

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023.10.31.	접수번호	20230180452 20230180451
신청구분	자료제출의약품		
신청인(회사명)	한국아스텔라스제약(주)		
제품명	엑스탄디정40밀리그램(엔잘루타마이드), 엑스탄디정80밀리그램(엔잘루타마이드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	엔잘루타마이드 (수3778-6-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	(40mg) 1정(334.75밀리그램) 당 엔잘루타마이드 40mg (80mg) 1정(669.5밀리그램) 당 엔잘루타마이드 80mg		
최종 허가 사항	허가일자	2024.12.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	미국(20.8.4.), 유럽(18.2.8.)		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서	종양항생약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 이가영 심사원, 박소라 연구관, 안미령 과장 (기시) 허민희 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이현우 주무관, 조경진 사무관, 김정연 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 도세탁셀로 치료받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료
3. 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료
4. 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용
5. 생화학적으로 재발한(BCR) 고위험 호르몬 반응성 비전이성 전립선암(nmHSPC) 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약의 권장량은 1일 1회 160mg (40mg 정제4개 또는 80mg 정제2개) 이다. 이 약은 식사와 상관없이 복용할 수 있다. 정제를 자르거나, 부수거나 씹지 말고 통째로 삼켜서 복용한다. 이 약은 매일 거의 일정한 시기에 복용하여야 한다.

만일 이 약의 복용을 잊어버렸을 경우, 기억났을 때 최대한 빨리 복용하여야 한다. 이 약의 복용을 하루동안 잊어버렸을 경우엔 다음날 이 약의 일일 투여용량으로 복용을 재개한다. 1일 처방용량보다 많은 양을 복용하지 않도록 한다.

Grade 3 이상의 독성이 나타나거나 견딜 수 없을 정도의 이상반응을 나타낸 환자는 1주일 혹은 증상이 Grade 2 이하로 개선될 때까지 이 약의 복용을 중지하고, 개선이 확인될 경우 동일한 용량 혹은 120mg나 80mg로 감량하여 복용을 재개한다.

이 약을 복용하는 거세저항성 전립선암 및 호르몬 반응성 전이성 전립선암 환자는 안드로겐 차단요법을 병용한다.

생화학적으로 재발한 고위험 호르몬 반응성 비전이성 전립선암 환자는 이 약과 함께 안드로겐 차단요법으로 치료하거나 이 약 단독으로 치료할 수 있다. 이 약 단독 또는 안드로겐 차단요법과 병용하여 치료받는 환자는 36주의 치료 후에 전립선 특이 항원(PSA)이 미검출 수치에 도달했다면(0.2 ng/mL 미만) 치료를 일시 중단할 수 있다. 이전에 근치적 전립선 절제술을 받은 환자에서 PSA가 2.0 ng/mL 이상으로 증가하거나 이전에 근치적 방사선치료를 받은 환자에서 PSA가 5.0 ng/mL 이상으로 증가할 때는 치료를 재개해야 한다.

강력한 CYP2C8 저해제와의 병용투여

강력한 CYP2C8 저해제와의 병용투여는 가능한 피해야 한다. 강력한 CYP2C8 저해제와 반드시 병용해야 한다면 이 약의 1일 용량을 80mg으로 줄인다. 강력한 CYP2C8 저해제와의 병용을 중지하면, 이 약의 투여량을 강력한 CYP2C8 저해제의 투여 이전으로 되돌려야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 발작: 이 약의 투여는 발작의 발생과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 이 약 투여 중 발작이 발생한 경우 영구적으로 복용을 중단하여야 한다.
- 2) 가역적 후뇌 병증 증후군 (PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome): 이 약을 투여 받은 환자들에게서 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)이 드물게 보고되었다. PRES는 가역적인 희귀 신경질환으로서 고혈압의 동반 여부와 관계없이 발작, 두통, 착란, 실명, 기타 시각 및 신경 장애 등 빠르게 진행되는 증상들과 함께 나타날 수 있다. PRES의 진단에는 뇌 영상, 가급적 자기공명 영상(MRI)에 의한 확진이 필요하다. PRES가 진행된 환자들에게는 이 약의 투여 중지가 권장된다.
- 3) 과민반응: 얼굴 부종, 혀 부종, 입술 부종, 인두 부종, 발진 등을 비롯한 증상들에 의해 발생하는 과민 반응이 이 약을 복용한 환자들에서 관찰되었다. 과민 증상을 보이는 환자들은 이 약의 사용을 중단하고 즉시 병원 치료를 받아야 한다.

2. 다음의 환자에는 투여하지 말 것

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

3. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 이 약은 일부 의약품과의 상호작용이 관찰되었기 때문에, 다음의 환자들에게 투여 시 주의를 기울여야 한다.
 - 강력한 CYP2C8 저해제를 복용하는 환자('용범용량' 참고)
 - P-gp 기질인 의약품을 복용하는 환자('6. 상호작용' 참고)

4. 이상반응

- 1) 안드로겐 차단요법 (LHRH 요법 또는 양측 고환 절제술)에서 진행된 거세 저항성 전립선 암 환자를 대상으로 6 건의 무작위 배정, 대조 임상시험을 진행했다. 4 건의 연구는 위약 대조 시험이었고, 2건의 연구는 비칼루타마이드를 대조군으로 한 시험이었다. AFFIRM, PREVAIL, Asian PREVAIL 및 PROSPER 연구에서 환자는 이 약 160mg 또는 위약을 1일 1 회 경구 투여받았다. TERRAIN 및 STRIVE 연구에서 환자는 이 약160mg 또는 비칼루타마이드 50mg을 1일 1회 경구 투여받았다. 안드로겐 차단요법 중인 mHSPC 환자를 대상으로 무작위 배정, 대조 임상시험도 수행되었다(ARCHES). ARCHES 연구에 참여한 환자는 이 약 160mg 또는 위약을 1일 1 회 경구 투여받았다. 모든 환자는 안드로겐 차단요법을 지속했다.

이전에 치료 목적으로 근치적 전립선 절제술이나 방사선치료(근접치료 포함) 또는 두 가지 모두를 결정적 치료로 받은 생화학적으로 재발한 고위험 환자를 대상으로 무작위배정 대조 임상시험이 수행되었다(EMBARK). 이 EMBARK 연구에서 환자는 이 약 160mg의 1일 1회 투여와 안드로겐 차단요법(LHRH 유사체)을 병용하거나, 이 약 160mg을 1일 1회 공개 단독투여 또는 위약과 함께 안드로겐 차단요법(LHRH 유사체)을 투여받았다. 36주에 PSA 수치가 미검출(0.2 ng/mL 미만)된 환자는 37주에 치료를 중단했다. 이전에 전립선 절제술을 받은 환자에서 PSA 수치가 2.0 ng/mL 이상이거나 이전에 전립선 절제술을 받지 않은 환자에서 PSA 수치가 5.0 ng/mL 이상으로 증가했을 때 치료를 재개했다. 36주에 PSA 수치가 검출된(0.2 ng/mL 이상) 환자는 영구치료중단 기준을 충족할 때까지 중단없이 치료를 지속했다.

임상시험에서 이 약 치료군 환자에게서 나타나는 가장 흔한 이상반응 ($\geq 10\%$)은 발생률 순으로 피로, 안면 홍조, 오심, 고혈압, 설사, 낙상, 골절 및 무력증이었다. 다른 주요한 이상반응으로는 심근 허혈 및 발작이 있었다.

2) 각 기관계에 대해 발생빈도 별로 나열된 임상시험 및 시판 후 조사에서 나타난 이상반응은 아래와 같다.

<표 1: 이상반응>

	매우 흔하게 ($\geq 1/10$)	흔하게 ($\geq 1/100$ 이고 < 1/10)	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 이고 < 1/100)	빈도 불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음) ⁹⁾
혈액 림프계			중성구감소증	
면역계				얼굴 부종 ²⁾ 혀 부종 ³⁾ 입술 부종 ⁴⁾ 인두 부종
심혈관계		심근 허혈 ¹⁾		
전신	무력증/피로			
정신신경계		불안	환각	
신경계		두통 인지 장애 ⁶⁾ 미각 이상 하지불안 증후군	발작 ⁷⁾	가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)
혈관계	안면 홍조 고혈압			
소화기계				설사, 오심, 구토
피부 및 피하조직		피부 건조증 가려움증		발진 중증 피부 반응 ⁸⁾
생식기계 및 유방 이상		여성형 유방		
상해, 중독 및 합병증	낙상 골절 ⁵⁾			

1) 좁은 범위의SMQ에 따라 평가할 때, ‘심근경색’ 과 ‘기타 허혈성 심장병’ 은 위약 대조 무작위 배정3상 연구에서 최소2명 이상에서 나타났고 다음의 용어를 포함한다: 협심증, 관상 동맥 질환, 심근경색증, 급성 심근경색증, 급성 관상동맥증후군, 불안정협심증, 심근 허혈, 관상동맥경화증

2) 얼굴 부종과 얼굴 종창을 포함한다.

3) 혀 부종과 혀 종창을 포함한다.

4) 입술 부종과 입술 종창을 포함한다.

5) 우선순위용어로서 뼈의 ‘골절’ 을 모두 포함한다.

6) 기억상실증, 기억이상, 인지장애, 주의력 장애를 포함한다.

- 7) 좁은 범위의SMQ에 따라 평가할 때 ‘발작’은 경련, 대발작, 복합 부분 발작, 부분 발작, 뇌전 증 중첩증을 포함한다. 사망을 초래한 합병증에서의 드문 발작을 포함한다.
- 8) ‘중증 피부 이상반응’의 좁은 범위의SMQ로 평가됨. 시판 후 사례로서, 급성 전신 피진성 농포 증, 수포성 피부염, 전신 탈락 피부염, 호산구증 및 전신 증상을 동반 한 약물 반응, 다형 홍반, 탈락성 발진, 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사 용해(TEN) 및 독성 피부 발진이 보고 되었다.
- 9) 발생빈도를 알 수 없는 이상반응은 이 약의 시판 후 조사에서 나타났다. 이러한 이상반응은 불확실한 규모의 환자에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 약물 노출과의 관계를 규명하거나 신뢰할 수 있는 빈도를 예측하는 것이 가능하지 않을 수 있다.

3) 발작: 여러 건의 통제된 임상시험 결과, 이 약을 1일 1회160mg 투여받은 환자 중 0.6%, 위약을 투여 받은 환자 중 0.1%, 비칼루타마이드를 투여 받은 환자 중 0.3% 에서 발작을 경험하였다. 이 약을 투여 받고 발작을 경험한 환자 중 한 명은 사망을 초래하는 합병증을 경험하였다. 발작을 이미 경험하였거나 발작에 대한 다른 위험 요인을 지닌 환자는 해당 통제된 임상시험에서 제외되었다.

발작의 위험 요인이 있는 환자들을 대상으로 발작 발생률을 평가한 단일군 UPWARD 시험에서는 등록된 환자들 중 1.7%가 발작 병력이 있었으며, 이 약 치료를 받은 환자 366명 중 8명(2.2%)이 발작을 경험하였다. 치료기간의 중앙값은 9.3개월이었다.

4) 이 약을 투여받은 환자들에게서 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)이 드물게 보고되었다. PRES가 진행된 환자들에게는 이 약의 투여 중지가 권장된다.

5) 남성의 여성형 유방: EMBARK 연구에 등록된 생화학적으로 재발한 고위험 환자에서 남성의 여성형 유방(모든 등급)은 이 약과 안드로겐 차단요법(ADT; LHRH 유사체로 한정)을 병용하는 환자 353명 중 29명(8.2%)에서 관찰되었고, 단독요법으로 이 약 투여 받은 환자 354명 중 159명(44.9%)에서 관찰되었으며, 위약과 ADT를 병용하는 환자 354명 중 32명(9%)에서 관찰되었다. 3 등급 이상의 남성의 여성형 유방은 이 약과 ADT를 병용하거나 위약과 ADT를 병용하는 환자에서 관찰되지 않았으며 단독요법으로 이 약을 투여받는 환자 3명(0.8%)에서 관찰되었다.

6) 허혈성 심장병: 6건의 무작위배정, 대조군 임상시험의 통합된 자료에서 허혈성 심장병은 위약군 환자 대비 엔잘루타마이드를 받은 치료군 환자에서 더 흔하게 발생하였다(2% 대 3.5%). 3~4등급의 허혈성 사건은 위약군의 1.1% 발생 대비 엔잘루타마이드 치료군에서는 1.7%의 환자에서 발생하였다. 허혈성 심장병으로 사망에 이른 환자는 위약군의 0.1% 대비 엔잘루타마이드 치료군에서는 0.4%였다.

EMBARK 연구에서 허혈성 심장병은 엔잘루타마이드+ADT 치료군에서 5.4%, 엔잘루타마이드 단독 투여군에서는 9%의 환자에서 발생하였다.

7) 낙상 및 골절: 6건의 무작위배정, 대조군 임상시험의 통합된 자료에서 낙상은 위약을 투여받은 환자의 5.1%에서 발생 대비 엔잘루타마이드를 투여받은 환자의 11.5%에서 발생하였다. 낙상은 의식 상실이나 발작과 관련있지 않았다. 골절은 엔잘루타마이드를 투여받은 환자의 12.3%, 위약 투여 환자의 5.8%에서 발생하였다. 3~4등급의 골절은 엔잘루타마이드를 투여받은 환자의 3.3%, 위약

투여 환자의 1.8%에서 발생하였다.

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 779명(무증상 혹은 경증의 전이성 거세저항성 전립선암(N=442), 이전에 도세탁셀로 치료 받았던 전이성 거세저항성 전립선암(N=333), 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암 (N=4)) 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관 없이 29.65%(231/779명, 470건)로 보고되었다.

이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물 이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 2.82%(22/779명, 22 건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 13.86%(108/779명, 151건)
흔하게 (≥1% 이고<10%)	대사 및 영양장애	-	식욕감소
	각종 위장관계장애	-	변비
	각종 신경계장애	-	어지러움
흔하지 않게 (≥0.1% 이고<1%)	각종 신경계장애	발작, 말초신경병증	지각이상, 기면, 말초신경병증, 미각소실
	각종 심장장애	심장막삼출, 율혈성 심부전	율혈성 심부전, 두근거림, 심장막삼출
	각종 위장관장애	오심	소화불량, 복통, 복부 불편감, 비정상 대변, 상복부 통증, 설통, 위장관 통증, 입건조, 잇몸통증
	각종 정신장애	-	불면, 수면장애, 정동장애
	각종 혈관장애	고혈압	홍조
	귀 및 미로장애	-	이명
	근골격 및 결합조직장애	근육쇠약, 요추척추관협착	등허리 통증, 관절통, 근육쇠약, 사지 통증, 옆구리 통증, 경부 통증, 근골격계 통증, 근육연축, 요추척추관협착
	대사 및 영양장애	고칼륨혈증	섭식저하, 고지혈증, 고칼륨혈증
	생식계 및 유방장애	-	유방 통증
	손상, 중독 및 시술합병증	척추압박골절	-
	신장 및 요로장애	-	혈뇨, 배뇨곤란
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종포함)	악성신생물진행	악성신생물진행
	임상검사	혈소판수감소	전립선특이항원증가, 간기능시험이상, 알라닌아미노전이효소증가, 혈당증가, 혈소판수감소

	전신장애 및 투여부위 병태	사망	말초부종, 발열, 흉통, 사망, 열감, 이상한 느낌
	피부 및 피하조직 장애	-	다한증, 두드러기, 손발톱변색, 손발톱탈락, 탈모증, 피부염
	혈액 및 림프계 장애	-	빈혈
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	호흡곤란, 비출혈, 비폐색, 습성기침

5. 일반적 주의

1) 신장애 환자: 신장애 환자들($30\text{mL}/\text{min} \leq \text{크레아티닌 클리어런스}[\text{CrCL}] \leq 89\text{mL}/\text{min}$)에서 용량의 조절은 필요하지 않다. 임상시험에 등록된 건강한 남성 자원자 59명과 전이성 거세저항성 전립선암 환자 926명의 데이터를 가지고 집단 약동학 분석(기존 신장 기능을 기준으로 한 분석)이 실시되었다. 신장애의 정도에 따라 분류했을 때, 신장 기능이 정상인 환자 512명($\text{CrCL} \geq 90\text{mL}/\text{min}$), 경증의 신장애 환자 332명($60 \sim < 90\text{mL}/\text{min}$), 중등도의 신장애 환자 88명($30 \sim < 60\text{mL}/\text{min}$), 중증의 신장애 환자는 1명($\text{CrCL} < 30\text{mL}/\text{min}$)이었다. 경증 및 중등도의 신장애($30 \sim < 90\text{mL}/\text{min}$)가 있는 환자들에서 이 약의 걸보기 청소율은 신장 기능이 정상인 환자 및 자원자들과 비교해 비슷하였다. 중증 신장애 또는 말기 신장 질환이 이 약의 약동학적 특성에 미치는 잠재적 영향은 임상 및 약동학 데이터를 확보할 수 있는 환자가 오직 한 명뿐이기 때문에 확인할 수 없다.

2) 간장애 환자: 경증, 중등도 및 중증의 간장애 환자(Child-Pugh Class A, B 또는 C 각각)들에게 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 간장애와 관련한 연구에서 정상적인 간기능을 가진 건강한 피험자를 대조군으로 하여 경증(Child-Pugh Class A), 중등도(Child-Pugh Class B) 또는 중증(Child-Pugh Class C)의 간장애 환자에서 이 약과 N-테스메틸 엔잘루타마이드의 모든 전신 노출을 비교하였다. 이 약과 N-테스메틸 엔잘루타마이드의 AUC의 합은 경증, 중등도 및 중증의 간장애 지원자와 정상적인 간기능을 가진 지원자에서 비슷하게 나타났다.

3) 이차 원발성 암: 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 이차 원발성 암 사례가 보고되었다. 3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 가장 빈번하게 보고되고 위약군에 비해 발생 빈도가 높았던 사례는 방광암(0.3%), 대장 선암종 (0.2%), 이행 세포 암종 (0.2%), 악성 흑색종(0.2%)이다. 이 약의 치료기간 동안 위장관 출혈 및 육안 혈뇨의 징후나 배뇨 곤란, 질박뇨와 같은 다른 증상이 나타나면 신속히 진료를 받도록 환자에게 조언해야 한다.

4) 운전 및 기계 조작: 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향을 조사한 연구는 없었다. 그러나 이 약과 연관성이 있는 일부 이상반응들(발작, 기억상실증, 피로, 기억 손상, 인지기능 장애 및 주의력 장애)은 환자들의 운전 또는 기계 조작 능력에 영향을 미칠 수 있다.

5) 인종: 통제된 임상 시험에 참여한 대부분의 환자는 백인(75% 초과) 이었다. 전립선 암을 가지고 있는 일본인과 중국인 환자를 대상으로 한 약물동력학 시험에 따르면, 인종 사이에 임상적으로 유의미한 차이는 없었다. 다른 인종에서 이 약의 잠재적인 약물동력학 차이를 평가할 수 있는 충분한 자료는 없다.

6. 상호작용

1) CYP2C8 저해제: 건강한 피험자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서 이 약의 단회 경구 용량

160mg이 단독으로 투여 되거나 겐피브로질(강력한CYP2C8 저해제)의 반복 투여 후에 투여 되었다. 겐피브로질의 사용으로 이 약과 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔잘루타마이드의AUC_{0-inf}가 2.2배 증가하였으며 C_{max}에는 최소한의 영향만 있었다. 가능한 이 약과 강력한 CYP2C8 저해제의 병용투여는 피하여야 한다.

2) CYP3A4 저해제: 건강한 피험자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서 이 약의 단회 경구 용량 160mg이 단독으로 투여 되거나 이트라코나졸(강력한 CYP3A4 저해제)의 반복 투여 후에 투여되었다. 이트라코나졸의 사용으로 이 약과 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 AUC_{0-inf}가 1.3배 증가하였으며 C_{max}에는 아무런 영향이 없었다. 이 약은 CYP3A4 저해제와 병용 투여할 때 용량 조절이 필요하지 않다.

3) CYP2C8 및 CYP3A4 유도제: 건강한 피험자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서, 이 약160mg을 리팜핀(중등도의 CYP2C8 유도제이자 강력한 CYP3A4 유도제)의 반복 경구투여 이후에 투여하거나, 혹은 단독으로 경구투여하였다. 리팜핀은 이 약과 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 AUC_{0-inf}를 37% 감소시켰지만 C_{max}에는 영향이 없었다. 이 약은 CYP2C8 및 CYP3A4 유도제와 병용 투여할 때 용량 조절이 필요하지 않다.

4) 다른 약물들에 대한 이 약의 영향: 이 약은 사람에게 CYP3A4의 강력한 유도제이며 CYP2C9 및 CYP2C19의 중등도 유도제이다. 정상 상태에서 이 약은 미다졸람(CYP3A4의 기질), 와파린(CYP2C9의 기질) 및 오메프라졸(CYP2C19의 기질)의 혈중 노출을 감소시킨다. 이 약은 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물들의 노출을 감소시킬 수 있기때문에 병용 투여는 피해야 한다. CYP2C9에 의해 대사되는 항응고제(와파린 또는 아세노쿠마롤)와의 병용 투여가 불가피하다면, 추가적인 국제표준화비율(International Normalized Ratio) 모니터링을 실시하여야 한다.

- CYP3A4로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물: 알펜타닐, 시클로스포린, 디히드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 피모짓, 퀴니딘, 시롤리무스, 타크로리무스

- CYP2C9로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물: 페니토인, 와파린

- CYP2C19로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물: S-메페니토인

전이성 거세저항성 전립선암 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약은 정맥 주사한 도세탁셀의 PK에 임상적으로 관련된 영향이 없었다(CYP3A4 기질).

영향을 받을 수 있는 의약품들은 아래 열거한 것들을 포함하되 이에 국한되지 않는다:

- 진통제(예: 펜타닐, 트라마돌)
- 항생제(예: 클레리트로마이신, 독시사이클린)
- 항암제(예: 카바지탁셀)
- 항진간제(예: 카르바마제핀, 클로나제팜, 페니토인, 프리미돈, 발프로산)
- 항정신병약(예: 할로페리돌)
- 항혈전제(예: 아세노쿠마롤, 와파린, 클로피도그렐)
- 베타 차단제(예: 비소프롤롤, 프로프라놀롤)
- 칼슘 채널 차단제(예: 딜티아젠펜, 펠로디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 베라파밀)
- 강심 배당체(예: 디곡신)
- 코르티코스테로이드(예: 텍사메타손, 프레드니솔론)
- HIV 항바이러스제(예: 인디나빌, 리토나비르)
- 수면진정제(예: 디아제팜, 미다졸람, 졸피뎀)
- 면역억제제(예: 타크로리무스)

- 양성자 펌프 억제제(예: 오메프라졸)
- CYP3A4에 의해 대사되는 스타틴(예: 아토르바스타틴, 심바스타틴)
- 갑상선제제(예: 레보티록신)

몇 가지 유도 효과가 더 일찍 뚜렷하게 나타날 수 있겠지만, 이 약의 완전한 유도 잠재력은 이 약이 항정상태의 혈장 농도에 도달하는 시점인 치료 시작 후 대략 1개월이 경과할 때까지 나타나지 않을 수 있다. CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A4 또는 UGT1A1의 기질인 의약품을 복용하고 있는 환자에게 대해서는 이 약 치료 시작 후 첫 한 달 동안 약리 효과의 손실 가능성(혹은 활성 대사 산물이 형성되는 경우 효과의 증가 여부)을 평가해야 하며, 적절하게 투여 용량을 조절하여야 한다. 이 약의 긴 반감기(5.8일, '12. 전문가를 위한 정보' 참조)를 감안하면, 효소에 대한 효과는 이 약 중단 후 1개월 이상 지속될 수 있다. 이 약의 치료를 중단할 때, 병용 약품의 점진적 감량이 필요할 수 있다.

- 5) CYP1A2 및 CYP2C8의 기질: 이 약은 카페인(CYP1A2의 기질) 및 피오글리타존(CYP2C8의 기질)의 혈중 농도에 임상적으로 의미 있는 변화를 일으키지 않았다. 피오글리타존의 AUC가 20% 증가한 반면, C_{max} 는 18% 감소하였다. 카페인의 AUC와 C_{max} 는 각각 11%와 4%만큼 감소하였다. CYP1A2 또는 CYP2C8 기질이 이 약과 병용 투여될 때는 용량 조절이 필요하지 않다.
 - 6) P-gp 기질: In vitro 데이터에 따르면, 이 약은 유출 운반체 P-gp의 억제제일 수도 있다. 전립선암 환자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서, probe P-gp 기질 디곡신이 이 약 투여 전과 이 약과 병용하여(이 약 160mg을 1일 1회 최소 55일 동안 복용 후 병용투여) 각 1회 경구 투여되었다. 항정상태에서 P-gp에 대한 이 약의 경미한 억제 효과가 관찰되었다. 디곡신의 AUC와 C_{max} 는 각각 33%와 17% 증가했다. P-gp에 대한 기질로서 치료범위가 좁은 의약품들(예: 콜키신, 다비가트란 에텍실레이트, 디곡신)은 이 약과 병용 투여 시 주의해서 사용해야 하며 최적의 혈장 농도를 유지하기 위해 용량 조절이 필요할 수 있다.
 - 7) BCRP 기질: In vitro 데이터에 따르면 BCRP의 억제를 배제할 수 없다. 전립선암 환자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서, probe BCRP 기질 로수바스타틴이 이 약 투여 전과 이 약과 병용(이 약 160mg을 1일 1회 최소 55일 동안 복용 후 병용 투여)하여 각 1회 경구 투여되었다. 항정상태에서 로수바스타틴에 대한 노출에 임상적으로 의미 있는 변화를 일으키지 않았다. 로수바스타틴의 AUC는 14% 감소한 반면 C_{max} 는 6% 증가했다. BCRP 기질을 이 약과 병용투여하는 경우 용량 조절이 필요하지 않다.
 - 8) MRP2, OAT3 및 OCT1 기질: in vitro 데이터에 의거하면, (내장에서) MRP2의 억제와(전신에서) 유기 음이온 운반체3(OAT3) 및 유기 양이온 운반체1(OCT1)의 억제는 배제할 수 없다. 이론적으로는 이들 운반체의 유도도 가능하며, 그 실제 효과는 현재 알려진 바 없다.
 - 9) 고지방 식사: 건강한 피험자에게 고지방 식사 후 또는 공복 상태에서 이 약 160mg 용량을 경구로 단회 투여하였을 때 이 약 또는 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 AUC는 고지방 식사 여부와 관련이 없었다.
7. 임부 및 수유부에 대한 투여
- 1) 임부: 이 약은 복용 시 태아에 유해하거나 유산을 초래할 가능성이 있다. 이 약은 여성에게 투여하지 않는다. 동물 시험에서 기관 형성(organogenesis) 시기 동안 임신 중인 마우스를 대상으로 이 약을 경구 투여했을 때 사람에게 대한 투여 용량보다 낮은 용량에서 발달 장애가 발생하였다.
 - 2) 수유부: 이 약은 여성에게 투여하지 않는다. 이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 이 약 및 그 약의 대사체는 랫드의 모유를 통해 배출된다. 수유부에게는 이 약을 사용하지

지 않는다. 수유 중인 랫드의 모유에는 이 약 및 그 대사산물이 존재하였다.

3) 생식

- ① 남성 피임: 동물 생식 연구의 결과에 따라 가임 여성 파트너가 있는 남성 환자들에게 이 약의 치료기간과 최종 투약 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하여 피임해야 한다.
- ② 남성 불임: 동물 연구에 따르면, 이 약은 남성의 수태능을 손상시킬 수 있다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 통제된 임상 시험에서 이 약을 투여 받은 5,110명의 환자 중, 3,998명(78%)는 65세 이상이었으며, 1,703명(33%)는 75세 이상이었다. 이러한 환자들과 젊은 환자들 사이에 전반적인 안전성과 유효성의 차이는 확인되지 않았다.

10. 과량 투여시의 처치

과량 투여시, 이 약의 치료를 중단하고 이 약물의 반감기가 5.8일이라는 점을 고려하여 일반적인 지지요법을 시작한다. 환자들은 과량 투여 후 발작 위험이 증가될 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 환자 또는 간병인을 제외한 다른 사람, 임신 중이거나 가임기의 여성은 이 약을 취급해서는 안된다. 이 약의 약리기전 및 마우스에서 관찰된 배태자 독성시험 결과에 근거할 때 이 약은 태아 발달에 영향을 미칠 수 있다.
- 2) 정제를 삼키기 전에 자르거나, 부수거나 씹어서 복용하지 않는다.
- 3) 어린이 손이 닿지 않은 곳에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

- 1) 약동학적 특성: 이 약과 그 주요 활성 대사 산물(N-데스메틸 엔잘루타마이드)의 약동학적 특성이 전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC) 환자와 건강한 남성 자원자들을 대상으로 평가되었다. 혈장에서 이 약의 약동학적 특성은 일차 흡수(first-order absorption) 형태의 선형2 구획 모델로 충분히 설명된다.

(1) 흡수

이 약 정제의 경구 흡수는 건강한 남성 지원자에게 이 약 160mg을 단회 투여 후 평가되었으며 약동학 모델링 및 시뮬레이션을 사용하여 항정 상태에서 약동학적 프로파일을 예측했다. 이러한 예측 및 기타 근거자료에 기초하여, 이 약의 최고 혈중 농도(C_{max}) 도달 시간의 중앙값은 2시간이고(범위 0.5~6시간), 항정상태에서 이 약과 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 약동학적 프로파일은 이 약 정제와 캡슐 제형에서 유사했다.

매일 투약 시, 이 약은 28일째에 항정 상태에 도달하고 단회 투여에 비해 약 8.3배 축적된다. 이 약의 혈중 농도 일일 변동 폭은 낮은 편이다(최고-최저 농도비가 평균 1.25). 항정 상태일 때, 이 약은 30~360mg의 일일 용량 범위에서 대체로 용량에 비례하는 약동학적 특성을 보였다.

(2) 분포

이 약의 단회 경구 용량을 투여받은 환자에서 투여 후 평균 겉보기 분포 용적(V/F)은 110L(29% CV)이다. 이 약은 혈장 단백질(주로 알부민)에 97%에서 98%까지 결합한다. 활성 대사산물(N-데스메틸 엔잘루타마이드)은 혈장 단백질에 95% 결합한다. In vitro 조건에서 이 약과 결합 정도가 높은 다른 약물들(와파린, 이부프로펜, 살리실산) 사이에 단백질 결합 변위는 없다.

(3) 대사

^{14}C 로 표지된 이 약 160 mg의 단회 경구 투여 후 77일째까지 혈장 검체를 분석하여 이 약과 그 대사 산물의 존재 여부를 확인하였다. 이 약과 N-데스메틸 엔잘루타마이드 및 주요 비활성 카르복시

산 대사산물이 혈장 내 ¹⁴C-방사능의 88%를 차지하였고 각각 전체 ¹⁴C-AUC_{0-inf}의 30%, 49%, 10%에 해당하였다.

사람 CYP2C8와 CYP3A4는 in vitro 조건에서 이 약의 대사를 담당한다. In vivo 및 in vitro 데이터에 따르면, CYP2C8는 주로 활성 대사산물(N-데스메틸 엔잘루타마이드)의 형성을 담당한다. N-데스메틸 엔잘루타마이드는 in vitro 조건에서 CYP 동종효소들에 의해 대사되지 않는다.

또한, in vitro 데이터에 따르면, N-데스메틸 엔잘루타마이드는 이 약이 카르복시산 대사산물로 대사되는 데 미미한 역할을 하는 카르복실에스터라제 1에 의해 카르복시산 대사산물로 대사된다. 카르복실에스터라제 2는 이 약이나 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 대사에 별다른 역할을 하지 않은 것으로 보인다.

(4) 배설

이 약은 주로 간 대사를 통해 대사된다. ¹⁴C로 표지된 이 약 160mg를 단회 경구 투여한 경우, 투여 77일째까지 방사능의 85%가 회수된다: 그 중 71%는 소변에서 회수되고(극소량의 엔잘루타마이드와 N-데스메틸 엔잘루타마이드 만을 포함), 14%는 대변에서 회수된다(투여량의 0.4%는 불변 상태의 엔잘루타마이드로, 1%는 N-데스메틸 엔잘루타마이드로 회수).

이 약을 단회 경구 투여 받은 환자에서 투여 후 이 약의 평균 겉보기 청소율(CL/F)은 0.56L/h(범위 0.33~1.02L/h)이다.

이 약을 단회 경구 투여받은 환자에서 투여 후 이 약의 말단 소실 반감기(t_{1/2})는 평균5.8일(범위 2.8~10.2일)이다. 건강한 자원자들을 대상으로 이 약 160mg의 단회 경구 투여 후, N-데스메틸 엔잘루타마이드의 평균 말단 t_{1/2}는 약 7.8~8.6일이다.

2) 약리학적 특성

(1) 작용기전: 전립선암은 안드로겐에 민감한 것으로 알려져 있으며 안드로겐 수용체 신호 전달의 억제에 반응한다. 감지할 수 없을 정도로 낮은 안드로겐 농도에도 불구하고, 안드로겐 수용체 신호 전달은 질병 진행을 계속해서 촉진시키는 작용을 한다. 안드로겐 수용체를 통한 종양세포 성장의 촉진에는 핵 국소화 및 DNA 결합이 필요하다. 이 약은 안드로겐 수용체 신호 전달 경로의 몇 가지 단계를 표적으로 삼는 강력한 안드로겐 수용체 억제제이다. 이 약은 안드로겐이 안드로겐 수용체에 결합하는 것을 경쟁적으로 억제하여 결과적으로 수용체들의 핵 전위(핵내 이동)를 저해하고 안드로겐 수용체 과발현 상태 및 항안드로겐제에 내성을 보이는 전립선암 세포에서도 DNA와의 수용체 결합을 억제한다. 주요 대사산물인 N-데스메틸 엔잘루타마이드는 이 약과 비슷한 in vitro 활성을 나타냈다. 이 약은 in vitro 조건에서 전립선암 세포의 증식을 감소시키고 세포사멸을 유도하였으며 전립선암 이종이식 마우스 모델에서 종양 용적을 줄이는 작용을 하였다. 이 약은 안드로겐 수용체에 대한 작용제 활성이 없다.

(2) 약력학적 효과: 이 약의 효과는 전립선 특이 항원(PSA) 반응률(기저치 대비 50% 이상 감소)로 측정되었다.

<표2: 이 약의 전립선 특이 항원(PSA) 반응률(%)(기저치 대비 50% 이상 감소로 정의)>

치료 군 별 PSA 반응률				
연구 제목	이 약	대조약	차이	P-value
AFFIRM	54.0%	1.5% ¹	52.5%	p < 0.0001
PREVAIL	78.0%	3.5% ¹	74.5%	p < 0.0001
TERRAIN	82.1%	20.9% ²	61.2%	p < 0.0001
STRIVE	81.3%	31.3% ²	50.0%	p < 0.0001
아시아인 PREVAIL	65.9%	10.1% ¹	55.8%	p < 0.0001
PROSPER	76.3%	2.4% ¹	74.0%	p < 0.0001

- 1 대조약으로 위약이 사용되었다
- 2 대조약으로 비칼루타마이드가 사용되었다

EMBARC 연구에서 평균 베이스라인 혈청 테스토스테론 수치가 세 치료군에서 유사하였다(이 약과 ADT 병용: 329.3 ng/dL; 위약과 ADT 병용: 329.7 ng/dL; 이 약의 공개 단독 투여: 316.7 ng/dL)(ADT는 LHRH 유사체를 사용). 치료중 37주에 ADT 투여군에서 평균 혈청 테스토스테론 수치의 감소를 보였고 단독요법으로 이 약을 투여받는 군에서는 평균 혈청 테스토스테론 수치의 증가를 보였다(이 약과 ADT병용: 44.5 ng/dL, 위약과 ADT병용: 38.8 ng/dL, 이 약 단독투여: 564.5 ng/dL). ADT투여군에서 투약 중단 후 평균 혈청 테스토스테론 수치는 증가하였다(85주까지 이 약과 ADT 병용: 229.6 ng/dL, 위약과 ADT 병용: 218.2 ng/dL). 반면 평균 혈청 테스토스테론 수치는 이 약 단독요법의 중단 후 감소하였다(61주까지 407.2 ng/dL). 지속적인 추적관찰에서 치료 재개 환자 수가 늘어남에 따라 평균 혈청 테스토스테론 수치는 각 평균 베이스라인 수치와 비교했을 때 ADT 투여군에서 지속적으로 억제되었으며 이 약 단독요법 군에서는 지속적으로 상승하였다.

3) 임상적 유효성 및 안전성

거세저항성 전립선암 환자에서 이 약의 유효성과 안전성이 6건의 무작위 대조 다기관 임상시험을 통해 입증되었다. 호르몬반응성 전이성 전립선암 환자에서 유효성과 안전성은 한 건의 무작위 대조 다기관 임상시험을 통해 입증되었다. 다른 무작위 대조 다기관 임상시험에서 생화학적으로 재발한 고위험 호르몬반응성 비전이성 전립선암 환자의 유효성과 안전성이 입증되었다. 모든 환자는 달리 명시되지 않는 한 황체형성 호르몬 분비 호르몬(LHRH) 유사체 치료를 지속적으로 받거나 이전에 양측 고환 절제술을 받은 적이 있었다.

① AFFIRM 연구: 화학요법 시행 후 전이성 거세저항성 전립선암

AFFIRM 연구에서는 총 1,199명의 환자들이 약 160mg을 1일1회 경구 투여하는 치료군(N = 800)과 위약을 1일1회 경구 투여하는 대조 치료군(N = 399)에 2:1의 비율로 무작위 배정되었다. 치료는 질병이 진행되어(방사선적 진행이나 골격계 관련 이상반응 또는 임상적 진행의 증거가 확인된 경우) 새로운 전신 항신생물제 치료가 개시될 때까지, 혹은 허용할 수 없는 독성이 나타나거나 투약이 중지될 때까지 계속되었다.

환자들은 인구학적 특성과 베이스라인 질환 특성이 치료군 간에 균형을 이루도록 배정되었다. 연령의 중앙값은 69세(범위41~92세)이었고 인종 분포는 백인 92.7%, 흑인3.9%, 아시아계 1.1%, 기타 2.1%이었다. ECOG 활동도 점수에 있어 91.5%의 환자들은 0~1점이고 8.5%는 2점이었다. 환자들 중 28.4%가 4점 이상의 간이 통증 조사지(BPI) 평균 점수를 나타냈다(환자가 보고한 24시간 내 가장 심한 통증을 무작위 배정 전7일 동안 정량화하여 산출한 값의 평균). 대부분의 (91.2%) 환자들이 골 전이를 보였으며, 23.2%에서 폐나 간의 내장 기관 침범이 관찰되었다.

사전 계획된 바에 따라 520건의 사망 사례 후 실시된 중간 분석의 결과, 이 약은 치료 대상 환자들의 전체 생존 기간에 있어 위약과 비교해 통계적으로 유의한 우수성을 보였다[위험비(HR, Hazard Ratio)=0.631(95% 신뢰구간: 0.53, 0.75), $p < 0.0001$]. 생존 기간의 중앙값은 이 약 치료군에서 18.4개월(95% 신뢰구간: 17.3, NR), 위약 치료군에서 13.6 개월(95% 신뢰구간: 11.3, 15.8)이었다.

② PREVAIL 연구: 안드로겐 차단 요법 시행 중 진행된 화학요법 미시행 상태의 전이성 전립선암

PREVAIL 연구에서는 화학요법을 적용받지 않은 상태에서 증상이 없거나 경도의 증상을 보인 환자 1,717명이 이 약 160mg을 1일1회 경구 투여하는 치료군(N = 872)과 위약을 1일1회 경구 투여하는 대조 치료군(N = 845)에 1:1의 비율로 무작위 배정되었다. 치료는 질병이 진행되어(방사선적 진행이나 골격계 관련 이상반응 또는 임상적 진행의 증거가 확인된 경우) 세포독성 화학요법 또는 시험약 치료가 개시되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 계속되었다.

환자들의 인구학적 특성과 기저 질환 특성은 치료군 간에 균형을 이루었다. 연령의 중앙값은 71세(범위42~93세)이었고 인종 분포는 백인 77.1%, 아시아계 9.7%, 흑인 2.0%, 기타 또는 미상 11.2%이었다. ECOG 활동도 점수에 있어 68%의 환자들은 0점이었고 나머지 32%는 1점이었다. 간이 통증 조사지(Brief Pain Inventory Short Form)(24시간 내에 경험한 가장 심한 통증을 0~10의 척도로 평가)에 따라 평가된 환자들의 베이스라인 통증 강도는 66.2%에서 0~1(증상 없음)이었고 31.1%에서 2~3(경도의 증상을 보임)이었다. 약 45%의 환자들은 연구 참여 시점에서 연조직 질환이 있었고, 12%는 내장기관(폐와 간) 질환을 동반한 것으로 나타났다.

일차 평가항목으로 전체 생존기간 및 방사선적 무진행 생존기간(rPFS)이 평가되었다.

전체 생존기간을 알아보기 위해 540건의 사망 사례가 관찰되었을 때 사전 계획에 따른 중간 분석이 실시되었다. 분석 결과, 이 약의 치료는 사망 위험도를 29% 감소시키면서 위약 치료와 비교해 환자들의 전체 생존기간을 통계적으로 유의하게 개선하는 것으로 나타났다[HR = 0.71, (95% CI: 0.60; 0.84), $p < 0.0001$]. 784건의 사망 사례가 관찰되었을 때 기존의 결과를 갱신하는 생존기간 분석이 다시 실시되었다. 분석 결과는 중간 분석의 결과와 일치하였다. 이차 분석에서, 이 약 치료를 받은 환자들의 52%와 위약 치료를 받은 환자들의 81%가 전체 생존기간을 연장시켜줄 수 있는 전이성 거세저항성 전립선암에 대한 후속 치료를 받았다.

5년 PREVAIL 데이터에 대한 추가 분석은, 위약 치료군 환자의 28%가 이 약 치료군으로 전환되었음에도 불구하고, 위약에 비해 이 약으로 치료받은 환자에서 통계적으로 유의하게 전체 생존기간 증가가 유지되었음을 보여주었다[HR = 0.835, (95% CI : 0.75, 0.93); p -값 = 0.0008]. 5년 전체 생존 비율은 위약 치료군에서 21%이었던 것에 비해, 이 약 치료군에서는 26%이었다.

사전 계획에 따른 rPFS 분석에서 방사선적 진행 또는 사망 위험도가 81% 감소한 것으로 확인되어 통계적으로 유의한 개선이 치료군 간 비교를 통해 실증되었다[HR = 0.19 (95% CI: 0.15, 0.23), $p < 0.0001$]. 이 약 치료를 받은 환자 118명(14%)과 위약을 투여 치료를 받은 환자 321명(40%)이 하나의 이상반응을 보였다. 이 약 치료군은 rPFS 중앙값에 도달하지 못했으며(95% CI: 13.8, NR), 위약 치료투여군에서 그 값은 3.9개월이었다(95% CI: 3.7, 5.4). rPFS에 있어 일관된 유의성이 사전 지정한 모든 환자 하위그룹들에서 관찰되었다(예: 연령, 베이스라인 ECOG 활동도, 기저치 PSA와 LDH, 진단 시 Gleason 점수, 스크리닝 시 내장 질환). 방사선적 진행에 대한 연구자의 평가를 토대로 사전 계획에 따라 실시된 rPFS 추적 분석에서 방사선적 진행이나 사망의 위험도가 69.3% 감소한 것으로 확인되어 통계적으로 유의한 개선이 치료군 간 비교를 통해 입증되었다[HR = 0.31 (95% CI: 0.27, 0.35), $p < 0.0001$]. rPFS의 중앙값은 이 약 치료군에서 19.7개월이고 위약 치료군에서 5.4개월이었다.

③ TERRAIN 연구: 화학요법이 시행되지 않은 상태의 전이성 거세저항성 전립선암

TERRAIN 연구는 화학요법 및 항안드로젠 요법을 받지 않은 환자 375명을 등록하여 이 약 160mg(N = 184) 또는 비칼루타마이드50mg(N = 191)을 1일1회 투여하는 치료군에 무작위 배정하였다. 이 연구에서 일차 평가항목은 무진행 생존기간(PFS)이었으며 독립적 중앙 평가에 의한 방사선적 진행, 골격계 관련 이상반응 사례, 항신생물제 치료의 개시, 임의의 원인으로 인한 사망 중 그 발생이 가장 먼저이고 객관적 증거로 확인된 시점까지의 기간으로 정의되었다. PFS의 중앙값은 이 약 치료군에서 15.7개월이고 비칼루타마이드 치료군에서 5.8개월이었다[HR = 0.44 (95% CI: 0.34, 0.57), $p < 0.0001$]. PFS에 있어 일관된 유의성이 사전 지정된 모든 환자 하위그룹들에서 관찰되었다.

④ STRIVE 연구: 화학요법을 받지 않은 환자의 비전이성/전이성 거세저항성 전립선암

STRIVE 연구는 일차 안드로젠 차단 요법에도 불구하고 혈청학적 또는 방사선적 질환 진행을 보인 전이성 혹은 비전이성 거세저항성전립선암 환자 396명을 등록하여 이 약 160mg(N = 198) 또는 비칼루타마이드50mg(N = 198)을 1일1회 투여하는 치료군에 무작위 배정하였다. 이 연구에서 일차 평가항목은 PFS이었으며 무작위 배정 시점부터 PSA 진행, 방사선적 진행, 연구기간 내 사망 중

그 발생이 가장 먼저이고 객관적 증거를 통해 확인된 시점까지의 시간으로 정의되었다. PFS의 중앙값은 비칼루타마이드 치료군이 5.7개월(95% CI: 5.6, 8.1)인 것에 비해 이 약 치료군은 19.4개월(95% CI: 16.5, 미도달)이었다[HR = 0.24 (95% CI: 0.18, 0.32), $p < 0.0001$]. PFS에 있어 비칼루타마이드보다 나은 이 약의 일관된 유익성이 사전 지정된 모든 환자 하위그룹들에서 관찰되었다.

연구 참여 시점에 비전이성(M0) 또는 전이성(M1) 질환이 있었던 환자들에 대한 이 약의 치료는 PFS에 있어 비칼루타마이드 치료보다 나은 일관된 유익성을 나타냈다.

비전이성 하위그룹(N = 139)의 경우, 이 약 치료를 받은 환자 총 19명(27.1%)과 비칼루타마이드 치료를 받은 환자 49명(71.0%)이 PFS 사례에 해당하였다(총 68 사례). 위험비는 0.24(95% CI: 0.14, 0.42)이었고, PFS 사례 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 비칼루타마이드 치료군의 8.6개월에 비해 이 약 치료군에서 미달이었다.

전이성 하위그룹(N = 257)의 경우, 이 약 치료를 받은 환자 총 61명(48%)과 비칼루타마이드 치료를 받은 환자 107명(83%)이 PFS 사례에 해당하였다(총 168 사례). 위험비는 0.24(95% CI: 0.17, 0.34)이었고, PFS 사례 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 비칼루타마이드 치료군의 5.5개월에 비해 이 약 치료군에서 16.5개월이었다. PFS는 다양한 중도 절단 기준(censoring rules)의 효과를 평가한 모든 민감성 분석에서 일관된 결과로 나타났다.

⑤ Asian PREVAIL 연구: 안드로겐 차단 요법 시행 중 진행된 화학요법 미시행 상태의 전이성 전립선암

Asian PREVAIL 연구는 안드로겐 차단 요법에도 불구하고 질환 진행을 보인 진행성 전이성 전립선암 환자들 중 화학요법을 받은 적이 없고 증상이 없거나 경도의 증상을 나타낸 388명의 환자들을 등록하여 이 약 160mg (N = 198) 또는 위약(N = 190)을 1일1회 경구 투여하는 치료군에 무작위 배정하고 유효성 및 안전성 분석을 실시하였다. 치료는 PSA 진행 및 방사선적 질환 진행으로 세포독성 화학요법이나 시험약 치료가 개시될 때까지, 혹은 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 계속되었다.

배정된 대로 분석(Intent-to-Treat) 집단의 인구학적 특성은 두 치료군에서 대체로 비슷하였다. 무작위 배정 시점에서 연령의 중앙값은 두 치료군 모두 71세이었다. 베이스라인 시점에서 ECOG 활동도의 경우, 환자들 중 61%가 0점이었고 39%는 1점이었다. BPI 문항 3번(지난 24시간 내 가장 심한 통증)에 의해 평가된 베이스라인 통증 강도는 67%의 환자에서 0~1(증상 없음)이고 33%에서 2~3(경도의 증상을 보임)이었다. 베이스라인 통증 강도가 > 3점인 환자는 없었다.

일차 평가항목은 PSA 진행까지의 시간(Time to PSA Progression)이었다.

사전 계획에 따른 중간 분석의 데이터 컷오프(cutoff) 시점에서, 이 약 치료는 PSA 진행 위험도를 62% 감소시키면서 위약 치료와 비교해 PSA 진행까지의 시간을 통계적으로 유의하게 개선하는 것으로 나타났다[HR 0.38, (95% CI: 0.27, 0.52); $p < 0.0001$]. PSA 진행까지 걸린 시간의 중앙값은 이 약 치료군에서 8.3개월이고 위약 치료군에서 2.9개월이었다. PSA 진행까지의 시간에 대한 이 약의 치료 효과는 사전 지정된 모든 하위그룹들(내장 질환, 베이스라인 PSA 등)에서 일관되게 양호하였다.

사전 계획에 따른 중간 분석의 데이터 컷오프 시점(2015년 9월 20일)에서, 이 약 치료는 방사선적 진행 또는 사망 위험도를 69% 감소시키면서 위약 치료와 비교해 rPFS를 통계적으로 유의하게 개선하는 것으로 확인되었다[HR 0.31, (95% CI: 0.20, 0.46); $p < 0.0001$]. 이 약 치료로 사망 위험도는 67% 감소한 가운데 전체 생존기간은 위약 치료를 한 경우와 비교해 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 나타났다[HR 0.33, (95% CI: 0.16, 0.67); $p = 0.0015$]. 이차 평가항목들에 있어서도 위약 치료군과 비교해 이 약 치료군에서 추가적인 유익성이 관찰되었다. 이 약 치료군은 세포독성 화학요법 개시까지의 시간에 있어 통계적으로 유의한 지연을 보였다[HR 0.28, (95% CI: 0.12, 0.66); $p = 0.0020$]; 이 약 치료군에서 PSA 반응률이 50% 이상인 환자들의 비율(65.9%)은 위약 치료군의 경

우(10.1%)보다 유의하게 더 높았다[반응률 차이 55.8%, (CI: 47.4%, 64.2%); $p < 0.0001$]; 이 약 치료군에서 최적의 객관적 반응(완전 반응 또는 부분 반응)을 보인 환자들의 비율(27.7%)은 위약 치료군의 경우(1.7%)보다 유의하게 더 높았다[반응률 차이 26.0%, (CI: 14.7%, 37.4%); $p < 0.0001$].

Asian PREVAIL 5년 데이터에 대한 추가 분석은, 비록 위약 환자의 26%가 이 약 치료군으로 전환되었지만, 위약에 비해 이 약으로 치료한 환자에서 전체 생존의 통계적으로 유의한 증가가 유지되었음을 보여주었다[HR = 0.70, (95% CI: 0.51, 0.95); p -값= 0.0208]. 5년 전체 생존율은 위약군의 30%에 비해 이 약 군에서는 40% 이었다.

⑥ PROSPER 연구: 비전이성 거세저항성 전립선암

PROSPER 연구는 안드로겐 차단 요법(ADT; LHRH 유사체 요법 또는 이전의 양측 고환절제술) 시행 중에 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암이 지속된 환자 1401명을 등록하였다. 고위험은 스크리닝 시 PSA 배가시간이 ≤ 10 개월인 환자로 정의되었다. 이 약 160mg의 1일1회 치료군(N=933)과 위약 치료군(N=468)에 2:1의 비율로 무작위 배정되었다. 인구학적 특성 및 베이스라인 특성은 두 치료군 간에 적절한 균형을 이루었다. 무작위 배정 시점에서 연령의 중앙값은 이 약 치료군에서 74세이었고 위약 치료투여군에서 73세이었다. 연구에 참여한 대부분의 환자들(약71%)은 백인이었고, 아시아계와 흑인이 각각 16%와 2%를 차지하였다.

일차 평가항목은 무전이 생존기간(MFS, Metastasis-free survival)으로 무작위 배정 시점부터 방사선적 진행 또는 사망(방사선적 진행의 증거 없이 치료 중단 후112일 내에 발생한 사망)이 발생한 시점까지의 시간으로 정의되었다(다만, 두 시점 사이의 간격이 짧은 쪽을 기준으로 함). 주요 이차 평가항목들로는 PSA 진행까지의 시간, 항신생물제를 처음 사용하기까지의 시간, 전체 생존기간이 평가되었다.

MFS 중앙값은 위약 치료군의 14.7개월(95% CI: 14.2, 15.0)에 비해 이 약 치료군에서 36.6개월(95% CI: 33.1, NR)로 더 길었다. 이 약의 치료는 MFS 사례의 발생 가능성에 있어 71%의 감소를 달성하여 위약과 비교해 통계적으로 유의한 개선 효과가 있음을 입증하였다[HR = 0.29 (95% CI: 0.24, 0.35) $p < 0.0001$].

이 약의 치료는 PSA 진행 가능성에 있어 93%의 감소를 달성하여 위약 치료와 비교해 통계적으로 유의한 개선 효과가 있음을 입증하였다[HR = 0.07 (95% CI: 0.05, 0.08) $p < 0.0001$]. PSA 진행까지 걸린 시간의 중앙값은 이 약 치료군에서 37.2개월(95% CI: 33.1, NR)이고 위약 치료군에서 3.9개월(95% CI: 3.8, 4.0)이었다.

466 명의 사망이 관찰되었을 때 수행된 전체 생존기간에 대한 사전 계획에 따른 중간 분석에서, 위약을 투여 받도록 무작위 배정된 환자와 비교 시, 이 약을 투여하도록 무작위 배정된 환자에서 사망 위험이 26.6 % 감소하여, 전체 생존기간에 대해 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다[HR = 0.734, (95 % CI : 0.608; 0.885), $p = 0.0011$].

추적관찰 시간 중앙값은 이 약 치료군과 위약 치료군에서 각각 48.6 개월과 47.2 개월이었다. 이 약으로 치료를 받은 환자의 33 %와 위약으로 치료를 받은 환자의 65 %가 적어도 하나의 전체 생존기간을 연장시킬 수 있는 후속 항종양 치료를 받았다.

새로운 항암제 치료를 개시하기까지의 시간에 있어 이 약 치료는 위약 치료와 비교해 그 시기를 통계적으로 유의하게 지연시키는 것으로 확인되었다[HR = 0.21 (95% CI: 0.17, 0.26), $p < 0.0001$]. 새로운 항암제 치료를 개시하기까지 걸린 시간의 중앙값은 이 약 치료군에서 39.6개월(95% CI: 37.7, NR) 이고 위약 치료군에서 17.7개월(95% CI: 16.2, 19.7)이었다.

세포독성 화학요법을 첫 개시하기까지의 시간에 있어 이 약의 치료는 그 시기를 통계적으로 유의하게 지연시키는 것으로 확인되었다[HR: 0.38 (95% CI: 0.28, 0.51), $p < 0.0001$]. 세포독성 화학요법을 개시하기까지 걸린 시간의 중앙값은 위약 군에서 39.7개월(95% CI: 38.9, 41.3)인 것에 비해 이 약 치료군에서는 미도달(95% CI: 38.1, NR)로 나타났다.

화학요법 미시행 상태에서의 생존기간은 위약 치료 시와 비교해 이 약 치료 시에 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 나타났다[HR: 0.50 (95% CI: 0.40, 0.64), $p < 0.0001$]. 화학요법 미시행 상태에서 생존기간의 중앙값은 이 약 치료군에서 38.1개월(95% CI: 37.7, NR)이고 위약 군에서 34.0개월(95% CI: 30.3, 39.7)이었다.

⑦ ARCHES 연구: 호르몬 반응성 전이성 전립선암

ARCHES 연구에는 1150명의 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자가 등록되었고, 1 : 1 무작위 배정되어 이 약+ ADT 또는 위약+ ADT (LHRH 유사체 또는 양측 고환 절제술로 정의된 ADT)로 치료받았다. 환자들은 매일 이 약 160mg (N = 574) 또는 위약(N = 576)을 투여받았다.

인구통계학적 특성과 베이스라인 특성은 두 치료 그룹간에 균형이 잘 이루어졌다. 무작위 배정 시의 연령 중앙값은 두 치료 그룹에서 모두 70 세였다. 전체 인구 중 대부분의 환자는 백인(80.5 %) 이었고, 13.5 %는 아시아인, 1.4 %는 흑인이었다. ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 점수는 연구 시작시 환자의 78 %에서 0 점, 22 %의 환자에서 1 점이었다.

일차 평가항목은 방사선학적 무진행생존(rPFS)으로서, 무작위 배정부터 방사선학적 질병 진행 또는 사망의 첫 번째 객관적인 증거 (무작위 배정 시점부터 연구 약물 중단 후 24주까지의 모든 원인) 중 먼저 발생한 시간으로 정의되었다. 연구에서 평가된 주요 이차 유효성 평가항목은 PSA 진행 시간, 새로운 항종양요법 시작 시간, PSA 비 검출 비율(<0.2 $\mu\text{g/L}$ 로 감소), 독립적 검토에 근거한 객관적인 반응 비율(RECIST 1.1), 비뇨기 증상의 악화 시간 및 전체 생존기간이었다.

이 약은 rPFS 사건(event)의 위험에 대해서 위약에 비해 통계적으로 유의한 61 % 감소를 입증하였다[HR = 0.39 (95 % CI : 0.30, 0.50); $p < 0.0001$]. rPFS 사건까지의 중앙값은 이 약+ ADT 군에서는 도달하지 않았고, 위약+ ADT 군에서는 19.0 개월(95 % CI : 16.6, 22.2) 이었다.

356명의 사망이 관찰되었을 때 수행된 전체 생존에 대한 최종 분석에서, 무작위 배정된 위약 투여군에 비해 이 약을 투여받은 그룹에서 사망 위험이 통계적으로 유의하게 34% 감소하는 것으로 나타났다[HR = 0.66, (95% 신뢰구간: 0.53; 0.81), $p < 0.0001$]. 전체 생존 기간의 중앙값은 어느 치료군에서도 도달하지 못했다. 모든 환자에 대한 추적관찰 기간 추산 중앙값은 44.6개월이었다.

이 약은 PSA 진행 위험에 대해서 위약에 비해 통계적으로 유의한 81.0 % 감소를 입증하였다[HR = 0.19 (95 % CI : 0.13, 0.26); $p < 0.0001$]. 이 약 또는 위약은 PSA 진행시간의 중앙값(95 % CI)에 도달하지 않았다.

이 약은 새로운 항종양 요법의 시작 위험에 대해서 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 72 % 감소를 입증하였다[HR = 0.28 (95 % CI : 0.20, 0.40); $p < 0.0001$].

이 약은 위약 치료에 비해 PSA를 검출할 수 없는 수준(<0.2 $\mu\text{g} / \text{L}$)으로 감소시킨 비율을 크게 증가시켰다. 검출 불가능한 PSA 비율은 이 약+ ADT의 경우 68.1 %, 위약+ ADT의 경우 17.6 % 이었다. 비율 차이는 통계적으로 유의하였다[50.5 % (95 % CI : 45.3, 55.7); $p < 0.0001$].

객관적 반응률(연조직 질환에서 완전 또는 부분 반응을 달성한, 베이스라인에서 측정 가능한 질환 환자의 비율로 계산)은 이 약 치료군의 경우 83.1 %, 위약군의 경우 63.7 %이었다. 이 약은 객관적 반응률에서 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 19.3 % 차이를 입증하였다. ($p < 0.0001$)

이 약 군이 위약군 환자에 비해 증상적 골격 사건 (SSE; Symptomatic Skeletal Event) 발생의 위험 (무작위 배정에서 첫 번째 SSE 발생까지의 시간)을 48% 감소시켰다[HR = 0.52 , 95 % CI : 0.33, 0.80; nominal $p = 0.0026$].

⑧ EMBARK 연구: 생화학적으로 재발한 고위험 호르몬 반응성 비전이성 전립선암

EMBARK 연구는 생화학적으로 재발한 고위험 환자 1068명을 등록하고 이 약 160mg의 1일 1회 투여와 ADT를 병용하거나(N=355), 이 약을 1일 1회 공개 단독투여(N=355) 또는 위약 1일 1회투여와 함께 ADT를 투여(N=358)하도록 1:1:1로 무작위배정 하였다. 모든 환자는 이전에 치료 목적으로

근치적 전립선 절제술이나 방사선치료(근접치료 포함) 또는 두가지 모두를 결정적 치료로 받았다. 환자들은 눈가림된 독립적중앙검토를 통한 비전이성 질병의 확인과 PSA 배가 시간이 9개월 이하로 정의되는 생화학적으로 재발한 고위험에 대한 확인이 요구되었다. 또한 환자들은 전립선암의 일차 치료로 이전에 근치적 전립선 절제술을 받았다면(방사선 치료의 유무에 관계없이) PSA 수치가 1 ng/mL 이상이고, 이전에 방사선치료만 받았다면 PSA 최저치보다 2 ng/mL 이상 높을 것이 요구되었다.

환자들은 스크리닝 PSA(10 ng/mL 이하 대 10 ng/mL 초과), PSA 배가 시간(3개월 이하 대 3개월 초과부터 9개월 이하까지), 이전 호르몬 치료(이전 호르몬 치료 유무)로 층화 되었다. 36주에 PSA 수치가 미검출(0.2 ng/mL 미만)된 환자는 37주에 치료를 중단했고 이전에 전립선 절제술을 받은 환자에서 PSA 수치가 2.0 ng/mL 이상이거나 이전에 전립선 절제술을 받지 않은 환자에서 PSA 수치가 5.0 ng/mL 이상으로 증가했을 때 치료를 재개했다. 36주에 PSA 수치가 검출된(0.2 ng/mL 이상) 환자는 영구치료중단 기준을 충족할 때까지 중단없이 치료를 지속했다.

인구통계학 특성과 베이스라인 특성은 세 치료군에서 균형있게 잘 이루어 졌다. 무작위배정 시의 연령 중앙값은 이 약과 ADT 병용투여군과 이 약 단독투여군에서 모두 69세였다. 위약과 함께 ADT를 투여한 군에서 무작위배정 시의 연령 중앙값은 70세였다. 전체 인구중 대부분의 환자는 백인이었고 (83.2%), 7.3%는 아시아인, 4.4%는 흑인이었다. PSA 배가 시간의 중앙값은 4.9개월이었다. 74%의 환자가 이전에 근치적 전립선 절제술을 결정적 치료로 받았고, 75%의 환자가 이전에 방사선치료(근접 치료 포함)를 받았으며, 49%의 환자가 이전에 두 가지 치료 모두 받았다. 32%의 환자에서 글리슨점수가 8점 이상이었다. ECOG PS 점수는 연구 시작 시 92.2%의 환자에서 0이었으며 7.6%의 환자에서 1이었다.

위약과 함께 ADT를 투여하도록 무작위 배정된 환자와 비교하여 이 약과 ADT를 병용하도록 무작위 배정된 환자의 무전이생존(MFS)이 일차 평가변수였다. 무전이생존은 무작위배정부터 방사선학적 진행 또는 사망 중 먼저 발생한 시점까지의 시간으로 정의하였다.

주요 이차 평가변수는 PSA 진행까지의 시간, 항중양요법의 첫 사용까지의 시간, 전체 생존기간이었다. 다른 주요 이차 평가변수는 위약과 함께 ADT를 투여하도록 무작위배정된 환자와 비교하여 이 약 단독투여로 무작위 배정된 환자의 무전이생존이었다.

위약과 함께 ADT를 투여하는 군과 비교하여 이 약과 ADT 병용투여군은 무전이생존 사건을 일으키는 위험의 통계적으로 유의한 58% 감소를 입증하였다[HR = 0.42 (95% CI: 0.30, 0.61) p < 0.0001]. 무전이생존 사건까지의 시간에 대한 중앙값은 두 치료군에서 모두 아직 도달하지 않았다.

위약과 함께 ADT를 투여하는 군과 비교하여 이 약 단독요법군 역시 무전이생존 사건을 일으키는 위험의 통계적으로 유의한 37% 감소를 입증하였다[HR = 0.63 (95% CI: 0.46, 0.87) p = 0.0049]. 무전이생존 사건까지의 시간에 대한 중앙값은 두 치료군에서 모두 아직 도달하지 않았다.

위약과 함께 ADT를 투여하는 군과 비교하여 이 약과 ADT 병용투여군은 PSA 진행 위험의 통계적으로 유의한 93% 감소를 입증하였다[HR = 0.07 (95% CI: 0.03, 0.14) p < 0.0001]. 위약과 함께 ADT를 투여하는 군과 비교하여 이 약 단독요법군 역시 PSA 진행 위험의 통계적으로 유의한 67% 감소를 입증하였다[HR = 0.33 (95% CI: 0.23, 0.49) p < 0.0001]. PSA 진행까지의 시간에 대한 중앙

값은 어떤 치료군에서도 아직 도달하지 않았다.

위약과 함께 ADT를 투여하는 군과 비교하여 이 약과 ADT 병용투여군은 새로운 항종양요법 위협의 통계적으로 유의한 64% 감소를 입증하였다[HR = 0.36 (95% CI: 0.26, 0.49), $p < 0.0001$]. 위약과 함께 ADT를 투여하는 군과 비교하여 이 약 단독요법군 역시 새로운 항종양요법 위협의 통계적으로 유의한 46% 감소를 입증하였다[HR = 0.54 (95% CI: 0.41, 0.71), $p < 0.0001$]. 새로운 항종양요법의 첫 사용까지의 시간에 대한 중앙값은 이 약과 ADT 병용투여군 또는 이 약 단독투여군에서 도달하지 않았고, 위약과 함께 ADT를 투여하는 군에서는 76.2개월(95% CI: 71.3, NR)이었다.

전체생존기간에 대한 사전에 정의된 중간분석은 무전이생존 분석 시점으로 계획되었다. 중간분석 시, 전체생존기간은 성숙되지 않았으며 위약과 함께 ADT를 투여하는 환자군과 이 약과 ADT 병용투여 환자군의 비교[HR = 0.59 (95% CI: 0.38, 0.91) $p = 0.0153$] 또는 위약과 함께 ADT를 투여하는 환자군과 이 약 단독요법 환자군의 비교[HR = 0.78 (95% CI: 0.52, 1.17) $p = 0.2304$]에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 전체생존기간의 중앙값은 어떤 치료군에서도 아직 도달하지 않았다.

4) 비임상시험 정보

이 약의 약리기전 및 마우스에서 관찰된 배태자 독성시험 결과에 근거할 때 이 약을 임부가 투여하는 경우 치명적인 영향이 있을 수 있다. 이 약의 약리학적 활성과 일치하는 반복투여독성시험 결과에서 나타난 비임상 정보에 근거할 때, 이 약의 투여로 인해 남성의 수태능에 장애가 있을 수 있다.

마우스(4주), 랫드(4주, 26주) 그리고 개(4, 13, 39주)를 대상으로 한 연구에서, 이 약과 관련된 전립선과 부고환의 위축을 동반한 장기 무게 감소가 관찰되었다. 임신한 랫드를 대상으로 한 약동학 시험에서 임신 14일째에 이 약 30mg/kg을 단회 경구로 투여했을 때, 이 약 및 이 약의 대사체가 태아에서 관찰되었으며 C_{max} 는 투여 4시간 후 모체의 혈장 농도 대비 약 0.3 배로 도달하였다. 출산 14일 이후 수유중인 랫드에 이 약을 단회 투여했을 때, 이 약 및 이 약의 대사체가 유즙에 존재하였으며 C_{max} 는 투여4시간 후 혈장 농도 대비 약 4배 높은 농도로 도달하였다.

형질전환 rasH2 마우스를 대상으로 한 6개월간의 연구에서, 이 약을 일일 최대 20mg/kg($AUC_{24h} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)의 용량으로 투여했을 때, 발암 가능성이 나타나지 않았으며(신생물 소견 없음) 혈장 노출량은 하루에 160mg을 투여받은 전이성 거세저항성 전립선암 환자들의 임상 노출량($AUC_{24h} 322 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)과 비슷한 수준이었다. 랫드를 대상으로 이 약을 일일 10~100mg/kg의 용량으로 2년 동안 투여한 결과, 대조군 대비 이 약의 주요 약리학적 특성과 관련있다고 간주되는 신생물 발견 발생률이 증가하였다. 이러한 중양에는 양성 흉선종, 젖샘의 섬유선종 그리고 수컷 고환에서의 양성 라이디히(Leydig) 세포종양, 암컷에서 난소의 양성 과립막 세포 종양, 암수 모두에서 뇌하수체 원위부의 선종이 관찰되었다. 추가로, 100 mg/kg/day용량을 투여하였을 때 수컷에서 요로상피 유두종과 방광암이 관찰되었는데, 이는 설치류 중에서 발생하는 것으로 알려진 요로 결정 및 결석 증가에 따른 2차적 자극에 기인한 것으로 보인다. 랫드에서의 라이디히 세포 종양은 다른 항안드로겐의 사용 경험에 근거할 때 인간과 관련된 것으로 간주되지 않는다. 랫드에서 나타난 흉선종, 뇌하수체 선종, 섬유선종과 인간과의 관련성은 밝혀지지 않았으나, 잠재적 관련성은 배재할 수 없다.

이 연구에서 달성된 이 약과 그 활성 대사 산물 M1, M2의 노출량(AUC 기준)은 이 약의 권장 용량을 투여받은 전립선암 환자들에게서 확인된 노출량과 비슷하거나 그보다 적었다.

이 약은 세균을 이용한 복귀 돌연변이(Ames) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았고, 포유류 세포에서 돌연변이 유발성 및 염색체이상 유발성을 띠지 않았으며, 마우스에서 in vivo 유전독성을 띄지 않았다. 또한 이 약은 배양된 포유류 세포에서 광독성을 유발하지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 48개월

○ 제조원

수입(수입자), 한국아스텔라스제약(주), 서울특별시 강남구 테헤란로 521 , 7층(삼성동, 파르나스타워)

전공정위탁제조(제조의뢰자), Astellas Pharma Europe B.V., 네덜란드, Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, The Netherlands

일부공정위탁제조(제조사) Lonza Bend Inc., 미국, 20503 Builders Street, Bend, Oregon, 97701 USA (원료칭량~분무건조중간체 제조)

일부공정위탁제조(제조사) Patheon Inc., 캐나다, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, Canada (정제 제조)

일부공정위탁제조(제조사) Delpharm Meppel B.V., Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, The Netherlands (1차포장 및 2차포장)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분/등록번호 : 엔잘루타마이드 / 수3778-6-ND
- 제조원 : Curia New York, Inc.
- 소재지 : 33 Riverside Avenue, Rensselaer, NY12144, USA

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- ‘이전에 근치적 요법을 받고 생화학적으로 재발한 고위험 비전이성 호르몬 반응성 전립선암 환자 대상으로 위약+류프로렐린 대비 엔잘루타마이드+류프로렐린 병용 요법 및 엔잘루타마이드 단일요법의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제3상, 무작위 배정 이중 눈가림 임상시험’의 최종 생존 기간(OS) 분석을 포함한 임상시험 보고서가 제출되어야 함
- (기타) 특허관계 3번

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 「약사법」 제35조의6에 따른 사전검토(안전성·유효성에 관한 자료)
 - 의약품 등의 사전검토 결과 회신(종양항생약품과-4195(2022.10.28.))

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.10.31.	-	-	-	-
보완요청 일자	2024.1.24. 2024.11.11.	2024.1.24. 2024.11.11.	2024.1.24. 2024.11.11.	2024.4.12.	-
보완접수 일자	2024.7.24. 2024.11.21.	2024.7.24. 2024.11.21.	2024.7.24. 2024.11.21.	2024.10.8.	-
최종처리 일자	2024.12.	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

- 2) 가혹시험자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 - 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 의약품의 품목허가 신고·심사 규정 별표1, II 자료제출의약품 7.새로운 제형(동일투여경로), 3. 유효 성분 함량만의 증감(80mg 정제)의 주4에 해당하는 자료제출의약품으로 엑스탄디정 40밀리그램은 엑스탄디캡슐 40밀리그램과의 생물학적동등성시험으로, 엑스탄디정 80밀리그램은 자사 엑스탄디정 40밀리그램과의 비교용출 시험자료로서 동등성을 입증하였음.

[약어 및 정의]

AR	Androgen receptor
AUC	Area under the concentration-time curve
Cmax	Maximum concentration
CRPC	Castration-resistanat prostate cancer
ECG	Electrocardiogram
GMR	Geometric mean ratio
PK	Pharmacokinetic

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 엑스탄디정 40, 80밀리그램(엔잘루타마이드)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 421 (항악성종양제)
- 약리작용 기전: Enzalutamide(MDV3100)는 AR 신호전달 경로를 표적으로 하는 AR 억제제
- 당해 의약품의 간단한 특징점:
 - 동 약물은 동 회사의 기 허가 ‘엑스탄디연질캡슐40mg’의 제형 변경(캡슐→정제) 품목으로서, 기 허가 품목과 동일한 적응증이 신청됨. 현재 기 허가 캡슐 제형은 160 mg(4 x 40 mg 캡슐)로 투여하고 있으나 알약의 크기와 개수는 환자의 복약 순응도에 있어 단점으로, 정제로 제형 변경은 이들 환자에게 보다 나은 투약 형태를 제공할 수 있을 것으로 기대됨.

1.2. 기원 및 개발경위

- 허가된 엔잘루타마이드 완제의약품은 캡슐당 엔잘루타마이드 40mg을 함유하는 속방성, 연질 캡슐이다. 엔잘루타마이드의 권장용량은 식사와 무관하게 1일 1회 160mg(4x40mg 캡슐)임. 독성이나 견딜수 없는 부작용이 발생하는 경우 80 또는 120mg으로 감량하는 것을 고려할 수 있음
- 현재 승인된 엔잘루타마이드 완제의약품 제형(엑스탄디연질캡슐40mg)은 엔잘루타마이드 40 mg을 함유하는 속방형 액체 충전 연질 캡슐임. 용법·용량은, 식이와 무관하게, 1일 1회 경구로 투여하는 엔잘루타마이드 160 mg(4 x 40 mg 캡슐)이며, 독성이나 참을 수 없는 부작용이 발생하는 경우 120 또는 80 mg으로 용량 감량 할 수 있음. 현재 시판 신청은 80 mg 및 40 mg의 두 강도의 필름코팅정임.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 전립선암은 북미나 서구 유럽 등의 선진국에서 남성암 중 가장 흔한 암으로 미국의 경우 연간 발생하는 남성암 중에서 빈도가 가장 높으며, 암으로 인한 사망 원인 중 2위를 차지하고 있다. 우리나라 경우에도 2022년 5월에 발표한 국가암정보센터의 자료에 따르면 전립선암은 한국인의 남성암 가운데 연간 발생률 4위이며, 증가율 1위를 나타냈다. 전립선암은 주로 50세 이상의 중장년층에서 많이 발생하며 그 원인으로는 유전적 소인, 남성호르몬의 영향, 식이 습관 등이 관련될 것으로 추측되고, 특히 지방 섭취의 증가와 같은 식생활의 서구화가 관련이 있을 것으로 인정되고 있다. 전립선암은 다른 대부분의 암과 비교하여 자라나는 속도가 느리다. 그러므로 초기에는 증상이 없으나 암이 어느정도 진행하게 되면 각종 배뇨 증상과 전이에 의한 증상이 발생하게 된다. 요도를 둘러싸듯이 존재하는 전립선이 암세포에 의해 커지면 요도를 압박하여, 소변이 잘 나오지 않고 소변줄기도 가늘어지며, 소변을 본 후에도 소변이 남아있는 듯한 잔뇨감이 들게 된다. 소변이 급하거나 심지어는 소변을 못 참아서 지리는 등의 증상을 나타내며, 낮과 밤동안 소변을 자주 보게 되고 심한 경우 소변이 전혀 나오지 않을 수 있다. 간혹 정액에 피가 섞여 나오거나 피가 섞인 소변을 보기도 한다. 전립선암의 중간 정도단계까지는 전립선비대증과 증상의 차이가 거의 없기 때문에 주의를 요한다. 전립선암이 더욱 진행하게 되면 요관이 막혀 수신증 및 신부전 증상, 골반이나 척추로 암이 전이되어 그 부위에 통증이 나타날 수 있다. 전립선암은 그 생물학적 형태가 다양하기 때문에 그 진행 양상을 예측하기가 어렵고, 같은 병기의 환자에서도 그 예후가 매우 다양하여 예측하기 어려운 경우가 많아 적절한 치료법의 선택이 어렵다. 그러므로 병기와 조직학적 분화도를 기준으로 환자의 연령, 건강상태, 사회 경제적 여건을 충분히 고려하여 적절한 치료법을 선택해야 한다. 또한 치료방법의 선택에 가장 중요한 것은 이러한 치료가 환자의 삶의 질에 어떠한 영향을 줄 것인가를 충분히 고려하여 결정해야 한다는 것이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

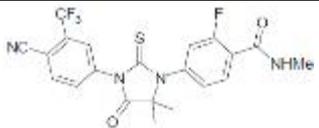
- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- (2021.10.29. 사전검토) 동 민원신청건인 40mg, 80mg 정제의 품목허가를 위한 대한 안전성 및 유효성에 대한 사전검토

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

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
엔잘루타마이드	Enzalutamide	$C_{21}H_{16}F_4N_4O_2S$ (464.44)	

2.1.2. 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>
<p> 제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 방해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	PVC/PCTFE/Alu 블리스터	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH	PVC/PCTFE/Alu 블리스터	기준 내 적합함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: 공증자료 제출(미국 TOC)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 5건(단일투여 4건(pivotal 1건 포함), 다회투여 1건)
- 엑스탄디정80mg과 엑스탄디정40mg과의 비교용출시험자료 1건

6.3. 생물약제학시험

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
1상	건강 성인 남성 대상 2가지 제형에 대한 파일럿 생물학적동등성 및 식이영향 평가를 위한 공개-라벨, 무작위배정, 2기, 단일기관 1상 단일기관 임상시험	MDV 3100-05 상대적 BA 및 식이 영향 (A정과 캡슐 비교)	단일기관, 라벨 공개, 무작위배정, 2-period	건강한 성인 남자 (공복=30명, 식후=30명)	(공복,식후) 코호트A,C A정 160 mg 단일 투여(n=15) 코호트B,D 4x40 mg 캡슐 단일 투여	단회(6주 휴약 기간)	<약동학> ·PK(AUClast, AUCinf, Cmax, tmax) <안전성> ·AE, SAE, 실험실 검사, ECG 등
	결과	<ul style="list-style-type: none"> · 공복 및 식후 상태- A정 대 캡슐의 제형 비교에서 AUClast, AUCinf의 90% CI 생동성 기준 한계 내 있음. · Cmax의 90% CI는 생동성 하한 아래에 있음 · 공복 상태에서 tmax 정제에서 캡슐보다 약 3시간 늦음 (4시간 대 1.02시간) · 식후 상태에서 tmax 정제에서 캡슐보다 2시간 늦음 (4시간 대 2시간) → GMR을 토대로, Cmax는 공복 상태에서 캡슐보다 약 43% 낮음, 식후 상태에서 약 22% 낮음. · 식이 영향 비교에서 AUClast, AUCinf, Cmax의 90% CI는 생동성 기준 한계 내 있음. · tmax는 식후 및 공복 상태에서 동일 (4시간) → 식이가 흡수에 영향을 미치지 않음 					
1상	건강 성인 남성 대상 공복시 160mg 엔젤루타미드의 캡슐 및 정제 단회 투여시 상대적 생체이용률 비교를 위한 단일기관, 공개라벨, 무작위배정, 평행 1상 임상시험	9785-CL-0010 상대적 BA (B정, C정을 캡슐과 비교)	단일기관, 공개라벨, 무작위배정, 평행군	건강한 성인 남자 (공복=54명)	공복 A: 4x40 mg 캡슐 단일 투여 (n=18) B: 2x80 mg 정제B 단일 투여 (n=18) C: 2x80 mg 정제C 단일 투여 (n=18)	단회	<약동학> ·PK(AUClast, AUCinf, Cmax, tmax) <안전성> ·AE, SAE, 실험실 검사, ECG 등

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
		결과	· AUClast, AUCinf 및 Cmax의 개체간 변동성(%CV)은 두 개 정제 및 캡슐에서 16.4% - 24.0% 범위내로 유사하였음.				
1상	건강 성인 남성 대상 엔젤루타마이드 캡슐 및 정제 단위 투여시 상대적 생체이용률 비교를 위한 단일기관, 공개라벨, 무작위 배정, 평행 1상 임상시험						
	MDV 3100-19	상대적 BA (E정,F정을 캡슐과 비교)	단일기관, 공개라벨, 무작위배정, 평행군	건강한 성인 남자 (공복 n=42)	공복 A: 4x40 mg 캡슐 단일 투여 (n=14) B: 2x80 mg 정제E 단일 투여 (n=14) C: 2x80 mg 정제F 단일 투여 (n=14)	단회	<약동학> ·PK(AUClast, AUCinf, Cmax, tmax) <안전성> ·AE, SAE, 실험실 검사, ECG 등
		결과	· AUClast 및 AUCinf의 개체간 변동성(%CV)은 E정과 F정에서 캡슐과 유사하였으며(범위: 19.0% - 25.2%), 캡슐의 Cmax의 개체간 변동성(12.9%)은 E정과 F정(범위: 21.0% - 29.5%) 보다 낮았음.				
1상	전립선암 환자 대상 엔젤루타마이드 160mg 1일 1회 다회 투여시 캡슐 및 정제의 상대적 생체이용률 비교를 위한 공개라벨, 무작위배정, 평행 1상 임상시험						
	9785-CL-0003	상대적 BA 및 식이 영향	다기관, 공개라벨, 무작위 배정, 1-period	남성 CRPC (거세저항성 전립선암) 환자	-160 mg A정 QD (n=13) -4x40 mg 캡슐 QD (n=13) 모든 환자들은 1일부터 57일 까지 투여	57일	<약동학> ·PK(AUClast, AUCinf, Cmax, tmax) <안전성> ·AE, SAE, 실험실 검사, ECG 등
		결과	· 9785-CL-0003 시험은 N-desmethyl enzalutamide에 대한 항정 상태 노출과 관련한 제형 비교의 결과 AUCtau, Cmax 및 Cmin는 공복 및 식후 상태에서 생동성 기준 한계 내에 있음				
1상	공복 및 식후상태에서 엔젤루타마이드 캡슐 및 정제의 생물학적동등성 평가를 위한 무작위배정, 2기 교차 1상 시험						
	9785-CL-0014	pivotal BE 및 식이 영향 (캡슐과 TBM 정제 비교)	라벨 공개 2-period 교차 생동	건강한 남성 60명	공복(n=30) 1-period 정제 2x80 mg 단일 투여 또는 캡슐 4x40 mg 단일 투여 2-period 정제 2x80 mg 단일 투여 또는 캡슐 4x40 mg 캡슐 단일 투여 식후(n=30) 1-period 정제 2x80 mg 단일 투여 또는 캡슐 4x40 mg 캡슐 단일 투여 2-period 정제 2x80 mg 단일 투여 또는 캡슐 4x40 mg 캡슐 단일 투여	단일 투여, 8주 휴약기	<약동학> ·PK(AUClast, AUCinf, Cmax, tmax) <안전성> ·AE, SAE, 실험실 검사, ECG 등
		결과	· 공복 및 식후 상태에서 TBM 정제 대 캡슐의 제형 비교에서 AUClast 및 AUCinf의 90% CI가 생동성 기준 한계 내였으며, Cmax는 생동성 하한 아래였음. AUC0-72h의 90% CI는 공복 및 식후 상태 모두에서 생동성 기준 한계 내였음. 공복 상태에서, Tmax 중앙값은 정제에서 캡슐 보다 1시간 지연되었음(2 시간 대 1 시간). 식후 상태에서, 정제의 Tmax 중앙값은 캡슐에서와 유사하였음(3 시간 대 2.99 시간). · 제형 비교 결과, 식이 상태와 무관하게(공복 또는 식후), 흡수의 정도(AUClast 및 AUCinf로 반영된)는 TBM 정제와 캡슐에서 동일하였고, 흡수 속도(낮은 Cmax 및 늦은 Tmax로 반영된)는 정제에서 더 느렸음. GMR을 토대로, Cmax는 공복 상태에서는 정제에서 캡슐 보다 약 28% 낮았고, 식후 상태에서는 약 10% 낮았음. · 관찰된 단일 투여 자료의 비모수 중첩으로 유도한, 항정 상태까지 1일 1회로 투여한 TBM 정제와 캡슐에 대해 예측된 약동학 매개변수를 측정하였을 때 TBM 정제 대 캡슐 제형에 대해, 공복과 식이 상태 모두에서 예				

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
							측한 항정 상태 매개변수의 통계 비교에서 AUCtau, Cmax, 및 Cmin의 90% CI는 생동성 기준 한계 내에 있었음. 약동학적 모델링과 시뮬레이션 결과 TBM 정제는 공복 및 식이 상태 모두에서, 항정 상태까지 1일 1회 투여로, 캡슐 제형 대비 모든 생동성 기준을 충족한다는 것을 시사함.

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목인 40mg 정제와 기허가 엑스탄디 연질캡슐을 비교한 핵심 생물학적동등성시험에서 건강한 성인 남성에게 식전 및 식후 단회 경구투여 시 Cmax는 정제가 약 28%(90% CI 67-77%) 낮았으나, 긴 반감기와 유의적인 항정상태에서 축적 현상 등 엔잘루타마이드의 약동학적 특성에 근거하여 단회 투여 후 Cmax의 차이는 항정상태에서 더욱 작은 차이만 보일 것으로 판단하였고, 추가적인 모델링 분석 결과에서 캡슐제 또는 정제 투여후 항정상태의 Cmax 추정치는 음식 섭취 여부와 상관없이 생동성 기준을 충족하였음. 또한 실제 데이터와 예측된 PK 파라미터(AUCtau, Cmax, Cmin)의 값을 비교할 수 있는 상대 생체이용률 연구(단회투여(MDV3100-05) 및 반복투여(9785-CL-0003))를 통해 그 결과를 비교하였음. 또한 캡슐제 허가 신청시 제출되었던 노출-반응 분석자료 등을 종합적으로 검토시 정제와 캡슐제 간의 변경은 엔잘루타마이드의 효용성(effectiveness)에 미치는 영향은 없을 것으로 사료됨.
- 신청품목 80mg 정제는 엑스탄디정 40mg 정제과의 비교용출시험으로서 동등성을 입증하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 EMA 허가(정제 허가 : 2018.2, 변경허가 : 2024.07.)
- 미국 FDA 허가(정제 허가 : 2020.8, 변경허가 : 2023.11.)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(엑스탄디캡슐40밀리그램)과의 허가사항 비교