

사용상의주의사항

1. 경고

1) 종양용해증후군(tumor lysis syndrome, TLS)

이 약의 치료를 받은 환자에서, 치명적인 사례와 투석이 필요한 신부전을 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 6~8 시간 이내에 일어날 수 있다.

TLS의 위험은 종양 부담, 만성 림프구성 백혈병 환자에서의 비장 비대 및 동반 질환들(특히, 신장 기능 감소)을 포함하는 다양한 요인을 기반으로 연계하여 존재한다(용법·용량 참조).

모든 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. 전반적인 위험도가 높아지면 보다 더 집중적인 방법(정맥 수분 공급, 빈번한 모니터링, 입원)을 사용한다. 필요한 경우 투여를 중단한다; 이 약을 재개할 때는 용량 조절 가이드라인을 따른다 [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) 중성구 감소증

만성 림프구성 백혈병 환자들에 대하여, 이 약을 병용 및 단독 투여한 연구에서 이 약으로 치료 받은 환자들에게 3등급 또는 4등급의 중성구 감소증이 나타났다[이상반응 참조].

급성 골수성 백혈병 환자들에 대하여, 치료를 시작하기 전 3등급 또는 4등급 중성구 감소증이 흔하다. 중성구 수는 이 약과 메틸화억제제를 함께 투여하는 경우 악화될 수 있다. 중성구 감소증은 투여 주기를 거듭하며 재발 할 수 있다. 전체 치료기간 동안 전체 혈구수를 모니터링해야 한다. 중증 중성구 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) 중대한 감염

패혈증 및 폐렴과 같은 치명적이고 중대한 감염이 이 약을 투여한 환자에서 보고되었다 [이상반응 참조]. 환자의 발열 및 감염 증상을 모니터링하고 신속히 치료하여야 한다. 적절한 경우 투여를 중단한다[용법·용량 참조].

4) 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.

5) 이 약을 보르테조립과 덱사메타손 병용 요법에 추가 시 다발성골수종 환자 사망률 증가

재발성 또는 불응성 다발성골수종 환자에 대한 임상시험(M14-031(BELLINI))에서, 이 약을 보르테조립과 덱사메타손 병용 요법에 추가 시 사망률이 증가하였고, 이러한 병용 요법에 대해 이 약의 사용이 허가되어 있지 않다. 다발성골수종 환자 치료 시 이 약을 보르테조립과 덱사메타손 병용 요법에 추가 투여하는 것은 통제된 임상 시험 외에는 사용하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

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

3. 이상반응

1) 만성 림프구성 백혈병에서의 임상시험 경험

CLL14

이 약과 오비누투주맙 병용투여-대-클로람부실과 오비누투주맙 병용투여의 안전성은, 이전에 치료받은 적이 없으며 동반질환이 있는 만성 림프구성 백혈병 환자를 대상으로 한 개방 표지, 무작위 배정(1:1), 3상 임상시험을 통하여 평가되었다. 임상시험 치료에 대한 세부사항은 임상시험 정보 항에 기술되어 있다.[임상시험 참고]

자료 분석 시, 이 약의 노출 기간 중간값은 10.5개월 (범위: 0 ~ 13.5개월)이었으며, 오비누투주맙 및 클로람부실은 각각 6주기, 12주기였다.

.중대한 이상반응은 이 약과 오비누투주맙 병용 투여군 환자의 49%에서 보고되었으며, 가장 자주 보고된 것은 열성 중성구 감소증과 폐렴(각 5%)이었다.

이 약 + 오비누투주맙 군에서, 이상반응으로 인해 투여를 중단한 환자는 16%, 용량을 감량한 환자는 21%, 일시중단한 환자는 74%였다. 이 약의 일시중단을 초래한 가장 흔한 이상반응은 중성구 감소증이었다.

중성구 감소증으로 인해 이 약 투여를 중단한 환자는 2%, 용량을 감량한 환자는 13%, 일시 중단한 환자는 41%였다.

표 8은 CLL14에서 보고된 이상반응을 제시한다. 이상반응은 MedDRA 신체 계통 기관 분류, 비율 및 빈도별로 나열된다. 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 자료로 추정할 수 없음)으로 정의된다. 각 빈도 그룹 내에서는 원하지 않은 효과가 감소하는 순으로 제시되어 있다.

표 8. 클로람부실 + 오비누투주맙 군과 비교하여 이 약 + 오비누투주맙 군에서 흔한($\geq 10\%$) 이상반응

신체 계통별 이상반응	이 약 + 오비누투주맙 (N=212)		클로람부실 + 오비누투주맙 (N=214)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
혈액 및 림프계 장애				
중성구 감소증 ^a	60	56	62	52
빈혈 ^a	17	8	20	7
각종 위장관 장애				
설사	28	4	15	1
오심	19	0	22	1
변비	13	0	9	0
구토	10	1	8	1
전신 질환 및 투여 부위 병태				
피로 ^a	21	2	23	1
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염 ^a	17	1	17	1

^a다양한 이상반응을 통합함.

이 약 + 오비누투주맙 군에서 10% 미만으로 보고된 다른 임상적으로 중요한 이상반응(모든 등급)은 다음과 같다:

혈액 및 림프계 장애: 발열성 중성구 감소증(6%)

감염 및 기생충 감염 (다양한 이상반응을 통합함): 폐렴(9%), 요로 감염(6%), 패혈증(4%)

대사 및 영양 장애: 종양 용해 증후군(1%)

이 약 + 오비누투주맙 병용 치료 완료 후, 이 약 단일 요법으로 치료하는 동안, 가장 흔한 모든 등급 이상반응 ($\geq 10\%$ 환자)은 중성구 감소증(26%)이었다. 가장 흔한 3등급 이상의 이상반응($\geq 2\%$ 환자)은 중성구 감소증(23%) 및 빈혈(2%)이었다.

표 9는 CLL14에서의 실험실수치 이상을 나타낸다.

표 9. 이 약+오비누투주맙으로 치료받은 환자에서 10%이상 새로 또는 악화된 임상적으로 중요한 실험실수치 이상

실험실수치 이상 ^a	이 약 + 오비누투주맙 (N=212)		클로람부실 + 오비누투주맙 (N=214)	
	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)
혈액학적				
백혈구 감소증	90	46	89	41
림프구 감소증	87	57	87	51
중성구 감소증	83	63	79	56
혈소판 감소증	68	28	71	26
빈혈	53	15	46	11
화학적				
혈액 크레아티닌 증가	80	6	74	2
저칼슘 혈증	67	9	58	4
고칼륨 혈증	41	4	35	3
고요산 혈증	38	38	38	38

^a새로 또는 악화되었거나, 알려지지 않은 기저상태보다 악화된 실험실수치 이상 포함

이 약과 오비누투주맙을 병용 투여한 환자에서 2% 이상 보고된 4등급 실험실수치 이상은 중성구 감소증(32%), 백혈구 감소증 및 림프구 감소증(10%), 혈소판 감소증(8%), 저칼슘 혈증(8%), 고요산 혈증(7%), 혈중 크레아티닌 증가(3%), 고칼슘 혈증(3%), 저칼륨 혈증(2%)이었다.

MURANO (GO28667)

이 약과 리툭시맙 병용투여 대 벤다무스틴과 리툭시맙 병용투여의 안전성은, 적어도 하나의 치료를 받은 적이 있는 만성 림프구성 백혈병 환자를 대상으로 한 공개, 무작위 배정, 3상 임상시험을 통하여 평가되었다. 시험 중 투여에 대한 세부사항은 임상시험 항에 나타내었다 [임상시험 참고]. 자료 분석 시, 벤다무스틴과 리툭시맙 병용 투여군에서의 노출 기간에 대한 중간값은 6개월이었고, 이 약과 리툭시맙 병용 투여군에서의 노출 기간 중간값은 22개월이었다.

중대한 이상반응은 이 약과 리툭시맙 병용 투여군 환자의 46%에서 보고되었으며, 가장 자주 보고된 것($\geq 5\%$)은 폐렴(9%)이었다.

이상반응으로 인한 치료 중단은 이 약과 리툭시맙을 병용투여 한 환자의 16%에서 발생하였다. 이상반응으로 인한 용량 감소는 이 약과 리툭시맙으로 치료받은 환자의 15%에서 발생하였다. 이상반응으로 인한 투여 일시 중단은 이 약과 리툭시맙으로 치료받은 환자의 71%에서 발생하였다. 이 약의 치료 중단을 초래한 가장 흔한 이상반응은 중성구 감소증과 혈소판감소증(각 3%)이었다.

표 10은 MURANO에서 보고된 약물이상반응을 제시하였다.

표 10. 벤다무스틴 + 리툭시맙 투여군과 비교하여 이 약 + 리툭시맙 투여군에서 모든 등급에서의 발생률 10% 이상이고 5% 이상 더 보고되거나, 3등급 이상에서는 2% 이상 더 보고된 약물이상반응 요약

	이 약 + 리툭시맙 (N=194)		벤다무스틴 + 리툭시맙 (N=188)	
신체 계통별 약물이상반응	모든 등급 (%) (빈도)	3 등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3 등급 이상 (%)
혈액 및 림프계 이상				
중성구 감소증 ^a	65 (매우 흔함)	62	50	44
위장관계 이상				
설사	40 (매우 흔함)	3	17	1
감염 및 기생충감염증				
상기도 감염 ^a	39 (매우 흔함)	2	23	2
하기도 감염 ^a	18 (매우 흔함)	2	10	2
근골격 및 결합 조직 이상				
근육골격 통증 ^a	19 (매우 흔함)	1	13	0
대사 및 영양 장애				
종양 용해 증후군	3 (흔함)	3	1	1

^a다양한 이상반응을 통합함.

MURANO의 이 약과 리툭시맙 병용투여군에서 10% 이상 보고된 기타 이상반응(모든 등급) 및 기타 중요한 이상반응은 다음과 같았다:

혈액 및 림프계 이상: 빈혈(16%), 혈소판 감소증(15%), 발열성 중성구 감소증(4%)

위장관계 이상: 오심(21%), 변비(14%), 복통(13%), 점막염(10%), 구토(8%)

호흡기계 이상: 기침(22%)

전신 질환 및 투여 부위 상태: 피로(22%), 발열(15%)

피부 이상: 발진(13%)

신경계 및 정신 질환: 두통(11%), 불면증(11%)

감염 및 기생충감염증: 폐렴(10%), 패혈증(1%)

이 약과 리툭시맙 병용 치료 완료 후 이 약 단일 요법으로 치료하는 동안 보고된 가장 흔한 모든 등급 이상반응($\geq 10\%$ 환자)은 상기도 감염(21%), 설사(19%), 중성구 감소증(16%), 하기도 감염(11%) 이었으며; 가장 흔한 3 또는 4 등급의 이상반응($\geq 2\%$ 환자)은 중성구 감소증(12%), 빈혈(3%) 이었다.

실험실수치 이상

MURANO에서 확인된 가장 흔하게 치료 후 발생한(treatment-emergent) 실험실수치 이상은 표 11과 같다.

표 11. 가장 흔하게($\geq 10\%$) 기저상태보다 악화되거나 새로 보고되고, 벤다무스틴+리툭시맙 투여군과 비교하여 이 약+리툭시맙 투여군에서 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3등급 또는 4등급) 더 발생한 실험실수치 이상

	이 약+리툭시맙 (N=194)	벤다무스틴+리툭시맙 (N=188)
--	---------------------	-----------------------

실험실수치 이상	모든 등급 ^a (%)	3등급 또는 4등급 (%)	모든 등급 ^a (%)	3등급 또는 4등급 (%)
혈액학적				
백혈구감소	89	46	81	35
림프구감소	87	56	79	55
중성구감소	86	64	84	59
화학적				
저칼슘혈증	62	5	51	2
저인산혈증	57	14	35	4
AST/SGOT 상승	46	2	31	3
고요산혈증	36	36	33	33
알칼리성 인산분해효소 상승	35	1	20	1
고빌리루빈혈증	33	4	26	3
저나트륨혈증	30	6	20	3
저칼륨혈증	29	6	18	3
고칼륨혈증	24	3	19	2
고나트륨혈증	24	1	13	0
저혈당증	16	2	7	0

^a 기저상태보다 악화되거나 새로 보고된 실험실수치 이상

이 약과 리툭시맙을 병용투여한 환자에서 2% 이상 보고된 새로운 4등급 실험실수치 이상은 중성구감소(31%), 림프구감소(16%), 백혈구감소(6%), 혈소판감소(6%), 고요산혈증(4%), 저칼슘혈증(2%), 저혈당증(2%), 고마그네슘혈증(2%)이었다.

MURANO에서 이 약과 리툭시맙 병용투여 환자에 대한 장기 안전성 결과(노출 중앙값 48.1개월, 범위 0.3 ~ 60.1 개월), 안전성 프로파일이 두 약물에서 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치하였다.

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. 이를 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%), 발열성 중성구 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 중성구 감소증이었다(각각 5%).

표 12에는 이 약의 단독요법을 사용한 만성 림프구성 백혈병 환자들에 대한 세 건의 임상시험 동안 확인된 이상반응이 제시되어 있다.

표 12. 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			
중성구 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
발열성 중성구 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.

이 약의 기타 약물이상반응은 패혈증^b(모든 등급 5%, 3등급 이상 3%)이었다.

(b 다양한 이상반응을 통합함.)

실험실수치 이상

이 약 투여 시 기저상태 보다 악화되거나 새로 보고된 실험실수치 이상은 표13과 같다.

표 13. 이 약을 단독 요법으로 치료 받은 만성 림프구성 백혈병 환자에서 기저상태 보다 악화되거나 새로 보고된 실험실수치 이상($\geq 40\%$ 모든 등급 또는 $\geq 10\%$ 3등급 또는 4등급)

실험실수치이상	모든 등급 (%) ^a N=352	3 등급 또는 4등급 (%) N=352
혈액학적		
백혈구감소	89	42
중성구감소	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) 급성 골수성 백혈병에서의 임상시험 경험

VIALE-A

이 약과 아자시티딘 병용투여(N=283)-대-위약과 아자시티딘 병용투여(N=144)의 안전성은, 새로 급성 골수성 백혈병(AML)을 진단받은 환자를 대상으로 한, 이중 눈가림 무작위 배정 시험에서 평가되었다. 시험 치료에 대한 자세한 사항은 임상시험 정보 항에 기술되어 있다[임상시험 참고].

치료 기간 중앙값은 이 약과 아자시티딘 병용군에서는 7.6개월(범위: <0.1 ~ 30.7개월), 위약과 아자시티딘 병용군에서는 4.3개월(범위: 0.1 ~ 24.0개월)이었다. 아자시티딘 주기 수의 중앙값은 이 약과 아자시티딘 병용군에서는 7.0이었고(범위: 1.0 ~ 30.0), 위약과 아자시티딘 병용군에서는 4.5였다(범위: 1.0 ~ 26.0).

이 약과 아자시티딘 병용군에서, 중대한 이상반응은 환자의 83%에서 보고되었으며, 가장 흔하게 보고된 ($\geq 5\%$) 이상반응은 발열성 중성구 감소증(30%), 폐렴(23%) 및 패혈증(16%)이다. 위약과 아자시티딘 병용군에서, 중대한 이상반응은 환자의 73%에서 보고되었다.

이 약과 아자시티딘 병용군에서, 이상반응으로 인한 이 약 치료 중단은 24%, 이 약 용량 감량은 2%, 이 약 투여 일시 중단은 72%의 환자에서 있었다. 골수에서의 백혈병 제거를 달성한 환자들 중, 53%는 절대 중성구 수(ANC) <500/uL으로 인해 투여 일시 중단을 경험하였다. 위약과 아자시티딘 병용군에서, 이상반응으로 인한 위약 치료 중단은 20%, 위약 용량 감소는 4%, 위약 투여 일시 중단은 57%의 환자에서 있었다.

이 약과 아자시티딘 병용군에서, 환자의 $\geq 5\%$ 에서 이 약의 중단을 초래한 사례는 없었다.

이 약과 아자시티딘 병용군에서 이 약 투여 일시 중단을 초래한 가장 흔한 이상반응($\geq 5\%$)은 발열성 중성구 감소증(20%), 중성구 감소증(20%), 폐렴(14%), 혈소판 감소증(10%) 그리고 패혈증(8%)이었다. 위약과 아자시티딘 병용군에서, 위약 투여 일시 중단을 초래한 가장 흔한 이상반응($\geq 5\%$)은 폐렴(14%), 중성구 감소증(10%) 및 패혈증(6%)이었다.

이 약과 아자시티딘 병용군에서 30일 및 60일 관찰된 사망률은 각각 7%(21/283) 및 15%(43/283)이었다.

표 14는 VIALE-A에서 보고된 이상반응을 제시한다.

이상반응은 MedDRA 신체 계통 기관 분류, 비율 및 빈도별로 나열된다. 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 자료로 추정할 수 없음)으로 정의된다. 각 빈도 그룹 내에서는 원하지 않은 효과가 감소하는 순으로 제시되어 있다.

표 14. 위약 + 아자시티딘 투여군과 비교하여 이 약 + 아자시티딘 투여군에서 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3등급 이상) 더 보고된 흔한($\geq 10\%$) 이상반응

신체 계통별 이상 반응	모든 등급 빈도	이 약+아자시티딘 (N=283)		위약+아자시티딘 (N=144)	
		모든 등급(%)	3등급 이상(%)	모든 등급(%)	3등급 이상(%)
혈액 및 림프계 장애					
혈소판 감소증 ^a	매우 흔함	51	48	41	38
중성구 감소증 ^b	매우 흔함	45	45	30	28
발열성 중성구 감소증	매우 흔함	42	42	19	19
빈혈 ^c	매우 흔함	28	26	21	20
각종 위장관 장애					
오심	매우 흔함	44	2	35	<1
설사	매우 흔함	41	5	33	3
구토	매우 흔함	30	2	23	<1
구내염	매우 흔함	12	<1	6	0
전신 장애 및 투여 부위 병태					
피로	매우 흔함	21	3	17	1
무력증	매우 흔함	16	4	8	<1
감염 및 기생충 감염					
패혈증 ^d	매우 흔함	18	18	14	14
대사 및 영양 장애					
식욕 감소	매우 흔함	25	4	17	<1
근골격 및 결합 조직 장애					
관절통	매우 흔함	12	<1	5	0
각종 신경계 장애					
어지러움/실신 ^e	매우 흔함	19	4	8	1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애					
호흡 곤란	매우 흔함	13	3	8	2

각종 혈관 장애

출혈 ^f	매우 흔함	38	10	37	6
저혈압	매우 흔함	10	5	6	3

^a 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소 포함.

^b 중성구 감소증 및 중성구 수 감소 포함.

^c 빈혈 및 혜모글로빈 감소 포함.

^d 패혈증, 대장균 패혈증, 패혈성 쇼크, 균혈증, 포도상 구균 패혈증, 클레브시엘라 패혈증, 슈도모나스 패혈증, 요로성 패혈증, 세균성 패혈증, 칸디다 패혈증, 클로스트리듐 패혈증, 장구균성 패혈증, 진균성 패혈증, 호중구 감소성 패혈증, 연쇄상 구균 패혈증 포함.

^e 현훈, 어지러움, 실신, 전실신 포함.

^f 여러 용어를 포함; 환자의 ≥5%에서 발생한 비출혈, 점상 출혈 및 혈종.

이 약 + 아자시티딘 투여군에서 보고된 기타 이상반응(모든 등급)은 다음과 같다:

각종 위장관 장애: 복통(11%)

간담도 장애: 담낭염/담석증^a(4%)

감염 및 기생충 감염: 폐렴^b (34%), 요로 감염(9%)

임상 검사: 혈액 빌리루빈 증가(7%), 체중 감소(13%)

대사 및 영양 장애: 저칼륨 혈증(29%), 종양 용해 증후군(1%).

각종 신경계 장애: 두통(11%)

^a 다음의 용어 포함: 급성 담낭염, 담석증, 담낭염, 만성 담낭염.

^b 다음의 용어 포함: 폐렴, 폐 감염, 기관지 폐 아스페르길루스증, 진균성 폐렴, 클레브시엘라 폐렴, 비정형 폐렴, 바이러스 폐렴, 감염성 흉막 삼출, 혜모필루스 폐렴, 폐렴 구균 폐렴, 호흡기 세포 융합 바이러스 폐렴, 폐 진균증, 폐 노카르디아증, 결핵.

표 15는 VIALE-A에서의 실험실수치 이상을 나타낸다.

표 15. 이 약+아자시티딘을 투여한 급성 골수성 백혈병 환자에서 위약+아자시티딘 투여 환자에 비해 5% 이상 (모든 등급) 또는 2% 이상(3등급 또는 4등급) 더 발생한, 새로 또는 악화된 실험실수치 이상 ($\geq 10\%$)

실험실수치 이상	이 약 + 아자시티딘		위약 + 아자시티딘	
	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)
혈액학적				
중성구 감소	98	98	88	81
혈소판 감소	94	88	94	80
림프구 감소	91	71	72	39
혜모글로빈 감소	61	57	56	52
화학적				
빌리루빈 증가	53	7	40	4

칼슘 감소	51	6	39	9
나트륨 감소	46	14	47	8
알칼리 인산분해효소 증가	42	1	29	<1
혈액 중탄산염 감소	31	<1	25	0

비율을 계산하는 데 사용된 분모는 치료 후 값이 하나 이상인 환자 수를 기준으로 위약+아자시티딘 군에서 85~144, 이 약+아자시티딘 군에서 125~283로 다양했음.

M14-358

이 약과 아자시티딘(N=67) 또는 데시타빈(N=13) 병용 요법의 안전성은 새로 AML을 진단받은 환자를 대상으로 한, 비무작위 배정 시험인 M14-358에서 평가되었다. 베이스라인에서, 환자들은 만 75세 이상이거나, 다음 기준 중 최소 하나 이상을 토대로 집중 화학요법을 사용할 수 있도록 하는 동반질환이 있었다: 베이스라인 ECOG 수행 능력이 2-3, 중증의 심장 또는 폐 동반질환, 중등도 간장애, CLcr<45mL/분, 또는 기타 동반질환 [임상시험 정보 항 참조]. 환자들은 용량 증량 단계 완료 후 이 약 400mg을 경구로 1일 1회 받으며, 아자시티딘 (각 28일 주기의 1-7일차에 정맥 또는 피하로 75mg/m²) 또는 데시타빈(각 28일 주기의 1-5일차에 정맥으로 20mg/m²)을 병용 투여 받았다.

아자시티딘

아자시티딘과 병용하여 투여한 이 약 노출 기간의 중앙값은 6.5개월이었다 (범위: 0.1 ~ 38.1개월). 이 시험에서 아자시티딘과 병용하는 이 약의 안전성은 VIALE-A의 안전성과 일치하였다.

데시타빈

데시타빈과 병용하여 투여한 이 약 노출 기간의 중앙값은 8.4개월이었다 (범위: 0.5 ~ 39개월).

중대한 이상반응은 데시타빈과 병용하는 이 약을 받은 환자의 85%에서 보고되었으며, 가장 자주(≥10%) 보고된 것은 패혈증(진균성 제외; 46%), 발열성 중성구 감소증(38%), 폐렴(31%)이었다. 1건(8%)의 치명적인 균혈증 이상반응은 치료 시작 후 30일 이내에 발생하였다.

이상반응으로 인해 이 약의 투여를 영구 중단한 환자는 38%였다. 영구 중단을 초래한 가장 흔한(≥5%) 이상반응은 폐렴(8%)이었다.

이상반응으로 인해 이 약의 투여를 일시 중단한 환자는 69%였다. 투여 일시 중단을 초래한 가장 흔한(≥10%) 이상반응은 중성구 감소증(38%), 발열성 중성구 감소증(23%), 백혈구 감소증(15%), 폐렴(15%)이었다.

이상반응으로 인해 이 약의 용량을 감량한 환자는 15%였다. 가장 흔한(≥5%) 이상반응은 중성구 감소증(15%)이었다.

가장 흔한(≥30%) 이상반응은 발열성 중성구 감소증(69%), 피로(62%), 변비(62%), 근골격 통증(54%), 어지러움(54%), 오심(54%), 복통(46%), 설사(46%), 폐렴(46%), 패혈증(진균성 제외; 46%), 기침(38%), 발열(31%), 저혈압(31%), 구인두 통증(31%), 부종(31%), 구토(31%)였다. 가장 흔한(≥30%) 실험실수치 이상은 중성구 감소(100%), 림프구 감소(100%), 백혈구 감소(100%), 혈소판 감소(92%), 칼슘 감소(85%), 헤모글로빈 감소(69%), 혈당 증가(69%), 마그네슘 감소(54%), 칼륨 감소(46%), 빌리루빈 증가(46%), 알부민 감소(38%), 알칼리 인산 분해 효소 증가(38%), 나트륨 감소(38%), ALT 증가(31%), 크레아티닌 증가(31%), 칼륨 증가(31%)였다.

3) 중요한 이상반응

① TLS

이 약의 투여를 시작할 때의 TLS는 알려진 중요한 위협이다.

만성 림프구성 백혈병

단독요법 임상시험 (M13-982와 M14-032)

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

TLS 위험은 용량 요법 수정 및 예방 및 모니터링 조치를 변경한 이후 감소되었다[용법·용량 참조]. 베네토클락스 임상시험에서, 측정 가능한 림프절 크기 $\geq 10\text{cm}$ 이거나 ALC $\geq 25 \times 10^9/\text{L}$ 이면서 측정 가능한 림프절 크기 $\geq 5\text{cm}$ 인 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 400mg 까지 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 >476 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 칼슘 <1.75mmol/L, 또는 인산 >1.5mmol/L)이었거나, 림프절 크기가 5cm 이상 및/또는 ALC $\geq 25 \times 10^9/\text{L}$ 인 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 CrCl은 50mL/min 이상이었다. TLS와 관련된 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.

MURANO

공개, 무작위배정, 3상 임상시험(MURANO)에서, 이 약과 리툭시맙 병용 치료한 환자에서의 TLS 발생률은 3% (6/194) 이었다. 389명중 77명의 환자가 연구에 등록된 후, 임상시험계획서는 '용법용량'과 같이 TLS 예방 및 모니터링 조치를 포함하도록 수정되었다[용법용량 참조]. 이 약의 용량 증량 일정 중 발생한 모든 TLS는 2일 이내로 해결되었다. 6 명의 환자 모두 용량 증량을 완료하였으며, 이 약의 일일 권장 투여량인 400mg에 도달하였다. 현재의 5 주간의 용량 증량 일정과 TLS 예방 및 용법용량에 설명된 모니터링 조치[용법용량 참조]를 따르는 환자에서 임상적인 TLS가 관찰되지 않았다. TLS와 관련된 3등급 이상의 실험실수치 이상은 고칼륨혈증 1%, 고인산혈증 1%, 고요산혈증 1% 이었다.

CLL14

개방표지, 무작위 배정, 3상 임상시험(CLL14)에서, 이 약 + 오비누투주맙 치료를 받은 환자의 TLS 발생률은 1% (3/212)였다 [경고 항 참조]. TLS 3 건 모두 해결되었으며 시험에서의 중도 탈락을 요하지 않았다. TLS 발생으로 인해 오비누투주맙 투여가 지연된 사례가 2건 있었다.

급성 골수성 백혈병

VIALE-A

이 약과 아자시티딘을 병용한 무작위 배정, 3상 임상시험(VIALE-A)에서의 TLS 발생률은 1.1% (3/283, 임상 적 TLS 1건)였다. 이 연구들은 이 약을 시작하기 전에 백혈구 수를 $25 \times 10^9/\text{L}$ 미만으로 감소하는 것, 그리고 표준 예방 및 모니터링 조치에 추가로 용량 증량 일정이 요구되었다 [용법 용량 항 참조]. 모든 TLS 사례는 증량 중 발생하였다.

데시타빈과 이 약 병용 (M14-358)

이 약과 데시타빈을 병용 투여했을 때 보고된 실험실 검사 수치상 TLS 또는 임상적 TLS 사례는 없었다.

② 중성구 감소증

중성구 감소증은 이 약 투여 시 확인된 위험이다.

만성 림프구성 백혈병

MURANO

MURANO 연구에서 이 약 및 리툭시맙 병용투여군의 61%의 환자에서 중성구 감소증(모든 등급)이 보고되었 다. 이 약 및 리툭시맙으로 치료받은 환자의 43%가 투여 일시 중단을 경험했으며 중성구 감소증으로 인해 3%의 환자가 이 약의 치료를 중단하였다. 3 등급의 중성구 감소증은 32%의 환자에서 보고되었고 4 등급의 중성 구 감소증은 26%의 환자에서 보고되었다. 3 또는 4 등급의 중성구 감소증 기간의 중간값은 8 일 (범위: 1-

712 일) 이었다. 발열성 중성구 감소증, 3등급 이상 및 중대한 감염을 포함한 중성구 감소증의 임상적인 합병증은 벤다무스틴 및 리툭시맙 치료군에서 보고된 비율과 비교하였을 때, 이 약 및 리툭시맙으로 치료한 환자군에서 더 낮은 비율로 나타났다; 발열성 중성구 감소증: 4 % vs 10 %, 3등급 이상의 감염: 18 % vs 23 %, 중대한 감염: 21 % vs 24 %.

CLL14

CLL14 연구에서 중성구 감소증(모든 등급)은 이 약+오비누투주맙 군 중 58%의 환자에서 보고되었다. 중성구 감소증으로 인해 이 약 투여를 일시 중단한 환자는 41%, 용량을 감량한 환자는 13%, 이 약 투여를 중단한 환자는 2%였다. 3등급 중성구 감소증이 발생한 환자는 25%였으며, 4등급 중성구 감소증은 28%의 환자에서 보고되었다. 3 또는 4등급 중성구 감소증의 지속기간 중간값은 22일이었다 (범위: 2 ~ 363일). 다음의 중성구 감소증 합병증은 이 약+오비누투주맙 군과 오비누투주맙+클로람부실 군에서 각각 보고되었다: 발열성 중성구 감소증 6% vs. 4%, 3등급 이상 감염 19% vs. 16%, 중대한 감염 19% vs. 14%. 이 약+오비누투주맙 군에서 치료기간 및 치료 후 기간동안 각각 1.9%에서 치명적인 감염이 보고되었다.

급성 골수성 백혈병

VIALE-A

VIALE-A 시험에서, 3등급 이상의 중성구 감소증은 환자의 45%에서 보고되었다. 이 약+아자시티딘군-대-위약+아자시티딘 군에서 각각 다음과 같이 보고되었다: 발열성 중성구 감소증 42% vs. 19%, 3등급 이상 감염 64% vs. 51%, 중대한 감염 57% vs. 44%.

M14-358

M14-358 시험에서, 중성구 감소증은 이 약+데시타빈을 투여 받은 환자의 38%(모든 등급) 및 38%(3등급 또는 4등급)에서 보고되었다.

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. 이 약 400mg 단독 투여 시와 비교하여, 이 약 50mg 및 100mg을 포사코나졸과 병용 시 이 약의 C_{max} 는 각각 61% 및 86% 증가하였다. 이 약의 AUC_{24} 는 각각 90% 및 144% 증가하였다 [약리작용 정보 참조].

만성 림프구성 백혈병 환자에서 치료 시작 시와 용량 증량 기간 동안에는 이 약과 강력한 CYP3A 저해제를 병용 투여해서는 안 된다. 이 약과 강력한 CYP3A 저해제(예: 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸, 클래리트로마이신, 리토나비르 등) 또는 중등도의 CYP3A 저해제(예: 시프로플록사신, 딜티아젬, 에리트로마이신, 드로네다론, 플루코나졸, 베라파밀 등)를 반드시 사용해야 할 경우, [용법·용량] 표 7에 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 자동 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, 캡토프릴, 카르베딜롤, 사이클로스포린, 펠로디핀, 퀘르세틴, 퀴니딘, 라놀라진, 티카그렐러)와의 병용은 피한다. P-gp 저해제를 반드시 사용해야 하는 경우 [용법·용량] 표 7에 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 투여 시 R-와파린과 S-와파린의 C_{max} 와 AUC_{∞} 가 18% ~ 28% 증가하였다. 이 약을 항정상태(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, 애베로리무스, 시룰리무스)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 여성은 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 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 용량에서의 인체 AUC 노출의 약 0.2배). 마우스 또는 토끼 모두에서 초기 형성은 관찰되지 않았다. 또한 마우스 배아-태아 발달 시험에서, M27을 최대 투여가능 용량인 250mg/kg/day로 투여한 결과 착상 후 소실 및 재흡수 증가가 나타났다. M27을 250mg/kg/day로 투여 시 모체 노출은 사람에서 이 약 400 mg/day로 투여했을 때의 인체 M27 AUC 노출의 약 9배였다.

2) 수유부

이 약이나 이 약의 대사체가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 이용 가능한 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 투여하였다. 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

만성 림프구성 백혈병

이 약의 단독요법에 대한 3편의 공개 임상시험에서 만성 림프구성 백혈병 환자에서 안전성이 평가된 352명 중 만 65세 이상은 57%(201/352명)가 포함되었으며, 이 약과 리툭시맙과의 병용요법에 대한 만성 림프구성 백혈병 환자 대상 3상 임상시험에서 만 65세 이상은 50%(97/194명)이 포함되었다. 이 약과 오비누투주맙과의 병용요법에 대한 만성 림프구성 백혈병 환자 대상 3상 임상시험에서, 만 65세 이상은 83%(180/216명)이 포함되었다. 이 약의 단독 투여 연구 및 병용 투여 연구에서 만 65세 미만의 환자 및 만 65세 이상의 환자 사이에 안전성 혹은 유효성에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

급성 골수성 백혈병

VIALE-A 임상시험에서 이 약과 아자시티딘을 병용한 283명 환자 중, 96%가 만 65세 이상, 60%가 만 75세 이상이었다. M14-358 연구에서 이 약과 데시타빈을 병용한 13명 환자 중, 100%가 만 65세 이상, 62%가 만 75세 이상이었다. AML 환자를 대상으로 한 이 약의 임상 연구에는 만 65세 이상의 환자가 더 젊은 성인과 다르게 반응하는지 여부를 확인하기 위한 충분한 수의 젊은 성인이 포함되지 않았다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증의 신장애($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$) 환자의 경우 용량 조절은 권장되지 않는다[약리작용 정보 참조]. 6명의 급성 골수성 백혈병 환자에서 중증 신장애($\text{CrCl} \geq 15\text{mL/min}$ 및 $<30\text{mL/min}$)가 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았으나, 임상 경험이 제한적이며 중증 신장애 환자($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$)나 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]. 중증 간장애 환자에는 치료 중 50% 용량 감량이 권장된다; 이러한 환자들에서 보다 면밀히 독성 징후를 모니터링 한다 [약리작용 정보 참조].

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°C 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 화학요법제에 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 활성 및 예정세포사를 개시한다. 비임상 시험들에서 이 약은 BCL-2가 과발현된 종양세포에서 세포 독성을 보였다.

② 약력학

심장 전기 생리학

이 약의 최대 1200mg 1일 1회 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 항정상태(steady state)에서의 AUC는 150-800mg 용량 범위에서 비례하여 증가하였다. 저지방 식사 조건에서, 400mg 1일 1회 투여 시 이 약의 평균(± 표준편차) 항정상태에서의 C_{max} 는 $2.1 \pm 1.1\mu\text{g}/\text{mL}$ 이며 AUC_{24} 는 $32.8 \pm 16.9\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 농도 범위에서 혈장 내 비결합율이 <0.01로 인체 혈장 단백질에 강하게 결합한다. 평균 혈액-대-혈장 비율은 0.57이었다. 환자들에서 이 약의 겉보기 분포 용적에 대한 모집단 추정치(V_{dss}/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 의해 BCL-2에 대한 저해 활성이 최소 58배 더 낮았다.

소실

이 약의 최종 소실 반감기의 모집단 추정치는 약 26시간이었다. 방사성 동위원소로 표지된 [14C]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

연령, 인종, 성별 및 체중

모집단 약동학 분석에 의하면, 연령, 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].

신장애

경증 신장애($\text{CrCl} \geq 60$ 및 $< 90 \text{ mL/min}$) 시험 대상자 321명, 중등증 신장애($\text{CrCl} \geq 30$ 및 $< 60 \text{ mL/min}$) 219명, 중증 신장애($\text{CrCl} \geq 15 \text{ mL/min}$ 및 $< 30 \text{ mL/min}$) 6명, 정상 신기능($\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL/min}$) 시험 대상자 224명을 포함한 모집단 약동학 분석에 따르면, 경증, 중등증 또는 중증 신장애가 있는 시험 대상자의 이 약 노출은 정상 신기능 시험 대상자에서의 노출과 유사한 수준이었다. 이 약의 약동학은 $\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$ 이거나 투석을 받는 시험 대상자를 대상으로는 연구되지 않았다[신장애 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 총 빌리루빈 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. 간장애 연구에서 경증 (Child-Pugh A) 또는 중등증(Child-Pugh B) 간장애가 있는 시험대상자에서는 이 약의 C_{max} 및 AUC 는 정상적인 간 기능을 가진 시험대상자와 유사하였다. 중증 (Child-Pugh C) 간장애 시험대상자에서, 이 약의 평균 C_{max} 는 정상적인 간 기능을 가진 환자와 유사하였지만, 이 약의 AUC 는 정상적인 간기능을 가진 시험대상자보다 2.3 - 2.7 배 높았다[신장애 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.

급성 림프구성 백혈병을 새로 진단 받은 환자 12명에 7일간 이 약 50 mg 및 100 mg를 강력한 CYP3A 및 P-gp 저해제인 포사

코나졸 300 mg와 병용 시, 이 약 400 mg 단독 투여 시와 비교하여, 이 약의 C_{max} 가 각각 61% 및 86% 더 높았다. 이 약의 AUC_{24} 는 각각 90% 및 144% 더 높았다.

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 4일 간 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

① 만성 림프구성 백혈병

CLL14(BO25323)는 이전에 치료받은 적이 없으며 동반질환(총 Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] score >6 또는 크레아티닌 청소율 <70 mL/min)을 가지고 있는 만성 림프구성 백혈병(CLL) 환자에서 오비누투주맙 및 클로람부실 병용요법 대비 이 약 및 오비누투주맙 병용요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정 (1:1), 다기관, 개방표지 3상 임상시험이었다. 이 시험은 환자의 TLS 발생 위험을 평가하여 그에 따라 오비누투주맙을 투여하기 전에 예방 처치를 진행하였다. 모든 환자는 1주기 1일차에 오비누투주맙 1000 mg를 투여 받았으며 (첫 용량을 1일차 100 mg, 2일차 900 mg로 나누어 투여할 수 있었음), 1주기 8일차와 15일차에 그리고 총 6주기의 나머지 주기 동안 1일차에 각각 1000 mg를 투여 받았다. 1주기 22일차에 이 약 + 오비누투주맙 군의 환자는 이 약의 5주 증량 일정을 개시하였다 [용량·용법 참조]. 2주기 28일차에 증량을 완료한 후, 환자들은 3주기 1일차부터 12주기 마지막 날까지 이 약 400 mg를 1일 1회 투여 받았다. 오비누투주맙 + 클로람부실 군으로 무작위 배정된 환자들은 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생하지 않는 한, 1주기부터 12주기까지 1일차와 15일차에 클로람부실을 0.5 mg/kg으로 경구 투여 받았다. 각 주기는 28일로 구성되었다. 12주기의 이 약 투여 완료한 후, 환자들은 질병의 진행 및 전체 생존기간에 대하여 지속적으로 추적되었다.

베이스라인 인구통계학적 및 질병 특성은 두 군이 서로 비슷했다 (표 16).

표 16. CLL14에서의 인구통계학적 및 베이스라인 특성

특성	이 약 + 오비누투주맙 (N = 216)	오비누투주맙 + 클로람부실 (N = 216)
연령, 세; 중간값 (범위)	72 (43-89)	71 (41-89)
백인; %	89	90
남성; %	68	66
ECOG 수행능력 평가; %		
0	41	48
1	46	41
2	13	12
CIRS 점수, 중간값 (범위)	9 (0-23)	8 (1-28)
크레아티닌 청소율 < 70 mL/min; %	60	55
스크리닝 시의 Binet Stage; %		
A	21	20
B	36	37
C	43	43

베이스라인에서, 두 투여군 모두 림프구 수 중간값은 55×10^9 cells/L이었다. 1주기 15일차에 이 중간값 수치가, 이 약 + 오비누투주맙 군에서는 1.27×10^9 cells/L (범위: 0.2 ~ 83.7×10^9 cells/L)로 감소한 것 대비, 오비누투주맙 + 클로람부실 군에서는 1.03×10^9 cells/L (범위: 0.2 ~ 43.4×10^9 cells/L)로 감소했다.

분석 당시 추적관찰 기간의 중간값은 28개월 (범위: 0 ~ 36개월)이었다.

일차 평가 변수는 무진행 생존(PFS)이었으며, 연구자가 만성 림프성 백혈병 국제 워크샵(IWCCLL, International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia) 국립 암센터 후원 실무 그룹 (NCI-WG, National Cancer Institute-Working Group) 가이드라인 개정판(2008)을 사용하여 평가하였다.

CLL14의 유효성 결과는 표 17에 나와 있다. PFS의 Kaplan-Meier 곡선은 그림 1에 나와 있다.

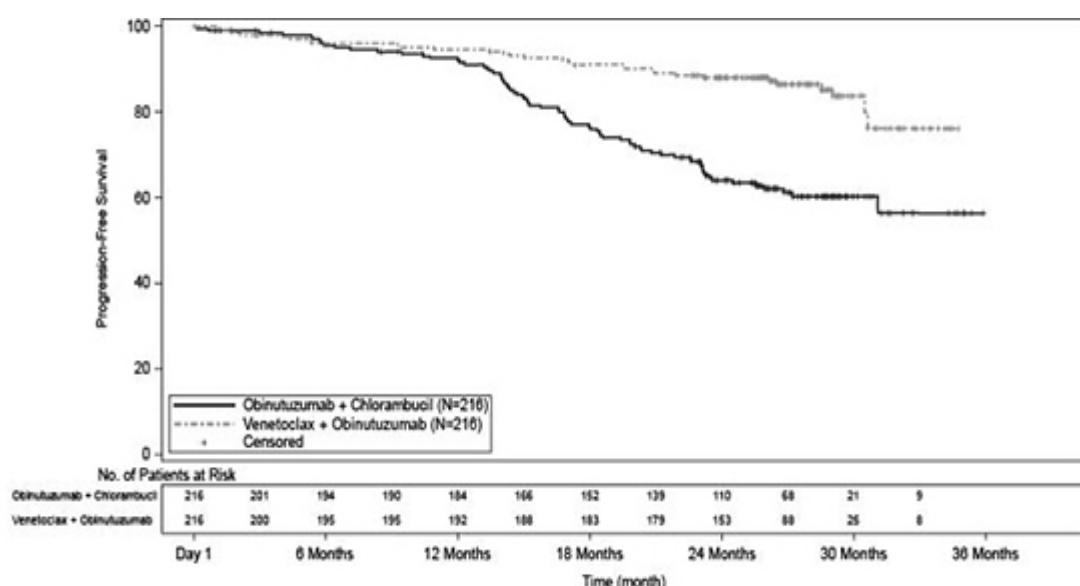
표 17. CLL14에서의 유효성 결과^a

	이 약 + 오비누투주맙 (N = 216)	오비누투주맙 + 클로람부실 (N = 216)
무진행 생존, 연구자-평가		
사례 수 (%)	30 (13.9)	77 (36)
중간값, 개월	도달하지 않음	도달하지 않음
HR (95% CI)		0.35 (0.23, 0.53)
p-값		<0.0001
12개월 추정치, % (95% CI)	94.6 (91.5, 97.7)	92.1 (88.4, 95.8)
24개월 추정치, % (95% CI)	88.2 (83.7, 92.6)	64.1 (57.4, 70.8)
무진행 생존, IRC-평가		
사례 수 (%)	29 (13)	79 (37)
중간값, 개월	도달하지 않음	도달하지 않음
HR (95% CI)		0.33 (0.22, 0.51)
p-값		<0.0001
12개월 추정치, % (95% CI)	94.6 (91.5, 97.7)	91.2 (87.3, 95.1)
24개월 추정치, % (95% CI)	88.6 (84.2, 93)	63.7 (57, 70.4)
반응률		
ORR, % (95% CI)	85 (79.2, 89.2)	71 (64.8, 77.2)
CR+CRi, %	50	23
PR, %	35	48
다음 항-백혈병 치료까지의 기간		

사례 수 (%)	27 (13)	45 (21)
중간값, 개월	도달하지 않음	도달하지 않음
HR (95% CI)	0.6 (0.37, 0.97)	

CI = 신뢰 구간; CR = 완전 관해; CRi = 불완전 골수 회복을 동반한 완전 관해; IRC = 독립 검토 위원회; ORR = 전체 반응률(CR + CRi + PR); PR = 부분 관해; HR = 위험비
^a 사전 계획된 분석시점(자료마감일 2018년 8월 17일)

그림 1. CLL14에서의 연구자-평가 무진행 생존(PFS)에 대한 Kaplan-Meier 곡선 (ITT 군)(자료마감일 2018년 8월 17일)



미세잔존질환(MRD)은 대립유전자 특이 올리고뉴클레오티드 중합효소 연쇄 반응(ASO-PCR)으로 평가되었다. 음성 상태에 대한 기준치는 검체에서 백혈구 10^4 개 당 CLL 세포 1개 미만이었다. 관해 여부와 무관한 MRD 음성을 및 CR/CRi에 도달한 환자에서의 MRD 음성을 표 18에 나와 있다.

표 18. CLL14에서의 치료 종료 3개월 경과 후 미세잔존질환 음성을

	이 약 + 오비누투주맙 (N = 216)	오비누투주맙 + 클로람부실 (N = 216)
말초 혈액		
MRD 음성을, n (%)	163 (76)	76 (35)
[95% CI]	[69.17, 81.05]	[28.83, 41.95]
p-값	<0.0001	
CR/CRi에 도달한 환자의 MRD 음성을, n (%)	91 (42)	31 (14)
[95% CI]	[35.46, 49.02]	[9.96, 19.75]

p-값	<0.0001	
골수		
MRD 음성률, n (%)	123 (57)	37 (17)
[95% CI]	[50.05, 63.64]	[12.36, 22.83]
p-값	<0.0001	
CR/CRi에 도달한 환자의 MRD 음성률, n (%)	73 (34)	23 (11)
[95% CI]	[27.52, 40.53]	[6.87, 15.55]
p-값	<0.0001	
CI = 신뢰구간; CR = 완전 관해		

대응표본에서, 치료 종료 시점에 말초 혈액 및 골수 표본 간 MRD 음성 일치도는 이 약 + 오비누투주맙 군이 91%, 오비누투주맙 + 클로람부실 군이 58%였다.

치료 완료 12개월 후 평가에서 말초 혈액 내 MRD 음성률은 이 약+오비누투주맙 군이 58%(126/216명), 오비누투주맙+클로람부실 군이 9%(20/216명)였다.

오비누투주맙 + 클로람부실 대비 이 약 + 오비누투주맙 치료의 PFS 이점은 다음의 하위 군들에 걸쳐 관찰되었다: 성별; 연령 (< 65, ≥65; < 75, ≥75); 스크리닝 시 Binet stage (A, B, C); 추정 CrCL (<70 mL/min, ≥ 70 mL/min); del(17p)/TP53 돌연변이(유, 무); IGVH 돌연변이 여부(변이됨, 변이되지 않음).

환자-보고 결과

건강-관련 삶의 질(HRQoL)은 M.D. Anderson Symptom Inventory(MDASI)-CLL 및 European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)를 사용하여 평가되었다. 이 약 + 오비누투주맙 군과 오비누투주맙 + 클로람부실 군 환자들은 EORTC QLQ-C30에 따라 치료 중 및 추적관찰 중 모두 베이스라인 대비 신체기능, 역할기능, 전체 건강 상태/삶의 질이 악화된 사례가 없었고, MDASI-CLL에 따른 징후 부담 및 방해가 증가한 사례가 없었다. HRQoL는 징후 부담 증가 또는 어떤 삶의 질 영역에서나 악화되지 않고 두 투여군 모두에서 유지되었다.

MURANO

MURANO는 적어도 한 번의 선행 치료를 받은 만성 림프구성 백혈병 환자에서 이 약 및 리툭시맙의 병용요법과 벤다무스틴 및 리툭시맙의 병용요법의 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위한 1:1 무작위배정, 다기관, 공개, 3상 임상시험이다.

이 약 및 리툭시맙 투여 환자군은 5주의 용량 증량 일정을 완료하고[용량용법 참조],

질병의 진행이나 수용할 수 없는 독성이 없는 상태에서 리툭시맙 주기 1의 1일차 (Day 1)부터 매일 2년간 이 약 400mg를 투여 받았다. 리툭시맙은 이 약 5주 용량 증량 후 주기 1의 1일에 375 mg/m^2 로 투여 시작되었으며, 주기 2-6 동안 각 주기 1일에서는 500 mg/m^2 로 투여되었다. 각 주기는 28일이었다. 벤다무스틴 및 리툭시맙 투여군에 무작위 배정된 환자들은 6 주기 동안 1일째와 2일째에 벤다무스틴 70 mg/m^2 을 투여 받았고 또한 위에 설명된 용량 및 일정대로 리툭시맙을 투여 받았다.

24개월 동안의 이 약 및 리툭시맙 치료 완료 후, 환자들의 질병 진행과 전체 생존은 지속적으로 추적되었다.

총 389명의 환자가 무작위 배정되었다; 194명이 이 약 및 리툭시맙 투여군이었고, 195명이 벤다무스틴 및 리툭시맙 투여군이었다. 베이스라인에서의 인구통계 및 질병 특성은 이 약 및 리툭시맙 투여군과 벤다무스틴 및 리툭시맙 투여군이 유사하였다(표 19).

표 19. MURANO에서의 인구통계 및 베이스라인 특성

특성	이 약 + 리툭시맙 (N = 194)	벤다무스틴 + 리툭시맙 (N = 195)
나이, 중간값(범위)	64.5 (28-83)	66 (22-85)
백인, %	96.8	96.7
남자, %	70.1	77.4
ECOG 수행능력 평가, %		
0	57.2	55.7
1	42.3	43.3
2	0.5	1.0
종양 부담, %		
절대 림프구 수 $\geq 25 \times 10^9 / \text{L}$	66.5	68.7
하나 이상의 결절 $\geq 5 \text{ cm}$	45.7	47.6
선행 치료법 수, %		
중간값 (범위)	1 (1-5)	1 (1-4)
1	57.2	60.0
2	29.4	22.1
≥ 3	13.4	17.9
이전의 CLL 치료법		
중간값 (범위)	1 (1-5)	1 (1-4)
이전 알킬화제, %	93.3	95.4
이전 퓨린 유사체, %	80.5	81.4
이전 항CD20 항체, %	76.3	78.6
이전 B-세포 수용체 경로 차단제, %	1.5	2.6
FCR, %	54.1	55.4
플루다라빈 불응, %	14.1	15.5

CLL 하위집합, %		
17p 결손	26.6	27.2
11q 결손	35.3	37.9
TP53 변이	25.0	27.7
IgVH 변이없음	68.3	68.3
진단 이후 시간, 년; 중간값(범위)	6.44 (0.5-28.4)	7.11 (0.3-29.5)
FCR = 플루다라빈, 시클로포스파미드, 리툭시맙		

사전 계획된 1차 분석 당시(자료 마감일 2017년 5월 8일)의 추적 관찰 기간의 중간값은 23.8개월 (범위: 0.0 ~ 37.4 개월) 이었다.

일차 유효성 평가 변수는 무진행 생존(PFS) 이었으며 만성 림프성 백혈병 국제 워크샵(IWCLL, International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia)이 개정한 국립 암센터 후원 실무 그룹(NCI-WG, National Cancer Institute-Working Group guideline) 가이드라인 (2008) 을 사용하여 독립 검토 위원회(IRC, independent review committee)에 의하여 평가되었다.

MURANO의 유효성 결과는 아래 표 20에 제시되었다. PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 그림 2에 나타내었다.

표 20. MURANO 유효성 결과(IRC에 의한 평가)^a

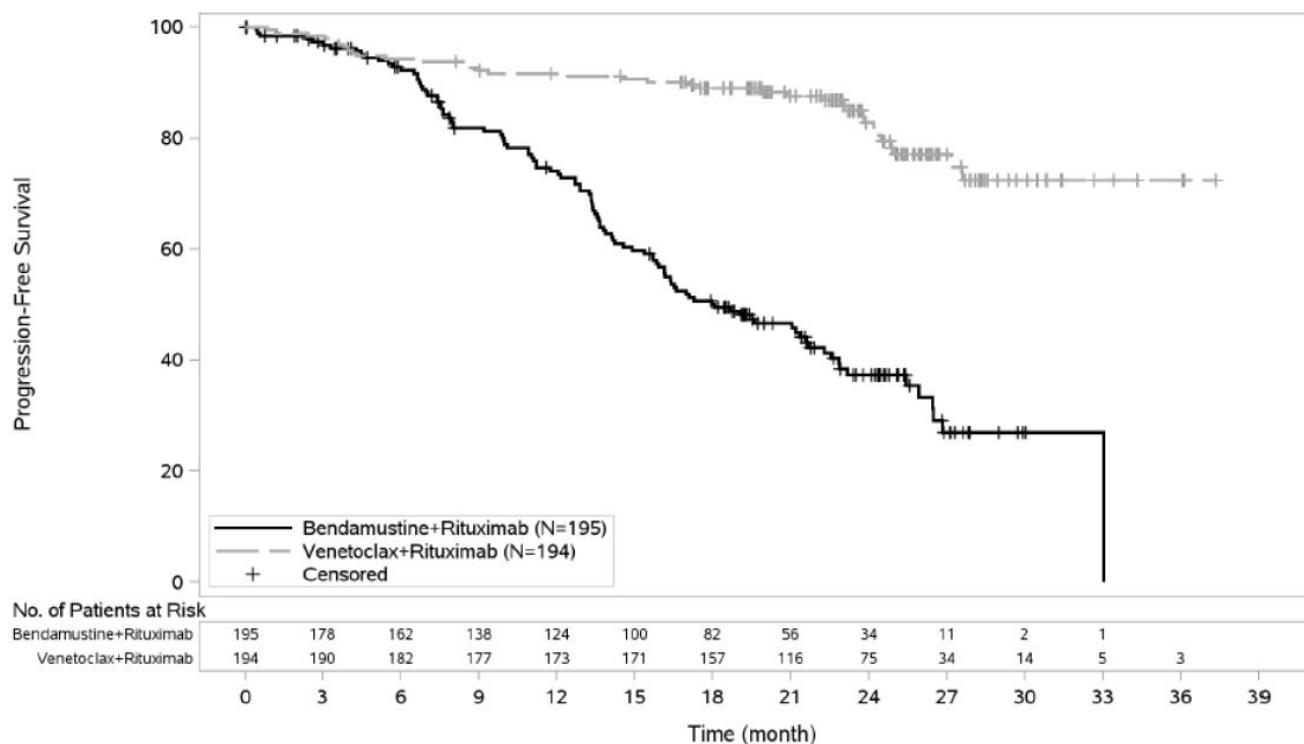
	이 약 + 리툭시맙 (N = 194)	벤다무스틴 + 리툭시맙 (N = 195)
무진행 생존(PFS)		
사건 수, n (%)	35 (18.0)	106 (54.4)
질병 진행, n	26	91
사망, n	9	15
중간값, 개월 (95% CI)	도달하지 않음	18.1 (15.8, 22.3)
HR (95% CI)	0.19 (0.13, 0.28)	
p-값 ^b	p < 0.0001	
반응률		
ORR, n (%) (95% CI)	179 (92.3) (87.6, 95.6)	141 (72.3) (65.5, 78.5)
CR+CRi, n (%)	16 (8.2)	7 (3.6)
nPR, n (%)	3 (1.5)	1 (0.5)
PR, n (%)	160 (82.5)	133 (68.2)

CI = 신뢰구간; CR = 완전 관해; CRi = 불완전 골수 회복을 동반한 완전 관해; nPR = 결절 부분 관해; ORR = 전체 반응률 (CR + CRi + nPR + PR); PR = 부분 관해; HR = 위험비.

a 사전 계획된 분석시점(자료마감일 2017년5월8일)

b 총화 로그-순위 시험

그림 2. MURANO 에서의 IRC-평가 무진행 생존(PFS)에 대한 Kaplan-Meier Curve (ITT 군)(자료마감일 2017년5월8일)



병용요법 종료시점인 9 개월 반응 평가(리툭시맙 마지막 투여 후 3개월)에서 말초 혈액에서의 미세잔존질환 (MRD) 음성률(대립유전자 특이적 올리고뉴클레오티드 중합효소 연쇄반응(ASO-PCR) 및 유동 세포 계측법 사용, 음성 상태 상한은 10^4 개의 백혈구 당 하나의 CLL 세포)은 이 약 및 리툭시맙 투여군에서 62.4 %(121 /194) 였고, 벤다무스틴 및 리툭시맙 투여군에서 13.3 %(26/195) 이었다.

48 개월 추적 조사 결과

48 개월의 종합적 추적 조사 결과(자료 마감일: 2019년 5월 8일)(추적 관찰기간 중앙값 47.9개월, 범위 0-60.1개월), 연구자-평가 무진행 생존(PFS) 사건 수는 이 약 및 리툭시맙 병용군에서 78건(40.2%), 벤다무스틴 및 리툭시맙 병용군에서 160건(82.1%)였다. 연구자-평가 무진행 생존(PFS) 중앙값은 이 약 및 리툭시맙 병용군에서 52.3 개월(95% CI: 47.9, 평가 불가), 벤다무스틴 및 리툭시맙 병용군에서 17.1 개월(95% CI: 15.7, 22.1)이었으며 위험비 0.19(95% CI 0.14, 0.25)였다.

M14-032

M14-032 임상시험은 이브루티닙 또는 이델라리시브로 치료 이력이 있으며 치료 도중 또는 치료 이후 질병이 진행한 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 48 명, 이전 이델라리시브 치료 15명)가 포함되었다. 연령 중간값은 66세였으며(범위: 28-85세), 70%는 남성이었고 92%는 백인 이었다. 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.⁹

IRC 및 연구자에 의해 평가된 127명에 대한 유효성 평가 결과는 표 21에 제시되었다.

표 21. M14-032 임상시험에서의 유효성 결과

	IRC 평가 N=127	연구자 평가 N=127
자료 마감일	2017년 7월 26일	2017년 7월 26일
ORR, n (%) (95% CI)	89 (70.1) (61.3, 77.9)	83 (65.4) (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, 단일 군 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 400mg 을 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 22에 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 22. M13-982 임상시험에서의 유효성 결과

	IRC 평가 (N=107) ^a	연구자 평가 (N=158) ^a
데이터 마감일	2015년 4월 30일	2016년 6월 10일
ORR, n (%) (95% CI)	85 (79.4) (70.5, 86.6)	122 (77.2) (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 미세 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 23에 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 23. M12-175 임상시험의 유효성 결과

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

② 급성 골수성 백혈병

VIALE-A

VIALE-A는 급성 골수성 백혈병(AML)을 새로 진단받고 집중 화학요법에 적합하지 않은 환자에서 이 약과 아자시티딘 병용 요법의 유효성과 안전성을 위약과 아자시티딘 병용 요법에 비교하여 평가한, 무작위 배정(2:1), 이중 눈가림, 위약 대조 3상 시험이었다. 베이스라인에서 환자들은 만 75세 이상이거나 다음 기준 중 최소 하나 이상을 토대로 집중 화학요법을 사용할 수 없도록 하는 동반질환이 있었다: 베이스라인 ECOG 수행 능력이 2-3, 중증의 심장 또는 폐 동반질환, 중등도 간장애, Clcr<45mL/분, 또는 기타 동반질환.

VIALE-A의 환자들은 최종 일일용량 400mg까지 증량하는 3일간의 용량 증량 일정을 치료 첫 주기 동안 완료하며[용법 용량 항 참조], 1-28일에 1주기 1일차부터 시작하여, 각 28일 주기의 1-7일에 아자시티딘 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 을 정맥 내 또는 피하 내로 투여하면서 이 약 400mg를 1일 1회 경구 투여 받았다. 용량 증량 기간 동안, 환자들은 TLS 예방조치를 받았으며 모니터링을 위해 입원하였다. 골수 검사에서 관해(1주기 치료 후 혈구 감소증과 함께 5% 미만의 백혈병 모세포로 정의됨)가 확인되면, 이 약 또는 위약은 최대 14일까지 또는 $\text{ANC} \geq 500/\mu\text{L}$ 및 혈소판 수 $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 일 때까지 일시 중단되었다. 아자시티딘은 일시 중단 후 이 약 또는 위약과 동일한 날에 재개되었다[용량 용법 항 참조]. 혈액학적 독성을 관리하기 위해 임상시험 도중 아

자시티딘에 대한 용량 감량이 수행되었다. 환자들은 질환 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 있을 때까지 치료주기를 지속하였다.

총 431명이 무작위 배정되었다: 286명은 이 약+아자시티딘 군으로, 145명은 위약+아자시티딘 군으로 배정되었다. 베이스라인 인구통계학적 및 질병 특성이 아래 표 24에 나와 있다.

표 24. AML 환자에서의 베이스라인 인구통계학적 및 질병 특성 (VIALE-A)

특성	이 약+아자시티딘 N = 286	위약+아자시티딘 N = 145
연령, 세; 중간값 (범위)	76 (49, 91)	76 (60, 90)
인종		
백인; %	76	75
흑인; %	1.0	1.4
동양인; %	23	23
남성; %	60	60
ECOG 수행 능력; %		
0-1	40	55
2		41
3	5.6	5.6
골수 모세포; %		
<30%	30	28
≥30% to <50%	21	23
≥50%	49	49
병력; %		
새로 생긴(De Novo) AML	75	76
이차성 AML	25	24
검출된 세포 유전 위험도 ^a %		
중간	64	61
나쁨	36	39
검출된 변이 분석; n/N ^b (%)		
IDH1 또는 IDH2 ^{c,d}	61/245 (25)	28/127 (22)
IDH1 ^c	23/245 (9.4)	11/127 (8.7)
IDH2 ^d	40/245 (16)	18/127 (14)
FLT3 ^e	29/206 (14)	22/108 (20)
NPM1 ^f	27/163 (17)	17/86 (20)
TP53 ^f	38/163 (23)	14/86 (16)
^a 2016 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 가이드라인 따름.		

^b 베이스라인에서 수집된 평가 가능한 골수천자(BMA) 검체 수.

^c Abbott RealTime IDH1 assay로 검출함.

^d Abbott RealTime IDH2 assay로 검출함.

^e LeukoStrat® CDx FLT3 mutation assay로 검출함.

^f MyAML® assay로 검출함.

시험의 이중 일차 평가변수는 무작위 배정일로부터 모든 이유의 사망까지로 측정한 전체 생존(OS), 그리고 전체 완전 관해 비율(완전 관해 + 불완전한 혈구 수 회복이 있는 완전 관해; CR+CRi)이었다. 분석 당시 추적 조사 기간의 전체 중간값은 약 20.5개월이었다(범위: <0.1 ~ 30.7 개월).

이 약+아자시티딘 군은 위약+아자시티딘 군에 비해 사망의 위험을 34% 감소시켰다($p <0.001$). 유효성 결과가 표 25와 표 26에 나와 있다.

표 25. VIALE-A에서 새로 AML을 진단받은 환자에서 이차 중간 분석 당시(자료 마감일 2020년 1월 4일) 전체 생존 및 첫 중간 분석 당시(자료 마감일 2018년 10월 1일) 전체 완전 관해 비율

평가변수	이 약+아자시티딘 (N=286)	위약+아자시티딘 (N=145)
전체 생존	(N=286)	(N=145)
사망 수 , n (%)	161 (56)	109 (75)
생존 중간값 ^a , 개월 (95% CI)	14.7 (11.9, 18.7)	9.6 (7.4, 12.7)
위험비(Hazard ratio) ^b (95% CI)	0.66 (0.52, 0.85)	
p-값 ^b	<0.001	
CR + CRi ^c	(N=147)	(N=79)
n (%) (95% CI)	96 (65) (57, 73)	20 (25) (16, 36)
p-값 ^d	<0.001	

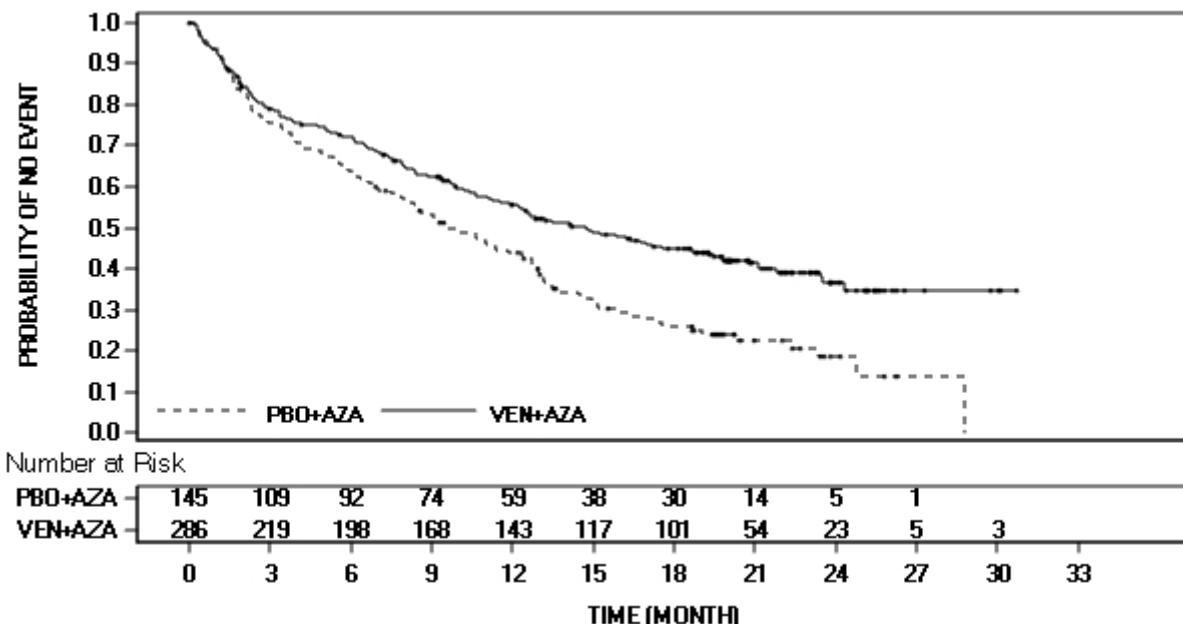
CI = 신뢰 구간.

CR (complete remission)은 절대 중성구 수(ANC)>1,000/ μ L; 혈소판>100,000/ μ L; 적혈구 수혈 비의 존성, 및 골수 모세포<5%로 정의되었음. 순환 모세포 및 아우어(Auer) 막대가 있는 모세포 없음; 골수 외 질환 없음; CRi = 불완전한 혈구 수 회복이 있는 완전 관해.

^a Kaplan-Meier 추정치.

- ^b 위험비 추정치(이 약+아자시티딘 vs 위약+아자시티딘)는 무작위 배정시의 세포 유전(중간, 나쁨의 위험)과 연령(18에서 75미만, 75이상)으로 층화 한 Cox-비례위험 모델을 토대로 함; P-값은 동일한 요인으로 층화 한 로그-순위 검정을 토대로 함.
- ^c CRI+CRi 비율은 무작위 배정되고 6개월의 추적 조사 한 첫 226명의 환자의 계획된 중간 분석으로부터 구함.
- ^d P-값은 세포 유전(중간, 나쁨의 위험)과 연령(18에서 75미만, 75이상)으로 층화 한 Cochran-Mantel-Haenszel 검정으로부터 구함.

그림 3: VIALE-A에서 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier 곡선



주요 이차 유효성 평가변수는 아래 표 26에 제시되어 있다.

표 26. VIALE-A에서의 추가 유효성 평가변수(자료마감일 2020년 1월 4일)

평가변수	이 약+아자시티딘 N = 286	위약+아자시티딘 N = 145
CR, n (%) (95% CI)	105 (37) (31, 43)	26 (18) (12, 25)
p-값 ^a		<0.001
DOR ^b 중간값 (개월)	17.5	13.3
(95% CI)	(15.3, NE)	(8.5, 17.6)
CR+CRh, n (%) (95% CI)	185 (65) (59, 70)	33 (23) (16, 31)
p-값 ^a		<0.001
DOR ^b 중간값 (개월)	17.8	13.9
(95% CI)	(15.3, NE)	(10.4, 15.7)
CR+CRi, n (%) (95% CI)	190 (66) (61, 72) 17.5	41 (28) (21, 36) 13.4

DOR ^b 중간값 (개월) (95% CI)	(13.6, NE)	(5.8, 15.5)
2주기 시작 시점에서의 CR+CRh 비율, n (%) (95% CI)	114 (40) (34, 46)	8 (6) (2, 11)
p-값 ^a		<0.001
2주기 시작 시점에서의 CR+CRi 비율, n (%) (95% CI)	124 (43) (38, 49)	11 (8) (4, 13)
p-값 ^a		<0.001
FLT3 하위군 내 CR+CRh 비율, n/N (%) (95% CI)	19/29 (66) (46, 82)	4/22 (18) (5, 40)
p-값 ^c		0.001
FLT3 하위군 내 CR+CRi 비율, n/N (%) (95% CI)	21/29 (72) (53, 87)	8/22 (36) (17, 59)
p-값 ^c		0.021
IDH1/2 하위군 내 CR+CRh 비율, n/N (%) (95% CI)	44/61 (72) (59, 83)	2/28 (7) (1, 24)
p-값 ^c		<0.001
IDH1/2 하위군 내 CR+CRi 비율, n/N (%) (95% CI)	46/61 (75) (63, 86)	3/28 (11) (2, 28)
p-값 ^c		<0.001
IDH1/IDH2 하위군 내 전체생존 사망 수, n/N (%)	29/61 (48)	24/28 (86)
전체 생존 중간값 ^f , 개월 (95% CI)	도달하지 않음 (12.2, NE)	6.2 (2.3, 12.7)
위험비 ^g (95% CI)	0.35 (0.20, 0.60)	
p-값 ^g		<0.0001
수혈 비의존 비율 혈소판, n (%) (95% CI)	196 (69) (63, 74)	72 (50) (41, 58)
p-값 ^a		<0.001
수혈 비의존 비율 적혈구, n (%) (95% CI)	171 (60)	51 (35)

	(54, 66)	(27, 44)
p-값 ^a		<0.001
CR+CRi MRD 반응 비율 ^e n(%) (95% CI)	67 (23) (19, 29)	11 (8) (4, 13)
p-값 ^a		<0.001
무사건 생존(Event-free survival, EFS) EFS 사건 수, n (%)		
EFS ^f 중간값 (개월) (95% CI)	191 (67) 9.8 (8.4, 11.8)	122 (84) 7.0 (5.6, 9.5)
위험비 ^d (95% CI)	0.63 (0.50, 0.80)	
p-값 ^d		<0.001

CI = 신뢰 구간; CR = 완전 관해; CRh = 부분적 혈액학적 회복이 있는 완전 관해; CRi = 불완전한 혈구 수 회복이 있는 완전 관해; NE = 추정할 수 없음.

CR(완전 관해)은 절대 중성구 수(ANC)>1,000/ μ L; 혈소판>100,000/ μ L; 적혈구 수혈 비의존성, 및 골수 모세포<5%로 정의되었음. 순환 모세포 및 아우어(Auer) 막대가 있는 모세포 없음; 골수 외 질환 없음; CR+CRi = 완전 관해 + 불완전한 혈구 수 회복이 있는 완전 관해; DOR = 반응 기간; FLT = FMS-like tyrosine kinase; IDH = isocitrate dehydrogenase; MRD = 미세잔존질환.

수혈 비의존성은 시험약 첫 투여 후와 시험약 최종 투여+30일 이전, 또는 재발이나 질환 진행 이전 또는 치료 후 요법을 시작하기 전 중 빠른 기간에, 수혈이 없는 기간이 최소 56 연속일(\geq 56일)의 기간으로 정의.

CRh는 골수 내 모세포<5%, 질환의 증거 없음, 및 말초 혈구 수의 부분 회복(혈소판>50,000/ μ L 및 ANC >500/ μ L)으로 정의.

^a P-값은 세포 유전(중간, 나쁨의 위험)과 연령(18에서 75미만, 75이상)으로 층화 한 Cochran-Mantel-Haenszel 검정으로부터 구함.

^b DOR(반응 기간) 정의: CR의 DOR은 CR의 첫 반응부터, CR+CRi의 DOR은 CR 또는 CRi의 첫 반응부터, CR+CRh의 DOR은 CR 또는 CRh의 첫 반응부터, 확인된 형태학적 재발, 확인된 진행성 질환 또는 질환 진행으로 인한 사망 중 먼저 발생하는 사건의 첫 날까지. Kaplan-Meier 추정치로부터의 DOR 중간값.

^c P-값은 Fisher's exact test로 구해짐.

^d 위험비 추정치(이 약+아자시티딘 vs 위약+아자시티딘)는 무작위 배정시의 세포 유전(중간, 나쁨의 위험)과 연령(18에서 75미만, 75이상)으로 층화 한 Cox-비례위험 모델을 토대로 함; P-값은 동일한 요인으로 층화 한 로그-순위 검정을 토대로 함.

^e CR+CRi MRD 반응률은 CR 또는 CRi에 도달하고, 표준화된 중앙 다색 유세포 분석으로 측정한 골수 내 모세포가 $<10^{-3}$ 인 MRD 반응을 입증한 환자의 %로 정의

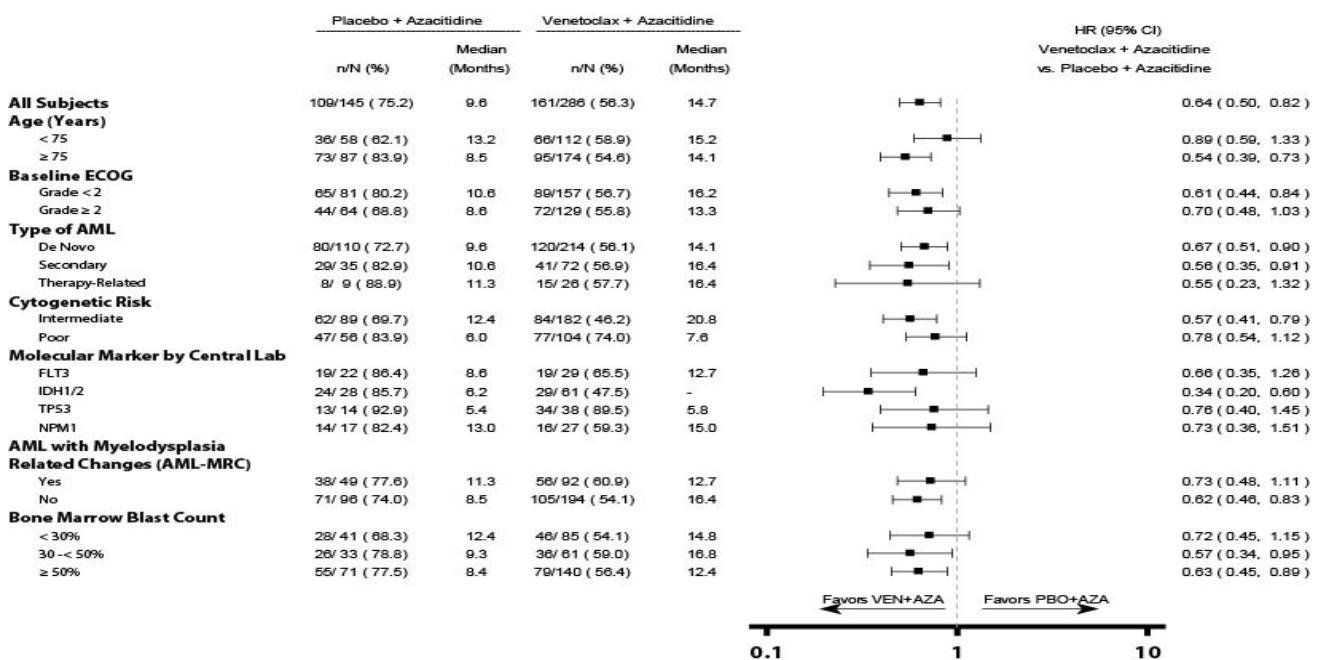
^f Kaplan-Meier 추정치.

^g 위험비 추정치(이 약+아자시티딘 vs 위약+아자시티딘)는 비층화된 Cox-비례위험 모델을 토대로 함. P-값은 비층화된 로그-순위 검정을 토대로 함.

베이스라인에서 적혈구 수혈 의존적이었고 이 약+아자시티딘을 투여 받은 환자들 중, 49% (71/144)는 수혈 비의존적이게 되었다. 베이스라인에서 혈소판 수혈 의존적이었고 이 약+아자시티딘을 투여 받은 환자들 중, 50% (34/68)가 수혈 비의존적이게 되었다.

CR 또는 CRi의 첫 반응까지 시간 중간값은 이 약+아자시티딘 치료에서 1.3개월(범위, 0.6 ~ 9.9개월)이었다. CR 또는 CRi의 최적 반응까지 시간의 중간값은 2.3개월(범위, 0.6 ~ 24.5개월)이었다.

그림 4. VIALE-A에서 하위군 별 전체 생존의 Forest Plot



비총화된 위험비(HR)는 X축에 로그 눈금으로 표시됨. “-” = 추정할 수 없음.

피로는 환자 보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS), 암 피로 간략형(SF 7a)으로 평가하였고, 건강 관련 삶의 질(HRQoL)은 유럽 암 연구, 치료 협회 삶의 질 핵심 설문지(EORTC QLQ-C30) 전세계 건강 상태/삶의 질(GHS/QoL)로 평가하였다. 이 약+아자시티딘을 투여 받은 환자들은 위약+아자시티딘을 투여 받은 환자들에 비해 PROMIS-SF 7a를 사용하여 평가한, 베이스라인 피로 점수의 평균 변화에서 임상적으로 유의미한 차 이를 보이지 않았다(5, 7, 9, 11, 13주기에서 각각 -3.036 vs. -0.796, -2.263 vs. -1.976, -3.377 vs. -0.990, -2.209 vs. -1.745, 및 -1.644 vs. -1.453).

EORTC-QLQ-C30 전세계 건강 상태 점수에서 10 이상으로 악화된 첫 사건으로 정의된 악화까지의 시간은, 이 약+아자시티딘을 투여 받은 환자들(16.5 개월; 95% CI: 9.76, 추정되지 않음)이 위약+아자시티딘을 투여 받은 환자들(9.3 개월; 95% CI: 4.67, 16.60; p=0.066)에 비해 더 길었다. 이 약+아자시티딘을 투여 받은 환자들은 위약+아자시티딘을 투여 받은 환자에 비해 의미 있는 피로 또는 HRQoL의 감소를 경험하지 않았다.

M14-358은 새로 AML 진단받은 환자에 아자시티딘(N=84) 또는 데시타빈(N=31)과 병용 투여하여 이 약의 유효성을 평가한 비무작위 배정, 개방 표지 시험이었다. 이 환자들 중, 아자시티딘을 병용한 67명과 데시타빈을 병용한 13명은 75세 이상이거나, 집중 화학요법을 사용할 수 없도록 하는 동반질환이 있었다.

환자들은 용량 증량 단계 완료 후 이 약 400 mg을 경구로 1일 1회 받으며, 아자시티딘 (1주기 1일차를 시작으로 각 28일 주기의 1-7일차에 정맥 또는 피하로 $75\text{mg}/\text{m}^2$) 또는 데시타빈 (각 28일 주기의 1-5일차에 정맥으로 $20\text{mg}/\text{m}^2$)을 병용 투여 받았다. 용량 증량 기간 동안, 환자들은 TLS 예방조치를 받았으며 모니터링을 위해 입원하였다. 환자들은 질환의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 지속하였다. 골수 검사에서 관해(1주기 치료 후 혈구 감소증과 함께 5% 미만의 백혈병 모세포로 정의됨)가 확인되면, 이 약은 최대 14일까지 또는 $\text{ANC} \geq 500/\mu\text{L}$ 및 혈소판 수 $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 일 때까지 일시 중단되었다. 혈액학적 독성을 관리하기 위해 임상시험 도중 아자시티딘에 대한 용량 감량이 수행되었다. 데시타빈의 용량 감량은 수행되지 않았다.

표 27. 이 약과 아자시티딘 또는 데시타빈을 병용 투여한 AML 환자의 베이스라인 특성

특성	이 약+아자시티딘 N=67	이 약+데시타빈 N=13
연령, 세; 중간값 (범위)	76 (61-90)	75 (68-86)
인종		
백인; %	87	77
흑인 또는 아프리카계 미국인; %	4.5	0
아시아인; %	1.5	0
하와이 원주민 또는 태평양 섬 주민; %	1.5	15
아메리칸 인디언/알래스카 원주민 ; %	0	7.7
기타 보고되지 않음; %	6	0
남성; %	60	38
ECOG 수행 능력; %		
0-1	64	92
2	33	7.7
3	3	0
질환 이력; %		
새로 발생(De Novo) AML	73	85
이차성(Secondary) AML	27	15
돌연변이 분석 ^a ; %		
TP53	15	31
IDH1 또는 IDH2	27	0
FLT3	16	23
NPM1	19	15
세포 유전 위험도 ^{b,c} ; %		
중간	64	38

나쁨	34	62
베이스라이 동반 질환 ^d ; %		
중증 심장 질환	4.5	7.7
중증 폐 질환	1.5	0
중등도 간장애	9	0
크레아티닌 청소율 <45mL/분	13	7.7

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

^a분석용 검체가 불충분한 아자시티딘 군의 6명과 데시타빈 군의 4명을 포함.

^bNCCN 위험도 분류 2014년판에 따라 정의됨.

^c1명 환자에서 유사분열이 없었음 (Fluorescence in situ Hybridization[FISH] 분석에서 양호한(favorable) 위험으로 배제).

^d환자들은 1개보다 많은 동반질환이 있을 수 있음.

유효성 결과는 표 28에 나와있다.

표 28. 새로 AML 진단받은 환자에서 이 약과 아자시티딘 또는 데시타빈 병용요법의 유효성 결과

평가변수	이 약+아자시티딘 N=67	이 약+데시타빈 N=13
CR, n (%)	29 (43)	7 (54)
(95% CI)	(31, 56)	(25, 81)
CRh, n (%)	12 (18)	1 (7.7)
(95% CI)	(9.6, 29)	(0.2, 36)

CI = 신뢰 구간; CR = 완전 관해; CRh = 부분적 혈액학적 회복이 있는 완전 관해

이 약+아자시티딘 군에서 추적 기간 중간값은 15.9개월(범위: 0.4 ~ 40.3개월)이었다. CR 기간의 중간값은 23.8개월(95% CI: 15.4, -), CR+CRh 기간의 중간값은 26.5개월(95% CI: 17.4, -)이었다.

이 약+데시타빈 군에서 추적 기간 중간값은 11.0개월(범위: 0.7 ~ 38.8개월)이었다. CR 기간의 중간값은 12.7개월(95% CI: 1.4, -), CR+CRh 기간의 중간값은 12.7개월(95% CI: 1.4, 20.0)이었다.

CR 기간은 CR의 첫 기록으로부터 재발, 임상적 질환의 진행, 또는 질환 진행으로 인한 사망 중 먼저 발생하는 사건의 첫날까지의 시간으로 정의된다. CR+CRh 기간은 CR 또는 CRh의 첫 기록으로부터 재발, 임상적 질환의 진행, 또는 질환 진행으로 인한 사망 중 먼저 발생하는 사건의 첫날까지의 시간으로 정의된다.

이 약+아자시티딘을 병용한 환자에서 첫 CR 또는 CRh까지의 시간 중간값은 1.0개월(범위: 0.7 ~ 8.9개월)이었다.

이 약+데시타빈을 병용한 환자에서 첫 CR 또는 CRh까지의 시간 중간값은 1.9개월(범위: 0.8 ~ 4.2개월)이었다.

이 약+아자시티딘을 병용한 환자 중, 12%(8/67)가 이후에 출기세포 이식을 받았다.

이 임상시험은 집중 화학요법을 사용할 수 없도록 하는 알려진 동반질환이 없는 환자 35명(연령범위: 65 ~ 74세)을 추가로 등록하였고, 이들은 이 약과 아자시티딘(N=17) 또는 데시타빈(N=18)을 투여 받았다.

이 약+아자시티딘을 병용한 17명 환자에서, CR 비율은 35%(95% CI: 14%, 62%)였다. CRh 비율은 41%(95% CI: 18%, 67%)였다. 9명(53%) 환자들은 이후에 줄기세포 이식을 받았다.

이 약+데시타빈을 병용한 18명 환자에서, CR 비율은 56%(95% CI: 31%, 79%)였다. CRh 비율은 22% (95% CI: 6.4%, 48%)였다. 4명(22%) 환자들은 이후에 줄기세포 이식을 받았다.

4) 독성시험 정보

발암성, 유전독성 및 생식독성

형질전환(Tg.rasH2) 마우스에 대하여 이 약을 경구 용량 400mg/kg/day까지 그리고 M27을 250mg/kg /day의 단회 용량 수준으로 투여한 6개월 발암성 연구에서, 이 약과 M27 인체 주요 대사체는 발암성이 없었다. 노출한계(AUC)는 400 mg/day에서의 임상적 AUC와 비교하여, 이 약의 경우 약 2배, M27의 경우 5.8 배였다.

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/kg 까지의 용량에서 실시된 체내 (in vivo) 마우스 골수 소핵 분석에서 염색체이상 유발성을 보이지 않았다. M27 대사체는 in vitro Ames에서 유전자 독성 활성 음성, 염색체이상 분석에서 음성이었다.

이 약의 생식 및 초기 배아 발달 연구들이 수컷과 암컷 마우스를 대상으로 수행되었다. 이러한 연구들은 교배, 수정 및 착상을 통한 배아 발달을 평가하였다. 이 약은 600mg/kg/day(수컷과 암컷 마우스에서, 400mg 에서의 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 (400mg에서의 사람AUC 노출의 0.5에서 18배)에서 관찰된 것을 감안할 때, 남성의 생식 능력에 대한 위험 이 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. 마우스에 경구 투여된 M27 대사체는 이 약과 유사한 영향(림프구와 적혈구량 감소)을 보였지만 그 정도가 더 적어 M27 대사체의 낮은 in vitro 약리학적 효능과 일치하였다.

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. 흉체와 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.