의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자	2022.03.29.		**접수번호**	20220054335
신청구분	희귀의약품			
신 청 인 (회사명)	베이진코리아(유)			
제 품 명	브루킨사캡슐80밀리그램(자누브루티닙)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	자누브루티닙			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입		**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	1캡슐(360mg) 중 자누브루티닙 80밀리그램			
신청 사항	**효능효과**	외투세포 림프종(MCL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자에서의 단독요법 변연부 림프종(MZL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성/불응성 변연부 림프종(MZL) 성인 환자에서의 단독요법		
	용법용량	이 약은 음식물과 함께 또는 음식물과 관계없이 투여할 수 있다. 캡슐을 물과 함께 통째로 삼켜야 하며 캡슐을 열거나, 부수거나, 씹지 않는다. 이 약은 자몽 주스와 복용해서는 안된다. 1. 권장용량 이 약의 1일 총 권장용량은 1일 1회 320 mg(80 mg 캡슐 4개) 또는 약 12시간 간격으로 1일 2회 160 mg(80 mg 캡슐 2개)을 경구 투여한다. 2. 복용을 놓친 경우 만약 정해진 시간에 복용을 놓쳤다면, 같은 날 가능한 빨리 놓친 용량을 복용하고 다음 날 정상 투여 일정으로 돌아갈 수 있다. 누락된 투여량을 보충하기 위해 이 약을 추가로 복용해서는 안된다.		

3. 용량 조절

1) 이상반응에 따른 용량 조절

3등급 이상의 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절 방법은 아래의 표와 같다.

표 1. 이상반응에 따른 용량 조절

약물이상반응	이상반응 발생	용량 조절 (시작 용량: 320 mg 1일 1회 또는 160 mg 1일 2회)
<혈액학적 독성> ·3등급 열성 호중구 감소증 ·유의미한 출혈을 동반한 3등급 혈소판 감소증 ·4등급 호중구감소증(연속으로 10일 넘게 지속됨) ·4등급 혈소판 감소증(연속으로 10일 넘게 지속됨) <비혈액학적 독성> ·3등급 이상의 비혈액학적 독성*	1차	이 약의 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 1등급 이하 또는 기저상태로 회복된 후, 160 mg 1일 2회 또는 320 mg 1일 1회로 재개한다.
	2차	이 약의 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 1등급 이하 또는 기저상태로 회복된 후, 80 mg 1일 2회 또는 160 mg 1일 1회로 재개한다.
	3차	이 약의 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 1등급 이하 또는 기저상태로 회복된 후, 80 mg 1일 1회로 재개한다.
	4차	이 약의 투여를 중단한다.
* 4등급 비혈액학적 독성이 발생한 환자에게 동일 용량으로 재개하고자 하는 경우, 유익성과 위해성을 면밀히 평가하여 결정한다.		

무증상 림프구증가증은 이상반응으로 간주되어서는 안되며, 이 경우 이 약을 계속 복용한다.

2) 약물상호작용에 따른 용량조절

CYP3A 억제제와 병용 투여는 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으며, CYP3A 유도제와의 병용은 피한다(사용상의 주의사항 '5. 상호작용'항 참조).

표2. 병용약물을 고려한 용량 조절

CYP3A	병용약물	권장용량
억제제	강한 CYP3A 억제제(포사코나졸, 보리코나졸, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리트로마이신, 인디나비르, 로피나비르, 리토나비르, 텔라프레비어 등)	80mg 1일 1회
	중등도 CYP3A 억제제(에리트로마이신, 시프로플록사신, 딜티아젬, 드로네다론, 플루코나졸, 베라파밀, 아프레피탄트, 이매티닙, 자몽주스, 세비야 오렌지 등)	80mg 1일 2회

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td rowspan="2">유도제</td><td>강한 CYP3A 유도제(카르바마제핀, 페니토인, 리팜피신, 세인트 존스 워트 등)</td><td rowspan="2">강한 CYP3A 유도제와의 병용투여를 피하고 중등도 CYP3A 유도제의 사용은 주의를 요한다. CYP3A를 덜 유도하는 대체 약물을 고려한다.</td></tr>
<tr><td>중등도 CYP3A 유도제(보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 나프실린 등)</td></tr>
</table>
4. 간장애 환자에 대한 투여

중증 간장애 환자에 대한 이 약의 권장용량은 80 mg 1일 2회이며, 이상반응을 면밀히 모니터링한다(사용상의 주의사항 '9. 간장애 환자'항 참조).</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종 허가 사항</td><td>(변경)허가 일자</td><td colspan="3">2022.9.19.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">FDA(허가 2019.11.14.), 캐나다(허가 2021.3.30.), EMA(허가 2021.12.15.) 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>김남윤, 이근아, 이수정</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 정혜선, 백주현, 김영림
(위해성) 정희금, 박선임, 신경승</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 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

외투세포 림프종(MCL)
이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법

발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)
이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자에서의 단독요법

변연부 림프종(MZL)
이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성/불응성 변연부 림프종(MZL) 성인 환자에서의 단독요법

○ 용법·용량

이 약은 음식물과 함께 또는 음식물과 관계없이 투여할 수 있다. 캡슐을 물과 함께 통째로 삼켜야 하며 캡슐을 열거나, 부수거나, 씹지 않는다. 이 약은 자몽주스와 복용해서는 안된다.

이 약은 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 경구투여한다.

1. 권장용량
이 약의 1일 총 권장용량은 1일 1회 320 mg(80 mg 캡슐 4개) 또는 약 12시간 간격으로 1일 2회, 1회 160 mg(80 mg 캡슐 2개)을 경구 투여한다.

2. 복용을 놓친 경우
만약 정해진 시간에 복용을 놓쳤다면, 같은 날 가능한 빨리 놓친 용량을 복용하고 다음 날 정상 투여 일정으로 돌아갈 수 있다. 누락된 투여량을 보충하기 위해 이 약을 추가로 복용해서는 안된다.

3. 용량 조절
1) 이상반응에 따른 용량 조절
3등급 이상의 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절 방법은 아래의 표와 같다.

표 1. 이상반응에 따른 용량 조절

약물이상반응	이상반응	용량 조절

	발생	(시작 용량: 320 mg 1일 1회 또는 160 mg 1일 2회)
<혈액학적 독성> ·3등급 열성 호중구 감소증 ·유의미한 출혈을 동반한 3등급 혈소판 감소증 ·4등급 호중구감소증(연속으로 10일 넘게 지속됨) ·4등급 혈소판 감소증(연속으로 10일 넘게 지속됨) <비혈액학적 독성> ·3등급 이상의 비혈액학적 독성*	1차	이 약의 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 1등급 이하 또는 기저상태로 회복된 후, 160 mg 1일 2회 또는 320 mg 1일 1회로 재개한다.
	2차	이 약의 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 1등급 이하 또는 기저상태로 회복된 후, 80 mg 1일 2회 또는 160 mg 1일 1회로 재개한다.
	3차	이 약의 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 1등급 이하 또는 기저상태로 회복된 후, 80 mg 1일 1회로 재개한다.
	4차	이 약의 투여를 중단한다.
* 4등급 비혈액학적 독성이 발생한 환자에게 동일 용량으로 재개하고자 하는 경우, 유익성과 위해성을 면밀히 평가하여 결정한다.		

무증상 림프구증가증은 이상반응으로 간주되어서는 안되며, 이 경우 이 약을 계속 복용한다.

2) 약물상호작용에 따른 용량조절

CYP3A 억제제와 병용 투여는 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로 용량감량이 필요하다. CYP3A 유도제와 병용 투여는 이 약의 노출 감소를 통해 효과를 낮출 수 있으므로 CYP3A를 유도할 가능성이 낮은 대체 약물의 사용을 고려한다.

표2. 병용약물을 고려한 용량 조절

병용약물		권장용량
CYP3A 억제제	강한 CYP3A 억제제(포사코나졸, 보리코나졸, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리트로마이신, 인디나비르, 로피나비르, 리토나비르, 텔라프레비어 등)	80mg 1일 1회
	중등도 CYP3A 억제제(에리트로마이신, 시프로플록사신, 딜티아젬, 드로네다론, 플루코나졸, 베라파밀, 아프레피탄트, 이매티닙, 자몽주스, 세비야 오렌지 등)	80mg 1일 2회
CYP3A 유도제	강한 CYP3A 유도제(카르바마제핀, 페니토인, 리팜피신, 세인트 존스 워트 등)	병용투여를 피한다.
	중등도 CYP3A 유도제(보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 나프실린, 리파부틴 등)	중등도 CYP3A 유도제 병용은 주의를 요한다 (사용상의 주의사항 '5. 상호작용' 항 참조).

4. 간장애 환자에 대한 투여

중증 간장애 환자에 대한 이 약의 권장용량은 80 mg 1일 2회이며, 이상반응을 면밀히 모니터링한다(사용상의 주의사항 '9. 간장애 환자' 항 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 및 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염 위험이 높은 환자

2) B형 간염 보균자 또는 감염 병력이 있는 환자(HBsAg-음성 및 anti-HBc- 또는 anti-HBs-양성)(간염 바이러스가 재활성화될 수 있음)

3) 중증 간장애 환자(투여 경험이 제한적임)

4) 중증 신장애 환자 및 말기 신장질환자(투여 경험이 제한적임)

3. 이상반응

1) 다음과 같은 주요한 이상반응이 관찰되었다('4. 일반적 주의' 참조).

(1) 출혈 : 중대하고 치명적인 출혈 사건이 이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 보고되었다. 두 개내 출혈, 위장관내 출혈, 혈뇨(hematuria), 혈흉(hemothorax)을 포함한 3등급 이상의 출혈이 3.4%에서 보고되었고, 자반증과 점상출혈을 제외한 모든 등급의 출혈은 35%에서 보고되었다.

(2) 감염 : 중대하고 치명적인 감염 및 기회감염이 이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 보고되었다. 3등급 이상의 감염이 27%에서 보고되었고, 폐렴이 가장 빈번하였고, B형 간염 바이러스 재활성화로 인한 감염도 보고되었다.

(3) 혈구감소증 : 이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 호중구감소증(26%), 혈소판감소증(11%), 빈혈(8%)을 포함한 3등급 이상의 혈구감소증이 보고되었다. 4등급의 호중구감소증 및 혈소판감소증이 각각 13% 및 3.6%에서 보고되었다.

(4) 2차 원발성 악성종양 : 비피부암을 포함한 2차 원발성 악성종양이 이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자의 14%에서 보고되었다. 비-흑색종 피부암이 8%로 가장 빈번하게 발생하였고, 악성 고형암(4%), 흑색종(1.7%), 혈액암(1.2%) 순으로 보고되었다.

(5) 심방세동 및 심방조동 : 이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 심방세동 및 심방조동이 3.2%에서 보고되었고, 3등급 이상의 사건은 1.1%였다.

2) B세포 악성종양 환자에서의 통합분석 자료

이 약의 내약성은 1건의 제1상 임상시험(BGB-3111-1002), 1건의 제1/2상 임상시험(BGB-3111-AU-003), 4건의 제2상 임상시험(BGB-3111-205, BGB-3111-206, BGB-3111-210, BGB-3111-214) 및 1건의 제3상 임상시험(BGB-3111-302)을 포함하는 총 7건의 임상시험에서 이 약을 투여받은 B세포 악성종양 환자 847명으로부터 얻은 통합 자료를 바탕으로 한다. 이 약을 투여받은 환자 847명 중, 57.5%는 24개월 또는 그 이상 노출되었고, 42.9%는 36개월 또는 그 이상 노출되었으며 여기에는 48개월 또는 그 이상 노출된 환자 13.0%를 포함한다.

통합된 7건의 임상시험에서 가장 흔하게 발생하는 약물이상반응(≥ 20%)은 호중구감소증, 혈소판감소증, 상기도감염, 출혈/혈종, 빈혈, 멍, 발진, 근골격 통증, 설사, 폐렴, 기침, 피로였다. 가장 흔한 3등급 이상의 약물이상반응(≥ 5%)은 호중구감소증, 폐렴, 혈소판감소증 및 빈혈이었다.

중단 및 감량

이 약을 단독으로 투여받은 847명의 환자 중, 30명(3.5%)의 환자가 약물이상반응으로 투여를 중단하였다. 투여 중단을 야기한 약물이상반응중 가장 흔하게 발생한 이상반응은 폐렴*(1.9%)이었다. 약물이상반응으로 인한 용량 감소, 중단 및 사망은 각각 5.2%, 24.3% 그리고 1.8%에서 보고되었다.
*여러 개의 대표 용어를 포함함.
표1. 이 약을 투여받은 환자에서 이상반응

MedDRA 기관계 대분류	그룹용어/대표용어	이 약 N=847	
		모든 등급* (%)	3등급 이상 (%)
감염 및 기생충감염	상기도 감염[a]	42.3	2.7
	폐렴[b]#	22.3	12.2
	폐렴	16.3	10.2
	하기도 감염	5.8	0.7
	요로감염	15.1	2.1
	B형 간염 재활성화	1.1	0.7
혈액 및 림프계 장애	호중구감소†	55.3	26.9
	혈소판감소†	44.0	11.5
	빈혈†	29.2	7.1
신경계 장애	어지러움[c]	11.6	0.4
혈관 장애	멍[d]	29.0	0.2
	타박상	21.4	0.0
	점상출혈	5.7	0.1
	반상출혈	2.2	0.1
	출혈/혈종[e]#	31.6	3.3
	혈뇨	13.9	0.6
	코피	8.3	0.1
	위장관 출혈	0.5	0.2
위장관 장애	설사	24.0	2.0
	변비	16.2	0.4
피부 및 피하 조직 장애	발진[f]	28.9	0.4
근골격 및 결합 조직 장애	근골격계 통증[g]	25.4	2.4
	허리통증	12.0	0.9
	관절통	11.2	0.9
일반장애 및 투여부위 상태	피로[h]	20.2	1.5
	피로	15.5	1.1

	무력증	3.7	0.4
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	21.6	0.1

* 등급 : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.03에 따라 평가
† 실험실 측정치 기준
# 치명적인 이상반응 포함
a 상기도 감염은 상기도 감염, 비인두염, 바이러스성 상기도 감염을 포함한다.
b 폐렴은 폐렴, 하기도감염, COVID19 감염, 바이러스성 하기도 감염, 진균성 폐렴, 비정형성 폐렴, 기질화폐렴, 흡인성 폐렴, 크립토코쿠스폐렴, 바이러스성폐렴, 세균성폐렴, 인플루엔자 감염성 폐렴, 폐렴간균에 의한 폐렴, 마이코플라즈마폐렴, 포도상구균폐렴, 폐렴구균에 의한 폐렴을 포함한다.
c 어지러움은 어지러움, 현훈, 체위성 어지러움, 체위성 현훈을 포함한다.
d 멍은 타박상, 점상출혈, 반상출혈, 멍이 드는 경향 증가, 시술 후 타박상, 눈 타박상, 골 타박상, 백신투여부위 멍, 혈관천자부위 타박상을 포함한다.
e 출혈/혈종은 혈뇨, 코피, 결막출혈, 혈종, 피하출혈, 직장출혈, 구강출혈, 시술 후 출혈, 치질성 출혈, 망막출혈, 눈 출혈, 위장관출혈, 질 출혈, 귀 출혈, 안와주위 출혈, 인두 출혈, 경막하혈종, 외상성 혈종, 출혈, 두개내 출혈, 안와주위 혈종, 자발성 출혈, 경막하 출혈, 외상성 출혈, 상처 출혈, 항문치열 출혈, 항문 출혈, 대동맥벽내혈종, 동맥벽내혈종, 카테터 부위 출혈, 뇌출혈, 위출혈, 위궤양성 출혈, 요로 출혈, 주사부위 출혈, 하부 위장관출혈, 시술 후 혈종, 시술 시 출혈, 폐혈종, 기도출혈, 공막 출혈, 음낭 출혈, 자발성 혈종, 신피막하혈종, 피하혈종, 외상성 두개내 출혈, 종양 출혈, 자궁 출혈을 포함한다.
f 발진은 발진, 반점 구진상 발진, 홍반, 구진상 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진, 황반성 발진, 농포성 발진, 두드러기, 혈관성발진, 다형 홍반, 발진성 각질, 눈꺼풀 발진, 바이러스성 발진을 포함한다.
g 근골격계 통증은 요통, 관절통, 근골격계 통증, 근육통, 근골격계 불편감을 포함한다.
h 피로는 피로, 무력증, 졸음증을 포함한다.

3) 외투세포림프종(MCL)

외투세포림프종 환자에서의 안전성은 두 편의 단일군 임상시험(BGB-3111-206, BGB-3111-AU-003)에 참여한 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 MCL 환자 118명에서 평가되었다.

여기에 포함된 환자의 연령 중앙값은 62세(범위: 34~86세)로, 남성 75%, 아시아인 75%, 백인 21%, ECOG 0~1인 환자 94%이고, 환자들의 이전 치료 중앙값은 2회(범위: 1~4회)였다.

BGB-3111-206 시험은 혈소판 수 ≥ 75 x 10^9/L와 성장인자 투여와 무관한 절대 호중구 수≥ 1 x 10^9/L , 간효소 ≤ 2.5 × ULN, 총 빌리루빈 ≤ 1.5 × ULN인 환자를 대상으로 하였고, BGB-3111-AU-003 시험은 혈소판 수≥ 50 x 10^9/L 와 성장인자 투여와 무관한 절대 호중구 수 ≥ 1 x 10^9/L, 간효소≤ 3 × ULN, 총 빌리루빈≤ 1.5 × ULN인 환자를 대상으로 하였다.

두 시험 모두 CLcr ≥ 30 mL/min인 환자로 참여가 제한되었고, 이전에 동종 조혈모세포이식을 받았거나, BTK억제제에 노출된 환자, HIV에 감염된 것으로 알려진 환자 그리고 활성 B형 또는 C형 간염의 혈청학적 증거가 있는 환자 및 강력한 CYP3A 억제제 또는 강력한 CYP3A 유도제가 필요한 환자는 제외하였다.

환자들은 이 약 160 mg을 1일 2회 또는 320 mg을 1일 1회 투여받았다. 이 약을 투여받은 환자 중 79%는 6개월 이상 노출되었고 68%는 1년 이상 노출되었다.

이 약의 마지막 투여 후 30일 이내에 치명적인 사건은 118명의 MCL 환자 중 8명(7%)에서 발생했다. 치명적인 사례는 2명에서 발생한 폐렴, 1명에서 발생한 뇌출혈을 포함한다.

36명의 환자(31%)에서 중대한 이상반응이 보고되었다. 가장 빈번하게 발생한 중대한 이상반응은 폐렴(11%) 그리고 출혈(5%)이었다.

이 약을 투여한 118명의 MCL 환자 중 8명(7%)의 환자가 임상시험에서 이상반응으로 인해 치료를 중단하였다. 치료 중단을 초래한 가장 빈번한 이상반응은 폐렴(3.4%)이었다. 1 명(0.8%)의 환자는 용량 감량을 초래한 이상반응(B형 간염)을 경험하였다.

표 2에는 BGB-3111-206 및 BGB-3111-AU-003에서 발생한 이상반응이 요약되어 있다.

표 2. BGB-3111-206 및 BGB-3111-AU-003연구에서 이 약을 투여받은 환자에서 발생한 이상반응 (≥ 10%)

신체 기관계	이상반응	환자의 비율(N=118)	
		모든 등급 %	3등급 이상 %
혈액 및 림프계 장애	호중구감소증 및 호중구수 감소	38	15
	혈소판감소증 및 혈소판수 감소	27	5
	백혈구감소증 및 백혈구수 감소	25	5
	빈혈 및 헤모글로빈 감소	14	8
감염 및 기생충 감염	상기도 감염 ¶	39	0
	폐렴 §	15	10^
	요로 감염	11	0.8
피부 및 피하 조직 장애	발진 ‖	36	0
	멍 *	14	0
위장관 장애	설사	23	0.8
	변비	13	0
혈관 장애	고혈압	12	3.4
	출혈 †	11	3.4^
근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증 ǂ	14	3.4
대사 및 영양 장애	저칼륨혈증	14	1.7
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	12	0

* 멍은 멍(bruise/bruising), 타박상, 반상출혈을 포함하는 모든 관련 용어를 포함한다.

^ 치명적인 이상반응 포함

† 출혈은 출혈, 혈종을 포함하는 모든 관련 용어를 포함한다.

ǂ 근골격계 통증은 근골격계 통증, 근골격계 불편감, 근육통, 요통, 관절통, 관절염을 포함한다.

§ 폐렴은 폐렴, 진균성 폐렴, 크립토코쿠스 폐렴, 연쇄상구균 폐렴, 비정형 폐렴, 폐 감염, 하기도 감염, 세균성 하기도 감염, 바이러스성 하기도 감염을 포함한다.

‖ 발진은 발진을 포함하는 모든 관련 용어를 포함한다.

¶ 상기도 감염은 상기도 감염, 바이러스성 상기도 감염을 포함한다.

외투세포림프종 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 유의한 이상반응에는 대출혈(3등급 이상의 출혈 또는 모든 등급의 CNS 출혈로 정의)(5%), 고요산혈증(6%) 및 두통(4.2%)을 포함한다.

표 3. BGB-3111-206 및 BGB-3111-AU-003연구의 MCL 환자에서 발생한 특정 실험실적 검사치의

이상* (> 20%)		
실험실 매개변수	환자의 비율(N=118)	
	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급(%)
혈액학적 이상		
호중구 감소	45	20
혈소판 감소	40	7
헤모글로빈 감소	27	6
림프구증가증†	41	16
화학검사 이상		
혈중 요산 증가	29	2.6
ALT 증가	28	0.9
빌리루빈 증가	24	0.9
* 실험실 측정치 기준. † 무증상 림프구증가증은 BTK 억제의 알려진 결과이다.		

4) 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)

발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자에서의 안전성은 BGB-3111-302(ASPEN) 시험의 2개 코호트에서 평가되었다. 코호트1에서는 MYD88 돌연변이(MYD88MUT)가 있는 WM 환자 199명이 무작위 배정되어 이 약(101명) 또는 이브루티닙(98명)을 투여받았다. 코호트2에서는 MYD88WT의 WM환자 26명과 MYD88 상태가 알려지지 않은 환자 2명이 포함되어 이 약을 투여받았다(단일군).

이 약을 투여받은 환자중에서, 93%는 6개월 또는 그 이상 노출되었고, 89%의 환자는 1년 이상 노출되었다.

ASPEN 시험의 코호트1에서, 이 약을 투여받은 환자(시험군 101명)의 연령 중앙값은 70세(45~87세)였으며, 남성 67%, 백인 86%, 아시아인 4%였고, 인종이 확인되지 않은 시험대상자가 10%였다. 코호트2의 안전성 평가군(28명)에서의 연령 중앙값은 72세(39~87세)였으며, 남성 50%, 백인 96%였고, 인종이 확인되지 않은 시험대상자가 4%였다.

코호트 1에서 중대한 이상반응은 이 약을 투여받은 환자의 44%에서 발생하였다. 환자의 2%를 초과하여 발생한 중대한 이상반응에는 인플루엔자 (3%), 폐렴(4%), 호중구감소증 및 호중구수 감소(3%), 출혈(4%), 발열(3%) 및 열성호중구감소증(3%) 등이 있다. 코호트 2에서는 중대한 이상반응이 환자의 39%에서 발생하였고, 2명을 초과하는 환자에서 발생한 중대한 이상반응으로 폐렴(14%)이 보고되었다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 코호트 1 환자의 2%에서 발생하였고 출혈(1명), 호중구감소증 및 호중구수 감소(1명)을 포함하였다; 코호트 2에서는, 이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 환자의 7%에서 발생하였으며, 경막하출혈(1명) 및 설사(1명)를 포함하였다.

이상반응으로 인한 브루킨사의 투여 일시중지는 코호트 1 환자의 32%에서, 코호트 2 환자의 29%에서 발생했다. 환자의 2% 이상에서 투여 일시중지를 필요로 한 이상반응에는 코호트 1에서는 호중구감소증, 구토, 출혈, 혈소판감소증 및 폐렴이 포함하였다. 코호트 2에서 2명 이상의 환자에서 투여 일시중지를 하게 된 이상반응은 폐렴과 발열을 포함한다.

이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량은 코호트 1 환자의 11%에서, 코호트 2 환자의 7%에서 발생하였다. 환자의 2%를 초과하여 용량 감량을 필요로 한 이상반응에는 코호트 1에서 호중구감소증을 포함하였다. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량은 코호트 2에서는 2명 발생하였다 (각각 설사 및 폐

렴).

표 4에는 ASPEN에서 코호트 1에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표 4. 코호트 1에서 이 약을 투여받은 WM 환자에서 발생한 이상반응(≥ 10%)

신체 기관계	이상반응	이 약 (N=101)		이브루티닙(N=98)	
		모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급(%)	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급(%)
감염 및 기생충 감염	상기도 감염 ¶	44	0	40	2
	폐렴 §	12	4	26	10
	요로 감염	11	0	13	2
위장관 장애	설사	22	3	34	2
	오심	18	0	13	1
	변비	16	0	7	0
	구토	12	0	14	1
전신 장애 및 투여 부위 상태	피로 #	31	1	25	1
	발열	16	4	13	2
	말초 부종	12	0	20	0
피부 및 피하 조직 장애	멍 *	20	0	34	0
	발진 ‖	29	0	32	0
	가려움	11	1	6	0
근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증 ǂ	45	9	39	1
	근육 경련	10	0	28	1
신경계 장애	두통	18	1	14	1
	어지러움	13	1	12	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	16	0	18	0
	호흡곤란	14	0	7	0
혈관 장애	출혈 †	42	4	43	9
	고혈압	14	9	19	14

* 멍은 “멍”, “타박상” 또는 “반상출혈”을 포함하는 모든 관련용어를 포함한다.

† 출혈은 코피, 혈뇨, 결막 출혈, 혈종, 직장 출혈, 안와주위 출혈, 구강 출혈, 시술 후 출혈, 객혈, 피부 출혈, 치질 출혈, 귀 출혈, 눈 출혈, 출혈성 체질, 안와주위 혈종, 경막하 출혈, 창상 출혈, 위 출혈, 하부 위장관 출혈, 자발성 혈종, 외상성 혈종, 외상성 두개 내출혈, 종양 출혈, 망막 출혈, 혈변, 출혈성 설사, 출혈, 흑색변, 시술 후 혈종, 경막하 혈종, 항문 출혈, 출혈성 질환, 심낭 출혈, 폐경 후 출혈, 장루 부위 출혈, 지주막하 출혈을 포함한다.

피로는 무력증, 피로, 무기력을 포함한다.

ǂ근골격계 통증은 요통, 관절통, 사지통증, 근골격계 통증, 근육통, 뼈 통증, 척추 통증, 근골격계 흉통, 목 통증, 관절염 및 근골격계 불편감을 포함한다.

§ 폐렴은 하기도감염, 폐침윤, 폐렴, 흡인성 폐렴, 바이러스성 폐렴을 포함한다.

‖ 발진은 발진, 반구진 발진, 홍반, 홍반성 발진, 약물발진, 알레르기성 피부염, 아토피성 피부염, 소양성 발진, 피부염, 광 피부염, 여드름형 피부염, 정체 피부염, 혈관염 발진, 눈꺼풀 발진, 두드러기, 피부독성과 관련된 모든 용어를 포함한다

¶ 상기도감염은 상기도 감염, 후두염, 비인두염, 부비동염, 비염, 바이러스성 상기도 감염, 인두염, 리노 바이러스 감염, 상기도 충혈을 포함한다.

이 약을 투여 받은 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 관련된 이상반응에는 국소 감염, 심방세동또는 심방조동, 그리고 혈뇨를 포함하였다.

표 5는 ASPEN에서 발생한 실험실 검사치의 이상을 요약하였다.

표 5: 코호트 1에서 이 약을 투여받은 WM 환자에서 베이스라인 대비 악화된 특정 실험실적 검사 치의 이상* (≥20%)				
실험실 이상	이 약[1]		이브루티닙[1]	
	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급 (%)	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급 (%)
혈액학적 이상				
호중구 감소	50	24	34	9
혈소판 감소	35	8	39	5
헤모글로빈 감소	20	7	20	7
화학검사 이상				
빌리루빈 증가	12	1.0	33	1.0
칼슘 감소	27	2.0	26	0
크레아티닌 증가	31	1.0	21	1.0
포도당 증가	45	2.3	33	2.3
칼륨 증가	24	2.0	12	0
요산염 증가	16	3.2	34	6
인산염 감소	20	3.1	18	0
* 실험실 측정치 기준. 1 비율 계산에 사용된 분모는 베이스라인 값 및 적어도 하나의 치료 후 값이 있는 환자 수를 기준으로 86에서 101까지 다양했다.				

5) 변연부 림프종 (MZL)

이 약의 안전성은 두 개의 단일군 임상시험인 BGB-3111-214와 BGB-3111-AU-003에 참여한 이전에 치료를 받은 적이 있는 88명의 MZL 환자에서 이 약의 안전성을 평가하였다 [임상시험정보 참조(14.4)]. 이들 연구는 절대 호중구수 ≥ 1 x 109/L, 혈소판 수 ≥ 50 또는 ≥ 75 x 109/L 및 적절한 간기능을 요구하였고, 강한 CYP3A 억제제 또는 유도제 투여가 요구되는 환자는 제외하였다. 환자들은 이 약 160 mg을 1일 2회 (97%) 또는 320 mg을 1일 1회 (3%) 투여받았다. 두 연구에서 통합된 연령 중앙값은 70세 (37 ~ 95세)였으며, 남성 52%, 백인 64%이었고, 아시아인 19%이었다. 대부분의 환자 (92%)는 0~1의 ECOG 전신수행상태를 가졌다. 80%가 이 약을 6개월 이상 투여받았고, 67%는 이 약을 1년 이상 투여받았다.

2건의 치명적인 이상반응(2.3%)가 이 약의 마지막 투여 후 30일 이내에 발생했다. 치명적인 이상반응은 심근경색과 Covid-19 관련 사망을 포함한다.

중대한 이상반응은 환자의 40%에서 발생하였다. 가장 빈번하게 발생한 중대한 이상반응은 발열 (8%)과 폐렴 (7%)이었다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 환자의 6%에서 발생하였고, 용량감량은 환자의 2.3%에서, 일시중지는 환자의 34%에서 발생하였다. 용량 변경의 주요 원인은 호흡기 감염(13%)이었다.

표 6에는 BGB-3111-214 및 BGB-3111-AU-003에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표 6. 이 약을 투여받은 MZL 환자에서 발생한 이상반응 (≥ 10%)			
신체 기관계	이상반응	환자의 비율(N=88)	
		모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
감염 및 기생충 감염	상기도 감염[a]	26	3.4
	요로 감염[b]	11	2.3
	폐렴[c †]	10	6

위장관 장애	설사[d]	25	3.4
	복통[e]	14	2.3
	오심	13	0
피부 및 피하 조직 장애	멍[f]	24	0
	발진[g]	21	0
근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증[h]	27	1.1
혈관 장애	출혈[i]	23	1.1
전신 장애	피로[j]	21	2.3
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침[k]	10	0

† COVID-19 폐렴의 치명적인 사건 2개 포함.
a 상기도 감염은 상기도 감염, 비인두염, 부비동염, 편도선염, 비염, 바이러스성 상기도 감염을 포함한다.
b 요로 감염은 요로 감염, 방광염, Escherichia에 의한 요로 감염, 신우신염을 포함한다.
c 폐렴은 COVID-19 폐렴, 폐렴, 기관지 폐 아스페르길루스증, 하기도 감염, 기질화 폐렴을 포함한다.
d 설사는 설사 및 출혈성 설사를 포함한다.
e 복통은 복통, 상복부 통증, 복부 불편감을 포함한다.
f 멍은 타박상, 반상출혈, 멍이 드는 경향 증가, 시술 후 타박상을 포함한다.
g 발진은 발진, 반점 구진상 발진, 소양성 발진, 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피 피부염, 접촉성 피부염, 호산구증가증 및 전신 증상을 동반한 약물 반응, 홍반, 광민감반응, 홍반성 발진, 구진상 발진, 지루성 피부염을 포함한다.
h 근골격계 통증은 요통, 관절통, 근골격계 통증, 근육통, 사지 통증, 근골격계 흉통, 골통증, 근골격계 불편감, 경부 통증을 포함한다.
i 출혈은 코피, 혈뇨, 치질성 출혈, 혈종, 객혈, 결막 출혈, 출혈성 설사, 요로 출혈, 구강 출혈, 폐혈종, 피하 혈종, 치은 출혈, 흑색변, 상부 위장관 출혈을 포함한다.
j 피로는 피로, 졸음증, 무력증을 포함한다.
k 기침은 기침과 젖은 기침을 포함한다.

이 약을 투여받은 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 관련된 이상반응에는 말초 신경병증, 이차성 원발암, 어지럼증, 부종, 두통, 점상출혈, 자반증 및 심방세동 또는 심방조동을 포함한다.

표 7은 실험실 검사치의 이상을 요약하였다.

표 7. MZL 환자에서 베이스라인 대비 악화된 특정 실험실적 검사치의 이상(≥ 20%)

실험실 이상1	환자의 비율	
	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
혈액학적 이상		
호중구 감소	43	15
혈소판 감소	33	10
림프구 감소	32	8
헤모글로빈 감소	26	6
화학검사 이상		
포도당 증가	54	4.6
크레아티닌 증가	34	1.1
인산염 감소	27	2.3
칼슘 감소	23	0
ALT 증가	22	1.1

표 7. MZL 환자에서 베이스라인 대비 악화된 특정 실험실적 검사치의 이상(≥ 20%)		
실험실 이상1	환자의 비율	
	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
1비율 계산에 사용된 분모는 베이스라인 값 및 적어도 하나의 치료 후 값이 있는 환자 수를 기준으로 87에서 88까지 다양했다.		

4. 일반적 주의

1) 출혈

이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 중대하고 치명적인 출혈 사례가 보고되었다. 두개내 출혈 및 위장관 출혈, 혈뇨 및 혈흉을 포함한 3등급 이상의 출혈 사례가 보고되었고, 자반증 및 점상출혈을 포함한 모든 등급의 출혈 사례가 보고되었다.

출혈 사례의 기전은 잘 밝혀져 있지 않다.

이 약을 항응고제나 항혈소판제와 병용투여하는 경우 출혈 위험이 증가할 수 있다. 병용투여시의 유익성 및 위해성을 고려하여 투여하고, 병용투여시 출혈에 대한 증상이나 징후를 면밀히 모니터링한다.

또한, 수술적 중재가 과다 출혈을 야기할 수 있으므로, 수술이나 침습적 절차를 받는 환자의 경우에는 수술 전후 3~7일간 이 약의 일시중단하는 것에 대한 유익성 및 위해성을 고려한다.

2) 감염

이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 치명적 및 비치명적 감염(박테리아성 감염, 바이러스성 감염, 진균성 감염 포함)이 발생하였다. 가장 빈번하게 발생한 3등급 이상의 감염은 폐렴이었고, B형 간염 바이러스 재활성화로 인한 감염도 보고되었다.

이 약으로 치료를 시작하기 전에 B형 간염 바이러스(HBV) 상태를 평가하여야 한다. HBV 감염 검사 또는 B형 간염 혈청 검사에서 양성인 경우, 치료를 시작하기 전에 간 질환 전문가와 상담하고, B형 간염 재활성화를 막기 위한 모니터링 및 관리가 필요하다.

기회 감염의 위험이 높은 환자에 대한 예방을 고려하도록 하며, 감염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 적절한 의학적 치료를 한다.

3) 혈구감소증

이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 호중구감소증, 혈소판 감소증을 포함한 3등급 또는 4등급의 혈구감소증이 보고되었다.

치료기간 중 전체 혈구수를 정기적으로 모니터링하고 필요시 용법용량에 따라 감량, 일시 중단 또는 투여 중단한다.

4) 2차 원발성 악성종양

이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 비피부암을 포함하는 2차 원발성 악성종양이 발생하였고, 피부암(기저세포암 및 편평세포암)이 가장 흔하게 보고되었다.

치료기간 중 환자를 주의깊게 모니터링하고, 자외선 차단제를 사용하는 등 환자에게 햇빛을 차단하도록 한다

5) 심방세동 및 심방조동

이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 심방세동 및 심방조동이 보고되었다. 특히 심장위

험인자, 고혈압 및 급성감염이 있는 환자에서 심장 관련 사건의 위험이 증가할 수 있다.
심방세동 및 심방조동의 징후 및 증상에 대한 모니터링을 하고 적절하게 관리한다.

5. 상호작용

이 약은 주로 CYP3A에 의해 대사된다.

1) 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 약물

중등도 이상의 CYP3A 억제제와의 병용투여는 이 약의 노출을 높여 이상반응을 증가시킬 수 있다. CYP3A 억제제와 병용을 피할 수 없는 경우에는 이 약의 용량을 줄이고(용법용량 참조), 환자 상태와 이상반응 발생 여부를 주의깊게 관찰한다.

(1) 이트라코나졸: 강한 CYP3A 억제제(이트라코나졸 200 mg을 1일 1회 투여)와 이 약 20 mg을 병용 투여하였을 때, 이 약의 Cmax 및 AUC는 단독 투여시의 2.6배 및 3.8배로 증가되었다.

2) 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 약물

중등도 이상의 CYP3A 유도제와의 병용투여는 이 약의 노출을 낮추어 유효성을 감소시킬 수 있다. 강한 CYP3A 유도제와 이 약을 병용투여하는 것은 피하고, 중증도 CYP3A 유도제와의 병용투여는 주의를 요한다.

(1) 리팜피신: 강한 CYP3A 유도제(리팜피신 600 mg을 1일 1회 투여)와 이 약 320 mg을 병용 투여하였을 때, 이 약의 Cmax 및 AUC는 단독 투여시의 약 92% 및 93% 감소되었다.

(2) 리파부틴: 중등도 CYP3A 유도제(리파부틴 300mg을 1일 1회 투여)와 이 약 320mg을 병용투여하였을 때, 이 약의 Cmax 및 AUC는 단독 투여시의 약 48% 및 44% 감소되었다.

3) 이 약으로 인하여 혈중 농도가 변화할 수 있는 약물

(1) CYP3A 기질: 이 약과의 병용투여시 미다졸람의 Cmax 및 AUC가 각각 30% 및 47% 감소되었다.

(2) CYP2C19 기질: 이 약과의 병용투여시 오메프라졸의 Cmax 및 AUC가 각각 20% 및 36% 감소되었다.

(3) P-gp 기질: 이 약과의 반복 병용투여시 디곡신의 Cmax 및 AUC가 각각 34% 및 11% 증가되었다.

6. 임부, 가임여성 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 가임여성

임부에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 여성은 이 약을 투여하는 동안 임신은 피하도록 한다.

가임여성은 이 약 복용 중 및 투여 종료 후 최소 1주일 동안은 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 이 약이 임신기간 동안 투여되었거나, 환자가 이 약을 복용하는 동안 임신한 경우에는 태아에 대한 위해성을 평가하여야 한다.

가임여성이 성파트너로 있는 남성은 이 약으로 치료하는 동안 및 이 약 투여 종료 후 최소 1주일 동안은 임신을 하지 않거나 효과적인 피임방법을 사용하도록 권고한다.

이 약을 임부에게 사용한 자료는 없다.

동물 실험에서 이 약을 임신한 랫드의 기관형성기에 투여하였을 때 임상용량의 약 5배의 노출에서 치명적인 심장 기형이 관찰되었고, 임신한 토끼에게 투여하였을 때 임상 권장용량의 약 32배 노출

에서 착상 후 태자소실이 관찰되었다. 가임여성에게는 이 약 투여 시작 이전에 임신 검사를 권장한다.
2) 수유부
이 약 또는 대사체가 사람에서 모유로 분비되거나, 모유 생성에 영향을 미치거나 또는 수유 중인 영아에게 영향을 미치는지 여부는 확인되지 않았다.
영아에게 미칠 수 있는 이 약의 중대한 이상반응 가능성을 고려하여 이 약 투여 중 및 투여 후 2주 동안은 수유가 권장되지 않는다.

7. 소아에 대한 투여
소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
이 약으로 치료받은 779명의 환자 중 65세 이상의 고령자는 53% 였고, 75세 이상의 고령자는 20% 였다. 전반적으로 고령자와 비고령자에서 관찰된 효과차이는 없었다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
간장애 환자에 대한 약동학 평가 결과, 경증(Child-Pugh A), 중등증(Child-Pugh B) 및 중증(Child-Pugh C) 간장애 환자에서 이 약의 AUC는 건강인에 비하여 각각 11%, 21% 및 60% 증가하였고, 비결합 AUC는 각각 23%, 43% 및 194% 증가하였다.

10. 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자를 대상으로 하는 약동학 평가는 수행되지 않았으나, 이 약의 신배설율은 낮다. 집단 약동학 분석에서 경증 또는 중등증 신장애는 이 약의 노출에 영향을 미치지 않았다. 중증 신장애(CrCl < 30 mL/min) 또는 투석이 필요한 환자에 대한 약동학 자료는 제한적이다.

11. 운전 및 기계사용시 주의사항
이 약 치료가 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향을 평가한 연구는 수행되지 않았다.
이 약을 복용한 일부 환자에서 피로, 어지러움, 및 무력증이 보고된 바 있으므로 환자의 운전이나 기계 사용 가능성을고려하여야 한다.

12. 과량 투여시의 처치
이 약에 대한 해독제는 확인된 바 없다. 이 약을 과량 투여한 경우, 환자의 임상적 상태를 모니터링하면서 일반적인 지지요법을 실시한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 유효기간이 지난 제품은 사용하지 않는다.
3) 사용하지 않은 의약품이나 폐기물질은 규정에 따라 폐기해야 한다.

4) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 원래의 용기에 넣어 보관해야 한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 BTK(Bruton tyrosine kinase)의 선택적 저해제이다. 이 약은 BTK 활성 부위의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성하여 BTK의 활성을 비가역적으로 억제한다.

2) 약동학적 정보

이 약의 Cmax 및 AUC는 40 mg에서 320 mg(총 일일 권장용량의 0.13~1배) 범위에서 용량 비례적으로 증가하였다. 반복 투여 후 제한된 전신 축적이 관찰되었다.

이 약을 160 mg 1일 2회 투여시 또는 320 mg 1일 1회 투여시 항정상태에서의 AUC 기하평균(%CV)은 각각 2,099(42%) ng・h/mL 및 1,917(59%) ng・h/mL였고, Cmax 기하평균(%CV)은 각각 295(55%) ng/mL 및 537(55%) ng/mL였다.

(1) 흡수

이 약의 Tmax 중앙값은 2시간이다.

건강한 시험대상자에서 고지방 식이(약 1,000 칼로리, 지방비율 50%) 후 투여시 이 약의 AUC 또는 Cmax의 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

(2) 분포

이 약의 겉보기 분포용적(Vz/F)의 기하평균(%CV)은 537(73%)L이다.

이 약의 혈장단백 결합율은 약 94%이고, 전혈/혈장비(blood-to-plasma ratio)는 0.7~0.8이다.

(3) 대사

이 약은은 주로 사이토크롬 P450(CYP)3A에 의해 대사된다.

(4) 배설

이 약을 160 또는 320 mg 단회 경구 투여시 반감기는 약 2~4시간이다. 이 약의 겉보기 청소율의 기하평균(%CV)은 128(58%) L/hr이다.

건강한 성인에게 방사선 표지된 이 약을 320 mg 단회 투여시, 회수율은 변에서87%(미변화체 38%), 뇨에서 8%(미변화체 1% 미만)였다.

(5) 약물상호작용연구

① CYP3A 억제제: 이 약과 병용투여시 이 약의 농도를 증가시킬 수 있다.

표 8. CYP3A 억제제와 병용투여시의 노출 증가율

병용투여약물	이 약의 노출 증가율(%)	
	Cmax	AUC
측정값		
이트라코나졸(200mg QD)	157	278
예측값		
클래리트로마이신(250 mg BID)	175	183
딜티아젬(60mg TID)	151	157

에리트로마이신(500 mg QID)	284	317
플루코나졸(200 mg QD)	179	177
플루코나졸(400 mg QD)	270	284

② CYP3A 유도제: 이 약과 병용투여시 이 약의 노출을 감소시킨다.

표 9. CYP3A 유도제와 병용투여시의 노출 감소율

병용투여약물	이 약의 노출 감소율(%)	
	Cmax	AUC
측정값		
리팜피신	92	93
리파부틴	48	44

③ CYP3A 기질: 이 약과 미다졸람 병용투여시 미다졸람의 Cmax 및 AUC가 각각 30% 및 47% 감소되었다.
④ CYP2C19 기질: 이 약과의 병용투여시 오메프라졸의 Cmax 및 AUC가 각각 20% 및 36% 감소되었다.
⑤ 기타 CYP 기질: 이 약과 병용투여시 와파린(CYP2C9 기질)의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
⑥ 수송체 시스템
· 이 약과의 병용 투여시 디곡신(P-gp 기질)의 Cmax 및 AUC가 각각 34% 및 11% 증가되었다.
· 이 약과 병용투여시 로수바스타틴(BCRP 기질)의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
⑦ 위산 저해제: 이 약과 오메프라졸(프로톤 펌프 저해제) 병용투여시 이 약의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
⑧ 시험관내 시험
· 이 약은 CYP2B6와 CYP2C8을 유도한다.
· 이 약은 P-gp의 기질인 것으로 보이며, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3의 기질 또는 저해제가 아니다.

3) 약력학적 정보
말초혈액 단핵세포 및 림프절 생검에서 BTK 점유율
말초혈액 단핵세포에서 항정상태의 BTK 점유율 중앙값은 B세포 악성종양 환자에서 총 1일 용량으로서 320mg을 투여하였을 때 24시간 동안 100%로 유지되었다. 림프절에서 항정상태의 BTK 점유율 중앙값은 승인받은 권장 용량인 320mg 1일 1회 투여 또는 160mg 1일 2회 투여에서 각각 94% 및 100%였다.
QT/QTc 간격 및 심장 전기생리학에 미치는 영향
승인받은 권장 용량에서 (320mg 1일 1회 혹은 160mg 1일 2회) QTc간격에 임상적으로 관련된 영향은 없었다. 최대 권장 용량의 1.5배(480mg)에 해당하는 단일 용량에서 이 약은 QT간격을 임상적으로 관련된 정도로까지(즉, ≥10msec) 연장하지 않았다.

4) 임상시험정보

(1) 외투세포림프종

BGB-3111-206: 재발성 또는 불응성 외투세포 림프종(MCL) 시험대상자에서 BTK 억제제 BGB-3111의 유효성 및 안전성을 평가하는 단일군, 공개라벨, 다기관, 제2상 임상시험

외투세포림프종 환자에 대한 이 약의 유효성은 BGB-3111-206 시험에서 평가되었다. BGB-3111-206 시험은 이전에 치료를 받은 적이 있는 86명의 MCL 환자를 대상으로 한 제2상 공개, 다기관, 단일군 임상시험이다. 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약을 160 mg으로 1일 2회 경구투여하였다.

이 환자들의 연령 중앙값은 60.5세(범위: 34~75세)이고, 남성이 78%였다. 진단 이후 시험참여까지의 기간 중앙값은 30개월(범위: 3~102개월)이었고, 이전 치료 수의 중앙값은 2(범위: 1~4)였다. 가장 흔한 이전 치료는 CHOP 기반 치료 91%, 리툭시맙 기반 치료 74%였다. 대부분의 환자가 림프절외 침범(extranodal involvement, 71%)을 보였고, 불응성 환자가 52%였다. MCL의 모세포 모양 변이형(blastoid variant)이 14%의 환자에서 존재했다. MIPI 점수는 저위험 58%, 중간위험 29%, 고위험 13%였다. 통합된 생물학적 MIPI 점수(MIPI-b; 연령, ECOG 점수, 베이스라인 젖산탈수소효소, WBC 수 및 종양세포에서 Ki-67% 염색을 포함한다)는 45.3%에서 중간위험이었고 38.4%에서 고위험이었다.

종양 반응은 2014 루가노 분류(Lugano Classification)에 따라 평가하였으며, 일차 유효성 평가변수는 독립검토위원회(Independent Review Committee, IRC)의 평가에 따른 전체 반응률(overall response rate)이었다.

표 10. 독립검토위원회(IRC)에 따른 MCL 환자에서의 유효성 결과

	BGB-3111-206 시험 (N=86)
추적관찰 기간의 중앙값	18.4 months
ORR, n(%) (95% CI)	72(83.7%) (74.2, 90.8)
CR	59(68.6%)
PR	13(15.1%)
DoR의 중앙값(개월) (95% CI)	19.5 (16.6, NE)

비고: N을 기준으로 한 비율.
ORR: 전체 반응률(overall response rate)
CR: 완전반응(complete response)
PR: 부분반응(partial response)
DoR: 반응지속기간(duration of response)

(2) 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)

BGB-3111-302: 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자에서 BTK억제제 BGB-3111 및 이브루티닙의 유효성 및 안전성을 비교하는 제3상, 무작위배정, 공개라벨, 다기관 임상시험

발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자에 대한 이 약의 유효성은 BGB-3111-302시험에서 평가되었다. BGB-3111-302 시험은 무작위배정, 활성대조, 공개 임상시험으로 코호트1에서 MYD88 L265P 돌연변이(MYD88MUT) WM 환자 201명이 1:1로 무작위배정되어 이 약 160 mg 1일 2회 또는 이브루티닙 420

mg 1일 1회를 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여받았다. 코호트2에서는 정상 MYD88(MYD88WT)인 WM 환자 26명과 변이 여부가 확인되지 않은 환자 2명에게 이 약 160 mg을 1일 2회 투여하였다.

코호트1에서 연령 중앙값은 70세(범위: 38~90세)였고, 75세를 초과하는 환자가 28%(시험군 33%, 대조군 22%)였다. 남성이 67%, 코카시안이 91%였다. 임상시험 참여시, 혈청단백전기영동법(SPEP; serum protein electrophoresis)에 따른 M-단백을 사용하여 얻은 국제예후점수평가법(IPSS; International Prognostic Scoring System) 고위험 환자는 시험군 46%, 대조군 44%였다. 베이스라인의 ECOG 전신수행상태는 시험대상자의 94%에서 0 또는 1이었고, ECOG 2인 환자는 6%였다. 최초 진단으로부터의 기간 중앙값은 4.6년이었고, 이전 치료 수의 중앙값은 1(범위: 1~8)이었다. 전체적으로 74명(37%)의 환자에서 IgM 농도가 40 g/L 이상이었다. 재발성/불응성 환자는 164명(82%)이었고, 이 환자들에서 최초 진단으로부터의 기간 중앙값은 5.6년 이었다.

코호트2에서 연령 중앙값은 72세(범위: 39~87세)였고, 75세를 초과하는 환자가 43%였다. 남성 50%, 코카시안 96%였다. 임상시험 참여시, SPEP에 따른 M-단백을 사용하여 얻은 IPSS 고위험 환자는 43%였다. 베이스라인의 ECOG 전신수행상태는 시험대상자의 86%에서 0 또는 1이었고, ECOG 2인 환자는 14%였다. 재발성/불응성 환자는 28명 중 23명(82%)이었고, 이전 치료 수의 중앙값은 1(범위: 1~5)이었다. 8명(29%)의 환자에서 IgM 농도가 40 g/L 이상이었다

코호트1에서 1차 평가변수는 제6차 IWWM에서 업데이트된 반응 기준이 적용된 IRC 평가에 따른 완전반응(CR) 또는 매우 좋은 부분반응(VGPR)의 비율이었다.

표 11. 독립검토위원회(IRC)에 따른 WM 환자에서의 유효성 결과

반응 분류	R/R WM		ITT	
	이브루티닙 N = 81	자누브루티닙 N = 83	이브루티닙 N = 99	자누브루티닙 N = 102
추적관찰 기간(개월, 범위)	18.79 (0.5, 30.0)	18.73 (0.4, 28.7)	19.38 (0.5, 31.1)	19.47 (0.4, 31.2)
Best Overall Rate, n(%)				
CR	-	-	-	-
VGPR	16(19.8%)	24(28.9%)	19(19.2%)	29(28.4%)
PR	49(60.5%)	41(49.4%)	58(58.6%)	50(49.0%)
VGPR 또는 CR rate, n(%)	16(19.8%)	24(28.9%)	19(19.2%)	29(28.4%)
95% CI[a]	(11.7, 30.1)	(19.5, 39.9)	(12.0, 28.3)	(19.9, 38.2)
Risk difference(%)[b]	10.7		10.2	
95% CI[a]	(-2.5, 23.9)		(-1.5, 22.0)	
p-value[c]	0.1160		-	
MRR (PR 이상), n (%)	65(80.2%)	65(78.3%)	77(77.8%)	79(77.5%)
95% CI[a]	(69.9, 88.3)	(67.9, 86.6)	(68.3, 85.5)	(68.1, 85.1)
Risk difference(%)[b]	-3.5		-0.5	
95% CI	(-16.0, 9.0)		(-12.2, 11.1)	

N을 기준으로 한 비율

a 양측 Clopper-Pearson 95% 신뢰구간.

b 정규근사 및 IRT에 따른 층화 요인(층 CXCR4 WT 및 UNK을 통합하였다) 및 연령군(≤ 65 및

> 65)으로 층화된 Sato의 표준오차(standard error)를 사용하여 계산된 Mantel-Haenszel 일반적 위험 차이 및 95% 신뢰구간. 이브루티닙은 대조군이다.

c IRT에 따른 층화 요인(층 CXCR4 WT 및 UNK을 통합하였다) 및 연령군(≤ 65 및 > 65)으로 층화된 CMH 검정

(3) 변연부 림프종 (MZL)

BGB-3111-214: 재발성 또는 불응성 변연부 림프종 환자에서 자누브루티닙 (BGB-3111)의 제2상, 공개 라벨형 임상시험

자누브루티닙의 유효성은 이전에 최소 1가지 이상의 항-CD20 기반 치료를 받은 적이 있는 MZL 환자 68명에 대한 제2상 공개 라벨형, 다기관, 단일군 임상시험 BGB-3111-214 [NCT03846427]에서 평가되었다. 환자 26명 (38.2%)은 림프절외 MZL을 가지고 있었고, 26명 (38.2%)은 림프절내 MZL을 가지고 있었고, 12명 (17.6%)은 비장형 MZL을 가지고 있었고, 4명 (6%)은 MZL 아형을 알 수 없었다. 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 자누브루티닙 160 mg을 1일 2회 경구 투여하였다. 환자의 연령 중앙값은 70세 (범위: 37 ~ 95)였고, 53%가 남성이었다. 초기 진단 후 경과된 시간의 중앙값은 61.5개월 (범위: 2.0 ~ 353.6)이었다. 이전 치료 횟수의 중앙값은 2 (범위: 1 ~ 6)였다. 22명 (32.4%)이 시험 등록 시 불응성 질병을 가지고 있었다.

자누브루티닙의 유효성은 이전에 치료 받은 적이 있는 MZL 환자 20명을 포함한 B세포 악성종양 환자에 대한 제1/2상, 공개 라벨형, 용량 확장, 전세계, 다기관, 단일군 임상시험인 BGB-3111-AU-003 [NCT02343120]에서도 평가되었다. 대부분의 환자 (n=9 [45%])는 림프절외 MZL을 가지고 있었고, 6명 (30%)은 비장형 MZL을 가지고 있었고, 5명 (25%)은 림프절내 MZL을 가지고 있었다. 자누브루티닙 160 mg 1일 2회 또는 320 mg 1일 1회 용량을 경구 투여하였다. 환자의 연령 중앙값은 69.5세 (범위: 52 ~ 85)였다. 남성 (50%)과 여성 (50%) 환자 분포는 동일하였다. 이전 치료 횟수의 중앙값은 2 (범위: 1~ 5)였다.

종양 반응은 두 임상시험 모두 2014 Lugano 분류를 따랐고, 1차 유효성 평가변수는 독립 검토 위원회 (IRC)가 평가한 전체 반응률이었다.

표 12. 독립검토위원회가 평가한 MZL환자의 유효성 결과

	BGB-3111-214 (N=66)*	BGB-3111-AU-003 (N=20)
CT 기반 ORR(%) (95% CI)	56% (43.3, 68.3)	80% (56.3, 94.3)
CR	20%	20%
PR	36%	60%
DoR의 중앙값(개월) (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (8.4, NE)

*BGB-3111-214의 환자 2명은 MZL이 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma)으로 전환된 것으로 중앙 실험실에서 확인됨에 따라 유효성에 대한 평가가 불가하였다.

ORR: 전체 반응률(overall response rate), CR: 완전반응(complete response), PR: 부분반응(partial response), DoR: 반응지속기간(duration of response), CI: 신뢰구간(confidence interval), NE: 추정불가(not estimable)

BGB-3111-214에서, 반응 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 2.9개월이었다 (범위: 1.8 ~ 11.1개월). 전체 반응률은 MZL 아형 (림프절외, 림프절내, 비장형, 알 수 없는 아형)에 대해 각각 60.0%, 48.0%, 66.7%, 50.0%였다. PET-CT 우선 판독(55명, 이외 CT 평가) 시 전체 반응률은 67%(95% CI 54, 78)였으며 이 중 완전반응은 26%였다.
BGB-3111-AU-003에서, 반응 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 2.8개월이었다 (범위: 2.6 ~ 23.1개월) MZL 아형에 따른 전체 반응률은 각각 89% (림프절외), 100% (림프절내), 50% (비장형)였다.

5) 독성시험정보
(1) 유전독성
이 약은 복귀돌연변이시험(Ames test)에서 돌연변이원성을 보이지 않았고, 표유류(CHO) 세포를 이용한 염색체 이상시험 및 생체내 소핵시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.
(2) 생식발생독성
수태능 및 초기배 시험에서 이 약 30~300 mg/kg/day를 랫드에 경구투여하였고, 생식능에 영향을 미치지는 않았으나 고용량(300 mg/kg/day) 투여군에서 정자의 형태학적 이상과 착상 후 소실 증가가 관찰되었다. 300 mg/kg/day는 체표면적 기준으로 환산하였을 때, 임상권장용량의 약 10배이다.
배태자 독성시험이 랫드와 토끼에서 수행되었다.
랫드에 이 약 30, 75, 150 mg/kg/day를 투여하였는데, 모든 용량군에서 심장 이형성(2개 또는 3개의 챔버 형성)이 관찰되었다. 모체 독성은 관찰되지 않았다. 30 mg/kg/day는 임상권장용량 노출(160mg BID 투여시 AUC)의 5배이다.
토끼에 이 약 30, 70, 150 mg/kg/day를 투여하였을 때 최고용량에서 착상 후 태자소실이 관찰되었다. 150 mg/kg/day는 임상권장용량 노출(160mg BID 투여시 AUC)의 32배이고, 모체 독성도 관찰되었다.
출생전후 발생독성시험에서 랫드에 이 약을 30, 75, 150 mg/kg/day 투여하였을 때, 중간 용량 및 고용량군의 새끼(F1)는 이유 전 체중이 감소하였고 모든 용량군에서 이상 안구 소견(백내장, 돌출된 눈 등)을 보였다. 30 mg/kg/day는 임상권장용량 노출(160mg BID 투여시 AUC)의 5배이다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관 (1°C~30°C), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항 제2호<붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.03.29.	-	2022.03.29.	-	-
보완요청 일자	2022.05.24. 2022.08.22.	-	2022.05.24. 2022.08.22.	-	-
보완접수 일자	2022.08.01. 2022.08.31.	-	2022.08.01. 2022.08.31.	-	-
최종처리 일자	2022.9.19	-	2022.9.7.	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2																	3				4						5				6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																	
2. 새로운 효능군																																						
제출자료	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	x	x	x	x	△	○	△	△	△	○	x	○	○	
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	○	x	○	○	
면제사유	-기허가품목의 효능효과 추가에 따름																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
 가. 단회투여독성시험자료
 나. 반복투여독성시험자료
 다. 유전독성시험자료
 라. 생식발생독성시험자료
 마. 발암성시험자료
 바. 기타독성시험자료
  1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
  2) 의존성
  3) 항원성 및 면역독성
  4) 작용기전독성
  5) 대사물
  6) 불순물
  7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
 가. 효력시험자료
 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
  2) 흡수
  3) 분포
  4) 대사
  5) 배설
 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 가. 임상시험자료집
  1) 생물약제학 시험보고서
  2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
  3) 약동학(PK) 시험보고서
  4) 약력학(PD) 시험 보고서
  5) 유효성과 안전성 시험 보고서
  6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
  7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 나. 가교자료
 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 허심규정 제27조7항에 따라 새로운 효능효과(MZL)에 대한 임상시험성적에 관한 자료를 제출하였음.
- 희귀의약품으로서 동 규정 제7조6호 바목에 따라 치료적 탐색 임상시험 자료로 치료적 확증 임상시험을 갈음받고자 이에 따른 사유 제출하였으며 안전성 유효성 심사결과 및 발생 환자 수, 대체치료제 여부 등을 종합적으로 고려하였을 때 치료적 탐색 임상시험 자료로 치료적 확증 임상시험을 갈음 인정 가능
- **(MZL)** 현재 국내에서 R/R MZL 적응증으로 허가된 치료제는 없음. 항암화학요법 및 구제요법으로서 소포림프종(follicular lymphoma)과 같은 다른 지연성 비호지킨림프종에 대한 요법을 주로 사용하고 있으며, 신청 품목은 '이전 한가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 R/R MZL'에 대하여 희귀 지정되었음.
  - 2건의 임상시험에서 총 88명의 MZL 환자를 대상으로 자누브루티닙의 안전성·유효성 평가를 실시하였음. 고식적 항암화학요법 이외에 MZL 치료제로 국내 허가된 약물은 없으므로 이전 치료이력이 있는 재발/불응성 환자 대상 자누브루티닙 단일군의 ORR을 평가하였음.
  - 1차 평가변수는 IRC에서 평가한 2014 루가노분류에 따른 ORR이었으며, 전반적으로 임상 설계 시 설정한 가설(이브루티닙 근거하여 설정한 ORR 30%)을 상회하였음.

	214			AU-003
	Assessed by PET/CT(n=66)	Assessed by CT only (n=66)	Assessed by PET/CT in patients with FDG Avid Disease (n=59)	CT only (n=20)
ORR	68.2% (95% CI 55.56, 79.11)	56.1% (95% CI 43.30, 68.26)	69.5% (95% CI 56.13, 80.81)	80.0% (95% CI 56.3, 94.3)
CR	25.8% (95% CI 15.78, 38.01)	19.7% (95% CI 10.93, 31.32)	28.8% (95% CI 17.76, 42.08)	20.0% (95% CI 5.7, 43.7)

- 기허가 적응증에서와 유사하게 MZL 환자에서 자누브루티닙은 BTK 저해제로서 계열 효과에 따른 출혈, 혈구감소, 감염, 심방세동/심방조동, 2차 원발암, 설사 등이 이상반응으로 보고되었음. 유사 품목인 이브루티닙과 비교 시 이상반응 발생률은 유사하였으나 이로 인한 투여중단, 용량감량 발생률은 자누브루티닙이 낮아 투약 중 적절한 모니터링으로 관리 가능함을 시사함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명/코드명 : 브루킨사캡슐80밀리그램(자누브루티닙) / BGB-3111
- 신청 효능효과 : 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성/불응성 변연부 림프종(MZL) 성인 환자에서의 단독요법
- 신청 용법용량 : 1일 1회 320mg 또는 1일 2회 160mg
- 약리기전 : BTK 활성 부위의 시스테인 잔기(C481)와 비가역적 결합으로 BTK 활성 억제

1.2. 기원 및 개발경위

- 재발성/불응성 변연부 림프종(R/R MZL)
- 개발프로그램 : R/R MZL 환자에 대한 자료를 포함한 2건의 다국가 핵심 임상 BGB-3111-214(2상), BGB-3111-AU-003(1/2상) 및 B세포 림프종 환자에 대한 임상시험 자료 제출.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **(개요)** 비호지킨림프종(NHLs)의 약 5~17%를 차지하는 두 번째로 흔한 지연성 림프종이며 비장, 림프구, 점막 림프조직 내 2차 림프소포의 변연부에 존재하는 기억 B 림프구에서 유래함. WHO에서는 MZL을 MALT, NMZL, SMZL 세 가지 아형*으로 분류하며 MALT가 가장 흔한 아형(50~70%)이고 SMZL(20%) 및 NMZL(10%)이 뒤를 이음. NMZL이 MALT 대비 장기간의 예후가 불리함.

구분	
MALT lymphoma (Extranodal MZL of mucosa-associated lymphoid tissue)	Gastric
	Nongastric/ Noncutaneous
	Cutaneous
NMZL (Nodal MZL)	
SMZL (Splenic MZL)	

  - MALT : 발생 부위는 위가 가장 흔하며 이외 눈, 폐, 피부, 갑상선, 타액선 등이 있으나 이에 국한되지는 않음. 만성 염증 및 만성 감염을 유발할 수 있는 감염원과 높은 빈도로 관련되어 있으며 (예. *Helicobater pylori*(위), *Chlamydophila psittaci*(눈), *Campylobacter jejuni*(면역세포성 소장질환), *Borrelia burgdorferi*(피부) 등) 자가면역 상태로 쇼그렌증후군, 림프상피 타액선염, 하시모토 갑상선염과의 연관성도 보고되었음.
  - 진행단계의 MZL은 불치로 간주되며 대부분의 환자는 재발 및 완화의 지속적인 양상을 경험함. 현행요법에 대한 불충분한 반응, 약물 내성, 부작용으로 인한 치료 중단 등의 충족되지 않은 의학적 수요가 존재함.
- **(치료)** 최근까지 전신요법을 필요로 하는 R/R MZL 환자의 치료는 리툭시맙±화학요법으로 제한되었으나 리툭시맙의 반응률은 약 45%이고 반응기간은 비교적 짧으며 화학요법 병용 시 높은 독성의 한계가 있었음. 이에 BTK 억제제, 면역조절제, PI3K 억제제와 같은 최신의 표적치료제가 개발되었고 미국 FDA는 자누브루티닙을 포함하여 이브루티닙 및 레날리도마이드+리툭시맙을 R/R MZL 치료제로 승인하였음.
- **(국내 현황)** 상기 표적치료제 일부는 허가된 성분이나, 현재 국내에서 R/R MZL 적응증으로 허가된 치료제는 없음. 항암화학요법 및 구제요법으로서 소포림프종(follicular lymphoma)과 같은 다른 지연성 비호지킨림프종에 대한 요법을 주로 사용하고 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- BTK 저해제 계열 효과: 위장관계 반응(설사), 혈액독성(출혈, 혈구감소), 감염, 심혈관계 독성(심방세동), 2차 원발성 악성종양

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 공고(2021.10.1.)
- 임상시험계획승인 : 승인번호 31573

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

- 기허가품목의 효능효과 추가건으로 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

- 기허가품목의 효능효과 추가건으로 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 기허가품목의 효능효과 추가건으로 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가품목의 효능효과 추가건으로 제7조5호 나목에 따라 효력시험은 임상시험결과로 갈음함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- US FDA 허가 당시 제출자료 공증본 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 2건의 임상에서 R/R MZL 환자 88명에 대한 안전성·유효성을 평가하였고 이외 전반적인 안전성 정보를 제공하는 지지시험 5건을 포함하여 B세포 악성종양 환자 847명에 대한 7건의 임상시험 결과 제출함

연번	단계	번호	설계	대상자
1	2상	214	다국가, 공개, 단일군	R/R MZL 환자 68명
2	1/2상	AU- 003	다국가, 공개, 단일군, 용량증량, 용량확장	B세포 악성종양 환자 385명 (⊃R/R MZL 20명)
3	3상	302	다국가, 공개, 무작위,	발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM) 환자 129명
4	2상	210	중국, 공개, 단일군	R/R WM 환자 44명
5	2상	206	중국, 공개, 단일군	R/R 외투세포림프종 (MCL) 환자 86명
6	1상	1002	중국, 공개, 단일군	B세포 악성종양 환자 44명
7	2상	205	중국, 공개, 단일군	R/R CLL/SLL 환자 91명
참조	3상	LTE1	다국가, 공개, 장기	AU-003 등록환자 34명(⊅MZL 환자)

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

• (유효성) R/R MZL 환자 88명 대상 자누브루티닙의 ORR 등 유효성 평가 : 214, AU-003

• (안전성 통합분석) 임상시험 7건에서 자누브루티닙 투여받은 847명

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
재발/불응성 변연부림프종 환자 대상 자누브루티닙 투여 공개 2상 임상시험								
2상	BGB-3111-214 2019.2~ 진행중	유효성 안전성	공개 단일군 다기관	R/R MZL 성인 환자 68명	자누브루티닙 160mg BID (80mg 2캡슐/회)	until PD	-유효성 1차: ORR by IRC 2차: ORR by 시험자, PFS, DoR 등 -안전성 -PK	- 자료마감일 2021.01.18. - 결과 하단 참조

• **시험대상자**

-. **변연부림프종으로 진단받은 만 18세 이상의 환자**(MALT, NMZL, SMZL 포함, WM 제외)로서 **이전에 최소 CD20 기반 요법을 포함한 1가지 이상의 치료를 받았으나 실패한 환자 68명**

-. 인구학적 특성

· 연령 중앙값 70.0세(37~95), 남성 52.9%, 백인 60.3%, 아시아인 19.1%(⊃한국인 1명)

· MZL 아형 분류 : MALT 38.2%(26/68, gastric 2명, cutaneous 4명, non-g/non-c 19명, unknown 1명), NMZL 38.2%(26/68), SMZL 17.6%(12/68), unknown 5.9%(4/68)

· MZL 유병기간 중앙값 61.45개월(범위 2.0~353.6개월), 재발성 64.7%(44/68), 불응성 32.4%(22/68)

· FDG avid 89.7%(61/68), non-FDG avid 10.3%(7/68)

· 골수 관련 림프종 42.6%(29/68), LDH>ULN 23.5%(16/68), 거대 림프결절(>5cm) 36.8%(25/68)

-. 이전 치료이력

· 마지막 치료로부터의 기간 중앙값 20.6개월(범위 1.0~176.6개월)

· 마지막 치료에서 치료반응 : CR 36.8%, PR 27.9%, SD 19.1%, PD 13.2%, unknown 2.9%

· 이전 치료요법 : 중앙값 2가지(범위 1~6; 모든 환자는 CD20 기반 요법 포함됨)

• **추적관찰** : 자료마감일(2021.1.18.) 기준 중앙값 15.7개월 (범위 1.6~21.9개월)

-. PD로 인한 중단 : 마지막 투여 후 30±7일까지 안전성 평가, 24주마다 장기 추적

-. PD 이외 사유로 중단 : 마지막 투여 후 30±7일까지 안전성 평가, CT/MR/PET-CT 로 매 12주간 48주까지 추적하고 이후 문서화된 질병진행, 새로운 항암요법, 사망 또는 연구 종료 중 먼저 발생하는 시점까지 매 24주(± 14일) 마다 추적; 이후 매 24주마다 장기 추적

• **평가변수**

-. **1차 평가변수** : ORR (루가노 분류에 따른 PR+CR by IRC)

-. **2차 평가변수** : ORR (루가노 분류에 따른 PR+CR by 시험자), ORR(PET-CT 검사로 측정 가능한 FDG-avid 림프절이 있는 환자 대상, by IRC), PFS/DoR/TtR(by IRC+시험자), OS, 치료 실패까지의 기간(TtTF), 다음 치료를 시작하기까지 걸린 기간, 환자 주관적 평가(EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L)

-. 탐색적 평가 : NCI WG Response Criteria에 따른 ORR(CR + unconfirmed CR + PR, by IRC)

-. 하위분석 : 1차 및 일부 2차 평가변수에 대하여 성별, 연령(65세/75세 기준), ECOG(0 vs ≥1), 이전 치료이력(<3 vs ≥3, 전신요법 종류), 재발/불응성, 림프절외 질환, 거대 림프결절 유무, MZL 아형별 분석 실시

-. **안전성** : 총 치료주기, 노출기간, 축적 노출용량, 노출강도(mg/day), 상대적 노출강도(320mg/day 대비 %), AESI (출혈, 심방세동/심방조동, 고혈압, 2차 원발암(피부암), 종양용해증후군(TLS), 감염(기회감염), 혈구감소(호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈))

• **분석집단**

-. 유효성(EAS) : 병리학적 검사 결과 DLBCL로 확진된 2명을 제외한 66명

-. 안전성(SAS) : 최소 1회 이상 자누브루티닙을 투여받은 환자 68명

-. PK : 최소 1회 이상의 투여 후 혈액 검체를 채취한 환자 68명

• **유효성 평가**(n=66)

-. **1차** : IRC에서 평가한 ORR 68.2%(95% CI 55.56, 79.11), CR 25.8%(95% CI 15.78, 38.01)

+ CT만으로 판정했을 때 ORR 56.1%이며 PR+CR+SD 비율은 90.9%이었음.

+ (하위분석) 대부분 전체 집단과 유사한 양상이었으며 전통적으로 치료반응이 불충분한 특성을 가진 하위군에서도 전체 집단보다 높은 반응율을 보였음.

-. 2차

1) **시험자가 평가한 ORR** 74.2%(95% CI 61.99, 84.22), CR 25.8%(95% CI 15.78, 38.01)

2) **PET-CT 검사로 측정 가능한 FDG-avid 림프절이 있는 환자 59명 대상, IRC에서 PET-CT로 평가한 ORR** 69.5%(95% CI 56.13, 80.81), CR 28.8%(95% CI 17.76, 42.08)

3) **IRC에서 평가한 PFS** : 자료마감일 기준 추적관찰기간 중앙값은 11.1개월(범위 0.03~16.92개월)이었고 PD 또는 사망 13명(19.7%) 발생하였으며 PFS 중앙값에 도달하지 않음. 남은 53명 중 베이스라인 전후 평가 결과가 없거나 non-protocol 항암요법 후의 PD/사망으로 각각 1명이 보고되어 계획서에 따른 PD 및 사망이 아닌 시험 대상자는 51명(77.3%)이었음. 아래 표와 같이 15개월 시점 역-KM 추정 PFS 무사건 비율은 82.5%이었음.

+ CT만으로 판정했을 때 PD 또는 사망 15명(22.7%) 발생하였으며 15개월 시점 PFS 무사건 비율은 78.4%(95% CI 65.64, 86.93)이었음. PFS 중앙값은 도달하지 않았음.

+ 시험자가 평가했을 때 PD 또는 사망 23명(34.8%) 발생하였으며 15개월 시점 PFS 무사건 비율은 64.3%(95% CI 49.48, 75.74)이었음. PFS 중앙값은 도달하지 않았음.

4) **IRC에서 평가한 DoR** : 자료마감일 기준 CR 및 PR을 달성한 45명 중 5명에서 PD 및 사망 발생하였고, 1명은 새로운 항암요법을 시작한 후 사망하였음. 최초 반응 시점으로부터 12개월까지 무사건 추정 비율은 반응자의 93.0%였고 추적관찰기간 중앙값 8.3개월(범위 0.03~14.75개월)에서 반응기간 중앙값은 도달하지 않았음.

+ CT만으로 판정했을 때 CR 및 PR을 달성한 37명 중 6명에서 PD 및 사망 발생하였고, 최초 반응 시점으로부터 12개월까지 무사건 추정 비율은 반응자의 84.6%였음. 반응기간 중앙값은 도달하지 않았음.

+ 시험자가 평가했을 때 CR 및 PR을 달성한 49명 중 11명에서 PD 및 사망 발생하였고, 최초 반응 시점으로부터 12개월까지 무사건 추정 비율은 반응자의 80.8%였음. 반응기간 중앙값은 도달하지 않았음.

5) **IRC에서 평가한 TtR** : 전체 치료반응 도달기간 중앙값은 2.79개월(범위 1.7~11.1개월)이었고 CR 도달기간 중앙값은 2.86개월(범위 2.6~16.9)이었음.

+ CT만으로 판정했을 때 전체 치료반응 도달기간 중앙값은 2.89개월(범위 1.8~11.1개월)이었고 CR 도달기간 중앙값은 5.32개월(범위 2.7~16.9)이었음.

+ 시험자가 평가했을 때 전체 치료반응 도달기간 중앙값은 2.79개월(범위 1.7~8.5개월)이었고 CR 도달기간 중앙값은 3.84개월(범위 2.6~14.1)이었음.

6) **OS** : 자료마감일 기준 66명 중 6명(9.1%)의 사망이 보고되었음. 추적관찰기간 중앙값은 14.06개월(범위 1.6~21.0개월)이었으며 OS 중앙값은 도달하지 않았음. 15개월 시점의 KM 추정 OS 비율은 92.9%(95% CI 81.9, 97.3)이었음.

7) 치료 실패까지의 기간(TtTF) : 66명 중 26명(39.4%)이 치료를 중단하였고 추적관찰기간 중앙값 15.87개월(범위 0.9~19.6개월)에 치료 실패까지의 기간 중앙값은 도달하지 않았음. 중단 사유는 PD(18명, 27.3%), AEs (4명, 6.1%), 의사 판단(3명, 4.5%), 동의 철회(1명, 1.5%)이었음.

8) 다음 치료까지 소요기간 : 자료마감일 기준 66명 중 10명(15.2%)이 새로운 MZL 치료요법을 시작하였음. 추적관찰기간 중앙값 14.0개월(범위 1.6~19.4개월)이었고 다음 치료까지 소요기간 중앙값은 도달하지 않았음.

9) 환자 주관적 평가(EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L) : 3, 6, 9, 12, 15, 18주기마다 자가 평가 시 3주기부터 12주기까지 베이스라인 대비 약간 개선된 상태로 유지되었음.

• **안전성 평가**(n=68)

-. **노출도**

· 노출기간 중앙값 60.1주(범위 3.7~85.1주), 15.0주기(범위 1~21주기)

· 노출강도 중앙값 318.5mg/day, 320mg/day 대비 상대적 노출강도 99.5%

-. 용량조절 : 용량 조절 없었음. 26명(38.2%)의 환자가 최소 1번의 치료의 중단 (discontinuation)을 경험했고, 이 중 대부분(15명)이 1번만 경험했으며, 중단(discontinuation)의 주요 사유는 이상사례 발생(20명)이었음. 치료의 중단(discontinuation) 기간 중앙값은 20일(범위 3~77일)이었음.

-. 이상반응 : 1건 이상 AE 보고된 환자 65명(95.6%), 3등급 이상의 AEs 발생 27명(39.7%), SAEs 26명(38.2%), 사망을 야기한 AE 3명(4.4%), 투약의 중단 (inturruption)을 야기한 AEs 4명(5.9%), 투약의 중단(discontinuation)을 야기한 AEs 20명(29.4%)

· 환자의 10% 이상에서 보고된 TEAE: 중대하지 않은 출혈(타박상 20.6%, 점상출혈 4.4%, 자반 2.9% 등), 설사 22.1%, 변비 14.7%, 발열 13.2%, 복통 11.8%, 상기도감염 11.8%, 등통증 10.3%, 오심 10.3% 등
+ 혈액/림프계 : 혈소판감소증 8.8%, 호중구감소증 7.4%, 빈혈 5.9%

· 3등급 이상의 AEs : 호중구감소증 7.4%, COVID19 폐렴 4.4%, 빈혈/혈소판감소증/설사/발열/폐렴 각 2.9%

· SAEs : COVID19 폐렴 4.4%, 발열 4.4%, 심장애(협심증, 심방세동, 심방조동, 관상동맥 협착, 심근경색 각 1.5%), 혈액/림프계(빈혈, 범혈구감소 각 1.5%) 등

-. 특별관심 이상반응(AESIs) : 적어도 하나 또는 그 이상의 AESIs를 보고한 환자 49명(72.1%) 중 3등급 이상인 경우 18명(26.5%). 출혈, 심방세동/심방조동, 고혈압, 2차 원발암(피부암), 종양용해증후군(TLS), 감염(기회감염을 포함), 혈구감소로 분류되었으며 가장 빈번하게 발생한 카테고리는 감염이었음. 출혈의 경우 모두 1-2등급의 경증이었으며 중대한 사건은 발생하지 않았고, 혈구감소 또한 일부 환자들에서 발생되었으나 치료의 중단(discontinuation)을 야기하지 않았음. 2차 원발암은 5명 (피부암 2명, 재발성 방광암, 유두상 갑상선암, 급성골수성백혈병 각 1명)이었고 피부암, 갑상선암의 경우 이전 병력과 관련이 있으며 백혈병 환자는 이전에 알킬화제로 전신요법을 받았음. 2등급의 심실기외수축 1건과 중대한 이상반응인 심방조동 1건은 치료 중단이나 용량조절을 야기하지 않았으나 약물과 관련 있는 것으로 보고되었음.

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
B세포 악성종양 환자 대상 1/2상 임상시험								
1/2상	BGB-3111-AU-003 2014.8.~ 진행중	(FIH) 내약성, RP2D, PK/PD	공개 용량증가 (MTD, RP2D, PK/PD) 용량확장	B세포 악성종양 환자 385명 - part 1: R/R 17명 (modified 3+3) - part 2: 368명 MZL	<part 1> 자누브루티닙 40mg QD → 80mg QD → 160mg QD → 320mg QD 또는 160mg BID <part 2> 자누브루티닙 320mg QD 또는 160mg BID	until PD	-유효성 1차: ORR by IRC 2차: CR, PFS, DoR, OS, TtR 등 -안전성	- 자료마감일 2020.10.2. : 최초 허가 시 WM 환자 대상 유효성 근거로 2019.8.31. 기준 CSR 제출 이력. - 결과 하단 참조

● **시험대상자**

-. **B세포 악성종양 성인 환자**

· 용량증량(part 1, 코호트 1) : 이전 1가지 이상 치료이력이 있는 재발/불응성(R/R) B세포 악성종양 환자(버킷림프종/백혈병, 형질세포 골수종, 급성림프모구백혈병, 림프모구림프종, 형질모세포림프종 제외)

· 용량확장(part 2, 코호트 2a~2m) : 생검 가능한 병변이 1개 이상인 R/R MZL 환자(2a, 2k) + MCL, WM 등

-. 인구학적 특성

· (전체, n=385) 연령 중앙값 68.0세(20~90), 남성 71.7%, 백인 78.7%, 아시아인 13.8%(⊃한국인 40명)

· (MZL, n=20) 연령 중앙값 69.5세(52~85), 남성 50.0%, 백인 75.0%, 아시아인 20%(⊃한국인 4명)
MZL 아형 분류 : MALT 9명(45.0%), NMZL 5명(25.0%), SMZL 6명(30.0%)
MZL 유병기간 중앙값 5.97년(범위 0.4~17.2년), stage IV 85.0%(17/20), 불응성 20.0%(4/20)

골수 관련 림프종 70.0%(14/20), LDH>ULN 45.0%(9/20), 거대 림프결절(>5cm) 25.0%(5/20)

-. 이전 치료이력

· (전체, n=385) 1차 치료 17.4%(67/385), 재발/불응성 82.6%(318/385)

· (MZL, n=20) 재발/불응성 100%

마지막 치료로부터의 기간 중앙값 17.28개월(범위 1.9~108.7개월)

이전 치료요법 중앙값 2가지(범위 1~5)

● **투여방법**

-. part 1: 자누브루티닙 40mg QD > 80mg QD > 160mg QD > 320mg QD 또는 160mg BID

-. part 2: 자누브루티닙 320mg QD 또는 160mg BID (MZL 환자 20명 중 320mg QD 3명, 160mg BID 17명)

● **추적관찰** : 자료마감일(2020.10.2.) 기준 중앙값 35.2개월(범위 8.3~59.2개월)

● **평가변수**

-. **1차 평가변수** : ORR (루가노 분류에 따른 PR+CR assessed by IRC)

* 최초 1년은 12주마다, 이후 24주마다 종양 평가 / PET-CT x

-. **2차 평가변수** : CR(by IRC), DoR(by IRC), TtR(by IRC), PFS(by IRC), OS

-. 하위분석 : 1차 및 일부 2차 평가변수에 대하여 성별, 연령(65세/75세 기준), ECOG(0 vs ≥1), 이전 치료이력(<3 vs ≥3, 전신요법 종류), 재발/불응성, 림프절외 질환, 거대 림프결절 유무, MZL 아형별 분석 실시

-. **안전성** : 총 치료주기, 노출기간, 축적 노출용량, 노출강도(mg/day), 상대적 노출강도(320mg/day 대비 %), AESI (출혈, 심방세동/심방조동, 고혈압, 2차 원발암(피부암), 종양용해증후군(TLS), 감염(기회감염), 혈구감소(호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈))

● **분석집단**

-. MZL 환자의 유효성(EAS) : 자누브루티닙 1회 이상 투여받은 MZL 환자 20명

-. 안전성(SAS) : 최소 1회 이상 자누브루티닙을 투여받은 환자 385명

● **유효성 평가**(n=20)

-. **1차** : **IRC에서 평가한 ORR** 80.0%(95% CI 56.3, 94.3), CR 20.0%(95% CI 5.7, 43.7)

+ 시험자가 평가한 ORR : 85.0%(17/20, 95% CI 62.1, 96.8), CR 15.0%(3/20, 95% CI 3.2, 37.9)

+ (하위분석) 20명의 MZL 환자에 대한 하위군이므로 극히 소수에 대한 분석이나, 대체로 전체 집단과 ORR은 유사하거나 높았고 Stage IV, 5cm보다 큰 병변, 3가지 이상의 이전 치료이력, NMZL 등의 예후가 불량한 집단에서도 ORR의 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았음.

-. **2차**

1) **IRC에서 평가한 DoR** : 자료마감일 기준 CR 및 PR을 달성한 16명 중 PD 3명, 사망 1명 발생하였음. 최초 반응 시점으로부터 36개월까지 무사건 추정 비율은 반응자의 71.6%였고 추적관찰기간 중앙값 31.4개월(범위 2.7~55.5개월)에서 반응기간 중앙값은 도달하지 않았음.

2) **IRC에서 평가한 PFS** : 자료마감일 기준 추적관찰기간 중앙값은 33.8개월(범위 4.1~58.3개월)이었고 PD 4명, 사망 1명(25.0%) 발생하였으며 PFS 중앙값에 도달하지 않음. 남은 15명 중 동의철회 및 추적관찰 실패로 인한 2명 이외 PD 및 사망이 아닌 시험대상자는 13명(75.0%)이었음. 36개월 시점 KM 추정 PFS 무사건 비율은 72.0%이었음.

3) **IRC에서 평가한 TtR** : 전체 치료반응 도달기간 중앙값은 2.8개월(범위 2.6~23.1개월)이었음.

4) **OS** : 자료마감일 기준 20명 중 3명(15.0%)의 사망이 보고되었음. 추적관찰기간 중앙값은 35.5개월(범위 8.3~ 58.3개월)이었으며 OS 중앙값은 도달하지 않았음. 36개월 시점의 KM 추정 OS 비율은 83.9%(95% CI 57.9, 94.5)이었음.

● **안전성 평가**(n=385)

-. **노출도**

· 노출기간 중앙값 30.95개월(범위 0.1~71.4개월) / MZL 환자군 32.07개월(범위 4.5~58.6개월)

· 노출강도 중앙값 314.73mg/day, 320mg/day 대비 상대적 노출강도 98.48% / MZL 환자군 313.30mg, 97.91%

-. **이상반응**

· 환자의 10% 이상에서 보고된 TEAE: 모든 자누브루티닙 집단에서 상기도감염(40.8%), 타박상(36.1%), 설사(27.5%), 기침(26.0%), 피로(20.8%), 발진(20.0%), 변비(19.2%), 오심(17.4%), 두통(17.4%), 등 통증(15.6%), 요로감염(17.4%) 등이었고 MZL 환자군에서 설사, 타박상, 발진이 각각 35.0%이며 상기도감염(30.0%), 비인두염, 발열, 호중구감소증이 각각 25.0%, 부비강염, 오심, 근골격계 통증, 피로가 각각 20.0%로 뒤를 이었음. 치료와 관련된 AEs로는 전체 집단에서의 타박상(25.5%), 설사(10.1%) 및 MZL 환자군에서의 타박상(25.0%), 발진(20.0%), 설사(15.0%), 호중구감소증(15.0%)이 보고되었음.

· 3등급 이상의 AEs : 모든 자누브루티닙 집단 67.8%, MZL 환자군 55.0%에서 3등급 이상 AEs를 경험하였음. 호중구감소증이 모든 자누브루티닙 집단에서 12.7%, MZL 환자군에서 15.0% 발생하였고 빈혈, 호중구 수 감소, 폐렴도 각 군에서 유사하게 관찰되었음.

· SAEs : 모든 자누브루티닙 집단의 53.2%에서 보고되었고 폐렴 8.3%, 봉와직염 3.6%, 발열 3.6%, 요로감염 3.1%이 가장 빈번히 보고되었음. MZL 환자군에서는 45.0%에서 보고되었고 발열 20.0%, 설사 10.0%가 가장 빈번히 보고되었음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
발덴스트름 마크로글로불린혈증 환자 대상 BGB-3111 및 이브루티닙 비교 평가 3상 임상시험								
3상	BGB-3111-302 2017.1.~ 진행중	안전성 유효성	공개 무작위	WM 환자 코호트1: $MYD88^{MUT}$ 코호트2: $MYD88^{WT}$	<코호트1> - 자누브루티닙 160mg BID - 이브루티닙 420mg QD <코호트2> - 자누브루티닙 160mg BID	until PD	안전성	- 자료마감일 2020.8.31. - 자누브루티닙 안전성 분석집단: 코호트1 102명, 코호트2 28명
재발/불응성 발덴스트름 마크로글로불린혈증 중국인 환자 대상 BTK 저해제 BGB-3111 투여 공개, 단일군 임상시험								
2상	BGB-3111-210 2017.8.~ 진행중	안전성 유효성	공개 단일군	이전 치료이력이 있는 R/R WM 환자	자누브루티닙 160mg BID	until PD	안전성	- 자료마감일 2020.9.15. - 안전성 분석집단 : 중국인 44명
재발/불응성 외투세포림프종 환자 대상 BTK 저해제 BGB-3111의 안전성·유효성 평가 임상시험								
2상	BGB-3111-206 2017.3.~ 2020.9. 종료	안전성 유효성	공개 단일군	최소 1가지 이상 및 5가지 미만의 이전 치료이력이 있는 R/R MCL 환자	자누브루티닙 160mg BID	until PD	안전성	- 안전성 분석집단 : 중국인 86명
B세포 림프종 중국인 환자 대상 BTK 저해제 BGB-3111의 안전성, 내약성, PK/PD 평가를 위한 임상시험								
1상	BGB-3111-1002 2016.7.~ 2020.8. 종료	안전성 내약성 DLT,RP2D PK/PD	공개 단일군	이전 치료이력이 있는 R/R B세포 악성종양 환자	자누브루티닙 320mg QD 또는 160mg BID	until PD	안전성	- 안전성 분석집단 : 중국인 44명 [CLL 7명, WM 2명, NHL 35명 (⊃FL 26명, MZL 5명)]
재발/불응성 CLL/SLL 환자 대상 BTK 저해제 BGB-3111의 안전성·유효성 평가 임상시험								

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
2상	BGB-3111-205 2017.3.~ 2020.9. 종료	안전성 유효성	공개 단일군	이전 치료이력이 있는 R/R CLL/SLL 환자	자누브루티닙 160mg BID	until PD	안전성	- 안전성 분석집단 : 중국인 91명

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

<BGB-3111-214>

- **(시험대상자)** 항CD-20 기반 요법을 포함한 이전 치료이력이 있는 R/R MZL 환자 66명
- **(결과 요약)** 1차 평가변수인 ORR(by IRC)은 68.2%(95% CI 55.56, 79.11)로 $p<0.0001$를 만족하며 이브루티닙의 보고된 R/R MZL 환자에서의 ORR에 근거하여 설정한 가설(ORR 30%)을 크게 상회하였음. CR 비율은 25.8%이며 반응 도달기간 중앙값은 2.79개월이었음. 하위분석 시 대부분 전체 집단과 유사한 양상이었으며 전통적으로 치료반응이 불충분한 특성을 가진 하위군(75세 이상, 5cm보다 큰 병변, 불응성 MZL, NMZL)에서도 높은 반응율을 보였음. 이전 치료이력에 따른 효과 차이는 관찰되지 않았음.
  - MZL 아형별 ORR/CR : MALT 64.0%/40.0%, NMZL 76.0%/20.0%, SMZL 66.7%/8.3%, unknown 50.0%/25.0%
  - PR 28명 중 12명은 방사선학적으로 CR이었으나 골수/내시경 평가 결과가 누락되어 PR로 분류함.
  - 반응의 지속과 관련하여 반응자(45명) 중 12개월 시점 무사건 비율 추정값은 93.0%이었고, 전체 집단(66명)에서 관찰기간 중앙값 11.1개월 동안 13명의 PD 또는 사망 보고되어 15개월 시점의 추정 PFS 비율은 82.5%였음.
- 214 임상은 항-CD20 기반 면역요법을 받았던 R/R MZL 환자 대상 연구였으나, 항-CD20 기반 요법으로 실제 허가된 MZL 치료제가 없는(리툭시맙의 허가사항 미반영) 제한적인 국내 진료환경을 고려하여 단독 면역요법 1가지만 실시했던 환자 7명을 제외한 59명(유효성) 및 61명(안전성)에 대하여 하위분석을 추가 실시하였음. 인구학적/질환 정보는 전체 집단과 거의 일치하였음.
  - 이전 화학요법 또는 면역화학요법을 받았던 MZL 환자에서의 유효성은 214 임상 전체 집단의 결과와 일치하였음. 안전성 및 내약성 또한 집단 간 뚜렷한 차이가 관찰되지 않았음.

<BGB-3111-AU-003>

- **(시험대상자)** 이전 치료이력이 있는 R/R MZL 환자 20명
- **(결과 요약)** 1차 평가변수인 ORR(by IRC)은 80.0%(95% CI 56.3, 94.3), CR 비율은 20.0%이며 반응 도달기간 중앙값은 2.8개월이었음. 하위분석 시 대부분 전체 집단과 유사한 양상이었으며 전통적으로 치료반응이 불충분한 특성을 가진 하위군(3가지 이상 이전 치료이력, stage IV, 5cm보다 큰 병변, NMZL)에서도 높은 반응율을 보였음. 36개월 시점의 PFS 추정값은 72.0%, OS 추정값은 83.9%였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- **(대상자 및 노출수준)** 7건의 임상시험에 등록된 847명

	214+AU-003 (n=88)	전체 (n=847)
노출기간 중앙값	14.51개월	28.45개월
추적관찰기간 중앙값	16.69개월	32.43개월

- **(이상사례)** TEAEs 발생빈도는 모든 자누브루티닙 집단 대비 214+AU-003군에서 더 낮았고 감염, 피부 질환, 기침 및 혈구감소가 낮은 편이었으며 위장관 빈도는 군 간 유사하였음. 치료 관련 TEAEs 또한 214+AU-003군에서 낮은 비율로 발생하였고 발진, 호중구 수 감소, 혈소판 수 감소, 백혈구 수 감소, 폐렴, 상기도 감염, 혈뇨가 낮았으며 설사, 호중구감소증, ALT 증가 및 자반 발생 빈도는 유사하였음. 3등급 이상의 TEAEs로는 214+AU-003군에서 폐렴, 호중구 수 감소 발생 빈도가 전체 대비 낮았고 발열 빈도는 더 높았음. 가장 자주 발생한 SAEs 보고는 폐렴, 발열이었음.
- **(AESIs)** 모든 군에서 가장 자주 발생한 AESIs : 감염, 출혈 및 호중구감소증, 빈혈
  - 추가 분석으로 출혈 사례 발생 전 2주 이내 항혈전요법(항응고제 또는 항혈소판제) 이력으로 위험비 평가를 실시함. 항응고제 사용에 따른 3등급 이상 출혈 발생 위험비는 9.38, 항혈전제 사용 시에는 4.55로 $p<0.0001$의 통계적 유의성을 나타내었음. 혈소판감소증이 있는 환자에서 출혈 발생 위험비 평가 시 모든 등급 1.17(95% CI 0.90, 1.53 / p=0.2384), 3등급 이상 1.63(95% CI 0.70, 3.81 / p=0.2569)이었음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- **(개발경위)** 1차 치료 후 재발 및 불응성인 MZL 환자에 대한 전신요법은 현재 명확하게 확립되지 않았으나 주로 리툭시맙 또는 리툭시맙과 화학요법 병용으로 제한되어 있고, 부족한 치료 반응과 화학요법에 따른 독성으로 예후는 불량하였음. 이에 이브루티닙, 움브랄리십, 레날리도마이드+리툭시맙이 각각의 연구에서 확인된 ORR 46%, 49%, 65%에 근거하여 R/R MZL 치료제로 승인되었음. 다만 독성으로 인한 치료 중단이 보고되고 있어 이브루티닙보다 비표적 활성이 낮은 BTK 억제제로서 자누브루티닙이 새로운 치료옵션을 제공하고자 하였음.
- **(유효성 및 안전성 비교)** 두 임상에서 확인된 ORR은 68.2% 및 80.0%로 다른 요법 대비 유사하거나 높았으며 CR 비율도 25.8% 및 20.0%로 이브루티닙 3.2%, 움브랄리십 16%, 리툭시맙+레날리도마이드 29%와 비교하여 긍정적이었음. 추적관찰기간 중앙값 31.44개월인 AU-003 임상에서 반응자의 75%가 PD 또는 사망 없이 반응이 지속되었음. 또한 이상사례로 인한 시험중단 비율이 5.7%로 이브루티닙 17%, 레날리도마이드+리툭시맙 14.6%, 움브랄리십 23% 대비 현저하게 낮았고 용량 감량 사건의 비율 또한 2.3%로 이브루티닙 10%, 레날리도마이드+리툭시맙 26%, 움브랄리십 11%보다 뚜렷하게 낮았음.

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로서 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- (MZL) 2건의 임상시험에서 총 88명의 MZL 환자를 대상으로 자누브루티닙의 안전성·유효성 평가를 실시하였음. 고식적 항암화학요법 이외에 MZL 치료제로 국내 허가된 약물은 없으므로 이전 치료이력이 있는 재발/불응성 환자 대상 자누브루티닙 단일군의 ORR을 평가하였음.
  - 1차 평가변수는 IRC에서 평가한 2014 루가노분류에 따른 ORR이었으며, 루가노분류는 B세포 림프종에서 활용되는 도구로 PET-CT based response 및 CT-based response로 구분되어 있음. 비교적 최근 적용된 PET의 경우 FDG에 표지되는 특성을 가진 림프종 환자에 대해 제한적으로 활용가능하며 일부 암종(DLBCL, 호지킨림프종)에서만 밸리데이션되었다고 평가되고 있고, MZL에 대해서는 전통적으로 CT-based 평가를 실시함. 214 임상은 CT 뿐 아니라 FDG-avid 환자에서 PET 스캔도 실시하였으며

ORR로서 CT 단독 결과를 함께 보고하였고 AU-003 임상은 CT만 평가하였음. 전반적으로 임상 설계 시 설정한 가설(이브루티닙 근거하여 설정한 ORR 30%)을 상회하였음.

	214			AU-003
	Assessed by PET/CT (n=66)	Assesed by CT only (n=66)	Assessed by PET/CT in Patients with FDG Avid Disease (n=59)	CT only (n=20)
ORR	68.2% (95% CI 55.56, 79.11)	56.1% (95% CI 43.30, 68.26)	69.5% (95% CI 56.13, 80.81)	80.0% (95% CI 56.3, 94.3)
CR	25.8% (95% CI 15.78, 38.01)	19.7% (95% CI 10.93, 31.32)	28.8% (95% CI 17.76, 42.08)	20.0% (95% CI 5.7, 43.7)

- 임상시험 대상자 선정기준 및 국외 허가사항을 고려하면 대상질환에 '항-CD20 기반 요법'의 단서가 필요하나, 현재 리툭시맙은 국내에서 MZL 적응증으로 허가되지 않았으므로 이를 포괄하여 '이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는'으로 국내 희귀지정되었고 동일하게 허가신청하였음. 이에 추가자료로 214 임상의 유효성 평가 시(n=66) 항CD-20 기반요법(리툭시맙) 1가지만 받았던 환자 7명을 제외한 59명에 대한 하위분석을 제출하였고 전체 분석결과와 일치하였음. 참고로, 2021.9 기준 요양급여로서 변연부B세포림프종에 대한 1차요법으로 R-CVP(리툭시맙+시클로포스파미드+빈크리스틴+프레드니솔론)이 인정되고 있고 2차 이상으로 플루다라빈 단독 또는 기타 화학요법제와의 병용요법이 수재되어 있으므로 국내 재발/불응성 MZL 환자의 경우 리툭시맙 기반 화학요법을 포함한 치료이력을 동반할 것으로 판단됨.
- 기허가 적응증에서와 유사하게 MZL 환자에서 자누브루티닙은 BTK 저해제로서 계열 효과에 따른 출혈, 혈구감소, 감염, 심방세동/심방조동, 2차 원발암, 설사 등이 이상반응으로 보고되었음. 유사 품목인 이브루티닙과 비교 시 이상반응 발생률은 유사하였으나 이로 인한 투여중단, 용량감량 발생률은 자누브루티닙이 낮아 투약 중 적절한 모니터링으로 관리 가능함을 시사함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2021.9.) 등 사용현황 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- BTK 저해제 : 이브루티닙 등

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	베이진코리아(유)	**(변경)허가일**	2022.9.19.
제품명	브루킨사캡슐80밀리그램(자누브루티닙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	version 2.0
주성분 및 함량	1캡슐(360mg) 중 자누브루티닙 80밀리그램		
효능·효과	외투세포 림프종(MCL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자에서의 단독요법 변연부 림프종(MZL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성/불응성 변연부 림프종(MZL) 성인 환자에서의 단독요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 출혈 - 주로 심방세동 및 조동으로 발현된 심장 부정맥 - 혈구감소증 - 감염 - 2차 원발성 악성종양(비흑색종 피부암 이외) - 2차 원발성 비흑색종 피부암	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 약물간 상호작용 - 최기형성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서

3. 중요한 부족정보		
- 중증 간장애 환자에서의 안전성 - 중증 신장애/투석환자에서의 안전성 - 소아환자에서의 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
- 장기안전성(2년 이상)	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	해당 사항 없음
- 임부 및 수유부에서의 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서

끝.