

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.07.01	접수번호	20160139301
신청구분	자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(주)한국안센		
제품명	자이티가정500밀리그램(아비라테론아세테이트(미분화))		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	아비라테론아세테이트(미분화) DMF등록번호: 수-4945-21-ND, 수-4945-22-ND		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	필름코팅정/ 이 약 1정 (약 1,153.6 mg) 중 아비라테론아세테이트(미분화) 500.0밀리그램		
신청 사항	효능효과	<p>1. 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료</p> <p>2. 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료</p> <p>이 약은 프레드니솔론과 병용하여야 한다.</p>	
	용법용량	<p>이 약의 권장량은 1일 1회 1,000mg (500mg 정제 2정)으로, 음식과 함께 복용하면 안된다. 이 약은 식후 최소 2시간 후에 복용해야 하며, 이 약 복용 후 최소 1시간 동안 음식을 섭취해서는 안 된다. 정제는 물과 함께 모두 삼켜야 한다.</p> <p>이 약은 저용량 프레드니솔론과 함께 투여한다. 프레드니솔론의 하루 권장량은 10mg(1일 2회, 5mg씩 투여)이다.</p> <p>이 약 치료를 시작하기 전, 치료 초기 3개월 동안은 2주마다, 치료 3개월 후에는 매달 혈청 아미노전이효소 및 빌리루빈을 측정해야 한다. 혈압, 혈청 칼륨 및 체액 정체를 매달 모니터링해야 한다.</p> <p>1. 간장애 환자에서의 용량 조절</p> <p>경증 간장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 암 환자가 아닌 중등도 간장애 환자(Child Pugh Class B)에서 정상 이 약 1,000mg 을 단회 복용시 이 약의 전신 노출이 약 3.6배 증가하였다. 중등도 내지 중증의 간장애 환자(Child Pugh Class B 또는 C)에 대한 이 약의 다회 투여 시 임상적 안전성 및 유효성에 대한 자료는 없다. 이 약은 중등도 간장애 환자에게 유익성이 잠재된 위험성을 명백하게 상회할 때에만 주의하여 사용해야 한다. 이 약은 중증 간장애 환자에게 사용하면 안된다. 이 약으로 치료하는 동안 간독성(알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아</p>	

		<p>스파르테이트 아미노전이효소(AST)가 정상 상한치의 5배 이상 증가하거나, 빌리루빈이 정상 상한치의 3배 이상 증가)이 발생한 환자의 경우, 간 기능 검사결과가 정상을 나타낼 때까지 치료를 보류해야 한다.</p> <p>간 기능 검사 결과 회복이 되면 환자는 다시 베이스라인에서 1일 1회 500mg(1정)의 감량된 용량으로 재치료할 수 있다. 재치료한 환자의 경우, 초기 3개월간은 최소 2주마다, 3개월 이후에는 매달 혈청 아미노전이효소 및 빌리루빈을 모니터링해야 한다. 1일 1회 500mg의 감량된 용량에서 간독성이 재발하는 경우, 이 약의 치료를 중단한다. 감량된 용량은 음식과 함께 복용해서는 안 된다.</p> <p>치료하는 동안 환자에게 중증 간독성(ALT 또는 AST가 정상 상한치의 20배)이 발생한 경우, 이 약 치료를 중단하고 이 약으로 재치료해서는 안 된다.</p> <p>2. 신장애 환자에서의 용량 조절</p> <p>신장애 환자의 경우, 용량 조절을 필요로 하지 않는다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2017.09.06	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황			
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	정욱진 주무관, 이윤숙 연구관, 최영주 과장
심사부서	종양약품과 약효동등성과	심사담당자	(안유) 전설희 주무관, 김소희 연구관, 오호정 과장 (기시) 하성진 심사관, 윤경은 연구관, 오호정 과장 (동등성) 김자영 주무관, 정주연 연구관, 박상애 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	윤하나 심사관, 황혜령 주무관, 우선욱 연구관, 정명훈 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

- 1. 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료
 - 2. 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료
- 이 약은 프레드니솔론과 병용하여야 한다.

○ 용법·용량

이 약의 권장량은 1일 1회 1,000mg (500mg 정제 2정)으로, 음식과 함께 복용하면 안된다. 이 약은 식후 최소2시간 후에 복용해야 하며, 이 약 복용 후 최소 1시간 동안 음식을 섭취해서는 안 된다. 정제는 물과 함께 모두 삼켜야 한다.

이 약은 저용량 프레드니솔론과 함께 투여한다. 프레드니솔론의 하루 권장량은 10mg(1일 2회, 5mg 씩 투여)이다.

이 약 치료를 시작하기 전, 치료 초기 3개월 동안은 2주마다, 치료 3개월 후에는 매달 혈청 아미노전이효소 및 빌리루빈을 측정해야 한다. 혈압, 혈청 칼륨 및 체액 정체를 매달 모니터링해야 한다.

1. 간장애 환자에서의 용량 조절

경증 간장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 암 환자가 아닌 중등도 간장애 환자(Child Pugh Class B)에서 정상 이 약 1,000mg을 단회 복용시 이 약의 전신 노출이 약 3.6배 증가하였다. 중등도 내지 중증의 간장애 환자(Child Pugh Class B 또는 C)에 대한 이 약의 다회투여 시 임상적 안전성 및 유효성에 대한 자료는 없다. 이 약은 중등도 간장애 환자에게 유익성이 잠재된 위험성을 명백하게 상회할 때에만 주의하여 사용해야 한다. 이 약은 중증 간장애 환자에게 사용하면 안된다.

이 약으로 치료하는 동안 간독성(알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파르테이트 아미노전이효소(AST)가 정상 상한치의 5배 이상 증가하거나, 빌리루빈이 정상 상한치의 3배 이상 증가)이 발생한 환자의 경우, 간 기능 검사결과가 정상을 나타낼 때까지 치료를 보류해야 한다. 간 기능 검사 결과 회복이 되면 환자는 다시 베이스라인에서 1일 1회 500mg(1정)의 감량된 용량으로 재치료할 수 있다. 재치료한 환자의 경우, 초기 3개월간은 최소 2주마다, 3개월 이후에는 매달 혈청 아미노전이효소 및 빌리루빈을 모니터링해야 한다. 1일 1회 500mg의 감량된 용량에서 간독성이 재발하는 경우, 이 약의 치료를 중단한다. 감량된 용량은 음식과 함께 복용해서는 안 된다.

치료하는 동안 환자에게 중증 간독성(ALT 또는 AST가 정상 상한치의 20배)이 발생한 경우, 이 약 치료를 중단하고 이 약으로 재치료해서는 안 된다.

2. 신장애 환자에서의 용량 조절

신장애 환자의 경우, 용량 조절을 필요로 하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 이 약은 임신한 여성 또는 가임 여성에게 투여하면 안 된다.
- 2) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자에게 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 무기질코르티코이드 과다로 인한 고혈압, 저칼륨혈증 및 체액 정체 : 이 약은 CYP17 억제로 인한 무기질코르티코이드 농도 증가로 인해 고혈압, 저칼륨혈증 및 체액정체를 유발할 수 있다. 코르티코이드 병용투여로 부신피질자극호르몬(ACTH)유도가 억제되며, 이로 인해 이러한 이상반응의 발생률 및 중증도가 감소된다. 혈압 상승, 저칼륨혈증 또는 체액정체로 인해 기존 질환이 악화될 수 있는 환자(예를 들어, 심부전, 최근 심근경색 또는 심실성 부정맥 환자)를 치료하는 데 주의가 필요하다. 혈압, 혈청 칼륨 및 체액 정체를 적어도 매달 모니터링 해야 한다.

이 약은 심혈관계 질환 병력환자에서 사용하는 경우 주의해야 한다. 좌심실구혈률(LVEF)<50% 또는 NYHA Class III/IV 심부전 환자(301연구) 또는 NYHA Class II 내지 IV 심부전환자(302연구) 에서 이 약의 안전성이 확립되지 않았다. 이 약 치료전에 고혈압을 관리해야 하며, 저칼륨혈증을 교정해야 한다.

- 2) 간독성 및 간장애 환자 : 대조 임상시험에서 뚜렷한 간 효소 상승으로 인해 약물 중단 또는 용량조절이 발생하였다. 혈청 아미노전이효소 및 빌리루빈 수치는 이 약 치료 시작전, 치료 초기 3개월 동안 2주 단위로 측정해야 하며, 치료 3개월 후에도 매달 측정해야 한다. 간독성을 의미하는 임상증상 또는 징후가 발생한 경우, 즉시 혈청 아미노전이효소를 측정해야 한다. 어느 때라도 ALT 또는 AST가 정상 상한치의 5배 이상 증가하거나 빌리루빈이 정상 상한치의 3배 이상 증가한 경우, 이 약의 치료를 즉시 중단해야 하며, 간기능을 면밀히 모니터링 해야 한다.

환자 베이스라인으로 간 기능 검사가 회복된 후에만 감량된 용량으로 이 약의 재치료를 실시할 수 있다.

치료 중 어느 때라도 환자에게서 중증 간독성(ALT 또는 AST가 정상 상한치의 20배)이 발생한 경우, 이 약을 중단해야 하고, 환자는 이 약으로 재치료하면 안된다.

암 환자가 아닌 중등도 간장애 환자(Child Pugh Class B)에서 이 약 1,000mg을 단회 복용시 이 약의 전신 노출이 약 3.6배 증가하였다. 중등도 내지 중증의 간장애 환자(Child Pugh Class B 또는 C)에 대한 이 약의 다회투여시 임상적 안전성 및 유효성에 대한 자료는 없다. 이 약은 중등도 간장애 환자에게 유익성이 잠재된 위험성을 명백하게 상회할 때에만 주의하여 사용해야 한다. 이 약은 중증 간장애 환자에게 사용하면 안된다.

시판 후 조사에서 급성 간 부전과 전격성 간염이 드물게 보고되었고 그 중 일부는 치명적 결과를 동반하였다.

4. 이상반응

임상시험은 광범위한 다양한 조건에서 실시되므로, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상약물반응 발생률은 다른 약의 임상시험에서 관찰된 이상약물반응 발생률과 직접적으로 비교될 수 없으며, 임상 진료시 관찰되는 이상약물반응 발생률은 반영하지 못할 수 있다.

이 약의 가장 흔한 이상약물반응은 말초부종, 저칼륨혈증, 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르테이트 아미노전이

효소 증가, 소화불량, 혈뇨, 고혈압, 요로감염 및 골절이다.

이 약은 작용기전의 약력학적 결과로 고혈압, 저칼륨혈증 및 체액 정체를 유발할 수 있다. 제3상 임상시험에서, 다음과 같은 예상된 무기질코르티코이드 영향은 이 약 치료 환자에서 위약 치료 환자에 비해 더 흔하게 확인되었다. 각각 저칼륨혈증 21% vs. 11%, 고혈압 16% vs. 11% 및 체액정체(말초부종) 26% vs. 20%. 이 약 치료 환자에서 3/4 등급 저칼륨혈증 및 3/4 등급 고혈압은 환자의 각각 4% 및 2%에서 확인되었다. 무기질 코르티코이드 영향은 일반적으로 성공적인 내과적 관리가 가능하였다. 코르티코스테로이드 병용으로 이러한 약물 이상반응의 발생률 및 중증도가 감소된다.

황체형성호르몬방출호르몬(LHRH) 작용제를 복용 중이었거나 이전에 고환절제술을 받았던 전이성 진행성 전립선암 환자의 제 3상 임상시험(301연구)에서, 이 약은 활성치료군에서 저용량 프레드니손 또는 프레드니솔론(하루 10mg)과 병용하여 하루 1,000mg의 용량으로 투여하였다. 위약 및 저용량 프레드니손 또는 프레드니솔론(하루 10mg)을 대조 환자에 투여하였다. 등록된 시험자는 탁센을 포함한 이전 2가지 화학요법을 견디지 못하였거나 이에 실패한 환자였다. 이 약의 평균 치료 기간은 8개월이었다.

301연구에서 1% 이상의 비율로 발생한 이 약으로 인한 약물 이상반응은 표1에 나타내었다.

표1: 제3상 임상시험 환자의 1%이상에서 이 약으로 인한 약물 이상반응a (301 연구)						
	프레드니손 또는 프레드니솔론과 이 약 1일 1,000mg n=791b			프레드니손 또는 프레드니솔론과 위약 n=394b		
	모든등급 %	3등급 %	4등급 %	모든등급 %	3등급 %	4등급 %
전신장기분류						
약물이상반응						
전신 장애 및 투여부위 상태						
말초부종	25	1	<1	17	1	0
대사 및 영양장애						
저칼륨혈증	17	3	<1	8	1	0
고트리글리세리드혈증	1	<1	0	0	0	0
감염						
요로감염	12	2	0	7	1	0
간담도 장애						
알라닌아미노전이효소(ALT) 증가	3	1	0	1	<1	<1
혈관 장애						
고혈압	9	1	0	7	<1	0
상해, 중독 및 시술상의 합병증						
골절c	6	1	<1	2	0	0
심장 장애						
심부전d	2	2	<1	1	0	<1
협심증	1	<1	0	1	0	0
부정맥	1	0	0	0	0	0
심방세동	2	1	0	1	1	0
빈맥	3	0	0	2	0	0

a 모든 환자는LHRH 작용제를 복용 중이었거나 고환절제술을 받았다.

b n=안전성에 대해 평가된 환자

c 골절은 병적골절을 제외한 모든 골절을 포함한다.

d 심부전에는 울혈성심부전, 좌심실 기능부전 및 구혈률 감소가 포함된다.

두 번째 연구인 위약대조 다기관 제 3상 임상시험(302 연구)에서, 황체형성호르몬방출호르몬(LHRH) 작용제를 복용 중이었거나 이전에 고환절제술을 받았던, 증상이 없거나 경증이며 이전 화학요법을 받지 않은 전이성 진행성 전립선암 환자에 대해 활성치료군에서 저용량 프레드니손 또는 프레드니솔론(하루 10mg)과 병용하여 이 약을 하루 1,000mg의 용량으로 투여하였다. 위약 및 저용량 프레드니손 또는 프레드니솔론(하루 10mg)을 대조 환자에게 투여하였다. 이 약의 평균 치료기간은 13.8개월이었다.

표2는 위약 대비 이 약 투여군에서 2% 이상의 비율로 발생한 약물 이상반응이다.

표2: 302 임상시험에서 위약 대비 이 약 투여군에서 2% 이상의 비율로 발생한 약물 이상반응				
전신장기분류 약물 이상반응	프레드니손 또는 프레드니솔론과 이 약 1일 1000mg n=542		프레드니손 또는 프레드니솔론과 위약 n=540	
	모든등급1 %	3-4등급 %	모든등급 %	3-4등급 %
일반장애				
피로	39.1	2.2	34.3	1.7
부종 ²	25.1	0.4	20.7	1.1
발열	8.7	0.6	5.9	0.2
근골격계 및 결합조직장애				
관절부음/불편 ³	30.3	2.0	25.2	2.0
사타구니통증	6.6	0.4	4.1	0.7
소화기계장애				
변비	23.1	0.4	19.1	0.6
설사	21.6	0.9	17.8	0.9
소화불량	11.1	0.0	5.0	0.2
혈관장애				
얼굴홍조	22.3	0.2	18.1	0.0
고혈압	21.6	3.9	13.1	3.0
호흡·흉곽 및 종격장애				
기침	17.3	0.0	13.5	0.2
호흡곤란	11.8	2.4	9.6	0.9
정신신경계				
불면증	13.5	0.2	11.3	0.0
손상·중독 및 투여의 복잡함				
타박상	13.3	0.0	9.1	0.0
낙상	5.9	0.0	3.3	0.0
감염				
상기도감염	12.7	0.0	8.0	0.0
코인두염	10.7	0.0	8.1	0.0
신장 및 요로질환				
혈뇨	10.3	1.3	5.6	0.6
피부 및 피하조직장애				
발진	8.1	0.0	3.7	0.0

1. CTCAE ver.3 에 따름
2. 말초부종, 오목부종 및 전신부종 포함
3. 관절염, 관절통, 관절부음 및 관절경직 포함

3상 임상시험의 복합자료에서 약물 중단을 유발하였던 가장 흔한 약물 이상반응은 알라닌아미노전이효소 증가 및 아스파르테이트 아미노전이효소 증가였다. (각각 이 약을 복용 중인 환자의 <1%에서)

약물 이상 반응인 부신 기능부전은 제3상 임상시험에서 이 약을 복용한 환자에서 0.5%, 위약을 복용한 환자에서 0.2% 비율로 발생하였다.

제3상 임상시험에서, 환자의 73%가 65세 이상이였으며, 30%가 75세 이상이었다. 안전성 면에서 이러한 노령 환자와 젊은 환자 간에 전반적인 차이는 확인되지 않았다.

1) 심혈관계 영향

제3상 임상시험에서, 비조절 고혈압, 심근경색으로 확인된 임상적으로 유의한 심질환, 지난 6개월 동안의 동맥혈전 반응, 증중 또는 불안정 협심증, 뉴욕심장학회(New York Heart Association) III 또는 IV 등급의 심부전(301연구), 또는 II부터 IV 등급의 심부전(302연구), 또는 심장구혈률 <50%인 환자는 제외시켰다. 모든 등록 환자(활성 및 위약 치료 환자 모두)는 주로 LHRH 작용제를 사용하는 안드로겐 차단요법으로 병용치료하였으며, 이는 당뇨병, 심근경색, 뇌혈관사고 및 급성심장사와 관련되었다. 3상 임상시험에서 이 약을 복용한 환자와 위약을 복용한 환자의 심혈관계 이상반응 발생율은 다음과 같다. : (이 약 vs. 위약) 고혈압 14.5% vs. 10.5%, 심방세동 3.4% vs. 3.4%, 빈맥 2.8% vs. 1.7%, 협심증 1.9% vs. 0.9%, 심부전 1.9% vs. 0.6%, 부정맥 1.1% vs. 0.4%.

2) 간독성

ALT, 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 및 총 빌리루빈 증가를 동반한 약물관련 간독성이 이 약으로 치료한 환자에서 보고되었다. 모든 임상시험에서, 간 기능 검사 수치 증가(정상 상한치 5배 이상의 ALT 또는 AST 상승 또는 정상 상한치 1.5배 이상의 빌리루빈 상승)가 이 약 복용 환자의 약 4%에서 보고되었으며, 주로 치료 시작 후 초기 3개월 동안 보고되었다. 301연구에서, 베이스라인 ALT 또는 AST 가 상승했던 환자는 정상 수치로 시작한 환자에 비해 간 기능 검사 수치 상승을 경험할 가능성이 더 높았다. 정상 상한치 5배 이상의 ALT 또는 AST, 정상 상한치 3배 이상의 빌리루빈 상승이 확인되었던 경우, 이 약의 사용을 보류하거나 중단하였다. 이러한 두가지 경우, 간기능 검사 수치의 뚜렷한 상승이 발생하였다. 베이스라인 간기능이 정상이었던 이러한 두 환자는 정상 상한치 15-40배의 ALT 또는 AST 상승 및 정상 상한치 2~6배의 빌리루빈 상승을 경험하였다. 이 약을 중단하자, 두 환자의 간 기능 검사 수치가 정상화되었으며 환자 1명은 간 기능 검사 수치 상승 재발 없이 이 약으로 재치료 하였다. 302 연구에서, 이 약을 복용한 35명의 환자(6.5%)에서 3 또는 4등급의 ALT 또는 AST 상승이 관찰되었다. 아미노전이효소 상승은 3명(이 약을 마지막으로 투여하고 약 3주 후, 2명은 새로운 다발성 간전이, 1명은 AST 상승) 의 환자를 제외한 모든 환자에서 정상화되었다. ALT와 AST 상승으로 인한 치료 중단은 이 약 투여군에서 각각 1.7%, 1.3% 보고되었고, 위약 투여군에서는 0.2%, 0% 보고되었다. 간독성으로 인한 사망은 보고되지 않았다.

임상시험에서, 베이스라인의 간염 또는 유의미한 간기능 검사 이상을 나타내는 환자를 제외시켜 간독성 위험이 완화되었다. 301연구에서 간전이가 없는 상태에서 정상상한치의 2.5배 이상 및 간전이가 있는 상태에서 정상 상한치 5 배 이상의 ALT 및 AST 상승 환자를 제외시켰다. 302연구에서 간전이가 있는 환자는 적합하지 않았으며, 베이스라인 ALT와 AST 가 정상상한치의 2.5배 이상인 환자의 경우 제외되었다. 임상시험 참여 환자에서 나타난 비정상 간 기능 검사는 치료 중단 및 환자 베이스라인으로의 간 기능 검사 수치 회복 후에만 재치료 하여 적극적으로 관리하였다. 정상 상한치 20배 이상의 ALT 또는 AST 상승 환자는 재치료 하지 않았다. 그러한 환자에서의 재치료 안전성은 알려져 있지 않다. 이 약과 관련된 간독성 기전은 알려져 있지 않다.

3) 시판 후 조사에서 보고된 이상반응

다음은 자발적 보고에 의해 이 약의 시판 후 경험 동안 밝혀진 약물 이상반응이다.

기관계	이상반응
호흡기, 흉부 및 종격 이상	알러지성 폐포염
근골격계 및 결합조직 이상	횡문근융해, 근병증

5. 일반적 주의

1) 코르티코스테로이드 중단 및 스트레스 상황 대처 : 환자에서 프레드니손 또는 프레드니솔론 치료 중단이 필요한 경우 부신피질 기능부전을 긴밀히 모니터링해야 한다. 코르티코스테로이드 중단 후 이 약을 지속하는 경우, 무기질 코르티코이드 과다 증상에 대해 환자를 모니터링 해야 한다.

스트레스 상황의 프레드니손 또는 프레드니솔론 복용 환자에서 스트레스 상황 및 그 전후로 코르티코스테로이드 용량 증량이 지시될 수 있다.

2) 간장애 환자 : 경증 또는 중등도 간기능 손상(각각 Child-Pugh class A와 B)이 있는 암 환자가 아닌 환자군과 건강한 피험자를 대상으로 아비라테론의 약동학 연구를 하였다. 경증과 중등도의 간기능 손상이 있는 환자에서 아비라테론 1,000mg을 단회 경구투여 시, 전신 노출은 각각 약 11%와 260%씩 증가하였다. (용법용량의 간장애 환자에서의 용량조절 및 3. 다음환자에는 신중히 투여할 것- 2)간독성 및 간장애 환자 참조)

아비라테론의 평균 반감기는 경증 간손상 환자에서 약 18시간 지속되었고, 중등도 간장애 환자에서는 약 19시간이었다. 경증의 간장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않았다. 중등도 내지 중증의 간장애 환자(Child Pugh Class B 또는 C)에 대한 이 약의 다회투여 시 임상적 안전성 및 유효성에 대한 자료는 없다. 이 약은 중등도 간장애 환자에게 유익성이 잠재된 위험성을 명백하게 상회할 때에만 주의하여 사용해야 한다. (용법용량의 간장애 환자에서의 용량조절 및 3. 다음환자에는 신중히 투여할 것- 2)간독성 및 간장애 환자 참조) 이 약은 중증의 간장애 환자에게 사용되어서는 안된다. 이 약의 치료기간 동안 간독성이 나타나면 치료 중단과 용량조절이 요구될 수 있다.

3) 신장에 환자 : 투석일정이 안정화되어 있는 말기 신질환 환자와 정상신기능을 가진 대조군에 대해 아비라테론의 약동학적 특성을 비교하였다. 아비라테론 1,000 mg을 단회 경구투여 시, 투석을 받는 말기 신질환 환자에서 전신 노출은 증가되지 않았다. 중증의 신장애 환자를 포함한 신기능 장애가 있는 환자에게 이 약을 투여시 용량 감량은 필요하지 않다.

4) QT 간격에의 영향

전이성 전립선암 환자의 심혈관계 안전성 연구에서 심장의 QT/QTc 간격에 대한 아비라테론의 유의한 영향은 없었다.

5) 화학요법과의 병용

이 약과 세포독성 화학요법제의 병용투여 시, 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

6. 상호작용

음식과 함께 이 약을 복용하면 이 약의 흡수가 상당히 증가한다. 음식과 함께 복용할 때의 이 약의 효능 및 안전성은 확립되어 있지 않다. 이 약은 음식과 함께 복용해서는 안 된다.

아비라테론은 약물대사 간효소 CYP2D6와 CYP2C8의 저해제이다. CYP2D6 기질인 텍스트로메토르판 단일용량에 대한 아비라테론아세트이트(프레드니손 병용투여)의 영향을 확인하기 위한 동일한 임상시험에서, 텍스트로메토르판 전신 노출(AUC)은 약 200% 증가하였다. 텍스트로메토르판의 활성대사체인 텍스트로판의 AUC₂₄는 약 33% 증가하였다. CYP2D6에 의해 활성화 또는 대사되는 약물, 특히 치료역이 좁은 약물과 함께 이 약을 투여하는 경우 주의하여야 한다. CYP2D6로 대사되는 치료역이 좁은 약물의 감량을 고려해야 한다.

CYP1A2 기질인 테오필린의 단일 용량에 대한 아비라테론아세트이트(프레드니손 병용투여)의 영향을 확인하기 위한 임상시험에서, 테오필린의 전신노출의 증가는 관찰되지 않았다.

건강한 피험자를 대상으로 한 CYP2C8 약물상호작용 연구에서 아비라테론아세트이트 1,000mg 단일용량과 피오글리타존을 병용투여 시, 피오글리타존의 AUC 는 46% 증가하였고, 피오글리타존 활성대사체인 M-III와 M-IV의 AUC는 각각 10% 감소하였다. CYP2C8에 의해 대부분 제거되는 약물과 이 약을 병용투여할 때 이러한 결과가 임상적으로 유의미하지 않은 노출증가가 예상됨을 나타냄에도 불구하고 환자들은 이 약을 병용투여할 때, 좁은 치료역의

CYP2C8기질과 관련된 독성 증상을 모니터링해야 한다.

강력한 CYP3A4 유도제(리팜피신, 1일 600mg씩 6일동안)로 전처치하고 이후 이 약 1회 투여량 1,000mg을 투여받은 건강한 피험자들의 임상 약물동력학적 상호작용 연구에서, 이 약의 평균 혈장 AUC_{∞} 는 55% 감소하였다.

이 약으로 치료하는 중에는 CYP3A4의 강력한 유도제(예:페니토인, 카바마제핀, 리팜피신, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바비탈)는 피하거나 임상적 효능을 신중하게 평가하여 사용되어야 한다.

건강한 피험자를 대상으로 한 다른 임상 약물동력학 상호작용 연구에서, CYP3A4의 강력한 억제제인 케토코나졸과의 병용 투여는 이 약의 약물동력학에 임상적으로 의미있는 영향을 끼치지 않았다.

스피로노락톤과의 병용투여시 PSA 수치 상승이 보고되었다. 스피로노락톤은 안드로겐 수용체에 결합하여 PSA 수치를 상승시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 중 사용

이 약은 임신한 여성 또는 임신 가능성이 있는 여성에게 사용되어서는 안 된다.

임신 중 이 약의 사용에 관한 사람 자료가 없으며, 이 약은 가임기 여성에게 처방되지 않는다. 모체에서 CYP17 억제제로 인해 호르몬 농도 변화가 나타나 태아 발달에 영향이 있을 수 있다.

2) 수유 중 사용

이 약은 여성에게 사용되지 않는다.

아비라테론아세테이트 또는 그 대사체가 모유로 배출되는지 여부는 알려져 있지 않다.

3) 기타

아비라테론 또는 그 대사물이 정액에 존재하는지 여부는 알려져 있지 않다. 남성 환자가 임신 여성과 성관계를 맺는 경우 콘돔이 필요하다. 남성 환자가 가임기 여성과 성생활을 하는 경우, 다른 효과적인 피임법과 함께 콘돔을 사용해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

이 약을 소아에게 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약에 대한 3상 임상시험에 참여한 전체 피험자 중 73%가 65세 이상이었고, 30%가 75세 이상이었다. 안전성유효성에서 전반적으로 고령자와 성인에서의 차이가 관찰되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 임상 경험은 제한적이다. 특정 해독제는 없다. 과잉투여의 경우, 이 약의 투여를 중단하고 부정맥 모니터링을 포함한 일반 대증치료를 실시해야 한다. 또한 간기능을 평가해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 사용되지 않은 제품 또는 폐기물은 지침에 따라 폐기한다.

2) 어린이의 손에 닿지 않게 보관한다.

3) 의약품용기를 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1 - 30 °C) 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분 제조원 : Cambridge Major Laboratories, Inc.
 - 주소 : W132 N10550 Grant Drive Germantown, WI 53022, USA
 - DMF 등록번호 : 수4945-21-ND

- 주성분 제조원 : Janssen Pharmaceutica NV
 - 주소 : Janssen Pharmaceuticaaan 3 B-2440 Geel, Belgium
 - DMF 등록번호 : 수4945-22-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간 (신약의 새로운함량 의약품, 재심사6년 잔여)

1. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임.
 - 재심사기간 : 2017.9.6 ~ 2021.6.4. (6년 잔여)
 - 재심사신청기간: 2021.6.5. ~ 2021.9.4.

2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.

3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.07.01				해당없음 (이미 등록된 원료사용)
보완요청 일자		2016.10.05	2016.10.05	2016.10.12	
보완접수 일자		2017.04.25	2017.04.25	2017.06.09	
최종처리 일자	2017.09.06				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)

- 제2조 제7호 [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제)

구분 \ 제출자료	자료 번호																			
	1	2	3				4						5			6		7	8	비고
			가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
제출자료	○	○	×	×	○	×												×	×	×
제출여부	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 자료제출의약품에 대한 품목허가 신청 건(함량고저, 고함량 제제 개발)으로 신청품목 저함량 제제와의 생물학적 동등성시험자료를 제출하였음.
- 건강한 시험대상자에 대한 4시기 5개군 약력학 시험에서 생물학적동등성시험에 이용할 제형(C군)이 결정되었으며(AUC, Cmax가 생물학적동등성 범위를 만족함) 5개군은 안전성 측면에서 사망 또는 중증 이상반응을 보이지 않았음
- 동등성시험 결과, AUC의 경우 0.9371~1.1314, Cmax의 경우 0.935~1.0874로 90% 신뢰구간이 log 0.8~log 1.25 이내로 동등하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)

1.2. 기원 및 개발경위

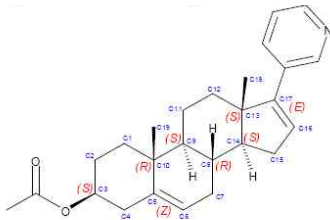
- 자이티가정500밀리그램(아비라테론아세테이트(미분화))은 환자 복용 편의성을 증대시키기 위하여 1정 당 아비라테론아세테이트(미분화) 함유량을 500 mg로 증가시켜 1일 1회 2정씩 복용할 수 있는 필름코팅정제로 개발
- * 기허가 자이티가정250밀리그램: 나정, 1일 1회 1,000 mg (자이티가정250밀리그램 4정)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 3β-Acetoxy-17-(3-pyridyl)-androsta-5,16-diene
- 일반명 : 아비라테론 아세트산(Abiraterone acetate)
- 분자식 : C₂₆H₃₃NO₂ (mw 391.55)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타)	
순도시험 (■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타)	<input type="checkbox"/> 건조감량/수분	
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험	■ 함량시험	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액	
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.			

제제시험

- 봉쇄/용출시험 질량(용량)편차/제제균일성시험 입도시험/입자도시험
- 금속성이물시험 단위분무량시험/단위분무당함량시험
- 무균시험 미생물한도시험 불용성미립자시험 불용성이물시험
- 알코올수시험 엔도독신/발열성물질시험 점착력시험 형상시험 기타시험

*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	Blisters	0, 3, 6, 9, 12	시간에 따른 변화 양상없이 적합
가속시험	40℃/75%RH	Blisters	0, 3, 6	결과에 유의적인 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항 : 기밀용기, 실온(1 - 30 ℃) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험 및 12개월 간 장기보존시험에서 안정하였으므로 외삽하여 신청한 사용기간(24개월)은 인정되는 것으로 사료됨

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

단계	임상시험제목 (번호)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
1상	212082P CR1010	단회투여, 공개, 무작위배	건강한 성인 남성	Treatment A: 나정 250 mg Treatment B: 필름코팅정, 다	AUC Cmax	• Treatments B and C showed the least difference in mean systemic exposures to

		정, 5군 교차 투여	32명	른 구성 250 mg Treatment C: 필름코팅정, 다 른 구성 500 mg Treatment D: 필름코팅정, 같 은 구성 250 mg Treatment E: 필름코팅정, 같 은 구성 500 mg	abiraterone compared with Treatment A, with GMRs ranging from 99.07 to 101.23 for Treatment B and <u>101.94 to 103.67</u> for Treatment C, and the 90% CIs of GMR for AUCs falls completely within 80% to 125%. • <u>Treatments D</u> and E appeared to be lower in mean systemic exposures to abiraterone compared with Treatment A, with GMRs ranging from 94.52 to 96.09 for Treatment D and 90.66 to 91.68 for Treatment E, with lower bound of 90% CI falling below 80%.
--	--	----------------	-----	---	---

• 임상에 대한 심사자의견

- 건강한 시험대상자에 대한 4시기 5개군 약력학 시험에서 생물학적동등성시험에 이용할 제형(C군)이 결정되었으며(AUC, Cmax가 생물학적동등성 범위를 만족함) 5개군은 안전성 측면에서 사망 또는 중증 이상반응을 보이지 않았음
- 동등성시험 결과, AUC의 경우 0.9371~1.1314, Cmax의 경우 0.935~1.0874로 90% 신뢰구간이 log 0.8~log 1.25 이내로 동등하였음.