

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.09.06	접수번호	20180180763, 20180207670, 20180207728											
신청구분	희귀의약품													
신 청 인 (회사명)	한국애브비(주)													
제 품 명	벤클렉스타정10밀리그램(베네토클락스) 벤클렉스타정50밀리그램(베네토클락스) 벤클렉스타정100밀리그램(베네토클락스)													
주성분명 (원료의약품등록 번호)	베네토클락스													
제 조/수 입 품 목	☐ 제조 ☒ 수입	전 문/일 반	☒ 전문 ☐ 일반											
제 형/함 량	1정(552.0밀리그램) 중 베네토클락스(별규) 50.0mg, 1정(110.3밀리그램) 중 베네토클락스(별규) 10.0mg, 1정(1104.0밀리그램) 중 베네토클락스(별규) 100.0mg													
신 청 사 항	효능 효과	화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 적합하지 않거나 실패한 만성 림프구성 백혈병에 단독 요법												
	용법 용량	이 약은 1일 1회 동일한 시간에 식사 및 물과 함께 복용하도록 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 삼키기 전에 씹거나, 으깨거나, 조각 내서는 안 된다. 용량 증량 일정 (Dose Ramp-Up Schedule) 이 약의 시작 용량은 7일간 1일 1회 20mg씩이다. 표1.에 제시된 이 약의 용량에 따라 1일 용량 400mg이 될 때까지5주 동안 매주 용량 증량 일정에 따라 투여해야 한다. 이 5주간의 용량 증량 일정은 종양 부담(tumor burden)을 서서히 줄이고(debulk) 종양용해증후군(tumor lysis syndrome, TLS)의 위험을 낮추기 위해 설계되었다. 표 1. 용량 증량 기간 동안의 용량 일정 (Dosing schedule for ramp-up phase) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 10px 0;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">주</th> <th style="width: 85%;">이 약의 1일 용량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">20mg</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">50mg</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">100mg</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">200mg</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">400mg</td></tr> </tbody> </table> 이 약의 권장 유지 용량은 용량 증량 일정을 완료한 후 1일 1회 400mg이다. 이 약은 질환이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 관찰될 때까지 1일 1회 경구 투여해야 한다. 약물 복용을 놓친 경우		주	이 약의 1일 용량	1	20mg	2	50mg	3	100mg	4	200mg	5
주	이 약의 1일 용량													
1	20mg													
2	50mg													
3	100mg													
4	200mg													
5	400mg													

환자의 복용 누락 시점이 원래 복용 시간을 기준으로 8시간 이내라면, 해당 용량을 가능한 빨리 복용하고, 평상 시의 1일 용량 일정을 다시 시작한다. 환자의 복용 누락 시점이 8시간을 경과한 경우, 누락된 용량을 복용해서는 안 되며 평상 시의 1일 용량 일정을 다음날부터 다시 시작해야 한다.

환자가 복용 후 구토를 한 경우, 같은 날 추가 용량을 복용해서는 안 된다. 다음 처방된 용량은 평소와 같은 시간에 복용해야 한다.

종양용해증후군(TLS)의 위험 평가

이 약은 종양의 급속한 감소를 일으킬 수 있으며, 따라서 초기 5주 용량 증량 기간에 종양용해증후군(TLS)이 발생할 위험이 있다. 즉각적인 조치가 필요한 TLS에 해당하는 전해질의 변화는 이 약의 첫 복용 후 및 각 용량 증량 때마다 빠르면 6~8시간 이내에 발생할 수 있다.

TLS의 위험은 동반 질환들을 포함하는 다양한 요인을 기반으로 연계하여 존재한다. 종양 부담(tumor burden)이 높은 환자의 경우(예: 림프절 하나라도 직경이 5cm 이상이거나 절대 림프구 수가 높은 경우 [$ALC \geq 25 \times 10^9/L$]), 이 약을 복용하기 시작할 때 TLS의 위험이 더 높다. 신장 기능 감소(크레아티닌 청소율 [$CrCl$] <80 mL/min)가 있는 경우 이러한 위험도가 더 높아진다. 이러한 위험도는 이 약의 치료로 종양의 부담이 줄어들면서 감소할 수 있다. 방사선 평가(CT 촬영 등)를 포함한 종양 부담 평가를 실시한다. 모든 환자에서 혈액화학검사(칼륨, 요산, 인, 칼슘 및 크레아티닌)를 실시하고, 이 약의 치료를 시작하기 전에 기존의 비정상치를 정상화해야 한다.

TLS의 예방

아래에 제시된 예방법을 따른다. 전체적인 위험도가 증가할수록 더 집중적인 방법(입원 포함)을 실시한다:

- 수분섭취: 이 약의 치료를 시작하기 전 및 용량 증량 기간, 특히 각 증량 용량의 최초 복용일에는 충분한 수분 섭취를 하도록 한다. TLS의 전체적인 위험도에 근거하여 필요한 환자나 구강으로 충분한 수분 섭취를 할 수 없는 환자의 경우에는 정맥주사로 투여한다.

- 항-고요산혈증 제제: 요산 수치가 높은 환자나 TLS의 위험이 있는 환자에게는 요산을 낮추는 제제(알로푸리놀 등)를 투여한다. 이 약의 투여를 시작하기 2~3일 전에 이 제제를 투여하기 시작한다; 용량 증량 기간 동안 지속할 것을 고려한다.

• 실험실 평가:

- 투여 이전: 모든 환자를 대상으로, 이 약의 투여를 시작하기 전에 신기능을 평가하고 기존의 비정상수치를 정상화하기 위하여 혈액 화학 검사치를 평가한다. 이 약의 각 다음 증량 용량을 시작하기 전에 혈액 화학 검사치를 다시 평가한다.

• 투여 이후: TLS의 위험이 있는 환자를 대상으로, 이 약을 시작한 6-8시간 후 및 24시간 후에 혈액 화학 검사치를 모니터링 한다. 전해질 이상은 즉시 정상화한다. 24시간째에 실시한 혈액 화학 검사 결과를 평가하기 전에 다음 용량을 투여해서는 안 된다. 50mg 용량 시작 시에도 동일한 모니터링 일정을 따르고, 이후 위험이 높은 환자를 대상으로 다음 증량 용량을 투여 시에도 동일한 모니터링 일정을 따른다.

• 입원: 의사의 평가에 따라, 특히 TLS 의 위험이 높은 일부 환자는, 이 약의 첫 용량 투여일에 보다 집중적인 예방과 최초 24시간 동안의 모니터링을 위해 입원이 필요할 수 있다. 위험 재평가에 따라 그 이후의 증량 용량 시에도 입원을 고려할 수 있다.

독성에 따른 용량 조절

복용 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있다. 첫 5주 동안의 용량 증량 기간 중 1주 이상 복용 중단했거나, 용량 증량 기간 완료 후 2주 이상 복용 중단한 환자의 경우, TLS 위험을 재평가하여 감소된 용량으로 투여를 다시 시작해야 할 필요가 있는지 평가해야 한다(용량 증량 일정의 모든 또는 일부 단계).

TLS에 대한 용량 조절

환자가 TLS 가 의심되는 혈액 화학 검사치 변화를 경험할 경우, 다음날의 이 약 투여를 중단한다. 마지막 투여 이후 24-48 시간 이내에 해결이 될 경우에는, 동일한 용량으로 이 약의 치료를 다시 시작한다.

임상적 TLS 사건이나, 해결에 48시간 이상이 필요한 혈액 화학 검사치 변화가 발생한 경우, 감소된 용량으로 치료를 시작한다(표 2 참조). TLS로 인한 중단 이후 이 약 치료를 재개할 때, TLS의 예방에 제시된 지시를 따른다.

다른 독성으로 인한 용량 조절

3등급이나 4등급의 비혈액학적 독성, 감염이나 발열이 있는 3등급의 호중구감소증, 또는 림프구감소증을 제외한 4등급의 혈액학적 독성의 경우, 이 약의 치료를 중단한다[경고 항 참조]. 호중구감소증과 연관된 감염 위험을 낮추기 위해 임상적으로 필요한 경우 과립구집락자극인자(G-CSF)를 이 약과 병용 투여할 수 있다. 독성이 1등급 또는 베이스라인 수치로 해결되면, 동일한 용량으로 이 약의 치료를 재개할 수 있다.

독성이 재발하는 경우 및 이후 발생하는 모든 경우에 대해, 독성을 해결한 후 이 약의 치료를 재개할 때, 표 2에 제시된 용량 감소 가이드라인을 따른다. 의사의 재량에 따라 용량이 더 많이 감소될 수 있다.

2주 이상 100mg 미만으로의 감량이 필요한 환자의 경우 이 약의 중단을 고려한다.

표 2. 이 약으로 치료 도중 독성으로 인한 용량 감소

중단 시 용량, mg	재시작 용량, mga
-------------	-------------

		<table><tr><td>400</td><td>300</td></tr><tr><td>300</td><td>200</td></tr><tr><td>200</td><td>100</td></tr><tr><td>100</td><td>50</td></tr><tr><td>50</td><td>20</td></tr><tr><td>20</td><td>10</td></tr><tr><td colspan="2">a용량을 증가시키기 전에 감소된 용량으로 1주일간 지속한다.</td></tr></table>	400	300	300	200	200	100	100	50	50	20	20	10	a용량을 증가시키기 전에 감소된 용량으로 1주일간 지속한다.	
		400	300													
		300	200													
		200	100													
		100	50													
		50	20													
		20	10													
		a용량을 증가시키기 전에 감소된 용량으로 1주일간 지속한다.														
		CYP3A 저해제와 병용 시 용량 조절														
		강력한 또는 중등도의 CYP3A 저해제와 이 약의 병용은 이 약의 노출(즉, C _{max} 및 AUC)을 증가시키므로 치료 시작 시기와 용량 증량 기간 동안 TLS 위험이 증가할 수 있다. 만성림프구성백혈병 환자에서, 치료 시작 시기와 용량 증량 기간 동안에는 이 약과 강력한 CYP3A 저해제를 병용투여해서는 안 된다. 모든 환자들에서, CYP3A 저해제를 반드시 사용해야 할 경우, 약물 상호작용을 관리하기 위하여 표 3에 요약되어 있는 권고사항을 따른다. 독성의 징후가 있는지 환자를 면밀하게 모니터링 한다.														
CYP3A 저해제 중단 2-3일 후부터 CYP3A 저해제 시작 이전의 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.																
표 3. 이 약의 CYP3A 저해제와의 잠재적인 상호작용 관리																
<table><tr><td>저해제</td><td>시작 및 용량 증량 기간</td><td>일일 용량 (용량 증량 기간 이후) ^a</td></tr><tr><td>강력한 CYP3A 저해제</td><td>금기</td><td>이 약의 용량을 100mg 이하로 줄임</td></tr><tr><td>중 등 도 의 CYP3A 저해제</td><td colspan="2">이 약의 용량을 적어도 50% 줄임</td></tr></table>	저해제	시작 및 용량 증량 기간	일일 용량 (용량 증량 기간 이후) ^a	강력한 CYP3A 저해제	금기	이 약의 용량을 100mg 이하로 줄임	중 등 도 의 CYP3A 저해제	이 약의 용량을 적어도 50% 줄임								
저해제	시작 및 용량 증량 기간	일일 용량 (용량 증량 기간 이후) ^a														
강력한 CYP3A 저해제	금기	이 약의 용량을 100mg 이하로 줄임														
중 등 도 의 CYP3A 저해제	이 약의 용량을 적어도 50% 줄임															
^a 만성림프구성백혈병 환자에서, 이 약과 강력한 또는 중등도의 CYP3A 저해제의 병용을 피한다. 대체제를 고려하거나 표 3에 나와 있는대로 이 약의 용량을 줄인다.																
최종 허가 사항	허가일자	2019.5.29														
	효능·효과	붙임 참조														
	용법·용량	붙임 참조														
	사용상의 주의사항	붙임 참조														
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조														
	허가조건	붙임 참조														
국외 허가현황		○ FDA - orphan drug designation : CLL - 허가(last update 18.9.7.) ○ EMA - orphan medical product designation : CLL, AML, DLBCL, MM - 허가(last update 18.8.31.)														

허가부서	융복합혁신제품지원단(의약품)	허가담당자	박병길, 도원임, 오정원, 김영옥, 김상봉
심사부서	종양약품과 의약품규격과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 박소라, 정명아, 박창원, 서경원 (기시) 김지예, 강현경, 장정운 (위해성) 박소라, 정명아, 박창원 엄소영, 조창희, 문은희
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	박찬웅, 이진란, 김강현, 이수정

* 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

화학면역요법 및 B 세포 수용체 경로 저해제에 재발 또는 불응인 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독 요법

○ 용법·용량

용량 용법

이 약은 1일 1회 동일한 시간에 식사 및 물과 함께 복용하도록 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 삼키기 전에 씹거나, 으개거나, 조각 내서는 안 된다.

종양용해증후군(tumor lysis syndrome, TLS)의 위험을 낮추기 위해 이 약 투여 시작 전 TLS 위험 정도를 평가하고 예방적으로 수분 섭취 및 항고요산혈증제제를 투여한다.

용량 증량 일정 (Dose Ramp-Up Schedule)

이 약은 1일 1회 20mg씩 7일간 투여로 시작하여 표1.에 제시된 이 약의 용량에 따라 1일 용량 400mg이 될 때까지 5주 동안 매주 용량 증량 일정에 따라 투여해야 한다. 이 5주간의 용량 증량 일정은 종양 부담(tumor burden)을 서서히 줄이고(debulk) TLS의 위험을 낮추기 위해 설계되었다.

표 1. 용량 증량 기간 동안의 용량 일정 (Dosing schedule for ramp-up phase)

주	이 약의 1일 용량
1	20mg
2	50mg
3	100mg
4	200mg
5	400mg

이 약의 권장 유지 용량은 5주간의 용량 증량 일정을 완료한 후 1일 1회 400mg이다. 이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 관찰될 때까지 1일 1회 경구 투여해야 한다.

약물 복용을 놓친 경우

환자의 복용 누락 시점이 원래 복용 시간을 기준으로 8시간 이내라면, 해당 용량을 가능한 빨리 복용하고, 평상 시의 1일 용량 일정을 다시 시작한다. 환자의 복용 누락 시점이 8시간을 경과한 경우, 누락된 용량을 복용해서는 안 되며 평상 시의 1일 용량 일정을 다음날부터 다시 시작해야 한다.

환자가 복용 후 구토를 한 경우, 같은 날 추가 용량을 복용해서는 안 된다. 다음 처방된 용량은 평소와 같은 시간에 복용해야 한다.

종양용해증후군(TLS)의 위험 평가

이 약은 종양의 급속한 감소를 일으킬 수 있으며, 따라서 초기 5주 용량 증량 기간에 TLS가 발생할 위험이 있다. 즉각적인 조치가 필요한 TLS에 해당하는 혈액화학적 변화는 이 약의 첫 복용 후 및 각 용량 증량 때마다 빠르면 6~8시간 이내에 발생할 수 있다.

TLS의 위험은 동반 질환들과 종양 부담(tumor burden)을 포함하는 다양한 요인을 기반으로 연계하여 존재한다. 신장 기능 감소(크레아티닌 청소율 [CrCl] <80 mL/min)가 있는 경우 이러한 위험도가 더 높아진다. 모든 환자에서 방사선 평가(CT 촬영 등)를 포함한 종양 부담 평가를 실시하며, 혈액화학검사(칼륨, 요산, 인, 칼슘 및 크레아티닌)를 실시하고, 이 약의 치료를 시작하기 전에 기존의 비정상치를 정상화한다. 이러한 위험도는 이 약의 치료로 종양의 부담이 줄어들면서 감소할 수 있다.

TLS의 예방

종양부담에 따른 TLS 예방 및 모니터링은 표2를 따른다. 예방 및 모니터링 일정을 최종 결정하기 전에 모든 환자의 동반질환을 고려한다.

표 2. 만성 림프구성 백혈병 환자의 종양 부담에 따른 TLS 예방 및 모니터링

종양 부담		예방		혈액화학 모니터링 ^{c,d}
		수분 ^a	항-고요산혈증 제제	평가 빈도
낮음	모든 림프절 5 cm 미만	경구 섭취 (1.5-2 L)	알로푸리놀 ^b	외래환자 20 mg 및 50 mg 첫 투여: 투여 전, 6-8시간, 24시간. 용량 증량 단계: 투여 전.
	ALC 25 x10 ⁹ /L 미만			
중간	어느 림프절이든 5 cm 이상 10 cm 미만	경구 섭취 (1.5-2 L) 및 추가적인 정맥 주입 고려	알로푸리놀 ^b	외래환자 20 mg 및 50 mg 첫 투여: 투여 전, 6-8시간, 24시간. 용량 증량 단계: 투여 전.
	또는 ALC 25 x10 ⁹ /L 이상			20 mg 및 50 mg 첫 투여: CLcr <80ml/min인 환자는 입원을 고려한다; 입원 시, 하단의 모니터링을 참조한다.
높음	어느 림프절이든 10 cm 이상	경구 섭취 (1.5-2 L) 및 정맥 주입 (가능한 한 150-200 mL/시간)	알로푸리놀 ^b ; 요산 기저치가 상승한 경우 라스부리카제 고려	입원환자 20 mg 및 50 mg 첫 투여: 투여 전, 4, 8, 12, 24시간.
	또는 ALC 25 x10 ⁹ /L 이상 및 림프절 5 cm 이상			외래환자 용량 증량 단계: 투여 전, 6-8시간, 24시간.

ALC = 절대 림프구수(absolute lymphocyte count); CLcr = 크레아티닌 제거율(creatinine clearance).

^a 경구 수분 섭취가 불가능한 모든 환자에 대해서는 정맥으로 수분을 투입한다.

^b 이 약을 시작하기 2-3일 전에 알로푸리놀 또는 잔틴 산화효소 저해제를 시작한다.

^c 혈액화학수치 (칼륨, 요산, 인, 칼슘, 크레아티닌)를 평가한다; 실시간으로 검토한다.

^d TLS 위험이 있는 환자는, 각 용량 증량 시 6-8시간 및 24시간째에 혈액화학수치를 모니터링한다.

독성에 따른 용량 조절

복용 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있다. 첫 5주 동안의 용량 증량 기간 중 1주 이상 복용 중단했거나, 용량 증량 기간 완료 후 2주 이상 복용 중단한 환자의 경우, TLS 위험을 재평가하여 감소된 용량으로 투여를 다시 시작해야 할 필요가 있는지 평가해야 한다(용량 증량 일정의 모든 또는 일부 단계).

TLS에 대한 용량 조절

환자가 TLS가 의심되는 혈액화학검사치 변화를 경험할 경우, 다음날의 이 약 투여를 중단한다. 마지막 투여 이후 24-48 시간 이내에 해결이 될 경우에는, 동일한 용량으로 이 약의 치료를 다시 시작한다.

임상적 TLS 사건이나, 해결에 48시간 이상이 필요한 혈액화학검사치 변화가 발생한 경우, 감소된 용

량으로 치료를 시작한다(표 3 참조). TLS로 인한 중단 이후 이 약 치료를 재개할 때, 'TLS의 예방'에 제시된 지시를 따른다.

다른 독성으로 인한 용량 조절

3등급이나 4등급의 비혈액학적 독성, 감염이나 발열이 있는 3등급의 호중구감소증, 또는 림프구감소증을 제외한 4등급의 혈액학적 독성의 경우, 이 약의 치료를 중단한다[경고 항 참조]. 호중구감소증과 연관된 감염 위험을 낮추기 위해 임상적으로 필요한 경우 과립구집락자극인자(G-CSF)를 이 약과 병용 투여할 수 있다. 독성이 1등급 또는 베이스라인 수치로 해결되면, 동일한 용량으로 이 약의 치료를 재개할 수 있다.

독성이 재발하는 경우 및 이후 발생하는 모든 경우에 대해, 독성을 해결한 후 이 약의 치료를 재개할 때, 표 3에 제시된 용량 감소 가이드라인을 따른다. 의사의 재량에 따라 용량이 더 많이 감소될 수 있다.

2주 이상 100mg 미만으로의 감량이 필요한 환자의 경우 이 약의 중단을 고려한다.

표 3. 이 약으로 치료 도중 독성으로 인한 용량 감소

중단 시 용량, mg	재시작 용량, mg ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a 용량을 증가시키기 전에 감소된 용량으로 1주일간 지속한다.	

CYP3A 저해제 또는 P-gp 저해제와 병용 시 용량 조절

이 약을 강력한 또는 중등도의 CYP3A 저해제, 또는 P-gp 저해제와 병용 시 이 약의 노출(즉, C_{max} 및 AUC)이 증가하므로 치료 시작 시와 용량 증량 기간 동안 TLS 위험이 증가할 수 있다.

치료 시작 시와 용량 증량 기간 동안에는 이 약과 강력한 CYP3A 저해제를 병용투여해서는 안 된다.

이 약과 강력한 또는 중등도의 CYP3A 저해제, 또는 P-gp 저해제와의 병용을 피한다. CYP3A 저해제 또는 P-gp 저해제를 반드시 사용해야 할 경우, 약물 상호작용을 관리하기 위하여 표 4를 따른다. 독성의 징후가 있는지 환자를 면밀하게 모니터링 한다.

CYP3A 저해제 또는 P-gp 저해제 중단 후 2-3일 후부터 CYP3A 저해제 또는 P-gp 저해제와 병용 투여 시작 이전의 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.

표 4. 이 약의 CYP3A 저해제 및 P-gp 저해제와의 잠재적인 상호작용 관리

저해제	시작 및 용량 증량 기간	일일 용량 (용량 증량 기간 이후)
강력한 CYP3A 저해제	금기	저해제 사용을 피하거나, 이 약의 용량을 100mg이하로 줄임
중등도의 CYP3A 저해제	이 약의 용량을 적어도 50% 줄임	
P-gp 저해제		

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 종양용해증후군(tumor lysis syndrome, TLS)

이전에 만성 림프구성 백혈병 치료를 받았던 종양 부담(tumor burden)이 큰 환자가 이 약의 치료를 받았을 때, 치명적인 사례를 포함한 종양용해증후군(tumor lysis syndrome, TLS)이 발생한 적이 있다[이상반응 참조].

이 약은 종양의 급속한 감소를 일으킬 수 있으며, 따라서 TLS 위험은 시작 및 용량 증량 기간 중에 나타날 수 있다. 즉각적인 조치가 필요한 TLS에 해당하는 혈액화학적 변화는, 이 약의 첫 복용 후와 증량 시마다 빠르면 6~8시간 이내에 일어날 수 있다.

TLS의 위험은 종양 부담(용법·용량 표 2 참조) 및 동반 질환들을 포함하는 다양한 요인을 기반으로 연계하여 존재한다. 신장 기능 감소(크레아티닌 청소율 [CrCl] <80 mL/min)는 이러한 위험도를 더 높인다. 환자의 TLS 위험 정도를 평가해야 하며, 수분섭취 및 항 고요산혈증제 등 TLS 방지를 위한 적절한 예방 조치를 취해야 한다. 혈액화학적 수치를 모니터링하고 비정상치가 있으면 즉시 관리한다. 필요한 경우 투여를 중단한다. 전반적인 위험도가 높아지면 보다 더 집중적인 방법(정맥 수분 공급, 빈번한 모니터링, 입원)을 사용한다[용법·용량 참조].

이 약과 강력하거나 중등도의 CYP3A 저해제 또는 P-gp 저해제와의 병용은 이 약의 노출을 증가시켜 치료 시작 시와 용량 증량 기간 동안 TLS의 위험을 높일 수 있으므로 이 약의 용량조절이 필요하다[용법·용량 및 상호작용 참조].

2) 호중구 감소증

이 약으로 치료 받은 환자들에서 3등급 또는 4등급의 호중구 감소증이 나타났다[이상반응 참조]. 전체 치료기간 동안 전체혈구수를 모니터링해야 한다. 중증 호중구 감소증의 경우 투여 중단 또는 용량을 감량한다. 감염 징후에 대한 항균제 및 성장 인자(예, G-CSF)의 사용을 포함한 보조 요법을 고려한다[용법·용량, 다음 환자에는 투여하지 말 것, 상호작용, 및 약리작용 정보 참조].

3) 예방 접종

이 약 치료 도중 또는 치료 이후의 약독화 생백신 예방접종에 대한 안전성과 유효성은 연구되지 않았다. 이 약의 치료 전, 치료 동안 및 치료 이후 B세포가 회복될 때까지 생백신을 접종해서는 안 된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

2) 이 약은 치료 초기와 용량 증량 기간 동안에는 강력한 CYP3A 저해제와 병용 투여해서는 안 된다. [용법·용량 및 상호작용 항 참조].

3. 이상반응

1) 임상시험 경험

단독 요법 연구(M13-982, M14-032 및 M12-175)

이 약의 안전성은 두 건의 제2상 임상시험(M13-982[자료마감일 2016년 6월 10일] 및 M14-032[자료마감일 2017년 1월 31일]) 및 한 건의 제1상 임상시험(M12-175[자료마감일 2016년 6월 10일])에서 치료 받은 352명의 환자에 대한 통합 데이터에 근거한다. 이들 임상시험에는 17p결실이 있거나

(n=212) B세포 수용체 경로 저해제에 실패한 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia, CLL) 환자(n=148)와 소림프구성림프종(small lymphocytic lymphoma, SLL) 환자(n=8)가 포함되었다. 환자들은 용량 증량 일정을 따른 후 1일 1회 이 약 400mg을 단독투여 받았다.

중대한 이상반응은 환자의 52%에서 보고되었고 질환의 진행과 관계없이 가장 자주 보고된 중대한 이상반응($\geq 5\%$)은 폐렴(9%), 열성 호중구 감소증(5%)과 패혈증(5%)이었다.

9%의 환자가 질병의 진행과 관계없는 이상반응으로 시험 참여가 중단되었다.

이상반응으로 인해 환자의 13%는 투여량을 감소하였으며 36%는 일시적으로 투여를 중단했다. 용량 감소 또는 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응은 호중구 감소증이었다(각각 5%).

이상반응은 MedDRA 신체 계통 기관 분류 및 빈도에 따라 아래 표에 정리되어 있다. 빈도는 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$ 에서 $<1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$ 에서 $<1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$ 에서 $<1/1,000$), 매우 드물게($<1/10,000$), 알려져 있지 않음(이용 가능한 데이터를 통해 추정할 수 없음)으로 정의된다. 각 빈도 그룹 내에서는 원하지 않은 효과가 중대성이 감소하는 순으로 제시되어 있다.

표 5에는 이 약의 단독요법을 사용한 만성 림프구성 백혈병 환자들에 대한 세 건의 임상시험 동안 확인된 이상반응이 제시되어 있다.

표 5. 이 약을 단독 요법으로 치료 받은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자에서 10% 이상 보고된 모든 등급 이상반응 또는 5% 이상 보고된 3등급 이상 이상반응

신체 계통별 이상반응	빈도 (모든 등급) N = 352	모든 등급 (%) N=352	3등급 이상 (%) N = 352
혈액 및 림프계 이상			
호중구 감소증 ^a	매우 흔함	50	45
빈혈 ^a	매우 흔함	33	18
혈소판 감소증 ^a	매우 흔함	29	20
림프구 감소증 ^a	매우 흔함	11	7
열성 호중구 감소증	흔함	6	6
위장관계 이상			
설사	매우 흔함	43	3
오심	매우 흔함	42	1
복통 ^a	매우 흔함	18	3
구토	매우 흔함	16	1
변비	매우 흔함	16	<1
점막염 ^a	매우 흔함	13	<1
전신 질환 및 투여 부위 상태			
피로 ^a	매우 흔함	32	4
부종 ^a	매우 흔함	22	2
발열 ^a	매우 흔함	18	<1
감염 및 기생충 감염증			
상기도 감염 ^a	매우 흔함	36	1
폐렴 ^a	매우 흔함	14	8
하기도 감염 ^a	매우 흔함	11	2
근골격 및 결합 조직 이상			
근육골격 통증 ^a	매우 흔함	29	2
관절통	매우 흔함	12	<1
신경계 이상			
두통	매우 흔함	18	<1
어지러움 ^a	매우 흔함	14	0
호흡기계, 흉부 및 종격동 이상			

기침 ^a	매우 흔함	22	0
호흡곤란 ^a	매우 흔함	13	1
피부 및 피하 조직 이상			
발진	매우 흔함	18	<1
^a 다양한 이상반응을 통합함.			

실험실수치 이상

이 약 투여 시 기저상태 보다 악화되거나 새로 보고된 실험실수치 이상은 표6과 같다.

표 6. 이 약을 단독 요법으로 치료 받은 만성 림프구성 백혈병 환자에서 기저상태 보다 악화되거나 새로 보고된 실험실수치 이상(≥40% 모든 등급 또는 ≥10% 3 등급 또는 4등급)

실험실수치이상	모든 등급 (%) ^a N=352	3 등급 또는 4등급 (%) N=352
혈액학적		
백혈구감소	89	42
호중구감소	87	63
림프구감소	74	40
빈혈	71	26
혈소판감소	64	31
화학적		
저칼슘혈증	87	12
고혈당증	67	7
고칼륨혈증	59	5
AST 상승	53	3
저알부민혈증	49	2
저인산혈증	45	11
저나트륨혈증	40	9
^a 기저상태 보다 악화되거나 새로 보고된 실험실 수치 이상		

2) 중요한 이상반응

종양용해증후군(Tumor Lysis Syndrome, TLS)

이 약의 투여를 시작할 때의 TLS는 알려진 중요한 위험이다.

단독요법 임상시험 (M13-982와 M14-032)

초기 제1상 용량 탐색 임상시험에서는 용량 증량 기간(2-3주)이 더 짧았고 시작 용량이 더 높았는데, 해당 임상시험에서의 TLS 발생률은, 치명적인 사례 2건과 급성 신부전 3건(1건은 투석 필요)을 포함하여 13%(10/77, 실험실 검사 수치상 TLS 5 건, 임상적TLS 5건)이었다.

TLS 위험은 용량 요법 수정 및 예방 및 모니터링 조치를 변경한 이후 감소되었다[용법·용량 참조]. 베네토클락스 임상시험에서, 측정 가능한 림프절 크기≥10cm이거나 ALC ≥25 x 10⁹/L이면서 측정 가능한 림프절 크기 ≥5cm인 환자들은, 용량 증량 기간 중 20mg과 50mg을 투여하는 첫 날 동안 집중적 수분 공급과 모니터링을 할 수 있도록 입원시켰다.

168명의 만성 림프구성 백혈병 환자를 대상으로 1일 용량 20mg으로 시작하여 5주에 걸쳐 1일 용량 400mg까지 증량한 M13-982 임상시험과 M14-032 임상시험에서 TLS 비율은 2%였다. 모든 사례는 실험실 검사 수치상 TLS(24시간 이내에 다음 기준 중 2가지 이상을 만족하는 실험실 검사 수치 이상: 칼륨 >6mmol/L, 요산 >476μmol/L, 칼슘 <1.75mmol/L, 또는 인산>1.5mmol/L)이었거나, 림프절 크기가 5cm 이상 및/또는 ALC ≥25 x 10⁹/L인 환자에서 TLS 사례로 보고된 경우였다. 모든 사례는 5일 이내에 해결되었다. 이들 환자에서 급성 신부전, 심장 부정맥, 돌연사 및/또는 발작과 같은 임상 결과가 일어난 TLS는 관찰되지 않았다. 모든 환자의 CrCl 은 50mL/min이상이었다. TLS와 관

련된 실험실수치 이상은 고칼륨혈증(모든 등급 17%, 3등급 이상 1%), 고인산혈증(모든 등급 14%, 3등급 이상 2%), 저칼슘혈증(모든 등급 16%, 3등급 이상 2%), 고요산혈증(모든 등급 10%, 3등급 이상 <1%)이었다.

4. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

이 약과 강력한 또는 중등도의 CYP3A 저해제, 또는 P-gp 저해제와 병용 시 이 약의 노출(C_{max} 및 AUC)가 증가하여 TLS를 포함한 이 약의 독성 위험이 증가할 수 있다.

CYP3A 저해제

이 약을 케토코나졸과 병용 투여 시 이 약의 C_{max} 및 AUC_{∞} 는 각각 130% 및 540% 증가하였다. 이 약을 리토나비르와 병용 투여시 이 약의 C_{max} 및 AUC_{∞} 는 각각 140% 및 690% 증가하였다[약리작용 정보 참조]. 만성 림프구성 백혈병 환자에서 치료 시작 시와 용량 증량 기간 동안에는 이 약과 강력한 CYP3A 저해제를 병용투여해서는 안 된다. 이 약과 강력한 CYP3A저해제(예, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸, 클레리트로마이신, 리토나비르 등) 또는 중등도의 CYP3A저해제(예: 시프로플록사신, 딜티아젠프, 에리트로마이신, 드로네다론, 플루코나졸, 베라파밀 등)와의 병용을 피한다. CYP3A 저해제를 반드시 사용해야 할 경우, [용법·용량] 표 4에 따라 투여한다. 독성의 징후가 있는지 환자를 보다 더 면밀하게 모니터링 한다.

CYP3A 저해제 중단 후 2-3일 후부터 CYP3A 저해제 또는 P-gp 저해제와 병용투여 시작 이전의 용량으로 이 약의 투여를 재개한다[용법·용량 참조].

이 약의 치료 기간 동안 자몽 제품, 세비야 오렌지(Seville orange) 및 스타프루트(starfruit)는 CYP3A 저해제가 함유되어 있으므로 피한다.

P-gp(P-glycoprotein) 저해제

이 약을 리팜핀과 단회 용량 병용 투여 시 이 약의 C_{max} 및 AUC_{∞} 는 각각 106% 및 78% 증가하였다. 이 약과 P-gp 저해제(예: 아미오다론, 캅토프릴, 카르베딜롤, 사이클로스포린, 펠로디핀, 퀘르세틴, 퀴니딘, 라놀라진, 티카그렐리)와의 병용은 피한다. P-gp 저해제를 반드시 사용해야 하는 경우 [용법·용량] 표 4에 따라 투여한다. 독성의 징후가 있는지 환자를 보다 더 면밀하게 모니터링 한다.

CYP3A 유도제

이 약을 강력한 CYP3A 유도제인 리팜핀과 1일 1회 병용 투여 시 이 약의 C_{max} 및 AUC_{∞} 는 각각 42% 및 71%까지 감소하였다. 이 약과 강력한 CYP3A 유도제(예: 카바마제핀, 페니토인, 리팜핀, 세인트존스워트) 또는 중등도의 CYP3A 유도제(예: 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 나프실린)와의 병용을 피한다. CYP3A 유도가 적은 대안 치료법을 고려한다[약리작용 정보 참조].

아지트로마이신

이 약을 아지트로마이신 1일 1회 4일 동안 병용 투여 시 이 약의 C_{max} 및 AUC_{∞} 는 각각 25% 및 35% 감소하였다. 이 약을 아지트로마이신과 단기간 병용 투여할 경우 용량 조절은 필요하지 않다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

와파린

건강한 성인을 대상으로 한 약물-약물 상호작용 임상시험에서, 와파린을 이 약과 단회 용량 병용 투

여 시 R-와파린과 S-와파린의 C_{max} 와 AUC_{∞} 가 18% ~ 28% 증가하였다. 이 약을 항정상态(steady state)가 될 때까지 투여되지 않았으므로, 와파린을 투여받는 환자는 국제표준화비율 (international normalized ratio, INR)을 면밀하게 모니터링 하는 것이 권장된다.

P-gp 기질

이 약 100mg과 디곡신을 단회 병용 투여 시 디곡신의 C_{max} 및 AUC_{∞} 는 각각 35% 및 9% 증가하였다. 따라서, 치료역이 좁은 P-gp 기질(예: 디곡신, 에베로리무스, 시롤리무스)과 이 약의 병용 투여는 피해야 한다. 치료역이 좁은 P-gp 기질을 반드시 투여해야 할 경우에는, 이 약을 투여하기 최소 6시간 이전에 투여해야 한다.

5. 임부, 수유부 및 가임 여성에 대한 투여

1) 임부

이 약을 임신한 여성에게 투여해서는 안 된다.

임신한 여성을 대상으로 한 이 약 투여에 대한 적절하고 잘 통제된 시험 자료는 없다. 동물시험에서 배아-태아 독성이 나타났다. 이 약은 임부에 투여 시 태아에 유해할 수 있다.

동물 자료

배아-태아 발달 시험에서, 착상 및 그 후의 각 기관 형성 기간 동안의 배아-태아 발달의 잠재적 영향을 평가하기 위해, 이 약을 임신한 마우스와 토끼에게 투여하였다. 마우스의 경우, 이 약 150mg/kg/day 투여 시(모체 노출은 사람에서의 400mg 권장 용량에서의 인체 AUC 노출의 약 1.2배) 착상-후 소실 증가 및 태아 체중 감소가 나타났다. 토끼의 경우, 이 약 300mg/kg/day 투여 시 모체 독성을 일으켰으나, 태아 독성은 일으키지 않았다(모체 노출은 사람에서의 400mg 권장 용량에서의 인체 AUC 노출의 약 0.2배). 마우스 또는 토끼 모두에서 최기형성은 관찰되지 않았다.

2) 수유부

이 약이나 이 약의 대사체가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 이용가능한 동물시험 자료에서 이 약과 대사체가 수유 중인 랫드의 모유로 이행함이 확인되었다[독성시험 정보 참조].

신생아/영아에 대한 위험을 배제할 수 없다.

이 약 치료 동안에는 수유를 중단해야 한다.

3) 수태능

이 약의 동물시험의 결과에 근거해 볼 때, 이 약 치료가 남성의 생식 능력을 약화시킬 수 있다[독성시험 정보 참조].

4) 가임여성/피임

임신 검사

가임기 여성은 이 약 투여 시작 이전에 임신 검사를 받아야 한다.

피임

가임기 여성은 이 약의 치료 도중 및 최종 투여 이후 최소 30일 이상 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

어린 동물시험에서, 생후 7-60일 된 마우스에 이 약 10, 30 또는 100mg/kg/day을 경구 섭식으로 투

여하였다. 행동 감소, 탈수, 피부 창백 및 구부정한 자세 등의 독성 임상 징후가 30mg/kg/day 이상에서 나타났다. 또한, 사망 및 체중 영향은 100mg/kg/day에서 나타났다. 이 약과 관련된 다른 영향으로는 10mg/kg/day 이상에서 가역적 림프구 감소가 있었다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약 단독요법에 대한 3편의 공개 임상시험에서 만성 림프구성 백혈병 환자에서 안전성이 평가된 352명 중 만 65세 이상은 57%(201/352)이었으며 만 75세 이상은 18%(62/352)이 포함되었다. 고령자와 젊은 환자에서 전반적인 안전성 및 유효성 차이는 없었다.

8. 신장에 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증의 신장장애($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$) 환자의 경우 용량 조절은 권장되지 않는다[약리작용 정보 참조]. 중증 신장장애 환자나 투석 중인 환자에 대한 권장 용량은 결정되지 않았다.

신장 기능이 감소된 환자($\text{CrCl} < 80 \text{ mL/min}$)에서 이 약의 TLS 위험이 증가하므로 이 약 치료 시작 시 및 용량 증량 기간 동안 TLS 위험을 줄이기 위해 집중적인 예방 및 모니터링 조치가 필요하다[용법·용량 참조].

9. 간장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증의 간장애 환자의 경우 용량 조절은 권장되지 않는다[약리작용 정보 참조]. 이러한 환자들에서 보다 면밀한 독성 징후를 모니터링 한다. 중증 간장애 환자에 대한 권장 용량은 결정되지 않았다.

10. 과량 투여시의 처치

이 약에 대한 해독제는 알려져 있지 않다. 과량투여된 경우 면밀히 모니터링하고 적절한 보조적 치료를 실시한다. 용량 증량 기간 동안 투여를 일시 중단하고 다른 독성과 함께 TLS 징후 및 증상을 주의깊게 모니터링 한다. 이 약은 분포 용적이 크고 단백결합이 높음을 고려하였을 때, 이 약은 투석으로 유의하게 제거되기 어렵다.

11. 운전 및 기계 작동 능력에 미치는 영향

이 약의 운전 및 기계 작동 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이 약은 운전이나 기계 작동 능력에 영향을 미치지 않거나 무시해도 될 정도의 영향을 미친다. 이 약을 투여받은 환자에서 피로가 보고되었으므로 운전이나 기계조작에 대한 환자의 수행능력을 평가할 때 고려해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.

이 약은 원래 용기에 담아 30℃ 이하에서 보관한다.

13. 기타

이 약과 약물 남용/ 약물 의존성에 관한 데이터는 없다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

① 작용 기전

이 약은 항세포사멸 단백질인 B세포 림프종(B-cell lymphoma, BCL)-2의 강력하고 선택적인, 저분자 저해제이다. BCL-2 과발현은 종양세포 생존을 중재하는 만성 림프구성 백혈병(Chronic Lymphocytic leukemia, CLL) 세포에서 입증되었으며 화학요법에 대한 내성과 관련이 있다. 이 약은 BCL-2의 BH3-결합 홈에 직접 결합하여 BIM과 같은 BH3 모티프 함유 전세포사멸 단백질을 대체하고, 이는 미토콘드리아 외막투과(mitochondrial membrane permeabilization, MOMP), 카스파제 활성화 및 예정 세포사를 개시한다. 비임상시험들에서 이 약은 BCL-2가 과발현된 종양세포에서 세포 독성을 보였다.

② 약력학

심장 전기 생리학

이 약의 최대1200mg 1일 1회 다회 투여가 QTc간격에 미치는 영향이 만성 림프구성 백혈병(Chronic Lymphocytic leukemia, CLL) 또는 비호지킨림프종(Non-Hodgkin Lymphoma, NHL) 치료 이력이 있는 176명의 환자를 대상으로 실시한 개방 표지, 단일군 연구에서 평가되었다. 이 약은 QTc 간격에 영향을 미치지 않았으며 이 약의 노출과 QTc 간격 변화에는 연관성이 없었다.

2) 약동학적 정보

흡수

식사와 함께 다회 경구 투여 후, 이 약의 최대 혈장 농도는 투여 5-8시간 후에 도달하였다. 이 약의 항정상상태(steady state)에서의 AUC는 150-800mg 용량 범위에서 비례하여 증가하였다. 저지방 식사 조건에서, 400mg 1일 1회 투여 시 이 약의 평균($\pm$ 표준편차) 항정상상태에서의 C_{max} 는 $2.1 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ 이며 AUC_{24} 는 $32.8 \pm 16.9 \mu\text{g.h/mL}$ 이었다.

식이영향

저지방 식사와 함께 투여 시 공복 상태에 비해 이 약의 노출은 약 3.4배 증가하였고 고지방식사 시에는 5.1 ~ 5.3배 증가하였다. 이 약은 반드시 식사와 함께 투여해야 한다[용법.용량 참조].

분포

이 약은 1-30 μM (0.87-26 $\mu\text{g/mL}$) 농도 범위에서 혈장 내 비결합율이 <0.01 로 인체 혈장 단백질에 강하게 결합한다. 평균 혈액-대-혈장 비율은 0.57이었다. 환자들에서 이 약의 겉보기 분포 용적에 대한 모집단 추정치($V_{d_{ss}}/F$)는 256 ~ 321 L 이었다.

대사

체외(In vitro) 시험에서 이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사되는 것으로 나타났다. M27이 혈장에서의 주 대사 산물로 확인되었으며, 이는 in vitro에서 이 약에 비해 BCL-2 에 대한 저해 활성이 최소 58 배 더 낮았다.

소실

이 약의 최종 소실 반감기의 모집단 추정치는 약 26시간이었다. 방사성 동위원소로 표지된 [^{14}C]이 약 200mg을 건강한 시험 대상자에게 단회 경구 투여했을 때, 99.9% 이상이 대변에서 회수되었으며 0.1% 미만은 9일 이내에 소변으로 배출되었다. 이 약의 미변환체는 배변으로 배출된 투여 방사성 표지 용량

중 20.8%를 차지하였다. 이 약의 약동학은 시간이 경과해도 변하지 않았다.

특정 집단

나이, 인종, 성별 및 체중

모집단 약동학 분석에 의하면, 나이, 인종, 성별 및 체중은 이 약의 청소율에 영향을 미치지 않았다.

소아에 대한 투여

이 약의 약동학은 만 18세 미만의 환자를 대상으로는 평가되지 않았다[소아에 대한 투여 참조].

신장장애

경증 신장장애($\text{CrCl} \geq 60$ 및 < 90 mL/min) 시험 대상자 238명, 중등증 신장장애($\text{CrCl} \geq 30$ 및 < 60 mL/min) 92명, 정상 신기능($\text{CrCl} \geq 90$ mL/min) 시험 대상자 220명을 포함한 모집단 약동학 분석에 따르면, 경증또는 중등증 신장장애가 있는 시험 대상자의 이 약 노출은 정상 신기능 시험 대상자에서의 노출과 유사한 수준이었다. 이 약의 약동학은 중증 신장장애($\text{CrCl} < 30$ mL/min)가 있거나 투석을 받는 시험 대상자를 대상으로는 연구되지 않았다[신장장애 및 간장애 환자에 대한 투여 참조].

간장애

경증의 간장애가 있는 88 명의 환자와 중등증 간장애가 있는 10 명의 환자 및 정상 간기능을 가진 453 명의 환자를 포함한 모집단 약동학 분석에 의하면, 경증 및 중등증 간장애를 가진 환자에서의 이 약의 노출은 정상 간기능을 가진 환자에서의 노출과 유사하였다. 경증 간장애는 총 빌리루빈 정상 및 아스파르테이트 아미노전이효소(aspartate transaminase, AST)의 정상 상한치(upper limit of normal, ULN) 초과 또는 총빌리루빈 ULN의 1.0에서 1.5배 초과로, 중등증 간장애는 총 빌리루빈 ULN의 1.5에서 3.0배 초과로, 중증 간장애는 총 빌리루빈 ULN의 3.0배 초과로 정의하였다. 이 약의 약동학은 중증 간장애가 있는 환자에서는 연구되지 않았다. [신장장애 및 간장애 환자에 대한 투여 참조].

약물 상호 작용

CYP3A 저해제

비호지킨림프종(NHL) 치료 이력이 있는 11명의 환자를 대상으로 강력한 CYP3A, P-gp 및 BCRP 저해제인 케토코나졸을 1일 1회 400mg으로 7일간 병용 투여 시, 이 약 $C_{\max}$ 가 130%, AUC_{∞} 는 540% 증가하였다.

6명의 건강한 시험 대상자를 대상으로 강력한 CYP3A, P-gp 및 OATP1B1/B3 저해제인 리토나비르를 1일 1회 50mg으로 14일간 병용 투여 시, 이 약 $C_{\max}$ 는 140%, AUC 는 690% 증가하였다.

CYP3A 유도제

10명의 건강한 시험 대상자를 대상으로 강력한 CYP3A 유도제인 리팜핀을 1일 1회 600mg으로 13일간 병용 투여 시, 이 약 $C_{\max}$ 는 42%, AUC_{∞} 는 71% 감소하였다.

OATP1B1/1B3 및 P-gp 저해제

11명의 건강한 시험 대상자를 대상으로 OATP1B1/1B3 및 P-gp 저해제인 리팜핀을 600mg으로 단회 병용 투여 시, 이 약 $C_{\max}$ 는 106%, AUC_{∞} 는 78% 증가하였다.

아지트로마이신

12명의 건강한 시험 대상자를 대상으로 첫 날 아지트로마이신 500mg을 투여한 이후 250mg 용량으로

4일간 병용 투여 시, 이 약 C_{max} 는 25%, AUC_{∞} 는 35% 감소하였다.

위산 억제제

모집단 분석에 따르면, 위산 억제제(예, 양성자 펌프 억제제, H₂-수용체 길항제, 제산제)는 이 약의 생체이용률에 영향을 미치지 않는다.

와파린

3명의 건강한 지원자를 대상으로 시행된 약물-약물 상호작용 임상시험에서, 5mg의 와파린과 이 약 400mg의 단회 투여 시, R-와파린과 S-와파린의 C_{max} 와 AUC_{∞} 는 18%에서 28% 증가하였다.

디곡신

10명의 건강한 시험 대상자를 대상으로 실시된 약물-약물 상호작용 임상시험에서, P-gp 기질인 0.5mg의 디곡신과 이 약 100mg 단회 투여 시, 디곡신의 C_{max} 가 35%, AUC_{∞} 는 9% 증가하였다.

체외(In vitro) 시험

체외(In vitro) 시험에서 이 약은 임상적으로 관련된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 또는 CYP3A4의 저해제 또는 유도제가 아님을 보였다. 이 약은 체외(In vitro)에서 CYP2C8, CYP2C9, 또는 UGT1A1의 약한 저해제이다. 이 약은 UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7의 저해제가 아니다.

이 약은 체외(In vitro)에서 P-gp 및 BCRP 저해제이자 약한 OATP1B1 저해제일 뿐만 아니라 P-gp 및 BCRP 기질이기도 하다. 이 약은 임상적으로 관련된 농도에서 OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 또는 MATE2K를 저해할 것으로 예상되지 않는다.

3) 임상시험 정보

만성 림프구성 백혈병

M14-032

M14-032 임상시험은 이브루티닙 또는 이델라리시브로 치료 이력이 있으며 치료 도중 또는 치료 이후 질병이 진행된 CLL 환자에서 이 약의 유효성을 평가하기 위한 개방표지, 다기관 임상시험이었다. 환자들은 이 약의 용량 증량 일정을 따른 이후 1일 1회 400mg을 투여 받았다. 환자들은 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약 400mg을 지속해서 투여 받았다. 자료 분석 당시(자료마감일 2017년 7월 26일), 치료 기간의 중간값은 14.3 개월이었다 (범위: 0.1-31.4 개월).

유효성은 연구자와 IRC(Independent review committee, 독립 검토 위원회)가 IWCLL(International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia) 최신 NCI WG 가이드라인 (2008)(National Cancer Institute-Working Group guideline, 2008)에 따라 평가하였다. 반응 평가는 8주, 24주, 이후 매 12주마다 주 코호트 64명의 환자를 대상으로 시행되었으며, 확대 코호트에 등록된 환자들의 질병 평가는 12주와 36주에 수행되었다.

총 127 명의 환자가 임상시험에 등록되었으며, 주 코호트에는 64명의 환자(이전 이브루티닙 치료 43명, 이전 이델라리시브 치료 21명)가, 확대 코호트에는 63명의 환자(이전 이브루티닙 치료 48명, 이전 이델라리시브 치료 15명)가 포함되었다. 연령 중간값은 66세였으며(범위: 28-85세), 70%는 남성이었고 92%는 백인이었다. 진단 후 기간 중간값은 8.3년이었다(범위: 0.3-18.5년, N=96). 이전 항-CLL치료 수의 중간값은 4(범위: 1-15 치료 수)였다. 베이스라인에서, 41%의 환자가 5cm이상의 결절을 한 개

이상 가지고 있었으며, 31%의 환자에서 $ALC \geq 25 \times 10^9/L$ 로 나타났다.

IRC 및 연구자에 의해 평가된 127명에 대한 유효성 평가 결과는 표 7에 제시되었다.

표 7. M14-032 임상시험에서의 유효성 결과

	IRC 평가 N=127	연구자 평가 N=127
자료 마감일	2017년 7월 26일	2017년 7월 26일
ORR, n (%)	89 (70.1)	83 (65.4)
(95% CI)	(61.3, 77.9)	(56.4, 73.6)
CR + CRi n (%)	1 (0.8)	13 (10.2)
nPR n (%)	0	3 (2.4)
PR n (%)	88 (69.3)	67 (52.8)
CI = 신뢰 구간; CR = 완전 관해; CRi = 불완전 골수 회복을 동반한 완전 관해; IRC = 독립 검토 위원회; nPR = 결절 부분 관해; ORR = 전체 반응률(CR + CRi + nPR + PR); PR = 부분 관해		

IRC 평가를 받은 모든 환자의 반응 기간의 중간값(DOR)은 도달하지 않았다 (범위: 0-11.6개월). 총 127명 환자 중 IRC에 의해 CR 또는 CRi로 평가된 환자는 1명이었으며 이 환자는 말초혈액에서 MRD 음성이었다.

M13-982

M13-982 시험은 17p결실이 있으며 CLL 치료 이력이 있는 107명의 환자를 대상으로 진행한 다기관, 단일군 개방표지 임상시험이었다. 시험대상자 중, 65.4%는 남성이었으며, 97.2%는 백인이었다. 연령 중간값은 67세(범위: 37-85세)였으며, 진단 후 기간의 중간값은 6.8 년(범위: 0.1-32년; N=106)이었다. 이전 항-CLL치료 수의 중간값은 2(범위:1-10)이었다. 베이스라인에서, 53.3%의 환자에서 5cm 이상의 결절이 한 개 이상 있었으며, 51.4%의 환자에서 $ALC \geq 25 \times 10^9/L$ 으로 나타났다. 베이스라인 ECOG 수행 능력은 39.3%의 환자에서 0, 52.3%에서 1, 8.4%에서 2이었다.

환자들은 이 약을 주간 용량 증량 일정에 따라 20mg으로 시작해, 50mg, 100mg, 200mg 최종 400mg로 증량해 1일 1회 투여 받았다. 환자들은 질환의 진행이나 수용할 수 없는 독성이 생기기 전까지 이 약 400mg을 1일 1회 계속해서 투여 받았다. 평가 시점(자료마감일 2015년 4월 30일)에서 치료 기간의 중간값은 12.1개월이었다(범위: 0-21.5개월).

일차 유효성 평가 변수는 전체 반응률(overall response rate, ORR)이었으며 IRC에서 IWCLL 최신 NCI-WG 가이드라인(2008)을 이용하여 평가하였다. 유효성 결과는 표 8에 제시되었다. 2015년 4월 30일 자료 마감일에서의 107명에 대한 유효성 자료가 제시되었다. 안전성 확대 코호트에 51명의 추가 환자들이 등록되었으며 이후 데이터 마감일 2016년 6월 10일 연구자-평가 유효성 결과가 158명에 대하여 제시되었다. 158명 환자들의 치료 기간 중간값은 17개월이었다(범위: 0-34 개월).

표 8. M13-982 임상시험에서의 유효성 결과

	IRC 평가	연구자 평가
--	--------	--------

	(N=107) ^a	(N=158) ^a
데이터 마감일	2015년 4월 30일	2016년 6월 10일
ORR, n (%)	85 (79.4)	122 (77.2)
(95% CI)	(70.5, 86.6)	(69.9, 83.5)
CR + CRi n (%)	8 (7.5)	29 (18.4)
nPR n (%)	3 (2.8)	8 (5.1)
PR n (%)	74 (69.2)	85 (53.8)

^a 환자 1명은 17p 결실이 없었다.

CI = 신뢰 구간; CR = 완전 관해; CRi = 불완전 골수 회복을 동반한 완전 관해;

IRC = 독립 검토 위원회; nPR = 결절 부분 관해; ORR = 전체 반응률 (CR + CRi + nPR + PR); PR = 부분 관해

이 약 투여 후 IRC에 의해 평가된 완전관해(CR) 또는 불완전 골수 회복을 동반한 완전관해(CRi)에 도달한 환자를 대상으로, 말초혈액 및 골수에서 치료 후 최소 잔존 질환(MRD; minimal residual disease)을 평가한 결과 3%(3/107)에서 말초혈액 및 골수 모두에서 MRD 음성(10^4 백혈구당 1개 CLL 세포 미만)이었다.

M12-175

M12-175 임상시험은 17p 결실이 있는 환자를 포함한, CLL 및 SLL 치료 이력이 있는 환자를 등록한 다기관 개방표지 임상시험이었다. 유효성은 용량 증량 일정 이후 일일 용량 400mg을 투여 받은 57명의 환자를 대상으로 IRC에 의해 평가되었다(자료마감일 2015년 2월 10일). 이들 57명의 환자 중, 75.4%는 남성이었으며 91.2%는 백인이었다. 연령 중간값은 66세였으며(범위: 42-84세), 진단 이후 시간의 중간값은 9년이었다(범위: 1.1-27.3 년). 이전 항-CLL치료 수의 중간값은 3 이었다(범위: 1-11 치료 수). 베이스라인에서, 66.7%의 환자가 5cm이상의 결절을 한 개 이상 가지고 있었으며, 35.1%의 환자에서 $ALC \geq 25 \times 10^9/L$ 로 나타났다. 베이스라인 ECOG 수행 능력은 45.5%의 환자에서 0, 54.5%의 환자에서 1이었다(2명 환자에서 ECOG 결측 발생).

환자들은 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 생길 때까지 이 약 400mg 1일 1회의 단독 치료를 계속해서 받았다. 평가 시점(자료마감일 2015년 2월 10일)에서의 치료기간 중간값은 11.5 개월이었다(범위: 0.5-34.1 개월).

전체 반응률은 IRC와 연구자가 IWCLL 최신 NCI-WG 가이드라인 (2008)을 이용하여 평가되었다. 유효성 결과는 표 9에 제시되었다.

2015년 2월 10일 자료 마감일에서의 IRC에 의한 57명의 유효성 결과가 제시되었다. 추가로 자료 마감일 2016년 6월 10일에서의 연구자가 평가한 67명(SLL로 진단된 8명 포함)의 유효성 결과가 제공되었다.

표 9. M12-175 임상시험의 유효성 결과

	IRC 평가 N=57	연구자 평가 N=67
자료 마감일	2015년 2월 10일	2016년 6월 10일
ORR, n (%)	42 (73.7)	55 (82.1)
(95% CI)	(60.3, 84.5)	(70.8, 90.4)

CR + CRi n (%)	4 (7.0)	9(13.4)
nPR n (%)	0	2 (3.0)
PR n (%)	38 (66.7)	44 (65.7)
CI = 신뢰 구간; CR = 완전 관해; CRi = 불완전 골수 회복을 동반한 완전 관해; IRC = 독립 검토 위원회; nPR = 결절 부분 관해; ORR = 전체 반응률(CR + CRi + nPR + PR); PR = 부분 관해		

4) 독성시험 정보

발암성, 유전독성 및 생식독성

이 약의 발암성 연구는 수행되지 않았다.

이 약은 체외(in vitro) 세균 돌연변이 유발성(Ames) 분석에서 돌연변이를 일으키지 않았으며, 인체 말초 혈액 림프구를 이용한 in vitro 염색체 이상 분석에서 수치상 또는 구조상 이상을 유도하지 않았고, 835mg/kg까지의 용량에서 실시된 체내 (in vivo) 쥐 골수 소핵 분석에서 염색체이상 유발성을 보이지 않았다. M27 대사체는 in vitro Ames에서 유전자 독성 활성 음성, 염색체이상 분석에서 음성이었으며, 쥐에서는 이 약과 유사한 영향(림프구와 적혈구량 감소)을 보였지만 그 정도가 더 적어 M27 대사체의 낮은 in vitro 약리학적 효능과 일치하였다.

생식 및 초기 배아 발달 연구들이 수컷과 암컷 쥐를 대상으로 수행되었다. 이러한 연구들은 교배, 수정 및 착상을 통한 배아 발달을 평가하였다. 이 약은 600mg/kg/day(수컷과 암컷 쥐에서, 권장용량에서의 사람 AUC노출의 각각 약 2.8배 및 3.2배)까지 발정 주기, 교배, 생식능력, 황체, 자궁 착상 또는 리터당 생 배아에 영향을 미치지 않았다. 그러나, 개에서 고환 독성(생식 세포 손실)이 모든 평가된 용량(권장 용량에서의 사람AUC 노출의 0.5에서 18배)에서 관찰된 것을 감안할 때, 남성의 생식 능력에 대한 위험이 존재한다. 이에 대한 가역성은 입증되지 않았다.

동물 약리학 및/또는 독성학

림프구와 적혈구량의 용량-의존적 감소를 포함한 기타 독성이 이 약의 동물시험에서 나타났다. 두 영향 모두 이 약 투여의 중단 이후 가역적이었으며, 림프구는 치료 후 18주에 회복되었다. B 세포와 T 세포 모두 영향을 받았으나, 가장 유의한 감소는 B 세포에서 일어났다.

이 약은 또한 담낭과 외분비 췌장을 포함한 다양한 조직에서 단세포 괴사를 일으켰으나, 조직 완전성이나 기관의 기능 장애에 대한 증거는 없었다; 이러한 소견은 최소 수준에서 경미한 수준을 나타냈다. 4주간의 치료 기간 및 이어진 4주간의 회복기간 이후, 최소한의 단세포 괴사가 일부 조직에서 남아있었으며 더 오랜 투여 기간 및 회복 기간 이후에 대한 가역성은 평가되지 않았다.

또한, 개에게 약 3개월간 매일 투여한 후, 이 약이 털의 멜라닌 색소 상실을 유발하여 털의 진행형 백색 변색을 일으켰다. 털이나 피부 질의 변화는 관찰되지 않았으며, 이는 다른 유색 조직(예. 홍체와 눈의 안저)에서도 관찰되지 않았다. 개에서 털 변화에 대한 가역성은 평가되지 않았다.

이 약은 분만 8-10일 후 수유중인 랫드에 투여되었다(단회 용량; 150mg/kg 경구). 모유에서의 이 약은 혈장에서보다 1.6배 낮았다. 추적되는 세 가지 대사체와 함께, 모약물(이 약)이 모유에서의 총 약물-연관 물질의 대부분을 차지하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월 (10mg, 50mg) 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월 (100mg)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음(희귀의약품)

1.4 허가조건

○ (재심사) 해당사항 없음

○ (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

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.09.06.	-	-	-	-
보완요청 일자	2018.11.27. 2019.04.24.	2018.11.14. 2019.04.09.	2018.11.14.	2018.11.20.	-
보완접수 일자	2019.03.20. 2019.05.07.	2019.03.20. 2019.05.07.	2019.03.20.	2019.02.26.	-
최종처리	2019.05.29.	-	-	-	-

일자					
----	--	--	--	--	--

<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 제2017-77호, 2017.9.29.)

-제2조제5호 회귀의약품

-제28조제1항

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																			
		1	2																3				4						5				6		7	8	비 고
			가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	×	○	○	
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	○	○	

○ 면제여부

- 동규정 제7조 제4호에 따라 발암성시험자료 면제
- 동규정 제7조 제6호 바목에 따라 치료적확증임상시험 면제
- 동규정 제28조 1항(회귀의약품)에 따라 각 독성자료를 단회투여, 1-3개월 반복투여독성시험자료로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 같음
- 동규정 별표6 외국 임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 제1조 제2항 가목(회귀의약품)에 따라 가교자료 제출 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

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

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 베네토클락스는 Bcl-2(anti-apoptotic B-cell lymphoma-2) 계열 단백질 저해제의 신물질의약품으로 '화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 적합하지 않거나 실패한 만성 림프구성 백혈병에 단독 투여'로 국내 희귀 의약품으로 지정되었음.

- 이전 B세포 수용체 경로 저해제 치료에 실패한 CLL 환자에서 국내 기허가의약품은 없음.
- 신청사는 신청 적응증에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 B-세포 수용체 신호 경로 저해제 치료에 불응성이거나 재발성 CLL 환자에 대한 ABT-199의 유효성과 안전성에 관한 핵심임상시험자료로서 2상 임상시험 자료(M14-032)를 제출하였으며 해당 임상시험에서 신청 질환 환자에서 임상적 의미있는 유효성을 확인하였음.
- 국내 재발 또는 불응 CLL에서는 화학면역요법 또는 이브루티닙이 보편적으로 사용되나 신청 질환은 “화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 적합하지 않거나 실패한 성인 만성 림프구성 백혈병”으로 국내 명확한 대체치료제는 없으며 구제요법이 적용되고 있음. 제시된 신청 약물의 유효성 결과는 구제요법 보다 임상적 유의성이 있을 것으로 사료됨.
- 안전성과 관련하여 CLL 환자에서 이 약 투여시 중요한 위험성은 종양용해증후군과 호중구감소증임. 종양용해증후군은 베네토클락스의 작용기전 고려시 예상할 수 있는 이상반응이며 이 약 치료 개시 시점과 tumor burden이 높은 환자에서 발생 위험이 높으며 주로 적정요법과 표준예방지침 및 모니터링으로 관리되었음. 종양용해증후군의 예방을 위하여 이 약의 투여방법은 20mg으로 시작하여 매주 용량을 증량하여 5주차에 400mg 까지 증량 후 안정용량으로 투여하도록 설정하였음. 호중구감소증은 질환의 골수 침윤, 과거의 다양한 화학요법 또는 면역요법으로 인해 R/R CLL에서 흔하게 일어나는 이상반응으로 여겨지며 베네토클락스의 BCL-2 저해 메커니즘으로 호중구전구체 집락 형성이 저해되기 때문에 발생 가능성이 있음.
- RMP- RMP는 능동적 감시계획으로 시판후조사계획을 실시하며 4년 600례에 대하여 수행함. 안전성 및 유효성을 평가하도록 설정하였으며 2년 전수조사 예정임.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전: Bcl-2(anti-apoptotic B-cell lymphoma-2) 계열 단백질 저해제
- 신청 적응증 : 화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 적합하지 않거나 실패한 만성 림프구성 백혈병에 단독 요법

1.2. 기원 및 개발경위

- Venetoclax(또는 ABT-199 또는 GDC-0199)는 최초의 경구 투여 가능한 biarylacylsulfonamide 계통 저분자성 Bcl-2 계통 저해제이다. Venetoclax는 항세포사멸 단백질인 Bcl-2에 높은 친화도(저해상수 $[K_i] < 0.010 \text{ nM}$)로 결합하며 Bcl-XL과 Bcl-w와 같은 기타 항세포사멸 단백질에 낮은 친화도로 결합한다. 현재 재발성/불응성 및 1차 CLL/SLL(17p 결손 또는 TP53 돌연변이 등)과 같은 혈액암에 Venetoclax를 단독요법 또는 기타 치료제와 병용 요법으로 적용하는 임상 1상 내지 임상 3상 연구가 진행되고 있다. 이와 관련하여 venetoclax의 안전성은 682명의 재발성/불응성 CLL 집단과 건강한 지원자를 대상으로 한 임상약리학 연구에서 입증되었으며 17p 결손 또는 TP53 돌연변이가 있으며 BCRi 치료에 실패한 환자 47명을 비롯한 재발성/불응성 CLL 환자 289명을 대상으로 한 400mg 투여 연구에서 유효성을 입증하였다. 2017년 7월을 기준으로 venetoclax 단독요법은 미국, 유럽연합, 캐나다, 싱가포르, 호주를 포함한 43개국에서 승인을 받았다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 만성림프구성백혈병(CLL)은 기능 부전성 림프구가 축적되는 단일클론성 질환이다. 성인에서 가장 흔한 형태의 백혈병으로 전체 백혈병 환자 중 약 30%를 차지한다. 최근 몇 년간 CLL의 치료가 상당히 발전하였지만 여전히 난치성 질환으로 남아있다. 초기 치료를 받은 환자는 대부분 재발하며 치료제에 대한 저항성이 높아지거나 불응성이 되어 반응률과 관해 기간이 감소한다. 신규 치료제들은 짧은 관해 기간 또는 치료 불응 등 치료에 저항성을 보이는 환자에 대해 예후가 좋지 않았으며 특정 집단의 환자는 배제해야 하는 한계를 갖는다. 특히 초기 BDRi 치료에 불응성인 17p 결손을 가지고 있는 환자를 대상으로 반응이 개선되고, 관해가 지속되며, 우수한 안전성 프로파일을 제공하고, 장기적인 CLL 제어에 도달하는 치료에 대한 의학적 필요는 현재까지 충족되지 못하고 있다. 항세포사멸 Bcl-2 계통 단백질은 종양의 개시, 질환의 진행, 항암치료 내성, 그리고 자가면역과 관련이 있다. Bcl-2의 과발현은 몇 가지 림프구 이상의 주요 원인이며, 이 단백질의 작용에 길항할 경우 치료 반응도를 높이고 내성을 줄일 수 있다. 따라서 이 단백질 계통은 종양 치료를 위한 매우 중요한 표적이다.
- 기존의 R/R CLL 치료는 기회성 감염과 유의한 골수억제와 같은 유의한 독성을 유발하거나 제한된 질병 조절(낮은 반응률과 제한적인 무진행생존[PFS]) 활성을 가진다. Fludarabine+cyclophosphamide과 리툽시맙의 병용요법은 유효성이 증명되었으나 이 요법 자체의 독성과 동시이환으로 인해 반 이상의 CLL 환자들에게 적용하지 못한다. 공격적인 화학면역요법(CIT) 이후 질병이 진행되는 환자, 특히 조기(예컨대 fludarabine 병용요법 첫 2-3년 내)에 치료가 실패하는 환자는 예후가 불량한 경향이 있다. bendamustine + 리툽시맙 (BR) 병용요법은 FCR에 비해 개선된 독성 프로파일을 가지며 fludarabine 요법 이후에 질병이 진행된 환자에 유효하나 R/R CLL 환자들에 대한 질병 조절 기간은 최근 연구의 중간값 짧다. BCRi인 이브루티닙과 이델라리십을 포함한 최근의 치료법은 기존의 치료법보다 우수한 유효성을 보여주었다. 그러나 예후가 매우 불량한 BCRi 치료 실패 환자들이 새로운 아집단으로 부상하고 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 종양용해증후군 : 이전 용량 탐색 연구의 치명적인 이상반응을 포함한 종양용해증후군이 베네토클락스를 사용한 CLL 환자, 특히 높은 tumor burden, 신부전, 또는 기저 질환이 있는 환자에서 발생하였다. 종양용해증후군은 베네토클락스의 작용기전을 고려할 때 예상할 수 있는 이상반응이며 치료제의 효력과 신속한 활성을 암시하는 반응이다. 초기 용량과 용량 적정 단계 중 베네토클락스로 인한 종양용해증후군 위험은 수분공급 및 요산 저해제를 통한 예방, 전해질(요산, 칼륨, 인, 칼슘) 모니터링, 입원, 투약 일시중지, 그리고 이러한 전해질 이상에 대한 빠른 처치 등 발표된 문헌의 표준 처치법으로 관리 가능하다.
- 호중구감소증 : 호중구감소는 질환의 골수 침윤, 과거의 다양한 화학요법 또는 면역요법으로 인해 R/R CLL에서 흔하게 일어나는 이상반응으로 여겨진다. 또한 호중구감소증은 베네토클락스의 BCL-2 저해 메커니즘으로 호중구전구체 집락 형성이 저해되기 때문에 발생할 수 있다. 베네토클락스 단독요법 중 관찰된 호중구감소증 증례(호중구감소, 호중구수감소, 발열성호중구감소증, 무과립구증, 호중구감염, 및 호중구감소성패혈증 등 우선순위 용어 포함)는 심하게 침윤된 골수, 다양한 치료를 받은 과거력, 또는 이전의 기존 호중구감소증이 있는 증례를 모두 포함하여 고려하더라도 대부분 중대하지 않았다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 회귀의약품 지정

연번	성분명(일반명)	대상 질환
----	----------	-------

☐ 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

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 시험결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	10, 50mg : 블리스터(PVC/PE/PCT-Alu)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH	100mg : 블리스터(PVC/PE/PCT-Alu) 병(HDPE 병, PP 마개)	유의적인 변화 없고, 기준 내 적합함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1-30℃)보관

100mg: 제조일로부터 36개월, 50mg, 10mg: 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험		비글견	po	단회	2, 5, 30, 100	X
반복투여 독성시험		마우스 (M/F)	po	4주	0, 30, 200, 600	O
				4주	0, 50, 200, 600	O
				6개월	0, 15, 50, 300	O
		랫드 (M/F)	po	3개월	M:0, 15, 150, 400 F:0, 8, 30, 150, 400	O
		비글견	po	2주	0, 5, 30	O
				4주	0, 5, 50, 150	O
				9개월	0, 2, 6, 20	O
유전독성 시험	복귀돌연변이	Ames	in vitro	-	~ 5000 ug/plate	O
	염색체 이상	CHO	in vitro	-	~ 50 ug/mL	O
	소핵	마우스	po	단회	0, 208.8, 417.5, 835	O
생식· 발생	Seg I	마우스	po	M:52일	0, 50, 200, 600	O

독성시험		(M/F)		F:교미전 15일~GD7		
	Seg II	마우스 (F)	po	GD 6-15일	0, 10, 50, 150	O
		토끼 (F)	po	GD 7-19일	0, 50, 100, 300	O
	Seg III	-	-	-	-	-
	발육기	마우스	po	PND 7-60	0, 10, 30, 100	O
광독성		마우스	po	3일	0, 200, 825	O
기타 독성						
M27 대사체(A-1621332)		Ames	in vitro	-	~ 1000 ug/plate	O
		말초혈액인간림프구	in vitro	-	2.5~17.5 ug/mL	O
		반복투여(마우스)	po	28~29일	0, 30, 100, 300	O
불순물 반복투여		마우스	po	4주	0, 250(± 불순물)	O
불순물 유전독성		Ames	in vitro	-		O
		말초혈액인간림프구	in vitro	-	A-1470045 A-1258315 A-1548065 A-1548068 A-1550366 A-1550367	O
A-1550366 불순물 소해/코멧시험		랫드	po	3일	0, 300, 600, 1200	O

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- non-GLP로 수행한 비글견 대상 단회투여독성시험에서는 독성동태 및 말초혈액림프구 회복을 평가하였으며 2, 5, 30, 100mg/kg 투여시 일반적으로 림프구 수에서 투여와 관련된 감소가 관찰되었으며, 비글견 대상으로 수행한 반복투여 연구에서 최초 투여 후 기록된 내용과 유사했다. 총 림프구의 회복 (최저 기준선 값에 도달하는 시간)에는 5 또는 30mg/kg에서 1주 또는 7주, 100mg/kg에서는 최대 14주가 필요했다. 2mg/kg에서의 총 림프구 수에서는 의미 있는 감소가 없었다. B세포는 감소 폭 (2mg/kg 및 5mg/kg에서 경도에서 중등도, ≥ 30mg/kg에서 >90%)을 근거로 가장 민감한 림프구 아형이었으며, 회복에 시간을 필요로 했다 (≥5 mg/kg 용량에서 14~18주). CD4+ T세포의 경우 100mg/kg에서 최대 15주가 걸린 것을 제외하고 CD4+ 및CD8+ T 세포의 경우, 회복까지 한 달 이하의 기간이 걸렸다. 전체적으로 비글견에서 단회투여 후의 말초혈액 림프구 감소의 회복에 필요한 시간은 1일 1회 투약 2주 후와 유사했다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- GLP에 따라 반복투여독성시험을 마우스(4주, 6개월 경구투여), 랫드(3개월 경구투여) 및 개(2주, 4주 및 9개월 경구투여)를 대상으로 수행하였다.
- 반복투여시험에서, 말초혈액의 림프구 수 감소는 투여 기간 전반에 걸쳐 마우스에서 최대 75%, 랫드에서 최대

64%, 개에서 최대 81% 범위로 유사하게 나타났다. 반복투여 연구에서 최초 투여 후 약 24시간까지 말초혈액 림프구 감소(비글견에서 평가)가 관찰되었으며, 투여후 약 2주 후 최대 수준에 도달했다. 말초혈액 림프구 수 감소는 비장과 흉선, 림프절, 페이에르판/장연관 림프조직(GALT)을 포함해 림프양조직에서 최소~중등도 수준으로 림프구 수가 감소되며 상관관계를 보였다.

- 말초혈액 림프구 감소는 마우스와 비글견에서 가역성의 증거로 발현되었지만, 가역성에 필요한 시간은 마우스(4주)보다 비글견(18주) 모델에서 상대적으로 길게 나타났다. 비글견에서 림프구 아형(성숙 T 세포, 도움 [CD4+] T세포, 세포독성 [CD8+] T세포 및 [CD21+] 성숙 B세포)을 평가한 결과 모든 림프구 아형은 감소했으며, B세포 수(>90%)가 급격히 감소한 것을 관찰할 수 있었다. 비글견에서 2주간의 투여 기간 완료 후 총 림프구 수와 유사한, B세포와 T세포는 가역성을 증명하기 위해 최대 18주가 필요했다. 비글견에서 4주간의 투여 후, 4주의 회복 기간 후 가역성은 없었다.
- 적혈구 양 지표에서 투여 관련 감소는 마우스와 비글견에서 유사하게 나타났다. 투여 4주 후, 마우스에서 헤모글로빈 감소는 600mg/kg/일 (AUCss 91 μ g•hr/mL)에서 21%였으며, 비글견에서는 150mg/kg/일 (AUCss 572 μ g•hr/mL)에서 23%였다. 이에 상응하는 무독성량은 마우스에서 200mg/kg/일 (AUCss 60 μ g•hr/mL), 비글견에서 50mg/kg/일 (AUCss 472 μ g•hr/mL)이었다. 4주간 연구에서, 감소된 적혈구 양은 4주 회복 기간 말에 역전되었다. 투여 기간 증가와 용량 감소로, 마우스(최대 13%) 6개월 동안 ≥ 50 mg/kg/일 (AUCss $\geq 9.6\mu$ g•hr/mL)수준의 연구에서 RBC 양(헤모글로빈)에서의 투여 관련 감소가 관찰되었다. 비글견의 9개월 연구에서는 헤모글로빈이 감소하지 않았지만, 6mg/kg/일 (AUCss $\geq 52.1\mu$ g•hr/mL)수준에서 평균 혈구 용적(최대 17%) 및 평균 혈구 혈색소(최대 18%)에서 투여 관련 감소가 관찰되었다. 랫드에서도 적혈구 양 변화는 마우스 및 비글견에서의 변화와 유사하지만, 암컷에서 보다 확연했고(AUCss 75.4-83.1 μ g•hr/mL), 이는 수컷에서의 베네토클락스 전신 노출보다 더 높았다(약 2배)
- 비글견에서, 베네토클락스는 4주 (≥ 5 mg/kg/일) 및 9개월 (≥ 2 mg/kg/day) 투여 기간 동안 모든 용량 수준에서 부정적이었으며, 비투여 관련 현미경학적 결과를 도출했다. 투여 4주 후 정원 세포의 수가 감소했으며, 4주간의 회복 기간 동안 모든 생식 세포의 수도 심각하게 감소했다. 투여 9개월 후 정세관에서 중등도에서 심각한 양측 변성/위축으로 특징을 나타냈다. 고환 생식 세포 수 감소를 유도한 최저 용량에서 평균 안정 상태 AUCs는 4주 연구 시 5mg/kg/일 수준에서 59.3 μ g•hr/mL였으며, 9개월 연구 시 2 mg/kg/일 수준에서 15.1 μ g•hr/mL이었다. 수컷 마우스에서는 베네토클락스와 관련하여 고환 변화가 일어나지 않았다(마우스에서의 최대 AUCss는 4주간 연구의 600 mg/kg/일 수준에서 86 μ g•hr/mL(수컷)). 랫드에서는 AUCss 44.3 μ g•hr/mL수준에서 어떤 고환 변화도 발생하지 않았다(13주 연구에서 400 mg/kg/일(수컷)).
- 베네토클락스를 1주에서 9개월까지 매일 투여한 비글견의 다중 상피조직에서 단일 세포 괴사가 관찰되었다. 이런 변화가 관찰된 최저 곡선하면적 값은 61 μ g•hr/mL (5 mg/kg/일, 4주 연구) 및 17 μ g•hr/mL (2mg/kg/일, 9개월 연구)였다. 영향을 받은 조직은 쓸개 상피와 외분비 췌장, 전립선, 부고환, 위장이었으며 변화 정도는 최소~경도였다. 4주 연구에서 가역성 평가 결과 최소 단일 세포 괴사는 쓸개와 외분비 췌장에서 관찰되지 않았으나, 전립선과 부고환(잠재적으로 고환의 변화와 관련)과 위장에서는 여전히 존재하였다. 단일 세포 괴사는 최소~경도로 발현되었고, 현미경으로 점막의 온전한 상태가 관찰되었기 때문에 부정적이지 않다고 간주했다. 마우스에서 단일 세포 괴사에 대한 베네토클락스 관련 결과는 없었다(마우스에서 최대 AUCss는 600 mg/kg/일에서 91 μ g•hr/mL).
- 비글견 대상 9개월 반복투여연구에서, 약 3개월 간의 투여 후 털색이 흰색으로 변한 것이 관찰되었다(6 mg/kg/일 수준에서 90일 AUCss 46.3 μ g•hr/mL). 처음에는 코와 주둥이 부분의 털색이 변하기 시작한 후

3~9개월 투여 후, 털의 색소가 코와 주둥이에서 소실되기 시작하면서 어두운 색이었던 털 전체에 영향을 미치게 되었고, 털의 모낭에 있는 색소 감소와 병리조직학적으로 상관관계가 있었다. 피부 (표피) 검사와 안구 검사로 피부와 눈의 색소 (특히, 색소가 있는 홍채와 안저)는 영향을 받지 않은 것으로 나타났다. 피부 (털의 모낭 제외)와 안구에서 관련된 병리조직학적 결과가 없다는 것이 확인되었다.

- 반복 투여 처방과 관련한 1차 독성은 마우스(감소된 림프구와 적혈구 양), 랫드(감소된 저혈구 양), 비글견을 대상으로 한 혈액 체계와 수컷의 생식 체계 (개의 고환 생식 세포 감소), 마우스의 배아-태아 독성에서의 영향들이었다. 그 외 주목할 만 한 결과로는 다중 조직에서의 상피 단일 세포 괴사와 흰색으로 털 색깔이 변한 것이었으며, 이 두 가지 모두 비글견에서 발생했다.
- 마우스 대상 4주 0, 30, 200, 600mg/kg/일 반복투여시, 600mg/kg/일 용량의 암컷에서 경증의 헤모글로빈 감소와 MCH 및 MCV 감소뿐만 아니라 비장 무게, 비장 조혈, 절대적 망상적혈구, RDW가 증가해 연구 종료 시점까지 정상 적혈구 양이 회복하지 못하였기 때문에 NOAEL은 암컷에서 200mg/kg/일, 수컷에서는 600mg/kg/일이었다.
- 마우스 대상 4주 0, 50, 200, 600mg/kg/일 반복투여시, 600mg/kg/일 용량에서 약물 관련 RBC 양의 감소로 NOAEL은 수컷 및 암컷에서 200mg/kg/일이었다.
- 마우스 대상 26주 0, 15, 50, 300mg/kg/일 반복투여시, NOAEL은 300mg/kg/일이었다.
- 랫드 대상 3개월 0, 15, 150, 400(수컷), 0, 8, 30, 150, 400(암컷)mg/kg/일 반복투여시, 150 및 400mg/kg일 용량에서 암컷에서 RBC 양 감소를 야기했으며 400mg/kg/일 용량에서 빈사상태로 이어졌으며, 체중감소, 활동성 감소, 구부림/걸음 자세, 안구 및 귀, 앞뒷발, 다리 및 몸체의 피부 변색(창백) 등 증상 악화로 안락사되었다. MTD는 수컷 150mg/kg/일, 암컷은 8mg/kg/일이었다.
- 비글견 대상 2주 0, 50, 30mg/kg/일 반복투여시, NOAEL은 30mg/kg/일이었다.
- 비글견 대상 4주 0, 5, 50, 150mg/kg/일 반복투여시, 수컷의 고환에서 정원세포수의 감소(회복기간 중 고환생식세포 수 심각한 감소로의 진행)가 있었으며 150mg/kg 용량에서 RBC의 부정적 감소가 있었다. NOAEL은 규정되지 않았으며 HNSTD는 50mg/kg/일이었다.
- 비글견 대상 6개월 0, 2, 6, 20mg/kg/일 반복투여시, 수컷에서 고환 독성으로 인하여 수컷에서는 NOAEL을 설정할 수 없었고, 암컷의 NOAEL은 20mg/kg/일이었다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 베네토클락스의 박테리아를 이용한 복귀돌연변이, 포유류 배양세포를 이용한 체외 염색체 이상 시험 및 마우스 생체내 소핵 시험에서의 유전 독성 근거는 나타나지 않았다.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 마우스 대상 수태능 및 초기배 발생시험에서 0, 50, 200, 600mg/kg/일 용량으로 경구투여시, 수컷 및 암컷 교배, 번식, 초기배에 대한 영향은 없었다. 수컷 및 암컷에서의 NOAEL은 600mg/kg/일이었다.

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 마우스 대상 배태자 발생 예비시험에서 ≥ 300 mg/kg/일 용량에서 태아 체중 감소 및 착상후소실이 있었으며 확증시험에서 150mg/kg/일을 고용량으로 설정하여 수행하였다. 배태자 확증시험에서 0, 10, 50, 150 mg/kg/일

용량까지 경구투여시, 150mg/kg/일 용량군에서 착상후소실이 증가하였다. 이는 조기흡수증가와 관련있었으며 한배새끼 크기 감소 및 한배새끼 당 생존태아수 감소도 포함되었다. 약물 관련 태아 외부 또는 연조직 골격 이형성 변이는 없었다. 모체 NOAEL 150mg/kg/일, 배아-태아 발달독성 NOAEL 50mg/kg/일이었다.

- 토끼 대상 배태자 발생시험에서 0, 50, 100, 300mg/kg/일 용량으로 경구투여시, 300mg/kg/일 용량에서 임상 증상 및 모체 체중 감소, 심각하게 감소한 먹이 섭취 감소 등에 의한 조기 사망례가 있었다. 착상후소실, 태아의 체중, 외부 및 내장, 골격 발달 등을 포함한 영향은 없었다. 모체 NOAEL 100mg/kg/일, 배태자 발달 NOAEL 300mg/kg/일이었다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 미수행

4.2.4.4 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 마우스 대상 분만 후 제 7일부터 60일까지 0, 10, 30, 100 mg/kg/일 용량으로 경구투여시, 100 mg/kg/일 수준에서 치사율은 증가했고 체중은 감소했으며, ≥ 30 mg/kg/일에서 독성 임상적 징후가 나타났다. 베네토클락스 관련 부정적이지 않은 영향으로 ≥ 10 mg/kg/일 수준에서 말초혈액 총 림프구 및 림프구 아형이 감소했으며, ≥ 30 mg/kg/일 수준에서 비장 및/또는 림프절에서 림프성 세포질이 감소했고, ≥ 30 mg/kg/일 수준에서 적혈구 양이 감소했으며, 수컷은 ≥ 10 mg/kg/일 수준에서, 암컷은 ≥ 100 mg/kg/일 수준에서 비장 골수 외조혈의 발생률이 증가했다. 정자 형성에서 어떤 영향도 관찰되지 않았다. 체중과 혈액학 변수, 비장 및 림프절에서의 영향처럼 12주 투여 후 기간 동안 임상 징후가 해결되었다. 무독성량(NOAEL)은 10 mg/kg/일로 간주되었다 (PND60의 10 mg/kg/일 수준에서 평균 전혈 AUC 4.2 ug*hr/mL와 상관관계가 있다). 전체적으로, 아동기 마우스 모델에서의 결과는 성인기 동물에서 관찰된 결과와 일치했다. 아동기 마우스 연구의 초기 투여 단계에서 뇌가 베네토클락스에 노출되었지만 (혈액 뇌 관문의 미성숙과 일치), 뇌의 현미경 검사를 근거로 CNS- 관련 임상 징후 또는 신경병리학적 증거를 발견하지 못했다. PND 7에서 두뇌 AUC 대 전혈 AUC의 비율 (수컷 및 암컷 평균)은 10 mg/kg/일과 30mg/kg/일에서 각각 0.460과 0.590이었으며, 100 mg/kg/일에서 1.01이었다. PND 60에서 베네토클락스에의 두뇌 노출은 저 정량한계 (70ng 베네토클락스/g 두뇌 조직) 이하였으며, 혈액 뇌 관문의 성숙도와 일치했다.

4.2.5. 발암성시험

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 마우스 대상 in vivo 광독성 평가에서 광독성 가능성은 낮은 것으로 나타났다.
- 베네토클락스의 주요 대사산물 M27의 유전독성은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이, 포유류 배양세포를 이용한 체외 염색체 이상시험에서 평가되었으며 음성으로 나타났다. 4주 동안의 마우스 대상 반복투여독성 평가에서 300mg/kg/일 용량까지 투여되었으며 ≥ 30 mg/kg/일 용량의 수컷에서 평균 림프구수 감소가 있었다. 암컷의 경우에는 300mg/kg/일 용량에서 정도의 헤모글로빈 감소가 있었다. M27에 대한 NOAEL은 300mg/kg/일이었다.
- (원료) A-1258315, A-1550366, A-1550367, (완제)A-1548065, A-1548068은 $>0.15\%$ 수준에서 발생하거나 400mg/

일 치료 용량의 베네토클락스 >1mg/일 노출로 발생하는 불순물 및 분해산물에 대하여 유전독성시험(복귀돌연변이 및/또는 체외 염색체 이상시험)을 수행하였다. 복귀돌연변이 및/또는 체외 염색체 이상시험에서 대부분 음성이었으나, A-1550366은 염색체 이상시험에서 4시간 배양 및 S9 대사 활성화 조건의 고농도에서 양성이었다. A-1550366은 랫드에서 in vivo 소핵시험에서 음성이었으며, Comet 시험법에서 DNA 손상에 대한 증거를 보이지 않았다.

- 베네토클락스의 유전자독성 또는 잠재적인 유전자독성 불순물이 확인되었다. 이러한 불순물은 제조과정에서 1.5ug/일의 독성학적 역치 수준 이하로 통제될 것이다. 발암성 불순물이 확인되었으며 이러한 불순물은 허용 가능 일일 노출 수준 이하로 통제될 것이다.
- 몇 가지 불순물들은 변이원성 경고를 가지고 있는 것으로 복귀돌연변이분석에서 확인 또는 참고 문헌에서 Ames 양성을 확인할 수 있었다. Ames 시험을 수행한 불순물의 경우 한가지를 제외한 나머지는 음성이었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제28조 제1항에 의거 각 독성시험자료를 단회투여 독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료로 약리작용에 관한 자료를 효력 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있다.
- 반복투여독성시험(GLP)은 마우스(4주, 6개월 경구투여), 랫드(3개월 경구투여) 및 비글견(2주, 4주 및 9개월 경구투여)를 대상으로 수행하였다. 생식발생독성시험은 마우스에서의 수태능 및 초기배시험, 마우스 및 토끼에서의 배태자발생시험, 마우스 대상 발육기시험 자료를 제출하였다. 유전독성시험으로 복귀돌연변이시험 및 포유루 세포를 이용한 체외 염색체 이상시험 및 in vivo 소핵시험을 제출하였다. 기타 광독성, 주요 대사산물의 반복투여 및 유전독성시험, 불순물에 대한 유전독성시험 자료가 제출되었다. 신청 의약품은 진행성 암이 있는 환자 치료를 위한 의약품이며, 28조 1항 및 28조 2항에 따라 제출한 비임상시험 요건은 적합하다.
- 베네토클락스 투여와 관련된 제1차 독성에는 마우스(감소된 림프구와 적혈구 양), 랫드(감소된 저혈구 양), 비글견을 대상으로 한 혈액 체계학 및 수컷 생식계(고환생식세포 감소), 마우스 모델의 배아-태아 독성의 영향이 포함되었다.
- 마우스, 랫드, 비글견에서, 베네토클락스는 말초혈액(마우스에서 최대 75%, 랫드에서 최대 64%, 비글견에서 최대 81%) 및 림프양조직의 림프구 감소를 야기했다. 이러한 결과는 베네토클락스의 예상 약리학 영향과 일치하는 것이다(선별 Bcl-2 억제제). 비글견에서 림프구수 (총 림프구, CD4+ 및 CD8+ T세포, 성숙 B세포) 회복은 연장되었으며, 일회 투여 또는 2주 투여 완료 후 최대 18주를 필요로 했다. B세포는 감소 크기 (> 90%) 및/또는 회복 시 필요한 시간에 근거해 가장 민감한 림프구 아형으로 나타났다.
- 적혈구 양 변수에서의 베네토클락스 영향은 마우스와 랫드, 비글견의 투여 관련 헤모글로빈 감소로 인한 것이고 이러한 영향은 4주 마우스 및 비글견 연구에서 최고 용량에만 부작용이 나타났고 가역적이었다. 그리고 랫드를 대상으로 한 2 및 13주 연구에서 RBC 양이 부정적으로 감소했다. 환자의 RBC 양 감소는 관찰할 수 있으며, 비임상적 결과에 따르면 투여가 중단되면 가역 반응이 나타난 것으로 확인되었다.
- 비글견을 대상으로 시험한 모든 용량에서 베네토클락스는 고환 생식세포 감손에서 부정적이며 비투여 관련 미시적 결과가 확인되었다. 이 결과는 4주의 투여 기간과 4주의 회복 기간 후 가역성을 보이지 않았다. 마우스 또는 랫드에서는 비글견에서 생식 세포 감손을 유도한 베네토클락스 노출 수준 이상에서 고환 영향이 없었다. 비글견에서 고환 생식 세포 손실과 Bcl-2 억제의 관계를 고려했을 때, 베네토클락스를 투여받은 남성 환자의 생식 위험성이 있다는 것을 의미한다.

- 베네토클락스는 마우스의 배태자 발달 연구에서 투여된 고용량 수준 (150mg/kg/일)에서 착상 후 손실 증가와 태아 체중 감소를 야기했다. NOAEL은 50mg/kg/일이었다. 베네토클락스는 마우스나 토끼에서 최기형성을 보이지 않으며, 발달 및 생식에서도 다른 영향을 미치지 않는다. 따라서, 마우스 결과에 따라 인간에게서 태아 독성의 위험이 있다.
- 베네토클락스의 추가 영향으로 비글견에서의 털 색소 손실, 비글견에서의 최소~경도 수준의 다중 상피 조직의 단일 세포 괴사 등이 있으며, 점막 보전에서 손실은 유발하지 않았다. 단일 세포 괴사의 가역성이 일부 상피 조직(쓸개 및 외분비 땀샘)에서 관찰되었다. 비글견에서 관찰된 흰색 털 변색의 가역성은 평가되지 않았으나 이는 Bcl-2 억제 영향일 수 있기 때문에, CLL 환자의 털 색 변화의 위험성은 배제할 수 없다.
- 유전독성시험(in vitro, in vivo)에서 모두 음성으로 유전독성을 유발하지 않았다.
- 주요 대사산물인 M27에 대한 4주 반복투여독성에서 유의미한 영향은 없었다.
- 유전자 독성 또는 잠재적 유전자독성 불순물에 대해서는 제조과정에서 독성학적 역치 수준 이하, 허용가능 일일 노출 수준 이하로 통제될 필요가 있으며 신청사는 이에 대하여 통제할 예정이다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 베네토클락스는 선택적 Bcl-2 억제제로서 Bcl-2와 고친화성 결합이 확인되었고 환자 유도 CLL 및 AML 세포에서 효과적인 파괴 효과, B세포 소포림프종(FL)과 외투세포 림프종(MCL), 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL), AML, ALL 등을 포함한 림프종 및 백혈병 세포계에서 효력을 확인하였다. 또한 in vivo 모델에서도 항종양활성이 확인되었다.
- 안전성 약리시험은 GLP에 따라 수행되었다. 중추신경계 및 호흡기계 마우스 대상 연구에서 최대 600mg/kg 용량까지 영향이 나타나지 않았다. 비글견 대상 심혈관계 연구에서 최대 용량인 150mg/kg 용량까지 영향이 나타나지 않았다.
- 베네토클락스의 수동적 삼투성은 최저에서 중등도이며, 용액 제제의 최저 용량에서 경구용 전신성 생물학적 이용 가능성은 원숭이 8.6%에서 비글견에서 27.8% 범위다. 베네토클락스는 농도와 관계없이, 단백질결합이 높으며, 마우스와 랫드, 비글견, 사람에서 fu값은 <0.01 이었다. 주요 인체 대사산물인 M27도 마우스와 랫드, 비글견, 원숭이, 사람에서 단백질결합이 높았다. [¹⁴C]베네토클락스 경구 투여시 대부분의 조직에 4시간에 최대 분포를 보였으며 간에서의 분포가 가장 높았다. 인간에게서 산화성 대사산물인 M27은 주요 대사 산물로 확인되었으며, [¹⁴C]베네토클락스 일회 경구 투여 후 혈장 방사능의 12.0%를 발현했다. 베네토클락스와 대사산물은 시험한 모든 종 (마우스, 랫드 및 비글견)과 인간 모델에서 담즙/배설물 제거를 통해 청소되었다. 랫드 모델에서 방사능의 태반 통과는 최저 수준이었다.

5.2. 효력시험

- in vitro
 - 베네토클락스와 Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w, 및 Mcl-1의 결합 친화성 평가에서 베네토클락스는 Bcl-2 에 대해 나노몰 이하의 친화성을 나타낸 반면 (Ki <0.010 nM), Bcl-XL과는 >4,800배 이하, Bcl-w와는 >20,000배 이하로 결합되어 있었다. Mcl-1 과의 결합성은 측정할 수 없었다 (>40,000- fold, Ki>444nM).
 - Bcl-2 또는 Bcl-XL에 의존하도록 조작한 마우스와 FL5.12세포에 베네토클락스는 효과적으로 FL5.12-Bcl-2 세포

(EC₅₀ 4nM)를 파괴했으나, FL5.12-Bcl-XL 세포(EC₅₀ 261nM)에 대해 활동성이 훨씬 약했다. 항아포프토시스 계열 (Bcl-2, Bcl-XL, 또는 Mcl-1) 및 BH3-전용 프로아포프토시스 단백질 (Bim, Bcl-XS, 또는 Noxa) 간의 복합체를 파괴 효과 평가에서 베네토클락스는 Bcl-2-Bim 복합체에 대해 EC₅₀ 3nM로 효과적으로 파괴할 수 있었으나, Bcl-XL-Bcl-XS(EC₅₀ 2.2μM) 또는 Mcl-1-Noxa (EC₅₀>3.0pM)복합체에서는 효과가 적었다.

- 내인성 세포예정사를 유도하는 메커니즘 작용 평가에서 베네토클락스는 Bax 및 Bak가 결핍되어 있는 형질전환 마우스에서 쥐과 배아 섬유아세포(MEFs)에는 효과가 없었다.
- 환자 유도 CLL 세포에 대해 평균 EC₅₀ 6nM(n=35)로 강력한 항종양 활성을 보였으며 평균 EC₅₀ 8nM(n=5)인 17번 염색체 결손이 있는 CLL 샘플에서도 동일한 효과를 보였다. 평균값 IC₅₀ 10-20nM(n=57)인 1차 환자 유도 AML 세포 파괴를 유도했다.
- 다발성 골수종 세포계와 t(11;14) 전좌가 포함된 1차 환자 샘플의 생존 능력을 억제했다.
- 주요 대사산물인 M27의 활성 평가에서 M27은 Ki 2.2nM의 Bcl-2와 결합되어 있으며, Bcl-XL 및 Mcl-1과는 낮은 친화성을 보였다(각각 Ki >560 nM, >330 nM). Bcl-2 (RS4;11) 또는 Bcl-XL(Molt-4)의존적인 인간 급성 림프구성 백혈병 세포계에 대해 M27은 Bcl-2-의존 또는 Bcl-XL-의존 종양 세포계 파괴에는 효과가 없었다(EC₅₀>10,000nM). M27은 베네토클락스에 비해 Bcl-2에 친화성이 상당히 낮았으며, 관련 단백질 Bcl-XL 및 Mcl-1에도 낮은 결합 친화성을 보였다. M27은 생존을 위한 Bcl-2 또는 Bcl-XL의존적인 인간 종양세포계에서 어떠한 세포 효능도 보이지 않았다.

- in vivo

- 인간 ALL 종양 세포를 이종이식한 마우스 모델에서 12.5 mg/kg 정도의 저용량을 일회 경구 투여했을 때 종양의 성장은 36%까지 억제되었다. 일회 용량을 25, 50 또는 100 mg/kg/일로 증가 시 유효성이 개선되었다. 100 mg/kg의 용량을 7일 동안 1일 1회 경구 투여 시, 베네토클락스는 세 마리의 동물 모델의 90% 수준에서 (CR) 완전한 종양 반응으로 이어지는 영구적인 반응을 유도했다. 용량-유효성 간의 직접적 관계는 QD x 7의 50 및 12.5 mg/kg/일 수준에서 각각 96% 에서 84% 범위의 종양 성장 억제를 보였다. 7일 동안 1일 2회 50 및 12.5 mg/kg/일 투여시에는 종양 성장 억제 범위가 95% 에서 81%로 유효성이 개선되지 않았다. DLBCL 마우스 모델에서 50, 100mg/kg/day 21일 경구 투여시 50% 이상의 종양 억제 효과를 보였다.
- DLBCL 마우스 모델에서 베네토클락스와 벤다무스틴 병용요법에서는 종양억제효과는 100, 50mg/kg/day 21일 투여시 각각 91%, 92%였으나 벤다무스틴 단독요법에서는 64%로 베네토클락스와 병용요법시 개선된 효과를 보였다.
- DLBCL 마우스 모델에서 벤다무스틴, 리툽시맙과 병용한 베네토클락스의 종양억제효과는 벤다무스틴과 리툽시맙 병용요법 보다 개선된 종양억제효과를 보였으며 리툽시맙과 벤다무스틴 이중 병용 투여후 완전관해율이 40%였으나 세 가지 병용투여로 100%로 증가했다.
- 베네토클락스를 MCL과 리툽시맙, 시클로포스파미드, 하이드록시 도노루비신, 빈크리스틴 및 이러한 종양 유형에서 현재 표준 치료법인 프레드니솔론 (R-CHOP)과 병용한 GRANTA-519 플랭크 이종이식 모델에서 베네토클락스는 최소 단일 제제 활동성을 가지고 있지만, R-CHOP의 유효성을 강화했다. R-CHOP 뿐만 아니라 베네토클락스도 완전관해를 유도하지 못했지만, 이 제제의 병용 요법을 통해 80%의 완전관해가 유도되었다.
- 용량-반응 분석 결과, 베네토클락스와 벤다무스틴 병용요법은 <10 mg/kg수준에서 최대 유효성 50%를 달성했다. NHL에서 베네토클락스와 리툽시맙 및 라파마이신 병용요법은 SU-DHL-4에서, 베네토클락스는 중등도의 단일 제제 활동성을 보였지만, 리툽시맙의 유효성을 상당히 강화했다. 용량-반응 분석에 따르면, 베네토클락스와 리툽시맙의 최대 유효성 50%는 24 mg/kg수준에서 달성되었다.

- 림프구 연구

- 마우스에 28일 동안 1일 1회 200 mg/kg 용량의 베네토클락스 투여시 28일 투여 기간 끝에, 모든 림프구 아형의 수는 매개 통제에 비해 감소했다. CD19+ B세포와 CD4+ T세포 (즉, 통계상으로 통제대상과 다르지 않음)는 회복 기간 4주 후 역전됐으며, 총 림프구 수는 회복기간 8주 후 역전되었다. 베네토클락스 투여 마우스의 CD8+ T세포 모집단은 매개 통제에 비해 지속적으로 감소했지만, 회복 기간 16주 후 역전되었다.
- 비글견에 2, 5, 30 또는 100 mg/kg 용량의 베네토클락스 단회투여시 말초혈액 림프구의 용량-반응 감소가 유도되었다. 총 림프구의 회복 (최저 기준값에 도달하는데 걸리는 시간)은 5 또는 30 mg/kg당 1주에서 7주가 소요되었으며, 100 mg/kg 경우, 최대 14주가 소요되었다. 2 mg/kg 수준에서는 총 림프구 수에서 의미 있는 감소가 일어나지 않았다. 림프구 면역 표현형(성숙 T세포, 도움 [CD4+] T세포, 세포독성 [CD8+] T세포, 성숙 B세포)을 실시하였는데 B세포는 감소 크기 (2 및 5 mg/kg용량에서 경도에서 중등도, >30 mg/kg에서 >90%)와 회복에 필요한 시간 (> 5 mg/kg 용량 시 14~18주)을 근거로 가장 민감한 림프구 아형이다. CD4+ 및 CD8+ T세포의 경우, 회복에 한 달 미만이 소요되었다. 다만, CD8+ T 세포의 경우, 100 mg/kg 용량에서 최대 15주가 소요되었다.
- 항암 유효성 관련 약동학 : 최소 유효성 노출을 70% 종양 성장 억제를 유도한 노출로 규정하였을 때 이 노출은 $AUC > 28.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 및 $C_{\text{max}} > 2.7 \mu\text{g/mL}$ 과 상응했으며, 25 mg/kg 베네토클락스 단일 투여 후 도달되었다.
- 이차 약력학 평가 결과 베네토클락스 및 주요 대사산물인 M27은 2차 표적에 거의 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험종류		시험계	투여 경로	결과
신경계	마우스 (GLP)	Functional Observational Battery(FOB) 50~600 mg/kg	po	600mg/kg 까지 영향 없었음
	hERG (non-GLP)	HEK293 cells 1.5 ug/mL	in vitro	1.5 ug/mL(용해도 제한 농도)에서 13.35% 억제
심혈관계	개 (GLP)	5, 50, 150mg/kg	po	150mg/kg까지 체온, MAP, 혈압, QTc 영향 없었음
	마우스 (GLP)	50, 200, 600 mg/kg	po	600mg/kg 까지 영향 없었음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 베네토클락스의 삼투성은 최저~중등 범위이다.
- 베네토클락스는 중성(<4ng/mL)의 수용액에서 최소한의 수용성을 가지는 높은 분자량과 친유성 화합물(logD 5.4) 의약품이다. 랫드를 대상으로 한 초기 약동학 선별 연구에서는, 무정형 고체분산체 및 지질/활성제 기반 용액 구조에 상당히 노출되어 있었기 때문에 수성 부유액에서 불충분한 생물학적 이용 가능성을 확인했다. PEG-400 용액 구조에서 베네토클락스 경구용 침투성 생물학적 이용 가능성은 낮으며 원숭이에서는 8.6%, 개에서는 27.8%이었다.
- 마우스와 랫드, 비글견, 원숭이 모델에서의 베네토클락스 약동학 프로파일은 원숭이 (0.27 L/hr • kg), 랫드 (0.22 L/hr • kg), 마우스 (0.14 L/hr • kg), 비글견 (0.02 L/hr • kg)로 낮은 혈장 청소값이 특징이었다. 베네토

클락스는 모든 종에서 중등도에서 낮은 분포 용적(V_{ss})을 보였으며, 마우스와 비글견, 원숭이, 랫드에서 0.30~0.87 L/kg 범위의 값을 나타냈다. PEG-400 용액 구성에서 구강 생물학적 이용 가능성은 낮았으며, 원숭이 8.6%에서 개 27.8%의 범위를 보였다.

- 제한된 용해성으로 인해, 비임상적 독성학 연구를 위해 선별된 네 종 (마우스, 랫드, 토끼, 비글견)에게 무정형 고체분산체 제제에 베네토클락스를 투여했을 때의 최대 노출을 정의했다. 랫드의 경우, 5일 간 다회 투여 연구에서 최대 AUCs $<100 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, 100-1000 mg/kg 간의 1회 투여 시 혈장 노출의 최소 차이는 주목할 만하다. 투여 기간 마지막 (5-14일)의 AUCs는 랫드에서 투여 첫 날 측정된 것과 유사하거나 약간 높았다. 또한 암컷 랫드의 AUC 값은 수컷 랫드 대비 2-4배 높았다. 14일간 랫드 연구에서, 연구 마지막의 AUC는 암컷 랫드에서는 평균 $\sim 128 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 이고 수컷 랫드에서는 평균 $30 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 로, 150 및 400 mg/kg/일 치료군 간에 미세한 차이가 있었다. 임신한 뉴질랜드 흰색 토끼에서 수집한 최대 노출 또한 매우 낮아, 300 mg/kg/일에서 평균 $\sim 76 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 이었다. 토끼 배아-태아 발달 독성 연구에서 12일 투여 간격에 걸쳐 축적된 양은 없었다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 조직분포: [^3H]베네토클락스 10mg/kg를 수컷 CD-1 마우스에 경구 투여 후, 방사능은 간과 신장 폐, 창자간막림프절, 하악골 림프절로 분포되었지만 (투여 후 0.5시간 조직 대 혈장 비율(T/P) >1), 지방조직에는 제대로 분포되지 않은 것(투여 후 0.5시간 T/P <1)으로 관찰되었다. 투여 후 0.5시간 시점에, 간에서는 최고 방사능 수치가 확인되었으며, 그 다음으로는 폐와 창자간막림프절, 하악골 림프절, 신장과 지방 조직 순이었다. 최고 방사능은 투여 후 2시간에 간과 신장, 창자간막림프절에서 확인되었지만, 폐의 경우 투여 후 1시간, 하악골 림프절과 지방 조직은 투여 후 6시간이었다. 방사능을 보유하고 있는 특정 조직은 관찰되지 않았으며, 방사능은 최고 농도에 도달한 후 감소했다. Long-Evans 랫드에서 관찰된 포도막과 착색 피부에서 방사능이 빠르게 감소된 현상을 설명할 만한 [^{14}C]베네토클락스 유도 방사능과 염색 랫드의 멜라닌 함유 조직 간의 선별적 관련성에 관한 증거는 없었다. 수컷과 암컷 랫드의 안구 수정체와 비뇌실주의 중추신경계 조직 (소뇌와 대뇌, 수질, 후엽, 척수), 수컷 랫드의 뼈와 눈에서의 방사능 농도는 본 연구 과정 내내 측정 가능 수준 이하였다.
- 단백결합: 베네토클락스는 농도에 관계없이 높은 단백 결합력을 가지며, 비결합 부분값은 <0.01 이다 (마우스와 랫드, 비글견, 인간 각각의 경우 0.000049, 0.000027, 0.000020 및 0.000013; 희석된 혈장에서 추론한 비결합 부분). 인간의 간 마이크로솜에서 비결합 부분은 1 μM 에서 0.0012이다. M27 또한 마우스와 랫드, 비글견, 원숭이, 인간에서 단백결합이 높으며, $f_u < 0.01$ 이다.
- 혈액 대 혈장 농도 비율: 마우스와 랫드, 비글견, 원숭이, 인간 모델에서 혈액 대 혈장 농도 비율은 베네토클락스의 경우 0.53~0.65 범위이며, M27의 경우 0.47~0.61이다.
- 태반통과: 임신 랫드에서 임신 18일째 [^{14}C]베네토클락스를 경구 처방한 후, 투여 후 12~72시간까지 태아의 간에서 측정 가능한 수준의 방사능이 관찰되었다. 투여 48~72시간 후 위장관에서, 투여 후 48시간 시점에 전체 태아에서 방사능이 관찰되었다. 태아의 다른 모든 조직과 양막 체액에서는 연구 기간 내내 방사능이 전혀 존재하지 않았다. 모든 모체 조직과 관련된 방사능의 최고 농도는 투여 후 12~24시간에 발현되며, 대부분의 모체 조직에서 존재하는 방사능의 농도는 투여 후 8~72시간까지 유지되었다. 양막과 젖샘, 난소와 자궁에서는 투여 후 8~72시간까지 측정 가능한 수준의 방사능이 존재했으며, 태반의 경우 2~72시간까지 유지되었다. 방사능의 태반 이동의 최소한으로서, 태아의 노출은 제한된다. 방사능의 축적은 모체나 태아 조직에서 관찰되지 않았다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 체외에서, 베네토클락스와 M27은 중 전반에서 제한된 간 대사를 보였다.
- 재조합형 인간 CYP와 FMO 효소를 사용하는 베네토클락스 대사와 관련된 효소 확인 평가에서 베네토클락스는 CYP3A4/5에 의해 대사작용을 하는 것으로 나타났다. M27은 주로 CYP3A4/5로 대사작용을 하고, 그 외 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6가 약간 개입을 한다.
- 비임상 중 (마우스, 랫드, 토끼, 비글견)과 인간에서 베네토클락스의 생체 내 변화는 M2 (메틸군에서 히드록실화)와 M3 (A-1612542; 시클로헥세닐 고리 3위치의 히드록실화), M4 (시클로헥세닐 반쪽의 히드록실화), M5 (A-1617595; 시클로헥세닐 고리 6위치의 히드록실화)를 형성하는 디메틸 시클로헥세닐 반쪽에서의 효소 산화와 주로 관련이 있다. M2 는 카르복실산 대사산물 M18을 형성하는 산화과정이 진행된다. M5는 M27 (A-1621332)을 생성하는 피페라진의 알파탄소에서 CYP 매개 환화가 진행된다. 베네토클락스의 산화적 대사는 M6 (A-1548065)와 M14 (A-1572074)를 형성하는 피페라진 고리와 M1과 추가 산화적 대사산물 M11 (피로로피리디닐 아닐린)을 생성하는 클로로페닐 디메틸 시클로헥세닐 반쪽의 손실로 이어지는 피페라진 N-메틸렌 위치에서 발생한다.
- 인간에게서 M27은 주요 대사산물이며, [^{14}C]베네토클락스 일회 경구 투여 후 혈장 방사능의 12.0%가 발현된다. M27은 피페라진의 알파탄소에서 효소 매개 환화 후 M5를 생성하는 시클로헥세닐 반쪽의 6위치에서 베네토클락스의 단일 산화를 통해 형성된다. 그리고 M30 (니트로페닐의 감소)과 M34 (산화, 황산화에서 니트로페닐의 감소)는 인간 배설물에서만 주요 대사산물로 확인되었다.
- 베네토클락스 치료를 받았으며 각각 400 및 600mg/일의 최종 용량을 처방받은 안정적인 상태의 CLL 또는 NHL 환자에서, M27은 M27 + 베네토클락스 노출 중 29.4%와 30.6%가 발현되었다. M27은 최대 내약 용량 (MTD)에서 임상전 독성학 종의 체내 혈장으로 존재했지만 인간보다 노출 정도가 낮았다. M27은 인간 고유의 대사산물이 아니며, 불균질했다.
- 안정적인 상태에서의 대사산물의 노출 평가를 근거로, 체외에서 추가로 평가하였으며 M27의 체외 활성은 베네토클락스보다 최소 58배 적기 때문에, M27은 체내에서 약물학적으로 활성화될 것으로 예측되지 않는다. M27은 베네토클락스 대비 인실리코 평가에서 새로운 추가 유전독성 정보는 없었다. 결합 분석 패널의 결과에 따르면, M27에서 임상적으로 관련된 표적 외 약리학 활동성에서 위험성이 낮다는 것이 확인되었다.
- 인간 방사성표지 ADME 연구에서, 배설물에 포함된 가장 유의미한 대사산물은 M30 (니트로페닐의 감소)과 M34 (산화, 황산화 및 니트로페닐의 감소)으로서, 투여 용량의 12.9%, 16.9%를 각각 나타낸다. 혐기 조건 하에서 인간 배설물의 균질액에서 배양한 베네토클락스는 M30으로 전환되었다. M34는 배설 미생물에 의해 사소한 대사산물 M16 (베네토클락스의 산화 및 황산화)으로부터 만들어졌다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- [^3H]베네토클락스 10mg/kg 일회 경구 투여한 CD-1 마우스에서 최대 72시간이 지난 후 평균 방사능 회수는 96.0%였다. 약물과 관련된 방사능은 주로 대변(93.6%)에서 제거되었으며, 소변에서는 가장 적은 양이 제거되었다(투여량의 0.6%).
- 담관 캐놀러 삽입한 수컷 SD 랫드에 [^3H]베네토클락스를 일회 투여한 경우, 투여로부터 최대 72시간이 지난 후 전체 배설물에서 평균 총 방사능 회수는 95.9% (정맥 내 투여) 및 79.8% (경구 투여) 진행되었다. 일회 정맥 투여 후 담즙에서의 평균 총 회수는 92.8%이며 뇨에서 회수한 용량은 0.4%에 불과했다.
- 수유 중인 SD 랫드에 [^{14}C]베네토클락스를 경구투여 후, [^{14}C]베네토클락스 유도 방사능은 투여 후 48시간 안에 젖으로 배출되었으며, 투여 후 72시간에서 농도는 측정 가능한 수준 이하였다. 평균 젖 대 혈장 농도 비

율은 2시간 시점에서 0.115였으며, 투여 후 28시간 시점에 0.872였다.

- [^{14}C]베네토클락스를 단회 경구 투여한 수컷 비글견에서 평균 방사능 총 회수는 투여 후 168시간까지 92.2%였다. 방사능은 주로 대변에서 회수되었으며 (용량 중 87.4%), 신장 제거량은 최소였다(용량의 0.1%).
- 인간에게서 [^{14}C]베네토클락스 일회 경구 투여 (200 mg, 100 μCi) 후, 노과 대변에서 전체적인 방사능의 평균 회수는 216시간 연구 동안 ~100% 이었으며, 개인 당 94.9~105%의 범위의 회수율을 보였다. 대변에서 용량의 100% 회수율을 보였으며, 마지막 수집 간격을 통해 뇨에서 <0.1% 회수했다.

[약동학적 약물 상호작용]

- 인간 간 마이크로솜에서, 베네토클락스는 UGT1A1 (IC_{50} 0.17 μM), CYP2C9(Ki 0.32 μM) 및 CYP2C8 (Ki 2.44 μM)의 가역적 억제제이다. 베네토클락스는 체외 CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C19 또는 CYP3A4 (IC_{50} >30 μM)에서는 가역적 억제제가 아니다. 베네토클락스는 체외 UGT1A9, UGT1A4, UGT1A6 또는 UGT2B7에서도 가역적 억제제가 아니다 (IC_{50} >30 μM). M27은 체외 UGT1A1 (0.16 μM), CYP2C9 (0.31 μM), UGT2B7 (0.74 μM), CYP2C8 (0.75 μM), CYP3A4 (6.07 μM), UGT1A4 (7.52 μM) 및 UGT1A6 (>21 μM)의 가역적 억제제 (IC_{50} 값)다. M27은 체외 M27 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 또는 UGT1A9 (IC_{50} >30 μM)의 가역적 억제제가 아니다.
- 임상적 노출 및 예측치를 근거로 예측한 베네토클락스의 CYP2C8 및 CYP2C9에 대한 곡선하면적비 (AUCR) 값은 <1.25이며, M27의 CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6 및 UGT2B에 대한 예측 AUCR 값은 <1.25이므로, 베네토클락스와 M27이 CYPs 및 UGTs의 기질을 가지고 있는 의약품과 임상적으로 유의미한 상호작용을 유발할 가능성이 없다는 것을 나타낸다.
- CYPs 및 여러 효소, 전달체의 피해자 겸 가해자인 베네토클락스의 잠재 약물간 상호작용(DDI)은 비임상적 연구로 평가했다. 베네토클락스와 주요 대사물질 M27은 체외에서 CYP3A4에 의해 대사작용을 한다. UGTs는 베네토클락스의 대사와 관련이 없다. 베네토클락스와 M27 모두 유출운반자 P-gp 및 BCR의 기질이다. 병용 투여한 케토코나졸(CYP3A4/P-gp 억제제) 또는 다회 투여 리팜핀(CYP3A4/P-gp 유도제) 등이 동반될 때, 이러한 체외 결과들은 관찰된 베네토클락스의 임상적 상호작용과 일치한다. 1일 1회 400mg 용량에서, 베네토클락스는 UGT1A1를 약하게 억제한다. 베네토클락스는 억제를 통해 P-gp (예, 디곡신이나 다비가트란) 및 BCRP (예, 로수바스타틴)의 기질인 약물과 상호작용을 한다. 베네토클락스는 OATP1B1를 억제하며, 이 전달체 (예, 스타틴계)의 기질인 약물과 약하게 상호작용을 한다.
- 인간 간 마이크로솜에서, 베네토클락스에 의한 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4의 시간 종속 억제는 관찰되지 않았다. 베네토클락스는 체외 50 μM 의 CYP2B6에 대해 최소 (<15%) 시간 종속 억제를 유발했지만, 베네토클락스의 임상적 총 C_{max} (2.51 μM)를 근거로 관련된 시간 종속 억제제 (TDI)로 간주되지 않았다. M27은 체외 50 μM 명목상 농도에서 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2D6의 시간 종속 억제제가 아니다.
- 4% BSA 가 있거나 혹은 없는 인간 간세포에서, 베네토클락스는 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4의 유도제가 아니었다. 인간 간세포에서, M27은 CYP2C8, CYP3A4 및 CYP2B6의 유도를 유발한다.
- 베네토클락스와 M27이 P-gp 및 BCRP 기질이다. 베네토클락스와 M27은 P-gp (각각 IC_{50} 0.79 및 0.83 μM)와 BCRP (각각 IC_{50} 0.13 및 1.48 μM ,)의 억제제다. 베네토클락스 (400mg)의 임상적 노출은 P-gp 및 BCRP 를 모두 억제하는 데 충분하다고 예측되고 있다.
- 400mg의 임상적 용량에서, 베네토클락스는 OATP1B1 (R-총값 1.33)을 억제할 것이라고 예측되지만, OATP1B3 또는 OCT1 (R-총값 <1.25)는 아니다. M27 노출은 OATP1B1, OATP1B3 또는 OCT1을 억제하는 데 충분하다고

예측되지 않는다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- in vitro 및 in vivo 시험을 통하여 Bcl-2 억제 활성을 확인하였다. 안전성 약리시험에서 시험한 최고 용량까지 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계에 대한 영향은 없었다. 비임상 시험에서 약동학적프로파일은 적절하게 규명되었으며, 단백결합률은 높은 것으로 나타났다. 랫드에 방사성 표지한 베네토클락스 투여시 최고 방사성활성은 간에서 관찰되었고 랫드 조직으로 광범위하게 분포하였다. 주요 대사산물은 M27로 1회 투여후 총 방사능의 12%가 발현되었다. 베네토클락스 치료 마지막 투여에서 400mg/일, 600mg/일을 처방받은 CLL 또는 NHL 환자의 항정상태에서 베네토클락스+M27 노출에서 M27은 각각 최대 29.4%, 30.6%가 발현되었다. 비임상 독성시험에서 M27은 MTD에서 존재하고 있었지만 사람 보다 낮은 노출 수준이었다. 주요 배설 경로는 담즙/대변이었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험에 대한 자료제출증명서(미국)를 제출하였으며, GCP를 준수하였음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 14건, 1상 12건, 2상 2건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 M14-032이다.

6.3. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 생물약제학시험				
1. [M14-253] 비가임 건강한 여성 대상 비공복상태에서 1상 임상시험 제형(나정)과 3상 임상시험 제형(필름코팅정)의 생체이용률 비교평가를 위한 공개-라벨 1상 임상시험				
1상	건강한 비가임 여성	-나정 또는 필름코팅정	-약동학	1.필름코팅정 vs. 나정의 생체이용률은 C_{max} , AUC_t , AUC_{∞} 대하여 각각 1.037, 0.991, 0.993으로 동등함. 2.안전성 -전반적 내약성 좋았음. -임상적 의미있는 활력징후, 실험실 검사 이상 없었음. -3건의 TEAE 있었으며 2건은 상기도 감염, 상기도 자극있었음. 이 중 상기도 자극은 나정에 대하여 약물 관련성 가능성 있음.
2. [M15-101] 비가임 건강한 여성에서 비공복(저지방) 상태에서 Sligo Ireland에서 제조한 100 mg 베네토클락스 필름코팅정과 IL North Chicago에서 제조한 100mg 베네토클락스 필름코팅정의 생체이용률을 비교하고 음식(공복상태와 저지방 또는 고지방 식이 상태 비교)이 베네토클락스 100mg 필름코팅정 (Sligo)의 약동학에 주는 영향 평가를 위한 공개-라벨 1상 임상시험				
1상	건강한 비가임 여성	-임상시험용 제형 또는 최종 시판용 제형	-약동학	1.약동학 결과 -임상시험용 제형의 식이영향 평가 상대 BA :저지방 식이 vs. 공복 C_{max} 3.412, AUC_t 3.457, AUC_{∞} 3.396 :고지방 식이 vs. 공복 C_{max} 5.319, AUC_t 5.159, AUC_{∞} 5.067

				:저지방 식이 vs. 고지방 식이 C_{max} 1.559, AUC_t 1.492, AUC_{∞} 1.492 -저지방 식이 상태에서 임상시험용 제형과 시판용 제형 결과 임상시험용 제형 vs. 시판용 제형 C_{max} 1.070, AUC_t 1.083, AUC_{∞} 1.083 2.안전성 -전반적 내약성 좋았음. -임상적 의미있는 활력징후, 실험실 검사 이상 없었음. -약물 관련성 있는 AE로 2명이 1등급의 오심, 구토, 피로, 두통, 어지러움을 경험함.
--	--	--	--	--

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 임상약리시험				
1. [M13-363] 비가임 건강한 여성에 [^{14}C]ABT-199 단회 경구 투여후 ADME 연구				
1상	비가임 건강한 성인 여성	[^{14}C]ABT-199 단회 경구 투여	ADME	1.베네토클락스 및 M27 약동학 -경구 투여후 >99.9%가 대변으로 회수되었음. <0.1%뇨에서 검출 -대변에서 회수된 방사능은 24, 48, 72, 96, 168, 216hr에서 각각 1.06%, 12.9%, 61.2%, 81.2%, 99.4%였음. -미변화체 베네토클락스는 혈장에서 주요 구성물로 72.6%였으며 M27은 12%에 해당하였음. 투여량의 약 80%가 대사체로써 대변으로 배설되었음. 2.혈장 및 대변에서 주요 조성물(>10%) -혈장:모체, M27 -대변:모체, M30, M34
2. [M13-364] R/R NHL 환자 12명을 대상으로 베네토클락스의 약동학에 대한 강한 CYP3A 저해제인 케토코나졸의 영향을 평가한 오픈라벨, 비공복 1상 임상시험				
1상	rr NHL 성인 환자	베네토클락스, 케토코나졸	약동학	1.베네토클락스 약동학 :베네토클락스의 약동학은 케토코나졸과 병용시 이 약 단독투여에 비하여 C_{max} 2.3배 증가, AUC_t 4.7배 증가, AUC_{∞} 6.4배 증가 2.M27 약동학 :M27의 약동학은 케토코나졸과 병용시 이 약 단독투여에 비하여 C_{max} 50% 감소, AUC_t 30% 감소, AUC_{∞} 1.8배 증가
3. [M14-497] 비가임 여성 대상 베네토클락스의 약동학에 대한 강한 CYP3A 유도제인 리팜핀의 영향을 평가한 공개-라벨, 비공복 1상 임상시험				
1상	비가임 건강 성인 여성	베네토클락스, 리팜핀	약동학	1.베네토클락스 약동학 :베네토클락스의 약동학은 리팜핀 단회용량 병용시 이 약 단독투여에 비하여 C_{max} 2.06배 증가, AUC_t 1.80배 증가, AUC_{∞} 1.78배 증가 :베네토클락스의 약동학은 리팜핀 다회용량 병용시 이 약 단독투여의 C_{max} 0.58배, AUC_t 0.29배, AUC_{∞} 0.29배에 해당함. 2.M27 약동학 :M27의 약동학은 리팜핀 단회용량과 병용시 이

				약 단독투여에 비하여 C_{max} 1.56배 증가, AUC_t 1.12배 증가, AUC_{∞} 유사 :M27의 약동학은 리팜핀 다회용량과 병용시 이 약 단독투여에 비하여 C_{max} 1.56배 증가, AUC_t 50% 감소, AUC_{∞} 56% 감소
4. [M15-065] 비가임 여성 대상 베네토클락스의 약동학에 대한 와파린의 영향을 평가한 공개-라벨, 비공복 1상 임상시험				
1상	비가임 건강 성인 여성	베네토클락스, 와파린, 비타민 K	약동학	1.와파린 약동학 :R-와파린의 약동학은 베네토클락스와 병용시 와파린 단독투여에 비하여 C_{max} 1.2배 증가, AUC_t 1.2배 증가, AUC_{∞} 1.06배 증가 :S-와파린의 약동학은 베네토클락스와 병용시 와파린 단독투여에 비하여 C_{max} 1.18배 증가, AUC_t 1.28배 증가, AUC_{∞} 1.28배 증가
5. [M15-719] 비가임 여성 대상 베네토클락스의 약동학에 대한 리토나비르의 영향을 평가한 공개-라벨, 비공복 1상 임상시험				
1상	비가임 건강 성인 여성	베네토클락스, 리토나비르	약동학	1.베네토클락스 약동학 :베네토클락스의 약동학은 리토나비르 50mg과 병용시 베네토클락스 단독투여에 비하여 C_{max} 2.4배 증가, AUC_t 6.4배 증가, AUC_{∞} 6.1배 증가 :베네토클락스의 약동학은 리토나비르 100mg과 병용시 베네토클락스 단독투여에 비하여 C_{max} 2.3배 증가, AUC_t 8.57배 증가, AUC_{∞} 8.05배 증가 :베네토클락스의 약동학은 리토나비르 50mg 다회투여시 병용시 베네토클락스 단독투여에 비하여 C_{max} 2.4배 증가, AUC_t 7.9배 증가
6. [M16-042] 건강한 여성 피험자를 대상으로 P-gp의 기질인 디곡신의 약동학에 대한 베네토클락스의 영향을 평가한 오픈라벨, 비공복, 2 기간, 2 시퀀스 교차 연구				
1상	건강 성인 여성	베네토클락스, 디곡신	약동학	1.디곡신 약동학 :디곡신의 약동학은 베네토클락스와 병용시 디곡신 단독투여의 C_{max} 1.35배 증가, AUC_t 1.09배 증가, AUC_{∞} 1.09배 증가
7. [M16-068] 건강한 여성 피험자를 대상으로 베네토클락스의 약동학에 대한 아지스로마이신의 영향을 평가한 오픈라벨, 비공복, 2 기간 연구				
1상	건강 성인 여성	베네토클락스, 아지스로마이신	약동학	1.베네토클락스 약동학 :베네토클락스의 약동학은 아지스로마이신과 병용시 베네토클락스 단독투여에 비하여 C_{max} 25% 감소, AUC_t 35% 감소, AUC_{∞} 35% 감소

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

- 200mg [^{14}C]-베네토클락스 단회 경구 투여시 >99.9% 대변에서 회수되었으며, <0.1%가 뇨에서 회수되었다. 미변화체 베네토클락스는 대변에서 회수량의 20.8%에 해당하였다.
- 베네토클락스는 주로 간에서 대사되며, 주요 대사산물은 M27이다. 미변화체 베네토클락스는 혈장에서 주요 구성물로서 72.6%에 해당하였으며 M27은 12%에 해당하였다.
- 혈장단백결합률은 높으며 비결합 분획은 1~30uM(0.87~26ug/mL)에서 혈장에서 <0.01% 었음. 혈액/혈장 비율은 0.57이다.
- 식이 상태에서 다회 경구 투여시 베네토클락스의 T_{max} 5~8hr이었으며, 항정상태에서 AUC는 150~800mg 범위에서 용량 비례적으로 증가하였으며 CLL/SLL 및 NHL 환자 약동학 통합 분석 결과 저지방 식이 상태에서

400mg의 항정상태에서의 C_{max} 는 2.1 ± 1.1 ug/mL, AUC_{24} 32.8 ± 16.9 ug · h/mL이었다. 집단약동학 분석 결과 말단 소실 반감기 추정치는 26.2hr이었다.

- CLL/SLL 환자에서 용량증량파트에서 20, 50, 100, 200mg으로 시작용량 ramp-up 후 용량확장파트 150~1200mg으로 투여한 임상시험에서 20, 50, 100, 200mg 단회 투여후 T_{max} 6~8hr에 도달하였으며 $T_{1/2}$ 는 16.9~40.9hr 이었다. 다회투여한 항정상태에서 AUC_{24} 는 150~800mg 범위에서 용량 비례적으로 증가하였으며, 100~800mg 범위에서 C_{max} 측정률은 0.8~1.6, AUC_{24} 측정률은 0.8~1.5였다. M12-175 시험에서 150~1200mg 다회투여받은 CLL/SLL 또는 NHL 환자에서 항정상태는 week6/7에 도달하였으며 M13-982 시험에서 week8부터 24까지 투여전 농도가 통계적 유의한 차이가 없었으므로 week8에 항정상태에 도달한 것으로 추정된다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[연령, 성별, 체중]

- (연령) 집단 약동학 분석 결과 대상자의 연령 중앙값은 65세(범위 25~86세)였으며 CL/F, V2/F는 연령에 따라 임상적 유의미한 영향이 없었다. 소아에 대한 평가는 수행되지 않았다.
- (성별) 집단 약동학 분석 결과 대상자의 60%는 남성이었으며 여성의 V2/F는 남성의 0.74배로 성별 간 차이를 보였으나 CL/F는 성별 간 영향이 없었으므로 이 약의 노출도에는 성별 영향은 없을 것으로 예측된다.
- (체중) 집단 약동학 분석 결과 대상자의 체중 범위 중앙값은 79kg(범위 36.9~143kg)이었으며, CL/F, V2/F는 체중에 따라 임상적 유의미한 영향은 없었다.

[인종]

- 집단 약동학 분석 결과 대상자의 $\geq 90\%$ 이 백인이었으며 백인과 비백인 사이 CL/F 또는 V2/F는 임상적 유의미한 영향이 없었다.

[간장애]

- 간장애 환자에 대한 약동학 평가는 별도 수행되지 않았다.
- 집단 약동학 분석 결과 정상 간기능 453명, 경증 간장애 환자(총 빌리루빈 $\leq$ 정상 상한치 [ULN] [1 mg/dL] 및 AST $>$ ULN [40 IU/L], 또는 총 빌리루빈 $>$ ULN 1.0 - 1.5 배 [$> 1 - 1.5$ mg/dL] 또는 기타 AST 수치) 88명, 중등증 간장애 환자(총 빌리루빈 $>$ ULN 1.5 - 3 배 [$> 1.5 - 3.0$ mg/dL] 또는 기타 AST 수치) 10명이 데이터 세트였으며, 최종 모델에서 CL/F 및 V2/F는 간기능 정도에 영향 없었다. 기저 ALT, AST 및 빌리루빈 수치도 CL/F의 공변량으로써 평가한 결과 유의한 상관성은 없었다.

[신장애]

- 신장애 환자에 대한 약동학 평가는 별도 수행되지 않았다.
- 집단 약동학 분석 결과 정상 신기능 220명, 경증 신장애 환자($60 \leq CL_{cr} < 90$ mL/min) 238명, 중등증 신장애 환자($30 \leq CL_{cr} < 60$ mL/min) 92명이 데이터 세트였으며, 최종 모델에서 CL/F는 신기능 또는 크레아티닌 청소율과 상관성이 없었다. 베네토클락스는 신배설이 미비하다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[식이 영향]

- NHL 환자 대상(M12-175) 저지방 또는 고지방 식이 후 베네토클락스의 노출도는 공복 시 보다 AUC는 각각 4.3배, 4.4배 증가하였다.
- 건강 성인 대상(M15-101) 저지방 또는 고지방 식이 후 베네토클락스의 노출도는 공복 시 보다 각각 AUC 3.4배, 5.1~5.3배 증가하였다.
- 집단 약동학 분석 결과 저지방, 공복, 중등도 및 고지방 식이 후 베네토클락스의 상대 생체이용률은 공복 시 보다 각각 2.99, 6.59, 3.83, 4.28배 증가하였다. 식이 형태(저지방 및 고지방)에서는 임상적 유의한 차이 없다.

[약물상호작용]

- 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸과 병용시 베네토클락스의 노출도는 단독투여시에 비하여 C_{max} 2.3배, AUC_{∞} 6.4배 증가하였다. M27의 C_{max} 및 AUC_t 는 감소하였다.
- 강력한 CYP3A4 저해제인 리토나비르(50, 100mg)와 병용시 베네토클락스의 노출도는 단독투여시에 비하여 C_{max} 2.3~2.4배, AUC_{∞} 6.1~8.1배 증가하였다.
- 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜핀과 병용시 베네토클락스의 노출도는 단독투여시에 비하여 C_{max} 는 42%, AUC_{∞} 71% 감소하였다. 리팜핀을 다회 투여하였을 경우에는 베네토클락스의 노출도는 단독투여시에 비하여 C_{max} 는 72%, AUC_{∞} 84% 감소하였다.
- 아지스로마이신과 병용시 베네토클락스의 노출도는 단독투여시에 비하여 C_{max} 는 25%, AUC는 35% 감소했다.
- 와파린과 병용시 R-와파린, S-와파린의 C_{max} 및 AUC는 약 18~27% 증가하였다. 이때 베네토클락스는 항정상태까지 투여되지 않았으며 n수가 제한적으므로 와파린 복용시 INR 모니터링이 필요하다.
- 디곡신과 병용시 디곡신의 C_{max} 는 35%, AUC는 9% 증가했다.
- PBPK 모델링 분석을 통해 저지방 식이 상태에서 강력한 CYP3A4 저해제, 중간 CYP3A4 저해제의 영향을 평가한 결과 강력한 CYP3A4 저해제와 병용시 베네토클락스의 C_{max} 2.02~2.5배, AUC_{∞} 5.82~7.83배 증가하는 것으로 예측되었으며, 중간 CYP3A4 저해제와 병용시 C_{max} 1.40~2.00배, AUC_{∞} 1.98~4.85배 증가하는 것으로 예측되었다. 약한 CYP3A4 저해제 및 약한 CYP3A4 유도제와 병용시에는 영향 없는 것으로 예측되었다. 중간 CYP3A4 유도제와 병용시 베네토클락스의 C_{max} 는 50%, AUC_{∞} 60% 감소하는 것으로, 강한 CYP3A4 유도제와 병용시에는 C_{max} 는 72%, AUC_{∞} 81% 감소하는 것으로 예측되었다. 집단약동학 분석에서 이 약의 CL/F 및 본 PBPK 모델에서 강력한 또는 중간 CYP3A4 억제제와 병용시 예측된 노출도 변화를 고려하고, 이 약의 1200mg까지의 내약성을 고려하였을 때 강한 CYP3A4 억제제와 병용시 안정적 용량 단계에서는 이 약의 용량 4배 감량, 중간 CYP3A4 억제제와 병용시 50% 감량 신청은 인정 가능할 것으로 사료된다. 다만 시작 및 용량 증량 시기에서 강한 CYP3A4 억제제와 병용시 노출도 증가에 따른 TLS 위험도 증가에 따라 금기로 설정하여 신청하였으며 신청 사항 인정 가능하다.

6.4.4. 집단 약동학 시험 (신약만 해당)

- 집단약동학은 암환자 대상 5건, 건강 성인 대상 3건의 연구 데이터를 이용하여 진행되었다. 집단약동학 분석 결과 성별, 연령, 체중, 인종에 대한 약동학 차이는 없을 것으로 예측된다. 간장에 및 신장에 정도에 따른 약동학 분석 결과 경증~중등증 간장애 및 경증~중등증 신장애 환자에서 용량조절은 필요 없을 것으로 예측된다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- QTcF 연장 평가를 위한 단독시험은 수행되지 않았으나, CLL/SLL 및 NHL 환자 대상 임상시험에서 QTcF 연장

을 평가하였다. QTcF를 측정받은 환자 147명에서 기저상태와 항정상태의 QTcF 값 차이는 적었다. 기저 대비 평균 QTcF 변화는 전체 시점과 용량(< 400 mg, 400 mg, > 400 mg, 및 기타 용량)에서 5 ms 미만이었다. 잠재적, 임상적으로 유의한(PCS) QTcF 증가가 있는 환자는 일부 있었는데 18명(12.2%)이 QTcF 450 초과 480ms 미만이었으며, 3 명(2.0%)의 항정상태 QTcF가 480 이상 500ms 미만이었다. QTcF가 480 이상 500ms 미만인 환자 3명 중 1명을 포함한 2명(1.4%)의 단회 항정상태 QTcF가 500 ms 이상이였다(501, 520 ms). 480 ms 이상의 잠재적, 임상적으로 유의한 QTcF 값은 400mg 이하의 용량에서 나타났다. 6명(4.6%)의 QTcF 변화량 기록은 30 초과 60 ms 미만이었다. 이러한 변화는 일반적으로 일시적이었으며 추후 기록에서 변화량이 30 ms 미만으로 돌아갔다. QTcF 변화량이 30 초과 60 ms 미만인 1명을 포함한 2명(1.5%)의 기저 기준 QTcF 변화는 60 ms 이상이였다(69, 68 ms).

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 안전성 및 유효성				
2. [M12-175] 재발 또는 불응 CLL 및 NHL 환자에서 안전성 및 약동학 평가를 위한 1상 임상시험				
1상	재발 또는 불응 CLL 및 NHL 성인 환자	-A(CLL/SLL) :초회 용량 50mg, 1차 증량 100 또는 150mg으로 ramp-up 이후 확정용량 150~1200mg qd 경구 :RP2D 400mg 투여 -B(NHL) :초회 용량 20~400mg, 1차 증량 50~800mg으로 ramp-up 이후 확정용량 200~1200mg qd 경구 :RP2D 1200mg 투여	-MTD -RP2D	1.약동학 -CLL/SLL :20, 50, 100, 200mg 단회투여 후 T _{max} 6~8hr, 200mg에서의 C _{max} 1.15ug/mL, AUC _∞ 49.5ug·h/mL, T _{1/2} 16.9~40.9hr :다회투여시 T _{max} 5~8hr, ss에서 C _{max} 는 150~600mg 범위에서 용량 비례적으로 증가, AUC ₂₄ 는 150~800mg 범위에서 용량 비례적으로 증가. 100~800mg 범위에서 C _{max} 누적률 0.8~1.6, AUC ₂₄ 누적률 0.8~1.5. 평균 C _{min} 0.61~0.67ug/mL -NHL :20, 50, 100, 200, 300, 400mg 단회투여시 T _{max} 4~8hr. 고지방 식이후 단회투여시 T _{max} 14.1~18.2hr. :저지방 또는 고지방 식이후 노출도 4배 증가. :다회투여시 T _{max} 6~8hr, ss에서 C _{max} 는 200~900mg 범위에서 용량 비례적으로 증가, AUC ₂₄ 는 200~800mg 범위에서 용량 비례적으로 증가. -CLL/SLL 및 NHL 환자 통합 약동학 결과 :C _{max} 와 AUC의 총 분산의 변동 계수(% CV)가 400mg 항정상태 용량에서 약 50%으로 약동학 변동성이 높음. 통합 분석 결과 C _{max} 와 AUC ₀₋₂₄ 이 300~900mg 용량 범위에 걸쳐 용량 비례적으로 증가. :CLL/SLL 환자에서 400mg 항정상태에서 C _{max} 2.1ug/mL AUC ₂₄ 31.8ug·h/mL. NHL 환자에서 400mg 항정상태에서 C _{max} 2.2ug/mL AUC ₂₄ 36.9ug·h/mL으로 두 질환 집단에서 유사 :항정상태는 6/7주에 도달 :항정상태 400mg 용량 수준에서 M27의 평균 C _{max} 및 AUC ₂₄ 의 대사체/모체 비율은 각 0.40, 0.48.

				2. 유효성 -CLL/SLL :용량 증량 파트에서 56명, 400mg 확장 파트에서 60명에 대해 유효성 평가 :용량 증량 파트에서 평균 약물 노출 기간 23.6개월, ORR 75%, CR/CRi 32.1%, nodular PR 1.8%, PR 41.1%. :400mg 확장 파트에서 평균 약물 노출 기간 19.4개월, ORR 81.7%, CR/CRi 11.7%, PR 66.7%, nPR 3.3% :12개월 시점에서 반응기간 K-M 추정치 88.8%(IRC), PFS K-M 추정치 73.8%(IRC) 3. 안전성 -AE 빈도율은 400mg 이상 용량에서 약간 더 높았음. PK-PD 모델링 결과 400mg과 600mg에서 차이가 없었으므로 권장용량은 400mg임. -MTD는 결정되지 않았음. -CLL/SLL :50%에서 최소 1가지 이상 AE 경험함. 3등급 이상은 44.8%에서 경험함. :치료 관련 SAE는 52.6%에서 보고되었으며 약물 관련성 상관없이 >2명에서 보고된 SAE는 열성 호중구감소증, 폐렴, 상기도 감염, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 전립선암, TLS 등이었음. :투여 중단을 유도한 AE는 16.4%에서 보고되었으며 혈소판감소증이 3.4%로 높았음. -NHL :97.2%에서 최소 1가지 이상 AE 경험함. 가장 흔한 AE는 오심, 설사, 피로 등임. 3등급 이상은 55.7%에서 경험함. 15명은 4등급 경험. :7명이 DLT로 정의된 AE 경험. :치료 관련 SAE는 34.9%에서 보고되었으며 가장 흔한 SAE는 신생물 진행, 저나트륨혈증, 인플루엔자, 하기도감염이었음. :투여 중단을 유도한 AE는 17%, 일시중단을 유도한 AE는 34%에서 보고되었으며 신생물 진행, 오심, 혈소판감소증 등이었음. -QT 평가 :기저 대비 평균 QTcF 변화는 전체 시점과 용량(< 400 mg, 400 mg, > 400 mg, 및 기타 용량)에서 5 ms 미만이었음 :잠재적, 임상적으로 유의한(PCS) QTcF 증가가 있는 환자는 일부였으며 18명(12.2%)의 QTcF가 450 초과 480ms 미만, 3명(2.0%)의 항정상태 QTcF가 480 이상 500ms 미만이었음. 변화는 일시적이었음. :베네토클락스 농도에 대한 QTcF 곡선에서 최대 1200mg QD의 용량까지 관찰된 농도에 걸쳐 상관관계가 확인되지 않았음.
2. [M13-982] TP53 좌위를 포함한 17p의 결손을 동반한 R/R CLL 또는 naive CLL 환자를 대상으로 베네토클락스 400mg QD 단독요법의 유효성과 안전성을 평가하는 2상, 오픈라벨, 단일군, 다기관 연구(진행 중)				
2상	17p의 결손을 동반한 R/R 또는 naive CLL 성인 환자	주요코호트:week1 day1 20mg → week1 day2-7 50mg → week2 100mg → week3 200mg → week4 및	1.일차평가변수 ORR(IRC)	1.16.6.10 cutoff 기준 대상자수 :주요코호트 107명, 안전성 확장 코호트 51명 (안전성 확장코호트에는 naive 5명 포함) 2.일차 유효성 평가 결과(IRC 평가 결과,

		이후 400mg 안 전 성 확 장 코 호 트 : week1 20mg → week2 50mg → week3 100mg → week4 200mg → week5 및 이후 400mg		n=107) -ORR(CR+CRi+nPR+PR) 79.4%(85/107명), (95%CI 70.5, 86.6) :CR+CRi 7.5%(8/107)(95%CI 3.3, 14.2) :nodular PR 2.8%(3/107) :PR 69.2%(74/107) 3.안전성 확장 코호트(n=51) 유효성 평가 결과 -ORR(CR+CRi+nPR+PR) 82.4%(42/51명), (95%CI 69.1, 91.6) :CR+CRi 15.7%(8/51)(95%CI 7.0, 28.6) :nodular PR 7.8%(4/51) :PR 58.8%(30/51) 4.이차 유효성 평가 결과(IRC, 주요코호트) -12개월 시점 DOR 84.7% -12개월 시점 PFS 72% -12개월 시점 EFS 70% -최초 반응까지 걸린 시간 중앙값 0.8개월(범위 0.1~8.1개월) -CR/CRi 까지 걸린 시간 중앙값 8.2개월(범위 3.0~16.3개월) -12개월 OS 추정치 85.7% 5.노출기간 중앙값 -주요코호트 21.7개월(0~34.4개월) -안전성확장코호트 13.9개월(0.9~20.4개월) 6.안전성 -3등급 이상 AE 발생률 주요코호트 84.1%, 안전성확장코호트 58.8% -ADR 발생률 주요코호트 86.9%, 안전성확장코호트 82.4% -SAE 발생률 주요코호트 66.4%, 안전성확장코호트 39.2% -투여 중단을 유도한 AE 발생률 주요코호트 27.1%, 안전성확장코호트 13.7% -일시 중단을 유도한 AE 발생률 주요코호트 36.4%, 안전성확장코호트 33.3% -용량 감량을 유도한 AE 발생률 주요코호트 15.9%, 안전성확장코호트 17.6% -사망 주요코호트 12.1%, 안전성확장코호트 5.9% -가장 흔한 TEAE 호중구감소증, 오심, 설사, 빈혈, 피로, 혈소판감소증, 상기도 감염, 발열, 두통 등 -가장 흔한 ADR 호중구감소증, 오심, 설사, 피로, 고인산혈증, 발열, 빈혈 등 -가장 흔한 치료 관련 SAE 신생물 진행, 폐렴, 자가면역용혈빈혈, 발열 등임 -TLS 3.2% 경험(코호트 통합)
3. [M14-032] 이브루티닙 또는 이델라리십 치료에 실패한(치료 중 또는 치료 후 암이 진행) CLL 환자에 대한 400mg 베네토클락스의 오픈라벨, 비랜덤화, 비대조군, 2군, 다기관 2상 연구(cutoff 17.7.26)				
2상	이브루티닙 또는 이델라리십 치료에 실패한 재발/불응 CLL 성인 환자	주요코호트:week1 20mg → week2 50mg → week3 100mg → week4 200mg → week5 및 이후 400mg 확장코호트 중 빠른 용량 증량 필요 환자군: week1 20mg → week1 day2-3	1.일차평가변수 수 ORR(IRC)	1.분석집단(5차 보고서) -A:이브루티닙에 재발/불응 CLL -B:이델라리십에 재발/불응 CLL -확장:이브루티닙 또는 이델라리십에 재발/불응 2.일차 유효성 평가변수 -ORR(IWCLL NCI-WG 기준) 3.일차 유효성 평가결과 1)이브루티닙 실패군+이델라리십 실패군 통합

		50mg → week1 day4-7 100mg → week2 200mg → week3 및 그 이후 400mg		:ORR 67.2%(43/64명) :CR 0, CRi 1.6(1/64) :nPR 0 :PR 65.6%(42/64) 2)확장코호트 -이브루티닙 실패군+이델라리십 실패군 통합 :ORR 73%(46/63명) :CR 0, CRi 0 :nPR 0 :PR 73%(46/63명) 4.안전성 결과(통합, n=127) -사망례 전체 17.3%(22명) -3등급 이상 AE 발생률:전체 82.7% -ADR 발생률:전체 83.5% -SAE 발생률:전체 50.4% -베네토클락스 투여 중단을 유도한 AE 발생률:전체 11.8% -이 약 일시 투여 중단을 유도한 AE 발생률:전체 39.4% -이 약 용량 감량을 유도한 AE 발생률:전체 13.4% -가장 흔한 AE :전체 집단-설사, 오심, 빈혈, 호중구감소증, 피로 -가장 흔한 SAE :전체 집단-열성호중구감소증, 폐렴 -TLS:대부분 환자는 TLS 예방을 위해 요산 저해제 투여받음(allopurinol [116/127명, 91.3%], febuxostat [15/127명, 11.8%]. 2명에서 실험실적 TLS보임.
4. [M13-365] 재발성 혹은 불응성 만성 림프구성 백혈병에 대한 베네토클락스와 리톡시맙 병용 요법의 임상 1b 상 연구				
1 b 상	재발 또는 불응 CLL 성인 환자	베네토클락스 시작용량 50mg →20mg, 3주까지 200mg(최대 600mg) 리톡시맙 1주기 375mg/m ² → 이후 2~6주기 500mg/m ² /28일/주기	MTD RP2D	1.연구자 유효성 평가 결과 -ORR 85.7%(CR/CRi 51%) -반응기간 중앙값 NE -반응기간 24개월 추정치 89.9% -400mg 치료군 14명의 ORR 92.9%(IRC 평가 결과 85.7%) -MRD 음성 57.1% -17p del 있는 환자 ORR 88.9%, MRD 음성 55.6%, 반응기간 24개월 추정치 85.7% 2.안전성 결과 -리톡시맙과 병용시 새로 추가된 안전성 시그널 없음 -3명에서 치명적 사례 포함한 TLS 경험. 2명에서 실험실적 TLS 발생 -가장 흔한 AE:호중구감소증, 설사, 상기도 감염, 오심 등 -가장 흔한 3등급 이상 AE:호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈 등
5. [go28440] 재발/불응 또는 이전 치료 경험이 없는 CLL 환자에서 벤다무스틴/리톡시맙(BR) 요법과 병용하는 GDC-0199(ABT-199)의 안전성 및 약동학 평가를 위한 1b, 공개-라벨 연구(진행 중)				
1 b 상	재발/불응 또는 이전 치료 경험이 없는 CLL 성인 환자	베네토클락스 :코호트1 week1 20mg→week2 50mg→week3 및 이후 100mg :코호트2 week1 20mg→	MTD	1.약동학 -20mg 단회투여후 베네토클락스 T _{max} 4hr(4-8hr), C _{max} 0.0957 ± 0.0323ug/mL, AUC ₀₋₂₄ 1.16 ± 0.565ug·h/mL, AUC _{inf} 1.01 ± 0.213ug·h/mL, T _{1/2} 7.76 ± 1.93hr

		week2 50mg→week3 100mg →week4 및 이후 200mg :코호트3/4 week1 20mg→ week2 50mg→week3 100mg →week4 200mg→week5 400 또는 600mg BR 병용		-n수는 제한적이나 BR 병용시 베네토클락스의 dose-normalized C_{max} 및 AUC_{24} 는 dose ramp-up 동안의 dose-normalized C_{max} 및 AUC_{24} 와 유사함. 2.안전성 -cut off 시점까지 사망 또는 DLT 사례 없었 음. -가장 흔한 AE:호중구감소증, 오심, 빈혈, 혈소 판감소증 등이었으며 대부분 1-2등급이었음. -3등급 이상 AE는 63.2%에서 경험하였으며 호 중구감소증, 혈소판감소증, 림프구수 감소 등 이었음. -5명에서 SAE 보고
6. [gp28331] 재발/불응 또는 이전 치료 경험이 없는 CLL 환자에서 오비누투주맙과 병용하는 GDC-0199(ABT-199)의 용량 결정 및 안전성 평가를 위한 1b, 다기관 연구(진행 중)				
1 b 상	재발/불응 또는 이 전 치료 경험이 없 는 CLL 성인 환자	베네토클락스 :코호트1 week1 20mg→ week2 50mg→week3 및 이 후 100mg :코호트2 week1 20mg→ week2 50mg→week3 100mg →week4 및 이후 200mg :코호트3/4 week1 20mg→ week2 50mg→week3 100mg →week4 200mg→week5 400 또는 600mg 오비누투주맙 병용	MTD	1.약동학 -20mg 단회투여후 베네토클락스 T_{max} 4hr(2-8hr), C_{max} 0.101 ± 0.0616ug/mL, AUC_{0-24} 1.38 ± 0.888ug·h/mL, AUC_{inf} 1.85 ± 1.59ug·h/mL, $T_{1/2}$ 9.09 ± 3.38hr -n수는 제한적이나 BR 병용시 베네토클락스의 dose-normalized C_{max} 및 AUC_{24} 는 dose ramp-up 동안의 dose-normalized C_{max} 및 AUC_{24} 와 유사함. 2.안전성 -cut off 시점까지 사망례 없었음. -1명이 DLT 경험(실험실적 TLS, 200mg 용량 코호트) -MTD 400mg으로 결정 -가장 흔한 AE:설사, 빈혈, 호중구감소증, 주사 관련 반응, 고인산혈증, 오심, 구토, 피로, 발 열 등이었으며 대부분 1-2등급이었음. -3등급 이상 AE는 70%에서 경험하였으며 호중 구감소증, TLS, 고인산혈증 등이었음. -7명에서 SAE 보고

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- B-세포 수용체 신호 경로 저해제 치료에 불응성이거나 재발성 CLL 환자에 대한 ABT-199의 유효성과 안전성에 관한 공개 라벨 임상 2상 연구(cutoff 17.7.26)

1) 주요 선정기준

- B세포 수용체 신호 경로 저해제 치료에 불응성이거나 재발성 CLL 환자(총 127명 등록)
- 주요코호트

A군 : 이브루티닙에 저항 또는 불내성 CLL(43명)

B군 : 이델라리시브에 저항 또는 불내성 CLL(21명)

- 확장 코호트 : 이브루티닙 또는 이델라리시브 중 하나에 저항 또는 불내성 환자

2) 선정 대상자 특징

- 이브루티닙에 저항 또는 불내성 CLL(91명)
- 이델라리시브에 저항 또는 불내성 CLL(36명)
- 이전 치료

: 이전 1가지 BCRi 치료에 실패한 환자 - 전체 환자 99명/127명, 이브루티닙 실패군 75명/91명, 이델라리시브 실패군 24명/36명

: 이전 2가지 이상 BCRi 치료에 실패한 환자 - 전체 환자 28명/127명, 이브루티닙 실패군 16명/91명, 이텔라리시브 실패군 12명/36명

: 이전 이브루티닙 및 이텔라리시브 모두 실패한 환자 - 전체 환자 24명/127명, 이브루티닙 실패군 13명/91명, 이텔라리시브 실패군 11명/36명

-Chromosomal Aberrations 상태

		이브루티닙 실패군(n=91)	이텔라리시브 실패군(n=36)	총(n=127)
17p	delated	41(45.6)	9(25.0)	50(39.7)
	Not delated	45(50.0)	23(63.9)	68(54.0)
	Indeterminate	4(4.4)	4(11.1)	8(6.3)
	missing	1	0	1
TP53 mutation	Yes	29(33.3)	5(14.3)	34(27.9)
	No	47(54.0)	28(80.0)	75(61.5)
	Indeterminate	11(12.6)	2(5.7)	13(10.7)
	missing	4	1	5
알려진 17p del 및/또는 TP53 mutation	Yes	46(50.5)	12(33.3)	58(45.7)
	No	22(24.2)	9(25.0)	31(24.4)
	Unknown	23(25.3)	15(41.7)	38(29.9)
11q	delated	30(33.0)	13(36.1)	43(33.9)
	Not delated	56(61.5)	20(55.6)	76(59.8)
	Indeterminate	5(5.5)	3(8.3)	8(6.3)
13q	delated	50(54.9)	18(50.0)	68(53.5)
	Not delated	35(38.5)	17(47.2)	52(40.9)
	Indeterminate	6(6.6)	1(2.8)	7(5.5)
12q trisomy	present	17(18.7)	8(22.2)	25(19.7)
	Not present	65(71.4)	24(66.7)	89(70.1)
	Indeterminate	9(9.9)	4(11.1)	13(10.2)

3) 투여방법

- 주요코호트: 베네토클락스 단독투여, 1주 20mg, 2주 50mg, 3주 100mg, 4주 200mg, 5주 및 그 이후 400mg qd

- 확장코호트 중 빠른 용량 증량 필요 환자군: week1 20mg -> week1 day2-3 50mg -> week1 day4-7 100mg -> week2 200mg -> week3 및 그 이후 400mg

4) 가설: 별도 가설 없음

5) 1차 유효성 평가변수 : ORR(IWCLL NCI-WG 기준)

6) 평가 결과(cutoff 17.7.26)

① 1차 유효성 평가 결과

<IRC에 의한 통합 반응률>

	이브루티닙 실패군(n=91) n(%) [95% CI]	이텔라리시브 실패군(n=36) n(%) [95% CI]	총(n=127) n(%) [95% CI]
subject response			
CR	0	0	0
CRI	1(1.1)	0	1(0.8)
nPR	0	0	0

PR	63(69.2)	25(69.4)	88(69.3)
NR	23(25.3)	11(30.6)	34(26.8)
Not assessed	4(4.4)	0	4(3.1)
Objective response rate (CR+CRi+nPR+PR)	64(70.3) [59.8, 79.5]	25(69.4) [51.9, 83.7]	89(70.1) [61.3, 77.9]
Complete remission rate (CR+CRi)	1(1.1) [0.0, 6.0]	0	1(0.8) [0.0, 4.3]
Partial remission rate (nPR+PR)	63(69.2) [58.7, 78.5]	25(69.4) [51.9, 83.7]	88(69.3) [60.5, 77.2]
Deep response rate (CR+CRi+nPR)	1(1.1) [0.0, 6.0]	0	1(0.8) [0.0, 4.3]

② 2차 유효성 평가 결과

<반응기간 중앙값, 연구자 평가>

	ORR을 보인 환자 수		
	이브루티닙 실패군 (n=59)	이델라리시브 실패군 (n=24)	총 (n=83)
환자수, n(%)			
with events	16(27.1)	3(12.5)	19(22.9)
without events	43(72.9)	21(87.5)	64(77.1)
Median[95% CI]	NR[18.0, -]	NR[-, -]	NR[21.7, -]
Estimate[95% CI]			
6개월	94.5[84.0, 98.2]	100[100, 100]	96.2[88.7, 98.8]
12개월	86.4[73.5, 93.3]	90.2[66.2, 97.5]	87.6[77.4, 93.3]
18개월	69.4[50.5, 82.2]	83.3[55.8, 94.4]	73.6[58.9, 83.8]
24개월	51.2[30.9, 68.4]	83.3[55.8, 94.4]	59.9[42.4, 73.7]

<PFS 중앙값, 연구자 평가>

	ORR을 보인 환자 수		
	이브루티닙 실패군 (n=91)	이델라리시브 실패군 (n=36)	총 (n=127)
환자수, n(%)			
with events	34(37.4)	11(30.6)	45(35.4)
without events	57(62.6)	25(69.4)	82(64.6)
Median[95% CI]	24.7[19.2, -]	NR[16.4, -]	24.7[19.6, -]
Estimate[95% CI]			
12개월	75.4[67.4, 83.2]	80.4[63.1, 90.1]	76.8[68.1, 83.4]
18개월	65.3[53.2, 75.1]	67.0[46.2, 81.2]	65.6[55.3, 74.1]
24개월	51.0[36.3, 63.9]	61.4[39.6, 77.4]	53.9[41.8, 64.6]

<첫번째 반응까지 시간 중앙값, 연구자 평가>

	ORR을 보인 환자 수		
	이브루티닙 실패군 (n=59)	이델라리시브 실패군 (n=24)	총 (n=83)
(개월)			
평균(SD)	3.0(2.41)	3.0(1.87)	3.0(2.25)
중앙값(범위)	2.5(1.6, 14.9)	2.5(1.6, 8.1)	2.5(1.6, 14.9)
95% CI	2.4, 3.7	2.2, 3.8	2.5, 3.5

③ 안전성(안전성 분석군)

- 전체 노출기간 중앙값 14.3개월(0.1, 31.4), 이브루티닙 실패군 14.3개월(0.1, 31.4), 이텔라리십 실패군 14.7개월(1.3, 29.8)
 - : 주요코호트 노출기간 중앙값 전체 20.2개월(0.1-31.4), 이브루티닙 실패군 13.3개월(0.1-19.0), 이텔라리십 실패군 10.2개월(2.2-16.9)
 - : 확장코호트 노출기간 중앙값 전체 13개월(0.1-19), 이브루티닙 실패군 14.3개월(0.1-31.4), 이텔라리십 실패군 14.7개월(1.3-29.8)
- 사망률 전체 17.3%(22명)
- 3등급 이상 AE 발생률: 전체 82.7%, 이브루티닙 실패군 84.6%, 이텔라리십 실패군 77.8%
- ADR 발생률: 전체 83.5%, 이브루티닙 실패군 82.4%, 이텔라리십 실패군 86.1%
- SAE 발생률: 전체 50.4%, 이브루티닙 실패군 52.7%, 이텔라리십 실패군 44.4%
- 베네토클락스 투여 중단을 유도한 AE 발생률: 전체 11.8%, 이브루티닙 실패군 15.4%, 이텔라리십 실패군 2.8%
- 이 약 일시 투여 중단을 유도한 AE 발생률: 전체 39.4%, 이브루티닙 실패군 38.5%, 이텔라리십 실패군 41.7%
- 이 약 용량 감량을 유도한 AE 발생률: 전체 13.4%, 이브루티닙 실패군 12.1%, 이텔라리십 실패군 16.7%
- 가장 흔한 AE
 - : 전체 집단에서 설사(49.6%), 오심(48.8%), 빈혈(43.3%). 호중구감소증(40.2%), 피로(37.8%)
 - : 이브루티닙군에서 오심(57.1%), 설사(52.7%), 빈혈(51.6%)
 - : 이텔라리십군에서 호중구감소증(50%), 설사(41.7%), 상기도감염(38.9%)
- 가장 흔한 3등급 이상 AE
 - : 전체 집단에서 호중구감소증(34.6%), 빈혈(26%)
- 가장 흔한 ADR
 - : 전체 집단에서 호중구감소증(31.5%), 설사(27.6%), 오심(26.8%), 백혈구감소(17.3%)
 - : 이브루티닙군에서 오심(30.8%), 호중구감소증(29.7%), 설사(28.6%)
 - : 이텔라리십군에서 호중구감소증(36.1%), 설사(25%), 혈소판감소증(19.4%)
- SAE
 - : 전체 집단에서 50.4% 발생, 열성호중구감소 9.4%, 폐렴 5.5% 등
 - : 이브루티닙군에서 열성 호중구감소증 12.1%, 폐렴 5.5%
 - : 이텔라리십군에서 폐렴 5.6%
- 투여 중단을 유도한 AE는 전체 집단에서 11.8% 보고되었음.
 - : 질병진행이 주요 원인이었으며, 질병진행 이외 코리네박테리아혈증, 흡인폐렴, 연하곤란, 미란성 식도염, 위궤양, 무기력 및 피로, 호흡기 부전 등이었음.
- 용량 감량 또는 일시 중단을 유도한 AE는 전체 집단에서 39.4% 보고되었음.
 - : 설사, 폐렴, 혈소판감소증, 오심 등의 이유임.
- TLS
 - : 대부분의 환자는 TLS 예방을 위해 요산 저해제를 투여받았음.(allopurinol [116/127명, 91.3%], febuxostat [15/127명, 11.8%])
 - : 2명에서 실험실적 TLS를 보였음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- M13-982; 17p del을 동반하며 재발성/불응성 혹은 이전에 치료하지 않은 만성 림프구성 백혈병이 있는 환자를 대상으로 한 공개 라벨 2상 연구(베네토클락스 단일요법 유효성 평가, 진행 중)
 - 대상 환자 : 17p의 결손을 동반한 R/R CLL 성인 환자(주요 코호트 재발/불응 CLL, 안전성 확장 코호트

naive CLL 포함)

- 투여방법

: 주요코호트: week1 day1 20mg → week1 day2-7 50mg → week2 100mg → week3 200mg → week4 및 이후 400mg

: 안전성확장코호트: week1 20mg → week2 50mg → week3 100mg → week4 200mg → week5 및 이후 400mg

- 유효성 평가 결과(cutoff 16.6.10, IRC 평가)

(주요 코호트(N=107))

: ORR(CR+CRi+nPR+PR) 79.4%(85/107명), (95%CI 70.5, 86.6)

: CR+CRi 7.5%(8/107)(95%CI 3.3, 14.2)

: nodular PR 2.8%(3/107)

: PR 69.2%(74/107)

: 12개월 시점 DOR 84.7%

: 12개월 시점 PFS 72%

: 12개월 시점 EFS 70%

: 최초 반응까지 걸린 시간 중앙값 0.8개월(범위 0.1~8.1개월)

: CR/CRi 까지 걸린 시간 중앙값 8.2개월(범위 3.0~16.3개월)

: 12개월 OS 추정치 85.7%

: BCRi 치료에 실패한 환자에서의 유효성 결과 - 18명 중 연구자 평가 ORR 61%(CR 11%), 24개월 PFS 50%, 24개월 OS 48.3% 추정

(안전성 확장 코호트(N=51))

: ORR(CR+CRi+nPR+PR) 82.4%(42/51명), (95%CI 69.1, 91.6)

: CR+CRi 15.7%(8/51)(95%CI 7.0, 28.6)

: nodular PR 7.8%(4/51)

: PR 58.8%(30/51)

- 노출기간 중앙값

: 주요코호트 21.7개월(0-34.4개월)

: 안전성확장코호트 13.9개월(0.9-20.4개월)

- 안전성 결과

: 3등급 이상 AE 발생률 주요코호트 84.1%, 안전성확장코호트 58.8%

: ADR 발생률 주요코호트 86.9%, 안전성확장코호트 82.4%

: SAE 발생률 주요코호트 66.4%, 안전성확장코호트 39.2%

: 투여 중단을 유도한 AE 발생률 주요코호트 27.1%, 안전성확장코호트 13.7%

: 일시 중단을 유도한 AE 발생률 주요코호트 36.4%, 안전성확장코호트 33.3%

: 용량 감량을 유도한 AE 발생률 주요코호트 15.9%, 안전성확장코호트 17.6%

: 사망 주요코호트 12.1%, 안전성확장코호트 5.9%

: 가장 흔한 TEAE 호중구감소증, 오심, 설사, 빈혈, 피로, 혈소판감소증, 상기도 감염, 발열, 두통 등

: 가장 흔한 ADR 호중구감소증, 오심, 설사, 피로, 고인산혈증, 발열, 빈혈 등

: 가장 흔한 치료 관련 SAE 신생물 진행, 폐렴, 자가면역용혈빈혈, 발열 등임

: TLS 3.2% 경험(코호트 통합)

: 주요 코호트(N = 107)와 안전성 확장 코호트 (N = 51)에서 가장 흔하게 관찰된 이상사례는 호중구 감소 (각각 43.0%, 33.3%), 오심 (각각 30.8%, 39.2%), 설사 (각각 30.8%, 41.2%), 빈혈 (각각 26.2%, 19.6%), 피로 (각각 21.5%, 19.6%)였음.

: 주요 코호트의 환자 대부분(84.1%)과 안전성 확장 코호트의 반 이상(62.7%)에서 3등급 이상 의 이상사례가 발생했음. 주요 코호트와 안전성 확장 코호트에서 가장 흔하게 나타난 3등급 이상의 이상사례는 호중구 감소 (각각 40.2%, 33.3%), 빈혈 (각각 16.8%, 9.8%), 혈소판 감소 (각각 15.9%, 9.8%)였음. 중대한 이상사례는 주요 코호트 환자의 68.2%, 안전성 확장 코호트 환자의 41.2%에서 발생했음. 주요 코호트 환자에서 가장 흔하게 발생한 중대한 이상사례는 악성 신생물 (13명 [12.1%]), 발열 (8명 [7.5%]), 자가면역 용혈성 빈혈과 폐렴 (각각 7명 [6.5%]), 발열성 호중구감소(5명 [4.7%])였음. 주요 코호트 환자 107명 중에서 중양용해증후군 (TLS)은 5(4.7%)명에서 발생하였으며 임상적 TLS(CTLs)는 발생하지 않았음.

- M12-175: 재발성 혹은 불응성 CLL/SLL 및 NHL 환자에 대한 베네토클락스 (ABT-199; GDC-0199)의 약동학적 및 안전성 프로파일을 평가하기 위한 최초의 인체 투여, 공개라벨, 용량 증가 연구.

- 대상 환자 : 재발성 혹은 불응성 CLL/SLL 및 NHL 성인 환자

- 투여방법

(CLL/SLL 환자 집단)

: 초회 용량 50mg, 1차 증량 100 또는 150mg으로 ramp-up 이후 확정용량 150~1200mg qd 경구

: DLT 및 MTD 결정 후 안전성 확장 부분에 60명 추가 등록되어 RP2D 400mg 투여

(NHL 환자 집단)

: 초회 용량 20~400mg, 1차 증량 50~800mg으로 ramp-up 이후 확정용량200~1200mg qd 경구

: DLT 및 MTD 결정 후 naive DLBCL 21명, FL 15명 추가되어 RP2D 1200mg 투여

- 유효성 평가 결과(cutoff 16.6.10., IRC 평가, 베네토클락스 400mg 투여 환자 대상)

: 용량 증량 파트에서 평균 약물 노출 기간 23.6개월, ORR 75%, CR/CRi 32.1%, nodular PR 1.8%, PR 41.1%.

: 400mg 확장 파트에서 평균 약물 노출 기간 19.4개월, ORR 81.7%, CR/CRi 11.7%, PR 66.7%, nPR 3.3%

: 12개월 시점에서 반응기간 K-M 추정치 88.8%(IRC), PFS K-M 추정치 73.8%(IRC)

- 안전성

: CLL/SLL군에서 50%에서 최소 1가지 이상 AE 경험함. 3등급 이상은 44.8%에서 경험함. 치료 관련 SAE는 52.6%에서 보고되었으며 약물 관련성 상관없이 >2명에서 보고된 SAE는 열성 호중구감소증, 폐렴, 상기도 감염, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 전립선암, TLS 등이었음. 투여 중단을 유도한 AE는 16.4%에서 보고되었으며 혈소판감소증이 3.4%로 높았음. 가장 흔하게 관찰된 이상사례는 상기도 감염 (52.6%), 설사 (51.7%), 오심 (48.3%), 호중구 감소 (44.8%), 피로 (39.7%), 기침 (31.0%), 발열 (26.7%), 및 빈혈 (25.0%)였음. 3등급 이상의 이상사례는 CLL/SLL 환자의 87.9%에서 보고되었으며 가장 흔하게 발생한 3등급 이상의 이상사례는 호중구 감소(41.4%), 혈소판 감소(12.1%), 빈혈(10.3%)이었음.

: NHL군에서 97.2%에서 최소 1가지 이상 AE 경험함. 가장 흔한 AE는 오심, 설사, 피로 등임. 3등급 이상은 55.7%에서 경험함. 15명은 4등급 경험함. 7명이 DLT로 정의된 AE 경험. 치료 관련 SAE는 34.9%에서 보고되었으며 가장 흔한 SAE는 신생물 진행, 저나트륨혈증, 인플루엔자, 하기도감염이었음. 투여 중단을 유도한 AE는 17%, 일시중단을 유도한 AE는 34%에서 보고되었으며 신생물 진행, 오심, 혈소판감소증 등이었음.

6.5.4. 기타임상시험

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료 분석 보고서

- 베네토클락스 단독요법의 데이터 세트를 사용한 노출-반응 상관관계 분석에서 부분관해 및 완전관해의 누적 로지스틱 회귀분석 결과 유의한 반응-유효성 상관관계가 확립되었음. 비공복 상태에서 200, 400, 600mg qd 투여 후 항정상태 평균 베네토클락스 농도는 각각 0.6, 1.06, 1.48ug/mL이었으며 항정상태 ORR은 75.3% (95%

CI: [70.3 - 79.7%]), 85.2% (95% CI: [80.6 - 88.9%]), 91.2% (95% CI: [86.7 - 94.3%])이었음. 부분관해는 CR/CRi보다 일찍, 일반적으로 첫 종양 반응 평가 시점에서 도달되었음(치료 개시 6주 경과 후 등). CR/CRi의 시간-사건 분석을 통해 평균 베네토클락스 농도가 CR/CRi 도달까지의 기간과 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났음. 로지스틱 회귀분석 결과 3등급 이상의 호중구감소증과 감염 발생 증가는 베네토클락스의 높은 농도와 상관관계가 없는 것으로 나타났음.

- 용량 설정을 위한 로지스틱 회귀분석 결과 400, 600mg의 초기 객관적 반응률은 상이하였으나 치료 24주 경과 후의 차이는 미미한 것으로 나타났음. 림프구 및 종양 크기에 대한 집단 PK/PD 모델에서 24주차 ORR은 200mg에서 84%, 400mg에서 87.8%, 600mg에서 89.9%였음. 12주차에 항정상태에 도달하여 반응은 안정기에 도달하였음. 이러한 로지스틱 회귀분석 결과 치료 경과 후 24주차 ORR이 400mg과 600mg 투약군 간 임상적 차이가 적음에 따라 400mg 용량이 설정되었음.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 적응증은 ‘화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 적합하지 않거나 실패한 성인 만성 림프구성 백혈병에 단독투여’임
- 신청사는 신청 적응증에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 B-세포 수용체 신호 경로 저해제 치료에 불응성이거나 재발성 CLL 환자에 대한 ABT-199의 유효성과 안전성에 관한 공개 라벨 임상 2상 연구 자료를 제출하였음.
- 2상 연구에서 IRC에 의한 주요 코호트 전체 집단의 ORR은 67.2%였으며 CRi를 제외한 ORR은 65.6%였음. 이브루티닙에 실패 또는 이텔라리십에 실패군의 두 군에서의 반응률도 유사하였음. 추가로 확장코호트에서의 ORR은 73%였음(CRi 없었음). 12개월 반응지속기간은 88.8%였으며, 12개월 PFS 예측치는 73.8%, 12개월 진행까지 시간은 79.4%였음.
- 해당 핵심임상시험의 대상자는 B세포 수용체 신호 경로 저해제(BCRi) 치료에 불응 또는 재발성 CLL이고 대부분의 환자가 이전 화학면역항암요법 치료 경험이 있는 환자였으며 대상 환자집단에서 유효성은 전체 집단과 유사하게 확인되었음.
- 비핵심임상시험으로 제출된 임상시험은 17p del인 재발 또는 불응 CLL 환자 및 재발 또는 불응 CLL 환자 대상으로 수행되었으며 해당 임상시험에서도 핵심임상시험에서와 유사한 반응률을 보였음.
- 15.2.10일자 cutoff M12-175, 15.4.30일자 cutoff M13-982, 16.6.10일자 cutoff M14-032 자료의 통합 유효성 분석 결과(n=228, IRC) 전체 ORR 74.6%(CR+CRi 5.7%)였음. 17p del인 환자는 141명이었으며 ORR 77.3%(CR+CRi 5.7%)였음. 12개월 반응지속기간은 84.7%에 해당하였음. 400mg 복용 환자의 12개월 Kaplan-Meier PFS 예측치는 IRC 평가 기준 73.2%였음(17p del 집단의 12개월 PFS 예측치 70.3%). 12개월 OS 추정치는 88.6%, 24개월 OS 추정치는 77.1%였음.
- 상기와 같이 국내 재발 또는 불응 CLL에서는 화학면역요법 또는 이브루티닙이 보편적으로 사용되며, 신청 질환은 “화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 적합하지 않거나 실패한 성인 만성 림프구성 백혈병”에서는 국내에서 명확한 대체치료가 없으며 구제요법이 적용되고 있음.
- 신청 품목은 표적항암제이며 신청 질환에서 명확한 대체 치료제가 있다고 볼 수 없으며, 제출한 임상시험에서 유효성이 확인되어 임상적 의미가 있을 것으로 사료됨.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험과 비핵심임상시험에서 17p del을 동반한 환자를 포함하여 재발/불응 CLL 환자 대상으로 단독 요법에 대한 안전성 분석을 수행하였음.
- TLS 위험 감소를 위하여 초기 용량 탐색이 수행되었으며 TLS 경험이 없는 환자에서의 Cmax를 고려하여 초기 용량 20mg으로 설정하여 단계적 증량하는 요법이 설정되었음.
- 총 334명에서 400mg 투여의 노출기간 중앙값은 13.3개월이었음. 연령 중앙값은 66세(28-85세), 75세 이상은 16.8%가 포함되었음.
- 등급과 무관하게 가장 흔한 이상반응($\geq 20\%$)은 설사(39.5%), 호중구감소증(38.3%), 오심(38.0%), 빈혈(30.8%), 피로(26.9%), 상기도 감염(23.7%)이었음.
- 3/4 등급 이상반응은 76.6%에서 발생하였으며 5% 이상에서 3/4 등급 이상반응은 호중구감소증 (35.0%), 빈혈 (16.5%), 혈소판감소증 (14.1%), 호중구수감소 (10.2%), 폐렴 (6.6%), 발열성호중구감소증 (5.4%), 저인산혈증 (5.4%), 백혈구수감소(5.1%)였음.
- 질환의 진행을 포함한 중대한 이상반응은 50.6%에서 보고되었으며 2% 이상 발생한 중대한 이상반응은 암 진행(6.9%), 폐렴(6.6%), 발열성호중구감소증 (4.8%), 발열(3.3%), 용혈성 빈혈(3.0%)이었음.
- 악성 신생물 용어를 제외한 치료발현 이상반응으로 인한 베네토클락스의 중단은 10.2%에서 발생하였으며 2명 이상의 환자가 투약을 중단한 원인이 된 이상반응은 자가면역 용혈성 빈혈, 혈소판감소증, 다기관 기능이상 증후군, 골수이형성증후군(각각 n=2)이었음.
- 400 mg 안전성 분석군 중에서 치명적인 치료발현 이상반응을 경험한 환자는 총 27명이었으며, 이 중 15명은 질환의 진행이 원인이었고, 나머지 12명은 이외 원인이었음(패혈쇼크 [2명], 소장폐색, 바이러스폐렴, 사망, 출혈성 뇌졸중, 형질세포골수종, 간기능이상, 심-폐부전, 다기관 기능이상 증후군, 클레브시엘라 패혈증, 코리네박테리움 패혈증). 코리네박테리움 패혈증만 베네토클락스와 상관계가 타당한 것으로 고려되었음. 단독요법 통합 분석군 (전 용량)의 383명에서 추가적인 3건의 치명적 이상반응이 보고되었고, 이 중 1건(현행 종양용해 증후군 처치법 개시 전 종양용해증후군으로 인한 갑작스러운 사망)이 베네토클락스와 관련된 것으로 고려되었음.
- 베네토클락스의 안전성 프로파일은 treatment line, 이브루티닙 및 이텔라리십을 포함한 다른 치료법에 대한 저항성 여부에 무관하게 17p 결손 피험자를 포함한 CLL 집단에 걸쳐 유사하였음.
- 중요 안전성 위험 요소로는 종양용해증후군, 호중구감소증, 혈구감소증 등이었음.

- 종양용해증후군

: 베네토클락스의 작용기전 고려시 예상할 수 있는 이상반응임. 현행 치료법과 예방조치를 받은 후 베네토클락스 치료 개시한 2편의 임상시험(M13-982, M14-032)에서 160명에 대하여 TLS 위험 평가 결과 TLS 이상반응은 3.1%(5/160)에서 보고되었으며 임상적 TLS 이상반응(신부전, 발작, 부정맥, 사망)은 보고되지 않았음. TLS 경험한 5명은 약물 투여 개시 이전 tumor burden이 높았으며 TLS 사건은 모두 적정기(종양 감량 기간) 동안 발생하였음. 이러한 이상반응은 모두 투여 일시중지 및 대사이상의 보정으로 관리가능하였음. 5명 중 4명은 400mg의 일일용량으로 용량이 다시 걱정되었으며(1명은 TLS가 시험약 중단 3일 후 발생) 5건 중 3건은 최초 외래 환자 관리 후에 입원 정맥 수분공급에 잘 반응하였고, 1명은 외래 환자로 관리되었음. 실험실적 변동만 있는 TLS 이상반응이 다른 2명(1.3%, 2/160)에서 발생했음(치료발현 TLS 보고되지 않음). 실험실적으로 검토한 결과 Howard 등이 정의한 실험실적 TLS(인과 요산의 최소 상승량 만족)의 조건에 부합한 피험자 2명이 추가적으로 확인되었으나 보고된 이상반응은 없었음. 2건 모두 베네토클락스를 일시중지하지 않았으며 대사이상은 알로퓨리놀 및 수분공급 또는 rasburicase으로 관리하였음.

: 종양용해증후군은 CLL 환자에 베네토클락스 투여 개시 후 적정기 동안 어느 때나 발생가능성 있으며 용량 적정기는 종양 부피가 가장 크게 감소하는 시기이며 일정한 일일 용량의 투여 기간 동안에는 TLS가 발생하지 않았음.

: 20mg의 낮은 용량으로 시작하여 5주 간 400mg까지 점진적으로 용량을 적정하여 종양 사이즈를 천천히 감소시킬 수 있으므로 베네토클락스는 점진적인 적정 요법(적정기)으로 개시해야 함.

- : 종양용해증후군은 tumor burden이 높은(지름이 5cm 이상인 림프절 존재) 환자 또는 순환 ALC가 높은($\geq 25 \times 10^9/L$) 환자 및/또는 신부전을 동반한 환자에서 발생할 위험이 높음.
- : 초기 용량과 용량 적정 단계 중 베네토클락스로 인한 종양용해증후군 위험은 수분공급 및 요산 저해제를 통한 예방, 전해질(요산, 칼륨, 인, 칼슘) 모니터링, 입원, 투약 일시중지, 이러한 전해질 이상에 대한 빠른 처치 등 발표된 문헌의 표준 처치법으로 관리 가능함.
- 호중구감소증
 - : 베네토클락스 단독요법 중 관찰된 호중구감소증 증례(호중구감소, 호중구수감소, 발열성호중구감소증, 무과립구증, 호중구감염, 및 호중구감소성패혈증 등)는 심하게 침윤된 골수, 다양한 치료를 받은 과거력, 또는 이전의 기존 호중구감소증이 있는 증례를 모두 포함하더라도 대부분 중대하지 않은 정도였음. 환자 대부분 (97/112) 호중구감소 이상반응의 첫 발생 시점이 치료 개시 후 2개월 간에 있었음.
 - : 400mg 안전성 분석군의 50%(167/334)에서 호중구감소(위의 우선순위용어 모두 포함)가 보고되었음.
 - : 호중구감소로 베네토클락스의 중단한 환자는 0.6% (2/334), 일시중지한 환자는 7.2% (24/334), 베네토클락스의 용량을 감량한 환자는 6.6% (22/334)였음.
 - : 3등급 이상 호중구감소증은 43.7%에서 보고되었으며 중대한 호중구감소증은 6.3%에서 보고되었음.
- 이차 원발성암은 대부분 피부암이었으며 2명 이상에서 발생한 암은 전립선암, 편평상피암(각 5명), 유방암, 대장선암, 보웬병, 호지킨림프종, 악성 흑색종, 골수이형성증후군이었음(각 2명).
- 오심과 설사는 대부분 1~2등급이었으며 관리 가능하였음. 3등급 설사는 5명에서 보고되었으며 4등급은 없었음. 1명에서 3등급 clostridium difficile 대장염이 발생하였으나 10일내 소실되었음.
- 9.6%에서 심장 관련 이상반응 발생하였음. 5명(1.5%)에서 3등급 심방세동이 발생하였으며 5명(1.5%)에서 중대한 심방세동이 발생하였음(중대한 심방세동이 보고된 5명 중 4명은 심방세동 또는 심계항진 과거력이 있었음).

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 이전 BCRI(국내 이브루티닙) 치료에 실패한 CLL 환자에서 국내 기허가의약품은 없음.
- 신청 의약품은 현재까지 화학항암면역요법 및 BCRI 치료에 실패한 CLL 환자에서 유효성을 확인하였음.
- CLL 환자에서 이 약 투여시 중요한 위험성은 종양용해증후군과 호중구감소증임.
- 종양용해증후군은 베네토클락스의 작용기전 고려시 예상할 수 있는 이상반응이며 이 약 치료 개시 시점과 tumor burden이 높은 환자에서 발생 위험이 높으며 주로 적정요법과 표준예방지침 및 모니터링으로 관리되었음. 종양용해증후군의 예방을 위하여 이 약의 투여방법은 20mg으로 시작하여 매주 용량을 증량하여 5주차에 400mg까지 증량 후 안정용량으로 투여하도록 설정하였음.
- 호중구감소증은 질환의 골수 침윤, 과거의 다양한 화학요법 또는 면역요법으로 인해 R/R CLL에서 흔하게 일어나는 이상반응으로 여겨지며 베네토클락스의 BCL-2 저해 메커니즘으로 호중구전구체 집락 형성이 저해되기 때문에 발생 가능성이 있음.

6.6. 가교자료

- [별표 6] 외국임상자료등에 대한 검토 및 가교시험 결정 방법 제1조제2항가목(희귀의약품에 해당)에 따라, 가교자료 제출 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 적응증은 '화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 적합하지 않거나 실패한 성인 만성 림프구성 백혈병에 단독투여'임
- 현재 국내 재발 또는 불응 CLL에 대한 허가품목은 '플로다라빈', '벤다무스틴', '리툽시맵', '이브루티닙'으로 효

능효과는 ‘CLL의 일차적 또는 이차적 치료’, ‘플루다라빈이 포함된 항암화학요법이 부적합하며 Binet stage B 또는 C에 해당하는 CLL의 일차 치료, 리툽시맙 단일요법 내지는 리툽시맙이 포함된 병용요법 시행 중 또는 6개월 내 질병이 진행된 저등급 비호지킨 림프종의 단일요법’, ‘이전에 치료받은 적이 없거나 재발/불응인 CLL에서 화학요법과 병용투여’, ‘이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병’임.

- 신청사는 신청 적응증에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 화학항암면역요법 및 B-세포 수용체 신호 경로 저해제 치료에 불응성이거나 재발성 CLL 환자에 대한 ABT-199의 유효성과 안전성에 관한 공개 라벨 임상 2상 연구 자료를 제출하였음.
- 상기와 같이 국내 재발 또는 불응 CLL에서는 화학면역요법 또는 이브루티닙이 보편적으로 사용되며, 신청 질환은 이러한 “화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 적합하지 않거나 실패한 성인 만성 림프구성 백혈병”으로 신청 질환에 대하여 현재까지 국내 명확한 대체치료제는 없으며 구제요법이 적용되고 있음. 제출한 임상시험에서 제시된 유효성은 구제요법보다 신청약물이 임상적 유의성이 있을 것으로 예상되어 임상적 의미가 있을 것으로 사료됨.
- 안전성 측면에서 TLS 우려가 있으나 2상 임상시험에서 적정용법 및 예방요법을 적용한 결과 임상적 TLS는 나타나지 않아 관리 가능할 것으로 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

○ FDA

- orphan drug designation : CLL
- 허가(last update 18.9.7.)

<INDICATIONS AND USAGE>

VENCLEXTA is indicated for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia(CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL), with or without 17p deletion, who have received at least one prior therapy.

<DOSAGE AND ADMINISTRATION>

VENCLEXTA in Combination with Rituximab

VENCLEXTA as Monotherapy

○ EMA

- orphan medical product designation : CLL, AML, DLBCL, MM
- 허가(last update 18.8.31.)

<Therapeutic indications>

Venclyxto monotherapy is indicated for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in the presence of 17p deletion or *TP53* mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B-cell receptor pathway inhibitor.

Venclyxto monotherapy is indicated for the treatment of CLL in the absence of 17p deletion or *TP53* mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 임브루비카캡슐140밀리그램(이브루티닙)과의 비교검토 자료 제출

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국에브비(주)	허가일	2019-05-29
제품명	벤클렉스타정10밀리그램 (베네토클락스) 벤클렉스타정50밀리그램 (베네토클락스) 벤클렉스타정100밀리그램 (베네토클락스)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver1.1
주성분 및 함량	1정 중 베네토클락스 10, 50, 100mg		
효능·효과	화학면역요법 및 B 세포 수용체 경로 저해제에 재발 또는 불응인 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독 요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 종양용해증후군 - 호중구감소증	[일반적인 의약품 감시활동] - 의약품 등의 안전에 관한 규칙에 따른 감시활동 등 [능동적 감시] 국내 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안)
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 태아독성 - 고환독성 - 의약품 오류 - 중대한 감염 - 립터 변형 -DDI(CYP3A 유도제, CYP3A 억제제)	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		

- 발암성 시험 - 중증 간 장애 환자의 안전성 - 중증 신장 장애 환자의 안전성 - 장기 노출(>12개월)의 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안)
---	---	---