

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

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

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

9. **신장에 환자에 대한 투여**
경중 (CLcr: 60 ~ 89 mL/min) 내지 중등도 (CLcr: 30 ~ 59 mL/min) 신장애크를 가진 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다. 신장에 정도는 Cockcroft-Gault 식을 통해 추정 한 크레아티닌 청소율로 결정하였다. 중증의 신장애 또는 혈액투석을 받고 있는 말기 신장질환을 가진 환자에서 이 약의 안전성은 알려져 있지 않다.

10. **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(upper level of normal, ULN)의 1.5배~3배]. 혈액학 독성이 나타나지 않으면서 필요 시 추가로 감량한다. 경중 간장애 환자(AST 수치에 상관없이 총 빌리루빈이 ULN의 1.5배 미만이거나, 빌리루빈이 ULN 이하이면서 AST수치가 ULN 초하에서)는 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자(AST수치에 상관없이 총 빌리루빈이 ULN의 3배 초과)에서 이 약의 권장용량은 확립되어 있지 않다.

11. **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.

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

13. **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 (가된 권장용량 0.1배) ~ 400 mg (허가된 권장용량의 1.3배)에서 용량 비례적으로 증가되었다. 21 일 동안 1일 1회 반복투여 후 니라파립 노출량의 축적률은 30 mg ~ 400 mg 용량에 대해 대략 2배였다.

용수
니라파립의 절대 생체이용률은 약 73%이다. 니라파립 경구투여 후, 최대혈장농도 Cmax는 3시간 이내에 도달된다. 니라파립 정제와 캡슐 제제는 생물학적으로 동등하며, 두 제제는 모두 상호전환하여 사용될 수 있다. 고혈중량 환자가 고지방식(800-1,000 칼로리; 식사의 총 칼로리 함량의 약 50%가 지방)을 하였을 때, 니라파립 정제의 Cmax와 AUCinf가 공복 상태에 비해 각각 11%, 28% 증가하였다. 노출량의 변화는 임상적으로 의미가 없었다.

분포
니라파립은 인간 혈장 단백질에 83.0% 결합한다. 평균 (±SD) 겔보지 분포용적 (Vd/F)은 1220 (±1114) L였다. 집단약동학 분석에서, 니라파립의 Vd/F는 암환자에서 1074 L였다. 제거
300 mg 니라파립 1일 1회 다중투여 후, 평균 반감기 (t1/2)는 36시간이다. 집단약동학 분석에서, 니라파립의 겔보지 총 청소율 (CL/F)은 암환자에서 16.2 L/h였다.

대사
니라파립은 carboxylesterases (CEs)에 의해 대사되어 주요 비활성 대체제를 형성하며, 이후 글루루크론산화가 진행된다. 배설
방사성인소 표시 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, 경중 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 말기 신장질환의 영향은 알려져 있지 않다. 간장애를 가진 환자: 경중 간장애 (AST 수치에 상관없이 총 빌리루빈이 ULN의 1.5배 미만이거나, 빌리루빈이 ULN 이하이면서 AST수치가 ULN 초하)는 니라파립의 약동학적 특성에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 300mg 용량 투여 시, 중등도 간장애 (AST 수치에 상관없이 총 빌리루빈이 ULN의 1.5 배~3배) 환자 (n=8)를 대상으로 한 시험에서 니라파립의 AUCinf는 정상 건강한 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 3배 초과)의 영향은 알려져 있지 않다.

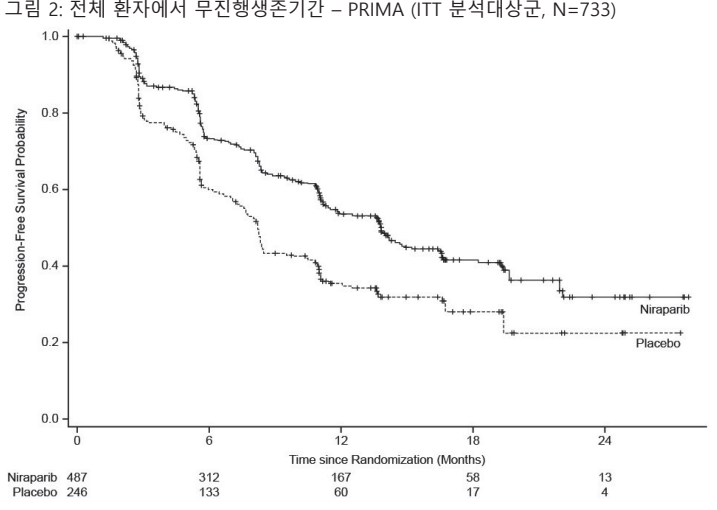
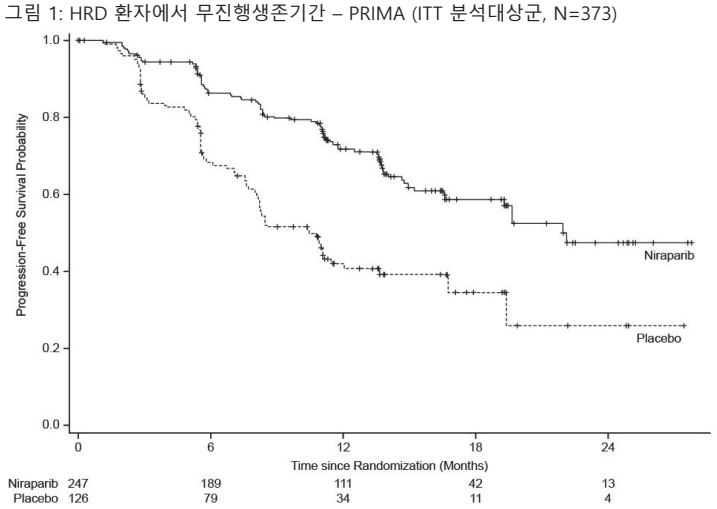
임상시험 정보
① 전형성 난소암의 1차 유지요법
PRIMA 시험은 1차 백금기반 항암화학요법에 완전 또는 부분반응을 보인 환자 (n=733)를 이 약 또는 대용시린 위약에 2:1의 비로 무작위배정한 이중눈가림, 위약대조 시험이었다. 시험 초기에는 체중 또는 혈소판 수에 상관없이 300mg의 시작용량을 1일 1회 투여 받았다. 이후, 시험계획변경에 따라 체중 77kg 이하이거나 혈소판 수 150,000/μl 이하인 환자는 200 mg의 시작용량을, 체중 77kg 이상이면서 혈소판 수 150,000/μl 이상인 환자는 300mg의 시작용량을 1일 1회 투여 받았다. 환자들은 1차 백금기반 항암화학요법과 수술 완료 후 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 1차 백금기반요법 중 최적반응(완전반응 및 부분반응), 선행 항암 화학 요법 (neoadjuvant chemotherapy, NACT) 여부, 상동재조합결합 (HRD) 상태에 따라 층화 하였다. 환자들 HRD 양성 여부는 *BRCA* 변이나 유전체 불안정성 점수(genomic instability score, GIS) 42 이상으로 확인하였다.

주요 유효성 결과와 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 유효성 평가 척도였다. PFS 감정은 증화하여 실시되었는데, 상동재조합결합(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. (표10, 그림1 및 그림2)

	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)
무진행생존기간 중앙값 (개월) (95% CI)	21.9 (19.3, NE)	10.4 (8.1, 12.1)	13.8 (11.5, 14.9)	8.2 (7.3, 8.5)
위험비 ^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 중화된 콕스 비례위험모형에 근거한다.
c 중화된 로그순위검정에 근거한다.
PFS = 무진행 생존기간, CI = 신뢰구간, BICR = 눈가림된 독립적인 중앙 심사위원회, HRD = 상동재조합결합, NE = 측정불가

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.



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

② 재발성 난소암에서의 유지요법
백금 민감성(마지막에서 두 번째 백금기반 요법 후 6개월 이상 동안의 완전 반응 또는 부분 반응으로 정의됨)이 있는, 재발성 고도장액성 상피성 난소암, 난관암 또는 일치 복막암이 있는 환자를 대상으로 한 제3상 무작위배정, 이중 맹검, 위약-대조 또는 다각 임상시험(NOVA)에서 유지 요법으로서 니라파립의 안전성 및 유효성이 연구되었

다. 니라파립 투여의 선정 기준을 충족하려면 환자는 마지막 백금기반 항암화학요법 후 부분 반응 또는 완전 반응한 상태여야 한다. 마지막 백금 치료 후 CA-125 수치가 정상(또는 CA-125 수치가 기저치로부터 90% 초과 감소)이어야 하며 최소 7일 동안 안정된 상태를 유지해야 한다. 환자는 이전에 니라파립을 포함한 PARP 억제제를 투여 받지 않았어야 한다. 선정 기준을 충족하는 환자는 gBRCA 돌연변이 검사 결과에 따라 두 코호트 중 하나에 배정되었다. 각 코호트 내에서 환자들은 니라파립과 위약에 2:1로 무작위 배정되었다. 환자는 무작위배정 전에 gBRCA 분석을 위한 혈액 검사를 기준으로 gBRCAmut 코호트에 배정되었다. *tBRCA* 돌연변이 및 HRD 검사는 최소 진단 시점 또는 재발 시점에 채취한 중앙 조직에 대한 HRD 검사로써 실시되었다. 각 코호트 내 무작위배정은 시험 등록 전 마지막에서 두 번째 백금 요법 후 진행까지 경과 시간(6개월에서 12개월 미만, 및 12개월 이상), 마지막에서 두 번째 백금 요법 또는 마지막 백금 요법과 함께 베바시주맙(bevacizumab)과의 병용 여부 및 가장 최근의 백금기반요법 중 최적 반응(완전 반응 또는 부분 반응)에 따라 층화되었다. 환자들은 제1주기/제1일(C1/D1)에 니라파립 300mg 또는 이에 대응되는 위약을 연속적인 28일 주기로 1일 1회 투여하여 치료를 시작했다. 각 주기(4주±3일)마다 의료 기관 방문이 이루어졌다.

NOVA 시험에서 제1주기 동안 환자의 48%가 투여를 일시 중지했다. 제2주기 동안 약 47%의 환자가 용량을 감량하여 투여를 재시작했다. NOVA 시험에서 니라파립 치료를 받는 환자에게 가장 흔하게 사용된 용량은 200mg 이었다. 무진행 생존기간은 RECIST(고혈중량 반응평가기준, 버전 1.1) 또는 임상적 징후 및 증상과 CA-125 수치 증가에 따라 결정되었다. PFS는 무작위배정 시험(항암화학요법 완료 후 최대 8주 이내에 실시)부터 질병 진행 또는 사망 시점까지 기간으로 측정되었다.

PFS에 대한 일차 유효성 분석은 맹검 중앙 독립적 평가를 통해 결정되었으며 gBRCAmut 코호트와 non-gBRCAmut 코호트를 분리하여 각각에 대해 정의 및 평가되었다.

gBRCAmut 코호트(n=203) 및 non-*gBRCAmut* 코호트(n=350)에서 인구통계학적 특성, 기저질환 특성 및 이전 치료 이력은 니라파립군과 위약군 사이에 전반적으로 균형을 이루었다. 연령 중앙값은 치료 및 코호트 전체에서 57~63세였다. 각 코호트에서 대부분의 환자(80% 초과)의 원발성 중앙 부위는 난소였다. 대부분의 환자(94% 초과)는 장액성 조직의 중앙을 가지고 있었다. 두 코호트의 두 치료군 모두에서 높은 비율의 환자가 이전 항암화학요법을 3차 이상 받았으며, 그중 니라파립 환자는 *gBRCAmut* 및 non-*gBRCAmut* 코호트에서 각각 49% 및 34%였다. 대부분의 환자는 연령이 18~64세(64.7%)였으며, 코카시아인(86.8%)이고, ECOG 가 0(68%)이었다.

gBRCAmut 코호트에서 치료 주기 횟수의 중앙값은 니라파립군이 위약군보다 더 높았다(각각 14주기 더 많았다). 12주기 초과하여 치료를 지속한 환자의 수는 니라파립군이 위약군보다 더 많았다(각각 54.4% 및 16.9%). 전체 non-*gBRCAmut* 코호트에서 치료 주기 횟수의 중앙값은 니라파립군이 위약군보다 더 높았다(각각 8주기 더 5주기). 12주기 초과하여 치료를 지속한 환자의 수는 니라파립군이 위약군보다 더 많았다(각각 34.2% 및 21.1%).

이 시험은 *gBRCAmut* 코호트(HR 0.27; 95% CI: 0.173, 0.410; p < 0.0001)를 비롯해 전체 non-*gBRCAmut* 코호트(HR 0.45; 95% CI: 0.338, 0.607; p < 0.0001)에서 위약과 비교해 니라파립 단일 유지요법에 대한 PFS를 통계적으로 유의하게 개선한다는 일차 목표표를 충족했다. 표 11과 그림 3 및 4는 일차 유효성 모집단(*gBRCAmut* 코호트 및 전체 non-*gBRCAmut* 코호트)에서 PFS 일차 평가변수에 대한 결과를 나타낸 것이다.

	<i>gBRCAmut</i> 코호트		non- <i>gBRCAmut</i> 코호트	
	이 약 (N=138)	위약 (N=65)	이 약 (N=234)	위약 (N=116)
중앙값 PFS (개월) (95% CI)	21.0 (12.9, NE)	5.5 (3.8, 7.2)	9.3 (7.2, 11.2)	3.9 (3.7, 5.5)
P값	<0.0001		<0.0001	
위험비 (95% CI)	0.27 (0.173, 0.410)		0.45 (0.338, 0.607)	

CI = confidence interval(신뢰 구간), NE = Not Estimated (측정불가)

그림 3: IRC 평가에 근거한 *gBRCAmut* 코호트에서의 무진행생존기간에 대한 카플란-마이어 플롯 -NOVA (ITT 분석대상군, N=203)

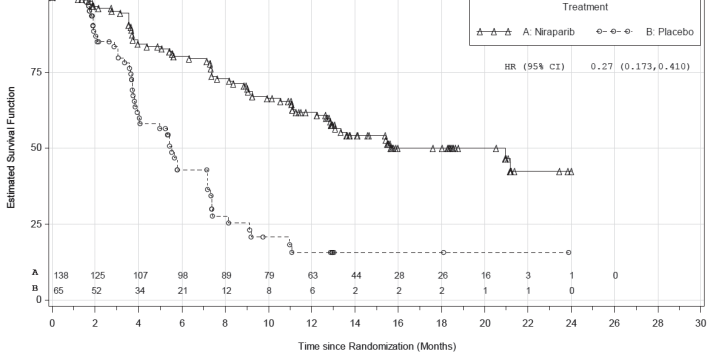
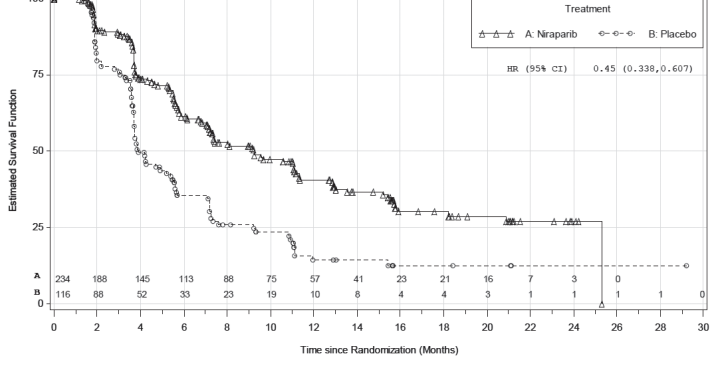


그림 4: IRC 평가에 근거한 non-*gBRCAmut* 코호트 전체에서의 무진행생존기간에 대한 카플란-마이어 플롯 -NOVA (ITT 분석대상군, N=350)



NOVA의 전체 생존기간 분석

전체 생존기간 분석은 NOVA 시험에서 이차 유효성 평가 변수였다. 전체 생존기간에 대한 최종 분석 시점에, *gBRCAmut* 코호트(n = 203)의 OS 중앙값은 니라파립 치료를 받은 환자의 경우 40.9개월인것에 비해 위약 환자의 경우 38.1개월이었다 (HR=0.85; 95% CI: 0.61, 1.20). *gBRCAmut* 코호트의 코호트 데이터 성숙도(maturity)는 76%였다. non-*gBRCAmut* 코호트(n = 350)의 OS 중앙값은 니라파립 치료를 받은 환자의 경우 31.0개월인 것에 비해 위약 환자의 경우 34.8개월이었다 (HR=1.06; 95% CI: 0.81, 1.37). non-*gBRCAmut* 코호트에서의 데이터 성숙도는 79%였다.

4) 독성시험 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 수용체 (DAT), 노르에피네프린 수용체 (NET) 및 세로토닌 수용체 (SERT)의 약리학적 억제와 관련이 있을 수 있다.

PRIMA 시험에서, 평균 맥박 및 혈압이 시험 중 모든 평가 시점에서 위약 투여군에 비해 니라파립 투여군에서 기저치로부터 증가되었다. 치료 중 맥박 기저치로부터의 평균 최대 증가는 니라파립 투여군과 위약 투여군에서 각각 22.4 및 14.0 beats/min이었다. 치료 중 수축기 혈압 기저치로부터의 평균 최대 증가는 니라파립 투여군과 위약 투여군에서 각각 24.4 및 19.6 mmHg이었다. 치료 중 이완기 혈압 기저치로부터의 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 기저치로부터 증가되었다. 치료 중 맥박 기저치로부터의 평균 최대 증가는 니라파립 투여군과 위약 투여군에서 각각 24.1 및 15.8 beats/min이었다. 치료 중 수축기 혈압 기저치로부터의 평균 최대 증가는 니라파립 투여군과 위약 투여군에서 각각 24.5 및 18.3 mmHg이었다. 치료 중 이완기 혈압 기저치로부터의 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 1회 1회 치료 후 시험에서 평균 QTc 간격 (>20 ms)에 대한 큰 변화는 확인되지 않았다.

4) 독성시험 정보
① 발암성, 유전독성, 생식독성
니라파립을 사용하여 실시된 발암성 시험은 없었다. 니라파립은 in vitro 포유동물 염색체이상 시험에서 그리고 in vivo 랫트 골수 미소핵 시험에서 염색체 구조이상 유발성이 있다. 이러한 염색체 구조이상 유발성은 니라파립의 주요 약리학적 특성에서 비롯된 유전체 불안정성과 일치하며, 인간에서 유전독성의 가능성이 있음을 제시해준다. 니라파립은 새끼 복귀돌연변이 시험 (Ames)에서 돌연변이 유발성이 없었다. 니라파립을 사용하여 실시된 동물에 대한 수태능 시험은 수행되지 않았다. 반복투여 경구 독성시험에서, 니라파립을 랫트와 개에게 최대 3개월 동안 매일 투여하였다. 부고환 및 고환에서 정자, 정자세포, 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 인해 노출량(AUC0-24h)의 각각 대략 0.3배 및 0.012배였다. 투여 중단 후 4주 후, 이러한 결과의 가역적 경향이 있었다.

② 동물에 대한 독성시험 및 /또는 약리시험
In vitro에서, 니라파립은 도파민 수용체 (DAT), 노르에피네프린 수용체 (NET) 및 세로토닌 수용체 (SERT)에 결합하였고 세포에서 노르에피네프린과 도파민의 흡수를 억제하였으며 이때 IC50 같은 권장용량을 투여받은 환자에서 항정상태에서의 Cmin보다 낮았다. 니라파립은 환자들에 대해 이러한 수용체의 억제와 관련된 효과를 발생시킬 가능성이 있다 (예: 심혈관 또는 중추신경계 효과). 미주신경절제술을 실시한 개에게 1, 3, 10 mg/kg 용량의 니라파립을 30분 동안 정맥내 투여하였을 때, 투여된 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 반절합 혈장농도는 권장용량을 투여받은 환자에서 항정상태에서 비결합 Cmax의 각각 대략 0.5배, 1.5배, 5.8배였다. 또한, 니라파립을 랫트 경구투여 후 랫트와 원숭이에서 혈액 내 장벽을 통과하였다. 두 붉은털 원숭이에게 10 mg/kg 용량으로 경구투여한 니라파립의 뇌척수액: 혈장 Cmax 비는 0.10 및 0.52였다.

[저장방법] 기밀용기, 실온보관(15~30°C)

[포장단위] 30정/상자(10정/PTP×3)

[제조사]

Catalent Greenville Inc. (포장 외 전공정)
1240 Sugg Parkway, Greenville, NC 27834, 미국
Bushu Pharmaceuticals Ltd. Kawagoe plant (포장 공정)
1 Takeno, Kawagoe, Saitama, 350-0801, 일본

[수입자]

한국다케다제약(주)
서울특별시 송파구 올림픽로 300 롯데월드타워 37층
제품문의 080-908-0971, 대표전화 02-3484-0800

[비고]

- * 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 하십시오.
- * 구입시 사용기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 구입한 약국 및 의약품 판매업자를 통해 교환 받을 수 있습니다.
- * 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
- * 본 설명서의 개정일 이후의 최신허가사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<http://nedrug.mfds.go.kr>) 또는 한국다케다제약 홈페이지(<http://www.takeda.co.kr>)의 제품정보를 참고하시기 바랍니다.
- * 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 알리기나, 한국다케다제약(02-3484-0800)으로 연락 바랍니다.
- * 의약품의 정상적인 사용에도 불구하고, 부작용이 발생하는 경우 피해구제 신청은 한국 의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)에 할 수 있습니다.

개정연월일: 2024년 6월 30일