

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2019-06-27	접수번호	20190099788 20190101621									
신청구분	신약											
신청인 (회사명)	한국화이자제약(주)											
제품명	탈제나캡슐0.25밀리그램(탈라조파립토실산염) 탈제나캡슐1밀리그램(탈라조파립토실산염)											
주성분명 (원료의약품등록 번호)	탈라조파립토실산염											
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(85.000밀리그램) 중 탈라조파립토실산염(별규) 0.363mg(탈라조파립토실산염으로서0.25mg) 1캡슐(85.000밀리그램) 중 탈라조파립토실산염(별규) 1.453mg(탈라조파립토실산염으로서1mg)											
신청 사항	효능효과	<p>이 약은 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법이나 진행된 상태(advanced setting)에서 화학요법을 투여받았고, 유방암감수성유전자(BRCA)-변이 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성인 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에 단독요법으로 투여한다.</p>										
	용법용량	<p>이 약의 투여는 항암제 사용경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다. 이 약을 투여할 유방암 환자는 숙련된 실험실에서 검증된 검사 방법을 사용하여 확인된 BRCA-변이의 유무에 따라 선정되어야 한다.</p> <p>1. 용량 이 약의 권장용량은 1 mg 캡슐의 1일 1회 경구투여이다. 환자는 질환의 진행이나 수용 불가능한 독성(unacceptable toxicity)이 발생하기 전까지 투여해야 한다.</p> <p>1) 복용을 잊었을 때 환자가 구토하거나 복용을 잊은 경우에는 추가용량을 투여해서는 안 된다. 예정된 다음 복용시간에 다음 처방 용량을 복용해야 한다.</p> <p>2) 용량 조절 약물이상반응을 관리하기 위해, 중증도 및 임상적 증상에 따라 투여를 잠정 중단하거나 용량감소를 고려해야 한다(표 2). 용량감소 권장량은 표 1에 기술되어 있다.</p> <p>[표 1] 독성에 대한 용량조절</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 70%;">투여량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>권장 시작용량</td> <td>1일 1회 1 mg (1 mg 1캡슐)</td> </tr> <tr> <td>1차 용량 감소</td> <td>1일 1회 0.75 mg (0.25 mg 3캡슐)</td> </tr> <tr> <td>2차 용량 감소</td> <td>1일 1회 0.5 mg (0.25 mg 2캡슐)</td> </tr> <tr> <td>3차 용량 감소</td> <td>1일 1회 0.25 mg (0.25 mg 1캡슐)</td> </tr> </tbody> </table> <p>전혈구수는 이 약 투여를 시작하기 전에 확인되어야 하며, 매일 및 임상적 상태에 따라 모니터링되어야 한다(표 2 및 '3. 일반적 주의' 참조).</p>			투여량	권장 시작용량	1일 1회 1 mg (1 mg 1캡슐)	1차 용량 감소	1일 1회 0.75 mg (0.25 mg 3캡슐)	2차 용량 감소	1일 1회 0.5 mg (0.25 mg 2캡슐)	3차 용량 감소
	투여량											
권장 시작용량	1일 1회 1 mg (1 mg 1캡슐)											
1차 용량 감소	1일 1회 0.75 mg (0.25 mg 3캡슐)											
2차 용량 감소	1일 1회 0.5 mg (0.25 mg 2캡슐)											
3차 용량 감소	1일 1회 0.25 mg (0.25 mg 1캡슐)											

		[표 2] 용량조절 및 관리		
			아래 수치로 회복될 때까지 이 약 투여중단	이 약 투여 재개
		헤모글로빈 < 8 g/dL	≥ 9 g/dL	한 단계 낮은 용량으로 이 약 투여 재개
		혈소판 수 < 50,000/μL	≥ 75,000/μL	
		호중구 수 < 1,000/μL	≥ 1,500/μL	
		3등급 또는 4등급의 비혈 액학적 이상반응	≤ 1등급	한 단계 낮은 용량으로 이 약 투여 재개하거나 투여중단
		<p>3) P-당단백질(P-gp) 억제제 병용투여</p> <p>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.</p> <p>2. 투여방법</p> <p>이 약은 경구용이다. 캡슐 내용물과 접촉을 피하기 위해 경질 캡슐제를 통째로 삼켜야 하며, 캡슐을 열거나 녹여서는 안 된다.</p> <p>이 약은 음식물 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.</p>		
최종 허가 사항	허가일자	2020-07-30		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		FDA 허가 : 2018.10.16., EMA 허가 : 2019.06.20		
허가부서	융복합혁신제품지원단(의약품)	허가담당자	김원일, 도원임, 오정원, 김명호, 김영옥	
심사부서	중양약품과 소화계약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 전설희, 정명아, 김영립, 서경원 (기시) 강나루, 송영미, 김희성	

			(위해성) 전설희, 정명아, 김영림 김보라, 문성은, 김정연
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	강성인, 한혜진, 최희정, 이수정

* 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

이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 생식선 유방암감수성 유전자(gBRCA) 변이 HER2-음성인 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자의 치료에 단독요법으로 투여한다. 환자는 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법, 국소 진행성 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다.

○ 용법·용량

이 약의 투여는 항암제 사용경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다. 이 약을 투여할 유방암 환자는 숙련된 실험실에서 검증된 검사 방법을 사용하여 확인된, 유해 또는 유해한 것으로 의심되는 생식세포계열 BRCA-변이의 유무에 따라 선정되어야 한다.

1. 용량

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

1) 복용을 잊었을 때

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

2) 용량 조절

약물이상반응을 관리하기 위해, 중증도 및 임상적 증상에 따라 투여를 잠정 중단하거나 용량감소를 고려해야 한다(표 2). 용량감소 권장량은 표 1에 기술되어 있다.

[표 1] 독성에 대한 용량조절

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

이 약 투여를 시작하기 전에 전혈구수를 확인해야 하며, 매일 및 임상적 상태에 따라 모니터링 한다 (표 2 및 '3. 일반적 주의' 참조).

[표 2] 용량조절 및 관리

	아래 수치로 회복될 때까지 이 약 투여중단	이 약 투여 재개
헤모글로빈 < 8 g/dL	≥ 9 g/dL	한 단계 낮은용량으로 이 약 투여 재개
혈소판 수 < 50,000/ μ L	≥ 75,000/ μ L	
호중구 수 < 1,000/ μ L	≥ 1,500/ μ L	
3등급 또는 4등급의 비혈액학적 이상반응	≠ 1등급	한 단계 낮은용량으로 이 약 투여 재개하거나 투여중단

3) P-당단백질(P-gp) 억제제 병용투여

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.

4) 경증 신장애 환자($60 \text{ mL/min} \leq \text{크레아티닌 청소율}[\text{CrCl}] < 90 \text{ mL/min}$)에서 용량조절은 필요치 않다. 중등도 신장애 환자($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$)에 대한 이 약 권장용량은 1일 1회 0.75 mg이다. 이 약은 중증 신장애($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) 또는 혈액투석이 필요한 환자를 대상으로 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

2. 투여방법

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.

○ 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. 임상시험 전반적으로 이 약을 투여받은 고형암 환자 584명 중 2명(0.3%)에서 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) 배태자독성

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

3. 이상반응

1) 안전성 자료 요약

이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 고형암 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($\geq 10\%$) 3 등급이상의 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) 이상반응 표

통합자료의 이상반응을 표 3에 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 3] 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 선호용어를 포함: 혈소판감소증 및 혈소판수 감소

b. 다음의 선호용어를 포함: 빈혈, 적혈구용적률 감소 및 헤모글로빈 감소

c. 다음의 선호용어를 포함: 호중구감소증 및 호중구수 감소

d. 다음의 선호용어를 포함: 백혈구감소증 및 백혈구수 감소

e. 다음의 선호용어를 포함: 림프구수 감소 및 림프구감소증

f. 다음의 선호용어를 포함: 복통, 상복부통증, 복부불쾌감 및 하복부통증

g. 이 약의 경우, 1등급은 21%이고, 2등급은 2%이다.

h. 피로 및 무력증 포함.

3) 특정 이상반응 - 골수억제

빈혈, 호중구감소증 및 혈소판감소증과 같은 골수억제 관련 이상반응은 이 약 1 mg/day 투여 환자들에게서 매우 흔하게 보고되었다. 3등급 및 4등급의 골수억제 관련 사례는 빈혈 34.8%와 0.4%, 호

중구감소증 15.6%와 1.8%, 혈소판감소증 12.8%와 4.0%에서 보고되었다. 골수억제 관련 이상반응으로 인한 사망은 보고되지 않았다. 골수억제 관련 용량조절 사례는 이 약 1 mg/day 투여 환자의 약 30%까지 보고되었고, 시험약 연구중단의 사례는 환자의 1% 미만에서 보고되었다.

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, 용량 조절(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 발생할 수 있다.

5. 상호작용

이 약은 약물 수송체 P-gp 및 유방암저항성단백질(BCRP)에 대한 기질이며, 주로 미변화체로 신장에 의해 배설된다.

1) 이 약의 혈장농도에 영향을 줄 수 있는 약물

(1) P-gp 억제제

진행성 고형암 환자의 약물-약물 상호작용 연구에 따르면, P-gp 억제제1일 다회투여(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(AUC_{inf}) 및 최고농도(C_{max})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, 다루나비르, 드로네다론, 에리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 라파티닙, 로피나비르, 프로파페논, 퀴니딘, 라놀라진, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 티프라나비르, 베라파밀 등을 포함). 강력한 P-gp 억제제 병용이 불가피한 경우, 이 약의 용량을 줄여야한다.

(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 투여하는날에는 투여 30분전 리팜핀 투여)은 이 약 1 mg 단독/단회투여와 비교하여 이 약의 C_{max}를 약 37% 증가시키는 반면, AUC_{inf}에는 영향이 없었다. 이는 약물-약물 상호작용시험 조건 하에서 리팜핀에 의한 P-gp 유도 및 억제 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 BCRP억제제의 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 위해성을 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. 신장에 환자에 대한 투여

경증 신장애 환자(60 mL/min≤크레아티닌 청소율[CrCl]<90 mL/min)에서 용량조절은 필요치 않다. 중등도 신장애 환자(30 mL/min≤CrCl<60 mL/min)에 대한 이 약의 권장 시작 용량은 1일 1회 0.75 mg이다. 이 약은 중증 신장애(CrCl<30 mL/min) 또는 혈액투석이 필요한 환자를 대상으로 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 이 약은 유익성이 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 중증 신장애 환자에게 사용할 수 있으며, 환자의 신기능과 이상반응을 주의깊게 모니터링해야 한다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자(총 빌리루빈≤1×정상상한치(ULN)과 아스파르테이트 아미노전달효소(AST)>ULN, 또

는 총 빌리루빈>1.0-1.5×ULN과 모든 AST)에서 용량조절이 필요치 않다. 이 약은 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 연구되지 않았다. 이 약은 유익성이 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 중등도 또는 중증 간장애 환자에게 사용할 수 있으며, 환자의 간기능과 이상반응을 주의깊게 모니터링 해야한다.

11. 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.

12. 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.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용기전

이 약은 PARP 효소인 PARP1 및 PARP2의 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 결함이 있는 암세포에 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 모델에서도 관찰되었다. 이 PDX 모델에서 이 약은 종양증식을 감소시키고, 종양 내 γ H2AX 수준과 세포자멸을 증가시켰다.

(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 mg에서 QTc 연장에 임상적으로 관련된 영향이 없었다.

2) 약동학적 특성

1일 다회투여 후 이 약의 노출은 일반적으로 0.025 mg - 2 mg 범위에서 용량에 비례하여 증가했다. 환자에게 매일 이 약 1 mg을 반복투여한 후, 항정상태에서 이 약의 AUC 및 관찰된 C_{max} 의 기하평균(변동계수[CV%]) 범위는 각각 126(107)-208(37) ng·hr/mL 및 11(90)-19(27) ng/mL였다. 매일 1일 투여량을 반복해서 투여했을 때, 이 약의 혈장농도는 2-3주 내에 항정상태에 도달했다. 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 생체이용률 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 프로톤펌프억제제인 제산제를 복용했다.

<음식물의 영향>

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 겉보기 분포용적(V_{ss}/F)은 420 L이었다. In vitro에서 이 약은 0.01-1 μM 농도 범위에서 농도 의존성 없이 혈장단백질에 약 74% 결합한다.

(3) 대사

이 약은 사람에서 최소의 간대사를 거친다. [^{14}C]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 펌프[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 겉보기 경구 청소율(CL/F)은 6.5 L/h(개체간 변동성 31%)였다. [^{14}C]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) 연령, 성별 및 체중

이 약의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위해, 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.

(6) 인종

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

(7) 소아

만 18세 미만의 환자에서 이 약의 약동학은 평가되지 않았다.

(8) 신장애

경증 신장애($60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCL} < 90 \text{ mL/min}$) 132명, 중등도 신장애($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCL} < 60$

mL/min) 33명, 중증 신장장애(CrCL<30 mL/min) 1명 등, 490명의 환자를 포함하는 모집단 약동학 분석에 따르면, 이 약의 CL/F는 정상 신기능 환자(CrCL≥90 mL/min)와 비교하여 경증 및 중등도 신장장애 환자에서 각각 14% 및 37% 감소했다. 이 환자 모집단에서 중증 신장장애가 이 약의 CL/F에 미치는 영향을 평가하기에는 자료가 충분치 않다. 혈액투석이 필요한 환자를 대상으로 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.

(9) 간장애

경증 간장애(총 빌리루빈≤1.0×ULN 및 AST>ULN, 또는 총 빌리루빈>1.0-1.5×ULN 및 모든 AST) 118명 등, 490명의 환자를 포함하는 모집단 약동학 분석에 따르면, 경증 간장애는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 중등도(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 약동학은 연구되지 않았다.

3) 임상적 유효성 및 안전성

(1) 무작위 3상 시험 EMBRACA

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 대상으로한 이 약 대비 화학요법(카페시타빈, 에리볼린, 젬시타빈, 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 층화되었다.

환자의 인구통계학적, 베이스라인 및 질환 특성은 일반적으로 투여군 간에 유사했다(표 4).

[표 4] 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 (%)		
탄센계	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 무진행생존기간은 이 약 투여군에서 화학요법군에 비해 통계적으로 유의미한 개선을 나타냈다(표 5). 전체생존기간 중간분석은 전체 계획된 사례의 51%에서 수행되었다. 독립적 평가 및 연구자가 평가한 1차 분석에 따른 EMBRACA 시험의 유효성 자료는 표 5에 요약되어 있다. 무진행생존기간의 Kaplan-Meier 곡선은 그림 1에 나와있다.

[표 5] 유효성 결과 요약 - EMBRACA 시험

	이 약	화학요법
BICR에 따른 무진행생존기간	N=287	N=144
사례, 건수 (%)	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<0.0001	
전체생존기간 (중간 분석) ^c	N=287	N=144

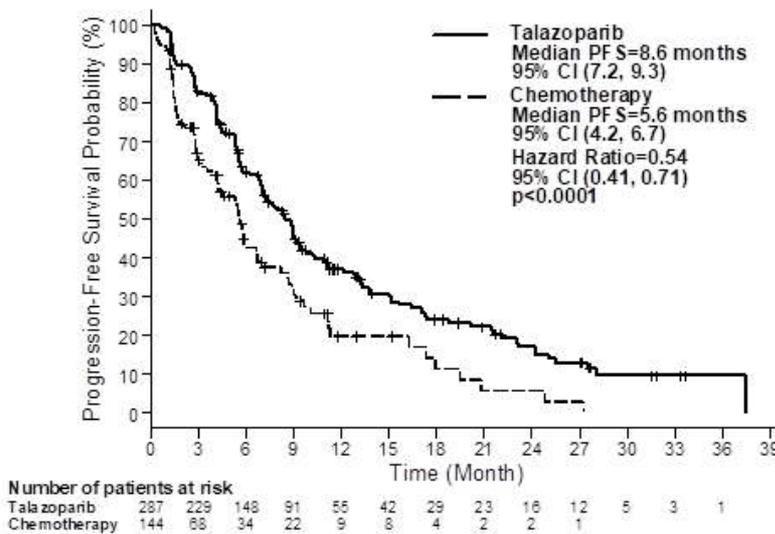
사례, 건수 (%)	108 (38%)	55 (38%)
중앙값 (95% CI), 개월	22.3 (18.1, 26.2)	19.5 (16.3, 22.4)
위험비 (95% CI)	0.76 (0.55, 1.06)	
양측 p값 ^b	p=0.1053	
연구자 평가에 의한 객관적 반응 ^{d,e}	N=219	N=114
객관적반응율 (% , 95% CI)	62.6 (55.8, 69.0)	27.2 (19.3, 36.3)
위험비 (95% CI)	4.99 (2.93, 8.83)	
양측 p값 ^b	p<0.0001	
연구자 평가에 의한 반응 기간 ^d	N=137	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.

- a. 위험비는 각 치료를 유일한 공변량으로 하는 층화된 콕스 회기 모델(Cox regression model)에 기반하였고(층화 요인: 이전 화학요법 횟수, 3중-음성 상태, 중추신경계 전이 병력), 전반적으로 이 약을 선호하는 1회 미만의 화학요법과 비례한다.
- b. 층화된 로그 순위 검정.
- c. 예상된 최종 OS 사례 건수 중 51%가 발생하였다(사망 321 건 중 163).
- 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. 층화된 코크란-멘텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel; CMH) 검정.

그림 1은 EMBRACA 시험의 Kaplan-Meier 곡선이다.

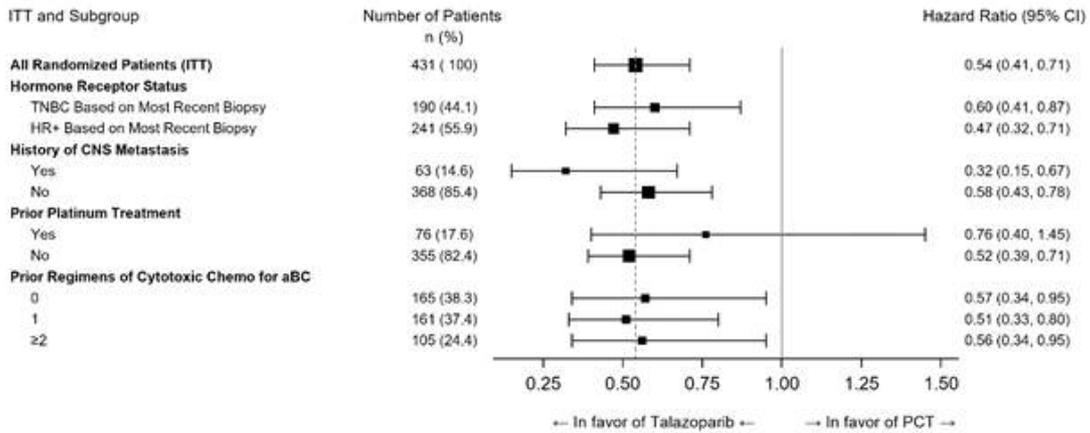
[그림 1] 무진행생존기간의 Kaplan-Meier 곡선 - EMBRACA 시험



치료효과의 내부 일관성을 조사하기위해, 예후인자 및 베이스라인에서의 특성에 따라 일련의 사전 지정된 하위그룹 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.



4) 비임상 안전성 자료

(1) 발암성

이 약에서 발암성 연구는 시행되지 않았다.

(2) 유전독성

이 약은 박테리아 복귀돌연변이(Ames) 시험에서 돌연변이유발이 없었다. 임상적으로 관련된 용량과 유사한 노출 시, 이 약은 사람 말초혈액림프구의 in vitro 염색체이상시험 및 랫드의 in vivo 소핵 시험에서 염색체이상을 유발했다. 이 염색체이상유발성은 이 약의 주요 약리학에 의한 유전적 불안정성과 일치하며 사람에서 유전독성의 가능성을 나타낸다.

(3) 반복투여 독성

랫드와 개를 대상으로 한 반복투여 독성시험에서 치료용량 이하로 노출 시 주요 결과는 조혈세포의 용량의존성 감소에 따른 골수 세포수감소, 다기관 림프조직 감소, 고환, 부고환 및 정세관의 위축 및/또는 퇴행성 변화를 포함한다.

더 고용량에서의 추가적인 결과는 위장관, 간, 난소 세포 자멸/괴사의 용량 의존성 증가를 포함한다. 대부분의 조직병리학적 소견은 일반적으로 가역적이었으나, 고환 소견은 투여중단의 4주후 부분 가역적이었다. 이러한 독성 소견은 이 약의 약리학 및 조직분포 패턴과 일치한다.

(4) 발생독성

랫드를 대상으로 한 배태자 발생독성 시험에서, 이 약은 사람 권장용량 노출의 약 0.09배 모체 전신 AUC₂₄ 노출에서 배태자 사망, 태자 기형(움푹들어간 돌출안구, 작은 눈, 갈라진 흉골분절, 융합된 경부척추궁), 및 뼈의 구조적 변이를 나타냈다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(15-30°C), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 탈라조파립토실산염

등록번호: 수87-28-ND

제조사 명칭 및 소재지: Excella GmbH & Co. KG/Nürnberger Strasse 1290537 Feucht, 독일

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가 목에 의한 재심사대상의약품임
- (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항 제1호<붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2019.06.27	2019.06.27	2019.06.27	2019.06.27	2019.06.27.
보완요청 일자	2019.09.18	2019.09.18	2019.09.18	2019.07.23.	2019.09.16.
보완접수 일자	2020.05.19	2020.05.19	2020.05.19	2019.11.13.	2020.05.19.
최종처리 일자	2020.07.30	2020.07.30	2020.07.30	2020.07.30	2020.07.29.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 마. 발암성시험자료
- 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

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

6. 임상시험성적에 관한 자료

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 비임상시험에 대해 규정에 따라 미국, 프랑스 의약품집 수제근거로 면제 신청함
- 본 안유심사 검토결과, 신청한 적응증(전이성 유방암 환자에 단독요법 투여)에 이 약을 투여하였을 때, 활성대조약(세포독성 항암제) 대비 PFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가 방법 등에 대한 타당성이 인정됨
- 안전성 측면에서 3, 4등급의 혈액학적독성이 발생하였으며 이에 대한 용량조절기준, 위해성 저감조치를 설정하였음, MDS/AML을 비롯한 이차성 암 발생이 잠재적인 위험성이며 이에 대해 경고항에 명시할 필요가 있음
 - 호중구감소증과 간독성 경우, 동일계열 약물에서 기보고된 이상반응으로 용량조절기준 및 사용상의주의사항에 명시함
 - MDS/AML은 계열 특이적 이상반응으로 기 허가 동일계열 약물에서 수행하고 있는 안전조치(RMP에 별도 분석을 포함한 연례보고서 제출)를 설정하였음
- 가교자료에서 한국인 32명이 참여하여 7.7%의 비율을 보임
 - 통상적으로 가교자료에 활용하는 참여비율(10%)보다 낮으나 안전성·유효성 및 약동학 검토 결과, 차이를 나타내지 않았으므로 수용가능한 범위라고 판단함
 - 유효성 측면에서 한국인(아시아인 중 1인 제외하고 한국인이었으므로 아시아인 분석 결과를 한국인으로 준용함)은 전체 모집단과 유사한 PFS(9.0개월 vs 8.6개월) 기간을 나타냈음
 - 안전성 측면에서 한국인은 90%이상 용량을 투여받았으며 전체 모집단 대비 3/4등급 이상반응 발생 비율이 낮았고 빈발하는 이상반응은 혈액학적 독성(빈혈, 호중구감소증 등), 간독성, 위장관계독성(오심 등)으로 전체군과 차이를 보이지 않았음, 질병 진행 외 사망은 발생하지 않음
 - 약동학적 측면에서 한국인의 겔보기 청소율은 전체 모집단에 비해 높은 편이나 전체 환자군의 변동 범위 내에 있으므로 유의한 변화라고 보기 어려움
- 위해성 관리계획 중, 시판 후 조사 대상자 수 설정 관련하여 아래와 같은 사유로 설정한 600예는 타당하다고 판단됨
 - 심각하고 비교적 발생가능성이 있는 이상반응인 발열성호중구감소증의 발생빈도(0.3%) 등을 고려하여 산출됨
 - 해당 적응증의 예상 유병율(연 262명)과 예상 시장점유율(동일 계열 약물이 보험급여 중인 상황)을 고려함
 - 현재, 자료제출의약품 또는 시판 후 3년 경과 의약품의 기준이 600예인데 신청품목의 미국 허가가 2018년이며 동일 계열 의약품이 국내에서 2015년부터 사용되고 있는 점 등 자료제출의약품 대비 안전성 정보가 부족하지 않은 상황으로 판단됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 탈제나캡슐 0.25mg, 1mg
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 민원인이 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령 등을 요약 기재: 검토서 참조
- 약리작용 기전: PARP 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내의 개발현황에 관한 자료
 - FDA 허가 : 2018.10.16
 - EMA 허가 : 2019.06.20

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- HER2-음성 유방암에 대한 대부분의 현행 치료 지침은 특별히 BRCA 돌연변이 존재성을 다루지 않고, BRCA-돌연변이 유방암에 대해 특별히 맞춤형 치료 옵션은 계속 제한됩니다. PARP 억제제는 DNA 복구 결핍 BRCA-돌연변이 유방암 세포에서 합성 치사로 이어질 수 있는 단일 가닥 DNA 손상을 야기하는 표적 요법입니다. 3상 올라파립 시험은 BRCA-돌연변이 전이성 유방암이 있는 환자에서 PARP 억제의 유익성을 입증했고, 이는 이 질병에서 올라파립의 미국 FDA 승인을 위한 근거가 되었습니다. 그러나 올라파립은 이 유방암 적응증에 대해 아직 미국 이외 국가에서는 승인되지 않았습니다. 백금계열 기반 체제를 사용한 치료는 BRCA-돌연변이 진행성 유방암에서 고무적인 예비 유효성 결과로 이어졌지만, 이는 상당한 독성을 야기하고 대규모의 전향적 무작위배정 시험에서 연구되지 않았습니다.
- PARP 억제제는 예후가 좋지 않고, 화학요법을 사용하지 않는 적절하고 효과적인 치료 옵션으로는 치료 가능성이 없는 gBRCA-돌연변이 HER2-음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에게 중요한 진보적 사항입니다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- MDS/AML발생, 혈액학적독성, 배태자독성

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 수행 중인 주요 임상시험 목록

Drug/Compound	Protocol ID	Indication	Phase	Approval Date
Avelumab fixed dose+Talazoparib	B9991025	Lung cancer, Breast cancer, Ovarian cancer, Urothelial cancer, Prostate cancer	II	2018-04-06
avelumab + talazoparib	B9991030	OVARIAN CANCER 1L	III	2018-07-31
TALAZOPARIB	C3441006 (MDV3800-06)	PROSTATE CANCER	II	2018-06-01
TALAZOPARIB	C3441009 (673-301)	ADVANCED METASTATIC BREAST CANCER	III	2014-04-22
TALAZOPARIB	C3441021	METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE	III	2019-01-18

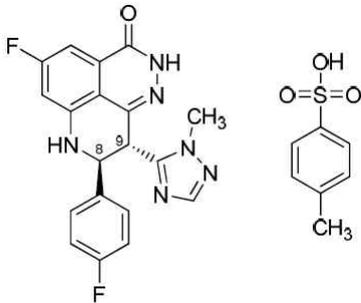
CANCER

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 탈라조파립토실산염(Talazoparib tosylate)
- 일반명: (8S,9R)-5-Fluoro-8-(4-fluorophenyl)-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)
- 분자식: C₂₆H₂₂F₂N₆O₄S (552.56 g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <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(입자도, 반대이온함량) ■ 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)

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타(점도)) 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 ■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 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	LDPE bag, Al pouch, HDPE drum	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가속시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건 - 광선, 온도, pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE 병, PP 마개	적합
중간조건시험	30℃/75% RH		적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가속시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(15~30℃), 제조일로부터 36 개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36 개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3) : 미국, 유럽 허가(의약품집) 근거 면제

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2) : 미국, 유럽 허가(의약품집) 근거 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 8건, 1상 6건, 2상 1건, 3상 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 673-301임

6.3. 생물약제학시험

- 제제의 개발과정에서 제제처방이나 제조방법이 변경되는 경우, 변경 전후 의약품을 비교하는 약동학(PK) 시험이나 비교용출시험
 - 0.25mg 및 1mg의 DP Gen 3.1 캡슐 함량은 시험 673-201, 673-301 및 MDV3800-14에서 사용했습니다. 제안된 상용 DP의 캡슐 껍질 색상은 임상시험에서 사용된 캡슐과 다릅니다. 임상시험에서 사용된 캡슐 껍질은 인쇄 없이 0.25mg의 경우 흰색이었고 1mg의 경우 살구색이었던 반면에 상용 캡슐은 해당 용량에 상응하는 “TLZ 0.25” 또는 “TLZ 1”과 함께 “Pfizer”라고 인쇄된 흰색 본체/상아색 캡(0.25mg)과 흰색 본체/열은 적색 캡(1mg)으로 구성됩니다. 캡슐 껍질 인쇄와 캡슐 색상을 제외하고, 임상시험에 사용된 DP Gen 3.1은 제안된 상용 DP와 동일합니다.
- (식이영향평가) BA 및 BE 판정에 대한 음식물의 영향(음식물의 종류 또는 음식물의 섭취시간에 의한 영향)에 대한 시험

<용법용량>
이 약은 음식물 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과																						
673-103	무작위 배정, 2기간 2순서 교차	건강한 남성 18명	투여 A: 공복 조건에서 BMN 673 단회 용량 500- μ g이 2개의 250- μ g 캡슐로 경구 투여됨. 투여 B: 만복 조건에서 BMN 673 단회 용량 500- μ g이 2개의 250- μ g 캡슐로 경구 투여됨	AUC Cmax	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">메개변수</th> <th colspan="2">GLSM</th> <th rowspan="2">GLSM 비, %</th> <th rowspan="2">90% CI</th> </tr> <tr> <th>만복(검사)</th> <th>공복(기준)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}(pg/mL)</td> <td>996.3</td> <td>1849</td> <td>53.88</td> <td>48.12 - 60.34</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}(pg-hr/mL)</td> <td>58215</td> <td>59694</td> <td>97.52</td> <td>92.18 - 103.18</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-inf}(pg-hr/mL)</td> <td>61065</td> <td>62551</td> <td>97.62</td> <td>92.48 - 103.05</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tmax 중앙값은 만복 조건에서 4시간인데 비해 공복 조건에서는 1시간이었습니다. 평균 Cmax 값은 만복 조건에서 1019pg/mL인데 비해 공복 조건에서는 1982pg/mL였습니다. 평균 AUC0-t, AUC0-inf, t1/2, CL/F, Vz/F 값은 만복 조건과 공복 조건에서 유사했습니다.</p> <p>누적으로 이러한 PK 결과는 고지방 고열량 식사가 경구 투여된 BMN 673의 흡수를 지연시켰지만 전반적인 흡수 정도에 영향을 주지는 않았음을 시사합니다. 만복 및 공복 조건에서 250μg 캡슐 2개로 경구 투여된 BMN 673 500μg 단회 투여량은 건강한 남성 피험자들에게 안전했으며 내약성이 양호했습니다.</p>	메개변수	GLSM		GLSM 비, %	90% CI	만복(검사)	공복(기준)	C_{max} (pg/mL)	996.3	1849	53.88	48.12 - 60.34	AUC_{0-t} (pg-hr/mL)	58215	59694	97.52	92.18 - 103.18	AUC_{0-inf} (pg-hr/mL)	61065	62551	97.62	92.48 - 103.05
메개변수	GLSM		GLSM 비, %	90% CI																							
	만복(검사)	공복(기준)																									
C_{max} (pg/mL)	996.3	1849	53.88	48.12 - 60.34																							
AUC_{0-t} (pg-hr/mL)	58215	59694	97.52	92.18 - 103.18																							
AUC_{0-inf} (pg-hr/mL)	61065	62551	97.62	92.48 - 103.05																							

6.4. 임상약리시험

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

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
PRP	1상,	진행성 또는 재발성 고형암,		MTD	

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과																																																																																																																																																																										
-001	공개, FIH	1단계 용량증량 : 35명 2단계 확장코호트 : 40명 용량증량 : 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.9, 1, 1.1 mg 용량확장 : 1 mg			<p>*표 8. 진행성 또는 재발성 고형 중앙 환자에서 탈라조파립 단회 및 다회 경구 투여 후 탈라조파립 혈장 약동학 매개변수 요약. 파트 1(시험 PRP-001).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter (Unit)^a</th> <th colspan="8">Parameter Statistics^b by Dose Level^c</th> </tr> <tr> <th>0.025 mg QD</th> <th>0.05 mg QD</th> <th>0.1 mg QD</th> <th>0.2 mg QD</th> <th>0.4 mg QD</th> <th>0.6 mg QD</th> <th>0.9 mg QD</th> <th>1.1 mg QD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9">Cycle 1 Day 1 (Single Dose)^d</td> </tr> <tr> <td>n^e</td> <td>3^g</td> <td>3^g</td> <td>3^g</td> <td>3^g</td> <td>3^g</td> <td>6^g</td> <td>6^g</td> <td>7^g</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)^h</td> <td>0.059 (28)^g</td> <td>0.080 (10)^g</td> <td>0.210 (26)^g</td> <td>0.737 (46)^g</td> <td>1.72 (47)^g</td> <td>3.89 (38)^g</td> <td>5.12 (87)^g</td> <td>9.97 (38)^g</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (hr)^h</td> <td>7.92 (1.95)^g</td> <td>1.00 (0.89)^g</td> <td>1.02 (1.00)^g</td> <td>1.03 (1.06)^g</td> <td>2.09 (0.75)^g</td> <td>0.84 (0.75)^g</td> <td>2.00 (1.02)^g</td> <td>1.03 (0.75)^g</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (ng·hr/mL)^h</td> <td>3.09 (40)^g</td> <td>8.15 (26)^g</td> <td>37.2 (19)^g</td> <td>84.3 (58)^g</td> <td>58.8 (26)^g</td> <td>117 (21)^g</td> <td>175 (43)^g</td> <td>193 (32)^g</td> </tr> <tr> <td>CL/F (L/h)^h</td> <td>4.91 (40)^g</td> <td>6.14 (26)^g</td> <td>2.69 (19)^g</td> <td>2.37 (18)^g</td> <td>6.80 (26)^g</td> <td>5.11 (21)^g</td> <td>5.15 (43)^g</td> <td>5.19 (32)^g</td> </tr> <tr> <td>V_d/F (L)^h</td> <td>708 (45)^g</td> <td>1110 (62)^g</td> <td>756 (58)^g</td> <td>653 (36)^g</td> <td>974 (53)^g</td> <td>418 (40)^g</td> <td>442 (38)^g</td> <td>388 (44)^g</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (hr)^h</td> <td>100 (±11.9)^g</td> <td>129 (±42.6)^g</td> <td>228 (±158)^g</td> <td>212 (±126)^g</td> <td>102 (±27.2)^g</td> <td>58.6 (±17.3)^g</td> <td>60.4 (11)^g</td> <td>52.9 (±13.4)^g</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Cycle 1 Day 35 (Multiple Dose)^d</td> </tr> <tr> <td>n^e</td> <td>2^g</td> <td>2^g</td> <td>2^g</td> <td>3^g</td> <td>3^g</td> <td>6^g</td> <td>6^g</td> <td>4^g</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)^h</td> <td>0.293 (27)^g</td> <td>0.612 (12)^g</td> <td>1.88 (18)^g</td> <td>4.95 (87)^g</td> <td>6.46 (22)^g</td> <td>10.8 (32)^g</td> <td>15.3 (10)^g</td> <td>19.8 (39)^g</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (hr)^h</td> <td>1.02 (0.58)^g</td> <td>5.43 (0.77)^g</td> <td>0.79 (0.75)^g</td> <td>1.97 (1.00)^g</td> <td>0.98 (0.75)^g</td> <td>1.04 (0.73)^g</td> <td>1.02 (0.97)^g</td> <td>1.02 (0.75)^g</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (ng·hr/mL)^h</td> <td>3.92 (20)^g</td> <td>9.62 (26)^g</td> <td>29.9 (15)^g</td> <td>73.1 (70)^g</td> <td>64.8 (34)^g</td> <td>118 (17)^g</td> <td>155 (16)^g</td> <td>196 (27)^g</td> </tr> <tr> <td>CL/F (L/h)^h</td> <td>6.37 (20)^g</td> <td>5.20 (26)^g</td> <td>3.35 (15)^g</td> <td>2.74 (70)^g</td> <td>6.17 (34)^g</td> <td>5.09 (17)^g</td> <td>5.80 (16)^g</td> <td>5.09 (27)^g</td> </tr> <tr> <td>V_d/F (L)^h</td> <td>816 (149)^g</td> <td>987 (96)^g</td> <td>474 (110)^g</td> <td>192 (128)^g</td> <td>774 (43)^g</td> <td>460 (31)^g</td> <td>584 (30)^g</td> <td>349 (41)^g</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (hr)^h</td> <td>107 (±84.2)^g</td> <td>132 (±12.3)^g</td> <td>98.2 (±4.83)^g</td> <td>50.9 (±9.1)^g</td> <td>90.7 (±32.7)^g</td> <td>63.7 (±12.7)^g</td> <td>71.0 (±14.5)^g</td> <td>50.0 (±16.6)^g</td> </tr> <tr> <td>R_s^h</td> <td>3.35 (3.97)^g</td> <td>7.82 (6.23)^g</td> <td>12.3 (8.68)^g</td> <td>7.06 (3.98)^g</td> <td>4.13 (3.26)^g</td> <td>3.35 (2.18)^g</td> <td>2.44 (2.21)^g</td> <td>2.33 (1.91)^g</td> </tr> </tbody> </table> <p>전반적으로, 진행성 또는 재발성 고형 중앙 환자에서 탈라조파립 혈장 노출(AUC_{inf}, AUC_t 및 C_{max})은 용량 증가에 따라 증가했습니다. 용량 증가 시 CL/F와 CL_r 모두 변화 경향이 없어 탈라조파립의 선형 PK를 시사했습니다.</p> <p>탈라조파립의 단회 및 다회 투여 PK는 확대 단계에서 시험된 중앙 유형 전반에서 유사했고 용량 증가 단계의 1.0mg 용량 수준에서 관찰된 PK와 유사했습니다.</p> <p>탈라조파립 혈장 농도와 베이스라인 대비 QTcF 또는 QTcB 변화 간의 유의한 상관관계는 없었습니다.</p> <p>MTD, RP2D = 1mg, 1일 1회 투여 용량제한 독성 : 혈소판감소증</p>	Parameter (Unit) ^a	Parameter Statistics ^b by Dose Level ^c								0.025 mg QD	0.05 mg QD	0.1 mg QD	0.2 mg QD	0.4 mg QD	0.6 mg QD	0.9 mg QD	1.1 mg QD	Cycle 1 Day 1 (Single Dose) ^d									n ^e	3 ^g	6 ^g	6 ^g	7 ^g	C _{max} (ng/mL) ^h	0.059 (28) ^g	0.080 (10) ^g	0.210 (26) ^g	0.737 (46) ^g	1.72 (47) ^g	3.89 (38) ^g	5.12 (87) ^g	9.97 (38) ^g	T _{max} (hr) ^h	7.92 (1.95) ^g	1.00 (0.89) ^g	1.02 (1.00) ^g	1.03 (1.06) ^g	2.09 (0.75) ^g	0.84 (0.75) ^g	2.00 (1.02) ^g	1.03 (0.75) ^g	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) ^h	3.09 (40) ^g	8.15 (26) ^g	37.2 (19) ^g	84.3 (58) ^g	58.8 (26) ^g	117 (21) ^g	175 (43) ^g	193 (32) ^g	CL/F (L/h) ^h	4.91 (40) ^g	6.14 (26) ^g	2.69 (19) ^g	2.37 (18) ^g	6.80 (26) ^g	5.11 (21) ^g	5.15 (43) ^g	5.19 (32) ^g	V _d /F (L) ^h	708 (45) ^g	1110 (62) ^g	756 (58) ^g	653 (36) ^g	974 (53) ^g	418 (40) ^g	442 (38) ^g	388 (44) ^g	t _{1/2} (hr) ^h	100 (±11.9) ^g	129 (±42.6) ^g	228 (±158) ^g	212 (±126) ^g	102 (±27.2) ^g	58.6 (±17.3) ^g	60.4 (11) ^g	52.9 (±13.4) ^g	Cycle 1 Day 35 (Multiple Dose) ^d									n ^e	2 ^g	2 ^g	2 ^g	3 ^g	3 ^g	6 ^g	6 ^g	4 ^g	C _{max} (ng/mL) ^h	0.293 (27) ^g	0.612 (12) ^g	1.88 (18) ^g	4.95 (87) ^g	6.46 (22) ^g	10.8 (32) ^g	15.3 (10) ^g	19.8 (39) ^g	T _{max} (hr) ^h	1.02 (0.58) ^g	5.43 (0.77) ^g	0.79 (0.75) ^g	1.97 (1.00) ^g	0.98 (0.75) ^g	1.04 (0.73) ^g	1.02 (0.97) ^g	1.02 (0.75) ^g	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) ^h	3.92 (20) ^g	9.62 (26) ^g	29.9 (15) ^g	73.1 (70) ^g	64.8 (34) ^g	118 (17) ^g	155 (16) ^g	196 (27) ^g	CL/F (L/h) ^h	6.37 (20) ^g	5.20 (26) ^g	3.35 (15) ^g	2.74 (70) ^g	6.17 (34) ^g	5.09 (17) ^g	5.80 (16) ^g	5.09 (27) ^g	V _d /F (L) ^h	816 (149) ^g	987 (96) ^g	474 (110) ^g	192 (128) ^g	774 (43) ^g	460 (31) ^g	584 (30) ^g	349 (41) ^g	t _{1/2} (hr) ^h	107 (±84.2) ^g	132 (±12.3) ^g	98.2 (±4.83) ^g	50.9 (±9.1) ^g	90.7 (±32.7) ^g	63.7 (±12.7) ^g	71.0 (±14.5) ^g	50.0 (±16.6) ^g	R _s ^h	3.35 (3.97) ^g	7.82 (6.23) ^g	12.3 (8.68) ^g	7.06 (3.98) ^g	4.13 (3.26) ^g	3.35 (2.18) ^g	2.44 (2.21) ^g	2.33 (1.91) ^g				
Parameter (Unit) ^a	Parameter Statistics ^b by Dose Level ^c																																																																																																																																																																														
	0.025 mg QD	0.05 mg QD	0.1 mg QD	0.2 mg QD	0.4 mg QD	0.6 mg QD	0.9 mg QD	1.1 mg QD																																																																																																																																																																							
Cycle 1 Day 1 (Single Dose) ^d																																																																																																																																																																															
n ^e	3 ^g	3 ^g	3 ^g	3 ^g	3 ^g	6 ^g	6 ^g	7 ^g																																																																																																																																																																							
C _{max} (ng/mL) ^h	0.059 (28) ^g	0.080 (10) ^g	0.210 (26) ^g	0.737 (46) ^g	1.72 (47) ^g	3.89 (38) ^g	5.12 (87) ^g	9.97 (38) ^g																																																																																																																																																																							
T _{max} (hr) ^h	7.92 (1.95) ^g	1.00 (0.89) ^g	1.02 (1.00) ^g	1.03 (1.06) ^g	2.09 (0.75) ^g	0.84 (0.75) ^g	2.00 (1.02) ^g	1.03 (0.75) ^g																																																																																																																																																																							
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) ^h	3.09 (40) ^g	8.15 (26) ^g	37.2 (19) ^g	84.3 (58) ^g	58.8 (26) ^g	117 (21) ^g	175 (43) ^g	193 (32) ^g																																																																																																																																																																							
CL/F (L/h) ^h	4.91 (40) ^g	6.14 (26) ^g	2.69 (19) ^g	2.37 (18) ^g	6.80 (26) ^g	5.11 (21) ^g	5.15 (43) ^g	5.19 (32) ^g																																																																																																																																																																							
V _d /F (L) ^h	708 (45) ^g	1110 (62) ^g	756 (58) ^g	653 (36) ^g	974 (53) ^g	418 (40) ^g	442 (38) ^g	388 (44) ^g																																																																																																																																																																							
t _{1/2} (hr) ^h	100 (±11.9) ^g	129 (±42.6) ^g	228 (±158) ^g	212 (±126) ^g	102 (±27.2) ^g	58.6 (±17.3) ^g	60.4 (11) ^g	52.9 (±13.4) ^g																																																																																																																																																																							
Cycle 1 Day 35 (Multiple Dose) ^d																																																																																																																																																																															
n ^e	2 ^g	2 ^g	2 ^g	3 ^g	3 ^g	6 ^g	6 ^g	4 ^g																																																																																																																																																																							
C _{max} (ng/mL) ^h	0.293 (27) ^g	0.612 (12) ^g	1.88 (18) ^g	4.95 (87) ^g	6.46 (22) ^g	10.8 (32) ^g	15.3 (10) ^g	19.8 (39) ^g																																																																																																																																																																							
T _{max} (hr) ^h	1.02 (0.58) ^g	5.43 (0.77) ^g	0.79 (0.75) ^g	1.97 (1.00) ^g	0.98 (0.75) ^g	1.04 (0.73) ^g	1.02 (0.97) ^g	1.02 (0.75) ^g																																																																																																																																																																							
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) ^h	3.92 (20) ^g	9.62 (26) ^g	29.9 (15) ^g	73.1 (70) ^g	64.8 (34) ^g	118 (17) ^g	155 (16) ^g	196 (27) ^g																																																																																																																																																																							
CL/F (L/h) ^h	6.37 (20) ^g	5.20 (26) ^g	3.35 (15) ^g	2.74 (70) ^g	6.17 (34) ^g	5.09 (17) ^g	5.80 (16) ^g	5.09 (27) ^g																																																																																																																																																																							
V _d /F (L) ^h	816 (149) ^g	987 (96) ^g	474 (110) ^g	192 (128) ^g	774 (43) ^g	460 (31) ^g	584 (30) ^g	349 (41) ^g																																																																																																																																																																							
t _{1/2} (hr) ^h	107 (±84.2) ^g	132 (±12.3) ^g	98.2 (±4.83) ^g	50.9 (±9.1) ^g	90.7 (±32.7) ^g	63.7 (±12.7) ^g	71.0 (±14.5) ^g	50.0 (±16.6) ^g																																																																																																																																																																							
R _s ^h	3.35 (3.97) ^g	7.82 (6.23) ^g	12.3 (8.68) ^g	7.06 (3.98) ^g	4.13 (3.26) ^g	3.35 (2.18) ^g	2.44 (2.21) ^g	2.33 (1.91) ^g																																																																																																																																																																							
MDV 3800 -03	1상, 공개	특정 진행성 고형암(즉, 백금 계열 기반 제제 내성 난소암, 자궁경부암 선암, 소세포폐암, 삼중음성 유방암) 환자, 6명 14C-탈라조파립 1mg을 단회 투여 후 탈라조파립의 질량 균형을 평가	약동학		<p>14C 방사능의 평균(SD) 회수율은 소변에서 68.7%(8.59%), 대변에서 19.7%(5.49%)였습니다. 배설물에서 총 평균(SD) 방사능 회수율은 88.3%(12.7%)였습니다.</p> <p>배설은 비변화 탈라조파립의 주요 소실 경로였습니다. 비변화 탈라조파립은 통합된 소변 검체에서 총 14C 방사능의 87.5%를 차지했고, 통합된 대변 검체에서는 총 14C 방사능의 76.4%를 차지했습니다.</p> <p>전혈 대 혈장 내 14C 방사능의 평균 C_{max}, AUC_{0-last}, AUC_{0-inf} 비는 약 1이어서, 적혈구 내 탈라조파립의 우선 분포는 없는 것으로 나왔습니다.</p> <p>비변화 탈라조파립의 농도-시간 프로파일, 혈장 내 총 14C 방사능, 전혈 내 총 14C 방사능은 서로 거의 유사했으며, 모두 T_{max} 중앙값이 30분이었고 평균 중점 t_{1/2}도 유사했습니다(각각 89.8시간, 96.2시간, 77.6시간).</p> <p>탈라조파립의 소변 배설은 주요 소실 경로로서, 프로파일링 데이터에 의해 측정된 504시간 체취 기간 동안 소변에서 비변화 탈라조파립으로 배설된 투여량의 평균(SD) 회수율이 54.6%(6.70%)였고 LC-MS/MS 분석에 의한 측정에서는 투여량의 40.9%(4.32%)였습니다. 탈라조파립의 평균(SD) 신장 청소율은 3.81L/h(1.98L/h)였으며, 총 탈라조파립 청소율의 45.4%를 차지했습니다.</p> <p>비변화 탈라조파립의 대변 배설은 부차적인 소실 경로로서, 프로파일링 데이터를 토대로 볼 때 투여량의 평균(SD) 회수율이 13.6%(4.2%)였습니다.</p> <p>혈장에서는 주요 순환 대사체가 규명되지 않았습니다. 개별적으로 투여량의 10% 이상을 차지하는 대사체는 소변이나 대변에서 회수되지 않았습니다.</p>																																																																																																																																																																										

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 신장에 환자

경증 신장애 환자($60 \text{ mL/min} \leq \text{크레아티닌 청소율}[\text{CrCl}] < 90 \text{ mL/min}$)에서 용량조절은 필요치 않다. 중등도 신장애 환자($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$)에 대한 이 약 권장용량은 1일 1회 0.75 mg이다. 이 약은 중등도 신장애($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) 또는 혈액투석이 필요한 환자를 대상으로 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 이 약은 유익성이 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 중등도 신장애 환자에게 사용할 수 있으며, 환자의 신기능과 이상반응을 주의깊게 모니터링해야 한다.

집단약동학 분석 결과
<p>집단 약동학 분석은 탈라조파립 CL/F가 정상 신기능($\text{크레아티닌 청소율}[\text{CrCl}] \geq 90 \text{ mL/min}$) 환자에 비해 경증($60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$) 및 중등도($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$) 신장애 환자에서 각각 14.4% 및 37.1% 감소했음을 보여줍니다. 경증 신장애가 있는 환자에 대해서는 투여량 조절이 필요하지 않습니다. 중등도 신장애 환자의 경우, 탈라조파립 투여량을 0.75mg으로 줄여야 합니다. 중등도 신장애($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$)에 대해 이용 가능한 데이터는 충분하지 않았습니다. 탈라조파립은 혈액투석을 요하는 환자를 대상으로 연구되지 않았습니다.</p>

• 간장애 환자

경증 간장애 환자(총 빌리루빈 $\leq 1 \times$ 정상상한치(ULN)과 아스파르테이트 아미노전달효소(AST) $> \text{ULN}$, 또는 총 빌리루빈 $> 1.0 - 1.5 \times \text{ULN}$ 과 모든 AST)에서 용량조절이 필요치 않다. 이 약은 중등도 간장애(총 빌리루빈 $> 1.5 - 3.0 \times \text{ULN}$ 및 모든 AST) 또는 중증 간장애(총 빌리루빈 $> 3.0 \times \text{ULN}$ 및 모든 AST) 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 이 약은 유익성이 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 중등도 또는 중증 간장애 환자에게 사용할 수 있으며, 환자의 간기능과 이상반응을 주의깊게 모니터링 해야한다.

집단약동학 분석 결과
<p>집단 약동학 분석 결과, 경증 간장애(총 빌리루빈 $\leq 1.0 \times$ 정상 상한치[ULN] 및 아스파라진산 아미노전이효소 [AST] $> \text{ULN}$ 또는 총 빌리루빈 $> 1.0 - 1.5 \times \text{ULN}$ 및 모든 AST)는 탈라조파립 노출에 영향을 미치지 않았습니다. 경증 간장애가 있는 환자에 대해서는 투여량 조절이 필요하지 않습니다. 탈라조파립은 중등도 간장애(총 빌리루빈 $> 1.5 - 3.0 \times \text{ULN}$ 및 모든 AST) 또는 중증 간장애(총 빌리루빈 $> 3.0 \times \text{ULN}$ 및 모든 AST)가 있는 환자를 대상으로 연구되지 않았습니다.</p>

• QT 간격 연장

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과																												
MDV 3800-14	1 상, 공개, 평행	진행성 고형암, 30명	1 mg, 1일 1회 경구투여	ECG	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Talazoparib 1 mg QD^a</th> </tr> <tr> <th>QT Correction Method^b</th> <th>Model Parameter^c (Unit)^d</th> <th>Estimate^e (95% CI)^f</th> <th>Standard Error^g</th> <th>p-value^h</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">QTcFⁱ</td> <td>Intercept term (msec)^j</td> <td>4.6 (-3.2, 12.5)^k</td> <td>4.0^l</td> <td>0.2454^m</td> </tr> <tr> <td>Concentration slope (msec/ng/mL)ⁿ</td> <td>-0.14 (-0.78, 0.50)^o</td> <td>0.3216^p</td> <td>0.6700^q</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">QTcB^r</td> <td>Intercept term (msec)^j</td> <td>3.9 (2.5, 14.3)^k</td> <td>4.3^l</td> <td>0.1681^m</td> </tr> <tr> <td>Concentration slope (msec/ng/mL)ⁿ</td> <td>-0.24 (-0.88, 0.41)^o</td> <td>0.3227^p</td> <td>0.4668^q</td> </tr> </tbody> </table> <p>이전의 투여량 조절이 없는 하위모집단에서 관찰된 탈라조파립 항정상태 기하평균 AUC₂₄, C_{max}, CL/F 및 중앙값 Rac는 각각 208ng•hr/mL, 16.4ng/mL, 4.8L/hr 및 3.98이었고, 이는 탈라조파립 1mg QD를 투여받는 진행성 암 환자의 탈라조파립 PK를 보고하는 이전의 시험과 일치했습니다.</p> <p>ECG 분석 모집단에서 베이스라인 후 절대 평균 최대 QTcF 또는 QTcB가 $> 500 \text{ msec}$이거나 QTcF 또는 QTcB 값의 시간 정합 베이스라인 대비 증가가 $> 60 \text{ msec}$인 환자는 없었습니다. 새로운 비정상적 ECG 형태는 관찰되지 않았고, 본 시험에서 보고된 심장질환 기관계 AE도 없었습니다.</p> <p>정합 PK-ECG 데이터를 사용한 ER 분석 결과, RR-농도 관계의 기울기(95% CI)는 0.33(-4.22 내지 4.88)msec/ng/mL로, 탈라조파립이 심박수에 미치는 농도 의존적 영향이 없었음을 시사합니다.</p> <p>ECG 분석 모집단에서 QTcF 및 QTcB의 시간-정합</p>	Talazoparib 1 mg QD ^a					QT Correction Method ^b	Model Parameter ^c (Unit) ^d	Estimate ^e (95% CI) ^f	Standard Error ^g	p-value ^h	QTcF ⁱ	Intercept term (msec) ^j	4.6 (-3.2, 12.5) ^k	4.0 ^l	0.2454 ^m	Concentration slope (msec/ng/mL) ⁿ	-0.14 (-0.78, 0.50) ^o	0.3216 ^p	0.6700 ^q	QTcB ^r	Intercept term (msec) ^j	3.9 (2.5, 14.3) ^k	4.3 ^l	0.1681 ^m	Concentration slope (msec/ng/mL) ⁿ	-0.24 (-0.88, 0.41) ^o	0.3227 ^p	0.4668 ^q
Talazoparib 1 mg QD ^a																																	
QT Correction Method ^b	Model Parameter ^c (Unit) ^d	Estimate ^e (95% CI) ^f	Standard Error ^g	p-value ^h																													
QTcF ⁱ	Intercept term (msec) ^j	4.6 (-3.2, 12.5) ^k	4.0 ^l	0.2454 ^m																													
	Concentration slope (msec/ng/mL) ⁿ	-0.14 (-0.78, 0.50) ^o	0.3216 ^p	0.6700 ^q																													
QTcB ^r	Intercept term (msec) ^j	3.9 (2.5, 14.3) ^k	4.3 ^l	0.1681 ^m																													
	Concentration slope (msec/ng/mL) ⁿ	-0.24 (-0.88, 0.41) ^o	0.3227 ^p	0.4668 ^q																													

					베이스라인 대비 평균 변화에 대한 단측 95% CI의 상한은 모든 타임 포인트에서 <12msec였습니다.
--	--	--	--	--	--

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물상호작용(DDI)

1) 이 약의 혈장농도에 영향을 줄 수 있는 약물
(1) P-gp 억제제 진행성 고형암환자의 약물-약물 상호작용 연구에 따르면, P-gp 억제제 1일 다회투여(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, 다루나비르, 드로네다론, 에리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 라파티닙, 로피나비르, 프로파페논, 퀴니딘, 라놀라진, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 티프라나비르, 발스포다르, 베라과필 등을 포함). 강력한 P-gp 억제제 병용이 불가피한 경우, 이 약의 용량을 줄여야 한다.
(2) P-gp 유도제 진행성 고형암환자의 약물-약물 상호작용 연구에 따르면, P-gp 유도제 1일 다회투여(리팜핀 1일 1회 600 mg)와 이 약 1 mg 단회투여의 병용은 이 약 1 mg 단독 단회투여와 비교하여 이 약의 Cmax를 약 37% 증가시키는 반면, AUCinf에는 영향이 없었다. P-gp 유도제에 대한 용량조절은 필요치 않다.

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
MDV 3800-04	1 상, 공개, 2 개 군, 고 정 순서	진행성 고형암.	A군 : 1일차 0.5 mg 투여, 14일 휴약, 100mg 이트라코나졸 7 일간 투여, 23일 탈라조파립 재 투여 B군 : 1일차 1mg 투여, 리팜핀 9일간 투여, 25 일차 탈라조파립 재투여	약 동 학	P-gp 억제제 1일 다회투여(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. 진행성 고형암환자의 약물-약물 상호작용 연구에 따르면, P-gp 유도제 1일 다회투여(리팜핀 1일 1회 600 mg)와 이 약 1 mg 단회투여의 병용은 이 약 1 mg 단독 단회투여와 비교하여 이 약의 Cmax를 약 37% 증가시키는 반면, AUCinf에는 영향이 없었다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항 목	결과																		
§ 효능효과:																								
3상	[673-301] 과거에 전이성 질환 관련 화학 치료 요법을 받은 경험 있고 생식세포계열 BRCA 돌연변이를 보유한 국소 진행성 및/또는 전이성 유방암 시험대상자를 대상으로 탈라조파립(BMN 673)과	무작위 배정, 3상	생식세포계열 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이가 있고, 국소의 진행성 또는 전이성 질환과 관련하여 과거에 세포독성 화학치료 요법을 3차례 이하로	21일 주기 1일 1회 경구 투여 (휴약기 없음)	PFS OS ORR 안전성	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 <table border="1"> <thead> <tr> <th>투여군</th> <th>시험군</th> <th>대조군</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>피험자수</td> <td>287</td> <td>144</td> </tr> <tr> <td>BRIC PFS (month)</td> <td>8.6</td> <td>5.6</td> </tr> <tr> <td>HR</td> <td colspan="2">0.54 (0.41, 0.71)</td> </tr> <tr> <td>OS (month)</td> <td>22.3</td> <td>19.5</td> </tr> <tr> <td>ORR(%)</td> <td>62.6</td> <td>27.2</td> </tr> </tbody> </table> • 안전성 중앙값 탈라조파립 노출 기간은 6.1개월(범위 0.03-36.9)이었고, PCT 전반에 걸쳐 3.9개월(범위 	투여군	시험군	대조군	피험자수	287	144	BRIC PFS (month)	8.6	5.6	HR	0.54 (0.41, 0.71)		OS (month)	22.3	19.5	ORR(%)	62.6	27.2
투여군	시험군	대조군																						
피험자수	287	144																						
BRIC PFS (month)	8.6	5.6																						
HR	0.54 (0.41, 0.71)																							
OS (month)	22.3	19.5																						
ORR(%)	62.6	27.2																						

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항 목	결과
	의사 선택 약물 을 비교한 3상, 공개라벨, 무작 위배정, 평행군, 2군, 다기관 시 험		받은 경험이 있는 유방암 환자, 총 431명			0.2-18.1) 및 경구 약물 카페시타빈을 투여받은 PCT 환자에서 4.1개월임. 어느 치료군에서든 환자들 중 \geq 20%에서 발생한 흔한 AE는 빈혈, 피로, 구역, 두통, 호중구 감소증, 탈모증, 구토, 설사, 변비, 식욕 감퇴, 등통증, 손발바닥 홍반성 감각이상으로 보고됨

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① 시험 설계

- 선정 · 제외기준:

적격한 환자는 설명에 입각한 서면 사전 동의를 제공한 \geq 18세로 환자로서, 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 유방 암종 및 기록된 유해성의, 의심되는 유해성의, 또는 병원성의 생식세포계열 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이가 있고, 국소의 진행성 또는 전이성 질환과 관련하여 과거에 세포독성 화학치료 요법을 3차례 이하로 받은 경험이 있으며, 근치적 방사선(curative radiation) 또는 수술에 순응적이지 않은 국소의 진행성 유방암 및/또는 단일 제제 세포독성 화학치료에 적절하지 않은 전이성 질환이 있고, 과거에 신보강 또는 보조 환경에서 탁산 또는 안트라사이클린 치료를 받은 경험이 있는 환자였습니다. 미 동부 종양협회(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 수행능력상태는 \leq 2점이어야 했습니다. 가입 여성은 스크리닝 당시 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 했고 시험약 마지막 투여 후 7개월 동안 피임법을 사용할 것에 동의해야 했습니다. HER2 양성, 현재 CNS 전이가 존재하거나(베이스라인 컴퓨터 단층촬영 스캔 또는 자기공명영상 기록에 근거할 때 충분히 치료된 경우 제외) 활성 연수막 질환이 있거나, 과거에 폴리(ADP 리보스) 폴리메라제(PARP) 억제제(이니파립 제외) 치료 경험이 있거나, 백금 함유 화학치료를 사용 중에 질환이 진행된 유방암 환자들은 제외되었습니다. 과거에 보조 화학치료를 받은 경험이 없는 일차 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자는 의사 선택 화학치료를 제공받도록 등록될 수 있었습니다. 무작위배정 전 14일 이내에는 세포독성 화학치료, 방사선, 항호르몬 치료, 또는 그 외 표적 항암 치료의 사용이 금지되었습니다.

- 대조약 정보

각 21일 주기의 제1일부터 제14일까지 카페시타빈 1250mg/m² 매일 2회(BID) 식후 30분 뒤에 경구 투여.

각 21일 주기의 제1일과 제8일에 에리볼린 메실레이트 1.4mg/m²(에리볼린 1.23mg/m²과 동량) 2분 내지 5분 동안 정맥내(intravenous, IV) 주입.

각 21일 주기의 제1일과 제8일에 젬시타빈 1250mg/m² 30분 동안 IV 주입.

각 21일 주기의 제1일, 제8일, 제15일에 비노렐빈 30mg/m² 주 1회 6분 내지 10분 동안 IV 주입.

② 유효성

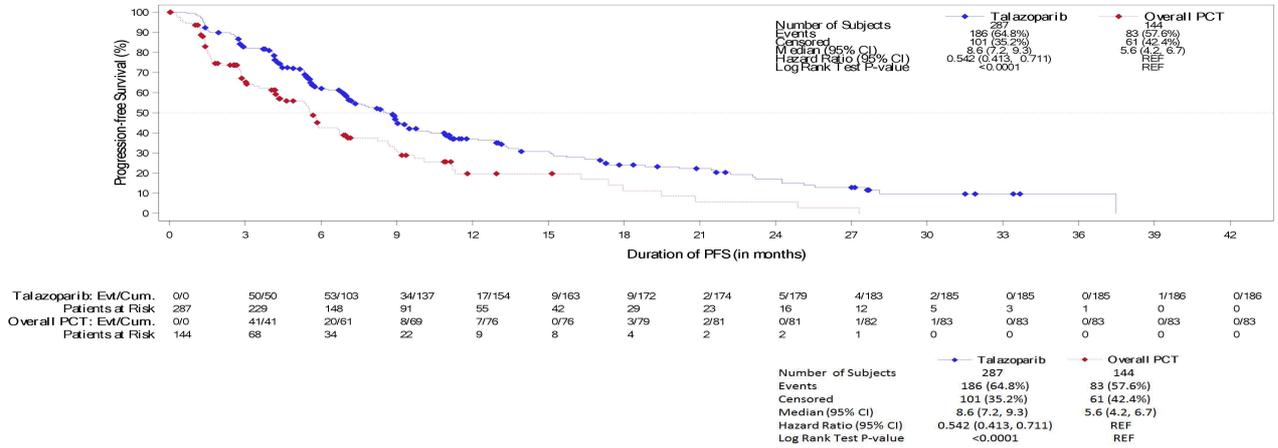
Efficacy Analysis of Primary Endpoint		
	Talazoparib	Overall PCT
PFS by IRF	N=287	N=144
Median (95% CI), months	8.6 (7.2, 9.3)	5.6 (4.2, 6.7)
Hazard Ratio (95% CI); 2-sided p-value ^a	0.542 (0.41, 0.71); <0.0001	
Key Sensitivity, Secondary and Exploratory Efficacy Results		
OS, interim	N=287	N=144
Median (95% CI), months	22.3 (18.1, 26.2)	19.5 (16.3, 22.4)
Hazard Ratio (95% CI); 2-sided p-value ^a	0.76 (0.55, 1.06); 0.1053	
Objective response by investigator ^c	N=219	N=114
ORR (% , 95% CI)	62.6 (55.8, 69.0)	27.2 (19.3, 36.3)
Odds Ratio (95% CI); 2-sided p-value ^b	4.99 (2.9, 8.8); <0.0001	

Objective response by investigator (confirmed CR/PR)	N=219	N=114
ORR (% , 95% CI)	50.2 (43.4, 57.0)	18.4 (11.8, 26.8)
Odds Ratio (95% CI): 2-sided p-value ^b	4.85 (2.7, 9.1); <0.0001	
Duration of response (DOR) by investigator	N=137	N=31
Median (IQR), months	5.4 (2.8, 11.2)	3.1 (2.4, 6.7)

- PFS

2017년 9월 15일 자료 분석 기준일자로, PFS 사례가 탈라조파립군 환자의 64.8%와 PCT군 환자의 57.6%에서 발생했습니다. 탈라조파립군에서 환자의 22.3%가 여전히 시험약을 투여 중이었던 반면에 PCT군 환자의 4.9%가 시험약을 투여 중이었습니다. IRF에 따른 PFS가 표 18에 요약되어 있고 카플란-마이어 곡선이 그림 1에 제시되어 있습니다.

해당 시험은 일차 목표를 충족시켜 gBRCA 돌연변이 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 탈라조파립 투여가 IRF로 평가한 PFS 연장 면에서 PCT보다 우월함을 입증했습니다. HR은 0.542(95% CI: 0.413, 0.711)(층화된 콕스 회귀분석으로 평가함)였고, 두 치료군 간에 차이는 층화 로그 순위 검정을 기준으로 했을 때 통계적으로 유의했습니다(p<0.0001)(표 18). IRF에 따른 중앙값 PFS는 탈라조파립군의 경우 8.6개월(95% CI: 7.2, 9.3)이었고 PCT군의 경우 5.6개월(95% CI: 4.2, 6.7)이었습니다. 치료군에 대한 PFS의 카플란 마이어 곡선은 일찍 분리되었고 3년 관찰 기간 동안 분리된 상태로 유지되었습니다. 추정된 1년 PFS 비율은 PCT에 비해 탈라조파립을 사용했을 때 거의 두 배였습니다(각각 20% vs 37%).



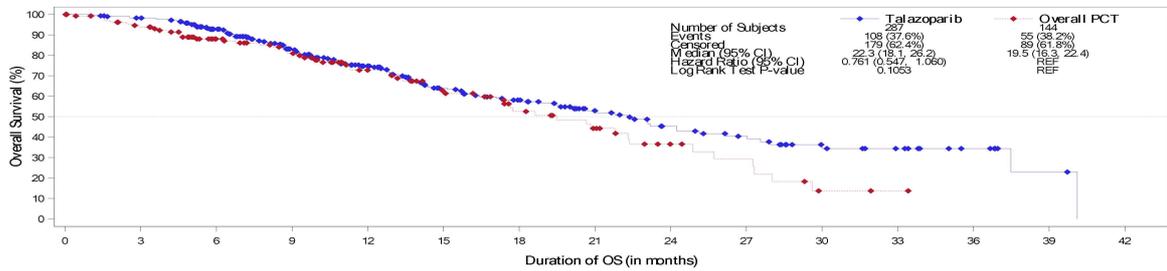
- OS

2017년 9월 15일 자료 분석 기준일자(중간 분석)로, 탈라조파립군 환자의 37.6%와 PCT군 환자의 38.2%가 사망했습니다. 중간 전체 생존율 분석 시점에, 163건의 사망 사례가 보고되었습니다(최종 전체 생존율 분석을 위해 계획된 사례 수의 51%). 총 231명의 환자가 시험약 투여를 지속하거나 생존에 대해 장기간-추적관찰을 받았습니다(탈라조파립군의 58%[166명]와 PCT군의 45%[65명])(표 17).

층화된 콕스 회귀 분석에 따른 치료군 비교에 대한 HR은 0.76(95% CI: 0.547, 1.060)이었고 층화된 로그 순위 검정에 따른 양측 p값은 0.1053으로 나타남에 따라, 탈라조파립 치료에 유리한 경향이 확인되었습니다(그림 3). 전체 생존율 중앙값은 탈라조파립군의 경우 22.3개월(95% CI: 18.1, 26.2)이었고 PCT군의 경우 19.5개월(95% CI: 16.3, 22.4)이었습니다. 전체 생존율 중간 분석 시 치료군에 대한 전체 생존율의 카플란 마이어 곡선은 18개월에 분리되었고 3년 관찰 기간 동안 분리된 상태로 유지되었습니다. PCT에 비해 탈라조파립에 유리한 2년 생존율의 수치상 차이가 있었습니다(각각 45% vs 37%)(표 17).

- ORR

반응에 대한 시험자 평가에 따른 ORR은 측정가능 질병 모집단(N=333)이 있는 ITT의 경우 62.6%(95% CI: 55.78, 68.99)였고 PCT군의 경우 27.2%(95% CI: 19.28, 36.33)였으며, 35.4%(95% CI: 25.0, 45.7) 차이를 나타냈습니다(표 17). 층화된 코크란 만텔-헨젤 검정에 기반한 치료군 간 ORR 차이는 통계적으로 유의했으며 승산비는 4.99(95% CI: 2.93, 8.83; p<0.0001)로 탈라조파립의 유리함이 확인되었습니다. 베이스라인에서 측정가능 질환이



Talazoparib: Evt/Cum. Patients at Risk	0/0	5/5	15/20	24/44	16/60	17/77	8/85	6/91	7/98	4/102	4/106	0/106	1/107	1/108
Overall PCT: Evt/Cum. Patients at Risk	0/0	8/8	7/15	7/22	7/29	7/36	6/42	4/46	3/49	2/51	4/55	0/55	0/55	0/55

Parameter	Talazoparib	Overall PCT
Number of Subjects	287	144
Events	108 (37.6%)	55 (38.2%)
Censored	179 (62.4%)	89 (61.8%)
Median (95% CI)	22.3 (18.1, 26.2)	19.5 (16.3, 22.4)
Hazard Ratio (95% CI)	0.761 (0.547, 1.060)	REF
Log Rank Test P-value	0.1053	REF

③ 안전성

- 약물에 대한 노출

탈라조파립 1mg/day는 상대 투여량 강도 87%로, 대체로 내약성이 우수했으며, AE는 필요에 따라 투여 일시 중단, 투여량 감량 및/또는 표준 지지 의료 요법으로 관리 가능했습니다. 질환 진행 이외에 탈라조파립의 영구 중단과 연관된 AE를 경험한 환자 비율(5.9%)은 낮았으며, 반면에 PCT군에서는 8.7%였습니다. 탈라조파립 치료의 중앙값 기간은 6.1개월(범위 0.03-36.9개월)이었고 전체 PCT군의 경우 3.9개월(범위 0.2-18.1개월)이었습니다. AE와 연관된 첫 용량 감량까지의 중앙값 시간은 탈라조파립군에서 19.3주였고 경구 대조약 PCT 카페시타빈의 경우 9.3주였습니다. 정맥주사(IV) 대조약(에리블린, 젬시타빈 및 비노렐빈)의 경우, 투여 정보는 다르게 수집되며 수집된 유일한 투여량 감량 정보는 모든 원인에 의한 것이었습니다. 그러므로 AE로 인한 투여량 감량을 요약하는 것은 불가능했습니다.

- 안전성 요약

탈라조파립 1mg/day 모집단 환자의 20% 이상에서 보고된 AE는 빈혈, 피로, 오심, 두통, 호흡기 감소증, 설사, 탈모증, 구토, 변비 및 식욕 감퇴였습니다. 시험 673-301 탈라조파립군 환자의 20% 이상에서 이러한 동일한 사례가 등통증과 함께 보고되었습니다. 빈혈, 혈소판 감소증, 두통, 혈소판 수치 감소, 피로, 현기증, 관절통, 무력증 및 등통증의 AE가 시험 673-301의 탈라조파립군에서 PCT 투여군에 비해 5% 이상 더 많이 발생한 것으로 보고되었습니다. 수축성후군, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가, 지각이상, 아스파라진산 아미노전이효소(AST) 증가 및 발열의 AE가 PCT 투여군에서 탈라조파립군에 비해 5% 이상 더 많이 발생한 것으로 보고되었습니다. 탈라조파립 1mg/day 모집단의 환자 절반 이상에서 최소 1개 이상의 중증도 3등급 또는 4등급의 AE가 발생하였습니다(3등급 또는 4등급의 모든 인과관계의 AE는 66%, 3등급 또는 4등급의 치료 관련 AE는 52.6%에서 보고됨). 10% 이상의 환자에서 보고된 모든 3등급 또는 4등급 사례(모든 인과관계 및 치료 관련)는 골수억제와 관련된 것입니다(빈혈, 호흡기 감소증 및 혈소판 감소증). 골수억제와 관련되지 않은 나머지 AE는 거의 중증도가 1등급 또는 2등급이었습니다. 시험 673-301에서, PCT군에 비해 탈라조파립군에서 5% 이상 더 높은 발생률을 보인 3등급 또는 4등급 AE에는 빈혈, 혈소판 감소증 및 혈소판 수치 감소가 있었습니다. PCT군에서 탈라조파립군에 비해 5% 이상 더 높은 발생률로 보고된 3등급 또는 4등급 AE에는 호흡기 감소증 및 호흡기 수 감소가 있었습니다. 탈라조파립 1mg/day 모집단에서, 표준 규제업무용 의학사전(MedDRA) 검색(SMQ)에서 '조혈모세포 감소증'(수정)으로 정의된 골수억제 관련 AE가 65.6%의 환자에서 보고되었습니다. 시험 673-301의 탈라조파립군에서 10% 이상의 환자에서 보고된 골수억제 관련 AE는 빈혈(52.4% vs PCT군 18.3%), 호흡기 감소증(26.6% vs 29.4%), 혈소판 감소증(16.1% vs 5.6%) 및 혈소판 수치 감소(12.2% vs 2.4%)였습니다. 탈라조파립의 AE로 빈혈이 빈번히 보고되었지만(탈라조파립 1mg/day 모집단의 49.2%), 시험약의 영구 중단과는 거의 연관되지 않았습니다(0.6%). 시험 673-301의 두 치료군 모두에서, 호흡기 감소증은 흔했으며(환자의 20% 이상), 발열성 호흡기 감소증이 각 치료군에서 한 건씩 발생하였습니다. 3등급 또는 4등급 감염은 두 군에서 빈번하지 않았습니다(탈라조파립군에서 4.2% vs PCT군에서 6.3%). 지지적 적혈구(RBC) 수혈 및 성장인자 투여가 두 치료군 모두에서 이루어졌으며 혈소판 수혈이 탈라조파립군에서 이루어졌습니다.

표 9. 개별 PCT를 포함한 시험 673-301에서의 TEAE 전체 요약(안전성 모집단)

	Talazoparib N=286	Overall PCT N=126	Individual PCT			
			Capecitabine N=55	Eribulin N=50	Gemcitabine N=12	Vinorelbine N=9

표 9. 개별 PCT를 포함한 시험 673-301에서의 TEAE 전체 요약(안전성 모집단)

	Talazoparib N=286	Overall PCT N=126	Individual PCT			
			Capecitabine N=55	Eribulin N=50	Gemcitabine N=12	Vinorelbine N=9
Any	282 (98.6%)	123 (97.6%)	54 (98.2%)	48 (96.0%)	12 (100.0%)	9 (100.0%)
Grade 3 or 4	193 (67.5%)	80 (63.5%)	29 (52.7%)	34 (68.0%)	9 (75.0%)	8 (88.9%)
Related to study drug	254 (88.8%)	112 (88.9%)	47 (85.5%)	44 (88.0%)	12 (100.0%)	9 (100.0%)
Associated with death	6 (2.1%)	4 (3.2%)	3 (5.5%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Associated with death and related to study drug	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
SAE	91 (31.8%)	37 (29.4%)	16 (29.1%)	12 (24.0%)	6 (50.0%)	3 (33.3%)
SAE related to study drug	26 (9.1%)	11 (8.7%)	5 (9.1%)	4 (8.0%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)
Grade 3 or 4 serious	73 (25.5%)	32 (25.4%)	14 (25.5%)	12 (24.0%)	5 (41.7%)	1 (11.1%)
Grade 3 or 4 related to study drug	159 (55.6%)	61 (48.4%)	22 (40.0%)	24 (48.0%)	8 (66.7%)	7 (77.8%)
As primary reason for treatment discontinuation ^a	13 (4.5%)	7 (5.6%)	5 (9.1%)	1 (2.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Associated with study drug dose modification ^b	190 (66.4%)	75 (59.5%)	37 (67.3%)	21 (42.0%)	10 (83.3%)	7 (77.8%)

Source: Study 673-301 CSR Table 14.3.1.1.1, Study 673-301 CSR Table 14.3.1.4.1, Study 673-301 CSR Table 14.3.2.3.2a, Study 673-301 CSR Table 14.3.2.4.2, and Study 673-301 CSR Table 14.3.2.3.8
 CRF=case report form; PCT=physician's choice treatment; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.

- a. Derived from the Treatment Discontinuation CRF.
- b. Derived from the Adverse Event CRF, Action taken.

- 치료중단 및 용량조절

탈라조파립 1mg/day 모집단에서, 3.6%의 환자가 영구 시험약 중단과 연관된 AE를 경험했습니다. 빈혈이 3명의 환자(0.6%)에서 시험약 영구 중단의 주요 원인이었고 시험약 영구 중단과 연관된 기타 모든 AE는 각각 1명의 환자에서 발생했습니다.

시험 673-301에서, 탈라조파립군에서 13명의 환자(4.5%)와 PCT군에서 7명의 환자(5.6%)가 시험약 영구 중단의 주요 원인이 되는 AE를 경험했습니다. 빈혈은 탈라조파립군 환자 2명의 영구 시험약 중단의 주요 원인이었지만 PCT군에서는 빈혈로 인해 시험을 영구 중단한 환자가 없었습니다(0.7% vs 0.0%) 영구 시험약 중단과 연관된 호중구 감소증은 각 군에서 1명씩 보고되었습니다(탈라조파립군 0.3% vs PCT군 0.8%). 기타 모든 AE는 한쪽 군의 환자 1명에서만 발생하였고 다른 쪽 군에서는 발생하지 않았습니다.

탈라조파립 1mg/day 모집단에서 투여량 조절, 즉 투여량 감량 또는 투여 일시중단과 관련된 AE는 62.3%의 환자에서 보고되었습니다. 투여량 조절과 연관된 가장 흔한 AE(탈라조파립 1mg/day 모집단 환자의 5% 이상)는 빈혈, 호중구 감소증, 혈소판 감소증 및 혈소판 수치 감소였습니다.

시험 673-301에서, 탈라조파립군에서 66.4%의 환자와 PCT군에서 59.5%의 환자가 투여량 조절과 관련된 AE를 경험했습니다. 탈라조파립군에서 PCT군에 비해 5% 이상 더 높은 발생률을 보고한 투여량 조절과 관련된 AE에는 빈혈, 호중구 감소증 및 혈소판 감소증이 있었습니다. PCT군에서 탈라조파립군에 비해 5% 이상 더 높은 발생률을 보인 투여량 조절과 관련된 AE에는 호중구 수 감소, 오심, 설사 및 손/발의 흥반성감각이상증후군(수족증후군)이 있었습니다.

- 사망

탈라조파립 1mg/day 모집단에서, 시험약의 마지막 투여 후 30일 이내에 발생한 사망과 관련된 AE는 20명의 환자(4.0%)에서 보고되었습니다. 사망과 연관된 대부분의 AE는 질환 진행에 기인하며, 전신장애 및 투여 부위 이상 기관계 분류(SOC) 또는 양성, 악성 및 상세불명의 종양(낭종 및 용종 포함) SOC에 포함되었습니다. 탈라조파립

1mg/day 모집단에서 사망과 연관된 기타 AE는 호흡곤란(2명) 및 뇌출혈, 간장애, 폐 감염, 신경 증상, 폐렴, 호흡 부전 및 간정맥폐색성질환(VOD, 추가 상세내용은 섹션 2.7.4.2.1.7.1.1.3에 제시)(각각 1명)이었습니다. 시험 673-301에서, 사망(시험약 마지막 투여 후 30일 이내)과 관련된 AE는 탈라조파립군에서 6명의 환자(2.1%)와 PCT군에서 4명의 환자(3.2%)에서 보고되었습니다. 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 사망은 탈라조파립군에서 VOD AE와 PCT군에서 1건의 패혈증 AE였습니다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 특별 관심 이상반응

① 혈액학적 독성

시험 673-301에서, 골수억제 관련 AE는 탈라조파립군에서 68.2%의 환자와 PCT군에서 50.0%의 환자에서 보고되었습니다(모듈 2.7.4 SCS 표 32). 탈라조파립 군에서 PCT군에 비해 $\geq 5\%$ 더 높은 발생률로 보고된 3등급 또는 4등급 골수억제 관련 AE에는 빈혈(38.8% 대 4.8%), 혈소판 감소증(8.0% 대 1.6%) 및 혈소판 수 감소(6.6% 대 0.0%)가 있었습니다. PCT 군에서 탈라조파립군에 비해 $\geq 5\%$ 더 높은 발생률로 보고된 3등급 또는 4등급 골수억제 관련 AE에는 호중구 감소증(24.6% 대 17.8%) 및 호중구 수 감소(10.3% 대 4.2%)가 있었습니다(시험 673-301 CSR 표 14.3.1.3.2i). 호중구 감소증은 두 치료군 모두에서 공통되지만 각 치료군에서 1건의 발열성 호중구 감소 증 증례만 보고되었습니다. 3등급 또는 4등급 감염은 두 군에서 빈번하지 않았습니다(탈라조파립군에서 4.2% 대 PCT군에서 6.3%). 시험 기간 동안 성장인자 지원이 필요한 환자 수가 PCT군에 비해 탈라조파립군에서 더 적었습니다(17.5% 대 8.7%)(시험 673-301 CSR 표 14.1.6.1). 적혈구 수혈 및 혈소판 수혈이 필요한 환자 수는 PCT 군에 비해 탈라조파립군에서 더 많았습니다(각각 5.6% 대 38.1% 및 0.0% 대 3.1%)(시험 673-301 CSR 표 14.1.6.1 및 표 14.1.6.2). 주목할 점은 시험 673-301 원본 임상시험계획서에서는 투여 일시중단 후 탈라조파립 투여를 재개하기 전에 헤모글로빈 수치가 0등급 또는 1등급($\geq 10\text{g/dL}$)으로 회복되어야 한다고 요구하고 있습니다. 한편 시험 참여는 헤모글로빈 수치가 $\geq 9\text{g/dL}$ 일 때 허용되었습니다. 따라서 많은 환자가 탈라조파립 투여를 재개하기 위해 수혈을 받았습니다(2015년 12월에 시험 673-301 임상시험 변경계획서 1이 발표되기 전)(시험 673-301 CSR 표 14.1.6.3).

탈라조파립 1mg/day 모집단에서 골수억제 관련 AE인 빈혈, 호중구 감소증 및 혈소판 감소증이 탈라조파립 1mg/day로 치료받은 환자의 약 $\geq 20\%$ 에서 보고되었습니다. 탈라조파립 1mg/day 모집단에서 $\geq 5\%$ 의 환자에서 보고된 3등급 또는 4등급의 골수억제 관련 AE에는 빈혈(34.8%), 호중구 감소증(14.4%), 혈소판 감소증(11.1%) 및 혈소판 수 감소(5.7%)가 있었습니다. 골수억제 관련 AE로 인한 사망은 보고되지 않았습니다. 투여량 조절과 연관된 골수억제 관련 AE는 탈라조파립 1mg/day 모집단에서 최대 약 30%의 환자에서 보고되었고 시험약 영구 중단과 연관된 골수억제 관련 AE는 $<1\%$ 의 환자에서 보고되었습니다.

투여량 감소를 동반하거나 동반하지 않는 투여 일시중단 및/또는 표준 지지 요법을 포함한 탈라조파립 투여량 조절의 활용은 시험약 영구 중단과 연관된 골수억제 관련 AE의 발생 비율이 낮다는 점을 감안할 때 혈액학적 독성을 적절하게 관리하는 것으로 나타납니다.

환자가 이전 요법으로 야기된 혈액학적 독성에서 회복될 때까지 탈라조파립 치료를 시작하지 않아야 합니다(1등급 이하로).

탈라조파립을 투여받는 환자에서 혈액학 매개변수와 백혈구 감소증/호중구 감소증, 혈소판 감소증 및 빈혈과 관련된 징후 및 증상을 일상적으로 모니터링하는 데 각별히 주의해야 합니다. 이러한 이상반응이 발생하는 경우, 투여량 조절(투여량 감소 또는 투여 일시중단)이 권장됩니다. 혈액 및/또는 혈소판 수혈이나 집락 자극인자 투여를 동반하거나 동반하지 않는 지지 요법은 적절한 경우 사용할 수 있습니다.

② MDS/AML

MDS 및 AML은 기타 PARP 억제제를 투여받은 유방암 또는 난소암 환자의 2% 미만에서 보고되었으며 치명적인 결과를 포함합니다(Lynparza USPI 2018; Rubraca USPI, 2017; Zejula USPI, 2017).

MDS

탈라조파립 1mg/day 모집단에서 ‘골수이형성증후군[광의]’ SMQ의 AE가 2명(0.4%)에서 보고되었습니다(부록 6 표 9.2). 2개 사례는 시험 673-301의 탈라조파립군에서 나타난 범혈구 감소증이었습니다(0.7% vs PCT군 0.0%). 주목할 점은, MDS를 대표할 가능성이 높은 사례(‘협’ 범위) 뿐만 아니라, 면밀한 조사를 통해 관련성이 적다고 판명될 수 있는 것을 포함하여 가능한 모든 사례(‘광의’ 범위)를 확인하기 위한 포괄적 검색으로 SMQ에 대한 광범위한 검색이 적용되었습니다. 범혈구 감소증은 SMQ 검색의 광의 범위에 속하는 PT입니다. SMQ 검색의 협의 범위 내에서는 어떤 사건도 보고되지 않았습니다.

환자 1217-0004 (시험 673-301, 유방암): 시험 673-301의 탈라조파립군에 속한 이 환자는 4등급 범혈구 감소증의 SAE를 나타냈습니다. 환자는 베이스라인 시점에서 빈혈이 있었으며(첫번째 투여 전 헤모글로빈 수치 8.9g/dL) 1주기에 RBC 수혈을 받았고, 탈라조파립을 21일간 투여받은 시험약 시작 1개월 후 간에서 질환이 진행되었습니다. 이 환자의 골수 생검은 범혈구 감소증의 임상 양상과 일치하는 유방암 세포의 침윤을 보였습니다. 골수 흡인에 대한 세포유전학적 분석이 수행되었지만, 배양 및 수확 시도에도 불구하고 분석 가능한 중기 세포를 얻지 못하였

습니다. 따라서 MDS는 배제되지 않았습니다. 그러나, 추가 연구는 수행되지 않을 것으로 보고되었습니다. 시험자는 이 Ae를 시험약과 관련이 없는 것으로 간주하였습니다. 이 환자에 대한 임상보고서는 시험 673-301 CSR 섹션 14.3.3.1에 제시됩니다.

환자 1378-0012 (시험 673-301, 유방암): 시험 673-301의 탈라조파립군에 속한 이 환자는 탈라조파립 첫번째 복용 후 133일째부터 1-2등급의 범혈구 감소증 AE를 보였으며, 이는 탈라조파립 투여량 감량 후 해소되었습니다. 시험자는 이 사례를 시험약과 관련된 것으로 간주하였습니다(시험 673-301 CSR 목록 16.2.7.1).

이용 가능한 데이터를 의학적으로 검토한 결과, 이 사례는 MDS의 임상적 양상 및 진행 과정과 일치하지 않았습니다.

AML

탈라조파립 1mg/day 모집단에서 AML을 나타낼 가능성이 있는 AE는 보고되지 않았으며, 시험 673-301의 PCT 군에서 급성 전골수성 백혈병이 1건(0.8%) 보고되었습니다(부록 6 표 9.3).

시험 MDV3800-13에서 탈라조파립 시작 용량 0.5mg/day를 투여받은 환자에서 1건의 백혈병 SAE가 보고되었습니다(시험 01-CA004008). 이 환자는 폐에 전이된 침샘암이 있었으며, 탈라조파립 용량을 0.75mg/day로 증량한 연장 시험에 앞서 MDV3800-01(신기능 장애가 있는 환자에서의 탈라조파립 시험)에 처음 등록되었습니다. 탈라조파립 총 치료 기간은 약 4개월이었습니다. 초기 혈액 도말 결과는 모세포 6%에 세포질이 매우 적은 비정상적이었습니다. 시험자에 의해 백혈병으로 확진되었습니다. 시험자는 탈라조파립과의 관련 가능성을 배제할 수 없었지만, 환자가 이전에 복용한 화학요법, 특히 시클로포스파마이드는 림프종 및 백혈병과 같은 2차 원발성암과 관련이 있는 것으로 알려져 있습니다. 이 사례는 제출문서 자료 분석 기준일 가까이에 보고되었으며 분석 시점에 추적관찰이 진행 중이었습니다. AML에 준하는 이상 소견을 보인 골수 생검 및 유세포분석에 관한 새로운 정보가 데이터 잠금 시점 이후 본 허가자료 제출을 위해 접수되었으며, MDS에서 유래된 AML이 확진되었습니다. 이 환자에 대한 임상 보고서는 모듈 5에 제시되어 있습니다(제출문서 내 환자 임상보고서의 위치는 부록 7에 나열되어 있습니다).

③ 간독성

전반적으로 시험 673-301에서 간독성 관련 Ae의 중증도는 주로 경증(1등급) 내지 중등도(2등급)였고 탈라조파립에 비해 PCT를 투여받는 환자에서 더 높은 비율로 보고되었습니다(탈라조파립군의 9.1% 대 PCT군의 19.8%)(모듈 2.7.4 SCS 표 31). 투여량 조절 또는 시험약 연구 중단과 관련된 간독성 관련 SAE 및 AE의 발생률과 중증도에서 치료군 간에 임상적으로 관련이 있는 차이는 관찰되지 않았습니다.

주로 경증(1등급) 내지 중등도(2등급)인 간독성 관련 AE의 발생률은 탈라조파립 1mg/day 모집단에서 환자의 10.7%였습니다(모듈 2.7.4 SCS 표 31). 탈라조파립 1mg/day 모집단에서 ≥1%의 환자에서 보고된 AE에는 알라닌 아미노전이효소(ALT), AST, 알칼리성 인산분해효소(ALP) 증가, 복수 및 저알부민혈증이 포함되었습니다. 탈라조파립 1mg/day 모집단에서 발생한 2건의 사망(모두 시험 673-301)은 간독성 관련 AE(시험자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 간주되지 않은 1건의 간장애 AE와 시험자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 1건의 VOD AE)와 관련이 있었습니다. 이러한 사망에 대한 추가 정보는 모듈 2.7.4 SCS 섹션 2.7.4.2.1.7.1.1.3에 나와 있습니다.

탈라조파립 1 mg/day 모집단에서 Hy's Law 기준을 충족한 환자는 없었습니다.

④ 간질성폐렴

간질성폐렴은 다른 PARP 억제제를 투여받는 환자에서 보고되었습니다(Lynparza USPI, 2018; Rubraca USPI, 2017; Zejula USPI, 2017). 시험 673-301에서 간질성폐렴 이상반응이 발생한 환자는 없었습니다. 탈라조파립 1mg/day 모집단에서 간질성폐렴은 시험 673-201에서 치료를 받은 1명의 환자(0.2%)에서 보고되었습니다. 이 환자(환자 1458-2006)의 경우 1등급 간질성폐렴 AE가 43일차에 처음 보고되었고 이는 시험자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 간주되었습니다. 동시에 이 환자는 시험자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 간주되지 않은 3등급 폐렴으로 인해 탈라조파립 투여를 일시중단했습니다. 폐렴이 해소된 후에 시험약을 재개했고 간질성폐렴 AE는 85일차에 해소되었습니다. 이 환자는 총 9개월에 걸쳐 탈라조파립 치료를 계속 받았습니다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

• 개요

BRCA1 또는 BRCA2의 생식세포 돌연변이가 동반된 유방암 환자에서 PARP 억제제로서 talaazoparib의 임상적인 효능은 입증되었다.

• 유익성

- 유익한 효과

Talazoparib은 anthracycline과 taxane계 항암제에 모두 실패한 전이성 유방암 환자 중 BRCA1 또는 BRCA2에 대한 생식세포 돌연변이가 있는 환자에서 기존에 선택 가능한 다른 항암제(capecitabine, gemcitabine, eribulin, vinorelbine)에 비해 우월한 무진행 생존기간을 입증하였으며, 반응률과 치료 24주 후 임상적인 이익률에 있어서도 기존 항암제에 비해 우수한 결과를 보여주었다.

- 유익한 효과에 대한 정보의 불확실성

Talazoparib 치료가 해당 환자군에서 전체 생존기간의 연장으로 이어지는지에 대해서는 아직 결과가 미흡하다. 최종 연구보고를 통해 처음 임상연구를 설계할 때 설정한 전체 생존기간의 차이가 통계적으로 나타나는지에 대해 추가적인 결과 제출이 필요하다.

• **위해성**

- 바람직하지 않은 효과

Talazoparib 치료에 따른 Grade 3 이상의 유해반응으로 골수 억제에 따른 빈혈, 혈소판감소증 등이 기존 항암 치료에 비해 높은 빈도로 보고되었다.

- 바람직하지 않은 효과에 대한 정보의 불확실성

Talazoparib 치료 종료 30일 이내에 사망한 6건의 사례 중 간의 정맥혈전증으로 인해 사망한 경우는 간 부전이 발생하기 전 약물에 의한 혈소판 감소증이 발생한 상태였으나, 혈전증이 발생한 뚜렷한 원인은 밝혀지지 않았다.

• **유익성-위해성 균형에 대한 고찰**

BRCA 유전자의 돌연변이가 동반된 전이성 유방암 환자에서 talazoparib의 치료는 다른 항암제에 비해 우월한 효능을 입증하였고 유해 반응의 측면에서도 유의한 안전성 프로파일이 확인되었다. BRCA 유전자는 DNA 손상이 발생할 때 이를 복구하는 기전에 참여하는데, 기능 결손 돌연변이가 있을 경우 PARP에 상당 부분 복구 기전을 의존하게 된다. PARP 억제제는 이러한 상태에서 DNA 복구능력을 추가적으로 결손시킴으로써 비가역적인 DNA 손상의 결과로 세포사멸에 이르도록 유도하는 기전을 통해 암세포를 공격한다. 빠르게 분열하는 암세포의 특성상 PARP 억제제에 의한 DNA 손상은 항암제로서 매우 효과적인 기전으로 작용하며, 이번 3상 임상시험 결과로 알 수 있듯 BRCA-기능결손 전이성 유방암 환자에서 talazoparib은 olaparib과 비슷하게 또 하나의 효과적인 치료제로 자리잡을 수 있을 것으로 예상된다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미 실시, 제출한 3상시험에서 한국인 결과 발췌

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Pharmacokinetics	Linear	Nonlinear	0.25~1mg 범위내에서 용량의존적 AUC 증가 보임
Therapeutic Dose Range	Broad	Narrow	MTD 이자 권장 용량인 탈라조파립 1mg QD 는 gBRCA 돌연변이 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 유효성 및 관리 가능한 안전성을 입증했습니다. 탈라조파립의 치료 범위는 아직 정의되지 않았습니다. AE 를 관리하기 위해 용량 감소가 필요한 환자의 경우 0.25mg 캡슐을 사용할 수 있습니다.

Metabolism	Minimal or Multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	탈라조파립은 인체에서 최소한의 간 대사를 거칩니다. ADME 시험 MDV3800-03 에서, 혈장에서 확인된 주요 순환성 대사체는 없었으며 탈라조파립이 혈장에서 규명된 유일한 순환성 약물과생체였습니다. 개별적으로 투여된 용량의 >10%를 나타내는 어떠한 대사체도 소변이나 대변에서 회수되지 않았습니다.
Bioavailability	High-moderate	Low	탈라조파립의 절대 경구 생체이용률은 높음 회수된 무변화 약물에 근거하여 최소 54.6% 이상입니다. 따라서 탈라조파립의 절대 생체이용률은 중간 정도이며 경구 생체이용률과 관련하여 민족적 감수성의 위험이 적습니다.
Protein Binding	Low-moderate	High	탈라조파립은 사람 혈장 단백질과 보통 수준으로 결합합니다(시험관 내 74%).
Drug-Drug interaction	Low-medium	High	탈라조파립은 가해자로서 PK DDI 에 대한 잠재력이 낮습니다. 무변화 화합물의 신배설이 탈라조파립의 주요 소실 경로였으며 탈라조파립은 유출 수송체 P-gp 및 BCRP 의 기질입니다. 알려진 P-gp 억제제(예: 이트라코나졸)와 함께 탈라조파립을 병용투여한 결과, 탈라조파립 노출(AUC)이 44.7%에서 56%로 증가하였습니다(집단 PK 분석 및 시험 MDV3800-04 를 근거로 함). 탈라조파립 치료 중 강력한 P-gp 억제제의 병용은 피해야 합니다. 환자에게 강력한 P-gp 억제제를 병용투여해야 하는 경우 탈라조파립 용량을 0.75mg QD 로 줄여야 합니다. 이 민족적 차이의 임상적 중요성은 거의 밝혀지지 않았지만, P-gp 와 BCRP 를 부호화하는 유전자의 민족적 차이가 이 변동성에 기여했을 수 있습니다. 따라서, 탈라조파립은 피해자로서의 DDI 잠재력과 관련하여 중간 정도의 민족적 감수성 위험이 있는 것으로 간주됩니다.
Drug-Food interaction	Not susceptible to dietary effects	Susceptible	음식물 섭취는 탈라조파립 흡수(AUC) 정도에 영향을 미치지 않았습니다. 따라서, 탈라조파립은 음식물 섭취와 관계없이 복용할 수 있습니다.
Drug-disease interaction	Low-medium	High	경도의 신장에 또는 간장에는 탈라조파립의 PK 에 임상적으로 연관된 영향을 미치지 않습니다. 중등도의 신장 손상은 탈라조파립의 노출을 증가시키므로, 1mg QD 에서 0.75mg QD 로 감량해야 합니다. 중증 신장에 또는 중등도에서 중증의 수준의 간장에는 평가되지 않았으나 진행 중인 시험에서 연구 중에 있습니다.
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	경구투여
Inappropriate Use	Low	High	전문의약품
Multiple-Co medication	Low	High	탈라조파립이 여러 약물과 병용투여될 가능성이 있지만, 대부분의 환자에서 진행성 유방암에 일반적으로 병용투여되는 약물에 대해 임상적으로 연관된 PK 적 약물 간 상호작용의 가해자로 작용할 것으로 예상되지는 않습니다. 허가 신청 사항은 강력한 P-gp 억제제와 탈라조파립의 병용을 피해야 함을 명시합니다.

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

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

6.6.3. 가교자료평가

① 분석에 사용된 임상시험 개요

- 673-301

아시아인 환자 및 전체 환자에서 시험 673-301 의 각 분석 모집단별 환자 수가 표 5 에 요약되어 있습니다. 아시아인 모집단의 대부분은 한국인(33 명 중 32 명)이었고 1 명은 대만인이었습니다. 전반적으로, 분석 세트 분포와

관련하여 아시아인 및 전체 환자 모집단은 유사했습니다.

표 5. 치료군별 각 분석 모집단의 환자 수

	아시아인 환자 ^a		모든 환자	
	탈라조파립(N=23) ^b n(%)	전체 PCT(N=10) ⁱ n(%)	탈라조파립(N=287) n(%)	전체 PCT(N=144) n(%)
ITT 모집단 ^b	23(100.0)	10(100.0)	287(100.0)	144(100.0)
측정 가능 질병이 있는 ITT 모집단-IRF ^c	16(69.6)	8(80.0)	217(75.6)	94(65.3)
측정 가능 질병이 있는 ITT 모집단-시험자 ^d	16(69.6)	8(80.0)	219(76.3)	114(79.2)
안전성 모집단 ^e	23(100.0)	10(100.0)	286(99.7)	126(87.5)
PK 모집단-탈라조파립 ^f	23(100.0)	0(0.0)	286(99.7)	0(0.0)

② 유효성

- PFS

전체 환자에서, 이 시험은 일차 목표를 충족시켜 gBRCA 돌연변이 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 탈라조파립 투여가 맹검된 IRF 에서 평가한 PFS 의 연장면에서 PCT 보다 우월함을 입증했습니다: HR: 0.54(95% CI: 0.41, 0.71)(p<0.0001). PFS 중앙값은 PCT 군에 비해 탈라조파립군에서 3 개월 더 길었습니다: 각각 8.6 개월(95% CI: 7.2, 9.3) 대 5.6 개월(95% CI: 4.2, 6.7). 탈라조파립으로 치료한 경우, 전체 환자에 비해 아시아인 환자의 경우 방사선학적 진행이나 사망이 더 많이 발생했으며 78.3% 대 64.8%로 나타났습니다. 그러나 PFS 중앙값은 9.0 개월 대 8.6 개월로 두 군 간에 유사했습니다 (표 10).

표 10. IRF 에 의한 PFS(ITT 모집단)

무진행 생존율 상태	아시아인 환자			모든 환자		
	탈라조파립(N=23) ^e	전체 PCT(N=10) ^f	치료 비교(탈라조파립 대 전체 PCT)	탈라조파립(N=287)	전체 PCT(N=144)	치료 비교(탈라조파립 대 전체 PCT)
^b (개월)						
중앙값(95% CI)	9.0 (3.0, 15.2)	7.1 (1.2, NR)		8.6 (7.2, 9.3)	5.6 (4.2, 6.7)	
위험비(95% CI) - 중화됨 ^c			0.740(0.224, 2.438)			0.542(0.413, 0.711)
P값 - 중화됨 로그 순위 검정 ^c			0.6195			<0.0001
위험비(95% CI) - 중화되지 않음 ^d			0.662(0.249, 1.760)			0.587(0.451, 0.764)
P값 - 중화되지 않은 로그 순위 검정 ^d			0.4056			<0.0001

- ORR

아시아인 환자의 경우, 확정된 PR 을 나타낸 환자는 탈라조파립군에서 PCT 군에서보다 비율적으로 2 배 더 많아 각각 50.0%와 25.0%였습니다. 그러나 이러한 비율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았습니다(표 11). 탈라조파립 치료 환자의 ORR 은 아시아인 환자와 전체 환자 간에 유사했지만, 아시아인 환자에서의 결과가 통계적으로 유의하지 않은 것은 아시아인 환자 샘플 크기가 작기 때문일 수 있습니다(표 11). 이들 환자의 경우, 안정성 질환 비율 차이는 두 치료군 모두에서 아시아인 환자와 전체 환자 간에 유사했습니다.

표 11. 시험자 평가에 기반한 확정된 CR/PR의 객관적 반응률(ORR) 및 최적의 전반적 반응(BOR)(치료의향-모집단)

최적의 전반적 반응 범주	아시아인 환자			모든 환자		
	탈라조파립 (N=23) ^a	전체 PCT (N=10) ^b	치료 비교(탈라조파립 대 전체 PCT)	탈라조파립 (N=287)	전체 PCT (N=144)	치료 비교(탈라조파립 대 전체 PCT)
메이슬라인에서 측정 가능한 질병이 있는 IIT 모집단 환자의 ORR ^b (확정된 CR/PR) n(%)	8(50.0)	2(25.0)		110(50.2)	21(18.4)	
95% CI ^c	(24.65-75.35)	(3.19-65.09)		(43.41-57.04)	(11.78-26.77)	
비율 차이 (탈라조파립 - 전체 PCT), %(95% CI)			25.0 (-13.7-63.7)			31.8 (22.1-41.5)
P값 - 중화 코크란-렌텔-헨젤 ^d			0.6622			<0.0001
P값 - 중화되지 않음 ^e			0.2416			<0.0001
승산비(95% CI) ^f			1.88 (0.07-117.85)			4.85 (2.69-9.10)

③ 안전성

- 노출정도 및 용량강도

모든 아시아인 환자는 시험약을 최소 1 회 이상 투여받았습니다(표 13). 가장 빈번하게 선택된 PCT 는 카페시타빈 이었고, 그 다음으로 에리블린과 비노렐빈이었습니다. 노출 기간의 중앙값은 카페시타빈에서 가장 길었고 에리블린 군에서 가장 짧았습니다.

탈라조파립군은 PCT 군에 비해 12 개월 이상 투여받는 환자 빈도가 더 높았습니다(표13).

(다른 3 가지 PCT 약물은 다른 스케줄로 투여되거나 활성 의약품 성분 또는 염으로 기록될 수 있으므로)카페시타 빈에 대한 투여 강도 중앙값만이 확실하게 해석될 수 있습니다(표 13)

(실제 복용 강도를 계획된 복용 강도로 나눈 값으로 정의된)상대적 투여 강도 중앙값은 탈라조파립, 카페시타빈 및 에리블린의 경우 90% 이상이었지만 비노렐빈의 경우 65.0%에 불과했으며, 카페시타빈이 가장 높았습니다(표 13). 전체 환자에서의 시험약 노출은 모듈 5 시험 673-301 CSR 섹션 12.1 에 요약되어 있습니다. 노출 기간과 투여 강도 중앙값은 치료군 중 아시아인 환자와 전체 환자 간에 유사했으며, 그 기간은 두 모집단 모두에서 PCT 치료 받은 환자보다 탈라조파립으로 치료받은 환자에서 더 길었습니다(표 13 및 모듈 5 CSR 673-301 섹션 12.1).

표 13. 아시아인 환자에서 시험약의 노출 정도(안전성 모집단)

시험약 노출 범주	탈라조파립 (N=23) ^d	전체 PCT (N=10) ^e	카페시타빈 (N=4)	에리블린 (N=3)	비노렐빈 (N=3)
중앙값	1.0		2387.0	0.1	2.3
최소, 최대	0.4, 1.0		1545.2, 2565.0	0.1, 0.1	2.3, 2.8
상대적 투여 강도(%) ^c					
n	23		4	3	3
평균(SD)	92.1(14.20)		99.6(8.16)	90.4(11.63)	65.1(12.62)
중앙값	99.7		99.6	93.8	65.0
최소, 최대	40.9, 100.0		92.4, 106.9	77.5, 100.0	52.5, 77.8

- 투여중지 및 용량감소

아시아인에서 카페시타빈군에 비해 탈라조파립군에서 비율적으로 더 많은 환자가 용량 감소를 경험하였으며, 각각 21.7%(5/23) 대 0.0%(0/4)였습니다(부록 표 8). 용량감소를 경험한 5 명의 탈라조파립으로 치료받은 환자 중, 1 회 감소가 가장 많았고(5 명 중 3 명), 3 회 넘게 감소한 환자는 없었습니다.

또한 아시아인에서 카페시타빈군에 비해 탈라조파립군에서 더 많은 환자가 최소 1 회의 투여 일시중단을 경험하였으며, 각각 34.8%(8/23) 대 25.0%(1/4)였습니다 (부록 표 8). 두 경우 치료군에서 가장 빈번하게 나타난 용량 감소 횟수는 1 회였습니다. 투여 일시중단 기간 중앙값은 탈라조파립군에서 카페시타빈군에 비해 길었으며, 6.5 일 대 2.0 일이었습니다. 투여 일시중단의 총 일수 중앙값 또한 탈라조파립군에서 카페시타빈군에 비해 길었으며, 13.0 일 대 2.0 일이었습니다.

- 3/4등급 이상반응

3 등급 또는 4 등급 AE 나 SAE 는 탈라조파립 치료를 받은 경우 전체 환자에 비해 아시아인 환자에서 더 적었습니다. 반면 PCT 치료받은 환자에서의 비율은 모집단 간에 유사했습니다.

표 14. 투여 후 발생한 이상반응의 전체 요약(안전성 모집단)

TEAE 범주(최소 1개 이상의 TEAE를 나타낸 환자)	아시아인 환자		모든 환자	
	탈라조파립(N=23) ^b n(%)	전체 PCT(N=10) ^c n(%)	탈라조파립(N=286) n(%)	전체 PCT(N=126) n(%)
모두	22(95.7)	9(90.0)	282(98.6)	123(97.6)
모든 3등급 또는 4등급	10(43.5)	6(60.0)	193(67.5)	80(63.5)
시험약과 연관됨	19(82.6)	9(90.0)	254(88.8)	112(88.9)
사망 사례	0(0.0)	0(0.0)	6(2.1)	4(3.2)
중대함	3(13.0)	3(30.0)	91(31.8)	37(29.4)
중대하며 시험약과 연관됨	0(0.0)	0(0.0)	26(9.1)	11(8.7)
3등급 또는 4등급, 중대함	2(8.7)	2(20.0)	73(25.5)	32(25.4)
3등급 또는 4등급, 중대함, 시험약과 연관됨	8(34.8)	5(50.0)	159(55.6)	61(48.4)
다음을 초래하는 TEAE:				
시험약 영구 중단	0(0.0)	0(0.0)	22(7.7)	12(9.5)
시험약 용량 감소 ^a	0(0.0)	2(20.0)	51(17.8)	29(23.0)

표 16. 선택된 균질 용어의 선호용어 발생빈도 내림차순의 투여 후 발생한 이상반응(안전성 모집단)

	아시아인 환자		모든 환자	
	탈라조파립(N=23) ^a n(%)	전체 PCT(N=10) ^b	탈라조파립(N=286)	전체 PCT(N=126)
최소 1개 이상의 균질 TEAE가 발생한 환자 수	11(47.8)	6(60.0)	194(67.8)	63(50.0)
ANEMIA(빈혈)	4(17.4)	1(10.0)	151(52.8)	23(18.3)
3등급 또는 4등급	4(17.4)	1(10.0)	112(39.2)	6(4.8)
NEUTROPENIA(호중구 감소증)	9(39.1)	5(50.0)	99(34.6)	54(42.9)
3등급 또는 4등급	6(26.1)	5(50.0)	60(21.0)	44(34.9)
THROMBOCYTOPENIA(혈소판 감소증)	6(26.1)	1(10.0)	77(26.9)	9(7.1)
3등급 또는 4등급	2(8.7)	0(0.0)	42(14.7)	2(1.6)
LEUKOPENIA(백혈구 감소증)	1(4.3)	0(0.0)	49(17.1)	17(13.5)
3등급 또는 4등급	1(4.3)	0(0.0)	19(6.6)	11(8.7)
LYMPHOPENIA(림프구 감소증)	0(0.0)	0(0.0)	21(7.3)	4(3.2)
3등급 또는 4등급	0(0.0)	0(0.0)	9(3.1)	1(0.8)

- 사망

시험 기간동안 사망한 아시아인 환자의 비율은 탈라조파립군과 PCT 군 간에 각각 43.5% 및 40.0%로 유사했으며, 모두 질병의 진행에 의한 것이었습니다(부록 표 26). 아시아인 환자에서 사망을 초래한 AE 는 없었습니다(부록 표 25).

④ 약동학

- 모집단 분석

1 상시험 PRP-001 및 PRP-002, 2 상시험 673-201, 3 상시험 673-301 에서 인종을 '아시아인'(n=41)으로 보고한 전체 모집단 환자의 PK 데이터를 이용할 수 있었습니다(SCP 섹션 2.7.2.3.5 및 2.7.2.3.6.3). 집단 PK 분석에 포함된 환자 수는 인종별 및 시험별로 표 20 에 요약되어 있습니다. 아시아인 환자의 PK 데이터는 총 490 명의 환자에서 탈라조파립 PK 를 기술하고 PK 데이터를 기반으로 탈라조파립 PK 에 영향을 미치는 유의한 공변량을 확인하기 위해 실시된 집단 PK 분석에 포함되었습니다(모듈 5.3.3.5 PMAR-840, SCP 섹션 2.7.2.3.5).

표 20. 탈라조파립 집단 PK 분석에 포함된 인종별 및 시험별 환자 수(%)

인종	PRP-001	PRP-002	673-201	673-301	총계
N	99	24	82	285	490
백인	90(90.9%)	22(91.7%)	59(72.0%)	190(66.7%)	361
흑인	3(3.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	12(4.2%)	16
아시아인 ^a	3(3.0%)	1(4.2%)	6(7.3%)	31(10.9%)	41
기타	3(3.0%)	1(4.2%)	0(0.0%)	5(1.8%)	9
보고되지 않음	0(0.0%)	0(0.0%)	16(19.5)	47(16.5%)	63

ePharmacology Artifact ID: 15895901

^a 아시아 및 비아시아 국가 모두에서 '아시아인'으로 보고된 환자를 포함합니다.

- 약동학 결과

일차 흡수를 이용한 2-개 분획 모델로 탈라조파립 PK 를 기술했습니다. 공변량 모델에서 인종이 탈라조파립 CL/F 에 미치는 영향을 평가했습니다. 아시아인 환자에서의 탈라조파립 평균 CL/F 는 비아시아인 환자에서보다 23.7% 더 높았으며, 이는 19.2% 더 낮은 (AUC) 노출에 해당합니다(모듈 5.3.3.5 PMAR-840). 그러나, 아시아인 환자에서의 탈라조파립 CL/F 는 비아시아인 환자에서의 CL/F 범위 내에 있었습니다(그림 4).

그림 4. 아시아인 및 비아시아인 환자에서 집단 PK 분석으로 얻은 개별 탈라조파립 결보기 청소율의 상자수열 그림(시험 PRP-001, PRP-002, 673-201, 673-301)

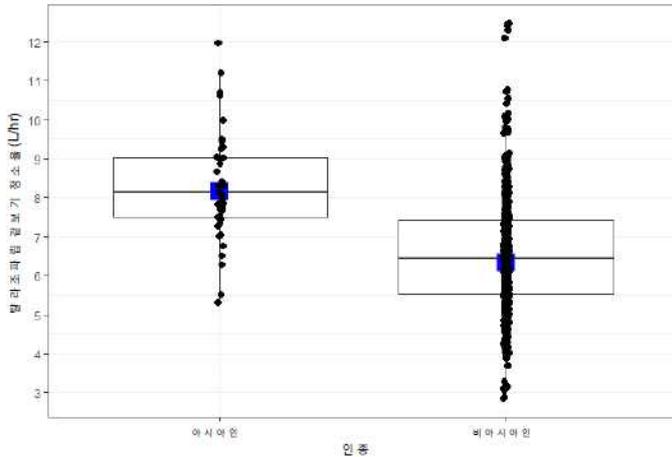
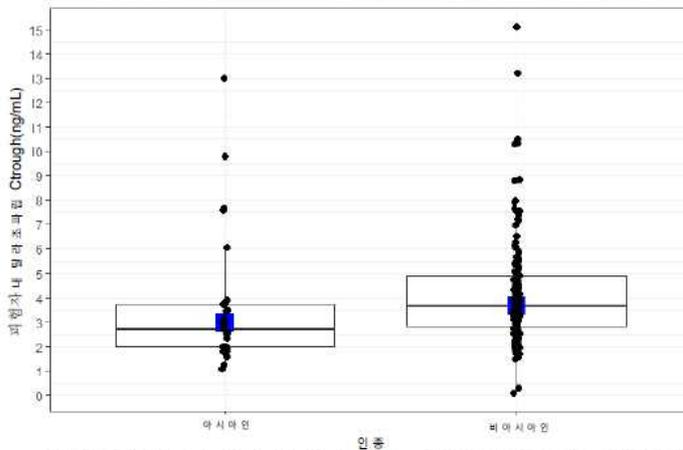


그림 5. 아시아인 환자 및 비아시아인 환자에서의 환자 내 탈라조파립 트러프 농도의 상자수열 그림(EMBRACA 및 ABRAZO 시험 통합) (투여-순응 PK 모집단)



사분범위 1.6배 이내의 마지막 지점까지의 상자 수열 그림은 중앙값 및 25%/75% 백분점수를 제시합니다.
 비 아시아인 환자는 인종 = 백인, 흑인 또는 아프리카계 미국인 및 기타 인종 환자를 포함합니다.
 인종 = 보고되지 않은 인 환자는 제외되었습니다. 기타 평균은 파란 사각형으로 표시됩니다.
 기하 평균(ng/mL)(변동 계수(%)), 인종별 수:
 아시아인 = 2.95 (65), 29
 비아시아인 = 3.66 (63), 163

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인 32명이 참여하여 7.7%의 비율을 보임
- 통상적으로 가교자료에 활용하는 참여비율(10%)보다 낮으나 안전성·유효성 및 약동학 검토 결과, 차이를 나타내지 않았으므로 수용가능한 범위라고 판단함
- 유효성 측면에서 한국인(아시아인 중 1인 제외하고 한국인이었으므로 아시아인 분석 결과를 한국인으로 준용함)은 전체 모집단과 유사한 PFS(9.0개월 vs 8.6개월) 기간을 나타냈음
- 안전성 측면에서 한국인은 90%이상 용량을 투여받았으며 전체 모집단 대비 3/4등급 이상반응 발생 비율이 낮

왔고 빈발하는 이상반응은 혈액학적 독성(빈혈, 호중구감소증 등), 위장관계독성(오심 등)으로 전체군과 차이를 보이지 않았음, 질병 진행 외 사망은 발생하지 않음

- 약동학적 측면에서 한국인의 겔보기 청소율은 전체 모집단에 비해 높은 편이나 전체 환자군의 변동 범위 내에 있으므로 유의한 변화라고 보기 어려움

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 안유심사 검토결과, 신청한 적응증(전이성 유방암 환자에 단독요법 투여)에 이 약을 투여하였을 때, 활성대조약(세포독성 항암제) 대비 PFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨
 - 제외기준에 해당하는 백금계 항암화학요법에 반응하지 않는 환자를 적응증에 포함하고 있으므로 해당환자에서 유효성이 확인되지 않음을 명시함
- 안전성 측면에서 3, 4등급의 혈액학적독성이 발생하였으며 이에 대한 용량조절기준, 위해성 저감조치를 설정하였음, MDS/AML을 비롯한 이차성 암 발생이 잠재적인 위험성이며 이에 대해 경고항에 명시함
 - 호중구감소증과 간독성 경우, 동일계열 약물에서 기보고된 이상반응으로 용량조절기준 및 사용상의주의사항에 명시함
 - MDS/AML은 계열 특이적 이상반응으로 기 허가 동일계열 약물(올라파립(린파자캡슐), 니라파립(제줄라캡슐))에서 수행하고 있는 안전조치(RMP에 별도 분석을 포함한 연례보고서 제출)를 추가로 설정함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA 허가 : 2018.10.16
- EMA 허가 : 2019.06.20

8. 국내 유사제 품과의 비교 검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

항목	탈제나캡슐	린파자정																						
효능 효과	이 약은 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법이나 진행된 상태(advanced setting)에서 화학요법을 투여받았고, 유방암 감수성유전자 (BRCA)-변이 사람상피세포성장인자 수용체2 (HER2)-음성인 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에 단독요법으로 투여한다.	유방암 이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 gBRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료. 환자는 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법, 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다.																						
용법 용량	<p>이 약의 투여는 항암제 사용경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다.</p> <p>이 약을 투여할 유방암 환자는 숙련된 실험실에서 검증된 검사 방법을 사용하여 확인된 BRCA-변이의 유무에 따라 선정되어야 한다.</p> <p>1. 용량 이 약의 권장용량은 1 mg 캡슐의 1일 1회 경구투여이다. 환자는 질환의 진행이나 수용 불가능한 독성(unacceptable toxicity)이 발생하기 전까지 투여해야 한다.</p>	이 약은 300 mg (150 mg 2정)씩 1일 2회 경구투여한다(1일 총 용량 600 mg).																						
	<p>1) 복용을 잊었을 때 환자가 구토하거나 복용을 잊은 경우에는 추가용량을 투여서는 안 된다. 예정된 다음 복용시간에 다음 처방 용량을 복용해야 한다.</p> <p>2) 용량 조절 약물이상반응을 관리하기 위해, 중증도 및 임상적 증상에 따라 투여를 잠정 중단하거나 용량감소를 고려해야 한다(표 2). 용량감소 권장량은 표 1에 기술되어 있다.</p> <p>[표 1] 독성에 대한 용량조절</p> <table border="1" data-bbox="268 1104 850 1216"> <thead> <tr> <th></th> <th>투여량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>권장 시작용량</td> <td>1일 1회 1 mg (1 mg 1캡슐)</td> </tr> <tr> <td>1차 용량 감소</td> <td>1일 1회 0.75 mg (0.25 mg 3캡슐)</td> </tr> <tr> <td>2차 용량 감소</td> <td>1일 1회 0.5 mg (0.25 mg 2캡슐)</td> </tr> <tr> <td>3차 용량 감소</td> <td>1일 1회 0.25 mg (0.25 mg 1캡슐)</td> </tr> </tbody> </table> <p>전혈구수는 이 약 투여를 시작하기 전에 확인되어야 하며, 매월 및 임상적 상태에 따라 모니터링되어야 한다(표 2 및 '3. 일반적 주의' 참조).</p> <p>[표 2] 용량조절 및 관리</p> <table border="1" data-bbox="276 1346 850 1753"> <thead> <tr> <th></th> <th>아래 수치로 회복될 때까지 이 약 투여중단</th> <th>이 약 투여 재개</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>헤모글로빈 < 8 g/dL</td> <td>≥ 9 g/dL</td> <td rowspan="3">감량한 용량으로 이 약 투여 재개</td> </tr> <tr> <td>혈소판 수 < 50,000/μL</td> <td>≥ 75,000/μL</td> </tr> <tr> <td>호중구 수 < 1,000/μL</td> <td>≥ 1,500/μL</td> </tr> <tr> <td>3등급 또는 4등급의 비혈액학적 이상반응</td> <td>£ 1등급</td> <td>감량한 용량으로 이 약 투여 재개하거나 투여중단</td> </tr> </tbody> </table> <p>3) P-당단백질(P-gp) 억제제 병용투여 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>		투여량	권장 시작용량	1일 1회 1 mg (1 mg 1캡슐)	1차 용량 감소	1일 1회 0.75 mg (0.25 mg 3캡슐)	2차 용량 감소	1일 1회 0.5 mg (0.25 mg 2캡슐)	3차 용량 감소	1일 1회 0.25 mg (0.25 mg 1캡슐)		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/ μ L	≥ 75,000/ μ L	호중구 수 < 1,000/ μ L	≥ 1,500/ μ L	3등급 또는 4등급의 비혈액학적 이상반응	£ 1등급	감량한 용량으로 이 약 투여 재개하거나 투여중단
	투여량																							
권장 시작용량	1일 1회 1 mg (1 mg 1캡슐)																							
1차 용량 감소	1일 1회 0.75 mg (0.25 mg 3캡슐)																							
2차 용량 감소	1일 1회 0.5 mg (0.25 mg 2캡슐)																							
3차 용량 감소	1일 1회 0.25 mg (0.25 mg 1캡슐)																							
	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/ μ L	≥ 75,000/ μ L																							
호중구 수 < 1,000/ μ L	≥ 1,500/ μ L																							
3등급 또는 4등급의 비혈액학적 이상반응	£ 1등급	감량한 용량으로 이 약 투여 재개하거나 투여중단																						

항목	탈제나캡슐	린파자정
	P-gp 억제제의 투여 이전에 사용했던 용량으로 이 약의 투여량을 증가시켜야 한다.	
	<p>2. 투여방법</p> <p>이 약은 경구용이다. 캡슐 내용물과 접촉을 피하기 위해 경질 캡슐제를 통째로 삼켜야 하며, 캡슐을 열거나 녹여서는 안 된다.</p> <p>이 약은 음식물 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.</p>	<p>투여 방법</p> <p>이 약은 통째로 삼켜야 하며, 씹거나, 부수거나, 녹이거나 분할해서는 안 된다. 이 약은 음식 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다.</p>

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	허가일	2020-07-30
제품명	탈제나캡슐0.25밀리그램(탈라조파립토실산염) 탈제나캡슐1밀리그램(탈라조파립토실산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver1.0 (2020.5.14.)
주성분 및 함량	1캡슐(85.000밀리그램) 중 탈라조파립토실산염(별규) 0.363mg(탈라조파립으로서0.25mg) 1캡슐(85.000밀리그램) 중 탈라조파립토실산염(별규) 1.453mg(탈라조파립으로서1mg)		
효능·효과	이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 생식선 유방암감수성 유전자(gBRCA) 변이 HER2-음성인 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자의 치료에 단독요법으로 투여한다. 환자는 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법, 국소 진행성 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 해당 없음	- 해당 없음	- 해당 없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 골수이형성증후군/급성 골수성백혈병(MDS/AML)	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사 - 매년 정기보고를 통한 PSUR 제출 시 MDS/AML에 대한 별도의 연례보고서 제출 예정	첨부문서 환자용 사용설명서
- 2차 원발성암 (MDS/AML 이외)	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	첨부문서
- 생식독성 및 발달독성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	첨부문서 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
- 중증 신장애 환자에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	첨부문서