

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.03.29	접수번호	20180063336									
신청구분	회귀											
신청인 (회사명)	한국다케다제약(주)											
제품명	제줄라캡슐100밀리그램(니라파립토실산염일수화물)											
주성분명 (원료의약품등록번호)	니라파립토실산염일수화물 (해당없음)											
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input type="checkbox"/> 전문/일반 <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반											
제형/함량	경질캡슐제 / 이 약 1캡슐 중, 니라파립토실산염일수화물 159.4mg											
신청 사항	효능효과	백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 난소암(난관암 또는 원발성 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법										
	용법용량	<p>1. 권장용량 체중 77kg 미만 또는 혈소판 수 150,000/μl 미만인 환자는, 이 약의 권장 시작 용량 200 mg (100 mg 캡슐 2개)을 1일 1회 경구투여 한다. 그 외 환자는, 이 약의 권장 시작 용량 300 mg (100 mg 캡슐 3개)을 1일 1회 경구투여 한다. 이 약은 매일 거의 동일한 시간대에 투여하도록 한다. 캡슐은 전체를 삼켜야 한다. 이 약은 음식과 함께 또는 공복상태에서 복용이 가능하다. 취침 전 투여가 오심을 관리할 수 있는 방법이 될 수 있다.</p> <p>환자는 가장 최근의 백금기반요법 치료 후 8주 이내에 이 약 치료를 시작해야 한다.</p> <p>이 약은 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 발생될 때까지 계속 투여하여야 한다.</p> <p>이 약 복용을 잊은 경우, 복용하지 말고, 정해진 일정에 따라 다음 번 일정에 이 약을 복용하도록 한다. 구토를 하였거나 이 약의 복용을 잊은 경우, 추가용량을 복용해서는 안 된다.</p> <p>2. 이상반응에 따른 용량 조절 이상반응 관리를 위해, 치료중단, 용량감소 또는 투여 일시중단을 고려한다. 이상반응에 따른 권장용량 변경은 표 1, 2, 3에 제시되어 있다.</p>										
<p>표 1: 이상반응에 따른 권장용량 변경</p> <table border="1"> <tr> <td>시작용량</td> <td>200 mg/day (100 mg 캡슐 2개)</td> <td>300 mg/day (100 mg 캡슐 3개)</td> </tr> <tr> <td>1차 용량감소</td> <td>100 mg/day (100 mg 캡슐 1개)</td> <td>200 mg/day (100 mg 캡슐 2개)</td> </tr> <tr> <td>2차 용량감소</td> <td>약물 투여 중단</td> <td>100 mg/day* (100 mg 캡슐 1개)</td> </tr> </table> <p>*100 mg/day 미만으로 추가적인 용량감소가 요구되는 경우, 이 약 치료를 중단한다.</p> <p>표 2: 비혈액학적 이상반응에 따른 용량 변경</p>				시작용량	200 mg/day (100 mg 캡슐 2개)	300 mg/day (100 mg 캡슐 3개)	1차 용량감소	100 mg/day (100 mg 캡슐 1개)	200 mg/day (100 mg 캡슐 2개)	2차 용량감소	약물 투여 중단	100 mg/day* (100 mg 캡슐 1개)
시작용량	200 mg/day (100 mg 캡슐 2개)	300 mg/day (100 mg 캡슐 3개)										
1차 용량감소	100 mg/day (100 mg 캡슐 1개)	200 mg/day (100 mg 캡슐 2개)										
2차 용량감소	약물 투여 중단	100 mg/day* (100 mg 캡슐 1개)										

	<p>예방요법의 적용이 타당하지 않거나, 처치에도 불구하고 지속되는 CTCAE* \geq 3등급의 비혈액학적 이상반응</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 최대 28일 동안 또는 이상반응이 소실될 때까지 이 약 치료를 보류한다. ● 표 1에 따라 감소된 용량으로 이 약 치료를 재개한다. 시작 용량이 300 mg인 경우 최대 2번의 용량 감소가 허용되며, 시작 용량이 200 mg인 경우 최대 1번의 용량 감소만이 허용된다.
	<p>환자가 이 약 1일 100 mg를 투여받는 동안 28일 이상 지속되는 CTCAE \geq 3등급의 치료 관련 이상반응을 경험한 경우</p>	<p>약물투여를 중단한다.</p>
<p>*CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)=^o 상반응 공통용어기준</p>		
<p>치료 후 처음 1개월 동안에는 매주, 이후 11개월 동안에는 매월, 그 이후에는 주기적으로 전혈구수치를 모니터링한다.</p>		
	<p>혈소판 수치 $<100,000/\mu\text{L}$</p>	<p>1차 발생:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 최대 28일 동안 이 약 치료를 보류하고 혈소판수치가 $\geq 100,000/\mu\text{L}$로 복귀될 때까지 혈구수치를 매주 모니터링 한다. ● 표 1에 따라 동일하거나 감소된 용량으로 이 약 치료를 재개한다. ● 혈소판수치가 $< 75,000/\mu\text{L}$가 되면, 감소된 용량으로 치료를 재개한다.
		<p>2차 발생:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 최대 28일 동안 이 약 치료를 보류하고 혈소판수치가 $\geq 100,000/\mu\text{L}$로 복귀될 때까지 혈구수치를 매주 모니터링 한다. ● 표 1에 따라 감소된 용량으로 이 약 치료를 재개한다. ● 혈소판수치가 투여중단 후 28일 이내에 허용되는 수치로 복귀되지 않은 경우 또는 환자가 이미 100 mg 1일 1회 투여로 용량 감소를 실시한 경우, 이 약 치료를 중단한다.*
	<p>호중구수치 $<1,000/\mu\text{L}$ 또는 혈모글로빈 $< 8 \text{ g/dL}$</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 최대 28일 동안 이 약 치료를 보류하고 호중구수치가 $\geq 1,500/\mu\text{L}$로 복귀되거나 혈모글로빈 수치가 $\geq 9 \text{ g/dL}$로 복

		<p>귀될 때까지 매주 혈구수치를 모니터링 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 표 1에 따라 감소된 용량으로 이 약 치료를 재개한다. ● 호중구수치 및/또는 혼모글로빈 수치가 투여중단 후 28일 이내에 허용되는 수치로 복귀되지 않은 경우 또는 환자가 이미 100 mg 1일 1회 투여로 용량 감소를 실시한 경우, 이 약 치료를 중단한다.* 	
	수혈을 요하는 혈액학적 이상반응	<ul style="list-style-type: none"> ● 혈소판수치 $\leq 10,000/\mu\text{L}$인 환자에 대해서는 혈소판 수혈을 고려해야 한다. 항응고제 또는 항혈소판제 병용투여 등 다른 위험요인이 있는 경우,, 이들 약물의 투여 중단 및/또는 더 높은 혈소판 수치에서의 수혈을 고려해야 한다. ● 감소된 용량으로 이 약 치료를 재개 한다. <p>*골수형성이상증후군 또는 급성골수성백혈병 (MDS/AML)이 확인된 경우, 이 약 치료를 중단한다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2019.3.22	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월	
	허가조건	<ol style="list-style-type: none"> 희귀의약품. 위해성관리계획(융복합혁신제품지원단-3396호, 2019.3.22)을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것. 제출된 임상시험(임상시험계획서 번호: PR-30-5011)의 최종 생존기간(OS) 분석을 포함한 최종 임상시험보고서를 2021.12.31. 까지 제출할 것. 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음. 	
국외 허가현황	FDA 허가 : 2017.03.27 EMA 허가 : 2017.11.16		
허가부서	융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	박병길, 도원임, 오정원, 김상봉
심사부서	종양약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 전설희, 김소희, 박창원 (기시) 김지예, 김소희, 박창원

			(위해성)전설희, 김소희, 박창원 엄소영, 조창희, 문은희
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 조정은, 김강현, 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

2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도장액성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법

○ 용법·용량

1. 권장용량

체중 77kg 미만 또는 혈소판 수 150,000/ μ l 미만인 환자는, 이 약의 권장 시작 용량 200 mg (100 mg 캡슐 2개)을 1일 1회 경구투여 한다. 그 외 환자는, 이 약의 권장 시작 용량 300 mg (100 mg 캡슐 3개)을 1일 1회 경구투여 한다. 이 약은 매일 거의 동일한 시간대에 투여하도록 한다. 캡슐은 전체를 삼켜야 한다.

이 약은 음식과 함께 또는 공복상태에서 복용이 가능하다. 취침 전 투여가 오심을 관리할 수 있는 방법이 될 수 있다.

환자는 가장 최근의 백금기반요법 치료 후 8주 이내에 이 약 치료를 시작해야 한다.

이 약은 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 발생될 때까지 계속 투여하여야 한다.

이 약 복용을 잊은 경우, 복용하지 말고, 정해진 일정에 따라 다음 번 일정에 이 약을 복용하도록 한다. 구토를 하였거나 이 약의 복용을 잊은 경우, 추가용량을 복용해서는 안 된다.

2. 이상반응에 따른 용량 조절

이상반응 관리를 위해, 치료중단, 용량감소 또는 투여 일시중단을 고려한다. 이상반응에 따른 권장용량 변경은 표 1, 2, 3에 제시되어 있다.

표 1: 이상반응에 따른 권장용량 변경

시작용량	200 mg/day (100 mg 캡슐 2개)	300 mg/day (100 mg 캡슐 3개)
1차 용량감소	100 mg/day (100 mg 캡슐 1개)	200 mg/day (100 mg 캡슐 2개)
2차 용량감소	약물 투여 중단	100 mg/day* (100 mg 캡슐 1개)

*100 mg/day 미만으로 추가적인 용량감소가 요구되는 경우, 이 약 치료를 중단한다.

표 2: 비혈액학적 이상반응에 따른 용량 변경

예방요법의 적용이 타당하지 않거나, 처치에도 불구하고 지속되는 CTCAE* \geq 3등급의 비혈액학적 이상반응	<ul style="list-style-type: none">최대 28일 동안 또는 이상반응이 소실될 때까지 이 약 치료를 보류한다.표 1에 따라 감소된 용량으로 이 약 치료를 재개한다. 시작 용량이 300 mg인 경우 최대 2번의 용량 감소가 허용되며, 시작 용량이 200 mg인 경우 최대 1번의 용량 감소만이 허용된다.
환자가 이 약 1일 100 mg를 투여받는 동안 28일 이상 지속되는 CTCAE \geq 3등급의 치료 관련 이상반응을 경험한 경우	약물투여를 중단한다.

*CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)=이상반응 공통용어기준

표 3: 혈액학적 이상반응에 따른 용량 변경

치료 후 처음 1개월 동안에는 매주, 이후 11개월 동안에는 매월, 그 이후에는 주기적으로 전혈구수치를 모니터링한다.

혈소판수치 <100,000/ μ L	1차 발생: <ul style="list-style-type: none">최대 28일 동안 이 약 치료를 보류하고 혈소판수치가 \geq 100,000/μL로 복귀될 때까지 혈구수치를 매주 모니터링한다.표 1에 따라 동일하거나 감소된 용량으로 이 약 치료를 재개한다.혈소판수치가 <75,000/μL가 되면, 감소된 용량으로 치료를 재개한다.
	2차 발생: <ul style="list-style-type: none">최대 28일 동안 이 약 치료를 보류하고 혈소판수치가 \geq 100,000/μL로 복귀될 때까지 혈구수치를 매주 모니터링한다.표 1에 따라 감소된 용량으로 이 약 치료를 재개한다.혈소판수치가 투여중단 후 28일 이내에 허용되는 수치로 복귀되지 않은 경우 또는 환자가 이미 100 mg 1일 1회 투여로 용량 감소를 실시한 경우, 이 약 치료를 중단한다.*
호중구수치 <1,000/ μ L 또는 혼모글로빈 <8 g/dL	<ul style="list-style-type: none">최대 28일 동안 이 약 치료를 보류하고 호중구수치가 \geq 1,500/μL로 복귀되거나 혼모글로빈 수치가 \geq 9 g/dL로 복귀될 때까지 매주 혈구수치를 모니터링한다.표 1에 따라 감소된 용량으로 이 약 치료를 재개한다.호중구수치 및/또는 혼모글로빈 수치가 투여중단 후 28일 이내에 허용되는 수치로 복귀되지 않은 경우 또는 환자가 이미 100 mg 1일 1회 투여로 용량 감소를 실시한 경우, 이 약 치료를 중단한다.*
수혈을 요하는 혈액학적 이상반응	<ul style="list-style-type: none">혈소판수치 \leq 10,000/μL인 환자에 대해서는 혈소판 수혈을 고려해야 한다. 항응고제 또는 항혈소판제 병용투여 등 다른 위험요인이 있는 경우, 이들 약물의 투여 중단 및/또는 더 높은 혈소판 수치에서의 수혈을 고려해야 한다.감소된 용량으로 이 약 치료를 재개한다.

*골수형성이상증후군 또는 급성골수성백혈병 (MDS/AML)이 확인된 경우, 이 약 치료를 중단한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 골수형성이상증후군/급성골수성백혈병

이 약을 투여받은 환자에서 치명적인 결과를 나타낸 증례를 포함한 골수형성이상증후군/ 급성골수성백혈병 (MDS/AML)이 보고되었다. 시험 1 (NOVA)에서, MDS/AML은 이 약을 투여받은 환자 5/367명 (1.4%)에서 그리고 위약을 투여받은 환자 2/179명 (1.1%)에서 발생되었다. 전체적으로, MDS/AML이 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자 751명 가운데 7명 (0.9%)에서 보고되었다. MDS/AML가 발생되기 전에 환자들에서 이 약 치료기간은 1개월 미만에서 2년까지 다양하였다. 모든 환자들은 이전에 백금기반 항암화학요법을 투여 받았고, 일부 환자는 다른 DNA 손상 약물 투여나 방사선 치료를 받았다. MDS/AML이 확인된 경우 이 약 치료를 중단한다.

2) 배아-태아 독성

작용기전에 근거할 때 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 발생시킬 수 있다. 이 약은 초기형성 및/또는 배아-태아 사망을 발생시킬 수 있는 가능성이 있다. 니라파립이 동물과 환자에서 유전독성이 있고 활발하게 분화하는 세포 (예: 골수)를 표적으로 하기 때문이다. 작용기전에 근거하여 태아에 대한 잠재적 위해성이 있으므로, 니라파립에 대한 동물의 발생 및 생식독성 실험은 진행되지 않았다.

태아에 대한 잠재적인 위해성에 대해 임부에게 알려야 한다. 가임기 여성에게 치료기간 동안 그리고 이 약 최종 투여 후 6개월 동안 효과적인 피임방법을 사용하도록 권고한다.

2. 다음환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 성분에 대해 과민증이 있는 환자 및 그 병력이 있는 환자
- 2) 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.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

이 약 300 mg 1일 1회 단독요법의 안전성은 시험 1 (NOVA)에서 백금 민감성 재발성 난소암 (난관암, 일차 복막암 포함) 환자 367명에서 연구되었다. 시험 1에서 이상반응으로 인해 환자의 69%에서 용량감소 또는 투여중단이 발생되었고, 가장 빈번한 원인은 혈소판감소증 (41%)과 빈혈 (20%)이었다. 시험 1에서 이상반응으로 인한 영구적 치료중단 발생률은 15%였다. 이러한 환자들에서 이 약에 대한 중앙 노출기간은 250일이었다.

표 4와 표 5에는 각각 이 약으로 치료받은 환자들에서 관찰된 흔한 이상반응과 실험실 검사치 이상이 요약되어 있다.

표 4 이 약을 투여받은 환자의 ≥10%에서 보고된 이상반응				
	1-4등급*		3-4등급*	
	이 약 N=367 %	위약 N=179 %	이 약 N=367 %	위약 N=179 %
혈액 및 립프계				
혈소판감소증	61	5	29	0.6
빈혈	50	7	25	0
호중구감소증	30	6	20	2
백혈구감소증	17	8	5	0
심장 이상				
심계항진	10	2	0	0
소화기계				
오심	74	35	3	1
변비	40	20	0.8	2
구토	34	16	2	0.6
복통/복부팽만	33	39	2	2
점막염/구내염	20	6	0.5	0
설사	20	21	0.3	1
소화불량	18	12	0	0
구강건조	10	4	0.3	0
전신 및 투여부위				
피로/무력증	57	41	8	0.6
대사 및 영양계				
식욕감퇴	25	15	0.3	0.6
감염				
요로감염	13	8	0.8	1
임상검사				
AST/ ALT 상승	10	5	4	2

근골격 및 결합조직계				
근육통	19	20	0.8	0.6
요통	18	12	0.8	0
관절통	13	15	0.3	0.6
신경계				
두통	26	11	0.3	0
어지럼증	18	8	0	0
이상미각증	10	4	0	0
정신계				
불면증	27	8	0.3	0
불안	11	7	0.3	0.6
호흡기계				
비인두염	23	14	0	0
호흡곤란	20	8	1	1
기침	16	5	0	0
피부계 및 피하조직				
발진	21	9	0.5	0
혈관계				
고혈압	20	5	9	2

*CTCAE=이상반응 공통용어기준

	표 5 이 약을 투여받은 환자의 ≥25%에서 보고된 임상 검사치 이상			
	1-4등급		3-4등급	
	이 약 N=367 %	위약 N=179 %	이 약 N=367 %	위약 N=179 %
헤모글로빈 감소	85	56	25	0.5
혈소판수치 감소	72	21	35	0.5
백혈구수치 감소	66	37	7	0.7
절대 호중구수치 감소	53	25	21	2
AST 증가	36	23	1	0
ALT 증가	28	15	1	2

N=환자수; ALT=알라닌 아미노전이효소; AST=아스파라긴산 아미노전이효소

다음의 이상반응과 실험실 검사치 이상이 NOVA 시험에서 이 약을 투여받은 환자 367명 가운데 ≥1 ~ <10%에서 확인되었으나 표에는 포함되어 있지 않다: 빈맥, 말초혈관 부종, 저칼륨혈증, 기관지염, 결막염, 감마-글루타밀 트랜스페라제 증가, 혈중 크레아티닌 증가, 혈중 알칼리성 인산분해효소 증가, 체중감소, 우울증, 코피.

5. 일반적 주의

1) 혈액학적 독성

혈액학적 이상반응 (혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증)이 이 약으로 치료받은 환자에서 보고되었다. 3등급 이상의 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증이 이 약을 투여받은 환자의 각각 29%, 25%, 20%에서 보고되었다. 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증으로 인한 치료중단은 환자의 각각 3%, 1%, 2%에서 발생되었다.

이 약 시작 용량으로 300 mg 1일 1회 투여하는 경우, 투여 30일 내에 체중 77 kg 미만이거나 혈소판 수치 150,000/ μ l 미만인 환자의 35%에서 3/4 등급의 혈소판 감소증이 발생하였다. 같은 경우, 체중 77 kg 이상이며 혈소판 수치 150,000/ μ L 이상인 환자의 12%에서 3/4 등급의 혈소판 감소증이 발생하였다. 제1/2상 임상시험에서 이 약 시작 용량으로 200 mg 1일 1회 투여한 경우, 투여 30일 내에 체중 77 kg 미만이거나 혈소판 수치 150,000/ μ l 미만인 환자의 15%에서 3/4 등급의 혈소판 감소증이 발생하였다.

환자가 이전의 항암화학요법으로 인해 발생된 혈액학적 독성에서 회복될 때까지(≤ 1등급), 이 약

치료를 시작해서는 안 된다. 치료 후 처음 1개월 동안에는 매주, 치료 후 다음 11개월 동안에는 매월, 그리고 이후에는 주기적으로 전혈구수치를 모니터링한다. 치료중단 후 28일 이내에 혈액학적 독성이 소실되지 않을 경우, 이 약 치료를 중단하고 환자를 혈액종양 내과 전문의에게 진료의뢰하여 골수분석 및 세포유전학검사용 혈액 샘플 채취 등 추가 검사를 실시한다.

2) 심혈관계에 대한 영향

고혈압 및 고혈압 위기가 이 약으로 치료받은 환자에서 보고되었다. 3-4등급 고혈압이 시험 1에서 이 약 치료군 환자의 9%에서 발생되었고 위약 치료군에서는 환자의 2%에서 발생되었다. 고혈압으로 인한 치료중단은 환자의 <1%에서 발생되었다.

이 약 치료 후 처음 1년 동안에는 매월 그리고 이후에는 정기적으로 혈압과 심박수를 모니터링한다. 심혈관계 질환 특히, 관상동맥 기능부전, 심부정맥, 고혈압을 가진 환자는 면밀하게 모니터링한다. 필요한 경우, 항고혈압제를 사용하고 이 약 용량을 조절하여 고혈압을 의학적으로 관리한다.

3) 운전 및 기계조작 능력에 대한 이 약의 영향을 확립하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 그러나 이 약 투여 중 무력증, 피로, 어지러움이 보고되었으며, 이러한 증상을 경험한 환자는 운전 또는 기계 조작 시 주의하여야 한다.

6. 약물상호작용

1) 이 약을 사용하여 실시된 생체 내 약물 상호작용 시험은 없었다.

2) In Vitro 시험

- CYPs의 억제: 니라파립 또는 주요 1차 대사체인 M1은 CYP2A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4의 억제제가 아니다.

- CYPs의 유도: 니라파립 또는 M1은 CYP3A4 유도제가 아니다. 니라파립은 in vitro에서 CYP1A2를 약하게 유도한다.

- CYPs의 기질: 니라파립은 in vivo에서 carboxylesterases (CEs) 및 UDPglucuronosyltransferases (UGTs)의 기질이다.

- 수송체 시스템의 억제: 니라파립은 BCRP의 약한 억제제이지만 P-gp 또는 BSEP는 억제하지 않는다. M1 대사체는 P-gp, BCRP, 또는 BESP의 억제제가 아니다. 니라파립 또는 M1은 유기음이온 수송 폴리펩타이드 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), 또는 유기양이온 수송체 1 (OCT1), 유기음이온 수송체 1 (OAT1), 3 (OAT3), 또는 유기양이온 수송체 2 (OCT2)의 억제제가 아니다.

- 수송체 시스템의 기질: 니라파립은 P-당단백질 (P-gp)과 유방암 저항단백질 (BCRP)의 기질이다. 니라파립은 담즙산염 배출 펌프의 기질이 아니다. M1 대사체는 P-gp, BCRP, 또는 BESP의 기질이 아니다. 니라파립 또는 M1은 유기음이온 수송 폴리펩타이드 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), 또는 유기양이온 수송체 1 (OCT1), 유기음이온 수송체 1 (OAT1), 3 (OAT3), 또는 유기양이온 수송체 2 (OCT2)의 기질이 아니다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

작용기전에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 발생시킬 수 있다. 임부에게 이 약 사용에 대한 자료는 없다. 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. 작용기전에 근거하여 태아에 대한 잠재적 위해성이 있으므로, 니라파립에 대한 동물의 발생 및 생식독성 실험은 진행되지 않았다.

태아에 대한 잠재적인 위해성에 대해 임부에게 알린다. 가임기 여성에게 치료기간 동안 그리고 이 약 최종 투여 후 6개월 동안 효과적인 피임방법을 사용하도록 권고한다.

대상 환자군에 대한 주요 선천적 기형과 자연유산의 배경 위해성은 알려져 있지 않다. 미국 일반인

에서, 임상적으로 인지된 임신에서 주요 선천적 기형과 자연유산의 추정되는 배경 위험성은 각각 2% - 4% 및 15% - 20%이다.

2) 수유부

인간 모유에 니라파립 또는 그 대사체가 모유에 존재하는지 또는 수유중인 유아 및 모유 생성에 미치는 영향과 관련하여 이용 가능한 데이터는 없다. 모유 수유를 한 유아에게 이 약으로 인해 중대한 이상반응이 발생될 수 있는 잠재적인 가능성은 있으므로, 수유중인 여성에게 이 약 치료 중 그리고 최종 투여 후 1개월 동안 모유수유를 중단하도록 권고한다.

3) 가임기 여성 및 생식능력이 있는 남성에 대한 투여

① 임신검사: 이 약은 임부에게 투여시 태아 손상을 발생시킬 수 있다. 이 약 치료를 시작하기 전에 가임기 여성에 대해 임신검사의 실시가 권장된다.

② 여성: 이 약은 임부에게 투여시 태아 손상을 발생시킬 수 있다. 가임기 여성에게 이 약 치료 중 그리고 최종 투여 후 최소 6개월 동안 효과적인 피임방법을 사용하도록 권고한다.

③ 남성: 동물실험 결과에 근거하여, 이 약은 생식능력이 있는 남성에서 가임력을 손상시킬 수 있다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 안전성과 유효성은 소아 환자에서 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

시험 1 (NOVA)에서, 환자의 35%가 65세 이상이었고 8%가 75세 이상이었다. 이러한 환자와 보다 낮은 연령의 환자 간에 이 약의 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았으나 일부 고령자의 민감도가 보다 높다는 사실은 배제할 수 없다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

경증 (CLcr:60 ~ 89 mL/min) 내지 중등도 (CLcr:30 ~ 59 mL/min) 신장애를 가진 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다. 신장애 정도는 Cockcroft-Gault 식을 통해 추정한 크레아티닌 청소율로 결정하였다. 중증의 신장애 또는 혈액투석을 받고 있는 말기신장질환을 가진 환자에서 이 약의 안전성은 알려져 있지 않다.

11. 간장애 환자에 대한 투여

National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) 기준에 따라 경증 간장애를 가진 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도 내지 중증의 간장애를 가진 환자에서 이 약의 안전성은 알려져 있지 않다.

12. 과량투여(Overdose)

이 약 과량투여가 발생된 경우 특수한 치료제는 없으며 과량투여의 증상은 확립되어 있지 않다. 과량투여가 발생된 경우, 의사는 일반적인 지지요법에 따른 조치를 실시하고 증상에 따라 치료를 실시해야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 제품 포장에 표시된 사용기한이 지난 약을 복용하여서는 안 된다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

300 mg 니라파립을 단회투여 후, 평균 (\pm SD) 최대혈장농도 (Cmax)는 804 (\pm 403) ng/mL였다. 니라파립의 전신 노출량 (Cmax 및 AUC)은 일일 용량 30 mg (허가된 권장용량의 0.1배) ~ 400 mg (허가된 권장용량의 1.3배)에서 용량 비례적으로 증가되었다. 21일 동안 1일 1회 반복투여 후 니라파립 노출량의 축적비는 30 mg ~ 400 mg 용량에 대해 대략 2배였다.

니라파립의 절대 생체이용율은 약 73%이다. 니라파립 경구투여 후, 최대혈장농도 Cmax는 3시간 이내에 도달된다.

고지방식 (800-1,000 칼로리; 식사의 총칼로리 함량의 약 50%가 지방에서 비롯됨)과 병용투여 하였을 때, 니라파립의 약동학적 특성에 유의한 영향을 미치지 않았다.

분포

니라파립은 인간 혈장 단백질에 83.0% 결합한다. 평균 (\pm SD) 곁보기 분포용적 (Vd/F)은 1220 (\pm 1114) L였다. 집단약동학 분석에서, 니라파립의 Vd/F는 암환자에서 1074 L였다.

제거

300 mg 니라파립 1일 1회 단회투여 후, 평균 반감기 ($t_{1/2}$)는 36시간이다. 집단약동학 분석에서, 니라파립의 곁보기 총 청소율 (CL/F)은 암환자에서 16.2 L/h였다.

대사

니라파립은 주로 carboxylesterases (CEs)에 의해 대사되어 주요 비활성 대사체를 형성하며, 이후 글루쿠로니화가 진행된다.

배설

방사성원소 표지 니라파립 300 mg을 단회 경구투여 후, 21일 동안 투여한 용량의 평균 회수율은 소변에서 47.5% (33.4% - 60.2%)였고 대변에서 38.8% (28.3% - 47.0%)였다. 6일 동안 채취한 통합 검체에서, 니라파립 미변화체는 소변과 대변에서 회수된 투여된 용량의 각각 11% 및 19%에 해당되었다.

특수환자군

연령 (18 - 65세), 인종/민족성, 경증 내지 중등증 신장애는 니라파립의 약동학적 특성에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

중증의 신장애 또는 혈액투석을 요하는 말기신장질환이 니라파립의 약동학적 특성에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

니라파립의 약동학적 특성에 대한 중등도 또는 중증의 간장애의 영향도 알려져 있지 않다.

2) 임상시험 정보

시험 1 (NOVA)은 백금 민감성 재발성, 상피성난소암 (난관암, 또는 일차 복막암 포함) 환자 (n=553)를 마지막 치료 후 8주 이내에 이 약 300 mg 1일 1회 경구투여 또는 대응시킨 위약에 2:1의 비로 무작위배정한 이종눈가림, 위약대조 시험이었다. 모든 환자들은 이전에 최소 2개 이상의 백금포함 항암요법을 투여받았고 가장 최근의 백금기반 치료에 대해 반응을 보였다 (완전반응 또는 부분반응).

무작위배정은 다음에 따라 계층화하였다: penultimate 백금치료 후 질병진행 발생시간 (6 - <12 개월 및 \geq 12개월); penultimate 또는 최종 백금치료와 함께 베바시주맙 투여 (예/아니오); 가장 최근의 백금치료 중 최적반응 (완전반응 및 부분반응). 적합한 환자는 코호트 2개 가운데 1개에 배정되었다. 유해 또는 의심되는 유해 배선 BRCA 돌연변이 (gBRCAm)를 가진 환자는 배선 BRCA 돌연변이 (gBRCAmut) 코호트에 배정되었고 (n=203), 배선 BRCA 돌연변이를 가지고 있지 않은 환자는 비-gBRCAmut 코호트 (n=350)에 배정되었다.

주요 유효성 결과 평가척도인 PFS (무진행생존기간)는 주로 RECIST (고형종양 반응평가기준, 버

전 1.1)에 의거하여 중앙 독립평가를 통해 결정하였다. 일부 증례에서, 임상정후 및 증상과 CA-125 증가 등 RECIST가 아닌 기준도 적용되었다.

환자군의 중앙연령은 이 약 치료군 환자에서는 57-64세였고, 위약 치료군 환자에서는 58-67세였다. 모든 환자의 86%가 백인이었다. 이 약을 투여받은 환자의 67%와 위약을 투여받은 환자의 69%가 시험 베이스라인에서 ECOG가 0이었다. 환자의 약 40%가 U.S. 또는 캐나다에서 등록되었고, 모든 환자의 51%가 가장 최근의 백금기반 치료에 대해 완전반응을 나타냈고, 두 치료군에서 39%가 penultimate 백금치료 후 6-12개월이 경과되었다. 이 약 치료군에서 환자의 26%와 위약 치료군에서 환자의 31%가 이전에 베바시주맙 치료를 받았다.

환자의 약 40%가 3차 이상의 치료를 받았다. 시험 1 중 처음 두 주기에서, 체중 77 kg 미만이거나 혈소판 수치 150,000/ μ L 미만인 환자의 1일 투여량의 중앙값은 207 mg 이었고, 체중 77 kg 이상이며 혈소판 수치 150,000/ μ L 이상인 환자의 1일 투여량의 중앙값은 295 mg 이었다.

gBRCAmut 코호트 및 비-gBRCAmut 코호트 모두에서 위약에 비해 이 약에 무작위배정된 환자의 PFS가 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 입증되었다 (표 6, 그림 1 및 2).

표 6: 유효성 결과 - 시험 1 (IRC 평가^a, Intent-to-Treat 분석대상군)

중앙값 (개월) (95% CI)	PFS (12.9, NR)	21.0	5.5	9.3	3.9
위험비 (HR) ^b (95% CI)		0.26		0.45	
p-값 ^c		<0.0001		<0.0001	

a 유효성 분석은 눈가립된 중앙의 독립적 방사선학적 및 임상종양학 심사위원회 (IRC)에 근거하였다.

b 총화시킨 콕스 비례위험모형에 근거한다

c 총화시킨 로그순위검정에 근거한다

NR=도달되지 않음

그림 1: IRC 평가에 근거하여 gBRCAmut 코호트에서 무진행생존기간에 대한 카플란-마이어 그래프 (ITT 분석대상군, N=203)

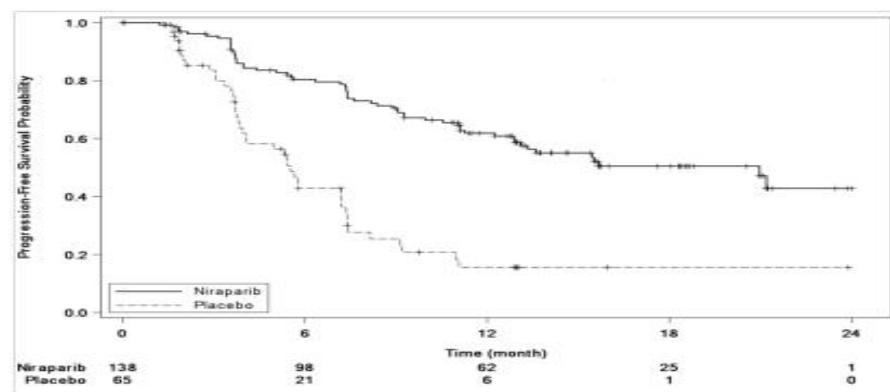
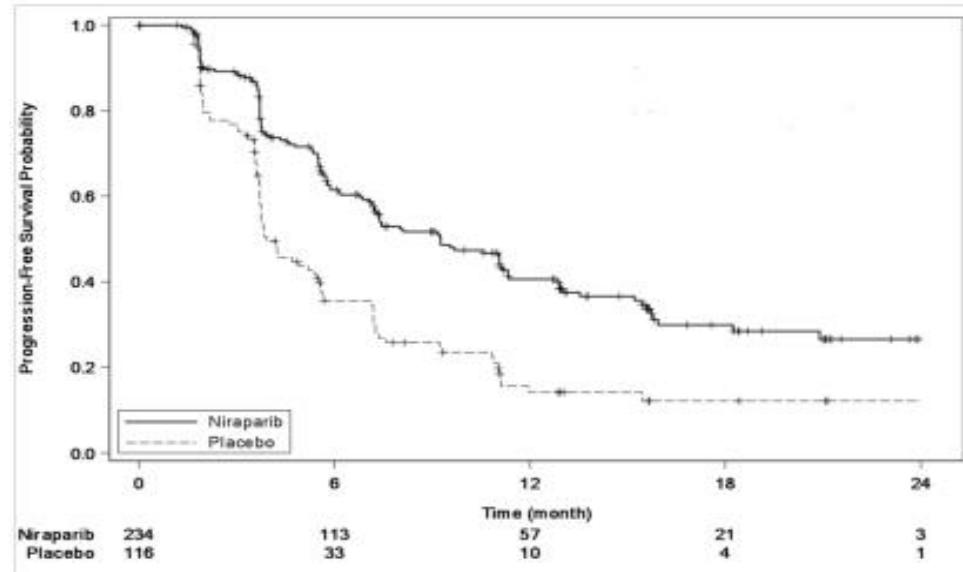


그림 2: IRC 평가에 근거하여 비-*gBRCA*mut 코호트 전체에서 무진행생존기간에 대한 카플란-마이어 그래프 (ITT 분석대상군, N=350)



PFS 분석 시점에서, 제한된 전체생존기간 데이터를 확인할 수 있었고 두 코호트에서 사망률은 17%였다.

3) 약리작용 정보

니라파립의 약력학적 반응은 분석되지 않았다.

심혈관계에 대한 영향

니라파립은 권장용량을 투여받은 환자에서 맥박 및 혈압에 영향을 미칠 수 있는 가능성이 있으며, 이는 도파민 수송체 (DAT), 노르에피네프린 수송체 (NET) 및 세로토닌 수송체 (SERT)의 약리학적 억제와 관련이 있을 수 있다.

NOVA 시험에서 모든 시험 중 평가 시점에서 위약군에 비해 니라파립 치료군에서 평균 맥박 및 혈압이베이스라인으로부터 증가되었다. 치료 중 맥박의 베이스라인으로부터의 평균 최대 증가는 니라파립 치료군과 위약군에서 각각 24.1 및 15.8 beats/min이었다. 치료 중 수축기 혈압의 베이스라인으로부터의 평균 최대 증가는 니라파립 치료군과 위약군에서 각각 24.5 및 18.3 mmHg이었다. 치료 중 이완기 혈압의 베이스라인으로부터의 평균 최대 증가는 니라파립 치료군과 위약군에서 각각 16.5 및 11.6 mmHg이었다.

심장 전기생리학적 특성

니라파립 치료시 QTc 간격연장의 가능성을 암환자에 대한 무작위배정, 위약대조 시험에서 평가하였다 (니라파립 치료군 367명과 위약 치료군 179명). 니라파립 300 mg 1일 1회 치료 후 시험에서 평균 QTc 간격 (>20 ms)에 대한 큰 변화는 확인되지 않았다.

4) 독성시험 정보

① 발암성, 유전독성, 생식독성

니라파립을 사용하여 실시된 발암성 실험은 없었다.

니라파립은 *in vitro* 포유동물 염색체이상 실험에서 그리고 *in vivo* 랫트 골수 미소핵실험에서 염색체 구조이상 유발성이 있다. 이러한 염색체 구조이상 유발성은 니라파립의 주요 약리학적 특성에서 비롯된 유전체 불안정성과 일관되며, 인간에서 유전독성의 가능성이 있음을 제시해준다. 니라파립은 세균 복귀돌연변이 시험 (Ames)에서 돌연변이 유발성이 없었다.

니라파립을 사용하여 실시된 동물에 대한 수태능 실험은 없었다. 반복투여 경구 독성실험에서, 니라파립을 랫트와 개에게 최대 3개월 동안 매일 투여하였다. 부고환 및 고환에서 정자, 정제세포, 생식세포 수 감소가 랫트와 개에서 각각 ≥ 10 mg/kg 및 ≥ 1.5 mg/kg 용량에서 관찰되었다. 이러한 용량 수치 투여시 전신 노출량은 1일 300 mg의 권장용량에서 인체 노출량 (AUC0-24hr)의 각각 대략 0.3배 및 0.012배였다. 투여 중단 후 4주 후, 이러한 결과의 가역적 경향이 있었다.

② 동물에 대한 독성시험 및 /또는 약리시험

*In vitro*에서, 니라파립은 도파민 수송체 (DAT), 노르에피네프린 수송체 (NET) 및 세로토닌 수송체 (SERT)에 결합하였고 세포에서 노르에피네프린과 도파민의 흡수를 억제하였으며 이때 IC₅₀ 값은 권장용량을 투여받은 환자에서 항정상태에서의 C_{min}보다 낮았다. 니라파립은 환자들에 대해 이러한 수송체의 억제와 관련된 영향을 발생시킬 가능성이 있다 (예: 심혈관계 또는 중추신경계에 대한 영향).

미주신경절제술을 실시한 개에게 1, 3, 10 mg/kg 용량의 니라파립을 30분 동안 정맥내 투여하였을 때, 투여전 수치에 비해 동맥압은 각각 13-20%, 18-27%, 19-25% 증가되었고 심박수는 각각 2-11%, 4-17%, 12-21% 증가되었다. 이러한 용량 수치에서 개에서 니라파립의 비결합 혈장농도는 권장용량을 투여받은 환자에서 항정상태에서의 비결합 C_{max}의 각각 대략 0.7배, 2배, 8배였다.

또한, 니라파립은 경구투여 후 랫트와 원숭이에서 혈액-뇌 장벽을 통과하였다. 붉은털 원숭이 두 마리에게 10 mg/kg 용량으로 경구투여한 니라파립의 뇌척수액 (CSF):혈장 C_{max}비는 0.10 및 0.52였다.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당사항 없음(희귀의약품)

1.4 허가조건

- (재심사) 해당사항 없음
- (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항 제2호
<붙임 2 참조>

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	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.03.29				
보완요청 일자		2018.05.31	2018.05.31	보완없음	
보완접수 일자		2019.01.12.	2019.01.12.		
최종처리 일자	2019.03.22				

<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 제2017-77호, 2017.9.29.)

-제2조제5호 희귀의약품

-제28조제1항

구분	제출자료	자료번호 ^{주1)}																		비고										
		2								3								4		5		6								
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나
	제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ 면제여부

- 동규정 제7조 제4호에 따라 발암성시험자료 면제
- 동규정 별표6 외국 임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 제1조 제2항 가목(희귀의약품)에 따라 가교자료 제출 면제

○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 구조결정에 관한 자료
- 물리화학적 성질에 관한 자료
- 제조방법에 관한 자료
- 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 시험성격에 관한 자료
- 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 제조방법에 관한 자료
- 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 시험성격에 관한 자료
- 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품에 관한 자료
- 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
 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
 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
 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 희귀의약품 품목허가 신청 건으로 난소암 2차 유지요법 적응증으로 PRAP억제제인 니라파립을 주성분으로 하는 제졸라캡슐을 신청하였음
 - 동일계열 유사적응증을 가진 린파자캡슐(한국아스트라제네카(주), 올라파립)이 국내 허가되어 있음
- '의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정' 제28제1항 희귀의약품으로 단회, 반복 독성시험자료 제출이 요구됨
 - 랫드와 비글견을 이용한 반복독성시험에서 주요한 표적장기는 조혈기관, 생식기관이었으며, 3개월 독성시험에서 무독성량은 랫드는 10mg/kg/day, 비글견은 수컷에서 4.5mg/kg/day, 암컷에서 12mg/kg/day임. 각 독성시험에서 무독성량 및 최대내성량에서의 AUC0-24와 임상권장용량에서의 AUC0-24에 대한 비는 모두 1 이하임
- 신청 적응증을 입증하기 위한 치료적학증 임상시험자료를 제출하였으며

- 2차 이상의 백금 기반 치료를 완료한 백금민감성 재발성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법으로 이 약을 투여하였을 때, BRCA 돌연변이 여부와 관계없이 위약 대비 PFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음, 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨
 - 평가시점에서 낮은 OS 성숙도를 보임, 조건부관 예정
 - 안전성 측면에서 3, 4등급의 혈소판감소증이 발생하였으며 이를 경감시키기 위해 체중 기반 시작용량조절이 고려되었으며 이에 대해 용법용량 항에 명시함(해당 부분 검토협조 : 임상심사위원회 손미정, 검토서 첨부)
- 복용 약물의 상대강도가 낮고(65%) 코카시안을 중심으로 한 임상시험 결과임을 고려하였을 때, 혈액학적 독성에 상대적으로 취약한 국내 환자에서 설정한 용법용량의 타당성에 대한 입증자료를 제출함
- MDS/AML(연례보고함)의 발생이 보고되었으며 위약대비 높은 발생율을 보임, 올라파립에서 빈번히 보고되지 않는 고혈압 발생율이 높게 나타남, 이러한 이상반응에 대한 위해성 저감조치를 설정함
 - 기타 보고된 이상반응인 위장관계 이상, 혈액학적 독성 등은 기 허가된 동일 계열 약물에서 관찰된 바와 유사함
 - RMP로 첨부문서, 시판후조사계획서를 제출함
 - 경고항 기재에 따라 환자용사용설명서를 작성하여 보완제출함

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항암성종양제(421)
- 약리작용 기전: PARP 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- Merk & Co., Inc. (Merck Sharpe and Dohme [MSD]으로도 불림) : 최초개발
- 테사로(TESARO) : 2012년, 라이센싱 인(in-licensing)
- 국내외 개발현황에 관한 자료: 미국허가 (2017.03.27), 유럽허가 (2017.11.16)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 난소암은 부인암 중에서 가장 치명적인 암으로, 여성의 암 사망 원인 중 5위에 해당하며, 모든 암에 의한 사망 건수 중 5%를 차지한다. 2012년 유럽에서 42,716명의 여성이 난소암으로 사망했고, 2014년 미국(US)에서 14,270명의 여성이 난소암으로 사망했다. 난소암은 초기에 무증상인 경우가 많아, 예후가 좋지 않으면 대부분 진행기에 처음으로 발견된다. 난소암 환자의 5년 전제생존율은 모든 병기에 걸쳐 46%지만 원위부 전이 질환으로 진단을 받는 경우는 환자의 29%에 불과하다. 초기 반응 유도에서 백금 기반 화학요법이 효과적이지만 난소암은 대부분의 여성에서 재발하게 된다. 다수의 여성의 2차 백금 기반 화학요법에 지속적인 반응을 보이며, 가이드라인에 따르면 환자가 반응을 보인 후에 환자의 질병 진행을 모니터링하고 증상을 관리하는 감시 접근법이 다수의 환자에게 권장된다. 하지만 감시 기간 동안 난소암 생존자는 암항원(CA)-125 검사에 대해 불안해하고 재발을 두려워하는데, 실제로 이들 중 거의 4/1이 외상후 스트레스 장애와 관련된 증상을 경험한다.

재발 후에 환자는 후속 화학요법에 약간의 반응만을 보이거나 반응이 좋지 않으며, 치료가 진행될수록 백금 치료 간격이 점진적으로 더 짧아지게 된다. 따라서 백금 기반 치료 후 반응 기간을 연장하려면 광범위한 환자군을 다루는 효과적인 치료법이 필요하다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 3/4등급 혈소판감소증, 심혈관계 이상(고혈압), MDS/AML

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정

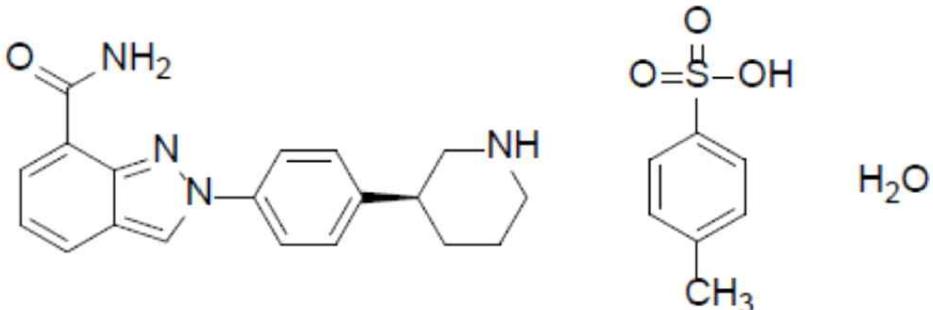
연번	성분명(일반명)	대상 질환
233	니라파립(Niraparib) (경구제)	백금기반요법에 반응한 백금 민감성 재발성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 단독 유지요법

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 니라파립토실산염일수화물
- 일반명 : Niraparib
- 분자식 : C₂₆H₃₀N₄O₅S(mw 510.61)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타)		
<input checked="" type="checkbox"/> 진조감량/강열감량/수분	<input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분	
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험(입자도)	<input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액	
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다		

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타)	<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분	
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험	<input checked="" type="checkbox"/> 함량시험	<input type="checkbox"/> 표준품/시약 · 시액
*시험항목이 설정된 경우 ■ 로 기재한다.		

제제시험
<input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험
<input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험
<input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험
<input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험
*시험항목이 설정된 경우 ■ 로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	1) 1차: HMHDPE 백 2차: LDPE 백, HDPE 드럼	적합(0, 3, 6, 9, 12, 18 개월)
가속시험	40°C/75% RH	2) 1차: ArmorFlex Film 2차: LDPE 백, HDPE 드럼	적합(0, 1, 3, 6 개월)
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m ² 이상	노출/차광(대조)	빛에 안정

*기타 가속시험

- 결론

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 18개월 간 장기보존시험에서 변화 변동 없이 안정하므로 외삽하여 재시험기간(제조일로부터 30개월) 인정 가능.

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항: 기밀용기, 실온 보관, 제조일로부터 36개월

- 시험결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH		적합(0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 개월)
가속시험	40°C/75% RH	HDPE 병	적합(0, 1, 3, 6 개월)
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m ² 이상	노출/차광 대조	빛에 민감하지 않음

*기타 가혹시험

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험 및 24개월 간 장기보존시험에서 변화 및 변동 없이 기준에 적합하므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 36개월)은 인정 가능하며, 광 안정성시험 결과 빛에 민감하지 않음

4. 독성에 관한 자료

제28조1항

희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1~3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성소견 포함한다)로 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험 자료를 치료적 확증임상시험자료로 갈음할 수 있다.

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(kBq/kg)	결과
단회투여 독성시험	반복독성시험으로 갈음						
반복투여 독성시험	TT#07-98 26	랫드	O	1일 1회, 1개월	PO	0, 5, 10, 및 50 mg/kg/day	무독성량(NOAEL) : 10 mg/kg/day
	SN 12-2328	랫드	O	1일 1회, 3개월	PO	0, 5, 10, 및 30 mg/kg/day	무독성량(NOAEL) : 10 mg/kg/day
	TT#07-60 50	개(비글견)	O	1일 1회, 1개월	PO	0, 3, 6, 및 15 mg/kg/day	NOAEL : 수컷 3 mg/kg/day, 암컷 6 mg/kg/day
	SN 12-3110	개(비글견)	O	1일 1회, 3개월	PO	0, 1.5, 4.5, 또는 12 mg/kg/day	NOAEL : 수컷 4.5 mg/kg/day, 암컷 12 mg/kg/day
유전독성시험	복귀 돌연변이 TT#08-80 00 and TT#08-80 03	S. typhimurium , E. coli	O				음성
	염색체 이상 AE24LF.3 31ICH.BTL	CHO cells	O				양성
	소핵 TT#07-88 03	랫드	O				양성
광독성	20072663	랫드	O		PO	100 mg/kg/day	음성

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 랫드 : 랫드에서 3 개월 반복투여 및 4 주 회복기간 독성시험(GLP)을 실시하였으며, 0, 5, 10, 및 30 mg/kg/day 용량에서 일일 경구투여하였다(12-2328 및 12-2328 Amendment 1). 30 mg/kg/day로 투여한 수컷 랫드는 중증의 빈혈을 나타냈다. 휴약기 Day 29-33(총 5 일) 후에, 이 동물에 대해 20 mg/kg/day로 투여를 재개했다. 암컷 30 mg/kg/day에서, 수컷 30/20 mg/kg/day에서 관찰된 혈액독성(hemotoxicity) 및 골수 독성은 유사했지만, 1 개월 시험 50 mg/kg/day에서 관찰된 것보다 중증도가 더 약했다. 고환 생식 세포 고갈은 수컷 랫드 30/20 mg/kg/day에서 관찰되었다. 1 개월 시험에서처럼, 3 개월 랫드 시험의 NOAEL도 10 mg/kg/day였다.
- 비글견 : 3 개월 투여 + 4 주 회복기간 GLP 경구 독성시험(Study No. 12-3110 및 12-3110 Amendment 1)에서, 비글견(0 및 12 mg/kg/day에 6 마리/성별; 1.5 및 4.5 mg/kg/day에 4 마리/성별)에 니라파립 0, 1.5, 4.5, 또는 12 mg/kg/day을 투여하였다. 유사한 혈액학 소견이 1 개월 개 연구에서와 비슷한 용량에서 관찰되었다. 시험 약물 관련 소견은 12 mg/kg/day 용량에서만 관찰되었다. 말초 혈액에서의 적혈구 감소와 골수 내 저세포상태(hypocellularity)가 관찰되었다. NOAEL은 수컷의 고환 검사 소견을 바탕으로 수컷 4.5 mg/kg/day, 암컷의 혈액학적/골수 검사 소견을 바탕으로 암컷 12 mg/kg/day으로 결정되었다. 수컷의 NOAEL은 4.5 mg/kg/day, 암컷은 12 mg/kg/day였다. 이 용량에서 니라파립의 Day 90 혈중 AUC0-24hr은 수컷 855 ng.h/mL, 암컷 2180 ng.h/mL였다. 니라파립의 Day 90 혈중 Cmax는 수컷 111 ng.h/mL, 암컷 246 ng.h/mL였다.

- 안전역 계산

Species	Study Duration	Study Number	Dose (mg/kg/day)	Exposures (niraparib)	
				Cmax (ng/mL)	AUC0-24hr(ng.h/mL)
Rat	3-month	12-2328	NOAEL M/F = 10a HDbM/F= 30→20c	530(M)/417(F) 1430(M)/1240(F)	6830(M)/3920(F)d 15,800(M)/20,500(F)d
Dog	3-month	12-3110	NOAEL M/F = 4.5 HD M/F = 12	103e 261e	856e 2295e
Human	Steady State		300 mg daily	1144f	21255f

a M = male; F = female
b HD = high dose
c Dosing was initiated at 30 mg/kg/day in both genders. Males were lowered to 20 mg/kg/day on Day 34
d M = 20 mg/kg/day; F = 30 mg/kg/day
e male and female combined
f: Clinical study PN001. Concentrations in initial report are in mMolar. The MW of niraparib is approximately 320 daltons

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2. 배 · 태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

4.2.4.4 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 렸드와 비글견을 이용한 반복독성시험에서 주요한 표적장기는 조혈기관, 생식기관이었으며, 3개월 독성시험에서 무독성량은 렸드는 10mg/kg/day, 비글견은 수컷에서 4.5mg/kg/day, 암컷에서 12mg/kg/day임. 각 독성시험에서 무독성량 및 최대내성량에서의 AUC0-24와 임상권장용량에서의 AUC0-24에 대한 비는 모두 1 이하임.

5. 약리작용에 관한 자료: 면제

제28조1항

희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1~3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성소견 포함한다)로 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험 자료를 치료적 확증임상시험자료로 갈음할 수 있다.

5.1. 약리작용시험 개요

- 비임상 ex-vivo 및 생체내 실험은 PARP 억제제가 정상형(wild-type) 유전자보다 BRCA-1 또는 BRCA-2가 동형접합 불활성화(homozygous inactivation)를 보이는 종양을 억제하는데 더욱 강력함을 입증한다.
- 비임상 약리시험 계획은 인간 난소암 모형에서 니라파립의 작용기전 및 유효성을 평가하기 위해 고안되었다. 니라파립이 상동 재조합 결핍이 있는 세포에서 DNA 복구를 억제할 수 있는 강력하고 선택적인 PARP-1 및 PARP-2 억제제이며 정상 세포를 구분하는 치료 영역(therapeutic window)을 가지고 세포 사멸을 유도함을 입증하고자 시험관내 재조합 효소 분석법 및 세포 분석법을 사용하였다. 종양에서의 PARP 억제 및 항종양 활성을 마우스 BRCAmut 세포주 이종이식을 활용하여 확인하였다. 추가적인 생체내 약리시험을 통해, 악성 BRCA-2 돌연변이가 있는 종양 또는 Myriad myChoice® HRD 검사에서 상동 재조합(HR; homologous recombination) 결핍으로 분류된 종양을 포함한 환자 유래 이종이식(PDX; patient-derived xenograft) 종양이 있는 마우스 모형에서 니라파립의 항종양 활성을 입증했다.

5.2. 효력시험

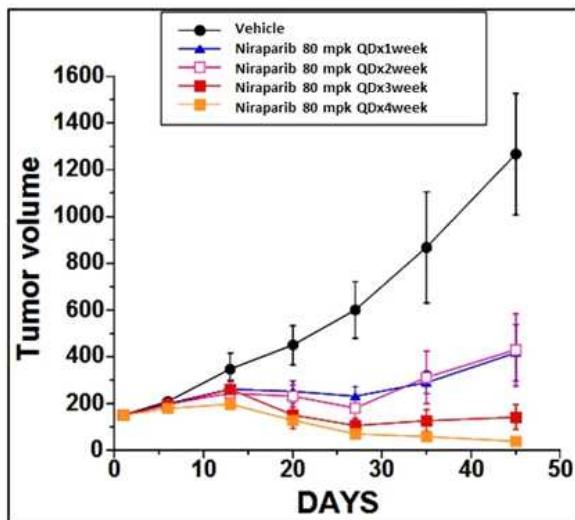
○ In vitro 시험

- PARP 효소에 대한 효력(potency) 및 선택성을 결정하기 위해 생화학 및 세포 기반 분석에서 니라파립을 평가하였다(PD001, 1001). 생화학적 분석 결과, 니라파립은 IC50 4nM 미만으로, PARP-1/-2에 대해 선택적이었고(Section 2.6.2, Table 1), 다른 PARP 효소 대비 100 배 이상의 영역(window)을 보였다. 1 차 순환 대사산물인 M1(Section 2.6.5.2 Metabolism 생체내 참조)은 PARP-1 또는 PARP-2(PARP-05232016)를 억제하지 않았다.
- BRCA-1/-2 결핍 암 세포의 니라파립 치료는 약 10-100 nM의 범위에서 50% 독성 농도 (CC50; cytotoxic concentrations)를 유도하며, 이는 단일 가닥 절단 복구를 억제하는데 필요한 농도와 유사하다. 반대로, 상피정상세포에 대한 니라파립의 항증식효과는 CC50 2900nM 초과 범위에서 관찰되었다 (PD003, Section 2.6.2 Table 4-7) [28].

○ *In vivo* 시험

- 지속적인 일일 투여가 유효성을 향상시키는지 확인하기 위해 니라파립을 1, 2, 3, 4 주 동안 QD 투여하였다 (PD007). 모든 그룹에서 유의한 종양 성장 억제가 관찰된 한편, 3 주 및 4 주 동안의 지속적인 치료에 따라 퇴행과 관해(remission)가 증가했다(Section 2.6.2, Figure 3). 이는 이 모형에서 최대 항종양 효과를 위해 지속적인 PARP의 억제가 필요함을 시사하며, 니라파립의 만성 투여에 대한 이론적 근거를 뒷받침한다.

Figure 3: Activity of Niraparib on MDA-MB-436 (BRCA-1-Mutant) Xenograft- Bearing Mice When Dosed Orally at 80 mg/kg QD for 1, 2, 3, and 4 Weeks



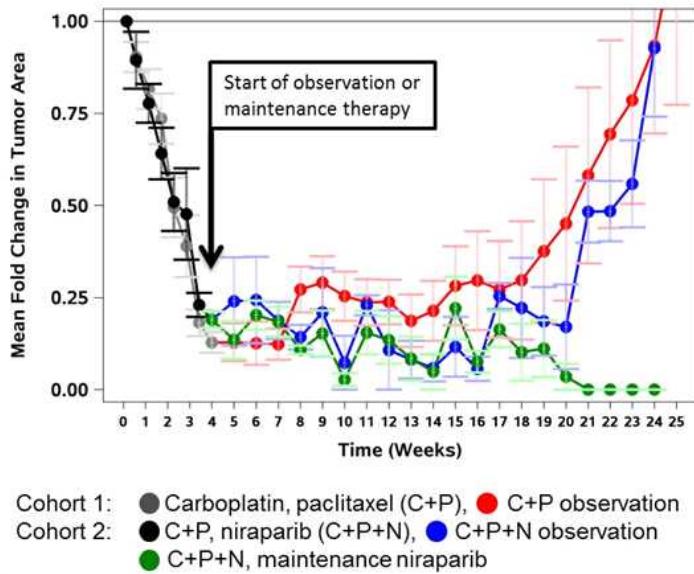
N= 7 for each group, bars represent the SEM, mpk = mg/kg.

- BRCA-2mut 고도 장액성 난소암 PDX 모형을 선택하여 난소암에서 니라파립 유지요법의 잠재적 유의성을 평가하였다(3000-09-003). 유지요법은 매주 카보플라틴, 파클리타센, 및 니라파립으로 구성된 3제 병용요법(triplet therapy)으로 4 주에 이어 20 주 동안 30 mg/kg의 일일 니라파립 투여였다. 모든 치료 코호트가 초기 4 주 동안 퇴행을 보였음에도 불구하고, 니라파립 유지 코호트에 무작위로 배정된 마우스들만 무종양(tumor free) 상태로 유지되었다(Section 2.6.2, Figure 5).

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 니라파립이 심혈관 기능에 미치는 영향을 측정하기 위해 미주신경절단된(vagotomized) 마취된 개 3 마리에 니라파립 1, 3 및 10 mg/kg 농도에서 3 차례 연속 30 분 동안 정맥내(IV)로 투여하였다. 이러한 효과를 치료 전 베이스라인과 비교하였고, 개 4 마리로 구성된 별도의 그룹에서 투여한 부형제와 비교하였다. 심박수, 평균 동맥압, 심전도 매개변수(PR, QRS, QT/QTc 간격)를 투여 전 및 각 30 분 주입 기간 동안 모니터링하였다. 최고 용량인 10 mg/kg까지 QT/QTc, 혈류 또는 PR에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 그 용량에서, 개에 주입하는 동안 측정된 최고 평균 혈중 농도는 $15.3 \pm 1.1 \mu\text{M}$ (4896 ng/mL 총 결합 및 비결합)이었다.
- 니라파립은 용량 의존적으로 심박수를 증가시켰다(+5%, +9%, 및 +17%). 1 mg/kg부터 평균 동맥압의 용량 독립적 증가(+16%부터 +21%)가 관찰되었다. QRS 간격은 10 mg/kg에서만 소폭 증가(+6%)하였다. 1 및 3 mg/kg 용량 주입 시 측정된 최고 평균 혈중 농도(총 결합 및 비결합)는 1 및 3 mg/kg 용량에서 각각 $1.2 \mu\text{M}$ (384 ng/mL) 및 $3.9 \mu\text{M}$ (1248 ng/mL)였다. 의식이 있는 개를 대상으로 한 1 개월 및 3 개월 GLP 경구 독성시험에서, 니라파립은 각각 15 및 12 mg/kg/day의 최고 용량으로 투여되었다. 이러한 의식이 있는 개에서 심전도

Figure 5: Response of BRCA2 mutant HGSOC PDX to niraparib maintenance therapy.



(ECG)를 모니터링 하였으며,(Section 2.6.6.3.5 및 Section 2.6.6.3.6 참조), 약물 관련 ECG 이상은 관찰되지 않았다.

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 나라파립은 랫드와 개에서 빠르게 흡수되었고(T_{max} 각각 ~ 2 및 0.5시간), 경구적으로 생체이용가능하며(F 각각 ~ 27 및 57%), 광범위한 조직분포(V_{dss} 각각~6.9 및 12.3L/kg), 중간-느린속도의 대사, 중간-진밀단계가 반감기($t_{1/2}$ 각각 ~ 3.4 및 5.7시간)를 보였다(PK001). 나라파립은 랫드의 뇌와 원숭이의 뇌척수액(CSF; cerebrospinal fluid)으로 쉽게 분포되었다. 예를 들어, 랫드에서 뇌-혈장 C_{max} 비율은 10 및 30mg/kg에서 경구(PO)투여 후 각각 0.77 및 0.64였다. 원숭이에서 10mg/kg PO투여 후 CSF-혈장 C_{max} 비율은 약0.31이었고, CSF-혈장 AUC_{0-inf} 비율은 0.19였다(KB-0039-DA-RI 및 PK004).

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 나라파립은 혈장 단백질(fu ~16.0~28.4%) 및 적혈구에 중간수준으로 결합하고, 종에 걸쳐 전혈-혈장농도비율(blood-to-plasmaconcentrationratio)은 1.1-1.7이었다(PK002 및 PK004). 특히, 이 화합물은 세포막 투과성이 높았다(PK002, PK004, 및 15TESAP3). 나라파립의 높은 세포 투과성, 높은 분포용적 및 중간 수준의 뇌 침투는 일관적이고 상호 연관되어있는 것으로 나타났다. 이 화합물은 상당한 장 흡수를 유도하고 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)을 잘 통과하였으며, P-gp(P-glycoprotein)로부터의 역 유출(counter efflux)은 명백히 제한되었다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 실험종의 체내에서 검출된 대사 프로파일과, 실험종과 인간의 체외 간 효소계에서 관찰된 대사 프로파일은 일치하였다(PK002 및 PK003). 예를 들어, 주요 순환 대사산물인 카르복시산(carboxylic acid)(M1)과 후속 글루쿠로나이드 결합체(glucuronide conjugate)(M10)의 형성을 유도하는 주요

대사 경로는 종에 독립적인 것으로 나타났으며, 랫드, 개 및 인간에게 공통적인 것으로 나타났다. 인간, 랫드, 개로부터 얻은 간 마이크로좀 제제 및 간세포 혼탁액에서 니라파립의 회전(turnover)은 완만한 생체 내 생체전환율에 따라 일반적으로 느린 반면, 아마이드 가수분해 대사산물(amide-hydrolyzed metabolite)(M1) 및 산화 대사산물(oxidative metabolite)(M2, M3, M8 및 M10)은 2 시간 배양 후 검출되었다. 니라파립의 인간 대사산물은 체외(시험관내) 랫드에서 모두 관찰되었고, 개에서는 대부분 관찰되었다. 몇몇 효소 계열의 여러 약물 대사 효소가 실험종에 걸쳐 니라파립의 대사를 담당하는 반면, 카르복실에스테라아제(CEs; carboxylesterases)는 인간 간 마이크로좀 제제에서 니라파립의 아마이드(amide)를 가수분해하는데 중요한 역할을 했다(PK002). 그러나, 혈장내 이 화합물의 높은 안정성에 따라, 랫드, 개 및 사람으로부터 얻은 신선한 혈액에서는 가수분해가 관찰되지 않았다. 부차적 산화 경로(minor oxidative pathways)는 주로 CYP1A2와 CYP3A4/5에 의해 매개되며, CYP2D6가 약간 기여할 수 있다. 그러나, CYP 매개경로는, 존재할 경우, 치료 환경에서 최소한으로 나타난다. 즉, 순환하는 산화 대사산물은 권장 치료 용량(therapeutic dose)(즉, 300 mg) 투여 후 암환자에서 검출되지 않았다(PR-30-5015-C). 그러므로, 약물대사 CYP효소의 기여도는 무시할만한 수준으로, CE-매개간 청소는 니라파립이 CYP억제제 및/또는 유도약물과 병용될 때 약물상호작용에 대한 최소한의 위험을 보장한다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 니라파립의 주요 제거 경로는 신장과 대변인 것으로 평가되었다. 니라파립은 주로 랫드의 대변과 신장 경로를 통해 미변화체(unchanged)로 제거되었으며, 개에서는 신장 배설을 통해 M1 형태로 제거되었다. 랫드와 개에서 전반적인 회수율은 높았으며, 사실상 동일하여 장기간의 신체 체류가 아주 적음을 나타낸다(두 종에 대해 5 일간 수집 시 약 80%)(PK003). 경로 및 회수와 관련하여, 실험종에서의 제거는 인간에서 검출된 것과 일치한다(PR-30-5015-C).

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 니라파립의 잠재적 약물-약물 상호작용(DDI; drug-drug interactions) 위험을 시험관 내에서 평가하였으며, 니라파립은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 또는 CYP3A4/5의 가역적 억제제(reversible inhibitor) 또는 시간의존적 억제제(TDI; time-dependent inhibitor)가 아닌 것으로 밝혀졌다(PK002). 20 μ M 농도(권장 치료 용량 투여 후 진료실에서 검출된 평균 Cmax의 약5배 높음)에서 니라파립은 인간간세포의 배양액 내 mRNA발현 또는 효소활성에 있어서 CYP3A4를 유도하지 않았다. 시험관내에서 CYP1A2 활성의 잠재적인 상승이 검출되었다. 이러한 효과는 약하게 나타났고, 농도의존적이며, 화합물에 고농도 노출 후 예만(즉, 5 μ M 이상) 관찰되었다. 이는 임상적으로 관련성이 있을 가능성이 낮았다. 또한, 인간의 주요 1차 순환 대사산물인 M1도 평가하였으며, 그 결과 주요 간 약물 대사 CYP의 억제제, 또는 CYP1A2 또는 CYP3A4 유도제가 아닌 것으로 나타났다(KB-0081-DV-BADB).
- 니라파립은 P-gp(P-glycoprotein)의 기질 및 유방암 저항성 단백질(BCRP; breast cancer resistance protein)의 기질 및 억제제인 것으로 나타났다(PK002 및 15TESAP1R2). 그러나, 니라파립이나 주요 대사산물 M1은 주요 간 및 신장 흡수 수송체들, 즉 OATP1B1(유기 음이온 수송 폴리펩티드 1B1; organic anion transport polypeptide 1B1), OATP1B3, OAT1(유기 음이온 수송체 1; organic anion transporter 1), OAT3, 및 OCT2(유기 양이온 수송체 2; organic cation transporter 2) 중 어느 것과도 상호작용하는 것으로 나타나지 않았다. 또한,

어느 화합물도 간 독성과 관련된 것으로 알려진 유출 수송체인 BESP와 상호작용 가능성을 유도하지 않았다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험에 대한 자료제출증명서(미국)를 제출하였다.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 8건, 1상 5건, 2상 1건, 3상 2건
- 신청 적용증을 입증하는 핵심 임상시험은 PR-30-5011-C임

6.3. 생물약제학시험

- 제제의 개발과정에서 제제처방이나 제조방법이 변경되는 경우, 변경 전후 의약품을 비교하는 약동학(PK) 시험이나 비교용출시험
- 임상 제3상 니라파립 100 mg 캡슐제제는 제안된 상용제제와 동일하기 때문에(캡슐 색상 제외) 추가적인 동등성 시험이 요구되지 않았다.
- (식이영향평가) BA 및 BE 판정에 대한 음식물의 영향(음식물의 종류 또는 음식물의 섭취시간에 의한 영향)에 대한 시험

이 약은 매일 거의 동일한 시간대에 투여하도록 한다. 캡슐은 전체를 삼켜야 한다. 이 약은 음식과 함께 또는 공복상태에서 복용이 가능하다.

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항 목	결과					
						Do se a (30 0 mg)	N	C _{max}	T _{max}	AUC _{0-∞}	t _{1/2}
1상	PR-30-5011-C FE substudy	교차, 공개	백금민감성 재발성 난 소암, 16명	니라파립 300 mg, 단회투여	Cmax AUC	Fast ed	16	803.7 (50.2)	3.1 (1.68-6.0 7)	29016.1 (63.4) ^b	50.5 (35.4)
						Fed	15	582.1 (39.3)	6.1 (1.23-23. 0)	31194.0 (54.2) ^c	47.9 (36.7) ^c

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항 목	결과					
						MTD	PK MTD 결정	• MTD : 300 mg 3등급 피로 DLT는 용량 증량 단계에서 30 mg으로 치료 받은 환자 6명 중 1명에서 보고되었다. 3등급			
1상	P001 진행성 고형 종 양 또는 혈액암 용량증	대기관, 공개	진 행 성 고형암, 혈액암, 40 mg,	니라파립 mg 60	30	PK MTD 결정					

환자에서 MK-4827의 1상 시험	량	104명	mg, 80 mg, 110 mg, 150 mg, 210 mg, 290 mg, 300 mg, 및 400 mg. 경구 투여	폐렴 DLT는 60 mg으로 치료 받은 환자 7명 중 1명에서 보고되었다. 4등급 혈소판감소증 DLT는 400 mg 용량 수준으로 치료 받은 6명 중 2명에서 관찰되었는데 시험 설계에 따라 이 수준을 MTD를 초과한 것으로 확정했다. 용량 증량과 확인 단계에서는 290 mg으로 치료한 환자 5명과 300 mg으로 치료한 환자 10명 중 DLT를 보고한 환자는 없었고 300 mg을 MTD로 확인했다.
---------------------	---	------	--	--

- PK 결과

- 21일 동안 하루에 30 mg 내지 400 mg의 니라파립을 다회 경구 투여한 후(Part A 및 Part B), 니라파립은 신속히 흡수되었고 Tmax의 중앙값의 범위는 1일에 3.0 내지 3.6시간과 21일(최종)에 1.5 내지 4.0시간이었다. 검사에 의해 다회 투여 후 평균 혈장 농도 프로필은 거의 2상 방식으로 최고 수준으로부터 감소한다. 최저 농도는 모든 용량 수준에 걸쳐 집중적인 표본 채취의 최종일(12일)까지 일반적으로 정상상태에 접근한다. 시험된 용량 범위인 30 mg ~ 400 mg의 경우, 21일간의 투여 후 AUC0-24h 및 Cmax기하 평균 축적비(21일/1일)는 각각 1.99 ~ 4.22 및 1.55 ~ 3.62였다. 평균 종말 $t_{1/2}$ 는 60 mg 내지 400 mg 용량 범위에 걸쳐 32.8 내지 46.0시간이었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 신장애 환자

경증 (CLcr:60 ~ 89 mL/min) 내지 중등도 (CLcr:30 ~ 59 mL/min) 신장애를 가진 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다. 신장애 정도는 Cockcroft-Gault 식을 통해 추정한 크레아티닌 청소율로 결정하였다. 중증의 신장애 또는 혈액투석을 받고 있는 말기신장질환을 가진 환자에서 이 약의 안전성은 알려져 있지 않다.

- 신장애 환자를 대상으로 한 니라파립에 대한 공식 시험은 없다. 하지만, 제1상 및 제3상 시험(PN001 및 PR-30-5011-C)을 통합한 집단 PK 분석을 근거로 한 29 ~ 150 mL/min 범위의 크레아티닌 청소율은 니라파립의 약물동태에 대해 유의한 영향이 없었다. 따라서, 경증 및 중등도 신장애는 니라파립의 PK에 유의한 영향이 없는 것으로 예상된다.

- 간장애 환자

National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) 기준에 따라 경증 간장애를 가진 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도 내지 중증의 간장애를 가진 환자에서 이 약의 안전성은 알려져 있지 않다.

- 간장애 환자를 대상으로 한 니라파립에 대한 공식 시험은 없다. 하지만, 제1상 및 제3상 시험(PN001 및 PR-30-5011-C)을 통합한 집단 PK 분석을 근거로 한 베이스라인 혈청 알부민, AST, 총 빌리루빈 및 ALT 수준은 다양한 수준의 간장애를 보인 환자에서 니라파립의 약물동태에 대해 임상적으로 중요한 영향을 나타내지 않았다. 따라서, 경증 및 중등도 간장애를 나타낸 환자를 대상으로 용량조절은 요구되지 않는다(Module 5.3.3.5 집단 PK 보고서).

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물 상호작용(DDI) : 수행된 임상시험 없음

6.4.4. 집단 약동학 시험 (신약만 해당)

- 해당 자료 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당 자료 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용 량 및 일정	평가 항목	결과																								
§ 효능효과: 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법																														
2상	PR-30-5020 이전에 3가지 또는 4가지 화학요법을 받은 진행성, 재발성, 고등급 장액성 상피성 난소암, 난관암, 또는 원발성 복막암 환자에서 니라파립의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 2상 공개 단일군시험	2상 공개 단일군	이 진행 중인 시험은 이전에 3가지 또는 4가지 화학요법을 받은 진행성, 재발성, 고등급 장액성 상피성 난소암, 난관암, 또는 원발성 복막암 환자, 291명	300 mg, 1일 1회	안전성	이전에 3가지 이상의 화학요법을 받은 진행성, 재발성, 고등급 장액성 상피성 난소암, 난관암, 또는 원발성 복막암 환자의 이러한 안전성 데이터는 이 환자군에서 니라파립 300 mg을 1일 1회 투여할 때 수용할 수 있는 안전성 프로필을 뒷받침한다. 니라파립 300 mg QD의 안전성 프로필은 관리 가능한 것으로 나타난다. 대부분의 이상사례는 투여 관리와 지지 요법을 사용하면 소실되고 대부분의 환자는 AE의 지속시간이 긴 경우에도 계속 치료를 받을 수 있다.																								
3상 (pivotal)	PR-30-5011 백금계 약물에 감수성이 있는 난소암 환자에서 위약 대비 니라파립의 유지관리에 대한 3상 무작위 이중맹검 시험(NOVA)	이중맹검, 2:1 무작위 배정, 위약 대조, 다기관, 글로벌, 3상	백금 기반 항암화학요법을 최소한 2회 이상 시행 받고, 마지막으로 시행 받은 백금 항암화학요법에 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 나타냈으며, 이러한 항암화학요법에 감수성을 보이는 재발성 난소암, 난관암, 원발성 복막암 환자, 553명	300 mg, 1일 1회	PFS	<ul style="list-style-type: none"> PFS <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">투여군</th> <th colspan="2">전체군</th> <th colspan="2">BRCA 돌연변이군</th> </tr> <tr> <th>시험군</th> <th>위약</th> <th>시험군</th> <th>위약</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>피험자수</td> <td>372</td> <td>181</td> <td>138</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>PFS (month)</td> <td>11.3</td> <td>4.7</td> <td>21.0</td> <td>5.5</td> </tr> <tr> <td>HR</td> <td>0.38(<0.0001)</td> <td></td> <td>0.27(<0.0001)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	투여군	전체군		BRCA 돌연변이군		시험군	위약	시험군	위약	피험자수	372	181	138	65	PFS (month)	11.3	4.7	21.0	5.5	HR	0.38(<0.0001)		0.27(<0.0001)	
투여군	전체군		BRCA 돌연변이군																											
	시험군	위약	시험군	위약																										
피험자수	372	181	138	65																										
PFS (month)	11.3	4.7	21.0	5.5																										
HR	0.38(<0.0001)		0.27(<0.0001)																											

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① 환자군 분석

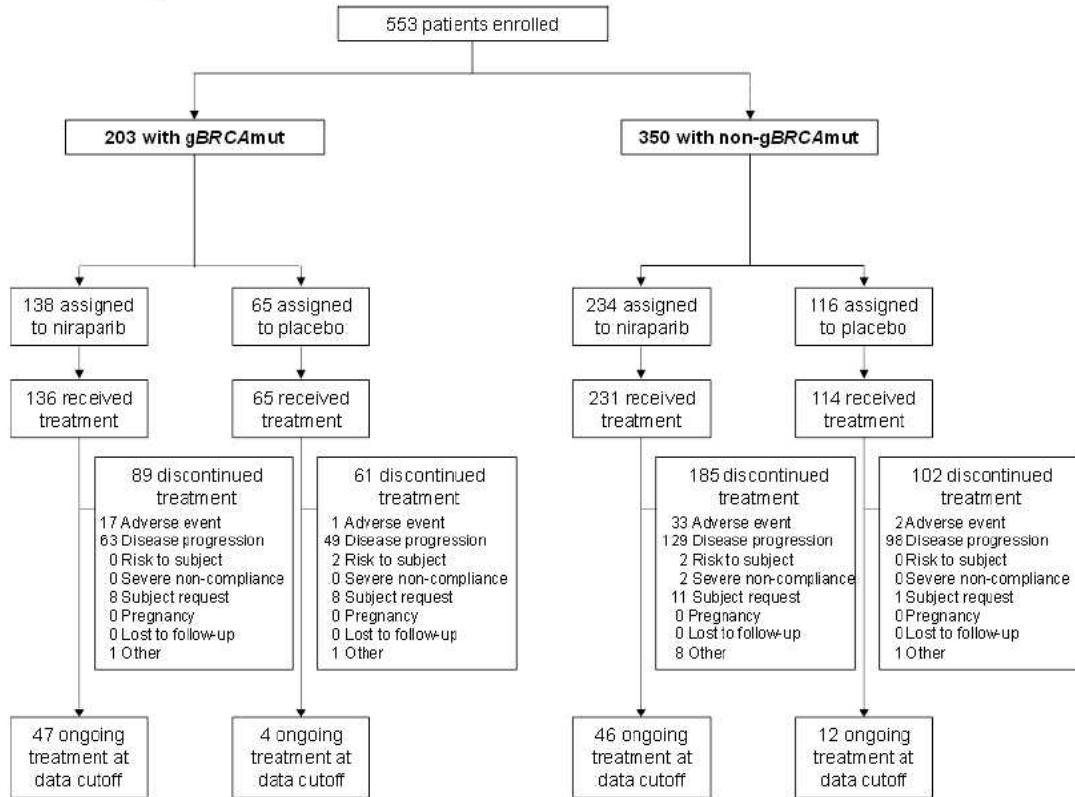
- 선정 · 제외기준: 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함)

조직학적으로 난소암으로 진단된 18 세 이상의 여성이 임상시험에 참여할 수 있었다. 환자는 시험에 무작위 배정되기 전 마지막 요법을 백금 기반 요법으로 하고, 2 회 이상 백금 기반 요법을 받아야 했으며, 의사의 평가에 따라 마지막 요법에서 CR 또는 PR의 반응을 보여야 했다. 또한 시험 참여 당시 측정 가능한 병변이 2 cm 보다 크고, 마지막 백금 요법 후 정상적인 CA-125 수준(또는 마지막 요법 동안 CA-125의 >90% 감소)을 보여야

했다. 이 환자 집단은 PARP 억제제로 유지 치료를 받음으로써 이득을 얻을 가능성이 가장 큰 것으로 간주되었다.

- 등록된 환자: 군간 차이를 나타내지 않음

2: Patient Disposition Flowchart



② 유효성

- 개요

PFS의 1 차 분석은 gBRCAmut 코호트와 HRDpos non-gBRCAmut 그룹 모두에서 98 건의 PFS 사건(PFS events)이 관찰되었을 때 이루어지도록 계획되었다. 아래에서 설명한 바와 같이, 2016년 6월 20일 데이터베이스 잠금과 함께 2016년 5월 30일 data cutoff 현재, 중앙 독립적 검토(central independent review)를 바탕으로 gBRCAmut 코호트에서 103 건의 사건이 보고되었으며, HRDpos 그룹에 101 건이 보고되었다. 당시 non-gBRCAmut 코호트에서 총 213 건이 보고되었다.

- PFS

- BRCA 돌연변이군

- BRCA 음성군

Table 11-15 Progression-Free Survival Analysis per IRC assessment

	gBRCAmut cohort		non-gBRCAmut cohort			
			HRD+ subgroup		Entire Cohort	
	Niraparib (n=138)	Placebo (n=65)	Niraparib (n=106)	Placebo (n=56)	Niraparib (n=234)	Placebo (n=116)
# of PFS events	58	44	56	45	125	88
rPD ¹	55	43	56	42	123	84
cPD ²	1	1	0	2	2	3
Death	2	0	0	1	0	1
Median in months (95% CI)	21.0 (12.9, NR)	5.5 (3.8, 7.2)	12.9 (8.1, 15.8)	3.8 (3.5, 5.7)	9.3 (7.2, 11.2)	3.9 (3.7, 5.5)
HR (95% CI) ³	0.26 (0.17, 0.41)		0.37 (0.24, 0.58)		0.45 (0.34, 0.61)	
P-value ⁴	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

¹ rPD= radiographic disease progression per disease progression criterion #1 as defined in Section 7.2.1

² cPD=clinical disease progression per disease progression criteria #2 and #3 as defined in Section 7.2.1

³ based on stratified Cox proportional hazards model using randomization stratification factors

⁴ based on stratified log-rank test using randomization stratification factors

NR=Not Reached

[Source: response to information request dated as 12 December 2016]

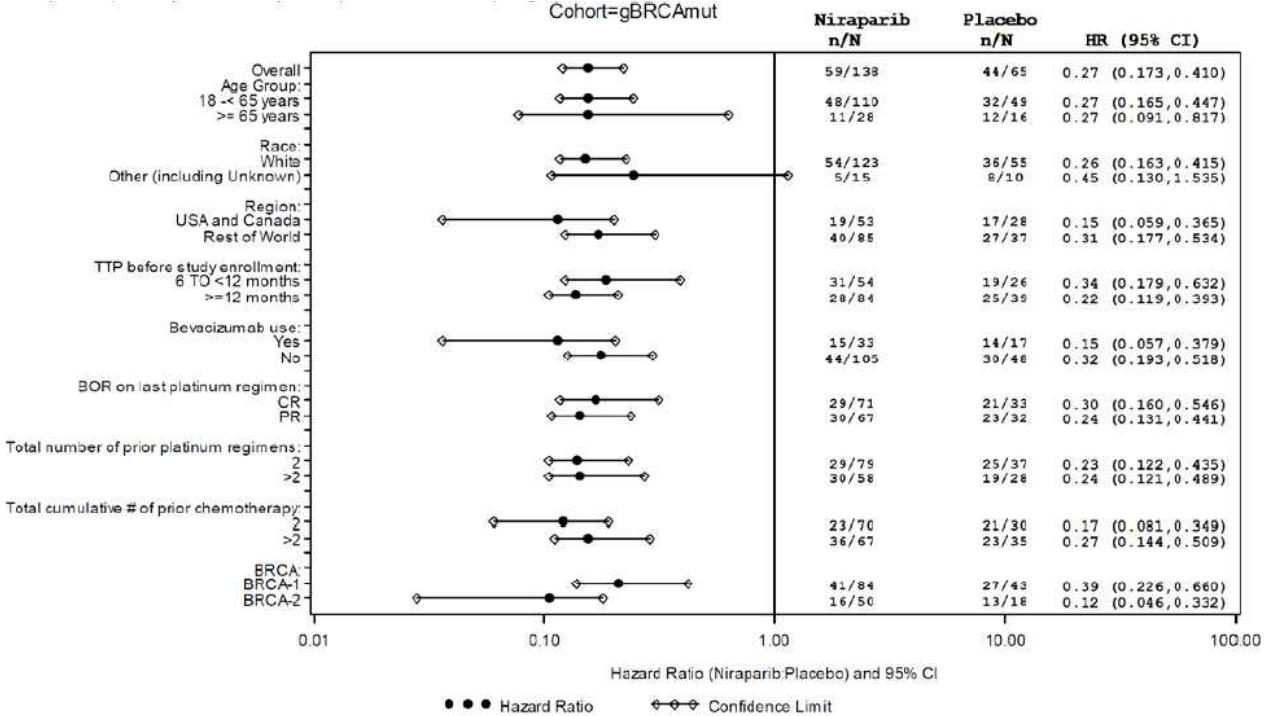


Figure 22 Forest Plot of Hazard Ratio (95% CI) for PFS by Patient Subgroups for the gBRCAmut Cohort (ITT Population) –NOVA study

- OS

- PFS2

③ 안전성

- 안전성 요약

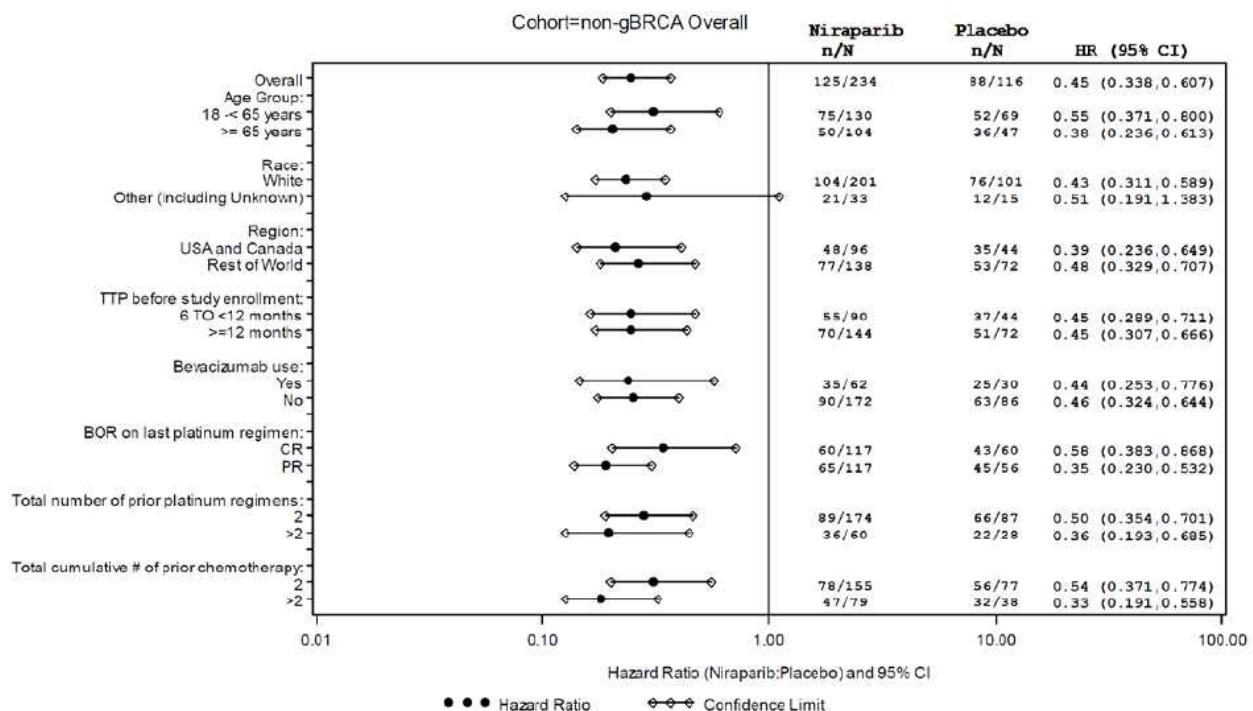


Table 11-20 Results of Overall Survival

	gBRCAmut cohort		non-gBRCAmut cohort			
			HRD+ subgroup		Entire cohort	
	Niraparib (n=138)	Placebo (n=65)	Niraparib (n=106)	Placebo (n=56)	Niraparib (n=234)	Placebo (n=116)
# of deaths	16 (12%)	8 (12%)	23 (22%)	7 (13%)	43 (18%)	27 (23%)
Median (95% CI) (months)	NR (24.5, NR)	NR	NR (28.3, NR)	NR	NR (28.3, NR)	NR (20.2, NR)
HR (95% CI) ¹	0.92 (0.37, 2.32)		1.39 (0.57, 3.42)		0.72 (0.44, 1.18)	

¹based on Cox proportional hazards model stratified by randomization stratification factors

NR=not reached

[Source: CSR Tables 15 and 14.2.4.1]

Table 11-21 Analysis Results of Progression-Free Survival 2

	gBRCAmut cohort		non-gBRCAmut cohort			
			HRD+ subgroup		Entire cohort	
	Niraparib (n=138)	Placebo (n=65)	Niraparib (n=106)	Placebo (n=56)	Niraparib (n=234)	Placebo (n=116)
# of PFS2 events	39 (28%)	25 (38%)	38 (36%)	23 (41%)	102 (44%)	56 (48%)
Median (95% CI) (months)	25.8 (20.3, NR)	19.5 (13.3, NR)	22.3 (18.6, NR)	17.6 (12.9, NR)	18.6 (16.2, 21.7)	15.6 (13.2, 20.9)
HR (95% CI) ¹	0.48 (0.28, 0.82)		0.65 (0.37, 1.12)		0.69 (0.49, 0.96)	

¹Based on stratified Cox proportional hazards model using randomization stratification factors. [Source: CSR Tables 37, 38, 14.2.5.1]

Table 42: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (SAF Population, N=546)

Patients with:	Niraparib (N=367) n (%)	Placebo (N=179) n (%)
Any TEAE	367 (100.0)	171 (95.5)
Any Related TEAE ^a	358 (97.5)	127 (70.9)
Any CTCAE Grade 3 or 4 TEAE	272 (74.1)	41 (22.9)
Any related CTCAE Grade 3 or 4 TEAE ^a	237 (64.6)	8 (4.5)
Any Serious TEAE	110 (30.0)	27 (15.1)
Any Related Serious TEAE ^a	62 (16.9)	2 (1.1)
Any TEAE Leading to Treatment Reduction ^b	253 (68.9)	9 (5.0)
Any TEAE Leading to Dose Interruption ^b	244 (66.5)	26 (14.5)
Any TEAE Leading to Treatment Discontinuation	54 (14.7)	4 (2.2)
Any TEAE Leading to Death	0	0

- 이상반응으로 인한 임상시험 중단

Table 67: Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Withdrawal of Study Drug in ≥1% of All Patients (SAF Population)

MedDRA Preferred Term	Niraparib (N=367) n (%)	Placebo (N=179) n (%)
<i>Any TEAE Resulting in Study Drug Withdrawal</i>	54 (14.7)	4 (2.2)
Fatigue	10 (2.7)	0
Thrombocytopenia	7 (1.9)	1 (0.6)
Nausea	6 (1.6)	0
Anaemia	5 (1.4)	0
Platelet count decreased	5 (1.4)	0
Neutrophil count decreased	4 (1.1)	0

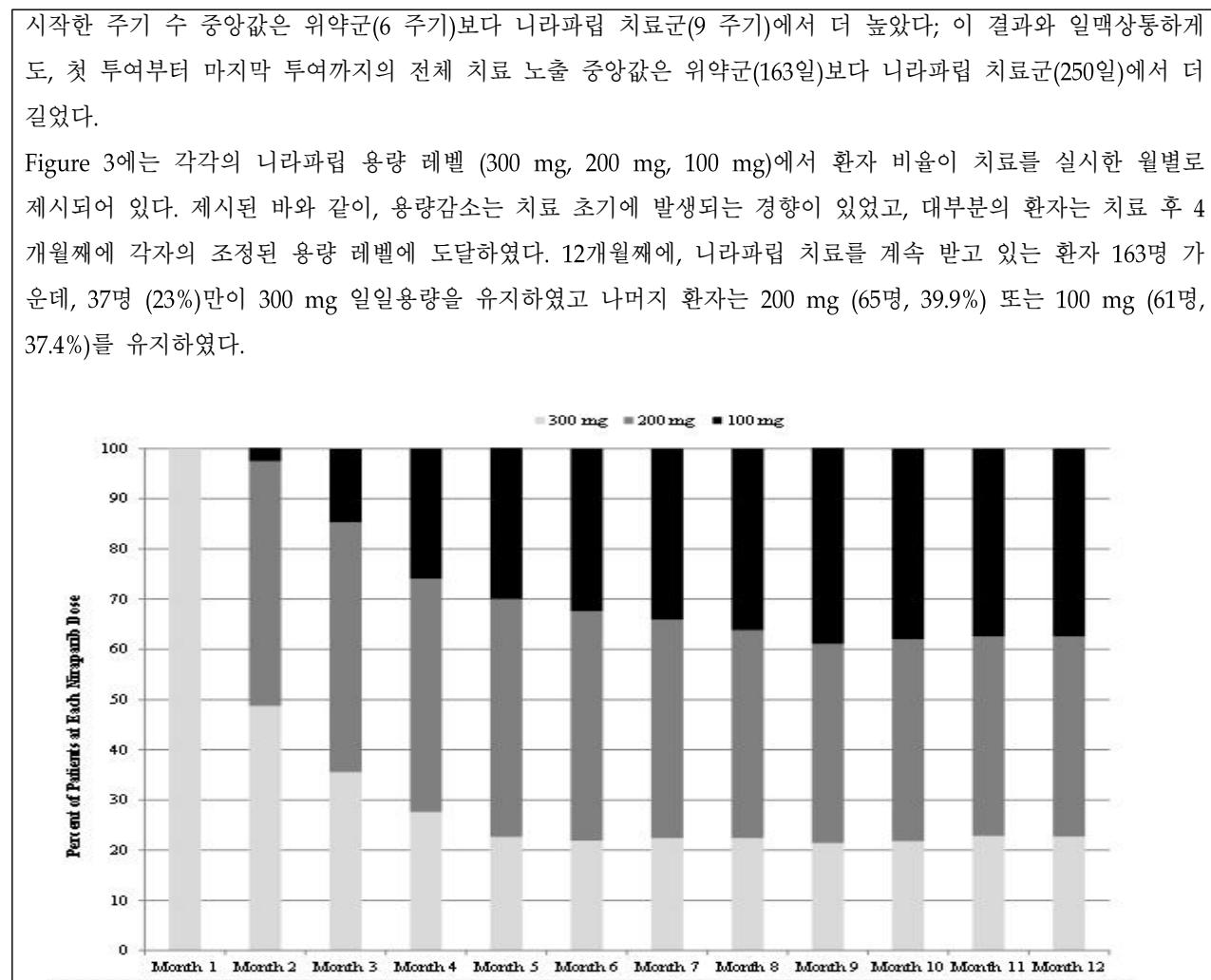
Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAF=safety; TEAE=treatment-emergent adverse event

Source: [Table 14.3.1.1A](#) and [Table 14.3.1.15](#)

- 투여용량(내약성)

시작한 주기 수 중앙값은 위약군(6 주기)보다 니라파립 치료군(9 주기)에서 더 높았다; 이 결과와 일맥상통하게도, 첫 투여부터 마지막 투여까지의 전체 치료 노출 중앙값은 위약군(163일)보다 니라파립 치료군(250일)에서 더 길었다.

Figure 3에는 각각의 니라파립 용량 레벨 (300 mg, 200 mg, 100 mg)에서 환자 비율이 치료를 실시한 월별로 제시되어 있다. 제시된 바와 같이, 용량감소는 치료 초기에 발생되는 경향이 있었고, 대부분의 환자는 치료 후 4 개월째에 각자의 조정된 용량 레벨에 도달하였다. 12개월째에, 니라파립 치료를 계속 받고 있는 환자 163명 가운데, 37명 (23%)만이 300 mg 일일용량을 유지하였고 나머지 환자는 200 mg (65명, 39.9%) 또는 100 mg (61명, 37.4%)를 유지하였다.



- 이상반응별 분석

① 사망

보고된 치료 중 사망은 없었다(CSR PR-30-5011-C Table 14.3.2.1). 전체적으로, 니라파립에 무작위배정된 372명의

환자 중 60명(16%)과 위약에 무작위배정된 181명의 환자 중 35명(19%)을 포함하여, 추적관찰 기간 동안 95건의 사망이 보고되었다(CSR PR-30-5011-C Table 14.1.1.1).

3건의 사망은 MDS/AML 때문에 치료 후 추적관찰 기간 동안에 보고되었다; 1건은 니라파립을 투여받은 환자(Patient 001024-00004)에서 2건은 위약을 투여받은 환자(Patient 001003-00008 및 Patient 033002-00013)에서 보고되었다. 2건의 사망은 치료와 관련 있는 것으로 평가되었다; 니라파립 치료군에 속한 1명의 환자(Patient 001024-00004)가 니라파립 마지막 투여 후 8개월 만에 사망했고 위약군에 속한 1명의 환자(Patient 033002-00013)는 위약 마지막 투여 후 약 1년 만에 사망했다(섹션 4.3.6.1 참조).

㉡ MDS/AML

데이터 마감일 기준으로 본 SCS에 포함된 모든 시험 전체에 걸쳐 총 9건의 골수형성이상 증후군 및 급성 골수성 백혈성(MDS/AML) 증례가 보고되었다. 전체적으로, 7건의 MDS/AML 증례가 NOVA 주 시험(위약군에 속한 2명의 환자 포함)에서 보고되었고 FE 하위시험과 QUADRA 시험에서 각각 1건이 발생했다. 전체적으로, 임상 프로그램에서 니라파립으로 치료받은 모든 환자에서, MDS/AML 발생률은 0.9% 였다(751명의 환자 중 7명). 9건의 증례 중 7건은 MDS였고 2건은 AML였다(1건은 QUADRA 시험에서 니라파립을 투여받은 환자에서(즉, 니라파립으로 치료받은 751명의 환자 중 1명; 0.1%), 1건은 NOVA 시험에서 위약을 투여받은 환자에서(즉, 위약으로 치료받은 179명의 환자 중 1명; 0.6%). NOVA 주 시험에서, MDS/AML 발생률은 니라파립 치료군(367명의 환자 중 5명, 1.4%)과 위약군(179명의 환자 중 2명, 1.1%)에서 유사했다. OCT 풀에서는, 2건의 보고가 있었다; QUADRA 시험에서 1명의 환자가 AML을 보고했고 FE 하위시험에서 1명의 환자가 MDS를 보고했다.

9명의 환자 모두 고등급 장액성 난소암이 있었다; 4명은 gBRCAmut 질병이 있었고, 4명은 비-gBRCAmut 질병이 있었으며, 1명은 BRCA 돌연변이 상태가 알려져 있지 않았다. 9명의 환자 중 8명은 선행 골수억제 병력을 보고했다; 7명은 3차 이상의 선행 화학요법을 받았다. 용량 감소는 니라파립에 무작위배정된 7명의 환자 중 4명에서 실시되었다; 위약군에서는 용량 감소를 시행한 환자가 없었다. 니라파립을 투여받은 7명의 환자 중 4명이 시험 치료 중 수혈을 받았다; 위약을 투여받은 2명의 환자 중 1명이 치료 후 수혈을 받았다. 위약군에 속한 2명의 환자는 4~ 5주기 동안 시험 치료를 받았다; 니라파립 치료군에 속한 7명의 환자는 1~ 20주기 동안 시험 치료를 받았다. 9명의 환자 중 7명이 ≥4주기 동안 시험 치료를 받았다. MDS/AML은 시험 치료 종료 후 1주~약 8개월이 지나서 발생했다; 3명의 환자는 MDS/AML 발병 전에 후속 항암 치료를 받았다. 9명의 환자 중 3명은 사망했다; 1명은 니라파립을 투여받은 환자였고 2명은 위약을 투여받은 환자였다.

모든 증례에 대한 완전한 증례서술은 CSR PR-30-5011-C, Section 14.3.3, CSR PR- 30-5020-C, Section 14.3.3, 및 CSR PR-30-5011-C2-FE, Section 14.3.3에 수록되어 있다.

MDS는 고령자에서 흔히 발생하는 이질적인 전암성 조혈 질병이다. MDS는 환경적 요소(예, 방사선 노출, 담배, 화학요법 약물), 선천적 유전자 이상, 및 기타 양성의 혈액학적 질병과 연관이 있었다. MDS 환자는 관리를 받을 수 있도록 위험군 계층으로 분류시킬 수 있다. 그러한 하나의 계층화 척도가 골수아세포 퍼센트, 핵형 및 혈구감소증을 토대로 정보를 통합하는 IPSS-R(Revised International Prognostics Scoring System)이다. 이 정보는, 이용 가능한 경우, Table 49에 기술된 바와 같이 NOVA 주 시험 환자에 대하여 제공되어 있다.

환자의 MDS 상태와 동반질환 상태에 따라, MDS와 관련된 혈구감소증을 관리하기 위한 치료를 제공할 수도 있다. 이들 7명이 받은 치료는, 이용 가능한 경우, 증례서술에 설명되어 있다.

④ 혈소판 감소증

위약군에서 10명(6%)의 환자가 혈소판감소증을 경험한 것에 비해 니라파립 치료군에서는 총 225명(61%)의 환자가 혈소판감소증을 경험했다(Table 24). PEY로 나타낸 혈소판감소증의 발생률은 니라파립을 투여받은 환자에서 1.69였고 위약을 투여받은 환자에서 0.10였다(CSR PR-30-5011-C Table 14.3.1.23). 전체적으로, 혈소판감소증은 gBRCAmut가 없는 환자(비-gBRCAmut; 231명의 환자 중 128명, 55%)에 비해 gBRCAmut(136명의 환자 중 97명, 71%)가 있는 니라파립으로 치료받은 환자에서 더 흔히 발생했다(CSR PR-30-5011-C Table 14.3.1.16A).

니라파립으로 치료받은 환자 중, 124명(34%)이 Grade 3/4 혈소판감소증을 경험했다; 4명(1%)의 환자만 Grade 3/4 반응 때문에 니라파립 치료를 중단했다(CSR PR-30-5011-C Table 14.3.1.16B 및 Table 14.3.1.16G). 니라파립으로 치료받은 환자 중, Grade 3/4 혈소판감소증의 발생률은 gBRCAmut(38%) 코호트와 비-gBRCAmut(32%) 코호트에서 유사했다(CSR PR-30-5011-C Table 14.3.1.16B). 위약을 투여받은 1명(<1%)의 환자가 Grade 3 혈소판감소증을 경험했다; 이 환자는 이 사례 때문에 시험약을 중단했다.

혈소판감소증은 니라파립으로 치료받은 41명(11%)의 환자에서 SAE로 보고되었다; 위약을 투여받은 환자 중 SAE로 보고된 혈소판감소증을 경험한 환자는 없었다. 혈소판감소증의 임상 후유증과 관련된 어떤 사망도 보고되지 않았다.

전체적으로, 니라파립을 투여받은 12명(3%)의 환자와 위약을 투여받은 1명(<1%)의 환자가 이 실험실 이상의 결과로서 시험약을 중단했다.

⑤ 고혈압

고혈압은 니라파립을 투여받은 367명의 환자 중 71명(19%)과 위약을 투여받은 179명의 환자 중 8명(5%)에서 TEAE로 보고되었다; SAE로 간주된 반응은 없었다. 니라파립 치료군에서 gBRCAmut 코호트에 속한 2명의 환자(Patients 033002-00016 및 049010-00003)가 고혈압성 위기(hypertensive crisis)를 보고했다; 이 중 1명은 보고된 고혈압이 있었다(CSR PR-30-5011-C Table 14.3.1.1A 및 Listing 16.2.7.1). 모든 등급의 고혈압 발생률은 gBRCAmut 코호트에서 21%(136명의 환자 중 29명), 비-gBRCAmut 코호트에서 18%(231명의 환자 중 42명)였다. 고혈압의 PEY 발생률은 니라파립 치료군에서 0.29, 위약군에서 0.08였다(CSR PR-30-5011-C Table 14.3.1.21). Grade 3 고혈압은 니라파립 치료군에 속한 367명의 환자 중 30명(8%)에서 보고되었고 Grade 3 고혈압성 위기는 2명(<1%)에서 보고되었으며, 이에 비해 위약군에서는 4명(2%)이 Grade 3 고혈압을 보고했다(CSR PR-30-5011-C Table 14.3.1.10); 니라파립 치료군에 속한 이들 32명 중 15명(47%)은 고혈압 병력을 보고했다(CSR PR-30-5011-C Listing 16.2.7.4). Grade 4 고혈압에 대한 보고는 없었다.

고혈압, 비만 및 협심증 병력이 있는 베이스라인 체중 120 kg의 50세 여성(Patient 049010-00003)에서 1건의 고혈압성 위기 반응이 SAE로 보고되었고 이는 치료 중단으로 이어졌다; 이 환자는 시험 가입 당시 비소프로롤(bisoprolol)을 복용 중이었다(CSR PR-30-5011-C Table 14.3.2.2, Listing 16.2.4.2, 및 Listing 16.2.9.8). 이 환자는 2 주기 동안에 고혈압성 위기를 경험하여 치료를 중단했다(반응 발생 당시 혈압이 160/100 mmHg였음); 시험자에 의해 중대한 및 치료와 관련된 반응으로 평가된 두 번째 보고는 치료 약 1주일 후에 발생했고 발병 5일 이내에 해결되었다. 이 반응 발생 당시, 환자는 응급실로 이송되었고 혈압이 200/102 mmHg였으며 호흡곤란, 심계항진 및 협심증이 동시에 발생했다; 약 1주일 후에 환자의 혈압은 130/90 mmHg으로 감소되었다. 환자의 베이스라인 혈압은 140/80 mmHg였다; 시험기간 중 보고된 최대 혈압은 주기 1, 15일째에 보고된 150/100 mmHg였다 (CSR PR-30-5011-C Listing 16.2.9.1). 사례 발병 시 병용 약물에는 비소프로롤(2.5 mg QD PO)과 판토프라졸나트륨수화물(pantoprazole sodium sesquihydrate) (40 mg QD PO)가 포함되었다; 이 반응의 결과로서,

비소프로롤 용량이 6.25 mg QD PO으로 증가했고 라미프릴(ramipril) 5 mg QD PO가 추가되었다(CSR PR-30-5011-C Listing 16.2.9.8). 고혈압성 위기를 보고한 다른 환자는 이 반응의 의학적 기준을 충족시키지 못했고 고혈압 치료가 보고되지 않았다.

니라파립 치료군에서 5명(1%)의 환자가 고혈압 때문에 투여 일시중지를 시행했고 5명(1%)이 용량 감소를 시행했다(CSR PR-30-5011-C Table 14.3.1.13 및 Table 14.3.1.14).

용량 조절뿐만 아니라 항고혈압제 투여를 통한 관리는 고혈압으로 인한 다른 시험 치료 중단이나 SAE가 보고되지 않았으므로, 유효한 것으로 보였다(CSR PR-30-5011-C Table 14.3.1.15 및 Table 14.3.1.16).

수축기 및 확장기 혈압의 베이스라인에서부터의 최대 증가를 검토한 결과, 치료 중 최대 증가의 평균 및 중앙값이 니라파립 치료군에서 더 높기는 했지만 니라파립 치료군과 위약군 간에 상당한 차이는 발견되지 않았다(CSR PR-30-5011-C Table 14.3.5.10). 시험이 끝날 무렵, 베이스라인에서부터의 증가의 평균 및 중앙값은 두 치료군에서 모두 낮았다. 수축기 및 확장기 혈압의 베이스라인에서부터의 평균 변화(\pm SE)는 각각 Figure 14 및 Figure 15에 제시되어 있다; 최대 변화와 일맥상통하게도, 그래프는 혈압 측정치의 베이스라인에서부터의 평균 변화가 위약군에 비해 니라파립 치료군에서 다소 더 높다는 것을 보여준다.

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

- 임상약리시험 작성 사항 참조

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

		니라파립			
STUDY	NOVA(3상)				
투여용량	300 mg, 1일 1회				
이전치료	2차 이상의 백금기반요법				
투여군	전체군		BRCA 돌연변이군		
	시험군	위약	시험군	위약	
피험자수	372	181	138	65	
PFS (month)	11.3	4.7	21.0	5.5	
HR	0.38(<0.0001)		0.27(<0.0001)		
OS (month)	-	-	-	-	
HR	0.73(0.15)		-		
전체이상반응(%)	97.5	70.9	-	-	
3등급이상 (%)	64.6	4.5	-	-	
빈발하는 이상반응 표	혈액 및 림프계				
	혈소판 감소증	61	5	29	0.6
	빈혈	50	7	25	0
	호중구 감소증	30	6	20	2
	백혈구	17	8	5	0

감소증				
심장 이상				
심 계 항 진	10	2	0	0
소화기계				
오심	74	35	3	1
변비	40	20	0.8	2
구토	34	16	2	0.6
복통/복 부팽만	33	39	2	2
점막염/ 구내염	20	6	0.5	0
설사	20	21	0.3	1
소화불 량	18	12	0	0
구강건 조	10	4	0.3	0
전신 및 투여부위				
피로/무 력증	57	41	8	0.6
대사 및 영양계				
식욕감 퇴	25	15	0.3	0.6
감염				
요로감 염	13	8	0.8	1
임상검사				
AST / ALT 상 승	10	5	4	2
근골격 및 결합조직계				
근육통	19	20	0.8	0.6
요통	18	12	0.8	0
관절통	13	15	0.3	0.6
신경계				
두통	26	11	0.3	0
어지럼 증	18	8	0	0
이상미 각증	10	4	0	0
정신계				
불면증	27	8	0.3	0
불안	11	7	0.3	0.6
호흡기계				
비인두 염	23	14	0	0
호흡곤 란	20	8	1	1
기침	16	5	0	0
피부계 및 피하조직				
발진	21	9	0.5	0
혈관계				
고혈압	20	5	9	2

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 유효성 결과에 대한 요약 및 결론과 동일

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 개요

백금 민감성 재발성 난소암은 치료가 불가능한 것으로 간주되고 있으며, 이 질병을 앓고 있는 여성은 대부분 치료

옵션이 제한적이었다. 대부분의 환자는 백금 기반 치료를 반복적으로 받고 있는데, 결국에 이 질병은 백금에 저항이 생기거나 반응을 하지 않게 된다. 치료에 반응을 보인 후 치료를 지속하여도 이익이 확인되지 않거나 백금 치료로 독성이 누적되기 때문에, 치료에 반응을 보이거나 질병이 안정화된 환자는 질병이 재발할 때까지 치료를 중단한다. 연속된 각 질병 진행 사이의 무백금 간격은 재치료 과정에서 점차적으로 짧아지게 된다. 백금 민감성 재발성 난소암 여성의 백금 기반 치료 후 반응 기간을 연장하기 위해 새로운 치료법이 절실히 요구되고 있다.

- 유익성-위해성 평가

니라파립은 강건한 유효성 결과를 보여주었다. 모든 1차 유효성 분석대상군의 경우 화학요법을 완료한 후 니라파립 투여 환자의 PFS가 위약 투여 환자보다 더 길게 나타났다. gBRCAmut 코호트 내에서 PFS 중앙값은 각각 21.0개월과 5.5개월이었다(HR: 0.27; 95% CI: 0.173, 0.410)(p<0.0001). 비-gBRCAmut의 HRDpos 환자군에서 PFS는 니라파립이 위약보다 유의하게 더 길었으며(12.9개월 대 3.8개월; HR: 0.38; 95% CI: 0.243, 0.586; p<0.0001), 전체 비-gBRCAmut 코호트에서 유사한 결과가 확인되었다(9.3개월 대 3.9개월; HR: 0.45; 95% CI: 0.338, 0.607; p<0.0001). 두 코호트의 모든 환자를 함께 평가한 탐색적 통합 분석에 따르면 PFS는 니라파립 투여 시에 더 길었다(11.3개월 대 4.7개월; HR: 0.38; 95% CI: 0.303, 0.488; p<0.0001).

그리고 검증된 조사 도구를 통해 얻은 PRO 데이터에 따르면, QOL과 관련이 있는 측정에서 니라파립 치료 환자는 위약 치료 환자와 큰 차이를 보이지 않았다.

2차 평가변수 분석은 1차 PFS 결과를 뒷받침하고, 니라파립 치료를 통해 후속 치료의 효과성을 감소시키지 않는다는 사실을 보여주며, 이익의 지속성에 대한 증거를 보여준다. OS에 대한 니라파립 치료의 점감 효과와 관련된 증거는 없었다.

니라파립은 재발성 난소암 환자에서 관리 가능한 안전성 프로파일을 지니고 있다. 개별 내약성에 기초해 최초 3주기 동안 환자의 용량을 적절히 조절하는 용량 조절 접근법은 치료 발현성 이상사례의 발생률과 경중도를 상당히 줄여주었으며, 이를 통해 대부분의 환자는 계속 치료를 받을 수 있었다. 관찰된 이상약물반응은 난소암 환자의 여타 치료에서 관찰된 이상사례와 유사하며, 이 환자를 치료하는 종양 전문의가 일상적으로 관리한다. 라벨링과 정기적인 약물감시로 이상약물반응을 처리할 수 있다.

긴 치료 기간과 관찰된 PFS에 따라 환자와 의사가 판단하기에 이상사례 프로파일이 유지 가능한 것으로 간주된 광범위한 환자군에 대해 니라파립을 매일 경구로 투여하면 백금 기반 화학요법의 효과가 연장되고, 재발 또는 사망 위험이 상당히 감소되어, 추가 백금 기반 화학요법(효과성 감소 및 독성 누적 발생)이 필요한 시기를 지연할 수 있었다.

데이터를 종합해보면, 백금 기반 화학요법에 반응한 후 백금 민감성 재발성 난소암 환자에 대한 니라파립 치료의 유익성-위해성 프로파일이 긍정적임을 확인할 수 있다.

6.6. 가교자료

- [별표 6] 외국임상자료등에 대한 검토 및 가교시험 결정 방법 제1조제2항가목(희귀의약품에 해당)에 따라, 가교자료 제출 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의 의견

- 본 안유심사 검토결과, 2차 이상의 백금 기반 치료를 완료한 백금민감성 재발성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법으로 이 약을 투여하였을 때, BRCA 돌연변이 여부와 관계없이 위약 대비 PFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이

인정됨

- 안전성 측면에서 3, 4등급의 혈소판감소증이 발생하였으며 이를 경감시키기 위해 체중 기반 시작용량조절이 고려되었으며 이에 대해 용법용량 항에 명시함
- MDS/AML의 발생이 보고되었으며 위약대비 높은 발생율을 보이는 바, 이에 대한 위해성 저감조치가 요구됨
- 기타 보고된 이상반응인 위장관계 이상, 혈액학적 독성 등은 기 허가된 동일 계열 약물에서 관찰된 바와 유사함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA 허가 : 2017.03.27.
 - HRD 진단키트를 개발하여 나라파립의 label에 정보를 명시할 것

POSTMARKETING COMMITMENTS SUBJECT TO REPORTING REQUIREMENTS UNDER SECTION 506B

We remind you of your postmarketing commitments:

3187-2 Submit to FDA the appropriate analytical and clinical validation study for the in vitro diagnostic assay used to identify patients with epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer with homologous recombination deficiency (HRD) in clinical trial entitled "A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer" to inform product labeling for both the device and for niraparib.

The timetable you submitted on March 6, 2017, states that you will conduct this study according to the following schedule:

Final Report Submission: 12/2017

- EMA 허가 : 2017.11.16.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	제졸라캡슐 100mg	린파자캡슐50밀리그램(올라파립)
품목허가권자	한국다케다제약(주)	한국아스트라제네카(주)
주성분	나라파립	올라파립
효능효과	백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법	2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도 장액성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다케다제약(주)	허가일	2019-03-22
제품명	제줄라캡슐100밀리그램(니라파립토실산염일수화물)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver1.0
주성분 및 함량	1 캡슐 중 니라파립토실산염일수화물 159.4mg		
효능·효과	2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도장액성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
혈액학적 독성 (혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증) 고혈압	[일반적인 의약품 감시활동] - 의약품 등의 안전에 관한 규칙에 따른 감시활동 등 [능동적 감시] 국내 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안) - 시판후 2년간 전례조사
2. 중요한 잠재적 위해성		
골수형성이상증후군 (MDS) 및 급성골수성백혈병 (AML)	- 일반적인 의약품 감시활동 MDS / AML 특별조사지 (별첨 6) 국내 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안) - 시판후 2년간 전례조사
MDS 및 AML이 아닌 2차 원발성 악성종양	- 일반적인 의약품 감시 활동 2차 원발성 악성종양 특별 조사지 (별첨 7) 국내 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안) - 시판후 2년간 전례조사
배아-태아 독성	- 일반적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서(안)

	표준임신양식 (별첨 8) 국내 시판 후 조사(사용성적조사)	- 시판후 2년간 전례조사
폐장염	- 일반적인 의약품 감시활동 국내 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안) - 시판후 2년간 전례조사

3. 중요한 부족정보

중증의 신장애 및 ESRD를 가진 환자에서 노출도 중증의 간장애를 가진 환 자에서 노출도	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안)
--	-----------------	-----------

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