설명서작성년월일: 2020.07.30

설명서개정년월일: 2023.08.07

전문의약품

탈제나® 캡슐 0.25 mg, 1 mg (탈라조파립토실산염)

Talzenna® Capsules 0.25 mg, 1 mg (talazoparib tosylate)

[원료약품의 분량]

0.25 mg: 1 캡슐 (85.000 mg) 중,

유효성분: 탈라조파립토실산염 (별규) ……0.363 mg

(탈라조파립으로서 0.25 mg)

1 mg: 1 캡슐 (85.000 mg) 중,

유효성분: 탈라조파립토실산염 (별규) ……1.453 mg

(탈라조파립으로서 1 mg)

첨가제: 규산화미결정셀룰로오스, 캡슐

[성상]

0.25 mg: 노란색을 띠는 흰색~미백색의 가루가 든 상부 상아색, 하부 흰색의 불투명 경질 캡슐제

1 mg: 노란색을 띠는 흰색~미백색의 가루가 든 상부 밝은 빨간색, 하부 흰색의 불투명 경질 캡슐제

[효능·효과]

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.

[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 1 일 1 회 경구투여한다. 환자는 질환의 진행이나 수용 불가한 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 1 에 기술되어 있다.

[표 1] 독성에 대한 용량조절

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

이 약 투여를 시작하기 전에 전혈구수를 확인해야 하며, 매월 및 임상적 상태에 따라 모니터 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/μL	≥ 75,000/μL	
호중구 수 < 1,000/μL	≥ 1,500/μL	
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 한 단계 낮은 용량으로 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 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 약 권장 시작 용량은 1 일 1 회 0.75 mg 이다. 중증 신장애 환자(15mL/min≤CrCL<30mL/min)에서 이 약의 권장 시작 용량은 1 일 1 회 0.5 mg 이다. 이 약은 CrCL<15 mL/min 또는 혈액투석이 필요한 환자를 대상으로 연구되지 않았다.

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 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 모니터링되어야한다. 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(≥25%) 이상반응은 피로(57.1%), 빈혈(49.6%), 구역(44.3%), 호중구감소증(30.2%), 혈소판감소증(29.6%), 두통(26.5%)이었다. 가장 흔한(≥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) 이상반응 표

통합자료의 이상반응을 표 3에 기관계 및 빈도로 요약하였다. 빈도의 정의: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100-< 1/10). 각 빈도내 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 기재하였다.

[표 3] 5개 임상시험 통합자료에서의 이상반응 (N=494)

기관계 분류 빈도	이상반응	모든 등급* n (%)	3등급 n (%)	4등급 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

기관계 분류 빈도 이상반응	모든 등급* n (%)	3등급 n (%)	4등급 n (%)
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%, 호중구감소증 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 영구중단의 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, 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 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 억제제 1 일 다회투여(이트라코나졸 1 일 2 회 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.

생체내 프로브 P-gp 기질의 노출을 2 배이상 증가시키는 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 억제제와 병용투여가 불가피한 경우, 이 약의 용량을 줄여야한다.

집단약동학 분석 결과, 임상시험에서 상대적으로 약한 Pgp 억제제(아지스로마이신, 아토르바스타틴, 딜티아젬, 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 유도제 1 일 다회투여의 병용(리팜핀 600 mg, 이 약을 투여하는날에는 투여

30 분전 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 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 vivo* 에서 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, 히스타민수용체 2 길항제(H_2RA) 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 65 세 이상의 고령자에서 용량조절은 필요치 않다.

9. 신장애 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 시작용량은 1 일 1 회 0.75 mg 이다. 중증 신장애 환자(15mL/min≤CrCL<30mL/min)의 경우, 이 약의 권장용량은 1 일 1 회 0.5 mg 이다. 이 약은 CrCL<15 mL/min 환자 또는 혈액투석이 필요한 환자를 대상으로 연구되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자(총 빌리루빈≤1×정상 상한치[ULN]와 아스파르테이트

아미노전달효소(AST)>ULN, 또는 총 빌리루빈>1.0-1.5×ULN 과 모든 AST), 중등도 간장애 환자(총 빌리루빈>1.5-3.0×ULN 및 모든 AST), 또는 중증 간장애 환자(총 빌리루빈>3.0×ULN 및 모든 AST)에서 용량조절이 필요치 않다.

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 암세포계에 처치 시, 이중가닥 DNA 손상의 표지인 γH2AX 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 γH2AX 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 vitro*에서 이 약은 0.01-1 μM 농도 범위에서 농도 의존성 없이 혈장단백질에 약 74% 결합한다. 신기능과 사람 생체내 혈장에서 이 약의 결합되지 않은 약물(f_u)의 평균 분율 사이의 명확한 관계는 관찰되지 않았다.

(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 vitro*에서 이 약은 임상적으로 관련된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5의 억제제 또는 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4의 유도제가 아니었다.

*In vitro*에서 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, 담즙산염배출펌프[BSEP], 다약제 및 독소유출[MATE]1 및 MATE2-K)을 억제하지 않았다.

*In vitro*에서 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: ±8.6%) 및 20%(±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

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 < 30 mL/min) 신장애 환자에서 총 노출(AUC_{0-24})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 – <90 mL/min)와 정상 신기능 환자에서 유사했다. 또한, 경증 신장애(60 mL/min≤CrCL<90 mL/min) 132명, 중등도 신장애(30 mL/min≤CrCL<60 mL/min) 33명, 중증 신장애(CrCL<30 mL/min) 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.

(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. 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.

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, 에리불린, 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 (%)		
만 50 세 미만	182 (63.4%)	67 (46.5%)
만 50 이상-만 65 세 미만	78 (27.2%)	67 (46.5%)
만 65 세 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%)
3 중-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

	이 약 (N=287)	화학요법 (N=144)
최소, 최대	0, 22	0, 24
유방암 최초 진단에서 진행성 유방암으로 진단까지의 시간분류		
12 개월 미만	108 (37.6%)	42 (29.2%)
12 개월 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 무진행생존기간은 이 약 투여군에서 화학요법군에 비해 통계적으로 유의미한 개선을 나타냈다(표 5). 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
BICR 에 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)

	이 약	화학요법
위험비(95% CI)	0.54 (0.41, 0.71)	
양측 p 값 [a]	p<0.0001	
전체생존기간 (최종 분석)[b]	N=287	N=144
사례, 건수 (%)	216 (75.3%)	108 (75.0%)
중앙값 (95% CI), 개월	19.3 (16.6, 22.5)	19.5 (17.4, 22.4)
위험비** (95% CI)	0.85 (0.67, 1.07)[b]	
양측 p 값 [a]	p=0.1693	
24 개월 생존율, % (95% CI)	42 (36, 47)	38 (30, 47)
36 개월 생존율, % (95% CI)	27 (22, 33)	21 (14, 29)
연구자 평가에 의한 객관적 반응 [c,d]	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 p 값 [e]	p<0.0001	
연구자 평가에 의한 반응 기간 [c]	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 2017 년 9 월 15 일 데이터마감일(cut-off date) 기준으로 한다. OS 는 2019 년 9 월 30 일 데이터마감일(cut-off date) 기준이며, 이 약 투여군에서 44.9 개월(95% CI: 37.9, 47.0) 및 화학요법군에서 36.8 개월(95% CI: 34.3, 43.0)을 추적 관찰 중앙값에 기반하였다.

** 위험비는 각 치료를 유일한 공변량으로 하는 층화된 콕스 회기 모델(Cox regression model)에 기반하였고(층화 요인: 이전 화학요법 횟수, 3 중-음성 상태, 중추신경계 전이 병력), 전반적으로 이 약을 선호하는 1 회 미만의 화학요법과 비례한다.

a. 층화된 로그 순위 검정.

b. 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.

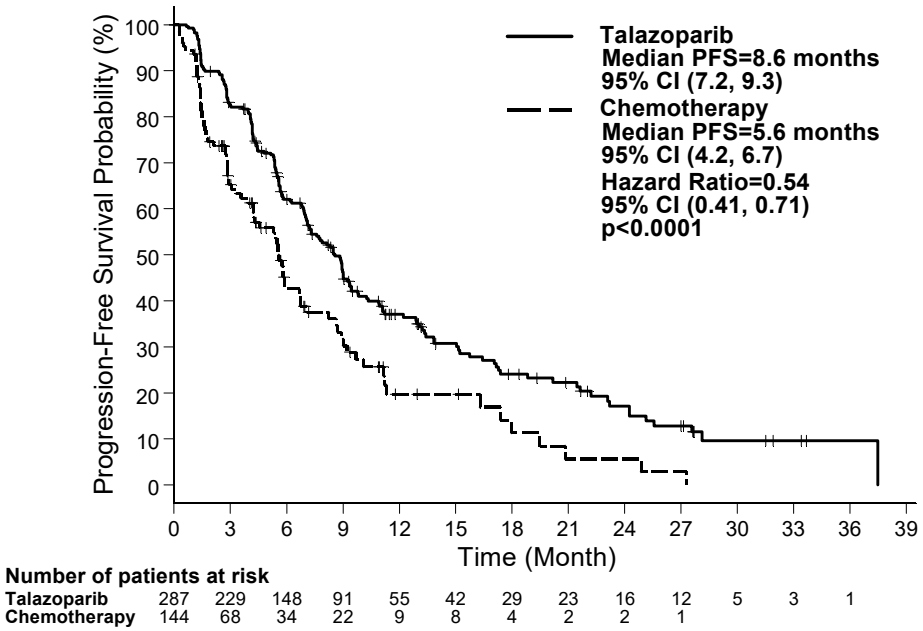
c. 객관적인 반응이 있는 측정가능한 질환 모집단과 ITT 군에서 시행되었다. 이 약의 완전 반응율은 5.5%였고, 화학요법군의 완전 반응율은 0%였다.

d. RECIST 1.1 에 따라, CR/PR 의 확인은 필요하지 않았다.

e. 층화된 코크란-멘텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel; CMH) 검정.

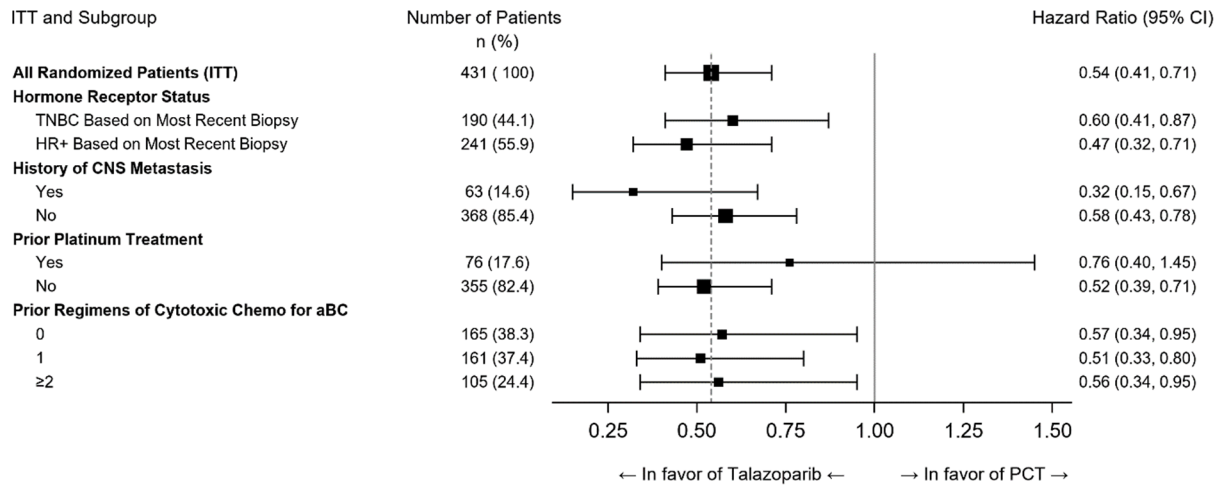
그림 1은 EMBRACA 시험의 Kaplan-Meier 곡선이다.

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



치료효과의 내부 일관성을 조사하기위해, 예후인자 및 베이스라인에서의 특성에 따라 일련의 사전지정된 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* 소핵시험에서 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, 다기관의 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 AUC_{24} 노출에서 배태자 사망, 태자 기형(움푹들어간 돌출안구, 작은 눈, 갈라진 흉골분절, 융합된 경부척추궁), 및 뼈의 구조적 변이를 나타냈다.

[포장단위]

30 캡슐/병

[저장방법]

기밀용기, 실온보관(15-30℃)

설명서작성년월일: 2020.07.30

설명서개정년월일: 2023.08.07

[사용기한]

외부포장을 참조하십시오

[교환]

구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에게 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[기타]

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2. 포장에 기록된 사용(유효)기한에 유의하고 사용(유효)기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지(www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.>

제품 관련 의학정보 문의: 02-317-2148 / www.pfizermedinfo.co.kr

[제조자]

제조자:

Excella GmbH & Co. KG

Nürnberger Strasse 12, 90537 Feucht, Germany

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층