의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020-12-31</td><td>접수번호</td><td>20200261693</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">베이진코리아(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">브루킨사캡슐80밀리그램(자누브루티닙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">자누브루티닙</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">1캡슐(360mg) 중 자누브루티닙 80mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">외투세포 림프종(MCL)
이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자의 치료
발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)
이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">용량:
이 약의 권장용량은320 mg (80 mg 캡슐 4개) 1일 1회 또는 160 mg (80 mg 캡슐 2개) 1일 2회이며, 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을때까지 경구 투여한다.

이상반응에 대한 용량 조절
3등급 이상의 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절 방법은 아래의 표와 같다:
<이상반응에 대한 권장 용량 조절 방법>
<table>
<tr><th>약물이상반응</th><th>이상반응의 발생</th><th>용량조절
(시작용량: 320 mg 1일 1회 또는160 mg 1일 2회)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">3등급 이상의 비혈액학적 독성
3등급호중구감소증
유의미한 출혈을 동반한 3등급 혈소판 감소증
4등급 호중구감소증 (연속으로 10일 넘게 지속됨)
4등급 혈소판 감소증 (연속으로 10일 넘게 지속됨)</td><td>1차</td><td>이 약의 투여를 일시 중단한다.
독성의 증상들이 1등급이하 또는 기저상태로 회복되어 해소되면: 320 mg 1일 1회 또는 160 mg 1일 2회로 재개</td></tr>
<tr><td>2차</td><td>이 약의 투여를 일시 중단한다.
독성이 1등급이하 또는 기저상태로 회복되어 해소되면: 160</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		mg 1일 1회 또는 80 mg 1일 2회로 재개
	3차	이 약의 투여를 일시 중단한다. 독성이 1등급 이하 또는 기저 상태로 회복되어 해소되면: 80 mg 1일 1회로 재개
	4차	이 약의 투여를 중단한다.

무증상 림프구증가증은 이상반응으로 간주되어서는 안 되며, 이러한 환자들은 이 약을 계속 복용해야 한다.

복용을 놓친 경우:

만약 정해진 시간에 복용을 놓쳤다면, 같은 날 가능한 빨리 놓친 용량을 복용하고 다음 날 정상 투여 일정으로 돌아갈 수 있다.

복용방법

이 약은 1일 1회 320 mg (80 mg 캡슐 4개) 또는 약12시간 간격으로 1일 2회160 mg (80 mg 캡슐 2개)을 경구 투여한다. 이 약은 음식물과 함께 또는 음식물과 관계없이 투여할 수 있다. 캡슐을 물과 함께 통째로 삼켜야 하며 캡슐을 열거나, 부수거나, 씹지 않도록 한다.

1) 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

2) 고령자에 대한 투여

고령자(65세 이상)에 대한 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.

3) 신장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장애 환자(Cockcroft-Gault식에 의해 계산된 CrCl ≥ 30 mL/min)에게 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애 환자(CrCl < 30 mL/min) 또는 투석 중인 환자에 대해 이 약의 이상반응을 모니터링 한다 (사용상의 주의사항 8.2.1.5항 약동학적 정보 참조).

4) 간장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 경증 또는 중등증 간장애 환자는 이 약으로 진행된 임상시험에서 이 약을 투여받았다. 중증 간장애 환자에 대한 이 약 권장용량은 80 mg 1일 2회 경구 투여이다. 중증 간장애 환자에서 이 약의 안전성은 평가되지 않았다. 이 약의 이상반응에 대해 이 환자들을 면밀히 모니터링 한다 (사용상의 주의사항 8.2.1.6항 약동학적 정보 참조).

5) 용량 조절을 요구하는 상호작용

CYP3A억제제 또는 유도제와 병용투여시 용량조절:

<권장 용량 조절 방법 [사용상의 주의사항의 약물 상호작용 및 약동학참조]>

CYP3A	병용약물	권장용량

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>억제제</td><td>강력한 CYP3A 억제제 (예. 포사코나졸, 보리코나졸, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리트로마이신, 인디나비르, 로피나비르, 리토나비르, 텔라프레비어)</td><td>80 mg 1일 1회
이상반응에 대해 권장된 바와 같이 투여를 일시 중단한다[용법용량 항 참조].</td></tr>
<tr><td></td><td>중등도의 CYP3A 억제제(예: 에리트로마이신, 시프로플록사신, 딜티아젬, 드로네다론, 플루코나졸, 베라파밀, 아프레피탄트, 이매티닙, 자몽주스, 세비야 오렌지)</td><td>80 mg 1일 2회
이상반응에 대해 권장된 바와 같이 용량을 조절한다[용법용량 항 참조].</td></tr>
<tr><td>유도제</td><td>강력한 CYP3A 유도제(예: 카르바마제핀, 페니토인, 리팜피신, 세인트 존스 워트) 및 중등도 CYP3A 유도제(예: 보센탄, 에파바이렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 나프실린)</td><td>병용투여를 피한다. CYP3A를 덜 유도하는 대체 약물을 고려한다.</td></tr>
</table>
CYP3A 억제제의 중단 후, 이 약의 이전 용량으로 재개한다.
</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.2.24</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">FDA(허가 2019.11.14.), 캐나다(허가 2021.3.30.), EMA(허가 2021.12.15.) 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>김남윤, 김지선, 이수정, 강석연, 김진석</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 서현옥, 최경숙, 김영림, 박윤주
(기시) 이성원, 강진욱, 손경훈
(위해성) 김보라, 문성은, 김정연
서현옥, 최경숙, 김영림</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP 담당자</td><td>이영재, 박미자, 강영아</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

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

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

1. 권장용량

1일 1회 320 mg(80 mg 캡슐 4개) 또는 약 12시간 간격으로 1일 2회 160 mg(80 mg 캡슐 2개)을 경구 투여한다.

2. 복용을 놓친 경우

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

3. 용량 조절

1) 이상반응에 따른 용량 조절

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

표 1. 이상반응에 따른 용량 조절

약물이상반응	이상반응 발생	용량 조절 (시작 용량: 320 mg 1일 1회 또는 160 mg 1일 2회)
<혈액학적 독성> ·3등급 열성 호중구 감소증 ·유의미한 출혈을 동반한 3등급 혈소판 감소증 ·4등급 호중구감소증(연속으로 10일 넘게 지속됨) ·4등급 혈소판 감소증(연속으로	1차	이 약의 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 1등급 이하 또는 기저상태로 회복된 후, 160 mg 1일 2회 또는 320 mg 1일 1회로 재개한다.
	2차	이 약의 투여를 일시 중단한다.

10일 넘게 지속됨) **<비혈액학적 독성>** ·3등급 이상의 비혈액학적 독성*		이상반응이 1등급 이하 또는 기저상태로 회복된 후, 80 mg 1일 2회 또는 160 mg 1일 1회로 재개한다.
	3차	이 약의 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 1등급 이하 또는 기저상태로 회복된 후, 80 mg 1일 1회로 재개한다.
	4차	이 약의 투여를 중단한다.
* 4등급 비혈액학적 독성이 발생한 환자에게 동일 용량으로 재개하고자 하는 경우, 유익성과 위해성을 면밀히 평가하여 결정한다.		

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

2) 약물상호작용에 따른 용량조절

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

표 2. 병용약물을 고려한 용량 조절

CYP3A	병용약물	권장용량
억제제	강한 CYP3A 억제제(포사코나졸, 보리코나졸, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리트로마이신, 인디나비르, 로피나비르, 리토나비르, 텔라프레비어 등)	80mg 1일 1회
	중등도 CYP3A 억제제(에리트로마이신, 시프로플록사신, 딜티아젬, 드로네다론, 플루코나졸, 베라파밀, 아프레피탄트, 이매티닙, 자몽주스, 세비야 오렌지 등)	80mg 1일 2회
유도제	강한 CYP3A 유도제(카르바마제핀, 페니토인, 리팜피신, 세인트존스 워트 등)	병용투여를 피한다. CYP3A를 덜 유도하는 대체 약물을 고려한다.
	중등도 CYP3A 유도제(보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 나프실린 등)	

4. 간장애 환자에 대한 투여

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

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 및 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염 위험이 높은 환자

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

3) 중증 간장애 환자(투여 경험이 제한적임)

4) 중증 신장애 환자 및 말기 신장질환자(투여 경험이 제한적임)

3. 이상반응

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

(1) 출혈 : 중대하고 치명적인 출혈 사건이 이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 보고되었다. 두 개내 출혈, 위장관내 출혈, 혈뇨(hematuria), 혈흉(hemothorax)을 포함한 3등급 이상의 출혈이 3.0%에서 보고되었고, 자반증과 점상출혈을 제외한 모든 등급의 출혈은 35%에서 보고되었다.

(2) 감염 : 중대하고 치명적인 감염 및 기회감염이 이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 보고되었다. 3등급 이상의 감염이 28%에서 보고되었고, 폐렴이 가장 빈번하였고, B형 간염 바이러스 재활성화로 인한 감염도 보고되었다.

(3) 혈구감소증 : 이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 호중구감소증(28%), 혈소판감소증(11%), 빈혈(7%)을 포함한 3등급 이상의 혈구감소증이 보고되었다. 4등급의 호중구감소증 및 혈소판감소증이 각각 13% 및 4%에서 보고되었다.

(4) 2차 원발성 악성종양 : 비피부암을 포함한 2차 원발성 악성종양이 이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자의 13%에서 보고되었다. 비-흑색종 피부암이 7%로 가장 빈번하게 발생하였고, 악성 고형암(4%), 흑색종(1.4%), 혈액암(1.2%) 순으로 보고되었다.

(5) 심방세동 및 심방조동 : 이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 심방세동 및 심방조동이 2.8%에서 보고되었고, 3등급 이상의 사건은 0.8%였다.

2) B세포 악성종양 환자에서의 통합분석 자료

이 약의 내약성은 1건의 제1상 임상시험(BGB-3111-1002), 1건의 제1/2상 임상시험(BGB-3111-AU-003), 3건의 제2상 임상시험(BGB-3111-205, BGB-3111-206, BGB-3111-210) 및 1건의 제3상 임상시험(BGB-3111-302)을 포함하는 총 6건의 임상시험에서 이 약을 투여받은 B세포 악성종양 환자 779명으로부터 얻은 통합 자료를 바탕으로 한다.

가장 흔하게 보고된 약물이상반응(≥ 10%)은 호중구감소증, 혈소판감소증, 상기도감염, 빈혈, 발진, 근골격통증 및 설사, 기침, 타박상, 폐렴, 요로감염, 출혈, 혈뇨였다.

18%의 환자가 중대한 이상반응을 경험하였고, 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응(2% 이상)은 폐렴(10%)과 출혈(2.1%)였다.

투여 종료 후 30일까지 보고된 이상반응으로 인한 사망은 3%에서 보고되었고, 감염(2%, 사망을 초래한 감염과 관련된 약물이상반응 0.9%), 심장 관련 사건(<1%) 순이었다.

이 약을 투여받은 779명의 환자 중, 47명(6%)의 환자가 약물이상반응으로 투여를 중단하였다. 투여 중단을 야기한 약물이상반응중 가장 흔하게 발생한 이상반응은 폐렴(1.3%)이었다. 약물이상반응으로 인한 용량 감소는 5.3%에서 보고되었고, 설사(1.0%)가 가장 흔하게 보고되었다.

3) 외투세포림프종(MCL)

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

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

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

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

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

이 약의 마지막 투여 후 30일 이내에 치명적인 사건은 118명의 MCL 환자 중 8명(7%)에서 발생했다. 치명적인 사례는 2명에서 발생한 폐렴, 1명에서 발생한 뇌출혈을 포함한다.
36명의 환자(31%)에서 중대한 이상반응이 보고되었다. 가장 빈번하게 발생한 중대한 이상반응은 폐렴(11%) 그리고 출혈(5%)이었다.

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

표 1에는 BGB-3111-206 및 BGB-3111-AU-003에서 발생한 이상반응이 요약되어 있다.

표 1. BGB-3111-206 및 BGB-3111-AU-003연구에서 이 약을 투여받은 환자에서 발생한 이상반응 (≥ 10%)

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

	출혈 †	11	3.4^
근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증 ‡	14	3.4
대사 및 영양 장애	저칼륨혈증	14	1.7
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	12	0

* 멍은 멍(bruise/bruising), 타박상, 반상출혈을 포함하는 모든 관련 용어를 포함한다.
^ 치명적인 이상반응 포함
† 출혈은 출혈, 혈종을 포함하는 모든 관련 용어를 포함한다.
‡ 근골격계 통증은 근골격계 통증, 근골격계 불편감, 근육통, 요통, 관절통, 관절염을 포함한다.
§ 폐렴은 폐렴, 진균성 폐렴, 크립토코쿠스 폐렴, 연쇄상구균 폐렴, 비정형 폐렴, 폐 감염, 하기도 감염, 세균성 하기도 감염, 바이러스성 하기도 감염을 포함한다.
‖ 발진은 발진을 포함하는 모든 관련 용어를 포함한다.
¶ 상기도 감염은 상기도 감염, 바이러스성 상기도 감염을 포함한다.

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

표 2. BGB-3111-206 및 BGB-3111-AU-003연구의 MCL 환자에서 발생한 특정 실험실적 검사치의 이상* (> 20%)

실험실 매개변수	환자의 비율(N=118)	
	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급(%)
혈액학적 이상		
호중구 감소	45	20
혈소판 감소	40	7
헤모글로빈 감소	27	6
림프구증가증†	41	16
화학검사 이상		
혈중 요산 증가	29	2.6
ALT 증가	28	0.9
빌리루빈 증가	24	0.9

* 실험실 측정치 기준.
† 무증상 림프구증가증은 BTK 억제의 알려진 결과이다.

4) **발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)**

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

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

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

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

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

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

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

표 3에는 ASPEN에서 코호트 1에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표 3. 코호트 1에서 이 약을 투여받은 WM 환자에서 발생한 이상반응(≥ 10%)

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

* 멍은 "멍", "타박상" 또는 "반상출혈"을 포함하는 모든 관련용어를 포함한다.
† 출혈은 코피, 혈뇨, 결막 출혈, 혈종, 직장 출혈, 안와주위 출혈, 구강 출혈, 시술 후 출혈, 객혈, 피부 출혈, 치질 출혈, 귀 출혈, 눈 출혈, 출혈성 체질, 안와주위 혈종, 경막하 출혈, 창상 출혈, 위

출혈, 하부 위장관 출혈, 자발성 혈종, 외상성 혈종, 외상성 두개 내출혈, 종양 출혈, 망막 출혈, 혈변, 출혈성 설사, 출혈, 흑색변, 시술 후 혈종, 경막하 혈종, 항문 출혈, 출혈성 질환, 심낭 출혈, 폐경 후 출혈, 장루 부위 출혈, 지주막하 출혈을 포함한다.
피로는 무력증, 피로, 무기력을 포함한다.
‡근골격계 통증은 요통, 관절통, 사지통증, 근골격계 통증, 근육통, 뼈 통증, 척추 통증, 근골격계 흉통, 목 통증, 관절염 및 근골격계 불편감을 포함한다.
§ 폐렴은 하기도감염, 폐침윤, 폐렴, 흡인성 폐렴, 바이러스성 폐렴을 포함한다.
‖ 발진은 발진, 반구진 발진, 홍반, 홍반성 발진, 약물발진, 알레르기성 피부염, 아토피성 피부염, 소양성 발진, 피부염, 광 피부염, 여드름형 피부염, 정체 피부염, 혈관염 발진, 눈꺼풀 발진, 두드러기, 피부독성과 관련된 모든 용어를 포함한다
¶ 상기도감염은 상기도 감염, 후두염, 비인두염, 부비동염, 비염, 바이러스성 상기도 감염, 인두염, 리노 바이러스 감염, 상기도 충혈을 포함한다.

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

표 4 는 ASPEN에서 발생한 실험실 검사치의 이상을 요약하였다.

표 4: 코호트 1에서 이 약을 투여받은 WM 환자에서 베이스라인 대비 악화된 특정 실험실적 검사치의 이상* (≥20%)

실험실 이상	이 약[1]		이브루티닙[1]	
	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급(%)	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급(%)
혈액학적 이상				
호중구 감소	50	24	34	9
혈소판 감소	35	8	39	5
헤모글로빈 감소	20	7	20	7
화학검사 이상				
빌리루빈 증가	12	1.0	33	1.0
칼슘 감소	27	2.0	26	0
크레아티닌 증가	31	1.0	21	1.0
포도당 증가	45	2.3	33	2.3
칼륨 증가	24	2.0	12	0
요산염 증가	16	3.2	34	6
인산염 감소	20	3.1	18	0

* 실험실 측정치 기준.
1 비율 계산에 사용된 분모는 베이스라인 값 및 적어도 하나의 치료 후 값이 있는 환자 수를 기준으로 86에서 101까지 다양했다.

4. 일반적 주의

1) 출혈

이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 중대하고 치명적인 출혈 사례가 보고되었다. 두개내 출혈 및 위장관 출혈, 혈뇨 및 혈흉을 포함한 3등급 이상의 출혈 사례가 보고되었고, 자반증 및 점상 출혈을 포함한 모든 등급의 출혈 사례가 보고되었다.
출혈 사례의 기전은 잘 밝혀져 있지 않다.

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

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

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

이 약으로 치료를 시작하기 전에 B형 간염 바이러스(HBV) 상태를 평가하여야 한다. HBV 감염 검사 또는 B형 간염 혈청 검사에서 양성인 경우, 치료를 시작하기 전에 간 질환 전문가와 상담하고, B형 간염 재활성화를 막기 위한 모니터링 및 관리가 필요하다.
기회 감염의 위험이 높은 환자에 대한 예방을 고려하도록 하며, 감염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 적절한 의학적 치료를 한다.

3) 혈구감소증
이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 호중구감소증, 혈소판 감소증을 포함한 3등급 또는 4등급의 혈구감소증이 보고되었다.
치료기간 중 전체 혈구수를 정기적으로 모니터링하고 필요시 용법용량에 따라 감량, 일시 중단 또는 투여 중단한다.

4) 2차 원발성 악성종양
이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 비피부암을 포함하는 2차 원발성 악성종양이 발생하였고, 피부암(기저세포암 및 편평세포암)이 가장 흔하게 보고되었다.
치료기간 중 환자를 주의깊게 모니터링하고, 자외선 차단제를 사용하는 등 환자에게 햇빛을 차단하도록 한다

5) 심방세동 및 심방조동
이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 심방세동 및 심방조동이 보고되었다. 특히 심장위험인자, 고혈압 및 급성감염이 있는 환자에서 심장 관련 사건의 위험이 증가할 수 있다.
심방세동 및 심방조동의 징후 및 증상에 대한 모니터링을 하고 적절하게 관리한다.

5. 상호작용
이 약은 주로 CYP3A에 의해 대사된다.
1) 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 약물
중등도 이상의 CYP3A 억제제와의 병용투여는 이 약의 노출을 높여 이상반응을 증가시킬 수 있다. CYP3A 억제제와 병용을 피할 수 없는 경우에는 이 약의 용량을 줄이고(용법용량 참조), 환자 상태와 이상반응 발생 여부를 주의깊게 관찰한다.
(1) 이트라코나졸: 강한 CYP3A 억제제(이트라코나졸 200 mg을 1일 1회 투여)와 이 약 20 mg을 병용투여하였을 때, 이 약의 Cmax 및 AUC는 단독 투여시의 2.6배 및 3.8배로 증가되었다.
2) 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 약물
중등도 이상의 CYP3A 유도제와의 병용투여는 이 약의 노출을 낮추어 유효성을 감소시킬 수 있다. 중등도 이상의 CYP3A 유도제와 이 약을 병용투여하는 것은 피한다.

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

3) 이 약으로 인하여 혈중 농도가 변화할 수 있는 약물

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

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

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

6. 임부, 가임여성 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 가임여성

임부에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

가임여성은 이 약 복용 중 및 투여 종료 후 최소 1주일 동안은 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

이 약이 임신기간 동안 투여되었거나, 환자가 이 약을 복용하는 동안 임신한 경우에는 태아에 대한 위해성을 평가하여야 한다.

이 약을 임부에게 사용한 자료는 없다.

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

2) 수유부

이 약 또는 대사체가 사람에서 모유로 분비되거나, 모유 생성에 영향을 미치거나 또는 수유 중인 영아에게 영향을 미치는지 여부는 확인되지 않았다.

영아에게 미칠 수 있는 이 약의 중대한 이상반응 가능성을 고려하여 이 약 투여 중 및 투여 후 2주 동안은 수유가 권장되지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

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

9. 간장애 환자에 대한 투여

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

10. 신장애 환자에 대한 투여

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

11. 운전 및 기계사용시 주의사항

이 약 치료가 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향을 평가한 연구는 수행되지 않았다.

이 약을 복용한 일부 환자에서 피로, 어지러움, 및 무력증이 보고된 바 있으므로 환자의 운전이나 기계 사용 가능성을 고려하여야 한다.

12. 과량 투여시의 처치

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

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 유효기간이 지난 제품은 사용하지 않는다.
3) 사용하지 않은 의약품이나 폐기물질은 규정에 따라 폐기해야 한다.
4) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 원래의 용기에 넣어 보관해야 한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

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

2) 약동학적 정보

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

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

(1) 흡수

이 약의 Tmax 중앙값은 2시간이다.

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

(2) 분포

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

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

(3) 대사

이 약은은 주로 사이토크롬 P450(CYP)3A에 의해 대사된다.

(4) 배설

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

건강한 성인에게 방사선 표지된 이 약을 320 mg 단회 투여시, 회수율은 변에서 87%(미변화체 38%), 뇨에서 8%(미변화체 1% 미만)였다.

(5) 약물상호작용

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

표 5. CYP3A 억제제와 병용투여시의 노출 증가율

병용투여약물	이 약의 노출 증가율(%)	
	Cmax	AUC
측정값		
이트라코나졸(200mg QD)	157	278
예측값		
클래리트로마이신(250 mg BID)	175	183
딜티아젬(60mg TID)	151	157
에리트로마이신(500 mg QID)	284	317
플루코나졸(200 mg QD)	179	177
플루코나졸(400 mg QD)	270	284

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

표 6. CYP3A 유도제와 병용투여시의 노출 감소율

병용투여약물	이 약의 노출 감소율(%)	
	Cmax	AUC
측정값		
리팜피신	92	93
예측값		
에파비렌즈	58	60

③ CYP3A 기질: 이 약과 미다졸람 병용투여시 미다졸람의 Cmax 및 AUC가 각각 30% 및 47% 감소되었다.

④ CYP2C19 기질: 이 약과의 병용투여시 오메프라졸의 Cmax 및 AUC가 각각 20% 및 36% 감소되었다.

⑤ 기타 CYP 기질: 이 약과 병용투여시 와파린(CYP2C9 기질)의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

⑥ 수송체 시스템

· 이 약과의 병용 투여시 디곡신(P-gp 기질)의 Cmax 및 AUC가 각각 34% 및 11% 증가되었다.

· 이 약과 병용투여시 로수바스타틴(BCRP 기질)의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

⑦ 위산 저해제: 이 약과 오메프라졸(프로톤 펌프 저해제) 병용투여시 이 약의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

⑧ 시험관내 시험

· 이 약은 CYP2B6와 CYP2C8을 유도한다.

· 이 약은 P-gp의 기질인 것으로 보이며, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3의 기질 또는 저해제가 아니다.

3) 임상시험정보

(1) 외투세포림프종

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

이 환자들의 연령 중앙값은 60.5세(범위: 34~75세)이고, 남성이 78%였다. 진단 이후 시험참여까지의 기간 중앙값은 30개월(범위: 3~102개월)이었고, 이전 치료 수의 중앙값은 2(범위: 1~4)였다. 가장 흔한 이전 치료는 CHOP 기반 치료 91%, 리툭시맙 기반 치료 74%였다. 대부분의 환자가 림프절외 침범(extranodal involvement, 71%)을 보였고, 불응성 환자가 52%였다. MCL의 모세포 모양 변이형(blastoid variant)이 14%의 환자에서 존재했다. MIPI 점수는 저위험 58%, 중간위험 29%, 고위험 13%였다.

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

표 7. 독립검토위원회(IRC)에 따른 MCL 환자에서의 유효성 결과

	BGB-3111-206 시험 (N=86)
추적관찰 기간의 중앙값	18.4 months
ORR, n(%) (95% CI)	72(83.7%) (74.2, 90.8)
CR	59(68.6%)
PR	13(15.1%)
DoR의 중앙값(개월) (95% CI)	19.5 (16.6, NE)
PFS의 중앙값 (개월) (95% CI)	22.1 (17.4, NE)
비고: N을 기준으로 한 비율. ORR: 전체 반응률(overall response rate) CR: 완전반응(complete response) PR: 부분반응(partial response) DoR: 반응지속기간(duration of response) PFS: 무진행 생존기간(progression free survival)	

(2) 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)

발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자에 대한 이 약의 유효성은 BGB-3111-302시험에서 평가되었다. BGB-3111-302 시험은 무작위배정, 활성대조, 공개 임상시험으로 코호트1에서 MYD88 L265P 돌연변이($MYD88^{MUT}$) WM 환자 201명이 1:1로 무작위배정되어 이 약 160 mg 1일 2회 또는 이브루티닙 420 mg 1일 1회를 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여받았다. 코호트2에서는 정상 MYD88($MYD88^{WT}$)인 WM 환자 26명과 변이 여부가 확인되지 않은 환자 2명에게 이 약 160 mg을 1일 2회 투여하였다.

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

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

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

표 8. 독립검토위원회(IRC)에 따른 WM 환자에서의 유효성 결과

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

N을 기준으로 한 비율
a 양측 Clopper-Pearson 95% 신뢰구간.
b 정규근사 및 IRT에 따른 층화 요인(층 CXCR4 WT 및 UNK을 통합하였다) 및 연령군(≤ 65 및 > 65)으로 층화된 Sato의 표준오차(standard error)를 사용하여 계산된 Mantel-Haenszel 일반적 위험 차이 및 95% 신뢰구간. 이브루티닙은 대조군이다.
c IRT에 따른 층화 요인(층 CXCR4 WT 및 UNK을 통합하였다) 및 연령군(≤ 65 및 > 65)으로 층화된 CMH 검정

4) 독성시험정보

(1) 유전독성

이 약은 복귀돌연변이시험(Ames test)에서 돌연변이원성을 보이지 않았고, 표유류(CHO) 세포를 이용한 염색체 이상시험 및 생체내 소핵시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.

(2) 생식발생독성

수태능 및 초기배 시험에서 이 약 30~300 mg/kg/day를 랫드에 경구투여하였고, 생식능에 영향을 미치지는 않았으나 고용량(300 mg/kg/day) 투여군에서 정자의 형태학적 이상과 착상 후 소실 증가가 관찰

되었다. 300 mg/kg/day는 체표면적 기준으로 환산하였을 때, 임상권장용량의 약 10배이다. 배태자 독성시험이 랫드와 토끼에서 수행되었다. 랫드에 이 약 30, 75, 150 mg/kg/day를 투여하였는데, 모든 용량군에서 심장 이형성(2개 또는 3개의 챔버 형성)이 관찰되었다. 모체 독성은 관찰되지 않았다. 30 mg/kg/day는 임상권장용량 노출(160mg BID 투여시 AUC)의 5배이다. 토끼에 이 약 30, 70, 150 mg/kg/day를 투여하였을 때 최고용량에서 착상 후 태자소실이 관찰되었다. 150 mg/kg/day는 임상권장용량 노출(160mg BID 투여시 AUC)의 32배이고, 모체 독성도 관찰되었다. 출생전후 발생독성시험에서 랫드에 이 약을 30, 75, 150 mg/kg/day 투여하였을 때, 중간 용량 및 고용량군의 새끼(F1)는 이유 전 체중이 감소하였고 모든 용량군에서 이상 안구 소견(백내장, 돌출된 눈 등)을 보였다. 30 mg/kg/day는 임상권장용량 노출(160mg BID 투여시 AUC)의 5배이다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관 (1℃~30℃), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(희귀의약품)**

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

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 「약사법」 제18조제1항에 따른 중앙약사심의위원회 자문

- 안건명 : 외투세포림프종 치료 희귀의약품 관련 허가자료 제출요건의 타당성 자문

- 회의결과 : '이전에 한가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 외투세포 림프종' 적응증에 대하여, 치료적 탐색 임상시험자료로서 치료적 확증 임상시험자료를 갈음하는 것은 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	2020-12-31	-	-	-	-
보완요청 일자	2021.04.07.	2021.04.07.	2021.04.07.	2021.03.10.	-
보완접수 일자	2021.10.05.	2021.10.05.	2021.10.05.	2021.10.22.	-
최종처리 일자	2022.2.24.	-	-	-	-

[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																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	△	△	○	○	○	○	○	○	–	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	×	○	○		
면제사유	* 동 규정 제28조제1항에 따라 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1~3개월 반복독성시험자료로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음 가능																																				

○ 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]

- 한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포 림프종(MCL) 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)에 대하여 허가 신청하였고, 각각의 적응증에 대하여 2020.7.1.(식약처 공고 제2020-268호) 및 2021.1.4.(식약처 공고 제2021-001호)에 희귀지정 되었음
- 제출된 임상시험자료로서 신청 효능효과에 대한 안전성 및 유효성을 적절히 평가됨
  - "한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포 림프종 성인 환자"에 대한 이 약의 치료효과는 BGB-3111-206 시험 결과에서 이브루티닙에 비하여 ORR과 PFS의 개선을 보였으며, R/R MCL의 경우 발생 환자 수가 적어 동 규정 제7조제6호바목에 따라 치료적 탐색 임상시험자료로서 치료적 확증 임상시험자료 갈음 가능
  - "이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자"에 대한 치료효과는 BGB-3111-302시험 결과에서 VGPR/CR 도달율이 이브루티닙 투여군에 비하여 개선되었고 MRR, ORR, PFS에서 치료 효과를 확인하였음. 특히, 치료가 어렵다고 알려진 MYD88WT R/R WM 환자에서도 30% 가량의 환자에서 반응을 보여 임상적 의미가 있다고 판단됨

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 브루킨사캡슐(자누브루티닙)
- 약리작용에 따른 분류: 항악성종양제(421)
- 신청사항
  - 효능효과: 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 외투세포 림프종(MCL)/발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자의 치료
  - 용법용량: 320 mg(80 mg 캡슐 4개) 1일 1회 또는 160 mg(80 mg 캡슐 2개) 1일 2회 투여
- 약리작용 기전 : BTK 저해제

1.2. 기원 및 개발경위

- 동 품목은 FDA에서 2019.11.14. MCL 환자에 대하여 허가되었고, 2021.8.31. WM, 2021.9.14. MZL에 대한 효능이 추가되었음. 미국 외에도 캐나다(2021.3.30., MCL, WM) 및 EMA(2021.12.15. WM)에서 승인됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 재발성/불응성 외투세포종(MCL) 치료제로서의 의학적 요구
  - 예후가 좋지 않고 약 1~3년의 생존율을 가짐
  - FDA의 승인을 받은 최신의 치료요법 중 이브루티닙이 가장 높은 반응률을 달성하였고, 경우에 따라 장기 관해를 나타내지만, CR 비율이 낮고(21%), PFS 중앙값은 1년 정도(13.9 개월)에 불과함
  - 아칼라브루티닙은 ORR 80.0%, CR 40.0%로 반응율이 높지만 국내 허가되지 않음
- 발덴스트롬마크로글로불린혈증(WM) 치료제로서의 의학적 요구
  - 단클론성 IgM의 과잉생성을 특징으로 하는 림프질 세포성 림프구의 악성 종양
  - 혈장 IgM 수준의 장기적인 제어를 목표로 알킬화제, 항 CD20 요법, 퓨린 유사체, 프로테아좀 억제제를 사용해 왔으며, 최초의 BTK 억제제인 이브루티닙(±리툭시맙)이 WM에 대하여 사용됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

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

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀 지정
  - 식약처 공고 제2020-268호(2020.7.1.)

연번	성분(일반명)	질환명
274	자누브루티닙(경구제)	한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포림프종

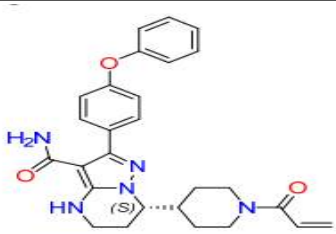
  - 식약처 공고 제2021-001호(2021.1.4.)

연번	성분(일반명)	질환명
274	자누브루티닙(경구제)	1. 한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포림프종 2. 이전 치료 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자의 치료

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	화학명	일반명	분자식	구조식
주성분	(7S)-2-(4-phenoxyphenyl)-7-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-4-yl]-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide	Zanubrutinib	$C_{27}H_{29}N_5O_3$ (MW 471.55)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

• 자누브루티닙 : 별첨규격

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타(이성질체, 금속불순물))
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 (입도분포, XRD) ■ 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)

• 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타(이성질체)) ■ 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

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	HDPE 병, PP 마개	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	Study No.	GLP
단회투여독성시험		SD 랫드	단회	PO	0, 250, 500, 1,000	180-0062-TX	○
		비글견	단회	PO	100, 300, 1,000	180-0063-TX	○
반복투여 독성시험		SD 랫드 (♂5♀5/군)	14일	PO	0, 25, 75, 250	NCL-134	×
		SD 랫드 (♂15♀15/군)	28일	PO	0, 50, 150, 500	180-0064-TX	○
		SD 랫드 (♂20♀20/군)	13주	PO	0, 30, 100, 300	180-0074-TX	○
		SD 랫드 (♂20♀20/군)	26주	PO	0, 30, 100, 300, 1,000	180-0193-TX	○
		비글견 (♂2♀2/군)	14일	PO	0, 10, 30, 100	180-0058-TX	×
		비글견 (♂6♀6/군)	28일	PO	0, 10, 30, 100	180-0059-TX	○
		비글견 (♂6♀6/군)	13주	PO	0, 10, 30, 100	180-0075-TX	○
		비글견 (♂6♀6/군)	39주	PO	0, 10, 30, 100	180-0192-TX	○
유전독성	복귀돌연변이	S. typhi murium	in vitro	-		180-0049-GT	×
		S. typhi murium	in vitro	-		180-0135-GT	○
	염색체이상	Chinese Hamster 난소세포	in vitro	-		180-0136-GT	○

시험종류		종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	Study No.	GLP
	소핵	SD 랫드		PO		180-0137-GT	○
생식발생	Seg I	SD 랫드	수컷은 교배전 4주-교배까지, 암컷은 교배전 2주-GD7	PO	0, 30, 100, 300	180-0196-DR	○
	Seg II	SD 랫드	GD6~17	PO	0, 30, 75, 150	180-0161-TX	○
		NZ 토끼	GD6~18	PO	0, 30, 70, 150	180-0167-TX	○
	Seg III	SD 랫드	GD6~LD20	PO	0, 30, 75, 150	180-0228-DR	○

4.2. 독성시험자료 개별 요약

- 일반독성
  - MTD: 랫드 500 mg/kg, 비글견 > 100 mg/kg
  - NOAEL: 랫드 300 mg/kg(6개월), 비글견 100 mg/kg(9개월)
  - 표적기관: 혈액(WBC 증가, RBC 감소), 췌장, 비장, 전립선, 대장, 피부 및 자궁
- 유전독성 음성
- 생식발생독성
  - 수태능: 300 mg/kg에서 정자의 형태학적 이상과 착상 후 소실 증가(AUC 기준 임상용량의 14배)
  - 배태자: 랫드의 배태자 독성시험에서 모든 용량군(30~150 mg/kg)에서 심장의 형태학적 이상 증가(AUC 기준 임상용량의 4-23배). 토끼의 배태자 독성시험에서 최기형성은 관찰되지 않았으나 150 mg/kg 투여시 착상 후 소실이 증가함(AUC 기준 임상용량의 23배) *임상용량: 320 mg/day, bid
  - 출생전후 발생시험: 여러 가지 안구 병변의 발생률 및 중증도 증가(30~150 mg/kg)
- 광독성 음성
- 독성동태
  - 랫드에서 30~1000 mg/kg, 개에서 10~100 mg/kg, 암컷 토끼에서 30~150 mg/kg까지 용량 비례적으로 증가
  - 대사체인 BGB-7941은 BGB-3111보다 활성이 낮고, 총 방사능 AUC의 5.73%로 분율이 낮음. 랫드에서도 300 mg/kg 투여시 AUC는 약 12~21%로 낮음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 동 규정 제28조제2항에 따라 비임상 면제 가능
  - 허가사항 중 생식발생독성 관련 정보 제공 필요

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 작용기전
  - 자누브루티닙(BGB-3111): BTK 활성부위와 공유결합을 형성하여 활성 억제

5.2. 효력시험

- in vitro 시험

- BTK 자가 인산화를 억제하고 하위 PLCγ2 신호전달 차단
- 생화학적 분석시 IC_{50} 0.3 nM, HTRF 분석시 IC_{50} 1.8 nM
- MCL 및 DLBCL 세포주에서 세포 성장 억제(IC_{50} 0.36~20 nM)

- in vivo 시험
  - Rec-1(MCL 세포주) 및 TMD-8(DLBCL 세포주) 이종이식 마우스 모델에서 종양 성장 억제 및 생존율 증가를 통한 항종양 효과 확인
  - 마우스를 이용한 약동/약력학 시험에서 혈액 및 비장의 시간 의존적 BTK 점유율 확인
- 대사체의 활성 분석
  - BGB-7941(BGB-3111의 일산화 생성물)만이 BGB-3111에 비해 약간 더 약한 효력을 보임
- 2차 약리
  - BGB-3111이 유의하게 억제(> 70%)하는 키나아제 12개
  - EGFR, FGR, FRK, HER2, HER4, ITK, JAK3, LCK, TEC 억제는 이브루티닙에 비해 선택적

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- CNS, 호흡기계 음성(NOEL 300 mg/kg)
- 심혈관계: HERG assay IC_{50} 3.8 μM, 비글견 텔레메트리 음성(NOEL 300 mg/kg)

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 흡수
  - 경구 생체이용률: 랫드 9.3~41%, 개 45~50%
  - 소실 반감기: 랫드 1.2~2.6 hr, 개 1.4~3.9 hr
  - 청소율: 랫드 52.3 mL/min/kg, 개 23.6 mL/min/kg
  - 분포용적: 랫드 1.4 L/kg, 개 1.7 L/kg
  - Caco-2 투과도 분석시 높은 투과도 예측(Papp > 10 ×10-6 cm/s)
  - 반복투여시 축적은 관찰되지 않음
- 분포
  - 혈장 단백 결합률: 사람, 원숭이, 개, 랫드 및 마우스에서 각각 94.2, 93.9, 93.3, 96.7 및 94.9%
  - 혈액/혈장 농도비는 사람에서 0.804, 개에서 0.752로 혈액 세포에 비하여 혈장 분할이 선호됨. 랫드에서는 0.3, 3, 30 μM에서 각각 0.766, 1.03, 1.39로 약물농도에 의존적임
  - 경구투여시 BGB-3111은 넓게 분포하였고, 최대 평균 농도는 0.25 hr에 혈장, 심장, 간, 비장, 폐, 신장, 위 및 소장에서, 2 hr에 뇌, 고환, 난소, 지방, 근육, 흉선, 피부 및 악하림프절에서 검출됨. 평균 농도는 위, 소장, 간, 신장, 심장, 난소, 혈장, 지방, 비장, 근육, 폐, 악하림프절, 피부, 흉선, 고환, 뇌 순으로 나타남
- 대사
  - 주요 대사경로는 CYP3A에 의한 대사
- 배설
  - 방사능 표지된 BGB-3111을 단회 경구투여시 랫드 및 사람에서 평균 회수율은 각각 98.1 및 94.6%
  - 대부분 변으로 회수되었고, 미변화체의 신배설은 매우 낮음(사람 변 및 뇨 각각 87.1% 및 7.6%)
  - 대부분 대사체로 배설

- 약물상호작용시험

- 산화효소: CYP3A 기질
  CYP2C8의 약한 억제제(IC50 각각 4.03 μM)
  CYP3A, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19의 약한 유도제
- 수송체: 약한 P-gp의 기질

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 동 규정 제28조제1항에 따라 약리작용에 관한 자료를 임상시험자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 및 Health Canada 자료제출증명 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 17건 (CTD 5.2)

- 임상약리시험 6건(ADME 1건, 식이영향 1건, 간장애 1건, DDI 2건, QT 1건)
- 안전성유효성평가 6편(B-cell 악성종양 2편, R/R CLL/SLL 1편, R/R MCL 1편, R/R WM 2편)

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

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

- [BGB-3111-105] 14C-BGB-3111 320mg을 단회 경구투여후 AME 평가

- 건강한 성인 남성 6명에게 BGB-3111 320 mg(200 μCi)를 단회 경구투여
- 약동학
  · 혈중 약물 농도: Tmax 1.06 hr, 반감기 5.54 hr
  · 264 hr까지의 회수율 94.6%: 변 87.1%, 뇨 7.57%(72 hr까지 대부분 배설)
- 안전성

- [BGB-3111-103] BGB-3111의 식이영향 평가

- 공개, 무작위배정, 식이영향 평가를 위한 3×3 교차시험
  · 건강한 성인 18명, 320 mg 단회투여, 투여 후 24 hr 까지 채혈
- 약동학
  · 저지방식이 상태에서 공복 투여시에 비하여 Cmax 약 1.5배, AUC 약 1.4배로 흡수가 증가
  · 고지방식이 상태와 공복 투여시 노출은 유사함
  · 식후 투여시 Tmax가 연장되고 반감기가 짧아짐

- 안전성

• [BGB-3111-107] 간장애 환자에서의 약동학 및 내약성 평가
- 간장애 환자 및 건강인에서의 약동학 및 내약성 평가를 위한 공개, 단회투여 시험
  · Stage 1: 경증(6명) 및 중등증(6명)의 간장애 환자와 건강한 성인에서 시험
  · Stage 2: 중증(6명) 간장애 환자에서 시험(필요시 건강한 성인 추가)
- 공복시 80 mg 투여 후 48 hr까지 채혈
- 약동학
  · 경증, 중등증 및 중증 간장애 환자에서 자누브루티닙의 Cmax는 건강인의 약 1.05, 1.53 및 1.28배이고, AUC는 건강인의 약 1.11, 1.21 및 1.60배
  · 경증, 중등증 및 중증 간장애 환자에서 비단백결합 자누브루티닙의 Cmax는 건강인의 약 1.16, 1.23 및 1.81배이고, AUC는 건강인의 약 1.43, 2.36 및 2.94배
  · Child-Pugh 점수, 베이스라인 혈청 알부민, 베이스라인 혈청 빌리루빈 및 프로트롬빈시간과의 상관성 분석 결과, 비결합 자누브루티닙의 AUCinf는 네 가지 항목과 모두 상관성이 있었고, 혈청 자누브루티닙의 AUCinf는 베이스라인 혈청 알부민 및 빌리루빈과 상관성을 보임

Figure 11–2 Forest Plot to Assess the Effect of Hepatic Impairment on Plasma Zanubrutinib Pharmacokinetic Parameters (Pharmacokinetic Population)

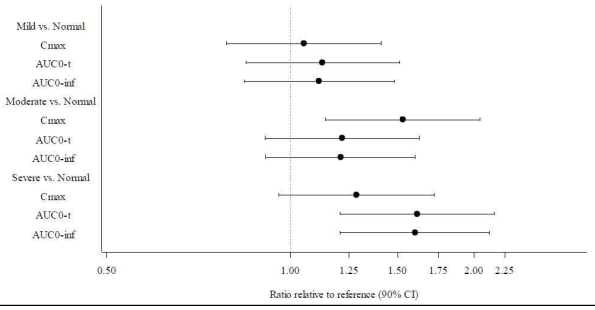


Table 11–4 Statistical Analysis of Plasma Pharmacokinetic Parameters of Zanubrutinib (Pharmacokinetic Population)

PK Parameter (units)	Hepatic Group	N	Adjusted Geometric Mean	Hepatic Group Comparison	Ratio of Geometric Means Estimate	Lower 90% CI	Upper 90% CI
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	Mild	6	749.5	Mild/Normal	1.1304	0.8447	1.5128
	Moderate	6	806.4	Moderate/Normal	1.2162	0.9088	1.6276
	Severe	6	1071	Severe/Normal	1.6147	1.2066	2.1609
	Normal	11	663.0				
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	Mild	6	761.5	Mild/Normal	1.1147	0.8399	1.4794
	Moderate	6	825.9	Moderate/Normal	1.2091	0.9110	1.6047
	Severe	6	1095	Severe/Normal	1.6025	1.2074	2.1268
	Normal	11	683.1				
C_{max} (ng/mL)	Mild	6	171.4	Mild/Normal	1.0523	0.7851	1.4106
	Moderate	6	249.1	Moderate/Normal	1.5297	1.1412	2.0504
	Severe	6	209.1	Severe/Normal	1.2843	0.9581	1.7215
	Normal	11	162.8				

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects with estimable PK parameters; PK = pharmacokinetic.
Note: An analysis of variance (ANOVA) model was fitted to the ln-transformed PK parameters with hepatic group as a fixed effect.
Source: Table 14.2.3.1.

- 안전성

• [BGB-3111-104] CYP3A 유도제(리팜피신) 및 저해제(이트라코나졸)과의 약물상호작용시험
- 리팜피신 및 이트라코나졸이 자누브루티닙의 PK에 미치는 영향 평가
  · Part A: BGB-3111 300mg을 리팜피신(600mg, 7일)과의 병용투여시 약동학 변화 평가
  · Part B: BGB-3111 20mg을 이트라코나졸(200mg, 5일)과의 병용투여시 약동학 변화 평가

- 약동학
  · Part A: 리팜피신과 병용투여시 AUC 및 Cmax가 단독투여시의 약 7% 및 8%로 감소

Table 9 Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters of BGB-3111 Following Administration of 320 mg BGB-3111 Alone and Coadministration with 600 mg Rifampin – Part A

	320 mg BGB-3111 + 600 mg rifampin QD (Test)		320 mg BGB-3111 (Reference)		Ratio of Geometric LS Means[b] (%)	90% CI for the Ratio[c]	
Parameter (unit)	n	Geometric LS Means[a]	n	Geometric LS Means[a]	(Test:Reference)	(Test:Reference)	CV_W%[d]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	20	238.5	20	3361	7.096	(5.878, 8.565)	35.47
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	18	260.7	18	3524	7.400	(6.016, 9.102)	36.87
C_{max} (ng/mL)	20	42.10	20	532.1	7.911	(6.612, 9.467)	33.73

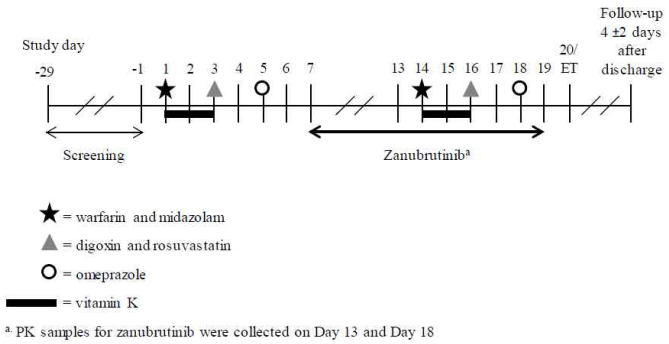
Source: Table 14.2.3-1
Subjects who did not have evaluable PK parameters on either the test or reference days were removed from the statistical analysis.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CV_W = within-subject coefficient of variation; CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of subjects; QD = once daily.
[a] Geometric LS means from ANOVA, calculated by transforming the natural-log mean back to the linear scale.
[b] Ratio of geometric LS means for natural log-transformed parameter. Natural log-transformed ratios transformed back to the linear scale (expressed as a percentage).
[c] 90% CI for the ratio of geometric LS means for natural log-transformed parameter. Natural log-transformed confidence limits transformed back to the linear scale (expressed as a percentage).
[d] $CV_W\% = [\exp(\text{mean squared error}) - 1]^{1/2} \times 100$.
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000155913/dev/tables/t_stat.sas
Program Run: 23MAR18 cvn_glau1 Program Status: FINAL

· Part B: 이트라코나졸과 병용투여시 AUC 및 Cmax가 단독투여시의 약 386% 및 257%로 증가

• [BGB-3111-108] 미다졸람, 와파린, 오메프라졸, 디곡신, 로수바스타틴과의 약물상호작용시험

- 자누브루티닙이 미다졸람, 와파린, 오메프라졸, 디곡신, 로수바스타틴의 PK에 미치는 영향 평가

Figure 1: Study Schematic



[a] PK samples for zanubrutinib were collected on Day 13 and Day 18

- 약동학

· 와파린 및 로수바스타틴은 자누브루티닙 병용투여시 단독투여시와 AUCt 및 Cmax가 유사

· 미다졸람의 AUCt 및 Cmax는 단독투여시에 비하여 자누브루티닙 병용투여시 약 47% 및 30% 감소

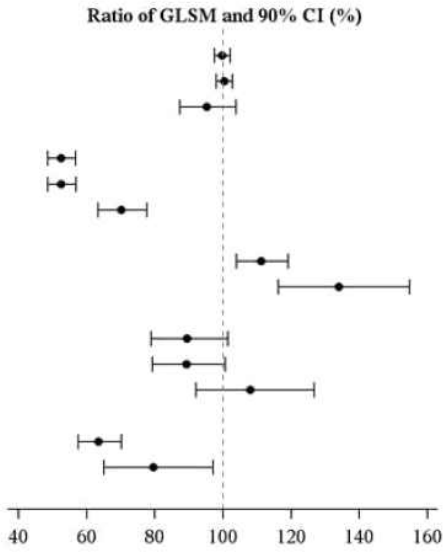
· 오메프라졸의 AUCt 및 Cmax는 단독투여시에 비하여 자누브루티닙 병용투여시 약 36% 및 21% 감소

· 디곡신의 AUCt 및 Cmax는 단독투여시에 비하여 자누브루티닙 병용투여시 약 11% 및 34% 증가

Figure 8: Forest Plot of the Effect of Zanubrutinib on the Pharmacokinetic Parameters of Probe Drugs

Study Population: Pharmacokinetic

Analyte	Parameter	Ratio of GLSM (%)	90% CI (%)
S-Warfarin	AUC0-t (h*ng/mL)	99.80	(97.41, 102.2)
	AUC0-∞ (h*ng/mL)	100.4	(97.92, 102.9)
	Cmax (ng/mL)	95.25	(87.26, 104.0)
Midazolam	AUC0-t (h*ng/mL)	52.52	(48.49, 56.88)
	AUC0-∞ (h*ng/mL)	52.58	(48.50, 57.02)
	Cmax (ng/mL)	70.17	(63.20, 77.91)
Digoxin	AUC0-t (h*pg/mL)	111.3	(103.8, 119.3)
	Cmax (pg/mL)	134.1	(116.1, 154.8)
Rosuvastatin	AUC0-t (h*ng/mL)	89.45	(78.73, 101.6)
	AUC0-∞ (h*ng/mL)	89.29	(79.15, 100.7)
	Cmax (ng/mL)	108.0	(91.92, 127.0)
Omeprazole	AUC0-t (h*ng/mL)	63.52	(57.40, 70.30)
	Cmax (ng/mL)	79.50	(64.97, 97.28)



CI = confidence interval; GLSM = geometric least squares means.
Reference: Table 14.2.3-1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000163485/dev/figures/f_pkanal.sas Program Run: 23OCT2018 cvn_glau1
Program Status: FINAL

• [BGB-3111-106] 고용량(480mg)에서의 안전성 및 내약성 평가 및 TQT 시험

- 시험디자인

· Part A: 무작위배정, 위약대조 단회투여시험(자누브루티닙 480 mg: 위약 = 6:2)

· Part B: 무작위배정, 위약 및 양성(목시플록사신 400 mg) 대조, 단회투여시험

Treatment A: Single dose of 160 mg zanubrutinib (2 capsules of 80 mg zanubrutinib plus 4 capsules of placebo)

Treatment B: Single dose of 480 mg zanubrutinib (6 capsules of 80 mg zanubrutinib)

Treatment C: Placebo to match zanubrutinib (6 capsules of placebo)

Treatment D: Moxifloxacin 400 mg positive control (1 tablet of 400 mg)

- 약동학

Table 11-3: Summary of Zanubrutinib PK Parameters – Pharmacokinetic Population

Parameter	Statistic	Zanubrutinib Doses		
		Part A	Part B	
		480 mg (N=6)	160 mg (N=28)	480 mg (N=30)
T_{max} (h)	Median (Min, Max)	2.8 (1.0, 3.5)	1.5 (1.0, 6.0)	2.0 (0.5, 6.0)
C_{max} (ng/mL)	Geometric Mean (CV%)	353 (33.5)	216 (24.2)	406 (30.7)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	Geometric Mean (CV%)	2570 (36.2)	1160 (25.1)	2770 (28.9)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	Geometric Mean (CV%)	2670 (39.1)	1230 (23.5)	3060 (25.9)
$t_{1/2}$ (h)	Geometric Mean (Min, Max)	11 (6.9, 25)	5.3 (2.3, 15)	8.1 (2.8, 46)
CL/F (L/h)	Geometric Mean (CV%)	180 (39.2)	126 (29.0)	140 (38.8)
Vz/F (L)	Geometric Mean (CV%)	2840 (41.0)	966 (36.7)	1630 (55.8)

Source: Table 14.2.1.2.3

- ECG: 480 mg 투여시 QTc 간격을 포함하여 임상적으로 의미있는 ECG 변화는 관찰되지 않음

- 안전성 및 내약성

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

• 혈액암 환자 대상 임상시험자료 6편

- B-cell 악성종양 2편, R/R CLL/SLL 1편, R/R MCL 1편, R/R WM 2편

	시험번호	개요	비고
1상	BGB-3111-1002	・B cell 악성종양 환자 44명 ・160 mg BID 또는 320 mg QD	
1/2상	BGB-3111-AU-003 (FIH)	공개, 반복투여, 용량 증량(P1) 및 용량 확장 시험(P2) ・R/R 또는 naive B 세포 악성종양 환자 385명 - MCL 환자 53명(treatment naive 환자 16명, R/R 환자 37명) - WM 환자 78명(treatment naive 환자 24명, R/R 환자 54명) ・투여용량(mg) - (P1) 40 → 80 → 160 → 320 QD(또는 160 BID) - (P2) 320 QD(또는 160 BID)	MCL/WM 비핵심 임상시험~~(보조)~~ (하위군)
2상	BGB-3111-205	・R/R CLL/SLL 환자 91명 ・160 mg BID	
2상	BGB-3111-210	・R/R WM 환자 44명 ・160 mg BID	
2상	BGB-3111-206	공개, 단일군 시험 ・R/R MCL(이전 요법: 1가지 이상, 5가지 미만) 환자 86명 ・160 mg BID	MCL 핵심 임상
3상	BGB-3111-302(ASPEN)	무작위배정, 공개, 활성대조 비열등성 시험 ・WM 환자 229명 ・160 mg BID	WM 주요 임상
* 모든 시험은 진행중(등록완료)으로 안전성 정보 포함 * 유효성 결과를 반영한 임상시험(3건): BGB-3111-AU-003, BGB-3111-206, BGB-3111-302(ASPEN)			

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• [BGB-3111-206] 이전에 1회 이상, 5회 미만의 선행치료를 받은 R/R MCL 환자를 대상으로 하는 공개, 단일군 시험(2상)

- R/R MCL 환자 86명이 자누브루티닙 160 mg을 1일 2회 최대 3년간 경구투여(1 cycle: 28일)
- 자료 절단일 시점에 34명(39.5%)가 시험약 투여를 중단(중단 사유는 질병의 진행이 24명(27.9%), 이상반응 8명(9.3%) 순으로 나타남)하였고, 노출기간 중앙값은 17.77(0.2~23.5) 개월로 19.32(0.2~25.6) 주기의 치료를 받음
  * 자료절단일 2019.2.15., 추적 관찰기간 중앙값 18.43(0.3~23.5)개월
- 유효성
  ・1차 유효성 평가변수인 IRC에서 평가한 ORR은 83.7%(95% CI 74.2, 90.8)로 치료효과 가정값인 40%에 비하여 개선된 효과를 보임. CR 68.6%(95% CI 57.7, 78.2)
  ・빠르게 반응이 나타나 TTR 중간값은 2.73(2.5~16.6)개월로 짧고, 12주 및 24주에서 반응자는 각각 70명(97.2%) 및 71명(98.6%)
  ・반응 지속기간은 19.5 개월이나, 72명 중 23명만이 PD 또는 사망을 경험하였고 12 개월 및 15 개월에서 DoR event free rate은 각각 78.3% 및 67.3%로 추정됨
  ・PFS event free rate은 12개월 및 15개월에서 각각 75.5% 및 71.6%로 추정됨
- 안전성
  ・용량 감량/일시적 투여중단 비율 낮고, 투여 중단 기간도 짧음(중간값 7일)
  ・1건 이상의 이상반응을 경험한 환자 96.5%이나, G3 이상의 이상반응 및 SAE는 각각 41.9% 및 24.4%에서 발생
  ・가장 흔하게 발생한 G3 이상의 이상반응은 호중구수 감소(18.6%), 폐 감염(7.0%), 백혈구수 감소 및 빈혈(5.8%)

• [BGB-3111-302] 발덴스트톰 마크로글로불린혈증(WM) 환자에서 BTK 저해제인 BGB-3111의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 다기관 3상 임상시험(3상, 미국 등)

- WM 환자를 MYD88MUT 여부에 따라 구분하여 배정
  · (코호트 1) MYD88MUT WM 환자에서 이브루티닙 대비 우월성 평가(시험군: 대조군 = 1:1 무작위배정)
  · (코호트 2) MYD88WT WM 환자에서 자누브루티닙의 효과 평가(단일군)
- 코호트 1에서 201명, 코호트 2에서 28명의 WM 환자가 무작위배정
  · 코호트 1: naive 환자 37명, R/R 환자 164명
  · 코호트 2: naive 환자 5명, R/R 환자 23명
- 투여용량: 자누브루티닙 160 mg을 1일 2회 투여, 이브루티닙 420 mg을 1일 1회 투여
- 자료 절단일 시점에 코호트 1의 시험군 20명(19.6%), 대조군 21명(21.2%)가 치료를 중단하였고, 중단 사유는 시험군의 경우 질병의 진행(PD) 6.9%, 동의철회 4.9%, 이상반응 3.9% 순으로, 대조군의 경우 이상반응 9.1%, 질병의 진행 5.1% 순으로 나타남. 시험을 중단한 환자는 두 군 모두 11명으로 중단 사유는 시험군의 경우 사망 6명, 동의철회 4명, 기타 1명, 대조군의 경우 사망 8명, 동의철회 3명임

  * 자료절단일 2019.8.31., 추적 관찰기간 중앙값 시험군 19.47개월, 대조군 19.38개월

- 유효성
  · 1차 평가변수인 VGPR/CR 도달율(IRC 평가)은 시험군 및 대조군에서 각각 28.4% 및 19.2%로 나타났으나, 이브루티닙 대비 우월성은 입증하지 못함(p=0.0921)
  · MRR(major response rate; PR 이상: 주요 2차 평가변수)은 시험군 77.5%, 대조군 77.8%로 두 군에서 유사함
  · 시험자가 평가한 VGPR/CR 도달율에서는 대조군 대비 우월성을 보이며(시험군 28.4% vs 대조군 17.2%, p=0.0437), ORR(overall response rate; MR 이상)도 시험군 95.1%, 대조군 93.9%로 시험군에서 더 높음
  · 12개월 및 18개월 시점의 PFS는 시험군에서 개선되는 경향을 보임
  · R/R WM 환자군에서의 하위분석 결과는 다음과 같음

	IRC			investigator		
	코호트 1		코호트 2	코호트 1		코호트 2
	시험군 (n=83)	대조군 (n=81)	시험군 (n=21)	시험군 (n=83)	대조군 (n=81)	시험군 (n=21)
CR+VGPR	28.9%(24명)	19.8%(16명)	28.6%(6명)	28.9%(24명)	17.3%(14명)	33.3%(7명)
	p=0.1160			p=0.0529		
MRR	78.3%(65명)	80.2%(65명)	52.4%(11명)	77.1%(64명)	79.0%(64명)	57.1%(12명)
ORR	94.0%(78명)	93.8%(76명)	81.0%(17명)	94.0%(78명)	95.1%(77명)	76.2%(16명)
CR VGPR PR MR	0.0% 28.9%(24명) 49.4%(41명) 15.7%(13명)	0.0% 19.8%(16명) 60.5%(49명) 13.6%(11명)	0.0% 28.6%(6명) 23.8%(5명) 28.6%(6명)	0.0% 28.9%(24명) 48.2%(40명) 16.9%(14명)	0.0% 17.3%(14명) 61.7%(50명) 16.0%(13명)	0.0% 33.3%(7명) 23.8%(5명) 19.0%(4명)
DoR	NE(13.8, NE)	NE(8.0, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(3.3, NE)	22.0(NE, NE)
PFS	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	27.5(11.1, 27.5)	NE(NE, NE)	NE(26.6, NE)	27.5(8.8, 27.5)
12 개월 18 개월	92.4(83.8, 96.5) 85.9(73.7, 92.7)	85.9(75.9, 91.9) 81.7(71.1, 88.8)	70.6(45.8, 85.6) 70.6(45.8, 85.6)	96.3(88.8, 98.8) 91.3(79.4, 96.5)	88.5(79.1, 93.9) 84.5(74.4, 90.9)	66.3(42.0, 92.3) 66.3(42.0, 92.3)

- 안전성
  · G3 이상 이상반응, 사망률, 투여 중단/용량 감량/일시중단을 야기한 이상반응 발생률 낮음

· 코호트 1과 코호트 2, naive 환자와 R/R 환자에서 이상반응은 유사함

발생률	전체 환자군			R/R WM 환자군	
	코호트 1		코호트 2	코호트 1	
	시험군 (n=101)	대조군 (n=98)	시험군 (n=28)	시험군 (n=82)	대조군 (n=80)
AE를 경험한 환자	98명(97.0%)	97명(99.0%)	24명(85.7%)	79명(96.3%)	79명(98.8%)
G3 이상의 AE	59명(58.4%)	62명(63.3%)	18명(64.3%)	45명(54.9%)	50명(62.5%)
SAE	40명(39.6%)	40명(40.8%)	11명(39.3%)	30명(36.6%)	31명(38.8%)
사망을 초래한 AE	1명(1.0%)	4명(4.1%)	0명(0.0%)	1명(1.2%)	4명(5.0%)
투여 중단을 초래한 AE	4명(4.0%)	9명(9.2%)	2명(7.1%)	4명(4.9%)	6명(7.5%)
감량을 초래한 AE	14명(13.9%)	23명(23.5%)	2명(7.1%)	12명(14.6%)	19명(23.8%)
일시 중단을 초래한 AE	47명(46.5%)	55명(56.1%)	14명(50.0%)	36명(43.9%)	44명(55.0%)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- [BGB-3111-AU-003] B 세포 악성종양 환자를 대상으로 하는 1/2상 임상시험(단일군)
  - 임상시험 개요
    · 코호트 1(용량증량 시험): 1회 이상 치료를 받은 재발성/불응성 B-lymphoid malignancy 환자 20명을 대상으로 안전성(MTD, RP2D 포함), 약동학 및 약력학 평가
    : 40mg QD → 80mg QD → 160mg QD → 320mg QD 또는 160mg BID
    · 코호트 2(확장 시험): 암종에 따른 13개 코호트에서 총 380명을 대상으로 안전성 및 유효성 평가
    : 320 mg QD 또는 160 mg BID

Table 4: Description of Part 2 Cohorts and Dose Regimens

Cohort (planned sample size)	Dose regimen	Tumor type	Notes
2a (n = 40)	320 mg QD [a] or 160 mg BID [a]	Relapsed or refractory MCL, FL, MZL, or GCB subtype DLBCL, defined by Hans algorithm	Patients were allocated to regimen (320 mg QD; 160 mg BID) based on tumor type. Patients were to undergo a lymph node biopsy at screening and pre-dose W1D3 for BTK occupancy assessment.
2b (n = 40)	160 mg BID	Relapsed or refractory non-GCB subtype of DLBCL, defined by Hans algorithm	—
2c (n = 70)	160 mg BID	Relapsed or refractory CLL/SLL	—
2d (n = 20)	160 mg BID	Relapsed or refractory WM	Patients with relapsed or refractory WM were assigned to either Cohort 2d or Cohort 2f by alternate allocation until Cohort 2d was filled. Patients with treatment-naive WM were assigned to Cohort 2f.
2e (n = 20)	320 mg QD [a] or 160 mg BID [a]	Relapsed or refractory CLL/SLL	—
2f (n = 50)	320 mg QD [a] or 160 mg BID [a]	Treatment-naive or relapsed/refractory WM requiring treatment per IWWM recommendations (Kyle et al 2003)	—
2g (n = 20)	320 mg QD [a] or 160 mg BID [a]	Relapsed or refractory MCL	Enrollment was initiated after Cohort 2a was complete.
2h (n = 20)	320 mg QD [a] or 160 mg BID [a]	Treatment-naive CLL/SLL requiring treatment per IWCLL guidelines (Hallek et al 2008)	Cohort 2h was not open to sites in South Korea (due to anticipated difficulty with enrollment).
2i (n = 20)	320 mg QD [a] or 160 mg BID [a]	Treatment-naive MCL, ≥ 65 years and Cumulative Illness Rating Scale ≥ 6 points (Miller et al 1992)	Cohort 2i was not open to sites in South Korea (due to anticipated difficulty with enrollment).
2j (n = 10)	320 mg QD [a] or 160 mg BID [a]	Relapsed or refractory HCL	—
2k (n = 40)	160 mg BID	Relapsed or refractory indolent lymphoma, defined as FL, MZL, or MALT lymphoma	—
2l (n = 15)	160 mg BID	Richter's transformation of CLL/SLL	—
2m (n = 15)	160 mg BID	WM, who failed to achieve a major response (PR or better) after ≥ 6 months of ibrutinib or acalabrutinib therapy, or had disease progression while receiving ibrutinib or acalabrutinib therapy	—

Abbreviations: BID, twice daily; BTK, Bruton tyrosine kinase; CLL, chronic lymphocytic leukemia; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; D*n*, Day *n*; FL, follicular lymphoma; GCB, germinal center B-cell–like; HCL, hairy cell leukemia; IWCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; IWWM, International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; MCL, mantle cell lymphoma; MZL, marginal zone lymphoma; PR, partial response; QD, once daily; SLL, small lymphocytic lymphoma; WM, Waldenstrom's macroglobulinemia; W*n*, Week *n*

[a] Under Version 6 of the protocol, patients already enrolled and receiving 320 mg QD had the option to switch to 160 mg BID. Patients newly enrolled under Version 6 received 160 mg BID.

· WM 환자에서의 유효성 평가 실시

Table 8: WM Response Assessment Criteria

	IWWM 6 [a]	IgM response [b,c]
Complete response (CR)	• Normal serum IgM values • Disappearance of monoclonal protein by immunofixation • No histological evidence of bone marrow involvement • Complete resolution of lymphadenopathy/splenomegaly if present at baseline	Meeting the CR criteria for IgM/M-paraprotein assessment only, including negative immunofixation.
Very good partial response (VGPR)	• Monoclonal IgM protein is detectable • ≥ 90% reduction in serum IgM level from baseline (or normal serum IgM level) • Improvement of extramedullary disease, lymphadenopathy/splenomegaly if present at baseline • No new signs or symptoms of active disease	Meeting the VGPR criteria for IgM/M-paraprotein assessment only.
Partial response (PR)	• ≥ 50% reduction but < 90% reduction in serum IgM from baseline • Reduction in lymphadenopathy/ splenomegaly if present at baseline • No new signs or symptoms of active disease	Meeting the PR criteria for IgM/M-paraprotein assessment only.
Minor response (MR)	• 25% but < 50% reduction from baseline • No new signs or symptoms of active disease	Meeting the MR criteria for IgM/M-paraprotein assessment only.
Stable disease (SD)	Not meeting the criteria for CR, VGPR, PR, MR, or PD.	Not meeting the criteria for CR, VGPR, PR, MR, or PD.
Progressive disease (PD): at least one	• ≥ 25% increase in serum IgM level from nadir (requires confirmation on ≥ 2 consecutive measurements ≥ 4 weeks apart if the only sign of progression) and total increase of ≥ 500 mg/dL from nadir on treatment. • Progression of extramedullary disease • New splenomegaly or abnormal lymph node • New symptomatic disease • New or recurrent involvement in bone marrow associated with WM • Plasmapheresis that occurs after Cycle 2	Meeting the PD criteria for IgM/M-paraprotein levels only.

Abbreviations: CR, complete response; IgM, immunoglobulin M; IWWM 6, Sixth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia; MR, minor response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; VGPR, very good partial response

[a] Adapted from criteria established at the Sixth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia as reported by Owen et al 2013, with modification (for the definition of VGPR only) by Treon 2015.

[b] For patients undergoing plasmapheresis for rapid reduction of IgM/M-paraprotein levels during the Screening evaluation (ie, to preempt a symptomatic IgM flare), the level of IgM/M-paraprotein most proximate to but before plasmapheresis was the baseline value used for subsequent assessments of response. Levels of IgM/M-paraprotein measured within 4 weeks after plasmapheresis were not regarded as nadir values in the assessment of disease progression.

[c] Dose holds: Elevations in the levels of IgM/M-paraprotein indicative of disease progression were not regarded as such for up to 10 weeks after resumption of zanubrutinib following a treatment interruption of ≥ 3 days, as these were thought to be consistent with transient disease flare.

· 유효성 평가변수
- 1차: CR 또는 VGPR 도달한 환자 분율
- 2차: OS
- 탐색적 변수: ORR 및 MRR
  VGPR/CR, ORR, MRR 기간
  VGPR.CR, MR, OR까지의 시간
  PFS
  IgM과 Hb 농도의 변화
  림프절과 비장 용적 변화

· 하위그룹 분석
- 성별, 연령(65세 및 75세 기준)
- 이전치료: 0 vs 1~2 vs > 2
- ECOG: 0 vs ≥ 1
- genotype: MYD88L265P/CXCR4WT vs
  MYD88L265P/CXCR4WHIM vs MYD88WT
- 베이스라인의 IgM, β-2 microglobulin, 혈소판, Hb 농도, 골수외 질환 유무

- 시험대상자

· 전체 385명(코호트1 17명, 코호트2 368명)이 1회 이상 시험약을 복용하였고, 데이터 절단일 기준으로 총 223명(57.9%; 코호트 1 7명, 코호트 2 216명)이 시험약을 계속 복용함. 주요한 투여 중단 사유는 질병의 진행(100명, 26.0%)과 이상반응(40명, 10.4%)임

· WM 환자는 총 78명(R/R 54명, naive 24명)이 1회 이상 시험약을 복용하였음. R/R 환자의 68.5%(37명)은 160 mg BID, 24.1%(13명)은 320 mg QD를 시작용량으로, naive 환자의 58.3%(14명)은 160 mg BID, 41.7%(10명)은 320 mg QD를 시작용량으로 복용

- 유효성(WM 유효성 평가 집단)

· 반응평가

Table 20: Assessment of Response (WM Efficacy Evaluable Set)

Response Category	Treatment-naive WM (N = 24)	R/R WM (N = 49)	Total WM (N = 73)
Best overall response, n (%)			
CR	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.4)
VGPR	8 (33.3)	24 (49.0)	32 (43.8)
PR	13 (54.2)	14 (28.6)	27 (37.0)
MR	3 (12.5)	7 (14.3)	10 (13.7)
SD	0 (0.0)	3 (6.1)	3 (4.1)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VGPR or CR rate, n (%)	8 (33.3)	25 (51.0)	33 (45.2)
95% CI [a]	(15.6, 55.3)	(36.3, 65.6)	(33.5, 57.3)
Major response rate (PR or better), n (%)	21 (87.5)	39 (79.6)	60 (82.2)
95% CI [a]	(67.6, 97.3)	(65.7, 89.8)	(71.5, 90.2)
Overall response rate (MR or better), n (%)	24 (100.0)	46 (93.9)	70 (95.9)
95% CI [a]	(85.8, 100.0)	(83.1, 98.7)	(88.5, 99.1)
Median study follow-up (range)	23.47 (8.05, 39.46)	35.81 (4.44, 57.17)	30.32 (4.44, 57.17)

Source: Table 14.2.1.1.1.1

Abbreviations: BTK, Bruton tyrosine kinase; CI, confidence interval; CR, complete response; MR, minor response; PD, progressive disease; PR, partial response, R/R, relapsed/refractory; SD, stable disease; VGPR, very good partial response; WM, Waldenstrom's macroglobulinemia

Percentages are based on N, the number of patients in the WM Efficacy Evaluable Set (ie, received ≥ 1 dose of zanubrutinib, had baseline IgM or M-paraprotein ≥ 5 g/L, and no prior exposure to a BTK inhibitor).

[a] Calculated using the Clopper-Pearson method.

Data cutoff: 31 August 2019

Table 21: Overall Survival (WM Efficacy Evaluable Set)

	Treatment-naive WM (N = 24)	R/R WM (N = 49)	Total WM (N = 73)
Overall survival status			
Death	0 (0.0)	9 (18.4)	9 (12.3)
Alive	24 (100.0)	40 (81.6)	64 (87.7)
Follow-up time (months) [a]			
Median (95% CI)	22.97 (21.82, 35.32)	37.36 (34.73, 44.16)	35.71 (27.20, 37.36)
Min, max	8.05, 38.80	4.44, 56.94	4.44, 56.94
Overall survival (months) [b]			
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (NE, NE)	42.81 (28.65, NE)	NE (29.27, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(8.05+, 38.80+)	(4.44, 56.94+)	(4.44, 56.94+)
Event-free rate at, % (95% CI) [c]			
12 months	100.0 (NE, NE)	95.9 (84.7, 99.0)	97.3 (89.5, 99.3)
24 months	100.0 (NE, NE)	91.5 (78.8, 96.7)	94.1 (84.9, 97.7)
36 months	100.0 (NE, NE)	80.2 (63.8, 89.7)	84.8 (71.3, 92.3)

Source: Table 14.2.1.1.5.1

Abbreviations: +, censored; BTK, Bruton tyrosine kinase; CI, confidence interval; max, maximum; min, minimum; NE, not estimable; Q1, quartile 1; Q3, quartile 3; R/R, relapsed/refractory; WM, Waldenstrom's macroglobulinemia

Percentages are based on N, the number of patients in the WM Efficacy Evaluable Set (ie, received ≥ 1 dose of zanubrutinib, had baseline IgM or M-paraprotein ≥ 5 g/L, and no prior exposure to a BTK inhibitor).

[a] Estimated by the reverse Kaplan-Meier method.

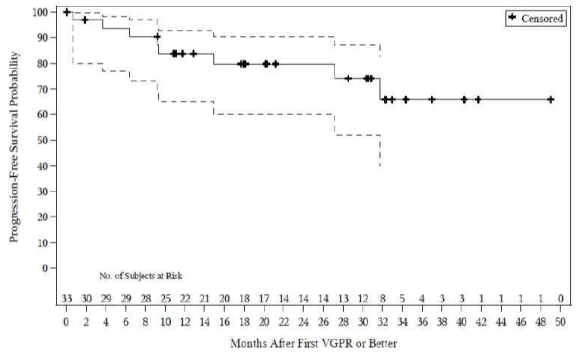
[b] Estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.

[c] Estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using Greenwood's formula.

Data cutoff: 31 August 2019

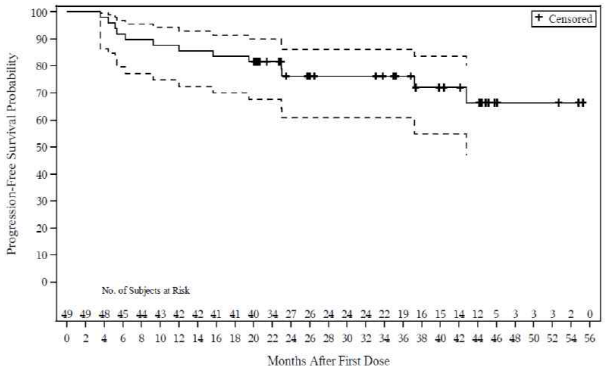
· 반응 기간 및 PFS

Figure 2: Kaplan-Meier Plot of Duration of VGPR or CR (WM Efficacy Evaluable Set)



Source: Figure 14.2.1.1.8.2.1
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; VGPR, very good partial response, WM, Waldenstrom's macroglobulinemia
Dashed lines represent 95% CIs.
Data cutoff: 31 August 2019

Figure 4: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival: Relapsed/Refractory (WM Efficacy Evaluable Set)



Source: Figure 14.2.1.1.8.1.2
Abbreviations: CI, confidence interval; WM, Waldenstrom's macroglobulinemia
Dashed line represent 95% CIs.
Data cutoff: 31 August 2019

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- [BGB-3111-1002] B 세포 악성종양 환자를 대상으로 하는 1상 임상시험(단일군)
- [BGB-3111-210] R/R WM 성인 환자를 대상으로 하는 2상 임상시험(단일군)
- [BGB-3111-205] R/R CLL/SLL 환자를 대상으로 하는 2상 임상시험(단일군)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- Periodic adverse drug experience report #1(2020.3.6.) 제출
  - Reporting Period 2019.11.14. ~ 2020.2.13.
  - 동 기간 동안 다음과 같은 정보가 수집됨(37건의 MedWatch Forms, 58건의 이상반응)
    · 35명의 환자에서 53건의 중대하고 예상되지 않은 이상반응 보고
    · 2명의 환자에서 2건의 중대한 (알려진) 이상반응 보고
    · 1명의 환자에서 3건의 중대하지 않은 예상되지 않은 이상반응 보고

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 외투세포림프종
  - 핵심임상시험(BGB-3111-206)에서 치료효과 가정값 40%보다 좋은 ORR을 확인함
    · ORR은 84%였고, 대부분이 완전반응이었음(CR 68.6%)
    · 빠르게 반응이 나타나 TTR 중간값은 2.73(2.5~16.6)개월로 짧고, 12주 및 24주에서 반응자는 각각 70명(97.2%) 및 71명(98.6%)
    · 반응 지속기간은 19.5개월이나, 72명 중 23명만이 PD 또는 사망을 경험하였고 12개월 및 15개월에서 DoR event free rate은 각각 78.3% 및 67.3%로 추정됨
    · PFS event free rate은 12개월 및 15개월에서 각각 75.5% 및 71.6%로 추정됨

- 이브루티닙의 임상시험결과와 비교시 이브루티닙과 자누브루티닙의 ORR 및 PFS에서 이브루티닙에 비하여 현저히 개선된 치료효과를 보임

	CR	PR	ORR	PFS	OS
이브루티닙	26/139명(18.7%)	74/139명(53.2%)	100/139명(71.9%)	14.6개월 (10.4, NE)	NE (18.6, NE)
자누브루티닙	67/86명(77.9%)	5/86명(5.8%)	72/86명(83.7%)	33.0개월 (19.4, NE)	NE (NE, NE)

* 참고: 자누브루티닙은 시험자가 평가한 BGB-3111-206연구의 장기 추적 데이터(자료절단일 2020년 09월 08)이며, 이브루티닙은 독립검토위원회가 평가한 MCL3001연구의 20개월 추적데이터이다.

- 발덴스트롬 거대글로불린혈증(WM)
  - [코호트1] 자누브루티닙은 이브루티닙보다 개선된 효과를 보임
    - R/R WM 환자군에서 1차 평가변수인 VGPR/CR 도달율에서 이브루티닙 대비 우월성은 입증하지 못하였으나(p=0.1160), R/R WM군의 시험군 및 대조군에서의 VGPR/CR 도달율은 각 28.9% 및 19.8%로 전체 WM환자군 시험군 및 대조군의 VGPR/CR 도달율인 각 28.4% 및 19.2%와 마찬가지로 시험군에서 더 높은 반응을 보임
    - MRR(PR 이상)은 시험군 77.5%, 대조군 77.8%로 두 군에서 유사함(비열등성 마진 -12%)
    - 시험자가 평가한 VGPR/CR 도달율에서는 대조군 대비 우월성을 보이며(시험군 28.4% vs 대조군 17.2%, p=0.0437), ORR(MR 이상)도 시험군 95.1%, 대조군 93.9%로 시험군에서 더 높음
    - 12개월 및 18개월 시점의 PFS는 시험군에서 개선되는 경향을 보임
  - [코호트2] 치료가 어려운 MYD88WT 환자에서도 VPGR/CR, 전체 반응률, 주요 반응률이 높게 나타남(IRC 평가시 각각 26.9%, 80.8%, 50.0%)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이브루티닙에 비하여 개선된 안전성 양상을 보임
  - 이브루티닙 치료시 보고된 BTK 억제제의 특정 위험이 BGB-3111-302 임상시험에서 이브루티닙을 투여받은 환자들에 비하여 자누브루티닙군에서 낮게 보고됨: 심방세동/조동(2.0% vs 15.3%), 고혈압(10.9% vs 17.3%), 대출혈(5.9% vs 9.2%), 설사(20.8% vs 31.6%)
  - 자누브루티닙 치료시 치료 중단, 일시 중지 또는 사망을 초래한 이상반응 발생률이 이브루티닙에 비하여 낮음

발생률	전체 WM환자군			R/R WM 환자군		R/R MCL 환자군
	코호트 1		코호트 2	코호트 1		
	시험군 (n=101)	대조군 (n=98)	시험군 (n=28)	시험군 (n=82)	대조군 (n=80)	시험군 (n=86)
AE를 경험한 환자	98명(97.0%)	97명(99.0%)	24명(85.7%)	79명(96.3%)	79명(98.8%)	83명(96.5%)
G3 이상의 AE	59명(58.4%)	62명(63.3%)	18명(64.3%)	45명(54.9%)	50명(62.5%)	36명(41.9%)
SAE	40명(39.6%)	40명(40.8%)	11명(39.3%)	30명(36.6%)	31명(38.8%)	21명(24.4%)
사망을 초래한 AE	1명(1.0%)	4명(4.1%)	0명(0.0%)	1명(1.2%)	4명(5.0%)	5명(5.8%)
투여 중단을 초래한 AE	4명(4.0%)	9명(9.2%)	2명(7.1%)	4명(4.9%)	6명(7.5%)	8명(9.3%)
감량을 초래한 AE	14명(13.9%)	23명(23.5%)	2명(7.1%)	12명(14.6%)	19명(23.8%)	2명(2.3%)
일시 중단을 초래한 AE	47명(46.5%)	55명(56.1%)	14명(50.0%)	36명(43.9%)	44명(55.0%)	13명(15.1%)

  - 가장 흔하게 발생한 G3 이상의 이상반응
    (MCL) 호중구감소증(18.6%), 폐 감염(7.0%), 백혈구수 감소 및 빈혈(각 5.8%)
    (WM 코호트 1 전체 환자군) 호중구감소증(15.8%), 고혈압 및 혈소판감소증(각 5.9%), 빈혈(5.0%)
      * 호중구감소증: 자누브루티닙 투여군에서 이브루티닙 투여군에 비하여 5% 이상 빈번하게 발생

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성
  - R/R MCL에서 자누브루티닙의 유효성이 2건의 단일군 임상시험에서 입증되었음. BGB-3111-206시험 및 BGB-3111-AU-003 시험에서 각각 R/R MCL 환자 86명 및 37명에게 자누브루티닙이 투여되었고, 1차 유효성 평가변수인 전체 반응율은 각각 83.7% 및 81.1%로 높게 나타남
  - WM 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이브루티닙과 유사한 치료효과를 보이며, 동시에 이브루티닙에 비해 향상된 안전성 프로파일이 나타남
- 위해성
  - BTK 억제제의 계열 독성: 출혈, 심방세동/조동, 감염, 혈구감소증, 이차원발성 종양, 배태자독성
- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
  - WM 환자를 대상으로 한 이브루티닙과의 비교임상시험에서, R/R 환자군에 대한 이브루티닙 대비 우월성은 입증하지 못하였으나, 자누브루티닙에서 VGPR/CR 비율은 더 높은 경향을 보였고, IgM 감소 등 질병 조절의 다른 평가척도 또한 자누브루티닙에 유리하였음
  - 자누브루티닙은 이브루티닙에 비해 유리한 내약성 프로파일을 보임. G3 이상의 AE, SAE, 치료중단을 초래한 AE 등 이상반응 발생률 및 유형 비교시 자누브루티닙이 이브루티닙에 비해 유리한 결과를 보임

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로 가교 대상 아님

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

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 효능효과는 “한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포 림프종 성인 환자의 치료”와 “이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자의 치료”임
  - “한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포 림프종 성인 환자”에 대한 이 약의 치료효과는 BGB-3111-206 시험 결과에서 이브루티닙에 비하여 ORR과 PFS의 개선을 보였으며, R/R MCL의 경우 발생 환자 수가 적어 동 규정 제7조제6호바목에 따라 치료적 탐색 임상시험자료로서 치료적 확증 임상시험자료 갈음 가능
  - “이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자”에 대한 치료효과는 BGB-3111-302시험 결과에서 VGPR/CR 도달율이 이브루티닙 투여군에 비하여 개선되었고 MRR, ORR, PFS에서 치료 효과를 확인하였음. 특히, 치료가 어렵다고 알려진 MYD88WT R/R WM 환자(이브루티닙의 경우 치료효과가 입증되지 않음)에서도 30% 가량의 환자에서 반응을 보여 임상적 의미가 있다고 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA: Brukinsa(Zanubrutinib) capsules, for orla use, BeiGene USA, Ltd. (2019.11.14.)
- HC: Brukinsa(Zanubrutinib) capsules, 80 mg, Oral, BeiGene Switzerland GmbH(2021.3.30.)
- EMA: Brukinsa 80 mg hard capsules, BeiGene Ireland Limited.(2021.12.15.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 임브루비카캡슐(이브루티닙), 한국얀센: 2014.8.8. 허가

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	베이진코리아(유)	**허가일**	2022.2.24.
제품명	브루킨사캡슐80밀리그램(자누브루티닙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	버전 1.0 (2022.2.22.)
주성분 및 함량	1캡슐(360mg) 중 자누브루티닙 80mg		
효능·효과	외투세포 림프종(MCL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자에서의 단독요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 출혈 · 주로 심방세동 및 조동으로 발현된 심장 부정맥 · 혈구감소증 · 감염 · 2차 원발성 악성종양	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 환자등록프로그램	· 첨부문서 · 환자용사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 약물상호작용 · 최기형성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 환자등록프로그램	· 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 중증 간장애 환자에 대한 안전성 · 중증 신장애/투석환자에 대한 안전성 · 장기안전성(>2년) · 소아환자에 대한 안전성 · 임부 및 수유부에 대한 안전성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 환자등록프로그램	· 첨부문서