

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2019.03.28	접수번호	20190048132 20190051096 20190051104
신청구분	신약		
신청인 (회사명)	한국화이자제약(주)		
제품명	비짐프로정15밀리그램(다코미티닙수화물) 비짐프로정30밀리그램(다코미티닙수화물) 비짐프로정45밀리그램(다코미티닙수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	다코미티닙수화물 (수87-27-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	<p>* 15mg정: 1정(103.00 mg) 중, 다코미티닙수화물(다코미티닙으로서 15밀리그램)(별규) 15.576mg</p> <p>* 30mg정: 1정(206.00 mg) 중, 다코미티닙수화물(다코미티닙으로서 30밀리그램)(별규) 31.153mg</p> <p>* 45mg정: 1정(309.00 mg) 중, 다코미티닙수화물(다코미티닙으로서 45밀리그램)(별규) 46.729mg</p>		
신청 사항	효능효과	상피세포성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21 L858R 치환 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자에 1차 치료제로 투여	
	용법용량	<p>이 약의 투여는 항암제 사용경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다.</p> <p>이 약 투여를 시작하기 전에 EGFR 변이상태가 확인되어야 한다 (3. 일반적 주의 참조).</p> <p>1. 용량</p> <p>이 약은 병의 진행이나 수용 불가능한 독성(unacceptable toxicity)이 발생하기 전까지, 권장용량으로 1일 1회 45 mg을 경구투여한다.</p> <p>매일 같은 시간에 복용하도록 환자에게 권고해야 한다. 환자가 구토하거나 복용을 건너 뛴 경우에는 추가용량을 투여해서는 안 되며, 다음날 정해진 시간에 처방된 용량을 복용해야 한다.</p> <p>1) 용량 조절</p> <p>환자 개개인의 내약성과 안전성에 근거하여 용량조절이 필요할 수 있다. 용량 감소가 필요한 경우, 표 1을 참고로 이 약을 감량한다. 용량조절 및 특정 이상반응의 관리지침이 표 2에 기술되어 있다.</p>	

[표 1] 이상반응에 대한 이 약의 권장용량 조절

용법	용량 (1일 1회)
권장 시작용량	45 mg
1차 용량감소	30 mg
2차 용량감소	15 mg

[표 2] 이상반응에 대한 이 약의 용량조절 및 관리

이상반응	용량 조절
간질성 폐질환 Interstitial lung disease; ILD/간질성 폐렴 설사	<ul style="list-style-type: none"> 간질성 폐질환/간질성 폐렴의 진단평가 중에는 이 약 투여를 잠정중단한다. 간질성 폐질환/간질성 폐렴이 확인된 경우에는 이 약 투여를 영구중단한다
설사	<ul style="list-style-type: none"> 1등급 설사의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 처음 설사가 나타나면 지사제(예. 로페라미드) 투여를 시작한다. 설사 중에는 충분히 경구 수분섭취를 한다. 2등급 설사의 경우, 지사제(예. 로페라미드)를 투여하고 충분히 경구 수분섭취를 하면서 24시간 이내에 1등급 이하로 개선되지 않으면, 이 약 투여를 잠정중단한다. 1등급 이하로 회복되면, 동일용량으로 이 약 투여를 재개하거나 한 단계 용량감소를 고려한다. 3등급 이상 설사의 경우, 이 약 투여를 잠정중단한다. 지사제(예. 로페라미드)를 투여하고 충분한 경구 수분섭취 또는 필요에 따라 정맥내로 수액 또는 전해질을 공급한다. 1등급 이하로 회복되면, 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 복용을 재개한다.
피부관련 이상반응	<ul style="list-style-type: none"> 1등급 발진 또는 홍반성 피부의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 이에 대한 치료를 시작한다(예: 항생제, 국소 스테로이드 및 피부연화제). 1등급 박탈성 피부의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 이에 대한 치료를 시작한다(예: 경구 항생제 및 국소 스테로이드). 2등급 발진, 홍반성 또는 박탈성 피부의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 이에 대한 치료를 시작하거나, 추가적 처치를 한다(예: 경구 항생제 및 국소 스테로이드). 치료에도 불구하고 2등급 발진, 홍반성 또는 박탈성 피부 상태가 72시간 동안 지속되면 이 약 투여를 잠정중단한다. 1등급 이하로 회복되면, 동일 용량으로 이 약 투여를 재개하거나, 한 단계 용량 감소를 고려한다. 3등급 이상의 발진, 홍반성 또는 박탈성 피부의 경우, 이 약 투여를 잠정중단한다. 이에 대한 치료를 개시 또는 지속 및/또는 추가적 치료를 제공한다(예: 광범위 경구 또는 정맥 항생제 및 국소 스테로이드). 1등급 이하로 회복되면, 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 투여를 재개한다.
기타	<ul style="list-style-type: none"> 1 또는 2등급 독성의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 3등급 이상 독성의 경우, 2등급 이하로 증상이 소실될 때까지 이 약 투여를 잠정중단한다. 회복되면 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 투여를 재개한다.

2) 투여 방법

이 약은 경구용이다. 정제는 물과 함께 삼켜야 하며, 음식물과 상관없이 투여할 수 있다.

최종 허가 사항	허가일자	2020.2.14.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조

	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		<ul style="list-style-type: none"> • EMA Vizimpro, 2019.04.02. • FDA VIZIMPRO®(dacomitinib) tablets, 2018.09.27. 	
허가부서	융복합혁신제품지원단	허가담당자	송주경, 도원임, 오정원
심사부서	종양약품과 소화계약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 승호선, 정명아, 박창원 (기시) 강나루, 송영미, 김영림 (위해성) 승호선, 정명아, 박창원 엄소영, 조창희, 장정윤
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이영재, 한혜진, 최희정, 이수정

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

상피세포성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21 L858R 치환 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자의 1차 치료

○ 용법·용량

이 약의 투여는 항암제 사용경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다.
 이 약 투여를 시작하기 전에 EGFR 변이상태가 확인되어야 한다 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 참조). 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.

1. 용량

이 약은 병의 진행이나 수용 불가능한 독성(unacceptable toxicity)이 발생하기 전까지, 권장용량으로 1일 1회 45 mg을 경구투여한다.

매일 같은 시간에 복용하도록 환자에게 권고해야 한다. 환자가 구토하거나 복용을 건너 뛴 경우에는 추가용량을 투여해서는 안 되며, 다음날 정해진 시간에 처방된 용량을 복용해야 한다.

1) 용량 조절

환자 개개인의 내약성과 안전성에 근거하여 용량조절이 필요할 수 있다. 용량 감소가 필요한 경우, 표 1을 참고로 이 약을 감량한다. 용량조절 및 특정 이상반응의 관리지침이 표 2에 기술되어 있다.

[표 1] 이상반응에 대한 이 약의 권장용량 조절

용법	용량 (1일 1회)
권장 시작용량	45 mg
1차 용량감소	30 mg
2차 용량감소	15 mg

[표 2] 이상반응에 대한 이 약의 용량조절 및 관리

이상반응	용량 조절
간질성 폐질환 (Interstitial lung disease; ILD)/간질성 폐렴	간질성 폐질환/간질성 폐렴의 진단평가 중에는 이 약 투여를 잠정중단한다. 간질성 폐질환/간질성 폐렴이 확인된 경우에는 이 약 투여를 영구중단한다
설사	1등급 설사의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 처음 설사가 나타나면 지사제 (예. 로페라미드) 투여를 시작한다. 설사 중에는 충분히 경구 수분섭취를 한다. 2등급 설사의 경우, 지사제(예, 로페라미드)를 투여하고 충분히 경구 수분섭취를 하면서 24시간 이내에 1등급 이하로 개선되지 않으면, 이 약 투여를 잠정 중단한다. 1등급 이하로 회복되면, 동일용량으로 이 약 투여를 재개하거나 한 단계 용량감소를 고려한다. 3등급 이상 설사의 경우, 이 약 투여를 잠정 중단한다. 지사제(예, 로페라미드)

	드)를 투여하고 충분한 경구 수분섭취 또는 필요에 따라 정맥내로 수액 또는 전해질을 공급한다. 1등급 이하로 회복되면, 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 복용을 재개한다.
피부관련 이상반응	1등급 발진 또는 홍반성 피부의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 이에 대한 치료를 시작한다(예: 항생제, 국소 스테로이드 및 피부연화제). 1등급 박탈성 피부의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 이에 대한 치료를 시작한다(예: 경구 항생제 및 국소 스테로이드). 2등급 발진, 홍반성 또는 박탈성 피부의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 이에 대한 치료를 시작하거나, 추가적 처치를 한다(예: 경구 항생제 및 국소 스테로이드). 치료에도 불구하고 2등급 발진, 홍반성 또는 박탈성 피부 상태가 72시간 동안 지속되면 이 약 투여를 잠정 중단한다. 1등급 이하로 회복되면, 동일 용량으로 이 약 투여를 재개하거나, 한 단계 용량 감소를 고려한다. 3등급 이상의 발진, 홍반성 또는 박탈성 피부의 경우, 이 약 투여를 잠정 중단한다. 이에 대한 치료를 개시 또는 지속 및/또는 추가적 치료를 제공한다(예: 광범위 경구 또는 정맥 항생제 및 국소 스테로이드). 1등급 이하로 회복되면, 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 투여를 재개한다.
기타	1 또는 2등급 독성의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 3등급 이상 독성의 경우, 2등급 이하로 증상이 소실될 때까지 이 약 투여를 잠정 중단한다. 회복되면 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 투여를 재개한다.

2) 투여 방법

이 약은 경구용이다. 정제는 물과 함께 삼켜야 하며, 음식물과 상관없이 투여할 수 있다.

3) 간장애 환자

경증(Child-Pugh 등급 A) 또는 중등도(Child-Pugh 등급 B) 간장애 환자에게 이 약을 투여시, 시작용량 조절은 필요치 않다. 이 약은 중증 간장애(Child-Pugh 등급 C) 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 이런 환자군에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

4) 신장애 환자

경증 또는 중등도 신장애(크레아티닌 청소율[CrCl] ≥ 30 mL/min) 환자에게 이 약을 투여시, 시작용량 조절이 필요치 않다. 중증 신장애(CrCl < 30 mL/min) 환자에 대한 자료는 제한적이며, 혈액투석이 필요한 환자를 대상으로한 자료는 없다. 따라서 두 환자군에 대한 권장용량은 알 수 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 간질성 폐질환(ILD)/간질성 폐렴

이 약 투여 환자에서 치명적일 수 있는 간질성 폐질환/간질성 폐렴이 보고되었다. 이 약은 간질성 폐질환의 병력이 있는 환자들을 대상으로 연구되지 않았다.

간질성 폐질환/간질성 폐렴을 제외시키기 위해, 폐증상(예: 호흡곤란, 기침, 발열)의 급성 발현이나 설명되지 않는 악화가 나타난 모든 환자들을 주의깊게 평가해야한다. 이러한 증상을 검사하는 동안, 이 약 투여를 잠정 중단한다. 간질성 폐질환/간질성 폐렴이 확인되면, 이 약 투여를 영구중단하고, 필요에 따라 적절한 처치를 시작한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민증이 있는 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), 총 유당분해효소 결핍증(total lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수 장애(glucose-galactose malabsorption) 등

의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상반응

1) 안전성자료 요약

통합자료에서 이 약 투여기간의 중앙값은 66.7주였다.

이 약을 투여한 환자에서 가장 흔하게(>20%) 나타난 이상반응은 설사(88.6%), 발진(79.2%), 구내염(71.8%), 손발톱 장애(65.5%), 피부건조(33.3%), 식욕감소(31.8%), 결막염(24.7%), 체중감소(24.3%), 탈모(23.1%), 가려움(22.4%), 아미노전이효소 증가 (22.0%), 구역(20.4%)이었다.

중대한 이상반응은 이 약 투여 환자의 6.7%에서 보고되었다. 이 약을 투여한 환자에서 가장 빈번하게($\geq 1\%$) 보고된 중대한 이상반응은 설사(2.0%), 간질성 폐질환(1.2%), 발진(1.2%), 식욕감소(1.2%)이었다.

투여용량 감소를 초래한 이상반응은 이 약 투여 환자의 52.2%에서 보고되었다. 이 약 투여 환자에서 용량감소가 필요했던 가장 빈번한(>5%) 이상반응은 발진(32.2%), 손발톱 장애(16.5%), 설사(7.5%)였다.

영구적인 투여중단을 초래한 이상반응은 이 약 투여 환자의 6.7%에서 보고되었다. 이 약 투여 환자에서 영구적인 투여중단이 필요했던 가장 흔한(>0.5%) 이상반응은 발진(2.4%), 간질성 폐질환(2.0%), 설사(0.8%)였다.

2) 이상반응 표

표 3에 이 약의 이상반응이 기관계(SOC)에 따라 분류되어 있다. 각 기관계내에서, 다음의 빈도 범위에 따라 나열하였다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 < 1/1,000$)

이상반응은 각 빈도내에서 중증도가 감소하는 순으로 기재하였다.

[표 3] 이 약의 임상시험에서 보고된 이상반응 (N=255)

기관계	매우 흔하게	흔하게
대사 및 영양	식욕감소, 저칼륨혈증 ^a	탈수
신경계		미각이상
눈	결막염 ^b	각막염
호흡기, 흉부 및 종격		간질성 폐질환 ^c
위장관	설사 [*] , 구내염 ^d , 구토, 구역	
피부 및 피하조직	발진 ^e , 손/발의 홍반성감각이상증후군, 피부 갈라짐, 피부 건조 ^f , 가려움 ^g , 손발톱 장애 ^h , 탈모증	피부 박탈 ⁱ , 다모증
전신 및 투여부위	피로, 무력증	
검사	아미노전이효소 증가 ^j 체중 감소	

임상시험에서 EGFR-활성 변이가 있는 NSCLC의 1차 치료를 위해, 이 약을 시작용량으로 1일 1회 45 mg 투여한 255명 환자의 통합 자료.

* 치명적인 사례가 보고되었다.

^a 저칼륨혈증은 다음 선호용어(PT)를 포함한다: 혈중 칼륨 감소, 저칼륨혈증.

^b 결막염은 다음 PT를 포함한다: 눈꺼풀염, 결막염, 눈건조, 비감염성 결막염.

^c 간질성 폐질환은 다음 PT를 포함한다: 간질성 폐질환, 간질성 폐렴.

^d 구내염은 다음 PT를 포함한다: 아프타궤양, 입술염, 입안건조, 점막염증, 구강궤양, 구강통증, 입인두통증, 구내염.

^e 발진(발진 및 홍반성 피부상태)은 다음 PT를 포함한다: 여드름, 여드름모양 피부염, 홍반, 다형홍반, 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반점 발진, 반점구진성 발진, 구진성 발진.

^f 피부건조는 다음 PT를 포함한다: 피부건조, 건조증.

^g 가려움은 다음 PT를 포함한다: 가려움, 가려움성 발진

^h 손발톱 장애는 다음 PT를 포함한다: 내향성 손발톱, 손발톱바닥 출혈, 손발톱바닥 염증, 손발톱 변색, 손발톱 장애, 손발톱 감염, 손발톱 독성, 손발톱 부서짐, 손발톱 박리, 손발톱 탈락, 손발톱 주위염.

ⁱ 피부박탈(박탈성 피부상태)은 다음 PT를 포함한다: 박탈성 발진, 피부 박탈.

^j 아미노전이효소 증가는 다음 PT를 포함한다: 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 아미노전이효소 증가.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

임상시험 ARCHER 1050 환자의 최소 10%에서 발생한 매우 흔한 이상반응이 미국국립암연구소-일반독성기준(NCI-CTC)의 등급에 따라 표 4에 요약되어 있다.

[표 4] 제 3상 임상시험 ARCHER 1050에서의 매우 흔한 이상반응 (N=451)

	이 약 (N = 227)			게피티닙 (N = 224)		
	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
이상반응^a						
대사 및 영양						
식욕감소	30.8	3.1	0.0	25.0	0.4	0.0
저칼륨혈증 ^b	10.1	4.0	0.9	5.8	1.8	0.0
눈						
결막염 ^c	23.3	0.0	0.0	8.9	0.0	0.0
위장관						
설사 ^d	87.2	8.4	0.0	55.8	0.9	0.0
구내염 ^e	69.6	4.4	0.4	33.5	0.4	0.0
구역	18.9	1.3	0.0	21.9	0.4	0.0
피부 및 피하조직						
발진 ^f	77.1	24.2	0.0	57.6	0.9	0.0
손/발의 홍반성감각이상증후군	14.5	0.9	0.0	3.1	0.0	0.0
피부건조 ^g	29.5	1.8	0.0	18.8	0.4	0.0
가려움 ^h	20.3	0.9	0.0	14.3	1.3	0.0
손발톱 장애 ⁱ	65.6	7.9	0.0	21.4	1.3	0.0
탈모증	23.3	0.4	0.0	12.5	0.0	0.0
전신 및 투여부위						
무력증	12.8	2.2	0.0	12.5	1.3	0.0
검사						
아미노전이효소 증가 ^j	23.8	0.9	0.0	40.2	9.8	0.0

체중감소	25.6	2.2	0.0	16.5	0.4	0.0
<p>^a 이 약 투여군에서 발생률이 $\geq 10\%$인 이상반응만을 포함한다.</p> <p>^b 저칼륨혈증은 다음 선호용어(PT)를 포함한다: 혈중 칼륨 감소, 저칼륨혈증.</p> <p>^c 결막염은 다음 PT를 포함한다: 눈꺼풀염, 결막염, 눈건조, 각막염, 비감염성 결막염.</p> <p>^d 1건의 치명적 사례가 이 약 투여군에서 보고되었다.</p> <p>^e 구내염은 다음 PT를 포함한다: 아프타궤양, 입술염, 입안건조, 점막염증, 구강궤양, 구강통증, 입인두통증, 구내염.</p> <p>^f 발진은 다음 PT를 포함한다: 여드름, 여드름모양 피부염, 홍반, 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반점 발진, 반점구진성 발진, 구진성 발진.</p> <p>^g 피부 건조는 다음 PT를 포함한다: 피부건조, 건조증.</p> <p>^h 소양증은 다음 PT를 포함한다: 가려움, 가려움성 발진</p> <p>ⁱ 손발톱 장애는 다음 PT를 포함한다: 내향성 손발톱, 손발톱바다 출혈, 손발톱바다 염증, 손발톱 변색, 손발톱 장애, 손발톱 감염, 손발톱 독성, 손발톱 부서짐, 손발톱 박리, 손발톱 탈락, 손발톱 주위염.</p> <p>^j 아미노전이효소 증가는 다음의 PT를 포함한다: 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 아미노전이효소 증가.</p>						

(1) 간질성 폐질환(ILD)/간질성 폐렴

간질성 폐질환/간질성 폐렴 이상반응이 이 약 투여 환자의 2.7%에서 보고되었고, 치명적 사례(0.4%)를 포함한 3등급 이상의 간질성 폐질환/간질성 폐렴은 0.8%에서 보고되었다.

이 약 투여 환자에서 모든 등급의 간질성 폐질환/간질성 폐렴의 첫 사례 발생까지 시간의 중앙값은 16주였고, 최악의 간질성 폐질환/간질성 폐렴사례 발생까지 시간의 중앙값은 16주였다. 모든 등급 및 3등급 이상 간질성 폐질환/간질성 폐렴 기간의 중앙값은 각각 13주 및 1.5주였다.

(2) 설사

설사는 이 약 투여 환자에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응(88.6%)이었고, 3등급 이상의 설사가 환자의 9.4%에서 보고되었다. 임상시험에서, 한 명의 환자(0.4%)는 치명적인 결과를 보였다.

이 약 투여에서 어느 등급이든 첫 설사사례가 발생하기까지 시간의 중앙값은 1주였고, 최악의 설사 사례가 발생까지 시간의 중앙값은 2주였다. 모든 등급 및 3등급 이상 설사 기간의 중앙값은 각각 20주 및 1주였다.

(3) 피부관련 이상반응

발진, 홍반성 및 박탈성 피부 이상반응이 이 약 투여 환자의 각각 79.2% 및 5.5%에서 보고되었다. 피부관련 이상반응은 1-3등급이었다. 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상반응(25.5%)은 발진 및 홍반성 피부였다. 3등급의 박탈성 피부는 환자의 0.8%에서 보고되었다.

이 약 투여군에서 어느 등급이든 발진 및 홍반성 피부의 첫 사례 발생까지의 시간 중앙값은 약 2주였고, 최악의 발진 및 홍반성 피부사례 발생까지의 시간 중앙값은 7주였다. 발진 및 홍반성피부 지속 기간의 중앙값은 모든 등급에서 53주, 3등급 이상에서 2주였다. 이 약 투여 환자에서 어느 등급이든 박탈성 피부 첫 사례 발생까지 시간의 중앙값은 6주였고, 최악의 박탈성 피부 사례 발생까지의 시간 중앙값은 6주였다. 모든 등급 및 3등급 이상 박탈성 피부 지속 기간의 중앙값은 각각 10주와 약 2주였다.

(4) 아미노전이효소 증가

아미노전이효소 증가(알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 아미노전이효소 증가)는 이 약 투여환자의 22.0%에서 보고되었으며, 1-3등급으로 주로 1등급(18.4%)이었다.

이 약 투여환자 중, 모든 등급에서 아미노전이효소 증가의 첫 사례까지의 시간 중앙값은 약 12주였고

고, 최악의 사례까지의 시간 중앙값은 12주였다. 모든 등급 및 3등급 이상의 아미노전이효소 증가에서 기간의 중앙값은 각각 11주 및 1주였다.

4. 일반적 주의

1) EGFR 변이상태의 평가

환자의 EGFR 변이상태를 평가시, 위음성 또는 위양성결과를 피하기 위해 잘 검증되고 견고한 방법을 선택하는 것이 중요하다.

2) 설사

이 약 투여 중, 중증 설사를 포함한 설사가 매우 흔하게 보고되었다. 설사는 신장에 유무와 상관없이 탈수를 초래할 수 있으며, 이는 적절히 처치되지 않으면 치명적일 수 있다.

이 약 투여 시작 후 2주 내에 설사의 첫 징후가 나타나면 지사제 투여와 적절한 수분보충 등의 방법으로 사전관리를 시작해야 하며, 묽은 배변이 12시간동안 중단될 때까지 지속한다. 지사제(예, 로페라미드)를 투여하고, 필요하면 허가된 최고권장용량까지 증량한다. 이 약의 투여중단 및/또는 용량감소가 필요할 수 있다. 환자들은 적절한 경구 수분공급이 유지되어야 하고, 탈수 환자에게는 정맥내 수액과 전해질 투여가 필요할 수 있다.

3) 피부관련 이상반응

이 약을 투여받은 환자에서 발진, 홍반성 및 박탈성 피부상태가 보고되었다.

피부건조를 예방하기 위해 보습제로 처치를 시작하고, 발진이 나타나면 국소항생제, 피부연화제 및 국소스테로이드 처치를 시작한다. 박탈성 피부 환자에게는 경구항생제와 국소스테로이드를 시작한다. 이들 중 어느 것이라도 중증도 2등급 이상으로 악화되면 광범위 경구 또는 정맥투여 항생제의 추가를 고려한다. 햇빛에 노출되는 부위에는 발진, 홍반성 및 박탈성 피부가 나타나거나 악화될 수 있다. 햇빛에 노출 전, 환자에게 보호복과 자외선차단제 사용을 권고한다. 환자들에서 이 약의 투여중단 및/또는 용량감소가 필요할 수 있다.

4) 간독성 및 아미노전이효소 증가

이 약을 투여하는 동안 아미노전이효소 증가(알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 아미노전이효소 증가)가 보고되었다. 매일 이 약 45 mg을 투여받은 NSCLC환자들 중, 4명의 환자(1.6%)에서 간독성이 보고되었다. 이 약 프로그램 전반에 걸쳐, 1명의 환자에서 치명적 간부전이 있었다. 따라서 주기적인 간기능 검사가 권장된다. 이 약을 투여하는 동안 중증의 아미노전이효소 상승이 나타난 경우, 투여를 중단해야한다.

5) 시토크롬 P450 (CYP) 2D6에 의해 대사되는 약물

이 약은 CYP2D6에 의해 대사되는 다른 약물의 노출을 증가시킬 수 있다(또는 활성대사체의 노출을 감소시킬 수 있다). 필요한 경우를 제외하고, 주로 CYP2D6에 의해 대사되는 약물과의 병용투여는 피해야 한다.

6) 기타 상호작용

이 약과 프로톤펌프억제제(PPIs)의 병용투여는 피해야 한다.

7) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계사용 능력에 경미한 영향을 미친다. 이 약 투여 중에 피로 또는 안구 이상반응을 경험한 환자들은 운전이나 기계 작동시 주의해야 한다.

5. 상호작용

1) 이 약과 위 pH를 증가시키는 약물의 병용투여

이 약의 물에 대한 용해도는 pH 의존적이며, 낮은 pH(산성)에서 용해도가 더 높다. 24명의 건강한 피험자에 대한 자료에 따르면, 이 약 45 mg 단회투여와 7일간 프로톤펌프 억제제 라베프라졸 1일 1회 40 mg의 병용은 이 약 45 mg 단회/단독 투여와 비교하여, 이 약의 C_{max} 및 AUC_{0-96h} (0-96시간까지의

혈중농도곡선하면적), AUC_{inf} ($0-\infty$ 의 혈중농도곡선하면적)를 각각 약 51% 및 39%, 29% 감소시켰다. 이 약 투여 중에는 프로토펙트 억제제 투여를 피해야 한다.

임상시험 A7471001의 환자 8명에서 관찰된 자료에 따르면, 국소제산제 투여가 이 약의 C_{max} 및 AUC_{inf} 에 미치는 뚜렷한 영향은 없었다. 통합자료에 기반하면, H2-수용체 길항제가 이 약의 항정상태 최저농도에 미치는 명백한 영향은 없었다(기하평균비 86%(90% CI: 73; 101). 국소제산제와 H2-수용체 길항제는 필요에 따라 사용될 수 있다. 이 약은 H2-수용체 길항제 투여의 6시간 전 또는 투여의 최소 10시간 후에 투여해야 한다.

2) 이 약과 CYP2D6 기질의 병용투여

이 약 45 mg 단회 경구투여와 병용시, CYP2D6의 probe기질인 텍스트로메토르판의 평균노출(AUC_{last} 및 C_{max})은 텍스트로메토르판 단독투여시와 비교하여 각각 약 855% 및 874% 증가했다. 이는 이 약이 주로 CYP2D6에 의해 대사되는 다른 약물의 노출을 증가(또는 활성대사체의 노출을 감소)시킬 수 있음을 나타낸다. 주로 CYP2D6에 의해 대사되는 약물과의 병용투여는 피해야 한다. 만일 이러한 약물과의 병용투여가 필요한 경우, 강력한 CYP2D6 억제제와의 병용투여에 따른 권장용량은 각 약물의 설명서를 따라야 한다.

3) 약물수송체에 대한 이 약의 영향

시험관내(in vitro) 자료에 의하면, 이 약은 임상적으로 연관된 농도에서 위장관의 P-gp, 전신 및 위장관의 유방암내성단백질(BCRP), 및 유기양이온수송체(OCT)1의 활성을 억제할 가능성이 있다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 가임여성/피임

가임여성은 이 약을 투여하는 동안 임신을 피해야 한다. 이 약을 투여 중인 가임여성은 투여 중 및 투여 완료 후 적어도 17일 동안(5회의 반감기) 적절한 피임법을 사용해야 한다.

2) 임부

임부에 대한 이 약의 자료는 없다. 동물시험에서 생식독성에 제한적인 영향을 보였다(랫드와 토끼에서 모체 체중증가량과 음식섭취량 감소, 랫드에서만 태자 체중감소 및 높은 중족골 골화부전 발생률). 이 약의 작용기전에 근거하면, 이 약은 임부에 투여시 태아에게 위해할 수 있다. 임신 중에 이 약을 투여해서는 안 된다.

임신 중 이 약을 복용하거나 이 약 투여 중에 임신이 된 여성 환자에게, 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다.

3) 수유부

이 약 및 그 대사체가 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다. 많은 약물이 모유로 분비되고, 모유로 이 약에 노출된 영유아에게 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 이 약을 복용하는 동안 모유수유를 하지 않도록 주의시켜야 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아(만 18세 미만)에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자(만 65세 이상)에서 이 약의 시작용량 조절은 필요치 않다.

9. 과량투여시의 처치

1일 1회 45 mg을 초과하는 용량에서 관찰된 이상반응은 주로 위장관, 피부 및 전신(예: 피로, 권태감, 체중감소)관련이었다.

이 약의 알려진 해독제는 없다. 이 약 과량투여의 처치는 대증요법과 일반적인 보조요법으로 구성되어야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용기전

다코미티닙은 사람(pan-human) 상피세포성장인자수용체(EGFR/HER1, HER2, HER4)억제제로 exon 19의 결손 또는 exon 21의 L858R 치환이 있는 변이된 EGFR에 작용한다. 다코미티닙은 HER군 표적에 선택적이고 비가역적으로 결합하여 억제를 연장시킨다.

2) 약동학적 특성

(1) 흡수

다코미티닙 정제 45 mg의 단회투여 후, 다코미티닙의 평균 경구 생체이용률은 정맥투여에 비해 80%(범위: 65%-100%)였으며, C_{max} 는 경구투여의 5-6시간후에 도달했다. 다코미티닙 1일 1회 45 mg 투여 후, 항정상태는 14일 이내에 도달했다. 음식은 임상적으로 의미있는 정도로 생체이용률을 변화시키지 않는다. 다코미티닙은 막수송단백질인 P-gp와 BCRP의 기질이다. 그러나 경구생체이용률 80%에 근거하면, 이러한 막수송단백질이 다코미티닙의 흡수에 영향을 미칠 가능성은 낮다.

(2) 분포

다코미티닙은 정맥투여후, 27 L/kg의 평균 항정상태 분포용적(체중 70 kg 환자) [변동계수(CV%): 18%]으로 체내에 광범위하게 분포된다. 건강한 지원자에서 다코미티닙은 혈장의 알부민 및 α 1-산당단백질과 결합하고 비결합 분획은 시험관내(in vitro)와 생체외(ex vivo)에서 대략 2%이다.

(3) 생체내 변환

다코미티닙은 인체에서, 주대사 경로로 산화작용과 글루타티온 결합을 거친다. [14 C]다코미티닙 45 mg을 단회경구투여 후, 가장 많은 순환 대사체는 O-desmethyl 다코미티닙이었다. 이 대사체는 in vitro 생화학분석에서 다코미티닙과 유사한 in vitro 약리학적 활성을 나타냈다. 대변에서 다코미티닙, O-desmethyl 다코미티닙, 시스테인결합 다코미티닙 및 다코미티닙의 mono oxygenated 대사체가 주요 약물관련 성분이었다. In vitro 시험에서는 CYP2D6가 O-desmethyl 다코미티닙 형성에 관여하는 주요 CYP 동종효소인 반면, 그 외 소수의 산화대사체 형성에 CYP3A4가 관여한다. O-desmethyl 다코미티닙은 인간 혈장 방사활성체의 16%를 차지하는데, 주로 CYP2D6에 의해 형성되고, 더 적은양이 CYP2C9에 의해 형성된다. CYP2D6억제시 대사체 노출이 약 90% 감소하였고, 다코미티닙 노출이 약 37% 증가하였다.

(4) 약물 상호작용에 관한 기타 정보

<다코미티닙 및 O-desmethyl 다코미티닙이 CYP 효소에 미치는 영향>

In vitro에서 다코미티닙과 그 대사체인 O-desmethyl 다코미티닙이 임상적으로 연관된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP3A4/5의 활성을 억제할 가능성은 낮다. In vitro에서 다코미티닙은 임상적으로 연관된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도할 가능성이 낮다.

<다코미티닙이 약물수송체에 미치는 영향>

In vitro에서 다코미티닙이 약물수송체인 P-gp(전신), 유기음이온 수송체(OAT)1 및 OAT3, 유기양이온 수송체(OCT)2, 유기음이온 수송 폴리펩티드(OATP)1B1 및 OATP1B3 활성을 억제할 가능성은 낮지만, 임상적으로 연관된 농도에서 P-gp(위장관), BCRP(전신 및 위장관) 및 OCT1의 활성을 억제할 수 있다.

<다코미티닙이 UGT 효소에 미치는 영향>

In vitro에서 다코미티닙이 uridine diphosphate glucuronosyltransferase(UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15를 억제할 가능성은 낮다.

(5) 배설

다코미티닙의 혈장반감기는 54-80시간이다. 다코미티닙은 32%의 개인간 변동성(CV%)을 가지며, 20.0L/hr의 청소율을 보였다. [¹⁴C]방사성표지된 다코미티닙을 단회 경구투여한 6명의 건강한 남성 피험자에서, 투여된 총 방사활성의 82%(중앙값)가 552시간내에 회수되었다. 대변이 주요 배설경로였고(투여량의 79%), 소변에서 3%가 회수되었으며, 미변화 다코미티닙은 투여량의 1%미만이었다.

(6) 특수 모집단

<연령, 인종, 성별, 체중>

모집단 약동학 분석에 의하면, 환자연령, 인종(아시아인 및 비아시아인), 성별 및 체중이 다코미티닙의 항정상태 노출에 미치는 임상적 영향은 없다. 이 분석에 포함된 환자의 약 90%는 아시아인 혹은 백인이었다.

<간장애>

간장애를 대상으로 한 임상시험에서 다코미티닙 30 mg을 단회경구투여 후, 다코미티닙 노출(AUC_{inf} 및 C_{max})은 경증 간장애(Child-Pugh A, 8명)에서 변화가 없었고, 중등도 간장애(Child-Pugh B, 9명)에서는 정상 간기능 환자(8명)에 비해 각각 AUC_{inf}는 15% 및 C_{max}는 20% 감소했다. 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에서 다코미티닙의 약동학은 연구되지 않았다. 또한, 미국국립암연구소(NCI) 기준 경증 간장애[총 빌리루빈≤정상상한치(ULN)이고, 아스파르테이트아미노 전달효소(AST)>ULN, 또는 총 빌리루빈>1.0-1.5×ULN 및 모든 AST, N=158] 158명을 포함한 1,381명의 모집단 약동학 분석에 의하면, 경증 간장애가 다코미티닙의 약동학에 미치는 영향은 없었다. 소수의 중등도 환자군[총 빌리루빈>1.5-3×ULN 및 모든 AST, 5명]에서 다코미티닙 약동학 변화의 증거는 없다.

<신장애>

신장애 환자를 대상으로 수행된 임상시험은 없다. 모집단 약동학 분석에 의하면, 경증 신장애(60mL/min≤CrCl<90mL/min, 590명) 및 중등도 신장애(30mL/min ≤CrCl<60mL/min, 218명)는 정상 신기능(CrCl≥90mL/min, 567명)과 비교하여 다코미티닙의 약동학을 변화시키지 않았다. 중증 신장애 환자(CrCl<30mL/min, 4명)에 대한 약동학 자료는 제한적이다. 혈액투석이 필요한 환자에 대한 약동학 시험은 수행되지 않았다.

<노출-반응 관계>

시험된 노출 범위에서, 다코미티닙 노출과 유효성간에 명확하게 연관된 특성은 없었다. 3등급 이상의 발진/여드름양 피부염, 그 외 피부독성, 설사, 1등급 이상의 구내염에 대해서는 유의미한 노출-안전성 관계가 정의되었다.

3) 임상적 유효성

(1) EGFR-활성변이가 있는 NSCLC 환자의 일차치료제(시험 ARCHER 1050)

게피티닙 대비 다코미티닙의 우월성을 입증하기 위해 EGFR 활성변이가 있는 NSCLC 환자(국소 진행성이거나, 완치수술 또는 방사선요법을 할 수 없거나, 또는 전이성)를 대상으로 다코미티닙의 제3상 임상시험(ARCHER 1050)이 수행되었다. 다기관, 다국적, 무작위배정, 공개라벨 제3상 임상시험에서 총 452명의 환자가 다코미티닙 또는 게피니티닙군에 1:1로 무작위배정 되었다.

질병의 진행, 새로운 항암요법 시작, 수용 불가능한 독성, 동의철회, 사망 또는 임상시험계획서 준수에 따른 시험자 결정 중 어느 하나가 먼저 도래하는 시점까지 약물은 매일 경구투여되었다. 무작위배정에서의 층화요인은 인종(환자진술에 기반한 일본인 vs. 본토 중국인 vs. 그외 동아시아인 vs. 비동아시아인) 및 EGFR 변이상태였다(exon 19 결손 vs. exon 21에서의 L858R 변이). EGFR 변이상태는 구입 가능한 표준검사키트로 확인하였다.

임상시험의 일차평가변수는 맹검된 독립방사선 센터(Independent Radiology Central; IRC)의 검토로 결정된 무진행생존기간(PFS)이다. 핵심 이차평가변수는 객관적반응률(ORR), 반응기간(DoR), 전체생존율(OS)이었다.

전체모집단의 인구학적 특성은 60%가 여성이었고, 등록시점 연령의 중앙값은 만62세로 10.8%가 만75세 이상이었다. 베이스라인의 30%에서 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행능력(PS)이 0이었고, 70%에서 ECOG PS는 1이었다. 59%는 exon 19 결손이었고, 41%는 exon 21에서 L858R 변이를 보였다. 인종은 백인 23%, 아시아인 77%, 흑인이 1% 미만이었다. 뇌전이, 연수막 질환, 또는 ECOG PS가 2이상인 환자들은 시험에서 제외되었다.

IRC검토결과 무작위배정 게피티닙 환자군 대비 다코미티닙 환자군에서 통계적으로 유의미한 무진행생존기간 향상이 입증되었다(표5 및 그림1).

베이스라인에서의 특성을 바탕으로 한 IRC의 하위군 무진행생존기간 분석은 일차분석의 결과와 일치하였다. 특히, IRC검토에 따른 무진행생존기간의 위험비는 아시아인과 비아시아인에서 각각 0.509(95% CI: 0.391, 0.662) 및 0.889(95% CI: 0.568, 1.391)였다. 아시아인에서, 이 약 투여군의 무진행생존기간 중앙값은 16.5개월이었고, 게피티닙군에서는 9.3개월이었다. 비아시아인에서, 이 약 투여군의 무진행생존기간 중앙값은 9.3개월이었고, 게피티닙군에서는 9.2개월이었다.

48.7%의 사건이 발생한 최종분석(2017년 2월 17일 기준)에서 전체생존율 위험비는 0.760 (95% CI: 0.582, 0.993)이며, 전체생존율 중앙값은 7.3개월의 차이를 보였다(이 약 투여군 및 게피티닙 투여군의 전체생존율 중앙값은 각각 34.1개월(95% CI: 29.5, 37.7) 및 26.8개월(95% CI: 23.7, 32.1)). 그러나 계층적검사 접근에 따라, 객관적 반응률(ORR) 시험의 통계적 유의성 부족으로 인해 분석이 중단되었다. 따라서 전체생존율 개선의 통계적 유의성은 정식으로 평가될 수 없다.

[표 5] 이전에 치료받지 않은 EGFR-활성변이가 있는 NSCLC 환자를 대상으로 한 임상시험 ARCHER 1050에서의 유효성 결과 - ITT 모집단*

	다코미티닙 N=227	게피티닙 N=225
무진행 생존기간 (IRC에 의해 결정됨)		
발생 환자수, n (%)	136 (59.9%)	179 (79.6%)
무진행생존율 중앙값[단위: 개월] (95% CI)	14.7 (11.1, 16.6)	9.2 (9.1, 11.0)
위험비(95% CI) ^a	0.589 (0.469, 0.739)	
양측 p값 ^b	<0.0001	
객관적 반응률 (IRC에 의해 결정됨)		
객관적 반응률 % (95% CI)	74.9% (68.7, 80.4)	71.6% (65.2, 77.4)
양측 p값 ^c	0.3883	
반응기간 (IRC에 의해 결정됨)		
IRC 검토에 따른 반응자 수, n(%)	170 (74.9)	161 (71.6)
반응기간 중앙값[단위: 개월] (95% CI)	14.8 (12.0, 17.4)	8.3 (7.4, 9.2)

2016년 7월 29일 기준

ITT= Intent-to-treat

a. 층화Cox회귀분석(Cox Regression)으로부터 추정됨. 상호웹응답시스템(IWRS: interactive web response system)에 따른 무작위배정시 층화요인은 인종(일본인 vs. 본토 중국인 vs. 그외 동아시아인 vs. 비동아시아인) 및 EGFR 변이상태(엑손 19 결손 vs. 엑손 21에서의 L858R 변이)였다.

b. 층화 로그-순위 검정(log-rank test)에 기반함. IWRS에 따른 무작위배정시 층화요인은 인종(일본인 vs. 본토 중국인 vs. 그외 동아시아인 vs. 비동아시아인) 및 EGFR 변이상태(엑손19 결손 vs. 엑손

21에서의 L858R 변이)였다.

c. 층화 Cochran-Mantel-Haenszel검정에 기반함. IWRS에 따른 무작위배정시 층화요인은 인종(일본인 vs. 본토 중국인 vs. 그의 동아시아인 vs. 비동아시아인) 및 EGFR 변이상태 (엑손19 결손 vs. 엑손21에서의 L858R 변이)였다.

[그림 1] ARCHER 1050 - IRC 검토에 따른 무진행생존기간(PFS)에 대한 카플란-마이어 곡선 (Kaplan-Meier curve) - ITT 모집단

4) 비임상안전성자료

(1) 반복투여 독성

랫드에 6개월까지 및 개에 9개월까지 경구 반복투여 독성시험에서 일차독성이 피부/털(랫드와 개에서 피부변화, 랫드에서 모낭의 위축/형성이상), 신장(랫드에서 종종 관 퇴행, 재생, 확장 및/또는 위축을 동반한 신유두괴사와 신손상지표인 비노기표지자의 변화, 그리고 개에서 신기능장애 지표에 변화가 없는 관련 염증으로 인한 골반 상피의 미란 또는 궤양화), 눈(랫드와 개에서 각막상피 위축, 개에서 적색/종창 결막을 동반한 각막의 괴양/미란, 결막염, 제3안검 상승, 사시증가, 부분적으로 감은 눈, 눈물분비 및/또는 안구분비물) 및 소화기계(랫드와 개에서 장질환, 개에서 적색점막을 동반한 구강미란/궤양)에서 확인되었고, 랫드의 다른 기관에서 상피세포위축이 확인되었다. 또한, 아미노전이효소 증가를 동반한 간세포괴사와 간세포공포형성이 랫드에서만 관찰되었다. 이는 모낭 및 신장변화를 제외하고 가역적이었다. 모든 영향은 권장용량 1일 1회 45 mg에 대한 인체전신노출보다 낮은 농도의 노출에서 발생했다.

(2) 유전독성

다코미티닙은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험(Ames)에서 변이성이 없었으며, 수컷 및 암컷 랫드의 생체 내(in vivo) 골수 소핵시험에서 염색체이상 또는 염색체수 이상을 유발하지 않았다. In vitro 사람 림프구염색체이상분석 결과, 다코미티닙은 세포독성 농도에서 염색체이상을 유발했다. 다코미티닙은 복귀돌연변이시험(Ames)에서 입증되었듯 DNA에 직접 반응하지 않으며, 사람권장용량에서 비결합 AUC 또는 C_{max} 기준으로 최대 약 60-70배농도까지 골수소핵시험에서 염색체손상이 없었다. 따라서 다코미티닙은 임상적으로 연관된 노출수준에서 유전독성이 예상되지 않는다.

(3) 발암성

다코미티닙에 대한 발암성시험은 실시되지 않았다.

(4) 수태능 장애

다코미티닙에 대한 수태능 시험은 실시되지 않았다. 다코미티닙의 반복투여 독성시험에 따르면, 암컷 랫드에 비결합 AUC기준 사람권장용량의 약 0.3배 투여시(6개월간) 생식기관에 미치는 영향이 관찰되었는데, 자궁경부 및 질의 가역적 상피위축이 나타났다. 수컷 랫드에 6개월간 2 mg/kg/day이하 투여(비결합 AUC기준 사람권장용량의 약 1.1배) 또는 개에 9개월간 1 mg/kg/day이하로(비결합 AUC기준 사람권장용량의 약 0.3배) 투여시 생식기관에 미치는 영향은 없었다.

(5) 발생독성

랫드와 토끼를 대상으로 한 배·태자발생시험에서 임신한 동물의 기관형성기 동안 비결합 AUC기준 사람권장용량의 최대 약 2.4배 및 0.3배까지 경구투여되었다. 모체체중 증가와 음식물 섭취는 임신한 랫드와 토끼에서 낮았다. 랫드의 모체독성 용량에서 태자독성을 보였으며, 태자의 체중감소 및 높은 중족골 골화부전 발생률을 보였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1-30°C), 제조일로부터 60개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 다코미티닙수화물

등록번호 : 수87-27-ND

제조소명칭 및 소재지 : Pfizer Ireland Pharmaceuticals Ringaskiddy Active Pharmaceutical Ingredient Plant, P.O. Box 140, Ringaskiddy, County Cork, Ireland

1.4 허가조건

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간
- (위해성 관리계획) 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

1. 신약
2. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 가목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임.
 - 재심사 기간 : 2020.02.14. ~ 2026.02.13.(6년)
 - 재심사 신청기간 : 2026.02.14. ~ 2026.05.13.
3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것.
4. 위해성관리계획을 승인(융복합혁신제품지원단(의약품)-4415, 2020.02.14.) 받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
5. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

1.7 사전검토

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2019.3.28.	2019.3.28.	2019.3.28.	2019.3.28.	2019.3.28.
보완요청 일자	(1차)2019.6.13. (2차)2020.1.13.	(1차)2019.5.31. 2019.12.30	(1차)2019.6.12. 2020.1.10.	(1차)2019.6.18. (2차)2019.11.20.	2019.7.5.
보완접수 일자	(1차)2019.12.06. (2차)2020.1.23.	(1차)2019.12.06. (2차)2020.1.23.	(1차)2019.12.06. (2차)2020.1.23.	(1차)2019.11.12. (2차)2019.12.02	2019.12.6.
최종처리 일자	2020.2.14.	2020.2.14.	2020.2.14.	2019.12.05.	2020.2.13.

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

- 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 - 나. 가교자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 비짐프로정15mg, 비짐프로정30mg, 비짐프로정45mg(다코미티닙)은 ‘상피세포성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21 L858R 치환 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자에 1차 치료제로 투여’에 대한 효능효과로 신약 허가 신청함.
→ 보완후 임상시험에서 선정한 EGFR 활성 돌연변이인 ‘엑손 19 결실 또는 엑손 21 L858R 돌연변이’ 환자로 명확하게 효능·효과에 반영함.
- 주성분인 다코미티닙은 사람 상피세포성장인자수용체(HER)/Erythroblastosis oncogene B homolog(ERBB) 수용체 티로신 키나제(RTK)의 선택적인 아데노신삼인산(ATP) 경쟁적, 비가역적인 소분자 억제제임. 상피세포성장인자수용체(EGFR, HER1, ERBB1), HER2 수용체(ERBB2), HER4 수용체(ERBB4) 및 EGFR 변이(예, exon 19 결실 또는 exon 21 L858R 치환 변이)에 활성을 나타냄.
- ‘EGFR 활성 변이가 있는 NSCLC 환자의 1차 치료제로 게피티닙, 엘로티닙, 아파티닙, 오시머티닙 주성분의 약물이 기허가 되었음.
기허가된 ‘EGFR 활성 변이가 있는 NSCLC 환자의 1차 치료제’ 유효성 결과는 다음과 같음.

제품명	허가일자	관련 효능효과	유효성 결과
이레사정(게피티닙) 한국아스트라제네카(주)	2003.06.14	EGFR TK 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료	시험군 vs 대조군(카보플라틴+파클리탁셀) EGFR 변이 양성 환자군 PFS 9.5months vs 6.3 months (HR 0.48)
타세바정 100mg, 150mg, 25mg (엘로티닙염산염) (주)한국로슈	2005.07.29 2005.10.24	EGFR 활성 변이가 있는 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료	시험군 vs 대조군(백금기반 화학요법) PFS 10.4months vs 5.2 months OS 22.9 months vs 19.5 months
지오텐정 20mg, 30mg, 40mg(아파티닙말레산염) 한국베링거인겔하임(주)	2014.01.29	EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료	시험군 vs 대조군(시스플라틴+퍼메트렉시드) PFS 11.1 months vs 6.9 months(IRC 평가) OS 28.1 months vs 28.2 months
타그리소정40mg, 80mg (오시머티닙메실산염) 한국아스트라제네카(주)	2016.05.19	EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료	시험군 vs 대조군(게피티닙 또는 엘로티닙) PFS 18.9 months vs 10.2 months(시험자 평가)

- 이전에 치료 경험이 없는 EGFR 활성 변이(엑손 19 결실 또는 엑손 21 L858R 치환 변이)가 있는 진행성 NSCLC 환자를 대상으로 게피티닙과 비교하여 다코미티닙의 안전성과 유효성을 평가한 pivotal 3상 임상 시험(A7471050)을 제출함.
 - 눈가림된 중앙 독립 방사선(Independent Radiologic Central, IRC) 평가에 의한 무진행생존 (progression-free survival, PFS)에 대하여 통계적으로 유의한 개선을 입증함.
 - PFS 위험이 다코미티닙군에서 게피티닙군에 비해 41.1% 감소함(HR=0.589(95% CI: 0.469, 0.739), 단측 층화된 로그 순위 p값 <0.0001).
 - PFS 추정 중앙값은 다코미티닙군 14.7개월(95% CI: 11.1, 16.6)이고, 게피티닙군 9.2개월(95% CI: 9.1, 11.0)임.

- 시험자 평가에 의한 PFS의 HR(hazard ratio)은 다코미티닙 대 게피티닙의 경우 0.622(95% CI: 0.497, 0.779, 단측 증화된 로그 순위 p값 <0.0001)였음. PFS 추정 중앙값은 다코미티닙군 16.6개월(95% CI: 12.9, 18.4)이고, 게피티닙군 11.0개월(95% CI: 9.4, 12.1)임.
 - 객관적 종양 반응률(ORR objective response rate, ORR)은 두 군간 통계적, 임상적으로 유의한 차이가 없었음. 반응기간 중앙값은 다코미티닙군에서 연장됨.
 - DoR 중앙값은 다코미티닙군에서 14.8개월(95% CI: 12.0, 17.4), 게피티닙군에서 8.3개월(95% CI: 7.4, 9.2)임.
 - 순차 검정으로 ORR이 통계적으로 유의하지 않아 이후 전체생존(overall survival, OS) 검정에 대한 유의수준 α 가 남아있지 않으므로 OS 검정은 통계적으로 유의하지 않음.
 - 최종 분석에서 OS의 HR은 다코미티닙 대 게피티닙의 경우 0.760(95% CI: 0.582, 0.993, 단측 증화된 로그 순위 p값=0.0219)임.
 - OS 중앙값은 다코미티닙군에서 34.1개월, 게피티닙군에서 26.6개월임.
 - 다코미티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응(20% 이상 빈도)는 설사, 손발톱주위염, 여드름양 피부염, 구내염, 식욕 감퇴, 건조한 피부, 체중감소, 탈모증임.
 - 다코미티닙과 관련된 이상반응(Adverse event, AE)은 대부분 허용할 수 있는 수준이었고 투여 일시 중단, 투여량 감소 및/또는 의학적 요법을 통해 관리가 가능했음. 임상시험 A7471050에서 환자의 17.6%는 AE로 인해 다코미티닙 치료를 영구적으로 중단함.
- H2-수용체 길항제도 위산 분비를 억제하여 다코미티닙 노출에 영향을 미칠 수 있으므로 다코미티닙 Tmax를 고려하여 신청사항을 ‘H2-수용체 길항제 투여의 최소 6시간 전 또는 10시간 후 이 약 투여’ 로 시정함.

※ 검토서 중 별도로 명시하지 않은 그림과 표는 CTD 2부에서 발췌함.

[약어 및 정의]

- EGFR Epidermal growth factor receptor
- ERBB Erythroblastosis oncogene B homolog
- del19 EGFR exon 19 small in-frame deletion omitting residues at position 746 through position 750
- IRC Independent Radiologic Central
- L858R Single point mutation in EGFR exon 21 at position 858 resulting in an arginine (rather than a leucine)
- NSCLC non-small cell lung cancer
- ORR objective response rate
- OS overall survival
- PF-00299804 dacomitinib
- PF-05199265 active O-desmethyl metabolite of dacomitinib
- PFS progression-free survival
- TKI(s) tyrosine kinase inhibitor(s)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제 (421)
- 약리작용 기전
 - 다코미티닙은 소분자(small molecule) 티로신 키나제 억제제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)임.
 - 다코미티닙은 엑손 19 결실 또는 엑손 21 L858R 치환이 있는 변이된 EGFR에 대항하여 임상적으로 작용하는 나타내는 pan-사람 상피세포성장인자수용체(human epidermal growth factor receptor, HER)(EGFR/HER1, HER2, HER4)억제제임.
 - 다코미티닙은 HER군에 선택적 및 비가역적으로 결합하여 장기적인 억제 효과를 제공함. 다코미티닙은 변이된 EGFR을 포함하여 HER군 표적으로 생성된 사람 종양 이종이식을 보유한 마우스에서 투여량에 의존적인 표적 억제 및 항종양 유효성을 보임.
 - 다코미티닙은 마우스에서 뇌로 분포되며, 경구 투여 후 뇌와 혈장 평균 농도는 거의 동등함. 다코미티닙은 EGFR 기반의 두개내 사람 종양 이종이식을 보유한 마우스에서 경구 투여 시에 대조군에 비해 표적 억제 및 항종양 유효성을 보임.
- 기타 약물의 간단한 설명
- 당해 의약품의 간단한 특징점

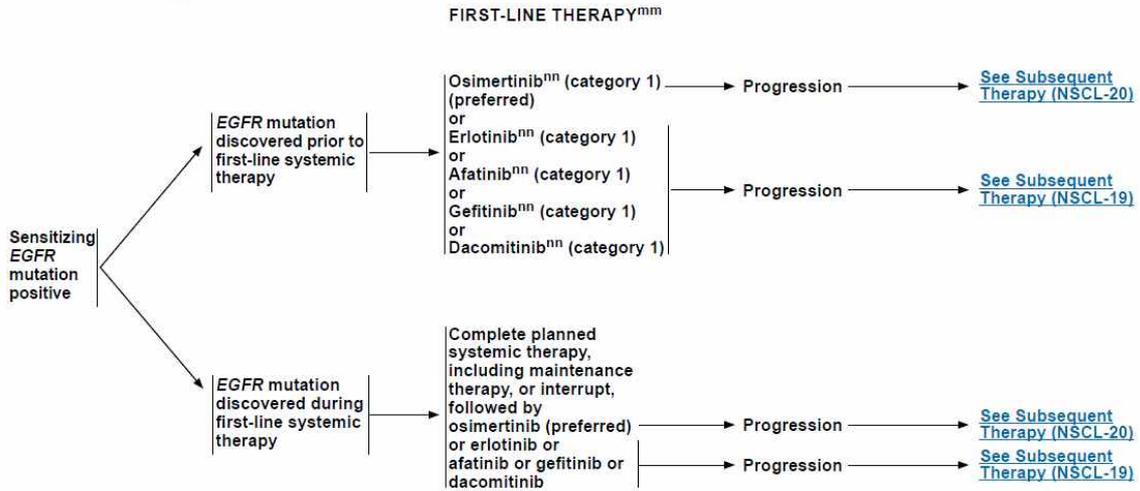
1.2. 기원 및 개발경위

- 다코미티닙은 사람 상피세포성장인자수용체(HER)/Erythroblastosis oncogene B homolog(ERBB) 수용체 티로신 키나제(RTK)의 선택적인 아데노신삼인산(ATP) 경쟁적, 비가역적인 소분자 억제제임. 상피세포성장인자수용체(EGFR, HER1, ERBB1), HER2 수용체(ERBB2), HER4 수용체(ERBB4) 및 해당 종양 형성 변이(예, exon 19 결실 또는 exon 21 L858R 변이 EGFR)에 활성을 나타냄.
- 다코미티닙에 대해 제안된 적응증은 ‘상피세포성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 활성화 돌연변이를 보유한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(non small cell lung cancer, NSCLC) 환자들에서 1차 치료’ 임.
- 외국 허가 현황
 - 미국 허가: VIZIMPRO[®](dacomitinib) tablets, 2019.09.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- EGFR TKI 치료 요법의 발전에도 불구하고 EGFR-활성 돌연변이가 있는 NSCLC 환자는 1차 EGFR TKI 요법 후 8개월에서 11개월 사이에 계속해서 질병 진행을 보임. 현재의 치료 옵션에는 1차 치료에서 사용하거나 백금기반 이중 화학요법을 받은 후에 사용할 수 있는 1세대(게피티닙, 엘로티닙), 2세대(아파티닙) 또는 3세대(오시머티닙) EGFR TKI가 있음.
- NCCN 가이드라인
 - Non-Small Cell Lung Cancer(Version 3. 2018)

SENSITIZING EGFR MUTATION POSITIVE^{hh}



^{hh}See [Principles of Molecular and Biomarker Analysis \(NSCL-G\)](#).

^{mm}See [Targeted Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-I\)](#).

ⁿⁿFor performance status 0-4.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2019, 01/16/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

NSCL-18

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

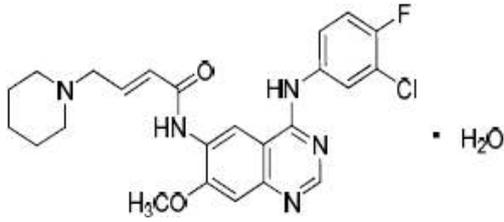
- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 다코미티닙수화물
- 일반명 : Dacomitinib
- 분자식 : C₂₄H₂₅ClFN₅O₂ · H₂O mw 487.95
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타)
<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험(입자도) <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
<i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
<i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
제제시험
<input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험
<input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험
<input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험
<input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험
<i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- DMF 신청사항
 밀폐용기, 실온(1~30°C)보관, 재시험기간 : 제조일로부터 60개월
- 시험결과

시험종류	시험조건	용기형태/세질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	Double LDPE bag	기준내 적합함
가속시험	40°C/75% RH	HDPE drum	유의적인 변화 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 시험결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30°C/75% RH	병 : HDPE+PP	기준 내 적합함
가속시험	40°C/75% RH	PTP : Al-Al	유의적인 변화 없고, 기준 내 적합함
광안정성	ICH Q1B	노출/차광 대조	안정함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: 기밀용기, 실온보관(1 ~ 30°C), 제조일로부터 60개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

Table 2.4.4-1. Overview of the Dacomitinib Toxicology Program^a

Study ^b	Study Number	Concentration or Dose	GLP Status	Tabulated Summary
Single-Dose Toxicity				
2-Week Oral Dose Range-Finding Study of Dacomitinib in Rats ^c	04-2730-02	0, 50, 2000 mg/kg	No	2.6.7.5
Single-Dose Oral Range-Finding Study of Dacomitinib Toxicity Study in Dog	04-2730-01	0, 30, 100, 200 mg/kg	No	2.6.7.5
Repeat-Dose Toxicity				
NonPivotal Studies				
2-Week Oral Dose Range-Finding Study of Dacomitinib in Rats ^c	04-2730-02	0, 5, 50, 500 mg/kg/day	No	2.6.7.6
7-Day Oral Dose Range-Finding Study of Dacomitinib in Dogs	04-2730-03	0, 3, 10, 30 mg/kg/day	No	2.6.7.6
Pivotal Studies				
1-Month Toxicity Study with a 1-Month Recovery Phase of Dacomitinib in Rats	04-2730-11	0, 0.5, 5, 20/10 mg/kg/day	Yes	2.6.7.7A
6-Month Toxicity Study in Rats with a 1-Month Recovery Phase for Dacomitinib	6348-474 (07LJ131)	0,0.2, 0.5, 2 mg/kg/day	Yes	2.6.7.7B
1-Month Oral Toxicity Study with a 1-Month Recovery Phase of Dacomitinib in Dogs	04-2730-05	0, 0.3, 1, 3 mg/kg/day	Yes	2.6.7.7C
9-Month Toxicity Study in Dogs with a 1-Month Recovery Phase for Dacomitinib	6348-475 (07LJ132)	0, 0.03, 0.1, 1 mg/kg/day	Yes	2.6.7.7D
Genotoxicity				
In Vitro Studies				
Genetic Toxicology Report PF-00299804 (Dacomitinib) Bacterial Mutagenicity Assay	04-2730-10	0.005-1.5 mg/plate	Yes	2.6.7.8A
Genetic Toxicology Report PF-00299804 (Dacomitinib) Human Lymphocyte Assay	04-2730-09	0.8-2.0 µg/mL 1.0-4.0 µg/mL	Yes	2.6.7.8B
In Vivo Studies				
In Vivo Bone Marrow Micronucleus Assay of PF-00299804 (Dacomitinib) in Rats	06GR304	5, 250, 2000 mg/kg/day	Yes	2.6.7.9A
Carcinogenicity				
None				
Reproductive and Developmental Toxicity				
NonPivotal Studies				
Oral Dose Range-Finding Study of PF-00299804 (Dacomitinib) in Pregnant Rats	08GR122	0, 0.5, 2.0, 5	No	2.6.7.11
Oral Dose Range-Finding Study of PF-00299804 (Dacomitinib) in Pregnant Rabbits	08GR121	0, 0.2, 0.5, 2.0, 5.0	No	2.6.7.11
Pivotal Studies				

Table 2.4.4-1. Overview of the Dacomitinib Toxicology Program^a

Study ^b	Study Number	Concentration or Dose	GLP Status	Tabulated Summary
Oral Embryo-Fetal Development Study of PF-00299804 (Dacomitinib) in Rats	08GR326	0, 0.2, 1, 5	Yes	2.6.7.13A
Oral Embryo-Fetal Development Study of PF-00299804 (Dacomitinib) in Rabbits	08GR498	0, 0.5, 1.5, 4	Yes	2.6.7.13B
Local Tolerance				
Local Vascular Tissue Irritation Study of PF-00299804 (Dacomitinib) in New Zealand White Rabbits	12LJ047	0.2 mg (IV), 0.1 mg (PV)	No	2.6.7.16

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 단회 투여시 랫드에서는 50 mg/kg에 내약성이 있었다. 랫드는 2000 mg/kg에서 사망 및 이환상태, 임상 징후 이상(똥은 변/물변, 탈수증), 체중 및 음식물 섭취 감소, 임상화학 변화가 관찰되었다. 단회 투여시 개에서는 30 mg/kg에 내약성이 있었다. 개는 100 mg/kg에서 구토, 피부 병변/발적, 똥은 변/물변, 각막 손상, 체중 및 음식물 섭취 감소가 관찰되었다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

랫드 1개월 반복투여 경구 독성시험

- 0, 0.5, 5, 20 mg/kg/day 용량을 1개월 투여한 후, 30일 회복기를 가졌다. (15마리/성별/군, 0.5 mg군 10마리/성별/군, TK군 6마리/성별/군)
- 관찰결과
 - 20 mg/kg/day 용량군에서 나타난 유해한 임상 증상, 체중 감소 및 먹이 섭취량 감소로 인해 모든 동물(TK 동물 포함)에서 7/6일차(수컷/암컷)에 투여를 중단했다.
 - 5 mg 및 20 mg/kg/day 용량군에서 사망 및 빈사 상태가 관찰되었으며, 이것은 똥은 변/물변, 체중 및 먹이 섭취량 감소와 관련이 있었다.
 - ≥ 5 mg/kg/day군의 암수 모두에서 다코미티닙 치료의 간접적인 영향으로 간주된 혈액학의 부분적으로 가역적인 변화에는 신장 및 피부와 관련된 염증으로 인한 혈소판 및 호중구 수의 증가가 있었다. ≥ 5 mg/kg/day군의 암수 모두에서 관찰된 변화들 중 치료와의 관계가 불확실한 변화들은 망상적혈구와 적혈구 분포폭(red blood cell distribution width)의 증가를 동반한 적혈구 매개변수(RBC, 헤마토크릿 및 헤모글로빈)의 가역적 감소가 있었다.
 - 육안 소견이 5 mg/kg/day군의 암수 모두의 신장과 피부에서 관찰되었다.
 - 5 mg/kg/day군의 암수 모두에서 현미경으로 관찰된 다코미티닙 관련 변화는 여러 장기(암수 모두에서 식도, 전위 및 각막, 수컷의 유선, 암컷의 자궁 경부 및 질)의 상피 위축, 신장 유두 괴사(papillary necrosis) 피부 염증 등이었다.
 - 5 mg/kg/day군에서 관찰된 유두 괴사, 20 mg/10 mg/kg/day군의 암컷들의 사망 및 0.5 mg/kg/day군에서 관찰된 최소 수준의 피부 발적/염증에 근거하여 NOAEL은 0.5 mg/kg/day였다 (비결합 Cmax = 0.38ng/mL, AUC24는 계산 불가). 5 mg/kg/day군의 동물 21마리 중 13마리(62%)에서 관찰된 비가역적 유두 괴사를 고려할 때, 이 용량(비결합 AUC24 및 Cmax는 각각 107ng·h/mL 및 6.65ng/mL)은 STD10을 초과했다.

랫드 6개월 반복투여 경구 독성시험

- 0, 0.2, 0.5, 2 mg/kg/day를 최대 6개월 동안 랫드에게 투여 및 1개월 회복기를 가졌다.

(20마리/성별/군, TK 3~6마리/성별/군)

• 관찰 결과

- (사망) 2 mg/kg/day군의 독성 수컷 2마리를 빈사 상태로 인해 투여기 82일차에 희생시켰다. 회복군(5마리)를 제외하고, 심한 피부 병변으로 인해 2 mg/kg/day군의 모든 나머지 독성 및 TK 수컷들은 투여기 90일차에 희생시켰다. 조기 희생된 동물들 중에서 4마리는 피부 병변이 심하여 빈사 상태였다. → 2 mg/kg/day군 수컷(M)에서 6마리 빈사 상태

피부 독성 때문에 2 mg/kg/day군의 독성 시험 암컷 1마리는 투여기 96일차에 희생되었다. 2 mg/kg/day군에서 추가로 암컷 4마리(독성 2마리 및 TK 2마리)가 유사한 피부 병변으로 인해 투여기 121일차에서 127일차 사이에 빈사 상태에서 희생되었다. 회복군(5마리)를 제외하고, 피부 병변과 체중 감소로 인해 2mg/kg/day군의 모든 나머지 독성 시험 암컷들은 투여기 131일차에 조기 희생되었다. → 2 mg/kg/day군 암컷(F)에서 5마리 빈사 상태

- (일반증상, 체중 등) 유해한 임상 증상은 주로 피부(거친 체모, 피부 상처/딱지, 개방성 상처와 함께 비늘 꼬리)에서 관찰되었다. 임상 증상은 투여 시작 후 약 4주차에 나타났다.

2 mg/kg/day를 투여한 수컷들은 85일간 투여 후 체중이 대조군에 비해 9.5% 적게 증가했다. 2 mg/kg/day군의 암컷들은 대조군보다 체중이 5% 적게 증가했다.

- (혈액검사)

투여 90일에 2 mg/kg/day군에서 관찰된 영향은 암수 모두에서 적혈구 수, 헤모글로빈 및 헤마토크릿(대조군 평균값의 0.92x - 0.95x)의 최소 내지 경미한 수준의 감소, 암수 모두에서 적혈구 분포폭(red cell distribution width)(대조군 평균값의 1.04x - 1.08x) 및 절대 망상적혈구 수(대조군 평균값의 1.3x - 1.5x)의 최소 내지 경미한 수준의 증가, 암수 모두에서 혈소판 수(대조군 평균값의 1.1x - 1.3x)의 최소 내지 경미한 수준의 증가, 암수 모두에서 주로 절대 호중구 수(대조군 평균값의 3.2x - 3.6x)의 중등도의 증가로 인한 백혈구 수(대조군 평균값의 1.4x - 1.5x)의 경미한 증가, 암수 모두에서 절대 단핵구 및 거대 비염색 세포 수(대조군 평균값의 1.8x - 1.9x)의 경미한 증가, 암컷에서 절대 호산구 수(대조군 평균값의 1.5x)의 최소 수준의 증가, 수컷에서 절대 호염기구 수(대조군 평균값의 1.3x)의 최소 수준의 증가, 암수 모두에서 피브리노겐(대조군 평균값의 1.3x)의 중등도 증가 등이었다.

투여 90일에 2 mg/kg/day군에서 암수 모두에서 요소 질소(대조군 평균값의 1.2x - 1.4x)의 최소 내지 경미한 수준의 증가, 암컷에서 크레아티닌(대조군 평균값의 1.1x) 및 무기 인(대조군 평균값의 1.2x)의 최소 수준의 증가, 암수 모두에서 총단백질(대조군 평균값의 0.94x - 0.96x), 알부민(대조군 평균값의 0.78x - 0.85x), 알부민-글로불린 비율(대조군 평균값의 0.65x - 0.74x)의 최소 내지 중등도의 저하, 암수 모두에서 글로불린(대조군 평균값의 1.1x - 1.2x)의 최소 내지 경미한 수준의 증가, 암수 모두에서 아스파라진산 및 알라닌 아미노전이효소(대조군 평균값의 1.2x - 1.4x)의 최소 수준의 증가, 수컷에서 포도당(대조군 평균값의 0.88x), 콜레스테롤(대조군 평균값의 0.80x), 알칼리성 인산분해효소(대조군 평균값의 0.81x), 칼슘(대조군 평균값의 0.95x) 및 나트륨(대조군 평균값의 0.98x)의 최소 내지 경미한 수준의 저하였다.

- (노검사) 2 mg/kg/day를 투여한 동물들에 국한되었으며, 소변 잠혈, 요침사 적혈구, 요단백(시험 지법, 암컷만 해당) 및 요단백-요중 크레아티닌 비율(암컷만)의 발생률 및 중증도 증가와 요케톤(수컷만)의 발생률 감소 등이 나타났다.

- (육안소견) 부검에서 다코미티넵 관련 육안 소견이 2 mg/kg/day군의 동물에서 관찰되었고, 각질화 피부/피하 조직, 비늘이 덮인 피부/피하 조직, 큰 하악 림프절 및 큰 신우(암컷 1마리에서 관찰됨) 등으로 나타났다.

- (병리조직검사) 2mg/kg/day군의 동물에서의 다코미티닙 관련 현미경 소견은 피부, 신장, 간, 혀, 식도, 비선위(nonglandular stomach), 눈, 자궁 경부, 질, 전립선, 십이지장, 회장, 하악 및 서혜 림프절, 흉골 및 대퇴 골수에서 관찰되었다.

피부에서의 가장 일관성 있는 발견은 모낭 내부와 주변 및/또는 상피의 최소 내지 현저한 수준의 농포, 모낭의 약간 내지 현저한 위축/이형성이었다. 과다각화증/이상각화증(최소 내지 중등도), 표피 위축(최소 내지 약간), 피지선 위축(최소 내지 약간), 만성 활성 염증(최소 내지 현저), 가시세포증(최소 내지 중등도), 표피 괴사(최소 내지 현저), 궤양(최소 내지 현저)도 관찰되었다.

신장에서 세뇨관 위축(최소 내지 약간) 및 유두 괴사(최소 내지 약간)는 다코미티닙과 관련된 것으로 여겨졌다. 상피 위축은 간(간세포의 최소 수준 위축), 혀(최소 내지 중등도), 식도(최소 내지 약간), 비선위(nonglandular stomach)(상피의 최소 수준 위축), 눈(각막 상피의 최소 내지 약간의 위축), 자궁 경부(최소 내지 중등도), 질(최소 내지 중등도)에서도 관찰되었다. 모든 수컷의 전립선에서 분비가 감소했다(최소 내지 중등도). 일부 동물의 십이지장 및/또는 회장에 최소 내지 약간의 용모 둔화/융합이 있었다.

피부에서 관찰된 영향에 이차적인 것일 가능성이 있는 영향으로는 하악 및 서혜 림프절에서의 형질세포증가증 및/또는 림프구 과형성의 발생률/중증도 증가 그리고 흉골 및/또는 대퇴골 골수에서의 과립구 형성의 증가(최소 내지 현저)가 있었다.

0.5 mg/kg/day군의 동물에서는 피부, 신장, 혀, 식도, 눈, 자궁 경부, 질 및 사타구니 및 하악 림프절에서 다코미티닙 관련 현미경 소견이 관찰되었다. 피부에서는 모낭 내부와 주변 및/또는 표피의 농포(최소 수준), 모낭의 위축/이형성(최소 수준), 표피의 위축(최소 수준), 피지선의 위축(최소 수준)이 1마리 이상의 동물에서 관찰되었다. 일부 동물의 신장에서 세뇨관 위축(최소 수준)이 관찰되었다. 0.5 mg/kg/day를 투여한 수컷의 신장 세뇨관 위축은 임상 병리학적 매개변수의 현저한 변화와 관련이 없었다. 이 결과는 다코미티닙 치료 중단 후 회복되었고, 세뇨관 위축은 유해한 것으로 간주되지 않았다. 또한 상피 위축이 혀(최소), 식도(최소), 눈(최소 내지 약간의 각막 상피 위축), 자궁 경부(최소 내지 약간) 및 질(최소 내지 약간)에서 나타났다. 피부에서 관찰된 영향에 이차적인 것일 가능성이 있는 현미경 소견은 하악 및 서혜 림프절의 림프구 과형성의 발생률/중증도 증가 등이었다.

- (가역성) 회복기 후, 다코미티닙과 관련된 현미경 소견이 2 mg/kg/day군의 몇 마리의 피부와 2마리의 암컷의 신장에서 관찰되었다. 이런 결과에는 피부 모낭의 위축/이형성(최소 내지 약간) 및 신장의 유두 괴사(약간)가 포함되었다.
- 2 mg/kg/day군에서 관찰된 유해한 영향에 근거할 때 NOAEL은 0.5mg/kg/day였다(비결합 AUC₂₄ 및 C_{max}는 각각 9.33ng·h/mL 및 0.52ng/mL). 이환율 및 신장 유두 괴사로 이어진 피부 독성에 근거할 때, 용량 2mg/kg/day(비결합 90일차 AUC₂₄ 및 C_{max}는 각각 37.0ng·h/mL 및 2.02ng/mL)는 STD10을 초과했다.

- (독성동태)

2.6.7.7B Repeat-Dose Toxicity

Report Title: 6-Month Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with PF-00299804 in Rats with 1-Month Recovery

Test Article: Dacomitinib

Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley
 Initial Age: 48-54 Days
 Date of First Dose: 14 Feb 2008
 Vehicle/Formulation: 0.5% (w/v) Methylcellulose in reverse osmosis water / Solution
 Special Features: None
 No Observed Adverse Effect Level: 0.5 mg/kg/day

Duration of Dosing: 6 Months (26 weeks)
 Duration of Postdose: 1 Month (4-14 weeks)^a
 Method of Administration: Oral gavage, QD, 10 mL/kg

Study Number: 6348-474
 Sponsor Reference Number: 07LJ131
 Lot Number: 63264-149-10
 GLP Compliance: Yes

Dose ^b (mg/kg/day) Sex	0 (Control)		0.2		0.5		2	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals								
Toxicity	20	20	20	20	20	20	20 ^c	20 ^d
Toxicokinetics	3	3	6	6	6	6	6 ^c	6 ^d
Toxicokinetics:	Combined Sexes		Combined Sexes		Combined Sexes		Combined Sexes	
C _{max} (ng/mL)								
Day 1	NA ^e		1.72		4.90		27.4	
Day 90	NA ^e		5.93		14.9		65.5	
Day 180	NA ^e		5.76		16.9		58.1 ^f	
AUC ₂₄ (ng•h/mL)								
Day 1	NA ^e		22.1		70.3		395	
Day 90	NA ^e		98.3		268		1200	
Day 180	NA ^e		95.7		303		933 ^f	

(CTD2.6.7 중 발체)

→ 검토의견 : 임상 용량 45mg 다회 투여시 관찰된 AUCtau 1621~2213ng•h/mL임. 랫드에서 2 mg/kg/day 투여시 AUC는 임상 용량 투여시 관찰된 노출의 약 0.5배 정도에 해당함.

비글개 1개월 반복투여 경구 독성시험

- 0, 0.3, 1, 3 mg/kg/day 용량을 1개월 투여한 후, 30일 회복기를 가졌다. (3~5마리/성별/군)
- 관찰결과
 - 사망이나 빈사 상태는 발생하지 않았다.
 - 안과적 소견으로 형광염료 흡수 및 각막 부종이 1 mg 및 3 mg/kg/day 용량군에서 관찰되었다.
 - 육안소견은 주로 1 mg 및 3 mg/kg/day군의 피부 및 3 mg/kg/day군의 대장에서 관찰되었다.
 - 다코미티닙과 관련된 현미경적 변화가 1 mg 및 3 mg/kg/day군의 눈 및 3 mg/kg/day군의 피부와 간에서 관찰되었다. 1 mg/kg/day군의 모든 동물(3/3마리)과 3 mg/kg/day군의 동물 3/5마리는 투여기가 끝났을 때 각막 표면 상피의 위축을 보였다. 모든 동물에서 상피의 완전한 소실은 관찰되지 않았다. 이런 변화는 회복기가 끝났을 때는 보이지 않았다. 투여기가 끝났을 때 3 mg/kg/day군의 암컷 2/3마리에서 최소 수준의 피부염이 관찰되었다. 간에서는 주로 중심소엽 정맥을 중심으로 형질세포에 최소 수준의 침윤이 3 mg/kg/day군의 수컷 1/3마리와 암컷 2/3마리에서 관찰되었다. 이것은 간세포 손상이나 간효소의 증가와 관련이 없었으며, 독성학적으로 유의하지 않은 것으로 여겨졌다.
 - 1 mg 및 3 mg/kg/day군에서 관찰된 각막 상피 위축에 근거할 때 NOAEL은 0.3 mg/kg/day였다(비결합 Cmax 0.27ng/mL, AUC24는 계산할 수 없음). 1 mg 및 3 mg/kg/day군에서 관찰된 가역적 각막 상피 위축에 근거할 때 HNSTD는 3 mg/kg/day였다(비결합 AUC24 및 Cmax는 각각 38.3ng•h/mL 및 2.49ng/mL).

비글개 9개월 반복투여 경구 독성시험

- 0, 0.03, 0.1, 1 mg/kg/day를 최대 9개월 동안 비글개에게 투여 및 3개월 회복기를 가졌다.
- 관찰 결과
 - 사망이나 빈사 상태는 발생하지 않았다.

- (일반증상) 1 mg/kg/day군에서 다코미티닙과 관련된 눈 관찰 소견은 눈 가늘게 뜨기의 증가와 결막의 발적/부종이었다. 1 mg/kg/day군의 여러 마리 암컷은 삼중 항생제 눈연고와 비스테로이드성 소염제로 결막염을 치료해야 했다. 또한 0.1 mg 및 1 mg/kg/day군의 수컷과 모든 용량 수준의 암컷들에서 투명한 눈 분비물이 관찰되었다. 탁한 눈 분비물이 1 mg/kg/day군의 수컷과 암컷에서 관찰되었다.

다코미티닙과 관련된 추가적인 임상 증상은 물변 및 형태가 없는 변의 약간의 증가와 모든 다코미티닙 치료군에서 관찰된 피부 증상이었다. 일반적으로 잇몸, 주둥이, 귀 및/또는 발에서 피부 발적의 증가가 용량 의존적으로 관찰되었다. 투여기 중에 모든 용량 수준의 다코미티닙 투여 동물들에서 과도한 털 빠짐도 관찰되었다.

0.03 mg, 0.1 mg 및 1 mg/kg/day군의 수컷과 0.1 mg 및 1 mg/kg/day군의 암컷에서 매우 가벼운 홍반이 용량 의존적으로 관찰되었다. 신체의 여러 위치에서 매우 가벼운 홍반이 관찰되었고 잇몸, 주둥이, 다리 및 발에서 종종 관찰되었다.

- (혈액검사) 고용량(1 mg/kg/day) 군에서 최소 내지 경미하게 더 낮은 알부민(대조군 평균값의 0.86x - 0.92x)은 수컷과 암컷에서 알부민 대 글로불린 비율의 저하(0.80x - 0.83x)를 초래했고, 암컷에서 피브리노겐(1.32x - 1.49x)의 최소 수준의 증가가 관찰되었다.
- (장기무게) 부검에서 1 mg/kg/day군의 암컷들에서 절대 및 상대(체중 및 뇌 중량 대비) 부신 중량의 증가가 관찰되었다(대조군 평균값의 1.27x - 1.34x).
- (병리조직검사) 현미경 소견은 1 mg/kg/day군의 눈, 0.1 mg/kg/day 및 1 mg/kg/day군의 부신 피질, 1 mg/kg/day군의 하악 침샘, 1 mg/kg/day군의 혀에서 관찰되었다. 1 mg/kg/day군의 모든 암수에서 유해한 최소 내지 경미한 각막 상피 약화가 관찰되었다. 각막 상피의 약화 외에도 1 mg/kg/day군의 암컷 1마리에서 중앙 각막 궤양(최소의 아급성 염증과 관련 있음)이 나타났고, 이것도 유해한 것으로 여겨졌다. 회복 기간이 끝났을 때 현미경적 안구 변화는 관찰되지 않았다. 0.1 mg/kg/day 및 1 mg/kg/day군의 암컷들에서 부신 피질의 망상층에 유해하지 않은 최소 수준 내지 경미한 공포형성이 관찰되었다. 1 mg/kg/day군의 수컷과 암컷들에서 하악 침샘의 유해하지 않은 최소 내지 경미한 위축이 관찰되었다. 1 mg/kg/day군의 수컷 2마리의 혀 점막에서 유해하지 않은 최소 수준의 미란/궤양이 관찰되었다.
- 1 mg/kg/day군에서 관찰된 유해한 눈 소견에 근거할 때, NOAEL은 0.1 mg/kg/day였다(비결합 AUC₂₄ 및 C_{max}는 각각 0.79ng·h/mL 및 0.05ng/mL). 이 용량에서 관찰된 가역성 결막염, 각막 상피의 약화 및 각막 궤양을 근거로 한 HNSTD는 1 mg/kg/day였다(비결합 AUC₂₄ 및 C_{max}는 각각 9.92ng·h/mL 및 0.66ng/mL).

- (독성동태)

2.6.7.7D Repeat-Dose Toxicity

Report Title: 9-Month Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of PF-00299804 in Dogs with a 3-Month Recovery

Test Article: Dacomitinib

Species/Strain: Dog/Beagle
 Initial Age: 8 to 9 Months
 Date of First Dose: 13 Mar 2008
 Vehicle/Formulation: 0.5% Methylcellulose (w/v) in reserve osmosis water / Solution
 Special Features: Dermal irritation scoring was assessed. Metabolite evaluation was conducted.^a
 No Observed Adverse Effect Level: 0.1 mg/kg/day

Duration of Dosing: 9 Months
 Duration of Postdose: 3 Months
 Method of Administration: Oral Gavage, QD, 2 mL/kg

Study Number: 6348-475
 Sponsor Reference Number: 07LJ132
 Lot Number: 63264-149-10
 GLP Compliance: Yes

Dose ^b (mg/kg/day)	0 (Control)		0.03		0.1		1	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals	6	6	6	6	6	6	6	6
Toxicokinetics:	Combined Sexes		Combined Sexes		Combined Sexes		Combined Sexes	
C _{max} (ng/mL)								
Day 1	NA ^c		0.748		2.06		18.0	
Day 272	NA ^c		0.576		1.62		20.4	
AUC ₂₄ (ng •h/mL)								
Day 1	NA ^c		7.84		26.0		227	
Day 272	NA ^c		2.35		24.5		308	

(CTD2.6.7 중 발체)

→ 검토의견 : 임상 용량 45mg 다회 투여시 관찰된 AUCtau 1621~2213ng·h/mL임. 비글개에서 1 mg/kg/day 투여시 AUC는 임상 용량 투여시 관찰된 노출의 약 0.14배 정도에 해당함.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 생체 외 복귀 돌연변이 시험에서 대사활성화 존재 및 비존재 하에서 다코미티닙은 돌연변이 유발성은 아니었다. 체외 염색체이상시험으로 사람 림프구 이상시험으로 대사활성화가 존재하는 상태와 존재하지 않는 상태에서 3시간 검사에서 염색체 손상 빈도와 대사활성화가 존재하지 않는 상태에서 24시간 검사에서 배수체세포의 빈도가 약간이지만 통계적으로 유의성 있게 증가했다.
- 랫드 소핵시험에서 다코미티닙은 최대내성용량 2000 mg/kg/day 까지 소핵이 형성되지 않았다. 생체 내 랫드 소핵시험에서 염색체 손상에 대한 무해용량(NOEL)은 시험한 최고 투여량인 2000 mg/kg이었다(결합되지 않은 AUC24 및 Cmax는 각각 2375 ng·h/mL 및 107 ng/mL).

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 진행성 암환자에 대한 치료로 ICH S9 가이드라인에 따라 수행하지 않았다.

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

랫드 배·태자발생시험

- 0, 0.2, 1, 5 mg/kg/day 용량을 교배 후 GD 6 ~ 17일까지 투여하였다.
 (20마리/성별/군, TK 3~5마리/성별/군)
- 사망이나 빈사는 없었다. 다코미티닙과 관련된 임상 증상인 착색 콧물(랫드 14/20마리)과 혈루증(랫드 7/20마리)이 5 mg/kg/day군의 모체들에서 관찰되었다. 또한 이 투여군에서는 탈모증/체모 감소, 피부 병변 및 피부 긴장도 감소가 관찰되었다. 대조군 평균값과 비교했을 때, GD 12일차 - 21일차 사이에 더 낮은 평균 체중(0.89x) 그리고 GD 6/7일차 - 18일차 사이에 체중 증가량(0.59x), 보정된 모체 체중(0.12x) 및 먹이 섭취량(0.86x)의 감소가 5 mg/kg/day군에서 관찰되었다.
- 평균 태자 체중은 5 mg/kg/day군에서 통계적으로 유의성 있게 낮았다(대조군의 0.92x). 5 mg/kg/day(평균 12%의 태자/산자, 대조군은 1.4%)군에서 관찰된 중족골 골화 지연(unossified metatarsals)의 더 높은 발생률을 제외하고는 어떤 용량에서도 다코미티닙과 관련된 태자의 외관,

내장 또는 골격의 기형이나 변이가 없었다. 이런 변이는 시험이 수행된 실험실에서 일반적으로 관찰되며, 출산 후 해결될 것으로 예상된다. 그러므로 이 변이는 유해한 것으로 간주되지 않았다.

- 5 mg/kg/day군에서 관찰된 더 낮은 체중, 체중 증가량 및 먹이 섭취량에 대한 유의성 있는 영향에 근거할 때, 모체 NOAEL은 1mg/kg/day였다(비결합 GD 17일차 AUC₂₄ 및 C_{max}는 각각 9.55ng·h/mL 및 0.66ng/mL). 발달 NOAEL도 5 mg/kg/day군에서 관찰된 더 낮은 태자 체중에 근거하여 1 mg/kg/day로 간주되었다. 5 mg/kg/day까지의 용량에서 기형발생의 증거는 없었다.

- (독성동태)

2.6.7.13A Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development **Report Title: Oral Embryo-Fetal Development Study of PF-00299804 in Rats** **Test Article: Dacomitinib**

Design Similar to ICH 4.1.3: Yes Dosing Period: GD 6-17 Study Number: 08GR326
 Species/Strain: Rat/Sprague Dawley (CrI:CD[SD]) Day of Mating: GD 0 Lot Number: 63264-149-10
 Initial Age: ~10-12 weeks Day of Cesarean Section: GD 21 GLP Compliance: Yes
 Date of First Dose: 10 Aug 2008 Method of Administration: Oral gavage, QD, 10 mL/kg
 Vehicle/Formulation: 0.5% Methylcellulose

Special Features: None
 No Observed Adverse Effect Level:
 Maternal Females: 1 mg/kg/day
 Fetuses: 1 mg/kg/day

Dose ^a (mg/kg/day)	0 (Control)	0.2	1	5
Maternal Females				
Number of Animals				
Toxicity	20	20	20	20
Toxicokinetics	3	5	5	5
Toxicokinetics: GD 17				
C _{max} (ng/mL)	NA ^b	2.99	21.5	172
AUC ₂₄ (ng·h/mL)	NA ^b	45.1	310	2740

(CTD2.6.7 중 발체)

→ 검토의견 : 임상 용량 45mg 다회 투여시 관찰된 AUC_{tau} 1621~2213ng·h/mL임. 랫드에서 5 mg/kg/day 투여시 AUC는 임상 용량 투여시 관찰된 노출의 약 1.2배 정도에 해당함.

토끼 배 · 태자발생시험

- 0, 0.5, 1.5, 4 mg/kg/day 용량을 교배 후 GD 7 ~ 19일까지 투여하였다.
 (20마리/성별/군, TK 3~5마리/성별/군)
- 다코미티닙과 관련된 사망이나 빈사 상태는 발생하지 않았다. 모든 용량 수준에서 타코미티닙과 관련된 임상 증상은 없었다. 모체 독성은 4 mg/kg/day군에서 GD 16일차에서 20일차까지의 더 낮은 평균 체중 증가(대조군의 0.25x) 및 GD 7일차에서 20일차까지의 더 낮은 먹이 섭취량(대조군의 0.9x)으로 입증되었다. 투여 기간 중에 1.5 mg/kg/day군에서도 더 낮은 먹이 섭취량이 관찰되었지만 변화의 일시적인 성격과 그 용량에서의 체중에 대한 영향 부족으로 인해 유해한 것으로 간주되지 않았다.
- 제왕 절개 관찰이나 태자 체중에 대한 다코미티닙 관련 영향은 없었다. 다코미티닙과 관련된 외관, 내장 또는 골격의 기형이나 변이는 없었다.
- 4 mg/kg/day군에서의 더 낮은 체중 증가량과 먹이 섭취량에 근거할 때, 모체 NOAEL은 1.5 mg/kg/day였다(비결합 GD 19일차 AUC₂₄ 및 C_{max}는 각각 4.64ng·h/mL 및 0.39ng/mL). 배태자 생존성, 성장 및 형태학적 발달에 대한 다코미티닙 관련 영향의 부재에 근거할 때, 발달 NOAEL은 4 mg/kg/day였다(비결합 GD 19일차 AUC₂₄ 및 C_{max}는 각각 11.8ng·h/mL 및 0.89ng/mL). 시험된 최고 용량인 4 mg/kg/day까지의 용량 수준에서 기형발생의 증거는 발견되지 않았다.

- (독성동태)

2.6.7.13B Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Report Title: Oral Embryo-Fetal Development Study of PF-00299804 in Rabbits

Test Article: Dacomitinib

Design Similar to ICH 4.1.3: Yes
 Species/Strain: Rabbit/New Zealand White
 Initial Age: 4.5-6.0 Months
 Date of First Dose: 11 Jan 2009
 Special Features: None
 No Observed Adverse Effect Level:
 Maternal Females: 1.5 mg/kg/day
 Fetuses: 4.0 mg/kg/day

Dosing Period: GD 7-19
 Day of Mating: GD 0
 Day of Cesarean Section: GD 29
 Method of Administration: Oral gavage, QD, 2 mL/kg
 Vehicle/Formulation: 0.5% Methylcellulose/Solution

Study Number: 08GR498
 Lot Number: GR01592
 GLP Compliance: Yes

Dose ^a (mg/kg/day)	0 (Control)	0.5	1.5	4.0
Maternal Females				
Number of Animals				
Toxicity	20	20	20	20
Toxicokinetics	3	5	5	5
Toxicokinetics:				
GD 19				
C _{max} (ng/mL)	NA ^b	2.59	11.8	26.6
AUC ₂₄ (ng·h/mL)	NA ^b	28.5	139	352

(CTD2.6.7 중 발체)

→ 검토의견 : 임상 용량 45mg 다회 투여시 관찰된 AUCtau 1621~2213ng·h/mL임. 토끼에서 4 mg/kg/day 투여시 AUC는 임상 용량 투여시 관찰된 노출의 약 0.16배 정도에 해당함.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

• 진행성 암환자에 대한 치료로 ICH S9 가이드라인에 따라 수행하지 않았다.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

• 진행성 암환자에 대한 치료로 ICH S9 가이드라인에 따라 수행하지 않았다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

• (광독성) 룬에반스 색소 침착 암컷 랫드에서 생체 내 광독성 가능성에 대해 다코미티닙을 평가했다. 최대 100 mg/kg/day까지의 투여량에서 다코미티닙을 단회 경구 위관영양 투여한 후 시뮬레이션된 태양광에 단회 노출했을 때, 피부 또는 안구 광독성의 증거가 없었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험으로 랫드에서 최대 6개월과 비글개에서 최대 9개월 시험함.
 - 랫드에서 현미경 소견은 피부, 신장, 간, 혀, 식도, 비선위(nonglandular stomach), 눈, 자궁 경부, 질, 전립선, 십이지장, 회장, 하악 및 서혜 림프절, 흉골 및 대퇴 골수에서 관찰됨.
 - 랫드 6개월 독성시험에서 STD10은 2 mg/kg/day을 초과함. 2 mg/kg/day군에서 관찰된 빈사, 신장 유두 괴사, 피부 독성에 근거하여 NOAEL은 0.5 mg/kg/day였음.
 랫드에서 2 mg/kg/day 투여시 AUC는 임상 용량 45mg 다회 투여시 관찰된 AUCtau (1621~2213ng·h/mL)의 약 0.5배 정도에 해당함.
 - 비글개에서 현미경 소견은 눈, 부신피질, 하악침샘, 혀에서 관찰됨.
 - 비글개 9개월 독성시험에서 가역성 결막염, 각막 상피의 약화 및 각막 궤양을 근거로 HNSTD는 1 mg/kg/day였음.
 비글개에서 1 mg/kg/day 투여시 AUC는 임상 용량 45mg 다회 투여시 관찰된 AUCtau (1621~2213ng·h/mL)의 약 0.14배 정도에 해당함.
 - 임상시험에서 피부독성, 위장관계, 안과독성은 흔하게 발생함.

- 생체 내 소핵시험에서 소핵이 형성되지 않음.
- 배태자 발생시험은 랫드와 토끼에서 수행함.
 - 랫드 배태자 발생시험에서 5 mg/kg/day군에서 태자 체중이 감소 관찰됨.
 랫드에서 2 mg/kg/day 투여시 AUC는 임상 용량 45mg 다회 투여시 관찰된 AUCtau (1621~2213ng·h/mL)의 약 1.2배 정도에 해당함.
 - 토끼 배태자 발생시험에서 최고 용량 수준 4 mg/kg/day에서 독성이 나타나지 않음.
 토끼에서 4 mg/kg/day 투여시 AUC는 임상 용량 45mg 다회 투여시 관찰된 AUCtau (1621~2213ng·h/mL)의 약 0.16배 정도에 해당함.
- 진행성 암환자를 대상으로 하는 의약품으로 수태능 및 초기배 발생시험, 출생 전·후 발생 및 모체기
 는시험, 발암성시험은 수행하지 않음.
 - 수태능 및 초기배 발생시험은 수행하지 않았으나 랫드 반복투여독성시험에서 자궁경부와 질
 에서 상피 위축, 전립선에서 분비 감소가 관찰됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

Table 2.4.2-1. Summary of Key Pharmacological Properties of Dacomitinib

In Vitro Inhibition	IC ₅₀	
	ng/mL	nM
Inhibition of human catalytic domain of HER1 ^a tyrosine kinase activity	2.8	6.0
Inhibition of human catalytic domain of HER2 tyrosine kinase activity	21.5	45.7
Inhibition of human catalytic domain of HER4 tyrosine kinase activity	34.7	73.7
Inhibition of EGF-stimulated HER1 autophosphorylation in intact cells ^b	1.6	3.5
Inhibition of EGF-stimulated HER2 autophosphorylation in intact cells ^b	19.1	40.6
Inhibition of EGFR autophosphorylation in human squamous cell carcinoma (A431)	9.9	21.0
Inhibition of growth and viability of EGFR Del1746E750 ^c mutant HCC827 NSCLC cells	1.0	2.2
Inhibition of growth and viability of EGFR L858R mutant H3255 NSCLC cells ^d	3.3	7.0
In Vitro Kinetics	K _i nM	
	K _i for human catalytic domain of EGFR WT (wild-type) ^a	0.4
K _i for human catalytic domain of EGFR Del(746-750) ^c mutant	3.8	
K _i for human catalytic domain of EGFR L858R mutant	1.0	
In Vivo Tumor Models	Plasma Concentration ng/mL, (unbound) ^e	
	Inhibition of HER2 phosphorylation in SKOV3 (HER2 over expressed) xenografts in mice, IC ₅₀	88.8 (3.0)
Inhibition of growth of SKOV3 human ovarian carcinoma xenografts in mice; C _{cs} (PO, QD×14 days) ^f	250 (8.5)	
In Vivo Tumor Model	Dose	
	Complete tumor regression of EGFR del19 mutant HCC827 NSCLC xenografts in mice ^d	10 mg/kg PO, QD×42 days ^g

Del = deletion; EGF = epidermal growth factor; EGFR = epidermal growth factor receptor; (unbound) = concentration of dacomitinib unbound by plasma protein; HER = human epidermal growth factor receptor; IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; NSCLC = non-small cell lung cancer; PO = oral administration; QD = daily; WT = wild-type.

a. HER-1, HER1, EGFR, EGFR WT (wild-type), ERBB1, and ERBB-1 are different names used for the same HER-family receptor tyrosine kinase. The specific name used in different rows of this table is consistent with the name used in the original study report where this data appears. For clarity, the text of this pharmacology written summary uses EGFR consistently.

b. NIH-3T3 fibroblasts transfected with human full-length HER1 or a chimeric receptor consisting of the extracellular domain of HER1 and the intracellular cytoplasmic domain of HER2.

c. Del1746E750, Del(746-750), and del19 are different names used for the same activating mutation in EGFR that comprises a short in-frame deletion in exon 19 of EGFR. The specific name used in different rows of this table is consistent with the name used in the original study report where this data appears. For clarity, the text of this pharmacology written summary uses del19 consistently.

d. Engelman et al, 2007.

e. Unbound is the concentration of dacomitinib that is unbound by plasma protein (Study PF-00299804-Pharm-001). This reflects the unbound fraction in mouse plasma of 0.0341 (Section 2.6.4.4.4.1).

f. Average daily plasma concentration resulting in no net tumor growth.

g. Plasma concentration of dacomitinib was not measured in this study. Dose used in this published study was less than doses used in anticancer efficacy studies in Table 2.4.2-2.

(CTD2.4 중 발체)

<in vitro 시험>

• HER군 수용체 티로신 키나제 활동 억제

다코미티닙은 시험관 내에서 HER 키나제군에 대한 강력한 비가역적 억제제로서, EGFR, HER2, HER4의

사람 촉매 영역에 대해 IC50 값은 각각 2.8ng/mL(6.0nM), 21.5ng/mL(45.7nM), 34.7ng/mL(73.7nM) 였다 (HER3은 키나제 활성을 보유하지 않음).

kinetic 분석에서 EGFR WT, L858R, del19 및 L858R/T790M EGFR 변이 경우, 다코미티닙 친화력이 강하며(Kiest = 0.4 ~ 3.8nM), 불활성화 특이성이 높다(kinact/Kiest 71,500 ~ 7,410,000M⁻¹s⁻¹).

PF-05199265 대사체는 EGFR에 대해 강력한 억제제였으며 del19/T790M에 대해서는 상대적으로 효력이 낮았다. WT EGFR, L858R 및 del19 변이의 경우, PF-05199265 친화력이 강하다(Kiest = 0.14 ~ 4.4nM) (시험 PF-00299804_27Apr16_063846).

Table 2.6.2-2. Biochemical Potencies of Dacomitinib (PF-00299804) Toward EGFR Variants

EGFR	Inhib Conc (nM)	% Inhib	$k_{obs}/[I]$ (M ⁻¹ s ⁻¹)	K_i^{est} (nM)	k_{inact} / K_i^{est} (M ⁻¹ s ⁻¹) (k_{obs}/I^* factor)	Saturation Factor	K_m -ATP (μM)
L858R/T790M LJC-872-G1.2	50	35 ± 1	19,100 ± 500	2.2 ± 0.0	789,000 ± 13,000	41.2	20
T790M/Del (746-750 ^a) LJC-933 D1.1	1,000	22 ± 2	660 ± 50	17 ± 1	6,800 ± 500	10.2	75.1 ± 7.6
WT/JM ^b LJC-924 F1.1	50	72 ± 2	305,000 ± 46,000	0.4 ± 0.0	7,410,000 ± 1,110,000	24.2	34.4 ± 3.1
L858R LJC-921 E4.1	50	66 ± 4	24,100 ± 700	1.0 ± 0.1	589,000 ± 35,300	24.4	68 ± 3.7
Del (746-750 ^b) LJC-932 E1.1	50	63 ± 8.2	7550 ± 390	3.8 ± 0.5	71,500 ± 9,300	9.5	118 ± 6.3

ATP = adenosine triphosphate; Conc = concentration; EGFR = epidermal growth factor receptor; Inhib = inhibition; K_i^{est} = estimated K_i ; K_m = Michaelis constant; k_{obs} = pseudo first-order inactivation constant; k_{inact} = rate constant describing covalent bond formation; WT = wild-type.

a. Del1746E750, Del(746-750), and del19 are different names used for the same activating mutation in EGFR that comprises a short in-frame deletion in exon 19 of EGFR. The specific name used in different rows of this table is consistent with the name used in the original study report where this data appears. For clarity, the text of this pharmacology written summary uses del19 consistently.

b. HER-1, HER1, EGFR, EGFR WT (wild-type), ERBB1, and ERBB-1 are different names used for the same HER-family receptor tyrosine kinase. The specific name used in different rows of this table is consistent with the name used in the original study report where this data appears. For clarity, the text of this pharmacology written summary uses EGFR consistently.

(CTD2.6.2 중 발취)

• 생화학 효소 분석에서 다코미티닙의 키나제 선택성

다코미티닙은 InVitrogen 선별검사(130 키나제 패널)에서 대부분의 다른 키나제 대비 EGFR에 대체로 선택적이었다(시험 PF-00299804-Pharm-001).

다코미티닙이 InVitrogen 패널에서 선별검사한 약 90%의 키나제 대비 EGFR에 최소 100배 선택적인 것으로 예측되었다. 다코미티닙은 EGFR(0.5nM), HER2(19nM) 및 HER4(7nM)를 강력히 억제한다. 또한 다코미티닙은 약리학적으로 관련될 가능성이 있는 선택된 SRC군 구성 요소에 대한 억제 활성을 입증했다. 하지만 다코미티닙은 InVitrogen 키나제 선택성 선별검사에서 이러한 SRC군 키나제 대비 EGFR에 162 ~ 260배 선택적이었다.

다코미티닙 키나제 선택성뿐만 아니라 다코미티닙 대사체(PF-05199265)의 선택성을 확보하기 위해 이동성-변화 분석 형식을 활용하여 키나제 선택성 확장 분석을 수행했다(시험 PF-00299804_27Apr16_063846). 선택성 분석에는 274개의 키나제가 포함되었다. 다코미티닙은 HER2 및 HER4에 대해 유의성 있는 효력

(100nM 다코미티닙에서 >50% 억제)이 있었으며 다른 관련 키나제에 대해서는 그렇지 않았다. 대사체 PF-05199265는 HER2 및 HER4에 대해 유의성 있는 효력(100nM PF-05199265에서 >50% 억제)이 있었으며 다른 관련 키나제에 대해서는 그렇지 않았다. 경첩 영역에서 동종 시스테인 잔기 없이 키나제에 대한 다코미티닙 검사 결과, 오직 5개의 키나제(DDR1, EPHA6, LCK, DDR2, MNK1)만 50%를 초과하는 억제력을 보였다. 다른 키나제의 다코미티닙 억제 50% 미만은 야생형 EGFR 친화력 대비 300배를 초과하는 선택성에 해당한다. 경첩 영역에서 동종 시스테인 잔기 없이 키나제에 대해 검사한 PF-05199265의 경우, 50%를 초과하는 억제력을 보인 키나제가 없었다(>300배의 선택성).

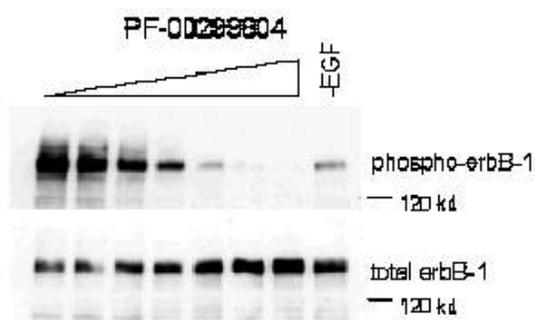
• 정상 세포의 EGF 유도 EGFR 및 HER2 자기인산화 억제

다코미티닙은 정상 세포에서의 EGF 유도 EGFR 및 HER2 자기인산화 억제 성능에 대해 검사했다(시험 PF-00299804-Pharm-001). 다코미티닙은 EGFR과 HER2의 리간드 유도 티로신 자기인산화에 대한 강력한 억제 효과가 있었다(각각 IC50가 1.6ng/mL(3.5nM) 및 19ng/mL(41nM)였음). 다코미티닙은 또한 A431 사람 편평세포암종 세포주에서 EGFR 자기인산화도 억제했다(IC50가 9.9ng/mL(21nM)였음). (CTD2.4 중 발체 표 2.4.2-1 참조)

다코미티닙 억제제의 비가역적 특성은 A431 세포를 과잉 발현하는 EGFR을 통해 시험했다(시험 PF-00299804-Pharm-001). 다코미티닙을 이용한 배양은 1분 내에 A431 세포에서 EGFR 자기인산화를 100% 억제했으며 약물 제거 후에도 유지되었다.

→ 다코미티닙이 EGFR 수용체와 신속하면서도 비가역적으로 반응하는 작용 기전을 나타냄.

Figure 2.6.2-1. Dacomitinib Demonstrated Dose-Dependent Inhibition of EGFR Activity in A431 Cells.



A431 cells were treated with varying concentrations of dacomitinib (PF-00299804) (2, 6.2, 18.5, 55.6, 166.7 and 500 nM) for 2 hours followed by EGF stimulation (20 ng/mL) for 5 min. Cells were lysed and proteins separated by Western blotting. Phospho-EGFR (Tyr 1068) signal was quantitated using densitometry and normalized to total EGFR. HER-1, HER1 EGFR, EGFR WT (wild-type), ERBB1, and ERBB-1 are different names used for the same HER-family receptor tyrosine kinase. The specific name used in this figure, erbB-1, is consistent with the name used in the original study report where this data appears. For clarity, the text of this pharmacology written summary uses EGFR consistently. EGF = epidermal growth factor; phospo = phosphorylated.

• 다코미티닙에 의한 HER 키나제 표적 의존적 세포 성장 및 생존력의 시험관 내 억제

다코미티닙을 알려진 EGFR 변이, HER2 증폭 및 KRAS 또는 BRAF 변이가 있는 다양한 사람 암세포주의 성장 및 생존력에 대해 시험관 내에서 시험했다(시험 PF-00299804-Pharm-001). 일반적인 EGFR 활성 변이(del19) 중 하나를 포함하는 NSCLC 세포주(HCC827 및 HCC4006)와

EGFR 야생형 세포주(NCI-H125)는 게피티닙 및 다코미티닙에 모두 민감한 반응을 보였지만 다코미티닙은 게피티닙에 비해 IC50 값이 낮고 높은 효력을 보였다. KRAS 및 BRAF 돌연변이 세포주(A549, H1666, HT-29 및 MDA-MB-231)는 이전 관찰과 동일하게 게피티닙 및 다코미티닙 모두에 대해 내성을 보였다. 다코미티닙은 증폭된 HER2(BT-474 및 SKOV3)를 포함하는 세포주에서 성장 및 생존력을 효과적으로 억제했다.

→ 다코미티닙은 EGFR 또는 HER2의 유전적 변이에는 효과적이거나, KRAS 및 BRAF 돌연변이에 대하여는 내성을 보임.

Table 2.6.2-4. Dacomitinib Efficacy in EGFR, HER2 and KRAS Mutant Cell Lines

Cell Line	EGFR Mutation or Amplification	HER2 Amplification	KRAS/BRAF Mutation	Gefitinib IC50	Dacomitinib IC50
HCC827 (NSCLC)	EGFR Del746E750 ^a	wt	wt	5.4 nM	2.2 nM
HCC4006 (NSCLC)	EGFR (DelL747E749,A750P) ^b	wt	wt	27 nM	1.4 nM
NCI-H125 (NSCLC)	wt	wt	wt	202 nM	27 nM
HCC70 (NSCLC)	wt	wt	wt	5.9 μM	1.6 μM
A549 (NSCLC)	wt	wt	KRAS (G12V)	NT	>10 μM
H1666 (NSCLC)	wt	wt	BRAF (G465V)	1.9 μM	8.0 μM
HT-29 (CRC)	wt	wt	BRAF (V600E)	NT	>10 μM
MDA-MB-231 (Breast)	wt	wt	BRAF	>10 μM	5.5 μM
BT-474 (Breast)	wt	16× Amp	wt	466 nM	37 nM
SKOV3 (Ovarian)	wt	8× Amp	wt	1.1 μM	392 nM

Amp = amplification; del = deletion; EGFR = epidermal growth factor receptor; IC50 = 50% inhibitory concentration; NSCLC = non-small cell lung cancer; NT = not tested; wt = wild-type.

a. Del746E750, Del(746-750), and del19 are different names used for the same activating mutation in EGFR that comprises a short in-frame deletion in exon 19 of EGFR. The specific name used in different rows of this table is consistent with the name used in the original study report where this data appears. For clarity, the text of this pharmacology written summary uses del19 consistently.

b. DelL747E749,A750P is another EGFR activating mutation considered in the set of mutants comprising the EGFR del19 variants. In addition to a short in-frame deletion, this mutant also contains an A750P point mutation immediately following the deletion.

다코미티닙은 독립적으로 발표된 보고서에서 다양한 폐암세포주 모델의 성장 및 생존력 억제에 대해 평가했다(Engelman 외, 2007). 동일한 모델을 사용한 결과, 상기 기술한 시험과 거의 일치했다. 예를 들어, EGFR del19 돌연변이가 있는 HCC827 모델에서 Engelman 외는 2nM IC50을 보고한 반면 Pfizer 시험은 2.2nM IC50을 보고했다(CTD2.4 중 발체 표 2.4.2-1 참조). 출판된 시험에는 EGFR 돌연변이 L858R이 있는 NSCLC 모델인 H3255가 포함되었는데, 이는 흔히 발견되는 것으로 EGFR 돌연변이 NSCLC에서 변이를 활성화하고 del19 돌연변이와 함께 EGFR 돌연변이 NSCLC에서 EGFR 변형체의 약 85%를 차지했다. 다코미티닙은 H3255 모델에서 강력한

효력을 보였으며 IC50은 7nM이었다(CTD2.4 중 발체 표 2.4.2-1 참조).

Table 2. Comparison of gefitinib and PF00299804 efficacy in EGFR, ERBB2, and K-ras mutant cell lines

Cell line	EGFR mutation	ERBB2 mutation	K-ras mutation	Gefitinib IC ₅₀ (μmol/L)	PF00299804 IC ₅₀ (μmol/L)
A549	WT	WT	G12S	>10	>10
H441	WT	WT	G12V	>10	4
H322	WT	WT	WT	>10	>10
Calu-3	WT	WT (amplified)	WT	1.4	0.063
H1819	WT	WT (amplified)	WT	0.42	0.029
H3255	L858R	WT	WT	0.075	0.007
H3255 GR	L858R/T790M	WT	WT	>10	0.119
H1975	L858R/T790M	WT	WT	>10	0.44
H820	Del 747_L751, Ins S/T790M	WT	WT	>10	0.93
HCC 827	Del E746_A750	WT	WT	0.008	0.002
HCC 4006	Del L747_E749	WT	WT	0.050	0.004
PC-9	Del E746_A750	WT	WT	0.023	0.002
H1781	WT	Ins G776V, C	WT	>10	0.275

Abbreviation: WT, wild-type.

(Engelman 외, 2007 중 발체)

<in vivo 시험>

•HER2 자기인산화의 억제

다코미티닙의 생체 내 억제 활성은 (HER2를 과잉 발현하는) SKOV3 사람 난소 이종이식 모델을 통해 HER2 자기인산화의 억제가 측정된 생체 외 분석에서 시험했다(시험 PF-00299804-Pharm-001). 다코미티닙을 종양(250 ~ 400mm³)이 있는 동물에 2일간 1일 1회 경구 투여했다. 두 번째 투여 후 6 ~ 48시간 동안 여러 타임 포인트에서 종양을 분리하고 혈액 샘플을 채취했다. Cmax는 투여 후 3시간이 지난 시점에서 발생하는 것으로 확인되었다. 인산화된 (활성) 수용체(tyr 1248)를 검출하기 위해 면역탁 본법을 사용하여 종양 관련 HER2 인산화 수준을 다코미티닙 치료 동물에서 정량화하고 부형제 치료 대조 동물과 비교했다. 30mg/kg의 1일 투여량을 2회 투여하고 나서 다코미티닙은 투여 후 48시간 시점에 HER2 활성을 >85% 억제할 수 있었으며 마우스 혈장 0.0341의 결합되지 않은 분획을 기반으로 604ng/mL의 항정상태 평균 혈장 농도(CSS, avg)(20.6ng/mL의 결합되지 않은 농도)를 추정했다(시험 PF-00299804-Pharm-001; 섹션 2.6.4.4.4.1).

•종양 성장 억제

다코미티닙은 HER군 구성 요소의 발현 및/또는 과잉발현을 일으키는 각기 다른 4가지 사람 이종이식 모델에서 항암 효과를 보였다. 이러한 이종이식 모델에서 치료적 활성도는 완전 회귀에서 진행 지연에 이르기까지의 범주였다(CTD2.4 중 발체 표 2.4.2-2 참조).

종양 성장 억제 효과는 일반적으로 화합물 투약 기간 내내 지속된다. 다코미티닙은 30mg/kg 및 15mg/kg에서 내약성이 우수했으며 시험 시작 시점의 최초 체중을 기준으로 한 평균 체중 감소율은 10% ~ 19%였으며 치사율은 0이었다. 모든 체중 감소 사례는 투여 요법을 중지한 후 회복되었다. 다코미티닙을 15 및 30mg/kg 투여량으로 매일 투여하는 경우, 마우스 혈장 0.0341의 결합되지 않은 분획을 기반으로 CSS, ave 혈장 농도는 163 ~ 604ng/mL(결합되지 않은 농도 5.6 ~ 20.6ng/mL)이다(시험 PF-00299804-Pharm-001; 섹션 2.6.4.4.4.1).

다코미티닙을 사람 NSCLC 이종이식 H125가 있는 동물에 매일 경구 투여한 결과, 14일 치료 기간 동

안 종양 성장이 9.1일 지연됨에 따라 종양 성장 활성도가 중간 수준으로 억제되었다. 14일 동안 다코미티닙 30mg/kg을 진행 단계의 사람 난소암 이종이식 SKOV3이 있는 동물에 경구 투여한 결과, 6건 중 6건의 완전 회귀와 41.2일의 종양 성장 지연을 보였다(CTD2.4 중 발체 표 2.4.2-2 참조). 다코미티닙은 이 투여량으로 투여 빈도 전체에 걸쳐 HER2 자기인산화를 효과적으로 억제했다(CTD2.4 중 발체 표 2.4.2-1 참조). 순성장이 전혀 없도록 SKOV3 이종이식을 억제하는 다코미티닙 평균 1일 혈장 농도 예측치(Ccs)는 250ng/mL(결합되지 않은 농도 8.5ng/mL; 시험 PF-00299804-Pharm-001)였다. HER2 과잉발현을 일으키는 이차 이종이식 세포주, BT-474에서 30mg/kg 또는 15mg/kg의 다코미티닙을 7일 동안 매일 경구 투여한 결과, >33일의 종양 성장 지연이 있었다. 매일 11mg/kg을 경구 투여한 후 A431 진행 단계의 사람 편평세포암종 이종이식에서 종양 성장이 유의성 있게 억제되었다. 이 투여량군은 8건 중 1건의 완전 회귀와 8건 중 2건의 부분 회귀를 보였으며 45.1일의 종양 성장 지연을 보였다.

Table 2.4.2-2. Spectrum of Anticancer Efficacy for Orally Administered Dacomitinib in Nonclinical Tumor Models

Tumor ^a	Dose (mg/kg)	Schedule	CR ^b	PR ^c	T-C ^d
H125 ^e	30	QD×14	0/8	0/8	9.1
	15		0/8	0/8	3.6
SKOV3 ^f	30	QD×14	6/6	0/6	41.2
	15		2/6	3/6	17.1
A431 ^g	33	QD×14	0/8	0/8	50.0
	11		1/8	2/8	45.1
BT-474 ^h	30	QD×7	0/10	3/10	33.1
	15		0/10	0/10	34.3

CR = complete regression; PR = partial regression; QD = daily; T-C = tumor growth delay.

a. In all experiments, SCID mice bore subcutaneous (SC) tumor implants, treatment was initiated when tumors were 200-250 mm³.

b. A complete regression (CR) represents a tumor that decreased in mass at least 75% compared with the tumor mass at initial treatment (eg, <60 mm³).

c. A partial regression (PR) represents a tumor that decreased in mass by at least 50% compared with the tumor mass at initial treatment.

d. T-C (Tumor growth delay) is the difference, in days, for the median treated and control tumors to reach a fixed evaluation size, (750 or 1000 mm³).

e. H125 is a non-small cell lung carcinoma that expresses HER2 and HER3.

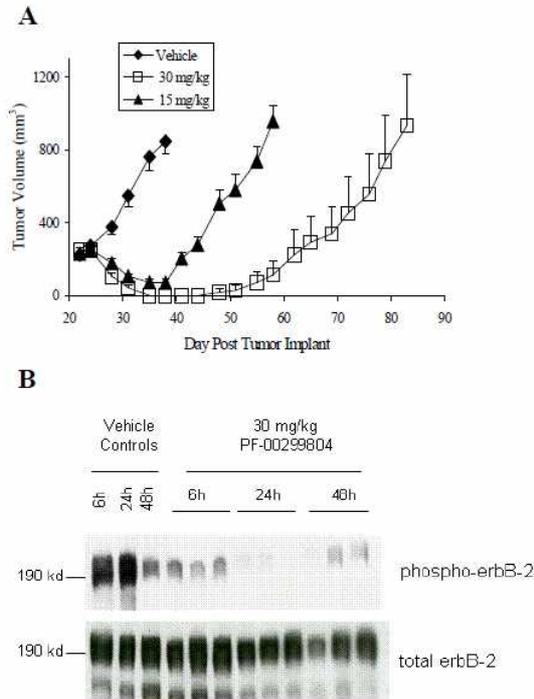
f. SKOV3 is a human ovarian carcinoma that overexpresses HER2.

g. A431 is a human squamous cell carcinoma that overexpresses EGFR.

h. BT-474 is a human breast carcinoma that overexpresses HER2.

(CTD2.4 중 발체)

Figure 2.4.2-1. Antitumor and HER2 Phosphorylation Effects of Daily Oral Treatment of Dacomitinib on SKOV3 Ovarian Xenografts in SCID Mice



Panel A. Female SCID mice were implanted subcutaneously with SKOV3 human tumor fragments. Daily oral treatment (QDX14) of dacomitinib began when tumors reached approximately 200 mm³. Values are mean ± SEM (6 mice per treatment group; 12 mice in vehicle-control group). **Panel B.** Female SCID mice implanted subcutaneously with SKOV3 tumor fragments received two daily oral treatments of dacomitinib (PF-00299804) when tumors reached 250 mm³. Tumors were collected at 6, 24, and 48 hours after the second administration and evaluated for phospho-HER2 (Tyr 1248) using western blotting techniques. Each lane represents an independent excised tumor. HER-2, HER2, ERBB2, and ERBB-2 are different names used for the same HER-family receptor tyrosine kinase. The specific name used in this figure, erbB-2, is consistent with the name used in the original study report where this data appears. For clarity, the text of this pharmacology written summary uses HER2 consistently. h = hours; phospho = phosphorylated; QD = once daily.

(CTD2.4 중 발체)

독립적으로 발표된 보고서에서 다코미티닙은 상기 기술한 것과 유사한 방법을 이용하여 EGFR del19 돌연변이가 있는 EGFR 돌연변이 NSCLC 모델 HCC827 이종이식의 생체 내 종양 성장 억제에 대해 평가했다(Engelman 외, 2007). 사람 NSCLC 이종이식 HCC827 종양이 있고 면역력이 약화된 마우스에 다코미티닙을 매일 경구 투여한 결과, 투여 10일 후에 완전 회귀되었다. 종양 성장에 대한 억제 효과는 시험 기간인 42일 동안의 화합물 투여 내내 지속되었다. 이 출판된 시험에서 사용한 다코미티닙 투여량은 매일 경구 투여하는 10mg/kg이었으며 이는 상기 기술한 항암 효능 시험에서 사용한 투여량보다 적다. 이 모델에서 다코미티닙의 두드러진 생체 내 효능은 이 모델에서 다코미티닙의 높은 시험관 내 효력과 일치한다(CTD2.4 중 발체 표 2.4.2-1 참조).

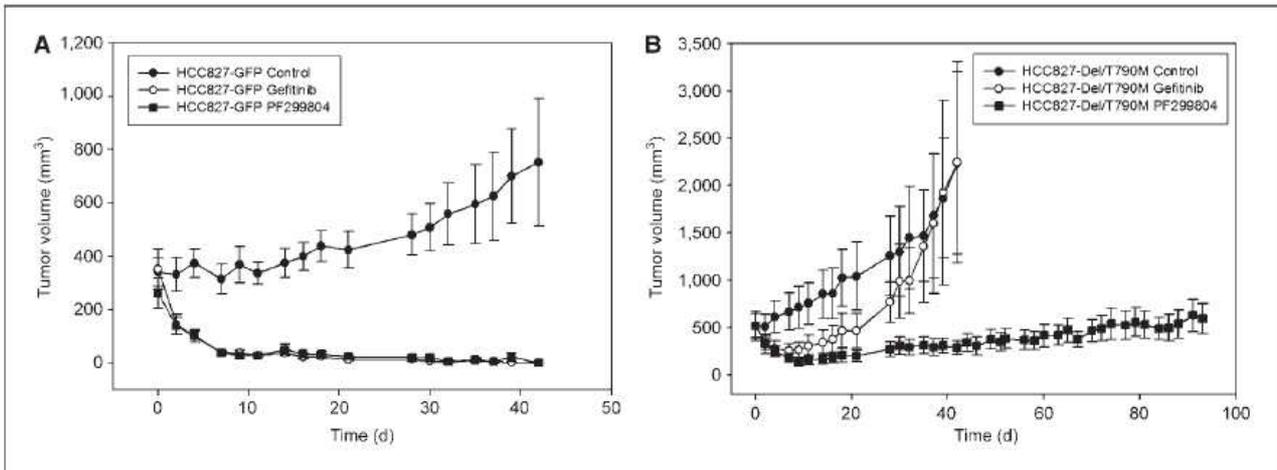


Figure 3. PF00299804 inhibits growth of HCC827 Del/T790M *in vivo*. Xenografts in *nu/nu* mice were generated as described in Materials and Methods. Gefitinib and PF00299804 treatments were administered by oral gavage and tumors were measured thrice weekly. Both gefitinib and PF00299804 led to complete disappearance of tumors in HCC827 GFP xenografts (A). The HCC827 Del/T790M xenografts grew while treated with gefitinib but were effectively inhibited by PF00299804 (B). PF00299804 treatment was continued for 95 d. The growth curves for control and gefitinib-treated animals have been previously published but were performed at the same time as the studies with PF00299804 (23).

(Engelman 외, 2007 중 발췌)

<2차 약력학>

다코미티닙(PF-00299804)은 10µM(4700ng/mL)의 초기 농도로 CEREP 광범위 리간드 프로파일 선별 검사(Wide Ligand Profile Screen)에서 수용체, 이온 채널, 전달체 및 효소 패널(총 62개 표적; 결합, 기능 및 효소 기반)을 대상으로 탈표적 약리학 적 활성에 대해 평가했다(표 요약 2.6.3.3; 시험 100014035). 이 농도에서 다코미티닙은 니코틴 아세틸콜린 수용체(근육형), L형 칼슘(Ca²⁺) 이온 채널(디하이드로피리딘 위치), L형 Ca²⁺ 이온 채널(틸티아젠펜 위치), L형 Ca²⁺ 이온 채널(베라파밀 위치), 나트륨(Na⁺) 이온 채널(위치 2), 노르에피네프린 전달체, 도파민 전달체, 콜린 전달체, 무스카린성 M1 수용체(작용제), Abl 키나제, KDR 키나제(VEGFR2), Lck 키나제, p38 MAP 키나제 및 Src 키나제 등 다양한 표적에서 최대 반응의 50%를 초과하는 반응에 의해 정의된 활성도를 입증했다. 이러한 활성은 사람을 대상으로 한 권장 투여량 45mg QD를 기준으로 결합되지 않은 C_{max}의 130배를 초과하는 농도(1.72ng/mL 또는 3.6nM; 섹션 2.6.4.7.1.1)에서 관찰되었다.

다코미티닙 대사체, PF-05199265는 10µM의 초기 농도로 CEREP 광범위 리간드 프로파일 선별검사에서 수용체, 이온 채널, 전달체 및 효소 패널(총 62개 표적; 결합, 기능 및 효소 기반)을 대상으로 탈표적 약리학 적 활성에 대해 평가했다(표 요약 2.6.3.3; 시험 100013996 이 농도에서 PF-05199265는 GABA_A 벤조디아제핀(BZD) 수용체, L형 Ca²⁺ 이온 채널(틸티아젠펜 위치), 나트륨(Na⁺) 이온 채널(위치 2), 노르에피네프린 전달체, 도파민 전달체 등 다양한 표적에서 최대 반응의 50%를 초과하는 반응에 의해 정의된 활성도를 입증했다. 이러한 활성은 사람을 대상으로 한 권장 다코미티닙 투여량 45mg QD를 기준으로 결합되지 않은 PF-05199265 C_{max}의 700배를 초과하는 농도(0.0658ng/mL 또는 0.14nM; 섹션 2.6.4.7.1.2)에서 관찰되었다

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 개요

시험항목	세부항목	동물종, 계통	성별, 군당 동물수	적용경로	투여량(mg/kg)	시험결과	GLP 여부	study #
------	------	---------	------------	------	------------	------	--------	---------

중추신경	일반행동 Functional Observational Battery Body Temperature Locomotor Activity	랫 드 SD	12M/ 12F	경구투여	0, 5, 50, 500 mg/kg	None. NOEL ≥ 500 mg/kg	○	04-2730 -06
호흡기계	Tidal Volume, Respiratory Rate, Minute Volume	랫 드 SD	6M	경구투여	0, 5, 50, 500 mg/kg	None. NOEL ≥ 500 mg/kg	○	04-2730 -07
심혈관계. 폐	혈압, 심박수, 심전도	개	3-4M/ 4F	경구투여	0, 10, 30 mg/kg	30 mg/kg: ↑ SBP (+6 mmHg 1-5 HPD), secondary to dacomitinib-induced emesis	○	04-2730 -04
심혈관계	hERG 전류 (전세포 클램프방법)	HEK- 293 cells		in organ bath	0.2, 0.7, 2.3, 9.3 μM	4.5%, 26.5%, 63.1 %, and 92% inhibition of hERG current at 0.2, 0.7, 2.3, and 9.3 μM of PF-00299804, respectively; IC50 = 1.58 μM (Hill coefficient = 1.4).	○	04-2730 -08
심혈관계	hERG 전류 (전세포 클램프방법)	HEK- 293 cells		in organ bath	3, 10, 30, 100 μM	7.6%, 26.3%, 57.7%, and 83.1% inhibition of hERG current at 3, 10, 30, and 100 μM of PF-05199265, respectively; IC50 = 23.8 μM (Hill coefficient = 1.2). - PF-05199265 대사체	○	131218. QHJ
심혈관계	Purkinje fibers assay	D o g isolat ed Purkin j e fibers			0.3, 1, 3, 10 μM	No effect on cardiac action potentials (resting membrane potential, action potential amplitude, Vmax, APD50 or APD90) at stimulation frequencies of 1 Hz and 0.3 Hz.	○	PF29980 4/IC/001 /05

※ 약동학과 관계

Table 2.4.4-2. Concentrations of Dacomitinib Associated with Key Responses

Key Response(s)	Dose (mg/kg/day)	Unbound C _{max} ^a (ng/mL)	Unbound AUC _{last} ^a (ng·h/mL)	Exposure Margin ^b
Safety Pharmacology Studies				
In Vitro				
hERG (04-2730-08)				
IC ₅₀	1.58 μM	743	NA	433
Dog Purkinje Fiber (PF299804/IC/001/05)				
No noteworthy findings	10 μM	4700	NA	2740
In Vivo				
CNS Rat (04-2730-07)				
No noteworthy findings	500	62.2 ^c	1312 ^c	36
Pulmonary Rat (04-2730-07)				
No noteworthy findings	500	60.1 ^d	1250 ^d	35
Cardiovascular Telemetered Dog (04-2730-04)				
No noteworthy findings	30	45.1	663	26

b. Exposure margins calculated based on AUC, except for safety pharmacology studies where C_{max} was used. Exposure margin calculated as [unbound AUC₂₄, dose level/ unbound AUC_{tau} human 45 mg QD dose] or [unbound C_{max}, dose level/ unbound C_{max} human 45 mg QD dose] where human value of unbound AUC_{tau} human 45 mg QD dose value is 34.91 ng·h/mL and unbound C_{max} human 45 mg QD dose value is 1.72 ng/mL, based on a projected human unbound fraction of 0.0192 (Section 2.7.2).

c. From Study 04-2730-02 (Day 1 values).

d. From Study 04-2730-02 (Day 1 values, males only).

(CTD2.4 중 발체)

→임상시험 A7471042 사람 45mg 투여시 AUC_{tau} 1818ng·h/mL, C_{max} 89.3ng/mL를 기준으로 비결합 비율 0.0192로 비결합 농도 계산함. 이에 대하여 안전성 약리 시험결과에 대한 C_{max} 노출 안전력을 제시함

- 신경계에 대한 잠재적 효과를 평가하기 위해 다코미티닙 경구 단회 투여량 0(부형제), 5, 50 또는 500 mg/kg을 수컷 및 암컷 랫드에 투여했다. 랫드는 신경기능 평가를 통해 평가했으며 여기에는 기능 관찰 종합평가(FOB) 및 정량적 운동 활성 평가가 포함되었다. 최대 500 mg/kg의 투여량에서는 FOB 매개변수, 체온 또는 운동 활성에 대해 다코미티닙 관련 효과가 없었다. 2주 랫드 독성 시험(시험 04-2730-02)의 제1일의 결합되지 않은 C_{max}를 기반으로 한 500mg/kg에서의 노출은 권장용량 45mg QD(1.72ng/mL)를 투여받은 사람과 비교했을 때, 약 36배이다.
- 호흡기계에 대한 잠재적 효과를 평가하기 위해 다코미티닙 경구 단회 투여량 0(부형제), 5, 50 또는 500 mg/kg을 수컷 및 암컷 랫드에 투여했다. 최대 500 mg/kg의 투여량에서는 일회호흡량 또는 호흡률에 대해 다코미티닙 관련 효과가 없었다. 2주 랫드 독성 시험(시험 04-2730-02)의 제1일의 결합되지 않은 C_{max}를 기반으로 한 500 mg/kg에서의 노출은 권장용량 45mg QD(1.72ng/mL)를 투여받은 사람과 비교했을 때, 약 35배이다.
- 생체 내 심혈관계 평가에서 단회 투여 평행군 설계에 따라 투여량 10 또는 30mg/kg의 다코미티닙을 개에 투여했다(표 요약 2.6.3.4; 시험 04-2730-04). 심혈관계 데이터는 각각의 동물에서 (투여 후) 제1일의 24시간 동안 획득하고 제6일에 다시 획득했다. 개에서의 최대 30mg/kg의 다코미티닙 경구 투

여는 전신 동맥(수축기, 이완기, 평균) 혈압 및 심전도(ECG)(심박수, 호흡률[RR], PR, QT, QTc 및 QRS 간격) 매개변수에 직접적인 효과가 없었다. 투여량 30mg/kg(45.1ng/mL의 결합되지 않은 Cmax)에서의 전신 노출은 권장용량 45mg QD(1.72ng/mL)를 투여받은 사람과 비교했을 때, 약 26배에 해당한다.

- 심혈관계에 대한 잠재적 효과를 평가하기 위해 HEK293 세포(사람 배아 신장 세포형)에서 안정적으로 발현된 사람 hERG 칼륨 채널에 대해 다코미티닙의 효과를 평가했다. 0.2, 0.7, 2.3 및 9.3 M의 농도에서 다코미티닙은 각각 4.5%, 26.5%, 63.1% 및 92.0%의 hERG 전류 진폭 억제를 보였고 계산된 IC50는 1.58 μ M(743ng/mL)이었으며 이는 권장용량 45mg QD(1.72ng/mL)를 투여받은 사람과 비교했을 때, 약 432배의 결합되지 않은 Cmax에 해당한다.
- 심혈관계에 대한 잠재적 효과를 평가하기 위해 PF-05199265(다코미티닙의 사람 대사체)는 HEK293 세포에서 안정적으로 발현된 hERG 칼륨 채널에 미치는 효과를 평가했다. 3, 10, 30 및 100 μ M의 농도에서 PF-05199265는 각각 7.6%, 26.3%, 57.7% 및 83.1%의 hERG 전류 진폭 억제를 보였고 계산된 IC50는 23.8 μ M(10.9 g/mL)이었으며 이는 권장용량 45mg QD(0.0658ng/mL)를 투여받은 사람과 비교했을 때, 약 >165,000배의 결합되지 않은 PF-05199265 Cmax에 해당한다.
- 개에서 분리한 푸르킨에 섬유 분석에서 농도 0.3, 1, 3 또는 10 M의 다코미티닙은 심장 활동 전위(안정막전위, 활동전위진폭, Vmax, APD50 또는 APD90)에 효과가 없었다. 10 M (4700ng/mL)의 농도는 권장용량 45mg QD(1.72ng/mL)를 투여받은 사람과 비교했을 때, 약 2700배의 결합되지 않은 Cmax에 해당한다.
- (대사체) 다코미티닙의 O-데스메틸 대사체(PF-05199265)의 존재는 랫드와 개에서의 다코미티닙 경구 반복 투여 후에 확인되었다. 따라서 이 대사체를 이용한 별도의 생체 내 안전성 약리시험은 실시하지 않았다.

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

고성능 액체크로마토그래피/질량 분광분석기(LC/MS/MS) 방법은 랫드, 토끼 및 개 혈장에서의 다코미티닙 정량에 대해 0.5 ~ 500ng/mL의 선형적 농도 범위에 걸쳐 혈장 샘플 0.05mL를 사용하여 검증했다(시험 DM2004-00299804-001, 시험 6750-294_VA, 시험 8256731, Study 6348-524_VA, 시험 DM2004-00299804-002 및 시험 6750-295_VA).

랫드 혈장(시험 DM2004-00299804-009 및 시험 DM2007-00299804-043) 및 개 혈장(시험 DM2004-00299804-010) 에서 부분 검증된 방법 또한 5 ~ 1000ng/mL의 선형적 농도 범위에 걸쳐 확립되었다.

랫드의 조직 분포, 랫드, 개 및 사람의 대사, 랫드, 개 및 사람의 배설은 [¹⁴C]다코미티닙을 사용하여 실시했다. 조직 내 다코미티닙 방사성 동가물(radioequivalents)의 분포, 누적, 체류 정도를 측정하기 위해 랫드 내 양적 전신 자가방사선술(quantitative whole body autoradiography: QWBA)을 실시했다. 최저 정량 한계(LLOQ)는 1.56nCi/g(또는 0.03 g eq/g)이었다. [¹⁴C] ADME 시험에서의 혈장, 소변, 대변 방사능은 액체섬광계수법(Liquid Scintillation Counting: LSC)으로 분석했다. 방사 배경 값의 두 배에 미달하는 방사능은 검출 한계 이하인 것으로 간주되었다. 대사체 프로파일은 방사선계측 검출과 함께 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)를 통해, 그리고 일부 샘플의 경우 LC/MS/MS를 통해 측정했다.

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

• 여러 종에 대한 다코미티닙 단회투여 약동학 시험

수컷 랫드, 개 및 원숭이에 IV 투여(5mg/kg) 후 다코미티닙의 약동학은 중간 수준에서 높은 수준의 CL (각각 49.1, 24.4 및 44.1mL/min/kg), 총체액량을 초과한 높은 수준의 Vss(각각 34.2, 28.0 및 17.3L/kg) 및 중간 수준에서 높은 수준의 경구 생체이용률(F%)(각각 >100, 73.7 및 56.2%)에 따라 특성화되었다. t_{1/2} 값은 랫드, 개 및 원숭이에서 각각 9.8, 15.9 및 5.7시간이었다. 일반적으로 최고농도 도달시간(T_{max})은 다코미티닙 경구 투여 후 3 ~ 9시간 시점에 관찰되었다.

Table 2.6.4-1. Pharmacokinetic Parameters of Dacomitinib in Male Rats, Dogs, and Monkeys Following Single Intravenous Infusion Administration

Species	Dose ^a (mg/kg)	C _{5min} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
Rat	5	1540±581	9.8±0.7	2060±90.7	49.1±2.2	34.2±2.8
Rat	25	10100±10700	16.7±1.5	12900±1420	32.6±3.4	39.8±5.1
Dog	5	1150±131	15.9±1.5	3420±131	24.4±1.0	28.0±3.4
Monkey	5	1090±431	5.7±0.5	1900±180	44.1±4.3	17.3±1.5

Note: Data are Mean ± standard deviation (SD)

AUC_{inf} = Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{5min} = Concentration at 5 minutes; CL = Total plasma clearance; IV = Intravenous; h = Hour; SD = Standard deviation; t_{1/2} = Apparent terminal elimination half-life; V_{ss} = Apparent volume of distribution at steady state.

a. Vehicle: 100% 50 mM Lactic acid

Table 2.6.4-2. Pharmacokinetic Parameters of Dacomitinib in Male and/or Female Rats, Dogs, and Monkeys Following Single Oral Administration

Species (Sex) ^a	Dose (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	F ^b (%)
Rat (M+F)	25 ^c	625	4.7	12800 ^d	ND	109
Rat (M)	50 ^e	630	5.0	18800 ^d	20500	79.5
Rat (M)	750 ^e	1170	40.0	126000 ^f	ND	ND
Dog (M+F)	25 ^c	359	8.0	9430 ^e	ND	56.0
Dog (M)	50 ^e	870	7.0	24000 ^f	25200	73.7
Monkey (M/F)	20 ^c	275/177	3.0/4.0	8000/3680 ^d	ND	105/48
Monkey (M)	25 ^e	217	6.0	5210 ^d	5350	56.2

AUC_{last} = Area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable hour after dosing; AUC_{inf} = Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = Maximum plasma concentration; F = Systemic bioavailability; h = Hour; ND = Not determined; T_{last} = Time of last measurable concentration; T_{max} = Time to reach C_{max}; t_{1/2} = Apparent terminal elimination half-life.

a. M+F = Male and female combined, M = Male.

b. F(%) = ([AUC(Oral) x Dose(IV)]/[AUC(IV) x Dose(Oral)]) x 100

c. Vehicle: 0.5% methylcellulose

d. T_{last} = 72 h

e. Vehicle: 5% Polyethylene glycol (PEG-200):95% (0.5%) methylcellulose

f. T_{last} = 144 h

g. T_{last} = 168 h

• 여러 종에 대한 다코미티닙 반복투여 약동학 시험

다코미티닙 경구 투여 후 다코미티닙에 대한 PF-05199265의 평균 제3일 전신 노출 비율(0시간에서 24시간까지의 농도-시간 곡선하 면적[AUC₂₄] 기반)은 랫드와 개에서 각각 0.18과 1.9였다. 토끼에서는 PF-05199265의 혈장 농도가 대다수 샘플에 대한 분석 정량 범위의 하한(1ng/mL) 미만이었다.

Table 2.6.4-3. Pharmacokinetic Parameters of Dacomitinib and PF-05199265 in Rats, Rabbits, and Dogs Following Oral Administration of Dacomitinib for 3 Days

Species	Dose (mg/kg/day)	Day	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₂₄ (ng•h/mL)
Dacomitinib					
Rat	1.0	1	11.2±2.8	3.3±1.2	143±32
		3	22.9±7.7	7.0±0.0	365±64
Rabbit	4.0	1	31.1±7.3	2.3±1.5	209±17
		3	43.4±15.0	1.7±0.6	285±84
Dog	0.1	1	1.22±0.73	7.0±0.0	20.2±11.7
		3	1.45±0.51	3.3±1.2	24.8±7.9
PF-05199265					
Rat	1.0	1	2.58±0.76	2.2±1.8	37.8±13.9
		3	3.92±1.17	7.0±0.0	66.5±6.8
Rabbit	4.0	1	NR	NR	NR
		3	NR	NR	NR
Dog	0.1	1	1.90±1.83	7.0±0.0	31.2±27.0
		3	2.54±1.19	3.3±1.2	47.3±26.1

Note: Data are mean ± SD

AUC₂₄ = Area under the concentration-versus-time curve from time 0 to 24 hours after dosing; C_{max} = Maximal plasma concentration; h = Hour; ND = Not determined; NR = Not reported since a majority of the concentrations out to 24 h postdose were ≤BLQ (1 ng/mL); SD = Standard deviation.

• 투과성 및 유출 전달체

다코미티닙은 자체 흡수 투과성과 Caco-2 세포 단층에서 유출 전달체 기질을 보일 가능성에 대해 평가했다(시험 DM2005-00299804-030). 다코미티닙의 흡수 투과성은 중간 수준이었으며 검사한 농도 범위(2 ~ 100?M)에 걸쳐 농도 및 pH에 독립적인 양방향 투과성이 있었다. 다코미티닙의 흡수 투과성은 수동 확산을 통해 나타나며 유출 기전에 한정되지 않을 것으로 예상된다. 다중 약물 내성 1(MDR1) 및 MDCK-BCRP 과잉 발현 세포로 형질주입된 MDCK 세포 단층에 대한 추가 평가 결과, 다코미티닙이 P-gp 및 BCRP 관련 기질을 보이는 것으로 나타났다(시험 PF-00299804-PDM-001 개정). 다코미티닙 농도가 P-gp 및 BCRP에 대해 각각 0.74 및 2.18 M일 때, 유출이 포화 가능했다. 이러한 결과는 Caco-2 세포를 이용한 결과와 일치하며 다코미티닙의 경구 흡수에 대한 유출 기전 효과가 미미할 것으로 예상된다. 이러한 시험관 내 투과성 평가와 마찬가지로, 다코미티닙은 랫드, 개 및 원숭이에서 중간 수준에서 높은 수준의 경구 생체이용률을 보였으며 이는 생체 내에서 다코미티닙의 흡수가 이러한 유출 전달체에 의해 제한되지 않았음을 의미한다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

<혈장 단백질 결합>

시험관 내에서 다코미티닙 및/또는 [¹⁴C]다코미티닙은 마우스, 스프래그-돌리(Sprague-Dawley, S-D) 랫드, 뉴질랜드 화이트(New Zealand White, NZW) 토끼, 비글 개, 시노물구스 원숭이 및 사람의 단백질에 대한 결합력이 매우 높았으며 결합되지 않은 평균 전체 분획(fu)은 각각 0.0341, 0.0308, 0.0334, 0.0322, 0.0479 및 0.0192였다(시험 DM2005-299804-027, 764-04410, 및 시험 PF-00299804_18Apr13_102128). 임상시험의 생체 외 평가에서 다코미티닙의 fu는 간 기능이 정상인 시험대상자에서 0.01596으로 측정되었으며 이는 시험관 내 결과와 일치한다(CSR; 임상시험계획서 A7471018; 임상약리학 개요, 섹션 2.7.2.2.2). 다코미티닙 및/또는 [¹⁴C]다코미티닙이 단백질에 결합되지 않은 평균 백분율과 결합된 평균 백분율은 표 요약 2.6.5.6에 제시되어 있다.

후속 시험관 내 평가에서 사람 혈청 알부민(HSA) 및 α-1-산성 당단백(AAG)의 생리학적 농도에 대한 다

코미티닙(1 M 또는 470ng/mL) 결합은 다코미티닙이 두 단백질 모두에 결합할 수 있음을 나타내며 HSA 및 AAG에 대한 평균 fu는 각각 0.073 및 0.129이다(시험 PF-00299804_28Jul10_143956 및 표 요약 2.6.5.6).

SD 랫드, NZW 토끼, 비글 개 및 사람의 혈장 내 단백질에 대한 PF-05199265의 결합력은 높았으며 fu 값은 모든 종에 걸쳐 <0.01로 특성화되었다(시험 PF-5199265_03Aug10_175733, 시험 PF-00299804_18Apr13_102128 및 표 요약 2.6.5.6). PF-05199265에 대한 높은 단백질결합 또한 사람에 대한 생체 외 평가에서 관찰되었으며 fu 값은 간 기능이 정상인 시험대상자에서 0.00011이었다(임상시험 A7471018).

<적혈구 분배/ 마우스, 랫드 및 인간 전혈에서 확인된 브리가티닙의 혈액 대 혈장 분배>

마우스, 랫드, 개, 원숭이 및 사람에서 다코미티닙의 혈액-혈장 비율(Cb/Cp)은 500ng/mL(또는 약 1060nM)의 다코미티닙 표시 농도에서 각각 1.75, 1.57, 1.50, 1.91 및 1.08이었으며, 이는 다코미티닙이 평가한 비임상 종의 혈액 세포에서 중간 정도의 선택적 분포를 보였음을 시사한다. 사람 혈액에서 다코미티닙은 혈장과 혈액 세포 구획간 동일한 분배를 보였다(시험 764-04409 및 표 요약 2.6.5.8).

<조직 분포>

다코미티닙의 분포는 4.98mg/kg의 [¹⁴C]다코미티닙 경구 단회 투여 후 색소 침착된 룽에반스(L-E) 랫드에서 연구했다(시험 DM2005-00299804-033). 조직의 약물 유도 방사성 등가물의 분포는 광범위했고 다코미티닙의 큰 분포용적과 일치했다(섹션 2.4.3.3.1). [¹⁴C]다코미티닙 유도 방사성 등가물 노출은 색소 침착된 포도막에서 가장 높게 나타났다. 방사능은 또한 중추신경계(CNS)에서 검출되었으며, 다코미티닙이 혈액 뇌장벽을 교차할 수 있음을 의미한다. 이는 FVB/누드 마우스의 결과와 일치하며 다코미티닙 경구 투여 후 1.21의 뇌-혈장 비율(0시간에서 72시간까지의 농도-시간 곡선하 면적[AUC72] 기반)을 나타냈다(시험 DM2005-00299804-026). 투여 후 504시간 이내에 각각의 Cmax 대비 최소 90%의 [¹⁴C]다코미티닙 유도 방사능이 대부분의 조직에서 소실되었다(표 요약 2.6.5.5-A 및 2.6.5.5-B).

<다코미티닙의 간세포 흡수>

다코미티닙의 간세포 흡수 기전은 1 및 25 μM의 다코미티닙 표시 농도에서 저온 보존된 사람 간세포 현탁액에서 측정했다(시험 PF-00299804_07Jan11_202838). 이러한 결과는 시험관 내에서 다코미티닙이 수동 확산에 의해 사람 간세포로 들어가고 다코미티닙이 간세포로 들어가는 것을 간 흡수 전달체 OATP1B1 및 OATP1B3이 촉진하는데 주요한 기여 인자가 될 가능성이 적음을 나타낸다.

0.1 ~100 μM의 농도 범위에 걸쳐 다코미티닙이 이러한 전달체로 형질주입된 사람 배아 신장(HEK)293 세포에서 OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질을 보이는지 여부를 평가하기 위해 추가 시험을 실시했다(시험 PF-00299804_08Jun16_024655 및 표 요약 2.6.5.15-A). 다코미티닙에 대한 흡수 비율(HEK293 야생형 세포의 총 흡수 대비 HEK293-OATP1B1 또는 HEK293-OATP1B3 세포 내 검사용 화합물의 총 흡수 비율)은 HEK293-OATP1B1 및 HEK293-OATP1B3 세포 모두에서 평가한 농도 전체에 비해 2배 미만이었다. 이러한 결과에 따르면 시험관 내에서 다코미티닙이 사람 간 흡수 전달체 OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질을 보이지 않는 것으로 확인되었다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

<생체 외 대사>

간 마이크로솜 및 간세포에서 다코미티닙의 대사를 평가하고 다코미티닙의 산화 대사를 담당하는 CYP 효소를 측정하기 위해 시험관 내 시험을 실시했다. 사람 간 마이크로솜 및 간세포의 일차 대사경로 및 대사체는 랫드 및/또는 개에도 존재했으며 랫드와 개는 비임상 독성 중이었다. 시험관 내 대사율은 평가한 종에서 낮게 나타났다.

HLM을 이용한 배양 후 [¹⁴C]다코미티닙의 일차 대사경로는 다코미티닙 N-산화물(M8)을 형성하기 위한 피페리딘 고리의 N-산화와 수산화 대사체(M6)를 형성하기 위한 피페리딘 고리의 탈아미노화 및 그에 따른 고리화였다. 이는 또한 랫드, 개, 원숭이 및 사람 간 마이크로솜에서도 관찰되었다(시험 DM2005-00299804-035). 또한 개 및 원숭이 간 마이크로솜에서는 수산화 대사체(M3)를 형성하기 위한 탈플루오르화 및 그에 따른 방향성 수산화 또한 관찰되었다. 저온 보존된 랫드, 개, 원숭이 및 사람 간세포에서 일차 대사경로는 간 마이크로솜을 이용한 배양 후 관찰된 것과 유사했으며 다시 말해, N-산화(M8) 및 피페리딘 고리의 탈아미노화(M6)였다(시험 DM2005-00299804-036 및 시험 764-04474). 추가적으로 관찰된 대사체로는 M9(옥소 대사체를 형성하기 위해 피페리딘 고리에서 수산화 후 탈수소화), M2(글루타티온 결합 이후 시스테인 결합체로의 분열) 및 M3이 있었다.

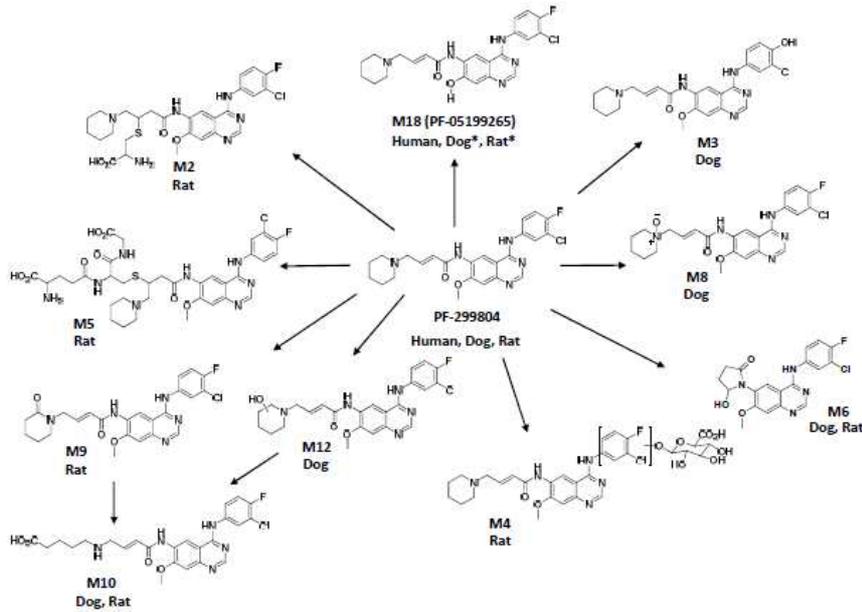
다코미티닙의 산화 대사에 대한 특정 CYP 동종형의 기여도는 HLM 및 재조합체 CYP(rCYP)에서 모두 평가했다(시험 PF-00299804_09May11_175542). 평가한 11개의 rCYP 중 rCYP3A4 및 rCYP2J2만 모약물 상실을 통해 다코미티닙을 대사화하도록 확인되었다. rCYP3A4의 후속 배양을 통해 이 효소가 사람 배설물에 존재하는 대사체 M9(옥소-피페리딘), M10(카복실산) 및 M20(다코미티닙의 이산산화 대사체)을 형성할 수 있음을 나타냈다(시험 PF-00299804_05Dec12_094057). rCYP2C9와 rCYP2D6 모두 O-데스메틸 다코미티닙(PF-05199265)의 형성을 매개했다(시험 PF-00299804_09May11_175542). HLM에서의 시험관 내 역학 실험 결과, rCYP2D6은 고친화력 효소로, 최대 반응 속도 1/2 농도(K_m)가 0.0637 M인 반면, rCYP2C9는 PF-05199265의 형성에 대해 저친화력 효소(75 M의 K_m)였다(시험 PF-00299804_25Aug10_193914).

→ **검토의견** : CYP2D6는 PF-05199265 대사체 형성을 매개하는 주요 효소임. 다코미티닙과 파록세틴(CYP2D6 억제제)간 약물 상호작용 임상시험을 수행함(임상시험 A7471021). 파록세틴(10일간 30mg QD)은 다코미티닙의 혈장 AUC를 37%까지 보통 수준으로 증가시켰지만 PF-05199265의 혈장 AUC는 약 90%까지 감소시킴. 이는 CYP2D6이 PF-05199265 형성을 담당하는 주요 효소임을 의미함. 하지만 다코미티닙의 전체 청소율에 대한 CYP2D6의 기여도는 상대적으로 보통 수준임.

<생체 내 대사>

다코미티닙의 생체 내 대사는 [¹⁴C]다코미티닙 경구 투여 후 랫드, 개 및 사람에서 평가했다. 평가한 종 전체에 걸친 다코미티닙의 주요 대사 단계에는 O-데스메틸화, α,β-비포화 아미드 부분의 글루타티온 결합, 피페리딘 고리상 또는 그에 인접한 산화 및 퀴나졸린 또는 페닐 부분상 또는 그에 인접한 산화가 포함되었다. 평가한 종 전체에 걸친 대사경로의 유사성 및 랫드 및 개 혈장 내 사람 순환 대사체(O-데스메틸 다코미티닙)의 존재는 랫드와 개가 독성 평가에 적합한 비임상 종임을 뒷받침한다. 랫드, 개 및 사람에 대해 제안된 표 결과 및 대사경로는 그림 2.4.3-2에 제시되어 있다.

Figure 2.6.4-3. Proposed Dacomitinib Metabolites Present in Rat, Dog, and Human Plasma



M = Metabolite; PF-0299804 = Dacomitinib; PF-05199265 = O-desmethyl dacomitinib or M18.
 * Presence of M18 in rat and dog plasma was quantitated using LC/MS/MS.

다코미티닙은 수컷 및 암컷 랫드(시험 DM2006-00299804-039 개정) 및 수컷 및 암컷 개(시험 DM2006-00299804-038 개정)의 혈장 샘플 내에서 우세한 방사성표지 성분이었다. 랫드의 혈장에서 관찰된 것 중 두드러진 대사체는 M2(시스테인 결합체), M4/M5(수산화 다코미티닙/글루타티온 모결합체의 글루쿠로니드 결합체, 라디오 크로마토그래피 최대치 미해결), M6(다코미티닙의 하이드록시 피롤리딘 대사체), M9(옥소-피페리딘 대사체, 수컷 랫드만 해당) 및 M10(카복실산 대사체)이었다. 개에서는 모약물 외에 유일하게 다른 주요 순환 약물 유도 객체가 M10으로 규명되었다. 후속 사람 시험(시험 PF-00299804_13Sep10_183530)에서 M10이 사용된 크로마토그래피 조건에서 다코미티닙의 O-데스메틸 대사체(M18, PF-05199265)와 공동 용출되는 것으로 나타났다. 추적관찰 시험에서 랫드와 개의 모약물에 대한 M18 대사체의 평균 제3일 AUC 비율이 각각 0.18 및 1.9인 것으로 입증되었다(섹션 2.4.3.3.2). 9개월 독성 시험(시험 6348-475 [07LJ132])의 개 혈장에 대해 1mg/kg을 매일 경구 반복 투여한 후 다른 크로마토그래피 방법을 이용하여 추가 평가를 실시한 결과, M18이 개에서 풍부한 순환 대사체임을 입증하는 추가 근거가 마련되었다(시험 PF-00299804/19May09/183819).

랫드와 개 모두에서 대변이 우세한 배출 경로였다. 투여량의 약 92%(수컷)와 97%(암컷)가 정상 랫드의 대변으로 배출되었다. 정상 개의 경우에는 그 값이 89%(수컷)와 82%(암컷)였다. 다코미티닙은 랫드의 대변 내 주요 약물 유도 성분이었으며, 투여량의 43%(수컷)와 53%(암컷)를 차지했다. 기타 두드러진 대사체로는 설폰산 결합체(M15), M10(M18과 공동 용출 가능성 있음) 및 M2가 있었다. 개에서는 M10/M18(공동 용출 최대치), M12 및 다코미티닙이 대변 추출물에서 가장 풍부한 약물 유도 객체였다.

소변은 부수적인 배출 경로였으며 수컷 및 암컷 랫드의 소변에 배출된 방사성 투여량은 3% 미만이었다.

었고 개의 경우에는 <6%였다. 다코미티닙은 랫드 소변 내에서 투여량의 1.1% ~ 1.5%를 차지했고, 개 소변 내에서는 1.4% ~ 3.6%를 차지했다. 기타 부수적인 대사체는 두 종의 소변 내에서 각각 투여량의 1% 미만을 차지했다.

담도 삼관술(BDC) 랫드에서는 약 21%(수컷)와 24%(암컷)의 방사성 투여량이 담즙에서 회수되었다. BDC 개의 경우에는 그 값이 9%(수컷) 및 3%(암컷)였다. M4는 랫드 담즙에서 가장 풍부한 약물 유도 객체(투여량의 약 6%)로 나타났으며 다코미티닙, M8(모약물의 N-산화물), M10/M18(공동 용출 최대치) 및 M12는 개의 담즙에서 검출되었다.

사람 [¹⁴C]다코미티닙 ADME 시험에서 [¹⁴C] 다코미티닙의 45mg 경구 단회 투여 후 투여한 대다수의 방사선표지 물질이 대변을 통해 배출(투여량의 79%)되며 작은 백분율(3%)만 소변에서 회수되었다. 불변 상태인 다코미티닙이 사람 혈장 내 우세한 방사선표지 성분이었으며, 혈장 방사능의 39%를 차지했다(임상시험 A7471020). O-데스메틸 대사체(PF-05199265)는 사람 혈장 방사능의 16%를 차지했으며 최대 농도는 다코미티닙 투여 후 6시간 시점에 관찰되었다. 다코미티닙 다회투여 후 모약물에 대한 PF-05199265의 AUC 비율(~0.08)은 단회 투여 후 관찰된 비율(0.235 ~ 0.523; 임상약리학 요약, 섹션 2.7.2.3)보다 낮았으며 이는 이 대사체의 형성에 필요한 CYP2D6 매개 경로의 포화 때문일 수 있다(모듈 2.6.4, 섹션 2.6.4.5.2.2). 사람 혈장 내의 이 대사체는 또한 랫드 및 개 혈장에서도 나타났다. 기타 대사체는 사람 혈장에서 소량만 검출되었다.

대변에서 다코미티닙 및 PF-05199265는 가장 풍부한 약물 유도 성분이었으며 각 개별 객체가 사람에게 투여한 투여량의 20%를 차지했다. 모약물의 시스테인 결합체(M2)와 일산화(M7) 대사체는 각각 투여량의 9.5%와 5.1%를 차지했다. 대변 추출물에서 관찰된 기타 부수적 대사체로는 M9(옥소-피페리딘 대사체), M10(카복실산), M19(다코미티닙의 삼산화 대사체) 및 M20(다코미티닙의 이산화 대사체)이 있었으며 각 개별 대사체는 투여량의 <2%를 차지했다.

<순환 대사체 노출의 전체 중 비교>

PF-05199265(M18)는 [¹⁴C]다코미티닙 45mg 경구 단회 투여 후 사람에서 규명된 것 중 유일하게 두드러진 순환 대사체였다(임상시험 A7471020; 임상약리학 요약, 섹션 2.7.2.2.2). 다코미티닙 1일 1회(45mg 1일 1회[QD]) 경구 다회투여 후 PF-05199265의 평균 혈장 C_{max} 및 AUC₂₄는 각각 6.58ng/mL 및 141ng·h/mL였다(CSR; 임상시험계획서 A7471042; 임상약리학 요약, 섹션 2.7.2.2.2).

랫드, 토끼 및 개에 3일간 다코미티닙 경구 투여 후 모약물에 대한 PF-05199265의 AUC₂₄는 랫드에서 0.18이었고 개에서 1.9였으며 토끼의 경우, 이 대사체의 혈장 농도가 대다수 샘플의 정량 분석한계 미만이었다(섹션 2.4.3.3.2). 랫드의 Pivotal 독성 시험 중 1개월(20 10 mg/kg) 및 6개월(2 mg/kg) 시험에서 검사한 다코미티닙 최고 투여량을 기준으로 했을 때, PF-05199265에 대한 노출(마지막 날짜에 AUC로 측정하며 각각 1350 및 216ng·h/mL)은 사람에서 관찰된 수치와 비슷하거나 초과하는 것으로 예측되었다. 이와 유사하게 개의 1개월(3mg/kg) 및 9개월(1mg/kg) 시험에서 검사한 다코미티닙 최고 투여량을 기준으로 했을 때, PF-05199265에 대한 노출은 각각 2260 및 608ng·h/mL로 예측되었으며 사람에서 관찰된 수치를 초과했다. → 예측치??

→ 검토의견 : 랫드와 개에서 모약물에 대한 PF-05199265의 AUC 비율은 각각 0.18, 1.9였음. 다코미티닙 다회투여 후 모약물에 대한 PF-05199265의 AUC 비율은 0.08이며, 랫드와 개의 독성 시험에서 PF-05199265에 대해 예측한 최대 노출도가 사람에서 관찰된 노출도 보다 높으므로 사

람 대사체의 추가적인 비임상적 특성 규명은 필요하지 않음(ICH 가이드라인 M3(R2) 참고)

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

다코미티닙 유도 방사능의 배설은 [¹⁴C]다코미티닙의 경구 단회 투여 후에 랫드, 개 및 사람을 대상으로 연구했다(표 요약 2.6.5.13-A, 2.6.5.13-B, 2.6.5.13-C 및 2.6.5.14). 랫드에 [¹⁴C]다코미티닙 5mg/kg을 경구 단회 투여한 후 방사능 회복은 투여 후 168시간 시점에 기본적으로 완료(95% ~ 약 100%)되었으며 대변으로 회수된 투여량은 92% ~ 97%였다(시험 DM2006-00299804-039 개정). 이와 유사하게, 개에 [¹⁴C]다코미티닙 1mg/kg을 경구 단회 투여한 후 방사능 회복은 투여 후 168시간 시점에 거의 완료(88% ~ 92%)되었으며 대변으로 회수된 투여량은 82% ~ 89%였다(시험 DM2006-00299804-038 개정). 건강한 남성 시험대상자에 [14C]다코미티닙 45mg(~100 Ci 함유) 경구 단회 투여 후 평균 방사능 회복은 23일 후에 82%였다. 대변은 투여량 중 79%를 차지하는 주요 배설 경로였으며 소변은 투여량 중 3%를 차지했다(시험 PF-00299804_13Sep10_183530). 다코미티닙의 소변 배설이 미미하기 때문에 신분비 전달체(OAT1, OAT3 및 OCT2)가 다코미티닙의 전체 청소율에 크게 기여할 수 없을 것으로 예상된다. 따라서, 다코미티닙은 이러한 신분비 전달체의 기질이 있는지 평가하지 않았다.

5.4.5. 약동학적 상호작용 (CTD 4.2.2.6)

<사람 간 마이크로솜에서 시토크롬 P450 효소 억제>

다코미티닙은 사람 간 마이크로솜 내 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 또는 CYP3A4/5에 대해 시간 의존적 비활성화(TDI)를 보이지 않았다(시험 PF-00299804/17JUN09/110233 및 표 요약 2.6.5.12-A). 평가한 CYP 효소(CYP2D6 제외)에 대한 최대 억제 농도 절반(IC50)값 >30 μM과 관찰한 평균 항정상태 (총) Cmax 89.34ng/mL(~0.19 μM)을 기반으로 했을 때(CSR; 임상시험계획서 A7471042; 임상약리학 요약, 섹션 2.7.2.2.2), 사람에게 45mg QD 다회투여 후 다코미티닙은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP3A 매개 대사가 일차 청소 기전을 구성하고 있는 약물을 통해 억제 관련 약동학적 DDI를 가질 가능성이 낮다.

다코미티닙은 CYP2D6 억제에 있어 0.063 μM의 IC50 값(Ki를 0.032 μM 또는 ~15ng/mL로 계산)을 나타냈다. 임상시험(CSR; 임상시험계획서 A7471039; 임상약리학 요약, 섹션 2.7.2.2.2)에서 다코미티닙과 텍스토트로메트르판(민감한 CYP2D6 기질)을 병용 투여했을 때, 텍스토트로메트르판의 혈장 Cmax와 AUC 값이 각각 874%와 855%까지 증가했다.

→ 검토의견 : 다코미티닙은 CYP2D6 억제 가능성 있음.

시험관 내 평가 결과, 일부 평가된 CYP를 억제하기 위한 PF-05199265의 IC50가 CYP2C19의 경우를 제외하고 >25 M이었으며 CYP2C19의 경우, IC50 값은 9.2 M(Ki를 4.6 μM로 계산)이었다(시험 XT115097 및 표 요약 2.6.5.12-B). PF-05199265는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A의 대사 의존적(시간 의존적 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 인산[NADPH] 의존적) 억제제가 아니었다. PF-05199265가 임상적으로 관련성 있는 농도에서 이와 같이 평가된 CYP 효소를 억제함으로써 DDI를 야기할 가능성이 낮음을 의미한다. 시험관 내 데이터는 PF-05199265가 사전 배양과 함께 25 M에서 CYP2D6 억제가 중간 정도 증가하는 점을 기반으로 CYP2D6의 대사 의존적 억제제일 가능성을 시사했지만 이러한 결과의 관련성은 다코미티닙과 민감한 CYP2D6 기질의 텍스토트로메트르판 경구 병용 투여 후 임상 DDI 시험의 일환으로 평가했다(CSR; 임상시험계획서 A7471014 및 임상시험계획서 A7471039; 임상약리학 요약, 섹션 2.7.2.2.2).

<사람 간 마이크로솜에서 UGT 효소에 대한 억제 가능성>

다코미티닙의 사람 UGT 효소(UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 및 UGT2B15) 활성 억제 가능성을 시험관 내 HLM에서 소 혈청 알부민(BSA)를 이용하거나 이용하지 않고 연구했다[시험 PF-00299804_27Oct15_085741 및 표 요약 2.6.5.12-C]. 2% BSA가 없는 상태에서 다코미티닙은 UGT1A6 또는 UGT1A9 촉매 활성의 가역적 억제가 거의 없거나 전혀 없는 반면, UGT1A1, UGT1A4, UGT2B7 및 UGT2B15 활성은 각각 IC50 값 2.1, 24, 38 및 38 μ M으로 억제되었다. 2% BSA가 있는 상태에서 다코미티닙은 UGT1A4, UGT1A6 및 UGT1A9 촉매 활성의 가역적 억제가 거의 없거나 전혀 없는 반면, UGT1A1, UGT2B7 및 UGT2B15에 대한 결합되지 않은 IC50 값은 각각 0.99, 31 및 63 μ M이었다. 다코미티닙 및 UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 또는 UGT2B15에 연관될 가능성은 낮지만, 임상적으로 관련성 있는 농도에서 UGT1A1을 억제할 가능성이 있음을 나타낸다.

<사람 간세포 내 시토크롬 P450 효소 유도>

다코미티닙이 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A 효소를 시험관 내에서 유도할 가능성은 저온 보존된 사람 간세포를 이용, 각각의 원형 유도 인자, 즉, 오메프라졸, 페노바르비탈 및 라팜핀과의 비교를 통해 연구했다(시험 PF-00299804_21Aug15_090224 및 표 요약 2.6.5.12-D). 다코미티닙은 최대 3 M의 농도에서 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A 전령 리보핵산(mRNA) 및 효소 활성을 유도하지 않았으며, 이 농도는 >70% 세포 생존력을 제공하는 다코미티닙 최고 농도였다. 사람에게 다코미티닙(45mg QD) 경구 다회투여 후 평균 다코미티닙 혈장 Cmax는 89.34ng/mL(\sim 0.19 μ M)이었으며 해당 Cmax,u는 1.72ng/mL 또는 0.0036 μ M이었다(CSR; 임상시험계획서 A7471042; 임상약리학 요약, 섹션 2.7.2.2.2). 다코미티닙이 Cmax,u의 >50배인 최대 3 μ M에서 유도 효과를 보이지 않았기 때문에, 다코미티닙이 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A를 유도하여 DDI를 야기할 가능성은 임상적으로 관련성 있는 농도에서 낮을 것으로 간주되었다.

<선택된 약물 전달체에 대한 억제 가능성>

• 장 전달체

임상적으로 관련성 있는 프로브 기질 디곡신을 사용하여 Caco-2 세포 단층 내 P-gp를 측정하고(시험 PF-00299804_04Sep10_162953), 원형 기질로 프라조신을 사용하여 MDCKII-BCRP 세포 내 BCRP를 측정하는(시험 XT128394 및 표 요약 2.6.5.15-B) 등 다코미티닙이 장 전달체의 억제제 역할 가능성을 측정하기 위한 평가를 실시했다. 디곡신 유출의 억제 백분율은 다코미티닙 농도 증가에 따라 증가했으며, IC50는 7.74 μ M(또는 이 시험에서 사용한 디곡신의 농도가 해당 문헌에 보고된 \ll Km 값이었기 때문에 Ki 값을 7.74 μ M으로 예측)이었다. BCRP 억제에 해당하는 IC50 및 계산된 Ki 값은 각각 0.5 및 0.25 M이었다. 억제 IC50에 대한 위장관의 다코미티닙 예상 농도(투여량/250mL로 예측) 비율은 >10이었고, 0.1 x 투여량/250mL 값은 두 전달체에서 모두 Ki 값을 초과했으며, 이는 다코미티닙이 위장관에서 P-gp 및 BCRP를 억제할 가능성이 있음을 나타낸다(표 요약 2.6.5.15-C 및 2.6.5.15-D).

• 간 유출 전달체

다코미티닙은 전달체를 과잉 발현하는 곤충의 난소 세포에서 준비된 막소포(membrane vesicles)에서(시험 XT128393 및 표 요약 2.6.5.15-B) 원형 프로브 기질로 타우로콜산염을 사용하여 다코미티닙의 BSEP 억제 가능성을 평가했다. 타우로콜산염 전달의 최대 억제는 평가된 다코미티닙 최고 농도(100 M)에서 98%였으며, IC50는 5.3 μ M(또는 계산된 Ki 2.65 μ M)이었다. 임상적으로 관련성 있는 약물 농도에서 다코미티닙이 DDI를 야기하여 BSEP를 억제할 가능성이 낮음을 의미한다.

• 간 흡수 전달체

[¹⁴C]메트포르민, 프라바스타틴 및 로수바스타틴을 각각 원형 프로브 기질로 사용하여 다코미티닙이 HEK293 세포에 발현된 사람 간 흡수 전달체 OCT1, OATP1B1 및 OATP1B3을 억제할 가능성을 평가했다

(시험 PF-00299804_15May12_155623 및 표 요약 2.6.5.15-B). 다코미티닙은 hOCT1의 농도 의존적 억제력을 입증했고, IC50 값은 0.25 μ M(또는 이 시험에서 사용된 메트포르민의 농도가 해당 문헌에 보고된 \ll Km 값이었기 때문에 Ki를 0.25 μ M으로 예측)이었지만, OATP1B1 및 OATP1B3을 억제하지 않았다(IC50 값 $>30 \mu$ M). 다코미티닙은 hOCT1 억제 가능성이 있다. OATP1B1 및 OATP1B3의 경우, 유사한 평가 결과에 따르면 임상적으로 관련성 있는 약물 농도에서 다코미티닙이 DDI를 야기하여 BSEP를 억제할 가능성이 낮다(표 요약 2.6.5.15-C 및 2.6.5.15-D).

• 신장 전달체

다코미티닙이 없거나 있는 상태에서 선택적 프로브 기질 p-아미노히푸르산(PAH), 에스트론-3-설페이트(E3S) 및 메트포르민을 각각 사용하여 중국 햄스터 난소(CHO) 또는 HEK293 세포에서 발현될 때, 다코미티닙이 OAT1, OAT3 및 OCT2를 억제할 가능성을 평가했다(시험 XT128392 및 표 요약 2.6.5.15-B). 다코미티닙은 각 기질의 OAT1 또는 OAT3 매개 운반을 억제하지 않았지만, OCT2의 농도 의존적 억제를 입증했으며, IC50 값은 4 μ M(또는 이 시험에서 사용한 디곡신의 농도가 해당 문헌에 보고된 \ll Km 값이었기 때문에 Ki 값을 4 M으로 예측)이었다. 이러한 결과는 임상적으로 관련성 있는 약물 농도에서 다코미티닙이 DDI를 야기하여 OAT1, OAT3 및 OCT2를 억제할 가능성이 낮음을 의미한다(각각 표 요약 2.6.5.15-C 및 2.6.5.15-D).

이전에(시험 XT128392) OAT1 활성의 뚜렷한 활성화가 관찰되었기 때문에 다코미티닙이 (HEK293 세포에서 발현된) OAT1을 억제할 가능성을 연구하기 위해 추가적인 시험(시험 PF-00299804_07Jun16_103352 및 표 요약 2.6.5.15-B)을 실시했다. [3H]PAH(2?M)는 원형 기질로 사용했다. 프로베네시드(양성 대조 억제제, 500?M)는 PAH의 흡수를 $>98\%$ 까지 억제했다. 이 시험에서 OAT1 활성의 뚜렷한 시험관 내 활성화가 관찰되지 않았으며, 다코미티닙이 OAT1의 농도 의존적 억제를 나타내지 않았으므로(IC50 값 $>30 \mu$ M), 다코미티닙이 평가된 농도 범위에 걸쳐 OAT1의 억제제가 아니라는 최초 시험의 결과를 재확인했다(표 요약 2.6.5.15-C 및 2.6.5.15-D).

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 다코미티닙은 사람 상피세포성장인자수용체(HER) 티로신 키나제(RTK)의 선택적인 아데노신삼인산(ATP) 경쟁적, 비가역적인 소분자 억제제임.
 - in vitro EGFR, HER2, HER4의 kinase 활성에 대한 IC50 값은 각각 2.8ng/mL(6.0nM), 21.5ng/mL(45.7nM), 34.7ng/mL(73.7nM) 였음.
 - kinetic 분석에서 EGFR WT, L858R, del19 및 L858R/T790M EGFR 변이 경우, 다코미티닙 Kiest 0.4nM, 1nM, 3.8nM, 2.2nM였음,
 - 사람에서 확인되는 다코미티닙 대사체인 PF-05199265 O-desmethyl metabolite은 EGFR 억제에 대하여 유사한 효능을 가지는 활성 대사체임.
 - EGFR 활성 변이(del19) NSCLC 세포주(HCC827 및 HCC4006)와 EGFR 야생형 세포주(NCI-H125)에서 세포 성장 억제에 대하여 활성을 보임.
 - in vivo 종양 이종모델에서 종양 성장 지연에 대한 항암 활성을 보임.
- 안전성 약리시험에서 랫드 최대 500mg/kg 용량에서 신경계, 호흡기계 영향이 없었음. 개 최대 30mg/kg 용량에서 혈압, 심전도 등 심혈관계에 대한 영향이 없었음. hERG 칼륨 채널에 대한 다코미티닙 IC50는 1.58 μ M(743ng/mL)이었으며, 이는 임상 용량 45mg 투여시 다코미티닙의 비결합 Cmax에 대하여 약 432배에 해당함.

- 혈장 단백 결합율은 랫드에서 96.92%, 개에서 96.78%, 사람에서 98.08%였음. [¹⁴C]다코미티닙 경구 단회 투여 후 방사능은 중추신경계에서 검출됨.
- 사람 간 마이크로솜 배양 후 [¹⁴C]다코미티닙의 일차 대사경로는 다코미티닙 N-산화물(M8)과 수산화 대사체(M6) 형성임. 다코미티닙의 [¹⁴C]다코미티닙 경구 투여 후 생체 내 대사에서 랫드, 개 및 사람에서 주요 대사체는 O-데스메틸화 M18(PF-05199265)이었음.
- 생체 외 CYP2D6는 다코미티닙 대사를 담당하는 주요 효소임.
- [¹⁴C]다코미티닙의 경구 단회 투여 후에 랫드, 개 및 사람을 대상으로 연구랫드에서 97%, 개에서 89%, 사람에서 79% 대변으로 배설됨.
- in vitro에서 다코미티닙과 PF-05199265 O-desmethyl 대사체는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5를 억제하지 않음. 다코미티닙은 CYP2C6을 억제함. 다코미티닙은 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4를 유도하지 않음.
다코미티닙은 UGT1A1을 억제할 가능성이 있음. UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15 억제하지 않음.
다코미티닙은 P-gp, BCRP의 기질이며, P-gp, BCRP, OCT1을 억제함. 다코미티닙은 OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 억제하지 않음.
* OCT1, OATP1B1, OATP1B3 간흡수 수송체
OAT1, OAT3, OCT2 신장 수송체

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 자료제출 증명서 제출 → EMA 허가되지 않았음(under review) (보완)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료

Table 1. Summary of Clinical and Clinical Pharmacology Studies of Dacomitinib Conducted by Pfizer or a Collaborating Partner Included in This Summary of Clinical Safety

Protocol No. Sponsor Study Status	Patient Population	No. of Patients Randomized or Enrolled/ No. of Patients Treated	Design Primary Endpoint Objective	Planned Dosage(s)
Single-Agent Phase 3 Studies of Dacomitinib QD in Patients With NSCLC				
A7471050 SFJ Completed	First-Line NSCLC with EGFR-activating mutations	Total: 452/451 Dacomitinib: 227/227 Gefitinib: 225/224	Phase 3, randomized, OL study Primary endpoint: PFS per IRC Review Pivotal study for first-line NSCLC with EGFR-activating mutations	Dacomitinib 45 mg QD/ Gefitinib 250 mg QD
A7471009 ⁹ Pfizer Completed	Advanced NSCLC; at least 1 prior chemotherapy	Total: 878/872 ⁹ Dacomitinib: 439/436 Erlotinib: 439/436 EGFR-activating mutation: Dacomitinib: 39/38 Erlotinib: 39/39	Phase 3 double-blind, controlled, randomized study Primary endpoint: PFS per IRC Review Supportive study	Dacomitinib 45 mg QD/ Erlotinib 150 mg QD
A7471011 (BR.26) NCIC-CTG Completed	Advanced NSCLC; 1-2 prior chemotherapy and prior EGFR TKI	Total: 720/716 Dacomitinib: 480/477 Placebo: 240/239 EGFR-activating mutation: Dacomitinib: 83/83 Placebo: 52/52	Phase 3 double-blind, placebo-controlled, randomized study Primary endpoint: OS Supportive study	Dacomitinib 45 mg QD/ Placebo QD
Single-Agent Phase 2 Studies of Dacomitinib QD in Patients With NSCLC				
A7471017 Pfizer Completed	Cohort A: advanced NSCLC adenocarcinoma; non-/light smoker or known EGFR mutation, no prior treatment Cohort B: advanced NSCLC, any histology with either HER2 gene amplification or HER2 mutation; prior treatment allowed	Total: 119/119 Cohort A: 89/89 Cohort B: 30/30 Cohort A EGFR-activating mutation: 48/48 Cohort B: 30/30 HER2 gene amplification: 4 HER2 mutation: 26	Cohort A: Phase 2 OL, single-arm study Primary endpoint: PFS at 4 months Proof of concept: first-line NSCLC with activating mutations Cohort B: Phase 2 OL, single-arm study Proof of concept: refractory NSCLC with HER2 amplifications or HER2 mutations	Cohort A: dacomitinib 45 mg QD (30 of 59 patients with EGFR-activating mutation) or 30 mg QD (18 of 30 patients with EGFR-activating mutation) Cohort B: dacomitinib 45 mg QD (N=25) or 30 mg QD (N=5)

Table 1. Summary of Clinical and Clinical Pharmacology Studies of Dacomitinib Conducted by Pfizer or a Collaborating Partner Included in This Summary of Clinical Safety

Protocol No. Sponsor Study Status	Patient Population	No. of Patients Randomized or Enrolled/ No. of Patients Treated	Design Primary Endpoint Objective	Planned Dosage(s)
A7471028 Pfizer Completed	Advanced NSCLC; 1-2 prior chemotherapy	Total: 188/187 ^c Dacomitinib: 94/93 Erlotinib: 94/94 EGFR-activating mutation: Dacomitinib: 16/16 Erlotinib: 9/9	Phase 2 OL, randomized study Primary endpoint: PFS Proof of concept: second/third-line NSCLC	Dacomitinib 45 mg QD/ Erlotinib 150 mg QD
A7471002 Pfizer Completed	Advanced NSCLC; 1-2 prior chemotherapy and prior EGFR TKI	Total: 66/66 Adenocarcinoma: 50/50 Non-adenocarcinoma: 16/16	Phase 2 OL, 2-arm study Primary endpoint: ORR Early proof of concept: refractory NSCLC	Dacomitinib 45 mg QD
A7471003 Pfizer Completed	Patients in Korea with KRAS wild-type advanced NSCLC, adenocarcinoma; prior chemotherapy and prior EGFR TKI	Total: 55/55 (49 patients on 45 mg QD; 6 patients on 30 mg QD) Phase 1: 12/12 Phase 2: 43/43	Phase 1/2 OL, single-arm, single-stage study Primary endpoint: PFS at 4 months Dose escalation, safety/tolerability in Korean patients Early proof of concept: refractory NSCLC (Asian)	Phase 1: dacomitinib 30-45 mg QD Phase 2: dacomitinib 45 mg QD
A7471042 Pfizer Completed	Advanced previously treated NSCLC (Cohorts I and II) Advanced untreated NSCLC with EGFR-activating mutations (Cohort III)	Total: 236/231 Cohort I: 139/139 Cohort II: 72/67 Cohort III: 25/25	Phase 2 evaluation of prophylactic intervention on dermatologic and gastrointestinal AEs and PRO assessments Cohort I: dacomitinib + doxycycline (or doxycycline placebo) Cohort II: dacomitinib + probiotic + topical acloemetasone Cohort III: intermittent dacomitinib dosing in Cycle 1	Dacomitinib 45 mg QD (Cohorts I, II) Dacomitinib 45-mg QD interrupted dosing in Cycle 1 only (no drug from Cycle 1 Days 11 through Cycle 1 Day 14, resuming 45 mg QD from Cycle 1 Day 15 onwards) (Cohort III)
A7471055 Pfizer Ongoing	Advanced NSCLC; at least one prior chemotherapy	Total: 5/5 (all 5 patients from the dacomitinib arm of Study A7471009)	Extension study, Rollover of patients from Study A7471009 sites in Japan ^a	Dacomitinib 45 mg QD

Table 1. Summary of Clinical and Clinical Pharmacology Studies of Dacomitinib Conducted by Pfizer or a Collaborating Partner Included in This Summary of Clinical Safety

Protocol No. Sponsor Study Status	Patient Population	No. of Patients Randomized or Enrolled/ No. of Patients Treated	Design Primary Endpoint Objective	Planned Dosage(s)
Single-Agent Phase 1 Studies of Dacomitinib QD in Patients With Solid Malignant Tumors Including NSCLC				
A7471001 Pfizer Completed	Advanced solid malignant tumors (NSCLC cohort)	Total: 121/121 45 mg QD: 52/52 NSCLC cohort: 45 mg QD: 34/34	Phase 1 OL, dose escalation, safety, and tolerability study	Dacomitinib 0.5-60 mg QD (dose escalation) or 60 mg QD on a 2-week on followed by 1 week off schedule, or 45 mg loading dose BID × 3 days followed by 45 mg QD dosing
A7471005 Pfizer Completed	Solid malignant tumors in Japanese patients	Total: 13/13 (7 pts at 45 mg QD of whom 4 pts had NSCLC)	Phase 1 OL, dose escalation, safety, and tolerability study in Japanese patients.	Dacomitinib 15-45 mg QD (dose escalation)
Other Studies of Dacomitinib in Patients With Solid Malignant Tumors Including NSCLC				
Single-Agent Phase 2 Studies				
A7471047 Pfizer Completed	Advanced NSCLC Cohort A: patients with T790M Cohort B: no molecular signal needed except non-T790M	Total: 41/38 Cohort A: 16/16 Cohort B: 25/22	Phase 2 OL study Primary endpoint: ORR in Cohort A; key secondary endpoint: QTc	Pulse dacomitinib dosing (45-60 mg q12h for 3 days with interruption until start of subsequent cycle); doses escalated for 10 patients beyond 60 mg q12h
A7471027 Pfizer Completed	Patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck	Total: 69/69	Phase 2 OL, single-arm study to assess the efficacy per ORR	Dacomitinib 45 mg QD
Single-Agent Phase 1 Studies				
A7471031 Pfizer Completed	NSCLC for which lung resection is indicated	Total: 22/19	Phase 1 OL exploratory biomarker investigation in patients with NSCLC undergoing lung resection	Dacomitinib 45 mg BID for 3 days, followed by 45 mg QD for 5 days (= 3 days) until surgery
Combination Therapy Phase 1 Studies				
A7471004 Pfizer Completed	Advanced solid malignant tumors	Total: 74/71	Phase 1 OL, dose escalation study of dacomitinib and figitumumab Safety and tolerability	Dacomitinib 10 mg, 15 mg, 20 mg, or 30 mg QD + figitumumab 10 mg or 20 mg/kg IV every 3 weeks

Table 1. Summary of Clinical and Clinical Pharmacology Studies of Dacomitinib Conducted by Pfizer or a Collaborating Partner Included in This Summary of Clinical Safety

Protocol No. Sponsor Study Status	Patient Population	No. of Patients Randomized or Enrolled/ No. of Patients Treated	Design Primary Endpoint Objective	Planned Dosage(s)
A8081006 Pfizer Completed	Advanced NSCLC	Total: 70/70	Phase 1 OL, dose escalation study of crizotinib and dacomitinib Safety and tolerability	Dose escalation phase: crizotinib BID + dacomitinib QD: Crizotinib 200 mg + dacomitinib 30 mg Crizotinib 200 mg + dacomitinib 45 mg Crizotinib 250 mg + dacomitinib 30 mg Crizotinib 250 mg + dacomitinib 45 mg Expansion phase: crizotinib 200 mg + dacomitinib 30 mg
B2151002 Pfizer Ongoing	Advanced solid tumors	Total: 85/84 Gedatolisib plus: docetaxel: 21/21 (Arm A) cisplatin: 31/31 (Arm B) dacomitinib: 33/32 (Arm C)	Phase 1 OL, dose escalation study of gedatolisib + docetaxel or cisplatin or dacomitinib Safety and tolerability	Gedatolisib (Arms A, B, C): 75 mg (Arms A and B only), 90 mg, 110 mg, and 130 mg/week; Arm C: dacomitinib 30 mg and 45 mg QD Arm A: docetaxel 75 mg/m ² IV q3 weeks Arm B: cisplatin 75 mg/m ² IV q3 weeks
Clinical Pharmacology Studies				
A7471014 Pfizer Completed	Advanced refractory solid malignant tumors (DDI study)	Total: 16/15 (11 received dacomitinib) Patients with NSCLC: 5/5 (3 received dacomitinib and 2 received dextromethorphan) Patients with other solid malignant tumors: 11/10 (8 received dacomitinib and 2 received dextromethorphan)	Phase 1 OL, nonrandomized, single-fixed sequence study To evaluate the effect of multiple-dose administration of 45 mg QD dacomitinib on the single-dose PK of 30 mg dextromethorphan	Dextromethorphan 30-mg single oral dose on Day -3 prior to start of dacomitinib dosing Dacomitinib 45 mg QD + dextromethorphan-hydrobromide 30-mg single oral dose on Cycle 2 Day 7
A7471015 Pfizer Completed	Healthy subjects	Total: 24/24	Phase 1 OL study Effect of food and antacid on BA (relative BA study)	Dacomitinib 45-mg single dose given: fasted + rabeprazole 40 mg, or fasted or fed

Table 1. Summary of Clinical and Clinical Pharmacology Studies of Daconitinib Conducted by Pfizer or a Collaborating Partner Included in This Summary of Clinical Safety

Protocol No. Sponsor Study Status	Patient Population	No. of Patients Randomized or Enrolled/ No. of Patients Treated	Design Primary Endpoint Objective	Planned Dosage(s)
A7471018 Pfizer Completed	Healthy subjects (Group 1); hepatic impaired subjects (Groups 2 and 3)	Total: 25/25 Group 1 (normal hepatic function): 8/8 Group 2 (mild hepatic impairment, Child-Pugh Class A): 8/8 Group 3 (moderate hepatic impairment, Child-Pugh Class B): 9/9	Phase 1 OL, nonrandomized, single-dose, parallel-group study	Daconitinib 30-mg single dose
A7471020 Pfizer Completed	Healthy subjects	Total: 6/6	A Phase 1 OL, mass balance study of [¹⁴ C] daconitinib	[¹⁴ C] Daconitinib 45-mg (100 µCi) single dose
A7471021 Pfizer Completed	Healthy subjects (DDI study)	Total: 14/14	Phase 1 single-dose, OL study To investigate the potential DDI between daconitinib and paroxetine (potent CYP2D6 inhibitor)	Daconitinib 45-mg single dose or daconitinib 45-mg single dose + paroxetine 30 mg
A7471022 Pfizer Completed	Healthy subjects	Total: 32/32	Phase 1 OL relative BA study of daconitinib (film-coated versus nonfilm-coated tablets)	Daconitinib single dose: 3 × 15-mg tablets; 1 × 45-mg tablets
A7471039 Pfizer Completed	Healthy subjects (DDI study)	Total: 14/14	Phase 1 OL single-dose study The effect of daconitinib on the PK of dextromethorphan (a selective CYP2D6 probe)	A single 30-mg dose of dextromethorphan or a 45-mg dose of daconitinib followed 4 hours later by 30 mg dextromethorphan
A7471046 Pfizer Completed	Healthy subjects	Total: 14/14	Phase 1 OL absolute BA study of daconitinib (PO versus IV)	Daconitinib: 45-mg single oral dose; 20-mg IV infusion
A7471051 Pfizer Completed	Healthy subjects	Total: 14/14	Phase 1 OL study To characterize daconitinib PK in Chinese healthy subjects	Daconitinib 45-mg single oral dose

(CTD 2.7 중 발체)

6.3. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
§ 생물약제				
[A7471046] 건강한 자원자에서 다코미티닙(PF-00299804)의 경구 투여와 정맥주사 투여를 비교하여 절대 생체 이용률을 추정하기 위한 1상, 단회 투여, 고정 시퀀스 시험				
1상	건강한 성인 14명	2개 기간, 2개 치료, 고정 시퀀스 •45 mg oral single dose; 20 mg IV single dose	<평가항목> - 약동학 - 안전성 <결과>	<ul style="list-style-type: none"> 다코미티닙: 다코미티닙 단회 투여량 투여 후 대체로 C_{max} 값은 20mg IV 주입 치료의 경우 주입(1시간) 종료 시 및 45mg 경구 치료의 경우 8시간째에 나타났다. 평균 종말 반감기(terminal half-life, t_{1/2}) 값은 20mg IV 투여의 경우 66.2시간이었고 45mg 경구 투여의 경우 62.2시간이었다. 기하 평균 청소율(clearance, CL) 및 항정상태 분포용적(steady-state volume of distribution, V_{ss}) 값은 20mg IV 투여의 경우 각각 23.61L/hr 및 1889L였다. 기하평균 겉보기 청소율(CL/F)과 겉보기 분포용적(V_z/F) 값은 45mg 경구 투여의 경우 각각 30.27L/hr 및 2688L였다. 다코미티닙 노출의 시험 대상자 간 변동성(기하평균 변동 계수[percent coefficients of variation, %CV] 기반)은 두 치료 모두 중간 수준이었다. IV 투여 및 경구 투여는 각각 AUC_{inf}의 %CV가 24% 및 35%였고 C_{max}에 대해서는 50% 및 38%였다. 45mg 경구 투여 대 20mg IV 투여의 AUC_{inf}(dn) 및 투여량 보정 AUC_{last}(AUC_{last}[dn]) 관련 보정된 기하평균 비(90% CI)는 각각

80.01%(74.90%, 85.47%) 및 82.54%(78.30%, 87.02%)였다.

- PF-05199265: 다코미티닙은 PF-05199265로 대사된다. 다코미티닙 단회 투여 후 PF-05199265의 C_{max} 값은 대체로 두 치료 모두에서 4시간째에 나타났다. AUC_{inf}, AUC_{last} 및 C_{max} 값은 다코미티닙 20mg IV 투여에서 각각 0.246, 0.1869 및 0.03137이었고, 다코미티닙 45mg 경구 투여에서 각각 0.2347, 0.1888 및 0.2117이었다. 다코미티닙 노출의 시험대상자 간 변동성(기하평균 %CV 기반)은 두 치료 모두 중간 내지 높은 수준이었다. IV 투여 및 경구 투여는 각각 AUC_{inf}의 %CV가 44% 및 55%였고 C_{max}에 대해서는 95% 및 51%였다.
- 다코미티닙 청소율이 경구 투여나 IV 투여에서 유사하다고 가정할 때, 다코미티닙의 IV 투여 대비 경구 투여 후 절대 BA는 AUC_{inf}(dn) 값을 기준으로 80.01%(74.90%, 85.47%)로 추정되었다.
- 다코미티닙 PK

Table 17. Plasma Dacomitinib Pharmacokinetic Parameter Values Following Administration of a Single Oral or Intravenous Infusion of Dacomitinib in Study A7471046

Parameter, Units	Parameter Summary Statistics ^a by Treatment	
	Dacomitinib 20 mg IV	Dacomitinib 45 mg Oral
N, n	13, 11	14, 13
AUC _{inf} , ng·h/mL	847 (24)	1487 (35)
nAUC _{inf} (dn), ng·h/mL/mg	42.4 (25)	33.0 (35)
AUC _{last} , ng·h/mL	683 (31)	1310 (36)
nAUC _{last} (dn), ng·h/mL/mg	34.2 (31)	29.1 (36)
CL/F, L/h	NC	30.3 (35)
C _{max} , ng/mL	52.0 (50)	19.8 (38)
T _{max} , h	1.0 (0.5-1.0)	8.0 (6.0-24.0)
V _z /F, L	NC	2688 (36)
CL _p , L/h	23.6 (25)	NC
V _{ss} , L	1889 (18)	NC
t _{1/2} , h	66.2 ± 15.7	62.2 ± 9.0

Source: Module 5.3.1.1 A7471046 CSR Table 13

Parameters are defined in the Summary of Clinical Pharmacology Studies (Module 2.7.2.1.3.2).

Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{inf}(dn)=dose-normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; AUC_{last}(dn)=dose-normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; CL/F=oral plasma clearance; CL_p= plasma clearance; C_{max}=maximum observed concentration obtained by inspection of the data; %CV=percent coefficient of variation; IV=intravenous; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects with reportable AUC_{inf}; nAUC_{inf}(dn), t_{1/2}, V_z/F, V_{ss}, CL_p and CL/F; NC=not calculated; T_{max}=time to occurrence of C_{max}; t_{1/2}=apparent terminal half-life; V_{ss}=volume of distribution at steady state; V_z/F=apparent volume of distribution during elimination phase.

a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max} and arithmetic mean (±standard deviation) for t_{1/2}.

Table 18. Statistical Summary of Treatment Comparisons of Plasma Dacomitinib Dose-normalized Pharmacokinetic Parameters Following Administration of a Single Oral Dose and Intravenous Infusion of Dacomitinib in Study A7471046

Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means ^a	90% CI for Ratio
	Dacomitinib 45 mg Oral (Test)	Dacomitinib 20 mg IV (Reference)		
AUC _{inf} (ng·h/mL/mg)	33.1	41.3	80.0	(74.9, 85.5)
AUC _{last} (ng·h/mL/mg)	29.1	35.3	82.5	(78.3, 87.0)

Source: Module 5.3.1.1 A7471046 CSR Table 14

Abbreviations: CI=confidence interval; IV=intravenous; nAUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}= area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration.

a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

(CTD 2.7.1 중 발체)

			<p>• PF-05199265 PK</p> <p>Table 19. Plasma PF-05199265 Pharmacokinetic Parameter Values Following Administration of a Single Oral Dose and Intravenous Infusion of Dacomitinib in Study A7471046</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter, Units</th> <th colspan="2">Parameter Summary Statistics^a by Treatment</th> </tr> <tr> <th>Dacomitinib 20 mg IV</th> <th>Dacomitinib 45 mg Oral</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N, n</td> <td>13, 9</td> <td>14, 11</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf}, ng·h/mL</td> <td>196 (44)</td> <td>332 (55)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf(dn)}, ng·h/mL/mg</td> <td>9.8 (44)</td> <td>7.4 (55)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{last}, ng·h/mL</td> <td>124 (76)</td> <td>240 (70)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{last(dn)}, ng·h/mL/mg</td> <td>6.2 (76)</td> <td>5.3 (70)</td> </tr> <tr> <td>C_{max}, ng/mL</td> <td>1.6 (95)</td> <td>4.1 (51)</td> </tr> <tr> <td>T_{max}, h</td> <td>4.0 (4.0-8.0)</td> <td>4.0 (4.0-24.0)</td> </tr> <tr> <td>MRAUC_{inf}^b</td> <td>0.25 (68)</td> <td>0.23 (75)</td> </tr> <tr> <td>MRAUC_{last}</td> <td>0.19 (92)</td> <td>0.19 (77)</td> </tr> <tr> <td>MRC_{max}</td> <td>0.031 (97)</td> <td>0.21 (52)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: Module 5.3.1.1 A7471046 CSR Table 15</p> <p>Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{inf(dn)}=dose-normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}= area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; AUC_{last(dn)}=dose-normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; C_{max}=maximum observed concentration obtained by inspection of the data; %CV=percent coefficient of variation; IV=intravenous; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects with reportable AUC_{inf}, nAUC_{inf}, and MRAUC_{inf}; MRAUC_{inf}=metabolite ratio for AUC_{inf}; MRAUC_{last}=metabolite ratio for AUC_{last}; MRC_{max}=metabolite ratio for C_{max}; t_z=apparent terminal half-life; T_{max}=time to occurrence of C_{max}.</p> <p>Parameters are defined in the Summary of Clinical Pharmacology Studies (Module 2.7.2.1.3.2).</p> <p>a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}.</p> <p>b. Number of subjects with reportable MRAUC_{inf} following the single oral dose of dacomitinib 45 mg was 10 subjects.</p>	Parameter, Units	Parameter Summary Statistics ^a by Treatment		Dacomitinib 20 mg IV	Dacomitinib 45 mg Oral	N, n	13, 9	14, 11	AUC _{inf} , ng·h/mL	196 (44)	332 (55)	AUC _{inf(dn)} , ng·h/mL/mg	9.8 (44)	7.4 (55)	AUC _{last} , ng·h/mL	124 (76)	240 (70)	AUC _{last(dn)} , ng·h/mL/mg	6.2 (76)	5.3 (70)	C _{max} , ng/mL	1.6 (95)	4.1 (51)	T _{max} , h	4.0 (4.0-8.0)	4.0 (4.0-24.0)	MRAUC _{inf} ^b	0.25 (68)	0.23 (75)	MRAUC _{last}	0.19 (92)	0.19 (77)	MRC _{max}	0.031 (97)	0.21 (52)
Parameter, Units	Parameter Summary Statistics ^a by Treatment																																					
	Dacomitinib 20 mg IV	Dacomitinib 45 mg Oral																																				
N, n	13, 9	14, 11																																				
AUC _{inf} , ng·h/mL	196 (44)	332 (55)																																				
AUC _{inf(dn)} , ng·h/mL/mg	9.8 (44)	7.4 (55)																																				
AUC _{last} , ng·h/mL	124 (76)	240 (70)																																				
AUC _{last(dn)} , ng·h/mL/mg	6.2 (76)	5.3 (70)																																				
C _{max} , ng/mL	1.6 (95)	4.1 (51)																																				
T _{max} , h	4.0 (4.0-8.0)	4.0 (4.0-24.0)																																				
MRAUC _{inf} ^b	0.25 (68)	0.23 (75)																																				
MRAUC _{last}	0.19 (92)	0.19 (77)																																				
MRC _{max}	0.031 (97)	0.21 (52)																																				

(CTD 2.7.1 중 발체)

[A7471022] 건강한 지원자를 대상으로 15mg 임상 제형 3정과 비교하여 45mg 1정으로 투여되는 제안되는 상용 제형의 상대적인 생체이용률을 확인하기 위한 PF-00299804에 관한 1상 공개라벨 시험

1상	건강한 성인 32명	<p>공개 무작위배정 2회 기간 교차</p> <p>•45 mg oral single dose</p>	<p><평가항목></p> <ul style="list-style-type: none"> - 약동학 - 안전성 <p><결과></p> <ul style="list-style-type: none"> • 15mg 임상 정제 3정과 비교했을 때 제안되는 45mg 상용 정제의 상대적 생체이용률(AUCinf의 시험/대조 비)은 93.73%(90% CI: 86.17%, 101.96%)였다. <p>AUCinf 및 Cmax에 대한 CV%는 제안되는 45mg 상용 정제(시험)의 경우 각각 32% 및 39%였고 15mg 임상 정제 3정(대조)의 경우 각각 32% 및 36%였다.</p> <p>15mg 다코미티닙 임상 정제 3정과 45mg 다코미티닙 상용 정제는 대개 내약성이 우수했다. 전체적으로 치료 간 시험대상자들의 AE 프로파일은 유사했다. 45mg 다코미티닙 상용 정제를 투여 받은 후 두통을 경험한 시험 대상자가 두 배 더 많았다. SAE, 사망, AE로 인한 영구 중단 또는 AE로 인한 투여량 감소 또는 일시적 중단은 없었다. 이 시험의 실험실 프로파일은 허용 가능했으며 임상적으로 관리가 가능했다. 활력 징후 및 ECG 값의 베이스라인 대비 변화는 최소 수준이었으며 임상적 유의성이 없었다.</p> <p>• 다코미티닙 PK</p>
----	------------	---	--

Table 12. Plasma Dacomitinib Pharmacokinetic Parameter Values Following a 45 mg Single Oral Dose in Study A7471022

Parameter (Units)	Parameter Summary Statistics ^a by Treatment	
	3 x 15 mg Non Film-coated Tablet	45 mg White Film-coated Tablet
N, n	32, 32	32, 32
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1395 (32)	1308 (32)
CL/F (L/h)	32.2 (31)	34.4 (32)
C _{max} (ng/mL)	21.7 (36)	19.7 (39)
T _{max} (h)	8.0 (6.0-12.0)	8.0 (6.0-12.0)
T _{last} (h)	213 (14)	216 (17)
V _z /F (L)	2669 (28)	2837 (37)
t _{1/2} (h)	58.5 ±12.5	58.5 ±13.4

Source: Module 5.3.1.2 A7471022 CSR Table 14

Parameters are defined in the Summary of Clinical Pharmacology Studies (Module 2.7.2.1.3.2).

Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CL/F=oral plasma clearance; C_{max}=maximum observed concentration obtained by inspection of the data; %CV=percent coefficient of variation; N=Number of subjects receiving the treatment; n=number of subjects where t_{1/2} and AUC_{inf} were determined; T_{last}=time to last quantifiable plasma concentration; T_{max}=time to occurrence of C_{max}; t_{1/2}=apparent terminal half-life; V_z/F=apparent volume of distribution during elimination phase.

a. Geometric mean (arithmetic %CV) for all except: median (range) for T_{max} and arithmetic mean (±standard deviation) for t_{1/2}.

Table 13. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Dacomitinib in Study A7471022

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means ^a	90% CI for Ratio
	Test	Reference		
45 mg white film-coated tablet (Test) versus 3 x 15 mg nonfilm-coated tablets (Reference)				
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1308	1395	93.7	(86.2, 102.0)
C _{max} (ng/mL)	19.7	21.7	90.7	(79.7, 103.1)

Source: Module 5.3.1.2 A7471022 CSR Table 15

Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration obtained by inspection of the data.

a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

(CTD 2.7.1 중 발체)

- PF-05199265 PK

Table 14. Plasma PF-05199265 Pharmacokinetic Parameter Values Following a 45 mg Single Oral Dose of Dacomitinib in Study A7471022

Parameter (Units)	Parameter Summary Statistics ^a by Treatment	
	3 x 15 mg Non Film-coated Tablets	45 mg White Film-coated Tablet
N, n	32, 32	32, 32
AUC _{inf} (ng·h/mL)	276 (68)	268 (75)
C _{max} (ng/mL)	4.8 (68)	4.5 (89)
T _{max} (h)	6.0 (4.0-24.0)	6.0 (4.0-8.0)
T _{last} (h)	259 (6)	256 (7)
t _{1/2} (h)	67.9 (16)	67.4 (14)

Source: Module 5.3.1.2 A7471022 CSR Table 16

Parameters are defined in the Summary of Clinical Pharmacology Studies (Module 2.7.2.1.3.2).

Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max}=maximum observed concentration obtained by inspection of the data; %CV=percent coefficient of variation; N=Number of subjects receiving the treatment; n=number of subjects where t_{1/2} and AUC_{inf} were determined; T_{max}=time to occurrence of C_{max}; t_{1/2}=apparent terminal half-life.

a. Geometric mean (arithmetic %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean (arithmetic %CV) for t_{1/2}.

Table 15. Statistical Summary of Treatment Comparisons for PF-05199265 in Study A7471022

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means ^a	90% CI for Ratio Parameter (Units)
	Test	Reference		
45 mg white film-coated tablets (Test) versus 3 x 15 mg nonfilm-coated tablets (Reference)				
AUC _{inf} (ng·h/mL)	267.6	275.9	97.0	(90.7, 103.7)
C _{max} (ng/mL)	4.5	4.8	93.2	(85.6, 101.4)

Source: Module 5.3.1.2 A7471022 CSR Table 17

Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration obtained by inspection of the data.

a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

(CTD 2.7.1 중 발체)

[A7471015] 건강한 자원자들을 대상으로 음식물과 제산제 치료가 45mg 다코미티닙 정제의 생체이용률에 미치는 영향을 공복 상태에서 투여되는 다코미티닙과 비교하여 추정된 다코미티닙(PF-00299804)에 관한 1상 공개라

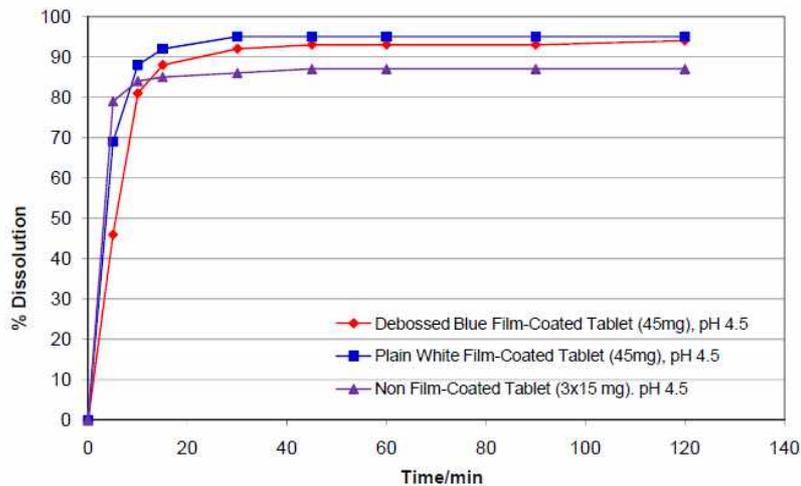
벨 시험

→ '6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)'항 기술함.

<제형 비교 검토>

- 임상시험에서 비필름코팅 정제(임상제형), 백색 필름코팅 정제(사용 가능 제형), 파란색 음각 필름코팅 정제(상용 정제)가 사용되었다.
- 비필름코팅 정제, 백색 필름코팅 정제, 파란색 음각 필름코팅 정제는 용출 프로파일이 동등하였다.
- 비필름코팅 제형과 백색 필름코팅 제형 간의 유사성은 상대 생체이용률(bioavailability, BA) 시험에서 동등함을 입증하였다.

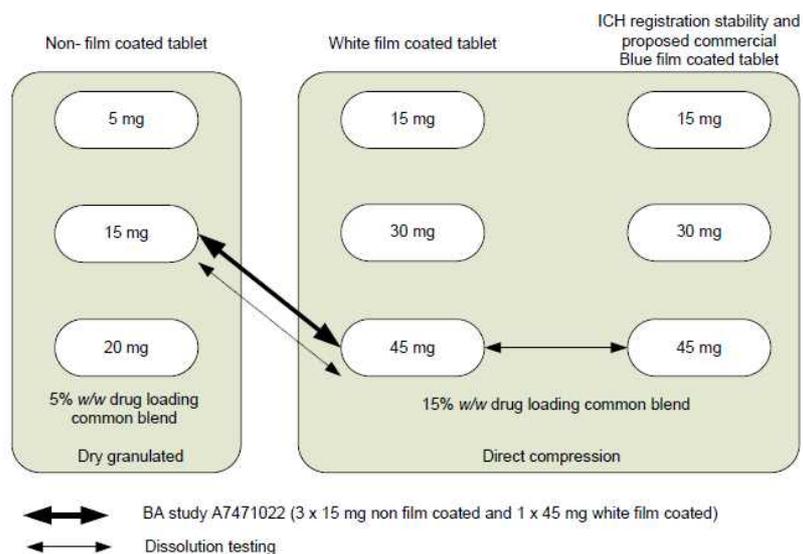
Figure 1. Dissolution of Dacomitinib Formulations in pH 4.5



Source: Module 3.2.P.2.2 Pharmaceutical Development

Note: Method conditions were as follows: paddles at 75 rpm

Figure 2. Summary of BE Strategy for Dacomitinib Immediate Release Film-Coated Tablets 15 mg, 30 mg and 45 mg



Source: Module 3.2.P.2.2 Pharmaceutical Development

(CTD 2.7.1 중 발취)

→ 검토의견 : 비필름코팅 제형(임상제형)과 백색 필름코팅 제형(사용 가능 제형) 간 생체이용률(BA)의

동등성을 입증하였으며, 백색 필름코팅 정제와 파란색 필름코팅 정제(상용 정제)는 정량적 조성이 동일하며, 용출 프로파일이 동등하였음. pivotal 임상시험 A7471050에서는 상용 정제를 사용함.

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과																																							
§ 임상약리																																											
[A7471020] 건강한 남성 지원자에서 [¹⁴C]다코미티닙의 흡수, 대사 및 배설을 조사하기 위한 1상 공개라벨 단회 방사성표지 투여 시험																																											
1상	건강한 성인 6명	[¹⁴ C]-다코미티닙 100 µCi 45mg 단회 경구투여	<p><평가항목></p> <ul style="list-style-type: none"> - 약동학 - 방사능 배설 <p><결과></p> <ul style="list-style-type: none"> • [¹⁴C] 다코미티닙의 단회 경구 투여 후, 투여된 방사능 중 회수된 총 비율의 중앙값은 82%였다. 투여된 방사성표지 물질은 주로 대변(79%)을 통해 소실되었고 소변(3%)을 통한 소실은 이보다 훨씬 적었다. 혈장 내 총 방사능의 총 노출 예상치(AUC_{last} 및 AUC_{inf})는 혈장 다코미티닙의 총 노출 예상치보다 각각 4.6배 및 6배 더 높았으며 순환 대사체가 존재함을 시사하였다. 혈장에서 확인된 주요 약물 관련 성분은 다코미티닙과 PF 05199265였다. 배설물에서 발견된 약물 관련 구성 성분 중 가장 큰 비중을 차지하는 것은 다코미티닙, PF 05199265, 시스테인 접합체(M2) 및 단일 산소 화합 대사체(M7)였다. <p>Table 8. Plasma Pharmacokinetic Parameter Values following a Single Dose of Radiolabeled [¹⁴C] Dacomitinib in Study A7471020</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter (units)</th> <th colspan="3">Parameter Summary Statistics^a</th> </tr> <tr> <th>Plasma Total Radioactivity</th> <th>Plasma Dacomitinib</th> <th>Plasma PF-05199265</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N, n</td> <td>6, 6</td> <td>6, 6</td> <td>6, 6</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)^b</td> <td>36.1 (38)</td> <td>17.0 (50)</td> <td>5.7 (58)</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (h)</td> <td>12.0 (8.0-12.0)</td> <td>12.0 (8.0-12.0)</td> <td>6.0 (4.0-8.0)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf} (ng·h/mL)^b</td> <td>6937 (15)</td> <td>1171 (31)</td> <td>403.8 (46)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{last} (ng·h/mL)^b</td> <td>4988 (21)</td> <td>1077 (32)</td> <td>388.4 (47)</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (h)</td> <td>182.3 (19)</td> <td>54.6 (27)</td> <td>72.8 (19)</td> </tr> <tr> <td>CL/F (L/h)^f</td> <td>6.5^d (15)</td> <td>38.4^e (31)</td> <td>NC</td> </tr> <tr> <td>V_d/F (L)</td> <td>1684 (23)</td> <td>2937 (25)</td> <td>NC</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: Module 5.3.2.2 Study A7471020 CSR Table 9, Table 13.5.2.1 Parameters are defined in Table 3. Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to the summary statistics; NC=not calculated. a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max} and arithmetic mean (%CV) for t_{1/2}. b. Units for radioactivity parameters are ng·eq/mL (C_{max}) or ng·eq·h/mL (AUC). c. Values reported in CSR as mL/min. d. Converted from mL/min to L/h by the conversion 6.5=108.1*60/1000. e. Converted from mL/min to L/h by the conversion 38.4=639.2*60/1000.</p> <p>(CTD2.7.2 중 발체)</p>	Parameter (units)	Parameter Summary Statistics ^a			Plasma Total Radioactivity	Plasma Dacomitinib	Plasma PF-05199265	N, n	6, 6	6, 6	6, 6	C _{max} (ng/mL) ^b	36.1 (38)	17.0 (50)	5.7 (58)	T _{max} (h)	12.0 (8.0-12.0)	12.0 (8.0-12.0)	6.0 (4.0-8.0)	AUC _{inf} (ng·h/mL) ^b	6937 (15)	1171 (31)	403.8 (46)	AUC _{last} (ng·h/mL) ^b	4988 (21)	1077 (32)	388.4 (47)	t _{1/2} (h)	182.3 (19)	54.6 (27)	72.8 (19)	CL/F (L/h) ^f	6.5 ^d (15)	38.4 ^e (31)	NC	V _d /F (L)	1684 (23)	2937 (25)	NC	
Parameter (units)	Parameter Summary Statistics ^a																																										
	Plasma Total Radioactivity	Plasma Dacomitinib	Plasma PF-05199265																																								
N, n	6, 6	6, 6	6, 6																																								
C _{max} (ng/mL) ^b	36.1 (38)	17.0 (50)	5.7 (58)																																								
T _{max} (h)	12.0 (8.0-12.0)	12.0 (8.0-12.0)	6.0 (4.0-8.0)																																								
AUC _{inf} (ng·h/mL) ^b	6937 (15)	1171 (31)	403.8 (46)																																								
AUC _{last} (ng·h/mL) ^b	4988 (21)	1077 (32)	388.4 (47)																																								
t _{1/2} (h)	182.3 (19)	54.6 (27)	72.8 (19)																																								
CL/F (L/h) ^f	6.5 ^d (15)	38.4 ^e (31)	NC																																								
V _d /F (L)	1684 (23)	2937 (25)	NC																																								
[A7471051] 건강한 중국인 시험대상자 대상 단회 45mg 경구 투여 다코미티닙의 약동학 특성을 규명하는 1상 공개라벨 시험																																											
1상	건강한 성인 14명	•45 mg oral single dose	<p><평가항목></p> <ul style="list-style-type: none"> - 약동학 - 안전성 <p><결과></p> <ul style="list-style-type: none"> • 다코미티닙과 PF 05199265의 혈장 PK 매개변수가 표에 요약되어 있다. 혈장 내 다코미티닙 및 PF 05199265의 Tmax 중앙값는 대개 투여 																																								

후 각 8시간 및 4시간경에 발생되었다. 기하평균 Cmax 및 AUCinf 값 비교에 기반하여, PF 05199265의 혈장 노출은 모화합물 노출의 약 1/3이었다(Cmax는 0.266, AUCinf는 0.2907). 다코미티닙의 경우, 평균 최종 혈장 t½는 63시간이었다.

CYP2D6 유전자형에서, 14명의 시험대상자 중 5명은 빠른 대사자, 8명은 중간 수준 대사자, 1명은 알려지지 않았다. 다코미티닙 Cmax가 이들 시험대상자군에서 유사하게 나타났으며 시험대상자 수가 제한적이라 AUCinf에 대한 유의미한 결론에 이르지 못했다. 그러나, PF 05199265의 기하평균 AUCinf 및 Cmax는 중간 수준 대사자(312.1ng·h/mL 및 3.3ng/mL)보다 빠른 대사자(각각 798.6ng·h/mL 및 12.1ng/mL)에서 더 높았다.

- 건강한 중국인 시험대상자에서 다코미티닙과 관련하여 관찰된 PK 매개 변수는 비아시아인 시험대상자를 대상으로 수행된 이전 시험 1022에서 관찰된 매개변수와 유사했다.

중국인 환자에서 단회 다코미티닙 45mg 투여 후, 다코미티닙 Cmax는 CYP2D6의 빠른 대사자와 중간 수준 대사자 간에 유사하게 나타났으며, PF 05199265 AUCinf 및 Cmax는 중간 수준 대사자보다 빠른 대사자에서 더 높았다.

Table 9. Plasma Pharmacokinetic Parameter Values following a Single Dose of Dacomitinib in Healthy Chinese Subjects in Study A7471051

Parameter (units)	Parameter Summary Statistics ^a	
	Dacomitinib	PF-05199265
N, n	14, 14	14, 14
C _{max} (ng/mL)	21.5 (27)	5.54 (79)
T _{max} (h)	8.00 (6.0-24.0)	4.00 (4.0-8.0)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1662 (26)	468.7 (65)
AUC _{last} (ng·h/mL)	1554 (25)	435.2 (65)
t _{1/2} (h)	62.7 (9.4)	68.9 (11.7)
CL/F (L/h)	27.1 (26)	NC
V _d /F (L)	2415 (19)	NC
MRAUC _{inf}	NC	0.291 (81)
MRAUC _{last}	NC	0.288 (82)
MRC _{max}	NC	0.266 (88)

Source: Module 5.3.3.1 Study A7471051 CSR Table 14.4.3.1.1.1, Table 14.4.3.1.1.2, Table 14.4.3.1.3

Parameters are defined in Table 3.

Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to the summary statistics; NC=not calculated.

a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max} and arithmetic mean (standard deviation) for t_{1/2}.

(CTD2.7.2 중 발취)

[A7471015] 건강한 자원자들을 대상으로 음식물과 제산제 치료가 45mg 다코미티닙 정제의 생체이용률에 미치는 영향을 공복 상태에서 투여되는 다코미티닙과 비교하여 추정된 다코미티닙(PF-00299804)에 관한 1상 공개라벨 시험

1상	건강한 성인 24명	무작위배정, 단회 투여, 2시퀀스, 3기 간 교차 시험	<p>•45 mg oral single dose</p> <p>•40mg 라베프라졸</p>
			<p>Treatment A=single oral dose of dacomitinib 45 mg administered in the fasted state in the morning of Day 1 plus rabepazole sodium 40 mg administered QD in the fed or fasted state in the evening from Day -5 to Day 1.</p> <p>Treatment B=single oral dose of dacomitinib 45 mg administered in the fasted state in the morning of Day 1.</p>

<시험치료>

- A - 제산제 치료, B - 공복, C - 식후
- 시퀀스 A-B-C, A-C-B

Sequence	Period 1	Washout Period	Period 2	Washout Period	Period 3
1 (n=12)	Treatment A	At least 16 days	Treatment B	At least 16 days	Treatment C
2 (n=12)	Treatment A	16 days	Treatment C	16 days	Treatment B

Source: Module 5.3.1.2 A7471015 CSR Table 1

Treatment C=single oral dose of dacomitinib 45 mg administered in the **fed state** in the morning of Day 1. Abbreviations: n=number of subjects, QD=once daily.

<평가항목>

약동학, 안전성

<결과>

- 야간 공복 상태에서 투여된 것과 비교했을 때 고지방, 고칼로리 식사를 마치고 30분 후에 투여된 경우 단회 투여 다코미티닙 총 노출(AUCinf)은 영향을 받지 않았으며 Cmax가 24% 정도 약간 증가했다. 이 약간의 다코미티닙 피크 노출 증가는 임상적으로 유의성이 있다고 여겨지지 않으며, 따라서 다코미티닙은 음식을 섭취 여부와 무관하게 투여할 수 있다.

항정상태 양성자펌프 억제제 라베프라졸 나트륨 병용 투여는 다코미티닙 노출 감소를 야기했다. 6일간 라베프라졸 나트륨 40mg 일일 투여 후 다코미티닙 AUCinf 및 Cmax 값은 다코미티닙 단독 투여 시에 비해 각각 29% 및 50% 감소했다.

이 시험에서 다코미티닙 45mg 단회 경구 투여량은 건강한 남성 자원에서 대개 안전하고 내약성이 우수했다.

- (식이영양) 다코미티닙 PK

Table 11. Plasma Dacomitinib Pharmacokinetic Parameter Values Following a 45 mg Single Oral Dose in Study A7471015

Pharmacokinetic Parameter (units)	Parameter Summary Statistics ^a by Treatment		
	Dacomitinib 45 mg + Rabeprazole Sodium 40 mg	Dacomitinib 45 mg (Fasted)	Dacomitinib 45 mg (Fed)
N, n	24, 14	24, 22	24, 21
AUC _{inf} (ng·h/mL)	915 (37)	1234 (36)	1405 (35)
AUC ₉₆ (ng·h/mL) ^b	482 (43)	793 (36)	957 (27)
CL/F (L/h)	49.2 (37)	36.5 (36)	32.0 (34)
C _{max} (ng/mL)	8.8 (54)	17.8 (50)	22.0 (30)
T _{max} (h)	11.9 (8.0-48.1)	8.0 (6.0-24.0)	8.0 (6.0-24.1)
V _z /F (L)	4151 (26)	3432 (30)	3058 (29)
t _{1/2} (h)	62.5 (26.2)	67.2 (16.3)	67.2 (11.1)

Source: Module 5.3.1.2 A7471015 CSR Table 13; Table 14.4.3.1.1

Parameters are defined in Table 3.

Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects with reportable AUC_{inf}, t_{1/2}, V_z/F and CL/F.

- Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max} and arithmetic mean (standard deviation) for t_{1/2}.
- AUC₉₆ represents the parameter AUC_{last}.

Table 12. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Food Effect: Dacomitinib 45 mg Fed Versus Dacomitinib 45 mg Fasted in Study A7471015

Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means ^a	90% CI for Ratio ^b
	Dacomitinib 45 mg Fed (Test)	Dacomitinib 45 mg Fasted (Reference)		
N, n	24, 21	24, 22		
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1403	1228	114.2	(104.7, 124.5)
AUC ₉₆ (ng·h/mL) ^b	957	793	120.7	(108.8, 133.8)
C _{max} (ng/mL)	22.0	17.8	123.7	(105.3, 145.2)

Source: Module 5.3.1.2 A7471015 CSR Table 14; Table 14.4.3.1.1

Parameters are defined in Table 3.

Abbreviations: CI=confidence interval; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to the summary statistics of reportable AUC_{inf}.

- The ratios and 90% CIs are expressed as percentages.
- AUC₉₆ represents the parameter AUC_{last}.

(CTD2.7.2 중 발체)

			<p>• (라베프라졸 병용) 다코미티닙 PK</p> <p>Table 13. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Proton Pump Inhibitor Treatment Effect: Dacomitinib 45 mg + Rabeprazole Sodium 40 mg Versus Dacomitinib 45 mg Fasted in Study A7471015</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter (units)</th> <th colspan="2">Adjusted Geometric Means</th> <th rowspan="2">Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means^a</th> <th rowspan="2">90% CI for Ratio^a</th> </tr> <tr> <th>Dacomitinib 45 mg + Rabeprazole Sodium 40 mg (Test)</th> <th>Dacomitinib 45 mg Fasted (Reference)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N, n</td> <td>24, 14</td> <td>24, 22</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf} (ng·h/mL)</td> <td>877</td> <td>1234</td> <td>71.1</td> <td>(61.7, 81.8)</td> </tr> <tr> <td>AUC₉₆ (ng·h/mL)^b</td> <td>482</td> <td>793</td> <td>60.8</td> <td>(52.6, 70.2)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>8.8</td> <td>17.8</td> <td>49.5</td> <td>(40.8, 60.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: Module 5.3.1.2 A7471015 CSR Table 15; Table 14.4.3.1.1 Parameters are defined in Table 3. Values have been back-transformed from the log scale. Abbreviations: CI=confidence interval; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to the summary statistics of reportable AUC_{inf}. a. The ratios and 90% CIs are expressed as percentages. b. AUC₉₆ represents the parameter AUC_{last}.</p> <p>(CTD2.7.2 중 발체)</p> <p>• PF-05199265 PK</p> <p>Table 14. Plasma PF-05199265 Pharmacokinetic Parameter Values Following a 45 mg Single Oral Dose of Dacomitinib in Study A7471015</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter, (units)</th> <th colspan="3">Parameter Summary Statistics^a by Treatment</th> </tr> <tr> <th>Dacomitinib 45 mg + Rabeprazole Sodium 40 mg</th> <th>Dacomitinib 45 mg (Fasted)</th> <th>Dacomitinib 45 mg (Fed)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N, n</td> <td>22, 21</td> <td>22, 22</td> <td>22, 21</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf} (ng·h/mL)</td> <td>422 (49)</td> <td>577 (59)</td> <td>613 (57)</td> </tr> <tr> <td>AUC₁₆₈ (ng·h/mL)^b</td> <td>330 (74)</td> <td>485 (63)</td> <td>514 (60)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>5.8 (92)</td> <td>9.5 (76)</td> <td>8.6 (71)</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (h)</td> <td>8.0 (4.0-24.0)</td> <td>4.0 (4.0-24.0)</td> <td>6.0 (4.0-24.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: Module 5.3.1.2 A7471015 CSR Table 16; Table 14.4.3.1.2 Parameters are defined in Table 3. Abbreviations: N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to the summary statistics with reportable AUC_{inf}. a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}. b. AUC₁₆₈ represents the parameter AUC_{last}.</p> <p>(CTD2.7.2 중 발체)</p>	Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means ^a	90% CI for Ratio ^a	Dacomitinib 45 mg + Rabeprazole Sodium 40 mg (Test)	Dacomitinib 45 mg Fasted (Reference)	N, n	24, 14	24, 22			AUC _{inf} (ng·h/mL)	877	1234	71.1	(61.7, 81.8)	AUC ₉₆ (ng·h/mL) ^b	482	793	60.8	(52.6, 70.2)	C _{max} (ng/mL)	8.8	17.8	49.5	(40.8, 60.0)	Parameter, (units)	Parameter Summary Statistics ^a by Treatment			Dacomitinib 45 mg + Rabeprazole Sodium 40 mg	Dacomitinib 45 mg (Fasted)	Dacomitinib 45 mg (Fed)	N, n	22, 21	22, 22	22, 21	AUC _{inf} (ng·h/mL)	422 (49)	577 (59)	613 (57)	AUC ₁₆₈ (ng·h/mL) ^b	330 (74)	485 (63)	514 (60)	C _{max} (ng/mL)	5.8 (92)	9.5 (76)	8.6 (71)	T _{max} (h)	8.0 (4.0-24.0)	4.0 (4.0-24.0)	6.0 (4.0-24.0)
Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means ^a		90% CI for Ratio ^a																																																				
	Dacomitinib 45 mg + Rabeprazole Sodium 40 mg (Test)	Dacomitinib 45 mg Fasted (Reference)																																																							
N, n	24, 14	24, 22																																																							
AUC _{inf} (ng·h/mL)	877	1234	71.1	(61.7, 81.8)																																																					
AUC ₉₆ (ng·h/mL) ^b	482	793	60.8	(52.6, 70.2)																																																					
C _{max} (ng/mL)	8.8	17.8	49.5	(40.8, 60.0)																																																					
Parameter, (units)	Parameter Summary Statistics ^a by Treatment																																																								
	Dacomitinib 45 mg + Rabeprazole Sodium 40 mg	Dacomitinib 45 mg (Fasted)	Dacomitinib 45 mg (Fed)																																																						
N, n	22, 21	22, 22	22, 21																																																						
AUC _{inf} (ng·h/mL)	422 (49)	577 (59)	613 (57)																																																						
AUC ₁₆₈ (ng·h/mL) ^b	330 (74)	485 (63)	514 (60)																																																						
C _{max} (ng/mL)	5.8 (92)	9.5 (76)	8.6 (71)																																																						
T _{max} (h)	8.0 (4.0-24.0)	4.0 (4.0-24.0)	6.0 (4.0-24.0)																																																						

약물상호작용 시험
[A7471014] 진행성 악성 고형 종양이 있는 환자에서 **덱스트로메토르판**의 약동학적 특성에 대한 다코미티닙의 효과를 평가하기 위한 1상 공개라벨 단일군 시험

1상	고형 암 환자 16명	<p>Dextromethorphan 30-mg single oral dose on Day -3 prior to start of dacomitinib dosing</p> <p>Dacomitinib 45 mg QD + dextromethorphan-hydrobromide 30-mg single oral dose on Cycle 2 Day 7</p>	<p><시험치료></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Day -3</th> <th>Days -2 and -1</th> <th>Cycle 1 Day 1 to Cycle 2 Day 6</th> <th>Cycle 2 Day 7</th> <th>Cycle 2 Day 8 to End of Treatment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dextromethorphan 30 mg</td> <td>No treatment</td> <td>Dacomitinib 45 mg QD</td> <td>Dextromethorphan 30 mg + Dacomitinib 45 mg</td> <td>Dacomitinib 45 mg QD</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: Module 5.3.2.2 Study A7471014 CSR Table 1 Note: One treatment cycle of dacomitinib equals 21 days Abbreviations: QD=once daily.</p> <p><평가항목> 약동학, 안전성</p> <p><결과></p> <ul style="list-style-type: none"> 다코미티닙 다회투여와 덱스트로메토르판 단회 투여를 병용 투여하면 덱스트로메토르판 단독 투여에 비해 <u>덱스트로메토르판 AUC₇₂ 및 C_{max}가 각각 대략 162% 및 101% 증가한다.</u> 이러한 결과는 <u>다코미티닙이 CYP2D6에 의해 대사되는 다른 약물의 노출을 증가시킬 가능성을 시사한다.</u> 시험 기간 중 관찰된 불균형한 다코미티닙 축적은 없었으며, 주기 1 14일차와 주기 2 7일차의 C_{trough} 값은 57.1-67.4ng/mL 범위였다. <p>• 덱스트로메토르판 및 덱스트로판 PK</p>	Day -3	Days -2 and -1	Cycle 1 Day 1 to Cycle 2 Day 6	Cycle 2 Day 7	Cycle 2 Day 8 to End of Treatment	Dextromethorphan 30 mg	No treatment	Dacomitinib 45 mg QD	Dextromethorphan 30 mg + Dacomitinib 45 mg	Dacomitinib 45 mg QD
			Day -3	Days -2 and -1	Cycle 1 Day 1 to Cycle 2 Day 6	Cycle 2 Day 7	Cycle 2 Day 8 to End of Treatment						
Dextromethorphan 30 mg	No treatment	Dacomitinib 45 mg QD	Dextromethorphan 30 mg + Dacomitinib 45 mg	Dacomitinib 45 mg QD									

Table 16. Dextromethorphan and Dextrorphan Plasma Pharmacokinetic Parameters in Study A7471014		
Analyte, Parameter (units) ^a	Dextromethorphan Alone	Dextromethorphan + Dacomitinib
Dextromethorphan		
N, n	15, 5	15, 5
C _{max} (ng/mL)	4.0 (113)	8.0 (71)
T _{max} (h)	2.0 (1.0-6.0)	3.0 (2.0-6.1)
AUC ₇₂ (ng·h/mL)	49.0 (196)	128.4 (136)
Dextrorphan		
N, n	15, 5	15, 5
C _{max} (ng/mL)	151.8 (58)	106.3 (61)
T _{max} (h)	2.0 (2.0-6.0)	4.0 (2.0-4.0)
AUC ₇₂ (ng·h/mL)	1765(49)	1669 (56)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	2008 (42)	1835 (54)

Source: Module 5.3.2.2 Study A7471014 CSR Tables 13.5.2.1.2; 13.5.2.2.2.
Parameters are defined in Table 3.
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to the summary statistics.
a. Geometric mean (arithmetic %CV) for all except: median (range) for T_{max}.

Table 17 Statistical Summary of Treatment Comparisons: Dextromethorphan 30 mg + Dacomitinib 45 mg Versus Dextromethorphan 30 mg in Study A7471014				
Parameter	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means ^a	90% CI for Ratio ^a
	Dextromethorphan + Dacomitinib (Test)	Dextromethorphan (Reference)		
N, n	15, 5	15, 5		
AUC ₇₂ (ng·h/mL)	128.4	49.0	261.8	(90.3, 759.6)
C _{max} (ng/mL)	8.0	4.0	201.1	(81.1, 498.7)

Source: Module 5.3.2.2 Study A7471014 CSR Table 13.5.3.1.2.
Parameters are defined in Table 3.
Abbreviations: CI=confidence interval; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to summary statistics.
a. The ratios and 90% CIs are expressed as percentages.

(CTD2.7.2 중 발체)

[A7471021] 건강한 시험대상자에서 다코미티닙과 파록세틴 간의 잠재적인 약물 간 상호작용을 조사하기 위한 단회 투여 공개라벨 1상 시험

1상	CYP2D6 빠른 대사자 건강한 성인 14명	단일 고정 순서, 2개 기간 시험 Dacomitinib 45-mg single dose or dacomitinib 45-mg single dose + paroxetine 30 mg	<p><시험치료></p> <ul style="list-style-type: none"> 기간 1 : 단회 다코미티닙 45mg을 투여 기간 2 : 강력한 CYP2D6 억제제인 단회 30mg 용량 파록세틴 QD를 3일간(1일차에서 3일차까지) 투여. 4일차에, 시험대상자는 다코미티닙 45mg 단회 투여와 파록세틴 30mg 단회 투여로 병용 투여. 다음 6일 동안(5일차 10일차) 단회 파록세틴 30mg 용량이 QD 투여.
			<p><평가항목></p> <p>약동학, 안전성</p> <p><결과></p> <ul style="list-style-type: none"> 파록세틴 병용 투여로 인한 다코미티닙 노출 증가(AUCinf 및 Cmax가 각각 37.2% 및 9.7%)는 임상적으로 관련 있는 것으로 보이지 않았으며, CYP2D6 억제제와 병용 투여 시 다코미티닙 용량 조절은 필요하지 않다. 파록세틴 병용 투여는 PF-05199265 노출(AUC240)을 90% 감소시켰다. 다코미티닙 PK

Table 18. Plasma Dacomitinib Pharmacokinetic Parameter Values following a 45 mg Single Dose in the Absence (Day 1 Period 1) and Presence (Day 4 Period 2) of Paroxetine in Study A7471021

Parameter ^a (units)	Paroxetine 30 mg QD for 10 days + Dacomitinib 45 mg	
	Dacomitinib 45 mg	Dacomitinib 45 mg
N, n	14, 14	14, 11
C _{max} (ng/mL)	16.8 (42)	18.4 (47)
T _{max} (h)	10.0 (6.0 – 24.0)	8.0 (6.0 – 23.8)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1415 (26)	1943 (25)
AUC ₂₄₀ (ng·h/mL) ^b	1207 (28)	1620 (25)
t _{1/2} (h)	90.1 (24.2)	96.3 (19.6)
CL/F (L/h)	31.8 (50)	23.2 (37)
V _d /F (L)	4005 (33)	3167 (36)

Source: Module 5.3.2.2 Study A7471021 CSR Table 14.4.3.1.1

Parameters are defined in Table 3.

Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to summary statistics of reportable AUC_{inf}, t_{1/2}, V_d/F and CL/F.

- a. Geometric mean (arithmetic %CV) for all except: median (range) for T_{max} and arithmetic mean (standard deviation) for t_{1/2}.
- b. AUC₂₄₀ served as AUC_{inf} for dacomitinib.

Table 19. Statistical Summary of Treatment Comparisons: Paroxetine 30 mg + Dacomitinib 45 mg Versus Dacomitinib 45 mg in Study A7471021

Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means ^a	90% CI for Ratio ^a
	Paroxetine 30 mg QD for 10 days + Dacomitinib 45 mg (Test)	Dacomitinib 45 mg (Reference)		
N, n	14, 11	14, 14		
C _{max} (ng/mL)	18.4	16.8	109.7	(82.9, 145.1)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1943	1415	137.2	(109.1, 172.6)
AUC ₂₄₀ (ng·h/mL)	1620	1207	134.3	(108.8, 165.8)

Source: Module 5.3.2.2 Study A7471021 CSR Table 15, Table 14.4.3.3

Parameters are defined in Table 3.

Abbreviations: CI=confidence interval; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to summary statistics.

- a. The ratios and 90% CIs are expressed as percentages.

(CTD2.7.2 중 발체)

- PF-05199265 PK

Table 20. Plasma PF-05199265 Pharmacokinetic Parameter Values Following a 45 mg Single Dose of Dacomitinib in the Absence (Day 1 Period 1) and Presence (Day 4 Period 2) of Paroxetine in Study A7471021

Parameter ^a (units)	Paroxetine 30 mg QD for 10 days + Dacomitinib 45 mg	
	Dacomitinib 45 mg	Dacomitinib 45 mg
N, n	14, 14	14, 2
C _{max} (ng/mL)	5.0 (48)	0.65 (59)
T _{max} (h)	4.0 (4.0 – 12.0)	3.6 (3.0 – 8.0)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	359.5 (40)	38.5 (36.1 – 40.8) ^b
AUC ₂₄₀ (ng·h/mL) ^c	322.3 (42)	33.5 (64)

Source: Module 5.3.2.2 Study A7471021 CSR Table 16

Parameters are defined in Table 3.

Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to summary statistics of reportable AUC_{inf}.

- a. Geometric mean (arithmetic %CV) for all except: median (range) for T_{max}. Due to n=2, median and range were reported for AUC_{inf} for paroxetine 30 mg + dacomitinib 45 mg.
- b. AUC₂₄₀ served as AUC_t for dacomitinib.

(CTD2.7.2 중 발체)

[A7471039] 건강한 시험대상자에서 **덱스트로메토르판**의 약동학에 미치는 **다코미티닙**의 효과를 측정하기 위한 공개라벨 1상 무작위 교차 시험

1상	건강한 성인 14명	무작위, 2개 기간, 2개 치료, 2개 순서, 교차, 단회 투여 시험 A single 30-mg dose of dextromethorphan or a 45-mg dose of dacomitinib followed 4 hours later by 30	<p><시험치료></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2개 순서로 투여 <p>투여 A는 단회 덱스트로메토르판 30mg 경구 투여였고, 투여 B는 단회 덱스트로메토르판 30mg 경구 투여 4시간 후에 단회 다코미티닙 45mg 경구 투여</p> <p><평가항목></p> <p>약동학, 안전성</p>
----	------------	---	--

		mg dextromethorphan	<p><결과></p> <ul style="list-style-type: none"> 다코미티닙을 CYP2D6 대사의 프로브 기질인 덱스트로메토르판과 병용 투여했을 때, 덱스트로메토르판 노출(AUC_{last} 및 C_{max})은 현저하게 증가했다(각각 85% 및 87%). 이러한 결과는 다코미티닙이 주로 CYP2D6에 의해 대사되는 다른 약물의 노출을 증가시킬 가능성을 시사한다. 덱스트로메토르판 PK <p>Table 21. Plasma Dextromethorphan Pharmacokinetic Parameter Values in Study A7471039</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter^a (units)</th> <th>Dextromethorphan 30 mg</th> <th>Dacomitinib 45 mg + Dextromethorphan 30 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N, n</td> <td>14, 3</td> <td>14, 9</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>0.7 (190)</td> <td>6.6 (109)</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (h)</td> <td>6.0 (2.0-6.0)</td> <td>3.0 (2.0-4.0)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf} (ng·h/mL)</td> <td>5.5 (420)</td> <td>52.6 (148)</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2}</td> <td>9.9 (3.0)</td> <td>8.4 (1.7)</td> </tr> <tr> <td>CL/F (mL/min)</td> <td>15900 (118)</td> <td>5849 (72)</td> </tr> <tr> <td>V_d/F (L)</td> <td>13110 (90)</td> <td>4206 (54)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: Module 5.3.2.2 Study A7471039 CSR Table 13.5.2.2. Parameters are defined in Table 3. Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to summary statistics of reportable t_{1/2}, V_d/F and CL/F. a. Geometric mean (geometric %CV) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean (standard deviation) for t_{1/2}.</p> <p>Table 22. Summary of Statistical Analysis of Plasma Dextromethorphan Exposure in Study A7471039</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter (units)</th> <th colspan="2">Adjusted Geometric Means</th> <th rowspan="2">Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means^a</th> <th rowspan="2">90% CI for Ratio^a</th> </tr> <tr> <th>Dacomitinib 45 mg + Dextromethorphan 30 mg (Test)</th> <th>Dextromethorphan 30 mg (Reference)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N, n</td> <td>14, 9</td> <td>14, 3</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>6.6</td> <td>0.7</td> <td>973.5</td> <td>(590.0, 1606.3)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf} (ng·h/mL)</td> <td>87.3</td> <td>24.1</td> <td>361.7</td> <td>(276.9, 472.4)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{last} (ng·h/mL)</td> <td>52.6</td> <td>5.5</td> <td>955.4</td> <td>(560.0, 1630.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: Module 5.3.2.2 Study A7471039 CSR Table 13.5.3.1. Parameters are defined in Table 3. Abbreviations: CI=confidence interval; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to summary statistics of reportable t_{1/2}, V_d/F and CL/F. a. The ratios and 90% CIs are expressed as percentages.</p> <p>(CTD2.7.2 중 발체)</p>	Parameter ^a (units)	Dextromethorphan 30 mg	Dacomitinib 45 mg + Dextromethorphan 30 mg	N, n	14, 3	14, 9	C _{max} (ng/mL)	0.7 (190)	6.6 (109)	T _{max} (h)	6.0 (2.0-6.0)	3.0 (2.0-4.0)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	5.5 (420)	52.6 (148)	t _{1/2}	9.9 (3.0)	8.4 (1.7)	CL/F (mL/min)	15900 (118)	5849 (72)	V _d /F (L)	13110 (90)	4206 (54)	Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means ^a	90% CI for Ratio ^a	Dacomitinib 45 mg + Dextromethorphan 30 mg (Test)	Dextromethorphan 30 mg (Reference)	N, n	14, 9	14, 3			C _{max} (ng/mL)	6.6	0.7	973.5	(590.0, 1606.3)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	87.3	24.1	361.7	(276.9, 472.4)	AUC _{last} (ng·h/mL)	52.6	5.5	955.4	(560.0, 1630.1)
Parameter ^a (units)	Dextromethorphan 30 mg	Dacomitinib 45 mg + Dextromethorphan 30 mg																																																				
N, n	14, 3	14, 9																																																				
C _{max} (ng/mL)	0.7 (190)	6.6 (109)																																																				
T _{max} (h)	6.0 (2.0-6.0)	3.0 (2.0-4.0)																																																				
AUC _{inf} (ng·h/mL)	5.5 (420)	52.6 (148)																																																				
t _{1/2}	9.9 (3.0)	8.4 (1.7)																																																				
CL/F (mL/min)	15900 (118)	5849 (72)																																																				
V _d /F (L)	13110 (90)	4206 (54)																																																				
Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means ^a	90% CI for Ratio ^a																																																		
	Dacomitinib 45 mg + Dextromethorphan 30 mg (Test)	Dextromethorphan 30 mg (Reference)																																																				
N, n	14, 9	14, 3																																																				
C _{max} (ng/mL)	6.6	0.7	973.5	(590.0, 1606.3)																																																		
AUC _{inf} (ng·h/mL)	87.3	24.1	361.7	(276.9, 472.4)																																																		
AUC _{last} (ng·h/mL)	52.6	5.5	955.4	(560.0, 1630.1)																																																		

내인성 인자
[A7471018] 간 기능이 손상된 시험대상자에서 다코미티닙의 단회 투여 약동학을 평가하기 위한 1상 시험

1상	건강한 성인 및 간 장애 환자 25명	Dacomitinib 30-mg single dose	<p><시험군></p> <ul style="list-style-type: none"> 1군: 간 기능이 정상인 시험대상자 2군: 경증 간 기능 손상 시험대상자(Child-Pugh 등급 A) 3군: 중등도 간장애 시험대상자(Child-Pugh 등급 B) <p><평가항목> 약동학, 안전성</p> <p><결과></p> <ul style="list-style-type: none"> 경증 간장애 시험대상자에서 다코미티닙 노출은 정상 간 기능 시험대상자와 유사했으며, 백분율로 표시한 AUC_{inf} 및 C_{max}의 조정된 평균 비율은 각각 101% 및 104%였다. 중등도 간장애 시험대상자에서 다코미티닙 노출은 정상 간 기능 시험대상자에 비해 최소한으로 감소했다(AUC 및 C_{max}가 각각 15% 및 20%). 경증(Child-Pugh 등급 A) 또는 중등도(Child-Pugh 등급 B) 간장애 환자에게 다코미티닙을 투여하는 경우에는 시작용량을 조절할 필요가 없
----	----------------------	-------------------------------	--

다.

- 다코미티닙 PK

Table 23. Plasma Dacomitinib Pharmacokinetic Parameter Values Following Single Oral Doses of Dacomitinib 30 mg in Study A7471018

Parameter (units)	Parameter Summary Statistics ^a by Treatment		
	Normal Hepatic Function	Mild Hepatic Impairment	Moderate Hepatic Impairment
N, n	8, 8	8, 8	9, 9
C _{max} (ng/mL)	12.7 (52)	13.1 (58)	10.2 (35)
T _{max} (h)	8.0 (6.0-24.0)	8.0 (6.0-12.0)	6.0 (1.0-12.0)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	805.1 (42)	811.3 (32)	682.2 (39)
t _{1/2} (h)	59.5 (24.8)	72.9 (42.0)	92.2 (42.6)
CL/F (L/h)	37.3 (42)	37.0 (32)	44.0 (39)
V _d /F (L)	2943 (48)	3413 (45)	5291 (35)

Source: Module 5.3.3.3 A7471018 CSR Table 14.4.3.1.1.

Parameters are defined in Table 3.

Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects with reportable AUC_{inf}, t_{1/2}, V_d/F and CL/F.

a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max} and arithmetic mean (standard deviation) for t_{1/2}.

Table 24. Summary of Statistical Analysis of Treatment Comparisons of Plasma Dacomitinib Exposure Following Single Oral Doses of Dacomitinib 30 mg in Study A7471018

Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means ^a	90% CI for Ratio ^a
	Test	Reference		
Mild Hepatic Impairment (Test) Versus Normal Hepatic Function (Reference)				
N, n	8, 8	8, 8		
C _{max} (ng/mL)	13.1	12.7	103.5	(69.9, 153.2)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	811.3	805.1	100.8	(73.4, 138.4)
Moderate Hepatic Impairment (Test) Versus Normal Hepatic Function (Reference)				
N, n	9, 9	8, 8		
C _{max} (ng/mL)	10.2	12.7	80.0	(54.7, 117.2)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	682.2	805.1	84.7	(62.3, 115.3)

Source: Module 5.3.3.3 A7471018 CSR Table 14.4.3.3.1

Parameters are defined in Table 3.

Abbreviations: CI=confidence interval; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects with reportable AUC_{inf}.

a. The ratios and 90% CIs are expressed as percentages.

(CTD2.7.2 중 발체)

- PF-05199264 PK

Table 25. Plasma PF-05199264 Pharmacokinetic Parameter Values Following Single Oral Doses of Dacomitinib 30 mg in Study A7471018

Parameter ^a (units)	Normal Hepatic Function	Mild Hepatic Impairment	Moderate Hepatic Impairment
N, n	8, 6	8, 8	9, 4
C _{max} (ng/mL)	1.0 (322775)	3.5 (134)	1.6 (88)
T _{max} (h)	4.0 (4.0-6.0)	6.0 (3.0-8.0)	12.0 (6.0-72.8)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	349.4 (117)	216.6 (111)	197.9 (54)
MRAUC _{inf}	0.43 (171)	0.28 (136)	0.29 (108)
MRAUC _{inf}	0.08 (45945)	0.30 (140)	0.30 (109)
t _{1/2} (h)	61.0 (12.8)	65.9 (13.9)	90.0 (14.6)

Source: Module 5.3.3.3 A7471018 CSR Table 14.4.3.1.2

Parameters are defined in Table 3.

Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects with reportable AUC_{inf}, t_{1/2}, and MRAUC_{inf}.

a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max} and arithmetic mean (standard deviation) for t_{1/2}.

(CTD2.7.2 중 발체)

환자 대상

[A7471001] 진행형 악성 고형 종양이 있는 환자를 대상으로 다코미티닙 일정에 따라 2회 투여하는 경우의 안전성, 약동학 및 약력학적 특성을 평가하기 위한 1상 공개라벨 용량 증가요법 시험

1상	건강한 성인 14명	Dacomitinib 0.5-60 mg QD (dose escalation) or 60 mg QD on a 2-week on followed by 1 week	<p><평가항목></p> <p>약동학, 안전성</p> <p><결과></p> <p>• 단회 및 다회투여 후 다코미티닙 PK 매개변수의 특성이 명확히 규명되</p>

었다. 혈장 다코미티닙 PK는 30mg-60mg의 용량 범위 전반에서 선형을 보였으며, 반감기는 59.0-81.0시간 범위였다.

- 이 시험에서 표본 크기가 작아 다코미티닙 PK 매개변수에 미치는 음식물 영향을 명확하게 측정할 수 없었으나, 시험 결과는 다코미티닙 PK에 미치는 영향이 있다면 무시 가능한 수준임을 시사한다.

- 제산제 하위시험의 결과는 다코미티닙 직전에 20mL의 마룩스 최대 함량을 투여했을 때 다코미티닙 PK에 미치는 겉보기 영향이 없음을 시사했다. 마룩스 최대 함량 같은 단기 작용 제산제를 다코미티닙과 병용하여 사용할 수 있다.

*마룩스 최대 함량[수산화알루미늄/수산화마그네슘 경구 현탁액, 400mg/5 mL] 투여

• 다코미티닙 단회 투여 PK

Table 26. Plasma Dacomitinib Pharmacokinetic Parameters Following Single Dosing in Study A7471001

Dose (mg)	N	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} ^{a,f} (ng·h/mL)	AUC _{inf} ^f (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Schedule A (once daily dosing)									
2	1	[2.1]	2.0	[9.5]	NC	NC	NC	NC	NC
4	1	[2.7]	4.0	[21.6]	NC	NC	NC	NC	NC
8	3	2.9 (44) [3.7]	4.0 (4.0, 6.0)	64.7 (49) [63.3]	NC	NC	NC	NC	NC
16	4	9.7 (65) [11.0]	7.0 (4.0, 8.0)	327.9 (38) [347.0]	NC	NC	NC	NC	NC
30 ^b	13	16.3 (37) [16.5]	6.0 (4.0, 24.0)	530.9 (41) [519.0]	799.8 (53) [716.0]	904.8 (59) [755]	59.0 (27.9)	33.2 (47)	2641 (12) [2640]
45 ^c	46	23.2 (51) [22.8]	6.0 (2.0, 24.0)	950.1 (36) [973.0]	1518 (34) [173.0]	1810 (35) [1705]	70.3 (20.6)	24.9 (36)	2424 (31) [2395]
60 ^d	5	32.2 (41) [29.0]	6.0 (1.0, 8.0)	1241 (53) [931.0]	NC	NC	NC	NC	NC
Schedule B (once daily dosing for 14 days followed by 7 days off)									
60 ^e	10	39.6 (79) [35.4]	8.0 (4.0, 8.0)	1641 (78) [1560]	2709 (54) [2585]	3296 (64) [3353]	81.0 (28.4)	18.2 (41)	2033 (54) [2030]

Source: Module 5.3.3.2 Study A7471001 CSR Table 32, Table 13.5.2.1.1

Parameters are defined in Table 3.

Geometric Mean (arithmetic %CV) [Median] presented for all parameters except T_{max} where median (range) is shown and t_{1/2} where mean (standard deviation) is shown.

Data exclude Cycle 1 Day -10 visit from the food and antacid cohorts but included Cycle 1 Day -20 visit

Profiles for Schedule A: 0.5 mg and the majority of 1 mg treatments were below the limit of quantification and thus, are not included in this table.

Abbreviations: %CV=coefficient of variation, N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to the summary statistics;

NC=not calculated.

a. AUC_{0-∞} served as AUC_{inf} for dacomitinib.

b. n=3 for AUC₀₋₂₄, AUC_{inf}, CL/F, Vz/F and t_{1/2}.

c. n=38 for AUC₀₋₂₄, CL/F, Vz/F and t_{1/2}; n=39 for AUC₀₋₂₄.

d. Values following single dose in Schedule A 60 mg dose group in which patients received continuous once daily dosing.

e. Values following single dose in Schedule B 60 mg dose group in which patients were dosed for 2 weeks, followed by 1 week off.

f. Cycle 1, Day -10 values shown.

(CTD2.7.2 중 발체)

• 다코미티닙 다회 투여 PK

Table 27. Plasma Dacomitinib Pharmacokinetic Parameters on Cycle 1 Day 14 Following Multiple Dosing in Study A7471001 (Dose-Compliant Patients Only)

Dose (mg)	N	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	R _{ss} ^a	R _{ss} ^b
Schedule A (once daily dosing)							
1	2	[1.7]	6.0 (6.0, 6.0)	[27.8]	[47.9]	-	-
2	3	3.9 (20) [4.2]	4.0 (4.0, 6.0)	71.8 (18) [71.7]	27.8 (16) [27.9]	[6.3]	-
4	3	5.5 (7) [5.4]	4.0 (4.0, 6.0)	101.6 (11) [96.3]	39.4 (11) [41.5]	[4.4]	-
8	3	9.8 (51) [8.2]	6.0 (4.0, 8.0)	186.3 (46) [156.0]	42.9 (38) [51.2]	4.7 (26) [5.4]	-
16	3	27.4 (26) [25.2]	6.0 (4.0, 6.0)	569.0 (28) [559.0]	28.1 (27) [28.6]	4.5 (34) [4.1]	-
30	9	53.9 (38) [51.1]	4.0 (4.0, 24.0)	1061 (37) [953.0]	28.3 (34) [31.5]	4.5 (19) [4.3]	1.2 (5) [1.2]
45	31	108.0 (35) [107.0]	6.0 (0.0, 24.0)	2213 (35) [2180]	20.4 (33) [20.7]	5.7 (28) [5.9]	1.2 (19) [1.2]
60	2	[102.6]	16.0 (8.0, 24.0)	[2185]	[28.4]	[5.0]	-
Schedule B (once daily dosing for 14 days followed by 7 days off)							
60	4	104.6 (57) [136.0]	5.0 (4.0, 6.0)	1720 (70) [2630]	34.9 (143) [23.0]	4.5 (5) [4.4]	1.2 (11) [1.2]

Source: Module 5.3.3.2 Study A7471001 CSR Table 13.5.2.2.1

Parameters are defined in Table 3.

Abbreviations: %CV=coefficient of variation, N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to the summary statistics.

Geometric Mean (arithmetic %CV) [Median] presented for all parameters except T_{max} where median (range) is shown.

Profiles for 0.5 mg and the majority third of 1 mg treatments were below the limit of quantification.

a. n=1 for 2 mg and 4 mg and n=3 for Schedule B 60 mg

b. n=3 for 30 mg, n=27 for 45 mg and n=3 for Schedule B 60 mg

(CTD2.7.2 중 발체)

• 제산제가 다코미티닙 PK에 미치는 영향

off schedule, or 45 mg loading dose BID × 3 days followed by 45 mg QD dosing

Table 30. Plasma Dacomitinib Pharmacokinetic Parameters After a Single 45 mg Dose of Dacomitinib in the Presence and Absence of 20 mL of Maalox® Maximum Strength in Study A7471001 (Paired Observations Only)

Parameter (units)	With Maalox® Maximum Strength	Without Maalox® Maximum Strength
N, n	8, 8	8, 8
C _{max} (ng/mL)	19.2 (42) [22.2]	22.0 (52) [22.1]
T _{max} (h)	8.0 (4.0, 24.0)	5.0 (4.0, 8.0)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1653 (34) [1825]	1576 (42) [1640]
CL/F (L/h)	27.2 (53) [24.9]	28.5 (45) [27.5]
V _z /F (L)	2612 (50) [2480]	2382 (34) [2460]

Source: Module 5.3.3.2 Study A7471001 CSR Table 13.5.2.4.2

Parameters are defined in Table 3.

Maalox® Maximum Strength=aluminum hydroxide/magnesium hydroxide oral suspension (400 mg/5 mL)

Abbreviations: %CV=coefficient of variation, N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to the summary statistics.

Geometric Mean (arithmetic %CV) [Median] presented for all parameters except T_{max} where median (range) is shown.

Table 31. Statistical Comparisons of Dacomitinib Pharmacokinetics After a Single 45 mg Dose of Dacomitinib in the Presence and Absence of 20 mL of Maalox® Maximum Strength in Study A7471001 (Paired Observations Only)

Parameter (units)	Adjusted Geometric Mean		Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Means	90% CI (%) for Ratio
	With Maalox® Maximum Strength (Test; N=8)	Without Maalox® Maximum Strength (Reference; N=8)		
C _{max} (ng/mL)	19.2	22.0	0.88	(0.62, 1.24)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1653	1576	1.05	(0.81, 1.36)

Source: Module 5.3.3.2 Study A7471001 CSR Table 35

Parameters are defined in Table 3.

Maalox® Maximum Strength=aluminum hydroxide/magnesium hydroxide oral suspension (400 mg/5 mL)

Abbreviations: CI=confidence interval; N=number of subjects in the treatment group.

(CTD2.7.2 중 발체)

- 음식물이 다코미티닙 PK에 미치는 영향

Table 32. Plasma Dacomitinib Pharmacokinetic Parameters After a Single 45 mg Dose of Dacomitinib in the Fed State and Fasted State in Study A7471001

Parameter (units)	Dacomitinib (Fed)	Dacomitinib (Fasted)
N, n	4, 4	4, 4
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1867 (27) [1915]	1856 (30) [2105]
AUC ₂₄ (ng·h/mL)	387.7 (51) [378.0]	455.1 (50) [466.5]
C _{max} (ng/mL)	22.1 (54) [19.9]	25.6 (63) [24.7]
T _{max} (h)	16.0 (4.0, 24.0)	6.0 (4.0, 8.0)
CL/F (L/h)	24.1 (28) [24.0]	24.2 (40) [21.5]
t _{1/2} (h)	65.0 (8) [64.4]	59.8 (7) [60.3]
V _z /F (L)	2243 (32) [2225]	2076 (31) [2050]

Source: Module 5.3.3.2 Study A7471001 CSR Table 13.5.2.3.3

Parameters are defined in Table 3.

Geometric Mean (arithmetic %CV) [median] presented for all parameters except T_{max} where median (range) is shown and t_{1/2} where arithmetic mean (standard deviation)[median] is shown.

Abbreviations: %CV=coefficient of variation; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to summary statistics.

Table 33. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Food Effect: Dacomitinib Fed Versus Dacomitinib Fasted in Study A7471001 (Paired Observations Only)

Parameter (units)	Adjusted Geometric Mean		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means	90% CI for Ratio
	Dacomitinib With Food (Test; N=4)	Dacomitinib Without Food (Reference; N=4)		
C _{max} (ng/mL)	22.1	25.6	0.86	(0.54, 1.37)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1867	1856	1.01	(0.70, 1.44)

Source: Module 5.3.3.2 Study A7471001 CSR Table 37

Parameters are defined in Table 3.

Abbreviations: CI=confidence interval; N=number of subjects

(CTD2.7.2 중 발체)

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

<단회투여 약동학>

- 기하평균 C_{max}는 건강한 시험대상자에서 16.8~21.7ng/mL 였고, 암 환자에서 17.6~23.2 ng/mL 였다. 기하평균 AUC_{inf}는 건강한 시험대상자에서 1171~1662ng·h/mL 였고, 암 환자에서

1348~1810ng·h/mL 였다.

다코미티닙 Tmax 중앙값은 건강한 시험대상자의 경우 약물투여 후 8~12시간에 달성되었고, 암 환자의 경우 약 5~6시간에 달성되었다. 최종 단계 반감기($t_{1/2}$)의 평균 추정치는 건강한 시험대상자의 경우 54.6~90.1시간이었고, 암 환자의 경우 54~80시간이었다. 건강한 시험대상자와 암 환자 간에 다코미티닙 약동학의 명백한 차이가 없었다.

Table 51. Summary of Dacomitinib Pharmacokinetic Parameters in Healthy Subjects and Patients by Study Following a Single 45 mg Oral Dose of Dacomitinib (Studies A7471001, A7471002, A7471003, A7471005, A7471015, A7471020, A7471021, A7471022, A7471046, and A7471051)

Study Number	Dacomitinib Formulation (Fast/Fed Condition)	N, n	Dacomitinib PK Parameter Summary Statistics						
			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V ₂ /F (L)
Healthy Subjects									
A7471015	Blue film-coated tablet (Fasted)	24, 22	17.8 (50)	8.0 (6.0-24.0)	1234 (36)	793 (36)	67.2 (16.3)	36.5 (36)	3432 (30)
A7471020	Oral suspension (Fasted)	6, 6	17.0 (50)	12.0 (8.0-12.0)	1171 (31)	1077 (32)	54.6 (15)	38.4 ^a (31)	2937 (25)
A7471021	Non-film coated tablet (Fasted)	14, 14	16.8 (42)	10.0 (6.0-24.0)	1415 (26)	1207 (28)	90.1 (24)	31.8 (50)	4005 (33)
A7471022	Non-film coated tablet, White film-coated tablet (Fasted)	32, 32	21.7 (36)	8.0 (6.0-12.0)	1395 (32)	1147 (28)	58.5 (12)	32.3 (31)	2669 (28)
A7471046	Blue film-coated tablet (Fasted)	14, 13	19.8 (38)	8.0 (6.0-24.0)	1487 (35)	1310 (36)	62.2 (9.0)	30.3 (35)	2688 (36)
A7471051	Blue film-coated tablet (Fasted)	14, 14	21.5 (27)	8.0 (6.0-24.0)	1662 (26)	1554 (25)	62.7 (9.4)	27.1 (26)	2415 (19)
Patients With Solid Tumors									
A7471001	Non-film coated tablet (Fasted)	46, 39	23.2 (51)	6.0 (4.0-24.0)	1810 (35)	1518 (34) ^c	70.3 (21)	24.9 (36)	2424 (31)
A7471002	Non-film coated tablet (Fasted)	62, 62	20.6 (51)	6.1 (3.0-25.7)	NR	356 (46) ^b	NR	NR	NR
A7471003	Non-film coated tablet, Blue film-coated tablet (Fasted)	6, 6	21.3 (55)	5 (2-8)	1348 (45)	1248 (43)	54.0 (14)	33.4 (45)	2537 (36)
A7471005	Non-film coated tablet (Fasted)	7, 7	17.6 (70)	6.0 (4.0-24.0)	1543 (31)	1329 (33)	80.0 (12)	29.2 (32)	NR

Source: Module 2.7.1 Table 2; Module 2.7.1 Table 3; Module 5.3.3.2 A7471001 CSR Table 13.5.2.1.1; Module 5.3.5.2 A7471002 CSR Table 14.4.4.1; Module 5.3.5.2 A7471003 CSR Table 14.4.4.1; Module 5.3.3.2 A7471005 CSR Table 14.4.4.1.1; Module 5.3.1.2 A7471015 CSR Table 14.4.3.1.1; Module 5.3.2.2 A7471020 CSR Table 13.5.2.1; Module 5.3.2.2 A7471021 CSR Table 14.4.3.1.1; Module 5.3.1.2 A7471022 CSR Table 14.4.3.1.1; Module 5.3.1.1 A7471046 CSR Table 14.4.3.1.1; Module 5.3.3.1 A7471051 CSR Table 14.4.3.1.1.1.

Abbreviations: CV=coefficient of variation, N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to the summary statistics with reportable AUC_{inf}, t_{1/2}, V₂/F and CL/F; NR=not reported.

AUC_{last}, AUC_{inf}, C_{max} and V₂/F reported as geometric mean (geometric %CV) for all studies except Studies A7471001, A7471021, A7471022, where they are reported as geometric mean (arithmetic %CV). T_{max} reported as median (range) for all studies. t_{1/2} reported as arithmetic mean (standard deviation) for all studies. AUC_{last} is the AUC up to the last observed concentration in study.

a. Converted from mL/min to L/h by the conversion 38.4=639.2*60/1000.

b. AUC₂₄.

c. n=38

(CTD2.7.2 중 발취)

- 건강한 시험대상자에서 다코미티닙 45mg의 단회 투여 후, 다코미티닙의 활성 O-데스메틸 대사체 (PF-05199265)의 기하평균 C_{max} 및 AUC_{inf}는 각각 4.1~9.5ng/mL 및 268~577ng·h/mL였다. Tmax 중앙값은 약물투여 후 약 4~6시간이었고, 평균 t_{1/2}는 67.4시간에서 74.5시간이었다.

Table 52. Summary of PF-05199265 Pharmacokinetic Parameters in Healthy Subjects and Patients by Study Following a Single 45 mg Oral Dose of Dacomitinib (Studies A7471015, A7471020, A7471021, A7471022, A7471046, and A7471051)

Study Number	Dacomitinib Formulation (Fast/Fed Condition)	N, n	PF-05199265 PK Parameter Summary Statistics				
			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
A7471015	Blue film-coated tablet (Fasted)	24, 22	9.5 (76)	4.0 (4.0-24.0)	577 (59)	485 (63) ^a	NR
A7471020	Oral suspension (Fasted)	6, 6	5.7 (58)	6.0 (4.0-8.0)	403.8 (46)	388.4 (47)	72.8 (13.7)
A7471021	Non-film coated tablet (Fasted)	14, 14	5.0 (48)	4.0 (4.0-12.0)	359.5 (40)	322.3 (42)	74.5 (14.4)
A7471022 ^b	Non-film coated tablet (Fasted)	32, 32	4.8 (68)	6.0 (4.0-24.0)	276 (68)	242 (69)	67.9 (10.7)
A7471022 ^c	Non-film coated tablet (Fasted)	32, 32	4.5 (89)	6.0 (4.0-8.0)	268 (75)	235 (77)	67.4 (9.6)
A7471046	Blue film-coated tablet (Fasted)	14, 11	4.1 (51)	4.0 (4.0-24.0)	332 (55)	240 (70)	69.5 (12.9)
A7471051	Blue film-coated tablet (Fasted)	14, 14	5.5 (79)	4.0 (4.0-8.0)	468.7 (65)	435.2 (65)	68.9 (11.7)

Source: Module 2.7.1 Table 2; Module 5.3.1.2 Study A7471015 CSR Table 14.4.3.1.2; Module 5.3.2.2 Study A7471020 CSR Table 13.5.2.1; Module 5.3.2.2 Study A7471021 CSR Table 14.4.3.1.2; Module 5.3.1.2 Study A7471022 CSR Table 14.4.3.1.2; Module 5.3.1.1 Study A7471046 CSR Table 14.4.3.1.2; Module 5.3.3.1 Study A7471051 CSR Table 14.4.3.1.1.2.

Parameters are defined in Table 3.

AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} reported as geometric mean (geometric %CV) for all studies except Studies A7471021 and A7471022, where they are reported as geometric mean (arithmetic %CV).

T_{max} reported as median (range) for all studies.

t_{1/2} reported as arithmetic mean (standard deviation) for all studies.

Abbreviations: CV=coefficient of variation, N=number of subjects in treatment group; n=number of subjects for whom parameters with reportable AUC_{inf} and t_{1/2}; NC=not calculated.

a. AUC₁₆₈

b. Three 15 mg non-film coated tablets

c. 45 mg white film-coated tablet

(CTD2.7.2 중 발체)

- 건강한 시험대상자에서 다코미티닙 45mg의 단회 투여 후 AUCinf에 기반한 다코미티닙에 대한 PF-05199265의 기하평균 비율은 시험 전반에서 0.23에서 0.52였다.

Table 56. AUC_{inf} Ratio of PF-05199265 to Dacomitinib Following Administration of a Single 45 mg dose of Dacomitinib to Healthy Subjects

Study	N, n	Ratio ^a
A7471015	24, 20	0.52 (77)
A7471021 (Dacomitinib alone)	14, 14	0.26 (54)
A7471021 (Dacomitinib+paroxetine)	14, 2	0.32 (74)
A7471022 (3x15 mg tablet)	32, 31	0.33 (117)
A7471022 (1x45 mg tablet)	32, 31	0.34 (114)
A7471046	14, 10	0.23 (75)
A7471051	14, 14	0.29 (81)

Source: Module 2.7.2 Appendix 1 Tables 2, 3 and 4; Module 5.3.1.1 A7471046 CSR Table 14.4.3.1.2; Module 5.3.3.1 A7471051 CSR Table 14.4.3.1.3

Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; N=total number of subjects in group; n=number of subjects contributing to summary statistics.

Ratio=(PF-05199265 Parameter/455.9 as molecular weight of PF-05199265)/(Dacomitinib Parameter/469.4 as molecular weight of dacomitinib)

a. Geometric Mean (% Geometric CV)

(CTD2.7.2 중 발체)

<다회투여 약동학>

- 다코미티닙 45mg을 매일 반복 투여한 후 기하평균 Cmax는 79.5~108.0ng/mL 였고, 투여 빈도 tau에 대한 농도-시간 곡선하 면적(AUCtau)은 1621~2213ng·h/mL 였다. Tmax 중앙값은 약물투여 후 4~8시간이었다. 다코미티닙은 반복 투여 후 축적되었고(평균 축적비[Rac]=5.0 ~ 6.4), t_{1/2}의 범위와 일치했다.

(CTD2.7.2 중 발체)

Table 53. Summary of Dacomitinib Pharmacokinetic Parameters at Steady-state Following Administration of Multiple 45 mg Oral Doses of Dacomitinib to Patients (Studies A7471001, A7471003, A7471005, A7471042, and A7471050), Dose-Compliant Patients Only

Study Number	Dacomitinib Formulation (Fast/Fed Condition)	Cycle, Day	N, n	Dacomitinib Parameter Summary Statistics			
				C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
A7471001	Non-film coated tablet (Fasted)	Cycle 1 Day 14	31, 31	108.0 (35)	6.0 (0.0-24.0)	2213 (35)	20.4 (33)
A7471003	Non-film coated tablet, Blue film coated tablet (Fasted)	Cycle 1 Day 14	40, 40	82.7 (44)	6.1 (0.0-24.0)	1621 (40)	27.8 (40)
A7471005	Non-film coated tablet (Fasted)	Cycle 1 Day 14	6, 6	79.5 (23)	8.0 (4.0-8.0)	1768 (23)	25.5 (23)
A7471042 ^a	White film-coated tablet (Fasted)	Cycle 2 Day 1	71, 61	89.3 (49)	5.9 (0.0-24.3)	1818 (48) ^c	27.4 (65)
A7471050 ^b	Blue film-coated tablet (Fasted)	Cycle 2 Day 1	19, 19	81.7 (26.0)	4.0 (2.0-24.0)	1669 (23)	27.0 (23)

Source: Module 5.3.3.2 Study A7471001 CSR Table 13.5.2.2.1; Module 5.3.5.2 Study A7471003 CSR Table 14.4.4.2; Module 5.3.3.2 Study A7471005 CSR Table 14.4.4.1.2; Module 5.3.5.2 Study A7471042 CSR Table 14.4.4.3.3; Module 5.3.5.1 A7471050 CSR Table 14.4.3.3.2.

Parameters are defined in Table 3.

C_{max}, AUC_{tau}, and CL/F reported as geometric mean (geometric %CV) for all studies except Study A7471001, where they are reported as geometric mean (arithmetic %CV). T_{max} reported as median (range) for all studies.

Abbreviations: %CV=coefficient of variation, N=number of subjects in treatment group; n=number of subjects for whom parameters were estimable; NC=not calculated.

a. Cohort I only.

b. Subset of Chinese patients; dose-compliant subjects only.

c. N=56

Table 55. Accumulation Ratio of Dacomitinib Following Multiple 45 mg Oral Doses of Dacomitinib

Study	N	Mean ^a (Range) of	Mean ^c (Range) of	Mean ^c R _{ss} (range)
		Half-Life after a Single Dose (h)	Observed Accumulation Ratio (R _{ac}) ^b	
A7471001	38 31 27	70.3 (33.1, 138)	5.7 (3.0, 9.7)	1.2 (0.89, 1.7)
A7471003	6 6 6	54 (41.2, 76.5)	5.0 (1.9, 8.2)	1.3 (0.53, 2.1)
A7471005	7 6 6	80 (60.6, 97.4)	6.4 (3.9, 10)	1.2 (1.0, 1.4)

Source: Module 5.3.3.2 A7471001 CSR Table 13.5.2.1.1, Table 13.5.2.2.1, Module 5.3.5.2 A7471003 CSR Table 14.4.4.1, Table 14.4.4.2, Module 5.3.3.2 A7471005 CSR Table 14.4.4.1.2

Parameters are defined in Table 3.

Abbreviation: N=number of patients contributing to summary statistics.

a. Arithmetic mean

b. Observed Accumulation Ratio=multiple dose AUC_{tau}/single dose AUC₂₄

c. Geometric mean

(CTD2.7.2 중 발체)

- 암 환자에서 다코미티닙의 다회 경구 투여 후 다코미티닙에 대한 PF-05199265의 AUC 비율은 0.079였고, 혈장 비결합 분획은 <0.01으로 다코미티닙(0.0192)보다 더 낮았다. 따라서 전체 유효성 및 안전성에 대한 PF-05199265의 기여도는 미미할 것으로 예상된다(모듈 2.7.2.3.7.3). 시험 A7471042에서 암 환자에게 45mg 투여량으로 다코미티닙을 다회 투여한 후 AUC_{tau}에 기반한 PF-05199265 대 다코미티닙의 평균 비율은 약 0.08이었으며, 이는 건강한 시험대상자에게 단회 투여한 후의 결과보다 낮았다.

<용량비례성>

- 환자에게 단회 또는 다회 투여 후 다코미티닙의 용량 비례성은 2~60mg 범위에서 확립되었다. 이러한 결과는 다코미티닙의 약동학이 투여량에 비례하는 것으로 나타났으며, 단회 투여 및 다회 투여 후에 다코미티닙의 노출에서 일반적으로 선형 증가가 관찰되었다.

<흡수 분포 대사 배설>

- (흡수) 다코미티닙은 경구로 생체이용할 수 있다. 경구 다코미티닙에 대한 평균 절대 생체이용률은 80%였다. 환자에서 다코미티닙의 최대 혈장 농도는 일반적으로 5시간에서 6시간 정도에 나타난

다.

Table 18. Statistical Summary of Treatment Comparisons of Plasma Dacomitinib Dose-normalized Pharmacokinetic Parameters Following Administration of a Single Oral Dose and Intravenous Infusion of Dacomitinib in Study A7471046

Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means ^a	90% CI for Ratio
	Dacomitinib 45 mg Oral (Test)	Dacomitinib 20 mg IV (Reference)		
AUC _{inf} (ng·h/mL/mg)	33.1	41.3	80.0	(74.9, 85.5)
AUC _{last} (ng·h/mL/mg)	29.1	35.3	82.5	(78.3, 87.0)

Source: Module 5.3.1.1 A7471046 CSR Table 14

Abbreviations: CI=confidence interval; IV=intravenous; nAUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}= area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration.

a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

(CTD2.7.1 중 발체)

→ 검토의견 : 다코미티닙 20mg IV 투여 대비 45mg 경구 투여 후 절대 BA는 AUCinf 값을 기준으로 80.01%(74.90%, 85.47%)였음.

- (분포) 20mg의 단회 정맥주사(IV) 투여 후 건강한 시험대상자에서 다코미티닙의 항정상태에서의 분포용적(Vss) 기하평균은 1889L 였다. 사람에서의 Vss는 총 체액량(42L)의 대략 44배로, 이는 다코미티닙이 사람에서 광범위한 혈관 외 분포를 거친다.

- (대사) 다코미티닙은 산화 대사 및 글루타티온 접합 과정을 거친다. 다코미티닙의 산화 대사에는 시토크롬 P450(CYP) 2D6(다코미티닙의 O-테스메틸 대사체인 PF-05199265의 형성) 및 CYP3A (다른 부수적인 산화 대사체의 형성)가 포함된다. 접합 경로에는 모체의 시스테인 접합체에 대한 후속 분열을 수반한 α,β-불포화 아마이드 모이어티의 글루타티온 접합 과정이 포함된다.

※ 시험관 내 대사

- 시험관 내 사람 간 미세소체 및 사람 간세포에서 다코미티닙의 일차 대사경로는 산화 및 글루타티온 접합이었음. 사람 간 미세소체 및 재조합 CYP(rCYP) 효소로 실시한 시험관 내 시험은 PF 05199265(O-테스메틸 다코미티닙) 형성이 주로 CYP2D6에 의해 매개됨.

- (배설) 다코미티닙 관련 성분은 주로 대변에서 대사체로 배설된다. [¹⁴C]다코미티닙의 단회 경구 투여 후, 투여된 방사성 투여량의 약 79%와 3%가 각각 대변과 소변을 통해 회수되었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

<간장애 환자>

- 집단 약동학 분석 결과에서 국립 암연구소 장기 기능 장애 실무그룹(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group) 기준에 따라 간기능은 다코미티닙 청소율에 대한 유의성 있는 공변량이 아니었다. 간장애 시험(A7471018) 결과에서 경증 또는 중등도 간장애(각각 Child-Pugh 등급 A 및 B로 정의됨)가 다코미티닙의 노출에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 이 시험에서 평가된 중증 간장애(Child-Pugh 등급 C) 환자는 없었다. 이러한 결과에 기반하여 경증 또는 중등도 간장애 환자의 시작용량 조정은 권장되지 않는다.

Table 64. Dacomitinib Clearances by Hepatic Function (NCI-ODWG Criteria)

Hepatic Function	N	Clearance (L/h)	
		Mean (Std Dev)	Median (Range)
Normal (A)	1202	20.46 (8.11)	19.20 (5.73-93.99)
Mild (B1)	120	21.63 (7.27)	21.13 (10.38-57.21)
Mild (B2)	38	22.25 (7.59)	21.14 (8.79-43.44)
Moderate (C)	5	31.37 (11.54)	34.40 (13.00-42.17)
Severe (D)	1	25.07	25.07
Unknown	13	20.16 (9.81)	15.43 (11.97-39.34)

Source: Module 5.3.3.5 PMAR-EQDD-A747f-DP4-635 Table 17.

Abbreviations: N=number of subjects; NCI-ODWG=National Cancer Institute- Organ Dysfunction Working Group; Std Dev=standard deviation; ULN=Upper Limit of Normal; A=Total Bilirubin \leq ULN and AST \leq ULN; B1=Total Bilirubin \leq ULN and AST $>$ ULN; B2=Total Bilirubin $>$ 1-1.5xULN and any AST; C=Total Bilirubin $>$ 1.5-3xULN and any AST; D=Total Bilirubin $>$ 3xULN and any AST.

(CTD2.7.2 중 발체)

→ 검토의견 : 중등도 간장애 시험대상자에서 다코미티닙 노출은 정상 간 기능 시험대상자에 비해 AUC 및 Cmax가 각각 15% 및 20% 감소함(시험 A7471018). 임상적으로 유의한 감소가 아니므로 경증(Child-Pugh 등급 A) 또는 중등도(Child-Pugh 등급 B) 간장애 환자에게 다코미티닙의 시작용량을 조절할 필요가 없음.

<신장애 환자>

- 집단 약동학 분석에서 경증 또는 중등도 신장애는 다코미티닙의 노출에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 베이스라인 크레아티닌 청소율(creatinine clearance, CrCl)로 측정된 신기능은 다코미티닙의 청소율에 영향을 미치지 않았다. 경증 또는 중등도 신장애(CrCl \geq 30mL/min) 환자에게는 시작용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장애(CrCl $<$ 30mL/min) 환자 또는 혈액투석이 필요한 환자에 대한 자료가 충분하지 않다.

Table 65. Dacomitinib Clearances by Renal Function (K/DOQI)

Renal Function	N	CL (L/h) ^a
		Median (Range)
Normal	567	20.23 (6.86-86.60)
Mild	590	19.66 (8.20-115.25)
Moderate	218	18.13 (8.79-81.22)
Severe	4	17.02 (15.63-23.26)

Source: Module 5.3.3.5 PMAR-EQDD-A747f-DP4-635 Table 16

Abbreviations: CL=clearance; CrCl=creatinine clearance; K/DOQI=Kidney Disease Outcome Quality Initiative; mild= $60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$; moderate= $30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$; normal= $\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL/min}$; severe= $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$.

a. Individual values of clearance without allometric baseline body weight correction.

(CTD2.7.2 중 발체)

<인종>

- 특정 인종 범주에서 이용 가능한 시험대상자 수가 제한되기 때문에(백인 63%, 흑인 5%, 아시아인 31%, 기타 17%), 집단 약동학 분석에서 인종을 아시아인 또는 비아시아인 모집단으로 지정하여 시험했다. 다른 인종군(즉, 흑인, 백인 및 기타)에서 겉보기 차이는 관찰되지 않았다. 집단 약동학 분석에 기반하여 다코미티닙 청소율은 비아시아인 모집단보다 아시아인 모집단에서 약간 더 높은

(8.5%) 것으로 추정된다. 그러나 상대적으로 낮은 CL 차이로 인해 아시아인 모집단이 다코미티닙 CL에 미치는 영향은 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주된다(모듈 5.3.3.5 EQDD-A747f-DP4-635 섹션 6.6.5).

- 한국인 환자(시험 1003), 일본인 환자(시험 1005) 및 중국인 시험대상자(시험 1051)를 포함한 3건의 임상시험으로부터 PK 자료를 이용할 수 있었다. 다코미티닙 AUC_{inf} 및 C_{max} 기하평균은 일반적으로 시험 1001을 포함하여 각기 다른 인종군에서도 유사했다. 이들 자료는 공통적으로 인종이 다코미티닙 청소율에 미치는 영향은 없음을 나타낸다.

Table 63. Plasma Pharmacokinetic Parameters of Dacomitinib Following a Single 45 mg Dose of Dacomitinib to Patients with Solid Tumors in Studies A7471001, A7471003, A7471005, and A7471051

Study	N, n	Race	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
A7471001	46, 46	White ^a	23.2 (51)	1810 (35) ^b	24.9 (36) ^b
A7471003	6, 6	Korean	21.3 (55)	1348 (45)	33.4 (45)
A7471005	7, 7	Japanese	17.6 (70)	1543 (31)	29.2 (32)
A7471051	14, 14	Chinese	21.5 (27)	1662 (26)	27.1 (26)

Source: Table 7, Table 9, Table 26, Table 34, Table 36

Parameters are defined in Table 3.

Geometric mean (geometric %CV) for all values. Study A7471001 reported geometric mean (arithmetic %CV). Abbreviations: %CV=coefficient of variation; N=number of subjects in treatment group; n=number of subjects for whom parameters were estimable.

a. Approximately 90% of patients who contributed to pharmacokinetic data were White (Table 7).

b. n=38

(CTD2.7.2 중 발체)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

<CYP2D6 억제제가 다코미티닙 PK에 미치는 영향>

- PF-05199265로의 다코미티닙 변환을 거의 완전히 억제한 강력한 CYP2D6 억제제인 파록세틴을 사용한 약물 상호작용 시험에서 다코미티닙에 대한 노출은 미미하게 증가했으며, 이는 다코미티닙의 전반적인 청소율에 대한 CYP2D6의 기여도가 그다지 크지 않을 가능성이 있음을 나타낸다(시험 A7471021). 따라서 병용 CYP2D6 억제제를 투여받는 환자에서 다코미티닙의 투여량 조절은 필요하지 않다.

→ 검토의견 : CYP2D6은 다코미티닙의 주요 대사체 PF05199265 형성에 작용하는 주요 CYP 효소임. 강력한 CYP2D6 억제제인 파록세틴과 병용 투여시 다코미티닙 AUC_{inf} 및 C_{max}가 각각 37.2% 및 9.7% 증가함(시험 A7471021). 이는 임상적으로 유의하지 않으므로 CYP2D6 억제제와 병용 투여 시 다코미티닙 용량 조절은 필요하지 않음.

<양성자핍프 억제제가 다코미티닙 PK에 미치는 영향>

- 시험 A7471015에서 조정된 기하평균의 C_{max} 및 AUC₉₆ 비율은 라베프라졸 병용 투여시 PPI 병용 투여가 없는 금식 상태와 비교해 각각 0.495 및 0.608이었고 T_{max} 중앙값은 12시간까지 지연되었다. PPI는 다코미티닙을 투여받는 환자에서 피해야 한다. 필요할 경우 국소 제산제를 사용할 수 있다.

→ *검토의견* : 다코미티닙 용해도는 pH 의존적이며, 산성에서 용해도가 더 높음. 위 pH를 증가시키는 약물의 병용 투여는 다코미티닙 흡수 감소로 인해 다코미티닙의 생체이용률을 감소시킬 가능성이 있음. 항정상태 양성자펌프 억제제 라베프라졸나트륨 40mg 병용 투여 후 다코미티닙 AUCinf 및 Cmax는 다코미티닙 단독 투여와 비교해 각각 29% 및 50% 감소함(시험 A7471015). 따라서 다코미티닙과 PPI의 병용 투여는 피해야 함. 이는 신청사항에 반영되어 있으므로 타당함.

<다코미티닙이 CYP2D6 기질(텍스트로메토르판) PK에 미치는 영향>

• 광범위한 CYP2D6 대사자인 건강한 시험대상자에서 텍스트로메토르판을 단독으로 투여할 때에 비해 다코미티닙 45mg의 단회 투여와 텍스트로메토르판 단회 투여를 병용해서 투여할 때 텍스트로메토르판 AUClast 및 Cmax가 각각 약 855% 및 874% 증가한다(시험 A7471039). 이러한 결과에 기반하여 다코미티닙 병용 투여는 CYP2D6에 의해 대사되는 다른 약물의 노출을 증가시킬 것으로 예상된다. CYP2D6 기질의 투여량 조정 또는 대체는 전반적인 청소율에 대한 CYP2D6 대사 정도에 기반해야 한다. 코데인 및 트라마돌과 같이 CYP2D6을 통해 형성된 활성 대사체로 구성된 약물은 다코미티닙 병용 투여에 따른 노출이 치료 수준에 미치지 못할 수 있으므로 치료 계열 내에서 다른 약물로 대체되어야 한다. 치료지수가 좁은 CYP2D6 기질은 피해야 한다.

→ *검토의견* : 텍스트로메토르판은 CYP2D6에 의해 대사되는 CYP2D6 기질임. 다코미티닙 45mg의 단회 투여와 텍스트로메토르판 단회 투여를 병용 투여시 텍스트로메토르판 AUClast 및 Cmax가 각각 약 855% 및 874% 증가함(시험 A7471039). 다코미티닙 반복투여와 텍스트로메토르판 단회 투여를 병용 투여하면 텍스트로메토르판 단독 투여에 비해 텍스트로메토르판 AUC72 및 Cmax가 각각 대략 162% 및 101% 증가함(시험 A7471014). 이는 다코미티닙이 CYP2D6에 의해 대사되는 다른 약물의 노출을 증가시킬 가능성이 있으므로 치료력이 좁은 CYP2D6 기질은 피해야 함.

<음식물이 다코미티닙의 PK에 미치는 영향>

• 고지방, 고열량 아침식사가 환자의 흡수에 미치는 영향을 시험한 다코미티닙 약동학의 소규모 예비 하위 시험(시험 1001의 n=4)에서 AUCinf 및 Cmax에 대해 조정된 기하평균 비율은 공복 상태와 비교해 각각 1.01 및 0.86이었다.

음식물 효과 시험(시험 1015)에서 고지방, 고열량 아침식사를 섭취한 건강한 시험대상자에게 다코미티닙을 투여한 후 AUCinf 및 Cmax에 대한 조정된 기하평균 비율은 공복 상태와 비교해 각각 1.14 및 1.24였다. 이러한 이유로 다코미티닙은 음식물 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다.

→ *검토의견* : 고칼로리식사에서 단회 투여 다코미티닙 AUCinf 14%, Cmax 24% 정도 증가함(시험 A7471015). 임상적으로 유의한 증가는 아니므로 다코미티닙은 식이 여부와 상관없이 투여할 수 있음.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 집단 약동학 분석에서 내인성 또는 외인성 요인이 다코미티닙에 미치는 영향을 평가는 6.4.2. 6.4.3. 참조

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

<다코미티닙 노출 및 QTc 간의 관계>

다코미티닙이 QT 간격 연장에 미치는 영향을 평가하기 위해, 다코미티닙 또는 PF-05199265 농도와

심전도(electrocardiogram, ECG) 자료 간의 약동학/약력학 관계는 시험 1047에서 수집된 자료에 기반해 개발되었다. 프리테리시아(Fridericia)의 보정 계수(QTcF), 바제트(Bazett)의 보정 계수(QTcB) 및 시험별 보정 계수(QTcS)를 사용하여 심박수에 대해 교정된 QT 간격(QTc)은 QT 간격과 RR 간격 간의 상관관계를 줄이는 최상의 보정 계수를 결정하기 위해 조사했다. 이 중, QTcS가 가장 적절한 보정 계수로 결정되었고 일차 분석에서 사용되었다. 이러한 분석 결과에 기반하여, 노출에 따라 달라지는 평균 QTc 증가는 이 시험에서 달성된 다코미티닙 및 PF-05199265의 농도, 즉 45mg QD 투여 시 예상되는 노출을 나타내는 농도에서 관찰되지 않았다(모듈 2.7.2.3.10.1). 이러한 분석에 대한 자세한 내용은 모듈 5.3.4.2, PMAR-EQDD-A747f-DP4-617에 나와 있다.

<다코미티닙 노출 및 유효성 평가변수 간의 관계>

사례발생까지 소요시간(time-to-event, TTE) 분석 결과에서는 유효성에 필요한 다코미티닙 농도는 시험 치료에 대한 환자의 민감도에 의해 결정되는 것으로 나타났다. 다음 결론은 유효성 평가변수에 대한 E-R 분석을 기반으로 한다(모듈 2.7.2.3.10.2 참조).

치료-반응(treatment-response, T-R) 분석에서는 시험 1017 및 시험 1050에서 다코미티닙으로 치료받은 환자와 시험 1050에서 게피티닙으로 치료받은 환자를 비교했다. 게피티닙 치료를 받은 환자에 비해 다코미티닙 치료를 받은 환자에서 1.56배 더 긴 PFS 결과로, 치료는 유의성 있는 예측 변수였다. T-R 분석에서는 ORR을 평가할 때 다코미티닙 치료와 게피티닙 치료 간의 관계를 보여줄 수 없었다.

250mg QD로 투여를 시작한 게피티닙으로 치료받은 모든 환자와 45mg QD로 투여를 시작했고 치료시 투여량 감소를 진행하지 않은 다코미티닙으로 치료받은 모든 환자를 포함하는 T-R 하위 분석에서는 시험 치료 간에 통계적으로 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다. 이는 EGFR TKI 매개 AE에 대한 민감도가 덜한(즉, AE 관련 용량 감소를 요하지 않음) 다코미티닙 치료 환자의 하위군이 게피티닙 치료 환자와 유사한 유효성 결과를 나타냄을 의미했다.

PFS 및 ORR을 사용하는 E-R 분석에서는 모든 1등급 피부 독성이 ORR과 PFS 모두에 대한 유효성의 매우 유의성 있는 예측 변수인 것으로 나타났다. AE 군집용어 1등급 기타 피부 독성(OTHER SKIN TOXICITIES)을 경험한 환자의 경우, 객관적 반응을 보일 승산비가 3.71배만큼 증가했다. PFS와 유사하게, PFS 사례발생까지 소요시간 중앙값은 1등급 발진/여드름양 피부염(RASH/DERMATITIS ACNEIFORM)을 경험한 환자에 대해 1.54배 더 길었다.

PFS 모델을 동일한 투여량 수준으로 치료를 시작 및 종료한 시험 1050 및 시험 1017 코호트 A의 환자에 적용했을 때(45mg QD의 경우 N=88 및 30mg QD의 경우 N=8), 다코미티닙 노출은 PFS의 유의성 있는 예측 변수가 아니었다. 이 하위군 분석에서 1등급 피부 AE는 PFS의 통계적으로 유의성 있는 예측 변수였다(PFS 사례발생까지 소요시간 중앙값이 1등급 기타 피부 독성[OTHER SKIN TOXICITIES]을 경험한 환자에서 1.63배 더 길었음).

요약하자면, 유효성 평가변수인 ORR 및 PFS로 실시한 E-R 분석은 피부 독성 발생이 다코미티닙 치료에 대한 반응의 표지자이고, 유효성에 필요한 다코미티닙 농도는 다코미티닙 치료에 대한 개별 환자의 민감도에 기반하고 있으며, 환자의 민감도는 반응을 달성하는 데 있어 주요 요인이 된다. 최종 다코미티닙 노출 수준은 초기 45mg QD에서 투여량을 줄인 환자에서 지속적인 유의성을 초래하는 표적 민감도 수준으로 환자를 선택한 결과일 가능성이 있다. 이러한 E-R 분석에 대한 자세한 내용은 모듈 5.3.3.5, PMAR-EQDD-A7a7f-DP4-636에서 확인할 수 있다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 안전성유효성 임상시험 일람표

단계	임상시험제목 (번호/제널명)	디자인	대상환자 시험대상자 수	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
2상	A7471017	Cohort A: Phase 2 OL, single-arm study Cohort B: Phase 2 OL, single-arm study	Cohort A: advanced NSCLC adenocarcinoma; non-/light smoker or known <u>EGFR</u> mutation, no prior treatment Cohort B: advanced NSCLC, any histology with either HER2 gene amplification or HER2 mutation; prior treatment allowed Total: 119/119 Cohort A: 89/89 Cohort B: 30/30 Cohort A EGFRactivating mutation: 48/48 Cohort B: 30/30 HER2 gene amplification: 4 HER2 mutation: 26 Cohort A: dacomitinib 45 mg QD Cohort B: dacomitinib 45 mg QD			Cohort A: Primary endpoint: PFS at 4 months Proof of concept: first-line NSCLC with activating mutations →코호트 A만 검토함 Cohort B: refractory NSCLC with HER2 amplifications or HER2 mutations	시험군 mPFS 18.2 months
3상	A7471050	Phase 3, randomize d, OL study	First-Line NSCLC with EGFRactivating mutations Total: 452/451 Dacomitinib: 227/227 Gefitinib: 225/224 Dacomitinib 45 mg QD/ Gefitinib 250 mg QD			Primary endpoint: PFS per IRC Review Pivotal study for first-line NSCLC with EGFRactivating mutations	시험군 vs 대조군(게피티닙) mPFS 14.7 months vs 9.2 months(IRC 평가)
3상	A7471009	Phase 3	Advanced NSCLC; at least 1			Primary endpoint:	

		double-blind, controlled, randomized study	prior chemotherapy Total: 878/872 ^b Dacomitinib: 439/436 Erlotinib: 439/436 EGFRactivating mutation:- Dacomitinib: 39/38 Erlotinib: 39/39 Dacomitinib 45 mg QD/ Erlotinib 150 mg QD	PFS per IRC Review Supportive study	
3상	A7471011	Phase 3 double-blind, controlled, randomized study	Advanced NSCLC; 1-2 prior chemotherapy and prior EGFR TKI Total: 720/716 Dacomitinib: 480/477 Placebo: 240/239 EGFRactivating- mutation: Dacomitinib: 83/83 Placebo: 52/52 Dacomitinib 45 mg QD/ Placebo QD	Primary endpoint: OS Supportive study	

→ 검토의견 : ‘EGFR 민감성 돌연변이 NSCLC 환자의 치료’에 대한 pivotal 임상시험은 A7171050임. 다코미티닙을 1차 치료로 사용한 1건의 주요 non-pivotal 임상시험(A7471017 코호트 A)과 다코미티닙을 2차 이상의 치료로 사용한 기타 임상시험(A7471009, A7471011)의 결과를 검토함.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) [A7471050] 상피세포성장인자수용체(EGFR) 활성 돌연변이가 있는 시험대상자의 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료를 위한 다코미티닙(PF-00299804) vs. 게피티닙에 대한 무작위배정, 공개라벨, 3상, 유효성 및 안전성 시험

• 진단 및 주요 선정기준 :

- 조직학적으로 및/또는 세포학적으로 확인된 선암종으로 새로이 진단받은 IIIB/IV기 NSCLC 또는 재발성 NSCLC, EGFR 활성 돌연변이가 있음(엑손 19 결실 또는 엑손 21 L858R 돌연변이), 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC에 대해 이전에 전신 요법 치료를 받은 적이 없음.

* EGFR 활성 돌연변이 검사는 상용화된 체외진단 의료기기(IVD)를 사용함.

(계획서 선정기준)

3. In all countries except China: The presence of an EGFR-activating mutation (exon 19 deletion or the L858R mutation in exon 21) in tumor specimens was determined by the local laboratory using the Qiagen therascreen EGFR Mutation Detection Kit RGQ (Scorpions ARMS), or 1 of the following standardized and commercially-available test assays: Amoy Dx EGFR Mutations Detection Kit, Cobas EGFR mutation test or Panagene PNA Clamp EGFR mutation detection assay. Use of any other technology required approval by the Sponsor. In China, the presence of an EGFR-activating mutation (exon 19 deletion or the L858R mutation in exon 21) was determined in tumor specimens by the central laboratory based on either the Qiagen therascreen EGFR assay or the AmoyDx EGFR Mutations Detection Kit. Tumor specimens obtained by smear preparations were not allowed. It was acceptable for patients with the presence of the T790M mutation in exon 20 together with either EGFR-activating mutation (exon 19 deletion or the L858R mutation in exon 21) to be included in this study.

- 무작위배정 층화요인 : 인종(일본인 대 중국 본토인 및 기타 동아시아인 대 비동아시아인), EGFR 유전자 상태(del exon 19 대 L858R)

• 투여군 및 투여용량

- 시험군: 1일 1회 경구(PO) 다코미티닙 45mg
- 대조군: 1일 1회 경구(PO) 게피티닙 250mg

• 시험대상자 분포 : 총 452명의 시험대상자가 임상시험에 무작위배정(1:1) 되었다.

분석군	시험군 N	대조군 N	총 N
무작위배정(ITT)	227	225	452
안전성분석군	227	224	451

- 452명의 환자가 무작위배정(ITT 모집단)되었다. 이들 중 다코미티닙군 환자 227명(100%)과 게피티닙군 환자 224명(99.6%)이 시험 치료를 1회 투여량 이상 받았다.

ITT 모집단 각 치료군 환자의 대다수가 치료를 영구적으로 중단했으며(다코미티닙군에서 70.9%, 게피티닙군에서 82.7%), 다코미티닙군 환자 중 40.1%와 게피티닙군 환자 중 46.7%가 시험을 중단했다.

다코미티닙군에서 치료받은 환자 227명 중 70.9%가 치료를 영구적으로 중단했으며 이들 중 가장 흔한 사유는 객관적 진행 또는 재발(34.8%), 전반적인 건강 악화(11.5%) 및 치료 관련 AE(treatment-emergent AE, TEAE)(17.6%)였다. 게피티닙군에서 치료받은 환자 224명 중 82.7%가 치료를 영구적으로 중단했으며 이들 중 가장 흔한 사유는 객관적 진행 또는 재발(50.4%), 전반적인 건강 악화(14.7%) 및 TEAE(12.1%)였다.

Table 11. Patient Evaluation Groups

	Dacomitinib	Gefitinib	Total
Number (%) of patients			
Randomized	227 (100)	225 (100)	452 (100)
Treated	227 (100)	224 (99.6)	451 (99.8)
Discontinued from treatment	161 (70.9)	186 (82.7)	347 (76.8)
Ongoing on treatment	66 (29.1)	38 (16.9)	104 (23.0)
Discontinued from study	91 (40.1)	105 (46.7)	196 (43.4)
Ongoing on study ^a	136 (59.9)	120 (53.3)	256 (56.6)
Analyzed for safety ^b	227 (100)	224 (99.6)	451 (99.8)
TEAEs ^c	227 (100)	220 (97.8)	447 (98.9)
Laboratory data ^d	221 (97.4)	222 (98.7)	443 (98.0)

Source: Table 14.1.1.1.1.

Database cutoff date was 29 July 2016.

CRF=case report form; TEAE=treatment-emergent adverse event.

- a. Ongoing on study are patients either still receiving treatment or being followed up for progression, TEAEs, or survival status.
- b. Total number of patients in the as-treated population in each arm.
- c. Total number of patients in the as-treated population in each arm who had ≥ 1 TEAE recorded on the adverse event CRF page.
- d. Total number of patients in the as-treated population in each arm who had a baseline and postbaseline result.

(A7471050 임상시험결과보고서(CSR) 중)

• 인구통계학 및 베이스라인 특성

ITT 모집단의 2개 치료군 간 인구학적 특성은 유사했으나 치료군 간 남성 환자와 여성 환자의 비율은 약간 불균형했다(다코미티닙군 남성 환자 35.7% vs. 게피티닙군 남성 환자 44.4%).

층화 요인 분포는 치료군 간 유사했다. 베이스라인 질병 특성 및 종양 측정치는 ITT 모집단 내 2개 치료군 간 유사했다.

다코미티닙군 환자 227명과 게피티닙군 환자 225명 모두 NSCLC를 진단받은 환자였으며 조직병리학적 진단 이후 기간 중앙값은 각각 0.92개월(범위: 0.1개월 - 132.6개월) 및 0.79개월(범위: 0.0개월 - 86.8개월)이었다. 모든 환자가 조직병리학적 선암종 상태였다. 다코미티닙군 및 게피티닙군 환자 대부분은 최초 질병 상태가 4기(각각 환자 181명(79.7%) 및 183명(81.3%))였고 현재 질병 상태가 4기(각각 환자 184명(81.1%) 및 183명(81.3%))였다.

→ 검토의견 : 인구통계학적 및 베이스라인 특성은 두 군간 유사함. 대부분 비소세포폐암 4기가 등록되었음. EGFR 활성 변이 중 Exon 19 del 비율이 더 높음.

Table 18. Stratification Summary – ITT Population

Number (%) of Patients	Dacomitinib N=227		Gefitinib N=225	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

EGFR Mutation (Randomization)			
Exon 19 deletion	134 (59.0)		133 (59.1)
With T790M mutation		0	2 (0.9)
Without T790M mutation		134 (59.0)	131 (58.2)
L858R mutation in exon 21	93 (41.0)		92 (40.9)
With T790M mutation		2 (0.9)	0
Without T790M mutation		91(40.1)	92 (40.9)

<유효성 결과> (분석 데이터 마감일 2016.7.29.)

• 1차 평가변수 : IRC에 의한 PFS(무진행 생존)

전체적으로 환자 총 315명(69.7%)에서 자료 분석 기준일에 IRC 검토에 따른 PFS 사건이 있었으며 다코미티닙군 환자 136명(59.9%) 및 게피티닙군 환자 179명(79.6%)에게 PFS 사건이 있었다. 층화 분석을 바탕으로 한 다코미티닙 vs. 게피티닙의 HR은 0.589(95% CI: 0.469, 0.739; 단측 p<0.0001)였다. 게피티닙과 비교했을 때 다코미티닙에 대해 IRC 검토에 따른 질병 진행 또는 사망의 위험이 41.1% 감소했다. 비층화 분석을 바탕으로 한 다코미티닙 vs. 게피티닙의 HR은 0.582(95% CI: 0.464, 0.729; 단측 p<0.0001)였다. PFS 시간 추정 중앙값은 다코미티닙군 14.7개월(95% CI: 11.1, 16.6) vs. 게피티닙군 9.2개월(95% CI: 9.1, 11.0)이었다. 24개월차의 무사건 확률은 다코미티닙군 30.6%(95% CI: 23.8, 37.5) vs. 게피티닙군 9.6%(95% CI: 5.6, 15.0)였다. IRC 검토를 바탕으로 역 카플란 마이어 방법을 사용했을 때 ITT 모집단의 PFS 추적관찰 기간 중앙값은 22.1개월이었다.



Table 21. Summary of Progression-Free Survival per Independent Review (Stratified by Race [Merging Mainland Chinese and Other East Asian] and EGFR-Activating Mutations at Randomization) – ITT Population

	Dacomitinib (N=227) n (%)	Gefitinib (N=225) n (%)
Patients with event	136 (59.9)	179 (79.6)
Type of event		
Objective progression	124 (54.6)	173 (76.9)
Death without objective progression	12 (5.3)	6 (2.7)
Patients censored	91 (40.1)	46 (20.4)
Reason for censorship		
No adequate baseline assessments	1 (0.4)	2 (0.9)
No on-study disease assessments	4 (1.8)	3 (1.3)
Given new anti-cancer treatment prior to tumor progression	23 (10.1)	18 (8.0)
Withdrew consent for follow-up	5 (2.2)	0
Lost to follow-up	0	0
Unacceptable gap (>16 weeks) between PD or death to the most recent prior adequate assessment	2 (0.9)	1 (0.4)
Discontinued without PD/death and no longer in follow-up for progression	0	0
In follow-up for progression	56 (24.7)	22 (9.8)
Probability of being event-free at Month 12 ^a (95%CI) ^b	55.7 (48.5, 62.3)	35.9 (29.3, 42.4)
Probability of being event-free at Month 24 ^a (95%CI) ^b	30.6 (23.8, 37.5)	9.6 (5.6, 15.0)
Kaplan-meier estimates of time to event (months) quartiles (95% CI) ^c		
25%	7.3 (5.6, 9.1)	5.6 (5.5, 7.4)
50%	14.7 (11.1, 16.6)	9.2 (9.1, 11.0)
75%	31.2 (21.9, 35.1)	14.7 (13.0, 18.3)
Vs gefitinib		
Stratified hazard ratio (95% CI) ^d	0.589 (0.469, 0.739)	
Stratified log-rank test p-value (1-sided) ^d	<0.0001	
Unstratified hazard ratio (95% CI) ^e	0.582 (0.464, 0.729)	
Unstratified log-rank test p-value (1-sided) ^e	<0.0001	

Source: Table 14.2.5.3.1.1.

CI=confidence interval; EGFR=epidermal growth factor receptor; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; IWRS=Interactive Web Response System; N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria; PD=progressive disease.

a. Estimated from the Kaplan-Meier Method.

b. Calculated based on Greenwood methods.

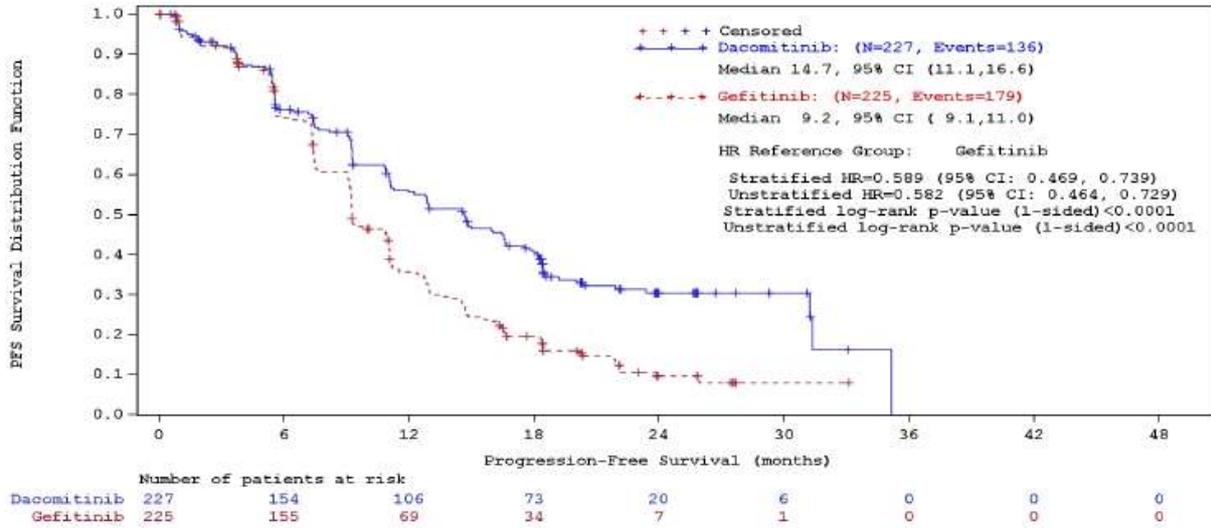
c. Based on the Brookmeyer-Crowley Method.

d. HR and its CIs are obtained from the stratified Cox Regression and other p-values are based on the stratified Log-rank test with race (Japanese vs mainland Chinese and other East Asian vs non-Asian) and EGFR mutation status at randomization as the stratification factors per IWRS.

e. HR and its CIs are obtained from the unstratified Cox Regression and other p-values are based on the unstratified Log-rank test.

(A7471050 임상시험결과보고서(CSR) 중)

Figure 1. Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival Based on Independent Review – ITT Population



Source: Figure 14.2.5.3.1.

Stratified HR and its CI were obtained from the stratified Cox Regression and stratified p-value was based on the stratified Log-rank test with race (Japanese vs mainland Chinese and other East Asian vs non-Asian) and EGFR mutation status at randomization as the stratification factors per IWRS. CI=confidence interval; EGFR=epidermal growth factor receptor; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; IWRS=Interactive Web Response System; N=number of patients; PFS=progression-free survival.

IRC 평가에 따라 시험 1050에서 PFS에 대해 사전 지정된 다양한 층화 분석이 실시되었고, 그 결과는 일차 PFS 분석 결과와 유사했다.

Figure 2. Forest Plot of Progression-Free Survival Based on Independent Review – ITT Population

	Events/N (%)		Median (month)		HR and 95% CI		HR (95% CI) (Unstratified)	p-value (1-sided)
	Dacomitinib	Gefitinib	Daco.	Gefit.	(Log Scale)			
Overall	136/227 (59.9)	179/225 (79.6)	14.7	9.2	e		0.582 [0.464, 0.729]	<0.0001
Gender								
Male	54/ 81 (66.7)	77/100 (77.0)	12.3	9.2	e		0.718 [0.505, 1.021]	0.0311
Female	82/146 (56.2)	102/125 (81.6)	14.8	9.2	e		0.499 [0.371, 0.671]	<0.0001
Age group								
<65	83/133 (62.4)	114/140 (81.4)	16.0	9.2	e		0.514 [0.385, 0.688]	<0.0001
≥65	53/ 94 (56.4)	65/ 85 (76.5)	11.3	9.2	e		0.686 [0.477, 0.987]	0.0202
<75	118/199 (59.3)	161/204 (78.9)	14.8	9.2	e		0.527 [0.414, 0.672]	<0.0001
≥75	18/ 28 (64.3)	18/ 21 (85.7)	7.4	9.4	e		1.137 [0.586, 2.207]	0.6481
≥65 to < 75	35/ 66 (53.0)	47/ 64 (73.4)	14.7	9.2	e		0.551 [0.355, 0.857]	0.0035
Baseline ECOG PS								
0	40/ 75 (53.3)	46/ 62 (74.2)	14.6	11.1	e		0.650 [0.425, 0.995]	0.0225
1	96/152 (63.2)	133/163 (81.6)	14.7	9.2	e		0.559 [0.428, 0.730]	<0.0001
Race per CRF								
Japanese	22/ 40 (55.0)	31/ 41 (75.6)	18.2	9.3	e		0.540 [0.308, 0.946]	0.0141
Mainland Chinese	67/114 (58.8)	93/117 (79.5)	16.0	9.2	e		0.507 [0.369, 0.698]	<0.0001
Other East Asian	8/ 16 (50.0)	16/ 18 (88.9)	16.5	10.1	e		0.500 [0.213, 1.176]	0.0528
Non-East Asian	39/ 57 (68.4)	39/ 49 (79.6)	9.3	9.2	e		0.889 [0.568, 1.391]	0.3024
Asian	97/170 (57.1)	140/176 (79.5)	16.5	9.3	e		0.509 [0.391, 0.662]	<0.0001
Smoking status								
Never-smoker	87/147 (59.2)	117/144 (81.3)	14.7	9.2	e		0.510 [0.385, 0.677]	<0.0001
Ever-smoker	49/ 80 (61.3)	62/ 81 (76.5)	14.7	9.4	e		0.717 [0.491, 1.048]	0.0410
EGFR at randomization								
Exon 19 +/-	75/134 (56.0)	103/133 (77.4)	16.5	9.2	e		0.551 [0.408, 0.745]	<0.0001
Exon 19 -	75/134 (56.0)	101/131 (77.1)	16.5	9.2	e		0.560 [0.414, 0.756]	<0.0001
L858R mutation +/-	61/ 93 (65.6)	76/ 92 (82.6)	12.3	9.8	e		0.626 [0.444, 0.883]	0.0034
L858R mutation -	59/ 91 (64.8)	76/ 92 (82.6)	12.8	9.8	e		0.603 [0.427, 0.853]	0.0018
EGFR as per Qiagen								
Exon 19 +/-	45/ 81 (55.6)	69/ 89 (77.5)	16.6	9.3	e		0.571 [0.391, 0.835]	0.0016
Exon 19 -	44/ 80 (55.0)	67/ 87 (77.0)	16.6	9.3	e		0.581 [0.395, 0.853]	0.0024
L858R mutation +/-	37/ 62 (59.7)	48/ 57 (84.2)	12.9	9.2	e		0.489 [0.315, 0.759]	0.0005
L858R mutation -	35/ 60 (58.3)	47/ 56 (83.9)	12.9	9.2	e		0.462 [0.295, 0.724]	0.0003
Unknown	54/ 84 (64.3)	62/ 79 (78.5)	12.9	9.2	e		0.637 [0.439, 0.924]	0.0081

(A7471050 임상시험결과보고서(CSR) 중)

→ 검토의견 : 대조군으로 설정한 게피티닙은 1세대 EGFR TKI로 이전 치료 경험이 없는 EGFR 활성 변이 NSCLC 환자 치료의 표준요법으로 대조군 설정이 타당함. 1차 유효성 평가변수인 IRC에 의한

PFS의 통계적 우월성을 입증함. 사전에 지정된 하위분석에서도 1차 분석 결과와 유사한 결과를 보임.

- 2차 평가변수

- (시험자가 평가한 PFS)

전체적으로 다코미티닙군 환자 140명(61.7%)과 게피티닙군 환자 177명(78.7%)에게 PFS 사건이 있었다. 시험자에 따른 PFS에 대한 다코미티닙 vs. 게피티닙의 HR은 층화 분석을 바탕으로 했을 때 0.622(95% CI: 0.497, 0.779; 단측 $p < 0.0001$), 비층화 분석을 바탕으로 했을 때 0.625(95% CI: 0.500, 0.782; 단측 $p < 0.0001$)였다. PFS 시간 추정 중앙값은 다코미티닙군 16.6개월(95% CI: 12.9, 18.4) 게피티닙군 11.0개월(95% CI: 9.4, 12.1)이었다. 24개월차의 무사건 확률은 다코미티닙군 25.4%(95% CI: 18.7, 32.6) vs. 게피티닙군 10.5%(95% CI: 6.3, 16.1)였다. INV 평가를 바탕으로 역 카플란 마이어 방법을 사용했을 때 ITT 모집단의 PFS 추적관찰 기간 중앙값은 23.9개월이었다.

Table 23. Summary of Progression-Free Survival per Investigator Assessment (Stratified by Race [Merging Mainland Chinese and Other East Asian] and EGFR Mutation Status at Randomization) – ITT Population

	Dacomitinib (N=227) n (%)	Gefitinib (N=225) n (%)
Patients with event	140 (61.7)	177 (78.7)
Type of event		
Objective progression	127 (55.9)	171 (76.0)
Death without objective progression	13 (5.7)	6 (2.7)
Patients censored	87 (38.3)	48 (21.3)
Reason for censorship		
No adequate baseline assessments	1 (0.4)	3 (1.3)
No on-study disease assessments	3 (1.3)	3 (1.3)
Given new anti-cancer treatment prior to tumor progression	16 (7.0)	9 (4.0)
Withdrew consent for follow-up	6 (2.6)	2 (0.9)
Lost to follow-up	0	0
Unacceptable gap (>16 weeks) between PD or death to the most recent prior adequate assessment	3 (1.3)	2 (0.9)
Discontinued without PD/death and no longer in follow-up for progression	0	0
In follow-up for progression	58 (25.6)	29 (12.9)
Probability of being event-free at Month 12 ^a (95% CI) ^b	63.8 (56.8, 69.9)	43.7 (36.9, 50.3)
Probability of being event-free at Month 24 ^a (95% CI) ^b	25.4 (18.7, 32.6)	10.5 (6.3, 16.1)
Kaplan-meier estimates of time to event (months) quartiles (95% CI) ^c		
25%	7.6 (6.2, 9.3)	7.3 (6.4, 7.4)
50%	16.6 (12.9, 18.4)	11.0 (9.4, 12.1)
75%	33.0 (21.1, NR)	18.4 (14.8, 22.0)
Vs gefitinib		
Stratified hazard ratio (95% CI) ^d	0.622 (0.497, 0.779)	
Stratified log-rank test p-value (1-sided) ^d	<0.0001	
Unstratified hazard ratio (95% CI) ^e	0.625 (0.500, 0.782)	
Unstratified log-rank test p-value (1-sided) ^e	<0.0001	

Source: Table 14.2.5.3.2.1.

CI=confidence interval; EGFR=epidermal growth factor receptor; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; IWRS=Interactive Web Response System; N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria; NR=not reached; PD=progressive disease.

a. Estimated from the Kaplan-Meier Method.

b. Calculated based on Greenwood methods.

c. Based on the Brookmeyer-Crowley Method.

d. HR and its CIs are obtained from the stratified Cox Regression and other p-values are based on the stratified Log-rank test with race (Japanese vs mainland Chinese and other East Asian vs non-Asian) and EGFR mutation status at randomization as the stratification factors per IWRS.

e. HR and its CIs are obtained from the unstratified Cox Regression and other p-values are based on the unstratified Log-rank test.

(A7471050 임상시험결과보고서(CSR) 중)

- (최적의 전반적 반응(Best Overall Response))

다코미티닙군 환자 227명 중 12명(5.3%)이 완전 반응(complete response, CR)을 달성했으며 158명(69.6%)에게 부분 반응(partial response, PR)이 있었다. 게피티닙군 환자 225명 중 4명(1.8%)이 CR을 달성했으며 157명(69.8%)에게 PR이 있었다.

무작위배정 시의 해당 값을 바탕으로 한 EGFR 돌연변이 상태와 IWRS에 따른 인종으로 층화된 CMH 검정을 바탕으로 했을 때 다코미티닙군 및 게피티닙군 환자의 ORR은 각각 74.9%(95% CI: 68.7, 80.4) 및 71.6%(95% CI: 65.2, 77.4)였다(단측 p=0.1942).

Table 25. Summary of Best Overall Response Based on Independent Review – ITT Population

	Dacomitinib (N=227) n (%)	Gefitinib (N=225) n (%)
Complete response	12 (5.3)	4 (1.8)
Partial response	158 (69.6)	157 (69.8)
Stable	30 (13.2)	27 (12.0)
Progressive disease	12 (5.3)	15 (6.7)
Indeterminate	15 (6.6)	22 (9.8)
Objective response rate (CR plus PR)	170 (74.9)	161 (71.6)
95% exact CI ^a	(68.7, 80.4)	(65.2, 77.4)
Vs gefitinib		
1-sided p-value (stratified) ^b	0.1942	
1-sided p-value (unstratified) ^c	0.2117	

Source: Table 14.2.2.1.

χ^2 =chi-square; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CR=complete response; EGFR=epidermal growth factor receptor; ITT=intent-to-treat; IWRS=Interactive Web Response System; L858R=EGFR-activating mutation with an amino acid substitution at position 858 from a leucine (L) to an arginine (R); N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria; PR=partial response.

a. Using exact method based on binomial distribution.

b. p-value is from the CMH test stratified by EGFR mutation status (exon 19 deletion vs the L858R mutation in exon 21) based on their values at randomization and by race (Japanese vs mainland Chinese and other East Asian vs non-Asian) per IWRS.

c. p-value is from a Pearson χ^2 test. When the number in at least one cell is too small (<5), an exact test is used.

(A7471050 임상시험결과보고서(CSR) 중)

→ 검토의견 : ORR은 두 군간 통계적, 임상적 의미있는 차이는 없었음. 반응기간 중앙값은 다코미티닙 군에 연장됨. 중앙값 DoR은 다코미티닙군에서 14.8개월(95% CI: 12.0, 17.4), 게피티닙군에서 8.3개월(95% CI: 7.4, 9.2)이었음.

- (Duration of Response)

층화 분석을 바탕으로 한 다코미티닙 vs. 게피티닙의 HR은 0.403(95% CI: 0.307, 0.529; 단측 $p < 0.0001$), 비층화 분석을 바탕으로 했을 때 0.433(95% CI: 0.332, 0.565; 단측 $p < 0.0001$)이었다. 전체 적으로 반응자(즉, CR 또는 PR) 중앙값 DoR은 다코미티닙군에서 14.8개월(95% CI: 12.0, 17.4), 게피티닙군에서 8.3개월(95% CI: 7.4, 9.2)이었다.

Table 28. Duration of Response in Responders per Independent Review (Stratified by Race [Merging Mainland Chinese and Other East Asian] and EGFR Mutation Status at Randomization) - ITT Population

	Dacomitinib (N=227) n (%)	Gefitinib (N=225) n (%)
Number with a response (CR or PR)	170 (74.9)	161 (71.6)
Type of response		
Patients with a response (CR or PR) and subsequent progression or death due to any cause while on study	97 (42.7)	137 (60.9)
Patients with a response (CR or PR) who have not progressed or died due to any cause while on study	73 (32.2)	24 (10.7)
Number censored	73 (32.2)	24 (10.7)
Reason for censorship		
No progression or death after response (CR or PR)	73 (32.2)	24 (10.7)
Kaplan-meier estimates of response duration (months) quartiles (95% CI) ^a		
50%	14.8 (12.0, 17.4)	8.3 (7.4, 9.2)
Descriptive summary of response duration (months)		
n	170	161
Mean (standard deviation)	12.78 (7.681)	9.17 (5.549)
Median	12.02	8.11
Range	0.0-34.3	0.0-32.2
Vs gefitinib		
Stratified hazard ratio (95% CI) ^b	0.403 (0.307, 0.529)	
Stratified log-rank test p-value (1-sided) ^b	<0.0001	
Unstratified hazard ratio (95% CI) ^c	0.433 (0.332, 0.565)	
Unstratified log-rank test p-value (1-sided) ^c	<0.0001	

Source: Table 14.2.7.1.1.

CI=confidence interval; CR=complete response; EGFR=epidermal growth factor receptor; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; IWRS=Interactive Web Response System; N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria; PR=partial response.

a. Based on the Brookmeyer-Crowley Method.

b. HR and its CIs are obtained from the stratified Cox Regression and other p-values are based on the stratified Log-rank test with race (Japanese vs mainland Chinese and other East Asian vs non-Asian) and EGFR mutation status at randomization as the stratification factors per IWRS.

c. HR and its CIs are obtained from the unstratified Cox Regression and other p-values are based on the unstratified Log-rank test.

(A7471050 임상시험결과보고서(CSR) 중)

- (전체 생존율) 업데이트 보고서 (분석 데이터 마감일 2017.2.17.)

시험 1050에서 OS에 대한 최종 분석은 2017년 2월 17일 자료 분석 기준일 현재 452명의 환자 중 220명(48.7%)의 사망을 기반으로 실시되었다. 시험 1050에서 452명의 무작위로 배정된 모든 환자에 대한 추적관찰 시간 중앙값은 31.3개월(95% CI: 30.9, 31.9)이었습니다. 관찰된 HR(다코미티닙 대 게피티닙)은 0.760(95% CI: 0.582, 0.993)이었고 단측 p값은 0.0219이었으며, 이는 게피티닙군에 비해 다코미티닙군에서 사망의 위험성이 24.0% 더 낮다는 것을 나타낸다. OS 중앙값은 다코미티닙군의 경우 34.1개월(95% CI: 29.5, 37.7)이었고 게피티닙군의 경우 26.8개월(95% CI: 23.7, 32.1)이었다. OS에 대한 카플란 마이어 플롯은 그림 3에 나와 있다. 다코미티닙에 우세한 곡선 간 분리는 18개월과 30개월의 OS 가능성에 반영된 대로 12개월과 36개월 사이에 분명했다(즉, 다코미티닙군의 경우 각각 77.7% 및 56.2%, 게피티닙군의 경우 각각 67.3% 및 46.3%). 계속 진행 중인 환자는 대부분 24개월과 34개월 사이에 중도절단되었다. 최종 OS 판독은 자체 평가 시 통계적으로 유의성이 있었지만, ORR 분석은 통계적으로 유의성이 없었기 때문에 ORR 검사(눈가림된 IRC 검토에 따라) 시 게이트키퍼 절차(섹션 2.5.4.2)는 중단되었으므로 최종 OS 분석 결과는 통계적으로 유의성이 있다고 간주될 수 없었다.

Table 3. Summary of Overall Survival (Stratified by Race [Merging Mainland Chinese and Other East Asian] and EGFR Mutation Status at Randomization) – ITT Population

	Dacomitinib N=227 n (%)	Gefitinib N=225 n (%)
Number of patients	227 (100)	225 (100)
Number of deaths	103 (45.4)	117 (52.0)
Cause of death		
Disease under study	93 (41.0)	108 (48.0)
Study treatment toxicity	2 (0.9)	1 (0.4)
Unknown	3 (1.3)	5 (2.2)
Other	5 (2.2)	3 (1.3)
Number of censored	124 (54.6)	108 (48.0)
Reason for censorship		
Alive	102 (44.9)	85 (37.8)
Patient no longer willing to participate	17 (7.5)	12 (5.3)
Lost to follow-up	4 (1.8)	6 (2.7)
Discontinued study for not meeting eligibility criteria	0	3 (1.3)
Other	1 (0.4)	2 (0.9)
Number of patients with last contact date >1 year prior to data cutoff date	158 (69.6)	137 (60.9)
Survival probability at month 12 ^a (95% CI) ^b	85.6 (80.2, 89.6)	85.8 (80.5, 89.8)
Survival probability at month 18 ^a (95% CI) ^b	77.7 (71.6, 82.7)	67.3 (60.6, 73.1)
Survival probability at month 24 ^a (95% CI) ^b	66.9 (60.2, 72.8)	56.4 (49.5, 62.8)
Survival probability at month 30 ^a (95% CI) ^b	56.2 (49.0, 62.8)	46.3 (39.3, 53.1)
Survival probability at month 36 ^a (95% CI) ^b	43.0 (32.9, 52.7)	41.7 (34.3, 48.9)
Survival probability at month 42 ^a (95% CI) ^b	36.3 (24.5, 48.1)	41.7 (34.3, 48.9)
Survival probability at month 48 ^a (95% CI) ^b	36.3 (24.5, 48.1)	41.7 (34.3, 48.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (months) quartiles (95% CI) ^c		
25%	19.1 (15.9, 22.5)	16.0 (13.6, 17.0)
50%	34.1 (29.5, 37.7)	26.8 (23.7, 32.1)
75%	NE (37.7, NE)	NE (NE, NE)
Versus gefitinib		
Stratified hazard ratio (95% CI) ^d	0.760 (0.582, 0.993)	
Stratified log-rank test p-value (1-sided) ^e	0.0219	
Unstratified hazard ratio (95% CI) ^f	0.802 (0.615, 1.045)	
Unstratified log-rank test p-value (1-sided) ^g	0.0510	

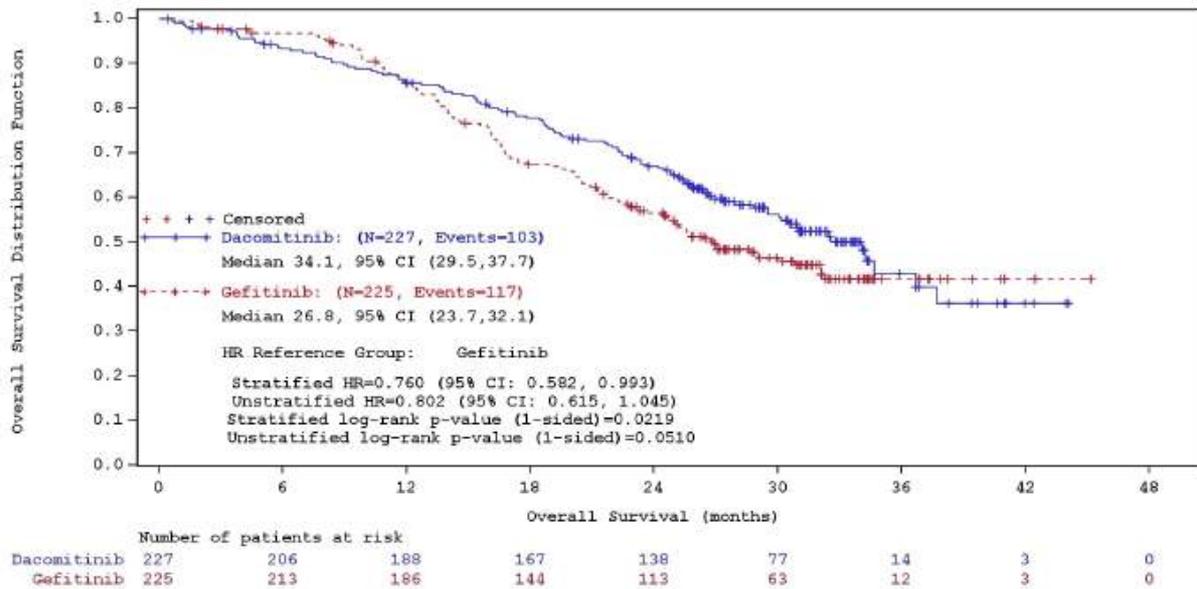
Source: Table 14.2.6.1.1.1.

Note: "Cause of death" as per CRF. Patient may be reported under more than 1 reason of death. The patients censored for "Other" reason discontinued study due to completion of protocol-specified survival follow-up period.

CI=confidence interval; CRF=case report form; EGFR=epidermal growth factor receptor; N=number of patients in treatment group; n=number of patients in specified group; NE=not estimable; ITT=Intent-to-Treat.

- Estimated from the Kaplan-Meier method.
- Calculated based on Greenwood methods.
- Based on the Brookmeyer-Crowley method.
- Hazard ratio and its CIs are obtained from the stratified Cox Regression.
- p-values are based on the stratified log-rank test with race (merging mainland Chinese and other East Asian) and EGFR mutation at randomization as the stratification factors.
- Hazard ratio and its CIs are obtained from the unstratified Cox Regression.
- p-values are based on the unstratified log-rank test.

Figure 3. Kaplan-Meier Plot of Overall Survival - Study A7471050 Final Analysis (Intent-to-Treat Population)



Source: Module 5.3.5.1, A7471050 sCSR, Figure 1 and Table 14.2.6.1.1.1.

Abbreviations: CI=confidence interval; HR=hazard ratio; N=number of patients.

HRs and their CIs were obtained from the stratified Cox Regression, and other p-values are based on the stratified log-rank and Wilcoxon test with race [merging mainland Chinese and other East Asian] and EGFR mutation status at randomization as the stratification factors.

(A7471050 Supplemental Clinical Study Report 중)

→ 검토의견 : 순차 검정으로 ORR 검정 후 OS를 검정하기로 되어있으나, ORR이 통계적으로 유의하지 않아 OS 검정에 대한 유의수준 α 는 남아있지 않아 통계적으로 유의하지 않음.

- (환자 보고 결과(Patient-Reported Outcomes))

악화까지 걸린 시간: Time to Deterioration: EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13

복합 평가변수인 통증(가슴 또는 팔/어깨), 호흡곤란, 피로, 기침 증상에 대한 TTD에서 다코미티닙군과 게피티닙군 간에 통계적으로 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았다(HR: 1.173, 95% CI: 0.928, 1.483; p=0.1641; Hochberg 보정 p=0.5327). 복합 평가변수에 대한 중앙값 TTD는 다코미티닙군(N=226)에서 3.8개월(95% CI: 2.3, 4.8)이었던 것에 비해 게피티닙군(N=222)에서 6.6개월(95% CI: 3.8, 9.3)이었다. 구성 요소 증상 중 어느 것에서도 다코미티닙과 게피티닙 간의 TTD에 있어 통계적으로 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았다.

Table 30. Summary of TTD in Pain, Dyspnea, Fatigue, or Cough – PRO Analysis Set (QLQ-C30 and QLQ-LC13)

	Dacomitinib (N=226) n (%)	Gefitinib (N=222) n (%)
Number with Event	146 (64.6)	135 (60.8)
Type of Event		
Deterioration of symptom	146 (64.6)	135 (60.8)
Number censored	80 (35.4)	87 (39.2)
Reason for censorship		
No Baseline or Follow-up Assessment	0	0
No Deterioration	80 (35.4)	87 (39.2)
Probability of being event-free at Month 6 ^a (95% CI) ^b	40.7 (34.0, 47.3)	51.4 (44.5, 57.9)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Months) Quartiles (95% CI) ^c		
25%	0.5 (0.3, 1.0)	0.9 (0.5, 1.8)
50%	3.8 (2.3, 4.8)	6.6 (3.8, 9.3)
75%	NR (13.1, NR)	NR (18.7, NR)
Vs Gefitinib		
Hazard Ratio (95% CI) ^d	1.173 (0.928, 1.483)	
p-value ^e	0.1641	

Source: Table 14.5.2.2.1.

CI=confidence interval; N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria; NR=not reached; PRO=patient-reported outcome; QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (items); QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire-13 (items); TTD=time to deterioration.

- a. Estimated from the Kaplan-Meier Method.
- b. Calculated based on Greenwood Method.
- c. Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- d. Based on the Cox Proportional hazards model.
- e. 2-sided p-value from the unstratified Log-rank test.

(A7471050 임상시험결과보고서(CSR) 중)

<안전성 결과>

- 시험군인 다코미티닙 노출 중간값은 66.6주(범위: 0.3-162.8), 대조군인 게피티닙 노출 중앙값은 52.1주(범위: 0.3-148.3) 이었다.

Table 35. Summary of Exposure by Treatment Arm – AT Population

Exposure Category	Dacomitinib	Gefitinib
Total number of patients (N)	227	224
Number of cycles	3642	3211
Number of cycles per patient		
Median (range)	17.0 (1-41)	13.0 (1-38)
Duration of treatment (weeks) ^a		
Median (range)	66.6 (0.3-162.7)	52.1 (0.3-148.3)
0-<4, n (%)	7 (3.1)	4 (1.8)
4-<8, n (%)	14 (6.2)	13 (5.8)
8-<12, n (%)	9 (4.0)	6 (2.7)
12-<16, n (%)	10 (4.4)	4 (1.8)
16-<20, n (%)	5 (2.2)	5 (2.2)
20-<24, n (%)	1 (0.4)	4 (1.8)
24-<52, n (%)	47 (20.7)	76 (33.9)
52-<104, n (%)	93 (41.0)	84 (37.5)
≥104, n (%)	41 (18.1)	28 (12.5)
Relative dose intensity (%) ^b		
Mean (standard deviation)	73.3 (21.5)	96.0 (9.5)
Median (range)	72.5 (10.0-100.0)	99.8 (55.3-100.0)
>125%, n (%)	0	0
>100%-125%, n (%)	0	0
>90%-100%, n (%)	67 (29.5)	201 (89.7)
>75%-90%, n (%)	38 (16.7)	8 (3.6)
≤75%, n (%)	122 (53.7)	15 (6.7)

Source: Table 14.4.1.1.1.1, Table 14.4.1.2.1, Table 14.4.1.3.1, and Table 14.4.1.4.1.

Note: Cycles were determined by dosing data captured on Dosing Record CRF page.

AT=as-treated; CRF=case report form; N=total number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria.

a. Duration of treatment is defined as the time from the first to and including last dosing date of treatment.

b. Relative dose for a cycle is defined as actual received total dose in a cycle divided by (45 mg dacomitinib × number days in cycle) or (250 mg gefitinib × number days in cycle) × 100. Relative dose is therefore identical to relative dose intensity for continuous dosing such as dacomitinib dosing; therefore, relative dose intensity rather than relative dose is shown.

(A7471050 임상시험결과보고서(CSR) 중)

(이상반응 요약)

- 다코미티닙 투여군에서 이상반응(TEAE)은 전체 환자의 99.6% (226/227)에서 발생했다.

Table 38. Overview of TEAEs (All Causality and Treatment Related) – AT Population

Category	Dacomitinib (N=227)		Gefitinib (N=224)	
	All-Causality	Treatment-Related	All-Causality	Treatment-Related
Number of TEAEs ^a	2953	2048	2212	1212
Patients with TEAEs, n (%)	226 (99.6)	220 (96.9)	220 (98.2)	213 (95.1)
Patients with SAEs ^b , n (%)	62 (27.3)	21 (9.3)	50 (22.3)	10 (4.5)
Patients with Grade 3 or 4 TEAEs, n (%)	140 (61.7)	111 (48.9)	87 (38.8)	44 (19.6)
Patients with Grade 5 TEAEs, n (%)	22 (9.7)	2 (0.9)	20 (8.9)	2 (0.9)
Patients permanently discontinued treatment due to TEAEs, n (%)	40 (17.6)	22 (9.7)	27 (12.1)	15 (6.7)
Patients permanently discontinued treatment/study due to TEAEs, n (%)	45 (19.8)	22 (9.7)	38 (17.0)	15 (6.7)
Patients with dose reduced due to TEAEs, n (%)	150 (66.1)	147 (64.8)	18 (8.0)	18 (8.0)
Patients temporarily discontinued treatment due to TEAEs, n (%)	130 (57.3)	118 (52.0)	60 (26.8)	47 (21.0)

Source: Table 14.3.1.2.1 and Table 14.3.1.3.1.

Notes: (1) Includes all data from AE CRF page collected since the first dose of study drug.

(2) Patients are counted once per treatment arm in each row.

(3) Minor inconsistencies in grading of TEAE data were observed during CSR development. Although these observations do not affect the conclusions stated in this CSR, Table 37 provides the TEAE grades that were subsequently corrected after the database snapshot (see Errata).

AE=adverse event; AT=as-treated; CRF=case report form; CSR=clinical study report; N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.

a. Number of TEAEs is a sum of unique TEAE calculated for each patient.

b. According to the investigator's assessment.

(A7471050 임상시험결과보고서(CSR) 중)

모든 인과관계의 SAE는 다코미티닙군 환자 62명(27.3%)과 게피티닙군 환자 50명(22.3%)에 대해 보고되었다.

연구적인 치료 중단과 관련이 있는 TEAE는 다코미티닙군 환자 중 17.6%와 게피티닙군 환자 중 12.1%에서 보고되었다.

일시적인 치료 중단과 관련이 있는 TEAE의 전체 빈도는 게피티닙군(26.8%)보다 다코미티닙군(57.3%)에서 유의미하게 더 높았다.

- 다코미티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE(환자 중 20%의 빈도)는 설사, 손발톱주위염, 여드름양 피부염, 구내염, 식욕 감퇴, 건조한 피부, 체중감소, 탈모증, 기침이었다. 게피티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE(환자 중 20%의 빈도)는 설사, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가, 아스파라진산 아미노전이효소(AST) 증가, 여드름양 피부염, 식욕 감퇴, 구역, 손발톱주위염이었다. 설사, 손발톱주위염, 여드름양 피부염, 구내염, 건조한 피부, 탈모증, 결막염, 손바닥-발바닥홍반감각이상증에 대한 다코미티닙군 내 TEAE 빈도는 게피티닙군에 비해 유의미하게 더 높았다. ALT 증가 및 AST 증가 TEAE는 다코미티닙군에 비해 게피티닙군에서 유의미하게 더 높은 빈도로 보고되었다.

Table 39. Treatment Emergent Adverse Events Reported for at Least 10% of Patients in Any Treatment Arm, by MedDRA SOC and PT Sorted by Descending Frequency Within Each SOC in the Dacomitinib Arm (All Causality and Treatment Related, All Cycles) – AT Population

MedDRA SOC and PT ^a	Dacomitinib (N=227)		Gefitinib (N=224)	
	All-Causality n (%)	Treatment-Related n (%)	All-Causality n (%)	Treatment-Related n (%)
Any TEAE ^b	226 (99.6)	220 (96.9)	220 (98.2)	213 (95.1)
Gastrointestinal disorders	212 (93.4)	206 (90.7)	175 (78.1)	146 (65.2)
Diarrhoea	198 (87.2)	193 (85.0)	125 (55.8)	115 (51.3)
Stomatitis	99 (43.6)	93 (41.0)	40 (17.9)	34 (15.2)
Nausea	43 (18.9)	29 (12.8)	49 (21.9)	27 (12.1)
Constipation	29 (12.8)	14 (6.2)	31 (13.8)	17 (7.6)
Mouth ulceration	28 (12.3)	28 (12.3)	13 (5.8)	13 (5.8)
Vomiting	20 (8.8)	11 (4.8)	29 (12.9)	11 (4.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	208 (91.6)	207 (91.2)	167 (74.6)	161 (71.9)
Dermatitis acneiform	111 (48.9)	111 (48.9)	64 (28.6)	64 (28.6)
Dry skin	63 (27.8)	62 (27.3)	38 (17.0)	36 (16.1)
Alopecia	53 (23.3)	46 (20.3)	28 (12.5)	19 (8.5)
Pruritus	45 (19.8)	44 (19.4)	31 (13.8)	29 (12.9)
Rash	40 (17.6)	39 (17.2)	24 (10.7)	23 (10.3)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	33 (14.5)	33 (14.5)	7 (3.1)	7 (3.1)
Rash maculo-papular	28 (12.3)	28 (12.3)	27 (12.1)	27 (12.1)
Dermatitis	25 (11.0)	24 (10.6)	9 (4.0)	8 (3.6)
Infections and infestations	180 (79.3)	166 (73.1)	115 (51.3)	71 (31.7)
Paronychia	140 (61.7)	140 (61.7)	45 (20.1)	45 (20.1)
Conjunctivitis	43 (18.9)	38 (16.7)	9 (4.0)	6 (2.7)
Upper respiratory tract infection	28 (12.3)	4 (1.8)	28 (12.5)	2 (0.9)
Investigations	134 (59.0)	99 (43.6)	140 (62.5)	109 (48.7)
Weight decreased	58 (25.6)	24 (10.6)	37 (16.5)	5 (2.2)
Alanine aminotransferase increased	44 (19.4)	42 (18.5)	88 (39.3)	81 (36.2)

Table 39. Treatment Emergent Adverse Events Reported for at Least 10% of Patients in Any Treatment Arm, by MedDRA SOC and PT Sorted by Descending Frequency Within Each SOC in the Dacomitinib Arm (All Causality and Treatment Related, All Cycles) – AT Population

MedDRA SOC and PT ^a	Dacomitinib (N=227)		Gefitinib (N=224)	
	All-Causality n (%)	Treatment-Related n (%)	All-Causality n (%)	Treatment-Related n (%)
Aspartate aminotransferase increased	42 (18.5)	39 (17.2)	81 (36.2)	77 (34.4)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	124 (54.6)	72 (31.7)	98 (43.8)	32 (14.3)
Cough	48 (21.1)	8 (3.5)	42 (18.8)	5 (2.2)
Dyspnoea	30 (13.2)	9 (4.0)	30 (13.4)	6 (2.7)
General disorders and administration site conditions	118 (52.0)	74 (32.6)	104 (46.4)	41 (18.3)
Asthenia	29 (12.8)	17 (7.5)	28 (12.5)	15 (6.7)
Chest pain	22 (9.7)	3 (1.3)	32 (14.3)	1 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders	106 (46.7)	72 (31.7)	79 (35.3)	43 (19.2)
Decreased appetite	70 (30.8)	57 (25.1)	55 (24.6)	34 (15.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	84 (37.0)	35 (15.4)	86 (38.4)	23 (10.3)
Pain in extremity	31 (13.7)	13 (5.7)	26 (11.6)	6 (2.7)
Musculoskeletal pain	26 (11.5)	7 (3.1)	28 (12.5)	4 (1.8)
Back pain	18 (7.9)	3 (1.3)	35 (15.6)	3 (1.3)
Psychiatric disorders	33 (14.5)	8 (3.5)	45 (20.1)	8 (3.6)
Insomnia	24 (10.6)	7 (3.1)	33 (14.7)	6 (2.7)

Source: Table 14.3.1.2.9.1 and Table 14.3.1.3.9.1.

Notes: (1) Patients are counted only once, at the maximum CTCAE grade reported, for each PT.

(2) TEAE severity was assessed using NCI CTCAE Version 4.03.

(3) SOC_s and PT_s arranged by decreasing frequency according to the dacomitinib arm.

(4) 10 AEs (6 Patients) had missing severity and were not reported in this table (dacomitinib: 5 TEAEs, Patients 03405002, 03414002, and 03902001; gefitinib: 5 TEAEs, Patients 03406003, 03418001, and 08612009).

(5) Patient 04802003 had a TEAE (Acne of skin of arms) that was not coded as per MedDRA and therefore was not reported in this table.

(6) Minor inconsistencies in grading of TEAE data were observed during CSR development. Although these observations do not affect the conclusions stated in this CSR, Table 37 provides the TEAE grades that were subsequently corrected after the database snapshot (see Errata).

Table 40. Treatment Emergent Adverse Events of Grades 3 and 4 Reported for at Least 2% of Patients in Any Treatment Arm, by MedDRA PT Sorted by Descending Frequency of Grade 3 Events in the Dacomitinib Arm (All Causality and Treatment Related) – AT Population

MedDRA PT	Dacomitinib (N=227)				Cefitinib (N=224)			
	All-Causality n (%)		Treatment-Related n (%)		All-Causality n (%)		Treatment-Related n (%)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Any TEAEs ^a	116 (51.1)	5 (2.2)	107 (47.1)	2 (0.9)	67 (29.9)	5 (2.2)	41 (18.3)	2 (0.9)
Dermatitis acneiform	31 (13.7)	0	31 (13.7)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	19 (8.4)	0	18 (7.9)	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
Paronychia	17 (7.5)	0	17 (7.5)	0	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0
Rash	10 (4.4)	0	9 (4.0)	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	10 (4.4)	0	10 (4.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Hypokalaemia	9 (4.0)	2 (0.9)	4 (1.8)	1 (0.4)	4 (1.8)	0	0	0
Rash pustular	8 (3.5)	0	8 (3.5)	0	0	0	0	0
Stomatitis	8 (3.5)	0	8 (3.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
Decreased appetite	7 (3.1)	0	5 (2.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
Asthenia	5 (2.2)	0	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0	0	0
Lymphocyte count decreased	5 (2.2)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0
Pleural effusion	5 (2.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Weight decreased	5 (2.2)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	19 (8.5)	0	18 (8.0)	0
Anaemia	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	5 (2.2)	0	2 (0.9)	0
Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	0	9 (4.0)	0	8 (3.6)	0

Source: Table 14.3.1.2.11.2 and Table 14.3.1.3.11.2.

Notes: (1) Patients are counted only once, at the maximum CTCAE grade reported, for each PT.

(2) MedDRA Version 19.1 coding dictionary applied.

(3) TEAE severity was assessed using NCI CTCAE Version 4.03.

(4) Minor inconsistencies in grading of TEAE data were observed during CSR development. Although these observations do not affect the conclusions stated in this CSR, Table 37 provides the TEAE grades that were subsequently corrected after the database snapshot (see Errata).

AT=as-treated; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria; NCI=National Cancer Institute; PT=preferred term; TEAE=treatment-emergent adverse event.

a. Any TEAE without consideration for the minimum 2% frequency cutoff used in this table.

(A7471050 임상시험결과보고서(CSR) 중)

다코미티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 치료 관련 TEAE(환자 중 20%의 빈도)는 설사, 손발톱주위염, 여드름양 피부염, 구내염, 건조한 피부, 식욕 감퇴, 탈모증이었다. 게피티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 치료 관련 TEAE는 설사, ALT 증가, AST 증가, 여드름양 피부염, 손발톱주위염이었다.

● 치료 및 시험 중단 :

영구적인 치료 중단과 관련이 있는 TEAE가 다코미티닙 환자 중 17.6%와 게피티닙군 환자 중 12.1%에서 보고되었다. 다코미티닙군에서 영구적인 치료 중단과 관련이 있는 가장 빈번하게 보고된 TEAE(환자 중 1%의 빈도)는 질병 진행, 폐렴, 여드름양 피부염이었다. 게피티닙군에서 1% 이상의 빈도로 보고된 영구적인 치료 중단과 관련이 있는 TEAE는 ALT 증가(환자 4명(1.8%))가 유일했다.

영구적인 치료 중단과 관련이 있는 치료 관련 TEAE는 다코미티닙군 환자 22명(9.7%)과 게피티닙군 환자 15명(6.7%)에 대해 보고되었다. 다코미티닙군의 여드름양 피부염(3명(1.3%))과 게피티닙군의 ALT 증가(4명(1.8%))가 1.0%가 넘는 환자에서 보고된 영구적인 치료 중단과 관련이 있는 유일한 치료 관련 TEAE였다.

일시적인 치료 중단과 관련이 있는 TEAE의 전체 빈도는 게피티닙군(26.8%)보다 다코미티닙군(57.3%)에서 유의미하게 더 높았다. 다코미티닙군에서 일시적인 치료 중단과 관련이 있는 가장 빈번하게 보고된 TEAE(환자 중 5%의 빈도)는 여드름양 피부염(다코미티닙군 14.1% vs. 게피티닙군 1.8%), 손발톱주위염(각각 12.3% vs. 0.9%), 설사(각각 9.7% vs. 0.4%)였다. 일시적인 치료 중단과 관련이 있었던 여드름양 피부염과 손발톱주위염의 빈도는 게피티닙군보다 다코미티닙군에서 유의미

하게 더 높았다.

• 중대한 이상반응(SAE) :

모든 인과관계의 SAE는 다코미티닙군 환자 62명(27.3%)과 게피티닙군 환자 50명(22.3%)에 대해 보고되었다. 다코미티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 SAE(환자 중 2.0%의 빈도)는 질병 진행, 설사, 흉막 삼출, 폐렴이었다. 게피티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 SAE는 질병 진행(환자 11명[4.9%])이었다. 보고된 SAE 빈도에 있어 치료군 간에 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

Table 61. Treatment Emergent SAEs Reported for at Least 2 Patients in Any Treatment Arm, by MedDRA SOC and PT Sorted by Descending Frequency Within Each SOC in the Dacomitinib Arm (All Causality and Treatment Related) – AT Population

MedDRA ^a SOC and PT	Dacomitinib (N=227)		Cefitinib (N=224)	
	All-Causality n (%)	Treatment-Related n (%)	All-Causality n (%)	Treatment-Related n (%)
Any TEAEs ^b	62 (27.3)	21 (9.3)	50 (22.3)	10 (4.5)
Infections and infestations	16 (7.0)	2 (0.9)	5 (2.2)	1 (0.4)
Pneumonia	5 (2.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
Respiratory tract infection	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
Urinary tract infection	2 (0.9)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (7.0)	2 (0.9)	10 (4.5)	3 (1.3)
Pleural effusion	5 (2.2)	0	2 (0.9)	0
Haemoptysis	2 (0.9)	0	0	0
Pneumonitis	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Pneumothorax	2 (0.9)	0	0	0
Respiratory failure	2 (0.9)	0	0	0
Dyspnoea	1 (0.4)	0	4 (1.8)	0
Gastrointestinal disorders	13 (5.7)	10 (4.4)	3 (1.3)	0
Dianhoea	5 (2.2)	5 (2.2)	0	0
Abdominal pain	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
General disorders and administration site conditions	11 (4.8)	1 (0.4)	13 (5.8)	1 (0.4)
Disease progression	8 (3.5)	0	11 (4.9)	0
Metabolism and nutrition disorders	4 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.3)	0
Decreased appetite	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
Hyponatraemia	0	0	2 (0.9)	0
Injury, poisoning, and procedural complications	4 (1.8)	0	4 (1.8)	0
Subdural haematoma	0	0	2 (0.9)	0
Hepatobiliary disorders	3 (1.3)	3 (1.3)	4 (1.8)	2 (0.9)
Liver injury	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
Nervous system disorders	3 (1.3)	0	6 (2.7)	0
Cerebral infarction	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0
Investigations	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)
Hepatic enzyme increased	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)

Source: Table 14.3.2.3 and Table 14.3.2.4.

Notes: (1) Patients are counted only once, for each PT.

(2) TEAE severity was assessed using NCI CTCAE Version 4.03.

(3) Incorrect CTCAE grading for 1 SAE of Grade 2 Leukocytosis was identified for Patient 04802001 in the dacomitinib arm and removed after the data snapshot date, as it did not meet leukocytosis grading criteria; see Errata.

AT=as-treated; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria; NCI=National Cancer Institute; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.

a. MedDRA Version 19.1

b. Any SAE without consideration for the minimum 2 patient frequency cutoff used in this table.

(A7471050 임상시험결과보고서(CSR) 중)

치료 관련 SAE는 다코미티닙군 환자 21명(9.3%)과 게피티닙군 환자 10명(4.5%)에 대해 보고되었다. 다코미티닙군에서 1명이 넘는 환자에 대해 보고된 치료 관련 SAE는 설사(5명(2.2%)), 복통(2명(0.9%)), 간 손상(2명(0.9%))이었던 반면 게피티닙군에서 1명이 넘는 환자에 대해 보고된 치료 관련 SAE는 간효소 증가(2명(0.9%))가 유일했다. 보고된 치료 관련 SAE 빈도에 있어 치료군 간에 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

• 사망

다코미티닙군 환자 76명(33.5%)과 게피티닙군 환자 91명(40.6%)이 모든 인과관계로 사망했다. 시험약 마지막 투여량 투여 후 28일(포함)까지 다코미티닙군 환자 21명(9.3%)과 게피티닙군 환자 19명(8.5%)이 사망했다.

Table 58. Summary of Deaths (Patient Status) – AT Population

	Dacomitinib N=227 n (%)	Gefitinib N=224 n (%)
Deaths from all causes	76 (33.5)	91 (40.6)
Cause of death		
Disease under study	68 (30.0)	85 (37.9)
Study treatment toxicity	2 (0.9)	1 (0.4)
Unknown	2 (0.9)	4 (1.8)
Other ^a	4 (1.8)	1 (0.4)
Deaths from all causes prior to or on 28 days after last dose	21 (9.3)	19 (8.5)
Cause of death		
Disease under study	15 (6.6)	16 (7.1)
Study treatment toxicity	2 (0.9)	1 (0.4)
Unknown	0	1 (0.4)
Other ^a	4 (1.8)	1 (0.4)
Deaths from all causes post 28 days after last dose	55 (24.2)	72 (32.1)
Cause of death		
Disease under study	53 (23.3)	69 (30.8)
Study treatment toxicity	0	0
Unknown	2 (0.9)	3 (1.3)
Other	0	0

Source: Table 14.3.2.1.2.

Notes: (1) Data source is from the Notice of Death CRF page.

(2) Patients who died may have more than 1 'Cause of Death' recorded on CRF.

(3) Percentages are based on the total number of patients in the AT Population.

AT=as-treated; CRF=case report form; N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria.

a. Other=bronchopulmonary aspergillosis (Patient 03409004), pneumonia (Patient 08204009), diazepam overdose (Patient 08601009), and lung infection (Patient 08615025) in the dacomitinib arm; malnutrition (Patient 08608001) in the gefitinib arm.

5등급 모든 인과관계의 TEAE는 다코미티닙군 환자 22명(9.7%)과 게피티닙군 환자 20명(8.9%)에 대해 보고되었다. 각 치료군에서 가장 빈번하게 보고된 5등급 TEAE는 질병 진행(다코미티닙군 환자 8명(3.5%) 및 게피티닙군 환자 11명(4.9%))이었다. 다코미티닙군 환자 2명(0.9%)이 5등급 치료 관련 TEAE(설사와 사망, 각각 1명)가 있는 것으로 보고되었고 게피티닙군 환자 2명(0.9%)이 5등급 치료 관련 TEAE(사망과 폐렴, 각각 환자 1명)가 있는 것으로 보고되었다.

Table 59. Grade 5 Treatment Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term Sorted by Descending Frequency in the Dacomitinib Arm (All Causality and Treatment Related) - AT Population

MedDRA PT ^a	Dacomitinib (N=227)		Gefitinib (N=224)	
	All-Causality n (%)	Treatment- Related n (%)	All-Causality n (%)	Treatment- Related n (%)
Any Grade 5 TEAE ^b	22 (9.7)	2 (0.9)	20 (8.9)	2 (0.9)
Disease progression	8 (3.5)	0	11 (4.9)	0
Pneumonia	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Respiratory failure	2 (0.9)	0	0	0
Bronchopulmonary aspergillosis	1 (0.4)	0	0	0
Cerebral infarction	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Death	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Diarrhoea	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Lung infection	1 (0.4)	0	0	0
Metastases to meninges	1 (0.4)	0	0	0
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0.4)	0	0	0
Pneumonitis	1 (0.4)	0	0	0
Overdose	1 (0.4)	0	0	0
Urinary tract infection	1 (0.4)	0	0	0
Dyspnoea	0	0	2 (0.9)	0
General physical health deterioration	0	0	1 (0.4)	0
Malignant neoplasm progression	0	0	1 (0.4)	0
Malnutrition	0	0	1 (0.4)	0
Pleural effusion	0	0	1 (0.4)	0

Source: Table 14.3.2.3 and Table 14.3.2.4.

Notes: (1) Patients were counted only once, at the maximum CTCAE grade reported, for each PT.

(2) TEAE severity was assessed using NCI CTCAE Version 4.03.

(3) Minor inconsistencies in grading of TEAE data were observed during CSR development. Table 37 provides the TEAE grades that were subsequently corrected after the database snapshot; no corrected TEAEs were Grade 5 TEAEs (see Errata).

AT=as-treated; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria; NCI=National Cancer Institute; PT=preferred term.

a. MedDRA Version 19.1

b. Includes 1 dacomitinib Patient 08616005 and 1 gefitinib Patient 08604019 with Grade 5 events which occurred >28 days after their last dose.

Table 60. Grade 5 Treatment Emergent Adverse Events With Associated Causalities – AT Population

Patient Number	Preferred Term From TEAE Tables	Cause of Death From Notice of Death CRF ^a	Day of Death From Start of Treatment	Causality From AE CRF ^b
Dacomitinib				
03414002	Diarrhoea	Related to treatment	329	Related to treatment
08601013	Death	Related to treatment	387	Related to treatment
Gefitinib				
03903013	Death	Unknown	414	Related to treatment
08616002	Pneumonia	Related to treatment	50	Related to treatment

Source: Table 14.3.2.2.1, Listing 16.2.7, and Listing 16.2.6.4.

Notes: (1) Day of death from last dose was calculated as the date of death minus the date of last dose + 1, where 1 day indicates death occurred on the date of last dose.

(2) Minor inconsistencies in grading of TEAE data were observed during CSR development. Table 37 provides the TEAE grades that were subsequently corrected after the database snapshot; no corrected TEAEs were Grade 5 TEAEs (see Errata).

AE=adverse event; AT=as-treated; CRF=case report form; CSR=clinical study report; TEAE=treatment-emergent adverse event.

a. Data from 'Notice of Death' CRF page (Listing 16.2.6.4).

b. Data from AE CRF page (Listing 16.2.7).

(A7471050 임상시험결과보고서(CSR) 중)

<실험실적 이상>

- **혈액학** : 다코미티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 베이스라인 시 2등급에서 베이스라인 후 3등급으로의 변화(환자 중 1.0%의 빈도)는 림프구 감소증(환자 중 5.7%)에 대해 관찰되었다. 다코미티닙군에서 그 외 베이스라인 시 2등급에서 베이스라인 후 3등급으로의 변화는 빈혈(2명[0.9%]) 및 백혈구(WBC) 수(1명[0.4%])에 대해 관찰되었다. 다코미티닙군 환자 1명(0.4%)이 림프구 감소증에 대해 베이스라인 시 2등급에서 베이스라인 후 4등급으로의 변화를 경험했다. 게피티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 베이스라인 시 2등급에서 베이스라인 후 3등급으로의 변화(환자 중 1.0%의 빈도)는 림프구 감소증 및 빈혈(각각 환자 중 2.7%)에 대해 관찰되었으며 나머지 변화는 각각 환자 1명(0.4%)에 대해 관찰되었다. 게피티닙군에서 2등급에서 4등급으로 변화한 혈액학 실험실 소견은 보고되지 않았다.
- **임상화학** : 다코미티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 베이스라인 시 2등급에서 베이스라인 후 3등급으로의 변화(환자 중 2.0%의 빈도)는 저칼륨혈증(환자 중 5.7%), 고마그네슘혈증(3.1%), 저나트륨혈증(2.6%)에 대해 관찰되었다. 베이스라인 시 2등급에서 베이스라인 후 4등급으로의 변화는 두 치료군 모두 화학 검사당 2명 이하에 대해서 관찰되었다. 게피티닙군에서 ALT 및 AST의 베이스라인 시 2등급에서 베이스라인 후 3등급으로의 변화가 관찰되었던 환자의 비율(각각 11.6% 및 6.7%)은 다코미티닙군의 그러한 환자의 비율(1.3 및 0.4%)보다 유의미하게 더 높았다.
- **Hy의 법칙(Hy's Law)**: ALT 또는 AST($3 \times$ 정상 상한치[upper limit of normal, ULN]), 총 빌리루빈($2 \times$ ULN), 알칼리성 인산분해효소(ALP) $< 2 \times$ ULN의 동시 발생이라는 실험실 조건을 충족한 증례는 4건(다코미티닙군 환자 1명(0.4%) 및 게피티닙군 환자 3명(1.3%))이 있었다. 이들 4건의 증례 중 다코미티닙군 증례 1건은 확인된 Hy 법칙 기준을 충족하지 않았다. 게피티닙군에는 확인된 Hy 법칙의 기준을 충족하지 않은 증례가 1건, 확인된 Hy 법칙 증례로 간주된 증례가 1건, Hy 법칙을 배제할

수 없는 증례가 1건이었다.

(활력징후 및 심전도 소견)

- 활력 징후 : 전체 환자 중 10%에서 관찰된 활력 징후 변화에는 베이스라인 대비 확장기 혈압(BP) 20mmHg 증가(두 치료군에서 유사한 빈도), 베이스라인 대비 확장기 BP >-40 및 -20mmHg 감소(두 치료군에서 유사한 빈도), 베이스라인 대비 체중 10% 증가(다코미티닙군에서 10.2% 및 게피티닙군에서 18.8%), 베이스라인 대비 체중 -10% 감소(다코미티닙군에서 20.0% 및 게피티닙군에서 12.6%)가 있었다.
- 심전도 : 다코미티닙군 환자 4명(1.9%)이 Fridericia 공식으로 교정한(QTcF) QRS과 시작부터 T과 끝까지의 시간(QT)의 베이스라인 대비 60msec 증가를 경험했으며 이 군의 환자 5명(2.3%)은 Bazett 공식으로 보정한 QT(QTcB)의 베이스라인 대비 60msec 증가를 경험했다. 게피티닙군 환자 7명에 대해서는 QTcF 또는 QTcB의 베이스라인 대비 60msec 증가가 보고되지 않았다.
- 좌심실구혈률 : LVEF의 베이스라인 대비 최대 상대 감소 >20%가 다코미티닙군 환자 5명(2.6%) 및 게피티닙군 환자 5명(2.5%)에 대해 관찰되었다.

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

1) [A7471017] 폐의 진행형 선암을 앓고 있는 선별된 환자를 대상으로 한 다코미티닙(PF-00299804)의 2상 공개라벨 시험

- 설계 :
(코호트 A) 이전에 전신 요법을 받은 적이 없으며 비흡연자이거나 과거 가벼운 흡연자였던 또는 흡연 상태와 무관하게 EGFR 활성 돌연변이가 있는 것으로 알려진 폐 선암 시험대상자
(코호트 B) 조직학적으로 HER2 유전자 증폭 또는 HER2 돌연변이가 있는 것으로 확인된 NSCLC 시험대상자
- 진단 및 주요 선정기준 :
조직학적으로 선암종 아형(조직학적 혼합 선편평세포암종 포함)인 진행성 NSCLC(3B-4기) 성인 시험대상자. 대상자는 비흡연자이거나 과거 가벼운 흡연자 또는 흡연 상태와 무관하게 EGFR 활성 돌연변이가 있는 것으로 알려져야 함.
코호트 A의 경우 모든 비아시아인 시험대상자는 조직 분석을 통해 KRAS 야생형 NSCLC 또는 EGFR 활성 돌연변이 존재가 확인되어야 했음.
- 투여군 및 투여용량
- 코호트 A : 시작으로 1일 1회 다코미티닙 45mg 또는 30mg 투여
- 시험대상자 분포 : 총 89명의 시험대상자가 시험 치료에 배정되었다.
- 인구통계학 및 베이스라인 특성
시험대상자 총 14명(15.7%)에게 야생형 EGFR이, 53명(59.6%)에게 돌연변이 EGFR이 있었으며 22명은 EGFR 돌연변이 상태에 대한 샘플 또는 데이터를 제공하지 않았다. 돌연변이 EGFR이 있는 시험대상자 53명 중에서 45명(50.6%)에게 1/2 민감성 돌연변이가 있었다. 시험대상자 25명(28.1%)에게 결실

Table S2. Subject Evaluation Groups

	30 mg	45 mg	Total
Number (%) of subjects			
Assigned to study treatment	30	59	89
Treated	30	59	89
Discontinued from treatment	24 (80.0)	55 (93.2)	79 (88.8)
Ongoing on treatment	6 (20.0)	4 (6.8)	10 (11.2)
Discontinued from study	12 (40.0)	36 (61.0)	48 (53.9)
Ongoing on study ^a	18 (60.0)	23 (39.0)	41 (46.1)
Analyzed for safety:			
AEs	30 (100.0)	59 (100.0)	89 (100.0)
Laboratory data	30 (100.0)	59 (100.0)	89 (100.0)

AE = adverse event.

^a Ongoing on study are subjects either still receiving treatment or being followed up for AE resolution or survival status.

(임상시험결과보고서(CSR) A7471017 중)

19 돌연변이가, 20명(22.5%)에게 엑손 21의 L858R 점 돌연변이가 있었다. 시험대상자 다섯 명(5.6%)에게 내성 돌연변이가 있었으며 3명(3.4%)에게 알 수 없는 임상적으로 유의성 있는 돌연변이가 있었다. 총 4명의 시험대상자(4.5%)에게 EGFR 증폭이 있었고, 28명(31.5%)에게는 EGFR 증폭이 없었으며 57명(64.0%)은 EGFR 증폭 상태를 알 수 없었다.

<유효성 결과>

• 1차 평가변수 :

EGFR 민감 돌연변이가 있는 시험대상자 45명(엑손 19 돌연변이 시험대상자 25명 및 엑손 21 돌연변이 시험대상자 20명) 중에서 28명(62.2%)이 PFS 사건에 도달했다(즉, 26명은 객관적 진행을 경험했고 2명은 진행 없이 사망함). EGFR 민감성 돌연변이가 있는 시험대상자의 추정 중앙값 PFS는 18.2개월(95% CI: 12.8 ~ 23.8개월)이었고 PFS4m는 95.5%(95% CI: 83.2%, 98.9%)였으며 PFS12m는 73.4%(95% CI: 57.1%, 84.4%)였다. 엑손 19 및 엑손 21에 민감성 돌연변이가 있는 시험대상자 간에 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았다. 엑손 19 돌연변이가 있는 시험대상자의 추정 중앙값 PFS는 16.6개월(95% CI: 11.5 ~ 23.8개월)이었으며 엑손 21 돌연변이 시험대상자의 경우 18.3개월(95% CI: 9.2 ~ 24.8개월)이었다.

Table S3. Summary of Progression-Free Survival (Method 1-Variation) – As Enrolled

Page 1 of 2					
	Any EGFR Mutation n (%)	EGFR Sensitizing Mutant n (%)	EGFR WT n (%)	EGFR Unknown n (%)	Total n (%)
Number of subjects	53 (100.0)	45 (100.0)	14 (100.0)	22 (100.0)	89 (100.0)
Number with event	34 (64.2)	28 (62.2)	12 (85.7)	20 (90.9)	66 (74.2)
Type of event					
Objective progression	32 (60.4)	26 (57.8)	12 (85.7)	19 (86.4)	63 (70.8)
Death without objective progression	2 (3.8)	2 (4.4)	0	1 (4.5)	3 (3.4)
Number censored	19 (35.8)	17 (37.8)	2 (14.3)	2 (9.1)	23 (25.8)
Reason for censorship					
No adequate baseline assessments	0	0	0	0	0
No on-study disease assessments	0	0	0	0	0
Given new anti-cancer treatment prior to tumor progression	5 (9.4)	3 (6.7)	1 (7.1)	2 (9.1)	8 (9.0)
Withdrew consent for follow-up	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Unacceptable gap (>16 weeks) between PD or death to the most recent prior adequate assessment	1 (1.9)	1 (2.2)	0	0	1 (1.1)
In follow-up for progression	13 (24.5)	13 (28.9)	1 (7.1)	0	14 (15.7)
Probability of being event free at Month 4 ^a [95% CI ^b]	92.1 [80.3, 97.0]	95.5 [83.2, 98.9]	33.3 [10.9, 58.0]	68.2 [44.6, 83.4]	76.8 [66.4, 84.4]
Probability of being event free at Month 6 ^a [95% CI ^b]	79.5 [65.3, 88.4]	83.6 [68.6, 91.8]	33.3 [10.9, 58.0]	68.2 [44.6, 83.4]	69.4 [58.4, 78.1]
Probability of being event free at Month 9 ^a [95% CI ^b]	77.4 [62.9, 86.8]	83.6 [68.6, 91.8]	N/A	58.4 [35.2, 75.8]	61.6 [50.2, 71.2]
Probability of being event free at Month 12 ^a [95% CI ^b]	66.3 [51.0, 77.9]	73.4 [57.1, 84.4]	N/A	39.0 [18.9, 58.6]	49.8 [38.5, 60.2]
Kaplan-Meier estimates of time to event (month)					
Quartiles [95% CI ^c]					
25%	9.2 [4.7, 12.7]	11.5 [5.4, 12.9]	0.9 [0.7, 1.7]	3.7 [0.8, 9.2]	4.7 [2.5, 7.4]
50%	16.4 [12.4, 20.2]	18.2 [12.8, 23.8]	2.1 [0.9, 7.4]	9.6 [3.7, 12.7]	11.5 [9.0, 12.9]
75%	24.8 [20.1, NR]	N/A [20.2, NR]	7.4 [1.7, 8.0]	12.8 [10.6, 31.2]	20.1 [16.2, 31.2]
P-value ^d					<0.0001

Footnotes on following page.

(임상시험결과보고서(CSR) A7471017 중)

• 2차 평가변수 :

EGFR 민감성 돌연변이가 있는 시험대상자 45명 중 CR을 경험한 시험대상자는 없었으며, 34명 (75.6%)이 PR, 10명(22.2%)이 SD/비반응, 1명(2.2%)이 객관적 진행을 보였고, 불확정 반응을 보인 시험대상자는 없었다. ORR은 75.6%(95% CI: 60.5%, 87.1%), DCR은 97.8%(95% CI: 88.2%, 99.9%)였다.

Table 25. Summary of Best Overall Response and Clinical Benefit Response – Response Analysis Set

	EGFR				Total n (%)
	Any EGFR Mutation n (%)	Sensitizing Mutant n (%)	EGFR WT n (%)	EGFR Unknown n (%)	
Number of subjects	53 (100.0)	45 (100.0)	14 (100.0)	22 (100.0)	89 (100.0)
Complete response	0	0	0	1 (4.5)	1 (1.1)
Partial response	37 (69.8)	34 (75.6)	1 (7.1)	9 (40.9)	47 (52.8)
Stable/no response	13 (24.5)	10 (22.2)	5 (35.7)	9 (40.9)	27 (30.3)
Objective progression	2 (3.8)	1 (2.2)	8 (57.1)	3 (13.6)	13 (14.6)
Indeterminate	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)
Objective response rate (CR+PR)	37 (69.8)	34 (75.6)	1 (7.1)	10 (45.5)	48 (53.9)
95% exact CI ^a	[55.7, 81.7]	[60.5, 87.1]	[0.2, 33.9]	[24.4, 67.8]	[43.0, 64.6]
Disease control rate (CR+PR+SD)	50 (94.3)	44 (97.8)	6 (42.9)	19 (86.4)	75 (84.3)
95% exact CI ^a	[84.3, 98.8]	[88.2, 99.9]	[17.7, 71.1]	[65.1, 97.1]	[75.0, 91.1]
Clinical benefit response rate	43 (81.1)	39 (86.7)	3 (21.4)	15 (68.2)	61 (68.5)
95% exact CI ^a	[68.0, 90.6]	[73.2, 94.9]	[4.7, 50.8]	[45.1, 86.1]	[57.8, 78.0]

Source: Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.3, Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, and Table 14.2.2.3.

Clinical benefit response (CBR) is defined as those with best overall response as CR, PR, or SD ≥168 days (ie, 24 weeks).

CI = confidence interval; CR = complete response; EGFR = epidermal growth factor receptor; PR = partial response; SD = stable disease; WT = wild-type.

^a Using exact method based on binomial distribution.

(임상시험결과보고서(CSR) A7471017 중)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

1) [A7471009] 이전에 최소 한 가지의 화학요법 후 질환이 진행되었거나 요법에 대해 불내성을 보인 진행성 비소세포폐암의 치료를 위해 엘로티닙과 비교한 PF-00299804(다코미티닙)의 무작위 배정, 이중맹검, 3상 유효성 및 안전성 시험

• 설계 :

2개의 공동일차 모집단인 모든 진행성 NSCLC 환자 및 확인된 KRAS-WT NSCLC 환자에서 이전에 최소 한 가지(2가지까지)의 화학요법 치료를 받은 적이 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자들을 대상으로 다코미티닙을 사용한 치료와 엘로티닙을 사용한 치료의 유효성 및 안전성을 비교

• 진단 및 주요 선정기준 :

표준 요법이 없는 병리학적으로 확인된 진행성 NSCLC의 증거가 있으며, 이전에 최소 1개 및 2개 이하의 전신 치료 요법(진행성 NSCLC를 위한 최소 1개의 표준 화학요법 포함)을 이용한 치료

• 투여군 및 투여용량

- 치료군 A: 다코미티닙 45mg 1일 1회 + 엘로티닙 위약 PO 1일 1회
- 치료군 B: 다코미티닙 위약 1일 1회 + 엘로티닙 150mg PO 1일 1회

• 시험대상자 분포 : 총 878명의 시험대상자가 시험 치료에 배정되었다.

Table S1. Patient Evaluation Groups (Data Cut-Off 31 July 2014): All Patients

	A-Dacomitinib 45 mg QD	B-Erlotinib 150 mg QD	Total
Number (%) of Patients			
Randomized	439 (100.0)	439 (100.0)	878 (100.0)
Treated	436 (99.3)	436 (99.3)	872 (99.3)
Discontinued from Treatment	420 (95.7)	425 (96.8)	845 (96.2)
Ongoing on Treatment	16 (3.6)	11 (2.5)	27 (3.1)
Discontinued from Study	370 (84.3)	365 (83.1)	735 (83.7)
Ongoing on Study*	69 (15.7)	74 (16.9)	143 (16.3)
Analyzed for Safety:			
Adverse events	436 (99.3)	436 (99.3)	872 (99.3)
Laboratory data	413 (94.1)	415 (94.5)	828 (94.3)

Abbreviations: AE=adverse event; QD=daily

* Ongoing on Study are patients either still receiving treatment or being followed up for AE or survival status

(A7471009 임상시험결과보고서(CSR) 중)

<유효성 결과>

- 모든 환자 모집단(다코미티닙군 대 엘로티닙군)에서 관찰된 HR은 0.941(95% CI: 0.802, 1.104; 단측 p 값 0.229)이었다. PFS의 중앙값은 다코미티닙군이 2.6개월[95% CI: 1.9, 2.8]이었고, 엘로티닙군은 2.6개월[95% CI: 1.9, 2.8]이었다.

KRAS-WT 종양 환자(다코미티닙군 대 엘로티닙군)에서 관찰된 HR은 1.022(95% CI: 0.834, 1.253; 단측 p 값 0.587)였다. PFS의 중앙값은 다코미티닙군이 2.6개월[95% CI: 1.9, 2.9]이었고, 엘로티닙군은 2.6개월[95% CI: 1.9, 3.0]이었다.

→ 모든 진행성 NSCLC 환자 및 확인된 KRAS-WT NSCLC 환자에 대한 PFS 결과로 허가 신청과는 관련 없음.

- EGFR 엑손 19 돌연변이, 엑손 21 돌연변이가 있는 시험대상자는 76명이었다. 엑손 19 또는 엑손 21의 활성화 EGFR 돌연변이 하위집단에서 IRC 평가에 따른 PFS의 추정 HR은 0.707(95% CI: 0.380, 1.315)였으며, 다코미티닙의 PFS 중앙값은 14.6개월(95% CI: 7.4, -)이고, 엘로티닙은 9.6개월(95% CI: 7.3, 16.6)이었다. 독립적 검토에 따른 PFS는 성숙되지 않았다. 시험자의 평가에 따른 PFS의 추정 HR은 0.749(95% CI: 0.440, 1.275)였으며, 다코미티닙의 PFS 중앙값은 13.4개월(95% CI: 9.0, 19.6)이고, 엘로티닙은 10.0개월(95% CI: 7.4, 2.8)이었다.

Table S5. Progression-Free Survival Based on Independent Review by EGFR Status (EGFR Mutant and Activating Mutation in exon 19 or 21), As Randomized

	EGFR Mutant		Activating EGFR Mutant in exon 19 or 21		Activating EGFR Mutant in exon 19		Activating EGFR Mutant in exon 21	
	Arm A (N=47)	Arm B (N=44)	Arm A (N=37)	Arm B (N=39)	Arm A (N=24)	Arm B (N=28)	Arm A (N=13)	Arm B (N=11)
Number with event	28 (59.6)	27 (61.4)	20 (54.1)	24 (61.5)	12 (50.0)	15 (53.6)	8 (61.5)	9 (81.8)
Objective progression	25 (53.2)	26 (59.1)	19 (51.4)	23 (59.0)	11 (45.8)	15 (53.6)	8 (61.5)	8 (72.7)
Death without objective progression	3 (6.4)	1 (2.3)	1 (2.7)	1 (2.6)	1 (4.2)	0	0	1 (9.1)
Number censored	19 (40.4)	17 (38.6)	17 (45.9)	15 (38.5)	12 (50.0)	13 (46.4)	5 (38.5)	2 (18.2)
Reason for censorship								
No adequate baseline assessments	3 (6.4)	5 (11.4)	3 (8.1)	4 (10.3)	2 (8.3)	3 (10.7)	1 (7.7)	1 (9.1)
No on-study disease assessments	2 (4.3)	2 (4.5)	2 (5.4)	2 (5.1)	1 (4.2)	2 (7.1)	1 (7.7)	0
Given new anti-cancer treatment prior to tumor progression	9 (19.1)	7 (15.9)	8 (21.6)	7 (17.9)	6 (25.0)	6 (21.4)	2 (15.4)	1 (9.1)
Unacceptable gap (>16 weeks) between PD or death to the most recent prior adequate assessment	0	3 (6.8)	0	2 (5.1)	0	2 (7.1)	0	0
Discontinued without PD/death and no longer in follow-up for progression	1 (2.1)	0	1 (2.7)	0	1 (4.2)	0	0	0
In follow-up for progression	4 (8.5)	0	3 (8.1)	0	2 (8.3)	0	1 (7.7)	0
50% Kaplan-Meier estimates of time to event (months) quartiles (95% CI) ^a	11.1 [5.6, 21.9]	10.0 [7.4, 16.6]	14.6 [7.4, 34.8]	9.6 [7.3, 16.6]	16.4 [10.8, -]	10.0 [7.2, 16.6]	7.4 [3.7, 34.9]	8.8 [1.0, 23.9]
Versus erlotinib 150 mg QD								
Unstratified analysis								
HR (95% CI) ^b	0.891 [0.521, 1.524]		0.670 [0.367, 1.222]		0.654 [0.304, 1.409]		0.725 [0.267, 1.966]	
p-value (2-sided) ^b	0.676		0.189		0.277		0.526	
p-value (1-sided) ^b	0.338		0.095		0.139		0.263	

(A7471009 Supplemental Clinical Study Report 중)

→ 허가 신청과 치료 차수는 상이하나, 관련이 있는 EGFR 변이가 있는 NSCLC 환자(이전 1~2차 치료 경험이 있는 환자)에 대한 결과를 검토함.

2) [A7471011] 진행성 또는 전이성 질환에 대한 표준 치료 실패 후 난치성 IIIB/IV기 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 PF-804의 이중 맹검, 위약 대조, 무작위 배정 시험

- 설계 :
 - 진행성 또는 전이성 질환에 대한 표준 치료 실패 후 난치성 IIIB/IV기 비소세포폐암(NSCLC) 환자들에서 다코미티닙 대 상응 위약을 비교한 이중 맹검, 무작위 배정, 3상 시험
- 진단 및 주요 선정기준 :
 - 표준 요법에 실패한 조직학적으로 확인된 진행성 NSCLC, 이전 적어도 1개 엘로티닙이나 게피티닙 치료를 받았으며, 최대 3개까지 치료 경험이 있음.
- 투여군 및 투여용량
 - 다코미티닙군: 다코미티닙 45mg 1일 1회 + 위약 PO 1일 1회
 - 위약군: 위약 PO 1일 1회
- 시험대상자 분포 : 총 720명의 시험대상자가 시험 치료에 배정되었다.

(임상시험결과보고서(CSR) A7471011 중)

Table S2. Patient Evaluation Groups

	Dacomitinib n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Number (%) of Patients Randomized	480 (100.0)	240 (100.0)	720 (100.0)
Treated	477 (99.4)	239 (99.6)	716 (99.4)
Discontinued from Treatment	465 (96.9)	237 (98.8)	702 (97.5)
Ongoing on Treatment	12 (2.5)	2 (0.8)	14 (1.9)
Discontinued from Study	405 (84.4)	206 (85.8)	611 (84.9)
Died	403 (84.0)	199 (82.9)	602 (83.6)
Lost to Follow-up	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Withdrawn Consent	2 (0.4)	6 (2.5)	8 (1.1)
Analyzed for Efficacy:			
Efficacy	480 (100.0)	240 (100.0)	720 (100.0)
Analyzed for Safety:			
Adverse events	477 (99.4)	239 (99.6)	716 (99.4)
Laboratory data	457 (95.2)	222 (92.5)	679 (94.3)

Abbreviation: n=number of patients

Table 22. Summary of Gene Status at Screening; As Randomized

	Dacomitinib (N=480)		Placebo (N=240)	
	n	(%)	n	(%)
EGFR				
Wild Type	235	(49.0)	114	(47.5)
Mutant	114	(23.8)	68	(28.3)
Status				
Activating	85	(17.7)	51	(21.3)
Resistant	7	(1.5)	4	(1.7)
Unknown	22	(4.6)	13	(5.4)
Exon Location				
18	4	(0.8)	1	(0.4)
18 AND 19	1	(0.2)	0	
18 AND 20	1	(0.2)	0	
18 AND 19 AND 20	1	(0.2)	0	
19	56	(11.7)	34	(14.2)
19 AND 20	2	(0.4)	1	(0.4)
19 AND 20 AND 18	2	(0.4)	1	(0.4)
20	3	(0.6)	2	(0.8)
20 AND 18	0		1	(0.4)
21	23	(4.8)	16	(6.7)
21 AND 20	2	(0.4)	1	(0.4)
21 AND 20 AND 18	2	(0.4)	1	(0.4)
Missing	22	(4.6)	13	(5.4)
Unknown	131	(27.3)	58	(24.2)
KRAS				
Wild Type	220	(45.8)	120	(50.0)
Mutant	57	(11.9)	21	(8.8)
Unknown	203	(42.3)	99	(41.3)

Source: Table 14.1.2.7

Abbreviations: EGFR=epidermal growth factor receptor, KRAS=v-Ki-ras2 Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog, N/n=number of patients

Source Data: 16.2.8.1.4

Source: /pub/studies/pfizer/9002_0159/primary/tables/t_bmstat.sas File Generation: 05MAR2014:11:53 Data Extraction: 16JAN2014

<유효성 결과>

- OS에서 다코미티닙 대 위약의 증화 HR은 1.003(95% CI: 0.829, 1.214)이었으며, 증화 분석으로부터 추정된 단측 p값은 0.510이었다. OS에서 다코미티닙 대 위약의 비증화 HR은 0.945(95% CI: 0.798, 1.121)이었으며, 비증화 분석으로부터 추정된 단측 p값은 0.257이었다.

→ 모든 진행성 NSCLC 환자(KRAS-WT NSCLC 환자 포함)에 대한 PFS 결과로 허가 신청과 관련 없음.

- EGFR 활성화 변이(민감성)에 대한 하위분석에서 다코미티닙군(n=85)의 OS 중앙값은 7.6개월(95% CI:

5.5, 9.1)이었고, 위약군(n=51)은 8.1개월(95% CI: 5.1, 9.5)이었다. 비층화 콕스 회귀 모형에 기반한 추정 HR은 0.913(95% CI: 0.623, 1.340)이었으며, 비층화 분석으로부터 추정된 단측 p값은 0.319이었다.

Table 29. Summary of Overall Survival by EGFR Mutation Status (Unstratified); As Randomized (continued)

EGFR Status: Mutants with Activating Mutations

	Dacomitinib n (%)	Placebo n (%)
Number of Patients	85 (100.0)	51 (100.0)
Number of deaths	69 (81.2)	43 (84.3)
Cause of death		
NSCLC	63 (74.1)	40 (78.4)
Adverse event related to protocol treatment	0	0
Complication from non-protocol treatment for disease	0	0
Other primary malignancy	0	0
Other condition or circumstance	6 (7.1)	3 (5.9)
Number censored	16 (18.8)	8 (15.7)
Reason for censorship		
Alive	16 (18.8)	7 (13.7)
Patient No Longer Willing To Participate	0	1 (2.0)
Lost To Follow-up	0	0
Number of patients with last contact date > one year prior to data cutoff date	0	1 (2.0)
Survival Probability at month 6 (95% CI) [1]	60.0 [48.8, 69.5]	58.8 [44.1, 70.9]
Survival Probability at month 12 (95% CI) [1]	28.4 [18.9, 38.7]	24.3 [13.2, 37.3]
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [2]		
25%	4.2 [2.4, 5.2]	4.0 [2.3, 5.1]
50%	7.6 [5.5, 9.1]	8.1 [5.1, 9.5]
75%	13.9 [9.5, 19.5]	11.6 [9.2, 17.7]
Versus Placebo		
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.913 [0.623, 1.340]	
P-value (2-sided) [3]	0.638	
(1-sided) [3]	0.319	

(임상시험결과보고서(CSR) A7471011 중)

EGFR 활성화 변이(민감성)를 가진 NSCLC 환자의 PFS 중앙값은 3.3개월(95% CI: 1.8, 3.7)이었으며, 위약군(n=52)은 1.0개월(95% CI: 0.9, 1.7)이었다(비층화 HR 0.536 및 단측 p값 <0.001).

→ 허가 신청과 치료 차수는 상이하나, 관련이 있는 EGFR 변이가 있는 NSCLC 환자(이전 1~2차 치료 경험이 있는 환자)에 대한 결과를 검토함.

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

- 무진행생존기간(PFS)

Pivotal 시험 1050은 EGFR-활성 돌연변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자의 1차 치료에서 다코미티닙군이 게피티닙군에 비해 PFS 위험이 41.1% 낮아졌다(HR=0.589[95% CI: 0.469, 0.739], 단측 층화 로그 순위 p값<0.0001). 다코미티닙이 게피티닙보다 PFS에 대한 우월성을 입증하였다. PFS 추정 중앙값은 다코미티닙군의 경우 14.7개월(95% CI: 11.1, 16.6)이었고 게피티닙군의 경우 9.2개월(95% CI: 9.1, 11.0)이었다.

- 눈가림된 IRC 검토에 따른 일차 분석과 일관되게 시험자 평가에 따른 PFS의 HR은 층화 분석을 기반으로 했을 때 다코미닙 대 게피티닙의 경우 0.622([95% CI: 0.497, 0.779], 단측 p값

<0.0001)였다. PFS 추정 중앙값은 다코미티닙군의 경우 16.6개월(95% CI: 12.9, 18.4)이었고 게피티닙군의 경우 11.0개월(95% CI: 9.4, 12.1)이었다(모듈 2.7.3.2.1).

- 비비교 시험 1017 코호트 A에서 EGFR-활성 돌연변이가 있는 1차 치료 중인 NSCLC 환자 45명의 하위군에 대한 PFS 중앙값은 18.2개월(95% CI: 12.8, 23.8)이었다.

Table 3. Progression-Free Survival for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer with Epidermal Growth Factor Receptor-Activating Mutations in Studies A7471050, A7471017 Cohort A, A7471009, A7471028, and A7471011 (Intent-to-Treat Population)

Study Assessment Treatment	n / N ^a	Dacomitinib vs Comparator Hazard Ratio (95% CI) p-value ^b	Median PFS (months) (95% CI) ^c
A7471050 (Pivotal Study)			
IRC Review			
Dacomitinib	136 / 227	0.589 (0.469, 0.739) <0.0001	14.7 (11.1, 16.6)
Gefitinib	179 / 225		9.2 (9.1, 11.0)
Investigator Assessment			
Dacomitinib	140 / 227	0.622 (0.497, 0.779) <0.0001	16.6 (12.9, 18.4)
Gefitinib	177 / 225		11.0 (9.4, 12.1)
A7471017 Cohort A (Key Supportive Study)			
Investigator Assessment			
Dacomitinib	36 / 45	Not applicable	18.2 (12.8, 23.8)
Supportive Studies in Later Lines of Therapy			
A7471009 (Supportive Study – Second- or Third-Line)			
IRC Review			
Dacomitinib	20 / 37	0.670 (0.367, 1.222) 0.095	14.6 (7.4, 34.8)
Erlotinib	24 / 39		9.6 (7.3, 16.6)
Investigator Assessment			
Dacomitinib	27 / 37	0.780 (0.465, 1.308) 0.172	13.4 (9.0, 19.6)
Erlotinib	31 / 39		10.0 (7.4, 12.8)
A7471028 (Supportive Study – Second- or Third-Line)			
Investigator Assessment			
Dacomitinib	15 / 16	0.414 (0.156, 1.099) 0.034	16.1 (3.9, 20.9)
Erlotinib	8 / 9		7.4 (2.6, 16.8)
A7471011 (Supportive Study – Third-Line or Greater)			
Investigator Assessment			
Dacomitinib	78 / 83	0.536 (0.372, 0.770) <0.001	3.3 (1.8, 3.7)
Placebo	51 / 52		1.0 (0.9, 1.7)

Source: Module 2.7.3.3.2.1, Table 7.

Abbreviations: CI=confidence interval; EGFR=epidermal growth factor receptor; HR=hazard ratio; IRC=independent radiologic central; n=number of events; N=number of patients; NSCLC=non-small cell lung cancer; PFS=progression-free survival; vs=versus.

a. n=number of events; N=number of patients.

b. HRs and their CIs in Study A7471050 were estimated from the analysis stratified by race (Japanese vs mainland Chinese and other East Asian vs non-East Asian) and EGFR mutation status (del exon 19 vs L858R) at randomization as the stratification factors, and p-values were based on the stratified log-rank test. HRs and their CIs for analyses of PFS in the subgroups of patients with NSCLC with EGFR-activating mutations in Studies A7471009, A7471028, and A7471011 were estimated from the unstratified Cox Regression, and p-values were based on the unstratified log-rank test. All p-values were based on 1-sided tests.

c. Based on the Brookmeyer-Crowley method.

(CTD2.5 중 발취)

- 생존기간

시험 1050에서 452명의 무작위로 배정된 모든 환자에 대한 추적관찰 시간 중앙값은 31.3개월 (95% CI: 30.9, 31.9)이었다. 관찰된 HR(다코미티닙 대 게피티닙)은 0.760(95% CI: 0.582, 0.993)이었고 단측 p값은 0.0219이었다. OS 중앙값은 다코미티닙군의 경우 34.1개월(95% CI:

29.5, 37.7)이었고 게피티닙군의 경우 26.8개월(95% CI: 23.7, 32.1)이었다.

ORR 분석은 통계적으로 유의성이 없었기 때문에 ORR 검사(눈가림된 IRC 검토에 따라) 시 게이트 키퍼링 절차(섹션 2.5.4.2)는 중단되었으므로 최종 OS 분석 결과는 통계적으로 유의성이 있다고 간주될 수 없었다.

주요 보조 시험 1017 코호트 A에서 관찰된 OS 중앙값은 42.3개월(95% CI: 29.0, 46.6)이었다. 12개월차의 생존 가능성은 95.6%(95% CI: 83.4, 98.9)였다(모듈 2.7.3.3.2.2.1.2).

- 객관적 반응률

Pivotal 시험 1050에서 다코미티닙군의 227명 환자에 대한 눈가림된 IRC 검토를 기반으로 했을 때, 12명(5.3%)의 환자가 완전 반응(complete response, CR)을 달성했고 158명(69.6%)의 환자가 부분 반응(partial response, PR)을 보였다. 게피티닙군의 환자 225명 중 4명(1.8%)의 환자가 CR을 달성했고 157명(69.8%)의 환자가 PR을 보였다. 다코미티닙군 환자와 게피티닙군 환자의 ORR은 각각 74.9%(95% CI: 68.7, 80.4) 및 71.6%(95% CI: 65.2, 77.4)였고, CMH 층화 분석에 기반한 단측 p값은 0.1942였다(모듈 2.7.3.3.2.3.1.1).

주요 보조 시험 1017 코호트 A의 결과는 시험 1050의 결과와 유사했다(표 5). 이 시험에서 EGFR-활성 돌연변이가 있는 45명의 NSCLC 환자 중 CR을 보인 환자는 없었다. 이 중, 34명(75.6%)의 환자는 PR을 보였고, 10명(22.2%)의 환자는 안정성 질환으로 반응을 보이지 않았으며, 1명(2.2%)의 환자는 객관적 반응률을 보였다. ORR(75.6% [95% CI: 60.5, 87.1])은 시험 1050의 다코미티닙군에 대한 시험자 평가에 따른 ORR(75.3% [95% CI: 69.2, 80.8])과 유사했다.

- 반응지속기간

시험 1050에서 DoR은 게피티닙군에 비해 다코미티닙군에서 유의성 있게 더 길었다. 반응자에서 눈가림된 IRC 검토에 따른 DoR의 HR은 0.403(95% CI: 0.307, 0.529)이었고, 층화 분석에 기반한 단측 p값은 <0.0001이었다. 눈가림된 IRC 검토에 따른 DoR 중앙값은 다코미티닙군의 경우 14.8개월(95% CI: 12.0, 17.4)이었고 게피티닙군의 경우 8.3개월(95% CI: 7.4, 9.2)이었다(모듈 2.7.3.3.2.3.1.1).

시험 1017 코호트 A에서 EGFR-활성 돌연변이가 있는 NSCLC 환자에 대한 DoR 중앙값인 17.2개월(95% CI: 11.8, 22.1)은 시험 1050의 다코미티닙군 환자에 대한 시험자 평가에 따른 DoR 중앙값(15.9개월 [95% CI: 13.8, 17.6])과 유사했다(모듈 2.7.3.3.2.3.1.2).

Table 5. Objective Response Rate and Duration of Response for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer with Epidermal Growth Factor Receptor-Activating Mutations in Studies A7471050, A7471017 Cohort A, A7471009, A7471028, and A7471011 (Intent-to-Treat Population)

Study	Assessment Treatment	n / N ^a	ORR (CR + PR) (95% CI) ^b	Dacomitinib vs Comparator ORR p-value ^{c,d}	Median DoR (months) (95% CI) ^e
A7471050 (Pivotal Study)					
IRC Review					
	Dacomitinib	170 / 227	74.9% (68.7, 80.4)	0.1942 (1-sided)	14.8 (12.0, 17.4) 8.3 (7.4, 9.2)
	Gefitinib	161 / 225	71.6% (65.2, 77.4)		
Investigator Assessment					
	Dacomitinib	171 / 227	75.3% (69.2, 80.8)	0.0924 (1-sided)	15.9 (13.8, 17.6) 9.2 (8.2, 11.0)
	Gefitinib	158 / 225	70.2% (63.8, 76.1)		
A7471017 Cohort A (Key Supportive Study)					
Investigator Assessment					
	Dacomitinib	34 / 45	75.6% (60.5, 87.1)	Not applicable	17.2 (11.8, 22.1)
Supportive Studies in Later Lines of Therapy					
A7471009 (Supportive Study – Second- or Third-Line)					
IRC Review					
	Dacomitinib	25 / 37	67.6% (50.2, 82.0)	0.750 (2-sided)	9.3 (5.6, 32.2) 10.1 (5.6, 16.6)
	Erlotinib	25 / 39	64.1% (47.2, 78.8)		
Investigator Assessment					
	Dacomitinib	26 / 37	70.3% (53.0, 84.1)	0.710 (2-sided)	14.0 (7.2, 19.0) 9.5 (5.7, 14.9)
	Erlotinib	27 / 39	69.2% (52.4, 83.0)		
A7471028 (Supportive Study – Second- or Third-Line)					
Investigator Assessment					
	Dacomitinib	10 / 16	62.5% (35.4, 84.8)	0.434 (2-sided)	Not calculated ^e Not calculated ^e
	Erlotinib	4 / 9	44.4% (13.7, 78.8)		
A7471011 (Supportive Study – Third-Line or Greater)					
Investigator Assessment					
	Dacomitinib	10 / 83	12.0% (5.9, 21.0)	0.127 (2-sided)	Not calculated ^f Not calculate ^f
	Placebo	1 / 52	1.9% (0.0, 10.3)		

Source: Module 2.7.3.3.2.3, Table 10.

Abbreviations: CI=confidence interval; CR=complete response; DoR=duration of response; ITT=intent-to-treat; IRC=independent radiologic central; n=number of events; N=number of patients; ORR=objective response rate; PR=partial response; vs=versus.

- n=number of events; N=number of patients.
- Using exact method based on binomial distribution.
- p value for Study A7471050 is from the CMH test stratified by EGFR mutation status (del exon 19 vs the L858R mutation in exon 21) based on their values at randomization and by race (Japanese vs mainland Chinese and other East Asian vs Non-East Asian).
- Unstratified p values from a Pearson chi-squared test for Study A7471009 and A7471011 and from an exact test for Study A7471028. When the number in at least 1 cell is too small (<5), an exact test is used.
- Based on the Brookmeyer-Crowley method.
- Not calculated due to small number of patients with a CR or PR.

(CTD2.5 중 발체)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 안전성 Pool 모집단 요약

- Pool B(모든 NSCLC Pool): 이전에 치료 받았거나 EGFR 활성 돌연변이의 유무 하에서 45mg QD의 시작용량으로 단일 약제 다코미티닙을 투여한 1차 치료 NSCLC 환자(10건의 완료된 시험에서 치료

받은 1473명의 환자)

- Pool A(모든 치료 회차의 활성 돌연변이 Pool): 이전에 치료 받았거나 45mg QD의 시작용량으로 단일 약제 다코미티닙을 투여한 1차 치료 EGFR 활성 돌연변이 NSCLC 환자(3건의 완료된 3상 시험[1050, 1009 및 1011], 완료된 2상 시험 1017 활성 돌연변이 코호트만[코호트 A], 완료된 2상 시험 1028의 치료된 환자 394명)
- 1차 치료 Pool A(1차 치료 활성 돌연변이 Pool): 1차 치료로 45mg QD의 시작용량 단일 약제 다코미티닙을 투여한 EGFR 활성 돌연변이 NSCLC 환자(완료된 시험 1050 및 시험 1017 코호트 A의 255명의 치료된 환자).

→ 검토의견 : 임상시험 1050에서 다코미티닙 안전성을 평가하기 충분한 시험대상자수와 노출기간을 보임. Pool A와 Pool B는 노출기간이 짧고, 이전 치료 경험이 많은 환자가 등록됨. Pool B는 EGFR 변이에 대해 선정되지 않았음.

6.5.9. 유의성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- ‘EGFR 활성 변이가 있는 NSCLC 환자의 1차 치료제로 게피티닙, 엘로티닙, 아파티닙, 오시머티닙 주성분의 약물이 기허가 되었음.
- 유의성
 - 이전에 치료 경험이 없는 EGFR 활성 변이(엑손 19 결실 또는 엑손 21 L858R 치환 변이)가 있는 진행성 NSCLC 환자를 대상으로 게피티닙과 비교하여 다코미티닙의 안전성과 유효성을 평가함(pivotal 3상 임상시험 A7471050).
 - 눈가림된 중앙 독립 방사선(Independent Radiologic Central, IRC) 평가에 의한 무진행 생존기간 (PFS)에 대하여 통계적으로 유의한 개선을 입증함.
 - PFS 위험이 다코미티닙군에서 게피티닙군에 비해 41.1% 감소함(HR=0.589(95% CI: 0.469, 0.739), 단측 증화된 로그 순위 p값 <0.0001).
 - PFS 추정 중앙값은 다코미티닙군 14.7개월(95% CI: 11.1, 16.6)이고, 게피티닙군 9.2개월(95% CI: 9.1, 11.0)임.
- 위해성
 - 다코미티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응(20% 이상 빈도)는 설사, 손발톱주위염, 여드름 양 피부염, 구내염, 식욕 감퇴, 건조한 피부, 체중감소, 탈모증, 기침임.
- 유의성이 위해성을 상회함

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도의 가교시험을 실시하지 않음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Drug characteristics	Less Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	More Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	Comment (Cross Reference)
Pharmacokinetics	Linear	Nonlinear	환자에게 단회 투여 및 다회 투여 후 다코미티닙

			의 용량 비례성이 2-60mg 범위로 확립되었다. 단회 투여 후 용량에 따른 Cmax와 AUC24의 기울기는 각각 0.988(90% CI: 0.834, 1.142)과 1.209(90% CI: 1.073, 1.346)였다. 다회 투여 후 용량에 따른 Cmax와 AUCtau의 기울기는 각각 1.083(90% CI: 1.001, 1.166)과 1.104(90% CI: 1.015, 1.192)였다. 단일 용량 AUC24, 다회 용량 Cmax, 다회 용량 AUCtau 회귀의 기울기는 1보다 약간 컸지만, 증가량은 미미하게 나타났고 PK는 일반적으로 용량 비례적이었다.
Pharmacodynamics	Flat (유효성)	Steep (안정성)	45mg QD 및 30mg QD의 시작용량으로 투여된 다코미티닙의 노출 범위 전체에서 유효성에 대한 확실한 노출-반응은 없었다. 안전성에 대한 노출-반응은 급격한 것으로 간주된다. 다코미티닙 노출은 발진/여드름양 피부염, 기타 피부 독성, 설사, 구내염에 대해 ≥3등급을 달성할 확률에 통계적으로 유의한 예측 변수였다. 다코미티닙 노출도가 높을수록 AE 발생 가능성이 높았다.
Therapeutic Dose Range	wlid	Narrow	다코미티닙의 용량 범위 2-60mg QD 전반에 걸쳐 임상시험을 수행하였다. 다코미티닙의 최대내성용량(MTD)은 45mg QD이다. 제안된 다코미티닙의 시작용량은 45mg QD이고, AE 관리 가이드라인에 따라 다코미티닙에 대한 개별 환자 내약성을 기반으로 필요 시 15mg 단위로 최대 2회의 투여량 감량이 이루어진다.
Metabolism	Minimal/ multiple pathways	Extensive, single pathway- genetic polymorphism	간 대사는 산화 및 글루타티온포합을 주요 경로로 하는 다코미티닙의 주대사 경로이다. 산화 대사는 CYP2D6에 의해 주로 매개되고, CYP3A가 경미하게 기여한다. 주요 대사체인 O-디메틸 다코미티닙 (PF-05199265) 형성을 담당하는 효소인 CYP2D6은 다형성을 보이는 효소이다.
Prodrug Administration	Not administered as prodrug	Administered as a prodrug	전구약물 아님
Bioavailability	High	Low	건강한 시험대상자 시험에서 다코미티닙의 평균 절대 경구 생체이용률(BA)은 80%로 추정된다.
Protein Binding	Low	High	시험관 내에서 사람 혈장 단백질에 대한 평균 fu는 모든 평가 농도에서 0.0192였다.
Drug-Drug Interaction	Low-medium/not susceptible to dietary effects	High/susceptible	다코미티닙은 낮은 수준에서 높은 수준의 약물 간 상호작용 가능성을 가지고 있음.

			<p>-강력한 CYP2D6 억제제가 다코미티닙에 미치는 영향: 파록세틴(30mg QD) 병용 투여는 혈장에서 다코미티닙의 AUCinf를 약 37% 증가시켰다.</p> <p>-다코미티닙이 CYP2D6 기질에 미치는 영향: 다코미티닙 45mg 단회 경구 병용 투여는 덱스트로메토르판(CYP2D6 기질)의 Cmax를 9.7배, AUClast를 9.6배 증가시켰다(시험 1039).</p> <p>-양성자펌프 억제제가 다코미티닙에 미치는 영향: 라베프라졸(양성자펌프 억제제, 40mg QD)와의 병용 투여는 다코미티닙 Cmax를 51%, AUC0-96h를 39% 감소시켰다(시험 1015).</p> <p>-H2 수용체 길항제가 다코미티닙에 미치는 영향 환자 통합 PK 자료를 이용하여 H2RA 약제 병용 투여 후 다코미티닙 Ctrough,ss의 조정된 기하평균은 H2RA를 병용하지 않고 다코미티닙 투여 후와 비교했을 때 약 86%였다.</p> <p>-국소 작용 제산제가 다코미티닙에 미치는 영향: 환자에게 수산화마그네슘/수산화알루미늄 용액 20mL와 다코미티닙을 병용 투여한 후 조정된 기하평균의 AUCinf와 Cmax 비는 각각 1.05와 0.88로, 단기 작용 제산제를 이용한 치료 중에 흡수 범위에 미치는 영향은 없는 것으로 나타났다(시험 1001)</p>
Drug-Food Interaction	Low	High	음식물과의 약물상호작용 가능성 낮음
Drug-Disease Interaction	Low	High	질병과의 약물상호작용 가능성 낮음 -경증~중등도 신장애 -경증~중등도 간장애
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	다코미티닙은 사람 EGFR군(EGFR/HER1, HER2, HER4) 및 특정 EGFR 활성 변이(엑손 19 결실 또는 엑손 21 L858R 대체 변이)의 키나제 활성에 대한 비가역적 억제제이다.
Inappropriate Use	Low	High	전문의약품으로 오남용 우려 적음
Co-medication	Low	High	다코미티닙은 EGFR 활성 변이 소견의 비소세포 폐암 환자들의 1차 치료에서 여러 병용약물들과 함께 사용될 것으로 예상된다.

6.6.3. 가교자료평가

1) 아시아인을 포함한 임상약리

PK 자료는 한국인 환자(시험 1003), 백인 환자(시험 1001), 일본인 환자(시험 1005), 중국인 건강한 피험자(시험 1051)를 포함하는 임상시험에서 얻었다.

- 아시아인 시험대상자의 임상약리 결과(다코미티닙 PK)

표 25. 시험 A7471001, A7471003, A7471005 의 고형암 환자 및 건강한 피험자(시험 A7471051)에게 다코미티닙 45mg 단회 투여 후 다코미티닙의 혈장 약동학 매개변수

Study	N, n	Race	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
A7471001	46, 46	White ^a	23.2 (51)	1810 (35) ^b	24.9 (36) ^b
A7471003	6, 6	Korean	21.3 (55)	1348 (45)	33.4 (45)
A7471005	7, 7	Japanese	17.6 (70)	1543 (31)	29.2 (32)
A7471051	14, 14	Chinese	21.5 (27)	1662 (26)	27.1 (26)

Sources: 2.7.2 SCP Table 7, Table 9, Table 26, Table 34, Table 36, Table 63.

Parameters are defined in 2.7.2 SCP Table 3

Geometric mean (geometric %CV) for all values; Study A7471001 reported geometric mean (arithmetic % CV).

Abbreviations: %CV=coefficient of variation as a percentage, N=number of subjects in treatment group, n=number of subjects for whom parameters were estimable.

a. Approximately 90% of patients who contributed to pharmacokinetic data were White (2.7.2 SCP Table 7).

b. n=38

(CTD2.7.R 중 발체)

2) 다국가 임상시험(한국인 참여 임상시험)

2-1) Pivotal 3상 시험 A7471050

① 시험대상자 분포

시험 A7471050에 총 452명의 환자(치료 의향[ITT] 모집단)가 다코미티닙 45mg QD군(227명) 또는 게피티닙 250mg QD군(225명)에 1:1의 비율로 무작위배정 되었다. 다코미티닙군의 모든 환자와 게피티닙군 환자 224명(99.6%)은 시험약을 1회 이상 투여 받았다.

시험 A7471050에서 한국인 하위군은 무작위로 배정된 환자 27명으로 구성되었으며, 이 중 14명은 다코미티닙군에 무작위 배정되었고 13명은 게피티닙군에 무작위배정 되었다. 무작위 배정된 한국인 환자는 모두 무작위 배정된 시험약을 1회 이상 투여받았다(표 2).

아시아인 하위군은 346명의 환자로 구성되었으며, 이 중 170명은 다코미티닙군에 무작위배정 되었고 176명은 게피티닙군에 무작위배정 되었다. 아시아인 하위군 환자는 모두 시험약을 1회 이상 투여받았다(표 2).

표 2. 시험 A7471050 의 모집단 요약 - 치료 의향 모집단

Number of Patients Enrolled or Randomized						
Korean Patient		Asian Patient ^a		Total Patient Population		
Dacomitinib	Gefitinib	Dacomitinib	Gefitinib	Dacomitinib	Gefitinib	Total
14 (6.2%)	13 (5.8%)	170 (74.9%)	176 (78.2%)	227 (100%)	225 (100%)	452

Sources: Module 5.3.5.1 Study A7471050 CSR Table 14.1.1.1.1, Module 5.3.5.3 NASER Table 14.1.1.1.1.5.
Abbreviations: CRF=case report form, EGFR=epidermal growth factor receptor, NASER=Non-Asian Supplemental Evaluation Report.

a. Race is per CRF and was self-reported.

(CTD2.7.R 중 발체)

② 인구통계학 및 베이스라인 특성

표 3. 시험 A7471050 에서 인종 하위군별 인구학적 정보 및 환자 흡연 상태 특징 - 치료 의향 모집단

Category	Dacomitinib N=227			Gefitinib N=225		
	Korean Subgroup n (%)	Asian Subgroup n (%)	Total Patient Population n (%)	Korean Subgroup n (%)	Asian Subgroup n (%)	Total Patient Population n (%)
Sex, n (%)	14	170	227	13	176	225
Women	8 (57.1)	108 (63.5)	146 (64.3)	8 (61.5)	93 (52.8)	125 (55.6)
Men	6 (42.6)	62 (36.5)	81 (35.7)	5 (38.5)	83 (47.2)	100 (44.4)
Age (years)						
Median (range)	57.5 (40-74)	60 (28-83)	62.0 (28-87)	58.0 (35-81)	60.5 (33-86)	61.0 (33-86)
<65, n (%)	9 (64.3)	112 (65.9)	133 (58.6)	11 (84.6)	116 (65.9)	140 (62.2)
≥65, n (%)	5 (35.7)	58 (34.1)	94 (41.4)	2 (15.4)	60 (34.1)	85 (37.8)
<75, n (%)	14 (100.0)	158 (92.9)	199 (87.7)	12 (92.3)	162 (92.0)	204 (90.7)
≥75, n (%)	0 (0.0)	12 (7.1)	28 (12.3)	1 (7.7)	14 (8.0)	21 (9.3)
65-74, n (%)	5 (35.7)	46 (27.1)	66 (29.1)	1 (7.7)	46 (26.1)	64 (28.4)
Smoking status, n (%)						
Never smoker	7 (50.0)	109 (64.1)	147 (64.8)	8 (61.5)	115 (65.3)	144 (64.0)
Smoker	0 (0.0)	NR	NR	0 (0.0)	NR	NR
Current smoker	NR	11 (6.5)	15 (6.6)	NR	15 (8.5)	19 (8.4)
Ex-smoker	7 (50.0)	50 (29.4)	65 (28.6)	5 (38.5)	46 (26.1)	62 (27.6)
Unknown	0	0	0	0	0	0

Sources: Module 5.3.5.1 Study A7471050 CSR Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.1.15 (Korean Data), Module 5.3.5.3 NASER Table 14.1.2.1.5.

Abbreviations: N=number of patients, n=number of patients in each category, NASER=Non-Asian Supplemental Evaluation Report, NR=not reported.

(CTD2.7.R 중 발체)

③ 유효성 결과

• 1차 평가변수 : IRC에 의한 PFS(무진행 생존)

한국인 환자 18명(66.7%) 중 7명(50.0%)은 다코미티닙군이었고 11명(84.6%)은 게피티닙군이였다. 층화 분석을 토대로 볼 때, 다코미티닙 vs. 게피티닙의 위험비(HR)는 0.609(95% CI: 0.225, 1.649; 단측 p=0.1624)였다. PFS 중앙값은 다코미티닙군에서 18.2개월(95% CI: 6.4, 미도달[NR]), 게피티닙군에서 10.8개월(95% CI: 3.5, 18.3)로서, 7.4개월이 향상되었다(표 5).

표 5. 시험 A7471050 에서 Independent Radiologic Central Review 에 기반한 무진행 생존기간 요약 - 치료 의향 모집단

Response Parameter	Korean Subgroup ²		Asian Subgroup ²		Total Patient Population ¹	
	Dacomitinib N=14	Gefitinib N=13	Dacomitinib N=170	Gefitinib N=176	Dacomitinib N=227	Gefitinib N=225
Kaplan-Meier estimates of time to event (months) Quartiles (95% CI)^c						
25%	7.1 (5.4, 18.2)	7.4 (0.9, 10.8)	7.5 (5.6, 9.2)	5.6 (5.5, 7.4)	7.3 (5.6, 9.1)	5.6 (5.5, 7.4)
50%	18.2 (6.4, NE)	10.8 (3.5, 18.3)	16.5 (12.9, 18.4)	9.3 (9.2, 11.0)	14.7 (11.1, 16.6)	9.2 (9.1, 11.0)
75%	NE (12.8, NE)	18.3 (9.4, NE)	31.3 (31.2, 35.1)	15.7 (13.0, 18.4)	31.2 (21.9, 35.1)	14.7 (13.0, 18.3)
Versus Gefitinib						
Stratified hazard ratio ^d [95% CI]	0.609 [0.225, 1.649]		0.510 [0.392, 0.664]		0.589 [0.469, 0.739]	
Stratified log-rank test p-value, 1-sided ^d	0.1624		<0.0001		<0.0001	
Unstratified hazard ratio ^e [95% CI]	0.558 [0.215, 1.448]		0.509 [0.391, 0.662]		0.582 [0.464, 0.729]	
Unstratified log-rank test p-value, 1-sided ^e	0.1122		<0.0001		<0.0001	

Sources: Study A7471050 CSR Table 21, Study A7471050 Table 14.2.5.3.1.19.15 (Korean and Asian Data).

Abbreviations: CI=confidence interval; EGFR=epidermal growth factor receptor; HR=hazard ratio; IWRS=Interactive Web Response System, N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria; NE=not estimable, PD=progressive disease.

1. Total population was stratified by EGFR-activating mutation and race status assigned per IWRS at randomization.

2. Asian and Korean population were stratified by EGFR-activating mutation status assigned per IWRS at randomization.

a. Estimated from the Kaplan-Meier Method.

b. Calculated based on Greenwood Method.

c. Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

d. HRs and their CIs were obtained from the stratified Cox regression model, and other p-values were based on the stratified log-rank test e: HRs and their CIs were obtained from the unstratified Cox regression model, and other p-values were based on the unstratified log-rank test.

(CTD2.7.R 중 발취)

• 2차 평가변수 : 객관적 반응을

다코미티닙군의 한국인 환자 14명 중 1명은 CR을 보였고, 11명은 PR을 보였다. 게피티닙군에서는 환자 13명 중 CR을 보인 환자는 없었고 10명은 PR을 보였다. 다코미티닙군 환자와 게피티닙군 환자의 ORR은 각각 85.7%(95% CI: 57.2, 98.2)와 76.9%(95% CI: 46.2, 95.0)였으며, 단측 p값은 0.2696이었다 (표 6).

표 6. 시험 A7471050 에서 Independent Radiologic Central Review 에 기반한 최적의 전반적인 반응 요약- 치료 의향 모집단

	Korean Subgroup		Asian Subgroup		Total Patient Population	
	Dacomitinib N=14	Gefitinib N=12	Dacomitinib N=170	Gefitinib N=176	Dacomitinib N=227	Gefitinib N=225
Objective response rate (CR plus PR), n (%)	12 (85.7)	10 (76.9)	131 (77.1)	128 (72.7)	170 (74.9)	161 (71.6)
95% exact CI ^a	[57.2, 98.2]	[46.2, 95.0]	[70.0, 83.1]	[65.5, 9.2]	(68.7, 80.4)	(65.2, 77.4)
vs gefitinib						
1-sided p-value (stratified) ^b	0.2696		0.1771		0.1942 ^c	
1-sided p-value (unstratified) ^d	0.8601		0.1766		0.2117	
Best overall response, n (%)						
Complete response	1 (7.1)	0 (0.0)	9 (5.3)	4 (2.3)	12 (5.3)	4 (1.8)
Partial response	11 (78.6)	10 (76.9)	122 (71.8)	124 (70.5)	158 (69.6)	157 (69.8)
Stable disease	2 (14.3)	0 (0.0)	21 (12.4)	21 (11.9)	30 (13.2)	27 (12.0)
Progressive disease	0 (0.0)	2 (15.4)	8 (4.7)	14 (8.0)	12 (5.3)	15 (6.7)
Indeterminate	0 (0.0)	1 (7.7)	10 (5.9)	13 (7.4)	15 (6.6)	22 (9.8)

Sources: Study A7471050 CSR Table 14.2.2.1 (Total Patient Population), Table 14.2.2.1.15 (Korean and Asian Subgroups).

Abbreviations: CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, CR=complete response, Del=deletion, EGFR=epidermal growth factor receptor, N=number of patients, n=number of patients meeting prespecified criteria, PR=partial response.

a. Using exact method based on binomial distribution.

b. p-value is from the CMH test stratified by EGFR mutation status (del exon 19 vs. the L858R mutation in exon 21) based on their values at randomization.

c. p-value is from the CMH test stratified by EGFR mutation status (del exon 19 vs the L858R mutation in exon 21) based on their values at randomization and by race (Japanese vs mainland Chinese and other East Asian vs non-East Asian).

d. p-value is from a Pearson chi-squared test. When the number in at least 1 cell is too small (<5), an exact test is used.

(CTD2.7.R 중 발취)

④ 안전성 결과

표 9. 시험 A7471050 에서 인종 하위군별 환자 참여상태 - 치료 의향 모집단

	Dacomitinib N=227			Gefitinib N=225		
	Korean Subgroup n (%)	Asian Subgroup n (%)	Total Patient Population n (%)	Korean Subgroup n (%)	Asian Subgroup n (%)	Total Patient Population n (%)
Patients						
Randomized	14 (100)	170 (100)	227 (100)	13 (100)	176 (100)	225 (100)
Received at least 1 dose of study drug	14 (100)	170 (100)	227 (100)	13 (100)	176 (100)	224 (99.6)
Permanently discontinued from treatment ^a	8 (57.1)	115 (67.6)	161 (70.9)	11 (84.6)	145 (82.4)	186 (82.7)
Ongoing on treatment ^a	6 (42.9)	55 (32.4)	66 (29.1)	2 (15.4)	31 (17.6)	38 (16.9)

Sources: Module 5.3.5.1 Study A7471050 CSR Table 14.1.1.1.1, Table 14.1.1.1.15 (Korean Data), Module 5.3.5.3 NASER Table 14.1.1.1.1.5.

Abbreviations: N=number of patients, n=number of patients in each category; NASER=Non-Asian Supplemental Evaluation Report.

a. Percentages are calculated using total numbers of patients who received at least 1 dose of study drug as denominators.

• (노출기간)

한국인 하위군의 치료 기간 중앙값은 다코미티닙군에서 74.5주, 게피티닙군에서 55.4주였다. RDI 중앙값은 다코미티닙군에서 71.4%, 게피티닙군에서 99.6%였다. 다코미티닙 투여 환자의 경우, 환자당 주기 수 중앙값(범위)은 19.0(3-41)이었다(표 10).

표 10. 시험 A7471050 에서 인종 하위군별 다코미티닙 및 게피티닙 노출 - 치료 의향 모집단

Exposure Category	Dacomitinib N=227			Gefitinib N=224		
	Korean Subgroup N=14	Asian Subgroup N=170	Total Patient Population N=227	Korean Subgroup N=13	Asian Subgroup N=176	Total Patient Population N=224
Number of cycles per patient	20.3	17.2	16.0	15.5	14.4	14.3
Median (range)	19.0 (3-41)	20.0 (1-41)	17.0 (1-41)	14.0 (2-32)	13.0 (1-38)	13.0 (1-38)
Duration of treatment (weeks)						
Median (range)	74.50 (9.0-162.7)	77.93 (0.3-162.7)	66.57 (0.3-162.7)	55.43 (4.1-128.3)	52.71 (0.3-148.3)	52.14 (0.3-148.3)
Relative dose intensity (%)^a						
Mean (SD)	72.70 (17.954)	72.86 (22.208)	73.25 (21.508)	95.99 (8.752)	95.88 (10.163)	96.00 (9.445)
Median (range)	71.40 (39.7-100.0)	73.20 (10.0-100.0)	72.50 (10.0-100.0)	99.60 (68.7-100.0)	99.90 (55.3-100.0)	99.80 (55.3-100.0)

Sources: Module 5.3.5.1 Study A7471050 CSR Tables 14.4.1.1.1.1; 14.4.1.2.1, 14.4.1.4.1, 14.4.1.1.1.15 (Korean Data), 14.4.1.2.1.15 (Korean Data), 14.4.1.4.1.15 (Korean Data), Module 5.3.5.3 NASER Tables 14.4.1.1.1.1.5, 14.4.1.2.1.5, 14.4.1.4.1.5, 14.4.1.7.1.

Abbreviations: N=number of patients, n=number of patients in each category, NASER=Non-Asian Supplemental Evaluation Report, SD=standard deviation.

Note: Duration of treatment was defined as the time from the first dose to and including the date of the last dose.

a. Relative dose for a cycle was defined as actual received total dose in a cycle divided by (45 mg dacomitinib × number days in cycle) or (250 mg gefitinib × number of days in cycle). Therefore, relative dose was identical to relative dose intensity for continuous daily dosing such as dacomitinib dosing.

(CTD2.7.R 중 발체)

• (이상반응)

- 한국인 하위군 중 다코미티닙군에서 등급에 관계없이 가장 빈번하게 보고된 모든 인과관계의 AE (환자들 중 ≥20%)는 빈도가 높은 순서대로 설사, 손발톱주위염, 여드름양 피부염, 구내염, 식욕 감퇴, 건조한 피부, 체중 감소, 탈모증, 소양증, 사지 통증, 발진, 피로, 구역, 상기도 감염, 불면증, 피부염, 흉통, 옆구리 통증, 현기증이였다. 게피티닙군에서 등급에 관계없이 가장 빈번하게 보고된 AE(환자들 중 ≥20%)는 빈도가 높은 순서대로 설사, 여드름양 피부염, 구내염, 식욕 감퇴, 기침, 소양증, 구역, ALT 증가, AST 증가, 호흡곤란이였다(표 12).

표 12. 시험 A7471050 에서 전체 환자 모집단 환자들 중 15% 이상에 대해 보고된 투여 후 발생한 모든 인과관계의 이상반응을 전체 환자 모집단 중 다코미티닙군에서 빈도가 높은 순서대로 분류한 결과 - 실제 치료 환자

MedDRA PT ^a	Number (%) of Patients					
	Dacomitinib (N=227)			Gefitinib (N=224)		
	Korean Subgroup n (%) N=14	Asian Subgroup n (%) N=170	Total Patient Population n (%)	Korean Subgroup n (%) N=13	Asian Subgroup n (%) N=176	Total Patient Population n (%)
Any AE ^b	14 (100)	169 (99.4)	226 (99.6)	13 (92.3)	172 (97.7)	220 (98.2)
Diarrhoea	14 (100)	154 (90.6)	198 (87.2)	4 (30.8)	100 (56.8)	125 (55.8)
Paronychia	10 (71.4)	110 (64.7)	140 (61.7)	2 (15.4)	36 (20.5)	45 (20.1)
Dermatitis acneiform	8 (57.1)	96 (56.5)	111 (48.9)	6 (46.2)	57 (32.4)	64 (28.6)
Stomatitis	10 (71.4)	87 (51.2)	99 (43.6)	3 (23.1)	36 (20.5)	40 (17.9)
Decreased appetite	7 (50.0)	57 (33.5)	70 (30.8)	6 (46.2)	47 (26.7)	55 (24.6)
Dry skin	3 (21.4)	42 (24.7)	63 (27.8)	1 (7.7)	33 (18.8)	38 (17.0)
Weight decreased	4 (28.6)	58 (34.1)	58 (25.6)	2 (15.4)	35 (19.9)	37 (16.5)
Alopecia	4 (28.6)	40 (23.5)	53 (23.3)	0	22 (12.5)	28 (12.5)
Cough	1 (7.1)	38 (22.4)	48 (21.1)	6 (46.2)	36 (20.5)	42 (18.8)
Pruritus	6 (42.9)	31 (18.2)	45 (19.8)	5 (38.5)	25 (14.2)	31 (13.8)
Alanine aminotransferase increased	2 (14.3)	41 (24.1)	44 (19.4)	5 (38.5)	81 (46.0)	88 (39.3)
Conjunctivitis	2 (14.3)	29 (17.1)	43 (18.9)	0 (0.0)	6 (3.4)	9 (4.0)
Nausea	3 (21.4)	31 (18.2)	43 (18.9)	3 (23.1)	40 (22.7)	49 (21.9)
Aspartate aminotransferase increased	2 (14.3)	40 (23.5)	42 (18.5)	4 (30.8)	75 (42.6)	81 (36.2)
Rash	4 (28.6)	11 (6.5)	40 (17.6)	2 (15.4)	9 (5.1)	24 (10.7)
Back pain	0	14 (8.2)	18 (7.9)	1 (7.7)	25 (14.2)	35 (15.6)

(CTD2.7.R 중 발체)

표 13. 시험 A7471050 의 전체 환자 모집단 환자들 중 4% 이상에서 보고된 3 등급 이상반응 또는 3 명 이상에서 보고된 4 등급 이상반응을 전체 환자 모집단 중 다코미티닙군에서 3 등급 반응의 빈도가 높은 순서대로 분류한 결과 - 실제 치료 환자

MedDRA PT ^a	Number (%) of Patients											
	Dacomitinib N=227						Gefitinib N=224					
	Korean Subgroup n (%) N=14		Asian Subgroup n (%) N=170		Total Patient Population n (%)		Korean Subgroup n (%) N=13		Asian Subgroup n (%) N=176		Total Patient Population n (%)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Any AE ^b	6 (42.9)	0 (0.0)	84 (49.4)	1 (0.6)	116 (51.1)	5 (2.2)	6 (46.2)	0 (0.0)	53 (30.1)	4 (2.3)	67 (29.9)	5 (2.2)
Dermatitis acneiform	1 (7.1)	0 (0.0)	27 (15.9)	0 (0.0)	31 (13.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	1 (7.1)	0 (0.0)	12 (7.1)	0 (0.0)	19 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
Paronychia	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (8.8)	0 (0.0)	17 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
Rash	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	10 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash maculo-papular	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (5.3)	0 (0.0)	10 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypokalaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.5)	1 (0.6)	9 (4.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	18 (10.2)	0 (0.0)	19 (8.5)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	9 (5.1)	0 (0.0)	9 (4.0)	0 (0.0)

(CTD2.7.R 중 발체)

- 한국인 하위군에서 보고된 사망은 다코미티닙군에서 3건(21.4%)과 게피티닙군에서 2건(15.4%)이었다(시험 A7471050 표 14.3.2.1.2.15). 다코미티닙군에서 모든 인과관계의 5등급 AE(폐렴)는 환자 1명에서 보고되었다(시험 A7471050 표 14.3.2.1.2.9.1.15 및 목록 16.2.6.4 참조). 치료 관련 5등급 AE는 어느 치료군에서도 보고되지 않았다(시험 1050 표 14.3.1.3.1.15).
- 한국인 하위군에서 모든 인과관계의 SAE가 보고된 환자는 다코미티닙군 4명(28.6%)과 게피티닙군 4명(31.3%)이었다. 다코미티닙군에서는 설사, 흉막삼출, 폐렴, 폐장염, 호흡곤란이 각각 환자 1명(7.1%)에서 보고되었다. 게피티닙군에서 보고된 모든 인과관계의 SAE는 호흡곤란이었다(환자 2명 [15.4%])(표 16).
다코미티닙군에서 치료 관련 SAE인 설사가 보고된 환자는 1명(7.1%)이었다. 게피티닙군에서는 치료 관련 SAE가 보고되지 않았다(표 17).

표 16. 시험 A7471050 의 전체 환자 모집단 환자 2 명 이상에서 보고된 중대한 이상반응을 전체 환자 모집단 중 다코미티닙군에서 빈도가 높은 순서대로 분류한 결과 - 실제 치료 환자

MedDRA PT ^a	Dacomitinib N=227			Gefitinib N=224		
	Korean Subgroup n (%)	Asian Subgroup n (%)	Total Patient Population n (%)	Korean Subgroup n (%)	Asian Subgroup n (%)	Total Patient Population n (%)
Any SAE ^b	4 (28.6)	37 (21.8)	62 (27.3)	4 (30.8)	35 (19.9)	50 (22.3)
Disease progression	0 (0.0)	4 (2.4)	8 (3.5)	0 (0.0)	8 (4.5)	11 (4.9)
Diarrhoea	1 (7.1)	4 (2.4)	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleural effusion	1 (7.1)	2 (1.2)	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
Pneumonia	1 (7.1)	3 (1.8)	5 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
Liver injury	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
Respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Pneumonitis	1 (7.1)	1 (0.6)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
Abdominal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decreased appetite	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemoptysis	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumothorax	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory failure	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspnoea	1 (7.1)	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (15.4)	4 (2.3)	4 (1.8)
Cerebral infarction	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
Subdural haematoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
Hyponatraemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)

(CTD2.7.R 중 발체)

- 한국인 하위군의 다코미티닙군에서 보고된 AE 중 폐렴이 영구적인 중단으로 이어진 유일한 AE였다(환자 1명[7.1%]). 게피티닙군에서는 영구적인 중단으로 이어진 AE가 없었다(시험 A7471050 표 14.3.1.1.1.15 참조). 어느 치료군에서도 치료 관련 AE와 연관된 영구적인 치료 중단은 없었다(시험 A7471050 표 14.3.1.1.1.2.15).
- 투여량 감량과 연관된 AE의 빈도가 보고된 환자는 다코미티닙군 10명(71.4%)과 게피티닙군 1명(7.7%)이었다(시험 A7471050 표 14.3.1.1.1.2.9.15). 다코미티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 AE 중 투여량 감량과 연관된 AE(환자들 중 ≥10%)는 손발톱주위염(28.6%[4명]), 여드름양 피부염, 피부염(각각 14.3%[2명])이었다. 게피티닙군에서 보고된 투여량 감량과 연관이 있는 AE는 AST 증가(7.7%[1명])가 유일했다(시험 A7471050 표 14.3.1.1.1.2.9.15).
- 영구적인 치료 중단과 연관된 AE의 빈도가 보고된 환자는 다코미티닙군 13명(92.9%)과 게피티닙군 4명(30.8%)이었다. 다코미티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 AE 중 일시적 치료 중단과 연관된 AE(환자들 중 ≥10%)는 손발톱주위염(28.6%[4명]), 여드름양 피부염(21.4%[3명]), 설사, 피부염, 구내염(각각 14.3%[2명])이었다. 게피티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 AE 중 일시적 치료 중단과 연관된 AE(환자들 중 ≥10%)는 ALT 증가와 AST 증가(각각 23.1%[3명])였다(시험 A7471050 표 14.3.1.1.1.2.9.15).

2-2) Non-Pivotal 2상 시험 A7471017 코호트A

① 시험대상자 분포

45명의 환자는 EGFR 활성 변이 소견의 종양을 가지고 있었다(시험 A7471017 sCSR 표 14.1.2.1.1). 한국인 하위군은 환자 13명으로 구성되었다.

표 18. 시험 A7471017 코호트 A 의 EGFR 활성 변이 관련 환자 평가군- 실제 등록

	Korean Subgroup N=13 n (%)	Asian Subgroup N=25 n (%)	Total Patients Population N=45 n (%)
Number (%) of patients			
Treated	13 (100)	25 (100)	45 (100)
Discontinued from treatment	13 (100)	25 (100)	45 (100)
Ongoing on treatment	0	0	0
Discontinued from study	13 (100)	25 (100)	45 (100)
Ongoing on study	0	0	0
Analyzed for safety: adverse events	13 (100)	25 (100)	45 (100)
Laboratory data	13 (100)	25 (100)	45 (100)

Source: Study A7471017 CSR Table 14.1.1.1.1.1, Listing 16.2.1.1.1.
 Abbreviation: EGFR= epidermal growth factor receptor, CRF=case report form.
 Korean patients refer to the patients enrolled in Korea.
 Asian patients are based on the demographic information in the CRF.
 Korean patients are included in Asian patients.

(CTD2.7.R 중 발체)

② 유효성 결과

• 1차 평가변수 :PFS(무진행 생존)

PFS 중앙값은 한국인 하위군에서 16.4개월(95% CI: 12.4, 49.4), 아시아계 하위군에서 16.2개월(95% CI: 12.4, 22.1)이었다. 전체 환자 모집단에서 PFS 중앙값은 18.2개월(95% CI: 12.8, 23.8) 이었다(표 21).

표 21. 시험 A7471017 코호트 A 의 EGFR 활성 변이 관련 무진행 생존기간(방법 1-변화) 요약- 실제 등록

	Korean Subgroup N=13	Asian Subgroup N=25	Total Patient Population N=45
Kaplan-Meier estimates of time to event (Month) Quartiles (95% CI)^c			
25%	12.7 [5.4, 16.4]	11.5 [1.8, 12.8]	11.5 [5.4, 12.9]
50%	16.4 [12.4, 49.4]	16.2 [12.4, 22.1]	18.2 [12.8, 23.8]
75%	49.4 [16.2, -]	23.8 [16.4, 49.4]	25.7 [22.1, 42.8]

(CTD2.7.R 중 발체)

• 2차 평가변수 : 객관적 반응률

주요 지지 시험 1017 코호트 A에서 EGFR 활성 변이 소견의 비소세포폐암 환자의 ORR 및 BOR은 표 22에 제시되어 있다. ORR은 3개 군에서 유사했다.

표 22. 시험 A7471017 코호트 A의 EGFR 활성 변이 관련 최적의 전체 반응 및 질병 조절률 요약- 실제 등록

	Korean Subgroup N=13	Asian Subgroup N=25	Total Patient Population N=45
	n (%)	n (%)	n (%)
Complete response	0	0	0
Partial response	10 (76.9)	20 (80.0)	34 (75.6)
Stable/No response	3 (23.1)	4 (16.0)	10 (22.2)
Stable/No response and time to failure ≥168 days	2 (66.7)	3 (75.0)	5 (50.0)
Stable/No response and time to failure <168 days	1 (33.3)	1 (25.0)	5 (50.0)
Objective progression	0	1 (4.0)	1 (2.2)
Indeterminate	0	0	0
Objective response rate (CR+PR)	10 (76.9)	20 (80.0)	34 (75.6)
95% Exact CI ^a	[46.2, 95.0]	[59.3, 93.2]	[60.5, 87.1]
Disease control rate (CR+PR+SD)	13 (100)	24 (96.0)	44 (97.8)
95% Exact CI ^a	[75.3, 100.0]	[79.6, 99.9]	[88.2, 99.9]

Source: Study A7471017 CSR Table 14.2.1.2.1.1, Listing 16.2.6.4.

Abbreviations: CI=confidence interval, CR=complete response, CRF=case report form, EGFR= epidermal growth factor receptor, n=number of patients in each category, PR=partial response, SD=standard deviation.

Korean patients refer to the patients enrolled in Korea.

Asian patients are based on the demographic information in the CRF.

Korean patients are included in Asian patients.

a. Using exact method based on binomial distribution.

(CTD2.7.R 중 발체)

③ 안전성 결과 →보완후 제출

• (노출기간)

1017 연구의 한국인 및 아시아계 하위군과 전체 환자 모집단에서는 치료 기간 중앙값이 유사했다 (71~72주). 상대적 투여량 강도도 세 그룹에서 유사하게 나타났다 (표10 참조).

Table 10. Exposure to Dacomitinib by Race Subgroup for Activating EGFR Mutation in Cohort A in Study A7471017

Exposure Category	Korean N=13	Asian N=25	All Patients N=45
Number of cycles per patient	24.6	20.6	21.5
Median (range)	18 (6-74)	17 (2-74)	18 (2-74)
Duration of treatment (weeks)			
Median (range)	72.0 (23.9-296.3)	71.0 (8.4-296.3)	71.9 (4.1-296.3)
Relative dose intensity (%)^a			
Mean (SD)	73.8 (22.60)	78.7 (24.74)	80.5 (23.90)
Median (range)	76.7 (36.1, 100.0)	76.7 (36.1, 144.5)	79.0 (31.7, 144.5)

Source: Dacomitinib Protocol A7471017 Table 14.4.1.1.1.2, Table 14.4.1.2.2, and Table 14.4.1.3.2.

Note: Duration of treatment was defined as the time from the first dose to and including the date of the last dose.

Abbreviations: N=number of patients, SD=standard deviation.

a. Relative Dose for a cycle is defined as actual total dose received in a cycle divided by intended total dose for the cycle, where Intended Total Dose =(prescribed dose at the beginning of the study)*(actual dose duration).

• (이상반응)

- 한국인 하위군 중, 등급에 관계없이 가장 빈번하게 보고된 모든 인과관계의 AE(환자들 중 ≥25%)는 빈도가 높은 순서대로 설사, 수족 증후군, 구내염, 여드름, 소양증, 건조한 피부, 기침, 피부 갈라짐, 변비, 구역, 여드름양 피부염, 손톱 장애, 근육통, 식욕 감퇴, 호흡곤란, 피로였다(표12).

Table 12. All-Causality Treatment-Emergent Adverse Events Reported for at Least 15% of Patients in the Total Patient Population Sorted by Descending Frequency in the Dacomitinib Arm of the Total Patient Population for Activating EGFR Mutation in Cohort A in Study A7471017 - As-Treated Patients

Preferred Term	Dacomitinib		
	Korean (N=13)	Asian (N=25)	All Patients (N=45)
	n (%)	n (%)	n (%)
Any AEs	13 (100.0)	25 (100.0)	45 (100.0)
Diarrhoea	13 (100.0)	24 (96.0)	44 (97.8)
Dermatitis acneiform	5 (38.5)	16 (64.0)	32 (71.1)
Dry skin	8 (61.5)	17 (68.0)	27 (60.0)
Paronychia	2 (15.4)	12 (48.0)	24 (53.3)
Fatigue	4 (30.8)	11 (44.0)	21 (46.7)
Stomatitis	11 (84.6)	16 (64.0)	21 (46.7)
Cough	6 (46.2)	9 (36.0)	18 (40.0)
Mucosal inflammation	0 (0.0)	5 (20.0)	18 (40.0)
Nail disorder	5 (38.5)	11 (44.0)	18 (40.0)
Pruritus	9 (69.2)	12 (48.0)	17 (37.8)
	n (%)	n (%)	n (%)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	12 (92.3)	13 (52.0)	15 (33.3)
Skin fissures	5 (38.5)	8 (32.0)	15 (33.3)
Decreased appetite	4 (30.8)	7 (28.0)	14 (31.1)
Dry eye	3 (23.1)	6 (24.0)	13 (28.9)
Muscle spasms	1 (7.7)	4 (16.0)	13 (28.9)
Acne	11 (84.6)	12 (48.0)	12 (26.7)
Nausea	5 (38.5)	8 (32.0)	12 (26.7)
Epistaxis	1 (7.7)	6 (24.0)	11 (24.4)
Headache	3 (23.1)	5 (20.0)	11 (24.4)
Rhinorrhoea	3 (23.1)	3 (12.0)	11 (24.4)
Alopecia	1 (7.7)	4 (16.0)	10 (22.2)
Dysgeusia	0 (0.0)	2 (8.0)	10 (22.2)
Vomiting	2 (15.4)	6 (24.0)	10 (22.2)
Arthralgia	3 (23.1)	5 (20.0)	9 (20.0)
Dyspnoea	4 (30.8)	5 (20.0)	9 (20.0)
Back pain	3 (23.1)	6 (24.0)	8 (17.8)
Constipation	5 (38.5)	7 (28.0)	8 (17.8)
Dry mouth	2 (15.4)	3 (12.0)	7 (15.6)
Exfoliative rash	3 (23.1)	3 (12.0)	7 (15.6)
Myalgia	4 (30.8)	6 (24.0)	7 (15.6)
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	3 (12.0)	7 (15.6)
Urinary tract infection	1 (7.7)	3 (12.0)	7 (15.6)
Xerosis	0 (0.0)	2 (8.0)	7 (15.6)

Source: Protocol A7471017, Table 14.3.1.2.9.1.3

MedDRA (v18.0) coding dictionary applied.

AE = adverse event; N = total number of patients in each category; n = number of patients in each category.

Table 13. Grade 3 Adverse Events Reported for at Least 4% of Patients or Grade 4 Adverse Events Reported for at Least 3 Patients in the Total Patient Population Sorted by Descending Frequency of Grade 3 Events in the Dacomitinib Arm of the Total Patient Population for Activating EGFR Mutation in Cohort A in Study A7471017 – As -Treated Patients

Preferred Term	Dacomitinib					
	Korean (N=13)		Asian (N=25)		All Patients (N=45)	
	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Any AEs	5 (38.5)	0 (0.0)	13 (52.0)	1 (4.0)	23 (51.1)	3 (6.7)
Dermatitis acneiform	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	8 (17.8)	0 (0.0)
Diarrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	5 (11.1)	0 (0.0)
Paronychia	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	4 (8.9)	0 (0.0)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	0 (0.0)
Acne	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	0 (0.0)
Vomiting	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	0 (0.0)
Exfoliative rash	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	0 (0.0)
Haemoptysis	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	0 (0.0)
Hypokalaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	1 (2.2)
Asthenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	0 (0.0)
Rash	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	0 (0.0)

Source: Protocol A7471017, Table 14.3.1.3.11.2.3

MedDRA (v18.0) coding dictionary applied.

AE = adverse event; N = Total number of patients in each category; n = number of patients with adverse event in each category.

- 사망은 한국인 하위군에서 7건 (53.8%), 아시아계 환자군에서 16건 (64.0%), 전체 환자 모집단에서 30건(66.7%)이 보고되었다 (Study A7471017 Table 14.3.2.1.2.1.2). 모든 인과관계의 5등급 AE는 한국인 환자 1명(출혈성 동정맥 기형), 아시아계 환자 1명(즉 한국인 환자 1명) 그리고 전체 모집단 중 환자 2명(각각 출혈성 동정맥 기형 및 질병 진행)에서 보고되었다(A7471017 Table 14.3.1.3.11.2.3). 치료 관련 5등급 AE는 어느 환자군에서도 보고되지 않았다 (Table A7471017 Table 14.3.1.3.11.2.1.3).
- 환자 2명 이상에서 보고된 중대한 이상반응(SAE)는 표16에 요약되어 있다. 모든 인과관계의 SAE는 한국인 하위군에서 3명(23.1%), 아시아계 하위군에서 7명(28.0%), 전체 환자 모집단에서 15명 (33.3%)이 보고되었다 (표 16).
치료 관련 중대한 이상반응은 아시아계 하위군에서 3명(12.0%), 전체 환자 모집단에서 5명 (11.1%) 이 보고되었다 (표 17). 한국인 하위군에서 치료 관련 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

Table 16. Serious Adverse Events Reported for at Least 2 Patients in the Total Patient Population Sorted by Descending Frequency in the Dacomitinib Arm of the Total Patient Population for Activating EGFR Mutation in Cohort A in Study A7471017 – As-Treated Patients

Preferred Term	Dacomitinib		
	Korean (N=13) n (%)	Asian (N=25) n (%)	All Patients (N=45) n (%)
Any AEs	3 (23.1)	7 (28.0)	15 (33.3)
Asthenia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.4)

Source: Protocol A7471017, Table 14.3.2.4.1.3

MedDRA (v18.0) coding dictionary applied.

AE = Adverse event; N = Total number of patients in each category; n = number of patients in each category.

Table 17. Treatment-Related Serious Adverse Events Reported for at Least 2 Patients in the Total Patient Population and Sorted by Descending Frequency in the Dacomitinib Arm of the Total Patient Population for Activating EGFR Mutation in Cohort A in Study A7471017 - As-Treated Patients

Preferred Term	Dacomitinib		
	Korean (N=13) n (%)	Asian (N=25) n (%)	All Patients (N=45) n (%)
Any AEs	0 (0.0)	3 (12.0)	5 (11.1)
Asthenia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.4)

Source: Protocol A7471017, Table 14.3.2.4.2.3

MedDRA (v18.0) coding dictionary applied.

AE = adverse event; N = total number of patients in each category; n = number of patients in each category.

6.6.3.1. 약동학 자료

6.6.3.2. 안전성·유효성 자료

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- ICH E5 특성에 따라 다코미티닙은 선형 PK, 넓은 치료 용량범위, 높은 생체이용률 등으로 민족성 감수성이 낮은 약물로 판단됨.
- 다코미티닙의 한국인 환자 PK는 아시아인 환자 PK 및 전체 환자 모집단 PK와 유사하였음.
- Pivotal 3상 시험 A7471050에서 한국인 하위군, 아시아인 하위군, 전체 환자 모집단은 유사한 유효성을 보임. 한국인 시험대상자수가 적어 통계적 의미가 없으나, 아시아인에서는 통계적 유의성을 보임.
 - Non-Pivotal 시험 A7471017 코호트 A에서 EGFR 활성 변이 비소세포폐암 한국인 환자에서도 아시아인 환자 및 전체 환자 모집단과 유사한 유효성을 보임.
- Pivotal 3상 시험 A7471050에서 한국인 하위군, 아시아인 하위군, 전체 환자 모집단에서 유사한 안전성 프로파일을 나타내며 하위군간 의미 있는 차이를 나타내지 않음.
 - 한국인 하위군, 아시아인 하위군, 전체 환자 모집단에서 가장 흔하게 보고되는 이상반응은 다른 EGFR TKI 에서도 발생하는 전형적인 이상반응이었음.

- 다코미티닙 관련 이상반응은 투여 일시 중단, 투여량 감량 등으로 관리가 가능함.
- Non-Pivotal 2상 시험 A7471017에서 한국인의 안정성 자료를 추가 분석함. 한국인 하위군에서 빈도가 높은 AE($\geq 25\%$)는 설사, 수족 증후군, 구내염, 여드름, 소양증, 건조한 피부, 기침, 피부 갈라짐, 변비, 구역, 여드름양 피부염, 손톱 장애, 근육통, 식욕 감퇴, 호흡곤란, 피로였음. 점막염, 소양증, 수족증후군, 여드름이 한국인 하위군에서 높게 나타났으며, 매우 흔하게 보고된 AE는 EGFR TKI에서 나타나는 이상반응이었음.
- 핵심 임상시험(A7471050) 및 임상시험(A7471017)에서 한국인의 안전성 자료는 전반적으로 내약성이 있고, 관리 가능한 프로파일을 보임.
- 가교자료는 타당하며, 외국 임상시험 자료 근거를 한국인에서 용량 조정 없이 적용 가능함.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 효능효과는 ‘상피세포성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 활성화 돌연변이를 보유한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(non small cell lung cancer, NSCLC) 환자들에게서 1차 치료’ 으로 권장용량으로 1일 1회 45 mg을 경구 투여함.
- pivotal 임상시험 A7171050에서 이전에 치료 경험이 없는 EGFR 활성 변이(엑손 19 결실 또는 엑손 21 L858R 돌연변이)가 있는 진행성 NSCLC 환자를 대상으로 다코미티닙군이 게피티닙군 비교하여 IRC 평가에 의한 PFS의 우월성을 입증함.
 - PFS 위험이 다코미티닙군에서 게피티닙군에 비해 41.1% 감소함(HR=0.589(95% CI: 0.469, 0.739), 단측 층화된 로그 순위 p값 <0.0001).
 - PFS 추정 중앙값 다코미티닙군 14.7개월(95% CI: 11.1, 16.6)고, 게피티닙군 9.2개월(95% CI: 9.1, 11.0).
- 사전 지정된 하위군 분석은 1차 PFS 분석과 일치함.
- 시험자 평가에 따른 PFS의 HR은 층화 분석을 기반으로 했을 때 다코미티닙 대 게피티닙의 경우 0.622(95% CI: 0.497, 0.779], 단측 p값<0.0001)였음. PFS 추정 중앙값은 다코미티닙군의 경우 16.6개월(95% CI: 12.9, 18.4)이었고 게피티닙군의 경우 11.0개월(95% CI: 9.4, 12.1)이었다(모듈 2.7.3.2.1).
- ORR은 두 군간 통계적, 임상적으로 유의한 차이가 없었음. 반응기간 중앙값은 다코미티닙군에 연장됨.
 - DoR 중앙값은 다코미티닙군에서 14.8개월(95% CI: 12.0, 17.4), 게피티닙군에서 8.3개월(95% CI: 7.4, 9.2)이었음.
- 순차 검정으로 ORR 검정 후 OS를 검정하기로 되어있으나, ORR이 통계적으로 유의하지 않아 OS 검정에 대한 유의수준 α 는 남아있지 않아 통계적으로 유의하지 않음.
 - 최종 분석에서 OS의 HR은 다코미티닙 대 게피티닙의 경우 0.760(95% CI: 0.582, 0.993, 단측 층화된 로그 순위 p값=0.0219)였음.
 - OS 중앙값은 다코미티닙군에서 34.1개월, 게피티닙군에서 26.6개월이었음.
- 다코미티닙과 관련이 있는 TEAE의 대다수는 중증도가 경증 내지 중등도였으며 투여 중단, 투여량 감소, 의학적 치료를 이용하여 관리가 가능함. 사망 및 기타 SAE의 빈도는 치료군 간 균형됨. 설사, 손발톱주위염, 여드름양 피부염, 구내염, 건조한 피부, 탈모증, 결막염, 손바닥-발바닥홍반감각 이상증이 게피티닙군에 비해 다코미티닙군에서 유의미하게 더 빈번히(빈도 절대 차이 10%) 보고됨. 가장 흔히 보고된 SAE는 EGFR 티로신 키나제 억제제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)로 치료받는

NSCLC 환자에서 전형적인 것으로 설사, 흉막 삼출, 폐렴을 포함됨.

다코미티닙군에서 질병 진행을 제외하고 가장 흔히 보고된 치료 영구 중단 관련 TEAE(환자 중 1%의 빈도)는 폐렴 및 여드름양 피부염이었고 게피티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 치료 영구 중단 관련 TEAE(환자 중 1%의 빈도)는 ALT 증가였음.

간 관련 실험실 검사 이상 소견은 다코미티닙군에 비해 게피티닙군에서 유의마히게 더 빈번히(빈도 절대 차이 10%) 보고됨.

- 치료지수가 좁은 PPI 및 CYP2D6 기질의 병용 투여는 피해야 함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA VIZIMPRO®(dacomitinib) tablets, 2018.09.
- EMA EMA Vizimpro, 2019.04.02. → EMA 허가 근거로 신청함

	국내 신청사항 (보완후)	EMA	미국 VIZIMPRO® (dacomitinib) tablets, for oral use
효 능 효 과	상피세포성장인자수용체(EGFR) <u>엑손 19 결손 또는 엑손 21 L858R 치환</u> 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자에 1차 치료제로 투여	4.1 Therapeutic indications Vizimpro, as monotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR)-activating mutations.	1 INDICATIONS AND USAGE VIZIMPRO is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletion or exon 21 L858R substitution mutations as detected by an FDA-approved test [see Dosage and Administration (2.1)].
예 외 에 관 한 사 유	(보완후) 이 약의 투여는 항암제 사용경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다. 이 약 투여를 시작하기 전에 EGFR 변이상태가 확인되어야 한다 (3. 일반적 주의 참조). 1. 용량 이 약은 병의 진행이나 수용 불가능한 독성 (unacceptable toxicity)이 발생하기 전까지, 권장용량으로 1일 1회 45 mg을 경구투여한다. 매일 같은 시간에 복용하도록 환자에게 권고해야 한다. 환자가 구토하거나 복용을 건너 뛴 경	4.2 Posology and method of administration Treatment with Vizimpro should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. EGFR mutation status should be established prior to initiation of dacomitinib therapy (see section 4.4). Posology The recommended dose of Vizimpro is 45 mg taken orally once daily, until disease progression or unacceptable toxicity occurs. Patients should be encouraged to take their dose at approximately the same time each day. If the patient vomits or misses a dose, an additional dose should not be taken and the next prescribed	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Patient Selection Select patients for the first-line treatment of metastatic NSCLC with VIZIMPRO based on the presence of an EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R substitution mutation in tumor specimens. Information on FDA-approved tests for the detection of EGFR mutations in NSCLC is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics . 2.2 Recommended Dosage The recommended dosage of VIZIMPRO is 45 mg taken orally once daily, until disease progression or unacceptable toxicity occurs. VIZIMPRO can be taken with or without food [see Dosage and

	국내 신청사항 (보완후)	EMA	미국 VIZIMPRO® (dacomitinib) tablets, for oral use																																													
	<p>우에는 추가용량을 투여해서는 안 되며, 다음날 정해진 시간에 처방된 용량을 복용해야 한다.</p> <p>1) 용량 조절</p> <p>환자 개개인의 내약성과 안전성에 근거하여 용량조절이 필요할 수 있다. 용량 감소가 필요한 경우, 표 1을 참고로 이 약을 감량한다. 용량조절 및 특정 이상반응의 관리지침이 표 2에 기술되어 있다.</p> <p>[표 1] 이상반응에 대한 이 약의 권장용량 조절</p> <table border="1" data-bbox="230 738 786 938"> <thead> <tr> <th>용법</th> <th>용량 (1일 1회)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>권장 시작용량</td> <td>45 mg</td> </tr> <tr> <td>1차 용량감소</td> <td>30 mg</td> </tr> <tr> <td>2차 용량감소</td> <td>15 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>[표 2] 이상반응에 대한 이 약의 용량조절 및 관리</p> <table border="1" data-bbox="230 1066 786 1345"> <thead> <tr> <th>이상반응</th> <th>용량 조절</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>간질성 폐질환 (Interstitial lung disease; ILD)/간질성 폐렴</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 간질성 폐질환/간질성 폐렴의 진단평가 중에는 이 약 투여를 잠정중단한다. 간질성 폐질환/간질성 폐렴이 확인된 경우에는 이 약 투여를 영구중단한다 </td> </tr> </tbody> </table>	용법	용량 (1일 1회)	권장 시작용량	45 mg	1차 용량감소	30 mg	2차 용량감소	15 mg	이상반응	용량 조절	간질성 폐질환 (Interstitial lung disease; ILD)/간질성 폐렴	<ul style="list-style-type: none"> 간질성 폐질환/간질성 폐렴의 진단평가 중에는 이 약 투여를 잠정중단한다. 간질성 폐질환/간질성 폐렴이 확인된 경우에는 이 약 투여를 영구중단한다 	<p>dose should be taken at the usual time the next day.</p> <p>Dose modifications</p> <p>Dose modifications may be required based on individual safety and tolerability. If dose reduction is necessary, then the dose of Vizimpro should be reduced as described in Table 1. Dose modification and management guidelines for specific adverse reactions are provided in Table 2 (see sections 4.4 and 4.8).</p> <p>Table 1. Recommended dose modifications for Vizimpro adverse reactions:</p> <table border="1" data-bbox="824 683 1404 754"> <thead> <tr> <th>Dose level</th> <th>Dose (once daily)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recommended starting dose</td> <td>45 mg</td> </tr> <tr> <td>First dose reduction</td> <td>30 mg</td> </tr> <tr> <td>Second dose reduction</td> <td>15 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Dose level	Dose (once daily)	Recommended starting dose	45 mg	First dose reduction	30 mg	Second dose reduction	15 mg	<p>Administration(2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)].</p> <p>Take VIZIMPRO the same time each day. If the patient vomits or misses a dose, do not take an additional dose or make up a missed dose but continue with the next scheduled dose.</p> <p>2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions</p> <p>Reduce the dose of VIZIMPRO for adverse reactions as described in Table 1. Dosage modifications for specific adverse reactions are provided in Table 2.</p> <p>Table 1. VIZIMPRO Recommended Dose Reductions for Adverse Reactions</p> <table border="1" data-bbox="1444 762 2018 858"> <thead> <tr> <th>Dose Level</th> <th>Dose (Once Daily)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>First dose reduction</td> <td>30 mg</td> </tr> <tr> <td>Second dose reduction</td> <td>15 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Table 2. VIZIMPRO Dosage Modifications for Adverse Reactions</p> <table border="1" data-bbox="1444 946 2018 1313"> <thead> <tr> <th>Adverse Reaction</th> <th>Severity^a</th> <th>Dosage Modification</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Interstitial lung disease (ILD) [see Warnings and Precautions (5.1)]</td> <td>Any Grade</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Permanently discontinue VIZIMPRO. </td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Diarrhea [see Warnings and Precautions (5.2)]</td> <td>Grade 2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at the same dose level. For recurrent Grade 2 diarrhea, withhold until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose. </td> </tr> <tr> <td>Grade 3 or 4</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose. </td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Dermatologic Adverse Reactions [see Warnings and Precautions (5.3)]</td> <td>Grade 2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO for persistent dermatologic adverse reactions; upon recovery to less than or equal to Grade 1, resume VIZIMPRO at the same dose level. For recurrent persistent Grade 2 dermatologic adverse reactions, withhold until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose. </td> </tr> <tr> <td>Grade 3 or 4</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose. </td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>Grade 3 or 4</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 2; then resume VIZIMPRO at a reduced dose. </td> </tr> </tbody> </table> <p>^aNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: Version 4.03.</p>	Dose Level	Dose (Once Daily)	First dose reduction	30 mg	Second dose reduction	15 mg	Adverse Reaction	Severity ^a	Dosage Modification	Interstitial lung disease (ILD) [see Warnings and Precautions (5.1)]	Any Grade	<ul style="list-style-type: none"> Permanently discontinue VIZIMPRO. 	Diarrhea [see Warnings and Precautions (5.2)]	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at the same dose level. For recurrent Grade 2 diarrhea, withhold until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose. 	Grade 3 or 4	<ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose. 	Dermatologic Adverse Reactions [see Warnings and Precautions (5.3)]	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO for persistent dermatologic adverse reactions; upon recovery to less than or equal to Grade 1, resume VIZIMPRO at the same dose level. For recurrent persistent Grade 2 dermatologic adverse reactions, withhold until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose. 	Grade 3 or 4	<ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose. 	Other	Grade 3 or 4	<ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 2; then resume VIZIMPRO at a reduced dose.
용법	용량 (1일 1회)																																															
권장 시작용량	45 mg																																															
1차 용량감소	30 mg																																															
2차 용량감소	15 mg																																															
이상반응	용량 조절																																															
간질성 폐질환 (Interstitial lung disease; ILD)/간질성 폐렴	<ul style="list-style-type: none"> 간질성 폐질환/간질성 폐렴의 진단평가 중에는 이 약 투여를 잠정중단한다. 간질성 폐질환/간질성 폐렴이 확인된 경우에는 이 약 투여를 영구중단한다 																																															
Dose level	Dose (once daily)																																															
Recommended starting dose	45 mg																																															
First dose reduction	30 mg																																															
Second dose reduction	15 mg																																															
Dose Level	Dose (Once Daily)																																															
First dose reduction	30 mg																																															
Second dose reduction	15 mg																																															
Adverse Reaction	Severity ^a	Dosage Modification																																														
Interstitial lung disease (ILD) [see Warnings and Precautions (5.1)]	Any Grade	<ul style="list-style-type: none"> Permanently discontinue VIZIMPRO. 																																														
Diarrhea [see Warnings and Precautions (5.2)]	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at the same dose level. For recurrent Grade 2 diarrhea, withhold until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose. 																																														
	Grade 3 or 4	<ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose. 																																														
Dermatologic Adverse Reactions [see Warnings and Precautions (5.3)]	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO for persistent dermatologic adverse reactions; upon recovery to less than or equal to Grade 1, resume VIZIMPRO at the same dose level. For recurrent persistent Grade 2 dermatologic adverse reactions, withhold until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose. 																																														
	Grade 3 or 4	<ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose. 																																														
Other	Grade 3 or 4	<ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 2; then resume VIZIMPRO at a reduced dose. 																																														

	국내 신청사항 (보완후)	EMA	미국 VIZIMPRO® (dacomitinib) tablets, for oral use										
	<p>설사</p> <ul style="list-style-type: none"> 1등급 설사의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 처음 설사가 나타나면 지사제(예, 로페라미드) 투여를 시작한다. 설사 중에는 충분히 경구 수분섭취를 한다. 2등급 설사의 경우, 지사제(예, 로페라미드)를 투여하고 충분히 경구 수분섭취를 하면서 24시간 이내에 1등급 이하로 개선되지 않으면, 이 약 투여를 잠정중단한다. 1등급 이하로 회복되면, 동일용량으로 이 약 투여를 재개하거나 한 단계 용량감소를 고려한다. 3등급 이상 설사의 경우, 이 약 투여를 잠정중단한다. 지사제(예, 로페라미드)를 투여하고 충분한 경구 수분섭취 또는 필요에 따라 정맥내로 수액 또는 전해질을 공급한다. 1등급 이하로 회복되면, 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 복용을 재개한다. <p>피부관련</p> <ul style="list-style-type: none"> 1등급 발진 또는 홍반성 	<p>Table 2. Dose modification and management for Vizimpro adverse reactions</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Adverse reactions</th> <th>Dose modification</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Interstitial lung disease (ILD/Pneumonitis)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Withhold dacomitinib during ILD/Pneumonitis diagnostic evaluation. Permanently discontinue dacomitinib if ILD/Pneumonitis is confirmed. </td> </tr> <tr> <td>Diarrhoea</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> For Grade 1 diarrhoea, no dose modification is required. Initiate treatment with anti-diarrhoeal medicinal products (e.g., loperamide) at first onset of diarrhoea. Encourage adequate oral fluid intake during diarrhoea. For Grade 2 diarrhoea, if not improved to Grade \leq 1 within 24 hours while using anti-diarrhoeal medicinal products (e.g., loperamide) and adequate oral fluid intake, withhold dacomitinib. Upon recovery to Grade \leq 1, resume dacomitinib at the same dose level or consider a reduction of 1 dose level. For Grade \geq 3 diarrhoea, withhold dacomitinib. Treat with anti-diarrhoeal medicinal products (e.g., loperamide), and adequate oral fluid intake or intravenous fluids or electrolytes as appropriate. Upon recovery to Grade \leq 1, resume dacomitinib with a reduction of 1 dose level. </td> </tr> <tr> <td>Skin-related adverse reactions</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> For Grade 1 rash or erythematous skin conditions, no dose modification is required. Initiate treatment (e.g., antibiotics, topical steroids, and emollients). For Grade 1 exfoliative skin conditions, no dose modification is required. Initiate treatment (e.g., oral antibiotics and topical steroids). For Grade 2 rash, erythematous or exfoliative skin conditions, no dose modification is required. Initiate treatment or provide additional treatment (e.g., oral antibiotics and topical steroids). If Grade 2 rash, erythematous or exfoliative skin conditions persist for 72 hours despite treatment, withhold dacomitinib. Upon recovery to Grade \leq 1, resume dacomitinib at the same dose level or consider a reduction of 1 dose level. For Grade \geq 3 rash, erythematous or exfoliative skin conditions, withhold dacomitinib. Initiate or continue treatment and/or provide additional treatment (e.g., broad spectrum oral or intravenous antibiotics and topical steroids). Upon recovery to Grade \leq 1, resume dacomitinib with a reduction of 1 dose level. </td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> For Grade 1 or 2 toxicity, no dose modification is required. For Grade \geq 3 toxicity, withhold dacomitinib until symptoms resolve to Grade \leq 2. Upon recovery, resume dacomitinib with a reduction of 1 dose level. </td> </tr> </tbody> </table> <p>Special populations</p> <p>Hepatic impairment</p> <p>No starting dose adjustments are required when administering Vizimpro to patients with mild (Child–Pugh class A) or moderate (Child–Pugh class B) hepatic impairment. Dacomitinib has not been studied in patients with severe (Child–Pugh class C) hepatic impairment. Treatment in this population is not recommended (see section 5.2).</p> <p>Renal impairment</p> <p>No starting dose adjustments are required when</p>	Adverse reactions	Dose modification	Interstitial lung disease (ILD/Pneumonitis)	<ul style="list-style-type: none"> Withhold dacomitinib during ILD/Pneumonitis diagnostic evaluation. Permanently discontinue dacomitinib if ILD/Pneumonitis is confirmed. 	Diarrhoea	<ul style="list-style-type: none"> For Grade 1 diarrhoea, no dose modification is required. Initiate treatment with anti-diarrhoeal medicinal products (e.g., loperamide) at first onset of diarrhoea. Encourage adequate oral fluid intake during diarrhoea. For Grade 2 diarrhoea, if not improved to Grade \leq 1 within 24 hours while using anti-diarrhoeal medicinal products (e.g., loperamide) and adequate oral fluid intake, withhold dacomitinib. Upon recovery to Grade \leq 1, resume dacomitinib at the same dose level or consider a reduction of 1 dose level. For Grade \geq 3 diarrhoea, withhold dacomitinib. Treat with anti-diarrhoeal medicinal products (e.g., loperamide), and adequate oral fluid intake or intravenous fluids or electrolytes as appropriate. Upon recovery to Grade \leq 1, resume dacomitinib with a reduction of 1 dose level. 	Skin-related adverse reactions	<ul style="list-style-type: none"> For Grade 1 rash or erythematous skin conditions, no dose modification is required. Initiate treatment (e.g., antibiotics, topical steroids, and emollients). For Grade 1 exfoliative skin conditions, no dose modification is required. Initiate treatment (e.g., oral antibiotics and topical steroids). For Grade 2 rash, erythematous or exfoliative skin conditions, no dose modification is required. Initiate treatment or provide additional treatment (e.g., oral antibiotics and topical steroids). If Grade 2 rash, erythematous or exfoliative skin conditions persist for 72 hours despite treatment, withhold dacomitinib. Upon recovery to Grade \leq 1, resume dacomitinib at the same dose level or consider a reduction of 1 dose level. For Grade \geq 3 rash, erythematous or exfoliative skin conditions, withhold dacomitinib. Initiate or continue treatment and/or provide additional treatment (e.g., broad spectrum oral or intravenous antibiotics and topical steroids). Upon recovery to Grade \leq 1, resume dacomitinib with a reduction of 1 dose level. 	Other	<ul style="list-style-type: none"> For Grade 1 or 2 toxicity, no dose modification is required. For Grade \geq 3 toxicity, withhold dacomitinib until symptoms resolve to Grade \leq 2. Upon recovery, resume dacomitinib with a reduction of 1 dose level. 	<p>2.4 Dosage Modifications for Acid-Reducing Agents</p> <p>Avoid the concomitant use of proton pump inhibitors (PPIs) while taking VIZIMPRO. As an alternative to PPIs, use locally-acting antacids or if using an histamine 2 (H2)-receptor antagonist, administer VIZIMPRO at least 6 hours before or 10 hours after taking an H2-receptor antagonist [see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)].</p> <p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.6 Renal Impairment</p> <p>No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate renal impairment (creatinine clearance [CLcr] 30 to 89 mL/min estimated by Cockcroft–Gault). The recommended dose of VIZIMPRO has not been established for patients with severe renal impairment (CLcr <30 mL/min) [see Clinical Pharmacology (12.3)].</p>
Adverse reactions	Dose modification												
Interstitial lung disease (ILD/Pneumonitis)	<ul style="list-style-type: none"> Withhold dacomitinib during ILD/Pneumonitis diagnostic evaluation. Permanently discontinue dacomitinib if ILD/Pneumonitis is confirmed. 												
Diarrhoea	<ul style="list-style-type: none"> For Grade 1 diarrhoea, no dose modification is required. Initiate treatment with anti-diarrhoeal medicinal products (e.g., loperamide) at first onset of diarrhoea. Encourage adequate oral fluid intake during diarrhoea. For Grade 2 diarrhoea, if not improved to Grade \leq 1 within 24 hours while using anti-diarrhoeal medicinal products (e.g., loperamide) and adequate oral fluid intake, withhold dacomitinib. Upon recovery to Grade \leq 1, resume dacomitinib at the same dose level or consider a reduction of 1 dose level. For Grade \geq 3 diarrhoea, withhold dacomitinib. Treat with anti-diarrhoeal medicinal products (e.g., loperamide), and adequate oral fluid intake or intravenous fluids or electrolytes as appropriate. Upon recovery to Grade \leq 1, resume dacomitinib with a reduction of 1 dose level. 												
Skin-related adverse reactions	<ul style="list-style-type: none"> For Grade 1 rash or erythematous skin conditions, no dose modification is required. Initiate treatment (e.g., antibiotics, topical steroids, and emollients). For Grade 1 exfoliative skin conditions, no dose modification is required. Initiate treatment (e.g., oral antibiotics and topical steroids). For Grade 2 rash, erythematous or exfoliative skin conditions, no dose modification is required. Initiate treatment or provide additional treatment (e.g., oral antibiotics and topical steroids). If Grade 2 rash, erythematous or exfoliative skin conditions persist for 72 hours despite treatment, withhold dacomitinib. Upon recovery to Grade \leq 1, resume dacomitinib at the same dose level or consider a reduction of 1 dose level. For Grade \geq 3 rash, erythematous or exfoliative skin conditions, withhold dacomitinib. Initiate or continue treatment and/or provide additional treatment (e.g., broad spectrum oral or intravenous antibiotics and topical steroids). Upon recovery to Grade \leq 1, resume dacomitinib with a reduction of 1 dose level. 												
Other	<ul style="list-style-type: none"> For Grade 1 or 2 toxicity, no dose modification is required. For Grade \geq 3 toxicity, withhold dacomitinib until symptoms resolve to Grade \leq 2. Upon recovery, resume dacomitinib with a reduction of 1 dose level. 												

	국내 신청사항 (보완후)	EMA	미국 VIZIMPRO® (dacomitinib) tablets, for oral use
	<p>이상반응</p> <p>피부의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 이에 대한 치료를 시작한다(예: 항생제, 국소 스테로이드 및 피부연화제).</p> <ul style="list-style-type: none"> 1등급 박탈성 피부의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 이에 대한 치료를 시작한다(예: 경구 항생제 및 국소 스테로이드). 2등급 발진, 홍반성 또는 박탈성 피부의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 이에 대한 치료를 시작하거나, 추가적 처치를 한다(예: 경구 항생제 및 국소 스테로이드). 치료에도 불구하고 2등급 발진, 홍반성 또는 박탈성 피부 상태가 72시간 동안 지속되면 이 약 투여를 잠정중단한다. 1등급 이하로 회복되면, 동일 용량으로 이 약 투여를 재개하거나, 한 단계 용량 감소를 고려한다. 3등급 이상의 발진, 홍반성 또는 박탈성 피부의 경우, 이 약 투여를 	<p>administering Vizimpro to patients with mild or moderate renal impairment (creatinine clearance [CrCl] \geq 30 mL/min). Limited data are available in patients with severe renal impairment (CrCl < 30 mL/min). No data are available in patients requiring haemodialysis. Thus no dosing recommendations can be made for either patient population (see section 5.2).</p> <p>Elderly population No starting dose adjustment of Vizimpro in elderly (\geq 65 years of age) patients is required (see section 5.2).</p> <p>Paediatric population The safety and efficacy of Vizimpro in the paediatric population (< 18 years of age) have not been established. No data are available.</p> <p>Method of administration Vizimpro is for oral use. The tablets should be swallowed with water and can be taken with or without meals.</p>	<p>8.7 Hepatic Impairment</p> <p>No dose adjustment is recommended in patients with mild (total bilirubin \leq upper limit of normal [ULN] with AST > ULN or total bilirubin > 1 to 1.5 \times ULN with any AST) or moderate (total bilirubin > 1.5 to 3 \times ULN and any AST) hepatic impairment. The recommended dose of VIZIMPRO has not been established for patients with severe hepatic impairment (total bilirubin > 3 to 10 \times ULN and any AST) [see Clinical Pharmacology (12.3)].</p>

	국내 신청사항 (보완후)	EMA	미국 VIZIMPRO® (dacomitinib) tablets, for oral use				
	<table border="1" data-bbox="230 225 797 900"> <tr> <td data-bbox="230 225 398 555"></td> <td data-bbox="398 225 797 555"> <p>잠정중단한다. 이에 대한 치료를 개시 또는 지속 및/또는 추가적 치료를 제공한다(예: 광범위 경구 또는 정맥 항생제 및 국소 스테로이드). 1등급 이하로 회복되면, 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 투여를 재개한다.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="230 555 398 900">기타</td> <td data-bbox="398 555 797 900"> <ul style="list-style-type: none"> • 1 또는 2등급 독성의 경우, 용량조절이 필요치 않다. • 3등급 이상 독성의 경우, 2등급 이하로 증상이 소실될 때까지 이 약 투여를 잠정중단한다. 회복되면 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 투여를 재개한다. </td> </tr> </table> <p data-bbox="197 938 358 970">2) 투여 방법</p> <p data-bbox="197 981 792 1056">이 약은 경구용이다. 정제는 물과 함께 삼켜야 하며, 음식물과 상관없이 투여할 수 있다.</p>		<p>잠정중단한다. 이에 대한 치료를 개시 또는 지속 및/또는 추가적 치료를 제공한다(예: 광범위 경구 또는 정맥 항생제 및 국소 스테로이드). 1등급 이하로 회복되면, 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 투여를 재개한다.</p>	기타	<ul style="list-style-type: none"> • 1 또는 2등급 독성의 경우, 용량조절이 필요치 않다. • 3등급 이상 독성의 경우, 2등급 이하로 증상이 소실될 때까지 이 약 투여를 잠정중단한다. 회복되면 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 투여를 재개한다. 		
	<p>잠정중단한다. 이에 대한 치료를 개시 또는 지속 및/또는 추가적 치료를 제공한다(예: 광범위 경구 또는 정맥 항생제 및 국소 스테로이드). 1등급 이하로 회복되면, 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 투여를 재개한다.</p>						
기타	<ul style="list-style-type: none"> • 1 또는 2등급 독성의 경우, 용량조절이 필요치 않다. • 3등급 이상 독성의 경우, 2등급 이하로 증상이 소실될 때까지 이 약 투여를 잠정중단한다. 회복되면 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 투여를 재개한다. 						

	국내 신청사항 (보완후)	EMA	미국 VIZIMPRO® (dacomitinib) tablets, for oral use

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	신청품목 (보완후)	기허가품목1	기허가품목2	기허가품목3	기허가품목4
제품명	비짐프로정15밀리그램 비짐프로정30밀리그램 비짐프로정45밀리그램 (다코미티닙)	이레사정(게피티니브) 한국아스트라제네카(주)	타세바정 100mg, 150mg, 25mg(엘로티닙염산염) (주)한국로슈	지오트립정 20mg, 30mg, 40mg(아파티닙말레산염) 한국베링거인겔하임(주)	타그리소정 40mg, 80mg (오시머티닙메실산염) 한국아스트라제네카(주)
허가일자	-	2003.06.14.	2005.07.29., 2005.10.24., 2006.07.21.	2014.01.29.	2016.05.19.
효능 효과	상 피 세포 성장 인자 수용체 (EGFR) <u>엑손 19 결손 또는 엑 손 21 L858R 치환</u> 변이가 있 는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자에 1차 치료제로 투여	EGFR TK 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소 세포폐암의 치료	1. 비소세포폐암 ○ 이전 화학요법에 실패한 국 소 진행성 또는 전이성 비소세 포폐암 ○ EGFR 활성 변이가 있는 국 소진행성 또는 전이성 비소세 포폐암의 1차 치료 2. 췌장암 ○ 쟈시타빈과 병용하여 국소 진행성, 수술불가능 또는 전이 성 췌장암의 1차 치료	1. EGFR 활성 변이가 있는 국 소 진행성 또는 전이성 비 소세포폐암의 1차 치료 2. 백금 기반 화학요법 투여 중 또는 투여 이후 진행되 는 국소 진행성 또는 전이 성 편평조직 비소세포폐암	EGFR 엑손 19 결손 또는 엑 손 21(L858R) 치환 변이된 국 소 진행성 또는 전이성 비소세 포폐암 환자의 1차 치료 이전에 EGFR-TKI로 치료 받 은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료
용법 용량	(보완후) 이 약의 투여는 항암제 사용경 험이 있는 의사에 의해 시작되 고 감독되어야 한다.	성인 1일 1회 1정을 경구투여 한다. 복용 방법	1. 비소세포폐암 국소진행성 또는 전이성 비소 세포폐암의 1차 치료로 이 약	국소 진행성 또는 전이성 비소 세포폐암의 1차 치료로 이 약 을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 EGFR 변이 상태를 평가	이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 EGFR 변이 상태를 평가해야 한다. 다음에 대해 충분히 검증된 신뢰성 있는 시 험방법을 사용하여 확인하여야

<p>이 약 투여를 시작하기 전에 EGFR 변이상태가 확인되어야 한다 (3. 일반적 주의 참조).</p> <p>1. 용량</p> <p>이 약은 병의 진행이나 수용 불가능한 독성(unacceptable toxicity)이 발생하기 전까지, 권장용량으로 1일 1회 45 mg 을 경구투여한다.</p> <p>매일 같은 시간에 복용하도록 환자에게 권고해야 한다. 환자가 구토하거나 복용을 건너 뛰 경우에는 추가용량을 투여해서는 안 되며, 다음날 정해진 시간에 처방된 용량을 복용해야 한다.</p> <p>1) 용량 조절</p> <p>환자 개개인의 내약성과 안전성에 근거하여 용량조절이 필요할 수 있다. 용량 감소가 필요한 경우, 표 1을 참고로 이 약을 감량한다. 용량조절 및 특정 이상반응의 관리지침이 표 2에 기술되어 있다.</p>	<p>- 이 약은 매일 거의 같은 시간에 음식과 함께 또는 무관하게 복용할 수 있다.</p> <p>- 이 약은 물과 함께 전체를 삼키거나, 전체 정제를 삼킬 수 없는 경우에는 물(비탄산수)에 분산시켜 투여할 수 있다. 다른 음료는 사용하지 않도록 한다. 정제를 부수지 않고 식수 반컵에 넣고, 정제가 분산될 때까지 (최대 20분) 때때로 저어준 후, 분산이 완료되면 즉시 마시도록 한다. 컵을 물 반컵으로 헹구어 마신다. 분산액은 비-위장관 또는 위루관(gastrostomy tube)을 통해서도 투여할 수 있다.</p>	<p>을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 EGFR 변이 상태를 평가해야 한다.</p> <p>이 약은 1일 1회 150mg을 식전 최소 1시간이나 식후 최소 2시간에 복용한다. 질병의 진행이나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여할 수 있다. 질병진행 후 투여 시 유의성에 대한 자료는 없다.</p> <p>2. 체장암</p> <p>젬시타빈과 병용하여 이 약은 1일 1회 100mg을 식전 최소 1시간이나 식후 최소 2시간에 복용한다. 질병진행이나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여할 수 있다.</p> <p>3. 용량조절</p> <p>호흡곤란, 기침 또는 발열과 같은 새로운 또는 진행성 폐증상의 급성 발현이 나타난 환자는 진단 평가가 끝날 때까지 이 약 투여를 중단하여야 한다. 만약 간질성 폐질환이 진</p>	<p>해야 한다.</p> <p>1. 권장용량</p> <p>이 약은 1일 1회 40mg을 식전 최소 1시간이나 식후 최소 3시간에 경구복용한다. 이 약은 음식물 없이 투여해야 하며 (상호작용 항 참조), 정제를 물과 함께 통째로 삼켜 복용하도록 한다. 이 약은 질병의 진행이나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속 투여할 수 있다.</p> <p>2. 용량조절</p> <p>(1) 이상반응에 의한 용량 조절</p> <p>다음과 같은 약물유해반응 발생시 이 약의 투여를 일시중단한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> · NCI CTCAE¹등급 3 이상 · 지사제 투여 중에도 2일 이상 지속되는 등급 2 이상의 설사 · 7일 이상 지속되거나 내약성을 보이지 않는 등급 2의 피부반응 · 등급 2 이상의 신부전 환자 <p>¹ 미국 국립 암학회 (National Cancer Institute, NCI)의 이상반응 표준 용어기준 (Common</p>	<p>한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1차 치료: 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이 - 이전에 EGFR-TKI로 치료 받은 적이 있는 환자: T790M 변이 <p>이 약의 권장 용량은 1일 1회 80 mg이며, 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 복용을 지속한다. 이 약은 매일 일정한 시간에 식사와 관계없이 복용한다.</p> <p>투여방법</p> <p>이 약은 경구투여하며 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 정제를 부수거나 쪼개거나 씹어서는 안 된다.</p> <p>환자가 정제를 삼킬 수 없는 경우에는, 우선 비탄산수 50 mL에 녹인다. 정제를 부수지 않고 물에 넣고 녹을 때까지 저은 후 즉시 마신다. 그 다음, 잔류물이 남지 않도록 물 약 100 mL을 추가하여 즉시 마신다. 다른 액체를 추가하지 않도록 한다.</p> <p>비위관(nasogastric tube)을 통한 투여가 필요한 경우, 위와 동일한 과정을 따르되 처음 녹일 때 물 15 mL를 사용하고 잔류물을 헹구는데 15 mL를 사용한다.</p> <p>약물을 녹인 용액과 잔류물을</p>
--	---	--	--	--

[표 1] 이상반응에 대한 이 약의 권장용량 조절

용법	용량 (1일 1회)
권장시작용량	45 mg
1차용량감소	30 mg
2차용량감소	15 mg

[표 2] 이상반응에 대한 이 약의 용량조절 및 관리

이상반응	용량 조절
간질성 폐질환 (Interstitial lung disease; ILD)/ 간질성 폐렴	<ul style="list-style-type: none"> 간질성 폐질환/간질성 폐렴의 진단평가 중에는 이 약 투여를 잠정중단한다. 간질성 폐질환/간질성 폐렴이 확인된 경우에는

단된다면, 이 약 투여를 중단하고 필요시 적절한 치료를 실시하여야 한다.

간부전 환자 또는 위장관계 천공이 발생한 환자는 이 약을 중단한다. 신부전 위험이 있는 탈수 환자, 중증의 수포성 또는 박탈성 피부 장애 환자, 급성/악화된 안구 이상 환자는 이 약 투여를 중단하거나 휴약하여야 한다.

설사는 대개 로페라마이드로 처치될 수 있다. 로페라마이드에 반응하지 않거나 탈수가 된 중증 설사 환자는 용량을 감소하거나 일시적으로 투여를 중단한다. 중증 피부이상반응 환자도 용량을 감소하거나 일시적으로 투여를 중단하여야 한다.

용량감소가 필요할 때는 50mg 씩 감소하여야 한다.

아타자나비어, 클래리스로마이신, 인디나비어, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조돈, 네피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔리트로마이신, 트로레안도마

Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v3.0

약물유해반응이 등급 1 이하로 회복되면 이 약의 투여 용량을 이전 투여용량 대비 10mg 감량하여 재투여한다.

다음과 같은 경우, 이 약의 투여를 영구중단한다.

- 중증의 수포성, 물집성 또는 박리성 피부 증상
- 간질성 폐질환
- 중증의 간장애
- 지속적인 궤양성 각막염
- 좌심실 기능부전 증상
- 1일 20mg 투여용량에서 중증이거나 내약성을 보이지 않는 이상반응 발생

신장애 환자

중등증 또는 중증의 신장애 환자에서 이 약에 대한 노출이 증가하는 것으로 나타났다. 경증(사구체여과율 (eGFR) 60-89mL/min), 중등증(사구체여과율 (eGFR) 30-59mL/min) 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자(사구체여과율 (eGFR)

행군 용액은 정제를 물에 넣은 지 30분 안에 투여되어야 한다.

투여 누락

이 약의 복용을 누락한 경우, 다음 투여까지 12시간 이상 남았으면 즉시 복용한다.

용량 조절

각 환자의 안전성 및 내약성에 근거하여 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있다. 용량 감소가 필요한 경우, 이 약의 용량은 1일 1회 40 mg 으로 감량되어야 한다. 이상반응 독성에 대한 용량 감소 가이드라인은 표 1에 제시되어 있다.

표 1. 권장 용량 조절

표적기관	이상반응 ^a	용량 변경
폐	간질성 폐질환(ILD)/폐렴	이 약을 영구 중단한다.
심장	최소 2회의 별도의 ECG에서 500 msec 초과 QTc 간격	QTc 간격이 481msec 미만일 때까지, 또는 베이스라인 QTc 가 481msec 이상인 경우 베이스라인으로 회복될 때까지 이

	<p>이 약 투여를 영구중단한다</p> <p>설사</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 등 급 설사의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 처음 설사가 나타나면 지사제(예. 로페라미드) 투여를 시작한다. 설사 중에는 충분히 경구 수분섭취를 한다. 2 등 급 설사의 경우, 지사제(예, 로페라미드)를 투여하고 충분히 경구 수분섭취를 하면서 24시간 이내에 		<p>이신(TAO), 보리코나졸 또는 자몽주스 등과 같은 강력한 CYP3A4 저해제를 병용 투여 받는 환자에서 중증 이상반응이 발생한다면 용량감소를 고려하여야 한다.</p> <p>이 약 투여 전에 CYP3A4 유도제인 리팜피신을 투여한 경우 이 약의 AUC가 2/3 정도 감소될 수 있다. 따라서, CYP3A4 유도효과가 없는 대체약물의 사용을 고려하여 한다. 만약 대체약물이 유용하지 않다면, 비소세포암의 경우 150mg 이상, 췌장암의 경우 100mg 이상 투여를 고려하여야 하며, 이 때 환자의 안전성을 모니터링하여 내약성이 확인되어야 한다. 만약 이 약의 용량을 증량하였다면, 리팜피신이나 기타 유도제의 중단시에는 이 약 용량을 감소시켜야 한다. 기타 CYP3A4 유도제로는 리파부틴, 리파펜틴, 페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈 및 St.John's Wort가 있다. 가능하다면 이러한 약물은 피하여야 한다.</p> <p>이 약은 간대사와 담즙배설로</p>	<p>15-29mL/min)에서는 1일 1회 30mg 투여가 권장된다. 사구체여과율 (eGFR)이 15mL/min 미만인 환자 또는 투석 중인 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.</p> <p><u>간장애 환자</u> 경증 간장애 환자 (Child Pugh A)와 중등증 간장애 환자 (Child Pugh B)에서 개시용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자 (Child Pugh C)를 대상으로 한 이 약의 연구는 실시되지 않았으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.</p> <p><u>소아환자</u> 소아를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 연구된 바 없으므로 소아 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.</p> <p><u>P-glycoprotein (P-gp) 저해제</u> P-glycoprotein (P-gp) 저해제를 투여해야 하는 환자의 경우, 이 약과 함께 또는 이 약 투여 후에 투여해야 한다(신중 투여 및 상호작용 항 참조).</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>약을 중단하고, 이후에 권장된 용량(40mg)으로 다시 시작한다.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>중대한 부정맥 징후/증상이 동반된 QTc 간격 연장</td> <td>이 약을 영구 중단한다.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>무증상성, 기저치 대비 좌심실벽 출 10% 이상 50% 미만 감소</td> <td>최대 4주 동안 이 약 투여를 중지한다. 기저치로 돌아온다면 투여를 다시 시작한다. 기저치로 되돌아오지 않는다면 이 약을 영구 중단한다.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>증상성을 혈성 심부전</td> <td>이 약을 영구 중단한다.</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">기타</td> <td>3등급 이상의 이상반응</td> <td>최대 3주간 이 약을 중단한다.</td> </tr> <tr> <td>3등급 이상의 이상반응이 이 약을 최대 3주간 중단한 이후 0-2등급으로 개선되는 경우</td> <td>이 약을 동일 용량(80mg) 또는 저용량(40mg)으로 다시 시작할 수 있다.</td> </tr> <tr> <td>최대 3주간 이 약을 중단한 이후 0-2등급으로 개선되지 않는 3등급 이상의 이상반응</td> <td>이 약을 영구 중단한다.</td> </tr> </table>			약을 중단하고, 이후에 권장된 용량(40mg)으로 다시 시작한다.		중대한 부정맥 징후/증상이 동반된 QTc 간격 연장	이 약을 영구 중단한다.		무증상성, 기저치 대비 좌심실벽 출 10% 이상 50% 미만 감소	최대 4주 동안 이 약 투여를 중지한다. 기저치로 돌아온다면 투여를 다시 시작한다. 기저치로 되돌아오지 않는다면 이 약을 영구 중단한다.		증상성을 혈성 심부전	이 약을 영구 중단한다.	기타	3등급 이상의 이상반응	최대 3주간 이 약을 중단한다.	3등급 이상의 이상반응이 이 약을 최대 3주간 중단한 이후 0-2등급으로 개선되는 경우	이 약을 동일 용량(80mg) 또는 저용량(40mg)으로 다시 시작할 수 있다.	최대 3주간 이 약을 중단한 이후 0-2등급으로 개선되지 않는 3등급 이상의 이상반응	이 약을 영구 중단한다.
		약을 중단하고, 이후에 권장된 용량(40mg)으로 다시 시작한다.																						
	중대한 부정맥 징후/증상이 동반된 QTc 간격 연장	이 약을 영구 중단한다.																						
	무증상성, 기저치 대비 좌심실벽 출 10% 이상 50% 미만 감소	최대 4주 동안 이 약 투여를 중지한다. 기저치로 돌아온다면 투여를 다시 시작한다. 기저치로 되돌아오지 않는다면 이 약을 영구 중단한다.																						
	증상성을 혈성 심부전	이 약을 영구 중단한다.																						
기타	3등급 이상의 이상반응	최대 3주간 이 약을 중단한다.																						
	3등급 이상의 이상반응이 이 약을 최대 3주간 중단한 이후 0-2등급으로 개선되는 경우	이 약을 동일 용량(80mg) 또는 저용량(40mg)으로 다시 시작할 수 있다.																						
	최대 3주간 이 약을 중단한 이후 0-2등급으로 개선되지 않는 3등급 이상의 이상반응	이 약을 영구 중단한다.																						

	<p>1 등급 이 하 로 개 선 되 지 않 으 면, 이 약 투 여 를 잠 정 중 단 한 다. 1 등급 이 하 로 회 복 되 면, 동 일 용 량 으 로 이 약 투 여 를 재 개 하 거 나 한 단 계 용 량 감 소 를 고 려 한 다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 등급 이 상 설 사 의 경 우, 이 약 투 여 를 잠 정 중 단 한 다. 지 사 제 (예, 로 페 라 미 드) 를 투 여 하 고 충 분 한 경 구 수 분 섭 취 는 필 요 에 따 라 정 맥 내 로 수 액 또는 전 해 질 을 		<p>제 거 된 다. 따 라 서, 간 장 애 환 자 에 투 여 시 주 의 가 필 요 하 다. 만 약 중 증 이 상 반 응 이 발 생 한 다 면, 이 약 용 량 감 소 나 중 단 을 고 려 하 여 야 한 다.</p> <p>흡 연 은 이 약 의 노 출 을 50-60% 정 도 감 소 시 키 는 것 으 로 보 인 다. 현 재 흡 연 하 는 비 소 세 포 폐 암 환 자 에 서 이 약 의 최 대 내 약 용 량 은 300mg 이 다. 흡 연 을 지 속 하 는 환 자 에 서 화 학 요 법 치 료 후 2 차 요 법 에 서 300mg 용 량 투 여 는 이 약 의 권 고 용 량 150mg 과 비 교 할 때 유효 성 을 향 상 시 키 지 않 았 다.</p>	<p>대 체 투 여 방 법</p> <p>정 제 를 통 재 로 복 용 할 수 없 는 경 우, 비 탄 산 음 용 수 약 100ml 에 분 산 시 켜 복 용 할 수 있 으 나 다 른 액 체 를 사 용 해 서 는 안 된 다. 이 약 을 분쇄 하 지 말 고 물 에 담 가 정 제 가 매 우 작 은 입 자 로 부 썬 지 ल 때 까 지 15 분 간 가 끔 저 어 준 후 이 분 산 물 을 즉 시 복 용 한 다. 사 용 한 컵 을 약 100ml 의 물 로 헹 구 음 용 한 다. 이 분 산 물 은 위 관 을 통 해 서 도 투 여 할 수 있 다.</p>	<p>a 비 고: 미 국 국 립 암 연 구 소 (National Cancer Institute, NCI) 이 상 반 응 표 준 용 어 기 준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버 전 4.0 에 의 해 등 급 이 분 류 된 임 상 적 이 상 반 응 의 중 증 도.</p>
--	---	--	---	---	---

		<p>공급한다. 1 등 급 이 하 로 회 복 되 면, 용 량 을 한 단 계 감 소 시 켜 이 약 부 용 을 재 개 한다.</p>				
	<p>피부관 련 이상반 응</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1 등 급 발 진 또 는 홍 반 성 피 부 의 경 우 , 용 량 조 절 이 필 요 치 않 다. 이 에 대 한 치 료 를 시 작 한 다 (예: 항 생 제, 국 소 스 테 로 이 드 및 피 부 연 화 제). • 1 등 급 박 탈 성 피 부 의 경 우 , 용 량 조 절 이 필 요 치 않 다. 이 에 대 한 				

		<p>치료를 시작한다(예: 경구 항생제 및 국소 스테로이드).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2등급 발진, 홍반성 또는 박탈성 피부의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 이에 대한 치료를 시작하거나, 추가 치료를 한다(예: 경구 항생제 및 국소 스테로이드). • 치료에도 불구하고 2등급 발진, 홍반성 또는 박탈성 				
--	--	---	--	--	--	--

		<p>피부 상태가 72시간 동안 지속되면 이약을 투여를 잠정중단한 다. 1등급 이하로 회복되면, 동일 용량으로 이약을 투여를 재개하거나, 한단계 용량을 감소를 고려한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3등급 이상 의 발진, 홍반, 또는 박탈성 피부의 경우, 이약 투여를 잠정중단한 다. 이에 대한 치료를 개시 또는 속 				
--	--	--	--	--	--	--

		<p>및 / 또는 추 가 적 치 료 를 제 공 한 다(예: 광범위 경구 또는 정 맥 항생제 및 국 소 스테로이드). 1등급 이 하 로 회 복 되 면, 용 량 을 한 단 계 감 소 시 켜 이 약 투 여 를 재 개 한 다.</p>				
	기타	<ul style="list-style-type: none"> • 1 또는 2 등 급 독 성 의 경 우 , 용 량 조 절 이 필 요 치 않 다. • 3등급 이상 독 성 의 경 우 , 2 등 급 이 하 로 증 상 이 소 실 될 때 까 지 이 약 투 여 를 				

		<p>잠정 중단한다 . 회 복 되 면 용 량 을 한 단 계 감 소 시 켜 이 약 투 여 를 재 개 한다.</p>				
	<p>2) 투여 방법 이 약 은 경 구 용 이 다 . 정 제 는 물 과 함 께 삼 켜 야 하 며, 음 식 물 과 상 관 없 이 투 여 할 수 있 다.</p>					

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	허가일	2020-02-14
제품명	비짐프로정15밀리그램 비짐프로정30밀리그램 비짐프로정45밀리그램 (다코미티닙수화물)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver1.1 2019.8.5.
주성분 및 함량	* 15mg정: 1정(103.00 mg) 중, 다코미티닙수화물(다코미티닙으로서 15밀리그램) (별규) 15.576mg * 30mg정: 1정(206.00 mg) 중, 다코미티닙수화물(다코미티닙으로서 30밀리그램) (별규) 31.153mg * 45mg정: 1정(309.00 mg) 중, 다코미티닙수화물(다코미티닙으로서 45밀리그램) (별규) 46.729mg		
효능·효과	상피세포성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21 L858R 치환 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자의 1차 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
간질성 폐질환/간질성 폐렴 설사	일반적 약물감시	- 첨부문서(안)
2. 중요한 잠재적 위해성		
간독성 생식독성 및 발달독성	일반적 약물감시	- 첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
중증 신장에 환자 중증 간장애 환자	일반적 약물감시 (간장애) 추가 약물감시 활동: 시험 A7471058	- 첨부문서(안)

- * 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)