의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.12.20.	접수번호	20220244880
신청구분		자료제출의약품 [1.새로운염(이성체 등)을 유효성분으로 함유한 의약품/ 7.새로운제형(동일투여경로)]		
신 청 인 (회사명)		한국아스트라제네카(주)		
제 품 명		칼퀸스정100밀리그램(아칼라브루티닙말레산염수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아칼라브루티닙말레산염수화물 (DMF 등록번호 : 수248-19-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정(414mg) 중 아칼라브루티닙말레산염수화물 129mg (아칼라브루티닙으로서100mg)		
최종 허가 사항	허가일자	2023.12.28.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국허가(2022.8.4.), 유럽허가(2023.2.20.)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 이근아, 김은주
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 김지명, 박소라, 홍정희 (기시) 김윤경, 권오석, 박상애 (위해성) 김미선, 박선임, 최희정
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	김혜민, 정수경, 김춘래

* 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

1. 65세 이상 또는 동반질환이 있는 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 오비누투주맙과의 병용요법 또는 단독요법 2. 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법

○ 용법·용량

이 약의 투여는 항암 요법 사용 경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다. 투여방법 이 약은 대략 동일한 시간에 물과 함께 온전히 삼켜야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 만성 림프구성 백혈병(CLL) 만성 림프구성 백혈병 치료를 위한 이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 100mg(1정) 투여이며, 단독요법 또는 오비누투주맙과의 병용 요법으로 사용된다. 이 약은 약 12시간 간격으로 투여해야 한다. 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약의 투여는 계속되어야 한다. 오비누투주맙을 병용하는 경우, 이 약은 제 1주기에 시작하고(각 주기는 28일), 오비누투주맙은 제 2주기에 시작하여 총 6주기동안 투여한다. 같은 날 투여 시, 이 약을 오비누투주맙보다 먼저 투여한다. 투여 누락 환자가 3시간 이상 이 약의 복용을 잊은 경우, 계획된 다음 복용 시간에 해당 복용량을 투여한다. 누락된 투여량을 보충하기 위해 이 약을 추가로 복용해서는 안된다. 용량 조절 약물상호작용 강한 CYP3A4억제제/유도제 및 위산 감소제와의 병용 투여는 이 약의 노출을 증가 또는 감소시킬 수 있으므로 용량조절이 필요하다(사용상의 주의사항 '4. 상호작용'항 참조) 이상반응

Grade 3 이상의 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절 방법이 표 1에 나와 있다.

투약관련 Grade 3 이상의 비혈액학적 이상반응, 유의한 출혈이 있는 Grade 3의 혈소판감소증, Grade 4의 혈소판감소증 또는 7일 이상 지속되는 Grade 4의 호중구감소증이 발생하는 경우에는 이 약을 일시 중단해야 한다. 이상반응이 Grade 1 또는 베이스라인 수준으로 조절(회복)되면, 표 1에 권장된 바와 같이 이 약의 투여를 다시 시작한다(4. 상호작용 항 참고).

표 1. 이상반응에 대한 권장 용량 조절*

이상반응의 발생	용량 조절 (시작용량=100mg, 1일 2회 투여)
1차 및 2차	100mg을 1일 2회 재투여
3차	100mg을 1일 1회 재투여
4차	투여중단
* NCI CTCAE(National Cancer Institue Common terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03)에 따라 분류된 이상반응	

신장애 환자
경증 또는 중등증 신장애 환자(MDRD(Modification of diet in renal disease equation)로 추산한 eGFR이 30 mL/min/1.73㎡ 이상)에서 용량 조절은 권장되지 않는다.
중증 신장애 환자(eGFR 29 mL/min/1.73㎡ 미만) 또는 말기 신장질환 환자에서 이 약의 약동학 및 안전성은 연구되지 않았다.

간장애 환자
경증 또는 중등증 간장애 환자(Child-Pugh A, Child-Pugh B, 또는 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5~3배이고 AST는 임의의 수치)에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C 또는 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하고 AST는 임의의 수치)에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 중증 신장애 환자 및 말기 신장질환 환자(투여경험이 없음)
2) 중등증 또는 중증 심장병 환자(투여경험이 없음)

2. 이상반응
1) 다음과 같은 주요한 이상반응이 관찰되었다('3. 일반적 주의' 참조).
(1) 출혈
(2) 감염
(3) 혈구감소증
(4) 제2원발성 암
(5) 심방세동

2) 약물이상반응에 대한 전반적 요약

(1) 아칼라브루티닙을 단독으로 투여받은 1,040명의 혈액암 환자 통합 자료에서,

- 중증도에 관계없이 20% 이상 보고된 약물이상반응은 감염(66.7%), 두통(37.8%), 설사(36.7%), 멍(34.1%), 근골격 통증(33.1%), 오심(21.7%), 피로(21.3%), 기침(21%) 및 발진(20.3%)이었다.
- 5% 이상 보고된 Grade 3 이상의 약물이상반응은 감염(17.6%), 백혈구감소증(14.3%), 중성구감소증(14.2%) 및 빈혈(7.8%)이었다.
- 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 환자는 9.3%였으며, 투여 중단을 야기한 주요 이상반응은 폐렴, 혈소판 감소증 및 설사였다. 이상반응으로 인한 복용량 감소는 환자의 4.2%에서 보고되었으며, 투여 용량 감소를 야기한 주요 이상반응은 B형 간염 재활성화, 패혈증 및 설사였다.

(2) 아칼라브루티닙과 오비누투주맙을 병용투여한 223명의 만성 림프구성 백혈병(CLL) 환자에서

- 중증도에 관계없이 20% 이상 보고된 약물이상반응은 감염(74%), 근골격 통증(44.8%), 설사(43.9%), 두통(43%), 백혈구감소증(31.8%), 중성구감소증(31.8%), 기침(30.5%), 피로(30.5%), 관절통(26.9%), 오심(26.9%), 어지러움(23.8%) 및 변비(20.2%)였다.
- 5% 이상 보고된 Grade 3 이상의 약물이상반응은 백혈구감소증(30%), 중성구감소증(30%), 감염(21.5%), 혈소판감소증(9%) 및 빈혈(5.8%)이었다.
- 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 환자는 10.8% 였으며, 투여 중단을 야기한 주요 이상반응은 폐렴, 혈소판 감소증 및 설사였다. 이상반응으로 인한 복용량 감소는 환자의 6.7%에서 보고되었으며, 투여 용량 감소를 야기한 주요 이상반응은 중성구 감소증, 설사 및 구토였다.

3) 이상반응 표 목록

혈액암에 대한 치료로 아칼라브루티닙을 투여받은 환자의 임상 시험에서 보고된 약물이상반응은 다음과 같다. 통합 자료에서 아칼라브루티닙 투여기간의 중앙값은 26.2개월이었다. 약물이상반응을 MedDRA 기관계 분류에 따라 정리하였다. 각 기관계에서는 이상반응을 빈도별로 분류하여, 빈도가 높은 약물이상반응부터 MedDRA 용어로 기재하였다. 빈도는 CIOMS III에 따라 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (>1/100, <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100); 드물게 (≥1/10,000, <1/1000); 매우 드물게 발생 (<1/10,000); 빈도 불명(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

표 2. 아칼라브루티닙을 단독으로 투여받은 혈액암 환자에서 보고된 약물이상반응(n=1,040)

기관계 분류	약물이상반응	빈도	
		모든 등급	3등급 이상†
감염 및 기생충 감염	상기도 감염	매우 흔하게(22%)	0.8%
	부비동염	매우 흔하게(10.7%)	0.3%
	폐렴	흔하게(8.7%)	5.1%

	요로감염	흔하게(8.5%)	1.5%
	기관지염	흔하게(7.6%)	0.3%
	비인두염	흔하게(7.4%)	0%
	헤르페스 바이러스 감염	흔하게(5.9%)	0.7%
	아스페르길루스 감염	흔하지 않게(0.5%)	0.4%
	B형 간염 재활성화	흔하지 않게(0.1%)	0.1%
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물	제2 원발성암†	매우 흔하게(12.2%)	4.1%
	비흑색종 피부암†	흔하게(6.6%)	0.5%
	비흑색종 피부암을 제외한 제2 원발성암†	흔하게(6.5%)	3.8%
혈액 및 림프계 장애	중성구감소증	매우 흔하게(15.7%)	14.2%
	빈혈	매우 흔하게(13.8%)	7.8%
	혈소판감소증	흔하게(8.9%)	4.8%
	림프구감소증	흔하지 않게(0.3%)	0.2%
대사 및 영양 장애	종양 용해 증후군±	흔하지 않게(0.5%)	0.4%
신경계 장애	두통	매우 흔하게(37.8%)	1.1%
	어지러움	매우 흔하게(13.4%)	0.2%
심장 장애	심방 세동/조동†	흔하게(4.4%)	1.3%
혈관 장애	멍†	매우 흔하게(34.1%)	0%
	타박상	매우 흔하게(21.7%)	0%
	점상출혈	매우 흔하게(10.7%)	0%
	반상출혈	흔하게(6.3%)	0%
	출혈/혈종†	매우 흔하게(12.6%)	1.8%
	위장관출혈	흔하게(2.3%)	0.6%
	두개강내출혈	흔하게(1%)	0.5%
	비출혈	흔하게(7%)	0.3%
위장관 장애	설사	매우 흔하게(36.7%)	2.6%
	오심	매우 흔하게(21.7%)	1.2%
	변비	매우 흔하게(14.5%)	0.1%
	구토	매우 흔하게(13.3%)	0.9%
	복통†	매우 흔하게(12.5%)	1%
피부 및 피하조직 장애	발진†	매우 흔하게(20.3%)	0.6%
근골격 및 결합조직 장애	근골격 통증†	매우 흔하게(33.1%)	1.5%
	관절통	매우 흔하게(19.1%)	0.7%
전신 장애 및 투여 부위 상태	피로	매우 흔하게(21.3%)	1.7%
	무력증	흔하게(5.3%)	0.8%
임상 검사¶	헤모글로빈 감소§	매우 흔하게 (42.6%)	10.1%
	절대 중성구 수 감소§	매우 흔하게 (41.8%)	20.7%
	혈소판 감소§	매우 흔하게 (31.1%)	6.9%

* National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03에 따름.
† 다중 약물이상반응 용어 포함
± ASCEND 시험의 아칼라브루티닙 투여군에서 약물로 인한 종양 용해 증후군이 1건 관찰되었다.
§ 이상반응 보고가 아닌 실험실 검사 소견의 발생률
¶ CTCAE 등급 변화로 나타나는 시험 결과에 근거한 소견

표 3. 아칼라브루티닙과 오비누투주맙을 병용 투여받은 CCL 환자에서 보고된 약물이상반응(n=223)

기관계 분류	약물이상반응	빈도	
		모든 등급	3등급 이상†
감염 및 기생충 감염	상기도감염	매우 흔하게(31.4%)	1.8%

	부비동염	매우 흔하게(15.2%)	0.4%
	비인두염	매우 흔하게(13.5%)	0.4%
	요로감염	매우 흔하게(13%)	0.9%
	폐렴	매우 흔하게(10.8%)	5.4%
	기관지염	흔하게(9.9%)	0%
	헤르페스 감염†	흔하게(6.7%)	1.3%
	진행 다초점 백색질 뇌증	흔하지 않게(0.4%)	0.4%
	B형 간염 재활성화	흔하지 않게(0.9%)	0.1%
	아스페르길루스 감염†	매우 드물게(0%)	0%
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물	제2 원발성암†	매우 흔하게(13%)	4.0%
	비흑색종 피부암†	흔하게(7.6%)	0.4%
	비흑색종 피부암을 제외한 제2 원발성암†	흔하게(6.3%)	3.6%
혈액 및 림프계 장애	중성구감소증	매우 흔하게(31.8%)	30%
	혈소판감소증	매우 흔하게(13.9%)	9%
	빈혈	매우 흔하게(11.7%)	5.8%
	림프구감소증	흔하지 않게(0.4%)	0.4%
대사 및 영양 장애	종양 용해 증후군±	흔하지 않게(1.8%)	1.3%
신경계 장애	두통	매우 흔하게(43%)	0.9%
	어지러움	매우 흔하게(23.8%)	0%
심장 장애	심방 세동/조동†	흔하게(3.1%)	0.9%
혈관 장애	멍†	매우 흔하게(38.6%)	0%
	타박상	매우 흔하게(27.4%)	0%
	점상출혈	매우 흔하게(11.2%)	0%
	반상출혈	흔하게(3.1%)	0%
	출혈/혈종†	매우 흔하게(17.5%)	1.3%
	위장관출혈	흔하게(3.6%)	0.9%
	두개강내출혈	흔하게(0.9%)	0%
	비출혈	흔하게(8.5%)	0%
위장관 장애	설사	매우 흔하게(43.9%)	4.5%
	오심	매우 흔하게(26.9%)	0%
	변비	매우 흔하게(20.2%)	0%
	구토	매우 흔하게(19.3%)	0.9%
	복통†	매우 흔하게(14.8%)	1.3%
피부 및 피하조직 장애	발진†	매우 흔하게(30.9%)	1.8%
근골격 및 결합조직 장애	근골격 통증†	매우 흔하게(44.8%)	2.2%
	관절통	매우 흔하게(26.9%)	1.3%
전신 장애 및 투여 부위 상태	피로	매우 흔하게(30.5%)	1.8%
	무력증	흔하게(7.6%)	0.4%
임상 검사¶	절대 중성구 수 감소§	매우 흔하게(57.4%)	35%
	혈소판 감소§	매우 흔하게(46.2%)	10.8%
	헤모글로빈 감소§	매우 흔하게(43.9%)	9%

* National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03에 따름.
†다중 약물이상반응 용어 포함
± ASCEND 시험의 아칼라브루티닙 투여군에서 약물로 인한 종양 용해 증후군이 1건 관찰되었다.
§ 이상반응 보고가 아닌 실험실 검사 소견의 발생률
¶ CTCAE 등급 변화로 나타나는 시험 결과에 근거한 소견

3. 일반적 주의

1) 출혈
아칼라브루티닙을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 혈소판 감소증 유무와 관계없이, 중추신경계 및 위장관계 출혈을 포함하는 중대한 출혈 사건이 발생하였다.
출혈 사건의 기전은 잘 확립되어 있지 않다.
항혈전제를 투여한 환자들은 출혈 위험이 증가할 수 있다. 항혈전제 사용에 주의하며, 항혈전제를 반드시 병용해야 하는 경우에는 출혈 징후에 대한 추가 모니터링을 고려한다. 와파린이나 다른 비타민 K 저해제는 이 약과 병용하지 않는다.
수술 전후 3일 이상 이 약을 중단하는 것의 유익성/위해성을 고려한다.

2) 감염
아칼라브루티닙을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 치명적 사건을 포함하는 중대한 감염이 발생하였다. 이는 3등급 이상의 중성구감소증이 없는 환자에서 현저하게 발생하였고(중성구감소성 감염은 전체 환자의 1.9%에서 보고됨), B형 간염 바이러스, 헤르페스 조스터 바이러스의 재활성화, 아스페르길루스증, 진행 다초점 백색질 뇌증(progressive multifocal leukoenephalopathy; PML) 등을 포함한다.
기회 감염의 위험이 높은 환자에 대한 예방을 고려하도록 하며, 감염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고, 적절한 의학적 치료를 한다.
이 약으로 치료를 시작하기 전에 B형 간염 바이러스(HBV) 상태를 평가하여야 한다. HBV 감염 검사에서 양성인 환자는 B형 간염 치료 전문가와 상담이 권장된다. 환자가 B형 간염 혈청 검사에서 양성인 경우, 치료를 시작하기 전에 간 질환 전문가와 상담해야 하고, B형 간염 재활성화를 막기 위해 환자는 지역 의료기준에 따라 모니터링 및 관리되어야 한다.
신경학적, 인지적 또는 행동학적 증상이나 징후가 새롭게 나타나거나 악화되는 환자에 대해서는 PML의 가능성을 고려한다. PML이 의심되는 경우에는 이 약의 투여를 일시 중단하고 적절한 진단평가를 실시한다.

3) 혈구 감소증
아칼라브루티닙을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 3등급 이상의 혈구 감소증이 발생하였으므로, 전체 혈구 수를 정기적으로 모니터링하고 필요시 용법용량에 따라 용량 감량, 일시 중단 또는 투여 중단한다.

4) 제2 원발성 암
아칼라브루티닙을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 피부암 및 비피부암을 포함하는 2차 원발성 암이 발생하였다. 피부암이 가장 흔하게 보고되었다. 환자의 피부암 형태에 대해 모니터링하고 필요시 햇빛에 노출되지 않도록한다.

5) 심방 세동
아칼라브루티닙을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 심방세동/조동이 보고되었다. 심방 세동 및 심방 조동의 증상(두근거림, 어지러움, 실신, 흉통, 호흡곤란 등)을 모니터링하고 심전도를 적절히 확보한다.

이 약 복용 중 심방세동이 발생한 환자에 대해서는 혈전색전증의 위험인자를 면밀히 조사하도록 하며, 고위험 환자에 대해서는 잘 조절된 항응고제 사용과 이 약을 대체할 수 있는 치료법을 고려한다.

4. 상호작용

아칼라브루티닙과 활성대사체는 CYP3A4에 의해 일차적으로 대사되고, P-gp과 BCRP의 기질이다.

1) 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 약물

(1) CYP3A/P-gp억제제

건강한 성인(N=17)에게 아칼라브루티닙을 강한 CYP3A/P-gp 억제제(이트라코나졸 200 mg을 5일간 1일 1회 투여)와 병용투여하였을 때, 아칼라브루티닙의 Cmax 및 AUC가 단독투여에 비하여 각각 3.7배 및 5.1배 증가되었다.

강한 CYP3A/P-gp 억제제(케토코나졸, 코니밥탄, 클래리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 리토나비르, 텔라프레비르, 포사코나졸, 보리코나졸 등)와의 병용 투여는 피한다. 강한 CYP3A/P-gp 억제제를 단기간 투여하여야 하는 경우에는 이 약을 일시 중단한다.

CYP3A 억제제와 병용투여하는 경우에는 이상반응에 대한 면밀한 모니터링을 실시한다.

2) 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 약물

(1) CYP3A 유도제

건강한 성인(N=24)에게 아칼라브루티닙을 강한 CYP3A 유도제(리팜피신 600 mg을 9일간 1일 1회 투여)와 병용투여하였을 때, 아칼라브루티닙의 Cmax 및 AUC가 단독투여에 비하여 각각 68% 및 77% 감소되었다.

강한 CYP3A 유도제(페니토인, 리팜피신, 카르바마제핀 등) 및 아칼라브루티닙의 혈중 농도를 예상치 못하게 감소시킬 수 있는 세인트존스워트와의 병용투여는 피한다.

(2) 위산 감소제

아칼라브루티닙 100mg 정제를 프로톤 펌프 억제제(라베프라졸 20mg 1일 2회 3일간)와 함께 사용했을 때 약동학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 이 약은 위산 감소제(프로톤 펌프 억제제, H2 수용체 길항제, 제산제)와 병용투여할 수 있다.

3) 이 약으로 인하여 혈중 농도가 변화할 수 있는 약물

(1) CYP3A 기질

In vitro 자료에 따르면 아칼라브루티닙이 CYP3A4 억제제로 작용할 가능성을 배재할 수 없다. 아칼라브루티닙은 CYP3A4 기질인 약물의 노출을 증가시킬 수 있으므로, 치료역이 좁은 CYP3A4의 기질(사이클로스포린, 에르고타민, 피모자이드 등)과 병용투여할 때에는 주의한다.

(2) CYP1A2 기질

In vitro 자료에 따르면 이 약은 CYP1A2를 유도한다. 이 약과 병용투여시 CYP1A2 기질인 약물(테오필린, 카페인 등)의 노출이 감소할 수 있다.

(3) 아칼라브루티닙 및 활성대사체(ACP-5862)의 약물수송시스템에 대한 영향
이 약은 장 BCRP를 억제하여 병용 투여된 BCRP 기질(메토트렉세이트 등)의 노출을 증가시킬 수 있다. 위장관에서의 상호작용 가능성을 최소화하기 위해 메토트렉세이트와 같은 치료역이 좁은 경구 BCRP 기질은 이 약과 6시간 간격을 두고 투여한다.
활성대사체인 ACP-5862는 MATE1을 억제하여 병용 투여된 MATE1 기질(메트포르민 등)의 노출을 증가시킬 수 있다. MATE1에 의해 소실되는 메트포르민과 같은 약물을 병용투여하는 경우에는 노출이 증가하여 내약성에 변화가 생기는지 여부를 모니터링한다.

표 4. CYP3A 억제제/유도제

	병용 투여 약물	이 약의 권장 사용
CYP3A 억제제	강한 CYP3A 억제제	병용투여를 피한다. 강한 CYP3A 저해제를 단기간(7 일 이내) 사용하여야 하는 경우에는 이 약을 일시중단한다.
	중등도 CYP3A 억제제	중등도 CYP3A 저해제를 병용투여하는 경우에는 이상반응을 면밀히 모니터링한다.
	약한 CYP3A 억제제	용량조절은 필요하지 않다.
CYP3A 유도제	강한 CYP3A 유도제	병용을 피한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신
이 약은 임신 중 사용해서는 안되며, 가임 여성에게는 이 약을 투여하는 동안 피임하도록 교육한다.
임부에서 이 약의 사용경험은 충분하지 않다.
동물실험 결과를 바탕으로 유추할 때, 임신 중 이 약을 복용하는 것은 태아에게 위해를 가할 수 있다. 랫드에서 난산이, 토끼에서 태아 성장 감소가 관찰되었다.

2) 수유부
이 약이 사람에서 유즙으로 이행되는지 여부는 확인되지 않았고, 이 약이 수유를 받는 영아 또는 유즙 생산에 미치는 영향에 관련된 자료는 없다.
랫드를 이용한 동물실험에서 아칼라브루티닙 및 활성 대사체가 랫드의 유즙에서 확인되었다.
젖먹이 아기에 대한 위해성을 배제할 수 없으므로, 수유부는 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 2일간 수유를 중지한다.

3) 수태능
이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 랫드를 이용한 비임상시험에서 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.
아칼라브루티닙을 단독 투여받은 혈액암 환자(1,040명) 중 41%는 65세 이상 75세 미만이었고, 22%는 75세 이상이었다. 아칼라브루티닙을 오비누투주맙과 병용요법으로 투여받은 CLL 환자(223명) 중 47%는 65세 이상 75세 미만이었고, 26%는 75세 이상이었다.
65세 이상 환자와 65세 미만 환자에서 임상적으로 의미 있는 안전성 또는 유효성 차이는 관찰되지 않았다.

8. 과량투여

아칼라브루티닙의 과량투여에 대한 특별한 치료는 없으며, 과량 투여의 증상은 확립되지 않았다. 과량 투여 발생시, 환자의 이상반응 징후 또는 증상을 면밀히 모니터링하고, 적절한 대증 치료를 실시한다.

9. 운전 및 기계 사용시 주의사항

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향이 없거나 미미하다. 하지만, 아칼라브루티닙 투여 중 피로 및 현기증이 보고되었고, 이러한 증상들을 나타내는 환자는 운전 또는 기계 사용시 주의해야 한다. 이러한 증상이 나타나는 경우에는 증상이 사라질 때까지 운전이나 기계 조작은 피한다.

10. 보관 및 취급상 주의사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 습기로부터의 보호를 위해 원래의 용기에 보관하도록 한다.

11. 전문가용 정보

1) 약리작용

아칼라브루티닙은 BTK(Bruton tyrosine kinase)의 선택적 저해제이다. BTK는 B 세포 항원 수용체(BCR) 및 사이토카인 수용체 경로의 신호전달 분자이다. B 세포에서, BTK 신호전달은 B 세포 생존 및 증식의 결과를 나타내며, 세포 부착, 이동 및 주화성에 필요하다.
아칼라브루티닙 및 그 활성 대사체(ACP-5862)는 BTK 활성 부위의 시스테인 잔기와 공유결합을 형성하여, 표적 외 상호작용이 경미한 가운데 BTK의 비가역적 비활성화를 유도한다.

(1) 약력학적 작용

100mg을 1일 2회 투여한 B세포 암 환자에서, 말초 혈액 내 정상 상태 BTK 점유 중앙값 ≥ 95%는 12시간 동안 유지되었고, 그 결과 권장 투여 간격 동안 BTK의 비활성화를 나타내었다.

(2) 심장 전기생리학

위약과 활성대조약을 포함하는 QT 정밀평가 시험(thorough QT study)에서 최대 권장 용량의 4배 용량까지 투여하였을 때, 임상적으로 의미 있는 QT/QTc 간격 연장이 관찰되지 않았다(예. 10 ms 이하).

2) 약동학적 정보

아칼라브루티닙 및 그 활성 대사체, ACP-5862의 약동학은 건강한 시험대상자 및 B세포 암 환자에서 연구되었다. 아칼라브루티닙은 용량 비례성을 나타내며, 아칼라브루티닙 및 ACP-5862는 용량 범위 75-250mg에서 거의 선형의 동태를 나타낸다. 집단 PK 모델링 결과, 아칼라브루티닙 및 ACP-5862의 PK는 다양한 B세포 암 환자에서 유의하게 다르지 않음을 제시한다. B세포 암 환자(CLL 포함)에서 권장 용량인 100mg을 1일 2회 투여 시, 정상상태에서 아칼라브루티닙의 AUC24hr 및 Cmax의 기하 평균은 각각 1,679 ng·h/mL 및 438 ng/mL였고, ACP-5862는 각각 4,166 ng·h/mL 및 446 ng/mL였다. 이 약은 칼퀀스 캡슐과 생물학적 동등성이 입증되었다.

(1) 흡수

칼퀀스정100밀리그램 1정을 단회 경구 투여 시, 최고 혈중 농도 도달 시간(Tmax)의 중앙값은 아칼라브루티닙 0.5(0.2, 3.0)시간, ACP-5862 0.75(0.5, 4.0)시간이었다. 이 약의 절대 생체 이용률은 25%였다.

음식물의 영향

건강한 시험대상자에게 고지방, 고열량식(약 918 칼로리, 탄수화물 59 g, 지방 59 g, 단백질 39 g)과 함께 칼퀀스정100밀리그램 1정을 단회 투여하고 공복 상태 투여와 비교하였을 때, AUC 평균은 비슷하였고, Cmax는 54%까지 감소하였으며, Tmax는 1-2시간 지연되었다.

(2) 분포

인체 혈장 단백질에 대한 가역적 결합은 아칼라브루티닙 97.5%였고, ACP-5862에 대해 98.6%였다. In vitro 평균 혈액-혈장 비는 아칼라브루티닙에 대해 0.8이었고, ACP-5862에 대해 0.7이었다. 평균 정상 상태 분포 용적(Vss)은 아칼라브루티닙에 대해 약 34L였다.

(3) 대사

In vitro에서, 아칼라브루티닙은 주로 CYP3A 효소에 의해 대사되며, 경미하게 글루타티온 포합 및 아마이드 가수분해로 대사된다. ACP-5862는 혈장 내 주요 대사체로 확인되었으며, 기하 평균 노출은(AUC) 아칼라브루티닙의 노출에 비해 약 2-3배 더 높았다. ACP-5862는 BTK 억제와 관련하여 아칼라브루티닙에 비해 약 50% 더 낮은 효력을 나타낸다.

In vitro시험 결과, 아칼라브루티닙은 임상농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, 및 UGT2B7을 억제하지 않으며, 이 효소들의 기질에 영향을 주지 않는다.

In vitro시험 결과, ACP-5862은 임상농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1, 및 UGT2B7를 억제하지 않으며, 이 효소들의 기질

에 영향을 주지 않는다.

수송 단백질과의 상호작용
In vitro에서, 아칼라브루티닙 및 그 활성 대사체(ACP-5862)는 P-당단백질 (P-gp) 및 유방암 내성 단백질(BCRP)의 기질이다.
아칼라브루티닙은 in vitro에서 신장 흡수 수송체 OAT1, OAT3, OCT2, 또는 간 수송체 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이 아니다. ACP-5862는 OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질이 아니다.
아칼라브루티닙 및 ACP-5862는 임상적으로 의미 있는 농도에서 P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, 및 MATE2-K를 억제하지 않는다.
임상적으로 의미 있는 농도에서 아칼라브루티닙은 장 BCRP 기질을 억제할 수 있지만, ACP-5862는 MATE1을 억제할 수 있다. 임상적으로 의미 있는 농도에서 아칼라브루티닙은 MATE1을 억제하지 않는 반면, ACP-5862는 BCRP를 억제하지 않는다.

(4) 배설
칼퀀스정100밀리그램 1정을 단회 경구 투여 시, 아칼라브루티닙의 평균 말단 소실 반감기(t1/2)는 1.4시간, 활성 대사체 ACP-5862의 반감기는 6.6시간이었다.
B 세포 암환자에서 평균 겉보기 경구 청소율(CL/F)은 아칼라브루티닙의 경우 134 L/hr, ACP-5862의 경우 22 L/hr였다.
건강한 시험대상자에서 방사선 표지된 [14C]-아칼라브루티닙 100 mg을 단회 투여시, 용량의 84%는 대변으로 회수되었고 12%는 소변으로 회수되었으며, 용량의 2% 미만이 미변화체로 배설되었다.

(5) 특수 집단
집단 PK 분석에 근거할 때, 연령(18세 초과), 성별, 인종(코카시안, 아프리카계 미국인) 및 체중은 아칼라브루티닙 및 그 활성 대사체인 ACP-5862의 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 보이지 않았다.

신장애 환자
아칼라브루티닙은 경미한 신장 배설을 나타낸다. 신장애 환자에 대한 약동학 시험은 실시되지 않았다.
집단 PK 분석에 근거할 때, 경증의 신장애 환자 408명(MDRD에 의해 평가된 eGFR 60 - 89 mL/min/1.73m2), 중등증의 신장애 환자 109명(eGFR 30 - 59 mL/min/1.73m2)에서 정상 신기능을 가진 192명의 환자에 비해(eGFR 90 mL/min/1.73m2 이상) 임상적으로 의미 있는 약동학 차이는 관찰되지 않았다.
아칼라브루티닙의 약동학은 중증 신장애 환자(eGFR 29 mL/min/1.73m2 미만) 또는 투석을 요하는 신장애 환자들에서 확인되지 않았다.
혈중 크레아티닌 수치가 기관 정상 상한치의 2.5배 이상인 환자들은 임상 시험에 포함되지 않았다.

간장애 환자
아칼라브루티닙은 간에서 대사된다.
간장애 환자를 대상으로 한 약동학시험에서 경증 간장애 환자(Child-Pugh A, n=6), 중등증 간장애 환자(Child-Pugh B, n=6), 중증 간장애 환자(Child-Pugh C, n=8)의 아칼라브루티닙의 노출(AUC)은 정상 간기능을 가진 시험대상자(n=6) 대비 각각 1.9배, 1.5배 및 5.3배로 증가하였다.
집단 PK 분석에 근거하였을 때, 경증(n=79) 또는 중등증(n=6) 간장애 시험대상자(총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5-3배, AST는 임의의 수치)에서 정상 간기능을 가진 시험대상자(총 빌리루빈 및 AST가 정상 상한치 범위에 속함, n=651)에 비해 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보
이전에 치료 경험이 없는 CLL 환자
이전에 치료 경험이 없는 CLL 환자에 대한 칼퀀스 캡슐의 안전성 및 유효성은 535명의 환자에 대한 무작위 배정, 다기관, 공개, 제 3상 임상시험(ELEVATE-TN)에서 평가되었다. 이 시험에서 환자들은 아칼라브루티닙과 오비누투주맙, 아칼라브루티닙 단독 또는 오비누투주맙과 클로람부실을 투여 받았다. 65세 이상 또는 동반 질환이 있는 18-65세 환자들이 이 시험(ELEVATE-TN)에 포함되었고, 27.9%의 환자는 CrCl가 60 mL/min 미만이었다. 이 시험에서 항혈소판제 사용은 허용되었으나, 와파린이나 비타민 K 길항제와 같은 항응고제가 요구되는 환자는 제외되었다.
시험대상자들은 다음 3가지 치료군에 1:1:1로 무작위 배정되었다.
•아칼라브루티닙과 오비누투주맙(Calquence+G): 아칼라브루티닙 100 mg을 제 1주기의 제 1일부터 시작하여 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성 발생시까지 1일 2회 투여하였다. 오비누투주맙은 제 2주기의 제 1일부터 시작하여 최대 6 주기 동안 투여하였다. 오비누투주맙 1,000 mg은 제 2주기의 제 1일과 2일 (제 1일에 100 mg, 제 2일에 900 mg), 8일과 15일에 투여하였고, 이후 제 3주기부터 제 7주기까지 제 1일에 1,000mg을 투여하였다. 각 주기는 28일이었다.
•아칼라브루티닙 단독 요법: 아칼라브루티닙 100 mg을 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성 발생까지 1일 2회 투여되었다.
•오비누투주맙과 클로람부실(GClb): 오비누투주맙과 클로람부실은 최대 6주기 동안 투여되었다. 오비누투주맙 1,000 mg은 제 1주기의 제 1일과 2일(제 1일에 100mg 및 제 2일에 900mg) 그리고 제 8일과 15일에 투여한 후, 제 2주기부터 제 6주기까지 제 1일에 1,000mg을 투여하였다. 클로람부실 0.5 mg/kg은 제 1주기부터 제 6주기까지 제 1일과 15일에 투여하였다. 각 주기는 28일이었다.
1차 평가변수는 오비누투주맙과 클로람부실(GClb) 투여군 대비 아칼라브루티닙과 오비누투주맙(Calquence+G) 투여군의 무진행 생존(PFS)으로, 무진행 생존은 투여와 관련된 림프구증가증에 대한 규명이 포함된 IWCLL(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia) 2008 기준에 따라 독립적 심사 위원회(IRC)에 의해 평가되었다(Cheson 2012).

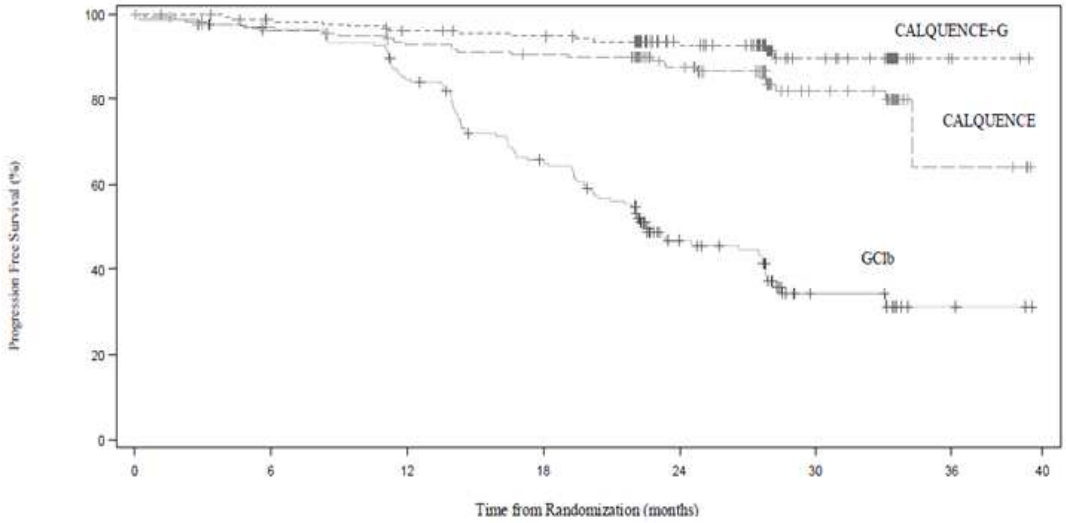
추적관찰 중앙값 28.3개월 시점에서, IRC에 의한 PFS는 아칼라브루티닙과 오비누투주맙(Calquence+G) 투여군에서 오비누투주맙과 클로람부실(GClb) 투여군에 비해 질병 진행 또는 사망 위험을 90% 감소시켜 통계적 유의성을 보였다. 유효성 결과는 표 5에, PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 그림 1에 나타내었다.

표 5. CLL 환자들에서 유효성 결과(ELEVATE-TN)

	아칼라브루티닙 + 오비누투주맙 N=179	아칼라브루티닙 단독 요법 N=179	오비누투주맙 + 클로람부실 N=177
무진행 생존*			
사건 수 (%)	14 (7.8%)	26 (14.5%)	93 (52.5%)
PD, n (%)	9 (5%)	20 (11.2%)	82 (46.3%)
사망 (%)	5 (2.8%)	6 (3.4%)	11 (6.2%)
중앙값(95% CI), 개월	NR	NR (34.2, NR)	22.6 (20.2, 27.6)
HR† (95% CI)	0.10 (0.06, 0.17)	0.20 (0.13, 0.30)	-
P-값	< 0.0001	< 0.0001	-
24 개월 추정치, % (95% CI)	92.7 (87.4, 95.8)	87.3 (80.9, 91.7)	46.7 (38.5, 54.6)
전체 생존 [a]			
사망 (%)	9 (5)	11 (6.1)	17 (9.6)
HR† (95% CI)	0.47 (0.21, 1.06)	0.60 (0.28, 1.27)	-
전체 반응률* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95% CI)	168 (93.9) (89.3, 96.5)	153 (85.5) (79.6, 89.9)	139 (78.5) (71.9, 83.9)
P-값	< 0.0001	0.0763	-
CR, n (%)	23 (12.8)	1 (0.6)	8 (4.5)
CRi, n (%)	1 (0.6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)
PR, n (%)	143 (79.9)	150 (83.8)	128 (72.3)

CI=confidence interval(신뢰 구간); HR=hazard ratio(위험비); NR=not reached(도달되지 않음); CR=complete response(완전 반응); CRi=complete response with incomplete blood count recovery(불완전 혈구 회복의 완전 반응); nPR=nodular partial response(결절 부분 반응); PR=partial response(부분 반응); PRL=PR with lymphocytosis(림프구 증가증이 있는 PR); SD=stable disease(안정 병변); PD=progressive disease(진행 병변)
* IRC 평가에 따름
†층화된 Cox-비례 위험 모델에 근거함
[a] OS 중간값은 모든 군에서 도출하지 못함

그림 1. CLL 환자들에서 독립 심사 위원회 평가 PFS의 Kaplan-Meier 곡선 (ELEVATE-TN) (ITT 집단)



Number of patients at risk														
Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
CALQUENCE	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
CALQUENCE+G	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
GCIb	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

아칼라브루티닙을 오비누투주맙과 병용하거나 병용하지 않았을 때의 PFS 결과는 고위험 특성을 포함한 하위군들 간에 일치하였다. 고위험 CLL 집단에서(17p 결실, 11q 결실, TP53 돌연변이 및 돌연변이가 없는 IGHV), 아칼라브루티닙을 오비누투주맙과 병용하거나 병용하지 않았을 때와 오비누투주맙과 클로람부실의 병용을 비교한 PFS의 HR은 각각 0.08 [95% CI (0.04, 0.15)] 및 0.13 [95% CI (0.08, 0.21)]이었다.

이전에 한 가지 이상 치료를 받은 CLL 환자

재발성 또는 불응성 만성 림프구성 백혈병 (CLL)에서 칼퀀스 캡슐의 안전성과 유효성은 이전에 한 가지 이상 치료(BCL-2 억제제 또는 B세포 수용체 억제제 제외)를 받은 환자 310명에 대한 무작위배정, 다기관, 공개, 제 3상 시험 (ASCEND)에서 평가되었다. 이 시험에서 환자들은 아칼라브루티닙 단독요법 또는 두 가지 병용요법(이델라리십과 리툭시맙 병용요법 또는 벤다무스틴과 리툭시맙 병용요법) 중 연구자가 선택한 요법으로 치료받았다. 이 시험에서 환자들은 항혈전제의 투여가 허용되었다. 와파린 또는 동등한 비타민 K 길항제에 의한 항응고요법이 요구되는 환자는 제외되었다.

환자들은 다음과 같은 치료를 받도록 1:1의 비로 무작위 배정되었다:

- 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 아칼라브루티닙 100 mg 1일 2회 투여, 또는
- 연구자가 선택한 요법:
  - 이델라리십 150 mg 1일 2회 + Cycle 1의 Day 1에 리툭시맙 375 mg/m2을 정맥 점적주입한 후, 500 mg/m2 용량으로 2주마다 총 4회 정맥 점적주입하고, 이후에는 4주마다 총 3회 점적주입 (총 8회 투여)
  - 벤다무스틴 70 mg/m2 (각 28일 주기의 Day 1과 Day 2에 투여) + 최대 6주기 동안 각

28일 주기의 Day 1에 리툭시맙 (375 mg/m2/500 mg/m2) 투여

환자들은 17p 결실 돌연변이 상태 (돌연변이 있음 vs 없음), ECOG 신체활동도 (0 또는 1 vs 2) 및 이전의 치료 횟수 (1 ~ 3 vs ≥ 4)에 따라 층화하였다. 질병 진행이 확인된 후, 연구자가 선택한 요법인 이델라리십과 리툭시맙 또는 벤다무스틴과 리툭시맙에 무작위배정된 환자 35명이 칼퀀스 요법으로 전환하였다. 표 6 에는 시험 모집단의 베이스라인 인구통계학적 특성과 질병 특성이 요약되어 있다.

표 6. CLL 환자의 베이스라인 환자 특성(ASCEND)

특성	아칼라브루티닙 단독요법 N=155	연구자가 선택한 요법, 이델라리십 + 리툭시맙 또는 벤다무스틴 + 리툭시맙 N=155
연령, 세; 중앙값 (범위)	68 (32-89)	67 (34-90)
남성; %	69.7	64.5
백인; %	93.5	91.0
ECOG 신체활동도; %		
0	37.4	35.5
1	50.3	51.0
2	12.3	13.5
중앙값 진단 후 경과기간 (개월)	85.3	79.0
≥ 5 cm 크기의 결절이 있는 거대 종양(bulky disease); %	49.0	48.4
중앙값 과거 CLL 치료 횟수 (범위)	1 (1-8)	2 (1-10)
과거 CLL 치료 횟수; %		
1	52.9	43.2
2	25.8	29.7
3	11.0	15.5
≥ 4	10.3	11.6
세포유전학적 특성/FISH 범주; %		
17p 결실	18.1	13.5
11q 결실	25.2	28.4
TP53 돌연변이	25.2	21.9
돌연변이가 없는 IGHV	76.1	80.6
복잡한 핵형 (염색체 이상 ≥3개)	32.3	29.7
Rai 병기; %		
0	1.3	2.6
I	25.2	20.6
II	31.6	34.8
III	13.5	11.6
IV	28.4	29.7

1차 평가변수는 대조군(두 가지 병용요법 투여군) 대비 아칼라브루티닙 단독투여군의 무진행 생존(PFS)으로, 무진행 생존은 투여와 관련된 림프구 증가증에 대한 규명이 포함된 IWCLL 2008 기준에 따라 독립적 심사 위원회(IRC)에 의해 평가되었다(Cheson 2012). 추적관찰 중앙값 16.1개월 시점에서, PFS는 아칼라브루티닙 단독투여군에서 대조군에 비해 질병 진행 또는 사망 위험을 69% 감소시켜 통계적 유의성을 보였다. 유효성 결과는 표 7에, PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 그림 2에 나타내었다.

표 7. CLL 환자의 IRC 평가에 근거한 유효성 결과 (ASCEND)

특성	아칼라브루티닙 단독요법 N=155	연구자가 선택한 요법, 이델라리십 + 리툭시맙 또는 벤다무스틴 + 리툭시맙 N=155
무진행 생존기간*		
사건 수 (%)	27 (17.4)	68 (43.9)
PD, n (%)	19 (12.3)	59 (38.1)
사망 사건 (%)	8 (5.2)	9 (5.8)
중앙값 (95% CI), 개월	NR	16.5 (14.0, 17.1)
HR† (95% CI)	0.31 (0.20, 0.49)	
P-값	< 0.0001	
15 개월 추정치, % (95% CI)	82.6 (75.0, 88.1)	54.9 (45.4, 63.5)
전체 생존기간a		
사망 사건 (%)	15 (9.7)	18(11.6)
위험비 (95% CI) †	0.84 (0.42, 1.66)	-
최적의 전반적인 반응률* (CR + Cri + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95% CI)	126 (81.3) (74.4, 86.6)	117 (75.5) (68.1, 81.6)
P-값	0.2248	-
CR, n (%)	0	2 (1.3)
PR, n (%)	126 (81.3)	115 (74.2)
반응지속기간 (DoR)		
중앙값 (95% CI), 개월	NR	13.6 (11.9,NR)

CI=confidence interval(신뢰구간); HR=hazard ratio(위험비); NR=not reached(도달되지 않음); CR=complete response(완전반응); Cri=complete response with incomplete blood count recovery(불완전한 혈구수 회복이 동반된 완전반응); nPR=nodular partial response(결절 부분반응); PR=partial response(부분반응); PD=progressive disease(질병진행)

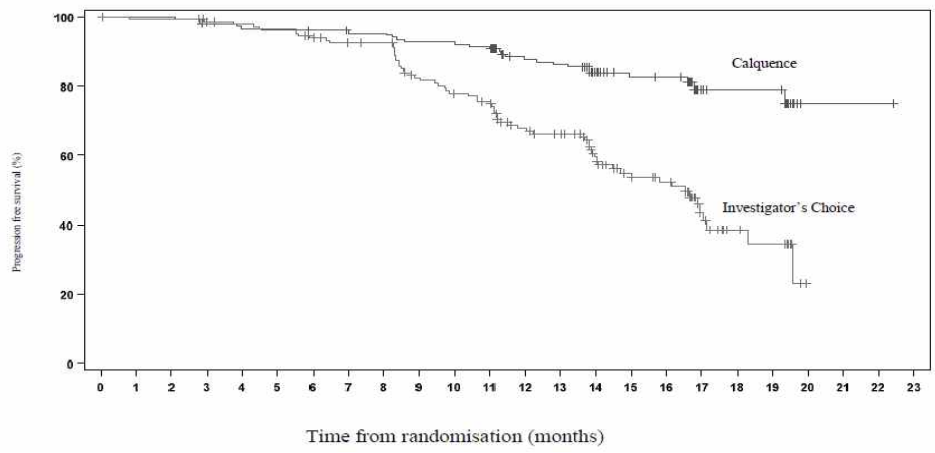
* IRC 평가에 따름

a 중앙값 OS는 두 치료군 모두에서 도달되지 않음. OS에 대해 P<0.6089.

** Cri 및 nPR의 값은 0이다.

† 층화한 콕스비례위험모형에 근거함

그림 2. CLL 환자들에서 독립 심사 위원회 평가 PFS의 Kaplan-Meier 곡선 (ASCEND) (ITT 집단)



Number of patients at risk																								
Month	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Investigator's Choice	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

아칼라브루티닙을 단독투여했을 때의 PFS 결과는 고위험 요소를 포함한 하위군에서 일관성 있었다. 고위험 CLL 인구집단 (17p 결실, 11q 결실, TP53 돌연변이 및 돌연변이가 없는 IGHV)에서, PFS HR은 0.25 [95% CI (0.16, 0.38)]였다.

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

아칼라브루티닙에 대한 발암성 시험은 실시되지 않았다.

(2) 돌연변이원성

이 약은 복귀돌연변이시험, in vitro 염색체이상시험 또는 in vivo 마우스 소핵시험의 유전독성시험 결과, 변이원성이 나타나지 않았다.

(3) 반복투여독성

랫드에 대한 반복투여독성시험 결과, 췌장에서 최소(minimal) 내지 경미한(mild) 현미경학적 소견(출혈/색소/염증/섬유화)이 모든 용량에서 관찰되었다. 6개월 반복투여독성시험에서 무독성량(NOAEL; No-observed adverse efffect level)은 30 mg/kg/day였고, 최소(minimal) 내지 경미한(mild) 신장 소견(세뇨관 호염기구, 세뇨관 신생, 염증)이 관찰되었다. NOAEL에서의 노출(AUC)은 수컷 및 암컷에서 각각 임상 노출(100mg, BID 투여)의 0.6배 및 1배였다. 최저유해용량(LOAEL; lowest adverse observed effct level)은 100 mg/kg/day로, 해당 용량에서 가역적인 신장(중간의(moderate) 세뇨관 퇴행) 및 간(hepatocyte necrosis) 독성이 관찰되었고, 해당 용량에서의 노출도는 임상 노출의 4.2배였다.

개에 대한 9개월 반복투여독성시험에서 NOAEL은 10 mg/kg/day로, 해당 용량에서의 노출도는 임상 노출의 3배였다. 신장에서 세뇨관 퇴행이, 비장 중량 감소, 적혈구 중량 감소 및 ALT와 ALP의 감소가 30 mg/kg/day(임상 노출의 9배 노출)에서 관찰되었다.

심장 독성이 최대내성용량(MTD; Maximum tolerated dose) 이상의 용량군을 투여받고 시험기간 중 사망한 랫드(심근 출혈, 염증, 괴사) 및 개(혈관주위/혈관 염증)에서 관찰되었다. 해당 용량에서 노출도는 랫드 및 개에서 각각 임상용량 대비 6.8배 및 25배였다. 심장독성의 가역성 여부는 평가되지 못했다.

(4) 생식 독성

권장 용량에서의 인체 노출 AUC의 각각 10배 노출에서 수컷 또는 9배 노출에서 암컷 랫드의 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

임신한 랫드에 대한 배태자 시험에서 임상 노출의 약 9배 노출까지 배태자 발달 및 생존에 미치는 영향은 없었고, 임상 노출의 2.3배를 초과하는 노출에서 난산(연장된/어려운 분만)이 관찰되었다.

태자의 혈장에서 아칼라브루티닙과 그 활성 대사체의 존재가 확인되었고, 수유 중인 모체의

모유에서도 아칼라브루티닙과 그 활성 대사체의 존재가 확인되었다. 임신한 토끼에 대한 배태자 시험에서, 임상 노출의 2.4배 이상에서 태자의 체중감소 및 골화 지연이 관찰되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

(전공정제조자), AstraZeneca AB, Gartunavagen, Sodertalje, 152 57, Sweden

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 아칼라브루티닙말레산염수화물
- 등록번호 : 수248-19-ND
- 제조소 명칭 및 소재지 : (명칭) Dottikon Exclusive Synthesis AG
  (소재지) Hembrunnstrasse 17, 5605 Dottikon, Switzerland

1.4 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「신약 등의 재심사 기준」제6조

- 재심사 기간 : 2023.12.00. ~ 2027.9.12.(6년 잔여)

○ **(위해성 관리계획)** 「**의약품의 품목허가·신고·심사 규정**」제27조제8항에 따른 위해성 관리계획 제출 <붙임 2 참조>

○ **(기타)** 특허관계 3번

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2022.12.20.	-	-	-	-
보완요청 일자	(1차)202303.15. (2차)2023.11.06.	(1차)202303.15. (2차)2023.11.06.	(1차)202303.15. (2차)2023.11.06.	(1차)2023.07.17.	(1차)202303.15.
보완접수 일자	(1차)2023.09.12. (2차)2023.11.16.	(1차)2023.09.12. (2차)2023.11.16.	(1차)2023.09.12. (2차)2023.11.16.	(1차)2023.11.14.	(1차)2023.09.12.
최종처리 일자	2023.12.	2023.12.13.	2023.12.13.	2023.12.19.	2023.10.24.

[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

Ⅱ. 자료제출의약품, 1.새로운 염, 7. 새로운 제형(동일투여경로)

제출자료 / 구분	자료번호																																						
	1	2															3				4									5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
Ⅱ.자료제출의약품																																						
1.새로운염(이성체 등)을 유효성분으로 함유한 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	×	△	△	○	○	○	○	×	×	×	○	×	△	×	×	×	×	△	△	△	△	△	△	○	×	○	○	
7. 새로운 제형 (동일투여경로)	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	×	×	×	×	△	△	×	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	X	X	X	X	X	X	X	○	○	X	○	○		
면제사유	* 동 고시 제28조제5항 및 제6항에 따라 제출된 자료로 갈음																																				

○ 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

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동규정 제28조 5항의 규정에 따라 제출한 임상약리시험자료가 핵심임상시험자료로 인정 가능함

- 신청품목은 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제28조제5항 및 제6항에 따라 한국아스트라제네카㈜의 칼퀀스 캡슐100밀리그램과 생물학적 동등성을 입증하기 위한 임상시험 자료(D8223C00013)와 식이영향을 평가한 임상시험 자료(D8223C00018)를 제출하였으며,

- 랫드에서 실시한 1개월 반복투여독성시험에서 실시한 독성동태자료와 D8223C00013를 검토하였을 때, 아칼라브루티닙 말레산염과 아칼라브루티닙 free-base의 약동학 결과를 비교하였 때, 아칼라브루티닙으로 흡수되는 것이 명확하므로, 제출자료 요건에 타당함

> 제28조(개량신약 등의 안전성·유효성 심사자료의 제출범위 등)
>
> ⑤ 제27조제1항에도 불구하고 제2조제9호라목에 해당하는 의약품으로서 국내에서 허가된 의약품과 화학적 기본골격이 동일(예 : 이성체 및 염류)하고, 효능·효과, 용법·용량, 부작용, 약리작용 등이 허가된 의약품과 거의 동등하다고 추정되며 경구투여제로서 소화기관내에서 반드시 분해되어 국내에서 허가된 의약품과 동일한 성분으로 되어 흡수되는 것이 명확한 것으로서 그 염이 의약품으로 자주 사용되는 것은 임상시험성적에 관한 자료로 제7조제4호부터 제6호까지의 자료를 갈음할 수 있다.

- 동등성 입증을 위한 1상 임상시험자료(D8223C00013)는 약효동등성과에서 검토하였으며, 적합함을 확인함

[약어 및 정의]

AUC	area under the plasma concentration
BTK	Bruton tyrosine kinase
CLL	chronic lymphocytic leukemia
Cmax	maximum plasma concentration
DDI	drug-drug interaction
ICH	International Council for Harmonisation
MCL	mantle cell lymphoma
PK	pharmacokinetic
PPI	proton-pump inhibitor
US	United States

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제 (421)
- 약리작용 기전 : BTK(Bruton tyrosine kinase) 저해제
- 기허가된 품목의 새로운 염 제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 칼퀀스(CALQUENCE)®(아칼라브루티닙[acalabrutinib]/ACP-196)는 현재 미국(US) 및 유럽 연합에서 성인 만성 림프구성 백혈병(CLL) 환자를 치료하기 위해, 그리고 US에서 이전에 적어도 한 가지 이상의 치료를 받았던 성

인 소림프구림프종(SLL) 및 외투세포림프종(MCL) 환자를 치료하기 위해 허가된 강력하고 매우 선택적이며 비가역적인 Bruton 티로신 키나아제(BTK) 억제제다.

- 아칼라브루티닙 유리형 염기의 용해도는 pH 에 의존적이며 산 감소제(ARA)를 임상에서 평가한 결과 증가한 위의 pH 가 노출 감소로 이어질 것이라고 입증되었다.
- CALQUENCE 칼퀀스 100mg 을 오메프라졸 40mg 의 1 일 1 회 투여 이후 유리형 염기 캡슐제로서 투여하면 해당 약물을 보통의 산성 pH 조건에 투여할 때와 비교하여 시간 0 부터 마지막으로 정량화할 수 있는 농도까지의 혈장 농도 시간 곡선하 면적(AUClast)이 43% 감소하고 최고 혈장 농도(Cmax)가 72% 감소한다. 따라서 현행 칼퀀스 허가사항에는 환자가 아칼라브루티닙 캡슐과 양성자 펌프 억제제(PPI)의 병용투여를 피해야 하며 H2 수용체 길항제 및 제산제와 시차를 두고 투여해야 한다는 권고사항이 포함되어 있다.
- 이에 AstraZeneca 사에서는 위장관에서의 pH 조건과 무관하게 완전한 약물 용출을 보장하도록 용해도 프로파일이 개선된 100mg 아칼라브루티닙말레산염 필름코팅정(유리형 염기 상당량)을 개발하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- B 세포 림프계 암은 가장 일반적인 혈액암을 이룬다(Cancer Statistics 2020). 이러한 암은 림프절과 혈액, 골수, 림프절, 비장, 그리고 간 등의 장기에 단클론 B 림프구가 축적되는 것이 원인이다. 이러한 암의 변종 가운데 미만성 거대 B 세포 림프종, 저등급 비호지킨 림프종, MCL, CLL, 그리고 호지킨 림프종이 있다.
  - BTK 의 경우 B 세포, 골수세포, 비만세포, 그리고 혈소판을 비롯한 조혈 기원의 세포 가운데 발현되어 있는 Tec 키나아제군의 비수용체 효소이며 여기에서 BTK 는 증식, 분화, 세포자멸사 및 세포이동 등의 여러 세포과정을 조절한다(Bradshaw 2010, Mohamed et al 2009). 사람에서 BTK 의 기능적인 상실 돌연변이는 유전병인 X 염색체 관련 무감마글로불린혈증을 일으키며, 이는 성숙한 말초 B 세포가 없음이 특징이다(Vihinen et al 2000). 반대로 여러 B 세포 암의 발병에 BTK 활성화가 연루된다(Buggy and Elias 2012).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

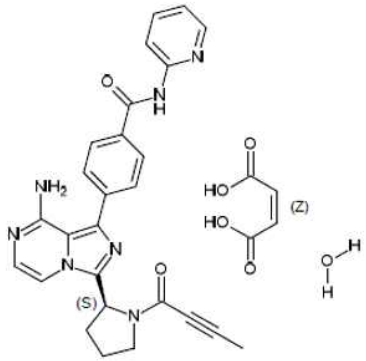
- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 아칼라브루티닙말레산염수화물
- 일반명: Acalabrutinib maleate monohydrate
- 분자식: $C_{26}H_{23}N_7O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	2중 LDPE bag	적합
가속시험	40℃/75% RH	2중 LDPE bag	적합

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	PTP(Alu-Alu)	적합
가속시험	40℃/75% RH	PTP(Alu-Alu)	적합
가혹시험	1,200,000 lux	-	적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가・신고・심사규정」 제28조제5항에 따라 면제 기능하나,

- ICH Q3B(R2)에 따라 아칼라브루티닙 말레산염 완제의약품에서 확인된 분해 산물 (ACP-6169)의 적격성(qualification) 평가, ICHM7(R1)에 따라 잠재적 유전독성 불순물의 평가를 위해 이론적인 N-니트로사민(N-nitrosamine)불순물(ACP-7341, 7512) Ames assay 수행하였으며, 새로 우려되는 독성이 없음을 확인함

5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가・신고・심사규정」 제28조제5항에 따라 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: 공증자료 제출(미국, 유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 2건

- D8223C00013 : 정제와 캡슐제 간의 생물학적동등성시험자료 (약효동등성과 검토)
- D8223C00018 : 상대 생체이용률, 라베프라졸 영향, 식이영향 및 입자크기 영향 평가

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
아칼라브루티닙 정제와 아칼라브루티닙 캡슐의 생물학적 동등성을 평가하기 위한 건강한 시험대상자 대상 제 I 상, 공개,								

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
무작위배정, 2-치료, 2-기간, 교차 시험								
1상	D8223C 00013	아칼라브루티닙 정제와 아칼라브루티닙 캡슐의 생물학적 동등성을 평가	공개, 무작위배정, 2-치료, 2-기간, 교차 시험	건강한 성인 남성 및 여성 66명 참여, 64명 완료	대조약 : 100 mg 아칼라브루티닙 캡슐 시험약 :100 mg 아칼라브루티닙 말레산염 정제 공복 시 대조약 또는 시험약 1정을 물 240mL와 함께 경구투여	단회	혈장 중 아칼라브루티닙 및 활성 대사체인 ACP-5862의 농도	[redacted]
건강한 시험대상자에서 상대 생체이용률, 프로톤 펌프 억제제(라베프라졸) 영향, 음식물 영향 및 입자 크기 영향을 평가하기 위한 새로운 아칼라브루티닙 말레인산염 정제의 2-파트, 제 I 상, 공개, 단회-투여, 순차적 무작위배정 교차 시험								
1상	D8223C 00018	상대 생체이용률, 프로톤 펌프 억제제(라베프라졸) 영향, 음식물 영향 및 입자 크기 영향을 평가	공개, 순차적 무작위 배정, 2-파트, 교차 시험	건강한 성인 남성 및 여성 54명 (파트 1: 30명, 파트 2: 24명), 51명 완료(파트 1: 29명, 파트 2: 22명)	파트 1: 대조약: 100 mg 아칼라브루티닙 말레산염 정제 시험약: 100 mg 아칼라브루티닙 캡슐 상호작용 제품: 20mg 라베프라졸 정제 파트 2: 100 mg 아칼라브루티닙 말레산염 정제 (입자 크기 변형) 100 mg 아칼라브루티닙 용액, 경구 식사 후 대조약 또는 시험약 1정을 물 240mL와 함께 경구투여	단회	아칼라브루티닙 말레산염 정제의 생체이용률	[redacted]

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당 없음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- **(약효동등성과)** 임상시험 결과보고서(D8223C00013)와 관련하여, 밸리데이션과 검체 분석을 타당하게 진행하였고, AUCt와 Cmax는 동등성 기준을 만족하였으며, 검체검증분석 결과도 적합함.
- **(종양항생약품과)** 동 시험(D8223C00013)은 타당하게 진행되었고, 분석 결과값도 기존의 칼퀀스캡슐 허가 시 제출된 임상시험자료의 약동학 결과와 유사한 것으로 판단되며, 제출한 임상시험자료는 신청품목의 허가자료로 적합함
  - 또한 임상시험 결과보고서(D8223C00018)을 검토하였을 때, 식후 투여 시 Cmax는 다소 감소하나 노출에는 영향을 주지 않으므로 식사와 관계없이 투여하는 용법은 타당하며, 라베프라졸과의 병용 투여에서 약동학적으로 의미 있는 결과가 관찰되지 않았으므로, 위산 감소제와의 병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않은 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2022.08.04., 유럽(2023.02.20.) 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(칼퀌스캡슐100밀리그램)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	**허가일**	2023.12.28.
제품명	칼퀸스정100밀리그램(아칼라브루티닙말레산염수화물)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 4
주성분 및 함량	1정(414mg) 중 아칼라브루티닙말레산염수화물 129mg(아칼라브루티닙으로서100mg)		
효능·효과	1. 65세 이상 또는 동반질환이 있는 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 오비누투주맙과의 병용요법 또는 단독요법 2. 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
출혈	첨부문서 환자용사용설명서	이상반응 보고 및 실마리정보 이외의 일반적인 의약품 감시활동 : 이상반응에 대한 AE 추적조사 일반적인 의약품감시활동 5년간의 전수조사를 포함한 시판후조사
감염 빈혈 백혈구감소증 혈소판감소증 제2원발성암 심방 세동/조동	첨부문서 환자용사용설명서	일반적인 의약품감시활동 5년간의 전수조사를 포함한 시판후조사
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 간독성	-	- 이상반응 보고 및 실마리정보 이외의 일반적인 의약품 감시활동 : 이상반응에 대한 AE 추적조사 일반적인 의약품감시활동

		5년간의 전수조사를 포함한 시판후조사
3. 중요한 부족정보		
장기 안전성	-	일반적인 의약품감시활동 5년간의 전수조사를 포함한 시판후조사 D8220C00008(AZ 본사가 수행)
중등증 내지 중증 심장애 환자에서의 사용	첨부문서	일반적인 의약품감시활동 5년간의 전수조사를 포함한 시판후조사 D8220C00008(AZ 본사가 수행)

끝.