의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020-11-19</td><td>접수번호</td><td>20200245039</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국오노약품공업주식회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">베렉스브루정80밀리그램(티라브루티닙염산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">티라브루티닙염산염</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1정(249.44.mg) 중 티라브루티닙염산염 86.42mg(티라브루티닙으로서80mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">재발성 또는 불응성의 B세포성 원발성 중추신경계 림프종</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">1. 이 약은 공복 상태에서 480mg 1일 1회 경구투여한다. 이 용량은 환자의 상태에 따라 감량할 수 있다.
2. 다른 항암제와의 병용 요법에서 이 약의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다.
3. 식사 후 이 약의 투여는 티라브루티닙의 Cmax 및 AUC 증가를 야기한다고 보고되었다. 음식 영향을 피하기 위해 이 약은 식전 1시간부터 식후 2시간까지 투여하지 않는다.
4. 이 약 투여 후 약물이상반응이 발생하는 경우, 표1과 같이 이 약 투여를 보류하거나 용량을 감량하거나 중단해야 한다.

표 1. 용량감소 권장량
<table>
<tr><td></td><td>투여량</td></tr>
<tr><td>권장 시작용량</td><td>480 mg</td></tr>
<tr><td>1차 용량 감소</td><td>320 mg</td></tr>
<tr><td>2차 용량 감소</td><td>160 mg</td></tr>
</table>
표 2. 약물이상반응에 따른 투여 보류, 용량 감량 또는 투여 중단</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">
<table>
<tr><th colspan="2">이상반응*</th><th>처치</th></tr>
<tr><td colspan="2">4등급 호중구감소증</td><td>3등급 이하로 회복될 때까지 투여 중단.
회복 후, 동일 용량으로 투여를 재개할 수 있다. 재개 후 재발하는 경우, 회복될 때까지 이 약을 중단해야 한다. 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 투여 재개할 수 있다.</td></tr>
<tr><td colspan="2">3등급 혈소판감소증(출혈 동반)</td><td rowspan="4">2등급 이하로 회복될 때까지 투여 중단.
회복 후, 동일 용량으로 투여를 재개할 수 있다. 재개 후 재발하는 경우, 회복될 때까지 이 약을 중단해야 한다. 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 투여 재개할 수 있다.</td></tr>
<tr><td colspan="2">4등급 혈소판감소증</td></tr>
<tr><td colspan="2">3등급 이상의 혈액독성(혈소판감소증 및 호중구감소증 제외)</td></tr>
<tr><td colspan="2">3등급 이상의 비혈액학적 독성(간질성 폐질환 및 피부 장애 제외)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">간질성 폐질환</td><td>2 또는 3등급</td><td>1등급 이하로 회복될 때까지 이 약을 중단해야 한다.
회복 후, 동일 용량으로 투여를 재개할 수 있다. 재개 후 재발하는 경우, 회복될 때까지 이 약을 중단해야 한다. 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 투여 재개할 수 있다.</td></tr>
<tr><td>4등급</td><td>투여를 중단한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">피부 장애</td><td>2등급</td><td>항히스타민제, 부신피질 호르몬 등을 투여한다. 증상이 회복되면 투여를 지속할 수 있다.
회복되지 않으면, 용량을 한 단계 낮추거나 투여를 중단한다.</td></tr>
<tr><td>3등급 이상</td><td>2등급 이하로 해결될 때까지 이 약 투여를 중단해야 하며 항히스타민제, 부신피질 호르몬 등을 투여한다.
회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 투여 재개할 수 있다.</td></tr>
<tr><td colspan="2">3등급 이상의 혈액학적 독성(상기에 언급된 사례 제외) 및 3등급 이상의 비혈액학적 독성(간질성 폐질환 및 피부 장애 제외)</td><td>2등급 이하로 회복될 때까지 이 약을 중단해야 한다.
회복 후, 동일 용량으로 투여 재개할 수 있다. 재개 후 재발하는 경우, 이 약을 중단해야 한다. 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 투여재개할 수 있다.</td></tr>
<tr><td colspan="3">* 등급은 NCI-CTCAE ver. 4.0에 따른다.</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2021.11.5.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">일본 (2020.3.25.허가)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>김남윤, 김지선, 이수정, 강석연, 김진석</td></tr>
</table>

심사부서	종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 서현옥, 최경숙, 김영림, 박윤주 (기시) 유지혜, 강진욱, 송경훈 (위해성) 김보라, 문성은, 오정원 서현옥, 최경숙, 김영림
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	박찬웅, 박미자, 강영아

* 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

재발성 또는 불응성의 B세포성 원발성 중추신경계 림프종 환자에서 단독요법
이 약의 효능효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험결과는 없다.

○ 용법·용량

이 약은 항암화학요법에 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 한다.

복용방법

이 약은 1일 1회, 1회 480 mg(6정)을 공복시 경구투여한다.
이 약을 식후투여하는 경우에는 체내 노출이 증가하여 이상반응이 증가할 수 있으므로, 식전 1시간부터 식후 2시간까지는 투여하지 않는다.

용량 조절

이 약 투여 후 약물 이상반응이 발생하는 경우, 다음 표와 같이 이 약의 용량을 감량하거나, 투여를 보류하거나 또는 중단한다.

표 1. 용량감소 권장량

	투여량
권장 시작용량	480 mg
1차 용량 감소	320 mg
2차 용량 감소	160 mg

표 2. 약물이상반응에 따른 투여 보류, 용량 감량 또는 투여 중단

이상반응*	처치
4등급 호중구감소증	3등급 이하로 회복될 때까지 투여 중단한다. 회복 후, 동일 용량으로 투여를 재개할 수 있다. 재개 후 재발하는 경우, 회복될 때까지 이 약을 중단해야 한다. 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 투여 재개할 수 있다.
3등급 이상의 열성 호중구감소증	2등급 이하로 회복될 때까지 투여 중단한다. 회복 후, 동일 용량으로 투여를 재개할 수 있다. 재개 후 재발하는 경우, 회복될 때까지 이 약을 중단해야 한다. 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 투여 재개할 수 있다.
3등급 혈소판감소증(출혈 동반)	
4등급 혈소판감소증	
3등급 이상의 혈액독성(혈소판감소증 및 호중구감소증 제외)	
3등급 이상의 비혈액학적 독성(간질성 폐질환 및 피부 장애 제외)	

간질성 폐질환	2 또는 3등급	·1등급 이하로 회복될 때까지 이 약을 중단해야 한다. 회복 후, 동일 용량으로 투여를 재개할 수 있다. ·재개 후 재발하는 경우, 회복될 때까지 이 약을 중단해야 한다. 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 투여 재개할 수 있다.
	4등급	·투여를 중단한다.
피부 장애	2등급	·항히스타민제, 부신피질 호르몬 등을 투여하여 증상이 회복되면 투여를 지속할 수 있다. ·항히스타민제, 부신피질 호르몬 등을 투여하여도 회복되지 않으면, 용량을 한 단계 낮추거나 투여를 중단한다.
	3등급 이상	·2등급 이하로 해결될 때까지 이 약 투여를 중단해야 하며 항히스타민제, 부신피질 호르몬 등을 투여한다. 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 투여 재개할 수 있다.
* 등급은 NCI-CTCAE ver. 4.0에 따른다.		

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 및 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 동반 감염이 있는 환자(골수억제 등으로 감염이 악화될 수 있음)

2) 골수 기능 저하 환자(혈구감소증이 악화될 수 있음)

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

4) 간장애 환자(투여 경험이 제한적임)

5) 신장애 환자(투여 경험이 제한적임)

3. 이상반응

1) 임상적으로 유의한 약물이상반응(‘4. 일반적 주의’ 참조)

① 출혈(발생률은 알려지지 않음)

② 감염 : 폐렴(5.9%, 폐포자충 폐렴 포함), 아스페르길루스 감염(5.9%) 등

③ 중증 피부 장애: 다형성 홍반(발생률 알려지지 않음) 및 독성 피부 발진(발생률 알려지지 않음) 등의 중증 피부 장애가 발생할 수 있다.

④ 골수 억제: 발열성 호중구감소증(발생률 알려지지 않음), 호중구감소증(23.5%), 백혈구감소

증(17.6%), 림프구감소증(11.8%), 혈소판감소증(5.9%) 및 빈혈(5.9%) 등

⑤ 과민반응: 아나필락시스 등의 과민반응(발생률 알려지지 않음)이 발생할 수 있다.

⑥ 간질성 폐질환: 간질성 폐렴(발생률 알려지지 않음) 및 폐렴(발생률 알려지지 않음) 등의 간질성 폐질환이 발생할 수 있다.

⑦ 간기능 장애: AST(5.9%), ALT(5.9%), γ-GTP(발생률 알려지지 않음), ALP(발생률 알려지지 않음), 빌리루빈(발생률 알려지지 않음) 증가와 관련된 간기능 장애가 발생할 수 있다.

2) 그 외 약물이상반응

기관계 분류	빈도수		
	≥10%	<10%	알려지지 않음
혈액 및 림프계 장애			면역성 혈소판 감소성 자색반, 골수 부종, 림프구 침윤
심장 장애			이상성 심전도 T파
귀 및 미로 장애			현훈
눈 장애			눈 분비물, 눈 출혈, 눈 자극, 눈 충혈, 눈 가려움, 결막 출혈
위장관 장애	오심, 구토, 변비	설사	복통, 십이지장염, 위염, 위식도역류 질환, 말로리-바이스 증후군(Mallory-Weiss 증후군), 입 궤양 형성, 구내염, 상복부의 불편감, 복부 팽만, 설태
전신 장애			무력증, 오한, 안면 부종, 부종(말초 포함), 피로, 권태, 발열, 갈증
감염 및 기생충 감염			기관지염, 결막염, 방광염, 모낭염, 진균 감염, 인플루엔자, 후두염, 인두염, 비염, 부비동염, 요로 감염, 패혈증, 칸디다증, 복부 농양, 호흡기 감염, 헤르페스
대사 및 영양 장애	고칼륨혈증, 고중성지방혈증	리파아제 증가, 저나트륨혈증, 식욕감소, 아밀라아제 증가	HDL 감소, 저칼륨혈증, 저인산혈증, 이상지질혈증
근골격 및 결합조직 장애			골절, 관절통, 관절염, 관절 경직, 근육 연축, 근육 쇠약, 근육 통증, 건 통증, 근골격 통증
신경계 장애			기억상실증, 무반사, 이상감각, 미각이상, 신근 발바닥 반응(extensor plantar response), 감각과민, 기면, 말초 신경병증, 지각이상, 발작, 감각 소실, 실신, 진전, 균형 장애, 하지 불안 증후군, 불면, 어지러움, 두통, 섬망

기관계 분류	빈도수		
	≥10%	<10%	알려지지 않음
신장 및 요로 장애		혈뇨, 단백뇨	혈중 크레아티닌 증가
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			기침, 호흡곤란, 비출혈, 호흡기 염증, 기관지 과민반응, 딸꾹질
피부 및 피하 조직 장애	발진(35.3%), 반점구진성 발진	자반증, 약물 발진	피부염, 두드러기, 피부 건조, 모발색 변화, 반점, 점상출혈, 광민감성, 건선, 전신 발진, 피부 장애(탈색 및 박탈 등), 얼굴 종창, 홍반, 소양증
혈관 장애			혈종, 기립성 저혈압
기타			타박상, CRP 증가, INR 증가, 체중 증가, 전립선염

4. 일반적 주의

1) 출혈

이 약 투여시 출혈이 발생할 수 있다.

이 약을 단독요법으로 투여받은 B세포성 원발성 중추신경계 림프종 환자에서 두개 내 출혈, 혈뇨 등 출혈 사례가 보고된 바 있다.

시험관내 혈소판 기능연구에서, 티라브루티닙은 임상용량에서 ADP 유도 및 콜라겐 유도 혈소판 응집을 억제하였다.

수술적 중재가 과다 출혈을 야기할 수 있기 때문에 수술이나 침습적 절차를 받는 환자에서 이 약의 투여 중단을 고려한다.

또한, 항응고제, 항혈소판제와 병용투여시 출혈 위험이 높아질 수 있으므로, 이 약과의 병용투여시에는 위험성 및 유익성을 고려하고 출혈에 대한 징후 및 증상에 대한 추가 모니터링을 고려한다(상호작용 항 참조).

2) 감염

이 약 투여시 골수 억제로 인하여 기회 감염을 포함한 감염이 발생하거나 악화될 수 있으며, B형 간염 바이러스 또는 대상포진이 재활성화될 수 있다.

환자는 이 약 투여 전 간염 바이러스 등 감염 여부를 확인하고, 이 약 투여 전에 적절한 조치를 취해야 한다. 이 약 투여 중 감염의 발생, 악화 또는 바이러스 재활성화에 대해 주의 깊게 모니터링하여야 한다.

3) 골수억제

이 약 투여시 골수억제가 발생할 수 있다. 이 약 투여 중 정기적인 혈액 검사를 통해 골수억제 여부를 주의 깊게 모니터링하여야 한다.

4) 간질성 폐질환

이 약을 단독요법으로 투여받은 B세포성 원발성 중추신경계 림프종 환자에서 간질성 폐질환으로 인한 사망이 1례 보고되었다.

이 약 투여시 간질성 폐질환이 발생할 수 있으므로, 환자를 주의 깊게 모니터링 한다. 이 약 투여 중 흉부 엑스레이, 흉부 CT 등의 평가를 실시하고, 호흡곤란, 기침 및 발열 등의 임상

증상을 확인한다.
간질성 폐질환이 의심되는 경우에는 이 약을 중단하고, 부신피질 호르몬 투여 등 적절한 치료 조치를 취해야 한다.
5) 간기능 장애
이 약 투여시 간기능 장애가 발생할 수 있으므로, 이 약 투여 중 정기 간기능 검사를 통해 환자를 주의 깊게 모니터링하여야 한다.
6) 제 2 원발성 암
다른 BTK 저해제 투여시 피부암 및 비피부암을 포함하는 2차 원발성 암의 발생이 보고된 바 있다. 이 약 투여 중 환자를 주의 깊게 모니터링하고, 필요시 햇빛에 노출되지 않도록 한다.
7) 심방세동/조동
이 약 투여시 심방조동이 보고되었고, 다른 BTK 저해제 투여시 심방세동, 심방조동 및 심실성 부정 빈맥이 보고된 바 있다.
이 약 투여 중 환자를 주의 깊게 모니터링하여야 한다.

5. 상호작용
이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사된다.
1) 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 물질
중등도 이상의 CYP3A 억제제(이트라코나졸, 클래리트로마이신, 보리코나졸 등)와의 병용투여는 이 약의 노출을 높여 이상반응을 증가시킬 수 있다. CYP3A 억제제와 병용하는 경우 환자 상태를 주의 깊게 관찰하여, 이상반응 발생 여부를 모니터링 한다.
① 이트라코나졸: 식후에 건강한 일본인 성인에게(N=12) 강한 CYP3A 억제제(이트라코나졸 200 mg을 4일간 1일 1회 투여)를 이 약 20 mg과 병용 투여하였을 때, 이 약의 Cmax 및 AUCinf의 단독 투여 대비 기하 평균비는 각각 1.24 및 1.49이었다.
② 에리트로마이신, 클래리트로마이신, 딜티아젬: 임상약리시험이 수행되지는 않았으나, 생리적 기반 약동학 모델 시뮬레이션에서 CYP3A 억제 효과를 가진 에리트로마이신, 클래리트로마이신 또는 딜티아젬과 이 약 480 mg을 병용 또는 단독 투여하였을 때, 이 약의 AUC의 단독 투여 대비 기하 평균비는 에리트로마이신, 클라리트로마이신 및 딜티아젬에 대해 각각 1.51, 1.58 및 1.48이었다.
2) 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 물질
중등도 이상의 CYP3A 유도제(리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인 등)와의 병용투여는 이 약의 노출을 낮추어 유효성을 감소시킬 수 있다. CYP3A 유도제와 이 약을 병용투여하는 것은 바람직하지 않으며, 병용약물을 CYP3A 유도 효과가 없는 다른 약물로 교체한다.
① 리팜피신: 공복시 건강한 성인에게(N=15) 리팜피신(CYP3A 유도제) 600 mg을 7일간 1일 1회 반복투여하고 이 약 100 mg를 투여하거나 이 약을 단독 투여하였을 때, 이 약의 Cmax 및 AUCinf의 단독 투여 대비 기하 평균비는 각각 0.30 및 0.29이었다.
리팜피신은 OATP 1B1/1B3 저해제이기도 하며, 리팜피신과 이 약을 단회 병용 투여하였을 때는 이 약의 Cmax 및 AUC의 단독 투여 대비 기하 평균비가 1.30 및 1.11로 유의한 약동학적 차이는 관찰되지 않았다.
② 카르바마제핀, 에파비렌즈: 임상약리시험이 수행되지는 않았으나, 생리적 기반 약동학 모

델 시뮬레이션에서 CYP3A 유도 효과를 가진 카르바마제핀 또는 에파비렌즈과 이 약 480 mg을 병용 또는 단독 투여하였을 때, 이 약의 AUC 기하 평균비는 카르바마제핀 및 에파비렌즈에 대해 각각 0.48 및 0.46이었다.

3) 기타 약물상호작용

① 이 약의 투여시 출혈 위험을 증가시킬 수 있으므로, 항응고제 또는 항혈소판제와 병용투여 시에는 위험성 및 유익성을 고려하고 출혈에 대한 징후 및 증상에 대한 추가 모니터링을 고려한다

② 위산분비 억제제: 공복시 건강한 성인에서(N=12) 위산분비 억제제(오메프라졸 20 mg을 5일간 1일 1회 투여)와 이 약 100 mg을 병용 투여시 이 약의 Cmax 및 AUCinf의 단독 투여 대비 기하 평균비는 각각 0.92 및 1.05로 유의한 약동학적 차이는 관찰되지 않았다.

③ 미다졸람: 건강한 일본인 성인에게(N=12) 이 약 320 mg 반복 투여 후 2 mg 미다졸람(CYP3A4 기질)을 투여하거나 미다졸람을 단독 투여하였을 때, 미다졸람의 Cmax 및 AUCinf의 단독 투여 대비 기하 평균비는 각각 0.74 및 0.79였다.

④ 이 약은 P-당단백(P-gp)의 기질로 시험관내 시험에서 P-gp, OATP1B1 및 MATE 1을 억제하였다.

6. 임부, 수유부, 가임 여성 및 남성

1) 가임 여성 및 남성

가임 여성은 이 약 투여 중 및 투여 후 30일 동안 적절한 피임법을 사용하여야 하며, 가임 남성은 치료 후 90일 동안 적절한 피임법을 사용하여야 한다.

2) 임신

임산부 또는 임신 가능성이 있는 여성의 경우에는, 예상되는 유익성이 관련될 수 있는 위험을 상회하는 경우에만 이 약을 사용해야 한다.

랫드를 이용한 동물 시험에서 난산 및 모체의 사망이 임상 노출의 10배 용량에서 관찰되었으며, 태아 사망률 증가와 기형 발생(흉골 및 갈비 연골 이상)이 임상 노출의 13배 용량에서 관찰되었다.

토끼를 이용한 동물 시험에서도 임상 노출의 7.8배 용량에서 태아 사망률 증가가 관찰되었다.

3) 수유부

이 약 또는 대사산물이 모유를 통해 배출되는지 여부는 확인되지 않았다. 랫드를 이용한 동물 시험에서 이 약이 랫드의 모유에서 확인되었다. 수유 영아에게서 심각한 이상반응의 가능성이 있으므로, 이 약의 치료기간 동안에는 수유를 중단한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 적용상의 주의

PTP(press-through package)로 교부되는 약물의 경우, 환자에게 사용 전에 패키지에서 약물을

꺼내도록 지도한다. PTP 시트를 삼키는 경우, 이 시트의 날카롭고 단단한 가장자리가 식도 점막을 통해 천공을 야기하여 종격동염 등의 중대한 합병증을 야기할 수 있다고 보고되었다.

9. 보관 및 취급 상의 주의사항
알루미늄 파우치를 개봉한 후 습기를 피해 보관한다.

10. 기타 주의사항
랫드와 원숭이에서 각각 이 약의 임상 노출량의 5.9배 및 1.3 배에 해당하는 용량에서 중추신경계 영향(비정상적인 운동 기능 등)이 관찰되었다.

11. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
티라브루티닙은 BTK(Bruton tyrosine kinase)의 선택적 저해제이다. 티라브루티닙은 BTK 활성 부위의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성하여 BTK의 활성을 비가역적으로 억제한다.

2) 약동학적 정보
① 약동학 평가
재발성 또는 불응성의 B 세포성 원발성 중추신경계 림프종 일본인 환자에게 이 약 480 mg을 공복시 1일 1회 경구투여하였을 때, Cycle 1 D1에서 AUC24hr 및 Cmax는 9,830 ng·hr/mL 및 1,760 ng/mL, Tmax는 2.49 hr였고 Cycle 1 D28에서 AUC24hr 및 Cmax는 13,400 ng·hr/mL 및 2,690 ng/mL, Tmax는 2.87 hr 이었다.

② 음식물의 영향
건강한 성인(일본인 12명)에게 이 약 320 mg을 식후(표준식이) 또는 공복 투여시, 이 약의 Cmax 및 AUCinf의 기하 평균비(식후/공복)는 각각 1.74 및 1.29였다.

③ 분포
이 약의 인간 혈청 단백 결합율은 92%였으며, 혈액/혈장 농도비는 0.71~0.83이었다(시험관내 시험)

④ 대사
이 약의 일차 대사 효소는 CYP3A4였다(시험관내 시험).
공복시 건강한 성인(8명)에게 방사선 표지된 티라브루티닙 75 mg을 단회 투여하였을 때, 투여 후 24시간까지 주로 혈장에서 검출된 물질은 M33(수산화물의 설페이트 융합체), M12(수산화물의 글루쿠로나이드 융합체), 미변화체 순으로 나타났다(각각 총 혈장 방사능의 33.1%, 28.6% 및 17.3%)

⑤ 배설
공복시 건강한 성인(8명)에게 방사선 표지된 티라브루티닙 75 mg을 단회 투여하였을 때, 투여

후 360 시간까지 투여한 방사능의 52.2% 및 42.1%가 각각 변 및 뇨로 배설되었다. 3) 임상시험 정보 재발성 또는 불응성 B세포성 원발성 중추신경계 림프종(PCNSL) 환자를 대상으로 한 1/2상 임상시험에서 총 44명의 환자가 이 약을 투여받았다. 2상 투여용량은 480 mg이었으나 첫 번째 환자에서 간질성 폐렴(1명)이, 이후 4명 중 3명에서 중대한 다형성 홍반이 보고되어, 투여 용량을 320 mg으로 조절하였고 식이영향 평가 후 480 mg 공복투여를 추가하였다. 320 mg, 480 mg 및 480 mg(공복투여) 투여군에서 객관적 반응률(ORR)은 각각 60.0%(95% CI: 36.1, 80.9), 100.0%(95% CI: 59.0, 100.0) 및 52.9%(95% CI: 27.8, 77.0), 무진행 생존(PFS) 기간은 각각 2.07개월(95% CI: 1.77, NA), 11.10개월((95% CI: 1.41, NA), 5.78개월(95% CI: 0.99, 5.78)이었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~30° C), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

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

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.7 사전검토

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2020.11.19.	-	-	-	-
보완요청 일자	2021.01.27. 2021.10.12.	2021.01.27. 2021.10.12.	2021.01.27. 2021.10.12.	2021.01.06. 2021.07.08.	-
보완접수 일자	2021.07.27. 2021.10.22.	2021.07.27. 2021.10.22.	2021.07.27. 2021.10.22.	2021.06.28. 2021.07.16.	-
최종처리 일자	2021.11.5.	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																							
	1	2																3				4							5				6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																																				

○ 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]

- 일본에서 2019.8.20. PCNSL에 대하여 희귀지정받았고, 2020.3. 품목허가되었음. 우리나라에서는 2020.8.3. 희귀지정(식약처 공고 제2021-001호, 2021.1.4.)되었고, 신청 효능효과에 대한 비비교 치료적 탐색 임상시험을 바탕으로 허가 신청함
  - 신청 효능효과인 “재발성 또는 불응성의 B세포성 원발성 중추신경계 림프종”에 대해서는 국내 허가된 품목이 없고, 추정 신환이 1년에 약 46명으로 매우 적어 동 규정 제7조제6호바목 적용 가능함
- 임상시험 디자인의 한계는 있으나, 국내 R/R PCNSL에 대하여 허가된 약이 없고, 임상시험 계획시 설정한 ORR 역치 14%(테모졸로미드)를 초과하였음
  - 신청 효능효과에 대하여 치료적 탐색 임상시험이 1편(ONO-4059-02) 제출되었고, 해당 임상시험에서 총 44명이 티라브루티닙 320 mg 또는 480 mg을 투여 받았음
  - 비비교 임상시험으로 시험대상자 수는 적으나, R/R PCNSL에 대하여 허가된 약이 없고 ORR 52.9%로 NCCN 가이드라인에서 언급하고 있는 치료제(other recommended regimen)에 비하여 개선된 ORR을 보임

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 베렉스브루정80mg(티라브루티닙염산염)
- 약리작용에 따른 분류: 항악성종양제(421)
- 신청사항
  - 효능효과: 재발성 또는 불응성의 B세포성 원발성 중추신경계 림프종
  - 용법용량: 1일 1회 480 mg을 경구 투여
- 약리작용 기전 : BTK 저해제

1.2. 기원 및 개발경위

- 티라브루티닙: BTK의 비가역적 저해제
  - B-세포 림프종 특히, 비호지킨 림프종(B-NHL) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)에서 치료 효과를 가질 것으로 예상되며, 병리학적으로 대부분이 비-GCB-DLBCL인 PCNSL에서도 치료효과를 나타낼 것으로 예상
  - 재발성 또는 불응성 PCNSL 또는 이차 중추신경계 림프종 환자를 대상으로 실시한 제1/2상 임상시험에서 이브루티닙이 20명 중 15명(75%)에서 반응을 보여 BTK 저해제의 사용 가능성을 제시함
  - 일본에서 2019.8.20. PCNSL에 대하여 희귀지정, 2020.5. 품목허가되었고, 우리나라에서는 2020.8.3. 희귀지정됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

• 원발성 중추신경계 림프종

(1) 원발성 중추신경계 림프종(PCNSL)

- 중추신경계 종양의 약 4.9%를 차지하며, 일본에서의 연간 발생은 약 980건으로 추정되며, 병리적으로 95%가 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)이며, 이 중 대부분은 비-배중심(비-GCB) 유형으로 분류됨
- PCNSL 병변은 중추신경계(뇌실질, 척수, 눈, 뇌신경, 연수막)으로 국한되며 전신병변은 포함되지 않음
  · 징후 및 증상은 병변 위치에 따라 다양하며, 국소 신경병증, 신경정신증상, 두개내압 증가와 관련된 증상, 발작, 눈 증상, 두통, 운동이상, 뇌신경병증, 신경근병증 등이 있음
- 음성 예후 인자는 연령(50세 이상), Karnofsky 수행상태(<70)임

(2) 치료 요법(일본 진료지침)

- naive 환자: 고용량 메토트렉세이트(HD-MTX) 기반 화학요법 후 뇌 방사선요법(WBRT)이 권고되며, 화학요법에 적합하지 않은 환자는 WBRT 단독 치료 실시
  · HD-MTX 후 WBRT: 반응률은 79~95%, OS 중앙값은 33~44개월이나, CNS 장애가 10~15%에서 보고됨
  · WBRT: 환자의 삶의 질을 낮추는 인자 중 하나로, 요법 후 지연된 CNS장애(진행성 인지 장애 등)가 나타남
  · HD-MTX와 WBRT 기반 다제 요법(HD-MTX와 WBRT + 프로카바진, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 고용량 시타라빈(HD-AraC) 등) 사용
    : HD-MTX/프로카바진/빈크리스틴 병용요법 후 WBRT 및 HD-AraC 공고 요법에서 OS 중앙값은 51개월, CNS장애 발생 30%(60세 이상 75%)
    * HD-MTX 기반 요법의 5년 무진행 생존율(PFS)은 34.7%
  · 리툭시맙(CD20 단일클론 항체): DLBCL의 표준치료로 사용되나, BBB 투과가 좋지 않아 PCNSL에는 권장되지 않음
- 재발성/불응성 환자의 표준치료는 수립되어 있지 않음
  · HD-MTX 재투여, 테모졸로미드, 리툭시맙 등이 연구됨
- 테모졸로미드 단독요법 및 리툭시맙과의 병용요법 반응률: 각 14~31% 및 36~53%
- 리툭시맙, 토포테칸, 템시롤리무스 단독요법에서 반응률: 각 36%, 33% 및 54%
- 모든 단독요법의 PFS는 약 2개월로 장기간 질병을 조절할 수 있는 제제는 없음

표 **B-1** 재발성/불응성 **PCNSL** 에서 임상 유효성 데이터 요약

Treatments	N	ORR (%)	Median PFS (months)	Median OS (months)	Authors
Temozolomide	17	NA(CR:29%)	1.9	6.7	Makino, 2012
	23	26	2.0	3.5	Reni, 2004
	36	31	2.8	3.9	Reni, 2007
	7	14	2.0	4.0	Wong, 2012
Rituximub	11	36	1.9 a)	20.9	Batchlor, 2011
Temozolomide combination with Rituximub	15	53	2.2	14	Enting, 2004
	14	36	1.6 a)	NA	Nayak 2013
Topotecan	27	33	2.0	8.4	Fischer, 2006
Temsirolimus	37	54	2.1	NA	Kofel, 2016

a) 1 개월 = 30.4375 일.

• NCCN Guideline Version 3.2020 – Primary CNS Lymphoma

PRINCIPLES OF BRAIN AND SPINAL CORD TUMOR SYSTEMIC THERAPY

PRIMARY CNS LYMPHOMA

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Induction Therapy:	• Systemic therapy ‣ High-dose methotrexate 8 g/m^2 combined with the following:[o,80] ◊ Rituximab[p,81-84] ◊ Rituximab and TMZ[p,85] ‣ High-dose methotrexate 3.5 g/m^2 combined with the following, and consider WBRT:[o,q] ◊ Vincristine, procarbazine, and rituximab (R-MPV)[86-89] ◊ TMZ + rituximab followed by post-RT TMZ[90]	NONE	• Intra-CSF therapy ‣ If CSF positive or spinal MRI positive ◊ Methotrexate ◊ Cytarabine ◊ Rituximab[91] • Patient is unsuitable for or intolerant to high-dose methotrexate ‣ See "Other Recommended Regimens" for Relapsed or Refractory Disease
Consolidation Therapy:	• High-dose chemotherapy with stem cell rescue ‣ Carmustine + thiotepa[92,93] ‣ Thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide (TBC)[94] • High-dose cytarabine + etoposide (EA)[95] • High-dose cytarabine[86-88]	NONE	NONE
Relapsed or Refractory Disease:	NONE	• Retreat with high-dose methotrexate[o,80] ‣ With or without rituximab[p] ‣ With rituximab[p] and ibrutinib[r,96] • Ibrutinib[r,96,97] • TMZ[98] • Rituximab ± TMZ[99-101] • Lenalidomide with or without rituximab[102] • High-dose cytarabine[103] • Pemetrexed[104] • Pomalidomide[105]	‣ Consider high-dose chemotherapy with autologous stem cell reinfusion in eligible patients[92,106,107]

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

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

* 미국에 허가된 BTK 저해제: IMBRUVICA(ibrutinib), CALQUENCE(acalabrutinib), BRUKINSA(zanubrutinib)

IMBRUVICA(ibrutinib) capsules/tablets, for oral use (2013)	**CALQUENCE(acalabrutinib)** capsules, for oral use (2017)	**BRUKINSA(zanubrutinib)** capsules, for oral use (2019)
5. Warnings and precautions 5.1 Hemorrhage 5.2 Infections 5.3 Cytopenias 5.4 Cardiac Arrhythmias 5.5 Hypertension 5.6 2nd Primary Malignancies 5.7 Tumor Lysis Syndrome 5.8 Embryo-Fatal Toxicity	**5. Warnings and precautions** 5.1 Serious and Opportunistic Infections 5.2 Hemorrhage 5.3 Cytopenias 5.4 2nd Primary Malignancies 5.5 Atrial Fibrillation/Flutter	**5. Warnings and precautions** 5.1 Hemorrhage 5.2 Infections 5.3 Cytopenias 5.4 2nd Primary Malignancies 5.5 Cardiac Arrhythmias 5.6 Embryo-Fatal Toxicity

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 희귀 지정: 식약처 공고 제2021-001호, 2021.1.4.

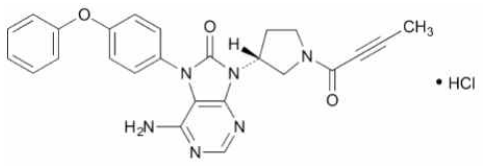
연번	성분(일반명)	질환명
276	티라브루티닙(경구제)	재발성 또는 불응성의 B세포성 원발성 중추신경계 림프종

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 티라브루티닙염산염(tirabrutinib hydrochloride)
- 일반명: 6-Amino-9-[(3R)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl]-7-(4-phenoxyphenyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one monohydrochloride
- 분자식: $C_{25}H_{22}N_6O_3 \cdot HCl$ (490.94 g/mol)
- 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(염화물 함량) ■ 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	결과
장기보존시험	30℃/65% RH	이중 PE bag, Fiber drum	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)(수용액 상태에서의 시험조건-광선, 온도, pH 포함)

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	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터 포장(PCTFE,PVC / Al)	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36 개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36 개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

2.6.7.1 Toxicology: Overview

Test Article: Tirabrutinib hydrochloride

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Single-dose Toxicity	Mouse/CB6F1	Oral	Single dose	300, 1000, 1500	No	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	F18XT026	4.2.3.1-1
	Rat/SD	Oral	Single dose	1, 10, 100, 1000, 2000	No	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	F11XA001	4.2.3.1-2
	Cynomolgus monkey	Oral	Single dose	1→10→1000[a] 3→100[a]	No	Mitsubishi Chemical Medience Corporation[b]	B110074	4.2.3.1-3
					No	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	F11FA001	4.2.3.1-4
Repeat-dose Toxicity	Mouse/CB6F1	Oral	1 Week	300, 1000, 1500	No	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	F18XT027	4.2.3.2-1
	Mouse/CB6F1	Oral	4 Weeks	0, 150, 500, 1500	Yes	BoZo Research Center Inc.	B-8490	4.2.3.2-2
	Rat/SD	Oral	4 Weeks	(Males) 0, 3, 10, 100, 1000 (Females) 0, 3, 10, 100, 1000→300[c]	Yes	Shin Nippon Biochemical Laboratories, Ltd.	SBL015-221	4.2.3.2-3
					No	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	F11FT005	4.2.3.2-4
	Rat/SD	Oral	13 Weeks	0, 3, 30, 100, 300	Yes	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	F14RR002	4.2.3.2-5
	Rat/SD	Oral	26 Weeks	0, 10, 60, 300	Yes	Covance Laboratories Inc.	TX-401-2001	4.2.3.2-6
	Cynomolgus monkey	Oral	1 Week	300	No	Mitsubishi Chemical Medience Corporation[b]	B110074	4.2.3.1-3
					No	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	F11FA001	4.2.3.1-4
	Cynomolgus monkey	Oral	4 Weeks	0, 3, 10, 30, 100	Yes	Shin Nippon Biochemical Laboratories, Ltd.	SBL015-216	4.2.3.2-7
	Cynomolgus monkey	Oral	13 Weeks	0, 1, 3, 10, 30	Yes	LSI Medience Corporation	B130639	4.2.3.2-8
	Cynomolgus monkey	Oral	39 Weeks	0, 3, 10, 30	Yes	Covance Laboratories Inc.	TX-401-2002	4.2.3.2-9

Doses are shown as tirabrutinib equivalents. Underlined values indicate no-observed-adverse-effect level (NOAEL) in repeat-dose toxicity studies.
a: Escalating doses at 1- or 2-day intervals
b: Currently, LSI Medience Corporation
c: Since 8 females (including 2 stellite animals) in the 1,000 mg/kg/day group died before dosing on Day 4, the dose was reduced to 300 mg/kg/day from Day 4 onwards.

2.6.7.1 Toxicology: Overview (Continued)

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Genotoxicity	*S. typhimurium* *E. coli*	*In vitro*	-	S9mix+/-: 20.5 to 5,000 µg/plate	Yes	Shin Nippon Biochemical Laboratories, Ltd.	SBL015-224	4.2.3.3.1-1
	Human peripheral blood lymphocytes	*In vitro*	-	Short-term treatment S9mix-: 40 to 200 µg/mL S9mix+: 80 to 160 µg/mL and 80 to 200 µg/mL Continuous treatment S9mix-: 5 to 20 µg/mL	Yes	Shin Nippon Biochemical Laboratories, Ltd.	SBL015-222	4.2.3.3.1-2
	Rat/SD	Oral	3 Days	0, 100, 300, 1,000	Yes	Shin Nippon Biochemical Laboratories, Ltd.	SBL015-229	4.2.3.3.2-1
Reproductive and Developmental Toxicity (Embryo-fetal development study)	Rat/SD	Oral	GD 6 to 17[a]	0, 30, 100, 300, 600	Yes	WIL Research[b]	TX-401-2005	4.2.3.5.2-1
	Rat/SD	Oral	GD 6 to 17[a]	0, 30, 100, 300, 600	Yes	WIL Research[b]	TX-401-2006	4.2.3.5.2-2
	Rabbit/NZW	Oral	1 Week	0, 30, 100, 300	No	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	F14XT001	4.2.3.5.2-3
	Rabbit/NZW	Oral	GD 7 to 20[a]	0, 10, 30, 100	Yes	WIL Research[b]	TX-401-2003	4.2.3.5.2-4
	Rabbit/NZW	Oral	GD 7 to 20[a]	0, 10, 30, 100	Yes	WIL Research[b]	TX-401-2004	4.2.3.5.2-5
Local Tolerance (Skin irritation study)	Cultured human epidermis	*In vitro*	-	25 mg/culture insert	No	Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan	K10-0428	4.2.3.6-1

Doses are shown as tirabrutinib equivalents.
a: Gestational Days [GD]
b: Currently, Charles River Laboratories Inc.

2.6.7.1 Toxicology: Overview (Continued)

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Other Toxicity Studies (Skin sensitization test)	Mouse/CBA/J	Topical Application (Auricular skin)	3 Days	2.50, 5.00, 10.0 w/v %	No	Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan	G16-0176	4.2.3.7.1-1
Other Toxicity Studies (Immunotoxicity study)	Rat/SD	Oral (sensitizing agent [KLH] was intravenously administered.)	4 Weeks	0, 10, 30, 100	Yes	Shin Nippon Biochemical Laboratories, Ltd.	SBL015-227	4.2.3.7.2-1
Other Toxicity Studies (Mode of toxic action: Central nervous system)	Rat/SD	Oral	4 Days	0, 100, 300, 600, 1000	No	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	F12XP003	4.2.3.7.3-1
Other Toxicity Studies (Mode of toxic action: Evaluation of pancreatic lesions after 26-week administration)	Rat/SD	Oral	26 Weeks	0, 300	No	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	F11XT001	4.2.3.7.3-2
Other Toxicity Studies (Mode of toxic action: Immunohistochemical evaluation in the liver)	Rat/SD	Oral	13 Weeks	0, 300	Yes	DIMS Institute of Medical Science, Inc.	1512	4.2.3.7.3-3
Other Toxicity Studies (Mode of toxic action: Immunohistochemical evaluation in the liver)	Rat/SD	Oral	26 Weeks	0, 300	No	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	F13XT005	4.2.3.7.3-4
Other Toxicity Studies (Toxicity study of impurities)	Rat/SD	Oral	4 Weeks	0, 10[a]	Yes	Covance Laboratories Inc.	TX-401-2008	4.2.3.7.6-1
Other Toxicity Studies (Phototoxicity study)	Balb/c 3T3 cells	*In vitro*	-	0.781 to 100µg/mL	Yes	Shin Nippon Biochemical Laboratories, Ltd.	SBL015-225	4.2.3.7.7-1

Doses are shown as tirabrutinib equivalents.
KLH: Keyhole Limpet Hemocyanin
a: Tirabrutinib (purity: 99.2%), tirabrutinib substance containing impurities (purity: 93.2% and 91.5%)

4.2. 독성시험자료 개별 요약

• 일반독성

- NOAEL: 랫드 500 mg/kg/day(26주), 원숭이 30 mg/kg(39주)
- 표적기관: CNS, 췌장, 림프절, 간, 갑상선
- 약리작용 관련: 면역계 영향(림프구 감소, 비장 중량 감소(랫드 ≥ 60 mg/kg/day, 원숭이 ≥ 3 mg/kg/day))

• 유전독성 음성

• 생식발생독성

- 반복독성시험에서 원숭이 100 mg/kg/day 투여시 정세관의 미만성 퇴행이 관찰됨(NOAEL 30 mg/kg/day)
- 배태자 발생독성시험: NOAEL 랫드 300 mg/kg/day, 토끼 30 mg/kg/day
  · 랫드에서 600 mg/kg/day 투여시 사망률 증가 및 경추 추체 및 흉골 발육 부전, 간의 부엽, 흉골 및 갈비연골 이상 등이 관찰됨
  · 토끼에서 30 mg/kg/day 이상 투여시 모체의 체중감소, 사료섭취량 감소 및 사망이 관찰됨. 100 mg/kg/day 투여시 모체의 빈사상태, 낙태 및 조산이 관찰되었고 배태자 사망이 증가하였으나, 태아의 외부, 내장 또는 골격에 미치는 영향은 없음

• 기타독성

- 면역독성: 랫드에서 T 세포 의존성 항체 반응 시험이 수행되었고, 10 mg/kg/day 이상에서 항 KLH 항체 생성을 낮추었으나 가역적이었음
- 독성 기전 연구: CNS, 췌장, 간에서의 독성평가
  · 랫드에 1000 mg/kg/day를 4주 투여시 비정상보행, 안검하수, 운동실조 등 CNS 증상이 관찰되어, 랫드에서 고용량 투여시 발생한 사망례는 CNS의 영향이라고 판단
  · 랫드에 300 mg/kg/day를 26주간 투여하고 글루코오스, 인슐린, 아밀라아제, 리파아제 검사 및 내당능 검사를 수행하엿을 때, 공복 혈당 인슐린이 12주부터 감소하였고 비정상 내당능이 12주와 26주에 관찰됨. 12주에 췌장섬의 섬유화 및 간질의 갈색 색소화가 관찰되었으나 26주까지 췌장 병변은 악화되지 않음
  · 랫드에 13주 반복투여시 간세포 변성이 관찰되었으나, 26주 반복투여시 신생물 이전 병변이나 세포 증식 활성의 증강을 제시하는 변화가 관찰되지 않음
- 광독성 음성

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

• 품목 허가를 뒷받침하는 독성시험자료 제출

* 동 규정 제28조제1항에 따라 독성시험자료를 3개월 반복투여독성시험자료로 갈음 가능

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 개요

2.6.3.1 Pharmacology: Overview

Test Article: Tirabrutinib hydrochloride

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics					
Inhibitory Activity against BTK and Kinase Selectivity	Recombinant human BTK, FYN, LCK, LYNa	*In vitro*	Carna Biosciences, Inc.	CBS-110166	4.2.1.1-1
Selectivity for Other Kinases	BTK, BLK, BMX, EGFR, ERBB2, ERBB4, ITK, JAK3, TXK, TEC	*In vitro*	Gilead Sciences, Inc.	PC-401-2011	4.2.1.1-2 (Reference data)
Mode of BTK Inhibition	Human full-length BTK, Mass spectrometry	*In vitro*	Gilead Sciences, Inc.	PC-401-2007	4.2.1.1-3 (Reference data)
Inhibitory Effect of Tirabrutinib on Intracellular BTK Auto Phosphorylation Tirabrutinib-Induced Cell Death in the ABC-DLBCL Cell Line TMD8	Human peripheral blood mononuclear cells, Human B-cell lymphoma cell line TMD8 Human B-cell lymphoma cell line TMD8	*In vitro*	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	E11IM032	4.2.1.1-4 (Reference data)
Effects of Tirabrutinib on Activation of B and T Cells in Human Peripheral Blood	Human peripheral blood mononuclear cells	*In vitro*	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	E11IM021	4.2.1.1-5 (Reference data)
Antiproliferative effect of Tirabrutinib in the ABC-DLBCL Cell Line TMD8	Human B-cell lymphoma cell line TMD8	*In vitro*	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	E11QA001	4.2.1.1-6
Antiproliferative Effect of Tirabrutinib in Other DLBCL Cell Lines	Human diffuse large B-cell lymphoma cell lines	*In vitro*	Gilead Sciences, Inc.	PC-401-2003	4.2.1.1-7 (Reference data)
Dose and Regimen in the TMD8 Murine Xenograft Model	Cell line: Human B-cell lymphoma cell line TMD8 Model: Murine subcutaneous xenograft	*In vivo*	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	E11IM017	4.2.1.1-8 (Reference data)
Antitumor Effect in the TMD8 Murine Xenograft Model	Cell line: Human B-cell lymphoma cell line TMD8 Model: Murine subcutaneous xenograft	*In vivo*	LSI Medience Corporation	P190031	4.2.1.1-9
	Human B-cell lymphoma cell line TMD8 BTK phosphorylation in tumor cells	*In vitro*	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	E11IM031	4.2.1.1-10 (Reference data)
Secondary Pharmacodynamics					
Binding to Molecular Targets	Binding activity to 67 receptors	*In vitro*	Ricerca Taiwan Ltd.	AB03535	4.2.1.2-1
Inhibitory Effect of Tirabrutinib on Function of Human Basophils	CD63-positive cells in human whole blood after stimuation with anti-IgE antibody	*In vitro*	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	E14IM003	4.2.1.2-2 (Reference data)
Inhibitory Effect of Tirabrutinib on Function of Human Neutrophils	NETs formation in human purified neutrophils after stimulation with immune complex	*In vitro*	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	E18IM005	4.2.1.2-3 (Reference data)
Inhibitory Effect of Tirabrutinib on Function of Human Monocytes	TNF-α and IL-6 production in human monocytes after stimulation of FcγR	*In vitro*	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	E12IM006	4.2.1.2-4 (Reference data)
	TNF-α and IL-6 production in human monocytes after stimulation with TLR9 ligand	*In vitro*	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	E12IM008	4.2.1.2-5 (Reference data)
Effects of Tirabrutinib on Human Osteoclast Precursor Cells and Osteoblasts	Induction of differentiation of human osteoclast precursor cells by M-CSF/RANKL-stimulation	*In vitro*	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	E12IM009	4.2.1.2-6 (Reference data)
	Induction of differentiation of human osteoblasts or mesenchymal stem cells	*In vitro*	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	E12IM014	4.2.1.2-7 (Reference data)

Type of Study	Test System	Method of Administration	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Safety Pharmacology						
Effects on the Central Nervous System	Rat	Oral	Yes	Covance Laboratories Inc.	PC-401-2005	4.2.1.3-1
	Rat	Oral	No	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	F12XP003	4.2.3.7.3-1 (Reference data)
	Monkey	Oral	Yes	Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.	SBL015-216	4.2.3.2-7
	Monkey	Oral	Yes	Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.	SBL015-223	4.2.1.3-2
Effects on the Cardiovascular System	HEK293 cells	*In vitro*	Yes	Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.	SBL015-238	4.2.1.3-3
	Monkey	Oral	Yes	Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.	SBL015-223	4.2.1.3-2
	Rat	Intraduodenal	No	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	F11XP016	4.2.1.3-4 (Reference data)
Effects on the Respiratory System	Monkey	Oral	Yes	Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.	SBL015-223	4.2.1.3-2
Supplementary Safety Pharmacology Studies	Human platelets	*In vitro*	Yes	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	F11PD009	4.2.1.3-5
	Human platelets	*In vitro*	No	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	E14IM020	4.2.1.3-6 (Reference data)
	Rat and monkey platelets	*In vitro*	No	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	E14IM006	4.2.1.3-7 (Reference data)

5.2. 효력시험자료

- 작용기전
  - BTK의 선택적 억제제로(IC50 2.1 nM) BTK 활성 부위에서 시스테인 잔기에 공유결합하여 BTK 활성을 비가역적으로 억제하고, 그 결과 악성 B세포의 증식 및 생존을 억제함
- in vitro
  - 티라브루티닙은 BTK에 공유결합하여 비가역적으로 BTK의 활성을 억제함. FYN, LCK, LYNa와 비교시 BTK에 대해 30배 이상의 선택성을 보였으나, BNX, TXK, TEC와 비교시에는 각각 0.9배, 13.8배 및 8.7배의 선택성을 보임
  - 사람 말초 혈액 B 세포에서 항-IgM 항체로 자극된 CD69 발현을 억제하였으나, 사람 말초 혈액 T 세포의 기능을 억제하지는 않았음
  - ABC-DLBCL 세포주 TMD8에서 티라브루티닙은 세포내 BTK 자가 인산화와 세포 증식을 억제하고 세포 사멸을 유도함
- in vivo
  - TMD8 마우스 이종이식 모델에서 티라브루티닙 1, 3, 10 mg/kg를 1일 2회 경구투여 하였을 때, 용량 의존적으로 종양 성장을 억제하였고 10 mg/kg에서 유의한 항종양 활성을 보임
- 이차 약력학
  - 67개의 수용체, 이온 채널, 운반체 억제 가능성 평가시 NET 및 DAT를 억제하였으나 IC50 값은 BTK에 비해 1,000배 이상 높았음
  - 사람에서 BTK를 발현한다고 알려진 호염구, 호중구, 단핵구 및 파골세포의 기능을 억제함

5.3. 안전성약리시험

- CNS: NOAEL 랫드 100 mg/kg/day, 원숭이 30 mg/kg/day
- 심혈관계
  - hERG assay: IC50 5.59 μM
  - in vivo 텔레메트리시험: NOAEL 원숭이 300 mg/kg
- 호흡기계: NOAEL 원숭이 300 mg/kg
- 혈액응고
  - 10 μM 이상에서 ADP 및 콜라겐 유도 사람 혈소판 응집 억제(NOAEL 6 μM)
  - CLEC-2로 유도되는 혈소판 응집 억제(IC50 0.432 ~ 1.43 μM)

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험/ 5.4. 약물상호작용시험

- 요약표

2.6.5.1 Pharmacokinetics: Overview

Test Article: Tirabrutinib hydrochloride

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Absorption					
Membrane permeability	Caco-2 cells	*In vitro*	Gilead Sciences, Inc.	AD-401-2002	4.2.2.2-1
P-gp-mediated transport	Human P-gp-expressing cells	*In vitro*	Sekisui Medical Co., Ltd.	GE-0842-G	4.2.2.2-2
Single dose	Male CD1 Mouse	Oral	Covance Laboratories Inc.	AD-401-2008	4.2.2.2-3
Single dose	Male Crl:CD (SD) Rat	Intravenous bolus Oral	Shin Nippon Biochemical Laboratories, Ltd.	SBL015-217	4.2.2.2-4
			JCL Bioassay Corporation	JCL116122	4.2.2.2-5
			Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	Y11AG004	4.2.2.2-6
Single dose	Male Hsd:Sprague Dawley (SD) Rat	Oral	Covance Laboratories Inc.	AD-401-2010	4.2.2.2-7
Single dose	Male Beagle Dog	Intravenous infusion Oral	Gilead Sciences, Inc.	AD-401-2004	4.2.2.2-8
Single dose	Male Cynomolgus Monkey	Oral	Covance Laboratories Inc.	AD-401-2012	4.2.2.2-9
Repeated dose	Male and Female Crl:CD (SD) Rat	Oral	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	F14RR002	4.2.3.2-5
Repeated dose	Male and Female Cynomolgus Monkey	Oral	LSI Medience Corporation	B130639	4.2.3.2-8
Distribution					
Serum protein binding, identification of major drug-binding protein, and distribution in blood cells	Rat, monkey, and human serum and blood Human serum albumin Human α_1-acid glycoprotein	*In vitro*	Shin Nippon Biochemical Laboratories, Ltd.	PBC015-208	4.2.2.3-1
Serum protein binding	Mouse	*In vitro*	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	Y18AG003	4.2.2.3-2
Organ distribution	Male CD1 Mouse	Oral	Covance Laboratories Inc.	AD-401-2008	4.2.2.2-3
Organ distribution	Male Crl:CD (SD) Rat	Oral	Shin Nippon Biochemical Laboratories, Ltd.	PBC015-205	4.2.2.3-3
Organ distribution	Male Long-Evans Rat	Oral	Shin Nippon Biochemical Laboratories, Ltd.	PBC015-206	4.2.2.3-4
Metabolism					
In vitro metabolism	Rat, monkey, human hepatocytes	*In vitro*	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	Y11AG005	4.2.2.4-1
Identification of CYP isoforms	Human CYP-expressing microsomes and human liver microsomes	*In vitro*	Shin Nippon Biochemical Laboratories, Ltd.	PBC015-213	4.2.2.4-2
In vivo metabolism	Male CD1 Mouse	Oral	Covance Laboratories Inc.	AD-401-2009	4.2.2.4-3
In vivo metabolism	Male Hsd:Sprague Dawley (SD) Rat	Oral	Covance Laboratories Inc.	AD-401-2011	4.2.2.4-4
In vivo metabolism	Male Cynomolgus Monkey	Oral	Covance Laboratories Inc.	AD-401-2013	4.2.2.4-5
Excretion					
Excretion (urine and feces)	Male CD1 Mouse	Oral	Covance Laboratories Inc.	AD-401-2008	4.2.2.2-3
Excretion (urine, feces, and bile)	Male Hsd:Sprague Dawley (SD) Rat	Oral	Covance Laboratories Inc.	AD-401-2010	4.2.2.2-7
Excretion (urine and feces)	Male Cynomolgus Monkey	Oral	Covance Laboratories Inc.	AD-401-2012	4.2.2.2-9
Pharmacokinetic Drug Interactions					
CYP induction	Human hepatocytes	*In vitro*	XenoTech, LLC	XT103111	4.2.2.6-1
CYP inhibition	Human liver microsomes	*In vitro*	Shin Nippon Biochemical Laboratories, Ltd.	PBC015-214	4.2.2.6-2
UGT1A1 inhibition	Human UGT1A1-expressing microsomes	*In vitro*	Gilead Sciences, Inc.	AD-401-2006	4.2.2.6-3
OATP1B1- and OATP1B3-mediated transport	Human OATP1B1- and human OATP1B3-expressing cells	*In vitro*	Gilead Sciences, Inc.	AD-401-2007	4.2.2.6-4
BCRP-mediated transport	Human BCRP-expressing cells	*In vitro*	Gilead Sciences, Inc.	AD-401-2005	4.2.2.6-5
P-gp inhibition	Human P-gp-expressing cells	*In vitro*	Sekisui Medical Co., Ltd.	GE-0842-G	4.2.2.2-2
BCRP inhibition	Human BCRP-expressing cells	*In vitro*	Sekisui Medical Co., Ltd.	GE-1153-G	4.2.2.6-6
Inhibition of OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, and OAT3 activities	Human OATP1B1-expressing cells, human OATP1B3-expressing cells, human OCT1-expressing cells, human OCT2-expressing cells, MATE1-expressing cells, MATE2-K-expressing cells, and human OAT3-expressing cells	*In vitro*	Sekisui Medical Co., Ltd.	GE-1182-G	4.2.2.6-7
OAT1 inhibition	OAT1-expressing cells	*In vitro*	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	Y13AG006	4.2.2.6-8
MRP1 inhibition	MRP1-expressing cells	*In vitro*	Gilead Sciences, Inc.	AD-401-2001	4.2.2.6-9

* 랫드를 이용한 유즙분포시험자료(PBC015-380) 추가 제출

• 흡수
  - Caco-2 cell에서 높은 막 투과성
  - 랫드 및 개에게 단회 경구투여시 BA는 각각 15.5% 및 89.2%
• 분포
  - 혈청 단백 결합은 랫드, 원숭이, 사람에서 각각 97%, 90% 및 92%였고, 사람 혈청에서 주로 알부민에 결합
  - 방사선 표지된 티라브루티닙을 단회 경구투여시, 방사능은 전신에 폭넓게 분포하였고 표적 조직인 CNS(대뇌, 소뇌 및 척수)에 분포함. 투여 96 hr 이내에 검출 하한치 미만으로 감소하였고, 랫드에서는 투여 후 168 hr 이내에 Cmax의 10% 미만으로 감소하였음
  - 유색 랫드에서 이루어진 분포시험에서 티라브루티닙 또는 그 대사체가 멜라닌과 선택적으로 결합하지 않음
  - 출산 후 12일된 랫드에 방사선 표지된 티라브루티닙을 단회 경구투여시, 방사능의 유즙 분비가 확인됨(투여 후 1 hr에 최대 노출, 유즙/혈장 노출비 1.11~2.31)
• 대사
  - 랫드, 원숭이, 사람 간세포에서 대사된 후, 10~13개 대사산물 피크가 관찰되었으나 사람에서 종 특이적 대사산물은 확인되지 않음
  - 티라브루티닙은 산화, 환원, 글루타시온 융합 및 가수분해를 통해 대사되며, 사람에서는 CYP3A4가 주요 산화 효소로 작용
• 배설
  - 랫드에서는 주로 담즙 배설, 원숭이에서는 변과 뇨에서 유사한 정도로 배설됨
  - 배설된 방사능은 주로 대사체임
• 약동학적 약물상호작용(in vitro)
  - CYP 1A2, 2B6, 3A4를 유도하지 않음
  - CYP 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 및 UGT1A1 유도
  - BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE2-K 억제 가능성 낮음
  - P-gp, OATP1B1, MATE1 억제 가능성 낮음(PBPK 모델)

5.5. 약리작용에 대한 심사자 의견

• 티라브루티닙의 BTK 억제 활성 및 혈액암 세포주의 마우스 이종이식 모델에서 항종양 활성 확인
• 사람에서 BTK를 발현한다고 알려진 호염구, 호중구, 단핵구 및 파골세포의 기능을 억제하며, 혈소판 응집 억제 효과를 가짐(출혈 위험). 안전성약리시험에서 호흡기계, 심혈관계 및 CNS 이상은 관찰되지 않음
• 동물 종에 따라 생체이용률은 상이함. 단백결합율 높고 경구투여시 CNS 분포 확인됨

* 동 규정 제28조제1항에 따라 약리작용에 관한 자료를 임상시험자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

• PMDA 자료제출증명 제출(2020.12.17.)

6.2. 임상시험자료집 개요(CTD 5.2)

• 임상시험성적에 관한 자료 : 총 7건

- 임상약리시험 6건: 건강한 성인 대상 4건, B-NHL/CCL 환자 대상 PK 2건
- 안전성·유효성 평가 시험 1건(ONO-4059-02)

Table 5.2-1 List of Clinical Studies

Type of study (evaluation/ reference)	Protocol identification code	Section with study report	Objective of study	Number of subjects	Study design and type of control	Test drug/ investigational product Method of administration Route of administration	Healthy subject or patient's diagnosis	Duration of treatment	Progress of study and type of report
Overseas phase I study (Reference data)	GS-US-401-1768	[5.3.3.1-1]	Mass balance, pharmacokinetics, metabolism and excretion pathways	8	Open-label	Single oral dose of tirabrutinib 75 mg containing ^{14}C-tirabrutinib in the fasted state	Healthy subjects	1 day	Completed Final report
Overseas phase I study (Evaluation data)	ONO-4059 POE001	[5.3.3.2-1]	Safety, tolerability, efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenomics	90 (62 B-NHL patients, 28 CLL patients)	Multicenter, open-label, uncontrolled, dose escalation	B-NHL: tirabrutinib 20, 40, 80, 160, 320, 480, 600 mg QD, 240 mg BID oral in the fasted state CLL: tirabrutinib 20, 40, 80, 160, 320, 400, 500, 600 mg QD, 300 mg BID oral in the fasted state	Patients with relapsed or refractory B-NHL and CLL	For patients with clinical benefit, until disease progression or unacceptable adverse event	Completed Final report
Japanese phase I study (Evaluation data)	ONO-4059-01	[5.3.3.2-2]	Tolerability, safety, efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics	17	Multicenter, open-label, uncontrolled, dose escalation	Tirabrutinib 160, 320, 480 mg QD, 300 mg BID oral in the fasted state	Patients with relapsed or refractory B-NHL and CLL	Until meeting the discontinuation criteria	Ongoing Interim report (Data cutoff date: January 4, 2018)
Overseas phase I study (Reference data)	GS-US-401-1765	[5.3.3.4-1]	Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, tolerability	15	Open-label, crossover	Oral tirabrutinib 100 mg in the fasted state with or without rifampin 600 mg	Healthy subjects	10 days	Completed Final report
Overseas phase I study (Reference data)	GS-US-401-1767	[5.3.3.4-2]	Relative bioavailability, pharmacokinetics, safety, tolerability	76	Partially-blinded, crossover	Single oral dose of tirabrutinib 75 mg (capsules), 100 mg (capsules, low drug load tablets, high drug load tablets), or placebo in the fasted or fed state with or without omeprazole 20 mg	Healthy subjects	2 to 6 days	Completed Final report
Japanese phase I study (Evaluation data)	ONO-4059-04	[5.3.3.4-3]	Pharmacokinetics, safety	36	Open-label, crossover/self-controlled	Single oral dose of tirabrutinib 320 mg in the fasted or fed state Single oral dose of tirabrutinib 20 mg in the fed state with or without itraconazole 200 mg QD Single oral dose of midazolam 2 mg in the fasted state with or without tirabrutinib 320 mg QD	Healthy subjects	2 to 6 days	Completed Final report
Japanese phase I/II study (Evaluation data)	ONO-4059-02	[5.3.5.2-1]	Safety, tolerability, efficacy, pharmacokinetics	44 (20 in the 320-mg group, 7 in the 480-mg group, 17 in the 480-mg pre-breakfast group)	Multicenter, open-label, uncontrolled	Phase I part: 320, 480 mg QD orally (without regard to food) Phase II part: oral administration at the dose determined in the phase I part (without regard to food) 480-mg pre-breakfast group: 480 mg QD orally in the fasted state (before breakfast in principle)	Patients with relapsed or refractory PCNSL	Until disease progression or clinically unacceptable toxicity	Ongoing Interim report (Data cutoff date: June 13, 2019)

BID, twice daily; B-NHL, B-cell non-Hodgkin's lymphoma; CLL, chronic lymphocytic leukemia; PCNSL, primary central nervous system lymphoma; QD, once daily

6.3. 생물약제학시험

• 해당없음

6.4. 임상약리시험

1) 건강한 시험대상자 대상 PK 및 내약성 시험

• [GS-US-401-1768] 건강한 시험대상자에서 GS-4059의 약동학, 대사 및 배설을 평가하는 공개, 단일기관 제1상 임상시험

- GS-4059 75 mg(37.5mg Cap* × 2)을 공복시 단회 경구투여 후, 약동학 및 내약성 평가

  * 37.5mg Cap: [14C]GS-4059 0.40 mg과 + GS-4059 37.10 mg

- 혈 중 방사능 측정

  · [14C]-total radioactivity를 전혈에서 측정하였을 때, 방사선이 18 hr까지는 모든 시험대상자(8/8명)에서 검출되었고, 48 hr에는 6/8명, 60 hr에는 1/8명에서 검출됨. Tmax는 1.50 hr, 반감기는 28.91 hr임

  · [14C]-total radioactivity를 혈장에서 측정하였을 때, 방사선 측정 양상은 전혈과 유사하였고 72 hr에서 검출되지 않음. 전혈과 유사하게 Tmax는 1.50 hr, 반감기는 28.44 hr임

  · 48시간 후 방사선 측정으로 산출한 전혈 대 혈장 비율은 0.650~1.103이었음

- 혈장 중 GS-4059의 농도 측정

  · 빠르게 흡수되고(Tmax 약 2 hr), 36 hr에 측정시 7/8명에서 검출되었으나 60 hr 이후에는 검출되지 않음(LOQ 미만)

- 뇨 및 변에서의 방사능 측정

  · [14C]-total radioactivity를 뇨에서 측정하였을 때, 360 hr까지 투여량의 42.05%, 120 hr까지 41.18% 회수되었고, 변에서 측정하였을 때, 360 hr까지 투여량의 52.19%, 144 hr까지 49.18% 회수됨

  · 뇨 및 변에서의 회수율은 360 hr까지 94.24%였고 144 hr 이내에 투여량의 90%이상 회수되었음(90.80%)

- 대사체 분석

  ·전신혈에서의 대사체는 hydroxy-GS-4059-sulfate(M33; 33%), hydroxy-GS-4059- glucuronide(M12; 29%), GS-4059(17%)순으로 확인되고, 이 외에 GS-4059-Cys-Gly conjugate-2(M21; 9%), hydrated dihydro-GS-4059(M35; 4%) 등이 있음

  ·뇨에서는 hydroxy-GS-4059-sulfate(M33; 16%), GS-4059-Cys conjugate(M26; 8%)가 주요 대사체였고, 이외에 15개의 대사체가 5% 미만으로 확인됨. 미변화체는 검출되지 않음

  ·변에서는 hydroxy-dihydro-GS-4059(M35; 8%), hydroxy-GS-4059(M29; 7%), tetrahydrodiol-GS-4059-1(M13; 5%), hydrated-GS-4059(M37; 4%)순으로 검출되었고, 이외에 3% 미만의 대사체가 다수 확인됨. 미변화체는 투여량의 약 1.5% 확인됨

- 이상반응은 8명 중 4명에서 보고되었고, 이 중 2건의 이상반응(설사, 오심 각 1건)이 약물이상반응으로 보고됨. 이상반응은 모두 Grade 1이었음.

2) 외인성인자(CTD 5.3.3.4)

• [GS-US-401-1765] 리팜피신과(OATP 1B1/1B3 저해제, CYP3A 유도제)의 약물상호작용 평가

- 리팜피신과 GS-4059를 단회 병용 투여(OATP 1B1/1B3 저해)시 노출이 증가하였으나, 임상적 의미있는 증가는 아니라고 판단됨. 리팜피신 반복투여 후 GS-4059 병용 투여시 Cmax 및 AUCt가 각각 69.64%, 71.55% 감소하였으나, 반감기는 유사하였으므로 전신 노출 후 작용하는 간 CYP3A4 유도에 의한 노출 감소라기보다는 전신노출 전에 작용하는 효소나 수송체(소장에서의 CYP3A4, P-gp 등)를 유도한 것으로 추정됨

- GS-4059 투여 후 약력학 평가를 위하여 CD63 BAT assay와 BTK occupancy assay를 실시하였고, 호염구 활성은 투여 후 3~6 hr째 가장 많은 억제가 이루어졌고, 6 hr 이후 점차 감소하였음. GS-4059의 노출이 감소되면 호염구 활성화 억제도 감소함. BTK 억제는 GS-4059 단독 투여시에 측정되지 못하였으나, 투여 후 3~6 hr에는 유리 BTK가 검출되지 않았음. GS-4059 노출 감소시 유리 BTK가 증가하였고 24 hr에 일부 시험대상자에서 유리 BTK가 검출됨

• [GS-US-401-1767] 캡슐 vs 정제의 상대생체이용률 비교, 식이영향평가 및 오메프라졸(PPI)과의 약물상호작용 평가

- (코호트1) GS-4059 100 mg 캡슐 및 두 가지 성상의 정제를 공복시 단회투여하고 생체이용률 비교(CAP vs TAB-A, CAP vs TAB-B)시, 두 가지 성상의 정제 모두 캡슐제와 생체이용률이 유사하였음
- (코호트2, 4) GS-4059 100 mg 정제(TAB-A, B) 및 75 mg 캡슐에 대한 식이영향(고지방식)을 평가하였을 때, 정제는 공복 투여시에 비하여 AUC 및 Cmax가 다소 증가하였고, 캡슐제는 AUC 및 Cmax가 감소하였음. 제제와 관계없이 Tmax 중간값이 약 1hr 지연됨
- (코호트3) GS-4059 100 mg 정제(TAB-A) 및 75 mg 캡슐에 대한 오메프라졸(20mg, 5일 투여) 병용투여시의 약물상호작용 평가시, 오메프라졸 병용투여로 인한 유의한 PK 변화는 관찰되지 않았음. Tmax 중간값이 약 1 hr 지연되었고, Cmax가 다소 낮아짐

• [ONO-4059-04] 건강한 일본인 남성에서 식이영향평가, CYP3A 억제제 및 기질에 대한 약물상호작용 평가

- (파트A) ONO-4059 320 mg에 대한 식이영향(표준식이)을 평가하였을 때, 식후 투여시의 노출이 공복시에 비하여 증가하였고(AUC 36%, Cmax 74%), Tmax가 약 1hr 지연되고 반감기는 짧아짐
- (파트B) ONO-4059 20 mg(식후 투여)에 대한 CYP3A 억제제인 이트라코나졸(200mg, 4일)을 병용투여하였을 때, ONO-4059의 노출이 증가하였고(AUC 44%, Cmax 24%), 반감기가 길어짐
- (파트C) ONO-4059 320 mg투여가 CYP3A 기질인 미다졸람(2mg, 5일)에 미치는 영향을 평가하였을 때, ONO-4059 동시투여로 인하여 미다졸람의 노출이 감소함

3) B-NHL/CCL 환자 대상 PK 및 내약성 시험(CTD 5.3.3.2)

• [ONO-4059-POE001] 재발성/불응성 비호지킨 림프종* 및 만성 림프성 백혈병 환자에서 단독요법으로 투여한 ONO-4059의 안전성 및 내약성을 평가하는 공개, 반복투여 용량증량시험

* BTK 억제제 요법이 적절하다고 여겨지는 환자 즉, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 외투세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 소림프성 림프종(SLL), 발덴스트롬 매크로글로불린혈증(WM) 등

- 54명의 환자(NHL 27명, CLL 27명)를 대상으로 28일 요법을 6주기(반응한 환자에 대해서는 질병 진행 또는 MTD 발생시까지 투여 가능) 투여 후, 안전성 및 내약성, 유효성(ORR, CRR, DOR, TTR, PFS, OS, EFS), 약동학 및 약력학 평가
- 투여용량(QD)
  · CLL: 20 → 40 → 80 → 160 → 320 → 400 → 500 → 600 mg(QD 또는 BID)
  · NHL: 20 → 40 → 80 → 160 → 320 → 480(QD 또는 BID) → 600 mg
- MTD : CLL 환자에서는 확인하지 못하였고(~ 600mg), NHL 환자에서는 480 mg
- PK 분석 결과
  · CLL 환자와 NHL 환자에서 PK 양상은 유사함. 중등도의 축적이 관찰됨
  · 320mg 까지 용량 비례적 양상을 보였으며, 320 ~ 600 mg 범위에서는 용량비례보다 낮음

• [ONO-4059-01] 재발성/불응성 비호지킨 림프종* 및 만성 림프성 백혈병 환자에서 단독요법으로 투여한 ONO-4059의 안전성 및 내약성을 평가하는 공개, 반복투여 용량증량시험

* BTK 억제제 요법이 적절하다고 여겨지는 환자 즉, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 외투세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 소림프성 림프종(SLL), 변연부 림프종(MZL), 발덴스트롬 매크로글로불린혈증(WM) 등

- 재발성/불응성 B-NHL/CLL 환자를 대상으로 28일 요법을 1주기(연장시험 참여 환자는 중도탈락기준까지 투여 가능) 투여 후, 안전성 및 내약성, 유효성, 약동학 및 약력학 평가
- 투여용량 : 160(QD) → 320(QD)→ 480(QD) → 600 mg(BID)
- DLT : 600 mg(300 mg BID) 투여군 1명에서 DLT(Graded 3의 폐렴) 발생
- PK 분석 결과
  · 160~480mg 까지 용량 비례적 양상을 보임
  · 축적률은 Cmax 0.76 ~ 1.48, AUC12hr 0.91 ~ 1.76

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

Table 5.2-1 List of Clinical Studies

Type of study (evaluation/ reference)	Protocol identification code	Section with study report	Objective of study	Number of subjects	Study design and type of control	Test drug/ investigational product Method of administration Route of administration	Healthy subject or patient's diagnosis	Duration of treatment	Progress of study and type of report
Overseas phase I study (Evaluation data)	ONO-4059 POE001	[5.3.3.2-1]	Safety, tolerability, efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenomics	90 (62 B-NHL patients, 28 CLL patients)	Multicenter, open-label, uncontrolled, dose escalation	B-NHL: tirabrutinib 20, 40, 80, 160, 320, 480, 600 mg QD, 240 mg BID oral in the fasted state CLL: tirabrutinib 20, 40, 80, 160, 320, 400, 500, 600 mg QD, 300 mg BID oral in the fasted state	Patients with relapsed or refractory B-NHL and CLL	For patients with clinical benefit, until disease progression or unacceptable adverse event	Completed Final report
Japanese phase I study (Evaluation data)	ONO-4059-01	[5.3.3.2-2]	Tolerability, safety, efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics	17	Multicenter, open-label, uncontrolled, dose escalation	Tirabrutinib 160, 320, 480 mg QD, 300 mg BID oral in the fasted state	Patients with relapsed or refractory B-NHL and CLL	Until meeting the discontinuation criteria	Ongoing Interim report (Data cutoff date: January 4, 2018)
Japanese phase I/II study (Evaluation data)	ONO-4059-02	[5.3.5.2-1]	Safety, tolerability, efficacy, pharmacokinetics	44 (20 in the 320-mg group, 7 in the 480-mg group, 17 in the 480-mg pre-breakfast group)	Multicenter, open-label, uncontrolled	Phase I part: 320, 480 mg QD orally (without regard to food) Phase II part: oral administration at the dose determined in the phase I part (without regard to food) 480-mg pre-breakfast group: 480 mg QD orally in the fasted state (before breakfast in principle)	Patients with relapsed or refractory PCNSL	Until disease progression or clinically unacceptable toxicity	Ongoing Interim report (Data cutoff date: June 13, 2019)

BID, twice daily; B-NHL, B-cell non-Hodgkin's lymphoma; CLL, chronic lymphocytic leukemia; PCNSL, primary central nervous system lymphoma; QD, once daily

* 환자를 대상으로 수행한 임상약리시험 2편(ONO-4059POE001, ONO-4059-01)에서 수집된 B-cell 유래 혈액암 환자에서의 내약성 및 유효성 결과를 참고함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• [ONO-4059-02] 재발성 또는 불응성 일차성 중추신경계 림프종(PCNSL) 환자를 대상으로 한 ONO-4059 요법의 다기관, 공개, 단일군 Ⅰ/Ⅱ상 임상시험

- 재발성 또는 불응성 PCNSL 환자 총 44명
- 2019.6.13. cut-off, 투여기간 중간값 81.5일(25~588일)

① 시험대상자

- 주요 선정기준
  · 1회 이상 선행치료를 받은 이력이 있는 재발성 또는 불응성 PCNSL 환자
  · MRI에서 뇌병변의 최대지름이 1.0 cm를 초과하는 자
- 인구학적 정보
  · 연령 중간값 60.0세(29-86), 65세 이상 20명(45.5%), 남성 54.5%

② 유효성

- 1차 평가변수(중앙 검토 결과에 따른 ORR): 480 mg 공복투여군에서 ORR은 52.9%(95% CI 27.8, 77.0)으로 95% CI 하한값이 역치 반응률인 14.0%를 초과하였음
- 480 mg 공복투여군(17명)에서 ORR에 대한 하위군 분석 결과, 전체 시험대상자에서의 결과와 유사하였고 대부분의 하위집단에서 역치 반응률 14.0%를 초과함

표 2.5.4-1 재발성 또는 불응성 PCNSL 환자에서 주요 유효성 결과(시험 02, FAS)

	320 mg N = 20	480 mg N = 7	480 mg Pre-breakfast N = 17	Overall N = 44
Primary endpoint:				
ORR [CR + CRu + PR] (Central Review) [a]				
n (%)	12 (60.0)	7 (100.0)	9 (52.9)	28 (63.6)
[95%CI] [b]	[36.1, 80.9]	[59.0, 100.0]	[27.8, 77.0]	[47.8, 77.6]
Secondary endpoints:				
ORR [CR + CRu + PR] (Investigator's Assessment) [a]				
n (%)	13 (65.0)	7 (100.0)	8 (47.1)	28 (63.6)
[95%CI] [b]	[40.8, 84.6]	[59.0, 100.0]	[23.0, 72.2]	[47.8, 77.6]
CRR [CR + CRu] (Central Review) [a]				
n (%)	5 (25.0)	4 (57.1)	6 (35.3)	15 (34.1)
[95%CI] [b]	[8.7, 49.1]	[18.4, 90.1]	[14.2, 61.7]	[20.5, 49.9]
CRR [CR + CRu] (Investigator's Assessment) [a]				
n (%)	5 (25.0)	5 (71.4)	4 (23.5)	14 (31.8)
[95%CI] [b]	[8.7, 49.1]	[29.0, 96.3]	[6.8, 49.9]	[18.6, 47.6]
DOR (Central Review) [a]				
N (number of responders)	12	7	9	28
Median (months)	3.70	10.22	N.A.	10.22
[95%CI] [c]	[0.85, N.A.]	[0.56, N.A.]	[0.92, N.A.]	[1.71, N.A.]
DOR (Investigator's Assessment) [a]				
N (number of responders)	13	7	8	28
Median (months)	4.21	10.22	N.A.	10.22
[95%CI] [c]	[0.85, N.A.]	[0.56, N.A.]	[0.92, N.A.]	[1.97, N.A.]
TTR (Central Review) [a]				
N (number of responders)	12	7	9	28
Median (months)	0.92	0.92	0.92	0.92
(Min. to Max.) (months)	(0.85 - 1.25)	(0.30 - 0.95)	(0.79 - 0.95)	(0.30 - 1.25)
TTR (Investigator's Assessment) [a]				
N (number of responders)	13	7	8	28
Median (months)	0.92	0.92	0.92	0.92
(Min. to Max.) (months)	(0.85 - 7.46)	(0.30 - 0.95)	(0.89 – 1.84)	(0.30 - 7.46)
OS				
Median (months)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
[95%CI] [c]	[11.24, N.A.]	[1.41, N.A.]	[5.45, N.A.]	[N.A., N.A.]
PFS (Central Review) [a]				
Median (months)	2.07	11.10	5.78	2.92
[95%CI] [c]	[1.77, N.A.]	[1.41, N.A.]	[0.99, 5.78]	[1.84, 11.10]
PFS (Investigator's Assessment) [a]				
Median (months)	2.86	11.10	N.A.	5.16
[95%CI] [c]	[1.81, N.A.]	[1.41, N.A.]	[0.99, N.A.]	[1.84, 12.91]

CR = complete response, 완전 반응, CRR = complete response rate, 완전 반응률, CRu = unconfirmed complete response, 확인되지 않은 완전 반응, DOR = duration of response, 반응 기간, IPCG = International PCNSL Collaborative Group, 국제 PCNSL 협력 그룹, ORR = overall response rate, 전체 반응률, OS = overall survival, 전체 생존, PCNSL = primary CNS lymphoma, 원발성 CNS 림프종, PFS = progression-free survival, 무진행 생존, PR = partial response, 부분 반응, TTR = time to response, 반응까지 시간

a) IPCG 기준에 따라 평가하였다.

b) Clopper-Pearson 방법을 사용해 양측 95% CI 를 계산하였다.

c) Kaplan-Meier 방법으로 추정하였다.

출처[5.3.5.2-1 임상시험 결과보고서(시험 ONO-4059-02)표 14.2-1.1, 14.2-1.2, 14.2-2.1, 14.2-2.2, 14.2-4.1, 14.2-4.2, 14.2-5.1, 14.2-5.2, 14.2-6]

③ 안전성

- 이상반응 개요

표 2.5.5-1 이상사례 및 약물이상반응 요약(시험 02, SAF)

Item	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg Pre-breakfast N = 17 n (%)	Overall N = 44 n (%)
Adverse events	16 (80.0)	7 (100.0)	15 (88.2)	38 (86.4)
Grade ≥3 adverse events	6 (30.0)	5 (71.4)	10 (58.8)	21 (47.7)
Adverse events resulting in death	0	1 (14.3)	0	1 (2.3)
Serious adverse events	1 (5.0)	5 (71.4)	3 (17.6)	9 (20.5)
Adverse events leading to treatment discontinuation	1 (5.0)	2 (28.6)	0	3 (6.8)
Adverse events leading to treatment interruption	5 (25.0)	3 (42.9)	10 (58.8)	18 (40.9)
Adverse events leading to dose reduction	0	0	1 (5.9)	1 (2.3)
Adverse Reactions	15 (75.0)	7 (100.0)	13 (76.5)	35 (79.5)
Grade ≥3 Side effects	6 (30.0)	4 (57.1)	9 (52.9)	19 (43.2)
Side effects resulting in death	0	1 (14.3)	0	1 (2.3)
Serious side effects	0	4 (57.1)	2 (11.8)	6 (13.6)
Adverse drug reactions leading to treatment discontinuation	1 (5.0)	2 (28.6)	0	3 (6.8)
Adverse drug reactions leading to drug interruption	4 (20.0)	2 (28.6)	7 (41.2)	13 (29.5)
Adverse drug reactions leading to dose reduction	0	0	1 (5.9)	1 (2.3)

출처[5.3.5.2-1 임상시험 결과보고서(시험 ONO-4059-02)표 14.3.1-3.1]

- 빈번하게 보고된 이상반응(10% 이상)

· 발진(31.8%), 호중구수 감소 및 백혈구수 감소(각 13.6%), 다형성 홍반 및 변비(각 11.4%)

- 사망례

· 44명 중 8명(18.2%) 사망: 원발성 질병 6명, 기타 2명

· 기타 사인 중 약물이상반응: 폐포자충 폐렴 및 간질성 폐 질환(480 mg 공복 투여군, 1명)

- 중대한 이상반응(SAE)

· 발작 및 다형성 홍반(각 2명, 4.5%), 백내장, 기관지폐 아스페르길루스증, 폐렴, 폐포자충 폐렴, 간질성 폐질환, 척추 압박 골절, 두 개내 출혈, 혈종 및 약물 발진(각 1명, 2.3%)

- 3등급 이상으로 2명 이상에서 보고된 이상반응

· 다형성 홍반(6.8%), 림프구감소증, 호중구감소증, 호중구수 감소, 백혈구수 감소, AST 증가, ALT 증가, 고중성지방혈증, 저나트륨혈증 및 약물 발진(각 4.5%)

- 투여 중단, 일시 중단 또는 용량 감소를 초래한 이상반응

· 투여 중단: 약물발진(2명, 4.5%), 폐포자충 폐렴 및 간질성 폐질환(1명, 2.3%)

· 일시 중단: 다형성 홍반(3명, 6.8%), 요로감염, AST 증가, ALT 증가, 발작, 반점구진성 발진(각 2명, 4.5%), 메스꺼움, 폐렴, 구강 헤르페스, 혈중 빌리루빈 증가, 호중구수 감소, 백혈구수 감소, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 혈뇨, 피부염, 홍반 및 발진(각 1명, 2.3%)

- 관심대상 이상반응

· 출혈(11.4%): SAE 혈뇨 및 두 개내 출혈(각 1명)

· 혈구감소증(20.5%): 빈혈, 림프구감소증 및 호중구 감소증(각 4명, 9.1%), 백혈구감소증(2명, 4.5%)

· 감염(31.8%): 요로 감염(3명, 6.8%), 비인두염 및 구강 헤르페스(각 2명, 4.5%)

SAE - 폐포자충 폐렴(1명, 사망), 기관지폐 아스페르길루스증 및 폐렴(각 1명)

· 과민반응(61.4%): 발진(14명, 31.8%), 다형성 홍반(5명, 11.4%), 약물 발진 및 구내염(각 4명, 9.1%), 반점구진성 발진(3명, 6.8%), 가려움증(2명, 4.5%)

SAE - 간질성 폐질환(1명, 사망), 다형성 홍반(2명), 약물 발진(1명, 투여 중단)

· 발진(54.5%): 발진(14명, 31.8%), 다형성 홍반(5명, 11.4%), 약물 발진(4명, 9.1%), 반점구진성 발진(3명, 6.8%)
SAE - 다형성 홍반(2명), 약물 발진(1명, 투여 중단)

· 설사(4.5%): 설사(2명, 4.5%)

Table 2.7.4.7-12: Incidences of Adverse Drug Reactions of Special Interest by Category and PT (Study 02, SAF)

	Adverse Events															
	320 mg N = 20				480 mg N = 7				480 mg before breakfast N = 17				Overall N = 44			
SOC	Any Grade		Grade ≥3		Any Grade		Grade ≥3		Any Grade		Grade ≥3		Any Grade		Grade ≥3	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hemorrhage-related adverse events	1	(5.0)	0		0		0		2	(11.8)	0		3	(6.8)	0	
Conjunctival haemorrhage	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
Haematuria	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
Purpura	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
Cytopenia-related adverse events	2	(10.0)	1	(5.0)	2	(28.6)	1	(14.3)	4	(23.5)	2	(11.8)	8	(18.2)	4	(9.1)
Lymphopenia	1	(5.0)	0		2	(28.6)	1	(14.3)	1	(5.9)	1	(5.9)	4	(9.1)	2	(4.5)
Neutropenia	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(14.3)	0		2	(11.8)	1	(5.9)	4	(9.1)	2	(4.5)
Anaemia	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.9)	0		2	(4.5)	0	
Leukopenia	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.9)	1	(5.9)	2	(4.5)	1	(2.3)
Thrombocytopenia	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
Infection-related adverse events	1	(5.0)	0		2	(28.6)	1	(14.3)	2	(11.8)	2	(11.8)	5	(11.4)	3	(6.8)
Oral herpes	1	(5.0)	0		1	(14.3)	0		0		0		2	(4.5)	0	
Bronchopulmonary aspergillosis	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	1	(2.3)	1	(2.3)
Pneumonia	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	1	(2.3)	1	(2.3)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		1	(2.3)	1	(2.3)
Hypersensitivity-related adverse events	11	(55.0)	3	(15.0)	6	(85.7)	4	(57.1)	9	(52.9)	2	(11.8)	26	(59.1)	9	(20.5)
Rash	6	(30.0)	0		1	(14.3)	0		6	(35.3)	1	(5.9)	13	(29.5)	1	(2.3)
Erythema multiforme	2	(10.0)	1	(5.0)	3	(42.9)	2	(28.6)	0		0		5	(11.4)	3	(6.8)
Drug eruption	2	(10.0)	1	(5.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	1	(5.9)	0		4	(9.1)	2	(4.5)
Rash maculo-papular	1	(5.0)	0		0		0		2	(11.8)	1	(5.9)	3	(6.8)	1	(2.3)
Stomatitis	2	(10.0)	0		1	(14.3)	0		0		0		3	(6.8)	0	
Pruritus	1	(5.0)	0		1	(14.3)	0		0		0		2	(4.5)	0	
Erythema	1	(5.0)	1	(5.0)	0		0		0		0		1	(2.3)	1	(2.3)
Interstitial lung disease	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		1	(2.3)	1	(2.3)
Rash-related adverse events	10	(50.0)	2	(10.0)	5	(71.4)	3	(42.9)	9	(52.9)	2	(11.8)	24	(54.5)	7	(15.9)
Rash	6	(30.0)	0		1	(14.3)	0		6	(35.3)	1	(5.9)	13	(29.5)	1	(2.3)
Erythema multiforme	2	(10.0)	1	(5.0)	3	(42.9)	2	(28.6)	0		0		5	(11.4)	3	(6.8)
Drug eruption	2	(10.0)	1	(5.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	1	(5.9)	0		4	(9.1)	2	(4.5)
Rash maculo-papular	1	(5.0)	0		0		0		2	(11.8)	1	(5.9)	3	(6.8)	1	(2.3)
Diarrhea-related adverse events	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
Diarrhoea	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	

A causal relationship to the study treatment was assessed using a four-level rating scale ("Definitely related," "Probably related," "Possibly related," and "Not related"). Adverse events assessed as "Definitely related," "Probably related," or "Possibly related" and adverse events with an unknown causal relationship to the study treatment were regarded as "adverse drug reactions" and tabulated.
MedDRA ver 21.1J
Source [5.3.5.2-1 Clinical Study Report (Study ONO-4059-02) Table 14.3.1-12.1.2]

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

• 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

• [ONO-4059-POE001] 재발성/불응성 비호지킨 림프종* 및 만성 림프성 백혈병 환자에서 단독요법으로 투여한 ONO-4059의 안전성 및 내약성을 평가하는 공개, 반복투여 용량증량시험

* BTK 억제제 요법이 적절하다고 여겨지는 환자 즉, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 외투세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 소림프성 림프종(SLL), 발덴스트롬 매크로글로불린혈증(WM) 등

- 54명의 환자(NHL 27명, CLL 27명)를 대상으로 28일 요법을 6주기(반응한 환자에 대해서는 질병 진행 또는 MTD 발생시까지 투여 가능) 투여 후, 안전성 및 내약성, 유효성(ORR, CRR, DOR, TTR, PFS, OS, EFS), 약동학 및 약력학 평가
- 투여용량(QD)
  · CLL: 20 → 40 → 80 → 160 → 320 → 400 → 500 → 600 mg(QD 또는 BID)
  · NHL: 20 → 40 → 80 → 160 → 320 → 480(QD 또는 BID) → 600 mg
- 시험대상자

Table 8-10. ONO-4059POE001: Baseline Disease Characteristics (NHL Subjects; Full Analysis Set by Initial Dose Received)

Characteristic	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 5)	160 mg QD (N = 8)	320 mg QD (N = 21)	480 mg QD (N = 10)	600 mg QD (N = 9)	240 mg BID (N = 3)	Total (N = 62)
NHL Subtype									
DLBCL	0	0	1 (20.0%)	6 (75.0%)	16 (76.2%)	7 (70.0%)	2 (22.2%)	3 (100.0%)	35 (56.5%)
MCL	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (40.0%)	2 (25.0%)	1 (4.8%)	3 (30.0%)	5 (55.6%)	0	16 (25.8%)
FL	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	0	2 (9.5%)	0	0	0	5 (8.1%)
SLL	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
WM	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.8%)	0	1 (11.1%)	0	3 (4.8%)
Other	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	1 (11.1%)	0	2 (3.2%)
DLBCL Subtype									
ABC	0	0	0	3 (37.5%)	14 (66.7%)	5 (50.0%)	1 (11.1%)	2 (66.7%)	25 (40.3%)
GCB	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	1 (33.3%)	3 (4.8%)
Primary mediastinal B-cell lymphoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	1 (20.0%)	3 (37.5%)	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	0	7 (11.3%)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- 시험 결과

① 유효성 평가

	CLL (n=28)	NHL (n=62)		CLL (n=28)	NHL (n=62)
CR	7명 (25.0%)	9명 (14.5%)	**TTR**	1.9 개월	1.9 개월
PR	17명 (60.7%)	15명 (24.2%)	**DOR**	-	9.4 개월
SD	1명 (3.6%)	9명 (14.5%)	**PFS**	-	3.6 개월
PD	2명 (7.1%)	18명 (29.0%)	**OS**	-	8.5 개월
			EFS	-	2.8 개월

	PFS rate(%)		OS rate(%)		EFS rate(%)	
기간	**CLL (n=28)**	**NHL (n=62)**	**CLL (n=28)**	**NHL (n=62)**	**CLL (n=28)**	**NHL (n=62)**
6	88.6	35.9	92.9	59.4	82.1	32.3
12	80.5	22.1	85.6	39.6	74.7	19.4
18	76.3	22.1	81.5	35.5	70.7	19.4
24	76.3	22.1	81.5	35.5	70.7	19.4
30	56.7	16.6	81.5	30.4	52.6	14.5
36	56.7	-	81.5	30.4	52.6	14.5

② 내약성 평가

- MTD : CLL 환자에서는 확인하지 못하였고(~ 600mg), NHL 환자에서는 480 mg
- 림프구 증가증: CLL 환자 중 총 22명(78.6%), NHL 환자 중 총 8명(12.9%)에서 발생. onset time 및 DOR은 CLL 환자에서 0.3개월 및 1.8개월, NHL 환자에서 0.1개월 및 3.6개월
- 개요

Table 11-6. ONO-4059POE001: Overall Summary of Adverse Events (CLL Subjects; Safety Analysis Set by Initial Dose Received)

	First 6 Cycles										All Cycles Total (N = 28)
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 4)	160 mg QD (N = 3)	320 mg QD (N = 3)	400 mg QD (N = 3)	500 mg QD (N = 3)	600 mg QD (N = 3)	300 mg BID (N = 3)	Total (N = 28)	
Subjects Experiencing any AE	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	28 (100.0%)	28 (100.0%)
Grade 3 or 4 AEs	2 (66.7%)	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	11 (39.3%)	19 (67.9%)
Treatment-Related AEs	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (75.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	23 (82.1%)	27 (96.4%)
Grade 3 or 4 Treatment-Related AEs	1 (33.3%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	5 (17.9%)	9 (32.1%)
Dose-limiting Toxicities	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (33.3%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)
SAEs	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	9 (32.1%)	17 (60.7%)
Treatment-Related SAEs	1 (33.3%)	0	1 (25.0%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	5 (17.9%)	9 (32.1%)
AEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	4 (14.3%)	6 (21.4%)
AEs Leading to Dose Modification or Temporary Interruptions	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (25.0%)	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	5 (17.9%)	12 (42.9%)
AEs Leading to Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	3 (10.7%)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Severity grades were defined by the NCI-CTCAE Version 4.03.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Death summary included deaths that occurred on or after the start date of treatment and but no later than 30 days after the last date of treatment.
Source: Section 15.1, Table 15.11.2.1.1.1.

Table 11-7. ONO-4059POE001: Overall Summary of Adverse Events (NHL Subjects; Safety Analysis Set by Initial Dose Received)

	First 6 Cycles									All Cycles Total (N = 62)
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 5)	160 mg QD (N = 8)	320 mg QD (N = 21)	480 mg QD (N = 10)	600 mg QD (N = 9)	240 mg BID (N = 3)	Total (N = 62)	
Subjects Experiencing any AE	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (80.0%)	7 (87.5%)	19 (90.5%)	9 (90.0%)	9 (100.0%)	3 (100.0%)	57 (91.9%)	59 (95.2%)
Grade 3 or 4 AEs	2 (66.7%)	0	3 (60.0%)	3 (37.5%)	10 (47.6%)	5 (50.0%)	6 (66.7%)	1 (33.3%)	30 (48.4%)	35 (56.5%)
Treatment-Related AEs	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (40.0%)	4 (50.0%)	11 (52.4%)	6 (60.0%)	5 (55.6%)	1 (33.3%)	35 (56.5%)	36 (58.1%)
Grade 3 or 4 Treatment-Related AEs	0	0	0	1 (12.5%)	5 (23.8%)	2 (20.0%)	2 (22.2%)	0	10 (16.1%)	12 (19.4%)
Dose-limiting Toxicities	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	2 (22.2%)	0	4 (6.5%)	4 (6.5%)
SAEs	2 (66.7%)	0	2 (40.0%)	1 (12.5%)	6 (28.6%)	2 (20.0%)	5 (55.6%)	1 (33.3%)	19 (30.6%)	23 (37.1%)
Treatment-Related SAEs	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	2 (22.2%)	0	4 (6.5%)	4 (6.5%)
AEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	1 (20.0%)	0	4 (19.0%)	1 (10.0%)	2 (22.2%)	1 (33.3%)	9 (14.5%)	10 (16.1%)
AEs Leading to Dose Modification or Temporary Interruptions	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	1 (12.5%)	3 (14.3%)	3 (30.0%)	3 (33.3%)	0	13 (21.0%)	14 (22.6%)
AEs Leading to Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs Leading to Death	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	0	2 (3.2%)	4 (6.5%)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Severity grades were defined by the NCI-CTCAE Version 4.03.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Death summary included deaths that occurred on or after the start date of treatment and but no later than 30 days after the last date of treatment.
Source: Section 15.1, Table 15.11.2.1.1.2.

- 빈번하게 보고된 이상반응:

  CLL 환자 - contusion(10명, 35.7%), neutropenia(10aud, 35.7%), 빈혈(9명, 32.1%), 비인두염(9명, 32.1%), 1명에서 TEAE로 심방세동이 보고됨

  NHL 환자 - 빈혈(24명, 38.7%), 혈소판감소증(18명, 29.0%), 설사(18명, 29.0%)

- ≥ Grade 3 이상반응(10% 이상)

  CLL 환자 - 중성구감소증(7명, 25%), 빈혈, 혈소판감소증, 하기도감염(각 3명, 10.7%)

  NHL 환자 – 혈소판감소증(10명, 16.1%), 빈혈(7명, 11.3%)

- 약물과의 관련성이 있는 이상반응(10% 이상)

  CLL 환자 – hematoma(5명, 17.9%), 반점(macule), 피부 건조(dry skin), 중성구 감소증(각 4명, 14.3%), 소양증, 설사, 타박상(각 3명, 10.7%)

  NHL 환자 – 빈혈(8명, 12.9%), 설사(7명, 11.3%)

- 사망: CLL 환자 5명(17.9%), NHL 환자 38명(61.3%)

  CLL 환자 – DP 2명, 패혈증 1명, 복강내 농양 1명, 심부전 악화 1명/ TEAE 복강내 농양

  NHL 환자 – DP 32명, 기관지폐렴, 심근경색, 세균성 폐렴, 패혈증, 자가이식 줄기세포 패혈증, 원인불명 각 1명

- SAE: CLL 환자(60.7%), NHL 환자(37.1%)

  CLL 환자 - 감염(4명, 14.3%), 중성구성 패혈증(2명, 7.1%), febrile neutropenia(2aud, 7.1%), pyrexia(3aud, 10.7%)

  NHL 환자 – 하기도감염(3명, 4.8%), 폐렴(2명, 3.2%)

- 이상반응으로 인한 중단: CLL 환자 6명(21.4%), NHL 환자 10명(16.1%)

- 관심대상 이상반응

· 출혈

Table 11-14. ONO-4059POE001: Gilead-Defined Grouping of Bleeding/Hemorrhage AEs Reported for at Least 10% of Total Population (CLL Subjects; Safety Analysis Set by Initial Dose Received)

Adverse Events by Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N = 28)
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 4)	160 mg QD (N = 3)	320 mg QD (N = 3)	400 mg QD (N = 3)	500 mg QD (N = 3)	600 mg QD (N = 3)	300 mg BID (N = 3)	Total (N = 28)	
Number (%) of subjects with any of the analyzed events	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	19 (67.9%)	25 (89.3%)
Contusion	0	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	7 (25.0%)	10 (35.7%)
Haematoma	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	5 (17.9%)	7 (25.0%)
Petechiae	0	0	0	3 (100.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	5 (17.9%)	6 (21.4%)
Purpura	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	6 (21.4%)
Traumatic haematoma	0	0	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	0	0	3 (10.7%)	3 (10.7%)
Eye haemorrhage	0	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	2 (7.1%)	3 (10.7%)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Multiple AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
Adverse events of interest were identified using sponsor-defined search terms based on MedDRA SMQs and preferred terms.
Source: Section 15.1, Table 15.11.2.4.1.1

Table 11-15. ONO-4059POE001: Gilead-Defined Grouping of Bleeding/Hemorrhage AEs Reported for at Least 10% of Total Population (NHL Subjects; Safety Analysis Set by Initial Dose Received)

Adverse Events by Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N = 62)
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 5)	160 mg QD (N = 8)	320 mg QD (N = 21)	480 mg QD (N = 10)	600 mg QD (N = 9)	240 mg BID (N = 3)	Total (N = 62)	
Number (%) of subjects with any of the analyzed events	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)	7 (33.3%)	4 (40.0%)	4 (44.4%)	1 (33.3%)	23 (37.1%)	28 (45.2%)
Petechiae	0	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)	3 (14.3%)	2 (20.0%)	1 (11.1%)	0	8 (12.9%)	9 (14.5%)
Contusion	0	0	0	0	2 (9.5%)	0	3 (33.3%)	1 (33.3%)	6 (9.7%)	8 (12.9%)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Multiple AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
Adverse events of interest were identified using sponsor-defined search terms based on MedDRA SMQs and preferred terms.
Source: Section 15.1, Table 15.11.2.4.1.2.

· 감염

Table 11-16. ONO-4059POE001: Gilead-Defined Grouping of Infection AEs Reported for at Least 10% of Total Population (CLL Subjects; Safety Analysis Set by Initial Dose Received)

Adverse Events by Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N = 28)
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 4)	160 mg QD (N = 3)	320 mg QD (N = 3)	400 mg QD (N = 3)	500 mg QD (N = 3)	600 mg QD (N = 3)	300 mg BID (N = 3)	Total (N = 28)	
Number (%) of subjects with any of the analyzed events	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (100.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	21 (75.0%)	25 (89.3%)
Nasopharyngitis	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)	0	2 (66.7%)	0	0	0	0	4 (14.3%)	9 (32.1%)
Lower respiratory tract infection	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	3 (10.7%)	6 (21.4%)
Herpes zoster	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (33.3%)	0	0	2 (7.1%)	4 (14.3%)
Bronchitis	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	4 (14.3%)
Cellulitis	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	3 (10.7%)
Urinary tract infection	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (3.6%)	3 (10.7%)
Oral herpes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (10.7%)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Multiple AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
Adverse events of interest were identified using sponsor-defined search terms based on MedDRA SMQs and preferred terms.
Source: Section 15.1, Table 15.11.2.4.1.1.

Table 11-17. ONO-4059POE001: Gilead-Defined Grouping of Infection AEs Reported for at Least 10% of Total Population (NHL Subjects; Safety Analysis Set by Initial Dose Received)

Adverse Events by Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N = 62)
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 5)	160 mg QD (N = 8)	320 mg QD (N = 21)	480 mg QD (N = 10)	600 mg QD (N = 9)	240 mg BID (N = 3)	Total (N = 62)	
Number (%) of subjects with any of the analyzed events	3 (100.0%)	2 (66.7%)	2 (40.0%)	6 (75.0%)	7 (33.3%)	6 (60.0%)	5 (55.6%)	3 (100.0%)	34 (54.8%)	42 (67.7%)
Nasopharyngitis	0	2 (66.7%)	1 (20.0%)	0	2 (9.5%)	2 (20.0%)	0	0	7 (11.3%)	11 (17.7%)
Lower respiratory tract infection	1 (33.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	1 (33.3%)	5 (8.1%)	8 (12.9%)
Rhinitis	0	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	0	4 (6.5%)	8 (12.9%)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Multiple AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
Adverse events of interest were identified using sponsor-defined search terms based on MedDRA SMQs and preferred terms.
Source: Section 15.1, Table 15.11.2.4.1.2.

· 혈구감소증

Table 11-18. ONO-4059POE001: Gilead-Defined Grouping of Cytopenia AEs Reported for at Least 10% of Total Population (CLL Subjects; Safety Analysis Set by Initial Dose Received)

Adverse Events by Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N = 28)
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 4)	160 mg QD (N = 3)	320 mg QD (N = 3)	400 mg QD (N = 3)	500 mg QD (N = 3)	600 mg QD (N = 3)	300 mg BID (N = 3)	Total (N = 28)	
Number (%) of subjects with any of the analyzed events	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	14 (50.0%)	19 (67.9%)
Neutropenia	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	5 (17.9%)	10 (35.7%)
Anaemia	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	7 (25.0%)	9 (32.1%)
Thrombocytopenia	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	2 (7.1%)	4 (14.3%)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Multiple AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
Adverse events of interest were identified using sponsor-defined search terms based on MedDRA SMQs and preferred terms.
Source: Section 15.1, Table 15.11.2.4.1.1.

Table 11-19. ONO-4059POE001: Gilead-Defined Grouping of Cytopenia AEs Reported for at Least 10% of Total Population (NHL Subjects; Safety Analysis Set by Initial Dose Received)

Adverse Events by Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N = 62)
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 5)	160 mg QD (N = 8)	320 mg QD (N = 21)	480 mg QD (N = 10)	600 mg QD (N = 9)	240 mg BID (N = 3)	Total (N = 62)	
Number (%) of subjects with any of the analyzed events	3 (100.0%)	0	4 (80.0%)	3 (37.5%)	10 (47.6%)	3 (30.0%)	6 (66.7%)	2 (66.7%)	31 (50.0%)	37 (59.7%)
Anaemia	2 (66.7%)	0	3 (60.0%)	3 (37.5%)	9 (42.9%)	3 (30.0%)	3 (33.3%)	1 (33.3%)	24 (38.7%)	24 (38.7%)
Thrombocytopenia	2 (66.7%)	0	3 (60.0%)	2 (25.0%)	4 (19.0%)	2 (20.0%)	2 (22.2%)	0	15 (24.2%)	18 (29.0%)
Lymphopenia	1 (33.3%)	0	1 (20.0%)	2 (25.0%)	2 (9.5%)	0	1 (11.1%)	2 (66.7%)	9 (14.5%)	12 (19.4%)
Neutropenia	0	0	2 (40.0%)	2 (25.0%)	4 (19.0%)	1 (10.0%)	0	0	9 (14.5%)	9 (14.5%)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Multiple AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
Adverse events of interest were identified using sponsor-defined search terms based on MedDRA SMQs and preferred terms.
Source: Section 15.1, Table 15.11.2.4.1.2.

· 과민반응: CLL 환자 중 4명(5건), NHL 환자 중 5명(8건)에서 보고

• [ONO-4059-01] 재발성/불응성 비호지킨 림프종* 및 만성 림프성 백혈병 환자에서 단독요법으로 투여한 ONO-4059의 안전성 및 내약성을 평가하는 공개, 반복투여 용량증량시험

* BTK 억제제 요법이 적절하다고 여겨지는 환자 즉, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 외투세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 소림프성 림프종(SLL), 변연부 림프종(MZL), 발덴스트롬 매크로글로불린혈증(WM) 등

- 재발성/불응성 B-NHL/CLL 환자를 대상으로 28일 요법을 1주기(연장시험 참여 환자는 중도탈락기준까지 투여 가능) 투여 후, 안전성 및 내약성, 유효성, 약동학 및 약력학 평가
- 투여용량 : 160(QD) → 320(QD)→ 480(QD) → 600 mg(BID)
- 시험 결과

① 유효성 평가: ORR, TTR

Table 11.4.1.1-1: Summary of Antitumor Response

Analysis set: FAS

Item		160 mg QD n (%)	320 mg QD n (%)	480 mg QD n (%)	300 mg BID n (%)	Overall n (%)
	N	3	3	4	7	17
Overall response rate (CR, CRu, CRi, VGPR, or PR[a])		3 (100.0)	3 (100.0)	3 (75.0)	4 (57.1)	13 (76.5)
[95% CI]		[29.2, 100.0]	[29.2, 100.0]	[19.4, 99.4]	[18.4, 90.1]	[50.1, 93.2]
Complete response rate (CR, CRu, or CRi)		1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	3 (42.9)	6 (35.3)
[95% CI]		[0.8, 90.6]	[9.4, 99.2]	[0.0, 60.2]	[9.9, 81.6]	[14.2, 61.7]
Partial response rate (VGPR or PR[a])		2 (66.7)	1 (33.3)	3 (75.0)	1 (14.3)	7 (41.2)
[95% CI]		[9.4, 99.2]	[0.8, 90.6]	[19.4, 99.4]	[0.4, 57.9]	[18.4, 67.1]

Antitumor response was assessed by a physician at the study site based on Cheson et al. (1999) criteria for B-NHL, Owen et al. (2013) criteria for WM, and NCI CLL Working Group Guidelines 2008 for CLL.
The percentage and 95% CI were calculated using the Clopper–Pearson method.
a) Including modified PR with lymphocytosis

Table 11.4.1.7-1: Time to response (TTR)

Analysis set: FAS

	160 mg QD	320 mg QD	480 mg QD	300 mg BID	Overall
Number of responders	3	3	3	4	13
Mean ± SD	47.0 ± 32.9	46.3 ± 33.5	44.0 ± 29.4	85.8 ± 73.8	58.1 ± 47.4
Median	29.0	27.0	27.0	69.0	27.0
Minimum–Maximum	27 ~ 85	27 ~ 85	27 ~ 78	26 ~ 179	26 ~ 179

TTR was expressed as number of days.

Source: Table 14.5-6

② 내약성 평가

- DLT : 600 mg(300 mg BID) 투여군 1명에서 DLT(Graded 3의 폐렴) 발생
- 개요

· 17명 중 15명(88.2%)에서 이상반응 발생, Grade 3 이상의 이상반응은 8명(47.1%)에서 발생

· 사망례 없음

· 중대한 이상반응은 7명(41.2%)에서 발생

· 이상반응으로 인한 투여 중단은 2명(11.8%), 휴약 또는 감량을 야기한 이상반응은 각각 6명(35.3%) 및 3명(17.6%)에서 발생

- 관심대상 이상반응

Table 12.4.1.3.2-1: Incidence of Specific Adverse Events by Category and PT

Analysis Sets: SAF

Category / PT		160 mg QD n (%)	320 mg QD n (%)	480 mg QD n (%)	300 mg BID n (%)	Overall n (%)
	N	3	3	4	7	17
Overall		3 (100.0)	3 (100.0)	3 (75.0)	6 (85.7)	15 (88.2)
Haemorrhage-related adverse events		1 (33.3)		1 (25.0)	2 (28.6)	4 (23.5)
Ear haemorrhage		1 (33.3)				1 (5.9)
Haematuria					1 (14.3)	1 (5.9)
International normalised ratio increased				1 (25.0)		1 (5.9)
Mallory-Weiss syndrome				1 (25.0)		1 (5.9)
Purpura					1 (14.3)	1 (5.9)
Cytopenia- related adverse events		1 (33.3)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (14.3)	5 (29.4)
Anaemia				2 (50.0)	1 (14.3)	3 (17.6)
Febrile neutropenia		1 (33.3)				1 (5.9)
Neutropenia		1 (33.3)	1 (33.3)			2 (11.8)
Infection-related adverse events		3 (100.0)	1 (33.3)		4 (57.1)	8 (47.1)
Bronchitis					1 (14.3)	1 (5.9)
Conjunctivitis viral		1 (33.3)				1 (5.9)
Cystitis			1 (33.3)		1 (14.3)	2 (11.8)
Eye infection		1 (33.3)				1 (5.9)
Folliculitis		1 (33.3)				1 (5.9)
Infection		1 (33.3)				1 (5.9)
Influenza					1 (14.3)	1 (5.9)
Nasopharyngitis		1 (33.3)			1 (14.3)	2 (11.8)
Periodontitis					1 (14.3)	1 (5.9)
Pharyngitis		1 (33.3)			1 (14.3)	2 (11.8)
Sinusitis					1 (14.3)	1 (5.9)
Anal abscess		1 (33.3)				1 (5.9)
Hepatitis B reactivation		1 (33.3)				1 (5.9)
Pneumonia bacterial					1 (14.3)	1 (5.9)
Acarodermatitis			1 (33.3)			1 (5.9)
Oral herpes					1 (14.3)	1 (5.9)
Rash-related adverse events		2 (66.7)	3 (100.0)	2 (50.0)	2 (28.6)	9 (52.9)
Prurigo		1 (33.3)				1 (5.9)
Rash		1 (33.3)	2 (66.7)	2 (50.0)	1 (14.3)	6 (35.3)
Skin disorder			1 (33.3)			1 (5.9)
Toxic skin eruption					1 (14.3)	1 (5.9)
Diarrhoea-related adverse events		1 (33.3)	1 (33.3)		2 (28.6)	4 (23.5)
Colitis ischaemic		1 (33.3)				1 (5.9)
Diarrhoea			1 (33.3)		2 (28.6)	3 (17.6)

Adverse event terms reported by physicians were coded using MedDRA version 20.1J.
Data on adverse events from the start of the study treatment on Day 1 of Cycle 1 to the earlier of Week 8 after the last dose of the study treatment (Day 56) or the first day of treatment with another drug after the end of study treatment were collected.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

1) 혈중 농도와 QT 간격과의 관련성 평가를 위한 pop-PK 분석[Y19CP004]

• 개요

- B-cell 림프종 환자를 대상으로 수행된 3편의 임상시험(ONO-4059POE001, ONO-4059-01, ONO-4059-02)에서 수집된 혈중 ONO-4059 농도를 바탕으로 pop-PK 분석
- 일본에서 수행된 2편의 임상시험(ONO-4059-01, ONO-4059-02)에서 수집된 동 시간의 혈중 농도와 QTcF 결과 분석

• 결과

- PK

· 2-컴파트먼트 모델에서 산출된 PPK 파라미터: 흡수속도상수(ka) 1.00 /hr, 흡수지연시간 0.429 hr, CL/F 63.3 L/hr, central compartment V2/F 259 L, peripheral compartment V3/F 114 L

· CL/F 및 V2/F에 영향을 줄 수 있는 인자는 체중, ka에 영향을 줄 수 있는 인자는 투여용량

- QTcF

· ONO-4059 480 mg을 공복에 28일간 복용했을 때 Cmax 2,960 ng/mL에서 ONO-4059-01 및 ONO-4059-02 시험에서 QTcF 변화량은 각각 -1.66 ms(-8.94~5.63ms) 및 0.205 ms(-4.31~4.73 ms)로 산출되어, 90% CI의 상한값이 10 ms 미만으로 thorough QT/QTc study의 음성 기준을 만족함

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

• 일본의 초기 시판후조사 결과(6개월 PMS 결과) 제출

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• 재발성 및 불응성 원발성 신경세포종 환자에서 티라브루티닙 480 mg을 공복 투여시 ORR 52.9%(9/17명)으로 95% CI 하한값이 역치 반응률 14.0%를 초과하였음(ONO-4059-02)

		320mg (n=20)	480 mg (n=7)	480 mg, 공복 (n=17)
ORR	central	12명(60.0%)	7명(100%)	9명(52.9%)
	investigator	13명(65.0%)	7명(100%)	8명(47.1%)
PFS	central	2.07(0.89~18.43)	11.10(1.41~16.49)	5.78(0.89~5.78)
	investigator	2.86(0.89~18.46)	11.10(1.41~16.49)	NA(0.92~5.78)
OS		NA(4.83~19.35)	NA(1.41~17.28)	NA(2.30~6.54)
Best overall response(central)				
CR		2명(10.0%)	1명(14.3%)	1명(5.9%)
CRu		3명(15.0%)	3명(42.9%)	5명(29.4%)
PR		7명(35.0%)	3명(42.9%)	3명(17.6%)
SD		4명(20.0%)	-	3명(17.6%)
PD		4명(20.0%)	-	5명(29.4%)

* PFS, OS: 중간값(개월)(최소값~최대값)
* CR: complete response, CRu: unconfirmed complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive diseas

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 재발성 및 불응성 원발성 신경세포종 환자에서 티라브루티닙 단독요법의 안전성

- 투여기간 중앙값(일): 81.5(25~588) → 320 mg: 70.5(26~588), 480 mg(공복): 109.0(28~197)

- 이상반응

· 이상반응 발현율(%): 86.4% → 320 mg: 80.0%, 480 mg(공복): 88.2%

· 3등급 이상의 이상반응 발현율(%): 47.7% → 320 mg: 30.0%, 480 mg(공복): 58.8%

· 기관 분류별 빈도는 피부 및 피하조직(61.4%), 위장관계(36.4%), 실험실적 검사 이상(36.4%), 감염(31.8%), 혈액 및 림프계(22.7%), 대사 및 영양 이상(22.7%) 순으로 나타남

· 10% 이상에서 발생한 이상반응은 발진(31.8%), 중성구수 감소 및 백혈구 수 감소(각 13.6%), 다형 홍반 및 변비(11.4%)임

· 이상약물반응으로 인한 사망례 1례(폐포자충 폐렴 및 간질성 폐 질환, 480 mg 공복 투여군)
· 발작 및 다형성 홍반(각 2명, 4.5%), 백내장, 기관지폐 아스페르길루스증, 폐렴, 폐포자충 폐렴, 간질성 폐질환, 척추 압박 골절, 두 개내 출혈, 혈종 및 약물 발진(각 1명, 2.3%)
· 투여 중단을 야기한 이상반응: 약물발진(2명, 4.5%), 폐포자충 폐렴 및 간질성 폐질환(1명, 2.3%)
· 관심대상 이상반응: 과민반응(61.4%), 발진(54.5%), 감염(31.8%), 혈구감소증(20.5%), 출혈(11.4%)

6.5.9. 유익성-위해성 평가

• 유익성

- 유익한 효과

・재발성 및 불응성 원발성 신경세포종 환자를 대상으로 한 임상시험에서 ORR 52.9%(9/17명), PFS 중앙값이 5.78개월로 이전 시험에서 얻은 임상시험데이터*에 비하여 개선된 결과를 보임(즉, 표준치료가 수립되지 않은 환자군에서 기존 연구보다 우수한 반응율이 나타남)

* 임상문헌에서 보고된 반응률: 리툭시맙 36%, 테모졸로미드 14~31%

* 리툭시맙 또는 테모졸로미드 단독요법의 PFS 약 2개월

・원발성 신경세포종 환자에 투여되는 HD-MTX나 리툭시맙 등은 주사제이나, 이 약은 경구제로 투여와 관련된 환자 부담이 적음

- 유익한 효과에 대한 정보의 불확실성

・해당 임상시험은 비비교 단일군 임상시험이라는 제한점이 있음

• 위해성

- 바람직하지 않은 효과

・확인된 중요한 위험: 감염, 중증 피부장애, 골수압박, 과민반응, 간질성 폐질환, 간장애(일본 및 해외 임상시험에서 3등급 이상의 이상반응이 관찰됨)

・유의한 잠재적 위험: 출혈(일본인에서는 3등급 이상의 이상반응이 보고되지 않았으나 해외 임상시험에서 3등급 이상의 이상반응이 보고됨)

* 이브루티닙 허가사항 중 임상적으로 유의한 이상반응: 감염, 중증 피부장애, 골수 압박, 과민반응, 간질성 폐질환, 간장애 및 출혈

- 바람직하지 않은 효과에 대한 정보의 불확실성

・시험대상자 수가 적어 발생빈도가 낮은 이상반응은 확인하기 어려움

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 표준치료가 수립되지 않은 재발성 및 불응성 원발성 신경세포종 환자에서 반응이 얻어졌고, 다른 기존 제재보다 질병 조절 기간이 길 것으로 예상되며 투여가 용이한 새로운 치료법을 제공함

- 이상반응에 대한 적절한 정보를 제공하면 충분한 지식과 경험이 있는 의사의 감독하에 위험을 조절하며 사용 가능할 것으로 판단

6.6. 가교자료

• 희귀의약품으로 가교자료 면제

* 동 규정 제7조제6호가목 및 [별표 6]외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 Ⅰ.대상 제2호가목

6.7. 임상에 대한 심사자의견

• 신청 효능효과는 “재발성 또는 불응성의 B세포성 원발성 중추신경계 림프종”임

- 신청 효능효과에 대하여 1/2상 임상시험 1편 제출
- 제출된 1/2상 임상시험(ONO-4059-02)에서 티라브루티닙 투여 시 ORR 52.9%(9/17명), PFS 중앙값이 5.78개월로 나타남. 기존에 보고된 문헌정보를 바탕으로 평가시 리툭시맙 또는 테모졸로미드에 비해 더 나은 반응율을 보임
  · 해당 적응증에서 확립된 치료법이 없으며, HD-MTX, 리툭시맙, 이브루티닙, 테모졸로미드 등의 임상문헌 참고시 치료 옵션은 제공 가능할 것으로 보임
  · 신청 용법용량(480 mg 공복 투여)에 해당하는 투여군에서 ORR 및 OS는 360 mg 투여군과 유사하나, PFS가 신청 용법용량 투여군에서 더 길게 나타났으므로 용법용량을 480 mg 공복 투여로 설정한 것은 인정 가능함
- 제출된 임상시험에서의 ECG 결과 등에서는 심혈관계 위험이 확인되지는 않았으나 B-세포 혈액암 환자에서 수행된 임상시험(ONO-4059-POE001)에서 심근경색이 보고되어, 심부정맥을 잠재적 위해성으로 설정(심장독성은 BTK 저해제의 계열독성 중 하나임)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 일본: VELEXBRU Tablets(오노약품공업주식회사, 2020.3.)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 국내 “원발성 중추신경계 림프종” 허가 없음

• BTK 저해제

성분명	이브루티닙	아칼라브루티닙	자누부르티닙
제품명	임브루비카캡슐140밀리그램, ㈜한국얀센	칼퀀스캡슐100밀리그램, 한국아스트라제네카㈜	브루킨사캡슐80밀리그램, 업허가신청중
허가일	2014.8.8. 허가(희귀)	심사 중(희귀)	심사 중(희귀)
적응증	1. 외투세포 림프종(MCL) 2. 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 소림프구성 림프종(SLL) 3. 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 4. 만성 이식편대 숙주질환 (cGVHD)	1. 만성 림프구성 백혈병(CLL)	1. 외투세포 림프종(MCL) 2. 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국오노약품공업주식회사	**허가일**	2021.11.5.
제품명	베렉스브루정80mg(티라브루티닙염산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 1.7 (2021.11.2.)
주성분 및 함량	티라브루티닙염산염 86.42mg(티라브루티닙으로서80mg)		
효능·효과	재발성 또는 불응성의 B세포성 원발성 중추신경계 림프종 환자에서 단독요법 이 약의 효능효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험결과는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 감염 · 중증 피부 장애 · 골수억제 · 과민반응 · 간질성 폐질환 · 간기능 장애 · 출혈	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사(전수조사)	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 임부, 임신 가능성이 있는 여성 · 심부정맥 · 성별에 따른 이상반응 발현율의 차이	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사(전수조사)	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
· 신장애 환자에 대한 사용 · 간장애 환자에 대한 사용	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사(전수조사)	· 첨부문서 · 전문가용 설명자료

끝.