전문의약품

제줄라® 캡슐

니라파립토실산염일수화물 100밀리그램

Takeda

[원료약품 및 분량] 이 약 1캡슐(512.0mg) 중
- 유효성분: 니라파립토실산염일수화물(별규) ········ 159.4mg
  (니라파립으로서 100.0mg)
- 타르색소: 적색3호, 청색1호, 황색4호
- 동물유래성분: 유당수화물(소의 우유), 젤라틴캡슐0호(돼지 또는 소의 뼈 또는 가죽)
- 기타첨가제: 스테아르산마그네슘

[성상] 흰색 내지 미색의 가루가 든 상부 보라색 하부 흰색의 경질 캡슐제

[효능 • 효과]
1차 백금기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법
2차 이상의 백금기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도장액성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법
이전에 3차 이상의 항암화학요법을 투여 받은 적이 있는 1) BRCA 변이(백금 민감성 여부에 무관) 또는 2) 백금 민감성 상동재조합결핍 (HRD) 양성인 재발성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 성인 환자 포함)의 단독 치료 요법

[용법 • 용량]

1. 권장용량
이 약의 권장 시작 용량 200 mg (100 mg 캡슐 2개)을 1일 1회 경구투여 한다. 단, 체중 77kg 이상이면서 혈소판 수 150,000/μl 이상인 환자는 이 약의 권장 시작 용량으로 300 mg (100 mg 캡슐 3개)을 1일 1회 경구투여 한다.
1차 난소암 유지요법에서, 환자는 가장 최근의 백금기반요법 치료 후 12주 이내에 이 약 치료를 시작해야 한다.
2차 이상 재발성 난소암 유지요법에서, 환자는 가장 최근의 백금기반요법 치료 후 8주 이내에 이 약 치료를 시작해야 한다.
이 약은 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 발생될 때까지 계속 투여하여야 한다.
이 약은 매일 거의 동일한 시간대에 투여하도록 한다. 캡슐은 전체를 삼키기 전에 씹거나 부수거나 또는 쪼개지 말아야 한다.
이 약은 음식과 함께 또는 공복상태에서 복용이 가능하다. 취침 전 투여가 오심을 관리할 수 있는 방법이 될 수 있다.
이 약 복용을 잊은 경우, 복용하지 말고, 정해진 일정에 따라 다음 번 일정에 이 약을 복용하도록 한다. 구토를 하였거나 이 약의 복용을 잊은 경우, 추가용량을 복용해서는 안 된다.

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

표 1: 이상반응에 따른 권장용량 변경		
시작용량	200 mg/day (100 mg 캡슐 2개)	300 mg/day (100 mg 캡슐 3개)
1차 용량감소	100 mg/day (100 mg 캡슐 1개)	200 mg/day (100 mg 캡슐 2개)
2차 용량감소	약물 투여 중단	100 mg/day* (100 mg 캡슐 1개)

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

표 2: 비혈액학적 이상반응에 따른 용량 변경	
의학적 처치에도 불구하고 지속되는 CTCAE* ≥ 3등급의 비혈액학적 이상반응	• 최대 28일 동안 또는 이상반응이 소실될 때까지 이 약 치료를 보류한다. • 표 1에 따라 감소된 용량으로 이 약 치료를 재개한다.
환자가 이 약 1일 100 mg를 투여받는 동안 28일 이상 지속되는 CTCAE ≥ 3등급의 치료 관련 이상반응을 경험한 경우	약물투여를 중단한다.

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

표 3: 혈액학적 이상반응에 따른 용량 변경	
치료 후 처음 1개월 동안에는 매주, 이후 11개월 동안에는 매월, 그 이후에는 주기적으로 전혈구수치를 모니터링한다.	
혈소판수치 < 100,000/μL	1차 발생: • 최대 28일 동안 이 약 치료를 보류하고 혈소판수치가 ≥100,000/μL로 복귀될 때까지 혈구수치를 매주 모니터링한다. • 표 1에 따라 동일하거나 감소된 용량으로 이 약 치료를 재개한다. • 혈소판수치가 <75,000/μL가 되면, 감소된 용량으로 치료를 재개한다. 2차 발생: • 최대 28일 동안 이 약 치료를 보류하고 혈소판수치가 ≥100,000/μL로 복귀될 때까지 혈구수치를 매주 모니터링한다. • 표 1에 따라 감소된 용량으로 이 약 치료를 재개한다. • 혈소판수치가 투여중단 후 28일 이내에 허용되는 수치로 복귀되지 않은 경우 또는 환자가 이미 100 mg 1일 1회 투여로 용량 감소를 실시한 경우, 이 약 치료를 중단한다.*
호중구수치 < 1,000/μL 또는 헤모글로빈 < 8g/dL	• 최대 28일 동안 이 약 치료를 보류하고 호중구수치가 ≥1,500/μL로 복귀되거나 헤모글로빈 수치가 ≥9 g/dL로 복귀될 때까지 매주 혈구수치를 모니터링한다. • 표 1에 따라 감소된 용량으로 이 약 치료를 재개한다. • 호중구수치 및/또는 헤모글로빈 수치가 투여중단 후 28일 이내에 허용되는 수치로 복귀되지 않은 경우 또는 환자가 이미 100 mg 1일 1회 투여로 용량 감소를 실시한 경우, 이 약 치료를 중단한다.*
수혈을 요하는 혈액학적 이상반응	• 혈소판수치 ≤10,000/μL인 환자에 대해서는 혈소판 수혈을 고려해야 한다. 항응고제 또는 항혈소판제 병용투여 등 다른 위험요인이 있는 경우, 이들 약물의 투여 중단 및/또는 더 높은 혈소판 수치에서의 수혈을 고려해야 한다. • 감소된 용량으로 이 약 치료를 재개한다.

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

3. 간장애 환자
중등도 간장애를 가진 환자에서는 이 약 시작용량을 1일 1회 200mg으로 투여한다. 간독성이 나타났는지 모니터링하며 필요 시 추가로 감량한다.

4. 진단
이전에 3차 이상의 항암화학요법을 투여 받은 적이 있는 1) BRCA 변이(백금 민감성 여부에 무관) 또는 2) 백금 민감성 상동재조합결핍 (HRD) 양성인 재발성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 성인 환자 포함)의 단독 치료 요법 : 환자는 이 약 치료 시작 전에 유방암 감수성 유전자(BRCA)의 변이 또는 상동재조합결핍 (HRD) 양성이 숙련된 실험실에서 검증된 시험방법을 사용하여 확인되어야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
1) 골수형성이상증후군/급성골수성백혈병
임상시험에서 이 약을 단독투여 받은 환자들에서 골수형성이상증후군/급성골수성백혈병(MDS/AML)이 발생되었고, 사망 결과를 나타낸 증례가 포함되었다. 임상시험에서 이 약을 투여 받은 1785명의 환자 중 15명에서 MDS/AML이 발생되었다.
2차 MDS/항암치료 관련 AML가 발생한 환자들에서 니라파립의 치료기간은 0.5개월 미만에서 4.9년 초과까지 다양하였다. 모든 환자들은 이전에 백금기반 항암화학요법과 또는 방사선 치료를 포함한 다른 DNA 손상 약물을 투여 받았다. MDS/AML이 확인된 경우 이 약 치료를 중단한다.
2)배아-태아 독성
작용기전에 근거할 때 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 발생시킬 수 있다. 이 약은 최기형성 및/또는 배아-태아 사망을 발생시킬 수 있는 가능성이 있다. 니라파립이 동물과 환자에서 유전독성이 있고 활발하게 분화하는 세포(예: 골수)를 표적으로 하기 때문이다. 작용기전에 근거하여 태아에 대한 잠재적 위해성이 있으므로, 니라파립에 대한 동물의 발생 및 생식독성 실험은 진행되지 않았다.
태아에 대한 잠재적인 위해성에 대해 임부에게 알려야 한다. 가임기 여성에게 치료기간 동안 그리고 이 약 최종 투여 후 6개월 동안 효과적인 피임방법을 사용하도록 권고한다.

2. 다음환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 성분에 대해 과민증이 있는 환자 및 그 병력이 있는 환자
2)이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

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

4. 이상반응
1) 임상 시험에서의 이상반응
PRIMA, NOVA 및 QUADRA 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 1314명 가운데 >10%에서 확인된 가장 흔한 이상반응은 오심(65%), 혈소판감소증(60%), 빈혈(56%), 피로(55%), 변비(39%), 근육통(36%), 복통(35%), 구토(33%), 호중구감소증(31%), 식욕 감퇴(24%), 백혈구감소증(24%), 불면증(23%), 두통(23%), 호흡곤란(22%), 발진(21%), 설사(18%), 고혈압(17%), 기침(16%), 어지럼증(14%), 급성 신손상(13%), 요로 감염(12%), 마그네슘 결핍증(11%) 이었다.
① 난소암에서의 1차 유지요법
PRIMA 시험에서 이 약의 안전성은 백금기반 항암화학요법으로 1차 치료 받은 진행성 난소암 환자728명에서 연구되었다. 이 약을 투여 받은 환자들에서 치료 지속 기간은 11.1개월(범위 : 0.03-29개월) 이었다.

PRIMA 시험에서 이 약을 투여 받은 모든 환자에서의 이상반응
이 약을 투여 받은 환자의 32%에서 중대한 이상 반응이 발생되었다. 환자들의 2% 이상에서 발생한 중대한 이상반응은 혈소판감소증(16%), 빈혈(6%), 그리고 소장폐색(2.9%)이었다. 환자의 0.4%에서 장천공 및 홍박삼출증(각 1명씩)을 포함한 치명적인 이상반응이 발생되었다.
이 약을 투여받은 환자의 12%에서 이상반응으로 인한 영구적 투여중단이 발생되었다. 이 약을 투여 받은 환자들의 1% 이상에서 영구적 투여중단을 초래한 이상반응은 혈소판감소증(3.7%), 빈혈(1.9%), 오심 그리고 호중구감소증(각 1.2%)이었다.
이상반응으로 인해 환자의 80%에서 용량감소 또는 일시적 투여중단이 발생되었고, 가장 빈번한 원인은 혈소판감소증(56%), 빈혈(33%), 그리고 호중구감소증(20%) 이었다.
표4와 표5에는 각각 PRIMA 시험에서 이 약으로 치료받은 환자들에서 관찰된 흔한 이상반응과 임상 검사치 이상이 요약되어 있다.

표 4 PRIMA시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 ≥10%에서 보고된 이상반응[a]	1-4등급[b]		3-4등급[b]	
	이 약 N=484%	위약 N=244%	이 약 N=484%	위약 N=244%
혈액 및 림프계				
혈소판감소증	66	5	39	0.4
빈혈	64	18	31	2
호중구감소증[c]	42	8	21	1
백혈구 감소증[d]	28	9	5	0.4
소화기계				
오심	57	28	1	1
변비	40	20	1	0.4
구토	22	12	1	1
전신 및 투여부위				
피로	51	41	3	1
임상검사				
AST/ ALT 상승	14	7	3	0.8
대사 및 영양계				
식욕감퇴	19	8	1	0
근골격 및 결합조직계				
골격근 통증	39	38	1	0
신경계				
두통	26	15	0.4	0
어지럼증	19	13	0	0.4
정신계				
불면증	25	15	1	0.4
신장 및 비뇨기계				
급성 신손상[e]	12	5	0.2	0
호흡기계				
호흡곤란	22	13	0.4	1
기침	18	15	0	0.4
혈관계				
고혈압	18	7	6	1

[a] 표에 있는 모든 이상반응들은 단일 대표용어를 사용한 오심, 구토, 식욕 감퇴, 두통 그리고 불면증을 제외하고 모두 대표 용어를 사용하였다.
[b] CTCAE=이상반응 공통용어 기준 버전 4.02
[c] 호중구감소증, 호중구감소성 감염, 호중구감소성 패혈증, 열성 호중구감소증을 포함한다.
[d] 백혈구감소증, 림프구 수치 감소, 림프구감소증, 백혈구 수치 감소를 포함한다.
[e] 혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가, 급성 신손상, 신부전증, 혈중 크레아틴 증가를 포함한다.

표 5 PRIMA시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 ≥25%에서 보고된 이상반응	1-4등급[a]		3-4등급[a]	
	이 약 N=484%	위약 N=244%	이 약 N=484%	위약 N=244%
헤모글로빈 감소	87	66	29	1
혈소판수치 감소	74	13	37	0
백혈구수치 감소	71	36	9	0
혈당 수치 상승	66	57	3	3
호중구수치 감소	66	25	23	1
림프구수치 감소	51	29	7	3
알칼리성 인산분해효소 증가	46	21	1	0
크레아티닌 증가	40	23	0	0
마그네슘 감소	36	34	1	0
아스파르트산 아미노전이효소 증가	35	17	1	0.4
알라닌 아미노전이효소 증가	29	17	2	1

PRIMA 시험에서 체중 또는 혈소판 수치에 근거한 용량으로 이 약을 투여 받은 환자들에서의 이상반응
체중 또는 혈소판 수치에 근거한 용량으로 이 약을 투여 받은 환자들에서, 치료 지속 기간은 11개월(범위 : 1-16개월) 이었다.
이 약으로 치료 받은 환자의 27%에서 중대한 이상반응이 발생되었다. 환자의 2% 이상에서 발생한 중대한 이상반응은 빈혈(8%) 그리고 혈소판감소증 이었다. 치명적인 이상반응은 발생하지 않았다.
이 약을 투여 받은 환자의 14%에서 이상반응으로 인한 영구적 투여 중단이 발생되었다.
이 약을 투여 받은 환자들의 2% 이상에서 영구적 투여 중단을 초래한 이상반응은 혈소판감소증 그리고 빈혈(각 3.0%), 그리고 오심(2.4%)이었다.
이상반응으로 인해 환자의 72%에서 용량감소 또는 투여중단이 발생되었고, 가장 빈번한 원인은 혈소판감소증(40%), 빈혈(23%), 그리고 호중구감소증(15%) 이었다.
표 6과 표7은 이 약을 투여 받은 환자들에서 관찰된 이상반응과 임상 검사치 이상이 요약되어 있다.[a]

표 6 PRIMA시험에서 체중 또는 혈소판 수치에 근거하여 이 약을 투여 받은 환자의 ≥10%에서 보고된 이상반응[a]	1-4등급[b]		3-4등급[b]	
	이 약 N=169%	위약 N=86%	이 약 N=169%	위약 N=86%
혈액 및 림프계				
혈소판감소증	54	5	21	1
빈혈	50	28	23	1
호중구감소증[c]	36	8	15	1
백혈구 감소증[d]	28	11	5	0
소화기계				
오심	53	21	1	0
변비	31	15	1	1
구토	17	9	0	1
전신 및 투여부위				
피로	48	36	3	0
대사 및 영양계				
식욕감퇴	19	5	1	0
신경계				
두통	22	17	1	0
어지럼증	14	13	0	0
정신계				
불면증	21	14	0	0
신장 및 비뇨기계				
급성 신손상[e]	12	5	1	0
호흡기계				
호흡곤란	18	10	0	1
혈관계				
고혈압	17	9	5	2

[a] 표에 있는 모든 이상반응들은 단일 대표용어를 사용한 오심, 구토, 식욕 감퇴, 두통 그리고 불면증을 제외하고 모두 대표 용어를 사용하였다.
[b] CTCAE=이상반응 공통용어 기준 버전 4.02
[c] 호중구감소증, 호중구감소성 감염, 호중구감소성 패혈증, 열성 호중구감소증을 포함한다.
[d] 백혈구감소증, 림프구 수치 감소, 림프구감소증, 백혈구 수치 감소를 포함한다.
[e] 혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가, 급성 신손상, 신부전증, 혈중 크레아틴 증가를 포함한다.

표 7 PRIMA시험에서 체중 또는 혈소판 수치에 근거하여 이 약을 투여 받은 환자의 ≥25%에서 보고된 이상반응	1-4등급		3-4등급	
	이 약 N=169%	위약 N=86%	이 약 N=169%	위약 N=86%
헤모글로빈 감소	81	70	21	0
백혈구수치 감소	70	36	6	0
혈소판수치 감소	63	15	18	0
혈당 수치 상승	63	56	2	1
호중구수치 감소	60	27	15	0
림프구수치 감소	52	30	5	4
알칼리성 인산분해효소 증가	43	17	1	0
마그네슘감소	44	30	0	0
크레아티닌 증가	41	22	0	0
아스파르트산 아미노전이효소 증가	31	19	1	0
알라닌 아미노전이효소 증가	28	15	2	2

② 재발성 난소암에서의 유지요법
이 약 300 mg 1일 1회 단독요법의 안전성은 NOVA시험에서 백금 민감성 재발성 난소암 (난관암, 일차 복막암 포함) 환자 367명에서 연구되었다. NOVA시험에서 이상반응으로 인해 환자의 69%에서 용량감소 또는 투여중단이 발생되었고, 가장 빈번한 원인은 혈소판감소증 (41%)과 빈혈 (20%)이었다. NOVA시험에서 이상반응으로 인한 영구적 치료중단 발생률은 15%였다. 이러한 환자들에서 이 약에 대한 중앙 노출기간은 250일이었다.
표 8과 표 9에는 각각 NOVA시험에서 이 약으로 치료받은 환자들에서 관찰된 흔한 이상반응과 임상 검사치 이상이 요약되어 있다.

표 8 NOVA시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 ≥10%에서 보고된 이상반응	1-4등급[a]		3-4등급[a]	
	이 약 N=367%	위약 N=179%	이 약 N=367%	위약 N=179%
혈액 및 림프계				
혈소판감소증	61	5	29	0.6
빈혈	50	7	25	0
호중구감소증[b]	30	6	20	2
백혈구감소증	17	8	5	0
심장 이상				
심계항진	10	2	0	0
소화기계				
오심	74	35	3	1
변비	40	20	0.8	2
구토	34	16	2	0.6
점막염/구내염	20	6	0.5	0
소화불량	18	12	0	0
구강건조	10	4	0.3	0
전신 및 투여부위				
피로/무력증	57	41	8	0.6
대사 및 영양계				
식욕감퇴	25	15	0.3	0.6
감염				
요로감염	13	8	0.8	1
임상검사				
AST/ ALT 상승	10	5	4	2
근골격 및 결합조직계				
요통	18	12	0.8	0
신경계				
두통	26	11	0.3	0
어지럼증	18	8	0	0
미각이상	10	4	0	0
정신계				
불면증	27	8	0.3	0
불안	11	7	0.3	0.6
호흡기계				
비인두염	23	14	0	0
호흡곤란	20	8	1	1
기침	16	5	0	0
피부계 및 피하조직				
발진	21	9	0.5	0
혈관계				
고혈압	20	5	9	2

[a] CTCAE=이상반응 공통용어기준 버전 4.02
[b] 호중구감소증은 호중구감소성 감염, 호중구감소성 패혈증, 그리고 열성 호중구감소증을 포함한다.

표 9 NOVA시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 ≥25%에서 보고된 임상 검사치 이상	1-4등급		3-4등급	
	이 약 N=367%	위약 N=179%	이 약 N=367%	위약 N=179%
헤모글로빈 감소	85	56	25	0.5
혈소판수치 감소	72	21	35	0.5
백혈구수치 감소	66	37	7	0.7
절대 호중구수치 감소	53	25	21	2
AST 증가	36	23	1	0
ALT 증가	28	15	1	2

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

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

③이전에 3차 이상의 항암화학요법을 투여 받은 재발성 난소암 환자의 치료요법
이 약 300mg 1일 1회 단독요법에 대한 안전성은 QUADRA시험에서 이전에 3차 이상의 선행 치료를 받은 재발성 고도장액성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 환자 463명에서 연구되었다. 전체 치료기간 중간값은 3개월 (범위: 0.03-32개월)이었다. QUADRA 환자군에서 치료기간 중간값은 4개월 (범위: 0.1-30개월)이었다.
심장마비를 포함하여 환자의 2%에서 치명적인 이상반응이 발생되었다.
이 약으로 치료받은 환자의 43%에서 중대한 이상반응이 발생되었다. 환자의 3%이상에서 중대한 이상반응은 소장폐색(7%), 구토(6%), 오심(5%), 그리고 복통(4%) 이었다.
이상반응(모든등급)으로 인해 이 약을 투여 받은 환자의 21%에서 영구적으로 투여 중단이 발생되었다.
이상반응으로 인해 이 약을 투여 받은 환자의 73%에서 용량 감소 또는 투여 중단이 발생되었다. 가장 흔한 원인은 혈소판감소증(40%)과 빈혈(21%), 호중구감소증(11%), 오심(13%), 구토(11%), 피로(9%) 그리고 복통(5%) 이었다.
표 10과 표 11 에는 각각 QUADRA 시험에서 이 약으로 치료받은 환자들에게 관찰된 흔한 이상반응과 임상 검사치 이상이 요약되어 있다.

표 10 : QUADRA시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 ≥10% 에서 보고된 이상반응	1-4 등급[a] N=463%	3-4 등급[a] N=463 %
혈액 및 림프계		
빈혈[b]	51	27
혈소판감소증[c]	52	28
호중구감소증[d]	20	13
소화기계		
오심	67	10
구토	44	8
변비	36	5
복통	34	7
설사	17	0.2
전신 및 투여부위		
피로	56	7
감염		
요로감염	15	2
임상검사		
혈중 알칼리성 인산분해효소 증가	11	2
AST/ALT 수치	11	1
대사 및 영양계		
식욕 감퇴	27	2
근골격 및 결합조직계		
골격근 통증	29	3
신경계		
두통	19	0.4
어지럼증	11	0
정신계		
불면증	21	1
신장 및 요로계		
급성 신손상	17	1
호흡기계		
호흡곤란	22	3
기침	13	0
혈관계		
고혈압	14	5

[a] CTCAE=이상반응 공통용어 기준 버전 4.02
[b] 빈혈은 빈혈, 헤모글로빈 감소, 대구성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 정상혈색소성 정상혈구성빈혈을 포함한다.
[c] 혈소판감소증에는 혈소판감소증과 혈소판 수의 감소를 포함한다.
[d] 호중구감소증은 호중구감소증, 호중구 수 감소, 호중구감소성 감염, 호중구감소성 패혈증을 포함한다.

표 11 : QUADRA시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 ≥25%에서 보고된 임상 검사치 이상	1-4 등급 N=463%	3-4 등급 N=463%
헤모글로빈 감소	83	26
포도당 증가	66	5
혈소판 감소	60	28
림프구 감소	57	18
백혈구 감소	53	9
마그네슘 감소	46	1
알칼리성 인산 가수분해 효소 증가	40	4
감마 글루타밀 전이효소 증가	40	8
크레아티닌 증가	36	0.4
나트륨 감소	34	6
호중구 감소	34	15
AST 증가	29	2
알부민 감소	27	2

2) 시판 후 보고된 이상반응
다음 이상 반응들이 이 약 시판 후 사용에서 보고되었다. 이 이상반응들은 규모가 불확실한 환자군에서 자발적으로 보고되어졌기 때문에 믿을 만한 빈도 또는 약물노출과의 상관관계를 추정하는 것이 불가능했다.
- 혈액 및 림프계 장애 : 범혈구감소증
- 면역계 장애 : 과민증 (아나필락시스 포함)
- 신경계 장애 : 가역적 후두부 뇌병증 증후군 (PRES)
- 정신장애 : 혼돈/혼미, 환각, 인지 장애 (예: 기억력 장애, 집중력 장애)
- 호흡기, 흉부 및 종격 장애 : 비감염성 폐렴
- 피부 및 피하 조직 장애 : 광감증
- 혈관계 장애 : 고혈압 및 고혈압 위기

5. 일반적 주의
1) 혈액학적 독성
혈액학적 이상반응 (혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증 및 범혈구 감소증)이 이 약으로 치료받은 환자에서 보고되었다.
PRIMA 시험에서, 3등급 이상의 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증이 이 약을 투여 받은 환자의 각각 39%, 31%, 21%에서 보고되었다. 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증으로 인한 치료중단은 환자의 각각 4%, 2%, 2%에서 발생되었다. 체중 또는 혈소판 수에 근거한 시작용량으로 이 약을 투여 받은 환자의 22%, 23%, 15%에서 3등급 이상의 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증이 발생하였다. 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증으로 인한 치료중단은 환자의 각각 3%, 3%, 2%에서 발생되었다.
NOVA 시험에서, 3등급 이상의 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증이 이 약을 투여 받은 환자의 각각 29%, 25%, 20%에서 보고되었다. 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증으로 인한 치료중단은 환자의 각각 3%, 1%, 2%에서 발생되었다.
QUADRA 시험에서, 이 약을 투여 받은 환자의 각각 28%, 27%, 13%에서 3등급 이상의 혈소판감소증, 빈혈 그리고 호중구감소증이 보고되었다. 혈소판감소증, 빈혈 그리고 호중구감소증으로 인한 치료중단은 환자의 각각 4%, 2%, 1%에서 발생되었다.
이 약 시작 용량으로 300 mg 1일 1회 투여하는 경우, 투여 30일 내에 체중 77 kg 미만이거나 혈소판 수치 150,000/μl 미만인 환자의 35%에서 3/4 등급의 혈소판 감소증이 발생하였다. 같은 경우, 체중 77 kg 이상이며 혈소판 수치 150,000/μL 이상인 환자의 12%에서 3/4 등급의 혈소판 감소증이 발생하였다. 제1/2상 임상시험에서 이 약 시작 용량으로 200 mg 1일 1회 투여한 경우, 투여 30일 내에 체중 77 kg 미만이거나 혈소판 수치 150,000/μl 미만인 환자의 15%에서 3/4 등급의 혈소판 감소증이 발생하였다.
환자가 이전의 항암화학요법으로 인해 발생된 혈액학적 독성에서 회복될 때까지(≤ 1등급), 이 약 치료를 시작해서는 안 된다. 치료 후 처음 1개월 동안에는 매주, 치료 후 다음 11개월 동안에는 매월, 그리고 이후에는 주기적으로 전혈구수치를 모니터링한다. 치료중단 후 28일 이내에 혈액학적 독성이 소실되지 않을 경우, 이 약 치료를 중단하고 환자를 혈액종양 내과 전문의에게 진료 의뢰하여 골수분석 및 세포유전학검사용 혈액 샘플 채취 등 추가 검사를 실시한다.
2) 고혈압과 심혈관계에 대한 영향
고혈압 및 고혈압 위기가 이 약으로 치료받은 환자에서 보고되었다.
PRIMA 시험에서, 3-4등급 고혈압이 이 약 투여군 환자의 6%에서 발생되었고, 위약 투여군 환자의 1%에서 발생되었으며, 처음 약물 투여 후 첫 고혈압 발생까지의 중간값은 43일 (범위: 1-531일)이었으며, 고혈압 지속기간 중간값은 12일(범위: 1-61일)이었다. 고혈압으로 인한 치료중단은 없었다.
NOVA 시험에서, 처음 약물 투여 후 3-4등급 고혈압 발생까지의 중간값은 77일 (범위: 4-504일)이었으며 고혈압 지속 기간은 15일 (범위: 1-86일)로, 이 약 투여군 환자의 9%에서 발생되었고 위약투여군에서는 환자의 2%에서 발생되었다. 고혈압으로 인한 치료중단은 없었다.
QUADRA시험에서 처음 약물 투여 후 고혈압 발생까지의 중간값은 15일 (범위: 1-316일)이었으며 지속기간은 7일 (1-118일)로, 이 약으로 치료받은 환자의 5%에서 3-4등급 고혈압이 발생되었다. 고혈압으로 인한 치료중단은 환자의 <0.2%에서 발생되었다.
이 약 치료 후 처음 두 달 동안에는 매주, 1년 까지는 매월 그리고 이후에는 정기적으로 혈압과 심박수를 모니터링한다. 심혈관계 질환 특히, 관상동맥 기능부전, 심부정맥, 고혈압을 가진 환자는 면밀하게 모니터링한다. 필요한 경우, 항고혈압제를 사용하고 이 약 용량을 조절하여 고혈압을 의학적으로 관리한다.
3) 가역적 후두부 뇌병증 증후군 (PRES)
이 약 투여군 환자에서 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)이 발생되었다. PRES는 발작, 두통, 정신상태 변화, 시각장애 또는 피질성 실명과 같은 증상 및 징후를 동반할 수 있는 희귀 신경계 장애로 고혈압과 동반하거나 동반하지 않을 수 있다. PRES 진단은 뇌 영상촬영으로 확인이 필요하며, 자기공명영상(MRI)을 선호한다. PRES 발병 환자에서 니라파립 중단이 권장되며, 이후 고혈압 조절 등 특정 증상에 대한 치료가 권장된다. 이전에 PRES를 경험한 환자들에서 이 약 재투여 치료의 안전성은 알려져 있지 않다.
4) 운전 및 기계조작 능력에 대한 이 약의 영향을 확립하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 그러나 이 약 투여 중 무력증, 피로, 어지러움이 보고되었으며, 이러한 증상을 경험한 환자는 운전 또는 기계 조작 시 주의하여야 한다.

6. 약물상호작용
1) 이 약을 사용하여 실시된 생체 내 약물 상호작용 임상시험은 없었다.
2) In Vitro 시험
- CYPs의 억제: 니라파립 또는 주요 1차 대사체인 M1은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4의 억제제가 아니다.
- CYPs의 유도: 니라파립 또는 M1은 CYP3A4 유도제가 아니다. 니라파립은 in vitro에서 CYP1A2를 약하게 유도한다.
- CYPs의 기질: 니라파립은 in vivo에서 carboxylesterases (CEs)의 기질이며, 주요 대사산물은 M1의 glucuronide이다.
- UGT의 억제: 니라파립은 in vitro에서 최대 200 μM에 도달할 때까지 UDP-글루쿠로노실 전이효소(glucuronosyltransferase, UGT)의 동종 효소들(UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7)에 대한 억제 효과를 나타내지 않았다. 니라파립의 UGT에 대해 임상적으로 의미있는 억제를 유발할 가능성이 낮다.
- 수송체 시스템의 억제: 니라파립은 유방암 내성 단백질 (breast cancer resistance protein, BCRP)의 약한 억제제이지만 P-glycoprotein(p-gp), 담즙산염 배출 펌프(bile salt export pump, BSEP) 또는 다약제 내성 관련 단백 2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)의 억제제는 아니다.
- 니라파립은 MATE1과 MATE2의 억제제이며 IC50은 각각 0.18 μM과 ≤ 0.14 μM 이다. 이러한 수송체들의 기질인 약물들(예: 메트포르민(metformin))과 병용 투여 시, 이 약물들의 혈중 농도가 증가할 가능성이 있다.
- M1 대사체는 P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 또는 MATE1 또는 2의 억제제가 아니다. 니라파립 또는 M1은 유기음이온 수송 폴리펩티드 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), 또는 유기양이온 수송체 1 (OCT1), 유기음이온 수송체 1 (OAT1), 3 (OAT3), 또는 유기양이온 수송체 2 (OCT2)의 억제제가 아니다.
- 수송체 시스템의 기질: 니라파립은 P-gp와 BCRP 기질이다. 니라파립은 BSEP, MRP2나 MATE1 또는 2의 기질이 아니다. M1 대사체는 P-gp, BCRP, BSEP, 또는 MRP2의 기질은 아니지만 MATE1과 2의 기질이다. 니라파립 또는 M1은 OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT1, OAT3, 또는 OCT2의 기질이 아니다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
1) 임부
작용기전에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 발생시킬 수 있다. 임부에게 이 약 사용에 대한 자료는 없다. 이 약은 최기형성 및/또는 배아-태아 사망을 발생시킬 수 있는 가능성이 있다. 니라파립이 동물과 환자에서 유전독성이 있고 활발하게 분화하는 세포 (예: 골수)를 표적으로 하기 때문이다. 작용기전에 근거하여 태아에 대한 잠재적 위해성이 있으므로, 니라파립에 대한 동물의 발생 및 생식독성 실험은 진행되지 않았다.
태아에 대한 잠재적인 위해성에 대해 임부에게 알린다. 가임기 여성에게 치료기간 동안 그리고 이 약 최종 투여 후 6개월 동안 효과적인 피임방법을 사용하도록 권고한다.
대상 환자군에 대한 주요 선천적 기형과 자연유산의 배경 위해성은 알려져 있지 않다. 미국 일반인에서, 임상적으로 인지된 임신에서 주요 선천적 기형과 자연유산의 추정되는 배경 위해성은 각각 2% - 4% 및 15% - 20%이다.
2)수유부
인간 모유에 니라파립 또는 그 대사체가 모유에 존재하는지 또는 수유중인 유아 및 모유 생성에 미치는 영향과 관련하여 이용 가능한 데이터는 없다. 모유 수유를 한 유아에게 이 약으로 인해 중대한 이상반응이 발생될 수 있는 잠재적인 가능성이 있으므로, 수유중인 여성에게 이 약 치료 중 그리고 최종 투여 후 1개월 동안 모유수유를 중단하도록 권고한다.
3)가임기 여성 및 생식능력이 있는 남성에 대한 투여
① 임신검사: 이 약은 임부에게 투여시 태아 손상을 발생시킬 수 있다. 이 약 치료를 시작하기 전에 가임기 여성에 대해 임신검사의 실시가 권장된다.
② 여성: 이 약은 임부에게 투여시 태아 손상을 발생시킬 수 있다. 가임기 여성에게 이 약 치료 중 그리고 최종 투여 후 최소 6개월 동안 효과적인 피임방법을 사용하도록 권고한다.
③ 남성: 동물실험 결과에 근거하여, 이 약은 생식능력이 있는 남성에서 가임력을 손상시킬 수 있다.

8. 소아에 대한 투여
이 약의 안전성과 유효성은 소아 환자에서 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
PRIMA 시험에서, 환자의 39%가 65세 이상이었고 10%는 75세 이상이었다. NOVA시험에서, 환자의 35%가 65세 이상이었고 8%가 75세 이상이었다. 이러한 환자와 보다 낮은 연령의 환자 간에 이 약의 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았으나 일부 고령자의 민감도가 보다 높다는 사실은 배제할 수 없다.

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

11. 간장애 환자에 대한 투여
중등도 간장애를 가진 환자에서는 이 약 시작용량을 1일 1회 200mg 으로 감량하여 투여한다. 중등도 간장애 환자에서 니라파립 노출량이 증가되었다 [AST 수치에 상관없이 총 빌리루빈이 정상 상한치(ULN)의 1.5배~3배]. 혈액학적 독성이 나타나는지 모니터링하며 필요 시 추가로 감량한다.
경증 간장애 환자[AST 수치에 상관없이 총 빌리루빈이 ULN의 1.5배 미만이거나, 빌리루빈이 ULN 이하이면서 AST수치가 ULN 초과]에서는 용량 조절은 필요하지 않다.
중증의 간장애 환자[AST수치에 상관없이 총 빌리루빈이 ULN의 3배 초과]에서 이 약의 권장용량은 확립되어 있지 않다.

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

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2)제품 포장에 표시된 사용기한이 지난 약을 복용하여서는 안 된다.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약동학적 정보
300 mg 니라파립을 단회투여 후, 평균 (±SD) 최대혈장농도 (Cmax)는 804 (± 403) ng/mL였다. 니라파립의 노출량 (Cmax 및 AUC)은 일일 용량 30 mg (허가된 권장용량의 0.1배) ~ 400 mg (허가된 권장용량의 1.3배)에서 용량 비례적으로 증가되었다. 21일 동안 1일 1회 반복투여 후 니라파립 노출량의 축적비는 30 mg - 400 mg 용량에 대해 대략 2배였다.
흡수
니라파립의 절대 생체이용율은 약 73%이다. 니라파립 경구투여 후, 최대혈장농도 Cmax는 3시간 이내에 도달된다. 고지방식 (800-1,000 칼로리; 식사의 총칼로리 함량의 약 50%가 지방에서 비롯됨)과 병용투여하였을 때, 니라파립의 약동학적 특성에 유의한 영향을 미치지 않았다.
분포
니라파립은 인간 혈장 단백질에 83.0% 결합한다. 평균 (±SD) 겉보기 분포용적 (Vd/F)은 1220 (±1114) L였다. 집단 약동학 분석에서, 니라파립의 Vd/F는 암환자에서 1074 L였다.
제거
300 mg 니라파립 1일 1회 다중투여 후, 평균 반감기 (t1/2)는 36시간이다. 집단약동학 분석에서, 니라파립의 겉보기 총 청소율 (CL/F)은 암환자에서 16.2 L/h였다.
대사
니라파립은 carboxylesterases (CEs)에 의해 대사되어 주요 비활성 대사체를 형성하며, 이후 글루크론산화가 진행된다.
배설
방사성원소 표지 니라파립 300 mg을 단회 경구투여 후, 21일 동안 투여한 용량의 평균 회수율은 소변에서 47.5% (33.4% - 60.2%)였고 대변에서 38.8% (28.3% - 47.0%)였다. 6일 동안 채취한 통합 검체에서, 니라파립 미변화체는 소변과 대변에서 회수된 투여된 용량의 각각 11% 및 19%에 해당되었다.
특수환자군
연령 (18 - 65세), 인종/민족성, 경증 내지 중등도 신장애(CLcr ≥30 to 90 mL/min) 는 니라파립의 약동학적 특성에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 니라파립의 약동학적 특성에 대한 중증의 신장애(CLcr <30 mL/min) 또는 혈액투석을 요하는 말기신장질환의 영향은 알려져 있지 않다.

간장애를 가진 환자 : 경증 간장애 (AST 수치에 상관없이 총 빌리루빈이 ULN의 1.5배 미만이거나, 빌리루빈이 ULN 이하이면서 AST수치가 ULN 초과)는 니라파립의 약동학적 특성에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

300mg 용량 투여 시, 중등도 간장애 (AST 수치에 상관없이 총 빌리루빈이 ULN의 1.5배~3배) 환자 (n=8)를 대상으로 한 시험에서 니라파립의 AUCinf 는 정상 간기능 환자(n=9)의 1.56배(90% CI: 1.06 to 2.30) 높게 나타났다. 중등도 간장애 환자에서 이 약의 용량 감량이 권장된다. 중등도 간장애는 니라파립 Cmax 또는 니라파립 단백질 결합에 영향을 미치지 않았다. 니라파립의 약동학적 특성에 대한 중증 간장애(AST 수치에 상관없이 총 빌리루빈이 ULN의 3배초과)의 영향은 알려져 있지 않다.

2) 임상시험 정보
①난소암의 1차 유지요법
PRIMA 시험은 1차 백금기반 항암화학요법에 완전 또는 부분반응을 보인 환자(n=733)를 이 약 또는 대응시킨 위약에 2:1의 비로 무작위배정한 이중눈가림, 위약대조 시험이었다. 시험 초기에는 체중 또는 혈소판 수에 상관없이 300mg의 시작용량을 1일 1회 투여 받았다. 이후, 시험계획변경에 따라 체중 77kg 이하이거나 혈소판 수 150,000/μl 이하인 환자는 200 mg의 시작용량을, 체중 77kg 이상이면서 혈소판 수 150,000/μl 이상인 환자는 300mg의 시작용량을 1일 1회 투여 받았다.
환자들은 1차 백금기반 항암화학요법과 수술 완료 후 무작위 배정되었다. 무작위배정은 1차 백금기반요법 중 최적반응(완전반응 및 부분반응), 선행 항암 화학 요법(neoadjuvant chemotherapy, NACT) 여부, 상동재조합결핍(HRD) 상태에 따라 층화 하였다. 환자들의 HRD 양성 여부는 BRCA 변이나 유전자 불안정 지수 42 이상으로 확인하였다.
주요 유효성 결과 평가 척도인 PFS(무진행생존기간)는 RECIST (버전 1.1)에 의거하여 눈가림된 독립적인 중앙 심사위원회(BICR)에 의해 결정되었다. 경우에 따라, RECIST 이외에 임상 증상 및 징후, CA-125 증가 등과 같은 다른 기준도 적용되었다. 전체 생존기간(OS)은 추가적인 평가 척도였다. PFS 검정은 층화하여 실시 되었는데, 상동재조합결핍(HRD 양성) 환자군에서 1차로 실시한 후 전체 환자군에서 실시되었다. 환자군의 중앙연령은 62세로, 이 약 투여군에서의 범위는 32~85세이며 위약 투여군에서의 범위는 33~88세였다. 모든 환자의 89%가 백인이었다. 이 약을 투여 받은 환자의 69%와 위약을 투여 받은 환자의 71%가 시험 베이스라인에서 ECOG가 0이었다. 환자의 약 45%가 U.S. 또는 캐나다에서 등록되었고, 모든 환자의 65%가 3기 질환이 있었으며 35%는 4기 질환이 있었다. 환자의 67%는 NACT를 받았다. 환자의 69%가 1차 백금기반 항암화학요법에 완전반응을 나타냈다.
약 35%의 환자(n=258)가 체중과 혈소판 수치에 근거하여 이 약 200mg 또는 300mg 시작용량으로 투여 받았다. 이 중, 186명이 시작용량 200mg을 투여 받았다.
PRIMA시험에서 HRD 환자군과 전체환자군에서 위약에 비해 이 약에 무작위배정된 환자의 PFS가 통계적으로 유의한 향상을 나타낸 것으로 확인되었다. (표12, 그림1 및 그림2)

표 12: 유효성 결과 – PRIMA 시험 (BICR[a]에 의해 결정됨)	HRD 환자군		전체 환자군	
	이 약 (N=247)	위약 (N=126)	이 약 (N=487)	위약 (N=246)
PFS n (%)	81 (33)	73(58)	232(48)	155(63)
중앙값 PFS (95% CI)[b]	21.9 (19.3, NE)	10.4 (8.1, 12.1)	13.8 (11.5, 14.9)	8.2 (7.3, 8.5)
위험비 (HR)[b] (95% CI)	0.43 (0.31, 0.59)		0.62 (0.50, 0.76)	
p-값[c]	<0.0001		<0.0001	

[a] 유효성 분석은 눈가림된 독립적인 중앙 심사위원회(BICR)에 근거하였다
[b] 층화된 콕스 비례위험모형에 근거한다
[c] 층화된 로그순위검정에 근거한다
NR=도달되지 않음

체중 또는 혈소판 수에 근거한 시작용량으로 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자에 대한 탐색적 하위군 분석에서 PFS의 위험비는 HRD 환자군(n=130)에서 0.39 (95% CI [0.22, 0.72])였고 전체 환자군(n=258)에서는 0.68 (95% CI [0.48, 0.97])였다.

그림 1: HRD 환자에서 무진행생존기간 (ITT 분석대상군, N=373)
Figure 1: Progression-Free Survival in Patients with HR deficient Tumors (ITT Population, N=373)

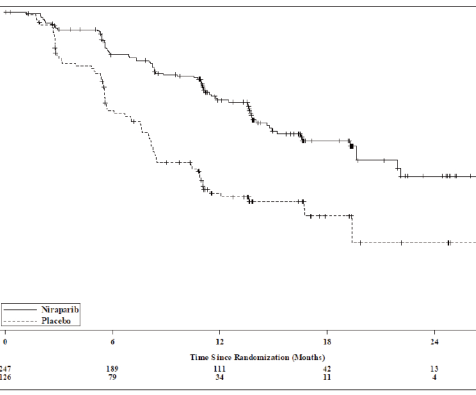
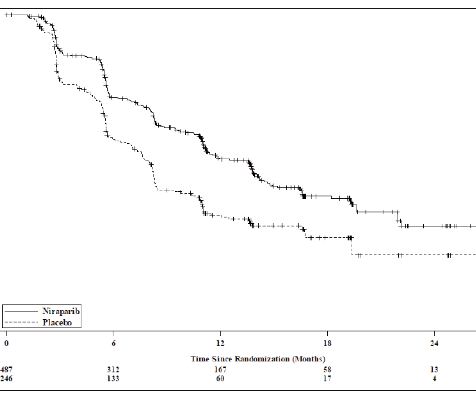


그림 2: 전체 환자에서 무진행생존기간 (ITT 분석대상군, N=733)
Figure 2: Progression-Free Survival in the Overall Population (ITT Population, N=733)



PFS 분석 시점에서, 전체 환자군에서의 사망률은 11%로, 전체생존기간 자료는 미숙했다.

②재발성 난소암에서의 유지요법
NOVA시험은 백금 민감성 재발성, 상피성난소암 (난관암, 또는 일차 복막암 포함) 환자(n=553)를 최종 치료 후 8주 이내에 이 약 300 mg 1일 1회 경구투여 또는 위약에 2:1의 비로 무작위배정한 이중눈가림, 위약대조 시험이었다. 치료는 질병 진행 또는 받아들일 수 없는 독성이 나타날 때까지 지속되었다. 모든 환자들은 이전에 최소 2개 이상의 백금기반요법 치료를 받았고 가장 최근의 백금기반요법 치료에 대해 반응을 보였다 (완전반응 또는 부분반응).
무작위배정은 다음에 따라 층화 하였다: penultimate 백금치료 후 질병진행 발생시간 (6 - <12개월 및 ≥12개월); penultimate 또는 최종 백금기반요법과 함께 베바시주맙 투여 (예/아니오); 가장 최근의 백금기반요법 중 최적반응 (완전반응 및 부분반응). 적합한 환자는 코호트 2개 가운데 1개에 배정되었다. 유해 또는 의심되는 유해 배선 BRCA 변이 (gBRCAm)를 가진 환자는 배선 BRCA 변이 (gBRCAmut) 코호트에 배정되었고 (n=203), 배선 BRCA 변이를 가지고 있지 않은 환자는 non-gBRCAmut 코호트 (n=350)에 배정되었다.
주요 유효성 결과 평가척도인 PFS (무진행생존기간)는 주로 RECIST (고형종양 반응평가기준, 버전 1.1)에 의거하여 중앙 독립평가를 통해 결정하였다. 일부 증례에서, 임상징후 및 증상과 CA-125 증가 등 RECIST가 아닌 기준도 적용되었다.
환자군의 중앙연령은 이 약 투여군 환자에서는 57-64세였고, 위약 투여군 환자에서는 58-67세였다. 모든 환자의 86%가 백인이었다. 이 약을 투여 받은 환자의 67%와 위약을 투여 받은 환자의 69%가 시험 베이스라인에서 ECOG가 0이었다. 환자의 약 40%가 U.S. 또는 캐나다에서 등록되었고, 모든 환자의 51%가 가장 최근의 백금기반요법에 대해 완전반응을 나타냈고, 두 투여군에서 39%가 penultimate 백금기반요법 후 6-12개월이 경과되었다. 이 약 투여군에서 환자의 26%와 위약 투여군에서 환자의 31%가 이전에 베바시주맙 치료를 받았다.
환자의 약 40%가 3차 이상의 치료를 받았다.
시험에서 gBRCAmut 코호트 및 non-gBRCAmut 코호트에서 위약에 비해 이 약에 무작위배정된 환자에 대해 PFS가 통계적으로 유의한 향상을 나타낸 것으로 입증되었다 (표 13, 그림 3 및 그림4).

표 13: 유효성 결과 – NOVA 시험 (IRC 평가[a], 치료목적 분석대상군)	*gBRCA*mut 코호트		non-*gBRCA*mut 코호트	
	이 약 (N=138)	위약 (N=65)	이 약 (N=234)	위약 (N=116)
중앙값 PFS (개월) (95% CI)	21.0 (12.9, NR)	5.5 (3.8, 7.2)	9.3 (7.2, 11.2)	3.9 (3.7, 5.5)
위험비 (HR)[b] (95% CI)	0.26 (0.17, 0.41)		0.45 (0.34, 0.61)	
p-값[c]	<0.0001		<0.0001	

[a] 유효성 분석은 눈가림된 중앙의 독립적 방사선학적 및 임상종양학 심사위원회 (IRC)에 근거하였다.
[b] 층화시킨 콕스 비례위험모형에 근거한다
[c] 층화시킨 로그순위검정에 근거한다
NR=도달되지 않음

그림 3: IRC 평가에 근거한 gBRCAmut 코호트에서의 무진행생존기간 (ITT 분석대상군, N=203)

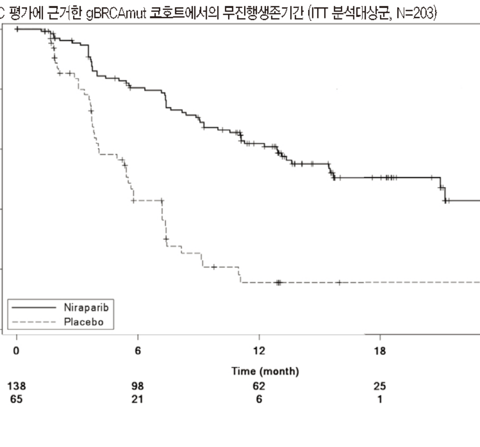
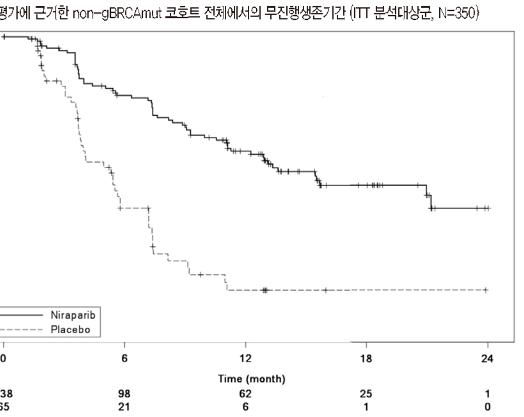


그림 4: IRC 평가에 근거한 non-gBRCAmut 코호트 전체에서의 무진행생존기간 (ITT 분석대상군, N=350)



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

③이전에 3차 이상의 항암화학요법을 투여 받은 재발성 난소암 환자의 치료요법
이 약의 유효성은 단일군으로 진행된 QUADRA시험에서 HRD양성인 재발성 난소암 환자 98명을 대상으로 수행되었다. 해당 환자군은 이전에 3차 이상의 항암화학요법을 투여 받은 적이 있는 BRCA 변이(백금 민감성 여부에 무관)가 있는 환자이거나, BRCA변이가 없는 경우, 백금 민감성이며 HRD 환자였다. 모든 환자들은 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 발생될 때까지 300mg을 시작 용량으로 하여 1일 1회 투여하였다. BRCA 변이 및 HRD 양성여부를 확인하였다. 시험에 등록된 463명의 환자 중, 48%는 HRD 양성이었으며 19%는 BRCA 변이 환자였다. 환자들의 HRD 양성 여부는 BRCA변이 및 유전자 불안정 지수(Genetic Instability Score, GIS) 42 이상 (n=35)으로 확인하였다. 유전자 불안정 지수는 Loss of Heterozygosity (LOH), Telomeric Allelic Imbalance (TAI), and Large-scale State Transitions (LST)의 측정 알고리즘이다. 주요 유효성 결과값은 RECIST v1.1에 따라 연구자에 의해 평가된 1차 유효성 평가변수(ORR)과 2차 유효성 평가변수(DOR)이었다.
환자군의 연령 중간값은 63세로(범위 39~91세), 전체 환자의 82%가 백인이었으며, 모든 환자의 ECOG PS는 0 (59%) 또는 1(41%)이었다.
QUADRA시험에 대한 유효성 결과는 표14에 요약되어 있다.

표 14: 유효성 결과 – QUADRA 시험 (연구자 평가)	HRD 양성 코호트[a]
	N=98
객관적 반응률(ORR) (95% CI) [b]	24% (16, 34)
완전 반응	0%
부분 반응	24%
반응 지속기간 중앙값(DOR) (95% CI)	8.3 (6.5, NE[c])

[a] 환자들의 HRD 양성 여부는 BRCA변이 및 유전자 불안정 지수(GIS) 42 이상으로 확인하였다.
[b] 확인된 반응률. 독립적 중앙 맹검 검토에 의해 ORR평가가 이루어졌다.
[c] = 추정 불가 (not estimable)

BRCAmut 종양을 가진 백금 민감성 난소암 환자군에 대해 연구자가 평가한 ORR은 39% (7/18; 95% CI: [17, 64]) 이었으며, 백금 저항성 환자군은 29% (6/21; 95% CI: [11,52]) 그리고 백금 불응성 환자군은 19% (3/16; 95% CI [4,46]) 이었다.

백금 민감성 GIS 양성 질환을 가진 환자군 (BRCA변이 없이) (N=35)에 대해 연구자가 평가한 ORR은 20% (95% CI [8,37]) 이었다.

3) 약리작용 정보
니라파립의 약력학적 반응은 분석되지 않았다.
심혈관계에 대한 영향
니라파립은 권장용량을 투여 받은 환자에서 맥박 및 혈압에 대한 효과를 나타낼 수 있는 가능성이 있으며, 이는 도파민 수송체 (DAT), 노르에피네프린 수송체 (NET) 및 세로토닌 수송체 (SERT)의 약리학적 억제와 관련이 있을 수 있다.
PRIMA 시험에서, 평균 맥박 및 혈압이 시험 중 모든 평가 시점에서 위약 투여군에 비해 니라파립 투여군에서 베이스라인으로부터 증가되었다. 치료 중 맥박의 베이스라인으로부터의 평균 최대 증가는 니라파립 투여군과 위약 투여군에서 각각 22.4 및 14.0 beats/min이었다. 치료 중 수축기 혈압의 베이스라인으로부터 평균 최대 증가는 니라파립 투여군과 위약 투여군에서 각각 24.4 및 19.6 mmHg이었다. 치료 중 이완기 혈압의 베이스라인으로부터 평균 최대 증가는 니라파립 투여군과 위약 투여군에서 각각 15.9 및 13.9 mmHg이었다.
NOVA 시험에서, 평균 맥박 및 혈압이 모든 시험 중 평가 시점에서 위약 투여군에 비해 니라파립 투여군에서 베이스라인으로부터 증가되었다. 치료 중 맥박의 베이스라인으로부터의 평균 최대 증가는 니라파립 투여군과 위약 투여군에서 각각 24.1 및 15.8 beats/min이었다. 치료 중 수축기 혈압의 베이스라인으로부터의 평균 최대 증가는 니라파립 투여군과 위약 투여군에서 각각 24.5 및 18.3 mmHg이었다. 치료 중 이완기 혈압의 베이스라인으로부터의 평균 최대 증가는 니라파립 투여군과 위약 투여군에서 각각 16.5 및 11.6 mmHg이었다.
심장 전기생리학적 특성
니라파립 치료시 QTc 간격연장의 가능성을 암환자에 대한 무작위배정, 위약대조 시험에서 평가하였다 (니라파립 투여군 367명과 위약 투여군 179명). 니라파립 300 mg 1일 1회 치료 후 시험에서 평균 QTc 간격 (>20 ms)에 대한 큰 변화는 확인되지 않았다.

4) 독성시험 정보
①발암성, 유전독성, 생식독성
니라파립을 사용하여 실시된 발암성 시험은 없었다.
니라파립은 in vitro 포유동물 염색체이상 시험에서 그리고 in vivo 랫트 골수 미소핵시험에서 염색체 구조이상 유발성이 있다. 이러한 염색체 구조이상 유발성은 니라파립의 주요 약리학적 특성에서 비롯된 유전체 불안정성과 일치하며, 인간에서 유전독성의 가능성이 있음을 제시해준다. 니라파립은 세균 복귀돌연변이 시험 (Ames)에서 돌연변이 유발성이 없었다.
니라파립을 사용하여 실시된 동물에 대한 수태능 시험은 없었다. 반복투여 경구 독성시험에서, 니라파립을 랫트와 개에게 최대 3개월 동안 매일 투여하였다. 부고환 및 고환에서 정자, 정세포, 생식세포 수 감소가 랫트와 개에서 각각 ≥10 mg/kg 및 ≥1.5 mg/kg 용량에서 관찰되었다. 이러한 용량 수치 투여시 전신 노출량은 1일 300 mg의 권장용량에서 인체 노출량(AUC0-24hr)의 각각 대략 0.3배 및 0.012배였다. 투여 중단 후 4주 후, 이러한 결과의 가역적 경향이 있었다.
②동물에 대한 독성시험 및 /또는 약리시험
In vitro에서, 니라파립은 도파민 수송체 (DAT), 노르에피네프린 수송체 (NET) 및 세로토닌 수송체 (SERT)에 결합하였고 세포에서 노르에피네프린과 도파민의 흡수를 억제하였으며 이때 IC50 값은 권장용량을 투여받은 환자에서 항정상태에서의 Cmin보다 낮았다. 니라파립은 환자들에 대해 이러한 수송체의 억제와 관련된 효과를 발생시킬 가능성이 있다 (예: 심혈관 또는 CNS 효과).
미주신경절제술을 실시한 개에게 1, 3, 10 mg/kg 용량의 니라파립을 30분 동안 정맥내 투여하였을 때, 투여전 수치에 비해 동맥압은 각각 13-20%, 18-27%, 19-25% 증가되었고 심박수는 각각 2-11%, 4-17%, 12-21% 증가되었다. 이러한 용량 수치에서 개에서 니라파립의 비결합 혈장농도는 권장용량을 투여받은 환자에서 항정상태에서 비결합 Cmax의 각각 대략 0.5배, 1.5배, 5.8배였다.
또한, 니라파립은 경구투여 후 랫트와 원숭이에서 혈액-뇌 장벽을 통과하였다. 붉은털 원숭이에게 10 mg/kg 용량으로 경구투여한 니라파립의 뇌척수액 (CSF): 혈장 Cmax 비는 0.10 및 0.52였다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 30캡슐/병

[제조의뢰자]
Tesaro, Inc.
1000 Winter St., #3300, Waltham, MA 02451, 미국

[제조자]
Quotient Science - Philadelphia, LLC (포장제외전공정)
3 Chelsea Parkway, Suite 305, Boothwyn, PA 19061, 미국
Sharp Corporation (포장공정)
7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106, 미국

[수입자]
한국다케다제약주식회사
서울특별시 송파구 올림픽로 300, 37층(신천동, 롯데월드타워)
제품문의 080-908-0971, 대표전화 02-3484-0800

[비고]
- 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
- 의약품을 사용하기 전에 본 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 의약품과 함께 보관하십시오.
- 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 바꾸어 드립니다.
- 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 알리거나, 한국다케다제약(02-3484-0800)으로 연락 바랍니다.
- 본 설명서 개정일 이후의 최신 허가사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr) 또는 한국다케다제약 홈페이지(http://www.takeda.co.kr)의 제품정보를 참고하시기 바랍니다.

개정연월일: 2021년 10월 6일
A-20-07