사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민성의 병력(아나필락시스 반응, 아나필락시스양 반응)이 있는 환자

2. 이상반응

1) 외투세포 림프종

아래 기재된 자료들은 외투세포 림프종 환자 250명을 대상으로 한 2상 임상연구(PCYC-1104-CA) 및 3상 임상연구(MCL3001)에서의 이 약에 대한 노출을 반영한다.

외투세포 림프종 환자에서 가장 흔하게 발생하는 약물이상반응(≥20%)은 설사, 출혈(예: 멍), 피로, 근골격 통증, 오심, 상기도 감염, 기침 및 발진이었다.

가장 흔한 3/4등급 이상반응(≥5%)은 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 폐렴 및 빈혈이었다.

이 약으로 치료받은 외투세포 림프종 환자 250명 중, 7명(3%)의 환자가 약물이상반응으로 인하여 투여를 중단했다. 투여 중단으로 이어진 가장 흔하게 발생한 약물이상반응은 출혈, 폐렴 및 혈소판 감소증을 포함한다. 6%의 환자가 약물이상반응으로 인해 투여 용량을 감량하였다.

이 약의 치료에서 치명적이고 심각한 신부전이 발생하였다. 67%의 환자에서 이 약의 치료에 의해 크레아티닌 수치가 정상치 상한의 1.5배 증가하였다. 9%의 환자에서 크레아티닌 수치가 정상치 상한의 1.5~3배까지 증가하였다.

아래 표 1는 1104임상연구에서 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 이 약에 대한 중앙값 8.3개월 노출 시 약물이상반응이다.

표1. 이 약 560mg을 투여한 외투세포 림프종 환자에게서 10% 이상의 빈도로 보고된 약물이상반응 (1104임상연구, N=111)

전신기관계	약물이상반응	빈도	
		모든 등급(%)	3등급 및 4등급 (%)
감염 및 기생충 감염	폐렴	12	5
	요로감염	14	3
	부비동염	14	1
	상기도감염	26	0
혈액 및 림프계 장애	호중구감소증	19	17
	혈소판감소증	21	12
	빈혈	15	10
대사 및 영양 이상 장애	탈수	14	4
	고요산혈증	17	5
	식욕저하	23	2
신경계장애	어지러움	14	0
	두통	12	0
호흡, 흉부 및 종격계 장애	호흡곤란	28	4
	비출혈	11	0
	기침	18	0
	설사	53	5
	복통	18	5

위장관 장애	구토	23	0
	구내염	13	1
	변비	28	0
	오심	32	1
	소화불량	11	0
피부 및 피하조직계 장애	발진	16	2
근골격 및 결합 조직계 장애	근경련	14	0
	근육통	14	0
	관절통	14	0
	등통증	14	1
	사지통증	12	0
전신 장애 및 투여 부위 상태	발열	19	1
	피로	43	5
	무력증	12	3
	말초부종	30	2
부상, 독성, 수술후 합병증	타박상	18	0

제 2상 연구에서, 중대한 약물이상반응이 보고되었다. 2% 이상의 환자에서 발생한 중대한 약물이상반응은 심방세동, 폐렴, 요로감염, 복통, 경막하혈종, 호중구감소성발열, 급성신부전, 말초부종, 발열이었다.

아래 표 2은 MCL3001임상연구에서 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포림프종 환자에서 이 약에 대한 중앙값 14.4개월 노출 시 약물이상반응이다.

표2. 이 약 560mg을 투여한 외투세포 림프종 환자에게서 보고된 약물이상반응 - MCL3001임상연구 (N=139)

전신기관계	약물이상반응	이 약 (n=139)		템시롤리무스(n=139)	
		모든 등급 (%)	3등급 및 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 및 4등급 (%)
감염 및 기생충 감염	상기도감염	19	2	12	1
	폐렴*	14	10	19	12
안과 장애	결막염	12	0	5	0
심장 장애	심방세동	4	4	2	1
위장관 장애	복통	8	4	8	1
근골격 및 결합조직 장애	근육경축	19	0	3	0

* 다양한 이상반응을 통합한 명칭임.

2) 만성 림프구성 백혈병/소림프구성림프종

아래 기재된 자료들은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자 1,562명을 대상으로 한 2건의단일군, 공개 라벨 임상연구(PCYC-1102-CA, PCYC-1142-CA) 및 6건의 무작위배정 임상연구(PCYC-1115-CA, PCYC-1112-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, E1912 및 CLL3011)에서의 이 약에 대한 노출을 반영한다.

이 약을 투여받은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자에서 가장 흔하게 발생한 약물이상반응(≥20%)은 설사, 중성구감소증, 근골격통증, 발진, 혈소판감소증, 출혈(예:멍), 오심, 관절통, 두통, 상기도감염, 그리고 발열이었다. 가장 흔한(≥5%) 3/4 등급 약물이상반응은 중성구감소증, 림프구증가증, 혈소판감소증, 고혈압, 그리고 폐렴이었다.

이 약을 투여받은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자의 6%가 약물이상반응으로 인하여 투여를 중단하였다. 치료 중단에 이르게한 가장 빈번한 약물이상반응에는 폐렴, 심방세동, 중성구 감소증, 그리고 발진이 포함되었다. 약 9%의 환자가 약물이상반응으로 인해 투여용량을 감량하였다.

① 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종: 단독요법

아래 표3은 PCYC-1115-CA 임상연구에서 이 약 노출 중앙값 17.4개월에 대한 약물이상반응이다. 클로람부실에 대한 노출 중앙값은 7.1개월이었다.

표 3. 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 PCYC-1115-CA 연구에서 이 약 투여군에서 10% 이상이고 대조군에 비해 최소 2% 이상 높게 보고된 약물이상반응

전신기관계 약물이상반응	이 약 (N=135)		클로람부실 (N=132)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상(%)
위장관 장애				
설사	42	4	17	0
구내염*	14	1	4	1
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증*	36	4	20	0
관절통	16	1	7	1
근육 연축	11	0	5	0
눈 장애				
눈 건조	17	0	5	0
눈물 분비 증가	13	0	6	0
시야 흐림	13	0	8	0
시력 저하	11	0	2	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진*	21	4	12	2
멍*	19	0	7	0
감염 및 기생충 감염				
피부 감염*	15	2	3	1
폐렴*	14	8	7	4
요로 감염	10	1	8	1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	22	0	15	0
전신 장애 및 투여 부위 병태				
말초 부종	19	1	9	0
발열	17	0	14	2
혈관 장애				
고혈압*	14	4	1	0
신경계 장애				
두통	12	1	10	2
제시된 약물이상반응 용어에 대해 복수의 사례를 보고한 대상자는 각각의 약물이상반응 용어에 한번만 계산되었음. 전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음. *다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임.				

② 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종: 병용요법

아래 표4는 PCYC-1130-CA 임상연구에서 이 약 + 오비누투주맙에 대한 중앙값 29.3개월 및 클로람부실 + 오비누투주맙에 대한 중앙값 5.1개월 노출 시 약물이상반응이다.

표4: 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 PCYC-1130-CA 연구에서 이 약 투여군에서 최소 10% 이상 보고된 약물이상반응

전신기관계 약물이상반응§	이 약 + 오비누투주맙 (N=113)		클로람부실 + 오비누투주맙 (N=115)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
혈액 및 림프계 장애				
중성구 감소증*	48	39	64	48
혈소판 감소증*	36	19	28	11
빈혈	17	4	25	8
피부 및 피하 조직 장애				
발진*	36	3	11	0
멍*	32	3	3	0
위장관 장애				
설사	34	3	10	0
변비	16	0	12	1
오심	12	0	30	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증*	33	1	23	3
관절통	22	1	10	0
근육연축	13	0	6	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	27	1	12	0
손상, 중독 및 시술 합병증				
주입 관련 반응	25	2	58	8
혈관 장애				
출혈*	25	1	9	0
고혈압*	17	4	4	3
감염 및 기생충 감염				
폐렴*	16	9	9	4†
상기도 감염	14	1	6	0
피부 감염*	13	1	3	0
요로 감염	12	3	7	1
비인두염	12	0	3	0
결막염	11	0	2	0
대사 및 영양 장애				
고요산 혈증	13	1	0	0
심장 장애				
심방세동	12	5	0	0
전신 장애 및 투여 부위 병태				
발열	19	2	26	1
피로	18	0	17	2
말초 부종	12	0	7	0
정신 장애				
불면	12	0	4	0

§ 이 데이터는 치료군 간 약물이상반응을 비교하기에 적절한 근거를 제공하지 않음.

전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음.
*다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임.
† 치명적인 결과가 있었던 한 건의 사례를 포함함.

아래 표5와 표6은 E1912임상연구에서 이 약 + 리툭시맙에 대한 중앙값 34.3개월 및 플루다라빈+시클로포스파미드+리툭시맙(FCR)에 대한 중앙값 4.7개월 노출 시 약물이상반응과 실험실 검사수치 이상이다.

표5: 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 E1912 연구에서 이 약 투여군에서 최소 15% 이상 보고된 약물이상반응

전신기관계 약물이상반응	이 약 + 리툭시맙 (N=352)		플루다라빈 + 시클로포스파미드 + 리툭시맙 (N=158)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로	80	2	78	3
말초 부종	28	1	17	0
발열	27	1	27	1
통증	23	2	8	0
근골격 및 결합조직 장애				
근골격 통증*	61	5	35	2
관절통	41	5	10	1
위장관 장애				
설사	53	4	27	1
오심	40	1	64	1
구내염*	22	1	8	1
복통*	19	2	10	1
구토	18	2	28	0
변비	17	0	32	0
피부 및 피하조직 장애				
발진*	49	4	29	5
멍*	36	1	4	1
혈관 장애				
고혈압*	42	19	22	6
출혈*	31	2	8	1
신경계 장애				
두통	40	1	27	1
어지러움	21	1	13	1
말초 신경 병증*	19	1	13	1
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
기침	32	0	25	0
호흡곤란	22	2	21	1
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염	29	1	19	2
피부 감염*	16	1	3	1
대사 및 영양 장애				
고요산혈증	19	1	4	0
식욕저하	15	0	20	1

정신 장애				
불면	16	1	19	1
전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음. *다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임.				

표6. 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 E1912 연구 중 이 약 투여군에서 새롭게 나타나거나 기저치대비 악화된 실험실 검사수치 이상 (15%이상, 모든 등급)

	이 약 + 리툭시맙 (N=352)		플루다라빈 + 시클로포스파미드 + 리툭시맙 (N=158)	
	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)
혈액학적 시험수치 이상 중성구 감소 혈소판 감소 헤모글로빈 감소	53 43 26	30 7 0	70 69 51	44 25 2
화학 검사수치 이상 크레아티닌 증가 빌리루빈 증가 AST 증가	38 30 25	1 2 3	17 15 23	1 0 ≤1
IWCLL 기준에 따른 실험실 측정값을 바탕으로 함.				

아래 표7과 표8에 기술된 이상반응 및 실험실 검사수치이상은 이전에 치료받은 적이 없는 만 70세 이하의 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 PCYC-1142-CA연구에서 중앙값 14.1개월간 베네토클락스와 병용한 이 약의 노출을 반영한다.

표7: 만 70세 이하의 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 PCYC-1142-CA 연구 중 이 약 투여군의 최소 15% 이상 환자에서 보고된 이상반응		
전신기관계 이상반응	이 약+ 베네토클락스 (N=323)	
	모든 등급 (%)	3 또는4등급 (%)
위장관 장애		
설사	67	4
오심	44	1
구내염*	30	1
복통*	24	1
구토	22	1
소화불량	18	0
변비	16	0
전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로	26	2
감염 및 기생충 감염		
상기도 감염	26	0
피부 감염*	20	2
근골격 및 결합조직 장애		
근골격 통증*	41	1
관절통	34	2
근육 연축	24	0
신경계 장애		

두통	27	1
어지러움	16	0
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
기침	17	0
피부 및 피하조직 장애		
멍*	47	0
발진*	38	3
혈관 장애		
출혈*	33	1
고혈압*	16	7

통합 안전성 데이터는 고정기간(FD) 코호트와 첫 16주기 미세잔존질환(MRD) 코호트에서 기인함.

전신기관계 및 개별 이상반응은 이 약 투여군에서 발생 빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음.

*다양한 이상반응 용어를 통합한 명칭임

표8: 만 70세 이하의 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 PCYC-1142-CA연구 중 이 약 투여군에서 새롭게 나타나거나 기저치대비 악화된 실험실 검사수치 이상 (20%이상, 모든 등급)

	이 약+ 베네토클락스 (N=323)	
	모든 등급(%)	3 또는 4등급 (%)
혈액학적 시험수치 이상*		
중성구 감소	72	37
혈소판 감소	60	11
헤모글로빈 감소	22	<1
화학 검사수치 이상		
고나트륨혈증	43	0
저칼슘혈증	38	<1
저마그네슘혈증	32	1
빌리루빈 증가	28	3
고칼륨혈증	26	2
고요산혈증	26	26
AST 증가	23	2
ALP 증가	22	<1
ALT 증가	20	2
크레아티닌 증가	20	0

*iwCLL기준 등급에 따른 실험실 측정값을 바탕으로 함 (iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic. Leukemia)
<1: 0 초과 0.5% 미만의 값

고정기간 코호트 중 이 약과 베네토클락스를 병용 투여받은 환자에서 종양용해증후군은 보고되지 않았다.

아래 표 9 및 10에 기술된 이상반응 및 실험실 검사수치이상은 만 65세 이상 또는 CIRS 점수>6 또는 CrCL<70 mL/min인 만 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 CLL3011연구에서 이 약 + 베네토클락스에 대한 중앙값 13.8개월 및 클로람부실 + 오비누투주맙에 대한 중앙값 5.1개월의 노출을 반영한다.

표9: 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 CLL3011 연구 중 이 약 투여군의 최소 15% 이상 환자에서 보고된 이상반응				
전신기관계 이상반응	이 약+ 베네토클락스 (N=106)(%)		클로람부실+오비누투주맙 (N=105)(%)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
위장관 장애				
설사	51	10	12	1
오심	26	0	26	0
구내염*	15	0	3	0
피부 및 피하조직 장애				
발진*	28	7	14	1
멍*	23	1	3	0
근골격 및 결합조직 장애				
근골격 통증*	24	3	17	0
혈관 장애				
출혈*	23	4	5	1
감염 및 기생충 감염				
요로 감염	16	2	5	2
전신 장애 및 투여부위 병태				
말초 부종	15	0	3	0
피로	15	1	10	0
*다양한 이상반응 용어를 통합한 명칭임.				

표10: 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 CLL3011 연구 중 이 약 투여군에서 새롭게 나타나거나 기저치대비 악화된 실험실 검사수치 이상 (20%이상, 모든 등급)				
	이 약+ 베네토클락스 (N=106)(%)		클로람부실+ 오비누투주맙 (N=105)(%)	
	모든 등급	3 또는 4등급	모든 등급	3 또는 4등급
혈액학적 시험수치 이상*				
중성구 감소	76	42	90	54
혈소판 감소	49	13	74	31
헤모글로빈 감소	36	0	40	0
화학 검사수치 이상				
저칼슘혈증	25	0	29	0
빌리루빈 증가	34	2	24	1
고칼륨혈증	29	2	21	1
고요산혈증	35	8	18	5
AST 증가	22	2	29	3
ALT 증가	21	3	25	3
크레아티닌 증가	31	1	16	0
크레아티닌 청소율 감소	38	5	16	1
저알부민혈증	34	0	19	2
저칼륨혈증	24	3	9	0
저나트륨혈증	24	8	25	1

*iwCLL기준 등급에 따른 실험실 측정값을 바탕으로 함 (iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)

클로람부실과 오비누투주맙 병용요법을 투여 받은 6명의 환자에서 종양용해증후군이 보고되었고, 이 약과 베네토클락스 병용요법 투여 군에서는 종양용해증후군이 보고되지 않았다.

③ 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종: 단독요법

아래 표11 및 표12는 PCYC-1112-CA 임상연구에서 이 약에 대한 중앙값 8.6개월 및 오파투무맙에 대한 중앙값 5.3개월 노출 시 약물이상반응이다.

표 11. 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 PCYC-1112-CA 연구에서 이 약 투여군에서 10% 이상이고 대조군에 비해 최소 2% 이상 높게 보고된 약물이상반응

전신기관계 약물이상반응	이 약 (N=195)		오파투무맙 (N=191)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
위장관 장애				
설사	48	4	18	2
오심	26	2	18	0
구내염*	17	1	6	1
변비	15	0	9	0
구토	14	0	6	1
전신 장애 및 투여 부위 병태				
발열	24	2	15	2[†]
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염	16	1	11	2[†]
폐렴*	15	12[†]	13	10[†]
부비동염*	11	1	6	0
요로 감염	10	4	5	1
피부 및 피하 조직 장애				
발진*	24	3	13	0
점상 출혈	14	0	1	0
멍*	12	0	1	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증*	28	2	18	1
관절통	17	1	7	0
신경계 장애				
두통	14	1	6	0
어지러움	11	0	5	0
손상, 중독 및 시술 합병증				
타박상	11	0	3	0
눈 장애				
시야 흐림	10	0	3	0
제시된 약물이상반응 용어에 대해 복수의 사례를 보고한 대상자는 각각의 약물이상반응 용어에 한번만 계산되었음.				

전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음. *다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임. † 각 군에서 치명적인 결과가 있었던 3건의 폐렴, 대조군에서 치명적인 결과가 있었던 1건의 발열 및 상기도감염이 포함됨.

표 12: 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 PCYC-1112-CA 연구에서 치료로 인한 혈액학적 시험수치 이상

	이 약 (N=195)		오파투무맙 (N=191)	
	모든 등급 (%)	3등급 4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 및 4등급 (%)
중성구 감소	51	23	57	26
혈소판 감소	52	5	45	10
헤모글로빈 감소	36	0	21	0
시험대상자에서 치료로 인한 4등급 혈소판감소증(이 약 투여군에서 2% 및 오파투무맙 투여군 3%) 및 중성구 감소증(이 약 투여군에서 8% 및 오파투무맙 투여군에서 8%)이 발생함.				

④ 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종: 병용요법

아래 표 13는 CLL3001 임상연구에서 이 약+벤다무스틴/리툭시맙에 대한 중앙값 14.7개월 및 위약+벤다무스틴/리툭시맙에 대한 중앙값 12.8개월 노출 시 약물이상반응이다.

표 13. 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 CLL3001 연구에서 이 약 투여군에서 10% 이상이고 대조군에 비해 최소 2% 이상 높게 보고된 약물이상반응

전신기관계 약물이상반응	이 약 + 벤다무스틴/리툭시맙 (N=287)		위약 + 벤다무스틴/리툭시맙 (N=287)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
혈액 및 림프계 장애				
중성구 감소증*	66	61	60	56†
혈소판 감소증*	34	16	26	16
피부 및 피하 조직 장애				
발진 *	32	4	25	1
멍 *	20	<1	8	<1
위장관 장애				
설사	36	2	23	1
복통	12	1	8	<1
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증*	29	2	20	0
근육 연축	12	<1	5	0
전신 장애 및 투여 부위 병태				
발열	25	4	22	2
혈관 장애				
출혈*	19	2†	9	1
고혈압*	11	5	5	2
감염 및 기생충 감염				
기관지염	13	2	10	3
피부 감염*	10	3	6	2

대사 및 영양 장애				
고요산 혈증	10	2	6	0
전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음. *다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임. <1는 0을 초과하고 0.5% 미만의 빈도를 뜻 함. † 이 약 투여군에서 치명적인 결과가 있었던 2건의 출혈 및 대조군에서 치명적인 결과가 있었던 1건의 중성구감소증이 포함됨.				

이 약+벤다무스틴/리툭시맙으로 치료받은 환자의 7%(모든 등급)에서 심방세동이 발생하였다(위약군 2%). 3등급 및 4등급 심방세동의 빈도는 이 약+벤다무스틴/리툭시맙으로 치료받은 환자에서 3%, 위약+벤다무스틴/리툭시맙으로 치료받은 환자에서 1% 이었다.

3) 발덴스트롬 마크로글로불린혈증

아래 기재된 자료들은 이전에 치료받은 경험이 있는 발덴스트롬 마크로불린혈증 환자 63명을 대상으로 한, 공개라벨 임상연구(PCYC-1118E) 및 이전 치료경험이 없거나 치료경험이 있는 발덴스트롬 마크로불린혈증 환자 150명을 대상으로 한 무작위배정 3상 임상연구(PCYC-1127-CA)에서의 이 약에 대한 노출 시 약물이상반응이다.

PCYC-1127-CA 연구는 또한 부가적으로 이전에 리툭시맙을 포함하는 치료에 실패한 발덴스트롬 마크로불린혈증 환자 31명을 대상으로한 단일치료군을 포함한다. PCYC-1127-CA 단일치료군에 포함된 환자의 안전성 프로파일은 이 약에 노출된 환자에서 전반적으로 알려진 발덴스트롬 마크로불린혈증 안전성 프로파일과 일치하였다.

PCYC-1118E 및 PCYC-1127-CA 연구에서 가장 흔하게 발생하는 약물이상반응(≥20%)은 설사, 멍, 출혈, 근골격 통증, 발진, 중성구 감소증 및 오심이었다.

PCYC-1118E 및 PCYC-1127-CA 연구에서 이 약을 투여받은 환자의 5%가 약물이상반응으로 치료를 중단했다. 치료 중단을 유발한 가장 흔한 약물이상반응으로는 심방세동이 있었다. 약 14%의 환자가 약물이상반응으로 인해 투여용량을 감소하였다.

① 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증: 단독요법

아래 표 14 및 표 15는 PCYC-1118E 연구에서 중앙값 11.7개월, PCYC-1127 연구의 단독치료군에서 중앙값 33개월 동안 이 약에 대한 노출을 반영한 약물이상반응이다.

표14. 발덴스트롬 마크로불린혈증 환자를 대상으로 한 PCYC-1118E-CA 및 PCYC-1127 단독치료군에서 10% 이상 보고된 약물이상반응(N=94)

전신기관계	약물이상반응	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
위장관 장애	설사 오심 구내염* 변비 위 식도 역류 질환	38 21 15 12 12	2 0 0 1 0
피부 및 피하 조직 장애	멍* 발진*	28 21	1 1
혈관 장애	출혈* 고혈압*	28 14	0 4
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로 발열	18 12	2 2
근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증* 근육 연축	21 19	0 0
감염 및 기생충 감염	상기도 감염 피부 감염* 부비동염* 폐렴*	19 18 16 13	0 3 0 5
	두통	14	0

신경계 장애	어지러움	13	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	13	0
전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음. *다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임.			

표 15: 발덴스트롬 마크로불린혈증 환자를 대상으로 한 PCYC-1118E-CA 및 PCYC-1127-CA 단독치료군 연구에서 치료로 인한 혈액학적 시험수치 이상(N=94)

	환자 백분율 (N=94)	
	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
혈소판 감소	38	11
중성구 감소	43	16
헤모글로빈 감소	21	6
치료로 인한 4등급 혈소판 감소증(4%) 및 중성구 감소증(7%)이 발생함.		

② 이전에 치료받은 적이 없거나 이전 치료 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증: 병용요법

아래 표16는 이전 치료경험이 없거나 이전 치료경험이 있는 발덴스트롬 마크로불린혈증 환자를 대상으로 한 PCYC-1127-CA 임상연구에서 이 약+리툭시맙에 대한 중앙값 25.8 개월 및 위약+리툭시맙에 대한 중앙값 15.5개월 노출 시 약물이상반응이다.

표 16. 발덴스트롬 마크로불린혈증 환자를 대상으로 한PCYC-1127-CA 연구에서 이 약 투여군에서 10% 이상이고 대조군에 비해 최소 2% 이상 높게 보고된 약물이상반응

전신기관계 약물이상반응	이 약 + 리툭시맙 (N=75)		위약 + 리툭시맙 (N=75)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
피부 및 피하 조직 장애				
멍*	37	1	5	0
발진*	24	1	11	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증*	35	4	21	3
관절통	24	3	11	1
근육 연축	17	0	12	1
혈관 장애				
출혈*	32	3	17	4[†]
고혈압*	20	13	5	4
위장관 장애				
설사	28	0	15	1
오심	21	0	12	0
소화불량	16	0	1	0
변비	13	1	11	1
감염 및 기생충 감염				
폐렴*	19	13	5	3
피부 감염*	17	3	3	0
요로 감염	13	0	0	0
기관지염	12	3	7	0
인플루엔자	12	0	7	1

바이러스 상기도 감염	11	0	7	0
전신 장애 및 투여 부위 상태				
말초 부종	17	0	12	1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	17	0	11	0
혈액 및 림프계 장애				
중성구 감소증*	16	12	11	4
심장 장애				
심방세동	15	12	3	1
신경계 장애				
어지러움	11	0	7	0
정신계 장애				
불면	11	0	4	0
대사 및 영양 장애				
저칼륨 혈증	11	0	1	1
전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음. *다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임. † 치명적인 결과가 있었던 한 건의 사례를 포함함.				

3등급 또는 4등급의 주입관련반응은 이약+리툭시맙을 투여받은 환자의 1%에서 관찰되었다.

4) 추가적으로 중요한 약물이상반응

심혈관 사건

이 약에 대한 무작위대조연구(PCYC-1115-CA, PCYC-1130-CA, PCYC-1112-CA, CLL3001, PCYC-1127-CA, E1912; n=2,115; 이 약 치료군 1,157명의 치료기간 중앙값 19.1 개월, 대조군 958명의 치료기간 5.3 개월)에 기반한 심혈관 사건 데이터에서 모든 등급을 포함한 심실성 부정맥 (심실 기외수축, 심실성 부정맥, 심실세동, 심실조동 및 심실 빈맥)의 발생빈도는 이 약 치료군 및 대조군에서 각각 1.0% 및 0.4% 이었고, 3등급 이상은 각각 0.3% 및 0% 이었다. 또한 모든 등급을 포함한 심실세동 및 심실조동의 발생빈도는 이 약 치료군 및 대조군에서 각각 8.4% 및 1.6% 이었고, 3등급 이상은 각각 4.0% 및 0.5% 이었다.

모든 등급을 포함한 허혈성 뇌혈관 사건(뇌혈관 사고, 허혈성 뇌졸중, 뇌허혈, 일과성 허혈 발작)의 발생빈도는 이 약 치료군 및 대조군에서 각각 1% 및 0.4%이었고, 3등급 이상은 각각 0.5% 및 0.2%이었다.

설사

무작위대조연구(PCYC-1115-CA, PCYC-1130-CA, PCYC-1112-CA, CLL3001, PCYC-1127-CA; n=1605; 이 약 치료군 805명의 치료기간 중앙값 14.8 개월, 대조군 800명의 치료기간 5.6 개월)에서 모든 등급을 포함한 설사의 발생빈도는 이 약 치료군에서 39% 및 대조군에서 18%이었다. 3등급 설사는 이 약 치료군에서3% 및 대조군에서1% 발생하였다. 모든 등급을 포함한 설사에 대한 최초 발생시기 중앙값은 이 약 치료군에서 21일(범위: 0~708일) 및 대조군에서46일(범위: 0~492일)이었고, 3등급 설사는 각각 117일(범위: 3~414일) 및 194일(범위: 11~325일)이었다. 설사를 보고한 환자 중, 완전 해소는 이 약 치료군에서85% 및 대조군에서 89%이었고, 각각 15% 및 11%에서 분석시점 당시 해소가 보고되지 않았다. 최초 발생시점부터 해소까지 걸린 시간의 중앙값은 모든 등급을 포함한 설사의 경우 이 약 치료군에서7일(범위: 1~655일) 및 대조군에서4일(범위: 1~367일), 3등급 설사의 경우 각각 7일(범위: 1~78일) 및 19일(범위: 1~56일) 이었다. 설사로 인한 투여중단은 이 약 치료군에서 1% 미만 및 대조군에서 0% 이었다.

시각 장애

무작위대조연구(PCYC-1115-CA, PCYC-1130-CA, PCYC-1112-CA, CLL3001, PCYC-1127-CA; n=1605; 이 약 치료군 805명의 치료기간 중앙값 14.8 개월, 대조군 800명의 치료기간 5.6 개월)에서 모든 등급을 포함한 둔화된 시야 및 시력 감소가 이 약 치료군에서 11%(1등급 10%, 2등급 2%, 3등급 이상은 없음) 및 대조군에서 6%(1등급 6%, 2등급 및 3등급 1% 미만) 발생하였다. 최초 발생시점까지의 중앙값은 이 약 치료군에서 91일(범위: 0~617일) 및 대조군에서 100일(범위: 2~477일)이었다. 시각 장애를 보고한 환자 중 완

전 해소는 이 약 치료군에서 60% 및 대조군에서 71%이었고, 각각 40% 및 29%에서 분석시점 당시 해소가 보고되지 않았다. 발생시점부터 해소까지 걸린 시간의 중앙값은 이 약 치료군에서37일(범위: 1~457일) 및 대조군에서26일(범위: 1~721일) 이었다.

5) 시판 후 경험

이 약의 시판 후 경험에서 확인된 약물이상반응을 표 17에 나타내었다. 이 약물이상반응은 불특정 수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이므로, 발생빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

표17. 시판 후 경험에서 확인된 약물이상반응

전신 기관계	약물이상반응
간담도 장애	급성 및/또는 치명적인 사례를 포함한 간 부전, 간의 경화
호흡계 장애	간질성 폐 질환
대사 및 영양 장애	종양 용해 증후군
면역계 장애	아나필락시스성 쇼크, 혈관 부종, 두드러기
피부 및 피하 조직 장애	스티븐스-존슨 증후군, 손발톱 파손, 지방층염, 호중구성 피부병
심장 장애	치명적인 사례를 포함한 심부전
감염	B형 간염 재활성화
신경계 장애	말초 신경 병증
눈 장애	눈 출혈*
*일부 사례에서 시력 상실이 발생함.	

3. 일반적 주의

출혈

이 약을 복용한 환자들 중 혈소판감소증이 있는 환자와 없는 환자 모두에게서 출혈 사례가 보고된 바 있다. 타박상, 비출혈, 점상출혈과 같은 경미한 출혈 사례와 위장관 출혈, 두개내 출혈, 혈뇨와 같은 일부 치명적인 사례를 포함하는 주요한 출혈 사례가 이에 포함되어 있다.

시험관내 혈소판 기능연구에서, 콜라겐 유발성 혈소판 응집에 대한 이브루티닙의 억제 효과가 관찰되었다. 항혈액응고제나 항혈소판제와 이 약을 병용하는 경우 주요 출혈 위험이 증가한다. 항혈소판제 대비 항혈액응고제와 병용 시 주요 출혈의 위험이 더 높은 것으로 나타났다. 항혈액응고제나 항혈소판제를 이 약과 병용하는 경우에는 위험성 및 유익성을 고려해야 한다. 출혈에 대한 징후 및 증상을 모니터링한다. 어유나 비타민E와 같은 보충제는 피해야 한다.

이 약은 출혈의 위험과 수술의 종류에 따라 최소 3일에서 7일간 수술 전후로 복용해서는 안 된다.

백혈구울혈

이 약을 투여 받은 환자에서 단발적으로 백혈구울혈 사례가 발생하였다. 많은 양의 순환 림프구(> 400000 /mcL)는 위험성을 더 높일 수 있으며 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것을 고려해야한다. 환자는 면밀하게 모니터링 되어야 한다. 수분공급 그리고/또는 세포수감소를 포함한 지지 요법을 지시대로 진행한다.

비장 파열

이 약 치료 중단 후 비장파열 사례들이 보고되었다. 치료를 일시 중단하거나 종료할 때, 질환의 상태와 비장의 크기를 주의 깊게 모니터링(예: 임상검사, 초음파) 해야 한다. 좌상복부 또는 어깨 끝에 통증이 발생한 환자를 평가해야 하며, 비장 파열 진단을 고려해야 한다.

감염

이 약을 투여 받은 환자에서 패혈증, 박테리아성 감염, 바이러스성 감염, 진균성 감염을 포함한 감염이 관찰되었다. 이러한 감염 중 일부는 입원 및 사망과도 연관이 있었다. 기회감염의 위험이 높은 환자에게 표준요법에 따른 예방요법을 고려해야 한다. 비록 인과관계가 확립되지 않았다고 하더라도, 이 약을 투여 받은 환자에게 진행

다초점 백색질 뇌증(PML)이 발생한 사례가 있었다. 이 약을 투여 받은 환자에게 만성일 수 있는 E형 간염이 발생한 사례가 있었다. 환자의 증상(열, 오한, 쇠약, 혼돈, 간 기능 시험 이상)에 대한 모니터링이 필요하며, 적절한 치료에 대한 조치를 지시대로 취해야 한다.

바이러스 재활성화

이 약을 투여 받은 환자에서 B형 간염 재활성화가 보고되었다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 B형 간염 바이러스(HBV) 상태를 평가하여야 한다. HBV 감염 검사에서 양성인 환자는 B형 간염 치료 전문가와 상담이 권장된다. 환자가 B형 간염 혈청 검사에서 양성인 경우, 치료를 시작하기 전에 간 질환 전문가와 상담해야 하고 B형 간염 재활성화를 막기 위해 환자는 지역 의료기준에 따라 모니터링 및 관리되어야 한다.

혈구감소증

이 약으로 치료받은 환자에서 치료에 의한 3등급 또는 4등급의 혈구감소증(중성구 감소증, 혈소판감소증 및 빈혈)이 보고되었다. 매달 전체혈구수를 모니터링해야 한다.

간질성 폐질환(ILD; Interstitial lung disease)

이 약으로 치료받은 환자에서 간질성 폐질환 사례가 보고되었다. 간질성 폐질환의 지표가 되는 폐 증상들을 모니터링 해야 한다. 증상이 진행될 경우, 이 약을 중단하고 간질성 폐질환에 대한 적절한 조치를 취해야 한다. 증상이 지속될 경우, 이 약의 치료에 대한 위험성 및 유익성을 고려하여 용량조절 가이드라인을 따라야 한다.

심부정맥과 심부전

이 약으로 치료받은 환자들에게 치명적이고 심각한 심부정맥 또는 심부전이 발생하였다. 고령, ECOG 수행 능력 ≥2 또는 심각한 심장 동반질환을 가진 환자는 갑작스럽고 치명적인 심장 사례의 위험이 더 높을 수 있다. 특히 급성감염 혹은 고혈압, 당뇨, 심부정맥의 병력과 같은 심장 위험 인자가 있는 환자에서 심방세동, 심방조동 및 심실성 부정 빈맥, 심부전이 보고되었다. 이 약의 치료를 시작하기 전, 심장 병력 및 심장 기능에 대한 적절한 임상 평가가 수행되어야 한다. 이 약의 치료 기간 동안 환자는 심장 기능의 임상적 악화 징후에 대해 주의 깊게 모니터링되어야 하며, 임상적으로 관리되어야 한다. 심혈관 문제가 있는 환자에서는 지시된 대로 추가 평가(예, ECG, 심초음파)가 고려되어야 한다. 이 약의 치료에 대한 위험성 및 유익성을 고려하여 용량조절가이드를 따라야 한다.

종양용해증후군

이 약 투여 중에 종양용해증후군(TLS)이 보고되었다. 치료 전에 종양부담(Tumor burden)이 높은 종양용해증후군 위험 환자들은 면밀히 모니터링 해야 하며, 적절한 주의를 요한다.

비흑색종 피부암

이 약으로 치료받은 환자에서 비흑색종 피부암이 보고되었다. 1개 이상의 무작위 대조 3상 연구(PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001, PCYC-1127-CA, E1912 및 CLL3011)에서 얻은 자료분석에서, 비흑색종 피부암의 발생율은 이 약 투여군에서 5% 였고, 대조약 투여군에서 2%였다. 비흑색종 피부암 발생에 대해 모니터링 해야 한다.

고혈압

이 약으로 치료 받은 환자에서 고혈압이 발생하였다. 이 약으로 치료받는 환자의 혈압을 정기적으로 모니터링하고 적절한 경우, 이 약으로 치료하는 동안 항고혈압제 투여를 시작하거나 조절하도록 한다.

혈구탐식성 림프조직구증(HLH)

이 약으로 치료받은 환자에서 혈구 탐식성 림프 조직구증 사례(치명적인 사례 포함)가 보고되었다. 혈구 탐식성 림프 조직구증은 생명을 위협하는 병리적 면역 활성 증후군으로, 극심한 전신 염증의 임상적 징후 및 증상이 나타난다. 혈구 탐식성 림프 조직구증의 특징에는 열, 간 비장 비대, 고중성지방 혈증, 혈청 페리틴 증가, 혈구감소증이 포함된다. 환자에게 혈구 탐식성 림프 조직구증의 증상에 대해 알려야 한다. 병적 면역 활성화의 초기 증상이 발생한 환자를 즉각 평가해야 하며, 혈구 탐식성 림프 조직구증의 진단을 고려해야 한다.

4. 상호작용

이 약은 시토크롬 P450 효소 3A4(CYP3A4)에 의해 일차적으로 대사된다.

1) 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 물질

중등도 이상의 CYP3A 억제제와의 병용투여는 이 약의 노출을 높일 수 있고 강력한 CYP3A 억제제의 병용투여는 피해야 한다.

강력한 CYP3A 억제제

강력한 CYP3A 억제제인 케토코나졸과의 병용투여는 18명의 건강한 환자에게서 이 약의 노출(Cmax와 AUC0-last)을 각각 29배, 24배 증가시켰다. B-세포 악성종양 환자에서 수행한 약물상호작용 연구에서, 보리코나졸과의 병용투여는 이 약의 Cmax를 6.7배, AUC0-24h를 5.7배 증가시켰다. 임상연구에서 경도 그리고/또는 중등도의 CYP3A 억제제를 투여 받은 37명의 환자를 CYP3A 억제제와 병용투여하지 않은 76명의 환자들의 이브루티닙 노출과 비교하였을 때 관측된 최대 이브루티닙의 노출(AUC)은 2배 이하였다. 중등도 CYP3A 억제제(n=47)와 강력한 CYP3A 억제제(n=19)로 치료받은 66명의 환자들을 대상으로 한 안전성에 관한 임상자료에서 유의미한 독성의 증가는 발견되지 않았다. 보리코나졸과 포사코나졸은 아래 표에 따라 용량을 조정하여 이 약과 병용할 수 있다. 이 외의 강력한 CYP3A 억제제(예. 케토코나졸, 인디나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 클래리트로마이신, 테리트로마이신, 이트라코나졸, 네파조돈, 코비시스타트)의 병용 투여는 피해야 하고, CYP3A 억제 가능성이 더 약한 대체제를 고려한다. 만약 유익성이 위험성을 상회하고, 강력한 CYP3A 억제제를 반드시 투여해야 하는 경우에는 아래 표에 따른다.

중등도 및 경도의 CYP3A 억제제

B-세포 악성종양 환자에서, 중등도 CYP3A 억제제인 에리트로마이신과의 병용투여는 이 약의 Cmax를 3.4배, AUC0-24h를 3.0배 증가시켰다. 만약 중등도 CYP3A 억제제(예, 플루코나졸, 에리트로마이신, 암프레나비르, 아프레피탄트, 아타자나비르, 시프로플록사신, 크리조티닙, 딜티아젬, 포삼프레나비르, 이매티닙, 베라파밀, 아미오다론, 드로네다론)를 쓰는 경우에는 억제제를 사용하는 동안 이 약의 용량을 아래 표에 따라 감량해야 한다. 경도의 CYP3A 억제제와 병용시에는 용량조절이 필요하지 않다. 환자의 독성을 모니터링하며, 필요시 용량조절 지시에 따른다. 자몽과 세빌랴 오렌지는 중등도 CYP3A 억제제를 포함하고 있으므로 이 약의 투여기간 동안 피한다(용법용량 참조).

CYP3A 억제제 사용에 따른 이 약의 용량조절

대상환자군	병용약물	억제제 사용 기간 중 이 약의 권장용량[a]
B-세포 악성종양	경도의CYP3A 억제제	용량 조절이 필요하지 않다.
	중등도의CYP3A 억제제	1일1회280mg
	보리코나졸(1일2회200mg), 포사코나졸(1일2회200mg 현탁액과 동등하거나 그 이하 용량)	1일1회140mg
	기타 강력한CYP3A 억제제, 포사코나졸 고용량[b]	병용사용을 피하고, CYP3A 억제 가능성이 더 약한 대체제를 고려한다. 해당 억제제를 단기간(7일 이내) 사용하는 경우 이 약을 휴약한다.

[a.] 이 약에 대한 이상반응을 관찰하고 권장 용량과 같이 용량을 감량하거나 휴약한다.

[b.] 포사코나졸 고용량(포사코나졸 현탁액 1일 3회 200mg 또는 1일 2회 400mg, 포사코나졸정맥주사제 1일 1회 300mg, 포사코나졸 서방정 1일 1회 300mg

2) 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 물질

강력한 CYP3A 유도제와의 병용투여는 이 약의 혈중 농도를 90%까지 감소시킨다.

강력한 CYP3A 유도제(카르바마제핀, 리팜피신, 페니토인, 세인트 존스 워트)와의 병용투여는 피한다. CYP3A를 덜 유도하는 대체 약물을 고려할 수 있다.

3) 이 약에 의해 혈중 농도가 변경될 수 있는 약물

소화기관에서의 잠재적인 약물 상호작용을 최소화 하기 위하여, 디곡신이나 메토트렉세이트 같은 좁은 치료 영역을 갖는 P-gp 혹은 유방암내성단백질(BCRP)성분은 이 약과 최소한 6시간 이상의 간격을 두고 복용한다. 이 약은 또한 BCRP 성분을 전신적으로 저해할 수 있으며, 로수바스타틴과 같은 BCRP 매개의 간 방출 약물의 노출을 증가시킬 수 있다.

5. 임부, 수유부, 수태능

임부

동물실험 결과에 근거하여, 이 약은 임부가 복용시 태아에 해를 끼칠 수 있다.

이 약은 임신 중에는 복용해서는 안 된다. 가임기 여성은 이 약을 복용하는 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하여야 한다. 이 약을 복용하는 여성은 복용 중 및 복용종료 1개월 후까지 임신을 피해야만 한다. 이 약이 임신기간 동안 사용되거나 환자가 이 약을 복용하는 동안 임신한 경우, 환자는 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 알아야만 한다. 이 약을 복용한 후 어느 정도의 시간이 경과해야 임신이 안전한지에 대해서는 알려져 있지 않다.

수유부

이 약 또는 그 대사산물이 모유로 배출되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 많은 약물이 모유로 배출되며, 수유 영아에게서 심각한 이상 반응의 가능성이 있으므로 이 약의 치료기간 동안 수유를 중단하여야 한다.

수태능

남성은 이 약을 투여하는 기간과 복용이 끝나고 3개월 동안은 아이를 갖지 않도록 권고되어야 한다.

6. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약으로 치료받은 1,981명의 환자 중 50%가 만 65세 이상이었다. 3등급 이상의 폐렴은 이 약으로 치료받은 고령 환자(만 65세 이상 환자의 11% 대 만 65세 미만 환자의 4%)와 혈소판 감소증이 있는 고령 환자(만 65세 이상 환자의 11 %대 만 65세 미만 환자의 5%)에서 더 빈번하게 보고되었다.

8. 과량 투여시의 처치

권장되는 용량보다 과량 복용한 환자는 세심하게 모니터링 되어야 하며 적절한 보조 치료를 받아야 한다.

9. 운전 및 기계사용시의 주의사항

이 약은 복용한 환자에게서 피로, 어지러움, 및 무력증이 보고된 바 있으므로 운전이나 기계 사용 능력에 대한 평가시 이를 고려하여야 한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이브루티닙은 BTK(Bruton’s tyrosine kinase)의 강력한 저분자 억제제이다. 이브루티닙은 BTK 활성 부위의 시스테인 잔기(Cys-481)와 공유결합을 형성하여 BTK의 활성을 지속적으로 억제한다.

BTK는 Tec 키나제 패밀리의 구성원으로, B 세포 항원 수용체(BCR) 및 사이토카인 수용체 경로의 중요한 신호전달 분자이다. BCR 경로는 외투세포림프종, 미만성 거대 B세포 림프종, 소포성림프종, B 세포 림프종을 포함한 B 세포 악성 종양의 병인에 관여한다. BTK는 B 세포 표면 수용체를 통한 신호 전달에서 중추적인 역할을 하며, B 세포 이동, 주화성(chemotaxis)과 부착에 필요한 경로를 활성화시킨다. 전임상 연구를 통해, 이브루티닙은 생체 내 환경(in vivo)에서 악성 B 세포의 생존과 증식을 억제하며, 시험관내 환경(in vitro)에서 세포 이동 및 기질 접착을 억제하였다.

약력학적 정보

재발성 B-세포 림프종 환자에게 이브루티닙 2.5 mg/kg/일 이상 투여 후, 말초 혈액 단핵세포 내 BTK활성 부위의 90% 초과 점유율이 24시간까지 관찰되었다(즉 평균 체중이 70kg 경우, 175mg/일 이상 투여).

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

이브루티닙은 경구 투여 후에 빠르게 흡수되며 Tmax 중앙값은 1~2시간이다. 공복 상태에서의 절대 생체이용률은 2.9%이었으며 (n=8, 90% CI = 2.1 - 3.9), 식사와 함께 복용 시 절대 생체이용률은 두 배로 증가했다. 이브루티닙의 약동학적 특성은 다양한 B 세포 악성종양 환자 간 유의미한 차이가 없었다. 이브루티닙 노출량은 최대840 mg까지 투여량에 따라 증가한다. 이브루티닙을 560 mg 투여한 환자의 정상상태(steady state) AUC(평균 ± 표준 편차)는 953 ± 705 ng·h/mL이었다. 공복 상태에서 이브루티닙을 투여한 결과, 식전 30분, 식후 30분 또는 고지방 아침식사 2시간 후의 조건 대비 약 60%의 노출량(AUClast)을 나타냈다.

(2) 분포

시험관내 시험에서 인간혈장단백에 대한 이브루티닙의 가역적 결합율은 97.3%였으며 50-1000 ng/mL 범위에서 농도 의존성은 관찰되지 않았다. 정상상태(Steady state)에서의 겉보기 분포 용적 (Vd,ss/F)은 약 10,000 L이다.

(3) 대사

이브루티닙은 주로 사이토크롬 P450(CYP) 3A4/5에 의해 대사되어 이브루티닙보다 BTK에 대한 억제 활성이 약 15배 낮은 다이하이드로디올 대사물을 생성한다. 또한 이브루티닙의 대사에 CYP2D6이 관여하는 비율은 낮으므로 다양한 CYP2D6 유전자형을 가진 환자들에 대한 특별한 주의가 필요하지 않다.

(4) 배설

이브루티닙의 정맥 투여 시 청소율은 공복 상태 및 식사 후 상태에서 각각 62 L/h, 76 L/h였다. 높은 초회 통과 효과에 따라, 겉보기 경구투여 청소율은 공복 상태 및 식사 후 상태에서 각각 2000 L/h, 1000 L/h였다. 이브루티닙의 반감기는 4~6 시간이다.

건강한 시험 대상자들에게 방사선 표지된 [14C] 이브루티닙을 단회 경구 투여한 결과, 방사능의 약 90%가 168 시간 이내에 배설되었으며, 그 중 대부분 (약 80%)이 대변에서, 약 10% 미만은 소변에서 배설되었다. 변화되지 않은 이브루티닙은 대변 중 방사선 표지된 배설물의 약 1%를 차지했으며, 소변에는 없었으며, 나머지는 대사산물로 나타났다.

3) 임상시험 정보

(1) 외투세포림프종(MCL)

이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 MCL 환자 280명을 대상으로 무작위 배정, 공개 라벨, 다기관 3상 임상시험이 진행되었다. 환자들은 1:1로 무작위 배정되어 21일 주기로 이 약 560mg을 매일 1회 투여하거나, 첫 주기의 1, 8, 15일차에 템시롤리무스 175mg을 정맥 투여하였다. 이후 21일 주기의 각 주기의 1, 8, 15일차에 템시롤리무스 75mg을 정맥 투여하였으며, 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여받았다.

환자의 연령 중앙값은 68세(범위; 34세~88세)이고 환자의 74%가 남성이었으며, 환자의 87%가 백인이었다. 진단 이후 기간의 중앙값은 43개월이었고, 이전 치료 횟수의 중앙값은 2회(범위: 1~9회)였으며, 환자의 51%가 이전에 고용량 화학요법을 받았고, 환자의 18%가 이전에 보르테조밉을 투여받았으며, 환자의 5%가 이전에 레날리도마이드를 투여받았고, 환자의 24%가 이전에 조혈모세포이식 치료를 받았다. 기저 상태에서 환자의 53%가 5cm 이상의 종양이 있었고, 환자의 21%가 Simplified MIPI에서 고위험 점수를 받았으며, 환자의 60%가 결절외 질환을 가졌고, 환자의 54%가 골수 침범을 보였다.

1차 유효성 평가변수는 무진행 생존기간(PFS)이었으며, 비호지킨 림프종(NHL) 기준에 대한 개정된 국제 실무 그룹(IWG)에 따라 독립평가위원회(IRC)에 의해 평가되었다. MCL3001 연구의 유효성 결과는 표 18에 기재되어 있다.

표 18. 재발성 또는 불응성 MCL 환자의 유효성 결과

평가변수	이 약 N=139	템시롤리무스 N=141
무진행 생존기간[a]		
무진행 생존기간 중앙값(95% CI), (개월)	14.6(10.4, NE)	6.2(4.2, 7.9)
위험비(95% CI)	0.43 (0.32, 0.58)	
전체 반응률(CR+PR)	71.9%	40.4%
p-value	p<0.0001	

[a] 독립평가위원회(IRC) 평가를 기반으로 함

CI = 신뢰구간(confidence interval); NE = 미측정(not estimable): CR = 완전반응(complete response); PR = 부분반응(partial response)

(2) 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL)

① 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 : 단독요법

이전에 치료 받은 적 없는 CLL/SLL 환자 중 65세 이상인 환자들을 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 공개 라벨 제 3상 연구(PCYC-1115-CA)에서 이 약과 클로람부실을 비교하였다. 환자 269명은 1:1로 무작위 배정되어 이 약 420 mg 1일 1회를 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여 받거나, 또는 클로람부실을 매 28일 주기의 1일과 15일에 0.5 mg/kg의 시작 용량으로 최대 12주기 동안 투여받았으며, 내약성에 따라 환자 내 용량은 최대 0.8 mg/kg까지 증가할 수 있도록 허용되었다. 질병 진행이 확인된 후, 클로람부실을 투여한 환자들은 이브루티닙으로 교차 투여할 수 있었다.

환자의 연령 중앙값은 73세 (범위: 65~90세)이고, 환자의 63%가 남성이었으며, 환자의 91%가 백인이었다. 환자의 91%가 기준 ECOG 활동 상태가 0 또는 1이었고 환자의 9%는 ECOG 활동 상태가 2였다. 연구에는 CLL 또는 SLL 환자 269명이 포함되었다. 기준 시점에서 45%가 진행된 임상 단계 (Rai stage III 또는 IV)였으며, 환자의 35%가 5cm 이상의 종양을 최소 하나 이상 가지고 있었으며, 환자의 39%가 기준 시점에서 빈혈을 가졌으며, 환자의 23%가 기준 시점에서 혈소판 감소증을 가졌으며, 65%가 3500 mcg/L 초과 상승한 β2 마이크로글로불린을 가졌으며, 47%가 CrCL 60 mL/min 미만이었으며, 환자의 20%가 11q결손을 가지고 있었으며, 6%의 환자가 17p 결손/TP53 돌연변이, 44%의 환자가 돌연변이가 없는 IGHV유전자를 가졌다.

IWCLL 기준에 따라 독립평가위원회(IRC)에 의해 평가된 1차 유효성 평가변수인 무진행생존기간(PFS)은 이 약을 투여 받은 환자군의 사망 또는 질병 진행 위험이 통계적으로 유의하게 84% 감소한 것으로 나타났다. PCYC-1115-CA 연구의 유효성 결과는 표 19에 기재되어 있다.

표 19. PCYC-1115-CA 연구의 유효성 결과

평가변수	이 약 N=136	클로람부실 N=133
무진행 생존기간[a]		
사건 수, n (%)	15 (11.0)	64 (48.1)
중앙값, 개월(95% CI)	NR	18.9 (14.1, 22.0)
위험비(95% CI)	0.161 (0.091, 0.283)	
전체 반응률[a](CR+PR)	82.4%	35.3%
P value	<0.0001	
전체 생존기간[b]		
사망 수(%)	3(2.2)	17 (12.8)

위험비(95% CI)	0.163 (0.048, 0.558)

[a] 독립평가위원회(IRC) 평가를 기반으로 함

[b] 두 군 모두 전체생존기간중앙값에 도달하지 못함. 전체생존기간의 $p < 0.005$.

CI = 신뢰구간(confidence interval); CR = 완전반응(complete response); PR = 부분반응(partial response); NR = 미도달(not reached)

② 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 : 병용요법

〈오비누투주맙과의 병용요법〉

이전에 치료 받은 적 없는 CLL/SLL 환자에서 클로람부실+오비누투주맙 병용요법과 이 약+오비누투주맙 병용요법의 무작위배정, 다기관, 공개라벨, 제 3상 연구(PCYC-1130-CA)가 진행되었다. 이 연구는 65세 이상이거나 65세 미만이지만 동반질환을 가지고 있거나 신기능 저하(CrCl 〈 70 mL/min) 혹은 17p 결손/TP53 돌연변이를 가진 환자를 대상으로 실시되었다. 환자229명은 1:1로 무작위 배정되어 이 약 420 mg을 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 매일 투여 받거나, 매 28일 주기의 1일과 15일에 클로람부실을 0.5 mg/kg 용량으로 총 6주기동안 투여했다. 두 그룹의 환자들은 모두 첫 번째 주기의 1, 8, 15일에 오비누투주맙 1000 mg을 투여 받았으며, 이후 5주기의 첫 번째 날에 오비누투주맙을 투여 받았다. 오비누투주맙의 첫 번째 투여량은 1일 (100 mg)과 2일 (900 mg)에 나누어 투여되었다.

환자의 연령 중앙값은 71세 (범위: 40~87세)이고, 환자의 64%가 남성이었으며, 환자의 96%가 백인이었다. 모든 환자의 기준 시점 ECOG 활동 상태가 0(48%) 또는 1-2(52%)였다. 기준 시점에서 환자의 52%가 진행된 임상 단계 (Rai stage III 또는 IV)였으며, 환자의 32%가 부피가 큰 병변 (5cm 이상)을 가졌으며, 환자의 44%가 빈혈, 환자의 22%가 혈소판 감소증, 환자의 28%가 CrCL 60 mL/min 미만이었으며, 노인용 누적 질병 평가 점수 (CIRS-G)의 중간 값은 4 (범위, 0~12)였다. 기준 시점에서 환자의 65%가 CLL/SLL 고위험군 (17p 결손/TP53 돌연변이 [18%], 11q 결손 [15%], 돌연변이가 없는 IGHV유전자 [54%])이었다.

IWCLL 기준에 따라 독립평가위원회(IRC)에 의해 평가된 1차 유효성 평가변수인 무진행생존기간(PFS)에 따르면, 이 약을 투여 받은 환자군의 사망 또는 질병 진행 위험이 통계적으로 유의하게 77% 감소한 것으로 나타났다. 추적 관찰 기간의 중앙값은 31개월이었으며, 이 약+ 오비누투주맙 그룹에서 PFS는 중앙값에 도달하지 않았고, 클로람부실 + 오비누투주맙 그룹에서는 19개월이었다. PFS와 ORR에 대한 조사자 및 IRC 평가 결과가 일치했다. PCYC-1130-CA 연구의 유효성 결과는 표 20에 기재되어 있다.

표 20. PCYC-1130-CA 연구의 유효성 결과

평가변수	이약 + 오비누투주맙 N=113	클로람부실+ 오비누투주맙 N=116
무진행 생존기간[a]		
사건 수, n (%)	24 (21.2)	74 (63.8)

중앙값, 개월(95% CI)	NR	19.0 (15.1, 22.1)
위험비(95% CI)	0.23 (0.15, 0.37)	
전체 반응률[a](%)	88.5	73.3
완전반응(CR)[b]	19.5	7.8
부분반응(PR)[c]	69.0	65.5
[a] 독립평가위원회(IRC) 평가를 기반으로 함 [b] 이 약 + 오비누투주맙군에 불완전한 골수회복을 동반하는 완전 반응(CRi)를 보인 환자 1명이 포함됨. [c] PR = PR + nPR. CI = 신뢰구간(confidence interval); NR = 미도달(not reached); CR = 완전반응(complete response), PR = 부분반응(partial response); nPR =결절성 부분반응(nodular partial response)		

<리툭시맙과의 병용요법>

이전에 치료 받은 적 없는 70세 이하 CLL/SLL 환자들을 대상으로 이 약과 리툭시맙(IR) 병용요법과 표준치료(플루다라빈+시클로포스파미드+리툭시맙, FCR) 화학면역치료의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위 배정, 다기관, 공개라벨 제 3상 연구(E1912)가 진행되었다. 환자529명은 IR 또는 FCR 중 하나를 받도록 2:1 비율로 무작위 배정되었다. 이 약 1일 1회 420mg이 질병의 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여되었으며 플루다라빈은 25 mg/m^2의 용량으로, 시클로스포스파미드는 250 mg/m^2용량으로 1-6주기의 1,2,3일차에 투여되었다. 리툭시맙은 IR 그룹에서 2주기, FCR 그룹에서는 1주기에 시작하였으며, 첫 번째 주기의 1일차에 50 mg/m^2으로, 첫 번째 주기의 2일차에 325 mg/m^2으로, 그리고 5회의 후속 주기에서 1일차에 500 mg/m^2로 투여하여 총 6주기를 진행하였다. 각 주기는 28일 동안 진행되었다.

환자의 연령 중앙값은 58세 (범위, 28~70세)이고, 환자의 67%가 남성이었으며, 환자의 90%가 백인이었다. 모든 환자의 기준 ECOG 활동 상태는 0-1 (98%) 또는 2 (2%)였다. 기준 시점에서 환자의 43%가 Rai 단계 III 또는 IV 였으며, 환자의 59%가 고위험 요인 (TP53 돌연변이 [6%], 11q 결손[22%], 돌연변이가 없는 IGHV유전자 [53%])을 가진 CLL/SLL 환자였다.

1차 유효성 평가변수는 IWCLL 기준에 따라 평가된 무진행 생존기간(PFS)이었으며, 추적 관찰기간 중앙값 37개월에 대한 E1912 연구의 유효성 결과는 표 21에 기재하였다.

표 21. E1912 연구의 유효성 결과

평가변수	이약+리툭시맙 N=354	이약+플루다리빈+시클로포스파미드+리툭시맙 N=175
무진행 생존기간		
사건 수, n(%)	41 (12)	44 (25)
질병의 진행	39	38

사망	2	6
중앙값, 개월(95% CI)	NE (49.4, NE)	NE (47.1, NE)
위험비(95% CI)	0.34 (0.22, 0.52)	
P value[a]	<0.0001	
전체생존기간		
사망자 수(%)	4 (1)	10 (6)
위험비(95% CI)	0.17 (0.05, 0.54)	
P-value[a]	0.0007	
전체 반응률[b](%)	96.9	85.7

[a] P-value는 층화 시킨 로그순위검정에 근거함

[b] 조사자의 평가를 기반으로 함

CI = 신뢰구간(confidence interval); NE = 평가불가(not evaluable)

<베네토클락스와의 병용요법>

65세 이상 또는 CIRS 점수 >6 이거나 CrCL ≥30에서 <70 mL/min의 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 CLL/SLL 성인 환자를 대상으로 이 약+베네토클락스의 병용 투여와 클로람부실+ 오비누투주맙의 병용투여를 비교하는 무작위배정, 다기관, 공개라벨 제 3상 연구(CLL3011)가 진행되었다. 17p 결손/TP53 돌연변이를 가지고 있는 환자는 제외되었다. 총 211명의 환자들은 1:1 무작위배정되어 이 약과 베네토클락스 병용요법 또는 클로람부실과 오비누투주맙 병용 요법을 투여 받았다. 이약+베네토클락스 병용투여를 받는 환자들은 이 약을 3주기 동안 단독 투여한 후, 12주기 동안 이 약+베네토클락스의 병용 투여를 받았다. (5주 용량 증량 포함). 각 주기는 28일로 이루어졌다. 이 약은 매일 420 mg의 용량으로 투여되었고, 베네토클락스는 1주간 20 mg으로 시작하여 50 mg, 100 mg, 200 mg의 각 용량으로 1주간 매일 투여 후 일일 권장 용량인 400 mg으로 투여되었다. 클로람부실+오비누투주맙군 환자들은 6주기 동안 치료를 받았다. 오비누투주맙은 1주기의 1일, 8일 및 15일에 1000 mg씩 투여되었다. 2주기부터 6주기까지는 각 주기 1일차에 1일에 1000 mg의 오비누투주맙을 투여하였으며, 클로람부실은 1주기부터 6주기까지 1일 및 15일에 0.5 mg/kg로 투여되었다. 고정된 기간 투여 완료 후 IWCLL 기준으로 질병의 진행이 확인된 환자는 이브루티닙 단독투여로 재치료할 수 있었다.

환자의 연령 중앙값은 71세 (47~93세)이고, 환자의 58%가 남성이었으며, 환자의 96%가 백인이었다. 모든 환자들은 기준 ECOG 성능 상태가 0(35%), 1(53%) 또는 2(12%)였다. 연구는 197명의 CLL 환자와 14명의 SLL 환자 대상으로 진행되었다. 기준 시점에서 11q 결손을 가진 환자가 18%였고, 변이가 없는 IGHV 환자가 52%였다. CLL치료를 시작하는 가장 일반적인 이유로는 체질적 증상(59%), 진행성 골수 부전(48%), 림프절병증(36%), 비장종대(28%) 및 진행성 림프구 증가(19%)가 있었다. 종양용해증후군 위험

에 대한 기준 시점에서의 평가결과, 환자 중 25%가 높은 종양 부담을 가지고 있었다. 그러나 이 약 단독 치료 3주기 이후에는 환자 중 2%만 높은 종양 부담을 가지고 있었다. 높은 종양 부담은 림프절 ≥10 cm 또는 림프절 ≥5 cm이고 절대 림프구 수 $\geq 25 \times 10^9$/L 인 경우로 정의되었다.

1차 유효성 평가변수는 IWCLL 기준에 따라 독립평가위원회(IRC)에서 평가된 무진행 생존기간(PFS)이었으며, 추적 관찰기간 중앙값 28개월에 대한 CLL3011 유효성 결과는 표 22에 기재되어 있다.

표 22. CLL3011 연구의 유효성 평가

평가변수[a]	이약+베네토클락스 N=106	클로람부실+오비누투주맙 N=105
무진행 생존기간[a]		
사건 수, n (%)	22 (20.8)	67 (63.8)
중앙값, 개월(95% CI)	NE (31.2, NE)	21.0 (16.6, 24.7)
위험비(95% CI)	0.22 (0.13, 0.36)	
P-value[b]	<0.0001	
전체 반응율(%)[c]	86.8	84.8
95% CI	(80.3, 93.2)	(77.9, 91.6)
완전 반응 비율(%)[d]	38.7	11.4
95% CI	(29.4, 48.0)	(5.3, 17.5)
P-value[e]	<0.0001	

[a] 독립평가위원회(IRC) 평가를 기반으로 함

[b] P-value는 층화 시킨 로그순위검정에 근거함

[c] 전체 반응 = CR + CRi + nPR + PR

[d] 이 약+베네토클락스 군에서 불완전한 골수 회복을 동반하는 완전 반응을(CRi) 보인 3명의 환자를 포함함.

[e] P-value는 Cochran-Mantel-Haenszel chi-square 검정을 기반으로 함

CI = 신뢰구간(confidence interval); CR = 완전 반응(complete response); CRi = 불완전한 골수 회복을 동반하는 완전 반응 (complete response with incomplete marrow recovery); nPR =결절성 부분반응(nodular partial response); PR = 부분 반응(partial response); NE = 평가 불가(not evaluable)

③ 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 : 단독요법

이전에 치료받은 적이 있는CLL/SLL 환자를 대상으로 한 이 약과 오파투무맙의 무작위배정, 다기관, 공개라벨, 제 3상 연구(PCYC-1112-CA)가 진행되었다. 환자 391명이 1:1로 무작위 배정되어 이 약 420 mg 1일 1회 또는 오파투무맙 최대 12회(300/2000 mg)를 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여 받았다. 오파투무맙에 무작위 분배된 57명의 환자는 질병 진행 후 이 약으로 치료받기 위해 교차 투여하였다.

환자의 연령 중앙값은 67세 (범위: 30~88세)이고, 환자의 68%가 남성이었으며, 환자의 90%가 백인이었다. 모든 환자의 기준 ECOG 활동 상태는 0 또는 1이었다. 진단 후 기간의 중앙값은 91개월이었으며, 이전 치료 횟수의 중앙값은 2회 (범위: 1~13회)로, 기준 시점에서 환자의 58%가 5 cm 이상의 종양을 적어도 하나 이상 가지고 있었다. 환자의 32%가 17p결손(환자의 50%가 17p 결손/TP53 돌연변이를 가지고 있음), 환자의 24%가 11q결손을 가졌으며, 환자의 47%가 돌연변이가 없는 IGHV유전자를 가졌다.

IWCLL 기준에 따라 독립평가위원회(IRC)에 의해 평가된 1차 유효성 평가변수인 무진행 생존기간(PFS)에 따르면, 이 약을 투여 받은 환자군의 사망 또는 질병 진행 위험이 통계적으로 유의하게 78% 감소하였다. 무진행 생존기간에 대한 조사자와 IRC 평가 결과는 일치했다. 전체 생존기간 분석 결과 이 약을 투여 받은 환자군의 사망 위험이 통계적으로 유의하게 57% 감소하였다. 추적 관찰기간 중앙값 9개월에 대한 연구 PCYC-1112-CA의 유효성 결과는 표 23에 기재하였다.

표 23. PCYC-1112-CA 연구의 유효성 결과

평가변수	이 약 N=195	오파투무맙 N=196
무진행 생존기간		
무진행 생존기간 중앙값, 개월	NR	8.1
위험비(95% CI)	0.215 (0.146; 0.317)	
전체 생존기간[a]		
위험비(95% CI)	0.434 (0.238; 0.789)[b]	
위험비(95% CI)	0.387 (0.216; 0.695)[c]	
전체 반응률[d,e] (%)	42.6	4.1
림프구증가증을 동반한 부분반응을 포함한 전체반응률(PRL)[d](%)	62.6	4.1

[a] 두 군 모두 전체 생존기간 중앙값에 도달하지 못함

[b] 오파투무맙에 무작위 배정된 환자 중 질병이진행된환자는 이 약을 시작할 때, 검열됨.

[c] 이 약의 최초 투여일에 오파투무맙투여군의 교차 환자들을 중도 절단하지 않은 민감도 분석 결과

[d] 독립평가위원회 기준. 반응을 확인할 때 반복적인 CT 스캔이 필요함.

[e] 모든 부분반응을 달성하였다. 전체 반응율은 $p < 0.0001$

CI = 신뢰구간(confidence interval); NR: 미도달(not reached)

④ 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 : 병용요법

이전에 치료받은 적 있는 CLL/SLL환자에서 이 약+벤다무스틴/리툭시맙 혹은 이 약+벤다무스틴/리툭시맙 병용요법의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 다기관, 이중 맹검, 제 3상 연구(CLL3001)가 진행되었다. 환자들 (n=578)은 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성이 나타날 때까지 이 약 420mg을 매일 투여

+ 벤타무스틴/리툭시맙(BR) 혹은 위약 + 벤다무스틴/리툭시맙(BR)을 받도록 1:1 비율로 무작위 배정되었다. 모든 환자가 최대 6주기(28일/1주기) 동안 BR을 받았다. 벤다무스틴은 1주기 2,3일차, 2주기부터 최대 6주기까지는 1,2일차에 70 mg/m^2 용량으로 30분동안 정맥 내 주입되었다. 리툭시맙은 1주기 1일차에 375 mg/m^2, 2주기부터 6주기 까지는 1일차에 500 mg/m^2 용량으로 투여되었다. 위약 + BR로 무작위 배정된 90명의 환자가 IRC에 의해 질병 진행이 확인된 후 이 약을 투여 받기 위해 교차 배정되었다.

환자의 연령 중앙값은 64세 (범위: 31~ 86세)이고, 환자의 66%가 남성이었으며, 환자의 91%가 백인이었다. 모든 환자의 기준 ECOG 활동 상태는 0 또는 1이었다. 진단 이후 기간의 중앙값은 5.9년이었으며, 이전 치료 횟수의 중앙값은 2회 (범위: 1~11회)로, 기준 시점에서 환자의 56%는 크기가 5cm 이상인 종양이 적어도 하나 있었으며, 26%가 11q결손, 72%가 돌연변이가 없는 IGHV유전자를 가졌다.

IWCLL 기준에 따라 독립평가위원회(IRC)에 의해 평가된 1차 유효성 평가변수인 무진행생존기간(PFS)에 따르면, 이 약을 투여 받은 환자군의 사망 또는 질병 진행 위험이 통계적으로 유의하게 80% 감소한 것으로 나타났다. 연구 CLL3001의 유효성 결과는 표 24에 기재하였다.

표 24. CLL3001 연구의 유효성 결과

평가변수	이 약+ 벤다무스틴/리툭시맙 N=289	위약+ 벤다무스틴/리툭시맙 N=289
무진행 생존기간[a]		
사건 수, n (%)	56 (19.4)	183 (63.3)
중앙값, 개월(95% CI)	NR	13.3 (11.3, 13.9)
위험비(95% CI)	0.20 (0.15, 0.28)	
전체 반응율[b](%)	82.7	67.8
CR/CRi	10.4	2.8
전체생존기간[c] 위험비(95% CI)	0.628 (0.385, 1.024)	
미세잔존질환 음성비율[d](%)	12.8	4.8

[a] 독립평가위원회(IRC) 평가를 기반으로 함

[b] 독립평가위원회(IRC) 평가를 기반으로 함, 전체 반응 = CR + CRi + nPR + PR

[c] 양쪽군 모두 전체 생존기간 중앙값에 도달하지 않음.

[d] 미세잔존질환은 완전반응이 의심되는 환자에서 평가되으며, 이 약 투여군 120명, 위약투여군 57명에서 미세잔존질환 샘플을 채취함

CI = 신뢰구간(confidence interval); CR = 완전반응(complete response); CRi = 불완전한 골수 회복을 동반하는 완전 반응(complete response with incomplete marrow recovery); nPR =결절성 부분반응(nodular partial response); PR = 부분 반응(partial response); NR: 미도달(not reached)

(3) 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)

① 이전에 한 가지 이상의 치료 받은 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 : 단독요법

이전에 치료 받은 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린 혈증 환자에서 이 약의 단독요법에 대한 안전성 및 유효성은 환자 63명을 대상으로 한 공개 라벨, 다기관, 단일군 제 2상 임상시험(PCYC-1118E)가 진행되었다. 환자의 연령 중앙값은 63세(범위: 44~86세)이고, 환자의 76%가 남성이었으며, 환자의 95%가 백인이었다. 모든 환자의 기본 ECOG 수행 상태는 0 또는 1이었다. 진단 이후 기간의 중앙값은 74개월이었고, 이전 치료 횟수의 중앙값은 2회였다(범위: 1~11회 치료). 베이스라인에서 혈청 IgM의 중앙값은 3.5g/dL였으며 환자의 60%는 빈혈(헤모글로빈 ≤11g/dL 또는 6.8mmol/L)이었다.

이 약은 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 1일 1회 420mg을 경구 투여하였다. 1차 유효성 평가변수는 독립평가위원회(IRC)에 의한 전체 반응률이었다. 전체 반응률과 반응기간은 WM의 제3차 국제 워크숍에서 채택된 기준을 사용하여 평가되었다. 추적 관찰기간 중앙값 14.8개월에 대한 연구 PCYC-1118E의 유효성 결과는 표25에 기재하였다.

표 25. PCYC-1118E 연구의 유효성 결과

	전체(N=63)
전체 반응률(%)[a]	61.9
95% CI(%)	(48.8, 73.9)
완전 반응(CR) (%)	0
매우 좋은 부분 반응(VGPR) (%)	11.1
부분 반응(PR) (%)	50.8
반응 지속기간(DOR)의 중앙값, 개월(범위)	NR(2.8+, 18.8+)

[a] ORR = CR + VGPR + PR

CI = 신뢰구간(confidence interval); DOR = 반응 지속기간(duration of response); NR = 미도달(not reached);
CR = 완전반응(complete response); PR = 부분 반응(partial response); VGPR = 매우 좋은 부분 반응(very good partial response)

② 이전에 치료 경험이 없거나 치료를 받은 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 : 병용요법

이전에 치료 경험이 없거나 치료를 받은 경험이 있는 WM 환자에서 이 약과 리툭시맙 병용요법과 위약과 리툭시맙 병용요법의 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 제3상 임상시험(PCYC-1127-CA)이 진행되었다.

150명의 환자는 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약 420mg과 리툭시맙 병용 또는 위약과 리툭시맙을 병용하도록 1:1로 무작위 배정되었다.

환자의 연령 중앙값은 69세(범위: 36~89세)이고, 66%가 남성이었으며, 79%가 백인이었다. 환자의 93%는 베이스라인 ECOG 성능 상태가 0 또는 1이었고, 환자의 7%는 베이스라인 ECOG 성능 상태가 2였다. 환자의 45%는 치료 경험이 없었고, 환자의 55%는 이전에 치료를 받은 경험이 있었다. 진단 이후 기간의 중앙값은 52.6개월(치료 경험이 없는 환자=6.5개월, 이전 치료 경험이 있는 환자=94.3개월)이었으며, 이전 치

료 횟수의 중앙값은 2회 (범위: 1~6회)였다. 혈청 IgM의 중앙값은 3.2g/dL였으며 환자의 63%는 빈혈(헤모글로빈 ≤11g/dL 또는 6.8mmol/L)이었고, 77%의 환자가 MYD88 L265P 돌연변이를 가지고 있었다.

1차 유효성 평가변수는 독립평가위원회(IRC)에서 평가된 무진행 생존기간(PFS)이었으며, 63개월의 전체 추적 관찰을 통해 최종적으로 분석한 연구 PCYC-1127-CA의 유효성 결과는 표 26에 기재하였다.

표 26. PCYC-1127-CA 연구의 유효성 결과(최종 분석)

	이 약+ 리툭시맙 (N=75)	위약+ 리툭시맙 (N=75)
무진행 생존기간[a]		
사건 수, n(%)	22(29)	50(67)
중앙값, 개월(95% CI)	NR	20.3(13.0, 27.6)
위험비(95% CI)	0.25 (0.15, 0.42)	
p-value	<0.0001	
다음 치료까지의 시간		
중앙값, 개월(95% CI)	NR	18.1 (11.1, 33.1)
위험비(95% CI)	0.1 (0.05, 0.21)	
최적의 전체 반응(BOR) (%)		
완전 반응(CR)	1.3	1.3
매우 좋은 부분 반응(VGPR)	20.3	4.0
부분 반응(PR)	45.3	25.3
최소 반응(MR)	16.0	13.3
전체 반응률(ORR) (%)	69(92.0)	33(44.0)
반응 지속기간(DOR)의 중앙값, 개월 (범위)	NR (2.7, 58.9+)	27.6(1.9, 55.9+)
반응률(RR) (%)	57(76.0)	23(30.7)
반응 지속기간(DOR)의 중앙값, 개월 (범위)	NR (1.9+, 58.9+)	NR (4.6, 49.7+)

[a] 독립평가위원회(IRC) 평가를 기반으로 함

CI = 신뢰구간(confidence interval); BOR = 최적의 전체 반응(best overall response); CR = 완전반응(complete response); VGPR = 매우 좋은 부분 반응(very good partial response); PR = 부분 반응(partial response); MR = 최소 반응(minor response); ORR = 전체 반응률(overall response rate); DOR = 반응 지속기간(duration of response); NR = 미도달(not reached)

4) 독성시험 정보

(1) 반복투여독성

랫드와 개를 대상으로 최대 13주 동안 진행된 연구에서 다음과 같은 독성반응이 나타났다. 이브루티닙은 두 종 모두에서 위장관 영향(연변/설사 및/또는 염증)과 림프구 고갈을 유발하는 것으로 관찰되었으며, 무독성량(NOAEL, No Observed Adverse Effect Level)은 두 종에서 모두 30 mg/kg/일이었다. 임상 용량인 560 mg/일에서의 평균 노출(AUC)을 기준으로 한 AUC 비율은 수컷 랫드와 암컷 랫드의 NOAEL에서 각각 2.6과 21이었고, 수컷 개와 암컷 개의 NOAEL에서 각각 0.4과 1.8이었다. 개에서 최소영향량(LOEL, Lowest

Observed Effect Level)(60 mg/kg/일)의 마진은 3.6배(수컷) 및 2.3배(암컷)이었다. 수컷 랫드의 경우 100 mg/kg/일 이상 용량(AUC 노출 마진은 2.6배)에서 중등도의 췌장 선조 세포 위축(독성으로 간주됨)이 관찰되었으며, 암컷에서는 최대 300 mg/kg/일의 용량(AUC 노출 마진은 21.3배)에서 관찰되지 않았다. 100 mg/kg/일 이상 용량(AUC 노출 마진은 20.3배)을 투여한 암컷 랫드에서 소주골과 피질골이 약간 감소하였다. 모든 위장관, 림프구 및 뼈 관련 독성은 6~13주의 기간 후에 회복되었으며, 췌장 관련 독성은 부분적으로 회복되었다.

(2) 발암성 및 유전독성

형질전환(Tg.rasH2) 마우스를 대상으로 한 6개월 연구에서 이브루티닙을 최대 2000 mg/kg/일 경구 투여했을 때 발암성이 없는 것으로 나타났으며, 이는 인간에게 매일 560 mg을 투여했을 때의 노출량보다 약 23배(수컷)에서 37배(암컷) 높은 수치이다. 이브루티닙을 박테리아, 포유류 세포 또는 마우스에서 테스트한 결과, 유전독성이 관찰되지 않았다.

(3) 생식독성

임신한 랫드에서 이브루티닙 80 mg/kg/일의 용량은 착상 후 소실 증가, 내장(심장 및 주요 혈관) 기형 및 골격 변형 증가와 관련이 있었으며 노출 마진는 560 mg/일로 투여한 환자에서의 AUC의 14배였다. 40 mg /kg/일 이상의 용량에서 이브루티닙은 태아 체중 감소와 관련이 있었다(매일 560 mg/일로 투여한 환자에서의 AUC와 비교하였을 때, AUC는 5.6배 이상). 태아의 NOAEL은 10 mg/kg/일이었다(매일 560 mg/일로 투여한 환자에서의 AUC와 비교하였을 때, AUC는 약 1.3배).

임신한 토끼에서 이브루티닙 15 mg/kg/일 이상의 용량은 골격 기형(흉골 융합)과 관련이 있었고, 이브루티닙 45 mg/kg/일의 용량은 착상 후 소실 증가와 관련이 있었다. 이브루티닙 15 mg/kg/일의 용량은 토끼에서 기형을 일으켰다(매일 560 mg/일로 투여한 MCL 환자에서의 AUC와 비교하였을 때, AUC는 약 2.0배, 이브루티닙 420 mg/day로 투여한 CLL 또는 WM 환자에서의 AUC와 비교하였을 때, AUC는 약 2.8배). 결과적으로 태아의 NOAEL은 5 mg/kg/일이었다(매일 560 mg/일로 투여한 환자에서의 AUC와 비교하였을 때, AUC는 약 0.7배).

수컷 또는 암컷 랫드에서 최대 투여량인 100 mg/kg/일 (HED 16 mg/kg/일)까지는 생식력 또는 생식 능력에 영향을 미치지 않았다.