의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2022.12.02.	접수번호	20220228421
변경신청사항		효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항, 허가조건		
신 청 인 (회사명)		바이엘코리아(주)		
제 품 명		뉴베카정300밀리그램(다로루타마이드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		다로루타마이드(수212-7-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정(618.0mg) 중 다로루타마이드(별규) 300.0mg		
기 허가 사항	허가일자	2020.05.27.		
	효능·효과	고위험 비전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료		
	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 받았던 경우가 아니라면 성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH) 작용제를 병용투여해야 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 견딜 수 없을 정도의 약물이상반응을 나타낸 환자는 증상이 개선될 때까지 복용을 중지하거나 300mg씩 1일 2회 투여로 용량을 감량해야 한다. 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 m2)에서 이 약의 권장 시작용량은 1일 2회, 1회 300mg이다(8. 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(9. 간장애 환자에 대한 투여 항 참조).		
변경 허가 사항	변경허가일자	2023.04.21		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		FDA, NUBEQA® tablets, (2019.07.30. 허가) UK, Nubeqa tablets (2020.03.27. 허가)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 이근아, 김은주
심사부서		종양항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 구민지, 정주연, 홍정희 (RMP) 이승진, 박선임, 신경승
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

1. 권장용량 1) 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC) 및 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 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) 작용제를 병용투여해야 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) 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) mHSPC 환자는 이 약을 도세탁셀과 병용하여 시작해야 한다. 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. **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. 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 약의 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
1) 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암(ARAMIS)
무작위 배정(2:1), 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 임상시험인 ARAMIS는 비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC) 환자를 대상으로 하였다. 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 환자의 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.

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

1 피로 및 무력증 포함
2 발진, 습진, 반점구진발진, 피부염, 다형홍반, 황반발진, 구진발진, 농포발진, 피부박리 포함

또한 이 약을 투여받은 환자 중 2% 이상에서 발생한 임상적으로 유의미한 이상반응은 허혈성 심질환(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(ARASENS)
무작위 배정(1:1), 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 임상시험인 ARASENS는 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자를 대상으로 하였다. 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) 작용제를 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 환자의 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.

아래 표 3은 ARASENS에서 위약 대비 이 약 투여군의 절대 빈도가 2% 이상 증가한 가장 흔한(≥10%) 이상반응을 보여준다.

표 3. 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 심질환(2.9%) 및 발작(0.6%) 및 약물 유발성 간 손상(0.3%)이었다.

표 4. 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 심질환

이 약을 투여받은 환자에서 치명적인 사례를 포함한 허혈성 심질환이 발생하였다.

nmCRPC 환자의 임상시험(ARAMIS)에서 이 약을 투여받은 환자의 3.2%(3-4등급 사건 1.7%, 5등급 사건 0.3% 포함), 위약을 투여받은 환자의 2.5%(3-4등급 사건 0.4%, 5등급 사건 0.2% 포함)에서 허혈성 심질환이 발생하였다.

mHSPC 환자의 임상시험(ARASENS)에서 이 약을 투여받은 환자의 2.9%(3-4등급 1.3%, 5등급 0.3% 포함), 위약을 투여받은 환자의 2%(3-4등급 1.1%, 5등급 0.1% 포함)에서 허혈성 심질환이 발생하였다.

이 약을 투여받는 환자는 허혈성 심질환의 징후 및 증상을 모니터링하고 고혈압, 당뇨 또는

이상지질혈증과 같은 심혈관 위험 요인의 관리를 최적화해야 한다. 3-4 등급의 허혈성 심질환이 발생할 경우 이 약의 투여를 중단한다.

2) 발작
이 약을 투여받은 환자에서 발작이 발생하였다.
nmCRPC 환자의 임상시험(ARAMIS)에서 이 약을 투여받은 환자의 0.2%, 위약을 투여받은 환자의 0.2%에서 1-2등급의 발작이 발생하였다. 발작은 이 약의 투여 시작 261일 및 456일 이후에 발생하였다.
mHSPC 환자의 임상시험(ARASENS)에서 이 약을 투여받은 환자의 0.6%(3등급 1건 포함), 위약을 투여받은 환자의 0.2%에서 발작이 발생하였다. 발작은 이 약의 투여 시작 38-340일 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.

3) 간독성
이 약의 임상시험에서 알라닌 아미노 전이효소(ALT)가 정상 상한치의 5배 이상 증가 또는 아스파르트산 아미노 전이효소(AST)가 정상 상한치의 20배 이상 증가하는 특이적 간 반응 사례가 보고되었으며, 이 약의 투여 시작 후 1개월에서 10.5개월 사이에 발생하였다. ALT 및 AST의 상승은 이 약의 투여 중단 후 회복되었다. 이 약과 관련이 있는 특이적 약인성 간 손상을 암시하는 간 아미노 전달효소 상승이 있는 경우, 이 약을 영구적으로 중단한다.

4) 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 유도 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 수유중인 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. 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 않는 곳에 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 정보

ARAMIS 연구에서 이 약을 투여 받은 환자는 위약군과 비교하여 확인된 PSA 반응률(베이스라인으로부터 50% 이상 감소로 정의)이 84.0 vs 7.9% (차이=76.1%, p<0.000001)로 유의하게 높은 것으로 입증되었다. 베이스라인으로부터 PSA 감소 중앙값은 91.9%였다.

ARASENS 연구에서 이 약과 도세탁셀을 투여받은 환자는 위약과 도세탁셀을 투여받은 환자와 비교하여 무작위 배정 후 12개월 시점에 PSA 반응률(베이스라인으로부터 50% 이상 감소로 정의)이 89.6 vs 80.4% (p<0.0001)로 유의하게 높았다. 이 약과 도세탁셀의 병용투여 결과 모든 시점에서 베이스라인으로부터 PSA 중앙값이 최대 99.7% 감소했다.

제 3상 연구(ARAMIS)의 하위군 환자 500명에게 이 약 1회 600mg을 1일 2회, 경구 투여했을 때, 위약과 비교하여 평균 QTcF 간격의 연장(예: 10ms 초과)은 관찰되지 않았다.

① 작용기전

다로루타마이드는 유연한 극성 치환 피라졸 구조를 가진 비스테로이드성 안드로겐 수용체

길항제로, 수용체 리간드 결합 도메인에 높은 친화력으로 직접 결합하여 안드로겐 수용체(AR)에 대한 강한 길항작용을 보유하고 있다.
다로루타마이드는 안드로겐 결합, 안드로겐 수용체 핵 전위 및 안드로겐 수용체 매개 전사를 경쟁적으로 억제한다.
다로루타마이드는 강한 생체 내 항종양 효능(종양 세포 증식 감소)를 가지고 있어 안드로겐 수용체를 과발현하는 거세 저항성 모델을 포함한 전립선 암의 이종이식 모델에서 종양의 부피를 감소시킨다.

② 약력학적 효과
ARAMIS 연구에서 이 약을 투여 받은 환자는 위약군과 비교하여 확인된 PSA 반응률(베이스라인으로부터 50% 이상 감소로 정의)이 83.6 vs 7.6% (차이=76%, p<0.000001)로 유의하게 높은 것으로 입증되었다.

③ QT 간격에 미치는 영향
제 3상 연구(ARAMIS)의 하위군 환자 500명에게 이 약 1회 600mg을 1일 2회, 경구 투여했을 때, 위약과 비교하여 평균 QTcF 간격의 연장(예: 10ms 초과)은 관찰되지 않았다.

2) 약동학적 정보
다로루타마이드는 keto-darolutamide라는 주요 순환 대사체를 통해 상호 전환되는 두 개의 부분 입체 이성질체 [(S,R)-darolutamide와 (S,S)-darolutamide]로 이루어진다. 시험관 내에서 세 가지 성분 모두 약리학적 활성이 유사했다.
다로루타마이드는 넓은 pH 범위에 걸쳐 수용성 용매에서 잘 녹지 않으며 일반적으로 유기용매에 잘 용해된다.
① 흡수
이 약 600mg (300mg 2정)을 경구 투여 후 최고 혈중 농도는 4.79 mg/L로, 대개 투여 약 4시간 후에 도달한다. 이 약 정제 중 부분 입체 이성질체인 (S,R)-darolutamide와 (S,S)-darolutamide의 비율은 1:1인데 정상 상태(steady-state)의 AUC(0-12) 자료에 따르면 이 비율이 약 1 : 9로 바뀌었다. 음식과 함께 이 약 1일 2회 경구 투여를 2 - 5일 간 반복하면 정상 상태에 도달한다.
공복 상태에서 이 약(다로루타마이드 300mg) 경구투여 후 절대적 생체이용률은 정맥내 주사 대비 약 30%이다. 이 약의 생체이용률은 음식과 함께 투여 시 2.0 ~ 2.5배까지 향상되었다. 주요 대사체인 keto-darolutamide에 대해서도 노출이 유사하게 증가하였다.

② 분포
이 약의 정맥내 투여 후 겉보기 분포용적은 119L로, 이는 이 약이 세포 내 및 세포 외 유동 공간에 광범위하게 분포되어 있음을 나타낸다.
이 약은 사람의 혈장 단백질에 중간 수준으로 결합하며(92%) 두 개의 부분 입체 이성질체 간에는 차이가 없다. 주요 대사체인 keto-darolutamide는 혈장 단백질에 높은 수준으로 결합한다(99.8%).

이 약이 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과하는 지에 대해서는 임상적으로 연구되지 않았다. 그러나 이 약의 뇌 노출은 AUC(0-24) 면에서 랫드에서 단회 투여 후 혈장 노출이 4.5%, 마우스에서 반복 투여 후 1.9-3.9%로 매우 낮다. 이는 이 약이 랫드와 마우스의 손상되지 않은 혈액뇌장벽 통과가 적으며 사람의 손상되지 않은 혈액뇌장벽을 임상적으로 유의한 정도로 통과할 가능성이 낮음을 나타낸다.

③ 대사
부분 입체 이성질체인 (S,R)-darolutamide와 (S,S)-darolutamide는 대사체인 keto-darolutamide를 통해 상호 전환 가능하나, (S,S)-darolutamide로 대부분 존재한다. 14C로 표지된 이 약 300mg을 용액 상태로 단회 경구 투여하자, 유일한 대사체인 keto-darolutamide의 혈장 내 총 노출량이 이 약에 비해 약 2배 더 높았다. 14C로 표지된 이 약과 keto-darolutamide는 혈장 14C-방사능의 87.4%를 차지했으며, 이는 나머지 모든 대사체의 중요성은 낮음을 나타낸다.
이 약은 UGT1A9 및 UGT1A1에 의해 우선적으로 매개되는 직접 글루쿠로니화(glucuronidation) 뿐만 아니라 주로 CYP3A4에 의해 매개되는 산화에 의해 주로 대사된다. 또한 주로 AKR1C 동종형이 keto-darolutamide의 부분 입체 이성질체로의 환원을 촉매하는 것으로 나타났다.

④ 제거 / 배설
환자의 혈장 내 이 약과 keto-darolutamide의 유효한 반감기는 약 20시간이다. 다로루타마이드를 구성하는 두 개의 부분 입체 이성질체 중 유효 반감기 22시간인 (S,S)-darolutamide에 비해 (S,R)-darolutamide의 유효 반감기는 9시간으로 더 짧다.
이 약을 정맥내 투여한 후의 청소율은 116mL/min(CV: 39.7%)였다. 약물 관련 물질의 총 63.4%가 소변으로 배출되고(약 7%는 미변화), 32.4%는 대변으로 배설된다. 투여 후 7일 이내 복용량의 95% 이상이 회수되었다.

⑤ 선형성 / 비선형성
용량 100 ~ 700mg 범위(정상 상태에서 단회 투여 후)에서 두 부분 입체 이성질체 및 주요 대사체인 keto-darolutamide에 대한 노출은 거의 용량 관련한 형태로 선형 증가한다. 흡수의 포화(saturated absorption)에 따라 이 약 1회 900mg을 1일 2회 투여 시 더 이상의 노출 증가는 관찰되지 않았다.

⑥ 특정 집단에 대한 투여
소아 : 이 약의 안전성과 유효성은 18세 미만의 소아 및 청소년에서 연구되지 않았다
고령자 : 이 약의 약동학에서 연령(48~95세)에 따른 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
간장애 환자 : 임상 약동학 연구에서 이 약의 C_{max}와 AUC는 건강한 지원자에 비해 중증도 간장애(Child-Pugh B) 환자에서 각각 1.5배, 1.9배 높았다. 중증의 간장애 환자(Child-Pugh C)에 대한 자료는 없다.
신장애 환자 : 임상 약동학 연구에서 이 약의 AUC와 C_{max}는 건강한 지원자에 비해 중증의 신장애 환자(estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) 15 ~ 29mL/min/1.73m^2)에서 2.5배, 1.6배 높았다.

집단 약동학 분석 결과에 따르면 이 약의 노출(AUC)은 정상적인 신기능을 가진 환자에 비해 경증 및 중등도의 신장 손상(eGFR 30~89mL/min/1.73m2)을 가진 환자에서 1.1배 및 1.3배 높다.
이 약의 약동학은 투석을 받는 말기 신장애 환자(eGFR<15mL/min/1.73m2)에서 연구되지 않았다.
인종 : 이 약의 약동학에서 민족성에 따라 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(백인, 일본인, 비일본 아시아인, 흑인, 아프리카계 미국인)

3) 임상시험 정보
이 약의 유효성 및 안전성은 무작위 배정, 위약 대조, 다기관 제 3상 임상시험 2건(nmCRPC 환자 대상 임상시험(ARAMIS) 및 mHSPC 환자 대상 임상시험(ARASENS))을 통해 확립되었다. 모든 환자들은 성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH) 작용제를 병용하거나 양측 고환절제술을 받았다.

① 비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC)
이 약의 유효성 및 안전성은 고위험인 비전이성 거세 저항성 전립선암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 다기관 제3상 임상시험(ARAMIS)을 통해 평가되었다. 고위험은 스크리닝 시 전립선 특이 항원 배가 시간(prostate-specific antigen doubling time, 이하 PSADT)이 10개월 이내인 환자로 정의되었다. 총 1,509명의 환자들이 이 약 600mg을 1일 2회 경구 투여하는 치료군(n=955)과 위약 600mg을 1일 2회 투여하는 치료군(n=554)에 2:1의 비율로 무작위 배정되었다.

대동맥 분기점 아래 골반 림프절 단축 2cm 미만인 환자는 이 연구에 참여할 수 있었다. 전이 여부는 독립적 중앙 방사선 검토에 의해 평가되었다. 이러한 분석에는 베이스라인 전이가 후향적으로 확인된 환자 89명이 포함되었다. 환자들은 무작위배정 시 파골 세포 표적 치료 여부(무작위 배정 당시 기준. 예 또는 아니오) 및 PSADT(6 개월 이상 또는 6 개월 미만)를 기준으로 층화되었다.

인구 통계 및 질병 특성은 치료군 간에 균형을 이뤘다. 평균 연령은 74세(48~95세)였고 85세 이상은 9%였다. 인종 분포는 백인 79%, 아시아 13%, 흑인 3%였다. 대다수의 환자는 진단 당시 글리슨 점수(Gleason score)가 7점 이상이었다(73%). PSADT 중앙값은 4.5개월이었다. 이전에 고환 절제술을 받은 환자는 9%, 전립선 절제술을 받은 환자는 25%, 이전에 방사선 치료를 적어도 1회 이상 받은 환자는 50%였다. 이전에 1회 이상의 항호르몬 치료를 받은 환자는 76%였다. 환자 대부분은 연구 등록 시 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 활동도(performance status)가 0(69%)이었다.

발작 병력이 있는 환자는 이 연구에 참여할 수 있었으며, 12명의 환자(0.21%)가 이 약 투여군에 등록하였다.

이 약의 치료는 일반적 영상 진단(CT, MRI, Tc99m 골 스캔)을 눈가림 된 중앙 검토에 의해 평가한 방사선적 질병 진행, 수용할 수 없는 독성이 나타나거나 투약이 중지될 때까지 계속되었다.

일차 유효성 평가변수는 무전이 생존기간(MFS)이었다. 이차 평가변수는 전체 생존기간(OS), 통증 진행까지의 시간, 전립선 암으로 인한 세포독성 화학요법 처음 개시까지의 시간 및 최초의 증상성 골격 사건 발생까지의 시간(다음 중 어느 하나의 발생으로 정의된다; 골격 증상을 완화시키기 위한 외부 빔 방사선 치료, 새로운 증상성 병리학적 골절, 척수 압박 또는 종양 관련 정형외과 수술)이었다.

이 약으로 치료한 결과 위험비(HR)가 0.413, p값이 <0.000001 로 무전이 생존기간(MFS)이 위약에 비해 통계적으로 유의하게 향상되었다(표 5 및 그림 1 참조).

무전이 생존기간(MFS) 결과는 전립선 특이 항원 배가 시간(PSADT), 골격 표적 약제 사용 또는 국소 질환(loco-regional disease) 여부에 관계없이 일관된 양상을 보여주었다. 무전이 생존기간(MFS) 결과가 일관적이었던 하위군으로는 베이스라인 전립선 특이 항원(PSA) 수치, 진단 시 Gleason 점수, 연령, 지리적 지역, 베이스라인 ECOG 활동도, 인종 및 이전 호르몬 요법의 횟수가 포함되었다.

MFS 일차 분석 후 위약 투여 환자에게는 맹검 해제 후 공개 시험으로 이 약으로 치료받을 수 있도록 했다(교차 투여 옵션). 위약 투여군에 무작위 배정된 환자 554명 중 170명(31%)이 교차되어 이 약을 투여 받았다. OS 분석 결과는 교차로 인한 혼동 효과에 대해 조정되지 않았다.

최종 분석 결과 이 약의 투여로 전체 생존기간이 위약 대비 통계적으로 유의하게 개선되었다(HR=0.685, p=0.003048 두 군 모두 중앙값에 도달하지 않음, 표 5 및 그림 2 참조).

이 약의 투여는 또한 위약 대비 통증 진행까지의 시간(HR=0.647, p=0.000008), 세포독성 화학요법 처음 개시까지의 시간(HR=0.579, p=0.000044) 및 증상성 골격 사건 처음 발생까지의 시간(HR=0.484, p=0.005294)을 지연시켰다(표 5 참조). 분석은 모두 모든 분석 대상자군(full analysis set)에 대해 수행되었다.

표 5. 임상시험 ARAMIS 유효성 결과

유효성 변수	사건 수 (%)		중앙값 (95% CI)		위험비[b] (95% CI) p 값 (two-sided)
	이 약 (N=955)	위약[a] (N=554)	이 약 (N=955)	위약[a] (N=554)	
무전이 생존기간[c]	221 (23.1%)	216 (39.0%)	40.4 개월 (34.3, NR)	18.4 개월 (15.5, 22.3)	0.413 (0.341, 0.500) <0.000001
전체 생존	148 (15.5%)	106 (19.1%)	NR	NR	0.685 (0.533, 0.881)

			(56.1, NR)	(46.9, NR)	0.003048
통증 진행까지의 시간[c,d]	251 (26.3%)	178 (32.1%)	40.3 개월 (33.2, 41.2)	25.4 개월 (19.1, 29.6)	0.647 (0.533, 0.785) 0.000008
세포독성 화학요법 처음 개시까지의 시간	127 (13.3%)	98 (17.7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0.579 (0.444, 0.755) 0.000044
증상성 골격 사건 처음 발생까지의 시간	29 (3.0%)	28 (5.1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0.484 (0.287, 0.815) 0.005294

[a] 공개 시험으로 다로루타마이드를 교차 투여받은 환자 170명을 포함

[b] 위험비 <1은 이 약이 유익함을 의미함

[c] MFS와 통증 진행까지의 시간에 대해서는 일차 종료 시 수행된 분석이 최종 분석으로 간주된다.

[d] 환자는 간이 통증 조사지(Brief Pain Inventory Short Form)에 따라 평가된 결과를 보고하였다.

NR 도달하지 못함(Not Reached)

이 약의 치료로 무진행 생존기간(PFS, 중앙값 36.8개월 대비 14.8개월, HR=0.380, p<0.000001) 및 전립선 특이 항원(PSA) 진행 시간(중앙값 29.5개월 대비 7.2개월, HR=0.164, p<0.000001)이 연장되었다. 생존의 모든 척도(MFS, OS, PFS)에 있어 효과의 일관성이 관찰되었다.

그림 1. 무전이 생존기간(MFS)에 대한 카플란-마이어 곡선(ARAMIS)

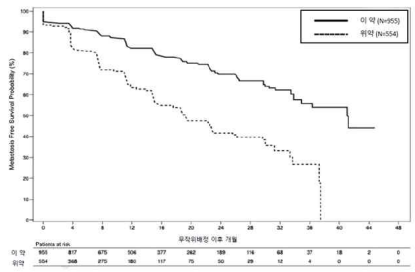
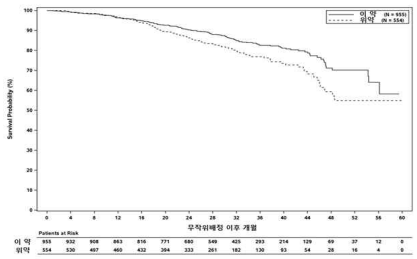


그림 2. 전체 생존기간(OS)에 대한 카플란-마이어 곡선(ARAMIS)



② 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC)

이 약과 도세탁셀 병용요법의 유효성 및 안전성은 호르몬 반응성 전이성 전립선암 환자를

대상으로 한 이중맹검, 위약 대조, 다기관 제3상 임상시험(ARASENS)을 통해 평가되었다. 총 1,306명의 환자들이 75 mg/m^2 의 도세탁셀과 병용하여 6주기 동안 이 약 600mg을 1일 2회 경구 투여하는 치료군(n=651) 또는 위약 600mg을 1일 2회 투여하는 치료군(n=655)에 1:1의 비율로 무작위 배정되었다. 이 약 또는 위약의 투여는 증상성 진행성 질환, 항종양요법의 변경, 허용할 수 없는 독성, 사망 또는 참여중단이 있을 때까지 계속하였다.

전이 여부는 독립적 중앙 방사선과 검토에 의해 평가되었다. 국소 림프절 침범만 있는 환자(M0)는 시험에서 제외되었다. 무작위배정은 시험 시작 시 질병의 정도(비국소 림프절 전이만 있는 경우(M1a), 림프절 전이가 있거나 없는 뼈 전이(M1b), 또는 림프절 전이가 있거나 없는 또는 뼈 전이가 있거나 없는 내장 전이(M1c)) 및 알칼리성 인산분해효소 수치(정상치 상한 미만 또는 정상치 상한 이상)를 기준으로 층화되었다.

인구 통계 및 질병 특성은 치료군 간에 균형을 이뤘다. 평균 연령은 67세(41~89세)였고 85세 이상은 0.5%였다. 인종 분포는 백인 52%, 아시아인 36%, 흑인 4%였다. 대다수의 환자는 진단 당시 글리슨 점수(Gleason score)가 8점 이상이었다(78%). 환자의 71%는 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 활동도(performance status)가 0이었고, 환자의 29%는 ECOG 활동도가 1이었다.

신규(de novo) 환자는 86.1%였고, 재발 환자는 12.9%였다. 연구 등록 시 환자의 3%는 M1a, 79.5%는 M1b, 17.5%는 M1c였으며, 알칼리 인산분해효소 수치가 정상 상한치 미만인 환자는 44.5%, 정상 상한치 이상인 환자는 55.5%였고, 베이스라인 전립선 특이항원(PSA) 수치 중앙값은 이 약 30.3 μg/L, 위약 24.2 μg/L였다.

발작 병력이 있는 환자는 이 시험에 참여할 수 있었으며, 이 약과 도세탁셀 병용 투여군에 4명(0.6%) 등록하였다.

일차 유효성 평가변수는 전체 생존기간(OS)이었다. 이차 평가변수는 거세 저항성 전립선암까지의 시간, 통증 진행까지의 시간, 증상성 골격 사건 미발생 생존기간(SSE-FS; Symptomatic Skeletal Event Free Survival), 최초의 증상성 골격 사건(SSE; Symptomatic Skeletal Event) 발생까지의 시간, 후속 항종양요법 개시까지의 시간, 질병 관련 신체 증상의 악화까지의 시간, 최초의 연속 7일 이상 아편유사제(opioid) 사용까지의 시간이었다.

이 약과 도세탁셀 병용 투여군 및 위약과 도세탁셀 병용 투여군에서 도세탁셀 전체 6주기를 투여받은 환자는 각각 87.6% 및 85.5%였고, 도세탁셀을 투여받지 않은 환자는 각각 1.5%, 2.0%였다.

이 약과 도세탁셀 병용 투여군에서 위약과 도세탁셀 병용 투여군 대비 사망 위험이 32.5% 감소하여(HR=0.675, $p<0.0001$), 전체 생존기간(OS)이 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있게 개선되었다(표 6 및 그림 3 참조).

전체 생존기간(OS) 결과는 층화 하위군(질병 정도 및 알칼리성 인산분해효소 수치)을 포함한 모든 환자 하위군에서 일관적이었다.

이차 유효성 평가변수인 거세 저항성 전립선암까지의 지연 시간(HR=0.357, p<0.0001), 최초의 증상성 골격 사건 발생까지의 시간(HR=0.712, p=0.0081), 후속 항종양요법 개시까지의 지연시간(HR=0.388, p<0.0001), 증상성 골격 사건 미발생 생존기간(HR=0.609, p<0.0001)에서 통계적으로 유의한 이점이 나타났다(표 6 및 그림 4 참조).

통증 진행은 베이스라인 대비 최소 2점 악화로 정의되는 환자 보고 결과(PRO) 간이 통증 조사지(Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF) 및 7일 이상 연속되는 통증에 대한 속효성 또는 장기지속형 아편유사제(opioid) 사용 개시로 평가하였다. 위약과 도세탁셀 병용 투여군에 비해 이 약과 도세탁셀 병용 투여군 환자에서 통계적으로 유의한 통증 진행까지의 시간의 지연이 관찰되었다(HR=0.792, p=0.0058).

표 6. 임상시험 ARASENS 유효성 결과

유효성 변수	사건 환자수 (%)		개월수 중앙값 (95% CI)		위험비[b] (95% CI) p 값 (one-sided)[c]
	이 약+ 도세탁셀 (N=651)	위약+ 도세탁셀 (N=654)[a]	이 약+ 도세탁셀 (N=651)	위약+ 도세탁셀 (N=654)[a]	
전체 생존기간	229 (35.2%)	304 (46.5%)	NR (NR, NR)	48.9 (44.4, NR)	0.675 (0.568, 0.801) <0.0001
CRPC 까지의 시간	225 (34.6%)	391 (59.8%)	NR (NR, NR)	19.1 (16.5, 21.8)	0.357 (0.302, 0.421) <0.0001
통증 진행까지의 시간[d]	222 (34.1%)	248 (37.9%)	NR (30.5, NR)	27.5 (22.0, 36.1)	0.792 (0.660, 0.950) 0.0058
증상성 골격 사건 미발생 생존시간 (SSE-FS)	257 (39.5%)	329 (50.3%)	51.2 (47.2, NR)	39.7 (36.0, 42.3)	0.609 (0.516, 0.718) <0.0001
최초의 증상성 골격 사건 (SSE) 발생까지의 시간	95 (14.6%)	108 (16.5%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0.712 (0.539, 0.940) 0.0081
후속 항종양요법 개시까지의 시간	219 (33.6%)	395 (60.4%)	NR (NR, NR)	25.3 (23.1, 28.8)	0.388 (0.328, 0.458) <0.0001

[a] 위약군 환자 1명이 모든 분석에서 제외됨

[b] 위험비 <1은 이 약이 유익함을 의미함

[c] 층화 로그 순위 검정(stratified log-rank test)에 기반

[d] 간이 통증 조사지(Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF) 및 7일 이상 연속되는 통증에

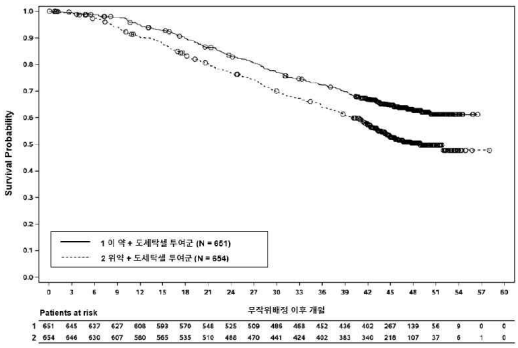
대한 속효성 또는 장기지속형 아편유사제(opioid) 사용 개시로 평가하였다.
CRPC 거세저항성 전립선암(castration-resistant prostate cancer)
NR 도달하지 못함(Not Reached)

건강 관련 삶의 질(HRQoL)은 NCCN-FACT FPSI-17(National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index 17) 설문지로 평가한 바에 따라 투여기간 동안 두 투여군에서 유지되었다.

이 약과 도세탁셀을 병용투여했을 때 7일 이상 연속 아편유사제(opioid) 사용 개시까지의 시간이 임상적으로 유의하게 지연되었다(HR=0.688, 95% CI, 0.523~0.906).

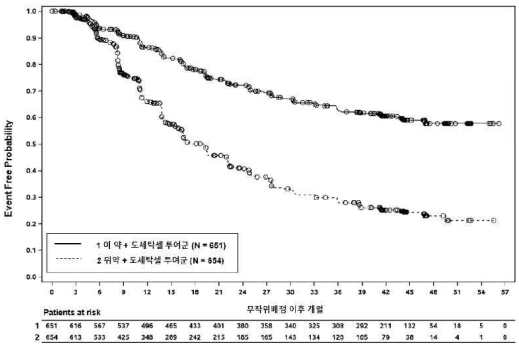
이 약과 도세탁셀 병용 투여군에서는 위약과 도세탁셀 병용 투여군 대비 환자의 전립선 특이 항원(PSA) 진행 시간(중앙값에 도달하지 않음 vs. 22.4개월, HR=0.255)이 연장되었다.

그림 3. 전체 생존기간(OS)에 대한 카플란-마이어 곡선, mHSPC 모집단(ARASENS)[a]



[a] 36개월 시점의 전체 생존율은 이 약 투여군에서 72.3% (95% CI, 68.8~75.8), 위약 투여군에서 63.8% (95% CI, 60.1~67.6)였다. 48개월 시점의 전체 생존율은 이 약 투여군에서 62.7% (95% CI, 58.7~66.7), 위약 투여군에서 50.4% (95% CI, 46.3~54.6)였다.

그림 4. CRPC까지의 시간에 대한 카플란-마이어 곡선, mHSPC 모집단(ARASENS)



1.3 허가조건 (변경 내용)

○ 위해성 관리계획 변경

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.5 사전검토

○ 해당 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2022.12.02.	-
보완요청일자	2023.02.01.	2023.02.01.
보완접수일자	2023.03.31.	2023.03.31.
최종처리일자	2023.04.21.	2023.04.18.

[붙임 1] 안전성·유효성 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'(식품의약품안전처고시) 제25조제2항제7호에 따라 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항을 변경하고자 하는 경우로, 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호 [별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

제출자료 / 구분	자료번호																						
	1	2*		3*				4								5			6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
				1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
제출범위	○	X	X	X	X	○	X	X	X	X	X	X	△	△	△	○	△	△	○	X	○	○	
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	

※ 면제여부 : 효력시험자료는 동 규정 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 갈음함

*(-) : 기허가품목의 효능효과 추가 변경임에 따라 제출자료 해당 없음

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
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
5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 고위험 비전이성 거세 저항성 전립선암(nmCRPC) 환자의 치료에서 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용요법으로 국내 기허가 된 의약품 '뉴베카정(다로루타마이드)'의 새로운 효능·효과, 용법·용량 및 사용상 주의사항 변경허가 신청 건임

- 효력시험자료는 미제출되었으나, 동 규정 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 갈음함

- 제출된 핵심 임상시험[17777(ARASENS)]은 전이성 호르몬 민감성 전립선암 남성에서의 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 위약-대조, 제3상 임상시험임
  - 제출된 자료를 검토한 결과, 1차 유효성 평가변수로서 다로루타마이드 투여군은 위약군 대비 전체 생존(OS) 발생 위험을 32.5% 감소(0.675 (95% CI: 0.568, 0.801; p<0.0001))한 것이 관찰되었으며, OS 중앙값이 위약으로 치료받은 환자에 비해 다로루타마이드로 치료받은 환자에서 연장된 것(시험군 중앙값 미도달, 위약군 중앙값 48.9개월)을 확인함. 또한 1차 유효성 평가변수의 하위군 분석에서도 전반적으로 위약군 대비 시험군에 유리한 경향성이 일관되게 확인됨
  - 그 외 2차 및 탐색적 유효성 평가변수에서도 일관된 시험약의 치료적 유익성이 확인됨
  - 동 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전 임상에서 확인된 다로루타마이드의 안전성 프로파일과 유사하였음. 대부분의 환자는 시험군과 위약군 모두에서 1회 이상 AEs를 보고하였으며 3등급 이상의 AEs, SAEs의 빈도는 군 간 유사하게 관찰됨. 고혈압의 경우 시험 투여의 첫 6개월 후 감소하는 경향성을 보이지 않았으며, 두 약물의 병용이 발진 및 고혈압 AEs의 발생률을 높이는 것으로 관찰됨. 고혈압과 발진은 동 품목의 이전 임상시험(nmCRPC 환자 대상, 치료적 확증)과 동일 계열 기허가 약물들에서도 이미 확인된 바 있는 AEs로서, 표준 치료요법을 통해 시험 기간 중 효과적으로 관리되었으며 가역적인 점을 특징으로 하고 있음

- mHSPC는 질병이 진행되는 과정에서 ADT 치료의 지속 후 시간이 지남에 따라 치료의 효과가 감소하여 거의 대부분의 환자가 1~3년 이내에 거세 저항성 전립선암(mCRPC, 거세 테스토스테론 수치(<50 ng/mL)에서 질병의 진행)으로 진행하며, 결국 전립선암으로 인해 사망하게 됨. mCRPC는 높은 사망률로 연결되므로 mCPRC로의 진행을 늦추면 환자 OS가 연장될 수 있음
  - 따라서 동 임상시험에서 생존 기간과 함께 거세 저항성 전립선암까지의 진행 시간이 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의하게 연장된 결과는 시험 대상 환자군에서의 임상적인 이익으로 평가 가능하다고 판단됨
  - 항암제의 치료적 확증 임상시험에서 유효성 평가변수로서 OS가 golden standard인 점은 분명한 사실이며, 2차 유효성 평가변수인 거세 저항성 전립선암까지의 시간 항목에서도 군 간 유의적인 차이가 관찰되었음. 거세 저항성 전립선암까지의 시간의 경우 대부분의 사건은 PSA 진행으로 확인되었으며, PSA 진행을 제외한 추가 민감도 분석에서도 골 병변, 연조직 또는 내장 병변에의 방사선학적 진행까지의 시간 중앙값은 시험군에서 도달되지 않았고 (95% CI: [48.0; A]), 위약군에서는 39.1개월로(95% CI: [30.5; 49.5]) CRPC까지 시간에 대한 주요 분석 결과를 지지함[HR=0.463(95% CI: [0.375; 0.572]; p<0.0001)]

- 아울러 동 시험에서 관찰된 안전성 자료를 사용상 주의사항에 반영하고자 신청하였으나, 제출된 근거자료와 신청된 이상반응 수치가 상이한 부분이 있는 바, 해당 내용은 타당하게 재작성하였으며, 최신 안전성 정보(국외 허가사항 포함)를 포함하여 전반적으로 사용상의 주의사항을 수정함

[약어]

- ADT : Androgen deprivation therapy
- AR : Androgen receptor
- CRPC : Castration-resistant prostate cancer
- GnRH : Gonadotropin-releasing hormone
- MFS : Metastasis-free survival
- mCRPC : Metastatic castration-resistant prostate cancer
- mCSPC : Metastatic castration-sensitive prostate cancer
- mHSPC : Metastatic hormone-sensitive prostate cancer
- nmCRPC : Non-metastatic castration-resistant prostate cancer
- OS : Overall survival
- PC : Prostate cancer
- PCS : Prostate cancer score
- rPFS : Radiological progression-free survival
- PSA : Prostate-specific antigen
- SSE : Symptomatic skeletal event
- SSE-FS : Symptomatic skeletal event-free survival

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 2020년 5월 27일 '뉴베카정300밀리그램(다로루타마이드)'은 고위험 비전이성 거세 저항성 전립선암 환자에서의 치료제로서 국내 수입품목 신약 허가

1.2. 기원 및 개발경위

- '다로루타마이드'는 경구용 남성호르몬 수용체 억제제(androgen receptor inhibitor, ARI)
  - ARI는 안드로겐이 수용체에 결합하는 것을 경쟁적으로 저해함으로써 신호전달을 차단하여 전립선암 세포의 증식을 감소시키고 세포사멸을 유도함
- '비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC)'
  - 전립선 특이항원(PSA)이 상승하는 비전이성 전립선암 환자는 대부분 남성호르몬 박탈요법(ADT)을 받음. 처음에는 ADT를 받는 대부분의 환자에서 PSA가 감소하지만 거세 수준의 혈청 테스토스테론(<50 ng/dL)에도 불구하고 PSA는 다시 상승하기 시작하여 '거세저항성 전립선암(CRPC)'이 진행됨. 이와 같은 CRPC 환자가 영상 촬영에서 전이성 질환 증거가 나타나지 않은 경우를 nmCRPC로 정의함
- '호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC)'
  - 전이성 거세민감성 전립선암(mCSPC)로도 부르며 항호르몬 요법을 아직 받지 않았거나 또는 항호르몬 요법에 계속해서 반응하는 환자의 전이성 전립선암을 의미함. 안드로겐에 성장과 생존을 의지하므로 ADT가 1차 요법임

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- '호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC)'
  - 전이성 거세민감성 전립선암(mCSPC)로도 부르며 항호르몬 요법을 아직 받지 않았거나 또는 항호르몬 요법에 계속해서 반응하는 환자의 전이성 전립선암을 의미함. 안드로겐에 성장과 생존을 의지하므로 ADT가 1차 요법임

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 안전성 쟁점은 ADT 또는 항안드로겐과 관련된 잠재적 또는 알려진 위험을 나타내는 사건/장애로 정의됨. ADT와 관련된 중요 안전성 쟁점은 피로/무력증, 골절, 낙상, 혈관 확장 및 홍조, 유방장애/여성형 유방, 심장 장애, 당뇨/고혈당증, 정신 장애, 뇌허혈, 발작, 체중 감소 등이며, 항안드로겐 등과 관련된 중요 안전성 쟁점은 발진, 발작이다.

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
- '허가규정' 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: 제출(미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 1편 (3상 1편) 제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 1편임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[17777(ARASENS)]

- 전이성 호르몬 민감성 전립선암 환자들에서 표준 안드로겐 박탈 요법 및 도세탁셀에 추가하여 다로루타마이드 (ODM-201) 대 위약의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 제3상 임상시험
  - DCO 2021.10.25. 기준, OS 발생 위험 32.5% 감소로 HR=0.675 (95% CI: 0.568, 0.801; p<0.0001), OS 중앙값은 시험군 미도달 vs 위약군 48.9개월로 군 간 통계적으로 유의적인 차이가 관찰됨

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[17777(ARASENS)] A randomized, double.blind, placebo.controlled Phase III study of darolutamide (ODM.201) versus placebo in addition to standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone.sensitive prostate cancer								
3상	17777 (ARASENS)	전체 생존(OS)에서	무작위 배정,	등록 1686명, 배정 1306명	1일 2회, 경구투여	DOC 기준	1차 평가변수 • 유효성	<1차 평가변수> • 유효성

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	최초 등록 '16.11.30. ~ 최종 등록 '21.10.25. (~ongoing)	위약 + 표준 안드로겐 박탈 요법 (ADT) 및 도세탁셀 대비 다로루타마이드 + 표준 ADT 및 도세탁셀의 우월성을 입증	이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험	-시험군 651명 -위약군 654명 -2:1 무작위 배정 <층화> -질병 척도 (전이 정도) -ALP 수준 (ULN 기준) *단측 알파 0.025로 위약군 대비 ODM-201 OS 중앙값 33% 증가 (60개월에서 80개월로, HR 0.75)를 검출할 90% 검정력 기준, 1,300명 등록 필요 *OS 자료는 약 509건의 사망 관찰시 성숙한 것으로 간주	-시험군 : 이 약 600mg (300mg 2정) BID -위약군 : 위약 BID *기본요법: ADT (LHRH 또는 고환 절제술) 및 도세탁셀 (6주기) *3등급 이상 AEs가 발생할 경우, 중단 후 2단계 AEs로 개선될 경우 300mg BID로 개시	투여 중앙값: 시험군 41.0개월, 위약군 16.7개월	-우월성 : 전체 생존 **2차 평가변수** **• 유효성** -mCRPC로 진행까지의 시간 -후속 항암화학요법 개시까지의 시간 -증상성 골격 사건이 없는 생존기간 -최초 증상성 골격 사건 진행까지의 시간 등 • 안전성 -안전성 및 내약성 등 **탐색적 평가** -PSA 반응률, 진행까지의 시간 -ECOG PS -QoL -PK 등	-DCO 2021.10.25. 기준, OS 발생 위험 32.5% 감소 -HR=0.675 (95% CI: 0.568, 0.801; p<0.0001) -OS 중앙값은 시험군 미도달 vs 위약군 48.9개월 **<2차 평가변수>** **• 유효성** -(mCRPC로 진행까지의 시간) HR=0.357(95% CI 0.302, 0.421; p<0.0001) -(통증 진행까지의 시간) HR=0.792(95% CI 0.660, 0.950; p=0.0058) -(증상성 골격 사건이 없는 생존기간) 위험 56% 감소, HR=0.609(95% CI 0.516, 0.718; p<0.0001) -(최초 증상성 골격 사건까지의 시간) HR=0.712(95% CI 0.539, 0.940; p=0.0081) -(후속 항암요법 개시까지의 시간) HR=0.388(95% CI 0.328, 0.458; p<0.0001) -(질병 관련 신체 증상 악화까지의 시간) HR=1.043(95% CI 0.894, 1.217; p=0.7073)

<시험설계>

-다국가, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 임상 3상 시험

-4개의 연속 기간으로 구성

* 스크리닝기: 무작위 배정 전 28일 이내, 1:1 무작위 배정
* 치료기: 질병의 진행, 무시할 수 없는 독성, 동의 철회, 시험자 재량에 따른 시험대상자 탈락, 사망 또는 약물 비순응 등 사건까지, BID 약물 투여
* 적극적 추적 관찰기(~약 1년): 시험약 투여 종료 시점부터 임상시험 계획서에 명시된 모든 치료 후 중재 종료시점 까지의 기간(치료 종료 방문 포함)
* 장기 추적 관찰기: 사망, 추적관찰 실패, 동의 철회 또는 임상시험 종료 시 까지(약 12주 간격)

<선정기준>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	-18세 이상 성인 남성으로 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 전립선 선암종 환자 -양성 골 스캔으로, 또는 연조직이나 내장 전이의 경우 조영 증강 복부/골반/흉부 전산화 단층촬영 (CT) 또는 자기공명영상 (MRI) 스캔으로 기록되어 시험자가 평가하고 중앙 방사선학 검토로 확인된 전이성 질환 * 전이성 질환은 골 스캔의 악성 병변 또는 고형암의 반응 평가 기준 (RECIST) 1.1에 따른 대동맥 분지 위의 측정 가능한 림프절 또는 연조직/내장 병변으로 정의함. 림프절은 단축 직경이 ≥15 mm일 경우에 측정 가능하며, 연조직/내장 병변은 장축 직경이 ≥10 mm일 경우에 측정 가능함 * 국소 림프절 전이 (N1, 대동맥 분지 아래)만 있는 환자는 임상시험에 적합하지 않음. 비국소 림프절 전이 (M1a) 및/또는 골 전이 (M1b) 및/또는 골 질환이 있거나 없는 다른 전이 부위 (M1c)가 있는 환자만 적합함 -시험자의 판단에 따라 ADT 및 도세탁셀 요법의 후보인 환자 -1세대 항안드로겐을 포함하거나 포함하지 않는 ADT (LHRH 작용제/길항제 또는 고환 절제술)를 시작하였으나 무작위 배정 전 12주를 넘지 않은 경우 * LHRH 작용제를 투여하는 환자의 경우, 무작위 배정 전 적어도 4주 이상 1세대 항안드로겐과의 병용투여가 권장됨. 1세대 항안드로겐은 무작위 배정 전에 중단해야 한다. -ECOG 0 또는 1의 수행 능력 상태 -적절한 장기 기능(ALT/AST ≤1.5×ULN, TB ≤ULN, Creatinine ≤2.0×ULN 등) -성생활을 하는 남성 환자는 다로루타마이드+위약을 투여하는 동안 및 다로루타마이드+위약 투여 종료 후 3개월 동안과 도세탁셀 투여 후 6개월 동안 반드시 효과적인 차단 방법으로 콘돔을 사용하고 정자 기증 자제/가임기 여성 파트너가 효과적인 피임법을 사용하는 것에 동의 **<제외기준>** -다음과 같은 선행요법: * 무작위 배정으로부터 12주 이상 전에 시작된 LHRH 작용제/길항제 * 엔잘루타마이드, ARN-509(아팔루타마이드), 다로루타마이드, 기타 시험용 AR 억제제와 같은 2세대 안드로겐 수용체 (AR) 억제제 * 전립선암에 대한 항종양 치료제로서 아비라테론 아세테이트 또는 경구 케토코나졸과 같은 시토크롬P17 효소 억제제 * 무작위 배정 전 전립선암에 대한 화학요법 또는 면역요법 -무작위 배정 전 2주 이내에 방사선요법 (외부 빔 방사선요법, 근접치료 또는 방사성의약품) 치료 -시험약, 시험약 계열 또는 시험약 제형의 부형제에 대해 알려진 과민증 -CT 및 MRI 조영제 모두에 대한 금기 -무작위 배정 전 6개월 이내에 다음 중 어느 하나라도 있는 경우: 뇌졸중, 심근경색, 중증/불안정 협심증, 관상동맥/말초동맥 우회술, 울혈성 심부전 (뉴욕심장협회 III 또는 IV등급) -의학적 관리에도 불구하고 안정 시 수축기 혈압 (BP) ≥160 mmHg 또는 이완기 BP ≥100 mmHg로 나타나는 조절되지 않는 고혈압 -이전에 악성종양이 있었던 경우. 적절하게 치료된 피부의 기저세포 또는 편평세포 암종 또는 결합조직층 뒤로 퍼지지 않은 표재성 방광암 (즉, pTis, pTa 및 pT1) 및 무작위 배정으로부터 5년 이상 전에 치료가 완료되고 환자가 그로부터 질병이 없는 경우는 허용된다. -시험약의 흡수를 유의하게 방해할 것으로 예상되는 위장 장애 또는 절차 -활동성 바이러스 간염, 검출 가능한 바이러스 부하가 있는 인간 면역결핍 바이러스 감염이 알려진 경우, 또는 치료가 필요한 만성 간 질환 -임상시험용 의약품을 사용한 다른 임상시험에 이전에 (시험약 시작 전 28일 또는 이전 임상시험의 임상시험용							

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

의약품의 5 반감기 중 더 긴 기간 이내에) 또는 동시 참여
-환자의 안전 및/또는 임상시험 절차 준수를 위태롭게 하거나 환자의 임상시험 참여 또는 임상시험 결과의 평가를 방해할 수 있는 기타 중대하거나 불안정한 질병 또는 의학적, 사회적 또는 심리적 상태
-경구 약물을 삼킬 수 없는 경우
-시험기관과 긴밀한 관계 (예: 시험자의 가까운 친척, 종속된 자 [예: 시험기관의 직원 또는 학생])인 경우
-이전에 본 임상시험에서 치료에 배정된 경우

<층화요인>
-질병의 척도
* 비국소 림프절 전이만 있는 상태 (M1a에 해당)
* 림프절 전이 여부와는 무관한 골 전이 상태 (M1b에 해당)
* 림프절 전이, 골 전이 여부와는 무관한 내장 전이 상태 (M1c에 해당)
-중앙 임상실험실에서 분석한 혈액 검사 결과에 따른 알칼리 인산분해효소 (ALP) 수준
* ALP <ULN
* ALP ≥ULN

<1차 평가변수>
• 유효성
-(일차 목적) 표준 ADT 및 도세탁셀에 추가한 위약과 비교하여 표준 ADT 및 도세탁셀에 추가한 다로루타마이드의 OS 우월성을 입증
* 최종 분석은 약 509건의 사망이 관찰되는 시점에서 실시, 2번의 OS 중간 분석이 계획되어 있음
* OS는 마지막 생존 날짜 또는 데이터베이스 마감 날짜 중 먼저 도래하는 날에 분석에서 중도 절단됨
* (1st interim) 무용성 분석으로서 약 153건의 사망 사건 발생 시 수행
* (2nd interim) 약 357건의 사망 사건 발생 시 수행

<2차 평가변수>
• 유효성
1) 거세 저항성 전립선암까지의 시간
- 혈청 테스토스테론이 거세 수준(<0.50 ng/mL)인 PSA 진행*까지의 시간, 또는 연조직/내장 병변에 진행, 골 병변에 진행까지의 시간 중 가장 먼저 발생하는 시점으로 정의함
  * PSA의 진행은 최저치(최저 스크리닝 또는 베이스라인)보다 ≥25% 증가에 이어 3주 이상 후에 확인된 2차 값 및 베이스라인으로부터 최소 12주 시점에 최저치보다 절대값의 ≥2 ng/mL 증가로 정의함
2) 후속 항암요법 개시까지의 시간
3) 증상성 골격 사건이 없는 생존기간(symptomatic skeletal event free survival, SSE-FS)
- 첫 SSE* 발생 또는 모든 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생하는 시점까지의 시간으로 정의함
  * SSE는 골격 증상 완화를 위한 EBRT(external beam radiation therapy) 또는 새로운 증상성 병리적 골절 또는 척수 압박 또는 종양 관련 정형외과 중재의 발생 중 먼저 발생하는 시점으로 정의함
4) 최초 증상성 골격 사건(symptomatic skeletal event, SSE)까지의 시간
5) 7일 이상 연속 아편유사제 사용 개시까지의 시간
6) 통증 진행까지의 시간
- 통증은 BPI-SF 설문지(통증 중증도 및 통증 간섭 점수 포함)로 평가함

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

7) 질병 관련 신체 증상 악화까지의 시간
- 신체 증상 악화는 NCCN-FACT-FPSI-17 설문지의 FPSI-DRS-P 하위척도를 기반으로 평가함

• 안전성

-안전성 및 내약성은 AE, 사망, 임상실험실 자료, 활력징후 및 ECG 측면 등 안전성 및 내약성 평가

<탐색적 평가변수>

• 유효성

1) 절대 PSA 반응률(6, 12개월 시점)
- 혈중 PSA 수치 <0.2 ng/mL에 이어 3주 이상 후에 확인된 2차 후속 PSA 값 <0.2 ng/mL로 정의함

2) 상대 PSA 반응률(3, 6, 12개월 시점)
- 스크리닝 값 대비 혈중 PSA 수치의 ≥30% 감소에 이어 3주 이상 후에 확인된 2차 후속 PSA의 스크리닝 대비 ≥30% 감소로 정의함

3) PSA 진행까지의 시간
- 최저치(최저 스크리닝 또는 베이스라인)보다 ≥25% 증가에 이어 3주 이상 후에 확인된 2차 값 및 베이스라인 대비 최소 12주 시점에 최저치보다 절대값의 ≥2 ng/mL 증가로 정의함

<결론>

• 베이스라인 특성

-전체적으로 1306명의 환자가 1:1 비율로 다로루타마이드 또는 위약을 투여받도록 무작위 배정, 1명의 환자는 GCP 위반으로 인해 분석에서 제외되어 전체 분석군(FAS)에 1305명의 환자가 포함되며 시험군 651명, 위약군 654명임
-임상에 참여한 환자의 연령 중앙값은 67.0세(범위 41-89), 그 중 16.2%가 75세 이상이었으며 65세 미만의 환자는 36.6%가 포함됨
-대부분의 환자(52%)가 백인, 아시아인은 36.4%로 그다음 많은 비중을 차지하는 인종이었음
-대부분의 환자(약 80%)는 M1b 전이상태였으며, TNM 병기로는 86.1%가 stage 4의 M1이었음
-전체 환자의 약 78%가 글리슨 총점 8점 이상이었음
-베이스라인 PSA 농도 중앙값은 시험군 30.30 ng/mL, 위약군 24.20 ng/mL
-최초 전이성 전립선암 진단에서 실제 임상시험용 의약품 투여까지의 기간 중앙값은 2.0개월
-DOC 기준, 투여 중앙값은 시험군 41.0개월, 위약군 16.7개월으로 시험군에서 더욱 길게 관찰되었음
-용량 중단은 시험군의 25.9%, 위약군의 21.4%, 감량은 시험군의 11.2%, 위약군의 6.5%에서 보고되어 투약 기간 중 적은 용량 감량 빈도로 보고됨
-용량 감량을 받은 환자의 시험군 39.7%, 위약군 57.1%가 재증량하였음
-대부분의 환자(시험군 87.6%, 위약군 85.5%)가 도세탁셀의 전체 6주기를 완료함
-무작위 배정 시점 이전에 ADT 약물로서 전체 시험대상자의 약 98%가 LHRH agonist/antagonist를 투여함
-베이스라인의 암 특성, 질병의 정도 등은 투여군 간 균형이 관찰됨

• 1차 유효성 평가 결과 [*DCO 2021.10.25., median survival follow-up time 43.7, 42.4 months]

-HR=0.675 (95% CI: 0.568, 0.801; p<0.0001), OS 중앙값은 시험군 중앙값 미도달, 위약군 48.9개월
-시험군의 35.2%(229명), 위약군의 46.5%(304명)이 사망 사건 발생, 32.5%의 위험도 감소 결과 확인
-12개월 시점에서 시험군 94.9%, 위약군 90.3%가 event-free

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

-24개월 시점에서 시험군 83.1%, 위약군 76.8%가 event-free

-48개월 시점에서 시험군 62.7%, 위약군 50.4%가 event-free

· 약 6개월 시점에서부터 시험군의 결과가 위약군 수치 대비 군 간 차이를 보였으며, 약 48개월 시점에서는 12.3%의 OS 사건 차이를 보임. 이와 같은 차이는 통계적으로 유의적임(p<0.0001)

· 상기 결과는 민감도 분석 결과에서도 동일하게 유지되었으며, 이전 도세탁셀 투여 주기에 따른 하위군 분석에서도 동일하게 유지됨

· 하위군 분석에서도 일관되고 전반적으로 시험군에 유리한 경향이 관찰되었으며, 일부 HR가 1을 초과하는 결과의 경우 적은 n 수로 인한 영향으로 판단됨

· 후속 전신 항종양 요법을 확인할 때, 시험군 대비 위약군에서 후속 OS 연장 항종양 요법의 비율이 높았음에도 시험군의 OS가 위약군 대비 길었음. 가장 흔히 사용된 항종양 요법은 아비라테론(35.6%, 46.9%) 제제였으며 그 외 카바지탁셀, 엔잘루타마이드, 도세탁셀 등이 있었음

• 2차 유효성 평가 결과

1) 거세 저항성 전립선암까지의 시간: 대부분의 사건은 PSA 진행으로 인하였으며 CRPC 까지의 중앙값은 시험군 미도달, 위약군 19.1개월로 HR=0.357(95% CI 0.302, 0.421; p<0.0001)

· PSA 진행 외에 골, 연조직/내장 병변에의 진행까지의 시간의 경우 군 간 차이가 관찰되지 않았으며, 보완 자료로 CRPC까지의 시간에 대한 사후 민감도 분석으로 PSA 진행을 제외하고 수행한 결과를 같이 제출함

· 민감도 분석 결과, PSA 진행을 제외하고 전체적으로 시험군의 147명(22.6%), 위약군의 217명(33.2%)가 CRPC로 진행되었으며, HR은 0.463(95% CI: [0.375; 0.572]; p<0.0001)으로 확인됨. PSA 진행 사건을 제외한 CRPC까지의 시간 중앙값은 시험군에서 도달되지 않았고 (95% CI: [48.0; A]), 위약군에서는 39.1개월로(95% CI: [30.5; 49.5]) CRPC까지 시간에 대한 주요 분석 결과를 지지함

2) 통증 진행까지의 시간: 시험군의 34.1%, 위약군의 37.9%에서 통증이 진행되었으며, 통증 진행까지의 시간에서 통계적으로 유의한 지연이 관찰됨. HR=0.792(95% CI 0.660, 0.950; p=0.0058)

3) 증상성 골격 사건이 없는 생존기간(SSE-FS): 시험군에서 39.5%, 위약군에서 50.3%가 SSE-FS 사건이 발생, 대부분은 사망 사례였음. HR=0.609(95% CI 0.516, 0.718; p<0.0001)로 군 간 유의적인 차이가 관찰됨

4) 최초 증상성 골격 사건(symptomatic skeletal event, SSE)까지의 시간: HR=0.712(95% CI 0.539, 0.940; p=0.0081)

5) 후속 항암요법 개시까지의 시간: HR=0.388(95% CI 0.328, 0.458; p<0.0001)

6) 질병 관련 신체 증상 악화까지의 시간: HR=1.043(95% CI 0.894, 1.217; p=0.7073)으로 군 간 차이는 없었음

7) 7일 이상 연속 아편유사제 사용 개시까지의 시간: HR 0.688(95% CI 0.523, 0.906; p=0.0037)(계층적 검정 계획에 따라 상기 질병 관련 신체 증상 악화까지 시간 항 결과가 통계적 유의수준에 미도달함에 따라 탐색적 검정으로만 수행함)

• 탐색적 유효성 평가 결과

1) PSA 진행까지의 시간: HR 0.255(95% CI 0.208, 0.313; p<0.0001)로 군 간 유의적인 차이가 관찰됨

2) PSA 반응

- 베이스라인 대비 PSA의 최대 감소 백분율: 베이스라인 대비 최대 PSA 감소가 ≥90%에 해당하는 환자의 비율은 시험군 88.6%, 대조군 68.7%로 시험군에 유리한 경향 확인

- PSA 반응률: 절대 반응률 및 상대 반응률 모두 시험군에 유리한 경향 확인

· 무작위 배정 후 12개월 시점에 PSA 반응률(베이스라인으로부터 50% 이상 감소로 정의)이 89.6 vs 80.4% (p<0.0001)로 유의하게 높게 관찰됨

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

3) ECOG PS: 군 간 유의한 차이는 관찰되지 않았으나, 두 군 모두에서 대부분의 환자는 시험기간 동안 모든 방문에서 0 또는 1을 유지함

4) 삶의 질(QoL) 평가: 군 간 유사한 차이는 관찰되지 않았으나, 대부분의 항암제 치료 임상에서도 동일하게 관찰되는 결과로서 임상적 의미는 없음

• 약동학 평가 결과

-위약+도세탁셀 군 대비 시험약+도세탁셀 군의 혈장 Cmax 및 AUC(0-t_{last})가 약간 증가한 것(Cmax 15% 증가, AUC(0-t_{last}) 6% 증가)은 도세탁셀 노출과 관련된 변동성(CV 23-54%)을 고려할 때 임상적으로 유의미한 결과로 판단되지 않음

• 안전성 평가 개요

-전체 약물 노출 중앙값은 시험군 41.0개월, 위약군 16.7개월로 위약군 대비 시험군에서 길게 관찰됨

-도세탁셀에 대한 노출은 군 간 유사하게 관찰되었으며, 두 군 모두에서 대부분의 환자(85% 이상)가 전체 6주기의 도세탁셀 치료를 완료함

-시험약/위약의 용량 조절이 보고된 환자 비율은 시험군 29.1%, 위약군 24.5%로 군 간 유사하게 관찰됨. 평균 1일 용량의 중앙값은 1200mg, 평균값 약 1118mg으로 대부분의 시험대상자의 복약 순응도가 높았음을 확인함. 계획된 용량을 완료한 환자의 비율도 시험군 97.24%, 위약군 98.46%로 두 군 모두 높게 확인됨

-1회 이상 도세탁셀 용량을 조절한 환자의 비율은 시험군 60.0%, 위약군 62.9%로 군 간 유사하게 관찰됨

1) AEs

- 대부분의 환자는 1회 이상의 AEs를 보고하였음(시험군 99.5%, 위약군 98.9%)
- 시험자가 시험약과 관련된 것으로 평가한 AEs는 위약군 대비 시험군에서 높게 관찰됨(시험군 52.1%, 47.4%)
- 도세탁셀과 관련된 것으로 평가한 AEs는 군 간 유사하였음(시험군 87.9%, 위약군 88.5%)
- 가장 빈번하게(각 군 ≥25%) 보고된 AEs는 탈모, 피로, 빈혈, 관절통, 말초 부종, 호중구 수 감소 및 설사임
- 위약군 대비 시험군에서 높게(≥3%) 관찰된 AEs는 식욕 감소, 고혈압, AST 증가, 사지통증이었음. 시험약 투여 기간이 더 긴 점을 고려하여 해당 차이에 대해 보정했을 때에는 군 간 유사한 경향이 관찰됨
- 위약군 대비 시험군에서 높게 관찰되었으며 시험약과 관련된 것으로 평가된 AEs는 피로(각각 12.0%, 12.5%), 안면홍조(두 군에서 8.0%), ALT 증가(각각 7.4%, 4.8%), AST 증가(각각 7.1%, 3.8%), 빈혈(각각 5.1%, 1.1%)이 었음. 대부분 1등급 또는 2등급이 최악의 등급으로 보고되어 경증으로 판단됨
- 흔하게 보고된 AEs의 대부분은 도세탁셀의 투여와 관련이 높을 것으로 판단되며(탈모증, 빈혈, 호중구 수 감소 및 호중구 감소증, 설사, 변비, 메스꺼움, 신경병증 말초 및 말초 감각 신경병증, 근육통, 미각 이상, 무력증, 호흡곤란), 시험약과 도세탁셀 모두와 관련된 것으로 판단되는 AEs는 군 간 유사하게 관찰됨(피로, 호중구 수 감소, 호중구 감소증 등)
- 시간의 흐름에 따른 AEs의 경향을 관찰한 결과, 고혈압을 제외한 AEs는 모두 첫 6개월 이후 발생률 및 중증도가 감소하는 것이 확인되었음(도세탁셀의 투여기간은 약 4.5개월로 대부분 시험약 첫 번째 투여 1~6개월 이내에 투여)

2) 3등급 이상의 AEs

- 3등급 이상의 AEs는 시험군의 66.1%, 위약군의 63.5%에서 보고되었으며, 가장 빈번하게 보고된(≥5%) 3등급 이상의 AEs는 호중구 수 감소(각각 23.2%, 21.5%), WBC 수 감소(16.9%, 14.9%), 호중구 감소증(8.6%, 10.5%), 열성 호중구 감소증(7.8%, 7.4%), 고혈압(6.4%, 3.2%), 빈혈(4.8%, 5.1%)이었음
- 전반적으로 고혈압을 제외하고 군 간 유사한 발생률이 관찰되었음
- 4등급 이상의 AEs는 시험군의 28.1%, 위약군의 27.8%에서 보고되었으며, 대부분의 AEs는 3등급이 4등급보다

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	빈번하게 보고되었으나 호중구 수 감소, 호중구 감소증이 3등급 보다 4등급으로 더 흔하게 보고됨 3) 사망 - DCO 기준 시험군 229명(35.1%), 위약군 304명(46.8%) 환자가 사망하였으며, 가장 흔한 사망의 원인은 질병의 진행이었음(시험군 26.1%, 위약군 36.0%) - 대부분의 사망은 시험약 투여 마지막 30일 이후에 발생(시험군 30.5%, 위약군 42.6%)하였으며 투여 시작 전 사망한 환자는 없었음 4) 5등급 AEs - 군 간 유사하게 관찰됨(시험군 4.1%, 위약군 4.0%) - 시험자가 시험약과 관련된 것으로 평가한 5등급 AEs는 없었음 5) SAEs - 군 간 유사하게 관찰됨(시험군 44.8%, 위약군 42.3%) - 가장 흔한 SAE는 열성 호중구 감소증이었으며, 시험군과 대조군에서 모두 6.1%, 6.0%로 유사하게 보고됨 - 대부분의 SAEs는 각 투여군의 <1%로 보고되었으며, 군 간 1% 이상 차이가 관찰되는 유일한 SAE는 호중구 수 감소였음. 해당 SAEs는 도세탁셀 투여에 의한 것으로 판단됨 6) 특별 관심대상 AEs - 피로/무력증, 골절, 낙상, 혈관 확장 및 홍조, 유방장애/여성형 유방, 심장 장애, 당뇨/고혈당증, 정신 장애, 뇌허혈, 발작, 체중 감소 AEs는 군 간 유의미한 변화가 관찰되지 않았음 - 발진 및 고혈압의 경우 위약군 대비 시험군에서 발생률이 증가하는 경향이 관찰됨 · 사용상의 주의사항 중 이상반응 항에 빈도를 기재하여 정보 제공 - 대부분의 환자는 1 또는 2등급이었으며, 특별 관심대상 AEs 중 4등급 또는 5등급은 보고되지 않음 7) 하위군 분석 - 연령, 지역, 베이스라인 신기능 및 간기능 등 하위군 분석에서 유의적이고 의미있는 경향은 관찰되지 않음 8) 혈액학적 및 생화학적 실험실적 검사 · 동 시험에서 관찰된 실험실적 검사 결과로서 ALT, AST 및 TB를 허가사항에 기재함 - 백혈구 감소 및 호중구 수 감소 외에는 대부분 등급 1 또는 2로 보고되었음. 호중구 감소는 도세탁셀에서 잘 알려진 AEs로서 군 간 유의적인 차이가 관찰되지 않음에 따라 의미있는 차이로 판단되지 않음 - 시험군 중 1명의 환자에서 ALT 및 AST 상승과 함께 빌리루빈 및 INR의 동시 상승으로 인한 간 기능 손상이 관찰되어 Hy's raw의 기준을 충족하는 간세포 손상이 발생함. 피부 발진이나 발열도 기록되었음. 다만 DILI는 도세탁셀에 대해 잘 알려진 간독성 위험인 점과 도세탁셀의 투여 이후 발생한 점을 고려할 때 도세탁셀이 가장 관련이 있는 원인 약물로 추정되나 시험약과의 인과관계는 배제하기 어려움. 해당 환자는 약물의 투여 중지 이후 완전히 해소되어 가역적으로 제거됨 · 사용상의 주의사항 중 임상 검사치 중 간 아미노 전달 효소 상승에 관한 항목에 해당 내용을 포함하여 기재함							

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 17777(ARASENS)
  - 시험 대상인 mHSPC 환자군에서 시험약(다로루타마이드 600mg BID)와 도세탁셀의 병용요법은 도세탁셀 단독요법 대비 OS를 유의적으로 연장시켰으며, 그 외 2차 및 탐색적 유효성 평가변수에서도 추가로 치료적 유익성이 확인됨
  - 1차 유효성 평가변수의 하위군 분석에서도 전반적으로 위약군 대비 시험군에 유리한 경향성이 일관되게 확인됨
  - 2차 유효성 평가변수의 계층분석 중 첫 번째 항목인 'CRPC 까지의 시간' 항목에서 세부 결과를 확인할 때, 전체 결과는 위약군 대비 시험군에서 유리한 효과(HR=0.357)로 확인되었으며, PSA 진행을 제외한 추가 민감도 분석에서도 골 병변, 연조직 또는 내장 병변에의 방사선학적 진행까지의 시간 중앙값은 시험군에서 도달되지 않았고 (95% CI: [48.0; A]), 위약군에서는 39.1개월로(95% CI: [30.5; 49.5]) CRPC까지 시간에 대한 주요 분석 결과를 지지함[HR=0.463(95% CI: [0.375; 0.572]; p<0.0001)]
  - 약동학 결과의 경우, 시험약과 도세탁셀의 병용투여는 도세탁셀 단독투여 대비 주성분 PK가 낮게 관찰되었으며, 베이스라인의 공변량을 고려한 결과에서도 약 10% 낮은 노출도가 확인됨. 해당 수준의 차이는 임상적으로 유의미한 변화로 판단되지 않음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 17777(ARASENS)
  - 시험 대상인 mHSPC 환자군에서 시험약과 도세탁셀의 병용요법은 수용할 만한 안전성 프로파일로 확인됨. 시험군의 투여 중앙값(41.0개월)이 대조군의 투여 중앙값(16.7개월) 대비 긴 투여 기간임에도 군 간 유의적인 안전성 프로파일은 관찰되지 않았음
  - 전반적으로 AEs, SAEs 및 특별 관심대상 AEs는 군 간 유사한 발생률을 보였으나 고혈압의 경우 시험 투여의 첫 6개월 후 감소하는 경향성을 보이지 않으며, 두 약물의 병용이 발진 및 고혈압 AEs의 발생률을 높이는 것으로 관찰됨
  - 고혈압과 발진은 동 품목의 이전 임상시험(nmCRPC 환자 대상, 치료적 확증)에서 이미 확인된 바 있는 AEs로 표준 치료요법을 통해 시험 기간 중 효과적으로 관리되었으며 가역적인 점을 특징으로 하고 있음
  - 동 시험에서 관찰된 AEs는 기존에 수행된 동 약물의 임상시험에서도 보고된 AEs로서 이와 같은 경향은 이전 임상에서 확인된 다로루타마이드의 안전성 프로파일과 전반적으로 일치하며 허용 가능하다고 판단됨
  - 다만 신청사항 중 제출된 최종 결과보고서와 일부 수치가 상이하거나 누락된 이상반응에 대해서는 최종 허가사항에 포함하여 재작성함

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.6. 가교자료 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 17777(ARASENS)
  - 전이성 호르몬 민감성 전립선암 남성에서의 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 위약-대조, 제3상 임상시험임
  - 제출된 자료를 검토한 결과, 1차 유효성 평가변수로서 다로루타마이드 투여군은 위약군 대비 전체 생존(OS) 발생 위험을 32.5% 감소(0.675 (95% CI: 0.568, 0.801; p<0.0001))한 것이 관찰되었으며, OS 중앙값이 위약으로 치료받은 환자에 비해 다로루타마이드로 치료받은 환자에서 연장된 것(시험군 중앙값 미도달, 위약군 중앙값 48.9개월)을 확인함. 또한 1차 유효성 평가변수의 하위군 분석에서도 전반적으로 위약군 대비 시험군에 유리한 경향성이 일관되게 확인됨
  - 동 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 다로루타마이드의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 영국 등 품목허가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	바이엘코리아(주)	허가일	2020.05.27.
제품명	뉴베카정300밀리그램 (다로루타마이드)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 2.0 2022.12.2.
주성분 및 함량	1정(618.0mg) 중 다로루타마이드(별규) 300.0mg		
효능·효과	1. 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료 2. 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		
- 없음	- 해당없음	- 해당없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 중증 간장애가 있는 환자에서 노출 증가로 인한 ADR - 유의한 심혈관 병력이 있는 환자의 심혈관 사례	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 중증 신장 장애 환자에서 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	첨부문서
- 발암 가능성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 비임상시험(범주 III)	

끝.