

# 의약품 품목허가 보고서

|                      |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                    |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 접수일자                 | 2020-01-31                                                         | 접수번호                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 20200012039                                                        |
| 신청구분                 | 신약                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                    |
| 신청인 (회사명)            | (주)한국안센                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                    |
| 제 품 명                | 얼리다정(아팔루타마이드)                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                    |
| 주성분명<br>(원료의약품등록 번호) | 아팔루타마이드                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                    |
| 제조/수입 품목             | <input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입 | 전문/일반                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반 |
| 제형/함량                | 1정(721밀리그램) 중 아팔루타마이드(별규) 60밀리그램                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                    |
| 신청<br>사항             | 효능효과                                                               | 전이성 거세 감수성 전립선암 (mCSPC) 환자의 치료                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                    |
|                      | 용법용량                                                               | <p>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.</p> <p>1. 신장애 환자<br/>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 신장장애를 가진 피험자 (eGFR이 30~89 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 사이)는 정상 신장 기능을 가진 피험자(eGFR이 90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 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/1.73m<sup>2</sup>)을 가진 환자에 대한 자료는 없다.</p> <p>2. 간장애 환자<br/>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</p> |                                                                    |

|                |                                   |                                  |                                                                                  |
|----------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                |                                   | 환자 (Child-Pugh 등급 C)에 대한 자료는 없다. |                                                                                  |
| 최종<br>허가<br>사항 | 허가일자                              | 2020-12-30                       |                                                                                  |
|                | 효능·효과                             | 붙임 참조                            |                                                                                  |
|                | 용법·용량                             | 붙임 참조                            |                                                                                  |
|                | 사용상의<br>주의사항                      | 붙임 참조                            |                                                                                  |
|                | 저장방법 및<br>사용기간                    | 붙임 참조                            |                                                                                  |
|                | 허가조건                              | 붙임 참조                            |                                                                                  |
| 국외 허가현황        |                                   | FDA("19.9.17), EMA("20.01.29)    |                                                                                  |
| 허가부서           | 허가총괄담당관                           | 허가담당자                            | 김원일, 도원임, 이수정                                                                    |
| 심사부서           | 종양항생약품과<br>침단의약품품질심사과<br>의약품안전평가과 | 심사담당자                            | (안유) 전설희, 안미령, 김영립<br>(기시) 구민지, 송영미, 오일웅<br>(위해성) 전설희, 안미령, 김영립<br>김보라, 문성은, 김정연 |
| GMP*<br>평가부서   | 의약품품질과                            | GMP 담당자                          | 안창수, 박미자, 오정원                                                                    |

\* 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

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/1.73m<sup>2</sup> 사이)는 정상 신장 기능을 가진 피험자(eGFR이 90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 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/1.73m<sup>2</sup>)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 등에서 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

전이성 거세 감수성 전립선 암의 치료 임상연구에서의 약물 이상반응

무작위 배정 임상 연구에서 이 약으로 투여한 군에서 더 흔하게 (2% 이상) 발생한 것으로 보고된 이상 반응 중, 가장 흔한 부작용은(15% 이상) 관절염, 피로, 발진, 고혈압, 안면의 홍조였다. 표 1에서는 56021927PCR3002 (mCRPC)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 (mCRPC)의 약물 이상반응

| 기관 분류                   |       | 아팔루타마이드<br>N=524 |                  | 위약<br>N=527 |                  |
|-------------------------|-------|------------------|------------------|-------------|------------------|
| 약물이상반응                  | 빈도    | 모든 등급<br>%       | 3-4등급<br>%       | 모든 등급<br>%  | 3-4등급<br>%       |
| <b>전신 장애 및 투여 부위 병태</b> |       |                  |                  |             |                  |
| 피로 <sup>2</sup>         | 매우 자주 | 19.7             | 1.5              | 16.7        | 1.1              |
| <b>근골격 및 결합 조직</b>      |       |                  |                  |             |                  |
| 관절통 <sup>2</sup>        | 매우 자주 | 17.4             | 0.4              | 14.8        | 0.9              |
| 근육 연축                   | 자주    | 3.1              | 0                | 1.9         | 0                |
| <b>피부 및 피하 조직</b>       |       |                  |                  |             |                  |
| 발진 <sup>1</sup>         | 매우 자주 | 27.9             | 6.3              | 8.9         | 0.8              |
| 소양증                     | 매우 자주 | 10.7             | 0.2              | 4.6         | 0.2              |
| <b>신경계</b>              |       |                  |                  |             |                  |
| 미각 이상                   | 자주    | 3.2              | 0                | 0.6         | 0                |
| 허혈성 뇌혈관 장애 <sup>6</sup> | 자주    | 1.5              | 0.6              | 1.5         | 0.2              |
| 발작                      | 때때로   | 0.6              | 0.2              | 0.4         | 0                |
| <b>대사 및 영양</b>          |       |                  |                  |             |                  |
| 고콜레스테롤 혈증               | 자주    | 4.6              | 0.4              | 0.8         | 0                |
| 고중성지방 혈증                | 자주    | 3.4              | 0.6              | 1.3         | 0.4              |
| <b>심장 장애</b>            |       |                  |                  |             |                  |
| 허혈성 심장병 <sup>3</sup>    | 자주    | 4.4              | 2.3 <sup>4</sup> | 1.5         | 0.6 <sup>4</sup> |
| <b>혈관 장애</b>            |       |                  |                  |             |                  |
| 안면의 홍조                  | 매우 자주 | 22.7             | 0                | 16.3        | 0                |
| 고혈압                     | 매우 자주 | 17.7             | 8.4              | 15.6        | 9.1              |
| <b>위장관계</b>             |       |                  |                  |             |                  |
| 설사                      | 자주    | 9.4              | 0.2              | 6.1         | 0.2              |
| <b>내분비계</b>             |       |                  |                  |             |                  |
| 갑상선 저하증 <sup>5</sup>    | 자주    | 6.5              | 0                | 1.1         | 0                |

<sup>1</sup> 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.

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 3-5등급을 포함한다.

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

<sup>6</sup> 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.

비전이성 거세 저항성 전립선 암의 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-509-003의 약물이상반응

| 기관 분류                   |       | 아팔루타마이드<br>N=803 |         | 위약<br>N=398 |         |
|-------------------------|-------|------------------|---------|-------------|---------|
| 약물이상반응                  | 빈도    | 모든 등급 %          | 3-4등급 % | 모든 등급 %     | 3-4등급 % |
| 전신 장애 및 투여 부위 병태        |       |                  |         |             |         |
| 피로 <sup>4</sup>         | 매우 자주 | 30.4             | 0.9     | 21.1        | 0.3     |
| 근골격 및 결합 조직             |       |                  |         |             |         |
| 관절통 <sup>4</sup>        | 매우 자주 | 15.9             | 0       | 7.5         | 0       |
| 피부 및 피하 조직              |       |                  |         |             |         |
| 피부 발진 <sup>1</sup>      | 매우 자주 | 24.7             | 5.2     | 6           | 0.3     |
| 소양증 <sup>4</sup>        | 자주    | 6.2              | 0.2     | 1.5         | 0       |
| 신경계                     |       |                  |         |             |         |
| 허혈성 뇌혈관 장애 <sup>5</sup> | 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 <sup>4</sup>         | 매우 자주 | 15.6             | 1.7     | 9.0         | 0.8     |
| 골절 <sup>2</sup>         | 매우 자주 | 11.7             | 2.7     | 6.5         | 0.8     |
| 임상 검사                   |       |                  |         |             |         |
| 체중 감소 <sup>4</sup>      | 매우 자주 | 16.1             | 1.1     | 6.3         | 0.3     |
| 내분비 장애                  |       |                  |         |             |         |
| 갑상선 저하증 <sup>3</sup>    | 자주    | 8.1              | 0       | 2.0         | 0       |

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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, 안면 골 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.

<sup>3</sup> 갑상선 저하증, 갑상선 자극 호르몬 증가, 티록신 감소, 자가 면역성 갑상선염, 유리 티록신 감소, 삼

-요오드티로닌 감소를 포함한다.

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

<sup>5</sup> 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. Garde 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 임상검사치에 대한 영향

ARN-509-003 시험에서 이 약을 투여한 환자의 6.1%, 위약을 투여한 환자의 1.5%에서 고콜레스테롤혈증이 관찰되었다. 이 약을 투여한 환자의 3.5%, 위약을 투여한 0.8% 환자에서 고중성지방혈증이 관찰되었다.

#### ④ 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<br>이상 반응                 | 자발보고율로부터 추정된 빈도 | 이 약을사용한 임상 연구에서 추정된 빈도 |
| 대사 및 영양 장애                     |                 |                        |
| 식욕 감소                          | 흔하지 않게          | 매우 흔하게                 |
| 호흡기, 흉곽 및 종격 장애                |                 |                        |
| 간질성 폐 질환 <sup>a</sup>          | 알려지지 않음         | 알려지지 않음                |
| 피부 및 피하 조직 장애                  |                 |                        |

<sup>a</sup> 이 이상 반응은 임상 연구에서는 밝혀지지 않았다.

#### 4. 일반적 주의

##### 1) 추락 및 골절

- 치료 지침에 따라 골절 위험이 있는 환자를 모니터링 및 관리해야 하며 적절한 골 표적 치료제의 사용을 고려한다. nmCRPC를 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. mCRPC를 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 위약을 투여한 환자의 2%에서 허혈성 심장병이 발생하였다. 각 군에서 2명의 환자가 허혈성 심혈관 장애로 사망하였다. 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.

#### 5. 상호작용

##### 1) CYP2C8을 억제하는 약물

약물-약물 상호작용 연구에서 젬피프로질 (강력한 CYP2C8 억제제)과 이 약 240mg을 같이 단 회 투여한 경우 아팔루타미드의 C<sub>max</sub>는 21% 감소했고, AUC는 68% 증가하였다. 시뮬레이션에 따르면 젬피프로질은 아팔루타마이드의 정상 상태 C<sub>max</sub>와 AUC를 각각 32%, 44% 증가시킬 것으로 예상된다. 초기 용량 조절은 필요하지 않으나 내약성에 기반하여 이 약의 용량을 줄이는 것을 고려한다. CYP2C8의 경도 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 C<sub>max</sub>는 22% 감소했고, AUC는 유사하였다. 시뮬레이션에 따르면 케토코나졸 (강력한 CYP3A4 억제제)은 아팔루타마이드의 정상 상태 C<sub>max</sub>와 AUC를 각각 38%, 51% 증가시킬 것으로 예상된다. 활성 성분의 경우 정상 상태 C<sub>max</sub>와 AUC를 각각 23%, 28% 증가시킬 것으로 예상된다. 초기 용량 조절은 필요하지 않으나 내약성에 기반하여 이 약의 용량을 줄이는 것을 고려한다. CYP3A4의 경도 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. 이 약의 동물 생식 및 발달 연구는 수행되지 않았다.

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 피험자 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) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의

약품 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 vitro 조건에서 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  (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  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (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 1-5 시간). 평균 절대 경구 생체 이용률은 약 100%이며, 이는 경구 투여 후 아팔루타마이드가 완전히 흡수됨을 나타낸다.

공복 상태 및 고지방 식사를 한 건강한 피험자에게 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

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

대사는 아팔루타마이드의 주된 배설 경로이다. 주로 CYP2C8와 CYP3A4에 의해 대사되어 N-데스메틸아팔루타마이드를 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 70일째까지 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 전이성 거세감수성 전립선암 환자 대상으로 한 1개의 무작위 배정, 위약 대조, 다기관 임상 3상 연구(56021927PCR3002)를 통해 입증되었다.

##### ■ 56021927PCR3002연구: 전이성 거세감수성 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 전세계 지역에 따라 계층화 하였다. 암의 용적이 크거나 작은 전이성 거세 감수성 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 이상이였다. 인종 분포는 코카시안 68%, 아시안 22% 및 흑인 2%였다. 대상자의 63%가 암의 용적이 큰 상태였고(hi-volume disease) 27%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%)이였다. 68%의 대상자는 비전 단계에서 1세대 항안드로겐요법의 치료 경험이 있었다. 위약 투여군 중 1명을 제외하고는 임상시험 시작 단계에서 ECOG 활동도 점수가 0또는 1이였다. 연구 치료를 중단한 대상자 (위약 투여군 271명, 이약 투여군 170명) 중, 중단의 가장 흔한 사유는 질병의 진행이였다. 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)이였다. 이 연구의 유효성 결과는 아래 표4, 그림 1, 그림 2에 요약되어 있다.

| 표 4: 유효성 결과 요약 - Intent-to-treat 전이성 거세감수성 전립선암 (56021927PCR3002) |                      |             |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------|
| 평가지표                                                              | 이 약<br>N=525         | 위약<br>N=527 |
| 전체생존기간                                                            |                      |             |
| 사망 (%)                                                            | 83 (16%)             | 117 (22%)   |
| 중앙값, 개월 (95% CI)                                                  | NE (NE, NE)          | NE (NE, NE) |
| 위험비 (95% CI) <sup>a</sup>                                         | 0.671 (0.507, 0.890) |             |

|                                                                                                                                                                                                   |                      |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| p-value <sup>b</sup>                                                                                                                                                                              | 0.0053               |                      |
| 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) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                         | 0.484 (0.391, 0.600) |                      |
| p-value <sup>b</sup>                                                                                                                                                                              | <.0001               |                      |
| <sup>a</sup> 위험 비는 계층화된 비례위험모형에서 도출된다. 위험비 <1 은 적극적인 치료를 선호한다.<br><sup>b</sup> p-value는 진단 시의 Gleason 점수로 층화된 로그 순위법에서 도출된다. (≤7 vs. >7), 지역 (NA/EU vs 기타 국가) 및 이전의 도세탁셀 사용 (유vs 무)<br>NE=해당하지 않음 |                      |                      |

위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 OS및 rPFS가 통계적으로 유의한 개선을 보였다. 암 용적의 대/소, 이전의 도세탁셀 사용의 유/무, 나이 (65세 미만, 65세 이상 또는 75세 이상), PSA 기저치가 평균 이상 (예/아니오) 그리고 뼈 병변의 수 (10개 이하 혹은 초과)등 대상자 하위 그룹 들에서 일관 된 개선이 관찰되었다.

그림 1: OS에 대한 카플란-마이어 곡선: Intent-to-treat 전이성 거세감수성 전립선암 (56021927PCR3002)

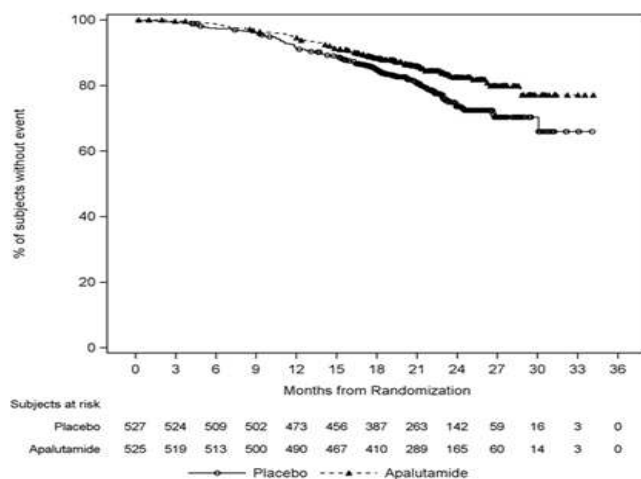
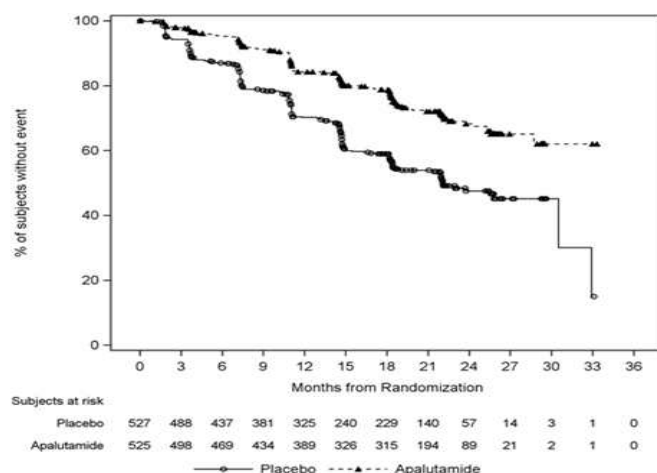


그림 2: rPFS에 대한 카플란-마이어 곡선: Intent-to-treat 전이성 거세감수성 전립선암 (56021927PCR3002)



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

FACT-P에 의해 측정된 기능적 결과는 이 약 투여군과 위약 투여군의 차이가 없었다. 이 약 투여군에서 기준선으로부터 유의한 FACT-P의 총 점수 변화는 없었으며 (25사이클, LS 평균 0.50) 위약과 비교하여 차이가 없었다. (p=0.24).

#### 4) 비임상시험 정보

##### (1) 발암성 및 돌연변이 유발성

아팔루타마이드의 발암 가능성을 평가하기 위한 장기간 동물 연구는 수행되지 않았다. 아팔루타마이드는 박테리아 복귀 돌연변이 (Ames) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았고, 체외 염색체 이상검사, 쥐에서 체내 소핵 시험 또는 comet assay에서 유전 독성이 없었다.

##### (2) 생식능

아팔루타마이드의 약리 활성과 일관성 있었던 반복투여 독성시험 결과에 따르면, 아팔루타마이드를 투여로 인해 남성 생식능력의 장애가 나타날 수 있다. 수컷 쥐 (최대 26주)와 개 (최대 39주)의 반복 투여 독성시험에서, 일일 25mg/kg 이상 투여 받은 쥐 (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 쥐를 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 쥐에 대한 영향은 마지막 아팔루타마이드 투여 후 8주 후에 되돌릴 수 있었다.

#### ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1 ~ 30 °C) 보관, 제조일로부터 24개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

#### ○ 주성분명: 아팔루타마이드

등록번호: 수81-24-ND

제조소 명칭 및 소재지: Janssen Pharmaceuticals Inc, 1440 Olympic Dr.Athens, GA 30601, USA

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임
- (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항 제1호 <붙임 2 참조>

### 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

### 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

### 1.8 검토이력

| 구 분        | 품목허가        | 기준및시험방법<br>관련 자료 | 안전성·유효성<br>관련 자료 | 제조및품질관리기<br>준 관련 자료 | 원료의약품등록<br>관련 자료 |
|------------|-------------|------------------|------------------|---------------------|------------------|
| 신청일자       | 2020.01.31. | 2020.01.31.      | 2020.01.31.      | 2020.01.31.         | 2020.01.31.      |
| 보완요청<br>일자 | 2020.04.20. | 2020.04.22.      | 2020.04.22.      | 2020.03.18.         | 2020.03.27.      |
| 보완접수<br>일자 | 2020.09.21  | 2020.09.21       | 2020.09.21       | 2020.10.08.         | 2020.08.10.      |
| 최종처리<br>일자 | 2020.12.30. | 2020.12.14.      | 2020.12.14.      | 2020.10.27.         | 2020.12.29       |

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

## [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

### 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료                             |  | 자 료 번 호 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |              |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---------------------------------------|--|---------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|                                       |  | 1       | 2  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 3  |    |    |              | 4 |   |   |   |   |   | 5 |   |   |   | 6 |   | 7 | 8 |
|                                       |  |         | 가  |    |    |    |    |    |    |    | 나  |    |    |    |    |    | 가  |    | 나  |              | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 |   |   |
|                                       |  |         | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 1)           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 1. 화학구조 또는<br>본질조성이 전혀 새로운<br>신물질 의약품 |  | ○       | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○            | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |   |   |
| 제출자료                                  |  | ○       | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | 제28조2항 근거 면제 |   |   |   |   |   |   |   |   |   | ○ | ○ | ○ | ○ |   |

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

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

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 비임상시험은 미국, 캐나다, 유럽 허가(의약품집)로 면제 신청하였으며 동규정 제28조2항에 근거하여 타당함
- 본 안유심사 검토결과, 신청한 적응증(전이성거세감수성전립선암(mCSPC) 환자의치료)에 이 약을 투여하였을 때, 위약 대비 rPFS, OS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨
  - 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제7조 제6호 마목에 의거 이 약이 생존기간 연장에 미치는 영향을 입증하기 위한 최종보고서 제출이 요구됨
  - 안전성 측면에서 골절, 발진, 고혈압 등 동일계열에서 알려진 이상반응이 많이 발생하였음
  - 발작(경련)의 경우, 동일 계열 약물인 엔잘루타마이드와 발생 비율(0.4%)이 유사하였음, 발작의 위험성을 고려하여 경고항에 해당 문구를 추가할 필요가 있음
  - 아비라테론 투여 시 최근 문제가 된 골절 발생 증가의 경우, 시험약은 위약보다 골절의 발생율이 높았으나 전반적으로 낮은 발생율을 보였으며 중증도가 낮아 추가적인 안전조치는 필요하지 않다고 판단됨
- 가교자료에서 한국인 75명이 참여하여 7.1%의 비율을 보임
  - 통상적으로 가교자료에 활용하는 참여비율(10%)보다 낮지만 안전성, 유효성 측면에서 전체군과 차이를 보이지 않으며 복용순응도가 높고 약동학적 측면에서 인종차를 나타내지 않는 것으로 판단됨
  - 유효성(rPFS, OS) 측면에서 한국인과 전체 환자군 모두 중앙값을 산출하지 못했으나 전체 모집단과 유사한 위험비를 보임
  - 안전성 측면에서 한국인은 전체 집단과 이상반응 발생빈도 및 종류에서 유사한 양상을 보였으며 제안된 용법용량에 대한 순응도가 높고 이상반응으로 인한 용량감량 비율이 전체군과 유사(한국인 8.8%, 전체 7.1%)한 것으로 나타남
  - 약동학적 측면에서 한국인 33명을 포함한 집단 약동학 분석 결과, 한국인과 전체 환자군의 AUC는 유사한 것으로 나타남
- 위해성 관리 계획에서 동일계열의 알려진 이상반응(발작, 골절, 심장장애)을 규명된 이상반응으로 정의하였으며 이를 고려하여 시판 후 조사를 계획하였고(설문지 등 반영) 허가사항에 반영하였음
- 열리다 PMS 등록가능한 환자수 산출 근거가 명확하지 않으며 해당질환에 보험급여되는 약물이 없는 점으로 볼 때, 투여가능 환자 수에 대한 객관적인 판단은 어려움
  - 유사 계열 및 유사 적응증 약물인 엑스탄디언질캡슐의 경우, 2015년에 6년 3000례의 시판 후 조사를 계획하였으나 지난 3월 질병의 특성(환자 수 모집의 어려움)을 이유로 650례로 최종 증례수를 조정하였음
- 발작의 발생율에 대한 추가분석 결과 및 발작 이외의 중대한 이상반응 발생율을 감안하여 산출한 조사예수(500예)는 타당성이 인정됨
  - 또한, 작용기전 측면에서 신규성은 없다고 생각됨
- 이상반응과 등록가능 환자 수 등을 종합적으로 고려했을 때, 600례의 사례수집이 타당하다고 판단됨

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

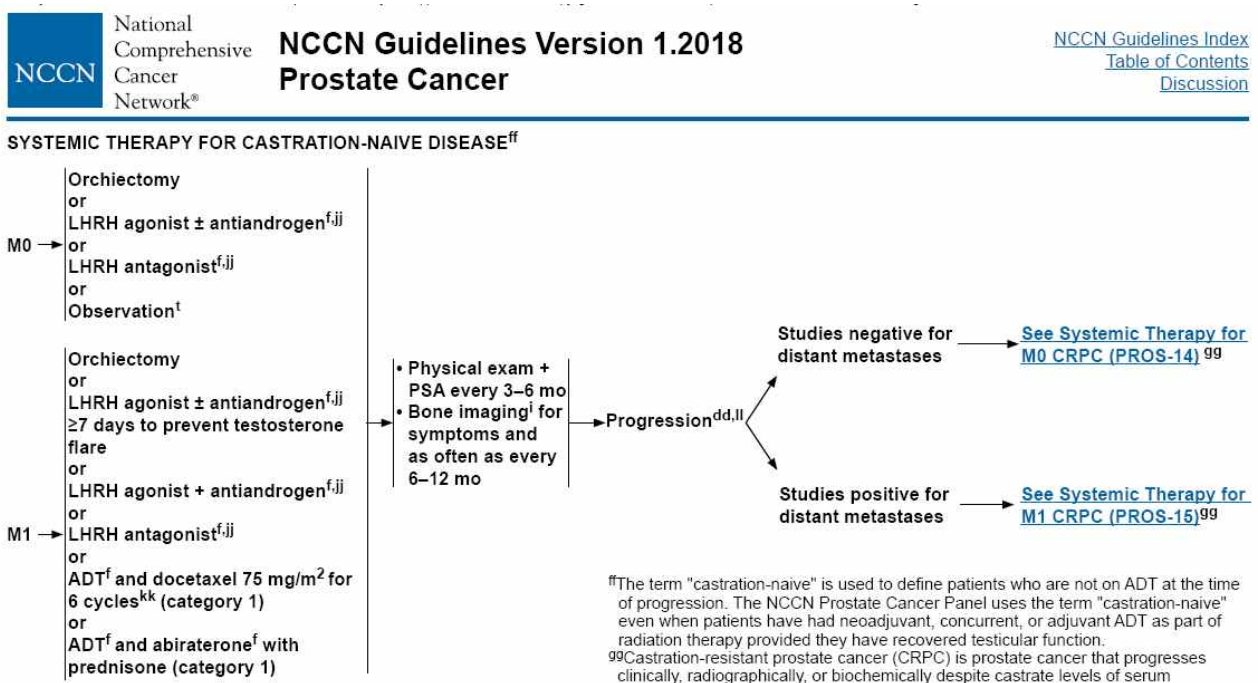
### 1.1. 제품정보

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

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 국내외 개발현황에 관한 자료
- FDA 허가 : 2019.9.17
- EMA 허가 : 2020.1.29.

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법



### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 발작, 발진, 심혈관장애(고혈압 등), 골절

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 수행 중인 주요 임상시험 목록(전립선암)

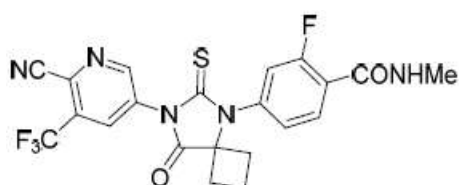
|                         |                                                                                                                                                 |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 승인공문                    | 임상시험제목                                                                                                                                          |
| 임상제도과-2734(2014.06.03)호 | 비전이성(M0) 거세 저항성 전립선암 남성에서의 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 제3상 ARN-509 임상시험                                                                            |
| 임상제도과-407(2015.01.27)호  | 화학요법 경험 없는 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC) 시험대상자에서 JNJ-56021927을 아비라테론 아세테이트+프레드니손과 병용할 때와 아비라테론 아세테이트+프레드니손만 병용할 때를 비교하는 제3상, 무작위배정, 위약 대조, 이중-눈가림 임상시험 |
| 임상제도과-5001(2015.09.10)호 | 저용적의 전이성 호르몬-감수성 전립선암 (mHSPC)이 있는 대상자에서 JNJ-56021927 + 안드로젠 박탈 요법 (ADT) 대 ADT의 제 3상, 무작위배정, 위약-대조, 이중-눈가림 임상시험                                  |
| 임상제도과-1373(2016.03.15)호 | 일차 방사선 요법으로 치료를 받고 있는 고위험, 국소성 또는 국소 진행성 전립선암이 있는 임상시험 대상자에서 JNJ-56021927의 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조 제 3상 임상시험                                      |

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 342.1.1. 일반정보

- 명칭: 아팔루타마이드(Apalutamide)
- 일반명: 4-[7-[6-cyano-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide
- 분자식: C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (477.43 g/mol)
- 구조식



#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

|                                                                                                                                                       |                                          |                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ■ 정상                                                                                                                                                  | ■ 확인시험                                   | 시정치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 ) |
| 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타 ) |                                          |                                                                                                                                                        |
| <input type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분                                                                                                                 | <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분  |                                                                                                                                                        |
| <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험                                                                                           | ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 |                                                                                                                                                        |
| *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다                                                                                                                                 |                                          |                                                                                                                                                        |

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

## 2.2.2. 완제의약품 시험항목

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| ■ 정상    ■ 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타(점도) )<br>순도시험 ( ■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분<br><input type="checkbox"/> 특수시험   ■ 기타시험(결정형)    ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액<br><i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>                                                                                                                                                                      |  |
| 제제시험<br>■ 봉해/용출시험   ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험<br><input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험<br><input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험<br><input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험<br><i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i> |  |

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

| 시험종류   | 시험조건       | 용기형태/재질                 | 결과 |
|--------|------------|-------------------------|----|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | 이중 LDPE bag, Fiber drum | 적합 |
| 가속시험   | 40℃/75% RH |                         | 적합 |

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

### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

| 시험종류   | 시험조건       | 용기형태/재질                              | 결과 |
|--------|------------|--------------------------------------|----|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | 블리스터 포장 (PVC-PCTFE film 필름, 알루미늄 호일) | 적합 |
| 중간조건시험 | 30℃/75% RH |                                      | 적합 |
| 가속시험   | 40℃/75% RH |                                      | 적합 |

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24 개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24 개월)은 타당함.

## 4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3) : 미국, 캐나다, 유럽 허가(의약품집) 근거 면제

## 5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2) : 미국, 캐나다, 유럽 허가(의약품집) 근거 면제

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(미국)

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 6건, 1상 5건, 2상 1(연계)건, 3상 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 3002(TITAN)임

### 6.3. 생물약제학시험

- 제제의 개발과정에서 제제처방이나 제조방법이 변경되는 경우, 변경 전후 의약품을 비교하는 약동학(PK) 시험이나 비교용출시험
  - 중추적 제3상 임상 배치, 일차 안정성 배치 및 제안된 시판 제제 간에 60-mg FC 정 (G023)의 정성적 또는 정량적 조성에 아무런 변화가 없었다. 시판 정제는 임상 정제와 음각만 다르다. 확인 목적을 위해, 시판 정제는 한 면에 “AR 60”을 음각하고, 다른 면에는 아무 것도 새기지 않는다. 정제의 음각은 정제의 품질이나 성능에 영향을 주지 않는다.
- (식이영향평가) BA 및 BE 판정에 대한 음식물의 영향(음식물의 종류 또는 음식물의 섭취시간에 의한 영향)에 대한 시험

#### <용법용량>

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.

| 시험 번호        | 디자인                    | 시험 대상 자       | 투여방법, 기간                  | 평가 변수    | 시험결과                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------|------------------------|---------------|---------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Substudy 001 | 라벨공개, 용량, 개념 증명        | 진행성 CRPC, 12명 | 1일, 1회, 240 mg, 2방향 교차 설계 | 약동학, 안전성 | 고지방 식사와 함께 240 mg 용량으로 apalutamide 캡슐을 투여한 결과, $C_{max}$ 및 0부터 24시간까지 AUC ( $AUC_{0-24}$ )를 기준으로 흡수 속도 및 정도가 약간 감소하였다. 식사/공복 비에 대한 90% CI는 $AUC_{0-24}$ 에 대해 80.00% - 125.00% 생물학적동등성 한계 이내였고 $C_{max}$ 에 대해 76.3% - 96.0%였다. |
| 1011         | 단회투여, 라벨공개, 무작위배정, 평행군 | 건강한 남성, 75명   | 단회, 240 mg, 평행군           | 약동학, 안전성 | SDP (HPMC-AS 비 1:3) 정으로 apalutamide의 흡수 정도는 식사 및 공복 조건 하에서 비슷하였다. $AUC_{last}$ 및 $AUC_{\infty}$ 에 대한 GMR의 추정 90% CI는 식사 및 공복 조건 하에서 모두 80.00% - 125.00% 생물학적동등성 한계 이내였다.                                                      |

|                                    |                               |                  |                              |                                      | *표 10: Apalutamide의 상대 생체이용률에 대한 음식물의 효과 (Study 1011) <sup>a)</sup> |                            |  |  |  |
|------------------------------------|-------------------------------|------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------|--|--|--|
| Parameter (Unit) <sup>b)</sup>     | Treatment Group <sup>b)</sup> | N <sup>c)</sup>  | Geometric Mean <sup>d)</sup> | GMR Test/Reference (%) <sup>e)</sup> | 90% CI (%) <sup>e)</sup>                                            | Total CV (%) <sup>e)</sup> |  |  |  |
| *C <sub>max</sub> <sup>f)</sup>    | B <sup>g)</sup>               | 15 <sup>h)</sup> | 2.40 <sup>i)</sup>           |                                      |                                                                     | 18.5% <sup>j)</sup>        |  |  |  |
| *C <sub>max</sub> <sup>f)</sup>    | E <sup>g)</sup>               | 15 <sup>h)</sup> | 2.01 <sup>i)</sup>           | 83.95 <sup>j)</sup>                  | (74.90, 94.11) <sup>j)</sup>                                        |                            |  |  |  |
| *AUC <sub>0-24</sub> <sup>f)</sup> | B <sup>g)</sup>               | 15 <sup>h)</sup> | 213.52 <sup>i)</sup>         |                                      |                                                                     | 19.6% <sup>j)</sup>        |  |  |  |
| *AUC <sub>0-24</sub> <sup>f)</sup> | E <sup>g)</sup>               | 15 <sup>h)</sup> | 206.53 <sup>i)</sup>         | 96.73 <sup>j)</sup>                  | (85.76, 109.10) <sup>j)</sup>                                       |                            |  |  |  |
| *AUC <sub>0-24</sub> <sup>f)</sup> | B <sup>g)</sup>               | 15 <sup>h)</sup> | 222.98 <sup>i)</sup>         |                                      |                                                                     | 18.5% <sup>j)</sup>        |  |  |  |
| *AUC <sub>0-24</sub> <sup>f)</sup> | E <sup>g)</sup>               | 14 <sup>h)</sup> | 209.78 <sup>i)</sup>         | 94.08 <sup>j)</sup>                  | (83.75, 105.70) <sup>j)</sup>                                       |                            |  |  |  |

<sup>a)</sup> B: 240 mg dose given as 4x60 mg SDP (HPMC-AS ratio 1:3) tablets under fasted conditions.  
<sup>b)</sup> E: 240 mg dose given as 4x60 mg SDP (HPMC-AS ratio 1:3) tablets under fed condition.  
<sup>c)</sup> Treatment B was used as the reference group.  
<sup>d)</sup> Source: Mod5.3.1.2/1011/Tab7.<sup>e)</sup>

## 6.4. 임상약리시험

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

**Table 1 Ongoing Clinical Studies**

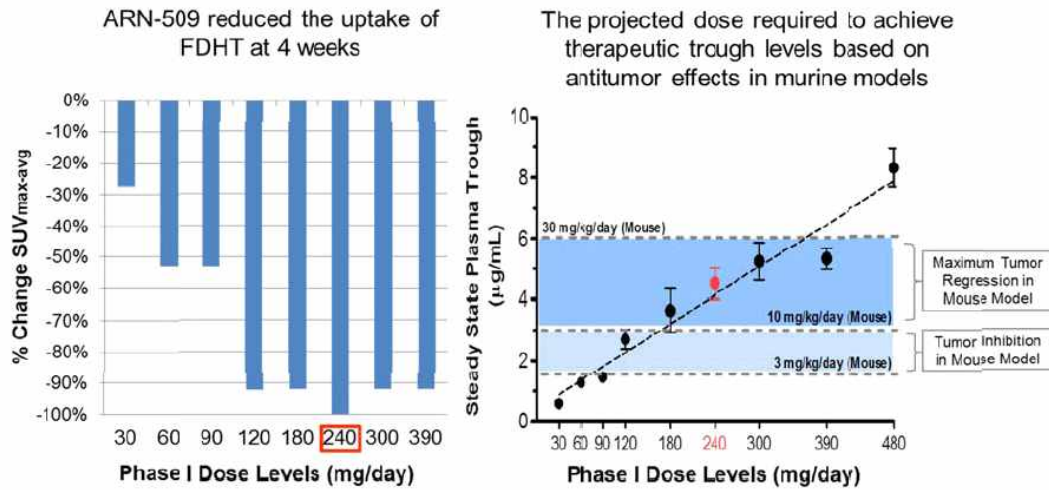
| Study Number | Study Design                                                  | Patient Population                                                                      | Planned Number of Subjects | Dosage and Dosage Regimen                             | Primary Endpoints       |
|--------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|
| ARN-509-001  | Open-Label, Phase I/II Safety, PK, and Proof-of-Concept Study | Phase I: men with progressive advanced CRPC (abiraterone and MDV3100 treatment-naïve    | 3 patients per dose group  | 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 390, and 480 mg daily | Safety, MTD/RP2D        |
|              |                                                               | Phase II: NM-CRPC treatment naïve<br>mCRPC treatment naïve<br>mCRPC abiraterone treated | N=51<br>N=25<br>N=21       | 240 mg                                                | Safety, PSA at 12 weeks |

#### 1) 선택된 용량 및 투여 용법에 대한 이론적 근거

치료 용량(또는 RP2D)은 240 mg/day 의 경구 투여로 선택되었다. 이러한 용량 및 일정은 다음과 같이, 최대 효과적인 용량 범위에 대한 전임상 평가(Rathkopf, 2012)와 통합한 시험 ARN-509-001 의 1 상 용량 증가 부분의 임상 자료에 기초하여 선택되었다:

- 112 명의 환자들에 대해(최대 480 mg[2x the RP2D]의 고용량 ARN-509 를 투여 받은 환자들을 포함하여, 2 상에서 97 명 및 1 상에서 15 명) 240 mg/day 는 안전하며 우수한 내약성을 보였다.
- FDHT PET(ARN-509 에 반응한 AR 억제제의 지표)에 대한 약력학 시험은 Figure 8 에 제시되는 바와 같이 120 mg 을 초과하는 용량에서 편평한 수용체 점유율(> 90% 점유율)을 나타냈다.
- 환자의 그것에 대한 CRPC 마우스 모델의 혈장 노출의 비교에 근거하여 ARN- 509 의 적정 생체 반응(최대 종양 퇴화)은 180 mg/day 를 초과하는 것으로 예상된다(Figure 8).

**Figure 8** FDHT-PET Data from the Phase I Portion of Study ARN-509-001 and Mean Trough Concentrations of ARN-509 at Steady-State in mCRPC Patients Overlaid with Plasma Trough Concentrations Measured in the Murine Xenograft Model of CRPC



#### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 신장에 환자

이 약에 대한 특정 신장에 연구는 수행되지 않았다. 거세저항성 전립선암(CRPC)과 건강한 피험자의 임상연구 데이터를 이용한 인구 약동학 분석에 기초하여 이전에 경증 내지 중등도의 신장장애를 가진 피험자 (eGFR이 30~89 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 사이)는 정상 신장 기능을 가진 피험자(eGFR이 90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이상)와 비교하였을 때 전신 노출에 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 경증 내지 중등도의 신장장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장장애 또는 말기 신장 질환(eGFR ≤ 29 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)을 가진 환자에 대한 자료는 없다.

##### pop-PK 모델링 결과

아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드에 대한 낮은 신장 배설로 인해(Study 006에서 방사성 용량의 4% 미만만 모약물 및 결합된 대사체 및 대사체의 나머지 형태로 소변에서 배설되었음), 신장장애는 아팔루타마이드 및 주요 대사체의 PK에 대해 관련된 영향을 미치는 것으로 예상되지 않았고, 실시된 임상 시험은 없었다. 경증 또는 중등도 신장장애를 나타낸 시험대상자에 대한 아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드의 PK는 집단 PK 접근법을 사용하여 평가되었다. 신기능은 아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드의 PK 지표들에 대해 눈에 띄는 영향을 나타내지 않았으며, 결과적으로 경증 또는 중등도 신장장애를 나타낸 환자에 대한 아팔루타마이드 용량 조절은 요구되지 않는다.

- 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 정상간의 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.

| 시험<br>번호 | 디자인       | 시험<br>대상자             | 투여방법<br>, 기간    | 평가<br>변수 | 시험결과 |
|----------|-----------|-----------------------|-----------------|----------|------|
| 1018     | 공개,<br>1상 | 경증~중등도 간장애<br>환자, 24명 | 1 회 ,<br>240 mg | 약동학      |      |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물 상호작용(DDI)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>1) CYP2C8을 억제하는 약물</p> <p>약물-약물 상호작용 연구에서 젬피프로질 (강력한 CYP2C8 억제제)과 이 약 240mg을 같이 단 회 투여한 경우 아팔루타마이드의 C<sub>max</sub>는 21% 감소했고, AUC는 68% 증가하였다. 시뮬레이션에 따르면 젬피프로질은 아팔루타마이드의 정상 상태 C<sub>max</sub>와 AUC를 각각 32%, 44% 증가시킬 것으로 예상된다. 초기 용량 조절은 필요하지 않으나 내약성에 기반하여 이 약의 용량을 줄이는 것을 고려한다. CYP2C8의 경도 또는 중등도 억제제는 이 약의 전신 노출에 영향을 줄 것으로 기대되지 않는다.</p> <p>2) CYP3A4를 억제하는 약물</p> <p>약물-약물 상호작용 연구에서 이트라코나졸 (강력한 CYP3A4 억제제)과 이 약 240mg을 같이 단 회 투여한 경우 아팔루타마이드의 C<sub>max</sub>는 22% 감소했고, AUC는 유사하였다. 시뮬레이션에 따르면 케토코나졸 (강력한 CYP3A4 억제제)은 아팔루타마이드의 정상 상태 C<sub>max</sub>와 AUC를 각각 38%, 51% 증가시킬 것으로 예상된다. 활성 성분의 경우 정상 상태 C<sub>max</sub>와 AUC를 각각 23%, 28% 증가시킬 것으로 예상된다. 초기 용량 조절은 필요하지 않으나 내약성에 기반하여 이 약의 용량을 줄이는 것을 고려한다. CYP3A4의 경도 또는 중등도 억제제는 이 약의 전신 노출에 영향을 줄 것으로 기대되지 않는다.</p> |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

| 시험 번호 | 디자인       | 시험 대상자      | 대상약물                      | 평가 변수 | 시험결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------|-----------|-------------|---------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1012  | 1 상, 약 동학 | 건강한 성인, 45명 | itraconazole, gemfibrozil | 약 동학  | <p>젬피프로질(강한 CYP2C8 억제제)와 240-mg 단회용량 아팔루타마이드의 병용투여 후 아팔루타마이드의 C<sub>max</sub>는 21%까지 감소된 반면 0~무한대까지 AUC(AUC<sub>∞</sub>)는 68%까지 증가되었다. 아팔루타마이드가 자체 대사를 유도하기 때문에, 항정상태 조건하에서 영향을 평가하기 위해 시뮬레이션을 실시하였다. 결과는 젬피프로질이 아팔루타마이드의 항정상태 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>0-24</sub>를 각각 32% 및 44%까지 증가시킬 수도 있음을 시사하였다. 활성 성분(미결합 아팔루타마이드와 역가 보정된 미결합 활성 성분의 총합)에 대한 항정상태 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>0-24</sub>는 각각 19% 및 23%까지 증가될 수도 있다. 아팔루타마이드의 이상사례에 대해 강한 CYP2C8 억제제를 더 빈번하게 병용투여 받은 환자에 대한 평가가 권고된다. 환자는 240 mg으로 시작할 수도 있으나, 개인적인 내약성을 근거로 180 mg 1일 1회까지 아팔루타마이드 용량을 감량하는 것을 고려해야 한다. 약하거나 중등도의 CYP2C8 억제제의 병용투여 동안 권장된 용량 조절은 없다.</p> <p>약물 상호작용 시험에서, 이트라코나졸(itraconazole, 강한 CYP3A4 억제제)과 240-mg 단회용량 아팔루타마이드의 병용투여 후 아팔루타마이드의 C<sub>max</sub>는 22%까지</p> |

| 시험<br>번호 | 디자인 | 시험<br>대상자 | 대상약물 | 평가<br>변수 | 시험결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------|-----|-----------|------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |     |           |      |          | 감소된 반면 AUC <sub>∞</sub> 는 비슷하였다. 아팔루타마이드가 자체 대사를 유도하기 때문에 시뮬레이션에서 케토코나졸(ketoconazole)은 항정상태 C <sub>max</sub> 및 AUC <sub>0-24</sub> 를 각각 38% 및 51%까지 증가시킬 수도 있음을 시사하였다. 활성 성분에 대한 항정상태 C <sub>max</sub> 및 AUC <sub>0-24</sub> 는 각각 23% 및 28%까지 증가될 수도 있다. 아팔루타마이드의 이상사례에 대해 강한 CYP3A4 억제제를 더 빈번하게 병용투여 받은 환자에 대한 평가가 권고된다. 환자는 240 mg으로 시작할 수도 있으나, 개인적인 내약성을 근거로 180 mg 1일 1회까지 아팔루타마이드 용량을 감량하는 것을 고려해야 한다. 약하거나 중등도의 CYP3A4 억제제의 병용투여 동안 권장된 용량 조절은 없다. |

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

| 단계 | 1임상시험제목<br>(번호/저널명)    | 디자인             | 대상환자                                   | 투여용량<br>및 일정    | 평가항<br>목   | 결과                 |                     |      |
|----|------------------------|-----------------|----------------------------------------|-----------------|------------|--------------------|---------------------|------|
| 3상 | 56021927PCR3002(TITAN) | 무작위배정, 이중맹검, 3상 | 골 스캔에 골병변에 의해 문서화된 mCSPC가 있는 환자, 1052명 | 1일 1회<br>240 mg | OS<br>rPFS | 투여군                | 아팔루타마이드             | 위약   |
|    |                        |                 |                                        |                 |            | 피험자수               | 525                 | 527  |
|    |                        |                 |                                        |                 |            | rPFS (month)       | NE                  | 22.1 |
|    |                        |                 |                                        |                 |            | HR                 | 0.484(0.391, 0.600) |      |
|    |                        |                 |                                        |                 |            | OS (month)         | NE                  | NE   |
|    |                        |                 |                                        |                 |            | 통증진행까지의 시간(month)  | NE                  | NE   |
|    |                        |                 |                                        |                 |            | 항암요법 첫 사용기간(month) | NE                  | NE   |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

#### ① 시험 설계

- 선정 · 제외기준:

|                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>제외기준 중,<br/>4. CT/MRI 상에서 관찰된 내장 (즉, 간 또는 폐) 전이 또는 99mTc 골 스캔 상에 ≥4개의 골 병변이 있으면서 적어도 1개의 병변은 척추 또는 골반을 벗어남.</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

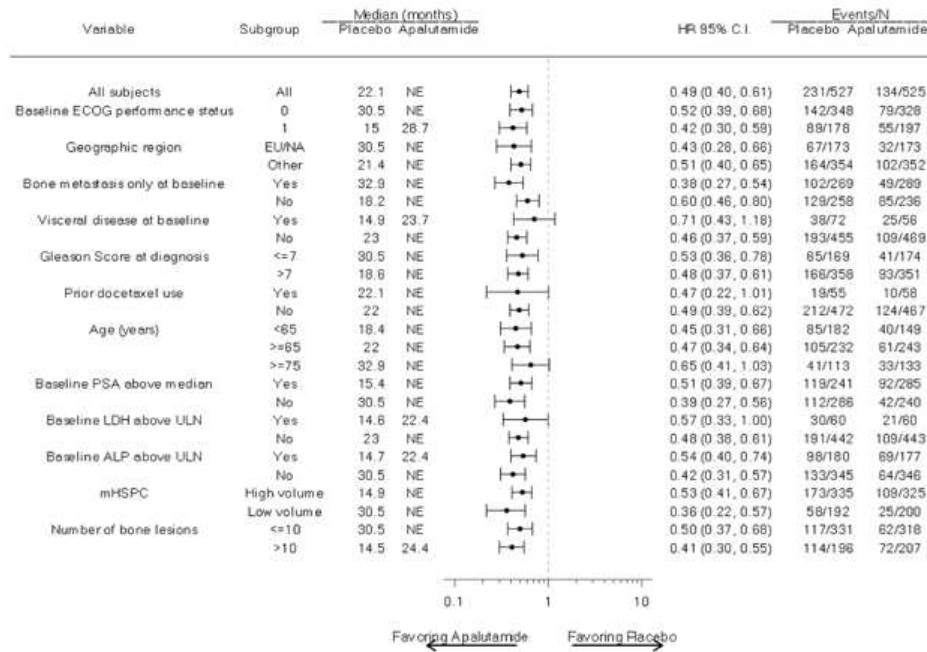
#### ② 유효성

- rPFS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>아팔루타마이드에 유리한 rPFS에 미치는 통계적으로 유의한 치료 효과가 관찰되었다 (HR= 0.48; 95% CI: 0.39, 0.60; p&lt;0.0001); 이는 아팔루타마이드 + ADT 군에 속한 시험대상자의 방사선학적 진행 또는 사망 위험이 위약 + ADT 군과 비교해 52% 감소함을 나타낸다(Table 14). 0.005 오류 경계를 넘었다. 아팔루타마이드 + ADT에 대한 방사선학적 무진행 생존기간은 베이스라인 골 스캔이 사용되었던 최악상태 골 스캔이 사용된 상관없이 위약 + ADT보다 일관되게 우수했다(Table 15). 시험자가 선택한 최악상태 스캔에 기반한 민감도</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

분석은 중앙 검토의 결과와 일치했다(Mod5.3.5.1/PCR3002/ AttTEFPFS03A). rPFS 중앙값은 아팔루타마이드 + ADT 군(134건, 26%)에서 도달하지 못했고 위약 + ADT 군(231건, 44%)에서 22개월이었다(Table 14). 랜드마크 24개월 무사건 비율은 아팔루타마이드 + ADT 군에 유리했다(시험대상자의 68%, 이에 비해 위약 + ADT 군에서는 시험대상자의 48%). rPFS의 Kaplan-Meier 플롯은 아팔루타마이드 치료에 유리한 것으로 나타났다(Figure 4).

**Figure 5: Forest Plot of Radiographic Progression-Free Survival (rPFS); Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)<sup>a</sup>**



**Table 14: Radiographic Progression-Free Survival (rPFS), Primary Analysis - Stratified Analysis; Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)<sup>a</sup>**

|                                                       | Placebo                           | Apalutamide                       |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Analysis set: Intent-to-treat population <sup>a</sup> | 527 <sup>a</sup>                  | 525 <sup>a</sup>                  |
| Event <sup>a</sup>                                    | 231 (43.8%) <sup>a</sup>          | 134 (25.5%) <sup>a</sup>          |
| Censored <sup>a</sup>                                 | 296 (56.2%) <sup>a</sup>          | 391 (74.5%) <sup>a</sup>          |
| Time to event (months) <sup>a</sup>                   |                                   |                                   |
| 25th percentile (95% CI) <sup>a</sup>                 | 10.91 (8.71, 11.10) <sup>a</sup>  | 18.43 (17.38, 22.11) <sup>a</sup> |
| Median (95% CI) <sup>a</sup>                          | 22.08 (18.46, 32.92) <sup>a</sup> | NE (NE, NE) <sup>a</sup>          |
| 75th percentile (95% CI) <sup>a</sup>                 | 32.92 (30.49, NE) <sup>a</sup>    | NE (NE, NE) <sup>a</sup>          |
| Range <sup>a</sup>                                    | (0.0+, 33.1+) <sup>a</sup>        | (0.0+, 33.3+) <sup>a</sup>        |
| 6-month event-free rate (95% CI) <sup>a</sup>         | 0.870 (0.838, 0.896) <sup>a</sup> | 0.955 (0.932, 0.970) <sup>a</sup> |
| 12-month event-free rate (95% CI) <sup>a</sup>        | 0.703 (0.660, 0.741) <sup>a</sup> | 0.843 (0.807, 0.873) <sup>a</sup> |
| 24-month event-free rate (95% CI) <sup>a</sup>        | 0.475 (0.421, 0.528) <sup>a</sup> | 0.682 (0.629, 0.729) <sup>a</sup> |
| 36-month event-free rate (95% CI) <sup>a</sup>        | NE (NE, NE) <sup>a</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a</sup>          |
| p-value <sup>a, b</sup>                               |                                   | <.0001 <sup>a</sup>               |
| Hazard ratio (95% CI) <sup>b, c</sup>                 |                                   | 0.484 (0.391, 0.600) <sup>a</sup> |

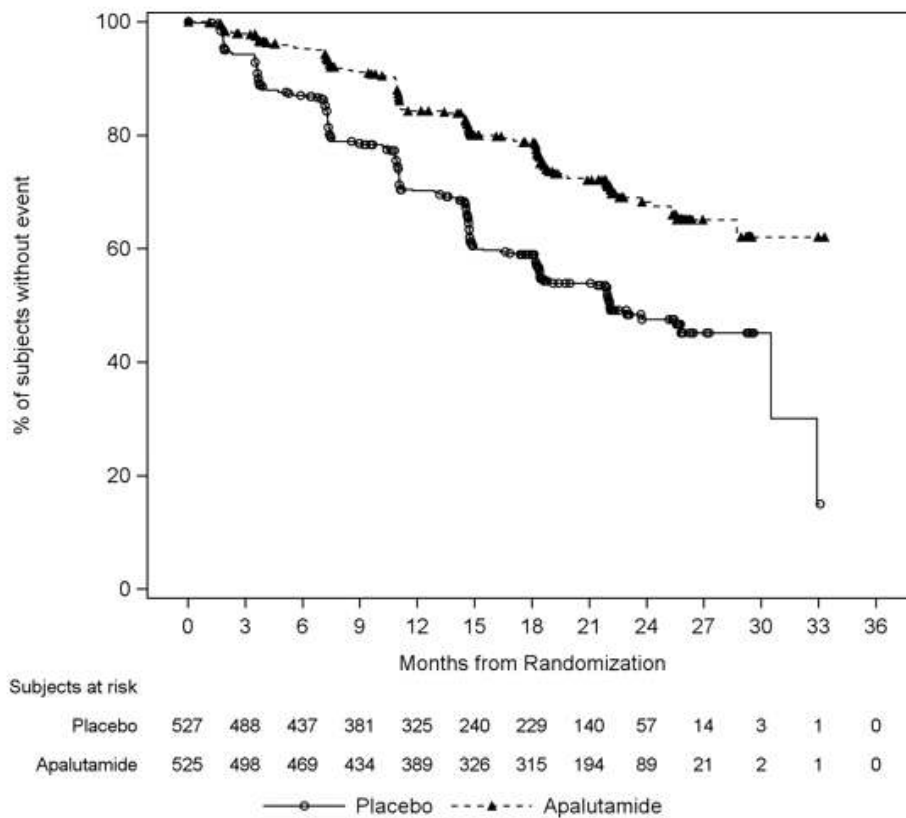
<sup>a</sup> p-value is from the log-rank test stratified by Gleason score at diagnosis (≤7 vs. >7), Region (NA/EU vs. Other Countries) and Prior docetaxel use (Yes vs. No).<sup>a</sup>

<sup>b</sup> Hazard ratio is from stratified proportional hazards model. Hazard ratio < 1 favors active treatment.

Note: + = censored observation, NE = not estimable.<sup>a</sup>

Source: Mod5.3.5.1/PCR3002/Table 12.

**Figure 4: Kaplan-Meier Plot of Radiographic Progression-Free Survival (rPFS); Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)**



Source: Mod5.3.5.1/PCR3002/Figure4..

## - OS

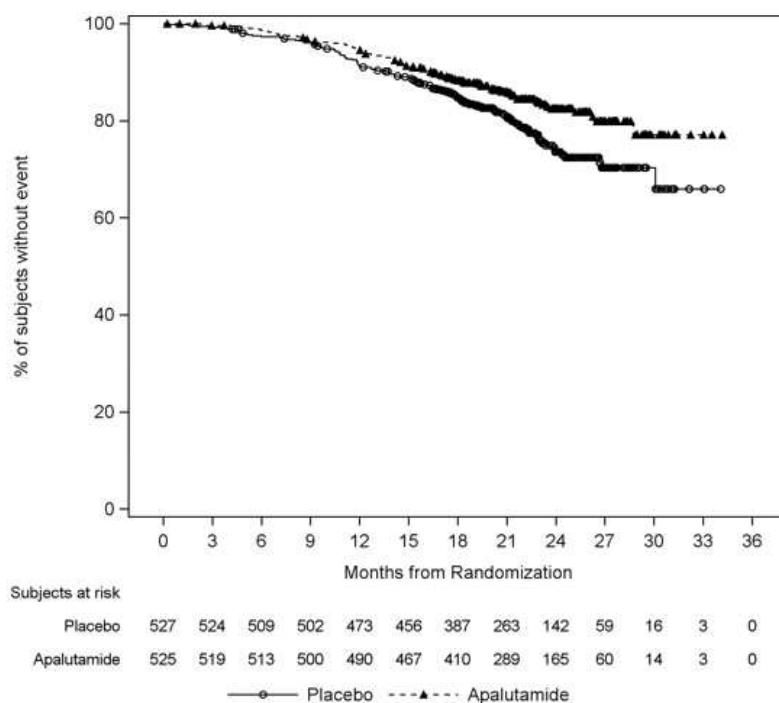
아팔루타마이드에 유리한 OS에 미치는 통계적으로 유의한 치료 효과가 관찰되었다(Table 8). OS의 HR은 0.67 였다(95% CI: 0.51, 0.89;  $p=0.0053$ ); 이는 아팔루타마이드 + ADT 군에 속한 시험대상자의 사망 위험이 위약 + ADT 군과 비교해 33% 감소함을 나타낸다. 이 중간 분석(약 50% OS 사건에서)은 사전 명시된 0.0101의 오류 경계(형상 파라미터 0.2의 Wang-Tsiatis 검정력 경계)를 넘었다.<sup>23</sup>

데이터 마감 시점에, OS 중앙값은 어느 치료군에서도 도달하지 못했다(아팔루타마이드 + ADT 군: 83건(시험대상자의 16%), 위약 + ADT 군: 117건(시험대상자의 22%)). 랜드마크 24개월 전체 생존율은 아팔루타마이드 + ADT 군에 유리했다(시험대상자의 82%, 이에 비해 위약 + ADT 군에서는 시험대상자의 74%). OS의 Kaplan-Meier 플롯은 아팔루타마이드 치료에 유리한 것으로 나타났다(Figure 1). 위약 + ADT 군에서 더 높은 비율의 시험대상자가 전립선암에 대해 생명을 연장하는 후속치료를 받았음에도 불구하고, 아팔루타마이드로 치료 후 더 길어진 생존기간이 관찰되었다(Section 2.3.4.3).

OS의 비층화 로그순위 검정은 민감도 분석으로서 실시되었다. 민감도 분석은 아팔루타마이드 치료가 위약과 비교해 OS를 유의하게 연장했음을 확증하였다 (HR=0.68; 95% CI: 0.51, 0.90.  $p=0.0061$ ) (Mod5.3.5.1/PCR3002/AttTEFOS02).

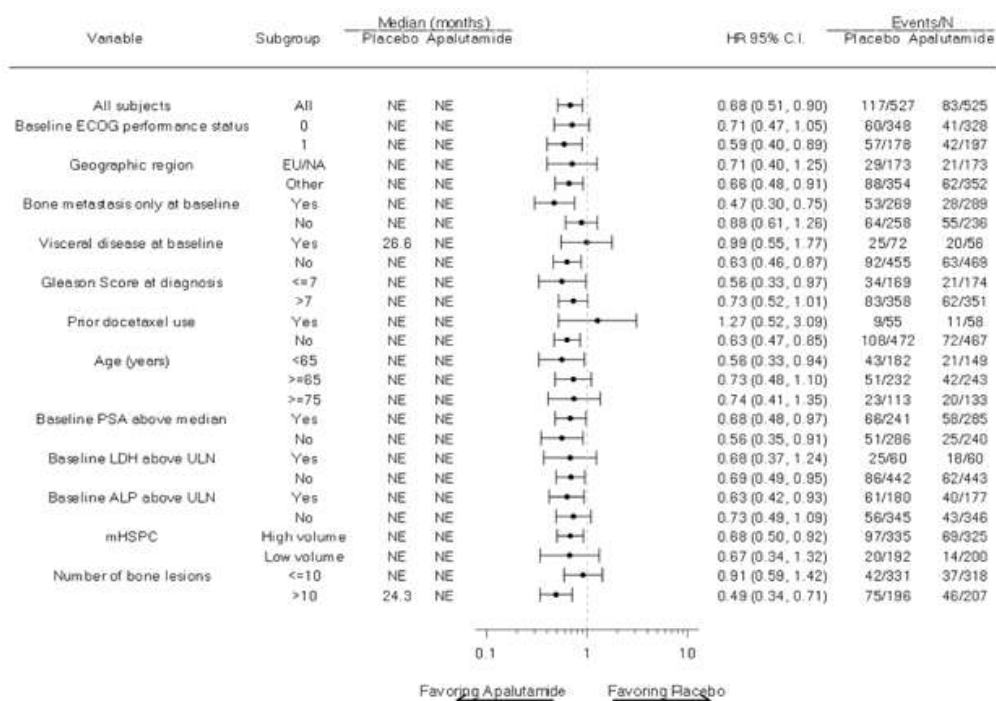
**Table 8: Overall Survival - Stratified Analysis; Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)**

|                                                       | Placebo                           | Apalutamide                       |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Analysis set: Intent-to-treat population <sup>a</sup> | 527 <sup>a</sup>                  | 525 <sup>a</sup>                  |
| Event <sup>a</sup>                                    | 117 (22.2%) <sup>a</sup>          | 83 (15.8%) <sup>a</sup>           |
| Censored <sup>a</sup>                                 | 410 (77.8%) <sup>a</sup>          | 442 (84.2%) <sup>a</sup>          |
| Time to event (months) <sup>a</sup>                   |                                   |                                   |
| 25th percentile (95% CI) <sup>a</sup>                 | 23.36 (21.78, 30.06) <sup>a</sup> | NE (26.32, NE) <sup>a</sup>       |
| Median (95% CI) <sup>a</sup>                          | NE (NE, NE) <sup>a</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a</sup>          |
| 75th percentile (95% CI) <sup>a</sup>                 | NE (NE, NE) <sup>a</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a</sup>          |
| Range <sup>a</sup>                                    | (0.4, 34.1+) <sup>a</sup>         | (0.2+, 34.2+) <sup>a</sup>        |
| 6-month event-free rate (95% CI) <sup>a</sup>         | 0.973 (0.955, 0.984) <sup>a</sup> | 0.987 (0.972, 0.994) <sup>a</sup> |
| 12-month event-free rate (95% CI) <sup>a</sup>        | 0.912 (0.884, 0.933) <sup>a</sup> | 0.948 (0.925, 0.964) <sup>a</sup> |
| 24-month event-free rate (95% CI) <sup>a</sup>        | 0.735 (0.687, 0.778) <sup>a</sup> | 0.824 (0.784, 0.858) <sup>a</sup> |
| 36-month event-free rate (95% CI) <sup>a</sup>        | NE (NE, NE) <sup>a</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a</sup>          |
| p-value <sup>a,b</sup>                                |                                   | 0.0053 <sup>a</sup>               |
| Hazard ratio (95% CI) <sup>b,c</sup>                  |                                   | 0.671 (0.507, 0.890) <sup>a</sup> |

**Figure 1: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival; Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)**

LATITUDE 시험의 고위험 정의에 따라, TITAN 시험에서 고위험 및 저위험 시험대상자의 OS를 평가하는 추가 분석(보충 SAP에 사전 명시된; Mod5.3.5.1/PCR3002/App9)이 실시되었다.4 아팔루타마이드 + ADT 군에 유리한 OS의 관찰된 치료 효과는 고위험 및 저위험 하위군에서 대체로 일관적이었다. 고위험군의 경우, OS는 아팔루타마이드 + ADT 치료에 상당히 유리했다(Table 9). 저위험군에서 관찰된 OS 사건의 수가 적음에도 불구하고, 저위험 하위군에서도 OS의 아팔루타마이드 + ADT 군에 유리한 추세가 관찰되었다(아팔루타마이드 + ADT 하위군: 24건, 위약 + ADT 하위군: 33건) (Table 10).

**Figure 2: Forest Plot of Overall Survival; Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)**



#### - 통증 진행까지의 시간

통증 진행은 BPI-SF 최악 통증 강도(항목 3) >4으로의 베이스라인 대비 평균 2점 증가로 정의되었다. 또한 마약 사용의 변화가 없어야 했다(Section 2.2.3). 베이스라인에서 통증 점수 중앙값은 두 치료군 모두에서 1이었다(Table 4). 시험기간 동안, 통증 점수는 베이스라인 대비 안정을 유지했고, 1점 또는 ≥2점 악화된 환자의 백분율이 낮았으며, 치료군 간 변화가 유사했다(Mod5.3.5.1/PCR3002/Sec5.5.2).

아팔루타마이드 + ADT 군에 속한 시험대상자의 24%와 위약 + ADT 군에 속한 시험대상자의 28%가 위에 정의된 통증 진행을 경험했다. 통증 진행까지 소요된 시간의 추세는 위약 + ADT 치료보다 아팔루타마이드 + ADT 치료에 유리했으나(HR=0.828, 95% CI: 0.653, 1.049), 통계 유의성에는 도달하지 못했다(p=0.1173) (Table 23).

#### - 세포독성 화학요법 개시까지의 시간

아팔루타마이드 + ADT 치료는 세포독성 화학요법 개시를 유의하게 지연시키고 (HR=0.391; 95% CI: 0.274, 0.558; p < 0.0001) (Table 22), 그 결과 아팔루타마이드 + ADT 군에 속한 시험대상자의 위험이 위약 + ADT 군과 비교해 61% 감소했다.

화학요법 개시까지 소요된 시간 중앙값은 어느 치료군에서도 도달하지 못했다 (아팔루타마이드 + ADT 군: 44건(시험대상자의 8%), 위약 + ADT 군: 100건(시험대상자의 19%)). 랜드마크 12개월 및 24개월 무사건 비율은 아팔루타마이드 + ADT 군에 유리했고 점 추정치의 95% CI가 중복되지 않았다. 세포독성 화학요법 개시까지 소요된 시간의 Kaplan-Meier 플롯은 아팔루타마이드 치료에 유리한 것으로 나타났다(Figure 7).

#### - 첫 번째 증상이 보이는 골격사건(SSE)까지의 시간

골격계관련 사건은 병적 골절이나 척수압박의 발생 또는 뼈에 방사선 혹은 뼈에 수술로 정의되었다(Section 2.2.3). 아팔루타마이드 + ADT 군에서 53건(10%)이 기록되었고 위약 + ADT 군에서 64건(12%)이 기록되었다. 골격계관련 사건 발생까지 소요된 시간 중앙값은 아팔루타마이드 + ADT 치료에 유리했다(HR=0.798, 95% CI: 0.555, 1.149) (Mod5.3.5.1/PCR3002/AttTEFSRE01). 공칭 p값은 0.2246이었다.

### ③ 안전성

#### - 약물에 대한 노출

아팔루타마이드 + ADT 군에 속한 시험대상자는 중앙값 20개월 동안 치료를 받았고, 이에 비해 위약 + ADT 군에 속한 시험대상자는 중앙값 18개월 동안 치료를 받았다(Table 7). 그러나, 임상 마감 시점에 아팔루타마이드 + ADT 군에서 시험대상자의 절반 이상(66%)이 여전히 치료를 받고 있었고, 이에 비해 위약 + ADT 군에서는 시험대상자의 46%가 계속 치료를 받고 있었다(Table 2). 그러므로, 노출 유사성은 임상 마감일의 선택에 의해 도출된다; 아팔루타마이드 + ADT 군에서 더 많은 데이터가 성숙 수준에 있기 때문에 이 치료군의 노출 기간 중앙값이 증가할 것으로 예상된다.

AE에 기인한 용량감소와 투여 일시중지는 위약 + ADT 군(감량: 2.1%, 일시중지: 12.1%)보다 아팔루타마이드 + ADT 군(감량: 7.3%, 일시중지: 23.5%)에서 더 많은 시험대상자에게 필요했다 (Mod5.3.5.1/PCR3002/AttTSIEX02).

#### - 안전성 요약

중대성 여부와 관계없이 모든 TEAE는 TITAN에서 시험약 최초 투여부터 시험치료제 최종 투여 후 30일까지, SPARTAN에서 시험치료제 최종 투여 후 28일까지 보고되었다.

TITAN에서는 중앙값 치료기간이 군 간에 유사했던(아팔루타마이드 + ADT 병용군에서 20개월, 위약 + ADT 병용군에서 18개월) 반면 SPARTAN에서는 아팔루타마이드 + ADT 병용군의 대상자들이 위약 + ADT 병용군의 대상자들보다 거의 2배 길게 치료를 받고 있었다(20개월 및 11개월). 치료 과정 후기에 발생하거나 질병 진행과 관련이 있는 TEAE는 시간의 경과에 따라 증가하는 것으로 예상되어 100 환자 노출-년당 TEAE의 발생 건수 비율도 분석하였다(Section 1.3.2).

TITAN과 SPARTAN에서는 거의 모든 대상자가 최소 1가지 이상의 TEAE를 경험한 것으로 보고되었다(모든 군에서 >93%)(Table 9).

3-4등급 TEAE는 병합군의 아팔루타마이드 + ADT 병용군에서 45%, 위약 + ADT 병용군에서 38%의 대상자에서 보고되었다(TITAN에서 42% vs 41%, SPARTAN에서 47% vs 35%).

SAE는 병합군의 아팔루타마이드 + ADT 병용군에서 24%, 위약 + ADT 병용군에서 22% (TITAN의 두 군에서 모두 20%, SPARTAN에서 27% vs 25%)의 대상자에서 보고되었다.

병합군의 아팔루타마이드 + ADT 병용군에서 10%, 위약 + ADT 병용군에서 6.4%의 대상자가 TEAE로 인해 치료를 중단하였다(TITAN에서 8.0% vs 5.3%, SPARTAN에서 11% vs 7.8%).

사망을 초래한 TEAE는 병합군의 아팔루타마이드 + ADT 병용군에서 1.7%, 위약 + ADT 병용군에서 1.9%의 대상자에서 보고되었다(TITAN에서 1.9% vs 3.0%, SPARTAN에서 1.6% vs 0.5%).

**Table 9 Overall Safety Profile; Integrated Safety<sup>a,c</sup>**

| Analysis set: Integrated Safety <sup>a,c</sup>          | 56021927PCR3002             |                                 | ARN-509-003                 |                                 | Combined                    |                                  |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
|                                                         | Placebo<br>527 <sup>c</sup> | Apalutamide<br>524 <sup>c</sup> | Placebo<br>398 <sup>c</sup> | Apalutamide<br>803 <sup>c</sup> | Placebo<br>925 <sup>c</sup> | Apalutamide<br>1327 <sup>c</sup> |
| Subjects with 1 or more:                                |                             |                                 |                             |                                 |                             |                                  |
| TEAEs <sup>b,c</sup>                                    | 509 (96.6%) <sup>c</sup>    | 507 (96.8%) <sup>c</sup>        | 373 (93.7%) <sup>c</sup>    | 779 (97.0%) <sup>c</sup>        | 882 (95.4%) <sup>c</sup>    | 1286 (96.9%) <sup>c</sup>        |
| Related TEAEs <sup>a,c</sup>                            | 219 (41.6%) <sup>c</sup>    | 315 (60.1%) <sup>c</sup>        | 216 (54.3%) <sup>c</sup>    | 569 (70.9%) <sup>c</sup>        | 435 (47.0%) <sup>c</sup>    | 884 (66.6%) <sup>c</sup>         |
| Grade 3-4 TEAEs <sup>c</sup>                            | 215 (40.8%) <sup>c</sup>    | 221 (42.2%) <sup>c</sup>        | 141 (35.4%) <sup>c</sup>    | 378 (47.1%) <sup>c</sup>        | 356 (38.5%) <sup>c</sup>    | 599 (45.1%) <sup>c</sup>         |
| Related TEAEs <sup>a,c</sup>                            | 31 (5.9%) <sup>c</sup>      | 66 (12.6%) <sup>c</sup>         | 18 (4.5%) <sup>c</sup>      | 115 (14.3%) <sup>c</sup>        | 49 (5.3%) <sup>c</sup>      | 181 (13.6%) <sup>c</sup>         |
| Serious TEAEs <sup>b,c</sup>                            | 107 (20.3%) <sup>c</sup>    | 104 (19.8%) <sup>c</sup>        | 98 (24.6%) <sup>c</sup>     | 216 (26.9%) <sup>c</sup>        | 205 (22.2%) <sup>c</sup>    | 320 (24.1%) <sup>c</sup>         |
| Related serious TEAEs <sup>c</sup>                      | 4 (0.8%) <sup>c</sup>       | 10 (1.9%) <sup>c</sup>          | 7 (1.8%) <sup>c</sup>       | 34 (4.2%) <sup>c</sup>          | 11 (1.2%) <sup>c</sup>      | 44 (3.3%) <sup>c</sup>           |
| Grade 3-4 serious TEAEs <sup>c</sup>                    | 86 (16.3%) <sup>c</sup>     | 84 (16.0%) <sup>c</sup>         | 82 (20.6%) <sup>c</sup>     | 164 (20.4%) <sup>c</sup>        | 168 (18.2%) <sup>c</sup>    | 248 (18.7%) <sup>c</sup>         |
| TEAEs leading to treatment discontinuation <sup>c</sup> | 28 (5.3%) <sup>c</sup>      | 42 (8.0%) <sup>c</sup>          | 31 (7.8%) <sup>c</sup>      | 91 (11.3%) <sup>c</sup>         | 59 (6.4%) <sup>c</sup>      | 133 (10.0%) <sup>c</sup>         |
| Related TEAEs <sup>a,c</sup>                            | 4 (0.8%) <sup>c</sup>       | 17 (3.2%) <sup>c</sup>          | 8 (2.0%) <sup>c</sup>       | 60 (7.5%) <sup>c</sup>          | 12 (1.3%) <sup>c</sup>      | 77 (5.8%) <sup>c</sup>           |
| TEAEs leading to death <sup>c</sup>                     | 16 (3.0%) <sup>c</sup>      | 10 (1.9%) <sup>c</sup>          | 2 (0.5%) <sup>c</sup>       | 13 (1.6%) <sup>c</sup>          | 18 (1.9%) <sup>c</sup>      | 23 (1.7%) <sup>c</sup>           |
| Related TEAEs <sup>a,c</sup>                            | 0 <sup>c</sup>              | 0 <sup>c</sup>                  | 0 <sup>c</sup>              | 1 (0.1%) <sup>c</sup>           | 0 <sup>c</sup>              | 1 (0.1%) <sup>c</sup>            |
| All deaths on study <sup>c</sup>                        | 23 (4.4%) <sup>c</sup>      | 18 (3.4%) <sup>c</sup>          | 2 (0.5%) <sup>c</sup>       | 13 (1.6%) <sup>c</sup>          | 25 (2.7%) <sup>c</sup>      | 31 (2.3%) <sup>c</sup>           |
| Adverse event <sup>c</sup>                              | 16 (3.0%) <sup>c</sup>      | 10 (1.9%) <sup>c</sup>          | 2 (0.5%) <sup>c</sup>       | 10 (1.2%) <sup>c</sup>          | 18 (1.9%) <sup>c</sup>      | 20 (1.5%) <sup>c</sup>           |
| Death due to prostate cancer <sup>c</sup>               | 7 (1.3%) <sup>c</sup>       | 8 (1.5%) <sup>c</sup>           | 0 <sup>c</sup>              | 3 (0.4%) <sup>c</sup>           | 7 (0.8%) <sup>c</sup>       | 11 (0.8%) <sup>c</sup>           |
| Other <sup>c</sup>                                      | 0 <sup>c</sup>              | 0 <sup>c</sup>                  | 0 <sup>c</sup>              | 0 <sup>c</sup>                  | 0 <sup>c</sup>              | 0 <sup>c</sup>                   |

- 사망

사망을 초래한 TEAE(즉 AE CRF 페이지에서 사망의 결과를 초래한 TEAE)는 병합군의 아팔루타마이드 + ADT 병용군에서 1.7%, 위약 + ADT 병용군에서 1.9%의 대상자에서 보고되었다(TITAN에서 1.9% 아팔루타마이드 vs 3.0% 위약, SPARTAN에서 1.6% vs 0.5%)(Table 14). 두 시험에서 모두 사망을 초래한 가장 흔한 SOC는 심장장애였다.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 특별 관심 이상반응

① 골절

골감소증/골다공증은 근감소증 및 장기적인 ADT 치료와 관련이 있었다(Cheung 2014, Tarantino 2016). 1.15 골절 위험 증가의 잠재적 기전은 아팔루타마이드 치료로 인한 AR의 차단 강화이다. 이와 같이 골보존제는 두 시험에서 모두 허용되는 병용약물이었다. 골보존제는 TITAN에서 아팔루타마이드로 치료받은 대상자의 17%와 위약으로 치료받은 대상자의 24%, SPARTAN의 두 군에서 모두 대상자의 12%에 의해 복용되었다(1.4.2).

골절(그룹화한 용어)은 병합군의 아팔루타마이드 + ADT 병용군에서 10%, 위약 + ADT 병용군에서 5.7%의 대상자에서 보고되었다(TITAN에서 6.3% vs 4.6%, SPARTAN에서 13% vs 7.3%)(Table 19). 병합군에서 아팔루타마이드로 치료받은 대상자의 3.8%, 위약으로 치료받은 대상자의 3.1%에서 발생한 늑골 골절이 그룹화한 용어로서의 골절에서 가장 흔하게 보고된 사례였다. 골절 사례의 대부분은 1등급 또는 2등급이었다.

② 발진

피부발진(그룹화한 용어)은 병합군(25% 아팔루타마이드 vs 7.2% 위약), TITAN (27% vs 8.5%) 및 SPARTAN (24% vs 5.5%)에서 위약 + ADT 병용군에 비해 아팔루타마이드 + ADT 병용군의 대상자에서 더 흔했다(Table 17). 피부발진 사례의 대부분은 1등급 또는 2등급이었다. 피부발진으로 인한 용량 조절은 대조군에 비해 치료군의 대상자에서 더 흔했다. 피부발진 이상사례는 치료 중단을 거의 초래하지 않았다. 아팔루타마이드 + ADT 병용군에서는 TITAN에서 2건의 피부발진 SAE(약물 발진 및 전신 발진), SPARTAN에서 2건의 피부발진 SAE(다형홍반 및 구강궤양)가 있었다. 어느 시험에서도 독성표피피사용해나 스티븐스-존슨 증후군 사례는 보고되지 않았다. 4건의 피부발진 SAE에 대한 전체 설명은 Mod5.3.5.1/PCR3002/AttSubject Narratives 및 Mod5.3.5.1/ARN-509-003CSR2017/AttSubject Narratives에 있다. 두 시험에서 모두 발진 사례는 보통 치료 첫 수개월 이내에 발생하였고 스테로이드 또는 항히스타민제로 적극적으로 관리되었다; 증례의 대다수는 소실되었다(Mod5.3.5.1/PCR3002/Sec6.2.3.1 및 Mod5.3.5.1/ARN-509-003CSR2017/Sec7.2.3.4.1).

③ 발작

경련(그룹화한 용어)은 아팔루타마이드 + ADT 병용군에서 5명(0.4%), 위약 + ADT 병용군에서 2명(0.2%)의 대상자에서 보고되었다(Table 16).

TITAN에서 경련(그룹화한 용어)은 아팔루타마이드 + ADT 병용군에서 3명(뇌 전이를 보인 대상자에서 2등급 경련, 탈수증 및 발열을 보인 대상자에서 3등급 경련, 뇌 전이와 두개강내 출혈을 보인 대상자에서 2등급 경련), 위약 + ADT 병용군에서 2명(전이성 뇌병변을 보인 대상자에서 2등급 경련, 전이성 병변으로부터의 신경 압박으로 인한 1등급 교설벽(tongue biting))의 대상자에서 보고되었다. 아팔루타마이드 + ADT 병용군에서는 2명이 경련으로 인해 치료를 중단하였고, 세 번째 대상자는 경련으로 인해 치료를 일시 중지하였다(그리고 나서 질병 진행으로 인해 치료를 중단하였다).

④ 심장장애

여러 관찰연구에서 ADT로 치료받은 남성이 심혈관계 이환 및 사망 위험이 증가하는 것으로 나타났다. ADT의 심독성은 기존의 심혈관계 질환(CVD) 병력에 관계없이 약간 상승한 심근경색 위험을 시사하는 인구 기반 연구에서 입증되었지만(Keating2013)9 다른 연구들은 CVD 특이적 사망과 모든 원인의 사망이 기존의 CVD를 가진 환자에서만 발생함을 시사하였다(Nanda 2014, Ziehr 2015).11,16 TITAN 및 SPARTAN 시험의 대상자는 이 두 시험의 모든 대상자에서 배경요법이었던 ADT에 노출되었다. 그러나 기저 베이스라인 인자는 이 두 시험에 등록된 환자군 간에 차이가 있었다. TITAN의 mCSPC 환자군(중양값 연령이 68세이고 중양값 체중이 77 kg)은 SPARTAN의 NM-CRPC 환자군(중양값 연령이 74세이고 중양값 체중이 84 kg)보다 젊고 체중이 더 적게 나갔으며 ADT 노출기간이 더 짧았다(Section 1.2).

심장 사례의 위험인자인 연령 및 ADT 노출과 함께 두 시험에서 모두 대상자의 대다수는 기존의 동반질환도 가지고 있었다; 심장장애, 당뇨병 또는 고혈압 병력은 TITAN에서 아팔루타마이드 + ADT 병용군에서 66%, 위약 + ADT 병용군에서 61%의 대상자에서 확인되었다(SPARTAN에서는 75% vs 76%)(Section 1.2). 치료 중에 두 시험에서 모두 고혈압은 흔하게 보고된 TEAE(Section 2.1.2)였고 고중성지방혈증은 흔하게 보고된 3등급 또는 4등급 실험실검사수치 이상(Section 3.2)이었다.

#### QT 연장

전용 QT/QTc 시험(Study 56021927PCR1019)은 아팔루타마이드를 대상으로 실시되었고, 항정상 상태에서 QTcF의 농도 의존적인 증가에 대한 90% 신뢰구간의 상한이 항암제에 대한 20 msec의 임계치 미만임을 보여주었다(Mod5.3.5.1/PCR1019CSR2017/Sec7). 병합군에서 ‘심전도 QT 연장’ TEAE에 대하여 노출 보정 발생률(100 P-Y당 발생건수)은 아팔루타마이드 + ADT 병용군에서 0.2, 위약 + ADT 병용군에서 0.1이었다(Mod5.3.5.3/ISS/TableTSFAE21). 다형성 심실빈맥 TEAE는 병합군에서 보고되지 않았다. QT 연장으로 인한 후유증(심호흡 정지, 심실빈맥, 심장 돌연사, 심실세동, 돌연사) 및 심실성 부정맥을 나타낼 수 있는 다른 사례는 병합군의 두 군에서 유사한 빈도로 대상자의 0.5% 미만에서 발생하였다.

QT 연장은 경련으로 나타날 수도 있다; 그러나 병합군에서 발생한 7건의 경련은 다른 설명을 가지고 있었고 QT 연장의 결과는 아니었다(Section 2.5.1.4).

QT 연장은 실신으로 나타날 수도 있다.

병합군에서 실신은 아팔루타마이드 + ADT 병용군에서 1.7%, 위약 + ADT 병용군에서 0.9%의 대상자에서 보고되었다.

TITAN에서 실신의 발생률은 두 군에서 모두 0.8%였다.

SPARTAN에서 실신은 아팔루타마이드 + ADT 병용군에서 2.2%, 위약 + ADT 병용군에서 1.0%의 대상자에서 보고되었다(노출 보정 발생률은 100 P-Y당 1.5 vs 0.9건이었다). SPARTAN에서 실신 TEAE를 경험한 대상자 가운데 심실성 부정맥, 심실세동 또는 QTc 연장 사례가 보고된 대상자는 없었다(Mod5.3.5.1/ARN-509-003SafetyUpdate2017/Listing LSFAE03).

통틀어 이 데이터들은 아팔루타마이드 + ADT 병용군과 위약 + ADT 병용군 간에 QT 연장과 관련이 있을 수 있는 임상적으로 유의한 사례에서 차이가 없음을 뒷받침한다.

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

#### • 유익성

##### - 유익한 효과

Apalutamide와 ADT의 병용 투여는 ADT 단독에 비해 OS와 rPFS를 각각 유의하게 개선하였다. 뿐만 아니라, 세포독성 항암치료를 받는 시기도 유의하게 연장하였으며, 통증과 진통제 사용에 관한 지표도 대조군에 비해 개선된 수치를 보여주었다.

##### - 유익한 효과에 대한 정보의 불확실성

: 1세대 anti-androgen이 ADT에 포함되지 않은 점

호르몬 민감성 전이성 전립선암에서 ADT는 표준 치료로 정립이 되어 있다. ADT는 수술적치료로 양측성 고

환 절제술(bilateral orchiectomy)을 시행하거나 약물 치료로 GnRH agonist ± 1세대 antiandrogen (bicalutamide)를 사용하는 것이 표준치료로 인정되고 있다. 이 연구에서는 90% 이상의 환자들이 약물치료로 ADT를 선택하였다. ADT에서 GnRH 단독과 GnRH + 1세대 antiandrogen 치료효과에 있어 여전히 어느 것이 우월한지에 대해서는 논란의 여지가 있기 때문에 두 치료법 모두 표준치료로 인정된다. 2009년 발표된 연구에서(Akaza et al., 2009, Cancer, PMID 19536889) bicalutamide를 GnRH agonist와 병합하여 투여할 경우 GnRH agonist 단독 투여에 비해 유의하게 생존기간이 연장된다는 점이 증명되었다. 비록 질병-특이적인 생존(cause-specific survival)기간에는 통계적인 차이가 없었지만, 이 연구를 비롯한 다른 근거들에 기반하여 현재 국내에서는 ADT를 시행할 때 GnRH agonist와 bicalutamide 병합요법이 표준치료로 널리 사용되고 있다. 이런 점에서 비추어 볼 때 apalutamide와 ADT를 병합한 연구에서 대조군의 ADT로 1세대 anti-androgen 사용을 허용하지 않고 GnRH agonist 사용만 허용한 점은 현실적인 치료 대조군과 다를 수 있다는 점을 지적하고 싶다. 다만, 1세대 antiandrogen과 GnRH 병합요법과 GnRH 단독 투여에 따른 PFS 결과가 크게 차이 나지 않는 점에 비해 apalutamide의 경우 placebo + ADT 군에 비해 유의하게 개선된 PFS 연장 효과를 보여주었기 때문에 유효성은 충분히 입증된 것으로 판단된다.

- 위해성

- 바람직하지 않은 효과

약물 병용투여에 따라 더 높은 빈도로 발생하는 유해반응으로 skin rash, hot flush 등이 있었다. 그러나 grade 3 이상의 유해반응의 빈도가 비슷하고 전반적으로 안전성은 높다고 판단된다

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 호르몬 민감성 전이성 전립선암의 1차 치료로 ADT가 사용되고 있는데, apalutamide를 ADT에 병용하였을 때 기존 ADT 단독 치료에 비해 OS와 rPFS가 유의하게 개선되는 것을 입증하였고 안전성도 충분하다고 판단된다. 1차 치료요법으로 apalutamide + ADT를 도입하게 되면 전립선암 치료에 있어 임상적으로 많은 도움이 될 것으로 기대된다.

## 6.6. 가교자료

### 6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미 실시, 제출한 3상시험에서 한국인 결과 발췌

### 6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

|                        |        |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------|--------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pharmacokinetics       | Linear | Nonlinear | 전립선암 환자에게 1일 1회 반복 투여 후, 아팔루타마이드 노출 (Cmax 및 농도 곡선하면적 [AUC])은 30 - 480 mg 용량 범위에서 용량에 비례하여 증가되었다. 건강한 일본인 시험대상자에 대해 실시된 탐색적 용량 비례성 평가는 60 mg, 120 mg 및 240 mg 아팔루타마이드를 단회 투여 후 아팔루타마이드와 N-데스메틸 아팔루타마이드의 Cmax, AUClast 및 AUC∞에 대한 PK 용량 비례성의 추세를 뒷받침해주었다. 240 mg을 1일 1회 투여한 후, 아팔루타마이드의 항정상태는 4주 후 도달되었고 평균 축적비는 단회투여에 비해 약 5배였다. |
| Therapeutic Dose Range | Broad  | Narrow    | 아팔루타마이드의 안전성과 내약성은 Study ARN-509-001의 1상 파트에서 1일 30 - 480 mg 용량으로 확립되었다. 용량제한독성은 1일 최대 480 mg에서 관찰되지 않았으며 (N=3) 그에 따라, 인간에서 최대내약용량에 도달하지 못하였다. 아팔루타마이드에 대한 권장용량은 240 mg 1일 1회 투여이다.                                                                                                                                             |

|                          |                                    |                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          |                                    |                                                | 이 요법은 안전하고 내약성이 있는 것으로 확인되었다.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Metabolism               | Minimal or Multiple pathways       | Extensive, single pathway-genetic polymorphism | 시험관내에서, 인간 시토크롬 P450 (CYP)2C8 및 CYP3A4는 아팔루타마이드의 대사를 담당하였다. 주요 인간 대사체이며 아팔루타마이드 역가의 약 1/3의 역가를 갖는 활성 AR인 N-데스메틸 아팔루타마이드 형성은 주로 CYP2C8에 의해 그리고 보다 낮은 정도로 CYP3A4에 의해 매개되었다. 아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드의 비활성 카르복실산 대사체 JNJ-56142021로의 전환은 전적으로 에스테라제 (카르복시에스테라제일 가능성이 있음)에 의해 매개된다.<br>생리학적인 기반 PK 모델링 분석 결과에 근거하여, 단회투여 후 아팔루타마이드 대사에서 CYP2C8과 CYP3A4의 기여도는 각각 58% 및 13%인 것으로 평가되었다. 항정상태에서, CYP3A4의 기여도는 약 37%로 증가되었으나 CYP2C8의 기여도는 약 40%로 감소되었다.                                                                                                   |
| Bioavailability          | High-moderate                      | Low                                            | 단회투여 시험에서, 아팔루타마이드 PK에 대한 시험대상자간 변이도는 낮았고, 건강한 시험대상자에 대한 통합 단회투여 시험 결과에 근거하여 CV%는 Cmax에 대해 18.6%였고 AUC에 대해 19.8%였다.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Drug-Food interaction    | Not susceptible to dietary effects | Susceptible                                    | 건강한 남성 시험대상자에서, 240 mg 아팔루타마이드 단회 경구투여의 절대 경구 생체이용률은 약 100%였다. 식이 효과 시험에서, 고지방식은 아팔루타마이드 흡수율을 감소시켰으나 (Cmax 16% 감소) 흡수 정도 (AUC로 나타냄)는 변화가 없었다. 음식은 아팔루타마이드 흡수에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는다고 결론내렸다. 그러므로, 아팔루타마이드는 음식과 함께 또는 공복 상태에서 복용이 가능하다. 식사에서의 문화적 차이가 아팔루타마이드 생체이용률에 유의미하게 영향을 미칠 가능성은 적다.                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Drug-disease interaction | Low-medium                         | High                                           | 인간에서, 아팔루타마이드는 CYP3A4 및 CYP2C19의 강한 유도제이며 CYP2C9의 약한 유도제이다. 각테일 접근법을 이용한 약물간 상호작용 시험에서, 민감한 CYP 기질 단회투여와 아팔루타마이드를 병용 투여하였을 때 미다졸람 (CYP3A4 기질)의 AUC가 92% 감소되었고, 오메프라졸 (CYP2C19 기질)의 AUC가 85% 감소되었고, S-와파린 (CYP2C9 기질)의 AUC가 46% 감소되었다. 아팔루타마이드는 CYP2C8 기질에 대한 노출을 임상적으로 유의미하게 변화시키지 않았다. 주로 CYP3A4 (예: 다루나비어, 펠로디핀, 미다졸람, 심바스타틴), CYP2C19 (예: 디아제팜, 오메프라졸), 또는 CYP2C9 (예: 와파린, 페니토인)에 의해 대사되는 약물과 아팔루타마이드를 병용 투여하면, 이러한 약물에 대한 노출이 감소될 수 있다. 가능한 경우 이러한 약물을 대체하거나 약물을 계속 투여할 경우 유효성 손실에 대한 평가가 권장된다. 와파린과 함께 투여할 경우, 아팔루타마이드 치료 중 국제정상화비를 모니터링한다. |
| Mode of Action           | Non-systemic                       | Systemic                                       | 경구투여                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Inappropriate Use        | Low                                | High                                           | 전문의약품                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Multiple-Co medication   | Low                                | High                                           | ADT와의 병용이 필수적                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Abbreviations: API=Active Pharmaceutical Ingredient, CI=confidence interval; CYP= cytochrome P450, DDI=Drug-Drug Interaction; MTD=Maximum tolerated dose, PK=Pharmacokinetic; PK-PD=Pharmacokinetic Pharmacodynamic, QTcS=QT interval corrected according to study-specific correction factor.

Note: Bolded text in table above indicates the parameter “fit” for palbociclib

### 6.6.3. 가교자료평가

#### ① 분석에 사용된 임상시험 개요

- 3002

Table 6에는 Study 56021927PCR3002에서 안전성 분석대상군에 대한 치료 상태가 제공되어 있다. 안전성 분석대상군에서 1,051명 중, 75명 (7.1%)이 한국인이었고 220명 (21%)은 동아시아 국가 출신이었다.

Table 6: Treatment Disposition; Safety Population (Study 56021927PCR3002)<sup>†</sup>

|                                           | Korea <sup>‡</sup>       |                          | East Asia <sup>‡</sup>    |                           | Overall <sup>‡</sup>      |                           |
|-------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                                           | Placebo <sup>‡</sup>     | Apalutamide <sup>‡</sup> | Placebo <sup>‡</sup>      | Apalutamide <sup>‡</sup>  | Placebo <sup>‡</sup>      | Apalutamide <sup>‡</sup>  |
| Safety Population <sup>‡</sup>            | 41 <sup>‡</sup>          | 34 <sup>‡</sup>          | 110 <sup>‡</sup>          | 110 <sup>‡</sup>          | 527 <sup>‡</sup>          | 524 <sup>‡</sup>          |
| Subjects Treated <sup>‡</sup>             | 41 (100.0%) <sup>‡</sup> | 34 (100.0%) <sup>‡</sup> | 110 (100.0%) <sup>‡</sup> | 110 (100.0%) <sup>‡</sup> | 527 (100.0%) <sup>‡</sup> | 524 (100.0%) <sup>‡</sup> |
| Subjects ongoing <sup>‡</sup>             | 16 (39.0%) <sup>‡</sup>  | 22 (64.7%) <sup>‡</sup>  | 52 (47.3%) <sup>‡</sup>   | 76 (69.1%) <sup>‡</sup>   | 243 (46.1%) <sup>‡</sup>  | 347 (66.2%) <sup>‡</sup>  |
| Discontinued study treatment <sup>‡</sup> | 25 (61.0%) <sup>‡</sup>  | 12 (35.3%) <sup>‡</sup>  | 58 (52.7%) <sup>‡</sup>   | 34 (30.9%) <sup>‡</sup>   | 284 (53.9%) <sup>‡</sup>  | 177 (33.8%) <sup>‡</sup>  |
| Reasons for Discontinuation <sup>‡</sup>  |                          |                          |                           |                           |                           |                           |
| Progressive Disease <sup>‡</sup>          | 21 (51.2%) <sup>‡</sup>  | 5 (14.7%) <sup>‡</sup>   | 45 (40.9%) <sup>‡</sup>   | 19 (17.3%) <sup>‡</sup>   | 227 (43.1%) <sup>‡</sup>  | 99 (18.9%) <sup>‡</sup>   |
| Adverse Event <sup>‡</sup>                | 1 (2.4%) <sup>‡</sup>    | 4 (11.8%) <sup>‡</sup>   | 5 (4.5%) <sup>‡</sup>     | 8 (7.3%) <sup>‡</sup>     | 17 (3.2%) <sup>‡</sup>    | 39 (7.4%) <sup>‡</sup>    |
| Withdrawal By Subject <sup>‡</sup>        | 1 (2.4%) <sup>‡</sup>    | 3 (8.8%) <sup>‡</sup>    | 6 (5.5%) <sup>‡</sup>     | 7 (6.4%) <sup>‡</sup>     | 23 (4.4%) <sup>‡</sup>    | 22 (4.2%) <sup>‡</sup>    |
| Death <sup>‡</sup>                        | 1 (2.4%) <sup>‡</sup>    | 0 <sup>‡</sup>           | 1 (0.9%) <sup>‡</sup>     | 0 <sup>‡</sup>            | 13 (2.5%) <sup>‡</sup>    | 8 (1.5%) <sup>‡</sup>     |
| Physician Decision <sup>‡</sup>           | 1 (2.4%) <sup>‡</sup>    | 0 <sup>‡</sup>           | 1 (0.9%) <sup>‡</sup>     | 0 <sup>‡</sup>            | 3 (0.6%) <sup>‡</sup>     | 6 (1.1%) <sup>‡</sup>     |
| Protocol Violation <sup>‡</sup>           | 0 <sup>‡</sup>           | 0 <sup>‡</sup>           | 0 <sup>‡</sup>            | 0 <sup>‡</sup>            | 1 (0.2%) <sup>‡</sup>     | 2 (0.4%) <sup>‡</sup>     |
| Other <sup>‡</sup>                        | 0 <sup>‡</sup>           | 0 <sup>‡</sup>           | 0 <sup>‡</sup>            | 0 <sup>‡</sup>            | 0 <sup>‡</sup>            | 1 (0.2%) <sup>‡</sup>     |

② 유효성

- rPFS

Table 15: Radiographic Progression-Free Survival (rPFS), Primary Analysis - Stratified Analysis; Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)<sup>†</sup>

|                                                       | Korea <sup>‡</sup>                |                                   | East Asia <sup>‡</sup>            |                                   | Overall <sup>‡</sup>              |                                   |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|                                                       | Placebo <sup>‡</sup>              | Apalutamide <sup>‡</sup>          | Placebo <sup>‡</sup>              | Apalutamide <sup>‡</sup>          | Placebo <sup>‡</sup>              | Apalutamide <sup>‡</sup>          |
| Analysis set: Intent-to-treat population <sup>‡</sup> | 41 <sup>‡</sup>                   | 35 <sup>‡</sup>                   | 110 <sup>‡</sup>                  | 111 <sup>‡</sup>                  | 527 <sup>‡</sup>                  | 525 <sup>‡</sup>                  |
| Event <sup>‡</sup>                                    | 20 (48.8%) <sup>‡</sup>           | 7 (20.0%) <sup>‡</sup>            | 40 (36.4%) <sup>‡</sup>           | 23 (20.7%) <sup>‡</sup>           | 231 (43.8%) <sup>‡</sup>          | 134 (25.5%) <sup>‡</sup>          |
| Censored <sup>‡</sup>                                 | 21 (51.2%) <sup>‡</sup>           | 28 (80.0%) <sup>‡</sup>           | 70 (63.6%) <sup>‡</sup>           | 88 (79.3%) <sup>‡</sup>           | 296 (56.2%) <sup>‡</sup>          | 391 (74.5%) <sup>‡</sup>          |
| Time to event (months) <sup>‡</sup>                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |
| 25th percentile (95% CI) <sup>‡</sup>                 | 11.07 (3.81, 14.75) <sup>‡</sup>  | NE (7.16, NE) <sup>‡</sup>        | 11.07 (7.39, 14.85) <sup>‡</sup>  | NE (11.07, NE) <sup>‡</sup>       | 10.91 (8.71, 11.10) <sup>‡</sup>  | 18.43 (17.38, 22.11) <sup>‡</sup> |
| Median (95% CI) <sup>‡</sup>                          | 22.05 (14.62, NE) <sup>‡</sup>    | NE (NE, NE) <sup>‡</sup>          | NE (18.40, NE) <sup>‡</sup>       | NE (NE, NE) <sup>‡</sup>          | 22.08 (18.46, 32.92) <sup>‡</sup> | NE (NE, NE) <sup>‡</sup>          |
| 75th percentile (95% CI) <sup>‡</sup>                 | NE (22.08, NE) <sup>‡</sup>       | NE (NE, NE) <sup>‡</sup>          | NE (NE, NE) <sup>‡</sup>          | NE (NE, NE) <sup>‡</sup>          | 32.92 (30.49, NE) <sup>‡</sup>    | NE (NE, NE) <sup>‡</sup>          |
| Range <sup>‡</sup>                                    | (1.8, 29.3+) <sup>‡</sup>         | (0.0+, 29.5+) <sup>‡</sup>        | (1.2+, 29.3+) <sup>‡</sup>        | (0.0+, 29.5+) <sup>‡</sup>        | (0.0+, 33.1+) <sup>‡</sup>        | (0.0+, 33.3+) <sup>‡</sup>        |
| 6-month event-free rate (95% CI) <sup>‡</sup>         | 0.877 (0.730, 0.947) <sup>‡</sup> | 0.970 (0.804, 0.996) <sup>‡</sup> | 0.888 (0.811, 0.935) <sup>‡</sup> | 0.954 (0.892, 0.980) <sup>‡</sup> | 0.870 (0.838, 0.896) <sup>‡</sup> | 0.955 (0.932, 0.970) <sup>‡</sup> |
| 12-month event-free rate (95% CI) <sup>‡</sup>        | 0.722 (0.554, 0.836) <sup>‡</sup> | 0.875 (0.701, 0.951) <sup>‡</sup> | 0.746 (0.650, 0.820) <sup>‡</sup> | 0.825 (0.737, 0.886) <sup>‡</sup> | 0.703 (0.660, 0.741) <sup>‡</sup> | 0.843 (0.807, 0.873) <sup>‡</sup> |
| 24-month event-free rate (95% CI) <sup>‡</sup>        | 0.425 (0.249, 0.591) <sup>‡</sup> | 0.759 (0.557, 0.879) <sup>‡</sup> | 0.523 (0.393, 0.638) <sup>‡</sup> | 0.761 (0.660, 0.836) <sup>‡</sup> | 0.475 (0.421, 0.528) <sup>‡</sup> | 0.682 (0.629, 0.729) <sup>‡</sup> |
| 36-month event-free rate (95% CI) <sup>‡</sup>        | NE (NE, NE) <sup>‡</sup>          | NE (NE, NE) <sup>‡</sup>          | NE (NE, NE) <sup>‡</sup>          | NE (NE, NE) <sup>‡</sup>          | NE (NE, NE) <sup>‡</sup>          | NE (NE, NE) <sup>‡</sup>          |
| p-value <sup>‡</sup>                                  |                                   | 0.0308 <sup>‡</sup>               |                                   | 0.0085 <sup>‡</sup>               |                                   | <.0001 <sup>‡</sup>               |
| Hazard ratio (95% CI) <sup>‡</sup>                    |                                   | 0.391 (0.162, 0.943) <sup>‡</sup> |                                   | 0.506 (0.302, 0.849) <sup>‡</sup> |                                   | 0.484 (0.391, 0.600) <sup>‡</sup> |

아팔루타마이드 치료는 질병 진행 또는 사망 위험을 위약에 비해 한국인 시험대상자에서 61% (HR=0.391; 95% CI: 0.162, 0.943; p=0.0308), 동아시아인 시험대상자에서 49% (HR=0.506; 95% CI: 0.302, 0.849; p=0.0085) 그리고 전체 시험대상군에서 52% (HR=0.484; 95% CI: 0.391, 0.600; p<0.0001) 유의하게 감소시켰다.

- OS

아팔루타마이드 치료는 전체 시험대상군에서 사망 위험을 33% 유의하게 감소시켰다 (위험비 [HR]=0.671; 95% CI: 0.507, 0.890; p=0.0053). 이와 일치하여, 시험대상자가 수가 적기 때문에 하위군에서 통계적 유의성에 도달하지 못하였으나, 한국인 시험대상자 (HR=0.296; 95% CI: 0.035, 2.532; p=0.2372) 및 동아시아인 시

Table 14: Overall Survival - Stratified Analysis; Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)<sup>a,†</sup>

|                                                         | Korea <sup>a,†</sup>                |                                     | East Asia <sup>a,†</sup>            |                                     | Overall <sup>a,†</sup>              |                                     |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                         | Placebo <sup>a,†</sup>              | Apalutamide <sup>a,†</sup>          | Placebo <sup>a,†</sup>              | Apalutamide <sup>a,†</sup>          | Placebo <sup>a,†</sup>              | Apalutamide <sup>a,†</sup>          |
| Analysis set: Intent-to-treat population <sup>a,†</sup> | 41 <sup>a,†</sup>                   | 35 <sup>a,†</sup>                   | 110 <sup>a,†</sup>                  | 111 <sup>a,†</sup>                  | 527 <sup>a,†</sup>                  | 525 <sup>a,†</sup>                  |
| Event <sup>a,†</sup>                                    | 5 (12.2%) <sup>a,†</sup>            | 1 (2.9%) <sup>a,†</sup>             | 17 (15.5%) <sup>a,†</sup>           | 13 (11.7%) <sup>a,†</sup>           | 117 (22.2%) <sup>a,†</sup>          | 83 (15.8%) <sup>a,†</sup>           |
| Censored <sup>a,†</sup>                                 | 36 (87.8%) <sup>a,†</sup>           | 34 (97.1%) <sup>a,†</sup>           | 93 (84.5%) <sup>a,†</sup>           | 98 (88.3%) <sup>a,†</sup>           | 410 (77.8%) <sup>a,†</sup>          | 442 (84.2%) <sup>a,†</sup>          |
| Time to event (months) <sup>a,†</sup>                   |                                     |                                     |                                     |                                     |                                     |                                     |
| 25th percentile (95% CI) <sup>a,†</sup>                 | NE (18.17, NE) <sup>a,†</sup>       | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (21.88, NE) <sup>a,†</sup>       | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | 23.36 (21.78, 30.06) <sup>a,†</sup> | NE (26.32, NE) <sup>a,†</sup>       |
| Median (95% CI) <sup>a,†</sup>                          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          |
| 75th percentile (95% CI) <sup>a,†</sup>                 | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          |
| Range <sup>a,†</sup>                                    | (4.6+, 32.1+) <sup>a,†</sup>        | (1.0+, 33.0+) <sup>a,†</sup>        | (4.6+, 32.1+) <sup>a,†</sup>        | (1.0+, 33.0+) <sup>a,†</sup>        | (0.4, 34.1+) <sup>a,†</sup>         | (0.2+, 34.2+) <sup>a,†</sup>        |
| 6-month event-free rate (95% CI) <sup>a,†</sup>         | 1.000 (1.000, 1.000) <sup>a,†</sup> | 1.000 (1.000, 1.000) <sup>a,†</sup> | 0.982 (0.929, 0.995) <sup>a,†</sup> | 0.991 (0.936, 0.999) <sup>a,†</sup> | 0.973 (0.955, 0.984) <sup>a,†</sup> | 0.987 (0.972, 0.994) <sup>a,†</sup> |
| 12-month event-free rate (95% CI) <sup>a,†</sup>        | 0.947 (0.806, 0.987) <sup>a,†</sup> | 1.000 (1.000, 1.000) <sup>a,†</sup> | 0.944 (0.880, 0.975) <sup>a,†</sup> | 0.954 (0.892, 0.980) <sup>a,†</sup> | 0.912 (0.884, 0.933) <sup>a,†</sup> | 0.948 (0.925, 0.964) <sup>a,†</sup> |
| 24-month event-free rate (95% CI) <sup>a,†</sup>        | 0.895 (0.743, 0.959) <sup>a,†</sup> | 0.966 (0.779, 0.995) <sup>a,†</sup> | 0.828 (0.729, 0.893) <sup>a,†</sup> | 0.875 (0.794, 0.925) <sup>a,†</sup> | 0.735 (0.687, 0.778) <sup>a,†</sup> | 0.824 (0.784, 0.858) <sup>a,†</sup> |
| 36-month event-free rate (95% CI) <sup>a,†</sup>        | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          | NE (NE, NE) <sup>a,†</sup>          |
| p-value <sup>a,†</sup>                                  |                                     | 0.2372 <sup>a,†</sup>               |                                     | 0.4554 <sup>a,†</sup>               |                                     | 0.0053 <sup>a,†</sup>               |
| Hazard ratio (95% CI) <sup>b,†</sup>                    |                                     | 0.296 (0.035, 2.532) <sup>a,†</sup> |                                     | 0.760 (0.369, 1.566) <sup>a,†</sup> |                                     | 0.671 (0.507, 0.890) <sup>a,†</sup> |

시험대상자 (HR=0.760; 95% CI: 0.369, 1.566; p=0.4554)에서 사망 위험 감소 경향도 있었다.

### ③ 안전성

#### - 투여용량강도

Table 13: Study Drug Compliance, Safety Population (Study 56021927PCR3002)<sup>a,†</sup>

|                                                 | Korea <sup>a,†</sup>         |                              | East Asia <sup>a,†</sup>     |                               | Overall <sup>a,†</sup>       |                               |
|-------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
|                                                 | Placebo <sup>a,†</sup>       | Apalutamide <sup>a,†</sup>   | Placebo <sup>a,†</sup>       | Apalutamide <sup>a,†</sup>    | Placebo <sup>a,†</sup>       | Apalutamide <sup>a,†</sup>    |
| Analysis set: Safety population <sup>a,†</sup>  | 41 <sup>a,†</sup>            | 34 <sup>a,†</sup>            | 110 <sup>a,†</sup>           | 110 <sup>a,†</sup>            | 527 <sup>a,†</sup>           | 524 <sup>a,†</sup>            |
| Overall Treatment Compliance (%) <sup>a,†</sup> |                              |                              |                              |                               |                              |                               |
| n <sup>a,†</sup>                                | 41 (100.0%) <sup>a,†</sup>   | 34 (100.0%) <sup>a,†</sup>   | 110 (100.0%) <sup>a,†</sup>  | 109 (99.1%) <sup>a,†</sup>    | 527 (100.0%) <sup>a,†</sup>  | 522 (99.6%) <sup>a,†</sup>    |
| ≥75% <sup>a,†</sup>                             | 0 <sup>a,†</sup>             | 1 (2.9%) <sup>a,†</sup>      | 2 (1.8%) <sup>a,†</sup>      | 11 (10.0%) <sup>a,†</sup>     | 7 (1.3%) <sup>a,†</sup>      | 24 (4.6%) <sup>a,†</sup>      |
| >75% - ≥80% <sup>a,†</sup>                      | 0 <sup>a,†</sup>             | 1 (2.9%) <sup>a,†</sup>      | 0 <sup>a,†</sup>             | 2 (1.8%) <sup>a,†</sup>       | 2 (0.4%) <sup>a,†</sup>      | 12 (2.3%) <sup>a,†</sup>      |
| >80% - ≥85% <sup>a,†</sup>                      | 0 <sup>a,†</sup>             | 1 (2.9%) <sup>a,†</sup>      | 1 (0.9%) <sup>a,†</sup>      | 2 (1.8%) <sup>a,†</sup>       | 6 (1.1%) <sup>a,†</sup>      | 7 (1.3%) <sup>a,†</sup>       |
| >85% - ≥90% <sup>a,†</sup>                      | 0 <sup>a,†</sup>             | 2 (5.9%) <sup>a,†</sup>      | 1 (0.9%) <sup>a,†</sup>      | 5 (4.5%) <sup>a,†</sup>       | 9 (1.7%) <sup>a,†</sup>      | 16 (3.1%) <sup>a,†</sup>      |
| >90% - ≥95% <sup>a,†</sup>                      | 2 (4.9%) <sup>a,†</sup>      | 5 (14.7%) <sup>a,†</sup>     | 5 (4.5%) <sup>a,†</sup>      | 10 (9.1%) <sup>a,†</sup>      | 33 (6.3%) <sup>a,†</sup>     | 34 (6.5%) <sup>a,†</sup>      |
| >95% <sup>a,†</sup>                             | 39 (95.1%) <sup>a,†</sup>    | 24 (70.6%) <sup>a,†</sup>    | 101 (91.8%) <sup>a,†</sup>   | 79 (71.8%) <sup>a,†</sup>     | 470 (89.2%) <sup>a,†</sup>   | 429 (81.9%) <sup>a,†</sup>    |
| Mean (SD) <sup>a,†</sup>                        | 98.53 (1.742) <sup>a,†</sup> | 95.65 (6.817) <sup>a,†</sup> | 98.00 (4.226) <sup>a,†</sup> | 92.90 (13.765) <sup>a,†</sup> | 97.82 (5.445) <sup>a,†</sup> | 95.76 (10.071) <sup>a,†</sup> |
| Median <sup>a,†</sup>                           | 99.11 <sup>a,†</sup>         | 98.93 <sup>a,†</sup>         | 99.18 <sup>a,†</sup>         | 98.81 <sup>a,†</sup>          | 99.48 <sup>a,†</sup>         | 99.34 <sup>a,†</sup>          |
| Range <sup>a,†</sup>                            | (92.0; 100.0) <sup>a,†</sup> | (74.4; 100.0) <sup>a,†</sup> | (71.4; 100.0) <sup>a,†</sup> | (35.3; 100.0) <sup>a,†</sup>  | (42.0; 100.0) <sup>a,†</sup> | (3.2; 100.0) <sup>a,†</sup>   |

아팔루타마이드 치료군에서 시험대상자의 97%, 89% 및 95%와 위약 치료군에서 시험대상자의 100%, 98% 및 99%가 시험약 투여에 대해 >75% 순응도를 나타냈다.

#### - 투여중지 및 용량 감량

평가를 실시한 모든 시험대상군에서 위약 치료군에 비해 아팔루타마이드 치료군에서 더 많은 시험대상자가 용량 감량 또는 투여 중단을 경험하였다.

180 mg 용량 감량을 초래한 AEs 수는 한국인 시험대상자 (8.8%) 또는 전체 시험대상군 (7.1%)에 비해 동아시아인 시험대상자 (14%)에서 아팔루타마이드 치료군에서 더 많았다 (Attachment 3). 이는 초래한 TEAE로서 피부 발진 비율이 더 높은 것에 기인하였을 가능성이 있다. 피부 발진은 동아시아인 시험대상자에서 관찰된 용량 감량을 초래한 특별 관심 대상의 AE이다 (Attachment 4).

| Table 12: Dose Adjustments, Safety Population (Study 56021927PCR3002) |             |             |             |             |             |             |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                                       | Korea       |             | East Asia   |             | Overall     |             |
|                                                                       | Placebo     | Apalutamide | Placebo     | Apalutamide | Placebo     | Apalutamide |
| Analysis set: Safety population                                       | 41          | 34          | 110         | 110         | 527         | 524         |
| Dose Reduction due to an AE                                           |             |             |             |             |             |             |
| No dose reduction                                                     | 41 (100.0%) | 30 (88.2%)  | 108 (98.2%) | 94 (85.5%)  | 516 (97.9%) | 486 (92.7%) |
| Reduced to 180mg                                                      | 0           | 4 (11.8%)   | 1 (0.9%)    | 10 (9.1%)   | 7 (1.3%)    | 24 (4.6%)   |
| Reduced to 120mg                                                      | 0           | 0           | 1 (0.9%)    | 6 (5.5%)    | 4 (0.8%)    | 14 (2.7%)   |
| Number of Dose Interruptions due to an AE                             |             |             |             |             |             |             |
| 0                                                                     | 40 (97.6%)  | 25 (73.5%)  | 100 (90.9%) | 75 (68.2%)  | 463 (87.9%) | 401 (76.5%) |
| 1                                                                     | 1 (2.4%)    | 7 (20.6%)   | 7 (6.4%)    | 19 (17.3%)  | 51 (9.7%)   | 86 (16.4%)  |
| 2                                                                     | 0           | 1 (2.9%)    | 2 (1.8%)    | 8 (7.3%)    | 9 (1.7%)    | 22 (4.2%)   |
| 3                                                                     | 0           | 1 (2.9%)    | 1 (0.9%)    | 8 (7.3%)    | 3 (0.6%)    | 15 (2.9%)   |
| 4                                                                     | 0           | 0           | 0           | 0           | 1 (0.2%)    | 0           |

#### - 전체 이상반응 개요

치료 후 발생한 이상사례는 아팔루타마이드 치료군과 위약 치료군에서 비슷한 수의 시험대상자에 대해 보고되었다. 치료 후 발생한 이상사례는 아팔루타마이드 치료군에서 한국인 시험대상자의 97%, 동아시아인 시험대상자의 96% 및 전체 시험대상군의 97%에 대해 보고되었고 위약 치료군에서는 한국인 시험대상자의 98%, 동아시아인 시험대상자의 98%, 전체 시험대상군의 97%에 대해 보고되었다.

약물과 관련된 TEAEs 및 3등급 또는 4등급 TEAEs는 아팔루타마이드 치료군에서 더 높은 비율로 보고되었고, 위약 치료군 (각각 22%, 38%, 및 41%)와 비교하여 평가를 실시한 모든 시험대상군 한국인 시험대상자 [35%], 동아시아인 시험대상자 [41%] 및 전체 시험대상군 [42%]에서 비슷하였다.

치료 후 발생한 SAEs는 두 치료군 간에 그리고 모든 평가를 실시한 시험대상군에서 비슷하였다. 치료 후 발생한 SAEs는 아팔루타마이드 치료군에서 한국인 시험대상자의 21%, 동아시아인 시험대상자의 21%, 전체 시험대상군의 20%에 대해 보고되었고 위약 치료군에서는 한국인 시험대상자의 22%, 동아시아인 시험대상자의 24% 및 전체 시험대상군의 20%에 대해 보고되었다.

치료 후 발생한 사망을 초래한 이상사례는 전체적으로 두 치료군에서 미미하였고 한국인 시험대상자, 동아시아인 시험대상자, 및 전체 시험대상군에서 일관성 있었다.

| Table 24: Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events; Safety Population (Study 56021927PCR3002) |            |             |             |             |             |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                                                                           | Korea      |             | East Asia   |             | Overall     |             |
|                                                                                                           | Placebo    | Apalutamide | Placebo     | Apalutamide | Placebo     | Apalutamide |
| Analysis set: Safety population                                                                           | 41         | 34          | 110         | 110         | 527         | 524         |
| Number of subjects with TEAEs <sup>a</sup>                                                                | 40 (97.6%) | 33 (97.1%)  | 108 (98.2%) | 106 (96.4%) | 509 (96.6%) | 507 (96.8%) |
| Drug-related <sup>a</sup>                                                                                 | 5 (12.2%)  | 16 (47.1%)  | 55 (50.0%)  | 77 (70.0%)  | 219 (41.6%) | 315 (60.1%) |
| Number of subjects with Grade 3-4 TEAEs <sup>a</sup>                                                      | 9 (22.0%)  | 12 (35.3%)  | 42 (38.2%)  | 45 (40.9%)  | 215 (40.8%) | 221 (42.2%) |
| Drug-related <sup>a</sup>                                                                                 | 0          | 3 (8.8%)    | 10 (9.1%)   | 20 (18.2%)  | 31 (5.9%)   | 66 (12.6%)  |
| Number of subjects with SAEs <sup>b</sup>                                                                 | 9 (22.0%)  | 7 (20.6%)   | 26 (23.6%)  | 23 (20.9%)  | 107 (20.3%) | 104 (19.8%) |
| Drug-related <sup>b</sup>                                                                                 | 0          | 0           | 2 (1.8%)    | 3 (2.7%)    | 4 (0.8%)    | 10 (1.9%)   |
| Grade 3-4 <sup>c</sup>                                                                                    | 6 (14.6%)  | 4 (11.8%)   | 22 (20.0%)  | 15 (13.6%)  | 86 (16.3%)  | 84 (16.0%)  |
| Number of subjects with TEAEs leading to treatment discontinuation <sup>d</sup>                           | 2 (4.9%)   | 4 (11.8%)   | 5 (4.5%)    | 8 (7.3%)    | 28 (5.3%)   | 42 (8.0%)   |
| Drug-related <sup>d</sup>                                                                                 | 0          | 1 (2.9%)    | 1 (0.9%)    | 4 (3.6%)    | 4 (0.8%)    | 17 (3.2%)   |
| Number of subjects with TEAEs leading to death <sup>e</sup>                                               | 2 (4.9%)   | 0           | 3 (2.7%)    | 0           | 16 (3.0%)   | 10 (1.9%)   |
| Drug-related <sup>e</sup>                                                                                 | 0          | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| All deaths within 30 days of last dose <sup>f</sup>                                                       | 2 (4.9%)   | 0           | 4 (3.6%)    | 1 (0.9%)    | 23 (4.4%)   | 18 (3.4%)   |
| Death due to prostate cancer <sup>f</sup>                                                                 | 0          | 0           | 1 (0.9%)    | 1 (0.9%)    | 7 (1.3%)    | 8 (1.5%)    |
| Adverse event <sup>g</sup>                                                                                | 2 (4.9%)   | 0           | 3 (2.7%)    | 0           | 16 (3.0%)   | 10 (1.9%)   |

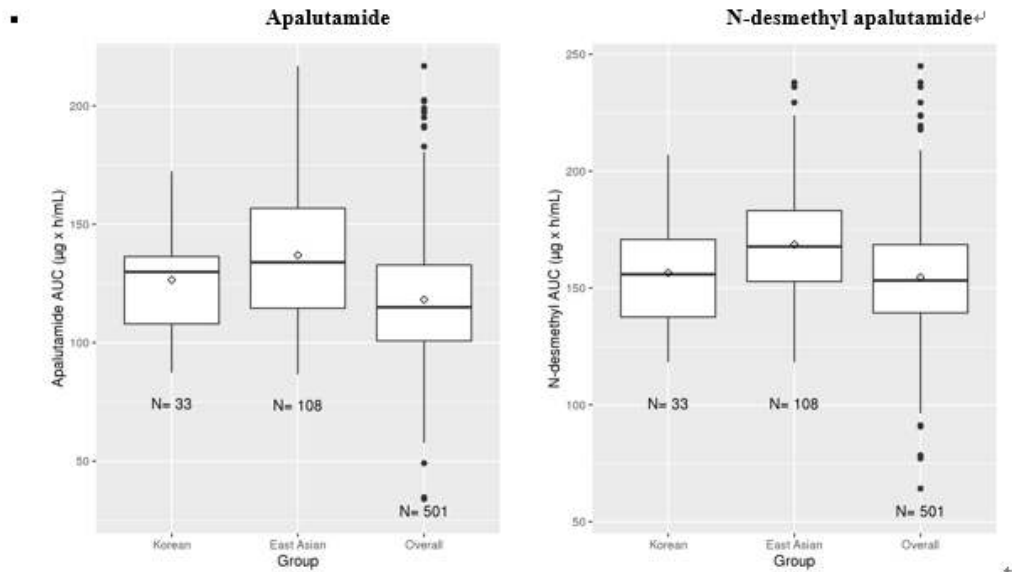
#### ④ 약동학

Study 56021927PCR3002에서, 아팔루타마이드 및 그 N-데스메틸 대사체의 PK 자료는 아팔루타마이드 치료를 받은 중국인 시험대상자 48명, 일본인 시험대상자 28명, 한국인 시험대상자 33명으로부터 수집하였다. Study 56021927PCR3002에서 한국인과 동아시아인 시험대상자 (일본, 한국 또는 중국에서 치료받은 시험대상자로 정의됨)와 전체 치료받은 시험대상군 (N=524) 간에 아팔루타마이드의 PK 특성을 분석하고 비교하기 위해, 확립된 PopPK 모델을 통해 사후 분석을 실시하였다.

■ Table 5: Summary of AUC<sub>0-24h,ss</sub> of apalutamide and N-desmethyl apalutamide (Dose-Normalized to 240 mg QD) and body weight<sup>1)</sup>

| Parameters <sup>2)</sup>                          | Apalutamide <sup>2)</sup>       |                                 |                                 | N-desmethyl apalutamide <sup>2)</sup> |                                 |                                |
|---------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
|                                                   | Korean <sup>2)</sup>            | East Asian <sup>2)</sup>        | Overall <sup>2)</sup>           | Korean <sup>2)</sup>                  | East Asian <sup>2)</sup>        | Overall <sup>2)</sup>          |
| N <sup>2)</sup>                                   | 33 <sup>2)</sup>                | 108 <sup>2)</sup>               | 501 <sup>2)</sup>               | 33 <sup>2)</sup>                      | 108 <sup>2)</sup>               | 501 <sup>2)</sup>              |
| AUC <sub>0-24h,ss</sub> (μg x h/mL) <sup>2)</sup> |                                 |                                 |                                 |                                       |                                 |                                |
| Mean (SD) <sup>2)</sup>                           | 126.50 (19.97) <sup>2)</sup>    | 136.93 (28.38) <sup>2)</sup>    | 118.14 (26.50) <sup>2)</sup>    | 156.45 (22.64) <sup>2)</sup>          | 168.62 (24.58) <sup>2)</sup>    | 154.58 (24.06) <sup>2)</sup>   |
| CV (%) <sup>2)</sup>                              | 15.79 <sup>2)</sup>             | 20.73 <sup>2)</sup>             | 22.43 <sup>2)</sup>             | 14.47 <sup>2)</sup>                   | 14.57 <sup>2)</sup>             | 15.57 <sup>2)</sup>            |
| Geometric mean <sup>2)</sup>                      | 124.95 <sup>2)</sup>            | 134.04 <sup>2)</sup>            | 115.17 <sup>2)</sup>            | 154.85 <sup>2)</sup>                  | 166.87 <sup>2)</sup>            | 152.66 <sup>2)</sup>           |
| Geometric CV (%) <sup>2)</sup>                    | 16.19 <sup>2)</sup>             | 21.05 <sup>2)</sup>             | 23.32 <sup>2)</sup>             | 14.70 <sup>2)</sup>                   | 14.62 <sup>2)</sup>             | 16.16 <sup>2)</sup>            |
| Median <sup>2)</sup>                              | 129.87 <sup>2)</sup>            | 133.91 <sup>2)</sup>            | 114.95 <sup>2)</sup>            | 155.84 <sup>2)</sup>                  | 167.73 <sup>2)</sup>            | 153.20 <sup>2)</sup>           |
| Range <sup>2)</sup>                               | (87.45 ; 172.33) <sup>2)</sup>  | (86.59 ; 216.82) <sup>2)</sup>  | (33.94 ; 216.82) <sup>2)</sup>  | (118.28 ; 207.00) <sup>2)</sup>       | (118.28 ; 237.94) <sup>2)</sup> | (64.17 ; 244.97) <sup>2)</sup> |
| IQR range <sup>2)</sup>                           | (107.90 ; 136.33) <sup>2)</sup> | (114.55 ; 156.77) <sup>2)</sup> | (100.72 ; 132.77) <sup>2)</sup> | (137.57 ; 170.77) <sup>2)</sup>       | (152.79 ; 183.09) <sup>2)</sup> | 139.38 ; 168.55) <sup>2)</sup> |
| Body Weight <sup>2)</sup>                         |                                 |                                 |                                 |                                       |                                 |                                |
| N <sup>2)</sup>                                   | 33 <sup>2)</sup>                | 108 <sup>2)</sup>               | 497 <sup>2)</sup>               |                                       |                                 |                                |
| Mean (SD) <sup>2)</sup>                           | 67.25 (10.00) <sup>2)</sup>     | 65.13 (10.03) <sup>2)</sup>     | 78.28 (15.71) <sup>2)</sup>     |                                       |                                 |                                |
| CV (%) <sup>2)</sup>                              | 14.88 <sup>2)</sup>             | 15.41 <sup>2)</sup>             | 20.06 <sup>2)</sup>             |                                       |                                 |                                |
| Geometric mean <sup>2)</sup>                      | 66.51 <sup>2)</sup>             | 64.33 <sup>2)</sup>             | 76.73 <sup>2)</sup>             |                                       |                                 |                                |
| Geometric CV (%) <sup>2)</sup>                    | 15.23 <sup>2)</sup>             | 16.00 <sup>2)</sup>             | 20.27 <sup>2)</sup>             |                                       |                                 |                                |
| Median <sup>2)</sup>                              | 67.5 <sup>2)</sup>              | 66.0 <sup>2)</sup>              | 76.6 <sup>2)</sup>              |                                       |                                 |                                |
| Range <sup>2)</sup>                               | (48.3 ; 83.3) <sup>2)</sup>     | (40.0 ; 89.2) <sup>2)</sup>     | (40.0 ; 141.0) <sup>2)</sup>    |                                       |                                 |                                |
| IQR range <sup>2)</sup>                           | (58.4 ; 74.9) <sup>2)</sup>     | (56.5 ; 71.8) <sup>2)</sup>     | (68.0 ; 87.0) <sup>2)</sup>     |                                       |                                 |                                |

■ Figure 3: Boxplot of AUC<sub>0-24h,ss</sub> of Apalutamide and N-desmethyl Apalutamide of Different Subgroups<sup>1)</sup>



#### 6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인 75명이 참여하여 7.1%의 비율을 보임
- 통상적으로 가교자료에 활용하는 참여비율(10%)보다 낮지만 안전성, 유효성 측면에서 전체군과 차이를 보이지 않으며 복용순응도가 높고 약동학적 측면에서 인종차를 나타내지 않는 것으로 판단됨
- 유효성(rPFS, OS) 측면에서 한국인과 전체 환자군 모두 중앙값을 산출하지 못했으나 전체 모집단과 유사한 위험비를 보임
- 안전성 측면에서 한국인은 전체 집단과 이상반응 발생빈도 및 종류에서 유사한 양상을 보였으며 제안된 용법 용량에 대한 순응도가 높고 이상반응으로 인한 용량감량 비율이 전체군과 유사(한국인 8.8%, 전체 7.1%)한 것으로 나타남
- 약동학적 측면에서 한국인 33명을 포함한 집단 약동학 분석 결과, 한국인과 전체 환자군의 AUC는 유사한 것으로 나타남

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 안유심사 검토결과, 신청한 적응증(전이성거세감수성전립선암(mCSPC) 환자의치료)에 이 약을 투여하였을 때, 위약 대비 rPFS, OS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨
- 안전성 측면에서 골절, 발진, 고혈압 등 동일계열에서 알려진 이상반응이 많이 발생하였음
  - 아비라테론 투여 시 최근 문제가 된 골절 발생 증가의 경우, 시험약은 위약보다 골절의 발생율이 높았으나 전반적으로 낮은 발생율을 보였으며 중증도가 낮아 추가적인 안전조치는 필요하지 않다고 판단됨
  - 발작(경련)의 경우, 동일 계열 약물인 엔잘루타마이드와 발생 비율(0.4%)이 유사하였음, 발작의 위험성을 고려하여 경고항에 해당 문구를 추가할 필요가 있음

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

FDA 허가 : 2019.9.17

EMA 허가 : 2020.1.29.

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

| 항목       | 엘리다정                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 자이티가정                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 효능<br>효과 | 전이성거세감수성전립선암(mCSPC) 환자의 치료                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1. 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료<br>2. 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료<br>3. 호르몬 반응성 고위험 전이성 전립선암(mHSPC)으로 새롭게 진단된 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용.<br>이 약은 프레드니솔론과 병용하여야 한다.                                                                                                                                                                                                       |
| 용법<br>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.<br>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.<br><br>1. 신장애 환자<br>이 약에 대한 특정 신장애 연구는 수행되지 않았다. 거세저항성 전립선암(CRPC)과 건강한 피험자의 임상 연구 데이터를 이용한 인구 약동학 분석에 기초하여 이전에 경증 내지 중증도의 신장애를 가진 피험자 (eGFR이 30~89 mL/min/1.73m <sup>2</sup> 사이)는 정상 신장 | 이 약의 권장량은 1일 1회 1,000mg(500mg 정제 2정)으로, 음식과 함께 복용하면 안된다. 이 약은 반드시 공복에 복용하여야 한다 (최소 식사 1시간 전 또는 최소 식사 2시간 후). 정제는 물과 함께 모두 삼켜야 한다.<br><br>프레드니솔론의 용량<br>전이성 거세저항성 전립선암 환자는 1일 10mg을 이 약과 병용한다.<br>호르몬 반응성 전이성 전립선암 환자는 1일 5mg을 이 약과 병용한다.<br><br>권장 모니터링<br>이 약 치료를 시작하기 전, 치료 초기 3개월 동안은 2주마다, 치료 3개월 후에는 매달 혈청 아미노전이효소 및 빌리루빈을 측정해야 한다. 혈압, 혈청 칼륨 및 체액 정체를 매달 모니터링해야 한다.<br><br>1. 간장애 환자에서의 용량 조절 |

| 항목 | 열리다정                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 자이티가정                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>기능을 가진 피험자(eGFR이 90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이상)와 비교하였을 때 전신 노출에 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 경증 내지 중등도의 신장장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장장애 또는 말기 신장 질환(eGFR ≤ 29 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)을 가진 환자에 대한 자료는 없다.</p> <p>2. 간장애 환자</p> <p>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.</p> | <p>경증 간장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 암 환자가 아닌 중등도 간장애 환자(Child Pugh Class B)에서 정상 이 약 1,000mg을 단회 복용시 이 약의 전신 노출이 약 3.6배 증가하였다. 중등도 내지 중증의 간장애 환자(Child Pugh Class B 또는 C)에 대한 이 약의 다회투여 시 임상적 안전성 및 유효성에 대한 자료는 없다. 이 약은 중등도 간장애 환자에게 유익성이 잠재된 위험성을 명백하게 상회할 때에만 주의하여 사용해야 한다. 이 약은 중증 간장애 환자에게 사용하면 안된다.</p> <p>이 약으로 치료하는 동안 간독성(알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파르테이트 아미노전이효소(AST)가 정상 상한치의 5배 이상 증가하거나, 빌리루빈이 정상 상한치의 3배 이상 증가)이 발생한 환자의 경우, 간 기능 검사결과가 정상을 나타낼 때까지 치료를 보류해야 한다. 간 기능 검사 결과 회복이 되면 환자는 다시 베이스라인에서 1일 1회 500mg(1정)의 감량된 용량으로 재치료할 수 있다. 재치료한 환자의 경우, 초기 3개월간은 최소 2주마다, 3개월 이후에는 매달 혈청 아미노전이효소 및 빌리루빈을 모니터링해야 한다. 1일 1회 500mg의 감량된 용량에서 간독성이 재발하는 경우, 이 약의 치료를 중단한다. 감량된 용량은 음식과 함께 복용해서는 안 된다.</p> <p>치료하는 동안 환자에게 중증 간독성(ALT 또는 AST가 정상 상한치의 20배)이 발생한 경우, 이 약 치료를 중단하고 이 약으로 재치료해서는 안 된다.</p> <p>2. 신장장애 환자에서의 용량 조절</p> <p>신장장애 환자의 경우, 용량 조절을 필요로 하지 않는다.</p> |

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

|          |                                                        |                        |                 |
|----------|--------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|
| 회사명      | (주)한국안센                                                | 허가일                    | 2020-12-30      |
| 제품명      | 얼리다정(아팔루타마이드)                                          | 위해성관리계획 번호<br>(버전, 날짜) | V3.0, '20.9.17. |
| 주성분 및 함량 | 1정(721밀리그램) 중 아팔루타마이드(별규) 60밀리그램                       |                        |                 |
| 효능·효과    | 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단<br>요법(ADT)과 병용 |                        |                 |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목                                                                                                    | 의약품 감시계획                                                                        | 위해성 완화 조치방법*                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>1. 중요한 규명된 위해성</b>                                                                                       |                                                                                 |                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- 발작</li> <li>- 추락</li> <li>- 비-병리적 골절</li> <li>- 허혈성 심장병</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 일반적 약물감시</li> <li>- 시판 후 조사</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 첨부문서</li> </ul> |
| <b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>                                                                                       |                                                                                 |                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- 없음</li> </ul>                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 없음</li> </ul>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 첨부문서</li> </ul> |
| <b>3. 중요한 부족정보</b>                                                                                          |                                                                                 |                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- 중증 간장애 환자에 대한 투여</li> <li>- 임상적으로 유의한 심혈관질환 환자에 대한 투여</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 일반적 약물감시</li> <li>- 시판 후 조사</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 첨부문서</li> </ul> |