의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024. 10. 30.</td><td>접수번호</td><td>20240197758</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">바이엘코리아(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">뉴베카정300밀리그램(다로루타마이드)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">다로루타마이드</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1정 중 다로루타마이드 300.0 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2020. 5. 27.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>나종덕 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 권준엽 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장
(RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 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

1. 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC) 환자의 치료 2. 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법 (ADT)과 병용 3. 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 도세탁셀 및 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용

○ 용법·용량

1. 권장용량 이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 600mg(300mg 정제 2정)으로, 1일 총 용량은 1200mg이다. 이 약은 통째로 음식과 함께 복용해야 한다. 이 약을 복용하는 환자는 이전에 양측 고환절제술을 받았거나 성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH) 작용제 또는 길항제를 병용투여해야 한다 이 약과 도세탁셀을 병용투여시, 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자는 이 약 투여 시작 후 6주 이내에 도세탁셀 치료 6주기 중 첫 주기를 투여해야 한다. 도세탁셀에 대한 용량조절 등 추가적인 정보는 도세탁셀의 허가사항을 참조한다. 도세탁셀 치료 주기가 지연, 일시 중지 또는 중단되더라도 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약의 투여를 계속해야 한다. 이 약의 복용을 잊은 경우, 기억 난 시점이 다음 복용 시점 전이라면 즉시 복용해야 한다. 놓친 용량을 보충하기 위해 2회 용량을 복용해서는 안 된다. 2. 용량조절 3등급 이상의 독성이 나타나거나 이 약과 관련하여 견딜 수 없을 정도의 약물이상반응을 나타낸 환자는 증상이 개선될 때까지 복용을 중지하거나 300mg씩 1일 2회 투여로 용량을 감량해야 한다(사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 참조). 증상이 개선되면 600mg씩 1일 2회 투여로 복용을 재개한다. 300mg씩 1일 2회 투여보다 낮은 용량으로의 감소는 권장되지 않는다. 효과를 나타내는 1일 최대 용량은 권장 용량인 1회 600mg, 1일 2회 투여이다. 2.1 신장애 환자 혈액투석(hemodialysis)을 받지 않는 중증의 신장애 환자(eGFR 15-29 mL/min/1.73 m^2)에서 이 약

의 권장 시작용량은 1일 2회, 1회 300mg이다(사용상의 주의사항 9. 신장애 환자에 대한 투여 항 참조).

2.2 간장애 환자

중등도의 간장애 환자(Child-Pugh Class B)에서 이 약의 권장 시작용량은 1일 2회, 1회 300mg이다(사용상의 주의사항 10. 간장애 환자에 대한 투여 항 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 혹은 이 약에 포함된 첨가제 성분에 대하여 과민 반응을 나타내는 환자

2) 임신 중이거나 임신할 가능성이 있는 여성 또는 수유부

3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약은 일부 의약품과의 상호작용이 관찰되었기 때문에, 다음의 환자들에게 투여 시 주의를 기울여야 한다.

- BCRP 기질인 의약품을 복용하는 환자(5. 상호작용 항 참조)

3. 이상반응

임상 시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에, 특정 약물의 임상 시험에서 관찰된 부작용 발생률은 다른 약물의 임상 시험에서의 발생률과 직접 비교할 수 없으며 실제 관찰된 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

사용상의 주의사항에 포함된 통합 데이터는 nmCRPC(N = 954) 및 mHSPC(N = 445) 환자에서 이 약으로 치료한 두 개의 무작위 임상 시험(ARAMIS, ARANOTE)을 반영한다. 이 연구에서 이 약을 투여한 환자의 치료 기간 중앙값은 18.2개월(범위 0.03~44.3)이었다. 이 약의 안전성 프로필은 ARAMIS 및 ARANOTE 연구에서 이 약을 최소한 한 번 이상 투여받은 1399명의 환자를 포함한 2174명의 환자로부터의 데이터를 기반으로 한다.

이 연구에서 가장 흔한(>10%) 이상반응(위약 대비 2% 이상 증가한 경우)은 AST 증가, 호중구 수 감소, 빌리루빈 증가, 피로 및 ALT 증가가 포함되었다.

mHSPC에서 도세탁셀과 함께 사용한 이 약의 안전성은 ARASENS 연구에서 이 약을 최소한 한

번 이상 투여받은 652명의 환자를 포함한 1302명의 환자로부터의 데이터를 기반으로 한다.

1) 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암(ARAMIS)

비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC) 환자에서의 안전성은 무작위 배정(2:1), 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 임상시험인 ARAMIS에서 평가되었다. 이 연구에서는 환자에게 이 약 또는 위약을 1일 2회, 600mg 투여했다. 이 연구에 참여한 모든 환자들은 성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH) 작용제를 병용하거나 이전에 양측 고환절제술을 받았다. 이 약을 투여받은 환자의 노출 기간 중앙값은 14.8개월(범위: 0-44.3개월) 이었다.

이 약을 투여받은 환자의 25%, 위약을 투여받은 환자의 20%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 이 약을 투여받은 환자 1% 이상에서의 중대한 이상반응은 소변 정체, 폐렴 및 혈뇨였다. 이 약을 투여받은 환자의 3.9%, 위약을 투여받은 환자의 3.2%에서 치명적인 이상반응이 발생했다. 이 약을 투여받은 환자에서 2건 이상 발생한 치명적인 이상반응은 사망(0.4%), 심부전(0.3%), 심정지(0.2%), 일반적인 육체적 건강 악화(0.2%), 폐색전증(0.2%)이었다.

이 약 또는 위약을 투여받은 환자의 9%가 이상반응으로 인해 투여를 영구적으로 중단하였다. 이 약을 투여받은 환자에서 영구 중단을 유발한 가장 흔한 이상반응은 심부전(0.4%) 및 사망(0.4%)이었다.

이 약을 투여받은 환자의 13%가 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다. 이 약을 투여받은 환자에서 투여 중단을 유발한 가장 흔한 이상반응은 고혈압(0.6%), 설사(0.5%) 및 폐렴(0.5%)이었다.

이 약을 투여받은 환자의 6%가 이상반응으로 인해 용량을 감량했다. 이 약을 투여받은 환자에서 용량 감량을 유발한 가장 흔한 이상반응은 피로(0.7%), 고혈압(0.3%) 및 구역(0.3%)이었다.

가장 흔한 이상반응(>2%) (위약 대비 2% 이상 증가한 경우)은 실험실 검사 이상을 포함하여, AST 증가, 호중구 수 감소, 피로, 빌리루빈 증가, 사지 통증 및 발진이었다.

아래 표 1은 ARAMIS에서 위약 대비 이 약 투여군의 절대 빈도가 2% 이상 증가한 가장 흔한 (>2%) 이상반응을 보여준다.

표 1. ARAMIS 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 보고된(>2%) 이상반응

이상반응(%)	이 약 투여군 (n=954)		위약 투여군 (n=554)	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
피로[1]	16	0.6	11	1.1
사지통증	6	0	3	0.2
발진[2]	4	0.1	1.4	0

1피로 및 무력증 포함

2발진, 습진, 반점구진발진, 피부염, 다형홍반, 황반발진, 구진발진, 농포발진, 피부박리 포함
또한 이 약을 투여받은 환자 중 2% 이상에서 발생한 임상적으로 유의미한 이상반응은 허혈성 심장병(4%) 및 심부전(2.1%)이었다.
표 2. ARAMIS 임상시험에서 이 약의 투여와 관련이 있고 위약 치료 대비 이 약을 투여한 환자에게서 더 자주 보고된 실험실 검사 이상

실험실 파라미터 이상(%)	이 약 (N=954)[1]		위약 (N=554)[1]	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
AST 증가	23	0.5	14	0.2
호중구 수 감소	20	4	9	0.6
빌리루빈 증가	16	0.1	7	0

[1]특정 실험실 파라미터별로 검사받은 환자 수는 다를 수 있다. 이에 따라 각 실험실 검사 이상의 발생률을 계산하였다.
2) 호르몬 반응성 전이성 전립선암 (ARANOTE)
호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자에서의 안전성은 무작위 배정(2:1), 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 임상시험인 ARANOTE에서 평가되었다. 이 연구에서는 환자에게 이 약 또는 위약을 1일 2회, 600mg 투여했다. 이 연구에 참여한 모든 환자들은 성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH) 작용제 또는 길항제를 병용하거나 이전에 양측 고환절제술을 받았다. 이 약을 투여받은 환자의 노출 기간 중앙값은 24개월(범위: 0.03-39개월)이었다.
이 약을 투여받은 환자 24%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 이 약을 투여받은 환자 1% 이상에서의 중대한 이상반응은 폐렴(2.0%), 요로 감염(1.8%), 근골격통(1.6%), 출혈(1.6%), 부정맥(1.3%) 및 척수압박(1.1%)이었다. 이 약을 투여받은 환자의 4.7%,에서 치명적인 이상반응이 발생했다. 이 약을 투여받은 환자에서 2건 이상 발생한 치명적인 이상반응은 패혈증(1.1%), 두개뇌 손상(0.4%) 및 심근경색(0.4%)이었다.
이 약을 투여받은 환자의 6%가 이상반응으로 인해 투여를 영구적으로 중단하였다. 이 약을 투여받은 환자에서 영구 중단을 유발한 가장 흔한 이상반응은 ALT 증가, AST 증가, 두개 뇌 손상, 심근경색 및 발진(모두 0.4%)이었다.
이 약을 투여받은 환자의 14%가 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다.
이 약을 투여받은 환자에서 투여 중단을 유발한 가장 흔한 이상반응은 AST 증가(1.6%), ALT 증가(1.3%) 및 발진(1.3%)이었다.
이 약을 투여받은 환자의 3.6%가 이상반응으로 인해 용량을 감량했다. 이 약을 투여받은 환자에서 용량 감량을 유발한 가장 흔한 이상반응은 AST 증가(0.7%), 발진(0.7%), ALT 증가(0.4%) 및 고혈압(0.4%)이었다.
ARANOTE에서의 이상반응은 아래 표 3에 요약하였다.
표 3. ARANOTE 임상시험에서(10% 이상, 위약 보다 2% 이상 증가한) 이상반응

이상반응(%)	이 약 (N=445)		위약 (N=221)	
	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
빈혈	20	3.8	18	3.6

요로 감염	12	1.8	8	0.5

이 약을 투여받은 환자 중 10% 미만에서 나타난 임상적으로 중요한 이상 반응으로는 부정맥(8.8%), 폐렴(3.6%) 및 심근 경색(0.7%)이 포함되었다.

가장 흔한 실험실 검사 이상은 아래 표 4와 같다.

표 4. ARANOTE 임상시험에서 (15% 이상, 위약보다 5% 이상 증가) 실험실 검사 이상

실험실 파라미터 이상(%)	이 약 (N=445)[1]		위약 (N=221)[1]	
	모든 등급[2]	3-4 등급[2]	모든 등급[2]	3-4 등급[2]
AST 증가	32%	2.8%	25%	0.5%
ALT 증가	28%	2.1%	23%	0.5%
빌리루빈 증가	17%	0.5%	7%	0%
호중구 수 감소	16%	1.2%	9%	0.5%

[1]특정 실험실 파라미터별로 검사받은 환자 수는 다를 수 있다. 이에 따라 각 실험실 검사 이상의 발생률을 계산하였다.

[2]이상사례에 대한 일반적인 용어 기준 버전 5.0 (CTCAE). 4등급 실험실 검사 값은 호중구 감소로 제한되었다.

3) 호르몬 반응성 전이성 전립선암에서 위약과 도세탁셀과 병용 대비 이 약과 도세탁셀 병용 비교(ARASENS)

호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자에서의 안전성은 무작위 배정(1:1), 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 임상시험인 ARASENS에서 평가되었다. 이 연구에서는 환자에게 이 약 또는 위약을 1일 2회, 600mg 투여했다. 이 연구에 참여한 모든 환자들은 6주기 동안 매 21일마다 75mg/㎡ 용량의 도세탁셀을 투여받았고, 성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH) 작용제 또는 길항제를 병용하거나 이전에 양측 고환절제술을 받았다. 발작 병력이 있는 환자도 연구에 참여할 수 있었다. 이 약을 투여받은 환자의 노출 기간 중앙값은 41.0개월(범위: 0.1-56.5개월)이었다. 이 약을 투여받은 환자군의 88%와 위약을 투여받은 환자군의 86%는 계획된 도세탁셀의 6주기 병용투여를 받았다.

이 약을 투여받은 환자의 45%, 위약을 투여받은 환자의 42%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 이 약을 투여받은 환자 2% 이상에서의 중대한 이상반응은 열성 호중구감소증(6%), 호중구수 감소(2.8%), 근골격계 통증(2.6%) 및 폐렴(2.6%)이었다. 이 약을 투여받은 환자의 4%, 위약을 투여받은 환자의 4%에서 치명적인 이상반응이 발생했다. 이 약을 투여받은 환자에서 2건 이상 발생한 치명적인 이상반응은 COVID-19/COVID-19 폐렴(0.8%), 심근경색(0.3%) 및 급사(0.3%)였다. 이 약을 투여받은 환자의 14%가 이상반응으로 인해 투여를 영구적으로 중단하였다. 이 약을 투여받은 환자에서 영구 중단을 유발한 가장 흔한 이상반응은 발진(1.1%), 근골격계 통증(0.9%), AST 증가(0.9%)였다.

이 약을 투여받은 환자의 23%가 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다. 이 약을 투여받은 환자에서 투여 중단을 유발한 가장 흔한(>2%) 이상반응은 ALT 증가(3.2%), AST 증가(3.1%) 및 열성 호중구감소증(2.1%)이었다.

이 약을 투여받은 환자의 9%가 이상반응으로 인해 용량을 감량했다. 이 약을 투여받은 환자에서 용량 감량을 유발한 가장 흔한(>2%) 이상반응은 ALT 증가(2.8%), AST 증가(2.5%)였다.

가장 흔한(>10%) 이상반응 (위약 대비 2% 이상 증가한 경우)은 변비, 발진, 식욕 감소, 출혈, 체중 증가 및 고혈압이다. 가장 흔한 실험실 검사 이상(≥30%)은 빈혈, 고혈당, 림프구 수 감소, 호중구 수 감소, AST 증가, ALT 증가 및 저칼슘혈증이다.

가장 흔한 이상반응은 아래 표 5와 같다.

표 5. ARASENS 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 보고된(≥10%) 이상반응

이상반응(%)	이 약 투여군 (n=652)		위약 투여군 (n=650)	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
변비	23	0.3	20	0.3
식욕 감소	19	0.2	13	0.6
발진[1]	19	1.8	15	0.2
출혈[2]	18	1.4	13	1.4
체중 증가	18	2.1	16	1.2
고혈압[3]	14	7	9	3.7

[1]발진, 반구진 발진, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 습진, 피부염, 피부 박리, 여드름형 피부염, 약물 발진, 소양성 발진, 홍반성 발진, 다형 홍반, 황반 발진, 박리성 전신 피부염, 음경 발진, 발한성 습진, 구진성 발진, 수포성 피부염, 여포성 발진, 농포성 발진, 수포성 발진, 독성 피부 발진 포함

[2]혈뇨, 비출혈, 항문출혈, 치질출혈, 직장출혈, 상부위장관출혈, 객혈, 요로출혈, 뇌졸중, 지주막하출혈, 하부위장관출혈, 방광염출혈, 위장관출혈, 피하출혈, 복강내출혈, 손발톱출혈, 경막하출혈 포함

[3]고혈압, 혈압 상승, 고혈압 응급, 고혈압 위기 포함

또한 이 약을 투여받은 환자 중 10% 미만에서 발생한 임상적으로 유의미한 이상반응은 골절(8%), 허혈성 심장병(2.9%) 및 발작(0.6%) 및 약물 유발성 간 손상(0.3%)이었다.

표 6. ARASENS 임상시험에서 보고된(≥30%) 실험실 검사 이상

실험실 파라미터 이상 (%)	이 약 (N=652)[1]		위약 (N=650)[1]	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
빈혈	72	6	71	7
고혈당증	57	7	53	10
림프구 수 감소	52	12	49	13
호중구 수 감소	49	33	44	31
AST 증가[2]	40	3.6	35	2.3
ALT 증가[2]	37	3.7	31	2.9
저칼슘혈증	31	2.8	28	1.9

[1]특정 실험실 파라미터별로 검사받은 환자 수는 다를 수 있다. 이에 따라 각 실험실 검사 이상의 발생률을 계산하였다.

[2]이 약을 투여받은 환자의 5.3%에서 ALT 또는 AST가 정상 상한치(ULN) ≥5배 증가했다. 이 약을 투여받은 환자의 0.3%에서 ALT 또는 AST가 정상 상한치(ULN) ≥20배 증가했다. 모든 등급의 ALT 또는 AST 증가가 시작되기까지의 시간 중앙값은 2.8개월이었다(범위: 0.03-46.9).

또한 30% 미만에서 발생한 임상적으로 유의미한 실험실적 검사 이상으로 혈중 빌리루빈 증가가 이 약을 투여받은 환자에서 20%(3-4등급 0.5% 포함), 위약을 투여받은 환자에서 10%(3-4등급 0.3% 포함) 발생하였다.

4. 일반적 주의

1) 허혈성 심장병

이 약을 투여받은 환자에서 치명적인 사례를 포함한 허혈성 심장병이 발생하였다.
두 건의 무작위 위약 대조 임상시험(ARAMIS, ARANOTE)에 대한 통합 분석에서 이 약을 투여받은 환자의 3.4%, 위약을 투여받은 환자의 2.2%에서 허혈성 심장병(3-4등급 사건 각각 1.4%, 0.3% 포함)이 발생하였다. 사망에 이르는 허혈성 사건은 이 약을 투여받은 환자의 0.4%, 위약을 투여받은 환자의 0.4%에서 발생하였다
ARASENS 임상시험에서, 이 약과 도세탁셀을 병용 투여한 환자의 3.2%, 위약을 투여받은 환자의 2%에서 허혈성 심장병(3-4등급 사건 각각 1.3%, 1.1% 포함)이 발생하였다. 사망에 이르는 허혈성 사건은 이 약과 도세탁셀을 병용 투여한 환자의 0.3%, 위약을 투여받은 환자의 0%에서 발생하였다.
이 약을 투여받는 환자는 허혈성 심장병의 징후 및 증상을 모니터링하고 고혈압, 당뇨 또는 이상지질혈증과 같은 심혈관 위험 요인의 관리를 최적화해야 한다. 3-4 등급의 허혈성 심장병이 발생할 경우 이 약의 투여를 중단한다.
2) 발작
이 약을 투여받은 환자에서 발작이 발생하였다.
두 건의 임상시험 ARAMIS와 ARANOTE의 통합 분석에서 이 약을 투여받은 환자의 0.2%에서 1-3등급의 발작이 발생하였다. 발작은 이 약의 투여 시작 261-665일 이후에 발생하였다.
ARASENS 임상시험에서 이 약과 도세탁셀을 투여받은 환자의 0.8%(3등급 2건 포함)에서 발작이 발생하였다. 발작은 이 약의 투여 시작 38-1754일 이후에 발생하였다.
항경련제가 이 약으로 인한 발작을 예방하는지는 여부는 알려지지 않았다. 이 약을 투여받는 환자는 발작의 발생 위험과 갑작스러운 의식 상실의 가능성 등을 인지해야 한다. 치료 중 발작이 발생한 환자의 경우 이 약의 투여 중단을 고려한다.
2) 간독성
이 약의 임상시험에서 알라닌 아미노 전이효소(ALT)가 정상 상한치의 5배 이상 증가 및/또는 아스파르트산 아미노 전이효소(AST)가 정상 상한치(ULN)의 20배 이상 증가하며, 동시에 빌리루빈이 정상 상한치(ULN)의 2배 이상 상승하는 특이적 약물-유발 간 손상 사례가 보고되었다.
발생 시점은 이 약의 투여 시작 후 대략 1개월에서 12개월 사이였다. 간 기능 수치 이상은 이 약의 투여 중단 후 회복되었다. 특이적 약물-유발 간 손상을 암시하는 간 기능 수치 이상이 있는 경우, 이 약을 영구적으로 중단한다.
3) 배태자 독성
여성에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 작용기전을 고려할 때 임신한 여성에게 이 약을 투여 시 태아 손상을 유발할 수 있다. 가임 여성 파트너가 있는 남성은 이 약의 치료 중 및 마지막 투여 후 1주일 간 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
5. 상호작용
1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향
① 이 약에 대한 CYP3A, P-gp 유도제의 영향
이 약은 CYP3A4 및 P-glycoprotein(P-gp)의 기질이다.
강력한 CYP3A4 및 P-gp 유도제인 리팜피신(600mg)을 반복 투여한 후 이 약 1회 용량(600mg)을 음식과 함께 투여한 결과, 이 약의 평균 노출[AUC(0-72)]이 72% 감소하였고, C_{max}가 52% 감소하였다.
대체 의약품이 없는 한 이 약을 복용하는 동안 강력한 CYP3A4 유도제 및 P-gp 유도제(예: 카바마제핀, 페노바르비탈, 세인트 존스 워트)의 복용은 권장되지 않는다. CYP3A4 또는 P-gp 유

도 가능성이 없거나 약한 대체 의약품의 선택을 고려해야 한다.
② 이 약에 대한 도세탁셀의 영향(mHSPC에 한함)
이 약과 도세탁셀을 병용 투여하였을 때 mHSPC 환자에서 이 약의 약동학에 있어 임상적으로 관련있는 변화는 없었다(임상시험 정보 항 참조).
2) 다른 약물에 대한 이 약의 영향
① BCRP, OATP1B1, OATP1B3 기질에 대한 이 약의 영향
이 약은 유방암 내성 단백질(BCRP)과 유기 음이온 수송 폴리펩티드(OATP) 1B1과 1B3의 억제제이다. 음식과 함께 로수바스타틴 1회 용량(5mg)을 병용 투여하기 전에 이 약(5일 간 600mg을 1일 2회 투여)을 투여한 결과, 로수바스타틴의 평균 노출(AUC) 및 C_{max}가 약 5배 증가하였다. 이는 이 약의 병용투여가 다른 BCRP, OATP1B1 또는 OATP1B3 기질(예: 메토트렉세이트, 설파살라진, 플루바스타틴, 아토르바스타틴)의 혈장 농도를 증가시킬 수 있음을 나타낸다. 따라서 이 약과 병용투여 시 이러한 기질 의약품의 제품 정보 중 관련 권고사항을 따라야 한다.
② 도세탁셀에 대한 이 약의 영향(mHSPC에 한함)
이 약과 도세탁셀을 병용 투여하였을 때 mHSPC 환자에서 도세탁셀의 약동학에 있어 임상적으로 관련있는 변화는 없었다(임상시험 정보 항 참조).
6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 및 수유부
이 약은 여성에게 투여하지 않는다. 이 약은 임신했거나 임신가능성이 있는 여성 또는 수유 중인 여성에게 사용하지 않는다.
2) 수태능
동물 연구에서 이 약이 수컷 쥐와 개의 생식계에 영향을 미치는 것으로 나타났다.
3) 피임
이 약을 복용하는 환자가 가임 여성과 성행위를 하는 경우, 임신 방지를 위해 이 약의 치료기간과 최종 투약 후 1주일 동안 효과적인 피임법을 사용하여 피임해야 한다.
이 약을 복용하는 환자가 임신부와 성행위를 하는 경우, 이 약의 치료기간과 이 약의 치료를 완료한 후 1주일 간 콘돔을 사용해야 한다. 태아의 발달에 영향을 미칠 수 있으므로 임신부에게 안드로겐 수용체 억제제의 정액을 통한 노출을 피해야 한다.
7. 소아에 대한 투여
소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
8. 고령자에 대한 투여
ARAMIS 임상시험에서 이 약을 투여받은 954명의 환자 중, 88%는 65세 이상이었으며 49%는 75세 이상이었다.ARANOTE 임상시험에서 이 약을 투여받은 445명의 환자 중, 74%는 65세 이상이었으며, 30%는 75세 이상이었다. ARASENS 임상시험에서 이 약을 투여받은 652명의 환자 중, 63%가 65세 이상이었으며 16%는 75세 이상이었다. 고령자와 젊은 환자들 사이에 전반적인 안전성과 유효성의 차이는 확인되지 않았다.
9. 신장애 환자에 대한 투여
혈액투석(hemodialysis)을 받지 않는 중증의 신장애 환자(eGFR 15–29 mL/min/1.73 m2)는 이 약에 대한 노출이 높아 시작 용량을 감량하는 것이 권장된다.
경증 또는 중등도의 신장애 환자(eGFR 30–89 mL/min/1.73 m2)에서는 용량 감량이 필요하지 않다. 말기 신장애 환자(eGFR ≤15 mL/min/1.73 m2)에 대한 이 약의 약동학은 알려져 있지 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여
중등도의 간장애 환자(Child-Pugh Class B)는 이 약에 대한 노출이 높아 시작 용량을 감량하는 것이 권장된다.
경증의 간장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자(Child-Pugh Class C)에 대한 이 약의 약동학은 알려져 있지 않다.
11. 과량투여시의 처치
임상에서 연구된 이 약의 최대 투여량은 900mg씩 1일 2회 투여(1일 총 투여량 1800mg)이다. 이 투여량에서 용량제한 독성반응이 관찰되지 않았다.
포화 흡수와 급성 독성에 대한 근거가 없다는 점을 고려할 때, 이 약을 권장용량보다 초과하여 투여하더라도 독성을 유발하지 않을 것으로 예상된다.
이 약 권장 용량을 초과하여 투여한 경우, 예정된 대로 다음 용량을 투여할 수 있다.
이 약에 대한 특별한 해독제는 없으며 과량 투여의 증상은 확립되지 않았다.
12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 임신 중이거나 가임기의 여성은 이 약을 취급해서는 안 된다.
2)어린이 손이 닿지 않는곳에 보관한다.

○ 저장방법 및 사용기간

< 전과 동 >

○ 제조원

< 전과 동 >

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

< 전과 동 >

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2024.10.30.	-	2024.10.31.	-
보완요청일자	2025.01.23.	-	2025.01.21.	-
보완접수일자	2025.06.12	-	2025.06.12	-
최종처리일자	2025.06.20.	-	2025.06.19.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식품의약품안전처 고시) 제2조제7호

[별표1] II. 자료제출의약품, 2. 새로운 효능군 의약품

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

[심사자 종합의견]

- 뉴베카정300밀리그램(다로루타마이드)은 안드로겐 수용체 억제제로 안드로겐 수용체 경로를 차단하여 전립선암에 대한 항종양 효과를 나타냄
  - 신청 품목은 '고위험 비전이성 거세 저항성 전립선암(nmCRPC) 환자의 치료' 적응증에 대해 품목허가 되었으며('20. 5. 27.), 이후 전이성 호르몬 반응성 전립선암(mHSPC) 환자 대상 도세탁셀 병용요법이 추가됨('23. 4. 21.)
- 동 민원은 기허가된 뉴베카정300밀리그램(다로루타마이드)에 대한 신규 적응증 신청 건으로 '호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용' 에 대하여 변경 허가 신청하였음
  - 제출된 핵심 임상시험(ARANOTE)에서 다로루타마이드 600 mg 투여는 ADT를 병용하는 mHSPC 환자에서 위약에 비해 1차 유효성 평가 변수인 방사선학적 무진행 생존 기간의 연장에 대하여 통계적으로 유의한 개선이 확인됨. 또한 주요 2차 평가변수인 전체 생존 기간의 연장에 대하여 개선이 확인되었음
  - 안전성과 관련하여 핵심 임상시험에서 다로루타마이드 투여군과 위약군의 안전성 프로파일은 전반적으로 유사하였음. 또한 비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC) 환자 대상 3상 임상시험(ARAMIS)과 ARANOTE 시험의 통합 안전성 분석에서 안전성 프로파일이 유사하였으며 기존 임상시험에서 확인 되지 않은 새로운 위해성이 확인되지 않았으므로 유익성이 위해성을 상회할 것으로 판단됨

[약어 및 정의]

- ADT: 안드로겐 차단 요법(Androgen Deprivation Therapy)
- LHRH: 황체형성호르몬 방출호르몬(Luteinizing Hormone-Releasing Hormone)
- nmCRPC: 비전이성 거세 저항성 전립선암(non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)
- mHSPC: 전이성 호르몬 반응성 전립선암(metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer)
- OS: 전체 생존(Overall Survival)
- GnRH: 생식샘자극호르몬 방출 호르몬(Gonatotropin-Releasing Hormone, LHRH와 동의어)
- PSA: 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen)
- rPFS: 방사선학적 무진행 생존(radiographic Progression-Free Survival)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 뉴베카정300밀리그램(다로루타마이드)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): [421]항악성종양제
- 약리작용 기전: 안드로겐 수용체 억제제(Androgen receptor inhibitor, ARI)

1.2. 기원 및 개발경위

- 다로루타마이드는 2세대 안드로겐 수용체 억제제로 전립선암 치료제로 개발되었으며 안드로겐 박탈요법(ADT)과 병용하여 투여됨
- 비전이성 거세 저항성 전립선암(nmCRPC) 환자 대상으로 FDA 승인되었고(‘19. 7. 30.). 이후 전이성 호르몬 반응성 전립선암(mHSPC) 환자 대상으로 도세탁셀과의 병용요법이 승인됨(’ 22. 8. 5.)
- 국내에서 비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC) 환자의 치료 적응증에 대해 품목허가 되었으며(‘20. 5. 27.), 이후 mHSPC 환자 대상 도세탁셀 병용요법이 추가됨(’ 23. 4. 21.)
- 본 민원은 mHSPC 환자 대상으로 도세탁셀 병용 없이 다로루타마이드+ADT 요법을 추가하기 위한 것으로, mHSPC 환자 대상으로 다로루타마이드+ADT와 위약+ADT의 방사선학적 무진행 생존 기간 연장을 비교 평가한 3상 핵심 임상시험(ARANOTE)을 근거로 제출함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 개요
  - 2021년 국가암등록통계에 따르면 전립선암은 전체 암 발생의 6.7%(6위)를 차지하며, 남성에서 발생한 암의 13.0%에 해당하여 4번째로 흔하게 발생하는 암으로 발생률이 지속적으로 증가하는 추세임. 50대 이하에서는 드물게 나타나며 60세 이후부터 발생률이 급격하게 증가하여 고령으로 갈수록 발생률이 증가함
  - 전이성 호르몬 반응성 전립선암(metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)은 안드로겐 수용체 및 이를 통한 신호 전달 체계에 의존하는 종양으로 안드로겐 박탈요법(Androgen deprivation therapy, ADT)은 질환의 임상적 진행을 막고 증상을 호전시킴
  - 안드로겐 차단 요법(ADT)은 전이성 전립선암의 주요 치료법으로 수술적 거세, LHRH 작용제, LHRH 길항제 등을 투여하여 혈중 테스토스테론 수치를 거세 수준(50 ng/dL)으로 유지하여 전립선암을 치료함
  - 내/외과적 거세 치료로 혈중 테스토스테론 수치가 거세 수준으로 유지됨에도 불구하고 병이 진행하는 경우를 거세저항성 전립선암(Castration-resistant prostate cancer, CRPC)으로 정의함
  - 전립선 특이 항원(Prostate specific antigen, PSA)은 전립선에서 특이적으로 발현되는 단백질로, 전립선에 염증 또는 종양이 발생할 경우 PSA 수치가 증가함
- 치료법
  - 전이성 호르몬 반응성 전립선암(mHSPC)
    - 안드로겐 차단 요법(ADT)과 2세대 항안드로겐 제제를 병용하는 2제요법과 추가로 도세탁셀을 병용하는 3제요법이 표준 치료로 권고됨
    - 2제요법: 아비라테론+ADT, 아팔루타마이드+ADT, 엔잘루타마이드+ADT
    - 3제요법: 아비라테론+도세탁셀+ADT, 다로루타마이드+도세탁셀+ADT

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

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

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 성적 자료: 3상 1건 제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	번호	시험목적	디자인	시험대상자	투여방법	평가항목	결과
[B002412] 전이성 호르몬 반응성 전립선암(mHSPC) 환자에서 다로루타마이드+ADT 병용 요법을 위약+ADT 요법과 비교 평가한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다국가 3상 임상시험(ARANOTE)							
3상	B002412	**일차 목적** mHSPC 환자에서 다로루타마이드+ADT 요법의 위약+ADT 대비 rPFS에 대한 우월성 확인 **이차 목적** 다로루타마이드+ADT의 위약+ADT 대비 전체 생존, CRPC 진행, 다른 항종양 요법 전환, PSA 진행, PSA 미검출률에 대한 영향 평가 삶의 질 평가 안전성 및 내약성 평가	무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다국가, 다기관	mHSPC 환자 (N=669) 2:1 무작위 배정 이 약 (N=446) 위약 (N=223)	다로루타마이드 또는 위약 300 mg 2정 (600 mg) 1일 2회 경구 투여 (PO BID) ADT 병용 (LHRH 작용제/길항제 또는 양측 고환절제술)	**일차 유효성 평가변수** 방사선학적 무진행 생존 (rPFS) **이차 유효성 평가변수** 1) 전체 생존(OS) 2) 다른 항종양 요법으로 전환한 시간 3) CRPC로 진행한 시간 4) PSA 진행까지의 시간 5) PSA 미검출률 6) 통증 진행까지의 시간 **기타 유효성 평가변수** 1) PFS2 (시험자가 평가한 rPFS) 2) 증상성 골격 사건이 나타난 시간 3) FACT-P 점수가 감소한 시간 4) 종양과 관련된 침습적 시술을 받은 시간 **안전성 평가** 이상 반응, 실험실 검사, 활력 징후	**일차 유효성 평가변수** - rPFS: HR=0.541(95% CI: 0.413, 0.707; p<0.0001) **이차 유효성 평가변수** - 전체 생존(OS): HR=0.813 (95% CI: 0.591, 1.118; p=0.1007) • 사전 설정된 유의성 기준: p<0.0185 - 다른 항종양 요법으로 전환한 시간: HR=0.401 (95% CI: 0.288, 0.558; p<0.0001) - CRPC로 진행한 시간: HR=0.404 (95% CI: 0.321, 0.508; p<0.0001) - PSA 진행까지의 시간: HR=0.306 (95% CI: 0.231, 0.405; p<0.0001) - PSA 미검출률: 다로루타마이드 투여군에서 44.3% 높음(95% CI: 37.4%, 51.2%; p<0.0001) - 통증 진행까지의 시간: HR=0.721 (95% CI: 0.544, 0.957; p=0.0115) **안전성 평가** - 위약군과 전반적인 TEAE는 유사하였고, nmCRPC 대상 ARAMIS 시험과의 통합 분석 결과와 유사한 안전성 프로파일을 보임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- ARANOTE: 전이성 호르몬 반응성 전립선암(mHSPC) 환자에서 다로루타마이드+ADT 병용요법을 위약+ADT 요법과 비교 평가한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다국가 3상 임상시험

1) 시험의 목적

- 일차 목적
  - 방사선학적 무진행 생존 연장에 대해 다로루타마이드의 위약 대비 우월성 확인
- 이차 목적
  - 다로루타마이드와 위약의 유효성 비교 평가(전체 생존, CRPC 진행, 후속 요법 개시, PSA 진행, PSA 미검출률)
  - 다로루타마이드와 위약의 삶의 질 비교 평가
  - 다로루타마이드와 위약의 안전성 비교 평가

2) 시험의 설계

- (스크리닝) 무작위 배정 전 28일 이내 시험대상자를 스크리닝하여 선정/제외기준에 적합한 환자를 2:1 비율로 다로루타마이드 투여군과 위약군에 무작위 배정함. 시험대상자는 내장 전이 유무 및 이전 국소 치료 유무에 따라 층화하여 각 시험군에 배정됨
- (투여 기간) 투여 시작 후 질병의 진행, 수용 불가능한 독성, 사전 설정된 중단 기준에 해당될때까지 투여를 지속함. 1차 유효성 분석 후 위약군은 다로루타마이드 투여로 전환함
- (능동 추적관찰) 시험 종료 후 12주마다 추적관찰 방문을 실시하며, 최대 1년까지 진행함. 이중 눈가림 기간에 시험을 중단한 환자는 마지막 투여 30일 후 시험 종료 여부를 평가함
- (장기 추적관찰) 능동 추적관찰 종료 후 12주마다 전화를 통해 장기 추적관찰을 실시함. 장기 추적관찰은 대상자의 사망, 추적 관찰 소실, 참여 중단 또는 시험 종료 시까지 지속됨
- (분석) 214건 이상의 rPFS 사건이 확인되면 일차 유효성 분석을 실시하고, 사망이 180건에 도달할 경우 최종 OS 분석을 실시함
- 치료군
  - 시험군: 다로루타마이드 600 mg(300 mg 2정) 1일 2회 투여 + ADT
  - 위약군: 시험약과 동일한 제형의 위약 + ADT

  ※ 모든 시험대상자는 시험 중 안드로겐 차단 요법(ADT)*을 유지하였음

  * ADT: 성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH) 작용제/길항제 병용투여 또는 양측 고환절제술

3) 통계 분석

- 214건의 방사선학적 진행이 확인되면 1차 유효성 분석을 실시함. 1차 유효성 평가 변수인 방사선학적 무진행 생존(rPFS) 기간의 연장에 대해 단측 검정(유의 수준 0.025)에서 통계적으로 유의한 개선이 확인될 경우 2차 유효성 평가 변수에 대한 분석을 실시함
- 전체 생존 분석은 중간 분석 및 최종 분석에서 각각 실시하며, 중간 분석은 1차 유효성 분석에서 실시함. 180건 이상의 사망이 확인되면 최종 OS 분석을 수행함. 통계적 유의성 기준은 중간 분석 단측 0.0125, 최종 분석 단측 0.0202임

4) 주요 선정・제외기준

- 주요 선정기준
  - 문서화된 원격 전이 질환(^{99m}Tc 골 스캔 양성, CT/MRI로 확인된 연조직 또는 내장 전이)이 있는 전립선의 선암이 확인된 18세 이상 남성 환자
  - 무작위 배정 전 12주 이내 안드로겐 차단 요법(LHRH 작용제/길항제 또는 수술적 거세)을 받은 환자. LHRH 작용제를 투여중인 환자의 경우 무작위 배정 이전 최소 14일간 1세대 항안드로겐 제제(예; 비칼루타마이드 등)를 투여하는 것이 권장됨(1세대 항안드로겐 제제는 시험약 투여 1일 전 투여를 중단해야 함)
  - 미 동부 종양학협력그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 신체활동 지수 (Performance status, PS) 0, 1, 2점
  - 스크리닝 시 혈구 수: 헤모글로빈 ≥9.0 g/dL, 절대 호중구 수 ≥1.5×10^9/L, 혈소판 수 ≥100×10^9/L (시험대상자는 4주 이내 성장 인자를 투여받거나 7일 이내 수혈을 받지 않아야 함)
  - 스크리닝 시 혈청 ALT 및 AST ≤1.5×ULN(Upper limit of normal, 정상 상한치), 총 빌리루빈 ≤1.5×ULN, 크레아티닌 ≤2.0×ULN

- 주요 제외기준
  - 조직병리학 평가에서 소세포, 관 선암, 신경내분비 종양이 확인된 전립선암 환자
  - 알려진 뇌/뇌막 전이(뇌 CT/MRI는 증상이 있는 경우에만 확인함)
  - 이전 치료
    - 무작위 배정 12주 이전에 시작한 LHRH 작용제/길항제 투여(단, 무작위 배정 12개월 이전에 종료된 24개월 이하의 보조항암요법, 선행항암요법은 제외 대상이 아님)
    - 2세대 안드로겐 수용체 억제제(엔잘루타마이드, 다로루타마이드, 아팔루타마이드, 다른 임상시험용 ARI)
    - 전립선암 치료 목적으로 투여된 사이토크롬 P17 억제제(아비라테론, 경구 케토코나졸)
    - 도세탁셀을 포함한 화학요법, 면역 요법
    - 무작위 배정 전 28일 이내 프레드니손 10 mg/일 이상에 해당하는 전신 코르티코스테로이드 투여
    - 방사성의약품
    - 국소 치료 및 ADT를 제외한 다른 항-전립선암 요법
  - 무작위 배정 전 2주 이내 방사선 치료(외부 빔 방사선 치료(EBRT), 근접 치료(brachytherapy))
  - 무작위 배정 전 5년 이내 악성 종양 병력(예외: 적절하게 치료된 기저세포암 또는 편평세포암, 표재성 방광암, 완전히 치료된 상피내암)
  - 요오드화 조영제(CT), 가돌리늄 조영제(MRI) 투여가 금기인 환자
  - 활성 바이러스 간염(B형 간염 표면 항원(HBsAg) 재활성화, 검출 가능한 B형 간염 바이러스(HBV) DNA, 검출 가능한 C형 간염 바이러스(HCV) RNA), 검출 가능한 바이러스 부하가 있는 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염, 치료가 필요한 만성 간 질환
  - 무작위 배정 전 6개월 이내 다음 중 하나를 경험한 경우: 뇌졸중, 심근 경색, 중증 협심증, 관상 동맥 우회술, 심부전(뉴욕 심장협회 기능 분류 Ⅲ 또는 Ⅳ)
  - 조절되지 않는 고혈압(의학적 치료에도 불구하고 휴식 중 수축기 혈압 ≥160 mmHg, 이완기 혈압 ≥100 mmHg)

5) 인구통계학적 특성

- 인구학적 정보: 두 군에 배정된 시험대상자는 균형을 이루었음
  - 평균 연령: 다로루타마이드 투여군 69.6세, 위약군 69.2세
  - 65세 이상: 다로루타마이드 투여군 73.5%, 위약군 70.9%
  - 지역
    - 다로루타마이드 투여군: 유럽/기타 41.7%, 아시아 31.6%, 중남미 26.7%
    - 위약군: 유럽/기타 39.5%, 아시아 28.3%, 중남미 32.3%
  - 중등도 신장애: 다로루타마이드 투여군 10.3%, 위약군 12.1%
- 베이스라인 특성: 두 군에 배정된 시험대상자는 균형을 이루었음
  - 골 전이(M1b): 다로루타마이드 투여군 77.1%, 위약군 76.7%
  - 내장 전이: 다로루타마이드 투여군 11.9%, 위약군 12.1%
  - 글리슨 점수 8점 이상: 다로루타마이드 투여군 69.7%, 위약군 65.5%
  - 평균 PSA 수치: 다로루타마이드 투여군 322.78 ng/mL, 위약군 301.32 ng/mL
  - 고용적 질환(내장 전이 또는 4개 이상의 골 전이, 척추 및 골반 뼈 이외 1개 이상 전이): 다로루타마이드 투여군 70.6%, 위약군 70.4%

6) 유효성 평가 (분석 시점: 1차 분석 '24. 6. 7., 최종 OS 분석 '25. 1. 10.)

- 일차 유효성 평가변수: 눈가림된 독립적 평가자(BICR) 기반 방사선학적 무진행 생존 기간(rPFS)*

  * 무작위 배정으로부터 질병의 진행(연조직(RECIST v1.1), 뼈(PCWG3)) 또는 사망 발생 까지의 기간

  - 방사선학적 무진행 생존 기간 연장에 대하여 다로루타마이드 투여군은 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였음
    - rPFS 중앙값(개월, 95% CI): 시험군(n=446) NR(NR, NR)* vs. 위약군(n=223) 25.0(19.0, NR)
      * NR: 도달하지 않음(Not reached)
    - HR(위험비) 0.541 (95% CI: 0.413, 0.707), P<0.0001

- 주요 이차 유효성 평가변수: 전체 생존(OS)
  - (1차 분석, '24. 6. 7.) 다로루타마이드 투여군에서 위약군에 비해 사망의 위험이 감소하였으나 통계적 유의성은 확인되지 않았음
    - OS 중앙값(개월, 95% CI): 시험군(n=446) NR(NR, NR) vs. 위약군(n=223) NR(33.8, NR)
    - HR(위험비) 0.813 (95% CI: 0.591, 1.118), P=1.007
  - (최종 분석, '25. 1. 10.) 다로루타마이드 투여군에서 위약군에 비해 사망의 위험이 감소하였으나 통계적 유의성은 확인되지 않았음
    - OS 중앙값(개월, 95% CI): 시험군(n=446) NR(NR, NR) vs. 위약군(n=223) NR(NR, NR)
    - HR(위험비) 0.776 (95% CI: 0.577, 1.045), P=0.0473

- 기타 이차 유효성 평가 결과(1차 분석 기준): 시험군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선이 확인됨
  - 후속 항종양요법 개시 기간 (개월) (95% CI)
    - 시험군 NR(NR, NR) vs. 위약군 NR(27.7, NR), HR 0.401(95% CI: 0.288, 0.558), P<0.0001
  - 거세 저항성 전립선암 진행 기간 (개월) (95% CI)
    - 시험군 NR(NR, NR) vs. 위약군 13.8(12.0, 16.8), HR 0.404(95% CI: 0.321, 0.508), P<0.0001
  - PSA 진행 기간 (개월) (95% CI)
    - 시험군 NR(NR, NR) vs. 위약군 16.8(13.9, 20.1), HR 0.306(95% CI: 0.231, 0.405), P<0.0001
  - PSA 비검출률(PSA <0.2 ng/mL) (%): 시험군 62.6%, 위약군 18.5%, P<0.0001
  - 통증 진행까지의 시간
    - 시험군 NR(NR, NR) vs. 위약군 29.9(29.7, NR), HR 0.721(95% CI: 0.544, 0.957), P=0.0115

7) 안전성 평가

- 안전성 정보 요약
  - 중대한 이상사례 및 3~4등급 이상사례의 발생 빈도는 두 군에서 유사하였음
    - 중대한 이상사례: 다로루타마이드 투여군 23.6%, 위약군 23.5%
    - 3-4등급 이상사례: 다로루타마이드 투여군 30.8%, 위약군 30.3%
    - 5등급 이상사례: 다로루타마이드 투여군 4.7%, 위약군 5.4%
- 주요 이상사례(≥10%)
  - 다로루타마이드 투여군: 빈혈 20.4%, 관절통 12.4%, 요로 감염 11.7%
  - 위약군: 빈혈 17.6 %, 관절통 11.3 %, 요로감염 7.7%

- 중대한 이상사례(≥1%)
  - 다로루타마이드 투여군: 폐렴 2.0%, 요로 감염 1.8%, 근골격통 1.6%, 부정맥 1.3%, 척수 압박 1.1%
  - 위약군: 폐렴 0.9%, 요로감염 0.5%, 근골격통 0.9% 출혈 1.6%, 부정맥 1.4%, 척수압박 0%
- 투여 중단 및 용량 조절
  - 투여 영구 중단 : 다로루타마이드 투여군 6.1%, 위약군 9.0%
  - 투여 일시 중단: 다로루타마이드 투여군 13.7%, 위약군 8.6%
  - 투여 용량 조절: 다로루타마이드 투여군 3.6%, 위약군 1.4%
- 사망
  - 다로루타마이드 투여군의 23.6%, 위약군의 27.6%가 시험 기간 중 사망하였음. 대부분의 사망은 질병의 진행이 원인이었으며 5등급 이상사례는 다로루타마이드 투여군 4.7%, 위약군 5.4%로 유사하였음
- 특별 관심대상 이상사례
  - 심혈관계 질환
    - 부정맥: 다로루타마이드 투여군 8.8%, 위약군 6.8%
    - 관상 동맥 질환: 다로루타마이드 투여군 3.6%, 위약군 1.4%

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- mHSPC 환자 대상 ARANOTE 시험 및 nmCRPC 환자 대상 ARAMIS에 대한 통합 안전성 분석
  - 시험대상자 수: 다로루타마이드 투여군 1,399명, 위약군 775명
  - 모든 TEAE: 다로루타마이드 투여군 85.7%, 위약군 80.6%
  - 중대한 이상사례: 다로루타마이드 투여군 24.4%, 위약군 21.0%
  - 투여 영구 중단: 다로루타마이드 투여군 8.0%, 위약군 8.8%
  - 통합 안전성 풀의 주요 이상반응은 ARANOTE 시험의 결과와 전반적으로 유사하였음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 미국의 시판 승인('19. 7. 30.)부터 데이터 잠금일('24. 1. 30.)까지 누적 추정 환자 노출은 28,629 환자-년이었음
- 시판 후 경험에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 허가 외 사용, 피로, 발진, 권태감, 거세 저항성 전립선암이었음. 알려지지 않았던 새로운 위험은 확인되지 않았음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1차 유효성 평가변수인 방사선학적 무진행 생존 기간의 연장에 대하여 다로루타마이드 투여군에서 위약에 비해 명백한 개선이 확인되었으며, 주요 2차 유효성 평가변수인 전체 생존에 대하여 다로루타마이드

투여군에서 사망의 위험이 감소하였음

- OS 연장에 대한 통계적 유의성은 확인되지 않았으나 최종 분석 시점에서 두 군 모두 OS 중앙값에 도달하지 않았으며, 하위군 분석 결과 일관되게 다로루타마이드 투여군에 긍정적이었음
- 또한 기타 유효성 평가변수에 대하여 다로루타마이드 투여군에서 통계적으로 유의한 개선이 확인됨

- 방사선학적 무진행 생존 기간 연장 및 기타 2차 유효성 평가변수에 대하여 다로루타마이드 투여군에서 통계적으로 유의한 개선이 확인되었고, 전체 생존 기간에 대하여 긍정적인 효과가 확인되었음. mHSPC 환자 대상으로 다로루타마이드는 질병의 진행을 지연시키는 데 임상적으로 유의한 효과를 나타냈음. 따라서 신청 품목은 전이성 호르몬 반응성 전립선암(mHSPC) 환자에서 임상적 유익성을 입증하였다고 판단됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험에서 다로루타마이드 투여군과 위약군의 안전성 프로파일은 전반적으로 유사하였음
- 비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC) 환자 대상 3상 임상시험(ARAMIS)과 통합 안전성 분석 결과, 핵심 임상시험과 안전성 프로파일이 유사하였음
- 또한 신청 품목은 mHSPC 환자 대상으로 도세탁셀 병용 요법이 허가되어 있으므로, mHSPC 환자 대상으로 알려지지 않은 새로운 위해성이 나타날 우려는 낮다고 판단됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 유익성
  - mHSPC는 여전히 완치가 어려운 질환이며, 현재 승인된 요법으로도 많은 환자들이 mCRPC로 진행하여 생존율이 악화됨. 따라서 삶의 질을 유지하거나 개선할 수 있는 효과적이고 내약성이 있는 요법이 필요함
  - mHSPC 환자 대상 3상 임상시험(ARANOTE)에서 신청 품목은 ADT와 병용하여 위약+ADT에 비해 1차 유효성 평가 변수인 방사선학적 무진행 생존 기간 연장에 대해 통계적으로 유의한 개선을 보였음. 주요 2차 유효성 평가변수인 전체 생존기간의 연장에 대하여 통계적으로 유의한 개선이 확인되지는 않았으나 기타 2차 유효성 평가변수에서 일관되게 통계적으로 유의한 개선이 확인됨
  - 위약군에 비해 다로루타마이드 투여군에서 이상사례의 빈도 및 중증도가 증가하지 않았으므로 내약성이 양호하였음
- 위해성
  - 핵심 임상시험에서 다로루타마이드 투여군과 위약군의 안전성 프로파일은 전반적으로 유사하였음
  - ARANOTE 시험의 안전성 프로파일은 nmCRPC 환자 대상 ARAMIS 시험에서 알려진 안전성 프로파일과 유사하였으며 알려지지 않았던 새로운 위해성은 확인되지 않았음
- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
  - 전이성 호르몬 반응성 전립선암(mHSPC) 환자 대상으로 새로운 호르몬 요법(아비라테론, 엔잘루타마이드, 아팔루타마이드)가 승인되어 있음. 신청 품목은 mHSPC 환자 대상으로 임상적 유익성을 입증하여 새로운 치료 옵션을 제공할 수 있으며, 내약성이 양호하였으므로 유익성-위해성 균형이 긍정적임

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 유효성과 관련하여 방사선학적 무진행 생존 기간 연장 및 기타 2차 유효성 평가변수에 대하여 다로루타마이드 투여군에서 통계적으로 유의한 개선이 확인되었고, 전체 생존 기간에 대하여 긍정적인 효과가 확인되었음. mHSPC 환자 대상으로 다로루타마이드는 질병의 진행을 지연시키는 데 임상적으로 유의한 효과를 나타냈음. 따라서 신청 품목은 전이성 호르몬 반응성 전립선암(mHSPC) 환자에서 임상적 유익성을 입증하였다고 판단됨
- 안전성과 관련하여 핵심 임상시험에서 다로루타마이드 투여군과 위약군의 안전성 프로파일은 전반적으로 유사하였음. 또한 비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC) 환자 대상 3상 임상시험(ARAMIS)과 ARANOTE 시험의 통합 안전성 분석에서 안전성 프로파일이 유사하였으며 기존 임상시험에서 확인 되지 않은 새로운 위해성이 확인되지 않았으므로 유익성이 위해성을 상회할 것으로 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출됨

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	바이엘코리아㈜	**허가일**	2020. 5. 27.
제품명	뉴베카정300밀리그램 (다로루타마이드)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	3.0 (2024. 10. 30.)
주성분 및 함량	1정 중 다로루타마이드 300.0 밀리그램		
효능·효과	1. 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC) 환자의 치료 2. 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법 (ADT)과 병용 3. 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 도세탁셀 및 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
중증 간 장애가 있는 환자에서 노출 증가로 인한 ADR	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 간 장애 병력이 있는 환자의 추적관찰 설문지 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서
유의한 심혈관 병력이 있는 환자의 심혈관 사례	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 심장 질환 관련 추적관찰 설문지 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서
발암 가능성	-	- 첨부문서
3. 부족정보		
중증 신장 장애 환자에서 사용	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 신장 장애 병력이 있는 환자의 추적관찰 설문지 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서

⇒ '발암 가능성'을 부족정보에서 중요한 잠재적 위해성으로 변경함

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

⇒ 허가사항을 반영하여 첨부문서 업데이트됨