의약품 품목허가 보고서

접수일자		2019-08-29	접수번호	20190130192
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		바이엘코리아(주)		
제 품 명		뉴베카정300밀리그램(다로루타마이드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		다로루타마이드		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정(618.0mg)중 다로루타마이드(별규) 300.0mg		
신청 사항	효능효과	비전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료		
	용법용량	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) 유사체를 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.		
최종 허가 사항	허가일자	2020-05-27		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		

국외 허가현황	FDA 허가(2019.07.30.)		
허가부서	융복합혁신제품지원단 (의약품)	**허가담당자**	김원일, 도원임, 오정원, 김명호, 김영옥
심사부서	종양약품과 소화계약품과 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 전설희, 정명아, 김영림, 서경원 (기시) 이희진, 김선미, 김희성 (위해성) 전설희, 정명아, 김영림 김보라, 문성은, 김정연
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	정인식, 한혜진, 박미자, 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

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 시작 권장용량은 1일 2회, 1회 300mg이다(8. 신장애 환자에 대한 투여 항 참조). 2.2 간장애 환자 중등도의 간장애 환자(Child-Puge Class B)에서 이 약의 시작 권장용량은 1일 2회, 1회 300mg이다(9. 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. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것

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

- P-gp 기질인 의약품을 복용하는 환자(4. 상호작용항 참조)

3. 이상반응

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)을 병용하거나 이전에 양측 고환절제술을 받았다. 이 약을 투여 받은 환자의 노출 기간 중앙값은 14.8개월(범위: 0~44.3개월)이었다.

전체적으로 이 약을 투여 받은 환자의 25%, 위약을 투여 받은 환자의 20%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 이 약을 투여 받은 환자 1% 이상에서의 중대한 이상반응은 소변 정체, 폐렴 및 혈뇨였다. 전체적으로 이 약을 투여 받은 환자의 3.9%, 위약을 투여 받은 환자의 3.2%가 사망(0.4%), 심부전(0.3%), 심정지(0.2%), 일반적인 육체적 건강 악화(0.2%), 폐색전증(0.2%) 등의 이상반응으로 인해 사망하였다.

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

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

이 약을 투여 받은 환자의 6%에서 이상반응으로 인해 용량을 감소하였다. 이 약을 투여 받은 환자에서 용량 감소를 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 이상반응을 보여준다.

표1. ARAMIS 에서의 이상반응

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

1 피로 및 무력증 포함

2 Common Terminology Criteria for Adverse Events (이상반응 표준용어 기준) version 4.03

또한 이 약을 투여 받은 환자 중 2% 이상에서 발생한 임상적으로 유의미한 이상반응은 허혈성 심질환(4.0% 대비 위약 3.4%) 및 심부전(2.1% 대비 위약 0.9%)이었다.

4. 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 이약 1회 용량(600mg)을 음식과 함께 투여한 결과, 이 약의 평균 노출[AUC(0-72)]이 72% 감소하였고, Cmax가 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) 다른 약물에 대한 이 약의 영향

① BCRP 기질에 대한 이 약의 영향

이 약은 유방암 내성 단백질(BCRP)의 억제제이다. 음식과 함께 로수바스타틴1회 용량(5mg)을 병용 투여하기 전에 이 약(5일 간 600mg을 1일 2회 투여) 을 투여한 결과, 로수바스타틴의 평균노출(AUC) 및 Cmax가 약 5배 증가하였다. 이는 이 약의 병용투여가 다른 CRP 기질(예: 메토트렉세이트, 설파살라진, 플루바스타틴, 아토르바스타틴)의혈장 농도를 증가시킬 수 있음을 나타낸다. 따라서 이 약과 병용투여 시BCRP 기질 의약품의 제품 정보 중 관련 권고사항을 따라야 한다.

5. 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 개의생식계에 영향을 미치는 것으로 나타났다.

3) 피임

가임 여성 또는 임산부와 성행위를 하는 경우, 이 약의 치료기간과 최종 투약 후 4주 동안 효과적인 피임법을 사용하여 피임해야 한다.

이 약을 복용하는 환자가 임신부와 성행위를 하는 경우, 이 약의 치료기간과이 약의 치료를 완료한 후 4주 간 콘돔을 사용해야 한다. 태아의 발달에 영향을 미칠 수 있으므로 임신부에게 안드로겐 수용체 억제제의 정액을 통한 노출을 피해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 이 약을 투여 받은 954명의 환자 중, 88%는 65세 이상이었으며 49%는 75세 이상이었다. 고령자와 젊은 환자들 사이에 전반적인 안전성과 유효성의 차이는 확인되지 않았다.

8. 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.

9. 간장애 환자에 대한 투여

중등도의 간장애 환자(Child-Puge Class B)는 이 약에 대한 노출이 높아 시작 용량을 감량하는 것이 권장된다.

경증의 간장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자(Child-Puge Class C)에 대한 이 약의 약동학은 알려져 있지 않다.

10. 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.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 임신 중이거나 가임기의 여성은 이 약을 취급해서는 안 된다.
2) 개봉 후에는 병을 밀폐하여 보관한다. 이 약은 개봉 후 3개월 동안 안정하다.
3) 어린이 손이 닿지 않은 곳에 보관한다.

12. 임상검사치에의 영향

표 2. ARAMIS 임상시험에서 이 약의 투여와 관련이 있고 위약 치료 대비 이 약을 투여한 환자에게서 더 자주 보고된 실험실 검사 이상

실험실 파라미터 (조사한 검체%)	이 약 (N=954)*		위약 (N=554)*	
	모든 등급 **	3등급/4등급**	모든 등급 **	3등급/4등급**
혈액 및 림프계 장애				
호중구 수 감소	19.6%	3.5%	9.4%	0.5%
간담도 장애				
빌리루빈 증가	16.4%	0.1%	6.9%	0%
AST 증가	22.5%	0.5%	13.6%	0.2%

* 특정 실험실 파라미터별로 검사 받은 환자 수는 다를 수 있다. 이에 따라 각 실험실 검사 이상의 발생률을 계산하였다.

** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version. 4.03. 실험실 검사

값만 사용되었다(임상 평가 없음). 4등급 실험실 검사 값은 호중구 수 감소에 국한된다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 정보

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 전립선암의 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 상호전환되는 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 유기 용매에 잘 용해된다.

① 흡수

이 약 600mg (300mg 2정)을 경구 투여 후 최고 혈중 농도는 4.79 mg/L 로, 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(다로루타마이드300mg) 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 부분입체 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 대사체 인 keto-dalorutamide를 통해 상호 전환 가능하나, (S,S)-darolutamide로 대부분 존재한다.

14C로 표지된 이 약 300mg을 용액 상태로 단회 경구 투여 하자, 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 Cmax와 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 Cmax는 건강한 지원자에 비해 중증의 신장애 환자(estimated Glomerular Filtration Rate(dGFR) 15 ~ 29mL/min/1.73 m2)에

서 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 30~89mLmin/1.73m2)을 가진 환자에서 1.1배 및 1.3배 높다.

이 약의 약동학은 투석을 받는 말기 신장애 환자(eGFR<15mL/min/1.73 m2)에서 연구되지 않았다.

인종 : 이 약의 약동학에서 민족성에 따라 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다 (백인, 일본인, 비일본 아시아인, 흑인, 아프리카계 미국인).

3) 임상시험 정보

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.

모든 환자들은 성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH) 유사체를 병용하거나 이전에 양측 고환 절제술을 받았다. 대동맥 분기점 아래 골반 림프절 단축 2cm미만인 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 표적치료 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.

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 3 및 그림 1 참조).

무전이 생존기간(MFS) 결과는 전립선 특이 항원 배가 시간(PSADT), 골격표적 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.

이 약의 치료는 전체 생존기간(OS)에 긍정적인 경향을 보였고(중간 OS 분석 시점에 어느 군도 중앙값에 도달하지 못했다. HR=0.706, p=0.045210, 표 3 및 그림 2 참조), 위약 대비 통증 진행까지의 시간을 지연시켰다(중앙값 40.3 대비 25.4개월, HR=0.647, p=0.000008)(표 3 참조). 일차 분석 시점에는 세포독성 화학요법 처음 개시까지의 시간(HR=0.433, p <0.000001) 및 증상성 골격 사건 처음 발생까지의 시간(HR=0.428, p=0.011262)의 확보를 위한 충분한 시간이 경과하지 않았다(표 3 참조).

표 3. 임상시험 ARAMIS 유효성 결과

유효성 변수	사건 수 (%)		중앙값 (95% CI)		위험비 a (95% CI) P 값 (two-sided)
	이 약 (N=955)	위약 (N=554)	이 약 (N=955)	위약 (N=554)	
무전이 생존 기간	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	78 (8.2%)	58 (10.5%)	NR (44.5, NR)	NR (NR, NR)	0.706 (0.501, 0.994) 0.045210 b
통증 진행까지의 시간 c	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 b
세포독성 화학요법 처음 개시까지의 시간	73 (7.6%)	79 (14.3%)	NR (NR, NR)	38.2 개월 (35.6, 41.9)	0.433 (0.314, 0.595) <0.000001b
증상성 골격 사건 처음 발생까지의 시간	16 (1.7%)	18 (3.2%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0.428 (0.218, 0.842) 0.011262 b

a 위험비 < 1은 이 약이 유익함을 의미함

b 전체 생존기간(OS)의 p 값은 전체 생존기간(OS) 중간 분석 시 사전에 정의된 통계적 유의성의 임계값에 도달하지 못했다. 따라서 (계층적 방법론에 따라) 나머지 3개의 2차 평가 변수의 유의성에 대한 공식 검정은 수행되지 않았다.

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

NR 도달하지 못함(Not Reached)

또한 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 33.2개월 대비 7.3개월, HR=0.130, 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

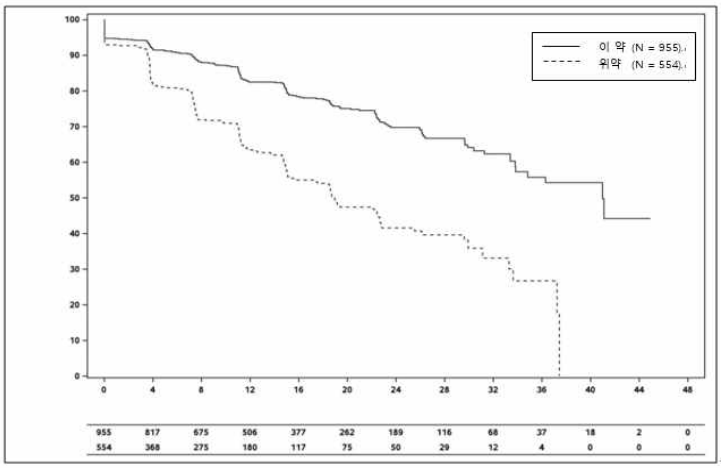
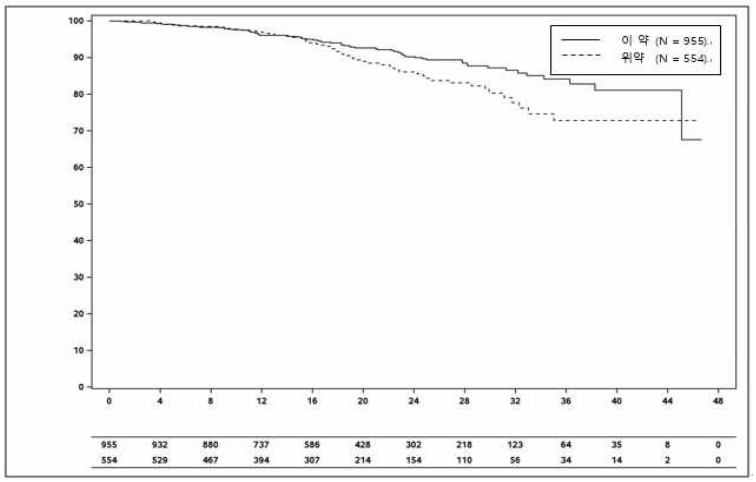


그림 2. 전체 생존기간(OS)에 대한 카플란-마이어 곡선



4) 비임상시험 정보

독성시험 정보

모든 동물 독성 시험에서 나타난 생식기관 변화를 제외하고, 비임상시험 자료에 근거하면 기존의 안전성 약리, 반복투여 독성 및 유전독성 시험 결과 인간에 대한 특별한 위험성은 나타나지 않았다.

① 전신독성

랫드와 개를 대상으로 한 반복 투여 독성시험에서 수컷 생식기에서의 변화(전립선 및 부고환 위축으로 인한 장기 중량 감소)가 발견되었다. 이러한 영향은 인체예상 노출 범위 이하의 전신 노출에서 발생했다(AUC 비교에 근거함). 생식 조직에 대한 추가 변화는 개에서 고환의 정액과소증, 정세관 확장 및 퇴화 뿐 아니라 랫드에서 뇌하수체 전엽의 공포화(vacuolation) 소폭 증가, 랫드의 정낭 및 유선 위축이 포함되었다. 두 종에서의 수컷 생식기 변화는 이 약의 약리학적 활성과 일관되었으며 4 - 8주 간의 회복기 후에는 되돌아오거나 부분적으로 회복되었다. 랫드와 개의 암컷 생식기에서는 어떠한 영향도 보이지 않았다. 간을 포함해 다른 기관계에서는 관찰된 임상 병리나 조직 병리에 있어 유의미한 변화가 없었다.

② 태아독성 / 최기형성

발달 독성에 대한 연구는 수행되지 않았다.

③ 생식독성

생식 독성 연구는 수행되지 않았다. 그러나 랫드와 개를 대상으로 한 반복투여 독성시험에서 수컷 생식계의 위축과 정액과소증이 관찰되었고 이는 이 약의 약리학적 활성과 일치한다.

④ 유전독성 및 발암성

이 약은 복귀 돌연변이 시험(Ames)에서 돌연변이를 유도하지 않았다. 이 약은 고농도에서 배양된 인체 림프구의 체외 염색체 이상을 유도했다. 그러나 랫드에서의 체내 골수 소핵 시험 및 간과 십이지장에서의 체내 코멧시험 조합에서는 유전독성이 관찰되지 않았다. 종합적으로 이 약은 인체 사용에 대한 유의미한 잠재적 유전독성을 나타내지 않았다.

이 약의 잠재 발암성을 평가하기 위한 장기 동물 시험은 수행되지 않았다.

⑤ 안전성 약리

안전성 약리 연구에 근거하여 비임상시험 데이터는 사람에게 특별한 위험성 을 보이지 않는다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관 (1 - 30 ℃), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 다로루타마이드

등록번호: 수212-7-ND

제조소 명칭 및 소재지: Fermion Oy, Hanko Orioninkatu 210900, Hanko, Finland

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 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	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2019.08.29.	2019.08.29.	2019.08.29.	2019.08.29.	2019.08.30.
보완요청 일자	2019.11.18.	2019.11.18.	2019.11.18.	2019.10.31.	2019.11.06.
보완접수 일자	2020.03.16.	2020.03.16.	2020.03.16.	2020.03.16.	2020.03.16.
최종처리 일자	2020.05.27.	2020.05.27.	2020.05.27.	2020.05.27.	2020.05.28.

[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 · 심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호																																		
	1	2																3				4						5				6		7	8
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)														
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	X	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

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

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]

- 제출한 비임상시험 자료는 타당함
  - 단회, 반복(설치류 26주, 비설치류 39주), 유전, 기타(광독성) 독성시험자료 제출
  - 생식독성시험은 중 SegI은 반복투여독성시험에서 영향을 관찰하였으며 이 약의 작용기전 상, 필수적으로 수컷 생식기관에 영향을 줄 것으로 예상되는 바, 추가적인 시험이 요구되지 않음, SegII, III의 경우, 여성을 대상으로 하지 않으므로 면제가능
  - 효력시험에서 시험약은 항종양활성을 나타냈으며 안전성약리 시험 결과, QT 연장에 미칠 가능성이 낮은 것으로 여겨짐
  - ADME 시험에서 시험약물은 CYP3A4 등 간 효소에 의해 활성대사체인 keto-darolutamide로 전환되어 혈 중에 분포하며 소변, 대변을 통한 배설은 비교적 균등하게 이루어지는 것으로 나타남
- 본 안유심사 검토결과, 신청한 적응증(비전이성 거세저항성 전립선암)에 이 약을 투여하였을 때, 위약 대비 MFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨
  - 시험대상 환자군이 고위험(PSA 수치 2배 상승 시간이 10개월 이내)군에 해당하므로 이를 허가사항에 명시함
  - 안전성 측면에서 피로, 발진 등 동일계열에서 알려진 이상반응이 많이 발생하였음
  - 엔잘루타마이드의 중증 이상반응으로 알려진 발작의 경우, 발작의 경력이 있는 환자를 임상시험에 포함하였으나 위험도를 상승시키지 않는 것으로 나타남
- 가교자료에서 한국인 76명이 참여하여 5%의 비율을 보임
  - 유효성(MFS) 측면에서 한국인은 중앙값을 산출하지 못했으나 전체 모집단과 유사한 위험비를 보임
  - 안전성 측면에서 한국인과 전체 환자군의 투여용량, 용량강도 면에서 차이가 없으며 AUC를 기반으로 한 약동학적 분석에서 차이를 보이지 않음
  - 용량조절 빈도가 많고 조절까지 시간이 짧으나 이상반응 빈도에서 차이가 없고 재증량 빈도도 높은 것으로 미루어 짐작할 때, 외래 방문이 잦은 국내 의료 환경 특성이 반영된 것으로 생각됨
- 시판후조사 대상자수 산출을 위한 이상반응으로 심혈관 장애 중, Heart failure를 선택하였으며 발생빈도와 중증도, RMP에서 관리하고 있는 점 등을 고려할 때, 적절한 표본으로 생각됨

- 이에 따라 산출된 재심사 증례 수(600례)는 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 뉴베카정300밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 민원인이 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령 등을 요약기재: 검토서 참조
- 약리작용 기전: 안드로겐 수용체 길항제

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내외 개발현황에 관한 자료

- FDA 허가 : 2019.07.30

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 맞춤화된 치료 옵션은 계속 제한됩니다. PARP 억제제는 DAN 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 제제를 사용한 치료는 BRCA-돌연변이 진행성 유방암에서 고무적인 예비 유효성 결과로 이어졌지만, 이는 상당한 독성을 야기하고 대규모의 전향적 무작위배정 시험에서 연구되지 않았습니다.

표 1-1 비-전이 (M0) 거세 저항성 전립선암에 대한 2차 호르몬 치료 요법

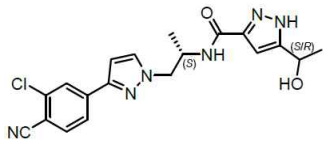
유형 [a]	약물	지표
항-안드로겐	Apalutamide	nmCRPC (FDA)
	Enzalutamide	전이성 질환 발달 위험이 높은 nmCRPC 환자 (EMA) nmCRPC, mCRPC (FDA) 고위험 nmCRPC, mCRPC (EMA)
	Abiraterone	전이성 전립선암(in combination with prednisone or prednisolone)
	Nilutamide Flutamide Bicalutamide	전이성 PC (수술적 거세 포함) 전이성 PC (ADT 포함) 전이성 PC (ADT 포함)
비특이성 스테로이드 생합성 억제제	Ketoconazole(cortisone이나 스테로이드 포함 또는 불포함)	전신 세균 감염 [b]
스테로이드	코르티코스테로이드	특정 감염성 질환이나 조건을 대상으로 하는 항-염증 또는 면역억제제[b] 특수한 엔도크린 조건 특정 종양 조건의 일시적 완화
합성 에트트로겐	DES 또는 다른 에스트로겐	호르몬 대체가 필요한 조건 [b]

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 피로, 발진

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

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
다로루타마이드	Darolutamide	$C_{19}H_{19}ClN_6O_2$ (MW 398.85)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/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	PE/PE in closed container	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

• 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건-광, 온도, pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PVC/Al 블리스터	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

• 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

• 신청 저장방법 및 사용기간:

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

• 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 24개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(36개월) 설정 타당함

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

darolutamide(BAY 1841788)를 이용한 독성 연구 개요

연구 유형/ 투여 기간	종/계통	투여 방법	투여량/농도	GLP	시험 시설
반복 투여 독성					
3일	렛드, 위스타	경구, 위관영양법	500, 1000, 2000mg/kg	N	오리온(Orion) (FIN)
7일	렛드, 위스타	경구, 위관영양법	1000mg/kg	N	윌리서치(WIL Research) (FRA)
14일	렛드, 위스타	경구, 위관영양법	50, 200, 800mg/kg	N	찰스리버(Charles River) (UK)
28일	렛드, 위스타	경구, 위관영양법	100, 300, 1000mg/kg	Y	찰스리버 (UK)
26주 + 4주 회복	렛드, 위스타	경구, 위관영양법	100, 300, 1000mg/kg	Y	윌리서치 (FRA)
7일	개, 비글	경구, 위관영양법	50, 200, 400, 800, 1000mg/kg	N	찰스리버 (UK)
14일	개, 비글	경구, 위관영양법	200, 400, 800, 1000mg/kg	N	윌리서치 (FRA)
28일	개, 비글	경구, 위관영양법	50, 200, 800mg/kg	Y	찰스리버 (UK)
13주 + 4주 회복	개, 비글	경구, 위관영양법	50, 150, 400mg/kg	Y	윌리서치 (FRA)
39주 + 8주 회복	개, 비글	경구, 위관영양법	50, 150, 400mg/kg	Y	찰스리버 (FRA)
체외 유전독성					
살모넬라(Salmonella)/ 마이크로솜 분석(microsome assay)	살모넬라 균	체외(In vitro)	최대 5000μg/plate	Y	할란 CCR(Harlan CCR) (DE)

체외 세포유전학 시험	인간 림프구	체외(In vitro)	최대 400μg/mL	Y	할란 CCR (DE)
체내 간과 십이지장에서 골수 소핵 및 유전자혜성시험(Comet assay)	렛드, 위스타	경구, 위관영양법	100, 500, 1000mg/kg	Y	코반스(Covance) (UK)
기타 독성 연구 3T3 NRU 시험	마우스 섬유아세포 (3T3.A31)	체외(In vitro)	최대 100mg/L	Y	찰스리버 (US)

4.2.2. 반복투여독성시험

- 쥐와 개에서의 모든 중추적(pivotal) 연구에서 darolutamide로 치료 후 관찰된 주요 결과는 두 종 모두에게서 관찰된 수컷 생식기관의 위축성 변화였다. 전립선과 부고환 기관 무게의 현저한 감소는 복용량 또는 치료기간에 대한 명확한 가중없이 나타났다. 이러한 변화는 조직학적으로 전립선의 위축과 정자감소의 징후와 연관된 부고환 관 직경 상피의 위축변화와 관련되어 있다. 장기간 치료 후, 고환은 또 영향을 받아 쥐에게서 감소한 기관 중량을 보여준다. 개에서는 39주 연구동안 고환중량은 관강 내 정자의 축적과 함께 증가하였으며, 높은 투여량에서는 경미한 염증의 징후가 있었다. 개의 고환에서의 이러한 변화는 고환조직에서 유체 역압을 초래할 수 있는 부고환의 위축성 변화에 이차적인 것으로 간주된다. 쥐의 정낭에서도 분비 감소가 관찰되었고, 이는 26주의 치료 후에 위축을 초래하였다. 수컷 생식관에서의 이러한 모든 발견은 darolutamide의 예상된 항안드로겐 활동과 분명히 관련이 있으며, 이들은 4 주에서 8 주 간의 치료 후 기간동안 완전히 또는 부분적으로 가역적인 것으로 나타났다.

4.2.3. 유전독성시험

- 점돌연변이 또는 염색체 이상을 유도할 수 있는 가능성을 밝히기 위해 살모넬라 복귀 돌연변이 시험-Salmonella reverse mutation assay (Ames test) (모듈 4.2.3.3.1 R-9724 와 모듈 2.6.7의 8.1부분)과 생체 외 포유류의 염색체 이상 분석-mammalian chromosome aberration assay in vitro (모듈 4.2.3.3.1 R-9725 와 모듈 2.6.7 섹션 8.2)으로 darolutamide를 조사했다. 에임스 시험(Ames test)에서 유전독성의 징후는 관찰되지 않았지만, darolutamide는 높은 농도에서 염색체 이상 검사에 대한 양성결과를 보였다. 이 같은 양성 결과에 이은 후속 조치로 darolutamide를 3 일 연속 1000mg/kg/day까지의 용량으로 결합된 경구섭식용 쥐의 소핵 연구(combined oral gavage rat micronucleus)와 Comet 연구로 시험하였다 (모듈 4.2.3.3.2.R-9674와 모듈 2.6.7의 9부분). Darolutamide는 생체 내에서 소핵의 형성을 유도하지 않았고, 치료받은 쥐들의 간과 십이지장에서 DNA 손상 가능성의 징후를 보이지 않았다. Darolutamide로 받은 전신노출 수준은 사람의 치료상의 노출과 비교했을 때 약 6 배 (Cmax)와 5 배 (AUC) 높았다 (표 4-4 참조). 결론적으로, darolutamide는 ICH S2 (R1)지침에 따라 비유전독성물질로 간주될 수 있다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회, 반복(설치류 26주, 비설치류 39주), 유전, 기타(광독성) 독성시험자료를 제출하였으며 제출한 자료는 타당함
- 생식독성시험은 중 SegI은 반복투여독성시험에서 영향을 관찰하였으며 이 약의 작용기전 상, 필수적으로 수컷 생식기관에 영향을 줄 것으로 예상되는 바, 추가적인 시험이 요구되지 않음, SegII, III의 경우, 여성을 대상으로

하지 않으므로 면제가능

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 효력시험자료

일차 약력학– *생체 외* 연구

연구 유형	*시험 환경*	주목할만한 발견
AR 결합 억제	거세된 렛드의 복부 전립선의 세포액 용해물	Ki 값: 9 nM darolutamide, 9 nM (S,R)-darolutamide, 19 nM (S,S)-darolutamide, 8 nM keto-darolutamide
AR 야생형에 대한 길항작용	HEK293 세포들에서 세포 기반 전사 촉진 분석	IC_{50} 값: 65 nM darolutamide, 38 nM (S,R)-darolutamide, 51 nM (S,S)-darolutamide, 25 nM keto-darolutamide
AR 핵 전좌의 억제	HEK293 세포들에서 AR 세포 분획 국소화의 면역 형광 분석	대조군 유도 (0.6 nM testosterone) 핵 대 세포질 비율의 50 % 이상을 유도하는 농도: 5 µM darolutamide, 1 µM keto-darolutamide
AR 돌연변이 W742L에 대한 길항작용	U2-OS cells에서 세포 기반 전사 촉진	IC_{50} 값: 1.5 µM darolutamide, 1.2 µM keto-darolutamide
AR 돌연변이 F877L에 대한 길항작용	U2-OS cells에서 세포 기반 전사 촉진	IC_{50} 값: 0.07 µM darolutamide, 0.05 µM keto-darolutamide
AR 돌연변이 T878A에 대한 길항작용	U2-OS cells에서 세포 기반 전사 촉진	IC_{50} 값: 1.8 µM darolutamid, 1.7 µM keto-darolutamide
배양에서 종양세포 증식 억제	VCaP	IC_{50} 값: 0.5 µM darolutamide, 0.65 µM keto-darolutamide

일차 약력학– *생체 내* studies

연구 유형	*시험 환경*	*주목할만한 발견*
테스토스테론에 의해 유발 된 안드로겐 표적 기관의 성장 억제	testosterone propionate로 자극 한 미성숙 렛드의 복부 전립선과 정낭 중량	3 mg/kg, s.c., 로 매일 TP- 자극 한 그룹과 비교하여 복부 전립선의 상대적인 중량은 10, 30과 100 mg / kg의 darolutamide를 매일 경구투여한 후 50, 78 과 110 % 감소하였다.. 3 mg/kg, s.c., 로 매일 TP 자극 한 그룹과 비교하여 정낭의 상대적인 중량은 10, 30과 100mg/kg의 darolutamide를 매일 경구 투여 한 후 33, 63과 88% 감소하였다.
VCaP 이종 이식 모델에서의 항 종양 효능	거세 된 마우스의 VCaP 이종이식	이종 이식 된 종양은 거세 된 치료받지 않은 마우스 ($p < 0.01$)와 비교하여 37일동안 경구로 1일 1회 50 mg/kg의 darolutamide로 치료 받은 마우스에서 훨씬 더 천천히 성장하는 것으로 관찰되었다. 마우스를 37일동안 1일 2회 50mg/kg darolutamide로 치료했을 때, 거세 된 치료받지 않은 마우스와 비교하여 종양 퇴행이 관찰되었다 ($p < 0.001$).
VCaP 정위 모델에서의 항 종양 효능	온전한 마우스와 거세 된 마우스에서의 VCaP 정위 모델	온전한 마우스에서 , 1일 2회 경구로 50 mg/kg의 darolutamide치료를 한 후 정위 종양 성장 억제가 운반체 대조군과 비교하여 관찰되었다.거세 된 마우스에서 정위 종양의 성장은 용량 의존적으로 감소 하였는데, 1일 2회 경구로 100mg/kg의 darolutamide 를 투여 하였으나, 그룹 내에서의 높은 편차로 인해 감소가 통계적으로 유의하지 않았다

5.2. 안전성약리시험자료

안전성 약리학 – *생체 외* 연구

평가 한 장기 시스템	*시험 환경*	농도 [μM]	*주목할만한 발견*
전기 생리학			
hERG K^+ 전류 [a]	안정하게 형질전환 된 HEK293 세포들 (2-6 세포/농도)	0 (운반체 대조군: DMSO), 1, 3, 10, 30	사용 한 모든 시험 항목에 의한 투여량 의존적 블록 hERG 전류; IC_{50}[darolutamide] = 87.9 μM IC_{50} [(*S*,*R*)-darolutamide] = 11.5 μM IC_{50} [(*S*,*S*)-darolutamide] = 30.2 μM IC_{50} [keto-darolutamide] = 8.0 μM
		양성 대조군 E-4031: 0.1	92.1% 저해

안전성 약리학 – *생체 내* 연구

평가 한 장기 시스템	종/계통	투여 방법	투여량 [a] [mg/kg]	성별 (그룹 당 수)	*주목할만한 발견*
중추 신경계					
상세한 임상과 기능 관찰, 28 일 전신 독성 연구 내 체온	*랫트/* Wistar	*경구 (위관 영양)*	0 (MC), 100, 300, 1000; 1일 1회	수컷 (10), 암컷 (10)	급성 영향 없음 ≥ 300 mg/kg: 3주째에만: 수컷과 암컷 동물들에서 약간 감소한 운동 활동 추세
호흡기계					
호흡수, 일 호흡량 그리고 매분 환기량	*랫트/* Wistar	*경구 (위관 영양)*	0 (MC), 100, 300, 1000	수컷 (5)	영향 없음
심혈관계					
심장-혈역학, 심전도, 혈액 가스 포함. 마취 된 동물에서의 전신 노출	개/비글	매 30분마다 4번의 연속적이고, 누적 된 정맥 내 한번에 주사	0 (MPG), 3, 10, 20	수컷 (4)	≥ 10 mg/kg에서: 동맥 혈압 감소를 동반한 혈관 확장;평균 관상 동맥 흐름의 일시적인 증가와 심박출량의 일시적인 증가 (20 mg/kg) 20 mg/kg 에서: 심실 재분극 지속 시간의 경미한 단축 (QT 와 QTc 간격)

5.3. ADME시험자료

5.3.1. 흡수

• Darolutamide를 용액으로 단일 경구 투여한후, 흡수의 정도는 완전하였으며 쥐에서의 절대적 생체이용률은 약 100%로 높았다. 개에서의 겉보기(apparent) 생체이용률은 금식 상태에서 12.6%와 급식 상태에서 16.3%로 낮았고, 이는 100mg/kg에서 현탁액의 낮은 용해도 때문이었다. 급식 상태에서의 약간 더 높은 값은 음식에 의한 효과 때문이다. AUC (0-24)면에서 darolutamide의 노출은 시험투여량 범위 내에서, 특히 중간에서 높은 투여량일 때, 투여량에 비례하는 것 보다 더 적게 증가하여 현탁액에서 용해도가 제한된 흡수가 된다는 가정을 뒷받침한다 (모듈 2.6.4의 3.1부분). 쥐와 개에게 경구투여를 반복한 결과, 축적이 관찰되지 않았다 (모듈 2.6.4의 3.2부분). 쥐에서 부분입체 이성질체의 비율이 안정상태의 혈장에서 약 1:1로 유지되는 반면, 개와 마우스의 (S R)-darolutamide가 각각 9:1과 8:2로 우세하다. 인간 혈장에서 부분입체 이성질체 (S,R)-darolutamide 대 (S,S)-darolutamide의 비율은 안정상태에서 약 1:6이었다. 이러한 결과는 종이 다른 경우에도 생체 내 부분입체 이성질체의 상호전환을 명확하게 보여준다. 마우스, 쥐, 개와 인간의 혈장에서 keto-darolutamide가 유일한 주요

순환 대사산물이었다. 이 대사산물은 darolutamide (과 결과적으로 두 부분입체 이성질체)과 비교하여 유사한 약리학적 활동을 갖는다. 수컷에서 28 일까지 반복 경구투여 후, 쥐와 개에서의 keto-darolutamide/darolutamide의 AUC 비율은 각각 1.2-1.4와 0.7이었다. 사람에게서 다중 투여 후, 대사산물에 대한 전신노출은 darolutamide보다 약 2 배 높았다 (모듈 2.6.4의 3.2부분).

5.3.2. 분포

• Darolutamide(와 각각의 부분입체 이성질체)의 단백질 결합은 중등도로, 관련된 약리학적, 독성학적 농도범위 (20-5000 ng/mL) 내에서 종 의존성을 보였지만, 농도 의존성 (개는 제외)을 보이지 낳았다. 비결합 분획 (fu)은 설치류에서 약 5%, 인간에서 8 %에 달했다. 개 혈장에서 농도의존성 결합이 관찰되었고 (20-20000 ng/mL에서 0.3-11%), 이는 총 농도가 증가함에 따라 결합이 포화되는 것을 나타낸다. 농도의존성 단백질 결합은 개에서만 보인 특정적인 관찰일 뿐이며 사람에 대한 평가에는 영향을 미치지 않는다.

5.3.3. 대사

• 사람에게서 darolutamide와 주요 대사산물인 keto-darolutamide의 산화적 대사는 CYP3A4에 의해 우선적으로 촉진되고, CYP1A1에 의해 덜 촉진되는 반면에, keto-darolutamide의 환원은 주로 AKR1C3에 의해 촉진된다 (모듈 2.6.4의 5.1.2부분; 모듈 2.6.4의 8.6.1부분). 전반적으로, darolutamide는 CYP3A4의 유도체(inducer)로 특징지어진다. 사람에서 darolutamide를 병용으로 투여하였을 때, 민감한 CYP3A4 기질인 미다졸람의 노출은 약 29% 감소하였다. 사람에게서 강력한 CYP3A4와 P-gp 그리고 BCRP 억제제인 이트라코나졸(itraconazole)과 동시 투여했을 때 darolutamide의 노출은 1.75배로 약하게 증가했으며 부수적인 효과로 Cmax가 1.36배 증가했다. 강력한 CYP3A4와 P-gp 유도제인 리팜핀(rifampin)과 동시 투여했을 때 darolutamide의 AUC는 28%로 그리고 Cmax 는 48%로 감소했다 (모듈 5.3.3.4 PH-40010). 또한, M-7 이성질체로 유도하는 darolutamide의 O-글루크론산화는 주로 UGT1A9, UGT1A1과 UGT1A3에 의해 촉진되었다. M-15를 형성하는 N-글루크론산화는 주로 UGT2B10에 의해 매개되었다 (모듈 2.6.4의 5.1.3부분). 쥐와 인간에게 [14C] darolutamide를 경구 투여한 결과, 약리학적으로 활성을 띠는 대사산물인 keto-darolutamide가 총 방사능 AUC의 50% 정도를 차지하는 혈장 내 유일한 주요 성분이었다. Darolutamide의 노출량은 (총 방사능의 관점에서) 쥐에서 50%, 인간에게서 29%에 달했다 (모듈 2.6.4의 5.2부분). Keto-darolutamide는 마우스와 개의 혈장에서도 확인되었다 (모듈 2.6.4의 3.2부분). 두 부분입체 이성질체의 1:1 혼합물을 투여한 후, 사람에게서 keto-darolutamide 의 형성을 통한 상호 전환이 관찰되었다; keto-darolutamide의 환원은 (S,R)-darolutamide보다(S,S)의 형성을 선호함을 보여준다 (모듈 2.6.4의 5.1.2부분).

5.3.4. 배설

• 경구투여 후 쥐에서의 [14C] darolutamide 관련 방사능 배출은 주로 담즙/대변 경로 (62 %)를 통해 발생한다; bdc 쥐에게 정맥 내 투여 후, 약 20 %의 상당한 양의 위장관으로의 담즙 외 분비가 관찰되었다. 또한, 쥐에서 약 30 %의 신장 배출양 관련 기여가 주목되어야 한다 (모듈 2.6.4의 6.1 부분). 사람의 경우, 투여된 방사능의 약 63 %가 소변으로 배출되고, 또 다른 32 %는 대변으로 배출된다 (모듈 2.6.4의 6.2부분).

5.4. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험에서 시험약은 항종양활성을 나타냈으며 안전성약리 시험 결과, QT 연장에 미칠 가능성이 낮은 것으로 여겨짐

- ADME 시험에서 시험약물은 CYP3A4 등 간 효소에 의해 활성대사체인 keto-darolutamide로 전환되어 혈 중에 분포하며 소변, 대변을 통한 배설은 비교적 균등하게 이루어지는 것으로 나타남

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 17712임

6.3. 생물약제학시험

- 제제의 개발과정에서 제제처방이나 제조방법이 변경되는 경우, 변경 전후 의약품을 비교하는 약동학(PK) 시험이나 비교용출시험

- Darolutamide는 경구 투약 형태로 개발되었다. 경구 투여 방식과 관련해 생물학적 이용성이 우수한 즉각 배출(IR, immediate release) 고체 공식의 darolutamide를 개발하는 것이 개발의 목적이었다. 100mg 분말-캡슐 그리고 300mg 정제와 같이 두 가지 투약 형태를 개발하였다. 전자의 경우는 초기 1/2 단계(phase)에서 그리고 후자는 이후 임상연구와 상업적 사용에서 개발된 형태이다. 상대적 생물학적 이용성 연구에 따르면, darolutamide를 캡슐 형태로 노출시켰을 때의 상대적 생물학적 이용성은 비-코팅 정제와 비슷하였다. 이후 1, 3(Phase 1, 3)단계 연구에서 필름-코팅 정제가 사용되었다. 임상 연구에서 사용한 필름-코팅 정제의 색상은 청색이었는데, 색상은 상업적 사용(commercial use)에서 백색으로 바꾸었다. 비-코팅 그리고 청색이나 백색-컬러 필름-코팅 정제의 비교성은 각각의 용해도(dissolution) 조사를 통해 입증되었다.

- (식이영향평가) BA 및 BE 판정에 대한 음식물의 영향(음식물의 종류 또는 음식물의 섭취시간에 의한 영향)에 대한 시험

<용법용량>
이 약은 통째로 음식과 함께 복용해야 한다.

시험번호	디자인	시험대상자	투여방법, 기간	평가변수	시험결과
17719	공개, 비무작위배정, 1상	일본인 mCRPC환자, 9명	Darolutamide 300 mg, 600 mg 단회(음식물과 함께 및 음식물 없이) 및 다회(음식물과 함께) 투여 경구 bid ADT 병행	약동학, 안전성	• 이번 연구의 약물 동력학적 결과에 따르면, 공복 조건에서에 비해 음식물을 섭취하였을 때, darolutamide의 기하학적 평균 AUC와 기하학적 평균은 2.5배 증가하였으며, tmax는 공복 상태와 비교했을 때 연장되었다. • 일본 전립선암(mCRPC) 환자에서 목격한 darolutamide의 약물 동력학 그리고 악력학은 이전 연구에서 평가한 백인 mCRPC 환자와 비슷하였으며, 이를 통해 일본 인종을 기초로 하여 darolutamide 용량을 조정할 필요가 없다고 주장할 수 있다.

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
17829(ARADES)	1상, 약동학	1단계 : mCRPC 환자, 100~900 mg 1일 2회 투여, 24명 2단계 : mCRPC 환자, 100, 200, 700 mg, 총134명		MTD	ODM-201 치료에서 보인 안전성 자료는 최고 용량 수준까지 내약성이 우수하였고 용량 증량 부분에서 용량 제한 독성은 관찰되지 않았다. 부작용 프로파일은 진행성 전립선 암 환자군에서 보였던 것을 반영하였다. 대부분의 AE는 1~2등급이였으며 용량관련 부작용 경향은 보이지 않았다. 게다가, 안전성 실험실 지표, 생체지표, ECG 지표 등에서 임상적으로 유의한 급성 혹은 만성 변화가 관찰되지 않았다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 신장애 환자

2.3 Recommended Dosage in Patients with Severe Renal Impairment
For patients with severe renal impairment (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m2) not receiving hemodialysis, the recommended dose of NUBEQA is 300 mg twice daily [see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)].

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
17721	공개, 1상	건강인 10명, 중증 신기능장애 10명	다로루타마이드 600mg, 단회투여	약동학	신장기능 장애가 심각한 경우, 건강한 참가자와 비교해 Cmax는 1.6배, AUC (0-48)은 2.5배 높았으며, 말단 반감기는 길었다. Darolutamide의 약물 노출 및 최대 혈장 농도는 eGFR이 감소할 때 증가하였다(반비례관계). 전체적으로 선적 회귀에 대해 낮은 또는 보통의 결정계수를 목격하였으며, 따라서 결과를 해석하는데 주의가 요구된다.

pop-PK 모델링 결과

신장 기능	하위-카테고리	n	기하학적 평균 (h·ng/mL)	5 백분위 (h·ng/mL)	95 백분위 (h·ng/mL)	Geom. CV (%)	신장기능 장애/정상 비율 [a]
정상	eGFR ≥90	122	47073.65	27193.26	83625.70	33.88	
약한 장애	60≤ eGFR <90	209	53898.42	32629.48	86702.82	32.34	1.1
보통의 장애	30≤ eGFR <60	56	63166.58	40373.19	97440.46	30.09	1.3
심각한 장애	15≤ eGFR <30	1	70102.60	70102.60	70102.60	NA	1.5
말기 신장 질환	eGFR<15	0	NA	NA	NA	NA	NA

nmCRPC 환자는 신장기능 장애가 보통인 환자, 그리고 신장기능 장애가 약한 환자는 AUC (0-12)ss 가 신장기능이 정상인 nmCRPC 환자에 비해 각각 1.3배 그리고 1.1배 높았다 (표 2-35 참조). 신장기능 장애가 약하거나 보통인 nmCRPC 환자가 darolutamide를 일일 2회 권고투여량 600 mg으로 투여했을 때, darolutamide 노출에 임상적으로 유의미한 영향은 예상하지 않았다.

- 간장애 환자

2.4 Recommended Dosage in Patients with Moderate Hepatic Impairment
For patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B), the recommended dose of NUBEQA is 300 mg twice daily [see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)].

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
17721	공개, 1상	건강인 10명, 중등도 간기능장애 9명	다로루타마이드 600mg, 단회투여	약동학	간기능 장애가 있는 경우, 건강한 참가자와 비교해 Cmax는 1.5배, AUC (0-48)은 1.9배 높았다.

pop-PK 모델링 결과

간기능[a]	n	기하학적 평균 (h·ng/mL)	5 백분위 (h·ng/mL)	95 백분위 (h·ng/mL)	Geom. CV (%)
Normal	356	52828.44	30146.27	88766.73	33.92
Mild	32	53511.89	32733.23	85745.09	34.63
Moderate	0	NA	NA	NA	NA
Severe	0	NA	NA	NA	NA

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물상호작용(DDI)

3. 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 이약 1회 용량(600mg)을 음식과 함께 투여한 결과, 이 약의 평균 노출[AUC(0-72)]이 72% 감소하였고, Cmax가 52% 감소하였다.

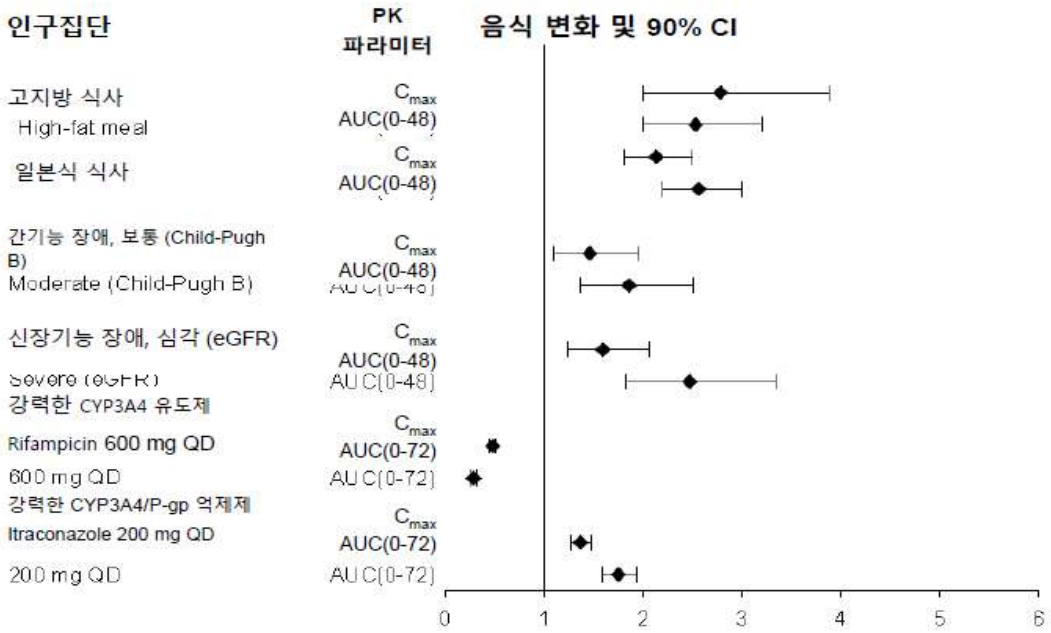
대체 의약품이 없는 한 이 약을 복용하는 동안 강력한 CYP3A4 유도제 및 P-gp 유도제(예: 카바마제핀, 페노바르비탈, 세인트 존스 워트)의 복용은 권장되지 않는다. CYP3A4 또는 P-gp 유도 가능성이 없거나 약한 대체 의약품의 선택을 고려해야 한다.

2) 다른 약물에 대한 이 약의 영향

① BCRP 기질에 대한 이 약의 영향

이 약은 유방암 내성 단백질(BCRP)의 억제제이다. 음식과 함께 로수바스타틴1회 용량(5mg)을 병용 투여하기 전에 이 약(5일 간 600mg을 1일 2회 투여) 을 투여한 결과, 로수바스타틴의 평균노출(AUC) 및 Cmax가 약 5배 증가하였다. 이는 이 약의 병용투여가 다른 CRP 기질(예: 메토트렉세이트, 설파살라진, 플루바스타틴, 아토르바스타틴)의 혈장 농도를 증가시킬 수 있음을 나타낸다. 따라서 이 약과 병용투여 시BCRP 기질 의약품의 제품 정보 중 관련 권고사항을 따라야 한다.

그림 3-1 다양한 1단계 연구에서 조사된 내재적 요인, 외인적 요인을 기초로 한 darolutamide의 PK 파라미터 변화



시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
17723	공개, 1상	건강한 성인, 29명	로수바스타틴 5mg 투여, 다로루타마이드 600mg 5일간 1일 2회 투여, 로수바스타틴 재투여	약동학	파라미터 / n / 평가 비율 / 90% 확신 구간 / 95% 예측 구간 / Geom. CV (%) AUC(0-24) / 29 / 5.1897 / [4.7577, 5.6608] / [2.9258, 9.2052] / 19.6 C_{max} / 29 / 5.0142 / [4.4782, 5.6143] / [2.3789, 10.5687] / 25.7 CL_R / 29 / 0.9745 / [0.8941, 1.0620] / [0.5524, 1.7189] / 19.4 Darolutamide을 참가자에게 식사 상태에서 600 mg을 일일 2회 복수 투여할 때, 전달체 기질 로수바스타틴의 PK에 영향을 미쳤다. 전반적인 노출 및 최대 혈장 농도는 약 5배 증가하였는데, 이러한 현상은 주로 흡수 동안 BCRP의 억제로 인한 것으로 보인다. 로수바스타틴을 5 mg 함께 투여했을 때, darolutamide, 다이어스테레오머 또는 keto-darolutamide의 약물 동력학에 미치는 영향은 없었다.
17726	공개, 1상	건강한 성인, 15명	다로루타마이드 600mg 1일 2회 투여, 이트라코나졸 200mg 6일간 1일 2회 투여, 다로루타마이드 재투여 10일간 리팜피신 600 mg 투여, 다로루타마이드 재투여	약동학	기하학적 평균/CV% (범위) 파라미터 / 단위 / Darolutamide 기간 1 / Darolutamide + itraconazole 기간 2 / Darolutamide + 리팜피신 기간 3 n=15 / n=15 / n=15 C_{max} / μg/mL / 1.86/25.1 (1.07-2.63) / 2.53/19.6 (1.66-3.53) / 0.883/27.8 (0.514-1.48) AUC(0-72) / μg· h/mL / 26.9/32.3 (15.2-52.1) / 47.1/23.7 (29.2-63.4) / 7.61/30.9 (3.44-13.7) AUC(0-t_{last}) / μg· h/mL / 26.9/32.4 (15.2-52.1) / 47.1/23.6 (29.2-63.3) / 7.52/31.7 (3.30-13.7) AUC / μg· h/mL / 27.4/32.5 (15.8-52.6) / 48.6/25.8 (29.8-69.0) / 7.69/30.8 (3.44-13.7) AUC(0-12) / μg· h/mL / 14.1/29.5 (7.41-22.0) / 20.7/24.1 (12.1-27.7) / 5.42/31.7 (2.51-9.23) $t_{1/2}$ / h / 11.4/35.9 (5.58-18.2) / 12.1/41.1 (7.66-31.9) / 9.13/58.1 (3.96-22.3) 중간값 (범위) t_{max} / h / 6.00 (1.48-8.02) / 5.98 (2.98-8.02) / 4.00 (1.48-7.98) 정상상태에서 600 mg darolutamide와 itraconazole을 경구로 투여했을 때, darolutamide, (S,R)-, (S,S)- and keto-darolutamide의 평균 AUC(0-72) 그리고 평균 최대 혈장 농도(Cmax)는 darolutamide만을 투여했을 때보다 각각 1.75-, 1.70-, 1.76- 및 1.80 배 그리고 1.36-, 1.50-, 1.38- 및 1.39 배 증가하였다. 정상상태에서 600 mg darolutamide와 리팜피신을 경구로 투여했을 때, darolutamide, (S,R)-, (S,S)- and keto-darolutamide의 평균 AUC(0-72) 그리고 평균 최대 혈장 농도(Cmax)는 darolutamide만을 투여했을 때보다 각각 28, 24, 29 및 25%로 그리고 48, 37, 51 및 47%로 감소하였다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목 (번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 일정</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>3상</td><td>(17712) 고위험 군 비-전이성 거세저항성 전립선암인 남성을 대상으로 ODM-201의 유효성 및 안전성에 대한 다국가, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 제3상 시험</td><td>무작위배정, 이중맹검, 3상</td><td>고위험 비전이성 거세저항성 전립선암 환자, 시험군 955명, 위약군 554명, 총 1509명</td><td>다로루타마이드 600 mg 1일 2회 투여</td><td>MFS
OS
ORR
안전성</td><td>• 유효성
<table>
<tr><th>투여군</th><th>시험군</th><th>대조군</th></tr>
<tr><td>피험자수</td><td>955</td><td>544</td></tr>
<tr><td>MFS (month)</td><td>40.4</td><td>18.4</td></tr>
<tr><td>HR</td><td colspan="2">0.41 (0.34, 0.50)</td></tr>
<tr><td>OS (month)</td><td>NR</td><td>NR</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① 시험 설계

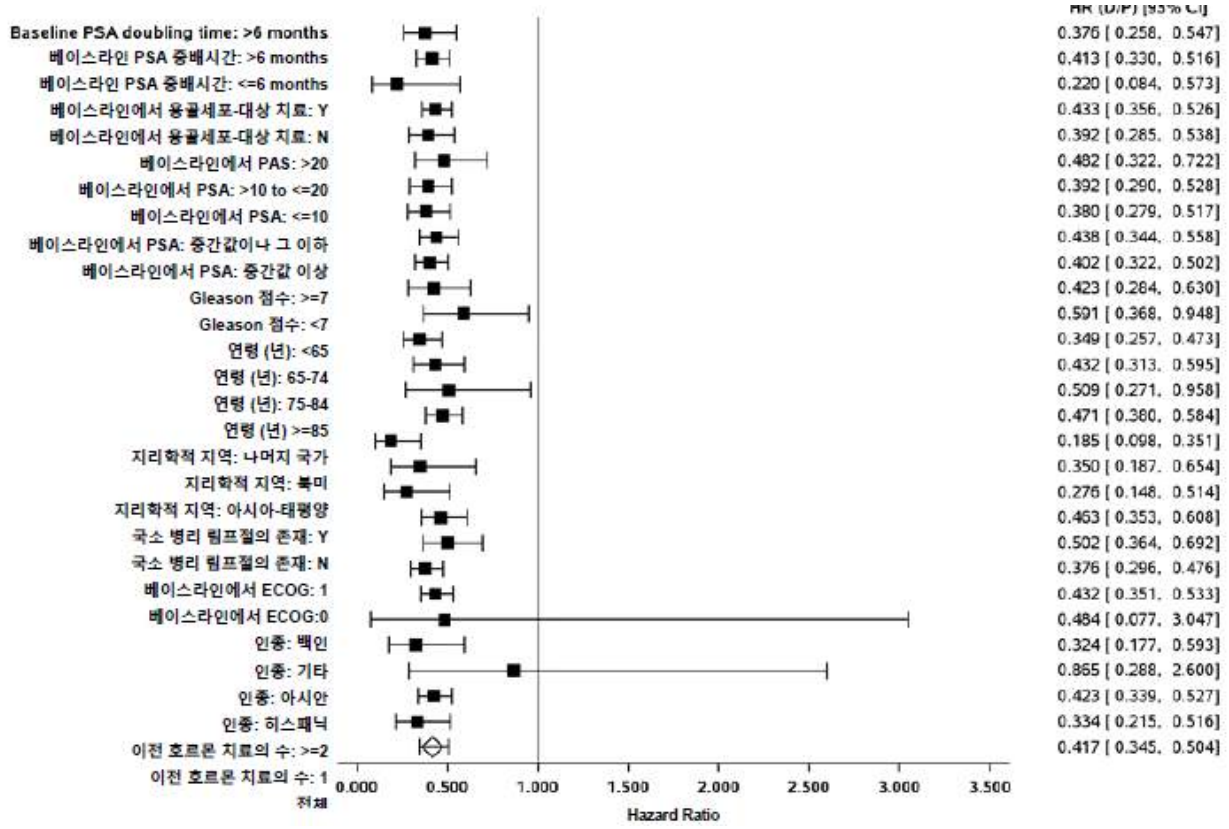
- 선정 · 제외기준:

3. 신경내분비 분화 또는 소세포 특징이 없는 조직학적으로 또는 세포학적으로 확정된 전립선 선암종.
4. 진행성 거세저항성 전립선암은 최소 1주 간격의 안드로겐 차단요법(ADT) 중 3회 연속 PSA 수준 상승하여, 그 결과 최저치보다 > 50%의 증가 2회와, 혈청 테스토스테론의 거세 수준에도 불구하고 마지막 수치가 ≥ 2ng/ml인 것으로 정의된다. 환자에게 항안드로겐 사용 이력이 있다면, 항안드로겐 중단 후 최소 4주에 가장 최근 PSA 수치를 확보해야 한다.
5. 생식선자극호르몬 분비 호르몬(GnRH) 효능제 또는 길항제 치료요법 중 또는 양측 고환절제술 후 혈청 테스토스테론의 거세 수준(< 1.7nmol/l [50ng/dl]). 양측 고환절제술을 받지 않은 환자는 시험 중 반드시 GnRH 치료요법을 지속해야 한다.
6. **스크리닝 시 ≤ 10개월의 PSADT 및 PSA ≥ 2ng/ml.**

② 유효성

- MFS

	Darolutamide군 N = 955	위약군 N = 554
사건이 발생한 환자의 수 (%)	221 (23.1%)	216 (39.0%)
검열된 환자의 수 (%)[a]	734 (76.9%)	338 (61.0%)
MFS (개월)		
중간값 [95% CI]	40.37 [34.33; A]	18.43 [15.51; 22.34]
범위 (검열 값 불포함)	(0.03 - 40.51)	(0.03 - 36.89)
범위 (검열 값 포함)	(0.03 - 44.28**)	(0.03 - 36.89)
위험 비율: (Darolutamide/위약군 [95% CI] [b]	0.413 [0.341; 0.500]	
로그순위 양측 검정 p-값	<0.000001	



- OS

마감일자 기준으로 240개의 계획된 OS 사건 중에서 총 136건의 사건이 발생하였으며, OS의 차이는 0.0005의 사전에 정의된 알파 유의수준에 도달하지 않았다. 이러한 시점에서 결과는 통계적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다. 한편, darolutamide에서 치료한 경우, 생존개선 동향이 분명하게 나타나는 것으로 관찰되었다:

- 통증 진행까지의 시간

통증 진행까지의 시간과 관련하여 darolutamide의 이점이 분명하다는 사실이 목격되었다. Darolutamide군은 위약군과 비교했을 때, 통증 진행까지의 시간이 길었다. :

㉮ HR = 0.647; 95% CI: [0.533; 0.785]; p = 0.000008.

통증 진행까지의 시간 중간값은 darolutamide군의 경우, 40.31개월, 위약군은 25.36개월이었으며 darolutamide가 14.95개월 더 긴 것을 의미한다.

- 세포독성 화학요법 개시까지의 시간

프로토콜에 따라, 연구 치료를 종료한 시점으로부터 빠르면 7일째부터 세포독성 화학요법을 시작할 수 있었다. 적은 비율의 환자(darolutamide 집단 7.6% vs. 플라시보 집단 14.3%)가 전립선암 치료를 위해 세포독성 화학요법을 시작하였다. 첫 번째 세포독성 화학요법까지의 시간과 관련해, darolutamide는 플라시보 보다 분명한 장점이 있음을 발견할 수 있었다. :

㉮ HR = 0.433; 95% CI: [0.314; 0.595]; p<0.000001.

- 첫 번째 증상이 보이는 골격사건(SSE)까지의 시간

전체적으로, 증상이 보이는 골격 사건(symptomatic skeletal event)이 발생한 환자의 수는 매우 낮았는데, darolutamide군(1.7%) 보다 위약군(3.2%)에서 조금 더 높게 나타났다. 한편, 첫 번째 SSE까지의 시간과 관련하여 darolutamide군이 위약군에 비해 긍정적이라는 점이 목격되었다. :

⑦ HR = 0.428; 95% CI: [0.218; 0.842]; p = 0.011262.

두 치료군 모두에서, 사건이 있는 환자 중 가장 일반적인 1번째 SSE는 EBRT였다. (darolutamide군, 12/16 (75.0%), 위약군 11/18(61.1%).

③ 안전성

- 약물에 대한 노출

치료 중 전반적인 시간은 플라시보군보다 darolutamide 군에서 더 길었다. 치료 기간의 중앙값은 darolutamide 로 치료받은 954 명의 환자에서 14.8개월 (범위: 0.1미만에서 44.3 개월)이었고, 플라시보를 투여받은 554 명의 환자에서 11.0개월 (범위: 0.1에서 40.5 개월)이었다.

두 치료군 모두에서 계획 된 투여량의 평균 백분율은 약 99%였다 (중앙값 100 %). 대다수의 환자는 연구 약물의 전체 투여량에 내약성을 보였다. Darolutamide 군에서 15.2%, 플라시보 군에서 9.7%의 환자들에게 최소한 한번의 투여량 조절 (중단, 지연 또는 감소)이 필요했다. 환자당 투여량 변경 횟수는 두 치료군 모두에서 비슷했으며 대부분의 환자들이 1회 또는 2회의 투여량 변경을 하였다. 투여량 변경의 이유는 darolutamide 군에서 모든 투여량 변경 사건의 84% 그리고 플라시보군의 73.1%에서 TEAE로 인한 것이었다.

표 5-1 nmCRPC 연구 17712에서 연구 약물 노출 (SAF)

	Darolutamide N = 954	플라시보 N = 554
전체 치료 기간 (개월)		
중간값 (최소 – 최대)	14.80 (0.0 – 44.3)	11.04 (0.1 – 40.5)
투여량 변경, n(%)		
투여량을 변경한 환자의 수, n (%) [a]	145/954 (15.2%)	54/554 (9.7%)
투여 중단이나 지연		
투여를 중단하거나 지연한 환자의 수, n (%)	115/145 (79.3%)	47/54 (87.0%)
투여량 감소		
투여량을 감소한 환자의 수, n (%)	64/145 (44.1%)	19/54 (35.2%)
투여량 재-확대 [b]		
투여량을 다시 확대한 환자의 수, n (%)	133/145 (91.7%)	48/54 (88.9%)

N = 전체 환자의 수(100%), n = 사건이 발생한 환자의 수, nmCRPC = 비-전이 거세-저항 전립선암, SAF = 안전 분석 세트

- 안전성 요약

표 5-2 전립선암 환자의 TEAE 개요 (SAF)

		nmCRPC study 17712 Darolutamide	nmCRPC study 17712 위약	mCRPC 집합 Darolutamide
환자의 수 (%)		**N = 954 n (%)**	**N = 554 n (%)**	**N = 173 n (%)**
전체 TEAE [a]		**794 (83.2%)**	**426 (76.9%)**	**162 (93.6%)**
최악의 CTCAE 등급:	등급 1	219 (23.0%)	134 (24.2%)	32 (18.5%)
	등급 2	302 (31.7%)	166 (30.0%)	81 (46.8%)
	등급 3	215 (22.5%)	99 (17.9%)	37 (21.4%)
	등급 4	21 (2.2%)	9 (1.6%)	5 (2.9%)
	등급 3-4	236 (24.7%)	108 (19.5%)	42 (24.3%)
	등급 5 (사망)	37 (3.9%)[d]	18 (3.2%)	7 (4.0%)[e]
SAE		237 (24.8%)	111 (20.0%)	48 (27.7%)
투여량 변경을 발생시킨 TEAE [b]		135 (14.2%)	52 (9.4%)	20 (11.6%)
연구 약물의 영구적인 중단을 발생시킨 TEAE		85 (8.9%)	48 (8.7%)	13 (7.5%)

- 사망

전반적으로 darolutamide군의 79명(8.3%), 위약군의 58명(10.5%)이 연구 17712의 마감일 이전 사망하였다. 이 중에서 darolutamide 환자 14명(1.5%)과 위약 환자 7명(1.3%)이 연구기간 동안에 사망하였다. Darolutamide군 21명(2.2%)과 위약군 11명(2.0%)이 영구적인 치료 중단 이후 30일 이내에 사망하였다. (모듈 2.7.4, 표 2-7 참조).

Darolutamide군의 3.9%와 위약군의 3.2%에서 5등금(Grade 5)의 치명적 TEAE가 발생하였다(모듈 2.7.4, 표 2-10 참조).

조사인은 darolutamide군의 0.1%(환자1명에서 소장 천공)와 위약군의 0.4%(환자 1명에서 심근경색 그리고 환자 1명에서 두개내 출혈이 발생하였다)을 약물-관련 5등급 TEAE로 간주하였다(모듈 2.7.4의 2.1.2.1 부분 참조).

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 특별 관심 이상반응

① 피로

피로/무력증(무력증, 피로, 무기력, 권태감)은 darolutamide군의 15.83%와 위약군의 11.37%에서 보고되었다. 치료기간 차이를 조정했을 때, darolutamide로 치료한 환자의 피로/무력증 발생 수준은 위약으로 치료한 환자의피로/무력증과 비슷하였다. 피로/무력증은 대부분의 환자에서 심각도가 최악 등급이 1 또는 2등급으로 보고되었다. 피로/무력증으로 인해 darolutamide군과 위약군의 0.3%와 0.2%가 치료를 영구적으로 중단하였다. 피로/무력증의 발생율은 위약군보다 darolutamide군에게서 일관적으로 높게 나타내며, 첫 해동안 노출 정도가 1.6에서 2.9 퍼센트 차이를 나타냈다. 결론적으로, 위약군에 비해 darolutamide군에서 피로/무력증의 발생비율이 높다는 사실은 darolutamide로 인해 피로/무력증이 발생한다는 증거를 보여준다.

② 발진

전체적으로, 발진의 유해사례(treatment-emerent events of rash)는 darolutamide군이 위약군보다 일반적으로 보고되었으며 (각각 2.94% vs. 0.90%), 발생 비율은 치료군 간 치료기간 차이를 조정한 이후, 100 PY당 2.1 vs. 0.9였다 (2.38의 위험발생 비율). 발진은 모두에게 심각도가 최악등급이 1 또는 2등급으로 보고되었으며, 1명의 darolutamide 환자(0.1%)의 경우, 연구동안 최악등급이 3등급인 발진을 나타냈다. Darolutamide군이 위약군보다 발진 발생이 높았다는 사실을 통해 darolutamide로 인해 발진이 발생한다는 증거를 보여준다.

③ 발작

17712 ARAMIS 연구 프로토콜에 따라 발작이력이 있는 환자는 연구 17712에 참여할 수 있었다. 전체적으로, darolutamide군에게서 환자 12명이 발작 이력이 있었다. 치료연구 동안 발작 사건의 발생(incidence of seizure events)은 darolutamide군의 0.21%와 위약군의 0.18%에서 발생하였으며, 두 치료군 모두에서 심각도는 최악등급 1 또는 2등급으로 보고되었다. Darolutamide군에서 발작 이력이 있는 환자 중 TEAE를 경험한 환자는 없었다.

결론적으로, darolutamide가 독성 프로그램에서 발작을 유도할 잠재성이 있음을 보여주지 않았다는 점에서 연구 17712의 각 TEAE 발생에서 치료군 간 불균형은 없었으며, darolutamide로 치료하는 경우 발작위험이 상승한다는 것을 보여주는 증거도 없었다.

④ 심혈관질환

SOC 심장질환에서 전반적인 TEAE 발생은 darolutamide군이 위약군보다 높았다(각각 11.8% vs. 7.4%). MedDRA HLGTs 심장부정맥(6.71% vs. 3.97%), 관상동맥질환(3.25% vs. 2.53%), 심부전(1.89% vs. 0.90%)에서 TEAE는 SOC 수준의 전반적인 카운트와 darolutamide군과 위약군에서의 불균형에 있어서 주요 기여요인에 해당한다.

치료기간을 조정한 이후, 100 PY 당 발생율은 HLGT 심장부정맥의 경우에는 4.7 vs. 3.8이었고, 관상동맥질환의 경우 4.7 vs. 3.8이었으며, 심부전의 경우 1.3 vs. 0.9이었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성

- 유익한 효과

Non-metastatic CRPC(nmCRPC)는 결국 언젠가는 전이성 병기로 진행하게 되고, 이렇게 될 경우 결국 전립선암

으로 인해 환자가 사망하게 된다. Darolutamide는 nmCRPC에서 위약 대조군에 비해 유의하게 전이병기로 진행하는 기간을 늦추는 것이 입증되었으며, 그 차이도 뚜렷하게 임상적인 이득을 볼 수 있을 만큼으로 판단된다 (40.4 개월 vs 18.4 개월).

- 유익한 효과에 대한 정보의 불확실성

전립선암은 질병의 특성상 다른 고형암에 비해서는 진행이 느리고 치료에 반응을 하는 편이기 때문에 전이병기가 되더라도 3-4년 정도의 생존을 기대할 수 있다. 아직 충분한 기간 동안 연구 참여자들의 생존기간에 대한 추적이 이루어지지 않아서 두 군 모두 중앙생존기간에 도달하지 않았다. 비록 hazard ratio가 0.71이고 통계적 유의수준이 확보되었다고 하더라도, 충분기간 추적이 이뤄지지 않아서 darolutamide를 투여하는 것이 전체적인 생존기간 연장에도 도움이 되는지에 대해서는 정보가 불확실하다. 따라서 임상연구 참여자들의 장기 생존정보에 대한 추적결과에 대한 분석이 추가적으로 이루어져야 할 것으로 보인다.

- 위해성

- 바람직하지 않은 효과

Darolutamide 투여에 따른 유해반응으로는 피로(fatigue) 증상이 위약 대조군에 비해 많이 보고되었고, 그 이외의 유해반응은 뚜렷한 임상적 차이를 확인하기 어렵다. 따라서 약물 투여에 따른 안전성은 충분히 입증된 것으로 판단된다.

- 바람직하지 않은 효과에 대한 정보의 불확실성

Darolutamide 투여군에서 발생하는 피로 이외의 유해반응들은 대조군에서도 비슷한 비율로 보고되고 있어서, 질병 자체로 인한 증상 또는 대상자의 연령 분포(고령)와 관련된 동반 질환에 의한 것인지 불확실한 측면이 있다.

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

비 전이성 거세-내성 전립선암(non-metastatic castration-resistant prostate cancer; nmCRPC)에서 PSA의 doubling time이 10개월 이내일 경우 질병의 진행이 비교적 빠를 것이라고 간주되는데, darolutamide는 이러한 환자군에서 전이성 병기로의 진행을 유의하게 늦추는 효과가 있음이 본 임상시험을 통해 입증되었다. 안전성 측면에서도 위약 대조군에 비해 뚜렷하게 위험하지 않은 결과들을 나타내었다. 따라서 darolutamide를 도입하는 데 있어 얻을 수 있는 임상적 이득이 약물 유해반응으로 인한 손실보다 크다고 판단된다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미실시, 제출한 3상시험에서 한국인 결과 발췌

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Pharmacokinetics	Linear	Nonlinear	임상적으로, darolutamide는 용량 증가와 유효용량 확인 연구 17829 ARADES에서 1일 2회 100mg ~ 900mg의 용량 범위에서 연구되었다. 약동학 매개변수들의 용량-선형성은 darolutamide를 1일 2회 100mg ~ 700mg 단일 및 반복 투여 후 관찰하였다. 높은 용량 (1일 2회 900mg)에서 노출의 추가 증가 및 darolutamide의 최대 농도는 관찰되지 않았다. 이는 흡수 포화도는 1일 2회 700mg 이상의 용량에서 발생할 수 있으며, 용량을 그 이상 증가시키는 데는 유익성이 없음을 나타낸다.
Therapeutic Dose Range	Broad	Narrow	임상적으로, 용량 증량 및 유효용량 확인 연구 17829에서 darolutamide를 1일 2회 100mg ~ 900mg 범위에서 연구하였다. 약동학 매개 변수들의 용량-

			선형성은 darolutamide를 1일 2회 100mg ~ 700mg 범위에서 단일 또는 반복 투여함으로써 관찰하였다 (섹션 6.1). 더 높은 용량 (1일 2회 900mg)에서 darolutamide 노출의 증가나 최대 농도의 증가가 관찰되지 않았다. 이는 흡수 포화도가 darolutamide 1일 2회 700mg 투여보다 높은 용량에서 발생할 수 있고 그 이상의 용량에서는 유익성이 없음을 나타낸다. 연구 17829 (ARADES)의 확장 파트의 결과는 1일 2회 700mg 용량은 1일 2회 100 mg 또는 200mg 만큼 안전하고 내약성을 가짐을 시사한다. 이 연구에서 용량 제한 독성은 관찰되지 않았다.
Metabolism	Minimal or Multiplepathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	Darolutamide는 글루크로니드화 뿐만 아니라 산화작용의 대상이다. 인체에서 darolutamide와 그 주요 대사산물인 keto-darolutamide의 산화적 대사는 CYP3A4에 의해 우선적으로 촉매되며 CYP1A1에 의해서는 덜 촉매된다. 또한, darolutamide의 O-글루크로니드화는 주로 UGT1A9에 의해 촉매되며 UGT1A1와 UGT1A3에 의해서는 덜 촉매된다. N-글루크로니드화는 주로 UGT2B10 (모듈 2.7.2, 섹션 3.2.3)에 의해 매개되었다.
Bioavailability	High-moderate	Low	Darolutamide 300 mg을 음식 없이 1회 경구 투여한 결과, AUC의 CV%는 36.2%였다. Darolutamide 600mg(정제)을 음식 없이 투여했을 때 (35.34%~45.06%)와 600mg 경구 용량의 darolutamide (캡슐 또는 정제)를 음식과 함께 투여했을 때(31.34%에서 36.80%) 유사한 변동성이 관찰되었다. 음식과 함께 600 mg의 darolutamide를 단일 경구 투여 한 결과, AUC(0-12)의 CV%는 33.9%였다. 비 아시아 환자군(연구 17830)에서 darolutamide 600mg을 단일 경구 투여한 후, AUC(0-48)에 대한 CV%는 금식 상태에서 35.34%~ 45.06% 였고, 섭식 상태에서는 32.11%~32.29% 였다. 이와 유사하게, 일본 환자(연구 17719)에서 darolutamide 600mg을 단일 경구 투여 후, AUC(0-48)에 대한 CV%는 금식 상태에서 41.4%, 섭식 상태에서 24.0%였다.
Protein Binding	Low-moderate	High	Darolutamide 생체 외 혈장 단백질 결합은 자유 분획(free fraction)이 평균 8%인 인간 혈장에서 적절히 결합한다. 부분 입체 이성질체 간의 혈장 단백질 결합에는 차이가 없다. 주요 대사 산물인 keto-darolutamide의 인간 혈장에서의 평균 자유 분획은 0.2%이다. Keto-darolutamide의 낮은 자유 분획과 그에 상응하는 낮은 비-결합 혈장 농도를 고려하면, keto-darolutamide는 약리학적, 또는 효소나 약물 수송체에서에 대해 관찰된 억제 효과에 실질적으로 기여하지 않을 것으로 보인다.
Drug-Food interaction	Not susceptible to dietary effects	Susceptible	전반적으로, darolutamide는 중간 정도(moderate)의 단백질 결합 가능성을 가지며 저지방 또는 고지방 식사 (서양 환자와 아시아 환자가 각각 섭식하는 대표 식사)는 생체이용률의 차이를 초래하지 않는다. 따라서 이러한 특성은 darolutamide의 민족적 감수성의 가능성을 뒷받침하지 않는다.
Drug-disease interaction	Low-medium	High	현재까지의 경험 단계에서 아시아 태평양 지역(한국 포함)과 비-아시아 지역에서 대상 질병 역학과 질병 특성에 관련 있는 차이는 예상되지 않는다.
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	경구투여
Inappropriate Use	Low	High	전문의약품
Multiple-Co medication	Low	High	CRPC 치료는 종종 다중 약물 환경에서 이루어지므로, darolutamide가 다른 약물과 함께 병용 투여될 것을 예상해야 한다. 그러나 아시아와 비-아시아 환자에서의 여러 병용 약물에 대한 유효성 및 안전성 측면에서의 관련성이 다르지 않을 것으로 예상된다.

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

- 17712 연구

표 4-1 지역에 따른 연구 17712 ARAMIS 에서 등록된 환자 수와 분석 세트

	Patients enrolled in Study 17712 ARAMIS			
	Enrolled[a]	Randomized[a]	FAS	SAF
All regions	**2696**	**1509**	**1509**	**1508**
Korea	102	76	76	76
Asia-Pacific[b]	248	186	186	186

② 유효성

- MFS

표 5-5 연구 17712 ARAMIS (FAS)에 대해 민족 하위 그룹 지역과 치료 배정 별 무전이 생존기간 요약

	Korea n (%)		Asia-Pacific n (%)		Total n (%)	
	Daro N=46	Placebo N=30	Daro N=119	Placebo N=67	Daro N=955	Placebo N=554
Patients with event	9 (19.6)	11 (36.7)	20 (16.8)	22 (32.8)	221 (23.1)	216 (39.0)
Patients censored	37 (80.4)	19 (63.3)	99 (83.2)	45 (67.2)	734 (76.9)	338 (61.0)
Median MFS, months [95% CI]	A [22.34;A]	25.76 [18.43;29.50]	A [32.92;A]	21.81 [18.20; 29.50]	40.37 [34.33;A]	18.43 [15.51; 22.34]
Range (censored)	0.03-40.54	0.03-29.5	0.03-40.54	0.03-29.5	0.03-44.28	0.03-36.89
Range (uncensored)	0.03-32.92	0.03-29.5	0.03-32.92	0.03-29.5	0.03-40.51	0.03-36.89
Hazard ratio	0.371		0.350		0.413	
[95%CI]	[0.146;0.944]		[0.187;0.654]		[0.341;0.500]	
Two-sided p-value	0.0299		0.0006		<0.000001	

- OS

표 5-7 연구 17712 ARAMIS(FAS)의 민족 하위 그룹 지역과 치료 배정 별 전체 생존률 요약

	Korea n (%)		Asia-Pacific n (%)		Total n (%)	
	Daro N=46	Placebo N=30	Daro N=119	Placebo N=67	Daro N=955	Placebo N=554
Patients with event	2 (4.3)	1 (3.3)	6 (5.0)	3 (4.5)	78 (8.2)	58 (10.5)
Patients censored	44 (95.7)	29 (96.7)	113 (95.0)	64 (95.5)	877 (91.8)	496 (89.5)
Median OS, months [95% CI]	A [A;A]	A [A;A]	A [A;A]	A [A;A]	A [44.45;A]	A [A;A]
Range (censored)	0.23-42.08	0.1-42.77	0.23-42.08	0.1-42.77	0.07-46.02	0.1-45.57
Range (uncensored)	10.78-19.05	7.06-7.06	6.04-22.11	3.15-21.06	0.85-44.45	3.15-34.53
Hazard ratio	1.173		1.020		0.706	
[95%CI]	[0.106;13.009]		[0.255;4.087]		[0.501;0.994]	
Two-sided p-value	0.8964		0.9776		0.0452	

③ 안전성

- 투여중지 및 용량 감량

• 사망: 전체 환자군 중 4/954 (0.4 %)명의 darolutamide 투여군에서 보고 되었고, 이 중 아시아 태평양 지역 (한국 제외)의 darolutamide 치료 받은 환자에게서 1/119 (0.8%)명이 사망했다.

• 설사 : 전체 환자군 중 2/954 (0.2 %)명의 darolutamide 투여군에서 보고 되었고, 이 중 아시아 태평양 지역, 특히 한국의 darolutamide 투여군 중 1/119 (0.8%)명이 중단했다.

• 췌장암: 전체 환자군 중 2/954 (0.2 %)명의 darolutamide 투여군에서 보고 되었고, 이 중 아시아 태평양 지역의 darolutamide 투여군 중2/119 (1.7%)명이 중단, 이 중 한 명 (1/46 [2.2%])은 한국인이었다.

- 전체 이상반응 개요

● Grade 1 또는 2사건의 빈도 (가장 흔하게 발생하는 강도)는 한국인 환자 (33/76명 [43.4%]), 아시아 태평양 지역 환자 (93/186명 [50.0%]), 전체 환자군(821/1508 명 [54.4 %])에서 유사했다. • Grade 3 사건의 빈도는 지역별로 유사했다: 한국 환자 20/76 (26.3%), 아시아 태평양 지역 환자 43/186 (23.1%), 전체 환자군 314/1508 (20.8%).

• Grade 4 사건은 거의 없었다. 해당 사건의 빈도는 한국인 환자 (1/76 [1.3%]), 아시아 태평양 지역환자 (3/186 [1.6%]), 전체 환자군(30/1508 [2.0%]) 에서 유사하게 낮았다.

• Grade 5 (사망) 사건은 아주 적었다. 해당 사건의 빈도는 한국인 환자 (1/76 [1.3 %]), 아시아 태평양 지역 환자 (3/186 [1.6%]), 전체 환자군(55/1508 [3.6%])에서 유사하게 낮았다.

• 중대한 이상반응 (SAEs) 빈도 또한 지역 별로 유사했다: 한국인 환자 (22/76 명 [28.9%]); 아시아 태평양 지역 환자 (50/186 명 [26.9%]), 전체 환자군(348/1508 명 [23.1 %])

• 피로

o 한국: darolutamide 치료 9/46 [19.6%] , 위약 치료 1/30 [3.3%]

o 아시아 태평양 지역: darolutamide 치료 13/119 [10.9%], 위약치료 4/67 [6.0%]

o 전체 환자군: darolutamide 치료 115/954 [12.1%], 위약 치료 48/554 [8.7%]

- 사망

데이터 마감 시점까지 Darolutamide 투여군에서 총 79명 (8.3%), 위약군에서 58명 (10.5%)의 사망 건이 발생했다. 전반적으로 darolutamide와 위약군 모두에서 가장 흔한 사망 원인은 전립선 암 (모든 환자들에서 각각 3.1% vs. 4.5%)이었고, '기타 특정(specify)'(2.4% vs. 1.8 %), 심혈관 질환 (1.9 % vs. 2.0%)이 뒤를 이었다. 전립선 암은 사망의 원인으로써 darolutamide 투여군에서 전체 사망자의 38.0%, 위약군에서 43.1%로 보고되었다.

사망에 대한 요약 개요를 표 14.3.2/9 (한국), 표 14.3.2/10 (아시아 태평양 지역)과 PH-39723 표 14.3.2/12 (전체 환자군)에서 나타내었다. 전체 사망 중 한국인 환자는 3/76(2 명은 darolutamide, 1 명은 위약 투여)이었고, 아시아 태평양 지역 환자는 9/186 명(6 명은 darolutamide, 3명은 위약 투여)으로 나타났다. 한국 환자 중 사망한 한 명은 알콜 중독 TEAE 로 인한 것이었다. 이 사건은 연구 약물로 기인한 것이 아닌, darolutamide 를 투여한 환자에게서 발생하였다. 아시아 태평양 지역의 환자군에서 TEAE로 인한 사망에는 한국에 대해 기술된 사망 뿐만 아니라 darolutamide 를 투여한 환자, 인플루엔자와 PT '사망' 2건을 포함했다. 이러한 사망 건 중 그 어느 것도 연구 약물 치료 때문이 아니었다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 가교자료에서 한국인 76명이 참여하여 5%의 비율을 보임
- 유효성(MFS) 측면에서 한국인은 중앙값을 산출하지 못했으나 전체 모집단과 유사한 위험비를 보임
- 안전성 측면에서 한국인과 전체 환자군의 투여용량, 용량강도 면에서 차이가 없으며 AUC를 기반으로 한 약동학적 분석에서 차이를 보이지 않음
- 용량조절 빈도가 많고 조절까지 시간이 짧으나 이상반응 빈도에서 차이가 없고 재증량 빈도도 높은 것으로 미루어 짐작할 때, 외래 방문이 잦은 국내 의료 환경 특성이 반영된 것으로 생각됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 안유심사 검토결과, 신청한 적응증(비전이성 거세저항성 전립선암)에 이 약을 투여하였을 때, 위약 대비 MFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이

인정됨

- 시험대상 환자군이 고위험(PSA 수치 2배 상승 시간이 10개월 이내)군에 해당하므로 이를 허가사항에 명시함
- 안전성 측면에서 피로, 발진, 고혈압 등 동일계열에서 알려진 이상반응이 많이 발생하였음
- 엔잘루타마이드의 중증 이상반응으로 알려진 발작의 경우, 발작의 경력이 있는 환자를 임상시험에 포함하였으나 위험도를 상승시키지 않는 것으로 나타남

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA 허가 : 2019.07.30

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

항목	뉴베카정	엑스탄디연질캡슐
효능 효과	비전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료	1. 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료 2. 이전에 도세탁셀로 치료받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료 3. 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) 유사체를 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.	이 약의 권장량은 1일 1회 160mg (40mg 4캡슐) 이다. 이 약은 식사와 상관없이 복용할 수 있다. 씹거나 녹이거나, 캡슐을 열지 말고 통째로 삼켜서 복용한다. 이 약은 매일 거의 일정한 시기에 복용하여야 한다. 만일 이 약의 복용을 잊어버렸을 경우, 기억났을 때 최대한 빨리 복용하여야 한다. 이 약의 복용을 하루동안 잊어버렸을 경우엔 다음날 이 약의 일일 투여용량으로 복용을 재개한다. 1일 처방용량보다 많은 양을 복용하지 않도록 한다. Grade 3 이상의 독성이 나타나거나 견딜 수 없을 정도의 이상반응을 나타낸 환자는 1주일 혹은 증상이 Grade 2 이하로 개선될 때까지 이 약의 복용을 중지하고, 개선이 확인될 경우 동일한 용량 혹은 120mg나 80mg로 감량하여 복용을 재개한다. 강력한 CYP2C8 저해제와의 병용투여 강력한 CYP2C8 저해제와의 병용투여는 가능한 피해야 한다. 강력한 CYP2C8와 반드시 병용해야 한다면 이 약의 1일 용량을 80mg으로 줄인다. 강력한 CYP2C8 저해제와의 병용을 중지하면, 이 약의 투여량을 강력한 CYP2C8의 투여 이전으로 되돌려야 한다.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	바이엘코리아(주)	허가일	2020-05-27
제품명	뉴베카정300밀리그램(다로루타마이드)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V1.1,
주성분 및 함량	1정(618.0mg)중 다로루타마이드(별규) 300.0mg		
효능·효과	고위험 비전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 해당사항 없음	없음	없음
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 신장장애 환자에서 사용 - 발암 가능성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서