

분석하여 이 약과 그 대사산물의 존재 여부를 확인하였다. 이 약과 N-데스메틸 엔알루타마이드 및 주요 비활성 카르복시산 대사산물이 혈장 내 ¹⁴C-방사능의 88%를 차지하였고 각각 전체 ¹⁴C-AUC_{0-∞}의 30%, 49%, 10%에 해당하였다. 사람 CYP2C8와 CYP3A4는 in vitro 조건에서 이 약의 대사를 담당한다. In vivo 및 in vitro 데이터에 따르면, CYP2C8는 주요 활성 대사산물(N-데스메틸 엔알루타마이드)의 형성을 담당한다. N-데스메틸 엔알루타마이드는 in vitro 조건에서 CYP 동중효소들에 의해 대사되지 않는다. 또한, in vitro 데이터에 따르면, N-데스메틸 엔알루타마이드는 이 약이 카르복시산 대사산물로 대사되는 데 미미한 역할을 하는 카르복실에스터라제 1에 의해 카르복시산 대사산물로 대사된다. 카르복실에스터라제2는 이 약이나 N-데스메틸 엔알루타마이드의 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 77일까지 방사능의 85%가 회수된다: 그 중 71%는 소변에서 회수되고(극소량의 엔알루타마이드와 N-데스메틸 엔알루타마이드 만을 포함), 14%는 대변에서 회수된다(투여량의 0.4%는 불변 상태의 엔알루타마이드로, 1%는 N-데스메틸 엔알루타마이드로 회수). 이 약을 단회 경구 투여 받은 환자에서 투여 후 이 약의 평균 결보기 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_½)는 평균 5.8일(범위 2.8~10.2일)이다. 건강한 자원자들을 대상으로 이 약 160mg의 단회 경구 투여 후, N-데스메틸 엔알루타마이드의 평균 말단 t_½는 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 엔알루타마이드는 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 | 위약 | 차이 | P-value |
| AFFIRM | 54.0% | 1.5% | 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 |
| 아시아인 PREVAIL | 65.9% | 10.1% | 55.8% | p < 0.0001 |
| PROSPER | 76.3% | 2.4% | 74.0% | p < 0.0001 |

3) 임상적 유효성 및 안전성

거세저항성 전립선암 환자에서 이 약의 유효성과 안전성이 6건의 무작위 대조 다기관 임상시험을 통해 입증되었다. 모든 환자가 황체형성호르몬 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 160mg를 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 치료군 에서 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 160mg를 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 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 [위험비(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. 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 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 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]. PFS 에 있어 일관된 유의성이 사전 지정된 모든 환자 하위그룹들에서 관찰되었다.

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

STRIVE 연구는 일차 안드로겐 차단 요법에도 불구하고 혈형학적 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 유의성이 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 유의성을 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 비칼루타미드 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 유의성이 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].

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 1,401명을 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. 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. 전체 생존기간을 확인하기 위한 첫 번째 중간 분석을 최종 MFS 분석 시에 실시하는 것으로 계획되었다. 첫 번째 중간 분석 시에, 전체 생존기간에 대한 데이터는 아직 완전한 상태가 아니었고 두 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다[HR = 0.80 (95% CI: 0.58, 1.09), p = 0.1519]. 어느 치료군도 전체 생존기간의 중앙값에 도달하지 못했다. 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.

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(4, 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 약독학 시험에서 임신 14일째에 이 약 30mg/kg를 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 ug.h/mL)의 용량으로 투여했을 때, 발암 가능성이 나타나지 않았으며(신생물 소견 없음) 혈장 노출량은 하루에 160mg를 투여 받은 전이성 거세저항성 전립선암 환자들의 임상 노출량(AUC_{24h} 322 ug.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 관련 있다고 간주되는 신생물 발견 발생률이 증가하였다. 이러한 중앙에는 양성 흉선종, 췌장의 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 체내 in vivo 유전독성을 띠지 않았다. 또한 이 약은 배양된 포유류 세포에서 광독성을 유발하지 않았다.

| <div><div></div>포장단위</div> |
|--|
| |
| <div><div></div>112캡슐 (28캡슐/PTP X 4)</div> |
| |
| <div><div></div>저장방법</div> |
| |
| <div><div></div>기밀용기, 실온보관</div> |
| |
| <div><div></div>사용기간</div> |
| |
| <div><div></div>제조일로부터 36개월</div> |
| <div> <ul style="list-style-type: none">용법, 용량 등 제품에 관련된 문이는 당사 고객센터전화로 연락 주십시오. 약국 등의 개설자에 한하여 사용하기에 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. 의약품 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223) </div> |
| <div> <p>작성일: 2020년 8월 1일</p> </div> |
| <div> <div><div></div>제품관련 문이는 한국아스텔라스제약(주) 고객센터전화로 연락 주십시오.</div> <div><div></div>TEL 080-920-5388</div> </div> |

| | |
|--|--|
| <div> <div><div></div>제 조 자 :</div> <div><div></div>Catalent Pharma Solutions, LLC.</div> <div><div></div>2725 Scherer Drive Nort, St. Petersburg, FL 33716, USA</div> <div><div></div>AndersonBrecon Inc.</div> <div><div></div>4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA</div> <div><div></div>Astellas Pharma Europe B.V.</div> <div><div></div>Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, The Netherlands</div> </div> | <div> <div><div></div>수 입 자 :</div> <div><div></div>한국아스텔라스제약(주)</div> <div><div></div>서울시 강남구 테헤란로 521 파르나스타워 7층</div> </div> |
|--|--|