

전문의약품

엑스탠디엔질캡솔 40mg (엔질투타미드)	astellas
원료약품의 분량	
원료약품의 분량 1캡슐(130.3mg) 중 유효성분	엔질투타미드 (Enzalamide, 별규) 40mg 함유
첨가제(동물유래)	젤라틴 (소, 돼)
첨가제	글리세롤, 부발히드록시아니솔, 부발히드록시톨루엔, 산화타닌, 소르비톨소르비탄용액, 카프릴로카프로일마르코글리콜리세리드
성상	
얇은 노란색의 액체가 든 흰색 내지 미백색의 장방형 연질 캡슐	
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	
용법·용량	

- 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료
- 이전에 도세탁셀로 치료받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료
- 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료

이 약의 권장량은 1일 1회 160mg (40mg 4캡슐) 이다. 이 약은 식사와 상관없이 복용할 수 있다. 씹거나 녹이지나, 캡슐을 열지 말고 통째로 삼켜서 복용한다. 이 약은 매일 거의 일정한 시간에 복용하여야 한다.
만일 이 약의 복용을 잊어버렸을 경우, 기억했을 때 최대한 빨리 복용하여야 한다. 이 약의 복용을 하루 동안 잊어버렸을 경우라면 다음날 이 약의 일일 투여용량으로 복용을 재개한다. 1일 처방용량보다 많은 양을 복용하지 않도록 한다.

Grade 3 이상의 독성이 나타나거나 간질 수 없을 정도의 이상반응을 나타난 환자는 1주일 혹은 그보다 이전에 2회로 개선했을 때까지 이 약의 복용을 중지하고, 개선이 확인될 경우 동일한 용량 혹은 120mg나 80mg로 점차하여 복용을 재개한다.

강력한 CYP2C8 저해제와의 병용투여 강력한 CYP2C8 저해제와의 병용투여는 가능한 피해야 한다. 강력한 CYP2C8과 반대로 병용하면 약의 약의 일 용량을 80mg으로 줄인다. 강력한 CYP2C8 저해제와의 병용을 중지하면, 이 약의 투여량을 강력한 CYP2C8의 투여 이전으로 되돌려야 한다.
--

사용상의 주의사항
1. 경고 1) 발작: 이 약의 투여는 발작의 발생과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 이 약 투여 중 발작이 발생한 경우 영구적으로 복용을 중단하여야 한다. 2) 기억력 상 후두부 뇌병증 증후군 (PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome): 이 약을 투여 받은 환자들중에서 기억력 상 후두부 뇌병증 증후군 (PRES)이 드물게 보고되었다. PRES는 기억력 회귀 신경질환으로서 고혈압의 동반 여부와 관계없이, 발작, 두통, 착란, 실명, 기타 신경 및 신경 장애 등 빠르게 진행되는 증상들과 함께 나타날 수 있다. PRES의 진단에는 뇌 영상, 가급적 자기공명 영상(MRI)에 의한 확인이 필요하다. PRES가 진행된 환자들에게는 이 약의 투여 중지가 권장된다. 3) 과민반응: 알콜 부종, 허 부종, 입술 부종, 인두 부종, 발진 등을 비롯한 증상들에 의해 발현되는 과민 반응이 이 약을 복용한 환자들에서 관찰되었다. 과민 증상을 보이는 환자들은 이 약의 사용을 중단하고 즉시 병원 치료를 받아야 한다.

- 다음의 환자에는 투여할 것 아니 것**
 - 이 약 혹은 이 약에 포함된 첨가제 성분에 대하여 과민 반응을 나타내는 환자
 - 임신 중이거나 임신할 가능성이 있는 여성 혹은 수유부

- 다음의 환자에는 신중히 투여할 것**
 - 이 약은 일부 의약품과의 상호작용이 관찰되었기 때문에, 다음의 환자들에게 투여 시 주의를 기울여 야 한다.
 - 강력한 CYP2C8 저해제나 유도제를 복용하는 환자(‘용법용량’ 참고)
 - p-gp 기질인 의약품을 복용하는 환자(‘6. 상호작용’ 참고)

- 이상반응**
 - 이 약의 유효성과 안전성은 안드로겐 차단요법(LHRH analogue 또는 고안드로제네스 이후)에 실행한 거세저항성 전립선암 환자 4,317명(이 약 치료군: 2,605명, 위약 치료군: 1,712명)을 대상으로 진행된 제 4차 무작위, 위약대조, 다기관 3상 임상시험(AFFIRM, PREVAIL, PROSPER)을 통해 연구되었다. AFFIRM 시험은 이전에 도세탁셀 치료를 받은 전이성 거세저항성 전립선암 환자로, PREVAIL 시험은 화학요법 치료를 받은 적이 없는 전이성 거세저항성 전립선암 환자로 구성되었고, PROSPER 시험은 비전이성 거세저항성 전립선암 환자로 구성되었다. 모든 환자는 LHRH 유사제를 유지하거나 이전에 고환절제술을 받았고, 시험군에서는 이 약 160mg을 경구 투여하였다. 제 임상시험에서 대조군 환자는 위약을 받았고, 최대 10mg의 프레드니손 혹은 이에 준하는 약제의 복용이 권장되지는 않았지만 허용은 되었다. 가장 흔한 이상반응은 피로, 오심, 안면 홍조, 설사, 두력증, 고혈압 및 낙상이었다. 다른 주요한 임상반응으로는 발작, 인지장애, 호중구감소증 및 골절이 있었다.
 - 위약대조 3상 임상시험 및 시판 후 조사에서 나타난 이상반응은 아래와 같다.

<< >>	매우 흔하게 (≥ 1/10)	흔하게 (≥1/100 이고 <1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000 이고 <1/100)	빈도 불명 (이웃 가능한 자 료를 통해 평가할 수 있음)*
혈액 실험계				
면역계			호중구감소증	알콜 부종 ²⁾ 허 부종 ³⁾ 입술 부종 ³⁾ 인두 부종 ³⁾
심혈관계		허혈성 심질환 ¹⁾		
전신	무력증/피로	불안	환자	
정신신경계	신경계	두통, 인지장애 ⁶⁾ 하지불안 증후군	발작 ³⁾	가역성 후두부 뇌병 증 증후군(PRES) ³⁾
혈관계	안면홍조 고혈압			
소화계				설사*, 오심*, 구토*
피부 및 피하 조직	피부건조증 가려움증	피부건조증 가려움증	발진*	

※ 1: 위약대조 3상 및 시판 후 조사에서 나타난 이상반응

생식기계 및 유방 이상	마약형 유발	합병, 중독 및 합병제	낙상	골절 ³⁾
* 시판 후 조사에서 나타난 자발적 보고				
♂ 종은 병원의 SMO에 따라 평가할 때, ‘심근경색’ 과 ‘기타 허혈성 심질환’은 위약 대조 무작위 배정 3상 연구에서 최소 2명 이상에서 나타났고 다음의 용어를 포함한다: 협심증, 관상 동맥 질환, 심근경색증, 급성 심근경색증, 급성 관상동맥증후군, 불안정협심증, 심근 허혈, 관상동맥경화증 ♀알콜 부종과 알콜 붓기를 포함한다. ♂ 허 부종과 허 붓기를 포함한다. ♀ 입술 부종과 입술 붓기를 포함한다. ♂ 우선순위를어서 배의 ‘골절’을 모두 포함한다. ♀ 기억상실증, 기억이상, 인지장애, 추위벽 장애를 포함한다. ♂ 증은 병원의 SMO에 따라 평가할 때 ‘발작’은 경련, 대발작, 복합 부분 발작, 부분 발작, 간질 증립증등을 포함한다. 사망을 포함한 합병증에서의 다른 발작을 포함한다. ♀ 기억상실증, 기억이상, 인지장애, 추위벽 장애를 포함한다. ♂ 증은 병원의 SMO에 따라 평가할 때 ‘발작’은 경련, 대발작, 복합 부분 발작, 부분 발작, 간질 증립증등을 포함한다. 사망을 포함한 합병증에서의 다른 발작을 포함한다. ♀ 발병빈도를 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 투여 받은 환자 중 0.5%, 위약을 투여 받은 환자 중 0.1%, 비칼루타미드를 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 366명 환자들 중 1.7%가 발작 병력이 있었으나, 이 약 치료를 받은 환자 366중 8명(2.2%)이 발작을 경험하였다. 치료 기간의 중앙값은 9.3개월이었다.				
4) 이 약을 투여 받은 환자들중에서 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES)이 드물게 보고되었다. PRES가 진행된 환자들에게는 이 약의 투여 중지가 권장된다.				

- 일반적 주의**
 - 신장예 환자: 신장에 환자들(30mL/min < 크레아티닌 클리어런스 [CrCL] < 89mL/min)에서 용량의 조절은 필요하지 않다. 임상시험에 등록된 건강한 남성 자제자 59명과 전이성 거세저항성 전립선암 환자 926명의 데이터를 가지고 집단 약동학 분석(기존 신장 기능을 기준으로 한 분석)이 실시되었다. 신장예의 정도에 따라 분류했을 때, 신장 기능이 정상인 환자 512명(CrCL ≥ 90mL/min), 경증의 신장애 환자 332명(CrCL 60 ~ < 90mL/min), 중증도의 신장애에 환자 88명(CrCL 30 ~ < 60mL/min), 중증의 신장애에 환자는 1명(CrCL < 30mL/min)이었다. 경증 및 중증도의 신장애(CrCL 30 ~ < 90mL/min) 가 있는 환자들에서 이 약의 혈장기 청소율은 신장 기능이 정상인 환자 및 자환자들과 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.
 - 간장애 환자: 경증, 중증도 및 중증의 간장애 환자(Child-Pugh Class A, B 또는 C 각각)들에게 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 간장애와 관련한 연구에서 정상적인 기능기를 가진 건강한 피험자를 대조군으로 하여 경증(Child-Pugh Class A), 중증도(Child-Pugh Class B) 또는 중증(Child-Pugh Class C)의 간장애 환자에서 이 약과 N-데스메틸 엔질투타미드의 모든 전신 노출을 비교하였다. 이 약과 N-데스메틸 엔질투타미드의 AUC의 함은 경증, 중증도 및 중증의 간장애 자환자와 정상적인 기능기를 가진 자환자에서 비슷하게 나타났다.
 - 운전 및 기타 조작: 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향을 조사한 연구는 없었다. 그러나 이 약과 관련하여 있는 일부 이상 반응들(발작, 기억상실증, 피로, 기억 손상, 인지기능 장애 및 추위벽 장애)은 환자들의 운전 또는 기계 조작 능력에 영향을 미칠 수 있다.
 - 인종: 통제된 임상 시험에 참여한 대부분의 환자는 백인(74% 초과)이었다. 전립선 암을 가지고 있는 일본인과 중국인 환자를 대상으로 한 약물동력학시험에 따르면, 인종 사이에 임상적으로 유의미한 차이는 없었다. 다른 인종에서 이 약의 잠재적인 약물동력학 차이를 평가할 수 있는 충분한 자료는 없다.

- 상호작용**
 - CYP2C8 저해제: 건강한 피험자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서 이 약의 단회 경구 용량 160mg이 단독으로 투여되거나 겔피로졸(강력한 CYP2C8 저해제)의 반복 투여 후에 투여 되었다. 겔피로졸의 사용으로 이 약과 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔질투타미드의 AUC_{0-∞}과 2.2배 증가하였으며 C_{max}에는 최소한 2배의 영향만 있었다. 가능한 이 약과 강력한 CYP2C8 저해제의 병용여는 피해야 한다.
 - CYP3A4 저해제: 건강한 피험자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서 이 약의 단회 경구 용량 160mg이 단독으로 투여되거나 이트라코나졸(강력한 CYP3A4 저해제)의 반복 투여 후에 투여되었다. 이트라코나졸의 사용으로 이 약과 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔질투타미드의 AUC_{0-∞}과 1.3배 증가하였으며 C_{max}에는 아무런 영향이 없었다. 이 약은 CYP3A4 저해제와 병용 투여할 때 용량 조절이 필요하지 않다.
 - CYP2C8 및 CYP3A4 유도제: 건강한 피험자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서, 이 약 160mg을 리팜핀(중증도의 CYP2C8 유도제이자 강력한 CYP3A4 유도제)의 반복 경구투여 이후에 투여하거나, 혹은 단독으로 경구투여 하였다. 리팜핀은 이 약과 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔질투타미드의 AUC_{0-∞}을 37% 감소시켰지만 C_{max}에는 영향이 없었다. 이 약은 CYP2C8및 CYP3A4 유도제와 병용 투여할 때 용량 조절이 필요하지 않다.
 - 다른 약물들에 대한 이 약의 영향: 이 약은 사람에게 CYP3A4의 강력한 유도제이며 CYP2C9 및 CYP2C19의 중증도 유도제이다. 정상 상태에서 이 약은 미다졸람(CYP3A4의 기질), 와파린(CYP2C9의 기질) 및 오메프라졸(CYP2C19의 기질)의 혈중 농도를 감소시킨다. 이 약은 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물들의 농도를 감소시킬 수 있기 때문에 병용투여는 피해야 한다. CYP2C9에 의해 대사되는 항응고제(와파린 또는 아세노쿠마롤)와의 병용 투여가 불가피하다면, 추가적인 제제조화비율 (International Normalized Ratio) 모니터링을 실시하여야 한다.
 - CYP3A4로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물: 알렌타닐, 시클로스포린, 테라로에르고타린, 에르고타린, 펜타닐, 피오질, 퀴니딘, 시클로루스, 테라로루스
 - CYP2C9로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물: 페니토인, 와파린
 - CYP2C19로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물: S-메페리도인
 - 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: 클래트리트로마이신, 테트라사이클린)
 - 항암제 (예: 카비타릭스)

- 항진균제 (예: 카라바마제핀, 클로자제핀, 페니토인, 프미라딘, 발프로산)
 - 항정신병약 (예: 할로페리돌)
 - 항혈전제 (예: 아세노쿠마롤, 와파린, 클로피도그렐)
 - 베타 차단제 (예: 비소프롤롤, 프로프라놀롤)
 - 칼슘 채널 차단제 (예: 딜타제민, 펠로디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 베라파밀)
 - 강심 배당체 (예: 디곡신)
 - 코르티코스테로이드 (예: 덱사메타손, 프레드니솔론)
 - HIV 항바이러스제 (예: 엔디나비르, 리트나비르)
 - 수면전진제 (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 잠재력이 이 약이 항정상태의 혈장 농도에 도달하는 시점인 12시간 시작 후 대략 1개월이 경과할 때까지 나타나지 않을 수 있다. CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A4 또는 UGT1A1의 기질인 의약품을 복용하고 있는 환자들에 대해서는 이 약 치료 시작 후 첫 한 달 동안 약리 효과의 신성 가능성(혹은 활성 대사산물이 형성되는 경우 효과의 증가 여부)을 평가해야 하며, 적절한 투여 용량을 조절하여야 한다. 이 약의 반 반감기(5.8시간, *12. 천문위를 위한 정보 참조)를 감안하면, 호소에 대한 효과는 이 약 중단 후 1개월 이상 지속될 수 있다. 이 약의 치료를 중단할 때, 병용 약물의 점진적 감량이 필요할 수 있다.

- CYP1A2 및 CYP2C8의 기질: 이 약은 카페인(CYP1A2의 기질) 및 피오글리타드(CYP2C8의 기질)의 혈중 농도에 임상적으로 의미 있는 변화를 일으키지 않았다. 피오글리타드의 AUC가 20% 증가한 반면, C_{max}는 18% 감소하였다. 카페인의 AUC와 C_{max}는 각각 11%와 4%만큼 감소하였다. CYP1A2 또는 CYP2C8 기질인 이 약과 병용 투여할 때는 용량 조절이 필요하다.
- P-gp 기질: In vitro 데이터에 따르면, 이 약은 유출 운반체 P-gp의 억제제일 수도 있다. P-gp 기질에 대한 이 약의 영향에 관해서는 in vivo 평가가 이루어지지 않았다. 하지만, 임상 사용 조건 하에서 이 약은 핵 프레그난 수용체(nuclear pregnane receptor, PXR)의 활성화를 통해 P-gp의 유도제로 작용할 수 있다. P-gp에 대한 기질로서 치료범위가 좁은 의약품들 (예: 클리진, 다비가트란 에택실라이트, 디곡신)은 이 약과 병용 투여 시 주의해서 사용하여야 하며 최칙의 혈장 농도를 유지하기 위해 용량을 조절이 필요할 수 있다.
- BCRP, MRP2, OAT3 및 OCT1 기질: in vitro 데이터에 의거하면, (내재성) BCRP와 MRP2의 억제와 (전신에서) 유기 음이온 운반체 3(OAT3) 및 유기 양이온 운반체 1(OCT1)의 억제에 배제될 수 없다. 이론적으로는 이들 운반체의 유도도 가능하며, 그 실제 효과는 현재 알려진 바 없다.
- 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 엔질투타미드의 AUC는 고지방 식사 섭취와 관련이 없었다.

- 임부 및 수유부에 대한 투여**
 - 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 사체에 대한 투여 용량보다 낮은 용량에서 발발 장애가 발생하였다.
 - 수유부: 이 약은 여성에게 투여하지 않는다. 이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 이 약 및 그 약의 대사체는 젖의 모유를 통해 배출된다. 수유부에게는 이 약을 사용하지 않는다. 수유 중인 젖트의 모유에는 이 약 및 그 대사산물이 존재한다.
 - 생식
 - ♂ 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.
 - ♀ 남성 불임: 동물 연구에 따르면, 이 약은 남성의 수태능을 손상시킬 수 있다.

- 소아에 대한 투여**

소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
- 고령자에 대한 투여**

고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 통제된 임상 시험에서 이 약을 투여 받은 4,081명의 환자 중, 3,194명(78%)는 65세 이상이었으며, 1,426명(35%)는 75세 이상이었다. 이러한 환자들과 젊은 환자들 사이에 전반적인 안전성과 유효성의 차이는 확인되지 않았다.

- 과량 투여 시 처리**

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

- 보관 및 취급상의 주의사항**
 - 이 약은 환자 또는 간병인을 제외한 다른 사람, 임신중이거나 가임기의 여성은 이 약을 취급해서는 안 된다. 이 약의 약리기간 및 마우스에서 관찰된 배태자 독성시험 결과에 근거할 때 이 약은 태아 발달에 영향을 미칠 수 있다.
 - 연질 캡슐을 녹이거나 개봉하지 말아야 한다.
 - 어린이 손이 닿지 않은 곳에 보관한다.

- 전신기능 위한 정보**
 - 약동학적 특성: 이 약과 그 주요 활성 대사산물(N-데스메틸 엔질투타미드)의 약동학적 특성이 전이성 거세저항성 전립선암 환자들과 건강한 남성 대조군을 대상으로 평가되었다. 혈장에서 이 약의 약동학적 특성은 일차 흡수(first-order absorption) 형태의 선형 2구획 모델로 충분히 설명된다.
 - (1) 흡수
 - 전이성 거세저항성 전립선암 환자들을 대상으로 이 약(160mg 일일 용량)의 경구 투여 후, 이 약의 초기 혈중 농도(C_{max}) 도달 시간의 중앙값은 1시간이다. (범위 0.5-3시간). 항정상태에서 이 약과 N-데스메틸 엔질투타미드의 평균 혈중 C_{max} 값은 각각 16.6μg/mL(23% CV)와 12.7μg/mL(30% CV)이며, 투약 전 혈중 최저 농도는 는 각각 11.4μg/mL(26% CV)와 13.0μg/mL(29% CV)이었다. 매일 투약 시, 이 약은 28일째에 항정 상태에 도달하고 단회 투여에 비해 약 8.3배 축적된다. 이 약의 혈중 농도 일일 변동률은 낮은 편이다. (최고-최저 농도비가 평균 1.25). 항정 상태일 때, 이 약은 30~360mg의 일일 용량 범위에서 대제고 용량에 비례하는 약동학적 특성을 보였다.
 - (2) 분포
 - 이 약의 단회 경구 용량을 투여 받은 환자에서 투여 후 평균 겔보기 분포 용적(V/V)은 110L(23% CV)이다. 이 약은 혈장 단백질에 결합된 약 97%에서 98%까지 결합한다. 활성 대사산물(N-데스메틸 엔질투타미드)은 혈장 단백질에 95% 결합한다. In vitro 조건에서 이 약과 결합 정도가 높은 다른 약물들(와파린, 이부프로펜, 잘라실린) 사이에 단백질 결합 변위는 없다.
 - (3) 대사
 - *C로 표지된 이 약 160 mg의 단회 경구 투여 후 77일째까지 혈장 전체를

분석하여 이 약과 그 대사산물의 존재 여부를 확인하였다. 이 약과 N-데스메틸 엔질투타미드 및 주요 비활성 카르복시산 대사산물들이 혈장 내 *C-방사능의 88%를 차지하였고 각각 전체 *C-AUC_{0-∞}의 30%, 49%, 10%에 해당하였다. 사한 CYP2C8와 CYP3A4는 in vitro 조건에서 이 약의 대사를 담당한다. In vivo 및 in vitro 데이터에 따르면, CYP2C8는 주로 활성 대사산물(N-데스메틸 엔질투타미드)의 형성을 담당한다. N-데스메틸 엔질투타미드는 in vitro 조건에서 CYP 중효소들을 의해 대사되지는 않는다. 또한, in vitro 데이터에 따르면, N-데스메틸 엔질투타미드는 이 약이 카르복시산 대사산물로 대사되는 데 미미한 역할을 하는 카르복실에스터라제 10에 의해 카르복시산 대사산물로 대사된다. 카르복실에스터라제2는 이 약이나 N-데스메틸 엔질투타미드의 대사에 별다른 역할을 하지 않은 것으로 보인다.

- 배설

이 약은 주로 2개 내장을 통해 대사된다. *C로 표지된 이 약 160mg를 단회 경구 투여한 경우, 투여 77일째까지 방사능의 85%가 회수된다: 그 중 71%는 소변에서 회수되고(국소방의 엔질투타미드와 N-데스메틸 엔질투타미드로 만든 복합), 14%는 대변에서 회수된다(투여량의 0.4%는 불변 상태의 엔질투타미드로도, 1%는 N-데스메틸 엔질투타미드로도 회수). 이 약을 단회 경구 투여 받은 환자에서 투여 후 이 약의 평균 겔보기 청소율(CL/F)은 0.56L/(h/평방) 0.33-1.02L/(h)이다. 이 약을 단회 경구 투여 받은 환자에서 투여 후 이 약의 말단 신장 반감기(t_{1/2})는 평균 5.8일(범위 2.8-10.2일)이다. 건강한 자원자들을 대상으로 이 약 160mg의 단회 경구 투여 후, N-데스메틸 엔질투타미드의 평균 t_{1/2}는 약 7.8-8.6일이다.
- 약리학적 특성

- (1) 작용기전: 전립선암은 안드로겐에 민감한 것으로 알려져 있으며 안드로겐 수용체 신호전달을 통해 발생한다. 감지할 수 있는 정도보다 낮은 안드로겐 농도에도 불구하고, 안드로겐 수용체 신호전달은 질병 진행을 계속해서 촉진시키는 작용을 한다. 안드로겐 수용체를 통한 종양세포 성장의 촉진에는 핵 국소화 및 DNA 결합이 필요하다. 이 약은 안드로겐 수용체 신호전달 경로의 몇 가지 단계를 표적으로 삼는 강력한 것으로도 수용체 억제제이다. 이 약은 안드로겐이 안드로겐 수용체에 결합하는 것을 경쟁적으로 억제하는 핵 국소화 및 DNA 결합이 필요하다. 이 약은 안드로겐 수용체 수용체 과발현 상태 및 항안드로겐제에 내성을 보이는 전립선암 세포에서나 DNA와의 수용체 결합을 억제한다. 주요 대사산물인 N-데스메틸 엔질투타미드는 이 약과 비슷한 in vitro 활성을 나타낸다. 이 약은 in vitro 조건에서 전립선암 세포의 증식을 감소시키고 세포사멸을 유도하였으며 전립선암 이종이서 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.

(표 2): 이 약의 전립선 특이 항원(PSA) 반응률(%)기저치 대비 50% 이상 감소로 정의)

	치료군 별 PSA 반응률			
연구 제목	이 약	위약	차이	P-value
AFFIRM	54.0%	1.95%	52.5%	p < 0.0001
PREVAIL	78.0%	3.5%	74.5%	p < 0.0001
TERRAIN	82.1%	20.9%	61.2%	p < 0.0001
STRIVE	81.3%	31.3%	50.0%	p < 0.0001
이시안 PREVAIL	65.9%	10.1%	55.8%	p < 0.0001
PROSPER	76.3%	2.4%	74.0%	p < 0.0001

- 임상적 유효성 및 안전성

거세저항성 전립선암 환자에서 이 약의 유효성과 안전성이 6건의 무작위 대조 다기관 임상시험을 통해 입증되었다. 모든 환자가 항체형성호르몬 분비 초조민(LHRH) 유사제 치료를 지속적으로 받거나 이전에 양측 고환절제술을 받은 적이 있었다.

- ① **AFFIRM 연구: 화학요법 시행 후 전이성 거세저항성 전립선암**

AFFIRM 연구에서는 총 1,199명의 환자를 이 약 160mg을 1일 1회 경구 투여하는 치료군(N = 800)과 위약을 1일 1회 경구 투여하는 대조 치료군(N = 399)에 2:1의 비율로 무작위 배정되었다. 치료는 질병이 진행되어 (방사선 치료나 골격계 관련 이상반응 또는 임상적 진행의 증가가 확인된 경우) 새로운 전신 항신생물제 치료가 개시될 때까지, 혹은 허용할 수 없는 독성이 나타나거나 투약이 불가능해질 때까지 계속되었다. 환자들은 인구학적 특성과 베이스라인 특성(이 약이 치료군 간에 균형을 이루도록 배정되었다. 연령의 중앙값은 69세(범위 41-92세)이고 인종 분포는 백인 92.7%, 흑인 3.9%, 아시아계 1.1%, 기타 2.1%이었다. ECOG 활동도 점수에 있어 91.5%의 환자들은 0-1(95%의 0.3%는 2)이었다. 평균 중 28.4%가 4점 이상의 간지 통증 조사지(BPI) 평균 점수를 나타냈다(환자가 보고한 24시간 내 가장 심한 통증을 무작위 배정 전 7일 동안 진통약하에 산출한 것의 평균). 대부분(91.2%) 환자들이 골 전이를 보였으며, 32.2%에서 뼈나 간의 내장기관 침범이 관찰되었다.

사전 계획에 따라 520건의 사망 사례 후 실시된 중간 분석의 결과, 이 약의 최대 배당 환자들의 전체 생존기간에 있어 위약과 비교해 통계적으로 유의한 우상성을 보였[위험비(HR, Hazard Ratio)=0.631(95% 신뢰구간: 0.53, 0.75), p<0.0001]. 생존기간의 중앙값은 이 약 치료군에서 18.4개월(95% 신뢰구간: 17.3, NR), 위약 치료군에서 13.6개월(95% 신뢰구간: 11.3, 15.8)이었다.

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

PREVAIL 연구에서는 화학요법을 적용 받지 않은 상태에서 증상이 없거나 치료의 증상을 보인 환자 1,717명에서 이 약 160mg을 1일 1회 경구 투여하는 치료군(N = 872)과 위약을 1일 1회 경구 투여하는 대조 치료군(N = 845)에 1:1의 비율로 무작위 배정되었다. 치료는 질병이 진행되어(방사선적 진행이나 골격계 관련 이상반응 또는 임상적 진행의 증가가 확인된 경우) 사제독성 화학요법 또는 시험약 치료가 개시되거나 32%의 환자에서 나타날 때까지 계속되었다. 환자들의 인구학적 특성과 기타 질환 특성은 치료군 간에 균형을 이루었다. 연령의 중앙값은 71세(범위 42-93세)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 0였이었고 나머지 32%는 1점이었다. 긴이통증조사지(S-nief Pain Inventory Short Form)(24시간 내 경험한 가장 심한 통증은 0-10의 척도로 평가)에 따라 평가된 환자들의 베이스라인 통증 강도는 66.2%에서 0-1(중상 없음)이었고 31.1%에서 2-3(중도의 증상을 보임)이었다. 약 45%의 환자들은 연구 참여 시점에서 연조직 질환이 있었고, 12%는 내장기침(배변 간) 질환을 동반한 중증 치아로 나타났다. 일차 평가항목으로 전체 생존기간 및 방사선적 무진행 생존기간(PFS)이 평가되었다. 전체 생존기간을 알마비율 540건의 사망 사례가 관찰되었고 대 사전 계획에 따른 중간 분석이 실시되었다. 분석 결과, 이 약의 치료는 사망 위험도를 29% 감소시키면서 위약 치료와 비교해 환자들의 전체 생존기간을 통계적으로 유의하게 개선한 것으로 나타났다 [위험비(HR) = 0.71, (95% CI: 0.60, 0.84), p < 0.0001]. 784건의 사망 사례가 관찰되었을 때 기존의 결과를 경신하는 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. 사전 계획에 따른 rPFS 분석에서 방사선적 진행 또는 사망 위험도가 81% 감소한 것으로 확인되어 통계적으로 유의한 개선이 치료군 간 비교를 통해 입증되었다 [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 치료부군에서 3.9개월이었다(95% CI: 3.7, 5.4). rPFS에 있어 일관된 유익성이 사전 지정된 모든 환자 하위그룹들에서 관찰되었다(예: 연령, 베이스라인 ECOG 활동도, 기저치 PSA와 LDH, 전진 시 Gleason 점수, 스코라링 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 항안드로겐 요법을 받지 않은 환자 375명을 등록하여 이 약 160mg(N = 184) 또는 비칼루타미드 50mg(N = 191)을 1일 1회 투여하는 치료군에 무작위 배정하였다. 이 연구에서 일차 평가항목은 무진행 생존기간(PFS)이었으며 독립적 중앙 평가에 의한 방사선적 진행, 연구기간 내 사망 중 또는 방사선적 진행 만지고 이 약의 확인으로 인한 사망 중 그 발생이 가장 먼저이고 객관적 증거로 확인된 시점까지의 기간으로 정의되었다. PFS의 중앙값은 이 약 치료군에서 15.7개월이고 비칼루타미드 치료군에서 5.8개월이었다[HR = 0.44 (95% CI: 0.34, 0.57), p < 0.0001]. PFS에 있어 일관된 유익성이 사전 지정된 모든 환자 하위그룹들에서 관찰되었다.

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

STRIVE 연구는 일차 안드로겐 차단 요법에 돌 불구하고 항혈학적 또는 방사선적 질환 진행을 보인 전이성 혹은 비전이성 거세저항성전립선암 환자 396명을 등록하여 이 약 160mg(N = 198) 또는 비칼루타미드 50mg(N = 198)을 1일 1회 투여하는 치료군에 무작위 배정하였다. 이 연구에서 일차 평가항목은 PFS이었고 무작위 배정 시점부터 PSA 진행, 방사선적 진행, 연구기간 내 사망 중 또는 방사선적 진행 만지고 이 약의 확인을 통해 확인된 시점까지의 시간으로 정의되었다. PFS의 중앙값은 비칼루타미드 치료군이 5.7개월(95% CI: 5.6, 8.1)인 것에 비해 이 약 치료군은 19.4개월(95% CI: 16.5, 21.6)이었다[HR = 0.24 (95% CI: 0.18, 0.32), p < 0.0001]. PFS에 있어 비칼루타미드보다 나은 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