



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0070334  
(43) 공개일자 2020년06월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)  
A61K 31/4155 (2006.01) A61K 31/4166 (2006.01)  
A61K 31/427 (2006.01) A61K 31/4365 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/4439 (2013.01)  
A61K 31/192 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7013923  
(22) 출원일자(국제) 2018년04월30일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2020년05월15일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/030100  
(87) 국제공개번호 WO 2019/078920  
국제공개일자 2019년04월25일
- (30) 우선권주장  
62/572,791 2017년10월16일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인  
아라곤 파마슈티컬스, 인코포레이티드  
미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 스위트 301  
엘 카미노 리얼 12780
- (72) 발명자  
몰리나, 아르투로  
미국 캘리포니아 94024 로스 앨토스 힐탑 드라이브 12171
- (74) 대리인  
특허법인한성

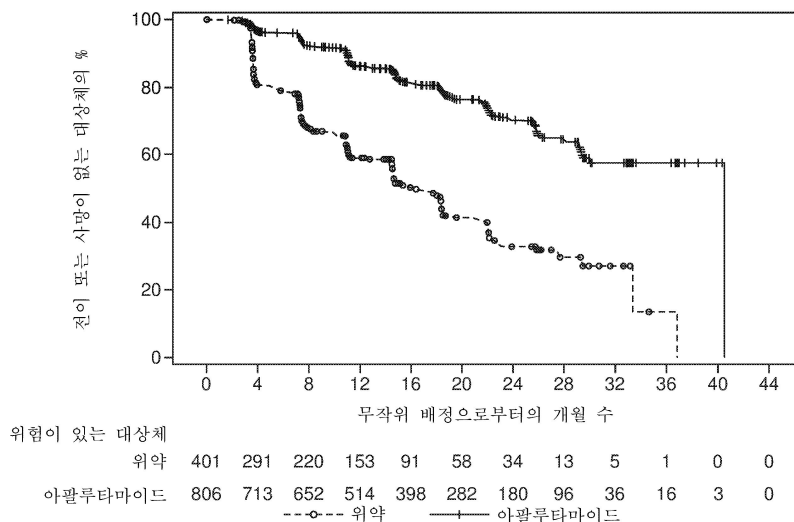
전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 비-전이성 거세-저항성 전립선암의 치료를 위한 항-안드로겐

(57) 요약

본 명세서에는 아팔루타마이드, 엔잘루타마이드 또는 다롤루타마이드를 포함하는 승인된 약물 제품을 사용하여 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 또한, 본 명세서에는 아팔루타마이드, 엔잘루타마이드 또는 다롤루타마이드를 함유하는 약물 제품, 및 항-안드로겐 약물 제품을 판매하거나 판매용으로 제공하는 방법이 기재되어 있다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

*A61K 31/4155* (2013.01)  
*A61K 31/4166* (2013.01)  
*A61K 31/427* (2013.01)  
*A61K 31/4365* (2013.01)  
*A61K 31/496* (2013.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)

---

(30) 우선권주장

62/617,745 2018년01월16일 미국(US)  
62/630,594 2018년02월14일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간에게 항-안드로겐을 함유하는 승인된 약물 제품을 상기 약물 제품을 위한 약물 제품 라벨에 기재된 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 치료하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 비-전이성 거세-저항성 전립선암은 고위험 비-전이성 거세-저항성 전립선암인, 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 남성 인간은 상기 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 가지며 10개월 이하인 전립선-특이 항원 배가 시간(prostate-specific antigen doubling time, PSADT)을 갖는, 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간은 암의 치료를 위한 적어도 하나의 선행 요법을 받은 적이 있는, 방법.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 암의 치료를 위한 선행 요법은 바이칼루타마이드 또는 플루타마이드인, 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간은 치료 나 이브(treatment **naïve**)인, 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간은 성인인, 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-안드로겐의 투여는 남성 인간의 무전이 생존의 증가를 제공하는, 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-안드로겐의 투여는 전이까지의 시간(time to metastasis, TTM), 무진행 생존(progression-free survival, PFS)을, 증상 진행까지의 시간, 전체 생존(overall survival, OS)을, 또는 세포독성 화학요법의 개시까지의 시간에 의해 측정되는 바와 같이 개선된 항-종양 활성을 제공하는, 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-안드로겐의 투여는 등급 3 이하의 유해 사건(adverse event)을 가져오는, 방법.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-안드로겐은 제2 세대 항-안드로겐인, 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 항-안드로겐은 아팔루타마이드, 다롤루타마이드 또는 엔잘루타마이드인, 방법.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 항-안드로겐은 엔잘루타마이드인, 방법.

#### 청구항 14

제12항에 있어서, 상기 항-안드로겐은 아팔루타마이드인, 방법.

#### 청구항 15

제13항에 있어서, 엔잘루타마이드는 매일 투여되는, 방법.

#### 청구항 16

제14항에 있어서, 아팔루타마이드는 매일 투여되는, 방법.

#### 청구항 17

제14항에 있어서, 아팔루타마이드는 연속 일일 투약 스케줄로 경구 투여되는, 방법.

#### 청구항 18

제14항에 있어서, 아팔루타마이드는 일일 약 240 mg의 용량으로 경구 투여되는, 방법.

#### 청구항 19

제14항에 있어서, 아팔루타마이드는 일일 4회 약 60 mg의 용량으로 경구 투여되는, 방법.

#### 청구항 20

제14항에 있어서, 아팔루타마이드는 고형 투여 형태로 존재하는, 방법.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 아팔루타마이드는 정제로서 제형화되는, 방법.

#### 청구항 22

제14항에 있어서, 투여되는 아팔루타마이드의 양은 다음 중 하나 이상과 공동 투여될 때 감소되는, 방법:

(a) CYP2C8 억제제, 바람직하게는 겐피브로질 또는 클로피도그렐; 또는

(b) CYP3A4 억제제, 바람직하게는 케토코나졸 또는 리토나비르.

#### 청구항 23

제14항에 있어서, 아팔루타마이드는 다음과 같은 공동 투여되지 않는, 방법:

(a) CYP3A4에 의해 주로 대사되는 의약, 바람직하게는 다루나비르, 펠로디핀, 미다졸람 또는 심바스타틴;

(b) CYP2C19에 의해 주로 대사되는 의약, 바람직하게는 디아제팜 또는 오메프라졸;

(c) CYP2C9에 의해 주로 대사되는 의약, 바람직하게는 와파린 또는 페니토인; 또는

(d) UGT의 기질인 의약, 바람직하게는 레보티록신 또는 발프로산.

#### 청구항 24

제14항에 있어서, 아팔루타마이드는 다음과 같은 공동 투여되지 않는, 방법:

(a) P-gp 기질인 의약, 바람직하게는 펙소페나딘, 콜히신, 다비가트란 에텍실레이트 또는 디곡신; 또는

(b) BCRP/OATP1B1 기질, 바람직하게는 라파티닙, 메토티렉세이트, 로수바스타틴, 또는 레파글리나이드.

#### 청구항 25

아팔루타마이드를 포함하는 승인된 약물 제품을 판매하는 방법으로서, 상기 약물 제품을 판매하는 단계를 포함하며, 상기 약물 제품에 대한 참조 목록 상의 약물(reference listed drug)에 대한 약물 제품 라벨은 비-전이성 거세 저항성 전립선암을 치료하기 위한 설명서를 포함하는, 방법.

#### 청구항 26

제25항에 있어서, 상기 약물 제품은 ANDA 약물 제품, 보충용 신약 신청(New Drug Application) 약물 제품 또는 505(b)(2) 약물 제품인, 방법.

#### 청구항 27

아팔루타마이드를 포함하는 승인된 약물 제품을 판매용으로 제공하는 방법으로서, 상기 약물 제품을 판매용으로 제공하는 단계를 포함하며, 상기 약물 제품에 대한 참조 목록 상의 약물에 대한 약물 제품 라벨은 비-전이성 거세 저항성 전립선암을 치료하기 위한 설명서를 포함하는, 방법.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, 상기 약물 제품은 ANDA 약물 제품, 보충용 신약 신청 약물 제품 또는 505(b)(2) 약물 제품인, 방법.

#### 청구항 29

아팔루타마이드를 포함하는 승인된 약물 제품을 판매하는 방법으로서, 상기 약물 제품을 판매하는 단계를 포함하며, 상기 약물 제품에 대한 참조 목록 상의 약물에 대한 약물 제품 라벨은 무전이 생존 데이터를 포함하는, 방법.

#### 청구항 30

제29항에 있어서, 안드로겐 박탈 요법 아암(arm)과 병용된 아팔루타마이드에 대한 무전이 생존 데이터는 약 40.5개월의 중앙값을 갖는, 방법.

#### 청구항 31

아팔루타마이드를 포함하는 승인된 약물 제품을 판매용으로 제공하는 방법으로서, 상기 약물 제품을 판매용으로 제공하는 단계를 포함하며, 상기 약물 제품에 대한 참조 목록 상의 약물에 대한 약물 제품 라벨은 무전이 생존 데이터를 포함하는, 방법.

#### 청구항 32

제31항에 있어서, 안드로겐 박탈 요법 아암과 병용된 아팔루타마이드에 대한 무전이 생존 데이터는 약 40.5개월의 중앙값을 갖는, 방법.

#### 청구항 33

비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간에서 무전이 생존을 개선하는 방법으로서, 안드로겐 박탈 요법과 병용하여 아팔루타마이드를 포함하는 승인된 약물 제품을 상기 남성 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 34

제33항에 있어서, 무전이 생존 중앙값은 약 40.5개월인, 방법.

#### 청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 상기 승인된 약물 제품은 ANDA 약물 제품 또는 보충용 신약 신청 약물 제품인, 방법.

### 청구항 36

비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간에서 무전이 생존을 개선하는 방법으로서, 안드로겐 박탈 요법과 병용하여 아팔루타마이드를 포함하는 승인된 약물 제품을 상기 남성 인간에게 제공하는 단계를 포함하는, 방법.

### 청구항 37

제36항에 있어서, 무전이 생존 중앙값은 약 40.5개월인, 방법.

### 청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 승인된 약물 제품은 ANDA 약물 제품 또는 보충용 신약 신청 약물 제품인, 방법.

### 청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물 제품에 대한 참조 목록 상의 약물에 대한 약물 제품 라벨은 비-전이성 거세 저항성 전립선암을 치료하기 위한 설명서를 포함하는, 방법.

### 청구항 40

적어도 하나의 승인된 적응증을 갖는 승인된 약물 제품으로서, 상기 승인된 약물 제품은 아팔루타마이드를 포함하는, 승인된 약물 제품.

### 청구항 41

제40항에 있어서, 상기 승인된 약물 제품은 NDA 약물 제품, ANDA 약물 제품, 보충용 신약 신청 약물 제품, 또는 505(b)(2) 약물 제품인, 승인된 약물 제품.

### 청구항 42

제40항에 있어서, 상기 승인된 약물 제품에 대한 참조 목록 상의 약물 제품은 약물 제품 라벨을 포함하는, 승인된 약물 제품.

### 청구항 43

제42항에 있어서, 상기 약물 제품 라벨은 무전이 생존 데이터를 포함하는, 승인된 약물 제품.

### 청구항 44

제43항에 있어서, 안드로겐 박탈 요법 아암과 병용된 아팔루타마이드에 대한 무전이 생존 데이터는 약 40.5개월의 중앙값을 갖는, 승인된 약물 제품.

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001]

본 명세서에는 엔잘루타마이드, 아팔루타마이드 및 다롤루타마이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 항-안드로겐을 함유하는 승인된 약물 제품으로 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 또한, 엔잘루타마이드, 아팔루타마이드 및 다롤루타마이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 항-안드로겐을 함유하는 승인된 약물 제품을 판매하거나 판매용으로 제공하는 방법이 개시되어 있다.

## 배경 기술

[0002]

전립선암은 남성에서 두 번째로 가장 빈번하게 진단되는 암으로 여섯 번째로 높은 암 사망 원인이며, 전 세계적으로 남성에서 총 신규 암 환자의 14%(903,500명) 및 총 암 사망자의 6%(258,400명)를 차지한다. 전립선암의 진단부터 사망까지의 과정은 질병의 범위, 호르몬 상태, 및 검출 가능한 전이의 유무에 기초한 일련의 임상적 단계로서 최적으로 분류된다: 국소화된 질병, 검출 가능한 전이를 수반하지 않는 방사선 요법 또는 수술 후 전립선-특이 항원(prostate-specific antigen, PSA)의 수준 상승, 및 비-거세 또는 거세 단계에서의 임상적

전이. 수술, 방사선, 또는 이 둘의 조합이 국소화된 질병을 갖는 환자들에 대해 치유 효과를 발휘할 수 있지만, PSA의 상승 수준에 의해 입증되는 바와 같이 이들 환자의 상당한 비율에서 질병이 재발하며, 이는 특히 고위험 그룹에서의 전이의 발생 - 질병의 치명적인 단계로의 이행 - 을 초래할 수 있다.

- [0003] 안드로겐 고갈은 대체로 예측 가능한 결과를 갖는 표준 치료법이다: PSA의 감소, 종양이 증식하지 않는 안정기에 이어 PSA 상승 및 거세-저항성 질병으로의 재성장. 역사적으로, ADT는 전이성 전립선암을 갖는 환자에 대한 표준 치료였다.
- [0004] 거세-저항성 전립선암의 분자 프로파일링 연구는 증가된 안드로겐 수용체(androgen receptor, AR) 발현을 공통적으로 나타내며, 그러한 발현은 AR 유전자 증폭 또는 다른 메커니즘을 통해 일어날 수 있다.
- [0005] 기존의 요법의 잠재적인 치료 결핍을 극복하는 차세대 AR 길항제가 필요한 실정이다. 개시된 방법은 이러한 및 다른 중요한 필요에 관한 것이다.

### 발명의 내용

- [0006] 본 명세서에는 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖거나 이를 갖는 것으로 의심되는 남성 인간에게 안전하고 유효한 양의 적어도 하나의 항-안드로겐을 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는, 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, 비-전이성 거세-저항성 전립선암은 고위험 비-전이성 거세-저항성 전립선암이다. 일부 실시 형태에서, 남성 인간은 상기 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 가지며, 10개월 이하인 전립선-특이 항원 배가 시간(prostate-specific antigen doubling time, PSADT)을 갖는다. 추가의 실시 형태에서, 상기 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간은 암의 치료를 위한 적어도 하나의 선행 요법을 받은 적이 있으며, 선택적으로 암의 치료를 위한 선행 요법은 바이칼루타마이드 또는 플루타마이드이다. 추가의 실시 형태에서, 상기 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간은 치료 나이브(treatment naïve)이다. 다른 실시 형태에서, 상기 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간은 성인이다.
- [0007] 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐의 투여는 남성의 무전이 생존의 증가를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐의 투여는 전이까지의 시간(time to metastasis, TTM), 무진행 생존(progression-free survival, PFS)을, 증상 진행까지의 시간, 전체 생존(overall survival, OS)을, 또는 세포독성 화학요법의 개시까지의 시간에 의해 측정되는 바와 같이 개선된 항-종양 활성을 제공한다. 다른 실시 형태에서, 안전하고 유효한 양의 항-안드로겐의 투여는 등급 3 이하의 유해 사건(adverse event)을 가져온다.
- [0008] 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 제2 세대 항안드로겐이다. 특정 실시 형태에서, 항-안드로겐은 아팔루타마이드, 엔잘루타마이드 또는 다롤루타마이드이다. 특정 실시 형태에서, 항-안드로겐은 아팔루타마이드이다. 특정 실시 형태에서, 항-안드로겐은 엔잘루타마이드이다. 특정 실시 형태에서, 항-안드로겐은 다롤루타마이드이다.
- [0009] 일부 실시 형태에서, 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 치료하는 방법은 안전하고 유효한 양의 아팔루타마이드를 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간에 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되며, 아팔루타마이드는 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 매일 투여된다. 일부 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 연속 일일 투약 스케줄로 경구 투여된다. 추가의 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 일일 약 240 mg의 용량으로 경구 투여된다. 다른 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 일일 4회 약 60 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0010] 일부 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 고형 경구 투여 형태로 존재한다. 일부 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 정제로서 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 연질 겔로서 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 경질 셀 캡슐로서 제형화된다.
- [0011] 일부 실시 형태에서, 엔잘루타마이드는 고형 경구 투여 형태로 존재한다. 일부 실시 형태에서, 엔잘루타마이드는 정제로서 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 엔잘루타마이드는 연질 겔로서 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 엔잘루타마이드는 경질 셀 캡슐로서 제형화된다.
- [0012] 일부 실시 형태에서, 다롤루타마이드는 고형 경구 투여 형태로 존재한다. 일부 실시 형태에서, 다롤루타마이드는 정제로서 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 다롤루타마이드는 연질 겔로서 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 다롤루타마이드는 경질 셀 캡슐로서 제형화된다.

- [0013] 또한 본 명세서에는 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간에게 아팔루타마이드를 포함하는 승인된 약물 제품을 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는, 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 치료하는 방법이 제공되며, 아팔루타마이드의 용량은 다음 중 하나 이상과 공동 투여될 때 감소된다:
- [0014] (a) CYP2C8 억제제, 바람직하게는 겐피브로질 또는 클로피도그렐; 또는
- [0015] (b) CYP3A4 억제제, 바람직하게는 케토코나졸 또는 리토나비르.
- [0016] 일부 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 다음과 같은 공동 투여되지 않는다:
- [0017] (a) CYP3A4에 의해 주로 대사되는 의약, 바람직하게는 다루나비르, 펠로디핀, 미다졸람 또는 심바스타틴;
- [0018] (b) CYP2C19에 의해 주로 대사되는 의약, 바람직하게는 디아제팜 또는 오메프라졸;
- [0019] (c) CYP2C9에 의해 주로 대사되는 의약, 바람직하게는 와파린 또는 페니토인; 또는
- [0020] (d) UGT의 기질인 의약, 바람직하게는 레보티록신 또는 발프로산.
- [0021] 추가의 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 다음과 같은 공동 투여되지 않는다:
- [0022] (a) P-gp 기질인 의약, 바람직하게는 팩소페나딘, 콜히신, 다비가트란 에텍실레이트 또는 디곡신; 또는
- [0023] (b) BCRP/OATP1B1 기질, 바람직하게는 라파티닙, 메토티렉세이트, 로수바스타틴, 또는 레파글리나이드.
- [0024] 또 다른 태양에서, 본 명세서에는 항-안드로겐, 예를 들어, 다롤루타마이드, 엔잘루타마이드, 아팔루타마이드를 상거래의 흐름에 들어가게 하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는, 항-안드로겐을 판매용으로 제공하는 방법이 기술되며, 상기 항-안드로겐은 항-안드로겐을 사용하여 전립선암을 치료하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 인서트(package insert)를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 항-안드로겐은 아팔루타마이드이다.
- [0025] 추가의 태양에서, 본 명세서에는 그러한 약물 제품을 상거래의 흐름에 들어가게 하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는, 항-안드로겐, 예를 들어, 다롤루타마이드, 엔잘루타마이드, 아팔루타마이드를 함유하는 승인된 약물 제품을 판매하는 방법이 기술되며, 그러한 약물 제품은 항-안드로겐을 사용하여 전립선암을 치료하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 인서트를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 항-안드로겐은 아팔루타마이드이다.
- [0026] 추가의 태양에서, 본 명세서에는 항-안드로겐, 예를 들어, 다롤루타마이드, 엔잘루타마이드, 아팔루타마이드를 함유하는 승인된 약물 제품이 상거래의 흐름에 들어가도록 제공하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는, 항-안드로겐을 판매용으로 제공하는 방법이 기술되며, 상기 항-안드로겐은 항-안드로겐을 사용하여 전립선암을 치료하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 인서트를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 항-안드로겐은 아팔루타마이드이다.
- [0027] 특정 실시 형태에서, 본 발명은 다롤루타마이드, 엔잘루타마이드, 아팔루타마이드를 포함하고/포함하거나, 이로 구성되고/구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 승인된 약물 제품을 판매하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은, 그러한 약물 제품의 판매를 포함하고/포함하거나, 이로 구성되고/구성되거나, 이로 본질적으로 구성되며, 그러한 약물 제품에 대한 참조 목록 상의 약물(reference listed drug)에 대한 라벨은 비-전이성 거세 저항성 전립선암을 치료하기 위한 설명서를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 약물 제품은 ANDA 약물 제품 또는 보충용 신약 신청(New Drug Application) 약물 제품이다. 다른 태양에서, 아팔루타마이드의 경우, 상기 참조 목록 상의 약물에 대한 라벨은 아팔루타마이드 240 mg의 일일 용량을 포함하고, 엔잘루타마이드의 경우, 참조 목록 상의 약물에 대한 라벨은 엔잘루타마이드 160 mg의 일일 용량을 포함한다. 다롤루타마이드의 경우, 참조 목록 상의 약물에 대한 라벨은 다롤루타마이드 1200 mg의 일일 용량을 포함한다.
- [0028] 특정 실시 형태에서, 본 발명은 아팔루타마이드, 엔잘루타마이드, 또는 다롤루타마이드를 포함하고/포함하거나, 이로 구성되고/구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 승인된 약물 제품을 판매용으로 제공하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은, 그러한 약물 제품을 판매용으로 제공하는 단계를 포함하고/포함하거나, 이로 구성되고/구성되거나, 이로 본질적으로 구성되며, 그러한 약물 제품에 대한 참조 목록 상의 약물에 대한 라벨은 비-전이성 거세 저항성 전립선암을 치료하기 위한 설명서를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 약물 제품은 ANDA 약물 제품 또는 보충용 신약 신청 약물 제품이다.



## 도면의 간단한 설명

- [0029] 발명의 내용뿐만 아니라, 이에 뒤따르는 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용은 첨부된 도면과 함께 읽을 때 더 이해된다. 개시된 방법을 예시할 목적으로, 도면은 방법의 예시적인 실시 형태를 나타내지만, 방법은 개시된 특정 실시 형태로 제한되지 않는다. 도면에서:
- 도 1은 바이칼루타마이드 또는 아팔루타마이드(ARN 509)에 의한 28일 치료 후 거세-저항성 LNCaP/AR-Luc 이종이식 모델에서의 중앙 성장 억제를 도시한다.
- 도 2는 아팔루타마이드 III상 임상 시험 연구 설계의 개략도이다. ADT = 안드로겐 박탈 요법이고, BICR = 맹검 독립 중앙 검토(blinded independent central review)이고, PSADT = 전립선 특이 항원 배가 시간이고, NM-CRPC = 비-전이성 거세-저항성 전립선암이고, \*는 10개월 이하의 고위험 PSADT를 나타낸다.
- 도 3은 미국 규제 처리 의향 집단에 대한 맹검 독립 중앙 검토(BICR) 무전이 생존(metastasis-free survival, MFS)의 카플란-마이어 플롯을 도시한다.
- 도 4는 기준선 임상 질병 특성 처리 의향 집단에 의해 규정되는 하위 그룹에 의한 미국 규제에 대한 맹검 독립 중앙 검토(BICR) 무전이 생존(MFS)의 포레스트 플롯(forest plot)이다.
- 도 5는 증상 진행까지의 시간의 카플란-마이어 플롯; 처리 의향 집단을 도시한다.
- 도 6은 아팔루타마이드에 대한 내인성/외인성 인자 및 다른 의약의 효과를 도시한다.
- 도 7은 다른 약물의 약동학에 대한 아팔루타마이드의 효과를 도시한다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 명확함을 위해 별개의 실시 형태와 관련하여 본 명세서에서 기재된 본 발명의 소정 특징이 조합되어 단일 실시 형태로 또한 제공될 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 즉, 명백하게 양립이 불가능하거나 특별히 배제되지 않는 한, 각각의 개별 실시 형태는 임의의 다른 실시 형태(들)와 조합 가능한 것으로 간주되고, 그러한 조합은 다른 실시 형태인 것으로 고려된다. 역으로, 간략함을 위해 단일 실시 형태로 기재된 본 발명의 다양한 특징은 별개로 또는 임의의 하위 조합으로 또한 제공될 수 있다. 마지막으로, 실시 형태가 일련의 단계의 일부 또는 더욱 일반적인 구조의 일부로서 설명될 수 있지만, 각각의 상기 단계는 또한 그 자체로 다른 것들과 조합 가능한 독립적인 실시 형태로 간주될 수 있다.
- [0031] 이행형(transitional) 용어 "포함하는(comprising)", "본질적으로 구성된" 및 "구성된"은 특허 용어에서 일반적으로 인정되는 의미를 내포하는 것으로 의도되며; 즉, (i) "포함하는(including)", "함유하는," 또는 "특징으로 하는"과 동의어인 "포함하는(comprising)"은 포괄적 또는 개방형(open-ended)이며, 추가의 열거되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않고; (ii) "구성된"은 청구항에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 성분을 배제하고; (iii) "본질적으로 구성된"은 청구범위를 명시된 재료 또는 단계 및 청구된 발명의 기본적인 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 주지 않는 재료 또는 단계로 제한한다. 어구 "포함하는"(또는 그의 등가물)의 관점에서 기술된 실시 형태는 또한, 실시 형태로서, "구성된" 및 "본질적으로 구성된"의 관점에서 독립적으로 기술되는 것을 제공한다.
- [0032] 달리 명시되지 않는 한, 목록이 제시될 때, 목록의 각 개별 요소 및 목록의 모든 조합은 별개의 실시 형태임을 이해해야 한다. 예를 들어, "A, B 또는 C"로 표현된 실시 형태의 목록은 실시 형태 "A", "B", "C", "A 또는 B", "A 또는 C", "B 또는 C" 또는 "A, B 또는 C"를 포함하는 것으로 해석해야 한다.
- [0033] 안드로겐 수용체(AR)는 스테로이드 및 핵 수용체 슈퍼패밀리의 구성원이다. 이러한 큰 단백질 패밀리 중에서, 5개의 척추동물 스테로이드 수용체만이 공지되어 있으며, 이들은 안드로겐 수용체, 에스트로겐 수용체, 프로그스테론 수용체, 글루코코르티코이드 수용체, 및 무기질코르티코이드 수용체를 포함한다. AR은 세포내 전사 인자로서 기능하는 가용성 단백질이다. AR의 기능은 안드로겐의 결합에 의해 조절되며, 이는 수용체-단백질 상호작용 및 수용체-DNA 상호작용에 영향을 미치는 수용체의 순차적인 입체형태 변화를 개시한다.
- [0034] AR은 전립선, 골격근, 간, 및 중추신경계(central nervous system, CNS)와 같은 안드로겐 표적 조직에서 주로 발견되며, 가장 높은 발현 수준은 전립선, 부신, 및 부고환에서 관찰된다. AR은 테스토스테론 및 5-디하이드로 테스토스테론(5α-DHT)을 포함하는 내인성 안드로겐의 결합에 의해 활성화될 수 있다.
- [0035] Xq1 1-12 상에 위치한 안드로겐 수용체(AR)는, 안드로겐에 의한 활성화 시에, 전립선 상피 세포의 성장 및 분화

를 조절하는 표적 유전자의 전사를 매개하는 110 kD 핵 수용체이다. 다른 스테로이드 수용체와 유사하게, 결합되지 않은 AR은 주로 세포질에 위치하고 리간드-결합 도메인과의 상호작용을 통해 열 충격 단백질(HSP)의 복합체와 회합된다. 효능제 결합 시에, AR은 일련의 입체형태 변화를 겪는다: 열 충격 단백질은 AR으로부터 해리되고, 변형된 AR은 이량체화, 인산화, 및 핵 국재화 신호(nuclear localization signal)에 의해 매개되는 핵으로의 전좌를 겪는다. 이어서, 전좌된 수용체는, 3개의 랜덤 뉴클레오티드에 의해 이격된 6개-뉴클레오티드 절반-부위(half-site) 컨센서스 서열인 5'-TGTTCT-3'을 특징으로 하며 AR 유전자 표적의 프로모터 또는 인핸서 영역에 위치하는 안드로겐 반응 요소(ARE)에 결합한다. 다른 전사 보조-조절 인자(보조-활성 인자 및 공동-억제 인자를 포함함) 및 전사 기구의 보충은 AR-조절 유전자 발현의 트랜스활성화(transactivation)를 추가로 보장한다. 이들 과정 모두는 리간드-결합 도메인에서의 리간드-유도 입체형태 변화에 의해 개시된다.

[0036] AR 신호전달은 전립선을 포함하는 남성 생식기의 발달 및 유지에 중요한데, 이는 기능 소실 AR 돌연변이를 지닌 유전학적 남성 및 AR 결함을 갖도록 조작된 마우스는 전립선을 발달시키지 않거나 전립선암을 발생시키지 않는다. AR 신호전달에 대한 전립선 세포의 이러한 의존은 신생물 전환 시에도 계속된다. (GnRH 효능제를 사용하는 것과 같은) 안드로겐 고갈은 여전히 전립선암 치료의 근간이다. 그러나, 안드로겐 고갈은 일반적으로 제한된 지속 기간 동안 효과적이며, 전립선암은 낮은 수준의 순환 안드로겐에도 불구하고 성장하는 능력을 회복하도록 전개된다. 거세 저항성 전립선암(CRPC)은 치명적인 표현형이고, 거의 모든 환자가 전립선암으로 사망할 것이다. 흥미롭게도, 극소수의 CRPC가 AR 신호전달에 대한 요건을 우회하는 반면, 대다수의 CRPC는, 흔히 "안드로겐 독립적 전립선암" 또는 "호르몬 불응성 전립선암"으로 명명되기는 하지만, "AR 신호전달에 대한 그의 계통 의존성을 유지한다.

[0037] 전립선암은 미국에서 남성의 암 사망의 두 번째로 가장 흔한 원인이며, 미국 남성 6명당 대략 1명은 그의 일생 동안 이 질병으로 진단될 것이다. 종양 근치를 목표로 하는 치료는, 일반적으로 혈장 전립선-특이 항원(PSA)의 상승으로 처음 나타난 다음 먼 부위로 퍼지는 재발성 질병을 앓는 남성의 30%에서 성공적이지 못하다. 전립선암 세포가 그의 증식 및 생존을 위해 안드로겐 수용체(AR)에 의존한다는 것을 고려하면, 이들 남성은 테스토스테론(예를 들어, GnRH 효능제)의 생성을 차단하는 제제 단독으로 치료되거나 AR에 대한 임의의 잔류 테스토스테론의 효과를 길항하는 항-안드로겐(예를 들어, 바이칼루타마이드)과 함께 치료된다. 이 접근법은 일부 환자에서의 PSA의 저하 및 가시적 종양(존재하는 경우)의 퇴행에 의해 입증되는 바와 같이 효과적이지만, 이는 이어서 대부분의 환자를 결국 사망에 이르게 하는 거세 저항성 전립선암(CRPC)으로 재성장한다. CRPC의 최근 분자 기반 연구는 CRPC가 AR 신호전달에 계속 의존하고, 획득 내성의 핵심적인 메커니즘이 AR 단백질의 상승된 수준임을 입증하였다(문헌[Nat. Med, 2004, 10, 33-39]). 거세 민감성 및 거세 저항성 전립선암에서 활성을 갖는 AR 표적화제는 이러한 치명성 질병을 치료하는 데 있어서 매우 유망하다.

[0038] 전립선암의 진단부터 사망까지의 과정은 질병의 범위, 호르몬 상태, 및 검출 가능한 전이의 유무에 기초한 일련의 임상적 상태로서 최적으로 분류된다: 국소화된 질병, 검출 가능한 전이를 수반하지 않는 방사선 요법 또는 수술 후 전립선-특이 항원(PSA)의 수준 상승, 및 비-거세 또는 거세 상태에서의 임상적 전이. 수술, 방사선, 또는 이 둘의 조합이 국소화된 질병을 앓는 환자들에 대해 치유 효과를 발휘할 수 있지만, PSA의 상승 수준에 의해 입증되는 바와 같이 이들 환자의 상당한 비율에서 질병이 재발하며, 이는 특히 고위험 그룹에서의 전이의 발생 - 질병의 치명적인 표현형으로의 이행 - 을 초래할 수 있다.

[0039] 안드로겐 고갈은 대체로 예측 가능한 결과를 갖는 표준 치료법이다: PSA의 감소, 종양이 증식하지 않는 안정기에 이어 PSA 상승 및 거세-저항성 질병으로의 재성장. 거세-저항성 전립선암의 분자 프로파일링 연구는 증가된 안드로겐 수용체(AR) 발현을 공통적으로 나타내며, 그러한 발현은 AR 유전자 증폭 또는 다른 메커니즘을 통해 일어날 수 있다.

[0040] 항-안드로겐은 초기 단계에 있는 전립선암의 치료에 유용하다. 그러나, 전립선암은, 지속적인 안드로겐 제거 또는 항-안드로겐 요법의 존재 하에서 질병이 진행하는 '호르몬-불응성' 상태로 종종 진행된다. 항안드로겐 투여중지 증후군의 사례가 항-안드로겐에 의한 장기간 치료 후에 또한 보고되었다. 항안드로겐 투여중지 증후군은 흔히 임상적으로 관찰되며, 항안드로겐 요법의 중단 시에 관찰되는 종양 퇴행 또는 증상 완화의 관점에서 정의된다. 수용체 무질서를 초래하는 AR 돌연변이 및 이들 항안드로겐이 효능제 활성을 나타내는 능력은 이러한 현상을 적어도 부분적으로 설명할 수 있을 것이다. 예를 들어, 하이드록시플루타마이드 및 바이칼루타마이드는 각각 T877A 및 W741L/W741C AR 돌연변이체에서 AR 효능제로서 작용한다.

[0041] AR의 과발현을 통해 거세 저항성이 되었던 전립선암 세포의 환경에서, 바이칼루타마이드와 같은 특정 항-안드로겐 화합물은 혼합 길항제/효능제 프로파일을 갖는다는 것이 입증되었다(문헌[Science, 2009 May 8;324(5928):

787- 90] 이러한 효능제 활성은 AR 길항제로 진전을 보이는 남성의 약 30%가 요법이 중단될 때 혈청 PSA의 감소를 경험하는 항-안드로겐 투여중지 증후군이라고 하는 임상 관찰을 설명하는 데 도움이 된다(문헌[J Clin Oncol 1993. 11(8): p. 1566-72]).

[0042] **전립선암 단계**

[0043] 전립선암의 초기 단계에서, 암은 전립선으로 국소화된다. 이러한 초기 단계에서, 치료는 전형적으로 전립선의 외과적 제거 또는 전립선에 대한 방사선 요법을 수반하거나 일부 환자에서는 적극적인 중재 요법 없이 관찰만이 이루어진다. 전립선암이 국소화되고 중재를 필요로 하는 초기 단계에서, 수술 또는 방사선 요법은 암성 세포를 근절시킴으로써 치유 효과를 발휘한다. 약 30%의 경우 이들 절차는 실패하고, 전립선암은 상승하는 PSA 수준에 의해 전형적으로 입증되는 바와 같이 계속 진행된다. 이들 초기 치료 전략 이후에 전립선암이 진행된 남성은 진행성 또는 재발성 전립선암을 갖는다고 한다.

[0044] 전립선암 세포가 그의 증식 및 생존을 위해 안드로겐 수용체(AR)에 의존하기 때문에, 진행성 전립선암을 갖는 남성은 테스토스테론(예를 들어, GnRH 효능제)의 생성을 차단하는 제제 단독으로 치료되거나 AR에 대한 임의의 잔류 테스토스테론의 효과를 길항하는 항-안드로겐(예를 들어, 바이칼루타마이드)과 함께 치료된다. 이들 치료는 혈청 테스토스테론을 거세 수준으로 감소시키며, 이는 일반적으로 일정 기간 동안 질병 진행을 늦춘다. 이 접근법은 일부 환자에서의 PSA의 저하 및 가시적 종양의 퇴행에 의해 입증되는 바와 같이 효과적이다. 그러나, 결국, 이의 뒤에는 대부분의 환자를 결국 사망에 이르게 하는 거세-저항성 전립선암(CRPC)으로 지칭되는 재성장이 따라온다.

[0045] 거세-저항성 전립선암(CRPC)은 전립선암이 신체의 다른 부분으로 전이되었는지의 여부에 따라 비-전이성 또는 전이성으로 분류된다.

[0046] 일부 실시 형태에서, 제2 세대 항-안드로겐으로의 처리 전에, 비-전이성 CRPC를 갖는 남성은 다음을 갖는 것으로 특징지어 진다:

[0047] 1. 전이 발생에 대한 고위험을 동반하는, 신경내분비 분화 또는 소세포 특징이 없는 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 전립선의 선암종.

[0048] 2. 지속적인 안드로겐 박탈 요법(ADT) 동안/고환절제술 후 나타난 거세-저항성 전립선암. 예를 들어, 1주 간격의 PSA의 3회 연속 상승으로서 정의되며, 이는 최하점에 비한 2회의 50% 증가와 2 ng/mL를 초과하는 최종 PSA를 가져옴.

[0049] 3. 무작위 배정 후 4주 이내 그리고 연구 내내 테스토스테론의 거세 수준(< 50 ng/dL[1.72 nmol/L])을 유지함.

[0050] 4. 뼈 스캔, CT 또는 MRI 스캔에 의한 원거리 전이의 부재.

[0051] **항-안드로겐**

[0052] 본 명세서에 사용되는 용어 "항-안드로겐"은 체내의 정상 반응 조직에 대한 안드로겐의 생물학적 효과를 예방하거나 억제할 수 있는 호르몬 수용체 길항제 화합물의 군을 말한다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 소분자이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 AR 길항제이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 AR 완전 길항제이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 제1 세대 항-안드로겐이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 제2 세대 항-안드로겐이다.

[0053] 본 명세서에 사용되는 용어 "AR 길항제" 또는 "AR 억제제"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, AR 폴리펩티드의 적어도 하나의 활성을 억제하거나 저하시키는 제제를 말한다. 예시적인 AR 활성은 보조-활성 인자 결합, DNA 결합, 리간드 결합, 또는 핵 전좌(nuclear translocation)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

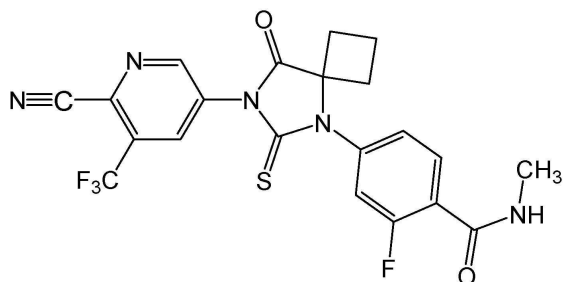
[0054] 본 명세서에 사용되는 "완전 길항제"는 유효 농도에서 AR 폴리펩티드의 활성을 실질적으로 완전히 억제하는 길항제를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 "부분 길항제"는 AR 폴리펩티드의 활성을 부분적으로 억제할 수 있으나, 최고 농도에서도 완전 길항제가 아닌 길항제를 지칭한다. '실질적으로 완전히'란, AR 폴리펩티드의 활성을 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 그 초과로 억제시키는 것을 의미한다.

[0055] 본 명세서에 사용되는 용어 "제1 세대 항-안드로겐"은 야생형 AR 폴리펩티드에 대하여 길항제 활성을 나타내는 제제를 지칭한다. 그러나, 제1 세대 항-안드로겐은 제1 세대 항-안드로겐이 거세 저항성 전립선암(CRPC)에서 효능제로 작용할 수 있는 가능성이 있다는 점에서 제2 세대 항-안드로겐과 상이하다. 예시적인 제1 세대 항-안

드로젠은 플루타마이드, 닐루타마이드 및 바이칼루타마이드를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0056]

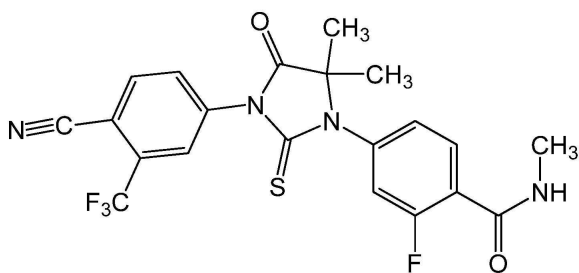
본 명세서에 사용되는 용어 "제2 세대 항-안드로젠"은 야생형 AR 폴리펩티드에 대하여 완전 길항제 활성을 나타내는 제제를 지칭한다. 제2 세대 항-안드로젠은 제2 세대 항-안드로젠이 상승된 AR의 수준을 발현하는 세포, 예를 들어, 거세 저항성 전립선암(CRPC)에서 완전 길항제로 작용한다는 점에서 제1 세대 항-안드로젠과 상이하다. 예시적인 제2 세대 항-안드로젠은 4-[7-(6-시아노-5-트리플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드(아팔루타마이드 또는 ARN-509로도 알려짐; CAS No. 956104-40-8); 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-다이메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드(MDV3100 또는 엔잘루타마이드로도 알려짐; CAS No: 915087-33-1) 및 RD162(CAS No. 915087-27-3)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 세대 항-안드로젠은 AR 폴리펩티드의 리간드 결합 부위 또는 그 부근에서 AR 폴리펩티드에 결합한다.



[0057]

[0058]

4-[7-(6-시아노-5-트리플루오로메틸 피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드(아팔루타마이드)



[0059]

[0060]

4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-다이메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드(엔잘루타마이드)

[0061]

일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에서 고려되는 항-안드로젠은 AR 핵 전좌(예컨대 다롤루타마이드), 안드로젠 반응 요소로의 DNA 결합, 및 보조 활성 인자 보충을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에서 고려되는 항-안드로젠은 AR-과발현 전립선암 세포에서 효능제 활성을 나타내지 않는다.

[0062]

아팔루타마이드는 AR의 리간드-결합 도메인에 직접 결합하여, 핵 전좌, DNA로의 AR 결합 및 AR 표적 유전자 조절을 손상시킴으로써, 종양 성장을 억제하고 아포토시스를 촉진시킨다. 아팔루타마이드는 바이칼루타마이드보다 더 큰 친화도로 AR에 결합하고, 비-거세 호르몬-민감성 및 바이칼루타마이드-내성 인간 전립선암 이종이식편 모델에서 부분적 또는 완전한 종양 퇴행을 유도한다(문헌[Clegg et al. *Cancer Res.* March 15, 2012 72: 1494]). 아팔루타마이드는 AR 과발현과 관련하여 바이칼루타마이드에 의해 보여지는 부분적 효능제 활성을 결여한다.

[0063]

다롤루타마이드, BAY1841788 또는 ODM-201은 2개의 부분입체 이성질체 - ORM-16497 및 ORM-16555 - 를 포함하는 AR 길항제이다. 이는 다른 제2 세대 항안드로젠에 대한 내성을 부여하는 공지의 AR 돌연변이체에 대해 활성을 갖는다. 다롤루타마이드는 AR에 높은 친화도로 결합하고, AR의 후속 안드로젠-유도 핵 전좌 및 AR 유전자 표적의 전사를 손상시킨다. 문헌[Matsubara, N., Mukai, H., Hosono, A. et al. *Cancer Chemother Pharmacol* (2017) 80: 1063].

[0064]

일 태양에서, 본 명세서에는 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간에게 안전하고 유효한 양의 항-안드로젠을 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 본 명세서에 기재된 다른 태양에서, 비-전이성 거세-저항성 전립선



암을 갖는 남성 인간에게 안전하고 유효한 양의 항-안드로겐을 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간을 치료하는 방법이 제공된다. 하기 개시에서, "비-전이성 거세-저항성 전립선암을 치료하는 방법"은 대안적으로 "비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간을 치료하는 방법"으로 언급될 수 있다. 간결함을 위해, 각각의 가능한 대안은 자세히 설명되지 않는다.

[0065] 아비라테론 아세테이트(ZYTIGA) + 프레드니손을 사용한 선행 치료 후에 진행된 고위험 비-전이성 CRPC, 치료-나 이브 전이성 CRPC 및 전이성 CRPC를 갖는 남성 인간의 II 상 임상 시험에서, 연속 일일 투약 스케줄에 따른 240 mg의 아팔루타마이드의 경구 투여는 매우 잘 용인되었고, 강력하고 오래가는 PSA 반응뿐만 아니라 객관적 반응의 증거를 가져왔다. 표준 안드로겐 박탈 요법 시에 진행된 화학요법 및 아비라테론 아세테이트 + 프레드니손 나이브 전이성 CRPC를 갖는 총 25명의 환자(치료-나이브(TN) 코호트) 및 아비라테론 아세테이트 + 프레드니손에 의한 치료 후 진행된 21명의 환자(PA 코호트)에게 연속 일일 투약 스케줄로 240 mg의 아팔루타마이드를 경구 투여하였다. 1차 목적은 PCWG2(Prostate Cancer Clinical Trials Working Group) 기준에 의해 정의된 바와 같은 항종양 활성 및 PSA 동역학을 평가하는 것이었다. 예비적 결과는 각각 TN 코호트 및 PA 코호트의 88% 및 29%에서 기준선으로부터의 50% 초과 또는 그 이상의 12주 PSA 감소를 나타냈다. 예비적 12주 기간 동안 TN 코호트의 경우 PSA 진행까지의 시간 중앙값은 미도달하였고, PA 코호트에서는 16주였다. 또한, (RECIST에 의한) 객관적 반응율은 기준선에서 측정 가능한 질병을 나타내는 TN 환자에서 63% 초과였으며, 이는 아팔루타마이드의 항종양 활성을 추가로 확인해 준다.

[0066] 비-전이성 CRPC를 갖는 총 47명의 환자에게 연속 일일 투약 스케줄로 240 mg의 아팔루타마이드를 경구 투여하였다. 치료 12주째에, 환자의 91%는 기준선에 비하여 PSA의 50% 초과 감소를 가졌다.

[0067] 24주째에, PSA의 50% 초과 감소를 갖는 환자의 백분율은 91%로 유지되었고, PSA의 90% 초과 감소를 갖는 환자의 백분율은 55%였으며, 이는 아팔루타마이드에 대한 반응의 지속력을 확인해 주었다. 이러한 관찰된 기간에서 PSA 진행까지의 시간 중앙값은 미도달하였다.

#### [0068] 특정 용어

[0069] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "암"은, 비제어된 방식으로 증식하는 경향이 있고 일부 경우에는 전이(확산)되는 경향이 있는, 세포의 비정상적인 성장을 지칭한다.

[0070] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "전립선암"은 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 전립선의 선암종을 지칭한다.

[0071] 용어 "안드로겐-박탈 요법(ADT)"은 테스토스테론의 거세 수준(< 50 ng/dL)으로 전립선암 환자의 안드로겐 수준의 감소를 지칭한다. 그러한 치료는 고환절제술 또는 고나도트로핀-방출 호르몬 효능제 또는 길항제의 사용을 포함할 수 있다. ADT는 외과적 거세(고환절제술) 및/또는 인간으로의 황체형성 호르몬-방출 호르몬("LHRH") 효능제의 투여를 포함한다. LHRH 효능제의 예에는 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 류프롤라이드 아세테이트, 및 트립토텔린 팔모에이트가 포함된다. 의사는 설명서, 권장 및 관행에 따라 LHRH 효능제를 처방할 수 있다. 이는 약 28일 내지 약 3개월의 기간에 걸친 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 고세렐린, 바람직하게는 약 28일 내지 약 3개월의 기간에 걸친 약 3.6 mg 내지 약 10.8 mg의 고세렐린; 약 3일 내지 약 12개월의 기간에 걸친 약 0.01 mg 내지 약 200 mg의 류프롤라이드, 바람직하게는 약 3일 내지 약 12개월의 기간에 걸친 약 3.6 mg의 류프롤라이드; 또는 약 1개월의 기간에 걸친 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 트립토텔린, 바람직하게는 약 1개월의 기간에 걸친 약 3.75 mg의 트립토텔린을 포함할 수 있다. 12개월의 기간에 걸친 약 50 mg의 히스트렐린 아세테이트 또는 일일 약 50 µg의 히스트렐린 아세테이트.

[0072] 용어 "국소 진행성 전립선암"은 모든 활발한 암성 세포가 전립선 및 관련 기관 또는 이웃하는 기관(예를 들어, 정낭, 방광목, 및 직장벽)에 국한된 것으로 보이는 전립선암을 지칭한다.

[0073] 용어 "고위험 국소화 전립선암"은 근치 목적을 갖는 일차 요법 후에 전이 또는 재발성 질병을 발생시킬 확률을 갖는 국소 진행성 전립선암을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 전이 발생에 대한 고위험은 20개월 미만, 19개월 미만, 18개월 미만, 17개월 미만, 16개월 미만, 15개월 미만, 14개월 미만, 13개월 미만, 12개월 미만, 11개월 미만, 10개월 미만, 9개월 미만, 8개월 미만, 7개월 미만, 6개월 미만, 5개월 미만, 4개월 미만, 3개월 미만, 2개월 미만, 또는 1개월 미만의 전립선 특이 항원 배가 시간(PSADT)으로 정의된다. 일부 실시 형태에서, 전이 발생에 대한 고위험은 10개월 미만의 전립선 특이 항원 배가 시간(PSADT)으로 정의된다. 일부 실시 형태에서, 전이 발생에 대한 고위험은 높은 글리슨(Gleason) 점수 또는 부피가 큰 종양을 갖는 것으로 정의된다.

- [0074] 용어 "거세-민감성 전립선암"은 국소화된 질병으로, 생화학적 재발로 또는 전이성 상황에서 안드로겐-박탈 요법(ADT)에 반응하는 암을 지칭한다.
- [0075] 용어 "전이성 거세-민감성 전립선암"은 신체의 다른 영역, 예를 들어, 남성의 뼈, 림프절 또는 신체의 다른 부분으로 확산(전이)되고, 안드로겐-박탈 요법(ADT)에 반응하는 암을 지칭한다.
- [0076] 용어 "비-전이성 거세-민감성 전립선암"은 남성에서 확산(전이)되지 않고, 안드로겐-박탈 요법(ADT)에 반응하는 암을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 비-전이성 거세-민감성 전립선암은 뼈 스캔 및 컴퓨터 단층촬영(CT) 또는 자기 공명 영상(MRI) 스캔으로 평가된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "CRPC"는 거세-저항성 전립선암을 지칭한다. CRPC는 전립선암 세포의 성장을 촉진하는 남성 호르몬의 억제에도 불구하고 계속 성장하는 전립선암이다.
- [0077] 용어 "전이성 거세-저항성 전립선암"은 인체의 다른 부분으로 전이된 거세-저항성 전립선암을 지칭한다.
- [0078] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "NM-CRPC"는 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, NM-CRPC는 뼈 스캔 및 컴퓨터 단층촬영(CT) 또는 자기 공명 영상(MRI) 스캔으로 평가된다.
- [0079] 용어 "화학요법 나이브 전이성 거세-저항성 전립선암"은 화학요법제로 이전에 치료된 적이 없는 전이성 거세-저항성 전립선암을 지칭한다.
- [0080] 용어 "아비라테론 아세테이트-프레드니손 치료 후 전이성 거세-저항성 전립선암"은 아비라테론 아세테이트로 이미 치료된 적이 있는 전이성 거세-저항성 전립선암을 지칭한다.
- [0081] 일부 실시 형태에서, 비-전이성 거세-저항성 전립선암은 고위험 비-전이성 거세-저항성 전립선암이다. 용어 "고위험 NM-CRPC"는 NM-CRPC를 갖는 남성이 전이를 발생시킬 확률을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 전이 발생에 대한 고위험은 20개월 미만, 19개월 미만, 18개월 미만, 17개월 미만, 16개월 미만, 15개월 미만, 14개월 미만, 13개월 미만, 12개월 미만, 11개월 미만, 10개월 미만, 9개월 미만, 8개월 미만, 7개월 미만, 6개월 미만, 5개월 미만, 4개월 미만, 3개월 미만, 2개월 미만, 또는 1개월 미만의 전립선 특이 항원 배가 시간(PSADT)으로 정의된다. 일부 실시 형태에서, 전이 발생에 대한 고위험은 10개월 미만의 전립선 특이 항원 배가 시간(PSADT)으로 정의된다. 일부 실시 형태에서, 전이 발생에 대한 고위험은 국소-구역 재발(예를 들어, 원발성 종양상(primary tumor bed), 방광목, 문합 부위, 골반 림프절)을 갖는 것으로 정의된다.
- [0082] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "공동-투여" 등은 단일 환자로의 선택된 치료제들의 투여를 포함하며, 제제들이 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0083] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적 조합물"은 하나 초과와 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 생성되고 활성 성분들의 고정된 및 비-고정된 조합 둘 모두를 포함하는 생성물을 의미한다. 용어 "고정된 조합"은 활성 성분들, 예를 들어, 아팔루타마이드 및 보조-제제 둘 모두가 단일 단위의 형태 또는 단일 투여 형태로 환자에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정된 조합"은 활성 성분들, 예를 들어, 아팔루타마이드 및 보조-제제가 특정 개입 시간 제한 없이 별개의 단위 또는 별개의 투여 형태로 환자에게 동시에, 함께 또는 순차적으로 투여되는 것을 의미하며, 그러한 투여는 인간 남성의 신체에서 2가지 활성 성분의 안전하고 유효한 수준을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들어, 3가지 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.
- [0084] 용어 "FDHT-PET"는 18F-16P-플루오로-5a-다이하이드로테스토스테론 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Tomography)을 지칭하는 것으로, 다이하이드로테스토스테론에 기초하여 추적자를 사용하고, 환자에서 안드로겐 수용체로의 리간드 결합의 시각적 평가를 가능하게 하는 기법이다. 이는 안드로겐 수용체 유도 요법의 약력학을 평가하는 데 사용될 수 있다.
- [0085] 용어 "연속 일일 투약 스케줄"은 특정 치료제로부터의 임의의 약물 휴지기가 없는 특정 치료제의 투여를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 특정 치료제의 연속 일일 투약 스케줄은 매일 거의 동일한 시간에서 특정 치료제의 매일 투여를 포함한다.
- [0086] 용어 "치료하다" 및 "치료"는 병리학적 질환에 걸린 환자의 치료를 지칭하고 암성 세포를 사멸시킴으로써 질환을 경감시키는 효과를 지칭하지만, 또한, 질환의 진행의 억제를 가져오고, 진행 속도의 감소, 진행 속도의 정지, 질환의 개선, 및 질환의 근치를 포함하는 효과를 지칭한다. 예방적 조치(즉, 예방)로서의 치료가 또한 포함된다.

- [0087] 용어 "무전이 생존" 또는 "MFS"는 규정된 기간 동안 암 확산 없이 또는 사망없이 생존한 연구 중의 대상체의 백분율을 지칭한다. MFS는 일반적으로 연구에서 등록, 무작위 배정 또는 치료의 시작으로부터의 시간으로서 보고된다. MFS는 개체 또는 연구 집단에 대해 보고된다. 항-안드로겐에 의한 CRPC의 치료와 관련하여, 무전이 생존의 증가는, 위약에 의한 치료와 비교하여, 어느 것이든 먼저 발생하는 암 확산 또는 사망 없이 관찰되는 추가 시간이다. 일부 실시 형태에서, 무전이 생존의 증가는 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 19개월, 약 20개월, 또는 20개월 초과이다. 일부 실시 형태에서, 안전하고 유효한 양의 항-안드로겐의 투여는 남성 인간의 무전이 생존의 증가를 제공하며, 선택적으로, 무전이 생존의 증가는 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간 집단의 평균 생존율에 대한 것으로, 상기 집단은 위약으로 치료되었다. 일부 실시 형태에서, 무전이 생존은 무작위 배정으로부터 어느 것이든 먼저 발생하는 BICR-확인 뼈 또는 연조직 원거리 전이의 첫 번째 증거 또는 임의의 원인으로 인한 사망의 시점까지의 시간을 지칭한다.
- [0088] 용어 "전이까지의 시간"은 무작위 배정으로부터 BICR-확인 방사선학적으로 검출 가능한 뼈 또는 연조직 원거리 전이의 첫 번째 증거를 보여주는 스캔의 시점까지의 시간이다. 일부 실시 형태에서, 안전하고 유효한 양의 항-안드로겐의 투여는 전이까지의 시간(TTM)에 의해 측정되는 바와 같은 개선된 항-종양 활성을 제공한다.
- [0089] 용어 "무진행 생존"은 RECIST v1.1에 기초하며 다음과 같이 정의된다: 적어도 하나의 측정 가능한 병변을 갖는 대상체의 경우, 진행성 질병은 연구 시 최소 합(이는 기준선 합이 연구 시 최소인 경우 기준선 합을 포함함)을 기준으로 취하는 표적 병변의 직경의 합의 적어도 20% 증가로 정의된다. 20%의 상대적 증가에 더하여, 합은 또한 적어도 5 mm의 절대적 증가를 나타내야 한다. 또한, 하나 이상의 새로운 병변의 출현도 진행으로 간주된다. CT 또는 MRI 스캔에서 관찰되는 측정 불가능한 질병만을 갖는 대상체의 경우, 명백한 진행(전체 질병 상태 변화를 나타냄) 또는 하나 이상의 새로운 병변의 출현이 진행으로 간주되었다. 뼈 스캔에서 검출된 새로운 뼈 병변의 경우, 진행을 확인하기 위해 제2 영상화 방식(예를 들어, CT 또는 MRI)이 필요하였다. 일부 실시 형태에서, 안전하고 유효한 양의 항-안드로겐의 투여는 무진행 생존율에 의해 측정되는 바와 같이 개선된 항-종양 활성을 제공한다.
- [0090] 용어 "증상 진행까지의 시간"은 무작위 배정으로부터 다음 중 임의의 것의 CRF에서의 기록까지의 시간으로서 정의된다: (1) 골격-관련 사건(SRE)의 발생: 병적 골절, 척수 압박, 또는 외과적 개입 또는 뼈에 대한 방사선 요법에 대한 필요; (2) 새로운 전신 항암 요법의 개시를 필요로 하는 통증 진행 또는 질병-관련 증상의 악화; 또는 (3) 외과적 개입 또는 방사선 요법을 필요로 하는 국소-구역 종양 진행으로 인한 임상적으로 유의한 증상의 발생. 일부 실시 형태에서, 안전하고 유효한 양의 항-안드로겐의 투여는 증상 진행까지의 시간에 의해 측정되는 바와 같이 개선된 항-종양 활성을 제공한다.
- [0091] 용어 "전체 생존"은 무작위 배정으로부터 임의의 원인으로 인한 사망 날짜까지의 시간으로 정의된다. 분석 시점에서 살아있는 대상체들에 대한 생존 데이터는 그들이 살아있었던 알려진 마지막 날짜에 검열되어야 했다. 또한, 기준선 후 생존 정보가 없는 대상체들의 경우, 데이터는 무작위 배정 날짜에 검열되어야 했고; 추적 불능이 되거나 동의를 철회한 대상체들의 경우, 데이터는 그들이 살아있었던 알려진 마지막 날짜에 검열된다. 일부 실시 형태에서, 안전하고 유효한 양의 항-안드로겐의 투여는 전체 생존에 의해 측정되는 바와 같이 개선된 항-종양 활성을 제공한다.
- [0092] 용어 "세포독성 화학요법의 개시까지의 시간"은 무작위 배정으로부터 대상체에게 적용되는 새로운 세포독성 화학요법의 기록(예를 들어, 생존 추적 CRF)까지의 시간으로 정의된다. 세포독성 화학요법을 시작하지 않는 대상체에 대한 세포독성 화학요법의 개시까지의 시간은 마지막 접촉 날짜에 검열된다. 일부 실시 형태에서, 안전하고 유효한 양의 항-안드로겐의 투여는 세포독성 화학요법까지의 시간에 의해 측정되는 바와 같이 개선된 항-종양 활성을 제공한다.
- [0093] 용어 "제1 후속 요법에 따른 무진행 생존(PFS2)"은 무작위 배정으로부터 제2 후속 항암 요법의 시작 전 어느 것이든 먼저 발생하는 제1 후속 항암 요법 중의 연구자-평가 질병 진행(PSA, 방사선학적, 증상적, 또는 임의의 조합) 또는 사망(임의의 원인)까지의 시간으로 정의된다. 후속 요법 후 기록된 진행이 없는 대상체에 대한 진행 데이터는 무진행 또는 사망일로 알려진 마지막 날짜에 검열된다. 일부 실시 형태에서, 안전하고 유효한 양의 항-안드로겐의 투여는 제1 후속 요법에 따른 무진행 생존율에 의해 측정되는 바와 같이 개선된 항-종양 활성을 제공한다.
- [0094] 전립선-특이 항원 반응 및 PSA 진행까지의 시간은 PCWG2(Prostate Cancer Working Group) 기준에 따라 MFS의 일차 분석 시에 평가된다. PSA 진행까지의 시간은 무작위 배정으로부터 PCWG2에 따른 PSA 진행에 대한 기준이

충족되는 시점까지의 시간으로 계산된다.

- [0095] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "위약"은 제2 세대 항-안드로겐을 포함하지 않는 약제학적 조성물의 투여를 의미한다. CRPC의 치료와 관련하여, 항-안드로겐 또는 위약이 투여되는 남성은 GnRH 효능제/길항제의 보조-투여 또는 고환절제술에 의해 테스토스테론의 거세 수준을 계속 유지할 필요가 있을 것이다.
- [0096] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "생존 이득(survival benefit)"은 투여된 약물의 시험에서의 무작위 배정 시점으로부터 사망까지의 환자 생존의 증가를 의미한다. 일부 실시 형태에서, 생존 이득은 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 15개월, 약 20개월, 약 25개월, 약 30개월, 약 35개월, 약 40개월, 약 45개월, 약 50개월, 약 55개월, 약 60개월, 약 80개월, 약 100개월 또는 100개월 초과이다.
- [0097] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "질량 진행과 관련된 증상의 지연"은 투여된 약물의 시험에서의 무작위 배정 시점으로부터 통증, 요로 폐색 및 삶의 질 고려 사항과 같은 증상의 발생 시간의 증가를 의미한다.
- [0098] 용어 "무작위 배정"은 이것이 임상 시험을 지칭하는 경우 환자가 임상 시험에 적격으로 확인되고 처리 아암(arm)에 할당되는 시점을 지칭한다.
- [0099] 용어 "키트" 및 "제조 물품"은 동의어로서 사용된다.
- [0100] 용어 "대상체" 및 "환자" 및 "인간"은 상호 교환적으로 사용된다.
- [0101] 용어 "약물 제품" 또는 "승인된 약물 제품"은 정부 기관, 예를 들어, 식품의약국(Food and Drug Administration) 또는 다른 국가에서의 유사한 기관에 의해 적어도 하나의 적응증에 대해 시판이 승인된 활성 약학 성분을 함유하는 제품이다.
- [0102] 용어 "참조 목록 상의 약물(Reference Listed Drug, RLD)"은 새로운 제네릭 버전(generic version)과 비교하여 생물학적으로 동등함을 나타내는 약물 제품이다. 21 CFR 314.3(b))또한, 이는 완료된 서류 일체에 기초하여, 즉, 일반적으로 적절한 생체 이용률 연구 논문의 제출을 통한, 생물학적 동등성의 입증에 의한, 디렉티브(Directive) 2001/83/EC의 조항 8(3), 10a, 10b 또는 10c에 따른 및 제네릭/하이브리드(generic/hybrid) 의약품에 대한 시판 허가에 관한 신청과 관련된 품질, 전임상 및 임상 데이터의 제출에 따라 유럽 연합(European Union)의 회원국에 의해 또는 커미션(Commission)에 의해 시판 허가를 받은 의약품이다.
- [0103] 미국에서, 제네릭 등가물의 판매 승인을 받고자 하는 회사는 그의 약식 신약 신청(Abbreviated New Drug Application, ANDA)에서 RLD를 언급해야 한다. 예를 들어, ANDA 신청자는 이전에 승인된 약물 제품, 즉, RLD가 안전하고 효과적이라는 FDA의 결론에 의존하며, 다른 것들 중에서도 제안된 제네릭 약물 제품이 RLD와 특정한 면에서 동일하다는 것을 입증해야 한다. 구체적으로, 제한된 예외가 존재하지만, ANDA가 제출되는 약물 제품은 다른 것들 중에서도 RLD와 동일한 활성 성분(들), 사용 조건, 투여 경로, 투여 형태, 강도, 및 (특정한 허용 가능한 차이는 있지만) 라벨링을 가져야 한다. RLD는, ANDA 신청자가 그의 제안된 ANDA 약물 제품이, 다른 특성들 중에서도, 활성 성분(들), 투여 형태, 투여 경로, 강도, 라벨링, 및 사용 조건에 대해 동일함을 보여줘야 하는 목록 상의 약물이다. 전자 오렌지 북(Orange Book)에는, RLD에 대한 컬럼 및 참조 표준에 대한 컬럼이 존재할 것이다. 인쇄된 버전의 오렌지 북의 경우, RLD 및 참조 표준은 특정 기호에 의해 확인된다. 승인된 적합성 청원에 기초한 ANDA(청원된 ANDA)의 경우, 참조 목록 상의 약물은 일반적으로 승인된 적합성 청원에서 참조된 목록화된 약물이다.
- [0104] 참조 표준은, ANDA의 승인을 구하는 신청자가 승인에 필요한 생체내 생물학적 동등성 연구를 수행하는 데 사용해야 하는 FDA에 의해 선택된 약물 제품이다. 일반적으로 FDA는 ANDA 신청자가 생체내 생물학적 동등성 시험에서 사용해야 하는 단일 참조 표준을 선택한다. 보통, FDA는 참조 표준으로서 참조 목록 상의 약물을 선택할 것이다. 그러나, 일부 경우(예를 들어, 참조 목록 상의 약물이 판매가 철회되었지만 FDA가 안전성 또는 유효성의 이유로 철회된 것은 아니라고 결정하였고, FDA가 참조 표준으로서 ANDA를 선택한 경우), 참조 목록 상의 약물 및 참조 표준이 상이할 수 있다.
- [0105] FDA는 Prescription Drug Product, OTC Drug Product, 및 Discontinued Drug Product Lists에서 참조 목록 상의 약물을 확인한다. 참조 목록 상의 약물로 확인된 목록 상의 약물은 신청자가 ANDA의 승인을 구하는 데 있어서 의존할 수 있는 약물 제품을 나타낸다. FDA는, 적절한 경우, Prescription Drug Product, OTC Drug Product, 및 Discontinued Drug Product Lists에서 확인된 참조 목록 상의 약물을 주기적으로 업데이트하려고 의도한다.



[0106] FDA는 또한 Prescription Drug Product 및 OTC Drug Product Lists에서 참조 표준을 확인한다. 참조 표준으로 확인된 목록 상의 약물은 승인에 필요한 임의의 생체내 생물학적 동등성 연구를 수행하기 위한 적절한 비교 물질(comparator)에 관한 당시의 FDA의 최상의 판단을 나타낸다.

[0107] 일부 경우, FDA가 참조 목록 상의 약물로서 목록 상의 약물을 지정하지 않았을 때, 그러한 목록 상의 약물은 제네릭 경쟁(generic competition)으로부터 보호될 수 있다. 신청자가 복제하고자 하는 약물 제품에 대한 참조 목록 상의 약물을 FDA가 지정하지 않은 경우, 잠재적 신청자는 그 약물 제품에 대한 참조 목록 상의 약물을 지정할 것을 FDA에 요청할 수 있다.

[0108] FDA는 그 자체의 이니셔티브(initiative)로 새로운 참조 표준을 선택할 수 있으며, 그렇게 할 때, 예를 들어, 참조 표준으로서 현재 선택된 목록 상의 약물이 안전성 및 효능 이외의 이유로 판매가 철회되는 경우, 제네릭 약물에 대한 신청서가 제출되고 평가될 수 있음을 보장하는 데 도움을 줄 것이다.

[0109] 아팔루타마이드에 대한 오렌지 북 목록은 참조 목록 상의 약물(RLD) 및 참조 표준(RS)으로서 ERLEADA를 등재한다. 다음은 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>에서 찾을 수 있는 ERLEADA에 대한 오렌지 북 목록이다.

NDA 210951에 대한 제품 상세 사항	
ERLEADA(아팔루타마이드) 60MG	판매 상태: 처방
<p>활성 성분: 아팔루타마이드                      상품명: ERLEADA                      투여 형태: 투여 경로: 정제; 경구                      강도: 60 MG                      참조 목록 상의 약물: 예                      참조 표준: 예                      TE 코드:                      신청 번호: N210951                      제품 번호: 001                      승인 날짜: 2018년 2월 14일                      신청자의 정식 명칭: JANSSEN BIOTECH INC                      판매 상태: 처방                      특허 및 독점권 정보(patent info.cfm?)                      Product_No=001&amp;Appl_No=210951&amp;Appl_Type=N)</p>	

[0110]

[0111] 유럽에서, 신청자는 ANDA 또는 sNDA 약물 제품과 동일한 그의 제네릭/하이브리드 의약품에 대한 신청서 양식에 RLD와 동의어인 참조 의약품(제품명, 강도, 약제학적 형태, MAH, 최초 허가, 회원국/공동체)을 다음과 같이 확인한다:

[0112] 1. 유럽 의약 법률(European pharmaceutical legislation)에 규정된 데이터 보호 기간이 만료되었음을 입증하기 위한 기초로서 사용되는, EEA 에서 허가되어 있거나 허가된 적이 있는 의약품. 데이터 보호 기간의 만료를 계산하기 위해 확인된 이 참조 의약품은 제네릭/하이브리드 의약품과는 상이한 강도, 약제학적 형태, 투여 경로 또는 제형을 위한 것일 수 있다.

[0113] 2. 그의 서류 일체가 제네릭/하이브리드 신청서에서 상호 참조되는(제품명, 강도, 약제학적 형태, MAH, 시판 허가 번호), 의약품. 이 참조 의약품은 별개의 절차를 통해 및 데이터 보호 기간의 만료를 계산하기 위해 확인된 참조 의약품과는 상이한 명칭 하에서 승인되었을 수 있다. 이 참조 의약품의 제품 정보는 원칙적으로 제네릭/하이브리드 의약품에 대해 청구된 제품 정보에 대한 기초로서의 역할을 할 것이다.

[0114] 3. 생물학적 동등성 연구(들)(적용 가능한 경우)에 사용되는 의약품(제품명, 강도, 약제학적 형태, MAH, 공급원인 회원국).

[0115] FD&C 법률 하의 약물 제품에 대한 다른 약식 승인 경로 - FD&C 법률의 섹션 505(j) 및 505(b)(2)(각각 21 U.S.C. 355(j) 및 21 U.S.C. 23 355(b)(2))에 기재된 약식 승인 경로.

[0116] FDA에 따르면  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM579751.pdf>,  
 이의 내용은 본 명세서에 참고로 포함됨), NDA 및 ANDA는 하기 4개의 범주로 나뉘어질 수 있다:

[0117] (1) "독립형 NDA"는 섹션(505(b))(1) 하에서 제출되고 FD&C 법률의 섹션(505(c)) 하에서 승인되는 신청서로서, 신청자에 의해 또는 신청자를 위해 수행되거나 신청자가 참조 또는 사용 권리를 갖는 안전성 및 유효성의 전제 조사 보고서를 포함하는 신청서이다.

[0118] (2) 505(b)(2) 신청서는 섹션(505(b))(1) 하에서 제출되고 FD&C 법률의 섹션(505(c)) 하에서 승인되는

NDA로서, 승인에 필요한 정보의 적어도 일부가 신청자에 의해 또는 신청자를 위해 수행되지 않은 연구로부터 나오므로 신청자가 참조 또는 사용 권리를 얻지 못한 안전성 및 유효성의 전체 조사 보고서를 포함하는 신청서이다.

[0119] (3) ANDA는 FD&C 법률의 섹션 505(j) 하에서 제출되고 승인되었던 이전에 승인된 약물 제품의 복제품에 대한 신청서이다. ANDA는 이전에 승인된 약물 제품, 즉, 참조 목록 상의 약물(RLD)이 안전하고 효과적이라는 FDA의 결론에 의존한다. ANDA는 일반적으로 제안된 제네릭 제품이 (a) 활성 성분(들), 사용 조건, 투여 경로, 투여 형태, 강도, 및 라벨링(소정의 허용 가능한 차이를 가짐)에 대해 동일하고 (b) RLD와 생물학적으로 동등함을 나타내는 정보를 포함해야 한다. 제안된 제품의 안전성 및 유효성을 확립하기 위해 연구가 필요한 경우, ANDA가 제출되지 않을 수 있다.

[0120] (4) 청원된 ANDA는, 그의 투여 형태, 투여 경로, 강도, 또는 활성 성분(하나 초과 활성 성분을 갖는 제품의 경우)이 RLD와 상이하며, FD&C 법률의 섹션 505(j)(2)(C) 하에서 제출된 청원에 응답하여, 제안된 약물 제품의 안전성 및 유효성을 확립하기 위해 연구가 필요하지 않다고 FDA가 결정한 약물 제품에 대한 ANDA의 유형이다.

[0121] 해치-웁스만 수정 조항(Hatch-Waxman Amendments)의 기저를 이루는 과학적 전제는 FD&C 법률의 섹션 505(j) 하의 ANDA에서 승인된 약물 제품이 그의 RLD와 치료적으로 등가인 것으로 추정된다는 것이다. 치료적으로 등가인 것으로 분류된 제품은, 대체된 제품이 라벨링에 명시된 조건 하에서 환자에게 투여될 때 처방된 제품과 동일한 임상 효과 및 안전성 프로파일을 생성할 것이라는 완전한 기대와 함께 대체될 수 있다. ANDA와 대조적으로, 505(b)(2) 신청서는 제안된 제품의 특성에 관해 더 큰 유연성을 허용한다. 505(b)(2) 신청서는 승인 시에 그것이 참조하는 목록 상의 약물과 치료적으로 등가인 것으로 반드시 등급이 매겨지지 않을 것이다.

[0122] 용어 "참조 목록 상의 약물과 치료적으로 등가인"은 약물 제품이 참조 목록 상의 약물 제품의 제네릭 등가물, 즉, 약제학적 등가물이며, 그에 따라 FDA에 의해 참조 목록 상의 약물 제품에 대한 AB 치료적 등가물로 등급이 매겨짐으로써 실제의 또는 잠재적인 생물학적 동등성 문제가 생물학적 동등성을 지지하는 적절한 생체내 및/또는 시험관내 증거에 의해 해결되었음을 의미한다.

[0123] "약제학적 등가물"은 참조 목록 상의 약물과 동일한 활성 약물 성분의 동일한 양을 함유하는 동일한 투여 형태 및 투여 경로(들)의 약물 제품을 의미한다.

[0124] FDA는 하기 일반 기준을 충족시키는 생성물을 치료적으로 등가인 것으로서 분류한다: (1) 그러한 생성물이 안전하고 유효한 것으로 승인됨; (2) 그러한 생성물이 (a) 동일한 투여 형태 및 투여 경로의 동일한 활성 약물 성분의 동일한 양을 함유하고, (b) 강도, 품질, 순도, 및 동일성의 공정서(compendial) 또는 다른 적용 가능한 표준을 충족한다는 점에서 그러한 생성물이 약제학적 등가물임; (3) (a) 그러한 생성물이 알려진 또는 잠재적인 생물학적 동등성 문제를 제시하지 않고, 허용 가능한 시험관내 표준을 충족하거나, (b) 그러한 생성물이 그러한 알려진 또는 잠재적인 문제를 제시하는 경우, 적절한 생물학적 동등성 표준을 충족하는 것으로 나타난다는 점에서 그러한 생성물이 생물학적으로 동등함; (4) 그러한 생성물이 적절하게 라벨링됨; 및 (5) 그러한 생성물이 현행 우수 제조 관리(Current Good Manufacturing Practice) 규정에 따라 제조됨.

[0125] 용어 "생물학적으로 동등한" 또는 "생물학적 동등성"은 적절하게 설계된 연구에서 유사한 조건 하에서 동일한 물 용량으로 투여될 때 약제학적 등가물 또는 약제학적 대체물에서의 활성 성분 또는 활성 모이어티가 약물 작용 부위에서 이용 가능해지는 속도 및 정도에 있어서 유의한 차이가 없는 것이다. FD&C 법률의 섹션 505(j)(8)(B)는 시험 및 참조 목록 상의 약물이 생물학적으로 동등한 것으로 간주되어야 하는 한 세트의 조건들을 기술한다:

[0126] [시험]약물의 흡수 속도 및 정도는, 단일 용량 또는 다회 용량 중 어느 하나로 유사한 실험 조건 하에서 치료 성분의 동일한 물 용량으로 투여될 때, [참조]약물의 흡수 속도 및 정도와 유의한 차이를 나타내지 않거나; 또는

[0127] [시험]약물의 흡수 정도는, 단일 용량 또는 다회 용량 중 어느 하나로 유사한 실험 조건 하에서 치료 성분의 동일한 물 용량으로 투여될 때, [참조]약물의 흡수 정도와 유의한 차이를 나타내지 않고, 약물의 흡수 속도에서의 [참조] 약물과의 차이는 의도적이고, 그의 제안된 라벨링에서 반영되고, 만성 사용 시 효과적인 신체 약물 농도의 달성에 필수적이지 않으며, 약물에 대해 의학적으로 무의미한 것으로 간주됨.

[0128] 이러한 상기 방법이 (예를 들어, 혈류 내로 흡수되도록 의도되지 않은 약물 제품에 대해) 적용 가능하지 않은 경우, 생물학적 동등성을 입증하기 위한 다른 과학적으로 유효한 생체내 또는 시험관내 시험 방법이 적절할 수 있다.

- [0129] 예를 들어, 생물학적 동등성은, 특히 그러한 시험관내 시험이 인간 생체내 생체이용률 데이터와 상호 관련되었을 때, 시험관내 생물학적 동등성 표준을 사용하여 때때로 입증될 수 있다. 다른 상황에서, 생물학적 동등성은 때때로 비교 임상 시험 또는 약력학적 연구를 통해 입증될 수 있다.
- [0130] 용어 "매매" 또는 "판매"는 판매자로부터 구매자에게 약물 제품, 예를 들어, 약제학적 조성물 또는 경구 투여 형태를 인도하는 것을 의미한다.
- [0131] 용어 "판매용으로 제공"은 약물 제품, 예를 들어, 약제학적 조성물 및 경구 투여 형태에 대한 판매자에 의한 구매자에게로의 판매의 제안을 의미한다.
- [0132] **투여 경로 및 약제학적 조성물**
- [0133] 본 명세서에 기재된 치료제는 임의의 적합한 방식 또는 적합한 제형으로 투여된다. 치료제의 적합한 투여 경로는 경구 및 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내)를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 모든 제형은 인간에게 투여하기에 적합한 투여량으로 존재한다. 약제학적 조성물의 개요는, 예를 들어, 그러한 개시를 위해 본 명세서에 참고로 포함된, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; 문헌[Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; 문헌[Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 찾을 수 있다.
- [0134] 용어 "안전하고 유효한 양"은, 대상체의 생물학적 시스템에서 요망되는 생물학적 또는 의학적 반응을, 수정된 바와 같은 페더럴 푸드, 드러그, 앤드 코스메틱 액트(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)(수정된 바와 같은 secs. 201-902, 52 Stat. 1040 et seq.; 21 U.S.C. § 321-392)에 따라 그러한 반응의 이익을 증가하는 위험 없이 유도하는 활성 성분의 양을 지칭한다. 안전성은 종종, 요망되는 효과를 달성하는 데 필요한 약제학적 활성 성분의 최대 내약 용량 또는 최적 용량을 결정하기 위해 독성 시험에 의해 측정된다.
- [0135] 안전성을 살펴보는 연구는 또한 약물에 대한 노출로부터 생길 수 있는 임의의 잠재적인 역효과를 확인하고자 한다. 효능은 종종, 엄격하게 제어된 임상 시험과 같은 적절한 상황에서 시험될 때 약제학적 활성 성분이 위약 또는 다른 개입에 비해 건강 상의 이익을 나타내는지 여부를 결정함으로써 측정된다.
- [0136] 제형, 조성물 또는 성분에 대하여 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "허용되는"은 치료되는 남성 인간의 전반적인 건강에 대한 그 제형, 조성물 또는 성분의 유익한 효과가, 존재하는 한 그의 해로운 효과를 실질적으로 증가하는 것을 의미한다.
- [0137] 일부 실시 형태에서, 안전하고 유효한 양의 항-안드로겐의 투여는 등급 2 이하의 유해 사건을 가져온다. 다른 실시 형태에서, 안전하고 유효한 양의 항-안드로겐의 투여는 등급 3 이하의 유해 사건을 가져온다. 다른 실시 형태에서, 안전하고 유효한 양의 항-안드로겐의 투여는 등급 4 이하의 유해 사건을 가져온다.
- [0138] 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 고형 경구 투여 형태로 존재한다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 정제로서 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 아팔루타마이드이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 엔잘루타마이드이다. 아팔루타마이드 또는 엔잘루타마이드 중 어느 하나를 함유하는 고형 경구 투여 형태는, 각각 본 명세서에 참고로 포함되는, W02014113260호 및 CN104857157호에 개시된 바와 같이 연질 겔 캡슐로서 제공되거나, 각각 본 명세서에 참고로 포함되는, W02016090098호, W02016090101호, W02016090105호, 및 W02014043208호에 개시된 바와 같이 정제로서 제공될 수 있다. 본 발명의 고형 경구 투여 형태를 제조하기에 적합한 기법은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, edited by AR. Gennaro, 1990, Chapter 89], 및 문헌[Remington - The Science, and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, Chapter 45]에 기술되어 있다.
- [0139] 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 약제학적 활성 성분은 종래의 약제학적 배합 기법에 따라 약제학적 담체와 친밀하게 혼합되고, 이 담체는 투여(예를 들어, 경구 또는 비경구)를 위해 요망되는 제조물의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체가 당업계에 잘 알려져 있다. 이들 약제학적으로 허용되는 담체 중 일부에 대한 설명이 미국 약학회(American Pharmaceutical Association) 및 영국 약사회(Pharmaceutical Society of Great Britain)에 의해 간행된 문헌[The Handbook of Pharmaceutical Excipients]에서 찾아볼 수 있다.
- [0140] 예를 들어 재구성 또는 흡입용 건조 분말, 과립, 캡슐, 캐플릿(caplet), 젤캡(gelcap), 환제 및 정제와 같은 고

형 경구 제조물(각각 즉시 방출, 시한 방출 및 지속 방출 제형을 포함함)에서, 적합한 담체 및 첨가제는 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 활택제, 봉해제 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 투여 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 나타내고, 이러한 경우에 고체 약제학적 담체가 명백히 사용된다. 요망되는 경우, 정제는 표준 기법에 의해 당 코팅되거나, 젤라틴 코팅되거나, 필름 코팅되거나, 장용 코팅될 수 있다.

[0141] 바람직하게는 이들 조성물은 경구, 비내, 설하, 안구내, 경피, 직장, 질내, 건조 분말 흡입기 또는 기타 흡입 또는 통기 수단에 의한 투여를 위한 정제, 환제, 캡슐, 재구성 또는 흡입용 건조 분말, 과립, 로젠지, 멸균 용액 또는 현탁액, 계량된 에어로졸 또는 액체 스프레이, 점적제, 또는 좌제와 같은 단위 투여 형태로 존재한다.

[0142] 이들 제형은 종래의 제형화 기법에 의해 제조된다. 정제 등의 고형 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 주된 활성 성분이 약제학적 담체, 예를 들어 희석제, 결합제, 접착제, 봉해제, 윤활제, 부착방지제 및 활택제 등의 종래의 타정용 성분과 혼합된다. 적절한 희석제로는, 전분(즉, 가수분해될 수 있는 옥수수, 밀 또는 감자 전분), (과립화된, 분무 건조된 또는 무수) 락토스, 수크로스, 수크로오스-기반 희석제(가루 설탕(confectioner's sugar); 수크로오스 + 약 7 내지 10 중량% 전화당; 수크로오스 + 약 3 중량% 변성 텍스트린; 수크로스+ 전화당, 약 4 중량%의 전화당, 약 0.1 내지 0.2 중량%의 옥수수 전분 및 마그네슘 스테아레이트), 텍스트로스, 이노시톨, 만니톨, 소르비톨, 미정질 셀룰로스(즉, FMC Corp.으로부터 입수 가능한 AVICEL 미정질 셀룰로스), 인산이칼슘, 황산칼슘 이수화물, 락트산칼슘 삼수화물 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 적절한 결합제 및 접착제로는 아카시아 검, 구아 검, 트래거캔스 검, 수크로스, 젤라틴, 글루코스, 전분, 및 셀룰로스 화합물(즉, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 등), 수용성 또는 분산성 결합제(즉, 알긴산 및 그의 염, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 하이드록시메틸셀룰로스[즉, Hoechst Celanese로부터 입수 가능한 TYLOSE], 폴리에틸렌 글리콜, 다당류 산, 벤토나이트, 폴리비닐피롤리돈, 폴리메타크릴레이트 및 전호화 전분(pregelatinized starch)) 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 적절한 봉해제로는 전분(옥수수, 감자 등), 소듐 전분 글리콜레이트류, 전호화 전분류, 점토류(마그네슘 알루미늄 실리케이트), 셀룰로오스류(예컨대, 가교된 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 및 미정질 셀룰로오스), 알기산염류, 전호화 전분류(즉, 옥수수 전분 등), 검류(즉, 한천, 구아, 로커스트 콩, 카라야(karaya), 펙틴, 및 트래거캔스 검), 가교된 폴리비닐피롤리돈 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 적절한 윤활제 및 부착방지제로는 스테아레이트류(마그네슘, 칼슘 및 소듐), 스테아르산, 활석 왁스, 스테아로웨트(stearowet), 붕산, 염화나트륨, DL-류신, 카르보왁스(carbowax) 4000, 카르보왁스 6000, 올레산나트륨, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 소듐 라우릴 설페이트, 마그네슘 라우릴 설페이트 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 활택제는 활석, 옥수수 전분, 실리카(즉, Cabot로부터 입수 가능한 CAB-O-SIL 실리카, W.R. Grace/Davison으로부터 입수 가능한 SYLOID 실리카, 및 Degussa로부터 입수 가능한 AEROSIL 실리카) 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 감미제 및 향미제는 씹을 수 있는 고형 투여 형태에 첨가되어 경구 투여 형태의 감칠맛을 개선할 수 있다. 또한, 착색제 및 코팅은 용이한 약물 식별 또는 미적 목적을 위해 고형 투여 형태에 첨가되거나 적용될 수 있다. 이들 담체는 약제학적 활성제와 제형화되어, 치료적 방출 프로파일을 갖는 약제학적 활성제의 정확한 적정 용량을 제공한다.

[0143] 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물에 사용하기에 적합한 결합제로는 전분, 셀룰로스, 및 그의 유도체(예를 들어, 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0144] 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물에 사용하기에 적합한 충전제의 예로는 미정질 셀룰로스, 분말형 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 인산칼슘, 전분, 전호화 전분, 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0145] 약제학적 조성물 중의 결합제 또는 충전제는 약제학적 조성물 또는 투여 형태의 약 50 내지 약 99 중량%로 전형적으로 존재한다.

[0146] 봉해제는 수성 환경에 노출될 때 봉해지는 정제를 제공하기 위해 조성물에 사용될 수 있다. 너무 많은 봉해제를 함유하는 정제는 보관 시에 봉해될 수 있는 반면, 너무 적은 봉해제를 함유하는 정제는 요망되는 속도로 또는 요망되는 조건 하에서 봉해되지 않을 수 있다. 따라서, 너무 많거나 너무 적어서 활성 성분의 방출을 불리하게 변경시키지 않는 충분한 양의 봉해제가 고형 경구 투여 형태를 형성하는 데 사용되어야 한다. 사용되는 봉해제의 양은 제형의 유형에 기초하여 달라지며, 이는 당업자에 의해 용이하게 식별될 수 있다. 전형적인 약제학적 조성물은 약 0.5 내지 약 15 중량%의 봉해제, 구체적으로는 약 1 내지 약 5 중량%의 봉해제를 포함한다.



본 명세서에 제공된 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 봉해제로는 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 전호화 전분, 다른 전분, 다른 셀룰로스, 검, 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0147] 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 윤활제로는 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 광유, 경질 광유, 글리세린, 소르비톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 활석, 수소화 식물성 오일(예를 들어, 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유), 아연 스테아레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 라우레이트, 한천, 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 전형적으로 윤활제는 이들이 포함되는 약제학적 조성물 또는 투여 형태의 약 1 중량% 미만의 양으로 사용된다.

[0148] 압축 정제 제형은 선택적으로 필름 코팅되어 색, 광 보호, 및/또는 맛 차폐를 제공할 수 있다. 정제는 또한 API에 대한 환자의 생물학적 노출을 최적화하거나 최대화하기 위해 위장관에서의 방출의 시작 및/또는 속도를 조절하도록 코팅될 수 있다.

[0149] 경질 캡슐 제형은, 예를 들어, 젤라틴 또는 하이프로멜로스로 구성된 셸 내로 아팔루타마이드 또는 엔잘루타마이드의 블렌드 또는 과립을 충전함으로써 생성될 수 있다.

[0150] 연질 겔 캡슐 제형이 생성될 수 있다.

[0151] 경구 용도로 의도된 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 방법 및 약제학적 조성물의 제조를 위해 당업계에 공지된 다른 방법에 따라 고형 분산 제형 및 상기 기재된 블렌딩된 재료로부터 제조될 수 있다. 그러한 조성물은 약제학적으로 격조있고 맛이 좋은 제조물을 제공하기 위하여 감미제, 착향제, 착색제, 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 추가로 함유할 수 있다.

[0152] 정제는 정제의 제조에 적합한 비독성의 약제학적으로 허용되는 부형제와의 혼합물 형태로 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 부형제는, 예를 들어, 비활성 희석제, 과립화제, 및 봉해제, 결합제, 활택제, 윤활제, 및 산화 방지제, 예를 들어, 프로필 갈레이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 및 부틸화 하이드록시 톨루엔일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 이는 외관을 변형시키기 위해 필름 코팅될 수 있거나, 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시키기 위해 기능성 피막으로 코팅됨으로써 더 오랜 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공할 수 있다.

[0153] 경구 사용을 위한 조성물은 또한, 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 전분과 혼합된 캡슐(예를 들어, 경질 젤라틴)로서, 또는 활성 성분이 액체 또는 반고체, 예를 들어, 땅콩유, 액체 파라핀, 분획화 글리세리드, 계면활성제 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다. 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와의 혼합물 형태로 활성 물질을 함유한다. 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 하나 이상의 방부제와의 혼합물 형태로 활성 성분을 제공한다. 본 발명의 특정 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 희석제 시스템, 봉해제, 염, 윤활제, 활택제, 및 필름코트를 각각 약 3%w/w 내지 약 58%w/w, 약 4%w/w 내지 약 20%w/w, 약 4%w/w 내지 약 20%w/w, 약 0.5%w/w 내지 약 4%w/w, 약 0%w/w 내지 약 2%w/w, 및 약 1%w/w 내지 약 5%w/w로, 또는 각각 약 18%w/w 내지 약 40%w/w, 약 7%w/w 내지 약 15%w/w, 약 7%w/w 내지 약 18%w/w, 약 1.0%w/w 내지 약 3.0%, 약 0.1%w/w 내지 약 1.0%w/w, 및 약 2.0%w/w 내지 약 4.0%w/w의 농도로 포함한다. 특정 실시 형태에서, 고체 분산 제형은 희석제, 하나 이상의 봉해제, 윤활제, 및 활택제와 블렌딩된다. 예시적인 블렌딩된 조성물 또는 경구 투여 형태는 만니톨, 미정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 염화나트륨, 콜로이드성 실리카, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0154] 봉해제는 약 4%w/w 내지 약 20%w/w 또는 약 7%w/w 내지 약 15%w/w의 농도로 존재할 수 있다. 염이 또한 존재할 수 있으며, 이는 염화나트륨, 염화칼륨 또는 이들의 조합물일 수 있다. 염과 봉해제의 조합물은 최종 약제학적 조성물의 약 5%w/w 내지 약 35%w/w의 농도로 존재한다.

[0155] 특정 실시 형태에서, 코어 정제의 비활성 성분은 콜로이드성 무수 실리카, 크로스카멜로스 나트륨, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로스-아세테이트 숙시네이트, 마그네슘 스테아레이트, 미정질 셀룰로스, 및 규화 미정질 셀룰로스이다. 다른 실시 형태에서, 정제는 하기 부형제들로 이루어진 필름 코팅으로 마무리된다: 산화철 블랙, 산화철 옐로우, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올, 활석, 및 이산화티타늄.

[0156] 다른 실시 형태에서, 약제학적 조성물의 단일 단위 투여량은 약 60 mg의 아팔루타마이드를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된다. 일부 실시 형태에서, 약 60 mg의 아팔루타마이드를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된 단일 단위 투여형 약제학적 조성물의 다회 용량, 예를 들어, 4개의 다회 투

는 개별 단위 투여 형태가 인간에게 투여된다. 아팔루타마이드의 총 일일 용량은 일일 약 240 mg일 수 있다.

[0157] 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물의 단일 단위 투여량은 약 40 mg의 엔잘루타마이드를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된다. 일부 실시 형태에서, 약 40 mg의 엔잘루타마이드를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된 단일 단위 투여형 약제학적 조성물의 다회 용량, 예를 들어, 4개의 다회 또는 개별 단위 투여 형태가 인간에게 투여된다. 엔잘루타마이드의 총 일일 용량은 일일 약 160 mg일 수 있다.

[0158] 추가의 실시 형태에서, 약제학적 조성물의 단일 단위 투여량은 약 300 mg의 다롤루타마이드를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된다. 일부 실시 형태에서, 약 300 mg의 엔잘루타마이드를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된 단일 단위 투여형 약제학적 조성물의 다회 용량, 예를 들어, 2개의 다회 또는 개별 단위 투여 형태가 인간에게 투여된다. 다롤루타마이드의 총 일일 용량은 일일 약 1200 mg일 수 있다.

[0159] 경구 투여를 위한 모든 제형은 그러한 투여에 적합한 투여 형태로 존재한다.

#### [0160] 투여 방법 및 치료 요법

[0161] 일 태양에서, 본 명세서에는 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간에게 안전하고 유효한 양의 항-안드로겐을 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 치료하는 방법이 기재되어 있으며, 아팔루타마이드 또는 엔잘루타마이드는 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 매일 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 일일 2회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 일일 3회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 일일 4회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 격일로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 매주 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 1주일에 2회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 격주로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 연속 일일 투약 스케줄로 경구 투여된다.

[0162] 일 실시 형태에서, 요망되는 용량은 단일 용량으로, 또는 동시에 (또는 단기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로, 예를 들어, 일일 2회, 3회, 4회 또는 그 초과와 서브-용량(sub-dose)으로서 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 일일 1회 동시에(또는 단기간에 걸쳐) 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 동등한 분량으로 일일 2회 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 동등한 분량으로 일일 3회 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 동등한 분량으로 일일 4회 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다.

[0163] 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 제2 세대 항안드로겐이다. 특정 실시 형태에서, 항-안드로겐은 엔잘루타마이드 또는 아팔루타마이드이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 엔잘루타마이드이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 아팔루타마이드이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 다롤루타마이드이다.

[0164] 일반적으로, 인간에서 본 명세서에 기재된 질병 또는 질환의 치료에 이용되는 아팔루타마이드의 용량은 전형적으로 일일 10 mg 내지 1000 mg의 범위이다. 일부 실시 형태에서, 아팔루타마이드, 엔잘루타마이드 또는 다롤루타마이드는 일일 약 30 mg 내지 일일 약 1200 mg의 용량으로 인간에게 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 일일 약 30 mg 내지 일일 약 600 mg의 용량으로 인간에게 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 일일 약 30 mg, 일일 약 60 mg, 일일 약 90 mg, 일일 약 120 mg, 일일 약 160 mg, 일일 약 180 mg, 일일 약 240 mg, 일일 약 300 mg, 일일 약 390 mg, 일일 약 480 mg, 일일 약 600 mg, 일일 약 780 mg, 일일 약 960 mg, 또는 일일 약 1200 mg의 용량으로 인간에게 경구 투여된다.

[0165] 일부 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 일일 약 240 mg의 용량으로 인간에게 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 일일 240 mg 초과와 아팔루타마이드가 인간에게 투여된다. 일부 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 일일 4회 약 60 mg의 용량으로 인간에게 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 연속 일일 투여 스케줄로 인간에게 경구 투여된다.

[0166] 일부 실시 형태에서, 엔잘루타마이드는 일일 약 160 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 일일 160 mg 초과와 엔잘루타마이드가 투여된다.

[0167] 일부 실시 형태에서, 다롤루타마이드는 일일 약 1200 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 일일 1200 mg 초과와 다롤루타마이드가 투여된다.

[0168] 인간에서 질병 또는 질환의 상태의 개선이 관찰되지 않는 특정 실시 형태에서, 항-안드로겐의 일일 용량이 증가

된다. 일부 실시 형태에서, 일일 1회 투여 스케줄은 일일 2회 투여 스케줄로 변경된다. 일부 실시 형태에서, 투여되는 항-안드로겐의 양을 증가시키기 위해 일일 3회 투여 스케줄이 이용된다.

[0169] 일부 실시 형태에서, 인간에게 주어지는 항-안드로겐의 양은 질병 또는 질환의 상태 및 중증도, 및 인간의 독자성(예를 들어, 체중), 및 투여되는 특별한 추가 치료제(적용 가능한 경우)와 같은, 그러나 이로 한정되지 않는, 인자에 따라 달라진다.

[0170] 특정 실시 형태에서, 항-안드로겐, 예를 들어, 아팔루타마이드, 엔잘루타마이드, 또는 다롤루타마이드의 용량은 다음 중 하나 이상과 공동 투여될 때 감소된다:

[0171] (a) CYP2C8 억제제, 바람직하게는 겐피브로질 또는 클로피도그렐; 또는

[0172] (b) CYP3A4 억제제, 바람직하게는 케토코나졸 또는 리토나비르.

[0173] 일부 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 다음과 같은 공동 투여되지 않는다:

[0174] (a) CYP3A4에 의해 주로 대사되는 의약, 바람직하게는 다루나비르, 펠로디핀, 미다졸람 또는 심바스타틴;

[0175] (b) CYP2C19에 의해 주로 대사되는 의약, 바람직하게는 디아제팜 또는 오메프라졸;

[0176] (c) CYP2C9에 의해 주로 대사되는 의약, 바람직하게는 와파린 또는 페니토인; 또는

[0177] (d) UGT의 기질인 의약, 바람직하게는 레보티록신 또는 발프로산.

[0178] 추가의 실시 형태에서, 아팔루타마이드는 다음과 같은 공동 투여되지 않는다:

[0179] (a) P-gp 기질, 바람직하게는 팩소페나딘, 콜히신, 다비가트란 에텍실레이트 또는 디곡신인 의약; 또는

[0180] (b) BCRP/OATP1B1 기질, 바람직하게는 라파티닙, 메토티렉세이트, 로수바스타틴, 또는 레파글리나이드.

[0181] 추가의 실시 형태에서, 상기 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간은 암의 치료를 위한 적어도 하나의 선행 요법을 받은 적이 있으며, 선택적으로 암의 치료를 위한 선행 요법은 바이칼루타마이드 또는 플루타마이드이다. 추가의 실시 형태에서, 상기 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성 인간은 치료 나이브이다.

#### [0182] 키트/제조 물품

[0183] 본 명세서에 기재된 사용 방법에 사용하기 위해, 키트 및 제조 물품이 또한 기재된다. 그러한 키트는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 1회 이상의 투여량을 수용하도록 구획되는 패키지 또는 용기를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어 병을 포함한다. 일 실시 형태에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성된다.

[0184] 본 명세서에 제공된 제조 물품은 패키징 재료를 함유한다. 약제학적 생성물을 패키징하는 데 사용하기 위한 패키징 재료는, 예를 들어, 미국 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호를 포함한다. 약제학적 패키징 재료의 예로는 블리스터 팩, 병, 튜브, 백, 용기, 병, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 패키징 재료가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0185] 키트는 전형적으로 내용물 및/또는 사용 설명서를 열거하는 라벨, 및 사용 설명서를 갖는 패키지 인서트를 포함한다. 설명서의 세트가 또한 전형적으로 포함될 것이다.

[0186] 일 실시 형태에서, 라벨은 용기 상에 있거나 그와 결부된다. 일 실시 형태에서, 라벨은, 라벨을 형성하는 글자, 숫자 또는 다른 문자가 용기 자체로 부착, 성형 또는 에칭될 때 용기 상에 있고; 라벨은, 그것이 용기를 또한 보유하는 리셉터클 또는 캐리어 내에, 예를 들어, 패키지 인서트로서 존재할 때, 용기와 결부된다.

[0187] 일 실시 형태에서, 라벨은, 내용물이 특정 치료 적용을 위해 사용되어야 함을 나타내기 위해 사용된다. 라벨은 또한 본 명세서에 기재된 방법에서와 같은 내용물의 사용을 위한 지시를 나타낸다.

[0188] 특정 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치에 제공된다. 팩은, 예를 들어 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩을 포함한다. 일 실시 형태에서, 팩 또는 디스펜서 장치는 투여를 위한 설명서를 동반한다. 일 실시 형태에서, 팩 또는 디스펜서에는 의약품의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 결부된 안내문이 동반되며, 이 안내문은 인간 또는 수의학 투여를 위한 약물의 형태에 대한 기관의 승인

을 반영한 것이다. 그러한 안내문은, 예를 들어, 처방약에 대한 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품 인서트이다. 일 실시 형태에서, 상용 가능한 약제학적 담체 중에 제형화된, 본 명세서에 제공된 화합물을 함유하는 조성물이 또한 제조되고, 적절한 용기에 넣어지고, 적응 질환의 치료를 위해 라벨링된다.

[0189] **판매 방법**

[0190] 다른 태양에서, 본 명세서에는 항-안드로겐을 상거래의 흐름에 들어가게 하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는, 항-안드로겐을 판매하는 방법이 기술되며, 상기 항-안드로겐은 항-안드로겐을 사용하여 전립선암을 안전하고 효과적으로 치료하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 인서를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 제2 세대 항안드로겐이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 다롤루타마이드, 엔잘루타마이드 또는 아팔루타마이드이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 다롤루타마이드이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 엔잘루타마이드이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 아팔루타마이드이다.

[0191] 추가의 태양에서, 본 명세서에는 항-안드로겐을 함유하는 약제학적 조성물을 상거래의 흐름에 들어가게 하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는, 그러한 약제학적 조성물을 판매하는 방법이 기술되며, 그러한 약제학적 조성물은 항-안드로겐을 사용하여 전립선암을 안전하고 효과적으로 치료하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 인서를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 제2 세대 항안드로겐이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 엔잘루타마이드 또는 아팔루타마이드이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 엔잘루타마이드이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 아팔루타마이드이다.

[0192] 추가의 태양에서, 본 명세서에는 항-안드로겐을 상거래의 흐름에 들어가도록 제공하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는, 항-안드로겐을 판매용으로 제공하는 방법이 기술되며, 상기 항-안드로겐은 항-안드로겐을 사용하여 전립선암을 안전하고 효과적으로 치료하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 인서를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 제2 세대 항안드로겐이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 다롤루타마이드, 엔잘루타마이드 또는 아팔루타마이드이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 다롤루타마이드이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 엔잘루타마이드이다. 일부 실시 형태에서, 항-안드로겐은 아팔루타마이드이다.

[0193] **실시예**

[0194] 이들 실시예는 단지 예시적인 목적을 위해 제공되며, 본 명세서에 제공된 청구범위의 범주를 제한하는 것이 아니다.

[0195] **실시예 1: 전임상 개발**

[0196] ARN 509(아팔루타마이드)는 안드로겐 수용체(AR)의 리간드-결합 도메인에 직접 결합하여 핵 전좌 및 DNA 결합을 손상시키는 차세대 항-안드로겐이다. 아팔루타마이드의 작용 기전은 안드로겐 작용의 길항 작용 및 AR 핵 전좌 및 안드로겐 반응 요소에 대한 DNA 결합의 억제를 통해 이루어지며, 이는 제1 세대 항-안드로겐인 바이칼루타마이드와 구별되는 메커니즘이다. 바이칼루타마이드와 달리, 아팔루타마이드는 CRPC의 시험관내 모델(예를 들어, AR-과발현 전립선암 세포; LNCaP/AR 세포)에서 유의한 효능제 특성을 나타내지 않는다. 안드로겐-구동 유전자인 PSA 및 TMPRSS2의 유전자 전사는 아팔루타마이드에 의해 억제되고, 시험관내에서 이들 단백질 수준의 농도-의존적 감소를 가져온다. 아팔루타마이드는 또한 CRPC 세포의 증식을 감소시킬 뿐만 아니라 생체내에서 아포토시스 및 괴사를 증가시키는 것으로 나타났다. 이들 효과는 CRPC의 무린 종양 모델에서 관찰되는 아팔루타마이드의 항-종양 활성에 의해 지지된다. 이들 모델에서, 아팔루타마이드는 바이칼루타마이드보다 우수한 용량-의존적 종양 성장 억제 및 종양 퇴행을 나타냈다. 도 1은 28일째의 바이칼루타마이드 및 아팔루타마이드의 종양 부피 및 혈장 농도의 변화 퍼센트(워터폴 플롯(waterfall plot) 위의 채워진 원)를 도시한다.

[0197] 아팔루타마이드는 (지질-기반 제형으로 투여될 때) 중간 정도의 분포 용적 및 높은 생체이용률을 갖는 저 클리어런스(low clearance) 분자이다. 아팔루타마이드는 래트, 개, 및 인간 간 S9 분획 및 간 마이크로솜과 함께 최대 120분 동안 인큐베이션될 때 매우 낮은 턴오버를 갖는 것으로 밝혀졌다. 1차 생체내 대사산물은 래트 및 개에서 N-탈메틸화 및 아마이드 가수분해에 의해 형성되었다. 시험관내에서, CYP3A4는 부분적으로 아팔루타마이드의 대사에 관여할 수 있다.

[0198] 아팔루타마이드 및 그의 1차 대사산물인 ARN000308(M3)은 최대 30  $\mu$ M 농도에서 간세포에서의 인간 CYP2B6 및 CYP3A4의 유도제이다. 아팔루타마이드는 인간 사이토크롬 P450 아이소형 CYP2C8의 중간 정도로 강력한 억제제



(IC<sub>50</sub>= 13.9 μM)이지만, 다른 주요 아이소형의 약한 억제제(IC<sub>50</sub>>25 μM)이고; M3은 또한 CYP 주요 아이소형의 약한 억제제(IC<sub>50</sub>>25 μM)이다.

- [0199] 4개의 대사산물이 중 간에 상이한 비율로 확인되었다. 4개 모두를 안드로젠 수용체에 대한 그들의 온-타겟(on-target) 효과에 대해 평가하였다. 대사산물 M1은 AR 길항제로서 본질적으로 비활성인 것으로 밝혀진 반면, 대사산물 M2 및 M4는 아팔루타마이드보다 AR에 대해 대략 30배 덜 강력하였다. 대사산물 M3은 가장 강력한 AR 길항제였지만, 아팔루타마이드보다 여전히 3배 덜 강력하였다. 대사산물 M3은 우세한 대사산물로 간주되며, 아팔루타마이드보다 더 긴 제거 반감기를 갖는다.
- [0200] 투여 13주째까지의 단일-용량 및 반복-용량 독성학 연구를 수컷 스프라그 돌리(SD) 래트 및 수컷 비글 개(오로지 반복-용량 연구)에서 수행하였다. 1,000 mg/kg의 아팔루타마이드의 급성 투여는 SD 래트에서 잘 용인되었으며, 이환율, 사망률 또는 체중 또는 혈청 화학 마커에 대한 유의한 효과는 없었다.
- [0201] 반복-용량 독성학 연구에서, 아팔루타마이드는 13주 연구에서 SD 래트의 경우 최대 100 mg/kg/일의 용량 및 비글 개에서 10 mg/kg/일의 용량에서 잘 용인되었다. 수컷 SD 래트에서, 치사율은 150 mg/kg/일 이상의 용량에서 관찰되었다. 이러한 용량에서 관찰된 이환율/사망률은 투여 후 처음 5일 이내에 발생하였지만; 이러한 높은 용량에서 생존한 동물은 연장된 노출로 시험 물품에 대한 내성을 발달시킨 것으로 보였다. 빈사 상태의 동물에서 관찰된 임상 징후는 입모, 체온저하, 호흡 이상, 탈수, 및 활동 감소였다. 수컷 래트에서의 이환율/사망률의 원인은 병리학적 검사에 의해 결정될 수 없었다. 150 mg/kg/일 이상의 용량에서의 핵심적인 임상 병리학 변화는 콜레스테롤의 유의한 증가(대조군으로부터 200% 초과), 적혈구, 헤모글로빈 및 적혈구용적률의 감소, 및 망상적혈구, 혈소판, 백혈구, 림프구, 호염기구, 및 aPTT의 증가를 포함하였다. 콜레스테롤의 증가는 아팔루타마이드의 항-안드로젠 활성에 기인하며, 언급된 혈액학적 변화의 원인이 되는 것으로 여겨진다. 적혈구 형태의 검사는 과량의 콜레스테롤이 적혈구의 외막으로 전달되어 경도의 용혈성 빈혈을 초래하는 것과 일치하는 변화를 밝혀냈다. 약리학적 효과는 50 mg/kg/일의 낮은 아팔루타마이드 용량에서 수컷 부속 생식 기관(부고환, 전립선, 정낭 및 더 적은 정도로 고환)에서 또한 관찰되었다. 150 mg/kg/일 이상의 아팔루타마이드 용량에서 관찰된 래트 내의 다른 표적 기관은 부신(또한 50 mg/kg/일에서), 간, 뇌하수체, 갑상선, 비장, 타액선, 유선, 및 위를 포함하였다. 타액선 및 위를 제외하고는, 이들 기관에 대한 효과는 또한 아팔루타마이드의 항-안드로젠 효과로 인한 것으로 여겨지고, 많은 경우에 래트의 생리학에 특이적이다.
- [0202] 13주 동안의 아팔루타마이드의 일일 1회 경구 위관영양 투여는 100 mg/kg/일, 즉, 시험된 최고 용량까지 수컷 래트에서 잘 용인되었다. 항-안드로젠 화합물에 특유한 약리학적 변화는 부신, 뇌하수체, 비장, 유선, 정낭, 고환, 전립선, 및 부고환에서 주목된 반면, 비장 및 골수에서의 변화는 경도의 재생성 빈혈과 상호 관련되었다. 100 mg/kg/일의 용량 수준은 관찰되지 않은 유해 효과 수준(NOAE)인 것으로 간주되었으며, 모 화합물에 대해 각각 30.1 μg/mL 및 521 μg·h/mL의 정상 상태(91일째)혈장 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>0-24h</sub> 값과 관련되었다.
- [0203] 수컷 비글 개에서, 인도적 안락사를 필요로 하는 발작은 투여가 개시된 후 7일 내지 14일째에 25 mg/kg/일 이상의 아팔루타마이드 용량에서 일어났다. 25 mg/kg/일의 아팔루타마이드의 매일 투여는 투여 1주 후에 8마리의 동물 중 3마리에서 떨림 및 발작을 초래하였다. 중추신경계(CNS) 독성의 첫 번째 관찰 시 평균 아팔루타마이드 농도는 30.2 μg/mL인 것으로 결정되었으며, 이는 CRPC를 갖는 대상체에서의 반복 투여 동안 측정된 240 mg/일의 3상 용량에서의 평균 아팔루타마이드 정상 상태 C<sub>max</sub>(7.55 μg/mL)보다 약 4배 높았다.
- [0204] 매우 높은 용량에서 개에서 관찰된 경련성 발작이 GABA<sub>A</sub> 수용체에 대한 아팔루타마이드의 기능적 길항 작용의 결과 가능성 있다. 이는 다른 제2 세대 AR 길항제로 관찰된 것과 유사하다. 10 mg/kg/일의 용량은 28일 연구에서 NOAE인 것으로 간주되었으며, 13.2 μg/mL의 아팔루타마이드 C<sub>max</sub> 및 290 μg·h/mL의 AUC<sub>0-24</sub>와 관련되었다. 다른 임상 병리학 및 표적 기관 변화는, 시험된 모든 용량에서 그리고 아팔루타마이드의 항-안드로젠 효과에 기인하는, 콜레스테롤 증가(대조군과 비교하여 최대 50%) 및 부고환, 전립선 및 고환에 대한 효과로 제한되었다.
- [0205] 13주 동안의 아팔루타마이드의 일일 1회 경구 캡슐 투여는 10 mg/kg/일, 즉, 시험된 최고 용량까지 수컷 개에서 잘 용인되었다. 항-안드로젠 화합물에 특유한 총체적 및 미시적 병리학 변화 및 기관 중량 변화가 뇌하수체, 전립선, 고환, 및 부고환에서 주목되었고; 이들 변화는 가역적이었으며, 아팔루타마이드의 예상된 약리학적 효과에 기인하였다. 10 mg/kg/일이 투여된 그룹에서의 더 낮은 체중 성능에 기초하여, 5 mg/kg/일 용량이 NOAE인 것으로 간주되었다. 상응하는 정상 상태(91일째) 혈장 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>0-24h</sub> 값은 모 화합물에 대하여 각각 10.3

$\mu\text{g/mL}$  및  $202 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 였다.

- [0206] 실시예 2: 비-전이성(M0) 거세-저항성 전립선암을 갖는 남성에서의 ARN-509의 다기관, 무작위 배정, 이중-맹검, 위약-대조, III 상 연구
- [0207] 1차 목적
- [0208] 위약에 대하여 아팔루타마이드로 처리된 고위험 NM-CRPC(즉, 10개월 이하의 PSADT)를 갖는 남성의 MFS에서의 우월성을 입증하기 위함.
- [0209] 2차 목적
- [0210] 위약에 대하여 아팔루타마이드로 처리된 NM-CRPC를 갖는 남성에서의 하기 파라미터를 비교하기 위함: 전이까지의 시간(TTM); 무진행 생존(PFS); 증상 진행까지의 시간; 전체 생존(OS); 세포독성 화학요법의 개시까지의 시간; 및 안전성 및 내약성.
- [0211] 기타 목적
- [0212] • 건강-관련 삶의 질 및 전립선암-특이적 증상의 환자-보고 결과(PRO)를 비교하기 위함.
- [0213] • 위약에 대하여 아팔루타마이드로 처리된 고위험 NM-CRPC를 갖는 남성에 대한 의료 자원 활용도(MRU)를 비교하기 위함.
- [0214] • 위약에 대하여 아팔루타마이드로 처리된 고위험 NM-CRPC를 갖는 남성에 대한 PSA 반응율을 비교하기 위함.
- [0215] • 위약에 대하여 고위험 NM-CRPC를 갖는 남성에 대한 PSA 진행까지의 시간을 비교하기 위함.
- [0216] • 위약에 대하여 아팔루타마이드로 처리된 고위험 NM-CRPC를 갖는 남성에 대한 제1 후속 요법에 따른 무진행 생존(PFS2)을 비교하기 위함.
- [0217] • 아팔루타마이드의 집단 약동학(PK)을 평가하기 위함.
- [0218] • 선택된 임상 장소로부터의 환자들의 하위 세트에서의 심실 재분극에 대한 아팔루타마이드의 효과를 평가하기 위함.
- [0219] • 아팔루타마이드 처리에 대한 반응 및 내성을 예측하는 탐색용 바이오마커를 평가하기 위함.
- [0220] 연구 설계
- [0221] 이는 고위험 NM-CRPC를 갖는 대상체에서 위약과 비교한 다국적, 무작위 배정, 이중-맹검, 위약-대조 3상 연구였다. 연구는 적격성을 확립하고 기준선 측정치를 기록하기 위한 무작위 배정 전 최대 35일의 스크리닝 단계, 이중-맹검 처리 단계(28일 처리 주기; 연속 투여), 및 PFS, 생존 상태, 후속 전립선암 요법, PRO, 및 MRU를 모니터링하기 위한 장기간 추적 단계로 이루어졌다. 다기관, 이중-맹검, 임상 시험에서 ADT(의학적 거세 또는 외과적 거세)와 병용된 일일 1회 240 mg의 용량의 아팔루타마이드를 투여하거나 ADT와 함께 위약을 투여하기 위해 NM-CRPC를 갖는 총 1207명의 환자를 2:1 비(아팔루타마이드 아암 내의 806명의 대상체 및 위약 아암 내의 401명의 대상체)로 무작위 배정하였다(연구 1). 연구 설계의 도식적 표현이 도 2에 제시되어 있다. 무작위 배정을 하기와 같이 계층화하였다:
- [0222] • PSADT:  $\leq$  6개월 대  $>$  6개월;
- [0223] • 골-보존제(bone-sparing agent) 사용: 예 대 아니오; 및
- [0224] • 국소-구역 질병: N0 대 N1(즉, 결절성 질병).
- [0225] PSADT의 정확하고 일관된 결정을 보장하기 위하여, IVRS(Interactive Voice Response System)은 무작위 배정 전에 장소에 의해 입력된 날짜에 의한 PSA 값에 기초한 (PSA와 시간의 자연 대수의 선형 회귀 모델을 사용한) PSADT 계산치를 제공하였다. 골-보존제 사용 및 국소-구역 질병과 관련된 인자들은 무작위 배정 시에 장소의 담당자에 의해 입력되었다. 비-응급 안전상의 이유로 연구 동안의 처리 할당의 맹검 해제가 2명의 대상체에 대

해 발생했다.

- [0226] 등록된 환자는 10개월 이하의 전립선 특이 항원(PSA) 배가 시간(PSADT)을 가졌다. 외과적으로 거세되지 않은 모든 환자는 연구 내내 연속적으로 ADT를 받았다. 환자의 칠십삼 퍼센트(73%)는 제1 세대 항-안드로겐에 의한 선행 치료를 받았고; 환자의 69%는 바이칼루타마이드를 투여받았고, 환자의 10%는 플루타마이드를 투여받았다. 전신 코르티코스테로이드는 연구 참가 등록 시에 허용되지 않았다. PSA 결과는 맹검화되었고, 처리 중단을 위해 사용되지 않았다. 어느 하나의 아암에 무작위 배정된 환자는 BICR(blinded central imaging review)에 의해 규정된 질병 진행, 새로운 치료의 개시, 허용 불가능한 독성 또는 철회 시까지 계속 치료를 받아야 했다. BICR-확인 원거리 전이성 질병의 발생 시에, 연구 처리 중단 후 제1 후속 처리를 위한 선택 사항으로서 환자에게 ZYTIGA를 제공하였다.
- [0227] 연구 집단
- [0228] 연구 참가 등록 전에 BICR에 의해 결정된 바와 같은 검출 가능한 원거리 전이의 방사선학적 증거가 없는 18세 이상의 남성이 연구에 적격이었다.
- [0229] 포함 기준:
- [0230] 이 연구에 등록된 대상체는 하기 핵심적인 허용 기준을 충족할 것이 요구되었다:
- [0231] • 10개월 이하의 PSADT로서 정의되는, 전이 발생에 대한 고위험을 동반하는, 신경내분비 분화 또는 소세포 특징이 없는 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 전립선의 선암종. PSADT는 연속 ADT 동안 얻어진 적어도 3개의 PSA 값을 사용하여 계산됨;
- [0232] • 적어도 1주 간격의 PSA의 3회 상승으로서 정의되며 마지막 PSA가 2 ng/mL를 초과하는, 연속 ADT 동안 나타난 거세-저항성 전립선암;
- [0233] • 외과적으로 또는 의학적으로 거세되어, 테스토스테론 수준이 50 ng/dL 미만임. 환자가 의학적으로 거세된 경우, GnRH 유사체에 의한 연속 투여는 무작위 배정하기 적어도 4주 전에 개시되어야 하고, 이는 테스토스테론의 거세 수준을 유지하기 위해 연구 내내 계속되어야 함;
- [0234] • 골다공증의 치료에 적절한 용량 및 투여 스케줄로 골다공증의 치료를 위해 처방된 골-보존제(예를 들어, 데노수맵(denosumab)[PROLIA], 졸레드론산(zoledronic acid)[RECLAST])에 의한 골 손실 예방 치료를 받은 환자는 무작위 배정 전 적어도 4주 동안 안정된 용량을 유지해야 함;
- [0235] • 제1 세대 항-안드로겐(예를 들어, 바이칼루타마이드, 플루타마이드, 닐루타마이드)을 투여받은 환자는 무작위 배정 전 적어도 4주 세척을 가져야 하고, 그리고 세척 후 지속적인 질병(PSA) 진행(PSA의 증가)을 나타내야 함;
- [0236] • 무작위 배정 전 선행 요법 또는 외과적 시술의 모든 급성 독성 효과의 등급 1 또는 기준선으로의 해결;
- [0237] • 적절한 기관 기능;
- [0238] • 환자(또는 법정 대리인)가 무작위 배정 전에 시험의 모든 관련 측면을 고지받았음을 나타내는 고지된 동의서에 서명하고 날짜를 기입함.
- [0239] 제외 기준:
- [0240] 대상체는 연구 전 검사 시에 하기 핵심적인 기준을 충족한 것으로 결정된 경우 연구에 등록하지 않았다:
- [0241] • 중추신경계(CNS) 및 척추 또는 뇌막 침범(involverment)을 포함하는 BICR에 의해 확인된 원거리 전이, 또는 원거리 전이 이력의 존재. 예외: 장골 분기부 아래에 위치한 단축(N1)에서의 2 cm 미만의 골반 림프절은 허용됨;
- [0242] • 원발성 종양(예를 들어, 방광 삼각부의 종양 폐색)으로 인한, 중등도 또는 중증 요로 폐색 또는 수신증과 같은, 의학적 개입을 필요로 하는 증상적 국소-구역 질병;
- [0243] • 차세대 항-안드로겐(예를 들어, 엔잘루타마이드)에 의한 선행 치료;

- [0244] ● CYP17 억제제(예를 들어, 아비라테론 아세테이트, 오테로넬, 갈레테론, 케토코나졸, 아미노글루테티마이드)에 의한 선행 치료;
- [0245] ● 애쥬번트/네오애쥬번트 환경에서 투여되는 경우를 제외한, 전립선암에 대한 선행 화학요법;
- [0246] ● 발작 이력 또는 발작이 쉽게 일어나게 할 수 있는 질환(예를 들어, 무작위 배정 전 1년 이내의 선행 뇌졸중, 뇌 동맥맥 기형, 슈만세포종, 수막종, 또는 수술 또는 방사선 요법에 의한 치료를 필요로 할 수 있는 다른 양성 CNS 또는 뇌막 질병);
- [0247] ● 발작 역치를 낮추는 것으로 알려진 의약, PSA 수준을 감소시킬 수 있는 제품, 전신 코르티코스테로이드, 또는 다른 실험적 치료제와의 동시 요법.
- [0248] ● 하기 질환 중 임의의 것의 이력 또는 증거:
- [0249] ○ 무작위 배정 전 5년 이내의 임의의 선행 악성종양(적절하게 치료된 기저세포 또는 편평세포 피부암, 표재성 방광암, 또는 현재 완전 관해 상태에 있는 임의의 다른 제자리 암(cancer in situ));
- [0250] ○ 무작위 배정 전 6개월 이내의 다음 중 임의의 것: 중증/불안정형 협심증, 심근 경색, 증상적 울혈성 심부전, 동맥 또는 정맥 혈전색전성 사건(예를 들어, 폐색전증, 일시적 허혈성 공격을 포함하는 뇌혈관 사고), 또는 임상적으로 유의한 심실 부정맥;
- [0251] ○ 비제어된 고혈압(160 mmHg 이상의 수축기 혈압 또는 100 mmHg 이상의 확장기 BP). 혈압이 항고혈압 치료에 의해 제어된다면, 비제어된 고혈압의 이력을 갖는 환자는 허용됨;
- [0252] ○ 흡수에 영향을 주는 위장 장애;
- [0253] ○ 활동성 감염, 예컨대 인간 면역결핍 바이러스(HIV); 및/또는
- [0254] ○ 연구자의 의견으로, 연구 절차를 준수하는 환자의 능력을 손상시킬 임의의 다른 질환.
- [0255] *요법 또는 평가로부터의 대상체의 제거:*
- [0256] 대상체 참여는 하기의 이유들 중 임의의 것으로 인해 연구를 완료하기 전에 중단될 수 있다:
- [0257] ● 질병 진행(BICR에 의해 확인됨);
- [0258] ● 대상체의 동의 철회;
- [0259] ● 용량 변경에 의해 적절히 관리될 수 없는 임의의 유해 사건(28일 초과 중지는 스폰서와의 논의를 필요로 하였음);
- [0260] ● 추적 불능
- [0261] ● 임의의 발작 에피소드;
- [0262] ● 연구 처리의 중단을 필요로 하는 프로토콜 위반;
- [0263] ● 연구 절차 불응; 및/또는
- [0264] ● 스폰서의 연구 조기 종료 요청.
- [0265] *인구 통계 및 기준선 특성:*
- [0266] 이천백삼십이 명(2,132명)의 대상체가 고지된 동의서에 서명하였고, 스크리닝되었다. 천이백칠 명(1207명)의 대상체를 무작위 배정하였다. 부적격이었던 925명의 환자 중, 517명의 대상체는 스크리닝 시에 전이성 질병의 존재로 인해 부적격이었다. 하기의 환자 인구 통계 및 기준선 질병 특성은 처리 아암들 사이에서 균형을 이루었다. 연령 중앙값은 74세(48세 내지 97세의 범위)였고, 환자의 26%는 80세 이상이었다. 인종 분포는 백인 66%, 흑인 5.6%, 아시아인 12%, 및 기타 0.2%였다. 두 처리 아암 모두에서 환자의 칠십칠 퍼센트(77%)는 전립선의 선행 수술 또는 방사선 요법을 받았다. 대부분의 환자는 7 이상의 글리슨 점수를 가졌다(81%). 환자의

십오 퍼센트(15%)는 연구 참가 등록 시에 2 cm 미만의 골반 림프절을 가졌다. 등록된 모든 환자는 맹검 중앙 영상화 검토(blinded central imaging review)에 의해 비-전이성인 것으로 확인되었으며, 연구 참가 시에 0 또는 1의 ECOG PS(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 성능 상태 점수를 가졌다.

[0267] 투여량 및 투여

[0268] 아팔루타마이드 240 mg( $8 \times 30$  mg의 연결겔 캡슐, 이어서  $4 \times 60$  mg의 정제) 또는 매칭(matching) 위약이 음식과 함께 또는 음식 없이 일일 1회 경구 복용되었다. 오로지 연결겔 캡슐과 관련하여, 1일 1회 스케줄로 위장 문제가 발생한 경우 대상체는 일일 2회 투여 요법(기간마다 4개의 정제)으로 전환할 수 있다. 아팔루타마이드/위약 용량이 누락된 경우, 이는 생략되고 보충되지 않아야 했다. 이 연구를 위해, 처리 사이클은 4주(28일)로 이루어졌다.

[0269] ADT로서의 GnRH 유사체의 투여 용량 및 빈도는 각각의 라벨에서의 처방 정보를 따랐다. GnRH 유사체 또는 용량의 선택은 테스토스테론의 거세 농도(<50 ng/dL)를 달성하고 유지하도록 임상적으로 처방된 경우 조정될 수 있다.

[0270] 용량 변경

[0271] 대상체내 용량 중지 및/또는 감소는 연구 중단 기준이 충족되지 않았다면 허용되었다.

[0272] ● 임의의 등급의 처리-관련 발작이 보고된 대상체는 연구 약물이 영구적으로 중단되어야 했다.

[0273] ● 등급 1 내지 2의 처리-관련 유해 사건(TEAE)이 보고된 대상체의 경우, 독성의 중증도가 등급 1로 감소되거나 기준선으로 복귀될 때까지 연구자의 재량에 따라 짧은 처리 휴지 기간이 취해져야 했다. 독성이 재발하는 경우, 연구자의 재량에 따라 그 다음 낮은 용량 수준으로의 용량 감소가 허용되었다.

[0274] ● 발작 이외의 등급 3 내지 4의 TEAE가 보고된 대상체의 경우, 연구 약물은 독성의 중증도가 등급 1로 감소되거나 기준선으로 복귀될 때까지 유지되어야 했다. 독성이 등급 3 이상으로 재발한 경우, 아팔루타마이드의 용량은 그 다음 낮은 용량 수준으로 감소되었다.

[0275] ● 최대 2회의 용량 수준 감소가 허용되었다(240 mg에서 180 mg로의 감소; 180 mg에서 120 mg로의 감소).

[0276] ● TEAE로 인해 28일 초과 처리 지연을 필요로 하는 임의의 대상체는 섹션 3.3에 기재된 연구 처리 중단에 대한 기준 중 하나를 충족할 수 있다. 28일 초과 처리 지연 후의 연구 처리의 재시작은 스폰서와의 논의를 필요로 하였다.

[0277] 연구 처리-관련 독성으로 인해 감소된 용량은 일반적으로 재증가되어서는 안되지만, 다시 이전 용량 수준으로의 재증가는 스폰서(또는 피지명자(designee))와 상의하여 허용되었을 수 있다.

[0278] 선행 및 동시 요법

[0279] 연구 동안 대상체에 의해 취해지는 모든 약물 또는 처리 및 적용 이유는 CRF에 기록되어야 한다. GnRH 유사체에 의한 연속 처리 또는 외과적 거세는 필수적이었다. 국소-구역 골반 질병을 위한 구제 방사선 및 국소화된 진행 또는 증상을 처리하기 위한 외과적 시술(예를 들어, 경요도 전립선 절제술[TURP], 요도 및 요관 스텐트 설치술)이 허용되었다. 선행 전립선암 관련 요법의 상세 사항이 표 1에 제공되어 있다.



[0280] [ 표 1 ]

선행 전립선암 요법의 전반적 개요; 처리 의향 집단

ITT 집단	위약(401)	아팔루타마이드(806)	총계(1207)
선행 전립선암 요법			
N	401	803	1204
수술 또는 방사선 요법	307(76.6%)	617(76.6%)	924(76.6%)
수술 단독	69(17.2%)	159(19.7%)	228(18.9%)
방사선 요법 단독	85(21.2%)	157(19.5%)	242(20.0%)
수술 및 방사선 요법 둘 모두	153(38.2%)	301(37.3%)	454(37.6%)
호르몬 요법	400(99.8%)	801(99.4%)	1201(99.5%)
GnRHa	387(96.5%)	780(96.8%)	1167(96.7%)
제 1 세대 항안드로겐	290(72.3%)	592(73.4%)	882(73.1%)
고환절제술	24(6.0%)	47(5.8%)	71(5.9%)
기타	9(2.2%)	17(2.1%)	26(2.2%)
화학요법	7(1.7%)	17(2.1%)	24(2.0%)
기타	32(8.0%)	64(7.9%)	96(8.0%)

[0281]

[0282] 50% 이상의 대상체에 대해 보고된 공통의 부수되는 의약은 진통제(아팔루타마이드: 61%; 위약: 57%), 레닌-안지오텐신 시스템에 작용하는 제제(아팔루타마이드: 55%; 위약: 50%), 및 지질 개질제(아팔루타마이드: 50%; 위약: 51%)를 포함하였다.

[0283] 금지된 요법

[0284] 발작 역치를 감소시키거나 발작을 야기하거나 둘 모두를 야기하는 것으로 알려진 약물은 연구 처리를 받는 동안 금지되었다. (배제 기준에 따른) 다른 금지된 의약은 PSA 수준을 감소시킬 수 있는 생약 제품(예를 들어, 쏘팔메토(saw palmetto)) 및 비-생약 제품; 단기간 사용( $\leq 4$ 주) 이외의 전신(경구/IV/IM) 코르티코스테로이드; 임의의 다른 실험적 치료제; 및 고형 종양을 갖는 환자에서 골격-관련 사건의 예방을 위해 처방된 제제(예를 들어, 데노수맵[XGEVA])를 포함하였다. 골다공증의 예방을 위한 제제(예를 들어, 데노수맵[PROLIA])의 사용은 연구 동안 허용되었다. 5- $\alpha$  환원효소 억제제, 에스트로겐 및 임의의 다른 항암 요법제의 사용은 연구에 등록하기 적어도 4주 전에 중단되어야 했다.

[0285] 제한된 요법

[0286] 연구자는 부수되는 약물, 특히 강한 CYP3A4 유도제 또는 CYP3A4에 의해 대사되는 좁은 치료 지수를 갖는 약물(아팔루타마이드는 CYP3A4의 유도제임), 및 강한 CYP2C8 억제제(예를 들어, 캄피프로질)와 아팔루타마이드의 약물-약물 상호작용에 대한 가능성을 알고 있었다. 아팔루타마이드와 와파린 사이의 약물-약물 상호작용에 대한 가능성은 알려져 있지 않았다. 대상체가 와파린을 복용하는 경우, 연구자는 임상적으로 처방되는 바와 같은 프로트롬빈(PT)/국제 정규화 비(INR)를 재평가하고 그에 따라 와파린의 용량을 조정하도록 권고받았다. 추가로, 가능한 내성 메커니즘으로 인해, 연구 처리 동안의 전신 코르티코스테로이드의 동시 사용은 권장되지 않았고; 단기간 사용( $\leq 4$ 주)은 임상적으로 처방된 경우 허용되었지만, 그의 사용을 가능한 한 빨리 점차 줄여야 했다.

[0287] 아팔루타마이드의 용량 변경

[0288] 대부분의 대상체는 연구 의약의 전체 처방 용량을 용인할 수 있었으며, 아팔루타마이드 아암 내의 대상체의 79% 및 용량 변경을 겪지 않은 위약 아암 내의 대상체의 85%가 그러하였다. 위약 아암(15%)과 비교하여 아팔루타마이드 아암(21%) 내의 대상체에 대해 보고된 용량 감소가 더 많았다. 아팔루타마이드 아암 내의 더 많은 대상체가 위약 아암과 비교하여 1회의 용량 감소를 가진(8.2% 대 3.5%) 반면, 두 처리 아암 둘 모두로부터의 대상체의 유사한 비율이 2회의 용량 감소를 가졌다(각각 13% 대 11%). 아팔루타마이드 아암 내의 대상체에 대한 가장 일반적인 용량 감소 이유는 유해 사건인(아팔루타마이드 아암: 11% 대 위약 아암: 3.3%) 반면, 위약 아암의 경우 "기타"가 가장 일반적인 이유였다(아팔루타마이드 아암: 9.7%; 위약 아암: 12%). 위약 아암(19%)과 비교하여 아팔루타마이드 아암(34%) 내의 대상체에 대해 보고된 TEAE로 인한 용량 중지가 더 많았다. 아팔루타마이드 아암 내의 더 많은 대상체가 위약 아암과 비교하여 1회의 용량 중지를 가진(22% 대 13%) 반면, 두 처리 아암 둘 모두로부터의 대상체의 유사한 비율이 2회 이상의 용량 중지를 가졌다(2회의 용량 중지의 경우, 각각 6.6% 대 5.3%).

[0289] 효능 결과

[0290] 1차 효능 분석: 무전이 생존

[0291] 효능 분석은 ITT 집단을 사용하여 수행되었으며, 이는 1207명의 무작위 배정된 대상체(아팔루타마이드 아암 내의 806명의 대상체 및 위약 아암 내의 401명의 대상체)를 포함하였다. 모든 대상체에 대한 생존 추적 시간 중앙값은 20.3개월이었다.

[0292] 1차 효능 종점은, 무작위 배정으로부터 어느 것이든 먼저 발생한 BICR-확인 뼈 또는 연조직 원거리 전이의 첫 번째 증거 또는 임의의 원인으로 인한 사망의 시점까지의 시간으로서 정의되는 무전이 생존(MFS)이었다. 전이 또는 사망이 없는 대상체에 대한 무전이 생존 데이터는 마지막 종양 평가의 날짜에(또는, 기준선 방문 후에 종양 평가가 수행되지 않은 경우, 무작위 배정 시에) 검열되었다. FDA 및 CHMP 지침에 기초한 검열 규칙을 MFS의 분석에 적용하였다(본문에서는 US 검열 또는 US 외 검열로 지칭됨). 아팔루타마이드에 의한 치료는 MFS를 유의하게 개선하였다.

[0293] 새로운 전이성 병변의 출현은 질병 진행을 나타내었다. 뼈 스캔에서 검출된 새로운 뼈 병변의 경우, 진행을 확인하기 위해 제2 영상화 방식(예를 들어, CT 또는 MRI)이 필요하였다.

[0294] 아팔루타마이드는 원거리 전이 또는 사망의 위험을 72% 감소시켰다. 아팔루타마이드에 대한 MFS 중앙값은 41개월이었고, 위약에 대해서는 16개월이었다(도 3 및 도 4 참조). MFS에 대한 아팔루타마이드의 치료 효과는 모든 하위 그룹에 걸쳐 유리하였고, 전체 집단에 대한 결과와 일치하였다. 모든 대상체 및 하위 그룹에 대한 BICR에 의한 MFS의 비-계층화 분석이 도 4에 제시되어 있다. PSA 배가 시간이 6개월 이하인 대상체에 대한 MFS(HR=0.29)가 PSA 배가 시간이 6개월 초과인 대상체에 대한 결과(HR=0.30) 및 전체 연구 집단에 대한 결과(HR=0.30; 비-계층화 분석)와 일치하였음이 주목할 만하다. 추가로, 이득은 모든 연령 하위 그룹, N0 및 N1 하위 그룹 둘 모두, 및 하나 또는 둘 이상의 선행 호르몬 요법을 받은 대상체에서 또한 주목된다.

[0295] 2차 종점 분석

[0296] 아팔루타마이드 및 ADT로 처리된 환자는 다음과 같은 2차 종점, 즉, 전이까지의 시간(TTM), 무진행 생존(PFS), 및 증상 진행까지의 시간에 대해 ADT 단독으로 처리된 환자에 비해 유의한 개선을 나타냈다. 또한, 전체 생존(OS) 및 세포독성 화학요법의 개시까지의 시간이 또한 개선되었다(표 2 참조).

[0297] [표 1]

효능 분석의 개요			
종점	아팔루타마이드 (n=806) 중앙값(개월)	위약 (n=401) 중앙값(개월)	HR(95% CI) p 값 <sup>1</sup>
무전이 생존(MFS)	40.5	16.2	0.28(0.23 내지 0.35) < 0.0001
전이까지의 시간(TTM)	40.5	16.6	0.27(0.22 내지 0.34) < 0.0001
무진행 생존(PFS)	40.5	14.7	0.29(0.24 내지 0.36) < 0.0001
증상 진행까지의 시간	NR	NR	0.45(0.32 내지 0.63) < 0.0001 <sup>2</sup>
전체 생존(OS)	NR	39.0	0.70(0.47 내지 1.04) 0.0742
세포독성 화학요법의 개시까지의 시간	NR	NR	0.44(0.29 내지 0.66) < 0.0001

NR=미도달

<sup>1</sup> 계층화된 로그-순위 검정으로부터의 p 값

<sup>2</sup> 실제 p 값=0.00000356; 그에 따라, 0.00008의 OBF-타입 효능 경계는 증상 진행에 대한 중간 분석에서 교차됨

[0298]

[0299] 아팔루타마이드에 의한 치료는 위약과 비교하여 증상 진행의 위험을 55%만큼 유의하게 감소시켰다. 관찰된 p-값(0.00000356)은 유의성에 대하여 OBF(O'Brien-Fleming) 효능 경계(p=0.00008)와 교차하였다. (표 2 및 도 5를 참조).

[0300] 전체 생존은 0.700(95% CI: 0.472, 1.038)의 위험비(HR)로 위약보다 아팔루타마이드의 경우 더 길었다. p-값은 0.0742였으며, 이는 통계적 유의성에 대한 미리 규정된 값을 충족하지 못했다.

[0301] 아팔루타마이드로 처리된 환자의 39% 및 위약으로 처리된 환자의 70%가 연구 치료를 중단하였다. 아팔루타마이드로 처리된 환자(56%)와 비교하여 위약으로 처리된 환자의 더 큰 비율(80%)이 후속 요법을 받았다. 진행 후 생존(제1 후속 요법 후 질병 진행 또는 사망까지의 시간으로 정의되는, PFS-2)은 위약으로 처리된 환자와 비교하여 아팔루타마이드로 처리된 환자의 경우 더 길었다(HR=0.489; 95%CI: 0.361, 0.662; p<0.0001).

[0302] 안전성 결과

[0303] 분석된 데이터 세트

[0304] 유해 사건 및 다른 안전성 데이터의 개요는 적어도 1회 용량의 아팔루타마이드 또는 위약을 투여받은 1201명의 대상체(아팔루타마이드 아암 내의 803명의 대상체 및 위약 아암 내의 398명의 대상체)를 포함하는 안전성 집단에 기초한다.

[0305] 유해 사건

[0306] 아팔루타마이드 아암에서 더 일반적으로(>2%) 발생하는 무작위 배정된 임상 연구에서 보고된 가장 일반적인 유해 반응( $\geq 15\%$ )은 피로, 피부 발진, 체중 감소, 관절통, 및 낙상(fall)이었다. 유해 사건으로 인한 중단은 아팔루타마이드로 처리된 환자의 11% 및 위약으로 처리된 환자의 7%에 대해 보고되었다. 위약과 ADT에 대한 ADT에 추가된 아팔루타마이드 상의 환자들 사이의 총 점수 또는 하위 척도 중 임의의 것에 대한 암 요법의 기능적 평가-전립선(FACT-P)의 기준선 분석으로부터의 변화에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 분석 시에, 환자의 61%는 여전히 아팔루타마이드 상에 있었고, 환자의 30%는 여전히 위약 상에 있었다. 표 3은 위약과 비교하여 빈도의 2% 절대 증가로 발생했거나 특별한 관심을 끄는 사건이었던 아팔루타마이드 아암 상에서의 유해 반응을 나타낸다.

[0307] [표 3]

연구 1에서 아팔루타마이드로 인한 유해 반응 기관계 분류 유해 반응	아팔루타마이드 N=803		위약 N=398	
	모든 등급 %	등급 3 내지 4 %	모든 등급 %	등급 3 내지 4 %
일반적 장애 및 투여 부위 상태				
피로 <sup>4</sup>	30.4	0.9	21.1	0.3
근골격계 및 결합 조직 장애				
관절통 <sup>4</sup>	15.9	0	7.5	0
피부 및 피부 조직 장애				
피부 발진 <sup>1</sup>	23.8	5.2	5.5	0.3
소양증 <sup>4</sup>	6.2	0.2	1.5	0
신경계 장애				
발작	0.2	0	0	0
대사 및 영양 장애				
고콜레스테롤혈증	6.1	0	1.5	0
고중성지방혈증	3.5	0.6	0.8	0.3
손상, 중독 및 시술 후 합병증				
골절 <sup>2</sup>	11.7	2.7	6.5	0.8
낙상 <sup>4</sup>	15.6	1.7	9.0	0.8
조사				
체중 감소 <sup>4</sup>	16.1	1.1	6.3	0.3
내분비 장애				
갑상선기능저하증 <sup>3</sup>	8.1	0	2.0	0

<sup>1</sup> 발진, 반질상무진성 발진(rash maculo-papular), 전신성 발진, 두드러기, 소양성 발진, 특발성 발진, 전신성 발진, 다형 홍반, 무진성 발진, 피부 홍반, 경직성 발진, 경직성 발진, 후만성 발진, 무진성 발진, 악성 발진, 무진성 발진, 농포성 발진, 수포, 무진, 유사전포진, 피부 미란, 및 소수포성 발진을 포함함  
<sup>2</sup> 늑골 골절, 요추 골절, 척추 압박 골절, 척수 골절, 족부 골절, 둔부 골절, 상완골 골절, 흉추 골절, 상지 골절, 전골 골절, 수부 골절, 치골 골절, 비골 골절, 발목 골절, 압박 골절, 늑연골 골절, 안면골 골절, 하지 골절, 골다공증성 골절, 손목 골절, 전열 골절, 비골 골절, 미골 골절, 골반 골절, 요골 골절, 흉골 골절, 폐로 골절, 외상성 골절, 경추 골절, 대퇴경부 골절, 경골 골절을 포함함  
<sup>3</sup> 갑상선기능저하증, 혈중 갑상선자극호르몬 증가, 티록신 감소, 자가면역 갑상선염, 유리 티록신 감소, 트라이요오도티로닌 감소를 포함함  
<sup>4</sup> 등급 4의 경위는 이러한 반응에 대해 존재하지 않음

[0308]

[0309] 1. 피부 발진

[0310] 아팔루타마이드와 관련된 피부 발진은 가장 일반적으로 황반성 또는 반점상구진성으로 기재되었다. 피부 발진의 유해 사건은 위약으로 처리된 환자의 5.5%에 대하여 아팔루타마이드로 처리된 환자의 24%에 대해 보고되었다. 등급 3의 피부 발진(30% 초과)의 신체 표면적(BSA)에 걸쳐 있는 것으로 정의됨)은 위약(0.3%)에 대하여 아팔루타마이드 처리(5.2%)로 보고되었다. 독성 표피 괴사용해(TEN) 또는 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS)의 사건은 보고되지 않았다.

[0311] 피부 발진의 발생은 82일의 아팔루타마이드 처리의 중앙값에서 나타났고, 환자의 81%에 대해 발진의 발생으로부터 60일의 중앙값 이내에 해결되었다. 이용된 의약은 국소 코르티코스테로이드, 전신 코르티코스테로이드 및 경구 항히스타민제를 포함하였다. 피부 발진이 있는 환자 중에서, 용량 증가는 28%에서 발생하였고, 용량 감소는 12%에서 발생하였다. 피부 발진은 다시 시험된 환자의 대략 절반에서 재발하였으며, 심각한 알레르기 반응은 없었다. 피부 발진은 피부 발진을 경험한 환자의 9%에서 아팔루타마이드 처리 중단으로 이어졌다.

[0312] 2. 낙상 및 골절

[0313] 골절은 아팔루타마이드로 처리된 환자의 11.7% 및 위약으로 처리된 환자의 6.5%에 대해 보고되었다. 환자의 절반은 둘 모두의 처리 그룹에서 골절 사건 전 7일 이내에 낙상을 겪었다. 낙상은 아팔루타마이드로 처리된 환자의 15.6% 및 위약으로 처리된 환자의 9.0%에 대해 보고되었다.

[0314] 3. 갑상선기능저하증

[0315] 갑상선기능저하증은 4개월마다 갑상선 자극 호르몬(TSH)의 평가에 기초하여 아팔루타마이드로 처리된 환자의



8.1% 및 위약으로 처리된 환자의 2.0%에 대해 보고되었다. 등급 3 또는 4의 유해 사건은 없었다. 갑상선기능저하증은 아팔루타마이드 아암 내의 갑상선 대체 요법을 이미 받은 환자의 28% 및 위약 아암 내의 환자의 5.9%에서 발생하였다. 갑상선 대체 요법을 받지 않는 환자에서, 갑상선기능저하증은 아팔루타마이드로 처리된 환자의 5.7% 및 위약으로 처리된 환자의 0.8%에서 발생하였다. 임상적으로 처방될 때, 갑상선 대체 요법이 개시되어야 하거나 용량 조정되어야 한다.

[0316] 4. 실험실검사수치 이상

[0317] 고콜레스테롤혈증은 아팔루타마이드로 처리된 환자의 6.1% 및 위약으로 처리된 환자의 1.5%에서 관찰되었다. 고중성지방혈증은 아팔루타마이드로 처리된 환자의 3.5% 및 위약으로 처리된 환자의 0.8%에서 관찰되었다.

[0318] 결론

[0319] ADT와 병용된 아팔루타마이드는 NM-CRPC를 갖는 환자에 대해 ADT 단독과 비교하여 우수한 효능을 나타냈다. 아팔루타마이드 + ADT는 ADT 단독과 비교하여 MFS, TTM, PFS, 및 증상 진행까지의 시간을 유의하게 개선하였다. 생존 데이터가 MFS에 대한 이러한 분석 시점에서 아직 성숙되지 않았지만, 아팔루타마이드 + ADT에 의한 처리는 ADT 단독과 비교하여 유리한 OS를 가져왔다. 추가로, 세포독성 화학요법의 개시까지의 시간에 대한 설득력 있는 결과가 관찰되었다. PSA 반응율, PSA 진행까지의 시간, 및 제1 후속 요법 동안의 무진행 생존(PFS2)을 포함하는 임상적으로 관련된 종점들에 걸쳐 유의한 개선이 일관되게 관찰되었다. 대체로 무증상인 NM-CRPC를 갖는 남성의 집단에서 ADT에 대한 아팔루타마이드의 부가로부터 삶의 질에 영향을 미치는 악영향 또는 증상의 악화는 없었다. 피부 발진, 낙상, 골절, 및 갑상선기능저하증에서의 작은 수치적 증가를 제외하고는, ADT와 병용된 아팔루타마이드는 ADT만을 받은 대상체와 비교하여 TEAE의 발생률에서 임상적으로 의미있는 증가를 갖지 않았다. 보고된 대부분의 TEAE는 등급 1 또는 등급 2였으며, 용량-제한적이지 않았다.

[0320] 등급 3의 사건은 관리 가능하였으며, 이는 고혈압(둘 모두의 처리 아암의 경우) 및 아팔루타마이드 아암의 경우(그룹화된 용어로서의) 피부 발진과 주로 관련되었고,

[0321] 둘 모두의 처리 아암에서 TEAE로 인한 처리 중단률은 낮았다(위약 아암에서의 7%에 대하여 아팔루타마이드 아암에서의 11%). 총괄적으로, 데이터는 전이 위험이 높은 NM CRPC를 가진 대상체의 치료에 대해 아팔루타마이드 + ADT 요법의 유리한 이익-위험 프로파일을 나타낸다.

[0322] 실시예 3: 약리학 및 약동학

[0323] 약리학

[0324] 심장 전기생리학

[0325] QT 간격의 일일 1회 아팔루타마이드 240 mg의 효과를 전용 QT 연구에서 CRPC를 갖는 환자에서 평가하였다. 정상 상태의 모든 시점에 걸쳐, 프리데리시아(Fridericia) 보정 방법에 기초할 때, 기준선으로부터의 평균 QT 간격 변화에서 20 ms 초과와 차이는 없었다.

[0326] 약동학

[0327] 아팔루타마이드 및 그의 활성 대사산물의 집단 PK 분석을 수행하였다. 반복 1일 1회 투여 후, 아팔루타마이드 노출( $C_{max}$  및 농도 곡선 하 면적[AUC])은 30 내지 480 mg의 용량 범위에 걸쳐 용량-비례 방식으로 증가하였다. 일일 1회 240 mg의 투여 후, 4주 후에 아팔루타마이드 정상 상태가 달성되었고, 평균 축적 비는 단일 용량에 비해 대략 5배였다. 정상 상태에서, 아팔루타마이드에 대한 평균(CV%)  $C_{max}$  및 AUC 값은 각각 6  $\mu\text{g/mL}$ (28%) 및 100  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (32%)였다. 아팔루타마이드 혈장 농도의 일일 변동은 작았으며, 평균 피크 대 골 비는 1.63이었다. 반복 투여로 겔보기 클리어런스(CL/F)의 증가가 관찰되었으며, 이는 아팔루타마이드 자체의 대사의 유도로 인한 것일 가능성이 있다.

[0328] 정상 상태에서, 주요 활성 대사산물인 N-데스메틸 아팔루타마이드에 대한 평균 (CV%)  $C_{max}$  및 AUC 값은 각각 5.9  $\mu\text{g/mL}$ (18%) 및 124  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (19%)였다. N-데스메틸 아팔루타마이드는 1.27의 평균 피크 대 골 비를 갖는 정상 상태에서의 평탄한 농도-시간 프로파일을 특징으로 한다.

[0329] 반복-용량 투여 후 N-데스메틸 아팔루타마이드에 대한 평균 (CV%) AUC 대사산물/모 약물 비는 약 1.3(21%)이었다. 전신 노출, 상대 효능, 및 약동학적 특성에 기초하여, N-데스메틸 아팔루타마이드는 아팔루타마이드의 임상 활성에 기여할 가능성이 있다.

- [0330] 흡수
- [0331] 경구 투여 후, 피크 혈장 농도( $t_{max}$ )를 달성하기 위한 시간 중앙값은 2시간(범위: 1 내지 5시간)이었다. 평균 절대 경구 생체이용률은 대략 100%이며, 이는 아팔루타마이드가 경구 투여 후에 완전히 흡수됨을 나타낸다.
- [0332] 공복 상태에서 그리고 고지방식과 함께 건강한 환자로의 아팔루타마이드의 투여는  $C_{max}$  및 AUC의 임상적으로 관련된 변화를 가져오지 않았다.  $t_{max}$ 에 도달하기 위한 시간 중앙값은 음식으로 약 2시간 지연되었다(도 1 참조) [투여량 및 투여(2.1)참조].
- [0333] 분포
- [0334] 아팔루타마이드의 정상 상태에서의 평균 겉보기 분포 용적은 약 276 L이다. 아팔루타마이드의 분포 용적은 체 내 총 수분의 용적보다 크며, 이는 광범위한 혈관의 분포를 나타낸다.
- [0335] 아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드는 각각 혈장 단백질에 96% 및 95% 결합되어 있고, 농도 의존성 없이 혈청 알부민에 주로 결합한다.
- [0336] 제거
- [0337] 아팔루타마이드의 CL/F는 단일 투여 후 1.3 L/h이며, 일일 1회 투여 후 정상 상태에서 2.0 L/h로 증가한다. 환자에서 아팔루타마이드에 대한 평균 유효 반감기는 정상 상태에서 약 3일이다.
- [0338] 대사
- [0339]  $^{14}$ C-표지 아팔루타마이드 240 mg의 단일 경구 투여 후, 아팔루타마이드, 활성 대사산물인 N-데스메틸 아팔루타마이드, 및 비활성 카르복실산 대사산물이 혈장에서  $^{14}$ C-방사능의 대부분을 차지하였으며, 총  $^{14}$ C-AUC의 45%, 44%, 및 3%를 각각 나타냈다. 대사는 아팔루타마이드의 주된 제거 경로이다. 이는 주로 CYP2C8 및 CYP3A4에 의해 대사되어 N-데스메틸 아팔루타마이드를 형성한다. 아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드는 카복실에스테라제에 의해 추가로 대사되어 비활성 카르복실산 대사산물을 형성한다. 아팔루타마이드의 대사에서 CYP2C8 및 CYP3A4의 기여는 단일 용량 후 58% 및 13%인 것으로 추정되지만, 정상 상태에서는 각각 40% 및 37%로 변한다.
- [0340] 배설
- [0341] 주로 대사산물의 형태인 아팔루타마이드는 주로 소변을 통해 제거된다. 방사성표지된 아팔루타마이드의 단일 경구 투여 후, 방사능의 89%가 투여 후 70일째까지 회수되었다: 65%는 소변에서 회수되었고(용량의 1.2%는 변하지 않은 아팔루타마이드로 그리고 2.7%는 N-데스메틸 아팔루타마이드로 회수됨) 및 24%는 대변에서 회수되었다(용량의 1.5%는 변하지 않은 아팔루타마이드로 그리고 2%는 N-데스메틸 아팔루타마이드로 회수됨).
- [0342] 특정 집단
- [0343] 아팔루타마이드의 약동학에 대한 신장 손상, 간 손상, 연령, 인종, 및 다른 외인성 인자의 효과는 도 6에 요약되어 있다. 경도(60 내지 89 mL/분/1.73 m<sup>2</sup>의 eGFR) 또는 중등도(30 내지 59 mL/분/1.73 m<sup>2</sup>의 eGFR) 신장 손상이 있거나, 경도(Child-Pugh A) 또는 중등도(Child-Pugh B) 간 손상이 있거나, 연령이 18세 내지 94세 범위이거나, 다양한 인종 간의 대상체에서 아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드의 약동학에서의 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 신장 손상 또는 말기 신장 질환(29 mL/분/1.73 m<sup>2</sup> 이하의 eGFR)의 잠재적 효과는 불충분한 데이터로 인해 확립되지 않았다. 임상 및 약동학적 데이터는 중증 간 손상(Child-Pugh Class C)이 있는 환자에 대해 이용 가능하지 않다.
- [0344] 실시예 4: 약물 상호작용
- [0345] 약물 상호작용
- [0346] 아팔루타마이드에 대한 기타 의약의 영향
- [0347] 1. 강한 CYP2C8 억제제
- [0348] 약물-약물 상호작용 연구에서, 겐피브로질(강한 CYP2C8 억제제)과 함께 240 mg 단일 용량으로서의 아팔루타마이드의 공동 투여 후, 아팔루타마이드  $C_{max}$ 는 21% 감소한 반면 AUC는 68% 증가하였다. 시뮬레이션은 겐피브로질이

아팔루타마이드의 정상 상태  $C_{max}$  및 AUC를 각각 32% 및 44% 증가시킬 수 있음을 시사한다. 활성 모이어티(미결합 아팔루타마이드 + 효능-조정 미결합 활성 대사산물의 합)에 대하여, 정상 상태  $C_{max}$  및 AUC는 각각 19% 및 23% 증가될 수 있다(도 6 참조).

[0349]

## 2. 강한 CYP3A4 억제제

[0350]

약물-약물 상호작용 연구에서, 이트라코나졸(강한 CYP3A4 억제제)과 함께 240 mg 단일 용량으로서의 아팔루타마이드의 공동 투여 후, 아팔루타마이드  $C_{max}$ 는 22% 감소한 반면 AUC는 유사하였다. 시뮬레이션은 케토코나졸(강한 CYP3A4 억제제)이 아팔루타마이드의 정상 상태  $C_{max}$  및 AUC를 각각 38% 및 51% 증가시킬 수 있음을 시사한다. 활성 모이어티에 대하여, 정상 상태  $C_{max}$  및 AUC는 각각 23% 및 28% 증가될 수 있다(도 6 참조).

[0351]

## 3. CYP3A4/CYP2C8 유도제

[0352]

아팔루타마이드의 약동학에 대한 CYP3A4 또는 CYP2C8 유도제의 효과는 생체내에서 평가되지 않았다. 시뮬레이션은 리팜핀(강한 CYP3A4 및 중간 정도의 CYP2C8 유도제)이 아팔루타마이드의 정상 상태  $C_{max}$  및 AUC를 각각 25% 및 34% 감소시킬 수 있음을 시사한다. 활성 모이어티에 대하여, 정상 상태  $C_{max}$  및 AUC는 각각 15% 및 19% 감소될 수 있다(도 6 참조).

[0353]

## 4. 산 강하제

[0354]

아팔루타마이드는 관련 생리학적 pH 조건 하에서 이온화 가능하지 않으며, 그에 따라 산 강하제(예를 들어, 양성자 펌프 억제제,  $H_2$ -수용체 길항제, 제산제)는 아팔루타마이드의 용해도 및 생체이용률에 영향을 줄 것으로 예상되지 않는다.

[0355]

## 5. 수송체에 영향을 주는 약물

[0356]

시험관내에서, 아팔루타마이드 및 그의 N-데스메틸 대사산물은 P-gp에 대한 기질이지만, BCRP, OATP1B1, 및 OATP1B3에 대한 기질은 아니다. 아팔루타마이드는 경구 투여 후 완전히 흡수되기 때문에, P-gp는 아팔루타마이드의 흡수를 제한하지 않으며, 그에 따라 P-gp의 억제 또는 유도는 아팔루타마이드의 생체이용률에 영향을 줄 것으로 예상되지 않는다.

[0357]

다른 의약에 대한 아팔루타마이드의 효과

[0358]

다른 약물의 약동학에 대한 아팔루타마이드의 효과는 도 7에 요약되어 있다.

[0359]

## 1. 주요 CYP 아이소형 기질

[0360]

시험관내 연구는 아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드가 중간 정도 내지 강한 CYP3A4 및 CYP2B6 유도제이고, CYP2B6 및 CYP2C8의 중간 정도의 억제제이며, CYP2C9, CYP2C19, 및 CYP3A4의 약한 억제제임을 보여주었다. 아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드는 치료적 관련 농도에서 CYP1A2 및 CYP2D6에 영향을 주지 않는다. 각테일 접근법을 사용한 약물-약물 상호작용 연구에서, 단일 경구 용량의 민감성 CYP 기질과 함께 아팔루타마이드의 공동 투여는 미다졸람(CYP3A4 기질)의 AUC의 92% 감소, 오메프라졸(CYP2C19 기질)의 AUC의 85% 감소, 및 S-와파린(CYP2C9 기질)의 AUC의 46% 감소를 가져왔다. 아팔루타마이드는 CYP2C8 기질에 대한 노출 시에 임상적으로 의미있는 변화를 야기하지 않았다(도 7 참조).

[0361]

## 2. P-gp, BCRP 및 OATP1B1 기질

[0362]

아팔루타마이드는 임상적으로 약한 P-gp 및 BCRP/OATP1B1 유도제인 것으로 나타났다. 각테일 접근법을 사용한 약물-약물 상호작용 연구는 단일 경구 용량의 민감성 수송체 기질과 함께 아팔루타마이드의 공동 투여가 펙소페나딘(P-gp 기질)의 AUC의 30% 감소 및 로수바스타틴(BCRP/OATP1B1 기질)의 AUC의 41% 감소를 가져왔지만  $C_{max}$  에는 영향을 미치지 않았음을 보여주었다(도 7 참조).

[0363]

## 3. UDP-글루쿠로노실 트랜스퍼라제(UGT) 기질

[0364]

아팔루타마이드에 의한 CYP3A4의 유도는 UDP-글루쿠로노실 트랜스퍼라제(UGT)가 또한 핵 프레그난 X 수용체(pregnane X receptor, PXR)의 활성화를 통해 유도될 수 있음을 시사한다. UGT의 기질인 의약과 함께 아팔루타마이드의 동시 투여는 이러한 의약에 대한 더 낮은 노출을 가져올 수 있다.

- [0365] 4. OCT2, OAT1, OAT3 및 MATE 기질
- [0366] 시험관내 데이터에 기초하여, 아팔루타마이드 및 그의 N-데스메틸 대사산물에 의한 유기 양이온 수송체 2(OCT2), 유기 음이온 수송체 3(OAT3) 및 MATE(multidrug and toxin extrusion)의 억제는 배제될 수 없다. 유기 음이온 수송체 1(OAT1)의 시험관내 억제는 관찰되지 않았다. 시뮬레이션은 아팔루타마이드가 메트포르민(OCT2/MATE 기질) 및 벤질페니실린(OAT3 기질)에 대한 노출 시에 임상적으로 의미있는 변화를 야기하지 않음을 시사한다(도 7 참조).
- [0367] **실시예 5: 비임상 독성**
- [0368] **발암, 돌연변이유발, 생식능 손상**
- [0369] 아팔루타마이드의 발암 가능성을 평가하기 위한 장기간 동물 연구는 수행되지 않았다. 아팔루타마이드는 박테리아 복귀 돌연변이(Ames) 검정에서 돌연변이를 유도하지 않았으며, 시험관내 염색체 이상 시험, 생체내 래트 소핵 검정 또는 생체내 래트 코멧(Comet) 검정에서 유전독성이 없었다.
- [0370] 수컷 생식능은, 아팔루타마이드의 약리학적 활성과 일치하는 반복-용량 독성 연구에서의 발견에 기초하여 아팔루타마이드에 의한 처리에 의해 손상될 가능성이 있다. 수컷 래트(최대 26주) 및 개(최대 39주)에서의 반복-용량 독성 연구에서, 위축, 무정액증/정액저하증, 변성 및/또는 생식계에서의 과형성 또는 비대는 래트의 경우 25 mg/kg/일 이상(AUC에 기초한 인간 노출의 1.4배)에서 관찰되었고, 개의 경우 2.5 mg/kg/일 이상(AUC에 기초한 인간 노출의 0.9배)에서 관찰되었다.
- [0371] 수컷 래트에서의 생식능 연구에서, 2차 성선 및 부고환의 중량 감소와 함께 정자 농도 및 운동성, 교미 및 번식률(미처리 암컷과의 짝짓기 시)의 감소가 25 mg/kg/일 이상(AUC에 기초한 인간 노출과 거의 동일함)으로 4주 투여 후에 관찰되었다. 수컷 래트에 대한 효과는 마지막 아팔루타마이드 투여로부터 8주 후에 가역적이었다.
- [0372] **실시예 6: 아팔루타마이드의 제형**
- [0373] 아팔루타마이드/매칭된 위약은, 투명 내지 흐릿한 담황색 내지 황색을 갖는, 30 mg 강도, 크기 18의 연질겔 장방형 캡슐(ARN-509 연질겔 캡슐, 30 mg)에 충전시킨 비수성 지질계 용액으로서 원래 제형화되었다. 아팔루타마이드/매칭된 위약의 각각의 30 mg 연질겔 캡슐은 하기 비활성 성분을 함유하였다: 비타민 E d- $\alpha$ -토코페릴 폴리 에틸렌 글리콜 숙시네이트 1000 NF(비타민 E TPGS), 폴리에틸렌 글리콜 400 NF/EP(PEG 400), 글리세롤 모노카프릴로카프레이트 EP(Capmul MCM), 카프릴로카프로일 마크로글리세라이드 NF/EP(Acconon MC8-2), 젤라틴 NF/EP(195 Acid Bloom), 50:50 소르비톨/글리세린 블렌드 USP/EP, 정제수 USP/EP, 중쇄(medium chain) 트라이글리세라이드 NF/EP(분획화된 코코넛유), 및 레시틴, 미표백 NF(Capsulec gel 60). 젤라틴인 195 Acid Bloom NF/EP는 소에서 유래되었고, 산업용 FDA 지침(FDA's Guidance for Industry) - The Sourcing and Processing of Gelatin to Reduce the Potential Risk Posed by Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in FDA-regulated Products for Human Use (1997년 9월) - 에 따라 인증되었다. 연구 맹검을 유지하기 위하여 위약 캡슐을 크기, 색상, 및 형상 면에서 활성 연구 약물과 일치시켰다.
- [0374] 아팔루타마이드/위약 연질겔 캡슐은 캡슐과 관련된 안정성 문제 및 대상체에 대한 큰 캡슐 부담(4개의 정제와 비교하여 8개의 캡슐)으로 인해 정제(산업용 제형)로 대체되었다.
- [0375] 연구에 새로 등록된 대상체는 정제만을 투여받은 반면, 수정 당시에 진행 중인 대상체는 캡슐에서 정제로 전환되었다. 아팔루타마이드 정제는 60 mg의 아팔루타마이드 및 하기 비활성 성분을 함유하였다: 하이드록시프로필 메틸셀룰로스-아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS), 콜로이드성 무수 실리카, 크로스카멜로스 나트륨, 미정질 셀룰로스, 규화 미정질 셀룰로스, 및 마그네슘 스테아레이트. 구매 가능한 OPADRY 코팅 분말을 필름 코팅에 사용하였는데, 이는 폴리비닐 알코올(부분적으로 가수분해됨), 이산화티타늄, 폴리에틸렌 글리콜, 활석, 및 착색제인 산화철 옐로우 및 산화철 블랙(E172)으로 구성되었다. 이는 스폰서의 책임 하에 제조 및 제공되었다. 연구 맹검을 유지하기 위하여 위약 정제를 크기, 색상, 및 형상 면에서 활성 연구 약물과 일치시켰다.
- [0376] **실시예 7 최종 FDA 승인된 약물 제품 라벨**
- [0377] FDA는 ERLEADA<sup>™</sup>(아팔루타마이드)에 대해 2018년 2월 14일에 하기 약물 제품 라벨을 승인하였으며, 이는 아팔루타마이드에 대한 참조 목록 상의 약물 및 참조 표준이다.
- [0378] **처방 정보의 중요 부분들**

- [0379] 이들 중요 부분은 ERLEADA를 안전하고 효과적으로 사용하는 데 필요한 모든 정보를 포함하지 않는다. ERLEADA에 대한 전체 처방 정보를 참조한다.
- [0380] 경구 사용을 위한, ERLEADA<sup>TM</sup> (아팔루타마이드) 정제
- [0381] 최초 미국 승인 - 2018년
- [0382] -----적응증 및 사용법-----
- [0383] ERLEADA는 비-전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 환자의 치료를 위해 처방되는 안드로겐 수용체 억제제이다.  
(1)
- [0384] -----투여량 및 투여-----
- [0385] ERLEADA 240 mg(4개의 60 mg 정제)을 일일 1회 경구 투여한다. 정제를 전체적으로 삼킨다. ERLEADA는 음식과 함께 또는 음식 없이 복용될 수 있다. (2.1)
- [0386] 환자는 또한 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 유사체를 동시에 투여받거나 양측적 고환절제술을 받았어야 한다.  
(2.1)
- [0387] -----투여 형태 및 강도-----
- [0388] 정제: 60 mg(3)
- [0389] -----금기증-----
- [0390] 임신(4, 8.1)
- [0391] -----경고 및 주의 사항-----
- [0392] • 낙상 및 골절은 ERLEADA를 투여받은 환자의 16% 및 12%에서 각각 발생했다. 골절 및 낙상 위험에 대해 환자를 평가하고, 확립된 가이드라인에 따라 뼈 표적화된 제제로 환자를 치료한다. (5.1)
- [0393] • ERLEADA를 투여받은 환자의 0.2%에서 발작이 일어났다. 치료 동안 발작을 일으키는 환자의 경우 ERLEADA를 영구적으로 중단시킨다. (5.2)
- [0394] -----유해 반응-----
- [0395] 가장 일반적인 유해 반응( $\geq 10\%$ )은 피로, 고혈압, 발진, 설사, 오심, 체중 감소, 관절통, 낙상, 작열감, 식욕 감소, 골절, 및 말초 부종이다. (6.1)
- [0396] 의심되는 유해 반응을 보고하기 위해, 1-800-526-7736(1-800-JANSSEN)로 Janssen Products, LP에 또는 1-800-FDA-1088 또는 [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)로 FDA에 연락한다.
- [0397] -----약물 상호작용-----
- [0398] • CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, UGT, P-gp, BCRP, 또는 OATP1B1의 민감성 기질인 의약과의 동시 사용은 이들 의약의 활성의 손실을 가져올 수 있다. (7.2)
- [0399] -----특정 집단에서의 사용-----
- [0400] • 생식 능력이 있는 여성 및 남성: 생식 능력이 있는 여성 파트너가 있는 남성에게 효과적인 피임을 사용할 것을 권한다. (8.3)
- [0401] 환자 카운슬링 정보(PATIENT COUNSELING INFORMATION) 및 FDA-승인 환자 라벨링에 대해서는 17을 참조한다.



[0402] 개정: 2018년 2월

전체 처방 정보: 목차\*

<b>1 적응증 및 사용법</b>	<b>12 임상 약리학</b>
<b>2 투여량 및 투여</b>	12.1 작용 기전
2.1 권장 투여량	12.2 약력학
2.2 용량 변경	12.3 약동학
<b>3 투여 형태 및 강도</b>	<b>13 비임상 독성</b>
<b>4 금기증</b>	13.1 발암, 돌연변이유발, 생식능 손상
<b>5 경고 및 주의 사항</b>	<b>14 임상 연구</b>
5.1 낙상 및 골절	<b>16 공급/보관 및 취급 방식</b>
5.2 발작	<b>17 환자 카운슬링 정보</b>
<b>6 유해 반응</b>	
6.1 임상 시험 경험	
<b>7 약물 상호작용</b>	
7.1 ERLEADA에 대한 다른 약물의 효과	
7.2 다른 약물에 대한 ERLEADA의 효과	
<b>8 특정 집단에서의 사용</b>	
8.1 임신	
8.2 수유	
8.3 생식 능력이 있는 여성 및 남성	
8.4 소아 사용	
8.5 노인 사용	
<b>10 과량 투여</b>	
<b>11 제품 일반 사항(DESCRIPTION)</b>	

\*전체 처방 정보로부터 생략된 섹션 또는 하위 섹션은 열거되지 않는다.

[0403]

[0404] 전체 처방 정보

[0405] 1 적응증 및 사용법

[0406] ERLEADA는 비-전이성 거세-저항성 전립선암(NM-CRPC)을 갖는 환자의 치료를 위해 처방된다.

[0407] 2 투여량 및 투여

[0408] 2.1 권장 투여량

[0409] ERLEADA의 권장 용량은 일일 1회 경구 투여되는 240 mg(4개의 60 mg 정제)이다. 정제를 전체적으로 삼킨다. ERLEADA는 음식과 함께 또는 음식 없이 복용될 수 있다.

[0410] 환자는 또한 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 유사체를 동시에 투여받거나 양측적 고환절제술을 받았어야 한다.

[0411] 2.2 용량 변경

[0412] 환자가 등급 3 이상의 독성 또는 용인할 수 없는 부작용을 경험하는 경우, 증상이 등급 1 이하 또는 원래 등급으로 개선될 때까지 투여를 중지하고, 이어서, 보증되는 경우, 동일한 용량 또는 감소된 용량(180 mg 또는 120 mg)으로 재개한다.

[0413] 3 투여 형태 및 강도

[0414] 정제(60 mg): 한 쪽 면에 "AR 60"으로 디보싱(debossing)된, 약간 황색 내지 회색을 띠는 녹색의 장방형 필름 코팅정.

[0415] 4 금기증

[0416] 임신

[0417] ERLEADA는 태아 상해(fetal harm) 및 임신의 잠재적인 소실을 야기할 수 있다[특정 집단에서의 사용(8.1) 참조].

[0418] 5 경고 및 주의 사항

[0419] 5.1 낙상 및 골절

[0420] ERLEADA를 투여받은 환자의 경우 낙상 및 골절이 발생하였다. 골절 및 낙상 위험에 대해 환자를 평가한다. 확립된 치료 가이드라인에 따라 골절 위험이 있는 환자를 모니터링 및 관리하고, 골 표적화된 제제의 사용을 고려한다.

[0421] 무작위 배정 연구(SPARTAN)에서, 위약으로 처리된 환자의 9%와 비교하여 ERLEADA로 처리된 환자의 16%에서 낙상이 발생하였다. 낙상은 의식 상실 또는 발작과 관련되지 않았다. 골절은 ERLEADA로 처리된 환자의 12% 및 위약으로 처리된 환자의 7%에서 발생하였다. 등급 3 내지 4의 골절은 ERLEADA로 처리된 환자의 3% 및 위약으로

처리된 환자의 1%에서 발생하였다. 골절의 발생까지의 시간 중앙값은 ERLEADA로 처리된 환자에 대해 314일(범위: 20일 내지 953일)이었다. 일상적인 골 밀도 평가 및 골 표적화된 제제에 의한 골다공증의 치료는 SPARTAN 연구에서 수행되지 않았다.

[0422] **5.2 발작**

[0423] ERLEADA를 투여받은 환자에서 발작이 일어났다. 치료 동안 발작을 일으키는 환자의 경우 ERLEADA를 영구적으로 중단시킨다. 항간질 의약이 ERLEADA에 의한 발작을 예방할 것인지는 알려져 있지 않다. ERLEADA를 투여받는 동안 발작을 일으킬 위험에 대해 그리고 갑작스런 의식 상실이 그 자신 또는 다른 사람에게 해를 끼칠 수 있는 임의의 활동에 참여하는 것의 위험에 대해 환자에게 알려준다.

[0424] 무작위 배정 연구(SPARTAN)에서, ERLEADA로 처리된 2명의 환자(0.2%)가 발작을 경험하였다. ERLEADA의 개시 후 354일 내지 475일째에 발작이 일어났다. 위약으로 처리된 환자의 경우 발작이 일어나지 않았다. 발작 이력이 있거나, 발작에 대한 소인성 요인이 있거나, 발작 역치를 감소시키거나 발작을 유도하는 것으로 알려진 약물을 투여받는 환자는 배제되었다. 발작을 경험한 환자에게 ERLEADA를 재투여하는 데에 있어서 임상 경험은 없다.

[0425] **6유해 반응**

[0426] 하기는 라벨링의 다른 섹션에서 더욱 상세히 논의된다:

[0427] • 낙상 및 골절[경고 및 주의 사항(5.1) 참조].

[0428] • 발작[경고 및 주의 사항(5.2) 참조].

[0429] **6.1임상 시험 경험**

[0430] 임상 시험이 매우 다양한 조건 하에서 수행되기 때문에, 약물의 임상 시험에서 관찰된 유해 반응 비율은 다른 약물의 임상 시험에서의 비율과 직접 비교될 수 없으며, 관행에서 관찰된 비율을 반영하지 않을 수 있다.

[0431] 무작위 배정(2:1), 이중-맹검, 위약-대조, 다기관 임상 연구인 SPARTAN에는 비-전이성 거세-저항성 전립선암(NM-CRPC)을 갖는 환자가 등록하였다. 이 연구에서, 환자는 일일 240 mg 용량의 ERLEADA 또는 위약을 투여받았다. SPARTAN 연구에서 모든 환자는 부수되는 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 유사체를 투여받았거나, 양측적 고환절제술을 받았다. 노출 기간 중앙값은 ERLEADA를 투여받은 환자의 경우 16.9개월(범위: 0.1개월 내지 42개월)이었고, 위약을 투여받은 환자의 경우 11.2개월(범위: 0.1개월 내지 37개월)이었다.

[0432] 전체적으로, ERLEADA로 처리된 8명의 환자(1%)가 유해 반응으로 사망하였다. 사망 원인은 감염(n=4), 심근경색(n=3), 및 뇌출혈(n=1)이었다. 위약으로 처리된 1명의 환자(0.3%)는 심폐 정지(n=1)의 유해 반응으로 사망하였다. ERLEADA는 환자의 11%에서 불리한 반응으로 인해, 가장 일반적으로는 발진(3%)으로 중단되었다. ERLEADA의 용량 중지 또는 감소를 가져오는 유해 반응이 환자의 33%에서 발생하였으며; 가장 일반적인 것(>1%)은 발진, 설사, 피로, 오심, 구토, 고혈압, 및 혈뇨였다. 심각한 유해 반응은 ERLEADA-처리 환자의 25% 및 위약을 투여받은 환자의 23%에서 발생하였다. 가장 일반적인 심각한 유해 반응(>2%)은 ERLEADA 아암에서는 골절(3%)이었고, 위약 아암에서는 요폐(urinary retention)(4%)였다.

[0433] 표 1은 위약과 비교하여 빈도의 2% 절대 증가로 발생한 SPARTAN의 ERLEADA 아암 상의 10% 이상에서 발생하는 유해 반응을 나타낸다. 표 2는 실험실검사수치 이상이 환자의 15% 이상에서 발생하였고, 위약과 비교하여 ERLEADA 아암에서 더 빈번하게(>5%) 발생하였음을 나타낸다.

[0434] [표 2]

기관계 분류 유해 반응	ERLEADA N=803		위약 N=398	
	모든 등급 %	등급 3 내지 4 %	모든 등급 %	등급 3 내지 4 %
일반적 장애 및 투여 부위 상태				
피로 <sup>1,4</sup>	39	1	28	0.3
근골격계 및 결합 조직 장애				
관절통 <sup>4</sup>	16	0	8	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진 <sup>2</sup>	24	5	6	0.3
대사 및 영양 장애				
식욕 감소 <sup>5</sup>	12	0.1	9	0
말초 부종 <sup>6</sup>	11	0	9	0
손상, 중독 및 시술후 합병증				
낙상 <sup>4</sup>	16	2	9	0.8
골절 <sup>3</sup>	12	3	7	0.8
조사				
체중 감소 <sup>4</sup>	16	1	6	0.3
혈관 장애				
고혈압	25	14	20	12
작열감	14	0	9	0
위장 장애				
설사	20	1	15	0.5
오심	18	0	16	0

<sup>1</sup> 피로 및 무력증을 포함함

<sup>2</sup> 발진, 반점상구진성 발진(rash maculo-papular), 전신성 발진, 두드러기, 소양성 발진, 항반성 발진, 결막염, 다형 홍반, 구진성 발진, 피부 벗겨짐, 생식기 발진, 홍반성 발진, 구내염, 약물 발진, 구강 궤양, 농포성 발진, 수포, 구진, 유사천포창, 피부 미란, 및 소수포성 발진을 포함함

<sup>3</sup> 늑골 골절, 요추 골절, 척수 압박 골절, 척수 골절, 족부 골절, 둔부 골절, 상완골 골절, 흉추 골절, 상지 골절, 전골 골절, 수부 골절, 척골 골절, 비구 골절, 발목 골절, 압박 골절, 늑연골 골절, 안면골 골절, 하지 골절, 골다공증성 골절, 손목 골절, 견열 골절, 비골 골절, 미골 골절, 골반 골절, 요골 골절, 흉골 골절, 피로 골절, 외상성 골절, 경추 골절, 대퇴경부 골절, 및 경골 골절을 포함함

<sup>4</sup> 등급 4 의 정의는 이러한 반응에 대해 근재하지 않음

<sup>5</sup> 식욕 장애, 식욕 감소, 조기 포만감, 및 저식증(hypophagia)을 포함함

<sup>6</sup> 말초 부종, 전신 부종, 부종, 생식기 부종, 음경 부종, 말초 종창, 음낭 부종, 림프부종, 종창, 및 국소 부종을 포함함

[0435]

[0436] ERLEADA로 처리된 환자의 2% 이상에서 발생하는 추가의 임상적으로 유의한 유해 반응은 갑상선기능저하증(위약 상의 2%에 대하여 8.1%), 소양증(위약 상의 2%에 대하여 6.2%), 허혈성 심장병(위약 상의 2%에 대하여 3.7%), 및 심부전(위약 상의 1%에 대하여 2.2%)을 포함하였다.

[0437] [표 2]

SPARTAN 에서 ERLEADA-처리 환자의 15% 이상에서 그리고 위약보다 높은 발생률(모든 등급에서 5% 초과 의 아암 간 차이)로 발생하는 실험실검사수치 이상

실험실검사수치 이상	ERLEADA N=803		위약 N=398	
	모든 등급 %	등급 3 내지 4 %	모든 등급 %	등급 3 내지 4 %
<b>혈액학</b>				
빈혈	70	0.4	64	0.5
백혈구 감소증	47	0.3	29	0
림프구 감소증	41	2	21	2
<b>화학</b>				
고콜레스테롤혈증 <sup>1</sup>	76	0.1	46	0
고혈당증 <sup>1</sup>	70	2	59	1
고중성지방혈증 <sup>1</sup>	67	2	49	0.8
고칼륨혈증	32	2	22	0.5

<sup>1</sup> 공복 값을 반영하지 않음

[0438]

[0439] 발진

[0440] SPARTAN에서, ERLEADA와 관련된 피부 발진은 가장 일반적으로 항반성 또는 반점상구진성으로 기재되었다. 발진의 유해 반응은 위약으로 처리된 환자의 6%에 대하여 ERLEADA로 처리된 환자의 24%에 대해 보고되었다. 등급 3 의 발진(30% 초과 의 신체 표면적[BSA]에 걸쳐 있는 것으로 정의됨)은 위약(0.3%)에 대하여 ERLEADA 처리(5%)로 보고되었다.

[0441] 발진의 발생은 ERLEADA 처리의 82일의 중앙값에서 나타났다. 발진은 발진의 발생으로부터 60일(범위: 2일 내지 709일)의 중앙값 이내에 환자의 81%에서 해결되었다. ERLEADA로 처리된 4명(4%)의 환자는 발진의 치료를 위해 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 발진은 ERLEADA로 다시 시험된 환자의 대략 절반에서 재발하였다.

[0442] 갑상선기능저하증

[0443] 갑상선기능저하증은 4개월마다 갑상선 자극 호르몬(TSH)의 평가에 기초하여 ERLEADA로 처리된 환자의 8% 및 위약으로 처리된 환자의 2%에 대해 보고되었다. 상승된 TSH는 ERLEADA로 처리된 환자의 25% 및 위약으로 처리된



환자의 7%에서 나타났다. 발생의 중앙값은 113일째였다. 등급 3 또는 4의 유해 반응은 없었다. 갑상선 대체 요법은 ERLEADA로 처리된 환자의 7%에서 개시되었다. 임상적으로 처방될 때, 갑상선 대체 요법이 개시되어야 하거나 용량 조정되어야 한다. [약물 상호작용(7.2) 참조].

[0444] **7 약물 상호작용**

[0445] **7.1 ERLEADA에 대한 다른 약물의 효과**

[0446] **강한 CYP2C8 또는 CYP3A4 억제제**

[0447] 강한 CYP2C8 또는 CYP3A4 억제제의 공동 투여는 활성 모이어티(미결합 아팔루타마이드 + 효능-조정 미결합 N-테스메틸-아팔루타마이드의 합)의 정상 상태 노출을 증가시킬 것으로 예측된다. 초기 용량 조정이 필요하지 않지만, 내약성에 기초하여 ERLEADA 용량을 감소시킨다 [투여량 및 투여(2.2) 참조]. CYP2C8 또는 CYP3A4의 약한 또는 중간 정도의 억제제는 아팔루타마이드의 노출에 영향을 줄 것으로 예상되지 않는다.

[0448] **7.2 다른 약물에 대한 ERLEADA의 효과**

[0449] **CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 및 UGT 기질**

[0450] ERLEADA는 인간에서 CYP3A4 및 CYP2C19의 강한 유도제이며, CYP2C9의 약한 유도제이다. CYP3A4, CYP2C19, 또는 CYP2C9에 의해 주로 대사되는 의약과 함께 ERLEADA의 동시 사용은 이러한 의약에 대한 더 낮은 노출을 가져올 수 있다. 이러한 의약에 대한 치환은 가능한 경우 권장되거나, 의약이 계속되는 경우 활성의 손실에 대해 평가한다. UDP-글루쿠로노실 트랜스퍼라제(UGT)의 기질인 의약과 함께 ERLEADA의 동시 투여는 노출 감소를 가져올 수 있다. UGT의 기질이 ERLEADA와 공동 투여되어야 하는 경우 주의를 기울이고, 활성의 손실에 대해 평가한다 [임상 약리학(12.3) 참조].

[0451] **P-gp, BCRP 또는 OATP1B1 기질**

[0452] 아팔루타마이드는 임상적으로 P-당단백질(P-gp), 유방암 내성 단백질(BCRP), 및 유기 음이온 수송 폴리펩티드 1B1(OATP1B1)의 약한 유도제인 것으로 나타났다. 정상 상태에서, 아팔루타마이드는 펙소페나딘(P-gp 기질) 및 로수바스타틴(BCRP/OATP1B1 기질)에 대한 혈장 노출을 감소시켰다. P-gp, BCRP, 또는 OATP1B1의 기질인 의약과 함께 ERLEADA의 동시 사용은 이러한 의약의 더 낮은 노출을 가져올 수 있다. P-gp, BCRP 또는 OATP1B1의 기질이 ERLEADA와 공동 투여되어야 하는 경우 주의를 기울이고, 의약이 계속되는 경우 활성의 손실에 대해 평가한다 [임상 약리학(12.3) 참조].

[0453] **8 특정 집단에서의 사용**

[0454] **8.1 임신**

[0455] **위험 요약**

[0456] ERLEADA는 임신 여성에서의 사용이 금지되는데, 그 이유는 약물이 태아 상해 및 임신의 잠재적인 손실을 야기할 수 있기 때문이다. ERLEADA는 여성에서의 사용을 위해 처방되지 않으며, 그에 따라 동물 배-태아 발생 독성 연구는 아팔루타마이드로 수행되지 않았다. 임신 여성에서의 ERLEADA의 사용에 대한 인간 데이터는 존재하지 않는다. 작용 메커니즘에 기초하여, ERLEADA는 임신 동안 투여될 때 태아 상해를 야기할 수 있다.

[0457] **8.2 수유**

[0458] **위험 요약**

[0459] ERLEADA는 여성에서의 사용을 위해 처방되지 않는다. 인간 모유 내의 아팔루타마이드 또는 그의 대사산물의 존재, 모유 수유아에 대한 영향, 또는 모유 생산에 대한 영향에 대한 데이터는 존재하지 않는다.

[0460] **8.3 생식 능력이 있는 여성 및 남성**

[0461] **피임**

[0462] **남성**

[0463] 동물 생식 연구에서의 작용 기전 및 결과에 기초하여, 생식 능력이 있는 여성 파트너가 있는 남성 환자에게 치료 동안 및 ERLEADA의 최종 투여 후 3개월 동안 효과적인 피임을 사용할 것을 권한다. [특정 집단에서의 사용(8.1) 참조].

- [0464] **불임**
- [0465] **남성**
- [0466] 동물 연구에 기초하여, ERLEADA는 생식 능력이 있는 남성의 생식력을 손상시킬 수 있다[비임상 독성학(13.1) 참조].
- [0467] **8.4소아 사용**
- [0468] 소아 환자에서 ERLEADA의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
- [0469] **8.5노인 사용**
- [0470] SPARTAN에서 ERLEADA를 투여받은 803명의 환자에서, 환자의 87%는 65세 이상이었고, 49%는 75세 이상이었다. 등급 3 내지 4의 유해 반응은, 위약으로 처리된 65세 이상의 환자의 35%(124명/355명) 및 75세 이상의 환자의 37%(70명/187명)과 비교하여, ERLEADA로 처리된 65세 이상의 환자의 46%(323명/697명) 및 75세 이상의 환자의 51%(197명/391명)에서 발생하였다. 이들 환자와 젊은 환자들 사이에서 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.
- [0471] **10과량 투여**
- [0472] 아팔루타마이드 과량 투여에 대한 공지된 특정 해독제는 존재하지 않는다. 과량 투여의 경우, ERLEADA를 중지하고, 임상 독성이 감소되거나 해결될 때까지 일반적인 지지 조치를 취한다.
- [0473] **11제품 일반 사항**
- [0474] ERLEADA의 활성 성분인 아팔루타마이드는 안드로겐 수용체 억제제이다. 화학명은 (4-[7-(6-시아노-5-트리플루오로메틸 피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드)이다. 아팔루타마이드는 백색 내지 약간 황색의 분말이다. 아팔루타마이드는 광범위한 pH 값에 걸쳐 수성 매질에 사실상 불용성이다.
- [0475] 분자량은 477.44이고, 분자식은  $C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$ 이다. 구조식은 하기와 같다:
- 
- [0476]
- [0477] ERLEADA(아팔루타마이드)는 60 mg의 아팔루타마이드를 함유하는 경구 투여용 필름 코팅정으로서 공급된다. 코어 정제의 비활성 성분은 콜로이드성 무수 실리카, 크로스카멜로스 나트륨, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스-아세테이트 숙시네이트, 마그네슘 스테아레이트, 미정질 셀룰로스, 및 규화 미정질 셀룰로스이다.
- [0478] 정제는 하기 부형제들을 포함하는 구매 가능한 필름 코팅으로 마무리된다: 산화철 블랙, 산화철 옐로우, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올, 활석, 및 이산화티타늄.
- [0479] **12임상 약리학**
- [0480] **12.1작용 기전**
- [0481] 아팔루타마이드는 AR의 리간드-결합 도메인에 직접 결합하는 안드로겐 수용체(AR) 억제제이다. 아팔루타마이드는 AR 핵 전좌를 억제하고, DNA 결합을 억제하며, AR-매개 전사를 방해한다. 주요 대사산물인 N-테스메틸 아팔루타마이드는 AR의 덜 강력한 억제제이며, 시험관내 전사 리포터 검정에서 아팔루타마이드 활성의 1/3을 나타냈다. 아팔루타마이드 투여는 감소된 종양 세포 증식 및 증가된 아포토시스를 야기하였으며, 이는 전립선암의 마우스 이종이식 모델에서 감소된 종양 부피를 가져왔다.
- [0482] **12.2약력학**
- [0483] **심장 전기생리학**
- [0484] QTc 간격으로 일일 1회 아팔루타마이드 240 mg의 효과를 CRPC를 갖는 45명의 환자에서 개방-표지, 무대조군, 다기관, 단일-아암 전용 QT 연구로 평가하였다. 기준선으로부터의 최대 평균 QTcF 변화는 12.4 ms(양측 90% 상한

CI: 16.0 ms)였다. 노출-QT 분석은 아팔루타마이드 및 그의 활성 대사산물에 대한 QTcF의 농도-의존적 증가를 시사하였다.

### [0485] 12.3 약동학

[0486] 달리 명시되지 않는 한, 아팔루타마이드의 약동학적 파라미터는 평균[표준 편차(SD)]로서 제시된다. 아팔루타마이드  $C_{max}$  및 농도 곡선 하 면적(AUC)은 30 내지 480 mg(권장 투여량의 0.125배 내지 2배)의 일일 1회 반복 투여 후 비례적으로 증가하였다. 권장 투여량의 투여 후, 4주 후에 아팔루타마이드 정상 상태가 달성되었고, 평균 축적 비는 대략 5배였다. 아팔루타마이드  $C_{max}$ 는 6.0 mcg/mL(1.7)였고, AUC는 정상 상태에서 100 mcg · h/mL(32)였다. 아팔루타마이드 혈장 농도의 일일 변동은 작았으며, 평균 피크 대 골 비는 1.63이었다. 반복 투여로 겔보기 클리어런스(CL/F)의 증가가 관찰되었으며, 이는 아팔루타마이드 자체의 대사의 유도으로 인한 것일 가능성이 있다. 30 내지 480 mg의 용량 범위에 걸친 아팔루타마이드의 노출이 용량-비례적이기 때문에 자가-유도 효과는 권장 투여량에서 그의 최대치에 도달할 가능성이 있었다.

[0487] 주요 활성 대사산물인 N-데스메틸 아팔루타마이드  $C_{max}$ 는 5.9 mcg/mL(1.0)였고, AUC는 권고된 투여량 후 정상 상태에서 124 mcg · h/mL(23)였다. N-데스메틸 아팔루타마이드는 1.27의 평균 피크 대 골 비를 갖는 정상 상태에서의 평탄한 농도-시간 프로파일을 특징으로 하였다. 반복-용량 투여 후 N-데스메틸 아팔루타마이드에 대한 평균 AUC 대사산물/모 약물 비는 1.3이었다. 전신 노출, 상대 효능, 및 약동학적 특성에 기초하여, N-데스메틸 아팔루타마이드는 아팔루타마이드의 임상 활성에 기여할 가능성이 있다.

### [0488] 흡수

[0489] 평균 절대 경구 생체이용률은 대략 100%였다. 피크 혈장 농도( $t_{max}$ )를 달성하기 위한 시간 중앙값은 2시간(범위: 1 내지 5시간)이었다.

### [0490] 음식의 영향

[0491] 공복 상태에서 그리고 고지방식(대략 500 내지 600 지방 칼로리, 250 탄수화물 칼로리, 및 150 단백질 칼로리)과 함께 건강한 대상체로의 아팔루타마이드의 투여는  $C_{max}$  및 AUC의 임상적으로 관련된 변화를 가져오지 않았다.  $t_{max}$ 에 도달하기 위한 시간 중앙값은 음식으로 대략 2시간 지연되었다.

### [0492] 분포

[0493] 아팔루타마이드의 정상 상태에서의 평균 겔보기 분포 용적은 대략 276 L였다.

[0494] 아팔루타마이드는 96%가 그리고 N-데스메틸 아팔루타마이드는 95%가 농도 의존성 없이 혈장 단백질에 결합되어 있었다.

### [0495] 제거

[0496] 아팔루타마이드의 CL/F는 단일 투여 후 1.3 L/h였으며, 일일 1회 투여 후 정상 상태에서 2.0 L/h로 증가하였는데, 이는 CYP3A4 자가-유도으로 인한 것일 가능성이 있다. 환자에서 아팔루타마이드에 대한 평균 유효 반감기는 정상 상태에서 대략 3일이었다.

### [0497] 대사

[0498] 대사는 아팔루타마이드의 주된 제거 경로이다. 아팔루타마이드는 CYP2C8 및 CYP3A4에 의해 주로 대사되어 활성 대사산물인 N-데스메틸 아팔루타마이드를 형성한다. 아팔루타마이드의 대사에서 CYP2C8 및 CYP3A4의 기여는 단일 용량 후 58% 및 13%인 것으로 추정되지만, 정상 상태에서는 각각 40% 및 37%로 변한다.

[0499] 방사성표지된 아팔루타마이드 240 mg의 단일 경구 투여 후 아팔루타마이드는 총 AUC의 45%를 나타냈고, N-데스메틸 아팔루타마이드는 44%를 나타냈다.

### [0500] 배설

[0501] 방사성표지된 아팔루타마이드의 단일 경구 투여 후 70일째까지, 용량의 65%는 소변에서 회수되었고(용량의 1.2%는 변하지 않은 아팔루타마이드로 그리고 2.7%는 N-데스메틸 아팔루타마이드로 회수됨) 및 24%는 대변에서 회수되었다(용량의 1.5%는 변하지 않은 아팔루타마이드로 그리고 2%는 N-데스메틸 아팔루타마이드로 회수됨).

- [0502] **특정 집단**
- [0503] 연령(18세 내지 94세), 인종(흑인, 일본인 이외의 아시아인, 일본인), 정도 내지 중등도(MDRD(modification of diet in renal disease) 방정식에 의해 추정된, 30 내지 89 mL/분/1.73 m<sup>2</sup>의 eGFR) 신장 손상, 또는 정도(Child-Pugh A) 내지 중등도(Child-Pugh B) 간 손상에 기초하여 아팔루타마이드 또는 N-데스메틸 아팔루타마이드의 약동학에 있어서의 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
- [0504] 아팔루타마이드 약동학에 대한 중증 신장 손상 또는 말기 신장 질환(29 mL/분/1.73m<sup>2</sup> 이하의 eGFR, MDRD) 또는 중증 간 손상(Child-Pugh C)의 효과는 알려져 있지 않다.
- [0505] **약물 상호작용**
- [0506] **ERLEADA에 대한 다른 약물의 효과**
- [0507] **강한 CYP2C8 억제제**
- [0508] 겐피프로질(강한 CYP2C8 억제제)과 함께 240 mg 단일 용량으로서의 ERLEADA의 공동 투여 후, 아팔루타마이드 C<sub>max</sub>는 21% 감소한 반면 AUC는 68% 증가하였다. 겐피프로질은 정상 상태 아팔루타마이드 C<sub>max</sub>를 32% 증가시키고 AUC를 44% 증가시킬 것으로 예측된다. 활성 모이어티(미결합 아팔루타마이드 + 효능-조정 미결합 N-데스메틸 아팔루타마이드의 합)에 대하여, 정상 상태 C<sub>max</sub>는 19% 증가하였고, AUC는 23% 증가하였다.
- [0509] **강한 CYP3A4 억제제**
- [0510] 이트라코나졸(강한 CYP3A4 억제제)과 함께 240 mg 단일 용량으로서의 ERLEADA의 공동 투여 후, 아팔루타마이드 C<sub>max</sub>는 22% 감소한 반면 AUC는 유사하였다. 케토코나졸(강력한 CYP3A4 억제제)은 단일 용량 아팔루타마이드 AUC를 24% 증가시키지만 C<sub>max</sub>에는 영향을 미치지 않을 것으로 예측된다. 케토코나졸은 정상 상태 아팔루타마이드 C<sub>max</sub>를 38% 증가시키고 AUC를 51% 증가시킬 것으로 예측된다. 활성 모이어티에 대하여, 예측된 정상 상태 C<sub>max</sub>는 23% 증가하였고, AUC는 28% 증가하였다.
- [0511] **CYP3A4/CYP2C8 유도제**
- [0512] 리팜핀(강한 CYP3A4 유도제이자 중간 정도의 CYP2C8 유도제)은 정상 상태 아팔루타마이드 C<sub>max</sub>를 25% 감소시키고 AUC를 34% 감소시킬 것으로 예측된다. 활성 모이어티에 대하여, 예측된 정상 상태 C<sub>max</sub>는 15% 증가하였고, AUC는 19% 증가하였다.
- [0513] **산 강하제**
- [0514] 아팔루타마이드는 관련 생리학적 pH 조건 하에서 이온화 가능하지 않으며, 그에 따라 산 강하제(예를 들어, 양성자 펌프 억제제, H<sub>2</sub>-수용체 길항제, 제산제)는 아팔루타마이드의 용해도 및 생체이용률에 영향을 줄 것으로 예상되지 않는다.
- [0515] **수송체에 영향을 주는 약물**
- [0516] 시험관내에서, 아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드는 P-gp에 대한 기질이지만, BCRP, OATP1B1, 및 OATP1B3에 대한 기질은 아니다. 아팔루타마이드는 경구 투여 후 완전히 흡수되기 때문에, P-gp는 아팔루타마이드의 흡수를 제한하지 않으며, 그에 따라 P-gp의 억제 또는 유도는 아팔루타마이드의 생체이용률에 영향을 줄 것으로 예상되지 않는다.
- [0517] **다른 약물에 대한 ERLEADA의 효과**
- [0518] **CYP 기질**
- [0519] 시험관내 연구는 아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드가 중간 정도 내지 강한 CYP3A4 및 CYP2B6 유도제이고, CYP2B6 및 CYP2C8의 중간 정도의 억제제이며, CYP2C9, CYP2C19, 및 CYP3A4의 약한 억제제임을 보여주었다. 아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드는 치료적 관련 농도에서 CYP1A2 및 CYP2D6에 영향을 주지 않는다.
- [0520] 단일 경구 용량의 민감성 CYP 기질과 함께 ERLEADA의 공동 투여는 미다졸람(CYP3A4 기질)의 AUC의 92% 감소, 오

메프라졸(CYP2C19 기질)의 AUC의 85% 감소, 및 S-와파린(CYP2C9 기질)의 AUC의 46% 감소를 가져왔다. ERLEADA는 CYP2C8 기질에 대한 노출 시에 임상적으로 유의한 변화를 야기하지 않았다.

[0521] ***P-gp, BCRP 및 OATP1B1 기질***

[0522] 단일 경구 용량의 수송체 기질과 함께 ERLEADA의 공동 투여는 펙소페나딘(P-gp 기질)의 AUC의 30% 감소 및 로수바스타틴(BCRP/OATP1B1 기질)의 AUC의 41% 감소를 가져왔지만  $C_{max}$ 에는 영향을 미치지 않았다.

[0523] ***UGT 기질***

[0524] 아팔루타마이드는 UGT를 유도할 수 있다. UGT의 기질인 의약과 함께 ERLEADA의 동시 투여는 이러한 의약에 대한 더 낮은 노출을 가져올 수 있다.

[0525] ***OCT2, OAT1, OAT3 및 MATE 기질***

[0526] 시험관내에서, 아팔루타마이드 및 N-데스메틸 아팔루타마이드는 유기 양이온 수송체 2(OCT2), 유기 음이온 수송체 3(OAT3) 및 MATE(multidrug and toxin extrusion)를 억제하며, 유기 음이온 수송체 1을 억제하지 않는다. 아팔루타마이드는 OAT3 기질에 대한 노출 시에 임상적으로 유의한 변화를 야기할 것으로 예측되지 않는다.

[0527] **13비임상 독성**

[0528] **13.1 발암, 돌연변이유발, 생식능 손상**

[0529] 아팔루타마이드의 발암 가능성을 평가하기 위한 장기간 동물 연구는 수행되지 않았다. 아팔루타마이드는 박테리아 복귀 돌연변이(Ames) 검정에서 돌연변이를 유도하지 않았으며, 시험관내 염색체 이상 검정 또는 생체내 래트 골수 소핵 검정 또는 생체내 래트 코멧 검정에서 유전독성이 없었다.

[0530] 수컷 래트(최대 26주) 및 개(최대 39주)에서의 반복-용량 독성 연구에서, 전립선 및 정낭의 위축, 무정액증/정액저하증, 세뇨관 변성 및/또는 생식계에서의 간질 세포의 과형성 또는 비대는 래트의 경우 25 mg/kg/일 이상(AUC에 기초한 인간 노출의 1.4배)에서 관찰되었고, 개의 경우 2.5 mg/kg/일 이상(AUC에 기초한 인간 노출의 0.9배)에서 관찰되었다.

[0531] 수컷 래트에서의 생식능 연구에서, 2차 성선 및 부고환의 중량 감소와 함께 정자 농도 및 운동성의 감소, 비정상적 정자 형태의 증가, 낮은 교미 및 번식률(미처리 암컷과의 짝짓기 시)이 25 mg/kg/일 이상(AUC에 기초한 인간 노출의 0.8배)으로 4주 투여 후에 관찰되었다.

[0532] 착상전 및/또는 착상후 소실의 증가로 인한 살아있는 태아 수의 감소가 150 mg/kg/일(AUC에 기초한 인간 노출의 5.7배)의 4주 투여 후에 따라 관찰되었다. 수컷 래트에 대한 효과는 마지막 아팔루타마이드 투여로부터 8주 후에 가역적이었다.

[0533] **14임상 연구**

[0534] SPARTAN(NCT01946204)은, NM-CRPC를 갖는 1207명의 환자가 ERLEADA를 일일 1회 240 mg의 용량으로 경구 투여받거나(N = 806) 위약을 일일 1회 투여받도록(N= 401) 무작위 배정된 다기관, 이중 맹검, 무작위 배정(2:1), 위약-대조 임상 시험이었다. SPARTAN 시험에서의 모든 환자는 부수되는 고키나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 유사체를 투여받았거나, 양측적 고환절제술을 받았다. 환자들을 전립선 특이 항원(PSA) 배가 시간(PSADT), 골-보존제의 사용, 및 국소구역 질병에 의해 계층화하였다. 환자들은 10개월 이하의 PSADT 및 맹검 독립 중앙 검토(BICR)에 의한 비-전이성 질병의 확인을 가질 필요가 있었다. PSA 결과는 맹검화되었고, 처리 중단을 위해 사용되지 않았다. 어느 하나의 아암에 무작위 배정된 환자는 BICR에 의해 확인된 방사선학적 질병 진행, 오로지 국소구역적인 진행, 새로운 치료의 개시, 허용 불가능한 독성, 또는 철회의 경우 처리를 중단하였다.

[0535] 하기의 환자 인구 통계 및 기준선 질병 특성은 처리 아암들 사이에서 균형을 이루었다. 연령 중앙값은 74세(48세 내지 97세의 범위)였고, 환자의 26%는 80세 이상이었다. 인종 분포는 백인 66%, 아시아인 12%, 및 흑인 6%였다. 두 처리 아암 모두에서 환자의 칠십칠 퍼센트(77%)는 전립선의 선행 수술 또는 방사선 요법을 받았다. 대부분의 환자는 7 이상의 글리슨 점수를 가졌다(78%). 환자의 십오 퍼센트(15%)는 연구 참가 등록 시에 2 cm 미만의 골반 림프절을 가졌다. 환자의 칠십삼 퍼센트(73%)는 항-안드로젠에 의한 선행 치료를 받았고; 환자의 69%는 바이칼루타마이드를 투여받았고, 환자의 10%는 플루타마이드를 투여받았다. 모든 환자는 연구 참가 시에 0 또는 1의 ECOG PS(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 성능 상태 점수를 가졌다. 연구 처리를 중단한 환자(위약의 경우 N = 279이고, ERLEADA의 경우 N = 314임) 중에서, ERLEADA로 처리된 환자



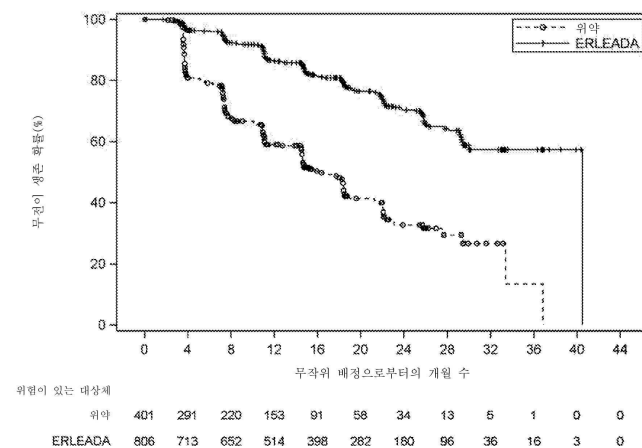
(56%)와 비교하여 위약으로 처리된 환자의 더 높은 비율(80%)이 후속 요법을 받았다. 오로지 국소구역적인 진행은 전체적으로 환자의 2%에서 발생했다.

[0536] 연구의 주요 효능 결과 척도는, 무작위 배정으로부터, 어느 것이든 먼저 발생한, 장골 분기부 위의 새로운 뼈 또는 연조직 병변 또는 확대된 림프절로서 정의되는 BICR-확인 원거리 전이의 첫 번째 증거, 또는 임의의 원인으로 인한 사망의 시점까지의 시간으로서 정의되는 무전이 생존(MFS)이었다.

[0537] 추가의 효능 종점은 전이까지의 시간(TTM), 국소구역적인 진행을 또한 포함하는 무진행 생존(PFS), 증상 진행까지의 시간, 및 전체 생존(OS)이었다.

[0538] MFS의 통계적으로 유의한 개선은 위약을 투여받도록 무작위 배정된 환자와 비교하여 ERLEADA를 투여받도록 무작위 배정된 환자에서 나타났다. PSADT(6개월 이하 또는 6개월 초과), 선행 골-보존제의 사용(예 또는 아니오), 및 국소구역적 질병(N0 또는 N1)을 포함하는 일관된 결과가 환자 하위 그룹에 걸쳐 관찰되었다. 주요 효능 결과는 TTM, PFS, 및 증상 진행까지의 시간의 통계적으로 유의한 개선에 의해 지지되었다. 전체 생존(OS) 데이터는 최종 MFS 분석 시에 성숙되지 않았다(필요한 사건 수의 24%). SPARTAN으로부터의 MFS, TTM, 및 PFS의 효능 결과는 도 1 및 표 3에 요약되어 있다.

[0539] 도 1: SPARTAN에서의 카플란-마이어 무전이 생존(MFS) 곡선



[0540]

[0541] [표 3]

BICR-평가 효능 결과(SPARTAN)					
종점	사건 수(%)		중앙값[개월(95% CI)]		HR(95% CI) p-값(로그-순위 검정) <sup>1</sup>
	ERLEADA (N=806)	위약 (N=401)	ERLEADA	위약	
무전이 생존	184(23%)	194(48%)	40.51 (NE, NE)	16.20 (14.59, 18.40)	0.28(0.23, 0.35) <0.0001
전이까지의 시간	175(22%)	191(48%)	40.51 (NE, NE)	16.59 (14.59, 18.46)	0.27(0.22, 0.34) <0.0001
무진행 생존	200(25%)	204(51%)	40.51 (NE, NE)	14.72 (14.49, 18.37)	0.29(0.24, 0.36) <0.0001

<sup>1</sup> 모든 분석은 PSA 배가 시간, 골-보존제 사용, 및 국소구역적 질병 상태에 의해 계층화됨.  
NE = 추정 불가.

[0542]

[0543] 16공급/보관 및 취급 방식

[0544] ERLEADA(아팔루타마이드) 60 mg 필름 코팅정은 한 쪽 면에 "AR 60"이 디보싱된, 약간 황색 내지 회색을 띠는 녹색의 장방형 정제이다. ERLEADA 60 mg 정제는 120개의 정제의 병으로 이용 가능하다. 각각의 병은 실리카 겔 건조제를 함유한다.

[0545] NDC 번호 59676-600-12

[0546] 보관 및 취급

[0547] 20°C 내지 25°C(68°F 내지 77°F)에서 보관하고; 변동(excursion)은 15°C 내지 30°C(59°F 내지 86°F)까지 허용된다[USP 제어된 실온 참조].

[0548] 원래 패키지로 보관한다. 건조제는 폐기하지 않는다. 광 및 습기로부터 보호한다.

[0549] 17환자 카운슬링 정보

- [0550] 환자에게 FDA-승인 환자 라벨링(환자 정보)을 읽도록 권함
- [0551] 낙상 및 골절
- [0552] • ERLEADA가 추락과 골절의 증가된 발생과 관련있음을 환자에게 알려준다[경고 및 주의 사항(5.1) 참조].
- [0553] 발작
- [0554] • ERLEADA가 발작의 증가된 위험과 관련있음을 환자에게 알려준다. 발작을 쉽게 일으킬 수 있는 질환 및 발작 역치를 낮출 수 있는 의약에 대해 논의한다. 갑작스런 의식 상실이 그 자신 또는 다른 사람에게 심각한 해를 끼칠 수 있는 임의의 활동에 참여하는 것의 위험에 대해 환자에게 알려준다. 환자가 발작을 경험하는 경우 의료서비스 제공자와 즉시 연락할 것을 환자에게 알려준다[경고 및 주의 사항(5.2) 참조].
- [0555] 발진
- [0556] • ERLEADA가 발진과 관련있음을 환자에게 알려주고, 발진이 발생한 경우 의료서비스 제공자에게 통지할 것을 알려준다[유해 반응(6.1) 참조].
- [0557] 투여량 및 투여
- [0558] • 부수되는 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 유사체 요법을 받고 있는 환자에게는 ERLEADA에 의한 처리 과정 동안 이 치료를 유지할 필요가 있음을 알려준다.
- [0559] • 매일(일일 1회) 동일한 시간에 용량을 복용할 것을 환자에게 지시한다. ERLEADA는 음식과 함께 또는 음식 없이 복용될 수 있다. 각각의 정제는 전체적으로 삼켜져야 한다.
- [0560] • ERLEADA의 일일 용량 누락의 경우, 동일한 날에 가능한 빨리 정상 용량을 복용하고 다음 날에 정상 스케줄로 복귀해야 함을 알려준다. 환자는 누락된 용량을 보충하기 위해 여분의 정제를 복용하지 않아야 한다[투여량 및 투여(2.1) 참조].
- [0561] 배-태아 독성
- [0562] • ERLEADA가 발생 중인 태아에게 유해할 수 있음을 환자에게 알려준다. 생식 능력이 있는 여성 파트너와 성관계를 갖는 환자에게 치료 동안 및 ERLEADA의 최종 투여 후 3개월 동안 효과적인 피임을 사용할 것을 권한다. 남성 환자에게 임신 여성과 성관계를 갖는 경우 콘돔을 사용할 것을 권한다[특정 집단에서의 사용(8.1, 8.3) 참조].
- [0563] 불임
- [0564] • 남성 환자에게 ERLEADA가 생식능을 손상시킬 수 있음을 알려주고, 요법 동안 및 ERLEADA의 최종 투여 후 3개월 동안 정자를 공여하지 말 것을 권한다[특정 집단에서의 사용(8.3) 참조].
- [0565] 제조업체:
- [0566] Janssen Ortho LLC
- [0567] 푸에르토리코 00778 구라보 소재
- [0568] 다음 기업을 위해 제조됨:
- [0569] Janssen Products, LP
- [0570] 미국 19044 펜실베이니아주 호삼 소재

[0571] © 2018 Janssen Pharmaceutical Companies

<div>환자 정보</div> <div>ERLEADA™ (에를 라<sup>다</sup>)</div> <div>(아팔루타마이드)</div> <div>정제</div>
<div>ERLEADA 란?</div> <div>ERLEADA는 신체의 다른 부분에 확산되지 않고 테스트스테론을 저하시키는 의학적 또는 외과적 치료에 더 이상 반응하지 않는 전립선암을 치료하는 데 사용되는 처방 의약품이다.</div> <div>ERLEADA가 어린이에게 안전하거나 효과적인지는 알려져 있지 않다.</div>
<div>다음의 경우 ERLEADA를 복용하지 않는다:</div> <div><ul style="list-style-type: none"><li>• 귀하가 임신 중이거나 임신할 가능성이 있는 경우. ERLEADA는 귀하의 태아에게 상해를 가할 수 있다.</li><li>• 귀하가 여성인 경우. ERLEADA는 여성에 사용하기 위한 것이 아니다.</li></ul></div>
<div>ERLEADA를 복용하기 전에, 다음의 경우를 포함하여 귀하의 모든 의학적 상태에 관하여 의료서비스 제공자에게 알려준다:</div> <div><ul style="list-style-type: none"><li>• 귀하가 발작, 뇌 손상, 뇌졸중, 또는 뇌 종양의 이력을 가진 경우.</li><li>• 귀하가 임신 중이거나 임신할 가능성이 있는 파트너를 가진 경우. 임신 역전과 상관계를 하는 남성은 ERLEADA에 의한 치료 동안 및 치료 후 3개월 동안 콘돔을 사용해야 한다. 귀하의 성관계 파트너가 임신할 가능성이 있는 경우, 효과적인 증생 제어(피임)가 치료 동안 및 치료 후 3개월 동안 사용되어야 한다. 증생 제어에 관해 질문이 있는 경우, 귀하의 의료서비스 제공자와 상담한다.</li></ul></div> <div>치방전 및 일반 의약품, 비타민, 및 허브 보충제(herbal supplement)를 비롯한 귀하가 복용하는 모든 의약품에 관해 의료서비스 제공자에게 알려준다. ERLEADA는 다수의 다른 의약품과 상호작용할 수 있다.</div> <div>ERLEADA를 처방한 의료서비스 제공자와 상담하기 전에 어떠한 의약품도 시작하거나 중단하지 않아야 한다.</div> <div>귀하가 복용하는 의약품을 숙지한다. 새로운 의약품을 받을 때 귀하의 의료서비스 제공자 및 약사에게 보여주기 위해 의약품들의 목록을 지니고 있다.</div>
<div>ERLEADA를 복용하는 방법은?</div> <div><ul style="list-style-type: none"><li>• 의료서비스 제공자가 귀하에게 알려진 그대로 ERLEADA를 복용한다.</li><li>• 일일 1회, 매일 동일한 시간에 귀하의 처방된 용량의 ERLEADA를 복용한다.</li><li>• 음식과 함께 또는 음식 없이 ERLEADA를 복용한다.</li><li>• ERLEADA 정제를 전체적으로 삼킨다.</li><li>• 필요한 경우 귀하의 의료서비스 제공자는 귀하의 용량을 변경할 수 있다.</li><li>• 귀하의 의료서비스 제공자와 먼저 상담하지 않고 처방된 용량의 ERLEADA를 복용하는 것을 중단하지 않는다.</li><li>• 귀하가 ERLEADA의 용량을 누락한 경우, 동일한 날에 가능한 한 빨리 귀하의 정상 용량을 복용한다. 다음 날에 귀하의 정상 스케줄로 복귀한다. 누락된 용량을 보충하기 위해 여분의 정제를 복용하지 않아야 한다.</li><li>• 귀하가 체내에서 테스트스테론의 양을 낮추기 위한 수술(외과적 개제)을 받지 않은 경우 ERLEADA에 의한 치료 동안 고나드토프린-방출 호르몬(GnRH) 유사제 요법을 시작하거나 계속해야 한다.</li><li>• 너무 많은 ERLEADA를 복용한 경우, 귀하의 의료서비스 제공자에게 전화하거나 가장 가까운 병원 응급실로 간다.</li><li>• 귀하의 의료서비스 제공자는 부작용을 조사하기 위해 혈액 검사를 할 수 있다.</li></ul></div>
<div>ERLEADA의 가능한 부작용은?</div> <div>ERLEADA는 하기를 포함하는 심각한 부작용을 야기할 수 있다:</div> <div><ul style="list-style-type: none"><li>• <b>낙상 및 골절</b> ERLEADA 치료는 뼈 및 근육을 약화시킬 수 있고, 낙상 및 골절에 대한 위험을 증가시킬 수 있다. ERLEADA에 의한 치료 동안 시력에 저하, 낙상 및 골절이 발생할 수 있다. 낙상은 의식 상실(실신) 또는 발작에 의해 야기되지 않았다. 귀하의 의료서비스 제공자는 ERLEADA에 의한 치료 동안 낙상 및 골절에 대한 귀하의 위험을 모니터링할 것이다.</li><li>• <b>발작</b>, 귀하가 ERLEADA를 복용하는 경우, 발작을 일으킬 위험이 있을 수 있다. 갑작스런 의식 상실이 귀하 자신 또는 다른 사람에게 심각한 해를 끼칠 수 있는 활동은 피해야 한다. 의식 상실 또는 발작이 일어난 경우 귀하의 의료서비스 제공자에게 즉시 알려준다. 치료 동안 발작을 일으킨 경우, 귀하의 의료서비스 제공자는 ERLEADA를 중지할 것이다.</li></ul></div> <div>ERLEADA의 가장 일반적인 부작용은 다음을 포함한다:</div> <div><div><ul style="list-style-type: none"><li>• 매우 피곤함</li><li>• 높은 열감</li><li>• 떨림</li><li>• 설사</li><li>• 오심</li><li>• 식욕 감소</li></ul></div><div><ul style="list-style-type: none"><li>• 체중 감소</li><li>• 관절 통증</li><li>• 낙상</li><li>• 작열감</li><li>• 뼈 손상(골절)</li><li>• 손, 발목, 또는 발 종창</li></ul></div></div>
<div>ERLEADA는 남성에서 생식능 문제를 야기할 수 있으며, 이는 자녀를 낳는 능력에 영향을 줄 수 있다. 생식능이 우려되는 경우, 귀하의 의료서비스 제공자와 상담한다. ERLEADA에 의한 치료 동안 및 ERLEADA의 마지막 투여 후 3개월 동안 정자를 <b>공여하지 않는다</b>.</div> <div>귀하를 성가시게 하거나 사라지지 않는 임의의 부작용이 있는 경우 의료서비스 제공자에게 알려준다.</div> <div>이들은 ERLEADA의 모든 가능한 부작용이 아니다.</div> <div>부작용에 대한 의학적 조언을 위해서는 귀하의 의사에게 전화한다. 1-800-FDA-1088로 FDA에 부작용을 보고할 수 있다.</div>
<div>ERLEADA의 보관 방법은?</div> <div><ul style="list-style-type: none"><li>• 68°F 내지 77°F(20°C 내지 25°C)의 실온에서 ERLEADA를 보관한다.</li><li>• 원래 패키지로부터 ERLEADA를 보관한다.</li><li>• ERLEADA의 병은 귀하의 의약품이 건조한 상태로 유지되는(의약품을 습기로부터 보호하는) 것을 돕는 건조제 패킷(desiccant packet)을 함유한다. 건조제는 버리지(폐기하지) 않는다.</li><li>• 광 및 습기로부터 ERLEADA를 보호한다.</li></ul></div> <div>ERLEADA 및 모든 의약품을 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 둔다.</div>
<div>ERLEADA의 안전하고 효과적인 사용에 관한 일반적인 정보.</div> <div>의약품은 때때로 환자 정보 리플렛(leaflet)에 열거된 것들 이외의 목적으로 처방된다. 처방되지 않은 질환에 대해서는 ERLEADA를 사용하지 않는다. 귀하와 동일한 증상이 있다고 하더라도 다른 사람들에게는 ERLEADA를 주지 않는다. 이는 그들에게 상해를 가할 수 있다.</div> <div>더 많은 정보를 원하는 경우, 의료서비스 제공자와 상담한다. 건강 전문가를 위해 작성된 ERLEADA에 관한 정보를 의료서비스 제공자 또는 약사에게 요청할 수 있다.</div>
<div>ERLEADA의 성분은?</div> <div><b>활성 성분:</b></div> <div>아팔루타마이드</div> <div><b>비활성 성분:</b></div> <div>클로이드스 투수 실리카, 크로스카멜로스 나트륨, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 아세테이트, 숙시네이트, 마그네슘 스테아레이트, 미정질 셀룰로스, 및 구화 미정질 셀룰로스. 필름 코팅은 산화철 블랙, 산화철 옐로우, 폴리메틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올, 황색, 및 이산화티타늄을 함유한다.</div> <div><b>제조업체:</b> 푸에르토리코 00778 구라보 소재의 Janssen Ortho LLC</div> <div><b>다음 기업을 위해 제조됨:</b> 미국 19044 캔실메이니아주 호랑 소재의 Janssen Products, LP</div> <div>© 2018 Janssen Pharmaceutical Companies</div> <div>더 많은 정보에 대해서는, 1-800-526-7736(1-800-JANSSEN)으로 Janssen Products, LP에 전화하거나 <a href="http://www.erleada.com">www.erleada.com</a>에 방문한다.</div>

이러한 환자 정보는 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인되었다.

발행: 2018년 2월

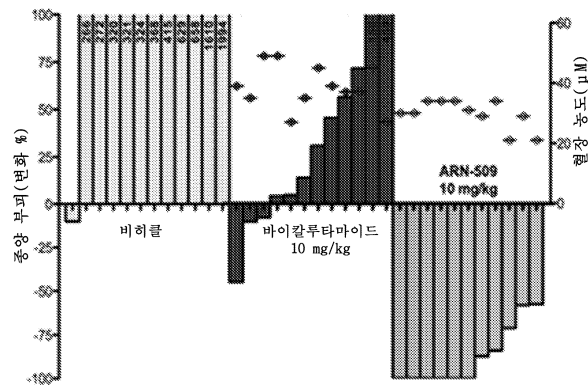
[0572]

[0573]

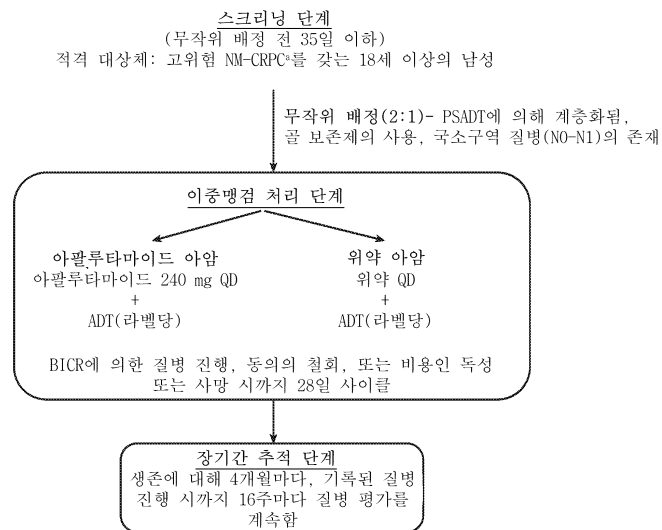
본 명세서에 기재된 실시예 및 실시 형태는 단지 예시적인 목적을 위한 것이고, 당업자에게 시사된 다양한 변형 또는 변화는 본 출원의 사상 및 범위 그리고 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되어야 한다.

## 도면

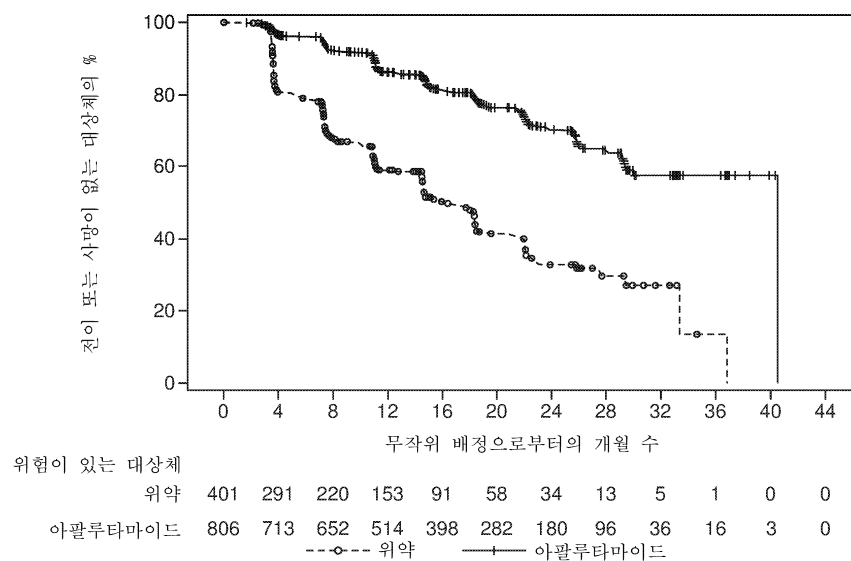
### 도면1



### 도면2



### 도면3

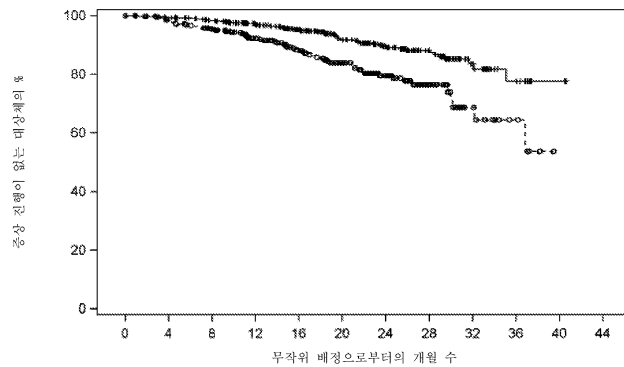


도면4

변수	하위 그룹	중앙값(개월)		HR 95% C.I.	사건/N	
		위약	아팔루타마이드		모든 대상체	
모든 대상체	전부	16.2	40.5	0.30 (0.24, 0.36)	194/401	184/806
연령	<65세	7.3	NE	0.14 (0.08, 0.27)	25/43	19/106
	65세<=75세	14.6	NE	0.25 (0.18, 0.34)	88/169	75/307
	>=75세	18.5	40.5	0.42 (0.31, 0.56)	81/189	90/393
인종	백인	14.6	40.5	0.26 (0.21, 0.34)	143/276	121/524
	흑인	36.8	25.9	0.63 (0.23, 1.72)	9/20	11/48
	아시아인	18.5	NE	0.33 (0.16, 0.67)	18/47	14/93
지역	기타	18.4	30	0.40 (0.21, 0.65)	27/58	38/141
	북아메리카	15.7	40.5	0.30 (0.21, 0.42)	67/134	70/285
	유럽	14.6	NE	0.28 (0.22, 0.39)	101/204	93/395
신행 호르몬 요법 횟수	세계의 나머지 지역	18.5	NE	0.30 (0.17, 0.54)	26/63	21/126
	1	16.6	NE	0.34 (0.21, 0.53)	38/84	35/156
	>=2	16.2	40.5	0.28 (0.23, 0.36)	136/316	148/645
기준선 ECOG 값	0	15.7	40.5	0.27 (0.21, 0.34)	150/311	133/623
	1	18.4	27.8	0.40 (0.27, 0.60)	44/89	51/183
	2	18.4	NE	0.28 (0.20, 0.39)	81/196	65/408
기준선 PSA 값	중양값 이하	14.6	30	0.28 (0.23, 0.38)	113/205	119/398
	중양값 초과	22.8	NE	0.28 (0.23, 0.36)	149/284	147/576
PSA 배가 시간	<=6개월	14.6	40.5	0.30 (0.20, 0.47)	45/117	37/230
	>6개월	22	NE	0.38 (0.19, 0.76)	16/39	18/82
골-보존제	예	14.6	40.5	0.28 (0.23, 0.36)	178/382	168/724
	아니오	18.3	40.5	0.33 (0.26, 0.41)	155/336	153/673
	국소-구역 절제	10.8	NE	0.15 (0.09, 0.25)	39/65	31/133

아팔루타마이드가 유리함      위약이 유리함  
위험비(아팔루타마이드 대 위약) 및 95% C.I.

도면5



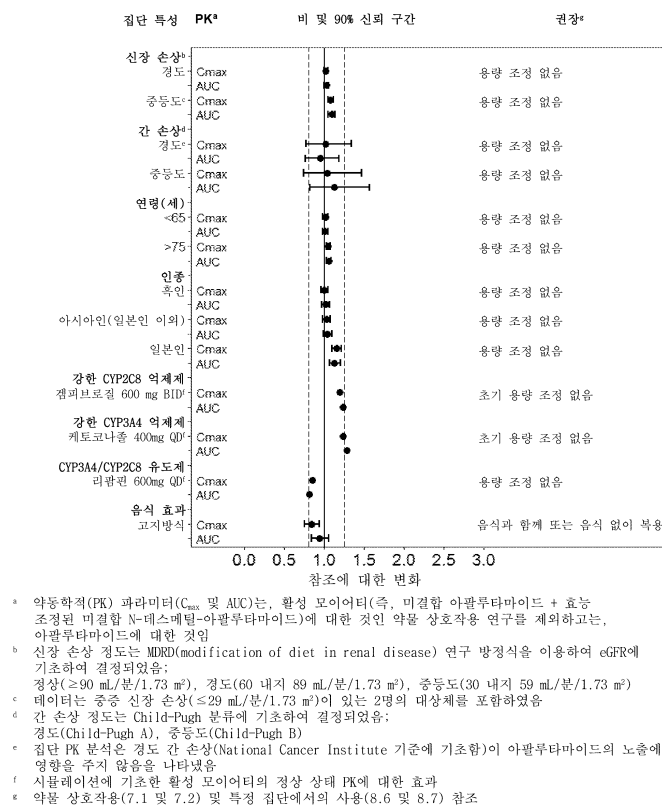
위험이 있는 대상체

위약	401	373	344	270	206	152	96	45	17	7	0	0
아팔루타마이드	806	769	732	601	478	344	226	127	49	19	4	0

--- 위약      — 아팔루타마이드



## 도면6



## 도면7

