)	11 (6.3)
95% CI ^a for OR rate	0.1-21.1	0.1-26.0	3.0-20.0	0.9-24.3	7.4-14.1	3.2-11.0
Stratified analysis odds ratio ^b (95% CI)	0.938 (0.012-73.589)		1.359 (0.209-15.677)		1.725 (0.835-3.896)	
p-value ^c	0.7667		0.5255		0.0791	
Unstratified analysis odds ratio ^b (95% CI)	0.783 (0.010-64.808)		1.250 (0.187-13.964)		1.715 (0.826-3.834)	
p-value ^d	0.8106		0.5804		0.0843	
Clinical benefit (SD≥24 weeks or confirmed CR or PR), n (%)	6 (25.0)	2 (10.5)	18 (32.7)	8 (29.6)	118 (34.0)	33 (19.0)
95% CI ^a for CBR rate	9.8-46.7	1.3-33.1	20.7-46.7	13.8-50.2	29.0-39.3	13.4-25.6
Stratified analysis odds ratio ^b (95% CI)	3.750 (0.505-42.800)		1.199 (0.397-3.795)		2.189 (1.391-3.523)	
p-value ^c	0.1395		0.4661		0.0002	
Unstratified analysis odds ratio ^b (95% CI)	2.833 (0.418-31.744)		1.155 (0.387-3.654)		2.202 (1.396-3.530)	
p-value ^d	0.2091		0.4920		0.0002	

③ 안전성

- 노출 범위

한국인 환자의 두 시험군에서 시험 치료 매개변수에 대한 노출은 전체 모집단과 유사함. 그러나 팔보시클립 투여량 감소 (45.8%) 및 사이클 지연(66.7%)이 필요했던 팔보시클립 투여- 한국인 환자의 비율은 팔보시클립 투여- 전체 모집단비율(각각 31.6% 및 40.6%)보다 높았음. 또한 이상반응으로 인해 야기된 투여 일시 중지 및 사이클 지연은 팔보시클립 투여 전체 모집단에 비해(53.6%, 21.7%) 팔보시클립 투여 한국인 환자에서 높은 비율로 발생함(70.8%, 33.3%). 치료 변경(treatment modification)에 대한 더 높은 필요는 시험군에서 한국인 환자가 도달한 상대 투여량 강도(RDI) 중간값에 반영되며 (81.1%, 범주: 60% ~ 98%), 이 RDI 중간값은 해당 시험군 환자의 중간값(91.7%, 범주: 22% ~ 105%)에 비해 낮음.

Table 13. Extent of Exposure: Korean, Asian and All Patients by Treatment Arm: Study A5481023, As-Treated Population

	Korean Patients		Asian Patients		All Patients	
	Palbociclib+ Fulvestrant N=24	Placebo+ Fulvestrant N=19	Palbociclib+ Fulvestrant N=55	Placebo+ Fulvestrant N=27	Palbociclib+ Fulvestrant N=345	Placebo+ Fulvestrant N=172
Palbociclib or Placebo exposure						
Number of cycles						
Mean (St Dev)	5.3 (1.94)	4.5 (1.95)	5.6 (2.28)	5.5 (2.49)	5.7 (2.67)	4.7 (2.60)
Median (range)	5.0 (1-8)	5.0 (1-8)	5.0 (1-11)	6.0 (1-11)	5.0 (1-14)	5.0 (1-15)
Treatment duration (days) ^a						
Median (range)	152.0 (21-226)	131.0 (21-211)	142.0 (21-308)	144.0 (21-301)	144.0 (1-390)	120.0 (14-402)
Total dose administered (mg)						
Mean (St Dev)	11604.2 (4866.72)	11269.7 (4800.58)	12031.4 (5762.45)	13611.1 (6283.88)	12690.5 (6497.48)	11649.6 (6532.95)
Median (range)	11975.0 (2500-21375)	12750.0 (2500-20250)	11600.0 (2500-27875)	13375.0 (2500-28250)	12525.0 (125-36125)	11250.0 (1750-37875)
Daily dose administered (mg) ^b						
Mean (St Dev)	116.8 (11.18)	125.0 (0.00)	115.3 (11.97)	125.0 (0.00)	118.9 (10.88)	124.8 (1.92)
Median (range)	125.0 (90-129)	125.0 (125-125)	124.4 (85-129)	125.0 (125-125)	125.0 (81-131)	125.0 (109-129)
Relative dose intensity (%) ^c						
Mean (St Dev)	82.1 (11.10)	98.8 (1.63)	79.9 (13.27)	98.3 (2.95)	86.9 (14.56)	98.0 (4.69)
Median (range)	81.1 (60-98)	100.0 (95-100)	79.5 (50-102)	99.0 (85-100)	91.7 (22-105)	100.0 (69-107)
Patients with at least 1 dose reduction, n (%) ^d	11 (45.8)	0	28 (50.9)	0	109 (31.6)	3 (1.7)
Total Number of patients with dose reduction to						
100 mg (%)	10 (41.7)	0	25 (45.5)	0	100 (29.0)	3 (1.7)
75 mg (%)	1 (4.2)	0	6 (10.9)	0	27 (7.8)	0
Patients with 2 dose reductions ^e	0	0	3 (5.5)	0	18 (5.2)	0
Patients with dose interruption, n (%) ^f	22 (91.7)	11 (57.9)	52 (94.5)	19 (70.4)	301 (87.2)	110 (64.0)
Due to an adverse event	17 (70.8)	1 (5.3)	44 (80.0)	2 (7.4)	185 (53.6)	7 (4.1)
Patients with cycle delay, n (%) ^g	16 (66.7)	1 (5.3)	29 (52.7)	1 (3.7)	140 (40.6)	15 (8.7)
Due to an adverse event	8 (33.3)	0	15 (27.3)	0	75 (21.7)	2 (1.2)

- 이상반응

Table 14. Overview of All-Causality Treatment-Emergent Adverse Events; All Grades: Korean, Asian and All Patients: Study A5481023, As-Treated Population

Number (%) of patients	Korean Patients		Asian Patients		All Patients	
	Palbociclib+ Fulvestrant N=24	Placebo+ Fulvestrant N=19	Palbociclib+ Fulvestrant N=55	Placebo+ Fulvestrant N=27	Palbociclib+ Fulvestrant N=345	Placebo+ Fulvestrant N=172
Number of AEs	153	68	360	113	3045	1051
Number of patients evaluable for AEs	24	19	55	27	345	172
Number of patients with:						
Any AE	24 (100)	17 (89.5)	55 (100.0)	25 (92.6)	337 (97.7)	153 (89.0)
Serious AEs	2 (8.3)	1 (5.3)	2 (3.6)	3 (11.1)	33 (9.6)	24 (14.0)
Grade 3 or grade 4 AEs	21 (87.5)	2 (10.5)	49 (89.1)	3 (11.1)	242 (70.1)	31 (18.0)
Grade 5 AEs ^a	0	0	0	0	3 (0.9)	2 (1.2)
Discontinued study due to AEs	0	0	0	0	2 (0.6)	3 (1.7)
Discontinued palbociclib/placebo due to AEs	0	0	0	0	13 (3.8)	7 (4.1)
Discontinued fulvestrant due to AEs	0	0	0	0	11 (3.2)	5 (2.9)
Temporary discontinuation of palbociclib/placebo due to AEs	21 (87.5)	1 (5.3)	49 (89.1)	2 (7.4)	223 (64.6)	14 (8.1)
Temporary discontinuation of fulvestrant due to AEs	14 (58.3)	0	19 (34.5)	0	83 (24.1)	6 (3.5)
Palbociclib/placebo dose reduced due to AEs	12 (50.0)	0	27 (49.1)	0	107 (31.0)	3 (1.7)
Fulvestrant dose interruptions due to AEs	0	0	0	0	3 (0.9)	0

한국인 AT 모집단에 대해 보고된 모든 인과관계의 TEAE는 전체 AT 모집단에 대해 보고된 것과 전반적으로 비슷하지만 다
음과 같은 차이가 있었음. 팔보시클립과 풀베스트란트 병용투여군에서 20%이상의 한국인 환자에서 보고된 모든 등급의 모
든 인과관계의 TEAE는 호중구 감소(NEUTROPENIA[87.5%]), 구내염(STOMATITIS[33.3%]), 발진 및 기침(RASH, Cough[각
29.2%씩]), 그리고 빈혈, 식욕 감퇴 및 점막 염증(ANAEMIA, Decreased appetite, Mucosal inflammation[모두 20.8%])이었음.
위약과 풀베스트란트 병용투여군에서 20%이상의 한국인 환자에서 보고된 TEAE는 없음.

전체 모집단과 비교하여 팔보시클립과 풀베스트란트 병용투여군의 한국인에서 더 자주 보고된 TEAE(즉, 15%의 TEAE 빈도
차이)는 발진(RASH[15% 더 높은 비율]) 및 기침(Cough[16%])이었음.

점막 염증이 한국인(20.8%)에서 전체 모집단(3.2%)보다 더 자주 보고된 반면, 점막 염증을 포함하는 구내염(STOMATITIS)

cluster TEAE는 두 모집단에서 유사했습니다(33.3% 대 25.2%). 한국인에서 더 자주 보고된 이러한 TEAE 중 3 등급에 도달했거나 한국인에게 중대한 것으로 간주된 것은 없었음.

다음 TEAE는 팔보시클립 투여 한국인 환자에서 전체 모집단 대비 더 적게(즉, 15% 더 낮은 비율) 보고됨: 피로(Fatigue), 감염(INFECTIONS) 및 백혈구 감소증(LEUKOPENIA). 피로(Fatigue)는 위약과 풀베스트란트 투여 한국인 환자에서 전체 모집단 대비 더 적게 보고됨.

Table 19. All Causality Grade 3-4 Treatment-Emergent Adverse Events Reported in Korean or Asian Patients or at Least 5% of All Patients Receiving Palbociclib Plus Fulvestrant (All Cycles): Study A5481023, As-Treated Population

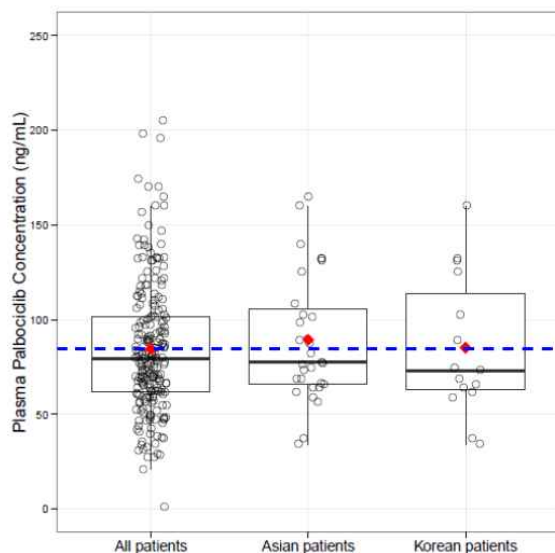
Number (%) of patients MedDRA Preferred Term ^a	Korean Patients		Asian Patients		All Patients	
	Palbociclib+ Fulvestrant N=24	Placebo+ Fulvestrant N=19	Palbociclib+ Fulvestrant N=55	Placebo+ Fulvestrant N=27	Palbociclib+ Fulvestrant N=345	Placebo+ Fulvestrant N=172
NEUTROPENIA	21 (87.5)	0	49 (89.1)	0	214 (62.0)	1 (0.6)
LEUKOPENIA	2 (8.3)	0	13 (23.6)	0	87 (25.2)	1 (0.6)
ANAEMIA	0	1 (5.3)	1 (1.8)	2 (7.4)	9 (2.6)	3 (1.7)
THROMBOCYTOPENIA	1 (4.2)	0	1 (1.8)	0	8 (2.3)	0
AST increased	0	0	1 (1.8)	0	5 (1.4)	2 (1.2)
ALT increased	0	0	1 (1.8)	0	4 (1.2)	0
Febrile neutropenia	1 (4.2)	0	2 (3.6)	0	2 (0.6)	1 (0.6)
RASH	0	0	1 (1.8)	0	2 (0.6)	0
Hepatic function abnormal	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.3)	0
Vomiting	1 (4.2)	0	1 (1.8)	0	1 (0.3)	1 (0.6)

④ 약동학

Table 25. Summary Statistics of Within-Subject Mean Steady-State C_{trough} for Palbociclib in Korean, Asian and All Patients (Study A5481023)

	Summary Statistics of C_{trough} (ng/mL) at Steady State for Palbociclib		
	Korean	Asian	All patients
N	15	31	218
Arithmetic mean (St Dev)	85.2 (37.1)	89.3 (33.4)	84.5 (34.9)
Median (range)	73.1 (34.1-160)	77.6 (34.1-165)	79.2 (1.05-205)
Geometric mean (%CV)	77.8 (47.4)	83.4 (39.4)	76.6 (54.3)

Figure 5. Individual and Mean Plasma Palbociclib Within-Subject Mean Steady-State C_{trough} in All, Asian and Korean Patients (Study A5481023)



6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인, 아시아인, 전체 환자군에 대한 유효성, 안전성, 약동학적 비교 시
 - 유효성 측면에서 한국인 소집단은 이전치료 빈도가 높음에도 낮은 HR값을 나타냈음
 - 안전성 측면에서 전체 모집단에 비해 용량지연(66.7%), 감량(45.8%)이 높게 나타남
 - 약동학적 측면에서 Ctrough는 군간 차이를 보이지 않았음
- 건강한 일본인과 비아시아인을 비교한 약동학 시험(1032)에서 일본인은 비아시아인에 비해 높은 AUC(30%), Cmax(35%) 값을 나타냈음
- 한국인 환자에서 높은 빈도로 나타난 이상반응은 3, 4등급 호중구 감소증이며 이는 한국인 환자가 비한국인에 비해 높은 차수의 이전 치료를 받았고 이로 인한 골수 취약성이 증가한데 원인이 있을 것으로 추정함
 - A5481023에서 절반이 넘는 한국인환자(54.2%)가 용량조절 없이 125mg로 투여 받았으며
 - 한국인과 전체모집단에서 하루에 투여된 평균용량은 125mg로 동일하며 총 투여기간이 유사함
 - 일본인 대상 1상시험에서도 약동학적으로 코카시아인과 차이를 보이지 않았으며
 - 호중구 감소증은 기 허가된 세포독성항암제 투여 시 빈발하는 조절가능한 이상반응으로 생각되는 바
 - 한국환자에서 추가적인 용량조절은 필요하지 않을 것으로 사료됨
 - 2주간 호중구감소증 등 혈액학적 독성을 의무적으로 모니터링하도록 허가사항에 명시하고 있으며 이를 시판 후 조사에서 확인할 수 있도록 CRF를 작성하였음, 타당

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 안유심사 검토결과, 유방암 환자에게 이 약을 레트로졸 또는 풀베스트란트와 병용투여 하였을 때 위약에 비해 PFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨, 단, 짧은 추적조사 기간 등의 사유로 2차 평가변수인 OS에 대하여 분석하지 못함
 - 유방암의 상대적으로 긴 생존기간 및 후속 치료제의 간섭효과를 감안하여 PFS로써 생존기간을 입증하는 것이 타당함
- 안전성 측면에서 3, 4등급의 호중구 감소증이 빈발하였으며 이로인한 용량조절에 대하여 용법용량 항에 명시하였고 호중구 감소증과 이로인한 감염증, 폐색전증 등 심각한 이상반응에 대하여 사용상의주의사항의 경고항에 명시함
 - 호중구 감소증 등 중대한 이상반응에 대한 시판 후 안전성 평가(RMP) 계획을 제출하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA 허가 : 2015.02.03

※ 허가조건(미국) : 치료적 확증(3상) 임상시험자료 제출

ACCELERATED APPROVAL REQUIREMENTS

Products approved under the accelerated approval regulations, 21 CFR 314.510, require further adequate and well-controlled studies/clinical trials to verify and describe clinical benefit. You are required to conduct such studies/clinical trials with due diligence. If postmarketing studies/clinical trials fail to verify clinical benefit or are not conducted with due diligence, we may, following a hearing in accordance with 21 CFR 314.530, withdraw this approval. We remind you of your postmarketing requirement specified in your submission dated January 30, 2015. This requirement, along with required completion dates, is listed below.

- 2860-1 Submit the progression free survival (PFS) and overall survival (OS) data and results from the ongoing Trial A5481008, PALOMA-2, "A Randomized, Multicenter, Double-blind Phase 3 Study of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women with ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti-Cancer Treatment For Advanced Disease" when supplemental application for regular approval is submitted. In addition, submit OS data and results at trial completion.

Trial Completion:	12/2016
Final PFS Report Submission:	06/2017
Final OS Report Submission:	11/2020

Submit final reports to this NDA as a supplemental application. For administrative purposes, all submissions relating to this postmarketing requirement must be clearly designated "**Subpart H Postmarketing Requirement(s)**."

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음, 계열 최초 신약

9. 위해성 관리계획 주요내용

☐ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	허가일	2016.08.29
제품명	입랜스캡슐75mg(팔보시클립) 입랜스캡슐100mg(팔보시클립) 입랜스캡슐125mg(팔보시클립)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	1.1 2016.05.26
주성분 및 함량	팔보시클립 75, 100, 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 레트로졸과 병용 또는 · 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용 레트로졸 병용요법은 무진행생존기간(progression-free survival; PFS)에 근거한 것이며, 향후 치료적 확증 임상시험에서 임상적 유의성이 추가적으로 확인될 것이다.		
허가 정보	심사결과정보 공개 웹브라우저 링크		

☐ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
골수억제 중대한 감염	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	• 첨부문서 • 환자 상담 정보 • 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
QT연장 간질성 폐질환/폐렴 고혈당증 생식 및 발달독성	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	• 첨부문서 • 환자 상담 정보 • 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
소아환자 간장애 신장애	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	• 첨부문서 • 환자 상담 정보 • 환자용 사용설명서