

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023.11.20.	접수번호	20230196298
신청구분	자료제출의약품		
신청인(회사명)	한국화이자제약(주)		
제품명	탈제나캡슐0.1밀리그램(탈라조파립토실산염)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	탈라조파립토실산염(수87-28-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input type="checkbox"/> 전문/일반 <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반		
제형/함량	1캡슐 중 탈라조파립토실산염 0.145밀리그램(탈라조파립으로서 0.1밀리그램)		
최종 허가사항	허가일자	2025.6.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	미국''23.6.20., 유럽''24.1.16.)		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서	종양항생약품과 약효동등성과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 권준엽 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장 백지영 심사원, 변정아 연구관, 홍정희 과장 (기시) 이성원 심사원, 강나루 연구관, 박상애 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이원희 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질 관리 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

1. 유방암

이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 생식선 유방암감수성 유전자(gBRCA) 변이 HER2-음성인 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인환자의 치료에 단독요법으로 투여한다.

환자는 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법, 국소 진행성 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다.

2. 전립선암

전이성 거세 저항성 전립선암 진단 후 항암화학요법 치료 경험이 없는 상동재조합 복구(HRR) 유전자 변이 전이성 거세 저항성 전립선암 성인 환자의 치료에 엔잘루타마이드와 복용요법으로 투여한다.

○ 용법·용량

이 약의 투여는 항암제 사용경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다.

이 약은 경구용이다. 캡슐 내용물과 접촉을 피하기 위해 캡슐제를 통째로 삼켜야 하며, 캡슐을 열거나 녹여서는 안 된다.

이 약은 음식물 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.

1. 환자선정

1) 유방암

이 약을 투여할 유방암 환자는 숙련된 실험실에서 검증된 검사 방법을 사용하여 확인된, 유해 또는 유해한 것으로 의심되는 생식세포계열 BRCA-변이의 유무에 따라 선정되어야 한다.

2) 전립선암

이 약 투여에 적합한 상동재조합 복구 (HRR) 유전자 변이 mCRPC 환자는 숙련된 실험실에서 검증된 검사 방법을 사용하여 확인된 HRR 유전자(ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2, or RAD51C) 변이의 유무에 따라 선정되어야 한다. 임상시험 시 사용한 진단방법은 ‘사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의’, 6)을 참고한다.

2. 투여방법

1) 이 약 단독요법(유방암)

이 약은 1 mg씩 1일 1회 경구투여한다. 환자는 질환의 진행이나 수용 불가한 독성(unacceptable toxicity)이 발생하기 전까지 투여를 지속한다.

2) 이 약과 엔잘루타마이드의 병용투여 (전립선암)

이 약의 권장용량은 0.5 mg이며, 엔잘루타마이드 160mg과 함께 1일 1회 경구 투여한다. 환자는 질병진행 또는 수용불가한 독성이 발생하기 전까지 투여해야 한다. 수술로 거세되지 않은 환자에게 투여하는 동안 황체형성호르몬 방출호르몬 (LHRH) 유사체를 이용한 의학적 거세가 계속되어야 한다.

엔잘루타미드의 권장용량 정보는 엔잘루타미드 허가사항을 참조한다.

3) 복용을 잊었을 때

환자가 구토하거나 복용을 잊은 경우에는 추가용량을 투여해서는 안 된다. 예정된 다음 복용시간에 다음 처방 용량을 복용해야 한다.

3. 용량조절

약물이상반응을 관리하기 위해, 중증도 및 임상적 증상에 따라 투여를 잠정 중단하거나 용량감소를 고려해야 한다(표 1). 이 약 단독요법(유방암) 및 이 약을 엔잘루타마이드와 병용투여(전립선암) 시 용량감소 권장량은 각각 표 2 및 표 3에 기술되어 있다.

이 약 투여를 시작하기 전에 전혈구수를 확인해야 하며, 매월 및 임상적 상태에 따라 모니터 한다(표 1 및 ‘4. 일반적 주의’ 참조).

[표 1] 이상반응에 대한 용량조절 및 관리

	아래 수치로 회복될 때까지 이 약 투여중단	이 약 투여 재개
헤모글로빈 < 8 g/dL	≥ 9 g/dL	감량한 용량으로 이 약 투여 재개
혈소판 수 < 50,000/µL	≥ 75,000/µL	
호중구 수 < 1,000/µL	≥ 1,500/µL	
3등급 또는 4등급의 비혈액학적 이상 반응	≤ 1등급	감량한 용량으로 이 약 투 여 재개하거나 투여중단

[표 2] 이 약 단독요법 시 용량 감소(유방암)

	투여량
권장 시작용량	1일 1회 1 mg
1차 용량 감소	1일 1회 0.75 mg
2차 용량 감소	1일 1회 0.5 mg
3차 용량 감소	1일 1회 0.25 mg

[표 3] 이 약 단독요법 시 용량 감소(전립선암)

	투여량
권장 시작용량	1일 1회 0.5 mg
1차 용량 감소	1일 1회 0.35 mg
2차 용량 감소	1일 1회 0.25 mg
3차 용량 감소	1일 1회 0.1 mg

엔잘루타미드 관련 이상반응으로 인한 용량조절은 엔잘루타미드의 허가사항을 참조한다.

4. P-당단백질(P-gp) 억제제 병용투여

1) 이 약 단독요법(유방암)

강력한 P-gp 억제제는 이 약의 노출을 증가시킬 수 있다. 이 약을 투여하는 동안에는 강력한 P-gp 억제제의 병용을 피해야 한다. 병용투여는 잠재적 유익성과 위해성을 신중히 평가한 후에만 고려해야 한다. 강력한 P-gp 억제제 병용투여가 불가피한 경우, 이 약 투여용량을 1일 1회 0.75 mg으로 감소시켜야 한다. 강력한 P-gp 억제제의 투여를 중단하는 경우에는, P-gp 억제제의 3-5 반감기 이후에 강력한 P-gp 억제제의 투여 이전에 사용했던 용량으로 이 약의 투여량을 증가시켜야 한다.

2) 이 약을 엔잘루타마이드와 병용투여 (전립선암):

엔잘루타마이드와 이 약의 병용투여 중 P-gp 억제제의 투여가 이 약의 노출에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 따라서 이 약 병용투여중 P-gp 억제제의 투여는 피해야 한다(5. 상호작용 참조).

5. 신장애

1) 유방암

경증 신장애 환자($60 \text{ mL}/\text{min} \leq \text{크레아티닌 청소율}[\text{CrCl}] < 90 \text{ mL}/\text{min}$)에서 용량조절은 필요치 않다. 중등도 신장애 환자($30 \text{ mL}/\text{min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL}/\text{min}$)에 대한 이 약의 권장 시작 용량은 1일 1회 0.75 mg이다. 중증 신장애환자($15 \text{ mL}/\text{min} < \text{CrCl} < 30 \text{ mL}/\text{min}$)에서 이 약의 권장 시작 용량은 1일 1회 0.5 mg이다. 이 약은 $\text{CrCl} < 15 \text{ mL}/\text{min}$ 또는 혈액투석이 필요한 환자를 대상으로 연구되지 않았다(약동학적 특성 참조).

2) 전립선암

경증 신장애 환자($60 \text{ mL}/\text{min} \leq \text{크레아티닌 청소율}[\text{CrCl}] < 90 \text{ mL}/\text{min}$)에서 용량조절은 필요치 않다. 중등도 신장애 환자($30 \text{ mL}/\text{min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL}/\text{min}$)에 대한 권장 시작용량은 엔잘루타마이드와 병용하여 이 약 0.35mg의 1일 1회 경구투여이다. 중증 신장애 환자($15 \text{ mL}/\text{min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ mL}/\text{min}$)에서 권장 시작용량은 엔잘루타마이드와 병용하여 이 약 0.25mg의 1일 1회 투여이다. 이 약은 $\text{CrCl} < 15 \text{ mL}/\text{min}$ 또는 혈액투석이 필요한 환자를 대상으로 연구되지 않았다(약동학적 특성 참조).

6. 간장애

경증 간장애(총 빌리루빈 $\leq 1 \times$ 정상 상한치[ULN]와 아스파르테이트 아미노전달효소 (AST) $>$ ULN, 또는 총 빌리루빈 $> 1.0-1.5 \times$ ULN과 모든 AST)환자, 중등도 간장애(총 빌리루빈 $> 1.5-3.0 \times$ ULN 및 모든 AST)환자, 또는 중증 간장애(총 빌리루빈 $> 3.0 \times$ ULN 및 모든 AST) 환자에서 용량조절이 필요치 않다(약동학적 특성 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 골수이형성증후군(MDS)/급성골수성백혈병(AML)

이 약을 포함한 PARP(poly adenosine diphosphate-ribose polymerase)억제제를 투여받은 환자에서 골수이형성증후군/급성골수성백혈병(MDS/AML)이 보고되었다(3. 이상반응 참조). 임상시험 전반적으로 이 약을 투여받은 고령암 환자의 1% 미만에서 MDS/AML이 보고되었다. MDS/AML발생에 기여하는 잠재적 요인에는 백금포함 화학요법, 다른 DNA 손상 약물, 또는 방사선치료를 포함한다. 베이스라인에서 전혈구수가 확인되어야 하고, 투여기간 동안 매달 혈액학적 독성 징후가 모니터링되어야 한다. MDS/AML이 확인되는 경우, 이 약은 중단해야 한다.

2) 가임여성에서 피임법

이 약은 사람 말초혈액 림프구의 *in vitro* 염색체이상시험 및 랫드의 *in vivo* 골수소핵시험에서 염색체이상을 유발했으나, 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames) 분석에서 돌연변이유발은 없었다(비임상자료 참조). 이 약을 임부에게 투여할 경우 태아에 위해할 수 있으므로, 임부에게 태아에 대한 잠재적 위해성을 알려야 한다(6. 임부,

수유부에 대한 투여 참조). 가임여성은 이 약을 투여받는 동안 임신해서는 안되며, 이 약 투여를 시작 시 임신한 상태가 아니어야 한다. 모든 가임여성은 이 약 투여전에 임신검사를 해야 한다.

여성환자들은 이 약 투여기간 중 및 투여종료 후 최소 7개월까지 매우 효과적인 피임법이 필요하다. 유방암 환자에게는 호르몬 피임법이 권장되지 않으므로, 비호르몬적 및 보완적 피임의 두 가지 방법을 사용해야 한다(6. 임부, 수유부에 대한 투여 참조). 남성환자는(정관수술을 했어도) 파트너가 가임여성이거나 임부인 경우, 이 약 투여 기간 중 및 마지막 투여 후 최소 4개월간 효과적인 피임법 사용이 권고된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민증이 있는 환자
- 2) 수유부

3. 이상반응

1) 안전성 자료 요약

(1) 이 약 단독요법

이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 고령암 임상시험에서 매일 이 약 1 mg을 투여한 494명 환자들의 통합자료에 기반한다. 이는 생식세포계열 BRCA-변이(gBRCAm) HER2-음성인 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 무작위배정 3상 시험의 환자 286명과 생식세포계열 BRCA-변이 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 비무작위배정 2상 시험의 환자 83명을 포함한다.

이 임상시험들에서 이 약 투여 환자들에게 가장 흔한($\geq 25\%$) 이상반응은 피로(57.1%), 빈혈(49.6%), 구역(44.3%), 호중구감소증(30.2%), 혈소판감소증 (29.6%), 두통(26.5%)이었다. 가장 흔한($\geq 10\%$) 3등급이상의 이상반응은 빈혈(35.2%), 호중구감소증(17.4%), 혈소판감소증(16.8%)이었다.

이 약 투여 환자들 중 62.3%에서 이상반응으로 인한 용량조절(용량감소 또는 일시중단)이 있었다. 빈혈(33.0%), 호중구감소증(15.8%), 혈소판감소증(13.4%)이 용량조절이 필요했던 가장 흔한 이상반응이었다.

이 약 투여 환자의 3.6%가 이상반응으로 투여를 영구중단하였다. 노출기간의 중앙값은 5.4개월이었다(범위: 0.03-61.1개월).

(2) 이 약을 엔잘루타마이드와 병용투여

이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 전이성 거제저항성 전립선암 임상시험(TALAPRO-2)에서 매일 이 약 0.5 mg을 엔잘루타마이드 160 mg와 병용 투여한 398명 환자들의 안전성 평가 결과에 기반한다.(노출기간 중앙값 86주, 범위 0.29~186주)

이 임상시험에서 이 약과 엔잘루타마이드 병용 투여 환자들에게 가장 흔한($\geq 20\%$) 이상반응은 빈혈(65.8%), 호중구 감소증(35.7%), 피로(33.7%), 혈소판 감소증(24.6%), 등 통증(22.1%), 백혈구 감소증(22.1%), 식욕 감소(21.6%), 오심(20.6%) 등이었다. 가장 흔한($\geq 10\%$) 3등급이상의 이상반응은 빈혈(46.5%), 호중구감소증(18.3%) 등이었다.

이 약 투여 환자들 중 62.1%에서 이상반응으로 인한 용량조절(용량감소 또는 일시중단)이 있었다. 빈혈, 호중구 감소증, 혈소판감소증 등이 용량조절이 필요했던 가장 흔한 이상반응이었다.

이 약 투여 환자의 18.8%가 이상반응으로 투여를 영구중단하였다.

2) 이상반응 표

(1) 이 약 단독요법

통합자료의 이상반응을 표 4에 기관계 및 빈도로 요약하였다. 빈도의 정의: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 < 1/10$). 각 빈도내 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 기재하였다.

[표 4] 5개 임상시험 통합자료에서의 이상반응 (N=494)

기관계 분류		모든 등급*	3등급	4등급
빈도	이상반응	n (%)	n (%)	n (%)
혈액 및 림프계				
매우 흔하게	혈소판감소증 ^a	146 (29.6)	63 (12.8)	20 (4.0)
	빈혈 ^b	245 (49.6)	172 (34.8)	2 (0.4)
	호중구감소증 ^c	149 (30.2)	77 (15.6)	9 (1.8)
	백혈구감소증 ^d	77 (15.6)	24 (4.9)	1 (0.2)
흔하게	림프구감소증 ^e	30 (6.1)	13 (2.6)	0 (0.0)
대사 및 영양				
매우 흔하게	식욕감소	100 (20.2)	2 (0.4)	0 (0.0)
신경계				
매우 흔하게	어지러움	69 (14.0)	1 (0.2)	N/A
	두통	131 (26.5)	5 (1.0)	N/A
흔하게	미각이상	42 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
위장관				
매우 흔하게	구토	110 (22.3)	7 (1.4)	0 (0.0)
	설사	112 (22.7)	3 (0.6)	0 (0.0)
	구역	219 (44.3)	4 (0.8)	N/A
	복통 ^f	105 (21.3)	8 (1.6)	N/A
흔하게	구내염	32 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	소화불량	41 (8.3)	0 (0.0)	N/A
피부 및 피하조직				
매우 흔하게	탈모 ^g	110 (22.3)	N/A	N/A
전신 및 투여부위				
매우 흔하게	피로 ^h	282 (57.1)	17 (3.4)	1 (0.2)

n=환자수; N/A=해당없음

* 5등급 약물이상반응은 없었다.

- a. 다음의 대표 용어를 포함: 혈소판감소증 및 혈소판수 감소
- b. 다음의 대표 용어를 포함: 빈혈, 적혈구용적률 감소 및 혜모글로빈 감소
- c. 다음의 대표 용어를 포함: 호중구감소증 및 호중구수 감소
- d. 다음의 대표 용어를 포함: 백혈구감소증 및 백혈구수 감소
- e. 다음의 대표 용어를 포함: 림프구수 감소 및 림프구감소증
- f. 다음의 대표 용어를 포함: 복통, 상복부통증, 복부불쾌감 및 하복부통증
- g. 이 약의 경우, 1등급은 21%이고, 2등급은 2%이다.
- h. 피로 및 무력증 포함.

(2) 이 약을 엔잘루타마이드와 병용투여 (전립선암)

TALAPRO-2 시험에서 보고된 이상반응을 표 5에 기관계 및 빈도로 요약하였다.

빈도의 정의: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 - 1/10$). 각 빈도내 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 기재하였다.

[표 5] TALAPRO-2 시험에서 보고된 주요 이상반응(코호트 1, N=398)^a

기관계 분류	모든 등급	3등급	4등급
--------	-------	-----	-----

빈도	이상반응	n (%)	n (%)	n (%)
양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 폴립 포함)				
흔하지 않게	골수이형성증후군	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
혈액 및 림프계				
매우 흔하게	빈혈 ^b	262 (65.8)	172 (43.2)	13 (3.3)
	호중구감소증 ^c	142 (35.7)	68 (17.1)	5 (1.3)
	혈소판감소증 ^d	99 (24.9)	20 (5.0)	9 (2.3)
	백혈구감소증 ^e	88 (22.1)	25 (6.3)	0 (0.0)
흔하게	림프구감소증 ^f	45 (11.3)	18 (4.5)	2 (0.5)
대사 및 영양				
매우 흔하게	식욕감소	86 (21.6)	5 (1.3)	0 (0.0)
신경계				
매우 흔하게	어지러움	48 (12.1)	3 (0.8)	1 (0.3)
	두통	36 (9.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
흔하게	미각이상	27 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
위장관				
매우 흔하게	구역	82 (20.6)	2 (0.5)	0 (0.0)
흔하게	변비	72 (18.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
	설사	57 (14.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
	복통 ^g	35 (8.8)	3 (0.8)	0 (0.0)
	구토	29 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	소화불량	17(4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	구내염	13 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
피부 및 피하조직				
흔하게	탈모	33 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
전신 및 투여부위				
매우 흔하게	피로	134 (33.7)	16 (4.0)	0 (0.0)
	무력증	57 (14.3)	11 (2.8)	0 (0.0)
심혈관계				
흔하게	심방세동	8 (2.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
근골격계				
매우 흔하게	등 통증	88 (22.1)	10 (2.5)	0 (0.0)
	관절통	58 (14.6)	2(0.5)	0 (0.0)

n=환자수

a. 5등급 약물이상반응은 없었다.

b. 다음의 대표 용어를 포함: 빈혈, 적혈구용적률 감소 및 혜모글로빈 감소 및 적혈구 감소

c. 다음의 대표 용어를 포함: 호중구감소증 및 호중구수 감소

d. 다음의 대표 용어를 포함: 혈소판감소증 및 혈소판수 감소

e. 다음의 대표 용어를 포함: 백혈구감소증 및 백혈구수 감소

f. 다음의 대표 용어를 포함: 림프구수 감소 및 림프구감소증

g. 다음의 대표 용어를 포함: 복통, 상복부통증, 복부불쾌감 및 하복부통증

3) 특정 이상반응 - 골수억제

빈혈, 호중구감소증 및 혈소판감소증과 같은 골수억제 관련 이상반응은 이 약 투여 환자들에게서 매우 흔하게 보고되었다. 3등급 및 4등급의 골수억제 관련 사례는 빈혈 37.8%와 1.5%, 호중구감소증 15.0%와 1.6%, 혈소판감소증 8.1%와 3.0%에서 보고되었다. 골수억제 관련 이상반응으로 인한 사망은 보고되지 않았다. 단독요법 시험(1 mg/day 모집단)에서, 용량조절이 필요했던 가장 흔한 골수억제 관련 이상반응은 이 약 1 mg/day 투여 환자의 약 30%까지 보고된 빈혈(33.5%), 호중구감소증(11.7%), 혈소판감소증(9.9%)이었고, 시험약 영구중단이 필요했던 사례는 환자의 0.6% 미만에서 보고된 빈혈이었다.

엔잘루타마이드와 이 약을 병용투여한 mCRPC 환자의 44.0%가 빈혈로 인해 투여를 일시중단했고, 13.6%에서 호중구수 감소, 7.8%에서 혈소판수 감소로 인해 투여를 일시중단했다. 빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증으로 인한 투여중단은 각각 8.3%, 3.3%, 0.5%에서 발생했다.

4. 일반적 주의

- 1) 이 약의 투여는 항암제 사용 경험이 있는 전문의에 의해 시작되고 감독 하에 실시되어야 한다.
- 2) 백금계 항암화학요법을 받던 중 질병이 진행한 환자에서 이 약의 임상적 경험은 없다.
- 3) 전이성 호르몬 수용체 양성 유방암 환자에서 이 약을 투여받고자 하는 경우, 호르몬 기반치료를 받는 것이 적절하지 않아야 한다.

4) 골수억제

이 약 투여 환자들에서 빈혈, 백혈구감소증/호중구감소증, 및/또는 혈소판감소증 등의 골수억제가 보고되었다. 이전의 투여로 인한 혈액학적 독성이 회복될때까지(1등급 이하) 이 약 투여를 시작해서는 안된다. 이 약을 투여받는 환자는 빈혈, 백혈구감소증/호중구감소증, 및/또는 혈소판감소증과 연관된 혈액학적 지표와 증상 및 징후를 주기적으로 모니터링해야 한다. 만약 이러한 사례가 발생하는 경우, 용량조절(감량 또는 중단)이 권장된다. 혈액 및/또는 혈소판 수혈 및/또는 집락자극인자 투여와 관계없이 지지요법이 적절하게 사용될 수 있다.

5) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계사용 능력에 미미한 영향을 줄 수 있다. 이 약 투여 후 피로/무력증 또는 어지러움이 발생 할 수 있다.

엔잘루타마이드와 이 약을 병용투여하는 경우, 엔잘루타마이드가 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대해서는 엔잘루타마이드의 허가사항을 참고한다.

6) 상동 재조합 복구(Homologous Recombination Repair, HRR) 유전자 변이 검사

상동 재조합 복구(HRR) 변이 양성인 전이성 거세 저항성 전립선암 환자 치료제로서 이 약의 사용을 고려하였을 때, 이 약 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 상동 재조합 복구와 연관된 유전자(*ATM*, *ATR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *MLH1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, or *RAD50*) 변이 양성 진단이 필요하다. 임상 시험(TALAPRO-2)에서는 HRR 유전자 변이 양성 전이성 거세저항성 전립선암을 진단하기 위해, Foundation Medicine 사의 FoundationOne® CDx 및 FoundationOne® Liquid CDx를 이용하였다.

5. 상호작용

<이 약의 혈장농도에 영향을 줄 수 있는 약물>

1) P-gp 억제제

(1)엔잘루타마이드의 영향

엔잘루타마이드와 병용투여시 이 약의 노출이 약 2배 증가한다. 이 약 0.5 mg을 엔잘루타마이드와 병용투여할 경우, 매일 이 약 1.0 mg 투여에서 보고된 것과 동일한 항정상태 최저농도(Ctrough)가 달성된다. 엔잘루타마이드와 병용투여 시, 이 약의 시작용량은 0.5 mg이다. 엔잘루타마이드와 이 약을 병용투여 중 P-gp 억제제의 투여가 이 약의 노출에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 엔잘루타마이드와 이 약의 병용투여 중 P-gp 억제제의 투여가 불가피한 경우, 잠재적인 이상반응이 증가하는지 환자를 모니터링해야 한다.

(2) 다른P-gp 억제제의 영향

진행성 고형암 환자의 약물-약물 상호작용 연구에 따르면, P-gp 억제제1일 단회투여(이트라코나졸 1일 2회 100 mg)와 이 약 0.5 mg 단회투여의 병용은 이 약 0.5 mg 단독 단회투여와 비교하여 이 약의 총 노출(AUCinf) 및 최고농도(Cmax)를 각각 약 56% 및 40% 증가시켰다. 모집단 약동학 분석에서 강력한 P-gp 억제제의 병용투여는 이 약 단독투여와 비교하여 이 약의 노출을 45% 증가시켰다.

강력한 P-gp 억제제와의 병용투여는 피해야 한다(아미오다론, 카르베딜롤, 클래리트로마이신, 코비시스타트, 다

루나비르, 드로네다론, 에리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 라파티닙, 로피나비르, 프로파페논, 쿠니딘, 라놀라진, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 티프라나비르, 베라파밀 등을 포함). 강력한 P-gp 억제제와 병용투여가 불가피한 경우, 이 약의 용량을 줄여야한다.

집단약동학 분석 결과, 임상시험에서 상대적으로 약한 Pgp 억제제(아지스로마이신, 아토르바스타틴, 딜티아제, 펠로디핀, 플루복사민 및 케르세틴 포함)와의 병용투여는 이 약의 노출에 유의미한 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다.

2) P-gp 유도제

진행성 고형암 환자의 약물-약물 상호작용 연구에 따르면, 이 약 1 mg 단회투여와 P-gp 유도제1일 다회투여의 병용(리팜핀 600 mg, 이 약을 투여하는 날에는 투여 30분전 리팜핀 투여)은 이 약 1 mg 단독/단회투여와 비교하여 이 약의 Cmax를 약 37% 증가시키는 반면, AUCinf에는 영향이 없었다. 이는 약물-약물 상호작용시험 조건 하에서 리팜핀에 의한 P-gp 유도 및 억제의 순효과로 여겨진다. 리팜핀과 병용시 이 약의 용량조절은 필요치 않다. 그러나, 이 약의 노출에 다른 P-gp 유도제들이 미치는 영향은 연구되지 않았다. 다른 P-gp 유도제(카르바마제핀, 페니토인, St. John's Wort 등)는 이 약의 노출을 감소시킬 수 있다.

3) BCRP 억제제

이 약의 약동학에 BCRP 억제제가 미치는 영향은 in vivo에서 연구되지 않았다. 이 약과 BCRP 억제제의 병용투여는 이 약의 노출을 증가시킬 수 있다. 강력한 BCRP 억제제(커큐민, 시클로스포린 등을 포함)의 병용투여는 피해야 한다. 강력한 BCRP 억제제와의 병용투여를 피할수 없는 경우, 환자들에서 이상반응이 증가할수 있으므로 모니터링해야한다.

4) 제산제(acid-reducing agent)의 영향

모집단 약동학분석에 따르면 프로톤펌프억제제, 히스타민수용체2길항제(H2RA) 또는 다른 제산제를 포함하는 제산제의 병용투여는 이 약의 흡수에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

5) 전신 호르몬피임법

이 약과 경구피임제의 약물-약물 상호작용은 연구되지 않았다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 가임여성 및 남성, 여성의 피임

가임여성은 이 약을 투여받는 동안 임신해서는 안되며, 이 약 투여를 시작 시 임신한 상태가 아니어야 한다. 모든 가임여성은 이 약 투여 전에 임신여부를 검사해야 한다.

가임여성은 이 약 투여 전, 투여기간 중 및 투여종료 후 7개월동안 매우 효과적인 피임법을 사용해야한다. 유방암환자에서 호르몬피임법은 권장되지 않으므로, 비호르몬 및 보조피임의 두가지 피임법을 사용해야한다. 파트너가 가임여성이거나 임부인 남성 환자의 경우(정관수술을 했더라도), 이 약 투여기간 및 마지막용량 투여 후 최소 4개월동안 효과적인 피임법이 권고된다.

2) 임신

이 약의 임부에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 배태자 독성을 보였다. 이 약을 임부에게 투여할 경우 태아에 위해할 수 있다. 이 약은 임부 또는 피임을 하지 않는 가임여성에게 권장되지 않는다.

3) 수유부

이 약의 모유 이행여부는 알려지지 않았다. 수유를 받는 소아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로, 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 한 달동안 모유수유는 권장되지 않는다.

4) 수태능

환자의 수태능에 대한 정보는 없다. 고환(일부 가역적) 및 난소(가역적)에서의 비임상 결과에 따르면, 이 약은 남성의 수태능에 손상을 일으킬 수 있다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성 · 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 고령자에서 용량조절은 필요치 않다.

9. 과량투여시의 처치

이 약 과량투여에 대한 경험은 제한적이다. 1일차에 실수로 이 약 1 mg 30캡슐을 자가복용한 1명의 환자(즉시 위세척을 받음)에서 이상반응은 보고되지 않았다. 과량투여시의 증상은 확립되어 있지 않다. 과량투여시 이 약 투여를 중단하고, 의사는 위세척을 고려해야 한다. 이후 증상에 따른 일반적인 지지요법 및 처치를 해야한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

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

11. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용기전

이 약은 PARP 효소인 PARP1($IC_{50} = 0.7 \text{ nM}$) 및 PARP2($IC_{50} = 0.3 \text{ nM}$)의 억제제이다. PARP 효소는 DNA 복구, 유전자 전사, 세포사 등의 세포 DNA 손상반응 신호경로에 관여한다. PARP 억제제 (PARPi)는 두가지 기전, PARP 촉매 활성의 억제 및 PARP 포착(trapping)에 의해 암세포에 세포독성 효과를 발휘한다. 즉, PARPi에 결합된 PARP 단백질이 DNA 병변과 쉽게 분리되지 않아, DNA 복구, 복제 및 전사를 방지하여, 세포자멸 및/또는 세포사를 초래한다. 이 약 단일제제를 DNA 복구 유전자에 결합이 있는 암세포계에 처치 시, 이중가닥 DNA 손상의 표지인 γ H2AX 수준이 증가하여 세포증식을 감소시키고 세포자멸을 증가시킨다. 이 약의 항종양 활성은 이전에 백금계 요법을 투여받은 환자로부터 환자유래 이종이식(PDX)된 BRCA-변이 유방암 모델 및 안드로겐 수용체(AR) 양성 전립선암 이종이식 모델에서도 관찰되었다. 이 PDX 모델에서 이 약은 종양증식을 감소시키고, 종양 내 γ H2AX 수준과 세포자멸을 증가시켰다.

PARP와 AR 활성의 복합 억제로 인한 항암효과는 다음의 기전에 의한다. AR신호전달 억제는 BRCA1을 비롯한 동종 재조합복구(HRR) 유전자의 발현을 억제하여 PARP억제에 대한 민감성을 초래한다. PARP1활동은 최대 AR기능에 필요한 것으로 나타났으며, 따라서 PARP를 억제하면 AR신호전달이 감소하고 AR신호전달 억제제에 대한 민감도가 증가할 수 있다. AR차단에 대한 임상적 내성은 때때로 RB1 및 BRCA2의 동시결실과 관련되며, 이는 결과적으로 PARP억제에 대한 민감성과 관련된다.

(2) 심장 전기생리학

이 약이 심장 재분극에 미치는 영향은, 진행성 고형암 환자 37명을 대상으로 베이스라인으로부터 심박수에 대해 보정한 QT간격(QTC)의 변화와, 이에 상응하는 이 약의 혈장 농도사이의 관계를 시간대별 심전도(ECG)를 이용하여 평가되었다. 이 약은 최대 임상 권장용량인 1일 1회 1 mg 단독요법에서 QTc 연장에 임상적으로 관련된 영향이 없었다.

2) 약동학적 특성

이 약의 노출은 일반적으로 1일 0.025 mg - 2 mg 범위의 용량으로 다회투여 후 용량에 비례하여 증가했다. 유방암 환자에게 이 약 단독요법 1일 1 mg을 반복투여한 후, 항정상태에서 이 약의 AUC 및 C_{max} 의 기하평균(변동계수[CV%]) 범위는 각각 126(107)-208(37) ng · hr/mL 및 11(90)-19(27) ng/mL였다. mCRPC 환자에서 엔잘루타미드와 병용하여 이 약 1일 1회 0.5 mg을 경구투여 한후, 방문 전반에

걸친 기하평균(CV%) 항정상태 C_{trough} 의 범위는 3.29-3.68 ng/mL(45 - 48%)로, 이는 유방암 환자에게 이 약 단독요법으로 1일 1회 1 mg을 투여했을 때 관찰된 값인 3.53(61%) ng/mL와 유사하다. 1일 투여량을 매일 반복해서 투여했을 때, 이 약의 혈장농도는 단독투여시 2-3주 내에, 엔잘루타미드와 병용 투여시 약 9주 이내에 항정상태에 도달했다. 단독요법으로 매일 1 mg을 반복 경구투여 시, 이 약의 축적비 중앙값은 2.3-5.2 범위에 있었다. 이 약은 P-gp와 BCRP 수송체의 기질이다.

(1) 흡수

이 약의 경구 투여 후, C_{max} 까지 시간의 중앙값(T_{max})은 투여 후 1-2 시간이었다. 사람에서 절대 생체 이용률 시험은 실시되지 않았다. 그러나 소변 배출 자료에 따르면, 절대 생체이용률은 최소 41%이며, 흡수분율은 최소 69%이다(‘배설’ 항 참조). pH 1-6.8 범위에서 이 약의 충분한 용해도를 고려하면, 제산제(acid-reducing agent)가 이 약의 노출에 미치는 유의미한 영향은 없을 것으로 예상된다. 핵심 임상시험 환자들의 28%가 주로 프로토펩프억제제인 제산제를 복용했다.

음식물 섭취는 이 약의 흡수 속도를 감소시켰으나, 흡수량을 감소시키지는 않았다. 고지방, 고칼로리 음식(약 827칼로리, 지방 57%)과 이 약을 단회 경구투여 후 이 약의 평균 C_{max} 는 약 46% 감소하였고, T_{max} 중앙값은 1시간에서 4시간으로 지연되었지만, AUC_{inf} 에 대한 영향은 없었다. 따라서, 이 약은 음식물과 상관없이 복용할 수 있다.

(2) 분포

이 약의 모집단 평균 결보기 분포용적(V_{ss}/F)은 420 L이었다. In vitro에서 이 약은 0.01-1 μM 농도 범위에서 농도 의존성 없이 혈장단백질에 약 74% 결합한다. 신기능 또는 간기능 악화와 사람 생체내 혈장에서 이 약의 결합되지 않은 약물(f_u)의 평균분율 사이의 관계는 명확하지 않으므로, 신기능 또는 간기능은 이 약의 단백결합에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

(3) 대사

이 약은 사람에서 최소의 간대사를 거친다. [¹⁴C]탈라조파립 1 mg을 사람에게 경구투여한 후, 혈장에서 주요 순환대사체가 확인되지 않았고, 약물에서 유래된 유일한 순환체는 탈라조파립이었다. 개별 투여된 용량의 10%이상에 해당하는 대사산물은 소변이나 대변에서 회수되지 않았다.

In vitro에서 이 약은 임상적으로 관련된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5의 억제제 또는 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4의 유도제가 아니었다.

In vitro에서 이 약은 임상적으로 관련된 농도에서 주요 장내, 간 또는 신장의 막수송체(P-gp, BCRP, 유기음이온수송폴리펩티드[OATP]1B1, OATP1B3, 유기양이온수송체[OCT]1, OCT2, 유기음이온수송체[OAT]1, OAT3, 담즙산염배출 펩프[BSEP], 다약제 및 독소유출[MATE]1 및 MATE2-K)을 억제하지 않았다.

In vitro에서 이 약은 임상적으로 관련된 농도에서 주요 이인산우리딘 글루쿠론산전이효소(UGT) 아형(1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7, and 2B15)을 억제하지 않았다.

(4) 배설

미변화체 약물의 신장배설(수동여과 및 능동분비)은 이 약 배설의 주요 경로이다. P-gp는 이 약의 능동 신장분비에 관여할 가능성이 높다. 암환자에서 이 약의 평균 혈장 반감기는 90시간(표준편차: ± 58)시간이었고, 모집단 평균 결보기 경구 청소율(CL/F)은 6.5 L/h(개체간 변동성 31%)였다. [¹⁴C]탈라조파립을 단회 경구투여한 6명의 여성환자에서 총 방사선량의 평균 69%(표준편차: $\pm 8.6\%$) 및 20%($\pm 5.5\%$)가 각각 소변 및 대변에서 회수되었다. 소변에서 미변화 탈라조파립의 배설은 투여량의 55% 정도를 차지하는 주요 배설경로였으며, 반면 대변에서 회수된 미변화 탈라조파립은 14%를 차지했다.

(5) 특수집단

〈연령, 성별 및 체중〉

이 약의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위해, 이 약 단독요법으로 1 mg을 매일 투여받은 490명의

암 환자(연령(만 18-88세)), 성별(남성 53명, 여성 437명), 체중(35.7-162 kg))의 자료를 이용한 모집단 약동학 분석이 시행되었다. 그 결과, 연령, 성별 및 체중은 이 약의 약동학에 임상적으로 관련된 영향을 주지 않았다.

〈인종〉

41명의 아시아인과 449명의 비아시아인(백인 361명, 흑인 16명, 기타 9명 및 미보고 63명)을 포함하는, 이 약 단독요법으로 1 mg을 매일 투여받은 총 490명에 대한 모집단 약동학분석에 따르면, 이 약의 CL/F는 비아시아인들 대비 아시아인에서 더 높았고, 이는 아시아인에서 19% 더 낮은 노출(AUC)로 이어졌다.

〈소아〉

만 18세 미만의 환자에서 이 약의 약동학은 평가되지 않았다.

〈신장애〉

• 이 약의 단독요법

다양한 정도의 신장애가 있는 진행성 암 환자를 대상으로한 약동학시험 자료에 따르면, 이 약을 1일 1회로 다회투여 후 정상 신기능환자(eGFR ≥ 90mL/min)에 비해 중등도(eGFR 30 - 60 mL/min) 및 중증(eGFR) 신장애 환자에서 총 노출(AUC₀₋₂₄)은 각각 92%, 169% 증가했다. 이 약의 C_{max}는 정상 신기능 환자에 비해 중등도 및 중증 신장애 환자에서 각각 90% 및 107% 증가했다. 이 약 노출은 경증 신장애 환자(eGFR 60 - 또한, 경증 신장애(60 mL/min ≤ CrCL 132명, 중등도 신장애(30 mL/min ≤ CrCL) 33명, 중증 신장애(CrCL) 1명 등, 490명의 환자를 포함하는 모집단 약동학 분석에 따르면, 이 약의 CL/F는 정상 신기능 환자(CrCL ≥ 90 mL/min)에 비해 경증 및 중등도 신장애 환자에서 각각 14% 및 37% 감소했으며, 이는 각각 17% 및 59%의 AUC 증가에 해당한다. 혈액투석이 필요한 환자를 대상으로 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.

• 이 약과 엔잘루타마이드의 병용투여

이 약을 엔잘루타마이드와 병용투여한 412명의 mCRPC 환자를 포함하는 모집단 약동학 분석에 따르면(152명의 경증 신장애(60 mL/min ≤ CrCL < 90 mL/min) 환자, 72명의 중등도 신장애(30 mL/min ≤ CrCL < 60 mL/min) 환자 및 2명의 중증 신장애(CrCL < 30 mL/min)환자), 이 약의 CL/F는 정상 신기능 환자와 비교하여 경증, 중등도 신장애 환자에서 8.0%, 27.1% 감소했을 것으로 예상되며, 이는 각각 AUC의 9%, 37% 증가에 해당한다. 혈액투석이 필요한 환자들을 대상으로 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.

〈간장애〉

경증 간장애(총 빌리루빈 ≤ 1.0 × ULN 및 AST > ULN, 또는 총 빌리루빈 > 1.0-1.5 × ULN 및 모든 AST) 118명 등, 이 약 단독요법으로 1 mg을 매일 투여받은 490명의 환자를 포함하는 모집단 약동학 분석에 따르면, 경증 간장애는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 약동학 시험에서 정상 간기능을 가진 환자, 경증 간장애, 중등도 간장애(총 빌리루빈 > 1.5-3.0 × ULN 및 모든 AST) 또는 중증 간장애(총 빌리루빈 > 3.0 × ULN 및 모든 AST) 환자를 대상으로 이 약의 약동학이 연구되었다. 이 자료를 이용한 모집단 약동학 분석에 따르면, 경증, 중등도, 또는 중증 간장애는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

간장애 환자 대상으로 엔잘루타마이드 병용 시 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.

3) 임상적 유효성 및 안전성

(1) 생식계열 BRCA 돌연변이(gBRCAm) HER2-음성 국소진행성 또는 전이성 유방암 - EMBRACA 시험
EMBRACA는 생식세포계열(germline) BRCA-변이 HER2-음성인 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자

중 전이성 또는 국소진행성 질환에 3회 이하의 세포독성 화학요법을 받은 적 있는 환자를 대상으로 한 이 약 대비 화학요법(카페시타빈, 에리불린, 젠시타빈, 비노렐빈)의 공개라벨, 무작위, 평행, 2개군 다기관임상시험이다. 환자들은 수술전 보조요법, 수술후 보조요법 및/또는 전이상태에서 안트라사이클린 및/또는 탁센을 투여받은 적 있어야 했다(금기인 경우 제외). 이전에 진행성 질환에 백금 요법을 투여한 환자는 백금요법을 시행하는 동안 질병의 진행이 없었어야 했다. PARP 억제제 투여 경험은 허용되지 않았다.

EMBRACA시험에서, 무작위 배정된 431명의 환자 중 408명(95%)이 유해하거나 유해한 것으로 의심되는 gBRCAm을 갖는것으로 중앙에서 임상시험 분석법을 사용하여 확인되었다(이 중, 354명(82%)은 BRACAnalysis CDx®를 사용하여 확인). BRCA 돌연변이 상태(유방암감수성유전자1[BRCA1] 양성 또는 유방암감수성유전자2 [BRCA2] 양성)는 두 투여군간에 유사하였다.

총 431명의 환자가 2:1로 무작위배정되어 1일 1회 이 약 1 mg을 투여받거나, 표준용량의 화학요법을 질병이 진행되거나 수용불가한 독성(unacceptable toxicity)이 나타날 때까지 투여받았다. EMBRACA 시험에 무작위배정된 431명의 환자들 중, 287명은 이 약 투여군에, 144명은 화학요법군에 무작위배정되었다. 무작위배정은 이전에 전이성 질환에 화학요법 사용 횟수(0 vs. 1, 2, 3), 3중-음성 질환상태(3중 음성 유방암(TNBC) vs. 비-TNBC), 및 중추신경계 전이 병력(예 vs. 아니오)에 의해 총화되었다.

환자의 인구통계학적, 베이스라인 및 질환 특성은 일반적으로 투여군 간에 유사했다(표 6).

[표 6] 인구통계학적, 베이스라인 및 질환특성 - EMBRACA시험

	이 약 (N=287)	화학요법 (N=144)
연령 중앙값 (연령;y [범위])	45.0 (27.0, 84.0)	50.0 (24.0, 88.0)
연령 분류 (y), 환자수;n (%)		
만50세 미만	182 (63.4%)	67 (46.5%)
만50이상-만65세 미만	78 (27.2%)	67 (46.5%)
만65세 이상	27 (9.4%)	10 (6.9%)
성별, n (%)		
여성	283 (98.6%)	141 (97.9%)
남성	4 (1.4%)	3 (2.1%)
인종, n (%)		
아시아인	31 (10.8%)	16 (11.1%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	12 (4.2%)	1 (0.7%)
백인	192 (66.9%)	108 (75.0%)
기타	5 (1.7%)	1 (0.7%)
미보고	47 (16.4%)	18 (12.5%)
ECOG 수행능력상태, n (%)		
0	153 (53.3%)	84 (58.3%)
1	127 (44.3%)	57 (39.6%)
2	6 (2.1%)	2 (1.4%)
정보누락(missing)	1 (0.3%)	1 (0.7%)
호르몬 수용체 상태, n (%)		
HER2-양성	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3중-음성	130 (45.3%)	60 (41.7%)
호르몬수용체-양성 (에스트로겐 수용체(ER) 양성 또는 프로게스테론 수용체(PgR) 양성)	157 (54.7%)	84 (58.3%)
중앙 혹은 지역 실험실에서 평가된 BRCA 상태, n (%)	287 (100.0%)	144 (100.0%)
BRCA1-변이 양성	133 (46.3%)	63 (43.8%)
BRCA2-변이 양성	154 (53.7%)	81 (56.3%)
유방암 최초 진단에서 진행성 유방암으로 진단까지의 시간(년)		

n	286	144
중앙값	1.9	2.7
최소, 최대	0, 22	0, 24
유방암 최초 진단에서 진행성 유방암으로 진단까지의 시간분류		
12개월 미만	108 (37.6%)	42 (29.2%)
12개월 이상	178 (62.0%)	102 (70.8%)
국소 진행성 또는 전이성 유방암에 이전에 세포독성 요법을 받은 횟수		
평균(표준편차)	0.9 (1.01)	0.9 (0.89)
중앙값	1	1
최소, 최대	0, 4	0, 3
국소 진행성 또는 전이성 유방암에 이전에 세포독성 요법을 받은 환자의 수, n (%)		
0	111 (38.7%)	54 (37.5%)
1	107 (37.3%)	54 (37.5%)
2	57 (19.9%)	28 (19.4%)
3	11 (3.8%)	8 (5.6%)
4 이상	1 (0.3%)	0 (0.0%)
이전에 아래의 요법을 받은 환자 수, n (%)		
탁센계	262 (91.3%)	130 (90.3%)
안트라사이클린계	243 (84.7%)	115 (79.9%)
백금계	46 (16.0%)	30 (20.8%)

일차 유효성 평가변수는 무진행생존기간(PFS)으로, 독립적 중앙 맹검 평가(BICR)로 고형암반응평가 기준(RECIST) version 1.1에 의해 평가되었다. 이차 평가변수는 객관적 반응률(ORR), 전체생존기간(OS), 안전성 및 약동학이었다.

이 시험에서 무진행생존기간(일차 유효성 평가변수)은 이 약 투여군에서 화학요법군에 비해 통계적으로 유의미한 개선을 나타냈다. 최종 전체생존기간(OS) 분석에서 통계적으로 유의한 OS에 대한 영향은 없었다. 독립적 평가 및 연구자가 평가한 1차 분석에 따른 EMBRACA 시험의 유효성 자료는 표 7에 요약되어 있다. 무진행생존기간 및 전체생존기간의 Kaplan-Meier 곡선은 그림 1 및 그림 3에 나와있다.

[표 7] 유효성 결과 요약 -EMBRACA 시험*

	이 약	화학요법
BICR에 따른 무진행생존기간	N=287	N=144
사례수 (%)	186 (65%)	83 (58%)
중앙값 (95% CI), 개월	8.6 (7.2, 9.3)	5.6 (4.2, 6.7)
위험비 ^a (95% CI)	0.54 (0.41, 0.71)	
양측 p값 ^b	p	
전체생존기간 (최종 분석) ^c	N=287	N=144
사례수 (%)	216 (75.3%)	108 (75.0%)
중앙값 (95% CI), 개월	19.3 (16.6, 22.5)	19.5 (17.4, 22.4)
위험비 ^a (95% CI)	0.85 (0.67, 1.07) ^b	
양측 p값 ^b	p=0.1693	
24개월 생존율, % (95% CI)	42 (36, 47)	38 (30, 47)
36개월 생존율, % (95% CI)	27 (22, 33)	21 (14, 29)
연구자 평가에 의한 객관적 반응 ^{d,e}	N=219	N=114
객관적 반응율, % (95% CI)	62.6 (55.8, 69.0)	27.2 (19.3, 36.3)
위험비 (95% CI)	4.99 (2.93, 8.83)	
양측 p값 ^f	p	
연구자 평가에 의한 반응 기간 ^d	N=137	N=31
중앙값 (IQR), 개월	5.4 (2.8, 11.2)	3.1 (2.4, 6.7)

BICR= 독립적 중앙 맹검 평가; CI=신뢰구간; CR=완전반응; IQR=사분위간 범위; PR=부분반응; RECIST 1.1=고형암반응평가기준 version 1.1.

* PFS, ORR 및 반응기간은 2017년 9월 15일 데이터마감일(cut-off date)과 이 약 투여군에서 13.0개월 (95% CI: 11.1, 18.4) 및 화학요법군에서 7.2개월(95% CI: 4.6, 11.1)의 PFS에대한 추적관찰 중앙값 기준으로 한다. OS는 2019년 9월 30일 데이터마감일(cut-off date) 기준이며, 이 약 투여군에서 44.9개월(95% CI: 37.9, 47.0) 및 화학요법군에서 36.8개월(95% CI: 34.3, 43.0)을 추적 관찰 중앙값에 기반하였다.

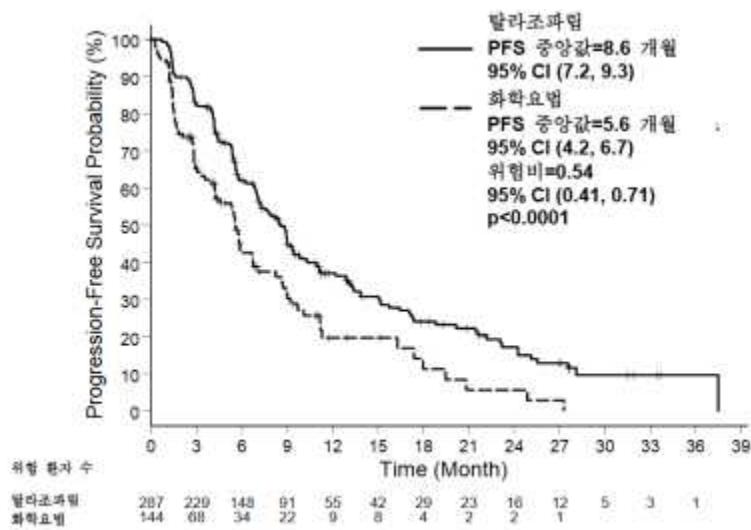
^a: 위험비는 각 치료를 유일한 공변량으로 하는 충화된 코스 회기 모델(Cox regression model)에 기반하였고(충화 요인: 이전

화학요법 횟수, 3중-음성 상태, 중추신경계 전이 병력), 전반적으로 이 약을 선호하는 1회 미만의 화학요법과 비례한다.

- b. 증화된 로그 순위 검정.
- c. 최종 OS 분석 시점에 이 약 투여군 및 화학요법군에서 무작위 배정된 환자의 각각 46.3%와 41.7%가 이후에 백금요법을 받았으며, 4.5%와 32.6%는 이후에 PARP 억제제를 투여받았다.
- d. 객관적인 반응이 있는 측정가능한 질환 모집단과 ITT군에서 시행되었다. 이 약의 완전 반응율은 5.5%였고, 화학요법군의 완전 반응율은 0%였다.
- e. RECIST 1.1에 따라, CR/PR의 확인은 필요하지 않았다.
- f. 증화된 코크란-멘델-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel; CMH) 검정.

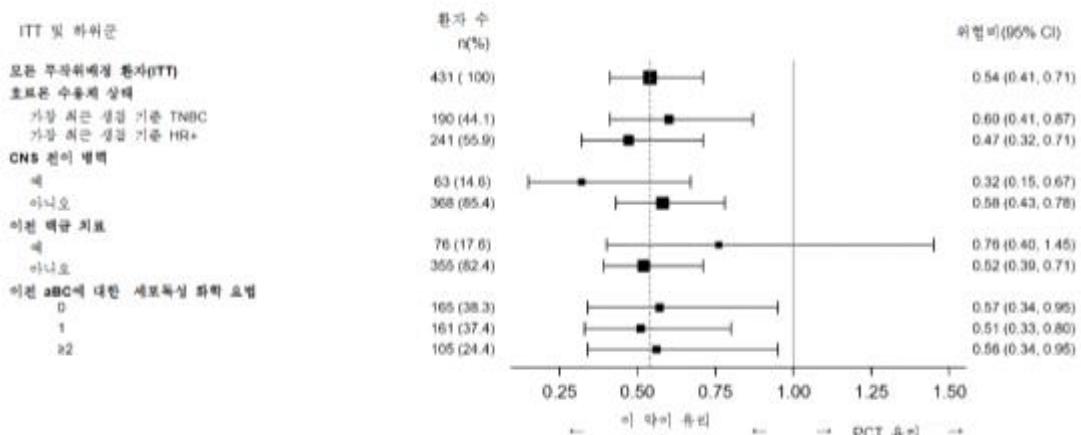
그림 1은 EMBRACA 시험의 Kaplan-Meier 곡선이다.

[그림 1] 무진행생존기간의 Kaplan-Meier 곡선 – EMBRACA 시험



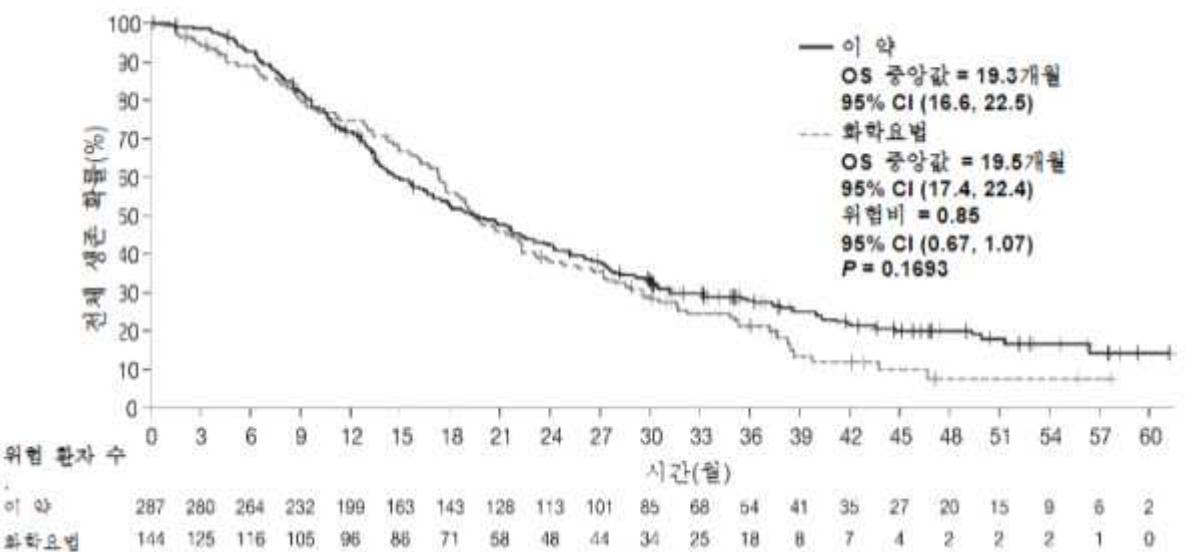
치료효과의 내부 일관성을 조사하기위해, 예후인자 및 베이스라인에서의 특성에 따라 일련의 사전지정된 하위 그룹 무진행생존기간 분석이 수행되었다. 전반적인 결과와 일관되게 모든 개별 환자 하위그룹에서 이 약 투여군의 질병진행 또는 사망 위험 감소가 관찰되었다(그림 2).

[그림 2] 주요 하위그룹에 대한 무진행생존기간의 메타분석(Forest plot) – EMBRACA 시험



aBC=진행성 유방암; CNS=중추신경계; HR+=호르몬수용체 양성; PCT=연구자선택처치 (화학요법); TNBC= 3중-음성 유방암.

[그림 3] 전체 생존 기간의 Kaplan-Meier 곡선: EMBRACA 시험



CI=신뢰구간, OS=전체 생존기간.

1차 분석의 p-값은 총화 로그-순위 검정을 기반으로 했다.

(2) 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC)

< TALAPRO-2 시험, 코호트 2 >

TALAPRO-2 시험의 코호트 2는 HRR 유전자 변이(HRRm) mCRPC 환자(N=399)가 1:1로 무작위 배정되어 이 약 0.5 mg 1일 1회와 엔잘루타미드 160 mg 1일 1회의 병용투여 또는 위약과 엔잘루타미드 160mg 1일 1회를 병용 투여하는 무작위, 이중맹검, 위약 대조시험이었다. 모든 환자는 성선자극호르몬방출호르몬(GnRH) 유사체를 투여 받았거나 이전에 양측 고환절제술을 받았고 과거에 안드로겐차단요법(ADT) 진행이 필요했다. 전이성 호르몬 반응성 전립선암(mHSPC)에 대한 아비라테론 또는 탁산 기반 화학요법을 사용한 사전 치료가 허용되었다.

코호트 2에는 HRR과 연관된 12개 유전자(ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 또는 RAD51O 중 1가지 이상에 변이가 있는 시험대상자가 등록되었다. HRR 유전자의 변이 여부는 차세대 염기서열 분석(Next generation sequencing, NGS)으로 전향적으로 확인하였다. 종양 조직은 FoundationOne® CDx, 순환 종양 DNA(ctDNA)는 FoundationOne Liquid® CDx로 확인하였다.

무작위배정은 다음에 따라 계층화되었다: 아비라테론 또는 탁산 기반 화학요법으로의 사전 치료 vs 사전 치료 없음.

두 군의 연령 중앙값은 70세(범위: 41에서 90)였고, 백인 68%, 아시아인 21%, 흑인 2.8%였다. 두 군에서 대부분의 참가자(62%)는 ECOG 수행 능력상태가 0이었다. 이 약을 투여받은 환자에서, BICR 평가에 따른 베이스라인에서 RECIST 1.1로 측정 가능한 질병을 가진 환자의 비율은 36%였다. 호르몬 반응성 전립선암 단계에서 환자의 29%는 이전에 탁산 기반 화학요법을 받았고, 9%는 이전에 아비라테론을 투여받았다. 가장 흔하게 변이된 HRR 유전자(5% 이상)는 BRCA2 (34%), ATM (22%), CDK12 (19%), CHEK (18%) 및 BRCA1 (6%) 순이었다.

일차 유효성 평가 변수는 눈가립된 독립적 평가자(BICR) 평가에 따른 RECIST 버전 1.1 및 전립선암 임상시험 실무그룹기준3(PCWG3)(³) 기준으로 평가된 방사선적 무진행 생존기간(rPFS)이었다. OS는 주요 이차 평가변수였다. 추가적인 이차 평가변수에는 BICR로 평가한 객관적 반응률(ORR), 전립선 특이 항원(PSA) 반응, PSA 진행 까지의 시간, 세포독성 화학요법 시작까지의 시간, 항종양요법 시작까지의 시간 및 PFS2가 포함되었다.

일차 유효성 평가 변수인 방사선학적 무진행 생존 기간 연장에 대하여 이 약과 엔잘루타마이드 병용은 위약과 엔잘루타마이드 병용 투여 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.

주요 이차 유효성 평가 변수인 전체 생존 기간 연장에 대하여 이 약과 엔잘루타마이드 병용은 위약과 엔잘루타마이드 병용 투여 대비 개선을 나타냈다.

TALAPRO-2의 유효성 결과는 표 8에 제시하였다.

[표 8] 유효성 결과 요약—TALAPRO-2 (mCRPC) 코호트 2(HRR 유전자 변이)

	이 약 + 엔잘루타마이드 (N=200)	위약 + 엔잘루타마이드 (N=199)
눈가림된 독립적 평가자(BICR)에 따른 방사선학적 무진행생존(rPFS)*		
사례수(%)	66 (33.0)	104 (52.3)
개월 중앙값 (95% CI)	NE (27.5, NE)	21.9 (16.6, 25.1)
위험비 (95% CI) ^a	0.447 (0.328, 0.610)	
p-값 ^b		p<0.0001
전체 생존기간(OS) (최종 분석)**		
사례수(%)	93 (46.5)	126 (63.3)
개월 중앙값 (95% CI)	45.1 (35.4, NE)	31.1 (27.3, 35.4)
위험비 (95% CI) ^a	0.622 (0.475, 0.814)	
p-값 ^b		p=0.0002
BICR^c에 따른 객관적 반응률(ORR)^c		
BICR로 평가가능한 질환이 있는 환자 수(%)	50 (69.4)	25 (38.5)
객관적 반응률, % (95% CI)	69.4 (57.5, 79.8)	38.5 (26.7, 51.4)
완전반응 %	32 (44.4)	11 (16.9)
p-값 ^b		p=0.0001

CI=신뢰구간; CR=완전반응; HRR=동종 재조합 복구; ITT=치료 의향; N=환자 수; NE=평가 불가; ORR=객관적반응률; OS=전체생존; rPFS=방사선적 무진행생존.

* 데이터 마감일(cut-off date) 2022년 10월 3일. 추적관찰 기간의 중앙값은 이 약+엔잘루타마이드 투여군 17.5개월(95% CI: 16.5, 19.5), 위약+엔잘루타마이드 투여군 16.8개월(95% CI: 13.9, 19.9)이었다.

** 데이터 마감일(cut-off date) 2024년 9월 3일. 추적 관찰 기간의 중앙값은 이 약+엔잘루타마이드 투여군 44.2 개월(95% CI: 40.3, 45.4), 위약+엔잘루타마이드 투여군에서 44.4개월(95% CI: 41.0, 46.9)이었다.

a. 호르몬 반응성 전립선암(HSPC) 단계에서 사전 치료(아비라테론 또는 탁산 기반 화학요법) 유무로 충화된 콕스비례 위험모델(Cox proportional hazards model)을 기반으로 한 위험 비율, <1 인 경우 이 약에 유리하다.

b. HSPC에 대한 사전 치료 유무에 따라 충화된 로그 순위 검정의 p-값(단측)

c. 베이스라인에서 측정가능한 질환이 있는 ITT 모집단에서 수행되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 48개월

○ 제조원

수입(수입자), 한국화이자제약(주), 대한민국, 서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층

전공정위탁제조(제조의뢰자), Pfizer Inc., 미국, 66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192

전공정위탁제조(제조자) Excella GmbH & Co. KG, 독일, Nürnberg Strasse 12, 90537 Feucht

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 탈라조십토실산염(등록번호 : 수87-28-ND)

- 제조소 명칭 :Excella GmbH & Co. KG

- 소재지 : Nurnberger Strasse 12, 90537 Feucht, Germany

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (위해성 관리계획) '의약품 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2 제1항 제4호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상<붙임 2 참조>

○ (기타) 특허관계 3번

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2023.11.20.	-	-	-
보완요청일자	2024.2.14. 2025.2.4.	2024.2.14.	2024.2.14. 2025.2.4.	2024.11.4.
보완접수일자	2024.12.13. 2025.2.14.	2024.12.13.	2024.12.13. 2025.2.14.	2025.3.7.
최종처리일자	2025.6.	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분	제출자료	자료번호 ^{주1)}																																			
		2								3								4								5				6		7	8	비고			
		가				나				가				나				가		나		다		라		마		바		가		나		다		가	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	1)	2)	1)	2)	1)	2)	1)	2)	1)	2)	1)	2)	1)	2)			
2. 새로운 효능군 의약품	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	△	○	△	△	○	x	○	○				
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감	○	※	※	※	△	○	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	△	※	x	x	x	△	○	※	※	○	x	○	○		
5. 새로운 용법·용량 의약품	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	x	x	x	x	x	△	x	△	○	x	○	○			
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	-	-	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○			
면제사유	원료의약품 DMF번호로 갈음																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 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
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 탈제나캡슐(탈라조파립토실산염)은 DNA 손상 복구에 관여하는 PARP(다중 ADP-리보스 중합효소)를 선택적으로 억제하여 종양 세포의 사멸을 유도함
 - 동 품목의 다른 제형(0.25 밀리그램, 1 밀리그램)은 2020년 7월 30일에 ‘이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 생식선 유방암감수성 유전자(gBRCA) 변이 HER2-음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자의 치료’에 단독요법으로 허가된 바 있음
- 동 민원은 신규 제형인 탈제나캡슐0.1밀리그램 및 기허가된 탈제나캡슐0.25밀리그램에 대한 신규 적응증 신청 건으로 ‘이전에 항암 화학요법 치료 경험이 없는 전이성 거세 저항성 전립선암 성인 환자의 치료’에 대하여 엔잘루타마이드 병용요법을 신청하였음
 - 제출된 핵심 임상시험(TALAPRO-2)에서 탈라조파립 0.5 mg+엔잘루타마이드 160 mg 병용투여는 HRR 유전자 변이 mCRPC 환자에서 위약+엔잘루타마이드 160 mg 투여에 비해 1차 유효성 평가 변수인 방사선학적 무진행 생존 기간의 연장에 대하여 통계적으로 유의한 개선이 확인됨. 또한 주요 2차 평가변수인 전체 생존 기간의 연장에 대하여 개선이 확인되었음
 - 안전성과 관련하여 핵심 임상시험에서 3등급 이상 혈액학적 독성의 빈도가 높았으나, 기존에 알려진 탈라조파립의 안전성 프로파일과 유사하였으며, 혈액학적 독성은 이 약의 알려진 위해성이임. 사용상의 주의사항 중 경고 및 일반적 주의 항에 골수 억제 및 혈액학적 독성에 대한 주의사항이 반영되어 있으며, 용법·용량에서 혈액학적 독성 발생 시 용량을 조절하도록 설정되었음. 탈라조파립 단독 투여에서 확인되지 않은 새로운 위해성은 나타나지 않았으며, 용량 조절을 통해 위해성을 완화하여 지속적인 투여가 가능하므로 유의성이 위해성을 상회할 것으로 판단됨

[약어 및 정의]

- BRCA: 유방암 취약 유전자(Breast Cancer susceptibility gene)
- DDR: DNA 손상 반응(DNA Damage Response)
- HRR: 상동 재조합 복구(Homologous Recombination Repair)
- LHRH: 황체형성호르몬 방출호르몬(Luteinizing Hormone-Releasing Hormone)
- mCRPC: 전이성 거세 저항성 전립선암(metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)
- mHSPC: 전이성 호르몬 반응성 전립선암(metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer)
- OS: 전체 생존(Overall Survival)
- PARP: 다중 ADP-리보스 중합효소(Poly ADP-Ribose Polymerase)
- PSA: 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen)
- rPFS: 방사선학적 무진행 생존(radiographic Progression-Free Survival)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 탈제나캡슐0.1밀리그램(품목허가), 탈제나캡슐0.25밀리그램(변경허가)
- 약리작용에 따른 문류(Pharmacological class): 항암성종양제(421)
- 약리작용 기전: PARP 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 전립선암은 남성의 암 사망을 일으키는 두 번째로 큰 원인으로, 미국암협회(American Cancer Society)는 2021년 US에서 최대 268,490 명의 남성이 전립선암으로 진단받았고 약 34,500 명이 사망했다고 추정되며, 2020년 유럽에서 전립선암은 남성에서 가장 흔한 암이었고, 335,510 건의 신규 증례와 69,940 명의 사망자가 추정됨
- 전립선암은 최초 진단 시 국소 질병, 국소 진행성 질병, 또는 전이성 질병의 양상을 가지며, 초기 대부분의 환자는 안드로겐 결핍(거세)에 민감성을 가지고, 결국 호르몬 민감성에서 거세 저항성 전립선암 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)으로 진행됨. CRPC는 거세 수치의 테스토스테론(<50ng/dL)에도 불구하고 진행되는 종양으로 정의되며, 치료가 더욱 어려운 진행기 질병으로 간주됨. 전이성 CRPC는 질병 진행이 발생하면 다른 치명적인 동반이환 없이도 사망을 초래하기 때문에, 치료 결과의 개선을 요하는 상당한 충족되지 않은 의학적 요구가 남아있음
- 엔잘루타마이드는 2세대 경구 AR 신호전달 억제제이며, AR에 대한 안드로겐 결합을 경쟁적으로 억제하므로 CRPC 및 mHSPC 환자에 사용됨
- 탈라조파립은 DNA 복구에서 역할을 하는 PARP1 및 PARP2를 포함한 PARP 효소의 억제제임. 탈라조파립은 두 가지 기전, 즉 1) PARP 촉매 활성의 억제 및 2) PARP 트래핑에 의해 PARPi에 결합된 PARP 단백질이 쉽게 DNA 병변에서 분리되지 않게 함으로써 DNA 복구, 복제, 전사를 방지하고 궁극적으로 세포자멸사 및/또는 세포 사멸을 유발하여 암세포에 세포독성 영향을 발휘함
- PARP 억제제 및 안드로겐 수용체 신호전달 억제제의 병용은 상동 재조합 DNA 복구 기전의 더 광범위한 억제에 대한 민감도의 기능적 상태를 확장하는 기전 기반 상호작용으로 확인되었음. AR 신호전달 억제는 BRCA1을 포함한 상동 재조합 복구(HRR) 유전자의 발현을 억제하여, PARP 억제에 대한 민감성을 생성함 (Li et al, 2017; Asim et al, 2017; Polkinghorn et al, 2013).

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 전립선암 진단
 - 전립선암의 병기(stage)는 직장수지검사, 혈중 전립선특이항원(PSA)검사, 경(經)직장 초음파검사, 전립선 생검, 종양의 조직학적 분화도 확인, 방광내시경, 각종 영상진단법, 골반강(骨盤腔) 내 림프절(이하 ‘골반 림프절’) 절제술 등을 시행한 후 모든 소견을 종합하여 판정함. 영상진단법으로는 골(뼈) 전이 여부를 알아보는 골 스캔, PSMA/Ga-PET CT, 주위 조직 침습 여부와 골반 림프절로의 전이 여부를 알기 위한 복부 전산화단층촬영(CT)이나 자기공명영상검사(MRI) 같은 것이 이용됨
- 전립선암 진행단계 [AJCC(American Joint Committee on Cancer) 8th, 2017]
 - 병기(stage)는 병의 진행 상태를 나타내는 것으로, 치료 방법을 선택하는 기준이 되기 때문에 정확한 병기 판정이 매우 중요함. 가장 많이 쓰이는 분류법은 해부학적 분류법인 TNM 분류방식(TNM classification)에

근거한 것으로, T(tumor, 종양)는 원발(原發) 종양의 크기와 침윤 정도를 나타내고, N(node, 림프절)은 주위 림프절로 퍼진 정도를, M(metastasis, 전이)은 다른 장기로의 전이(원격전이) 여부를 나타내며, 전립선 특이항원(PSA)과 글리슨 점수로 병기를 결정함, 글리슨 점수는 1군(6점 이하), 2군(7점, 3+4), 3군(7점, 4+3), 4군(8점), 5군(9 또는 10점) 총 5개의 등급으로 구분함

- 전이 전립선암의 치료

- 전이 전립선암이란 암이 전립선을 벗어나 주위 장기 또는 림프절, 뼈, 폐 등으로 퍼져서 완치할 수 없는 암으로 진행한 경우를 말하며, 대표적인 치료법은 남성호르몬을 박탈하는 호르몬치료임
- 남성호르몬은 전립선 암세포의 성장을 촉진하므로, 호르몬의 생성을 차단하거나 기능을 억제하면 치료 초기에는 암의 진행을 막거나 속도를 늦출 수 있으나 호르몬치료가 전립선암을 완치시키는 것은 아님
- 호르몬치료의 종류로는, 남성호르몬을 생산하는 고환을 수술로 제거하는 고환 적출술, 약물로 고환 적출과 같은 효과를 얻는 황체형성호르몬 방출호르몬(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) 촉진제 투여, 에스트로겐 제제 투여, 항(抗)남성호르몬 제제 투여 등이 있음. 대부분의 전이 전립선암은 처음엔 호르몬치료를 잘 받아들이는 호르몬 수용성(또는 의존성) 전립선암(hormone sensitive prostate cancer, HSPC)으로 80~90%의 높은 반응률을 보임.
- 하지만 평균 18~24개월 후에는 재발하여 남성호르몬 저항 (또는 비의존성) 상태로 진행됨(castration resistant prostate cancer, CRPC). 혈중 전립선특이항원(PSA) 수치가 상승하고, 남성 호르몬 수치가 거세 수준인 50ng/mL 미만상태에서 영상검사에서도 재발이 보이기 시작하면서 통증 등의 증상이 나타나는 진행성 거세 저항성 상태로 발전해 3~4년 내에 사망하게 됨
- 최근 들어서는 전립선암의 표적 호르몬 수용체를 찾아내어 전립선암 세포에 특이적으로 공격하는 2차 호르몬 치료제들이 개발되어 임상에서 사용되고 있으며 (우리나라는 enzalutamide, abiraterone acetate가 보험 인정이 됨) 그 이외에도 표적치료와 면역치료 같은 시험적인 요법들도 임상시험에 도입되고 있음. 이처럼 거세 저항성 전립선암 환자들에게 효과적인 치료법의 개발이 절실하기 때문에 전 세계적으로 활발한 연구가 이루어지고 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 약의 알려진 주요 이상반응으로 혈액학적 독성이 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- mCRPC 환자 대상 국내 2상 1건, 3상 1건 승인 이력 확인됨

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

주성분	화학명	일반명	분자식	구조식
	(8S,9R)-5-Fluoro-8-(4-fluoro phenyl)-9-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrido[4,3,2-de]phthalazin-3-one 4-methylbenzenesulfonate (1:1)	Talazoparib Tosylate	C ₂₆ H ₂₂ F ₂ N ₆ O ₄ S (tosylate salt) (MW 552.56)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

제제시험

- | | | |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|
| ■ 붕해/용출시험 | ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 | <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 |
| <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 | <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 | |
| <input type="checkbox"/> 무균시험 | <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 | <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 |
| <input type="checkbox"/> 알코올수시험 | <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 | <input type="checkbox"/> 점착력시험 |
| <input type="checkbox"/> 알코올수시험 | <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 | <input type="checkbox"/> 형상시험 |
- *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	병 포장	기준 내 적합함
가속시험	40°C/75% RH	(HDPE 병, PP 캡)	

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 48개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: EU 허가 시 제출된 자료와 동일함을 입증하는 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 성적 자료: 2상 1건, 3상 1건 제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	
[C3441006]MDV3800-06 Amendment 4/ dated 15Nov2018]								
TALAPRO-1: 이전에 탁센 기반의 화학요법을 받았고, 최소 하나 이상의 새로운 호르몬 치료제(엔잘루타마이드 및/또는 아비라테론 아세트산/프레드니손) 치료중 진행된 DNA 수선 결함 및 전이성 거세저항성 전립선암이 있는 남성을 대상으로 탈라조파립(talazoparib)의 제 2 상, 공개 라벨, 반응률 연구 임상시험								
2상	MDV3800-06 (C3441006)	DNA 손상 복구 (DDR) + 전이성 CRPC 에서 단일 제 제 탈라조파립의 유 효성을 최적의 객관 적 반응률(ORR)에 따라 평가	다기관, 공개시 험	mCRPC 환자 127명	1일 1회 1mg, 경구투여 (지속적인 안드로 겐 차단)	-투여 중앙값: 약 6.05개월 - 6개월 이상, 12개월 미만 인 환자 29.1%(37/127)	1차 평가변수 <ul style="list-style-type: none">• 유효성-ORR 2차 평가변수 <ul style="list-style-type: none">• 유효성-DOR, PSA 반응률, CTC count, OS 등 • 안전성 <ul style="list-style-type: none">-안전성 및 내약성 등	
[C3441021 Amendment 8, 17Jun2021]								
TALAPRO 2: 전이성 거세저항성 전립선암에서 엔잘루타마이드와 병용한 탈라조파립의 제 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험								
3상 (핵심)	C3441021	Part 1: 파트 2(이중 눈가림 투여 기간) 에서 엔잘루타마이 드와 병용 투여 시 탈라조파립의 시작 용량을 결정 Part 2: mCRPC 환 자 대상 탈라조파립 + 엔잘루타마이드 병용의 위약+엔잘 루타마이드 대비 임 상적 유익성 입증	Part 1: 공개 Part 2: 무작위 배정, 이중 눈 가림, 위약 대 조	Part 1: mCRPC 환자 19명 Part 2, Cohort 1: mCRPC 환자 805명 Part 2, Cohort 2: HRR 결핍 mCRPC 환자 399명	Part 1: 1일 1회 1mg의 시작 용량, 이상반응 발생 시 감량 Part 2: 0.5mg (0.25mg 캡슐 2개) ※ 엔잘루타마이드 160 mg 병용투여	Part 1: 1일 1회 1mg의 시작 용량, 이상반응 발생 시 감량 Part 2: 1일 1회 0.5mg (0.25mg 캡슐 2개) ※ 엔잘루타마이드 160 mg 병용투여	Part 1: 투여 중앙값: 93.57주(약 23.4개월) * 52주 이상 68.4% Part 2: 투여 중앙값: 74.57주(약 18.6개월) * 52주 이상 61.5%	Part 1: 안전성, 내약 성, PK Part 2: 1차 평가변수 <ul style="list-style-type: none">• 유효성-rPFS 2차 평가변수 <ul style="list-style-type: none">• 유효성-OS, ORR, DOR, PSA 반응률, CTC count 등 • 안전성 <ul style="list-style-type: none">-안전성 및 내약성 등

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- TALAPRO 2: 전이성 거세저항성 전립선암에서 엔잘루타마이드와 병용한 탈라조파립의 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험
 - 코호트 1: 등록 기준에 적합한 모든 mCRPC 환자(all-comers, N=805)
 - 코호트 2: 상동 재조합 복구(Homologous recombination repair, HRR)에 관여하는 유전자*가 변이되어 DNA 손상 반응(DNA damage response, DDR)이 결핍된 mCRPC 환자(N=399)
- * TALAPRO-2 연구에서는 FoundationOne CDx(tissue) 및 FoundationOne Liquid CDx(liquid)를 사용하여

다음 12개 유전자(*ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MRE11A, MLH1, NBN, PALB2, RAD51C*) 중 하나 이상에 변이가 있을 경우 HRR 유전자 변이로 정의함

[PART 1]

- 무증상 또는 경증 증상 전이성 거세 저항성 전립선암(BPI-SF 3번 문항의 점수가 4점 미만) 환자를 대상으로 탈라조파립 1 mg + 엔잘루타마이드 160 mg (13명), 탈라조파립 0.5mg+엔잘루타마이드 160 mg(6명) 1일 1회 경구투여 후 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하였음
- 탈라조파립 1 mg + 엔잘루타마이드 160 mg 병용 투여군에서 13명 중 8명에서 3등급 혈액학적 독성(빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증)으로 인해 용량 조절 및 일시 중지가 보고되었고, 1명은 투여를 영구 중단하였음
- 탈라조파립 0.5 mg + 엔잘루타마이드 160 mg 병용 투여군에서는 허용 가능한 안전성 프로파일을 보였으며, 약동학 평가에서 탈라조파립 1 mg 단독투여와 유사한 수치의 C_{trough} 값을 유지할 것으로 예측됨에 따라, 파트 2에서는 탈라조파립 0.5 mg+엔잘루타마이드 160 mg를 시작용량으로 결정함

[PART 2]

1) 시험 설계

- 선정 · 제외기준에 적합한 mCRPC 환자를 코호트 1로 배정하고, 상동 재조합 복구(Homologous recombination repair, HRR)에 관여하는 유전자*가 변이되어 DNA 손상 반응(DNA damage response, DDR)이 결핍된 mCRPC 환자를 코호트 2에 배정함. 코호트 1에 등록된 환자 중 HRR 유전자 변이가 확인된 경우 코호트 2에도 등록하여 분석함
* TALAPRO-2 연구에서는 FoundationOne CDx(tissue) 및 FoundationOne Liquid CDx(liquid)를 사용하여 다음 12개 유전자(*ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MRE11A, MLH1, NBN, PALB2, RAD51C*) 중 하나 이상에 변이가 있을 경우 HRR 유전자 변이로 정의함

- 시험대상자는 2개 치료군 중 1개에 1:1 무작위 배정됨
 - 시험군: 탈라조파립 0.5 mg + 엔잘루타마이드 160 mg 1일 1회 병용투여
 - 대조군: 위약 + 엔잘루타마이드 160 mg 1일 1회 병용투여
- 총화 인자
 - 호르몬 반응성 전립선암에 대한 이전 치료(아비라테론 또는 탁산 기반 화학요법): 예 vs. 아니오
 - HRR 유전자 변이 여부: 변이 양성 vs. 변이 음성/불명(코호트2)
- 투여 기간
 - 방사선학적 진행이 확인되거나 의료진에 의해 투여가 임상적 이익이 없다고 판단될때까지 투여를 지속함
 - 시험 종료 후 질병의 진행, 이상반응으로 인한 투여 중단 또는 사망 이전까지 투여를 지속 가능함

2) 통계 분석

- 각 코호트에서 rPFS 및 OS에 대해 단측 0.0125의 유의 수준에서 위약+엔잘루타마이드 대비 탈라조파립+엔잘루타마이드 투여군에서 유의미한 개선을 나타낼 경우 귀무가설(HR ≥ 1)을 기각함
- 각 코호트에서 rPFS에 대한 통계적 유의성이 입증된 경우에 한하여 OS에 대한 유의성 분석을 수행함

3) 주요 선정 · 제외기준

- 주요 선정기준

- 무증상 또는 경증 증상(BPI-SF 3번 문항 4점 미만) 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC), 외과적 또는 내과적으로 거세되어 스크리닝 시 혈청 테스토스테론 $\leq 50 \text{ ng/dL}$, 골전이(골스캔) 또는 연조직 전이(CT/MRI) 확인
- 무작위 배정 최소 4주 전부터 임상시험 전체 기간 동안 성선자극호르몬 분비 호르몬(GnRH) 작용제 또는 길항제를 이용한 안드로겐 박탈 요법(ADT) 지속
- 비스포스포네이트 또는 데노수맙을 투여받고 있는 시험대상자의 경우, 해당 용량이 제1일(파트 1) 또는 무작위 배정(파트 2) 전 최소 4주 동안 안정적이어야 함

- 주요 제외기준

- 이전에 비전이성 CRPC 및 mCRPC 질병 상태에서 시작된 전신 항암 요법. 이는 탁산 기반 항암요법 또는 거세 저항성 환경 발생 후 개시된 새로운 호르몬 요법(엔잘루타마이드, 아팔루타마이드 또는 다로루타마이드)을 포함
- 이전에 전립선암에 대해 PARP 억제제, 시클로포스파미드 또는 미톡산트론을 투여받음
- 이전에 제1일(파트 1) 또는 무작위 배정(파트 2) 전 6개월 이내에 백금 기반 항암화학요법을 투여받았거나, 과거 백금 기반 요법을 받고 질병 진행 병력이 있음
※ 전이성 호르몬 반응성 전립선암 단계에서 투여받은 도세تك셀은 마지막 투여 후 4주 이상 경과한 경우 허용됨
- 무작위 배정(파트 2) 전 28일 내에 세포독성 항암화학요법, 시플류셀 T를 포함한 생물학적 요법(승인된 골 표적 제제 및 GnRH 작용제/길항제 요법 제외), 또는 방사성핵종 요법을 받음
 - 호르몬 반응성 전립선암 단계에서 투여받은 아비라테론 투여는 무작위 배정 전 중단된 경우 제외 대상이 아님
 - 호르몬 요법(비칼루타마이드, 널루타마이드, 플루타마이드, 에스트로겐, 5-알파 환원효소 억제제)은 무작위 배정 전 중단한다면 제외 대상이 아님
 - 탈라조파립 및 엔잘루타마이드와 유의한 약물상호작용을 유발할 가능성이 있는 약물
- 뇌전이 환자, MDS/AML 환자
- 6개월 이내 유의한 심혈관계 질환(심근경색, 동맥혈전사건, 협심증 등) 또는 NYHA III-IV 등급의 심부전, 조절되지 않는 고혈압(수축기 BP $\geq 170 \text{ mmHg}$ 또는 이완기 BP $\geq 105 \text{ mmHg}$) 등

4) 인구통계학적 특성

- 코호트 1

- 총 805명의 시험대상자가 0.5 mg 탈라조파립+160 mg 엔잘루타마이드(시험군, 402명) 또는 위약+160 mg 엔잘루타마이드 (대조군, 403명)에 1:1 무작위 배정되었음. 무작위 배정 시 충화 기준으로 167명(20.7%)은 HRR 유전자 변이, 638명(79.3%)은 변이가 없거나 알 수 없었음
- 인구학적 특성은 두 치료군 간 유사하였음. 모든 시험대상자의 연령 중앙값은 71세(범위: 36-91세)이며, 대부분의 참여자(78.5%)가 65세 이상이었음
- 등록된 시험대상자의 인종: 백인 61.9%, 아시아인 30.7%, 흑인 2.0%
- 베이스라인 질병 특성은 두 치료군 간 유사하였음. 베이스라인에서 49.3%의 시험대상자에서 진단 시 원격 전이가 있었고, 70.1%가 클리슨 점수 8점 이상이었음

- 코호트 2

- 총 399명의 시험대상자가 0.5 mg 탈라조파립+160 mg 엔잘루타마이드(시험군, 200명) 또는 위약+160 mg 엔잘루타마이드 (대조군, 199명)에 1:1 무작위 배정되었음
- 인구학적 특성은 두 치료군 간 유사하였음. 모든 참여자의 연령 중앙값은 70세(범위: 41-90세)이며, 대부분의

시험대상자(74.7%)가 65세 이상이었음

- 등록된 시험대상자의 인종: 백인 68.4%, 아시아인 21.2%, 흑인 2.8%
- 베이스라인 질병 특성은 두 치료군 간 유사하였음. 베이스라인에서 47.9%의 시험대상자가 진단 시 원격 전이가 있었고, 참여자의 73.7%가 글리슨 점수 8점 이상이었음

5) 유효성 평가(코호트2)

- 일차 유효성 평가변수: 눈가림된 독립적 평가자(BICR) 기반 방사선학적 무진행 생존 기간(rPFS)*
 - * 무작위 배정으로부터 질병의 진행(연조직(RECIST v1.1), 뼈(PCWG3)) 또는 사망 발생 까지의 기간
- (1차 분석, '22.10.3.) HRR 변이 환자에서 방사선학적 무진행 생존 기간 연장에 대하여 탈라조파립+엔잘루타마이드 병용은 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈음
 - rPFS 중앙값(개월, 95% CI) 시험군(n=200) NE (21.9, NE) vs. 위약군(n=199) 13.8 (11.0, 16.7), HR 0.447 (0.328, 0.610)(P<0.0001)
 - (최종 분석, '24.9.24) HRR 변이 환자에서 방사선학적 무진행 생존 기간 연장에 대하여 탈라조파립+엔잘루타마이드 병용은 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈음
 - rPFS 중앙값(개월, 95% CI) 시험군(n=200) 30.7 (24.3, 38.5) vs. 위약군(n=199) 12.3 (11.0, 16.5), HR 0.468 (0.359, 0.612) (P<0.0001)
- 주요 이차 유효성 평가변수: 전체 생존(OS)
 - (1차 분석, '22.10.3) HRR 변이 환자에서 탈라조파립+엔잘루타마이드 병용은 OS 연장에 대해 개선된 경향을 보였음
 - OS 중앙값(개월, 95% CI) 시험군(n=200) NE (36.4, NE) vs. 위약군(n=199) 33.7 (27.6, NE), HR 0.687 (0.458, 1.031)(P<0.0338)
 - (최종 분석) HRR 변이 환자에서 탈라조파립+엔잘루타마이드 병용은 전체 집단에서 OS 연장에 대해 개선된 경향을 보였음
 - OS 중앙값(개월, 95% CI) 시험군(n=200) 45.1(35.4, NE) vs. 위약군(n=199) 31.1(27.3, 35.4), HR 0.622 (0.475, 0.814)(P=0.0002)
 - 기타 이차 유효성 평가 결과(최종 분석 기준) 시험군에서 대조군 대비 개선된 경향을 보였음
 - BICR 평가 객관적 반응률 (%) (95% CI): 시험군 69.4(57.5, 79.8) vs. 대조군 38.5(26.7, 51.4) P=0.0001
 - BICR 평가반응 기간 (개월) (95% CI) 시험군 22.1(14.4, 32.2) vs. 대조군 11.4(7.1, 16.6)
 - PSA 반응률 (%) (95% CI) 시험군 86.9(81.4, 91.3) vs. 대조군 63.6(56.5, 70.3)
 - PSA 진행 기간 (개월) (95% CI) 시험군 86.9(81.4, 91.3) vs. 대조군 63.6(56.5, 70.3)
 - 세포독성 항암제 투여 기간(개월) (95% CI) 시험군 NE(48.1, NE) vs. 대조군 30.9(19.8, NE), HR 0.531(0.385, 0.732), P<0.0001
 - 후속 항암요법 시작(개월) (95% CI) 시험군 NE vs. 대조군 19.3(15.5, 26.3), HR 0.456(0.341, 0.610), P<0.0001
 - 증상성 골격 사건 발생 (개월) (95% CI) 시험군 NE vs. 대조군 53.7(35.3, NE), HR 0.587(0.403, 0.854), P=0.0024
 - 후속 항암요법 후 무진행생존(PFS2) (개월) (95% CI) 시험군 40.9(33.4, 48.4) vs. 대조군 27.3(24.4, 30.8), HR 0.582(0.448, 0.756), P<0.0001
 - 아편 유사제 투여 개시 (개월) (95% CI) 시험군 50.0(32.3, NE) vs. 대조군 NE(23.8, NE), HR 0.960(0.684, 1.347),

P=0.4064

- BRCA 변이 유무에 따른 유효성 평가 결과 non-BRCA 변이 환자에서도 이 약과 엔잘루타마이드 병용은 위약군 대비 개선됨이 확인되었음

6) 안전성 평가

- 안전성 정보 요약

〈코호트 2〉

- 안전성 정보 요약

- 중대한 이상사례 및 3~4등급 이상사례의 발생 빈도는 탈라조파립+엔잘루타마이드 투여군에서 더 높았음

시험군(n=198) vs. 위약(n=199), n(%)

TEAE: 197 (99.5) vs. 194 (97.5)

중대한 TEAE: 79 (39.9) vs. 47 (23.6)

3~4등급 TEAE: 144 (72.7) vs. 82 (41.2)

5등급(사망) TEAE: 5 (2.5) vs. 6 (3.0)

- 주요 이상사례(≥20%)

- 탈라조파립+엔잘루타마이드 투여군: 빈혈(66.7%), 피로(34.8%), 호중구 수 감소(34.8%), 혈소판 수 감소(25.8%), 등 통증(24.2%), 식욕 감소(23.2%), 고혈압(22.2%), 백혈구 수 감소(21.7%), 오심(21.7%)

- 위약+엔잘루타마이드 투여군: 피로(28.1%), 관절통(24.6%), 등 통증(23.1%), 변비(20.6%), 설사(20.6%)

- 중대한 이상사례

- 탈라조파립+엔잘루타마이드 투여군: 빈혈 9.6%, 요로 감염 3.0%, 혈뇨 2.0%, 폐 색전증 2.0%, 실신 2.0%

- 위약+엔잘루타마이드 투여군: 빈혈 1.0%, 요로 감염 2.0%, 혈뇨 1.5%, 폐 색전증 0.5%, 실신 0.5%

- 시험약과 연관된 중대한 이상사례

- 빈혈: 시험군 9.1%, 위약군 0%

- 투여 영구 중단

- 탈라조파립/위약: 시험군 13.1%, 위약군 9.5%

- 엔잘루타마이드: 시험군 12.6%, 위약군 9.5%

- 투여 용량 조절

- 탈라조파립/위약: 시험군 55.1%, 위약군 5.0%

- 엔잘루타마이드: 시험군 16.7%, 위약군 6.0%

- 투여 일시 중단

- 탈라조파립/위약: 시험군 62.1%, 위약군 21.1%

- 엔잘루타마이드: 시험군 40.4%, 위약군 19.1%

- 사망

- 탈라조파립+엔잘루타마이드 투여군의 46.5%, 위약+엔잘루타마이드 투여군의 63.3%가 시험 기간 중 사망하였음.

대부분의 사망은 마지막 투여로부터 28일 이후 발생하였고 사망의 주요 원인은 질병의 진행(시험군 35.0%, 위약군 41.7%)이었음

- 혈액학적 독성

- 틸라조파립+엔잘루타마이드 73.7% (3등급 이상 53.5%)
 - (모든 등급) 빈혈 66.7%, 호중구 감소증 35.4%, 혈소판 감소증 25.8%, 백혈구 감소증 22.7%, 림프구 감소증 10.1%
 - (≥ 3 등급) 빈혈 43.4%, 호중구 감소증 19.7%, 혈소판 감소증 7.6%, 백혈구 감소증 7.6%, 림프구 감소증 5.6%
- 위약+엔잘루타마이드 28.6% (3등급 이상 9.0%)
 - (모든 등급) 빈혈 18.6%, 백혈구 감소증 7.5%, 호중구 감소증 7.0%, 림프구 감소증 6.0%, 혈소판 감소증 2.5%
 - (≥ 3 등급) 빈혈 4.5%, 림프구 감소증 3.0%, 호중구 감소증 1.0%, 혈소판 감소증 0.5%, 백혈구 감소증 0%
- 특별 관심대상 이상사례
 - 색전증 및 혈전증 사례(Venous thrombotic and embolic events, VTEs)
 - 시험군 11건(5.6%), 위약군 2건(1.0%)
 - 노출 보정 발생률(100 환자-년 당): 시험군 11, 위약군 2
 - 골수이형성 증후군(Myelodysplastic syndrome, MDS) 및 급성 골수성 백혈병(Acute myeloid leukemia, AML)
 - 해당 없음
 - 이차성 원발암(혈액암 및 비흑색종 피부암 제외)
 - 시험군 11건(5.6%), 위약군 8건(4.0%)
 - 폐염증(Pneumonitis)
 - 시험군 1건(0.5%), 위약군 1건(0.5%)

〈코호트1〉

- 중대한 이상사례 및 3~4등급 이상사례의 발생 빈도는 틸라조파립+엔잘루타마이드 투여군에서 더 높았음
시험군(n=398) vs. 위약(n=401), n(%)
 - TEAE: 394 (99.0) vs. 384 (95.8)
 - 중대한 TEAE: 182 (45.7) vs. 126 (31.4)
 - 3~4등급 TEAE: 302 (75.9) vs. 179 (44.6)
 - 5등급(사망) TEAE: 14 (3.5) vs. 20 (5.0)
- 주요 이상사례($\geq 20\%$)
 - 틸라조파립+엔잘루타마이드 투여군: 빈혈(67.8%), 호중구 수 감소(37.7%), 피로(34.9%), 등 통증(26.9%), 혈소판 수 감소(25.6%), 백혈구 수 감소(24.1%), 식욕 감소(22.4%), 낙상(22.4%), 오심(21.4%)
 - 위약+엔잘루타마이드 투여군: 피로(30.2%), 관절통(21.7%), 등 통증(20.7%), 빈혈(20.0%)
- 중대한 이상사례
 - 틸라조파립+엔잘루타마이드 투여군: 빈혈 14.8%, 혈뇨 2.5%, 요로 감염 2.5%, 폐 색전증 2.0% 등
 - 위약+엔잘루타마이드 투여군: 빈혈 0.2%, 혈뇨 1.2%, 요로 감염 1.2%, 폐 색전증 0.5%
- 시험약과 연관된 중대한 이상사례
 - 빈혈: 시험군 13.3%, 위약군 0%
- 투여 영구 중단
 - 틸라조파립/위약: 시험군 21.6%, 위약군 13.0%
 - 엔잘루타마이드: 시험군 13.3%, 위약군 12.0%
- 투여 용량 조절

- 틸라조파립/위약: 시험군 54.5%, 위약군 7.2%
- 엔잘루타마이드: 시험군 15.3%, 위약군 8.2%
- 투여 일시 중단
 - 틸라조파립/위약: 시험군 65.3%, 위약군 24.7%
 - 엔잘루타마이드: 시험군 44.0%, 위약군 22.7%
- 사망
 - 틸라조파립+엔잘루타마이드 투여군의 52.5%, 위약+엔잘루타마이드 투여군의 60.3%가 시험 기간 중 사망하였음. 대부분의 사망은 마지막 투여로부터 28일 이후 발생하였고 사망의 주요 원인은 질병의 진행(시험군 38.1%, 위약군 40.4%)이었음
- 혈액학적 독성
 - 틸라조파립+엔잘루타마이드 75.6% (3등급 이상 60.3%)
 - (모든 등급) 빈혈 67.8%, 호중구 감소증 38.2%, 혈소판 감소증 25.6%, 백혈구 감소증 24.6%, 림프구 감소증 12.8%
 - (≥ 3 등급) 빈혈 49.0%, 호중구 감소증 19.3%, 혈소판 감소증 7.3%, 백혈구 감소증 7.0%, 림프구 감소증 6.3%
 - 위약+엔잘루타마이드 30.9% (3등급 이상 7.5%)
 - (모든 등급) 빈혈 20.0%, 호중구 감소증 7.7%, 림프구 감소증 6.2%, 백혈구 감소증 5.0%, 혈소판 감소증 4.0%
 - (≥ 3 등급) 빈혈 4.5%, 호중구 감소증 1.5%, 림프구 감소증 1.0%, 혈소판 감소증 1.0%, 백혈구 감소증 0%
- 특별 관심대상 이상사례
 - 색전증 및 혈전증 사례(Venous thrombotic and embolic events, VTEs)
 - 시험군 22건(2.4%), 위약군 3건(0.4%)
 - 노출 보정 발생률(100 환자-년 당): 시험군 9.24, 위약군 7.65
 - 골수이형성 증후군(Myelodysplastic syndrome, MDS) 및 급성 골수성 백혈병(Acute myeloid leukemia, AML)
 - 시험군 1건(0.3%), 위약군 0건
 - 이차성 원발암(혈액암 및 비흑색종 피부암 제외)
 - 시험군 15건(3.8%), 위약군 22건(5.5%)
 - 폐염증(Pneumonitis)
 - 시험군 2건(0.5%), 위약군 0건

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- TALAPRO-1(MDV3800-06): 이전에 틸라조파립을 기반 화학요법을 받았고, 최소 하나 이상의 새로운 호르몬 치료제(아비라테론 및/또는 엔잘루타마이드) 치료 중 진행된 HRR 유전자 변이 및 전이성 거세저항성 전립선암이 있는 남성을 대상으로 틸라조파립의 제2상, 공개라벨 임상시험
 - <주요 선정기준>
 - 전이성(비거세성 또는 거세성) 전립선암에 대하여 1가지 이상의 틸라조파립 기반 요법을 포함하여 1가지 또는 2가지 화학요법을 사용한 이전 치료
 - PARP 억제제에 민감할 가능성이 있는 HRR 유전자 변이 양성
 - 새로운 또는 보관 종양 조직의 전향적 검사(중앙 실험실을 통해) 또는 Foundation Medicine, FoundationOne® NGS 유전자 패널 검사를 사용한 종양 조직의 이전 이력 검사

- 127명의 시험대상자(HRR 변이 104명)는 탈라조파립을 1 mg 1일 1회 투여받았고, 73명(HRR 변이 55명)이 투여를 완료함
- 객관적 반응률: 29.8%(31/104) ※ HRR 변이 대상자: ORR 46.2%(24/52)
- HRR 변이 대상자 하위군 분석
 - 반응 기간: HRR 변이(104명) 12.8개월(6.5, NE), *BRCA1/2* 변이 (61명) 12.8개월(7.0, NE)
 - PSA 반응률(50% 이상 감소): HRR 변이 45.8%, *BRCA1/2* 변이 66.1%
 - PFS(중앙값): HRR 변이 5.6개월(3.7, 8.8), *BRCA1/2* 변이 11.2개월(7.5, 19.2)
 - OS(중앙값): HRR 변이 16.4개월(12.2, 19.9), *BRCA1/2* 변이 24.0개월(16.2, NE)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- HRR 변이 환자에서 사전 정의된 1차 분석 시점에서 1차 유효성 평가변수인 방사선학적 무진행 생존 (rPFS, BIRC 평가) 연장에 대해 HR 0.447 (0.328, 0.610)(P<0.0001)로 탈라조파립+엔잘루타마이드 투여군에서 위약+엔잘루타마이드 대비 통계적으로 유의한 개선이 확인되었음(p<0.0001), 최종 분석 시점에서도 HR 0.468 (0.359, 0.612) (P<0.0001) 일관된 경향을 보였음
- 해당 환자집단에서 최종 OS 분석 결과 HR 0.622 (0.475, 0.814)(P=0.0002)로 탈라조파립 +엔잘루타마이드 투여군에서 위약+엔잘루타마이드 투여군에 비해 사망의 위험이 유의하게 감소하였음
- 방사선학적 무진행 생존 및 전체 생존의 연장에 대하여 HRR 유전자 변이가 확인된 대상자에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선이 확인되었으므로, 탈라조파립+엔잘루타마이드 병용은 HRR 유전자 변이가 있는 전이성 거세저항성 전립선암 환자에 한하여 임상적 유익성을 입증하였다고 판단됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전체 이상사례 발생 빈도는 탈라조파립+엔잘루타마이드 병용과 위약+엔잘루타마이드 투여군에서 유사하였으나, 중대한 이상사례의 발생 빈도는 탈라조파립+엔잘루타마이드 투여 시 높게 나타났음
- 탈라조파립 0.5 mg+엔잘루타마이드 160 mg 투여군에서 나타난 주요 독성은 혈액학적 독성으로 75.6%의 빈도로 보고되었으며 3등급 이상의 이상사례가 60.8%로 높게 나타났음
 - 다만 혈액학적 독성은 이 약의 알려진 위해성으로 전이성 유방암 환자 대상 임상시험(EMBRACA)에서 탈라조파립 1 mg 단독요법 군에서 혈액학적 독성은 68.2%였음
 - 이상반응으로 인해 투여 일시 중단 및 투여 용량을 감량한 시험대상자의 비율은 탈라조파립+엔잘루타마이드 병용 군에서 유의하게 높았으나, 투여 영구 중단 비율은 큰 차이를 보이지 않았음

- 사용상의 주의사항의 경고 및 일반적 주의 항에 골수 억제 및 혈액학적 독성에 대하여 반영되어 있으며, 용법·용량에 혈액학적 독성에 대한 조절이 반영되어 있음
- 신청 품목과 엔잘루타마이드 병용에 대한 혈액학적 독성은 이 약 단독 투여 대비 위험이 증가하지 않았으며 용량 조절을 통해 관리가 가능한 상황이므로 유익성이 위해성을 상회할 것으로 판단됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 유익성
 - 상동 재조합 복구(HRR)에 관여하는 유전자에 변이가 있는 전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC) 환자 대상으로 탈라조파립 0.5 mg+엔잘루타마이드 160 mg 병용요법은 위약+엔잘루타마이드 160 mg 투여에 비해 방사선학적 무진행 생존 기간의 연장 및 전체 생존 기간의 연장에 대해 통계적으로 유의한 개선을 나타냈음. 객관적 반응률, PSA 반응률, 세포독성 항암제 투여 기간, 후속 항암요법 시작까지의 기간, 증상성 골격 사건 발생 등의 기타 2차 유효성 평가변수도 시험군에서 긍정적이었음
- 위해성
 - 탈라조파립 0.5 mg+엔잘루타마이드 160 mg 병용요법을 받은 mCRPC 환자에서 혈액학적 독성이 75.6%로 높게 나타났으며 3등급 이상이 60.8%였음. 혈액학적 독성은 이 약의 알려진 이상반응으로 혈액학적 독성의 빈도는 전이성 유방암 환자 대상 탈라조파립 1 mg 단독 투여 임상시험과 유사하였음
 - 비혈액학적 독성은 위장관계 이상 및 근골격계 이상 등으로 대부분 경미하였음
 - 신청 품목과 엔잘루타마이드 병용에 대한 혈액학적 독성은 이 약 단독 투여 대비 위험이 증가하지 않았으며 용량 조절을 통해 관리가 가능한 상황이므로 유익성이 위해성을 상회할 것으로 판단됨
- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
 - 도세탁셀 및 새로운 호르몬 요법(아비라테론, 엔잘루타마이드) 치료를 받지 않은 전이성 거세 저항성 전립선암 환자 대상으로 아비라테론 또는 엔잘루타마이드 투여가 권고됨. 해당 환자군 중 HRR 유전자 변이가 있는 환자에 대하여 탈라조파립+엔잘루타마이드 병용은 위약+엔잘루타마이드 대비 추가적인 임상적 유익성을 입증하였음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의 의견

- 유효성과 관련하여 상동 재조합 복구(HRR)에 관여하는 유전자 변이가 확인된 mCRPC 환자에 대하여 탈라조파립+엔잘루타마이드 병용은 위약+엔잘루타마이드에 비해 1차 유효성 평가 변수인 방사선학적 무진행 생존에 대하여 통계적으로 유의한 개선 효과가 확인됨. 또한 전체 생존에 대하여 개선이 확인되었음. BRCA 변이 유무에 따른 유효성 평가 결과 non-BRCA 변이 환자에서도 이 약과 엔잘루타마이드 병용은 위약군 대비 개선됨이 확인되었음.
- 안전성과 관련하여 3등급 이상 혈액학적 독성의 빈도가 위약군에 비해 높았으나 기존에 알려진 탈라조파립의 안전성 프로파일과 유사하였으며, 탈라조파립 단독 투여에서 확인되지 않은 새로운 위해성을 나타나지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출됨

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	허가일	2020. 7. 30. (0.25, 1밀리그램)
제품명	탈제나캡슐0.1밀리그램 탈제나캡슐0.25밀리그램 탈제나캡슐1밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	3.2 (2025. 2. 12.)
주성분 및 함량	<p>탈제나캡슐0.1밀리그램: 탈라조파립토실산염 0.145 mg 탈제나캡슐0.25밀리그램: 탈라조파립토실산염 0.363 mg 탈제나캡슐1밀리그램: 탈라조파립토실산염 1.453 mg</p>		
효능 · 효과	<p>※ 탈제나캡슐1밀리그램: 유방암만 해당함</p> <p>1. 유방암 이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 생식선 유방암감수성 유전자(gBRCA) 변이 HER2-음성인 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인환자의 치료에 단독요법으로 투여한다. 환자는 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법, 국소 진행성 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다.</p> <p>2. 전립선암 전이성 거세 저항성 전립선암 진단 후 항암화학요법 치료 경험이 없는 상동재조합 복구(HRR) 유전자 변이 전이성 거세 저항성 전립선암 성인 환자의 치료에 엔잘루타마이드와 병용요법으로 투여한다.</p>		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
골수이형성증후군/급성골수성 백혈병(MDS/AML)	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사(사용성적조사) 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서 - 환자용 사용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
2차 원발성암(MDS/AML 제외)	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사(사용성적조사) 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서
생식독성 및 발달독성	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사(사용성적조사) - 임신 추적관찰 설문조사 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서 - 환자용 사용 설명서
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

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