

전문의약품

벤클렉스타정 10 밀리그램(베네토클락스)
벤클렉스타정 50 밀리그램(베네토클락스)
벤클렉스타정 100 밀리그램(베네토클락스)
Venclexta® (Venetoclax)

[성상]

벤클렉스타정 10 밀리그램: 한 면에 "V", 다른 한 면에 "10"이 새겨진 연한 노란색의 양면이 불록한 원형 필름코팅정
 벤클렉스타정 50 밀리그램: 한 면에 "V", 다른 한 면에 "50"이 새겨진 베이지의 양면이 불록한 장방형 필름코팅정
 벤클렉스타정 100 밀리그램: 한 면에 "V", 다른 한 면에 "100"이 새겨진 연한 노란색의 양면이 불록한 장방형 필름코팅정

[원료약품 및 분량]

벤클렉스타정 10 밀리그램: 1 정(110.3 밀리그램) 중
유효성분(주성분): 베네토클락스(별규) 10.0 밀리그램
기타 첨가제: 코포비돈, 폴리소르베이트 80, 콜로이드성이산화규소, 무수인산수소칼슘, 푸마르산스테아릴나트륨, 오파드라이 II 노랑 (85F32450)

벤클렉스타정 50 밀리그램: 1 정(552.0 밀리그램) 중
유효성분(주성분): 베네토클락스(별규) 50.0 밀리그램
기타 첨가제: 코포비돈, 폴리소르베이트 80, 콜로이드성이산화규소, 무수인산수소칼슘, 푸마르산스테아릴나트륨, 오파드라이 II 베이지 (85F97497)

벤클렉스타정 100 밀리그램: 1 정(1104.0 밀리그램) 중
유효성분(주성분): 베네토클락스(별규) 100.0 밀리그램
기타 첨가제: 코포비돈, 폴리소르베이트 80, 콜로이드성이산화규소, 무수인산수소칼슘, 푸마르산스테아릴나트륨, 오파드라이 II 노랑 (85F32450)

[효능효과]

만성 림프구성 백혈병

이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 성인 환자에서 오비누투주맙과의 병용 요법
이전에 적어도 하나의 치료를 받은 만성 림프구성 백혈병 성인 환자에서 리툽시맙과의 병용
요법

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

급성 골수성 백혈병

만 75 세 이상, 또는 집중 유도화학요법에 적합하지 않은 동반질환이 있는 새로 진단된 급성
골수성 백혈병 성인 환자에서 아자시티딘 또는 데시타빈과의 병용요법

[용법용량]

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

종양용해증후군(tumor lysis syndrome, TLS)의 위험을 낮추기 위해 이 약 첫 용량 투여 시작 전
TLS 위험 정도에 대한 환자별 요인을 평가하고 예방적으로 수분 섭취 및 항고요산혈증제제를
투여한다.

만성 림프구성 백혈병

용량 증량 일정 (Dose Ramp-Up Schedule)

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

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

| 주 | 이 약의 1 일 용량 |
|---|-------------|
|---|-------------|

| | |
|---|-------|
| 1 | 20mg |
| 2 | 50mg |
| 3 | 100mg |
| 4 | 200mg |
| 5 | 400mg |

오비누투주맙과의 병용

이 약은 총 12 주기 동안 투여한다: 6 주기는 오비누투주맙과 함께 투여한 후, 나머지 6 주기는 이 약을 단독 투여한다.

오비누투주맙은 1 주기 1 일차에 100mg 을 투여한 후 1 일차(연속) 또는 2 일차에 900mg 을 투여한다.

추가 정보는 오비누투주맙 허가사항을 참조한다.

1 주기 8 일차와 15 일차 및 뒤따르는 다섯 주기의 각 1 일차에 1000mg 씩 투여한다 (각 28 일로 구성된 총 6 주기).

이 약은 1 주기 22 일차부터 2 주기 28 일차까지 증량 일정에 따라 투여한다 (표 1 참조). 증량 일정 종료 후, 오비누투주맙 투여 3 주기 1 일차부터 12 주기까지 이 약 400mg 을 1 일 1 회 투여한다.

리톡시맙과의 병용

이 약의 용량 증량 일정(표 1)에 따라 7 일간 이 약 400mg 투여를 완료한 후, 리톡시맙의 투여를 시작한다. 리톡시맙은 총 6 주기(1 주기 28 일) 동안 각 주기 1 일째 투여하며 첫 번째 주기 1 일째 375mg/m² 투여하고 두 번째~여섯 번째 주기 동안 각 주기 1 일째 500mg/m² 투여한다. 리톡시맙의 첫 번째 치료주기 1 일째부터 24 개월간 이 약 400mg 을 1 일 1 회 지속적으로 투여하여야 한다.

단독 요법

이 약의 권장 유지 용량은 5 주간의 용량 증량 일정(표 1)을 완료한 후 1 일 1 회 400mg 이다. 이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 관찰될 때까지 1 일 1 회 경구 투여해야 한다.

급성 골수성 백혈병

용량 일정 (증량 일정 포함)은 표 2 에 나와 있다.

표 2. 급성 골수성 백혈병 환자에서의 용량 증량 기간에 대한 용량 일정

| 일 | 이 약의 1 일 용량 |
|----------|--------------------------------------|
| 1 | 100mg |
| 2 | 200mg |
| 3 | 400mg |
| 4 및 그 이후 | 400mg 아자시티딘 또는 데시타빈과 병용하여 투여하는 경우 |

이 약은 아자시티딘 또는 데시타빈과 함께 1 주기 1 일차에 개시한다.

아자시티딘은 각 28 일 주기의 1-7 일차에 75mg/m² 을 정맥 또는 피하로 투여해야 한다.

데시타빈은 각 28 일 주기의 1-5 일차에 20mg/m² 을 정맥 투여해야 한다.

이 약의 투여는 혈액학적 독성 및 혈구수 회복 관리를 위해 필요 시 일시 중단될 수 있다 (독성에 따른 용량 조절 참조).

추가 정보는 아자시티딘 또는 데시타빈의 허가사항을 참조한다.

이 약은 아자시티딘 또는 데시타빈과 함께 병용하는 경우, 질병의 진행이나 수용할 수 없는 독성이 관찰될 때까지 투여를 지속해야 한다.

약물 복용을 놓친 경우

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

이 약을 투여받는 환자에서 종양용해증후군(tumor lysis syndrome, TLS)이 발생할 수 있다. 관리에 대한 자세한 사항은 아래 해당 내용을 참조한다. TLS의 위험을 낮추기 위해 이 약 첫 용량 투여 시작 전 TLS 위험 정도에 대한 환자별 요인을 평가하고, 예방적으로 수분 섭취 및 항-고요산혈증 제제를 투여한다.

만성 림프구성 백혈병

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.

TLS는 투여 중단 후 이 약 재시작 시에도 발생할 수 있다. 투여 중단 후 이 약에 대한 용량조절은 표 4와 표 5를 참조한다.

TLS의 위험은 동반 질환들, 특히 신기능 감소(크레아티닌 청소율[CrCl] < 80 mL/min)와 종양 부담(tumor burden)을 포함하는 다양한 요인을 기반으로 연계하여 존재한다. 비장 비대는 전체 TLS 위험의 한 원인이 될 수 있다. 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.

종양부담에 따른 TLS 예방 및 모니터링은 표 3을 따른다. 예방 및 모니터링 일정을 최종 결정하기 전에 모든 환자의 동반질환을 고려한다.

표 3. 만성 림프구성 백혈병 환자의 종양 부담에 따른 TLS 예방 및 모니터링

| 종양 부담 | | 예방 | | 혈액화학 모니터링 ^{c,d} |
|-------|--|-----------------|-------------------------|--|
| | | 수분 ^a | 항-고요산혈증 제제 ^b | 평가 빈도 |
| 낮음 | 모든 림프절 5 cm 미만 및 ALC 25 x10 ⁹ /L 미만 | 경구 섭취 (1.5-2 L) | 알로푸리놀 ^b | 외래환자 20 mg 및 50 mg 첫 투여: 투여 전, 6-8 시간, 24 시간. 용량 증량 단계: 투여 |

| | | | | |
|---|--|---|---|---|
| | | | | 전. |
| 중간 | 어느 림프절이든 5 cm 이상 10 cm 미만 또는 ALC 25 x10 ⁹ /L 이상 | 경구 섭취 (1.5-2 L) 및 추가적인 정맥 주입 고려 | 알로푸리놀 ^b | 외래환자 20 mg 및 50 mg 첫 투여: 투여 전, 6-8 시간, 24 시간. 용량 증량 단계: 투여 전. 20 mg 및 50 mg 첫 투여: CLcr <80ml/min 인 환자는 입원을 고려한다; 입원 시, 하단의 모니터링을 참조한다. |
| 높음 | 어느 림프절이든 10 cm 이상 또는 ALC 25 x10 ⁹ /L 이상 및 림프절 5 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, 24 시간. 외래환자 용량 증량 단계: 투여 전, 6-8 시간, 24 시간. |
| <p>ALC = 절대 림프구수(absolute lymphocyte count); CLcr = 크레아티닌 제거율(creatinine clearance).</p> <p>^a 경구 수분 섭취가 불가능한 모든 환자에 대해서는 정맥으로 수분을 투입한다.</p> <p>^b 이 약을 시작하기 2-3 일 전에 알로푸리놀 또는 잔틴 산화효소 저해제를 시작한다.</p> <p>^c 혈액화학수치 (칼륨, 요산, 인, 칼슘, 크레아티닌)을 평가한다; 실시간으로 검토한다.</p> <p>^d TLS 위험이 있는 환자는, 각 용량 증량 시 6-8 시간 및 24 시간째에 혈액화학수치를 모니터링한다.</p> | | | | |

급성 골수성 백혈병

이 약의 일일 용량 증량 기간은 아자시티딘 또는 데시타빈 병용 시 3 일이다 (표 2 참조).

아래 방법으로 증상을 예방한다:

- 모든 환자는 이 약 개시 전에 백혈구수가 $25 \times 10^9/L$ 미만이어야 하며 치료를 시작하기 전에 세포수감소가 필요할 수 있다.
- 모든 환자는 이 약의 첫 용량 개시 이전 및 용량 증량 기간 중, 충분한 수분을 공급받고 항-고요산혈증 제제를 받아야 한다.
- 모든 환자에 대해 혈액화학검사(칼륨, 요산, 인, 칼슘 및 크레아티닌)를 실시하고, 이 약 개시 전에 기존의 비정상 수치를 교정한다.
 - 투여 전과, 증량 기간 중 각 새로운 용량을 투여한 6-8 시간 후 및 최종 용량에 도달한 24 시간 후에, TLS 에 대한 혈액화학수치를 모니터링한다.
- TLS 위험요인 (예. 순환 모세포, 높은 골수 내 백혈병 침범, 치료 이전 높은 젓산 탈수소 효소(lactate dehydrogenase, LDH) 수치 또는 신기능 저하)이 있는 환자는 실험실 수치 모니터링 증가 및 이 약 시작 용량 감량을 포함한 추가적인 조치가 고려되어야 한다.

독성에 따른 용량 조절

만성 림프구성 백혈병

독성으로 인한 복용 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있다. 이 약과 관련된 독성에 따라 권고되는 용량 조절에 대하여, 표 4 와 표 5 를 참조한다. 첫 5 주 동안의 용량 증량 기간 중 1 주 이상 복용 중단했거나, 용량 증량 기간 완료 후 2 주 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).

표 4. 만성 림프구성 백혈병에서 독성^a으로 인한 이 약의 용량 조절

| 사례 | 발생 | 조치 사항 |
|-----------------------------------|----|---|
| 중양 용해 증후군 | | |
| 혈액화학 수치 변화 또는 TLS 를 암시하는 증상 | 매번 | 다음날의 이 약 투여를 중단한다. 마지막 투여 이후 24-48 시간 이내에 해결이 될 경우에는, 동일한 용량으로 이 약의 치료를 다시 시작한다. 해결에 48 시간 이상이 필요한 혈액화학 수치 |

| | | |
|---|---------------|--|
| | | 변화가 발생한 경우, 감소된 용량으로 치료를 시작한다(표 5 참조). |
| | | 임상적 TLS ^b 가 발생한 경우, 해결 후 감소된 용량으로 치료를 시작한다(표 5 참조). |
| 비혈액학적 독성 | | |
| 3 또는 4 등급의 비혈액학적 독성 | 1 번째 발생 | 이 약을 일시 중단한다. 독성이 1 등급 또는 베이스라인 수치로 해결되면, 동일한 용량으로 이 약의 치료를 재개할 수 있다. 용량 조절은 필요하지 않다. |
| | 2 번째 또는 추가 발생 | 이 약을 일시 중단한다. 독성을 해결한 후 이 약의 치료를 재개할 때, 표 5에 제시된 용량 감소 가이드라인을 따른다. 의사의 재량에 따라 용량이 더 많이 감소될 수 있다. |
| 혈액학적 독성 | | |
| 감염이나 발열이 있는 3 등급의 중성구 감소증, 또는 4 등급의 혈액학적 독성 (림프구 감소증 제외) | 1 번째 발생 | 이 약을 일시 중단한다. 중성구 감소증과 연관된 감염 위험을 낮추기 위해 임상적으로 필요한 경우 과립구집락자극인자(G-CSF)를 이 약과 병용 투여할 수 있다. 독성이 1 등급 또는 베이스라인 수치로 해결되면, 동일한 용량으로 이 약의 치료를 재개할 수 있다. |
| | 2 번째 또는 추가 발생 | 이 약을 일시 중단한다. 임상적으로 지시된대로 G-CSF 사용을 고려한다. 독성을 해결한 후 이 약의 치료를 재개할 때, 표 5에 제시된 용량 감소 가이드라인을 따른다. 의사의 재량에 따라 용량이 더 많이 감소될 수 있다. |
| 2 주 이상 100mg 미만으로의 감량이 필요한 환자의 경우 이 약의 중단을 고려한다. | | |
| ^a 이상반응은 NCI CTCAE version 4.0 을 사용하여 분류됨. | | |
| ^b 임상적 TLS 는 급성 신부전, 심부정맥, 또는 급사 및/또는 발작과 같은 임상적 예후가 있는 | | |

실험실 검사 수치상 TLS 로 정의됨 [이상반응 항 참조].

표 5. 이 약으로 만성 림프구성 백혈병 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 |

^a용량을 증가시키기 전에 감소된 용량으로 1 주일간 지속한다.

급성 골수성 백혈병

다른 독성으로 인한 용량 조절

1 주기 종료 시 관해를 평가한다. 그 후 및 치료하는 동안 필요에 따라 골수 평가를 권고하고, 혈구 감소증의 해결을 위해 혈구 수를 자주 모니터링한다.

필요한 경우 이상반응 관리 또는 혈구수 회복을 위해 이 약을 일시 중단하거나[경고 및 이상반응 항 참조], 이 약을 영구 중단한다. 열 또는 감염을 동반하거나 동반하지 않은 4 등급 중성구 감소증(절대 중성구 수[ANC] <500/microliter); 또는 4 등급 혈소판 감소증(혈소판 수 <25,000/microliter)에 대한 용량 조절은 표 6 을 참조한다[경고 항 참조].

표 6. 이 약으로 급성 골수성 백혈병 치료 도중 독성^a으로 인한 용량 조절

| 열 또는 감염을 동반하거나 동반하지 않은 4 등급 중성구 감소증, 또는 4 등급 혈소판 감소증의 혈액학적 독성 ^a | |
|--|----------------------------------|
| 관해 ^b 도달 전 발생 | 관해 ^b 도달 후(7 일 이상 지속) |
| 임상적 지시대로, 혈액 | 이 약과 아자시티딘, 데시타빈의 다음 투여 주기를 연기하고 |

| | | |
|---|---|--|
| 제제 수혈, 예방약 투여 및 항-감염약 치료 대부분의 경우, 관해 도달 전에는 이 약과 아자시티딘, 데시타빈 주기를 혈구 감소증으로 인해 일시 중단해서는 안 된다. | 혈구 수를 모니터링 한다. 중성구 감소증에 대하여 임상적으로 지시된 경우, 과립구-집락자극인자(G-CSF)를 투여할 수 있다. | |
| | 처음 발생 | 차후 발생 |
| | 독성이 1 또는 2 등급 수준으로 해결되면, 이 약은 동일한 용량으로 아자시티딘, 데시타빈과의 병용 투여를 재개한다. | 독성이 1 또는 2 등급 수준으로 해결되면, 이 약은 동일한 용량으로 아자시티딘, 데시타빈과의 병용 투여를 재개하고, 각 후속 주기 동안 이 약의 투여기간을 7 일씩 단축한다 (즉, 28 일 대신 21 일). |
| ^a 이상반응의 등급은 NCI CTCAE version 4.0 을 사용하여 분류되었다. ^b 골수에서 모세포 5% 미만의 혈구 감소증 확인. | | |

3 등급 또는 4 등급 비혈액학적 독성은 보조치료로 해결되지 않을 경우 이 약을 일시 중단하고 독성이 1 등급 또는 베이스라인 수치로 해결되면 동일한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.

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. 만성 림프구성 백혈병 환자들은, 치료 시작 시와 용량 증량 기간 동안에는 이 약과 강력한 CYP3A 저해제를 병용투여해서는 안 된다.

모든 환자들은, CYP3A 저해제 또는 P-gp 저해제를 반드시 사용해야 할 경우, 약물 상호작용을 관리하기 위하여 표 7 을 따른다. 독성의 징후가 있는지 환자를 면밀하게 모니터링 한다.

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

표 7. 이 약의 CYP3A 저해제 및 P-gp 저해제와의 잠재적인 상호작용 관리

| 저해제 | 시작 및 용량 증량 기간 | 일일 용량 (용량 증량 기간 이후) ^a |
|-----|---------------|-------------------------------------|
| | | |

| | | | |
|--|---------------------|---|-----------------------|
| 강력한 CYP3A 저해제 | 만성 림프구성 백혈병 | 금지 | 이 약의 용량을 100mg 이하로 줄임 |
| | 급성 골수성 백혈병 | 1 일차 - 10mg 2 일차 - 20mg 3 일차 - 50mg 4 일차 - 100mg 이하 | |
| 중등도의 CYP3A 저해제 | 이 약의 용량을 적어도 50% 줄임 | | |
| P-gp 저해제 | | | |
| <p>^a 만성 림프구성 백혈병 환자들은, 이 약과 강력한 또는 중등도의 CYP3A 저해제, 또는 P-gp 저해제와의 병용을 피한다. 대체제를 고려하거나 표 7 에 기술된대로 이 약의 용량을 감량한다.</p> | | | |

[사용상의 주의사항]

| |
|--|
| <p>1. 경고</p> <p>1) 종양용해증후군(tumor lysis syndrome, TLS)</p> <p>이 약의 치료를 받은 환자에서, 치명적인 사례와 투석이 필요한 신부전을 포함한 종양용해증후군(tumor lysis syndrome, TLS)이 발생한 적이 있다[이상반응 참조].</p> <p>이 약은 종양의 급속한 감소를 일으킬 수 있으며, 따라서 TLS 위험은 시작 및 용량 증량 기간 중에 나타날 수 있다. 즉각적인 조치가 필요한 TLS 에 해당하는 혈액화학적 변화는, 이 약의 첫 복용 후와 증량 시마다 빠르면 6~8 시간 이내에 일어날 수 있다.</p> <p>TLS 의 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).</p> |
|--|

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 3 등급 또는 4 등급의 중성구 감소증이 나타났다[이상반응 참조].

급성 골수성 백혈병 환자들에 대하여, 치료를 시작하기 전 3 등급 또는 4 등급 중성구 감소증이 흔하다. 중성구 수는 이 약과 메틸화억제제를 함께 투여하는 경우 악화될 수 있다. 중성구 감소증은 투여 주기를 거둬들이며 재발할 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[용법용량 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 B 세포가 회복될 때까지 생백신을 접종해서는 안 된다.

5) 이 약을 보르테조밍과 덱사메타손 병용 요법에 추가 시 다발성골수종 환자 사망률 증가 재발성 또는 불응성 다발성골수종 환자에 대한 임상시험(M14-031(BELLINI))에서, 이 약을 보르테조밍과 덱사메타손 병용 요법에 추가 시 사망률이 증가하였고, 이러한 병용 요법에 대해 이 약의 사용이 허가되어 있지 않다. 다발성골수종 환자 치료 시 이 약을 보르테조밍과

덱사메타손 병용 요법에 추가 투여하는 것은 통제된 임상시험 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), 3 상 임상시험을 통하여 평가되었다. 임상시험 치료에 대한 세부사항은 임상시험 정보 항에 기술되어 있다.[임상시험 참고]

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

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 8 은 CLL14 에서 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 (%) | 3 등급 이상 (%) | 모든 등급 (%) | 3 등급 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 |
| ^a 다양한 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 3 등급 이상의 이상반응($\geq 2\%$ 환자)은 중성구 감소증(23%) 및 빈혈(2%)이었다.

표 9 는 CLL14 에서의 실험실수치 이상을 나타낸다.

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

| | 이 약 + 오비누투주맙 (N=212) | | 클로람부실 + 오비누투주맙 (N=214) | |
|---|-------------------------|------------------|---------------------------|------------------|
| | 모든 등급 (%) | 3 또는 4 등급 (%) | 모든 등급 (%) | 3 또는 4 등급 (%) |
| 실험실수치 이상^a | | | | |
| 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 |
| ^a 새로 또는 악화되었거나, 알려지지 않은 기저상태보다 악화된 실험실수치 이상 포함 | | | | |

이 약과 오비누투주맙을 병용 투여한 환자에서 2% 이상 보고된 4 등급 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, 3 상 임상시험을 통하여 평가되었다. 시험 중 투여에 대한 세부사항은 임상시험 항에 나타내었다 [임상시험 참고]. 자료 분석 시, 벤다무스틴과 리툭시맙 병용 투여군에서의 노출 기간에 대한 중간값은 6 개월이었고, 이 약과 리툭시맙 병용 투여군에서의 노출 기간 중간값은 22 개월이었다.

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 10 은 MURANO 에서 보고된 약물이상반응을 제시하였다.

표 10. 벤다무스틴 + 리툭시맙 투여군과 비교하여 이 약 + 리툭시맙 투여군에서 모든 등급에서의 발생률 10% 이상이고 5% 이상 더 보고되거나, 3 등급 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 | 62 | 50 | 44 |

| | | | | |
|-----------------------------|---------------|---|----|---|
| | (매우 흔함) | | | |
| 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 |
| ^a 다양한 이상반응을 통합함. | | | | |

MURANO 의 이 약과 리툽시맙 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 리톡시맙 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

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

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

| | 이 약+리톡시맙 (N=194) | | 벤다무스틴+리톡시맙 (N=188) | |
|-------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|
| 실험실수치 이상 | 모든 등급 ^a (%) | 3 등급 또는 4 등급 (%) | 모든 등급 ^a (%) | 3 등급 또는 4 등급 (%) |
| 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 | 35 | 1 | 20 | 1 |

| | | | | |
|---|----|---|----|---|
| 상승 | | | | |
| 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 4 등급 실험실수치 이상은 중성구감소(31%), 림프구감소(16%), 백혈구감소(6%), 혈소판감소(6%), 고요산혈증(4%), 저칼슘혈증(2%), 저혈당증(2%), 고마그네슘혈증(2%)이었다.

MURANO 에서 이 약과 리툭시맙 병용투여 환자에 대한 장기 안전성 결과(노출 중앙값 48.1 개월, 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 제 2 상 임상시험(M13-982[자료마감일 2016 년 6 월 10 일] 및 M14-032[자료마감일 2017 년 1 월 31 일]) 및 한 건의 제 1 상 임상시험(M12-175[자료마감일 2016 년 6 월 10 일])에서 치료 받은 352 명의 환자에 대한 통합 데이터에 근거한다. 이들 임상시험에는 17p 결실이 있거나(n=212) B 세포 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 1 일 1 회 이 약 400mg 을 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 12 에는 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 3 등급 이상 이상반응

| 신체 계통별 이상반응 | 빈도 (모든 등급) N = 352 | 모든 등급(%) N=352 | 3 등급 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%, 3 등급 이상 3%)이었다.

(b 다양한 이상반응을 통합함.)

실험실수치 이상

이 약 투여 시 기저상태 보다 악화되거나 새로 보고된 실험실수치 이상은 표 13 과 같다.

표 13. 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 4 등급)

| | | |
|----------------|--|---|
| 실험실수치이상 | 모든 등급 (%)^a N=352 | 3 등급 또는 4 등급 (%) 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 7.6 개월(범위: <0.1 ~ 30.7 개월), 위약과 아자시티딘 병용군에서는 4.3 개월(범위: 0.1 ~ 24.0 개월)이었다. 아자시티딘 주기 수의 중앙값은 이 약과 아자시티딘 병용군에서는 7.0 이었고(범위: 1.0 ~ 30.0), 위약과 아자시티딘 병용군에서는 4.5 였다(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/uL 으로 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 30 일 및 60 일 관찰된 사망률은 각각 7%(21/283) 및 15%(43/283)이었다.

표 14 는 VIALE-A 에서 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(3 등급 이상) 더 보고된 흔한($\geq 10\%$) 이상반응

| 신체 계통별 이상반응 | 모든 등급 빈도 | 이 약 + 아자시티딘 (N = 283) | | 위약 + 아자시티딘 (N = 144) | |
|-------------------------|----------|--------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| | | 모든 등급 (%) | 3 등급 이상(%) | 모든 등급 (%) | 3 등급 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 헤모글로빈 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%), 영양 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, 헤모필루스 폐렴, 폐렴 구균 폐렴, 호흡기 세포 융합 바이러스 폐렴, 폐 진균증, 폐 노카르디아증, 결핵.

표 15 는 VIALE-A 에서의 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(3 등급 또는 4 등급) 더 발생한, 새로 또는 악화된 실험실수치 이상 ($\geq 10\%$)

| | 이 약 + 아자시티딘 | | 위약 + 아자시티딘 | |
|-----------------|--------------|------------------|--------------|------------------|
| | 모든 등급 (%) | 3 또는 4 등급 (%) | 모든 등급 (%) | 3 또는 4 등급 (%) |
| 실험실수치 이상 | | | | |
| 혈액학적 | | | | |
| 중성구 감소 | 98 | 98 | 88 | 81 |
| 혈소판 감소 | 94 | 88 | 94 | 80 |
| 림프구 감소 | 91 | 71 | 72 | 39 |
| 헤모글로빈 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 125~283 로 다양했음. | | | | |

M14-358

이 약과 아자시티딘(N=67) 또는 데시타빈(N=13) 병용 요법의 안전성은 새로 AML 을 진단받은 환자를 대상으로 한, 비무작위 배정 시험인 M14-358 에서 평가되었다. 베이스라인에서, 환자들은 만 75 세 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, $CL_{cr} < 45 \text{ mL/분}$, 또는 기타 동반질환 [임상시험 정보 항 참조]. 환자들은 용량 증량 단계 완료 후 이 약 400mg 을 경구로 1 일 1 회 받으며, 아자시티딘 (각 28 일 주기의 1-7 일차에 정맥 또는 피하로 75 mg/m^2) 또는 데시타빈(각 28 일 주기의 1-5 일차에 정맥으로 20 mg/m^2)을 병용 투여 받았다.

아자시티딘

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

데시타빈

데시타빈과 병용하여 투여한 이 약 노출 기간의 중앙값은 8.4 개월이었다 (범위: 0.5 ~ 39 개월). 중대한 이상반응은 데시타빈과 병용하는 이 약을 받은 환자의 85%에서 보고되었으며, 가장 자주($\geq 10\%$) 보고된 것은 패혈증(진균성 제외; 46%), 발열성 중성구 감소증(38%), 폐렴(31%)이었다. 1 건(8%)의 치명적인 균혈증 이상반응은 치료 시작 후 30 일 이내에 발생하였다.

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

이상반응으로 인해 이 약의 투여를 일시 중단한 환자는 69%였다. 투여 일시 중단을 초래한 가장 흔한($\geq 10\%$) 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($\geq 5\%$) 이상반응은 중성구 감소증(15%)이었다.

가장 흔한($\geq 30\%$) 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($\geq 30\%$) 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 TLS 는 알려진 중요한 위험이다.

만성 림프구성 백혈병

단독요법 임상시험 (M13-982 와 M14-032)

초기 제 1 상 용량 탐색 임상시험에서는 용량 증량 기간(2-3 주)이 더 짧았고 시작 용량이 더 높았는데, 해당 임상시험에서의 TLS 발생률은, 치명적인 사례 2 건과 급성 신부전 3 건(1 건은 투석 필요)을 포함하여 13%(10/77, 실험실 검사 수치상 TLS 5 건, 임상적 TLS 5 건)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 $\text{ALC} \geq 25 \times 10^9/\text{L}$ 이면서 측정 가능한 림프절 크기 $\geq 5\text{cm}$ 인 환자들은, 용량 증량 기간 중 20mg 과 50mg 을 투여하는 첫 날 동안 집중적 수분 공급과 모니터링을 할 수 있도록 입원시켰다.

168 명의 만성 림프구성 백혈병 환자를 대상으로 1 일 용량 20mg 으로 시작하여 5 주에 걸쳐 1 일 용량 400mg 까지 증량한 M13-982 임상시험과 M14-032 임상시험에서 TLS 비율은 2%였다. 모든 사례는 실험실 검사 수치상 TLS(24 시간 이내에 다음 기준 중 2 가지 이상을 만족하는 실험실 검사 수치 이상: 칼륨 $> 6\text{mmol/L}$, 요산 $> 476\mu\text{mol/L}$, 칼슘 $< 1.75\text{mmol/L}$, 또는

인산 > 1.5mmol/L)이었거나, 림프절 크기가 5cm 이상 및/또는 $ALC \geq 25 \times 10^9/L$ 인 환자에서 TLS 사례로 보고된 경우였다. 모든 사례는 5 일 이내에 해결되었다. 이들 환자에서 급성 신부전, 심장 부정맥, 돌연사 및/또는 발작과 같은 임상 결과가 일어난 TLS 는 관찰되지 않았다. 모든 환자의 CrCl 은 50mL/min 이상이었다. TLS 와 관련된 실험실수치 이상은 고칼륨혈증(모든 등급 17%, 3 등급 이상 1%), 고인산혈증(모든 등급 14%, 3 등급 이상 2%), 저칼슘혈증(모든 등급 16%, 3 등급 이상 2%), 고요산혈증(모든 등급 10%, 3 등급 이상 <1%)이었다.

MURANO

공개, 무작위배정, 3 상 임상시험(MURANO)에서, 이 약과 리툭시맙 병용 치료한 환자에서의 TLS 발생률은 3%(6/194) 이었다. 389 명중 77 명의 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 TLS 는 2 일 이내로 해결되었다. 6 명의 환자 모두 용량 증량을 완료하였으며, 이 약의 일일 권장 투여량인 400mg 에 도달하였다. 현재의 5 주간의 용량 증량 일정과 TLS 예방 및 용법용량에 설명된 모니터링 조치[용법용량 참조]를 따르는 환자에서 임상적인 TLS 가 관찰되지 않았다. TLS 와 관련된 3 등급 이상의 실험실수치 이상은 고칼륨혈증 1%, 고인산혈증 1%, 고요산혈증 1% 이었다.

CLL14

개방표지, 무작위 배정, 3 상 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 2 건 있었다.

급성 골수성 백혈병

VIALE-A

이 약과 아자시티딘을 병용한 무작위 배정, 3 상 임상시험(VIALE-A)에서의 TLS 발생률은 1.1%(3/283, 임상적 TLS 1 건)였다. 이 연구들은 이 약을 시작하기 전에 백혈구 수를 $25 \times 10^9/L$ 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 리톡시맙 병용투여군의 61%의 환자에서 중성구 감소증(모든 등급)이 보고되었다. 이 약 및 리톡시맙으로 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 중성구 감소증은 26%의 환자에서 보고되었다. 3 또는 4 등급의 중성구 감소증 기간의 중간값은 8 일 (범위: 1-712 일) 이었다. 발열성 중성구 감소증, 3 등급 이상 및 중대한 감염을 포함한 중성구 감소증의 임상적인 합병증은 벤다무스틴 및 리톡시맙 치료군에서 보고된 비율과 비교하였을 때, 이 약 및 리톡시맙으로 치료한 환자군에서 더 낮은 비율로 나타났다; 발열성 중성구 감소증: 4 % vs 10 %, 3 등급 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. 3 등급 중성구 감소증이 발생한 환자는 25%였으며, 4 등급 중성구 감소증은 28%의 환자에서 보고되었다. 3 또는 4 등급 중성구 감소증의 지속기간 중간값은 22 일이었다 (범위: 2 ~ 363 일). 다음의 중성구 감소증 합병증은 이 약+오비누투주맙 군과 오비누투주맙+클로람부실 군에서 각각 보고되었다: 발열성 중성구 감소증 6% vs. 4%, 3 등급 이상 감염 19% vs. 16%, 중대한 감염 19% vs. 14%. 이 약+오비누투주맙 군에서 치료기간 및 치료 후 기간 동안 각각 1.9%에서 치명적인 감염이 보고되었다.

급성 골수성 백혈병

VIALE-A

VIALE-A 시험에서, 3 등급 이상의 중성구 감소증은 환자의 45%에서 보고되었다. 이 약+아자시티딘군-대-위약+아자시티딘 군에서 각각 다음과 같이 보고되었다: 발열성 중성구 감소증 42% vs. 19%, 3 등급 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%(3 등급 또는 4 등급)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 TLS 를 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 100mg 을 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 병용투여해서는 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 7 에 따라 투여한다. 독성의 징후가 있는지 환자를 보다 더 면밀하게 모니터링 한다.

CYP3A 저해제 중단 후 2-3 일 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, 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 1 일 1 회 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, 세인트존스워드) 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 1 일 1 회 4 일 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 항정상상태(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 100mg 과 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 6 시간 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 용량에서의 인체 AUC 노출의 약 1.2 배) 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 0.2 배). 마우스 또는 토끼 모두에서 초기형성은 관찰되지 않았다. 또한 마우스 배아-태아 발달 시험에서, M27 을 최대 투여가능 용량인 250mg/kg/day 로 투여한 결과 착상 후 소실 및 재흡수 증가가 나타났다. M27 을 250mg/kg/day 로 투여 시 모체 노출은 사람에서 이 약 400 mg/day 로 투여했을 때의 인체 M27 AUC 노출의 약 9 배였다.

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 30 일 이상 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

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

어린 동물시험에서, 생후 7-60 일 된 마우스에 이 약 10, 30 또는 100mg/kg/day 을 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/day 에서 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 3 편의 공개 임상시험에서 만성 림프구성 백혈병 환자에서 안전성이 평가된 352 명 중 만 65 세 이상은 57%(201/352 명)가 포함되었으며, 이 약과 리툭시맙과의 병용요법에 대한 만성 림프구성 백혈병 환자 대상 3 상 임상시험에서 만 65 세 이상은 50%(97/194 명)이 포함되었다. 이 약과 오비누투주맙과의 병용요법에 대한 만성 림프구성 백혈병 환자 대상 3 상 임상시험에서, 만 65 세 이상은 83%(180/216 명)이 포함되었다. 이 약의 단독 투여 연구 및 병용 투여 연구에서 만 65 세 미만의 환자 및 만 65 세 이상의 환자 사이에 안전성 혹은 유효성에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

급성 골수성 백혈병

VIALE-A 임상시험에서 이 약과 아자시티딘을 병용한 283 명 환자 중, 96%가 만 65 세 이상, 60%가 만 75 세 이상이었다. M14-358 연구에서 이 약과 데시타빈을 병용한 13 명 환자 중, 100%가 만 65 세 이상, 62%가 만 75 세 이상이었다. AML 환자를 대상으로 한 이 약의 임상 연구에는 만 65 세 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]. 6 명의 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(CrCl <30 mL/min)나 투석 중인 환자에 대한 권장 용량은 결정되지 않았다.

신장 기능이 감소된 환자(CrCl <80 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 면밀한 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 단백질결합이 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 B 세포 림프종(B-cell lymphoma, BCL)-2 의 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-2 의 BH3-결합 홈에 직접 결합하여 BIM 과 같은 BH3 모티프 함유 전세포사멸 단백질을 대체하고, 이는 미토콘드리아 외막투과(mitochondrial membrane permeabilization, MOMP), 카스파제 활성화 및 예정세포사를 개시한다. 비임상시험들에서 이 약은 BCL-2 가 과발현된 종양세포에서 세포 독성을 보였다.

② 약리학

심장 전기 생리학

이 약의 최대 1200mg 1 일 1 회 다회 투여가 QTc 간격에 미치는 영향이 만성 림프구성 백혈병(Chronic Lymphocytic leukemia, CLL) 또는 비호지킨림프종(Non-Hodgkin Lymphoma, NHL) 치료 이력이 있는 176 명의 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 5-8 시간 후에 도달하였다. 이 약의 항정상상태(steady state)에서의 AUC 는 150-800mg 용량 범위에서 비례하여 증가하였다. 저지방 식사 조건에서, 400mg 1 일 1 회 투여 시 이 약의 평균(\pm 표준편차) 항정상상태에서의 C_{max} 는 $2.1 \pm 1.1\mu\text{g/mL}$ 이며 AUC_{24} 는 $32.8 \pm 16.9\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 이었다.

식이영향

저지방 식사와 함께 투여 시 공복 상태에 비해 이 약의 노출은 약 3.4 배 증가하였고 고지방식사 시에는 5.1 ~ 5.3 배 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 <0.01 로 인체 혈장 단백질에 강하게 결합한다. 평균 혈액-대-혈장 비율은 0.57 이었다. 환자들에서 이 약의 겔보기 분포 용적에 대한 모집단 추정치($V_{d_{ss}}/F$)는 256 ~ 321 L 이었다.

대사

체외(in vitro) 시험에서 이 약은 주로 CYP3A4 에 의해 대사되는 것으로 나타났다. M27 이 혈장에서의 주 대사 산물로 확인되었으며, 이는 in vitro 에서 이 약에 비해 BCL-2 에 대한 저해 활성이 최소 58 배 더 낮았다.

소실

이 약의 최종 소실 반감기의 모집단 추정치는 약 26 시간이었다. 방사성 동위원소로 표지된 [^{14}C] 이 약 200mg 을 건강한 시험 대상자에게 단회 경구 투여했을 때, 99.9% 이상이 대변에서 회수되었으며 0.1% 미만은 9 일 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 18 세 미만의 환자를 대상으로는 평가되지 않았다[소아에 대한 투여 참조].

신장장애

경증 신장장애($\text{CrCl} \geq 60$ 및 < 90 mL/min) 시험 대상자 321 명, 중등증 신장장애($\text{CrCl} \geq 30$ 및 < 60 mL/min) 219 명, 중증 신장장애($\text{CrCl} \geq 15$ mL/min 및 < 30 mL/min) 6 명, 정상 신기능($\text{CrCl} \geq 90$ mL/min) 시험 대상자 224 명을 포함한 모집단 약동학 분석에 따르면, 경증, 중등증 또는 중증 신장장애가 있는 시험 대상자의 이 약 노출은 정상 신기능 시험 대상자에서의 노출과 유사한 수준이었다. 이 약의 약동학은 $\text{CrCl} < 15$ mL/min 이거나 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 ULN 의 1.0 에서 1.5 배 초과로, 중등증 간장애는 총 빌리루빈 ULN 의 1.5 에서 3.0 배 초과로, 중증 간장애는 총 빌리루빈 ULN 의 3.0 배 초과로 정의하였다. 이 약의 약동학은 중증 간장애가 있는 환자에서는 연구되지 않았다. [신장애 및 간장애 환자에 대한 투여 참조]. 간장애 연구에서 경증 (Child-Pugh A) 또는 중등증(Child-Pugh B) 간장애가 있는 시험대상자에서는 이 약의 C_{max} 및 AUC 는 정상적인 간기능을 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 11 명의 환자를 대상으로 강력한 CYP3A, P-gp 및 BCRP 저해제인 케토코나졸을 1 일 1 회 400mg 으로 7 일간 병용 투여 시, 이 약 C_{max} 가 130%, AUC_{∞} 는 540% 증가하였다.

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

급성 림프구성 백혈병을 새로 진단 받은 환자 12 명에 7 일간 이 약 50 mg 및 100 mg 를 강력한 CYP3A 및 P-gp 저해제인 포사코나졸 300 mg 와 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

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

OATP1B1/1B3 및 P-gp 저해제

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

아지트로마이신

12 명의 건강한 시험 대상자를 대상으로 첫 날 아지트로마이신 500mg 을 투여한 이후 250mg 용량으로 4 일간 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

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

디곡신

10 명의 건강한 시험 대상자를 대상으로 실시된 약물-약물 상호작용 임상시험에서, P-gp 기질인 0.5mg 의 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 CYP3A4 의 저해제 또는 유도제가 아님을 보였다. 이 약은 체외(In vitro)에서 CYP2C8, CYP2C9, 또는 UGT1A1 의 약한 저해제이다. 이 약은 UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7 의 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 MATE2K 를 저해할 것으로 예상되지 않는다.

3) 임상시험 정보

① 만성 림프구성 백혈병

CLL14

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 3 상 임상시험이었다. 이 시험은 환자의 TLS 발생 위험을 평가하여 그에 따라 오비누투주맙을 투여하기 전에 예방 처치를 진행하였다. 모든 환자는 1 주기 1 일차에 오비누투주맙 1000 mg 를 투여 받았으며 (첫 용량을 1 일차 100 mg, 2 일차 900 mg 로 나누어 투여할 수 있었음), 1 주기 8 일차와 15 일차에 그리고 총 6 주기의 나머지 주기 동안 1 일차에 각각 1000 mg 을 투여 받았다. 1 주기 22 일차에 이 약 + 오비누투주맙 군의 환자는 이 약의 5 주 증량 일정을 개시하였다 [용량·용법 참조]. 2 주기 28 일차에 증량을 완료한 후, 환자들은 3 주기 1 일차부터 12 주기 마지막 날까지 이 약 400 mg 를 1 일 1 회 투여받았다. 오비누투주맙 + 클로람부실 군으로 무작위 배정된 환자들은 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생하지 않는 한, 1 주기부터 12 주기까지 1 일차와 15 일차에 클로람부실을 0.5 mg/kg 으로 경구 투여 받았다. 각 주기는 28 일로 구성되었다. 12 주기의 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. CLL14 에서의 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/L 이었다. 1 주기 15 일차에 이 중간값 수치가, 이 약 + 오비누투주맙 군에서는 1.27×10^9 cells/L (범위: $0.2 \sim 83.7 \times 10^9$ cells/L)로 감소한 것 대비, 오비누투주맙 + 클로람부실 군에서는 1.03×10^9 cells/L (범위: $0.2 \sim 43.4 \times 10^9$ cells/L)로 감소했다.

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

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

CLL14 의 유효성 결과는 표 17 에 나와 있다. PFS 의 Kaplan-Meier 곡선은 그림 1 에 나와있다.

표 17. CLL14 에서의 유효성 결과 ^a

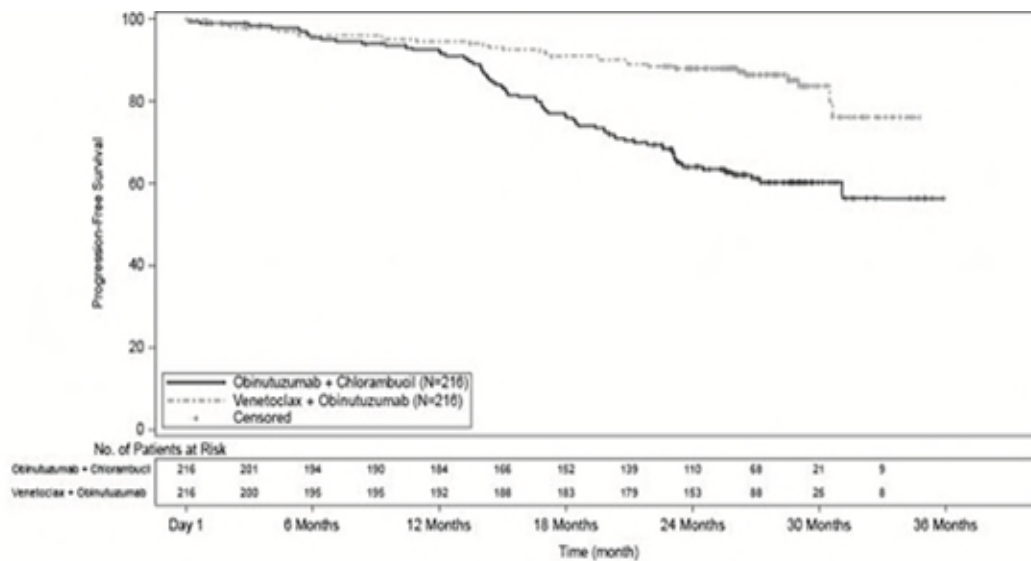
| | 이 약 + 오비누투주맙 (N = 216) | 오비누투주맙 + 클로람부실 (N = 216) |
|-----------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 무진행 생존, 연구자-평가 | | |
| 사례 수 (%) | 30 (13.9) | 77 (36) |
| 중간값, 개월 | 도달하지 않음 | 도달하지 않음 |
| HR (95% CI) | 0.35 (0.23, 0.53) | |
| p-값 | <0.0001 | |

| | | |
|--------------------------|--------------------|--------------------|
| 12 개월 추정치, % (95% CI) | 94.6 (91.5, 97.7) | 92.1 (88.4, 95.8) |
| 24 개월 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 | |
| 12 개월 추정치, % (95% CI) | 94.6 (91.5, 97.7) | 91.2 (87.3, 95.1) |
| 24 개월 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 2018 년 8 월 17 일)

그림 1. CLL14 에서의 연구자-평가 무진행 생존(PFS)에 대한 Kaplan-Meier 곡선 (ITT 군) (자료마감일 2018 년 8 월 17 일)



미세잔존질환(MRD)은 대립유전자 특이 올리고뉴클레오티드 종합효소 연쇄 반응(ASO-PCR)으로 평가되었다. 음성 상태에 대한 기준치는 검체에서 백혈구 10⁴ 개 당 CLL 세포 1 개 미만이었다. 관해 여부와 무관한 MRD 음성률 및 CR/CRi 에 도달한 환자에서의 MRD 음성률은 표 18 에 나와 있다.

표 18. CLL14 에서의 치료 종료 3 개월 경과 후 미세잔존질환 음성률

| | 이 약 + 오비누투주맙 (N = 216) | 오비누투주맙 + 클로람부실 (N = 216) |
|----------------|------------------------------|--------------------------------|
| 말초 혈액 | | |
| MRD 음성률, n (%) | 163 (76) | 76 (35) |
| [95% CI] | [69.17, 81.05] | [28.83, 41.95] |

| | | |
|---------------------------------|----------------|----------------|
| p-값 | <0.0001 | |
| CR/CRi 에 도달한 환자의 MRD 음성률, 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/CRi 에 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 12 개월 후 평가에서 말초 혈액 내 MRD 음성률은 이 약+오비누투주맙 군이 58%(126/216 명), 오비누투주맙+클로람부실 군이 9%(20/216 명)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-C30 에 따라 치료 중 및 추적관찰 중 모두 베이스라인 대비 신체기능, 역할기능, 전체 건강 상태/삶의 질이 악화된 사례가 없었고, MDASI-CLL 에 따른 징후 부담 및 방해가 증가한 사례가 없었다. HRQoL 는 징후 부담 증가 또는 어떤 삶의 질 영역에서나 악화되지 않고 두 투여군 모두에서 유지되었다.

MURANO

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

이 약 및 리툽시맙 투여 환자군은 5 주의 용량 증량 일정을 완료하고[용량용법 참조], 질병의 진행이나 수용할 수 없는 독성이 없는 상태에서 리툽시맙 주기 1 의 1 일차 (Day 1)부터 매일 2 년간 이 약 400mg 를 투여 받았다. 리툽시맙은 이 약 5 주 용량 증량 후 주기 1 의 1 일에 375 mg/m² 로 투여 시작되었으며, 주기 2-6 동안 각 주기 1 일에서는 500 mg/m² 로 투여되었다. 각 주기는 28 일이었다. 벤다무스틴 및 리툽시맙 투여군에 무작위 배정된 환자들은 6 주기 동안 1 일째와 2 일째에 벤다무스틴 70 mg/m² 을 투여 받았고 또한 위에 설명된 용량 및 일정대로 리툽시맙을 투여 받았다.

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

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

표 19. MURANO 에서의 인구통계 및 베이스라인 특성

| 특성 | 이 약 + 리툽시맙 (N = 194) | 벤다무스틴 + 리툽시맙 (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 $\geq 25 \times 10^9/L$ | 66.5 | 68.7 |
| 하나 이상의 결절 ≥ 5 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 항 CD20 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, 리툽시맙 | | |

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

MURANO 의 유효성 결과는 아래 표 20 에 제시되었다. PFS 에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 그림 2 에 나타내었다.

표 20. MURANO 유효성 결과(IRC 에 의한 평가)^a

| | 이 약 + 리툽시맙 (N = 194) | 벤다무스틴 + 리툽시맙 (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 | | |

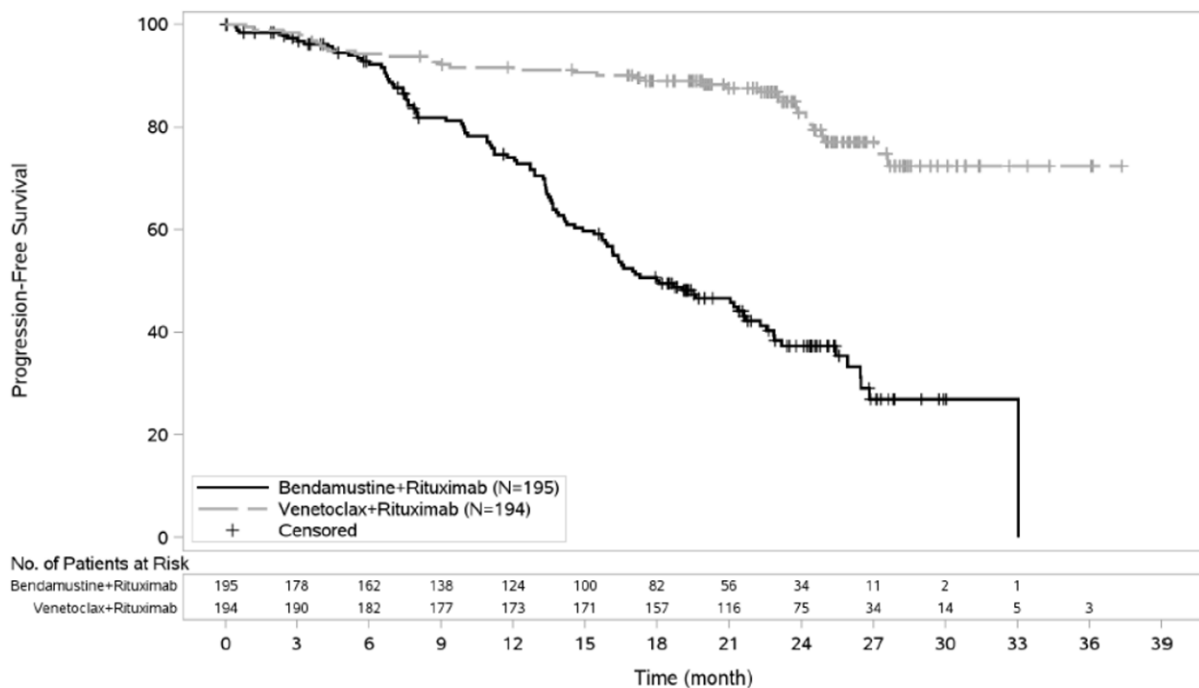
| | | |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| ORR, n (%) (95% CI) | 179 (92.3) (87.6, 95.6) | 141 (72.3) (65.5, 78.5) |
| CR+CRi, n (%) | 16 (8.2) | 7 (3.6) |
| nPR, n (%) | 3 (1.5) | 1 (0.5) |
| PR, n (%) | 160 (82.5) | 133 (68.2) |

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 2017 년 5 월 8 일)

b 층화 로그-순위 시험

그림 2. MURANO 에서의 IRC-평가 무진행 생존(PFS)에 대한 Kaplan-Meier Curve (ITT 군)(자료마감일 2017 년 5 월 8 일)



병용요법 종료시점인 9 개월 반응 평가(리툽시맙 마지막 투여 후 3 개월)에서 말초 혈액에서의 미세잔존질환(MRD) 음성률(대립유전자 특이적 올리고뉴클레오티드 중합효소 연쇄반응(ASO-PCR) 및 유동 세포 계측법 사용, 음성 상태 상한은 10⁴ 개의 백혈구 당 하나의 CLL 세포)은 이

약 및 리톡시맙 투여군에서 62.4 %(121/194) 였고, 벤다무스틴 및 리톡시맙 투여군에서 13.3 %(26/195) 이었다.

48 개월 추적 조사 결과

48 개월의 종합적 추적 조사 결과(자료 마감일: 2019 년 5 월 8 일)(추적 관찰기간 중앙값 47.9 개월, 범위 0-60.1 개월), 연구자-평가 무진행 생존(PFS) 사건 수는 이 약 및 리톡시맙 병용군에서 78 건(40.2%), 벤다무스틴 및 리톡시맙 병용군에서 160 건(82.1%)였다. 연구자-평가 무진행 생존(PFS) 중앙값은 이 약 및 리톡시맙 병용군에서 52.3 개월(95% CI: 47.9, 평가 불가), 벤다무스틴 및 리톡시맙 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 1 일 1 회 400mg 을 투여 받았다. 환자들은 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약 400mg 을 지속해서 투여 받았다. 자료 분석 당시(자료마감일 2017 년 7 월 26 일), 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 8 주, 24 주, 이후 매 12 주마다 주 코호트 64 명의 환자를 대상으로 시행되었으며, 확대 코호트에 등록된 환자들의 질병 평가는 12 주와 36 주에 수행되었다.

총 127 명의 환자가 임상시험에 등록되었으며, 주 코호트에는 64 명의 환자(이전 이브루티닙 치료 43 명, 이전 이델라리시브 치료 21 명)가, 확대 코호트에는 63 명의 환자(이전 이브루티닙 치료 48 명, 이전 이델라리시브 치료 15 명)가 포함되었다. 연령 중간값은 66 세였으며(범위: 28-85 세), 70%는 남성이었고 92%는 백인이었다. 진단 후 기간 중간값은 8.3 년이었다(범위: 0.3-18.5 년, N=96). 이전 항-CLL 치료 수의 중간값은 4(범위: 1-15 치료 수)였다. 베이스라인에서, 41%의 환자가 5cm 이상의 결절을 한 개 이상 가지고 있었으며, 31%의 환자에서 ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ 로 나타났다.

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

표 21. M14-032 임상시험에서의 유효성 결과

| | IRC 평가 N=127 | 연구자 평가 N=127 |
|---|---------------------------|---------------------------|
| 자료 마감일 | 2017 년 7 월 26 일 | 2017 년 7 월 26 일 |
| 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: 0-11.6 개월). 총 127 명 환자 중 IRC 에 의해 CR 또는 CRi 로 평가된 환자는 1 명이었으며 이 환자는 말초혈액에서 MRD 음성이었다.

M13-982

M13-982 시험은 17p 결실이 있으며 CLL 치료 이력이 있는 107 명의 환자를 대상으로 진행한 다기관, 단일군 개방표지 임상시험이었다. 시험대상자 중, 65.4%는 남성이었으며, 97.2%는 백인이었다. 연령 중간값은 67 세(범위: 37-85 세)였으며, 진단 후 기간의 중간값은 6.8 년(범위:

0.1-32 년; N=106)이었다. 이전 항-CLL 치료 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 2 이었다.

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

일차 유효성 평가 변수는 전체 반응률(overall response rate, ORR)이었으며 IRC 에서 IWCLL 최신 NCI-WG 가이드라인(2008)을 이용하여 평가하였다. 유효성 결과는 표 22 에 제시되었다. 2015 년 4 월 30 일 자료 마감일에서의 107 명에 대한 유효성 자료가 제시되었다. 안전성 확대 코호트에 51 명의 추가 환자들이 등록되었으며 이후 데이터 마감일 2016 년 6 월 10 일 연구자-평가 유효성 결과가 158 명에 대하여 제시되었다. 158 명 환자의 치료 기간 중간값은 17 개월이었다(범위: 0-34 개월).

표 22. M13-982 임상시험에서의 유효성 결과

| | IRC 평가 (N=107) ^a | 연구자 평가 (N=158) ^a |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 데이터 마감일 | 2015 년 4 월 30 일 | 2016 년 6 월 10 일 |
| 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 1 명은 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 IRC 에 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 1 개 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 400mg 을 투여 받은 57 명의 환자를 대상으로 IRC 에 의해 평가되었다(자료마감일 2015 년 2 월 10 일). 이들 57 명의 환자 중, 75.4%는 남성이었으며 91.2%는 백인이었다. 연령 중간값은 66 세였으며(범위: 42-84 세), 진단 이후 시간의 중간값은 9 년이었다(범위: 1.1-27.3 년). 이전 항-CLL 치료 수의 중간값은 3 이었다(범위: 1-11 치료 수). 베이스라인에서, 66.7%의 환자가 5cm 이상의 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 1 이었다(2 명 환자에서 ECOG 결측 발생).

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

전체 반응률은 IRC 와 연구자가 IWCLL 최신 NCI-WG 가이드라인 (2008)을 이용하여 평가되었다. 유효성 결과는 표 23 에 제시되었다.

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

표 23. M12-175 임상시험의 유효성 결과

| | IRC 평가 N=57 | 연구자 평가 N=67 |
|---|---------------------------|---------------------------|
| 자료 마감일 | 2015 년 2 월 10 일 | 2016 년 6 월 10 일 |
| 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-A 는 급성 골수성 백혈병(AML)을 새로 진단받고 집중 화학요법에 적합하지 않은 환자에서 이 약과 아자시티딘 병용 요법의 유효성과 안전성을 위약과 아자시타딘 병용 요법에 비교하여 평가한, 무작위 배정(2:1), 이중 눈가림, 위약 대조 3 상 시험이었다. 베이스라인에서 환자들은 만 75 세 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 400mg 까지 증량하는 3 일간의 용량 증량 일정을 치료 첫 주기 동안 완료하며[용법 용량 항 참조], 1-28 일에 1 주기 1 일차부터 시작하여, 각 28 일 주기의 1-7 일에 아자시티딘 75mg/m²을 정맥 내 또는 피하 내로 투여하면서 이 약 400mg 을 1 일 1 회 경구 투여 받았다. 용량 증량 기간 동안, 환자들은 TLS 예방조치를 받았으며 모니터링을 위해 입원하였다. 골수 검사에서 관해(1 주기 치료 후 혈구 감소증과 함께 5% 미만의 백혈병 모세포로 정의됨)가 확인되면, 이 약 또는 위약은 최대 14 일까지 또는 ANC≥500/μL 및 혈소판 수≥50×10³/μL 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 아자시티딘에 대한 용량 감량이 수행되었다. 환자들은 질환 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 있을 때까지 치료 주기를 지속하였다.

총 431 명이 무작위 배정되었다: 286 명은 이 약+아자시티딘 군으로, 145 명은 위약+아자시티딘 군으로 배정되었다. 베이스라인 인구통계학적 및 질병 특성이 아래 표 24 에 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 | 55 | 56 |
| 2 | 40 | 41 |
| 3 | 5.6 | 3.4 |
| 골수 모세포; % | 30 | 28 |

| | | |
|---|--------------|--------------|
| <30% | 21 | 23 |
| ≥30% to <50% | 49 | 49 |
| ≥50% | | |
| 병력; % | | |
| 새로 생긴(<i>De Novo</i>) AML | 75 | 76 |
| 이차성 AML | 25 | 24 |
| 검출된 세포 유전 위험도 ^a % | | |
| 중간 | 64 | 61 |
| 나쁨 | 36 | 39 |
| 검출된 변이 분석; n/N ^b (%) | | |
| <i>IDH1</i> 또는 <i>IDH2</i> ^{c,d} | 61/245 (25) | 28/127 (22) |
| <i>IDH1</i> ^c | 23/245 (9.4) | 11/127 (8.7) |
| <i>IDH2</i> ^d | 40/245 (16) | 18/127 (14) |
| <i>FLT3</i> ^e | 29/206 (14) | 22/108 (20) |
| <i>NPM1</i> ^f | 27/163 (17) | 17/86 (20) |
| <i>TP53</i> ^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 <i>IDH1</i> assay 로 검출함. ^d Abbott RealTime <i>IDH2</i> assay 로 검출함. ^e LeukoStrat® CDx <i>FLT3</i> mutation assay 로 검출함. ^f MyAML® assay 로 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 추적조사 기간의 전체 중간값은 약 20.5 개월이었다(범위: <0.1 ~ 30.7 개월).

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

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

| 평가변수 | 이 약+아자시티딘 | 위약+아자시티딘 |
|---|----------------------|---------------------|
| 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 비의존성, 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.

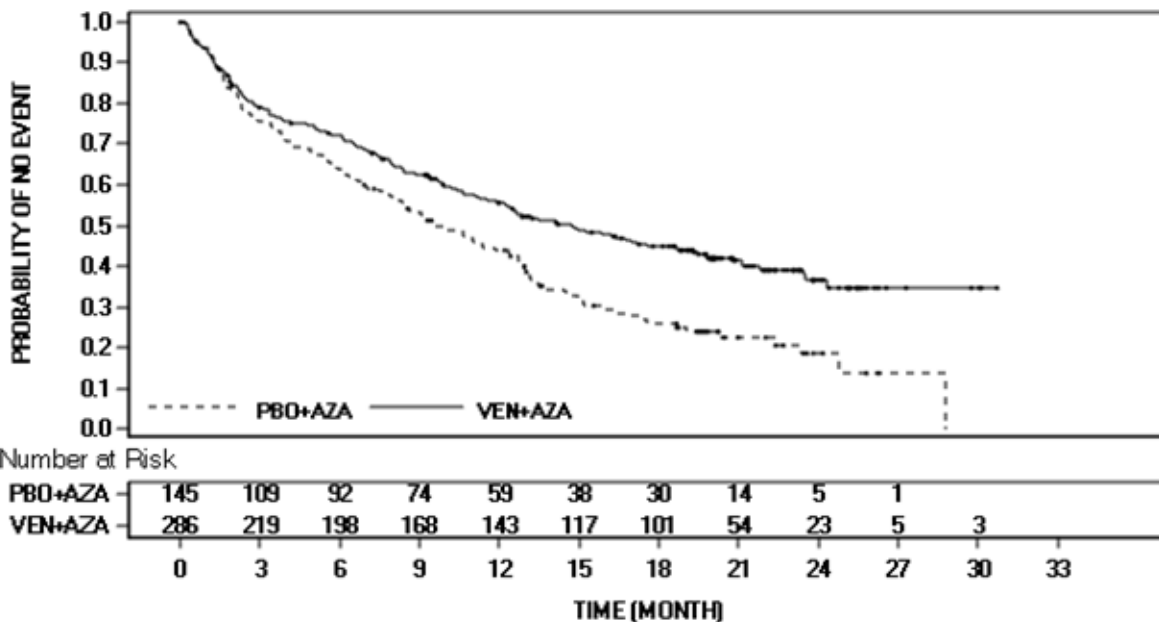
^a Kaplan-Meier 추정치.

^b 위험비 추정치(이 약+아자시티딘 vs 위약+아자시티딘)는 무작위 배정시의 세포 유전(중간, 나쁨의 위험)과 연령(18 에서 75 미만, 75 이상)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 6 개월의 추적 조사 한 첫 226 명의 환자의 계획된 중간 분석으로부터 구함.

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

그림 3: VIALE-A 에서 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier 곡선



주요 이차 유효성 평가변수는 아래 표 26 에 제시되어 있다.

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

| 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) DOR ^b 중간값 (개월) (95% CI) | 190 (66) (61, 72) 17.5 (13.6, NE) | 41 (28) (21, 36) 13.4 (5.8, 15.5) |
| 2 주기 시작 시점에서의 CR+CRh 비율, n (%) (95% CI) | 114 (40) (34, 46) | 8 (6) (2, 11) |
| p-값 ^a | <0.001 | |
| 2 주기 시작 시점에서의 CR+CRi 비율, n (%) (95% CI) | 124 (43) (38, 49) | 11 (8) (4, 13) |
| p-값 ^a | <0.001 | |
| <i>FLT3</i> 하위군 내 CR+CRh 비율, n/N (%) (95% CI) | 19/29 (66) (46, 82) | 4/22 (18) (5, 40) |

| | | |
|---|-------------------------------------|----------------------------------|
| p-값 ^c | 0.001 | |
| <i>FLT3</i> 하위군 내 CR+CRi 비율, n/N (%) (95% CI) | 21/29 (72) (53, 87) | 8/22 (36) (17, 59) |
| p-값 ^c | 0.021 | |
| <i>IDH1/2</i> 하위군 내 CR+CRh 비율, n/N (%) (95% CI) | 44/61 (72) (59, 83) | 2/28 (7) (1, 24) |
| p-값 ^c | <0.001 | |
| <i>IDH1/2</i> 하위군 내 CR+CRi 비율, n/N (%) (95% CI) | 46/61 (75) (63, 86) | 3/28 (11) (2, 28) |
| p-값 ^c | <0.001 | |
| <i>IDH1/IDH2</i> 하위군 내 전체생존 사망 수, n/N (%) 전체 생존 중간값 ^f , 개월 (95% CI) | 29/61 (48) 도달하지 않음 (12.2, NE) | 24/28 (86) 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(%) | 67 (23) | 11 (8) |
| (95% CI) | (19, 29) | (4, 13) |
| p-값 ^a | <0.001 | |
| 무사건 생존(Event-free survival, EFS) | | |
| EFS 사건 수, n (%) | 191 (67) | 122 (84) |
| EFS ^f 중간값 (개월) | 9.8 | 7.0 |
| (95% CI) | (8.4, 11.8) | (5.6, 9.5) |
| 위험비 ^d (95% CI) | 0.63 (0.50, 0.80) | |
| p-값 ^d | <0.001 | |
| <p>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.</p> <p>CR(완전 관해)은 절대 중성구 수(ANC)>1,000/μL; 혈소판>100,000/μL; 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.</p> <p>수혈 비의존성은 시험약 첫 투여 후와 시험약 최종 투여+30 일 이전, 또는 재발이나 질환 진행 이전 또는 치료 후 요법을 시작하기 전 중 빠른 기간에, 수혈이 없는 기간이 최소 56 연속일(≥56 일)의 기간으로 정의.</p> <p>CRh 는 골수 내 모세포<5%, 질환의 증거 없음, 및 말초 혈구 수의 부분 회복(혈소판>50,000/μL 및 ANC >500/μL)으로 정의.</p> | | |
| <p>^a p-값은 세포 유전(중간, 나쁨의 위험)과 연령(18 에서 75 미만, 75 이상)으로 층화 한 Cochran-</p> | | |

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 75 미만, 75 이상)으로 층화한 Cox-비례위험 모델을 토대로 함; P-값은 동일한 요인으로 층화한 로그-순위 검정을 토대로 함.

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

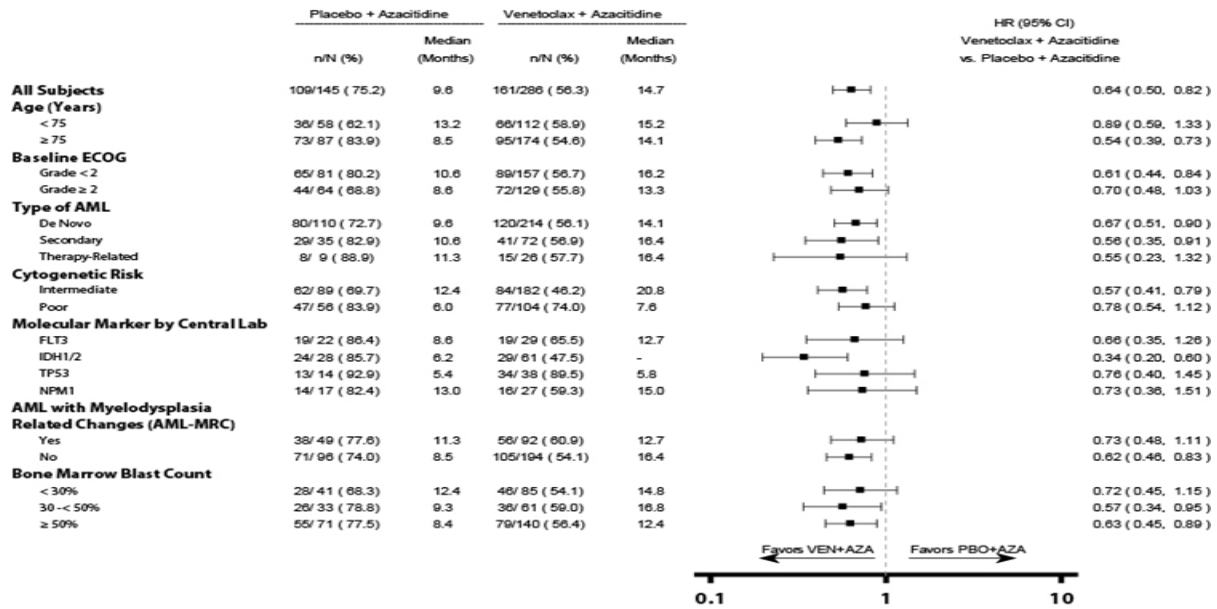
^f Kaplan-Meier 추정치.

^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



비층화된 위험비(HR)는 X 축에 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 7a 를 사용하여 평가한, 베이스라인 피로 점수의 평균 변화에서 임상적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다(5, 7, 9, 11, 13 주기에서 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 HRQoL 의 감소를 경험하지 않았다.

M14-358

M14-358 은 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 67 명과 데시타빈을 병용한 13 명은 75 세 이상이거나, 집중 화학요법을 사용할 수 없도록 하는 동반질환이 있었다.

환자들은 용량 증량 단계 완료 후 이 약 400 mg 을 경구로 1 일 1 회 받으며, 아자시티딘 (1 주기 1 일차를 시작으로 각 28 일 주기의 1-7 일차에 정맥 또는 피하로 75mg/m²) 또는 데시타빈 (각 28 일 주기의 1-5 일차에 정맥으로 20mg/m²)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(1 주기 치료 후 혈구 감소증과 함께 5% 미만의 백혈병 모세포로 정의됨)가 확인되면, 이 약은 최대 14 일까지 또는 ANC≥500/μL 및 혈소판 수≥50×10³/μL 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 ; % | | |
| <i>TP53</i> | 15 | 31 |
| <i>IDH1</i> 또는 <i>IDH2</i> | 27 | 0 |
| <i>FLT3</i> | 16 | 23 |
| <i>NPM1</i> | 19 | 15 |
| 세포 유전 위험도 ^{b,c} ; % | | |
| 중간 | 64 | 38 |
| 나쁨 | 34 | 62 |
| 베이스라인 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 |
| <p>ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.</p> <p>^a 분석용 검체가 불충분한 아자시티딘 군의 6 명과 데시타빈 군의 4 명을 포함.</p> <p>^b NCCN 위험도 분류 2014 년판에 따라 정의됨.</p> <p>^c 1 명 환자에서 유사분열이 없었음 (Fluorescence in situ Hybridization[FISH] 분석에서 양호한(favorable) 위험으로 배제).</p> <p>^d 환자들은 1 개보다 많은 동반질환이 있을 수 있음.</p> | | |

유효성 결과는 표 28 에 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 15.9 개월(범위: 0.4 ~ 40.3 개월)이었다. CR 기간의 중간값은 23.8 개월(95% CI: 15.4, -), CR+CRh 기간의 중간값은 26.5 개월(95% CI: 17.4, -)이었다.

이 약+데시타빈 군에서 추적 기간 중간값은 11.0 개월(범위: 0.7 ~ 38.8 개월)이었다. CR 기간의 중간값은 12.7 개월(95% CI: 1.4, -), CR+CRh 기간의 중간값은 12.7 개월(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 1.0 개월(범위: 0.7 ~ 8.9 개월)이었다.

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

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

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

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

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

4) 독성시험 정보

발암성, 유전독성 및 생식독성

형질전환(Tg.rasH2) 마우스에 대하여 이 약을 경구 용량 400mg/kg/day 까지 그리고 M27 을 250mg/kg/day 의 단회 용량 수준으로 투여한 6 개월 발암성 연구에서, 이 약과 M27 인체 주요 대사체는 발암성이 없었다. 노출한계(AUC)는 400 mg/day 에서의 임상적 AUC 와 비교하여, 이 약의 경우 약 2 배, M27 의 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 Ames 에서 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 AUC 노출의 각각 약 2.8 배 및 3.2 배)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(400mg 에서의 사람 AUC 노출의 0.5 에서 18 배)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 18 주에 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 체장을 포함한 다양한 조직에서 단세포 괴사를 일으켰으나, 조직 완전성이나 기관의 기능 장애에 대한 증거는 없었다; 이러한 소견은 최소 수준에서 경미한 수준을 나타냈다. 4 주간의 치료 기간 및 이어진 4 주간의 회복기간 이후, 최소한의 단세포 괴사가 일부 조직에서 남아있었으며 더 오랜 투여 기간 및 회복 기간 이후에 대한 가역성은 평가되지 않았다.

또한, 개에게 약 3 개월간 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. 홍채와 눈의 안저)에서도 관찰되지 않았다. 개에서 털 변화에 대한 가역성은 평가되지 않았다.

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

[포장단위]

벤클렉스타정 10 밀리그램: 14 정/상자(14 정/피티피*1)

벤클렉스타정 50 밀리그램: 7 정/상자(7 정/피티피*1)

벤클렉스타정 100 밀리그램: 7 정/상자(7 정/피티피*1), 14 정/상자(14 정/피티피*1),

120 정/상자(120 정/병*1)

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관

[사용기한] 제조일로부터 24 개월 (10 밀리그램, 50 밀리그램), 제조일로부터 36 개월 (100 밀리그램)

[수입·판매원] 한국애브비(주), 서울특별시 강남구 영동대로 421 삼탄빌딩 6 층

전화: (02)3429-9300, www.abbvie.co.kr

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 경로를 통하여 교환하여 드립니다.

이 설명서 작성일자 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<http://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.



부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223)

작성일자: 2021 년 01 월 08 일