의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.08.01.</td><td>접수번호</td><td>20240043516</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국다이이찌산쿄(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">다트로웨이주100mg(다토포타맙데룩스테칸)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">다토포타맙데룩스테칸</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액용동결건조분말주사제
1 바이알(603.43 밀리그램) 중 다토포타맙데룩스테칸 108 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.03.09.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- 미국 : 2025.01.17.
- 유럽 : 2025.04.04.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 전설희 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장
(기시) 강소영 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장
(RMP) 신용관 주무관, 성윤선 사무관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>윤아 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

절제 불가능한 또는 전이성인 호르몬 수용체(HR) 양성, HER2-음성(IHC 0, IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) 유방암으로, 이전에 내분비 기반 치료와 진행성 단계에서 전신 화학요법 치료를 받은 환자의 치료

○ 용법·용량

전처치 및 예방적 약물 투여 매번 이 약을 주입하기 전에, 주입 관련 반응 예방을 위해 항히스타민제와 아세트아미노펜(글루코코르티코이드 유무와 관계없이)으로 구성된 전처치 요법을 고려해야 한다. 또한, 환자가 이 약을 주입하기 전과 이후에도 필요에 따라 예방적 항구토제(덱사메타손, 5-HT3 길항제 또는 NK1 수용체 길항제 등)를 투여받도록 권장된다. 각막염 예방을 위해 보존제가 포함되지 않은 윤활 점안액을 매일 여러 번 사용하도록 환자에게 권고한다. 안과 전문의의 지시가 없는 한 콘택트렌즈 사용을 피하도록 환자에게 권고한다. 올바른 구강위생 관리를 실천하는 것 이외에, 이 약의 투여를 시작할 때와 치료를 받는 동안, 예방 및 치료를 위해 스테로이드 성분이 함유된 구강 세정제를 매일 사용하는 것이 권장된다(예: 덱사메타손 경구 용액제 0.1 mg/mL 1일 4회 또는 유사한 스테로이드 성분 함유 구강 세정제 요법). 임상적으로 필요한 경우, 국내 지침에 따라 항균제가 고려될 수 있다. 예방을 위한 스테로이드 성분 함유 구강 세정제가 없을 경우, 국내 지침에 따라 자극적이지 않은 구강 세정제(예: 비알코올성 및/또는 탄산수소염이 함유된 구강 세정제)를 사용하도록 권장된다. 주입하는 동안 입 안에 얼음 조각이나 얼음물을 물고 있는 방법이 고려될 수도 있다. **용량** 이 약의 권장 용량은 6 mg/kg(90kg 이상 환자의 경우 최대 540 mg까지)으로 매 3주마다(21일 주기) 정맥 점적 주입으로 투여하며, 질병 진행 또는 허용할 수 없는

독성이 나타날 때까지 투여한다.

첫 번째 주입: 최소 90분에 걸쳐 주입한다. 주입하는 동안과 최초 주입 후 최소 30분 동안 주입 관련 반응의 징후 또는 증상에 대해 환자를 관찰한다.

후속주입: 이전 주입에 내약성을 보인 경우, 30분에 걸쳐 주입한다. 주입하는 동안과 주입 후 최소 30분 동안 환자를 관찰한다.

용량 조절

주입 관련 반응으로 인한 용량 조절

환자에게 주입 관련 반응이 발생하는 경우, 주입속도를 늦추거나 주입을 일시 중단한다. 생명을 위협하는 주입 관련 반응이 나타난 경우 이 약을 영구 중단한다.

이상사례로 인한 용량 조절

이상사례의 관리를 위해 표 1과 표 2에 제공된 지침에 따라 투여 연기, 용량 감소 또는 치료 중단이 필요할 수 있다.

이 약의 용량을 감소한 후에는 다시 용량을 증가하지 않는다.

표 1. 이상사례로 인한 용량 감소

권장 개시 용량	6 mg/kg(90kg 이상 환자의 경우 최대 540 mg까지)
첫 번째 용량 감소	4 mg/kg(90kg 이상 환자의 경우 최대 360 mg까지)
두 번째 용량 감소	3 mg/kg(90kg 이상 환자의 경우 최대 270 mg까지)
세 번째 용량 감소	영구 투여 중단

표 2. 이상사례로 인한 용량 조절

이상사례	중증도[a]	용량 조절
간질성 폐질환(ILD)/폐염증(‘3. 이상사례’ 및 ‘4. 일반적 주의’ 참조)	무증상 간질성 폐질환/폐염증(1등급)	0등급[b]으로 회복될 때까지 투여를 연기한, 다음: • 발생일로부터 28일 이내에 회복된 경우, 용량 유지 • 발생일로부터 28일 이상 경과 후 회복된 경우, 한 단계 용량 감소(표 1 참조) • 간질성 폐질환/폐염증이 의심되는 즉시 코르티코스테로이드 치료를 고려
	증상이 있는 간질성 폐질환/폐염증(2등급 이	• 영구 투여 중단 • 간질성 폐질환/폐염증이 의심되는 즉시

	상)	코르티코스테로이드 치료를 시작
각막염(‘3. 이상사례’ 및 ‘4. 일반적 주의’ 참조)	2등급	• 1등급 이하로 회복될 때까지 투여 연기, 그 후 동일 용량으로 투여
	3등급	• 1등급 이하로 회복될 때까지 투여 연기, 그 후 한 단계 용량 감소(표 1 참조)
	4등급	• 영구 투여 중단
구내염(‘3. 이상사례’ 및 ‘4. 일반적 주의’ 참조)	2등급	• 1등급 이하로 회복될 때까지 투여 연기 • 사례가 처음 발생하였을 때 투여하던 것과 동일한 용량으로 치료 재개 • 재발한 경우, 감소된 용량으로 치료 재개를 고려(표 1 참조)
	3등급	• 1등급 이하로 회복될 때까지 투여 연기 • 감소된 용량으로 치료 재개(표 1 참조)
	4등급	• 영구 투여 중단
주입 관련 반응(‘3. 이상사례’ 참조)	1등급	• 주입 관련 반응이 의심되는 경우 이 약의 주입속도를 50% 줄이고 환자를 면밀히 모니터링함
	2등급	• 이 약 주입을 중단하고 지지 요법 약물 투여 • 증상이 호전되거나 1등급으로 개선되면 50% 속도로 주입 재개 • 이후 모든 주입은 감소된 속도로 투여
	3등급 또는 4등급	• 영구 투여 중단
기타 비혈액학적 이상반응(‘3. 이상사례’ 참조)	3등급	• 1등급 이하 또는 기준선(baseline)으로 해소될 때까지 투여 일시 중단 • 감소된 용량으로 치료 재개(표 1 참조)
	4등급	• 영구 투여 중단

[a] NCI CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver. 5.0에 따른다.

[b] 0등급은 활동성 간질성 폐질환/폐염증과 관련된 방사선학적 소견이 사라진 경우를 포함하여 간질성 폐질환/폐염증이 완전히 해결되었음을 나타낸다. 간질성 폐질환/폐염증이 회복된 후 잔존 반흔 또는 섬유증은 활동성 질병으로 간주되지 않는다.

투여 지연 또는 누락

계획된 용량의 투여가 지연되거나 누락된 경우, 다음 계획된 주기까지 기다리지 않고 가능한 한 빨리 투여해야 한다. 투여 일정은 용량 간 3주 간격이 유지될 수 있도록 조정해야 한다.

특수집단

고령자

65세 이상 환자에게 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

신장애 환자

경증 또는 중등도 신장애(크레아티닌청소율[CLcr] 30 ~ <90 mL/min) 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약의 권장 용량은 중증 신장애 환자에서 확립되지 않았다.

간장애 환자

경증 간장애(총 빌리루빈≤ULN 및 모든 수치의 AST>ULN 또는 총 빌리루빈 >1 ~ 1.5xULN 및 모든 수치의 AST) 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등도 간장애(총 빌리루빈 >1.5 ~ 3xULN 및 모든 수치의 AST) 환자에 대한 용량 조절에 대해 권고하기에 활용 가능한 데이터가 제한적이다. 중등도 간장애 환자는 이상반응 증가 가능성에 대해 주의 깊게 모니터링해야 한다. 중증 간장애(총빌리루빈 >3xULN 및 모든 수치의 AST) 환자에게는 이 약의 권장 용량이 확립되지 않았다.

투여방법

이 약은 정맥용으로 사용된다. 이 약은 의료 전문가가 재구성하고 희석하여 정맥 점적 주입(Intravenous infusion)으로 투여해야 한다. 이 약은 급속 정맥 주입(Intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다.

투여 전 이 약의 재구성 및 희석 방법은 '10. 적용상의 주의사항'을 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것('4. 일반적 주의' 참조)

1) 간질성 폐질환/폐염증이 있는 환자

2) 각막염이 있는 환자

3) 구내염이 있는 환자

4) 배아-태아 독성의 가능성이 있는 환자

3. 이상사례

‘4. 일반적 주의’에 기술된 통합 안전성 집단은 TROPION-Breast01(NCT05104866) 및 TROPION-PanTumor01(NCT03401385)에 포함된 유방암 환자 443명에게 이 약 6 mg/kg을 매 3주마다 정맥 점적 주입으로 투여하였을 때 노출을 반영한다. 이 환자들 중 50.8%는 6개월 이상 노출되었고, 9.9%는 12개월 이상 노출되었으며, 치료 기간의 중앙값은 6.2개월(범위 0.7 ~ 21.8)이었다.

가장 흔하게 보고된 이상반응(≥20%)은 구내염(63.7%), 구역(56.9%), 피로(45.1%), 탈모(37.2%), 변비(31.8%), 구토(25.5%) 및 눈 건조(23.3%)였다.

1) 유방암

HR+/HER2- 유방암

TROPION-Breast01

이 약의 안전성은 TROPION-Breast01에서 이 약 6 mg/kg을 최소 1회 투여받은 절제 불가능 또는 전이성 유방암 환자 360명에서 평가되었다(‘12. 전문가를 위한 정보’ 항 참조). 이 약은 매 3주마다 정맥 점적 주입으로 투여하였다. 치료 기간의 중앙값은 이 약을 투여받은 환자의 경우 6.7개월(범위: 0.7 ~ 16.1)이었고, 화학요법을 투여받은 환자의 경우 4.1개월(범위: 0.2 ~ 17.4)이었다.

이 약을 투여받은 환자의 3.1%에서 중대한 이상반응이 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자에서 중대한 이상반응은 간질성 폐질환(1.1%), 구토(0.6%), 설사(0.6%) 및 빈혈(0.6%)이었다. 이상반응으로 인한 치명적 결과는 환자의 0.3%에서 발생하였고, 간질성 폐질환이 원인이었다.

이 약은 환자의 2.5%에서 영구 중단되었다. 치료 중단과 관련하여 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 간질성 폐질환(1.4%) 및 피로(0.6%)였다.

이 약으로 치료받은 환자의 10.0%에서 이상반응으로 인한 투여 일시 중단이 발생하였다. 투여 일시 중단과 관련하여 가장 빈번하게 보고된 이상반응(≥1%)은 피로(1.7%), 구내염(1.7%), 각막염(1.4%), 주입 관련 반응(1.4%) 및 간질성 폐질환(1.1%)이었다.

이 약으로 치료받은 환자의 18.6%에서 용량 감소가 발생하였다. 용량 감소와 관련하여 가장 빈번하게 보고된 이상반응(>2%)은 구내염(13.3%), 피로(3.1%) 및 구역(2.5%)이었다.

가장 흔하게 보고된 이상반응(≥20%)은 구내염, 구역, 피로, 탈모, 변비, 눈 건조 및 구토였다.

이상반응 요약표

이상반응은 국제의약용어(MedDRA) 기관계 대분류(SOC)와 빈도 범주에 따라 기술되어 있다. 빈도 범주는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000) 및 알 수 없음(활용 가능한 데이터로부터 추정 불가)으로 정의된다.

표 3. 절제 불가능 또는 전이성 유방암 환자에서 보고된 이상반응

	이 약 (N=360)			항암화학요법 (N=351)		
MedDRA 기관계 대분류/ 우선 용어(SOC/PT) 또는 그룹화 용어	빈도	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급(%)	빈도	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급(%)
혈액 및 림프계 장애						
빈혈	매우 흔하게	56 (15.6)	9 (2.5)	매우 흔하게	86 (24.5)	12 (3.4)
눈 장애						
눈 건조	매우 흔하게	87 (24.2)	2 (0.6)	매우 흔하게	46 (13.1)	0
각막염[a]	매우 흔하게	67 (18.6)	2 (0.6)	흔하게	32 (9.1)	0
결막염[b]	흔하게	34 (9.4)	1 (0.3)	흔하게	6 (1.7)	0
안검염	흔하게	27 (7.5)	0	흔하게	6 (1.7)	0
눈물 분비 증가	흔하게	26 (7.2)	0	흔하지 않게	3 (0.9)	0
마이봄선 기능 이상	흔하게	24 (6.7)	0	흔하게	6 (1.7)	0
둔화된 시야	흔하게	13 (3.6)	0	흔하지 않게	3 (0.9)	0
광선 공포증	흔하지 않게	3 (0.8)	0	알 수 없음	0	0
시각 장애[c]	흔하지 않게	3 (0.8)	0	흔하지 않게	1 (0.3)	0
위장관 장애						
구내염[d]	매우 흔하게	211 (58.6)	25 (6.9)	매우 흔하게	61 (17.4)	9 (2.6)
구역	매우 흔하게	201 (55.8)	5 (1.4)	매우 흔하게	95 (27.1)	2 (0.6)
변비	매우 흔하게	121 (33.6)	1 (0.3)	매우 흔하게	60 (17.1)	0
구토	매우 흔	86	4 (1.1)	매우 흔	41	4 (1.1)

	하게	(23.9)		하게	(11.7)	
설사	매우 흔하게	38 (10.6)	2 (0.6)	매우 흔하게	66 (18.8)	5 (1.4)
입 건조	흔하게	19 (5.3)	1 (0.3)	흔하게	6 (1.7)	0
전신 장애 및 투여 부위 병태						
피로[e]	매우 흔하게	160 (44.4)	15 (4.2)	매우 흔하게	139 (39.6)	13 (3.7)
손상, 중독 및 시술 합병증						
주입 관련 반응[f]	흔하게	32 (8.9)	1 (0.3)	흔하게	12 (3.4)	0
대사 및 영양 장애						
식욕 감소	매우 흔하게	57 (15.8)	5 (1.4)	매우 흔하게	56 (16.0)	3 (0.9)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애						
간질성 폐질환[g]	흔하게	12 (3.3)	2 (0.6)	알 수 없음	0	0
피부 및 피하조직 장애						
탈모	매우 흔하게	136 (37.8)	0	매우 흔하게	78 (22.2)	0
발진[h]	매우 흔하게	47 (13.1)	0	흔하게	13 (3.7)	1 (0.3)
건성 피부[i]	흔하게	23 (6.4)	0	흔하게	7 (2.0)	0
소양증	흔하게	22 (6.1)	1 (0.3)	흔하게	6 (1.7)	0
피부 과다색소침착[j]	흔하게	16 (4.4)	0	흔하게	4 (1.1)	0
눈썹 탈락증	흔하게	7 (1.9)	0	흔하지 않게	1 (0.3)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (국제의약용어)

사례들은 NCI CTCAE ver. 5.0에 따라 등급을 지정하였다.

[a] 각막염, 점상 각막염, 궤양 각막염을 포함한다.

[b] 결막염, 결막 장애, 결막 충혈, 결막 자극을 포함한다.

[c] 시각 장애, 시력 저하를 포함한다.

[d] 구내염, 아프타성 궤양, 설염, 입 궤양 형성, 연하통, 구강 통증, 구인두 통증, 인두 염증을 포함한다.

[e] 피로, 무력증, 기면, 병감(권태)을 포함한다.

[v] 주입 관련 반응에는 이 약 주입일 당일에 발생한 모든 반응(주입 관련 반응, 기관지 연축, 오한, 소양증, 발열, 발진, 반상-구진 발진, 두드러기)이 포함된다.

[g] 간질성 폐질환에는 이 약에 대한 약물-관련 간질성 폐질환으로 판정된 시험자에 의해

보고된 사례가 포함된다: 간질성 폐질환, 폐렴, 세균성폐렴, 폐염증.

[h] 발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진을 포함한다.

[i] 건성 피부, 건조증을 포함한다.

[j] 피부 과다색소 침착, 색소 침착 장애, 피부 변색을 포함한다.

2) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 면역원성의 가능성이 있다. 이 약 6 mg/kg으로 치료받은 환자를 대상으로 한 임상연구에서 치료 기간의 중앙값 5.5개월 동안, 항-다토포타맙데룩스테칸 항체의 발생률은 16%(912명 중 146명)였고, 다토포타맙데룩스테칸에 대한 중화항체의 발생률은 2.5%(912명 중 23명)였다. 다토포타맙데룩스테칸의 약동학 또는 유효성에 대한 항-약물 항체의 명백한 영향은 없었다. 다토포타맙데룩스테칸의 안전성에 대한 임상적으로 유의미한 영향은 관찰되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 간질성 폐질환/폐염증

이 약으로 치료받은 환자에서 폐염증을 포함한 간질성 폐질환 사례가 보고되었다(‘3. 이상사례’ 항 참조). 치명적인 결과가 관찰되었다.

환자는 기침, 호흡 곤란, 발열 및/또는 새로 발생하거나 악화되는 호흡기 증상을 즉시 보고해야 한다. 환자에게 간질성 폐질환/폐염증의 징후와 증상이 있는지 모니터링해야 한다. 간질성 폐질환/폐염증의 증거가 있는 경우 즉시 조사해야 한다. 간질성 폐질환/폐염증이 의심되는 환자는 방사성 촬영으로 평가해야 한다. 호흡기내과 전문의와 상의하는 것을 고려해야 한다. 무증상 간질성 폐질환/폐염증(1등급)의 경우, 코르티코스테로이드 치료(예: 프레드니솔론 0.5 mg 이상/kg/일 또는 이에 상응하는 것)를 고려한다. 이 약의 투여는 0등급으로 회복될 때까지 연기해야 하며, 표 2의 지침에 따라 재개할 수 있다(‘용법・용량’ 항 참조). 증상이 있는 간질성 폐질환/폐염증(2등급 이상)으로 진단받은 환자는 이 약을 영구 중단해야 한다(‘용법・용량’ 항 참조). 증상이 있는 간질성 폐질환/폐염증(2등급 이상)의 경우, 즉시 전신 코르티코스테로이드 치료(예: 프레드니솔론 1 mg 이상/kg/일 또는 이에 상응하는 것)를 시작하고, 최소 14일 동안 치료를 계속한 후, 적어도 4주 동안 용량을 점진적으로 감소한다. 간질성 폐질환/폐염증의 이력이 있는 환자는 간질성 폐질환/폐염증 발생 위험이 증가될 수 있으므로, 주의하여 모니터링해야 한다.

유방암 통합 환자 집단(‘3. 이상사례’ 항 참조)에서 이 약 6 mg/kg을 투여받은 환자의 2.9%에서 간질성 폐질환이 발생하였다. 대부분의 간질성 폐질환 사례는 1등급(1.1%) 및 2등급(0.9%)이었다. 3등급은 환자의 0.7%에서 발생하였고 4등급은 관찰되지 않았다. 5등급은 환자의 0.2%에서 발생하였다. 첫 번째 발생까지의 시간의 중앙값은 2.5개월(범위: 1.1 ~ 8.3)이었다.

2) 각막염

이 약은 각막염을 포함한 안구 표면 사례를 유발할 수 있다. 각막염의 징후 및 증상으로 눈 건조, 눈물 분비 증가, 광선 공포증, 시력에 대한 해로운 변화가 나타날 수 있다(‘3. 이상사례’ 항 참조). 이러한 사례들은 대부분 중증도가 경증 내지 중등도였다.

환자에게 각막염을 의심할 수 있는 눈의 징후 및 증상이 새로 나타나거나 악화되는 경우, 즉시 안과 전문의에게 진찰을 받도록 한다. 각막염 여부를 모니터링하고 진단이 확인되면, 이 약의 투여를 연기하거나 용량을 감소하거나 이 약을 영구 중단한다(‘용법·용량’ 항 참조).

유방암 통합 모집단(‘3. 이상사례’ 항 참조)에서 각막염은 환자의 16.7%에서 발생했으며, 이 중 12.9%는 1등급, 3.2%는 2등급, 0.7%는 3등급이었다. 4등급 각막염은 보고되지 않았다. 발병까지의 중앙값은 4개월(범위: 0.3 ~ 16.2)이었다. 환자의 0.2%에서 각막염으로 인한 치료 중단이 발생하였다.

3) 구내염

이 약으로 치료받은 환자에서 입 궤양 및 구강 점막염을 포함한 구내염이 보고되었다.

구내염이 발생한 경우, 구강 세정제 사용 빈도를 늘리거나 다른 국소용 치료제를 사용할 수 있다. 이상반응의 중증도에 따라 이 약의 투여를 연기하거나, 용량을 감소하거나 치료를 영구 중단한다(‘용법·용량’ 항 참조).

유방암 통합 모집단(‘3. 이상사례’ 항 참조)에서 구내염은 환자의 63.7%에서 발생했으며, 이 중 29.3%는 1등급, 26.6%는 2등급, 7.7%는 3등급이었다. 4등급 또는 5등급 구내염은 보고되지 않았다. 발병까지의 중앙값은 0.6개월(범위: 0.03 ~ 8.8)이었다. 환자의 0.5%에서 구내염으로 인한 치료 중단이 발생하였다.

4) 배아-태아 독성

동물실험 결과와 작용기전을 고려할 때, 이 약의 topoisomerase I 저해제(데룩스테칸) 성분은 임부에게 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다(‘6. 임부 및 수유부에 대한 투여’ 항 참조).

이 약의 투여를 시작하기 전에 임신 가능성이 있는 여성의 임신 상태를 확인해야 한다.

환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 알려야 한다. 임신 가능성이 있는 여성에게 이 약으로 치료받는 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 7개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고해야 한다. 임신 가능성이 있는 여성 상대가 있는 남성 환자는 이 약으로 치료받는 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고해야 한다(‘6. 임부 및 수유부에 대한 투여’ 항 참조).

5. 약물 상호작용

1) 다른 의약품이 이 약의 약동학에 미치는 영향

이 약을 이용한 임상적 약물 상호작용 연구는 실시되지 않았다.

PBPK 모델링에 근거하여, 이 약을 OATP1B/CYP3A의 이중 억제제인 리토나비르, 또는 강력한 CYP3A 억제제인 이트라코나졸과 병용 투여할 경우, 다토포타맙데룩스테칸 또는 방출된 데룩스테칸 노출이 임상적으로 유의미하게 증가할 것으로 예상되지 않는다. OATP1B 또는 CYP3A의 억제제인 약물과 이 약의 병용 투여 시, 용량 조절은 필요하지 않다.

P 당단백질(P-gp), MATE2 K, MRP1 또는 BCRP 수송체 억제제인 약물과 임상적으로 유의미한 상호작용은 예상되지 않는다.

2) 이 약이 다른 의약품의 약동학에 미치는 영향

시험관 내 연구에 따르면, 데룩스테칸은 주요 CYP450 효소를 억제하거나 유도하지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에 대한 이 약 투여에 관한 활용 가능한 데이터가 없다. 그러나 동물에서 얻은 결과와 이 약의 작용기전에 근거하여, 데룩스테칸은 임부에게 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다(‘4. 일반적 주의’ 및 ‘12. 전문가를 위한 정보’ 항 참조).

임부에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않으며, 환자들은 임신 전에 이 약의 태아에 대한 잠재적인 위험을 인지하여야 한다. 임신한 여성은 즉시 담당 의사에게 알려야 한다.

2) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 많은 의약품들이 모유로 분비되고, 모유 수유 중인 영아에게 중대한 이상반응을 일으킬 가능성이 있기 때문에, 여성은 이 약으로 치료를 시작하기 전에 모유 수유를 중단해야 한다. 여성은 이 약으로의 치료

를 종료한 후 1개월 후에 모유 수유를 시작할 수 있다.

3) 가임 여성 및 남성

・여성 및 남성의 피임:

임신 가능성이 있는 여성은 이 약으로 치료받는 동안 및 마지막 투여 후 최소 7개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

임신 가능성이 있는 여성 상대가 있는 남성은 이 약으로 치료받는 동안 및 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

・임신 가능성이 있는 여성:

임신 가능성이 있는 여성의 임신 여부는 이 약으로 치료를 시작하기 전 확인되어야 한다.

・수태능:

다토포타맙데룩스테칸에 대한 전용 수태능 연구는 실시되지 않았다. 동물 독성 연구 결과에 근거하여, 이 약은 생식력과 수태능을 손상시킬 수 있다.

다토포타맙데룩스테칸 또는 그 대사체가 정액에서 발견되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 치료를 시작하기 전에 남성 환자에게 정자 보관에 관한 상담을 받도록 권고해야 한다. 남성 환자는 치료 기간 내내 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 정자를 동결하거나 기증해서는 안 된다.

7. 소아에 대한 투여

18 세 이하 소아 및 청소년에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

TROPION-Breast01에서 이 약 6 mg/kg에 무작위배정 된 환자 365명 중, 24.9%가 65세 이상이었다. 65세 이상과 젊은 환자 간 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

집단 약동학 분석은 연령이 다토포타맙데룩스테칸의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는다는 것을 보여준다.

9. 과량투여 시의 처치

다토포타맙데룩스테칸의 과량투여에 관한 정보는 없다. 과량투여 시 환자를 모니터링하고 적절한 보조 관리를 제공해야 한다.

10. 적용상의 주의

세포독성항암제의 조제에 적합한 절차를 사용해야 한다. 다음의 재구성 및 희석 절차에는 적절한 무균 기법을 사용해야 한다.

1) 재구성

- 희석 직전에 재구성한다.
- 1회 투여 시(full dose) 1개 이상의 바이알이 필요할 수 있다. 투여 용량(mg), 필요한 이 약 재구성 용액의 총 부피 및 필요한 이 약 바이알의 개수를 계산한다('용법·용량' 항 참조).
- 멸균 주사기를 사용하여 각각의 100 mg 바이알에 주사용수 5 mL를 서서히 주입한 후 재구성하여, 최종 농도를 20 mg/mL로 한다.
- 완전히 용해될 때까지 바이알을 부드럽게 돌린다. 흔들지 않는다.
- 즉시 사용하지 않을 경우, 재구성 바이알은 최대 24시간까지 2℃ ~ 8℃로 차광하여 냉장보관한다. 얼리지 않는다.
- 제품에는 보존제가 함유되어 있지 않다. 24시간 냉장보관 후 사용하지 않은 이 약은 폐기한다.

2) 희석

- 멸균 주사기를 사용하여 계산된 양을 바이알로부터 취한다. 재구성한 용액의 미립자 및 변색 여부를 검사한다. 용액은 투명하고 무색에서 엷은 황색이어야 한다. 눈에 보이는 입자가 관찰되거나 용액이 흐리거나 변색된 경우에는 사용하지 않는다.
- 5% 덱스트로스 용액 100 mL가 들어 있는 주입백에 계산된 양만큼 재구성한 이 약을 넣어 희석한다. 0.9% 염화나트륨 용액을 사용해서는 안 된다(호환성 연구가 없는 경우, 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다. 주입용 0.9% 염화나트륨 용액은 미립자 형성을 유발할 수 있으므로 재구성 또는 희석에 사용해서는 안 된다). 이 약은 폴리염화비닐(PVC) 또는 폴리올레핀(폴리프로필렌(PP), 에틸렌 및 프로필렌의 공중합체) 재질의 주입백이 적합하다.
- 주입백을 부드럽게 뒤집어 용액을 완전히 혼합한다. 흔들지 않는다.

- 빛으로부터 보호하기 위해 주입백을 차광한다.
- 즉시 사용하지 않을 경우, 조제 및 주입을 포함하여 차광하여 실온에서 최대 4시간까지 또는 2℃ ~ 8℃로 최대 24시간까지 냉장보관한다. 얼리지 않는다.
- 바이알에 남아있는 미사용분은 폐기한다.

3) 투여

- 바이알 재구성부터 투여 종료까지의 최대 시간은 24시간을 초과해서는 안 된다. 보관 시간이 이 제한 시간을 초과한 경우 폐기한다.
- 조제된 주입 용액을 냉장보관(2℃ ~ 8℃)한 경우, 투여 전 차광하여 실온과 평형을 이루는 것이 권장된다.
- 이 약은 폴리염화비닐(PVC), 폴리부타디엔(PBD) 또는 저밀도 폴리에틸렌(LDPE) 재질의 주입라인(infusion line) 및 튜브 세트(tubing set)를 이용하여 정맥 점적 주입으로만 투여한다.
- 0.2 micron 인-라인 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE), 폴리에테르설폰(PES) 또는 나일론 66 필터를 이용하여 이 약을 투여한다.
- 급속 정맥 주입(intravenous push/bolus)으로 투여해서는 안 된다.
- 빛으로부터 보호하기 위해 주입백을 차광한다.
- 이 약을 다른 의약품과 혼합하거나 동일한 정맥 라인을 통해 다른 의약품을 투여해서는 안 된다.

4) 폐기

재구성한 제품에는 보존제가 없으며 일회용으로 사용해야 한다. 바이알에 남아있는 미사용분은 폐기한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 재구성 전까지 바이알을 냉장보관한다(2℃ ~ 8℃).

2) 얼리지 않는다.

3) 재구성한 용액은 즉시 사용하는 것이 권장된다. 즉시 사용하지 않을 경우, 재구성한 용액은 재구성 시점부터 최대 24시간 동안 2℃ ~ 8℃에서 차광하여 냉장보관할 수 있다.

4) 희석한 용액은 즉시 사용하는 것이 권장된다. 즉시 사용하지 않을 경우, 희석한 용액은 차광하여 실온에서 최대 4시간까지 또는 2℃ ~ 8℃에서 최대 24시간 동안 냉장보관할 수 있다.

5) 바이알 재구성부터 투여 종료까지의 최대 시간은 24시간을 초과해서는 안 된다. 보관 시간이 이 제한 시간을 초과한 경우 폐기한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약(다토포타맙데룩스테칸)은 TROP2-표적 항체-약물 복합체(ADC, Antibody Drug Conjugate)이다. 항체는 topoisomerase I 억제제인 데룩스테칸이 결합된 테트라펩타이드 기반의 절단 가능 링커에 부착되어 있는 인간화된 항TROP2 면역글로불린 G1(IgG1)이다. 항체-약물 복합체는 혈장에서 안정적이다. 종양 세포의 TROP2에 결합한 후, 다토포타맙데룩스테칸은 내재화되어, 종양 세포에서 과다 발현되는 리소좀 효소에 의해 세포 내 링커 절단이 진행된다. 약물 방출 즉시, 세포막을 투과할 수 있는 데룩스테칸은 DNA 손상과 세포 사멸을 유발한다. 엑사테칸 파생물인 데룩스테칸은 이리노테칸의 활성 대사체인 SN38보다 약 10배 더 강력하다.

(2) 약리학적 효과

다토포타맙데룩스테칸을 0.27 ~ 10 mg/kg 용량 범위로 투여하였을 때, 비소세포폐암 환자 195명을 대상으로 한 공개 연구에서 QT 간격에 대한 임상적으로 유의미한 영향은 나타나지 않았다.

2) 약동학적 정보

이 약의 권장 용량에서 다토포타맙데룩스테칸 및 데룩스테칸의 기하평균(변동계수[CV]%) Cmax는 각각 154 μg/mL(20.3%) 및 2.82 ng/mL(58.1%)였고, 해당되는 AUC는 제1주기에서 첫 투여 후 671 μg*day/mL(31.4%) 및 18.5 ng*day/mL(42.6%)였다.

(1) 분포

다토포타맙데룩스테칸의 정상상태 분포용적은 3.52 L이다.

시험관 내 연구에서 10 ~ 100 ng/mL 농도 범위에서 데룩스테칸의 인간 혈장 단백질 평균 결합률은 96.8 ~ 98.0%였고, 데룩스테칸의 혈액 대 혈장 농도비는 0.59 ~ 0.62였다.

(2) 생체 내 변환

다토포타맙데룩스테칸은 리소좀 효소에 의한 세포 내 절단을 거쳐 데룩스테칸을 방출한

다.
인간화된 TROP2 면역글로불린 G1(IgG1) 단클론항체는 내인성 면역글로불린과 동일한 방식으로 이화 경로를 통해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

인간 간 마이크로솜에서의 시험관 내 대사 연구는 데룩스테칸이 주로 산화 경로를 통해 CYP3A4에 의해 대사되며, UGT 또는 다른 CYP 효소에 의해 크게 대사되지 않는다는 것을 나타낸다.
(3) 배설
다토포타맙데룩스테칸의 청소율은 0.57 L/day로 추정되었다. 다토포타맙데룩스테칸의 제거 반감기($t_{1/2}$)의 중앙값은 4.82일이었고, 방출된 데룩스테칸의 겉보기 $t_{1/2}$의 중앙값은 약 5.50일이었다. 시험관 내에서 데룩스테칸은 P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 및 BCRP의 기질이었다. 제1주기에서 제3주기 사이에 6 mg/kg 용량에서 다토포타맙데룩스테칸의 축적은 관찰되지 않았다.
데룩스테칸을 랫드와 원숭이에 정맥 투여한 결과, 주요 배설 경로는 담즙 경로를 통한 대변이었다. 소변, 대변 및 담즙에서 데룩스테칸이 가장 많이 발견되었다.
(4) 선형성/비선형성
정맥 투여 시 다토포타맙데룩스테칸 및 방출된 데룩스테칸의 노출은 4 ~ 10 mg/kg (권장 용량의 약 0.7 ~ 1.7배) 용량 범위에서 용량에 비례하여 증가하였다.

3) 임상시험정보

<u>유방암</u>

HR+/HER2- 유방암

TROPION-Breast01(NCT05104866)

이 약의 유효성은 절제 불가능 또는 전이성 HR 양성, HER2 음성(IHC 0, IHC1+ 또는 IHC2+/ISH-) 유방암 환자 732명을 대상으로 한 다기관, 공개, 무작위배정 연구인 TROPION-Breast01에서 평가되었다. 환자는 질병이 진행되어 내분비 치료에 적합하지 않아야 했다. 환자들은 절제 불가능 또는 전이성 질병 환경에서 이전에 1 ~ 2회의 화학요법 치료를 받았어야 했다.

임상적으로 비활성 뇌 전이가 있는 환자는 연구에 포함되었다. 스테로이드 치료가 필요한 간질성 폐질환/폐염증 병력이 있거나, 진행 중인 간질성 폐질환/폐염증이 있거나, 스크리닝 시 임상적으로 유의한 각막 질환이 있는 환자는 제외되었다. 또한, ECOG 전신수행상태 점수가 >1인 환자도 제외되었다.

총 732명의 환자를 1:1 비율로 무작위배정하여 허용할 수 없는 독성이 나타나거나 질병

이 진행될 때까지 매 3주마다 이 약 6 mg/kg (N=365) 또는 의사가 선택한 화학요법 (N=367, 에리불린 59.9%, 카페시타빈 20.7%, 비노렐빈 10.4%, 또는 젬시타빈 9.0%)을 정맥 점적 주입하였다. 무작위배정은 이전의 화학요법 치료 차수(1차 또는 2차), 이전에 CDK4/6 저해제로의 치료 여부(예 또는 아니오) 및 지리적 지역에 따라 층화하였다. 종양 영상 스캔은 질병이 진행되기 전까지 매 6주마다 실시하였다.

1차 목표는 고형암 반응평가기준(RECIST) v1.1에 근거하여 눈가림된 독립 중앙 검토위원회(BICR)가 평가한 무진행 생존(PFS)과 전체 생존(OS) 중 적어도 하나에서 유의성을 보이는 것이었다. 확인된 객관적 반응률(ORR), 반응 지속기간(DOR) 및 질병 조절률(DCR)이 2차 평가변수였다.

베이스라인 인구통계학적 특성 및 질병 특성은 치료군 간에 비슷하였다. 연령의 중앙값은 55세(범위 28 ~ 86)였고, 22.3%가 65세 이상이었으며, 98.8%는 여성, 47.8%는 백인, 1.5%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 40.7%는 아시아인, 11.3%는 히스패닉계/라틴계 민족이었다. 57%는 ECOG 전신수행상태 점수가 0이었고, 42.3%는 ECOG 전신수행상태 점수가 1이었다. 무작위배정 시 베이스라인에서 97.3%는 내장 질병이 있었고, 71.9 %는 간 전이가 있었으며, 7.9%는 안정적인 뇌 전이가 있었다.

환자의 60.2%가 (선행) 화학요법 환경에서 이전에 내분비 치료를 받았고, 88.5 %는 절제 불가능 또는 전이성 환경에서 이전에 내분비 치료를 받았으며, 모든 환자가 절제 불가능 또는 전이성 환경에서 이전에 화학요법으로 치료를 받았다. 전체적으로 환자의 80.7%가 이전에 탁산계 약물을 투여받았고 63.8%는 이전에 안트라사이클린을 투여받았다. 환자의 62%는 절제 불가능 또는 전이성 질병 치료를 위해 이전에 한 가지 화학요법을 투여받았고 37.7%는 이전에 두 가지 항암 화학요법을 투여받았다. 환자의 82.5%는 이전에 CDK4/6 저해제를 투여받았다.

이 연구는 화학요법에 비해 이 약에 무작위배정된 환자에서 무진행 생존(PFS)이 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미하게 개선되었음을 입증하였다. 전체 생존(OS)은 최종 분석에서 통계적 유의성에 도달하지 못하였다.

유효성 결과는 표 4에 제시되어 있다.

표4. TROPION-Breast01의 유효성 결과

유효성 평가변수	이 약 (n=365)	화학요법 (n=367)
BICR이 평가한 무진행 생존[a]		
사례 수(%)	212 (58.1)	235 (64.0)

중앙값, 개월(95% CI)	6.9 (5.7, 7.4)	4.9 (4.2, 5.5)
위험비(95% CI)	0.63 (0.52, 0.76)	
p-값[b]	< 0.0001	
전체 생존[c,d]		
사례 수(%)	223 (61.1)	213 (58.0)
중앙값, 개월(95% CI)	18.6 (17.3, 20.1)	18.3 (17.3, 20.5)
위험비(95% CI)	1.01 (0.83, 1.22)	
p-값[e]	0.9445	
BICR이 평가한 객관적 반응률[a]		
n (%)	133 (36.4)	84 (22.9)
95% CI	31.4, 41.3	18.6, 27.2
BICR이 평가한 최적의 객관적 반응률[a]		
완전반응 n (%)	2 (0.5)	0
부분반응 n (%)	131 (35.9)	84 (22.9)
안정병변 n (%)[f]	168 (46.0)	176 (48.0)
BICR이 평가한 반응 지속기간[a]		
중앙값, 개월(95% CI)	6.7 (5.6, 9.8)	5.7 (4.9, 6.8)
BICR이 평가한 질병 조절률[a,g]	275 (75.3)	234 (63.8)

[a] 데이터 컷오프: 2023년 7월 17일.

[b] 사전 정의된 p-값 경계는 0.01이었다.

[c] 데이터 컷오프: 2024년 7월 24일.

[d] 이 약 및 화학요법군 환자의 각각 12.3% 및 24.0%가 치료 중단 후 트라스투주맙데룩스테칸 및/또는 사시투주맙고비테칸으로 후속치료를 받았다.

[e] 사전 정의된 p-값 경계는 0.0403이었다.

[f] 안정 병변은 무작위배정 후 5주 이상 경과 후 기록되었다.

[g] 12주에 질병 조절률은 RECIST v.1.1에 의거하여 후속 항암치료 없이 무작위배정 후 최소 11주 동안 확인된 CR 또는 PR이 있거나 SD가 나타난 시험대상자의 비율로 정의되었다.

BICR이 평가한 무진행 생존(PFS)의 개선은 지리적 지역, 이전에 CDK4/6 저해제 사용 및 이전의 치료 차수를 포함하여 사전 지정된 환자 하위군에서 일관되었다.

4) 독성시험정보

(1) 반복투여독성

3개월 반복투여독성 연구에서 다토포타맙데룩스테칸 최대 200 mg/kg(AUC 기준 임상 용량인 6 mg/kg의 약 29배)까지의 용량으로 3주에 한 번 랫드에게 투여하였다. 독성은 림프 조혈기관(흉선, 비장 및 골수), 장, 폐, 신장, 피부, 수컷 생식기관(고환 및 부고환), 여성 생식기관(난소 및 질) 및 앞니에서 관찰되었다. 폐 독성은 200 mg/kg에서 관찰되었고, 폐포에 중성구 침윤 및 폐포 상피의 재생이 조직병리학적 특성이었다. 고환 변화를 제외한 모든 변화는 2개월의 회복 기간 후 가역성을 보였다.

3개월 반복투여독성 연구에서 다토포타맙데룩스테칸 최대 80 mg/kg(AUC 기준 임상 용량인 6 mg/kg의 약 10배)까지의 용량으로 3주에 한 번 사이노몰거스원숭이에게 투여하였다. 폐, 장, 신장, 간, 피부, 각막, 흉선 및 고관절 연골에서 조직병리학적으로 독성이 관찰되었다. 폐 독성은 30 및 80 mg/kg 용량에서 관찰되었고, 조직병리학적으로 폐포 및 간질성 염증이 특징이었다. 피부 및 각막에서의 색소 침착을 제외한 변화는 2개월 회복 기간 후 가역성을 보였다. 폐 독성의 가역성은 3개월 후 독성의 발생률이 낮았으므로 명확하지 않았다(30 및 80 mg/kg에서 각 군당 6마리 중 1마리).

(2) 유전독성/발암성

데룩스테칸은 생체 내 시험의 랫드 골수 미세핵 분석 및 시험관 내 시험의 중국 햄스터 폐 염색체 이상 분석에서 모두 염색체 구조 이상(clastogenic)을 나타냈고, 시험관 내 시험의 박테리아 복귀 돌연변이 시험에서 변이원성은 유발하지 않았다. 다토포타맙데룩스테칸으로 발암성 연구는 수행되지 않았다.

(3) 생식・발생독성

다토포타맙데룩스테칸으로 전용 수태능 연구는 수행되지 않았다. 랫드에 대한 동물 독성 연구로부터 얻은 결과에 근거하여, 다토포타맙데룩스테칸은 남성의 생식력 및 수태능을 손상시킬 수 있다.

다토포타맙데룩스테칸으로 생식 및 발생독성 연구는 수행되지 않았다.

일반적인 동물 독성 연구의 결과에 근거하여, 다토포타맙데룩스테칸과 topoisomerase I 억제제는 빠르게 분열하는 세포(림프 조혈기관, 장 또는 고환)에 독성을 나타냈고, topoisomerase I 억제제는 유전독성이 있었으며, 이는 배아 독성과 최기형성의 잠재성이 있음을 시사한다.

○ 저장방법 및 사용기간

◯ 사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월
◯ 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장 보관(2~8℃)

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Daiichi Sankyo Europe GmbH	독일	Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Carbogen Amcis AG Gebaude 171, 173 and 177	스위스	Hauptstrasse 171 Bubendorf , 4416, Switzerland
일부공정위탁제조(제조자)	KBI Biopharma, Inc	미국	1101 Hamlin Road Durham, North Carolina
일부공정위탁제조(제조자)	Daiichi Sankyo Chemical Pharma Co., Ltd. Onahama Plant	일본	389-4, Izumimachi Shimokawa Aza Otsurugi, Iwaki, Fukushima 971-8183, Japan
일부공정위탁제조(제조자)	Baxter Oncology GmbH	독일	Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Daiichi Sankyo Europe GmbH	독일	Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany
수입(수입자)	한국다이이찌산쿄(주)	대한민국	서울특별시 중구 을지로5길 26 15층(수하동,센터원빌딩동관)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 전문가 자문 개최('25.11.17)

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질 관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)
신청일자	2024.08.01.	2024.08.02.	2024.08.02.	2024.08.08.	2024.08.02.	2024.08.05.
보완요청 일자	(1차)2024.12.20. (2차)2026.01.15.	(1차)2024.12.17. (2차)2026.01.02.	2025.05.26.	2024.11.29.	2024.11.22.	-
보완접수 일자	(1차)2025.10.20. (2차)2026.01.26.	(1차)2025.10.20. (2차)2026.01.27.	2025.10.20.	2025.12.04.	2025.10.20.	-
최종처리 일자	2026.03.09.	2026.02.25.	2026.02.25.	2025.12.22.	2026.01.15.	2024.11.11.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1] > 제2부 > Ⅰ.신약 > 1. 유전자재조합의약품

구분 \ 제출자료	자료번호																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	x	x	○	○	○	○	○	○	○	○	○
면제사유	*제4조 가목. 단회투여독성시험은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음 **제4조 라목. 및 마목은 ICH S9에 따라 면제																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적 · 생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 다트로웨이주100mg(다토포타맙데룩스테칸)은 ‘절제 불가능 또는 전이성 질환으로 이전에 전신 치료를 받은 적이 있는 절제 불가능 또는 전이성 호르몬 수용체(HR) 양성, HER2-음성(IHC 0, IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) 유방암 성인 환자의 치료’ 적응증으로 신약 허가를 신청하였음
- TROP2-표적 항체-약물 복합체(ADC, Antibody Drug Conjugate)로 종양 세포의 TROP2에 결합한 후, 다토포타맙데룩스테칸이 세포내로 들어가 리소좀 효소에 의해 링커가 절단되고 토포이소머라아제 I 억제제인 DXd가 DNA 손상과 종양세포 사멸을 유발함
- 독성 및 약리에 관한 자료는 신청품목의 허가를 뒷받침하기에 적합함
  - 랫드와 시노몰구스 원숭이에서 독성 평가 결과 특이사항이 없었으며 주요 표적기관은 장, 폐, 흉선, 피부 및 신장이었음
  - TROP2 발현 인간 NSCLC 세포와 유방암 세포의 마우스 이종이식 모델에서 강력한 항종양 활성을 나타냄
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 TROPION-Breast01로 이전에 한 가지 또는 2가지 전신 화학요법으로 치료를 받았던 수술 불가능 또는 전이성 HR 양성, HER2 음성 유방암 환자에서 의사선택 항암제(에리불린, 카페시타빈, 젬시타빈, 비노렐빈) 대비 시험약의 우월성을 평가하는 3상 임상시험임
  - 이중(dual) 일차 평가변수*인 PFS 중앙값은 시험군에서 6.9개월, 대조군에서 4.9개월로 2개월 연장을 보였으며, OS는 최종 분석에서 위약군과 통계적인 차이를 보이지 못했으나 사후분석에서 후속 ADC 사용을 보정 했을 때, 시험군에 유리한 결과가 도출되었음
  * 이중 일차 평가변수 : 적어도 하나에서 통계적으로 유의한 경우 해당 임상시험은 통계적으로 성공한 것으로 간주함
  - 가장 흔하게 발생한 이상사례는 구역, 구내염, 탈모, 변비, 피로, 안구 건조 및 구토로 세포독성항암제의 알려진 이상사례 양상과 유사했으며 이에 대해 허가사항에 명시(이상사례 항 등)하였고 이 약과 관련이 있는 사망 유발 이상사례는 간질성 폐질환으로 허가사항(신중투여, 일반적주의 항)에 명시하고 위해성관리계획(규명된 위해성)으로 관리하고자 계획하였음
- 위해성관리계획에 규명된 위해성으로 간질성 폐질환/폐염증, 각막염을 설정하였고 6년 간 162건의 시판 후 조사를 수행하는 것으로 계획하였으며 위해성 저감조치가 적절하게 수립되었음

[약어 및 정의]

Abbreviation or special term	Explanation
ADA	Anti-drug antibody
ADC	Antibody drug conjugate
ADR	Adverse drug reaction
AE	Adverse event
AESI	Adverse event of special interest
AST	Aspartate aminotransferase
AUCtau	Area under curve (for the plasma concentration-time curve during dosing interval)
BC	Breast cancer
BCRP	Breast cancer resistance protein
BICR	Blinded independent central review
CBR	Clinical benefit rate
CDK4/6i	Cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors
CI	Confidence interval
Cmax	Maximum observed plasma concentration
COVID-19	Coronavirus disease 2019

Abbreviation or special term	Explanation
CR	Complete response
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrome P450
Dato-DXd	Datopotamab deruxtecan (formerly DS 1062a)
DCO	Data cut-off
DCR	Disease control rate
DDI	Drug-drug interaction
DoR	Duration of response
DXd	the released drug, MAAA-1181a
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
ER	Estrogen receptor
FL-DP	Frozen-liquid drug product
GCP	Good Clinical Practice
geoCV%	Geometric mean coefficient of variation
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormone receptor
HR+	Hormone receptor positive
IA1	Interim analysis 1
IA2	Interim analysis 2
ICC	Investigator's choice of chemotherapy
ICH	International Council for Harmonisation
IgG	Immunoglobulin G
IgG1	Immunoglobulin G1
IHC	Immunohistochemistry
ILD	Interstitial lung disease
IRR	Infusion-related reaction
ISH	In situ hybridisation
ISS	Integrated Summary of Safety
IV	Intravenous
Lyo-DP	Lyophilised powder drug product
mAb	Monoclonal antibody
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MRP	multidrug resistance protein
MTD	Maximum tolerated dose
N	Number of patients
nAb	Neutralising antibody
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Not evaluable
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PD	Progression of disease
PFS	Progression-free survival
PFS2	Time from randomisation to second progression
P-gp	P-glycoprotein
PK	Pharmacokinetic(s)
PopPK	Population pharmacokinetics
PR	Progesterone receptor
PR	Partial response
PRO	Patient reported outcome

Abbreviation or special term	Explanation
PT	Preferred term
Q3W	Once every 3 weeks
QLQ-C30	Quality of life questionnaire (core 30-items)
QoL	Quality of life
QT	Time on an ECG wave between the start of the Q wave and the end of the T wave
QTc	QT interval of electrocardiogram corrected for heart rate
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1
SAE	Serious adverse event
sBR	Structured benefit-risk
SD	Stable disease
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Standard of care
t1/2	Half-life
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a)
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TFST	Time to first subsequent therapy
TNBC	Triple negative breast cancer
TROP2	Trophoblast cell surface antigen 2
TSST	Time to second subsequent therapy
TTD	Time to deterioration
TTR	Time-to-response
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferases
ULN	Upper limit of normal
US	United States of America
Vss	Volume of distribution at steady state
ΔQTc	Change from baseline in QTc

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

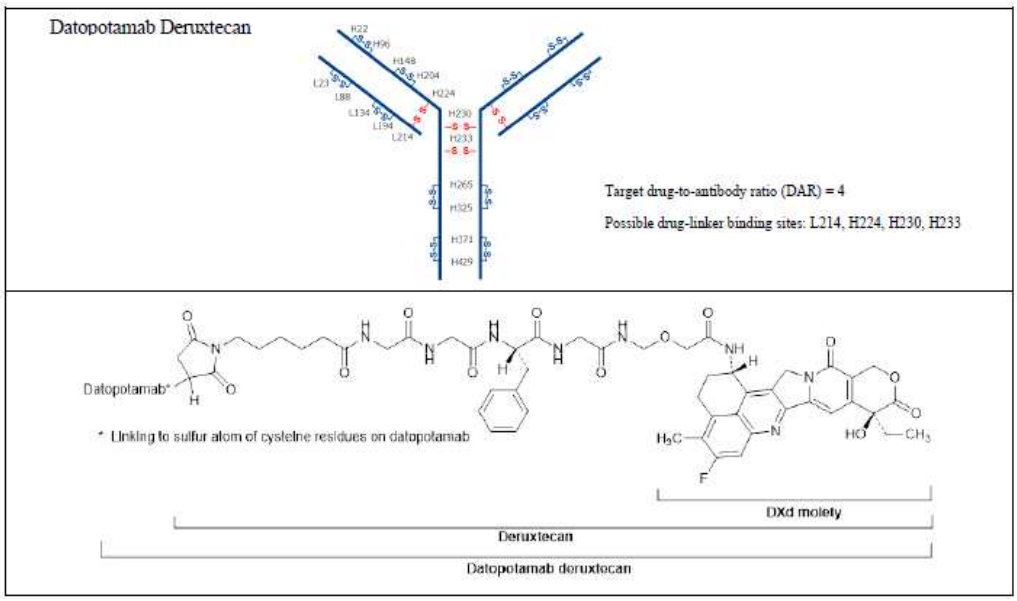
- International Nonproprietary Name: datopotamab deruxtecan(Dato-DXd)
- 제안 적응증 : 절제 불가능 또는 전이성 질환으로 이전에 전신 치료를 받은 적이 있는 절제 불가능 또는 전이성 호르몬 수용체(HR)-양성, HER2-음성(IHC 0, IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) 유방암 성인 환자의 치료
- 작용기전 : 재조합 인간화 항 TROP2 IgG1 단클론항체(MAAP-9001a)로 이루어진 ADC로, 티오에테르 결합을 통해 약물 링커(MAAA-1162a)에 공유 결합된다. 방출된 약물(MAAA-1181a, 페이로드라고도 함)은 DNA topoisomerase I를 억제하고 표적 세포의 세포자멸사를 유도한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- Dato-DXd
  - 이 약(다토포타맙데룩스테칸)은 TROP2-표적 항체-약물 복합체(ADC, Antibody Drug Conjugate)이다. 항체는 테트라펩타이드 기반의 절단 가능 링커에 의해 결합된 토포이소머라아제 I 억제제인 데룩스테칸에 부착되어 있는 인간화된 항 TROP2 면역글로불린 G1 (IgG1)이다. 항체 약물 복합체는 혈장에서 안정적이다. 종양 세포의 TROP2에 결합한 후, 다토포타맙데룩스테칸은 내재화되어, 종양 세포에서 과다발현되는 리소좀 효소에 의해 세포 내 링커 절단이 진행된다. 약물 방출 즉시, 세포

막을 투과할 수 있는 토포이소머라아제 I 억제제는 DNA 손상과 세포 사멸을 유발한다. 엑사테칸 파생물인 토포이소머라이제 I 억제제는 이리노테칸의 활성 대사체인 SN38보다 약 10배 더 강력하다.

Figure 1 **Schematic Structures of Dato-DXd, the Drug Linker, DXd, and the mAb**



1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 유방암의 아형
  - 임상 진료에서는 일반적으로 분자 특성에 따라 3개 BC 아형의 대리 분류를 사용한다: HER2 양성, HR 양성/HER2 음성 및 TNBC. ERs 및/또는 PRs 발현 종양은 HR 양성으로 간주되는 반면 ER, PR 또는 HER2를 발현하지 않는 종양은 TNBC로 정의된다(Harbeck et al 2019). 전체 BCs의 약 70%는 HR 양성, HER2 음성(Howlader et al 2014) 아형이다. 전통적으로 HER2 음성의 정의는 ASCO/CAP 기준에 따라 IHC 0, IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-이지만, 최근 데이터 및 승인에 따라 HER2 저발현 BC(IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-)가 잠재적으로 새로운 분류가 될 수 있다(Modi et al 2022).

- 충족되지 않은 의학적 필요성
  - 국소 진행성/전이성 HR 양성, HER2 음성 BC 환자에게 선호되는 1차 표준요법은 여러 제3상 임상시험 및 현행 임상 가이드라인(Burstein et al 2021, ESMO 2023, NCCN 2023)에 근거할 때 CDK4/6i(palbociclib, abemaciclib 또는 ribociclib)와 내분비 요법(일반적으로 아로마타제 억제제 또는 fulvestrant)의 병용요법이다. 내분비 요법으로 더 이상 효과를 보지 못하거나 이 요법이 적합하지 않은 전이성 HR 양성, HER2 음성 BC 환자의 경우, SOC는 화학요법이며, 병용요법 사용 시 일관된 OS 유익성이 없고 독성이 더 악화되므로 일반적으로 병용요법보다 순차적 단일 제제 화학요법(예: eribulin, capecitabine, gemcitabine, vinorelbine, taxanes 등)이 선호된다(Cardoso et al 2018, ESMO 2023, NCCN 2023).
  - 최근 ADCs는 주요 글로벌 시장에서 BC 치료제로 승인되었다(ESMO 2023, Moy et al 2022, NCCN 2023). Enhertu®(trastuzumab deruxtecan)는 전이성 세팅에서 이전에 화학요법을 받았거나 보조 화학요법을 완료한 후 6개월 이내에 질병이 재발한 절제 불가능 또는 전이성 HER2 저발현(IHC 1+

또는 IHC 2+/ISH-) BC 성인 환자를 위한 치료제로 2022년에 승인된 HER2 표적 ADC이다(Enhertu® PI 2022, Modi et al 2022). Trodelvy®(sacituzumab govitecan)는 전이성 세팅에서 내분비 기반 요법과 최소 2가지 이상의 추가 전신 요법을 받은 절제 불가능 국소 진행성 또는 전이성 HR 양성, HER2 음성(IHC 0, IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) BC 성인 환자를 위한 치료제로서 2023년에 승인된 TROP2 표적 ADC이다. 이제 현행 치료 가이드라인에는 HR 양성 및 HER2 음성/HER-2 저발현 유방암 환자에 대한 전신 요법 옵션으로 각각 sacituzumab govitecan 및 trastuzumab deruxtecan이 포함되어 있다(ESMO 2023, Moy et al 2022, NCCN 2023).

- trastuzumab deruxtecan(DS-8201a)과 sacituzumab govitecan을 포함한 발전에도 불구하고 여전히 중요한 충족되지 않은 요구가 있는 환자 모집단이 있다. trastuzumab deruxtecan은 절제 불가능 또는 전이성 HER2 저발현(IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) BC 성인 환자에게 승인되었지만, 이는 전체 HER2 음성 전이 BCs의 60%만을 차지하며(Schettini et al 2021, Tarantino et al 2020), HER2 음성 환자 중 나머지 40%에게는 더 나은 치료 옵션이 필요하다. 또한, sacituzumab govitecan은 절제 불가능 국소 진행성 또는 전이성 HR 양성, HER2 음성 BC 성인 환자를 치료하기 위해 승인되었지만, 진행성 세팅에서 내분비 기반 요법과 2가지 이상의 추가 전신 요법을 받은 환자에게 승인되었다(Study TROPiCS-02에 기반하며, 이 임상시험에는 TB01보다 전신 요법을 한 차수 더 받은 환자가 필요함). 또한, 생존률은 여전히 낮은 편으로, Study DESTINY Breast-04의 HR 양성 환자 코호트에서 trastuzumab deruxtecan의 경우 OS 중앙값이 2년 미만(23.9개월)이었고 의사가 선택한 화학요법의 경우 18개월 미만이었다(Modi et al 2022). Study TROPiCS-02에서 OS 중앙값은 sacituzumab govitecan의 경우 14.4개월, 화학요법군의 경우 11.2개월이었다(Rugo et al 2022b). 또한, sacituzumab govitecan을 투여받는 환자에게는 더 빈번한 투여(21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 매주 1회)가 필요했으며 화학요법군에 비해 설사, 피로, 혈액학적 장애(예: 중성구 감소증, 열성 중성구 감소증, 백혈구 감소증 등)를 포함한 3등급 AEs를 더 높은 비율로 경험하였다(Trodelvy® EPAR 2023, Rugo et al 2022a).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 간질성 폐질환/폐염증, 각막염

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인(임상시험 일련번호 202100887, 임상승인번호 100242)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 다토포타맙데룩스테칸
- 일반명 : 다토포타맙데룩스테칸

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(미생물한도, 순도, 성상, 삼투압, 약물-항체 결합 비율,)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 백당, L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, 폴리소르베이트80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성) ■기타(순도, 삼투압, 약물-항체 결합 비율, 수분, 재구성 시간, 폴리소르베이트 80)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : -20℃ ±5℃ 이하, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20℃±5℃	Bag/원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 제출
가속시험	5±3℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료 제출
가혹시험	25 ± 2 ℃/60 ± 5%		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가혹시험 자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 차광하여 냉장 보관(2~8℃), 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	바이알/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃/ 60±5 % RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	온도(40±2 ℃/ 75±5%), 빛		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 해당사항 없음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 수행되지 않았음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

1) Rat

랫트를 대상으로 한 Dato-DXd (Q3W, 0, 20, 60, 200mg/kg, 총 5회)의 3개월 간헐적 정맥 내 투여 독성시험에서 최대 가능 용량(MFD)인 200mg/kg까지 사망 또는 빈사는 관찰되지 않았다.

주요 독성은 흉선에서 ≥20mg/kg; 신장, 장 및 앞니에서 ≥60mg/kg; 그리고 폐, 피부, 수컷 및 암컷의 생식관, 림프 또는 조혈 기관에서 200mg/kg 투여 시 관찰되었다. 관찰된 모든 변화는 비중증이었으며, 이들 변화는 고환 병변을 제외하고는 2개월의 회복 기간 후에 회복을 보였다.

Dato-DXd 200mg/kg 투여 시 랫트에서 고환 생식 상피의 변성 및 정세관 위축이 관찰되었다. 세포 파편, 정세관의 정자 수 감소, 부고환 정세관 상피의 단세포 괴사도 200mg/kg 투여 시 관찰되었다. 200mg/kg 투여 시 랫트의 정세관 위축은 회복 기간 후에도 유지되었다.

(DXd monohydrate 4주 반복 투여 독성시험, SBL315-026)

랫트를 대상으로 한 DXd monohydrate (QW, 3, 10 및 30mg/kg, 총 5회)의 4주 간 간헐적 정맥 내 투여 독성시험에서 30mg/kg 용량까지 사망이나 위독 증상은 관찰되지 않았다. ≥3mg/kg의 용량에서는 림프 또는 조혈계, 장 및 각막에서 독성 소견이 관찰되었다.

2) Monkey

시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 Dato-DXd (Q3W, 10 및 30mg/kg)의 6주 예비 간헐적 정맥 내 투여 독

성시험에서 30mg/kg까지 사망 또는 빈사는 관찰되지 않았다. 주요 독성은 30mg/kg 투여 시 폐, 흉선 및 십이지장으로 제한되었다. 모든 결과는 비중증이었다. 따라서 시험에서 심각한 독성이 발생하지 않는 최고 용량(HNSTD)은 30mg/kg으로 결정되었다.
시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 Dato-DXd (Q3W, 0, 10, 30, 80mg/kg)의 3개월 간헐적 정맥 내 투여 독성시험에서 80mg/kg까지는 사망 또는 빈사가 관찰되지 않았다. 중증 폐 독성은 각각 30mg/kg 및 80mg/kg 투여 시 원숭이 1마리에서 관찰되었다. 비중증 폐 독성은 80mg/kg 투여 시 회복군 원숭이 1마리에서 관찰되었다. 다른 주요 독성은 장에서 ≥10mg/kg; 각막, 피부, 흉선 및 간에서 ≥30mg/kg; 그리고 신장 및 고관절 연골(걸음걸이 이상 동반)에서 80mg/kg 투여 시 관찰되었다. 독성동태(TK) 분석에서 반복 투여 후 10mg/kg에서 Dato-DXd의 노출 수준 감소가 나타났으며, 이는 항약물 항체(ADA)인 항 Dato-DXd 항체의 형성으로 인한 것으로 추정된다. 폐의 일부 소견과 각막 및 피부의 색소 침착을 제외하고는 거의 모든 소견이 회복되는 경향을 보였다.
시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 DXd monohydrate (QW, 0, 1, 3 및 12mg/kg, 총 5회)의 4주 간 간헐적 정맥 내 투여 독성시험에서 12mg/kg에서 치사율이 관찰되었다. ≥1mg/kg에서는 림프계 또는 조혈계에서, ≥12mg/kg에서는 간, 장, 각막 및 심장에서 독성 소견이 관찰되었다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- DXd 시험관내(in vitro) 유전독성시험은 DXd가 박테리아에 유전자 돌연변이를 유도할 가능성이 없음을 시사했으나 포유류 배양 세포에 구조적 염색체 이상을 유도할 가능성이 있다. 랫트의 골수에 대한 생체내(in vivo) 미소핵 시험은 DXd가 미소핵을 유도할 가능성이 있음을 시사했다.

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

- 수행되지 않았음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 수행되지 않았음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

1) 조직교차반응성

시노몰구스 원숭이 및 인간 패널을 사용한 Dato-DXd의 조직 교차 반응성 시험에서 방광, 눈, 나팔관, 식도, 위, 간, 폐, 췌장, 타액선, 피부, 갑상선, 편도선, 요관, 자궁의 상피의 혈장 막성 염색이 시노몰구스 원숭이와 인간에서 흔하게 관찰되었다. 또한 인간 조직의 유방, 신장, 흉선, 태반의 막성 염색과 시노몰구스 원숭이 조직의 소장과 고환의 막성 염색도 관찰되었다.

2) 광독성

시험관내(in vitro) 3T3 NRU 광독성시험에서 DXd는 Balb/c 3T3 마우스 섬유모세포에 대해 광독성이 있는 것으로 확인되었다. 그러나, 색소침착 랫트에 대한 DXd 생체내(in vivo) 단회 투여 광독성시험에서 3mg/kg 투여 시 광독성 반응은 관찰되지 않았다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 시노몰구스 원숭이에서 수행된 주요 독성시험의 용량 수준은 용량 범위 설정 독성시험을 근거로 결정되었으며, 적절하게 설정되었음

- 쥐와 원숭이에서 나타난 Dato-DXd의 독성 프로파일과 최적 임상 용량 대비 노출 마진을 고려할 때, 특정 독성 소견에 대해서는 안전역이 좁을 것으로 예상 가능함
- 단회투여 독성시험은 실시하지 않았으나 반복투여 독성시험의 초기 투여 단계에서 의약품 등 독성 기준에 따라 단회투여 독성을 충분히 평가할 수 있었으므로 갈음함
- 반복투여 독성시험에서 시험한 최대용량까지 사망 또는 빈사 상태를 유발하지 않았으며 주요 표적 기관은 장, 폐, 흉선, 피부 및 신장이었음, DXd monohydrate (약물)을 이용한 독성시험은 엔허투주 허가 당시 검토된 내용으로 추가 검토(의뢰)하지 않음
- 생식발생 독성시험은 실시하지 않았으며, 랫드와 원숭이의 반복투여 독성시험에서 생식계를 평가한 결과, 고환에서 독성이 관찰되었으며, 유전독성이 있는 것으로 확인되어, DXd monohydrate에 의한 태아 손상을 유발할 수 있는 것으로 나타남
- 발암성 시험은 실시하지 않았으며, ICH S9 가이드라인에 따라, 진행성 암환자를 치료하기 위한 항암제를 시판하고자 할 경우에는 필수적인 것은 아님
- 유전독성, 조직교차 반응성, 광독성 시험은 DXd monohydrate(약물)를 이용했으며 엔허투주 허가 당시 검토된 내용으로 추가 검토(의뢰)하지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

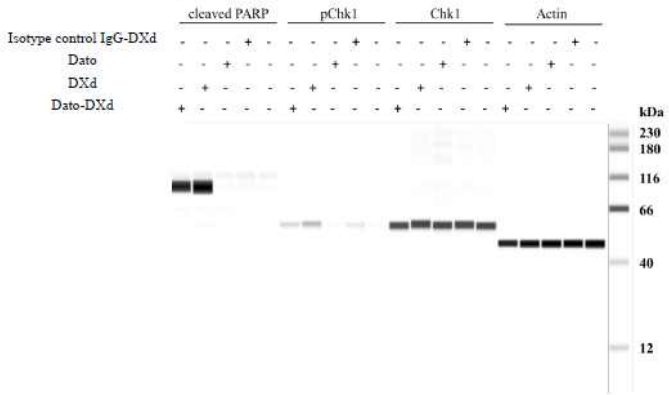
5.1. 약리작용시험 개요

- 해당사항 없음

5.2. 효력시험

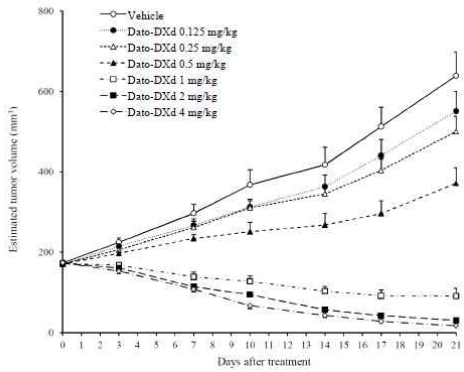
1) 시험관 내(in Vitro)

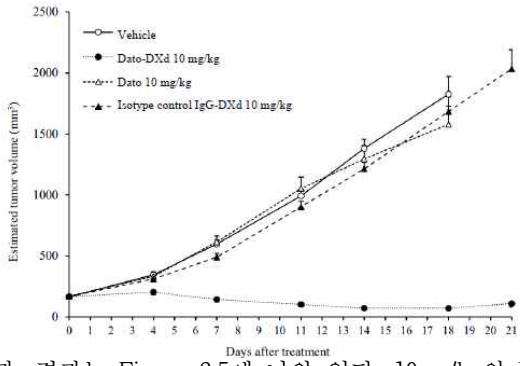
시험 번호	제목	시험결과
CR16-H0009-R01	Binding activity	방법: 재조합 인간 TROP 계열 단백질인 EpCAM 및 TROP2에 대한 Dato-DXd의 결합 활성을 효소결합면역흡착 분석법(ELISA)으로 평가했다. 결과: Dato-DXd는 특이적으로 TROP2 단백질에 결합하지만 EpCAM 단백질에는 결합하지 않는다. 음성 대조물질인 MAAA-9001a(동형 대조물질 IgG-DXd)는 대조 인간 IgG1 동형 단클론항체와 Dato-DXd와 동일한 약물 링커로 구성된 대조 인간 IgG ADC이며 EpCAM 또는 TROP2에 결합하지 않는다.
CR16-H0009-R02	Species cross-reactivity and binding affinity	방법: 마우스, 랫트, 시노몰구스 원숭이 및 인간 TROP2를 과발현하는 CHO-K1 세포에 대한 Dato-DXd의 종 교차 반응 및 결합 친화도는 세포 기반 ELISA에 의해 평가되었다. 결과: Dato-DXd는 시노몰구스 원숭이 및 인간 TROP2에 결합했으나 마우스 또는 랫트 TROP2에는 그렇지 않았다. 시노몰구스 원숭이 및 인간 TROP2에 대한 Dato-DXd의 해리 상수 값(50% 유효 농도[EC50])(95% 신뢰 구간[CI])은 각각 97.65ng/mL(77.70~122.72) 및 110.42ng/mL(80.32~151.79)로 계산되었다.
CR16-H0009-R03	Cell growth inhibitory activity	방법: Dato-DXd의 세포 성장 억제 활성은 인간 췌장 선암 세포주 CFPAC-1 및 BxPC-3 및 인간 역형성 암종 세포주 Calu-6에서 평가되었다. 각 세포주는 0.305~20,000 ng/mL 농도의 Dato-DXd, Dato 또는 동형 대조물질 IgG-DXd 용액 또는 0.0153~1000 nmol/L 농도의 DXd 용액으로 처리되었다. 배양 6일 후, CellTiter-Glo 발광 세포 생존능 분석법(CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay)을 사용하여 세포 생존율을 분석했다. 각 세포주의 TROP2 발현을 흐름세포측정 분석으로 결정했다. 결과: 50% 억제 농도(IC50) 값 및 TROP2 발현이 Table 2.1에 요약되어 있다. TROP2는 CFPAC-1 및 BxPC-3 세포에서 발현되었지만, Calu-6 세포에서는 발현되지 않았다. Dato-DXd는 TROP2 발현 CFPAC-1 및 BxPC-3 세포에 대해서는 세포 성장 억제 활성을 보였으나, TROP2 음성 Calu-6 세포에 대해서는 나타내지 않았다. 반면에, Dato 및

<table>
<tr><th>시험 번호</th><th>제목</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>동형 대조물질 IgG-DXd는 이들 모든 세포에서 50% 미만의 세포 생존율을 유도하는 세포 성장 억제 활성을 나타내지 않았다. CFPAC-1, BxPC-3 및 Calu-6 세포는 DXd에 민감했다.
Table 2.1: Cell Growth Inhibitory Activity of Dato-DXd, Dato, Isotype Control IgG-DXd, and DXd, and TROP2 Expression in Human Tumor Cells
<table>
<tr><th rowspan="2">Cell Line</th><th colspan="4">IC_{50}</th><th rowspan="2">TROP2 Expression (rMFI)</th></tr>
<tr><th>Dato-DXd (ng/mL)</th><th>Dato (ng/mL)</th><th>Isotype Control IgG-DXd (ng/mL)</th><th>DXd (nmol/L)</th></tr>
<tr><td>CFPAC-1</td><td>706</td><td>≥20,000</td><td>≥20,000</td><td>2.82</td><td>22.1</td></tr>
<tr><td>BxPC-3</td><td>74.6</td><td>≥20,000</td><td>≥20,000</td><td>1.58</td><td>47.9</td></tr>
<tr><td>Calu-6</td><td>≥20,000</td><td>≥20,000</td><td>≥20,000</td><td>1.15</td><td>1.1</td></tr>
</table>
IC_{50} = 50% inhibitory concentration; rMFI = relative geometric mean of fluorescence intensity; TROP2 = trophoblast cell surface antigen 2</td></tr>
<tr><td>CD13-H0072-R05</td><td>Inhibitory activity against human topoisomerase I</td><td>방법: 인간 topoisomerase I에 대한 DXd 억제 활성은 슈퍼코일 DNA를 기질로 사용한 topoisomerase I 매개 DNA 이완분석법으로 평가되었다. 재조합 인간 topoisomerase I을 78.125~20,000nmol/L의 농도에서 DXd와 함께 5분 동안 배양했다. 그런 다음, 슈퍼코일 DNA를 첨가하고 37° C에서 30분 동안 배양했다. 아가로스 겔에서 혼합물을 전기영동한 후, 슈퍼코일 DNA 양을 측정했다.
결과: DXd는 인간 topoisomerase I에 의한 슈퍼코일 DNA 이완을 3581.19nmol/L의 IC50 값으로 용량-의존성 방식으로 억제했다.</td></tr>
<tr><td>CR16-H0009-R04</td><td>Induction of DNA damage and apoptosis</td><td>방법: Dato-DXd, Dato 및 DXd에 의한 DNA 손상 및 세포자멸사 유도를 인간 췌장 선암 세포주 CFPAC-1을 사용하여 평가했다. CFPAC-1 세포를 Dato-DXd, 동형 대조물질 IgG-DXd, Dato 또는 DXd로 3일 동안 배양했다. Simple Western 시스템을 사용하여 인산화 Chk1 및 절단된 PARP를 검출했다.
결과: 결과는 Figure 2.1에 나와 있다. Dato-DXd와 DXd 모두 Chk1 및 PARP 절단의 인산화를 유도했다. 한편, 동형 대조물질 IgG-DXd 및 Dato는 큰 변화를 유도하지 않았다. 이러한 결과는 Dato-DXd와 DXd 모두 DNA 손상과 세포자멸사를 유도한다는 것을 나타낸다.
Figure 2.1: Changes in Phosphorylated Checkpoint Kinase 1 and Cleaved Poly Adenosine Diphosphate-ribose Polymerase Induced by Treatment with Dato-DXd, Isotype Control IgG-DXd, Dato, or DXd


ADC = antibody-drug conjugate; Chk1 = checkpoint kinase 1; DNA = deoxyribonucleic acid; PARP = poly adenosine diphosphate-ribose polymerase</td></tr>
<tr><td>B160688</td><td>ADCC activity</td><td>방법: Dato-DXd 및 동형 대조물질 IgG-DXd의 ADCC 활성은 3명의 건강한 기증자에서 유래한 hPBMC를 효과기 세포로, 인간 폐암 세포주 NCI-H322 세포를 표적 세포로 사용하여 평가했다. 효과기 세포 및 51Cr-표지 표적 세포는 0.0169ng/mL~3000ng/mL 농도에서 Dato-DXd 또는 동형 대조물질 IgG-DXd와 함께 배양되고, 배양 4시간 후 표적 세포에서 방출된 방사성에 기반하여 ADCC 활성을 측정했다. NCI-H322의 TROP2 발현을 흐름세포측정 분석으로 결정했다.
결과: Dato-DXd는 NCI-H322 세포에 대해 ADCC 활성을 나타냈다. 3개의 기증자 검체에서 Dato-DXd의 EC50 및 Emax는 206ng/mL(95% CI: 9.09~4660ng/mL) 및 25.1%, 10.8ng/mL(95% CI: 6.97~16.8ng/mL) 및 32.9%, 5.27ng/mL(95% CI: 4.26~6.52ng/mL) 및 64.1%였다. 반면에, 이들에 대한 동형 대조물질 IgG-DXd의 ADCC 활성은 관찰되지 않았다. TROP2는 NCI-H322 세포에서 발현되었다.</td></tr>
</table>

2) 생체 내(in Vivo)

시험 번호	시험동물	시험제목	시험결과
P160322	Nude mice; CFPAC-1 (human pancreatic cancer cell line) xenograft model	Dose dependency in antitumor activity	방법: Dato-DXd의 항종양 활성을 평가하기 위해, 인간 췌장암 세포주 CFPAC-1을 암컷 CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj 마우스(누드 마우스)에 피하 접종했다. 22일 후, 종양을 보유한 마우스를 추정 종양 부피에 기초하여 부형제군 및 치료군에 배정했다. Dato-DXd는 0(부형제), 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 또는 4mg/kg 용량으로 마우스(n=6/군)에 1회 정맥 내 투여했다(제0일). 각 마우스의 종양 길이 및 너비와 체중을 투여 후 21일까지 측정하고, 각 마우스의 체중 변화 및 추정 종양 부피를 계산했다. 결과: 결과는 Figure 2.2에 나와 있다. Dato-DXd를 0.5, 1, 2, 4mg/kg으로 투여했을 때, 제21일 부형제군에 비해 종양 성장이 각각 41.9%, 85.7%, 95.3%, 97.3%로 유의하게 억제되었다(각 군 P <0.0001). 그러나 0.125 및 0.25mg/kg의 Dato-DXd는 종양 성장을 유의하게 억제하지 않았다(각각 P=0.3513 및 P=0.0510). Dato-DXd의 항종양 활성은 용량 의존적이었다 (Spearman 순위 상관 계수, -0.9380). 실험 기간 동안 Dato-DXd의 투여에 의해 어떤 동물에서도 일반적인 상태의 이상 징후 또는 체중 변화 이상은 관찰되지 않았다. **Figure 2.2: Antitumor Activity of Dato-DXd against Human Pancreatic Cancer Cell Line CFPAC-1 Xenografted Nude Mice** 
P210117	Nude mice; NCI-H292 (human NSCLC cell line) xenograft model	Antitumor activity in NSCLC	방법: Dato-DXd의 항종양 활성을 평가하기 위해, 인간 NSCLC 세포주 NCI-H292(작용 가능한 게놈 변형[AGA]1 포함)을 암컷 CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj 마우스(누드 마우스)에 피하 접종했다. 7일 후, 종양을 보유한 마우스를 추정 종양 부피에 기초하여 부형제군 및 치료군(n=6/군)에 배정했다. Dato-DXd, Dato 또는 동형 대조물질 IgG-DXd를 마우스에 10mg/kg의 용량으로 1회 정맥 내 투여했다(제0일). 각 마우스의 종양 길이 및 너비와 체중을 투여 후 21일까지 측정하고, 각 마우스의 체중 변화 및 추정 종양 부피를 계산했다. NCI-H292 종양에서 TROP2 단백질의 발현을 면역조직화학(IHC) 염색으로 평가했다. 결과: 10mg/kg의 Dato-DXd는 제14일 부형제군에 비해 종양 성장을 98.3%로 유의하게 억제했다(Dunnett 검정 P <0.0001). 대조적으로, Dato 및 동형 대조물질 IgG-DXd는 각각 13.6%와 12.6%로 종양 성장을 억제했으며, 제14일 부형제군에 비해서는 종양 성장을 유의하게 억제하지 않았다(각각 P=0.6145 및 P=0.6722, Dunnett 검정). Dato-DXd는 Dato 및 동형 대조물질 IgG-DXd 군에 비해 종양 성장을 유의하게 억제했다(P <0.0001, Student t 검정). 부형제, Dato 또는 동형 대조물질 IgG-DXd를 투여했을 때 각각 6마리, 5마리 및 3마리의 동물에서 쇠약이 관찰되었다. 실험 기간 동안 Dato-DXd의 투여에 의해 어떤 동물에서도 일반적인 상태의 이상 징후 또는 체중 변화 이상은 관찰되지 않았다. NCI-H292 종양에서 TROP2의 발현 점수는 3개 검체 모두에서 3+였다.
P220053	Nude mice; HCC827 (human NSCLC cell line) xenograft model	Antitumor activity in NSCLC	방법: Dato-DXd의 항종양 활성을 평가하기 위해, 인간 NSCLC 세포주 HCC827(AGA2 포함)을 암컷 CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj 마우스(누드 마우스)에 피하 접종했다. 21일 후, 종양을 보유한 마우스를 추정 종양 부피에 기초하여 부형제군 및 치료군에 배정했다. Dato-DXd, Dato 또는 동형 대조물질 IgG-DXd를 마우스(n=6/군)에 10mg/kg 용량으로 1회 정맥 내 투여했다(제0일). 종양 길이 및 너비와 체중을 투여 후 21일까지 측정하고, 각 마

시험 번호	시험동물	시험제목	시험결과
			우스의 체중 변화 및 추정 종양 부피를 계산했다. HCC827 종양에서 TROP2 단백질의 발현을 IHC 염색으로 평가했다. 결과: 10mg/kg의 Dato-DXd는 제21일 부형제군에 비해 종양 성장을 82.8%로 유의하게 억제했다(Dunnett 검정 P <0.0001). 대조적으로, Dato 및 동형 대조물질 IgG-DXd는 각각 -2.3%와 11.4%로 종양 성장을 억제했으며, 제21일 부형제군에 비해서는 종양 성장을 유의하게 억제하지 않았다(각각 P=0.9898 및 P=0.6305, Dunnett 검정). Dato-DXd는 Dato 및 동형 대조물질 IgG-DXd 군에 비해 종양 성장을 유의하게 억제했다(P <0.0001, Student t 검정). 실험 기간 동안 어떤 동물에서도 일반적인 상태의 이상 징후 또는 체중 변화 이상은 관찰되지 않았다. HCC827 종양에서 TROP2의 발현 점수는 3개 검체 모두에서 3+였다.
P210478	Nude mice; HCC1806 (human breast cancer cell line) xenograft model	Antitumor activity in breast cancer	방법: Dato-DXd의 항종양 활성을 마우스 이종이식 모델에서 평가했다. 인간 유방암 세포주를 HCC1806 암컷 CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj 마우스(누드 마우스)에 피하 접종했다. 종양을 보유한 마우스를 추정 종양 부피에 기초하여 부형제군 및 치료군(n=6/군)에 배정했다. Dato-DXd, Dato 또는 동형 대조물질 IgG-DXd를 제0일에 마우스에 10mg/kg의 용량으로 1회 정맥 내 투여했다. 각 마우스의 체중 및 종양 직경(긴 및 짧은 직경)을 제21일까지 측정하고 체중 변화와 추정 종양 부피를 계산했다. HCC1806 종양에서 TROP2 단백질의 발현을 IHC 염색으로 평가했다. **Figure 2.5: Antitumor Activity of Dato-DXd against Human Breast Cancer Cell Line HCC1806 Xenografted Nude Mice**  결과: 결과는 Figure 2.5에 나와 있다. 10mg/kg의 Dato-DXd는 제18일 부형제군에 비해 종양 성장을 96.1%로 유의하게 억제했다(Dunnett 검정 P <0.0001). 대조적으로, Dato 및 동형 대조물질 IgG-DXd는 각각 13.6%와 7.8%로 종양 성장을 억제했으며, 제18일 부형제군에 비해서는 종양 성장을 유의하게 억제하지 않았다(각각 P=0.6763 및 P=0.9322, Dunnett 검정). Dato-DXd는 제18일 Dato 및 동형 대조물질 IgG-DXd 군에 비해 종양 성장을 유의하게 억제했다(P <0.0001, Student t 검정). 부형제군에서는 제20일과 제21일에 동물 1마리에서 쇠약과 활동 저하가 관찰되었고, 제21일에는 해당 동물에서 저체온증도 관찰되었다. 제19일에 동물 1마리가 Dato 투여로 사망했다. 실험 기간 동안 Dato-DXd 및 동형 대조물질 IgG-DXd의 투여에 의해 어떤 동물에서도 일반적인 상태의 이상 징후 또는 체중 변화 이상은 관찰되지 않았다. HCC1806 종양에서 TROP2의 발현 점수는 3개 검체 모두에서 3+였다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- Dato-DXd 단회 정맥 내 투여 원격측정 수컷 시노몰구스 원숭이에서 최대 가능 용량(MFD)인 80mg/kg의 투여 용량까지 심혈관계, 호흡계 또는 중추 신경계에서 관찰된 효과는 없었다. 또한 DXd는 시험된 최고 농도인 최대 10 μmol/L(약 5000ng/mL)의 농도에서 인간 ether-à-go-go 관련 유전자(hERG) 채널 전류를 억제하지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

1) 분석법

랫트 및 시노몰구스 원숭이 혈중의 Dato-DXd 농도 및 총 항 TROP2 항체(약물 결합 및 비결합 항 TROP2 항체의 합)를 측정하기 위해 리간드 결합 분석법(LBA)을 개발 및 밸리데이션했다. 랫트 및 원숭이 혈중에서 항약물 항체(ADA)인 항 Dato-DXd 항체를 검출하기 위한 전기-화학발광(ECL) 방법을 개발 및 밸리데이션했다. 검체 내 DXd 농도를 결정하기 위해 액체 크로마토그래피-텐덤 질량분석기(LC-MS/MS) 기법을 개발 및 밸리데이션했다.

Table 2.1: Validation of Analytical Methods

Analyte	Assay Method	Matrix	Calibration Curve Range (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)
Dato-DXd[a] and total anti-TROP2 antibody[b]	LBA	Rat and monkey plasma	10.0 to 7500	10.0
Anti-Dato-DXd antibody	ECL	Rat and monkey plasma	NA	NA
DXd	LC-MS/MS	Human and mouse plasma, and buffer	0.100 to 20.0	0.100
	LC-MS/MS	Plasma supernatant (mouse, rat, monkey, human)	0.100 to 20.0	0.100
	LC-MS/MS	Rat plasma	0.100 to 20.0	0.100
	LC-MS/MS	Monkey plasma	0.100 to 20.0	0.100
	LC-MS/MS	Rat and monkey plasma	0.100 to 20.0	0.100

2) 약물동태

Dato-DXd와 총 항 TROP2 항체의 혈중 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 시노몰구스 원숭이에 대해 0.2~6mg/kg의 용량 수준에서 용량 증가에 따라 증가했다. 전신 청소율(CL)은 용량 증가에 따라 감소하는 경향이 있었다. DXd의 낮은 혈장 농도는 2 및 6mg/kg 투여 시 제한된 시점에서 검출되었다. Dato-DXd의 독성동태학(TK)은 랫트와 시노몰구스 원숭이에서 평가되었다. 랫트를 대상으로 한 Dato-DXd의 3개월 간헐적 정맥 내 투여(20, 60 및 200mg/kg 매 3주[Q3W]) 독성시험에서 Dato-DXd 및 총 항 TROP2 항체의 초기 혈장 농도(C0) 및 AUC 값, DXd의 최대 혈중 농도(Cmax) 및 AUC 값은 용량 증가에 따라 증가했다. 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 Dato-DXd의 예비 6주 간헐적 정맥 내 투여(10 및 30mg/kg Q3W) 독성시험에서 총 항 TROP2 항체의 C0 및 AUC 값과 DXd의 Cmax 및 AUC 값은 일반적으로 용량 증가에 따라 증가했다. 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 Dato-DXd(10, 30 및 80mg/kg에서 Q3W)의 3개월 간헐적 정맥 내 투여 독성시험에서 Dato-DXd와 총 항 TROP2 항체의 C0 및 AUC 값은 용량이 10mg/kg에서 80mg/kg으로 증가함에 따라 증가했다. 반복 투여 후 10mg/kg에서 Dato-DXd의 노출 수준 감소가 나타났으며, 이는 ADA의 형성으로 인한 것으로 추정된다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- DXd의 조직 분포를 결정하기 위해 랫트 및 원숭이에서 14C-표지 DXd(14C-DXd)를 이용하여 정량적인 전신자가방사선 측정법(QWBA) 시험이 수행되었다. 랫트에 14C-DXd 1mg/kg을 1회 정맥 내 투여

한 후, 방사성은 전신에 빠르고 광범위하게 분포되었으며 눈에 띄는 잔류 없이 조직에서 제거되었다. 높은 수준의 방사성(혈장 Cmax의 약 2배)이 다음 조직에서 발견되었다: 대장벽, 소장벽, 방광벽, 맹장 점막, 신장(신장 수질 및 신장 피질), 간, 뇌하수체, 하더리안샘, 췌장, 대동맥. 뇌, 수정체 및 척수에서 농도는 모든 시점에서 정량하한계(BLQ)였다. 대부분의 조직은 투여 후 0.25시간 시점(가장 빠른 관찰 시점)에 최대 혈중 농도 도달시간(Tmax) 값을 가졌고 방사성은 투여 후 8시간 시점에 BLQ였으며, 비색 소 피부 및 신장의 모든 하부 구조를 제외한 모든 조직은 96시간 시점에 BLQ였다. 원숭이에 14C-DXd 1mg/kg을 1회 정맥 내 투여한 후, 방사성은 전신에 빠르고 광범위하게 분포되었으며 눈에 띄는 잔류 없이 조직에서 제거되었다. 높은 방사성 수준(혈장 Cmax의 약 2배)은 다음 조직에서 발견되었다: 대장벽, 소장벽, 맹장 점막, 담낭, 방광벽, 신장(신장 수질 및 신장 피질), 간, 갈색 지방, 색소 피부, 백색 지방(서혜부), 섬모체, 정낭, 공막 및 대동맥. 전실, 뇌, 각막, 수정체, 뇌하수체, 척수, 유리체 내 농도는 모든 시점에서 BLQ였다. 대부분의 조직은 투여 후 1시간 시점(가장 빠른 관찰 시점)에 Tmax 값을 가졌고 방사성은 식도벽, 간, 소장벽, 비장, 위벽(선) 및 신장의 모든 하부 구조를 제외하고 투여 후 96시간 시점에 BLQ였다.

10~100ng/mL 투여 시 DXd의 평균 시험관내(in vitro) 혈장 단백 결합은 마우스 90.3%~92.5%, 랫트 94.2%~96.7%, 원숭이 86.5%~89.1% 그리고 인간 96.8%~98.0%였다. 10~100ng/mL의 농도로 시험한 14C-DXd 방사성의 시험관내(in vitro) 혈구 분포는 마우스 31.6%~33.8%, 랫트 27.8%~32.7%, 원숭이 36.4%~39.7%, 인간 13.0%~17.7%였다. 혈장 대비 혈중 내 방사성 농도비는 마우스 0.82~0.85, 랫트 0.81~0.87, 원숭이 0.92~0.95 그리고 인간 0.59~0.62였다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 사이토크롬 P450(CYP) 3A4는 시험관내(in vitro) DXd 대사에 관여하는 주요 CYP 아이소형이었다. DXd는 랫트, 원숭이, 그리고 인간 간 미세소체에서 uridine diphosphate-glucuronosyltransferases (UGT) 효소에 대해 높은 대사 안정성을 가진다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 랫트 및 원숭이에게 14C-DXd(1mg/kg) 단회 정맥 내 투여 후 방사성의 주요 배설 경로는 담즙 경로를 통한 대변이었다(랫트의 경우 투여 후 7일까지 대변으로 투여량의 70.4%, 원숭이의 경우 투여 후 4일까지 대변으로 투여량의 61.8%). 소변 배설은 경미했다(랫트의 경우 투여 후 7일까지 대변으로 투여량의 27.2%, 원숭이의 경우 투여 후 4일까지 투여량의 15.4%). 랫트 및 원숭이에서 소변, 대변 및 담즙으로 배설되는 우세한 방사성 성분은 대사되지 않은 DXd였다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 시험물질은 다른 TROP 계열 단백질인 EpCAM에는 결합하지 않고 인간 TROP2 단백질에 특이적으로 결합하며 유사한 결합 친화도를 가진 인간 및 시노몰구스 원숭이 TROP2에 결합했으나 랫트 및 마우스 TROP2에는 결합하지 않았음. 작용기전 시험에서 시험물질은 세포 내에서 방출된 약물에 의해 DNA 손상 및 세포자멸사를 유도했음
  - 시험물질은 TROP2 발현 인간 NSCLC 세포와 유방암 세포의 이종이식 모델에서 강력한 항종양 활성을 보였으며 신청한 유방암 적응증을 뒷받침하는 근거로써 타당함
- 안전성약리시험은 독성시험의 일부로써 평가했으며 단회투여 시 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계에 영향을 미치지 않았음
  - 약물 단독 시험관내 시험의 경우, 엔허투주 허가 시 제출자료와 동일함

- 시노몰구스 원숭이에게 Dato-DXd 0.2~6 mg/kg 단회 정맥투여 시 용량비례적인 AUC 증가가 나타났으며, 방사선 DXd를 이용한 분포시험에서 장, 신장, 간 등 전신에 빠르게 분포하여 96시간 내 제거되었음
  - 간의 CYP 효소는 약물대사에 관여하며 약물은 대부분 대사되지 않은 형태로 담즙을 통해 대변으로 배설되었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 1/2상 1건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 TROPION-Breast01임

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

Table 4 Clinical Pharmacology Data Package to Support TB01 Submission

Analyses (N)	Contents	Studies included
Integrated summary of PK (N=729)	PK summary for participants who had at least 1 post-dose PK observation available	TP01 (NSCLC and BC) + TL01 + TL05
Integrated summary of immunogenicity (N=912)	ADA summary, Impact on PK/efficacy/safety	PK/Immunogenicity/Safety: TB01 + TP01 (NSCLC and BC) + TL01 + TL05 Efficacy: TB01
Population PK (N=1081)	Population PK (Dato-DXd and DXd)	TB01 + TP01 (NSCLC and BC) + TL01 + TL05
Exposure-response analyses: Exposure-Efficacy (N=437) Exposure-Safety (N=1081)	Relationship between exposure and efficacy/safety	Efficacy: TB01 alone, TB01 + TP01 (HR+ BC) Safety: TB01 + TP01 (NSCLC and BC) + TL01 + TL05
DDI (N=40)	DDI study	DS820-A-A104

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

1) TROPION-Breast01

본 시험의 드문 PK 검체 채취로 인해 공식적인 비구획 분석은 수행되지 않았다. Dato-DXd 6mg/kg Q3W 의 반복 IV 투여 후 최소 누적이 관찰되었다. Dato-DXd, 항 TROP2 항체 및 DXd 의 정상상태 농도는 일반적으로 제 4 주기에 달성되었고 그 이후에도 유지되었다. Dato-DXd, 항 TROP2 항체 및 DXd 의 방문/시점별로 혈중 농도 요약은 Table 5를 참조한다.

Table 5 Plasma Concentrations of Dato-DXd, Anti-TROP2 Antibody, and DXd at Selected Visits (Pharmacokinetic Analysis Set)

Visit/ Statistic	Analyte		
	Dato-DXd (µg/mL) (N = 221)	Anti-TROP2 Antibody (µg/mL) (N = 221)	DXd (ng/mL) (N = 221)
Cycle 1, Day 1, pre-dose			
n (n < LLOQ)	1 (216)	1 (217)	0 (217)
Mean	0.1010	0.1051	NQ
SD	NC	NC	NC
Geometric mean	NC	NC	NC
Geometric CV (%)	NC	NC	NC
Cycle 1, Day 1, post-dose			
n (n < LLOQ)	182 (3)	184 (3)	181 (3)
Mean	142.0	133.2	1.367
SD	51.43	44.34	0.8367
Geometric mean	123.5	116.2	1.096
Geometric CV (%)	122.0	119.5	100.9
Cycle 1, Day 1, 5 hours post start of infusion			
n (n < LLOQ)	185 (3)	188 (2)	186 (2)
Mean	133.5	125.7	2.673
SD	34.12	31.45	1.614
Geometric mean	118.1	114.9	2.235
Geometric CV (%)	117.1	88.72	86.74
Cycle 2, Day 1, pre-dose			
n (n < LLOQ)	211 (2)	211 (2)	211 (1)
Mean	3.424	5.040	0.1608
SD	2.329	8.154	0.1115
Geometric mean	2.467	3.071	0.1355
Geometric CV (%)	126.4	155.1	64.59
Cycle 2, Day 1, post-dose			
n (n < LLOQ)	189 (0)	192 (0)	191 (0)
Mean	141.7	132.7	1.196
SD	41.21	39.09	1.255
Geometric mean	131.7	124.3	0.9391
Geometric CV (%)	56.51	49.65	75.66
Cycle 4, Day 1, pre-dose			
n (n < LLOQ)	164 (0)	163 (0)	163 (1)
Mean	5.941	8.195	0.2172
SD	3.692	5.350	0.1751
Geometric mean	4.565	6.056	0.1818
Geometric CV (%)	103.6	117.8	64.96
Cycle 4, Day 1, post-dose			
n (n < LLOQ)	149 (0)	149 (0)	150 (0)
Mean	145.5	140.6	1.134
SD	37.28	36.04	0.7965
Geometric mean	133.2	129.4	0.9264
Geometric CV (%)	74.53	70.55	74.09
Cycle 6, Day 1, pre-dose			
n (n < LLOQ)	126 (1)	125 (1)	127 (1)
Mean	11.40	12.09	0.3255
SD	24.48	20.54	0.4253
Geometric mean	5.652	7.054	0.2276
Geometric CV (%)	160.2	160.7	91.63
Cycle 6, Day 1, post-dose			
n (n < LLOQ)	113 (0)	113 (0)	113 (0)
Mean	151.2	145.6	1.091
SD	33.86	36.54	0.7535
Geometric mean	142.8	137.2	0.9061
Geometric CV (%)	56.07	54.81	67.82
Cycle 8, Day 1, pre-dose			
n (n < LLOQ)	73 (0)	72 (0)	73 (0)
Mean	7.282	9.826	0.2369
SD	4.436	5.885	0.1163
Geometric mean	5.737	7.690	0.2101
Geometric CV (%)	94.06	99.53	54.32
Cycle 8, Day 1, post-dose			
n (n < LLOQ)	65 (0)	65 (0)	65 (0)
Mean	140.7	137.3	0.8843
SD	37.76	40.42	0.4363
Geometric mean	129.4	126.4	0.7808
Geometric CV (%)	61.67	57.48	55.18

2) 전체 시험을 통한 결과의 비교 분석

Dato-DXd PK 는 4 건의 시험(TB01, TL01, TL05 및 TP01[NSCLC 및 BC])의 950 명 시험대상자에서 얻은 데이터에 기반하여 잘 특성화되었다. 4 건의 임상시험에서 3 가지 분석물(Dato-DXd, 총 항 TROP2 항체 및 DXd)을 측정하여 Dato-DXd 의 PK 를 특성화했다.

(1) 분포

PopPK 분석에 기반한 Dato-DXd 의 중심 구획 분포용적은 혈장 용적과 유사한 3.02L 였으며, 이는 Dato-DXd 가 혈액 순환 밖으로 광범위하게 분포하지 않음을 시사한다. Studies TL01, TL05 및 TP01(NSCLC 및 BC)에 걸쳐 제안된 용량인 6mg/kg 에서의 NCA를 활용한 통합 PK 분석에서는 제 1 주기의 관찰된 농도에 기반하여 추정된 Dato-DXd 의 정상상태에서의 분포용적(Vss)의 기하 평균(geoCV%)이 체중이 66kg 인 일반 시험대상자의 경우 3.52L(22.9%)이었다.

시험관내(in vitro)에서 DXd 와 인간 혈장 단백질의 결합은 10~100ng/mL 의 농도 범위에서 96.8%~98.0% 였으며, 인간 혈장 내 DXd 농도 대비 혈중 DXd 농도의 비율은 10~100ng/mL 의 농도 범위에서 0.59~0.62 였다.

(2) 대사

인간화된 TROP2 IgG1 단클론항체는 내인성 IgG 와 동일한 방식으로 분해대사 경로를 통해 작은 펩타이드 및 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다. CYP 발현 미세소체를 이용한 실험의 결과는 CYP1A2, CYP2D6 및 CYP3A 가 DXd 의 급격한 대사에 관여함을 보여주었다. 인간 간 미세소체를 대상으로 특정 CYP 효소 억제제를 사용한 추가적인 실험은 CYP3A 가 DXd 대사에 관여하는 주요 CYP 아이소형임을 시사했다. DXd 는 인간 간 미세소체에서 UGT 효소에 대해 높은 대사 안정성을 가진다.

(3) 소실

0.27mg/kg~10mg/kg 의 용량 범위에 걸친 데이터를 포함하는 PopPK 분석에 기반할 때, 일반 시험대상자

에 대한 선형 청소율은 0.416L/day 로 추정되었다.
6mg/kg 에서의 NCA 를 활용한 통합 PK 분석에서는 제 1 주기의 Dato-DXd 에 대한 청소율 기하 평균(geoCV%)이 체중 66kg 의 일반 시험대상자에서 565.6mL/day(31.5%)(또는 0.565L/day), 약 0.024L/hr 였다. 소실 반감기(t1/2) 중앙값은 Dato-DXd 의 경우 4.82 일, 총 항 TROP2 항체의 경우 5.23 일, 그리고 DXd 의 경우 5.50 일이었다.
(4) 상호작용
시험관내(in vitro) 데이터에 기반하여, DXd 는 CYP 아이소형의 가역적 억제제 및 시간 의존적 억제제가 아니며 mRNA 발현이나 CYP 아이소형의 대사 활성에 대한 유도 가능성을 보이지 않았다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 집단약동학 시험 결과 참조

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 집단약동학 시험 결과 참조

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

1) 모델 분석 전략

PopPK 분석의 목적은 다음과 같았다:

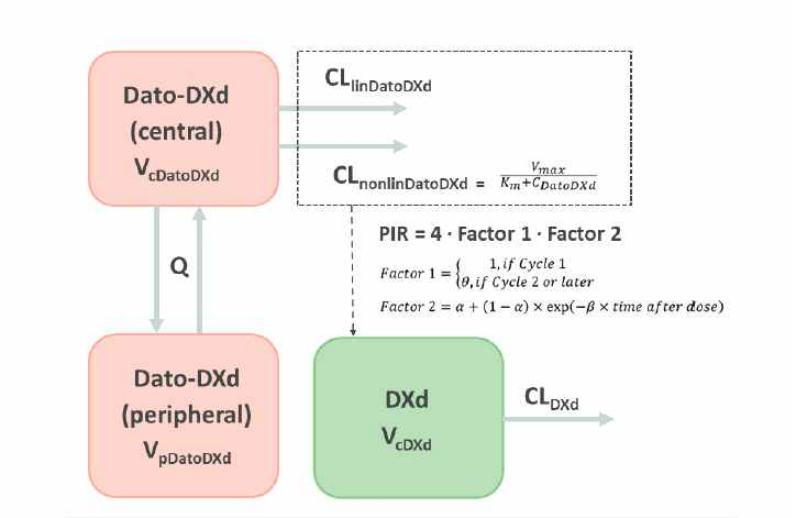
- HR 양성, HER2 음성 BC, TNBC 및 NSCLC 환자에서 Dato-DXd 반복투여 후 Dato-DXd 및 DXd 노출을 특성화하는 집단 PK 모델 업데이트
- 내인성 및 외인성 공변량의 영향 평가
- ER 분석에 사용될 개별 노출 지표 도출

폐암 시험대상자 644 명과 유방암 시험대상자 437 명을 비롯한 총 1,081 명의 시험대상자가 분석에 포함되어, 결과 데이터세트에 Dato-DXd 관찰사항 12,911 건과 DXd 관찰사항 12,873 건이 포함되었다. 정량하한계(BLQ) Dato-DXd 검체 1,122 건(8.69%)과 BLQ DXd 검체 1,100 건(8.55%)은 현재 분석에서 제외되었다. 대부분의 BLQ Dato-DXd 및 DXd 데이터는 첫 투여 전 관찰사항이었다. 최초 투여 후 관찰사항으로 총 71 건의 BLQ Dato-DXd 검체(0.55%)와 52 건의 최초 투여 후 BLQ DXd 검체(0.40%)가 있었다. 또한 54 건의 Dato-DXd 검체(0.41%)와 50 건(0.38%)의 DXd 검체는 근거자료 문제로 인해 또는 이상치로 간주되어 분석에서 제외되었다. 결국, Dato-DXd 로 치료를 받은 1,081 명 환자에서 얻은 11,735 건의 Dato-DXd 검체 및 11,723 건의 DXd 검체를 분석용 최종 데이터세트에서 이용할 수 있었다.

2) 공변량 영향

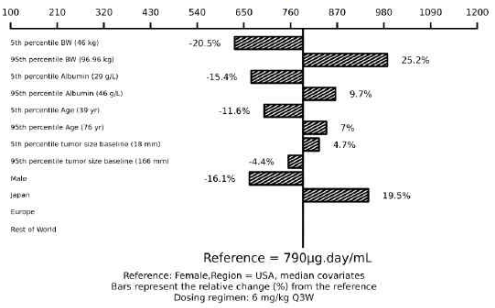
(1) Dato-DXd
각 21 일 주기의 제 1 일에 6.0mg/kg 로 투여되는 정상상태의 Dato-DXd 노출에 대한 공변량 영향(AUCss 및 Cmaxss)이 각각 Figure 5 및 Figure 6 에 나와 있다. 체중은 가장 영향력이 높은 공변량으로, 체중 중앙값 64.2kg 에서의 AUCss 대비 체중의 5 및 95 백분위수에서 AUCss 의 변화율은 약 -20.5% 및 25.2%로 나타났다. Dato-DXd PK 에 대한 체중, 알부민, 연령, 성별, 지역 및 종양 베이스라인의 영향은 이차 Dato-DXd PK 매개변수가 일반적으로 80~125% 범위 이내이므로 임상적으로 관련되었다고 간주되지 않는다. 단, 예외적으로 95 백분위의 WT(96.96kg)는 제 3 주기 Dato-DXd Cmaxss 에 대한 27.1% 증가로 가장 큰 영향을 미쳤다. 그러나 노출-안전성 분석에서 밝혀졌듯이, Cmaxss 는 어떠한 안전성 평가 변수와도 상관관계가 보이지 않았다.

Figure 4 **Population Pharmacokinetic Model Diagram for Dato-DXd and DXd**



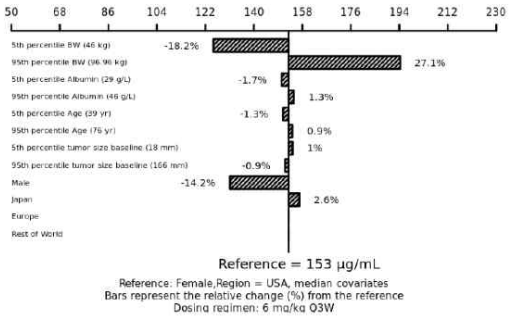
$V_{cDatoDXd}$, Dato-DXd central volume of distribution; $CL_{linDatoDXd}$, Dato-DXd linear clearance; $CL_{nonlinDatoDXd}$, Dato-DXd nonlinear Michaelis-Menten clearance; V_{max}, maximum elimination capacity of CLnonlinDatoDXd; Km, michaelis constant; PIR, payload:intact ratio; $V_{pDatoDXd}$, Dato-DXd peripheral volume of distribution; V_{cDXd}, Dato-DXd central volume of distribution.

Figure 5 **Impact of Covariates on Dato-DXd AUCss-Tornado Plot**



Dashed area = the percentage change of AUCss (third-cycle AUC) for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates)

Figure 6 **Impact of Covariates on Dato-DXd Cmaxss-Tornado Plot**

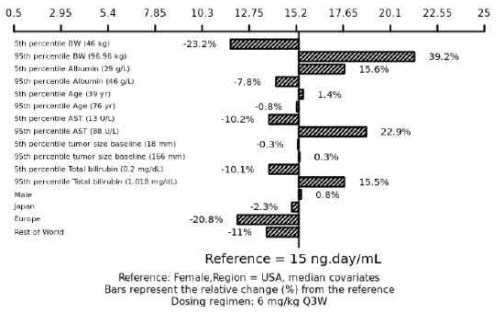


Dashed area = the percentage change of Cmaxss (third-cycle Cmax) for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates)

(2) DXd

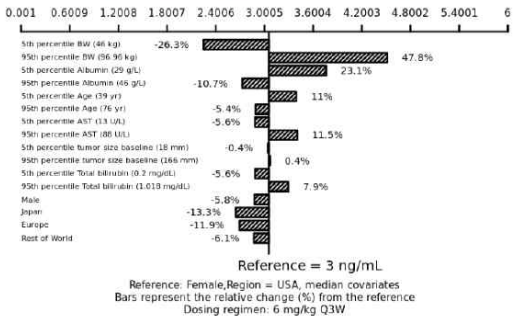
각 21 일 주기의 제 1 일에 6.0mg/kg 로 투여되는 DXd 정상상태 노출 지표(AUCss 및 Cmaxss)에 대한 공변량 영향은 각각 Figure 7 및 Figure 8 에 나와 있다. 분석 모집단에서 관찰된 체중의 95 백분위수에서 DXd 노출은 30%가 넘는 변화를 보였다(각각 DXd 정상상태 AUC 의 경우 1.39 배, DXd 정상상태 Cmax 의 경우 1.48 배). DXd 노출에 대한 영향이 일반적으로 80~125% 범위 이내이므로 알부민, 연령, 성별, AST, 빌리루빈 및 지역을 포함한 기타 공변량은 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다.

Figure 7 **Impact of Covariates on DXd AUCss – Tornado Plot**



Dashed area = the percentage change of AUCss (third-cycle AUC) for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates)

Figure 8 **Impact of Covariates on DXd Cmaxss – Tornado Plot**



Dashed area = the percentage change of Cmaxss (third-cycle AUC) for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates)

(3) 체중

체중이 Dato-DXd 및 DXd 노출에 미치는 영향은 체중 사분위값에서 EBE 예측 PK 노출 지표의 분포를 전체 모집단과 비교하여 추가로 조사되었다. 체중 4 사분위값(Q4, 75.8kg~155.9kg)의 환자는 전체 모집단보다 최대 25.8% 높은 DXd Cmax1(각각 3.2ng/mL 대 2.6ng/mL)을 보였으며, 다른 사분위값에서의 노출은 모집단 중앙값과 25% 미만의 차이를 보였다.

Dato-DXd 및 DXd 의 예측된 제 3 주기 PK 노출을 보인 환자에서 체중의 1 사분위값 환자(Q1, 35.6~56kg, N=209)는 4 사분위 환자(Q4, 75.6~140.9kg, N=208)에 비해 PK 가 크게 중첩되었다. 체중 Q1 시험대상자의 Dato-DXd 제 3 주기 AUC 는 239.1~1531.7 μg.d/mL 였던 반면, 체중 Q4 시험대상자는 350.8~1,656.6 μg.d/mL 였다. 마찬가지로, 체중 Q1 시험대상자의 DXd 제 3 주기 AUC 는 체중 Q4 시험대상자(각각 6.7~60.7ng.d/mL) 대비 5.1~38ng.d/mL 이었다. 일반적으로, Dato-DXd 및/또는 DXd 에 대한 체중 영향은 경미한 것으로 간주된다(Table 10).

Table 10 **Body Weight Impact on Dato-DXd and DXd Steady-State (Cycle 3) PK Parameters by Quartile**

	Q1	Q2	Q3	Q4
Individuals				
N	209	208	208	208
Body weight (kg)				
Geometric mean (%CV)	49.8 (9.6)	60.2 (4)	70 (4.8)	88.1 (13)
Median [min - max]	51 [35.6, 56]	60.1 [56, 64.6]	70 [64.6, 75.6]	85.8 [75.6, 140.9]
Dato-DXd AUC3 (µg.d/mL)				
Geometric mean (%CV)	642.2 (27.9)	703.3 (26.8)	751.9 (27.8)	849.4 (28.2)
Median [min - max]	660 [239.1, 1531.7]	718.9 [325.7, 1224.7]	768.9 [325.1, 1456.5]	856.7 [350.8, 1656.6]
%change	-11.2	-3.3	3.5	15.3
Dato-DXd Cmax3 (µg/mL)				
Geometric mean (%CV)	106.3 (31.8)	115.6 (31.5)	128.8 (26.2)	135.6 (33)
Median [min - max]	110.4 [6.2, 197.3]	120.3 [16.8, 225.5]	130.8 [35.7, 216.4]	142 [16, 307.1]
%change	-11.5	-3.6	4.9	13.8
Dato-DXd Ctrough3 (µg/mL)				
Geometric mean (%CV)	4.1 (123.6)	4.9 (132.4)	5.2 (100)	6.9 (88.8)
Median [min - max]	5.2 [0.1, 33.8]	6.1 [0, 23.3]	6.2 [0.2, 31.5]	7.5 [0.4, 26.1]
%change	-16.1	-2.0	-0.2	20.6
DXd AUC3 (ng.d/mL)				
Geometric mean (%CV)	11.4 (32.7)	12.8 (33.1)	14.6 (36.8)	17.2 (35.6)
Median [min - max]	11.2 [5.1, 38]	12.7 [5.8, 46.4]	14.6 [5.9, 94.9]	16.7 [6.7, 60.7]
%change	-19.0	-7.9	5.9	21.2
DXd Cmax3 (ng/mL)				
Geometric mean (%CV)	1.5 (35.8)	1.8 (36.2)	2.1 (40.3)	2.4 (36.7)
Median [min - max]	1.5 [0.6, 4.7]	1.8 [0.7, 6.2]	2 [0.7, 12.9]	2.3 [1, 9]
%change	-22.1	-7.0	7.3	24.4
DXd Ctrough3 (ng/mL)				
	Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**
Geometric mean (%CV)	0.2 (63.6)	0.2 (73.3)	0.2 (55.5)	0.2 (51)
Median [min - max]	0.2 [0, 0.5]	0.2 [0, 0.7]	0.2 [0, 0.7]	0.3 [0, 0.9]
%change	-10.8	-4.6	4.0	23.5

AUC=area under the concentration-time curve, AUC3= Cycle 3 or stead-state AUC, Cmax= maximum serum concentration, Cmax3= Cycle 3 or steady-state Cmax, Ctrough= trough plasma concentration, Ctrough3= Cycle 3 or steady-state Ctrough, N= number of Subjects, CV= coefficient of variation, Q1=quartile 1 Q2=quartile 2, Q3=quartile 3, Q4=quartile 4

% change is computed with the median of the entire population as a reference

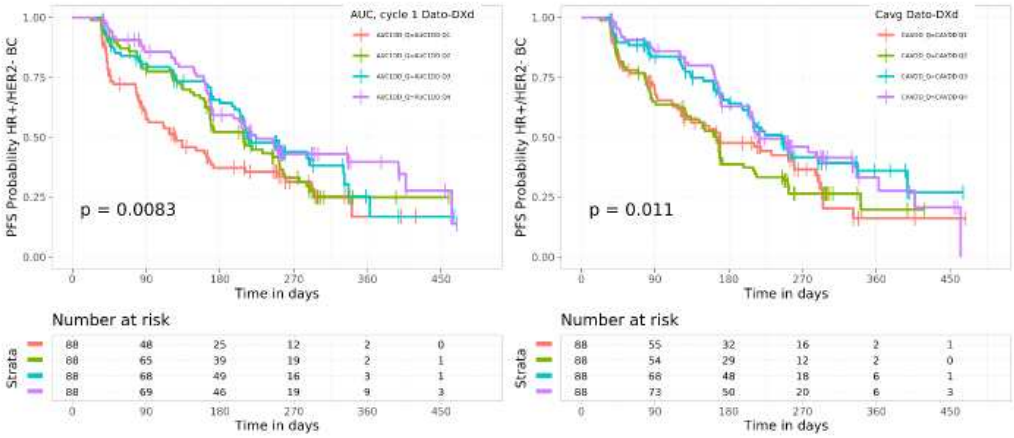
3) 노출-반응 분석

AUC1 및 Cavg 로 층화된 BICR 에 의한 PFS 의 KM 플롯은 Dato-DXd 6mg/kg 에서 Dato-DXd 노출 증가에 따른 PFS 개선 경향을 보였다(Figure 12).

PFS 에 대한 다른 공변량의 영향을 시각화하기 위해 그래프 탐색을 수행했다. 연속 공변량의 경우 베이스라인 체중의 최고 사분위값은 더 낮은 3 개 사분위값 위에 조금 떨어져 있지만 유의한 것으로 간주되

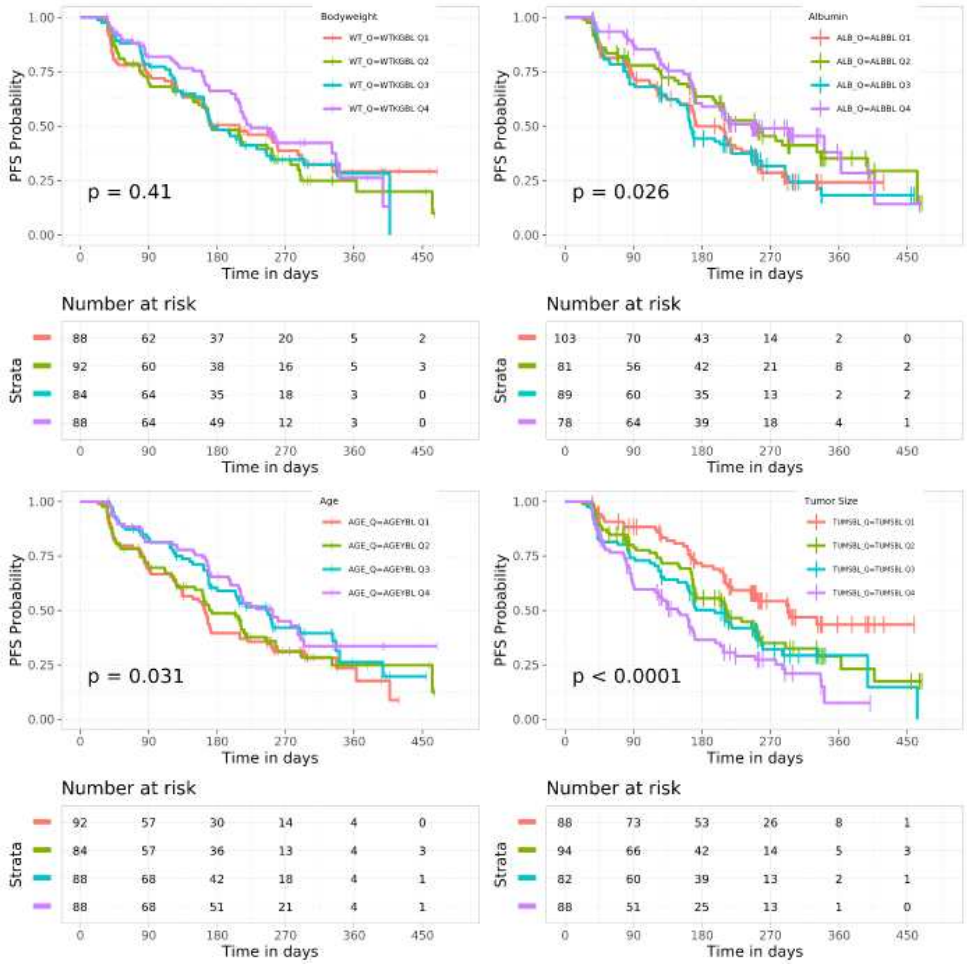
지 않았다. 베이스라인 연령 또는 베이스라인 알부민은 PFS 와 관련하여 경미한 경향을 보였다. 종양 크기는 PFS 에서 강한 경향을 보였으며, 이는 더 작은 베이스라인 종양 크기에 유리했다(Figure 13 참조). 범주 공변량 탐색에서 간 및 CNS 전이 병력과 ADA 는 PFS 의 그래프 분리를 보이지만, 다른 공변량은 PFS 에 영향을 아무런 영향도 미치지 않았다.

Figure 12 **Progression-free Survival as Assessed by BICR Stratified by Dato-DXd Exposure**



(Left: Dato-DXd AUC1; Right: Dato-DXd Cavg)

Figure 13 **Progression-free Survival as Assessed by BICR Stratified by Continuous Covariates: Baseline Body Weight, Albumin, Age, and Tumour Size**



ORR, PFS 및 OS 에 대한 그래픽 탐색에서는 노출에 따른 유효성 증가의 경향이 나타났다. 모델링이 ORR 및 PFS 와 유의한 상관관계를 보이지 않았더라도, 이러한 결과는 논의된 바와 같이 시험된 환자 모집단 및 공변량 분포에서 제한된 노출 범위로 교란된다. 그러나, 다수의 용량 수준이 시험되었던 NSCLC 에 대한 분석은 노출이 증가됨에 따라 유효성 면에서 명확한 유익성이 있음을 시사한다.

4) 투여 요법의 이론적 근거

6mg/kg 의 제안된 용량은 8mg/kg 의 MTD 보다 33% 낮다. 이 용량은 TB-01 은 물론, 이전에 NSCLC 및 TNBC 에 대해 집중 치료를 받은 환자를 대상으로 하는 다수의 다른 시험에서 관리 가능한 안전성 프로파일을 입증했다. 일반적으로 4 및 6mg/kg 의 Dato-DXd 용량은 비교적 내약성이 우수했으며 안전성 관리가 가능했다.

안전성 데이터에서는 4 및 6mg/kg 대비 8mg/kg 이 다음과 관련이 있는 것으로 나타났다:

- 3 등급 및 5 등급 TEAEs 및 SAEs 모두의 더 높은 비율
- 탈모, 피로, 구토, 발진, 안구 건조, 빈혈 등 모든 등급에서의 더 높은 비율
- 5 등급 판정된 약물 관련 ILD(3 건의 모든 사망이 8mg/kg 용량군 내에서 발생함)를 포함하여 판정된 약물 관련 ILD 의 특별 관심대상의 이상사례의 비율 및 등급이 수치적으로 더 높았다.

5) 면역원성

Dato-DXd 면역원성 및 ADA 가 안전성 및 PK 에 미치는 잠재적 영향에 대한 평가는 Study TB01 데이터와 다음과 같은 통합 데이터세트에 기반했다:

- BC 통합군, 6mg/kg: 유방암 Study TB01 의 환자 및 Study TP01 의 BC 환자
- NSCLC 통합군, 6mg/kg: NSCLC Studies TL01 및 TL05 의 환자와 Study TP01 의 NSCLC 환자
- BC+NSCLC 통합군, 6mg/kg: BC 및 NSCLC 통합군(즉, Studies TB01, TL01, TL05 및 TP01)에 포함된 모든 시험의 환자

BC 및 NSCLC 참가자에서 Dato-DXd 임상시험의 데이터에 기반할 때:

- Dato-DXd 에 대한 ADA 의 유병률 및 발생률은 각각 17.7%~23.1% 및 13.8%~18.0%로, Study TB01 과 통합군 간에 수치적으로 유사하였다. Dato-DXd 에 대한 nAb 의 발생률은 낮은 편으로, 2.0%~2.9%였다.
- ADA 결과가 양성이면서 Dato-DXd 를 투여받은 환자 중 대다수는 TE-ADA 양성, 일시적으로 ADA 양성 및 nAb 음성으로 분류되었다.
- TE-ADA 양성 환자에서 최대 역가 중앙값은 최저 보고 가능 역가인 30 에 비해 비교적 낮았다. ADA 역가는 시간 경과에 따라 증가하지 않았으며, 이는 ADA 성숙이 발생하지 않았음을 시시한다.
- 관찰된 데이터 및 집단 PK 분석에 기반한 Dato-DXd 의 PK 와 Dato-DXd 의 유효성에 대한 ADA 의 뚜렷한 영향은 없었다. Dato-DXd 의 안전성에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 관찰되지 않았다.
- 전반적으로 이러한 결과는 Dato-DXd 가 낮은 면역원성 위해성 프로파일을 가지고 있음을 나타낸다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량, 투여기간	평가항목(주요 항목만 기재)
TROPION-Br	Open-label, randomized study	Dato-DXd 6 mg/kg IV on Day 1,	Primary:

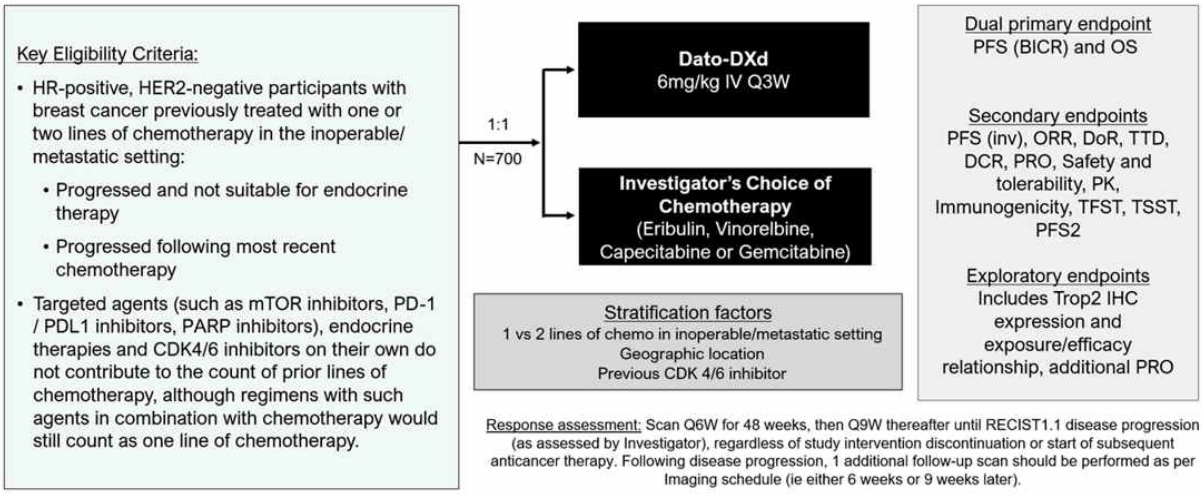
east01 (Pivotal)	of Dato-DXd versus ICC (capecitabine, gemcitabine, eribulin mesylate, or vinorelbine) in subjects with inoperable or metastatic HR+/HER2- BC who have been treated with one or 2 prior lines of systemic chemotherapy in the inoperable/metastatic setting.	Q3W Chemotherapy: - Capecitabine 1000 or 1250 mg/m2 BID PO on Days 1 to 14, Q3W or - Gemcitabine 1000 mg/m2 IV on Days 1 and 8, Q3W or - Eribulin mesylate 1.4 mg/m2 IV on Days 1 and 8, Q3W or - Vinorelbine 25 mg/m2 IV on Days 1 and 8, Q3W	Efficacy-Dual endpoints PFS (by BICR) and OS Secondary: Efficacy - PFS (by investigator); ORR, DoR, and DCR (by BICR/investigator)
TROPION-PanTumor01	Phase 1, 2-part, multicenter, open-label, multiple dose, FTIH study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors	Dose Escalation Dose levels from 0.27 to 10 mg/kg IV on Day 1, Q3W Dose Expansion 4, 6, and 8 mg/kg IV on Day 1, Q3W	Primary: Safety (including AEs, DLTs) Secondary: PK Efficacy data from BC cohort only included as supportive evidence
TROPION-Lung01	Phase 3 randomized study of DS-1062a versus docetaxel in previously treated advanced or metastatic NSCLC with or without actionable genomic alterations	Dato-DXd: 6 mg/kg IV on Day 1, Q3W Docetaxel: 75 mg/m2 Q3W	Data included in pooled safety and clinical pharmacology analysis only
TROPION-Lung05	Phase 2, single-arm, open-label study of DS-1062a in advanced or metastatic non-small cell lung cancer with actionable genomic alterations and progressed on or after applicable targeted therapy and platinum-based chemotherapy	Dato-DXd: 6 mg/kg IV on Day 1, Q3W	Data included in pooled safety and clinical pharmacology analysis only

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

확증 시험 TB01은 수술 불가능 또는 전이성 세팅에서 이전에 한 가지 또는 2가지 전신 화학요법으로 치료를 받았던 수술 불가능 또는 전이성 HR 양성, HER2 음성(ASCO/CAP 기준에 따름) BC 환자에서 Dato-DXd 대 단일 제제 ICC를 비교하는 제3상, 공개임상, 무작위배정 임상시험이다. 이 임상시험의 이중 일차 평가 변수는 BICR에 의한 PFS와 OS이다.

Figure 1TB01 Study Design



적격 환자는 1:1로 무작위배정되어 다음 중 하나를 투여받았다.
제1일에 Dato-DXd 6mg/kg IV, Q3W; 또는
다음 선택 사항 중에서 ICC:

- 제1~14일에 capecitabine 1일 2회 경구 1,000 또는 1,250mg/m2(표준 임상시험 실시기관 지침에 따른 용량 선택), Q3W
- 제1일과 제8일에 gemcitabine 1,000mg/m2 IV, Q3W
- 제1일 및 제8일에 eribulin mesylate 1.4mg/m2 IV, Q3W
- 제1일 및 제8일에 vinorelbine 25 mg/m2 IV, Q3W

질병 진행(RECIST 1.1) 또는 허용 불가 독성, 동의 철회 또는 다른 임상시험 계획서에 사전 지정된 치료 중단 기준 충족이 발생할 때까지 임상시험 치료를 투여하였다.

(1) 통계적 방법

1차 평가변수 PFS의 최종 분석은 BICR 판정된 PFS 사건 약 419건이 발생했을 때, 즉 마지막 시험대상자가 임상시험에 무작위배정된 지 약 2개월째 즈음에 실시될 것이다. ITT 집단에서 Dato-DXd 군과 ICC 군을 통틀어 BICR 판정된 PFS 사건 수 419건은 데이터성숙도 60%에 해당한다. 실제 PFS 치료효과를 Dato-DXd와 ICC 간 위험비 0.55라 가정하면, 알파 수준 1.0%(양측 검정)에서 통계적 유의성을 99%를 넘는 검정력으로 증명할 수 있을 것이다. 이때 PFS 기간이 지수적 분포를 보인다는 전제하에 PFS 중앙값이 ICC 군과 Dato-DXd 군 각각 4.7개월과 8.5개월이라 가정한다. 최종 분석 시점에 통계적으로 유의할 최소 치료차이는 위험비 0.775이다.

평가변수 OS의 최종 분석은 Dato-DXd 군과 ICC 군을 통틀어 OS 사건 약 444건(데이터성숙도 63%)이 발생했을 때 실시될 것이다. Dato-DXd와 ICC 간의 실제 OS 위험비가 0.75라 가정하면, 본 임상시험에서는 알파 수준 5.0%(양측 검정)에서 OS의 통계적 유의성을 85%의 검정력으로 증명할 수 있을 것이다. 이때, 1차 평가변수 PFS 분석의 결과가 유효성 경계를 넘고 정보분획이 목표 사건 수의 약 40% 및 80%에 도달했을 때 두 차례 중간 분석이 실시된다고 가정한다(O'Brien and Fleming 전략에 따름). 최종 분석 시점에 통계적으로 유의할 최소 치료차이는 위험비 0.824이다. 만약 PFS 분석의 결과가 유효성 경계를 넘지 못한다면 OS 분석에서는 알파 수준 4.0%(양측 검정)에서 통계적 유의성을 83%의 검정력으로 증명할 수 있을 것이다. 최종 분석 시점에 통계적으로 유의할 최소 치료차이는 위험비 0.817이다. 이들 계산에서는 생존 기간이 지수적 분포를 보인다는 전제하에 OS 중앙값이 ICC 군과 Dato-DXd 군 각각 19.0개월과 25.3개월이라 가정한다.

2) 등록된 환자군 정보

※ 주요 선정기준

2 수술 불가능하거나 전이된 HR 양성, HER2 음성 유방암(미국 임상종양학회[American Society of Clinical Oncology, ASCO]/미국 병리학회[College of American Pathologists, CAP] 가이드라인에 따름, 지역 실험실 검사 결과에 근거) 환자. 즉, HR 양성(ER 및/또는 PgR 양성[ER이나 PgR ≥ 1%])이면서 HER2 음성이 입증됨. 만약 환자에게 전이 발생 이후 검사 결과가 여럿 존재하는 경우는 가장 최근의 지역 실험실 검사 결과를 적합성 확인에 사용한다(Allison et al 2020, Wolff et al 2018). 3 이전에 내분비요법 치료 중에 질병이 진행했으면서 시험자의 판단으로 내분비요법이 적합하지 않고 수술 불가능한/전이된 암에 대해 이전에 1차 내지 2차 표준 화학요법 치료 경험이 있는 환자. 가장 최근 차수 화학요법 중 질병진행 발생을 입증하는 기록이 있어야 한다. 4 시험자가 판단하기에 ICC 옵션으로 나열된 화학요법제들(에리불린, 카페시타빈, 비노렐빈, 젬시타빈) 중 하나의 치료에 적합한 환자

(1) 인구통계학적 특성

Dato-DXd 군 및 ICC 군 간의 인구통계 정보, 베이스라인 특성 및 병력의 주목할 만한 차이는 없었다 (Table 2).

Dato-DXd 군 및 ICC 군은 연령, 인종 및 민족 인구통계 특성 면에서 적절한 균형을 이루었다. 전체 임상시험 모집단(FAS)의 베이스라인 인구통계는 다음과 같았다: 연령 ≥65 세(22.3%), 연령 중앙값 55.0 세 (범위: 28~86 세), 백인(47.8%), 아시아인(40.7%), 흑인 또는 아프리카계 미국인(1.5%), 기타(1.2%), 히스패닉 또는 라틴계(11.3%), 비히스패닉 또는 비라틴계(87.4%).

연령이 ≥65 세인 환자의 비율은 Dato-DXd 군(24.9%)이 ICC 군(19.6%)에 비해 더 높았다. ECOG 전신수행 상태가 0 인 환자의 비율은 ICC 군(59.9%)이 Dato-DXd 군(54.0%)보다 더 높았다.

Table 2 Demographic and Key Baseline Characteristics (Full Analysis Set)

Parameter, Statistic	Dato-DXd (N = 365)	ICC (N = 367)	Total (N = 732)
Age (years) [a], n	365	367	732
Mean (SD)	55.5 (11.62)	54.8 (11.09)	55.1 (11.36)
Median (range)	56.0 (29, 86)	54.0 (28, 86)	55.0 (28, 86)
Age group (years) [a], n (%)			
< 65	274 (75.1)	295 (80.4)	569 (77.7)
≥ 65	91 (24.9)	72 (19.6)	163 (22.3)
Sex, n (%)			
Female	360 (98.6)	363 (98.9)	723 (98.8)
Male	5 (1.4)	4 (1.1)	9 (1.2)
Race, n (%)			
White	180 (49.3)	170 (46.3)	350 (47.8)
Asian	146 (40.0)	152 (41.4)	298 (40.7)
Black or African American	4 (1.1)	7 (1.9)	11 (1.5)
Other	3 (0.8)	6 (1.6)	9 (1.2)
Not reported	32 (8.8)	32 (8.7)	64 (8.7)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	40 (11.0)	43 (11.7)	83 (11.3)
Not Hispanic or Latino	322 (88.2)	318 (86.6)	640 (87.4)
Missing	3 (0.8)	6 (1.6)	9 (1.2)
ECOG performance status, n			
(0) Normal activity	197 (54.0)	220 (59.9)	417 (57.0)
(1) Restricted activity	165 (45.2)	145 (39.5)	310 (42.3)
(2) In bed less than or equal to 50% of the time	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.5)
Missing	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Previous lines of chemotherapy in the metastatic setting, n (%)			
1	229 (62.7)	225 (61.3)	454 (62.0)
2	135 (37.0)	141 (38.4)	276 (37.7)
3	1 (0.3)	0	1 (0.1)
4	0	1 (0.3)	1 (0.1)

(2) 질병 특성

FAS 에 대한 환자 질병 특성은 이 환자 모집단에 대해 예상된 바와 같았다. 두 치료군 모두 시험 참여 시 질병 특성 면에서 적절한 균형을 이루었다(Table 3).

무작위배정 시 환자 중 1.5%는 국소 진행성/수술 불가능 질병이 있었으며, 98.5%는 전이성 질환이 있었다.

진단 시점부터 무작위배정까지의 시간 중앙값은 2 개 군 간에 유사했으며; Dato-DXd 군이 5.72 년이었고 ICC 군이 6.38 년이었다.

시험 참여자에서 가장 흔한 전이 부위는 간(526 명[71.9%]), 뼈(511 명[69.8%]), 폐(179 명[24.5%]), 흉막(13.1%), 기타 전이 부위(22.0%) 및 뇌(58 명[7.9%])였다. 시험 등록 시 간 전이 및 기타 부위 전이가 있었던 환자의 비율은 Dato-DXd 군(각각 75.3% 및 24.9%)이 ICC 군(각각 68.4% 및 19.1%)에 비해 더 높았다.

Table 3 Disease Characteristics at Study Entry (Full Analysis Set)

Parameter, Statistic	Dato-DXd (N = 365)	ICC (N = 367)	Total (N = 732)
Overall disease classification [a], n (%)	365 (100)	367 (100)	732 (100)
Locally advanced/inoperable	9 (2.5)	2 (0.5)	11 (1.5)
Metastatic	356 (97.5)	365 (99.5)	721 (98.5)
Visceral metastases [b], n (%)	352 (96.4)	360 (98.1)	712 (97.3)
Time from most recent disease progression to randomization (days)			
Median (range)	28.0 (1, 157)	28.0 (1, 754)	28.0 (1, 754)
Time from diagnosis to randomization (years)			
Median (range)	5.7166 (0.019, 46.683)	6.3751 (0.049, 29.136)	6.0876 (0.019, 46.683)

[a] Metastatic disease was for subjects with any metastatic site of disease. Locally advanced was for subjects with only locally advanced sites of disease.

[b] Visceral metastases includes all sites except bone.

(3) 이전 항암요법

이전 항암 요법 차수 중앙값은 전체 및 두 군 모두에서 3.0 이었다. 가장 흔하게 받았던 이전 항암 요법은 모든 환자에서 세포독성 화학요법이었으며, 701 명(95.8%)의 환자가 호르몬 요법을 받았고 639 명(87.3%)의 환자는 표적 요법을 받았다. CDK4/6 억제제는 604 명(82.5%)의 환자(Dato-DXd 군 환자 304 명[83.3%]과 ICC 군 환자 300 명[81.7%])가 투여받았다(Table 4).

Table 4 Prior Anticancer Therapies at Study Entry (Full Analysis Set)

Therapy class	Dato-DXd (N = 365)	ICC (N = 367)	Total (N = 732)
Number of patients (%) who receive any prior cancer therapy	365 (100)	367 (100)	732 (100)
Cytotoxic chemotherapy	365 (100)	367 (100)	732 (100)
Hormonal therapy	348 (95.3)	353 (96.2)	701 (95.8)
Targeted therapy	322 (88.2)	317 (86.4)	639 (87.3)
Other	29 (7.9)	30 (8.2)	59 (8.1)
Immunotherapy	18 (4.9)	13 (3.5)	31 (4.2)
PARP inhibitor	8 (2.2)	17 (4.6)	25 (3.4)
ADC therapy	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)
Prior use of CDK4/6 inhibitor	304 (83.3%)	300 (81.7%)	604 (82.5%)
Number of patients (%) who receive Prior Taxanes (overall)	295 (80.0)	296 (80.7)	591 (80.7)
Number of patients (%) who receive Prior Anthracycline (overall)	228 (62.5)	239 (65.1)	467 (63.8)
Number of patients (%) who receive Taxanes alone	91 (24.9)	85 (23.2)	176 (24.0)
Number of patients (%) who receive Anthracyclines alone	24 (6.6)	28 (7.6)	52 (7.1)
Number of patients (%) who receive both Taxanes and Anthracyclines	204 (55.9)	211 (57.5)	415 (56.7)
Number of patients (%) who receive neither Taxanes nor Anthracyclines	46 (12.6)	43 (11.7)	89 (12.2)

Table 5 Prior Anticancer Therapies in (neo)adjuvant Setting at Study Entry (Full Analysis Set)

Therapy class	Dato-DXd (N = 365)	ICC (N = 367)	Total (N = 732)
Number of patients (%) who received endocrine therapy	214 (58.6)	227 (61.9)	441 (60.2)
Duration of endocrine therapy (months)			
Median (min, max)	23.0 (1, 145.4)	23.5 (1, 199.8)	23.3 (1, 199.8)
Number of patients (%) who receive Taxanes	235 (64.4)	228 (62.1)	463 (63.3)
Number of patients (%) who receive Anthracycline	197 (54.0)	197 (53.7)	394 (53.8)
Number of patients (%) who receive Taxanes alone	49 (13.4)	41 (11.2)	90 (12.3)
Number of patients (%) who receive Anthracyclines alone	11 (3.0)	10 (2.7)	21 (2.9)
Number of patients (%) who receive both Taxanes and Anthracyclines	186 (51.0)	187 (51.0)	373 (51.0)

Table 6 Prior Anticancer Therapies in Metastatic Setting at Study Entry (Full Analysis Set)

Therapy class	Dato-DXd (N = 365)	ICC (N = 367)	Total (N = 732)
Any prior cancer therapy	365 (100)	367 (100)	732 (100)
Cytotoxic chemotherapy	365 (100)	366 (99.7)	731 (99.9)
Hormonal therapy	322 (88.2)	326 (88.8)	648 (88.5)
Targeted therapy	312 (85.5)	309 (84.2)	621 (84.8)
Immunotherapy	16 (4.4)	13 (3.5)	29 (4.0)
PARP inhibitor	8 (2.2)	16 (4.4)	24 (3.3)

Therapy class	Dato-DXd (N = 365)	ICC (N = 367)	Total (N = 732)
ADC therapy	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)
Other	24 (6.6)	24 (6.5)	48 (6.6)
Number of patients (%) who received endocrine therapy	322 (88.2)	326 (88.8)	648 (88.5)
Duration of endocrine therapy given in metastatic setting (months)			
Median (min, max)	24.6 (0, 217.7)	25.1 (0.8, 229)	24.8 (0, 229)
Number of patients (%) who receive Taxanes	81 (22.2)	70 (19.1)	151 (20.6)
Number of patients (%) who receive Anthracycline	54 (14.8)	52 (14.2)	106 (14.5)
Number of patients (%) who receive Taxanes alone	38 (10.4)	34 (9.3)	72 (9.8)
Number of patients (%) who receive Anthracyclines alone	11 (3.0)	16 (4.4)	27 (3.7)
Number of patients (%) who receive both Taxanes and Anthracyclines	43 (11.8)	36 (9.8)	79 (10.8)

3) 유효성 결과

Table 7 Study TB-01: Summary of Efficacy Data at DCO: 17 July 2023 (Full Analysis Set)

Efficacy endpoints	BICR assessment		Investigator assessment	
	Dato-DXd (N = 365)	ICC (N = 367)	Dato-DXd (N = 365)	ICC (N = 367)
Progression-free survival − by BICR (primary) and by Investigator (secondary)				
Total events, n (%) [a]	212 (58.1)	235 (64.0)	242 (66.3)	269 (73.3)
Median, months (95% CI) [b]	6.9 (5.7, 7.4)	4.9 (4.2, 5.5)	6.9 (5.9, 7.1)	4.5 (4.2, 5.5)
PFS rate (%) at 3 months (95% CI) [b]	75.5 (70.6, 79.7)	66.4 (61.1, 71.2)	77.7 (73.0, 81.7)	66.1 (60.8, 70.9)
PFS rate (%) at 6 months (95% CI) [b]	53.3 (47.7, 58.5)	38.5 (32.8, 44.1)	55.2 (49.8, 60.3)	36.9 (31.6, 42.2)
PFS rate (%) at 9 months (95% CI) [b]	37.5 (31.9, 43.2)	18.7 (13.8, 24.3)	34.7 (29.4, 40.0)	20.9 (16.3, 25.8)
Hazard ratio (95% CI; 2-sided p-value) [c, d]	0.63 (95% CI: 0.52, 0.76; p < 0.0001)		0.64 (0.53, 0.76; p < 0.0001)	
Overall survival data based on interim analysis				
Death, n (%)	NA		80 (21.9)	91 (24.8)
Median OS, months (95% CI) [b]			16.1 (16.1, NC)	NC (16.5, NC)
Survival rate (%) at 6 months (95% CI) [b]			93.0 (89.8, 95.2)	87.9 (84.0, 90.9)
Hazard ratio (95% CI) [c]			0.84 (0.62, 1.14)	
Best objective response				
Complete response	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
Partial response	131 (35.9)	84 (22.9)	130 (35.6)	80 (21.8)
Stable disease ≥ 5 weeks	168 (46.0)	176 (48.0)	175 (47.9)	181 (49.3)
RECIST progression	57 (15.6)	67 (18.3)	50 (13.7)	66 (18.0)
Death	0	9 (2.5)	0	9 (2.5)
Total non-response	232 (63.6)	283 (77.1)	233 (63.8)	287 (78.2)
Objective response rate				
Number (%) of patients with response [f]	133 (36.44)	84 (22.89)	132 (36.16)	80 (21.80)
Adjusted response rate (%)	36.21	22.56	36.01	21.58
Odds ratio (95% CI; 2-sided p-value) [g]	1.95 (1.41, 2.71; nominal p < 0.0001)		2.04 (1.48, 2.85; nominal p < 0.0001)	
Disease control rate				

Efficacy endpoints	BICR assessment		Investigator assessment	
	Dato-DXd (N = 365)	ICC (N = 367)	Dato-DXd (N = 365)	ICC (N = 367)
Number (%) of patients with response [h]	275 (75.34)	234 (63.76)	295 (80.82)	246 (67.03)
Odds ratio (95% CI; 2-sided p-value)	1.75 (1.27, 2.42; nominal p=0.0006)		2.09 (1.49, 2.96; nominal p<0.0001)	
Duration of response				
Median duration of response from onset of response, months (95% CI) [b, j]	6.7 (5.6, 9.8)	5.7 (4.9, 6.8)	6.9 (5.6, 8.3)	5.8 (4.6, 7.7)
Time to first subsequent therapy				
First subsequent anticancer therapy	NA		187 (51.2)	248 (67.6)
Median TFST, months (95% CI) [b]			8.2 (7.4, 8.9)	5.0 (4.6, 5.7)
Hazard ratio (95% CI) [c]			0.53 (0.45, 0.64)	
Time to second subsequent therapy				
Second subsequent anticancer therapy	NA		62 (17.0)	71 (19.3)
Median TSST, months (95% CI) [b]			13.3 (11.4, NC)	11.5 (10.3, 13.1)
Hazard ratio (95% CI) [c]			0.75 (0.59, 0.96)	
Time from Randomization to Second Progression				
Total events, n (%) [a]	NA		117 (32.1)	121 (33.0)
Median, months (95% CI) [b]			12.7	10.4
Hazard ratio (95% CI) [c]			0.71 (0.55, 0.92)	

[a] Only includes progression events that occur within 2 assessments of the last evaluable assessment.
[b] Calculated using the Kaplan-Meier technique.
[c] The analysis was performed using a stratified Cox Proportional Hazards model with stratification variables, number of previous lines of chemotherapy, geographic region, and prior use of CDK4/6 inhibitor. A hazard ratio < 1 favors Dato-DXd to be associated with a longer progression-free survival than ICC.
[d] The P-value is calculated using a stratified log-rank test adjusting for the stratification factors of the number of previous lines of chemotherapy, geographic region, and prior use of CDK4/6 inhibitor. Per the pooling strategy, the CDK4/6 strata was pooled.
[e] Response required confirmation.
[f] Responses exclude unconfirmed responses.
[g] The analysis was performed using a logistic regression model with factors for treatment, number of previous lines of chemotherapy, geographic region, and prior use of CDK4/6 inhibitor. An odds ratio > 1 favors Dato-DXd.
[h] Disease control rate at 12 weeks was defined as the percentage of patients who have a confirmed CR or PR or have demonstrated SD for at least 11 weeks after randomization without subsequent cancer therapy per RECIST 1.1.
[i] Duration of response is the time from the first documentation of confirmed response of CR/PR until the date of progression or death or the last evaluable RECIST assessment for patients that do not progress (or die) or do not progress (or die) within 2 missed visits of the last evaluable assessment (or randomization).

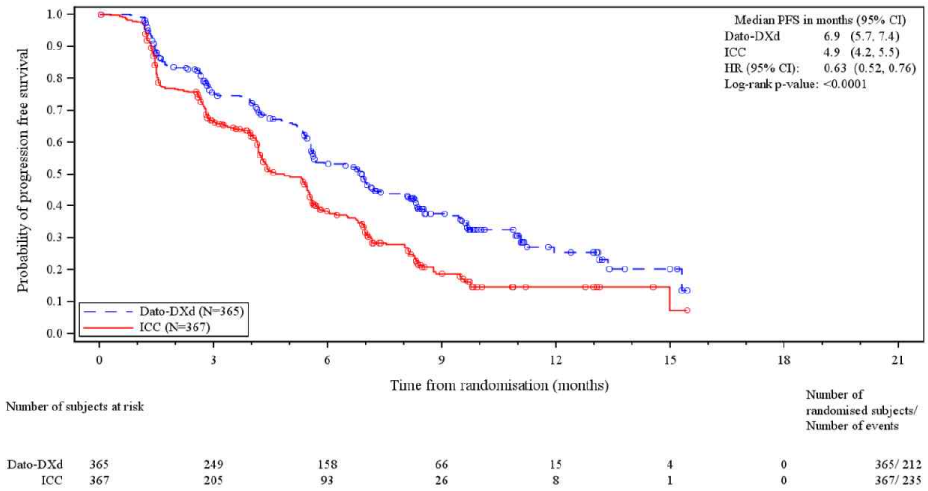
(1) PFS

Study TB-01 은 이중 일차 평가 변수인 BICR 에 의한 PFS 를 충족하여 ICC 로 치료를 받은 환자 대비 Dato-DXd 로 치료를 받은 환자에 대해 BICR 에서 평가한 PFS 의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 개선을 입증하였다. 질병 진행 또는 사망의 위험성이 37% 감소되었으며(HR 0.63; 95% CI: 0.52, 0.76; p <0.0001; 양측 알파 수준 0.01), PFS 중앙값은 Dato-DXd 의 경우 6.9 개월(95% CI: 5.7, 7.4) vs ICC 4.9 개월(95% CI: 4.2, 5.5)이었으므로; Dato-DXd 에서 2 개월이 연장되었다(Table 7).

3, 6 및 9 개월 시점의 PFS 확률은 Dato-DXd 군이 ICC 군보다 더 높았다: 3 개월 시점에 75.5%(95% CI: 70.6, 79.7) vs 66.4%(95% CI: 61.1, 71.2), 6 개월 시점에 53.3%(95% CI: 47.7, 58.5) vs 38.5%(95% CI: 32.8, 44.1), 9 개월 시점에 37.5%(95% CI: 31.9, 43.2) vs 18.7%(95% CI: 13.8, 24.3)(Table 7).

BICR 에서 평가한 PFS 카플란-마이어 곡선에서 Dato-DXd 에 유리한 두 투여군의 조기 및 지속적인 분리가 관찰되었으며, 이는 시험 전반에 걸쳐 유지되었다(Figure 1).

Figure 1 **Progression-free survival, Kaplan-Meier plot, BICR data (Full Analysis Set)**



ICC 군 대비 Dato-DXd 군에서 관찰된 PFS 의 유효성 유익성은 사전에 규정된 하위군 전반에 걸쳐 일관되었다. Dato-DXd 군에서 질병 진행 또는 사망 위험성과 관련하여 임상적으로 의미있는 감소는 포레스트 플롯(Figure 4)에서 제시된 바와 같이 61%~17%였다. 이러한 결과는 다중성 조정 결여, 많은 하위군 수, 일부 하위군 내 적은 환자 및 사건 수로 인해 주의하여 해석해야 한다.

Figure 4 **Progression-free Survival, Forest Plot, by Subgroup, BICR Data (Full Analysis Set)**

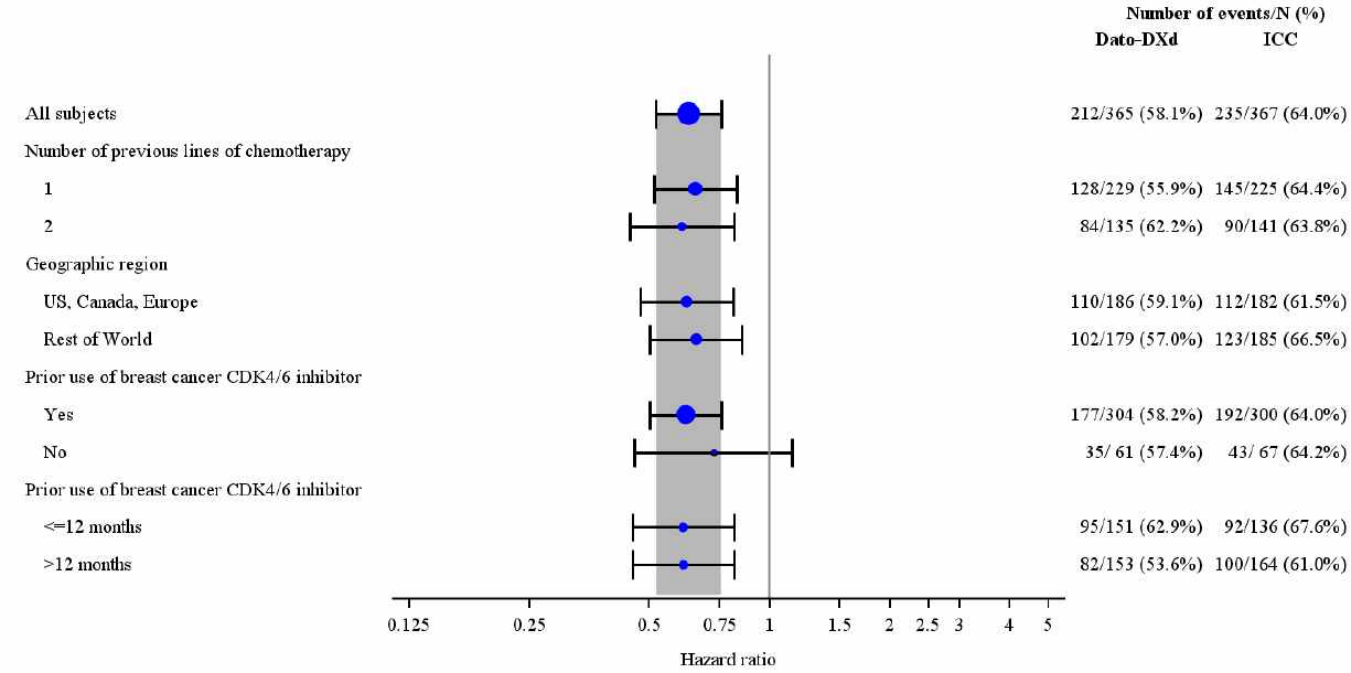


Figure 4 (contd) Progression-free Survival, Forest Plot, by Subgroup, BICR Data (Full Analysis Set)

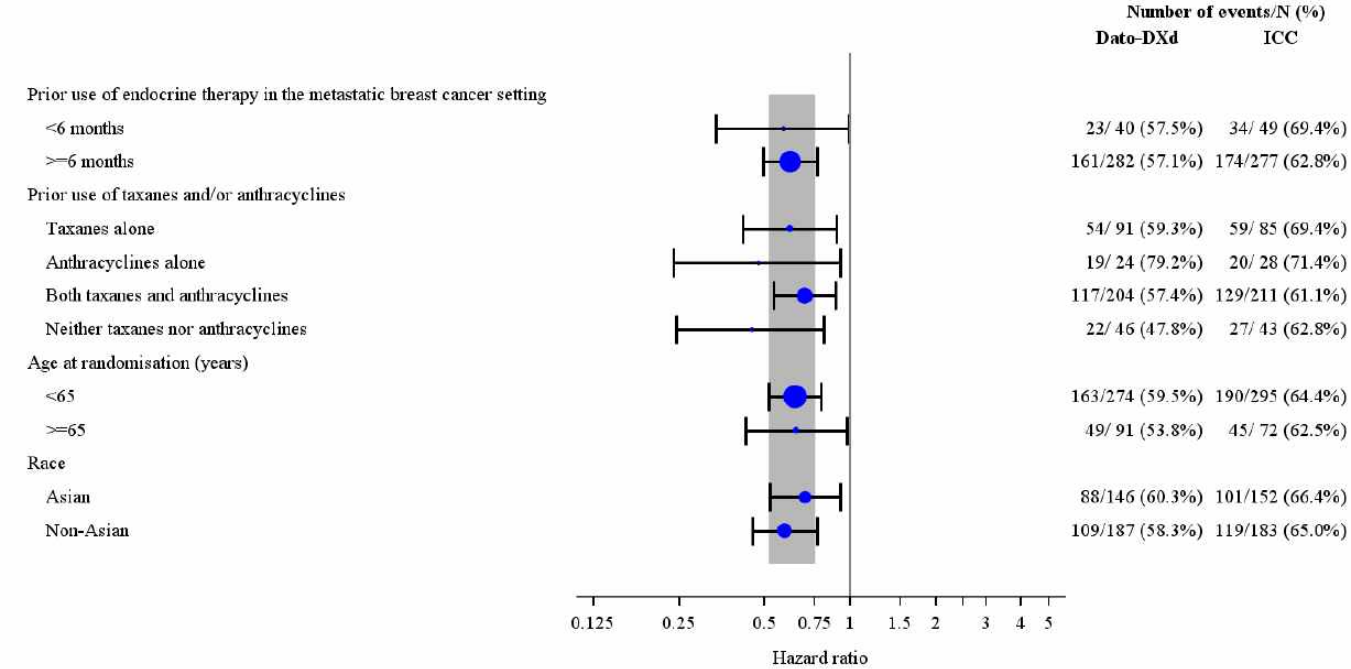
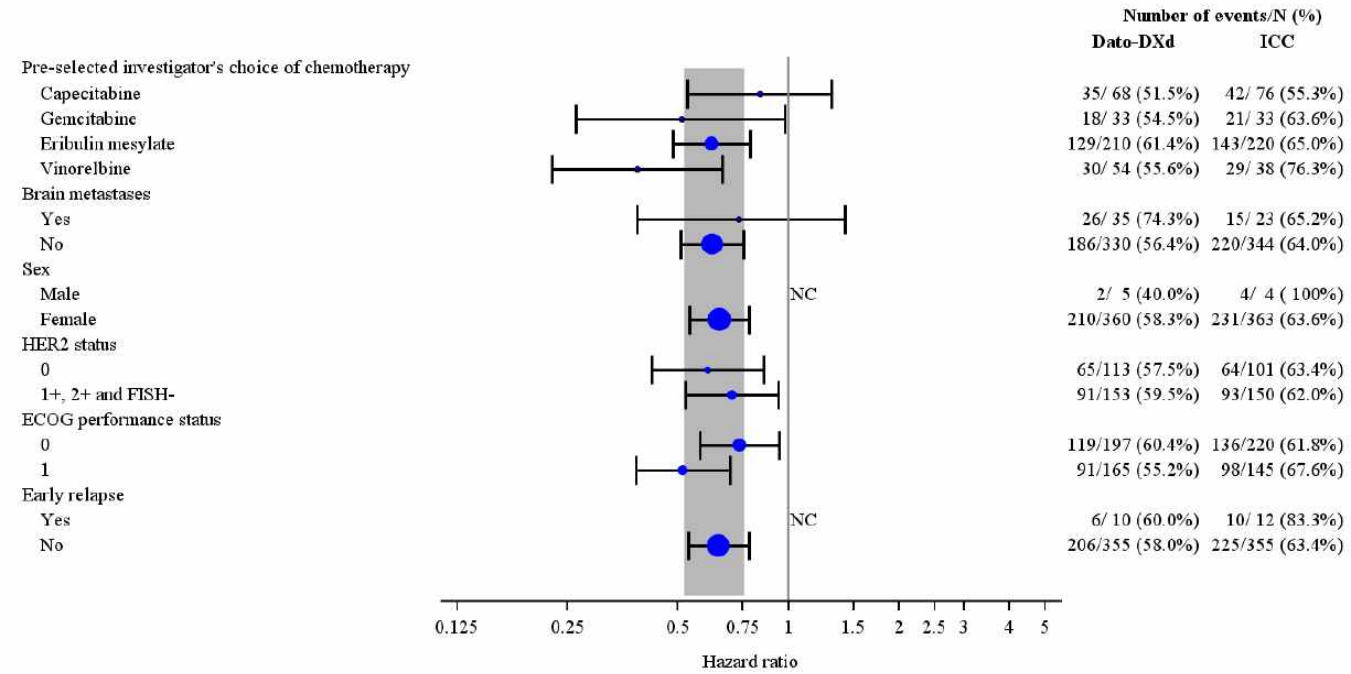


Figure 4 (contd) Progression-free Survival, Forest Plot, by Subgroup, BICR Data (Full Analysis Set)



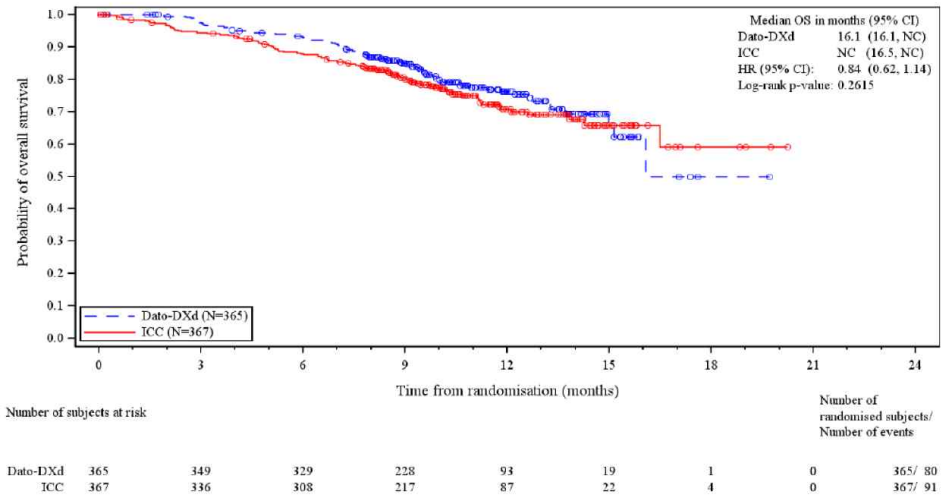
(2) OS

첫 번째 OS 중간 분석(DCO: 2023 년 7 월 17 일) 시, Dato-DXd 군에 80 건의 OS 사건이 있었으며, 이에 비해 ICC 군에는 91 건의 사건이 있었다(성숙도 23.4%, 정보 비율 38.5%)(Table 7 및 Figure 3). ICC 군에 비해 Dato-DXd 군에서 OS 의 이중 일차 평가 변수 개선 경향이 관찰되었다. 위험비는 0.84(95% CI: 0.62, 1.14)였고, 층화된 p-값은 0.2615 로 사전에 지정된 IA1 유효성 중단 경계인 0.000608 을 초과하지 않았다. 그러나, OS 데이터가 이 중간 분석 시점에 완전하지 않았으며, OS 추적관찰 중앙값은 9.7 개월(범위: 0~20.2 개월)이었다. 추가 OS 분석은 약 355 건의 OS 사건이 관찰된 시점(IA2)으로 계획되고 최

종 OS 분석은 약 444 건의 OS 사건이 관찰된 시점으로 계획된다.

Dato-DXd 군의 OS 중앙값은 16.1 개월(95% CI: 16.1, NC)이었으며, ICC 군에서는 OS 중앙값에 도달하지 못했다. 중도절단된 환자의 추적관찰 시간 중앙값은 Dato-DXd 군 및 ICC 군 둘 다 10.3 개월이었다. 6 개월 시점의 생존 확률은 Dato-DXd 군이 93.0%(95% CI: 89.8, 95.2)였고 ICC 군이 87.9%(95% CI: 84.0, 90.9)였다.

Figure 3 **Overall survival, Kaplan-Meier plot (Full analysis set)**



(3) 객관적 반응률, 반응기간

베이스라인 시 측정 가능한 질병이 있는 환자에 대한 BICR 에 의한 ORR 은 ICC 군 대비 Dato-DXd 군의 환자에서 더 높았다(각각 36.44% vs 22.89%; 승산비 = 1.95; 95% CI: 1.41, 2.71; 명목 p <0.0001)(Table 7).

베이스라인 시 측정 가능한 질병이 있는 환자에 대한 시험자 평가에 의한 객관적 반응률을 보인 환자의 비율은 ICC 군 대비 Dato-DXd 군에서 더 높았다(각각 36.16% vs 21.80%, 승산비 = 2.04; 95% CI: 1.48, 2.85; 명목 p <0.0001).

반응은 두 치료군 모두에서 지속적이었으며, DoR 중앙값은 Dato-DXd 군(6.7 개월)이 ICC 군(5.7 개월)보다 더 길었고, 반응 발생까지의 시간 중앙값(Dato-DXd 2.7 개월 및 ICC 2.6 개월)은 Table 7 에 제시된 바와 같이 유사했다.

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

Study TB01의 DCO 시점에 360명의 Dato-DXd 군 환자와 351명의 ICC 군 환자가 시험 치료를 받았다. 총 치료 기간 중앙값은 Dato-DXd 군(6.7개월)이 ICC 군(4.1개월)에 비해 더 길었으며, 질병 진행까지의 지연된 시간과 일치하였다. Dato-DXd 군과 ICC 군에서 RDI 중앙값은 각각 97.1% 및 87.5%였다.

(2) 이상반응

Study TB01에서 Dato-DXd 군 및 ICC 군의 대다수 환자가 1건 이상의 TEAE를 경험했다(각각 97.2% 및 96.0%). 두 치료군에서 TEAEs 중 대부분은 중대하지 않았으며, 중증도가 CTCAE 1등급 또는 2등급이었고, 치료 중단을 초래하지 않았다.

시험자가 시험 중재 요법과 관련 가능성이 있다고 여긴 TEAEs를 경험한 환자의 비율은 Dato-DXd 군이 ICC 군에 비해 더 높았다(각각 93.6% vs 86.3%). 그러나 CTCAE ≥3등급 TEAEs를 경험한 환자의 비율은 Dato-DXd 군이 ICC 군에 비해 더 낮았다(각각 32.5% vs 54.1%). 이는 시험자가 평가했을 때 관련 가능

성이 있는 CTCAE ≥3등급 사건으로 평가된 TEAEs에 대해서도 관찰되었다.
용량 조절(투여 일시 중단 및 용량 감량)을 초래한 TEAEs를 경험한 환자의 비율은 Dato-DXd 군이 ICC 군에 비해 더 낮았다. 시험 치료의 일시 중단에는 AE 양식에 포착된 투여 지연(예: 투여 일정 지연)과 투여 일시 중단(예: 주입 일시 중단)이 포함된다.
ICC 군에서 3명의 환자가 사망 결과를 초래한 TEAE를 경험했으며, 그 중 한 건(열성 중성구 감소증)은 시험자에 의해 시험 중재 요법과 관련 가능성이 있는 것으로 평가되었다.
Dato-DXd 군에서 시험자가 보고한 치명적인 TEAEs는 보고되지 않았다. Dato-DXd 군의 환자 1명은 시험자가 CTCAE 3등급으로 평가한 폐염증 사건을 경험하였다. 시험자의 평가에 따르면 이후에 이 환자는 질병 진행으로 인해 사망하였다. 폐염증 사건은 치명적인 약물 관련 ILD로 판정되었다.

Table 7 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events in Pivotal and Pooled Studies (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
AE Category	**Dato-DXd 6 mg/kg N = 360**	**ICC N = 351**	**BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443**	**NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484**	**BC+NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927**	**BC+NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067**
Any TEAE	350 (97.2)	337 (96.0)	433 (97.7)	475 (98.1)	908 (98.0)	1047 (98.1)
Any TEAE of CTCAE Grade ≥ 3	117 (32.5)	190 (54.1) [b]	155 (35.0)	224 (46.3)	379 (40.9) [c]	447 (41.9)
Any treatment-related TEAE	337 (93.6)	303 (86.3) [b]	419 (94.6)	427 (88.2)	846 (91.3)	981 (91.9)
Any treatment-related TEAE of CTCAE Grade ≥ 3	75 (20.8)	157 (44.7) [b]	95 (21.4)	125 (25.8)	220 (23.7)	258 (24.2)
Any serious TEAE	54 (15.0)	64 (18.2)	67 (15.1)	146 (30.2)	213 (23.0) [c]	266 (24.9)
Any serious TEAE CTCAE Grade ≥ 3	47 (13.1)	60 (17.1)	60 (13.5)	113 (23.3)	173 (18.7) [c]	223 (20.9)
Any treatment-related serious TEAE	21 (5.8)	32 (9.1)	24 (5.4)	48 (9.9)	72 (7.8)	92 (8.6)
Any treatment-related serious TEAE Grade ≥ 3	17 (4.7)	31 (8.8)	20 (4.5)	36 (7.4)	56 (6.0)	72 (6.7)
Any TEAE associated with death	0	3 (0.9)	1(0.2)	23 (4.8)	24 (2.6)	35 (3.3)
Any treatment-related TEAE associated with death	0 [d]	1 (0.3)	0	4 (0.8)	4 (0.4)	7 (0.7)
Any TEAE associated with dose reduction	83 (23.1)	113 (32.2) [b]	94 (21.2)	100 (20.7)	194 (20.9)	223 (20.9)
Any treatment-related TEAE associated with dose reduction	75 (20.8)	106 (30.2) [b]	86 (19.4)	90 (18.6)	176 (19.0)	203 (19.0)
Any serious TEAE associated with dose reduction	6 (1.7)	12 (3.4)	6 (1.4)	12 (2.5)	18 (1.9)	20 (1.9)
Any treatment-related serious TEAE associated with dose reduction	4 (1.1)	8 (2.3)	4 (0.9)	7 (1.4)	11 (1.2)	12 (1.1)
Any TEAE associated with drug interruption	78 (21.7)	120 (34.2) [b]	104 (23.5)	181 (37.4)	285 (30.7) [c]	320 (30.0)
Any treatment-related TEAE associated with drug interruption	43 (11.9)	86 (24.5) [b]	60 (13.5)	96 (19.8)	156 (16.8)	181 (17.0)
Any serious TEAE associated with drug interruption	9 (2.5)	21 (6.0)	13 (2.9)	35 (7.2)	48 (5.2)	58 (5.4)
Any treatment-related serious TEAE associated with drug interruption	4 (1.1)	10 (2.8)	4 (0.9)	6 (1.2)	10 (1.1)	14 (1.3)
Any TEAE associated with drug withdrawn	11 (3.1)	10 (2.8)	17 (3.8)	55 (11.4)	72 (7.8)	100 (9.4)
Any treatment-related TEAE associated with drug withdrawn	9 (2.5)	9 (2.6)	15 (3.4)	34 (7.0)	49 (5.3)	69 (6.5)
Any serious TEAE associated with drug withdrawn	4 (1.1)	4 (1.1)	5 (1.1)	36 (7.4)	41 (4.4)	56 (5.2)

Dato-DXd 군에서 가장 빈번하게 보고된 TEAEs(환자 중 ≥20%)는 구역, 구내염, 탈모, 변비, 피로, 안구 건조 및 구토였다. 모든 사건을 보고한 환자의 비율은 Dato-DXd 군이 ICC 군에 비해 더 높았다(≥10% 차이, 피로 제외). 모든 TEAEs는 표준 지지 요법 또는 Dato-DXd 독성 관리 가이드라인을 사용하여 관리할 수 있었다.
ICC 군에서 가장 빈번하게 보고된(환자의 ≥20%) TEAEs는 구역, 중성구 감소증, 빈혈, 탈모, 중성구 수 감소 및 피로였다. 중성구 감소증 및 중성구 수 감소를 보고한 환자의 비율은 ICC 군이 Dato-DXd 군에 비해 더 높았다(≥10% 차이). 또한 열성 중성구 감소증이 ICC 군의 환자 8명(2.3%)에서 나타났다(Dato-DXd 군에는 없음).

Table 8 Most Common Treatment Emergent Adverse Events (Frequency of ≥ 5% in Any Treatment Arm) by Decreasing Frequency and Preferred Term in Pivotal and Pooled Studies (Safety Analysis Set)

Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC+NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC+NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Subjects with any TEAE	350 (97.2)	337 (96.0)	433 (97.7)	475 (98.1)	908 (98.0)	1047 (98.1)
Nausea	201 (55.8)	95 (27.1)[b]	252 (56.9)	224 (46.3)	476 (51.3)	550 (51.5)
Stomatitis	184 (51.1)	50 (14.2)[b]	249 (56.2)	256 (52.9)	505 (54.5)	575 (53.9)
Alopecia	136 (37.8)	78 (22.2)[b]	165 (37.2)	186 (38.4)	351 (37.9)	408 (38.2)
Constipation	121 (33.6)	60 (17.1)[b]	141 (31.8)	112 (23.1)	253 (27.3)[c]	286 (26.8)
Fatigue	99 (27.5)	71 (20.2)	133 (30.0)	95 (19.6)	228 (24.6)	279 (26.1)
Vomiting	86 (23.9)	41 (11.7)[b]	113 (25.5)	86 (17.8)	199 (21.5)	239 (22.4)
Dry eye	87 (24.2)	46 (13.1)[b]	103 (23.3)	42 (8.7)	145 (15.6)[c]	180 (16.9)
Decreased appetite	57 (15.8)	56 (16.0)	71 (16.0)	136 (28.1)	207 (22.3)[c]	242 (22.7)
Anaemia	56 (15.6)	86 (24.5)	70 (15.8)	83 (17.1)	153 (16.5)	181 (17.0)
AST increased	55 (15.3)	59 (16.8)	65 (14.7)	25 (5.2)	90 (9.7)[c]	104 (9.7)
Cough	48 (13.3)	32 (9.1)	62 (14.0)	70 (14.5)	132 (14.2)	155 (14.5)
COVID-19	55 (15.3)	47 (13.4)	57 (12.9)	60 (12.4)	117 (12.6)	117 (11.0)
Asthenia	55 (15.3)	59 (16.8)	56 (12.6)	91 (18.8)	147 (15.9)	147 (13.8)
Diarrhoea	38 (10.6)	66 (18.8)	52 (11.7)	59 (12.2)	111 (12.0)	132 (12.4)
Headache	26 (7.2)	38 (10.8)	49 (11.1)	44 (9.1)	93 (10.0)	105 (9.8)
Rash	32 (8.9)	10 (2.8)	46 (10.4)	64 (13.2)	110 (11.9)	144 (13.5)
ALT increased	37 (10.3)	50 (14.2)	45 (10.2)	25 (5.2)	70 (7.6)	82 (7.7)
Pyrexia	29 (8.1)	39 (11.1)	41 (9.3)	37 (7.6)	78 (8.4)	95 (8.9)
Punctate keratitis	38 (10.6)	23 (6.6)	40 (9.0)	5 (1.0)	45 (4.9) [c]	49 (4.6)
Pruritus	32 (8.9)	6 (1.7)	38 (8.6)	52 (10.7)	90 (9.7)	104 (9.7)
Keratitis	30 (8.3)	9 (2.6)	35 (7.9)	19 (3.9)	54 (5.8)	56 (5.2)
Neutrophil count decreased	23 (6.4)	77 (21.9)[b]	34 (7.7)	18 (3.7)	52 (5.6)	62 (5.8)
Lacrimation increased	26 (7.2)	3 (0.9)	33 (7.4)	22 (4.5)	55 (5.9)	64 (6.0)
Weight decreased	25 (6.9)	15 (4.3)	30 (6.8)	45 (9.3)	75 (8.1)	92 (8.6)
Abdominal pain	23 (6.4)	29 (8.3)	29 (6.5)	14 (2.9)	43 (4.6)	46 (4.3)
Dry skin	22 (6.1)	6 (1.7)	29 (6.5)	32 (6.6)	61 (6.6)	77 (7.2)
Oropharyngeal pain	20 (5.6)	6 (1.7)	29 (6.5)	26 (5.4)	55 (5.9)	66 (6.2)
Blood ALP increased	19 (5.3)	14 (4.0)	28 (6.3)	20 (4.1)	48 (5.2)	60 (5.6)
Dry mouth	19 (5.3)	6 (1.7)	28 (6.3)	23 (4.8)	51 (5.5)	62 (5.8)
Blepharitis	27 (7.5)	6 (1.7)	27 (6.1)	5 (1.0)	32 (3.5)	37 (3.5)
Hypokalaemia	15 (4.2)	12 (3.4)	27 (6.1)	23 (4.8)	50 (5.4)	62 (5.8)
Urinary tract infection	23 (6.4)	20 (5.7)	27 (6.1)	12 (2.5)	39 (4.2)	42 (3.9)
White blood cell count decreased	17 (4.7)	41 (11.7)	27 (6.1)	19 (3.9)	46 (5.0)	54 (5.1)
Dysgeusia	18 (5.0)	14 (4.0)	25 (5.6)	29 (6.0)	54 (5.8)	63 (5.9)
Arthralgia	19 (5.3)	25 (7.1)	24 (5.4)	35 (7.2)	59 (6.4)	65 (6.1)
Meibomian gland dysfunction	24 (6.7)	6 (1.7)	24 (5.4)	0	24 (2.6)	25 (2.3)
Dizziness	14 (3.9)	14 (4.0)	23 (5.2)	25 (5.2)	48 (5.2)	62 (5.8)
Dyspnoea	12 (3.3)	21 (6.0)	23 (5.2)	77 (15.9)	100 (10.8) [c]	121 (11.3)
Pain in extremity	21 (5.8)	22 (6.3)	23 (5.2)	16 (3.3)	39 (4.2)	46 (4.3)
Rash maculo-papular	15 (4.2)	5 (1.4)	22 (5.0)	25 (5.2)	47 (5.1)	56 (5.2)
Hypoalbuminaemia	14 (3.9)	10 (2.8)	21 (4.7)	28 (5.8)	49 (5.3)	59 (5.5)
Lymphocyte count decreased	7 (1.9)	6 (1.7)	20 (4.5)	19 (3.9)	39 (4.2)	55 (5.2)
Infusion related reaction	10 (2.8)	0	19 (4.3)	23 (4.8)	42 (4.5)	76 (7.1)
Hyponatraemia	10 (2.8)	9 (2.6)	18 (4.1)	18 (3.7)	36 (3.9)	56 (5.2)
Neutropenia	18 (5.0)	88 (25.1)[b]	18 (4.1)	12 (2.5)	30 (3.2)	30 (2.8)
Upper respiratory tract infection	17 (4.7)	19 (5.4)	18 (4.1)	10 (2.1)	28 (3.0)	29 (2.7)
Malaise	9 (2.5)	12 (3.4)	15 (3.4)	36 (7.4)	51 (5.5)	60 (5.6)
Leukopenia	13 (3.6)	28 (8.0)	14 (3.2)	5 (1.0)	19 (2.0)	20 (1.9)
Back pain	7 (1.9)	23 (6.6)	13 (2.9)	31 (6.4)	44 (4.7)	54 (5.1)
Pneumonitis	8 (2.2)	1 (0.3)	11 (2.5)	31 (6.4)	42 (4.5)	57 (5.3)
Neuropathy peripheral	5 (1.4)	24 (6.8)	10 (2.3)	6 (1.2)	16 (1.7)	20 (1.9)
Pneumonia	8 (2.2)	5 (1.4)	10 (2.3)	40 (8.3)	50 (5.4)	64 (6.0)
Myalgia	7 (1.9)	23 (6.6)	9 (2.0)	12 (2.5)	21 (2.3)	25 (2.3)
Paraesthesia	8 (2.2)	18 (5.1)	9 (2.0)	7 (1.4)	16 (1.7)	21 (2.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	8 (2.2)	43 (12.3)[b]	8 (1.8)	0	8 (0.9)	8 (0.7)
Platelet count decreased	7 (1.9)	20 (5.7)	8 (1.8)	8 (1.7)	16 (1.7)	17 (1.6)
Blood creatinine increased	6 (1.7)	12 (3.4)	7 (1.6)	28 (5.8)	35 (3.8)	43 (4.0)

(3) 사망

어떤 원인으로든 사망한 환자의 비율은 Dato-DXd 군에서 21.4%와 ICC 군에서 24.8%였다. 치료 중 사망은 Dato-DXd 군 환자의 1.4% 및 ICC 군 환자의 4.0%에서 보고되었다.

사망(원인 무관) 및 치료 중 사망의 주요 사유는 두 치료군 모두에서 조사 중인 질병과 관련된 사망이었다.

Table 12 Deaths by Primary Cause Reported in Pivotal and Pooled Studies (Safety Analysis Set)

Category	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC +NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Any Deaths	77 (21.4)	87 (24.8)	121 (27.3)	244 (50.4)	365 (39.4)[b]	450 (42.2)
Primary Cause of Death						
Adverse Event	0	4 (1.1)	1 (0.2)	18 (3.7)	19 (2.0)	27 (2.5)
Death Related to Disease Under Investigation	68 (18.9)	71 (20.2)	68 (15.3)	NA [c]	68 (7.3)	68 (6.4)
Disease Progression	NA [c]	NA [c]	30 (6.8)	201 (41.5)	231 (24.9)	292 (27.4)
Unknown	2 (0.6)	3 (0.9)	13 (2.9)	14 (2.9)	27 (2.9)	42 (3.9)
Other	7 (1.9)	9 (2.6)	9 (2.0)	11 (2.3)	20 (2.2)	21 (2.0)
On-Treatment Deaths [d]	5 (1.4)	14 (4.0)	7 (1.6)	41 (8.5)	48 (5.2)	60 (5.6)
Primary Cause of Death						
Adverse Event	0	3 (0.9)	1 (0.2)	13 (2.7)	14 (1.5)	20 (1.9)
Death Related to Disease Under Investigation	5 (1.4)	11 (3.1)	5 (1.1)	NA [c]	5 (0.5)	5 (0.5)
Disease Progression	NA [c]	NA [c]	1 (0.2)	26 (5.4)	27 (2.9)	33 (3.1)
Unknown	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
Other	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)

(4) 중증도별 이상사례

CTCAE ≥3등급 TEAEs를 보고한 환자의 비율은 Dato-DXd 군(32.5%)이 ICC 군(54.1%)에 비해 더 낮았다. Dato-DXd 군의 환자 중 ≥5%에서 보고된 CTCAE ≥3등급의 TEAE는 구내염뿐이었다(Dato-DXd 6.4% vs ICC 2.6%). ICC 군에서는 Dato-DXd 군에 비해 중성구 감소증 및 중성구 수 감소의 뚜렷한 차이가 관찰되었다(ICC 군에서의 차이가 ≥10% 더 높음). 또한 CTCAE ≥3등급 열성 중성구 감소증이 ICC 군의 환자 8명(2.3%)에서 발생했다(Dato-DXd 군에는 없음).

Table 9 Subjects with TEAEs by Maximum CTCAE Grade in Pivotal and Pooled Studies (Safety Analysis Set)

Maximum reported CTCAE Grade	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC+NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC+NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Total	350 (97.2)	337 (96.0)	433 (97.7)	475 (98.1)	908 (98.0)	1047 (98.1)
Grade 1	56 (15.6)	44 (12.5)	65 (14.7)	54 (11.2)	119 (12.8)	130 (12.2)
Grade 2	177 (49.2)	103 (29.3)	213 (48.1)	197 (40.7)	410 (44.2)	470 (44.0)
Grade 3	112 (31.1)	134 (38.2)	143 (32.3)	184 (38.0)	327 (35.3)	377 (35.3)
Grade 4	5 (1.4)	53 (15.1)	11 (2.5)	17 (3.5)	28 (3.0)	35 (3.3)
Grade 5	0	3 (0.9)	1 (0.2)	23 (4.8)	24 (2.6)	35 (3.3)

Table 10 Treatment-emergent Adverse Events of CTCAE Grade ≥ 3 by Decreasing Frequency and Preferred Term Reported in ≥ 1% of Subjects in Any Treatment Arm in Pivotal and Pooled Studies (Safety Analysis Set)

Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC + NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Subjects with any TEAE Grade ≥ 3	117 (32.5)	190 (54.1) [b]	155 (35.0)	224 (46.3)	379 (40.9) [c]	447 (41.9)
Stomatitis	23 (6.4)	9 (2.6)	32 (7.2)	33 (6.8)	65 (7.0)	70 (6.6)
Anaemia	9 (2.5)	12 (3.4)	13 (2.9)	22 (4.5)	35 (3.8)	41 (3.8)
Fatigue	8 (2.2)	8 (2.3)	12 (2.7)	7 (1.4)	19 (2.0)	21 (2.0)
AST increased	9 (2.5)	4 (1.1)	11 (2.5)	6 (1.2)	17 (1.8)	17 (1.6)
Lymphocyte count decreased	2 (0.6)	2 (0.6)	11 (2.5)	5 (1.0)	16 (1.7)	21 (2.0)
ALT increased	5 (1.4)	1 (0.3)	7 (1.6)	5 (1.0)	12 (1.3)	12 (1.1)
Blood bilirubin increased	3 (0.8)	1 (0.3)	6 (1.4)	1 (0.2)	7 (0.8)	7 (0.7)
Nausea	5 (1.4)	2 (0.6)	6 (1.4)	12 (2.5)	18 (1.9)	19 (1.8)
Urinary tract infection	6 (1.7)	2 (0.6)	6 (1.4)	0	6 (0.6)	7 (0.7)
Vomiting	4 (1.1)	4 (1.1)	6 (1.4)	5 (1.0)	11 (1.2)	11 (1.0)
Asthenia	5 (1.4)	5 (1.4)	5 (1.1)	14 (2.9)	19 (2.0)	19 (1.8)
Blood ALP increased	4 (1.1)	0	5 (1.1)	2 (0.4)	7 (0.8)	8 (0.7)
Decreased appetite	5 (1.4)	3 (0.9)	5 (1.1)	8 (1.7)	13 (1.4)	13 (1.2)
Hypertension	5 (1.4)	2 (0.6)	5 (1.1)	2(0.4)	7 (0.8)	11 (1.0)
Hyponatraemia	3 (0.8)	0	5 (1.1)	1(0.2)	6 (0.6)	11 (1.0)
Pulmonary embolism	4 (1.1)	4 (1.1)	5 (1.1)	4 (0.8)	9 (1.0)	12 (1.1)
Neutrophil count decreased	3 (0.8)	54 (15.4) [b]	4 (0.9)	3 (0.6)	7 (0.8)	8 (0.7)
Pneumonitis	3 (0.8)	0	4 (0.9)	10 (2.1)	14 (1.5)	18 (1.7)
Syncope	4 (1.1)	1 (0.3)	4 (0.9)	3 (0.6)	7 (0.8)	8 (0.7)
Abdominal pain	1 (0.3)	4 (1.1)	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.4)	5 (0.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.6)	5 (1.4)	3 (0.7)	2 (0.4)	5 (0.5)	5 (0.5)
Pneumonia	2 (0.6)	3 (0.9)	3 (0.7)	19 (3.9)	22 (2.4)	30 (2.8)
Diarrhoea	2 (0.6)	5 (1.4)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)
Dyspnoea	0	0	2 (0.5)	15 (3.1)	17 (1.8)	22 (2.1)
Hypoxia	1 (0.3)	0	2 (0.5)	5 (1.0)	7 (0.8)	7 (0.7)
WBC count decreased	2 (0.6)	16 (4.6)	2 (0.5)	2 (0.4)	4 (0.4)	4 (0.4)
Amylase increased	1 (0.3)	0	1 (0.2)	19 (3.9)	20 (2.2)	23 (2.2)
Femur fracture	1 (0.3)	4 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Hypoalbuminaemia	0	0	1 (0.2)	7 (1.4)	8 (0.9)	8 (0.7)
Neutropenia	1 (0.3)	62 (17.7) [b]	1 (0.2)	6 (1.2)	7 (0.8)	7 (0.7)
Platelet count decreased	0	6 (1.7)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Weight decreased	0	3 (0.9)	1 (0.2)	5 (1.0)	6 (0.6)	6 (0.6)
Febrile neutropenia	0	8 (2.3)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
Leukopenia	0	12 (3.4)	0	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	7 (2.0)	0	0	0	0
Respiratory failure	0	0	0	5 (1.0)	5 (0.5)	7 (0.7)

(5) 용량 감량을 유발한 이상사례

용량 감량을 초래한 TEAEs가 발생한 비율은 Dato-DXd 군이 ICC 군에 비해 더 낮았다(각각 23.1% vs 32.2%). Dato-DXd 군의 구내염과 ICC 군의 중성구 감소증 및 중성구 수 감소를 제외하고 용량 감량을 초래한 모든 TEAEs는 두 치료군 모두에서 ≤3.4%의 환자가 보고했다.

(6) 특별 관심 이상사례

① 간질성 폐질환/폐염증

Dato-DXd 군에서는 총 17명(4.7%)의 환자가 잠재적인 ILD/폐염증(즉, 시험자가 평가함)을 경험했으며, 이에 비해 ICC 군에서는 환자 2명(0.6%)이 경험했다. 이들 중, Dato-DXd 군 환자 10명(2.8%)과 ICC 군 환자 1명(0.3%)은 판정된 ILD를 경험했다. 판정된 약물 관련 ILD는 Dato-DXd 군 9명(2.5%)의 환자(ICC 군에는 환자 0명)에서 보고되었다. 이들 사건 중 대다수는 CTCAE 1등급 또는 2등급이었다. 환자 1명이 3등급 판정된 약물 관련 ILD를 경험하였다. 또 다른 환자는 판정된 5등급 약물 관련 ILD 사건을 경험하였다. 이 사건은 처음에 시험자에 의해 3등급 간질폐렴과, 질병 진행으로 인한 사망으로 평가되었다. 이후에 판정 위원회는 시험자가 보고한 폐염증 사건을 치명적인 약물 관련 ILD로 평가했다.

판정된 약물 관련 ILD는 TB01 Dato-DXd 군 환자의 2.5%와 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군 환자의 4.6%에서 발생하였다. ≥3등급 판정된 약물 관련 ILD는 TB01 Dato-DXd 군 환자의 0.6%와 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군 환자의 1.6%에서 발생하였다.

판정된 약물 관련 ILD의 최초 발생까지의 시간 중앙값은 TB01 Dato-DXd 군과 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군 간에 유사하였다(각각 43.0일과 44.0일)(Module 5.3.5.3, ISS, Table 2.7.4.4.8.1). 최종 날짜가 수집된 시험자 보고 최초 사건 기간 중앙값은 TB01 Dato-DXd 군의 42.0일과 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군의 39.0일이었다.

② 주입 관련 반응

주입 관련 반응을 경험한 환자의 비율은 Dato-DXd 군이 ICC 군에 비해 더 높았다(각각 8.9% vs 3.4%). 두 치료군에서 주입 관련 반응의 대다수는 CTCAE 1등급 또는 2등급이었으며 두 치료군 모두에서 DCO 시점에 회복/해소되었다. 두 치료군 모두에서 주입 관련 반응 AESIs로 인해 용량 감량이 필요했던 환자는 없었다. Dato-DXd 군에서 투여 일시 중단이 필요한 환자는 거의 없었다(5명[1.4%]; ICC 군의 경우 없음). Dato-DXd 군의 환자 1명이 시험 치료를 중단하였다(ICC 군에는 없음).

전체적으로 TB01 Dato-DXd 군과 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군 간 AESI 범주별 주입 관련 반응에 대한 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다. TB01 Datao-DXd 군과 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군 간 주입 관련 반응을 경험한 환자의 비율은 유사했다(각각 8.9% 및 11.2%). 주입 관련 반응 AESIs의 대부분은 1등급 또는 2등급이었으며 DCO 시점에 회복/해소되었다.
주입 관련 반응으로 이루어진 개별 우선용어의 발생률은 TB01 Dato-DXd 군과 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군에서 보고된 환자 비율(≥5% 차이 없음)이 유사하였다.
TB01 Dato-DXd 군과 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군에서 주입 관련 반응 AESIs에 기여한 가장 흔하게 보고된 우선용어는 주입 관련 반응(각각 10명[2.8%] 및 42명[4.5%]의 환자)과 소양증(각각 10명[2.8%] 및 24명[2.6%]의 환자)이었다.

③ 구강 점막염/구내염

Dato-DXd 군은 ICC 군에 비해 구강 점막염/구내염 AESI를 경험한 환자의 비율이 더 높았다(각각 58.6% vs 17.4%). 두 치료군 모두에서 구강 점막염/구내염 AESIs의 대다수는 CTCAE 1등급 또는 2등급이었으며 두 치료군 모두에서 DCO 시점에 회복/해소되었거나 회복 중/해소 중이었다. 용량 감량이 필요한 환자 수는 Dato-DXd 군이 48명(13.3%)이었던 것에 비해, ICC 군은 5명(1.4%)이었고, 투여 일시 중단이 필요한 환자는 각각 7명(1.9%) 및 3명(0.9%)이었다. Dato-DXd 군의 환자 1명(ICC 군에는 없음)이 구강 점막염/구내염 AESI로 인해 시험 치료를 중단했다.
전체적으로 TB01 Dato-DXd 군과 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군 간 AESI 범주별 구강 점막염/구내염에 대한 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다. TB01 Datao-DXd 군과 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군 간 구강 점막염/구내염을 경험한 환자의 비율은 유사했다(각각 58.6% 및 61.1%). 구강 점막염/구내염 AESIs의 대부분은 1등급 또는 2등급이었으며 DCO 시점에 회복/해소되었다.
구강 점막염/구내염의 최초 사건 발생까지의 시간 중앙값은 TB01 Dato-DXd 군의 22.0일과 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군의 15.0일이었다. 최종 날짜가 수집된 최초 구강 점막염/구내염 기간의 중앙값은 TB01 Dato-DXd 군의 18.5일과 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군의 28.0일이었다.

④ 안구 표면 독성

Dato-DXd 군이 ICC 군에 비해 안구 표면 독성 AESIs를 보고한 환자의 비율이 더 높았다(각각 48.6% vs 23.1%). 두 치료군 모두에서 안구 표면 독성 AESI의 대다수는 CTCAE 1등급이었다. Dato-DXd 군에서 안구 표면 독성 AESIs는 DCO 시점에 환자의 13.6%(ICC 군의 5.7%)가 회복/해소되었다. Dato-DXd 군 및 ICC 군에서 안구 표면 독성 AESIs로 인해 용량 감량을 경험한 환자는 매우 적었다(각각 환자 4명[1.1%] 및 1명[0.3%]). 투여 일시 중단은 Dato-DXd 군의 9명(2.5%) 환자에서 보고되었다(ICC 군에서는 없음). Dato-DXd 군의 환자 1명이 안구 표면 독성 AESI로 인해 시험 치료를 중단했다(ICC 군에 없음).
안구 표면 독성 AESIs를 경험한 환자의 비율(≥5% 차이)은 TB01 Dato-DXd 군이 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군에 비해 더 높았다(각각 48.6% vs 33.7%). 치료 관련 안구 표면 독성 AESIs를 보고한 환자의 비율도 TB01 Dato-DXd 군이 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군에 비해 더 높았다(각각 40.0% vs 27.8%). 이러한 차이는 NSCLC 6mg/kg 통합군 내 더 낮은 환자 비율 때문이었다.
안구 표면 독성 최초 사건 발생까지의 시간 중앙값은 TB01 Dato-DXd 군의 65.0일과 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군의 69.0일이었다. 최종 날짜가 수집된 최초 사건 기간의 중앙값은 TB01 Dato-DXd 군의 63.5일과 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군의 53.0일이었다.
전반적으로 안구 표면 독성으로 이루어진 개별 우선용어의 발생률은 TB01 Dato-DXd 군과 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군에서 보고된 환자 비율(≥5% 차이 없음)이 유사하였다. 안구 표면 독성 각막염에 기여하는 가장 흔하게 보고된 우선용어가 보고된 환자의 비율은 TB01 Dato-DXd 군과 BC + NSCLC 6mg/kg 통합군에서 유사하였다(각각 8.3% 및 5.8%).

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

<제1상 Study TP01의 지지 유효성 데이터(BC 코호트)>

TP01은 진행성 고형 종양 환자에 대한 제1상, 2개 파트, 다기관, 반복투여, 인체 대상 최초 임상시험이다. TP01 BC CSR(DCO: 2022년 7월 22일)는 85명 환자(HR 양성, HER2 음성 전이성 BC 환자 41명과 TNBC 환자 44명)에 대한 데이터를 제시한다. 본 임상시험에서 HER2 음성은 ASCO/CAP 가이드라인에 따라 IHC 0 또는 1+ 또는 IHC 2+/ISH 음성으로 정의된다. HR 양성, HER2 음성 전이성 BC 환자 41명의 결과가 여기에 제시되어 있다.

TP01에는 2개 Part가 포함되었다: 1) 각 21일 주기의 제1일에 Dato-DXd의 확장을 위한 MTD 및 권장 용량을 결정하기 위한 용량 증량 Part와 2) Dato-DXd의 안전성, 내약성 및 유효성을 조사하기 위한 용량 확장 Part. 용량 확장 Part에서 HR 양성, HER2 음성 전이 BC 환자 41명이 21일 주기의 제1일에 Dato-DXd 6mg/kg을 IV로 투여받았다.

유효성 평가 변수에는 ORR, DCR, CBR, DoR, TTR, PFS 및 OS가 포함되었다. 유효성 평가 변수는 BICR과 시험자에 의해 평가되었다.

본 임상시험에서 Dato-DXd는 이전에 화학요법으로 집중 전치료를 받았던 진행성, 전이성 BC 환자에서의 유망한 유효성 결과를 입증하였다(중앙값=2; 범위 = 1~6).

시험 기간 중앙값은 13.7(범위: 9~16)개월이었다. 치료 기간 중앙값은 4.83(범위: 0.7~14.9)개월이었으며, 시작된 총 치료 주기 수 중앙값은 7.0(범위: 1~20일)개월이었다.

유효성 결과 :

- BICR로 평가한 확인된 ORR(CR + PR; 95% CI)은 26.8%(14.2, 42.9)였고 시험자가 평가한 확인된 ORR은 29.3%(16.1, 45.5)였다.
- BICR로 평가한 DCR(CR + PR + SD[또는 비 CR/비 PD]; 95% CI)은 85.4%(70.8, 94.4)였고 시험자가 평가한 DCR은 80.5%(65.1, 91.2)였다.
- BICR로 평가한 CBR([최소 6개월 동안 CR + PR + SD[비 CR/비 PD]]; 95% CI)은 43.9%(28.5, 60.3)였고 시험자가 평가한 CBR은 36.6%(22.1, 53.1)였다.
- DoR 중앙값(95% CI)은 NE(4.4, NE)였고 BICR로 평가한 TTR 중앙값(최소, 최대)은 2.76(1.2, 5.6)개월이었다. 시험자가 평가한 DoR 중앙값(95% CI)은 NE(2.9, NE)였고 TTR 중앙값(최소, 최대)은 2.76(1.2, 5.9)개월이었다.
- BICR과 시험자가 평가한 PFS 중앙값(95% CI)은 각각 8.3(5.5, 11.1)개월 및 5.6(4.1, 6.9)개월이었다.
- OS 중앙값(95% CI)은 NE(10.1, NE)개월이었다. 12개월 시점의 OS 비율(95% CI)은 56.8%(39.1, 71.2)였다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- Dato-DXd 또는 DXd 의 농도와 베이스라인 대비 QT(ΔQTc) 변화 간의 관계는 선형 혼합 효과 모델링을 이용하여 Study TP01 에서 평가했다. 이 데이터세트에는 0.27~10.0mg/kg 의 Dato-DXd 용량 수준에서 NSCLC 시험대상자 195 명의 시간 일치 Dato-DXd 농도 관련 ECG 평가 2,205 건(DXd 관련 평가 2,203 건)이 포함되었다. ΔQTc(1 차 분석으로 Fridericia 보정을 사용하는 ΔQTc[ΔQTcF], 이차 분석으로 모집단 유도 보정[ΔQTcP]을 사용하는 QTc) 대 농도(Dato-DXd 또는 DXd)의 기울기는 0 에 가까우며 α = 0.01 수준에서는 유의하지 않은 것으로 추정되었고, 8.0mg/kg(MTD)에서 Dato-DXd 및 DXd 에 대한 기하 평균 Cmax 의 ΔQTc 에 대한 90% CIs 이 상한은 1.12~2.59ms 로, 역치인 10ms 보다 훨씬 낮았다. 6.0mg/kg 에서 해당 범위는 더 낮았다:
  1.11~1.99ms. 그러므로 Dato-DXd 가 임상적으로 의미있는 QTc 연장 효과를 보인다는 증거는 없었다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 최종 PFS 분석 시, ICC 대비 Dato-DXd에 대한 질병 진행 또는 사망 위험이 37% 감소되었다(위험비: 0.63; 95% CI: 0.52, 0.76; $p < 0.0001$). PFS 중앙값은 Dato-DXd의 경우 6.9개월(95% CI: 5.7, 7.4)이었으며, 이에 비해 ICC의 경우 4.9개월(95% CI: 4.2, 5.5)로, Dato-DXd에서 2개월 연장되었다.
- OS IA1(DCO: 2023년 7월 17일; 성숙도 23.4%, 정보 비율 38.5%, OS 사건 171건 - Dato-DXd 군의 80건과 ICC 군의 91건) 위험비는 0.84(95% CI: 0.62, 1.14; p = 0.2615; p-값 경계 = 0.000608)였고 추적 관찰 중앙값은 9.7개월(범위: 0~20.2개월)이었다.
- 이차 평가 변수는 ICC 요법 대비 Dato-DXd 요법의 유효성을 추가로 뒷받침한다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- Dato-DXd 군에서 보고된 TEAEs의 대부분은 1등급 또는 2등급이었으며, 적절한 경우 마련되어 있는 위험성 완화 전략에 의해 관리 가능하였다. Dato-DXd 치료는 ICC 치료군에 비해 Dato-DXd 치료군의 평균 노출 기간이 길었음에도 불구하고 ≥3 등급 AEs가 적게 나타난다. 시험 치료 중단을 초래한 AEs의 발생률은 Dato-DXd 치료군과 ICC 치료군 간 유사하였다.
- ILD는 중대한 유해한 결과의 위험을 줄이기 위해 환자 및 담당 의사에 대한 포괄적인 교육 및 지속적인 감시가 필요한 중요한 규명된 위험성으로 확인되었다.
- 각막염은 중요한 규명된 위험성으로 관리 및 예방 조치에 대한 특이적 지침이 필요하다. 기타 안구 ADRs(중요한 위험성으로 간주되지 않음)에는 안구 건조, 눈물 분비 증가, 결막염, 광선 공포증, 시야 흐림, 마이봄선 기능부전, 안검염 및 시각 장애가 있었다.
- 구내염은 규명된 위험성으로 영향을 줄이기 위해서는 처방자에게 구강 관리 방법과 예방책에 대한 지침을 제공해야 한다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성 : Dato-DXd 요법은 ICC에 비해 임상적으로 유의미하고 통계적으로 유의한 PFS 개선, OS의 긍정적인 경향 및 이차 평가 변수 전반에 걸쳐 유익성을 보였다.
- 위해성 : Dato-DXd는 내약성이 양호하고 관리 가능한 안전성 프로파일을 입증하였다. 주요 위험성에는 특이적 지침 및 예방책으로 관리 가능한 ILD/폐염증, 구강 점막염/구내염 및 각막염이 포함되었다. ILD/폐염증의 경우 중대한 이상 결과의 위험성을 낮추기 위해서는 치료 담당의를 위한 추가적인 종합 교육이 필요하다.
- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰 : Dato-DXd 요법의 유익성은 이전에 절제 불가능 또는 전이성 질환에 대한 전신 요법을 받았고 충족되지 않은 의학적 요구가 있는 절제 불가능 또는 전이성 HR 양성, HER2 음성(IHC 0, IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) BC 환자에서 관리 가능한 위험성을 능가한다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미실시, 제출한 3상 임상시험(TB-01)에서 한국인 결과 발췌

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Pharmacokinetics	Linear	Nonlinear	Dato-DXd 노출(AUCtau 및 Cmax)은 단회투여 후 조사된 4~10mg/kg 범위에 걸쳐 복용량에 비례했음.
Pharmacodynamic	Flat	Steep	ER 효능 분석 결과는 Dato-DXd 노출과 효능 종료점 ORR, PFS 및 OS 간에 추세가 있었지만, HR 양성/HER 음성 BC에 대해 시험한 용량 수준(6mg/kg Q3W) 내에서 Dato-DXd PK 노출 지표와 ORR 및 PFS 간에는 통계적으로 유의미한 상관관계가 없었음($p > 0.001$). BICR 분석에 따른 ORR에 대한 ER은 이전에 다중 용량 수준(0.27~10mg/kg)에 걸쳐 NSCLC에 대해 수행되었으며, 분석 결과 6mg/kg 용량이 4mg/kg 용량에 비해 유리한 항종양 활성을 갖는 것으로 나타났음. 다중 용량 수준이 시험된 NSCLC 환자에 대한 유사한 분석은 상당한 노출-PFS 관계를 보였음 분석 결과, 질병 진행 또는 사망 위험은 Dato-DXd 용량이 4mg/kg 이하일 때 증가했으며, 이는 4mg/kg에 비해 6mg/kg 용량의 이점이 증가했음을 나타냄. 노출-안전성 분석 결과에 따르면 모든 안전 종료 지점에서 HR 양성/HER 음성 BC에 대해 시험된 용량 범위(0.27~10mg/kg) 내에서 치료 중단과 관련된 약물 관련 ILD 및 TEAE를 제외하고 Dato-DXd 및/또는 DXd와 관련하여 유의한 노출-반응 관계가 나타났음.
Metabolism	Minimal or Multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	ADC(Dato-DXd) 또는 총 항체는 CYP 효소에 의해 대사되지 않으며, 여러 CYP가 페이로드(DXd) 대사에 관여하므로 Dato-DXd 또는 DXd 대사/PK 노출에 대한 민족적 민감성의 가능성이 낮음. 21일 배양 후 10 및 100 μg/mL 농도에서 인간 혈장에서 Dato-DXd에서 DXd의 방출률은 10 μg/mL의 경우 5.0%, 100 μg/mL의 경우 3.8%였으며, 이는 ADC가 혈장에서 화학적으로 안정함을 나타냄. CYP1A2, CYP2D6 및 CYP3A는 DXd의 빠른 대사에 관여함. 쥐와 원숭이에게 14C 표지 DXd를 정맥 투여한 후, 소변과 대변(비관통 동물) 및 담즙(담관에 관통한 동물)을 분석한 결과, 방사능의 주요 배출 경로는 담관 경로를 통한 대변이었고 DXd가 소변, 대변 및 담즙에서 가장 풍부한 방사능 성분이었음.
Bioavailability	High-moderate	Low	Dato-DXd는 정맥 점적 주입으로 투여함.

Protein Binding	Low-moderate	High	DXd의 평균 인간 혈장 단백질 결합률은 10ng/mL~100ng/mL의 농도 범위에서 96.8%~98.0%임.
Drug interaction	Little	High	시험관 내 인체 생체재료 연구에 따르면 DXd는 CYP 효소 또는 수송체의 억제제/유도제가 아님. DXd는 CYP3A 및 수송체 P-gp, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, BCRP 및 MRP1의 기질로 DXd의 간 흡수가 OATP(1B1 및 1B3)에 의해 매개될 수 있으며 P-gp 및 BCRP가 DXd의 유출에 영향을 미칠 수 있음을 나타냄. PBPK 모델은 Dato-DXd와 동시에 사용되었을 때 OATP1B 및 CYP3A 억제제가 DXd 노출에 미치는 영향을 평가하기 위해 개발되었음, PBPK 모델은 Dato-DXd(연구 DS1062-A-J101) 및 T-DXd(연구 DS8201-A-J101)에 대한 임상 데이터와 이트라코나졸(CYP3A 억제제) 및 리토나비르(OATP1B 억제제)를 사용한 T-DXd에 대한 임상 DDI 연구 결과를 사용하여 개발 및 검증되었음. PBPK 모델은 리토나비르와 이트라코나졸을 함께 투여할 때 제안된 용량인 6mg/kg의 Dato-DXd가 리토나비르와 이트라코나졸을 함께 투여한 5.4mg/kg의 T-DXd와 유사한 수준의 DXd DDI를 가질 것이라고 예측했음. 이는 강력한 CYP3A 억제제 또는 OATP1B 억제제로 인한 DDI가 Dato-DXd 투여 후 DXd PK에 미치는 영향이 임상적으로 의미가 없을 것으로 예상됨을 의미함.
Drug-disease interaction	Low-medium	High	간 기능 장애가 Dato-DXd 및 DXd PK에 미치는 영향은 PopPK 분석에서 평가되었음. Dato-DXd AUCss 및 Cmaxss는 경증 또는 중등도 간 기능 장애가 있는 환자에서 정상 간 기능과 비슷했으며, AUCss에서 각각 -6.09% 및 -9.65%, Cmaxss에서 각각 -1.06% 및 +5.2%의 상대적 변화가 있었음. 경증 간 기능 장애가 있는 환자에서 정상 환자에 비해 DXd AUCss 및 Cmaxss가 약간 증가함. 상대적 차이(DXd AUCss 및 Cmaxss에서 각각 +13.9% 및 +18.5%)는 임상적으로 의미가 없었음. 중등도 또는 중증 간 기능 장애가 있는 환자의 경우 중등도 간 기능 장애와 중증 간 기능 장애가 DXd PK에 미치는 영향에 대한 결론을 도출할 수 있는 데이터가 제한적임(n = 6 및 n = 1). 신장 기능 장애의 영향은 PopPK 모델에 공변량으로 CrCL을 통합하여 평가함. Dato-DXd의 선형 클리어런스와 DXd의 클리어런스에 대한 CrCL의 통계적으로 유의미한 영향은 확인되지 않았음. 정상 신장 기능, 경미한(기준선 CrCL ≥ 60 & 기준선 CrCL < 90) 또는 중등도(기준선 CrCL ≥ 30 & 기준선 CrCL < 60) 신장 기능 장애(정상 신장 기능 PK에 대한 상대적 변화율 < 20%)를 가진 환자 간에 Dato-DXd 또는 DXd Cmaxss와 AUCss에 임상적으로 관련 있는 차이는 없었음. 심각한 신장 기능 장애가 Dato-DXd 또는 DXd PK에 미치는 영

			향에 대한 결론을 도출할 수 있는 데이터는 없음.
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	Dato-DXd는 혈류를 통해 전신으로 순환하며 체내에 광범위하게 분포함.
Inappropriate Use	Low	High	Dato-DXd는 HR 양성/HER2 음성 유방암 치료를 위해 개발된 약물로 종양학 전문의의 통제 하에 사용되며, 임상에서 IV 주입을 통해 투여되므로 Dato-DXd가 부적절하게 사용될 가능성은 낮음.

6.6.3. 가교자료평가

1) 분석대상군 분포

Table 2 Patient Disposition in Korean, Non-Korean, Asian, and Overall Populations

	Number (%) of patients [a]							
	Korean		Non-Korean		Asian		Overall Population	
	Dato-DXd (N = 45)	ICC (N = 37)	Dato-DXd (N = 320)	ICC (N = 330)	Dato-DXd (N = 134)	ICC (N = 139)	Dato-DXd (N = 365)	ICC (N = 367)
Patients randomized	45 (100)	37 (100)	320 (100)	330 (100)	134 (100)	139 (100)	365 (100)	367 (100)
Patients who received treatment	42 (93.3)	36 (97.3)	318 (99.4)	315 (95.5)	130 (97.0)	135 (97.1)	360 (98.6)	351 (95.6)
Patients ongoing treatment at data cut-off date [b]	15 (35.7)	4 (11.1)	78 (24.5)	35 (11.1)	36 (27.7)	16 (11.9)	93 (25.8)	39 (11.1)
Patients who discontinued treatment [b]	27 (64.3)	32 (88.9)	240 (75.5)	280 (88.9)	94 (72.3)	119 (88.1)	267 (74.2)	312 (88.9)
Objective disease progression	23 (54.8)	29 (80.6)	206 (64.8)	211 (67.0)	82 (63.1)	94 (69.6)	229 (63.6)	240 (68.4)
Patient decision	1 (2.4)	3 (8.3)	12 (3.8)	29 (9.2)	5 (3.8)	18 (13.3)	13 (3.6)	32 (9.1)
Other	1 (2.4)	0	11 (3.5)	23 (7.3)	3 (2.3)	4 (3.0)	12 (3.3)	23 (6.6)
Adverse event	2 (4.8)	0	9 (2.8)	10 (3.2)	4 (3.1)	1 (0.7)	11 (3.1)	10 (2.8)
Death	0	0	2 (0.6)	7 (2.2)	0	2 (1.5)	2 (0.6)	7 (2.0)
Patients ongoing in study at data cut-off date	29 (64.4)	28 (75.7)	239 (74.7)	227 (68.8)	95 (70.9)	103 (74.1)	268 (73.4)	255 (69.5)
Patients withdrawn from study	16 (35.6)	9 (24.3)	81 (25.3)	103 (31.2)	39 (29.1)	36 (25.9)	97 (26.6)	112 (30.5)
Death	13 (28.9)	6 (16.2)	63 (19.7)	80 (24.2)	32 (23.9)	29 (20.9)	76 (20.8)	86 (23.4)
Withdrawal by patient	3 (6.7)	3 (8.1)	17 (5.3)	22 (6.7)	6 (4.5)	7 (5.0)	20 (5.5)	25 (6.8)
Other	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.3)

[a] Percentages are calculated from number of patients randomised unless otherwise stated.
[b] Percentages are calculated from number of patients who started treatment.

한국인, 비한국인, 아시아인 및 전체 모집단의 인구통계 요약이 Table 3에 제시되어 있다. 전반적으로 인구통계 매개변수는 한국인 및 전체 모집단의 치료군 간에 유사했다.

Table 3 **Patient Demographic and Key Baseline Characteristics in Korean, Non-Korean, Asian and Overall Populations (FAS)**

Parameter, Statistic	Number (%) of patients							
	Korean		Non-Korean		Asian		Overall Population	
	Dato-DXd (N = 45)	ICC (N = 37)	Dato-DXd (N = 320)	ICC (N = 330)	Dato-DXd (N = 134)	ICC (N = 139)	Dato-DXd (N = 365)	ICC (N = 367)
Age (years) [a], n								
Mean (StDev)	54.8 (10.12)	53.8 (8.90)	55.6 (11.83)	54.9 (11.31)	53.6 (10.71)	53.5 (10.47)	55.5 (11.62)	54.8 (11.09)
Median (min, max)	55.0 (37, 83)	52.0 (35, 70)	56.0 (29, 86)	54.0 (28, 86)	54.0 (29, 83)	52.0 (33, 79)	56.0 (29, 86)	54.0 (28, 86)
Age group (years) [a], n (%)								
< 65	37 (82.2)	33 (89.2)	237 (74.1)	262 (79.4)	110 (82.1)	115 (82.7)	274 (75.1)	295 (80.4)
≥ 65	8 (17.8)	4 (10.8)	83 (25.9)	68 (20.6)	24 (17.9)	24 (17.3)	91 (24.9)	72 (19.6)
Sex, n (%)								
Female	45 (100)	37 (100)	315 (98.4)	326 (98.8)	134 (100)	139 (100)	360 (98.6)	363 (98.9)
Male	0	0	5 (1.6)	4 (1.2)	0	0	5 (1.4)	4 (1.1)
Weight (kg), n								
Mean (StDev)	57.56 (10.51)	57.86 (9.25)	65.92 (15.62)	66.19 (16.23)	57.55 (10.05)	57.32 (10.10)	64.89 (15.32)	65.35 (15.86)
Median (min, max)	55.80 (41.5, 91.6)	59.50 (37.1, 74.4)	62.20 (35.6, 140.9)	64.00 (34.7, 131.3)	56.45 (35.6, 91.6)	56.30 (34.7, 91.3)	62.00 (35.6, 140.9)	63.15 (34.7, 131.3)
BMI (kg/m^2), n								
Mean (StDev)	23.052 (3.56)	23.343 (3.73)	25.444 (5.51)	25.453 (5.83)	23.011 (3.63)	22.788 (3.84)	25.149 (5.36)	25.238 (5.69)
Median (min, max)	23.276 (15.79, 32.01)	22.790 (16.49, 33.67)	24.308 (15.04, 49.09)	24.244 (13.83, 49.84)	22.464 (15.21, 35.05)	22.580 (13.83, 37.52)	24.144 (15.04, 49.09)	24.200 (13.83, 49.84)
ECOG PS, n (%)								
0	17 (37.8)	19 (51.4)	180 (56.3)	201 (60.9)	76 (56.7)	84 (60.4)	197 (54.0)	220 (59.9)
1	28 (62.2)	18 (48.6)	137 (42.8)	127 (88.5)	58 (43.3)	54 (38.8)	165 (45.2)	145 (39.5)
2	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)
Missing	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
Previous lines of chemotherapy, n (%)								
1	30 (66.7)	26 (70.3)	199 (62.2)	199 (60.3)	87 (64.9)	90 (64.7)	229 (62.7)	225 (61.3)
2	15 (33.3)	11 (29.7)	120 (37.5)	130 (39.4)	47 (35.1)	48 (34.5)	135 (37.0)	141 (38.4)
3	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
4	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
Prior use of CDK4/6 inhibitor, n (%)								
Yes	43 (95.6)	35 (94.6)	261 (81.6)	265 (80.3)	108 (80.6)	111 (79.9)	304 (83.3)	300 (81.7)
No	2 (4.4)	2 (5.4)	59 (18.4)	65 (19.7)	26 (19.4)	28 (20.1)	61 (16.7)	67 (18.3)

2) 유효성

(1) PFS

전체 모집단과 마찬가지로 Dato-DXd에 유리한 치료 효과가 한국인 모집단에서도 관찰되었다(Table 9). 그러나, 한국인 모집단(특히 하위군에 대해)의 PFS 중앙값 추정치는 표본크기가 작으므로 주의하여 해석해야 한다.

Dato-DXd vs ICC에 대한 PFS 중앙값은 한국인 모집단에서 7.6 vs 5.5개월이었고 전체 모집단에서는 6.9 vs 4.9개월이었다. 위험비는 한국인 환자에서 0.61(95% CI: 0.34, 1.09)이었고 전체 모집단에서는 0.63(95% CI: 0.52, 0.76)이었다.

Table 9 Progression-free Survival, Primary Analysis, BICR Data in Korean, Non-Korean, Asian, and Overall Population (FAS)

	Number (%) of patients							
	Korean		Non-Korean		Asian		Overall Population	
	Dato-DXd (N = 45)	ICC (N = 37)	Dato-Dxd (N = 320)	ICC (N = 330)	Dato-DXd (N = 134)	ICC (N = 139)	Dato-DXd (N = 365)	ICC (N = 367)
Total number of patients with events, n (%) [a]	**22 (48.9)**	**25 (67.6)**	**190 (59.4)**	**210 (63.6)**	**80 (59.7)**	**93 (66.9)**	**212 (58.1)**	**235 (64.0)**
RECIST progression	20 (44.4)	25 (67.6)	181 (56.6)	193 (58.5)	76 (56.7)	90 (64.7)	201 (55.1)	218 (59.4)
Death in the absence of progression	2 (4.4)	0	9 (2.8)	17 (5.2)	4 (3.0)	3 (2.2)	11 (3.0)	17 (4.6)
Censored patients, n (%)	23 (51.1)	12 (32.4)	130 (40.6)	120 (36.4)	54 (40.3)	46 (33.1)	153 (41.9)	132 (36.0)
Censored RECIST progression [b]	0	0	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.8)	3 (0.8)
Censored death [c]	1 (2.2)	1 (2.7)	8 (2.5)	14 (4.2)	3 (2.2)	5 (3.6)	9 (2.5)	15 (4.1)
Progression-free at time of analysis	20 (44.4)	8 (21.6)	112 (35.0)	90 (27.3)	46 (34.3)	36 (25.9)	132 (36.2)	98 (26.7)
Lost to FU	0	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawn consent	2 (4.4)	3 (8.1)	7 (2.2)	13 (3.9)	4 (3.0)	4 (2.9)	9 (2.5)	16 (4.4)
Discontinued study (any other specified reason for discontinuing study)	0	0	0	0	0	0	0	0
Median progression-free survival (months) [d]	7.6	5.5	6.9	4.6	5.6	4.5	6.9	4.9
95% CI for median progression-free survival [d]	4.0, NC	2.7, 8.1	5.7, 7.2	4.2, 5.5	5.4, 8.1	4.0, 5.8	5.7, 7.4	4.2, 5.5
Progression-free survival rate at 3 months (%) [d]	67.3	68.0	76.6	66.3	71.3	62.2	75.5	66.4
95% CI for progression-free survival rate at 3 months [d]	50.3, 79.6	49.6, 80.9	71.4, 80.9	60.6, 71.3	62.5, 78.4	53.1, 70.0	70.6, 79.7	61.1, 71.2
Progression-free survival rate at 6 months (%) [d]	53.4	41.6	53.3	38.1	47.7	40.2	53.3	38.5
95% CI for progression-free survival rate at 6 months [d]	36.4, 67.7	23.7, 58.5	47.3, 58.8	32.2, 44.0	38.5, 56.4	31.3, 49.0	47.7, 58.5	32.8, 44.1
Progression-free survival rate at 9 months (%) [d]	43.6	22.8	36.7	18.3	34.3	20.4	37.5	18.7
95% CI for progression-free survival rate at 9 months [d]	27.0, 59.1	8.5, 41.1	30.7, 42.7	13.1, 24.1	25.5, 43.3	12.8, 29.2	31.9, 43.2	13.8, 24.3
Hazard ratio	0.61 [e]		0.64 [e]		0.69 [e]		0.63 [f]	
95% CI for hazard ratio	0.34, 1.09 [e]		0.52, 0.78 [e]		0.51, 0.94 [e]		0.52, 0.76 [f]	
99% CI for hazard ratio	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.49, 0.80 [f]	
2-sided p-value	0.0909 [g]		< 0.0001 [g]		0.0175 [g]		< 0.0001 [h]	
Median (min, max) duration of FU in censored patients	8.2 (0.0, 15.4)	3.5 (0.0, 15.4)	8.1 (0.0, 15.3)	4.2 (0.0, 14.6)	8.3 (0.0, 15.4)	4.7 (0.0, 15.4)	8.1 (0.0, 15.4)	4.0 (0.0, 15.4)

[a] Only includes progression events that occur within 2 assessments of the last evaluable assessment.
[b] RECIST progression event occurred ≥ 2 visits after last evaluable RECIST assessment (or randomization).
[c] Death occurred ≥ 2 visits after last evaluable RECIST assessment (or randomization).
[d] Calculated using the Kaplan-Meier technique.
[e] The analysis was performed using an unstratified Cox Proportional Hazards model with stratification variables number of previous lines of chemotherapy, geographic region, and prior use of CDK4/6 inhibitor. A hazard ratio < 1 favors Dato-DXd to be associated with a longer progression-free survival than ICC.
[f] The analysis was performed using a stratified Cox Proportional Hazards model with stratification variables number of previous lines of chemotherapy, geographic region, and prior use of CDK4/6 inhibitor. A hazard ratio < 1 favors Dato-DXd to be associated with a longer progression-free survival than ICC.

(2) OS

첫 번째 중간 분석 DCO 시점에 전체 모집단과 마찬가지로, 한국인 및 아시아인 환자에서도 Dato-DXd 군의 OS 데이터는 성숙하지 않았다. 보고서는 데이터의 미성숙성과 작은 표본크기로 인해 주의하여 해석해야 한다.

한국 환자에서 사건을 경험한 환자 수는 Dato-DXd 군이 13/45명(28.9%)이었고 이에 비해 ICC 군은 6/37명(16.2%)이었다.

전체 모집단에서 사건을 경험한 환자 수는 Dato-DXd 군이 80/365명(21.9%)이었고 이에 비해 ICC 군은 91/367명(24.8%)이었다.

아시아인 환자에서 사건을 경험한 환자 수는 Dato-DXd 군이 33/134명(24.6%)이었고 이에 비해 ICC 군은 29/139명(20.9%)이었다.

3) 안전성

(1) 노출정도

Dato-DXd에 대한 총 치료 기간 중앙값은 한국인 환자(6.2개월) 및 전체 모집단(6.7개월) 간에 유사했다.

Table 11 Summary of Duration of Exposure to Dato-DXd in Korean, Non-Korean, Asian, and Overall Populations (SAS and SAS Subgroups)

Number (%) of patients									
		Korean		Non-Korean		Asian		Overall Population	
Treatment duration (months)		Dato-DXd (N = 42)	ICC (N = 36)	Dato-DXd (N = 318)	ICC (N = 315)	Dato-DXd (N = 130)	ICC (N = 135)	Dato-DXd (N = 360)	ICC (N = 351)
Total treatment duration (months) [a]	Median	6.2	4.5	6.7	4.1	6.0	4.1	6.7	4.1
	Min, Max	0.7, 15.6	1.0, 17.4	0.7, 15.6	0.2, 14.9	0.7, 15.6	0.2, 17.4	0.7, 15.6	0.2, 17.4
	Trt years	24.02	17.75	173.64	122.82	71.59	55.56	197.66	140.57
Actual treatment duration (months) [b]	Median	6.2	NA	6.2	NA	5.6	NA	6.2	NA
	Min, Max	0.7, 15.2	NA	0.7, 15.4	NA	0.7, 15.2	NA	0.7, 15.4	NA
	Trt years	23.23	NA	166.43	NA	67.54	NA	189.66	NA

(2) 이상사례

AEs의 발생률은 Dato-DXd 군 및 ICC 군 모두에 대해 한국인 모집단과 전체 모집단 사이에서 유사했으며, Dato-DXd에 대한 관리 가능한 안전성 및 내약성 프로파일을 입증했다.

한국인과 전체 모집단 간 Dato-DXD 군 내 이상반응 범주의 발생률의 비교는 다음과 같다:

- AEs 발생률은 100% vs 97.2%였다.
- AEs의 대다수는 중증도가 1등급 또는 2등급이었다.
- CTCAE 3등급 이상의 AE 발생률은 28.6% vs 32.5%였다.
- 사망 결과를 동반하는 사건을 포함하는 SAEs의 발생률은 9.5% vs 15.0%였다.
- IP의 중단을 초래하는 AE의 발생률은 4.8% vs 3.1%였다.
- Dato-DXd의 투여 일시 중단을 초래한 AE의 발생률은 23.8% vs 21.7%였다.
- Dato-DXd 용량 감량을 초래하는 AE의 발생률은 14.3% vs 23.1%였다.

① 흔한 이상사례

한국인, 비한국인, 아시아인 및 전체 모집단에서 PT를 기준으로 가장 흔한(하위군 중 하나에서 >10%) AEs는 Table 13에 제시되어 있다.

전반적으로, 한국인 모집단과 전체 모집단에서 가장 흔한 AEs를 경험한 환자의 비율은 유사했으며 한국인 환자에 특이적인 안전성 우려사항은 확인되지 않았다. 그러나 전체 모집단에 비해 한국인 모집단의 환자 수가 적으므로 결과를 주의하여 평가해야 한다.

Table 13 **Most Common Adverse Events by Preferred Term (Frequency > 10% in Either Treatment Arm), in Korean, Non-Korean, Asian, and Overall Populations (SAS and SAS Subgroups)**

	Number (%) of patients							
	Korean		Non-Korean		Asian		Overall Population	
MedDRA preferred term	Dato-DXd (N = 42)	ICC (N = 36)	Dato-DXd (N = 318)	ICC (N = 315)	Dato-DXd (N = 130)	ICC (N = 135)	Dato-DXd (N = 360)	ICC (N = 351)
Patients with any AE	**42 (100)**	**33 (91.7)**	**308 (96.9)**	**304 (96.5)**	**128 (98.5)**	**127 (94.1)**	**350 (97.2)**	**337 (96.0)**
Nausea	29 (69.0)	9 (25.0)	172 (54.1)	86 (27.3)	76 (58.5)	34 (25.2)	201 (55.8)	95 (27.1)
Stomatitis	18 (42.9)	7 (19.4)	166 (52.2)	43 (13.7)	50 (38.5)	19 (14.1)	184 (51.1)	50 (14.2)
Alopecia	7 (16.7)	6 (16.7)	129 (40.6)	72 (22.9)	32 (24.6)	22 (16.3)	136 (37.8)	78 (22.2)
Constipation	15 (35.7)	6 (16.7)	106 (33.3)	54 (17.1)	41 (31.5)	17 (12.6)	121 (33.6)	60 (17.1)
Fatigue	13 (31.0)	3 (8.3)	86 (27.0)	68 (21.6)	27 (20.8)	21 (15.6)	99 (27.5)	71 (20.2)
Anaemia	2 (4.8)	2 (5.6)	54 (17.0)	84 (26.7)	19 (14.6)	32 (23.7)	56 (15.6)	86 (24.5)
Dry eye	4 (9.5)	1 (2.8)	83 (26.1)	45 (14.3)	30 (23.1)	15 (11.1)	87 (24.2)	46 (13.1)
Vomiting	12 (28.6)	1 (2.8)	74 (23.3)	40 (12.7)	35 (26.9)	13 (9.6)	86 (23.9)	41 (11.7)
Aspartate aminotransferase increased	8 (19.0)	5 (13.9)	47 (14.8)	54 (17.1)	31 (23.8)	24 (17.8)	55 (15.3)	59 (16.8)
Asthenia	1 (2.4)	0	54 (17.0)	59 (18.7)	4 (3.1)	1 (0.7)	55 (15.3)	59 (16.8)
Decreased appetite	10 (23.8)	12 (33.3)	47 (14.8)	44 (14.0)	25 (19.2)	27 (20.0)	57 (15.8)	56 (16.0)
Neutropenia	0	5 (13.9)	18 (5.7)	83 (26.3)	4 (3.1)	17 (12.6)	18 (5.0)	88 (25.1)
Diarrhoea	1 (2.4)	5 (13.9)	37 (11.6)	61 (19.4)	7 (5.4)	20 (14.8)	38 (10.6)	66 (18.8)
COVID-19	5 (11.9)	7 (19.4)	50 (15.7)	40 (12.7)	26 (20.0)	26 (19.3)	55 (15.3)	47 (13.4)
Neutrophil count decreased	1 (2.4)	14 (38.9)	22 (6.9)	63 (20.0)	15 (11.5)	58 (43.0)	23 (6.4)	77 (21.9)
Alanine aminotransferase increased	5 (11.9)	3 (8.3)	32 (10.1)	47 (14.9)	22 (16.9)	19 (14.1)	37 (10.3)	50 (14.2)
Cough	7 (16.7)	5 (13.9)	41 (12.9)	27 (8.6)	20 (15.4)	14 (10.4)	48 (13.3)	32 (9.1)
Pyrexia	4 (9.5)	3 (8.3)	25 (7.9)	36 (11.4)	15 (11.5)	21 (15.6)	29 (8.1)	39 (11.1)

	Number (%) of patients							
	Korean		Non-Korean		Asian		Overall Population	
MedDRA preferred term	Dato-DXd (N = 42)	ICC (N = 36)	Dato-DXd (N = 318)	ICC (N = 315)	Dato-DXd (N = 130)	ICC (N = 135)	Dato-DXd (N = 360)	ICC (N = 351)
Headache	3 (7.1)	3 (8.3)	23 (7.2)	35 (11.1)	6 (4.6)	12 (8.9)	26 (7.2)	38 (10.8)
Punctate keratitis	1 (2.4)	1 (2.8)	37 (11.6)	22 (7.0)	11 (8.5)	5 (3.7)	38 (10.6)	23 (6.6)
White blood cell count decreased	0	0	17 (5.3)	41 (13.0)	10 (7.7)	30 (22.2)	17 (4.7)	41 (11.7)
Abdominal pain	5 (11.9)	5 (13.9)	18 (5.7)	24 (7.6)	9 (6.9)	9 (6.7)	23 (6.4)	29 (8.3)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	9 (25.0)	8 (2.5)	34 (10.8)	1 (0.8)	23 (17.0)	8 (2.2)	43 (12.3)
Rash	7 (16.7)	0	25 (7.9)	10 (3.2)	17 (13.1)	4 (3.0)	32 (8.9)	10 (2.8)
Keratitis	9 (21.4)	5 (13.9)	21 (6.6)	4 (1.3)	18 (13.8)	7 (5.2)	30 (8.3)	9 (2.6)
Myalgia	2 (4.8)	5 (13.9)	5 (1.6)	18 (5.7)	2 (1.5)	10 (7.4)	7 (1.9)	23 (6.6)
Platelet count decreased	0	1 (2.8)	7 (2.2)	19 (6.0)	4 (3.1)	15 (11.1)	7 (1.9)	20 (5.7)
Peripheral sensory neuropathy	1 (2.4)	5 (13.9)	6 (1.9)	10 (3.2)	3 (2.3)	7 (5.2)	7 (1.9)	15 (4.3)

② 중증도별 이상사례

Dato-DXd 군에서 보고된 AEs의 대다수는 한국인 모집단(1등급 28.6%, 2등급 42.9%)과 전체 모집단(1등급 15.6%, 2등급 49.2%)에서 CTCAE 1등급 또는 2등급이었다(Table 14).

Dato-DXd 군의 3등급 AEs는 한국인 환자 11명(26.2%)과 전체 모집단 환자 112명(31.1%)에서 보고되었다. Dato-DXd 군의 한국인 환자 중 1명(2.4%)의 환자에게서 고칼슘 혈증 4등급 AE 1건이 보고되었다. 전체 모집단의 Dato-DXd 군에서 4등급 AEs는 5명(1.4%)의 환자에게서 보고되었으며; 환자 1명의 기기 관련 패혈증 AE 1건, 환자 2명의 고칼슘 혈증 AEs 2건, 환자 1명의 자살관념 AE 1건, 환자 1명의 뇌부종 AE 1건. 한국인 환자 또는 전체 모집단에서 5등급 AEs는 보고되지 않았다.

Table 14 Number of Patients with AEs by Maximum CTCAE Grade (SAS and SAS Subgroups)

Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of patients[a]							
	Korean		Non-Korean		Asian		Overall Population	
	Dato-DXd (N = 42)	ICC (N = 36)	Dato-DXd (N = 318)	ICC (N = 315)	Dato-DXd (N = 130)	ICC (N = 135)	Dato-DXd (N = 360)	ICC (N = 351)
Total	42 (100)	33 (91.7)	308 (96.9)	304 (96.5)	128 (98.5)	127 (94.1)	350 (97.2)	337 (96.0)
Grade 1	12 (28.6)	3 (8.3)	44 (13.8)	41 (13.0)	24 (18.5)	13 (9.6)	56 (15.6)	44 (12.5)
Grade 2	18 (42.9)	9 (25.0)	159 (50.0)	94 (29.8)	64 (49.2)	35 (25.9)	177 (49.2)	103 (29.3)
Grade 3	11 (26.2)	13 (36.1)	101 (31.8)	121 (38.4)	39 (30.0)	55 (40.7)	112 (31.1)	134 (38.2)
Grade 4	1 (2.4)	8 (22.2)	4 (1.3)	45 (14.3)	1 (0.8)	24 (17.8)	5 (1.4)	53 (15.1)
Grade 5	0	0	0	3 (1.0)	0	0	0	3 (0.9)

Dato-DXd 군에서 모든 SAEs 발생률은 한국인 환자에서 9.5%(4명)와 전체 모집단에서 15.0%(54명)였다 (Table 17).

한국인 환자의 Dato-DXd 군에서 4건의 SAEs가 보고되었다; 폐염증(2명), COVID-19(1명) 및 점상 각막염 (1명).

전체 모집단의 Dato-DXd 군에서 보고된 가장 흔한 SAEs는 요로 감염과 COVID-19로 각각 5명(1.4%) 및 4명(1.1%)에서 발생했다.

Dato-DXd 군 내 한국인 환자에서 보고된 2건의 약물 관련 사건 중 1건은 CTCAE 3등급이었고 1건은 5 등급이었다. 5등급 폐염증 사건은 시험자에 의해 치명적인 것으로 평가되지 않았지만, 질병 진행으로 인한 사망을 동반한 3등급으로 보고되었다. 이후에 판정 위원회는 이 사건의 결과를 치명적인 약물 관련 ILD로 평가했다.

Table 21 AESIs by Grouped Term and Preferred Term in Korean, Non-Korean, Asian and Overall Populations (SAS and SAS Subgroups

AESI Group Preferred Term	Number (%) of patients							
	Korean		Non-Korean		Asian		Overall Population	
	Dato-DXd (N = 42)	ICC (N = 36)	Dato-DXd (N = 318)	ICC (N = 315)	Dato-DXd (N = 130)	ICC (N = 135)	Dato-DXd (N = 360)	ICC (N = 351)
Patients with AESI	**29 (69.0)**	**14 (38.9)**	**238 (74.8)**	**118 (37.5)**	**92 (70.8)**	**54 (40.0)**	**267 (74.2)**	**132 (37.6)**
Adjudicated drug-related ILD / Pneumonitis	**2 (4.8)**	**0**	**10 (3.1)**	**0**	**5 (3.8)**	**0**	**12 (3.3)**	**0**
Infusion-related reaction	**8 (19.0)**	**0**	**24 (7.5)**	**12 (3.8)**	**15 (11.5)**	**8 (5.9)**	**32 (8.9)**	**12 (3.4)**
Bronchospasm	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Hypotension	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
Infusion related reaction	3 (7.1)	0	7 (2.2)	0	5 (3.8)	0	10 (2.8)	0
Pruritus	1 (2.4)	0	9 (2.8)	0	3 (2.8)	0	10 (2.8)	0
Pyrexia	3 (7.1)	0	3 (0.9)	8 (2.5)	5 (3.8)	5 (3.7)	6 (1.7)	8 (2.3)
Rash	1 (2.4)	0	3 (0.9)	3 (1.0)	2 (1.5)	3 (2.2)	4 (1.1)	3 (0.9)
Urticaria	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Oral mucositis / Stomatitis	**19 (45.2)**	**7 (19.4)**	**192 (60.4)**	**54 (17.1)**	**65 (50.0)**	**27 (20.0)**	**211 (58.6)**	**61 (17.4)**
Aphthous ulcer	0	0	4 (1.3)	0	0	0	4 (1.1)	0
Dysphagia	0	0	6 (1.9)	0	0	0	6 (1.7)	0
Glossitis	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0
Mouth ulceration	0	0	15 (4.7)	7 (2.2)	11 (8.5)	6 (4.4)	15 (4.2)	7 (2.0)
Odynophagia	0	0	7 (2.2)	1 (0.3)	1 (0.8)	1 (0.7)	7 (1.9)	1 (0.3)
Oral mucosal blistering	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Oral pain	0	0	5 (1.6)	2 (0.6)	1 (0.8)	0	5 (1.4)	2 (0.6)
Oropharyngeal pain	1 (2.4)	0	19 (6.0)	6 (1.9)	5 (3.8)	3 (2.2)	20 (5.6)	6 (1.7)
Pharyngeal inflammation	0	0	4 (1.3)	0	3 (2.3)	0	4 (1.1)	0
Stomatitis	18 (42.9)	7 (19.4)	166 (52.2)	43 (13.7)	50 (38.5)	19 (14.1)	184 (51.1)	50 (14.2)

Tongue ulceration	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Mucosal inflammation other than oral mucositis / Stomatitis	**2 (4.8)**	**0**	**3 (0.9)**	**1 (0.3)**	**2 (1.5)**	**0**	**5 (1.4)**	**1 (0.3)**
Mucosal inflammation	2 (4.8)	0	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (1.5)	0	5 (1.4)	1 (0.3)
Ocular surface toxicity	**15 (35.7)**	**8 (22.2)**	**160 (50.3)**	**73 (23.3)**	**59 (45.4)**	**28 (20.7)**	**175 (48.6)**	**81 (23.1)**
Blepharitis	0	0	27 (8.5)	6 (1.9)	0	0	27 (7.5)	6 (1.7)
Conjunctivitis	1 (2.4)	0	14 (4.4)	3 (1.0)	5 (3.8)	1 (0.7)	15 (4.2)	3 (0.9)
Corneal disorder	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Corneal erosion	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
Corneal infiltrates	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Corneal lesion	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Dry eye	4 (9.5)	1 (2.8)	83 (26.1)	45 (14.3)	30 (23.1)	15 (11.1)	87 (24.2)	46 (13.1)
Eye ulcer	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Foreign body sensation in eyes	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Keratitis	9 (21.4)	5 (13.9)	21 (6.6)	4 (1.3)	18 (13.8)	7 (5.2)	30 (8.3)	9 (2.6)
Keratopathy	0	0	4 (1.3)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	4 (1.1)	1 (0.3)
Lacrimation increased	1 (2.4)	1 (2.8)	25 (7.9)	2 (0.6)	1 (0.8)	1 (0.7)	26 (7.2)	3 (0.9)
Limbal stem cell deficiency	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
Meibomian gland dysfunction	0	0	24 (7.5)	6 (1.9)	3 (2.3)	0	24 (6.7)	6 (1.7)
Ocular toxicity	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Photophobia	0	0	3 (0.9)	0	1 (0.8)	0	3 (0.8)	0
Punctate Keratitis	1 (2.4)	1 (2.8)	37 (11.6)	22 (7.0)	11 (8.5)	5 (3.7)	38 (10.6)	23 (6.6)
Superior limbic keratoconjunctivitis	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0

	Number (%) of patients							
	Korean		Non-Korean		Asian		Overall Population	
AESI Group Preferred Term	**Dato-DXd (N = 42)**	**ICC (N = 36)**	**Dato-DXd (N = 318)**	**ICC (N = 315)**	**Dato-DXd (N = 130)**	**ICC (N = 135)**	**Dato-DXd (N = 360)**	**ICC (N = 351)**
Ulcerative keratitis	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Vision blurred	0	0	13 (4.1)	3 (1.0)	3 (2.3)	0	13 (3.6)	3 (0.9)
Visual acuity reduced	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.8)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Visual impairment	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0
Xerophthalmia	0	0	5 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.8)	0	5 (1.4)	1 (0.3)

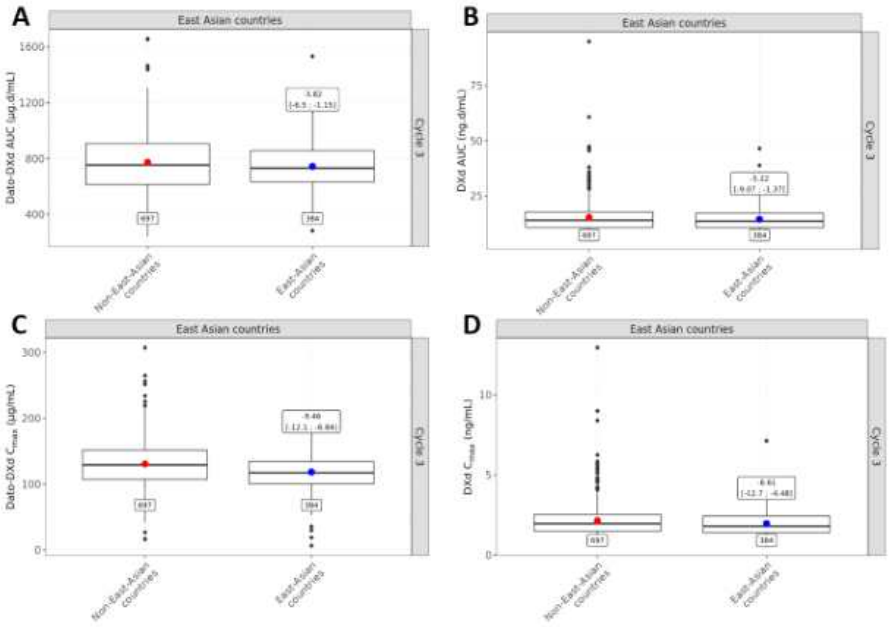
4) 약동학

TROPION-Breast01 Study 및 기타 Dato-DXd 지지 임상시험의 통합 데이터를 사용하여 집단 PK 분석에서 잠재적 공변량 효과를 평가하기 위해 내인성 인자(체중, 연령, 성별, 인종, 간 기능, 신 기능, 베이스라인 알부민, 베이스라인 아스파르테이트 아미노전이효소, 베이스라인 총 빌리루빈, 종양 크기 및 TROP2 발현) 및 외인성 인자(이전 요법 차수, 흡연 상태, 환자 수준의 제형, 국가/지리적 지역)가 Dato-DXd 및 DXd 모두에 대한 환자의 노출에 미치는 영향을 평가했다.

총 49명의 시험대상자가 중국 본토에서 등록되었고, 총 192명의 환자가 일본에서 등록되었으며, 총 384명의 환자가 동아시아 국가(중국 본토, 홍콩, 일본, 한국 및 대만)에서 등록되었고, 총 391명의 환자가 아시아 국가(중국 본토, 홍콩, 일본, 한국, 대만, 싱가포르 및 인도)에서 등록되었으며, 총 82명의 환자가 한국에서 무작위배정되었다.

인종(백인, 아시아인, 흑인 또는 아프리카계 미국인, 복합 또는 기타)과 지리적 지역(일본, 미국, 유럽, 중국 본토, 기타 지역) 공변량은 Dato-DXd 또는 DXd PK 노출 지표(<25%)에 영향을 미치지 않았다.

Figure 1 Impact of Region (East-Asian Countries vs. Non-East-Asian Countries) on Dato-DXd and DXd Cycle 3 PK Metrics



한국인 환자와 전체 모집단에서 Dato-DXd 6mg/kg을 Q3W로 IV 주입한 후 농도 기하 평균은 유사했다; 제1주기 제1일 농도(주입 종료; Cmax)의 기하 평균(n, Geo CV%)은 각각 126.4(n = 34, 21.22%) 및 123.5(n = 182, 122.0%)µg/mL이었다.

투여 전 농도의 경우 기하 평균(n, Geo CV%)은 한국인 환자와 전체 모집단 간에 유사했다; 제4주기 제1일 정상 상태에서의 투여 전(trough) 농도(Ctrough,ss)의 기하 평균(n, Geo CV%)은 각각 4.611(n = 23, 68.97%) 및 4.565(n = 164, 103.6%)µg/mL였다.

한국인 환자 모집단과 전체 모집단에서 Dato-DXd 6mg/kg을 Q3W로 IV 주입한 후 총 항 TROP2 항체의 농도 기하 평균은 유사했다; 제1주기 제1일 농도(주입 종료; Cmax)의 기하 평균(n, Geo CV%)은 각각 117.3(n = 34, 20.24%) 및 116.2(n = 184, 119.5%)µg/mL이었다.

투여 전 농도의 경우 한국인 환자 모집단 및 전체 모집단에서 항 TROP2 항체의 기하 평균(n, Geo CV%)은 유사했다; 제4주기 제1일 투여 전 농도(Ctrough,ss)의 기하 평균(n, Geo CV%)은 각각 6.775(n = 23, 80.26%) 및 6.056(n = 163, 117.8%)µg/mL였다.

한국인 환자와 전체 모집단에서 Dato-DXd 6mg/kg을 Q3W로 IV 주입한 후 DXd의 농도 기하 평균은 유사했다; 제1주기 제1일 농도(주입 종료; Cmax)의 기하 평균(n, Geo CV%)은 각각 0.8836(n = 34, 64.95%) 및 1.096(n = 181, 100.9%)µg/mL이었다.

투여 전 농도의 경우, 한국인 환자와 전체 모집단에서 DXd의 기하 평균(n, Geo CV%)은 유사했다; 제4주기 제1일 투여 전 농도(Ctrough,ss)의 기하 평균(n, Geo CV%)은 각각 0.1968(n = 23, 61.17%) 및 0.1818(n = 163, 64.96%)µg/mL였다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 핵심 임상시험에서 대조군에 37명, 시험군에 45명이 분석되었으며 총 82명으로 약 11%에 해당함
  - 통상적으로 가교자료에 활용하는 참여비율(10%)에 해당함
- 유효성 측면에서 이중 1차 평가변수인 PFS의 경우, 중앙값 7.6개월, HR 0.61(0.34, 1.09)로 전체군의 중앙값 6.9개월, HR 0.63(0.52, 0.76)과 유사하였음
  - HR 상한이 1을 상회하나 사전에 계획된 분석이 아니며 환자수가 적기 때문에 통계적 유의성을 확인할 수 없으며 경향성 측면에서 전체군과 차이가 없다고 판단됨

- 안전성 측면에서 한국인에서 노출기간은 전체군과 유사하였고 특별히 중증도가 높거나 빈발하는 이상사례는 보고되지 않았음
  - 1건의 간질성 폐질환이 사망으로 이어졌으나 약물 관련 알려진 위해성에 해당하며 높은 빈도로 발생하지 않았으므로 관리가능한 이상사례 범위에 포함된다고 판단됨
- 집단 약동학 분석에서 인종적 민감성이 나타나지 않았음
  - 한국인은 전체 모집단과 Dato-DXD, 항체, 약물의 제1주기 제1일 농도(주입 종료; Cmax), Ctrough,ss에서 차이를 보이지 않았음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 용량 설정의 타당성
  - 6 mg/kg 3주 1회 요법은 3상 임상시험에서 내약성이 우수하였음
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 특성 등에서 비교적 균등하게 배정되었음
- 유효성의 타당성
  - 의사선택 항암제(에리불린, 카페시타빈, 젬시타빈, 비노렐빈)은 현재 국내 허가사항과 진료지침 상 대조군으로 타당함
  - 신청품목은 이중 1차 평가변수인 PFS에서 대조군에 비해 유의적인 우월성을 입증하였으며 하위군 분석에서 연령, 이전 치료차수, 전신상태, HER2 발현정도 등과 무관하게 좋은 효과를 나타냄
- 안전성의 타당성
  - 가장 흔하게 발생한 이상사례는 구역, 구내염, 탈모, 변비, 피로, 안구 건조 및 구토로 이미 알려진 데룩스테칸의 이상사례와 유사한 수준임
  - 이 약과 관련이 있는 사망 유발 이상사례는 간질성 폐질환으로 예상가능한 범주에 해당하며 RMP의 규명된 위해성으로 관리(추적조사 질문서 양식 제출)할 예정임

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 2025.01.17. 허가
- 유럽 2025.04.04. 허가
- 일본 2024.12.27. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 엔허투주, 트로델비주와 허가사항 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다이이찌산쿄(주)	**허가일**	2026.03.09.
제품명	다트로웨이주100mg(다토포타맙데룩스테칸)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v2.1 (2026.01.13.)
주성분 및 함량	1 바이알(603.43 밀리그램) 중 다토포타맙데룩스테칸 108 밀리그램		
효능·효과	절제 불가능한 또는 전이성인 호르몬 수용체(HR) 양성, HER2-음성(IHC 0, IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) 유방암으로, 이전에 내분비 기반 치료와 진행성 단계에서 전신 화학요법 치료를 받은 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
간질성 폐질환/폐염증	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서
각막염	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
배태아 독성	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)