의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.8.31.	접수번호	20230153789, 20230153831
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		한국릴리(유)		
제 품 명		제이퍼카정50밀리그램(퍼토브루티닙) 제이퍼카정100밀리그램(퍼토브루티닙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		퍼토브루티닙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		<50mg> 이 약 1정(약 236.5 mg) 중 퍼토브루티닙 50.0 mg <100mg> 이 약 1정(약 473.0 mg) 중 퍼토브루티닙 100.0 mg		
최종 허가 사항	허가일자	2024.8.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2023.1.27.), 유럽(2023.10.30.)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서		혁신제품심사팀 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 엄소영 주무관, 정아영 주무관, 정주연 연구관, 박재현 과장 (기시) 윤나영 주무관, 김지현 연구관, 박재현 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	박수진 심사원, 정수경 주무관, 정명훈 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이전에 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제를 포함한 두 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성 또는 불응성 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법 이 약의 유효성을 치료적확증임상시험에서 입증한 자료는 없다.

○ 용법·용량

1. 권장용량 이 약의 권장용량은 1일 1회 200mg으로 경구투여한다. 가능하면 매일 같은 시간에 복용해야 한다. 이 약은 질병이 진행하거나 환자에게 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 복용한다. 2. 투여방법 이 약은 식사와 관계없이 매일 일정한 시간에 물과 함께 복용한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 부수거나 으깨거나 씹지 않아야 한다. 3. 복용을 놓친 경우 이 약의 복용을 놓친 후 12시간 이상이 경과한 경우, 복용을 하지 말고 다음 복용량을 예정된 시간에 복용한다. 구토가 발생하면 추가 용량을 복용하지 말고 다음 예정된 용량을 계속 투여한다. 4. 용량 조절 1) 이상반응에 따른 용량 조절 개별적인 안전성 및 내약성에 기반하여 이 약을 일시적으로 중지하거나, 용량을 감량하거나 영구적으로 중단할 수 있다(사용상의 주의사항 참고). 표 1과 같은 이상반응이 나타날 경우 이 약의 투여를 해당 이상반응이 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 일시 중지한다. 표 1. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

이상반응[a]	용량 조절이 필요한 발현 횟수	용량 조절
· 3등급 이상 비혈액학적 독성[b] · 발열 및/또는 감염을 동반한 3등급 중성구 감소증 · 7일 이상 지속되는 4등급 중성구 감소증 · 출혈을 동반한 3등급 혈소판 감소증 · 4등급 이상 혈소판 감소증	1회	1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중지한다. 복용 재개 시 1일 1회 200mg (원래 시작용량)으로 투여한다.
	2회	1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중지한다. 복용 재개 시 1일 1회 100mg의 용량으로 투여한다.
	3회	1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중지한다. 복용 재개 시 1일 1회 50mg의 용량으로 투여한다.
	4회	이 약의 투여를 영구 중단한다.

[a] 무증상 림프구증가증 또는 무증상 리파아제 증가증은 이상반응으로 간주되어서는 안되며, 이 경우 이 약을 계속 복용한다.
[b] 4등급 비혈액학적 독성의 경우에는 동일 용량으로 치료를 재개하기 전에 유익성-위해성을 평가한다.

2) 약물상호작용에 따른 용량조절
이 약과 강력한 CYP3A 억제제를 병용하여 사용하지 않는다. 강력한 CYP3A 억제제의 병용이 불가피한 경우, 이 약의 용량을 50mg로 감량한다. 현재 용량이 1일 1회 50mg인 경우, 강력한 CYP3A 억제제를 사용하는 동안 이 약 치료를 일시 중지한다. 강력한 CYP3A 억제제를 중단한 후 5번의 반감기가 지난 후, 강력한 CYP3A 억제제를 시작하기 전에 복용했던 이 약 용량을 재개한다.

이 약과 강력하거나 중등도 CYP3A 유도제를 병용하여 사용하지 않는다. 중등도 CYP3A 유도제와의 병용이 불가피하고, 이 약의 현재 용량이 1일 1회 200mg인 경우, 용량을 300mg으로 증량한다. 현재 용량이 1일 1회 50mg 또는 100mg인 경우, 용량을 50mg씩 증량한다.

3) 중증 신장애 환자
중증 신장애 환자(eGFR 15-29ml/min)의 경우, 현재 복용 용량이 1일 1회 200mg이라면 이 약의 용량을 100mg 1일 1회로 감량하고, 100mg이라면 50mg으로 감량한다. 현재 복용량이 1일 1회 50mg인 경우, 이 약을 중단한다.
투석 중인 말기 신장애 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수

장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염

이 약을 투여받은 환자에서 치명적인 증례를 포함하는 중대한 감염이 발생하였다. 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상 감염은 폐렴, COVID-19 폐렴, COVID-19, 그리고 패혈증이었다. 기회감염의 위험이 높은 환자의 경우에는 예방적 항균 요법을 고려해야 한다. 감염의 중증도에 따라, 그리고 중성구 감소증 동반 여부에 따라 투여 일시 중지가 필요할 수 있다.

2) 출혈

이 약을 투여받은 환자에서 치명적인 사례를 포함하여 혈소판 감소증을 동반하거나 동반하지 않은 출혈 사건이 발생하였다. 위장관 출혈 및 두개 내 출혈을 포함하는 3등급 이상 대출혈 사건이 관찰되었다. 출혈의 증상 및 징후에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 항응고제 또는 항혈소판제를 투여 중인 환자에서는 출혈 위험이 증가할 수 있다. 이 약과 병용 시 항응고제 또는 항혈소판제의 위해성과 유익성을 고려해야 하며 출혈의 징후에 대한 추가적인 모니터링을 고려해야 한다. 이 약과 와파린 또는 기타 비타민 K 길항제와의 병용은 연구되지 않았다.

3등급 또는 4등급 출혈 사건이 발생하는 경우 투여 일시 중지가 필요할 수 있다(용법・용량 참조).

수술 전후 3~5일 동안 이 약 투여 일시 중지에 대한 유익성과 위해성은 수술의 유형 및 출혈 위험에 따라 고려해야 한다.

3) 혈구 감소증

중성구 감소증, 빈혈, 그리고 혈소판 감소증을 포함하는 3등급 또는 4등급 혈구 감소증이 이 약을 투여받은 환자에서 발생하였다. 의학적으로 필요 시 이 약 투여 중 환자의 전혈구 수를 모니터링해야 한다. 혈구 감소증의 중증도에 따라 투여 일시 중지가 필요할 수 있다.

4) 심방 세동/심방 조동

심방 세동 및 심방 조동이 이 약을 투여받은 환자에서 발생하였으며, 특히 심방 세동 및/또는 다수의 심혈관계 동반 이환 병력이 있는 환자에서 발생하였다. 심방 세동 및 심방 조동의 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터링해야 한다. 의학적으로 필요한 경우 심전도 검사를 수행해야 한다. 심방 세동/심방 조동의 중증도에 따라 투여 일시 중지가 필요할 수 있다.

5) 이차 원발성 암
이차 원발성 암이 이 약을 투여받은 환자에서 흔하게 발생하였으며, 가장 빈번하게 발생한 유형은 비흑색종 피부암이었다. 피부암의 발현에 대하여 환자를 모니터링해야 하며, 환자에게 햇빛 노출을 차단할 것을 권고해야 한다.

6) 종양 용해 증후군
이 약 치료 시 종양 용해 증후군(tumour lysis syndrome, TLS)이 드물게 보고되었다. TLS의 위험이 높은 환자는 투여 전 종양 부담이 높은 환자이다. TLS의 위험 가능성에 대하여 환자를 평가해야 하며, 임상적으로 필요한 경우 환자를 면밀히 모니터링해야 한다.

7) 배태자 독성
동물시험 결과에 근거하였을 때, 이 약은 임부에 투여하는 경우 태아에게 위해를 유발할 수 있다. 임부 및 가임 여성에게 임신 중 이 약을 사용하거나 환자가 이 약을 복용하는 동안 임신을 하게 되는 경우 태아에 대한 잠재적 위해성에 대해 조언해야 한다. 가임 여성은 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 5주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 남성은 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하고 임신시키지 않도록 권고된다.

3. 이상반응
1) 안전성 프로파일 요약
이 약의 안전성은 다기관, 공개, 단일군 임상시험인 제1/2상 임상시험 [LOXO-BTK-1800(BRUIN)]에서 평가되었으며, 모든 용량 수준에서 단독요법으로 최소 1회 용량 이상의 이 약을 투여받은 CLL/SLL, MCL 및 기타 NHL(미만성 대 B 세포 림프종, 변연부 림프종, 리히터 형질전환, 소포성 림프종 및 발덴스트롬 마크로글로불린 혈증 포함) 환자 725명으로부터 확보된 안전성 통합 분석 자료에 근거한다(자료 마감일: 2022년 1월 31일).
모든 등급에서 가장 흔하게 발생한 이상반응은 피로(26.3%), 중성구 감소증(22.8%), 설사(22.1%), 그리고 타박상(19.0%)이었다.
가장 흔하게 발생한 중증(≥3등급) 이상반응은 중성구 감소증(19.7%), 빈혈(7.9%), 그리고 혈소판 감소증(6.6%)이었다.
이상반응으로 인한 치료 중단의 빈도는 1.2%이었고, 이상반응으로 인한 용량 감량의 빈도는 3.3%이었다.
용량 감량으로 이어진 가장 흔한 이상반응(2명 이상 보고)은 중성구 감소증(1.8%), 피로(0.4%), 혈소판 감소증(0.3%), 빈혈(0.3%), 그리고 발진(0.3%)이었다. 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응(2명 이상 보고)은 중성구 감소증(0.4%) 및 폐렴(0.3%)

이었다.
이 약과 관련된 중대한 이상반응은 11.3% 발생하였으며, 가장 흔한 중대한 이상반응(≥1%의 환자에서 발생)은 폐렴(4.7%), 중성구 감소증(2.2%), 빈혈(1.7%), 그리고 요로 감염(1.0%)이었다.
치명적인 이상반응는 환자의 0.3%(2명)에서 관찰된 폐렴과 0.1%(1명)에서 관찰된 출혈이었다.

2) 약물이상반응 요약
이 약의 이상반응은 제1/2상 임상시험(BRUIN)에서 용량 증량 없이 이 약을 200mg QD의 시작 용량으로 단독요법으로 투여받은 583명 환자로부터 얻은 통합 자료에 근거한다. 안전성 통합 분석군에는 MCL, 만성 림프구 백혈병/소림프구 림프종(chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL), 그리고 기타 비호지킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL) 환자도 포함되었다. 이 약에 노출 기간 중앙값은 8개월이었다.
약물이상반응(ADR) 발생률은 표 1에 요약되어 있다.
이상반응은 국제의약용어(MedDRA) 기관계 분류에 따라 나열하였다. 각 기관계 분류 내에서 이상반응은 빈도에 따라 순위를 매기고 가장 빈번한 반응을 먼저 열거하였다. 추가로, 각 이상반응에 대한 빈도는 다음과 같이 구분한다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100~<1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000~<1/100); 드물게(≥1/10,000~<1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000).

표1: 이 약 200mg QD 단독요법으로 투여한 환자의 약물이상반응(ADR)

기관계 분류	이상반응	이 약의 단독요법[a] (N = 583)		
		모든 등급		3등급 이상[c] n(%)
		빈도	n(%)	
감염 및 기생충 감염	폐렴	흔하게	48(8.2)	30(5.1)
	요로 감염	흔하게	40(6.9)	4(0.7)
	상기도 감염	흔하게	29(5.0)	0
혈액 및 림프계 장애	중성구 감소증[b]	매우 흔하게	129(22.1)	112(19.2)
	빈혈[b]	매우 흔하게	84(14.4)	48(8.2)
	혈소판 감소증[b]	매우 흔하게	75(12.9)	41(7.0)
	림프구증[b]	흔하게	30(5.1)	18(3.1)
신경계 장애	두통	흔하게	57(9.8)	2(0.3)
심장 장애	심방 세동/심방 조동	흔하게	16(2.7)	6(1.0)
혈관 장애	출혈[b]	매우 흔하게	98(16.8)	14(2.4)
	비출혈	흔하게	22(3.8)	1(0.2)
	혈뇨	흔하게	18(3.1)	0.0
	혈종	흔하게	11(1.9)	1(0.2)
	멍	매우 흔하게	127(21.8)	0.0
	타박상	매우 흔하게	106(18.2)	0.0
	점상 출혈	흔하게	27(4.6)	0.0

위장관 장애	설사	매우 흔하게	116(19.9)	5(0.9)
	오심	매우 흔하게	82(14.1)	1(0.2)
	복통	매우 흔하게	60(10.3)	6(1.0)
피부 및 피하 조직 장애	발진[b]	매우 흔하게	68(11.7)	2(0.3)
근골격 및 결합 조직 장애	관절통	매우 흔하게	71(12.2)	3(0.5)
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로	매우 흔하게	138(23.7)	7(1.2)

[a] 빈도는 용량 증량 없이 이 약을 200mg QD의 시작 용량으로 단독요법으로 투여받은 MCL을 포함한 B 세포암 환자에서 도출되었다(자료 마감일: 2022년 1월 31일).
[b] 다수의 이상 반응 용어를 포함한다.
[c] 미국 국립암연구소 이상사례 공통용어기준(NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 버전 5.0.

4. 일반적 주의

1) 이 약은 항암제 투여 경험이 있는 의사에 의해 투여가 시작되어야 하고 감독되어야 한다.
2) 이 약 치료가 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향을 평가한 연구는 수행되지 않았다. 이 약을 복용한 일부 환자에서 피로, 어지러움, 및 무력증이 보고되었으므로 환자의 운전이나 기계 사용 능력 평가시 고려하여야 한다.

5. 약물상호작용

이 약은 일차적으로 CYP3A4, UGT1A8, UGT1A9에 의해 대사된다.

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향
(1) CYP3A 억제제
CYP3A 억제제와 병용투여는 이 약의 노출을 증가시킬 수 있어 이 약의 이상반응이 증가될 수 있다.
이 약과 강력한 CYP3A 억제제의 병용투여를 피하여야 한다. 병용을 피할 수 없는 경우 이 약의 용량을 감량한다(용법·용량 '2) 약물상호작용에 따른 용량조절' 항 참고).
임상시험에서 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸은 이 약의 AUC를 49% 증가시켰으며 이 약의 Cmax는 변하지 않았다.
(2) CYP3A 유도제
강력하거나 중등도의 CYP3A 유도제와 병용투여는 이 약의 노출을 감소시킬 수 있

고 이로 인해 이 약의 유효성을 저하시킬 수 있다.
이 약과 강력하거나 중등도인 CYP3A 유도제의 병용을 피한다. CYP3A 유도제와 병용을 피할 수 없는 경우 용량을 증량한다(용법·용량 '2) 약물상호작용에 따른 용량조절' 항 참고).
임상시험에서 강력한 CYP3A 유도제인 리팜핀은 이 약의 AUC와 Cmax를 각각 71% 및 42% 감소시켰다.
(3) 프로톤 펌프 억제제
프로톤 펌프 억제제인 오메프라졸과의 병용 시 이 약에 대한 약동학의 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

2) 다른 약물에 대한 이 약의 영향
(1) CYP2C8 기질
이 약은 CYP2C8의 중등도의 억제제이다. 이 약은 레파글리니드(CYP2C8의 기질)의 AUC와 Cmax를 각각 130% 및 98% 증가시켰다. 따라서 이 약이 CYP2C8 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 CYP2C8 기질(예: 레파글리니드, 다사부비르, 셀렉시팍, 로시글리타존, 피오글리타존, 몬테루카스트)과 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다.
(2) BCRP 기질
이 약은 BCRP의 중등도의 억제제이다. 이 약은 로수바스타틴(BCRP의 기질)의 AUC와 Cmax를 각각 140% 및 146% 증가시켰다. 따라서, 이 약이 BCRP 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 BCRP 기질(예: 로수바스타틴)과 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 치료역이 좁은 BCRP 기질(예: 고용량 메토트렉세이트, 미톡산트론)과의 병용을 피할 수 없는 경우, 면밀한 임상 모니터링을 고려해야 한다.
(3) P-gp 기질
이 약은 P-gp의 약한 억제제이다. 이 약은 디곡신(P-gp의 기질)의 AUC와 Cmax를 각각 35% 및 55% 증가시켰다. 따라서 이 약은 P-gp 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 치료역이 좁은 P-gp 기질(예: 다비가트란 에텍실레이트 및 디곡신)과의 병용을 피할 수 없는 경우, 면밀한 임상 모니터링을 고려해야 한다.
(4) CYP2C19 기질
이 약은 CYP2C19의 약한 억제제이다. 이 약은 오메프라졸(CYP2C19의 기질)의 AUC와 Cmax를 각각 56% 및 49% 증가시켰다. 따라서 이 약은 CYP2C19 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 치료역이 좁은 CYP2C19 기질(예: 페노바르비탈 및 메페니토인)과의 병용을 피할 수 없는 경우, 면밀한 임상 모니터링을 고려해야 한다.
(5) CYP3A 기질
이 약은 CYP3A의 약한 억제제이다. 이 약은 경구로 투여한 미다졸람(CYP3A의 민감한 기질)의 AUC와 Cmax를 각각 70% 및 58% 증가시켰으나 정맥 내 투여한 미다졸

람의 노출에는 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다. 따라서 이 약은 CYP3A 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 치료역이 좁은 CYP3A 기질(예: 알펜타닐, 미다졸람, 타크로리무스)과의 병용을 피할 수 없는 경우, 면밀한 임상 모니터링을 고려해야 한다.

6. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성에서 이 약 사용에 대한 자료는 없다. 임신한 랫드 동물시험 결과, 생식독성이 관찰되었다. 동물시험 결과와 이 약의 유전독성에 근거할 때, 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아에 독성을 나타낼 수 있다. 이 약은 임신 기간 동안 사용해서는 안 된다.

2) 수유부

이 약 투여 후 모유 중으로 전달되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유 수유아 또는 모유 생성에 이 약이 미치는 영향에 대한 자료는 없다.
모유 수유아에서 중대한 약물이상반응 가능성으로 인해, 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 1주 동안은 모유 수유를 중단해야 한다.

3) 가임여성 및 남성

(1) 피임

가임기 여성은 이 약을 투여하는 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 5주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 남성은 이 약을 투여하는 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하고 아기를 가지지 않도록 주의시킨다.

(2) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

7. 소아 환자에 대한 투여

18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령 환자에 대한 투여

연령에 따른 용량 조절은 요구되지 않는다.
시험 18001에서 이 약의 단독요법 투여를 1회 이상 받았던 MCL 환자 164명 중 117명(71.3%)은 65세 이상이었다. 3~4등급의 TEAE는 65세 미만 17명(36.2%), 65세 이상 48명(41.0%)에서 보고되었고, 5등급의 TEAE는 65세 이상에서만 11명(9.4%)가 보고되어 65세 이상 환자는 65세 미만 환자에 비해 3등급 이상의 이상반응 발생률과 중대한 이상반응 발생률이 더 높았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

경증, 중등도 또는 중증 간장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

경증(eGFR 60~89 ml/min/1.73m^2), 중증도(eGFR 30~59 mL/min/1.73m^2) 신장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다.

중증 신장애(eGFR 15~29 mL/min) 환자의 경우, 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로 용량을 감량한다(용법・용량 참고).

투석 중인 말기 신장애 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

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

12. 적용상의 주의

이 약은 통째로 삼켜야 하며 부수거나 으깨거나 씹지 않아야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

어린이의 눈에 띄지 않고 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 브루톤 티로신 키나제(BTK)의 가역적인 비공유결합 억제제이다. BTK는 B 세포 항원 수용체(B cell antigen receptor, BCR) 및 사이토카인 수용체 경로의 신호 전달 단백질이다. B 세포에서 BTK 신호 전달은 B 세포의 증식(proliferation), 수송(trafficking), 화학 주성(chemotaxis), 그리고 부착(adhesion)에 필요한 경로를 활성화시킨다. 이 약은 C481 변이가 있는 BTK 뿐만 아니라 야생형 BTK에도 결합하여 BTK 키나제 활성을 억제한다.

(2) 약력학

권장 용량으로 투여 시 이 약은 최저 농도에서 BTK IC_{96}을 초과할 수 있는 약동학적 노출에 도달하였으며, 따라서 BTK의 고유 전환율(turnover)과 관계없이 투여 간격 전체에 걸쳐 BTK 억제가 유지된다.

심장 전기 생리학

이 약의 900 mg 단회투여가 보정된 QT (corrected QT, QTc) 간격에 미치는 영향은 건강한 시험대상자 30명에서 위약 및 양성 대조군을 이용한 1건의 시험에서 평가되었다. 이 선정된 용량은 권장 용량인 200 mg 1일 1회 투여 시 도달된 항정상태에서의 농도의 약 2배에 해당된다. 이 약은 프리데리시아 공식을 이용하여 심박수로 보정된 QT(QT corrected for heart rate using Fridericia' s formula, QTcF) 간격의 변화(즉, >10 ms)에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았으며, 이 약 노출과 QTc 간격의 변화 간 관련성은 없었다.

2) 약동학적 정보
이 약의 약동학적 특성은 건강한 시험대상자 및 암환자에서 규명되었다. 용량 범위는 25 mg ~ 300 mg 1일 1회(권장 용량인 200 mg 1일 1회의 0.125 ~ 1.5 배)였으며, 단회 용량으로 900 mg까지 투여되었다. 혈장 노출은 대략적으로 용량에 비례하여 증가하였다. 항정상태는 1일 1회 투여 시 5일 이내에 도달되었으며, 암환자에서 200 mg 1일 1회 투여 후 평균(변이계수, CV%) 누적 비는 AUC 기준으로 1.63(26.7%)이었다.
집단약동학 모델 분석 결과, 권장 용량인 200 mg 1일 1회 투여 시 항정상태 Cmax,ss, Cmin,ss, AUC0-24,ss 평균(변이계수, CV%)는 각각 6460 ng/mL(26%), 2260 ng/mL(65%), 91300 ng*h/mL(41%)였다.

(1) 흡수
건강한 시험대상자에서 200mg 단회 경구투여 후 이 약의 절대 생체이용률은 85.5%였다. 최고혈장농도(Tmax) 중앙값은 암환자와 건강한 시험대상자 모두에서 약 2시간이다. 흡수의 pH 의존성은 없었다.

[음식의 영향]
건강한 시험대상자에게 고지방, 고칼로리 식사를 투여한 결과 이 약의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 없었다. 고지방 식사는 이 약의 Cmax를 23% 감소시켰고 Tmax를 1시간 지연시켰으나 AUC에는 영향이 없었다. 이 약은 음식에 상관없이 복용할 수 있다.

(2) 분포
이 약의 평균 겉보기 중심구획 분포용적은 32.8 L이다. 혈장단백결합률은 약 96%이고 0.5~50 μM 범위에서 농도에 비의존적이었다. 평균 혈액 대 혈장 비는 0.79이다.

(3) 대사
간 대사는 이 약의 주요 제거 경로이다. 이 약은 CYP3A4, UGT1A8, 및 UGT1A9에

의해 여러 비활성 대사체로 대사된다.
이 약은 시험관 내(in vitro)에서 CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP3A4를 억제하고 60 μM의 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, 또는 CYP2D6을 매우 약하게 억제한다. 이 약은 in vitro에서 CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19, 및 CYP2B6을 유도한다.
이 약은 in vitro에서 UGT1A1를 매우 약하게 억제하며, 이 때 IC_{50} = 18 μM이다.

수송체 기질/억제제와의 병용
시험관 내 연구 결과, 이 약은 P-gp 및 BCRP의 기질이다.
이 약은 in vitro에서 P-gp 및 BCRP의 억제제이다. 이 약은 임상시험에서 P-gp의 기질인 디곡신, 그리고 BCRP의 기질인 로수바스타틴의 PK에 영향을 미쳤다.

(4) 배설
이 약의 평균 겉보기 청소율은 2.02 L/h이며, 유효 반감기는 약 19시간이다. 건강한 시험대상자에서 방사성 물질로 표지된 이 약 200mg을 단회투여 후, 투여용량의 37%는 대변(미변화 18%)에서, 그리고 57%는 소변(미변화 10%)에서 회수되었다.

특수집단
연령, 성별, 인종, 체중
집단 약동학 분석에 따라, 연령(범위 27~95세), 성별(남성 66%, 여성 34%), 인종(백인 86%, 아시아인 7%), 체중(범위 35.7~152.5 kg)에 따른 이 약의 노출에는 임상적으로 유의한 차이가 없었다.

간장애 환자
Child-Pugh 분류에 근거한 모든 등급의 간장애를 보이는 시험대상자를 대상으로 임상시험이 수행되었다. 이 약의 AUC는 이 약 200mg 단회 경구투여 시 정상 간기능 시험대상자에 비해 경증 간장애(Child-Pugh A) 시험대상자의 평균 AUC 및 Cmax는 유사했다. 중등증 간장애(Child-Pugh B) 시험대상자에서 AUC는 15% 더 낮았으며 Cmax는 유사했다. 중증 간장애(Child-Pugh C) 시험대상자에서 AUC는 21% 더 낮았고 Cmax는 24% 더 낮았다. 시험대상자에서 이 약의 비결합 분획[fraction unbound(fu)]은 간장애의 중증도가 높아질수록 대체로 증가하였다. 이 약의 PK 노출 변수를 fu에 따라 보정했을 때, 모든 등급의 간장애가 있는 시험대상자와 정상 간기능 시험대상자 간 비결합 AUCu 및 Cmax,u에 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

신장애 환자
정상 신기능(eGFR ≥ 90ml/min) 시험대상자 8명 및 중증 신장애(eGFR 15~29

mL/min) 시험대상자 4명을 포함한 임상시험이 수행되었다. 이 약 200mg 단회 경구 투여 시 정상 신기능 시험대상자에 비해 중증 신장애 시험대상자의 겉보기 청소율은 35% 더 낮았으며, AUCinf는 62% 더 높았고, Cmax는 7% 더 낮았다(AUCinf 115,000 ng*h/mL, Cmax 2,980 ng/mL).
투석 중인 말기 신질환 환자는 연구되지 않았다.

3) 임상시험 정보
다기관, 라벨 공개, 단일군 제1/2상 임상시험인 LOXO-BTK-18001(BRUIN)에서 이전에 한 가지 이상의 BTK 억제제로 치료를 받은 MCL 성인 환자를 대상으로 이 약의 임상적 유효성 및 안전성을 평가하였다. 이 시험에는 2개 파트가 포함되었다: 이 약 단독요법 25 mg - 300 mg 1일 1회 용량 범위를 연구한 제1상 용량 증량 및 제2상 용량 확장 파트. 제1상 부분의 일차 목적은 이 약의 제2상 권장 용량을 결정하는 것이었으며, 이는 200 mg 1일 1회로 결정되었고, 최대 내약 용량은 확립되지 않았다. 제2상 부분의 일차 목적은 독립검토위원회(IRC)에 의해 평가된 전체 반응률(ORR)에 근거하여 이 약의 항종양 활성을 평가하는 것이었다. 환자는 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성 발생 시까지 이 약을 매일 경구 투여하였다.
시험 18001은 MCL로 진단받은 환자 총 164명을 등록하여 투여하였으며, 유효성 평가를 위한 일차 분석군(primary analysis set, PAS)은 알려진 중추신경계(central nervous system, CNS) 침범이 없고, 이전에 BTK 억제제를 투여받았고, 이 약을 1회 이상 투여받았고, 방사선학적으로 평가가능한 질병 부위가 1개 이상 있는 MCL 환자들 중 처음 등록된 90명에 기반하였다. 연령 중앙값은 70세(범주: 46-87세)였고, 80%가 남성이었고, 84.4%가 백인이었고, ECOG 전신 수행 상태는 67.8%가 0이었고 31.1%가 1이었다. 환자가 투여받은 이전 치료 차수의 중앙값은 3(범위 1 - 8)였고, 가장 최근에 투여받은 이전 BTK 억제제 요법의 중단 사유는 질병 진행(81.1%)과 불내성(13.3%)이었다. 이전 요법으로는 항-CD20 요법(95.6%), 화학 요법(87.8%), 자가 줄기세포 이식(18.9%), 동종 이형 줄기세포 이식(4.4%), 이전 BCL2 억제제(15.6%), 그리고 이전 CAR-T 요법(4.4%)을 투여받았다. 환자의 38.9%는 림프절 외 침범이 있었고, 26.7%는 종양 부피가 5cm 이상이었다. 단순 MCL 국제 예후 인자(simplified MCL International Prognostic Index, s-MIPI) 점수는 환자의 22.2%에서 낮음이었고, 55.6%에서 중간이었고, 22.2%에서 높음이었다.
이 약의 1차 유효성 평가변수는 2014년 루가노(Lugano) 기준을 이용하여 독립검토위원회(Independent Review Committee, IRC)의 평가에 따른 전체 반응률(overall response rate)에 기반하였다. 이전에 BTK 억제제를 1가지 이상 투여받았고 PAS에 포함된 90명의 환자에서의 유효성 결과는 표 2에 요약되어 있다. PAS에 포함된 환자 90명 중 79명은 200 mg QD로 1회 이상 투여받았다.

표 2: 시험 LOXO-BTK-18001(BRUIN)에서 이전에 한 가지 이상의 BTK 억제제를 투여받은 MCL 환자의 유효성 결과

	이 약 200mg 1일 1회 (N=90)
전체 반응률(ORR)	
ORR, n(%) (95% CI, %)	51(56.7) (45.8, 67.1)
CR, n(%)	17(18.9)
PR, n(%)	34(37.8)
반응 기간(DoR)[a]	
중앙값(개월) (95 % CI)	17.61 (7.29, 27.24)

약어: CI = confidence interval (신뢰구간), CR = complete response (완전 반응), PR = partial response (부분 반응).
자료 마감일: 2022년 7월 29일.
[a] IRC 평가에 따른 DoR의 추적관찰기간 중앙값은 12.68개월이었다.

4) 비임상시험 정보
(1) 반복투여독성
반복투여 독성시험 결과, 랫드에서는 T 세포 의존성 항체 반응 감소(AUC를 기준으로 볼 때, 권장 용량인 200 mg으로 투여 시 사람에서의 노출의 0.69 배에서)가 관찰되었고, 개에서는 매우 약하거나 경증의 각막 병변(사람에서의 노출의 0.42 배에서)이 관찰되었다.
(2) 발암성 및 유전독성
이 약은 박테리아 복귀돌연변이시험에서 유전독성이 없었다. 이 약은 사람 말초혈액 림프구를 이용한 2건의 in vitro 소핵 시험에서 이수체 유발성(aneugenic)이 있었다. In vivo 랫드 골수 소핵 시험에서 이 약은 사람에서 200 mg으로 투여 시 관찰되는 노출보다 약 11배 더 높은 노출(암컷 동물에서 비결합 Cmax 값 고려 시)에 해당하는 2,000 mg/kg (단회 용량)까지 투여 시 아무런 영향이 없었다.
이 약의 발암성 시험은 수행되지 않았다.

(3) 생식발생독성
배태자 발생시험에서 임신한 랫드에 기관형성기 동안 이 약을 경구투여한 결과, AUC를 기준으로 사람에서 권장 용량인 200 mg으로 투여 시 관찰되는 노출의 3.0배에 해당하는 모체 노출 시 태자 체중 감소, 배태자 사망, 그리고 태자 기형이 발생하였다.
이 약의 수태능 시험은 수행되지 않았다. 최대 3개월 동안 수행된 반복투여 독성시

험에서 이 약은 AUC를 기준으로 사람에서 권장 용량인 200 mg으로 투여 시 관찰되는 노출의 각각 0.69배 및 0.42배에 해당하는 랫드와 개에서의 노출 시 이 약은 수컷 생식 기관에 어떠한 영향도 미치지 않았다. 이 약은 랫드와 개에서 사람에서의 노출의 각각 4.05 배 및 0.42 배에 해당하는 노출 시 암컷 생식 기관에 어떠한 영향도 미치지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온 보관(1-30° C), 제조일로부터 24개월

○ 제조원

수입(수입자), 한국릴리(유), 서울특별시 중구 후암로 98
전공정위탁제조(제조의뢰자), Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, 네덜란드
일부공정위탁제조(제조자), Hovione FarmaCiencia SA, Quinta Sao Pedro Sete Casas 2674-506 Loures, 포르투갈, 원료칭량~과립(SDD) 제조
일부공정위탁제조(제조자), Lilly del Caribe, Inc., 12.6 KM 65th Infantry Road (PR01), Carolina, Puerto Rico (PR) 00985, 푸에르토리코, 필름코팅정 제조
일부공정위탁제조(제조자), Lilly S.A., Avda. De la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain, 스페인, 블리스터 포장

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(시판 후 임상시험)**

- 제출된 임상시험자료(LOXO-BTK-18001(BRUIN))에 대한 최종결과보고서를 2025.9.30. 까지 제출할 것. 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음.

- 「약사법」제35조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제40조에 따라 치료적확증임상시험자료(BRUIN MCL-321) 결과보고서를 2027.7.31.까지 제출할 것

○ **(위해성 관리계획)** ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’ 제7조의2제1항제2호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상에 해당함 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 「약사법」 제18조제1항에 따른 중앙약사심의위원회 자문('24.7.15.~7.19.)

- 안건명 : 외투세포림프종 치료제 관련 허가자료 제출 요건의 타당성 자문

- 회의결과 : 치료적 확증 임상시험(3상) 자료 제출을 허가 조건으로 부관하는 조건부 품목허가 타당함

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.8.31.	2023.8.31.	2023.8.31.	2023.8.31.	-
보완요청 일자	2023.12.1. 2024.6.26.	2023.12.1. 2024.6.26.	2023.12.1. 2024.6.26.	2023.11.27.	-
보완접수 일자	2024.5.28. 2024.7.8.	2024.5.28. 2024.7.8.	2024.5.28. 2024.7.8.	2024.4.30.	-
최종처리 일자	2024.8.	-	-	-	-

[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·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

희귀의약품

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)																	
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	△	○	○	○	○	○	X	○	○		
면제사유	■ 제6호나목(가교자료)은 제2조제5호에 해당하는 희귀의약품이므로 면제																																			

○ 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]

- 신청 질환은 '이전에 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제를 포함한 두 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성 또는 불응성 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법'임.
- 외투세포림프종(MCL)은 B세포 NHL의 희귀하고 공격적인 아형으로, 현재 치료법으로 완치가 불가능함. MCL로 진단된 환자는 추가 예후 인자로 종양 세포 증식 및 모세포 조직학을 임상적 특징과 통합한, MIPI를 사용하여 저위험, 중간 위험 또는 고위험으로 분류할 수 있음. 일반적으로 중간 위험 또는 고위험의 MIPI로 분류된 것은 불량한 예후와 관련이 있음. MCL의 지연형(indolent) 양상은 무증상(smoldering) 또는 백혈병 조직학을 가진 소수의 환자에서 보고되는 반면, MCL의 전형적인 임상 양상은 공격형이며 전형적, 모세포성 또는 다형성 조직학을 포함하고 대부분의 환자에서 진단 시 치료가 필요함
- BTK로 치료받은 적이 있는 재발성 MCL 환자는 현재의 치료 옵션이 유효성 또는 독성 프로파일에 한계가 있어 잠재적 환자 중 상당수에게 금지될 수 있으므로 여전히 미충족 요구가 높음. 생명을 위협하는 암 등 중대한 질환(희귀질환) 치료제로 기존치료법 없음으로 신속심사 대상 지정 받았음.
- 비임상시험은 본 품목허가를 위하여 적합함. 반복투여독성, 유전독성, 생식발생독성, 광독성, 불순물 시험 독성 시험을 수행하였음.
- 험관 내 효력시험에서 퍼토브루티닙은 BTK와 BTK C481S에 대한 매우 강력하고 선택적이며 가역적인 비-공유결합성 억제제로 확인되었고 다른 키나제 및 비-키나제 표적에 대해서는 최소 억제를 보였음. BTK와 BTK 돌연변이체에 대한 퍼토브루티닙의 결합 동력학은 서로 유사하였음
- 반복투여독성시험에서 CNS 파라미터, 호흡기 파라미터, 또는 혈압에 미치는 효과는 없었으며 심혈관 안전성 약리학 시험의 혈류역학에 미치는 효과도 없음. QTc에 대한 경미한 효과가 관찰됨.
- 핵심임상시험에서 유효성 결과 RC 평가에 따른 ORR은 57.8%(90명 중 52명, 95% CI: 46.9%, 68.1%)로 유의미한 효과성을 확인하였음.
- 핵심임상시험에서 안전성 평가 시 확인된 흔한 이상반응은 B세포 혈액학적 악성종양의 질병 특성 및/또는 기존 공유결합 BTK 억제제의 약물 계열 독성과 유사하였으며 발생 빈도는 OMTSAS군과 MSAS군이 유사하였음.
  - OMTSAS군 : 피로(191 [26.3%]), 설사(160 [22.1%]), 타박상(138 [19.0%]) 순이었음.
  - MSAS군 : 피로(49 [29.9%]) 및 설사(35 [21.3%]), 호흡곤란(27 [16.5%])순이었음.
- 가장 흔하게 발생된 3등급 이상 독성은 전체 시험군 및 MCL 환자군간 모두 호중구 수 감소였으며, MCL 환자군은 폐렴이 전체 시험군보다 높은 발생율은 나타내었음.
  - OMTSAS군 : 호중구 수 감소(77 [10.6%])> 호중구감소증(62 [8.6%]) > 빈혈(56 [7.7%]) > 혈소판 수 감소(35 [4.8%] > 폐렴(33 [4.6%])
  - MSAS군 : 호중구 수 감소(14 [8.5%])> 폐렴(13[7.9%]) > 혈소판 수 감소(9 [5.5%]) > 빈혈(8 [4.9%])
- AESI는 혈구감소증(호중구감소증, 빈혈 및 혈소판감소증), 감염, 출혈 및 심방세동/심방조동으로 규명함
- 이 약의 허가 신청 사항의 유효성 분석군 자료마감일은 2022년 7월 29일로 보완자료로 제출됨
- 유익성-위해성 평가 결과 공유결합성 BTK억제제를 투여받는 환자 대상 임상시험 결과, 유의성 있는 ORR 결과가 확인되며, 위해성으로 밝혀진 독성은 BTK 억제제 계열 효과로 확인되었음. 공유결합성 BTK억제제 치료 이후 선택 가능한 치료제로 최근 BTK 억제제 치료 후 재발한 MCL 환자 대상으로 CD19-표적 CAR-T 치료가 승인되었다고 하나 국내에서는 허가되지 않은 품목으로 국내에서 BTK로 치료받은 적이 있는 재발성 MCL 환자 대상의 의학적 미충족 요구가 높음
- 신청품목은 희귀의약품으로 신청되어 가교 면제 대상임
- 중앙약사심의위원회 서면자문(2024.7.15.~7.19) 실시 결과, 3상 임상시험자료 제출을 허가 조건으로 부과하는 조건부 품목허가가 타당하다고 결정됨. 이에 따라 효능효과에서 '이 약의 유효성을 치료적확증임상시험에서 입증한 자료는 없다.' 문구 기재는 타당하며 추후 조건 이행에 따라 해당 문구는 삭제될 수 있을 것으로 사료됨

[약어 및 정의]

ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion
ADR	adverse drug reaction
AE	adverse event
AEPCS	adverse event of potential clinical significance
AESI	adverse event of special interest
ALT	alanine aminotransferase
ANC	absolute neutrophil count
AST	aspartate aminotransferase
BCL2	B-cell lymphoma 2
BCR	B-cell receptor
BMX	cytoplasmic tyrosine-protein kinase
BOR	best overall response
B-PLL	B-cell prolymphocytic leukemia
BTK	Bruton's tyrosine kinase
BTK	Bruton's tyrosine kinase
C481S	substitution of cysteine 481 with a serine
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell
CAR-T	chimeric antigen receptor-modified T cells
CI	confidence interval
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CNS	central nervous system
CR	complete response
CSAS	CLL/SLL Safety Analysis Set
CSR	Clinical Study Report
CT	computed tomography
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma
DOR	duration of response
ECG	electrocardiogram
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	epidermal growth factor receptor
EMA	European Medicines Agency
EU	European Union
FL	follicular lymphoma
GI	gastrointestinal
IRC	Independent Review Committee
ITK	interleukin-2-inducible T-cell kinase
MCL	mantle cell lymphoma
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MSAS	MCL Safety Analysis Set
MTD	maximum tolerated dose
MTOR	mammalian target of rapamycin
MZL	marginal zone lymphoma
NHL	non-Hodgkin lymphoma

OMTSAS	Overall Monotherapy Safety Analysis Set
ORR	overall response rate
OS	overall survival
PAS	Primary Analysis Set
PET	positron emission tomography
PFS	progression-free survival
PK	pharmacokinetic(s)
PR	partial response
SAP	Statistical Analysis Plan
SAS	Supplemental Analysis Set
sMIPI	simplified Mantle Cell International Prognostic Index

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 421(항악성종양제)
- 약리작용 기전: BTK(Bruton tyrosine kinase) 억제제
- 퍼토브루티닙은 가역적이고 공유 결합성이 아닌 BTK의 저분자 억제제로, 야생형 BTK와 C481 돌연변이를 지닌 BTK에 동일한 친화력으로 결합하여 BTK 키나아제 활성을 억제함. 퍼토브루티닙은 비공유 결합형으로 기허가된 공유 결합성인 BTK 억제제(이브루티닙, 아칼라브루티닙 및 자누브루티닙)와 결합방식이 달라 퍼토브루티닙의 결합 방식은 BTK C481 치환의 영향을 받지 않음. 퍼토브루티닙은 매우 선택적인 분자이고 검사한 BTK가 아닌 키나아제 370종 중 98% 대비 BTK에 300배 넘게 더 선택적이며 1μM로 키나아제가 아닌 표적을 유의하게 억제하지 않으므로 표적 외 매개 독성의 가능성을 제한함

<Bruton tyrosine kinase 신호 전달>

- BCR(B cell Receptor)의 항체 관여 시, BTK는 막으로 전위 → 수용체 분자 B 세포 연결 단백질과 관련하여, 상류 Src 군 키나아제 Lyn 과 Fyn, Syk에 의해 활성화 → 포스포리파제-Cγ2 인산화 및 활성화 → Ca2+ 이동과 종양형성 경로 활성화 유사 분열 물질로 활성화된 단백질 키나아제와 Akt (단백질 키나아제 B 로도 알려짐), 핵인자(NF-kB)의 활성화

1.2. 기원 및 개발경위

- 외투세포림프종(MCL)은 B세포 NHL의 희귀하고 공격적인 아형으로, 현재 치료법으로 완치가 불가능함. MCL로 진단된 환자는 추가 예후 인자로 종양 세포 증식 및 모세포 조직학을 임상적 특징과 통합한, MIPI를 사용하여 저위험, 중간 위험 또는 고위험으로 분류할 수 있음. 일반적으로 중간 위험 또는 고위험의 MIPI로 분류된 것은 불량한 예후와 관련이 있음. MCL의 지연형(indolent) 양상은 무증상(smoldering) 또는 백혈병 조직학을 가진 소수의 환자에서 보고되는 반면, MCL의 전형적인 임상 양상은 공격형이며 전형적, 모세포성 또는 다형성 조직학을 포함하고 대부분의 환자에서 진단 시 치료가 필요함
- 1차 치료 선택은 환자 특성 및 CR을 포함한 높은 반응률을 보이지만 장기 관해는 거의 없는 집중 화학면역요법 접근법을 기반으로 함. 젊고 적합한 환자는 일반적으로 1차 치료 환경에서 집중 화학면역요법과 자가 조혈모세포 이식을 받음. 이러한 접근법으로 완치되는 경우는 드물고 재발은 거의 보편적임
- 재발 후 각 후속 차수 치료에서 치료 이점은 점점 더 줄어듦. BTK 억제제 개발 전에는 보르테조밉(bortezomib), 레날리도마이드(lenalidomide), 또는 템시롤리무스(temsirolimus)와 같은 구제 요법이 승인되었으며, ORR은 일관되게 40% 미만이며, CR은 일반적으로 10% 미만이고, PFS 중앙값은 일관되게 9개월 미만이었음. 공유결합 BTK 억제제(예, 이브루티닙)는 70%~84%의 ORR과 12 ~ 22개월의 PFS 중앙값으로 다른 승인된 구제 요법보다 명백히 우월한 유효성 자료에 근거하여 재발성 MCL에 대한 가장 확립된 치료법임
- 공유결합 BTK 억제제로 MCL 환자를 치료할 경우 명백한 이점이 있지만, BTK 억제는 근치적 치료법이 아니며 환자가 재발할 경우 예후가 좋지 않고 후속 치료 옵션은 잘 정의되어 있지 않음. 재발성 MCL의 BTK 억제제 사용 후 환경에서 치료 옵션을 평가하는 전향적 연구는 드물거나 아직 보고된 바가 없음. 최근, BTK 억제제 치료 후 재발한 MCL 환자를 대상으로 한 단일군 시험에 근거하여 CD19-표적 CAR-T 치료가 승인되었으나, CAR-T 치료 시 연관되어 고려해야 하는 사항이 있어 많은 재발성 MCL 환자에서 그 유용성을 제한함. 따라서, BTK로 치료받은 적이 있는 재발성 MCL 환자는 현재의 치료 옵션이 유효성 또는 독성 프로파일에 한계가 있어 잠재적 환자 중 상당수에게 금지될 수 있으므로 여전히 미충족 요구가 높음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- (발병원인 및 특징) 비교적 드문 림프구성 B세포 악성종양의 하위 유형이며 서유럽에서 악성 림프종의 5%~7%를 차지하는 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL) 유형으로 간주함. MCL 고유의 특징은 염색체 전좌t(11;14)(q13:q32)의 식별이 동반하는 사이클린 D1의 지속적 과발현이며, 사이클린 D1은 세포 주기 조절 장애, 염색체 불안정성 및 후성 유전학적 조절을 통해 종양세포 증식에 중요한 역할을 하는 세포주기의 중요한 조절자임
- (진단방법) 다른 소세포성 B 세포 림프종과의 감별이 필요하며, 특히 CLL/SLL은 MCL과 마찬가지로 CD5 항원 양성소견이 관찰됨. 발암유발에도 역할을 하는 신경전사조절인자인 SOX-11의 과발현은 CLL과 MZL에서 발견되지만 MCL에서는 발견되지 않아 MCL을 다른 진단과 구별하는데 사용되며, MCL은 일반적으로 약간 함몰된 핵(indented nucleus)의 형태를 보여 cell surface marker 분석도 진단에 활용됨

  * IHC panel과 cell surface marker 분석을 통해 진단
- (주요 증상) 흔한 증상으로 전신증상을 동반하는 림프절 종대(촉진 가능)가 발생하며, 발병 연령 중앙값은 63세이고 남성에서 여성에 비해 4배 많이 발생함. 환자의 약 70%는 초진 당시 제4병기로 발견되며 골수와 말초혈액에서 암세포가 관찰됨. 림프절외 병소로는 위장관 침습이 흔하며, 대장에서 lymphomatosis polyposis의 형태로 관찰되는 경우에는 외투세포 림프종에 의한 경우가 많음
- (국내 유병률) 739명보다 적을 것으로 추정('21년 기준)
- (기존 치료법 여부)

<1차 치료>

- 국소화된 경우에는 복합화학요법 후 방사선 치료를 시도할 수 있으나, 국소화된 병기로 처음 진단되는 경우는 드물고 전신에 파급된 형태로 진단되는 경우가 일반적임. 젊은 환자의 경우에는 적극적인 복합화학요법 후 자가 혹은 동종 조혈모세포 이식의 적용이 고려되고, 나이가 많고 무증상인 경우에는 경과 관찰 및 이후 필요시 단독 화학요법이 현실적인 치료법임
- MCL의 치료를 위한 현재의 초기 요법에는 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine 및 prednisone(CHOP) 또는 cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin 및 dexamethasone과 methotrexate 및 cytarabine을 교대로 투여(Hyper-CVAD), 종종 rituximab과 병용하여 (R-CHOP 또는 R-Hyper CVAD) 투여하는 방법이 있다. 이 외에도 많은 화학요법제들이 연구되었다. 수행 상태가 양호한 젊은 환자들은 R-Hyper CVAD와 같은 병용 요법을 이용한 보다 집중적인 유도 요법 또는 R-CHOP과 rituximab, dexamethasone, 고용량 cytarabine 및 cisplatin (R-DHAP)을 교대로 투여한 다음 자가 조혈모세포 이식(SCT)을 이용한 강화요법이 선호됨
- Hyper-CVAD 요법과 리툭시맙을 젊은 환자에게 병용 투여할 경우 치료 성적의 향상을 기대할 수 있음 (R-Hyper-CVAD 요법)
- R-Hyper-CVAD 요법을 R-MA 요법과 교대로 투여하는 경우 80% 이상의 환자에서 완전반응을 유도할 수 있고, 56%의 8년 생존율을 보여 고용량 화학요법과 자가조혈모세포 이식에 버금가는 성적을 보임

  * R-MA 요법: 리툭시맙과 고용량의 methotrexate와 cytarabine 병용
- 벤다무스틴과 리툭시맙 병용요법의 경우 31%의 완전관해율을 보여주었으나 오래 지속되지 못함
- 보르테조밉과 템시롤리무스는 단일 약제로 사용했을 경우 소수의 환자들에서 일시적인 부분반응을 일으킬 수 있어, 일차 항암요법들에 추가되어 이용되고 있음

<2차 치료>

- ① 공유결합성 BTK 억제제, ② 레날리도마이드 + 리툭시맙 병용요법이 선호되며, 이브루티닙(공유결합성 BTK 억제제) + 리툭시맙 병용요법등 활용 가능함

<3차 치료>

-퍼토브루티닙이 3차 치료제로 사용가능하도록 2023년 NCCN guideline에 반영됨. 또한 anti-19 CAR T-cell 용법으로 TECARTUS (brexucabtagene autoleucel)가 활용 가능함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 특이사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

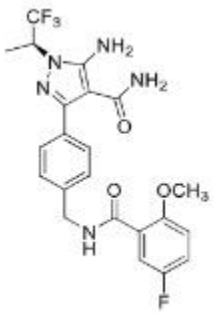
- 신속심사 대상 지정('23.9.21.)
- 희귀의약품 지정('23.5.31.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 퍼토브루티닙
- 일반명 : pirtobrutinib
- 분자식 : $C_{22}H_{21}F_4N_5O_3$
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)

순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	시험결과
장기보존시험	30℃/65% RH	2중 LLDPE	유의적인 변화 없음
가속시험	40℃/75% RH		유의적인 변화 없음
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m^2 이상 10℃	직접 노출	유의적인 변화 없음
가혹시험	40~75℃	직접노출	유의적인 변화 없음
	33~75% RH	직접노출	유의적인 변화 없음
	산화조건	직접노출	pH 조건에 따라 분해생성물이 증가하는 경향이 있음

3.2. 완제의약품의 안정성

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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	시험결과
장기보존시험	30℃/65% RH	완제의약품의 포장과 동일	유의적인 변화 없음
중간조건	30℃/75% RH		유의적인 변화 없음
가속시험	40℃/75% RH		유의적인 변화 없음
광안정성	전체 120만 룩스시 UV/Visible 200 와트시/m^2	직접 노출	유의적인 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: 기밀용기, 실온보기(1~30℃), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」 제7조제3호 및 「의약품등의 안정성 시험기준」에 따라 검토결과 신청한 보관조건 및 사용(유효)기간 '기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월'은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
반복투여 독성시험		랫드/SD	경구	14일 (2회/일)	M : 0, 250, 500, 1,000 F :0, 75, 175, 375 (11/sex/group) ↳ 림프절, 골수, 췌장의 변화	X
		랫드/SD	경구	28일 (2회/1일)	M : 0, 50, 150, 500 F :0, 20, 60, 175 (21/sex/group) ↳ 사료섭취량 감소, 림프 기관 및 골수, 췌장의 변화	○
		랫드/SD	경구	15주 (2회/일)	M : 0, 50, 500 F :0, 60, 300 (24/sex/group) ↳ 체중 감소, 림프 기관 및 췌장의 변화	○
		개/beagle	경구	14일 (2회/일)	0, 15, 35/70, 60/120 (2/sex/group) ↳ 위, 골수, 림프조직의 변화	X
		개/beagle	경구	28일 (2회/1일)	0, 10/5, 30/10, 90/60 (5/sex/group) ↳ 골수, 림프조직, 위장관, 폐의 변화	○
		개/beagle	경구	15주 (2회/일)	0, 0.5, 2.5, 5 (4/sex/group) ↳ 각막과 림프 기관의 변화	○
유전독성 시험	복귀돌연변이	Salmonella typhimurium	in vitro	-	6.67~5,000μg/plate ± S9 ↳ 음성	○
	체외 소핵시험	CHO	in vitro	3h, 24h	3h(+S9): 0, 20, 30, 50, 100, 130μg/mL 3h(-S9): 0, 30, 70, 130μg/mL 24h(-S9): 0, 0.5, 1, 2, 5μg/mL ↳ 음성	X
		HPBL	in vitro	4h, 24h	4h(+S9) : 50~225μg/mL 4h(-S9) : 50~150μg/mL 24h(-S9): 5~16μg/mL ↳ 양성	○
		HPBL	in vitro	-	[FISH 분석법으로 clastogenic & aneugenic 확인] 0, 1.25, 2.5, 5, 12, 16μg/mL ↳ ≥12에서 양성(aneugenic, 이수체 유발성)	○
	체내 소핵시험	랫드/SD	경구	단회	0, 250, 500, 1,000, 2,000 ↳ 음성	○
생식· 발생 독성시험	Seg II (배태자)	암컷랫드/SD	경구	임신 제6일~17일 (2회/일)	0, 25, 75(배·태자), 375, 500(모체) (6/F/group) ↳ ≥375mg에서 배·태자독성	○
기타독성시험	광독성	3T3 섬유모세포	in vitro		0.1, 0.316, 1, 3.16, 10, 31.6, 100, 178μg/mL ↳ 음성	○
	불순물	랫드/SD	경구	2주 (2회/일)	0, 300, 300(불순물) 10/Sex/group ↳ 독성 없음	○

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- (미수행)

- LOXO-305-TOX-004 시험에서 비글견은 14일 동안 35mg/kg BID를 견뎌냈기 때문에, 비글견의 LD50이 ≥ 35mg/kg BID일 가능성이 있으며, LOXO-305-TOX-003 시험에서 암컷 랫드가 14일 동안 375mg/kg BID를 견뎌냈

기 때문에, 랫드의 LD50이 ≥375mg/kg BID일 가능성이 있음.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1. 랫드 반복 투여독성시험

4.2.2.1.1. 랫드에 14일 반복투여 독성시험(LOXO-305-TOX-003, Non-GLP)

- (목적) 군당 11마리(대조군의 경우 5마리)의 암수컷 SD 랫드에 퍼토브루티닙을 (M)0, 250, 500, 1,000mg/kg, (F)0, 75, 175, 375mg/kg로 14일(2회/1일) 반복 경구투여하여 잠재적 독성 및 TK를 확인하기 위함임(1일 용량은 (M)500, 1,000, 2,000mg/kg/day, (F)150, 350, 700mg/kg/day임)

Summary of the LOXO-305 Toxicokinetic Parameters in Rat Plasma

Day	Sex	Dose Group	Dose Level (mg/kg/dose)	Dose Level (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)
1	M	2	250	500	2820	13.0	35600
		3	500	1000	2920	4.00	44300
		4	1000	2000	5330	13.0	57600
	F	2	58.2	116	8440	16.0	133000
		3	175	350	18500	13.0	293000
		4	375	750	16900	16.0	320000
14	M	2	250	500	2910	13.0	36900
		3	500	1000	2640	4.00	50200
		4	1000	2000	3600	4.00	59200
	F	2	75	150	11300	13.0	210000
		3	175	350	16200	4.00	340000
		4	375	750	20400	4.00	381000

Notes: Doses were administered twice daily, 12 hours (± 30 minutes) apart.
For TK analysis, the average actual dose was used for Group 2, females on Day 1.

- (사망례) 없음
- (체중 및 사료섭취량) 수컷 모든군에서 대조군 대비 경미한 체중 감소 및 사료섭취량이 관찰되었으나 암컷에서는 변화 없음
- (골수의 영향) ≥75mg/kg BID의 암컷 3마리 및 1,000mg/kg BID의 수컷 1마리에게 가역적인 최소 내지 경도의 골수 저세포성이 관찰됨. 이 수컷에서 감소는 대부분 호중구로 이루어졌으며 말초 혈액의 백혈구 감소와 관련이 있음.

  암컷에서는 저세포성이 모든 세포 계통에 영향을 미치고 골수동 확장/충혈을 동반함. 골수 변형이 있는 암컷 한 마리는 요로 감염과 일관되는 신우 및 방광의 염증 변화도 나타냄. 암컷은 375mg/kg BID에서 약간의 적혈구 질량 감소가 관찰됨. 적혈구량의 이러한 감소가 골수에 대한 영향과 관련이 있는지는 명확하지 않음.
- (림프 조직의 영향) 모든군에서 비장, 림프절 및 장-관련 림프 조직(gut-associated lymphoid tissue, GALT)의 림프구 고갈과 림프절 적혈구포식증이 관찰됨. 암컷은 375mg/kg BID에서 흉선 무게 감소가 관찰됨. 수컷은 250 및 500mg/kg BID에서 비장 무게가 감소되었으나 1,000mg/kg BID에서는 관찰되지 않음.
- (췌장의 영향) 국소 출혈 및 섬유증이 관찰됨. 이는 알려진 랫드-특이적 배경 영향이 악화된 것일 가능성이 높음(Erickson 2017; Bhaskaran 2018). 이 변화는 낮은 중증도와 섬(islets)의 일부분만 변화가 관찰되었기에 유해한 것으로 간주되지 않음. 또한, 결과들은 대체로 이 시험뿐만 아니라 다른 BTK 억제제의 더 높은 용량, 기간 또는 노출을 사용한 시험에서도 동물의 복지에 영향을 미치지 않았으며 포도당 내성과 같은 다른 기능적 결과 변수에도 영향을 미치지 않았음(Bhaskaran 2018).
- (신장 및 방광의 영향) 신우신염 및 경미한 점막 증식, 점막하 부종 및 방광의 단핵 세포 침윤이 375mg/kg BID의 암컷 한마리에서 관찰되었으며, 이는 유해한 것으로 간주됨.
- (결과) 사망례는 없으며, 암컷에서 용량이 낮음에도 불구하고 수컷에 비해 높은 노출량이 관찰되었으며, 사료섭취량 감소, 림프절 및 골수의 변화, 랫드의 종 특이적 췌장의 변화 등이 관찰됨에 따라 NOAEL은 수컷에서 500mg/kg BID, 암컷에서 75mg/kg BID임.

4.2.2.1.2. 랫드에 28일 반복투여 독성시험(LOXO-305-TOX-007, GLP)

- (목적) 군당 21마리(대조군의 경우 18마리)의 암수컷 SD 랫드에 퍼토브루티닙을 (M)0, 50, 150, 500mg/kg, (F)0, 20, 60, 175mg/kg로 28일(2회/1일) 반복 경구투여하여 잠재적 독성 및 TK를 확인하기 위함임(1일 용량은 (M)100, 300, 1,000mg/kg/day, (F)40, 120, 350mg/kg/day임).

- (사망례) (투여 제22일) 암컷(R0702) 175mg/kg군에서 1마리 사망, 암컷(R0701)175mg/kg군에서 1마리 빈사 상태, (회복 단계 3일) 암컷(R0711) 175mg/kg군에서 1마리 빈사 상태로 총 3마리의 사망례가 있었음.
- (체중 변화) 수컷 ≥50mg/kg 및 암컷 175mg/kg에서 체중이 감소됨.
- (사료섭취량) 수컷 500mg/kg에서 감소되었으나, 회복기때 회복됨.
- (혈액학) 암컷 175mg/kg에서 적혈구량과 백혈구, 절대 호중구, 림프구, 호산구수가 최소한으로 감소함
- (임상화학) 175mg/kg BID의 암컷에서 말초 혈액의 적혈구량, 백혈구, 호중구, 및 호산구의 감소, 모든군에서 칼륨의 최소 감소 및 ALT의 최소 증가, ≥60mg/kg BID의 암컷에서 최소의 염화물 증가, ≥60mg/kg BID의 암컷에서 최소의 총 단백질 감소가 관찰됨
- (장기 무게) 수컷 ≥50mg/kg 및 암컷 ≥20mg/kg에서 비장 무게가 감소함(대조군 대비 최대 30% 감소)
- (조직학) 수컷 ≥50mg/kg 및 암컷 ≥20mg/kg에서 췌장 섬 및 주변의 경미 내지 중등도 혼합 세포 염증, 출혈, 섬유증, 경미 내지 경미한 색소 및 위축이 관찰됨

Text Table 4.1: Summary of LOXO-305 Toxicokinetic Parameters in Rat Plasma

Interval (Day)	Sex	Dose Group	Dose Level (mg/kg/dose)	Dose Level (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
1	M	2	50	100	1480	13.0	16200
		3	150	300	2750	16.0	44300
		4	500	1000	1860	4.00	27000
	F	2	20	40	1440	4.00	18000
		3	60	120	9330	13.0	164000
		4	175	350	14100	13.0	260000
28	M	2	50	100	1550	13.0	19500
		3	150	300	2420	4.00	38600
		4	418	835	2820	16.0	48200
	F	2	20	40	5410	13.0	80700
		3	60	120	9680	4.00	172000
		4	175	350	17500	16.0	300000

Notes: Animals were dosed twice daily. Doses were given 12 hours apart, ±30 minutes (based on the first animal dosed/sex/group from the previous dose).
Actual doses were used for Day 28, Group 4, males. Day 28, Group 4, males received approximately 83.5% of their nominal doses (based on the average of dose analysis sample values).

- (결과) 사망례는 없으며, 암컷에서 용량이 낮음에도 불구하고 수컷에 비해 높은 노출량이 관찰되었으며, 사료섭취량 감소, 림프절 및 골수의 변화, 랫드의 종 특이적 췌장의 변화 등이 관찰됨에 따라 NOAEL은 수컷에서 500mg/kg BID, 암컷에서 175mg/kg BID임.

4.2.2.1.3. 랫드에 15주 반복투여 독성시험(LOXO-305-TOX-018, GLP)

- (목적) 군당 24마리(대조군의 경우 18마리)의 암수컷 SD 랫드에 퍼토브루티닙을 (M)0, 50, 500mg/kg, (F)0, 60, 300mg/kg로 15주(2회/1일) 반복 경구투여하여 TK 및 잠재적인 면역조절을 결정하기 위함임(1일 용량은 (M)100, 1,000mg/kg/day, (F) 120, 600mg/kg/day임).
- (용량 적합성) 암컷은 수컷보다 노출이 훨씬 더 높음. 이로 인해 독성이 다소 증가함. 따라서, 용량 수준은 수컷과 암컷에 대해 별도로 설정되었음.

✓ 수컷 - 고용량(500mg/kg BID): 고용량은 ICH M3 (R2) 제한 용량(1,000mg/kg/day)임. 랫드에 대한 이전의 28일 반복투여 시험에서, 500mg/kg BID는 수컷의 NOAEL이었고 영향은 림프 기관에 대한 최소의 영향으로 제한됨.

✓ 수컷 - 저용량(50mg/kg BID): 저용량은 랫드에 대한 28일 반복투여 시험의 저용량을 반복했음. 고용량에서 발견된 모든 결과의 용량 반응성을 평가할 수 있도록 두 번째 용량 수준이 포함됨; 따라서, 이 두 번째 용량 수준은 높은 용량으로부터의 노출과 명확하게 분리하기 위해 부분적으로 선택됨.

✓ 암컷 – 고용량(300mg/kg BID): 암컷에 대한 28일 반복투여에서 시험한 최고 용량은 175mg/kg BID임. 해당 용량은 NOAEL이었고 결과는 주로 표적 기전과 관련될 가능성이 높은 영향으로 제한됨. 14일간의 예비 시험에서, 시험한 최고 용량은 375mg/kg BID임. 이 용량은 골수에 대한 영향으로 인해 MTD에 근접했을 가능성이 있음. 증가된 시험 기간을 고려하면서 내약성의 한계를 탐색하려는 노력의 일환으로, 300mg/kg BID를 고용량으로 선

택했음. 이 용량은 유해한 영향을 일으킬 것으로 예상되었지만 15주 동안은 내약성이 있을 것으로 예상됨.

✓ 암컷 - 저용량(60mg/kg BID): 저용량은 랫드에 대한 28일 반복투여 시험의 중간 용량을 반복했음. 고용량에서 발견된 모든 결과의 용량 반응성을 평가할 수 있도록 두 번째 용량 수준이 포함됨; 따라서, 이 두 번째 용량 수준은 높은 용량으로부터의 노출과 명확하게 분리하기 위해 부분적으로 선택됨.

- (사망례) 5마리의 예정되지 않은 사망이 관찰됨. 사망 패턴은 용량 및 기간 관련이 아니었기에 약물 투여와 관련된 것은 없음.

Table 7: Unscheduled Deaths in LOXO-305-TOX-018

Study - Animal #	Sex	Dose Level (mg/kg BID)	Day of Death	Cause of death
TDAR - 1510	Female	0	5	Undetermined
Tox - 2003	Male	50	89	Undetermined
TDAR - 2014	Male	50	67	Accidental fall
TK - 2021	Male	50	100	Undetermined
TDAR - 4509	Female	300	11	Undetermined

Abbreviations: BID = twice a day, TDAR = T-cell Dependent Antibody Reaction; Tox = toxicology; TK = toxicokinetics

- (체중 변화) 수컷 500mg/kg군에서 체중 감소가 투여기간 내내 지속되었음. -12%로 감소 수준이 높지 않으며, 임상 증상의 특이사항이 관찰되지 않았기에 독성으로 간주되지 않음.
- (혈액학) 수컷 500mg/kg군에서 글로불린 농도 최소 감소, 암컷 ≥60mg/kg에서 글로불린 농도 중간정도 감소 및 알부민/글로불린 비율 증가, 암컷 300mg/kg군에서 단백질 농도의 경미한 감소가 관찰됨.
- (임상 화학)

✓ (AST 및 크레아티닌 키나제 활성) 수컷 ≥50mg/kg에서 최소~경미하게 감소, 암컷 ≥60mg/kg에서 경미하거나 중간 정도의 감소함.

✓ (빌리루빈) 암컷 300mg/kg 및 수컷 500mg/kg에서 최소 증가함.

✓ (요소질소) 암컷 300mg/kg에서 약간 감소함.

✓ (칼륨) 수컷 ≥50mg/kg, 암컷 ≥60mg/kg에서 약간 감소함.

- (림프 기관의 영향) B 림프구 수를 감소시켰으며, KLH 접종에 대한 1차 및 2차 체액성 면역 반응을 일으키는 동물의 능력을 감소시킴. 비장 무게는 14~39% 감소와 최소 내지 중등도의 비장 림프구 세포질 감소를 동반함. 500mg/kg군의 수컷 1마리에서 작은 비장이 관찰됨.
- (면역계의 영향) 혈액과 비장의 T, B, 및 NK 림프구 균형에 변화가 관찰됨. B 세포의 상대적 수준이 감소하여 다른 림프구 유형의 상대적 수준이 증가했는데, 이는 약물의 예상되는 약리학적 효과임. 이 변화는 일반적으로 암수컷 모든 용량 수준에서 혈액과 비장에서 관찰됨. 대조적으로, 흉선에서는 면역표현형 영향이 없었음. 투여 종료시, 혈액 및 비장 B 림프구의 상대적 수준이 최대 39%까지 감소했으며 절대 수치는 최대 76%까지 감소함. 이 변화에는 T 림프구의 최대 40%와 도움(helper) T 림프구의 최대 48%에서 상대적 수준의 증가를 동반함. 세포독성 T 림프구에 미치는 영향이 적기 때문에, 도움 T 림프구: 세포독성 T 림프구의 비도 증가함. NK 세포의 증가도 관찰됨. 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanin, KLH) 예방접종 후, 퍼토브루티닙은 수컷과 암컷의 모든 용량 수준에서 1차 및 2차 TDAR을 감소시킴. 이는 항-KLH IgM 및 IgG 반응의 감소와 비반응자의 증가로 표현됨. 이 결과는 항-KLH 항체 반응을 일으키지 못한 동물의 수 때문에 500mg/kg BID의 수컷에서 유해한 결과임. 암수컷의 모든 용량 수준에서 최소 내지 중등도의 림프절 적혈구식균증이 관찰됨.

✓ (췌장) ≥50mg/kg에서 랑게르한스섬 내부와 주변, 하악 및 장간막 림프절에서 병변이 관찰됨.

- (TK) 105일차에 수컷 및 암컷의 평균 Cmax는 각 1.38 및 20.8μg/mL, AUC는 19.1 및 369hr·μg/ml임.

Appendix 16

Parameter	Administered LY3527727			
	100 mg/kg/day (50 mg/kg BID)	120 mg/kg/day (60 mg/kg BID)	600 mg/kg/day (300 mg/kg BID)	1000 mg/kg/day (500 mg/kg BID)
Sex	M	F	F	M
Number	(N = 3)	(N = 3)	(N = 3)	(N = 3)
LY3527727				
Day 1				
T_{max} (hr)	13	13	13	13
C_{max} (µg/mL)	0.863 ± 0.200	4.50 ± 1.46	12.8 ± 3.50	3.17 ± 0.814
$AUC_{(0-12)}$ (hr*µg/mL)	6.04	28.1	94.1	22.9
$AUC_{(12-24)}$ (hr*µg/mL)	3.60	35.2	126	14.1
$AUC_{(0-24)}$ (hr*µg/mL)	9.65 ± 1.38	63.4 ± 4.19	220 ± 18.6	37.1 ± 7.53
Day 28				
T_{max} (hr)	13	13	16	4
C_{max} (µg/mL)	0.701 ± 0.0823	5.94 ± 1.93	15.9 ± 4.81	2.90 ± 0.615
$AUC_{(0-12)}$ (hr*µg/mL)	5.32	42.8	127	21.8
$AUC_{(12-24)}$ (hr*µg/mL)	4.53	39.9	164	16.2
$AUC_{(0-24)}$ (hr*µg/mL)	9.85 ± 0.528	82.8 ± 10.4	291 ± 40.1	38.0 ± 6.64
Day 105				
T_{max} (hr)	13[a]	13	1	4
C_{max} (µg/mL)	1.38 ± 0.202[a]	7.98 ± 1.19	20.8 ± 0.575	4.99 ± 1.38
$AUC_{(0-12)}$ (hr*µg/mL)	10.3[a]	61.8	183	36.9
$AUC_{(12-24)}$ (hr*µg/mL)	8.78[a]	64.3	186	26.1
$AUC_{(0-24)}$ (hr*µg/mL)	19.1 ± 7.39[a]	126 ± 6.37	369 ± 50.9	63.0 ± 4.69

Note = all parameters were calculated relative to the start of the first daily dose
$AUC_{(0-12)}$ = The area under the concentration versus time curve from 0 to 12 hours post first daily dose; $AUC_{(12-24)}$ = The area under the concentration versus time curve from 12 to 24 hours post first daily dose; $AUC_{(0-24)}$ = The area under the concentration versus time curve from 0 to 24 hours post first daily dose; C_{max} = Maximum observed concentration; F =Female; M = Male; N = Number of animal/time point; T_{max} = Time of maximum observed concentration [a] N = 2 for the 4- and 16-hour post first dose time points on Day 105 due to the unscheduled euthanasia of Male No. 2021 on Day 100

- (결론) 사망례는 5마리가 안락사되었으나 이는 약물 관련성은 없으며, 약물 노출은 일반적으로 용량이 증가하면서 증가하고, 낮은 용량에도 불구하고 노출은 일반적으로 수컷에 비해 암컷에서 더 높았음. 약물 관련 영향은 체중 감소, 림프 기관 및 면역체계 영향, 랫드 특이적 췌장 병변이 관찰되었으며, 림프 기관에 대한 영향은 B 림프구의 상대적 감소와 T-세포 의존성 항체반응(T-cell dependnet antibody reponse, TDAR)의 감소 또는 제거를 동반한 세포성 감소로 관찰됨. 이는 약물 작용기전과 관련이 있을 수 있음. NOAEL은 수컷에서 50mg/kg BID, 암컷에서 300mg/kg BID임. 약물 노출은 수컷에 비해 암컷에서 월등하게 높으며, NOAEL일 때 Cmax 및 AUC에 대해 임상용량 대비 각각 (수컷)0.41배/(암컷)6.12 및 (수컷)0.21배/(암컷)4.05배에 해당함.

4.2.2.2. 비글견 반복 투여독성시험

4.2.2.2.1. 비글견에 14일 경구 투여 독성시험(LOXO-305-TOX-004, Non-GLP)

- (목적) 군당 2마리의 암수컷 비글견에 퍼토브루티닙을 0, 15, 35/70, 60/120mg/kg로 14일(2회/1일) 반복 경구투여하여 잠재적 독성 및 TK를 확인하기 위함임.

- (사망례) 암컷 60/120mg/kg군에서 1마리가 11일째 사망함. 이 동물은 투여 제4일 이후에 1.1kg 감소했으며, 구토, 활동 저하, 구부정한 자세, 운동 실조, 탈수 등의 임상 징후가 관찰되었으며, 표적기관에는 위, 골수, 림프 조직임. 위장 영향에는 중등도의 선상 증식 및 국소 침식이 포함되었으며, 비정상적인 장 내용물이 포함되었음. 이러한 위장 영향은 유해했지만 다른 동물에서는 관찰되지 않았음. 현저한 골수 저세포성에는 말초 혈액 백혈구 감소증, 혈소판 감소 및 적혈구 질량 감소가 동반되었음. 이 영향은 유해했으며 시험에 포함된 다른 동물에서도 관찰됨. 여러 림프조직에서 중등도 내지 현저한 림프 고갈이 관찰되었으며, 이는 유해하지 않았지만, 시험에 포함된 다른 약물 투여 동물에서 관찰되었음.
- (골수 변화) 60/120mg/kg군에서 수컷 2마리에서 경미한 골수 세포저하증이 관찰됨. 이는 ≥35/70mg/kg에서 백혈구, 호중구, 기타 백혈구 및 적혈구의 말초 혈액 감소를 동반함.
- (림프 조직의 변화) 모든 약물처리군에서 비장, 림프절, GALT와 같은 림프조직에서 림프 고갈과 적혈구포식증(erythrophagocytosis)이 관찰됨. 이는 동물 복지에 영향을 미치지 않았기에 부정적인 것으로 간주되지 않음. 또한, 60/120mg/kg에서 비장 괴사 및 림프조직 울혈이 관찰됨.

Text Table 4.1: Summary of the Mean LOXO-305 Toxicokinetic Parameters in Dog Plasma

Day	Group	Dose Level (mg/kg dose)	Dose Level (mg/kg/day)	Sex	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	2	15	30	M	941	20.0	11400	NA
				F	1220	16.0	13600	NA
				MF	1080	18.0	12500	NA
	3	35	70	M	2670	18.0	29500	3.74
				F	2700	18.0	29000	4.22
				MF	2680	18.0	29300	3.98
	4	60	120	M	2970	18.0	36300	NA
				F	4110	15.0	44500	NA
				MF	3540	16.0	40400	NA
9	2	15	30	M	1570	1.00	22400	3.14
				F	1690	8.50	18500	3.59
				MF	1630	1.50	20500	3.36
	3	70	140	M	4340	8.50	54600	5.31
				F	4330	18.0	68300	4.69
				MF	4330	16.0	61400	5.00
	4	120	240	M	7090	15.0	107000	NA
				F	6120	8.50	108000	3.95
				MF	6610	15.0	108000	3.95
14	2	15	30	M	1560	8.50	17300	NA
				F	1470	11.0	16700	NA
				MF	1510	9.00	17000	NA
	3	70	140	M	4080	1.00	51300	NA
				F	4090	1.00	36000	5.80
				MF	4090	1.00	43700	5.80
	4	120	240	M	5390	1.00	79400	5.77
				F	3940	0.00	36400	5.67
				MF	4910	0.00	65100	5.72

MF =Combined male and female
NA = Not applicable
Note: Median values are presented for T_{max}
Notes: Doses were administered twice daily, 12 hours (± 30 minutes) apart. Dosing at the higher dose level for Groups 3 and 4 began on Day 9.

- (결과) 60/12mg/kg에서 내약성이 없었으며, 퍼토브루티닙에 의한 영향은 위, 골수, 림프조직에서 관찰되었으며, 60/12mg/kg에서 골수 영향 및 사망례에 의해 NOAEL은 35/70mg/kg BID임.

4.2.2.2.2. 비글견에 28일 경구 투여 독성시험(LOXO-305-TOX-008, GLP)

- (목적) 군당 5마리의 암수컷 비글견에 퍼토브루티닙을 0, 10/5, 30/10, 90/60mg/kg로 28일(2회/1일) 반복 경구 투여하여 잠재적 독성 및 TK를 확인하기 위함임.

- (사망례) 90/60mg군의 모든 동물은 13일에 안락사함. 활동저하, 탈수, 체온 상승, 점액질 또는 붉은색 대변, 호중구 감소가 관찰됨.
- (임상 징후) 30mg/kg군에서 활동저하, 누운 상태, 비정상적인 대변, 구토, 체온 상승 등 심각성으로 인해 9일차부터 투약을 중단함. 12일째에 용량을 줄여 투여함. 용량 감소 이후 주로 대변 이상의 변화가 관찰됨.
- (체중 및 사료 섭취량 변화) 통계적 유의하지 않지만 1주차에 90/60mg/kg군의 수컷에서 체중감소가 관찰됨
- (골수의 영향) 90/60mg/kg군의 수컷 2마리에서 골수 세포질의 최소 및 약간 감소가 관찰되었으며, 이는 혈액학 소견과 상관관계가 있음(백혈구 및 호중구수가 중등도에서 심각하게 감소하고, 백혈구도 전반적으로 감소, 혈소판수가 중간에서 현저하게 감소, 림프구수와 적혈구량이 약간에서 중간 정도 감소함). 저중고 용량에서도 호중구의 경미하거나 현저한 감소, 단핵구의 경미한 감소, 림프구의 경미한 감소, 호산구의 경미한 감소, 적혈구량의 최소 감소가 관찰되었으며, 투여가 끝날 무렵 부분적으로 해소됨. 혈액학 변화와 함께 이 골수 영향은 관찰의 심각성으로 인해 고용량에서 불리한 것으로 간주됨.
- (림프 기관의 영향) 모든군에서 비장, 흉선, 림프절, 및 장 관련 림프조직에서 관찰됨. 림프구의 최소 또는 현저한 감소, 최소 내지 중등도의 적혈구포식증 및 부비동 적혈구, 최소 또는 약간의 혼합 세포 침윤 등이 관찰되었으며, 이는 순환 림프구의 말초 감소를 동반함. 이 결과는 흉선 내 림프구의 현저한 감소로 인해 고용량에서 불리한 결과를 가져옴.
- (위장관계의 영향) 고용량군에서 대장의 조직학적 변화가 관찰됨(최소 내지 현저한 혼합 세포 염증, 경미하거나 현저한 괴사, 최소 내지 중등도의 출혈이 관찰되었으며, 이는 붉은색으로 변색된 맹장의 육안소견과 상관관계가 있음. 고용량군의 1마리에서 장중첩 소견이 현미경으로 확인되었으며, 피브리노겐의 증가는 위장관이나 폐의 염증 변화와 관련이 있을 가능성이 높음. 알부민의 경미한 감소와 콜레스테롤의 증가도 위장과 관련이 있을수 있음. 이러한 위장 영향은 발견의 심각성으로 인해 불리한 것으로 간주됨.

- (ECG 영향) 중농도에서 6.3% 및 15msec의 교정된 QT 간격(QTc) 연장이 26일차에 감지됨.
  ⇒ 이는 규모가 작기 때문에 불리한 것으로 간주되지 않으며, 사람에서 위험성을 나타내지 않음
- (폐의 영향) 고용량군에서 폐에서 경미하거나 심각한 혼합 세포 염증과 경미 내지 중간 정도의 출혈이 관찰되었으며, 이는 약물 관련 거시적 소견인 융기 부위 또는 붉게 변색된 엽과 상관관계가 있음. 이 발견은 심각성으로 인해 90/60mg/kg에서 불리한 것으로 간주됨.

Text Table 4.1: Summary of the Mean LOXO-305 Toxicokinetic Parameters in Dog Plasma

Interval (Day)	Dose Group	Dose Level (mg/kg/dose)	Dose Level (mg/kg/day)	Sex	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2(\beta)}$ (h)	$t_{1/2(24)}$ (h)
1	2	10	20	M	925	2.00	13400	NA	4.63
				F	1350	4.00	18700	4.58	5.72
				MF	1130	3.00	16100	4.58	5.18
	3	30	60	M	2700	2.00	33800	4.34	NA
				F	2630	4.00	41300	NA	NA
				MF	2670	4.00	37600	4.34	NA
	4	90	180	M	5410	8.00	79000	NA	NA
				F	7020	4.00	107000	NA	NA
				MF	6220	6.00	92900	NA	NA
4	2	10	20	M	1920	4.00	30000	3.61	NA
				F	1880	4.00	30000	NA	NA
				MF	1900	4.00	30000	3.61	NA
	3	30	60	M	5580	4.00	86200	NA	NA
				F	4010	4.00	58800	NA	5.06
				MF	4780	4.00	72500	NA	5.06
	4	90	180	M	7320	4.00	119000	NA	NA
				F	6590	4.00	124000	NA	NA
				MF	6960	4.00	121000	NA	NA
14	2	5	10	M	977	2.00	13500	5.06	NA
				F	840	2.00	12300	5.13	NA
				MF	908	2.00	12900	5.08	NA
	3	10	20	M	1040	4.00	16100	3.87	NA
				F	1770	2.00	20900	4.44	NA
				MF	1460	2.00	18800	4.06	NA
28	2	5	10	M	935	2.00	14200	4.57	NA
				F	1210	4.00	18400	5.68	NA
				MF	1070	2.00	16300	4.85	NA
	3	10	20	M	2030	2.00	30500	NA	NA
				F	1560	4.00	24900	4.47	NA
				MF	1790	3.00	27700	4.47	NA

MF = Combined male and female.
NA = Not applicable due to the lack of a distinct elimination phase.
Notes: Median values are presented for T_{max}. Individual T_{max} values occurring following the second daily dose were normalized appropriately.
Animals were dosed twice daily. Doses were given 12 hours apart, ±30 minutes (based on the first animal dosed sex group from the previous dose).
Animals in Group 4 were sacrificed at an unscheduled interval on Day 13 of the dosing phase.
The dose administered to Group 3 animals was reduced to 10 mg/kg dose BID starting with the p.m. dose on Day 12.
The dose administered to Group 2 animals was reduced to 5 mg/kg dose BID starting with the a.m. dose on Day 11.

- (결과) 90/60mg/kg 및 30mg/kg에서 내약성이 좋지 않았으며, 90/60mg/kg군의 모든 동물은 13일째 안락사하였으며, 30mg/kg은 10mg/kg으로 10mg/kg은 5mg/kg으로 용량을 낮췄음. 퍼토브루티닙의 주요 영향은 골수, 림프조직, 위장관, 폐에서 관찰되었으며, 모두 회복되었음. ≥30/10mg/kg군에서 골수, 위장관, 폐의 변화가 관찰됨에 따라 NOAEL은 10/5mg/kg BID임.

4.2.2.2.3. 비글견에 15주일 경구 투여 독성시험(LOXO-305-TOX-017, GLP)

- (목적) 군당 4마리의 암수컷 비글견에 퍼토브루티닙을 0, 0.5, 2.5, 5mg/kg로 15주(2회/1일) 반복 경구투여하여 잠재적 독성을 확인하기 위함임.
- (용량의 적합성) 28일 비글견 시험에서 퍼토브루티닙의 결정형을 투여한 비글견에서 관찰된 노출의 가변성으로 인해, 이 3개월 개 시험에서는 분무-건조 분산액을 사용함. 형태의 변화로 인해 용량-노출 관계가 변경됨; 따라서, 28일 비글견 시험의 용량 수준이 아닌 특정 노출 수준을 목표로 하는 용량 수준이 사용됨. 28일 비글견 시험에서 30mg/kg BID는 내약성이 없었으며, 제4일에 30mg/kg BID에서 노출은 72,500ng·h/mL임.
  - ✓ 고용량(5mg/kg BID): 이 용량 수준의 목적은 비글견에서 퍼토브루티닙의 내약성 한계를 탐색하는 것임. 이 용량은 61,000ng·h/mL의 노출을 제공할 것으로 예상되었으며, 이는 이전 시험에서 허용되지 않은 노출 수준보다 낮았지만 허용 한계에 가까울 가능성이 높았음.
  - ✓ 중간 용량(2.5mg/kg BID): 이 용량 수준의 목적은 이 3개월 시험의 전체 기간 동안 허용될 것으로 예상되는 용량을 확보하는 것임. 이전 시험에서 허용된 저용량(0.5mg/kg BID): 이 용량 수준의 목적은 더 높은 용량 수준에서 관찰된 모든 결과의 용량 반응성을 평가하는 것임. NOAEL이 될 것으로 예상됨.
- (사망례) 없음
- (임상 증상, 체중 변화, 사료섭취량, 심전도, 혈액응고, 소변검사, 장기 중량 및 육안관찰) 변화 없음.

- (안과학) 5mg/kg군의 2마리에서 양측 눈에 대한 변화가 관찰되었으며, 이는 최소 내지 경도의 각막 상피 유사분열 증가, 경도의 각막 상피 증식, 최소의 각막 상피 단세포 괴사, 경도의 각막 침식, 경도의 각막 궤양, 최소 내지 경도의 각막 기질 섬유화, 최소 내지 경도의 기질 혼합 세포 침윤 등이 포함됨.
- (혈액학) 6주차에 암컷 ≥2.5mg/kg에서 적혈구 질량 매개변수(헤마토크릿, 헤모글로빈 및 적혈구수)의 최소 내지 경미한 일시적 감소가 관찰되었으며, 이는 15주차의 5mg/kg에서도 관찰됨.
- (임상 화학)

✓ (알부민 및 단백질) 6주차에 암컷 5mg/kg군에서 알부민의 미미한 감소와 총 단백질 농도가 감소됨

✓ (인 농도) 6주 및 15주차에 수컷 ≥0.5mg/kg에서 용량과 관련되지 않은 인의 농도가 최소 감소됨

✓ (B 림프구) 약물을 투여한 모든 그룹에서 시간이 지남에 따라 B 림프구가 감소되었으며, 이 변화의 규모는 5mg/kg군에서 수컷에 비해 암컷에서 더 뚜렷하게 나타남. B 림프구의 감소는 음성대조군과 비교하여 총 T세포, 헬퍼 T세포 및 세포독성 T세포의 증가를 동반하였으며, 이 증가는 6주차보다 15주차에 더 두드러짐

- KLH 접종 후, 퍼토브루티닙은 모든 용량 수준에서 1차 및 2차 항-KLH IgM 반응을 감소시킴. 그러나, 대부분의 동물은 검출 가능한 항-KLH IgM 반응을 보임. 항-KLH IgG 반응에는 영향이 없음. 제33일에 감소된 KLH IgG 반응은 일차 IgG 반응의 동역학 지연과 관련이 있을 가능성이 높음.
- (조직학) 약물 투여 모든군에서 림프조직(GALT 및 장간막 림프절) 및 수컷 5mg/kg군의 눈(각막)에서 변화가 관찰됨
- (TK) 최대 농도 도달 시간(Tmax)이 일반적으로 1일, 28일, 105일차에 첫 번째 일일 투여후 1시간에 관찰되었으며, 전신 노출 증가(평균 Cmax 및 AUC)가 투여량 비례보다 더 큰 경향으로 관찰됨

Appendix 15

Parameter	Administered LY3527727 Dose								
	1 mg/kg/day (0.5 mg/kg BID)			5 mg/kg/day (2.5 mg/kg BID)			10 mg/kg/day (5 mg/kg BID)		
Sex	M (N = 4)	F (N = 4)	M + F (N = 8)	M (N = 4)	F (N = 4)	M + F (N = 8)	M (N = 4)	F (N = 4)	M + F (N = 8)
LY3527727									
Day 1									
T_{max} (hr)	7.25 ± 7.23[a]	4.25 ± 6.50[b]	5.75 ± 6.56[a]	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
C_{max} (µg/mL)	0.171 ± 0.0312	0.159 ± 0.0497	0.165 ± 0.0389	1.13 ± 0.238	1.11 ± 0.196	1.12 ± 0.202	2.96 ± 0.483	3.07 ± 0.634	3.02 ± 0.525
$AUC_{(0-12)}$ (hr*µg/mL)	0.551 ± 0.0543	0.572 ± 0.0918	0.562 ± 0.0708	4.01 ± 0.801	4.00 ± 0.540	4.00 ± 0.632	10.1 ± 0.908	10.1 ± 2.30	10.1 ± 1.62
$AUC_{(12-24)}$ (hr*µg/mL)	0.891 ± 0.259	0.721 ± 0.269	0.806 ± 0.261	4.36 ± 0.799	3.95 ± 0.804	4.15 ± 0.775	12.1 ± 1.93	10.5 ± 1.41	11.3 ± 1.78
$AUC_{(0-24)}$ (hr*µg/mL)	1.44 ± 0.214	1.29 ± 0.273	1.37 ± 0.241	8.36 ± 1.53	7.95 ± 0.762	8.16 ± 1.14	22.2 ± 2.57	20.6 ± 3.02	21.4 ± 2.73
Day 28									
T_{max} (hr)	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	4.25 ± 6.50[b]	2.63 ± 4.60[b]	1.00 ± 0.00	4.00 ± 6.00[b]	2.50 ± 4.24[a]
C_{max} (µg/mL)	0.226 ± 0.0480	0.257 ± 0.0480	0.241 ± 0.0475	1.48 ± 0.446	1.59 ± 0.940	1.54 ± 0.684	4.51 ± 0.456	5.12 ± 1.16	4.82 ± 0.876
$AUC_{(0-12)}$ (hr*µg/mL)	0.954 ± 0.189	1.08 ± 0.154	1.01 ± 0.173	6.76 ± 2.20	6.83 ± 4.67	6.80 ± 3.38	19.8 ± 4.07	20.6 ± 3.94	20.2 ± 3.73
$AUC_{(12-24)}$ (hr*µg/mL)	1.22 ± 0.221	1.13 ± 0.375	1.18 ± 0.289	4.35 ± 1.32	7.59 ± 1.94	5.97 ± 2.31	17.6 ± 8.15	24.7 ± 6.10	21.2 ± 7.66
$AUC_{(0-24)}$ (hr*µg/mL)	2.18 ± 0.360	2.21 ± 0.434	2.19 ± 0.369	11.1 ± 3.29	14.4 ± 6.60	12.8 ± 5.14	37.5 ± 12.0	45.3 ± 9.46	41.4 ± 10.9
Day 105									
T_{max} (hr)	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
C_{max} (µg/mL)	0.258 ± 0.0491	0.275 ± 0.0544	0.265 ± 0.0400	1.40 ± 0.346	2.06 ± 0.441	1.73 ± 0.506	3.95 ± 0.526	3.90 ± 1.03	3.93 ± 0.755
$AUC_{(0-12)}$ (hr*µg/mL)	1.10 ± 0.152	1.14 ± 0.0911	1.12 ± 0.118	6.72 ± 1.44	8.56 ± 2.18	7.64 ± 1.97	16.3 ± 1.85	21.0 ± 3.87	18.7 ± 3.76
$AUC_{(12-24)}$ (hr*µg/mL)	1.18 ± 0.214	1.26 ± 0.378	1.22 ± 0.288	7.10 ± 1.35	8.74 ± 2.18	7.92 ± 1.89	15.9 ± 2.62	23.9 ± 1.98	19.9 ± 4.80
$AUC_{(0-24)}$ (hr*µg/mL)	2.27 ± 0.287	2.40 ± 0.296	2.34 ± 0.279	13.8 ± 2.57	17.3 ± 4.23	15.6 ± 3.74	32.2 ± 4.23	44.9 ± 5.57	38.6 ± 8.18

Note: All parameters were calculated relative to the start of the first daily dose.
$AUC_{(0-12)}$ = The area under the concentration versus time curve from 0 to 12 hours post first daily dose, $AUC_{(12-24)}$ = The area under the concentration versus time curve from 12 to 24 hours post first daily dose; $AUC_{(0-24)}$ = The area under the concentration versus time curve from 0 to 24 hours post first daily dose; C_{max} = Maximum observed concentration; F = Female; M = Male; N = Number of animals; T_{max} = Time of maximum observed concentration.
[a] Individual T_{max} was 1, 13, or 14 hours post the first daily dose. Of note, T_{max} = 13 and 14 hours correspond to 1 and 2 hours post the second daily dose, respectively. [b] Individual T_{max} was 1 or 14 hours post the first daily dose. Of note, T_{max} = 14 hours corresponds to 2 hours post the second daily dose. [c] Individual

- (결론) 암수컷 비글견에 퍼토브루티닙을 0, 0.5, 2.5, 5mg/kg BID로 15주 동안(2회/일) 경구투여한 결과, 사망례는 없었으며, 암수컷 모두에서 노출은 용량이 증가함에 따라 증가하였으며, 주요 영향은 각막과 림프 기관에서 관찰되었음. 또한 퍼토브루티닙은 KLH 예방접종 후 B 림프구 감소와 TDAR 감소를 유발함. 5mg/kg BID에서 유해한 눈 영향으로 인해 NOAEL은 2.5mg/kg BID임. 이는 Cmax 및 AUC에 대해 임상용량 대비 각각 0.41~0.61, 0.15~0.19배에 해당함.

임상 대비 노출값은 아래표에 제시되었음.

	비임상				임상대비 배수	
	NOAEL(mg/kg)		Cmax(µmol)	AUC0-24(µmol·h/L)	Cmax*	AUC0-24*
15주 랫드	50	M	1,380	19,100	0.41배	0.21배
	300	F	20,800	369,000	6.12배	4.05배

15주 비글견	2.5	M	1,400	13,800	0.41배	0.15배
		F	2,060	17,300	0.61배	0.19배

* 임상용량으로 투여했을때의 200mg QD일 때 Cmax는 3,700ng·ml이며, AUC0-24hr는 91,000ng·hr/mL임

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.3.1. 퍼토브루티닙에 대한 박테리아 복귀돌연변이 분석 시험(LOXO-305-TOX-009, GLP)

- (시험 디자인) 살모넬라 균주(S. typimurium) 4종(TA98, TA100, TA1535, TA1537) 과 대장균(E. coli) 1종(WP2 uvrA/pKM101)의 박테리아를 이용하여 퍼토브루티닙을 6.67, 10.0, 33.3, 100, 333, 667, 1,000, 3,333 5,000μg/plate의 농도로 S9에 의한 대사활성화법의 유무에 따라 배양함.

- (결과) 복귀집락수의 실질적 증가가 없으며, 음성임.

4.2.3.2. CHO 세포를 이용한 시험관내 포유류 세포 소핵시험(LOXO-305-TOX-013, Non-GLP)

- (시험 디자인) 퍼토브루티닙을 CHO(Chinese hamster ovary cell)의 포유류 세포에서 S9(+/-)로 3시간 또는 -S9로 24시간 동안 배양하여 소핵을 유도할 가능성을 평가함.

- (설정 용량) 3h(+S9): 0, 20, 30, 50, 100, 130μg/ml, 3h(-S9): 0, 30, 70, 130μg/ml, 24h(-S9): 0, 0.5, 1, 2, 5μg/ml임
- (결과) 소핵 발생의 실질적 증가가 없으며, 음성임.

4.2.3.3. 인간 말초 혈액 림프구의 시험관내 포유류 세포 소핵시험(LOXO-305-TOX-010, GLP)

- (시험 디자인) 퍼토브루티닙을 HPBL(Human peripheral blood lymphocyte)의 포유류 세포에서 S9(+/-)로 4시간 또는 -S9로 24시간 동안 배양하여 소핵을 유도할 가능성을 평가함.

- (설정 용량) 4h(+S9): 0, 50, 100, 225μg/ml, 4h(-S9): 0, 50, 120, 150μg/ml, 24h(-S9): 0, 5, 12, 16μg/ml임.
- (결과) 퍼토브루티닙은 본 실험 조건에서 인간말초혈액림프구를 사용한 시험관 내 S9(±) 포유류 소핵 시험에서 소핵 유도에 대해 양성으로 나타남.

4.2.3.4. 인간 말초 혈액 림프구의 시험관내 포유류 세포 소핵시험(LOXO-305-TOX-014, GLP)

- (시험 디자인) 퍼토브루티닙을 HPBL(Human peripheral blood lymphocyte)의 포유류 세포에서 -S9로 24시간 동안 배양하여 염색체의 clastogenic(구조적 이상) 및 aneugenic(수적 이상)을 FISH(Fluorescence in situ hybridisation)로 평가하기 위함임.

Table 12: Micronucleus Staining Frequency in HPBL Exposed to Pirtobrutinib

Duration: (treatment/harvest)	4h/24h		4h/24h		24h/24h	
Metabolic (S9) Activation:	-		+		-	
Treatment Group	μg/mL[a]	%[b]	μg/mL[a]	%[b]	μg/mL[a]	%[b]
Vehicle control	0	0.4	0	0.5	0	0.35
Pirtobrutinib Low Dose	50	0.85*	50	0.55	5	1.5**
Pirtobrutinib Mid Dose	120	1.3**	100	1.2**	12	4.0**
Pirtobrutinib High Dose	150	3.5**	225	3.3**	16	3.7**

Abbreviations: h = hours, HPBL = human peripheral blood lymphocytes
Fishers's Exact Test: * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$
[a] Concentration of pirtobrutinib that cells were exposed to
[b] Percentage of micronucleated binucleated cells per dose

Table 13: Micronucleus and Centromere Staining Frequency in HPBL Exposed to Pirtobrutinib

Pirtobrutinib Conc (µg/mL)	Cytotoxicity[a] (%)	MNBN Cell Freq (%)	Centromere+[b] (%)
0 (control)	--	0.40	NC
1.25	0	0.35	NC
2.5	3	0.65	NC
5	5	0.40	NC
12	29	4.7*	67
16	54	10*	79

Abbreviations: Conc = concentration, DMSO = dimethylsulfoxide, Freq = frequency, HPBL = human peripheral blood lymphocytes, MN-BN = bi-nucleated cells with micronuclei, NC=not calculated

*Fisher's Exact test: $p \leq 0.001$

[a] Based on replication index relative to DMSO vehicle control

[b] Percentage of cells that were centromere positive

- (결과) 퍼토브루티닙은 본 실험 조건에서 인간말초혈액림프구를 사용한 시험관 내 -S9 포유류 소핵 시험에서 소핵 유도에 대해 양성으로 나타났으며, Pan-centromeric DNA 프로브와 함께 FISH를 사용하면 분석된 ≥12μg에서 주로 aneugenic(이수체 유발성, 염색체 손실)을 통해 소핵이 생성된다는 사실을 입증함.

4.2.3.5. 랫드 대상 경구투여를 통한 퍼토브루티닙에 대한 단회 소핵시험(LOXO-305-TOX-016, GLP)

- (실험 디자인) 군당 6마리의 암수컷 SD 랫드에 퍼토브루티닙을 0, 250, 500, 1,000, 2,000mg/kg으로 단회 경구투여함. 투여 후 골수 내 다염성 적혈구에서 소핵을 유도하는지를 평가함.

Table 7: Tabulated Summary of the TK Results for LOXO-305

Sex	Dose (mg/kg)	AUC_{inf} (h*ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{0-24} (h*ng/mL)	AUC_{0-48} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)
Male	250	37500	37400	33500	37400	2780	5.15	3.00
	500	NC	30700	30700	34500	1980	NC	3.00
	1000	35800	34800	29500	34800	2990	9.59	3.00
	2000	NC	57100	49600	57100	3620	NC	3.00
Female	250	NC	325000	218000	325000	14600	NC	8.00
	500	NC	406000	290000	406000	17400	NC	8.00
	1000	NC	314000	253000	314000	16400	NC	8.00
	2000	NC	560000	360000	560000	25900	NC	8.00
NC= Not Calculated								

- (결과) TK 분석에 따르면, 퍼토브루티닙의 혈장 농도는 일반적으로 용량비례방식보다 적게 증가하였으며, AUC 및 Cmax는 수컷보다 암컷에서 높은 노출을 보임. 본 연구 조건에서 퍼토브루티닙의 소핵분석은 음성으로 관찰됨.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. (Segment I) 생식능 및 초기 배자 발달

- 미수행

4.2.4.2. (Segment II) 배·태자 발달 독성 시험

4.2.4.2.1. 임신한 랫드의 배·태자 발달 독성시험(LOXO-305-TOX-019, GLP)

- (시험 디자인) 임신한 SD 랫드를 군당 6마리로 구성하여 퍼토브루티닙을 0, 25, 75, 375, 500mg/kg/day 용량으로 임신 6~17일(11일 동안)에 1일 2회 반복 경구투여함.

- (사망례) 없음. 대조군의 암컷 1마리에서 부러진 뼈를 나타내는 임상소견으로 교배 14일에 안락사되었음. 이는 부어오른 왼쪽 뒷발, 부신비대, 비장의 유착, 창백한 병소 및 확대, 간의 창백한 병소 등 임상 관찰이 관찰되었으며, 이는 산발적이며, 부수적인 것으로 간주됨.
- (모체 독성) 모체에 대한 부작용은 없으며, NOAEL은 500mg/kg BID임.

- (난소 및 자궁 변화) 500mg/kg BID에서 암컷 1마리가 새끼 전체의 퇴화를 보였기 때문에 500mg/kg BID에서 총 퇴화의 수가 증가하고 착상 후 손실이 더 높았음.
- (태자 독성) 500mg/kg에서 약 10%의 사망률이 관찰되었으며, 이는 태자 기형 및 변이와 태자 성장에 대한 영향으로 구성되고, 배·태자 발달의 NOAEL은 75mg/kg BID임.
- [≥375mg/kg의 주요 변화] 태자 체중이 유의적으로 감소, 요관이 없음, 신장이 작거나 없거나, 위치가 잘못되었거나 기형, 난소의 위치가 잘못됨, 자궁 기형, 요관의 심한 확장, renal papillae(신장 유두)가 없거나 심하게 작음, 요추궁의 골화, 흉골 기형
- (결론) 500mg/kg에서 더 높은 흡수 횟수와 더 높은 착상 후 손실로 태자 사망률이 입증되었으며, 태자 기형과 태자 성장에 대한 태자 독성에 의해 ≥375mg/kg에서 배·태자 발달에 대한 부작용이 관찰되었으며, 이를 바탕으로 NOAEL은 500mg/kg/day로 간주되었음. 퍼토브루티닙이 착상 후 소실 증가, 태자 무게 감소, 신장, 요로, 난소, 자궁 및 뼈의 기형 및 변이를 유발함. 이 효과들은 모체 독성없이 200mg QD에서의 사람 노출보다 3배 미만으로 높은 전신 노출에서 발생함. 가임여성에게는 적절한 피임법 사용에 대한 적절한 표시기재사항을 통해 이 위험성을 알려주어야 함.

4.2.4.3. (Segment III) 출생 전·후 발생 모체 기능 시험

- 미수행

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 미수행

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.6.1. 퍼토브루티닙의 광반응성 평가

4.2.6.1.1. 생체외 광반응성 평가(LOXO-305-TOX-005, GLP)

- (방법) NRU 분석을 통해 자외선 조사가 없는 상태(-UVR)에서 퍼토브루티닙에 노출된 섬유모세포의 생존력과 비교해 화합물과 자외선 조사(+UVR)에 노출된 BALB/c 3T3 마우스 섬유모세포의 상대적 생존율 감소를 측정함.

Table 16: In-vitro Phototoxicity Assay Results

Treatment	IC_{50} (µg/mL) -UVR[a]	IC_{50} (µg/mL) +UVR[b]	PIF[c]	MPE[c]	Phototoxic Potential[e]	UVR Survival[d] (%)	Average OD_{540}[d]
Promethazine (Assays 3 & 4)[f]	35	0.96	37	0.51	Yes	87	0.87
Pirtobrutinib (Assay 3)[f]	--	--	*1*	0.013	No	76	0.78
Pirtobrutinib (Assay 4)[f]	--	--	*1*	-0.040	No	83	0.83

Abbreviations: IC_{50} = concentration causing 50% inhibition; MPE = mean photo effect; OD_{540} = optical density at 540 nm; PIF= photoirritancy factor; UVR = ultraviolet radiation

[a] UVR: Cytotoxicity: without UVR exposure

[b] +UVR: Phototoxicity: With exposure to 5 J/cm² of UVA and 23 mJ/cm² of UVB in the range-finding and 25 mJ/cm² of UVB in the definitive assays.

[c] The criterion for phototoxic is PIF > 5, MPE > 0.150, or both.

[d] The assay cell viability criteria are $OD_{540} \geq 0.400$ and UVR Survival of > 80%

[e] If both IC50(-UVR) and IC50(+UVR) cannot be calculated (the test article does not show cytotoxicity without or with UVR exposure), this indicates a lack of phototoxic potential.

[f] Definitive assays 1 and 2 were repeated due to a technical error. While the results of Assay 1 and 2 were also negative for phototoxic potential, the results of these assays were not used in the determination of phototoxic potential.

- (결과) NRU 분석 결과, 퍼토브루티닙에 대한 광독성 결과 음성임.

4.2.6.1.2. 랫드에 2주 동안(2회/일) 경구투여후 불순물 평가(LOXO-305-TOX-020, GLP)

- (목적) 불순물 LSN3849804 및 LSN3849825이 함유된 퍼토브루티닙을 0 또는 300mg/kg으로 투여함. 비교를 위해 두가지 불순물이 포함되지 않는 퍼토브루티닙을 동일한 조건에서 동일한 용량수준으로 투여함.
- (디자인) 군당 암수컷 각각 10마리의 SD 랫드에 퍼토브루티닙 불순물을 600mg/kg/day으로 2주 동안(1일 2회) 경구 투여한 후 독성을 확인함.
- (용량의 적합성) 랫드 3개월 반복투여독성시험에서 암컷 NOAEL은 300mg/kg BID임.

Table 17: Experimental Design

Group No.	Test Material	Dose Level (mg/kg/day)	Dose Level (mg/kg BID)	Dose Volume (mL/kg)	Number of Animals Main Study M	Number of Animals Main Study F
1	Reference Item[a]	0	0	10	10	10
2	Pirtobrutinib[b]	600	300	10	10	10
3	Pirtobrutinib[c]	600	300	10	10	10

Abbreviations: BID = twice a day, F = female, M = male

[a] Animals in Reference Item/Control group received: 0.5% (w/v) hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) in Ultra-Pure Water.

[b] Pirtobrutinib spiked with new impurities: 0.51% LSN3849804 and 0.52% LSN3849825. Due to measurement of the response factors for these impurities after the Certificate of Analysis was issued, these values may not match the values in the Certificate of Analysis in the study report.

[c] Pirtobrutinib without new impurities.

- (결과) 새로운 불순물 LSN3849804 및 LSN3849825가 첨가된 퍼토브루티닙과 불순물이 없는 퍼토브루티닙과의 차이는 없었음. 따라서, 두 그룹 모두 독성은 없음.

퍼토브루티닙의 경구 투여에 대한 노출 배수

	용량	노출 AUC0-24(ng • h/mL)	노출배수a
인간			
권장용량	200 mg QD	91000b	
랫트			
NOAEL (M)c	50 mg/kg BID	19100e	< 1
MTD (M)c	500 mg/kg BID	63000e	< 1
NOAEL/MTD (F)c	300 mg/kg BID	369000e	4.1x
임신한 랫트			
태자에 대한 영향 (NOEL)i	75 mg/kg BID	106000j	1.2x
태자에 대한 영향 (LOEL)i	375 mg/kg BID	272000j	3.0x
개			
NOAELd	2.5 mg/kg BID	15600f	< 1
MTDd	5 mg/kg BID	38600f	< 1
MTD 초과g	30 mg/kg BID	72500h	< 1

약어: AUC0-24 = area under the plasma concentration vs. time curve(혈장 농도-시간 곡선하 면적); BID = twice a day(1일 2회); F = female(암컷); LOEL= lowest observed effect level(영향이 관찰된 최저 용량수준); M = male(수컷); MTD = maximum tolerated dose(최대 내약량); NOAEL = no observed adverse effect level(유해한 영향이 관찰되지 않는 용량 수준); NOEL = no observed effect level(영향이 관찰되지 않는 용량 수준); QD = once a day(1일 1회).

a 노출 배수는 동물에서의 노출을 사람에서의 노출로 나눈 값이다.

b 탐색적 집단 PK. 이 예비 분석은 명목 PK 수집 시점의 비컴파트먼트법을 사용하여 자료 마감 시점(2020년 9월 30일)에 200mg QD를 투여한 시험 18001의 99명에 근거하였다.

c 랫트에 대한 3개월 반복 투여 독성 시험에서 확인된 NOAEL 및 MTD (Report LOXO-305-TOX-018).

d 개에 대한 3개월 반복 투여 독성 시험에서 확인된 NOAEL 및 MTD (Report LOXO-305-TOX-017).

e 제 105일 노출.

f 제 105일 수컷 및 암컷 노출 평균.

g 28-일 개에 대한 시험에서(Report LOXO-305-TOX-008), 개들은 30 mg/kg BID의 낮은 용량 수준에도 내약성을 나타내지 않았다.

h 제 4일 수컷 및 암컷 노출 평균.

I 랫트에 대한 배태자 발달 시험에서 확인된 NOEL 및 LOEL (Report LOXO-305-TOX-019).

j 교미 후 제 17일의 노출.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 본 약물은 희귀의약품으로 항암제이며, BTK 억제제로 이전에 치료받았던 외투세포림프종 성인 환자의 치료제로 1일 1회 200mg으로 경구로 복용하는 것으로 이는 질환 진행까지 아니면 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 투여하는 약물임.
- 임상 투여 횟수는 1일 1회이지만 비임상에서는 1일 2회로 더 가혹하게 수행되었으며, 인체 대비 랫드 및 비글견에서 더 짧은 퍼토브루티닙의 반감기 때문에 1일 2회로 디자인되었음.
- 비임상 동물시험은 설치류(SD 랫드) 및 비설치류(비글견)로 최대 3개월(15주)까지 반복투여독성시험을 수행하였음.
- 랫드에 3개월(15주) 반복투여 독성시험결과, 약물노출은 일반적으로 용량이 증가하면서 증가하고, 낮은 용량에도 불구하고 노출은 일반적으로 수컷에 비해 암컷에서 더 높았음. 약물관련 영향은 체중, 림프 기관 및 면역체계 영향, 랫드 특이적 췌장 병변이 관찰되었으며, 림프 기관에 대한 영향은 B 림프구의 상대적 감소와 T-세포 의존성 항체반응(TDAR)의 감소 또는 제거를 동반한 세포성 감소로 관찰됨. 이는 약물 작용기전과 관련이 있을 수 있음. NOAEL은 수컷에서 50mg/kg BID, 암컷에서 300mg/kg BID임. MTD는 랫드에서 사람 노출의 0.69배, 개에서는 사람 노출의 0.42배에서 관찰되었음
- 비글견에 3개월(15주) 반복투여 독성시험결과, 암수컷 모두에서 노출은 용량이 증가함에 따라 증가하였으며, 주요 영향은 각막과 림프 기관에서 관찰되었음. 또한 퍼토브루티닙은 KLH 예방접종 후 B림프구 감소와 TDAR 감소를 유발함. 5mg/kg BID에서 유해한 눈 영향으로 인해 NOAEL은 2.5mg/kg BID임. 이는 Cmax 및 AUC에 대해 임상용량 대비 각각 0.41~0.61, 0.15~0.19배에 해당함.
- 유전독성시험은 표준 조합 1으로 수행하였으며, 복귀돌연변이, CHO 세포를 이용한 체외 소핵시험 및 랫드를 이용한 체내 소핵시험에서는 음성이였지만, HPBL(인간 말초 혈액 림프구)을 이용한 체외 소핵시험에서 양성으로 관찰되었음. 그에 대한 후속 시험으로 FISH 분석법으로 염색체의 구조적 및 수적 이상을 확인하기 위해 수행한 결과 염색체의 수적 이상인 이수체 유발성임을 입증함. 따라서 유전독성이 있는 것으로 결론지었으며, 사용상의 주의사항 12. 전문가를 위한 정보 2)비임상 정보의 (1)발암성, 돌연변이성란에 '퍼토브루티닙은 사람 말초 혈액 림프구를 이용한 2건의 in vitro 소핵시험에서 이수체 유발성(aneugenic)이 있었다'라고 기재되어 있으며, 사용상의 주의사항에 가임여성 및 남성에게 각각 5주 및 3개월 동안 피임법을 권고한다고 기재되어 있음.
- SD 랫드로 Seg II를 수행한 결과, 배·태자 독성이 확인되었으며, 이에 대한 내용은 사용상의주의사항에 피임이 설정되어 있음.
- 기타 독성시험으로 광독성 시험 및 불순물 시험을 수행한 결과 독성은 없었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학

시험 항목	시험계	시험성적	GLP 준수
In vitro			
다중 키나제에 대한 퍼토브루티닙의 억제활성	Purified protein	BTK 및 BTK C481S에 대한 IC50값은 각각 3.15nM 및 1.42nM임	X
퍼토브루티닙에 의한 BTK 억제 메커니즘 연구		퍼토브루티닙이 BTK 및 BTK C481S에서 ATP 경쟁적 억제제임	X
퍼토브루티닙 대사산물 M1에 의한 BTK 억제 연구		M1의 IC50은 5μM보다 컸으며, 이는 대사체가 BTK 활성을 억제하지 않음	X
SPR(표면 플라즈몬 공명)을 사용하여 퍼토브루티닙과 BTK 및 BTK C481S의 결합 활성 연구		퍼토브루티닙은 낮은 nM 수준으로 BTK의 야생형 및 C481S 돌연변이 모두 억제	X
SPR(표면 플라즈몬 공명)을 사용하여 퍼토브루티닙과 BTK C481R 및 BTK		퍼토브루티닙은 낮은 nM 수준으로 BTK C481R 및 C481T 돌연변이 모두 억제	X

C481T의 결합 활성 연구			
HEK 293T 세포에서 일시적으로 발현되는 야생형 및 돌연변이 BTK 효소에 대한 퍼토브루티닙의 억제 연구	HEK293T cells transiently expressing full-length BTK and BTK mutant proteins	퍼토브루티닙 및 GDC-0853의 효능은 C481 돌연변이의 자가인산화를 강력하게 억제	X
HEK 293T 세포에서 안정적으로 발현되는 야생형 및 C481S BTK 효소에 대한 퍼토브루티닙의 억제 연구	HEK293 cells stably expressing full-length BTK and BTK C481S proteins	퍼토브루티닙은 HEK293 세포에서 안정적으로 발현하는 BTK 및 BTK C481S 모두의 자가인산화를 강력하게 억제	X
Ramos RA1 인간림프종 세포주에서 세포 신호절달에 대한 퍼토브루티닙의 억제 연구	Ramos RA1 cells	퍼토브루티닙의 억제는 p-BTK Y233 및 p-PLCy2 Y1217에서 IC50은 각각 3.3 및 9.1nM로 낮은 수준에서 억제	X
TMD8 인간 림프종 세포주에서 세포 신호 전달 및 증식에 대한 퍼토브루티닙의 억제 연구	TMD8 cells	퍼토브루티닙은 BTK Y233에 IC50값은 3.2±3.3nM이고, TMD8의 세포증식에 대한 IC50값은 2.33nM임.	X
인간 Jurkat T 세포주의 생존 가능성에 대한 퍼토브루티닙의 효과 연구	Jurkat T cells	퍼토브루티닙은 비BTK 발현 세포주에서 비특이적 세포독성을 유발하지 않음.	X
REC-1 인간 맨틀 세포림프종 세포주에서 세포 증식에 대한 퍼토브루티닙의 억제 효과	REC-1 cells	퍼토브루티닙은 REC-1세포에서 세포증식을 억제함.	X
말초혈액단핵세포 및 전혈의 B세포 활성화에 대한 퍼토브루티닙의 효과 연구	Human peripheral blood mononuclear cells and whole blood	퍼토브루티닙은 PBMC 및 전혈에서 IC50값이 각각 3.6nM 및 30.6nM으로 B세포의 활성화를 억제	X
말초혈액단핵세포에서 퍼토브루티닙에 대한 BTK의 특성화 연구	Human peripheral blood mononuclear cells	퍼토브루티닙은 인간 PBMC에서 BTK는 용량의존적 점유를 보여줬으며, EC50은 3.82±1.35nM이며, PBMC의 1μM에서 ≥97%의 평균 점유를 나타냈음.	X

In vivo

시험 항목	시험계	투여경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
면역 저하 마우스의 인간 B세포 림프종 이종 이식 모델에서 퍼토브루티닙의 평가	Male NOD SCID mice engrafted with OCI-Ly10 cells	경구	10mg 및 50mg에서 각각 88% 및 95%의 종양 성장 억제가 관찰됨	X
	Female Balb/c SCID mice engrafted with TMD8 cells	경구	15mg 및 30mg에서 각각 61% 및 81%의 유의한 용량 의존적 종양 성장 억제	X
	Female athymic nude mice engrafted with REC-1 cells	경구	10mg 및 30mg에서 각각 80% 및 84%의 유의한 종양 성장 억제	X
면역 저하 마우스의 인간 DLBCL BTK C481S 이종이식 모델에서 퍼토브루티닙의 평가	Female Balb/c SCID mice engrafted with TMD8 cells expressing BTK C481S	경구	10 및 30mg에서 용량의존적으로 종양 성장을 유의하게 억제되었으며, 치료 시작 시 종양 부피와 비교하여 10 및 30mg에서 각각 -29% 및 -48%의 종양 성장 억제	X

(2) 2차 약력학

시험 항목	시험계	시험성적	GLP 준수
Non-BTK 키나제에 퍼토브루티닙의 효과	Purified protein	퍼토브루티닙 IC50값이 3.15nM인 BTK와 비교하여 이보다 높은 값으로 관찰됨	X
		퍼토브루티닙 농도 1μM에서 BTK를 제외한 371개 키나제 중 8개만이 50 미만의 제어율(POC)값을 나타냄.	X
	Addition to media	BTK, TEC 및 BRK에 대한 퍼토브루티닙 IC50값은 각각 0.66nM, 70.46nM 및 360.47nM인 반면, TXK, YES1, CSK 및 FYN의 경우 세포 값은 > 5μM임	X
		ERBB4에 대한 IC50값은 >10μM인 것으로 확인되었으며, 이는 퍼토브루티닙이 세포기반분석에서 ERBB4 활성을 강력하게 억제하지 않음	X
		퍼토브루티닙 IC50값은 HCT116 및 A375 세포에 대해 각각 12.6μM 및 3.79μM이었으며, 퍼토브루티닙이 MEK1/2 세포 활성을 강력하게 억제하지 않음	X
기타 수용체와 효소에 대한 퍼토브루티닙의 효과		평가된 수용체 또는 효소의 유의미한 억제(≥ 50%)는 없었음	X

(3) 안전성 약리학

시험 항목	시험계	투여경로 및 용량	시험성적	GLP 준수
hERG	HEK293	In-vitro	퍼토브루티닙을 3, 10, 30, 100μM으로 시험한 결과, hERG 전류의 억제능은 각각 8.5±1.1%, 21.9±0.3%, 48.6±1.3%, 76.7±0.9%으로 나타남. hERG 칼륨 전류에 대한 퍼토브루티닙의 억제 효과에 대한 IC50은	○

			32.1μM임	
심혈관계	비글견	경구	모든 용량에서 혈역학, 심전도 매개변수, 체온등의 영향을 미치지 않았으며, NOEL은 60mg/kg으로 간주됨.	○
(4) 약력학적 약물간 상호작용				
• 미수행				

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 약력학(CTD 2.6.2.1)

5.2.1.1. 시험관 내(In Vitro) 약리학

5.2.1.1.1. In vitro BTK 및 BTK C481S 단백질에 대한 퍼토브루티닙의 억제 활성 (LOXO-305-PHARM-031, Non-GLP)

- 17개의 키나제의 효소활성에 대한 퍼토브루티닙의 억제 활성을 방사성 표지 ATP 분석을 사용하여 평가한 결과, BTK 및 BTK C481S에 대한 IC50값은 각각 3.15μM 및 1.42μM이었으며, 이는 퍼토브루티닙이 C481S 돌연변이체에서 억제 활성을 유지했음을 나타냄. Non-BTK 키나제의 경우 퍼토브루티닙에 대한 억제능은 BTK에 비해 ≥25배 낮은 억제활성을 나타냄.

Table 1: Inhibition of BTK and BTK C481S by Pirtobrutinib

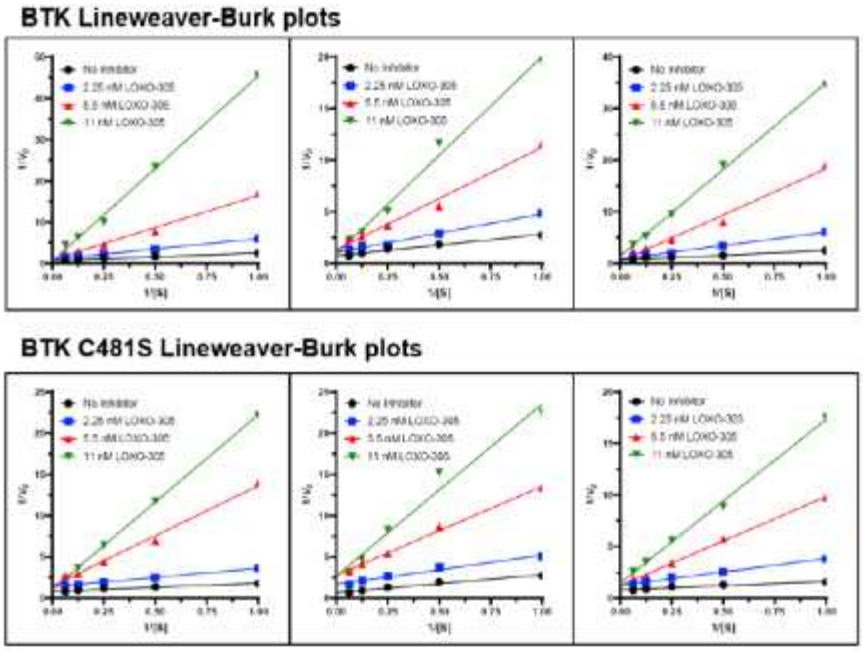
Kinase	ATP Concentration (μM)	Pirtobrutinib IC_{50} (Mean ± SD, nM)	n
BTK	K_m = 50	3.15 ± 1.32	12
BTK C481S	K_m = 15/50*	1.42 ± 0.60	12

*ATP Km concentration was 15 μM for 10 measurements and 50 μM for 2 measurements due to lot differences in BTK C481S protein.

5.2.1.1.2. 퍼토브루티닙의 의한 BTK 및 BTK C481S 억제 기전(LOXO-305-PHARM-039, Non-GLP)

- (목적) Lineweaver-Burk 분석을 이용하여 퍼토브루티닙이 BTK 키나제 활성을 억제할 때 ATP가 미치는 영향을 측정함. ATP와 관련하여 BTK 및 BTK C481S의 경쟁적 억제인지 확인하기 위함임.
- (방법) BTK 및 BTK C481S의 효소의 억제 메커니즘은 CisBio의 KinEASE TK HTRF 분석 키트를 사용하여 BTK의 활성을 측정함. 0-11nM 농도 범위의 퍼토브루티닙이 존재하는 조건에서 BTK 및 BTK C481S 효소를 20분간 배양한 후 최종 농도 1~16nM가 되도록 ATP를 첨가하고 250nM 비오틴-TK 기질을 첨가하여 BTK 키나제 반응 속도를 측정함. 키나제 반응물을 5-60분 동안 배양하고 검출 시약으로 멈춘 다음 EnVision 2105 다중 플레이트 판독기에서 판독하기전 1.5시간 동안 추가 배양함. 시간에 대한 활성 백분율을 표시하여 효소 반응 속도를 결정함. Lineweaver-Burk 플롯에서 ATP 농도 역수에 대해 속도의 역수를 표시함. BTK 및 BTK C48S에 대해 작성된 Lineweaver-Burk 플롯에서 개별 퍼토브루티닙 농도별로 속도 역수 vs ATP 농도 역수를 플롯하여 생성된 라인은 Y축과 교차함. Lineweaver-Burk 플롯에서 Y축과 교차하는 라인은 기질(이 시험에서는 ATP)과의 경쟁적 억제를 의미함.
- (결과) 퍼토브루티닙이 ATP와 관련하여 BTK 및 BTK C481S에서 경쟁적 억제제임.

Figure 1: **Lineweaver-Burk Analysis of ATP Competition with Pirtobrutinib in BTK and BTK C481S**

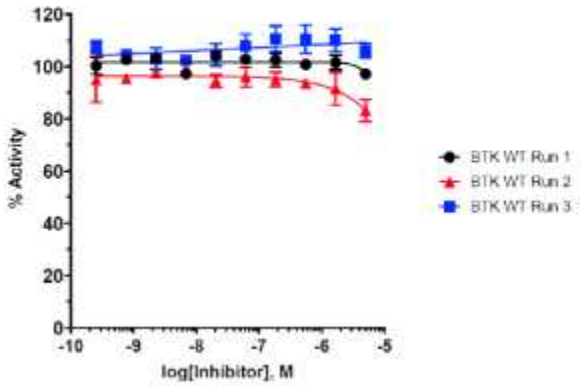


Three separate experiments were performed for each enzyme.
V_0 = initial velocity (rate) of reaction
[S] = substrate (ATP) concentration

5.2.1.1.3. BTK 활성에 대한 퍼토브루티닙 대사산물 M1(LOX00023900-011)의 효과 (LOXO-305-PHARM-029, Non-GLP)

- 피르토브루이닙의 대사산물 M1(LOX-00023900-001 및 LSN3828720)의 BTK 활성을 확인한 결과, Km ATP 농도에서 M1의 IC50은 5μM보다 컸으며, 이는 대사체 M1은 BTK 활성을 억제하지 않음을 나타냄.

Figure 2: **Effect of Pirtobrutinib Metabolite M1 on BTK Enzymatic Activity in Vitro**



5.2.1.1.4. 표면 플라즈몬 공명(SPR)을 이용한 퍼토브루티닙과 BTK 및 BTK C481 저항성 변이체의 결합 활성(LOXO-305-PHARM-023 및 LOXO-305-PHARM-042, Non-GLP)

- (목적) ibrutinib과 acalabrutinib 내성 돌연변이가 BTK C481 위치에서 치환을 초래한다는 것이 확인됨에 따라 (Hamasy et al. 2017, Woyach et al. 2017, Xu et al. 2017, Hershkovitz-Rokah et al. 2018, Woyach et al. 2019),

SPR을 이용하여 BTK, BTK C481S, C481R, C481T 단백질에 대한 퍼토브루티닙의 결합 상수와 결합/해리 역학을 측정함.

- (LOXO-305-PHARM-023) BTK와 저항성 돌연변이 BTK C481S 모두에 대한 퍼토브루티닙의 시험관내 평형 결합 친화도를 SPR로 분석한 결과, 퍼토브루티닙은 낮은 nM 수준으로 BTK의 야생형 및 C481S 돌연변이 모두 억제하는 것을 확인함.
- (LOXO-305-PHARM-042) 저항성 돌연변이 BTK C481R 및 C481T에 대한 퍼토브루티닙의 시험관내 평형 결합 친화도를 SPR로 분석한 결과, 퍼토브루티닙은 낮은 nM 수준으로 BTK C481R 및 C481T 돌연변이 모두 억제하는 것을 확인함.

Table 2: Binding Kinetics of Pirtobrutinib with BTK and BTK C481 Substitution Mutants

Pirtobrutinib		k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (nM)	$t_{1/2}$ (h)	Average K_D (nM)	Average $t_{1/2}$ (h)
BTK (WT)	Run #1	6.0×10^4	5.3×10^{-5}	0.8	3.6	1.0	2.6
	Run #2	7.5×10^4	9.7×10^{-5}	1.3	2.0		
	Run #3	1.1×10^5	8.6×10^{-5}	0.8	2.2		
BTK C481S	Run #1	2.7×10^4	7.2×10^{-5}	2.6	2.6	1.7	1.9
	Run #2	1.3×10^5	2.1×10^{-4}	1.5	1.1		
	Run #3	9.9×10^4	9.6×10^{-5}	1.0	2.0		
BTK C481R	Run #1	5.9×10^4	2.6×10^{-5}	0.4	7.5	N/A	N/A
BTK C481T	Run #1	3.1×10^4	6.8×10^{-6}	0.2	28	N/A	N/A

k_a: association rate constant ($M^{-1}s^{-1}$)
k_d: dissociation rate constant (s^{-1})
K_D: dissociation equilibrium constant (nM) = k_d / k_a
$t_{1/2}$: complex half-life (hours) = ln 2 / k_d
N/A = not applicable

5.2.1.1.5. HEK 293 세포에서 일시적으로 발현되는 BTK 및 BTK C481 내성 돌연변이의 억제 (LOXO-305-PHARM-041, Non-GLP)

- (목적) HEK293 세포에서 일시적 발현 후 BTK의 촉매 활성을 억제하는 퍼토브루티닙의 효능을 확인하고 다른 BTK 억제제(이브루티닙, GDC-0853, SNS-062, 아카라브루티닙)의 효능을 평가하는 것임
- (방법) HEK 293 세포에 표준 형질감염 방법을 사용하여 BTK 및 BTK 돌연변이체 C481S, C481T, C481R 및 C481G를 감염시킴. 다음날 세포에 다양한 농도의 피르토브르투닙 또는 이브루티닙(0.1~300nM)으로 2시간 동안 배양함.

Table 3: Inhibition of BTK Autophosphorylation in HEK293 Cells Transiently Expressing BTK C481 Resistance Mutants

Kinase	Pirtobrutinib IC_{50} (Mean ± SD, nM)	n	Ibrutinib IC_{50} (Mean ± SD, nM)	n
BTK	3.9 ± 1.6	3	2.0 ± 0.1	2
BTK C481S	8.1 ± 1.3	2	120.0	1
BTK C481T	7.1 ± 3.3	2	>150.0	2
BTK C481G	13.9 ± 3.8	2	N/D	1
BTK C481R	12.6 ± 5.2	2	N/D	1

N/D, IC_{50} could not be computed; minimal inhibition at highest compound concentration

- (결과) 퍼토브루티닙과 ibrutinib의 IC50은 각각 3.9nM와 2.0nM으로, 세포 내 야생형 BTK의 자가인산화에 대해 거의 동등한 억제 역가를 나타냄(표 3). BTK C481S, C481T, C481G, C481R을 발현하는 세포 각각에서 퍼토브루티닙의 IC50은 8.1, 7.1, 13.9, 12.6 nM로 확인되어 BTK 돌연변이체로 형질감염된 세포에서 퍼토브루티닙의 역가는 7.1 - 13.9 nM 범위임. 반대로 BTK C481S와 C481T를 발현하는 세포에서 ibrutinib의 IC50은 >120nM, >150nM 이었으므로 BTK C481 내성 돌연변이체를 발현하는 세포에서 ibrutinib의 역가는 유의하게 감소함. BTK C481G와 C481R을 발현하는 세포에서 ibrutinib에 의한 최소 수준의 억제만이 관찰되었기 때문에 BTK 자가인산화에 대한 ibrutinib 억제는 측정할 수 없었음.

5.2.1.1.6. HEK 293 세포에서 안정적으로 발현되는 BTK 및 BTK C481S의 억제(LOXO-305-PHARM-014,

Non-GLP)

- (목적) HEK 293 세포에서 안정적으로 발현되는 BTK 및 BTK C481S의 억제능을 보기 위함임.

Table 4: Inhibition of BTK and BTK C481S Autophosphorylation in HEK293 Cells Stably Expressing BTK or BTK C481S

Kinase	Pirtobrutinib IC_{50} (Mean ± SD, nM)	n	Ibrutinib IC_{50} (Mean, ± SD, nM)	n
BTK	8.8 ± 1.24	3	6.2 ± 1.0	3
BTK C481S	9.8 ± 4.3	3	> 300	3

- (결과) 퍼토브루티닙은 HEK293 세포에서 안정적으로 발현하는 BTK 및 BTK C481S 모두의 자가인산화를 강력하게 억제함.

5.2.1.1.7. 인간 림프종 세포주에서 세포 신호전달에 대한 퍼토브루티닙의 효과

- (LOXO-305-PHARM-013, Non-GLP) Ramos RA1 세포에서 BTK 신호전달을 억제하는 퍼토브루티닙의 효과를 확인한 결과, 퍼토브루티닙은 p-BTK Y233 및 p-PLCy2 Y1217에서 IC50은 각각 3.3 및 9.1nM로 낮은 수준에서 억제함.
- (LOXO-305-PHARM-040, Non-GLP) TMD8 diffuse large B cell lymphma(BLBCL) 세포에서 BTK 신호전달을 억제하는 퍼토브루티닙의 효과를 확인한 결과, 퍼토브루티닙은 BTK Y233에 IC50값은 3.2±3.3nM이고, TMD8의 세포 증식에 대한 IC50값은 2.33nM임.

Table 5: Pirtobrutinib Inhibition of BTK Signaling Activity in Lymphoma Cell Lines

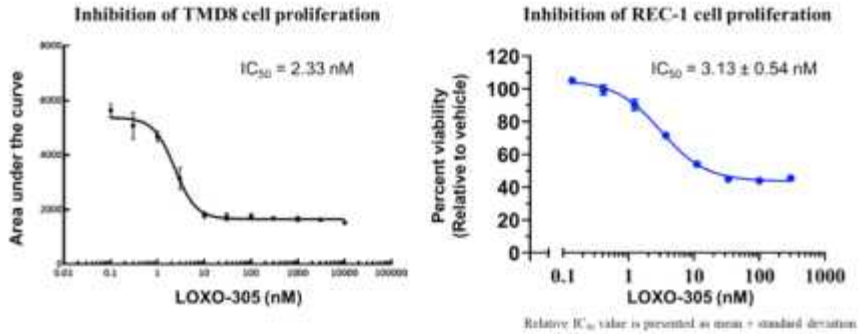
Cell Line	n	Readout	Pirtobrutinib IC_{50} (Mean ± SD, nM)
TMD8	2	phosphorylated BTK Y223	3.2 ± 3.3
Ramos RA1	3	phosphorylated BTK Y223	3.3 ± 0.8
Ramos RA1	3	phosphorylated PLCy2 Y1217	9.1 ± 4.1

- (LOXO-305-PHARM-011, Non-GLP) BTK를 발현하지 않는 Jurkat cell(Human acute T cell Leukemia cell line)에 퍼토브루티닙의 생존력을 레자주린 형광 검정을 사용(resazurin fluorescence assay)하여 확인한 결과, 세포독성을 유발하지 않음.

5.2.1.1.8. 인간 B세포 림프종 세포주에서 퍼토브루티닙이 세포 증식에 미치는 효과

- (LOXO-305-PHARM-040, Non-GLP) 퍼토브루티닙 0.1~10,000nM의 농도로 TMD8 세포에 3회 처리한후 Incucyte liver cell imaging system을 사용하여 세포의 증식을 확인한 결과, IC50값은 2.33nM으로 세포 증식을 억제함.
- (LOXO-305-PHARM-036, Non-GLP) 퍼토브루티닙을 0.14~300nM의 농도로 human mantel cell lymphoma cell line REC-1에 처리한 후 CellTiter-Glo cell viability assay를 사용하여 세포의 증식을 확인한 결과, IC50값은 3.13nM으로 세포증식을 억제함.

Figure 5: Inhibition of TMD8 and REC-1 Cellular Proliferation by Pirtobrutinib

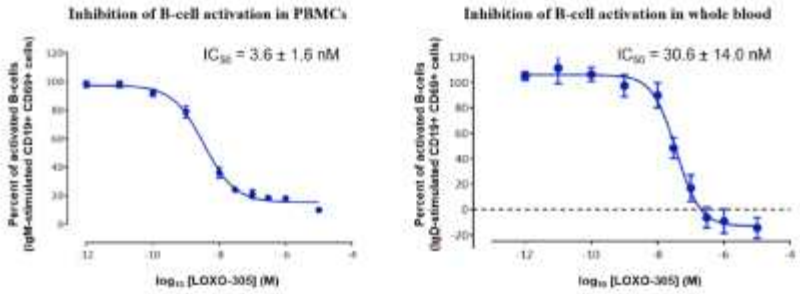


Relative IC_{50} value is presented as mean ± standard deviation

5.2.1.1.9. 말초 혈액 단핵 세포 및 전혈의 B세포 활성화에 대한 퍼토브루티닙의 효과 (LOXO-305-PHARM-016, Non-GLP)

- (결과) 퍼토브루티닙은 PBMC 및 전혈에서 IC50값이 각각 3.6nM 및 30.6nM으로 B세포의 활성화를 억제함. 이 농도는 혈장 단백질 결합율 95.4%를 보정하면 퍼토브루티닙의 유리 혈장 농도 1.4nM에 해당함. PBMC B 세포 활성화 분석에서 세척법을 이용하여 퍼토브루티닙의 가역성을 시험함. PBMC에 퍼토브루티닙을 첨가하여 1시간 동안 배양한 후 세포를 6회 세척하여 비결합 퍼토브루티닙을 제거함. 그 후 B세포의 활성화를 분석한 결과, 세척 플레이트에서의 B세포 활성화는 심지어 퍼토브루티닙 최고 농도 10μM에서도 10% 미만이 억제되어 BTK에 대한 퍼토브루티닙의 결합이 가역적임을 보여줌.

Figure 6: Pirtobrutinib Inhibition of B-Cell Activation in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells and Human Whole Blood



Values are displayed as mean ± standard deviation

5.2.1.1.10. 인간 말초 혈액 단핵 세포에서 퍼토브루티닙에 의한 BTK의 In vitro 점유 (LOXO-305-PHARM-037, Non-GLP)

- (목적) 건강한 기증자로부터 수집한 인간 PBMC에서 퍼토브루티닙에 의한 BTK의 점유율을 결정하기 위함임
- (결과) 퍼토브루티닙은 시험관내 인간 PBMC에서 BTK는 용량의존적 점유를 보여줬으며, EC50은 3.82±1.35nM이며(이 EC50은 FBS에서 단백 결합율 15.2%을 보정하면 유리 퍼토브루티닙 농도는 3.24μM에 해당함), PBMC의 300nM에서 ≥95%의 평균 BTK 점유를 보였으며, 1μM에서 ≥97%의 평균 점유를 나타냈음. PBS 단백 결합율로 퍼토브루티닙 농도를 보정하면 평균 95% BTK 점유를 보이는 300nM 농도는 유리 농도 254nM에 해당하는데 이는 임상적 용량인 200mg 투여후의 비결합 혈장 Cmin인 266nM와 비슷함. FBS 단백 결합율을 보정하면 1,000nM 농도는 유리 농도 850nM에 해당하고 이는 임상적 용량 200mg 투여 후의 비결합 혈장 Cmax인 550nM의 약 1.5배임.

5.2.1.2. 생체 내(In Vivo) 약리학

Figure 7: Dose-Dependent Occupancy of BTK by Pirtobrutinib in Human PBMCs

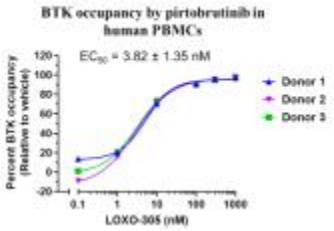


Table 6: In Vitro Percent Occupancy of BTK by Pirtobrutinib in Human PBMCs

Concentration of pirtobrutinib (nM)	% BTK occupancy (normalized to vehicle)			
	Experiment 1	Experiment 2	Experiment 3	Mean
0.1	13.62	-9.01	1.17	1.99
1	20.80	15.69	20.23	18.91
10	70.36	71.39	73.36	71.70
100	90.74	85.75	90.45	90.30
300	95.70	95.45	95.02	95.39
1000	96.98	97.83	97.73	97.51

5.2.1.2.1 면역 저하 마우스의 인간 B세포 림프종 이종 이식 모델에서 퍼토브루티닙의 In Vivo 평가

- (LOXO-305-PHARM-010, Non-GLP) OCL-Ly10 세포를 수컷 NOD SCID 마우스의 등 뒤쪽 피하에 이식(대략 150-200mm3)한 후 군당 12마리의 마우스에 퍼토브루티닙 10 및 50mg/kg 으로 28일(2회/일) 경구투여함. 10mg/kg 및 50mg/kg군에서 각각 88% 및 95%의 종양 성장 억제가 관찰됨. 퍼토브루티닙을 중단한 후 약간의 종양의 재성장이 관찰되었으나, 치료 중단 30일 후 음성대조군과 비교후 각각 83% 및 93%의 종양 성장 억제를 계속 유지함.
- (LOXO-305-PHARM-038, Non-GLP) TMD3 세포를 암컷 Balb/c SCID 마우스의 옆구리에 피하주사하고 평균 종양 부피가 400mm3되었을 때 군당 10마리의 마우스에 퍼토브루티닙 15 및 30mg/kg으로 18일(2회/일) 동안(음성대조군은 14일 동안) 경구투여함. 14일차에 15mg/kg 및 30mg/kg에서 각각 61% 및 81%의 유의한 용량 의존적 종양 성장 억제를 나타냈으며, 18일차에 30mg/kg에서 ~51%의 종양 성장 억제가 관찰됨.
- (LOXO-305-PHARM-030, Non-GLP) REC-1 세포를 흉선 없는 암컷 누드 마우스의 옆구리에 피하주사하고 평균 종양 부피가 150mm3되었을 때 군당 6마리의 마우스에 퍼토브루티닙 10, 30 및 50mg/kg으로 21일(2회/일) 동안 경구투여함. 10mg/kg 및 30mg/kg에서 각각 80% 및 84%의 유의한 종양 성장 억제를 나타냈고, 50mg/kg에서 -11% 종양 성장 억제가 관찰됨.

Figure 8: Dose-Dependent Inhibition of Tumor Growth in Human B-Cell Lymphoma Cell Line Xenograft Tumor Models

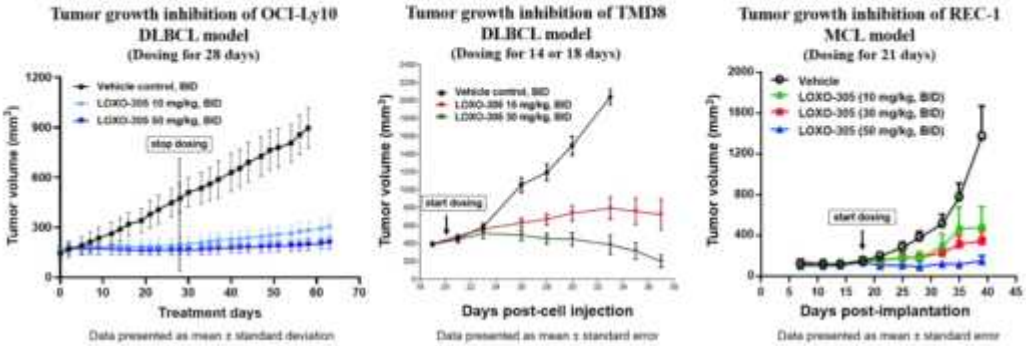
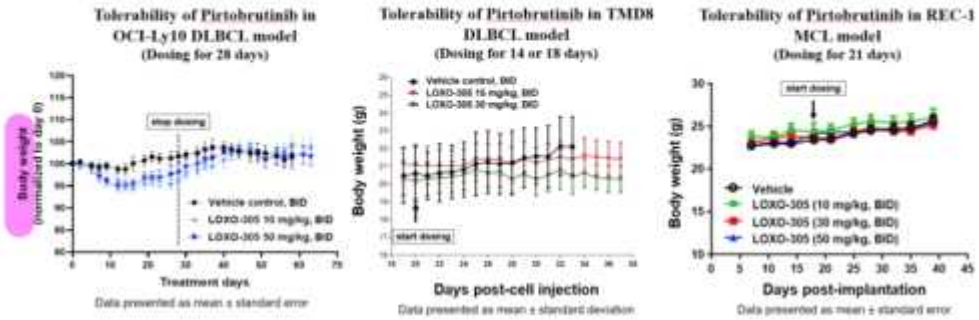


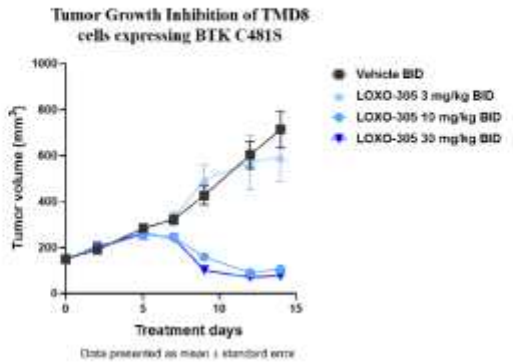
Figure 9: Tolerability of Pirtobrutinib in Human B-Cell Lymphoma Cell Line Xenograft Tumor Models



5.2.1.2.2. 면역 저하 마우스의 인간 DLBCL BTK C481S 이종이식 모델에서 퍼토브루티닙의 In Vivo 평가(LOXO-305-PHARM-017, Non-GLP)

- BTK C481S를 발현하는 TMD8 세포를 암컷 Balb/c SCID 마우스의 옆구리에 주사하고 평균 종양 부피가 150mm3되었을 때 군당 14마리의 마우스에 퍼토브루티닙 3, 10, 30mg/kg으로 14일(2회/일) 경구투여함. 10 및 30mg/kg에서 용량의존적으로 종양 성장을 유의하게 억제되었으며, 치료 시작시 종양 부피와 비교하여 10 및 30mg/kg에서 각각 -29% 및 -48%의 종양 성장 억제가 관찰되었음. 따라서, 이러한 데이터는 퍼토브루티닙이 BTK C481S를 발현하는 DLBCL 모델에서 종양 성장을 유의하게 억제하고 종양 성장 억제를 유도함을 보여줌.

Figure 10: Dose-Dependent Inhibition of Tumor Growth in a TMD8 BTK C481S Human Xenograft B-Cell Lymphoma Model



5.2.2. 2차 약력학(CTD 2.6.2.2)

5.2.2.1. Non-BTK 키나제에 대한 퍼토브루티닙의 효과

- (LOXO-305-PHARM-031 및 LOXO-305-PHARM-003, Non-GLP) 방사능 표지된 ATP 활성 분석을 이용하여 인간 야생형 키나제 371종의 키나제 활성 억제에 대해 시험함. 퍼토브루티닙 농도 1μM에서 BTK를 제외한 371개 키나제 중 8개만이 50 미만의 제어율(POC)값을 나타냈으며, 퍼토브루티닙 IC50값이 3.15nM인 BTK와 비교하여 다른 키나제에서는 이보다 최소 4배 이상 높은 값으로 관찰됨.

Table 7: Effect of Pirtobrutinib on BTK and Non-BTK Kinases in Biochemical Assays

Kinase	Km [ATP] (μM)	Percent of control at 1 μM pirtobrutinib		Pirtobrutinib IC50		
		Mean ± SD, %	N	Mean ± SD, nM	N	Fold selectivity vs BTK
BTK	50	1.78 ± 0.40	4	3.15 ± 1.32	12	1
ERBB4/HER4	2.5	2.64 ± 0.66	4	13.25 ± 2.47	2	4.2
BRK	100	10.33 ± 0.37	4	54.25 ± 3.04	2	17.2
MEK2	1	7.60 ± 0.61	4	82.70 ± 5.37	2	26.3
MEK1	2.5	12.19 ± 1.56	4	147.00 ± 5.66	2	46.7
YES/YES1	50	38.57 ± 0.55	4	157.00 ± 4.24	2	49.8
TXK	30	19.58 ± 0.67	4	209.00 ± 12.73	2	66.3
CSK	50	34.25 ± 0.52	4	552.00 ± 49.50	2	175.2
TEC	10	64.56 ± 1.12	4	1234.08 ± 255.66	12	391.8
FYN	30	48.83 ± 1.95	4	1710.00 ± 183.85	2	542.9

- (LOXO-305-PHARM-033, Non-GLP) BRK, TXK, YES1, CSK, FYN 및 TEC에 대한 퍼토브루티닙의 세포 표적 결합을 정량화하기 위해 HEK293 세포를 각 단백질에 대한 전장 NanoLuc 융합 벡터로 일시적으로 형질 감염시킴. 일시적으로 형질감염된 HEK293 세포를 키나제-NanoLuc 루시퍼라제 융합 단백질에 가역적으로 결합하는 세포 투과성 형광 NanoBRET 추적자와 함께 배양함. BTK, TEC 및 BRK에 대한 퍼토브루티닙 IC50값은 각각 0.66nM, 70.46nM 및 360.47nM인 반면, TXK, YES1, CSK 및 FYN의 경우 세포 값은 > 5μM임.
- (LOXO-305-PHARM-034, Non-GLP) ERBB4에 대한 퍼토브루티닙의 세포 활성을 정량화하기 위해 태그된 전체 길이 ERBB4 수용체 티로신 키나제와 키나제 C-말단 꼬리의 인산화된 티로신에 결합하여 화학발광을 생성할 수 있는

태그된 SH2 도메인을 공동 발현하도록 조작된 PathHunter® 세포 신호를 다양한 농도의 퍼토브루티닙과 함께 60분 동안 배양함. ERBB4에 대한 IC50값은 >10μM인 것으로 확인되었으며, 이는 테스트된 최고 농도로서 퍼토브루티닙이 세포 기반 분석에서 ERBB4 활성을 강력하게 억제하지 않음을 나타냄.

- (LOXO-305-PHARM-035, Non-GLP) MEK1/MEK2에 대한 퍼토브루티닙의 세포 활성을 확인하기 위해, 알려진 활성화된 미토겐 활성화 단백질 키나제(MAPK)를 사용하여 두 가지 인간 암 세포주 HCT116 및 A375에서 MEK1/MEK2 기질인 ERK1 및 ERK2의 인산화 상태를 평가함. 이 세포 기반 분석에서 퍼토브루티닙 IC50값은 HCT116 및 A375 세포에 대해 각각 12.6μM 및 3.79μM이었으며, 퍼토브루티닙이 MEK1/2 세포 활성을 강력하게 억제하지 않음.

Table 8: Effect of Pirtobrutinib on BTK and Non-BTK Kinases in Cellular Assays

Kinase	N	Pirtobrutinib IC_{50} (Mean ± SD, nM)	Fold Selectivity vs BTK#	Cell Assay Readout
BTK	3	0.66 ± 0.34	1	Competitive displacement of tracer
TEC	3	70.46 ± 20.30	106.8	Competitive displacement of tracer
BRK/PTK6	3	360.47 ± 198.56	546.2	Competitive displacement of tracer
TXK	3	> 5000*	> 7600	Competitive displacement of tracer
YES1	3	> 5000*	> 7600	Competitive displacement of tracer
CSK	3	> 5000*	> 7600	Competitive displacement of tracer
FYN	3	> 5000*	> 7600	Competitive displacement of tracer
ERBB4	2	> 10000*	N/D	Phosphorylation of C-terminal tail
MEK1/MEK2	3	12600 ± 2400	N/D	Phosphorylation of ERK1/2 (HCT116 cells)
MEK1/MEK2	3	3790 ± 1310	N/D	Phosphorylation of ERK1/2 (A375 cells)

*When data values did not fit an IC_{50} curve, the top dose tested was used for estimating mean.
Fold selectivity values versus BTK were calculated for those kinases assayed in the NanoBRET™ competitive displacement assay.
N/D = not determined

5.2.2.2. 기타 수용체 및 효소에 대한 퍼토브루티닙의 효과(LOXO-305-PHARM-004, Non-GLP)

- 퍼토브루티닙은 잠재적인 표적외 활성을 검출하기 위해 방사성리간드 결합 분석과 효소 3및 흡수 분석에서 프로파일링됨. 퍼토브루티닙은 1차 분자 표적, 막횡단 및 가용성 수용체, 이온 채널, 모노아민 수송체 및 효소를 포함하는 방사성 리간드 결합, 효소 및 흡수 분석에서 44개 표적에 대해 1μM 농도로 평가됨. 평가된 수용체 또는 효소의 유의미한 억제(≥ 50%)는 없었음. 1μM의 농도는 200mg 임상 용량에서 예비 인간 PK 비결합 Cmax 0.55μM보다 약 1.8배 더 높음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부
심혈관계	in vitro	HEK-293 cell	-	패치 클램프 시험 0-100μM	hERG 칼륨 전류에 대한 퍼토브루티닙의 억제 효과에 대한 IC50은 32.1μM임	○
	in vivo	비글견	-	경구 /0, 5, 20, 60mg/kg로 4회(1회/주)	모든 용량에서 혈역학, 심전도 매개변수, 체온등의 영향을 미치지 않았으며, NOEL은 60mg/kg으로 간주됨.	○

5.3.1. HEK 293세포에서 발현된 복제 hERG 칼륨 채널에 퍼토브루티닙이 미치는 영향

- (LOXO-305-SPHARM-003, GLP) 퍼토브루티닙이 hERG 이온 통로 전류에 미치는 영향을 평가하기 위해 수행됨. 퍼토브루티닙을 3, 10, 30, 100μM으로 시험한 결과, hERG 전류의 억제능은 각각 8.5±1.1%, 21.9±0.3%, 48.6±1.3%, 76.7±0.9%으로 나타남. hERG 칼륨 전류에 대한 퍼토브루티닙의 억제 효과에 대한 IC50은 32.1μM임.

5.3.2. 비글견에 경구투여 후 무선원격측정법을 이용하여 심혈관계에 미치는 영향(LOXO-305-SPHARM-002,

GLP)

- (목적) 군당 4마리의 암수컷 비글견에 퍼토브루티닙을 0, 5, 20, 60mg/kg로 4회(1회/주) 반복 경구투여하여 심혈관계에 미치는 영향을 확인하기 위함임.

- (임상징후) 변화 없음
- (결과) 모든 용량에서 혈역학, 심전도 매개변수, 체온 등의 영향을 미치지 않았으며, NOEL은 60mg/kg으로 간주되며, 20mg/kg 및 60mg/kg일 때 Cmax는 임상용량에 각각 1.9배 및 6.5배에 해당함

Table 13: Summary of the Mean Pirtobrutinib Toxicokinetic Parameters in Male Dog Plasma–Sessions 5 and 6

Dose Level (mg/kg)	Total C_{max} (ng/mL)	Unbound C_{max} (ng/mL)	C_{max} Exposure Multiple[a]	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
20	2980	524	1.9x	37000
60	10000	1760	6.5x	139000

[a] Exposure multiple is unbound dog C_{max} divided by preliminary human unbound C_{max} at 200 mg of 270 ng/mL. Dog protein binding = 82.4% and human protein binding is 95.4% (Mean of values in Module 2.6.4.4.2)

5.4. 약력학적 약물 상호작용

- 미수행

5.5. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.5.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

5.5.1.1. In vivo 투여 시험

5.5.1.1.1. 랫드에서의 약물동태학

- (LOXO-305-DMPK-035, Non-GLP) Long Evans 암수컷 랫드에 [14C] 퍼토브루티닙을 35mg/kg으로 단회 경구투여한후 120시간까지 혈액 샘플을 수집함. 총 방사능의 Cmax는 암컷에서 약 3배 정도 더 높았지만, AUC0-inf는 암수컷 비슷했으며, 피르토브르티닙의 AUC은 암컷의 경우 약 7배 더 높았음. 혈장내 총 방사능에 대한 반감기는 암수컷 모두 퍼토브루티닙보다 길었으며, 이는 순환중인 대사산물이 더 오래 지속되었음을 시사함. 퍼토브루티닙의 전신 노출(AUC0-inf)은 수컷의 경우 총 혈장 방사능의 12%에 불과해 상당한 순환 대사산물을 나타내는 반면, 암컷의 경우 퍼토브루티닙은 총 혈장 방사능의 77%를 나타냄. 암수컷 모두에서 퍼토브루티닙은 혈액 및 혈장 내 총 방사능에 대한 1~2시간의 최대 농도 도달 시간(Tmax) 값과 혈장 내 퍼토브루티닙에 의해 입증된 것처럼 빠르게 흡수되었음.

Table 3: Pharmacokinetic Parameters for Radioactivity and Pirtobrutinib in Male and Female Rats Following Oral Administration of 35 mg/kg [14C] Pirtobrutinib in Solution (Study LOXO-305-DMPK-035)

	Males			Females		
	^{14}C Plasma	^{14}C Blood	Pirtobrutinib in Plasma	^{14}C Plasma	^{14}C Blood	Pirtobrutinib in Plasma
C_{max} (ng-eq/g or ng/mL)	9860	6920	4130	15700	12100	13900
AUC_{0-t} (ng-eq•h/g or ng•h/mL)	130000	86700	15900	135000	108000	106000
AUC_{0-inf} (ng-eq•h/g or ng•h/mL)	134000	91300	16100	137000	109000	106000
T_{max} (h)	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00	2.00
$t_{1/2}$ (h)	16.1	43.3	3.56	9.59	31.6	4.97

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from zero to 120 h, AUC_{0-inf} = AUC from zero to infinity, C_{max} = maximum observed plasma concentration, F = female, $t_{1/2}$ = half-life, T_{max} = time to C_{max}.

- (LOXO-305-DMPK-005, Non-GLP) SD 암수컷 랫드에 퍼토브루티닙 1mg/kg을 단회 정맥투여한후 혈장 농도를 LC-MS/MS로 정량화됨. 0시(C0), AUC0-t 및 AUC0-inf에서의 외삽 혈장 농도로 측정한 퍼토브루티닙에 대한 혈

장 노출은 암컷에서 더 컸음. 암컷 혈장 AUC 값은 수컷 값보다 6배 더 컸음. 수컷은 암컷보다 혈장 청소율이 더 높았고 t1/2가 더 짧았음.

Table 4: Plasma Pharmacokinetics after Single 1 mg/kg IV Dose of Pirtobrutinib in Male and Female Rats (Study LOXO-305-DMPK-005)

	Mean ± SD PK parameters	
Sex:	M	F
C_0 (ng/mL)	637 ± 206	1050 ± 114
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	557 ± 132	3340 ± 1100
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	613 ± 143	3540 ± 1050
Cl (L/h/kg)	1.71 ± 0.433	0.305 ± 0.0966
V_d (L/kg)	4.98 ± 0.807	2.23 ± 1.27
$t_{1/2}$ (h)	2.16 ± 0.745	4.83 ± 1.21

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve, C_0 = extrapolated plasma concentration at time 0, Cl = clearance, F = female, M = male, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = half life, V_d = volume of distribution.

- (LOXO-305-DMPK-001, Non-GLP) SD 암수컷 랫드에 0.5% HPMC에 용해한 퍼토브루티닙 35, 150, 500mg/kg 및 10% TPGS에 용해한 퍼토브루티닙 35mg/kg을 단회 경구투여한 후 혈장 농도를 LC-MS/MS로 정량화됨. 10% TPGS에 용해한 그룹은 암수컷의 Cmax 및 AUC0-t값은 0.5% HPMC에 용해한 그룹보다 2~4배 더 큼. 0.5% HPMC 그룹에서 암수컷 모두 용량 비례방식보다 적게 증가하여 포화 흡수를 나타냈음.

Table 5: Mean Single Dose Pharmacokinetic Parameters of Crystalline Pirtobrutinib Administered Orally to Sprague Dawley Rats as a Suspension in 0.5% HPMC or as a Solution in 10% TPGS (Study LOXO-305-DMPK-001)

Formulation	Sex	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	%F[a] (%)
0.5% HPMC (suspension)	M	35	289	2530	11.8
		150	613	6720	7.31
		500	779	11200	3.65
	F	35	3080	37300	30.1
		150	5780	83900	15.8
		500	9990	158000	8.93
10% TPGS (solution)	M	35	1200	8410	39.2
	F	35	7930	82200	66.3

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration time curve, C_{max} = maximum observed plasma concentration, F = female, HPMC = Hydroxypropyl methylcellulose, M = male, TPGS = D-α-tocopherol Polyethylene glycol-1000-succinate, %F = percent bioavailable.

[a] Bioavailability (F) based on AUC_{0-inf} of 613 ng·h/mL in male rats and 3540 ng·h/mL in female rats given a 1 mg/kg IV dose of pirtobrutinib (LOXO-305-DMPK-005). Bioavailability was calculated based on AUC_{0-t} after oral dosing.

- (LOXO-305-DMPK-017, Non-GLP) 현탁액에 포함된 3가지 다른 SDD 형태의 퍼토브루티닙을 수컷 SD 랫드에 단회 경구투여함(퍼토브루티닙 400mg/kg은 0.5% HPMC 중의 현탁액으로 제제화됨). SDD 제제는 미분화 제제보다 더 큰 노출(Cmax 및 AUC0-t)을 나타냄(대략 2~4배). SDD 제제는 퍼토브루티닙을 무정형 형태로 유지하도록 설계되었으며, 3가지 SD 형태 모두 현탁 제제로 제공된 미분화 결정질 퍼토브루티닙보다 더 높은 경구투여 생체이용률을 나타냄. 이 중 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트와 함께 20% 퍼토브루티닙을 제형화된 20% SDD#1가 가장 높은 노출을 나타냄.
- (LOXO-305-DMPK-019, Non-GLP) HPMC-AS-MG에 5가지 다른 SDD 형태의 제형의 퍼토브루티닙을 수컷 SD 랫드에 단회 경구투여함(퍼토브루티닙 100 또는 400mg/kg은 0.5% HPMC 중의 현탁액으로 제제화됨). 노출은 그룹 1~3에서 단회 경구 400mg/kg으로 투여한 후 유사했으며, 그룹 5와 비교하여 퍼토브루티닙 노출은 6~18%임. 그룹 4에서 100mgkg로 투여후 노출은 동일한 형태의 400mg/kg으로 투여에 비해 약 4배 적음(그룹3). 이러한 결과를 바탕으로 1:1 HPMC-AS-MG 퍼토브루티닙 SDD 50% 제제는 임상 제제의 추가 개발에 적합한 것으로 간주됨.

[제형]

- 30%(7:3 HPMC-AS-MG 퍼토브루티닙 SDD 30%; 그룹 1) 400mg/kg
- 40%(3:2 HPMC-AS-MG 퍼토브루티닙 SDD 40%; 그룹 2) 400mg/kg

- 50%(1:1 HPMC-AS-MG 퍼토브루티닙 SDD 50%, 그룹 3) 400mg/kg
- 50%(1:1 HPMC-AS-MG 퍼토브루티닙 SDD 50%, 그룹 4) 100mg/kg
- 결정질(그룹 5) 400mg/kg

Table 6: Mean Single Dose Pharmacokinetic Parameters of SDD and Crystalline Formulations[a] of Pirtobrutinib Administered Orally to Male Sprague Dawley Rats

Study	Route / Formulation	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	F[b] (%)
LOXO-305-DMPK-017[c]	20% SDD#1	400	18300	239000	97.5
	20% SDD#2	400	10300	138000	56.3
	20% SDD#3	400	13700	136000	55.5
	Co-micronized	400	4470	57900	23.6
	Micronized	400	5000	70600	28.8
LOXO-305-DMPK-019[d]	30% SDD	400	14200	127000	51.8
	40% SDD	400	18300	112000	45.7
	50% SDD	400	13800	112000	45.7
	50% SDD	100	3940	31800	51.9
	Crystalline	400	1040	19400	7.91

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration time curve, C_{max} = maximum observed plasma concentration, HPMC = hydroxypropyl methylcellulose, SDD = Spray dried Dispersion, % F = percent bioavailable

a SDD formulations are amorphous, co-micronized and micronized drug substance are crystalline.

b Bioavailability (F) based on AUC_{0-inf} of 613 ng·h/mL in male rats given a 1-mg/kg IV dose of pirtobrutinib (LOXO-305-DMPK-005). Bioavailability was calculated based on AUC_{0-t} after oral dosing.

c SDD#1, SDD#2, and SDD#3 are SDD lots 1320-26-2-1, 1320-26-3-1, and 1320-26-4-1, respectively.

d 30%, 40%, and 50% SDD refer to 7:3 HPMC-AS-MG pirtobrutinib, lot 1320-26-15-1, 3:2 HPMC-AS-MG pirtobrutinib, lot 1320-26-16-1, and 1:1 HPMC-AS-MG pirtobrutinib, lot 1320-26-17-1, respectively. Crystalline pirtobrutinib was lot MC1422T.

- (LOXO-305-DMPK-013, Non-GLP) SD 랫드에게 퍼토브루티닙 500 및 1,000mg/kg을 (2회/일, 12시간 간격) 3차 투여함. 세 번째 투여후 Cmax 및 AUCo-t 값에서 암수컷 차이 없으며, 용량 의존적으로 증가하지 않았음. 암컷은 수컷보다 12~16배 더 높은 노출값을 보임. 이는 암컷에서 수컷에 비해 신진대사가 감소했기 때문임.

Table 10: Pharmacokinetic Parameters of Pirtobrutinib After the Third Dose of Twice Daily Oral Administration to Sprague Dawley Rats as a Suspension in 0.5% HPMC (Study LOXO-305-DMPK-013)

Sex	Day	Dose (mg/kg/dose)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)
M	2	500	2280	20600
	2	1000	1380	12500
F	2	500	27100	238000
	2	1000	22400	205000

Abbreviations: AUC = Area under the plasma concentration time curve, C_{max} = maximum observed plasma concentration, F = Female, HPMC = Hydroxypropyl methylcellulose, M = male.

- [반복독성시험] (LOXO-305-TOX-003, Non-GLP) 암수컷 SD 랫드에 퍼토브루티닙을 (M)0, 250, 500, 1,000mg/kg, (F)0, 75, 175, 375mg/kg로 14일(2회/1일) 반복 경구투여함. 약물은 1일차 및 14일차에 첫 번째 또는 두 번째 투여후 1~4시간(Tmax)에 빠르게 흡수됨. 암수컷 모두 용량 비례적으로 증가하였으나, 용량비례보다 낮은 수준으로 증가함. 14일차에 2미만 축적 비율로 나타난 바와 같이 반복 투여후 암수컷에서 약물 축적이 관찰되지 않음. 더 낮은 용량에도 불구하고 1일차 및 14일차 모두 암컷은 수컷보다 더 높은 노출을 보임.
- [반복독성시험] (LOXO-305-TOX-007, GLP) 암수컷 SD 랫드에 퍼토브루티닙을 (M)0, 50, 150, 500mg/kg, (F)0, 20, 60, 175mg/kg로 28일(2회/1일) 반복 경구투여함. Tmax는 첫 번째 투여후 4시간임. 수컷의 경우 노출량은 용량 비례적으로 적게 증가함. 수컷의 경우 50 및 150mg/kg로 여러번 투여한 후에도 약물 축적이 관찰되지 않음. 암컷의 경우 노출량은 20 및 175mg/kg에서 용량비례보다 컸고, 60~175mg/kg는 용량비례보다 적었음. 28일차에 Cmax 및 AUC0-24h의 증가는 용량 비례적으로 증가하였으나, 용량비례보다 낮은 수준으로 증가함. 암컷의 경우 약물의 Cmax 및 AUC0-24h값은 1일차 보다 28일차에 20mg/kg수준보다 더 높았으며, 이는 반복 투여후 약물이 축적되었음을 나타냄. Cmax 및 AUC0-24h 각각 3.75 및 4.49의 축적 비율 값을 나타냄. 60 및 175mg/kg에서 반

복적으로 경구투여해도 축적이 관찰되지 않음(축적 비율 <2배). 암컷은 1일차 및 28일차 모두 수컷보다 더 큰 노출값을 보임.

- [반복독성시험] (LOXO-305-TOX-018, GLP) 암수컷 SSD 랫드에 퍼토브루티닙을 (M)0, 50, 500mg/kg, (F)0, 60, 300mg/kg로 15주(2회/1일) 반복 경구투여함. 약물은 용량 비례적으로 증가함. 1일, 28일 및 105일차에 혈장내 퍼토브루티닙의 Tmax는 일반적으로 두 번째 투여후 1시간에 관찰되었으며, 전신 노출은 용량 비례방식보다 적게 증가함. 28일 및 105일에 약물을 반복적으로 경구투여한 후 축적이 관찰되지 않음(축적 비율 <2배). 암컷은 수컷보다 노출값이 더 컸음.
- [배·태자발생독성] (LOXO-305-TOX-019, GLP) 임신한 SD 랫드에 퍼토브루티닙을 0, 25, 75, 375, 500mg/kg/day 용량으로 임신 6~17일(11일 동안)에 1일 2회 반복 경구투여함. 혈장내 약물의 Tmax값은 6일 및 17일차에 두 번째 투여후 1 또는 4시간에 나타남. 6일 및 17일차 모두 용량 비례적으로 증가함. 25mg/kg과 250mg/kg를 비교할 때 노출은 용량 비례보다 적게 증가함.

5.5.1.1.2. 비글견에서의 약물동태학

- (LOXO-305-DMPK-025, Non-GLP) 섭식(투여 45분전에 섭식) 및 공복(투여 12시간 전에 제거하며, 투여후 4시간째 먹이줌) 상태의 암수컷 비글견에 퍼토브루티닙 300mg/kg을 단회 경구투여한 후 혈장 농도를 LC-MS/MS로 정량화됨. 암수컷 차이는 없었으며, 섭식 및 공복군의 노출에 유의미한 차이는 없었음. SDD로써 퍼토브루티닙은 비글견 연구에서 음식과 관계없이 투여될 수 있음.

Table 7: Pharmacokinetic Parameters in Fed and Fasted Male and Female Beagle Dogs Following Single Oral Administration of 3 x 100 mg (~30 mg/kg) Pirtobrutinib Tablets (Study LOXO-305-DMPK-025)

Feeding State	Fed	Fasted
Groups	1 and 4	2 and 3
Sex	4M/4F	4M/4F
C_{max} (ng/mL) [a]	16500 ± 8020	12900 ± 3400
T_{max} (h) [b]	1.00 (0.500-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
AUC_{0-t} (ng·h/mL) [a]	133000 ± 27100	136000 ± 49300
	Ratio Fed: Fasted	
C_{max}	1.4 ± 0.9	
AUC_{0-t}	1.1 ± 0.5	

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration time curve, C_{max} = maximum observed plasma concentration, F = Female, M = male, T_{max} = time to C_{max}.

[a] Mean ±Standard Deviation.

[b] Median (range) is reported for T_{max}.

- (LOXO-305-SPHARM-002, GLP) 군당 4마리의 암수컷 비글견에 퍼토브루티닙을 20 및 60mg/kg으로 2회(1회/주) 경구투여한후 TK는 심혈관 안전성을 확인함. 단회 투여 6시간 시점에 모든 동물이 약물에 노출이 확인되었으며, TK 프로파일은 두군 모두 Cmax 및 AUC0-24h값 모두 용량 비례방식으로 증가함.

Table 8: Toxicokinetics of Pirtobrutinib after a Single Oral Dose of 20 or 60 mg/kg of Pirtobrutinib in Male Dogs (Study LOXO-305-SPHARM-002)

	Mean ± SD TK parameters	
Dose (mg/kg)	20[a]	60[b]
C_{max} (ng/mL)	2980 ± 588	10000 ± 1540
AUC_{0-24h} (ng•hr/mL)	37000 ± 5870	139000 ± 17900
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	48100 ± 8620	136000 ± NA
T_{max} (h)[c]	2.00	6.00

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve, C_{max} = maximum observed plasma concentration, NA = not applicable since n=1, SD = standard deviation, T_{max} = time to C_{max}.

[a] Toxicokinetics from Session 5.

[b] Toxicokinetics from Session 6.

[c] Median value reported.

- (LOXO-305-DMPK-033, Non-GLP) 퍼토브루티닙의 PK는 수컷 비글견에 현탁액(결정질 및 SDD)으로 10 및

30mg/kg, 캡슐(SDD)로 3 및 10mg/kg으로 경구투여함(모든 동물은 투여전 절식함). Cmax 및 AUC0-t값 모두 SDD 제제 모두 결정성보다 노출이 더 높았음. 2개의 SDD 제제 중 3 및 10mg/kg 모두 캡슐(SDD)보다 약간 더 높은 노출(2배 미만)을 나타냄. 현탁액 SDD이 캡슐로 투여하는것보다 비글견에서 더 높게 노출되었으며, 현탁액 SDD가 비글견 독성학 연구에 적합하다는 것이 확인됨.

Table 9: **Pharmacokinetic Parameters in Male Beagle Dogs Following Single Oral Administration of Crystalline or SDD of Pirtobrutinib in 0.5% HPMC Suspension or Capsule at 30, 10, or 3 mg/kg (Study LOXO-305-DMPK-033)**

	Mean ± SD PK parameters					
Test article	Crystalline	SDD	SDD	Crystalline	SDD	SDD
Vehicle	0.5% HPMC	0.5% HPMC	Capsule	0.5% HPMC	0.5% HPMC	Capsule
Dose (mg/kg)	30	10	10	10	3	3
C_{max} (ng/mL)	919 ± 554	8890 ± 1210	5380 ± 1630	434 ± 282	2280 ± 356	1470 ± 520
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	18200 ± 15100	60500 ± 6040	47000 ± 14100	7930 ± 8920	12800 ± 2110	10100 ± 2430
T_{max} (h)[a]	2.00	1.00	2.00	4.00	0.500	2.00

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve, C_{max} = maximum observed plasma concentration, HPMC = hydroxypropyl methylcellulose, SD = standard deviation, SDD = spray dried dispersion, T_{max} = time to C_{max}

[a] Median value reported.

- (LOXO-305-DMPK-020-A2, Non-GLP) 수컷 비글견에 20mg/kg의 퍼토브루티닙을 경구투여 전후 2mg/kg의 deuterium-labeled(Dx)-퍼토브루티닙을 정맥투여후 PK를 확인함. 17일차 피르토브루팁 농도는 경구투여 4회후 12시간 동안 측정 가능했고, 60시간까지 유지됨. 퍼토브루티닙 경구투여 1일차 및 17일차(용량 5)에 Dx-퍼토브루티닙 정맥 투여후 Dx-퍼토브루티닙 노출(C0, AUC0-inf) 및 청소율은 유사함. Dx-퍼토브루티닙 PK는 퍼토브루티닙의 이전 경구투여에 의해 변경되지 않았으며, 비글견에서의 퍼토브루티닙 대사에 의한 자동 억제를 나타내지 않았음.

Table 11: **Pharmacokinetics of Pirtobrutinib following a Single Intravenous Dose of 2 mg/kg Deuterium-Labeled Pirtobrutinib or Multiple Oral doses of 20 mg/kg Pirtobrutinib followed by Intravenous Administration of Deuterium-Labeled Pirtobrutinib in Male Dogs (Study LOXO-305-DMPK-020-A2)**

	PK parameters (Mean ± SD)			
Study Day	1	15	16	17
Study Drug Administered	Deuterium-labeled pirtobrutinib	pirtobrutinib	pirtobrutinib	Deuterium-labeled pirtobrutinib
Dose number for PK sampling	1	1[a]	3[a]	5[a]
Route	IV	Oral	Oral	IV
C_{max} (ng/mL)	NA	1920 ± 556	6770 ± 625	NA
C_0 (ng/mL)	1420 ± 137	NA	NA	1450 ± 113
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	10000 ± 2430	11900 ± 4200 [b]	35500 ± 6430 [b]	11000 ± 3250
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	10700 ± 2400	NA	NA	11300 ± 3210
T_{max} (h)[c]	NA	2.00	1.00	NA
Cl (L/h/kg)	0.195 ± 0.0494	NA	NA	0.186 ± 0.0455
V_d (L/kg)	1.98 ± 0.476	NA	NA	1.83 ± 0.499
$t_{1/2}$ (h)	7.20 ± 1.69	NA	NA	7.17 ± 2.59

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve, C_0 = extrapolated plasma concentration at time 0, Cl = clearance, C_{max} = maximum observed plasma concentration, NA = not applicable, PK = pharmacokinetics, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = half life, T_{max} = time to C_{max}, V_d = volume of distribution.

[a] First, third or fifth dose after the two-week washout period.

[b] AUC_{0-12h}.

[c] Median value reported.

- [반복독성시험] (LOXO-305-TOX-004, Non-GLP) 암수컷 비글견에 퍼토브루티닙을 0, 15, 35/70, 60/120mg/kg로 14일(2회/1일) 반복 경구투여함. Tmax값은 첫 번째 일일 투여후 1~20시간임. 약물은 용량 비례적으로 증가하였으나, 일반적으로 용량 비례보다 적었음. 15mg/kg으로 반복투여후에도 약물 축적은 관찰되지 않았음. 70mg/kg 및 120mg/kg의 9일~14일에 노출이 감소하였으며, 이는 급식 일정변경으로 인한 감소로 보임. 암수컷 차이는 2배 미만임.

- [반복독성시험] (LOXO-305-TOX-008, GLP) 암수컷 비글견에 퍼토브루티닙을 0, 10/5, 30/10, 90/60mg/kg로 28일(2회/1일) 반복 경구투여함. Tmax값은 첫 번째 일일 투여후 1~24시간임. 노출은 용량비례적으로 증가함. Cmax 및 AUC0-24h값의 증가는 일반적으로 1일차 및 4일차에 10~90mg/kg, 14일 및 28일차에 5~10mg/kg의 용량 비례보다 적었음. 4일차 노출량은 10, 30, 90mg/kg에서 1일차에 비해 약 2배 높았음. 약물 노출은 암수컷 차이 2배 미만임.
- [반복독성시험] (LOXO-305-TOX-017, GLP) 암수컷 비글견에 퍼토브루티닙을 0, 0.5, 2.5, 5mg/kg로 15주(2회/1일) 반복 경구투여함. 1일, 28일 및 105일차에 Tmax는 일반적으로 일일 첫 투여 후 1시간에 관찰되었으며, 전신 노출의 증가는 용량 비례적보다 더 큰 경향으로 증가함. 결정형 퍼토브루티닙에 대한 이전 독성학 연구에서는 용해도가 낮아 노출이 용량비례보다 적었음. SDD는 더 이상 노출을 제한하지 않고 용해도를 증가시킴. 28일 및 105일 반복투여후 전신 노출은 1일차와 비슷하거나 증가했으며, 용량 수준 전반에 걸쳐 축적 비율범위는 1.3~2.2임. 모든 그룹의 노출은 28~105일에 유사했으며, 이는 28일 및 105일 사이에 추가 축적이 없음을 나타냄. 3개월 동안 비글견에서 퍼토브루티닙의 축적은 상당한 것으로 간주되지 않았으며, 암수컷의 노출 차이는 없음.

5.5.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

5.5.2.1. 조직 분포

- (LOXO-305-DMPK-035, Non-GLP) Long Evans 수컷 랫드에 [14C] 퍼토브루티닙을 35mg/kg으로 단회 경구투여한후 조직분포를 168시간까지 확인한 결과, 1시간째 조직에 분포되는 것을 확인하였으며, 가장 높은 방사능 농도는 투여 8시간째 방광과 4~12시간째 맹장, 식도, 대장 내용물을 제외한 모든 조직에서 투여 1~2시간에 확인됨. 식도 위장기관 및 방광을 제외한 높게 분포된 조직은 부고환, 간, 포도막, 색소 피부 및 고환임. 168시간 째 포도막과 간에 남아있는 방사능 수준은 각각 294 및 262ng-eq임. 눈의 착색된 포도막의 분포 경향은 [14C]퍼토브루티닙 관련 방사능이 멜라닌 함유 안구 조직과 연관되어 있음을 시사함. 포도막에 대해 계산된 t1/2는 66.4시간이었으며 방사능 농도는 시간이 지남에 따라 감소하고 투여 후 168시간에 검출 하한에 접근함. [14C]퍼토브루티닙 관련 물질의 고환 및 뇌 부위에 대한 분포는 1시간까지 측정 가능한 농도로 빠르게 이루어짐. 고환과 뇌 모두의 수준은 24시간까지 정량 하한선 미만으로 감소함

5.5.2.2. 단백질 결합

- (LOXO-305-DMPK-016, Non-GLP) LC-MS/MS 분석법으로 랫드와 비글견의 혈장 단백질의 결합을 확인함. 랫드와 비글견의 혈장에 퍼토브루티닙 50, 500, 5,000ng/ml으로 첨가한 결과, 랫드 및 비글견에서 각각 약 87% 및 약 82%로 혈장 단백질에 결합되었으며, 농도 의존적 결합을 나타내지 않았음.

Table 12: Plasma Protein Binding in Rat and Dog (Study LOXO-305-DMPK-016)

	% Pirtobrutinib bound (mean ± SD, N = 3)	
Concentration tested	Rat Plasma	Dog Plasma
50 ng/mL	86.8 ± 1.31	82.2 ± 0.907
500 ng/mL	87.6 ± 0.153	83.0 ± 0.513
5000 ng/mL	86.9 ± 0.153	82.0 ± 0.600

Abbreviations: N = number of replicates, SD = Standard Deviation.

5.5.2.3. 적혈구 분할

- (LOXO-305-DMPK-009, Non-GLP) LC-MS/MS 분석법으로 랫드와 비글견의 혈액 및 혈장의 비율을 측정함. 랫드와 비글견의 혈장 및 전혈에 퍼토브루티닙 1μM으로 첨가한 후 60분 동안 배양한 결과, 랫드 및 비글견에서 평균 혈액 및 혈장의 비율은 각각 0.84 및 0.88임.

Table 13: Blood/Plasma Ratio of Pirtobrutinib in Rat and Dog Blood (Study LOXO-305-DMPK-009)

Species (N = 2)	Blood/Plasma Ratio	Calculated Blood Cell /Plasma Ratio
Rat	0.84	0.64
Dog	0.88	0.74

Abbreviations: N = number of replicates

- (LOXO-305-DMPK-035, Non-GLP) 랫드의 전혈 및 혈장(B:P) 비율을 측정하기 위해 [14C] 퍼토브루티닙 35mg/kg으로 경구투여후 암컷의 경우 48시간까지, 수컷의 경우 72시간까지 관찰함. 수컷의 경우 B:P 비율은 0.595~0774이며, 암컷의 경우 0.701~0.815로 확인되며 용량의존적이지 않음.

5.5.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

5.5.3.1. In vitro 대사

- (LOXO-305-DMPK-037, Non-GLP) LC-HRMS(고해상도)MS/MS를 사용하여 배양된 간세포에서 퍼토브루티닙의 대사를 평가함. 랫드, 비글견, 원숭이의 간세포에서 퍼토브루티닙 2μM을 첨가하여 24시간 또는 168시간 동안 배양함. 배양은 pan-CYP450 억제제인 1-aminobenzotriazole(ABT)를 첨가하거나 첨가하지 않고 실시됨. 결과, 인간에서 퍼토브루티닙의 시험관내 대사는 수산화(대사산물 E 및 H), N-글루쿠로니드화(A), O-탈메틸화 후 글루쿠로니드화(B)와 일치하는 대사경로를 보여줌. in vitro 인간 대사체는 랫드 및 비글견에서 검출됨. pan-CYP450 억제제 ABT를 배양에 첨가한 결과, 대사체 B, C, E, H의 형성이 유의하게 감소하여, 이들의 형성이 P450 의존적임을 시사함.

5.5.3.2. In vivo 대사

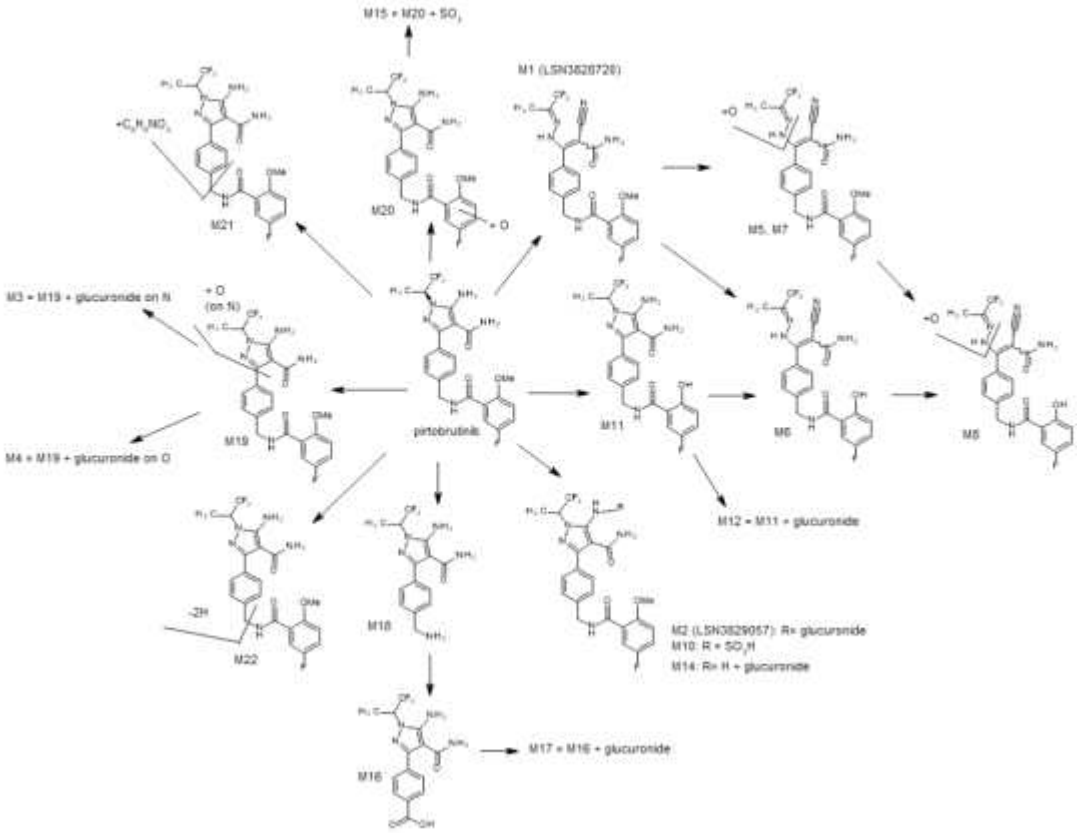
5.5.3.2.1. 랫드

- (LOXO-305-DMPK-049, Non-GLP) 퍼토브루티닙의 대사는 담관이 완전한 및 담관 삽관(BDC) 암수컷 랫드에 35mg/kg(100μCi/kg) [14C]퍼토브루티닙을 경구 투여함. 랫드에서 퍼토브루티닙의 대사 경로를 정의하기 위해 실시되었으며, 혈장, 소변, 분변 및 담즙에서 확인함. 완전 수컷 랫드 혈장에서 8개의 대사체와 1개의 공정 불순물(LSN3563791)이 확인됨. AUC0-24h 샘플에서 대사체 M1 및 M5 농도는 각각 총 방사능(TRA)의 33.9%(M1), 20.1%(M5)로 17.9%를 나타낸 퍼토브루티닙보다 높았음. 나머지 혈장 대사체는 각각 TRA의 ≤3.7%로, 경미한 것으로 판단됨. 완전 암컷 랫드에서 혈장 AUC0-24h에서 총 3개의 대사체와 1개의 공정 불순물(LSN3563791)이 확인됨. AUC0-24h 샘플에서 퍼토브루티닙은 TRA의 74.2%를 나타내는 우세한 성분이었고, 나머지 대사체 각각은 TRA의 각각 ≤5.6%로 미량으로 판단됨. 피라졸 고리 개열에 의해 실제 표준물질(LSN3828720)과 비교하여 구조가 확인된 대사체 M1, 대사체 M5는 모노옥시 LSN3828720로 확인됨. 퍼토브루티닙과 trifluoroacetic acid의 응축으로 인한 공정 불순물의 구조는 실제 표준물질(LSN3563791)과 비교하여 확인됨. 완전 암수컷 BDC 랫드에서는 소변으로 배설되는 비율은 낮았음(≤3%). 퍼토브루티닙 및 4개의 미량 대사체가 소변에서 검출됨(각각 투여량의 0.6% 이하). 완전 암수컷 랫드의 경우 대부분의 방사능이 대변에서 회수됨(≥93%). BDC 랫드의 방사능은 담즙과 대변에서 대부분 회수되었으며, 담즙에서 회수된 용량은 각각 52%와 39%, 분변에서 회수된 양은 각각 41%와 54%임. 완전 암수컷 랫드의 배설물에서 퍼토브루티닙이 가장 많은 성분으로 확인됨(57.7% M 및 72.9% F). sulfamate M10(12.3% M, 1.8% F), O-desmethyl 퍼토브루티닙(M11, 5.7% M, 10.3% F) 및 공정 불순물 LSN3563791(3.4% M, 3.9% F) LSN3563791은 암수컷 모두 분변에서 확인된 반면, 직접 글루쿠로니드 포합체 M14(5.4% M)는 수컷에서만 확인됨. BDC 랫드의 분변에서 퍼토브루티닙이 주성분(34.8% M, 47.3% F)이었으며, 두 가지 대사체인 M10(3.5% M, 0.7% F) 및 M11(0.9% M, 2.9% F)과 공정 불순물 LSN3563791의 양은 미미함. BDC 랫드의 담즙에서, 퍼토브루티닙(14.8% M, 9.7% F), N-glucuronide M2(LSN3829057, 3.8% M, 5.9% F), mono-oxy glucuronides M3(10.5% M, 6.2% F) 및 M4(16.8% M, 11.8% F) 및 O-desmethyl glucuronide M12(1.3% M, 1.5% F)가 확인됨. 완전 랫드의 분변 대사 프로파일과 BDC 랫드의 담즙 대사 프로파일을 비교한 결과, 장내 미생물 대사가 간담도 대사체의 생체변환에 관여하는 것으로 나타남. 완전 랫드 배설물에서 간담도 글루쿠로나이

드 대사체 M2, M3, M4 및 M12는 발견되지 않았는데, 이는 미생물 글루쿠로니다아제에 의한 가수분해에 따른 결과임. 하지만, M3 및 M4의 글루쿠로니다제 가수분해에 의해 형성되었을 것으로 예상되는 mono-oxy aglycone 대사체가 완전 랫드 배설물에서 발견되지 않았으며, 이는 글루쿠로나이드 가수분해 및 환원(O의 손실)이 장내 미생물을 통해 발생했음을 강력하게 시사함. 이를 더 자세히 연구하기 위해, [14C]퍼토브루티닙, M2, M3 및 M4를 함유하는 수컷 랫드 담즙을 비활성화된 랫드 배설물(대조군)의 랫드 배설물에 스파이크하고, 혐기성 조건에서 37°C에서 1일간 배양함(표 17). 1일 후, 비활성화되지 않은 분변에서 M3 및 M4는 더 이상 존재하지 않았고 퍼토브루티닙과 M2로 인해 더 많은 방사능이 존재함. 비활성화된 종에서 M2 및 M3의 방사능 %는 변하지 않았음. 그러나 M4는 정량 한계 미만으로 감소함. 이러한 자료는 장내 미생물 가수분해와 M3 및 M4의 퍼토브루티닙으로의 환원에 대한 가설을 뒷받침함.

- (LOXO-305-DMPK-052, Non-GLP) 랫드, 비글견, 사람의 시료를 대상으로한 3개월간 독성연구를 활용한 대사산물에 대한 연구를 한 결과, 랫드와 사람에서 제안된 퍼토브루티닙의 주요 경로는 그림3에 나와 있음.

Figure 3: Proposed Metabolic Pathway for Pirtobrutinib in Rats and Humans



5.5.3.2. 랫드, 비글견 및 사람에서 대사체의 상대적 노출

- (LOXO-305-DMPK-039, LOXO-BTK-20007) 사람 혈장에서는 탐색적 사람 혈장 시험 및 [14C] 퍼토브루티닙에서 3개의 경미한 대사체(M1, M2, M4)가 확인됨. 사람 대상자들에서 총 순환 방사능 대비 퍼토브루티닙, M1, M2, M4의 평균 비율은 각각 86.7%, 7.8%, 3.3%, 2.3%임.
- (LOXO-305-DMPK-052) 사람, 랫드 및 비글견의 혈장은 퍼토브루티닙 대사체 M1(LSN3828720), M2(LSN3829057) 및 M4에 대한 평가됨. 29일간 1일 200mg의 퍼토브루티닙을 투여한 환자의 인간 혈장을 사용하여 시험대상자 전체에서 시간 평균 AUC0-24h 풀을 생성함[LOXO-BTK-18001(시험 18001, BRUIN)의 샘플]. 3개월 독성 시험(LOXO-305-TOX-018 및 LOXO-305-TOX-017)에서 랫드 및 비글견 혈장 샘플을 사용하여 비교를 위해 AUC0-24h 풀을 생성함. 랫드의 경우, 1,000mg/kg/day 또는 600mg/kg/day(500 또는 300mg/kg/BID) 용량군으로부터 제 105일에 수컷 또는 암컷 혈장 검체를 분석에 사용함. 암수컷 비글견에서 제 105일에 10mg/kg/day(5mg/kg/BID)

의 혈장 샘플을 분석에 사용함. 인간 AUC0-24h 풀은 대조군 수컷 또는 암컷 랫드 또는 비글견 혈장과 1:1로 혼합됨. 유사한 방식으로, 수컷과 암컷 랫드 및 비글견에 대한 Hamilton 풀링 AUC0-24h는 대조 성별 통합 인간 혈장과 동시 혼합됨. 안정적 동위원소 표지 퍼토브루티닙을 내부 표준물질로 사용하였으며, 내부 표준물질에 대한 분석물의 피크 면적 비율을 계산함. 중복 분석물/내부 표준물질 비율의 평균값을 사용하여 동물과 인간 간의 상대적 노출을 계산함. 대사체 M1에 대한 상대적 노출 배수는 수컷 및 암컷 랫드에서 17.97 및 18.79였고, 수컷 및 암컷 비글견에서 각각 0.05 및 0.04임(Table 18). M2에 대한 상대적 노출 배수는 수컷 및 암컷 랫드에서 0.91 및 2.28이었고, 수컷 및 암컷 비글견에서 0.23 및 0.35임. M4에 대한 상대적 노출 배수는 수컷 및 암컷 랫드에서 0.57 및 0.05였고, M4는 수컷 및 암컷 비글견에서 검출 한계 미만임.

Table 18: Summary of Relative Ratios of Pirtobrutinib Metabolites in Rat or Dog Plasma to Human Plasma (Study LOXO-305-DMPK-052)

	Relative ratio male rat:human plasma $AUC_{0\text{-}24h}$ pool	Relative ratio female rat:human plasma $AUC_{0\text{-}24h}$ pool	Relative ratio male dog:human plasma $AUC_{0\text{-}24h}$ pool	Relative ratio female dog:human plasma $AUC_{0\text{-}24h}$ pool
M1 (LSN3828720)	17.97	18.79	0.05	0.04
M2 (LSN3829057)	0.91	2.28	0.23	0.35
M4	0.57	0.05[a]	Below LOD	Below LOD

Human plasma from Cycle 2 Day 1 (200 mg QD); male rat plasma from Day 105, 500 mg/kg BID; female rat plasma from Day 105, 300 mg/kg/BID; male and female dog plasma from Day 105, 5 mg/kg/BID.

Abbreviations: AUC = Area under the concentration time curve, LOD = Limit of Detection

a. Peak areas of M4 in female rats were not in the established linear range due to low levels of metabolite presence in samples.

5.5.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- (LOXO-305-DMPK-035, Non-GLP) [14C] 퍼토브루티닙(100μCi/kg) 35mg/kg을 군당 4마리의 캐뉼러가 없는 BDC 암수컷 랫드에 경구투여함. 120시간 동안 소변, 담즙, 대변을 채취하여 검사한 결과, 투여량의 약 96%가 투여후 처음 48시간 내에 배설되었으며, 방사능 대부분이 대변에서 회수되었으며, 암수컷 랫드의 경우 평균 95.7% 및 94.9가 120시간 동안 배설됨. 소변 배설은 투여후 120시간 동안 수컷 및 암컷에서 각각 평균 1.72% 및 3.64% 배설되었음. 결론적으로 암수컷 랫드 모두에서 퍼토브루티닙은 주로 대변으로 제거되며, 일부는 담즙을 통해 배설됨(담즙으로는 최소 40~50%)
- (LOXO-305-DMPK-005, Non-GLP) 정맥 투여후 약물의 신장 배설을 시험함. 퍼토브루티닙 1mg/kg을 SD 랫드에 정맥투여한 결과, 0~8시간 동안 퍼토브루티닙 용량의 <0.2%가 소변으로 배출되었음. 24시간 후 소변내 복용량 비율은 암수컷 모두에서 0.6% 미만임. 랫드의 경우 신장으로 제거되며, 모유로의 배설은 조사되지 않음.

5.6. 약물상호작용

- (LOXO-305-DMPK-006, Non-GLP) 퍼토브루티닙 30mg/kg을 수컷 비글견에게 경구투여함. 퍼토브루티닙 투여 18~24시간 전에 제제화되었으며, 섭식 또는 절식한 동물에게 펜타가스트린(Pentagastrin) 또는 파모티딘(Famotidine)으로 전처리한 동물에게 투여함. 혈장 농도는 LC-MS/MS로 정량화한 결과, 섭식한 동물에게 약물이 많이 노출되었으며, 파모티딘으로 전처리한 단식한 군에서는 섭식한 군과 비슷한 평균 노출을 보였지만 데이터는 매우 다양함. 섭식한 동물에서 Cmax 및 AUC 값은 전처리 하지 않거나 펜타가스트린 전처리한 단식군에 비해 2~5배 컸음. 파모티딘은 비글견의 위 PH를 증가시키는 반면 펜타가스트린은 위 pH를 감소시킴. 데이터의 다양성으로 인해 비글견에서의 약물 흡수에 대한 pH의 영향에 대한 결론에 도달할 수 없었지만, 금식보다는 섭식한 상태에서 노출이 더 높은 것을 확인할 수 있었음. 다만, LOXO-305-DMPK-025시험에 의하면 퍼토브루티닙의 SDD 제제를 비글견에 투여할 경우, 금식 및 섭식에 대한 효과는 없었음.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험

✓ 시험관 내(in vitro):

- 퍼토브루티닙은 BTK와 BTK C481S에 대한 매우 강력하고 선택적이며 가역적인 비-공유결합성 억제제로 확인되었고 다른 키나제 및 비-키나제 표적에 대해서는 최소 억제를 보였음.
- 정제된 효소를 이용한 in vitro 시험에서는 퍼토브루티닙이 전장 BTK 및 BTK C481S를 억제하였고 효소의 Km ATP 농도에서 측정했을 때 IC50은 각각 3.15nM과 1.42nM임.
- BTK와 BTK 돌연변이체에 대한 퍼토브루티닙의 결합 동력학은 서로 유사하였고 KD는 0.2 – 1.7nM임
- 퍼토브루티닙은 BTK와 BTK 돌연변이체가 일시적으로 또는 안정적으로 발현된 HEK293 세포에서 BTK Y223의 자가인산화 반응을 강력하게 억제하였고 IC50은 3.9nM – 13.9nM임.
- 퍼토브루티닙은 Ramos RA1 세포주와 TMD8 림프종 세포주에서도 BTK 자가인산화를 억제하였고 IC50은 각각 3.3nM과 3.2nM임.
- 기능적 판독이 가능한 세포 분석에서 피르토브루팁은 DLBCL TMD8 세포의 증식을 IC50 2.33nM으로 억제, MCL REC-1 세포의 증식을 IC50 3.13nM으로 억제, 인간 PBMC에서 B세포의 활성화를 IC50 3.6nM으로 억제, 인간 전혈에서 B세포의 활성화를 IC50 30.6nM(유리 혈장 농도 1.4nM에 해당함)으로 억제함.

✓ 생체 내(in vivo)

- 2개의 인간 ABC-DLBCL 세포주와 1개의 인간 MCL 세포주를 이용한 마우스 이종이식 모델 3가지에서 1일 2회 투여된 퍼토브루티닙은 종양 성장을 유의하게 억제함.
- 퍼토브루티닙은 BTK C481S DLBCL 이종이식 모델에서도 종양 성장을 억제하고 종양 퇴행을 유도함.
- 모든 이종이식 모델에서 퍼토브루티닙은 내약성이 양호함.

- 이차 약력학

- 퍼토브루티닙은 시험된 370종의 비-BTK 키나제 중 98%에 비해 BTK에 대해 적어도 300배 높은 선택성을 보였고 세포의 표적 변위(displacement) 분석에서 TEC (107배), BRK, TXK, YES1, CSK, FYN (모두 500배 넘게)을 포함하여 특별히 시험된 표적-외 BTK에 대해서는 높은 선택성을 유지함.
- 퍼토브루티닙은 추가적인 효소 분석, 세포기반 분석, 방사능리간드 결합 분석에서 기타 비-BTK 키나제와 비-키나제 표적에 대항하여 유의한 BTK 선택성을 유지함.

- 안전성 약리학

- 퍼토브루티닙이 반복투여 독성학 시험의 CNS 파라미터, 호흡기 파라미터, 또는 혈압에 미치는 효과는 없었으며 심혈관 안전성 약리학 시험의 혈류역학에 미치는 효과도 없음. QTc에 대한 경미한 효과가 관찰됨.

- ADME

- 퍼토브루티닙의 PK/TK를 평가하고 흡수, 분포, 대사 및 배설 특성을 확인하기 위해 여러 단회 및 반복 투여 시험에서 랫드 및 비글견으로 경구 및 정맥 주사로 투여함.
- 랫드와 비글견에서, 퍼토브루티닙은 SDD 제형으로 투여된 후 약물의 용해도의 증가로 인해 쉽게 흡수됨. 퍼토브루티닙의 임상 제형은 SDD를 사용함. 비글견에서는 SDD 제형 투여 후 사료의 영향이 없었지만 결정상 퍼토브루티닙 투여 후에는 사료 섭취의 영향이 있었음. 최대 3개월간 랫드에게 반복 투여한 후, 노출은 용량 증가에 따라 증가했지만 이러한 증가는 용량 비례적 관계보다 낮은 경우가 많았음. 결정상 퍼토브루티닙을 14일 및 28일간 비글견에게 반복 투여한 후, 노출은 용량에 비례하여 감소함. 그러나, 3개월간 SDD 퍼토브루티닙을 투여하였을 때, 노출은 용량 비례적 관계보다 약간 더 컸음. 랫드에 반복 투여한 후 축적이 관찰되지 않았음. 비글견에서 반복 투여 후 약간의 축적비(0.9-2.7배)가 관찰됨. 랫드의 경우, 암컷이 수컷에 비해 일관되게 더 높은 노출을 보였음(>6배). 수컷 랫드는 암컷보다 청소율이 더 높고 대사가 더 컸음. 비글견의 경우, 수컷과 암컷의 노출이 유사함.
- 랫드에서, 퍼토브루티닙은 여러 조직에 고르게 분포됨. 눈의 색소 포도막에 결합하는 것으로 나타남. 그러나 포도

막의 방사능 농도는 시간의 경과에 따라 감소했으며 투여 후 168시간에 검출 한계에 접근함. 랫드와 비글견의 혈장에서 퍼토브루티닙은 각각 약 87%와 82%의 단백질 결합을 나타냄. 종들 간에 퍼토브루티닙의 혈장 단백질 결합은 농도에 의존하지 않음.

- 암수컷 랫드에서 [14C] 퍼토브루티닙의 단회 경구 투여 후, 퍼토브루티닙의 in vivo 대사를 연구함. 수컷 랫드 혈장에서 pyrazole 환 개열 대사체(M1 또는 LSN3828720), mono-oxy M1 대사체 (M5), 및 퍼토브루티닙은 우세한 순환 성분이었고, 암컷 랫드 혈장에서는 퍼토브루티닙이 주요 순환 성분임. 랫드 혈장에서 퍼토브루티닙 노출에 있어서 명백한 암수의 차이가 관찰되었으며, 암컷 랫드는 퍼토브루티닙에 약 4.8배 더 높은 노출을 나타냄. 퍼토브루티닙 제거와 관련된 주요 대사 경로는 산화, glucuronidation 및 sulfonation과 일치함. 인체에서 순환하는 모든 대사체(M1, M2, 및 M4)는 독성 종인 랫드 또는 비글견에서 존재하며, 랫드에서 적절한 정상 상태 범위를 나타냄.
- [14C] 퍼토브루티닙 투여 후 암수컷 랫드(완전 또는 담관 삽관)에서의 배설 경로는 주로 담즙 및 대변임. 암수컷 랫드에서 방사능 용량의 4% 미만이 소변으로 배설됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험결과보고서 GCP 준수함
- 국외 허가 완료(유럽, 미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 프로그램
  - 1상 임상약리시험 11건
  - 1/2상 시험 LOXO-BTK-18001(BRUIN)
- 핵심임상시험은 LOXO-BTK-18001 코호트 1과 7

6.3. 생물약제학시험

6.3.1. 생물약제학시험

- 대규모 임상시험 공급용 제조 및 상업화를 위한 제형 최적화를 위해 T1 정제의 제형 변경이 이루어짐. T2 정제 제형은 분무 건조 분산액과 약학적으로 허용되는 첨가제로 구성되어 25 mg, 50 mg, 100 mg 정제로 개발됨. T2 정제(25 mg, 100 mg)은 거의 모든 임상약리학 시험 (핵심 식이영향평가 시험인 LOXO-BTK-20009 시험 포함)과 제1/2상 시험(18001)의 제2상 대부분에 사용되었음. T2 정제 25 mg이 임상 개발 프로그램에 사용된 적이 있지만 신청 용량의 수를 최소화하기 위해 50 mg과 100 mg 정제만을 상업용으로 진행함.
- 핵심임상시험인 LOXO-BTK-18001에서 T1과 T2가 모두 사용됨. 이에 용출 프로파일 및 popPK 등을 통해 두 제제가 동등함을 나타내었음. 임상시험 시 대부분은 T2를 사용함

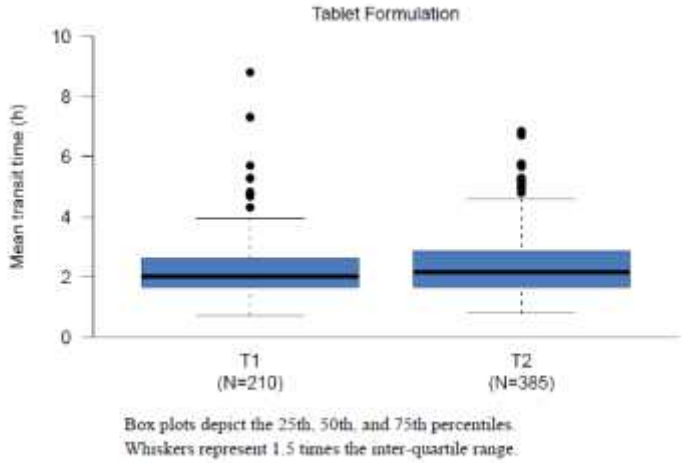


Figure 10.9. **Box plots of mean transit time (h) stratified by formulation.**

- (함량고저) 최초 허가 신청 시점에는 50 mg 정제의 임상시험 데이터가 확보되어 있지 않아 50 mg 정제의 in vivo 생물학적동등성 면제를 위해 요약자료를 제출함(2.7.1.4.3). 100mg와 50mg의 주성분 및 첨가제의 용량 비례성이 있고, in vitro 용출시험을 통해 동등성을 입증함.

6.3.2. 생체시료분석법

- 임상시험에서 사용된 분석법은 다음의 분석법이 사용되었으며, 분석법은 검증되었으며 밸리데이션보고서가 제출되었음.
- 대사체 M1 정량을 위해 HPLC/MS/MS가 이용됨

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
건강한 시험대상자 대상				
(LOXO-BTK20007) 건강한 지원자를 대상으로 [14C]퍼토브루티닙 의 생체이용율, 흡수, 대사, 분포, 배설 연구				
1상	건강한 성인 남성	·Part1(4명) -단회, 경구, 200mg [14C]LOXO-305(200uCi) ·Part2(5명) -단회 200mg(100mg×2) 경구투약 2시간후 [14C]LOXO-305(~1uCi) <100ug, IV 투약(실투약량 22.07~22.59ug) LOXO-305: pirtobrutinib	·생체이용율, ADME	1) part 1 • 흡수 - 경구투여시 혈장, Tmax : 1.8h, T1/2 : 17.7h - 총 방사선량에 대한 T1/2 : 혈장(25h), 전혈(21.6h) • 분포 - 총 방사선량의 70%는 혈장 분포 • 배설 - 57%뇨, 37.3% 분변으로 배출 • 대사 - 산화, 가수분해, 글루쿠로니드화에 의해 주로 제거 - 원물질형태로 주로 배설(86.7%) - M1(산화적대사산물), M2(N-글루쿠로니드) 및M4(O-글루쿠로니드) 대사물은 방사선량의 7.8%, 3.3%, 2.3% 해당 • 안전성 - Grade 1 TEAE 1건보고, 내약성 양호 2) part 2 • 경구 생체이용율 : 85.5% • 200mg(100mg×2) 경구 투약시 흡수는 천천히 이루어짐 - Tmax:5h, T1/2 : 18.6h • [14C]-LOXO-305(~1 μCi of radioactivity [microtracer]) IV투약,반감기(T1/2) : 17.6h • 미변화 [14C]-LOXO-305 회수율

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>- 7.12%(뇨), 13.5%(분변)
• [14C]-LOXO-305 회수율
- 86.6% 분변 및 뇨를 통해 회수(22.3%(분변), 63.1%(뇨))
• 안전성
- 내약성 양호

Table 16: Summary of the Pharmacokinetic Parameters for LOXO-305, [14C]-LOXO-305, and Total Radioactivity in Plasma Following a <100-µg (~1 µCi of Radioactivity) Intravenous Dose of [14C]-LOXO-305 and a 200 mg Oral Dose of LOXO-305 for Part 2 of Protocol LOXO-BTK-20007

<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Plasma
LOXO-305
(N = 5)</th><th>Plasma
[14C]-LOXO-305
(N = 5)</th><th>Plasma
Total Radioactivity
(N = 5)</th></tr>
<tr><td>AUC0-t (h*ng/mL)a</td><td>104000 (28.7) [5]</td><td>13700 [29.2) [5]</td><td>18000 (25.8) [5]</td></tr>
<tr><td>AUC0-inf (h*ng/mL)a</td><td>105000 (28.1) [5]</td><td>13700 (29.0) [5]</td><td>18300 (25.2) [5]</td></tr>
<tr><td>%AUCextrap (%)</td><td>0.763 (49.4) [5]</td><td>0.246 (56.0) [5]</td><td>1.29 (55.7) [5]</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)a</td><td>4490 (19.2) [5]</td><td>994 (31.6) [5]</td><td>1110 (53.1) [5]</td></tr>
<tr><td>tmax (h)</td><td>5.00 (2.03, 5.00) [5]</td><td>0.167 (0.0333, 12.0) [5]</td><td>0.167 (0.0333, 0.167) [5]</td></tr>
<tr><td>tlast (h)</td><td>146 (98.0, 146) [5]</td><td>144 (120, 168) [5]</td><td>192 (192, 192) [5]</td></tr>
<tr><td>t1/2 (h)</td><td>18.7 (1.68) [5]</td><td>17.6 (1.24) [5]</td><td>37.4 (9.72) [5]</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/h)</td><td>1.90 (28.1) [5]</td><td>---</td><td>---</td></tr>
<tr><td>Vz/F (L)</td><td>51.0 (23.6) [5]</td><td>---</td><td>---</td></tr>
<tr><td>F</td><td>0.855 (7.2) [5]</td><td>---</td><td>---</td></tr>
<tr><td>CL (L/h)</td><td>---</td><td>1.63 (29.7) [5]</td><td>---</td></tr>
<tr><td>Vz (L)</td><td>---</td><td>41.2 (29.0) [5]</td><td>---</td></tr>
<tr><td>Vss (L)</td><td>---</td><td>36.3 (24.2) [5]</td><td>---</td></tr>
<tr><td>CLR (L/h)</td><td>---</td><td>0.116 (36.8) [5]</td><td>---</td></tr>
</table>
a Units for [14C]-LOXO-305 AUCs and Cmax are (h*pg/mL) and (pg/mL) respectively and for total radioactivity AUCs and Cmax are (h*pg Eq/mL) and (pg Eq/mL) respectively
AUC0-inf = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; AUC0-t = area under the concentration-time curve from hour 0 to the time of the last quantifiable concentration (tlast); CL/F = apparent systemic clearance (LOXO-305 only); Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); F= absolute bioavailability; n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; t1/2 = apparent terminal elimination half-life; tlast = time of the last quantifiable concentration; tmax = time of the maximum observed concentration; CL = total clearance; CLR = renal clearance; Vz = vplume of distribution during the terminal phase ([14C]-LOXO-305 only); Vss = volume of distribution at steady state ([14C]-LOXO-305 only); Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase; %AUCextrap = percentage of area under the concentration-
time curve due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity
Geometric mean (CV) [n] statistics presented: for tmax and tlast, median (minimum-maximum) [n] statistics presented; for t1/2 arithmetic mean (arithmetic SD) statistics presented.
The actual IV doses of [14C]-LOXO-305 ranged from 22.07 to 22.59 µg.</td></tr>
<tr><td colspan="5">(LOXO-BTK20014) 건강한 지원자를 대상으로 퍼토브루티닙의 식이영향, PPI영향 평가를 위한 2방향 교차, 3기, 1상 공개 연구</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 성인 남녀 10명</td><td>·A: 200mg, 단회, 경구, 공복 상태
·B: 200mg, 단회, 경구, 식후 상태
·C: 200mg, 단회, 경구, 공복 상태 + 40mg 오메프라졸</td><td>· 식 이 영향, PK, PPI 상호작용</td><td>• 식이영향
- 공복대비 식후 상태는 Cmax 20%감소, Tmax 30분 지연되나, 임상적으로 유의한 영향은 없음
• 위내 pH변화
- 오메프라졸에 의한 위내 pH 변화는 퍼토브루티닙의 흡수에 영향을 주지 않음
- 단독 투약(A)대비 오메프라졸 병용시 AUC0-inf 11%증가

Table 6: Summary of the Pharmacokinetic Parameters for LOXO-305 Following Single Oral Doses

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>A
(N=10)</th><th>B
(N=10)</th><th>C
(N=10)</th></tr>
<tr><td>AUC0-inf (h*ng/mL)</td><td>90200 (17.6) [10]</td><td>86100 (18.9) [10]</td><td>101000 (16.8) [10]</td></tr>
<tr><td>AUC0-t (h*ng/mL)</td><td>89400 (17.8) [10]</td><td>85100 (19.3) [10]</td><td>99600 (17.1) [10]</td></tr>
<tr><td>AUC0-24 (h*ng/mL)</td><td>55100 (17.5) [10]</td><td>51900 (12.8) [10]</td><td>59900 (15.5) [10]</td></tr>
<tr><td>%AUCextrap (%)</td><td>0.911 (27.2) [10]</td><td>1.12 (42.6) [10]</td><td>0.893 (34.5) [10]</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>5450 (31.7) [10]</td><td>4340 (16.6) [10]</td><td>5490 (16.7) [10]</td></tr>
<tr><td>tmax (h)</td><td>2.50 (1.50-4.00) [10]</td><td>3.00 (1.00-4.00) [10]</td><td>2.25 (1.50-3.00) [10]</td></tr>
<tr><td>t1/2 (h)</td><td>20.2 (4.24) [10]</td><td>21.5 (5.75) [10]</td><td>19.7 (2.87) [10]</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/h)</td><td>2.22 (17.6) [10]</td><td>2.32 (18.9) [10]</td><td>1.99 (16.8) [10]</td></tr>
<tr><td>Vz/F (L)</td><td>63.4 (19.3) [10]</td><td>69.8 (26.7) [10]</td><td>56.0 (18.1) [10]</td></tr>
</table>
AUC0-24=area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose, calculated using the linear trapezoidal rule for increasing and decreasing concentrations; AUC0-t=area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, calculated using the linear trapezoidal rule for increasing and decreasing concentrations; AUC0-inf=area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CL/F=apparent total clearance;
Cmax=maximum observed concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; t1/2=apparent terminal elimination half-life; tmax=time of the maximum observed concentration; Vz/F=apparent volume of distribution during the terminal phase; %AUCextrap=percentage of area under the concentration-time curve due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity
Treatments: A = 200 mg LOXO-305 (Fasted); B = 200 mg LOXO-305 (Fed); C = 200 mg LOXO-305 + 40 mg Omeprazole (Fasted)
Geometric mean (CV) [n] statistics pre sented: for tmax, median (min-max) [n] statistics presented; for t1/2, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.
Reference: Table 14.2.1-2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000195484/dev/tables/t_ipp.sas
Program Status: FINAL Program Run: 10JUL2020 Protocol Reference: LOXO-BTK-20014</td></tr>
<tr><td colspan="5">(LOXO-BTK2009) 건강한 지원자를 대상으로 퍼토브루티닙의 식이영향에 대한 공개, 무작위 배장, 2-방향 교차 1상 연구</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 성</td><td>·200mg, 경구, 단회(공복 또는</td><td>· 식 이 영</td><td>• 식이영향</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>인 남녀 20명</td><td>고지방식이 후)
·PK sampling:~168h</td><td>향, PK, 안 전 성 , 내약성</td><td>- 공복대비 식후 상태는 Cmax 22.5%감소, AUCo-t는 7.3%감소되나 임상적 유의성은 없음
• 안전성 · 내약성
- 양호, 1등급(mild) 독성만 3명 발생
Table 8: Statistical Analysis of Plasma LOXO-305 Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose of LOXO-305 Administered in the Fasted State and in the Fed State (High-fat Meal) for Protocol LOXO-BTK-20009
Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305
<table><tr><th>Parameter</th><th>Treatment</th><th>n</th><th>GLSM</th><th>Test versus Reference GMR (90% CI)</th></tr><tr><td>AUC0-t (h*ng/mL)</td><td>200 mg LOXO-305 (Fasted) (Reference)</td><td>20</td><td>83900</td><td></td></tr><tr><td></td><td>200 mg LOXO-305 (Fed) (Test)</td><td>20</td><td>77800</td><td>0.927 (0.800, 1.07)</td></tr><tr><td>AUC0-inf (h*ng/mL)</td><td>200 mg LOXO-305 (Fasted) (Reference)</td><td>20</td><td>85100</td><td></td></tr><tr><td></td><td>200 mg LOXO-305 (Fed) (Test)</td><td>20</td><td>79000</td><td>0.929 (0.805, 1.07)</td></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>200 mg LOXO-305 (Fasted) (Reference)</td><td>20</td><td>4200</td><td></td></tr><tr><td></td><td>200 mg LOXO-305 (Fed) (Test)</td><td>20</td><td>3250</td><td>0.775 (0.672, 0.893)</td></tr></table>AUC0-inf = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC0-t = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, calculated using the linear trapezoidal rule for increasing and decreasing concentrations; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations
Model: ln(parameter) = treatment sequence + period + treatment + subject(treatment sequence) + random error, with</td></tr>
<tr><td colspan="5">(LOXO-BTK2017) 건강한 지원자를 대상으로 단회 용량 증량(SAD) 1상 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 성인 남녀 24명</td><td>·200mg, 600mg, 800mg, 900mg, 경구, 단회</td><td>·PK, 안전성, 내약성</td><td>• 안전성 · 내약성
- 900mg까지 내약성 양호
- 1등급 독성(mild)만 4명 발생(두통, 피부질환)
• PK
- AUC0-inf, AUC0-24, AUC0-t 는 용량 의존적 증가
- Cmax : sub-proportional 증가
Table 6: Summary of the Pharmacokinetic Parameters for LOXO-305 Following Single Oral Doses for Protocol LOXO-BTK-20017
Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305
<table><tr><th>Parameter</th><th>300 mg LOXO-305 (N = 6)</th><th>600 mg LOXO-305 (N = 6)</th><th>800 mg LOXO-305 (N = 6)</th><th>900 mg LOXO-305 (N = 6)</th></tr><tr><td>AUC0-t (h*ng/mL)</td><td>143000 (29.8) [6]</td><td>259000 (101) [6]</td><td>379000 (16.9) [6]</td><td>490000 (26.8) [6]</td></tr><tr><td>AUC0-24 (h*ng/mL)</td><td>84100 (27.2) [6]</td><td>135000 (81.8) [6]</td><td>200000 (22.6) [6]</td><td>225000 (22.3) [6]</td></tr><tr><td>AUC0-inf (h*ng/mL)</td><td>144000 (30.1) [6]</td><td>260000 (100) [6]</td><td>382000 (16.9) [6]</td><td>492000 (26.9) [6]</td></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>6600 (28.7) [6]</td><td>9050 (65.9) [6]</td><td>13700 (32.8) [6]</td><td>13000 (27.1) [6]</td></tr><tr><td>tmax (h)</td><td>3.25 (1.50-7.00) [6]</td><td>2.75 (2.00-4.00) [6]</td><td>3.00 (2.50-7.00) [6]</td><td>4.01 (2.50-9.00) [6]</td></tr><tr><td>t1/2 (h)</td><td>19.0 (28.4) [6]</td><td>20.2 (7.71) [6]</td><td>21.9 (16.3) [6]</td><td>20.7 (11.2) [6]</td></tr><tr><td>CL/F (L/h)</td><td>2.08 (30.1) [6]</td><td>2.31 (100) [6]</td><td>2.10 (16.9) [6]</td><td>1.83 (26.9) [6]</td></tr><tr><td>Vz/F (L)</td><td>57.0 (23.5) [6]</td><td>67.1 (96.2) [6]</td><td>66.1 (26.4) [6]</td><td>54.7 (23.2) [6]</td></tr></table>AUC0-t = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration (tlast); AUC0-inf = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC0-24 = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; Cmax = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); CL/F = apparent systemic clearance; n = number of subjects with valid observations; NC = not calculated; tmax = time to maximum observed plasma concentration; t1/2 = apparent terminal elimination half-life; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for tmax median (min-max) [n] statistics presented.
Reference: Table 14.2.1-2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000200424/dev/tables/t_pp_stt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 09JUL2021 Protocol Reference: LOXO-BTK-20017
Table 9: Frequency of Treatment-emergent Adverse Events (All Causalities) for Protocol LOXO-BTK-20017
<table><tr><th>System Organ Class
Preferred Term</th><th>300 mg LOXO-305 (N = 6)</th><th>600 mg LOXO-305 (N = 6)</th><th>800 mg LOXO-305 (N = 6)</th><th>900 mg LOXO-305 (N = 6)</th><th>Overall (N = 24)</th></tr><tr><td>Overall [nE]</td><td>1 (16.7%) [1]</td><td>—</td><td>—</td><td>3 (50.0%) [3]</td><td>4 (16.7%) [4]</td></tr><tr><td>Nervous system disorders</td><td>1 (16.7%)</td><td>—</td><td>—</td><td>2 (33.3%)</td><td>3 (12.5%)</td></tr><tr><td>Headache</td><td>1 (16.7%)</td><td>—</td><td>—</td><td>2 (33.3%)</td><td>3 (12.5%)</td></tr><tr><td>Skin and subcutaneous tissue disorders</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>1 (16.7%)</td><td>1 (4.2%)</td></tr><tr><td>Petechiae</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>1 (16.7%)</td><td>1 (4.2%)</td></tr></table>nE = number of adverse events; n% = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (n%/N×100)
The n% (%) statistics presented.
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
Reference: Table 14.3.1-2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000200424/dev/tables/t_aec_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 09JUL2021 Protocol Reference: LOXO-BTK-20017</td></tr>
<tr><td colspan="5">((LOXO-BTK20011) 건강한 지원자를 대상으로 퍼토브루티닙의 QT 간격에 미치는 영향을 평가하는 제1상 단일용량, 무작위배정, 부분 이중눈가림, 위약 대조 및 양성 대조, 3개군, 교차 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 성인 31명</td><td>-시험군 A: 퍼토브루티닙 900mg 단회 경구
-시험군 B: 위약 900mg 단회 경구
-시험군 C: 목시플록사신 400mg 단회 경구</td><td>QTc, ECG, 안전성, 내약성</td><td>• 퍼토브루티닙 900mg까지 ECG 매개 변수에 영향이 없음
- 10msec을 초과하는 QTcF는 확인되지 않았음.</td></tr>
</table>

Figure 8: Model-predicted ΔΔQTc Interval at Geometric Mean Peak LOXO-305 Concentrations for Protocol LOXO-BTK-20011

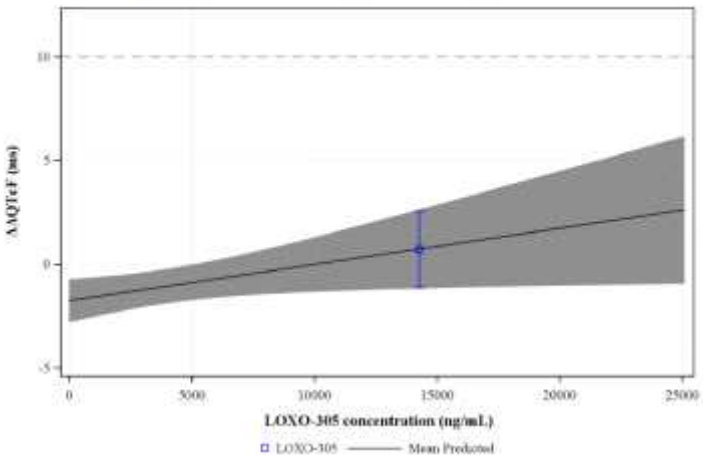


Table 9: Summary of the Pharmacokinetic Parameters for LOXO-305 Following a Single Oral Dose for Protocol LOXO-BTK-20011

Parameter	900 mg LOXO-305 (N = 30)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	229000 (17.5) [30]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	452000 (20.7) [30]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	480000 (21.4) [30]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	5.41 (42.0) [30]
C_{max} (ng/mL)	14300 (23.1) [30]
t_{max} (h)	4.01 (3.00-24.0) [30]
$t_{1/2}$ (h)	23.0 (14.5) [30]
CL/F (L/h)	1.88 (21.4) [30]
V_z/F (L)	62.1 (22.5) [30]
MRT_{inf} (h)	33.6 (14.6) [30]

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration (t_{last}); AUC_{0-24} = area under the concentration time curve from time 0 to 24 hours postdose; CL/F = apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; MRT_{inf} = mean residence time (based on AUC_{0-inf}); $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half life; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution at the terminal phase; $\%AUC_{extrap}$ = percentage extrapolation for AUC_{0-inf}

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} median (min-max) [n] statistics presented.

Reference: Table 14.2.1-2

Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000208851/dev/tables/t_pp_tft.sas

Program Status: FINAL Program Run: 06AUG2021 Protocol Reference: LOXO-BTK-20011

Table 12: Frequency of Treatment-emergent Adverse Events (Drug-related) for Protocol LOXO-BTK-20011

System Organ Class Preferred Term	900 mg LOXO-305 (N = 30)	LOXO-305 Matched Placebo (N = 31)	400 mg Moxifloxacin (N = 30)	Overall (N = 31)
Overall [nE]	6 (20.0%) [7]	3 (9.7%) [5]	2 (6.7%) [2]	10 (32.3%) [14]
Nervous system disorders	4 (13.3%)	1 (3.2%)	1 (3.3%)	5 (16.1%)
Headache	4 (13.3%)	1 (3.2%)	---	5 (16.1%)
Dizziness	---	---	1 (3.3%)	1 (3.2%)
Gastrointestinal disorders	2 (6.7%)	---	1 (3.3%)	3 (9.7%)
Diarrhoea	2 (6.7%)	---	---	2 (6.5%)
Nausea	---	---	1 (3.3%)	1 (3.2%)
Infections and infestations	---	1 (3.2%)	---	1 (3.2%)
Bacteriuria	---	1 (3.2%)	---	1 (3.2%)
Pyuria	---	1 (3.2%)	---	1 (3.2%)
Investigations	---	1 (3.2%)	---	1 (3.2%)
Alanine aminotransferase increased	---	1 (3.2%)	---	1 (3.2%)
Aspartate aminotransferase increased	---	1 (3.2%)	---	1 (3.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (3.3%)	---	---	1 (3.2%)
Petechiae	1 (3.3%)	---	---	1 (3.2%)

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N*100)

The nS (%) statistics presented.

Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0

A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after the first dose of study medication, or started prior to the first dose of study medication and increased in severity after the first dose of study medication.

A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related to the study treatment, as determined by the investigator.

Reference: Table 14.3.1-3

Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000208851/dev/tables/t_aeb_tft.sas

Program Status: FINAL Program Run: 06AUG2021 Protocol Reference: LOXO-BTK-20011

환자 대상 시험				
(LOXO-BTK18001) CLL/SLL 및 NHL환자에서 퍼토브루티닙의 1/2상 연구				
1상	CLL/SLL 및 NHL환자 559명	·25~300mg QD	·PK등	• 단회 투약, 25~300mg PK - Cmax : 655~5450mg/mL - AUC0-8 : 2930 ~308000 ng×h/mL

				• 다회 투약, 25~300mg PK - Cmaxss : 734 ~ 10700mg/mL - AUC0-8ss : 4240 ~ 65800 ng×h/mL - AUC0-24ss : 9330 ~ 158000 ng×h/mL - 노출은 용량의존적으로 증가됨 - 대사체 M1은 전체 노출량의 14% 해당 • PK 특징 - Tmax: 2시간 이내 - 평균 겉보기 청소율: 2.02L/h - 분포 용적: 52.3L - 반감기(T1/2): 18.8시간 - 항정상태 도달: 5일 이내

Table 23: Pirtobrutinib Summary Pharmacokinetic Parameters, Geometric mean (CV%)

	Formulation: T1						Formulation: T2
	25 mg QD	50 mg QD	100 mg QD	150 mg QD	200 mg QD	250 mg QD	200 mg QD
Cycle 1, Day 1	N = 5	N = 6	N = 9	N = 20	N = 85	N = 24	N = 12
C_{max} (ng/mL)	855 (23.3)	1180 (23.7)	1910 (28.6)	3140 (25.8)	4240 (34.5)	5460 (16.9)	5300 (22.9)	4440 (23.7)
T_{max} [a] (hr)	3.01 (1.80-2.87)	1.93 (1.15 – 4.00)	2.13 (1.62 – 7.85)	2.02 (0.950 – 7.38)	2.05 (0.817 – 7.67)	2.04 (0.817 – 7.33)	2.06 (0.833 – 7.62)	2.89 (0.833 – 4.53)
AUC_{0-8} (hr*ng/mL)	2930 (37.1)	4910 (29.3)	11000 [b] (50.1)	16800 [c] (29.4)	24300 [d] (27.7)	29200 [e] (20.1)	30800 [f] (20.3)	23600 [g] (27.0)
Cycle 1, Day 8	N = 3	N = 6	N=8	N = 18	N=106	N = 23	N=17	N=273
C_{max} (ng/mL)	734 (11.0)	1425 (19.2)	3709 (33.3)	4880 (29.1)	5940 (48.4)	8110 (28.1)	10700 (26.6)	3870 (89.5)
T_{max} [a] (hr)	1.97 (1.80 – 7.52)	1.48 (0.883 – 4.02)	1.99 (1.08 – 4.08)	2.01 (0.783 – 8.08)	2.04 (0.100 – 7.82)	2.00 (0.800 – 5.77)	1.98 (0.750 – 5.83)	5.00 (0.00 – 8.17)
AUC_{0-8} (hr*ng/mL)	4240 (12.4)	8650 (24.8)	20500 (32.4)	28600 (29.0)	37900 (41.2)	48500 (34.8)	61800 (30.3)	25400 (80.7)
AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	9330 (28.8)	20800 (33.3)	48400 (34.8)	67200 [h] (38.6)	98700 [i] (39.1)	111000 (38.7)	158000 (30.0)	81800 [m] (86.0)
CL/F (L/hr)	NC	NC	NC	2.84 [j] (60.9)	2.11 [k] (38.1)	1.89 [l] (35.2)	2.65, 5.70	2.54 [n] (82.9)
Half-Life [a] (hr)	NC	NC	NC	9.76 [j] (6.89 – 11.9)	13.1 [k] (5.74 – 13.5)	9.53 [l] (6.67 – 12.1)	5.54, 12.6	11.9 [n] (6.47 – 13.8)
AR-AUC_{0-8}	1.45 (12.8)	1.52 [c] (10.0)	1.80 [d] (14.1)	1.69 [e] (18.9)	1.63 [f] (26.7)	1.63 [g] (26.7)	2.39 [h] (20.2)	1.48 [o] (30.9)
C_{trough} (ng/mL)	241 (38.1)	510 (53.3)	1310 (36.6)	1550 (69.4)	2310 (62.0)	2700 (69.3)	4430 (98.0)	2270 (73.7)

[a] Median and range; [b] Geometric and range; [c] N = 5; [d] N = 18; [e] N = 83; [f] N = 18; [g] N = 14; [h] N = 18; [i] N = 98; [j] N = 36; [k] N = 15; [l] N = 14; [m] N = 168; [n] N = 37; [o] N = 4; [p] N = 10; [q] N = 13; [r] N = 272

Table 25: Pirtobrutinib and LSN3828720 (M1) Summary: Pharmacokinetic Parameters, Cycle 4 Day 1, Geometric mean (CV%)

Parameter	Formulation: T2, 200 mg QD	
	Parent N = 12	Metabolite 1 N = 12
C_{max} (ng/mL)	5700 (27.4)	396 (42.9)
T_{max} [a] (hr)	2.13 (1.85-7.53)	5.83 (0.00 – 7.55)
AUC_{0-8} (hr ng/mL)	30300 [b] (31.0)	3910 [c] (27.0)
AUC_{0-24} (hr ng/mL)	57900 [b] (54.7)	9290 [c] (26.9)
C_{trough} (ng/mL)	3700 (56.9)	561 [d] (19.9)
AUC_{0-8} Metabolite Ratio M1 to Total (%)	8.92*	
AUC_{0-24} Metabolite Ratio M1 to Total (%)	13.9*	

[a] Median and range; [b] N = 9; [c] N = 5; [d] N = 6; *N=3

신장애 시험

(LOXO-BTK20013) 공복상태 건강한 성인 및 신장애 환자에서 퍼토브루티닙이 안전성, 내약성 및 PK에 미치는 영향을 평가하는 제1상, 공개, 비무작위배정, 다기관, 단회투여, 평행군 시험

1상	건강한 성인 (8명) 중증신장애 (8명)	단회, 공복상태 -100 mg 정제x2 (총 용량 200 mg)	안전성, 내약성, PK	• PK - 정상인 대비, 중증 신장애 환자에서 AUC0-t 및 AUC0-inf 증가(32%, 36%) 하였으며, Cmax는 16% 감소하였음. - 비단백결합 퍼토브루티닙 측정 결과도 유사한 결과를 나타냄 a) 혈장중 퍼토브루티닙 PK

파라미터 (단위)	정상 신기능	중증신장애*	GMR (90% CI)
	Geo LSM	Geo LSM	
AUC_{0-t} (ng×h/mL)	77800	103000	1.32 (1.02, 1.72)
AUC_{0-inf} (ng×h/mL)	79000	107000	1.36 (1.04, 1.77)
C_{max} (ng/mL)	3400	2910	0.834 (0.610, 1.14)

* 추정 사구체 여과율(eGFR) < 30mL/min/1.73m^2

b) 혈장중 퍼토브루티닙(비단백결합, free form) PK

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">파라미터
(단위)</th><th>정상 신기능</th><th>중증신장애</th><th rowspan="2">GMR
(90% CI)</th></tr>
<tr><th>Geo LSM</th><th>Geo LSM</th></tr>
<tr><td>②AUC_{0-t}
(ng×h/mL)</td><td>2960</td><td>3870</td><td>1.31 (0.998, 1.71)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-inf}
(ng×h/mL)</td><td>3010</td><td>4040</td><td>1.34 (1.02, 1.77)</td></tr>
<tr><td>C_{max}
(ng/mL)</td><td>133</td><td>110</td><td>0.825 (0.635, 1.07)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="5">간장애 시험</td></tr>
<tr><td colspan="5">(LOXO-BTK20012) 공복상태 건강한 성인 및 간장애 환자에서 퍼토브루티닙이 안전성, 내약성 및 PK에 미치는 영향을 평가하는 제1상, 공개, 비무작위배정, 다기관, 단회투여, 평행군 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 성인
(8명)
중등증간장애
(8명)
중증간장애
(8명)</td><td>단회, 공복상태
-100 mg 정제x2 (총 용량 200 mg)</td><td>안전성, 내약성, PK</td><td>• (경증) 기하평균 AUC0-t 및 AUC0-inf는 쌍체 t-검정(즉, 단변량 요약)과 ANCOVA를 모두 사용하여 경증 간장애와 정상 간기능 대상자 간에 유사했으며 GMR은 약 1이었음. 기하평균 Cmax는 쌍체 t-검정을 기반으로 정상 간기능에 비해 경증 간장애 대상자에서 20% 더 높았지만, ANCOVA 결과는 경증 간장애와 정상 간기능 간에 유사한 Cmax를 나타냄.
• (중등증) 증등도 간장애 대상자에서 기하평균 AUC0-t 및 AUC0-inf 쌍체 t-검정 결과 정상 간기능에 비해 각각 15%(CI: 0.745, 0.976) 및 14%(CI: 0.749, 0.976) 더 낮았고 GMR도 1 이하였음. 그러나 ANCOVA를 사용할 때 AUC0-t 및 AUC0-inf에 대한 GMR의 90% CI는 단일성을 나타냄. 기하평균 Cmax는 중등도 간장애와 정상 대상자 간에 유사했으며, 쌍체 t-검정(즉, 단변량 요약)과 ANCOVA를 모두 사용하여 GMR은 약 1이었고, GMR 90% CI 스패닝 단일성을 나타냄.
• (중증) 중증 간기능의 경우 기하평균 AUC0-t 및 AUC0-inf는 쌍체 t-검정(즉, 단변량 요약)를 사용하면 정상 간기능에 비해 21%(AUC0-t의 경우 CI: 0.654, 0.951, AUC0-inf의 경우 0.657, 0.952) 더 낮았으며, ANCOVA를 사용하면 정상 간기능에 비해 25%(AUC0-t의 경우 CI: 0.602, 0.944, AUC0-inf의 경우 0.602, 0.938) 더 낮았으며, GMR의 90% CI는 모두 1 미만이었음. 기하평균 Cmax는 쌍체 t-검정(즉, 단변량 요약)과 ANCOVA를 사용하여 정상적인 간 기능을 가진 대상자에 비해 중증 간장애 대상자에서 각각 24%(CI: 0.567, 1.01) 및 18%(CI: 0.680, 0.990) 더 낮았음. 각각 GMR의 90% CI는 스패닝 단일성을 거의 포함하지 않거나 약간 낮았음
• (단백결합율(fu)) 정상, 경증, 중등증, 중증 간장애는 각각 0.0252, 0.0302, 0.0285, 0.0338로 간장애의 정도가 높을수록 일반적으로 증가하였음. 따라서, fu로 퍼토브루티닙 PK 노출 매개변수를 보정 후, 간장애 간의 비결합 퍼토브루티닙 PK 노출 매개변수(AUC0-t,u, AUC0-inf,u 및 Cmax,u)에서 관찰된 뚜렷한 차이는 없었음. 경증의 Cmax,u를 제외하고는 모든 GMR은 1에 가까웠고 GMR의 90% CI는 통일성을 띠었음. 쌍체 t-검정(즉, 단변량 요약)과 ANCOVA를 사용하여 경증의 Cmax,u 기하평균은 정상 대상자보다 각각 39%(CI: 1.10, 1.77), 25%(CIs: 1.05, 1.48) 더 높았음.
• Child-Pugh 총점 대 퍼토브루티닙의 AUC(AUC0-t 및 AUC0-inf)와 Cmax의 회귀분석은 음의 상관관계를 나타냈음. CP 점수가 증가함에 따라 퍼토브루티닙의 AUC 및 Cmax는 감소했음. 비결합 퍼토브루티닙의 PK 노출 매개변수(AUC0-t,u, AUC0-inf,u 및 Cmax,u)와 CP 총 점수 사이에는 뚜렷한 상관관계가 없었으며 기울기에 대한 90% CI는 0을 포함했음
• Tmax 중앙값은 경증(2.25시간), 중등도(2.25시간), 중증(2.78시간) 대상자와 정상 간기능 대상자(통합; 2.5시간) 간에 유사했음. 기하 평균 t1/2는 간 손상의 중증도에 따라 약간 감소했음. t1/2는 정상 간 기능(통합) 및 경증, 중등도, 중증 간장애가 있는 대상자에 대해 각각 21.2시간, 19.8시간, 18.0시간 및 15.5시간이었는데, 이는 정상 간 기능을 가진 대상자(통합)와 비교하여 간장애 대상자에서 관찰된 총 퍼토브루티닙에 대한 CL/F가 약간 더 높은 것과 일치함. PK 매개변수에 대한 대상자 간 변동성은 경증 간장애에서 가장 높았음. AUC(AUC0-inf 및 AUC0-t)에 대해 기하 CV%는 경증이 약 43%인 반면, 중등증 간장애는 21%, 정상 간 기능(통합)은 15%였음. Cmax에 대한 대상자 간 변동성은 간 손상 그룹이 비슷(범위 20.8% ~ 22.8%)한 것에 비해 정상 간 기능 대상자(통합; 32.4%)에서 더 높았음</td></tr>
<tr><td colspan="5">약물상호작용</td></tr>
<tr><td colspan="5">(LOXO-BTK20006) 퍼토브루티닙과 이트로코나졸(강한 CYP3A억제제, P-gp억제제), 리팜핀(CYP3A유도제)의 약물 상호작용 가능성, 안전성 및 내약성을 측정하는 공개, 두 부분, 고정 순서, 제1상 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 성</td><td>▶Part1(N=12)</td><td>DDI</td><td>• 이트로코나졸에 의한 CYP3A4억제는 퍼토브루티닙의 노출(AUC0-inf)을 49%</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>인
(24명)</td><td>-Period 1: 200mg
퍼토브루티닙, Day1 투약
-Period 2: 200mg
이트로코나졸 bid(Day8),
이후 QD(Day9 ~ 18),
200mg 퍼토브루티닙, Day12
단회투약
▶Part2(N=12)
-Period 1: 200mg
퍼토브루티닙, Day1 투약
-Period 2: 600mg 리팜핀
QD(Day8~23), + 200mg
퍼토브루티닙 QD(Day8~17)
병용</td><td></td><td>만큼 증가시킴
• 이트로코나졸에 의한 P-gp억제는 퍼토브루티닙의 흡수에 영향을 주지 않음 (Cmax 동일)
<table><tr><th rowspan="2">파라미터 (단위)</th><th>퍼토브루티닙</th><th>퍼토브루티닙+이트로코나졸</th><th rowspan="2">GMR (90% CI)</th></tr><tr><th>Geo LSM</th><th>Geo LSM</th></tr><tr><td>AUC_{0-24} (ng×h/mL)</td><td>80800</td><td>119000</td><td>1.48 (1.39, 1.58)</td></tr><tr><td>AUC_{0-inf} (ng×h/mL)</td><td>80800</td><td>120000</td><td>1.49 (1.40, 1.58)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>4000</td><td>4150</td><td>1.04 (0.951, 1.13)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="5">(LOXO-BTK20008) 퍼토브루티닙과 경구 및 IV경로 미다졸람(CYP3A4기질)의 약물 상호작용을 측정하는 공개, 두 부분, 고정 순서, 제1상 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 성인
(15명)</td><td>▶Period 1
-day 1: 250ug 미다졸람 IV
-day 3: 500ug 미다졸람 경구
▶Period 2
-day 5~17: 200mg QD
퍼토브루티닙
-day 15: 200mg QD
퍼토브루티닙 경구 투여,
2시간 경과후 250ug
미다졸람 IV
-day 17: 200mg QD
퍼토브루티닙 경구 투여,
2시간 경과후 500ug
미다졸람 경구 투여</td><td>DDI</td><td>• 퍼토브루티닙은 IV경로 미다졸람의 PK에 영향이 미미함
• 퍼토브루티닙은 경구 미다졸람의 AUC 및 Cmax를 70%, 58%증가시켰음.
• 퍼토브루티닙은 미다졸람의 대사산물 1-OH미다졸람에 대해 투여경로과 관계없이 영향을 주지 않았음.
a) 단회 IV투약시 미다졸람 DDI
<table><tr><th rowspan="2">파라미터 (단위)</th><th>250ug IV 미다졸람</th><th>퍼토브루티닙 + 250ug IV 미다졸람</th><th rowspan="2">Ratio of GLSMs (90% CI)</th></tr><tr><th>Geo LSM</th><th>Geo LSM</th></tr><tr><td>AUC_{0-24} (ng×h/mL)</td><td>8.89</td><td>10.01</td><td>1.13 (1.05, 1.22)</td></tr><tr><td>AUC_{0-inf} (ng×h/mL)</td><td>9.62</td><td>10.8</td><td>1.12 (1.04, 1.21)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>6.96</td><td>6.91</td><td>0.993 (0.834, 1.18)</td></tr></table>GLSM = geometric least squares mean
b) 단회 IV 투약시 1-OH미다졸람 DDI
<table><tr><th rowspan="2">파라미터 (단위)</th><th>250ug IV 미다졸람</th><th>퍼토브루티닙 + 250ug IV 미다졸람</th><th rowspan="2">Ratio of GLSMs (90% CI)</th></tr><tr><th>Geo LSM</th><th>Geo LSM</th></tr><tr><td>AUC_{0-24} (ng×h/mL)</td><td>1.39</td><td>1.21</td><td>0.867 (0.741, 1.01)</td></tr><tr><td>AUC_{0-inf} (ng×h/mL)</td><td>2.13</td><td>1.62</td><td>0.763 (0.562, 1.04)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>0.512</td><td>0.475</td><td>0.928 (0.840, 1.02)</td></tr></table>GLSM = geometric least squares mean
c) 단회 경구 투약시 미다졸람 DDI
<table><tr><th rowspan="2">파라미터 (단위)</th><th>500ug 경구 미다졸람</th><th>퍼토브루티닙 + 500ug 경구 미다졸람</th><th rowspan="2">Ratio of GLSMs (90% CI)</th></tr><tr><th>Geo LSM</th><th>Geo LSM</th></tr><tr><td>AUC_{0-t} (ng×h/mL)</td><td>4.81</td><td>8.30</td><td>1.73 (1.57, 1.90)</td></tr><tr><td>AUC_{0-inf} (ng×h/mL)</td><td>5.31</td><td>9.01</td><td>1.70 (1.55, 1.86)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>2.33</td><td>3.68</td><td>1.58 (1.40, 1.78)</td></tr></table>GLSM = geometric least squares mean
d) 단회 경구 투약시 1-OH미다졸람 DDI
<table><tr><th rowspan="2">파라미터 (단위)</th><th>500ug 경구 미다졸람</th><th>퍼토브루티닙 + 500ug 경구 미다졸람</th><th rowspan="2">Ratio of GLSMs (90% CI)</th></tr><tr><th>Geo LSM</th><th>Geo LSM</th></tr><tr><td>AUC_{0-t} (ng×h/mL)</td><td>2.24</td><td>2.52</td><td>1.12 (0.993, 1.27)</td></tr><tr><td>AUC_{0-inf} (ng×h/mL)</td><td>2.60</td><td>2.92</td><td>1.12 (0.990, 1.27)</td></tr></table></td></tr>
</table>

				C_{max} (ng/mL)	1.25	1.41	1.13 (0.967, 1.32)
				GLSM = geometric least squares mean			

(LOXO-BTK20010) 퍼토브루티닙과 경구 투여 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19의 기질과의 상호작용 가능성을 측정하는 공개, 고정 순서, 제1상 시험

1상 | 건강한 성인 (16명) | ▶Period 1
-Day1: 약물 칵테일 [카페인 200mg(정제), 와파린 10mg(정제), 오메프라졸 10mg(캡슐)] + 비타민 K 10mg(정제)투약
▶Period 2
-Day6~19:퍼토브루티닙 200mg QD
-Day15:약물 칵테일 [카페인 200mg(정제), 와파린 10mg(정제), 오메프라졸 10mg(캡슐)]+ 비타민 K 10mg(정제) + 퍼토브루티닙 200mg QD 투약 | DDI

- 퍼토브르투닙은 CYP1A2 기질에 영향을 주지 않음
  - 퍼토브루티닙은 카페인 및 그 대사물의 노출에 영향이 없음
- 퍼토브르투닙은 CYP2C9 기질에 영향을 주지 않음
  - 퍼토브루티닙은 S-와파린의 노출을 11%로 증가시켰으나 임상적으로 유의한 영향은 없음
- 퍼토브르투닙은 CYP2C19 기질인 약물의 노출을 증가시킴
  - 퍼토브루티닙은 오메프라졸의 노출을 AUC0-t 56%, Cmax 49% 증가시켰음

a) 퍼토브루티닙의 카페인 노출에 대한 영향I

파라미터 (단위)	카페인	퍼토브루티닙+카페인	GMR (90% CI)
	Geo LSM	Geo LSM	
AUC_{0-t} (ng×h/mL)	39100	37400	0.957 (0.928, 0.986)
AUC_{0-inf} (ng×h/mL)	42600	40000	0.940 (0.905, 0.976)
C_{max} (ng/mL)	5060	4990	0.940 (0.905, 0.976)

b) 퍼토브루티닙의 파라잔틴 노출에 대한 영향I

파라미터 (단위)	카페인	퍼토브루티닙+카페인	GMR (90% CI)
	Geo LSM	Geo LSM	
AUC_{0-t} (ng×h/mL)	20600	19400	0.938 (0.900, 0.977)
AUC_{0-inf} (ng×h/mL)	22700	20500	0.903 (0.802, 1.02)
C_{max} (ng/mL)	1200	1150	0.962 (0.925, 1.00)
$MRAUC_{0-t}$ (ng×h/mL)	0.528	0.518	0.980 (0.926, 1.04)

GMR= geometric mean ratio; MRAUC0-t = ratio of paraxanthine AUC0-t to caffeine AUC0-t;

c) 퍼토브루티닙의 s-와파린 노출에 대한 영향

파라미터 (단위)	와파린	퍼토브루티닙+와파린	GMR (90% CI)
	Geo LSM	Geo LSM	
AUC_{0-t} (ng×h/mL)	17300	19200	1.11 (1.08, 1.14)
AUC_{0-inf} (ng×h/mL)	20100	22400	1.11 (1.08, 1.14)
C_{max} (ng/mL)	585	595	1.02 (0.974, 1.06)

d) 퍼토브루티닙의 오메프라졸 노출에 대한 영향

파라미터 (단위)	오메프라졸	퍼토브루티닙+오메프라졸	GMR (90% CI)
	Geo LSM	Geo LSM	
AUC_{0-t} (ng×h/mL)	1990	3110	1.56 (1.35, 1.81)
AUC_{0-inf} (ng×h/mL)	2000	3120	1.56 (1.35, 1.80)
C_{max} (ng/mL)	901	1350	1.49 (1.31, 1.70)

(LOXO-BTK20016) 퍼토브루티닙과 경구 투여 레파글리나이드 (CYP2C8 기질)과의 상호작용 가능성을 측정하는 공개, 고정 순서, 제1상 시험

1상 | 건강한 성인 (16명) | ▶Period 1
-Day1: 레파글리나이드 0.5mg(정제) 투약
▶Period 2 | DDI

- 퍼토브르투닙은 CYP2C8 기질인 약물의 노출을 증가시킴
  - 퍼토브루티닙은 레파글리나이드의 노출을 AUC0-t 130%, Cmax 98% 증가시켰음

a) 퍼토브루티닙의 레파글리나이드 노출에 대한 영향

<table>
<tr><td></td><td></td><td>-Day2~11:퍼토브루티닙 200mg QD
-Day12:레파글리나이드 0.5mg(정제) +퍼토브루티닙 200mg QD</td><td></td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">파라미터 (단위)</th><th>레파글리나이드</th><th>퍼토브루티닙+레파글리나이드</th><th rowspan="2">GMR (90% CI)</th></tr>
<tr><th>Geo LSM</th><th>Geo LSM</th></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (ng×h/mL)</td><td>9.59</td><td>22.2</td><td>2.32 (1.87, 2.87)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-inf} (ng×h/mL)</td><td>9.79</td><td>22.5</td><td>2.30 (1.86, 2.84)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>6.88</td><td>13.6</td><td>1.98 (1.62, 2.43)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="5">(LOXO-BTK20021) 퍼토브루티닙과 경구 투여 디곡신(P-gp 기질)과의 상호작용 가능성을 측정하는 공개, 고정 순서, 제1상 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 성인
(16명)</td><td>-Day1: 디곡신 0.5mg(정제) BID
-Day2~7: 디곡신 0.5mg(정제) QD
-Day8~16: 디곡신 0.5mg(정제) QD + 퍼토브루티닙 200mg QD</td><td>DDI</td><td>• 퍼토브르투닙은 P-gp기질인 약물의 노출을 증가시킴
- 퍼토브루티닙 다회 투여시, 디곡신 다회투여의 노출을 AUCtau 35%, Cmax 55% 증가시켰음
- 퍼토브루티닙의 단회 또는 다회 투여에 따른 디곡신 다회투여에 따른 Cmax에 대한 영향은 유사하였음.(51%, 55%)
a) 퍼토브루티닙 단회 노출시, 디곡신 다회 노출에 대한 영향
<table>
<tr><th rowspan="2">파라미터 (단위)</th><th>디곡신</th><th>퍼토브루티닙+디곡신</th><th rowspan="2">GMR (90% CI)</th></tr>
<tr><th>Geo LSM</th><th>Geo LSM</th></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (ng×h/mL)</td><td>14.6</td><td>17.1</td><td>1.17 (1.11, 1.23)</td></tr>
<tr><td>AUC_{tau} (ng×h/mL)</td><td>14.7</td><td>17.2</td><td>1.17 (1.11, 1.23)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1.57</td><td>2.38</td><td>1.51 (1.32, 1.73)</td></tr>
</table>
b) 퍼토브루티닙 다회 노출시, 디곡신 다회 노출에 대한 영향
<table>
<tr><th rowspan="2">파라미터 (단위)</th><th>디곡신</th><th>퍼토브루티닙+디곡신</th><th rowspan="2">GMR (90% CI)</th></tr>
<tr><th>Geo LSM</th><th>Geo LSM</th></tr>
<tr><td>AUCtau (ng×h/mL)</td><td>14.7</td><td>19.9</td><td>1.35 (1.29, 1.42)</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>1.57</td><td>2.44</td><td>1.55 (1.35, 1.78)</td></tr>
<tr><td>CLR (L/h)</td><td>8.35</td><td>7.33</td><td>0.878 (0.841, 0.917)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="5">(J2N-MC-JZNW) 건강한 참가자를 대상으로 퍼토브루티닙의 단회 및 다회투여가 로수바스타틴의 약동학에 미치는 영향을 조사하기 위한 1상 공개 라벨 약물 상호작용 연구</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 성인
(32명)</td><td>-Day1: 로수바스타틴 20mg
-Day6: 로수바스타틴 20mg+퍼토브루티닙 200mg
-Day7~12: 퍼토브루티닙 200mg QD
-Day13: 로수바스타틴 20mg+퍼토브루티닙 200mg
-Day14~17: 퍼토브루티닙 200mg QD</td><td>DDI</td><td>• 로수바스타틴의 노출은 로수바스타틴 단독 투여에 비해 퍼토브루티닙과 병용 투여했을 때 통계적으로 유의하게 더 높았으며, GLSM 비율은 Cmax 및 AUCinf에 대해 2.18~2.46 범위였음. 퍼토브루티닙의 단회투여 또는 반복투여 후에도 로수바스타틴의 노출은 유사하였음
• 안전성 프로필에는 주목할만한 차이가 없었음. 두통과 점상출혈이 가장 흔한 TEAE였음. 모든 TEAE는 경증이었으며 해결됨
Table JZNW.5.4. Summary of the Pharmacokinetic Parameters of 20 mg Rosuvastatin following Administration Alone or Coadministration with 200 mg Pirtobrutinib
</td></tr>
</table>

Table JZNW.5.5. Statistical Analysis of the Pharmacokinetic Parameters of 20 mg Rosuvastatin following Administration Alone or Coadministration with 200 mg Pirtobrutinib

Statistical Analysis of the Pharmacokinetic Parameters of Rosuvastatin for Study JZN-MC-JZNA

Population: Pharmacokinetic population

Parameter	Treatment	n	GLSM	Ratio of GLSM (Test/Reference)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)	P-value
AUC(0-∞) ng·h/mL	20 mg rosuvastatin (Day 1) (Reference)	31	56.6			
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 6) (Test)	31	129	2.28	(2.01, 2.57)	[<.0001]
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 13) (Test)	30	209	3.67	(3.21, 3.82)	[<.0001]
Cmax ng/mL	20 mg rosuvastatin (Day 1) (Reference)	31	9.65			
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 6) (Test)	31	23.0	2.42	(2.26, 2.71)	[<.0001]
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 13) (Test)	30	23.1	2.48	(2.23, 2.75)	[<.0001]

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; GLSM = geometric least squares mean; n = number of observations
Model: Log(DV) = Treatment + Participant + Random Error, where participant is fitted as a random effect and treatment as a fixed effect. The GLSM is analyzed using the procedure PROC MIXED

Status of Program: Production
Program Location: /ctt/prj/ctx/prj/sdt/programs/[illegible]/dev/tables/t_pksmal.sas
Date/Time Report Produced: 25FEB2022 4:18

Parameter	Treatment	n	Median	Median of Difference (Test - Reference)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
Tmax (h)	20 mg rosuvastatin (Day 1) (Reference)	31	5.00			
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 6) (Test)	31	4.00	-0.50	(-1.00, 0.00)	0.0906
	20 mg rosuvastatin (Day 1) (Reference)	30	4.00			
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 13) (Test)	30	3.00	-0.49	(-1.97, 0.00)	0.0766

Abbreviations: n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test

Status of Program: Production
Program Location: /ctt/prj/ctx/prj/sdt/programs/[illegible]/dev/tables/t_pksmal.sas
Date/Time Report Produced: 25FEB2022 4:18

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- Pirtobrutinib은 암 환자에 25 mg-300 mg QD(1일 1회) 용량범위로 반복투여, 건강한 시험대상자에 200 mg-900 mg 용량범위로 단회투여 및 200 mg 1일 1회(QD)로 반복투여되었음
- Pirtobrutinib의 농도는 경구투여로부터 약 2시간 후에 Cmax에 도달함. Pirtobrutinib의 평균 제거반감기는 18.8시간으로 추정되었고 항정상태는 약 5일간 QD 투여 후에 도달함. Pirtobrutinib 노출량 (AUC, Cmax)은 암 환자에서 25 mg-300 mg QD 범위에서 용량에 비례하여 증가하였고 건강한 시험대상자에서는 300 mg-800 mg 범위 단회투여 시에 용량에 비례하여 증가하였음
- 악성 혈액종양 환자에 대한 제1/2상 시험(임상시험 LOXO-BTK-18001; BRUIN; J2N-OX-JZNA; 18001 시험 [Module 5.3.5.2])의 제1상 증량투여 단계에서 25 mg-300 mg QD의 총 7가지 용량수준이 탐색되었다. 제1상 투여 확장 단계와 제2상 파트에 등록된 환자는 제2상 권장용량(RP2D) 시작용량인 200 mg QD를 투여받았음.
- 권장용량인 200 mg QD를 투여한 파트2 환자의 경우, popPK 모델로 추정한 평균 Cmax,ss, Cmin,ss, AUC0-24,ss는 각각 6460 ng/mL (26% CV), 2260 ng/mL (65% CV), 91300 ng*h/mL (41% CV)였음
- 퍼토브루티닙의 건강한 시험대상자와 암 환자 PK는 서로 유사했음
- (흡수) Pirtobrutinib의 절대 생체이용률은 85.5%. Tmax 약 2시간. 음식은 pirtobrutinib의 PK에 임상적으로 의미있는 효과를 미치지 않음
- (분포) 건강한 시험대상자에 정맥 투여 후 pirtobrutinib의 평균 전신 분포용적은 36.3 L임. 암 환자에서 pirtobrutinib의 평균 겉보기 경구 분포용적은 52.3 L임. 혈장 단백질과 혈청 알부민에 대한 pirtobrutinib의 결합 수준은 중등도이며 평균 결합 분율은 각각 약 95%와 98%임
- (대사) Pirtobrutinib의 대사에 관여하는 일차 제거 경로는 산화성, 가수분해성, 직접 글루쿠론산화임. 건강한 시험대상자에 200 mg 용량으로 단회투여된 후 pirtobrutinib은 인간 혈장에 존재하는 약물-관련 노출의 다수(73%)를 차지하며 3가지 경미한 대사체는 산화성 pyrazole 고리가 개방된 대사체(M1 또는 LSN3828720), 직접 N-glucuronide 대사체 (M2 또는 LSN3829057), mono-oxy glucuronide 대사체 (M4)로서 각각 평균 7.8%, 3.3%, 2.3%를 차지함. 환자에 pirtobrutinib 200 mg을 QD 반복투여한 후, M1의 반감기가 모약물보다 길기 때문에, M1은 총 1일 pirtobrutinib-관련 노출 (pirtobrutinib+M1) 중 10.4%를 차지하였음. M1은 in vitro 조건에서 임상적 관련성이 있는 농도 하에서 BTK를 저해하지 않음. 혈장 중 pirtobrutinib과 대사체의 탐색적 PK 프로파일 결과에 의하면 대사체 M1의 반감기는 pirtobrutinib보다 길었고 glucuronide 대사체 (M2, M4)의 반감기는 pirtobrutinib과 비슷하였음. Pirtobrutinib은 소변에서 회수된 양의 10%, 대변에서 회수된 양의 18.2%를 차지하였고 이는 pirtobrutinib의 대부분은 대사로 제거되었음을 의미함. 대사체 M2는 0-96 시간 동안 소변에서 회수된 투여량의 20.3% - 24.1%를 차지하여, 소변에서 가장 풍부한 약물-관련 성분이었음. 대사체 M16 (카르복시산 대사체)와 M18 (benzylamine 대사체)는 투여량 중 각각 6.3%-6.6%와 4.6%-5.9%를 차지하였음. 나머지 대사체들은 각각 투여량의 5% 미만이었음. 나머지 대사체는 M3 (oxy-glucuronide 대사체), M4 (oxy-glucuronide 대사체), M12 (desmethyl

glucuronide 대사체), M15 (oxy-sulfate 대사체), M17 (carboxylic acid glucuronide 대사체), M19 (oxy-pirtobrutinib 대사체)였음. M1은 in vitro 조건에서 임상적 관련성이 있는 농도 하에서 BTK를 저해하지 않음

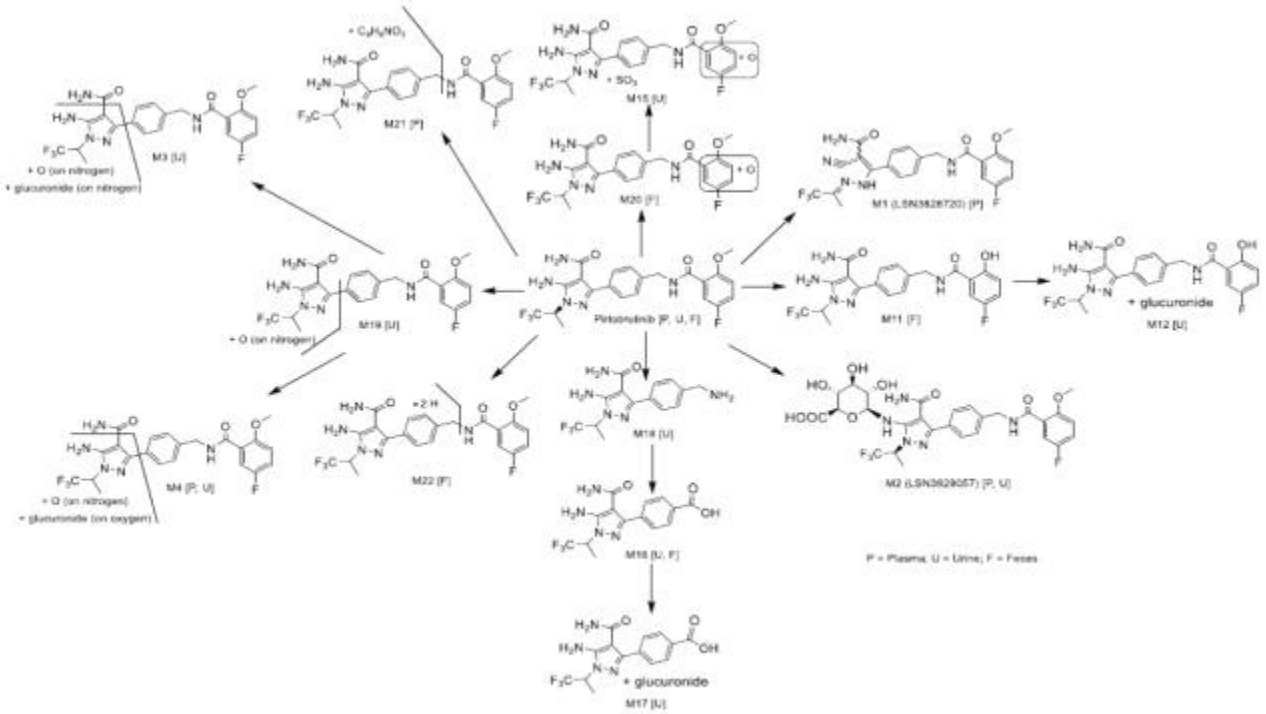


Figure 2.7.2.1. **Proposed biotransformation pathways of pirtobrutinib.**

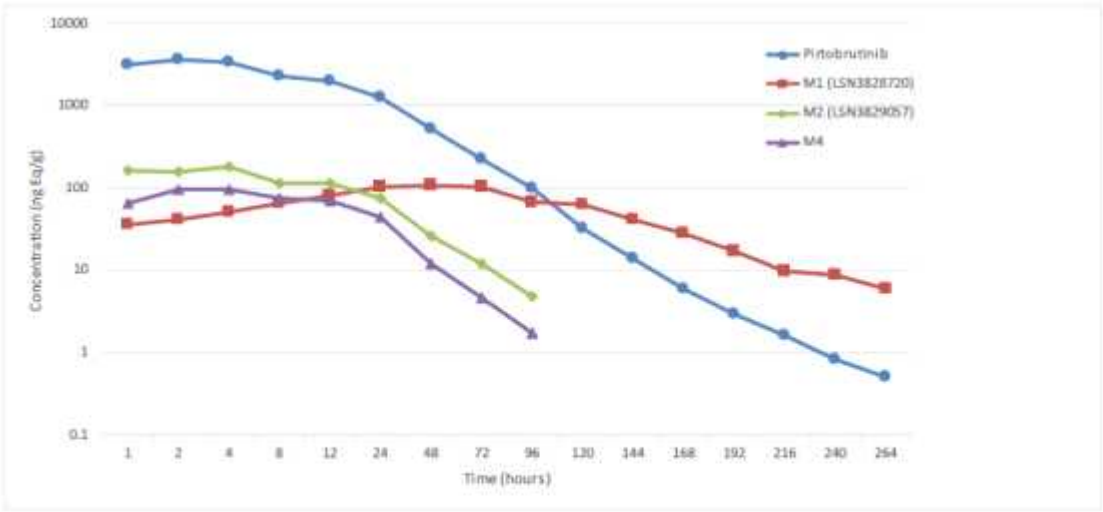


Figure 2.7.2.2. **Concentration of pirtobrutinib and metabolites over time (hour) in human plasma pooled across participants after a single oral dose of 14C-pirtobrutinib (Study LOXO-BTK-20007).**

	Pirtobrutinib	M1 (LSN3828720)	M2 (LSN3829057)	M4
T_{max} (hours)	2 hours	48 hours	4 hours	4 hours
C_{max} (ng EQ/g)	3590	107	178	96.5

- (제거) 14C-pirtobrutinib 200 mg을 경구 단회투여한 후, 총 방사능활성 양의 약 37.3%가 대변에서, 57.0%는 소변에서 회수되었음. Pirtobrutinib은 대변과 소변 모두의 경로로 제거되며, 대변과 소변에서 pirtobrutinib 미변화체로 회수되는 양은 방사능활성 투여량의 각각 18.2%와 10%였음. 건강한 시험대상자에 정맥투여된 pirtobrutinib의 평균 전신 청소율은 1.63 L/h이고 평균 반감기는 17.6시간임. 암 환자에서 pirtobrutinib의 평균 겉보기 경구 청소율은 2.02 L/h이고 평균 제거반감기는 18.8시간으로 추정됨

Table 2.7.2.39. Summary of the Pharmacokinetic Parameters for Pirtobrutinib Following Single and Multiple Doses of Pirtobrutinib with Multiple Doses of Digoxin

Matrix	Analyte	Parameter	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (N = 15)
Plasma	LOXO-305	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	48400 (16.3) [16]	189000 (25.8) [15]
		AUC_{tau} (h*ng/mL)	48600 (16.3) [16]	106000 (21.0) [15]
		C_{max} (ng/mL)	4330 (17.1) [16]	7530 (17.9) [15]
		CL_{ss}/F (L/h)	NC	1.89 (21.0) [15]
		T_{max} (h)	2.50 (1.00-3.00) [16]	2.50 (0.500-4.00) [15]
		MRT (h)	22.6 (18.7) [16]	30.5 (17.5) [15]
		AR_{AUC}	NC	2.19 (14.8) [15]
		$t_{1/2}$ (h)	NC	19.3 (16.9) [15]

Abbreviations: AR_{AUC} = accumulation ratio base on AUC_{tau}; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over a dosing interval; BID = twice daily; CL_{ss}/F = apparent systemic clearance (steady state); C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); MRT = mean residence time; N = number of participants; n = number of participants with valid observations; NC = not calculated; QD = once daily; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration.

Treatment Sequence: 0.25 mg digoxin BID (D1) / 0.25 mg digoxin QD (D2-7) / 200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (D8-16).

Geometric mean (geometric CV) [n] statistics presented; for T_{max}, median (min-max) [n] statistics presented.

Source: LOXO-BTK-20021, Table 12

Table 2.7.2.40. A Comparison of the PK of 200 mg QD Pirtobrutinib in Patients with Cancer Versus Healthy Participants

Study Population	Study ID	Dosing Regimen and Duration of Dosing	N	C_{max} (ng/mL) Geo Mean (%CV)	AUC_{0-24} (ng*h/mL) Geo Mean (%CV)
Patients with Cancer	Study 18001[a]	200 mg QD	398	6460 (26%)	91300 (41%)
Healthy Participants	Study 20010	200 mg QD (Day 14)	16	9430 (24.6%)	119000 (24.4%)
Healthy Participants	Study 20016	200 mg QD (Day 11)	16	7220 (15.0%)	105000 (18.0%)

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum drug concentration; CV = coefficient of variation; Geo mean = geometrical mean; ID = identification; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; T_{max} = time of maximal plasma concentration.

[a] Study 18001 analysed by population PK analysis methods (Study LOXO-305-DMPK-081).

Table 23: Pirtobrutinib Summary Pharmacokinetic Parameters, Geometric mean (CV%)

	Formulation: T1							Formulation: T2
	25 mg QD	50 mg QD	100 mg QD	150 mg QD	200 mg QD	250 mg QD	300 mg QD	200 mg QD
Cycle 1, Day 1	N = 5	N = 6	N = 9	N = 20	N = 89	N = 24	N = 20	N = 12
C_{max} (ng/mL)	655 (21.3)	1180 (23.7)	1950 (26.8)	3140 (25.8)	4240 (34.5)	5450 (18.9)	5300 (22.9)	4440 (23.7)
T_{max} [a] (hr)	1.05 (1.00-2.07)	1.93 (1.15 – 4.10)	2.17 (1.02 – 7.65)	2.02 (0.950 – 7.50)	2.05 (0.817 – 7.67)	2.04 (0.817 – 7.53)	2.06 (0.933 – 7.62)	2.00 (0.833 – 4.15)
AUC_{0-8} (hr*ng/mL)	2930 (17.1)	5910[c] (20.3)	11000[c] (30.1)	16800[d] (29.4)	24300[e] (27.2)	29200[f] (20.1)	30800[g] (26.3)	25000[h] (27.0)
Cycle 1, Day 8	N = 5	N = 6	N=8	N = 20	N=100	N = 25	N=17	N=373
C_{max} (ng/mL)	734 (11.0)	1420 (19.2)	3700 (33.3)	4680 (29.1)	5940 (48.4)	8100 (28.1)	10700 (26.6)	3670 (89.5)
T_{max} [a] (hr)	1.97 (1.00 – 7.52)	1.48 (0.883 – 4.02)	1.99 (1.08–4.08)	2.01 (0.783 – 8.00)	2.04 (0.00- 7.82)	2.00 (0.800 – 5.77)	1.98 (0.750 – 3.83)	0.00 (0.00- 8.17)
AUC_{0-8} (hr*ng/mL)	4240 (12.4)	8650 (24.8)	20500 (32.4)	28000 (29.8)	37900[i] (41.2)	48500 (34.8)	65800 (36.3)	25400 (80.7)
AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	9330 (26.9)	20000 (35.1)	48400 (34.9)	62200[j] (38.6)	98700[k] (39.1)	111000 (38.7)	158000 (50.0)	81800[m] (66.6)
CL/F (L/hr)	NC	NC	NC	2.84[c] (65.9)	2.31[l] (36.5)	3.09[e] (35.2)	2.65, 5.70	2.56[n] (32.5)
Half-Life[b] (hr)	NC	NC	NC	9.76[f] (6.89 – 11.9)	11.1 (5.74 – 13.5)	9.55[o] (6.67 - 12.1)	5.54, 12.6	11.0[n] (6.47 – 13.8)
AR-AUC_{0-8}	1.45 (22.8)	1.52[c] (30.0)	1.58[e] (34.3)	1.68[d] (18.9)	1.63[p] (26.7)	1.63[f] (26.7)	2.10[q] (20.2)	1.48[h] (30.9)
C_{trough} (ng/mL)	241 (50.1)	510 (53.3)	1310 (50.6)	1550 (69.4)	2550 (61.0)	2700 (69.3)	4430 (98.0)	2270[r] (75.7)

[a] Median and range; [b] Geomean and range; [c] N = 5; [d] N = 18; [e] N = 63; [f] N = 20; [g] N = 14; [h] N = 8; [i] N = 19; [j] N = 98; [k] N = 74; [l] N = 17; [m] N = 180; [n] N = 37; [o] N = 4; [p] N = 50; [q] N = 13; [r] N = 372

[용량 선형성]

- 임상시험 LOXO-BTK-20017과 임상시험 18001(LOXO-305-DMPK-081)에서 용량 비례성을 평가하였음. 18001 시험에서는 환자의 검체 채취 일정이 이 시험의 등록 단계에 따라 달랐기 때문에 2가지 방법론인 비-컴파트먼트 분석과 popPK 모델링을 이용하여 PK 데이터를 분석했음. 비-컴파트먼트 분석에서 pirtobrutinib 25 mg – 300 mg 범위의 단회투여 및 1일 1회 반복투여 후의 Cmax와 AUC는 용량과 함께 증가하였음. 단회투여 후 AUC0-8은 용량에 비례적으로 증가한 반면, Cmax는 용량 비례 미만으로 증가했음. QD 반복투여 후에는 25 mg – 300 mg QD 용량범위에서 AUC0-8과 Cmax가 모두 용량에 비례적으로 증가했음. popPK 모델링 분석의 경우, 흡수와 제거에서 선형적 과정만 확인되었으며, 용량은 흡수 속도나 흡수 정도에 영향을 미치지 않았고 pirtobrutinib의 농도는 분포나 제거에 영향을 미치지 않았음.

  건강한 시험대상자에서 수행된 단회 증량투여 시험(LOXO-BTK-20017)에서 pirtobrutinib의 용량 비례성을 평가하였음. 건강한 시험대상자에 용량 범위 300 – 900 mg pirtobrutinib을 단회투여한 결과, 노출량(AUC0-inf, AUC0-24, AUC0-t)은 용량 비례적으로 증가했음. Cmax는 용량 범위 300 – 800 mg에서 용량 비례적으로 증가했고 보다 고용량인 300 – 900 mg 범위에 한하여 용량 비례 미만으로 증가했음. 따라서 pirtobrutinib의 PK는 임상적 관련성이 있는, 시험된 용량 범위 (25 mg – 300 mg, QD)의 1일 1회 투여법 하에서 용량에 비례함
- 퍼토브루티닙은 전체 용량 범위(25~300mg QD)로부터 확보한 PK 데이터를 통해 popPK 분석을 통해 결과를 확인함. 25~300mg 범위의 피르토브루티닙을 단회 경구 투여한 후, Tmax는 약 2시간, 평균 Cmax 값 범위는 655~5450 ng/mL, 평균 AUC0-8 값 범위는 2930~30800 hr·ng/mL이었음. 25~300mg QD 범위의 용량으로 피르토브루티닙을 QD로 반복 투여 후, Tmax는 약 2시간, 평균 Cmax,ss 값 범위는 734~10700 ng/mL, 평균 AUC0-8,ss 값 범위는 4240~65800 hr·ng/mL, 평균 AUC0-24,ss 값 범위는 9330~158000 hr·ng/mL이었음. 퍼토브루티닙을 QD 일정에 따라 투여한 경우, AUC0-8 및 Cmax는 테스트된 용량 범위(25~300mg QD)에 걸쳐 용량에 비례하여 증가했음.
- M1 대사산물의 PK는 피르토브루티닙 200mg QD를 투여받은 12명의 환자 하위 집합에서 평가함. 퍼토브루티닙 또는 M1의 긴 반감기로 인해 제거 단계에서 수집된 평가 가능한 데이터가 부족하여 12명의 환자 모두에서 AUC0-8 또는 AUC0-24의 추정이 제한되었음. 3명의 환자에서 AUC0-24를 비교한 결과, M1은 총 퍼토브루티닙

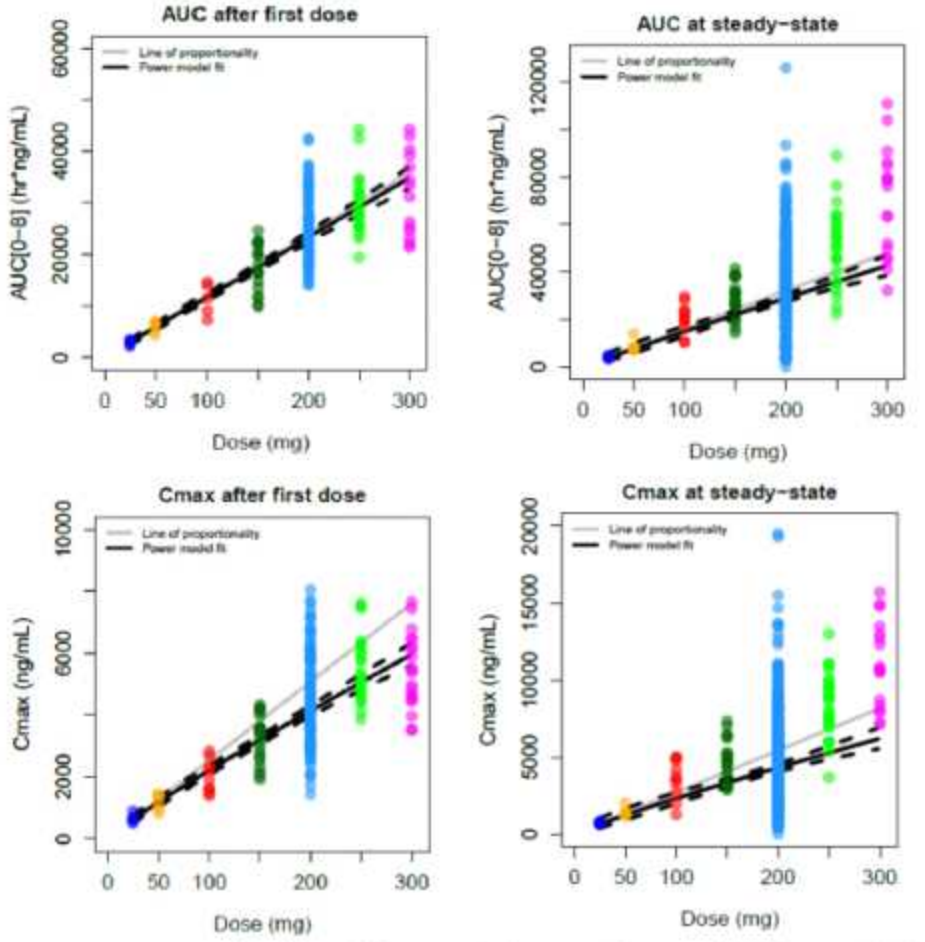
노출(피르토브루티닙+M1)의 약 14%를 나타냈음.

Table 2.7.1.13. Dose Proportionality Assessment of Pirtobrutinib Following Oral Administration of Single Ascending Doses (300 mg to 900 mg) of Pirtobrutinib

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Dose Range	n	Slope (90% CI)	Lack of Fit P-value
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL)	300 to 900 mg	24	1.07 (0.696, 1.44)	0.8919
$AUC_{0\text{-}24}$ (h*ng/mL)	300 to 900 mg	24	0.891 (0.562, 1.22)	0.9093
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/mL)	300 to 900 mg	24	1.07 (0.699, 1.45)	0.8931
C_{max} (ng/mL)	300 to 900 mg	24	0.668 (0.353, 0.983)	0.8013

Model: ln (parameter) = intercept + slope x ln(dose) + random error
Source: LOXO-BTK-20017, Table 7



Abbreviations: AUC = area under the concentration curve; AUC[0-8] = area under the concentration versus time curve from hour 0 to 8 hours postdose; C_{max} = maximum observed drug concentration.
Source: LOXO-BTK-18001, Figure 20

Figure 2.7.2.5. Dose linearity assessment for pirtobrutinib after a single dose or after multiple once-daily doses in Study 18001.

Table 24: Pirtobrutinib Dose Linearity Assessment

		Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 8	
Parameter	Dose Ratio (to 25 mg)	Ratio Estimate	Ratio Estimate 90% CI	Ratio Estimate	Ratio Estimate 90% CI
AUC_{0-8} (hr*ng/mL)	2	0.992	(0.945 - 1.04)	0.967	(0.864 - 1.08)
	4	0.985	(0.892 - 1.09)	0.935	(0.747 - 1.17)
	6	0.980	(0.863 - 1.11)	0.917	(0.686 - 1.23)
	8	0.977	(0.843 - 1.13)	0.905	(0.646 - 1.27)
	10	0.974	(0.828 - 1.15)	0.895	(0.616 - 1.30)
	12	0.972	(0.815 - 1.16)	0.887	(0.593 - 1.33)
C_{max} (ng/mL)	2	0.934	(0.886 - 0.985)	0.927	(0.819 - 1.05)
	4	0.872	(0.785 - 0.970)	0.859	(0.670 - 1.10)
	6	0.838	(0.731 - 0.961)	0.821	(0.596 - 1.13)
	8	0.815	(0.695 - 0.955)	0.796	(0.549 - 1.15)
	10	0.797	(0.668 - 0.951)	0.776	(0.515 - 1.17)
	12	0.783	(0.647 - 0.947)	0.761	(0.488 - 1.19)

Table 2.7.2.9. Summary of Pirtobrutinib and LSN3828720 (M1) PK Parameters on Cycle 4 Day 1 in Study 18001

Parameter	Formulation: T2, 200 mg QD	
	Parent N=12	Metabolite 1 N=12
C_{max} (ng/mL)	5700 (27.4)	396 (42.9)
T_{max}[a] (hr)	2.13 (1.85-7.53)	5.63 (0.00 – 7.55)
AUC_{0-8} (hr*ng/mL)	30300[b] (31.0)	5910[c] (27.0)
AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	57900[b] (54.7)	9290[c] (26.9)
C_{trough} (ng/mL)	3700 (56.9)	561[d] (19.9)
AUC_{0-8} Metabolite Ratio M1 to Total (%)	8.92[e]	
AUC_{0-24} Metabolite Ratio M1 to Total (%)	13.9[e]	

Abbreviations: AUC_{0-8} = area under the concentration versus time curve from hour 0 to 8 hours postdose; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed plasma concentration; C_{trough} = ; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration; PK = pharmacokinetic; QD = once-daily.

[a] Median and range.
[b] N=9.
[c] N=5.
[d] N=6.
[e] N=3.

Source: LOXO-BTK-18001, Table 25

[in vitro 시험]

- (혈장 단백질 결합 시험) LOXO-305-DMPK-016에서는 LC-MS/MS를 활용한 평형 투석법으로 인간 혈장 내에서 pirtobrutinib의 in vitro 단백질 결합을 시험한 결과, 인간 혈장에서 pirtobrutinib의 단백 결합율은 약 95%였으며 농도 의존성은 없었음. LOXO-305-DMPK-009 시험에서는 사람의 신선한 전혈에서 pirtobrutinib의 혈액:혈장 비를 측정한 결과, Pirtobrutinib의 평균 인간 혈액:혈장 비는 0.79였음.

- LOXO-305-DMPK-060 시험에서는 LC-MS/MS 검출을 이용한 평형 투석법으로 인간 혈장 중 pirtobrutinib의 단백질 결합을 검증한 결과, Pirtobrutinib은 인간 남성 혈장에 95.34%-96.21%, 인간 여성 혈장에 95.19%-96.61% 범위로 결합하였고 농도와 성별 전체에서 평균 95.79% 결합하였음. 정상 생리적 농도의 HSA(인간 혈청 알부민)(4%)에서 97.78%-98.04% 결합하였으며, 인간 α1-산 당단백질 2 mg/mL 농도에서 47.05%-55.32% 결합하고 0.5 mg/mL 농도에서 21.02%-31.04% 결합했음. 0.5 mg/mL HLM에서 15.17% 결합(1 μM)했으며, Pirtobrutinib은 혈장, HSA, 인간 α1-산 당단백질에서 농도-의존적 결합을 나타내지 않았음

- LOXO-305-DMPK-072 시험에서 pirtobrutinib의 산화성 대사체 (M1 또는 LSN3828720)의 단백 결합을 측정한 결과 M1 대사체는, 인간 남성 혈장에서 99.869% - 99.906% 결합하였고 인간 여성 혈장에서 99.834% - 99.900% 결합했고, 정상 생리적 농도의 HSA (4%)에서 99.719% - 99.782% 결합했음. 인간 α1-산 당단백질 2 mg/mL 농도에서는 73.08% - 91.93% 결합하고 인간 α1-산 당단백질 0.5 mg/mL에서는 30.69% - 59.54% 결합했으며, 0.5 mg/mL HLM에서 56.62% 결합(1 μM)했음. 대사체 M1은 혈장 또는 HSA에서 농도-의존적 결합을 하지 않았음. 그러나 인간 α1-산 당단백질에서는 일부 농도-의존적 결합을 보였는데, 이는 인간 α1-산 당단백질에 대한 결합 수준이 낮았기 때문일 가능성이 있음

- (대사) LOXO-305-DMPK-034 시험에서는 동결보존된 인간 간세포를 일차 배양하여 pirtobrutinib이 CYP 효소계를 유도할 가능성을 시험한 결과, Pirtobrutinib은 CYP1A2 mRNA 발현에 대한 하향조절자였으나, CYP1A2의 활성에는 영향을 미치지 않았음. Pirtobrutinib은 CYP2B6 mRNA, CYP2B6 활성, CYP3A4 mRNA에 대해서는 유도제였음. In vitro로부터 in vivo로 외삽하는 기본 정적 모델(basic static in vitro-to-in vivo extrapolation model)에서는 pirtobrutinib에 의한 CYP3A4 유도가 예측되었으며, CYP2C19 mRNA와 CYP3A5 mRNA, CYP2C19 활성에 대한 유도제였으나, CYP1A2 활성, CYP3A4/5 활성, CYP2C8 mRNA, CYP2C9 mRNA, CYP2D6 mRNA에 대해서는 유도제가 아니었음

- LOXO 305-DMPK-038 시험에서 pirtobrutinib은 최대 농도 60 μM에 이르기까지 CYP1A2를 억제하지 않았음. Pirtobrutinib은 CYP2C8과 CYP2C9에 대해서는 직접적 억제제였음. Pirtobrutinib이 CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6를 억제했음에도 불구하고 시험 최고 농도인 60 μM에서도 50% 미만의 억제가 확인되었음

Table 2.7.2.3. Inhibition of CYP450 Enzymes by Pirtobrutinib (Study LOXO-305-DMPK-038)

		Direct Inhibition					Time-Dependent (NADPH-Independent) Inhibition		Time-Plus NADPH-Dependent Inhibition		
		0-min Preincubation					30-min Preincubation without NADPH		30-min Preincubation with NADPH		
Enzyme	Substrate	IC_{50} (μM) ± SE	Maximum Inhibition Observed (%)	K_i (μM) ± SE	Alpha	Type of Inhibition	IC_{50} (μM) ± SE	Maximum Inhibition Observed (%)	IC_{50} (μM) ± SE	Maximum Inhibition Observed (%)	Inhibition Potential Conclusion
CYP1A2	Phenacetin	>60	18	ND	ND	ND	>60	12	>60	22	None
CYP2B6	Efavirenz	>60	30	ND	ND	ND	>60	36	>60	43	Direct; IC_{50} not quantifiable
CYP2C8	Amodiaquine	12 ± 3	76	11.7 ± 1.2	8.87	Mixed	19 ± 5	72	13 ± 2	77	Direct
CYP2C9	Diclofenac	27 ± 3	73	22.8 ± 3.1	11.6	Mixed	30 ± 2	70	27 ± 2	71	Direct
CYP2C19	*S*-Mephenytoin	>60 (~ 60.2; extrapolated IC_{50} value)	51	ND	ND	ND	>60	50	>60	46	Direct; IC_{50} not quantifiable,
CYP2D6	Dextromethorphan	>60	22	ND	ND	ND	>60	18	>60	18	Direct; IC_{50} not quantifiable
CYP3A	Testosterone	38 ± 6	62	ND	ND	ND	>60	41	8.0 ± 0.7	87	Direct, time-plus NADPH-dependent
CYP3A	Midazolam	59 ± 9	55	25.2 ± 4.0	12.2	Mixed	>60	48	9.7 ± 1.1	84	Direct, time-plus NADPH-dependent

Abbreviations: CYP = cytochrome P450; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; K_i = intrinsic inhibition constant; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; ND = not determined; SE = standard error.

- LOXO-305-DMPK-082 시험에서 pirtobrutinib은 UGT1A1, 1A9, 2B7 활성을 억제하였고 IC50은 각각 18 μM, 57 μM, 170 μM였으며 시험 최고 농도(180 μM)에서 각각 86%, 78%, 51% 억제를 초래하였음. 그러나 pirtobrutinib은 시험 농도범위 전체에서 UGT1A8 활성은 억제하지 않았음. Pirtobrutinib 농도 10 μM, 30 μM, 60 μM, 120 μM,180 μM에서 UGT1A8의 활성은 최대 2.6배까지 증가하였음

- LOXO-305-DMPK-065 시험에서 pirtobrutinib(50 μM)로부터 N-글루쿠로니드 대사체 (M2, LSN3829057) 생성을 모니터링하는 분석을 활용하여 M2 생성을 담당하는 UGT와 조직을 확인함.

Table 2.7.2.4. Kinetics Parameters for Enzymes and Microsomes Contributing Toward the Glucuronidation of Pirtobrutinib to LSN3829057 in the Absence (-) and Presence (+) of Albumin (Study LOXO-305-DMPK-065)

Enzyme or Microsomal Matrix	Albumin	V_{max} (pmol*min^{-1}*mg protein^{-1})	K_m (µM)	K_i (µM)	$CL_{int,u}$ (µL*min^{-1}*mg protein^{-1})
UGT1A8	(-)	10.4 ± 2.08	55.5 ± 14.5	79.8 ± 28.3	195
	(+)	7.45 ± 0.93	20.9 ± 4.0	70.1 ± 16.8	973
UGT1A9	(-)	10.3 ± 0.19	14.8 ± 0.19	NA	723
	(+)	9.66 ± 0.21	23.9 ± 1.4	NA	1081
HIM	(-)	1.26 ± 0.19	91.3 ± 23.6	NA	14.6
	(+)	0.88 ± 0.02	24.7 ± 1.78	NA	90.7
HKM	(-)	17.3 ± 0.40	16.9 ± 1.3	NA	1051.6
	(+)	20.8 ± 2.5	128 ± 24.2	NA	446.5
HLM	(-)	5.58 ± 0.14	22.6 ± 1.52	NA	303.2
	(+)	4.74 ± 0.67	149 ± 31.3	NA	103.9

Abbreviations: $CL_{int,u}$ = mean unbound intrinsic clearance for each enzyme or microsomal matrix contributing toward the glucuronidation of pirtobrutinib (adjusted for matrix-specific unbound fraction); HIM = human intestinal microsomes; HKM = human kidney microsomes; HLM = human liver microsomes; K_i = dissociation constant, binding affinity to the enzyme; K_m = mean concentration of substrate corresponding to half-maximal velocity +/- standard error (values are unadjusted for unbound fraction); UGT1A8 = uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase 1A8; UGT1A9 = uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase 1A9; V_{max} = mean maximal velocity of reactions adjusted for milligram of protein in Supersomes™ or milligram of protein in microsomes +/- standard error of the rates of formation.

Source: LOXO-305-DMPK-065, Table 2.1

- LOXO-305-DMPK-031 시험에서는 인간 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP이 매개하는 수송의 잠재적 억제제로서 pirtobrutinib을 평가함. Pirtobrutinib 농도 30 µM에서는 P-gp가 매개하는 수송이 통계적으로 유의하게 억제되지 않았음. 이 시험에 사용된 농도는 경구 투여된 pirtobrutinib의 장내 농도를 포함하지 않을 것이므로 추가적인 P-gp 억제 시험을 수행함(LOXO-305-DMPK-041 시험). OAT1-매개성 수송체 대한 억제는 관찰되지 않았음. 그러나 pirtobrutinib에 의한 경미한 OAT1 활성화(42.8% 상승)가 관찰되었으나 이는 in vitro에서의 인위적 결과일 가능성이 높으며 임상적으로 의미가 없음

Table 2.7.2.5. Inhibition of Transporters by Pirtobrutinib

Transporter	Inhibition at 30 µM (%)	IC_{50} value (µM)
OAT1	NI	ND
OAT3	74.7%	11.8
OCT1	16.2%	ND
OCT2	59.3%	26.1
OATP1B1	57.9%	21.0
OATP1B3	52.1%	18.5
MATE1	79.2%	11.8
MATE2-K	59.7%	22.7
BCRP	82.7%	18.1
BSEP	61.9%	19.6
P-gp	NI	ND

Abbreviations: BCRP = Breast Cancer Resistance Protein; BSEP = bile salt export pump; MATE1 = multidrug and toxin extrusion transporter 1; MATE2-K = multidrug and toxin extrusion transporter 2-K; ND = not determined; NI = not inhibited; OAT1 = organic anion transporter 1; OAT3 = organic anion transporter 3; OATP1B1 = organic anion transporting polypeptide 1B1; OATP1B3 = organic anion transporting polypeptide 1B3; OCT 1 = organic cation transporter 1; OCT 2 = organic cation transporter 2; P-gp = P-glycoprotein.

- LOXO-305-DMPK-041 시험에서는 pirtobrutinib이 P-gp의 억제제인지 확인하기 위해 in vitro 시험을 수행한 결과

pirtobrutinib이 P-gp의 억제제이었음

- LOXO-305-DMPK-086 시험에서 pirtobrutinib은 OATP2B1의 억제제이었음
- LOXO-305-DMPK-032 시험에서 pirtobrutinib은 인간 OCT1, OATP1B1, 또는 OATP1B3의 기질로 보이지 않음. pirtobrutinib이 BCRP와 P-gp의 기질이었으며, 인간 BCRP와 P-gp의 기질로 판단되었으며, 인간 BSEP의 기질이 아닌 것으로 판단되었음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[인구학적 인자]

- 집단 PK 분석(LOXO-305-DMPK-081) 결과, 체중, 성별, 인종/민족에 다른 유의한 차이는 없었음

[신장애]

- 신장애 영향을 확인하기 위해 임상시험(LOXO-BTK20013)을 실시함.
- LOXO-BTK-20013 시험은 공개-라벨, 비무작위배정, 다기관, 단회투여, 평행군 시험으로, 신기능 손상 시험대상자에서 pirtobrutinib의 PK 프로파일을 건강한 대조군 시험대상자와 비교 평가함. pirtobrutinib 100 mg 정제x2 (200 mg)를 경구로 단회투여함. 정상 신 기능 시험대상자 8명과 중증 신장애 시험대상자 8명에서 시험한 결과, 정상 신기능을 가진 건강한 시험대상자에 비해 중증 신장애 시험대상자의 pirtobrutinib 노출(AUC0-t 및 AUC0-inf)은 대략 32%-36% 높았고 반감기는 더 길었음(중증 신 장애 시험대상자 37.8시간 vs 21.9시간). 중증 신장애는 pirtobrutinib Cmax에 영향을 미치지 않았음. 비결합 pirtobrutinib에서도 유사한 결과가 관찰되었음. 혈장 단백질 결합은 중증 신장애 시험대상자와 정상 신기능 시험대상자 간에 비슷했음. 기하평균 fu는 각각 0.0380 (CV = 14.5%)와 0.0399 (CV = 25.1%)였음. 중증 신장애가 pirtobrutinib PK에 미치는 영향이 크지 않았기 때문에 경증 및/또는 중등증 신 장애가 있는 시험대상자 등록은 시작되지 않았음

Table 8: Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters for LOXO-305 Following a Single Oral Dose (Paired T-test) for Protocol LOXO-BTK-20013

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Renal Function Group	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	7	77800	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	103000	1.32 (1.02, 1.72)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	7	79000	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	107000	1.36 (1.04, 1.77)
C_{max} (ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	7	3490	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	2910	0.834 (0.610, 1.14)

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations for paired matched subjects only

Data were analyzed using paired t-test with respect to 1:1 matching of subjects.

The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.

Source: Table 14.2.1-4.1

Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000207152/dev/tables/t_pkanal1_ITT.sas

Program Status: FINAL Program Run: 19OCT2021 05:44 Protocol Reference: LOXO-BTK-20013

Table 9: Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters for Unbound LOXO-305 Following a Single Oral Dose (Paired T-test) for Protocol LOXO-BTK-20013

Matrix: Plasma; Analyte: Unbound LOXO-305

Parameter	Renal Function Group	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
$AUC_{0\text{-}t,u}$	Normal Renal Function (Reference)	7	2960	
(h*ng/mL)	Severe Renal Impairment (Test)	7	3870	1.31 (0.998, 1.71)
$AUC_{0\text{-}inf,u}$	Normal Renal Function (Reference)	7	3010	
(h*ng/mL)	Severe Renal Impairment (Test)	7	4040	1.34 (1.02, 1.77)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	7	133	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	110	0.825 (0.635, 1.07)

$AUC_{0\text{-}inf,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; $C_{max,u}$ = unbound maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations for paired matched subjects only

Data were analyzed using paired t-test with respect to 1:1 matching of subjects.

The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.

Source: Table 14.2.1-4.2

Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000207152/dev/tables/t_pkanal1_ITT.sas

Program Status: FINAL Program Run: 19OCT2021 05:44 Protocol Reference: LOXO-BTK-20013

Table 10: Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters for LOXO-305 Following a Single Oral Dose (ANCOVA) for Protocol LOXO-BTK-20013

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
$AUC_{0\text{-}t}$	Normal Renal Function (Reference)	8	69800	
(h*ng/mL)	Severe Renal Impairment (Test)	7	110000	1.57 (1.14, 2.17)
$AUC_{0\text{-}inf}$	Normal Renal Function (Reference)	8	70900	
(h*ng/mL)	Severe Renal Impairment (Test)	7	115000	1.62 (1.17, 2.23)
C_{max} (ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	8	3180	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	3200	1.01 (0.752, 1.35)

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations;

Model: ln(parameter) = renalgrp + sex + age + BMI + random error, with BMI and age fitted as continuous covariates.

The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.

Source: Table 14.2.1-5.1

Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000207152/dev/tables/t_pkanal2_ITT.sas

Program Status: FINAL Program Run: 19OCT2021 05:51 Protocol Reference: LOXO-BTK-20013

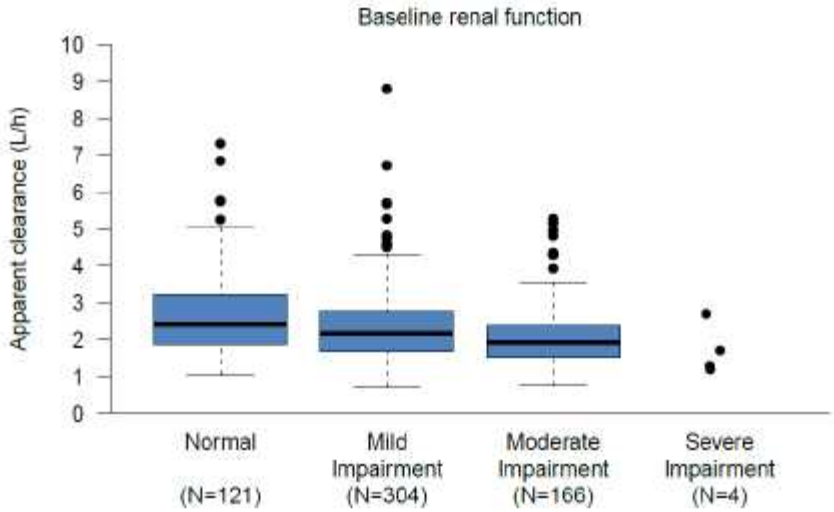
Table 11: Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters for Unbound LOXO-305 Following a Single Oral Dose (ANCOVA) for Protocol LOXO-BTK-20013

Matrix: Plasma; Analyte: Unbound LOXO-305

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
$AUC_{0\text{-}t,u}$ (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	8	2790	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	3880	1.39 (0.911, 2.12)
$AUC_{0\text{-}inf,u}$ (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	8	2840	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	4050	1.43 (0.934, 2.18)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	8	127	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	113	0.888 (0.627, 1.26)

$AUC_{0\text{-}inf,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; $C_{max,u}$ = unbound maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations;
Model: ln(parameter) = renalgrp + sex + age + BMI + random error, with BMI and age fitted as continuous covariates.
The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.
Source: Table 14.2.1-5.2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000207152/dev/tables/t_pkanal2_ITT.sas
Program Status: FINAL Program Run: 19OCT2021 05:51 Protocol Reference: LOXO-BTK-20013

- 집단 PK 분석(LOXO-305-DMPK-081) 결과, 신기능에 따른 겉보기 청소율 비교시, 정상인 대비 중증도가 심화될수록 미미하나 컨보기 청소율이 하락하는 경향을 나타냄. 분석에 포함된 중증 신장애는 4명이었음



Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; PK = pharmacokinetics.
Box plots depict the 25th, 50th, and 75th percentiles.
Whiskers represent 1.5 times the interquartile range.
Normal = eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2
Mild impairment = 60 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR <90 mL/min/1.73 m^2
Moderate impairment = 30 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR <60 mL/min/1.73 m^2
Severe impairment = 15 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR <30 mL/min/1.73 m^2

Source: LOXO-305-DMPK-081, Figure 10.5

Figure 2.7.2.28. Population PK model-estimated apparent clearance stratified by baseline renal function.

- (보완시 추가제출) 유럽 EMA 가이드라인(EMA/CHMP/83874/2014)에 따라 추가 분석을 요청한 사항에 따른 결과로, 중증 신장애 환자에 대한 용량조절 근거를 추가로 제출함. 신기능이 저하된 환자의 약동학 평가에 관한 EMA/CHMP/83874/2014 가이드라인의 범주와 일치하도록 신장애 범주는 절대 eGFR(BSA에 대해 조정된 mL/분)을 기준으로 재분류되었음. LOXO-BTK-20013 연구에서 BSA 정규화 GFR(mL/분/1.73㎡)을 eGFR(BSA에 대해 조정된 mL/분)로 전환한 결과 3명이 중증 신장애에서 중등도 신장애로 재분류되었음. 절대 eGFR 분류에 따르면 현재 평가 가능한 데이터를 갖춘 중증 신장애 환자가 4명이었으며, 이 중 1명은 Tmax 이전의 구토로 인해 계산에서 제외됨.

Table 4.1. **Summary of Pharmacokinetic Data from Renal Impairment Categories Reclassified Based on Absolute eGFR (mL/min Adjusted for BSA)**

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305
Treatment: 200 mg LOXO-305

Parameter	Normal Renal Function (N = 8)	Moderate Renal Impairment (N = 3)	Severe Renal Impairment (N = 5)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	73800 (18.6) [8]	94400 (48.0) [3]	110000 (27.1) [4]
$AUC_{0-t,u}$ (h*ng/mL)	2800 (24.7) [8]	3130 (33.1) [3]	4540 (33.1) [4]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	75100 (18.3) [8]	98200 (49.7) [3]	115000 (27.7) [4]
$AUC_{0-inf,u}$ (h*ng/mL)	2850 (24.8) [8]	3250 (34.7) [3]	4750 (33.3) [4]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	1.55 (46.2) [8]	3.67 (36.4) [3]	4.36 (23.5) [4]
C_{max} (ng/mL)	3450 (19.7) [8]	2880 (43.9) [3]	2930 (25.9) [4]
$C_{max,u}$ (ng/mL)	131 (25.5) [8]	95.6 (30.9) [3]	121 (21.2) [4]
t_{max} (h)	3.00 (1.50, 8.00) [8]	3.00 (0.750, 3.00) [3]	1.52 (0.750, 2.50) [4]
$t_{1/2}$ (h)	21.9 (22.6) [8]	37.3 (14.7) [3]	38.2 (9.27) [4]
CL/F (L/h)	2.66 (18.3) [8]	2.04 (49.7) [3]	1.74 (27.7) [4]
CL/F_u (L/h)	70.2 (24.8) [8]	61.5 (34.7) [3]	42.1 (33.3) [4]
V_z/F (L)	84.0 (19.2) [8]	110 (33.9) [3]	95.9 (29.6) [4]
V_z/F_u (L)	2210 (16.8) [8]	3310 (20.1) [3]	2320 (38.0) [4]
MRT_{inf} (h)	27.6 (13.3) [8]	45.9 (9.64) [3]	51.1 (9.34) [4]

Abbreviations: $\%AUC_{extrap}$ = percentage of area under the concentration versus time curve due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity; AE = adverse event; AUC_{0-inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0-inf,u}$ = unbound area under the concentration versus time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration versus time curve from hour 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0-t,u}$ = unbound area under the concentration versus time curve from hour 0 to the last measurable concentration; BSA = body surface area; CL/F = apparent systemic clearance; CL/F_u = unbound apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $C_{max,u}$ = unbound maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); eGFR = estimated glomerular filtration rate; max = maximum; min = minimum; MRT_{inf} = mean residence time (based on AUC_{0-inf}); N = number of patients; n = number of patients with valid observations; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution at the terminal phase; V_z/F_u = unbound apparent volume of distribution at the terminal phase.

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, median (min, max) [n] statistics presented.

Subject 002-406 was excluded due to an AE of vomiting that affected the PK.

Reference: Table 14.2.1-3.1 and Table 14.2.1-3.2

Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000207152/dev/tables/t_pp_itt.sas

Program Status: FINAL Program Run: 17NOV2022 Protocol Reference: LOXO-BTK-20013

Table APP.5.5. Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters using Paired T-test Using New Categorisation of Impairment

Population: Pharmacokinetic
Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305
Treatment: 200 mg LOXO-305

Parameter	Renal Function Group	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	3	73800	
	Moderate Renal Impairment (Test)	3	94400	1.28 (0.569, 2.88)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	3	75200	
	Moderate Renal Impairment (Test)	3	98200	1.31 (0.568, 3.00)
C_{max} (ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	3	2900	
	Moderate Renal Impairment (Test)	3	2880	0.993 (0.382, 2.58)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	4	81000	
	Severe Renal Impairment (Test)	4	110000	1.35 (0.941, 1.95)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	4	82100	
	Severe Renal Impairment (Test)	4	115000	1.40 (0.972, 2.01)
C_{max} (ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	4	4000	
	Severe Renal Impairment (Test)	4	2930	0.732 (0.506, 1.06)

CI = confidence interval; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations for paired matched subjects only
Data were analysed using paired t-test with respect to 1:1 matching of subjects.
The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.
Reference: Listing 16.2.6.1-5.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000207152/dev/tables/t_pkanal3.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11NOV2022 Protocol Reference: LOXO-BTK-20013

Table APP.5.6. Statistical Analysis of Unbound Pharmacokinetic Parameters using Paired T-test Using New Categorisation of Impairment

Population: Pharmacokinetic
Matrix: Plasma; Analyte: Unbound LOXO-305
Treatment: 200 mg LOXO-305

Parameter	Renal Function Group	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
$AUC_{0-t,u}$ (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	3	2870	
	Moderate Renal Impairment (Test)	3	3130	1.09 (0.532, 2.23)
$AUC_{0-inf,u}$ (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	3	2930	
	Moderate Renal Impairment (Test)	3	3250	1.11 (0.530, 2.33)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	3	113	
	Moderate Renal Impairment (Test)	3	95.6	0.845 (0.319, 2.24)
$AUC_{0-t,u}$ (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	4	3020	
	Severe Renal Impairment (Test)	4	4540	1.50 (1.05, 2.14)
$AUC_{0-inf,u}$ (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	4	3060	
	Severe Renal Impairment (Test)	4	4750	1.55 (1.09, 2.21)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	4	149	
	Severe Renal Impairment (Test)	4	121	0.811 (0.658, 1.00)

CI = confidence interval; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations for paired matched subjects only
Data were analysed using paired t-test with respect to 1:1 matching of subjects.
The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.
Reference: Listing 16.2.6.1-5.2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000207152/dev/tables/t_pkanal3.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11NOV2022 Protocol Reference: LOXO-BTK-20013

Table APP.5.7. Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters using Analysis of Covariance Using New Categorisation of Impairment

Population: Pharmacokinetic
Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305
Treatment: 200 mg LOXO-305

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	8	69700	
	Moderate Renal Impairment (Test)	3	109000	1.57 (1.09, 2.27)
	Severe Renal Impairment (Test)	4	110000	1.58 (1.06, 2.35)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	8	70900	
	Moderate Renal Impairment (Test)	3	114000	1.61 (1.12, 2.33)
	Severe Renal Impairment (Test)	4	115000	1.62 (1.09, 2.42)
C_{max} (ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	8	3210	
	Moderate Renal Impairment (Test)	3	3410	1.06 (0.767, 1.47)
	Severe Renal Impairment (Test)	4	2980	0.929 (0.653, 1.32)

BMI = body mass index; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation (%); GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio;
n = number of subjects with valid observations
Model: ln(parameter) = renalgrp + sex + age + BMI + random error, with BMI and age fitted as continuous covariates.
The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.
Reference: Listing 16.2.6.1-5.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000207152/dev/tables/t_pkanal4.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11NOV2022 Protocol Reference: LOXO-BTK-20013

Table APP.5.8. Statistical Analysis of Unbound Pharmacokinetic Parameters using Analysis of Covariance Using New Categorisation of Impairment

Population: Pharmacokinetic
Matrix: Plasma; Analyte: Unbound LOXO-305
Treatment: 200 mg LOXO-305

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
$AUC_{0-t,u}$ (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	8	2730	
	Moderate Renal Impairment (Test)	3	3400	1.24 (0.787, 1.96)
	Severe Renal Impairment (Test)	4	4480	1.64 (0.997, 2.69)
$AUC_{0-inf,u}$ (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	8	2780	
	Moderate Renal Impairment (Test)	3	3550	1.28 (0.806, 2.02)
	Severe Renal Impairment (Test)	4	4670	1.68 (1.02, 2.77)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	8	126	
	Moderate Renal Impairment (Test)	3	106	0.840 (0.568, 1.24)
	Severe Renal Impairment (Test)	4	121	0.964 (0.630, 1.48)

BMI = body mass index; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation (%); GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio;
n = number of subjects with valid observations
Model: ln(parameter) = renalgrp + sex + age + BMI + random error, with BMI and age fitted as continuous covariates.
The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.
Reference: Listing 16.2.6.1-5.2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000207152/dev/tables/t_pkanal4.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11NOV2022 Protocol Reference: LOXO-BTK-20013

[간장애]

- 간장애 영향을 확인하기 위해 임상시험(LOXO-BTK20012)을 실시함. Child-Pugh 기준에 따른 경증, 중등증, 중증 간 장애가 미치는 효과를 평가함
- (경증) 기하평균 AUC0-t 및 AUC0-inf는 쌍체 t-검정(즉, 단변량 요약)과 ANCOVA를 모두 사용하여 경증 간장애와 정상 간기능 대상자 간에 유사했으며 GMR은 약 1이었음. 기하평균 Cmax는 쌍체 t-검정을 기반으로 정상 간기능에 비해 경증 간장애 대상자에서 20% 더 높았지만, ANCOVA 결과는 경증 간장애와 정상 간기능 간에 유사한 Cmax를 나타냄.
- (중등증) 증등도 간장애 대상자에서 기하평균 AUC0-t 및 AUC0-inf 쌍체 t-검정 결과 정상 간기능에 비해 각각 15%(CI: 0.745, 0.976) 및 14%(CI: 0.749, 0.976) 더 낮았고 GMR도 1 이하였음. 그러나 ANCOVA를 사용할 때 AUC0-t 및 AUC0-inf에 대한 GMR의 90% CI는 단일성을 나타냄. 기하평균 Cmax는 중등도 간장애와 정상 대상자 간에 유사했으며, 쌍체 t-검정(즉, 단변량 요약)과 ANCOVA를 모두 사용하여 GMR은 약 1이었고, GMR 90% CI 스패닝 단일성을 나타냄.
- (중증) 중증 간기능의 경우 기하평균 AUC0-t 및 AUC0-inf는 쌍체 t-검정(즉, 단변량 요약)를 사용하면 정상 간기능에 비해 21%(AUC0-t의 경우 CI: 0.654, 0.951, AUC0-inf의 경우 0.657, 0.952) 더 낮았으며, ANCOVA를 사용하면 정상 간기능에 비해 25%(AUC0-t의 경우 CI: 0.602, 0.944, AUC0-inf의 경우 0.602, 0.938) 더 낮았으며,

GMR의 90% CI는 모두 1 미만이었음. 기하평균 Cmax는 쌍체 t-검정(즉, 단변량 요약)과 ANCOVA를 사용하여 정상적인 간 기능을 가진 대상자에 비해 중증 간장애 대상자에서 각각 24%(CI: 0.567, 1.01) 및 18%(CI: 0.680, 0.990) 더 낮았음. 각각 GMR의 90% CI는 스패닝 단일성을 거의 포함하지 않거나 약간 낮았음

- (단백결합율(fu)) 정상, 경증, 중등증, 중증 간장애는 각각 0.0252, 0.0302, 0.0285, 0.0338로 간장애의 정도가 높을수록 일반적으로 증가하였음. 따라서, fu로 퍼토브루티닙 PK 노출 매개변수를 보정 후, 간장애 간의 비결합 퍼토브루티닙 PK 노출 매개변수(AUC0-t,u, AUC0-inf,u 및 Cmax,u)에서 관찰된 뚜렷한 차이는 없었음. 경증의 Cmax,u를 제외하고는 모든 GMR은 1에 가까웠고 GMR의 90% CI는 통일성을 띠었음. 쌍체 t-검정(즉, 단변량 요약)과 ANCOVA를 사용하여 경증의 Cmax,u 기하평균은 정상 대상자보다 각각 39%(CI: 1.10, 1.77), 25%(CIs: 1.05, 1.48) 더 높았음.
- Child-Pugh 총점 대 퍼토브루티닙의 AUC(AUC0-t 및 AUC0-inf)와 Cmax의 회귀분석은 음의 상관관계를 나타냈음. CP 점수가 증가함에 따라 퍼토브루티닙의 AUC 및 Cmax는 감소했음. 비결합 퍼토브루티닙의 PK 노출 매개변수(AUC0-t,u, AUC0-inf,u 및 Cmax,u)와 CP 총 점수 사이에는 뚜렷한 상관관계가 없었으며 기울기에 대한 90% CI는 0을 포함했음
- Tmax 중앙값은 경증(2.25시간), 중등도(2.25시간), 중증(2.78시간) 대상자와 정상 간기능 대상자(통합; 2.5시간) 간에 유사했음. 기하 평균 t1/2는 간 손상의 중증도에 따라 약간 감소했음. t1/2는 정상 간 기능(통합) 및 경증, 중등도, 중증 간장애가 있는 대상자에 대해 각각 21.2시간, 19.8시간, 18.0시간 및 15.5시간이었는데, 이는 정상 간 기능을 가진 대상자(통합)와 비교하여 간장애 대상자에서 관찰된 총 퍼토브루티닙에 대한 CL/F가 약간 더 높은 것과 일치함. PK 매개변수에 대한 대상자 간 변동성은 경증 간장애에서 가장 높았음. AUC(AUC0-inf 및 AUC0-t)에 대해 기하 CV%는 경증이 약 43%인 반면, 중등증 간장애는 21%, 정상 간 기능(통합)은 15%였음. Cmax에 대한 대상자 간 변동성은 간 손상 그룹이 비슷(범위 20.8% ~ 22.8%)한 것에 비해 정상 간 기능 대상자(통합; 32.4%)에서 더 높았음

Table 9: Summary of the LOXO-305 Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose by CP Classification for Protocol LOXO-BTK-20012

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305
Treatment: 200 mg LOXO-305
Hepatic Function Group Assignment Method: Child-Pugh*

Parameter	Normal Hepatic Function (N = 14)	Normal Hepatic Function Mild Impairment matched (N = 8)	Mild Hepatic Impairment (N = 8)	Normal Hepatic Function Moderate Impairment matched (N = 8)	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)	Normal Hepatic Function Severe Impairment matched (N = 6)	Severe Hepatic Impairment (N = 6)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	96800 (21.2) [14]	89900 (15.0) [8]	89900 (43.0) [8]	99200 (25.2) [8]	84600 (31.7) [8]	90700 (18.2) [6]	71500 (14.8) [6]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	98000 (20.7) [14]	90900 (15.0) [8]	90900 (42.7) [8]	100000 (24.9) [8]	85700 (31.1) [8]	91300 (18.1) [6]	72200 (14.6) [6]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	0.978 (67.3) [14]	0.991 (36.8) [8]	1.13 (34.4) [8]	0.896 (52.5) [8]	1.14 (54.7) [8]	0.761 (10.7) [6]	0.921 (50.4) [6]
C_{max} (ng/mL)	4240 (32.4) [14]	3680 (30.1) [8]	4410 (22.7) [8]	4170 (39.8) [8]	4140 (20.8) [8]	4320 (21.0) [6]	3270 (22.8) [6]
t_{max} (h)	2.50 (1.00, 8.00) [14]	2.35 (1.00, 8.00) [8]	2.25 (1.00, 6.00) [8]	2.50 (1.00, 4.00) [8]	2.25 (1.00, 3.00) [8]	2.50 (1.50, 4.00) [6]	2.78 (2.00, 4.00) [6]
t_{last} (h)	144 (96.0, 168) [14]	144 (96.0, 168) [8]	132 (96.0, 169) [8]	156 (120, 168) [8]	120 (72.0, 144) [8]	132 (120, 168) [6]	96.5 (96.0, 144) [6]
$t_{1/2}$ (h)	21.2 (20.9) [14]	20.7 (25.7) [8]	19.8 (27.7) [8]	21.9 (20.1) [8]	18.0 (16.3) [8]	19.6 (17.5) [6]	15.5 (26.6) [6]
CL/F (L/h)	2.04 (20.7) [14]	2.20 (15.0) [8]	2.20 (42.7) [8]	2.00 (24.9) [8]	2.33 (31.1) [8]	2.19 (18.1) [6]	2.77 (14.6) [6]
V_z/F (L)	62.4 (29.5) [14]	65.9 (32.6) [8]	62.9 (45.1) [8]	63.0 (30.0) [8]	60.6 (30.1) [8]	61.8 (19.7) [6]	61.8 (30.5) [6]
MRT_{inf} (h)	28.8 (17.6) [14]	28.8 (22.3) [8]	27.7 (26.3) [8]	30.1 (18.7) [8]	25.0 (14.0) [8]	26.9 (14.0) [6]	24.0 (26.2) [6]
$C_{max,u}$ (ng/mL)	107 (31.2) [14]	95.4 (30.0) [8]	133 (16.3) [8]	106 (40.0) [8]	118 (26.5) [8]	110 (27.3) [6]	111 (27.5) [6]
AUC_{0-tu} (h*ng/mL)	2440 (22.8) [14]	2330 (22.7) [8]	2710 (32.3) [8]	2530 (29.0) [8]	2410 (39.6) [8]	2310 (19.9) [6]	2410 (28.5) [6]
$AUC_{0-inf,u}$ (h*ng/mL)	2470 (22.6) [14]	2360 (22.7) [8]	2740 (32.1) [8]	2550 (28.8) [8]	2440 (39.1) [8]	2330 (19.8) [6]	2440 (28.5) [6]
CL/F_u (L/h)	80.9 (22.6) [14]	84.8 (22.7) [8]	73.0 (32.1) [8]	78.3 (28.8) [8]	81.9 (39.1) [8]	85.9 (19.8) [6]	82.0 (28.5) [6]
V_z/F_u (L)	2470 (26.0) [14]	2540 (29.3) [8]	2090 (34.0) [8]	2470 (33.2) [8]	2130 (33.1) [8]	2420 (23.6) [6]	1830 (36.3) [6]
f_u	0.0252 (17.5) [14]	0.0259 (21.1) [8]	0.0302 (23.1) [8]	0.0255 (19.4) [8]	0.0285 (18.8) [8]	0.0255 (12.5) [6]	0.0338 (21.3) [6]

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0-inf,u}$ unbound area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0-t,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent systemic clearance; CL/F_u = unbound apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $C_{max,u}$ = unbound maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; f_u = unbound fraction; MRT_{inf} = mean residence time extrapolated to infinity; n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half life; t_{last} = time of the last quantifiable concentration; t_{max} = time to the maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution at the terminal phase;
V_z/F_u = unbound apparent volume of distribution at the terminal phase; $\%AUC_{extrap}$ = percentage extrapolation for AUC_{0-inf}
*CP score was calculated for hepatic impairment subjects only.
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} and t_{last}, median (min, max) [n] statistics presented.
Reference: Table 14.2.1-5.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000204471/dev/tables/t_pp_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 19MAY2022 Protocol Reference: LOXO-BTK-20012

Table 10: Statistical Analysis (Paired T-test) of LOXO-305 Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose by CP Classification for Protocol LOXO-BTK-20012

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305
Hepatic Function Group Assignment Method: Child-Pugh*

Parameter	Hepatic Function Group	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t}	Normal Hepatic Function (Reference)	8	89900	
(h*ng/mL)	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	89900	0.999 (0.781, 1.28)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	99200	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	84600	0.853 (0.745, 0.976)
	Normal Hepatic Function (Reference)	6	90700	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	71500	0.789 (0.654, 0.951)
AUC_{0-inf}	Normal Hepatic Function (Reference)	8	90900	
(h*ng/mL)	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	90900	1.00 (0.783, 1.28)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	100000	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	85700	0.855 (0.749, 0.976)
	Normal Hepatic Function (Reference)	6	91300	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	72200	0.791 (0.657, 0.952)
C_{max} (ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	3680	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	4410	1.20 (0.993, 1.45)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	4170	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	4140	0.992 (0.803, 1.23)
	Normal Hepatic Function (Reference)	6	4320	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	3270	0.758 (0.567, 1.01)

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations for paired matched subjects only
Data were analyzed using paired t-test with respect to 1:1 matching of subjects.
The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.
Source: Table 14.2.1-4.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000204471/dev/tables/t_pkanal1_ITT.sas
Program Status: FINAL Program Run: 19MAY2022 03:20 Protocol Reference: LOXO-BTK-20012

Table 11: Statistical Analysis (Paired T-test) of Unbound LOXO-305 Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose by CP Classification for Protocol LOXO-BTK-20012

Matrix: Plasma; Analyte: Unbound LOXO-305
Hepatic Function Group Assignment Method: Child-Pugh*

Parameter	Hepatic Function Group	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
$AUC_{0\text{-}t,u}$ (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	2330	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	2710	1.16 (0.856, 1.57)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	2530	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	2410	0.953 (0.723, 1.26)
	Normal Hepatic Function (Reference)	6	2310	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	2410	1.04 (0.791, 1.38)
$AUC_{0\text{-}inf,u}$ (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	2360	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	2740	1.16 (0.857, 1.58)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	2550	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	2440	0.956 (0.725, 1.26)
	Normal Hepatic Function (Reference)	6	2330	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	2440	1.05 (0.793, 1.38)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	95.4	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	133	1.39 (1.10, 1.77)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	106	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	118	1.11 (0.831, 1.48)
	Normal Hepatic Function (Reference)	6	110	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	111	1.00 (0.747, 1.35)

$AUC_{0\text{-}inf,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;
$AUC_{0\text{-}t,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration;
CI = confidence interval; $C_{max,u}$ = unbound maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations for paired matched subjects only
Data were analyzed using paired t-test with respect to 1:1 matching of subjects.
The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.
Source: Table 14.2.1-4.2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000204471/dev/tables/t_pkanal1_ITT.sas
Program Status: FINAL Program Run: 19MAY2022 03:20 Protocol Reference: LOXO-BTK-20012

Table 12: Statistical Analysis (ANCOVA) of LOXO-305 Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose by CP Classification for Protocol LOXO-BTK-20012

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305
Hepatic Function Group Assignment Method: Child-Pugh*

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	14	103000	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	92400	0.901 (0.734, 1.11)
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	88500	0.863 (0.699, 1.06)
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	77400	0.754 (0.602, 0.944)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	14	104000	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	93500	0.901 (0.736, 1.10)
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	89500	0.862 (0.701, 1.06)
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	78000	0.751 (0.602, 0.938)
C_{max} (ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	14	4390	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	4530	1.03 (0.870, 1.23)
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	4570	1.04 (0.873, 1.24)
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	3600	0.821 (0.680, 0.990)

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations;
Model: ln(parameter) = Hepatic Group + sex + age + BMI + random error, with BMI and age fitted as continuous covariates.
The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.
Source: Table 14.2.1-5.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000204471/dev/tables/t_pkanal2_ITT.sas
Program Status: FINAL Program Run: 19MAY2022 03:20 Protocol Reference: LOXO-BTK-20012

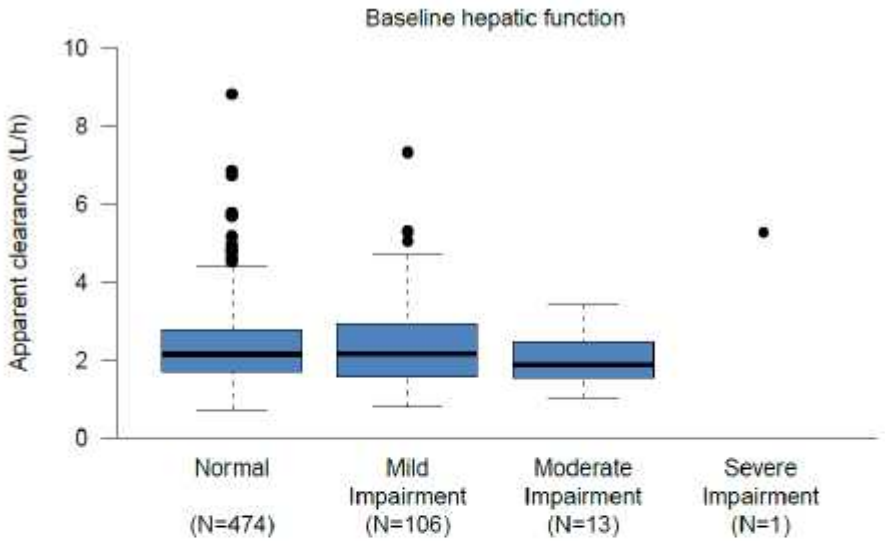
Table 13: Statistical Analysis (ANCOVA) of Unbound LOXO-305 Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose by CP Classification for Protocol LOXO-BTK-20012

Matrix: Plasma; Analyte: Unbound LOXO-305
Hepatic Function Group Assignment Method: Child-Pugh*

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
$AUC_{0-t,u}$ (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	14	2490	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	2710	1.09 (0.862, 1.37)
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	2440	0.977 (0.770, 1.24)
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	2510	1.01 (0.781, 1.30)
$AUC_{0-inf,u}$ (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	14	2520	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	2740	1.09 (0.862, 1.37)
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	2460	0.976 (0.771, 1.24)
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	2530	1.00 (0.779, 1.29)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	14	107	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	133	1.25 (1.05, 1.48)
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	126	1.18 (0.986, 1.41)
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	117	1.10 (0.906, 1.33)

$AUC_{0-inf,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;
$AUC_{0-t,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration;
CI = confidence interval; $C_{max,u}$ = unbound maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations;
Model: ln(parameter) = Hepatic Group + sex + age + BMI + random error, with BMI and age fitted as continuous covariates.
The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.
Source: Table 14.2.1-5.2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000204471/dev/tables/t_pkanal2_ITT.sas
Program Status: FINAL Program Run: 19MAY2022 03:20 Protocol Reference: LOXO-BTK-20012

- 집단 PK 분석(LOXO-305-DMPK-081) 결과, 분석에 포함된 중등증 및 중증 간장애 환자 수(n=13, n=1)는 제한적이었음



Abbreviations: AST = aspartate transaminase; TBI = total bilirubin; PK = pharmacokinetics; ULN = upper limit of normal.
Box plots depict the 25th, 50th, and 75th percentiles.
Whiskers represent 1.5 times the interquartile range.
Normal = (TBI ≤ ULN and AST ≤ ULN).
Mild = (TBI ≤1.5 • ULN and AST > ULN) or (ULN < TBI ≤ 1.5 • ULN).
Moderate = (1.5 • ULN < TBI ≤ 3 • ULN).
Severe = (TBI > 3 • ULN).
Hepatic function classification was missing for 1 patient
Source: LOXO-305-DMPK-081, Figure 10.6

Figure 2.7.2.29. Population PK model-estimated apparent clearance stratified by baseline hepatic function.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[식이영향]

- 두 건의 식이영향 평가 임상시험(LOXO-BTK-20014 [T1 정제 제형] 및 LOXO-BTK-20009 [T2 정제 제형]) 모두에서 식후에 투여된 pirtobrutinib의 Cmax는 공복에 투여된 pirtobrutinib보다 낮았으나 pirtobrutinib의 AUC0-inf 또는 AUC0-t에서는 통계적으로 유의한 차이는 없었음.
- 표준 식이 또는 고지방/고칼로리 식이 후에 투여된 pirtobrutinib의 기하평균 Cmax는 공복 상태에 투여된 pirtobrutinib에 비해 각각 20.4%와 22.5% 낮았음.
- 시험대상자 간 변동성은 공복 상태에서 투여한 시험대상자보다 고지방 식이 후에 pirtobrutinib을 투여한 시험대상자에서 더 높았음. AUC(AUC0-24, AUC0-inf, AUC0-t)에 대한 기하 CV%는 식후 조건에서 42.0% - 48.9% 범위였고 공복 조건에서 18.7% - 25.1% 범위였음
- 공복 조건에서 오메프라졸로 위 pH를 변경한 상태로 pirtobrutinib을 투여한 결과, pirtobrutinib 노출량(AUC0-24, AUC0-inf, AUC0-t)은 pirtobrutinib 단독투여보다 약 10% 증가했음. Cmax와 tmax에 기반한 pirtobrutinib의 흡수 프로파일은 pirtobrutinib 단독투여 시와 오메프라졸과 함께 투여한 경우에 서로 유사했음
- 이 결과를 근거로, 음식이나 위산 완화제와 함께 pirtobrutinib을 투여하는 것은 pirtobrutinib의 노출에 임상적 관련성이 있는 영향을 미치지 않으며, 음식이나 위산 완화제와 무관하게 투여할 수 있음

Table 2.7.1.9. **Statistical Analysis of Plasma Pirtobrutinib Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose of Pirtobrutinib Administered in the Fasted State and in the Fed State (Standard Meal)**

Population: Pharmacokinetic

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Comparison: B (Test) vs A (Reference)

				Test versus Reference	
Parameter	**Treatment**	**n**	**GLSM**	**GMR (90% CI)**	**Within-subject CV%**
$AUC_{0\text{-}24}$ (h*ng/mL)	A (Reference)	10	55100		
	B (Test)	10	51900	0.943 (0.879, 1.01)	9.00
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/mL)	A (Reference)	10	89400		
	B (Test)	10	85100	0.952 (0.871, 1.04)	11.5
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL)	A (Reference)	10	90200		
	B (Test)	10	86100	0.954 (0.874, 1.04)	11.3
C_{max} (ng/mL)	A (Reference)	10	5450		
	B (Test)	10	4340	0.796 (0.678, 0.935)	20.9

Treatments: A = 200 mg LOXO-305 (Fasted); B = 200 mg LOXO-305 (Fed)
Model: ln (parameter) = treatment sequence + treatment + subject(treatment sequence) + random error, with subject (treatment sequence) fitted as a random effect
The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.
Source: LOXO-BTK-20014, Table 7

Table 2.7.1.10. **Statistical Analysis of Plasma Pirtobrutinib Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose of Pirtobrutinib Administered Alone (Fasted) and with Multiple Doses of Omeprazole (Fasted)**

Population: Pharmacokinetic

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Comparison: C (Test) vs A (Reference)

				Test versus Reference	
Parameter	**Treatment**	**n**	**GLSM**	**GMR (90% CI)**	**Within-subject CV%**
$AUC_{0\text{-}24}$ (h*ng/mL)	A (Reference)	10	55100		
	C (Test)	10	59900	1.09 (1.01, 1.16)	9.00
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/mL)	A (Reference)	10	89400		
	C (Test)	10	99600	1.11 (1.02, 1.22)	11.5
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL)	A (Reference)	10	90200		
	C (Test)	10	101000	1.11 (1.02, 1.22)	11.3
C_{max} (ng/mL)	A (Reference)	10	5450		
	C (Test)	10	5490	1.01 (0.858, 1.18)	20.9

Treatments: A = 200 mg LOXO-305 (Fasted); C = 200 mg LOXO-305 + 40 mg Omeprazole (Fasted)
Model: ln (parameter) = treatment sequence + treatment + subject (treatment sequence) + random error, with subject (treatment sequence) fitted as a random effect
The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.
Source: LOXO-BTK-20014, Table 8

Table 2.7.1.11. Statistical Analysis of Plasma Pirtobrutinib Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose of Pirtobrutinib Administered in the Fasted State and in the Fed State (High-Fat Meal)

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 (Fasted) (Reference)	20	83900	
	200 mg LOXO-305 (Fed) (Test)	20	77800	0.927 (0.800, 1.07)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 (Fasted) (Reference)	20	85100	
	200 mg LOXO-305 (Fed) (Test)	20	79000	0.929 (0.805, 1.07)
C_{max} (ng/mL)	200 mg LOXO-305 (Fasted) (Reference)	20	4200	
	200 mg LOXO-305 (Fed) (Test)	20	3250	0.775 (0.672, 0.893)

Model: ln (parameter) = treatment sequence + period + treatment + participant (treatment sequence) + random error, with participant (treatment sequence) fitted as a random effect.
The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.
Source: LOXO-BTK-20009, Table 8

Table 2.7.1.12. Summary of the Pharmacokinetic Parameters for Pirtobrutinib Following Single Oral Doses

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	200 mg LOXO-305 (Fasted) (N = 20)	200 mg LOXO-305 (Fed) (N = 20)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	83900 (25.1) [20]	77800 (48.9) [20]
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	51700 (18.7) [20]	45500 (42.0) [20]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	85100 (25.0) [20]	79000 (48.3) [20]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	1.21 (43.7) [20]	1.25 (65.1) [20]
C_{max} (ng/mL)	4200 (18.6) [20]	3250 (35.9) [20]
t_{max} (h)	3.00 (1.50-4.05) [20]	4.00 (2.50-8.00) [20]
$t_{1/2}$ (h)	18.4 (22.2) [20]	19.2 (25.4) [20]
CL/F (L/h)	2.35 (25.0) [20]	2.53 (48.3) [20]
V_z/F (L)	62.5 (21.2) [20]	70.1 (43.4) [20]
MRT_{inf} (h)	24.4 (20.3) [20]	26.4 (22.3) [20]

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} median (min-max) [n] statistics presented.
Source: LOXO-BTK-20009, Table 7

[약물상호작용]

- In vitro에서 pirtobrutinib은 CYP3A4, UGT1A8, UGT1A9에 의해 대사됨. 인간에서의 흡수 대사 배설(AME) 시험인 LOXO-BTK-20007에서 일차 순환 대사체인 M1은 CYP3A에 의해 생성될 가능성이 있었음. 글루쿠로니드 대사체인 M2는 주로 소변에서 발견되었고 in vitro에서 UGT1A8과 UGT1A9에 의해 생성되었음. UGT로 인한 DDI는 매우 드물며 미미한 노출 증가만을 야기함. Pirtobrutinib은 복수의 기전을 통해 체내에서 제거되기 때문에 UGT1A8 또는 UGT1A9와의 상호작용은 있더라도 그 수준은 작을 것이므로 UGT1A8과 UGT1A9에 대한 임상적 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았음. 그러나 이트라코나졸 (CYP3A 억제제) 및 리팜핀 (CYP3A 유도제)에 대한 임상적 약물 상호작용 시험은 수행하였음
- (CYP3A 억제제가 Pirtobrutinib에 미치는 효과) LOXO-BTK-20006 시험에서 강력한 CYP3A 억제제인 이트라코나졸 반복투여와 pirtobrutinib 200 mg 경구 단회투여를 병용했을 때 pirtobrutinib의 AUC0-inf는 49% 증가했으나 Cmax에는 영향이 없었음. 다른 CYP3A 억제제가 pirtobrutinib 노출에 미치는 영향을 측정하기 위해 PBPK 모델을 개발(LOXO-305-DMPK-064 시험)하였으며, 반복투여 후 최대 AUC 비는 ritonavir에 대한 1.51이었음. 노출-반

응 분석에 의하면 pirtobrutinib 시작용량 200 mg QD를 투여받는 환자에서 pirtobrutinib 혈장 농도가 2배 증가하는 것은 안전성에 영향을 미치지 않으므로 강력한 CYP3A 억제제로 인해 예상되는 최대 pirtobrutinib 노출 증가는 안전하고 내약성이 양호하며 임상적 관련성이 없을 것으로 예측됨. 이 결과에 따르면 pirtobrutinib은 CYP3A 억제제와 병용투여할 수 있음

- (CYP3A 유도제가 Pirtobrutinib에 미치는 효과) LOXO-BTK-20006 시험에서 강력한 CYP3A 유도제인 리팜핀 반복투여를 pirtobrutinib 200 mg 경구 단회투여와 병용했을 때 pirtobrutinib의 AUC0-inf는 약 71% 감소하고 Cmax는 약 42% 감소했음. 리팜핀 (600 mg)은 pirtobrutinib 투여 전에 9일 간 투여되었고 pirtobrutinib PK 검체 수집 완료 전까지 계속 투여함. 리팜핀은 알려진 가장 강력한 CYP3A 유도제이므로 다른 모든 CYP3A 유도제는 pirtobrutinib 노출에 리팜핀보다 적은 영향을 미칠 것임. 노출-반응 분석에 따르면 pirtobrutinib 시작용량 200 mg QD를 투여받는 환자에서 pirtobrutinib 혈장 농도가 4배 감소하는 것은 유효성에 영향을 미치지 않으므로 강력한 CYP3A 유도제로 최대 pirtobrutinib 노출량 감소가 발생하더라도 임상적 혜택은 유지될 것으로 예상됨. 이 결과에 의하면 pirtobrutinib은 CYP3A 유도제와 병용투여할 수 있음
- (수송체 약물 상호작용의 가능성) In vitro 조건에서 pirtobrutinib은 P-gp와 BCRP에 의해 수송되며 간 수송체인 OATP1B1, OATP1B3 또는 OCT1에 의해서는 수송되지 않음. Pirtobrutinib 중 신장으로 10%만 제거되므로 pirtobrutinib은 주로 간을 통해 제거되기 때문에 신장 수송체 수송에 대한 시험은 수행하지 않았음. Pirtobrutinib은 P-gp와 BCRP의 기질임에도 불구하고 투과성이 높고 생체이용률은 85%이므로 P-gp 또는 BCRP 억제로 인해 임상적 DDI가 발생할 것으로 예상되지는 않음. 이는 임상시험 LOXO-BTK-20006에서 P-gp에 대해 확인되었음
- (P-gp 억제제가 Pirtobrutinib에 미치는 효과) LOXO-BTK-20006 시험에서 P-gp 억제제인 이트라코나졸과 pirtobrutinib 200 mg 경구 병용투여는 pirtobrutinib의 흡수에 영향을 미치지 않았음. P-gp 억제제인 리팜핀 단회투여와 pirtobrutinib 200 mg 경구 병용투여는 pirtobrutinib의 PK에 영향을 미치지 않았음. 이 결과에 의하면 pirtobrutinib은 P-gp 조절제(modulator)와 병용투여할 수 있음
- (위산 완화제가 Pirtobrutinib에 미치는 효과) LOXO-BTK-20014 시험에서 프로톤 펌프 저해제인 오메프라졸을 pirtobrutinib 200 mg와 경구로 병용투여한 결과, pirtobrutinib의 평균 총 노출은 대략 9-11% 경미하게 증가하였으나, 이 증가는 임상적 관련성이 있는 수준은 아닌 것으로 판단되었음. 오메프라졸 40 mg QD 투여로 위 pH가 상승한 것은 pirtobrutinib 단독투여에 비해 pirtobrutinib의 흡수에 어떠한 영향도 미치지 않았음. 이 결과에 의하면 pirtobrutinib은 위산 완화제와 병용투여할 수 있음
- (Pirtobrutinib이 다른 약물의 약물동태학에 미치는 효과) In vitro 시험에서 pirtobrutinib은 HLM(인간 간 마이크로솜)의 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6에 대해서는 최소 수준의 억제를 보였고(IC50 >60 µM), CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4에 대해서는 11.7 - 25.2 µM 범위의 내인성 억제상수(Ki)로 억제하였음. pirtobrutinib의 존재 및 부재 조건에서 상호작용 희생약물 AUC 비(R-value)를 계산하기 위해 기본 모델을 사용하였으며, 임상적 관련성이 있는 DDI의 가능성은 FDA 지침에 의하면 R-value ≥1.02일 때, EMA 지침에 의하면 R-value ≥0.02일 때 결정됨. 내인성 억제상수(Ki)가 측정된 모든 CYP 중 CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4의 경우에 DDI 가능성이 존재하였음. CYP3A4의 경우, 기질을 미다졸람(25.2 μM)으로 하여 pirtobrutinib 억제에 대한 Ki를 측정하였고 기질을 테스토스테론(38 μM)으로 하여 억제에 대한 IC50을 측정하였음. 보다 보수적인 수치는 테스토스테론의 값이므로(Ki = IC50/2= 19 μM), CYP3A4에 관련된 위험 계산에는 Ki 19 μM이 사용되었음. 용해도 문제로 IC50 또는 Ki를 추정할 수 없었던 CYP의 경우, IC50과 Ki에 각각 60 μM과 30 μM이 사용되었음. 이러한 CYP 효소인 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6의 경우, R-value는 FDA 또는 EMA 지침에 따라 각각 1.02 또는 0.02로 계산되어, pirtobrutinib은 임상 조건에서 이 효소들을 억제할 수 있음을 의미했음. Pirtobrutinb은 CYP3A4에 대한 시간-의존적 억제제로, KI는 4.70 ± 1.20 µM이고 kinact는 2.44 ± 0.15 h-1이므로 CLinact는 8.64 min-1mM-1로 산출되었음. 또한 pirtobrutinib은 CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C19의 유도제였음
- (Pirtobrutinib이 CYP 기질에 미치는 효과) Pirtobrutinib에 의한 CYP 조절 가능성을 평가하기 위해 임상 조건에서 pirtobrutinib 반복투여가 미다졸람 (CYP3A 기질), 레파글리니드 (CYP2C8 기질), S-와파린 (CYP2C9 기질), 오메프라졸 (CYP2C19 기질), 카페인 (CYP1A2 기질)의 약물동태학에 미치는 영향을 시험하였음. LOXO-BTK-20008 시험에서 CYP3A4 기질인 미다졸람을 pirtobrutinib 200 mg 경구 투여와 병용한 결과, pirtobrutinib은 정맥 투여

된 미다졸람의 PK에 최소 수준의 영향을 미쳤으나 경구 투여된 미다졸람의 AUC와 Cmax는 각각 대략 70%와 58% 증가시켰음. 이는 pirtobrutinib이 CYP3A4 활성에 약한 억제 효과를 미침을 입증하는 것이며 주로 장관 효과가 우세하였음. 약한 CYP3A 억제가 처방 정보에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않기 때문에 pirtobrutinib은 CYP3A 기질의 PK에 임상적 관련성이 있는 효과를 미칠 것으로 예상되지 않음

- LOXO-BTK-20010 시험에서 pirtobrutinib 200 mg 반복 경구 투여에 카페인 (CYP1A2 기질), S-와파린 (CYP2C9 기질), 오메프라졸 (CYP2C19 기질)을 병용투여한 결과, S-와파린이나 카페인의 PK에 임상적 관련성이 있는 효과를 미치지 않았음. 이는 CYP1A2 및 CYP2C9의 활성에 임상적 관련성이 있는 효과를 미치지 않음. 이 시험에서 pirtobrutinib 투여는 오메프라졸의 AUC0-t와 AUC0-inf, Cmax를 각각 56%와 49% 증가시켰는데 이는 정상 상태의 pirtobrutinib이 CYP2C19을 약하게 억제함. 약한 CYP2C19 억제가 처방 정보에 영향을 미칠 것으로 예상되지는 않으므로 pirtobrutinib이 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 기질 약물의 PK에 임상적 관련성이 있는 영향을 미칠 것으로 예상되지 않음
- LOXO-BTK-20016 시험에서 200 mg 반복투여로 정상 상태 도달된 pirtobrutinib은 레파글리니드 (CYP2C8 기질)의 AUC와 Cmax를 각각 약 130%와 98% 증가시켜서 CYP2C8 활성에 대한 pirtobrutinib의 억제 효과를 입증하였으므로 CYP2C8 기질 약물과 pirtobrutinib과의 병용투여에 관한 일반적 권고를 허가사항에 기재함

- (수송체-매개 약물 상호작용의 가능성) In vitro 조건에서 pirtobrutinib은 P-gp와 BCRP를 억제함. 그러나 pirtobrutinib은 임상적 관련성이 있는 농도에서 OAT1, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1, 또는 MATE-2K는 억제하지 않았음. Pirtobrutinib 반복투여가 디곡신 (민감한 P-gp 기질), CP1 (OATP1B1, OATP1B3의 기질), 혈청 크레아티닌 (MATE1 기질)의 PK에 미치는 영향을 임상시험에서 시험함. Pirtobrutinib 노출이 로수바스타틴 (BCRP 기질)에 미치는 영향을 측정하기 위한 임상시험을 실시함

Table 2.7.2.42. Assessment of Transporter Inhibition by Pirtobrutinib

Transporter	IC_{50} (μM)	FDA DDI Index	>FDA DDI Cut-Off	EMA DDI Index	>EMA DDI Cut-Off
P-gp (intestinal)	6.0	278[a]	Yes	278[a]	Yes
P-gp (systemic)	6.0	2.24[b]	Yes	0.094[d]	Yes
BCRP (intestinal)	18.1	92.2[a]	Yes	92.2[a]	Yes
BCRP (systemic)	18.1	0.744[b]	Yes	0.031[d]	Yes
OATP1B1	21.0	1.036[c]	No	0.036[e]	No
OATP1B3	18.5	1.040[c]	No	0.040[e]	Yes
OCT1	>30	1.025[c]	No	0.025[e]	No
OCT2	26.1	0.022[d]	No	0.022[d]	Yes
OAT1	>30	0.019[d]	No	0.019[d]	No
OAT3	11.8	0.048[d]	No	0.048[d]	Yes
MATE1	11.8	0.048[d]	No	0.0.48[d]	Yes
MATE-2K	22.7	0.025[d]	No	0.025[d]	Yes

Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $C_{max,u}$ = unbound maximum observed plasma concentration; DDI = drug-drug interaction; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; IC_{50} = drug concentration that produces 50% of maximum inhibitory effect; MATE1 = multidrug and toxin extrusion transporter 1; MATE-2K = multidrug and toxin extrusion transporter 2-K; OAT1 = organic anion transporter 1; OAT3 = organic anion transporter 3; OATP1B1 = organic anion transporting polypeptide 1B1; OATP1B3 = organic anion transporting polypeptide 1B3; OCT1 = organic cation transporter 1; OCT2 = organic cation transporter 2; P-gp = p-glycoprotein; QD = once daily.

a I_2/IC_{50} where I_2 is equal to dose/250 mL.

b C_{max}/IC_{50}.

c $R=1+(Fu,p*Iin\ max/IC_{50})$ where $Iin\ max = C_{max}+(Ka*Dose*FaFg/Qh/R_B)$.

d $C_{max,u}/IC_{50}$.

e $I_{in,max,u}/IC_{50}$.

Where: C_{max} = 6460 ng/mL for a 200 mg QD dose at steady state; Dose = 200 mg, f_u = 0.04207, K_a=0.014 min^{-1}, FaFg=0.8736, Qh = 1500 ml/min, R_B = 0.79.

- (Pirtobrutinib이 P-gp의 기질에 미치는 효과) LOXO-BTK-20021 시험에서 P-gp 기질인 디곡신을 pirtobrutinib 200 mg 경구 투여와 병용한 결과, 디곡신의 AUCtau와 Cmax는 각각 17%와 51-55% 증가함. Pirtobrutinib 반복투여는 디곡신의 AUCtau와 Cmax를 각각 35%와 55% 증가시켰고 디곡신 CLR은 12% 감소시켰음. 이는 pirtobrutinib이 신장 근위세뇨관 내의 P-gp를 억제하고 장관 내의 P-gp는 더 낮은 수준으로 억제하였음을 의미하므로, 민감한 P-gp 기질 약물과 pirtobrutinib의 병용투여에 관한 일반적 권고를 허가사항에 기재함
- (Pirtobrutinib이 OATP1B1의 기질에 미치는 효과) LOXO-BTK-20008 시험에서 pirtobrutinib 200 mg 단회투여 전과 후에, 또는 정상 상태의 pirtobrutinib에 대해 OATP1B1과 OATP1B3의 내인성 기질인 coproporphyrin I의 PK를 측정함. 임상 조건에서 coproporphyrin I의 혈장 농도는 OATP1B1 및 OATP1B3에 대한 억제와 유전학에 민감한 것으로 밝혀졌으므로 coproporphyrin I 농도는 임상 조건에서 어떤 약물이 OATP를 억제하는 능력이 있는지를 보여주는 임상적 지표로 사용될 수 있음. Pirtobrutinib은 coproporphyrin I의 혈장 PK에 임상적 관련성이 있는 영향을 미치지 않았고 이는 pirtobrutinib이 in vivo에서 OATP1B1 또는 OATP1B3를 억제하지 않음을 의미함
- (Pirtobrutinib이 MATE1 및 MATE-2K의 기질에 미치는 효과) 18001 시험에서 악성 혈액종양 환자에 25 mg-300mg QD 범위의 pirtobrutinib을 반복투여했고 대부분의 환자는 RP2D인 200 mg QD를 투여받았음. Pirtobrutinib에 의한 MATE1 및 MATE-2K의 잠재적 억제를 평가하기 위해 18001 시험(데이터 마감일인 2022년 1월 31일까지)의 모든 환자를 대상으로 시간 경과에 따른 혈청 크레아티닌의 변화를 평가함. MATE1과 MATE-2K는 크레아티닌과 메트포르민의 신장 분비에 관여함. Lepist and Ray (2016)는 in vivo에서 메트포르민 청소율에

영향을 미치는 선택적 MATE1 및 MATE-2K 억제제의 경우, 크레아티닌의 변화와 메트포르민 청소율 사이에 강한 상관관계가 있다고 함. Pirtobrutinib의 경우, 18001 시험의 환자를 분석한 결과 베이스라인 대비 크레아티닌의 변화가 없는 것으로 나타났음. 이는 MATE1 또는 MATE-2K 기질의 PK에 대해 pirtobrutinib은 임상적으로 관련된 효과를 미치지 않음을 의미하므로 pirtobrutinib은 MATE 기질의 병용 여부와 관계없이 투여할 수 있음

Table 2.7.2.3. Inhibition of CYP450 Enzymes by Pirtobrutinib (Study LOXO-305-DMPK-038)

		Direct Inhibition					Time-Dependent (NADPH-Independent) Inhibition		Time-Plus NADPH-Dependent Inhibition		
		0-min Preincubation					30-min Preincubation without NADPH		30-min Preincubation with NADPH		
Enzyme	Substrate	IC_{50} (μM) ± SE	Maximum Inhibition Observed (%)	K_i (μM) ± SE	Alpha	Type of Inhibition	IC_{50} (μM) ± SE	Maximum Inhibition Observed (%)	IC_{50} (μM) ± SE	Maximum Inhibition Observed (%)	Inhibition Potential Conclusion
CYP1A2	Phenacetin	>60	18	ND	ND	ND	>60	12	>60	22	None
CYP2B6	Efavirenz	>60	30	ND	ND	ND	>60	36	>60	43	Direct; IC_{50} not quantifiable
CYP2C8	Amodiaquine	12 ± 3	76	11.7 ± 1.2	8.87	Mixed	19 ± 5	72	13 ± 2	77	Direct
CYP2C9	Diclofenac	27 ± 3	73	22.8 ± 3.1	11.6	Mixed	30 ± 2	70	27 ± 2	71	Direct
CYP2C19	*S*-Mephenytoin	>60 (~ 60.2; extrapolated IC_{50} value)	51	ND	ND	ND	>60	50	>60	46	Direct; IC_{50} not quantifiable,
CYP2D6	Dextromethorphan	>60	22	ND	ND	ND	>60	18	>60	18	Direct; IC_{50} not quantifiable
CYP3A	Testosterone	38 ± 6	62	ND	ND	ND	>60	41	8.0 ± 0.7	87	Direct, time-plus NADPH-dependent
CYP3A	Midazolam	59 ± 9	55	25.2 ± 4.0	12.2	Mixed	>60	48	9.7 ± 1.1	84	Direct, time-plus NADPH-dependent

Abbreviations: CYP = cytochrome P450; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; K_i = intrinsic inhibition constant; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; ND = not determined; SE = standard error.

Table 2.7.2.5. Inhibition of Transporters by Pirtobrutinib

Transporter	Inhibition at 30 μM (%)	IC_{50} value (μM)
OAT1	NI	ND
OAT3	74.7%	11.8
OCT1	16.2%	ND
OCT2	59.3%	26.1
OATP1B1	57.9%	21.0
OATP1B3	52.1%	18.5
MATE1	79.2%	11.8
MATE2-K	59.7%	22.7
BCRP	82.7%	18.1
BSEP	61.9%	19.6
P-gp	NI	ND

Abbreviations: BCRP = Breast Cancer Resistance Protein; BSEP = bile salt export pump; MATE1 = multidrug and toxin extrusion transporter 1; MATE2-K = multidrug and toxin extrusion transporter 2-K; ND = not determined; NI = not inhibited; OAT1 = organic anion transporter 1; OAT3 = organic anion transporter 3; OATP1B1 = organic anion transporting polypeptide 1B1; OATP1B3 = organic anion transporting polypeptide 1B3; OCT 1 = organic cation transporter 1; OCT 2 = organic cation transporter 2; P-gp = P-glycoprotein.

Table 2.7.2.17. Statistical Analysis of Pirtobrutinib Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose of Pirtobrutinib Administered Alone and with Multiple-Dose Itraconazole - Part 1

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	15	80000	
	200 mg LOXO-305 + 200 mg itraconazole QD (Test)	12	119000	1.48 (1.39, 1.58)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	15	80800	
	200 mg LOXO-305 + 200 mg itraconazole QD (Test)	12	120000	1.49 (1.40, 1.58)
C_{max} (ng/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	15	4000	
	200 mg LOXO-305 + 200 mg itraconazole QD (Test)	12	4150	1.04 (0.951, 1.13)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, calculated using the linear trapezoidal rule for increasing and decreasing concentrations; BID = twice daily; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least-squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Part 1 treatment sequence: LOXO-305 alone (Day 1)/LOXO-305 (Day 12) and itraconazole (Day 8 BID Day 9-18 QD).

Model: ln(parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect.

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Source: LOXO-BTK-20006, Table 9

Table 2.7.2.18. Statistical Analysis of Pirtobrutinib Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose of Pirtobrutinib Administered Alone and with Single-Dose Rifampin – Part 2

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	12	50200	
	200 mg LOXO-305 + 600 mg rifampin once (Test)	12	48600	0.968 (0.935, 1.00)
C_{max} (ng/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	12	4480	
	200 mg LOXO-305 + 600 mg rifampin once (Test)	12	4170	0.929 (0.867, 0.996)

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose, calculated using the linear trapezoidal rule for increasing and decreasing concentrations; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least-squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Part 2 treatment sequence: LOXO-305 alone (Day 1) /LOXO-305 (Day 8) and rifampin once (Day 8) /LOXO-305 (Day 17) and rifampin QD (Day 9-23).

Model: ln(parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect.

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Source: LOXO-BTK-20006, Table 10

Table 2.7.2.19. Statistical Analysis of Pirtobrutinib Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose of Pirtobrutinib Administered Alone and with Multiple-dose Rifampin – Part 2

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	12	79700	
	200 mg LOXO-305 + 600 mg rifampin QD (Test)	12	23000	0.289 (0.267, 0.312)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	12	80600	
	200 mg LOXO-305 + 600 mg rifampin QD (Test)	12	23600	0.293 (0.271, 0.316)
C_{max} (ng/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	12	4480	
	200 mg LOXO-305 + 600 mg rifampin QD (Test)	12	2580	0.576 (0.537, 0.617)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, calculated using the linear trapezoidal rule for increasing and decreasing concentrations; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Part 2 treatment sequence: LOXO-305 alone (Day 1) /LOXO-305 (Day 8) and rifampin once (Day 8) /LOXO-305 (Day 17) and rifampin QD (Day 9-23).

Model: ln(parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect.

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Source: LOXO-BTK-20006, Table 11

Table 2.7.2.20. Summary of the Predicted Pirtobrutinib AUC and C_{max} Ratios in the Presence of CYP3A4 Inhibitors and Inducers after Single and Multiple Oral Dose of 200 mg Pirtobrutinib

Perpetrator	Parameter	Multiple Dose Geometric Mean (90% CI)
Itraconazole (solution)	AUC_{0-inf} ratio	-
	C_{max} ratio	-
Ritonavir	AUC_{0-inf} ratio	1.51 (1.47, 1.54)
	C_{max} ratio	1.35 (1.33, 1.37)
Ketoconazole	AUC_{0-inf} ratio	1.49 (1.45, 1.52)
	C_{max} ratio	1.34 (1.31, 1.36)
Clarithromycin	AUC_{0-inf} ratio	1.37 (1.34, 1.39)
	C_{max} ratio	1.25 (1.24, 1.27)
Diltiazem	AUC_{0-inf} ratio	1.20 (1.19, 1.21)
	C_{max} ratio	1.14 (1.13, 1.14)
Fluconazole	AUC_{0-inf} ratio	1.29 (1.27, 1.30)
	C_{max} ratio	1.20 (1.19, 1.21)
Verapamil	AUC_{0-inf} ratio	1.30 (1.29, 1.32)
	C_{max} ratio	1.21 (1.20, 1.22)
Bosentan[a]	AUC_{0-inf} ratio	0.73 (0.72, 0.75)
	C_{max} ratio	0.80 (0.79, 0.81)
Modafinil (400 mg QD)	AUC_{0-inf} ratio	0.80 (0.79, 0.82)
	C_{max} ratio	0.86 (0.85, 0.87)
Modafinil (200 mg QD)	AUC_{0-inf} ratio	0.86 (0.85, 0.87)
	C_{max} ratio	0.90 (0.89, 0.91)

Abbreviations: AUC = area under the concentration curve; AUC_{0-inf} = area under the concentration curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration; CYP = cytochrome P450; QD = once daily.

[a] At 125 mg twice daily, the highest label-recommended dose of bosentan per Tracleer® drug label 2003.

Source: LOXO-305-DMPK-064, Table 1.1

Table 2.7.2.21. Summary of the Pharmacokinetic Parameters for Midazolam Following Single Intravenous and Oral Doses

Matrix: Plasma; Analyte: Midazolam

Parameter	250 µg IV midazolam (N = 15)	500 µg oral midazolam (N = 15)	200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (N = 15)	200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (N = 15)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	8.89 (21.6) [15]	4.81 (40.8) [15]	10.1 (25.1) [15]	8.30 (43.2) [15]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	9.62 (21.4) [15]	5.31 (43.1) [15]	10.8 (26.5) [15]	9.01 (44.0) [15]
C_{max} (ng/mL)	6.96 (34.8) [15]	2.33 (36.7) [15]	6.91 (27.8) [15]	3.68 (34.3) [15]
T_{max} (h)	0.0833 (0.0833-0.250) [15]	0.750 (0.500-1.00) [15]	0.0833 (0.0833-0.0833) [15]	0.500 (0.500-0.750) [15]
$t_{1/2}$ (h)	3.02 (37.0) [15]	2.20 (50.7) [15]	3.13 (49.5) [15]	3.05 (50.2) [15]
CL/F (L/h)	NC	94.2 (43.1) [15]	NC	55.5 (44.0) [15]
CL (L/h)	26.0 (21.4) [15]	NC	23.1 (26.5) [15]	NC
V_z/F (L)	NC	298 (29.7) [15]	NC	244 (29.6) [15]
V_z (L)	113 (34.2) [15]	NC	105 (37.8) [15]	NC
V_{ss} (L)	78.2 (29.4) [15]	NC	76.1 (31.0) [15]	NC

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CL = total clearance; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; max = maximum; min = minimum; n = number of participants with valid observations; NC = not calculated; T_{max} = time of the maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state; V_z = volume of distribution; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for T_{max}, median (min-max) [n] statistics presented.

Fixed treatment sequence (Period 1/Period 2): Period 1: 250 µg IV midazolam (Day 1) / 500 µg oral midazolam (Day 3); Period 2: 200 mg LOXO-305 (Day 5-Day 14) / 200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Day 15) / 200 mg LOXO-305 (Day 16) / 200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Day 17).

Source: LOXO-BTK-20008, Table 8

Table 2.7.2.22. Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters of Midazolam Following Single Intravenous Doses (Drug-Drug Interaction Assessment)

Matrix: Plasma; Analyte: Midazolam

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	250 µg IV midazolam (Reference)	15	8.89	
	200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Test)	15	10.1	1.13 (1.05, 1.22)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	250 µg IV midazolam (Reference)	15	9.62	
	200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Test)	15	10.8	1.12 (1.04, 1.21)
C_{max} (ng/mL)	250 µg IV midazolam (Reference)	15	6.96	
	200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Test)	15	6.91	0.993 (0.834, 1.18)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; IV = intravenous; n = number of participants with valid observations.

Treatment sequence: 250 µg IV midazolam (Day 1) / 500 µg oral midazolam (Day 3) / 200 mg LOXO-305 (Day 5-Day 14) / 200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Day 15) / 200 mg LOXO-305 (Day 16) /200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Day 17).

Model: ln(parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect.

Source: LOXO-BTK-20008, Table 10

Table 2.7.2.23. Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters of 1-OH-Midazolam Following Single Intravenous Doses (Drug-Drug Interaction Assessment)

Matrix: Plasma; Analyte: 1-OH Midazolam

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	250 µg IV midazolam (Reference)	15	1.39	
	200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Test)	15	1.21	0.867 (0.741, 1.01)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	250 µg IV midazolam (Reference)	7	2.13	
	200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Test)	8	1.62	0.763 (0.562, 1.04)
C_{max} (ng/mL)	250 µg IV midazolam (Reference)	15	0.512	
	200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Test)	15	0.475	0.928 (0.840, 1.02)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; IV = intravenous; n = number of participants with valid observations.

Treatment sequence: 250 µg IV midazolam (Day 1) / 500 µg oral midazolam (Day 3) / 200 mg LOXO-305 (Day 5-Day 14) / 200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Day 15) / 200 mg LOXO-305 (Day 16) /200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Day 17).

Participants with percentage extrapolation of AUC_{0-inf} >20% were excluded from statistics.

Model: ln(parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect.

Source: LOXO-BTK-20008, Table 11

Table 2.7.2.24. Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters of Midazolam Following Single Oral Doses (Drug-Drug Interaction Assessment)

Matrix: Plasma; Analyte: Midazolam

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{0t} (h*ng/mL)	500 µg oral midazolam (Reference)	15	4.81	
	200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Test)	15	8.30	1.73 (1.57, 1.90)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	500 µg oral midazolam (Reference)	15	5.31	
	200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Test)	15	9.01	1.70 (1.55, 1.86)
C_{max} (ng/mL)	500 µg oral midazolam (Reference)	15	2.33	
	200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Test)	15	3.68	1.58 (1.40, 1.78)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; AUC_{0t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; IV = intravenous; n = number of participants with valid observations.

Treatment sequence: 250 µg IV midazolam (Day 1) / 500 µg oral midazolam (Day 3) / 200 mg LOXO-305 (Day 5-Day 14) / 200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Day 15) / 200 mg LOXO-305 (Day 16)/200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Day 17).

Model: ln(parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect.

Source: LOXO-BTK-20008, Table 12

Table 2.7.2.25. Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters of 1-OH-Midazolam Following Single Oral Doses (Drug-Drug Interaction Assessment)

Matrix: Plasma; Analyte: 1-OH Midazolam

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{0t} (h*ng/mL)	500 µg oral midazolam (Reference)	15	2.24	
	200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Test)	15	2.52	1.12 (0.993, 1.27)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	500 µg oral midazolam (Reference)	15	2.60	
	200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Test)	15	2.92	1.12 (0.998, 1.27)
C_{max} (ng/mL)	500 µg oral midazolam (Reference)	15	1.25	
	200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Test)	15	1.41	1.13 (0.967, 1.32)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; AUC_{0t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; IV = intravenous; n = number of participants with valid observations.

Treatment sequence: 250 µg IV midazolam (Day 1) / 500 µg oral midazolam (Day 3) / 200 mg LOXO-305 (Day 5-Day 14) / 200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Day 15) / 200 mg LOXO-305 (Day 16) / 200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Day 17).

Model: ln(parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect.

Source: LOXO-BTK-20008, Table 13

Table 2.7.2.26. Summary of the Pharmacokinetic Parameters for Caffeine Following Single Doses of Caffeine with and without Once-Daily Pirtobrutinib

Matrix: Plasma; Analyte: Caffeine

Parameter	200 mg caffeine (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (N = 16)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	39100 (31.8) [16]	37400 (31.8) [16]
AUC_{0t} (h*ng/mL)	39100 (31.8) [16]	37400 (31.7) [16]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	42600 (39.7) [16]	40000 (37.5) [16]
C_{max} (ng/mL)	5060 (17.6) [16]	4990 (14.5) [16]
T_{max} (h)	0.500 (0.500-1.00) [16]	0.750 (0.500-1.00) [16]
λ_z (1/h)	0.116 (37.8) [16]	0.127 (34.6) [16]
$t_{1/2}$ (h)	5.96 (37.8) [16]	5.47 (34.6) [16]
CL/F (L/h)	4.70 (39.7) [16]	5.00 (37.5) [16]
V_z/F (L)	40.4 (16.8) [16]	39.4 (18.1) [16]
MRT_{inf} (h)	8.58 (35.8) [16]	8.03 (30.9) [16]

Abbreviations: λ_z = apparent terminal elimination rate constant; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); max = maximum; min = minimum; MRT_{inf} = mean residence time (based on AUC_{0-inf}); n = number of participants with valid observations; QD = once daily; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for T_{max} median (min-max) [n] statistics presented.

Source: LOXO-BTK-20010, Table 6

Table 2.7.2.27. Statistical Analysis of the Pharmacokinetic Parameters for Caffeine Following Single Doses of Caffeine with and without Once-Daily Pirtobrutinib (Drug-Drug Interaction Assessment)

Matrix: Plasma; Analyte: Caffeine

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0t} (h*ng/mL)	200 mg caffeine (Reference)	16	39100	
	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	37400	0.957 (0.928, 0.986)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	200 mg caffeine (Reference)	16	42600	
	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	40000	0.940 (0.905, 0.976)
C_{max} (ng/mL)	200 mg caffeine (Reference)	16	5060	
	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	4990	0.986 (0.926, 1.05)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least-squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Model: ln(parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect.

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Source: LOXO-BTK-20010, Table 7

Table 2.7.2.28. Summary of the Pharmacokinetic Parameters for Paraxanthine Following Single Doses of Caffeine with and without Once Daily Pirtobrutinib

Matrix: Plasma; Analyte: Paraxanthine

Parameter	200 mg caffeine (N=16)	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (N=16)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	20600 (12.1) [16]	19600 (17.7) [4]
AUC_{0t} (h*ng/mL)	20600 (12.1) [16]	19400 (14.0) [16]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	23100 (10.1) [4]	20300 (17.4) [4]
C_{max} (ng/mL)	1200 (14.3) [16]	1150 (14.6) [16]
T_{max} (h)	10.0 (6.00-24.0) [16]	8.01 (6.00-12.0) [16]
λ_z (1/h)	0.0966 (24.0) [4]	0.120 (21.8) [4]
$t_{1/2}$ (h)	7.17 (24.0) [4]	5.79 (21.8) [4]
MRT_{inf} (h)	12.8 (18.3) [4]	10.9 (14.8) [4]
$MRAUC_{0-24}$	0.528 (29.1) [16]	0.518 (27.8) [16]

Abbreviations: λ_z = apparent terminal elimination rate constant; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); $MRAUC_{0-24}$ = ratio of paraxanthine AUC_{0-24} to caffeine AUC_{0-24}; MRT_{inf} = mean residence time (based on AUC_{0-inf}); n = number of participants with valid observations; QD = once daily; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration.

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for T_{max} median (min-max) [n] statistics presented.

Source: LOXO-BTK-20010, Table 8

Table 2.7.2.29. Statistical Analysis of the Pharmacokinetic Parameters for Paraxanthine Following Single Doses of Caffeine with and without Once-Daily Pirtobrutinib (Drug-Drug Interaction Assessment)

Matrix: Plasma; Analyte: Paraxanthine

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0t} (h*ng/mL)	200 mg caffeine (Reference)	16	20600	
	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	19400	0.938 (0.900, 0.977)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	200 mg caffeine (Reference)	4	22700	
	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	4	20500	0.903 (0.802, 1.02)
C_{max} (ng/mL)	200 mg caffeine (Reference)	16	1200	
	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	1150	0.962 (0.925, 1.00)
$MRAUC_{0t}$ (h*ng/mL)	200 mg caffeine (Reference)	16	0.528	
	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	0.518	0.980 (0.926, 1.04)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR= geometric mean ratio; $MRAUC_{0t}$ = ratio of paraxanthine AUC_{0t} to caffeine AUC_{0t}; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Model: ln(parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect.

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Source: LOXO-BTK-20010, Table 9

Table 2.7.2.30. Summary of the Pharmacokinetic Parameters for S-warfarin Following Single Doses of Warfarin with and without Once-Daily Pirtobrutinib

Matrix: Plasma; Analyte: S-Warfarin

Parameter	10 mg warfarin[a] (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 10 mg warfarin[a] (N = 16)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	7320 (19.7) [16]	7880 (18.3) [16]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	17300 (19.3) [16]	19200 (20.0) [16]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	20100 (21.3) [16]	22400 (21.9) [16]
C_{max} (ng/mL)	585 (26.1) [16]	595 (25.2) [16]
T_{max} (h)	1.50 (0.500-3.00) [16]	1.50 (0.250-3.00) [16]
λ_z (1/h)	0.0160 (17.1) [16]	0.0165 (16.4) [16]
$t_{1/2}$ (h)	43.2 (17.1) [16]	42.0 (16.4) [16]
CL/F (L/h)	0.497 (21.1) [16]	0.447 (21.9) [16]
V_z/F (L)	31.0 (18.4) [16]	27.1 (21.8) [16]
MRT_{inf} (h)	56.5 (18.9) [16]	57.9 (18.7) [16]

Abbreviations: λ_z = apparent terminal elimination rate constant; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); MRT_{inf} = mean residence time (based on AUC_{0-inf}); n = number of participants with valid observations; QD = once daily; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for T_{max} median (min-max) [n] statistics presented.
[a] Warfarin consists of a mixture of two enantiomers, R and S-forms. Only the S-form was measured for concentration by the bioanalytical laboratory for this study. As the contribution of the R and S-forms in the lots of warfarin administered in this study are unknown, 10 mg of S-form was used as the dose for calculation of apparent clearance and apparent volume of distribution. Therefore, the values for clearance and volume of distribution would be 2-fold lower if the warfarin administered were a 1:1 mixture of the R and S-enantiomers.
Source: LOXO-BTK-20010, Table 12

Table 2.7.2.31. Statistical Analysis of the Pharmacokinetic Parameters for S-warfarin Following Single Doses of Warfarin with and without Once-Daily Pirtobrutinib (Drug-Drug Interaction Assessment)

Matrix: Plasma; Analyte: S-Warfarin

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	10 mg warfarin (Reference)	16	17300	
	200 mg LOXO-305 QD + 10 mg warfarin (Test)	16	19200	1.11 (1.08, 1.14)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	10 mg warfarin (Reference)	16	20100	
	200 mg LOXO-305 QD + 10 mg warfarin (Test)	16	22400	1.11 (1.08, 1.14)
C_{max} (ng/mL)	10 mg warfarin (Reference)	16	585	
	200 mg LOXO-305 QD + 10 mg warfarin (Test)	16	595	1.02 (0.974, 1.06)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR= geometric mean ratio; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.
Model: ln(parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect
The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.
Source: LOXO-BTK-20010, Table 13

Table 2.7.2.32. Summary of the Pharmacokinetic Parameters for Omeprazole Following Single Doses of Omeprazole with and without Once Daily Pirtobrutinib

Matrix: Plasma; Analyte: Omeprazole

Parameter	40 mg omeprazole (N=16)	200 mg LOXO-305 QD + 40 mg omeprazole (N=16)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	2000 (100.9) [16]	3120 (61.6) [16]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	1990 (101.0) [16]	3110 (61.7) [16]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	2000 (101.0) [16]	3120 (61.6) [16]
C_{max} (ng/mL)	901 (58.0) [16]	1350 (42.3) [16]
T_{max} (h)	2.00 (1.50-4.00) [16]	2.50 (1.50-4.00) [16]
λ_z (1/h)	0.611 (48.4) [16]	0.578 (37.2) [16]
$t_{1/2}$ (h)	1.13 (48.4) [16]	1.20 (37.2) [16]
CL/F (L/h)	20.0 (101.0) [16]	12.8 (61.6) [16]
V_z/F (L)	32.8 (45.7) [16]	22.2 (33.6) [16]
MRT_{inf} (h)	3.22 (32.4) [16]	3.58 (20.1) [16]

Abbreviations: λ_z = apparent terminal elimination rate constant; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); MRT_{inf} = mean residence time (based on AUC_{0-inf}); n = number of participants with valid observations; QD = once daily; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for T_{max} median (min-max) [n] statistics presented.
Sources: LOXO-BTK-20010, Table 10

Table 2.7.2.33. Statistical Analysis of the Pharmacokinetic Parameters for Omeprazole Following Single Doses of Omeprazole with and without Once-Daily Pirtobrutinib (Drug-Drug Interaction Assessment)

Matrix: Plasma; Analyte: Omeprazole

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	40 mg omeprazole (Reference)	16	1990	
	200 mg LOXO-305 QD + 40 mg omeprazole (Test)	16	3110	1.56 (1.35, 1.81)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	40 mg omeprazole (Reference)	16	2000	
	200 mg LOXO-305 QD + 40 mg omeprazole (Test)	16	3120	1.56 (1.35, 1.80)
C_{max} (ng/mL)	40 mg omeprazole (Reference)	16	901	
	200 mg LOXO-305 QD + 40 mg omeprazole (Test)	16	1350	1.49 (1.31, 1.70)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least-squares mean; GMR= geometric mean ratio; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.
Model: ln(parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect
The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.
Source: LOXO-BTK-20010, Table 11

Table 2.7.2.34. Summary of the Pharmacokinetic Parameters for Repaglinide Following Single Oral Dose Alone and with Multiple Doses of Pirtobrutinib

Matrix: Plasma; Analyte: Repaglinide

Parameter	0.5 mg repaglinide alone (N=16)	200 mg LOXO-305 QD + 0.5 mg repaglinide (N=16)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	9.59 (36.9) [16]	22.2 (56.1) [16]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	9.79 (36.5) [16]	22.5 (55.7) [16]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	1.94 (41.8) [16]	1.10 (60.6) [16]
C_{max} (ng/mL)	6.88 (59.3) [16]	13.6 (47.4) [16]
T_{max} (h)	0.625 (0.333-1.00) [16]	0.750 (0.500-1.00) [16]
$t_{1/2}$ (h)	4.86 (34.6) [16]	4.11 (30.0) [16]
CL/F (L/h)	51.1 (36.5) [16]	22.2 (55.7) [16]
V_z/F (L)	358 (39.3) [16]	131 (66.0) [16]

Abbreviations: $\%AUC_{extrap}$ = percentage of area under the concentration-time curve due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); n = number of participants with valid observations ; QD = once daily; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time of the maximum observed concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for median (min-max) [n] statistics presented.
Sources: LOXO-BTK-20016, Table 8

Table 2.7.2.35. Statistical Analysis for Effect of Multiple Doses of Pirtobrutinib on Single Dose of Repaglinide Pharmacokinetic Parameters

Matrix: Plasma; Analyte: Repaglinide

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	0.5 mg repaglinide alone (Reference)	16	9.59	
	200 mg LOXO-305 QD + 0.5 mg repaglinide (Test)	16	22.2	2.32 (1.87, 2.87)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	0.5 mg repaglinide alone (Reference)	16	9.79	
	200 mg LOXO-305 QD + 0.5 mg repaglinide (Test)	16	22.5	2.30 (1.86, 2.84)
C_{max} (ng/mL)	0.5 mg repaglinide alone (Reference)	16	6.88	
	200 mg LOXO-305 QD + 0.5 mg repaglinide (Test)	16	13.6	1.98 (1.62, 2.43)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, calculated using the linear trapezoidal rule for increasing and decreasing concentrations; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least-squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.
Model: ln(parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect
The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.
Source: LOXO-BTK-20016, Table 9

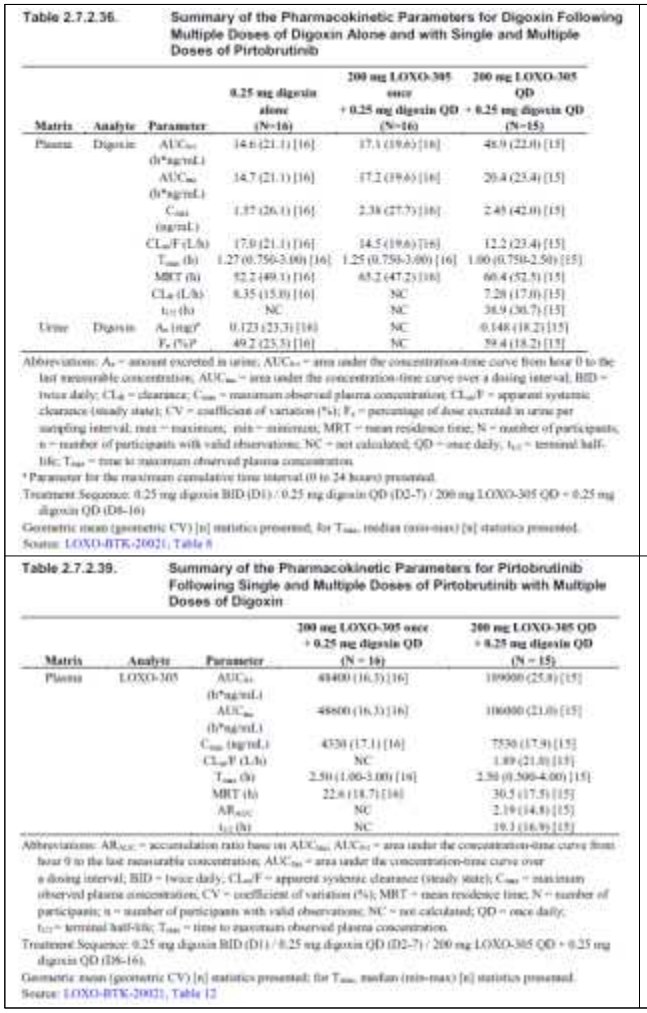


Table 2.7.2.36. Summary of the Pharmacokinetic Parameters for Digoxin Following Multiple Doses of Digoxin Alone and with Single and Multiple Doses of Pirtobrutinib

Matrix	Analyte	Parameter	0.25 mg digoxin alone (N=16)	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (N=16)	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (N=15)
Plasma	Digoxin	AUC_{tau} (h*ng/mL)	14.6 (21.1) [16]	17.1 (19.6) [16]	48.9 (22.0) [15]
		AUC_{inf} (h*ng/mL)	14.7 (21.1) [16]	17.2 (19.6) [16]	20.4 (23.4) [15]
		C_{max} (ng/mL)	1.57 (26.1) [16]	2.38 (27.7) [16]	2.49 (42.0) [15]
		CL_{ss}/F (L/h)	17.0 (21.1) [16]	14.5 (19.6) [16]	12.2 (23.4) [15]
		T_{max} (h)	1.27 (0.750-3.00) [16]	1.25 (0.750-3.00) [16]	1.00 (0.750-2.50) [15]
		MRT (h)	52.2 (49.1) [16]	65.2 (47.2) [16]	60.4 (52.5) [15]
		CL_R (L/h)	8.35 (15.0) [16]	NC	7.28 (17.0) [15]
		$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	38.9 (30.7) [15]
Urine	Digoxin	A_e (ng)*	0.123 (23.3) [16]	NC	0.148 (18.2) [15]
		F_e (%)*	49.2 (23.3) [16]	NC	59.4 (18.2) [15]

Abbreviations: A_e = amount excreted in urine; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve over a dosing interval; BID = twice daily; CL_R = clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CL_{ss}/F = apparent systemic clearance (steady state); CV = coefficient of variation (%); F_e = percentage of dose excreted in urine per sampling interval; max = maximum; min = minimum; MRT = mean residence time; N = number of participants; n = number of participants with valid observations; NC = not calculated; QD = once daily; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration.

* Parameter for the maximum cumulative time interval (0 to 24 hours) presented.

Treatment Sequence: 0.25 mg digoxin BID (D1) / 0.25 mg digoxin QD (D2-7) / 200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (D8-16)

Geometric mean (geometric CV) [n] statistics presented; for T_{max}, median (min-max) [n] statistics presented.

Source: LOXO-BTK-20021, Table 8

Table 2.7.2.37. Statistical Analysis of the Pharmacokinetic Parameters for Digoxin Following Multiple Doses of Digoxin Alone and with a Single Dose of Pirtobrutinib (Drug-Drug Interaction Assessment)

Matrix: Plasma; Analyte: Digoxin

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)	Within-subject CV%
AUC_{tau} (h*ng/mL)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	14.6		
	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (Test)	16	17.1	1.17 (1.11, 1.23)	8.5
AUC_{inf} (h*ng/mL)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	14.7		
	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (Test)	16	17.2	1.17 (1.11, 1.23)	8.1
C_{max} (ng/mL)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	1.57		
	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (Test)	16	2.38	1.51 (1.32, 1.73)	22.9

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve over a dosing interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); GLSM = geometric least-squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Model: ln(parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Source: LOXO-BTK-20021, Table 9

Table 2.7.2.39. Summary of the Pharmacokinetic Parameters for Pirtobrutinib Following Single and Multiple Doses of Pirtobrutinib with Multiple Doses of Digoxin

Matrix	Analyte	Parameter	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (N = 15)
Plasma	LOXO-305	AUC_{tau} (h*ng/mL)	48400 (16.3) [16]	189000 (25.8) [15]
		AUC_{inf} (h*ng/mL)	48600 (16.3) [16]	186000 (21.0) [15]
		C_{max} (ng/mL)	4530 (17.1) [16]	7530 (17.9) [15]
		CL_{ss}/F (L/h)	NC	1.89 (21.0) [15]
		T_{max} (h)	2.50 (1.00-3.00) [16]	2.50 (0.500-4.00) [15]
		MRT (h)	22.6 (18.7) [16]	30.5 (17.5) [15]
		AR_{AUC}	NC	2.19 (14.8) [15]
		$t_{1/2}$ (h)	NC	19.3 (16.9) [15]

Abbreviations: AR_{AUC} = accumulation ratio base on AUC_{tau}; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over a dosing interval; BID = twice daily; CL_{ss}/F = apparent systemic clearance (steady state); C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); MRT = mean residence time; N = number of participants; n = number of participants with valid observations; NC = not calculated; QD = once daily; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration.

Treatment Sequence: 0.25 mg digoxin BID (D1) / 0.25 mg digoxin QD (D2-7) / 200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (D8-16).

Geometric mean (geometric CV) [n] statistics presented; for T_{max}, median (min-max) [n] statistics presented.

Source: LOXO-BTK-20021, Table 12

Table 2.7.2.38. Statistical Analysis of the Pharmacokinetic Parameters for Digoxin Following Multiple Doses of Digoxin Alone and With Multiple Doses of Pirtobrutinib (Drug-Drug Interaction Assessment)

Matrix: Plasma; Analyte: Digoxin

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)	Within-subject CV%
AUC_{tau} (h*ng/mL)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	14.7		
	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (Test)	15	19.9	1.35 (1.29, 1.42)	8.1
C_{max} (ng/mL)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	1.57		
	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (Test)	15	2.44	1.55 (1.35, 1.78)	22.9
CL_R (L/h)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	8.35		
	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (Test)	15	7.33	0.878 (0.841, 0.917)	6.7

Model: ln (parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Source: LOXO-BTK-20021, Table 10

<추가제출> BCRP 수송체 기질과 상호작용에 관한 임상시험(J2N-MC-JZNW)



Table JZNW.5.4. Summary of the Pharmacokinetic Parameters of 20 mg Rosuvastatin following Administration Alone or Coadministration with 200 mg Pirtobrutinib



Table JZNW.5.5. Statistical Analysis of the Pharmacokinetic Parameters of 20 mg Rosuvastatin following Administration Alone or Coadministration with 200 mg Pirtobrutinib

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 18001 시험의 pirtobrutinib 데이터는 CL/F, Vc/F, Vp/F, Q/F 측면에서 매개변수화된 2-컴파트먼트 구조화 모델에, 흡수 전까지의 4가지 통과(transit) 컴파트먼트를 적용할 때 가장 잘 기술되었음. 임상 개발 중의 초기 popPK 분석 결과에 따라, 청소율 (CL/F, Q/F)과 분포용적 (Vc/F, Vp/F)에 대한 상대성장 스케일링 지수(allometric scaling exponent) 추정을 통해 체중을 기본 모델에 포함시켰음. 이 PK 모델에서는 체중 외에도, CL/F와 Vc/F에 대해서는 혈청 알부민이, CL/F에 대해서는 eGFR이 통계적으로 유의한 공변량으로 확인되었음
- Pirtobrutinib의 PK는 제형 (T1 vs T2), 암종 (MCL vs CLL/SLL vs 기타 NHL), 연령, 성별, 인종, 또는 경증 간

장애 (NCI 기준에 의거)의 영향을 받지 않았음

- popPK 모델 파라미터를 근거로, 악성 혈액종양 환자에서 pirtobrutinib의 평균 제거반감기는 18.8시간으로 추산되었음. 파트2 환자가 투여한 200 mg QD에서 pirtobrutinib 평균 Cmax,ss, Cmin,ss, AUC0-24,ss는 각각 6460 ng/mL(26% CV), 2260 ng/mL(65% CV), 91300 ng*h/mL(41% CV)였음
- popPK 분석 시 LOXO-BTK-18001 연구에서 총 595명의 총 4487개 평가 가능한 퍼토브루티닙 농도가 포함되어 분석됨(데이터 컷오프 2022.1.31.). 18001에서는 1상 및 2상 환자가 포함됨
- PK 데이터는 비선형 혼합 효과 모델링(NONMEM, 버전 7.4.2, Icon Development Systems, Hanover, MD)을 사용하는 집단 약동학(popPK) 방법을 사용하여 분석됨. PK는 선형 클리어런스가 있는 2구획 모델과 흡수를 위한 4개의 통과 구획이 특징임.
- 퍼토브루투닙의 평균 제거 반감기는 18.8시간으로 추정됨. 제2상 환자에서 200mg 1일 1회(QD) 용량에서 항정상태에서 투여 간격 동안 관찰된 평균 Cmax,ss는 6460ng/mL(CV 26%), Cmin,ss는 2260ng/mL(65% CV)였으며, AUC0-24,ss는 91300ng*h/mL(41% CV)였음.
- 퍼토브루티닙은 제형(초기 정제[T1]: N=210[35%], 시판 정제[T2]: N=385[65%]), 암 유형(MCL: N=140[24%], 만성 림프구성 백혈병[CLL]/소림프구성 림프종[SLL]: N=263[44%], 기타 모든 비호지킨 림프종[NHL] 환자: N=192 [32%]), 연령(범위: 27~95세), 성별, 인종에 영향은 없었음
- 경증 간장애는 영향이 없었으나, 중등도 또는 중증 간장애의 영향에 관해 명확한 결론을 도출하기에는 환자 수가 부족했음(13명 중등도(2%), 1명 중증(<1%)).
- 퍼토브루티닙은 체중(범위: 35.7~152.5kg), 신장애(정상 121명[20%], 경증 304명[51%], 중등도 166명[28%], 중증 4명[1%]), 혈청 알부민(범위: 19.0~56.5g/L)에는 영향이 나타남. 그러나 연구 18001에서 관찰된 값 범위 전체에 걸쳐 체중, 신장 기능 및 혈청 알부민의 효과는 전형적인 PK 변동성(경구 투여 후 명백한 총 신체 청소율[CL/F] 개인간 변동성[IIV] = 39.5%)에 따라 임상적으로 의미가 있는 것으로 간주되지 않음
- 시험관 내에서 BTK에 대한 IC50의 50%를 생성하는 단백질 결합 조정 약물 농도와 각 퍼토브루티닙 투여 용량의 시뮬레이션된 집단 약동학(popPK) 프로파일을 비교함으로써 다음이 입증함. ≥100 mg QD 용량에서 ≥79%의 환자가 전체 투여 간격에 걸쳐 BTK의 90% 억제를 초과하는 피르토브루티닙 농도에 도달할 것으로 예측됨. 제안된 용량인 200mg QD에서 환자의 96%가 BTK 억제율 90%를 초과할 것으로 예상되며, 환자의 63%는 전체 투여 간격에 걸쳐 BTK 억제율 96%를 초과하는 농도에 도달할 것으로 예측됨

Table 9.2. Pharmacokinetic and Covariate Parameters in Population Model

Parameter	Parameter Estimates (%SEE)		Final Model Bootstrap
	Base Model	Final Model	95% CI
Bioavailability (F, fraction, Θ1)	1 fixed	1 fixed	1 fixed
Mean transit time (MTT, h, Θ2)	1.08 (2.89)	1.08 (2.97)	(1.02, 1.14)
Clearance (CL, L/h, Θ3)	2.07 (1.93)	2.02 (1.66)	(1.96, 2.10)
Intercompartmental clearance (Q, L/h, Θ5)	8.65 (10.3)	8.38 (10.5)	(6.60, 10.7)
Central volume of distribution (Vc, L, Θ4)	33.2 (3.49)	32.8 (3.60)	(30.0, 35.4)
Peripheral volume of distribution (Vp, L, Θ6)	19.8 (5.40)	19.5 (5.49)	(17.4, 22.2)
Covariate Effects			
Allometry on CL and Q			
Body Weight (kg; Θ9)[a]	0.444 (17.7)	0.524 (11.5)	(0.386, 0.653)
Allometry on Vc and Vp			
Body Weight (kg; Θ10)[b]	0.760 (6.95)	0.785 (6.31)	(0.685, 0.881)
Covariate effects on CL			
eGFR (mL/min/1.73 m^2; Θ12)[c]	NA	0.00329 (31.0)	(0.00118, 0.00525)
Albumin (g/L; Θ11)[d]	NA	-0.677 (16.7)	(-0.915, -0.457)
Covariate effect on Vc			
Albumin (g/L; Θ13)[e]	NA	-0.513 (22.0)	(-0.759, -0.259)
Interindividual variability CV%			
MTT (Ω_2)	25.1% (29.6)	25.0% (30.7)	(17.4, 33.1%)
CL (Ω_3)	39.5% (7.10)	37.9% (7.61)	(34.8, 41.0%)
Interoccasion variability CV%			
MTT	45.9% (13.4)	45.9% (13.4)	(39.1, 52.7%)
Residual variability			
Proportional	0.208 (2.46)	0.205 (2.37)	(0.195, 0.214)

Abbreviations: ALB = serum albumin; CI = confidence interval; CL = clearance; CV = coefficient of variation; F = relative bioavailability; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MTT = mean transit time; NA = not applicable; Q = intercompartmental clearance; %SEE = percent standard error of the estimate; Vc = central volume of distribution; Vp = peripheral volume of distribution; WT=body weight at entry.

[a] CL/F=Population estimate of CL*((WT/70)**Θ9); Q/F=Population estimate of Q*(WT/70)** Θ9).

[b] V_c/F=Population estimate of Vc*((WT/70)**Θ10); Vp/F=Population estimate of Vp*((WT/70)**Θ10).

[c] CL/F= Population estimate of CL*(exp(Θ12*(eGFR-74.96)).

[d] CL/F= Population estimate of CL*((ALB/41.6)**Θ11).

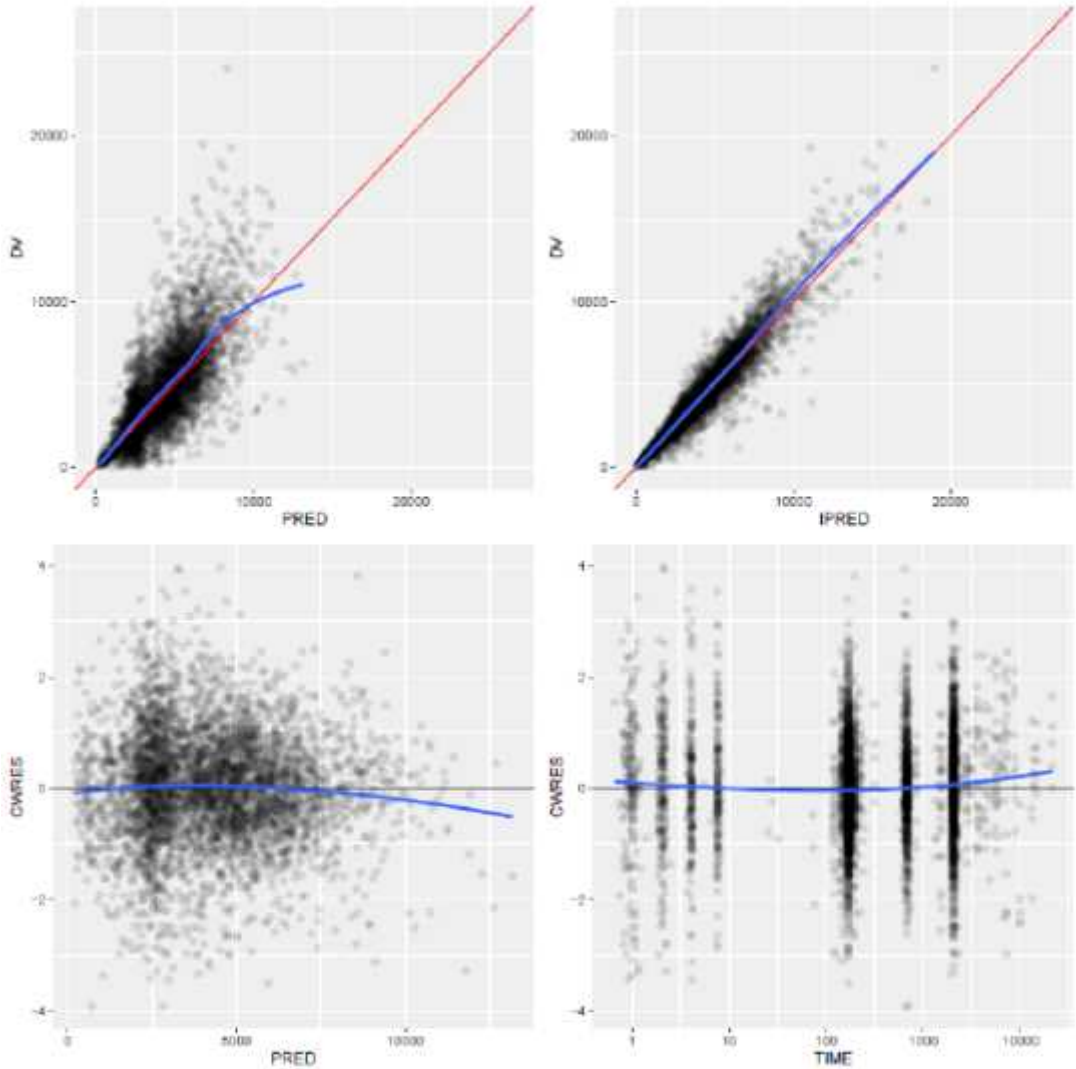
[e] V_c/F= Population estimate of Vc* ((ALB/41.6)**Θ13).

Table 10.1. **Simulated Exposures Using the Population Pharmacokinetic Model (Geometric Mean and %CV) by Study Phase and Planned Starting Dose in Study 18001**

Study Phase	Starting Dose	N	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$C_{av,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24,ss}$ (ng*h/mL)
1	25 mg QD	5	718 (13)	227 (47)	399 (28)	9590 (28)
	50 mg QD	6	1460 (23)	504 (57)	848 (38)	20300 (38)
	100 mg QD	9	3270 (20)	1240 (49)	1990 (32)	47900 (32)
	150 mg QD	20	4630 (22)	1530 (68)	2660 (37)	63800 (37)
	200 mg QD	112	6730 (23)	2470 (60)	4040 (37)	96900 (37)
	250 mg QD	25	8070 (21)	2650 (63)	4610 (37)	111000 (37)
	300 mg QD	20	9890 (32)	4100 (86)	6370 (51)	153000 (51)
2	200 mg QD	398	6460 (26)	2260 (65)	3800 (41)	91300 (41)

Abbreviations: $AUC_{0-24,ss}$ = area under the concentration versus time curve from hour 0 to 24 hours postdose at steady state; $C_{av,ss}$ = average drug concentration under steady state conditions during multiple dosing; $C_{max,ss}$ = maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum observed drug concentration during a dosing interval at steady state; CV = coefficient of variation; QD = once daily.

4.1.3.2. Relevant Diagnostic Plots



Abbreviations: CWRES = conditional weighted residual; DV = dependent variable (pirtobrutinib concentration, ng/mL); IPRED = individual predicted; PK = pharmacokinetic; PRED = population predicted; TIME = time from first dose (hr).
Blue lines represent loess fits to data.

Figure ATT.4.2. Pirtobrutinib population PK final model goodness-of-fit plots.

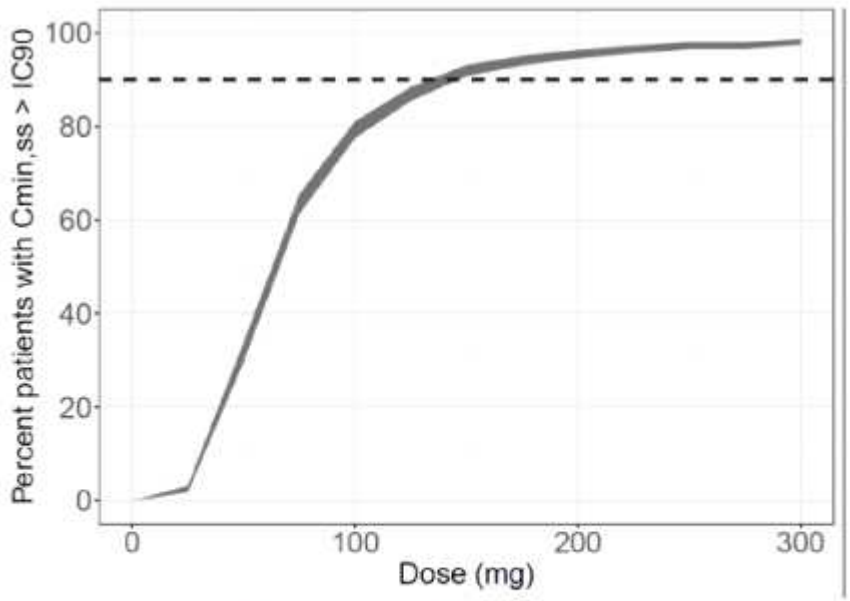
6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

[PK/PD]

- (유효성 노출-반응 관계) 25~300mg QD 범위의 시작 용량에서 달성된 노출 범위 내에서 퍼토브루티닙 노출과 효능(전체 반응률[ORR]) 사이에는 뚜렷한 관계가 존재하지 않았음. 효능 노출-반응 관계에서 통계적으로 유의미한 공변량으로 확인된 환자 요인(sMIPI, 연령, 성별 및 체중 포함)은 없었음. 투여된 각각의 pirtobrutinib 용량에 대해 시뮬레이션된 popPK 프로파일을 in vitro BTK에 대한 단백 결합율-보정된 IC50과 비교한 결과, 100 mg QD 이상 용량에서는 환자 중 79% 이상이 전체 투여간격 동안 BTK를 90% 넘게 억제할 수 있는 pirtobrutinib 농도를 달성할 것으로 예측되었음. 신청된 용량인 200 mg QD에서는 환자 중 96%가 전체 투여간격 동안 BTK를 90% 넘게 억제할 수 있는 pirtobrutinib 농도를 달성하고, 환자 중 63%는 전체 투여간격 동

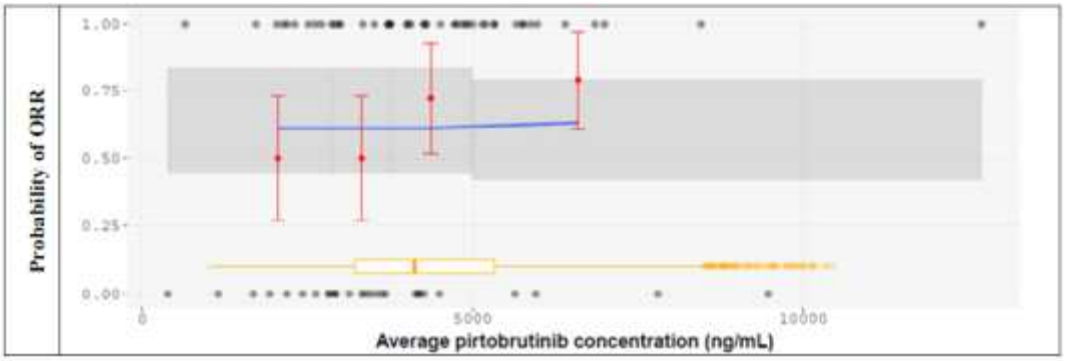
안 BTK를 96% 넘게 억제할 수 있는 pirtobrutinib 농도를 달성할 것으로 예측되었음

- (안전성 노출-반응 관계) 25mg ~ 300mg의 시작 용량에서 달성된 노출 범위 내에서 퍼토브루티닙 노출과 주요 안전성 평가변수(≥3등급 빈혈, ≥3등급 호중구감소증, ≥3등급 감염/감염 또는 모든 등급 고혈압) 사이에는 뚜렷한 관계가 존재하지 않았음. 연령, 성별, 체중은 ≥3등급 빈혈, ≥3등급 호중구감소증, ≥3등급 감염/감염 또는 모든 등급 고혈압의 위험 증가를 예측하는 인자로 확인되지 않았음
- 제안된 시작용량인 200mg QD는 의미 있는 이점 및 허용가능한 안전성 프로필과 관련이 있음. 200mg QD에서 BTK 억제는 항정상태에서 전체 투여 간격에 걸쳐 대부분의 환자(63%)에서 96%를 초과할 것으로 예상되며, 이는 약물 표적의 광범위하고 지속적인 참여를 나타냄. 시작용량 200mg QD를 기준으로 퍼토브루티닙 노출을 2배 증가시키거나 노출을 4배 감소시키는 노출 변화는 안전성이나 효능에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않음. 따라서 권장 용량인 200mg QD에서 100mg QD까지, 100mg QD에서 50mg QD까지의 내약성을 위한 용량 감량 일정은 지속적인 치료를 보장하기에 충분한 이점을 유지할 것으로 예상됨
- 임상, BTK 억제 IC90 : 830ng/mL
  - BTK 억제 IC50 [8.8nM (in vitro, wild type BTK-expressing HEK293 cells)]에 혈장단백 결합율(Fu=0.037)등 반영하여 산출된 값
- popPK 모델에 따른 예측(2000명 환자로 시뮬레이션 추정)
  - 100mg QD 이상 투여시 79% 환자가 BTK 억제 IC90 도달
  - 200mg QD 투여시 96% 환자가 BTK 억제 IC90 도달
  - 환자의 63%는 전체 투여기간 동안 BTK 억제율을 96% 초과하는 농도 도달 예측



Dotted line represents 90% of patients, and the shaded areas correspond to the 95% confidence intervals.
Source: LOXO-305-DMPK-081, Figure 10.1

Figure 2.7.2.12. Simulated proportion of Study 18001 patients achieving minimum concentrations of pirtobrutinib which exceed 90% BTK inhibition.



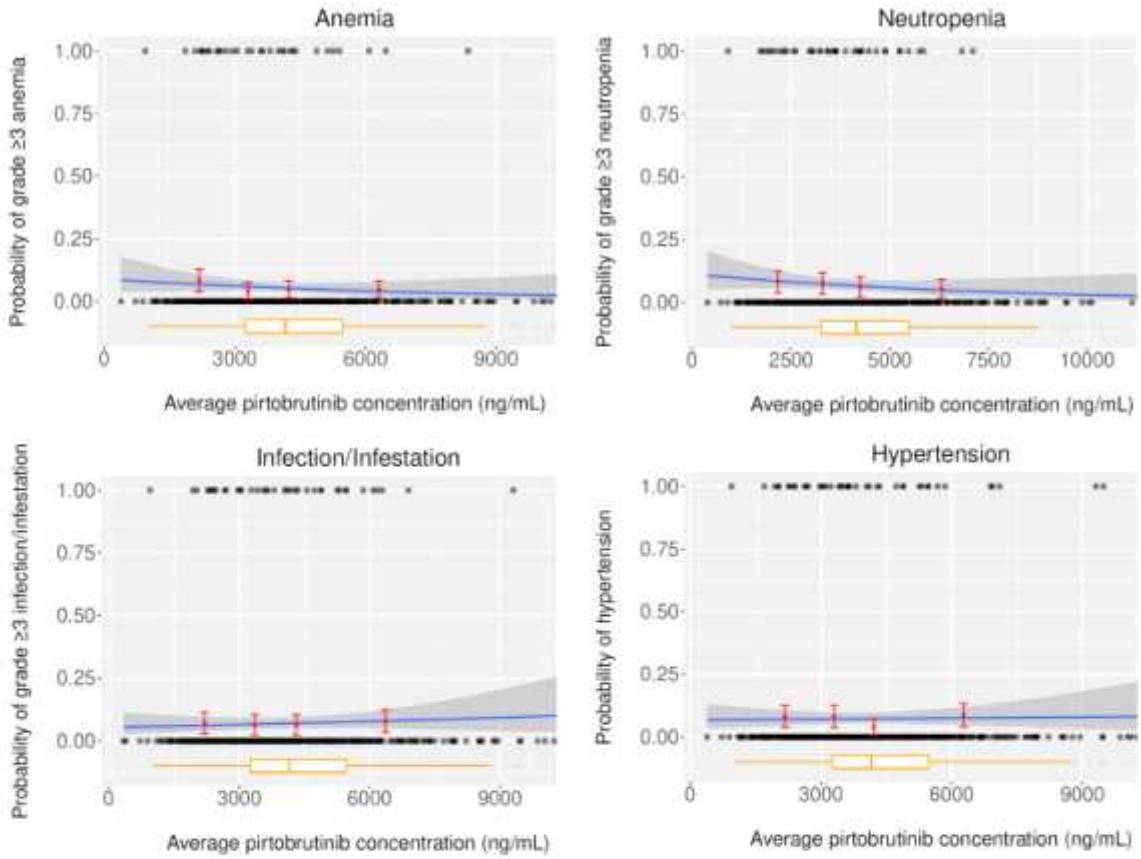
Abbreviations: CI = confidence interval; MCL = mantle cell lymphoma; ORR = overall response rate; PAS = Primary Analysis Set.
Solid blue lines and grey shaded areas are the logistic regressions and 95% CIs of the predicted probability of ORR. Black open circles reflect the observed ORR in pirtobrutinib treated patients. The observed response rate (red circles) and 95% CI (red error bars) of each exposure quartile are plotted versus concentration. Yellow box plots represent the 25th, 50th, and 75th percentiles of predicted average pirtobrutinib concentration for a 200 mg dose. Whiskers represent 1.5 times the interquartile range.Source: LOXO-305-DMPK-081, Figure 9.3

Figure 2.7.2.13. Exposure-response relationship for pirtobrutinib and ORR in patients with MCL PAS in Study 18001.

Table 2.7.2.15. Parameter Estimates from Logistic Regression Model for Efficacy

Parameter Description	Estimate (%SEE)	Probability of ORR
Parameter for LOGIT[a]	0.533 (45.4)	0.63

Abbreviations: ORR = overall response rate; SEE = standard error of the estimate.
[a] L = EXP(LOGIT)/(1+EXP(LOGIT))Source: LOXO-305-DMPK-081, Table 9.3



Abbreviations: CI = confidence interval; OMTSAS = Overall Monotherapy Safety Analysis Set; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Solid blue lines and grey shaded areas are the logistic regressions and 95% CIs of the predicted probability of TEAE. Black open circles reflect the observed TEAEs in pirtobrutinib treated patients. The observed response rate (red circles) and 95% CI (red error bars) of each exposure quartile are plotted versus concentration. Yellow box plots represent the 25th, 50th, and 75th percentiles of predicted average pirtobrutinib concentration for a 200-mg dose. Whiskers represent 1.5 times the interquartile range.
Source: LOXO-305-DMPK-081, Figure 9.4

Figure 2.7.2.14. Exposure-response relationship for pirtobrutinib and TEAE in OMTSAS patients in Study 18001.

Table 2.7.2.16. Parameter Estimates from Logistic Regression Models for Safety

Parameter Description	Estimate (%SEE)	Probability of AE Incidence
Anaemia Model		
Parameter for LOGIT[a]	-2.85 (6.39)	0.05
Neutropenia Model		
Parameter for LOGIT[a]	-1.50 (7.13)	0.18
Infection/Infestation Model		
Parameter for LOGIT[a]	-1.93 (6.58)	0.13
Hypertension Model		
Parameter for LOGIT[b]	-2.80 (8.43)	0.16[c]
Effect of CLL/SLL cancer type	1.12 (26.0)	

Abbreviations: AE = adverse event; CLL = chronic lymphocytic leukaemia; L = the likelihood of Grade ≥3 anaemia, Grade ≥3 neutropenia or Grade ≥3 infection/infestation, or any grade hypertension; MCL = mantle cell lymphoma; NHL = Non-Hodgkin's lymphoma; SLL = small lymphocytic lymphoma.

Note: I1 = binary indicator for cancer type (0 = MCL or NHL, 1 = CLL/SLL).

[a] L = EXP(LOGIT)/(1+EXP(LOGIT)).

[b] LOGIT = -2.80 + I1*1.12
L = EXP(LOGIT)/(1+EXP(LOGIT)).

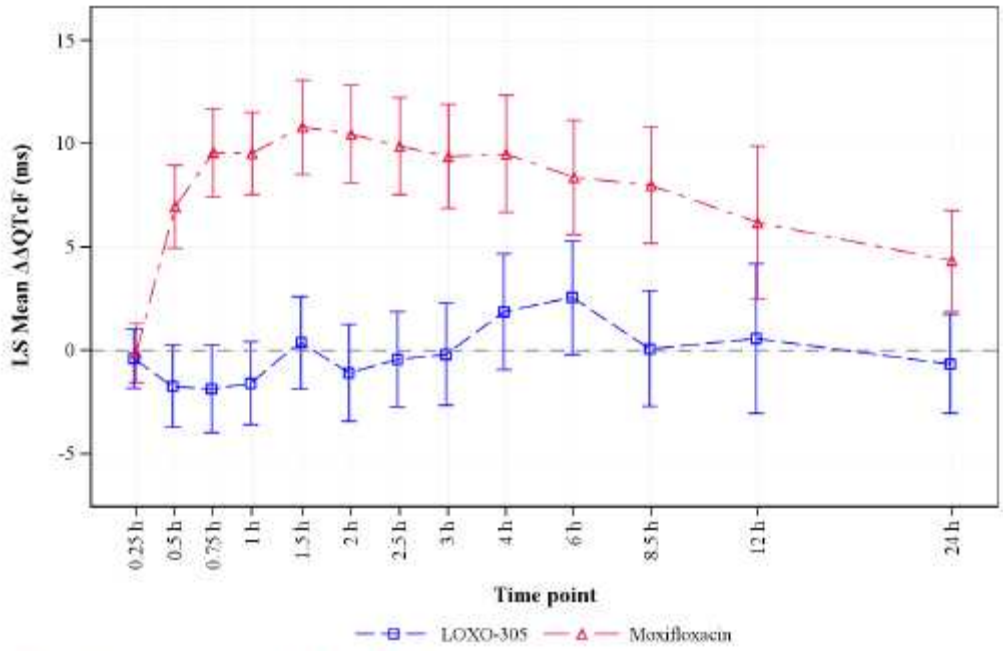
[c] Calculation based on CLL/SLL cancer type.

Source: LOXO-305-DMPK-081, Table 9.4

[QT/QTc]

- LOXO-BTK-20011 시험에서 pirtobrutinib 900 mg 단회투여는 이 시험의 ECG 파라미터에 임상적 관련성이 있는 효과를 미치지 않았고, 농도-QTc 분석 결과, 최대 25100 ng/mL에 이르는, 관찰된 pirtobrutinib 혈장 농도 전체 범위에 걸쳐 10 msec를 초과하는 △△QTcF 효과는 배제할 수 있었음. 이 결과 QT 정밀평가(TQT) 시험에서 음성인 결론으로 Pirtobrutinib 노출량과 QTc 간격 사이에 상관관계는 존재하지 않았음. 시험 용량은 신청된 용량인 200 mg QD 투여 후 달성되는 정상 상태의 예상 농도의 약 2배에 해당함

Figure 10: Placebo-corrected Change from Baseline QTcF (ΔΔQTcF) Across Timepoints for Protocol LOXO-BTK-20011



Source: Cardiac Safety Report (Appendix 16.2.5.4)
Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; ΔQTcF = change from baseline QTcF; ΔΔQTcF = placebo-corrected change from baseline QTcF.
LS mean and 90% CI based on a linear mixed-effects model: ΔQTcF = Time+Treatment+Time×Treatment+Baseline QTcF. An unstructured covariance structure was used to specify the repeated measures (time within subject).

[권장 용법용량]

- RP2D인 200 mg QD는 제1상 18001 시험 종료 시점에 확보되었던 PK, 안전성, 항암 활성 데이터를 기반으로 확립되었음. 이 투여법은 제2상 시험의 모든 환자를 위한 시작용량으로 선정되었으며 이후 pirtobrutinib를 단독투여한 악성 혈액종양 환자에서 허용 가능한 안전성 프로파일이 확인됨과 동시에, MCL 환자 집단에는 의미 있는 유익성을 제공할 수 있음이 입증되어 왔음. 200 mg QD 투여법은 pirtobrutinib의 상업적 용량용법으로 신청되었음. Pirtobrutinib의 각 투여량별로 시뮬레이션된 popPK 프로파일을 in vitro에서 단백질 결합율-보정된 BTK에 대한 IC50과 비교한 결과, 100 mg QD 이상 용량으로 pirtobrutinib을 투여하면 환자 중 79% 이상은 전체 투여간격에 걸쳐 90%가 넘는 BTK 억제가 발생하는 농도를 달성할 것으로 예상되었음. RP2D이자 신청된 상업적 시작용량인 200 mg QD를 투여하면 환자 중 63%는 전체 투여간격 (24시간)에 걸쳐 96%가 넘는 BTK 억제가 발생하는 농도를 달성할 것으로 예상됨. 따라서 신청된 시작용량인 200 mg QD는 환자가 집중적이고 지속성 있는 BTK 억제를 경험할 수 있도록 하여 치료적 유익성 달성이 예상됨. 노출-반응 분석에 따르면, pirtobrutinib의 치료적 허용범위(therapeutic window)는 넓은 것으로 확인되었음. 18001 시험에서 평가된 평균 용량 범위에 걸쳐(25 mg QD: 평균 Cav,ss = 399 ng/mL; 300 mg QD: 평균 Cav,ss = 6370 ng/mL), pirtobrutinib의 안전성 프로파일의 변화는 발견되지 않았음. MCL 환자 중 다수는 50 mg-300 mg QD 용량 범위에 상응하는 평균 농도에서 치료에 반응을 나타냈음(평균 Cav = 각각 848 ng/mL 및 6370 ng/mL). 제2상 시험에서 200 mg QD를 투여한 환자에서 예측된 평균 Cav,ss 3800 ng/mL를 감안하면, 이 광범위한 유효 농도 범위는 신청 시작용량인 200 mg QD를 투여한 평균 환자 농도의 약 1/4배 - 2배에 해당함. 따라서 신청 시작용량 200 mg QD는 유효하고 안전한 용량을 나타내며, 안전성이나 치료 혜택에 예상되는 변화 없이 광범위한 내인성/외인성 요인(예: 신장애, CYP3A 조절제)을 수용할 수 있는 유연성을 제공하므로, pirtobrutinib의 용량 조절은 필요하지 않음
- 노출-반응 관계에 의하면 광범위한 pirtobrutinib 노출은 MCL 환자에서 내약성이 양호하고 의미 있는 유익성을 제공함. 노출이 4배 감소하거나 2배 증가하더라도 안전하고 효과적인 pirtobrutinib 농도가 유지될 것으로

예상됨. 따라서 환자를 위한 지속적 투여를 보장하고 충분한 유익성을 유지하기 위해서 내약성을 고려하여 신청 시작용량 200 mg QD로부터 100 mg QD로, 100 mg QD로부터 50 mg QD로 감량할 것이 예상됨. 마찬가지로, pirtobrutinib 노출을 200 mg QD 시작용량에서 최대 2배까지 증가시키거나 최대 1/4배까지 감소시키는 내인성/외인성 요인들의 경우, pirtobrutinib의 용량 조정 필요 없이 관리 가능할 것으로 예상됨

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 핵심임상시험 1건: LOXO-BTK-18001(1/2상)
  - 이전 치료 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 (CLL/SLL) 또는 비-호지킨 림프종 (NHL) 환자를 대상으로 하는 경구 LOXO-305의 제 1/2 상 시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. [LOXO-BTK-18001(Study 18001, BRUIN)] 이전 치료 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 (CLL/SLL) 또는 비-호지킨 림프종 (NHL) 환자를 대상으로 하는 경구 LOXO-305의 제 1/2 상 시험 (데이터컷오프: 2022.1.31.) 진행중				
1/2상	(10 개국 57 개 시험기관) 이전 치료 경험이 있는 CLL/SLL 또는 NHL 환자 725명	피토브루티닙: 필름코팅정, 제 1 상에서는 용량 배정에 따른 용량으로, 그리고 제 2 상 및 1b 상에서는 RP2D에서 QD 투여 피토브루티닙의 총 1 일 용량 (모두 QD로 투여됨) (1상) 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg 및 300 mg (2상) 25 mg 또는 100 mg 베네토클락스: 시판 베네토클락스® 정제, 10 mg, 50 mg, 및 100 mg 함량. 리툭시맙: 정맥 내 (IV) 주입으로 투여되는 시판 리툭시맙, 100 mg/10 mL 및 500 mg/50 mL 바이알.	유효성, 안전성	<유효성> • (1차) IRC 평가에 따른 ORR은 57.8%(90명 중 52명, 95% CI: 46.9%, 68.1%)로 유의미한 유익성 확인함. 95% CI의 하한은 46.9%였으며 추정된 ORR과 관련한 20% 목표치를 초과함 - 시험자 평가에 따른 ORR은 52.2%(90명 중 47명, 95% CI: 41.4, 62.9%)이었으며, IRC와 시험자 평가 간의 일치율은 90.8%(95% CI: 81.0, 96.5%)이었음. - IRC 평가에 따른 중앙값 DOR은 21.59개월(95% CI: 7.46개월, [NE])이었으며, 시험자의 평가에 따른 중앙값DOR은 11.93개월(95% CI: 5.55개월, NE)이었음. 2차평가변수(PAS군) - IRC 평가에 따른 중앙값 TTR: 1.84개월 - IRC 평가에 따른 중앙값 PFS: 7.36개월(95% CI: 5.23, 12.45개월) - KM 추정치로 무진행이 될 확률은 IRC 평가에 따라 9개월째에 44.7%(95% CI: 32.5, 56.1%)였고 12개월째에 40%(95% CI: 27.7, 52.0%) - IRC 평가에 따른 중앙값 OS: 추정 불가능(95% CI: 14.75, NE). 16.56개월의 중앙값 추적관찰 기간 후에 90명 중 사망 30건(33.3%) 관찰 <안전성> OMTSAS분석군 - 가장 흔한 TEAE(15% 이상의 환자)는 피로(26.3%), 설사(22.1%), 타박상(19.0%)으로 대부분 저등급이었으며 2등급보다 1등급이 더 흔했음 - 환자 340명(46.9%)은 3등급이나 4등급 AE를 1건 이상 나타냈으며, 환자 245명(33.8%)은 AE의 가장 심한 중증도가 3등급이었고 95명(13.1%)은 AE의 가장 심한 중증도가 4등급이었음 - SAE: 모든 인과관계 및 중증도의 가장 일반적인 SAE(1%를 넘는 환자에서 일어남)는 폐렴(34명[4.7%]), COVID-19 폐렴(28명[3.9%]), COVID-19(17명[2.3%]), 열성 호중구감소증(13명[1.8%]), 빈혈(12명[1.7%]), 발열(11명[1.5%]), 패혈증(11명[1.5%]), 그리고 급성 신장 손상(10명[1.4%])이었음 - 퍼토브루티닙과 관계가 있다고 가장 자주 여겨진 SAE는 열성 호중구감소증 및 폐렴(각각 1.1%)이었으며 OMTSAS,

				MSAS와 CSAS 가운데 주목할 만한 SAE의 발생률 차이는 없었음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(1) 시험기관

- 시험기관: 57개 기관, 10개국 참여 (미국, 프랑스, 이탈리아, 폴란드, 영국, 스웨덴, 스위스, 오스트렐리아, 일본, 한국)
- 시험기간: 2019.03.15 – 진행중 (데이터 마감일 2022.01.31.)

(2) 시험목적

(1상)

- 1차 목표: 이전에 치료받은 만성 림프구성 백혈병/소림프구 림프종(CLL/SLL) 및 B 세포 비호지킨 림프종(NHL) 환자에서 경구 LOXO-305 의 최대 내약 용량(MTD)/제 2상 권장 용량(RP2D)을 확인
- 2차 목표:

- 급성 및 만성 독성을 포함하여 LOXO-305 의 안전성 프로파일 및 내약성 평가
- LOXO-305 의 약동학(PK) 특성을 규명
- CLL(iwCLL 2018, (Hallek, Cheson et al. 2018, 부록 C)) 및 발덴스트룀 거대글로불린혈증(WM)(IWWM8, 부록 D (Leblond, Kastritis et al. 2016))에 대한 국제 워크숍 가이드라인, 외투세포 림프종(MCL), 변연부 림프종(MZL), 소림프구 림프종(SLL) 및 기타 NHL 에 대한 루가노 치료 반응 기준(Lugano 2014, 부록 E (Cheson, Fisher et al. 2014)) 또는 종양 유형에 적절한 다른 기준에 따라 시험자가 평가한 대로 전체 반응률(ORR)을 근거로 LOXO-305 의 예비항종양 활성을 평가

(2상)

- 1차 목표: 독립 검토위원회(IRC) 평가 ORR 을 근거로 LOXO-305 의 예비 항종양 활성을 평가
- 2차 목표:

- 시험자 평가 ORR
- 시험자 및 IRC 가 평가 최상의 전체반응(BOR)
- 시험자 및 IRC 가 평가 반응지속기간(DOR)
- 시험자 및 IRC 가 평가 무진행 생존(PFS)
- 전체 생존(OS)
- LOXO-305 의 안전성 프로파일 및 내약성 확인
- LOXO-305 의 PK 특성 규명

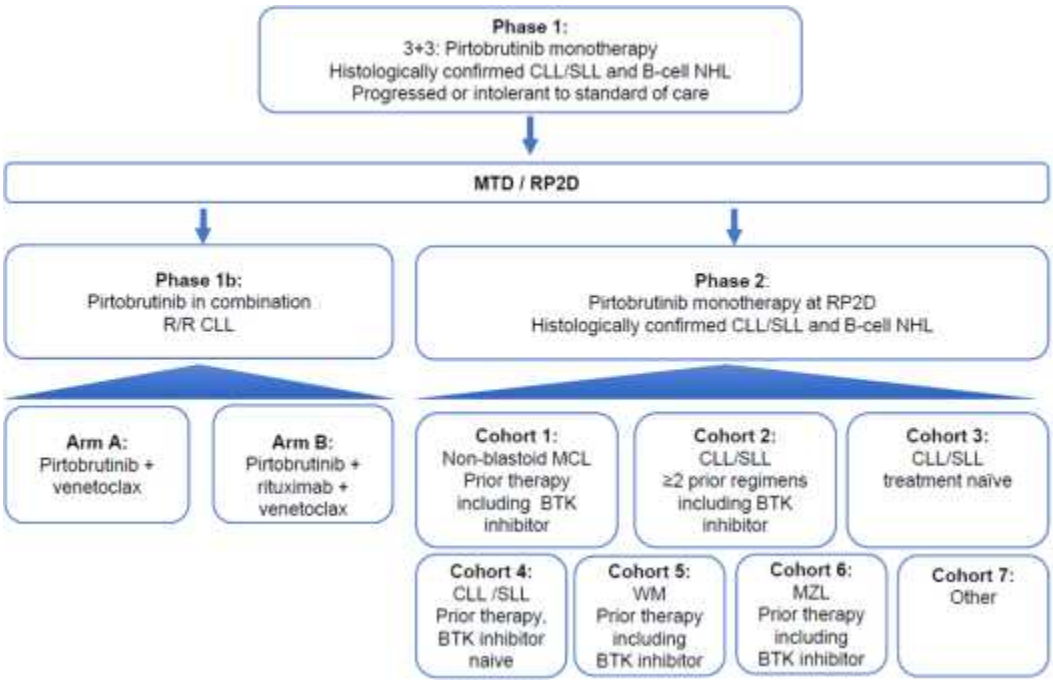
(3) 시험디자인

- 용법용량

- (1상) LOXO-305 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300mg QD, 경구
- (2상) LOXO-305 200mg QD, 경구

- 재발성/불응성 맨틀세포 림프종(MCL) 환자 대상 공개, 다기관, 다국가, 제1/2상 시험
- (투여방법 및 투여 기간) 1상 용량 증량에서 환자는 적격성 승인 시 용량 수준 할당. 200mg QD의 RP2D가 지정된 후 이전 용량 감소 후 재증량은 허용되지 않음
- (치료기간) 질병의 증상이 진행되거나 예기치 못한 독성의 발생까지 치료를 진행

<Study Schema>



(4) 선정기준

(Phase 1 Dose Escalation and Expansion and Phase 2)

- 병용하거나 순차적으로 투여된 ≥ 2 가지의 이전 표준 치료 요법에 실패했거나 불내성이거나, 또는 1차 요법으로서 BTK 억제제 승인 시 한 가지의 이전 BTK 포함 요법을 받은 조직학적으로 확인된 B 세포 악성종양(예: CLL/SLL, WM, NHL).
- 용량 증량 및 DLT 평가 중 투여 전 C1D1 또는 C1D1의 7일 이내에 다음으로 정의되는 적절한 혈액학적 상태, 또한 제외 기준 8번 항목 참조:
  a. 절대 호중구 수(ANC) ≥ 0.75 × 109; 조혈 손상으로 간주되는 골수 침범이 문서화되어 있는 경우, 이 한계값 미만인 환자를 등록할 수 있다.
  b. 수혈 지지요법이 필요하지 않은 혈소판 수 ≥ 50 × 109; 조혈 손상으로 간주되는 골수 침범이 문서화되어 있는 경우, 이 한계값 미만인 환자를 등록할 수 있다.
  c. 수혈 지지요법 또는 성장인자가 필요하지 않은 헤모글로빈(Hb) ≥ 8 mg/dL; 조혈 손상으로 간주되는 골수 침범이 문서화되어 있는 경우, 이 한계값 미만인 환자를 등록할 수 있다.
  d. 환자는 수혈 지지요법에 반응성이어야 한다. 수혈 지지요법에 불응성인 환자는 적합하지 않다.

(Phase 2)

- 코호트 1 MCL: 병리학적으로 비아구성 MCL로 진단되며 사이클린 D1 또는 염색체 전위 t(11;14) 과발현 확인, 이전에 BTK 억제제 함유 요법으로 치료 경험이 있음
- 코호트 2: BTK 억제제 포함 요법을 포함하여 2 가지 이상의 이전 요법을 받은 CLL/SLL 환자
- 코호트 3: 이전 요법을 받지 않은 CLL/SLL 환자.
- 코호트 4: 이전 요법을 받은 BTK 억제제 무경험 CLL/SLL 환자.
- 코호트 5: 이전 BTK 억제제 포함 요법을 받은 발덴스트룀 거대글로불린혈증(WM) 환자
- 코호트 6: 이전 BTK 억제제 포함 요법을 받은 변연부 림프종(MZL) 환자.
- 코호트 7: 코호트 1~6 에 달리 명시되지 않은 CLL/SLL 또는 NHL. CLL/SLL 또는 NHL, 리히터 형질전환 또는 형질전환된 저등급 NHL, 아구성 MCL, 그리고/또는 CNS 침범 또는 원발성 중추신경계(CNS) 림프종의 병력이 있는 환자를 포함함

시험 18001의 제1상 및 제2상, 코호트	
Phase 1 Pirtobrutinib Monotherapy Dose Escalation and Expansion	
Dose Level Cohorts	CLL/SLL or NHL patients (25, 50, 100, 150, 200, 250, or 300 mg QD)
Phase 2 Pirtobrutinib Monotherapy	
Cohort 1	Nonblastoid MCL patients treated with a prior BTK-inhibitor containing regimen
Cohort 2	CLL/SLL patients treated with 2 or more prior regimens, including a BTK inhibitor-containing regimen
Cohort 3	CLL/SLL patients with no prior therapy
Cohort 4	CLL/SLL patients treated with prior therapy, BTK inhibitor-naïve
Cohort 5	WM patients treated with a prior BTK inhibitor-containing regimen
Cohort 6	MZL patients treated with a prior BTK inhibitor-containing regimen
Cohort 7	Defined as CLL/SLL or NHL not otherwise specified in Cohorts 1 through 6, inclusive of CLL/SLL, Richter's transformation, or low-grade NHL with transformation, blastoid MCL, and/or patients with history of CNS involvement or primary CNS lymphoma. In the event the Sponsor electively closes Cohorts 2 through 4 prior to completion, patients with CLL/SLL who are ineligible to participate in or unable to access late phase studies of pirtobrutinib may be eligible to enroll in this cohort. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is excluded. Patients enrolling to Cohort 7 must have received one or more prior therapies or have no available approved therapy with demonstrated clinical benefit. MCL without prior BTK inhibitor treatment is excluded.
Phase 1b Pirtobrutinib Combination Therapy	
Arm A	R/R CLL/SLL patients, pirtobrutinib + venetoclax
Arm B	R/R CLL/SLL patients, pirtobrutinib + venetoclax + rituximab

(공통)

- 만 18세 이상
- 정상 혈액응고기능(aPTT 또는 PTT와 PT 또는 INR 1.5 × ULN 이하)
- 적절한 간기능

a. ALT 또는 AST ≤2.5 × ULN 또는 문서화된 간 전이가 있는 상태에서 ≤5 × ULN.

b. 총 빌리루빈 ≤1.5 × ULN 또는 문서화된 간 전이 및/또는 길버트병이 있는 상태에서 ≤3 × ULN. 총 빌리루빈이 >1.5 × ULN 인 경우에는 이후 직접/간접 또는 결합/비결합 빌리루빈 검사를 실시해야 하며 명시된 매개변수를 충족해야 함. 용혈 및/또는 길버트 증후군이 있는 환자의 경우, 비결합/간접 빌리루빈이 <5 × ULN 이고 결합/직접 빌리루빈이 <3 ×ULN 인 경우 등록

- 적절한 신기능(크레아티닌 청소율 ≥ 30 mL/분)
- 투여기간 및 시험약 마지막 투여 후 6개월 동안 피임

(5) 제외기준

- BTK 억제제로 이전 치료 시 대출혈 증례를 경험한 환자.

참고: 대출혈은 다음 특징들 중 하나 이상을 가진 출혈로 정의된다: 혈류역학 저하의 징후 또는 증상이 있는 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 출혈, 최소 데시리터당 2 g 의 헤모글로빈 수치 감소와 연관된 출혈, 또는 중요 부위 또는 장기의 출혈(예: 후복막, 관절내, 심낭, 경막외 또는 두 개내 출혈 또는 구획증후군을 동반한 근육내 출혈).

- 최소 2/3 의 연속 심전도(ECG)에서 > 470 msec 의 심박수 보정 QT 간격(QTcF) 연장, 그리고 스크리닝 동안 모든 3 회 ECG 에서 > 470 msec 의 평균 QTcF.
- 협심증, 심근경색 병력등 유의한 심혈관 질환자
- 강력한 CYP3A4 억제제 또는 유도제 및/또는 P-gp 억제제 투여자
- 임신 또는 수유

(6) 용량조절

- 계획서 상에서 독성에 따른 용량조절을 하게 되어 있음

(7) 분석군

- 유효성 평가

- ORR 평가는 종양 타입에 따라 적절한 IWCLL, IWWM, Lugano criteria, IWCNSL 기준으로 평가함. ORR 평가는 2-sided 95% CI로 함. MCL에 대한 ORR 평가는 Lugano criteria에 따름

- (유효성 분석군)

분석세트	분석세트 정의	환자 수
PAS	스크리닝 당시 얻어진 현지의 병리학 보고서에 근거하는 MCL로 확인된 진단 및 알려진 활동성 CNS 침범이 없음. 이전 BTK 억제제 포함 요법으로 치료를 받음. CT에 따라 1.5cm를 넘는 LDi나 1.0cm를 넘는 림프절 외 부위로 정의된 시험자가 결정한 방사선 촬영술로 평가할 수 있는 적어도 한 군데의 질환 부위. 퍼토브루티닙 단독요법 투여를 1회 이상 받음.	90
SAS1	PAS 적격성 기준을 충족하지만 자료 마감일자까지 90번째 PAS 환자 후에 등록되었던 MCL 환자.	46
SAS2	이전 BTK 억제제 포함 요법으로 치료를 받았지만 나머지 PAS 기준 중 적어도 하나를 충족하지 않는 MCL 환자.	14
SAS3	이전 BTK 억제제 포함 요법으로 치료를 받지 않았던 MCL 환자.	14
제2상	제2상 환자만을 포함하는 PAS의 하위군	56

BTK=Bruton's tyrosine kinase(브루톤형 티로신 키나아제), CNS=central nervous system(중추신경계), CT=computed tomography(컴퓨터 단층촬영), LDi=lymph node longest diameter(림프절 최장 직경), MCL=mantle cell lymphoma(외투세포 림프종), PAS=primary analysis set(일차 분석세트), SAS=supplementary analysis set(추가 분석세트).

- 안전성 평가

- (안전성 분석군)

분석세트	분석세트 정의	환자 수
OMTSAS (전체 단독요법 안전성 분석세트)	시험 18001에 등록되었으며 자료 마감일자 현재 퍼토브루티닙 단독요법 투여를 1회 이상 받았던 CLL/SLL 환자, MCL 환자 및 다른 NHLa 환자 모두	725
MSAS (MCL 안전성분석세트)	시험 18001에 등록되었으며 자료 마감일자 현재 퍼토브루티닙 단독요법 투여를 1회 이상 받았던 MCL 환자 모두	164
CSAS (CLL/SLL안전성분석세트)	시험 18001에 등록되었으며 자료 마감일자 현재 퍼토브루티닙 단독요법 투여를 1회 이상 받았던 CLL/SLL 환자 모두	311

OMTSAS; Overall Monotherapy Safety Analysis Set, MSAS; MCL Safety Analysis Set, CSAS; CLL/SLL Safety Analysis Set

CLL=chronic lymphocytic leukaemia(만성 림프구성 백혈병), DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma(미만성 거대 B세포 림프종), FL=follicular lymphoma(소포림프종), MCL=mantle cell lymphoma(외투세포 림프종), MZL=marginal zone lymphoma(변연부 림프종), NHL=non-Hodgkin lymphoma(비호지킨 림프종), SLL=small lymphocytic lymphoma(소림프구성 림프종), WM=Waldenström's macroglobulinaemia(발덴스트롬 마크로글로불린혈증).

a다른 NHL에는 DLBCL, MZL, 리히터 형질변환, FL 및 WM이 포함되어 있다.

2) 유효성 평가

(1) 분석군

- 자료 마감일: 2022년 1월 31일

분석세트	분석세트 정의	환자 수
PAS	스크리닝 당시 얻어진 현지의 병리학 보고서에 근거하는 MCL로 확인된 진단 및 알려진 활동성 CNS 침범이 없음.	90

	이전 BTK 억제제 포함 요법으로 치료를 받음.	
	CT에 따라 1.5cm를 넘는 LDi나 1.0cm를 넘는 림프절 외 부위로 정의된 시험자가 결정한 방사선 촬영술로 평가할 수 있는 적어도 한 군데의 질환 부위.	
	퍼토브루티닙 단독요법 투여를 1회 이상 받음.	
SAS1	PAS 적격성 기준을 충족하지만 자료마감일까지 90번째 PAS 환자 후에 등록되었던 MCL 환자.	46
SAS2	이전 BTK 억제제 포함 요법으로 치료를 받았지만 나머지 PAS 기준 중 적어도 하나를 충족하지 않는 MCL 환자.	14
SAS3	이전 BTK 억제제 포함 요법으로 치료를 받지 않았던 MCL 환자.	14
제2상	제2상 환자만을 포함하는 PAS의 하위군	56

BTK=Bruton's tyrosine kinase(브루톤형 티로신 키나아제), CNS=central nervous system(중추신경계), CT=computed tomography(컴퓨터 단층촬영), LDi=lymph node longest diameter(림프절 최장 직경), MCL=mantle cell lymphoma(외투세포 림프종), PAS=primary analysis set(일차 분석세트), SAS=supplementary analysis set(추가 분석세트).

- 표본 크기 선정시 고려사항

- (Cohort 1) 65명의 표본 크기는 추정된 ORR 40% 이상, 양측 95% 정확 이항 CI의 하한값이 20% 초과를 달성하는 데 약 92% 검정력을 제공할 것으로 예측. 미 FDA 사전 미팅시 90명으로 증가하도록 조정됨
- (Cohort 7) 코호트 1의 선정 기준을 충족하지 않은 MCL 환자(예를 들어 아구성, CNS 침범, 측정 불가능한 질환이나 이전에 BTKi 치료를 받지 않음)가 포함되어 있음. 진단기준 반응률이 20% 미만인 경우 등록 중단할 계획임.

(2) 환자 분포

- 1회 이상 퍼토브루티닙 투여 MCL 환자: 164명
  - 퍼토브루티닙 치료 중단 경험이 있는 환자: 109명(66.5%)
    * 중단의 가장 큰 원인은 암의 진행이었음

	PAS (N = 90)	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)	Total (N = 164)
Pirtobrutinib Treatment Status, n (%)					
Subjects Treated	90	46	14	14	164
Subjects continuing to receive pirtobrutinib	18 (20.0)	22 (47.8)	5 (35.7)	10 (71.4)	55 (33.5)
Subjects discontinued from pirtobrutinib treatment	72 (80.0)	24 (52.2)	9 (64.3)	4 (28.6)	109 (66.5)
Progressive disease	49 (54.4)	20 (43.5)	7 (50.0)	2 (14.3)	78 (47.6)
Adverse events	11 (12.2)	1 (2.2)	0	1 (7.1)	13 (7.9)
Requirement for alternative treatment in the opinion of the Investigator	3 (3.3)	0	1 (7.1)	0	4 (2.4)
Withdrawal of consent by the patient	2 (2.2)	0	1 (7.1)	0	3 (1.8)
Death	5 (5.6)	2 (4.3)	0	0	7 (4.3)
Other	2 (2.2)	1 (2.2)	0	1 (7.1)	4 (2.4)

(3) 인구통계 및 질병 특성

① 인구통계

- 유의한 인구 통계학적 차이는 없음
  - 연령 중앙값(70.0세)
  - 성별: 남성(128명 [78.0%]) > 여성
  - 인종: 백인(129명[78.7%]) > 아시아인 > 기타 인종
  - 지역: 미국(103명[62.8%]) > 유럽 36명 > 호주 9명
    ※ 한국인 6명 참여

분석군별 MCL 환자

	PAS (N = 90)	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)	Total (N = 164)
Age at Enrolment (years)					
Median	70.0	72.0	66.5	67.0	70.0
Range	46, 87	54, 88	50, 85	60, 86	46, 88
Sex, n (%)					
Male	72 (80.0)	34 (73.9)	12 (85.7)	10 (71.4)	128 (78.0)
Female	18 (20.0)	12 (26.1)	2 (14.3)	4 (28.6)	36 (22.0)
Region, n (%)					
North America	68 (75.6)	19 (41.3)	11 (78.6)	5 (35.7)	103 (62.8)
United States	68 (75.6)	19 (41.3)	11 (78.6)	5 (35.7)	103 (62.8)
Europe	13 (14.4)	14 (30.4)	2 (14.3)	7 (50.0)	36 (22.0)
France	1 (1.1)	0	0	3 (21.4)	4 (2.4)
Italy	3 (3.3)	5 (10.9)	0	0	8 (4.9)
Poland	4 (4.4)	5 (10.9)	0	3 (21.4)	12 (7.3)
United Kingdom	5 (5.6)	4 (8.7)	2 (14.3)	1 (7.1)	12 (7.3)
Australia	6 (6.7)	3 (6.5)	0	0	9 (5.5)
Asia	3 (3.3)	10 (21.7)	1 (7.1)	2 (14.3)	16 (9.8)
Japan	2 (2.2)	7 (15.2)	0	1 (7.1)	10 (6.1)
South Korea	1 (1.1)	3 (6.5)	1 (7.1)	1 (7.1)	6 (3.7)

② 베이스라인 질병 특성

- PAS 환자군과 전체 MCL 집단의 질병 특성은 유사하였음

	PAS (N = 90)	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)	Total (N = 164)
ECOG Score at Baseline, n (%)					
0	61 (67.8)	20 (43.5)	11 (78.6)	5 (35.7)	97 (59.1)
1	28 (31.1)	24 (52.2)	3 (21.4)	8 (57.1)	63 (38.4)
2	1 (1.1)	2 (4.3)	0	1 (7.1)	4 (2.4)
Time Since Initial Diagnosis of Primary Cancer to First Pirtobrutinib Dose (months)					
n	89	46	14	14	163
Median	70.34	70.83	82.38	61.22	72.38
Range	4.5, 183.7	6.6, 209.6	22.6, 199.1	10.0, 159.2	4.5, 209.6
Ann Arbor Staging for Lymphoma, n (%)					
Stage I	4 (4.4)	0	0	0	4 (2.4)
Stage II	7 (7.8)	4 (8.7)	0	0	11 (6.7)
Stage III	8 (8.9)	6 (13.0)	1 (7.1)	7 (50.0)	22 (13.4)
Stage IV	69 (76.7)	35 (76.1)	13 (92.9)	7 (50.0)	124 (75.6)
Missing	2 (2.2)	1 (2.2)	0	0	3 (1.8)
s-MIPI Score, n (%)					
Low Risk	20 (22.2)	5 (10.9)	4 (28.6)	3 (21.4)	32 (19.5)
Intermediate Risk	50 (55.6)	26 (56.5)	3 (21.4)	5 (35.7)	84 (51.2)
High Risk	20 (22.2)	15 (32.6)	7 (50.0)	6 (42.9)	48 (29.3)
Tumour Bulk (cm), n (%)					
<5	59 (65.6)	30 (65.2)	3 (21.4)	8 (57.1)	100 (61.0)
≥5	24 (26.7)	12 (26.1)	0	5 (35.7)	41 (25.0)
<10	80 (88.9)	41 (89.1)	3 (21.4)	11 (78.6)	135 (82.3)

≥10	3 (3.3)	1 (2.2)	0	2 (14.3)	6 (3.7)
Nonmeasurable Lymph Node	7 (7.8)	4 (8.7)	11 (78.6)	1 (7.1)	23 (14.0)
Extranodal Disease, n (%)					
Yes	35 (38.9)	19 (41.3)	3 (21.4)	6 (42.9)	63 (38.4)
No	55 (61.1)	27 (58.7)	11 (78.6)	8 (57.1)	101 (61.6)
Bone Marrow Involvement, n (%)					
Yes	46 (51.1)	23 (50.0)	11 (78.6)	4 (28.6)	84 (51.2)
No	44 (48.9)	23 (50.0)	3 (21.4)	10 (71.4)	80 (48.8)
Gastrointestinal Involvement, n (%)					
Yes	7 (7.8)	4 (8.7)	0	1 (7.1)	12 (7.3)
No	83 (92.2)	42 (91.3)	14 (100.0)	13 (92.9)	152 (92.7)
MCL Histology, n (%)					
Classic/Leukemic	70 (77.8)	35 (76.1)	13 (92.9)	11 (78.6)	129 (78.7)
Blastoid	8 (8.9)	6 (13.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	16 (9.8)
Pleomorphic	12 (13.3)	5 (10.9)	0	2 (14.3)	19 (11.6)

- 최초 진단 후 퍼토브루토닙 투여까지 중앙값
  - PAS 환자군(70.3개월), 전체 환자군 (72.3개월)
- 이전 요법 차수 중앙값
  - PAS 환자군 [3(범위: 1~8)], 전체 환자군 [3(범위: 1~9)]
- (전체 MCL 환자) BTK 억제제 치료경험
  - 14명(8.5%)의 환자만 이전에 BTK 억제제 치료 경험이 없음
  - 가장 최근 BTK 억제제 중단 사유: 질병 진행[125명(76.2%)] 및 독성[15명(9.1%)]

	PAS (N = 90)	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)	Total (N = 164)
Number of Lines of Prior Systemic Therapy, n (%)					
Median	3.0	3.0	3.0	2.0	3.0
Range	1, 8	1, 9	2, 7	1, 3	1, 9
1	6 (6.7)	3 (6.5)	0	4 (28.6)	13 (7.9)
2	35 (38.9)	14 (30.4)	5 (35.7)	6 (42.9)	60 (36.6)
3	18 (20.0)	9 (19.6)	3 (21.4)	4 (28.6)	34 (20.7)
≥4	31 (34.4)	20 (43.5)	6 (42.9)	0	57 (34.8)
Number of Lines of Prior BTK Inhibitor, n (%)					
Median	1.0	1.0	1.0	0.0	1.0
Range	1, 3	1, 3	1, 3	0, 0	0, 3
0	0	0	0	14 (100.0)	14 (8.5)
1	72 (80.0)	39 (84.8)	11 (78.6)	0	122 (74.4)
2	17 (18.9)	5 (10.9)	2 (14.3)	0	24 (14.6)
≥3	1 (1.1)	2 (4.3)	1 (7.1)	0	4 (2.4)
가장 최근 BTK Inhibitor 중단 사유, n (%)	90 (100.0)	46 (100.0)	14 (100.0)	NA	150 (91.5)
Disease Progression	73 (81.1)	39 (84.8)	13 (92.9)	NA	125 (76.2)
Toxicity	12 (13.3)	3 (6.5)	0	NA	15 (9.1)
기타	5 (5.6)	2 (4.3)	1 (7.1)	NA	8 (4.9)
Missing	0	2 (4.3)	0	NA	2 (1.2)
BTK Inhibitor 중단 사유, n (%)	90 (100.0)	46 (100.0)	14 (100.0)	NA	150 (91.5)
Disease Progression	74 (82.2)	39 (84.8)	14 (100.0)	NA	127 (77.4)
Toxicity	12 (13.3)	3 (6.5)	0	NA	15 (9.1)
기타	4 (4.4)	2 (4.3)	0	NA	6 (3.7)
Missing	0	2 (4.3)	0	NA	2 (1.2)

③ 퍼토브루토닙 투약량

- 151명이 200mg QD 용량을 1회 이상 투약
  - 2상부터 참여한 환자는 시작용량이 모두 200mg QD

	PAS (N = 90)	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)	Total (N = 164)
Starting dose of pirtobrutinib, n (%)					
25 mg QD	3 (3.3)	0	0	0	3 (1.8)
50 mg QD	0	0	0	0	0
100 mg QD	2 (2.2)	0	0	1 (7.1)	3 (1.8)
150 mg QD	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)
200 mg QD	77 (85.6)	46 (100.0)	14 (100.0)	11 (78.6)	148 (90.2)
250 mg QD	2 (2.2)	0	0	1 (7.1)	3 (1.8)
300 mg QD	5 (5.6)	0	0	1 (7.1)	6 (3.7)
1회이상 200 mg QD 투약, n (%)	79 (87.8)	46 (100.0)	14 (100.0)	12 (85.7)	151 (92.1)
Intrapatient dose escalated to 200 mg QD	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)
Dose reduced to 200 mg QD	1 (1.1)	0	0	1 (7.1)	2 (1.2)
Patients who received at least 1 dose of 200 mg QD or above, n (%)	86 (95.6)	46 (100.0)	14 (100.0)	13 (92.9)	159 (97.0)

④ 치료기간

- 전체 MCL 환자
  - 치료 기간 중앙값: 4.52개월(범위: 0.2 ~ 33.7개월)
  - 시험 기간 중앙값: 8.07개월(범위: 0.5 ~ 34.4개월)
- PAS 환자
  - 치료 기간 중앙값: 5.24개월(범위: 0.2 ~ 33.7개월)
  - 시험 기간 중앙값: 10.45개월(범위: 0.5 ~ 34.4개월)
- 일차분석군에서 독립적검토위원회 평가반응자를 기반으로 최초반응으로부터 추적 관찰기간

최초 반응으로부터 추적관찰 기간	반응 (n)	퍼센트(%)
All Responders	52	100.0
≥6 months	52	100.0
≥9 months	47	90.4
≥12 months	42	80.8

(4) 유효성 평가결과(PAS군)

① 전반적 반응율, ORR(Overall Response)

- IRC 평가에 따른 ORR은 57.8%(90명 중 52명, 95% CI: 46.9%, 68.1%) : 1차 유효성 평가변수
  - IRC 평가에 따른 ORR의 양측 95% CI의 추정 하한값이 사전 명시된 임계값인 20%를 초과하여 통계적 유의성이 입증
- 시험자 평가에 따른 ORR은 52.2%(90명 중 47명, 95% CI: 41.4, 62.9%)

	IRC 평가(N=90)	시험자 평가(N=90)
최적의 전반적인 반응, n (%)		
CR	18 (20.0)	24 (26.7)
PR	34 (37.8)	23 (25.6)

SD	14 (15.6)	13 (14.4)
PD	15 (16.7)	21 (23.3)
NE	9 (10.0)	9 (10.0)
전반적인 반응률, ORR		
n (%)	52 (57.8)	47 (52.2)
95% 신뢰구간	46.9, 68.1	41.4, 62.9

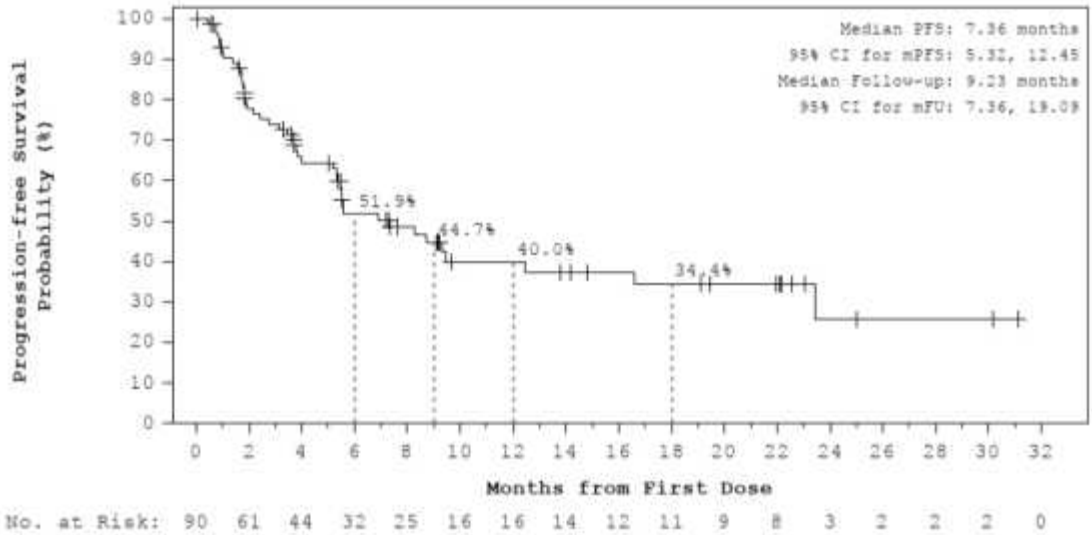
+=censored(중도 절단됨), CR=complete response(완전반응), IRC=independent review committee(독립적 검토 위원회), N=number of patients(환자 수), n=number of patients in the specific category(특정 범주의 환자 수), NE=not evaluable(평가 불가능), PD=progressive disease(진행성 질환), PR=partial response(부분반응), Q=quartile(사분위수), SD=stable disease(안정성 질환)

- BOR(best overall response)에 대한 IRC 및 시험자 평가 일치율: 92.2%

IRC 평가, n(%)	시험자 평가, n(%)	
	반응	무반응
반응	46	6
무반응	1	37
일치율		
n (%)	83 (92.2)	
95% Confidence Interval	84.6, 96.8	

④ 무진행 생존, PFS(Progression-free Survival)

- IRC 평가
  - PFS 중앙값: 7.36개월(95% CI: 5.32, 12.45)
  - 9개월, 12개월시점까지 PFS 확률 : 44.7%/40.0%



Abbreviations: CI = confidence interval; mFU = median follow-up; PFS = progression-free survival.
Source: SCE Figure 14.4.1
Data source: ADaM.ADTTE

Figure 2.7.3.6. Kaplan-Meier plot of progression-free survival based on Independent Review Committee assessments - primary analysis set.

- 시험자 평가

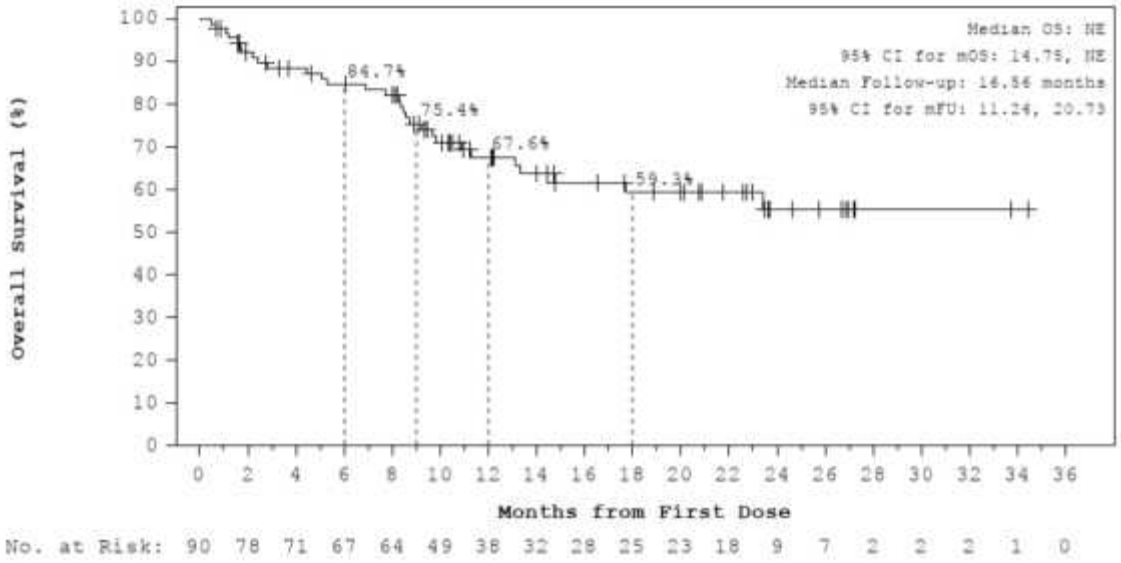
- PFS 중앙값: 5.32개월(95% CI: 3.71, 7.62)
- 반응자의 추적관찰 기간 중앙값: 15.84개월
- 9개월, 12개월시점까지 반응이 유지될 확률 : 35.1%./31.6%

	IRC 평가(N=90)	시험자 평가(N=90)
PFS 기간(개월)		
Median	7.36	5.32
95% CI	5.32, 12.45	3.71, 7.62
Range	0.03+, 31.11+	0.03+, 30.16+
PFS 확율		
9 months	44.7	35.1
95% Confidence Interval	32.5, 56.1	24.5, 45.9
12 months	40.0	31.6
95% Confidence Interval	27.7, 52.0	21.2, 42.5

⑤ 전체 생존, OS

- OS 중앙값은 추정할 수 없었으며(95% CI: 14.75, NE) 16.56개월의 추적관찰 기간 중앙값 이후 30/90명의 사망 사례
  - 12개월 시점에, OS 비율의 KM 추정치는 67.6% (95% CI: 55.7, 77.0%)

	PAS (N = 90)
Duration of Overall Survival (months)	
Median	NE
95% Confidence Interval for Median	14.75, NE
Range	0.46, 34.43+
Rate (%) of Overall Survival	
6 months or more	84.7
95% Confidence Interval	75.1, 90.8
9 months or more	75.4
95% Confidence Interval	64.4, 83.4
12 months or more	67.6
95% Confidence Interval	55.7, 77.0
18 months or more	59.3
95% Confidence Interval	46.1, 70.2



Abbreviations: CI = confidence interval; mFU = median follow-up; mOS = median overall survival; NE = not estimable; OS = overall survival.

Source: SCE Figure 14.5.1.

Data source: ADaM.ADTTE

Figure 2.7.3.7. Kaplan-Meier Plot of Overall Survival - Primary Analysis Set

② DOR(Duration of Response)

- IRC 평가
  - DOR 중앙값: 21.59개월(95% CI: 7.46개월, [NE])
  - 반응자의 추적관찰 기간 중앙값: 11.93개월
  - 9개월, 12개월시점까지 반응이 유지될 확률 : 57.1%(동일)
- 시험자 평가
  - DOR 중앙값: 11.93개월(95% CI: 5.55, NE)
  - 반응자의 추적관찰 기간 중앙값: 15.84개월
  - 9개월, 12개월시점까지 반응이 유지될 확률 : 53.7%./47.0%

  → IRC와 시험자 평가간 결과의 차이는 질병의 진행후에도 치료를 계속할 수 있도록 한 프로코콜에서 기인함

	IRC 평가(N=90)	시험자 평가(N=90)
반응 지속기간(개월), n (%)		
6 미만	27 (51.9)	24 (51.1)
6 내지 9 미만	10 (19.2)	7 (14.9)
9 내지 12 미만	1 (1.9)	2 (4.3)
12 내지 18 미만	5 (9.6)	6 (12.8)
18 이상	9 (17.3)	8 (17.0)
반응 지속기간(개월)		
중앙값	21.59	11.93
중앙값에 대한 95% 신뢰구간	7.46, NE	5.55, NE
최솟값, 최댓값	0.03+, 24.71+	0.03+, 28.45+
추적관찰 기간(개월)		
중앙값	11.93	15.84
Q1, Q3	5.55, 20.34	7.39, 21.39

반응 지속기간의 비율(%)		
6개월 이상	73.6	65.4
95% 신뢰구간	58.0, 84.2	49.2, 77.5
9개월 이상	57.1	53.7
95% 신뢰구간	39.3, 71.5	37.0, 67.7
12개월 이상	57.1	47.0
95% 신뢰구간	39.3, 71.5	30.3, 62.0
18개월 이상	52.4	41.7
95% 신뢰구간	33.9, 67.9	24.5, 58.1

+=censored(중도 절단됨), CR=complete response(완전반응), IRC=independent review committee(독립적 검토 위원회), N=number of patients(환자 수), n=number of patients in the specific category(특정 범주의 환자 수), NE=not evaluable(평가 불가능), PD=progressive disease(진행성 질환), PR=partial response(부분반응), Q=quartile(사분위수), SD=stable disease(안정성 질환)

(검토 의견) IRC 평가 DOR 중앙값과 시험자 평가에 의한 중앙값의 차이(21.59개월, 11.93개월)가 확인되며 이에 대한 고찰자료 보완자료로 제출됨

③ 반응까지의 시간, 최상의 반응까지의 시간

- 반응까지의 시간
  - IRC 평가: 1.87개월
  - 시험자 평가: 1.84개월
- 최상의 반응까지의 시간
  - IRC 평가: 1.87개월
  - 시험자 평가: 1.87개월

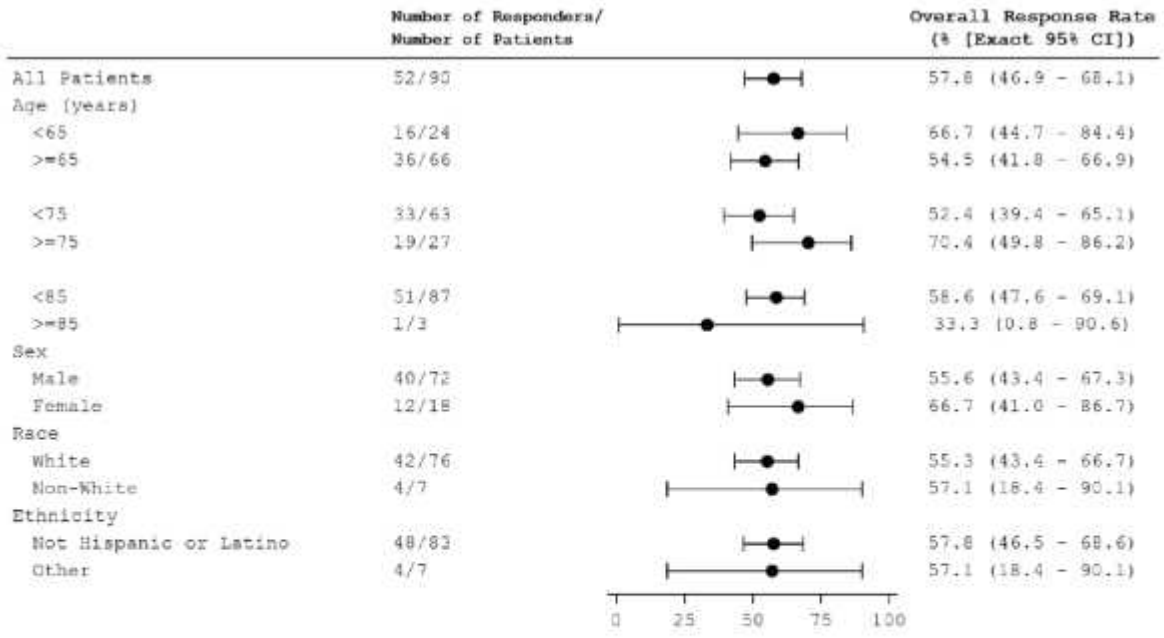
	IRC 평가(N=90)	시험자 평가(N=90)
반응까지 시간(개월)		
Median	1.84	1.87
Q1, Q3	1.84, 1.87	1.84, 1.94
Range	1.0, 7.5	0.4, 6.0
반응까지 시간(n, %)		
<2 months	43 (82.7)	36 (76.6)
2 to <4 months	6 (11.5)	8 (17.0)
4 to <6 months	2 (3.8)	3 (6.4)
≥ 6 months	1 (1.9)	0
최상의 반응까지 시간(개월)		
Median	1.87	1.87
Q1, Q3	1.84, 2.05	1.84, 3.71
Range	1.0, 16.5	0.4, 15.6
최상의 반응까지 시간(n, %)		
<2 months	38 (73.1)	29 (61.7)
2 to <4 months	7 (13.5)	8 (17.0)
4 to <6 months	3 (5.8)	6 (12.8)
≥ 6 months	4 (7.7)	4 (8.5)

⑥ 하위군 분석

- IRC 평가에 따른 인구통계별 ORR, DOR
  - PAS군과 유사하나, 민족, 인종등은 적은 표본수로 95% CI범위가 넓음

	N	ORR	DOR (Months)

		Responders(n)	%	95% CI	Median	95% CI
등록시 나이 (years), n (%) <65 versus ≥65						
<65	24	16	66.7	44.7, 84.4	NE	3.68, NE
≥65	66	36	54.5	41.8, 66.9	14.82	7.46, NE
<75 versus ≥75						
<75	63	33	52.4	39.4, 65.1	8.31	6.47, NE
≥75	27	19	70.4	49.8, 86.2	21.59	5.55, NE
<85 versus ≥85						
<85	87	51	58.6	47.6, 69.1	21.59	7.46, NE
≥85	3	1	33.3	0.8, 90.6	NE	NE, NE
성, n (%)						
남성	72	40	55.6	43.4, 67.3	21.59	6.93, NE
여성	18	12	66.7	41.0, 86.7	14.82	1.64, NE
인종, n (%)						
백인	76	42	55.3	43.4, 66.7	21.59	6.93, NE
비백인	7	4	57.1	18.4, 90.1	NE	5.55, NE
민족						
비-히스패닉 또는 라틴	83	48	57.8	46.5, 68.6	21.59	6.93, NE
기타	7	4	57.1	18.4, 90.1	8.31	7.66, NE
지역, n (%)						
US	68	38	55.9	43.3, 67.9	14.82	6.93, NE
기타	22	14	63.6	40.7, 82.8	NE	3.68, NE



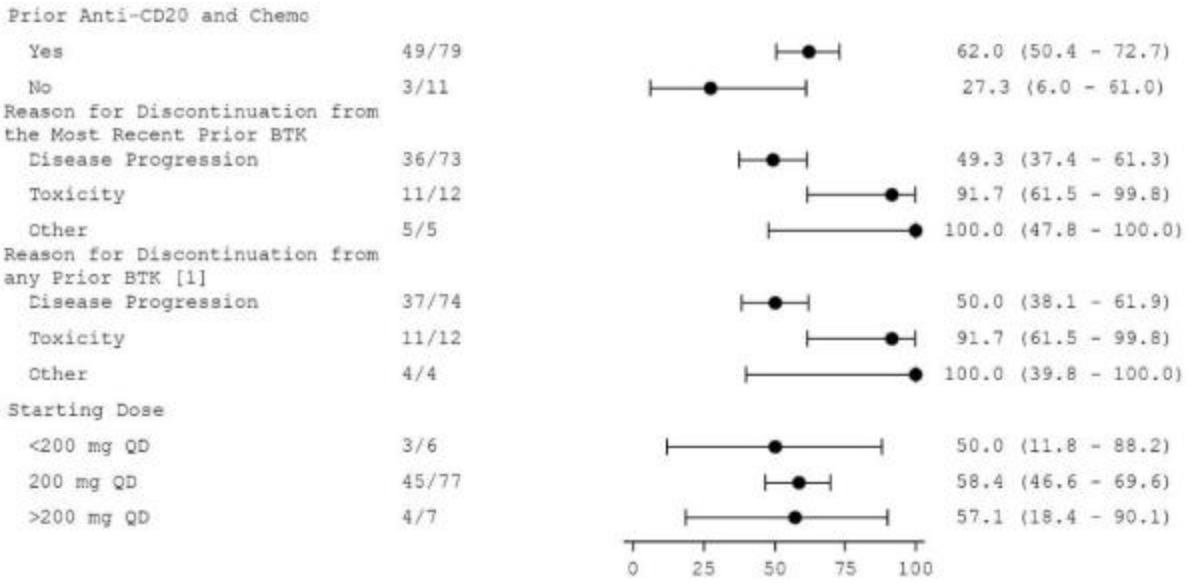
Abbreviations: CI = confidence interval.
Source: MCL SCE Figure 14.6.1
Data sources: ADaM.ADSL and ADaM.ADRS

Figure 2.7.3.8. **Forest plot of overall response rate in subgroups based on Independent Review Committee assessments - primary analysis set.**

- IRC 평가에 따른 베이스라인 질병 특성, 이전 요법 및 Pirtobrutinib 시작 용량별 ORR, DOR
  - 조혈모세포 이식 실패 후 등록된 19명의 PAS 환자의 ORR: 57.9%
  - CAR-T 치료-후 환자의 ORR: 50%
  - 이전 BTK 억제제 중단 사유가 독성때문인 경우, PD인 경우보다 ORR이 더 좋았음

		ORR			DOR (Months)	
	N	Responders(n)	%	95% CI	Median	95% CI
ECOG Status at Baseline, n (%)						
0	61	36	59.0	45.7, 71.4	21.59	8.31, NE
1	28	16	57.1	37.2, 75.5	7.46	1.91, NE
≥2	1	0	0.0	0.0, 97.5	-	-
Ann Arbor Staging for Lymphoma						
Stage I-III	19	12	63.2	38.4, 83.7	NE	14.82, NE
Stage IV	69	38	55.1	42.6, 67.1	8.31	6.47, NE
Simplified MCL International Prognostic Index						
Low Risk (0 to 3)	20	15	75.0	50.9, 91.3	NE	3.68, NE
Intermediate Risk (4 to 5)	50	32	64.0	49.2, 77.1	NE	6.93, NE
High Risk (6 to 11)	20	5	25.0	8.7, 49.1	8.31	0.99, NE
Tumour Bulk (largest diameter)						
<5 cm	59	34	57.6	44.1, 70.4	21.59	7.66, NE
≥5 cm	24	11	45.8	25.6, 67.2	6.93	3.68, NE
MCL Histology						
Classic/Leukemic	70	40	57.1	44.7, 68.9	21.59	7.46, NE
Blastoid	8	6	75.0	34.9, 96.8	NE	1.41, NE
Pleomorphic	12	6	50.0	21.1, 78.9	NE	3.68, NE
Prior CAR-T						
Yes	4	2	50.0	6.8, 93.2	8.31	NE, NE
No	86	50	58.1	47.0, 68.7	21.59	6.93, NE
Prior Stem Cell Transplant						
Yes	19	11	57.9	33.5, 79.7	NE	3.68, NE
No	71	41	57.7	45.4, 69.4	21.59	7.46, NE
Reason for Discontinuation from the Most Recent Prior BTK inhibitor						
Disease Progression	73	36	49.3	37.4, 61.3	7.66	3.71, NE
Toxicity	12	11	91.7	61.5, 99.8	NE	7.46, NE
Starting Dose						
<200 mg QD	6	3	50.0	11.8, 88.2	NE	NE, NE
200 mg QD	77	45	58.4	46.6, 69.6	21.59	6.93, NE
>200 mg QD	7	4	57.1	18.4, 90.1	14.82	1.71, NE

	Number of Responders/ Number of Patients	Overall Response Rate (% [Exact 95% CI])
Region		
US	38/68	55.9 (43.3 - 67.9)
Rest of the World	14/22	63.6 (40.7 - 82.8)
ECOG Status at Baseline		
0	36/61	59.0 (45.7 - 71.4)
1	16/28	57.1 (37.2 - 75.5)
>=2	0/1	0.0 (0.0 - 97.5)
Ann Arbor Staging for Lymphoma		
Stage I-III	12/19	63.2 (38.4 - 83.7)
Stage IV	38/69	55.1 (42.6 - 67.1)
Simplified MCL International Prognostic Index		
Low Risk [0 to 3]	15/20	75.0 (50.9 - 91.3)
Intermediate Risk [4 to 5]	32/50	64.0 (49.2 - 77.1)
High Risk [6 to 11]	5/20	25.0 (8.7 - 49.1)
Tumor Bulk (largest diameter)		
<5cm	34/59	57.6 (44.1 - 70.4)
>=5cm	11/24	45.8 (25.6 - 67.2)
Extranodal Disease		
Yes	24/35	68.6 (50.7 - 83.1)
No	28/55	50.9 (37.1 - 64.6)
Bone Marrow Involvement		
Yes	25/46	54.3 (39.0 - 69.1)
No	27/44	61.4 (45.5 - 75.6)
Gastrointestinal Involvement		
Yes	3/7	42.9 (9.9 - 81.6)
No	49/83	59.0 (47.7 - 69.7)
MCL Histology		
Classic/Leukemic	40/70	57.1 (44.7 - 68.9)
Blastoid	6/8	75.0 (34.9 - 96.8)
Pleomorphic	6/12	50.0 (21.1 - 78.9)
Prior Lines of Systemic Therapies		
<=3	30/59	50.8 (37.5 - 64.1)
>3	22/31	71.0 (52.0 - 85.8)
1-2	22/41	53.7 (37.4 - 69.3)
3	8/18	44.4 (21.5 - 69.2)
>3	22/31	71.0 (52.0 - 85.8)
Prior BCL2		
Yes	7/14	50.0 (23.0 - 77.0)
No	45/76	59.2 (47.3 - 70.4)
Prior Stem Cell Transplant		
Yes	11/19	57.9 (33.5 - 79.7)
No	41/71	57.7 (45.4 - 69.4)
Prior CART		
Yes	2/4	50.0 (6.8 - 93.2)
No	50/86	58.1 (47.0 - 68.7)



Abbreviations: BCL2 = -cell lymphoma 2 protein; BTK = Bruton's tyrosine kinase; CAR-T = chimeric antigen receptor-modified T-cells; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MCL = mantle cell lymphoma; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable.
Source: SCE Figure 14.6.1
Data sources: ADaM.ADSL, ADaM.ADRS

Figure 2.7.3.9. Forest plot of overall response rate in subgroups based on Independent Review Committee assessments.

⑦ 민감도 분석

- PAS과 2상 분석군 비교
  - IRC평가에 의한 2상 분석군의 ORR은 51.8% (95% CI: 38.0, 65.3%)로 PAS군과 유사
  - IRC평가에 의한 2상 분석군의 DOR중앙값(7.46 개월[95% CI: 3.71, NE])로 PAS군보다 짧았음(2상 분석군의 추적관찰기간의 중앙값이 7.3개월로 PAS군보다 짧은 것에서 기인함)

* IRC/시험자 평가에 따른 BOR, ORR, DOR

	PAS		2상 분석군	
	IRC 평가(N=90)	시험자 평가(N=90)	IRC 평가(N=56)	시험자 평가(N=56)
Best Overall Response, n (%)				
CR	18 (20.0)	24 (26.7)	9 (16.1)	12 (21.4)
PR	34 (37.8)	23 (25.6)	20 (35.7)	13 (23.2)
SD	14 (15.6)	13 (14.4)	13 (23.2)	12 (21.4)
PD	15 (16.7)	21 (23.3)	6 (10.7)	12 (21.4)
NE	9 (10.0)	9 (10.0)	8 (14.3)	7 (12.5)
Overall Response, Rate				
n (%)	52 (57.8)	47 (52.2)	29 (51.8)	25 (44.6)
95% CI	46.9, 68.1	41.4, 62.9	38.0, 65.3	31.3, 58.5
Duration of Response (months)				
Median	21.59	11.93	7.46	6.93
95% CI for Median	7.46, NE	5.55, NE	3.71, NE	2.69, NE
Range	0.03+, 24.71+	0.03+, 28.45+	1.41, 17.61+	1.41, 17.61+
Duration of Follow-up (months)				

Median	11.93	15.84	7.33	7.39
Q1, Q3	5.55, 20.34	7.39, 21.39	5.39, 8.21	5.78, 12.29

⑧ 보조분석군

- SAS1
  - IRC평가에 의한 ORR은 39.1% (95% CI: 25.1, 54.6%)로 PAS군보다 짧았으며, 추적관찰기간 중앙값은 3.71개월 (ORR이 PAS보다 낮은 것은 짧은 추적관찰기간과 연관될 수 있음)
  - IRC 평가에 따른 PFS 중앙값:5.03개월(95% CI: 2.63, NE)
  - IRC 평가에 따른 OS 중앙값:추정 불가(환자의짧은 시험등록기간에서 기인)
- SAS2
  - IRC 평가에 따른 ORR: 28.6% (95% CI: 8.4, 58.1%)
  - IRC 평가에 따른 PFS 중앙값:5.49개월(95% CI: 1.81, NE)
  - IRC 평가에 따른 OS 중앙값:추정 불가(환자의짧은 시험등록기간에서 기인)
- SAS3
  - ORR은 85.7% (95% CI: 57.2, 98.2%)로, PAS보다 현저히 높았음. SAS3의 환자는 BTK 억제제 치료 경험이 없고 이전 요법 차수가 더 적기 때문
  - BTK 억제제 치료 경험이 없고 공유결합 BTK 억제제로 치료받은 적이 있는 집단에서 유사한 ORR 관찰됨 (65.8% 이브루티닙, 80% 아칼라브루티닙, 84% 자누브루티닙)
  - IRC 평가에 따른 PFS, OS 중앙값:추정 불가 (환자의 짧은 시험등록기간에서 기인)

	SAS1 (N = 46)		SAS2 (N = 14)		SAS3 (N = 14)	
	IRC 평가	시험자 평가	IRC 평가	시험자 평가	IRC 평가	시험자 평가
대상수	46	46	14	14	14	14
Best Overall Response, n (%)						
CR	3 (6.5)	6 (13.0)	0	3 (21.4)	5 (35.7)	5 (35.7)
PR	15 (32.6)	13 (28.3)	4 (28.6)	5 (35.7)	7 (50.0)	7 (50.0)
SD	13 (28.3)	11 (23.9)	4 (28.6)	1 (7.1)	0	0
PD	12 (26.1)	15 (32.6)	3 (21.4)	3 (21.4)	1 (7.1)	1 (7.1)
NE	3 (6.5)	1 (2.2)	3 (21.4)	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
Overall Response, Rate						
n (%)	18 (39.1)	19 (41.3)	4 (28.6)	8 (57.1)	12 (85.7)	12 (85.7)
95% CI	25.1, 54.6	27.0, 56.8	8.4, 58.1	28.9, 82.3	57.2, 98.2	57.2, 98.2
Duration of Response (months)						
Median	NE	NE	NE	NE	NE	NE
95% CI 중앙값	1.87, NE	3.22, NE	1.28, NE	1.28, NE	NE, NE	6.70, NE
Range	0.03+, 6.60+	0.03+, 6.44+	1.28, 20.27+	1.28, 20.27+	3.71+,26.22+	3.71+,26.22+
Duration of Follow-up (months)						
Median	3.71	3.71	7.20	11.61	7.06	7.46
Q1, Q3	1.81, 5.36	1.81, 5.55	1.87, 20.27	8.26,17.08	5.55,14.26	5.57, 10.15
Responders (N)	18	19	4	8	12	12
Duration of Progression-free Survival (months)						
Median	5.03	5.52	5.49	5.49	NE	NE
95% Confidence Interval for Median	2.63, NE	2.07, NE	1.84, NE	1.84, NE	NE, NE	8.54, NE
Range	0.03+, 7.39+	0.03+, 7.39+	0.03+, 22.05+	0.03+, 22.05+	0.03+, 28.06+	0.03+, 28.06+

BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable; ORR = overall response rate PD = progressive disease; PR = partial response; SAS = Supplemental Analysis Set; SD = stable disease.

<추가분석 결과>

- EMA 요청에 따라 2상의 추가 분석을 실시한 결과를 2.7 SCE 부록으로 제출함.

Table APP.2.7.3.2. Clinical Studies in Special Populations

	Age 65-74 (Older subjects number /total number)	Age 75-84 (Older subjects number /total number)	Age 85+ (Older subjects number /total number)
Controlled Trials	N/A	N/A	N/A
Noncontrolled Trials	39/90 (MCL PAS - Study 18001) 70/164 (All MCL patients – Study 18001)	24/90 (MCL PAS - Study 18001) 39/164 (All MCL patients – Study 18001)	3/90 (MCL PAS - Study 18001) 8/164 (All MCL patients – Study 18001)

Abbreviations: MCL = mantle cell lymphoma; N/A = not applicable; PAS = Primary analysis set.

Data from the single efficacy and safety noncontrolled Study LOXO-BTK-18001 (Study 18001) are included in this table. Shown in the table are the number of patients in the primary analysis set (PAS) used for the MCL indication as well as all MCL patients exposed to pirtobrutinib and derived from the mantle cell lymphoma safety analysis set (MSAS).

☞ MCL PAS는 90명이었고 MSAS는 164명이었음.

Table APP.2.7.3.3. Patient Disposition – Phase 2 Analysis Set

	Phase 2 Analysis Set (N = 56)
Pirtobrutinib Treatment Status, n (%)	
Subjects treated	56
Subjects continuing to receive pirtobrutinib	10 (17.9)
Subjects discontinued from pirtobrutinib treatment	46 (82.1)
Progressive disease	29 (51.8)
Adverse events	7 (12.5)
Requirement for alternative treatment in the opinion of the investigator	3 (5.4)
Withdrawal of consent by the patient	2 (3.6)
Death	4 (7.1)
Other	1 (1.8)
Study Status, n (%)	
Subjects still on study	27 (48.2)
Subjects discontinued study	29 (51.8)
Withdrawal of consent	5 (8.9)
Lost to follow up	0
Death	21 (37.5)
Other	3 (5.4)

Abbreviations: N = number of participants; n = number of participants in the specified category.

Source: SCE Table 14.1.2.1

Table APP.2.7.3.4. Demographics – Mantle Cell Lymphoma Patients by Phase

	Phase 1 (N = 34)	Phase 2 (Phase 2 Analysis Set; N = 56)	Total (PAS; N = 90)
Age at Enrollment (years)			
Median	68.0	71.0	70.0
Range	50, 87	46, 85	46, 87
Categorical Age (years)			
<50	0	1 (1.8)	1 (1.1)
50 to <65	12 (35.3)	11 (19.6)	23 (25.6)
65 to <75	12 (35.3)	27 (48.2)	39 (43.3)
75 to <85	9 (26.5)	15 (26.8)	24 (26.7)
≥85	1 (2.9)	2 (3.6)	3 (3.3)
Sex, n (%)			
Male	26 (76.5)	46 (82.1)	72 (80.0)
Female	8 (23.5)	10 (17.9)	18 (20.0)
Race, n (%)			
American Indian or Alaskan Native	0	0	0
Asian	2 (5.9)	4 (7.1)	6 (6.7)
Black or African American	0	1 (1.8)	1 (1.1)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0
White	30 (88.2)	46 (82.1)	76 (84.4)
Other	2 (5.9)	5 (8.9)	7 (7.8)
Height (cm)			
Median	172.50	171.00	172.00
Range	153.0, 193.0	146.2 188.2	146.2, 193.0
Weight (kg)			
Median	78.10	77.90	78.10
Range	46.6, 149.5	49.1, 135.4	46.6, 149.5

Abbreviations: N = number of participants; n = number of participants in the specified category.
Source: SCE Table 14.2.1 and SCE Table 14.3.8

Table APP.2.7.3.5. Baseline Disease Characteristics by Phase

	Phase 1 (N = 34)	Phase 2 (Phase 2 Analysis Set; N = 56)	Total (PAS; N = 90)
ECOG Score at Baseline, n (%)			
0	24 (70.6)	37 (66.1)	61 (67.8)
1	10 (29.4)	18 (32.1)	28 (31.1)
2	0	1 (1.8)	1 (1.1)
Time Since Initial Diagnosis of Primary Cancer to First Dose (months)			
n	34	55	89
Median	74.53	64.36	70.34
Min, Max	13.0, 182.4	4.5, 183.7	4.5, 183.7
Ann Arbor Staging for Lymphoma, n (%)			
Stage I	1 (2.9)	3 (5.4)	4 (4.4)
Stage II	0	7 (12.5)	7 (7.8)
Stage III	5 (14.7)	3 (5.4)	8 (8.9)
Stage IV	28 (82.4)	41 (73.2)	69 (76.7)
Missing	0	2 (3.6)	2 (2.2)
S-MIPI Score, n (%)			
Low risk	12 (35.3)	8 (14.3)	20 (22.2)
Intermediate risk	13 (38.2)	37 (66.1)	50 (55.6)
High risk	9 (26.5)	11 (19.6)	20 (22.2)
Tumor Bulk (cm), n (%)			
<5	26 (76.5)	33 (58.9)	59 (65.6)
≥5	6 (17.6)	18 (32.1)	24 (26.7)
No measurable Lymph Node	2 (5.9)	5 (8.9)	7 (7.8)
Extranodal Disease, n (%)			
Yes	8 (23.5)	27 (48.2)	35 (38.9)
No	26 (76.5)	29 (51.8)	55 (61.1)
Bone Marrow Involvement, n (%)			
Yes	21 (61.8)	25 (44.6)	46 (51.1)
No	13 (38.2)	31 (55.4)	44 (48.9)
Gastrointestinal Involvement, n (%)			
Yes	2 (5.9)	5 (8.9)	7 (7.8)
No	32 (94.1)	51 (91.1)	83 (92.2)
MCL Histology, n (%)			
Classic/Leukemic	27 (79.4)	43 (76.8)	70 (77.8)
Blastoid	1 (2.9)	7 (12.5)	8 (8.9)
Pleomorphic	6 (17.6)	6 (10.7)	12 (13.3)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MCL = mantle cell lymphoma; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; S-MIPI = simplified MCL International Prognostic Index.

Source: SCE Table 14.3.8 and SCE Table 14.2.2

☞ 1상과 2상에서 기저질환 정도는 일부 상이하나 MCL 아형의 비율은 유사하였음

Table APP.2.7.3.6. Prior therapies by Phase

	Phase 1 (N = 34)	Phase 2 (Phase 2 Analysis Set; N = 56)	Total (PAS; N = 90)
Prior Systemic Therapies n (%)			
Prior BTK	34 (100.0)	56 (100.0)	90 (100.0)
Prior BCL2	5 (14.7)	9 (16.1)	14 (15.6)
Prior chemotherapy	33 (97.1)	46 (82.1)	79 (87.8)
Prior anti-CD20 antibody	34 (100.0)	52 (92.9)	86 (95.6)
Prior PI3K agent	1 (2.9)	2 (3.6)	3 (3.3)
Prior immunomodulator	7 (20.6)	12 (21.4)	19 (21.1)
Prior CAR-T	2 (5.9)	2 (3.6)	4 (4.4)
Prior stem cell transplant	6 (17.6)	13 (23.2)	19 (21.1)
Auto-SCT	5 (14.7)	12 (21.4)	17 (18.9)
Allo-SCT	1 (2.9)	3 (5.4)	4 (4.4)
Other systemic therapy	10 (29.4)	12 (21.4)	22 (24.4)
Prior mTOR inhibitors	1 (2.9)	1 (1.8)	2 (2.2)
Prior other immuno-therapies excluding anti-CD20	1 (2.9)	4 (7.1)	5 (5.6)
Prior PD/PDL1 immunotherapies	0	0	0

Prior proteasome inhibitors	7 (20.6)	7 (12.5)	14 (15.6)
Other prior molecular Pathways/small molecule inhibitors	2 (5.9)	1 (1.8)	3 (3.3)
Number of Lines of Prior Systemic Therapy, n (%)			
Median	3.0	3.0	3.0
Range	2, 8	1, 8	1, 8
1	0	6 (10.7)	6 (6.7)
2	16 (47.1)	19 (33.9)	35 (38.9)
3	7 (20.6)	11 (19.6)	18 (20.0)
≥4	11 (32.4)	20 (35.7)	31 (34.4)
Number of Lines of Prior BTK Inhibitor, n (%)			
Median	1.0	1.0	1.0
Range	1, 3	1, 2	1, 3
1	29 (85.3)	43 (76.8)	72 (80.0)
2	4 (11.8)	13 (23.2)	17 (18.9)
≥3	1 (2.9)	0	1 (1.1)
Reason for Discontinuation from the Most Recent Prior BTK Inhibitor, n (%)			
Disease progression	23 (67.6)	50 (89.3)	73 (81.1)
Toxicity	9 (26.5)	3 (5.4)	12 (13.3)
Other reason for discontinuation	2 (5.9)	3 (5.4)	5 (5.6)
Reason for Discontinuation from Any Prior BTK Inhibitor, n (%)			
Disease progression	24 (70.6)	50 (89.3)	74 (82.2)
Toxicity	9 (26.5)	3 (5.4)	12 (13.3)
Other reason for discontinuation	1 (2.9)	3 (5.4)	4 (4.4)

Abbreviations: BCL2 = β-cell lymphoma 2; BTK = Bruton's tyrosine kinase; CAR-T = chimeric antigen receptor-modified T cells; mTOR = mammalian target of rapamyci; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; PI3K = phosphatidylinositol 3-kinase; PD/PDL1 = Programmedd death/Programmed death-ligand 1; SCT = stem cell transplant.

Source: SCE Table 14.3.9 and SCE Table 14.2.3

Table APP.2.7.3.7. Time on Treatment and Time on Study-Phase 2 Analysis Set

	Phase 2 Analysis Set (N = 56)
Time on Treatment (months)	
Median	5.04
Range	0.3, 20.0
Time on Study (months)	
Median	9.02
Range	0.5, 20.2

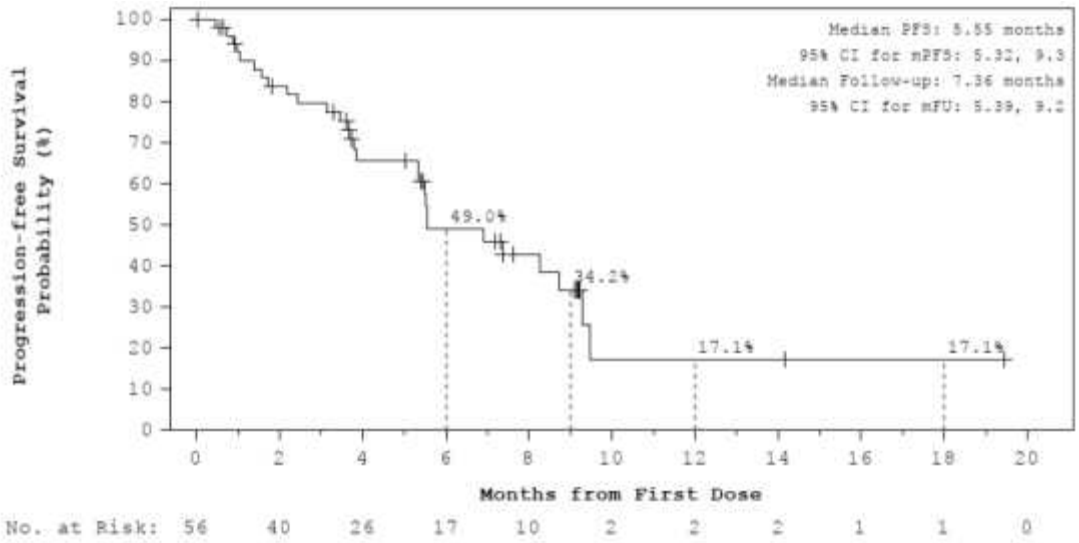
Abbreviation: N = number of participants.
Source: SCE Table 14.1.2.1

Table APP.2.7.3.9. Progression-Free Survival Based on Independent Review Committee and Investigator Assessments – Phase 2 Analysis Set

Parameter	IRC Assessment (N = 56)	Investigator Assessment (N = 56)
Progression Status, n (%)		
Disease progression	20 (35.7)	30 (53.6)
Died (no disease progression beforehand)	8 (14.3)	8 (14.3)
Censored	28 (50.0)	18 (32.1)
Reason of Censored, n (%)		
Alive without documented PD on or before data cutoff	9 (16.1)	7 (12.5)
Subsequent anti-cancer therapy without documented PD	5 (8.9)	2 (3.6)
Documented PD or death after subsequent anti-cancer therapy	4 (7.1)	3 (5.4)
Discontinued from study without documented PD or death	6 (10.7)	4 (7.1)
Death or PD after two or more missed disease assessments	4 (7.1)	2 (3.6)
Duration of Progression-free Survival (months), n (%)		
<6	39 (69.6)	39 (69.6)
6 to <9	9 (16.1)	10 (17.9)
9 to <12	6 (10.7)	5 (8.9)
12 to <18	1 (1.8)	1 (1.8)
≥18	1 (1.8)	1 (1.8)
Duration of Progression-free Survival (months)		
Median	5.55	5.32
95% Confidence interval for median	5.32, 9.30	3.68, 7.29
Minimum, Maximum	0.03+, 19.45+	0.03+, 19.45+
Duration of Follow-up (months)		

Median	7.36	9.10
Q1, Q3	3.71, 9.23	7.20, 14.16
Rate (%) of Progression-free Survival		
6 months or more	49.0	39.3
95% Confidence interval	32.9, 63.3	25.5, 52.8
9 months or more	34.2	22.6
95% confidence interval	18.7, 50.5	11.1, 36.6
12 months or more	17.1	12.6
95% confidence interval	3.8, 38.6	3.2, 28.7
18 months or more	17.1	12.6
95% confidence interval	3.8, 38.6	3.2, 28.7

Abbreviations: N = number of participants; n = number of participants in the specified category.
Source: SCE Tables 14.3.4.5 and Table 14.3.4.6



Abbreviations: CI = confidence interval; PFS = progression-free survival; mPFS = median progression-free survival; mFU = median follow-up.
Source: SCE Figure 14.4.5

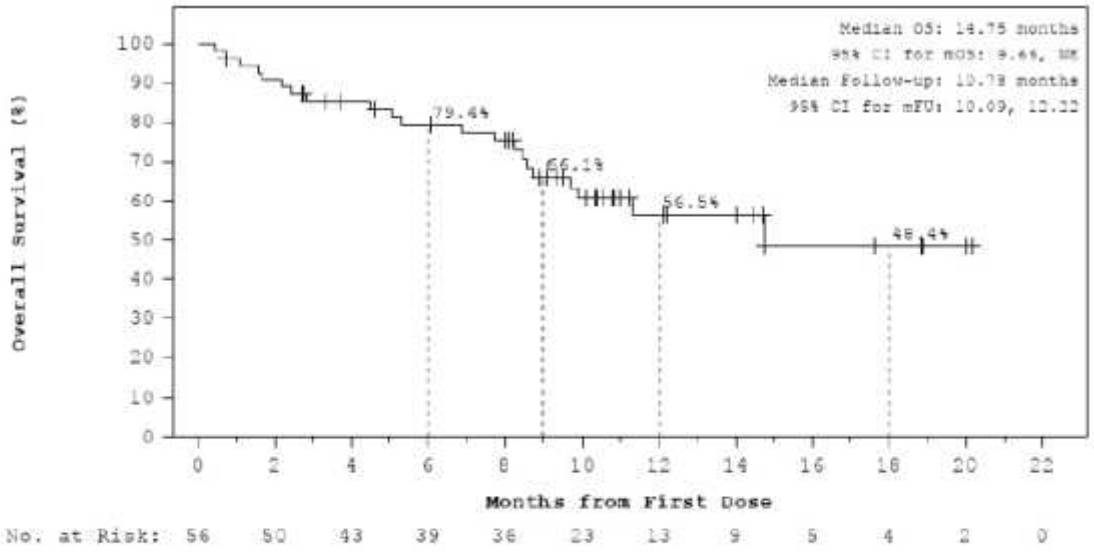
Figure APP.2.7.3.4. Kaplan-Meier plot of progression-free survival based on Independent Review Committee assessments – Phase 2 analysis set.

Table APP.2.7.3.10. Overall Survival–Phase 2 Analysis Set

Status	Phase 2 Analysis Set (N = 56)
Survival Status, n (%) [1]	
Died	21 (37.5)
Censored	35 (62.5)
Reason of Censored, n (%)	
Alive	27 (48.2)
Discontinued from study	8 (14.3)
Duration of Overall Survival (months), n (%)	
<6	17 (30.4)
6 to <9	11 (19.6)
9 to <12	15 (26.8)
12 to <18	9 (16.1)
≥18	4 (7.1)
Duration of Overall Survival (months)	
Median	14.75
95% confidence interval for median	9.66, NE
Minimum, Maximum	0.46, 20.17+
Duration of Follow-up (months)	
Median	10.78
Q1, Q3	9.13, 14.72
Rate (%) of Overall Survival	
6 months or more	79.4
95% confidence interval	65.8, 88.0
9 months or more	66.1
95% confidence interval	51.0, 77.5
12 months or more	56.5
95% confidence interval	39.7, 70.2
18 months or more	48.4
95% confidence interval	28.0, 66.1

Abbreviations: N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimatable.

Source: SCE Table 14.3.5.3



Abbreviations: CI = confidence interval; OS = overall survival; mOS = median overall survival; mFU = median follow-up
Source: SCE Figure 14.5.3.

Figure APP.2.7.3.5. Kaplan-Meier plot of overall survival–Phase 2 analysis set.

Table APP.2.7.3.8. Time to Response and Time to Best Response Based on Independent Review Committee and Investigator Assessments – Phase 2 Analysis Set

Parameter	IRC Assessment (N = 56)	Investigator Assessment (N = 56)
Number of Responders	29	25
Time to Response (months)		
Median	1.84	1.87
Q1, Q3	1.81, 1.87	1.84, 1.91
Min, Max	1.0, 3.7	1.0, 5.9
Time to Response (n, %)		
<2 months	27 (93.1)	20 (80.0)
2 to <4 months	2 (6.9)	3 (12.0)
4 to <6 months	0	2 (8.0)
≥6 months	0	0
Time to Best Response (months)		
Median	1.84	1.87
Q1, Q3	1.81, 1.87	1.84, 3.68
Min, Max	1.0, 5.6	1.4, 9.2

Time to Best Response (n, %)		
<2 months	24 (82.8)	17 (68.0)
2 to <4 months	4 (13.8)	4 (16.0)
4 to <6 months	1 (3.4)	3 (12.0)
≥6 months	0	1 (4.0)

Abbreviations: N = number of participants; n = number of participants in the specified category.

Source: SCE Table 14.3.3.5 and Table 14.3.3.6

Table APP.2.7.3.11. Subgroup Analysis by Demographics and Baseline Characteristics Based on Independent Review Committee–Phase 2 Analysis Set

		CR			ORR			DOR (Months)	
Parameter	N	n	%	95 % CI	n	%	95% CI	Median	95% CI
Age at Enrollment (years), n (%)									
<65 versus ≥65									
<65	12	2	16.7	2.1, 48.4	8	66.7	34.9, 90.1	6.47	3.68, NE
≥65	44	7	15.9	6.6, 30.1	21	47.7	32.5,63.3	7.46	3.71, NE
<75 versus ≥75									
<75	39	6	15.4	5.9, 30.5	20	51.3	34.8, 67.6	7.46	3.71, NE
≥75	17	3	17.6	3.8, 43.4	9	52.9	27.8, 77.0	NE	1.41, NE
<85 versus ≥85									
<85	54	9	16.7	7.9, 29.3	29	53.7	39.6, 67.4	7.46	3.71, NE
≥85	2	0	0.0	0.0, 84.2	0	0.0	0.0, 84.2	-	-
Sex, n (%)									
Male	46	7	15.2	6.3, 28.9	22	47.8	32.9, 63.1	7.46	5.55, NE
Female	10	2	20.0	2.5, 55.6	7	70.0	34.8, 93.3	7.66	1.41, NE
Race, n (%)									
White	46	7	15.2	6.3, 28.9	23	50.0	34.9, 65.1	7.46	3.71, NE
Non-white	5	1	20.0	0.5, 71.6	2	40.0	5.3, 85.3	NE	5.55, NE
Ethnicity									
Not Hispanic or Latino	51	8	15.7	7.0, 28.6	27	52.9	38.5, 67.1	6.93	3.71, NE
Other	5	1	20.0	0.5, 71.6	2	40.0	5.3, 85.3	7.66	NE, NE
Region									
US	37	5	13.5	4.5, 28.8	18	48.6	31.9, 65.6	6.93	3.71,7.66
Rest of the world	19	4	21.1	6.1, 45.6	11	57.9	33.5, 79.7	NE	3.68, NE

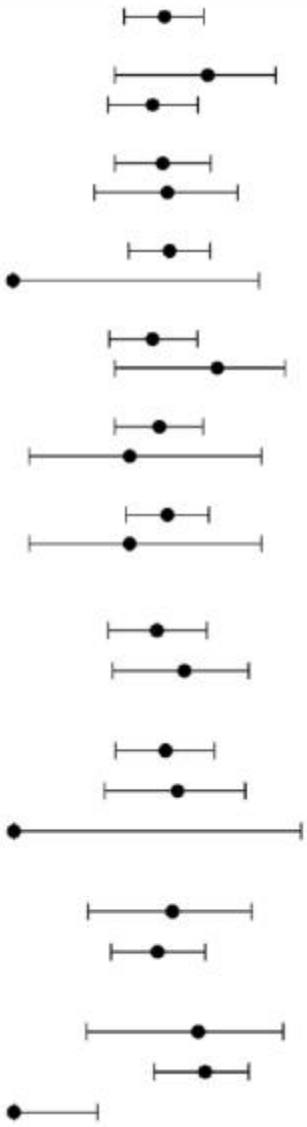
Table APP.2.7.3.12. Subgroup Analysis by Baseline Disease Characteristics Based on Independent Review Committee Assessment–Phase 2 Analysis Set

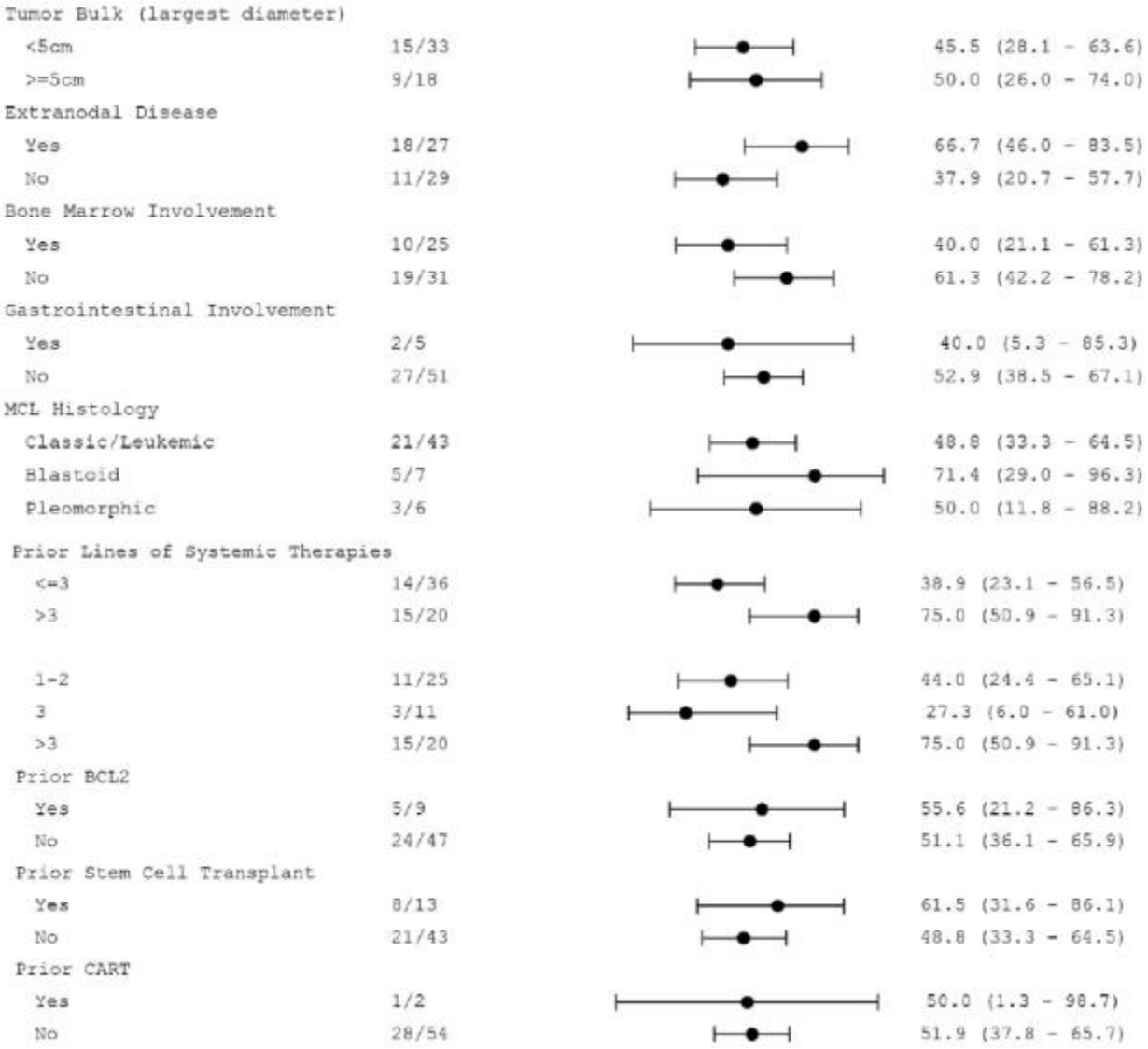
		CR			ORR			DOR (Months)	
Parameter	N	n	%	95% CI	n	%	95% CI	Median	95% CI
ECOG Status at Baseline, n (%)									
0	37	5	13.5	4.5,28.8	19	51.4	34.4,68.1	NE	3.71, NE
1	18	4	22.2	6.4,47.6	10	55.6	30.8,78.5	7.46	1.41, NE
>=2	1	0	0.0	0.0,97.5	0	0.0	0.0,97.5	-	-
Ann Arbor Staging for Lymphoma									
Stage I-III	13	2	15.4	1.9,45.4	7	53.8	25.1,80.8	NE	3.22, NE
Stage IV	41	6	14.6	5.6,29.2	20	48.8	32.9,64.9	6.93	3.71, NE
Simplified MCL International Prognostic Index									
Low risk [0 to 3]	8	3	37.5	8.5,75.5	5	62.5	24.5,91.5	NE	3.68, NE
Intermediate risk [4 to 5]	37	6	16.2	6.2,32.0	24	64.9	47.5,79.8	7.46	3.71, NE
High risk [6 to 11]	11	0	0.0	0.0,28.5	0	0.0	0.0,28.5	-	-
Tumor Bulk (largest diameter)									
<5 cm	33	5	15.2	5.1,31.9	15	45.5	28.1,63.6	7.66	5.55, NE
>=5cm	18	2	11.1	1.4,34.7	9	50.0	26.0,74.0	6.93	3.68, NE
Extranodal Disease									
Yes	27	6	22.2	8.6,42.3	18	66.7	46.0,83.5	6.93	3.71, NE
No	29	3	10.3	2.2,27.4	11	37.9	20.7,57.7	NE	3.22, NE
Bone Marrow Involvement									
Yes	25	1	4.0	0.1,20.4	10	40.0	21.1,61.3	NE	3.68, NE
No	31	8	25.8	11.9,44.6	19	61.3	42.2,78.2	7.46	3.71, NE
Gastrointestinal Involvement									
Yes	5	0	0.0	0.0,52.2	2	40.0	5.3,85.3	5.68	3.71, NE
No	51	9	17.6	8.4,30.9	27	52.9	38.5,67.1	7.46	5.55, NE
MCL Histology									
Classic/Leukemic	43	8	18.6	8.4,33.4	21	48.8	33.3,64.5	7.66	6.47, NE
Blastoid	7	1	14.3	0.4,57.9	5	71.4	29.0,96.3	3.71	1.41, NE
Pleomorphic	6	0	0.0	0.0,45.9	3	50.0	11.8,88.2	3.68	NE, NE
Prior Lines of Systemic Therapies									
≤3 versus >3									
≤3	36	3	8.3	1.8,22.5	14	38.9	23.1,56.5	NE	6.93, NE
>3	20	6	30.0	11.9,54.3	15	75.0	50.9,91.3	6.01	1.64, NE
Prior BCL2									
Yes	9	1	11.1	0.3,48.2	5	55.6	21.2,86.3	3.71	1.41, NE
No	47	8	17.0	7.6,30.8	24	51.1	36.1,65.9	7.46	5.55, NE
Prior Stem Cell Transplant									
Yes	13	3	23.1	5.0,53.8	8	61.5	31.6,86.1	NE	3.68, NE
No	43	6	14.0	5.3,27.9	21	48.8	33.3,64.5	7.46	3.71, NE
Prior Anti-CD20 and Chemo									
Yes	46	9	19.6	9.4,33.9	27	58.7	43.2,73.0	7.46	5.55, NE
No	10	0	0.0	0.0,30.8	2	20.0	2.5,55.6	3.71	NE, NE
Reason for Discontinuation from the Most Recent Prior BTK Inhibitor									
Disease progression	50	6	12.0	4.5,24.3	23	46.0	31.8,60.7	6.93	3.71, NE
Toxicity	3	1	33.3	0.8,90.6	3	100.0	29.2, 100.0	NE	7.46, NE
Other	3	2	66.7	9.4,99.2	3	100.0	29.2, 100.0	NE	1.64, NE

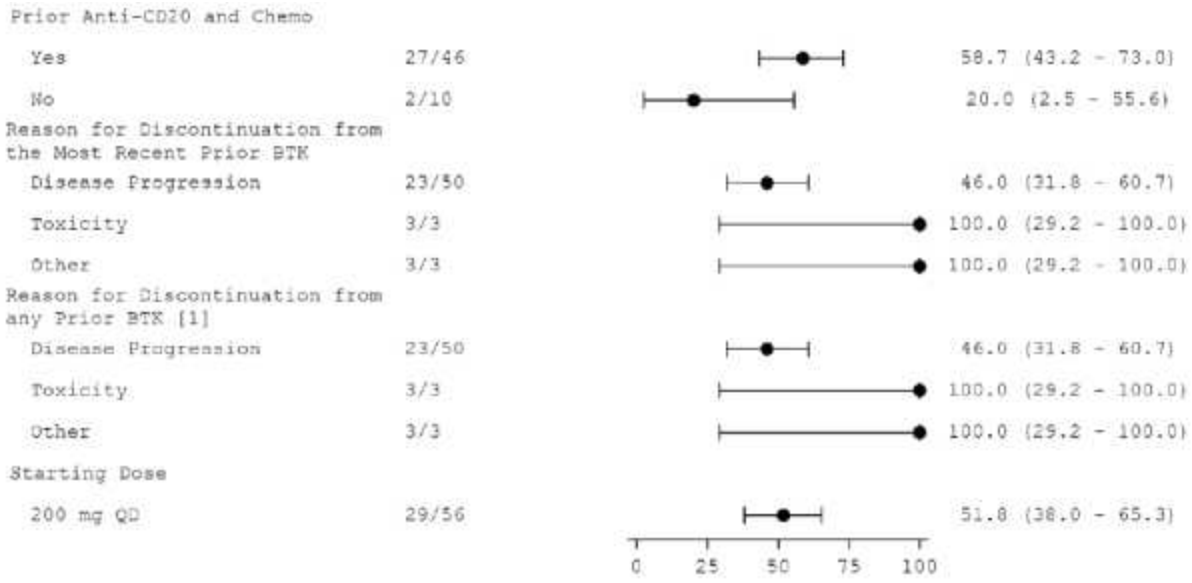
Abbreviations: BCL2 = β-cell lymphoma 2; BTK = Bruton's tyrosine kinase; CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MCL = mantle cell lymphoma; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimatable; ORR = overall response rate.

Source: SCE Table 14.3.7.3

	Number of Responders/ Number of Patients	Overall Response Rate (% [Exact 95% CI])
Eligible Patients	29/56	51.8 (38.0 - 65.3)
Age (years)		
<65	8/12	66.7 (34.9 - 90.1)
>=65	21/44	47.7 (32.5 - 63.3)
<75	20/39	51.3 (34.8 - 67.6)
>=75	9/17	52.9 (27.8 - 77.0)
<85	29/54	53.7 (39.6 - 67.4)
>=85	0/2	0.0 (0.0 - 84.2)
Sex		
Male	22/46	47.8 (32.9 - 63.1)
Female	7/10	70.0 (34.8 - 93.3)
Race		
White	23/46	50.0 (34.9 - 65.1)
Non-White	2/5	40.0 (5.3 - 85.3)
Ethnicity		
Not Hispanic or Latino	27/51	52.9 (38.5 - 67.1)
Other	2/5	40.0 (5.3 - 85.3)
Region		
US	18/37	48.6 (31.9 - 65.6)
Rest of the World	11/19	57.9 (33.5 - 79.7)
ECOG Status at Baseline		
0	19/37	51.4 (34.4 - 68.1)
1	10/18	55.6 (30.8 - 78.5)
>=2	0/1	0.0 (0.0 - 97.5)
Ann Arbor Staging for Lymphoma		
Stage I-III	7/13	53.8 (25.1 - 80.8)
Stage IV	20/41	48.8 (32.9 - 64.9)
Simplified MCL International Prognostic Index		
Low Risk [0 to 3]	5/8	62.5 (24.5 - 91.5)
Intermediate Risk [4 to 5]	24/37	64.9 (47.5 - 79.8)
High Risk [6 to 11]	0/11	0.0 (0.0 - 28.5)




Tumor Bulk (largest diameter)
<5cm 15/33 45.5 (28.1 - 63.6)
>=5cm 9/18 50.0 (26.0 - 74.0)
Extranodal Disease
Yes 18/27 66.7 (46.0 - 83.5)
No 11/29 37.9 (20.7 - 57.7)
Bone Marrow Involvement
Yes 10/25 40.0 (21.1 - 61.3)
No 19/31 61.3 (42.2 - 78.2)
Gastrointestinal Involvement
Yes 2/5 40.0 (5.3 - 85.3)
No 27/51 52.9 (38.5 - 67.1)
MCL Histology
Classic/Leukemic 21/43 48.8 (33.3 - 64.5)
Blastoid 5/7 71.4 (29.0 - 96.3)
Pleomorphic 3/6 50.0 (11.8 - 88.2)
Prior Lines of Systemic Therapies
<=3 14/36 38.9 (23.1 - 56.5)
>3 15/20 75.0 (50.9 - 91.3)
1-2 11/25 44.0 (24.4 - 65.1)
3 3/11 27.3 (6.0 - 61.0)
>3 15/20 75.0 (50.9 - 91.3)
Prior BCL2
Yes 5/9 55.6 (21.2 - 86.3)
No 24/47 51.1 (36.1 - 65.9)
Prior Stem Cell Transplant
Yes 8/13 61.5 (31.6 - 86.1)
No 21/43 48.8 (33.3 - 64.5)
Prior CART
Yes 1/2 50.0 (1.3 - 98.7)
No 28/54 51.9 (37.8 - 65.7)



[1] "Disease Progression" is selected if "PD" for any prior BTK; otherwise "Toxicity" is selected if toxicity from any prior BTK; otherwise "Other".
Abbreviations: BCL2 = β-cell lymphoma 2; BTK = Bruton's tyrosine kinase; CAR-T = chimeric antigen receptor-modified T cells; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MCL = mantle cell lymphoma; QD = once daily.
Source: SCE Figure 14.6.3

Figure APP.2.7.3.6. Forest plot of overall response rate in subgroups based on Independent Review Committee assessments – Phase 2 analysis set.

3) 안전성 평가

가) 안전성 평가 계획

(1) 안전성 데이터 베이스

- 포함된 임상시험: LOXO-BTK-18001(BRUIN)
- 자료 마감일: 2022년 1월 31일

- 환자 집단: 퍼토브루티닙 시작용량과 무관하게 퍼토브루티닙 단독요법 투여를 받았던 MCL 환자, CLL/SLL 환자 및 다른 NHL 환자 모두가 포함

시험 / 설명	환자 설명	환자 수
시험 18001 / 2022년 1월 31일 자료마감일을 기준으로 퍼토브루티닙 단독요법을 투여받은 환자	MCL	164
	CLL/SLL	311
	전체a	725

CLL=chronic lymphocytic leukaemia(만성 림프구성 백혈병), DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma(미만성 거대 B세포 림프종), FL=follicular lymphoma(소포림프종), MCL=mantle cell lymphoma(외투세포 림프종), MZL=marginal zone lymphoma(변연부 림프종), NHL=non-Hodgkin lymphoma(비호지킨 림프종), SLL=small lymphocytic lymphoma(소림프구성 림프종), WM=Waldenström's macroglobulinaemia(발덴스트롬 마크로글로불린혈증).

a 다른 NHL에는 DLBCL, MZL, 리히터 형질변환, FL 및 WM이 포함되어 있다.

- 안전성 분석군

분석세트	분석세트 정의	환자 수
OMTSAS (전체 단독요법 안전성 분석세트)	시험 18001에 등록되었으며 자료 마감일자 현재 퍼토브루티닙 단독요법 투여를 1회 이상 받았던 CLL/SLL 환자, MCL 환자 및 다른 NHLa 환자 모두	725
MSAS	시험 18001에 등록되었으며 자료 마감일자 현재 퍼토브루티닙 단독요법	164

(MCL 안전성분석세트)	투여를 1회 이상 받았던 MCL 환자 모두	
CSAS (CLL/SLL안전성분석세트)	시험 18001에 등록되었으며 자료 마감일자 현재 퍼토브루티닙 단독요법 투여를 1회 이상 받았던 CLL/SLL 환자 모두	311

OMTSAS; Overall Monotherapy Safety Analysis Set, MSAS; MCL Safety Analysis Set, CSAS; CLL/SLL Safety Analysis Set

CLL=chronic lymphocytic leukaemia(만성 림프구성 백혈병), DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma(미만성 거대 B세포 림프종), FL=follicular lymphoma(소포림프종), MCL=mantle cell lymphoma(외투세포 림프종), MZL=marginal zone lymphoma(변연부 림프종), NHL=non-Hodgkin lymphoma(비호지킨 림프종), SLL=small lymphocytic lymphoma(소림프구성 림프종), WM=Waldenström's macroglobulinaemia(발덴스트롬 마크로글로불린혈증).

a다른 NHL에는 DLBCL, MZL, 리히터 형질변환, FL 및 WM이 포함되어 있다.

(2) 전반적 노출범위

① 전체 및 분석군별 환자 분포

- OMTSAS군중 49.7%는 퍼토브루티닙 투여 중이며, 가장 흔한 치료 중단 사유는 질병 진행이었음

	MSAS (N = 164)	CSAS (N = 311)	OMTSAS (N = 725)
투여받은 환자	164	311	725
투여 지속, n(%)	55 (33.5)	190 (61.1)	360 (49.7)
투여 중단, n(%)	109 (66.5)	121 (38.9)	365 (50.3)
질병 진행	78 (47.6)	69 (22.2)	245 (33.8)
이상사례	13 (7.9)	20 (6.4)	40 (5.5)
병발 질환	0	2 (0.6)	3 (0.4)
다른 치료의 필요성	4 (2.4)	3 (1.0)	12 (1.7)
동의 철회	3 (1.8)	4 (1.3)	12 (1.7)
사망	7 (4.3)	16 (5.1)	31 (4.3)
기타	4 (2.4)	7 (2.3)	22 (3.0)
환자 상태, n(%)			
시험 지속	100 (61.0)	240 (77.2)	506 (69.8)
중단	64 (39.0)	71 (22.8)	219 (30.2)
동의 철회	15 (9.1)	18 (5.8)	51 (7.0)
추적관찰 실패	0	1 (0.3)	3 (0.4)
사망	43 (26.2)	51 (16.4)	155 (21.4)
기타	6 (3.7)	1 (0.3)	10 (1.4)

② 노출

- 퍼토브루티닙 노출 범위: 25 mg QD ~300 mg QD
  - 1회이상 ≥ 200mg QD 경험자: 699명(OMTSAS군)

	MSAS (N = 164)	CSAS (N = 311)	OMTSAS (N = 725)
시작 용량, n(%)			
25 mg QD	3 (1.8)	2 (0.6)	5 (0.7)
50 mg QD	0	6 (1.9)	6 (0.8)
100 mg QD	3 (1.8)	3 (1.0)	9 (1.2)

150 mg QD	1 (0.6)	13 (4.2)	20 (2.8)
200 mg QD(제안된 용량)	148 (90.2)	263 (84.6)	640 (88.3)
250 mg QD	3 (1.8)	12 (3.9)	25 (3.4)
300 mg QD	6 (3.7)	12 (3.9)	20 (2.8)
200 mg QD를 1회 이상 투여받음	151 (92.1)	272 (87.5)	655 (90.3)
환자 내 용량을 200 mg QD로 증량함	1 (0.6)	6 (1.9)	9 (1.2)
용량을 200 mg QD로 감량함	2 (1.2)	2 (0.6)	5 (0.7)
기타	0	1 (0.3)	1 (0.1)
200 mg QD 이상을 1회 이상 투여받음	159 (97.0)	297 (95.5)	699 (96.4)
치료 지속기간, 개월			
평균(SD)	6.75 (7.038)	13.38 (7.623)	9.70 (7.770)
중앙값	4.52	12.65	8.05
범위	0.2, 33.7	0.1, 34.0	0.0, 34.0

③ 퍼토브루티닙 용량 변경

- 계획된 용량 이하로 투약된 환자 :7명(OMTSAS군)
- 계획된 용량 이상으로 증량한 환자 :8명(OMTSAS군)
- 용량 변경 현황

	MSAS (N = 164)	CSAS (N = 311)	OMTSAS (N = 725)
투여 일시 중지, n(%)			
모든 투여 일시 중지	70 (42.7)	195 (62.7)	375 (51.7)
환자 오류	26 (15.9)	78 (25.1)	138 (19.0)
절차	17 (10.4)	77 (24.8)	121 (16.7)
AE	42 (25.6)	105 (33.8)	216 (29.8)
기타	8 (4.9)	31 (10.0)	52 (7.2)
용량 감량, n(%)			
모든 용량 감량	9 (5.5)	21 (6.8)	47 (6.5)
환자 오류	1 (0.6)	3 (1.0)	7 (1.0)
AE	8 (4.9)	18 (5.8)	38 (5.2)
기타	2 (1.2)	1 (0.3)	6 (0.8)
용량 증량, n(%)			
모든 용량 증량	18 (11.0)	53 (17.0)	106 (14.6)
환자 내 용량 증량	15 (9.1)	48 (15.4)	97 (13.4)
기타	3 (1.8)	6 (1.9)	13 (1.8)

- 용량 변경 기준

AE	용량 변경 사례 발생	변경
- 3등급 이상의 비혈액학적 독성a - 발열 및/또는 감염을 동반한 3등급	첫 번째 발생	1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 퍼토브루티닙 투여를 일시 중지한다; 원래 용량 수준(200 mg QD)에서

호중구 감소증 - ≥ 7일간 지속되는 4등급 호중구 감소증 - 출혈을 동반한 3등급 혈소판 감소증 - 4등급 혈소판 감소증		재개할 수 있다
	두 번째 발생	1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 퍼토브루티닙 투여를 일시 중지한다; 100 mg QD에서 재개한다
	세 번째 발생	1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 퍼토브루티닙 투여를 일시 중지한다; 50 mg QD에서 재개한다
	네 번째 발생	퍼토브루티닙을 중단한다

a 무증상성 림프구증가증 또는 무증상성 리파아제 증가에 대해서는 용량 변경이 권장되지 않는다.

(3) 인구 통계학적 특성 등

① 인구학적 특성

- OMTSAS군

- 환자 중 대부분은 남성(66.5%)이었고 연령이 65세 이상(65.0%, 중앙값은 68.0세임)이었으며, 환자 중 24.4%는 연령이 75세 이상

- 백인(86.6%) > 아시아인(5.8%) >"기타" 인종(3.6%) > 흑인 또는 아프리카계 미국인(3.0%)

- MSAS 군

- OMTSAS군과 유사

- 남성 및 아시아인 비율이 OMTSAS군보다 높음

- 10개국 참가, 대부분 미국인(62.5%), 한국인 MCL환자는 6명 포함

매개변수	MSAS (N = 164)	CSAS (N = 311)	OMTSAS (N = 725)
성별, n(%)			
남성	128 (78.0)	206 (66.2)	482 (66.5)
여성	36 (22.0)	105 (33.8)	243 (33.5)
인종, n(%)			
백인	129 (78.7)	286 (92.0)	628 (86.6)
흑인 또는 아프리카계 미국인	3 (1.8)	12 (3.9)	22 (3.0)
하와이 원주민/태평양 섬 토착인	0	2 (0.6)	3 (0.4)
아시아인	20 (12.2)	5 (1.6)	42 (5.8)
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	2 (1.2)	0	3 (0.4)
기타	10 (6.1)	5 (1.6)	26 (3.6)
미상	0	1 (0.3)	1 (0.1)
연령군, n(%)			
< 50세	1 (0.6)	10 (3.2)	31 (4.3)
50 - < 65세	46 (28.0)	101 (32.5)	223 (30.8)
65 - < 75세	70 (42.7)	138 (44.4)	294 (40.6)
75 - < 85세	39 (23.8)	54 (17.4)	153 (21.1)
≥ 85세	8 (4.9)	8 (2.6)	24 (3.3)
기타	10 (6.1)	5 (1.6)	26 (3.6)
미상	0	1 (0.3)	1 (0.1)

지역 국가, n(%)			
북미 (미국)	103 (62.8)	206 (66.2)	453 (62.5)
유럽	36 (22.0)	90 (28.9)	192 (26.5)
호주	9 (5.5)	13 (4.2)	48 (6.6)
아시아	16 (9.8)	2 (0.6)	32 (4.4)
일본	10 (6.1)	2 (0.6)	22 (3.0)
한국	6 (3.7)	0	10 (1.4)
미상	0	1 (0.3)	1 (0.1)

② 이전 치료 경험

- OMTSAS군
  - 가장 흔한 3가지 이전 차수 요법에는 항-CD20 항체(676 [93.2%]), 화학요법(629 [86.8%]), BTK 억제제(566 [78.1%])가 포함
- MSAS 및 CSAS군
  - OMTSAS군과 유사

매개변수	MSAS (N = 164)	CSAS (N = 311)	OMTSAS (N = 725)
이전 전신요법, n(%)			
이전 BTK 억제제	150 (91.5)	276 (88.7)	566 (78.1)
이전 BCL2	24 (14.6)	125 (40.2)	203 (28.0)
이전 화학요법	149 (90.9)	256 (82.3)	629 (86.8)
이전 항-CD20 항체	159 (97.0)	279 (89.7)	676 (93.2)
이전 PI3K제	7 (4.3)	73 (23.5)	117 (16.1)
이전 면역조절제	27 (16.5)	25 (8.0)	97 (13.4)
이전 CART	13 (7.9)	16 (5.1)	50 (6.9)
이전 조혈모세포 이식	40 (24.4)	6 (1.9)	67 (9.2)
자가-SCT	37 (22.6)	1 (0.3)	55 (7.6)
동종-SCT	7 (4.3)	5 (1.6)	17 (2.3)
이전 전신요법	39 (23.8)	57 (18.3)	200 (27.6)
이전 전신요법 차수			
평균(SD)	3.2 (1.64)	3.9 (2.15)	3.8 (2.17)
중앙값	3.0	3.0	3.0
범위	1, 9	1, 11	0, 13
이전 BTK 억제제 치료 차수, n(%)			
0	14 (8.5)	35 (11.3)	159 (21.9)
1	122 (74.4)	221 (71.1)	454 (62.6)
2	24 (14.6)	44 (14.1)	93 (12.8)
≥ 3	4 (2.4)	11 (3.5)	19 (2.6)
최근에 이전 BTK 억제제를 중단한 사유, n(%)			
질병 진행	125 (76.2)	195 (62.7)	425 (58.6)
독성	15 (9.1)	58 (18.6)	95 (13.1)

기타	8 (4.9)	21 (6.8)	41 (5.7)

나) 이상반응

- 1건 이상의 AE를 경험 환자
  - OMTSAS군 : 681명 (93.9%)
  - MSAS군 : 146명(89%)

매개변수	MSAS (N = 164)	CSAS (N = 311)	OMTSAS (N = 725)
모든 AE			
전체	146 (89.0)	309 (99.4)	681 (93.9)
퍼토브루티닙과 관련 있음	104 (63.4)	186 (59.8)	423 (58.3)
3 또는 4등급 AE			
전체	65 (39.6)	156 (50.2)	340 (46.9)
퍼토브루티닙과 관련 있음	35 (21.3)	67 (21.5)	149 (20.6)
치료 중단을 초래한 AE			
전체	15 (9.1)	22 (7.1)	45 (6.2)
퍼토브루티닙과 관련 있음	5 (3.0)	8 (2.6)	15 (2.1)
SAE			
전체	55 (33.5)	120 (38.6)	255 (35.2)
퍼토브루티닙과 관련 있음	8 (4.9)	26 (8.4)	41 (5.7)
치명적 AE			
전체	11 (6.7)	27 (8.7)	45 (6.2)
퍼토브루티닙과 관련 있음	0	3 (1.0)	4 (0.6)

(1) 흔한 이상반응

- 가장 흔한 이상반응
  - OMTSAS군 : 피로(191 [26.3%]), 설사(160 [22.1%]), 타박상(138 [19.0%]) 순이었음.
  - MSAS군 : 피로(49 [29.9%]) 및 설사(35 [21.3%]), 호흡곤란(27 [16.5%])순이었음.
  - 전체 AE 프로파일은 B세포 혈액학적 악성종양의 질병 특성 및/또는 기존 공유결합 BTK 억제제의 약물 계열 독성을 반영된 결과임.

OMTSAS에서 발생률 감소 순서대로 대표 용어 및 최대 중증도별 환자의 ≥ 10%에서 발생한 이상사례

	최대 중증도																	
	MSAS (N = 164)						CSAS (N = 311)						OMTSAS (N = 725)					
PT, n(%)	1등급	2등급	3등급	4등급	5등급	전체	1등급	2등급	3등급	4등급	5등급	전체	1등급	2등급	3등급	4등급	5등급	전체
모든 TEAE	26 (15.9)	44 (26.8)	46 (28.0)	19 (11.6)	11 (6.7)	146 (89.0)	32 (10.3)	94 (30.2)	108 (34.7)	48 (15.4)	27 (8.7)	309 (99.4)	94 (13.0)	202 (27.9)	245 (33.8)	95 (13.1)	45 (6.2)	681 (93.9)
피로	31 (18.9)	13 (7.9)	4 (2.4)	0	0	49 (29.9)	45 (14.5)	41 (13.2)	5 (1.6)	0	0	91 (29.3)	101 (13.9)	77 (10.6)	12 (1.7)	0	0	191 (26.3)
설사	26 (15.9)	9 (5.5)	0	0	0	35 (21.3)	55 (17.7)	15 (4.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	72 (23.2)	124 (17.1)	30 (4.1)	5 (0.7)	1 (0.1)	0	160 (22.1)
타박상	22 (13.4)	2 (1.2)	0	0	0	24 (14.6)	61 (19.6)	11 (3.5)	0	0	0	72 (23.2)	118 (16.3)	20 (2.8)	0	0	0	138 (19.0)
오심	14	4	0	0	0	18	43	7	0	0	0	50	87	20	1	0	0	108 (14.9)

	(8.5)	(2.4)				(11.0)	(13.8)	(2.3)				(16.1)	(12.0)	(2.8)	(0.1)			
기침	15 (9.1)	5 (3.0)	0	0	0	20 (12.2)	46 (14.8)	17 (5.5)	0	0	0	63 (20.3)	80 (11.0)	27 (3.7)	0	0	0	107 (14.8)
빈혈	5 (3.0)	8 (4.9)	8 (4.9)	0	0	21 (12.8)	8 (2.6)	10 (3.2)	24 (7.7)	1 (0.3)	0	43 (13.8)	16 (2.2)	29 (4.0)	55 (7.6)	1 (0.1)	0	101 (13.9)
호흡곤란	16 (9.8)	8 (4.9)	3 (1.8)	0	0	27 (16.5)	20 (6.4)	23 (7.4)	2 (0.6)	0	1 (0.3)	46 (14.8)	55 (7.6)	37 (5.1)	5 (0.7)	0	2 (0.3)	99 (13.7)
관절통	10 (6.1)	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	15 (9.1)	39 (12.5)	11 (3.5)	2 (0.6)	0	0	52 (16.7)	65 (9.0)	26 (3.6)	3 (0.4)	0	0	94 (13.0)
변비	16 (9.8)	2 (1.2)	0	0	0	18 (11.0)	26 (8.4)	15 (4.8)	1 (0.3)	0	0	42 (13.5)	69 (9.5)	22 (3.0)	2 (0.3)	0	0	93 (12.8)
요통	10 (6.1)	9 (5.5)	2 (1.2)	0	0	21 (12.8)	29 (9.3)	18 (5.8)	2 (0.6)	0	0	49 (15.8)	51 (7.0)	36 (5.0)	4 (0.6)	0	0	91 (12.6)
호중구 수 감소	0	0	7 (4.3)	7 (4.3)	0	14 (8.5)	3 (1.0)	7 (2.3)	20 (6.4)	20 (6.4)	0	50 (16.1)	4 (0.6)	8 (1.1)	42 (5.8)	35 (4.8)	0	89 (12.3)
두통	8 (4.9)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	11 (6.7)	42 (13.5)	9 (2.9)	1 (0.3)	0	0	52 (16.7)	69 (9.5)	17 (2.3)	2 (0.3)	0	0	88 (12.1)
발열	16 (9.8)	3 (1.8)	0	0	0	19 (11.6)	25 (8.0)	9 (2.9)	3 (1.0)	0	0	37 (11.9)	59 (8.1)	22 (3.0)	5 (0.7)	0	1 (0.1)	87 (12.0)
말초 부종	10 (6.1)	4 (2.4)	0	0	0	14 (8.5)	34 (10.9)	8 (2.6)	0	0	0	42 (13.5)	65 (9.0)	17 (2.3)	1 (0.1)	0	0	83 (11.4)
복통	6 (3.7)	7 (4.3)	1 (0.6)	0	0	14 (8.5)	29 (9.3)	13 (4.2)	3 (1.0)	0	0	45 (14.5)	49 (6.8)	25 (3.4)	6 (0.8)	0	0	80 (11.0)
혈소판 수 감소	5 (3.0)	5 (3.0)	3 (1.8)	6 (3.7)	0	19 (11.6)	11 (3.5)	6 (1.9)	11 (3.5)	7 (2.3)	0	35 (11.3)	24 (3.3)	15 (2.1)	20 (2.8)	15 (2.1)	0	74 (10.2)
호중구 감소증	1 (0.6)	0	2 (1.2)	4 (2.4)	0	7 (4.3)	2 (0.6)	4 (1.3)	18 (5.8)	19 (6.1)	0	43 (13.8)	3 (0.4)	8 (1.1)	30 (4.1)	32 (4.4)	0	73 (10.1)

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term
Overall Monotherapy Safety Analysis Set
By Starting Dose

Preferred Term	Total (N=725) n (%)	25 mg QD (N=5) n (%)	50 mg QD (N=6) n (%)	100 mg QD (N=9) n (%)	150 mg QD (N=20) n (%)	200 mg QD (N=640) n (%)	250 mg QD (N=25) n (%)	300 mg QD (N=20) n (%)
Subjects with any TEAEs	681 (93.9)	5 (100.0)	6 (100.0)	8 (88.9)	20 (100.0)	598 (93.4)	25 (100.0)	19 (95.0)
Fatigue	191 (26.3)	4 (80.0)	3 (50.0)	3 (33.3)	7 (35.0)	154 (24.1)	12 (48.0)	8 (40.0)
Diarrhoea	160 (22.1)	4 (80.0)	2 (33.3)	4 (44.4)	8 (40.0)	129 (20.2)	8 (32.0)	5 (25.0)
Contusion	138 (19.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (11.1)	4 (20.0)	119 (18.6)	7 (28.0)	4 (20.0)
Nausea	105 (14.5)	2 (40.0)	2 (33.3)	1 (11.1)	2 (10.0)	90 (14.1)	7 (28.0)	4 (20.0)
Cough	107 (14.8)	5 (100.0)	2 (33.3)	0	5 (25.0)	82 (12.8)	9 (36.0)	4 (20.0)
Anaemia	101 (13.9)	0	0	2 (22.2)	4 (20.0)	90 (14.1)	4 (16.0)	1 (5.0)
Dyspnoea	99 (13.7)	0	0	4 (44.4)	2 (10.0)	83 (13.0)	5 (20.0)	5 (25.0)
Arthralgia	94 (13.0)	1 (20.0)	4 (66.7)	0	5 (25.0)	77 (12.0)	2 (8.0)	5 (25.0)
Constipation	93 (12.8)	0	0	0	5 (25.0)	79 (12.3)	5 (20.0)	4 (20.0)
Back pain	91 (12.6)	3 (60.0)	1 (16.7)	1 (11.1)	7 (35.0)	73 (11.4)	4 (16.0)	2 (10.0)
Neutrophil count decreased	89 (12.3)	0	1 (16.7)	3 (33.3)	4 (20.0)	76 (11.9)	2 (8.0)	3 (15.0)
Headache	88 (12.1)	3 (60.0)	1 (16.7)	3 (33.3)	6 (30.0)	67 (10.5)	4 (16.0)	4 (20.0)
Pyrexia	87 (12.0)	2 (40.0)	0	1 (11.1)	2 (10.0)	78 (12.2)	3 (12.0)	1 (5.0)
Oedema peripheral	83 (11.4)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (11.1)	4 (20.0)	65 (10.2)	5 (20.0)	6 (30.0)
Abdominal pain	80 (11.0)	2 (40.0)	0	2 (22.2)	3 (15.0)	68 (10.6)	1 (4.0)	4 (20.0)
Platelet count decreased	74 (10.2)	0	0	1 (11.1)	8 (40.0)	63 (9.8)	2 (8.0)	0
Neutropenia	73 (10.1)	0	1 (16.7)	0	5 (25.0)	62 (9.7)	2 (8.0)	3 (15.0)
Dizziness	70 (9.7)	2 (40.0)	1 (16.7)	2 (22.2)	2 (10.0)	56 (8.8)	5 (20.0)	2 (10.0)
COVID-19	67 (9.2)	0	1 (16.7)	0	3 (15.0)	60 (9.4)	1 (4.0)	2 (10.0)

Note: All adverse events reported during the treatment-emergent period are considered treatment-emergent adverse events (TEAEs).
Note: The reported AE term is coded using version 24.0 of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. The results are presented in the descending order of incidence.
Data Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Program Source: Table 14.3.1.3.1.sas

Run Date: 16MAR2022

Table 14.3.1.18.1
Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest by Preferred Term
Overall Monotherapy Safety Analysis Set
By Starting Dose

Special Interest Preferred Term	Total (N=725)			25 mg QD (N=5)			50 mg QD (N=6)		
	Any Grade n (%)	Grade 3-4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3-4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3-4 n (%)	Grade 5 n (%)
Subjects with any TEAEs of Special Interest	527 (72.7)	243 (33.5)	30 (4.1)	5 (100.0)	0	1 (20.0)	5 (83.3)	0	0
Anemia	102 (14.1)	57 (7.9)	0	0	0	0	0	0	0
Anaemia	101 (13.9)	56 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0
Aplastic anaemia	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	165 (22.8)	143 (19.7)	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0
Neutrophil count decreased	89 (12.3)	77 (10.6)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
Neutropenia	73 (10.1)	62 (8.6)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
Febrile neutropenia	16 (2.2)	16 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenic sepsis	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	94 (13.0)	48 (6.6)	0	0	0	0	0	0	0
Platelet count decreased	74 (10.2)	35 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	21 (2.9)	13 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
Infections	342 (47.2)	99 (13.7)	29 (4.0)	5 (100.0)	0	1 (20.0)	5 (83.3)	0	0
COVID-19	67 (9.2)	11 (1.5)	6 (0.8)	0	0	0	1 (16.7)	0	0
Pneumonia	63 (8.7)	33 (4.6)	2 (0.3)	1 (20.0)	0	0	1 (16.7)	0	0

Note: All adverse events reported during the treatment-emergent period are considered treatment-emergent adverse events (TEAEs).
Note: The reported AE term is coded using version 24.0 of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).
Note: Patients with multiple severity ratings for a given AE are counted once under the maximum severity.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. The results are presented in the descending order of incidence.
Data Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Program Source: Table 14.3.1.18.1.sas

Run Date: 28MAR2022

Table 14.4.6
Treatment-emergent Adverse Events with Severity Grade 3+ by Preferred Term
Overall Monotherapy Safety Analysis Set

Preferred Term	MCL Safety MSAS (N=164)			CLL/SLL Safety CSAS (N=311)			Overall Monotherapy Safety OMTSAS (N=725)		
	Grade 3+ n(%)	Grade 3/4 n(%)	Grade 5 n(%)	Grade 3+ n(%)	Grade 3/4 n(%)	Grade 5 n(%)	Grade 3+ n(%)	Grade 3/4 n(%)	Grade 5 n(%)
Subjects with any TEAEs	76 (46.3)	65 (39.6)	11 (6.7)	183 (58.8)	156 (50.2)	27 (8.7)	385 (53.1)	340 (46.9)	45 (6.2)
Neutrophil count decreased	14 (8.5)	14 (8.5)	0	40 (12.9)	40 (12.9)	0	77 (10.6)	77 (10.6)	0
Neutropenia	6 (3.7)	6 (3.7)	0	37 (11.9)	37 (11.9)	0	62 (8.6)	62 (8.6)	0
Anaemia	8 (4.9)	8 (4.9)	0	25 (8.0)	25 (8.0)	0	56 (7.7)	56 (7.7)	0
Platelet count decreased	9 (5.5)	9 (5.5)	0	18 (5.8)	18 (5.8)	0	35 (4.8)	35 (4.8)	0
Pneumonia	14 (8.5)	13 (7.9)	1 (0.6)	18 (5.8)	17 (5.5)	1 (0.3)	35 (4.8)	33 (4.6)	2 (0.3)
COVID-19 pneumonia	5 (3.0)	4 (2.4)	1 (0.6)	15 (4.8)	9 (2.9)	6 (1.9)	27 (3.7)	18 (2.5)	9 (1.2)
COVID-19	4 (2.4)	4 (2.4)	0	11 (3.5)	5 (1.6)	6 (1.9)	17 (2.3)	11 (1.5)	6 (0.8)
Acute kidney injury	3 (1.8)	3 (1.8)	0	7 (2.3)	7 (2.3)	0	16 (2.2)	16 (2.2)	0
Febrile neutropenia	2 (1.2)	2 (1.2)	0	11 (3.5)	11 (3.5)	0	16 (2.2)	16 (2.2)	0
Hypertension	0	0	0	10 (3.2)	10 (3.2)	0	16 (2.2)	16 (2.2)	0
Sepsis	5 (3.0)	5 (3.0)	0	6 (1.9)	4 (1.3)	2 (0.6)	16 (2.2)	14 (1.9)	2 (0.3)
Leukocytosis	6 (3.7)	6 (3.7)	0	6 (1.9)	6 (1.9)	0	14 (1.9)	14 (1.9)	0
Thrombocytopenia	2 (1.2)	2 (1.2)	0	7 (2.3)	7 (2.3)	0	13 (1.8)	13 (1.8)	0
Fatigue	4 (2.4)	4 (2.4)	0	5 (1.6)	5 (1.6)	0	12 (1.7)	12 (1.7)	0
Alanine aminotransferase increased	2 (1.2)	2 (1.2)	0	3 (1.0)	3 (1.0)	0	10 (1.4)	10 (1.4)	0
Lipase increased	0	0	0	5 (1.6)	5 (1.6)	0	10 (1.4)	10 (1.4)	0
Urinary tract infection	0	0	0	7 (2.3)	7 (2.3)	0	10 (1.4)	10 (1.4)	0
Hypotension	4 (2.4)	4 (2.4)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	8 (1.1)	8 (1.1)	0
Respiratory failure	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	8 (1.1)	4 (0.6)	4 (0.6)
Atrial fibrillation	2 (1.2)	2 (1.2)	0	3 (1.0)	3 (1.0)	0	7 (1.0)	7 (1.0)	0
Dyspnoea	3 (1.8)	3 (1.8)	0	3 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	7 (1.0)	5 (0.7)	2 (0.3)
Pleural effusion	4 (2.4)	4 (2.4)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	7 (1.0)	7 (1.0)	0
Abdominal pain	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (1.0)	3 (1.0)	0	6 (0.8)	6 (0.8)	0
Diarrhoea	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	6 (0.8)	6 (0.8)	0
Hypokalaemia	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	6 (0.8)	6 (0.8)	0
Hyponatraemia	0	0	0	5 (1.6)	5 (1.6)	0	6 (0.8)	6 (0.8)	0
Pyrexia	0	0	0	3 (1.0)	3 (1.0)	0	6 (0.8)	5 (0.7)	1 (0.1)
Lymphocyte count increased	2 (1.2)	2 (1.2)	0	3 (1.0)	3 (1.0)	0	5 (0.7)	5 (0.7)	0
Lymphocytosis	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (1.0)	3 (1.0)	0	5 (0.7)	5 (0.7)	0
Rhinovirus infection	1 (0.6)	1 (0.6)	0	4 (1.3)	4 (1.3)	0	5 (0.7)	5 (0.7)	0
Syncope	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	5 (0.7)	5 (0.7)	0

(중략)

Gastrointestinal infection	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Gastrointestinal obstruction	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Haemarthrosis	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Haematochezia	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Haematoma	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Haemorrhage	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Heparin-induced thrombocytopenia	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Hepatic enzyme increased	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Hip fracture	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Human rhinovirus test positive	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Humerus fracture	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Hypercalcaemia of malignancy	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Hyperkalaemia	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Hyperlipasaemia	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0

Note: All adverse events reported during the treatment-emergent period are considered treatment-emergent adverse events (TEAEs).
Note: The reported AE term is coded using version 24.0 of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).
Note: Severity grade assignment based on CTCAE (v5.0): Grade 1 (Mild), Grade 2 (Moderate), Grade 3 (Severe), Grade 4 (Life-threatening/Debilitating), Grade 5 (Fatal).
Note: Patients with multiple severity ratings for a given AE are counted once under the maximum severity.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. The results are presented in the descending order of incidence.
Data Source: ADaM.ADAE
Program Source: Table 14.4.6.sas
Run Date: 22MAR2022

(이하생략)

① 기관계 대분류별 흔한 이상반응

- 가장 흔하게 보고된(환자의 ≥ 40%) AE의 SOC
  - OMTSAS군 : 위장관장애 > 전신장애 및 투여부위 병태 > 감염 및 기생충 감염 순이었음.
  - MSAS군 : 전신장애 및 투여부위 병태 > 위장관장애 순이었음.
- MSAS군에서 OMTSAS군보다 높은 AE의 SOC : 각종 눈 장애
- 분석군간 10% 이상 차이나는 AE의 SOC : 감염 및 기생충 감염, 피부 및 피하 조직 장애

OMTSAS에서 발생률 감소 순서대로 기관계 대분류별 환자의 ≥ 10%에서 발생한 이상사례			
MedDRA SOC	MSAS (N = 164)	CSAS (N = 311)	OMTSAS (N = 725)
모든 AE	146 (89.0)	309 (99.4)	681 (93.9)
각종 위장관 장애	76 (46.3)	166 (53.4)	367 (50.6)
전신 장애 및 투여 부위 병태	82 (50.0)	163 (52.4)	347 (47.9)
감염 및 기생충 감염	59 (36.0)	188 (60.5)	340 (46.9)
근골격 및 결합 조직 장애	53 (32.3)	155 (49.8)	284 (39.2)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	59 (36.0)	141 (45.3)	277 (38.2)
피부 및 피하 조직 장애	42 (25.6)	151 (48.6)	266 (36.7)
임상 검사	48 (29.3)	133 (42.8)	260 (35.9)
각종 신경계 장애	40 (24.4)	123 (39.5)	237 (32.7)
손상, 중독 및 시술 합병증	36 (22.0)	117 (37.6)	211 (29.1)
혈액 및 림프계 장애	40 (24.4)	100 (32.2)	203 (28.0)
대사 및 영양 장애	35 (21.3)	98 (31.5)	197 (27.2)
각종 혈관 장애	17 (10.4)	66 (21.2)	119 (16.4)
신장 및 요로 장애	17 (10.4)	58 (18.6)	101 (13.9)
각종 심장 장애	23 (14.0)	48 (15.4)	97 (13.4)
각종 눈 장애	29 (17.7)	35 (11.3)	84 (11.6)
각종 정신 장애	10 (6.1)	49 (15.8)	82 (11.3)

Table 14.3.1.1.1
Overall Adverse Event Information
Overall Monotherapy Safety Analysis Set
By Starting Dose

	Total (N=725) n(%)	25 mg QD (N=5) n(%)	50 mg QD (N=6) n(%)	100 mg QD (N=9) n(%)	150 mg QD (N=20) n(%)	200 mg QD (N=640) n(%)	250 mg QD (N=25) n(%)	300 mg QD (N=20) n(%)
Any TEAEs, n (%)								
Any TEAE	681 (93.9)	5 (100.0)	6 (100.0)	8 (88.9)	20 (100.0)	598 (93.4)	25 (100.0)	19 (95.0)
Grade 1-2	296 (40.8)	2 (40.0)	5 (83.3)	2 (22.2)	7 (35.0)	261 (40.8)	14 (56.0)	5 (25.0)
Grade 3-4	340 (46.9)	2 (40.0)	1 (16.7)	5 (55.6)	12 (60.0)	296 (46.3)	11 (44.0)	13 (65.0)
Grade 5	45 (6.2)	1 (20.0)	0	1 (11.1)	1 (5.0)	41 (6.4)	0	1 (5.0)
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0
Any TEAEs Related to Pirtobrutinib, n (%)								
Any TEAE	423 (58.3)	3 (60.0)	5 (83.3)	8 (88.9)	15 (75.0)	364 (56.9)	16 (64.0)	12 (60.0)
Grade 1-2	268 (37.0)	2 (40.0)	4 (66.7)	4 (44.4)	8 (40.0)	229 (35.8)	14 (56.0)	7 (35.0)
Grade 3-4	149 (20.6)	1 (20.0)	1 (16.7)	4 (44.4)	7 (35.0)	129 (20.2)	2 (8.0)	5 (25.0)
Grade 5	4 (0.6)	0	0	0	0	4 (0.6)	0	0
Missing	2 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0
Any Serious TEAEs, n(%)								
Any TEAE	255 (35.2)	1 (20.0)	0	3 (33.3)	7 (35.0)	227 (35.5)	8 (32.0)	9 (45.0)
Related to Pirtobrutinib	41 (5.7)	0	0	1 (11.1)	1 (5.0)	35 (5.5)	1 (4.0)	3 (15.0)

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term
Overall Monotherapy Safety Analysis Set
By Starting Dose

Preferred Term	Total (N=725) n (%)	25 mg QD (N=5) n (%)	50 mg QD (N=6) n (%)	100 mg QD (N=9) n (%)	150 mg QD (N=20) n (%)	200 mg QD (N=640) n (%)	250 mg QD (N=25) n (%)	300 mg QD (N=20) n (%)
Subjects with any TEAEs	681 (93.9)	5 (100.0)	6 (100.0)	8 (88.9)	20 (100.0)	598 (93.4)	25 (100.0)	19 (95.0)
Fatigue	191 (26.3)	4 (80.0)	3 (50.0)	3 (33.3)	7 (35.0)	154 (24.1)	12 (48.0)	8 (40.0)
Diarrhoea	160 (22.1)	4 (80.0)	2 (33.3)	4 (44.4)	8 (40.0)	129 (20.2)	8 (32.0)	5 (25.0)
Contusion	138 (19.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (11.1)	4 (20.0)	119 (18.6)	7 (28.0)	4 (20.0)
Nausea	108 (14.9)	2 (40.0)	2 (33.3)	1 (11.1)	2 (10.0)	90 (14.1)	7 (28.0)	4 (20.0)
Cough	107 (14.8)	5 (100.0)	2 (33.3)	0	5 (25.0)	82 (12.8)	9 (36.0)	4 (20.0)
Anaemia	101 (13.9)	0	0	2 (22.2)	4 (20.0)	90 (14.1)	4 (16.0)	1 (5.0)
Dyspnoea	99 (13.7)	0	0	4 (44.4)	2 (10.0)	83 (13.0)	5 (20.0)	5 (25.0)
Arthralgia	94 (13.0)	1 (20.0)	4 (66.7)	0	5 (25.0)	77 (12.0)	2 (8.0)	5 (25.0)
Constipation	93 (12.8)	0	0	0	5 (25.0)	79 (12.3)	5 (20.0)	4 (20.0)
Back pain	91 (12.6)	3 (60.0)	1 (16.7)	1 (11.1)	7 (35.0)	73 (11.4)	4 (16.0)	2 (10.0)
Neutrophil count decreased	89 (12.3)	0	1 (16.7)	3 (33.3)	4 (20.0)	76 (11.9)	2 (8.0)	3 (15.0)
Headache	88 (12.1)	3 (60.0)	1 (16.7)	3 (33.3)	6 (30.0)	67 (10.5)	4 (16.0)	4 (20.0)
Pyrexia	87 (12.0)	2 (40.0)	0	1 (11.1)	2 (10.0)	78 (12.2)	3 (12.0)	1 (5.0)
Oedema peripheral	83 (11.4)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (11.1)	4 (20.0)	65 (10.2)	5 (20.0)	6 (30.0)
Abdominal pain	80 (11.0)	2 (40.0)	0	2 (22.2)	3 (15.0)	69 (10.6)	1 (4.0)	4 (20.0)
Platelet count decreased	74 (10.2)	0	0	1 (11.1)	3 (15.0)	63 (9.8)	2 (8.0)	0
Neutropenia	73 (10.1)	0	1 (16.7)	0	5 (25.0)	62 (9.7)	2 (8.0)	3 (15.0)
Dizziness	70 (9.7)	2 (40.0)	1 (16.7)	2 (22.2)	2 (10.0)	56 (8.8)	5 (20.0)	2 (10.0)
COVID-19	67 (9.2)	0	1 (16.7)	0	3 (15.0)	60 (9.4)	1 (4.0)	2 (10.0)
Hypertension	64 (8.8)	1 (20.0)	0	2 (22.2)	0	58 (9.1)	2 (8.0)	1 (5.0)
Pneumonia	63 (8.7)	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (22.2)	2 (10.0)	52 (8.1)	2 (8.0)	3 (15.0)
Upper respiratory tract infection	60 (8.3)	1 (20.0)	3 (50.0)	1 (11.1)	0 (40.0)	37 (5.8)	7 (28.0)	3 (15.0)
Urinary tract infection	58 (8.0)	1 (20.0)	0	2 (22.2)	3 (15.0)	46 (7.2)	3 (12.0)	3 (15.0)
Pruritus	49 (6.8)	0	0	0	6 (30.0)	41 (6.4)	2 (8.0)	0
Rash maculo-papular	49 (6.8)	1 (20.0)	0	2 (22.2)	1 (5.0)	42 (6.6)	1 (4.0)	2 (10.0)
Decreased appetite	47 (6.5)	2 (40.0)	0	0	2 (10.0)	37 (5.8)	5 (20.0)	1 (5.0)
Hyperuricaemia	47 (6.5)	0	2 (33.3)	0	2 (10.0)	39 (6.1)	3 (12.0)	1 (5.0)
Pain in extremity	47 (6.5)	1 (20.0)	0	0	2 (10.0)	43 (6.7)	0	1 (5.0)
Vomiting	47 (6.5)	0	0	3 (33.3)	4 (20.0)	36 (5.6)	3 (12.0)	1 (5.0)
Myalgia	46 (6.3)	0	1 (16.7)	2 (22.2)	1 (5.0)	40 (6.3)	1 (4.0)	1 (5.0)
Fall	45 (6.2)	1 (20.0)	0	0	2 (10.0)	37 (5.8)	3 (12.0)	2 (10.0)
Insomnia	42 (5.8)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (11.1)	2 (10.0)	31 (4.8)	3 (12.0)	2 (10.0)
Paraesthesia	38 (5.2)	1 (20.0)	0	2 (22.2)	1 (5.0)	33 (5.2)	0	1 (5.0)
Blood creatinine increased	34 (4.7)	0	0	2 (22.2)	3 (15.0)	22 (3.4)	5 (20.0)	2 (10.0)
Hyperhidrosis	34 (4.7)	1 (20.0)	0	0	1 (5.0)	30 (4.7)	2 (8.0)	0
Nasal congestion	34 (4.7)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (10.0)	24 (3.8)	4 (16.0)	1 (5.0)
Night sweats	34 (4.7)	1 (20.0)	0	1 (11.1)	2 (10.0)	25 (3.9)	4 (16.0)	1 (5.0)
Hypokalaemia	31 (4.3)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	1 (5.0)	26 (4.1)	2 (8.0)	0
Productive cough	30 (4.1)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	5 (25.0)	18 (2.8)	3 (12.0)	1 (5.0)

② 치료 관련 흔한 이상반응(5% 이상 발생)

- OMTSAS군

- 타박상(91 [12.6%]) > 피로(64 [8.8%]) > 설사(62 [8.4%]) > 호중구 수 감소(51 [7.0%]) > 호중구감소증(47 [6.5%])

- MSAS군

- 피로(34[20.7%]) > 설사(20[12.2%]) > 타박상(16 [9.8%])

※ 피로는 OMTSAS군보다 10%이상 더 발생빈도가 높음

OMTSAS에서 발생률 감소 순서대로 환자의 ≥ 5%에서 발생한 치료 관련 이상사례																		
	최대 중증도																	
	MSAS (N = 164)						CSAS (N = 311)						OMTSAS (N = 725)					
PT, n(%)	1등급	2등급	3등급	4등급	5등급	전체	1등급	2등급	3등급	4등급	5등급	전체	1등급	2등급	3등급	4등급	5등급	전체
모든 치료관련 AE	30 (18.3)	37 (22.6)	26 (15.9)	9 (5.5)	0	102 (62.2)	69 (22.2)	47 (15.1)	51 (16.4)	16 (5.1)	3 (1.0)	186 (59.8)	140 (19.3)	128 (17.7)	112 (15.4)	37 (5.1)	4 (0.6)	421 (58.1)
타박상	16	0	0	0	0	16	44	5	0	0	0	49	79	12	0	0	0	91

	(9.8)					(9.8)	(14.1)	(1.6)				(15.8)	(10.9)	(1.7)				(12.6)
피로	21 (12.8)	9 (5.5)	4 (2.4)	0	0	34 (20.7)	6 (1.9)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	10 (3.2)	37 (5.1)	21 (2.9)	6 (0.8)	0	0	64 (8.8)
설사	12 (7.3)	8 (4.9)	0	0	0	20 (12.2)	17 (5.5)	4 (1.3)	0	1 (0.3)	0	22 (7.1)	45 (6.2)	15 (2.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	62 (8.6)
호중구 수 감소	0	0	5 (3.0)	3 (1.8)	0	8 (4.9)	2 (0.6)	5 (1.6)	16 (5.1)	6 (1.9)	0	29 (9.3)	2 (0.3)	6 (0.8)	30 (4.1)	13 (1.8)	0	51 (7.0)
호중구감소증	1 (0.6)	0	2 (1.2)	4 (2.4)	0	7 (4.3)	0	6 (1.9)	13 (4.2)	6 (1.9)	0	25 (8.0)	1 (0.1)	9 (1.2)	22 (3.0)	15 (2.1)	0	47 (6.5)

Table 14.3.1.5.1
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Drug by Preferred Term
Overall Monotherapy Safety Analysis Set
By Starting Dose

Preferred Term	Total (N=725) n (%)	25 mg QD (N=5) n (%)	50 mg QD (N=6) n (%)	100 mg QD (N=5) n (%)	150 mg QD (N=20) n (%)	200 mg QD (N=640) n (%)	250 mg QD (N=25) n (%)	300 mg QD (N=20) n (%)
Subjects with any Study Drug Related TEAEs	423 (58.3)	3 (60.0)	5 (83.3)	0 (00.0)	15 (75.0)	364 (56.9)	16 (64.0)	12 (60.0)
Contusion	91 (12.6)	0	2 (33.3)	0	3 (15.0)	78 (12.2)	5 (20.0)	3 (15.0)
Fatigue	66 (9.1)	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (22.2)	2 (10.0)	52 (8.1)	6 (24.0)	2 (10.0)
Diarrhoea	62 (8.6)	3 (60.0)	1 (16.7)	3 (33.3)	5 (25.0)	46 (7.2)	2 (8.0)	2 (10.0)
Neutrophil count decreased	51 (7.0)	0	1 (16.7)	2 (22.2)	1 (5.0)	45 (7.0)	0	2 (10.0)
Neutropenia	47 (6.5)	0	0	0	4 (20.0)	40 (6.3)	1 (4.0)	2 (10.0)
Anaemia	34 (4.7)	0	0	1 (11.1)	4 (20.0)	29 (4.5)	0	0
Platelet count decreased	33 (4.6)	0	0	1 (11.1)	4 (20.0)	28 (4.4)	0	0
Nausea	32 (4.4)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (10.0)	25 (3.9)	2 (8.0)	0
Headache	29 (4.0)	0	0	2 (22.2)	2 (10.0)	21 (3.3)	2 (8.0)	2 (10.0)
Myalgia	24 (3.3)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	1 (5.0)	21 (3.3)	0	0
Arthralgia	23 (3.2)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	20 (3.1)	0	1 (5.0)
Hypertension	22 (3.0)	0	0	1 (11.1)	0	20 (3.1)	1 (4.0)	0
Dyspnoea	21 (2.9)	0	0	1 (11.1)	0	18 (2.8)	0	2 (10.0)
Rash maculo-papular	20 (2.8)	1 (20.0)	0	2 (22.2)	0	16 (2.5)	0	1 (5.0)
Petechiae	19 (2.6)	0	0	0	2 (10.0)	17 (2.7)	0	0
Constipation	18 (2.5)	0	0	0	2 (10.0)	14 (2.2)	1 (4.0)	1 (5.0)
Pruritus	18 (2.5)	0	0	0	4 (20.0)	13 (2.0)	1 (4.0)	0
Lipase increased	17 (2.3)	0	1 (16.7)	0	0	16 (2.5)	0	0

③ 3 또는 4등급 이상반응

- 가장 흔한 3, 4등급(n[%])
  - OMTSAS군 : 호중구 수 감소(77 [10.6%])> 호중구감소증(62 [8.6%]) > 빈혈(56 [7.7%]) > 혈소판 수 감소(35 [4.8%] > 폐렴(33 [4.6%])
  - MSAS군 : 호중구 수 감소(14 [8.5%])> 폐렴(13[7.9%]) > 혈소판 수 감소(9 [5.5%]) > 빈혈(8 [4.9%])

OMTSAS에서 발생률 감소 순서대로 환자의 ≥ 1%에서 발생한 3 또는 4등급 이상사례			
MedDRA SOC	MSAS (N = 164)	CSAS (N = 311)	OMTSAS (N = 725)
모든 3 또는 4등급 AE	65 (39.6)	156 (50.2)	340 (46.9)
호중구 수 감소	14 (8.5)	40 (12.9)	77 (10.6)
호중구감소증	6 (3.7)	37 (11.9)	62 (8.6)
빈혈	8 (4.9)	25 (8.0)	56 (7.7)
혈소판 수 감소	9 (5.5)	18 (5.8)	35 (4.8)
폐렴	13 (7.9)	17 (5.5)	33 (4.6)
COVID-19 폐렴	4 (2.4)	9 (2.9)	18 (2.5)
COVID-19	4 (2.4)	5 (1.6)	11 (1.5)

급성 신손상	3 (1.8)	7 (2.3)	16 (2.2)
열성 호중구감소증	2 (1.2)	11 (3.5)	16 (2.2)
고혈압	0	10 (3.2)	16 (2.2)
패혈증	5 (3.0)	4 (1.3)	14 (1.9)
백혈구증가증	6 (3.7)	6 (1.9)	14 (1.9)
혈소판감소증	2 (1.2)	7 (2.3)	13 (1.8)
피로	4 (2.4)	5 (1.6)	12 (1.7)
ALT 증가	2 (1.2)	3 (1.0)	10 (1.4)
리파아제 증가	0	5 (1.6)	10 (1.4)
요로 감염	0	7 (2.3)	10 (1.4)
저혈압	4 (2.4)	2 (0.6)	8 (1.1)
심방세동	2 (1.2)	3 (1.0)	7 (1.0)
흉막 삼출	4 (2.4)	1 (0.3)	7 (1.0)

④ 사망

- 자료 마감일 기준으로 OMTSAS에서 투여받은 725명 환자 중 155명(21.4%)이 사망했으며, 이 중 마지막 시험약 투여 후 28일 이내에 사망한 환자 수는 더 적었음(68/155명[43.9%]). 전체적으로 OMTSAS에서 가장 흔한 사망 원인은 질병 진행(86명[11.9%])이었음.
- OMTSAS에서 45명(6.2%) 환자는 치명적 AE를 경험했으며, 여기에는 시험 치료와 관련이 있는 것으로 평가된 치명적 AE가 발생한 4명(0.6%) 환자가 포함되었음. 1명 이상의 환자에서 발생한 치명적 AE에는 COVID-19 폐렴(9명[1.2%]); COVID-19(6명[0.8%]); 호흡곤란, 다발성 장기부전 증후군, 폐렴, 호흡부전, 패혈증, 패혈성 쇼크(각 2명[0.3%])가 포함되었음. 45건의 치명적 AE 중 3건의 발생일은 자료마감일 이전이었으나 사망일은 자료마감일 이후였으며 여기에는 시험약과 관련이 있다고 간주된 4건의 치명적 AE 중 1건(괴사성 폐렴)이 포함되었음. 특히 45건의 치명적 AE 중 29건(64.4%)은 감염 및 기생충 감염 SOC 내에 속했으며, 이 중 약 절반(15/29 [51.7%])은 COVID-19와 관련이 있었음.
- 퍼토브루티닙 투여 중 또는 마감일 이전 마지막 투여 후 28일 이내에 사망한 환자는 68명(9.4%)이었음. 이러한 사망 중 30건(4.1%)은 질병 진행에 기인한 것이었고, 38건(5.2%)은 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 3건(0.4%)을 포함하여(호흡부전, COVID-19 폐렴, Enterococcus faecium 관련 패혈성 쇼크[상기 설명]) AE에 기인한 것이었음

	OMTSAS (N = 725)
사망율	155명(21.4%)
마지막 시험약 투여 후 28일 이내에 사망한 환자 수 -사망원인: 질병진행 -사망원인: AE	68/155명(43.9%) 30건(4.1%) 38건(5.2%)
가장 흔한 사망원인: 질병진행	86명(11.9%)
치명적 AE 경험	45명(6.2%)
치료와 관련된 치명적 AE 경험 - 모두 감염성(COVID-19 폐렴, 괴사성 폐렴, 호흡부전, Enterococcus faecium 관련 패혈성 쇼크)	4명(0.6%) 3명(자료마감전 사망) 1명(자료마감후 사망)

Table 14.3.2.1
Deaths
Overall Monotherapy Safety Analysis Set
By Starting Dose

	Total (N=725)	25 mg QD (N=5)	50 mg QD (N=6)	100 mg QD (N=9)	150 mg QD (N=20)	200 mg QD (N=640)	250 mg QD (N=25)	300 mg QD (N=20)
All Deaths, n (%)	155 (21.4)	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (22.2)	5 (25.0)	133 (20.8)	8 (32.0)	5 (25.0)
Progressive Disease	84 (11.5)	0	0	0	4 (20.0)	73 (11.4)	6 (24.0)	3 (15.0)
Adverse Event	42 (5.8)	1 (20.0)	0	1 (11.1)	0	39 (6.1)	0	1 (5.0)
Other	27 (3.7)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	1 (5.0)	21 (3.3)	2 (8.0)	1 (5.0)
Within 28 Days of Last Dose, n (%)	68 (9.4)	0	0	0	1 (5.0)	65 (10.2)	0	2 (10.0)
Progressive Disease	30 (4.1)	0	0	0	1 (5.0)	28 (4.4)	0	1 (5.0)
Adverse Event	38 (5.2)	0	0	0	0	37 (5.8)	0	1 (5.0)
Number of days between the date of the last dose of study drug and death								
n	155	1	1	2	5	133	8	5
Mean (SD)	70.8 (91.84)	39.0 (NA)	197.0 (NA)	122.5 (106.77)	125.0 (129.05)	58.0 (74.23)	157.9 (139.83)	177.4 (212.36)
Median	39.0	39.0	197.0	122.5	101.0	30.0	93.5	35.0
Q1, Q3	13.0, 93.0	39.0, 39.0	197.0, 197.0	47.0, 198.0	56.0, 117.0	12.0, 74.0	52.5, 256.0	21.0, 351.0
Min, Max	0, 461	39, 39	197, 197	47, 198	8, 343	0, 431	35, 424	19, 461
Cumulative Duration of Treatment (Months)								
n	155	1	1	2	5	133	8	5
Mean (SD)	4.466 (4.5694)	16.690 (NA)	15.441 (NA)	1.035 (1.1393)	3.877 (3.7924)	4.195 (4.3614)	5.889 (4.2603)	6.735 (6.5528)
Median	2.825	16.690	15.441	1.035	1.840	2.727	4.370	5.454
Q1, Q3	1.240, 6.144	16.690, 16.690	15.441, 15.441	0.230, 1.840	1.840, 3.713	1.150, 5.654	3.663, 8.444	2.563, 6.604
Min, Max	0.16, 22.54	16.69, 16.69	15.44, 15.44	0.23, 1.84	1.61, 10.48	0.16, 22.54	0.53, 13.63	1.25, 17.81
After 28 Days of Last Dose, n (%)	87 (12.0)	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (22.2)	4 (20.0)	68 (10.6)	8 (32.0)	3 (15.0)
Progressive Disease	56 (7.7)	0	0	0	3 (15.0)	45 (7.0)	6 (24.0)	2 (10.0)
Adverse Event	4 (0.6)	1 (20.0)	0	1 (11.1)	0	2 (0.3)	0	0
Other	27 (3.7)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	1 (5.0)	21 (3.3)	2 (8.0)	1 (5.0)

⑤ 기타 중대한 이상반응

- OMTSAS에서 255명(35.2%) 환자가 1건 이상의 SAE를 경험했으며, 41명(5.7%) 환자에서는 시험 치료와 관련이 있다고 간주된 SAE가 발생했음. 인과관계와 상관없이 발생률이 가장 높은(환자의 > 1%에서 발생) SAE는 폐렴(34 [4.7%]), COVID-19 폐렴(28 [3.9%]), COVID-19(17 [2.3%]), 열성 호중구감소증(13 [1.8%]), 빈혈(12 [1.7%]), 발열(11 [1.5%]), 패혈증(11 [1.5%]), 급성 신손상(10 [1.4%])이었다. 환자의 > 1%에서 발생한 치료 관련 SAE에는 폐렴 및 열성 호중구감소증(각각 8 [1.1%])이 포함되었음
- 중단을 초래한 SAE가 발생한 환자는 31명(4.3%)이었으며, 이 중 8명(1.1%)은 치료와 관련이 있었음(COVID-19 폐렴 2명 및 담낭염, 열성 호중구감소증, 골수형성이상 증후군, 말초 신경병증, 호흡부전, 패혈성 쇼크, 포도상구균 패혈증 각 1명)
- 치명적 SAE가 발생한 환자는 45명(6.2%)이었으며, 여기에는 COVID-19 폐렴 9명(1.2%), COVID-19 6명(0.8%), 호흡부전 4명(0.6%), 다발성 장기부전 증후군, 폐렴, 패혈증, 패혈성 쇼크 각 2명(0.3%)이 포함되었음. 그 외 모든 치명적 SAE는 각 1명 환자에서만 발생했음

OMTSAS에서 발생률 감소 순서대로 대표 용어별 환자의 ≥ 1%에서 발생한 중대한 이상사례						
	MSAS (N = 164)		CSAS (N = 311)		OMTSAS (N = 725)	
PT, n(%)	전체	관련있음	전체	관련있음	전체	관련있음
모든 SAE	55 (33.5)	8 (4.9)	120 (38.6)	26 (8.4)	255 (35.2)	41 (5.7)
폐렴	13 (7.9)	3 (1.8)	17 (5.5)	5 (1.6)	34 (4.7)	8 (1.1)
COVID-19 폐렴	5 (3.0)	0	16 (5.1)	2 (0.6)	28 (3.9)	2 (0.3)
COVID-19	2 (1.2)	0	11 (3.5)	0	17 (2.3)	0
열성호중구감소증	1 (0.6)	1 (0.6)	9 (2.9)	5 (1.6)	13 (1.8)	8 (1.1)

빈혈	1 (0.6)	0	7 (2.3)	2 (0.6)	12 (1.7)	2 (0.3)
발열	1 (0.6)	0	3 (1.0)	0	11 (1.5)	1 (0.1)
패혈증	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (1.3)	1 (0.3)	11 (1.5)	2 (0.3)
급성신손상	2 (1.2)	0	4 (1.3)	0	10 (1.4)	0
균혈증	1 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	7 (1.0)	1 (0.1)
흉막삼출	3 (1.8)	0	2 (0.6)	0	7 (1.0)	0
호흡부전	2 (1.2)	0	3 (1.0)	1 (0.3)	7 (1.0)	1 (0.1)
요로감염	0	0	6 (1.9)	0	7 (1.0)	0

⑥ 용량 변경 또는 중단을 초래한 이상사례

- 투여 일시 중지
  - 최대 28일동안 투여 일시 중지가 허용되었으며, 28일 이내에 AE가 회복되지 않는 경우, 시험자가 명시하고 신청자가 승인한 추가 용량 감량에 대해 강력한 임상적 근거가 없는 한, 환자는 치료를 영구 중단해야 했음

(OMTSAS군)

- OMTSAS에서 투여 일시 중지를 초래한 AE는 252명(34.8%)의 환자에서 발생했고, 이중 TEAE는 101명(13.9%)이었음
- 환자 2% 이상에서 투여 일시중지를 초래한 AE: COVID-19(25 [3.4%]), 호중구 수 감소(23 [3.2%]), 폐렴(23 [3.2%]), COVID-19 폐렴(19 [2.6%])
- 환자 ≥1%인 투여 일시 중지를 초래한 TEAE: 호중구 수 감소(17 [2.3%]), 호중구감소증(12 [1.7%]), 폐렴(8 [1.1%]), 혈소판 수 감소(7 [1.0%])

(MSAS군)

- 투여 일시 중지를 초래한 모든 AE는 OMTSAS군보다 낮음
- ≥ 1%인 투여 일시 중지를 초래한 시험 치료 관련 AE: 폐렴(5 [3.0%]), 호중구 수 감소(4 [2.4%]), 상기도 감염(4 [2.4%]), 혈소판 수 감소(3 [1.8%])

OMTSAS에서 발생률 감소 순서대로 환자의 ≥1%에서 투여 일시 중지를 초래한 이상사례

	MSAS (N = 164)		CSAS (N = 311)		OMTSAS (N = 725)	
PT, n(%)	전체	관련 있음	전체	관련 있음	전체	관련 있음
투여 일시 중지를 초래한 모든 AE	47 (28.7)	29 (17.7)	128 (41.2)	40 (12.9)	252 (34.8)	101 (13.9)
COVID-19	2 (1.2)	0	16 (5.1)	0	25 (3.4)	0
호중구 수 감소	6 (3.7)	4 (2.4)	9 (2.9)	7 (2.3)	23 (3.2)	17 (2.3)
폐렴	8 (4.9)	5 (3.0)	13 (4.2)	3 (1.0)	23 (3.2)	8 (1.1)
COVID-19 폐렴	2 (1.2)	0	12 (3.9)	1 (0.3)	19 (2.6)	1 (0.1)
호중구감소증	1 (0.6)	1 (0.6)	7 (2.3)	4 (1.3)	15 (2.1)	12 (1.7)
빈혈	3 (1.8)	1 (0.6)	5 (1.6)	3 (1.0)	14 (1.9)	5 (0.7)
설사	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (1.6)	3 (1.0)	12 (1.7)	6 (0.8)
열성 호중구감소증	1 (0.6)	1 (0.6)	6 (1.9)	4 (1.3)	8 (1.1)	6 (0.8)
리파아제 증가	0	0	4 (1.3)	3 (1.0)	8 (1.1)	6 (0.8)
혈소판 수 감소	4 (2.4)	3 (1.8)	2 (0.6)	2 (0.6)	8 (1.1)	7 (1.0)

급성 신손상	1 (0.6)	0	2 (0.6)	0	7 (1.0)	0
알라닌 아미노전이효소 증가	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.3)	7 (1.0)	4 (0.6)
피로	0	0	4 (1.3)	1 (0.3)	7 (1.0)	3 (0.4)
발열	0	0	3 (1.0)	0	7 (1.0)	0
상기도 감염	4 (2.4)	4 (2.4)	3 (1.0)	1 (0.3)	7 (1.0)	5 (0.7)

- 용량 감량
  - 용량 감량을 초래한 AE 발생률은 분석군 전반에서 대체로 유사(MSAS: 8 [4.9%]; CSAS: 17 [5.5%]; OMTSAS: 37 [5.1%]).

OMTSAS에서 발생률 감소 순서대로 발생한 용량 감량을 초래한 이상사례

PT, n(%)	MSAS (N = 164)		CSAS (N = 311)		OMTSAS (N = 725)	
	전체	관련있음	전체	관련있음	전체	관련있음
용량 감량을 초래한 모든 AE	8 (4.9)	7 (4.3)	17 (5.5)	14 (4.5)	37 (5.1)	30 (4.1)
호중구수감소	2 (1.2)	2 (1.2)	5 (1.6)	4 (1.3)	9 (1.2)	8 (1.1)
호중구감소증	0	0	4 (1.3)	4 (1.3)	4 (0.6)	4 (0.6)
피로	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.4)	3 (0.4)
빈혈	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)
무력증	0	0	0	0	1 (0.1)	0
균혈증	0	0	0	0	1 (0.1)	0
뼈통증	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
COVID-19	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.1)	0
심부전	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
기침	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
복시	0	0	0	0	1 (0.1)	0
호흡곤란	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
홍반	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
두통	0	0	0	0	1 (0.1)	0
간효소증가	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
고혈압	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
고요산혈증	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.1)	0
저감마글로불린혈증	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
백혈구증가증	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
리파아제증가	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
근연축	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
오심	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
말초부종	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
사지통증	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
말초감각신경병증	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
혈소판수감소	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
발진	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
반구진발진	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
피부과다색소침착	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.1)	0
혈소판감소증	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
백혈구수감소	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

약어: AE = 이상사례; CLL = 만성 림프구성 백혈병; COVID-19 = 코로나바이러스 감염증 2019; CSAS = CLL/SLL 안전성 분석군; MCL = 외투세포 림프종; MSAS = MCL 안전성 분석군; N = 환자 수; n = 지정된 범주의 환자 수; OMTSAS = 전체 단독요법 안전성 분석군; PT = 대표 용어; SLL = 소포림프구성 림프종.

a 이상사례 분석 데이터세트 기준.

출처/프로그램: SCS Table 14.4.10, SCS Table 14.4.11

자료 출처: ADaM.ADAE

- AE로 인한 중단
  - 투여 중단으로 이어진 AE의 발생율은 낮으며, 군간 유사하였음(MSAS: 9.1%, CSAS: 7.1% 및 OMTSAS: 6.2%)
  - OMTSAS군에서 영구 투여중단으로 이어진 AE중 COVID-19 폐렴(4명[0.6%]), COVID-19 및 골수형성이상 증후군(각각 3명[0.4%]), 그리고 폐렴, 패혈증 및 편평세포암종(각각 2명[0.3%])은 1명을 넘는 환자에에 발생하였음.

OMTSAS에서 발생률 감소 순서대로 모든 분석군에서 치료 중단을 초래한 이상사례a

	MSAS (N = 164)		CSAS (N = 311)		OMTSAS (N = 725)	
PT, n(%)	전체	관련 있음	전체	관련 있음	전체	관련 있음
시험 치료 중단을 초래한 모든 AE	15 (9.1)	5 (3.0)	22 (7.1)	8 (2.6)	45 (6.2)	15 (2.1)
COVID-19 폐렴	1 (0.6)	0	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.6)	1 (0.1)
COVID-19	0	0	3 (1.0)	0	3 (0.4)	0
골수형성이상 증후군	1 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)
폐렴	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.3)	0
패혈증	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0	2 (0.3)	0
편평세포암종	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.3)	0

(5) 특별관심 이상반응(AESI)

- 가장 일반적인 AESI(15% 이상의 환자에서 발생)에는 감염(342명[47.2%]), 타박상(168명[23.2%]), 그리고 호중구 감소증(165명[22.8%])이 포함되며 알려진 약물계열 효과 및 공유결합성 BTK 억제제 요법을 받은 환자 추세와 일치함

복합 용어, n (%)	MSAS (N = 164)	CSAS (N = 311)	OMTSAS (N = 725)
감염(COVID-19 포함)			
임의의 등급	59 (36.0)	190 (61.1)	342 (47.2)
3등급이나 4등급	24 (14.6)	47 (15.1)	99 (13.7)
5등급	4 (2.4)	21 (6.8)	29 (4.0)
감염(COVID-19 제외)			
임의의 등급	54 (32.9)	164 (52.7)	300 (41.4)
3등급이나 4등급	20 (12.2)	38 (12.2)	81 (11.2)
5등급	3 (1.8)	9 (2.9)	14 (1.9)
출혈(Bleeding)			
타박상1			
임의의 등급	27 (16.5)	92 (29.6)	168 (23.2)
3등급이나 4등급	0	0	0
출혈(Haemorrhage)			
임의의 등급	25 (15.2)	58 (18.6)	126 (17.4)
3등급이나 4등급	5 (3.0)	6 (1.9)	15 (2.1)

5등급	1 (0.6)	0	1 (0.1)
호중구감소증1			
임의의 등급	23 (14.0)	93 (29.9)	165 (22.8)
3등급이나 4등급	22 (13.4)	78 (25.1)	143 (19.7)
빈혈1			
임의의 등급	21 (12.8)	43 (13.8)	102 (14.1)
3등급이나 4등급	8 (4.9)	25 (8.0)	57 (7.9)
혈소판감소증1			
임의의 등급	24 (14.6)	45 (14.5)	94 (13.0)
3등급이나 4등급	11 (6.7)	25 (8.0)	48 (6.6)
심방 세동/조동1			
임의의 등급	6 (3.7)	9 (2.9)	19 (2.6)
3등급이나 4등급	2 (1.2)	3 (1.0)	7 (1.0)

1 시험 18001 가운데 이 범주에 대한 5등급 AESI는 보고되지 않았다.

① 감염

- 감염 사건의 전체 빈도는 COVID-19 사건을 제외함으로써 크게 영향을 받지 않았지만 중대한 TEAE 및 5등급 TEAE의 빈도가 감소
- 대부분이 저등급(213건[29.4%])이었지만, 일부는 고등급(환자 99명[13.7%])이었으며 임상시험용 의약품과 관계가 있다고 여겨진 3건을 비롯한 29건(4.0%)은 치명적이었음
- OMTSAS와 CSAS 및 MSAS군간 차이 발생
  - MSAS군이 가장 낮음

	MSAS (N = 164)	CSAS (N = 311)	OMTSAS (N = 725)
감염 발생 환자 수, n(%)			
모든 등급	59 (36.0)	190 (61.1)	342 (47.2)
모든 등급(COVID-19 제외)	54 (32.9)	164 (52.7)	300 (41.4)
가장 높은 등급			
1등급	4 (2.4)	22 (7.1)	33 (4.6)
2등급	26 (15.9)	100 (32.2)	180 (24.8)
3등급	22 (13.4)	41 (13.2)	89 (12.3)
3등급(COVID-19 제외)	19 (11.6)	36 (11.6)	76 (10.5)
4등급	2 (1.2)	6 (1.9)	10 (1.4)
4등급(COVID-19 제외)	1 (0.6)	2 (0.6)	5 (0.7)
5등급	4 (2.4)	21 (6.8)	29 (4.0)
5등급(COVID-19 제외)	3 (1.8)	9 (2.9)	14 (1.9)
시험 치료와 관련 있음	23 (14.0)	28 (9.0)	63 (8.7)
SAE	27 (16.5)	68 (21.9)	130 (17.9)
SAE(COVID-19 제외)	22 (13.4)	43 (13.8)	91 (12.6)
시험 치료와 관련 있는 SAE	4 (2.4)	12 (3.9)	18 (2.5)
다음을 초래한 AE 발생 환자 수			

투여 일시 중지	14 (8.5)	43 (13.8)	83 (11.4)
용량 감량	11 (6.7)	16 (5.1)	46 (6.3)
약물 중단	9 (5.5)	14 (4.5)	28 (3.9)
용량 감량	25 (15.2)	116 (37.3)	184 (25.4)

② 출혈

- OMTSAS에서 249명(34.3%)의 환자가 출혈 AE를 보고했으며, 이들 중 대다수(168명[23.1%])가 낮은 등급의 멍과 일치하는 출혈 사례 경험
- ≥ 3등급의 출혈 사례가 발생한 환자는 16명(2.2%)이며, 이 중 1명(0.1%)의 경우 출혈로 인한 것으로 추정되는 치명적 사례에 해당했음
  - 사망 원인은 불명확하나, 과거 혈소판 감소증 병력이 있었으며, 외상성 사례로 인해 치료와 관련없는 것으로 평가됨

복합 용어, n (%)	OMTSAS (N = 725)		
	출혈(Bleeding)	멍	출혈(Haemorrhage)
AESI 발생 환자 수, n(%)			
모든 등급	249 (34.3)	168 (23.2)	126 (17.4)
가장 높은 등급			
1등급	189 (26.1)	146 (20.1)	84 (11.6)
2등급	44 (6.1)	22 (3.0)	26 (3.6)
3등급	15 (2.1)	0	15 (2.1)
4등급	0	0	0
5등급	1 (0.1)	0	1 (0.1)
시험 치료와 관련 있음	134 (18.5)	108 (14.9)	44 (6.1)
SAE	15 (2.1)	0	15 (2.1)
시험 치료와 관련 있는 SAE	3 (0.4)	0	3 (0.4)
다음을 초래한 AE 발생 환자 수			
투여 일시 중지	19 (2.6)	4 (0.6)	16 (2.2)
용량 감량	0	0	0
약물 중단	1 (0.1)	0	1 (0.1)

③ 혈구감소증

- 호중구감소증은 OMTSAS에서 보고된 가장 일반적인 유형의 혈구감소증이었으며, 빈혈 및 혈소판감소증 순이었음
- 혈구감소증은 보통 고등급이었으나, 일시중시, 용량 감량, 투여 중단으로 이어진 경우는 드물었음

복합 용어, n (%)	OMTSAS (N = 725)		
	호중구감소증	빈혈	혈소판감소증
혈구감소증 발생 환자 수, n(%)			
모든 등급	165 (22.8)	102 (14.1)	94 (13.0)
가장 높은 등급			
1등급	7 (1.0)	16 (2.2)	27 (3.7)

2등급	15 (2.1)	29 (4.0)	19 (2.6)
3등급	77 (10.6)	56 (7.7)	28 (3.9)
4등급	66 (9.1)	1 (0.1)	20 (2.8)
5등급	0	0	0
시험 치료와 관련 있음	99 (13.7)	34 (4.7)	40 (5.5)
SAE	16 (2.2)	12 (1.7)	3 (0.4)
시험 치료와 관련 있는 SAE	9 (1.2)	2 (0.3)	1 (0.1)
다음을 초래한 AE 발생 환자 수			
투여 일시 중지	44 (6.1)	14 (1.9)	8 (1.1)
용량 감량	13 (1.8)	2 (0.3)	2 (0.3)
약물 중단	3 (0.4)	1 (0.1)	0

④ 심방세동 및 심방조동

- BTK 억제제 계열약물의 위해성
- 심방 세동 및 심방조동 사례의 발생률은 분석군 간 유사(MSAS: 6 [3.7%]; CSAS: 9 [2.9%]; OMTSAS: 19 [2.6%])하며 중증도는 대부분 1또는 2등급이었음
- SAE가 발생된 환자는 MCL군 1명을 포함해서 5명(0.7%)이었음

심방세동 및 심방조동 이상사례	
	OMTSAS (N = 725)
심방세동또는심방조동발생환자수, n(%)	
모든등급	19 (2.6)
가장높은등급	
1등급	3 (0.4)
2등급	9 (1.2)
3등급	5 (0.7)
4등급	2 (0.3)
5등급	0
시험치료와관련있음	5 (0.7)
SAE	5 (0.7)
시험치료와관련있는SAE	2 (0.3)
다음을초래한AE 발생환자수	
투여일시중지	4 (0.6)
용량감량	0
약물중단	0
첫발생까지걸린시간(주), n(%)	
< 1 ~ 4	1 (0.1)
> 4 ~ 8	4 (0.6)
> 8 ~ 12	2 (0.3)
> 12	12 (1.7)
첫발생까지걸린시간, 주	
n	19
평균(SD)	27.59 (26.203)
중앙값	16.71
범위	1.1, 106.9

Table 14.4.17.1.1
Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest
Overall Monotherapy Safety Analysis Set

Special Interest: Atrial Fibrillation and Atrial Flutter

	MCL Safety MSAS (N=164)	CLL/SLL Safety CSAS (N=311)	Overall Monotherapy Safety OMTSAS (N=725)
Subjects with any TEAEs, n (%)	6 (3.7)	9 (2.9)	19 (2.6)
Highest Grade, n (%)			
Grade 1	1 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.4)
Grade 2	3 (1.8)	4 (1.3)	9 (1.2)
Grade 3	1 (0.6)	2 (0.6)	5 (0.7)
Grade 4	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 5	0	0	0
Subjects with any study drug related TEAEs, n (%)	1 (0.6)	3 (1.0)	5 (0.7)
Highest Grade, n (%)			
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
Grade 3	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Subjects with Serious TEAE, n (%)	1 (0.6)	2 (0.6)	5 (0.7)
Subjects with any study drug related Serious TEAE, n (%)	0	2 (0.6)	2 (0.3)

(5) 잠재적인 임상 유의성을 갖는 이상사례

	MSAS (N = 164)	CSAS (N = 311)	OMTSAS (N = 725)
발진			
모든등급	14 (8.5)	49 (15.8)	89 (12.3)
3 또는4등급	1 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
심혈관사례			
고혈압			
모든등급	6 (3.7)	46 (14.8)	69 (9.5)
3 또는4등급	0	13 (4.2)	20 (2.8)
심부전			
모든등급	1 (0.6)	5 (1.6)	10 (1.4)
3 또는4등급	0	3 (1.0)	5 (0.7)
심실부정빈맥			
모든등급	1 (0.6)	3 (1.0)	5 (0.7)
3 또는4등급	0	0	0
심실위부정빈맥b			
모든등급	4 (2.4)	11 (3.5)	21 (2.9)
3 또는4등급	0	3 (1.0)	4 (0.6)
이차원발성악성종양			
모든등급	6 (3.7)	32 (10.3)	48 (6.6)
3 또는4등급	1 (0.6)	4 (1.3)	9 (1.2)
이차원발성악성종양: 비흑색종피부암			
모든등급	3 (1.8)	24 (7.7)	33 (4.6)
3 또는4등급	0	1 (0.3)	1 (0.1)
이차원발성악성종양: 비흑색종피부암제외			
모든등급	4 (2.4)	9 (2.9)	17 (2.3)
3 또는4등급	1 (0.6)	3 (1.0)	8 (1.1)
림프구증가증			
모든등급	10 (6.1)	19 (6.1)	35 (4.8)
3 또는4등급	7 (4.3)	12 (3.9)	22 (3.0)

TLS			
모든등급	1 (0.6)	0	3 (0.4)
3 또는4등급	1 (0.6)	0	3 (0.4)

① 이차 원발성 악성종양

- OMTSAS군: 대부분 피부암이었으며, 48명(6.6%) 중 5명(0.7%)는 치료에 따른 TEAE였음
  - 투여일중지(6명), 투여 중단(4명)
  - 피부암을 나타낸 환자 15명(45.4%)의 경우 피부암(기저세포암종, 편평세포암종 또는 흑색종)이나 전암성 환부(광선각화증) 병력
- MSAS군: 6명(3.7%) 중 치료에 따른 TEAE로 규명된 환자는 없음

② 종양 용해 증후군

- 혈액암 환자 또는 종양 부담이 큰 환자의 항암요법에 대해 알려진 위해성으로 BTK 억제제 요법에 대해 규명된 유해성은 아님
- OMTSAS군: 3명 발생(2건은 SAE로 투여 일시 중지, TLS 직후 사망)
- MSAS군: 1명 발생

③ 림프구증가증(백혈구증가증 포함)

- 공유 결합성인 BTK 억제제의 알려진 위해성
- OMTSAS군: 35명(4.8%)
- MSAS군: 10명(6.1%)

④ 심혈관 사례

- BTK 억제제 계열약물의 위해성
- 시험 중에 보고된 가장 일반적인(OMTSAS 가운데 1% 이상의 환자에서 일어남) 심장 관련 AE에는 두근거림(환자 12명[1.9%])과 심방세동, 동성서맥 및 동성빈맥(각각 환자 9명[1.5%])이 포함

		OMTSAS (N = 725)		
	고혈압	심부전	심실부정빈맥	심실위부정빈맥a
모든등급	69 (9.5)	10 (1.4)	5 (0.7)	21 (2.9)
가장높은등급				
1등급	18 (2.5)	1 (0.1)	2 (0.3)	14 (1.9)
2등급	31 (4.3)	4 (0.6)	3 (0.4)	3 (0.4)
3등급	20 (2.8)	4 (0.6)	0	3 (0.4)
4등급	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
5등급	0	0	0	0
시험치료와관련있음	23 (3.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.6)
SAE	0	4 (0.6)	0	4 (0.6)
시험치료와관련있는SAE	0	0	0	0
다음을초래한AE 발생환자수				
투여일시중지	4 (0.6)	2 (0.3)	0	1 (0.1)
용량감량	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
약물중단	0	0	0	0
첫발생까지걸린시간(주), n(%)				
< 1 ~ 4	16 (2.2)	0	1 (0.1)	7 (1.0)
> 4 ~ 8	6 (0.8)	0	0	4 (0.6)
> 8 ~ 12	4 (0.6)	6 (0.8)	0	2 (0.3)
> 12	43 (5.9)	4 (0.6)	4 (0.6)	8 (1.1)
첫발생까지걸린시간, 주				
n	69	10	5	21
평균(SD)	27.25 (25.894)	29.83 (31.061)	20.69 (16.524)	13.49 (15.987)
중앙값	23.71	11.79	16.00	7.29
범위	0.1, 96.0	8.1, 87.3	0.1, 39.1	0.1, 56.7

⑤ 발진

- BTK 억제제 계열약물의 위해성
- OMTSAS군: 89명 발생
  - 발생률이 가장 높은 발진 AE의 경우 반구진발진(환자 49명[6.8%]) 및 발진(환자 27명[3.7%])이었음
- MSAS군: 14명 발생
- 대부분 2등급 이하

(6) 임상실험실 평가_혈액학적 수치

- 혈액학적 실험실 수치 분석은 혁액학적 AE분석 결과와 일치하였음
- 치료 중 혈액학 실험실 검사 이상은 일시적으로 감소했다가 베이스라인 후 최종 수치가 기록된 시점에 회복되는 공통적인 경향이 확인됨

실험실 검사 이상	n	모든 등급 n(%)	1등급 n(%)	2등급 n(%)	3등급 n(%)	4등급 n(%)	3 - 4등급 n(%)
OMTSAS (N = 725)							
헤모글로빈 감소	714	280 (39.2)	103 (14.4)	97 (13.6)	80 (11.2)	0	80 (11.2)
헤모글로빈 증가	714	10 (1.4)	9 (1.3)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
백혈구 감소	714	206 (28.9)	80 (11.2)	77 (10.8)	35 (4.9)	14 (2.0)	49 (6.9)
백혈구 증가	714	62 (8.7)	0	0	62 (8.7)	0	62 (8.7)
림프구 감소	696	176 (25.3)	36 (5.2)	61 (8.8)	47 (6.8)	32 (4.6)	79 (11.4)
림프구 증가	696	204 (29.3)	0	89 (12.8)	115 (16.5)	0	115 (16.5)
호중구 감소	708	298 (42.1)	41 (5.8)	80 (11.3)	83 (11.7)	94 (13.3)	177 (25.0)
혈소판 감소	703	209 (29.7)	97 (13.8)	36 (5.1)	39 (5.5)	37 (5.3)	76 (10.8)
MSAS (N = 164)							
헤모글로빈 감소	163	66 (40.5)	24 (14.7)	29 (17.8)	13 (8.0)	0	13 (8.0)
헤모글로빈 증가	163	5 (3.1)	4 (2.5)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
백혈구 감소	163	44 (27.0)	16 (9.8)	19 (11.7)	7 (4.3)	2 (1.2)	9 (5.5)
백혈구 증가	163	6 (3.7)	0	0	6 (3.7)	0	6 (3.7)
림프구 감소	155	50 (32.3)	9 (5.8)	18 (11.6)	16 (10.3)	7 (4.5)	23 (14.8)
림프구 증가	155	53 (34.2)	0	26 (16.8)	27 (17.4)	0	27 (17.4)
호중구 감소	161	56 (34.8)	12 (7.5)	18 (11.2)	11 (6.8)	15 (9.3)	26 (16.1)
혈소판 감소	157	62 (39.5)	34 (21.7)	7 (4.5)	9 (5.7)	12 (7.6)	21 (13.4)

(7) 혈액화학 및 간 기능 검사

실험실 검사 이상	n	모든 등급 n(%)	1등급 n(%)	2등급 n(%)	3등급 n(%)	4등급 n(%)	3 - 4등급 n(%)
OMTSAS (N = 725)							
ALT 증가	710	107 (15.1)	85 (12.0)	10 (1.4)	12 (1.7)	0	12 (1.7)
알부민 감소	713	130 (18.2)	80 (11.2)	44 (6.2)	6 (0.8)	0	6 (0.8)
알칼리 인산분해효소 증가	710	102 (14.4)	86 (12.1)	14 (2.0)	2 (0.3)	0	2 (0.3)
AST 증가	713	137 (19.2)	114 (16.0)	17 (2.4)	6 (0.8)	0	6 (0.8)
빌리루빈 증가	713	70 (9.8)	55 (7.7)	12 (1.7)	3 (0.4)	0	3 (0.4)

칼슘 감소	713	170 (23.8)	123 (17.3)	37 (5.2)	5 (0.7)	5 (0.7)	10 (1.4)
칼슘 증가	713	56 (7.9)	49 (6.9)	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.6)
크레아티닌 증가	713	189 (26.5)	112 (15.7)	72 (10.1)	2 (0.3)	3 (0.4)	5 (0.7)
포도당 감소	712	60 (8.4)	45 (6.3)	15 (2.1)	0	0	0
젖산 탈수소효소 증가	711	139 (19.5)	139 (19.5)	0	0	0	0
리파아제 증가	490	90 (18.4)	43 (8.8)	18 (3.7)	23 (4.7)	6 (1.2)	29 (5.9)
마그네슘 감소	698	87 (12.5)	81 (11.6)	5 (0.7)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
마그네슘 증가	698	53 (7.6)	45 (6.4)	0	8 (1.1)	0	8 (1.1)
칼륨 감소	713	85 (11.9)	77 (10.8)	0	8 (1.1)	0	8 (1.1)
칼륨 증가	713	95 (13.3)	72 (10.1)	14 (2.0)	7 (1.0)	2 (0.3)	9 (1.3)
나트륨 감소	713	148 (20.8)	120 (16.8)	24 (3.4)	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.6)
나트륨 증가	713	70 (9.8)	66 (9.3)	3 (0.4)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
MSAS (N = 164)							
ALT 증가	162	20 (12.3)	16 (9.9)	1 (0.6)	3 (1.9)	0	3 (1.9)
알부민 감소	163	28 (17.2)	17 (10.4)	9 (5.5)	2 (1.2)	0	2 (1.2)
알칼리 인산분해효소 증가	163	21 (12.9)	20 (12.3)	1 (0.6)	0	0	0
AST 증가	163	31 (19.0)	25 (15.3)	4 (2.5)	2 (1.2)	0	2 (1.2)
빌리루빈 증가	163	12 (7.4)	9 (5.5)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
칼슘 감소	163	27 (16.6)	17 (10.4)	8 (4.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)
칼슘 증가	163	10 (6.1)	10 (6.1)	0	0	0	0
크레아티닌 증가	163	49 (30.1)	29 (17.8)	17 (10.4)	0	3 (1.8)	3 (1.8)
포도당 감소	163	7 (4.3)	5 (3.1)	2 (1.2)	0	0	0
젖산 탈수소효소 증가	162	39 (24.1)	39 (24.1)	0	0	0	0
리파아제 증가	110	14 (12.7)	7 (6.4)	1 (0.9)	4 (3.6)	2 (1.8)	6 (5.5)
마그네슘 감소	155	10 (6.5)	8 (5.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
마그네슘 증가	155	11 (7.1)	9 (5.8)	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
칼륨 감소	163	19 (11.7)	17 (10.4)	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
칼륨 증가	163	20 (12.3)	13 (8.0)	5 (3.1)	2 (1.2)	0	2 (1.2)
나트륨 감소	163	24 (14.7)	21 (12.9)	3 (1.8)	0	0	0
나트륨 증가	163	12 (7.4)	10 (6.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)

① ALT 및 AST

- OMTSAS군
  - ALT 또는 AST가 증가한 환자 중 대부분은 정상에서 1등급 증가
  - 최종 평가 시점에 환자의 96.2% 및 93.3%에서 각각 ALT와 AST가 베이스라인 등급이나 그 이상으로 회복
- ALT 및 AST 증가 AE가 발생한 환자:각각 27명(3.7%) 및 28명(2.9%)

② 알칼리 인산분해효소

- OMTSAS군
  - 알칼리 인산분해효소가 증가한 환자 중 대다수는 정상에서 1등급으로의 단일 등급 증가
  - 최종 평가 시점에 환자의 93.3%가 베이스라인 등급이나 그 이상으로 회복
- 혈중 알칼리 인산분해효소 증가 AE가 발생한 환자:18명(2.5%)

③ 빌리루빈

- OMTSAS군
  - 모든 등급의 총 빌리루빈 증가는 OMTSAS 환자의 9.8%에서 발생
  - 3 또는 4등급 사례는 환자의 0.4%에서 발생
- 혈중 빌리루빈 증가 AE가 발생한 환자:19명(2.6%)

④ 크레아틴

- OMTSAS군
  - 모든 등급의 크레아틴 증가는 OMTSAS 환자의 26.5%에서 발생
  - 3 또는 4등급 사례는 환자의 0.7%에서 발생
- 혈중 크레아틴 증가 AE가 발생한 환자:34명(4.7%)

⑤ 리파아제

- OMTSAS군
  - 모든 등급의 리파아제 증가는 OMTSAS 환자의 18.4%에서 발생
  - 3 또는 4등급 사례는 환자의 5.9%에서 발생
- 혈중 리파아제 증가 AE가 발생한 환자:25명(3.4%)
  - 리파아제 증가 SAE는 보고되지 않음(임상적 안전성 우려사항은 확인되지 않음)

(8) Hy의 법칙

* 잠재적 Hy의 법칙 증례는 ALT 또는 AST ≥ 3 × ULN, 총 빌리루빈 ≥ 2 × ULN, 알칼리 인산분해효소 < 2 × ULN으로 정의

- Hy의 법칙 기준 충족 환자 : 1명
  - 분석 결과, 이 약과 관련성 없음(아세트아미노펜 사용에 의한 것으로, 아세트아미노펜 사용 중단 후 간기능 회복됨)

	MSAS (N = 164)	CSAS (N = 311)	OMTSAS (N = 725)
1회 이상의 베이스라인 후 평가가 있는 환자, n(%)	163 (99.4)	307 (98.7)	713 (98.3)
ALT ≥ 3 × ULN	5 (3.0)	13 (4.2)	26 (3.6)
AST ≥ 3 × ULN	6 (3.7)	10 (3.2)	23 (3.2)
ALT 또는 AST ≥ 2 × ULN	7 (4.3)	15 (4.8)	34 (4.7)
총 빌리루빈 ≥ 2 × ULN	3 (1.8)	6 (1.9)	15 (2.1)
알칼리 인산분해효소 < 2 × ULN	159 (97.0)	307 (98.7)	706 (97.4)
잠재적으로 Hy의 법칙 기준a을 충족하는 환자	1 (0.6)	0	1 (0.1)

(9) 하위분석

- (연령) OMTSAS에서 254명(35.0%) 환자는 ≤ 65세였고, 294명(40.6%) 환자는 65~< 75세였으며, 153명(21.1%) 환자는 75~< 85세였고, 24명(3.3%) 환자는 85세 이상이었음. 연령별로 정의된 하위군 간 총 AE 발생률에서 주목할 말한 차이는 없었음

Table 2.7.4.41 **Adverse Events Occurring in ≥ 10% of Patients by Age in Order of Decreasing Incidence in the OMTSAS**

	OMTSAS (N = 725)					
MedDRA PT, n (%)	< 65 years (N = 254)	≥ 65 years (N = 471)	< 75 years (N = 548)	≥ 75 years (N = 177)	< 85 years (N = 701)	≥ 85 years (N = 24)
1 or more AEs	233 (91.7)	448 (95.1)	512 (93.4)	169 (95.5)	657 (93.7)	24 (100.0)
Fatigue	68 (26.8)	123 (26.1)	131 (23.9)	60 (33.9)	181 (25.8)	10 (41.7)
Diarrhoea	62 (24.4)	98 (20.8)	119 (21.7)	41 (23.2)	151 (21.5)	9 (37.5)
Contusion	38 (15.0)	100 (21.2)	93 (17.0)	45 (25.4)	130 (18.5)	8 (33.3)
Nausea	44 (17.3)	64 (13.6)	85 (15.5)	23 (13.0)	106 (15.1)	2 (8.3)
Cough	37 (14.6)	70 (14.9)	85 (15.5)	22 (12.4)	104 (14.8)	3 (12.5)
Anaemia	28 (11.0)	73 (15.5)	71 (13.0)	30 (16.9)	96 (13.7)	5 (20.8)
Dyspnoea	30 (11.8)	69 (14.6)	67 (12.2)	32 (18.1)	93 (13.3)	6 (25.0)
Arthralgia	39 (15.4)	55 (11.7)	74 (13.5)	20 (11.3)	93 (13.3)	1 (4.2)
Constipation	24 (9.4)	69 (14.6)	61 (11.1)	32 (18.1)	89 (12.7)	4 (16.7)
Back pain	25 (9.8)	66 (14.0)	66 (12.0)	25 (14.1)	88 (12.6)	3 (12.5)
Neutrophil count decreased	37 (14.6)	52 (11.0)	68 (12.4)	21 (11.9)	87 (12.4)	2 (8.3)
Headache	39 (15.4)	49 (10.4)	72 (13.1)	16 (9.0)	85 (12.1)	3 (12.5)
Pyrexia	27 (10.6)	60 (12.7)	67 (12.2)	20 (11.3)	87 (12.4)	0
Oedema peripheral	16 (6.3)	67 (14.2)	50 (9.1)	33 (18.6)	77 (11.0)	6 (25.0)
Abdominal pain	26 (10.2)	54 (11.5)	63 (11.5)	17 (9.6)	79 (11.3)	1 (4.2)
Platelet count decreased	22 (8.7)	52 (11.0)	55 (10.0)	19 (10.7)	71 (10.1)	3 (12.5)
Neutropenia	24 (9.4)	49 (10.4)	57 (10.4)	16 (9.0)	72 (10.3)	1 (4.2)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; OMTSAS = Overall Monotherapy Safety Analysis Set; PT = preferred term.

Source/Programme: SCS Table 14.4.35.3.1

Data Source: ADaM.ADAE

Table 14.4.35.3
Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) by Subgroups
Overall Monotherapy Safety Analysis Set

Subgroup: Age at Enrollment (years)

	<65 versus >=65		<75 versus >=75		<85 versus >=85	
	< 65 (N=254)	>= 65 (N=471)	< 75 (N=548)	>= 75 (N=177)	< 85 (N=701)	>= 85 (N=24)
Any TEAE, n(%)						
Any TEAE	233 (91.7)	448 (95.1)	512 (93.4)	169 (95.5)	657 (93.7)	24 (100.0)
Grade 1-2	116 (45.7)	180 (38.2)	229 (41.8)	67 (37.9)	286 (40.8)	10 (41.7)
Grade 3-4	104 (40.9)	236 (50.1)	245 (44.7)	95 (53.7)	327 (46.6)	13 (54.2)
Grade 5	13 (5.1)	32 (6.8)	38 (6.9)	7 (4.0)	44 (6.3)	1 (4.2)
Missing	0	0	0	0	0	0
Any TEAE Related to Pirtobrutinib, n(%)						
Any TEAE	148 (58.3)	275 (58.4)	315 (57.5)	108 (61.0)	404 (57.6)	19 (79.2)
Grade 1-2	100 (39.4)	168 (35.7)	202 (36.9)	66 (37.3)	254 (36.2)	14 (58.3)
Grade 3-4	44 (17.3)	105 (22.3)	108 (19.7)	41 (23.2)	144 (20.5)	5 (20.8)
Grade 5	2 (0.8)	2 (0.4)	3 (0.5)	1 (0.6)	4 (0.6)	0
Missing	2 (0.8)	0	2 (0.4)	0	2 (0.3)	0
Any Serious TEAE, n(%)						
Any TEAE	71 (28.0)	184 (39.1)	188 (34.3)	67 (37.9)	246 (35.1)	9 (37.5)
Related to Pirtobrutinib	14 (5.5)	27 (5.7)	33 (6.0)	8 (4.5)	40 (5.7)	1 (4.2)
TEAE Action Taken, n (%)						
TEAE Leading to Study Drug Interrupted	74 (29.1)	178 (37.8)	184 (33.6)	68 (38.4)	244 (34.8)	8 (33.3)
Related TEAE Leading to Drug Interrupted	24 (9.4)	77 (16.3)	68 (12.4)	33 (18.6)	97 (13.8)	4 (16.7)
TEAE Leading to Dosage Reduced	5 (2.0)	32 (6.8)	23 (4.2)	14 (7.9)	34 (4.9)	3 (12.5)
Related TEAE Leading to Dosage Reduced	4 (1.6)	26 (5.5)	19 (3.5)	11 (6.2)	28 (4.0)	2 (8.3)
TEAE Leading to Study Drug Permanent Discontinuation	15 (5.9)	30 (6.4)	30 (5.5)	15 (8.5)	42 (6.0)	3 (12.5)
Related TEAE Leading to Study Drug Permanent Discontinuation	7 (2.8)	8 (1.7)	13 (2.4)	2 (1.1)	15 (2.1)	0
Fatal TEAE, n (%)						
Any Fatal TEAE	13 (5.1)	32 (6.8)	38 (6.9)	7 (4.0)	44 (6.3)	1 (4.2)
Related to Pirtobrutinib	2 (0.8)	2 (0.4)	3 (0.5)	1 (0.6)	4 (0.6)	0

Table 14.4.35.1
Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) by Subgroups
MCL Safety Analysis Set

Subgroup: Age at Enrollment (years)

	<65 versus >=65		<75 versus >=75		<85 versus >=85	
	< 65 (N=47)	>= 65 (N=117)	< 75 (N=117)	>= 75 (N=47)	< 85 (N=156)	>= 85 (N=8)
Any TEAE, n(%)						
Any TEAE	42 (89.4)	104 (88.9)	104 (88.9)	42 (89.4)	138 (88.5)	8 (100.0)
Grade 1-2	25 (53.2)	45 (38.5)	55 (47.0)	15 (31.9)	68 (43.6)	2 (25.0)
Grade 3-4	17 (36.2)	48 (41.0)	41 (35.0)	24 (51.1)	60 (38.5)	5 (62.5)
Grade 5	0	11 (9.4)	8 (6.8)	3 (6.4)	10 (6.4)	1 (12.5)
Missing	0	0	0	0	0	0
Any TEAE Related to Pirtobrutinib, n(%)						
Any TEAE	34 (72.3)	70 (59.8)	76 (65.0)	28 (59.6)	97 (62.2)	7 (87.5)
Grade 1-2	25 (53.2)	42 (35.9)	52 (44.4)	15 (31.9)	64 (41.0)	3 (37.5)
Grade 3-4	7 (14.9)	28 (23.9)	22 (18.8)	13 (27.7)	31 (19.9)	4 (50.0)
Grade 5	0	0	0	0	0	0
Missing	2 (4.3)	0	2 (1.7)	0	2 (1.3)	0
Any Serious TEAE, n(%)						
Any TEAE	9 (19.1)	46 (39.3)	35 (29.9)	20 (42.6)	51 (32.7)	4 (50.0)
Related to Pirtobrutinib	0	8 (6.8)	5 (4.3)	3 (6.4)	7 (4.5)	1 (12.5)
TEAE Action Taken, n (%)						
TEAE Leading to Study Drug Interrupted	8 (17.0)	39 (33.3)	29 (24.8)	18 (38.3)	44 (28.2)	3 (37.5)
Related TEAE Leading to Drug Interrupted	3 (6.4)	26 (22.2)	15 (12.8)	14 (29.8)	27 (17.3)	2 (25.0)
TEAE Leading to Dosage Reduced	0	8 (6.8)	3 (2.6)	5 (10.6)	6 (3.8)	2 (25.0)
Related TEAE Leading to Dosage Reduced	0	7 (6.0)	3 (2.6)	4 (8.5)	6 (3.8)	1 (12.5)
TEAE Leading to Study Drug Permanent Discontinuation	3 (6.4)	12 (10.3)	8 (6.8)	7 (14.9)	13 (8.3)	2 (25.0)
Related TEAE Leading to Study Drug Permanent Discontinuation	2 (4.3)	3 (2.6)	3 (2.6)	2 (4.3)	5 (3.2)	0
Fatal TEAE, n (%)						
Any Fatal TEAE	0	11 (9.4)	8 (6.8)	3 (6.4)	10 (6.4)	1 (12.5)
Related to Pirtobrutinib	0	0	0	0	0	0

- (성별) 남성에서 증가된 MCL 및 CLL/SLL 유병률을 반영하듯 OMTSAS에서 여성보다 남성(66.5%)이 더 많았음. 치명적 AE의 발생률은 남성에서 7.1% 및 여성에서 4.5%였음. 남성과 여성 간 AE의 중증도, 중대성, 또는 AE로 취해진 조치에서 주목할 만한 차이는 없었음. 타박상(15.8%[남성] vs. 25.5%[여성]) 및 오심(11.8%[남성] vs. 21.0%[여성])을 제외하고는 성별에 따른 AE 발생률에 주목할 만한 차이가 없었음
- (인종) OMTSAS의 환자 중 86.6%가 백인, 5.8%가 아시아인, 3.0%가 흑인 또는 아프리카계 미국인, 3.6%가 기타 인종이었음. 일반적으로 인종 하위군 간 AE 발생률, AE 중증도, 중대성 또는 AE로 취해진 조치에서 주목할 만한 차이는 없었음

Table 2.7.4.43 Adverse Events by Race Occurring in ≥ 10% of Patients in Order of Decreasing Incidence in the OMTSAS

MedDRA PT, n (%)	OMTSAS (N = 725)			
	White (N = 628)	Asian (N = 42)	Black/African American (N = 22)	Other[a] (N = 32)
1 or More AEs	598 (95.2)	33 (78.6)	21 (95.5)	28 (87.5)
Fatigue	180 (28.7)	1 (2.4)	6 (27.3)	4 (12.5)
Diarrhoea	151 (24.0)	3 (7.1)	4 (18.2)	2 (6.3)
Contusion	131 (20.9)	4 (9.5)	1 (4.5)	2 (6.3)
Nausea	97 (15.4)	4 (9.5)	7 (31.8)	0
Cough	97 (15.4)	2 (4.8)	7 (31.8)	1 (3.1)
Anaemia	83 (13.2)	10 (23.8)	3 (13.6)	5 (15.6)
Dyspnoea	93 (14.8)	1 (2.4)	3 (13.6)	2 (6.3)
Arthralgia	86 (13.7)	1 (2.4)	5 (22.7)	2 (6.3)
Constipation	84 (13.4)	5 (11.9)	2 (9.1)	2 (6.3)
Back pain	80 (12.7)	4 (9.5)	4 (18.2)	3 (9.4)
Neutrophil count decreased	76 (12.1)	8 (19.0)	4 (18.2)	1 (3.1)
Headache	80 (12.7)	1 (2.4)	2 (9.1)	5 (15.6)
Pyrexia	77 (12.3)	7 (16.7)	1 (4.5)	2 (6.3)
Oedema peripheral	75 (11.9)	4 (9.5)	3 (13.6)	0
Abdominal pain	70 (11.1)	3 (7.1)	2 (9.1)	5 (15.6)
Platelet count decreased	62 (9.9)	5 (11.9)	3 (13.6)	4 (12.5)
Neutropenia	67 (10.7)	2 (4.8)	1 (4.5)	3 (9.4)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; OMTSAS = Overall Monotherapy Safety Analysis Set; PT = preferred term.

[a] Other includes Native Hawaiian or Other Pacific Islander, American Indian or Alaska Native, Other, and Unknown.

Source/Programme: SCS Table 14.4.35.3.1
Data Source: ADaM.ADAE

- (지역) OMTSAS에서 환자의 62.5%가 미국(US) 출신이었고 환자의 37.5%가 ROW(프랑스, 이탈리아, 일본, 폴란드, 한국, 스웨덴, 스위스, 영국 포함) 출신이었음. 전체 AE 발생률은 US(95.8%)와 ROW(90.8%) 간 대체로 유사했지만, 개별 AE 발생률 간에는 현저한 차이가 있었다. 지리학적 지역 간 차이는 주로 피로(36.6%[US] vs. 9.2%[ROW]), 설사(26.5%[US] vs. 14.7%[ROW]), 오심(18.8%[US] vs. 8.5%[ROW]), 기침(19.6%[US] vs. 6.6%[ROW])과 같은 AE에서 ≤ 2등급 사례 발생률의 차이에 의해 생겼음. 호중구감소증(4.0%[US] vs 20.2%[ROW]) 및 호중구 수 감소(16.1%[US] vs 5.9%[ROW])의 발생률에서 현저한 차이가 있었지만, 이러한 차이는 US와 ROW 간에 생리학적으로 동일한 사례를 명시하기 위해 다양한 PT를 선택한 결과일 가능성이 높으며 하위군 간 안전성 프로파일의 차이를 반영한 것은 아니므로 임상적으로 유의하지는 않음. US에서 용량 감량을 초래한 AE 발생률(6.6%)은 ROW(2.6%)보다 높았으며, 그 외에 지리학적 지역을 토대로 AE의 중증도, AE의 중대성 또는 AE로 취해진 조치에서 주목할 말한 차이는 없었음
- (이전 BTK 억제제 치료) OMTSAS에서 환자의 78.1%가 이전에 BTK 억제제 치료를 받았음. 이전 BTK 억제제 치료 경험이 있는 환자에서 전체 AE 발생률(89.3%)은 이전BTK 억제제 치료 경험이 없는 환자(95.2%)와 비슷했음. 이전 BTK 억제제 치료 경험이 없는 환자의 경우 용량 감량을 초래한 AE 발생률이 더 높았던 반면(8.2%[이전 BTK 억제제 치료 경험 없음] vs. 4.2% [≥ 1가지 이전 BTK 억제제 사용]), 이전 BTK 억제제 치료 경험이 있는 환자의 경우 치명적 AE 발생률이 더 높았음(1.9%[이전 BTK 억제제 치료 경험 없음] vs. 7.4%[≥ 1가지

이전 BTK 억제제 사용]). 이전 BTK 억제제 치료 경험이 없는 환자와 치료 경험이 있는 환자 간에 개별 AE PT의 발생률에서 주목할 만한 차이는 없었음

Table 2.7.4.45 Adverse Events by Prior BTK Inhibitor Treatment in ≥ 10% of Patients in Order of Decreasing Incidence in the OMTSAS

MedDRA PT, n (%)	OMTSAS (N = 725)	
	No prior BTK inhibitor treatments (N = 159)	≥ 1 BTK inhibitor treatments (N = 566)
1 or More AEs	142 (89.3)	539 (95.2)
Fatigue	36 (22.6)	155 (27.4)
Diarrhoea	35 (22.0)	125 (22.1)
Contusion	30 (18.9)	108 (19.1)
Nausea	27 (17.0)	81 (14.3)
Cough	18 (11.3)	89 (15.7)
Anaemia	22 (13.8)	79 (14.0)
Dyspnoea	14 (8.8)	85 (15.0)
Arthralgia	15 (9.4)	79 (14.0)
Constipation	19 (11.9)	74 (13.1)
Back pain	20 (12.6)	71 (12.5)
Neutrophil count decreased	12 (7.5)	77 (13.6)
Headache	16 (10.1)	72 (12.7)
Pyrexia	19 (11.9)	68 (12.0)
Oedema peripheral	12 (7.5)	71 (12.5)
Abdominal pain	10 (6.3)	70 (12.4)
Platelet count decreased	8 (5.0)	66 (11.7)
Neutropenia	22 (13.8)	51 (9.0)

Abbreviations: AE = adverse event; BTK = Bruton's tyrosine kinase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; OMTSAS = Overall Monotherapy Safety Analysis Set; PT = preferred term.
Source/Programme: SCS Table 14.4.35.3.1
Data Source: ADaM.ADAE

(10) 약물이상반응(ADR)

- ADR은 연구 18001에서 AE 발생률과 중증도, 생물학적 타당성, 임상적 중요성, 다른 BTK 억제제와의 알려진 연관성을 고려하여 정함

Table APP.2.7.4.9.4. Adverse Drug Reactions in Monotherapy Pirtobrutinib Treated Patients With B-Cell Malignancies

System Organ Class (MedDRA)	ADR	All Grades (%)	Grade ≥ 3[b] (%)
Infections and infestations	Pneumonia	8.7	4.8
	Urinary tract infection	8.0	1.4
	Upper respiratory tract infection	8.3	0
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia[a]	22.8	19.7
	Thrombocytopenia[a]	13.0	6.6
	Anaemia[a]	14.1	7.9
	Lymphocytosis[a]	4.8	3.0
Nervous system disorders	Headache	12.1	0.3
Vascular disorders	Haematoma	2.1	0.1
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Epistaxis	3.7	0.1
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	22.1	0.8
	Nausea	14.9	0.1
	Abdominal Pain	11.0	0.8
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash[a]	12.3	0.4
	Petechiae	4.0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	13.0	0.4
General disorders and administration site disorders	Fatigue	26.2	1.7
Injury, poisoning and procedural complications	Contusion	19.0	0

Abbreviations: ADR = adverse drug reaction; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

[a] Includes multiple adverse reaction terms

[b] Severity grade assignment based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 5.0

- (보완 시 제출자료) 200mg을 시작용량으로 한 OMTSAS-200 분석군을 기준으로 분석한 결과를 추가로 제출함

Table APP 15. Source Table for ADR Table

Summary of Adverse Drug Reactions
MSAS with 200mg as Starting Dose
J2N-OX-JZNA

page 1 of 3
13:26 05APR2023
PDPM

SOC ADRs	MSAS with 200mg as Starting Dose and without Subsequent Dose Escalation (N = 139) All Grades n(%)	 Grade >= 3 n (%)	OMTSAS with 200mg as Starting Dose and without Subsequent Dose Escalation (N = 583) All Grades n(%)	 Grade >= 3 n (%)
Subjects with any ADRs	102 (73.4)	44 (31.7)	460 (78.9)	204 (35.0)
Infections and infestations				
Pneumonia	14 (10.1)	12 (8.6)	48 (8.2)	30 (5.1)
Urinary tract infection	7 (5.0)	0 (0.0)	40 (6.9)	4 (0.7)
Upper respiratory tract infection	7 (5.0)	0 (0.0)	29 (5.0)	0 (0.0)
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia*a	20 (14.4)	19 (13.7)	129 (22.1)	112 (19.2)
Anemia*a	19 (13.7)	8 (5.8)	84 (14.4)	48 (8.2)
Thrombocytopenia*a	21 (15.1)	10 (7.2)	75 (12.9)	41 (7.0)
Lymphocytosis*a	9 (6.5)	6 (4.3)	30 (5.1)	18 (3.1)
Nervous system disorders				
Headache	8 (5.8)	1 (0.7)	57 (9.8)	2 (0.3)

Cardiac disorder				
Atrial fibrillation and atrial flutter	5 (3.6)	2 (1.4)	16 (2.7)	6 (1.0)
Vascular disorders				
Hemorrhage	20 (14.4)	6 (4.3)	98 (16.8)	14 (2.4)
Epistaxis	4 (2.9)	1 (0.7)	22 (3.8)	1 (0.2)
Haematuria	2 (1.4)	0 (0.0)	18 (3.1)	0 (0.0)
Haematoma	2 (1.4)	0 (0.0)	11 (1.9)	1 (0.2)
Bruising	21 (15.1)	0 (0.0)	127 (21.8)	0 (0.0)
Contusion	19 (13.7)	0 (0.0)	106 (18.2)	0 (0.0)
Petechiae	1 (0.7)	0 (0.0)	27 (4.6)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	25 (18.0)	0 (0.0)	116 (19.9)	5 (0.9)
Nausea	16 (11.5)	0 (0.0)	82 (14.1)	1 (0.2)
Abdominal pain	12 (8.6)	1 (0.7)	60 (10.3)	6 (1.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash*a	10 (7.2)	0 (0.0)	68 (11.7)	2 (0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Arthralgia	13 (9.4)	1 (0.7)	71 (12.2)	3 (0.5)
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	37 (26.6)	2 (1.4)	138 (23.7)	7 (1.2)

Data Cutoff Date: 31JAN2022
MSAS = MCL safety analysis set. OMTSAS = Overall monotherapy safety analysis set.
a: Includes multiple adverse reactions terms. Neutropenia, Thrombocytopenia and Anaemia are AESIs. Lymphocytosis and Rash are AEPCSs.
Note: All adverse events reported during the treatment-emergent period are considered treatment-emergent adverse events (TEAEs).
Note: The reported AE term is coded using version 24.0 of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).
Note: Severity grade assignment based on CTCAE (v5.0): Grade 1 (Mild), Grade 2 (Moderate), Grade 3 (Severe), Grade 4 (Life-threatening/Debilitating), Grade 5 (Fatal).
Note: Patients with multiple severity ratings for a given AE are counted once under the maximum severity.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. The results are presented in the descending order of incidence.

(11) 과량투여

- 시험 18001에서 계획된 퍼토브루티닙의 최고 용량은 1일 총 300 mg QD였음. 건강한 참여자 대상 PK 시험에서 900 mg의 단회 용량이 투여되었음. 신청사가 인지하는 수준에서 현재까지 퍼토브루티닙 프로그램에서 배정된 최대 일일 용량을 초과하는 일일 노출로 정의된 과량투여로 인해 AE를 초래한 경우는 없었음. 현재까지 퍼토브루티닙 과량투여에 대해 알려진 해독제는 없음. 급성 과량투여가 발생하면 표준 지지적 조치를 따라야 했음. 현재까지 퍼토브루티닙의 장기 만성 투여로 인한 누적 유해영향에 대한 증거는 없음

(12) 운전, 기계 작동 능력 또는 정신기능장애에 대한 영향

- 운전, 기계 작동 능력 또는 정신기능장애에 대해 미칠 수 있는 영향을 구체적으로 다룬 시험은 수행되지 않았음. 안전성 분석에서 ≥1% 발생률로 보고된 관련 가능성이 있는 용어에는 피로(26.3%), 어지러움(9.7%), 흐릿한 시야(3.0%), 기억 장애(3.0%), 현훈(1.8%), 떨림(1.2%), 기면(1.0%)이 포함되었음. 기타 관련 가능성이 있는 용어(주의력 교란, 보행 장애, 졸림, 균형 장애, 인지 장애, 시력 저하)는 1% 미만의 발생률로 보고되었음. 이러한 AE의 발생률은 OMTSAS의 보고된 병력에서 나타난 것과 유사함. 입수된 자료에 근거하여 퍼토브루티닙은 운전 및 기계 사용 능력에 전혀 또는 거의 영향을 주지 않을 것으로 예상됨

<추가분석 결과>

- EMA 요청에 따라 PT 분류에 따른 분석를 2.7 SCS 부록으로 제출함.

Table APP.2.7.4.9.1. Overview of Composite Terms in Study 18001

Event Category Composite Term	Analyses Included	Number of Component PTs in Analysis	Number of Component PTs with Reported Events
AESI			
Cytopenias			
Neutropenia	SMQ of haematopoietic leukopenia	8	4
Anaemia	SMQ of haematopoietic erythropenia	29	2
Thrombocytopenia	SMQ of haematopoietic thrombocytopenia	13	2
Bleeding	SMQ of haemorrhage terms (excluding laboratory terms)	493	48
Bruising	SMQ of haemorrhage terms (excluding laboratory terms) including only terms representing superficial bruising PTs	21	4
Haemorrhage	SMQ of haemorrhage terms (excluding laboratory terms) excluding terms representing superficial bruising PTs	471	44
Atrial Fibrillation and atrial Flutter	Combined PTs of atrial fibrillation and atrial flutter	2	2
Infections	SOC of Infections and infestations	2,197	130
Infections Excluding COVID-19	SOC of Infections and infestations with COVID-19 events removed	2,185	127
COVID-19	SMQ of COVID-19	35	5
AEPCS			
Secondary Primary Malignancies	SMQ of malignant tumours (which includes SMQs of haematological malignant tumours and non-haematological malignant tumours)	1,484	19
Non-melanoma skin cancer	Combined PT from secondary primary malignancies analysis that represent non-melanoma skin cancers	16	5
Secondary primary malignancies excluding non-melanoma skin cancer	Entire SMQ of Malignant tumours (which includes SMQs of Haematological malignant tumours and Non-haematological malignant tumours) excluding PTs consistent with non-melanoma skin cancer	1468	14
TLS	Combined PTs that represent TLS	8	1
Lymphocytosis	Combined PTs that represent lymphocytosis	5	4
Rash	Aggregate frequency of all PTs with the term 'rash'	9	9

CV Events			
Heart failure	Combined PTs that represent heart failure	31	3
Supraventricular arrhythmia	SMQ of Supraventricular tachyarrhythmias excluding PTs of atrial fibrillation and atrial flutter	15	4
Ventricular arrhythmia	SMQ of Supraventricular tachyarrhythmias excluding PTs of atrial fibrillation and atrial flutter	13	2
Hypertension	Combined PTs that represent hypertension	15	2

Abbreviations: AESI = adverse event(s) of special interest; AEPCS = adverse event(s) of potential clinical significance; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CV = cardiovascular; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SMQ = standardised MedDRA Query; SOC = system organ class; TLS = tumour lysis syndrome.

- 연령 추가분석

Table APP.2.7.4.9.3. Summary of Selected Adverse Events by Age Interval – OMTSAS

	Age Interval			
	< 65 years (N = 254)	65 – 74 years (N = 294)	75 – 84 years (N = 153)	≥ 85 years (N = 24)
n (%)				
Total AEs	233 (91.7)	279 (94.9)	145 (94.8)	24 (100.0)
Serious AEs – Total	71 (28.0)	117 (39.8)	58 (37.9)	9 (37.5)
Fatal	13 (5.1)	25 (8.5)	6 (3.9)	1 (4.2)
Hospitalisation/prolong existing hospitalisation	65 (25.6)	109 (37.1)	57 (37.3)	9 (37.5)
Life-threatening	6 (2.4)	7 (2.4)	4 (2.6)	0 (0.0)
Disability/incapacity	0	2 (0.7)	0	0
Other (medically significant)	7 (2.8)	10 (3.4)	3 (2.0)	0 (0.0)
AE leading to drop-out	15 (5.9)	15 (5.1)	12 (7.8)	3 (12.5)
Psychiatric disorders	27 (10.6)	31 (10.5)	19 (12.4)	5 (20.8)
Nervous system disorders	90 (35.4)	93 (31.6)	45 (29.4)	9 (37.5)
Accidents and injuries	48 (18.9)	80 (27.2)	54 (35.3)	10 (41.7)
Cardiac disorders	32 (12.6)	41 (13.9)	20 (13.1)	4 (16.7)
Vascular disorders	40 (15.7)	40 (13.6)	36 (23.5)	3 (12.5)
Cerebrovascular disorders	3 (1.2)	7 (2.4)	2 (1.3)	1 (4.2)
Infections and infestations	112 (44.1)	151 (51.4)	68 (44.4)	9 (37.5)
Anticholinergic syndrome	60 (23.6)	87 (29.6)	43 (28.1)	4 (16.7)
Quality of life decreased	3 (1.2)	4 (1.4)	6 (3.9)	0
Sum of postural hypotension, falls, black outs, syncope, dizziness, ataxia, fractures	30 (11.8)	50 (17.0)	27 (17.6)	3 (12.5)
Other AE appearing more frequently in older patients	10 (3.9)	18 (6.1)	19 (12.4)	1 (4.2)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; OMTSAS = overall monotherapy safety analysis set.

Notes:

All AEs reported during the treatment-emergent period are considered treatment-emergent adverse events.

The reported AE term is coded using version 24.0 of the Medical Dictionary for Regulatory Activities.

At each level of subject summarisation, a subject is counted only once if the subject reported 1 or more events. The results are presented in the descending order of incidence.

Secondary primary malignancy is identified for other AE appearing more frequently in older patients.

Source: \\statsclstr\lillyce\prd\ly3527727\j2n_ox_jzna\intrm2\output\shared\03212022\ t_slectedae.rtf

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험에서 1차 평가변수인 IRC 평가에 따른 ORR은 57.8%(90명 중 52명, 95% CI: 46.9%, 68.1%)로 유의미한 효과성을 확인하였음
- IRC 평가에 따른 ORR의 양측 95% CI의 추정 하한값이 사전 명시된 임계값인 20%를 초과하여 통계적 유의성이 입증됨
- 빠른 반응이 나타나며, 반응이 나타날 때까지의 기간은 평균 1.84개월이었음
- IRC 평가에 따른 반응 지속기간 중앙값은 21.59개월이며 추적관찰 기간 중앙값은 11.93개월 이었음
- IRC 평가에 따른 PFS 중앙값: 7.36개월이었으며, 9개월, 12개월시점까지 PFS 확률은 44.7%, 40.0%이었음
- PAS 분석결과, 하위분석 및 보조 분석 결과 대부분 가설로 정한 ORR 40%를 달성하는 것으로 확인됨에 따라 제출된 PAS 분석군의 결과는 인정가능함
- 제출된 유효성 평가 자료와 신청 허가사항의 자료 마감일2022 년 7 월 29 일)이 상이한 것으로 확인되어 추가 제출함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험시 확인된 흔한 이상반응은 B세포 혈액학적 악성종양의 질병 특성 및/또는 기존 공유결합 BTK 억제제의 약물 계열 독성과 유사하였으며 발생 빈도는 전체시험군(OMTSAS)과 MSAS군이 유사하였음.
  - OMTSAS군 : 피로(191 [26.3%]), 설사(160 [22.1%]), 타박상(138 [19.0%]) 순이었음.
  - MSAS군 : 피로(49 [29.9%]) 및 설사(35 [21.3%]), 호흡곤란(27 [16.5%])순이었음.
- 가장 흔하게 발생된 3등급 이상 독성은 전체 시험군 및 MCL 환자군간 모두 호중구 수 감소였으며, MCL 환자군은 폐렴이 전체 시험군보다 높은 발생률로 나타내었음.
  - OMTSAS군 : 호중구 수 감소(77 [10.6%])> 호중구감소증(62 [8.6%]) > 빈혈(56 [7.7%]) > 혈소판 수 감소(35 [4.8%] > 폐렴(33 [4.6%])
  - MSAS군 : 호중구 수 감소(14 [8.5%])> 폐렴(13[7.9%]) > 혈소판 수 감소(9 [5.5%]) > 빈혈(8 [4.9%])
- 투여 중 또는 투여중단 28일 이내 사망 68건(9.8%)
  - 30건(4.1%)은 질병의 진행에 의한 것이며, 38건(5.2%)는 AE에 기인함
- 알려진 약물 계열 위해성, 비임상자료와 아울러 환자 경험을 근거로 AESI는 혈구감소증(호중구감소증, 빈혈 및 혈소판감소증), 감염, 출혈 및 심방세동/심방조동으로 규명함
- 전체시험군(OMTSAS)을 대상으로 분석된 안전성 평가 결과, 이상반응의 종류, SAE, AESI등은 BTK 억제제와 유사한 경향을 나타내어 계열약물에 의한 영향이 큰 것으로 확인됨
- 전체시험군(OMTSAS)은 725명으로 확인되나 신청 허가사항의 안전성 분석군은 583명으로 확인되며 해당 근거가 확인되지 않아, 보완요청하였고 근거자료 제출함

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- (질환) MCL은 희귀한 NHL의 아형이고 연간 모든 새로운 NHL 증례 중 3% 내지 10%를 차지하며 US 및 유럽에서의 일반적인 발생률은 1/100,000-2/100,000가량임. MCL은 남성에서 더 흔하고(남성:여성 3:1) 진단 시 연령이 60세-70세이며, MCL 진단 시의 전체 생존은 불과 3년-5년이라고 추정되며 재발이 거의 보편적임. 이전에 BTK 억제제로 치료를 받은 MCL 환자 집단의 경우 OS 중앙값이 2.5개월-8.4개월이었음.
- (현행 치료법) MCL에 대한 선행요법은 화학요법 및 항-CD20 항체요법에 계속 의존하며 건강한 환자의 경우 보통 1차 환경에서 자가 조혈모세포 이식을 받음. 1차 요법에서의 PFS가 4년을 웃돌 수 있지만, 이 접근법에 따른 치유는 드물며 재발이 거의 보편적임. 재발성이고 BTK 억제제 투여 경험이 없는 MCL 가운데 공유결합성인 BTK

억제제(이브루티닙, 아칼라브루티닙 및 자누브루티닙)의 경우 70%-84%의 ORR과 12개월-22개월의 PFS 중앙값을 나타내며 건강한 R/R MCL 환자와 건강하지 못한 R/R MCL 환자 모두에 대해 용인된 표준이 되었지만, 이들 약제를 직접 비교하는 무작위배정 시험 자료는 없음.

BTK 억제제 계열의 약물에서 나온 유익성에도 불구하고 환자 중 거의 대부분은 재발될 것이며 MCL 환자가 이전 차수의 화학면역요법과 아울러 재발성 질환에 대한 BTK 억제제 이후에 진행되고 나면 선택지는 제한적임. 남아 있는 가용한 선택지엔 이전에 확립된 요법인 보르테조밉, 레날리도마이드나 템시롤리무스가 포함되어 있으며 BTK 억제제 투여 경험이 없는 환경에서도 이들 약제의 경우 일관되게 40% 미만의 반응률, 대개 10% 미만인 CR, 그리고 일관되게 9개월 미만인 PFS 중앙값을 나타냄. 이브루티닙 이후 레날리도마이드에 기반한 요법으로 단일 기관에서 치료를 받은 환자와 관련된 후향적인 관찰연구에서 29%의 ORR을 보고함. 마찬가지로 이브루티닙 후의 요법으로 주어진 화학면역요법에 대한 반응률은 27%만큼이나 낮음. 이전에 BTK 억제제로 치료를 받은 MCL 환자 집단의 경우 OS 중앙값이 2.5개월-8.4개월이었음. 후향적인 자료 및 실사용 자료를 통해 BTK 억제제로 앞서 치료한 MCL의 경우 계속해서 미충족 수요가 높은 집단임

최근, BTK 억제제 중에 재발되었던 MCL 환자에서의 단일군 시험을 근거로 CD19을 겨냥한 CAR-T 요법이 허가를 받았다(US에서의 신속허가 및 EU에서의 조건부 허가). 93%(58/60명)의 인상적인 ORR과 67%의 CR율에도 불구하고, CAR-T는 유의한 독성과 연관되어 있으며 환자 중 99%에서 3등급 이상의 AE가 일어남. CAR-T 요법을 처방하기 위해서는 성공적인 백혈구 성분 채집술, 제품 제조, 가교 화학요법, 그리고 세포 주입 전의 전처치요법이 모두 필요함. 허가로 이어진 단일군 시험 가운데, 환자 중 4%가 합병증으로 인해 세포 주입을 받지 못했으며 환자 중 또 다른 4%에서는 제품 제조에 실패하였음. 따라서 전문성이 부족할 수 있는 지역사회 의료행위 환경에서 CAR-T 요법은 설명된 것보다 더 힘들 수 있음. 마지막으로 시험 18001에서 확인된 것처럼 PAS 환자 중 4.4%(90명 중 4명)는 이전 CAR-T 요법 이후에 등록되었음. 따라서 CAR-T 요법은 최근에 허가를 받았지만, 이 치료 요법은 유의한 수송 관련 문제와 아울러 중증일 수 있는 해당 요법의 독성을 지니며 이로 인해 CAR-T는 치료를 통하여 해낼 수 있도록 건강한 이와 질환이 천천히 진행 중인 이에게 제한됨. 환자가 CAR-T 이후에 재발될 수 있으며 허가된 후속 요법은 가용하지 않음을 고려하는 것도 중요함. 재발 상태인 다수의 환자는 효과적이고 내약성이 우수한 요법을 절실히 필요로 하며, CAR-T 요법의 한계 중 일부를 고려해 볼 때 이는 여전히 높은 미충족 수요임

결론적으로 이전에 BTK 억제제 투여를 받았던 MCL 환자의 경우에서 치료 선택지는 제한적이거나 없으며, 기대여명은 짧으며 이렇게 공격적인 질환 환경에서 신속하고 내약성이 있는 치료에 대한 미충족 의료 수요가 여전히 존재함

- (유익성) 이전에 BTK 억제제로 치료를 받았던 MCL 환자의 치료와 관련한 퍼토브루티닙의 핵심적인 유익성은 PAS 가운데 IRC 평가에 따른 ORR은 57.8%(52/90명, 95% CI: 46.9, 68.1%)이며, DOR 중앙값은 21.59개월(95% CI: 7.46, NE), DOR 추적관찰 중앙값은 11.93개월로 MCL 치료의 임상적 유효성이 확인됨
- (위해성) BTK 억제제의 계열 독성인 중대한 감염, 중대한 출혈, 심방세동/심방조동이 위해성으로 확인됨. 시험 18001에서 인구통계 및 하위군의 전반에서 해당 시험 가운데 AE의 차이는 관찰되지 않았고, OMTSAS의 안전성 분석을 통해 이는 연구한 모든 종양 유형에 걸쳐 내약성이 우수한 것으로 입증됨. 시험 18001이 완건한 분석을 용이하게 하고 의도된 환자 집단 가운데 퍼토브루티닙의 전반적인 안전성 및 내약성에 대한 신뢰로 귀결되지만, 이의 경우 오래가는 반응을 보임으로 인해 장기간에 걸쳐 사용될 지속적인 요법임. 환자의 안전 감시가 여전히 계속 진행 중이며 더 장기간에 걸친 노출 이후의 안전성 소견 결정이 계속 평가 중에 있음. 게다가 MCL 환자를 대상으로 한 퍼토브루티닙의 확증적인 제3상 시험이 계속 진행 중임
- (고찰) 공유결합성 BTK 억제제를 투여받는 환자대상 임상시험시, 유의성 있는 ORR 결과가 확인되며, 위해성으로 밝혀진 독성은 BTK 억제제 계열 효과로 확인되었음. 공유결합성 BTK억제제 치료 이후 선택가능한 치료제로 브렉수캅타진오토류셀(TECARTUS®SmPC) CAR-T 요법이 있으나, 이 약은 사이토카인 방출 증후군 및 신경학적 독성이 관찰되지 않는다는 점에서 강점이 있음. 퍼토브루티닙의 경우 CAR-T 요법을 받을 수 없는 사람, CAR-T가 실패했던 사람 및 BTK 억제제로 앞서 치료를 받은 MCL 환자의 더 큰 집단에게 유의미한 치료 옵션이 될 수

있음.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 질환은 '이전에 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제를 포함한 두 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성 또는 불응성 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법'임
- 외투세포림프종(MCL)은 B세포 NHL의 희귀하고 공격적인 아형으로, 현재 치료법으로 완치가 불가능함. MCL로 진단된 환자는 추가 예후 인자로 종양 세포 증식 및 모세포 조직학을 임상적 특징과 통합한, MIPI를 사용하여 저위험, 중간 위험 또는 고위험으로 분류할 수 있음. 일반적으로 중간 위험 또는 고위험의 MIPI로 분류된 것은 불량한 예후와 관련이 있음. MCL의 지연형(indolent) 양상은 무증상(smoldering) 또는 백혈병 조직학을 가진 소수의 환자에서 보고되는 반면, MCL의 전형적인 임상 양상은 공격형이며 전형적, 모세포성 또는 다형성 조직학을 포함하고 대부분의 환자에서 진단 시 치료가 필요함
- 1차 치료 선택은 환자 특성 및 CR을 포함한 높은 반응률을 보이지만 장기 관해는 거의 없는 집중 화학면역요법 접근법을 기반으로 함. 젊고 적합한 환자는 일반적으로 1차 치료 환경에서 집중 화학면역요법과 자가 조혈모세포 이식을 받음. 이러한 접근법으로 완치되는 경우는 드물고 재발은 거의 보편적임
- 재발 후 각 후속 차수 치료에서 치료 이점은 점점 더 줄어듦. BTK 억제제 개발 전에는 보르테조밉(bortezomib), 레날리도마이드(lenalidomide), 또는 템시롤리무스(temsirolimus)와 같은 구제 요법이 승인되었으며, ORR은 일관되게 40% 미만이며, CR은 일반적으로 10% 미만이고, PFS 중앙값은 일관되게 9개월 미만이었음. 공유결합 BTK 억제제(예, 이브루티닙)는 70%~84%의 ORR과 12 ~ 22개월의 PFS 중앙값으로 다른 승인된 구제 요법보다 명백히 우월한 유효성 자료에 근거하여 재발성 MCL에 대한 가장 확립된 치료법임
- BTK로 치료받은 적이 있는 재발성 MCL 환자는 현재의 치료 옵션이 유효성 또는 독성 프로파일에 한계가 있어 잠재적 환자 중 상당수에게 금지될 수 있으므로 여전히 미충족 요구가 높음. 생명을 위협하는 암 등 중대한 질환(희귀질환) 치료제로 기존치료법 없음으로 신속심사 대상 지정 받았음.
- 핵심임상시험에서 유효성 결과 RC 평가에 따른 ORR은 57.8%(90명 중 52명, 95% CI: 46.9%, 68.1%)로 유의미한 효과성을 확인하였음.
- 핵심임상시험에서 안전성 평가 시 확인된 혼한 이상반응은 B세포 혈액학적 악성종양의 질병 특성 및/또는 기존 공유결합 BTK 억제제의 약물 계열 독성과 유사하였으며 발생 빈도는 OMTSAS군과 MSAS군이 유사하였음.
  - OMTSAS군 : 피로(191 [26.3%]), 설사(160 [22.1%]), 타박상(138 [19.0%]) 순이었음.
  - MSAS군 : 피로(49 [29.9%]) 및 설사(35 [21.3%]), 호흡곤란(27 [16.5%])순이었음.
- 가장 흔하게 발생된 3등급 이상 독성은 전체 시험군 및 MCL 환자군간 모두 호중구 수 감소였으며, MCL 환자군은 폐렴이 전체 시험군보다 높은 발생율은 나타내었음.
  - OMTSAS군 : 호중구 수 감소(77 [10.6%])> 호중구감소증(62 [8.6%]) > 빈혈(56 [7.7%]) > 혈소판 수 감소(35 [4.8%] > 폐렴(33 [4.6%])
  - MSAS군 : 호중구 수 감소(14 [8.5%])> 폐렴(13[7.9%]) > 혈소판 수 감소(9 [5.5%]) > 빈혈(8 [4.9%])
- 알려진 약물 계열 위해성, 비임상자료와 아울러 환자 경험을 근거로 AESI는 혈구감소증(호중구감소증, 빈혈 및 혈소판감소증), 감염, 출혈 및 심방세동/심방조동으로 규명함
- 이 약의 허가 신청사항의 유효성 분석군 자료마감일은 2022년 7월 29일로 보완자료로 제출됨
- 유익성-위해성 평가 결과 공유결합성 BTK억제제를 투여받는 환자 대상 임상시험 결과, 유의성 있는 ORR 결과가 확인되며, 위해성으로 밝혀진 독성은 BTK 억제제 계열 효과로 확인되었음. 공유결합성 BTK억제제 치료 이후 선택 가능한 치료제로 최근 BTK 억제제 치료 후 재발한 MCL 환자 대상으로 CD19-표적 CAR-T 치료가 승인되

었다고 하나 국내에서는 허가되지 않은 품목으로 국내에서 BTK로 치료받은 적이 있는 재발성 MCL 환자 대상의 의학적 미충족 요구가 높음

- 신청품목은 희귀의약품으로 신청되어 가교 면제 대상임

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 신속허가(2023.1.27.), 유럽 조건부허가(2023.10.30.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국릴리(유)	**허가일**	2024.8.
제품명	제이퍼카정50밀리그램(퍼토브루티닙) 제이퍼카정100밀리그램(퍼토브루티닙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver1.2
주성분 및 함량	1 정(236.5 mg) 중, 퍼토브루티닙(별규) 50.00 mg 1 정(473.0 mg) 중, 퍼토브루티닙(별규) 100.00 mg		
효능·효과	이전에 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제를 포함한 두 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성 또는 불응성 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법 이 약의 유효성을 치료적확증임상시험에서 입증한 자료는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 중대한 감염	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 심방세동 및 심방조동	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 중대한 출혈	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 2차 원발성 암	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 중등증 및 중증 간	·일반적인 의약품 감시활동	·첨부문서

장애 환자들에서의 노출 및 안전성	·시판 후 조사 ·연구: LOXO-BTK-20012	
· 장기 안전성	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	-
· 중증 신장애 및 투석 환자들에서의 안전성	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서

* **첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**