전문의약품

엑스탄디® 정 40mg, 80mg

(엔잘루타마이드)

astellas

원료약품의 분량

제품명	엑스탄디정 40mg (엔잘루타마이드)	엑스탄디정 80mg (엔잘루타마이드)
유효성분	이 약 1정 (334.75 mg) 중 **엔잘루타마이드(별규) 40㎎** 함유	이 약 1정 (669.5 mg) 중 **엔잘루타마이드(별규) 80㎎** 함유
첨가제	히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 미결정셀룰로오스, 콜로이드성무수이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 노란색 03F42210	히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 미결정셀룰로오스, 콜로이드성무수이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 노란색 03F42210

성 상

엑스탄디정 40mg – 노란색의 원형 필름코팅정
엑스탄디정 80mg – 노란색의 타원형 필름코팅정

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 충분한 양의 물과 함께 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 120mg 나 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 발현되는 과민 반응이 이 약을 복용한 환자들에서 관찰되었다. 과민 증상을 보이는 환자들은 이 약의 사용을 중단하고 즉시 병원 치료를 받아야 한다.
4) 제품 크기와 관련된 연하 곤란: 제품 크기로 인한 질식 보고를 포함하여 이 약을 삼키는 데 어려움을 겪는 환자가 보고되었다. 삼키기 어려움은 대부분 캡슐 제형에서 보고되었다. 환자는 충분한 양의 물과 함께 정제를 통째로 삼켜야한다.

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('용법용량' 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, 2 건의 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 약160mg 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 (≥10 %)은 발생률 순으로 피로, 안면 홍조, 오심, 식욕 감소, 고혈압, 설사, 낙상, 골절 및 무력증이었다. 다른 주요한 이상반응으로는 심근 허혈 및 발작이 있었다.

2) 각 기관계에 대해 발생빈도 별로 나열된 임상시험(이 약 단독요법 및 안드로겐 차단요법과 병용 포함) 및 시판 후 조사에서 나타난 이상반응은 아래와 같다.

〈표 1: 이상반응〉

	매우 흔하게 (≥ 1/10)	흔하게 (≥1/100 이고 〈 1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000 이고 〈 1/100)	빈도 불명 (이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음)9)
혈액 림프계			중성구감소증	
면역계				얼굴 부종2) 혀 부종3) 입술 부종4) 인두 부종
대사 및 영양 장애	식욕 감소			
심혈관계		심근 허혈1)		
전신	무력증/피로			
정신신경계		불안	환각	
신경계		두통, 인지 장애6) 미각 이상 하지불안 증후군	발작7)	가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)
혈관계	안면 홍조 고혈압			
소화기계				연하 곤란10), 설사, 오심, 구토
피부 및 피하조직		피부 건조증 가려움증		발진 중증 피부 반응8)
생식기계 및 유방 이상		여성형 유방, 유두 통증11), 유방 압통11)		
상해, 중독 및 합병증	낙상 골절5)			

1) 좁은 범위의 SMQ에 따라 평가할 때, '심근경색' 과 '기타 허혈성 심장병'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

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 범위의 SMQ에 따라 평가할 때 '발작'은 경련, 대발작, 복합 부분 발작, 부분 발작, 뇌전증 중첩증을 포함한다. 사망을 초래한 합병증에서의 드문 발작을 포함한다.

8) '중증 피부 이상반응'의 좁은 범위의 SMQ로 평가됨. 시판 후 사례로서, 급성 전신 피진성 농포증, 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 보고되었다.

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.

10) 이 약의 제품 크기로 인해 연하 곤란이 보고되었다(1. 경고 항 참조).

11) 이 약 단독 요법으로 치료받은 임상 연구 환자군의 결과를 기반으로 확인된 이상 반응.

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 366명중 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 353 명 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. 3등급 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) 유두 통증: EMBARK 연구에 등록된 생화학적으로 재발한 고위험 환자에서 유두 통증(모든 등급)은 이 약을 단독 요법으로 치료한 354명 중 54명(15.3%)에서 관찰되었다(매우 흔하게). 또한 이 약과 ADT를 병용한 353명 중 11명(3.1%)과 위약과 ADT를 병용한 354명 중 4명(1.1%)에서도 관찰되었다. 이 약과 ADT 병용 요법, 이 약 단독 요법, 위약과 ADT를 병용한 환자에서 3등급 이상의 유두 통증은 관찰되지 않았다.
7) 유방 압통: EMBARK 연구에 등록된 생화학적으로 재발한 고위험 환자에서 유방 압통(모든 등급)은 이 약을 단독 요법으로 치료한 354명 중 51명(14.4%)에서 관찰되었다(매우 흔하게). 또한 이 약과 ADT를 병용한 353명 중 5명(1.4%)과 위약과 ADT를 병용한 354명 중 4명(1.1%)에서도 관찰되었다. 이 약과 ADT 병용 요법, 이 약 단독 요법, 위약과 ADT를 병용한 환자에서 3등급 이상의 유방 압통은 관찰되지 않았다.
8) 허혈성 심장병: 6건의 무작위배정, 대조군 임상시험의 통합된 자료에서 허혈성 심장병은 위약군 환자 대비 엔잘루타마이드를 받은 치료군 환자에서 더 흔하게 발생하였다(2% 대 3.5%). 3~4 등급의 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.
9) 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 의식상실이나 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 상관없이 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 영양 장애	–	식욕 감소
	각종 위장관계 장애	–	변비
	각종 신경계 장애	–	어지러움
흔하지 않게 (≥0.1% 이고 <1%)	각종 신경계 장애	발작, 말초 신경 병증	지각 이상, 기면, 말초 신경 병증, 미각 소실
	각종 심장 장애	심장막 삼출, 울혈성 심부전	울혈성 심부전, 두근거림, 심장막 삼출
	각종 위장관 장애	오심	소화 불량, 복통, 복부 불편감, 비정상 대변, 상복부 통증, 설통, 위장관 통증, 입 건조, 잇몸 통증
	각종 정신 장애	–	불면, 수면 장애, 정동 장애
	각종 혈관 장애	고혈압	홍조
	귀 및 미로 장애	–	이명
	근골격 및 결합 조직 장애	근육쇠약, 요추 척추관 협착	등허리 통증, 관절통, 근육 쇠약, 사지 통증, 옆구리 통증, 경부 통증, 근골격계 통증, 근육연축, 요추 척추관 협착
	대사 및 영양 장애	고칼륨 혈증	섭식 저하, 고지혈증, 고칼륨 혈증
	생식계 및 유방 장애	–	유방 통증
	손상, 중독 및 시술 합병증	척추 압박 골절	–
	신장 및 요로장애	–	혈뇨, 배뇨 곤란
	양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종포함)	악성 신생물 진행	악성 신생물 진행
	임상 검사	혈소판 수 감소	전립선 특이 항원 증가, 간기능 시험 이상, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 혈당 증가, 혈소판 수 감소
	전신 장애 및 투여 부위 병태	사망	말초 부종, 발열, 흉통, 사망, 열감, 이상한 느낌
	피부 및 피하 조직 장애	–	다한증, 두드러기, 손발톱 변색, 손발톱 탈락, 탈모증, 피부염
	혈액 및 림프계 장애	–	빈혈
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	_	호흡 곤란, 비출혈, 비폐색, 습성 기침

5. 일반적 주의

1) 신장애 환자: 신장애 환자들(30mL/min ≤ 크레아티닌 클리어런스 [CrCL] ≤ 89mL/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(CrCL ≥ 90mL/min), 경증의 신장애 환자 332명(CrCL 60 ~ 〈 90mL/min), 중등도의 신장애 환자 88명(CrCL 30 ~ 〈 60mL/min), 중증의 신장애 환자는 1명(CrCL 〈 30mL/min)이었다. 경증 및 중등도의 신장애(CrCL 30 ~ 〈 90mL/min)가 있는 환자들에서 이 약의 겉보기 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-데스메틸 엔잘루타마이드의 모든 전신 노출을 비교하였다. 이 약과 N-데스메틸 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, 절박뇨와 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 일본인 과 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.

6. 상호작용

1) CYP2C8 저해제: 건강한 피험자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서 이 약의 단회 경구 용량 160mg이 단독으로 투여 되거나 겜피브로질(강력한 CYP2C8 저해제)의 반복 투여 후에 투여 되었다. 겜피브로질의 사용으로 이 약과 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 AUC$_{0-inf}$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) CYP2C8및 CYP3A4 유도제: 건강한 피험자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서, 이 약 160mg을 리팜핀(중등도의 CYP2C8 유도제이자 강력한 CYP3A4 유도제)의 반복 경구투여 이후에 투여하거나, 혹은 단독으로 경구투여 하였다. 리팜핀은 이 약과 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 AUC$_{0-inf}$를 37% 감소시켰지만 C$_{max}$에는 영향이 없었다. 이 약은 CYP2C8및 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 있기 때문에 병용투여는 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: 클래리트로마이신, 독시사이클린)
   - 항암제 (예: 카바지탁셀)
   - 항전간제 (예: 카르바마제핀, 클로나제팜, 페니토인, 프리미돈, 발프로산)
   - 항정신병약 (예: 할로페리돌)
   - 항혈전제 (예: 아세노쿠마롤, 와파린, 클로피도그렐)
   - 베타 차단제 (예: 비소프롤롤, 프로프라놀롤)
   - 칼슘 채널 차단제 (예: 딜티아젬, 펠로디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 베라파밀)
   - 강심 배당체 (예: 디곡신)
   - 코르티코스테로이드 (예: 덱사메타손, 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 환자들에 대해서는 이 약 치료 시작 후 첫 한 달 동안 약리 효과의 손실 가능성(혹은 활성 대사산물이 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. 항정 상태에서 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 병용투여)하여 각 1회 경구 투여되었다. 항정 상태에서 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 운반체 3(OAT3) 및 유기 양이온 운반체 1(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 사람에 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 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 과량투여 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 안 된다. 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 대사산물(N-데스메틸 엔잘루타마이드)의 약동학적 특성이 전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC) 환자들과 건강한 남성 자원자들을 대상으로 평가되었다. 혈장에서 이 약의 약동학적 특성은 일차 흡수(first-order absorption) 형태의 선형 2구획 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(Cmax) 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 투여 받은 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}C로 표지된 이 약 160 mg의 단회 경구 투여 후 77일째까지 혈장 검체를 분석하여 이 약과 그 대사산물의 존재 여부를 확인하였다. 이 약과 N-데스메틸 엔잘루타마이드 및 주요 비활성 카르복시산 대사산물이 혈장 내 ^{14}C-방사능의 88%를 차지하였고 각각 전체 ^{14}C-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 카르복실에스터라제1에 의해 카르복시산 대사산물로 대사된다. 카르복실에스터라제2는 이 약이나 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 대사에 별다른 역할을 하지 않은 것으로 보인다.

(4) 배설

이 약은 주로 간 대사를 통해 대사된다. ^{14}C로 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 투여 받은 환자에서 투여 후 이 약의 말단 소실 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 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 신호전달의 억제에 반응한다. 감지할 수 없을 정도로 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 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.

〈표 2: 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
아시안 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.

EMBARK 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 ADT 병용: 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 ADT투여군에서 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 전립선암환자의 유효성과 안전성이 입증되었다. 모든 환자는 달리 명시되지 않는한 황체형성 호르몬 분비 호르몬(LHRH) 유사체 치료를 지속적으로 받거나 이전에 양측 고환절제술을 받은 적이 있었다.

① AFFIRM 연구: 화학요법 시행 후 전이성 거세저항성 전립선암

AFFIRM 연구에서는 총 1,199명의 환자들이 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(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(범위 41~92세)이었고 인종 분포는 백인 92.7%, 흑인 3.9%, 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 전 7일 동안 정량화하여 산출한 값의 평균). 대부분의(91.2%) 환자들이 골 전이를 보였으며, 23.2%에서 폐나 간의 내장기관 침범이 관찰되었다. 사전 계획된 바에 따라 520건의 사망 사례 후 실시된 중간 분석의 결과, 이 약은 치료 대상 환자들의 전체 생존기간에 있어 위약과 비교해 통계적으로 유의한 우수성을 보였다[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 13.6 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 적용 받지 않은 상태에서 증상이 없거나 경도의 증상을 보인 환자 1,717명이 이 약 160mg을 1일 1회 경구 투여하는 치료군(N = 872)과 위약을 1일 1회 경우 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(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 0점이었고 나머지 32%는 1점이었다. 간이통증조사지(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 유익성이 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 추적분석에서 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 비칼루타마이드 50mg(N = 191)을 1일 1회 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 유익성이 사전 지정된 모든 환자 하위그룹들에서 관찰되었다.

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

STRIVE 연구는 일차 안드로겐 차단 요법에도 불구하고 혈청학적 또는 방사선적 질환 진행을 보인 전이성 혹은 비전이성 거세저항성전립선암 환자 396명을 등록하여 이 약 160mg(N = 198) 또는 비칼루타마이드 50mg(N = 198)을 1일 1회 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 중도절단 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 1일 1회 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 경우(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 ≤10개월인 환자로 정의되었다. 이 약 160mg의 1일 1회 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(약 71%)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 후 112일 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 항 종양 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 정의 된 ADT)로 치료 받았다. 환자들은 매일 이 약 160mg (N = 574) 또는 위약 (N = 576)을 투여 받았다.

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 배정 부터 방사선학적 질병 진행 또는 사망의 첫 번째 객관적인 증거 (무작위 배정 시점부터 연구 약물 중단 후 24 주까지의 모든 원인) 중 먼저 발생한 시간으로 정의되었다. 연구에서 평가된 주요 이차 유효성 평가항목은 PSA 진행 시간, 새로운 항 종양요법 시작 시간, PSA 비 검출 비율 (〈0.2 μg/L로 감소), 독립적 검토에 근거한 객관적인 반응 비율 (RECIST 1.1), 비뇨기 증상의 악화 시간 및 전체 생존기간 이었다.

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 44.6 개월이었다.

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 항 종양요법의 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 μg / L)으로 감소 시킨 비율을 크게 증가 시켰다. 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)받도록 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(근접치료 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, 항종양요법의 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 중앙값은 어떤 치료군에서도 아직 도달하지 않았다.

위약과 함께 ADT를 투여하는 군과 비교하여 이 약과 ADT 병용투여군은 새로운 항종양요법 위험의 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 위험의 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 중앙값는 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 반복투여 독성시험 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 0.3배로 도달하였다. 출산 14일 이후 수유중인 랫드에 이 약을 단회 투여했을 때, 이 약 및 이 약의 대사체가 유즙에 존재하였으며 C_{max}는 투여 4시간 후 혈장 농도 대비 약 4배 높은 농도로 도달하였다.

형질전환 rasH2 마우스를 대상으로 한 6개월간의 연구에서, 이 약을 일일 최대 20mg/kg(AUC_{24h} ~317 μg.h/mL)의 용량으로 투여했을 때, 발암 가능성이 나타나지 않았으며 (신생물 소견 없음) 혈장 노출량은 하루에 160mg을 투여 받은 전이성 거세저항성 전립선암 환자들의 임상 노출량(AUC_{24h} 322 μg.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 종양에는 양성 흉선종, 젖샘의 섬유선종 그리고 수컷 고환에서의 양성 라이디히(Leydig) 세포 종양, 암컷에서 난소의 양성 과립막 세포 종양, 암수 모두에서 뇌하수체 원위부의 선종이 관찰되었다. 추가로, 100 mg/kg/day 용량을 투여하였을 때 수컷에서 요로상피 유두종과 방광암이 관찰되었는데, 이는 설치류 종에서 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 대사산물 M1, M2의 노출량(AUC 기준)은 이 약의 권장 용량을 투여 받은 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.

포장단위

엑스탄디정 40mg – 112정/상자 (28정/PTP X 4)
엑스탄디정 80mg – 56정/상자 (14정/PTP X 4)

저장방법

기밀용기, 실온(1-30℃)보관

사용기간

제조일로부터 48개월

◈ 용법, 용량 등 제품에 관련된 문의는 당사 고객상담전화로 연락 주십시오.

◈ 약국 등의 개설자에 한하여 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 또는 손상된 의약품은 당사에서 교환하여 드립니다.

◈ 이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.astellas.com/kr)에서 확인하실 수 있습니다.

작성일: 2025년 6월 1일

제품관련 문의는 한국아스텔라스제약㈜ 고객상담전화로 연락 주십시오.
TEL 080-920-5388

제 조 자 : **Lonza Bend Inc.**
20503 Builders Street, Bend, Oregon 97701, USA
Patheon Inc.
2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, Canada
Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, The Netherlands

수 입 자 : **한국아스텔라스제약(주)**
서울시 강남구 테헤란로 521 파르나스타워 7층