

뉴베카정300밀리그램(다로루타마이드) 전문의약품

[원료약품 및 그 분량]

이 약 1정 (618.0밀리그램) 중

유효성분 : 다로루타마이드(별규) 300 밀리그램

첨가제(동물유래): 유당수화물(건강한 소, 우유)

기타 첨가제 : 제이인산칼슘, 크로스카멜로오스나트륨, 포비돈, 스테아르산마그네슘, 래커화이트

[성상]

흰색-미색의 타원형 필름코팅정

[효능효과]

고위험 비전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료

[용법용량]

1. 권장용량

이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 600mg(300mg 정제 2정)으로, 1일 총 용량은 1200mg이다.

이 약은 통째로 음식과 함께 복용해야 한다.

이 약을 복용하는 환자는 이전에 양측 고환절제술을 받았던 경우가 아니라면 성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH) 작용제를 병용투여해야 한다.

이 약의 복용을 잊은 경우, 기억 난 시점이 다음 복용 시점 전이라면 즉시 복용해야 한다. 놓친 용량을 보충하기 위해 2회 용량을 복용해서는 안 된다.

2. 용량조절

3등급 이상의 독성이 나타나거나 견딜 수 없을 정도의 약물이상반응을 나타낸 환자는 증상이 개선될 때까지 복용을 중지하거나 300mg씩 1일 2회 투여로 용량을 감량해야 한다. 증상이 개선되면 600mg씩 1일 2회 투여로 복용을 재개한다.

300mg씩 1일 2회 투여보다 낮은 용량으로의 감소는 권장되지 않는다. 효과를 나타내는 1일 최대 용량은 권장 용량인 1회 600mg, 1일 2회 투여이다.

2.1 신장장애 환자

혈액투석(hemodialysis)을 받지 않는 중증의 신장장애 환자(eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²)에서 이 약의 권장 시작용량은 1일 2회, 1회 300mg이다(8. 신장장애 환자에 대한 투여 항 참조).

2.2 간장애 환자

중등도의 간장애 환자(Child-Pugh Class B)에서 이 약의 권장 시작용량은 1일 2회, 1회 300mg이다(9. 간장애 환자에 대한 투여 항 참조).

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 혹은 이 약에 포함된 첨가제 성분에 대하여 과민 반응을 나타내는 환자
- 2) 임신 중이거나 임신할 가능성이 있는 여성 또는 수유부

3) 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.

2. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약은 일부 의약품과의 상호작용이 관찰되었기 때문에, 다음의 환자들에게 투여 시 주의를 기울여야 한다.

- BCRP 기질인 의약품을 복용하는 환자(4. 상호작용항 참조)

3. 이상반응

무작위 배정(2:1), 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 임상시험인 ARAMIS는 비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC) 환자를 대상으로 하였다. 이 연구에서는 환자에게 이 약 또는 위약을 1일 2회, 600mg 투여했다. 이 연구에 참여한 모든 환자들은 성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH) 작용제를 병용하거나 이전에 양측 고환절제술을 받았다. 이 약을 투여 받은 환자의 노출 기간 중앙값은 14.8개월(범위: 0~44.3개월)이었다.

전체적으로 이 약을 투여 받은 환자의 25%, 위약을 투여 받은 환자의 20%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 이 약을 투여 받은 환자 1% 이상에서의 중대한 이상반응은 소변 정체, 폐렴 및 혈뇨였다. 전체적으로 이 약을 투여 받은 환자의 3.9%, 위약을 투여 받은 환자의 3.2%가 사망(0.4%), 심부전(0.3%), 심정지(0.2%), 일반적인 육체적 건강 악화(0.2%), 폐색전증(0.2%) 등의 이상반응으로 인해 사망하였다.

이 약 또는 위약을 투여 받은 환자의 9%에서 이상반응으로 인해 투여를 영구적으로 중단하였다. 이 약을 투여 받은 환자에서 영구 중단을 유발한 가장 흔한 이상반응은 심부전(0.4%) 및 사망(0.4%)이었다.

이 약을 투여 받은 환자의 13%에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다. 이 약을 투여 받은 환자에서 투여 중단을 유발한 가장 흔한 이상반응은 고혈압(0.6%), 설사(0.5%) 및 폐렴(0.5%)이었다.

이 약을 투여 받은 환자의 6%에서 이상반응으로 인해 용량을 감소하였다. 이 약을 투여 받은 환자에서 용량 감소를 유발한 가장 흔한 이상반응은 피로(0.7%), 고혈압(0.3%) 및 구역(0.3%)이었다.

아래 표 1은 ARAMIS에서 위약 대비 이 약 투여군의 절대 빈도가 2% 이상 증가한 이상반응을 보여준다.

표1. ARAMIS 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자에서 보고된 약물이상반응

이상반응 ²	이 약 투여군 (n=954)		위약 투여군 (n=554)	
	모든 등급	3등급 이상	모든 등급	3등급 이상
피로 ¹	16	0.6	11	1.1
사지통증	6	0	3	0.2

발진	3	0.1	1	0
----	---	-----	---	---

1 피로 및 무력증 포함

2 Common Terminology Criteria for Adverse Events (이상반응 표준용어 기준) version 4.03

또한 이 약을 투여 받은 환자 중 2% 이상에서 발생한 임상적으로 유의미한 이상반응은 허혈성 심질환(4.0% 대비 위약 3.4%) 및 심부전(2.1% 대비 위약 0.9%)이었다.

4. 상호작용

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향

① 이 약에 대한 CYP3A, P-gp 유도제의 영향

이 약은 CYP3A4 및 P-glycoprotein(P-gp)의 기질이다.

강력한 CYP3A4 및 P-gp 유도제인 리팜피신(600mg)을 반복 투여한 후 이 약 1회 용량(600mg)을 음식과 함께 투여한 결과, 이 약의 평균 노출[AUC(0-72)]이 72% 감소하였고, Cmax가 52% 감소하였다.

대체 의약품이 없는 한 이 약을 복용하는 동안 강력한 CYP3A4 유도제 및 P-gp 유도제(예: 카바마제핀, 페노바르비탈, 세인트 존스 워트)의 복용은 권장되지 않는다. CYP3A4 또는 P-gp 유도 가능성이 없거나 약한 대체 의약품의 선택을 고려해야 한다.

2) 다른 약물에 대한 이 약의 영향

① BCRP, OATP1B1, OATP1B3 기질에 대한 이 약의 영향

이 약은 유방암 내성 단백질(BCRP)와 유기 음이온 수송 폴리펩티드(OATP) 1B1과 1B3의 억제제이다. 음식과 함께 로수바스타틴 1회 용량(5mg)을 병용 투여하기 전에 이 약(5일 간 600mg을 1일 2회 투여)을 투여한 결과, 로수바스타틴의 평균 노출(AUC) 및 Cmax가 약 5배 증가하였다. 이는 이 약의 병용투여가 다른 BCRP, OATP1B1 또는 OATP1B3 기질(예: 메토틀렉세이트, 설파살라진, 플루바스타틴, 아토르바스타틴)의 혈장 농도를 증가시킬 수 있음을 나타낸다. 따라서 이 약과 병용 투여 시 이러한 기질 의약품의 제품 정보 중 관련 권고사항을 따라야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 수유부

이 약은 여성에게 투여하지 않는다. 이 약은 임신했거나 임신가능성이 있는 여성 또는 수유 중인 여성에게 사용하지 않는다.

2) 수태능

동물 연구에서 이 약이 수컷 쥐와 개의 생식계에 영향을 미치는 것으로 나타났다.

3) 피임

이 약을 복용하는 환자가 가임 여성과 성행위를 하는 경우, 임신 방지를 위해 이 약의 치료기간과 최종 투약 후 1주일 동안 효과적인 피임법을 사용하여 피임해야 한다.

이 약을 복용하는 환자가 임신부와 성행위를 하는 경우, 이 약의 치료기간과 이 약의 치료를 완료한 후 1주일 간 콘돔을 사용해야 한다. 태아의 발달에 영향을 미칠 수 있으므로 임신부에게 안드로겐 수용체 억제제의 정액을 통한 노출을 피해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 이 약을 투여 받은 954명의 환자 중, 88%는 65세 이상이었으며 49%는 75세 이상이었다. 고령자와 젊은 환자들 사이에 전반적인 안전성과 유효성의 차이는 확인되지 않았다.

8. 신장장애 환자에 대한 투여

혈액투석(hemodialysis)을 받지 않는 중증의 신장장애 환자(eGFR 15–29 mL/min/1.73 m²)는 이 약에 대한 노출이 높아 시작 용량을 감량하는 것이 권장된다.

경증 또는 중등도의 신장장애 환자(eGFR 30–89 mL/min/1.73 m²)에서는 용량 감량이 필요하지 않다. 말기 신장장애 환자(eGFR ≤15 mL/min/1.73 m²)에 대한 이 약의 약동학은 알려져 있지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

중등도의 간장애 환자(Child-Pugh Class B)는 이 약에 대한 노출이 높아 시작 용량을 감량하는 것이 권장된다.

경증의 간장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자(Child-Pugh Class C)에 대한 이 약의 약동학은 알려져 있지 않다.

10. 과량투여시의 처치

임상에서 연구된 이 약의 최대 투여량은 900mg씩 1일 2회 투여(1일 총 투여량 1800mg)이다. 이 투여량에서 용량제한 독성반응이 관찰되지 않았다.

포화 흡수와 급성 독성에 대한 근거가 없다는 점을 고려할 때, 이 약을 권장용량보다 초과하여 투여하더라도 독성을 유발하지 않을 것으로 예상된다.

이 약 권장 용량을 초과하여 투여한 경우, 예정된 대로 다음 용량을 투여할 수 있다. 이 약에 대한 특별한 해독제는 없으며 과량 투여의 증상은 확립되지 않았다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 임신 중이거나 가임기의 여성은 이 약을 취급해서는 안 된다.
- 2) 어린이 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

12. 임상검사치에의 영향

표 2. ARAMIS 임상시험에서 이 약의 투여와 관련이 있고 위약 치료 대비 이 약을 투여한 환자에서 더 자주 보고된 실험실 검사 이상

실험실 파라미터 (조사한 검체%)	이 약 (N=954)*		위약 (N=554)*	
	모든 등급 **	3등급/4등급**	모든 등급 **	3등급/4등급**

혈액 및 림프계 장애				
호중구 수 감소	19.6%	3.5%	9.4%	0.5%
간담도 장애				
빌리루빈 증가	16.4%	0.1%	6.9%	0%
AST 증가	22.5%	0.5%	13.6%	0.2%

* 특정 실험실 파라미터별로 검사 받은 환자 수는 다를 수 있다. 이에 따라 각 실험실 검사 이상의 발생률을 계산하였다.

** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version. 4.03. 실험실 검사 값만 사용되었다(임상 평가 없음). 4 등급 실험실 검사 값은 호중구 수 감소에 국한된다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 정보

ARAMIS 연구에서 이 약을 투여 받은 환자는 위약군과 비교하여 확인된 PSA 반응률(베이스라인으로부터 50% 이상 감소로 정의)이 84.0 vs 7.9% (차이=76.1%, $p < 0.000001$)로 유의하게 높은 것으로 입증되었다. 베이스라인으로부터 PSA 감소 중앙값은 91.9% 였다.

제 3상 연구(ARAMIS)의 하위군 환자 500명에게 이 약 1회 600mg을 1일 2회, 경구 투여했을 때, 위약과 비교하여 평균 QTcF 간격의 연장(예: 10ms 초과)은 관찰되지 않았다.

① 작용기전

다로루타마이드는 유연한 극성 치환 피라졸 구조를 가진 비스테로이드성 안드로겐 수용체 길항제로, 수용체 리간드 결합 도메인에 높은 친화력으로 직접 결합하여 안드로겐 수용체(AR)에 대한 강한 길항작용을 보유하고 있다.

다로루타마이드는 안드로겐 결합, 안드로겐 수용체 핵 전위 및 안드로겐 수용체 매개 전사를 경쟁적으로 억제한다.

다로루타마이드는 강한 생체 내 항종양 효능(종양 세포 증식 감소)를 가지고 있어 안드로겐 수용체를 과발현하는 거세 저항성 모델을 포함한 전립선 암의 이종이식 모델에서 종양의 부피를 감소시킨다.

② 약력학적 효과

ARAMIS 연구에서 이 약을 투여 받은 환자는 위약군과 비교하여 확인된 PSA 반응률(베이스라인으로부터 50% 이상 감소로 정의)이 83.6 vs 7.6% (차이=76%, $p < 0.000001$)로 유의하게 높은 것으로 입증되었다.

③ QT 간격에 미치는 영향

제 3상 연구(ARAMIS)의 하위군 환자 500명에게, 이 약 1회 600mg을 1일 2회, 경구 투여했을 때, 위약과 비교하여 평균 QTcF 간격의 연장(예: 10ms 초과)은 관찰되지 않았다.

2) 약동학적 정보

다로루타마이드는 keto-darolutamide라는 주요 순환 대사체를 통해 상호 전환되는 두 개의 부분 입체 이성질체 [(S,R)-darolutamide와 (S,S)-darolutamide]로 이루어진다. 시험관 내에서 세 가지 성분 모두 약리학적 활성이 유사했다.

다로루타마이드는 넓은 pH 범위에 걸쳐 수용성 용매에서 잘 녹지 않으며 일반적으로 유기 용매에 잘 용해된다.

① 흡수

이 약 600mg (300mg 2정)을 경구 투여 후 최고 혈중 농도는 4.79 mg/L로, 대개 투여 약 4시간 후에 도달한다. 이 약 정제 중 부분 입체 이성질체인 (S,R)-darolutamide와 (S,S)-darolutamide의 비율은 1:1인데 정상 상태(steady-state)의 AUC(0-12) 자료에 따르면 이 비율이 약 1 : 9로 바뀌었다. 음식과 함께 이 약 1일 2회 경구 투여를 2 - 5일 간 반복하면 정상 상태에 도달한다.

공복 상태에서 이 약(다로루타마이드 300mg) 경구투여 후 절대적 생체이용률은 정맥내 주사 대비 약 30%이다. 이 약의 생체이용률은 음식과 함께 투여 시 2.0 ~ 2.5배까지 향상되었다. 주요 대사체인 keto-darolutamide에 대해서도 노출이 유사하게 증가하였다.

② 분포

이 약의 정맥내 투여 후 겔보기 분포용적은 119L로, 이는 이 약이 세포 내 및 세포 외 유동 공간에 광범위하게 분포되어 있음을 나타낸다.

이 약은 사람의 혈장 단백질에 중간 수준으로 결합하며(92%) 두 개의 부분 입체 이성질체 간에는 차이가 없다. 주요 대사체인 keto-darolutamide는 혈장 단백질에 높은 수준으로 결합한다(99.8%). 이 약이 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과하는 지에 대해서는 임상적으로 연구되지 않았다. 그러나 이 약의 뇌 노출은 AUC(0-24) 면에서 랫드에서 단회 투여 후 혈장 노출이 4.5%, 마우스에서 반복 투여 후 1.9-3.9%로 매우 낮다. 이는 이 약이 랫드와 마우스의 손상되지 않은 혈액뇌장벽 통과가 적으며 사람의 손상되지 않은 혈액뇌장벽을 임상적으로 유의한 정도로 통과할 가능성이 낮음을 나타낸다.

③ 대사

부분 입체 이성질체인 (S,R)-darolutamide와 (S,S)-darolutamide는 대사체인 keto-darolutamide를 통해 상호 전환 가능하나, (S,S)-darolutamide로 대부분 존재한다.

¹⁴C로 표지된 이 약 300mg을 용액 상태로 단회 경구 투여하자, 유일한 대사체인 keto-darolutamide의 혈장 내 총 노출량이 이 약에 비해 약 2배 더 높았다. ¹⁴C로 표지된 이 약과 keto-darolutamide는 혈장 ¹⁴C-방사능의 87.4%를 차지했으며, 이는 나머지 모든 대사체의 중요성은 낮음을 나타낸다.

이 약은 UGT1A9 및 UGT1A1에 의해 우선적으로 매개되는 직접 글루쿠로니화(glucuronidation) 뿐만 아니라 주로 CYP3A4에 의해 매개되는 산화에 의해 주로 대사된다. 또한 주로 AKR1C 동종형이 keto-darolutamide의 부분 입체 이성질체로의 환원을 촉매하는 것으로 나타났다.

④ 제거 / 배설

환자의 혈장 내 이 약과 keto-darolutamide의 유효한 반감기는 약 20시간이다. 다로루타마이드를 구성하는 두 개의 부분 입체 이성질체 중 유효 반감기 22시간인 (S,S)-darolutamide에 비해 (S,R)-darolutamide의 유효 반감기는 9시간으로 더 짧다.

이 약을 정맥내 투여한 후의 청소율은 116mL/min(CV: 39.7%)였다. 약물 관련 물질의 총 63.4%가 소변으로 배출되고(약 7%는 미변화), 32.4%는 대변으로 배설된다. 투여 후 7일 이내 복용량의 95% 이상이 회수되었다.

⑤ 선형성 / 비선형성

용량 100 ~ 700mg 범위(정상 상태에서 단회 투여 후)에서 두 부분 입체 이성질체 및 주요 대사체인 keto-darolutamide에 대한 노출은 거의 용량 관련한 형태로 선형 증가한다. 흡수의 포화(saturated absorption)에 따라 이 약 1회 900mg을 1일 2회 투여 시 더 이상의 노출 증가는 관찰

되지 않았다.

⑥ 특정 집단에 대한 투여

소아 : 이 약의 안전성과 유효성은 18세 미만의 소아 및 청소년에서 연구되지 않았다

고령자 : 이 약의 약동학에서 연령(48~95세)에 따른 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

간장애 환자 : 임상 약동학 연구에서 이 약의 C_{max}와 AUC는 건강한 지원자에 비해 중증도 간장애(Child-Pugh B) 환자에서 각각 1.5배, 1.9배 높았다. 중증의 간장애 환자(Child-Pugh C)에 대한 자료는 없다.

신장애 환자 : 임상 약동학 연구에서 이 약의 AUC와 C_{max}는 건강한 지원자에 비해 중증의 신장애 환자(estimated Glomerular Filtration Rate(eGFR) 15 ~ 29mL/min/1.73m²)에서 2.5배, 1.6배 높았다.

집단 약동학 분석 결과에 따르면 이 약의 노출(AUC)은 정상적인 신기능을 가진 환자에 비해 경증 및 중증도의 신장 손상(eGFR 30~89mL/min/1.73m²)을 가진 환자에서 1.1배 및 1.3배 높다.

이 약의 약동학은 투석을 받는 말기 신장애 환자(eGFR<15mL/min/1.73m²)에서 연구되지 않았다.

인종 : 이 약의 약동학에서 민족성에 따라 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(백인, 일본인, 비일본 아시아인, 흑인, 아프리카계 미국인).

3) 임상시험 정보

비전이성 거세저항성 전립선암(nmCRPC)

이 약의 유효성 및 안전성은 고위험인 비전이성 거세 저항성 전립선암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 제3상 임상시험(ARAMIS)을 통해 평가되었다. 고위험은 스크리닝 시 전립선 특이 항원 배가 시간(prostate-specific antigen doubling time, 이하 PSADT)이 10개월 이내인 환자로 정의되었다. 총 1,509명의 환자들이 이 약 600mg을 1일 2회 경구 투여하는 치료군(n=955)과 위약 600mg을 1일 2회 투여하는 치료군(n=554)에 2:1의 비율로 무작위 배정되었다.

모든 환자들은 성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH) 작용제를 병용하거나 이전에 양측 고환절제술을 받았다. 대동맥 분기점 아래 골반 림프절 단축 2cm 미만인 환자는 이 연구에 참여할 수 있었다. 전이 여부는 독립적 중앙 방사선 검토에 의해 평가되었다. 이러한 분석에는 베이스라인 전이가 후향적으로 확인된 환자 89명이 포함되었다. 환자들은 무작위배정 시 파골 세포 표적 치료 여부(무작위 배정 당시 기준, 예 또는 아니오) 및 PSADT(6 개월 이상 또는 6 개월 미만)를 기준으로 층화되었다.

인구 통계 및 질병 특성은 치료군 간에 균형을 이뤘다. 평균 연령은 74세(48~95세)였고 85세 이상은 9%였다. 인종 분포는 백인 79%, 아시아 13%, 흑인 3%였다. 대다수의 환자는 진단 당시 글리슨 점수(Gleason score)가 7점 이상이였다(73%). PSADT 중앙값은 4.5개월이였다. 이전에 고환 절제술을 받은 환자는 9%, 전립선 절제술을 받은 환자는 25%, 이전에 방사선 치료를 적어도 1회 이상 받은 환자는 50%였다. 이전에 1회 이상의 항호르몬 치료를 받은 환자는 76%였다. 환자 대부분은 연구 등록 시 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 활동도(performance status)가 0(69%)이였다.

이 약의 치료는 일반적 영상 진단(CT, MRI, Tc99m 골 스캔)을 눈가림 된 중앙 검토에 의해 평가한 방사선적 질병 진행, 수용할 수 없는 독성이 나타나거나 투약이 중지될 때까지 계속되었다.

일차 유효성 평가변수는 무전이 생존기간(MFS)이었다. 이차 평가변수는 전체 생존기간(OS), 통증 진행까지의 시간, 전립선 암으로 인한 세포독성 화학요법 처음 개시까지의 시간 및 최초의 증상성 골격 사건 발생까지의 시간(다음 중 어느 하나의 발생으로 정의된다; 골격 증상을 완화시키기 위한 외부 빔 방사선 치료, 새로운 증상성 병리학적 골절, 척수 압박 또는 종양 관련 정형외과 수술)이었다.

이 약으로 치료한 결과 위험비(HR)가 0.413, p값이 <0.000001 로 무전이 생존기간(MFS)이 위약에 비해 통계적으로 유의하게 향상되었다(표 3 및 그림 1 참조).

무전이 생존기간(MFS) 결과는 전립선 특이 항원 배가 시간(PSADT), 골격 표적 약제 사용 또는 국소 질환(loco-regional disease) 여부에 관계없이 일관된 양상을 보여주었다. 무전이 생존기간(MFS) 결과가 일관적이었던 하위군으로는 베이스라인 전립선 특이 항원(PSA) 수치, 진단 시 Gleason 점수, 연령, 지리적 지역, 베이스라인 ECOG 활동도, 인종 및 이전 호르몬 요법의 횟수가 포함되었다.

MFS 일차 분석 후 위약 투여 환자에게는 맹검 해제 후 공개 시험으로 이 약으로 치료받을 수 있도록 했다(교차 투여 옵션). 위약 투여군에 무작위 배정된 환자 554명 중 170명(31%)이 교차되어 이 약을 투여 받았다. OS 분석 결과는 교차로 인한 혼동 효과에 대해 조정되지 않았다.

최종 분석 결과 이 약의 투여로 전체 생존기간이 위약 대비 통계적으로 유의하게 개선되었다(HR=0.685, p=0.003048 두 군 모두 중앙값에 도달하지 않음, 표 3 및 그림 2 참조).

이 약의 투여는 또한 위약 대비 통증 진행까지의 시간(HR=0.647, p=0.000008), 세포독성 화학요법 처음 개시까지의 시간(HR=0.579, p=0.000044) 및 증상성 골격 사건 처음 발생까지의 시간(HR=0.484, p=0.005294)을 지연시켰다(표 3 참조). 분석은 모두 모든 분석 대상자군(full analysis set)에 대해 수행되었다.

표 3. 임상시험 ARAMIS 유효성 결과

유효성 변수	사건 수 (%)		중앙값 (95% CI)		위험비 ^b (95% CI) p 값 (two-sided)
	이 약 (N=955)	위약 ^a (N=554)	이 약 (N=955)	위약 ^a (N=554)	
무전이 생존기간 ^c	221 (23.1%)	216 (39.0%)	40.4 개월 (34.3, NR)	18.4 개월 (15.5, 22.3)	0.413 (0.341, 0.500) <0.000001
전체 생존	148 (15.5%)	106 (19.1%)	NR (56.1, NR)	NR (46.9, NR)	0.685 (0.533, 0.881, 0.003048)

통증 진행까지의 시간 ^{c,d}	251 (26.3%)	178 (32.1%)	40.3 개월 (33.2, 41.2)	25.4 개월 (19.1, 29.6)	0.647 (0.533, 0.785) 0.000008
세포독성 화학요법 처음 개시까지의 시간	127 (13.3%)	98 (17.7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0.579(0.444, 0.755) 0.000044
증상성 골격 사건 처음 발생까지의 시간	29 (3.0%)	28 (5.1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0.484 (0.287, 0.815) 0.005294

a 공개 시험으로 다로루타마이드를 교차 투여받은 환자 170명을 포함

b 위험비 <1은 이 약이 유익함을 의미함

c MFS와 통증 진행까지의 시간에 대해서는 일차 종료 시 수행된 분석이 최종 분석으로 간주된다.

d 환자는 간이 통증 조사지(Brief Pain Inventory Short Form)에 따라 평가된 결과를 보고하였다.

NR 도달하지 못함(Not Reached)

이 약의 치료로 무진행 생존기간(PFS, 중앙값 36.8개월 대비 14.8개월, HR=0.380, $p < 0.000001$) 및 전립선 특이 항원(PSA) 진행 시간(중앙값 29.5개월 대비 7.2개월, HR=0.164, $p < 0.000001$)이 연장되었다. 생존의 모든 척도(MFS, OS, PFS)에 있어 효과의 일관성이 관찰되었다

그림 1. 무전이 생존기간(MFS)에 대한 카플란-마이어 곡선

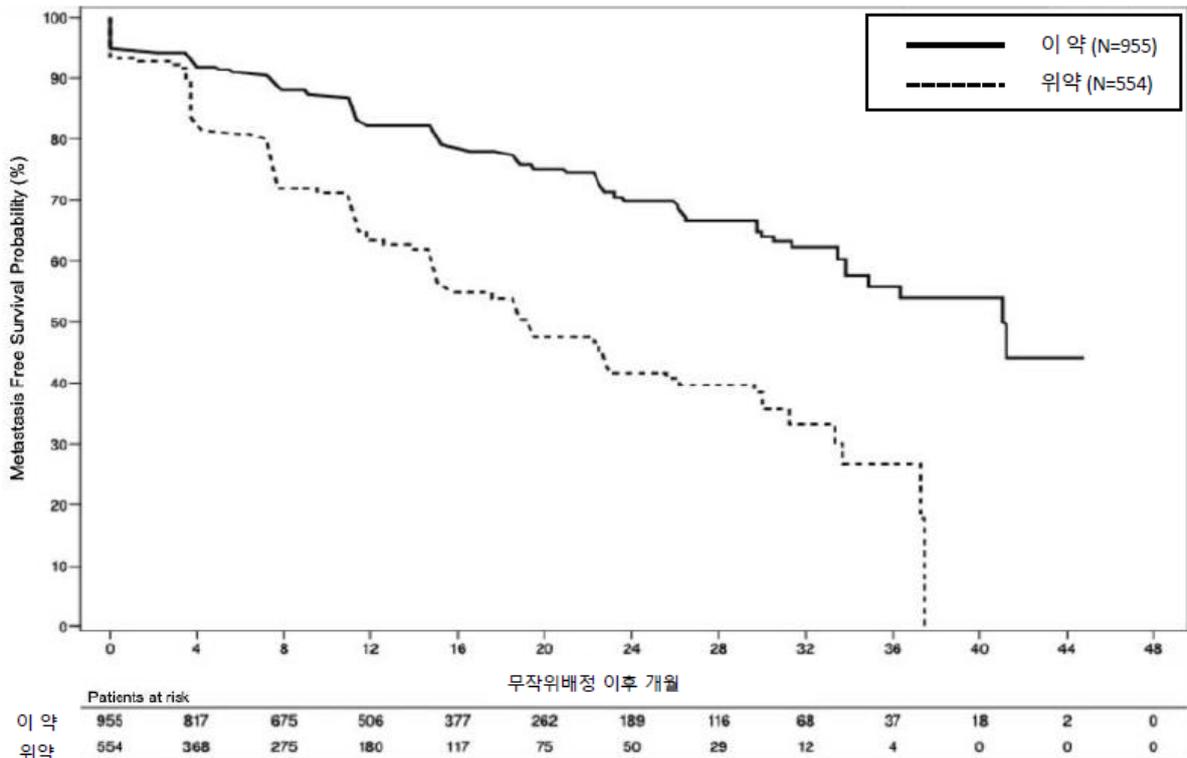
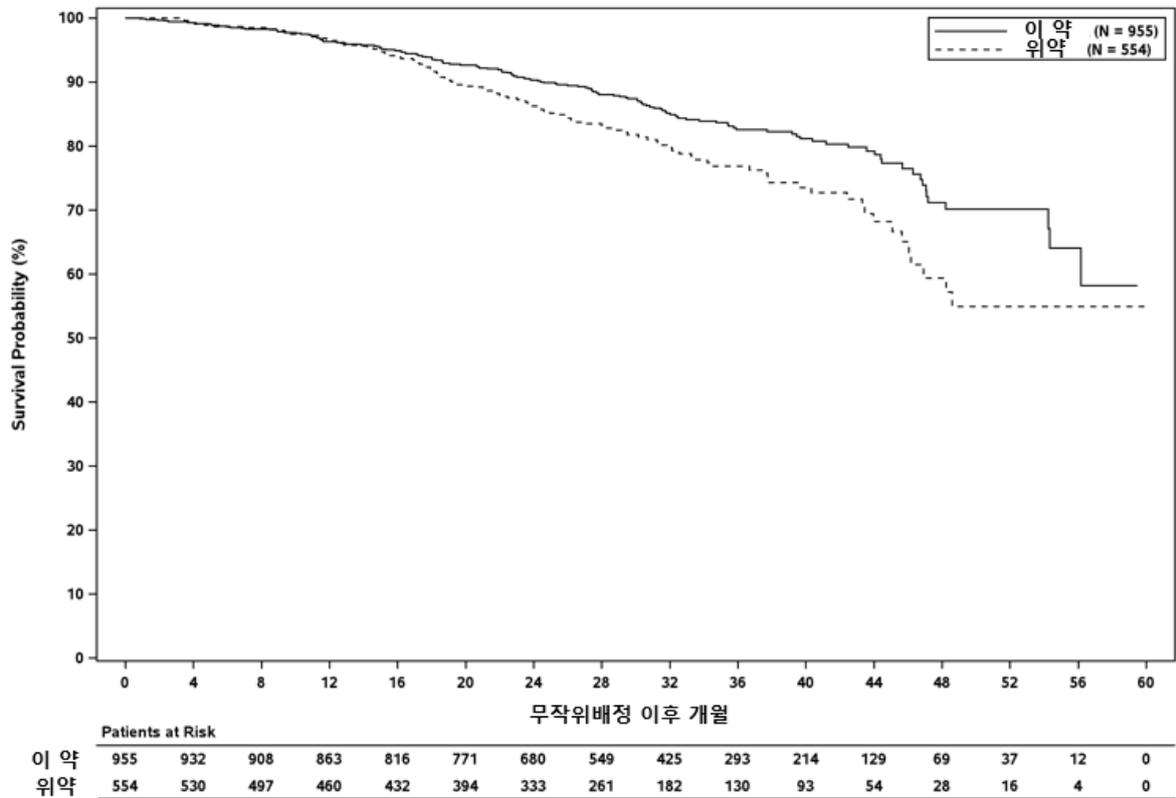


그림 2. 전체 생존기간(OS)에 대한 카플란-마이어 곡선



4) 비임상시험 정보

독성시험 정보

모든 동물 독성 시험에서 나타난 생식 기관 변화를 제외하고, 비임상시험 자료에 근거하면 기존의 안전성 약리, 반복투여 독성 및 유전독성 시험 결과 인간에 대한 특별한 위험성은 나타나지 않았다.

① 전신독성

랫드와 개를 대상으로 한 반복 투여 독성시험에서 수컷 생식기에서의 변화(전립선 및 부고환 위축으로 인한 장기 중량 감소)가 발견되었다. 이러한 영향은 인체예상 노출 범위 이하의 전신 노출에서 발생했다(AUC 비교에 근거함). 생식 조직에 대한 추가 변화는 개에서 고환의 정액과소증, 정세관 확장 및 퇴화 뿐 아니라 랫드에서 뇌하수체 전엽의 공포화(vacuolation) 소폭 증가, 랫드의 정낭 및 유선 위축이 포함되었다. 두 종에서의 수컷 생식기 변화는 이 약의 약리학적 활성과 일관되었으며 4 - 8주 간의 회복기 후에는 되돌아오거나 부분적으로 회복되었다. 랫드와 개의 암컷 생식기에서는 어떠한 영향도 보이지 않았다. 간을 포함해 다른 기관계에서는 관찰된 임상 병리나 조직 병리에 있어 유의미한 변화가 없었다.

② 태아독성 / 최기형성

발달 독성에 대한 연구는 수행되지 않았다.

③ 생식독성

생식 독성 연구는 수행되지 않았다. 그러나 랫드와 개를 대상으로 한 반복 투여 독성시험에서 수컷 생식계의 위축과 정액과소증이 관찰되었고 이는 이 약의 약리학적 활성과 일치한다.

④ 유전독성 및 발암성

이 약은 복귀 돌연변이 시험(Ames)에서 돌연변이를 유도하지 않았다. 이 약은 고농도에서 배양된 인체 림프구의 체외 염색체 이상을 유도했다. 그러나 랫드에서의 체내 골수 소핵시험 및 간과 십이지장에서의 체내 코멧시험 조합에서는 유전독성이 관찰되지 않았다. 종합적으로 이 약은 인체 사용에 대한 유의미한 잠재적 유전독성을 나타내지 않았다.

이 약의 잠재 발암성을 평가하기 위한 장기 동물 시험은 수행되지 않았다.

⑤ 안전성 약리

안전성 약리 연구에 근거하여 비임상시험 데이터는 사람에게 특별한 위험성을 보이지 않는다.

[저장방법] 기밀용기, 실온보관 (1-30°C)

[포장단위] : 112정/상자(16정/PTP포장X7)

▶ 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과 되었거나 변질, 변패, 오염 되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

▶ 이 첨부문서의 작성년월일 이후 변경된 내용은 www.bayer.co.kr 나 (02) 829-6600에서 확인할 수 있습니다.

▶ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다.

▶ 의약품 사용 후 부작용 발생 시 한국 의약품안전관리원(1644-6223)에 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

첨부문서 개정년월일 : 2021.03.10