

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2022.11.30.		접수번호		20220229718	
변경신청사항		효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항, 허가조건					
신청인(회사명)		(주)한국안센					
제품명		엘리다정(아팔루타마이드)					
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아팔루타마이드(수81-24-ND)					
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입		전문/일반		☒ 전문 ☐ 일반	
제형/함량		1정(721mg) 중 아팔루타마이드(별규) 60mg					
기 허가 사항	허가일자	2020.12.30.					
	효능·효과	호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용					
	용법·용량	이 약의 권장량은 1일 1회 240mg (60mg 정제 4정)으로 경구 투여한다. 정제는 물과 함께 모두 삼켜야 한다. 이 약은 식사 여부와 관계없이 투여할 수 있다. 환자가 grade 3이상의 독성 또는 참을 수 없는 부작용을 경험하는 경우, 증상이 grade 1 이하 또는 원래의 상태로 개선될 때까지 투여를 중지한다. 필요한 경우, 동일 용량 또는 감소된 용량 (180mg 또는 120mg)으로 다시 시작한다. 만약 환자가 이 약의 복용을 놓쳤을 경우 가능한 빨리 해당일에 복용하고, 다음날부터는 원래의 일정에 따라 복용한다. 환자가 복용을 놓쳤을 시, 이를 보충하기 위해 약을 추가로 복용해서는 안 된다. 1. 신장애 환자 이 약에 대한 특정 신장애 연구는 수행되지 않았다. 거세저항성 전립선암(CRPC)과 건강한 피험자의 임상연구 데이터를 이용한 인구 약동학 분석에 기초하여 이전에 경증 내지 중등도의 신장애를 가진 피험자 (eGFR이 30~89 mL/min/1.73m² 사이)는 정상 신장 기능을 가진 피험자(eGFR이 90mL/min/1.73m² 이상)와 비교하였을 때 전신 노출에 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 경증 내지 중등도의 신장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 또는 말기 신장 질환(eGFR ≤ 29 mL/min/1.73m²)을 가진 환자에 대한 자료는 없다. 2. 간장애 환자					

		특정 간장애 연구는 경증 및 중등도의 간 장애 (각각 Child-Pugh 등급 A 또는 B)을 가진 환자와 정상 간 기능을 가진 건강한 환자에서 아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드의 전신 노출을 비교했다. 아팔루타마이드와 N-데스메틸 아팔루타마이드의 전신 노출은 경증 혹은 중등도의 간 장애 환자와 정상 간 기능을 가진 환자와 비교하였을 때 비슷하였다. 경증 또는 중등도의 간 장애를 가진 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애를 가진 환자 (Child-Pugh 등급 C)에 대한 자료는 없다.	
변경 허가 사항	변경허가일자	2023.04.10.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		FDA, ERLEADA® tablets, (2019.09.17. 허가) EU, Erleada tablets (2020.01.29. 허가)	
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자 김남윤, 이근아, 김은주
심사부서		종양항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자 (안유) 구민지, 정주연 (RMP) 이승진, 박선임, 이인선
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자 -

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

이 약의 권장량은 1일 1회 240mg (60mg 정제 4정)으로 경구 투여한다. 정제는 물과 함께 모두 삼켜야 한다. 이 약은 식사 여부와 관계없이 투여할 수 있다.

환자가 grade 3 이상의 독성 또는 참을 수 없는 부작용을 경험하는 경우, 증상이 grade 1 이하 또는 원래의 상태로 개선될 때까지 투여를 중지한다. 필요한 경우, 동일 용량 또는 감소된 용량 (180mg 또는 120mg)으로 다시 시작한다.

만약 환자가 이 약의 복용을 놓쳤을 경우 가능한 빨리 해당일에 복용하고, 다음날부터는 원래의 일정에 따라 복용한다. 환자가 복용을 놓쳤을 시, 이를 보충하기 위해 약을 추가로 복용해서는 안 된다.

1. 신장애 환자

이 약에 대한 특정 신장애 연구는 수행되지 않았다. 거세저항성 전립선암(CRPC)과 건강한 시험대상자의 임상연구 데이터를 이용한 인구 약동학 분석에 기초하여 이전에 경증 내지 중등도의 신장장애를 가진 시험대상자 (eGFR이 30~89 mL/min/1.73m² 사이)는 정상 신장 기능을 가진 시험대상자(eGFR이 90mL/min/1.73m² 이상)와 비교하였을 때 전신 노출에 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 경증 내지 중등도의 신장장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 또는 말기 신장 질환(eGFR ≤ 29 mL/min/1.73m²)을 가진 환자에 대한 자료는 없다.

2. 간장애 환자

특정 간장애 연구는 경증 및 중등도의 간 장애 (각각 Child-Pugh 등급 A 또는 B)을 가진 환자와 정상 간 기능을 가진 건강한 환자에서 아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드의 전신 노출을 비교했다. 아팔루타마이드와 N-데스메틸 아팔루타마이드의 전신 노출은 경증 혹은 중등도의 간 장애 환자와 정상 간 기능을 가진 환자와 비교하였을 때 비슷하였다. 경증 또는 중등도의 간 장애를 가진 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애를 가진 환자 (Child-Pugh 등급 C)에 대한 자료는 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 발작

이 약 투여 중 발작이 발생한 환자는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다. 두 개의 무작위 연구, ARN-509-003와 56021927PCR3002에서 이 약을 투여한 5명의 환자(0.4%), 위약을 투여한 2명의 환자(0.2%)가 발작을 경험하였다. 이 연구 들에서 발작 이력이 있거나 발작의 예후 인자를 가진 환자는 제외하였다. 145명의 환자가 등록되었던 다른 두 연구에서는 발작이 발생되지 않았다. 발작을 경험한 환자에게 이 약을 다시 투여한 임상경험은 없었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 임신한 여성 또는 가임기 여성
- 2) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

3. 약물이상반응

호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC)의 치료 임상연구에서의 약물 이상반응

무작위 배정 임상 연구에서 이 약으로 투여한 군에서 더 흔하게 (2% 이상) 발생한 것으로 보고된 이상반응 중, 가장 흔한 부작용은(15% 이상) 관절염, 피로, 발진, 고혈압, 안면의 홍조였다. 표 1에서는 56021927PCR3002 (mHSPC)임상 연구에서 위약과 비교했을 때 이 약을 투여한 군에서 빈도에서 2% 이상 절대적으로 증가하였거나 특별 관심 사례인 약물이상반응을 나타낸다.

이상사례는 발현 부위 및 다음과 같은 빈도로 분류하여 열거하였다:

매우 자주 (10% 이상); 자주 (1% ~ 10% 미만); 때때로 (0.1% ~ 1% 미만); 드물게(0.01% ~ 0.1 % 미만). 각 빈도 그룹 내에서 빈도 감소의 순으로 이상사례가 제시된다.

표1: 56021927PCR3002 (mHSPC)의 약물 이상반응

기관 분류		아팔루타마이드 N=524		위약 N=527	
약물이상반응	빈도	모든 등급 %	3-4등급 %	모든 등급 %	3-4등급 %
전신 장애 및 투여 부위 병태					
피로 ²	매우 자주	19.7	1.5	16.7	1.1
근골격 및 결합 조직					
관절통 ²	매우 자주	17.4	0.4	14.8	0.9
근육 연축	자주	3.1	0	1.9	0
피부 및 피하 조직					
발진 ¹	매우 자주	27.9	6.3	8.9	0.8
소양증	매우 자주	10.7	0.2	4.6	0.2
신경계					
미각 이상	자주	3.2	0	0.6	0
허혈성 뇌혈관 장애 ⁶	자주	1.5	0.6	1.5	0.2
발작	때때로	0.6	0.2	0.4	0
대사 및 영양					
고콜레스테롤 혈증	자주	4.6	0.4	0.8	0
고중성지방 혈증	자주	3.4	0.6	1.3	0.4
심장 장애					
허혈성 심장병 ³	자주	4.4	2.3 ⁴	1.5	0.6 ⁴
혈관 장애					
안면의 홍조	매우 자주	22.7	0	16.3	0
고혈압	매우 자주	17.7	8.4	15.6	9.1

위장관계					
설사	자주	9.4	0.2	6.1	0.2
내분비계					
갑상선 저하증 ⁵	자주	6.5	0	1.1	0

¹ 발진 : 발진, 반상 구진 발진, 전신 발진, 두드러기, 소양성 발진, 반상 발진, 결막염, 다형성 홍반, 구진 발진, 피부 탈락, 생식기 발진, 홍반성 발진, 구내염, 약물 발진, 입 궤양 형성, 농포성 발진, 수포, 구진, 유사 천포창, 피부 미란, 피부염, 그리고 소수포성 발진을 포함한다.

² 이상사례에 대한 공통 용어 기준(CTCAE)에 따라 가장 심각한 이상사례는 3등급이다.

³ 허혈성 심장병 : 협심증, 불안정 협심증, 심근 경색, 급성 심근 경색, 관상 동맥 폐색, 관상 동맥 협착, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 경화, 심장 스트레스 시험 이상, 트로포닌 증가, 심근 허혈을 포함한다.

⁴ 3-5등급을 포함한다.

⁵ 갑상선 저하증 : 갑상선 저하증, 갑상선 자극 호르몬 증가, 티록신 감소, 자가 면역성 갑상선염, 유리 티록신 감소, 삼-요오드티로닌 감소를 포함한다.

⁶ 허혈성 뇌혈관 장애 : 일과성 허혈 발작, 뇌혈관 사고, 뇌혈관 장애, 허혈성 뇌졸중, 경동맥 경화, 경동맥 협착, 반신 불완전 마비, 열공성 경색, 열공성 뇌졸중, 혈전성 뇌경색, 혈관성 뇌 병증, 소뇌 경색, 뇌 경색, 그리고 뇌허혈을 포함한다.

치료기간 중앙값 39개월인 최종 연구 분석에서 새로운 안전성 문제는 발견되지 않았다.

비전이성 거세 저항성 전립선 암(nmCRPC)의 치료 임상연구에서의 약물 이상반응

이 약으로 투여한 군에서 더 흔하게 (2% 이상) 발생한 무작위 임상 연구에서 보고된 가장 흔한 부작용은(15% 이상) 피로, 피부 발진, 체중 감소, 관절염, 낙상이었다. 표 2에서는 ARN-509-003임상 연구에서 위약과 비교했을 때 이 약을 투여한 군에서 빈도에서 2% 이상 절대적으로 증가하였거나 특별 관심 사례인 약물이상반응을 나타낸다.

이상사례는 발현 부위 및 다음과 같이 빈도로 분류하여 열거하였다:

매우 자주 (10% 이상); 자주 (1% ~ 10% 미만); 때때로 (0.1% ~ 1% 미만); 드물게(0.01% ~ 0.1 % 미만). 각 빈도 그룹 내에서 빈도 감소의 순으로 이상사례가 제시된다.

표2 : ARN-509-003(nmCRPC)의 약물이상반응

기관 분류		아팔루타마이드 N=803		위약 N=398	
약물이상반응	빈도	모든 등급 %	3-4등급 %	모든 등급 %	3-4등급 %
전신 장애 및 투여 부위 병태					
피로 ⁴	매우 자주	30.4	0.9	21.1	0.3
근골격 및 결합 조직					
관절통 ⁴	매우 자주	15.9	0	7.5	0
피부 및 피하 조직					
피부 발진 ¹	매우 자주	24.7	5.2	6	0.3
소양증 ⁴	자주	6.2	0.2	1.5	0
신경계					
허혈성 뇌혈관 장애 ⁵	자주	4.0	1.6	1.0	0.8
발작	때때로	0.2	0	0	0
대사 및 영양					
고콜레스테롤 혈증	자주	6.1	0	1.5	0

고중성지방 혈증	자주	3.5	0.6	0.8	0.3
손상, 중독 및 시술 합병증					
낙상 ⁴	매우 자주	15.6	1.7	9.0	0.8
골절 ²	매우 자주	11.7	2.7	6.5	0.8
임상 검사					
체중 감소 ⁴	매우 자주	16.1	1.1	6.3	0.3
내분비 장애					
갑상선 저하증 ³	자주	8.1	0	2.0	0

¹ 발진 : 발진, 반상 구진 발진, 전신 발진, 두드러기, 소양성 발진, 반상 발진, 결막염, 다형성 홍반, 구진 발진, 피부 탈락, 생식기 발진, 홍반성 발진, 구내염, 약물 발진, 입 궤양 형성, 농포성 발진, 수포, 구진, 유사 천포창, 피부 미란, 피부염, 그리고 소수포성 발진을 포함한다.

² 골절 : 늑골 골절, 요추 골절, 척추압박 골절, 척추 골절, 발 골절, 골반 골절, 상완골 골절, 흉추 골절, 상지 골절, 천골 골절, 손 골절, 치골 골절, 비구 골절, 발목 골절, 압박 골절, 늑연골 골절, 안면골 골절, 하지 골절, 골다공증성 골절, 손목 골절, 박리 골절, 비골 골절, 미골 골절, 골반 골절, 요골 골절, 흉골 골절, 피로 골절, 외상성 골절, 경추 골절, 대퇴골경 골절, 경골 골절을 포함한다.

³ 갑상선 저하증, 갑상선 자극 호르몬 증가, 티록신 감소, 자가 면역성 갑상선염, 유리 티록신 감소, 삼-요오드티로닌 감소를 포함한다.

⁴ 이상사례에 대한 공통 용어 기준(CTCAE)에 따라 가장 심각한 이상사례는 3등급이다.

⁵ 허혈성 뇌혈관 장애 : 일과성 허혈 발작, 뇌혈관 사고, 뇌혈관 장애, 허혈성 뇌졸중, 경동맥 경화, 경동맥 협착, 반신 불완전 마비, 열공성 경색, 열공성 뇌졸중, 혈전성 뇌경색, 혈관성 뇌 병증, 소뇌 경색, 뇌 경색, 그리고 뇌허혈을 포함한다. 이상 반응 추가는 이 약 32.9개월, 위약 11.5개월의 중앙 노출 값의 최종 분석 데이터를 기반으로 했다.

① 피부 발진

피부 발진은 이 약의 치료 중 중간값 83일에서 발생하였으며 환자의 78%에서 발진 발생후 중간값 78일 이내에 해소되었다. 발진은 일반적으로 경구 항히스타민제, 국소 코르티코스테로이드제로 관리되었으며 환자의 19%는 전신 코르티코스테로이드제를 투여받았다. 피부 발진이 나타난 환자 중 28%는 약물을 일시적으로 중지하였으며 14%는 용량감소를 하였다. 약물을 일시적 중지한 환자 중 59%는 이 약을 다시 투여하였을 때 발진이 재발하였다. 피부 발진을 경험한 환자의 약 7%는 피부 발진으로 치료를 중단하였다.

② 갑상선 저하증

2개의 무작위배정, 위약 대조군 연구를 병합한 자료에서, 4개월마다 측정된 갑상선 자극 호르몬(TSH) 평가 시 갑상선 저하증은 이 약을 투여한 환자의 8%, 위약을 투여한 환자의 2%에서 보고되었다. Grade 3, 4의 이상사례는 보고되지 않았다. 이 약을 투여한 군에서 갑상선 대체 요법을 이미 받은 환자의 30%에서 갑상선 저하증이 발생하였고 위약 투여군에서는 환자의 3%에서 발생하였다. 갑상선 대체요법을 받지 않은 환자에서는 이약으로 치료받은 환자의 7%와 위약으로 치료받은 환자의 2%에서 갑상선 저하증이 발생되었다. 임상적으로 징후가 있을 때, 갑상선 대체 요법을 시작하거나 투여량을 조절해야 한다.

③ 시판 후 데이터

임상 연구 중에 보고되고 위에 열거된 이상 반응 외에, 시판 후 경험 중에 다음과 같은 이상 반응이 보고되었다 (표3). 이러한 반응은 크기가 불확실한 모집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 항상

그 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출에 대한 인과관계를 확립하는 것이 가능하지는 않다. 표의 발생률은 다음의 정의에 따라 나타내었다.

매우 흔하게 $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

흔하게 $\geq 1/100$, $< 1/10$ ($\geq 1\%$ 그리고 $< 10\%$)

흔하지 않게 $\geq 1/1000$, $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ 그리고 $< 1\%$)

드물게 $\geq 1/10000$, $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ 그리고 $< 0.1\%$)

매우 드물게 $< 1/10000$, 고립된 보고서 포함 ($< 0.01\%$)

알려지지 않음 사용 가능한 데이터로 추정 불가

표 3: 이 약의 시판 후 경험에서 밝혀진 약물이상반응		
기관 분류 이상 반응	자발보고율로부터 추정한 빈도 ^c	이 약을 사용한 임상 연구에서 계산된 빈도
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	흔하지 않게	매우 흔하게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
간질성 폐 질환 ^a	흔하지 않게	드물게
피부 및 피하 조직 장애		
호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 ^{a, b}	드물게	드물게
스티븐스-존슨 증후군/독 성 표피 괴사 용해 ^{a, b}	드물게	드물게

^a 이 이상 반응은 임상 연구에서는 확인되지 않았고 빈도 또한 알려지지 않았다. 빈도는 “3의 법칙 (Rule of 3)” 에 의해 계산되었다.

^b 일반적 주의 항목 참조

^c 시판 후 자발보고율은 치료 인년(person-years)으로 추정된 노출을 기반으로 하였다.

4. 일반적 주의

1) 추락 및 골절

- 치료 지침에 따라 골절 위험이 있는 환자를 모니터링 및 관리해야 하며 적절한 골 표적 치료제의 사용을 고려한다. 비전이성 거세 저항성 전립선암을 가진 환자에 대한 무작위 연구 ARN-509-003에서 이 약을 투여한 환자의 11.7%, 위약을 투여한 환자의 6.5%에서 골절이 보고되었다. 두 개의 군에서 환자 중 절반은 골절이 발생하기 7일 전에 추락을 경험하였다. 이 약을 투여한 환자의 15.6%, 위약을 투여한 환자의 9.0%가 추락을 보고하였다. 대상 환자의 추락 및 골절 위험을 평가해야 한다. 호르몬 반응성 전이성 전립선암을 가진 환자의 무작위 연구인 56021927PCR3002에서 비병리학적 골절은 이 약을 투여한 환자의 6%, 위약을 투여한 환자의 5%에서 발생하였다.

2) 허혈성 심장병과 허혈성 뇌혈관 장애

- 이 약을 투여한 환자들에게서 사망에 이르는 사건을 포함한 허혈성 심장병과 허혈성 뇌혈관 장애가 발생하였다. 허혈성 심장병과 허혈성 뇌혈관 장애의 징후 및 증상을 모니터링한다. 고혈압, 당뇨, 이상 지질 혈증과 같은 위험 요인의 관리를 최적화한다.

무작위 연구 ARN-509-003에서, 이 약을 투여한 환자의 4% 그리고 위약을 투여한 환자의 3%에서 허혈성 심장병이 발생하였다. 무작위 연구 56021927PCR3002에서 이 약을 투여한 환자의 4% 그리고 위

약을 투여한 환자의 2%에서 허혈성 심장병이 발생하였다. ARN-509-003과 56021927PCR3002 연구에서, 이 약을 투여한 6명의 환자(0.5%), 위약을 투여한 2명 (0.2%)의 환자가 허혈성 심장병으로 사망하였다.

ARN-509-003 연구에서 이 약과 위약의 노출 중앙값이 각각 32.9개월, 11.5개월이었는데 이 약을 투여한 환자의 4% 그리고 위약을 투여한 환자의 1%에서 허혈성 뇌혈관 장애가 발생하였다. 56021927PCR3002 연구에서 허혈성 뇌혈관 장애는 이 약 투여군 (1.5%) 그리고 위 약 투여군 (1.5%)에서 비슷한 비율의 환자가 발생했다. ARN-509-003과 56021927PCR3002 연구에서, 이 약을 투여한 2명의 환자 (0.2%)와 위약을 투여한 0명의 환자가 허혈성 뇌혈관 장애로 사망하였다.

3) 중증 피부 이상 반응

이 약을 포함한 안드로젠 수용체 억제제에서 생명을 위협하거나 사망에 이르게 할 수 있는 중증 피부 이상 반응(호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응[DRESS], 스티븐스-존슨 증후군/독성 표피 괴사 용해[SJS/TEN]를 포함)이 시판 후 사례로 보고되었다. 중증 피부 이상 반응은 임상시험 ARN-509-003 및 56021927PCR3002에서 보고되지 않았다. 중증 피부 이상 반응의 징후 또는 증상이 나타나면 환자는 즉시 이 약을 중단한다.

5. 상호작용

1) CYP2C8을 억제하는 약물

약물-약물 상호작용 연구에서 첼피브로질 (강력한 CYP2C8 억제제)과 이 약 240mg을 같이 단 회 투여한 경우 아팔루타미드의 Cmax는 21% 감소했고, AUC는 68% 증가하였다. 시뮬레이션에 따르면 첼피브로질은 아팔루타미드의 정상 상태 Cmax와 AUC를 각각 32%, 44% 증가시킬 것으로 예상된다. 초기 용량 조절은 필요하지 않으나 내약성에 기반하여 이 약의 용량을 줄이는 것을 고려한다. CYP2C8의 정도 또는 중등도 억제제는 이 약의 전신 노출에 영향을 줄 것으로 기대되지 않는다.

2) CYP3A4를 억제하는 약물

약물-약물 상호작용 연구에서 이트라코나졸 (강력한 CYP3A4 억제제)과 이 약 240mg을 같이 단 회 투여한 경우 아팔루타미드의 Cmax는 22% 감소했고, AUC는 유사하였다. 시뮬레이션에 따르면 케토코나졸 (강력한 CYP3A4 억제제)은 아팔루타미드의 정상 상태 Cmax와 AUC를 각각 38%, 51% 증가시킬 것으로 예상된다. 활성 성분의 경우 정상 상태 Cmax와 AUC를 각각 23%, 28% 증가시킬 것으로 예상된다. 초기 용량 조절은 필요하지 않으나 내약성에 기반하여 이 약의 용량을 줄이는 것을 고려한다. CYP3A4의 정도 또는 중등도 억제제는 이 약의 전신 노출에 영향을 줄 것으로 기대되지 않는다.

3) 이 약이 약물의 대사효소에 미치는 영향

사람에게서 이 약은 CYP3A4와 CYP2C19의 강력한 유도제이며 CYP2C9의 약한 유도제이다. CYP3A4, CYP2C19 또는 CYP2C9에 의해 주로 대사되는 약물과 함께 이 약을 함께 사용하면 이러한 약물에 대한 노출이 낮아질 수 있다. 가능한 경우 이러한 약물을 대체하거나, 계속 복용할 경우 유효성의 상실 여부를 평가한다. 이 약 투여 중 와파린을 함께 투여하는 경우 국제 정상화 비율(INR)을 모니터링한다. UGT의 기질인 약물과 함께 이 약을 사용하는 경우 이러한 약물에 대한 노출이 낮아질 수 있다. UGT의 기질인 약물과 이 약을 함께 투여해야 하는 경우 주의하여야 하며 유효성의 상실 여부를 평가한다.

4) 아팔루타마이드가 약물 수용체에 미치는 영향

이 약을 P-gp, BCRP, OATP1B1의 기질인 약물과 함께 사용하면 이러한 약물에 대한 노출이 낮아질 수 있다. P-gp, BCRP, OATP1B1의 기질인 약물과 이 약을 함께 투여해야 하는 경우에는 주의를 기울여야 하며 유효성의 상실 여부를 평가한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신

이 약은 임신한 여성 또는 가임기 여성에게 사용되어서는 안 된다. 이 약의 작용기전상 임신 중 이 약의 사용은 태아에게 손상을 일으킬 수 있다. 임신 중 이 약의 사용에 관한 자료는 없다.

2) 피임

이 약은 태아 발달에 해로울 수 있다. 이 약 투여 중인 환자가 가임 여성과 성관계를 하는 경우 치료 기간 및 이 약의 마지막 투여 후 3개월 동안은 다른 효과적인 피임법과 함께 콘돔을 사용해야 한다.

3) 모유 수유

아팔루타마이드 또는 그 대사체가 모유에 존재하는지, 모유를 먹인 유아에게 미치는 영향 또는 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

4) 생식능

동물 연구에 근거하여, 이 약은 생식 잠재력을 가진 남성의 생식력을 손상시킬 수 있다.

7. 소아에 대한 투여

이 약을 소아에게 투여하지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 이 약을 투여 받은 1327명의 전체 시험대상자 중 19%가 65세 미만이었고 41%가 65세 이상 74세 미만, 40%가 75세 이상이었다. 안전성, 유효성에서 전반적으로 고령자와 성인에서의 차이가 관찰되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

아팔루타마이드의 과량투여에 대한 알려진 특정 해독제는 없다.

치료

이 약을 과량투여 할 경우, 이 약의 사용을 중지하고, 임상 독성이 감소 또는 해결될 때까지 일반적인 보조 요법을 수행한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않게 보관한다.

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

11. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용기전

아팔루타마이드는 경구로 투여되며 안드로겐 수용체의 리간드-결합 도메인에 직접 결합하는 선택적 안드로겐 수용체 저해제이다. 아팔루타마이드는 전임상 연구에서 안드로겐 수용체의 핵 전위를 저해 및 DNA결합을 억제하고, 안드로겐 수용체 매개 전사를 방해 및 안드로겐 수용체 작용제 활성을 결여시킨다. 전립선 암 마우스 모델에서, 아팔루타마이드의 투여는 종양세포 증식을 감소시키고 세포사멸을 증가시켜 항종양 활성을 유도한다. 주요 대사 산물인 N-데스메틸아팔루타마이드는 in vitro조건에서 아팔루타마이드의 1/3의 활성을 나타냈다.

(2) 약력학적 효과

QT/QTc 간격과 심전도에 미치는 영향

45명의 거세저항성 전립선암 환자에서 공개라벨, 비대조, 다기관, 단일군의 QT 전담 연구에서 아팔루타마이드 240 mg을 1일 1회 투여 시 QTc 간격에 미치는 영향을 평가하였다. 기저치에서 최대 평균 QTcF 변화는 12.4ms (양측 90% 상위 CI: 16.0 ms)였다. 노출-QT분석 시, 아팔루타마이드 및 활성 대사 산물은 QTcF를 농도 의존적으로 증가시키는 것으로 나타났다.

2) 약동학적 특성

이 약을 1일 1회 반복 투여 후, 아팔루타마이드의 노출(C_{max} 및 AUC)은 30~480mg의 용량 범위에서 용량에 비례하여 증가하였다. 240mg을 1일 1회 투여 시, 4주 후에 아팔루타마이드는 항정 상태에 도달하였고, 평균 축적 비율은 단일 용량 대비 약 5배였다. 항정 상태에서, 아팔루타마이드의 평균 C_{max} 및 AUC 값(CV %)은 각각 6 $\mu\text{g/mL}$ (28 %) 및 100 $\mu\text{g.h/mL}$ (32 %)였다. 아팔루타마이드 혈장 농도의 일일 변동폭은 최고-최저비가 평균 1.63으로 낮았다. 반복 투여 시, 아팔루타마이드 자체 대사의 유도으로 인한 것으로 예상되는 겔보기 청소율(CL/F)의 증가가 관찰되었다.

항정 상태에서 주요 활성 대사 산물인 N-데스메틸아팔루타마이드의 평균 C_{max} 와 AUC 값(CV%) 은 각각 5.9 $\mu\text{g/mL}$ (18 %) 및 124 $\mu\text{g.h/mL}$ (19%) 이었다. 항정 상태에서 N-데스메틸아팔루타마이드 최고-최저비는 1.27으로 평탄한 농도-시간 프로파일을 특징으로 한다. 반복 용량 투여 후 N- 데스메틸아팔루타마이드에 대한 대사 산물/모체 약물의 평균 AUC 비율(CV %)은 약 1.3 (21 %)이었다. 전신 노출, 상대 효능 및 약동학적 특성에 기초하여, N-데스메틸아팔루타마이드는 아팔루타마이드의 임상 활성에 기여했을 가능성이 있다.

(1) 흡수

이 약의 경구 투여 후, 이 약의 최고 혈중 농도 도달 시간(t_{max})의 중앙값은 2시간이었다 (범위 1-5시간). 평균 절대 경구 생체 이용률은 약 100%이며, 이는 경구 투여 후 아팔루타마이드가 완전히 흡수됨을 나타낸다.

공복 상태 및 고지방 식사를 한 건강한 시험대상자에게 아팔루타마이드 투여는 C_{max} 및 AUC의 임상적으로 유의한 변화를 나타내진 않았다. 음식과 함께 복용 시 t_{max} 에 도달하는 평균 시간은 약 2시간 지연되었다.

(2) 분포

아팔루타마이드의 항정 상태에서의 평균 겔보기 분포 용적은 약 276L이다. 아팔루타마이드의 분포 용적은 총 체수분의 용적보다 크며, 이는 광범위한 혈관밖 분포를 나타낸다.

아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드는 각각 혈장 단백질에 96% 및 95%로 결합되며, 농도 의존성없이 주로 혈청 알부민에 결합한다.

(3) 대사

^{14}C 로 표지된 아팔루타마이드 240mg의 단회 경구 투여 시, 아팔루타마이드, 활성 대사 산물인 N-데스메틸 아팔루타마이드 및 비활성 카르복실산 대사산물이 혈장 단백질 내 ^{14}C -방사능의 대부분을 차지하였고 각각 전체 ^{14}C -AUC의 45%, 44%, 3%를 차지하였다.

대사는 아팔루타마이드의 주된 배설 경로이다. 주로 CYP2C8와 CYP3A4에 의해 대사되어 N-데스메틸 아팔루타마이드를 형성한다. 아팔루타마이드 및 N-데스메틸아팔루타마이드는 카르복실에스터라제에 의해 추가로 대사되어 비활성 카르복실산 대사 산물을 형성한다. CYP2C9 및 CYP3A4에 의한 아팔루타마이드의 대사는 각각 단회 투여 시 58%, 13%이나, 항정 상태에서는 40%, 37%로 변화한다.

(4) 배설

아팔루타마이드는 소변을 통해 주로 대사 산물의 형태로 배설된다. 방사성 표지된 이 약을 단일 경구 투여 시, 투여 후 70일까지 방사능의 89%가 회수되었다. 그 중 65%는 소변에서 회수되고(투여량의 1.2%는 불변 상태의 아팔루타마이드, 2.7%는 N-데스메틸아팔루타마이드), 24%는 대변에서 회수된다. (투여량의 1.5%는 불변 상태의 아팔루타마이드, 2%는 N-데스메틸아팔루타마이드).

단회 경구 투여받은 환자에서 투여 후 아팔루타마이드의 청소율(CL/F)은 1.3 L/h이고, 항정 상태에서는 2.0 L/h로 증가한다. 대상자에서 아팔루타마이드의 평균 유효 반감기는 항정 상태에서 약 3일이다.

3) 임상시험

이 약의 유효성은 다음 두 건의 무작위 배정, 위약 대조, 다기관 3상 임상시험을 통해 입증되었다.

■ 56021927PCR3002연구: 호르몬 반응성 전이성 전립선암

무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 다국가 다기관 56021927PCR3002연구에서 총 1052명의 환자들이 이 약 240mg을 1일 1회 경구 투여하는 이 약 투여군 (N=525)과 위약을 1일 1회 투여하는 대조군 (N=527)에 1:1의 비율로 무작위 배정되었다. 56021927PCR3002연구의 모든 환자는 GnRH 유사체 치료를 받거나 이전에 양측 고환 절제술을 받았다. 대상자들을 진단시 Gleason 점수, 도세탁셀 치료 여부 및 전 세계 지역에 따라 계층화 하였다. 암의 용적이 크거나 작은 호르몬 반응성 전이성 전립선암 대상자들이 모두 이 연구에 참여하였다.

대상자들의 인구학적 특성 및 기저 질환 특성은 이 약 투여군 간 유사하였다. 연령의 중앙값은 68세 (범위 43~94세)이었고 대상자의 23%는 75세 이상이었다. 인종 분포는 코카시안 68%, 아시안 22% 및 흑인 2%였다. 대상자의 63%가 암의 용적이 큰 상태였고(high-volume disease) 37%는 암의 용적이 작은 상태였다(low-volume disease). 대상자의 16%는 이 전에 수술 혹은 전립선 방사선 요법을 하였거나 둘 다 하였다. 대상자의 대부분은 Gleason점수가 7이상(92%)이었다. 68%의 대상자는 비전이 단계에서 1세대 항안드로겐요법의 치료 경험이 있었다. 위약 투여군 중 1명을 제외하고는 임상시험 시작 단계에서 ECOG 활동도 점수가 0 또는 1이었다. 연구 치료를 중단한 대상자 (위약 투여군 271명, 이 약 투여군 170명) 중, 중단의 가장 흔한 사유는 질병의 진행이었다. 이 약 투여군(54%)에 비해 위약 투여군(73%)에서 더 많은 비율로 후속 항암치료를 받았다.

연구의 주요한 유효성 결과지표는 전체생존기간(OS, Overall Survival) 및 방사선상 무진행 생존기간(rPFS, radiographic progression-free survival)이었다. 405건의 사망이 관찰된, 중앙값 44개월의 추적 관찰이 이루어진 최종 연구 분석 시점에 최신의 전체생존기간(OS) 분석이 수행되었다. 이 업데이트된 분석의 결과는 사전에 계획된 중간 분석 결과와 일관되었다. 이 연구의 유효성 결과는 아래 표4, 그림 1, 그림 2에 요약되어 있다.

표 4: 유효성 결과 요약 - Intent-to-treat 호르몬 반응성 전이성 전립선암(56021927PCR3002)		
평가지표	이 약	위약

	N=525	N=527
1차 전체 생존기간 ^a		
사망 (%)	83 (16%)	117 (22%)
중앙값, 개월 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
위험비 (95% CI) ^b	0.671 (0.507, 0.890)	
p-value ^c	0.0053	
업데이트된 전체 생존기간 ^d		
사망 (%)	170 (32%)	235 (45%)
중앙값, 개월 (95% CI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
위험비 (95% CI) ^b	0.651 (0.534, 0.793)	
p-value ^c	<0.0001	
IPCW 분석에 따른 전체 생존기간		
중앙값, 개월 (95% CI)	NE	40
위험비 (95% CI)	0.520 (0.423, 0.639)	
방사선상 무진행 생존기간		
질병 진행 또는 사망 (%)	134 (26%)	231 (44%)
중앙값, 개월 (95% CI)	NE (NE, NE)	22.08 (18.46, 32.92)
위험비 (95% CI) ^b	0.484 (0.391, 0.600)	
p-value ^c	<0.0001	
^a 중앙값 22개월의 추적 관찰에서 사전에 계획된 중간 분석을 기반으로 한다. ^b 위험 비는 계층화된 비례위험모형에서 도출된다. 위험비 <1 은 적극적인 치료를 선호한다. ^c p-value는 진단 시의 Gleason 점수로 층화된 로그 순위법에서 도출된다. (≤ 7 vs. >7), 지역 (NA/EU vs 기타 국가) 및 이전의 도세탁셀 사용 (유 vs 무) ^d 추적 관찰기간의 중앙값은 44개월이다. NE=Not Estimable (추정 불가능) IPCW= Inverse Probability of Censoring Weighting analysis		

1차 분석에서 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 OS 및 rPFS가 통계적으로 유의한 개선을 보였다. 업데이트된 OS 분석 시 위약에서 이 약으로의 교차 투여를 보정하기 위해 IPCW 로그 순위 테스트를 사용한, 사전에 계획된 민감도 분석이 수행되었다. 위약군 시험대상자의 39%가 이 약을 투여받기 위해 교차되어 중앙값 15개월의 아팔루타마이드 치료를 받았음에도 불구하고 OS 개선이 입증되었다. rPFS의 일관된 개선이 다음 하위 그룹에서 관찰되었다: 암 용적(대/소), 국소 질환에 대한 이전 치료 여부(유/무), 이전의 도세탁셀 사용 여부(유/무), 진단 시 Gleason 점수 (≤ 7 vs. >7). OS의 일관된 개선이 다음 하위 그룹에서 관찰되었다: 암 용적(대/소), 국소 질환에 대한 이전 치료 여부(유/무), 진단 시 Gleason 점수 (≤ 7 vs. >7).

그림 1: 업데이트된 OS에 대한 카플란-마이어 곡선; Intent-to-treat 호르몬 반응성 전이성 전립선암 (56021927PCR3002)

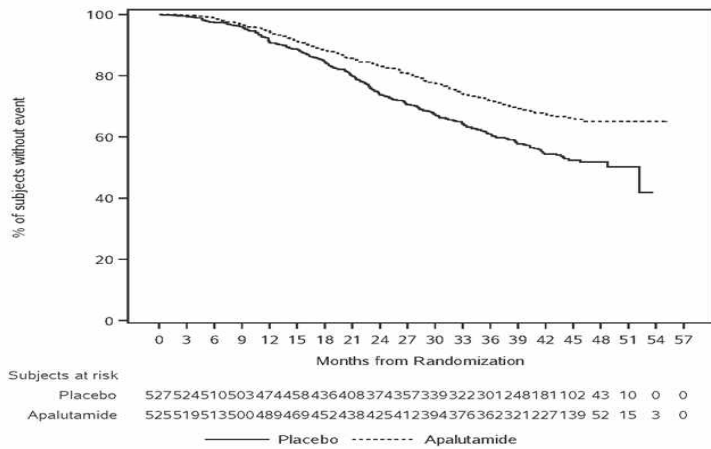
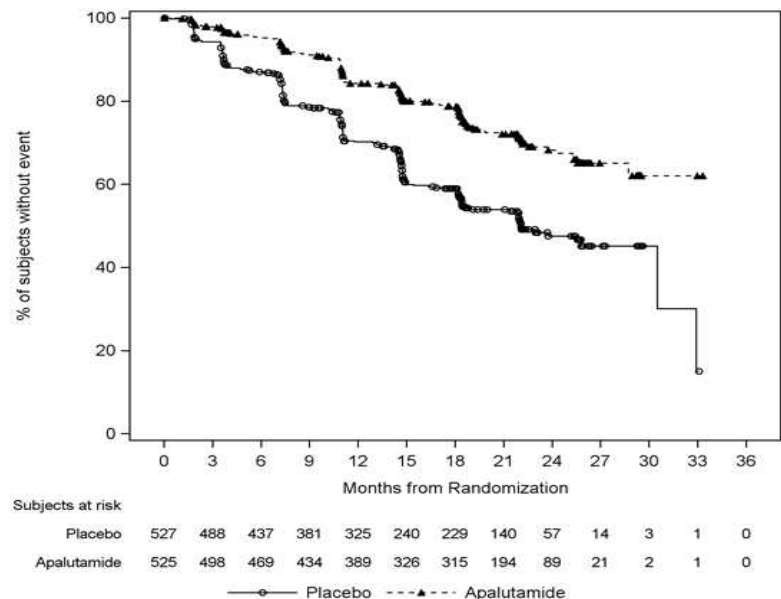


그림 2: rPFS에 대한 카플란-마이어 곡선; Intent-to-treat 호르몬 반응성 전이성 전립선암 (56021927PCR3002)



이 약 투여는 통계적으로 세포 독성 화학요법의 개시를 상당히 지연시켰으며 (HR = 0.391, 95% CI = 0.274, 0.558; $p < 0.0001$), 위약 투여군 대비 이 약 투여군에서 위험이 61% 감소되었다.

안드로겐 차단요법(ADT)에 이 약 추가 시 기준선으로부터 FACT-P 총점 변화로 측정된 전반적인 건강 관련 삶의 질에 유의미한 해로운 영향은 없었다. ADT에 이 약을 추가해도 피로감 또는 부작용으로 인한 환자의 성가심에 대한 FACT-P항목 수준 점수가 악화되지 않았다.

■ ARN-509-003: 비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC)

총 1207명의 비전이성 거세저항성 전립선암 시험대상자가 다기관, 이중눈가림 임상 시험 (ARN-509-003)에서 안드로겐 차단요법(ADT) (화학적 거세 또는 수술적 거세)과 이 약 240 mg 1일 1회 경구 병용 투여군 또는 안드로겐 차단 요법(ADT)과 위약 병용 투여군에 2:1의 비율로 무작위 배정되었다. 등록된 시험대상자는 전립선특이항원(PSA) 배가시간(PSADT)이 10개월 이하였다. 외과적으로 거세되지 않은 모든 시험대상자는 시험 내내 안드로겐 차단 요법(ADT)을 지속적으로 받았다. 시험대상자의 73%는 이전에 1세대 항안드로겐제를 투여 받았으며, 시험대상자의 69%는 비칼루타마이

드, 10%는 플루타마이드를 투여받았다. 전신 코르티코스테로이드는 시험 시작 당시 허용되지 않았다. PSA 결과는 눈가림 처리되었고 치료 중단을 위해 사용되지 않았다. 두 투여군 중 하나에 무작위 배정된 시험대상자는 눈가림 중앙 영상 검토(BICR)에서 정의한 질병 진행, 새로운 치료의 시작, 허용할 수 없는 독성 또는 철회가 있을 때까지 치료를 계속했다. 질병이 진행되어 원격 전이가 발생한 경우 시험대상자는 시험 치료를 중단한 후 1차 후속 치료의 옵션으로 자이티가정을 제공받았다.

환자의 인구학적 특성 및 베이스라인 질병 특성은 치료군 간에 균형을 이루었다. 연령 중앙값은 74 세(범위 48-97)였고 시험대상자의 26%는 80세 이상이었다. 인종 분포는 66%가 백인, 5.6%가 흑인, 12%가 아시아인이었고 0.2%는 그 외 기타 인종에 해당했다. 두 치료군 모두 시험대상자의 77%는 이전에 전립선 수술 또는 방사선요법을 받았다. 대부분의 시험대상자는 글리슨 점수가 7점 이상이었다(81%). 시험대상자의 15%는 시험 시작 시점에서 당시 골반 림프절이 2 cm 미만이었다. 등록된 모든 시험대상자는 눈가림 중앙 영상 검토에 의해 비전이성으로 확인되었고 ECOG 수행능력상태 점수가 시험 시작 시점에서 0점 또는 1점이었다.

무전이 생존기간(MFS)은 무작위배정 이후 눈가림 중앙 영상(BICR) 검토상 확인 가능한 뼈 또는 연조직 원격전이 발생, 또는 어떤 원인에 의한 사망 중 먼저 일어나는 시점까지의 기간으로 정의되었다. 이 약 투여는 무전이 생존기간을 유의하게 개선하였다. 이 약은 원격 전이 또는 사망 위험을 72% 감소시켰다. 이 약의 무전이 생존기간 중앙값은 41개월이었으며 위약의 경우 16개월이었다(그림 3 및 그림 4 참조).

그림 3: ARN-509-003 연구에서 무전이 생존기간에 대한 카플란-마이어 곡선

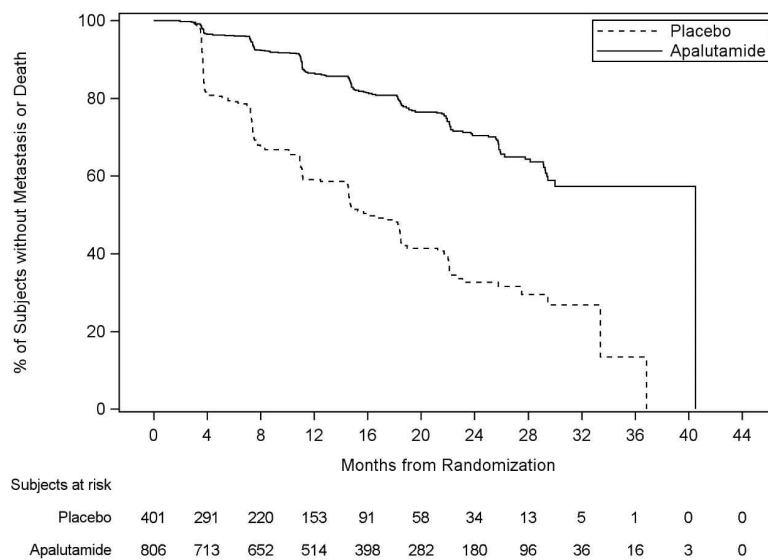
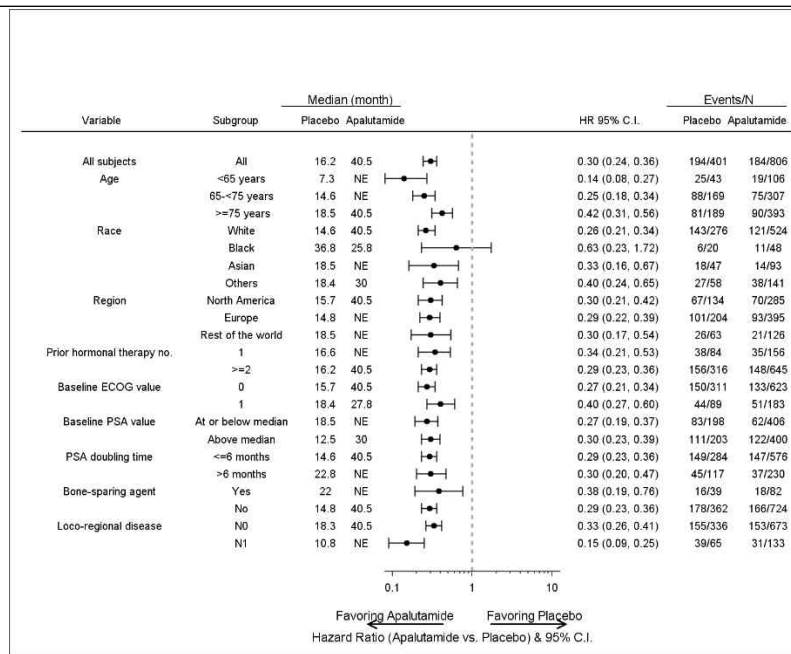


그림 4: ARN-509-003에서 하위 집단에 따른 무전이 생존기간



- 모든 시험대상자 = intent-to-treat

- 비계층화 분석은 그림 4에 제시되어 있다.

이 약과 안드로겐 차단요법(ADT) 병용요법을 투여받은 시험대상자는 안드로겐 차단요법(ADT) 단일요법을 투여받은 시험대상자보다 다음의 2차 평가지표, 즉 전이까지 시간(TTM), 무진행 생존기간(PFS) 및 증상 진행까지 시간에서 유의한 개선을 보였다. 또한 전체 생존기간(OS) 및 세포독성 화학요법 시작까지 시간도 유의하게 개선되었다(중간 분석은 표 5, 최종 분석은 표 6 참조).

표 5. 중간 분석의 유효성 분석 (ARN-509-003) 요약

	이 약 (N=806) 중간값 (개월)	위약 (N=401) 중간값 (개월)	위험비 (HR) (95% CI) p value ^b
평가지표			
무전이 생존 기간 (MFS) ^c	40.5	16.2	0.28 (0.23-0.35) < 0.0001
전이까지 시간 (TTM) ^c	40.5	16.6	0.27 (0.22-0.34) < 0.0001
무진행 생존기간 (PFS) ^c	40.5	14.7	0.29 (0.24-0.36) < 0.0001
증상 진행까지 시간	NR	NR	0.45 (0.32-0.63) < 0.0001 ^d
전체 생존기간(OS)	NR	39.0	0.70 (0.47-1.04) 0.0742
세포독성 화학요법 시작까지 시간	NR	NR	0.44 (0.29-0.66) < 0.0001

NR = Not reached (도달 못함)

^a 추적 관찰기간의 중앙값은 20.3개월이다.

^b 계층화된 로그 순위 검정의 p value

^c 중앙 영상 검토(BICR)에서 평가되고, 최종 분석에서 변경되지 않았음.

^d 실제 p value - 0.00000356; 따라서, OBF 유형 유효성 경계인 0.00008은 증상 진행에 대한 중간 분석에서 교차된다.

표 6. 최종 분석의 유효성 분석 (ARN-509-003) 요약^a

	이 약 (N=806) 중간값 (개월)	위약 (N=401) 중간값 (개월)	위험비 (HR) (95% CI) p value ^b
평가지표			
전체 생존기간(OS)	73.9	59.9	0.78 (0.64-0.96) 0.0161
증상 진행까지 시간	NR	NR	0.57 (0.44-0.73) < 0.0001 ^c
세포독성 화학요법 시작까지 시간	NR	NR	0.63 (0.49-0.81) 0.0002

NR = Not reached

a 추적 관찰기간의 중앙값은 52.0개월이다.

b 계층화된 로그 순위 검정의 p value

c 처음 중간 분석에서 실제 p value = 0.00000356; 따라서, OBF 유형 유효성 경계인 0.00008은 증상 진행에 대한 중간 분석에서 교차된다.

중간 분석에서, 이 약은 증상 진행 위험을 위약에 비해 55% 유의하게 감소시켰다(표 5 및 그림 5 참조). 최종 분석에서는, 이 약이 증상 진행 위험을 위약에 비해 43% 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다(표 6 및 그림 6 참조).

그림 5: 증상 진행까지 시간에 대한 카플란-마이어 곡선; 중간 분석에서 ARN-509-003의 intent-to-treat 인구

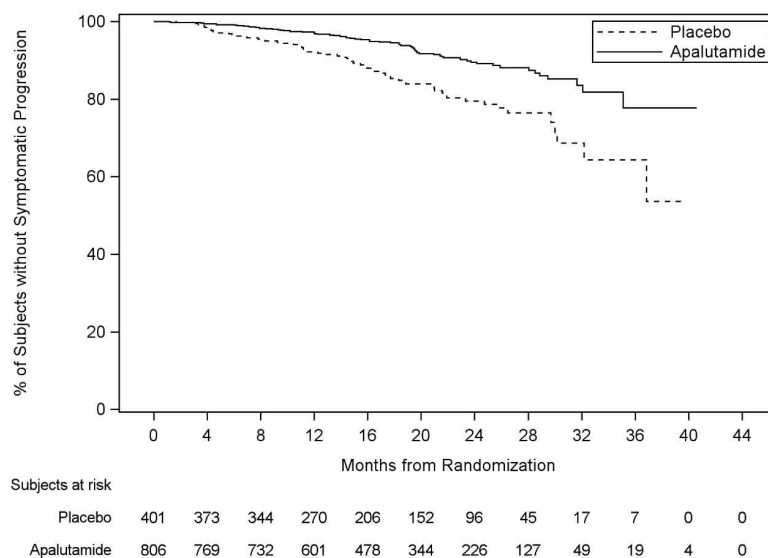
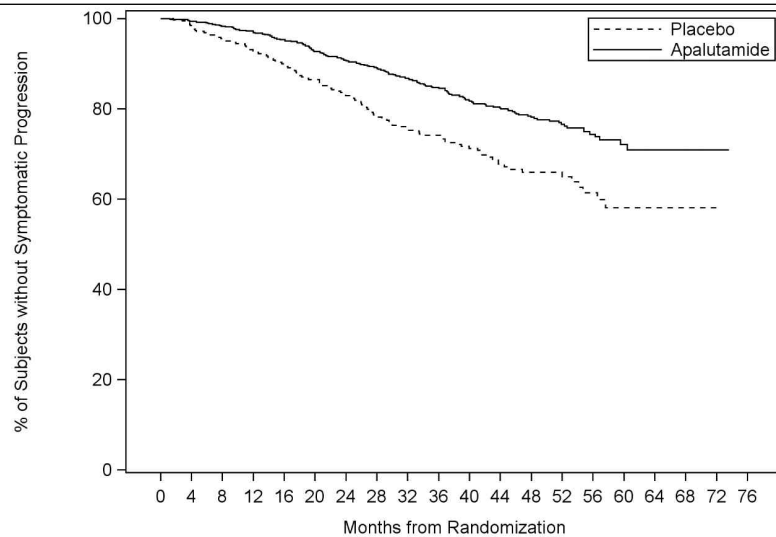


그림 6: 증상 진행까지 시간에 대한 카플란-마이어 곡선; 최종 분석에서 ARN-509-003의 intent-to-treat 인구

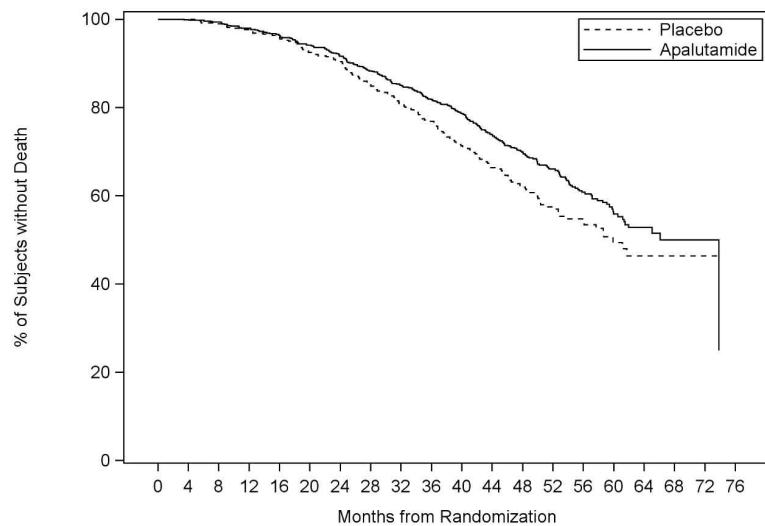


Subjects at risk

Placebo	401	377	355	331	308	279	253	223	206	185	158	126	90	66	45	17	11	5	1	0
Apalutamide	806	771	749	721	693	658	620	589	553	520	476	413	286	206	132	65	22	6	1	0

최종 분석에서 추적기간의 중앙값은 52.0개월이었으며 분석 결과, 이 약은 위약에 비해 사망 위험을 22% 유의하게 감소시킨 것으로 나타났다(HR=0.784; 95% CI: 0.643, 0.956; 양측 p= 0.0161). 전체 생존 기간(OS) 중앙값은 이 약 투여군 73.9개월이었고 위약 투여군 59.9개월이었다. 이 최종 분석에 대하여 사전 명시된 알파 경계($p \leq 0.046$)는 교차되었으며 통계적 유의도가 달성되었다.

그림 7: 전체 생존기간(OS)에 대한 카플란-마이어 곡선; 최종 분석에서 ARN-509-003의 intent-to-treat 인구

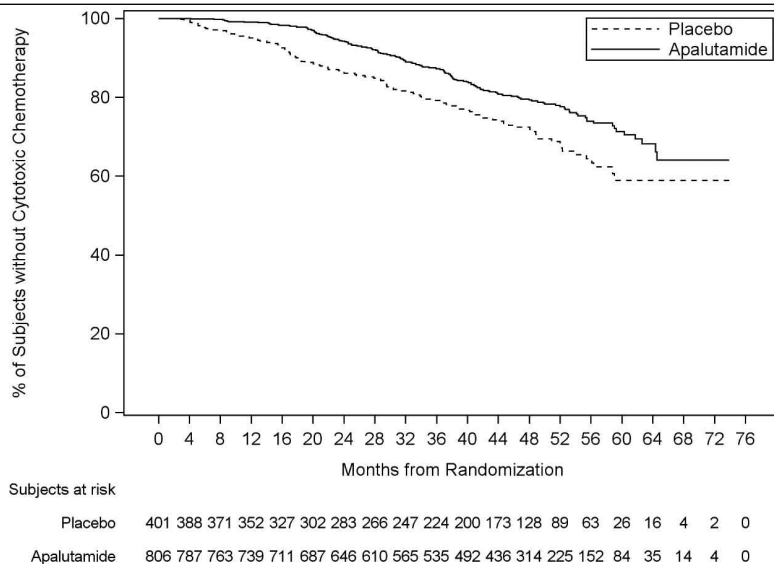


Subjects at risk

Placebo	401	392	385	373	358	339	328	306	286	263	240	204	156	114	82	38	21	6	2	0
Apalutamide	806	791	774	758	739	717	691	658	625	593	558	499	376	269	181	100	47	19	4	0

최종 분석에서 이 약은 위약에 비해 세포독성 화학요법을 시작할 위험을 37% 감소시킨 것으로 나타났다 (HR=0.629; 95% CI: 0.489, 0.808; p = 0.0002). 세포독성 화학요법 시작까지 시간 중앙값은 어느 치료군에 대해서도 도달하지 않았다.

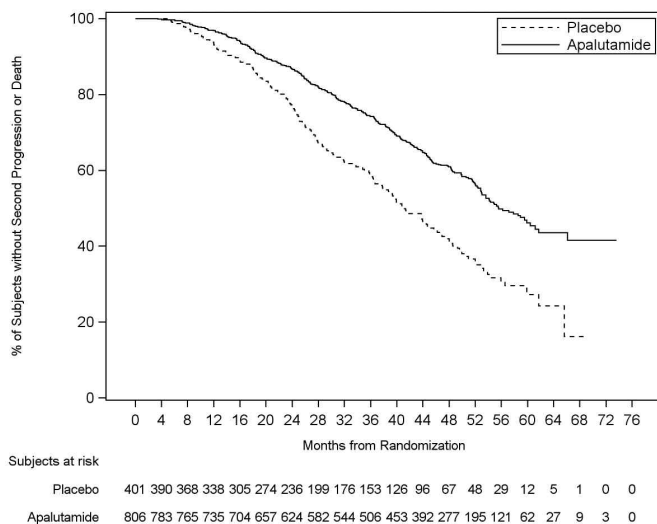
그림 8: 세포독성 화학요법 시작까지 시간에 대한 카플란-마이어 곡선; 최종 분석에서 ARN-509-003의 intent-to-treat 인구



시험 참여 자격이 있고 질병 진행 증거가 없는 위약군 시험대상자에게는 눈가림해제 시점에서 이 약 치료로 교차할 기회가 주어졌다. 눈가림해제 후, 위약군에 무작위 배정되었던 시험대상자의 19%가 이 약으로 교차하였다. 모든 무작위배정 시험대상자 중 후속 요법을 투여받은 시험대상자 비율은 이 약 투여군(386/806명, 48%)에 비해 위약 투여군(285/401, 71%)에서 더 높았다.

중간 분석에서 진행 후 생존기간(PFS-2, 1차 후속요법 중 또는 이후 사망이나 PSA, 방사선학적, 또는 증상의 진행에 이르는 기간으로 정의)은 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 더 길었다(HR = 0.489; 95%CI: 0.361, 0.662; $p < 0.0001$). PFS-2의 최종 분석은 위약에 비해 이 약이 PFS-2 위험을 44% 감소시켰음을 확인하였다(HR=0.565; 95% CI: 0.471, 0.677; $p < 0.0001$).

그림 9: 2차 무진행 생존 기간 (PFS-2)에 대한 카플란-마이어 곡선; 최종 분석에서 ARN-509-003의 intent-to-treat 인구



4) 비임상시험 정보

(1) 발암성 및 돌연변이 유발성

아팔루타마이드는 일일 최대 30mg/kg용량 (AUC_{0-24hr} 120 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)으로 투여했을 때 수컷 형질전환 (Tg.rasH2) 마우스를 대상으로 한 6개월 간의 연구에서 발암성은 없었고 여기서 관찰된 노출량은 임상 권장용량인 240 mg/kg에서의 임상 노출량 (AUC)의 1.2배였다. 수컷 Sprague Dawley 랫드를 대

상으로 한 24개월 경구 발암성 연구에서 아팔루타마이드는 5, 15 및 50mg/kg/day (권장용량 240 mg에서 사람에게 노출되는 AUC의 각 0.2, 0.7, 2.5배) 용량으로 100주간 경구 위내 투여되었다. 아팔루타마이드와 관련된 신생물 소견에는 5mg/kg/day 이상의 용량에서 고환의 Leydig 세포선종 및 암종, 15mg/kg/day 또는 50mg/kg/day 용량에서 유선 선암 및 섬유선종, 50mg/kg/day 용량에서 갑상선 여포 세포선종 발생 증가가 있었다. 이러한 소견들은 랫드 특이적으로 간주되며, 사람과의 관련성은 제한적이다. 아팔루타마이드는 박테리아 복귀 돌연변이 (Ames) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았고, 체외 염색체 이상검사, 랫드에서 체내 소핵 시험 또는 comet assay에서 유전 독성이 없었다.

(2) 생식 독성학

아팔루타마이드의 약리 활성과 일관성 있었던 반복투여 독성시험 결과에 따르면, 아팔루타마이드를 투여로 인해 남성 생식능력의 장애가 나타날 수 있다. 수컷 랫드 (최대 26주)와 개 (최대 39주)의 반복투여 독성시험에서, 일일 25mg/kg 이상 투여 받은 랫드 (AUC 기준 인체 노출의 1.4배) 그리고 일일 2.5mg/kg 이상 투여 받은 개(AUC 기준 인체 노출의 0.9배)에서 위축, 무정액증/정액 저하증, 생식 기계의 퇴행 및/또는 과다형성 또는 비대가 관찰되었다.

수컷 랫드를 대상으로 한 생식 연구에서는 정자 농도와 운동성, 교합 및 출산율 (투여되지 않은 암컷과 짝을 이루는 경우)의 감소와 함께 2차 성선 및 외피의 중량 감소가 일일 25mg/kg (AUC 기준 인체 노출과 동일) 이상으로 4주간 투여했을 때 관찰되었다. 수컷 랫드에 대한 영향은 마지막 아팔루타마이드 투여 후 8주 후에 되돌릴 수 있었다.

랫드를 대상으로 한 발달 독성 연구에서, 아팔루타마이드는 태아 생존 및 임신에 영향을 미쳤다. 아팔루타마이드는 태아에서의 골격 변이, 항문-생식기 간 거리 감소, 뇌하수체 형태이상(더 둥근 형태)이 관찰되었다.

1.3 허가조건 (변경 내용)

- 위해성 관리계획 변경

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당 없음

1.5 사전검토

- 해당 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2022.11.30.	-
보완요청일자	2023.01.25.	2023.01.25.
보완접수일자	2023.03.27.	2023.03.27.
최종처리일자	2023.04.10.	2023.04.05.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’(식품의약품안전처고시) 제25조제2항제7호에 따라 효능효과, 용법 용량 및 사용상의 주의사항을 변경하고자 하는 경우로, 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호 [별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

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

※ 면제여부 : 효력시험자료는 동 규정 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 갈음함

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

○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 원료의약품에 관한 자료
 - 완제의약품에 관한 자료
- 안정성에 관한 자료
 - 원료의약품에 관한 자료
 - 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 가속시험자료
 - 완제의약품에 관한 자료
 - 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 가속시험자료
- 독성에 관한 자료
 - 단회투여독성시험자료
 - 반복투여독성시험자료
 - 유전독성시험자료
 - 생식발생독성시험자료
 - 발암성시험자료
 - 기타독성시험자료
 - 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 의존성
 - 항원성 및 면역독성
- 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용요법으로서 국내 기허가 된 의약품 ‘얼리다정(아팔루타마이드)’의 새로운 효능·효과, 용법·용량 및 사용상 주의사항 변경허가 신청 건임
- 효력시험자료는 미제출되었으나, ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’ 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 갈음함
- 제출된 핵심 임상시험 [ARN-509-003(SPARTAN)]은 비전이성(M0) 거세 저항성 전립선암 남성에서의 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 위약-대조, 제3상 임상시험
 - 제출된 자료를 검토한 결과, 1차 유효성 평가변수로서 아팔루타마이드는 위약 대비 무전이 생존 위험이 감소 ($HR=0.280$ (95% CI: 0.227, 0.346; $p<0.0001$))한 것이 관찰되었으며, MFS 중앙값이 위약으로 치료받은 환자에 비해 아팔루타마이드로 치료받은 환자에서 2년 이상 더 길어진 것(시험군 40.5개월, 위약군 16.2개월, 군 간 중앙값 차이 24.3개월)을 동반하여 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의하게 개선되는 치료적 유효성을 확인함
 - 동 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전 임상에서 확인된 동 약물의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사하였음. 대부분의 환자는 시험군과 위약군 모두에서 1회 이상 AEs를 보고하였으며 3등급 이상의 AEs, SAEs의 빈도는 군 간 유사하게 관찰됨. 시험군에서 가장 높은 빈도로 관찰된 AEs는 피부 발진, 피로(대부분 등급 1 또는 2), 체중 감소, 관절통이었으며, 이와 같은 AEs는 표준 치료법을 통해 효과적으로 관리됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 2020년 12월 30일 ‘엘리다정(아팔루타마이드)’은 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용요법으로서 국내 수입품목 신약 허가

1.2. 기원 및 개발경위

- ‘아팔루타마이드’는 경구용 남성호르몬 수용체 억제제(androgen receptor inhibitor, ARI)
 - ARI는 안드로겐이 수용체에 결합하는 것을 경쟁적으로 저해함으로써 신호전달을 차단하여 전립선암 세포의 증식을 감소시키고 세포사멸을 유도함
- ‘비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC)’
 - 전립선 특이항원(PSA)이 상승하는 비전이성 전립선암 환자는 대부분 남성호르몬 박탈요법(ADT)을 받음. 처음에는 ADT를 받는 대부분의 환자에서 PSA가 감소하지만 거세 수준의 혈청 테스토스테론(<50 ng/dL)에도 불구하고 PSA는 다시 상승하기 시작하여 ‘거세저항성 전립선암(CRPC)’이 진행됨. 이와 같은 CRPC 환자가 영상 촬영에서 전이성 질환 증거가 나타나지 않은 경우를 nmCRPC로 정의함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- ‘비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC)’
 - 전립선 특이항원(PSA)이 상승하는 비전이성 전립선암 환자는 대부분 남성호르몬 박탈요법(ADT)을 받음. 처음에는 ADT를 받는 대부분의 환자에서 PSA가 감소하지만 거세 수준의 혈청 테스토스테론(<50 ng/dL)에도 불구하고 PSA는 다시 상승하기 시작하여 ‘거세저항성 전립선암(CRPC)’이 진행됨. 이와 같은 CRPC 환자가 영상 촬영에서 전이성 질환 증거가 나타나지 않은 경우를 nmCRPC로 정의함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 발작, 추락 및 골절, 허혈성 심장병과 허혈성 뇌혈관 장애, 스티븐스-존슨 증후군 (SJS)/독성 표피 괴사 용해 (TEN) 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음
- ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’ 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 같음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: 제출 (미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 1편 (3상 1편) 제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 1편임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[ARN-509-003(SPARTAN)]

- 비전이성(M0) 거세 저항성 전립선암 남성에서의 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 위약-대조, 제3상 임상시험
 - 최초 DCO 2017.05.19. 중간분석 1(Ia1): 위약(ADT) 대비 시험약(아팔루타마이드 240mg, QD + ADT 병용)에서 원격 전이 또는 사망 위험 72% 감소(HR=0.280; 95%CI: 0.227, 0.346; p<0.0001)
 - 최종 DCO 2020.02.01. 최종분석: 위약 대비 시험약에서 사망 위험을 22% 감소(생존기간 중앙값 시험약 74개월, 위약 60개월) (HR=0.784 (95%CI 0.643, 0.956, p=0.0161))(*시험군 398명 중 76명(19%)이 이중눈가림 해제 후 위약으로 전환한 것을 포함해도 군 간 OS의 개선 효과 확인)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[ARN-509-003(SPARTAN)] A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer								
3상	ARN-509-003	PSADT가 10개월 이하로 정의되는 전이 위험이 높은 18세 이상의	무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험	등록 1207명 -시험군 806명 -위약군 401명 -2:1 무작위 배정 <중화> -PSADT: 6개월 이하 vs 초과	1일 1회, 경구투여 -시험군 : 이 약 240mg + ADT -위약군 :	최종 분석 기준 투여 중앙값: 시험군 32.9개월,	1차 평가변수 • 유효성 -우월성 : 위약 대비 시험약의 무전이 생존 2차 평가변수	<1차 평가변수> • 유효성 -DCO 2017년 5월 19일 시점 기준, MFS 발생 위험 72% 감소 -HR 0.280 (95%CI 0.227, 0.346, p<0.0001) -MFS 중앙값은 시험군 40.5개월 vs 위약군 16.2개월

[illegible]

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								-발작 병력 또는 발작이 일어날 수 있는 상태의 환자 -현재 다음 치료 중인 환자(모두 무작위배정 전 최소 4주 동안 중단하거나 대체되어야 함) · 발작 역치를 낮추는 것으로 알려진 약물 (전체 목록은 부록 5 참조) · PSA 수치를 감소시킬 수 있는 생약(예: 톱야자) 및 생약이 아닌(예: 석류) 제품 · 전신(경구/IV/IM) 코티코스테로이드. 임상시험 기간 중 임상적으로 필요한 경우, 코티코스테로이드 단기 사용(≤ 4주)은 허용되나, 가능한 빨리 점감함 · 다른 임상시험에서의 모든 기타 실험적 치료 · 고형 종양이 있는 환자에서 골격 관련 사건 방지를 위해 지시한 제제(예: 데노수맵[Xgeva®]) <1차 평가변수> • 유효성 -(일차 목적) 무작위배정 시점부터 BICR-확인 방사선학적으로 검출된 골 또는 연조직 원격 전이의 최초 근거 또는 모든 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생한 사건 시간의 +1일로 정의되는 무전이 생존의 위약 대비 시험약의 우월성 <2차 평가변수> • 유효성(우월성) 1) 아래 증상성 사건 진행까지의 시간 -골격-관련 사건: 병리적 골절, 척수 압박 또는 외과적 중재 또는 골-방사선 요법의 필요 -신규 전신 항암 요법 개시가 필요한 통증 진행 또는 질병-관련 증상의 악화 -외과적 중재 또는 방사선 요법이 필요한 국소적 종양 진행으로 인한 임상적으로 유의한 증상 발생 2) 세포독성 항암화학요법 개시까지의 시간 3) 무진행 생존(PFS) -진행성 질환은 RECIST v1.1에 근거하여 결정되며, -최소 1개의 측정 가능한 병변을 동반한 환자에서, 최저 직경 합을 기준으로 표적 병변 직경 합의 최소 20%로 정의하며, 동시에 최소 5mm의 절대 증가가 동반되어야 함. 하나 이상의 신규 병변 출현도 진행으로 간주됨 4) 전이까지의 시간(TTM) -무작위배정 시점부터 BICR-확인 방사선학적으로 검출된 골 또는 연조직 원격 전이의 최초 근거 시간의 +1로 정의 5) 전체 생존(OS) • 안전성 -안전성 및 내약성은 AE, 사망, 임상실험실 자료, 활력징후 및 ECG 측면 등 안전성 및 내약성 평가 <결론> • 베이스라인 특성 -총 2132명이 모집, 1207명이 무작위 배정됨(2:1 배정) -임상에 참여한 환자의 연령 중앙값은 74세, 26%는 80세 이상이었음 -대부분의 환자(66%)가 백인, 아시아인은 12% -환자의 최초 진단 부서의 시간 중앙값은 7.9년, 대부분의 환자는 T3(39%) 또는 T2(33%)였음 -전체 환자 중 37%는 글리슨 총점 7점, 44%는 글리슨 총점 7점 초과였음 -PSADT 중앙값은 4.4개월(범위 0.7-10개월)로 전이 진행으로의 위험도가 높은 환자군이었음 -모든 환자는 M0 상태로 nm-CRPC 환자였음 -베이스라인 PSA 농도 중앙값은 시험군 7.8 ng/mL, 위약군 8.0 ng/mL -치료 순응도는 전체 88%로 시험군 93%, 위약군 >80%로 관찰됨 -병용 약물로서 전체 시험대상자의 약 90.6%가 GnRHa 제제를 병용하고 있었음 -노출 기간은 1차 cut-off 시점에서 시험군 61%, 위약군 30%가 치료를 유지하고 있었으며 치료 중앙값은 각각 16.9개월, 11.2개월이었음. 시험군의 70%, 위약군의 45%가 최소 12개월 이상의 치료 지속을 보였으며, 각각 26%, 11%가 최소 24개월 이상의 치료 지속을 보임 → 최종 cut-off 시점에서 시험군의 30%, 위약군의 0%가 투약을 지속하고 있었으며, 치료 중앙값은 각각 33개월, 12개월이었음. 시험군의 59%, 위약군의 14%가 24개월 이상의 치료 지속을 보였으며, 시험군의 45%, 위약군의 1.0%가 36개월 이상의 치료 지속을 보임. cross-over 군의 치료 중앙값도 26.12개월로 위약군 보다 높은 치료 지속이 관찰됨 -시험군에서 용량 감량 비율이 더욱 높았으며(21% vs 15%), 용량 감량을 1회 한 비율은 각각 8.2%, 3.5%이고 감량을 2회 한 비율은 유사하였음(13% vs 11%). 용량 감량의 가장 흔한 원인은 AE(시험군 11%, 위약군 3.3%)의 발생이었음 → 최종 cut-off 시점에서 시험군에서 용량 감량 비율이 더욱 높았으며(26.5% vs 15.9%), 용량 감량을 1회 한 비율은 각각 9.7%, 3.8%이고 감량을 2회 한 비율은 유사하였음(15.8% vs 12.1%). 용량

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								감량의 가장 흔한 원인은 AE(시험군 12.2%, 위약군 3.3%)의 발생이었음. cross-over 군에서도 1회(10.5%) 또는 2회(11.8%)의 용량 감량이 관찰되었으며, 용량 감량의 가장 흔한 원인은 AE(18.4%)의 발생이었음. 해당 결과는 위약군보다는 시험군과 유사한 수준이었음 • 1차 유효성 평가 결과 [*DCO 2017.05.19., median survival follow-up time 20.3 months] - HR=0.280 (95% CI: 0.227, 0.346; $p<0.0001$), MFS 중앙값은 시험군 40.5개월, 위약군 16.2개월 - 시험군의 23%(184명), 위약군의 48%(194명)이 원거리 전이 또는 사망 사건 발생 - MFS 사건의 대부분은 전이(시험군의 22%, 대조군의 48%)로 기인했으며, 시험군의 1.1%(9명), 위약군의 0.7%(3명)은 전이의 증거가 없이 사망함 - 12개월 시점에서 시험군 87%, 위약군 59%가 event-free - 24개월 시점에서 시험군 70%, 위약군 33%가 event-free ↳ 상기 결과는 시험자 평가에 따른 MFS 분석에서도 유사한 결과로 관찰되었으며, 위약군의 67%가 24개월 이내에 질병의 진행이 발생했다는 의미이며 반면 시험군에서의 질병 진행 비율인 30% 대비 의미있는 수치로 판단됨 - MFS 평가에 대한 하위군 분석에서도 일관된 결과가 관찰됨. 특히 PSADT 기간(6개월 기준)과 무관하게 모두 시험약에 유리한 경향이 확인되었음(HR: ≤ 6개월 0.29, >6개월 0.30) • 2차 및 기타 유효성 평가 결과 1) 전이까지의 시간(TTM): MFS 사건이 대부분 전이에 의하였으며, 따라서 TTM 결과도 유사한 경향으로 관찰됨. HR=0.271 (95% CI: 0.219, 0.335; $p<0.0001$), TTM 중앙값은 시험군 40.5개월, 위약군 16.6개월 2) 무진행 생존(PFS): HR=0.291 (95% CI: 0.238, 0.356; $p<0.0001$), PFS 중앙값은 시험군 40.5개월, 위약군 14.7개월 3-1) 증상성 진행까지 시간: HR=0.447 (95% CI: 0.315, 0.634; $p<0.0001$) (*DCO 2017.05.19.) 3-2) 증상성 진행까지의 시간: HR=0.567 (95% CI: 0.443, 0.725; $p<0.0001$) (*DCO 2020.02.01.) - 중앙값은 미도달, 시험군의 156명(19%), 위약군의 108명(27%)가 증상성 진행을 보였으며, 군 간 격차가 관찰됨 4-1) 전체 생존(OS): HR=0.700 (95% CI: 0.472, 1.038; $p=0.0742$) (추적 기간 중앙값 20.3개월 기준, *DCO 2017.05.19.) 4-2) 전체 생존(OS): HR=0.784 (95% CI: 0.643, 0.956; $p=0.0616$) (추적 기간 중앙값 52개월 기준, *DCO 2020.02.01.) ↳ 상기 내용은 76명의 cross-over를 포함하여 분석하였으며, 군 간 교차를 포함하였음에도 약 22%의 사망 위험의 감소가 확인된 점과 함께 위약군(60개월) 대비 시험군(74개월)에서 1년 이상의 생존 중앙값 증가가 관찰됨 ↳ 탐색적 민감도 분석으로서 cross-over 군을 제외하여 분석한 결과 시험군의 생존 중앙값은 동일(74개월)하였으나 위약군은 53개월로 감소하여 OS HR은 0.685 (95% CI: 0.559, 0.839; $p=0.0002$)로 확인되었으며, 생존 중앙값 증가는 약 21개월이었음 ↳ 하위군 분석 결과에서 전반적으로 통계적 유의성은 없으나 시험군에 유리한 경향성(HR<1.0)이 관찰되었으며, 다만 인종의 경우 반대의 결과(HR>1.0)이나 분석군의 적은 레수를 함께 고려해야 함 5) 전이까지의 시간(TTM): HR=0.435 (95% CI: 0.286, 0.661; $p<0.0001$), 시험군 5.7%(64명), 위약군 11%(44명) 발생 6) PSA 반응률: 시험군의 93.3%(752명), 위약군의 14명(3.5%) 반응 ($p<0.0001$, RR 40.090; 95% CI: 20.987, 76.582) * 반응이 있는 PSA의 변화를 적어도 50%의 PSA 값의 감소로 정의하고 해당 반응이 달성된 환자의 비율로 계산 - 개별 환자의 PSA 수치 중앙값을 확인할 때, 12주 시점의 PSA 수치는 시험군에서 약 90%의 감소, 위약군에서 약 40%의 증가가 관찰되었음 7) PSA 진행까지의 시간: HR=0.064 (95% CI: 0.052, 0.080; $p<0.001$), 시험군 23.8%(192명), 위약군 83.3%(334명) 발생 8-1) 이차 무진행 생존(PFS2): HR=0.489 (95% CI: 0.361, 0.662; $p<0.001$) (*DCO 2017.05.19.) * disease progression(PSA, radiographic, symptomatic, or any combination) during first subsequent therapy or death 8-2) 이차 무진행 생존(PFS2): HR=0.565 (95% CI: 0.471, 0.677; $p<0.001$) (*DCO 2020.02.01.) * 전반적으로 first subsequent therapies는 군 간 균형이 유지되었으며, 약 44%의 위험 감소가 관찰됨 9) 화학요법 개시까지의 시간: HR=0.629 (95% CI: 0.489, 0.808; $p=0.0002$) (*DCO 2020.02.01.) - 두 군 모두에서 중앙값에 도달하지는 못하였으나 25th percentile로 비교할 때 시험군은 55개월 (95% CI: 50.00, 61.73), 위약군은 42개월 (95% CI: 34.10, 49.02)로 군 간 격차가 관찰됨 • 안전성 평가 개요 - 전체 약물 노출 중앙값은 시험군 16.9개월, 위약군 11.2개월로 위약군 대비 시험군에서 길게 관찰됨 → 최종

단 계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								cut-off 시점에서 시험군의 30%, 위약군의 0%가 투약을 지속하고 있었으며, 치료 중앙값은 각각 33개월, 12개월이었음 -12개월 시점에서 투여를 유지하고 있는 환자는 시험군 70.1%, 위약군 44.7%로 군 간 차이가 관찰되기 시작하며, 24개월 이상 투여를 지속하는 환자는 2배 이상임(시험군 25.7%, 위약군 11.1%) -first interim 분석 후 76명의 위약군 환자가 시험군으로 cross-over 했으며, 46명(61%)의 환자는 최종 분석(DCO 20.02.01.) 시점까지 시험약 투여를 유지하였음 1) AEs -대부분의 환자는 1회 이상의 AEs를 보고하였음(시험군 97%, 위약군 93%) -3등급 이상의 AEs는 시험군에서 45%, 위약군에서 34%로 보고됨 -투여중단의 원인이 된 AEs는 시험군에서 11%, 위약군에서 7%였음 -SAEs는 시험군 25%, 위약군 23%로 군 간 유사하게 보고되었으며, 사망의 원인이 된 AEs는 시험군 1.2%, 위약군 0.3%로 시험군에서 더욱 높게 관찰됨 -가장 빈번하게 보고($\geq 15\%$)된 AEs는 피로(시험군 30%, 위약군 21%), 고혈압(시험군 25%, 위약군 20%), 피부 발진(시험군 24%, 위약군 5.5%), 설사(시험군 20%, 위약군 15%), 오심(시험군 18%, 위약군 16%), 체중 감소(시험군 16%, 위약군 6.3%), 관절통(시험군 16%, 위약군 7.5%), 낙상(시험군 16%, 위약군 9.0%)이었음 -약물의 노출도를 고려할 때(event per 100 P-Y), 위약군 대비 시험군에서 높게 관찰된 AEs는 피로, 피부 발진, 체중 감소, 관절통 및 낙상이었으며, 시험군 대비 위약군에서 높게 관찰된 AEs는 설사 및 오심이었음 2) 3등급 이상의 AEs -3등급 이상의 AEs는 시험군의 45%, 위약군의 34%에서 보고되었으며 가장 빈번하게 보고된($\geq 3\%$) 3등급 이상의 AEs는 피부 발진과 고혈압임 -(고혈압) 3등급 이상의 고혈압은 두 군에서 유사한 빈도로 관찰되었으며(시험군 14%, 위약군 12%), 4등급 이상의 고혈압은 보고되지 않았음. 약물의 노출도를 고려할 때(event per 100 P-Y), 시험군은 15.2, 위약군은 16.3으로 군 간 차이가 관찰되지 않음 -(피부 발진) 3등급 이상의 피부 발진은 시험군에서 5.2%로 위약군의 0.3% 대비 높게 관찰됨 3) 사망 -임상시험용약의 마지막 투여 후 28일 이내 발생한 사망의 경우 시험군이 1.2%(10명), 위약군이 1명(0.3%)으로 위약군 대비 시험약에서 높게 관찰됨 -시험군에서 발생한 사망 사건 중 3명은 질병의 진행, 7명은 AEs 발생에 의했음. 2건(0.2%) 이상으로 사망의 원인이 된 AEs는 패혈증과 전립선암이며, 그 외의 모든 원인은 각 1명에서 발생함 -위약군에서 발생한 1건의 사망 사건은 AEs 발생에 의했음 4) SAEs -시험군에서 25%, 위약군에서 23% 보고되었으며, 위약군 대비 시험군에서 높게 관찰되면서 빈번하게 보고된($\geq 1\%$) SAEs는 골절(시험군 3.4%, 위약군 0.8%), 비뇨기관 감염(시험군 1.2%, 위약군 0.8%), 폐렴(시험군 1.1%, 위약군 0.5%), 패혈증(시험군 1.0%, 위약군 0%)이었음 -위약군 대비 시험군에서 높게 관찰되면서 빈번하게 보고된($\geq 1\%$) SAEs는 혈뇨(시험군 1.6%, 위약군 2.0%), 뇨 저류(시험군 1.2%, 위약군 3.8%), 급성 신장 손상(시험군 0.7%, 위약군 1.0%), 비뇨기관 폐색(시험군 0.2%, 위약군 1.0%), hydronephrosis(시험군 1.0%, 위약군 2.0%)이었음 5) 투여중단의 원인이 된 AEs -투여중단의 원인이 된 AEs는 시험군 11%, 위약군 7.0%로 시험군에서 높게 관찰되었음. 피부 발진은 가장 빈번하게 투여중단의 원인이 된 AEs로 군 간 발생률 차이의 원인임. 그 외의 원인은 대부분 낮은 빈도(<1%)로 보고되었으며 피로 AEs만 예외적으로 시험군에서 1%로 보고됨(위약군 0.3%) 6) 제형 변경에 따른 분석 -임상시험계획 amendment 6에 따라 제형은 연질 캡슐에서 정제로 변경된 바 있음(한국의 경우 최초 승인 버전이 amendment 6임). 따라서 캡슐만을 투여받은 환자군은 205명(시험군 100, 위약군 105), 정제만을 투여받은 환자군은 428명(시험군 292, 위약군 136), 두 개 제형을 모두 투여받은 환자군은 568명(시험군 411, 위약군)임 -투여기간으로 분류할 때, 캡슐 투여기간이 긴 환자는 324명(시험군 169, 위약군 155), 정제 투여기간이 긴 환자는 877명(시험군 634, 위약군 243)이었음 -캡슐만을 투여받은 환자군이 시험 초기에 모집되었으므로 해당 환자에 대한 추적 기간이 더욱 긴 편임. 캡슐만을 투여받은 환자군의 추적 기간 중앙값은 15.1개월, 두 개 제형을 모두 투여받은 환자군의 추적 기간 중앙값은 25.6개월이었으며, 정제만을 투여받은 환자군의 추적 기간 중앙값은 11.2개월이었음 -캡슐만을 투여받은 환자의 노출 중앙값이 가장 짧았으며(시험군 4.3개월, 위약군 4.6개월), 두 개 제형을 모두

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		투여받은 환자의 노출 중앙값이 가장 길었음(시험군 24개월, 위약군 18개월). 정제만을 투여받은 환자의 노출 중앙값은 시험군 13개월, 위약군 11개월이었음 -전반적인 안전성 검토 결과 3개 투여 제형 변경에 따른 군 간 AEs는 유사하게 관찰되었음. 시험군 중 정제만을 투여한 군에서 GI SOC AEs 빈도가 가장 낮게(43%) 보고되었으며, 반면 캡슐만을 투여한 군은 가장 높게(72%) 보고됨. 이와 같은 군 간 차이는 캡슐제 제형에서 포함된 부형제가 정제는 미포함되었으며, 캡슐제를 먹었던 군의 경우 총 8캡슐을 복용한 반면 정제의 경우 4정을 복용한 변화에 의한 것으로 예상됨. 위약군 내에서도 비교한 결과 정제만을 투여한 군에서 GI SOC AEs 빈도가 가장 낮게 관찰됨(45%) -유효성 검토 결과, MFS 및 PFS 반응이 군 간 유사하게 관찰되었음						

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

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

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

- 해당 없음

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

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- ARN-509-003(SPARTAN)
 - 시험 대상인 nm-CRPC 환자군에서 시험약(아팔루타마이드 240mg QD)과 ADT의 병용요법은 ADT 단독요법 대비 원격전이 또는 사망 위험을 약 72% 감소시켰으며, 그밖에 2차 및 기타 유효성 평가변수에서도 전이까지의 시간, PFS 및 증상 진행까지의 시간, PSA의 진행 등에서도 유의적인 치료 유익성이 확인됨
 - 1차 유효성 평가변수인 MFS 중 시험대상자의 사망 사건이 거의 발생하지 않음에 따라 해당 평가변수는 대상 모집단에서 임상적으로 주요한 사건인 골/연골 전이에 대한 평가를 대변한다고 판단할 수 있으며, 그 결과 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨
 - 전체 생존의 경우 자료의 미성숙으로 시험군은 OS 중앙값에 도달하지 않았으나, 제출된 자료에서 판단할 때 위약군 대비 시험군에서 사망의 위험이 약 30% 감소함 → 최종 cut-off 시점에서 시험군의 OS 중앙값은 중앙값에 도달하지 않았으나, 위약군의 OS 중앙값은 39.03개월로 위약군 대비 시험군에서 사망의 위험이 약 30% 감소함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- ARN-509-003(SPARTAN)
 - 시험 대상인 NM-CRPC 환자에서 시험약과 ADT의 병용은 수용할 만한 안전성 프로파일로 확인됨. 시험군의 투여 중앙값(16.9개월)이 대조군의 투여 중앙값(11.2개월) 대비 긴 투여 기간임에도 군 간 유의적인 안전성 프로

파일은 관찰되지 않았음

- 시험 중 제형의 변경이 발생하였으나 투여된 제형에 따른 하위군 분석에서도 군 간 차이는 관찰되지 않았으며, 다만 임상용 제형인 캡슐 제형에 포함된 부형제로 인해 최종 상용 제형인 정제 대비 GI SOC AEs가 높게 관찰됨
- 시험군에서 가장 높은 빈도로 관찰된 AEs는 피부 발진, 피로(대부분 등급 1 또는 2), 체중 감소, 관절통이었음. 이와 같은 AEs는 표준 치료법을 통해 효과적으로 관리되었음
- 동 시험에서 관찰된 AEs는 기존에 수행된 동 약물의 임상시험에서도 보고된 AEs로서 이와 같은 경향은 이전의 임상에서 확인된 아팔루타마이드의 안전성 프로파일과 전반적으로 일치하다고 판단할 수 있음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.6. 가교자료 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- ARN-509-003(SPARTAN)
 - 비전이성(M0) 거세 저항성 전립선암 남성에서의 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 위약-대조, 제3상 임상시험임
 - 제출된 자료를 검토한 결과, 1차 유효성 평가변수로서 아팔루타마이드는 위약 대비 무전이 생존 위험이 감소 (HR=0.280 (95% CI: 0.227, 0.346; $p<0.0001$))한 것이 관찰되었으며, MFS 중앙값이 위약으로 치료받은 환자에 비해 아팔루타마이드로 치료받은 환자에서 2년 이상 더 길어진 것(시험군 40.5개월, 위약군 16.2개월, 군 간 중앙값 차이 24.3개월)을 동반하여 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의하게 개선되는 치료적 유익성을 확인함
 - 동 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 올라파립의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA, 유럽 EMA 품목허가

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

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국얀센(주)	허가일	2020.12.30.
제품명	엘리다정(아팔루타마이드)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 4.2, 2023.3.3.
주성분 및 함량	이 약 1정 중 주성분 ‘아팔루타마이드’(별규) 60mg		
효능·효과	1. 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단 요법(ADT)과 병용 2. 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC) 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 발작 - 추락 - 비-병리적 골절	- 일반적인 의약품 감시 활동 · 표적 추적조사 설문지 - 시판후조사(사용성적조사)	- 첨부문서
- 허혈성 심장병 - 허혈성 뇌혈관 장애	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판후조사(사용성적조사)	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
없음	-	-
3. 중요한 부족정보		
- 중증 간장애 환자에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판후조사(사용성적조사) - 간기능이 정상인 시험대상자에비해 중증 간장애를 가진 시험대상자에서 apalutamide의 약동학적 특성을 평가하기 위한 단회투여, 공개시험	- 첨부문서
- 임상적으로 유의한 심혈관질환 환자에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판후조사(사용성적조사)	- 없음

끝.