의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.10.31.	접수번호	20220152276 20220152311
신청구분		희귀의약품, 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)한국얀센		
제 품 명		아키가정50/500밀리그램, 아키가정100/500밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		1. 아비라테론아세테이트(미분화) [DMF등록번호: 수-4945-22-ND] 2. 니라파립토실산염일수화물		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정 50/500mg : 1정 (1560 밀리그램) 중 니라파립토실산염일수화물 79.70mg(니라파립으로서 50mg)/아비라테론아세테이트 500mg 100/500mg : 1정 (1664 밀리그램) 중 니라파립토실산염일수화물 159.40mg(니라파립으로서 100mg)/아비라테론아세테이트500mg		
최종 허가 사항	허가일자	2023.09.25.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		유럽 (2023.4.19. 허가), 미국 (2023.8.11. 허가)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 이근아, 김은주
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 이가영, 백주현, 홍정희 (기시) 허민회, 강나루, 박상애 (위해성) 김보라, 박선임, 최희정
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	정수경, 김춘래

* 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

BRCA 변이 전이성 거세 저항성 전립선암 진단 후 항암화학요법 치료경험이 없는 성인 환자의 프레드니솔론과 병용 치료

○ 용법·용량

이 약의 권장량은 니라파립 200mg / 아비라테론 아세테이트 1000mg (100mg/500mg 정제 2정)으로 가능한 매일 같은 시간에 1일 1회 투여한다. 이 약은 반드시 공복에 투여하여야 한다. 이 약은 식사 최소 2시간 후에 투여해야 하며 투여 후 최소 1시간 동안에는 음식물을 섭취하지 않아야 한다. 이 약은 물과 함께 모두 삼켜야 하며, 씹거나, 깨뜨리거나, 부수지 않아야 한다(사용상의 주의사항 14. 전문가를 위한 정보 1) 약동학적 정보 (1) 흡수 참고) 프레드니솔론의 용량 이 약은 프레드니솔론 1일 10mg과 병용한다. 이 약을 프레드니솔론과 병용요법으로 BRCA 유전자 변이가 있는 전이성 거세 저항성 전립선암 환자에게 투여 시, BRCA 유전자 변이 양성임을 확인한다. 임상시험 시 사용한 진단방법은 '사용상의 주의사항 항 5. 일반적 주의'를 참고한다. 투여누락 이 약 또는 프레드니솔론의 투여를 놓친 경우, 당일에 가능한 빨리 투여하고 다음날부터는 원래의 일정에 따라 투여한다. 놓친 투여량을 보충하기 위해 추가 용량을 투여하면 안 된다. 투여기간 질병이 진행되거나 견딜 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 계속해야 한다. 용량조절 · 비혈액학적 이상반응 3등급 이상의 비혈액학적 이상반응이 발생한 환자의 경우, 치료를 일시 중단하고 적절한 의학적 조치를 시작해야 한다 (사용상의 주의사항 참고). 독성 증상이 1등급 또는 기저치로 소실될 때까지 이 약 치료를 재개해서는 안 된다.

· 혈액학적 이상 반응

3등급 이상 또는 견딜 수 없는 혈액학적 독성이 발생한 환자의 경우, 이 약의 투여를 영구 중단하기보다는 일시 중단하고 지지 요법을 고려해야 한다. 혈액학적 독성이 투여 일시 중단 기간 28일 이내에 허용 가능한 수준으로 회복되지 않으면 이 약을 영구적으로 중단한다. 혈소판 감소증 및 중성구 감소증에 대한 용량 조절 권장 사항은 표 1에 나열되어 있다.

표 1. 혈소판 감소증 및 중성구 감소증에 대한 용량 조절 권장 사항

1등급	변경 없음, 매주 모니터링을 고려한다.
2등급	최소 매주 모니터링하고 1등급 또는 기저치로 회복할 때까지 이 약 투여 보류를 고려한다. 1 이 약 투여 재개 후 28일 동안 매주 모니터링하는 것이 권장된다.
3등급 이상	혈소판과 중성구가 1등급 또는 기저치로 회복될 때까지 이 약 투여 보류를 고려한다[1] (최소 매주 모니터링). 그런 다음 이 약 치료를 재개하거나 필요한 경우 2정의 저용량 정제 (50mg/500mg)를 투여한다. 투여를 재개한 후 28일동안 매주 혈구 수 모니터링이 권장된다.
3등급 이상 2번째 발생	이 약 투여를 보류하고 혈소판 및/또는 중성구가 1등급으로 회복할 때까지 최소 매주 모니터링한다. 투여를 재개할 때는 2정의 저용량 정제 (50mg/500mg)로 시작해야 한다. 이 약의 치료를 재개한 후 28일 동안 매주 모니터링이 권장된다. 환자가 이미 이 약의 저용량 정제 (50mg/500mg)를 투여 중이었다면 치료 중단을 고려한다.
3등급 이상 3번째 발생	영구적으로 이 약 투여를 중단한다.
1이 약의 치료 일시 중단동안 의료진은 아비라테론 아세테이트 일일용량 유지를 위해 아비라테론 아세테이트 및 프레드니손 또는 프레드니솔론 투여를 고려 및 투여할 수 있다 (아비라테론 아세테이트 허가사항 참조).	

이 약의 투여는 혈소판 감소증 및 중성구 감소증으로 인한 독성이 1등급으로 개선되거나 기저치로 회복한 경우에만 재개될 수 있다. 필요한 경우, 이 약의 저용량인 50mg/500mg (2정)으로 치료를 재개할 수 있다. 가장 흔한 이상반응은 사용상주의사항 중 4. 이상반응 항을 참고한다.

3등급 이상의 빈혈의 경우 이 약을 일시 중단하고 2등급 이하로 회복될때까지 지지요법으로 관리해야 한다. 빈혈이 지속되면 임상적 판단에 따라 용량 감소(50mg/500mg 정제 2정)를 고려한다.

표2. 빈혈에 대한 용량 조절 권장 사항

1등급	변경 없음, 주1회 모니터링을 고려한다.
2등급	기저 빈혈이 1등급 이하일 경우, 28일간 최소 주1회 모니터링한다.
3등급 이상	이 약 투여를 보류하고[1] 2등급 이하로 회복할때까지 최소 주1회 모니터링과 함께지지 요법을 제공한다. 빈혈이 지속되면 임상적 판단에 따라 용량 감소(50mg/500mg 정제 2정)를 고려한다.

3등급 이상 2번째 발생	이 약 투여를 보류하고 2등급 이하로 회복할 때까지 최소 주 1회 모니터링과 함께 지지요법을 제공한다. 투여를 재개할 때는 2정의 저용량 정제(50mg/500mg 정제)로 시작해야 한다. 이 약의 치료를 재개한 후 28일 동안 매주 모니터링이 권장된다. 환자가 이미 이 약의 저용량 정제(50mg/500mg)를 투여 중이었다면 치료 중단을 고려한다.
3등급 이상 3번째 발생	임상적 판단에 따라 이 약의 치료 중단을 고려한다.
1 이 약의 치료 일시 중단동안 의료진은 아비라테론 아세테이트 일일용량 유지를 위해 아비라테론 아세테이트 및 프레드니손 또는 프레드니솔론 투여를 고려 및 투여할 수 있다 (아비라테론 아세테이트 허가사항 참조).	

권장 모니터링

전혈구 수는 치료를 시작하기 전에 측정해야 하며 첫번째 달에는 매주, 다음 2개월 동안은 2주마다, 그 후 첫 1년동안은 매월 모니터링하고, 그 다음 치료 기간 동안은 격월로 혈액학적 지표의 임상적으로 유의한 변화를 모니터링해야 한다 (사용상의 주의사항 참고).

혈청 아미노전이효소와 총 빌리루빈은 치료 시작 전에 측정해야 하며, 치료 첫 3개월 동안은 2주마다, 그 후 첫 1년 동안은 매월, 그 다음에는 치료 기간 동안 격월로 측정해야 한다. 혈청 칼륨은 치료 기간동안 첫 1년 동안은 매월 모니터링해야 하며 이후에는 격월로 모니터링해야 한다 (사용상의 주의사항 참고).

혈압 모니터링은 처음 2개월 동안은 매주, 첫 1년 동안은 매월, 이후에는 치료 기간동안 격월로 실시해야 한다.

간장애

중등도에서 중증의 간 장애 환자의 경우 이 약을 투여해서는 안 된다 (14. 전문가용 정보 - 1) 약동학적 정보 - (5) 특수환자군 참고).

간독성

3등급 이상의 간독성 (알라닌 아미노전이효소[ALT] 또는 아스파르트산 아미노 전이 효소[AST]가 정상 상한치[ULN]의 5배 이상 증가)이 발생하거나 총 빌리루빈이 ULN의 3배를 초과하는 환자의 경우 이 약의 치료를 일시 중단하고 간 기능을 면밀히 모니터링해야 한다 (사용상의 주의사항 참고).

환자가 이 약을 투여하는 동안 중증의 간독성 (ALT 또는 AST가 ULN의 20배)이 발생하면 치료를 영구적으로 중단해야 한다.

담관 폐색 또는 동시상승을 야기하는 기타 원인들이 없는 상태에서 ALT가 ULN의 3배를 초과하고 총 빌리루빈이 ULN의 2배를 초과하는 환자는 이 약을 영구적으로 중단한다 (사용상의 주의사항 참고).

신장애
경증에서 중등도의 신장애 환자에 대해서는 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 중증 신장애 환자에게 연구되지 않았으므로 이 약을 사용하는 것은 권장하지 않는다. (14. 전문가용 정보 - 1) 약동학적 정보 - (5) 특수환자군 참고).

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 골수 형성 이상 증후군/급성 골수 백혈병(MDS/AML)
치명적인 결과가 있는 사례를 포함한 MDS/AML은 이 약의 성분인 니라파립 300mg 단일제를 투여 받은 환자의 임상 시험에서 보고되었다.
니라파립 200mg/아비라테론 아세테이트 1000mg/프레드니솔론으로 치료받은 환자(MAGNITUDE 임상)에서 MDS/AML 사례는 관찰되지 않았다.
MDS/AML이 의심되거나 치료 일시 중단 또는 용량 감소로 해결되지 않은 장기간의 혈액학적 독성이 있는 경우, 추가적인 평가를 위해 혈액암 관련 전문의에게 환자를 의뢰한다. MDS 및/또는 AML이 확인되면 이 약의 치료를 영구 중단하고 환자를 적절하게 치료한다.

2. 다음의 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민증이 있는 환자
2) 임부 및 수유부 또는 가임기 여성 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 - 임부 참고).
3) 중등도 또는 중증의 간 장애 환자 (용법용량, 사용상 주의사항 및 (14. 전문가용 정보 - 1) 약동학적 정보 - (5) 특수환자군 참고).
4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), 총 유당분해효소 결핍 (total lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
5) 라듐-223 염화물과 병용요법: 라듐-223과 이 약을 병용 투여하는 것은 권고되지 않는다. (사용상의 주의사항 5. 일반적 주의 참고)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 고혈압, 저칼륨혈증 및 체액 저류, 심혈관계 이상반응: 이 약은 CYP17 억제로 인한 무기질코르티코이드 수치 증가의 결과로 저칼륨혈증 및 체액저류(4. 이상반응 참고)를 유발할 수 있으므로 신중히 투여해야 한다.(5. 일반적 주의 및 14. 전문가용 정보 1) 약력학적 특성 참고)
2) 중증 신장애 환자

4. 이상반응

이 약의 안전성 프로파일은 임상 3상, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조 연구, MAGNITUDE 임상시험(코호트 1, BRCA 변이 양성 피험자, N=113)의 정보를 기반으로 한다.

니라파립/아비라테론 아세테이트/프레드니솔론 투여군 113명 중 10%를 초과하여 발생한 모

든 등급의 가장 흔한 이상반응은 빈혈(47%), 변비(34%), 고혈압(33%), 오심(33%), 피로(25%), 혈소판 감소증(23%), 무력증(20%), 등허리 통증(19%), 식욕 감소(15%), 구토(15%), 중성구 감소증(14%), 관절통(14%), 림프구 감소증(12%), 요로 감염(12%), 불면(12%), 두통(12%), 호흡 곤란(12%), 기침(12%), 복통(12%), 말초 부종(12%), 저칼륨혈증(11%) 및 어지러움(11%) 이었다. 가장 흔하게 관찰된 3-4등급 이상 이상반응은 빈혈(28%), 고혈압(13%), 혈소판 감소증(8%), 중성구 감소증(7%), 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가(6%) 및 림프구 감소증(5%) 이었다.

표 3에서는 MAGNITUDE 임상시험에서 위약 투여군(위약/아비라테론 아세테이트/프레드니솔론)과 비교하였을때 이 약 투여군에서 빈도가 1% 이상 절대 증가를 보였거나 관심대상 이상반응을 나타낸다. 이상 반응은 또한 기관계 대분류 및 빈도에 따라 열거하였다. 매우 흔하게 (≥ 1/10); 흔하게 (≥ 1/100 to < 1/10); 흔하지 않게 (≥ 1/1000 to < 1/100); 드물게(≥ 1/10000 to < 1/1000). 각 빈도 그룹 내에서 빈도 감소의 순으로 이상사례가 제시된다.

표3: MAGNITUDE 임상시험의 이상반응-코호트1(BRCA 변이 양성 시험대상자)

기관계 대분류			**이 약 N=113**			**위약 N=112**		
이상반응	빈도[a]		모든등급%	3등급%	4등급%	모든등급%	3등급%	4등급%
	모든등급	3-4 등급						
감염 및 기생충 감염								
요로감염	매우 흔하게	흔하게	12.4	2.7	0	8.9	0.9	0
비인두염	흔하게		2.7	0	0	3.6	0	0
기관지염	흔하게		1.8	0	0	0	0	0
결막염	흔하게		1.8	0	0	0	0	0
패혈증	흔하지 않게	흔하지 않게	0.9	0	0.9	0	0	0
혈액 및 림프계 장애								
빈혈	매우 흔하게	매우 흔하게	46.9	25.7	2.7	25.9	8.9	0
혈소판 감소증	매우 흔하게	흔하게	23.0	3.5	4.4	8.9	2.7	0
중성구 감소증	매우 흔하게	흔하게	14.2	6.2	0.9	7.1	1.8	0.9
림프구 감소증	매우 흔하게	흔하게	11.5	4.4	0.9	1.8	0.9	0
백혈구 감소증	흔하게	흔하게	9.7	1.8	0	3.6	0.9	0
대사 및 영양 장애								
식욕감소	매우 흔하게	흔하게	15.0	1.8	0	8.0	0	0
저칼륨혈증	매우 흔하게	흔하게	10.6	1.8	0.9	8.9	5.4	0
고중성지방 혈증	흔하게		2.7	0	0	0.9	0	0
각종 정신 장애								
불면	매우 흔하게		11.5	0	0	4.5	0	0
우울증	흔하게		3.5	0	0	1.8	0	0
불안	흔하게		1.8	0	0	3.6	0	0
혼돈상태	흔하지 않게		0.9	0	0	0.9	0	0
각종 신경계 장애								

두통	매우 흔하게	흔하지 않게	12.4	0.9	0	8.9	0	0
어지러움	매우 흔하게	알려지지 않음	10.6	0	0	8.0	0	0
각종 심장 장애								
두근거림	흔하게		5.3	0	0	0	0	0
심방세동	흔하게	흔하게	4.4	1.8	0	1.8	0	0
빈맥	흔하게	알려지지 않음	1.8	0	0	0.9	0	0
심부전[b]	흔하게	흔하지 않게	1.8	0.9	0.9	0	0	0
심근경색	흔하지 않게	흔하지 않게	0.9	0	0.9	0	0	0
각종 혈관 장애								
고혈압	매우 흔하게	매우 흔하게	32.7	13.3	0	24.1	15.2	0
호흡기, 흉곽 및 종격장애								
호흡곤란	매우 흔하게	흔하지 않게	12.4	0.9	0	8.0	2.7	0
기침	매우 흔하게		11.5	0	0	5.4	0	0
폐색전증	흔하게	흔하게	2.7	1.8	0	0.9	0.9	0
폐염증	흔하게		1.8	0	0	0	0	0
각종 위장관 장애								
변비	매우 흔하게		33.6	0.9	0	19.6	0	0
오심	매우 흔하게		32.7	0.9	0	20.5	0	0
구토	매우 흔하게	알려지지 않음	15.0	0	0	7.1	0.9	0
복통[c]	매우 흔하게	흔하지 않게	11.5	1.8	0	12.5	0.9	0
소화불량	흔하게		4.4	0	0	3.6	0	0
입건조	흔하게		4.4	0	0	1.8	0	0
복부팽창	흔하게		3.5	0	0	0.9	0	0
구내염	흔하게		2.7	0	0	1.8	0	0
간담도 장애								
간부전[d]	흔하게	흔하지 않게	2.7	0.9	0	0	0	0
피부 및 피하 조직 장애								
발진[e]	흔하게		5.3	0	0	5.4	0	0
광민감성	흔하지 않게		0.9	0	0	0	0	0
근골격 및 결합 조직 장애								
등허리통증	매우 흔하게	흔하게	18.6	2.7	0	20.5	0.9	0
관절통	매우 흔하게	알려지지 않음	14.2	0	0	9.8	1.8	0
신장 및 요로 장애								
혈뇨	흔하게		8.8	1.8	0	5.4	0.9	0
전신 장애 및 투여 부위 병태								
피로	매우 흔하게	흔하게	24.8	3.5	0	20.5	3.6	0
무력증	매우 흔하게	알려지지 않음	20.4	1.8	0	10.7	0	0
말초부종	매우 흔하게		11.5	0	0	7.1	0	0
임상검사								
혈액 알칼리	매우 흔하게	흔하게	11.5	5.3	0.9	8.9	3.6	0

인산 분해 효소 증가								
체중감소	흔하게	흔하지 않게	9.7	0.9	0	3.6	0.9	0
혈액크레아티닌증가	흔하게	흔하게	8.8	1.8	0	4.5	0	0.9
AST증가	흔하게	흔하게	5.3	1.8	0	10.7	1.8	0
ALT증가	흔하게		5.3	0	0	9.8	3.6	0
감마-글루타밀전이효소증가	흔하게	알려지지 않음	1.8	0	0	0.9	0	0
손상, 중독 및 시술 합병증								
골절[f]	흔하게	흔하지 않게	8.0	1.8	0	8.9	3.6	0

a 제시된 이상반응 빈도는 임상시험의 위약 대조 기간을 기반으로 한다
b 울혈성 심부전, 폐심장증, 좌심실 기능 이상을 포함한다
c 상복부 통증을 포함한다
d 간세포 용해, 간 독성을 포함한다
e 발진, 홍반, 피부염, 반상-구진 발진, 소양성 발진을 포함한다
f 골다공증 및 골다공증 관련 골절을 포함한다

이 약의 단일 성분에 대하여 다음과 같은 이상반응이 보고되었지만 MAGNITUDE 코호트 1에서는 관찰되지 않았다: 근병증, 횡문근 융해, 부신 부전 및 알레르기성 폐포염, 범혈구감소증, 발열성 중성구 감소증, 아나필락시스 반응, 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES), 고혈압 위기, 급성 골수 백혈병 (AML)/골수 형성 이상 증후군(MDS).

1) 혈액학적 독성

실험실 검사이상을 포함한 혈액학적 독성 (빈혈, 혈소판 감소증 및 중성구 감소증)은 니라파립 (이 약의 구성 성분)으로 인한 가장 흔한 이상반응이다. 이러한 독성은 일반적으로 치료 첫 2개월 이내에 발생했다.

MAGNITUDE 임상시험 및 이 약의 기타 연구에서 다음과 같은 혈액학적 지표가 대상자 선정 기준이었다: 절대 중성구 수 (ANC) ≥ 1500 cells/μL; 혈소판 ≥ 100000 cells/μL 및 헤모글로빈 ≥ 9 g/dL. 혈액학적 이상반응은 실험실 모니터링 및 용량 조절을 통해 관리되었다 (용법용량, 사용상의 주의사항 참고).

2) 빈혈

빈혈은 MAGNITUDE 임상시험에서 가장 빈번한 이상반응(50%) 이었고 가장 흔히 관찰된 사례는 3-4등급(30.2%)이었다. 빈혈은 치료기간의 초기 (발생시간 중앙값 59일)에 발생하였다. MAGNITUDE 임상 시험에서 투여 일시 중단은 환자의 24%에서 발생했고 용량 감소는 13.7%의 환자에서 발생했다. 환자의 26%에서 최소 한 번은 빈혈과 관련된 수혈을 받았다. 빈혈로 인해 이 약 치료를 영구 중단한 환자는 소수였다(2.4%).

3) 혈소판 감소증

MAGNITUDE 임상시험에서 치료받은 환자의 23%가 혈소판 감소증을 보고하였으며 환자의 7.5%는 3-4등급 혈소판 감소증을 경험하였다. 투여 시작으로부터 혈소판 감소증 최초 발생

까지 시간의 중앙값은 56일이었다. MAGNITUDE 임상시험에서 혈소판 감소증은 용량 조절(일시 중단 10.8% 및 감량 2.8%) 및 혈소판 수혈(2.8%)로 적절하게 관리되었다.(용법용량 참고). 영구 중단은 환자의 0.5%에서 발생했다. MAGNITUDE 임상시험에서 환자의 1.4%가 동반된 출혈 사례를 경험하였다.

4) 중성구 감소증

MAGNITUDE 임상시험에서 환자의 15.1%가 중성구 감소증을 경험했으며 환자의 6.6%에서 3-4등급 중성구 감소증이 보고되었다. 첫 번째 투여에서 중성구 감소증이 처음 보고될 때까지 기간의 중앙값은 54일이었다. 중성구 감소증으로 인해 환자의 6.6%가 치료를 일시적으로 중단하였고 1.4%가 용량을 감소시켰다. 중성구 감소증으로 인한 치료 영구 중단은 없었다. MAGNITUDE 임상시험에서 환자의 0.9%가 동반된 감염을 보였다.

5) 고혈압

고혈압은 이 약의 두 구성 성분 모두에 대한 이상반응이며 조절되지 않는 고혈압 (지속되는 수축기 혈압[BP] ≥160mmHg 또는 이완기 혈압[BP] ≥100mmHg) 환자는 모든 병용 연구에서 제외되었다. 고혈압은 환자의 33%에서 보고되었으며 그 중 15.6%는 3등급 이상이었다. 고혈압 발병까지의 기간의 중앙값은 60.5일이었다. 고혈압은 보조 약물로 관리되었다.
환자는 이 약을 시작하기 전에 혈압을 조절해야 하며 치료 기간동안 혈압을 모니터링해야 한다 (사용상의 주의사항 참고).

6) 심장 사건

이 약의 구성 성분인 아비라테론 아세테이트는 무기질 코르티코이드 수치를 증가시키고 심혈관 사건의 위험을 수반한다. 고령뿐만 아니라 이전의 안드로겐차단요법(Androgen-deprivation therapy; ADT) 노출은 심혈관 이환율 및 사망률에 대한 추가적인 위험 요소이다. 무기질 코르티코이드 과다는 고혈압, 저칼륨혈증 및 체액 저류를 유발할 수 있다. MAGNITUDE 임상시험에서는 심근경색, 지난 6개월 내 동맥 및 정맥 혈전증, 중증 또는 불안정 협심증, 또는 NYHA Class II에서 IV 심부전 또는 50% 미만의 심박출률 측정으로 입증된 임상적으로 유의한 심장 질환이 있는 환자는 제외했다. 심부전의 병력이 있는 환자는 임상적으로 최적화되고 적절한 증상 관리가 시행되어야 한다. 심장 기능에 임상적으로 유의한 감소가 있는 경우 이 약의 영구 중단을 고려한다.
MAGNITUDE 임상시험에서 가장 빈번한 주요 심혈관계 부작용 [MACE (허혈성 심장병, 심부전)]은 허혈성 심장병 (4.2%)이었다. 심부전도 환자의 2.4%에서 보고되었다.
또한 환자의 13.7%에서 부정맥이 보고되었으며, 주로 낮은 등급의 두근거림, 빈맥 및 심방성 부정맥이었다.
심장 위험 인자들 (고혈압, 이상 지질 혈증 및 당뇨병 포함)의 관리는 이 약을 투여 받는 환자에서 최적화되어야 하며 이러한 환자는 심장 질환의 징후 및 증상에 대해 모니터링되어야 한다.

7) 간독성

간독성은 이 약의 구성 성분인 아비라테론 아세테이트에 대해 확인된 중요한 규명된 위해성으로 알려져 있다. 아비라테론 아세테이트의 간독성 기전은 완전히 알려지지 않았다. 중등도 및 중증 간 장애 환자(NCI 분류) 및 Child-Pugh Class B 및 C 환자는 이 약의 병용 연구에서 제외되었다.

MAGNITUDE 임상시험 및 모든 병용 임상 시험에서 기저 간염이 있거나 간 기능 검사에서 유의한 이상이 있는 환자를 제외함으로써 간독성 위험을 완화시켰다(혈청 총 빌리루빈 ≤ 1.5x ULN 또는 직접 빌리루빈 ≤1 x ULN 및 AST 또는 ALT ≤ 3 × ULN인 환자를 임상시험에 포함).

MAGNITUDE 임상시험에서 전체 간독성 발생률은 이 약 투여군(12.7%)과 위약 투여군(12.8%)에서 유사하였다(용법용량, 1.경고 및 5. 일반적 주의사항 참고). 이러한 사례의 대부분은 낮은 등급의 혈청 아미노전이효소 상승이었다. 3등급 사례는 환자의 1.4%에서 발생했고 4등급 사례는 1명의 환자 (0.5%)에서만 발생했다. 중대한 이상사례(SAE)의 발생률은 0.9%이었다. MAGNITUDE 임상시험에서 간독성 발생까지 기간의 중앙값은 34일이었다. 간독성은 0.9%의 환자에서 투여 일시 중단과 0.5%의 환자에서 용량 감소로 관리되었다. MAGNITUDE 임상시험에서 0.5%의 환자가 간독성으로 인해 치료를 영구 중단했다.

혈청 아미노전이효소는 치료 시작 전, 치료 후 첫 3개월 동안은 2주마다, 그 이후에는 매월 측정해야 한다. 이 약으로 치료받은 환자에서 발생하는 비정상적인 간 기능 검사는 치료 일시 중단과 함께 적극적으로 관리해야 한다. 간기능 검사 결과가 환자의 기저치로 회복된 경우에 한하여 치료를 재개해야 한다(용법용량 참고). ALT 또는 AST가 ULN의 20배 초과 상승한 환자는 이 약 투여를 영구 중단한다. 담관 폐색 또는 동시상승을 야기하는 기타 원인들이 없는 상태에서 ALT가 ULN의 3배를 초과하고 총 빌리루빈이 ULN의 2배를 초과하는 환자는 이 약을 영구적으로 중단한다.

5. 일반적 주의

1) BRCA 유전자 변이가 있는 전이성 거세 저항성 전립선암 환자의 치료 시, 환자 선택을 위해 BRCA 유전자 변이의 진단이 필요하다. MAGNITUDE 임상시험에서는 Foundation Medicine Inc. (FMI) 및 Resolution Bioscience(RB)의 차세대염기서열분석(NGS)을 이용하여 BRCA 유전자 변이를 확인하였다. 일부 피험자에서는 이러한 사전 스크리닝 대신에 해당 지역에서 사용가능한 Clinical Laboratory Improvement Amendments(CLIA) 인증 실험실 또는 이에 동등한 실험실에서 수행된 사전 BRCA 시험 결과가 사용되었다. 이러한 시험은 차세대염기서열분석(NGS)으로 수행되었으며 이를 기반으로 등록된 피험자의 샘플은 수집되어 중앙 실험실(FMI 및 RB)에서 검증되었다.

2) 혈액학적 이상반응

혈액학적 이상반응 (혈소판 감소증, 빈혈 및 중성구 감소증)은 니라파립으로 치료받은 환자에서 보고되었다(용법용량 참고).

치료 시 첫 달에는 매주 전혈구 수를 검사하고 다음 두 달 동안은 2주마다 검사하며 첫 1년 동안은 매월 모니터링하고 치료의 나머지 기간에는 격월로 검사하여 혈액학적 지표에서 임상적으로 유의한 변화를 모니터링하는 것이 권장된다(용법용량 참고).

개인별 검사실 값에 따라 두 번째 달에 매주 모니터링이 필요할 수 있다.
만약 환자에게서 일시 중단 후 28일 이내에 해결되지 않는 범혈구 감소증을 포함한 중증의 지속되는 혈액학적 독성이 발생한다면 이 약을 영구적으로 중단해야 한다.
혈소판 감소증의 위험 때문에 이 약을 투여하는 환자는 혈소판 수를 감소시키는 것으로 알려진 다른 약물을 주의해서 사용해야 한다(4. 이상반응 참고).

3) 고혈압
이 약은 고혈압을 유발할 수 있으므로 이 약의 치료를 시작하기 전에 기존 고혈압을 적절히 조절해야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 혈압은 최소 2개월 동안 매주 모니터링해야 하며, 이후 첫 1년 동안은 매월, 그 이후에는 격월로 모니터링해야 한다.

4) 저칼륨혈증, 체액 저류, 심혈관계 이상반응
이 약은 CYP17 억제로 인한 무기질코르티코이드 수치 증가의 결과로 저칼륨혈증 및 체액 저류(4. 이상반응을 참고한다)를 유발할 수 있다 ((14. 전문가용 정보 - 1) 약력학적 특성을 참고한다). 코르티코스테로이드 병용투여로 부신피질 자극 호르몬(ACTH) 유도가 억제되며, 이로 인해 이러한 이상반응의 발생률 및 중증도가 감소된다. 저칼륨혈증 (예: 강심 배당체를 투여하는 환자) 또는 체액 저류 (예: 심장 부전, 중증 또는 불안정 협심증, 최근 심근경색 또는 심실성 부정맥이 있는 환자), 그리고 중증의 신장애를 가진 기존 질환자의 치료에는 주의가 필요하다. 이 약의 치료와 관련하여 저칼륨혈증을 경험한 환자에서 QT 연장이 관찰되었다. 저칼륨혈증과 체액 저류를 치료하고 관리해야 한다.
울혈성 심부전의 명백한 위험이 있는 환자 (예: 심부전의 병력 또는 허혈성 심장병과 같은 심장 사건)를 치료하기 전에 심부전을 치료하고 심장 기능을 회복해야 한다. 체액 저류 (체중 증가, 말초 부종) 및 기타 울혈성 심부전의 징후 및 증상을 3개월 동안은 2주마다 모니터링하고 그 이후에는 매월 모니터링하고 이상을 치료해야 한다. 이 약은 심혈관 질환의 병력이 있는 환자에게 주의해서 사용해야 한다.

5) 감염
MAGNITUDE 임상시험에서 치명적인 결과를 유발하는 코로나19 감염을 포함한 중증 감염은 이 약으로 치료받은 환자에서 더 빈번하게 발생했다. 감염 증상 및 징후에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 중증 감염은 중성구 감소증 및/또는 백혈구 감소증 없이 발생할 수 있다.

6) 폐색전증(PE)
전이성 악성질환은 폐색전증의 알려진 위험 요소이다. MAGNITUDE 임상시험에서 폐색전증은 대조군과 비교하였을 때 이 약으로 치료받은 환자에서 더 높은 빈도로 보고되었다. 폐색전증 또는 정맥혈전증의 이전 병력이 있는 환자는 추가 발생 위험이 더 높을 수 있다. 폐색전증의 임상 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 폐색전증의 임상적 특징이 나타나면 환자를 즉시 평가하고 적절한 치료를 받아야 한다.

7) 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)

가역적 후뇌 병증 증후군 (PRES)은 발작, 두통, 정신 상태 변화, 시각 장애 또는 피질맹과 같은 빠르게 발전하는 증상을 동반할 수 있는 희귀 가역성 신경계 장애로 고혈압을 동반하거나 동반하지 않을 수 있다. PRES의 진단은 뇌 영상촬영으로 확인이 필요하며, 자기공명영상(MRI)이 선호된다.
난소암 환자에서 단일 요법으로 300mg의 니라파립(이 약의 구성 성분)을 투여 받은 환자에서 PRES가 보고되었다. MAGNITUDE 임상시험에서 니라파립 200mg 및 아비라테론 아세테이트 1000mg을 프레드니손 또는 프레드니솔론과 같이 투여받은 전립선암 환자 중 PRES 사례가 보고되지는 않았다.
PRES가 발생하는 경우 이 약의 치료를 영구적으로 중단하고 적절한 의학적 관리를 시작해야 한다.

8) 간독성 및 간장애
임상시험에서 치료 일시 중단 또는 영구 중단을 초래하는 간 효소의 현저한 증가가 흔하지 않게 발생하였다(4. 이상반응 참고). 혈청 아미노전이효소와 총 빌리루빈 수치는 치료 시작 전, 치료 후 첫 3개월 동안은 2주마다, 그 이후에는 매월 측정해야 한다. 간독성 발생을 나타내는 임상 증상이나 징후가 나타나면 혈청 아미노전이효소를 즉시 측정해야 한다. 어느 시점이든 ALT 또는 AST가 ULN의 5배를 초과하여 상승하는 경우, 이 약의 치료를 일시 중단하고 간 기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 담관 폐색 또는 동시상승을 야기하는 기타 원인들이 없는 상태에서 ALT가 ULN의 3배를 초과하고 총 빌리루빈이 ULN의 2배를 초과하는 환자는 이 약을 영구적으로 중단한다.
간 기능 검사 결과가 해당 환자의 기저치 수준으로 회복된 경우에 한하여 이 약 저용량 1정 (니라파립 100mg, 아비라테론 아세테이트 500mg)으로 재치료를 시작할 수 있다(용법용량 참고). 재치료 중인 환자의 경우 3개월 동안은 최소 2주마다, 그 이후에는 매월 혈청 아미노전이효소를 모니터링해야 한다. 1일 100mg/500mg의 감량된 용량(1정)에서 간독성이 재발하는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다.
환자가 치료 중 중증 간독성(ALT 또는 AST이 ULN의 20배)이 발생하면 이 약의 치료를 영구적으로 중단해야 한다.
활동성 또는 증상이 있는 바이러스 간염 환자는 임상시험에서 제외되었다. 따라서 이 환자 집단에서 이 약의 사용을 뒷받침하는 데이터는 없다.
중등도 또는 중증 간 장애(아스파르트산 아미노 전이 효소 [AST] 및 알라닌 아미노전이 효소[ALT]rk ULN의 3배보다 많거나 Child Pugh Class B 또는 C) 환자에 투여된 이 약의 임상적인 안전성 및 유효성에 대한 데이터는 없다. 이 약은 중등도에서 중증의 간 장애 환자에게 사용해서는 안 된다(용법용량, 1. 다음의 환자에게는 투여하지 말 것 및 14. 전문가용 정보 - 1) 약동학적 정보 참고).

9) 저혈당
아비라테론 아세테이트 (이 약의 구성 성분)와 프레드니손 또는 프레드니솔론을 피오글리타존 또는 레파글리니드 (CYP2C8에 의해 대사됨)를 투여받는 기존의 당뇨병 환자에게 투여했을 때 저혈당 사례가 보고되었다 (6. 상호작용 참고). 따라서 당뇨병 환자인 경우 혈당을 모

니터링해야 한다.

10) 코르티코스테로이드 중단 및 스트레스 상황 대처
환자가 프레드니손 또는 프레드니솔론을 중단하는 경우 주의를 기울여야 하며 부신 피질 부전을 모니터링해야 한다. 코르티코스테로이드 중단 후 이 약을 지속하는 경우, 무기질코르티코이드 과다 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다(위 정보 참고).
프레드니손 또는 프레드니솔론을 투여하는 환자에서 비일상적인 스트레스에 노출되는 경우, 스트레스 상황 및 그 전후로 코르티코스테로이드의 용량을 증량하여 처방할 수 있다.

11) 라듐-223 염화물과 병용 시 골절 및 사망률 증가
이 약의 구성 성분인 아비라테론 아세테이트 단일성분에 대한 임상 시험에서 관찰된 바와 같이 아비라테론 아세테이트 및 프레드니손 또는 프레드니솔론을 라듐-223와 함께 병용 투여한 무증상 또는 경미한 증상이 있는 전립선암 환자에서 골절 위험이 증가하고 사망률이 증가하는 경향이 있으므로 라듐-223과 이 약을 병용 투여하는 것은 권고되지 않는다.
프레드니솔론과 병용하는 이 약의 마지막 투여 후 최소 5일 동안은 라듐-223의 후속 치료를 시작하지 않는 것이 권장된다.

12) 스피로노락톤의 사용
스피로노락톤이 안드로겐 수용체에 결합하고 PSA 수치를 증가시킬 수 있기때문에, 아비라테론 아세테이트의 허가 임상시험에서는 환자들에게 스피로노락톤 사용을 허용하지 않았다.

6. 상호작용
1) 음식의 영향
이 약은 식후 최소 2시간 후에 투여해야 하며, 이 약 투여 후 최소 1시간 동안 음식을 섭취해서는 안 된다.

2) 니라파립
이 약의 니라파립 성분으로 인해, CYP3A4에 의해 대사되고 특히 치료 영역이 좁은 의약품(예: 사이클로스포린, 타크로리무스, 알펜타닐, 에르고타민, 피모자이드, 쿠에티아핀, 그리고 할로판트린)과 이 약을 병용할 때에는 주의가 권장된다.
이 약의 니라파립 성분으로 인해, CYP1A2에 의해 대사되고 특히 치료 영역이 좁은 의약품(예: 클로자핀, 테오필린, 그리고 로피니롤)과 이 약을 병용할 때에는 주의가 권장된다.
이 약의 니라파립 성분으로 인해, BCRP 기질(예: 이리노테칸, 로수바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴 그리고 메토트렉세이트)과 이 약을 병용할 때에는 주의가 권장된다.
이 약의 니라파립 성분으로 인해, OCT1에 의해 흡수 수송되는 의약품(예: 메트포르민)과 이 약을 병용할 때에는 주의가 권장된다.

3) 아비라테론 아세테이트
다른 치료 대안이 있다면, 이 약 치료 동안 강력한 CYP3A4 유도제 (예: 페니토인, 카르바마

제핀, 리팜피신, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바비탈, 세인트존스워트 (제절초) [Hypericum perforatum]의 투여는 피해야 한다.
이 약의 아비라테론 아세테이트 성분으로 인해, CYP2D6에 의해 활성화 또는 대사되는 의약품, 특히 치료 영역이 좁은 의약품과 이 약을 병용할 때는 주의가 필요하다. CYP2D6에 의해 대사되는 치료 영역이 좁은 의약품은 용량 감소를 고려해야 한다.
이 약의 아비라테론 아세테이트 성분으로 인해, 치료 지수가 좁은 CYP2C8 기질과 관련된 독성 징후에 대해 환자를 모니터링해야 한다. CYP2C8에 의해 대사되는 의약품의 예로는 피오글리타존과 레파글리니드가 있다(사용상의 주의사항 참고).

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 수유부

의도하지 않은 노출을 피하기 위해 임신한 여성이나 임신 가능성이 있는 여성, 수유부는 보호 장치 (예: 장갑)가 있는 상태에서 이 약 정제를 취급하여야 한다. 작용기전에 근거할 때 이 약은 임부에게 노출 시 태아 손상을 발생시킬수 있다. 이 약은 최기형성 및/또는 배아-태아 사망을 발생시킬 수 있는 가능성이 있다. 니라파립이 동물과 환자에서 유전독성이 있고 활발하게 분화하는 세포(예: 골수)를 표적으로 하기 때문이다.

2) 수태능

이 약과 관련하여 수태능에 대한 임상 데이터는 없다. 동물 연구에서 니라파립 또는 아비라테론 아세테이트로 수컷 수태능이 감소했지만 이러한 효과는 치료 중단 후에 가역적이었다.

3) 피임

이 약의 구성 성분 또는 그 대사 산물이 정액에 존재하는지 여부는 알려져 있지 않다. 치료 기간 및 이 약의 마지막 투여 후 4개월 동안 환자가 임부와 성관계를 갖는 경우 콘돔 사용이 필요하다. 치료 기간 및 이 약의 마지막 투여 후 4개월 동안 환자가 가임 여성과 성관계를 갖는 경우 다른 효과적인 피임법과 함께 콘돔 사용이 필요하다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 평가되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. (14. 전문가용 정보 - 1) 약동학적 정보 - (5) 특수환자군 및 2) 임상시험 정보 참고).

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 특별한 치료법은 없다. 과량투여 시, 의료진은 일반적인 지지요법에 따른 조치를 실시하고 증상에 따라 환자를 치료해야 한다.

11. 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향

이 약은 운전 또는 기계 사용 능력에 영향을 미칠 수 있다. 환자는 운전을 하거나 기계를 사용할 때 주의해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

13. 적용상의 주의

작용 메커니즘에 따라 이 의약품은 발달 중인 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 따라서 임신 중이거나 임신 가능성이 있는 여성은 보호 장치 (예: 장갑) 가 있는 상태에서 이 약 정제를 취급하여야 한다. (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 - 임부 참고)

14. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

(1) 흡수

mCRPC환자에서 공복 및 조절된 공복 상태에서 이 약 정제를 다회 투여하여 연구한 결과 최대 혈장 농도에 도달하는 중앙값은 니라파립의 경우 약 3시간, 아비라테론의 경우 약 1.5시간 이내였다.

니라파립

니라파립의 절대 생체이용률은 약 73%로 최소한의 초회 통과 효과를 나타낸다.

아비라테론 아세테이트

아비라테론 아세테이트는 생체내에서 아비라테론으로 빠르게 변환된다.

아비라테론의 임상 개발 중에 수행된 음식 효과 연구에 따르면 음식과 함께 아비라테론 아세테이트를 투여하면 식사의 음식 양에 따라 공복상태 투여보다 평균 전신 노출이 최대 10배(AUC) 및 최대 17배(Cmax)로 증가한다.

(2) 분포

집단약동학 분석을 기반으로 니라파립과 아비라테론의 겉보기 분포 용적은 각각 1,117L와 25,774L로 광범위한 혈관 외 분포를 나타낸다.

니라파립

니라파립은 주로 혈청 알부민과 함께 적당하게 인간 혈장 단백질(83%)에 결합했다.

아비라테론 아세테이트

인간 혈장에서 ^{14}C-아비라테론의 혈장 단백질 결합은 >99%이다.

(3) 대사

니라파립

니라파립은 주로 카복실에스터레이스(CEs)에 의해 대사되어 주요 비활성 대사산물인 M1을 형성한다. 물질 수지(mass balance) 연구에서 M1과 M10(이후 M1 글루쿠로나이드에서 형성)은 주요 순환 대사산물이었다.

아비라테론 아세테이트

^{14}C-아비라테론 아세테이트를 캡슐로 경구 투여한 후, 아비라테론 아세테이트는 아비라테론으로 가수분해되고, 그 다음 주로 간에서 황산화, 수산화 및 산화를 포함한 대사를 겪는다. 순환하는 방사능의 대부분(약 92%)은 아비라테론의 대사 산물 형태로 발견된다. 15개의 검출 가능한 대사 산물 중 2개의 주요 대사 산물인 아비라테론 황산염과 N-산화 아비라테론 황산염은 총 방사능의 약 43%를 각각 나타낸다.

(4) 배설

mCRPC군의 집단 약동학 분석을 기반으로 확인된 니라파립 및 아비라테론의 병용 투여 시 평균 반감기($t_{1/2}$)는 각각 약 62시간과 20시간이었고, 니라파립과 아비라테론의 겉보기 CL/F는 16.7L/h 및 1673L/h이었다.

니라파립

니라파립은 주로 간담도 및 신장 경로를 통해 제거된다. [^{14}C]-니라파립의 단일 300mg 용량을 경구 투여한 후 평균 86.2%(범위 71%~91%)가 21일 동안 소변과 대변에서 회수되었다. 방사선 회수율은 뇨에서 47.5%(범위 33.4%~ 60.2%), 대변에서 38.8%(범위 28.3%~47.0%)를 차지했다. 6일동안 채취한 통합 검체에서, 투여된 용량의 40%는 주로 대사 산물로 소변에서 회수되었고 31.6%는 주로 니라파립 미변화제로 대변에서 회수되었다.

아비라테론 아세테이트

^{14}C-아비라테론 아세테이트 1000mg을 경구 투여한 후 방사성 용량의 약 88%가 대변에서, 약 5%가 소변에서 회수된다. 대변에 존재하는 주요 화합물은 아비라테론 아세테이트 미변화체와 아비라테론이다(각각 투여량의 약 55% 및 22%).

(5) 특수환자군

간 장애

전립선암 환자가 니라파립 단독 또는 니라파립 및 아비라테론 아세테이트를 병용 투여받은 임상시험 데이터의 집단 약동학 분석에 따르면 경증 간 장애(NCI-ODWG 기준, n=231)는 니라파립의 노출에 영향을 미치지 않았다.

간장애 정도를 분류하기 위해 NCI-ODWG 기준을 사용한 암 환자에 대한 임상시험에서 300mg 단회 투여 후 중등도 간장애 환자(n=8)의 니라파립 AUC_{inf}는 정상적인 간 기능을 가진 환자 (n=9)의 니라파립 AUCinf의 1.56 (90% CI: 1.06~2.30) 배였다.

아비라테론 아세테이트의 약동학은 기존의 경증 (n=8) 또는 중증도 (n=8)의 간장애가 있는

피험자 (각각 Child Pugh Class A 및 B)와 건강한 대조군 피험자를 대상으로 조사되었다. 1000mg 경구 단회 투여 후 아비라테론의 전신 노출은 경증 및 중등도의 기존 간 장애가 있는 대상에서 각각 약 1.11배 및 3.6배 증가했다. 아비라테론의 평균 반감기는 경증의 간장애가 있는 환자에서는 약 18시간, 중등도의 간장애가 있는 환자에서는 약 19시간으로 연장된다.
다른 시험에서 아비라테론의 약동학은 기존의 중증의 (n=8) 간장애가 있는 대상 (Child Pugh Class C)과 정상적인 간 기능을 가진 8명의 건강한 대조군을 대상으로 조사되었다. 정상 간 기능을 가진 피험자에 비해 중증의 간장애가 있는 피험자에서 아비라테론에 대한 AUC는 약 7배 증가하였고 자유 약물의 비율은 2배 증가했다.
중등도 또는 중증 간장애 환자에게 이 약을 사용한 임상 경험은 없다.

신 장애
이 약을 사용한 신장애 연구는 수행된 바 없다. 전립선암 환자가 니라파립 단독 또는 니라파립 및 아비라테론 아세테이트를 병용 투여받은 임상 연구 데이터의 집단 약동학 분석에 따르면 경증 (크레아티닌 청소율 60-90 mL/min, n=337) 및 중등도(30-60 mL/min, n=114)의 신장애는 니라파립의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
아비라테론의 약동학은 안정적인 혈액투석 일정을 유지하는 말기 신질환 환자 (n=8)와 신기능이 정상인 대조군 환자 (n=8)에서 비교되었다. 투석 중의 말기 신질환이 있는 피험자에서 단일 경구 1000mg 투여 후 아비라테론의 전신 노출은 증가하지 않았다.
중증 신장애 환자에게 이 약을 사용한 임상 경험은 없다.

체중, 연령, 인종과 민족
몸무게(범위: 니라파립의 경우 43.3-165kg, 아비라테론의 경우 46.0-165kg), 연령(범위: 니라파립의 경우 45-90세, 아비라테론의 경우 43-90세), 인종/민족(백인, 아시아인, 히스패닉)에 따라 니라파립과 아비라테론의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향이 관찰되지 않았다.

소아
소아 환자에서 이 약의 약동학을 조사하기 위한 연구는 수행되지 않았다.

2) 임상시험 정보
이 약의 유효성은 mCRPC 환자를 대상으로 무작위 배정, 위약 대조 다기관 3상 임상시험 (MAGNITUDE)을 통해 입증되었다.

MAGNITUDE 임상시험은 임상 3상, 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 다기관 연구로 아비라테론 아세테이트와 프레드니손 또는 프레드니솔론 표준 치료와 비교하여 니라파립 (200mg) 및 아비라테론 아세테이트(1000mg)와 프레드니손 또는 프레드니솔론(10mg)으로 매일 병용요법을 평가한 연구이다. 유효성 데이터는 mCRPC 및 일부 HRR 유전자 변이가 있는 423명의 환자로 구성된 코호트 1을 기반으로 하며, 이들은 매일 경구로 시험군(N=212) 또는 위약군(N=211)을 투여하도록 무작위 배정(1:1)되었다. 치료는 질병의 진행, 수용할 수

없는 독성 또는 사망까지 계속되었다.

이전의 짧은 아비라테론 아세테이트와 프레드니손 또는 프레드니솔론 치료(최대 4개월) 및 진행 중인 ADT를 제외하고, mCRPC 치료를 위해 이전에 전신 요법을 받은 적이 없는 mCRPC 환자가 참여하였다. 모든 환자의 혈장, 혈액 및/또는 종양 조직 샘플을 검사하여 생식세포 및/또는 체세포 HRR 변이 상태를 확인했다. 치료에 따른 개별 유전자 변이에 대한 요약은 표4에 제공된다.

표4: MAGNITUDE 임상시험 코호트 1의 치료에 따른 개별 유전자 변이

	이 약 N=212 n(%)	위 약 N=211 n(%)
단일변이	183(86.3)	180(85.3)
BRCA2	86(40.6)	89(42.2)
BRCA1	12(5.7)	4(1.9)
ATM	43(20.3)	42(19.9)
CHEK2	18(8.5)	20(9.5)
CDK12	5(2.4)	8(3.8)
PALB2	8(3.8)	4(1.9)
FANCA	5(2.4)	6(2.8)
BRIP1	4(1.9)	4(1.9)
HDAC2	2(0.9)	3(1.4)
동시발생변이[1]	29(13.7)	31(14.7)
1 BRCA1 또는 BRCA2가 동시 발생 변이가 있는 환자(N=34)는 BRCA 계층에 할당되었다.		

MAGNITUDE 임상시험의 코호트 1에 등록된 환자의 인구 통계 및 베이스라인 특성은 표 5에 요약되어 있다. 대부분의 환자는 진단 당시 Gleason점수가 8점 이상 (67.9%)이었다. 연구에 참여할 당시, 83.5%의 환자는 골침범이 있었고 21.3%는 내장 질환(간, 폐, 부신 등)이 있었다. 초기 진단 시 PSA 중앙값은 41.07ug/L(범위 0.1-12080)이었다. 모든 환자는 연구 시작 시 ECOG PS(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 점수가 0 또는 1 이었다. 이전에 고환 절제술을 받지 않은 모든 환자는 GnRH 유사체로 기저 안드로겐 박탈 요법을 유지했다.

표5: MAGNITUDE 임상시험의 코호트 1에 등록된 환자의 인구 통계 및 베이스라인 특성 요약

	총 BRCA 변이 양성 N=225 n(%)
연령(세)	
< 65	76(33.8)
≥ 65-74	96(42.7)
≥ 75	53(23.6)
중앙값	68.0
범위	43-100
인종	
코카시안	162(72.0)
아시아인	38(16.9)

흑인	3(1.3)
불분명	22(9.8)
계층화 변수	
과거 탁센을 기반으로 한 화학요법 노출	55(24.4)
과거 안드로겐수용체(AR) 표적요법 노출	11(4.9)
이전 AAP의 사용	59(26.2)
BRCA 유전자 변이 상태	225(100)
기저질환 특성	
Gleason 점수 ≥8	155(69.2)
골침범	192(85.3)
내장질환(간, 폐, 부신 등)	48(21.3)
최초 진단시 전이 단계(M1)	120(53.3)
최초 진단일로부터 무작위배정까지의 기간의 중앙값(년)	2.26
mCRPC부터 첫 투여시까지의 기간의 중앙값(년)	0.27
베이스라인에서 BPI 통증 점수(첫 투여 전에 마지막으로 측정한 점수) 0 1 to 3 > 3	 114(50.7) 91(40.4) 20(8.9)

1차 평가변수는 고형 종양의 반응평가기준(RECIST) 1.1 (연성 및 조직 병변) 및 Prostate Cancer Working Group-3 (PCWG) 기준(뼈 병변)에 기초한 독립 중앙 심사위원회(BICR) 검토에 의해 결정된 방사선학적 무진행 생존기간(rPFS)이었다. 증상적 진행까지의 시간(TSP), 세포독성 화학요법까지의 시간(TCC) 및 전체 생존기간(OS)이 2차 평가변수에 포함되었다.
MAGNITUDE 임상시험의 1차 및 주요 2차 유효성 결과는 표6과 그림 1, 2, 3에 요약되어 있다. AAP 단독에 비해 니라파립과 AAP는 BICR에 의해 평가된 rPFS에 있어 통계적으로 유의한 개선을 보였다. 1차 유효성 결과는 주요 2차 평가변수인 TSP(증상적 진행까지의 시간)와 TCC(세포독성 화학요법까지의 시간)의 경향으로 뒷받침되며 병용요법을 지지한다. 기준치 예후 인자의 불균형을 조정하기 위한 OS에 대한 사전 지정된 다변량 분석은 니라파립/아비라테론 아세테이트/프레드니손 치료로 개선되는 경향을 보여주었다.

표6. MAGNITUDE 임상시험 코호트 1(BRCA 변이 양성 시험대상자)의 유효성 결과

평가변수	이 약 (N=113)	위약 (N=112)
방사선학적 무진행 생존기간[1]		
질병 진행 또는 사망(%)	45(39.8%)	64(57.1%)
중앙값, 개월(95% CI)	16.6(13.9, NE)	10.9(8.3, 13.8)
위험비(95% CI)	0.533(0.361, 0.789)	
p-value	0.0014	
증상적 진행까지의 시간[2]		
사건(%)	31(27.4%)	51(45.5%)
중앙값, 개월(95% CI)	NE(NE, NE)	23.6(17.9, 30.6)
위험비(95% CI)	0.544(0.347, 0.853)	
p-value	0.0071	
세포독성 화학요법까지의 시간[2]		
사건(%)	28(24.8%)	44(39.3%)
중앙값, 개월(95% CI)	NE(NE, NE)	27.3(20.7, NE)
위험비(95% CI)	0.558(0.346, 0.900)	
p-value	0.0152	
전체 생존기간[2]		
위험비(95% CI)	0.881(0.582, 1.335)	

p-value	0.5505
전체 생존기간(IPCW 방법)[2]	
위험비(95% CI)	0.544(0.329, 0.901)
p-value	0.0181
1 1차분석 2 2차분석 NE=추정 불가능	

그림1: BICR에 의해 평가된 방사선학적 무진행생존기간에 대한 카플란-마이어 곡선 (MAGNITUDE 코호트 1, BRCA 변이 양성 시험대상자, 1차 분석)

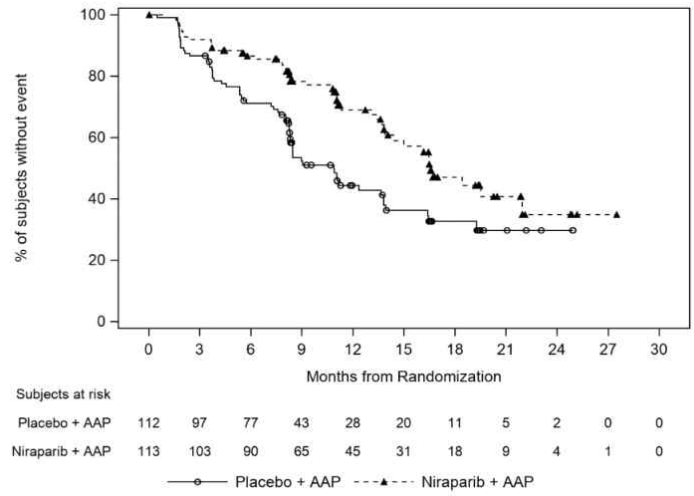


그림 2: 증상적 진행까지의 시간에 대한 카플란-마이어 곡선 (MAGNITUDE 코호트 1, BRCA 변이 양성 시험대상자)

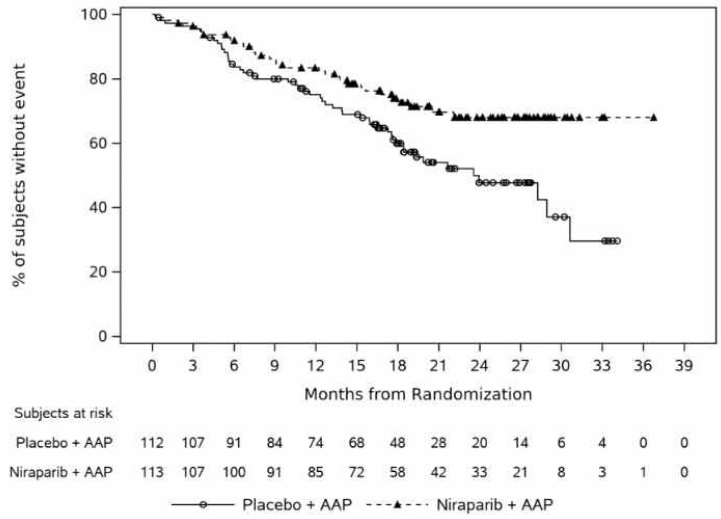
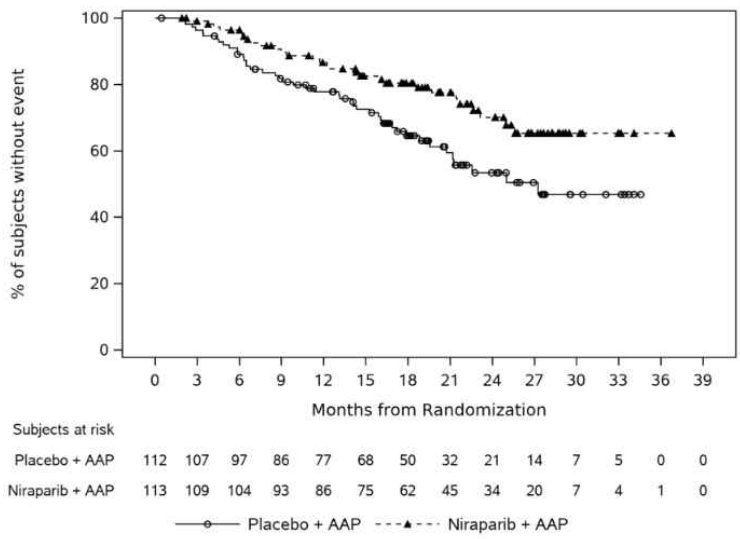


그림 3: 세포독성 화학요법까지의 시간에 대한 카플란-마이어 곡선 (MAGNITUDE 코호트 1, BRCA 변이 양성 시험대상자)



BRCA1 및/또는 BRCA2 유전자 변이가 있는 환자의 rPFS도 알파 할당을 사용하여 정식으로 통계분석하였다.(BRCA 하위 그룹) BRCA 1/2이외의 유전자에 HRR 유전자 변이가 있는 환자의 경우, 개별 또는 기능적으로 관련된 유전자들의 반응을 결정하기 위한 민감도 분석이 수행되었다.

MAGNITUDE 임상시험의 유전자별 분석 결과는 아래 표 7에 요약되어 있다. BRCA, HRR-Fanconi 및 HRR 관련 그룹을 포함하는 선별된 유전자 변형에서 이점이 관찰되었으며 여기서 HR은 1차 및 모든 2차 평가변수에 대해 1 미만이었다. ATM 및 CDK12 변이가 있는 환자는 1차 평가변수와 각 2차 평가변수에 대한 위험비(HR)의 모든 점추정치가 1보다 컸기 때문에 이 약 치료로 혜택을 볼 가능성이 낮다.

표7: MAGNITUDE 임상시험의 유전자 분석 결과

유전자	rPFS[1] HR(95% CI)	TSP[1] HR(95% CI)	TCC[1] HR(95% CI)	OS[1] HR(95% CI)
BRCA N=225	0.553 (0.392, 0.782)	0.544 (0.347, 0.853)	0.558 (0.346, 0.900)	0.881 (0.582, 1.335)
HRR-Fanconi (PALB2, BRIP1, FANCA) N=31	0.677 (0.285, 1.606)	0.612 (0.185, 2.019)	0.726 (0.221, 2.390)	0.705 (0.263, 1.890)
HRR 관련 (CHEK2+HDAC2) N=43	0.774 (0.356, 1.684)	0.546 (0.159, 1.876)	0.761 (0.255, 2.271)	0.632 (0.257, 1.554)
ATM N=85	1.255 (0.738, 2.134)	0.788 (0.326, 1.901)	0.467 (0.206, 1.058)	1.132 (0.557, 2.300)
CDK12[2] N=27	0.890 (0.336, 2.357)	1.053 (0.281, 3.943)	1.317 (0.381, 4.557)	1.302 (0.445, 3.809)

1 rPFS=방사선학적 무진행 생존기간; TSP=증상적 진행까지의시간; TCC=세포독성 화학요법까지의 시간; OS=전체 생존기간

2 코호트 1 및 2에 속하는 CDK12 변이 양성 피험자

3) 약리작용・독성시험 정보

(1) 약력학적 특성

1. 작용기전

이 약은 PARP 억제제인 니라파립과 CYP17 억제제인 아비라테론 아세테이트(아비라테론의 전구 약물)의 병용으로 mCRPC 및 HRR 유전자 변이 환자의 두가지 종양유발유전자 의존성(oncogenic dependencies)을 표적으로 한다.

전립선암의 전임상 마우스 모델에서 니라파립과 아비라테론 아세테이트의 병용은 단독으로 투여되었을 때에 활성 물질에 비해 우수한 효능을 입증했다. 이것은 BRCA2 야생형 VCaP 모델과 BRCA2 변이 LuCaP96 모델 모두에서 입증되었다.

니라파립 및 기타 PARP 억제제는 BRCA1, ATM, BRIP1, PALB2, HDAC2, CHEK2, FANCA, CDK12 등을 포함한 HR 유전자가 결핍된 환자 및 전임상 모델 모두에서 연구되었다. 이들 유전자의 변이는 다양한 조직학의 종양을 PARP 억제에 민감하게 하는 것으로 입증되었다.

2. 약력학적 효과

니라파립

BRCA2 결핍 전립선 환자 유래 이종이식(PDX) 모델(LuCaP96 및 LuCaP174.1)에서 개별 활성 성분으로써 검사했을 때, 니라파립은 종양 성장 억제와 생존 면에서 유효성을 입증했다.

아비라테론 아세테이트

아비라테론은 혈청 테스토스테론 및 기타 안드로겐을 LHRH 유사체 단독 사용 또는 고환 절제술로 달성한 것보다 낮은 수준으로 감소시킨다. 이것은 안드로겐 생합성에 필요한 CYP17 효소의 선택적 억제로 인한 것이다. PSA는 전립선암 환자의 바이오마커 역할을 한다. 이전에 탁센을 사용한 화학요법에 실패한 환자에 대한 3상 임상 연구에서 아비라테론 아세테이트로 치료한 환자의 38%와 위약으로 치료한 환자의 10%에서 PSA 수치가 기저치 대비 최소 50% 감소했다.

(2) 독성시험 정보

이 약에 대한 비임상연구는 수행되지않았다. 비임상독성학 데이터는 니라파립과 아비라테론 아세테이트 개별 성분에 대한 연구 결과를 기반으로 한다.

1. 발암성, 돌연변이 유발성 및 수태능

니라파립

니라파립에 대한 발암성 연구는 수행되지 않았다.

니라파립은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(AMES) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았지만 시험관 내 포유류 염색체 이상 시험 및 랫드 골수세포 미소핵 시험에서 염색체 이상을 유발했다. 이러한 염색체 구조 이상은 니라파립의 1차 약리학으로 인한 유전체 불안정성과 일치하며 사람에 대한 유전독성 가능성을 나타낸다.

아비라테론 아세테이트
모든 동물 독성 연구에서 관찰된 생식 기관 변화를 제외하고, 비임상 데이터는 안전성 약리학, 반복투여 독성, 유전독성 및 발암 가능성에 대한 기존 연구를 기반으로 인간에 대한 특별한 위험을 나타내지 않았다. 아비라테론 아세테이트는 형질전환(Tg, rasH2) 마우스를 대상으로 한 6개월의 연구에서 발암성이 없었다. 랫드를 대상으로 한 24개월간의 발암성 연구에서 아비라테론 아세테이트는 고환에서 간질 세포 신생물의 발병률을 증가시켰다. 이 발견은 아비라테론의 약리학적 작용과 관련이 있으며 랫드 특이적인 것으로 여겨진다. 아비라테론 아세테이트는 암컷 랫드에서 발암성을 나타내지 않았다.

2. 생식 독성
니라파립
니라파립에 대한 생식 및 발달 독성 연구는 수행되지 않았다.

아비라테론 아세테이트
수컷 및 암컷 랫드를 대상으로 한 수태능 연구에서 아비라테론 아세테이트는 수태능을 감소시켰으며, 이는 아비라테론 아세테이트를 중단한 후 4-16주 내에 완전히 가역적이었다.
랫드를 대상으로 한 발달 독성 연구에서 아비라테론 아세테이트는 태아 체중 감소와 생존율 감소를 포함하여 임신에 영향을 미쳤다. 아비라테론 아세테이트가 기형을 유발하지는 않았지만 외부 생식기에 대한 영향이 관찰되었다.
랫드에서 수행된 이러한 수태능 및 발달 독성 연구에서의 모든 영향은 아비라테론의 약리학적 활성과 관련이 있었다.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 30개월, 기밀용기, 실온(1~30 ℃) 보관

○ 제조원

(포장 외 전공정) Patheon France, 프랑스
(포장공정) Janssen-Cilag S.p.A, 이탈리아

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 아비라테론아세테이트

- 등록번호 : 수4945-22-ND

- 제조소 명칭 및 소재지 : Janssen Pharmaceutica NV, Janssen Pharmaceuticalaan

3, Geel, B-2440, Belgium

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)**「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조의2제1항제2호 <붙임2 참조>

○ **(최종결과보고서 제출)** '니라파립 및 아비라테론 아세테이트와 프레드니손 또는 프레드니솔론과의 병용요법'에 대한 치료적 확증 임상시험(MAGNITUDE)의 최종 결과보고서를 제출할 것

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2022.10.31.	-	-	-	-
보완요청 일자	(1차)2023.01.19. (2차)2023.08.09.	(1차)2023.01.19. (2차)2023.08.09.	(1차)2023.01.19. (2차)2023.08.09.	(1차)2023.01.12. (2차)2023.09.05.	(1차)2023.01.19. (2차)2023.08.09.
보완접수 일자	(1차)2023.07.11. (2차)2023.08.21.	(1차)2023.07.11. (2차)2023.08.21.	(1차)2023.07.11. (2차)2023.08.21.	(1차)2023.07.11. (2차)2023.09.15.	(1차)2023.07.11. (2차)2023.08.21.
최종처리 일자	2023.09.25.	2023.09.07.	2023.09.07.	2023.09.18.	2023.09.12.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

- [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법·용량

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

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]

- 본 신청품목의 경우, 기허가제제 니라파립 및 아비라테론아세테이트 성분의 복합제를 개발하고자 하는 품목으로서 「의약품의 품목허가・신고・심사규정」[별표1]에 따른 제출자료 요건에 따라 제출함.

- 기허가제제 니라파립(제줄라캡슐 100밀리그램, 2019.03.22.) 및 아비라테론아세테이트(자이티가정 500밀리그램, 2017.09.06.)의 복합제

- 본 신청품목의 작용기전은 전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC) 및 상동 재조합 복구(HRR) 유전자 변이 환자의 BRCA1/2 유전자 의존성을 표적으로 삼는 PARP 억제제 니라파립과 CYP17 억제제 아비라테론아세테이트를 복합제로서 개발됨.

- **(효력시험)** 2건의 생체 내 약리시험에서 평가되었으며, 단일제제 투여대비 병용투여 시 유효성의 우월성이 입증됨.

- 니라파립 단독투여와 AA와의 병용투여 시 항종양 유효성을 BRCA2-wt VCaP 이종이식 모델에서 분석결과, 니라파립/AA 병용요법은 각 제제를 단일요법으로 투여받은 집단보다 생존율을 유의하게 증가시킴.

- LuCaP 174.1 BRCA2 돌연변이 PDX모델에서 니라파립 단일제제 투여 시, 부형제 대조군과 비교해 5주째에 89% TGI를 유도함(Figure15). 9.5주째 시험 종료 시점에서 니라파립 치료는 10마리의 마우스 중10마리에서 지속적인 종양퇴화로 이어졌고, 대조군과 비교해 최소 58% ILS와 유의한 생존율 증가(p=0.0002)를 유도함.

- **(독성시험, 안전성약리시험, ADME, DDI 시험)** 병용에 대한 시험은 수행되지 않음. ICH S9에 따라 일반적으로 진행성 암환자를 대상으로 한 치료용 의약품의 병용시 안전성을 조사하는 독성시험은 필요하지 않을 수 있으며 의약품의 인체 독성 양상이 규명되어 있는 경우, 병용을 평가하기 위한 비임상시험은 일반적으로 요구되지 않고 있으므로 신청 품목의 경우 병용에 대한 독성시험자료 제출은 면제 가능할 것으로 사료됨.

- **핵심임상(제3상임상시험):**

(유효성)

- 모든 HRR 환자군의 유효성 분석 결과와 BRCA 하위군에서 관찰된 결과와 일치하였음.(1차 분석 및 2차 중간분석 포함한 결과)

- 1차 평가변수;

・ rPFS: 1차분석에서 모든 HRR 모집단의 BICR로 평가한 rPFS는 니라파립 + AAP 투여군에서 긍정적인 통계적으로 유의한 치료효과를 보여주었고, HR=0.729(95% CI: 0.556, 0.956)이었으며,(p=0.0217) 이는 방사선학적 진행 또는 사망 위험의 27% 감소를 의미함. 중앙 rPFS는 니라파립 + AAP 투여군에서는 16.46개월이었던 반면, PBO+AAP 투여군에서는 13.70개월이었음.

- 2차 평가변수;

・ 1차분석에서 2차 평가변수인 TCC, TSP 및 OS에 대한 공식적 통계 검정이 실시하지 않고 민감도 분석만 실시하였음. 세포독성화학요법 개시까지의 시간은 니라파립 병용투여군에서 유의한 결과로 연장이 되었음.(HR=0.588; 95% CI: 0.389, 0.889; p=0.0108)

중간분석동안 2차 평가변수(3가지)들을 다시 검정하였고, 모든 하위군에 대해 사전 계획된 민감도 분석을 실시하였음.

* 환자 모니터링 기간: 매 3개월마다 60개월(5년)까지 또는 사망 전까지 관찰

(안전성)

- 니라피립, 아비라테론 아세테이트, 프레드니손 각각의 단일제에 대한 안전성 프로파일은 그 특성이 잘 규명되어 있고, 개별 성분의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였음.

- **비핵심임상(제2상 및 용량설정시험)**: mCRPC 시험대상자에서 최초 니라파립/ AA 병용요법 시험은 아비라테론 용량 1000mg과 병용한 200mg 니라파립 QD 용량으로 시작하여 니라파립 300mg QD로 증량하여 평가하였으나, 300mg 니라파립 QD에서 용량 제한 독성이 있었고, 1000mg AA QD와 병용한 200mg 니라파립의 용량은 시험 1b상(64091742PCR1001)에서 용량 제한 독성이 없었음. 따라서 전반적인 내약성이 있는 안전성 프로파일과 니라파립, AAP 사이에 검출된 DDI가 없음을 기반으로 하여 3상 임상시 니라파립/AA 용량 200/1000mg QD + 프레드니손 10mg QD로 평가를 실시하였음.

- **생물약제학 시험**: 제출한 3상임상시험의 경우 임상시험용의약품은 각각 단일제를 투여하는 방법으로, 복합제에 대한 제제학적 근거자료로서 니라파립 및 아비라테론아세테이트의 고정용량 복합제(50/500mg 및 100/500mg)의 생물학적동등성시험 및 생체이용률 시험 결과를 제출함.
  - 100/500mg의 복합제와 각 단일제에 대한 생물학적동등성시험의 경우 각 성분의 Cmax와 AUC는 90% 신뢰구간(80-125%) 범위 이내에 있으므로 동등함이 입증되었음.
  - 저용량인 50/500mg의 복합제 경우, 생체이용률의 결과에서 니라파립의 Cmax는 신뢰구간의 하한선을 벗어났으나 AUC는 범위내였고, 아비라테론은 Cmax와 AUC 모두 상한선이 범위를 벗어남. 이 결과는 아비라테론이 변동성이 심한 물질이며 저용량 복합제 투여 대상자수가 적어 편차가 높은 것으로 추정됨. 또한 저용량 복합제에 대한 모델링 및 시뮬레이션 분석에서 Cmax와 AUC가 80.0%~125.0% 이내의 결과값을 도출하였고, 코호트 3에서 저함량 복합제 투여 후 안전성 결과에서 새로운 안전성 실마리 정보가 없었으므로 인정가능함.

[약어 및 정의]

- AA : abiraterone acetate, 아비라테론 아세테이트
- BRCA : breast cancer gene(BRCA1 or 2)
- FDC : niraparib/abiraterone acetate fixed-dose combination, 니라파립/아비라테론 아세테이트 고정용량 복합제
- HR : hazard ratio, 위험도
- HRR : homologous recombination repair, 상동 재조합 복구
- mCRPC : metastatic castration-resistant prostate cancer, 전이성 거세저항성 전립선 암
- OS : overall survival, 전체 생존
- rPFS : radiongraphic progression-free survival, 방사선학적 무진행 생존기간
- TCC : time to initiation of cytotoxic chemotherapy, 세포독성화학요법 개시까지의 시간
- TSP : time to symptomatic progression, 증상적 진행까지의 시간

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명/코드명 : 아키가정 50/500, 100/500 밀리그램
- 신청 효능효과 : 상동 재조합 복구 (homologous recombination repair, HRR) 유전자 변이가 있는 전이성 거세 저항성 전립선암
- 신청 용법용량 : 상단 신청 용법용량 참조
- 약리작용 기전 : [니라파립] PARP 억제제/ [아비라테론아세테이트] CYP17 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- (기전)
  - **니라파립**: DNA를 복구하는 역할을 하는 니라파립은 폴리(ADP-리보오스)중합효소(PARP) PARP-1과 PARP-2의 억제제임. 시험관 내 시험에서 입증된 바에 따르면 니라파립 유도 세포독성은 PARP효소 활성과 PARP-DNA복합체 형성 증가를 억제하여 DNA 손상, 세포자멸과 세포사멸을 유발함.
  - **아비라테론아세테이트**: 생체내에서 아비라테론아세테이트는 안드로겐 생합성 억제제 아비라테론으로 전환됨. 아비라테론은 17α-수산화효소/C17,20리아제(CYP17)효소를 억제함. 이 효소는 고환, 부신 및 전립선 종양 조직에서 발현되며, 이 조직 내 안드로겐 생합성을 위해 필요함. CYP17은 17α-수산화와 C17,20결합의 절단에 의해 프레그네놀론과 프로게스테론이 각각 테스토스테론 전구체 DHEA와 안드로스테네디온으로 전환되는 과정을 촉매함. CYP17억제는 부신에 의한 미네랄코르티코이드 생성의 증가로도 이어짐. 안드로겐 민감성 전립선 암종은 안드로겐 수치를 감소시키는 치료에 반응함. LHRH 유사체 치료 또는 고환절제술 같은 안드로겐 박탈요법은 고환 내 안드로겐 생성을 감소시키지만 부신에 의한 또는 종양 내 안드로겐 생성에는 영향을 미치지 않음. LHRH 유사체 치료(또는 고환절제술)와 함께 아비라테론 치료를 받으면 혈청 테스토스테론 수치가 미검출 수준으로 감소함.

    ※ LHRH(GnRH로도 불림): gonadotropin-releasing hormone(생식샘자극호르몬분비호르몬)

- **(병용 근거)** △전임상에서 니라파립과 아비라테론아세테이트는 단독 투여 시와 비교해 병용투여 시에 우월한 유효성을 보였으며, △제안된 적응증에 대한 핵심 임상(MAGNITUDE)에서 HRR 유전자 변이가 있는 mCRPC 환자에서 니라파립과 아비라테론아세테이트를 병용투여 했을 때 1차 평가변수 rPFS가 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 향상을 보임.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **(개요)** 전세계적으로 전립선암은 두 번째로 가장 흔한 암이자 남성 암 사망의 주요 원인 5위에 자리고 있는 암으로서 2020년에 신규 전립선암 환자는 1백 4십만 명이었고, 전립선암 사망 건수는 375,304건임(IARC 2020). 국소 전립선암 환자는 최근 여러 요법으로 치료할 수 있지만 전이가 발생하면 치명적인 병변으로 이어지며, 거세저항 발생 시 치료 옵션이 제한적임. 전립선암 요법이 진보하였음에도, mCRPC 남성은 현재 이용 가능한 요법 적용 시에 중앙 OS가 3년 미만임(Ryan 2015; Armstrong 2020). 광범위한 병변에 걸쳐 전립선암은 그 성장과 생존을 위해 안드로겐 매개 신호전달에 의존함(Scher 2008, Stephenson 2006). 안드로겐 의존성에 더해, 전이성 전립선암 환자의 최대 약 30%에서 DNA 복구 이상이 식별되었음(Dhawan 2016, Mateo 2017, Robinson 2015). 이 HRR 유전자 변이는 이 환자에서 이차 종양유전자 유발인자로 작용할 수 있으며 HRR 유전자 변이

남성은 종양학적 결과가 상당히 악화되는 경향을 보였는데, 이는 현재 SOC 치료 시 진행이 빨라지고, HRR 유전자 변이가 없는 환자와 비교 시 OS가 감소하는 것으로 입증되었음(de Bono 2020; Dhawan 2016; Mateo 2017; Robinson 2015). 치료 경험이 없는 mCRPC 및 HRR 유전자 변이 환자는 HRR 변이가 없는 환자와 동일한 방식으로 현재 관리되고 있음. 치료 경험이 없는 mCRPC 환자를 위해 EU에서 승인한 치료 옵션에는 도세탁셀, AA(ZYTIGA®) 및 엔잘루타미드(Xtandi®)가 포함된다(EUA 2021; Parker 2020). AR-축을 표적으로 삼는 요법(예: AA와 엔잘루타미드)은 비선택적인 환자에서 유의한 rPFS 및 생존 유익성과 관련이 있었지만 mCRPC 및 HRR 유전자 변이 환자는 이 치료에도 역시 반응하지 않음(Castro 2019; Annala 2017, 2018). 따라서, mCRPC 및 HRR 유전자 변이 환자의 임상적 결과를 개선해주는 더 효과적인 치료 옵션 개발에 대한 높은 미충족 요구가 존재함.

- **(치료)** 미국 및 유럽에서 승인된 mCRPC 환자에 대한 치료요법은 도세탁셀, 엔잘루타미드, 아비라테론, 카바지탁셀, 라듐-223 및 올라파립이며, 시풀루셀-T 및 루카파립은 미국에서만 승인되었음. 이전에 도세탁셀 또는 새로운 호르몬 요법제(NHA)로 치료받은 적이 없는 환자의 경우 아비라테론, 도세탁셀, 엔잘루타미드를 적용할 수 있으며(ref. NCCN, ESMO) 또한 아비라테론, 엔잘루타미드는 도세탁셀로 전신 치료 후의 NHA로도 권고됨. 카바지탁셀, 올라파립 및 루카파립 또한 mCRPC 후속 요법으로 승인되었음.

  mCRPC 환자의 후속 치료는 초기 요법에 따라 달라지며 처음 호르몬 감수성 환경에서 치료받는 중질병 진행이 발생한 환자에서 도세탁셀을 제외하고는 해당 요법을 반복하지 않도록 권고되며, mCRPC의 1차 치료를 위해 승인된 모든 요법은 이후 치료에서도 사용할 수 있음. 현행 치료 패러다임은 1차 NHA 요법 후 질병 진행 시 다른 NHA로 재치료하거나 탁산 기반 화학요법(도세탁셀, 카바지탁셀)을 사용하는 것이지만, 탁산 기반 요법의 임상적 유익성은 없고 후속 NHA 요법의 유효성을 감소시킨다는 보고도 있음(Castro et al 2019, Romero-Laorden et al 2020, Swami et al 2020).

국내 전립선암 치료제 허가 현황	
성분명	**효능효과**
아비라테론아세트산염	1. 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료 2. 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료 3. 호르몬 반응성 고위험 전이성 전립선암(mHSPC)으로 새롭게 진단된 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용 이 약은 프레드니솔론과 병용하여야 한다.
엔잘루타마이드	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 4. 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용
도세탁셀	프레드니솔론과 병용하여 안드로겐 비의존성(호르몬불응성) 전이성 전립선암의 치료
올라파립	이전에 새로운 호르몬 치료제 치료 후 질병이 진행한 경험이 있는 BRCA 변이 전이성 거세 저항성 전립선암 성인 환자의 치료
카바지탁셀아세톤용매화물	프레드니솔론과 병용하여, 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법 치료를 받은 적이 있는 전이성 거세 저항성 전립선암의 치료
시스플라틴	고환암, 방광암, 전립선암, 난소암, 두경부암, 폐암, 식도암, 위암, 자궁경부암
다로루타마이드	고위험 비전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료
아팔루타마이드	호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용
데노수맙	4. 안드로겐 차단요법(ADT)을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료

졸레드론산일수화물	2. 다발성 골수종 및 고형암의 골전이의 치료에 표준항암요법과 연계하여 처방된다. 전립선암의 경우는 최소1회 이상 호르몬 치료 후 병이 진전된 경우에 사용한다.
라듐-223염화물	내장전이가 없으며 증상이 있는 골 전이된 거세저항성 전립선암의 치료
에스트라머스틴	진행성전립선암종
데가렐릭스	호르몬 의존성 진행성 전립선 암
고세렐린아세트산염	1. 호르몬 요법이 적합한 전립선암
류프로렐린아세트산염	1. 진행성전립선암 2. 고환절제술적용이 곤란하거나 에스트로겐 투여로 효과가 없는 전립선암
시프로테론아세테이트	수술 불가능한 전립선암
비노렐빈타르타르산염	비소세포폐암, 진행성 유방암, 이전에 화학요법 치료를 받지 않은 호르몬-저항성 진행성(제 D3기) 전립선암(저용량의 경구용 코르티코스테로이드와의 병용)
메드록시프로게스테론 아세테이트	진행성 전립선암의 완화
결합형에스트로겐	7. 수술불능의 진행성 전립선암(경감용)
초산트립토렐린	1. 혈청 중 성스테로이드치 저하를 필요로 하는 호르몬의존성 전립선암
트립토렐린파모산염	1. 호르몬 의존성 국소진행성 또는 전이성 전립선 암
우라실/테가푸르	다음 질환의 자각적, 타각적 증상의 완화 : 두경부암, 위암, 결장 · 직장암, 간암, 담낭 · 담관암, 췌장암, 폐암, 유방암, 방광암, 전립선암, 자궁경부암

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 심혈관계 영향, 간독성, 골수형성이상증후군/급성골수성백혈병, 배아-태아 독성 등

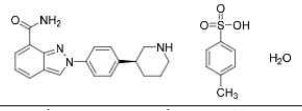
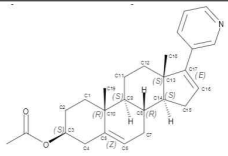
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- (임상승인번호 31065, 2019.01.17.) 전이성 전립선암이 있는 시험대상자의 치료에 대해 Abiraterone Acetate 및 Prednisone과 Niraparib 병용요법 대 Abiraterone Acetate 및 Prednisone을 비교하는 제3상, 무작위배정, 위약대조, 이중 눈가림 임상시험.
- (임상승인번호 31065, 2016.10.26.) 전이성 거세-저항성 전립선암 및 DNA-복구 결함이 있는 남성에서 Niraparib의 유효성 및 안전성 제 2상 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명 (INN)	분자식	구조식
니라파립토실산염일수화물	niraparib	$C_{26}H_{30}N_4O_5S$ or $C_{19}H_{20}N_4O \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$ (MW : 510.61)	
아비라테론아세테이트	abiraterone acetate	$C_{26}H_{33}NO_2$ (MW : 391.55)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 니라파립토실산염일수화물

■ 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) 아비라테론아세테이트

■ 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)

- 해당 없음

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

1) 니라파립토실산염일수화물

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	LDPE Bag, LDPE bag, HDPE drum	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Blister/ PVdC/PE/PVC, Foil (Aluminum)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		
가혹시험	1,200,000 lux		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 30개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- ICH S9에 따라 일반적으로 진행성 암환자를 대상으로 한 치료용 의약품의 병용시 안전성을 조사하는 독성시험은 필요하지 않을 수 있으며 의약품의 인체 독성 양상이 규명되어 있는 경우, 병용을 평가하기 위한 비임상시험은 일반적으로 요구되지 않고 있으므로 신청 품목의 경우 병용에 대한 독성시험자료 제출은 면제 가능

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

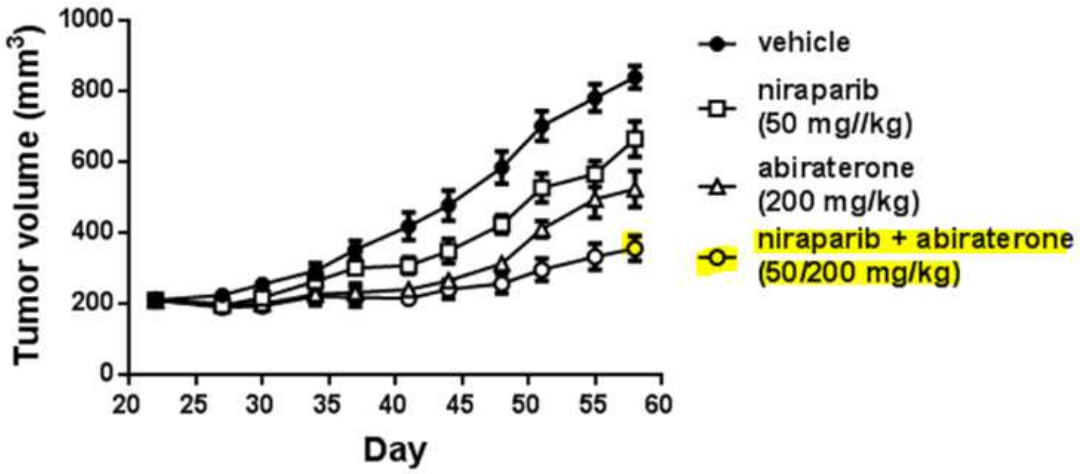
- (효력) 개별 제제보다 종양 성장 억제 우월함.
- (약동학) 병용투여 약동학 수행되지 않음. 다만 임상약동학 시험에서 두 약물 간 DDI 예상되지 않음을 확인할 수 있었음.
- (안전성) 병용투여 안전성약리 수행되지 않음.

5.2. 효력시험

(니라파립)/(아비라테론아세테이트) 병용투여

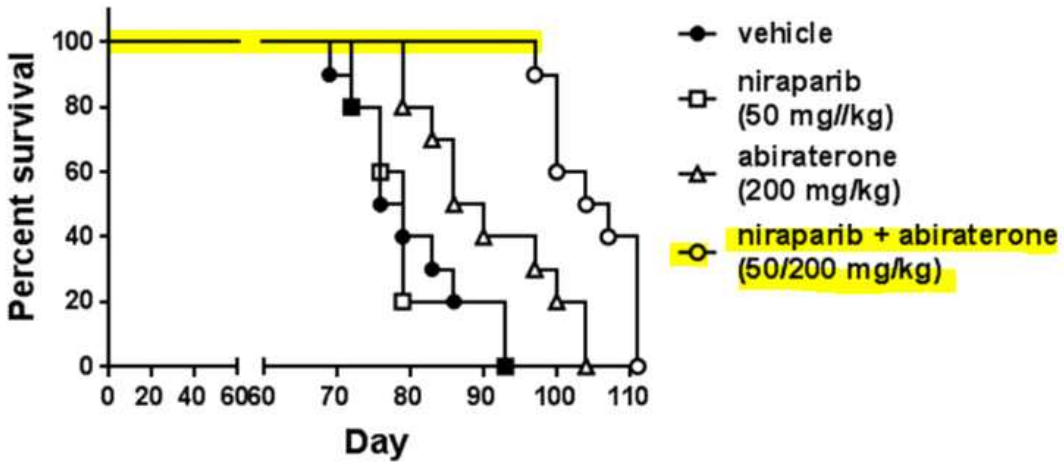
- 2건의 생체 내 약리시험에서 평가되었으며, 단일제제 투여대비 병용투여 시 유효성의 우월성이 입증됨.
- **[DDI18026]** 마우스 VCaP 전립선 이종이식 모델에서 아비라테론아세테이트 단독투여 또는 병용투여 시 니라파립의 유효성

Figure 13: Effect of Niraparib and/or Abiraterone on Tumor Volume in Castrated Male Mice Bearing VCaP Tumors (CrownBio Study U1711)



Means ± SEM are graphed. N=10/group. Tumors were implanted on Day 0, castration occurred on Day 22, and daily dosing occurred Day 23 to 57. Note that niraparib was dosed at 31.4 mg/kg for the first 5 days of dosing, then at 50 mg/kg for the remainder of the dosing period.
Source: DD18026 (CrownBio Study U1711)

Figure 14: Effect of Niraparib and/or Abiraterone on Survival in Castrated Male Mice Bearing VCaP Tumors



N=10/group. Tumors were implanted on Day 0, castration occurred on Day 22, and daily dosing occurred Day 23 to 57. Note that niraparib was dosed at 31.4 mg/kg for the first 5 days of dosing, then at 50 mg/kg for the remainder of the dosing period.
Source: DD18026 (CrownBio Study U1711)

- [DDI21076] BRCA2돌연변이 전립선암 이종이식편을 가진 마우스에서 니라파립 단일요법과 아비라테론아세테이트와의 병용요법의 유효성

Figure 17: Effect of Niraparib, AA, or the Combination on the Growth of LuCaP 96CR *BRCA2*-mutant Tumors

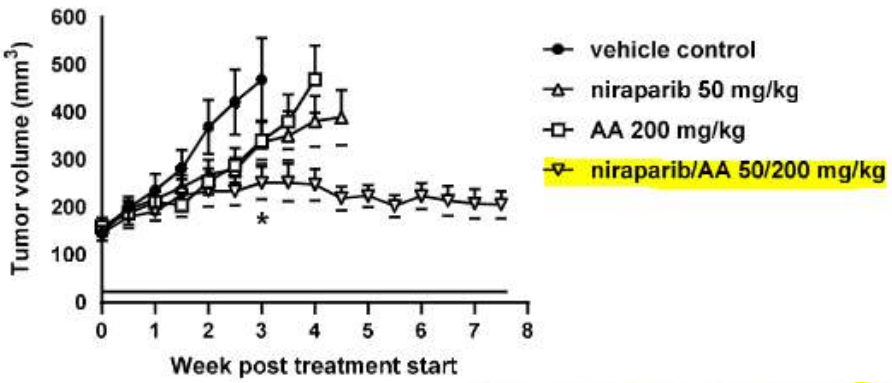
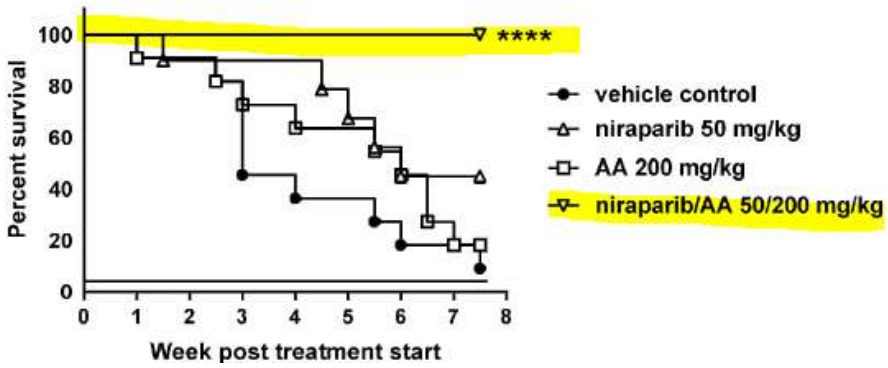


Figure 18: Effect of Niraparib, AA, or the Combination on Survival of Mice Bearing LuCaP 96CR *BRCA2* mutant Tumors



5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 제줄라캠슐100밀리그램 및 자이타가정 개발 당시 개별 성분에 대한 약리학적 안전성 충분히 수행되어 병용투여에 대한 안전성약리시험 수행되지 않음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 병용투여에 대한 ADME, DDI 수행되지 않음.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- **(효력시험)** 2건의 생체 내 약리시험에서 평가되었으며, 단일제제 투여대비 병용투여 시 유효성의 우월성이 입증됨.
  - 니라파립 단독투여와 AA와의 병용투여 시 항종양 유효성을 BRCA2-wt VCaP 이종이식 모델에서 분석결과, 니라파립/AA 병용요법은 각 제제를 단일요법으로 투여받은 집단보다 생존율을 유의하게 증가시킴.
  - LuCaP 174.1 BRCA2 돌연변이 PDX모델에서 니라파립 단일제제 투여 시, 부형제 대조군과 비교해 5주째에 89% TGI를 유도함(Figure15). 9.5주째 시험 종료 시점에서 니라파립 치료는 10마리의 마우스 중10마리에서 지속적인 종양퇴화로 이어졌고, 대조군과 비교해 최소 58% ILS와 유의한 생존율 증가

(p=0.0002)를 유도함

- 병용에 대한 안전성약리시험 및 ADME, DDI 시험은 수행되지 않음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출된 임상시험결과보고서의 GCP 준수를 확인.
- 자료제출 증명서 제출(EMA, 2022.05. 제출)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 1상 27건, 2상 2건, 3상 2건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은64091742PCR3001임.

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[67652000PCR1001] 고정용량 복합제의 BA/BE 평가								
1상	67652000PCR1001	niraparib/AA의 일반용량 FDC 정제에서 BE 평가	공개 무작위 다기관 축차설계(sequential design)	mCRPC 환자 136명	LS FDC: 50mg niraparib/500mg AA RS FDC: 100mg niraparib/500mg AA prednisone/prednisolone 5mg tablet niraparib: 100mg capsule AA: 250mg tablet	단회	<PK(BA/BE평가> C_{max}, $C_{max,ss}$, $AUC_{0-24h,ss}$ AUC_{0-72h}	- 일반용량(RS FDC)과 단일제(SAC) 간의 BE 결과 niraparib 및 abiraterone acetate Cmax와 AUC에서의 90% 신뢰구간은 80%-125% 범위 이내이므로 동등함을 입증. - 저용량(LS FDC)에 대한 추가적 BA에 대한 평가를 수행 - 안전성 평가 결과, 새로운 안전성 정보는 없었음.

6.4. 임상약리시험

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
진행성 고형 종양이 있고 간기능이 정상이거나 중등도 간장애가 있는 환자에게 단회 경구 투여한 후 니라피립의 PK 및 안전성을 결정하기 위한 공개, 비무작위배정, 다기관시험								
1상	3000-01-003	PK	공개, 평행군, 단회	18세이상 여성 또는 남성의 진행성 고형암 환자 17명	niraparib: 100mg capsule *3ea	단회	PK 및 안전성평가	· 평균적으로 니라파립 AUC0-∞는 간기능이 정상인과 비교하여 중등도 간장애가 있는 시험대상자에서 56%가 증가 · 중등도 간장애는 니라파립 단백질 결합에 대한 영향이 없었음.
간기능이 정상인 상응 대조 시험대상자와 비교하여 경증 또는 중등도 간장애가 있는 남성 시험대상자에서 AA에 대한 1상 단회 투여 공개 PK 시험								
1상	COU-AA-011	PK	공개, 3-코호트, 단회, 단일기관	40세에서 80세의 남자 24명	AA: 250mg tablet *4ea	단회	PK 및 안전성평가	· 1000mg 단회 경구 투여 후, 아비라테론에 대한 전신 노출(AUC)은 기존에 경증 및 중등도의 간 장애가 있는 시험대상자에서 간기능이 정상인 시험대상자

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								와 비교하여 각각 약 11% 및 260% 증가
간기능이 정상인 상응 대조 시험대상자와 비교하여 중증 간장애가 있는 시험대상자에서 AA 현탁액에 대한 공개 PK 시험								
1상	212082PCR1004	PK	비무작위, 공개, 2-코호트, 단회	35세에서 80세의 남자 16명	AA: 간장애환자 : 25mg/mL suspension(125mg) 정상인 : 400mg/mL(2000mg)	단회	PK 및 안전성평가	· 정상간기능 코호트와 비교하였을 때 중증간장애 코호트의 용량 표준화 노출은 %GMR이 Cmax의 경우 358.22%, AUClast의 경우 756.32%, AUC0-∞의 경우 697.37%fh 아비라테론 노출이 상당히 증가했음을 나타냄.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 전이성 전립선암이 있는 시험대상자의 치료에 대해 아비라테론아세테이트 및 프레드니손과 니라파립의 병용요법 대 아비라테론아세테이트 및 프레드니손을 비교한 3상 임상시험 1건 제출

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과
전이성 전립선암이 있는 시험대상자의 치료에 대해 abiraterone acetate 및 prednisone과 niraparib 병용요법 대 abiraterone acetate 및 prednisone을 비교한 제3상 임상시험							
3상	64091742PCR3001(MAGNITUDE)	안전성·유효성	무작위, 이중맹검, 위약대조, 다기관	18세 이상 전이성 전립선암 남성 환자 765명	cohort1 : niraparib + AAP(212명), placebo + AAP(211명) cohort2 : niraparib + AAP(123명), placebo + AAP(123명) cohort3 : niraparib/AA FDC plus prednisone(95명)	<1차> rPFS <2차> - TFST(첫번째 후속 항암치료 시작 또는 사망까지 시간 - TTPP(통증 악화까지 시간) - OS 평가 등 <안전성> - AE, SAE - 실험실검사 - 신체검사 - 생존상태 등	코호트 1 : <유효성> - 1차 평가변수: rPFS · nira+AAP 치료시 rPFS가 유의하게 향상되었고, 방사선학적 진행 또는 사망 위험의 임상적 관련이 있는 27.1% 감소를 보임 (HR=0.729, p=0.0217) · BRCA유전자 변이환자에서도 rPFS이 nira+AAP 치료군이 AAP치료군에 비해 방사선학적 진행 또는 사망의 위험이 47% 감소하였음 (HR=0.533, p=0.0014) - 2차 평가변수: · AAP군과 비교하여 nira+AAPns에서 TCC가 연장되었으며 (HR=0.588, p=0.0108), BRAC 및 모든 HRR 시험군에서 일관된 유효성이 확인되었음. · 중간분석에서 nira+AAP 복용한 모든 HRR 환자군에서 OS에 대한 유해한 효과는 관찰되지 않았으며 이시점에서 발생한 사망 수는 최종 OS분석에서 요구되는 예상 사망수의 약 46.3%를 차지하였음(HR=0.938, p=0.7333) <안전성> - 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 빈혈, 고혈압, 변비, 피로, 메스꺼움, 혈소판감소증 및 등통증이 나타남 - 3-4등급 TEAE는 nira+AAP군에서 시험대상자의 67% 및 PBO+AAP군에서 시험대상자의 46%에서

							보고되었고, 가장 흔한 3-4등급 TEAE는 nira+AAP군에서 빈혈이었고, PBO+AAP군에서 고혈압이었음. - SAE는 nira+AAP군에서 시험대상자의 36%와 PBO+AAP군에서 시험대상자의 25%에서 보고되었음. 가장 흔한 SAE는 감염 및 기생충 감염에 속해 있었고, nira+AAP군의 9.9%와 PBO+AAP군의 4.3%에서 발생하였음. - 치료중단으로 이어진 TEAE는 nira+AAP군에서 시험대상자의 11%와 PBO+AAP군에서 시험대상자의 6.2%에서 보고됨. 중단으로 이어진 가장 흔한 TEAE는 nira+AAP군에서 COVID-19(2.8%) 때문이었고, PBO+AAP군에서는 간아미노전이효소 상승(0.9%)이었음. - 사망으로 이어진 TEAE는 nira+AAP군의 5.7%와 PBO+AAP군의 3.3%에서 보고되었으며 사망으로 이어진 가장 흔한 TEAE는 nira+AAP군에서 COVID-19(6aud, 2.8%)때문이었고, PBO+AAP군에서 심근경색(3명, 1.4%)이었음. 코호트 2 : HRR 유전자 변이가 없는 mCRPC 남성 환자에서의 무용성 분석으로 사전 계획된 무용성 분석에서 임상적 유익성의 부재가 입증되어 종료되었음. 코호트 3 : 유효성 가설은 검정되지 않아, 유효성 결론이 기술되지 않음.

• 1차 평가변수(rPFS)

- rPFS는 무작위배정일로부터 방사선학적 진행일 또는 사망일까지의 기간과 BICR을 통한 평가 중 먼저 발생한 것으로 정의됨.

• 2차 평가변수(OS)

- TCC는 무작위배정일로부터 전립선암을 위한 세포독성화학요법 개시일까지로 정의
- TSP는 무작위배정일로부터 하기 사항중 어떤일이든 먼저 발생한 날까지로 정의
  - 골격증상으로 인한 EBRT 사용
  - 종양관련 정형외과적 중재의 필요
  - 기타 암 관련 시술(예: 신루관 삽입, 방광 카테터 삽입, EBRT 또는 골격 이외의 증상으로 인한 수술)
  - 암 관련 병적 사건(예: 골절[증상성 및/또는 병적], 척수 압박, 요로폐색 사건)
  - 암성동통으로 인한 새로운 항암 요법의 개시
- OS는 무작위배정일로부터 사망일(사망원인 무관)까지로 정의

• 기타 유효성 평가변수

- 진행까지의 시간은 무작위 배정일로부터 PCWG3에 따라 기록된 PSA 진행 첫날까지로 정의
- 무진행 생존기간 2는 무작위배정일로부터 첫 후속 요법후 첫 진행일(방사선학적, 임상적 또는 PSA 진행일) 또는 사망(사망원인 무관) 중 먼저 발생한 날까지로 정의
- 통증진행까지의 시간은 무작위배정일로부터 통증진행(≥3 간격의 2회 연속 평가시, BPI-SF 최악 통증 강도 측면에서 관찰된 베이스라인 대비 최소 2점 증가)이 처음 관찰된 날까지의 기간으로 정의

• 안전성

- 핵심 안전성 데이터는 MAGNITUDE cohort1로부터 제공: Nira+AAP SAC의 안전성 프로파일은 그 특성이 잘 규명되어 있고, 개별 성분의 알려진 안전성 프로파일과 일치. 이상사례는 일반적으로 투여 일시 중지, 용량 감량 및 보조요법의 사용으로 관리가 가능함.
- 대표용어별 가장 빈번하게 보고된 TEAE(어느 군에서든 시험대상자의 >20%로 정의된)는 빈혈(46% nira+AAP vs 20% PBO+AAP), 고혈

압(31% vs 21%), 변비(31% vs 14%), 피로(26% vs 17%), 메스꺼움(24% vs 14%), 혈소판감소증(21% vs 8.5%) 및 등통증(15% vs 21%)이었음.

- 3-4등급 TEAE는 nira+AAP 군에서 시험대상자의 67% 및 PBO+AAP 군에서 시험대상자의 46%에서 보고되었다. 가장 흔한 3-4등급 TEAE는 nira+AAP 군에서 빈혈(30%)이었고 PBO+AAP 군에서 고혈압(12%)이었다.
- SAE는 nira+AAP 군에서 시험대상자의 36%와 PBO+AAP 군에서 시험대상자의 25%에서 보고되었다. 가장 흔한 SAE는 감염 및 기생충 감염 SOC(COVID-19 관련 사건 포함)에 속해 있었고, nira+AAP 군의 9.9%와 PBO+AAP 군의 4.3%에서 발생하였다.
- 치료 중단으로 이어진 TEAE는 nira+AAP 군에서 시험대상자의 11%와 PBO+AAP 군에서 시험대상자의 6.2%에서 보고되었다. 중단으로 이어진 가장 흔한 TEAE는 nira+AAP 군에서 COVID-19(2.8%) 때문이었고 PBO+AAP 군에서는 간 아미노전이효소 상승(0.9%)이었다.
- 사망으로 이어진 TEAE는 nira+AAP 군의 5.7%와 PBO+AAP 군의3.3%에서 보고되었다. 사망으로 이어진 가장 흔한 TEAE는 nira+AAP 군에서 COVID-19(6명; 2.8%) 때문이었고 PBO+AAP 군에서는 심근경색(3명; 1.4%)이었다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

<핵심 임상시험>

- **대상자 특성**
  - 총 765명의 시험대상자가 등록(코호트1; 423명, 코호트2; 247명, 코호트3; 95명)
  - 코호트1: HRR유전자 변이 환자((즉, BRCA1, BRCA2, CDK12, FANCA, PALB2, CHEK2, BRIP1, HDAC2 또는 ATM 유전자 변이) 총 423명이 무작위 배정(nira+AAP 투여군 212명, PBO+AAP 투여군 211명)
  - 코호트2: 사전 계획된 무익성 분석에서 임상적 유익성 부재가 입증된 후 247명이 등록된 상태에서 코호트 2에 대한 등록은 종료됨.
  - 코호트3: 약 100명의 코호트3은 개별 라벨공개 코호트로 추가되었으며 코호트1 및 2 등록이 완료된 후 등록이 시작되었음. 코호트3은 nira+AA FDC 정제 제형을 사용한 임상 설계됨. 다만, 코호트3의 경우 단일군 및 라벨공개이므로 유효성 가설 검증을 하지않아 유효성 데이터를 기술하지 않음.

- **평가결과**

	최초분석(primary analysis)				1차 중간분석			
	(All HRR군)		(BRCA 하위군)		2차 중간분석 (interim analysis 2) (All HRR군)		2차 중간분석 (interim analysis 2) (BRCA 하위군)	
	위약 + AAP	니라파립 + AAP	위약 + AAP	니라파립 + AAP	위약 + AAP	니라파립 + AAP	위약 + AAP	니라파립 + AAP
rPFS	(median) 13.70 month	(median) 16.46 month HR(95% CI) - 0.729(0.556, 0.956)	(median) 10.87 month	(median) 16.56 month HR(95% CI) - 0.533(0.361, 0.789)	(median) 13.67 month	(median) 16.66 HR(95% CI) - 0.760(0.595, 0.972)	(median) 10.87 month	(median) 19.52 month HR(95% CI) - 0.553(0.392, 0.782)
TSP	(median) NE	(median) NE HR(95% CI) - 0.686(0.474, 0.993)	(median) 19.84 month	(median) NE HR(95% CI) - 0.683(0.420, 1.111)	(median) 30.62 month	(median) NE HR(95% CI) - 0.596(0.422, 0.841)	(median) 23.56 month	(median) NE HR(95% CI) - 0.544(0.347, 0.853)
TCC	(median) 25.99 month	(median) NE HR(95% CI) - 0.588(0.389, 0.889)	(median) 25.99 month	(median) NE HR(95% CI) - 0.578(0.332, 1.006)	(median) NE	(median) NE HR(95% CI) - 0.666(0.471, 0.942)	(median) 27.27 month	(median) NE HR(95% CI) - 0.558(0.346, 0.900)
OS	(median) NE	(median) NE HR(95% CI) - 0.938(0.648,	(median) NE	(median) NE HR(95% CI) - 0.961(0.565, 1.633)	(median) 32.20 month	(median) 29.31 month HR(95% CI) - 1.010(0.751,	(median) 28.55 month	(median) 29.27 month HR(95% CI)

		1.358)				1.357)		- 0.881(0.582, 1.335)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

(종합) 코호트1에서의 이상사례는 AAP의 투여군보다 nira+AAP의 병용요법에서 더 흔했으나 표적으로 지정된 집단(HRR 유전자 변이가 있는 mCRPC)에서 병용요법의 안전성 프로파일은 개별 성분의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였고, 어떠한 새로운 안전성· 위해성도 확인되지 않았음. 이상사례는 일반적으로 용량 조절 및 보조요법으로 관리가 가능함에 따라 시험대상자의 대다수는 고령환자에서 발견된 베이스라인 동반 질환에도 불구하고 질병 진행할 때까지 병용요법을 계속할 수 있었음. 표적 집단보다 사전치료를 더 많이 받은 진행성 질병이 있는 환자를 포함하는 더 큰 mCRPC 환자집단에서 병용요법에서도 유사한 안전성 데이터가 관찰되었음. FDC 정제에 대한 안전성 데이터의 해석이 단일제 병용요법에 비해 짧은 추적관찰기간으로 제한적이지만 FDC 정제로 투여했을 때에도 일관성있는 안전성 결과가 발견되었음. 따라서 본 임상연구에서 수집된 데이터는 HRR 유전자 변이가 있는 mCRPC가 있는 남성의 치료에 니라파립 + 아비라테론 아세테이트 FDC+ 프레드니손의 병용요법은 허용 가능할 것으로 보고하였음.

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- (용량 선정 근거) 1b상 및 2상 임상을 통해 200mg 니라파립 용량을 선정하였고, 2상임상에서 300mg QD 용량으로 임상시험 결과, 용량 제한 독성이 있었으나, 1b상 임상에서는 200mg 니라파립 QD와 아비라테론 병용투여하였을 때 용량 제한 독성이 없었고, 내약성이 있는 안전성 프로파일과 두 제제간 DDI가 없음을 기반으로 3상 임상시험시 200mg 니라파립과 1000mg 아비라테론아세테이트와 프레드니손 10mg QD로 평가하였음. 또한 니라파립의 용량 감량에 대한 평가를 위해 더 낮은 용량 100mg/1000mg의 병용도 허용함.
- (대조군) 핵심임상시험(3상)에서 대조군은 니라파립을 제외한 아비라테론아세테이트와 프레드니손의 2제요법을 사용하였고, 시험군으로 니라파립을 추가한 3제요법과 비교 평가하였음.
- (유효성) 1차 평가변수인 방사선학적 무진행 생존기간(rPFS)의 경우 모든 HRR 환자군에서 니라파립과 병용투여시 통계적으로 유의한 치료 효과가 관찰되었음.(HR=0.729[95% CI:0.556, 0.956)
  2차 평가변수의 경우 핵심임상시험 코호트 1에서 공식적 통계 검정이 실시되지 않았으나 민감도 분석만 실시하였음. 세포독성화학요법 개시까지의 시간은 니라파립 병용투여군에서 유의한 결과로 연장이 되었음.(HR=0.588; 95% CI: 0.389, 0.889)
  또한, BRCA 하위군에서 니라파립과 병용 투여시 모든 HRR 환자군과 동일하게 통계적으로 유의한 치료 효과가 관찰되었고(HR=0.533[95% CI:0.361, 0.789), 2차 평가변수 중 전체 생존율의 경우 BRCA 하위군에서 대조군에 비해 상당한 차이가 있는 것이 확인됨.
- (안전성) 핵심임상시험(3상)의 코호트1에서의 이상반응의 경우 신청 제제(니라파립/아비라테론 아세테이트 고정용량 복합제)외에 병용약물 프레드니손을 포함한 이상사례를 수집하였음. 개별 성분의 알려진 안전성 프로파일과 일치함. 다만, 니라파립 투여군에서 위약군에 비해 빈혈 등 혈액학적 이상반응이 높은 것에 대하여 투여 일시 중지 또는 추가 보조요법 등으로 전반적 관리가 가능할 것으로 보아 새로운 안전성에 대한 위험도는 높지 않을 것이나 지속적인 모니터링은 필요함. 위해성관리가 진행되므로 안전성에 대한 관리는 가능할 것으로 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 EMA 허가(2023.04.19.)
- 미국 FDA 허가(2023.08.11.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	탁소텔1-바이알주	자이티가정	엑스탄디연질캡슐	린파자정
성분명	도세탁셀	아비라테론아세테이트	엔잘루타마이드	올라파립
회사명	㈜사노피아벤티스코리아	㈜한국얀센	한국아스텔라스제약(주)	한국아스트라제네카(주)
허가일	2010.05.24	2017.09.06	2013.06.26	2019.10.29
효능효과	3. 전립샘암 프레드니솔론과 병용하여 안드로겐 비의존성(호르몬불응성) 전이성 전립샘암	1. 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료	1. 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료	전립선암 이전에 새로운 호르몬 치료제 치료 후 질병이 진행한 경험이 있는 BRCA 변이 전이성 거세 저항성 전립선암 성인 환자의 치료
용법용량	프레드니솔론과 병용시 이 약 75 mg/m2을 3주마다 1시간동안 정맥주사한다. 프레드니솔론은 1일 2회, 1회 5 mg을 지속적으로 경구투여한다	이 약의 권장량은 1일 1회 1,000mg (500mg 정제 2정)으로, 음식과 함께 복용하면 안된다.	이 약의 권장량은 1일 1회 160mg (40mg 4캡슐) 이다.	이 약은 300 mg (150 mg 2정)씩 1일 2회 경구투여한다(1일 총 용량 600 mg)
rPFS(m) 시험약 위약	-	NR(11.66, NR) 8.28	NR(13.8, NR) 3.7	9.8 3.0

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜한국얀센	허가일	2023.09.25.
제품명	아키가정100/500밀리그램, 아키가정50/500밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	버전 1.1
주성분 및 함량	50/500mg : 1정 (1560 밀리그램) 중 니라파립토실산염일수화물 79.70mg(니라파립으로서 50mg)/아비라테론아세테이트 500mg 100/500mg : (1664 밀리그램) 중 니라파립토실산염일수화물 159.40mg(니라파립으로서 100mg)/아비라테론아세테이트500mg		
효능·효과	BRCA 변이 전이성 거세 저항성 전립선암 진단 후 항암화학요법 치료경험이 없는 성인 환자의 프레드니솔론과 병용 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치 방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 혈액학적 독성(빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소성 감염 및 호중구감소성 패혈증을 포함한 중성구 감소증) - 고혈압 - 횡문근 융해/근병증 - 약물간 상호작용 (CYP2D6) - 심장 장애 - 간독성	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동 ・4상 임상시험	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 골수 형성 이상 증후군(MDS)/급성 골수 백혈병(AML)	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동 ・4상 임상시험	- 첨부문서
- 골수 형성 이상 증후군(MDS) 및 급성 골수 백혈병(AML)이 아닌 제2 원발성 암(SPM)		- 없음

3. 중요한 부족정보		
- 이전 6개월 이내에 심근경색, 또는 동맥 및 정맥 혈전성 사례, 중증 또는 불안정 협심증, 또는 NYHA Class Ⅲ 또는 Ⅳ 심장질환 또는 심박출률 50% 미만으로 입증된 심혈관계 질환이 있는 환자에 대한 투여	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동 ・4상 임상시험	- 첨부문서

끝.