

안전성·유효성 심사결과 공개양식

2013년 10월 23일

종류1:안전성유효성심사(허가신청)

담당자	연구관	과 장
정서정	안미령	박윤주

① 회 사 명	한국베링거인겔하임(주)	② 문서번호	20120163562 (2012.11.30.) 20120163589 (2012.11.30.) 20120163598 (2012.11.30.) 20120163692 (2012.11.30.)
③ 제 품 명	지오텐립정 20, 30, 40, 50밀리그램 (아파티닙 이말레인산염)	④ 분류번호	421, 전문, 수입
⑤ 원료약품분량 (주성분)	지오텐립정 50밀리그램 1정(460밀리그램) 중, 아파티닙 이말레인산염 73.9mg (아파티닙으로서 50mg) 지오텐립정 40밀리그램 1정(368밀리그램) 중, 아파티닙 이말레인산염 59.12mg (아파티닙으로서 40mg) 지오텐립정 30밀리그램 1정(277밀리그램) 중, 아파티닙 이말레인산염 44.34mg (아파티닙으로서 30mg) 지오텐립정 20밀리그램 1정(185밀리그램) 중, 아파티닙 이말레인산염 29.56mg (아파티닙으로서 20mg)		
⑥ 성 상	50mg : 진한 청색이고 양면이 불록한 원형의 필름 코팅정 40mg : 연한 청색이고 양면이 불록한 원형의 필름 코팅정 30mg : 진한 청색이고 양면이 불록한 원형의 필름 코팅정 20mg : 백색 내지 미황색이고 양면이 불록한 원형의 필름 코팅정		
⑦ 신청효능·효과	EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료		
⑧ 신청용법·용량	비소세포폐암 (NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer): 이전에 EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI)로 치료 받지 않은 환자의 경우 또는 1차요법의 경우 이 약의 권장용량은 40mg 1일 1회 경구투여이다. 이전에 EGFR TKI 치료를 받았던 환자에서의 권장용량은 50mg 1일 1회 경구투여이다. 이 약은 음식물 없이 투여해야 한다. 이 약을 투여하기 전 최소 3시간 및 이 약 투여 후 최소 1시간 이내에는 음식물을 섭취하지 않도록 한다(상호작용 항 참조). 이 약은 물과 함께 통째로 삼켜 복용하도록 한다. 이 약은 병이 진행되기 전까지 또는 환자가 더 이상 견딜 수 없을 때까지 계속 투여한다 (아래 표 참조).		

용량 증가

이전에 EGFR TKI로 치료 받지 않은 환자 중 1일 40mg의 투여를 최초 3주간 잘 견뎌낸(즉, 설사, 피부발진, 구내염 및 기타 CTCAE Grade 1을 초과하는 약물 이상 반응이 없는 경우)경우 최대 1일 50mg까지의 증량을 고려할 수 있다. 이전에 용량 감소의 경험이 있는 환자에서는 용량을 증가할 수 없다.

어떠한 경우에서든 이 약의 1일 최대 용량은 50mg이다.

이상반응으로 인한 용량조절

증상이 있는 이상약물반응 (예: 중증/지속성 설사 또는 피부 관련 이상반응 등)은 표 1에 기재된 대로 용량을 감소함으로써 성공적으로 조치할 수 있다 (이상반응 참조)

표1: 이상반응에 대한 용량조절정보

CTCAEa 약물이상반응	권장용량	
등급 1 또는 등급 2	약물중단 불필요b	용량조절 불필요
등급2 (장기적인c 또는 불내성의) or 등급3 이상	등급0/1b 이 될 때까지 약물중단	10씩 용량 감소d

a 미국 국립 암학회 (National Cancer Institute, NCI)의 이상반응 표준 용어기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v3.0

b 설사의 경우 지사제(예: 로페라마이드)를 즉시 투여해야하며 지속성 설사가 있는 경우 묽은 변이 사라질 때까지 계속 투여한다.

c 48시간을 초과하는 설사 및/또는 7일을 초과하는 발진

d 환자가 1일 20mg의 용량을 버텨내지 못하는 경우, 이 약을 완전히 중단하는 것을 고려해야한다.

환자가 급성 호흡기 관련 증상 또는 호흡기 증상의 악화를 보이는 경우 간질성 폐질환 (ILD: Interstitial Lung Disease)을 고려해야 하고, 이 경우 진단이 진행되는 동안 이 약을 중단해야만 한다.

만약 간질성 폐질환으로 진단되면, 이 약을 영구히 중단하고 필요한 적절한 치료를 시행해야 한다.

복용을 잊은 경우

이 약의 복용을 잊은 경우, 같은 날 기억이 난 즉시 복용해야 한다. 그러나, 다음 번 약물투여가 8시간 이내에 예정된 경우 잊었던 용량은 복용하지 않는다.

신장애 환자

신장애 환자에서 이 약물의 안전성, 약물동태 및 유효성은 연구된 바 없으나, 집단

	약동학 분석 결과에 의하면, 경증 또는 중등증의 신장애 환자에서 개시용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신기능 장애 환자 (CrCL < 30mL/min)에서 이 약물의 투여는 권장되지 않는다. 간장애 환자 경증 또는 중등증 간장애 환자 (Child Pugh A 또는 Child Pugh B)에서 아파티닙에 대한 노출은 유의하게 변화되지 않으므로 이러한 환자에서 개시용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증의 간장애 환자 (Child Pugh C)에서 연구된 바 없으므로 중증 간장애 환자에서의 사용은 권장되지 않는다. 연령, 인종, 성별 연령, 인종 또는 성별에 따른 용량조절은 필요하지 않다. 소아환자 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구된 바 없으므로 소아 또는 청소년 환자에서의 사용은 권장되지 않는다. P-glycoprotein (P-gp) 저해제의 사용 P-gp 저해제를 투여해야 할 경우, 이 약과 함께 또는 이 약 투여 후에 투여해야 한다(신중투여 및 상호작용 항 참조). 대체투여방법 정제를 통째로 복용할 수 없는 경우, 비탄산 음용수 약 100ml에 분산시켜 복용할 수 있으나 다른 액체를 사용해서는 안 된다. 이 약을 분쇄하지 말고 물에 담가 정제가 매우 작은 입자로 부숴질 때까지 15분간 가끔 저어 준 후 이 분산물을 즉시 복용한다. 사용한 컵을 약 100ml의 물로 행귀 음용한다. 이 분산물은 위관을 통해서도 투여할 수 있다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	실온(1~30℃)보관. 기밀용기, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	-- BIBW 2992 (아파티닙)는 두가지 근본적인 특징에 의해 게피티닙 또는 엘로티닙 같은 일세대의 가역적이고 EGFR 선택적인 억제제와 다른, 새로운 경구로 생체이용 가능한 4-아닐리노퀴나졸린(4-anilinoquinazoline) TKI로 - EGFR의 키나제의 활성을 강력하게 억제할 뿐만 아니라 다른 ErbB 수용체 계열인 HER2 (ErbB2)와 HER4 (ErbB4)의 키나제 활성도 억제하여 수용체 억제의 범위 확장 (pan HER inhibitor) 및 - EGFR, HER2, HER4의 ATP 시스테인 797잔여에 공유 결합하도록 설계되어, 약물 혈장 수치가 억제 농도 이하로 떨어진 후에도 수용체를 지속적으로 억제 가능 - 또한 1 세대 억제제에 내성 돌연변이(예 : EGFR L858R/T790M 또는 엑손 20 삽입)를 포함하여 다양한 돌연변이성 EGFR의 이소형(isoforms)을 가지는 비소세포성폐암 세포 라인에서뿐만 아니라 효소성 키나제에서 억제 활성을 나타냄.
⑪ 약리작용기전	EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor

⑫ 국내외사용현황	FDA 허가 완료 : 2013.7.12. EMA 허가 완료 : 2013.9.25.
⑬ 관련조항	*의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2012-103호, 2012.9.26.) -제2조제7호 신약
⑭ 검토결과	시정적합
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

-
- 1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

<붙임 1> 시정사항

1. 신청한 효능효과, 용법용량 및 사용상 주의사항을 아래와 같이 시정하였습니다.

○ 효능·효과

EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료

○ 용법 용량

국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료로 이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 EGFR 변이 상태를 평가해야 한다.

1. 권장용량

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.

2. 용량조절

다음과 같은 약물유해반응 발생시 이 약의 투여를 일시중단한다.

- NCI CTCAE¹ 등급 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

¹ 미국 국립 암학회 (National Cancer Institute, NCI)의 이상반응 표준 용어기준 (Common 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

경증 신장애 환자(CrCL 60~89mL/min)에서 개시용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자 (CrCL <30mL/min)를 대상으로 한 이 약의 연구는 실시되지 않았으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

간장애 환자

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.

소아환자

소아를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 연구된 바 없으므로 소아 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

P-glycoprotein (P-gp) 저해제

P-glycoprotein (P-gp) 저해제를 투여해야 하는 환자의 경우, 이 약과 함께 또는 이 약 투여 후에 투여해야 한다(신중투여 및 상호작용 항 참조).

대체투여방법

정제를 통째로 복용할 수 없는 경우, 비탄산 음용수 약 100ml에 분산시켜 복용할 수 있으나 다른 액체를 사용해서는 안 된다. 이 약을 분쇄하지 말고 물에 담가 정제가 매우 작은 입자로 부숴질 때까지 15분간 가끔 저어 준 후 이 분산물을 즉시 복용한다. 사용한 컵을 약 100ml의 물로 헹귀 음용한다. 이 분산물은 위관을 통해서도 투여할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

임신한 여성에게 이 약 투여 시 태아에게 해로운 영향을 미칠 수 있다. 이 약은 배태자 독성이 있으며, 토끼에서 모체 독성을 유발하는 것으로 나타났다. 임신 중에 이 약을 사용하거나 이 약을 복용하는 동안 임신이 되면, 태아에 미치는 잠재적 위험성에 대해 환자에게 알려주어야 한다. 생식발생독성의 위험이 있는 여성의 경우, 이 약 투여 중 및 투여 후 최소 2주 동안 효과적인 피임법을 실시하여야 하며, 이 약 투여 중 임신이 되거나 임신이 의심되면 담당의사에게 알려야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 것으로 알려진 환자.
- 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애의 유전적 소인이 있는 환자는 이 약을 투여해서는 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 간질성폐질환: 비소세포폐암의 치료를 위해 이 약을 투여한 환자에서 사망을 포함한 간질성 폐질환 또는 간질성 폐질환 유사증상(예: 폐침윤, 폐렴, 급성호흡곤란 증후군, 알러지성 폐포염)이 보고된 바 있다. 약물관련 간질성폐질환 유사증상은 이 약을 투여 받은 3,800 여명의 피험자 중 0.7% 에서 보고되었다. 인과관계와 상관없이, CTCAE 등급 3 이상의 간질성 폐질환 유사증상이 환자의 1%에서 보고되었다(이상반응 참조). 간질성폐질환 병력을 가진 환자에 대해서는 조사되지 않았다. 간질성폐질환 환자를 제외시키기 위해 폐증상(호흡곤란, 기침, 발열)의 급작스런 발현 및/또는 설명되지 않는 악화를 보이는 모든 환자에 대해서는 면밀한 평가가 요구된다. 이러한 증상을 보일 경우 이 약 투여를 중단하고, 만약 간질성폐질환으로 진단되면, 이 약 투여를 영구중단하며, 필요 시 적절한 치료법을 시행해야 한다(용법 및 용량 참조).
- 2) 중증 간장애: 이 약 투여환자 1%미만에서 사망을 포함한 중증 간장애가 보고되었다. 이 환자에서, 교란인자는 기존 간질환 및/또는 선행 악성종양의 진행과 관련 있는 동반질환을 포함했다. 기존 간질환이 있던 환자에서는 정기적인 간기능검사가 권장된다. 간기능 악화를 경험한 환자에서 이 약물의 일시중단이 필요할 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 중증간장애를 보이는 환자의 경우 약물투여를 중지해야 한다.

3) P-glycoprotein (P-gp) 상호작용: 이 약 투여 전에 투여된 강력한 P-gp 저해제는 이 약에 대한 노출의 증가를 가져올 수 있으므로 반드시 신중하게 사용해야 한다. 만약 P-gp 저해제를 투여해야만 한다면, 이 약과 동시에 또는 이 약 투여 후에 투여해야 한다. 강력한 P-gp 유도제와의 병용은 이 약에 대한 노출을 감소시킬 수 있다(용법 용량, 상호작용 항 참조).

4. 이상반응

3800명 이상의 환자(이 약 50mg을 1일 1회 단독투여한 비소세포폐암환자 1638명, 이 약 40mg을 1일 1회 단독투여한 비소세포폐암환자 497명 포함)에서 얻어진 결과로부터 이 약의 안전성을 평가하였다.

1) 비교임상시험

주요 임상시험인 Lux-Lung3(1200.32)에서는 이전에 치료를 받은 적이 없는, EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 229명이 1일 1회 40mg의 개시용량으로 이 약을 투여 받았고, 111명이 페메트렉시드/시스플라틴을 투여 받았다. 이 약 40mg을 1일 1회 투여했을 때 발생한 전반적인 약물이상반응의 발생빈도는 페메트렉시드/시스플라틴과 유사했다 (100% vs. 96%). 이 약물 투여에 의한 설사 (95% vs. 15%) 및 발진/여드름(89% vs. 6%)의 발생빈도는 페메트렉시드/시스플라틴보다 높게 나타났다. 이 약 투여군에서 약물이상반응에 의한 용량감소는 57%에 달했다. 전반적으로 용량을 감소한 경우 흔한 이상반응의 빈도를 감소시켰다(예: 첫 용량 감소 이후 인과관계와 상관없이 설사의 빈도가 96%에서 52%로 감소).

이 약 40mg 1일 1회 투여군에서 약물이상반응으로 인한 투여중단은 페메트렉시드/시스플라틴 군에 비해 낮게 나타났다 (8% vs. 12%). 이 약 투여군에서 약물이상반응으로 인한 투여중단은 설사, 간질성폐질환, 손발톱주위염 및 발진/여드름 각각에서 1.3%, 0.9%, 0.9% 및 0%로 나타났다.

추가적으로 뒷받침하기 위해 실시된 위약 대조 임상시험인 LUX-Lung 1 (1200.23)에서 EGFR TKI로 치료한 적이 있는 환자 390명을 이 약 투여군에 무작위배정하여 개시용량 50mg으로 1일 1회 투여했고 총 195명은 위약 투여했다. 전체적인 약물이상반응은 이 약 투여군이 위약투여군보다 높게 나타났다 (95% vs. 38%). 설사(85% vs. 6%) 및 발진/여드름(77% vs. 13%)의 빈도는 이 약물투여군에서 더 높게 나타났다. 약물이상반응으로 인한 용량감소는 이 약 투여군의 38%에 달했으며 용량을 감소한 경우 전반적으로 흔한 이상반응의 빈도를 감소시켰다(예: 첫 용량 감소 이후 인과관계와 상관 없이 설사의 빈도가 87%에서 49%로 감소).

약물이상반응으로 인한 치료중단은 이 약 50mg 1일 1회 투여군이 위약투여군보다 높게 나타났다(8% vs. <1%). 이 약 투여군에서 약물이상반응으로 인한 투여중단은 설사 및 발진/여드름 각각에서 3.6%와 1.8%였다.

2) 이 약 40mg 또는 50mg을 1일 1회 투여한 모든 비소세포폐암시험

모든 비소세포폐암 임상시험에 참여한 환자들을 통합분석하여 개시용량 40mg 또는 50mg으로 1일 1회 이 약을 단독투여했을 때의 안전성을 평가했다. 전반적으로 약물이상반응의 유형은 대체로 EGFR을 억제하는 이 약의 작용기전과 관련 있는 것으로 나타났다. 이 약 40mg 또는 50mg 1일 1회 용법으로 치료한 환자의 통합분석에서 얻어진 약물이상반응의 개요는 LUX-Lung 3와 LUX-Lung 1 모두에서 일관되게 나타났다. CTCAE 등급 1 또는 2에 해당하는 약물이상반응은 이 약 40mg과 50mg 투여환자에서 각각 58.8%와 53.1%로 나타났다. 상이한 두 환자집단의 두 용량군에서 대부분의 약물이상반응은 CTCAE 등급 1 또는 2였고 용법용량, 신중투여 및 일반적 주의 항에 언급된 대로 조절가능한 수준이었다. CTCAE 등급 3 또는 4에 해당하는 약물이상반응은 이 약 40mg과 50mg 투여군 각각에서 38%와 41%였다. CTCAE 등급 3의 약물이상반응은 용법용량, 신중투여 및 일반적 주의 항에 언급된 대로 조절가능한 수준이었으며, 따라서 두 개시용량에서 약물이상반응에 의한 치료중단의 비율은 낮게 나타났다(7% 및 11.7%).

비소세포폐암 임상시험 중 이 약을 단독요법으로 투여한 환자에서 흔하게 나타난 약물이상반응인 설사 및 발진/여드름에 대해 표 1에 요약 정리하였다.

표1: 비소세포폐암시험에서 이 약을 단독으로 투여한 환자에서 나타난 약물 관련 설사, 발진/여드름에 대한 통합분석결과

	이전에 EGFR TKI 투여 경험이 없는 환자 (개시용량: 40mg/일) N=497	이전에 EGFR TKI 투여 경험이 있는 환자 (개시용량: 50mg/일) N=1638
CTCAE 등급3 발진/여드름	14.3%	11.8%
CTCAE 등급3 설사	9.9%	17.6%
발진/여드름으로 인한 투여중단 (전체 등급)	1.2%	1.9%
설사로 인한 투여중단 (전체 등급)	0.6%	4.5%

개시용량으로 이 약 40mg을 1회 투여한 환자 1명(0.2%)에서 등급 4의 발진/여드름이 발생했으며, 개시용량 50mg을 1회 투여한 환자 1명(0.1%)에서 등급 4의 발진/여드름이 3명(0.2%)에서 등급 4의 설사가 나타났다.

개시용량으로 이 약 40mg과 50m을 1일 1회 투여한 모든 비소세포폐암 임상시험의 모든 용량군에서 보고된 약물이상반응을 SOC와 MedDRA preferred terms에 의해 분류하여 표 2에 기재하였다.

표 2: 개시용량 40mg, 50mg으로 이 약을 1일 1회 단독투여한 모든 비소세포폐암 임상 시험에서 발견된 이상반응

기관	매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100 to <1/10)	흔하지 않게 (≥1/1000 to < 1/100)
감염 및 기생충 침입	손발톱주위염	방광염	
대사 및 영양 장애	식욕 저하	탈수 저칼륨혈증	
신경계 장애		미각장애	
안질환		결막염 안구건조	각막염
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	비출혈	비루	간질성폐질환
위장관계 장애	설사 구내염	구순염 소화불량	
간담도 장애		알라닌 아미노전이효소 (ALT, GPT) 증가 아스파라진산 아미노전이효소 (AST, GOT) 증가	
피부 및 피하조직 장애	발진 여드름성 피부염 가려움증 피부건조	홍반성 감각이상 증후군	
근골격계 및 연결조직 장애		근육경련	
신장 및 비뇨기계 장애		신장애/ 신부전	
일반장애 및 투여부위 상태		발열	
검사치		체중감소	

5. 일반적주의

- 1) EGFR 활성 변이 상태 평가: 환자의 EGFR 활성 변이 상태를 평가할 때에는 위음성 또는 위양성 평가를 하지 않도록 잘 밸리데이션 된 확실한 방법을 선택하는 것이 중요하다.
- 2) 설사: 중증 설사를 포함한 설사가 이 약 투여 중에 보고되었다(이상반응 참조). 설사는 신장장애를 동반하거나 동반하지 않는 탈수를 야기할 수 있으며 이는 드물게 사망을 초래했다. 설사는 대개 이 약 투여 후 첫 2주 내에 발생했다. 등급 3의 설사는 이 약 투여 후 최초 6주 이내에 가장 빈번하게 발생했다. 특히 이 약 투여 후 최초 6주 이내에 지사제와 함께 적절한 수분공급 등 설사에 대해 적극적인 관리가 중요하며 이는 설사의 첫 증상이 발생할 때 시작해야 한다. 지사제(예: 로페라마이드)를 사용하고 필요한 경우 허용된 최고권장용량까지 용량을 증량해야 한다. 지사제는 바로 사용할 수 있도록 준비해서 설사가 처음 발생했을 때 투여를 개시할 수 있어야 하며 묽은변이 사라질 때까지 12시간 동안 계속 사용해야 한다. 중증 설사를 보이는 환자는 이 약의 일시적인 투여중단, 용량감소 또는 투여중지가 필요할 수도 있다(용법용량 항 참조). 탈수증을 보이는 환자는 정맥 내 전해질 및 수액제 투여가 필요할 수 있다.
- 3) 피부 관련 이상반응: 이 약 투여군에서 발진/여드름이 보고되었다(이상반응 항 참조). 일반적으로 발진은 경증 또는 중등증의 홍반과 여드름성 발진으로 나타나며, 이는 햇빛에 노출될 경우 발생하거나 악화될 수 있다. 햇빛에 노출되는 환자들은 차광할 수 있는 옷 및/또는 자외선차단제의 사용이 권고된다. 피부반응에 대한 조기 조치(예: 피부연화제, 항생제)를 통해 이 약의 투여를 지속하게 할 수 있다. 장기 또는 중증의 피부반응 환자는 일시적인 약물중단, 용량감소(용법 용량 항 참조), 기타 추가적인 치료요법 및 피부과 전문의의 진료를 필요로 할 수 있다. 드물게 스티븐스 존슨 증후군을 암시하는 경우를 포함하는 수포, 물집을 동반하는 박리성 피부 증상이 보고된 바 있다. 만일 환자가 중증의 수포성, 물집성 또는 박리성 증상을 보이면 약물 투여를 중단해야 한다.
- 4) 여성, 저체중 및 신장장애 기왕력: 여성환자, 저체중의 환자 및 신장장애 기왕력이 있는 환자에서 이 약의 노출이 높게 관찰되었다. 이는 설사, 발진/여드름 및 구내염 등의 EGFR에 의한 이상반응을 일으키는 위험을 높일 수 있다.
- 5) 각막염: 급성 눈 염증, 유루증, 광과민성, 시야혼탁, 눈의 통증 및/또는 눈의 충혈 또는 그 악화 등의 증상이 나타날 경우 즉시 안과 전문의에게 진료를 받아야 한다. 만약 궤양성 각막염으로 확진되면, 이 약을 중단해야 한다. 만약 각막염으로 진단되

면 이 약 투여를 계속할 때의 유익성과 위험성에 대해 면밀히 고려해야 한다. 각막염, 궤양성 각막염 또는 중증 안구건조증의 병력이 있는 환자에게 이 약은 신중히 투여해야 한다. 콘택트렌즈의 사용도 각막염과 궤양형성의 위험인자이다.

- 6) 좌심실 기능부전: 좌심실 기능부전은 HER2 억제와 관련이 있다. 임상자료에 의하면, 이 약은 심장수축에 대한 부작용을 일으키지 않는 것으로 나타났으나 좌심실 박출계수에 이상이 있는 환자 또는 뚜렷한 심장병력이 있는 환자에 대한 영향에 대해서는 연구되지 않았다. 심장위험인자가 있는 환자 및 좌심실 박출계수에 영향을 미칠 수 있는 상태에 있는 환자에서는 기저상태와 이 약 투여기간 중 좌심실 박출계수 평가 등의 심장 모니터링을 고려해야 한다. 또한 이 약 투여 중 이와 관련된 심장증상/징후를 보이는 환자에서도 좌심실 박출계수 평가 등의 심장 모니터링을 고려해야 한다. 지정된 심박출계수정상기준 하한치 (Institution's lower limit of normal) 보다 낮은 박출계수를 보이는 환자에서는 이 약의 투여 중단 및 심장전문 의의 자문을 고려해야 한다.

6. 상호작용

- 1) P-glycoprotein (P-gp)와의 상호작용: 시험관 내 시험결과에 따르면, 이 약은 P-gp 기질이며, 임상시험에 근거하면, 강력한 P-gp 저해제 또는 P-gp 유도제와의 병용은 이 약물의 노출을 변화시킬 수 있다. 약물상호작용 연구 결과, P-gp 저해제 (예: 리토나비르)를 이 약과 함께 또는 이 약 투여 후 사용할 경우 이 약과 P-gp 저해제는 안전하게 병용할 수 있다는 것이 증명되었다. 만약 이 약 투여 전 사용될 경우, 강력한 P-gp 저해제(리토나비르, 사이클로스포린 A, 케토코나졸, 이트라코나졸, 에리트로마이신, 베라파밀, 퀴니딘, 타크롤리무스, 네피나비르, 사퀴나비르 및 아미오다론 등)는 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로 주의하여 사용해야 한다 (용법용량, 신중투여 항 참조). 강력한 P-gp 유도제 (리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈 또는 세인트 조인스 워트 등)는 이 약의 노출을 감소시킬 수 있다 (신중투여 항 참조).
- 2) 음식물과의 상호작용: 이 약을 고지방식과 함께 투여했을 때, 이 약의 노출은 C_{max}, AUC₀₋₈ 각각 50%와 39%씩 현저히 감소되었으므로, 이 약은 음식물과 함께 복용하지 않는다(용법용량 항 참조).

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부: 비임상 연구에서 모체치사용량까지 투여한 결과 최기형성 증후를 보이지 않았다. 이상반응은 명백한 독성용량 수준에서만 발생했다. 이 약을 임부에서 사용한 연구결과는 없으며, 임부에서의 잠재적인 위험에 대해서는 알려진 바 없다. 임신할 가

능성이 있는 여성의 경우 이 약 투여 중 임신하지 않도록 권고되어야 하며 이 약 투여 중, 그리고 마지막 투여 후 최소 2주간은 적절한 피임법을 병행해야 한다. 만일 이 약이 임부에게 사용되었거나 이 약 투여 중 임신한 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려야 한다.

- 2) 수유부: 비임상 연구결과, 수유부에 사용될 경우 이 약은 유즙으로 분비될 것으로 판단되므로 모유를 먹는 유아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 따라서 이 약 투여 중 수유하지 않도록 해야 한다.
- 3) 수태능: 이 약에 대해 사람의 수태능을 연구한 바 없으나, 비임상연구결과 고용량에서 생식기에 대한 영향이 있는 것으로 나타났다. 따라서, 사람 수태능에 대한 이 약의 영향을 고려해야 한다.

8. 과량투여시의 처치

- 1) 증상: 1상 임상시험의 소수 환자에서 연구된 최고용량은 160mg 1일 1회 3일 복용 및 100mg 1일 1회 2주 복용한 것이다. 이 용량에서 나타난 이상반응은 주로 피부반응(발진/여드름) 및 위장관계 증상(특히 설사)이었다. 각각 이 약 360mg을 복용한 건강한 청소년 피험자 두 명(약물의 혼합 복용의 일부)은 구역, 구토, 무력감, 현기증, 두통, 복통 및 아밀라제 증가 (정상상한치의 1.5배 미만) 등의 약물이상반응을 보였으나 이 두 피험자 모두에서 이러한 이상반응은 모두 회복되었다.
- 2) 처치: 이 약의 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량투여가 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 지지요법을 적용한다. 필요할 경우, 구토나 위세척을 통해 미흡수된 약물을 제거해야 한다.

9. 운전 및 기계 조작능에 대한 영향

운전 및 기계 조작능에 대한 영향은 조사되지 않았다.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2012-103호, 2012.9.26.)

-제2조제7호 [별표 1] I.신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

-제6조제1항 국제공통기술문서 작성

구분 \ 제출자료		자 료 번 호																																	
		1	2														3				4					5				6		7	8		
			가								나						가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가			나	
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)															2)
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	△	○	○	○	○	○	○	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료

- 단회투여독성시험자료

- 반복투여독성시험자료

- 유전독성시험자료

- 생식발생독성시험자료

- 기타독성시험자료 (국소독성시험, 유연물질, 광안전성)

5. 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

진행성 고형암 환자에서 용량 결정 임상시험	임상시험 1200.1	1상, MTD finding in cancer patients
	임상시험 1200.2	1상, MTD finding in cancer patients
	임상시험 1200.3	1상, MTD finding in cancer patients
	임상시험 1200.4	1상, MTD finding in cancer patients
	임상시험 1200.17	1상, Extension trial of 1200.1 and 1200.2
	PK 메타 분석	1/2상, Meta-analysis of PK parameters in cancer
건강한 자원자에서 기초적인 PK 임상시험	임상시험 1200.25	1상, [14C] Human ADME trial, 15mg single dose
	임상시험 1200.35	1상, Relative BA trial, 20mg
	임상시험 1200.80	1상, Single rising dose trial, 20~50mg
대상 환자군 NSCLC 환자에서 PK	임상시험 1200.22	2상, Monotherapy in NSCLC patients
	임상시험 1200.23	3상, Monotherapy in NSCLC patients
	임상시험 1200.32 (pivotal study)	3상, Monotherapy in NSCLC patients 내약성에 근거한 용량 변경 스케줄 적용. 아파티닙 40mg으로 시작했지만 내약성이 좋은 경우에는 50mg

		으로 증량했고 아파티닙에 내약하지 않는 경우에는 30mg 그리고 20mg으로 감량. 전반적으로 높은 혈장 노출을 보인 환자는 30mg으로 용량을 감량했고 낮은 혈장 노출을 보인 환자는 50mg으로 용량을 증가. 제 43일에 최종 PK 관찰 시점에서 평균 최저 혈장 농도는 모든 환자에서 아파티닙의 용량과 상관없이 동일범위. 이는 용량 변경 스케줄이 변이를 감소시키는데 효과적이며 또한 환자들에게 내약하는 혈장 노출을 가져온다는 것을 나타냄
특수 환자군에서 PK	임상시험 1200.86	1상, Hepatic impairment trial
	임상시험 1200.33	1/2상, Monotherapy in Japanese NSCLC patients
다른 암 환자군에서의 PK	임상시험 1200.10	2상, Monotherapy in BC patients
	임상시험 1200.26	2상, Monotherapy in EGFR+ cancer patients
	임상시험 1200.28	2상, Monotherapy in HNSCC
	임상시험 1200.44	2상, Monotherapy in BC patients
약물 - 약물 상호작용 임상시험	임상시험 1200.79	1상, DDI with ritonavir
	임상시험 1200.151	1상, DDI with ritonavir
	임상시험 1200.152	1상, DDI with rifampicin
QT 임상시험	1200.1, 1200.2, 1200.3 및 1200.4 임상시험에 대한 심장 안전성 보고	1상, Combined analysis of Trials 1200.1, 1200.2, 1200.3 and 1200.4
	임상시험 1200.24	2상, QT study in cancer patients with advanced solid tumors
표준 항암 치료로의 병용치료 임상시험	임상시험 1200.5	2상, Combination with letrozole
	임상시험 1200.6	1상, Combination with docetaxel
	임상시험 1200.20	1상, Combination with docetaxel
	임상시험 1200.36	1/2상, Combination with temozolomide
	임상시험 1200.37	1상, Combination with a) paclitaxel/ cisplatin b) 5-Fluorouracil/ cisplatin
	임상시험 1200.68	1상, Combination with trastuzumab
닌테다닙과의 병용 치료 임상시험	임상시험 1239.1	1상, Combination with BIBF 1120
	임상시험 1239.2	2상, Combination with BIBF 1120 in CRC patients
	임상시험 1239.3	2상, Combination with BIBF 1120 in HRPC patients

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- 지오텍정 외국 허가 사항 (FDA, EMA) 제출

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 알림타주(페메트렉시드), 이레사정(게피티니브), 타세바정(엘로티닙염산염)과의 허가사항 비교자료 제출

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 본 안유심사 검토결과, EGFR 활성 변이가 있는 NSCLC 환자에 대하여, 1차요법으로서 아파티닙을 투여했을 때, 대조군(pemetrexed/cisplatin) 대비 PFS에서 임상적으로 의미있는 개선을 나타내었으며, 허용 불가능하거나 예상치 못한 안전성 결과는 없었음. 관련규정 요

건에 의한 제출자료를 모두 제출하였고, 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨.

- 제출된 치료적 탐색 임상시험자료(1200.22)의 결과에서 TKI naive 환자에 대한 아파티닙의 효과를 기대할 수 있지만, 2차요법으로 40mg 투여 시 PFS 4.5개월, 50mg 투여 시 PFS 8.3개월 (평균 6.4개월) 이라는 결과는, 2차요법으로 사용가능한 EGFR TKI(erlotinib, gefitinib) 대비 PFS의 차이가 크고, 비비교 임상시험이므로 해당 피험자군에 대한 유효성을 판단하기에는 근거자료가 부족함.
- 신청한 효능효과 중 2차 치료에 대한 안전성·유효성 입증 실패로 해당 효능효과와 용량(50mg)은 인정 불가함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- Class-I 수용체 tyrosine kinase 계열을 구성하는 신호전달네트워크 : 구조적으로 연관된 혈장 막 분자 EGFR(상피성장인자수용체; ErbB1; or HER1, 사람상피성장인자수용체, HER2 (ErbB2 or c-Neu), HER3 (ErbB3), HER4 (ErbB4)로 구성된 ErbB 계열 수용체
- 상피성장인자수용체 EGFR 또는 HER2를 코딩하는 유전자의 유전적 증식은 이러한 tyrosine kinase 같은 단백질의 과발현, 신호의 과활성, 세포 전환을 야기하는 일련 과정을 유도
- EGFR와 유사하게, 유방 및 난소 종양에서 HER2와 HER3의 과발현은 광범위한 질환과 좋지 않은 생존 예후와 상관관계가 있음
- EGFR/HER2 차단 치료 혜택은, EGFR에 대한 단일클론 항체 (세툽시맙; 대장암, 두경부암), HER2에 대한 단일클론 항체(트라스투주맙 ;유방암, 위암)뿐만 아니라 EGFR을 억제하는 게피티닙 (폐암), 엘로티닙 (폐 및 췌장암), EGFR과 HER2를 억제하는 라파티닙 (유방암)을 포함하는 티로신 키나제 억제제 (TKIs)로부터 검증되었음
- 임상 결과를 분석한 결과 EGFR 돌연변이가 있는 환자가 그렇지 않은 환자보다 EGFR TKIs 치료에 더 높은 반응률과 생존 연장을 나타냈음. EGFR 돌연변이 비율은 미국, 유럽, 오스트레일리아의 NSCLC 환자의 약 10%, 일본, 대만 NSCLC 환자에서는 최대 30%까지 나타났음. NSCLC 에서 관찰된 EGFR 돌연변이의 90%가 두 가지의 가장 흔한 돌연변이로 설명된다. 엑손19의 해독틀 내 결실로 아미노산 E746에서 A750까지 잃게 되며 (Del 19), 엑손 21에서 점 돌연변이로 아미노산 치환이 나타남 (L858R).
- EGFR 돌연변이를 가진 진행된 NSCLC 환자의 일차 치료에 EGFR TKIs를 사용한 제3상 임상시험에서 백금함유 항암제를 포함한 2제 복합항암화학요법과 비교했을 때 무진행 생존율(PFS)에 유의한 향상을 나타냈음. Erlotinib와 gefitinib (EURTAC와 IPASS)의 허가자료에서 PFS 중간값은 9.4와 9.5 개월로, 화학요법은 5.2와 6.3개월 (hazard ratio [HR] 0.42 와 0.48). 이들 결과를 볼 때 EGFR 돌연변이를 가진 환자의 일차 치료에 EGFR TKIs를 사용하는 것은 표준 화학요법과 비교할 때 더 이점.
- 가역적인 EGFR TKIs에 대한 초기 임상 반응에도 불구하고, 대부분의 환자에서 이들 억제

제에 내성이 발생되며 종양이 재발. 재발된 NSCLC 검체를 분석한 결과 엑손20에 이차적인 EGFR 돌연변이가 (T790M) 나타났으며 종양세포가 EGFR TKIs 치료에 저항하도록 했음. 예전에 반응을 나타낸 NSCLC 환자의 약 50%에서 T790M 돌연변이가 발견되었으며 그들의 종양이 erlotinib나 gefitinib에 반응을 나타내지 않았음. 악성 종양에서 EGFR TKI 치료에 획득된 저항성을 극복하기 위한 전략의 하나로서 EGFR의 티로신 키나제 도메인에 비가역적이고 선택적으로 결합하는 소분자 억제제를 사용할 수 있음.

1.2. 약리작용기전

- BIBW 2992 (아파티닙)는 두가지 근본적인 특징에 의해 게피티닙 또는 엘로티닙 같은 일세대와 가역적이고 EGFR 선택적인 억제제와 다른, 새로운 경구로 생체이용 가능한 4-아닐리노퀴나졸린(4-anilinoquinazoline) TKI
- 첫째, BIBW 2992는 EGFR의 키나제의 활성을 강력하게 억제할 뿐만 아니라 다른 ErbB 수용체 계열인 HER2 (ErbB2)와 HER4 (ErbB4)의 키나제 활성도 억제하여 수용체 억제의 범위 확장.
- 둘째, BIBW 2992는 EGFR, HER2, HER4의 ATP 시스테인 797잔여에 공유 결합하도록 설계되어, 약물 혈장 수치가 억제 농도 이하로 떨어진 후에도 수용체를 지속적으로 억제 가능
- BIBW 2992는, 1 세대 억제제에 내성 돌연변이(예 : EGFR L858R/T790M 또는 엑손 20 삽입)를 포함하여 다양한 돌연변이성 EGFR의 이소형(isoforms)을 가지는 비소세포성폐암 세포 라인에서뿐만 아니라 효소성 키나제에서 억제 활성을 나타냄.

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료 : 장기 안정성 시험($25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\% \text{ RH}$, 24개월)과 가속 안정성 시험($40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\% \text{ RH}$, 6개월)을 진행한 결과, 모두 안정함
- 2) 가속시험자료 : 광선, 온도, 습도

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료 : 장기 안정성 시험($25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\% \text{ RH}$, 24개월)과 가속 안정성 시험($40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\% \text{ RH}$, 6개월)을 진행한 결과, 모두 안정함
- 2) 가속시험자료 : 광선, 온도, 습도

3. 독성에 관한 자료

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP	결과
단회투여 독성시험	마우스 (암)	PO	단회	191, 382, 763	Yes	lethal dose : 763 mg/kg (2289mg/m ²)
	랫트 (암수)	PO	단회	191, 382, 763	Yes	lethal dose : 382 mg/kg (2292mg/m ²)

반복투여 독성시험		랫드	PO	26주	0, 1.5, 3, 6	Yes	NOAEL=1.5 mg/kg
		미니피그	PO	52주	0, 0.5, 1.5, 5	Yes	NOAEL=0.5 mg/kg
유전 독성 시험	복귀돌연변이	Salmonella typhimurium TA98, 100, 102, 1535, 1537 with and without metabolic activation	in vitro	-	5-1000 ug/plate	Yes	약한 양성
	Mutation study in male Muta™ Mice	마우스 (수)	in vivo	4주	0, 24, 47, 70	Yes	음성
	Comet assay	랫트	in vivo	2x treatment at 24hr interval	0, 2, 16, 200		음성
	염색체 이상	human peripheral lymphocytes	in vitro	-	1-30 ug/mL	Yes	음성
	소핵	Wister rats	IV	4주	0, 4, 8.5, 18 mg/kg 1일 1회	Yes	음성 (랫드의 4주간 경구 반복독성 시험에 통합)
생식 발생 독성 시험	Seg I	랫드 (암수)	PO	수컷은 짝짓기 전 4주, 짝짓기동안부터 사망까지 최소 5주 투여. 암컷은 짝짓기 전 2주, 교배동안 및 교배 후 7일째까지 매일 투여	0, 4, 6, 8	Yes	NOAEL=8 mg/kg
	Seg II	랫드 (암)	PO	교배 후 6~17일까지 매일 투여	0, 4, 8, 16	Yes	NOAEL=8mg/kg
	Seg II	토끼	PO	교배 후 6~18일까지 매일 투여	0, 2.5, 5, 10	Yes	NOAEL=2.5mg/kg
	Seg III	랫드 (암)	PO	교배 후 6일부터 이유기 20일까지 매일 투여	0, 4, 6, 8	Yes	NOAEL=8mg/kg
면역 독성 시험	항원성	-					미실시
	기타면역독성	랫드	PO		4주		음성 (랫드의 4주간 경구 반복독성 시험에 통합)
발암성시험		-					ICH S9에 따라 미실시
의존성시험		-					중추신경계 활성이 아니므로, 미실시
국소독성시험 (국소내성시험)	토끼	피하				Yes	비자극적
	토끼	결막낭				Yes	눈 자극적
유연물질 독성	랫트				13주 반복독성	Yes	특이사항 없음
	in vitro				유전독성시험 (Ames 시험, 염색체 이상 시험)	Yes	음성

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

○ In Vitro

- BIBW 2992은 0.5 nM의 IC50로 EGFR 키나제 활성 저해
- BIBW 2992의 억제 활성은 30 개 이상의 티로신과 세린/트레오닌 단백질 키나제의 패널에서 모니터되었고[U02-1351, U10-1265], 10 μ m BIBW 2992는 시험되는 키나제의 효소 활성에 유의하게 영향을 주지 않아 이 화합물에 대한 선택성을 입증하였음.
- 단기 수용체 인산화 시험의 세포 수준에서 저해활성 확인 : EGFR:EC50=13nM, A431 cells; HER2: EC50=35 nM, BT-474 cells)
- BIBW 2992는 72시간 세포 성장 분석에서 NCI-N87 및 BT-474 세포의 증식을 저해 : EC50 각각 4nM, 12 nM
- 키나제에 대한 비가역적 결합이 장기 지속 억제 효과와 관련있다는 가설은 A431 세포에서의 세포성 washout 실험에 의해 입증[U03-1086]. 비가역적 억제제와 달리, 가역 EGFR 억제제에 의한 수용체 활성화의 약리적 억제는 짧으며, 8 시간 washout 기간 이후에 세포는 완전히 회복. BIBW 2992 또는 다른 비가역적 저해제로 처리된 세포는 48시간 이내에 완전히 회복
- BIBW 2992/EGFR 단백질 키나제 도메인 복합체의 구조 검사에 의하면, BIBW 2992가 Cys797에 공유결합하는 것이 확인되었으며 따라서 washout 시험에 의한 데이터와 일치.
- 1 세대 억제제 (예 : EGFR L858R/T790M 또는 엑손 20 삽입)에 내성 돌연변이를 포함하여 다양한 돌연변이성 EGFR의 이소형(isoforms)을 가지는 비소세포성폐암 세포 라인에서뿐만 아니라 효소성 키나제에서 억제 활성

○ In Vivo

- 면역결핍성 누드 마우스에서 다양한 종양 이종 이식 모델로 평가
- BIBW 2992 20mg/kg (60 mg/m²) 경구 투여
- 폐암 :
 - NCI-H1781 종양 세포 라인은, HER2 키나제 도메인 (HER2G776insVG/C)안에서 돌연변이를 활성화함으로써 유도, BIBW 2992은 이 모델에서 유효함이 입증[P09-00886].
 - NCI-H1975 NSCLC 세포 라인에 EGFR (L858R)뿐만 아니라 게피티닙과 엘로티닙에 대한 내성을 가지는 T790M 변이도 포함함. 누드 마우스에서 확립된 NCI-H1975 종양의 성장은 BIBW 2992에 의해 완전히 저해[P08-06904].
 - 폐에서 HER2YVMA 또는 EGFR L858R/T790M를 표현하는 형질 전환 생쥐는 출생 후 몇 주 이내에 대규모 폐 발암성을 나타냄. BIBW 2992로 종양을 가진 마우스들을 치료한 것은 부분적인 종양 수축을 야기하여, BIBW 2992은 엘로티닙 / 게피티닙 치료에 실패한 환자에 대한 치료 옵션이 될 수 있음을 암시[P09-00886, P08-06904].
- 약동학 분석 : 인간 종양의 이종 이식 모델에서, 항종양 활성을 보이는 최대 BIBW 2992 혈장 농도는 80-285 nM이고 해당 AUC(0-24)는 0.6-3.2 μ Mh. 이것은 50mg 용량에서 최대 혈장 농도 158 nM (77 ng/mL)를 보인 임상 시험 데이터의 범주에 포함되며, 노출은 2,330 μ M h[U10-1153].

나. 일반약리시험 또는 안전성약리시험

○ 중추신경계(GLP)

- 300 mg/kg(900 mg/m²)까지 투여한 마우스에서의 변형된 Irwin 시험[U02-1619] 과 18 mg/kg (108 mg/ m²)까지 투여한 랫드의 시험[U03-1858]에서 일상 행동, 체온, 전위 활동에 대한 유의한 영향 없음.

○ 심혈관계 (non-GLP, GLP)

- HEK293 세포에서의 HERG 채널 분석(non-GLP)에서 IC₅₀은 2.4 μM[U02-1580].
- 0.1-10 μM 범위의 축적 약물 농도에 노출된 분리된 기니피크 유두 근육 세포에서 활동 전위 형태에 대한 유의한 영향 없음. [U02-1580].
- 0, 10, 30, 100 mg/kg (0, 60, 180 and 600 mg/ m²)로 위관에 의해 경구 투여되어 원격 계측되는 의식있는 수컷 랫드에서, 100 mg/kg 에서 동맥 혈압 증가, 심장 박동 증가를 제외하고, 체온, 운동성, 호흡 속도와 일호흡량에 대한 유의한 영향 없음[U02-1467].
- 미니피그에 매일 0, 1, 2.45, 6 mg/kg (0, 35, 85.8 and 210 mg/ m²)를 투여한 4 주간 경구 반복 독성 연구(GLP)에 의하면, 2.45, 6 mg/kg에서 QT-간격이 연속적으로 단축되면서 용량 의존성으로 가역적인 심장 박동수 증가가 나타났지만, ECG의 형태에 유의한 영향 없음[U03-1774].
- 용량을 증가시키면서 BIBW 2992를 정맥투여한 피그 시험(비 GLP)에서 수축기 및 확장기 동맥 혈압, 심장 박동 및 ECG 파라미터(PR 간격, QRS-기간 및 QT 간격)에 대한 영향은 없었으나, 수축성이 6.65 mg/kg(233 mg/ m²; 환자에서 평균 C_{max}의 7.6배)에서 감소되었고 20 mg/kg(700mg/ m²; 환자에서 평균 C_{max,ss}의 45배)에서는 더욱 두드러졌음.

○ 호흡기계 (GLP)

- 경구 (위관) 투여 후에 의식이 있는 랫드에서 18 mg/kg (108 mg/ m²)까지 호흡 속도, 일호흡량 및 일분호흡용적에 유의한 영향 없음[U03-1859]

○ 신장/간 기능

- 0, 30, 100, 300 mg/kg (0, 180, 600 and 1800 mg/ m²)의 용량을 랫드에 경구(위관) 투여했을 때 모든 용량에서 배뇨 배설의 증가(포도당, AST, LDH 의 활성화)가 나타남. 혈청 분석시 대조군과 비교하여 아주 경미한 AST(1.4배), ALT(2.0배) 활성화의 증가뿐 아니라 글루코스 증가가 나타남[U02-1490].

○ 위장관

- 0, 30, 100, 300 mg/kg (0, 180, 600 and 1800 mg/ m²)의 용량을 랫드에 경구(위관) 투여했을 때 두드러진 위장관 효과는 주로 고용량으로 제한[U02-1487, U02-1489,

U02-1488].

다. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험자료

① 흡수

- 랫드에서 BIBW 2992의 흡수 및 절대 경구 생체 이용률은 각각 67.7 %와 44.5 %
- 미니피그에서는 절대 경구 생체 이용률은 11.2 %[U06-1208].

② 분포

<Tissue distribution>

- BIBW 2992는 높은 분포 용적을 나타냄(각각 쥐와 미니피그에게 정맥 주사 후 16.2, 12.4 L/kg).
- BIBW 2992는 조직으로 광대하게 분포
- 랫드에서의 양적 전신 방사능 촬영술(QWBA) 연구와 미니피그에서 조직 분포 연구에 의하면, 방사능이 중추 신경계를 제외하고 혈액으로부터 대부분의 조직으로 신속하게 잘 분포
- blood-brain 장벽은 매우 적은 정도로만 통과
- 임신 쥐에 대한 경구 투여 후 조직 분포 연구에 의하면, 랫드에서의 QWBA 연구와 유사. 배아와 태아에서는 방사능 불검출.
- [14C]로 표지한 BIBW 2992를 반복 투여한 후의 조직 분포에 의하면, 축적 효과는 나타났지만, 상대적으로 낮은 농도로 나타났고, 단지 방사능의 낮은 총량만이 기관에서 회복

<Protein binding>

- BIBW 2992의 혈장 단백질 결합은 동물 종과 사람에서 92-95%
- 혈장 단백질에의 결합은 포화되지 않았음.
- 시험 관내에 단백질 공유 결합은 알부민, 헤모글로빈, 간의 마이크로솜 단백질
- 혈액 세포와 혈장 사이에 BIBW 2992의 분배를 평가하는 연구에 의하면, 체외 시험에서 입증된 것처럼, [14C] BIBW 2992의 적혈구 단백질과의 공유 결합으로 인해 혈액 세포에 주로 분포

③ 대사

- BIBW 2992는 경미한 정도로만 대사
- 산화 대사는 일반적으로 BIBW 2992에 대해 부차적인 역할을 가지고, 특히 CYP3A4 - 촉매성 산화 대사 반응은 생체내에서 BIBW 2992의 신진 대사에 대해 무시할 정도의 역할
- BIBW 2992의 주요 대사 경로는 동물 종과 사람 사이에 유사하고, BIBW 2992가 글루타티온, 시스테인 또는 단백질, 디메틸 아미노 잔기에서 N-산화 또는 N-디메틸화
- BIBW 2992는, 79.3 μ M의 IC50을 나타낸 CYP2C9을 제외하고, 100 μ M (IC50 > 100 μ

- 치료 용량 (40-50mg을 암환자에게 투여하여 steady state에서 BIBW2992의 평균 Cmax 0.059-0.139 μM 의 범위) 투여 후에 유지되는 BIBW 2992의 혈장 농도에 근거할 때, BIBW 2992에 의한 P450 효소의 저해 또는 유도 또는 UDP-glucuronosyltransferases의 억제에 근거하는 약물-약물 상호 작용은 발생하지 않을 것으로 판단됨
- BIBW 2992는 CaCo-2 세포에서 높은 수동적 투과율을 나타내고, 9-30 μM 의 Kmin 범위를 가지는 P-GP의 기질[U07-3504]. 디곡신의 P-gp 매개성 수송은 3.4 μM 의 Ki를 가진 BIBW 2992에서 저해.
- BIBW 2992는 BCRP (유방암 내성 단백질) 수송기의 기질로 나타났고, 0.75 μM 의 IC50에서 BCRP를 저해[U11-2809]. BIBW 2992는 OATP2, OATP8, OATP-B OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OCT3의 기질이 아닐 것으로 판단됨[U10-4022, U10-4023, U10-4024]. BIBW 2992에 의해 이러한 수송자들이 저해되지 않거나(IC50 > 100 μM) 아주 경미한 정도로만(IC50 > 6 μM) 저해. BIBW 2992가 OATP, OAT, OCT 약물 수송체의 생체내 저해제일 가능성은 미약.

- 배설의 주된 경로는 조사된 모든 동물 종과 사람에서 대변. 단지 적은 양의 약물 관련 방사능이 신장을 통해 배설.
- BIBW 2992는 수유 랫드의 모유로 배설

단계	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
§ Clinical Pharmacology						
진행성 고형암 환자에서 14일 간 1일 1회 BIBW 2992 경구 투여하는 제 1상 공개 라벨, 용량 증량 임상시험 (Protocol No. 1200.1)						
1상	PK	진행성 고형암 환자	10, 20, 30, 45, 70, 85, 100mg	총 14일간 1일 1회 투여, 14일간 휴약, 총 28일의 치료주기 PD, DLT 또는 총 6주기까지 투여	C _{max} , t _{max} , AUC, t _{1/2} CL/F 등	MTD 70mg 말기반감기 30~43시간 상대적으로 높은 전신 클리어런스 및 분포 용적 정상 상태는 아파티닙 첫 투여 후 늦어도 8일만에 도달
진행성 고형암 환자에서 21일 간 1일 1회 BIBW 2992를 경구 투여하는 제 1상 공개 라벨, 용량 증량 임상시험 (Protocol No. 1200.2)						
1상	PK	진행성 고형암 환자	10, 20, 40, 55, 65mg	총 21일간 1일 1회 투여, 7일간 휴약, 총 28일의 치료주기 PD, DLT 또는 총 6주기까지 투여	C _{max} , t _{max} , AUC, t _{1/2} CL/F 등	MTD 55mg 말기반감기 35~43시간 상대적으로 높은 전신 클리어런스 및 분포 용적 정상 상태는 아파티닙 첫 투여 후 늦어도 8일만에 도달
진행성 고형암 환자에서 1일 1회 BIBW 2992를 지속적으로 경구 투여하는 제 1상 공개 라벨, 용량 증량 임상시험						

(Protocol No. 1200.3)						
1상	PK	진행성 고형암 환자	10, 20, 30, 40 (fasted, fed), 50mg	1일 1회 투여, 28일의 치료주기 PD, DLT 또는 총 6 주기까지 투여	Cmax, tmax, AUC, t1/2 CL/F 등	MTD 50mg 상대적으로 높은 전신 클리어런스 및 분포 용적 정상 상태는 아파티닙 첫 투여 후 늦어도 8일만에 도달
진행성 고형암 환자에서 1일 1회 BIBW 2992를 지속적으로 경구 투여하는 제 1상 공개 라벨, 용량 증량 임상시험 (Protocol No. 1200.4)						
1상	PK	진행성 고형암 환자	10, 20, 40, 60mg	1일 1회 투여, 28일의 치료주기 PD, DLT 또는 총 6 주기까지 투여	Cmax, tmax, AUC, t1/2 CL/F 등	MTD 40mg 아파티닙은 경구 투여 후 중간 정도로 빠르게 흡수 정상 상태에서 Cmax,ss 와 Cpre,ss 그리고 총 노출은 아파티닙의 용량을 증가함과 함께 증가 정상 상태는 1일 1회 투여 후 늦어도 8일 후 도달. 높은 총 체내 클리어런스(CL/F,ss), 광범위한 조직 분포 시사
BIBW 2992을 사용한 단독 치료 임상시험 1200.1, 1200.2, 1200.3,1200.4 그리고 1200.24 에서 비컴파트먼트 약물 동태학적 변수의 최적의 예측치를 얻기 위한 PK 메타 분석						
1/2 상	PK		10, 20, 30, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 85, 100 mg	PK 메타 분석	Cmax, tmax, AUC, t1/2 CL/F 등	단회 및 중복 투여 후 AUC and Cmax 에 대한 높은 변이. tmax 수치의 중간값은 단독 투여 시 그리고 정상 상태에서 3시간 말기 반감기는 단독 투여 후 21.4시간, 정상 상태 37.2시간 CL/F에 대한 전체 g평균 수치는 단독 투여 후(1050 mL/min)와 정상 상태에서(898 mL/min) 유사. 분포 용적 Vz/F는 단독 투여 후 1940 L, 정상 상태에서 2770 L 정상 상태는 아파티닙 투여 후 늦어도 8일 후에 도달 환자 간 변이는 중간 정도(22.2~67.5 %).
(Protocol No. 1200.33) LUX-LUNG 4: BIBW 2992 1일 1회 경구 투여 1/2상 공개라벨 임상시험 - 진행성 NSCLC 일본 환자에서 1상 임상시험 그리고 엘로티닙 또는 게피티닙 치료에 실패한 NSCLC 일본 환자에서 2상 임상시험						
1/2 상	PK	진행성 NSCLC 일본 환자	20, 40, 50mg	PD, DLT까지 20mg에서 50mg을 1일 1회 투여	Cmax, tmax, AUC, t1/2 CL/F 등	아파티닙의 tmax와 tmax,ss의 중간 값은 약 3시간에서 4시간 말기 반감기는 정상 상태에서 33.5~40.4시간 아파티닙의 PK는 아시아인과 비아시아인 환자 간(하위 환자군으로 검정됨) 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다
임상시험 1200.10(유방암 2상), 1200.11(유방암 2상), 1200.22(폐암 2상), 1200.23(폐암 3상), 1200.28(두경부암 2상), 1200.32(폐암 3상) 그리고 1200.33(폐암, 일본 2상)에서의 환자군 PK 분석 (다양한 암 환자에서 아파티닙 단독 치료에 대한 통합 약물 동태학 분석)						
1/2 상	PK	총 927명 764명의 NSCLC 환자, 90명의 BC 환자 그리고 73명의 HNSCC 환자 (아시아 환자)		PK 메타 분석	아파티닙 PK에 영향을 주는 공변량 등	·아파티닙 투여 전 3시간 이내 또는 투여 후 1시간 이내에 식사를 할 때 음식 섭취가 아파티닙의 노출에 유의한 효과를 가진다는 것을 확인되었다(약 26% 감소). ·WT, CRCL, ECOG, AP, LDH, TPRO 그리고 성별은 아파티닙의

		62.5%, 한국인 7.2%)				PK에 통계적으로 유의한 공변량으로 확인
§ Efficacy : NSCLC						
(Protocol No. 1200.32) LUX-Lung 3 : 무작위, 공개, III 상 시험으로 EGFR 활성화된 돌연변이가 잠복된 IIIB 또는 IV 단계 NSCLC 환자에서 일차치료제로서 아파티닙 대 화학요법에 대한 시험						
3상	글로벌, 다기관, 공개, 무작위배정, III상 시험	EGFR 활성화 변이를 가진, IIIB기 또는 IV기 폐 선암 환자로, 국소 진행성, 재발성 또는 전이성 NSCLC에 대해 이전에 화학요법이나 EGFR TKI로 치료를 받은 적이 없는 환자	아파티닙군: 시작용량으로 아파티닙 40mg/일 pemetrexed/cisplatin군: pemetrexed 500 mg/m ² 에 이은 cisplatin 75 mg/m ² 를 21일 치료 주기의 첫째 날에 투약. 최대 6주기까지	PD, DLT까지	일차평가변수 : PFS 이차평가변수 : 객관적 반응 (CR, PR), 질병조절 (CR, PR, SD), OS	Median PFS: Afinib 40 mg: 11.14 months Chemo: 6.90 months HR (95% CI): 0.577 (0.425, 0.784); p=0.0004 Objective response (CR or PR) Afinib 40 mg: 56.1% Chemo: 22.6% OR (95% CI): 4.660 (2.774, 7.828); p<0.0001 Disease control (CR, PR, or SD) Afinib 40 mg: 90.0% Chemo: 80.9% OR (95% CI): 2.140 (1.134, 4.037); p=0.0189 Overall survival Median OS (95% CI): Afinib 40 mg: 29.1% (22.64, NE) Chemo: 27.0% (21.62, NE) HR (95% CI): 1.121 (0.727, 1.728); p=0.6046
LUX-Lung 2 : EGFR 활성화 돌연변이가 있는 비소세포폐암 환자에서 II 상 아파티닙 단일군 시험 (Protocol No. 1200.22)						
2상	국제적, 다기관, 비무작위배정, 공개, 단일군, 탐색적 II 상 시험	EGFR 돌연변이를 가진, IIIB 또는 IV인 진행된 NSCLC 환자 중, 이전에 화학요법이나 EGFR TKI로 치료를 받은 적이 없는 환자 또는 이전에 한번의 세포독성적 화학요법 처방 이후에 진행되거나 재발한 환자	아파티닙 시작용량은 50 mg/일 계획서 개정 후, 시작용량은 40mg/일로 감소 99명이 아파티닙 50mg 시작용량 (일차요법:38명, 이차요법:61명) 30명은 40mg 시작용량 (일차요법:23명, 이차요법:7명)	PD, DLT까지	일차평가변수 : OR (CR, PR) 이차평가변수 : 임상 이익 (CR, PR, SD), 객관적 반응까지의 시간과 지속기간, PFS, OS, 약동학	Objective response (CR or PR) 1st 40 mg: 60.9% 1st 50 mg: 68.4% 2nd 40 mg: 57.1% 2nd 50 mg: 57.4% Median PFS: 1st 40 mg: 11.9 months 1st 50 mg: 13.8 months 2nd 40 mg: 4.5 months 2nd 50 mg: 8.3 months Median OS: 1st 40 mg: 23.1 months 1st 50 mg: NA 2nd 40 mg: 14.6 months 2nd 50 mg: 24.0 months
LUX-Lung 1 : erlotinib 또는 gefitinib에 실패한 비-소세포폐암에서 아파티닙 + 최적지지요법 (BSC) 대 위약 + BSC 에 대한 IIb/III 상 무작위배정, 이중 맹검 시험 (Protocol No. 1200.23)						
2b/3상	국제적, 다-기관, 무작위배정, 이중-맹검, II	1차 또는 2차의 화학요법(백금요법)과 erlotinib 또는 gefitinib	아파티닙 시작용량은 50 mg/일	PD, DLT까지	일차평가변수 : OS 이차평가변수 : PFS, 객관적	Median OS: Placebo: 11.96 months Afinib 50 mg: 10.78 months HR (95% CI): 1.077 (0.862, 1.346);

	b/III상 시험	으로 12주 이상 치료한 이후 진행된 NSCLC 환자	390명 아파티닙 + BSC 195명 위약 +BSC		중양 반응을 (CR, PR),	p = 0.7428 ※ 후속적 전신적 치료를 받지 않은 환자에 대한 아파티닙 OS 자료 (OS 중간값 5.8 개월 vs. 4.6 개월) Median PFS: Placebo: 1.08 months Afatinib 50 mg: 3.29 months HR (95% CI): 0.381 (0.306, 0.475); p <0.0001 Objective response (CR or PR) Placebo: 0.5% Afatinib 50 mg: 7.4% OR (95% CI): 15.61 (2.1, 115); p = 0.0071
LUX-Lung 5 : 이전의 erlotinib 또는 gefitinib 치료에 실패한 NSCLC 환자에서 아파티닙 단일요법 후 아파티닙 + 매주 paclitaxel 대 연구자가 선택한 화학요법에 대한 III상 무작위배정 시험 (A part: 아파티닙 단일요법) (Protocol No. 1200.42)						
3상	글로벌, 다기관, 공개, 비-무작위배 정 III상 시험	적어도 일차의 화학요법과 적어도 12주 이상 gefitinib 또는 erlotinib 치료를 받았고, 이에 대해 질병 진행을 있었던, IIIB 단계 또는 IV 단계 NSCLC 환자	아파티닙 시작용량은 50 mg/일	PD, DLT까지	일차평가변수 : PFS 이차평가변수 : 객관적 중양 반응율 (CR, PR),	Median PFS: Afatinib 50 mg: 3.25 months Objective response (CR or PR) Afatinib 50 mg: 7.6%

나. 가교자료

○ ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	암환자에게 10mg에서 160mg까지 반복투여 결과, 아파티닙의 치료용량 범위에서 비선형적 약물동력학을 나타냈으며, AUC와 C_{max}수치가 20mg에서 50mg 범위에서 비례보다 약간 더 많이 증가했음. 70mg 이상의 용량에서는 선형적인 약물동태를 나타냄. (근거 : 임상시험 1200.1, 1200.2, 1200.3, 1200.4 그리고 1200.20의 환자군 PK 분석)
		○	
Pharmacodynamic	Flat	Steep	임상시험 1200.32에서 아파티닙 투약 전의 혈장 농도와 유효성 사이에는 명백한 연관성이 나타나지 않았으며, 중양 위축(무작위화부터 제6주까지의 변화)과 PFS에 기초하여 평가했음. 아파티닙의 trough 농도와 설사와 발적/여드름+의 중증도가 연관된 가능성에 대해서 EGFR TKI 감수성인 환자와(아파티닙 초회용량 40mg) EGFR TKI로 전에 치료했던 환자들(아파티닙 초회용량 50mg)을 대상으로 조사했음. trough에서 아파티닙의 혈장 농도 중간값을 설사와 발적/여드름+이 관찰된 최고 CTCAE Grades로 계산했을 때, 두 환자 집단 모두에서 아파티닙 trough 농도 중간값이 증가함에 따라 발적/여드름+의 CTCAE Grade가 증가하는 것이 밝혀졌으며, 이는 아
	○	△	

	Less	More likely	Comments
			파티닙의 trough 농도와 이들 부작용의 중증도가 연관성이 있음을 말해줌. 1200.32의 PK 자료는 개별 내약성에 따른 용량 조절이 환자에서 과다한 농도의 아파티닙을 감소시키는 데에 효과적이고, 내약성이 좋은 노출을 성공적으로 제공 (근거 : 1200.32 [U12-1199-01])
Therapeutic range	Wide	Narrow	생명을 위협하는 질환을 치료하는 항암물질로서, 아파티닙은 최대 내약 용량을 기초로 하여 투여하며, 이는 연속 투여 시에 50mg으로 결정. 초회 용량 (환자 집단에 따라) 40mg~50mg으로 1일 1회 투여하고, 내약성에 따라 20mg까지 감량하는 임상 시험 프로그램에서 유효성이 증명되었음. 치료 용량은 아파티닙 20에서 50mg까지 범위이며, 초회용량 40mg와 50mg에서 수용할 만한 안전성이 관찰되었음. 가장 흔한 용량 제한 부작용인 설사와 발적/여드름은 용량을 조절하여 잘 관리될 수 있음. (근거 : 1200.32, 1200.23)
		○	
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	아파티닙은 인체에서 소량만 대사됨. 그 대사는 효소 촉매화가 없는 Michael addition reactions으로서, 단백질이나 친핵성 소분자와 부가 화합물을 형성함. 따라서 대사 효소의 유전적인 다양성에 의한 영향은 무시할 만함. 또한 아파티닙에서 산화적 대사의 중요성은 부차적; 특히 CYP450 효소에 의해 촉매되는 반응의 역할은 무시할 만함. 또한, 아파티닙은 CYP450 효소를 억제하거나 유도하지 않음. 아파티닙은 배설된 약물-관련 물질 중의 약 88%가 모 화합물. 배설의 주된 경로는 (약 85%) 대변; 경구 투여한 양의 5% 미만만이 신장 배설. 따라서 일반적으로 약물-약물 상호작용의 가능성 낮음. (근거 : 1200.25)
	○	○ x	
Bioavailability	high	Low	인간에서 아파티닙의 생체이용률은 알려지지 않았음. 여러가지 고형 암 환자들에서, 모든 용량 군에서 혈장 농도가 중등도에서 높은 정도까지의 개체간 편차가 관찰되었음. 40mg 투약군에서 예를 들면, geometric coefficient of variation (gCV)가 50.8%에서 221.% 범위. 체중, 성별, 크레아티닌 청소율, ECOG 전신활동도 점수, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, 총 단백질 농도가 아파티닙의 노출에 통계상 유의한 영향을 주는 것으로 밝혀졌음. 각각의 어떤 영향도 혈장 농도에 대해 아파티닙에서 관찰된 개체간 편차 범위를 넘어서는 변화를 유발하지는 않았음. 아파티닙의 gMean Cmax와 AUC0-∞ 수치는 공복 조건과 비교할 때 급식 조건에서 각각 50% 와 39% 가량 감소. 또한, 음식물 섭취 후에 아파티닙을 투여하면 아파티닙의 흡수가 지연되며, 이는 공복 조건 보다 급식 조건에서 Cmax에 도달하는 시간 중간값이 상당히 더 긴 것으로 증명 (6.90 h/3.02 h). 따라서, 아파티닙은 공복 조건에서 투여해야 하며, 즉, 아파티닙 투약 전 최소 3시간, 투약 후 최소 1시간 동안 음식을 섭취해서는 안됨. (근거 : 1200.3, 임상시험 1200.10, 1200.11, 1200.22, 1200.23, 1200.28, 1200.32 그리고 1200.33에서의 환자군 PK 분석)
	알려져 있지 않음		
Protein binding	Low	High	BIBW 2992의 혈장 단백질 결합은 동물 종과 사람에서

	Less	More likely	Comments
		○	92-95%. 혈장 단백질에의 결합은 포화되지 않았음. 시험 관내에 단백질 공유 결합은 알부민, 헤모글로빈, 간의 마이크로솜 단백질. 혈액 세포와 혈장 사이에 BIBW 2992의 분배를 평가하는 연구에 의하면, 체외 시험에서 입증된 것처럼, [14C] BIBW 2992의 적혈구 단백질과의 공유 결합으로 인해 혈액 세포에 주로 분포. (근거 : U04-1101, U09-2062, U11-2434, U03-1487, U06-1093, U09-1282)
Drug interaction	Little	High	아파티닙은 소량만 대사되며, 특히 CYP450 의존성인 대사는 무시할 만하므로, CYP450 효소나 다른 대사 효소들의 억제제나 유도제들과의 약물-약물 상호작용(DDIs)은 예상되지 않음 In vitro 실험에서 아파티닙은 efflux transporter P-gp의 기질이면서 중간 저해제. 또한 아파티닙은 in vitro에서 유방암 저항 단백질(BCRP)의 저해제 및 기질. 추가 실험에서는 아파티닙이 OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, 그리고 OCT3 약물 전달체의 관련 기질이나 저해제가 아님을 확인함. (근거 : 1200.79, 1200.151, 1200.152)
		○	
Mode of action	Non-systemic	Systemic	EGFR TKI
		○	
Inappropriate use	Little potential	High	전문의약품, 항암제
		○	
Multiple co-medication	Little	High	국소적으로 진행되거나 전이된 NSCLC환자들은 복잡한 병증의 치료를 위해 여러가지 약물을 함께 투약하기 때문에, 아파티닙은 다른 약물과 복합하여 사용될 가능성이 높음. 또한, 아파티닙으로 치료한 환자들이 그 부작용을 조절하기 위한 치료를 할 필요가 있을 수 있음. 아파티닙은 소량만 대사되며, CYP450 효소나 다른 대사 효소들의 억제제나 유도제들과의 약물-약물 상호작용(DDIs)이 예상되지 않음.
		○	

○ 외국임상시험과의 비교

구분	한국	외국 (Protocol No : 1200.32)																												
대상환자	EGFR 돌연변이를 가진 EGFR TKI 감수성인 NSCLC 환자	EGFR 돌연변이를 가진 EGFR TKI 감수성인 NSCLC 환자																												
시험자 수	21명(6%)	EGFR 돌연변이 양성인 환자 345명 (아시아인 환자 172명 (홍콩, 일본, 한국, 대만))																												
	Table 5.2.1: 1 Data analysis sets by treatment in trial 1200.32																													
	<table><tr><th></th><th colspan="2">Entire study population, N (%)</th><th colspan="2">Asian patients, N (%)</th><th colspan="2">Korean patients, N (%)</th></tr><tr><th></th><th>Afatinib</th><th>Chemotherapy</th><th>Afatinib</th><th>Chemotherapy</th><th>Afatinib</th><th>Chemotherapy</th></tr><tr><td>Randomised set</td><td>230 (100.0)</td><td>115 (100.0)</td><td>110 (100.0)</td><td>62 (100.0)</td><td>8 (100.0)</td><td>13 (100.0)</td></tr><tr><td>Treated set</td><td>229 (99.6)</td><td>111 (96.5)</td><td>110 (100.0)</td><td>59 (95.2)</td><td>8 (100.0)</td><td>12 (92.3)</td></tr></table>			Entire study population, N (%)		Asian patients, N (%)		Korean patients, N (%)			Afatinib	Chemotherapy	Afatinib	Chemotherapy	Afatinib	Chemotherapy	Randomised set	230 (100.0)	115 (100.0)	110 (100.0)	62 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)	Treated set	229 (99.6)	111 (96.5)	110 (100.0)	59 (95.2)	8 (100.0)	12 (92.3)
		Entire study population, N (%)		Asian patients, N (%)		Korean patients, N (%)																								
	Afatinib	Chemotherapy	Afatinib	Chemotherapy	Afatinib	Chemotherapy																								
Randomised set	230 (100.0)	115 (100.0)	110 (100.0)	62 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)																								
Treated set	229 (99.6)	111 (96.5)	110 (100.0)	59 (95.2)	8 (100.0)	12 (92.3)																								
Source data: [U12-1199-01, Table 15.1.3: 1] ; Appendix 12.1, Table 15.1.3: 1 ; and Appendix 12.2, Table 15.1.3: 1																														

구분	한국	외국 (Protocol No : 1200.32)																																																	
	Table 5.2.1: 3 EGFR mutation categories at baseline by treatment in trial 1200.32 / RS <table><thead><tr><th></th><th colspan="2">Entire study population</th><th colspan="2">Asian patients</th><th colspan="2">Korean patients</th></tr><tr><th></th><th>Afatinib N (%)</th><th>Chemotherapy N (%)</th><th>Afatinib N (%)</th><th>Chemotherapy N (%)</th><th>Afatinib N (%)</th><th>Chemotherapy N (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Patients</td><td>230 (100.0)</td><td>115 (100.0)</td><td>110 (100.0)</td><td>62 (100.0)</td><td>8 (100.0)</td><td>13 (100.0)</td></tr><tr><td colspan="7">EGFR mutation category</td></tr><tr><td>L858R alone</td><td>91 (39.6)</td><td>47 (40.9)</td><td>51 (46.4)</td><td>24 (38.7)</td><td>5 (62.5)</td><td>4 (30.8)</td></tr><tr><td>Del 19 alone</td><td>113 (49.1)</td><td>57 (49.6)</td><td>50 (45.5)</td><td>34 (54.8)</td><td>3 (37.5)</td><td>9 (69.2)</td></tr><tr><td>Other</td><td>26 (11.3)</td><td>11 (9.6)</td><td>9 (8.2)</td><td>4 (6.5)</td><td>0 (0.0)</td><td>0 (0.0)</td></tr></tbody></table> Abbreviations: EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor. Stratification factors as documented in the eCRF. Source data: [U12-1199-01, Tables 15.1.4: 3 and 15.1.4: 8]; Appendix 12.1, Tables 15.1.4: 3 and 15.1.4: 8; and Appendix 12.2, Tables 15.1.4: 3 and 15.1.4: 8			Entire study population		Asian patients		Korean patients			Afatinib N (%)	Chemotherapy N (%)	Afatinib N (%)	Chemotherapy N (%)	Afatinib N (%)	Chemotherapy N (%)	Patients	230 (100.0)	115 (100.0)	110 (100.0)	62 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)	EGFR mutation category							L858R alone	91 (39.6)	47 (40.9)	51 (46.4)	24 (38.7)	5 (62.5)	4 (30.8)	Del 19 alone	113 (49.1)	57 (49.6)	50 (45.5)	34 (54.8)	3 (37.5)	9 (69.2)	Other	26 (11.3)	11 (9.6)	9 (8.2)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Entire study population		Asian patients		Korean patients																																														
	Afatinib N (%)	Chemotherapy N (%)	Afatinib N (%)	Chemotherapy N (%)	Afatinib N (%)	Chemotherapy N (%)																																													
Patients	230 (100.0)	115 (100.0)	110 (100.0)	62 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)																																													
EGFR mutation category																																																			
L858R alone	91 (39.6)	47 (40.9)	51 (46.4)	24 (38.7)	5 (62.5)	4 (30.8)																																													
Del 19 alone	113 (49.1)	57 (49.6)	50 (45.5)	34 (54.8)	3 (37.5)	9 (69.2)																																													
Other	26 (11.3)	11 (9.6)	9 (8.2)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)																																													
대상약물	아파티닙 화학요법: pemetrexed, cisplatin	아파티닙 화학요법: pemetrexed, cisplatin																																																	
투여방법 및 기간	아파티닙 투여군 : 아파티닙 초회용량은 40mg 1일 1회. 각 개인의 내약성에 따라, 1일 용량은 50mg까지 증량하거나, 20mg까지 감량 화학요법군 : pemetrexed 500 mg/m ² , cisplatin 75 mg/m ² 최대 6 치료 주기까지 투약	아파티닙 투여군 : 아파티닙 초회용량은 40mg 1일 1회. 각 개인의 내약성에 따라, 1일 용량은 50mg까지 증량하거나, 20mg까지 감량 화학요법군 : pemetrexed 500 mg/m ² , cisplatin 75 mg/m ² 최대 6 치료 주기까지 투약																																																	
유효성 평가결과	아파티닙 군의 4명 (50.0%), 화학요법 군의 6명 (46.2%)가 일차적인 PFS 분석에 해당하는 반응을 보였음. 아파티닙 군의 중간값 PFS는 16.53개월, 화학요법 군은 9.53개월 (HR 0.256; p = 0.0897), 즉, 중간값 PFS의 차이는 7.00개월. 12개월에서, 아파티닙 군의 66.7%의 환자가 무진행 상태로 생존했으며, 화학요법 군의 환자는 없었음.	화학요법과 비교할 때 아파티닙은 PFS에 대해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 효과를 나타냈으며, 질병 진행이 유의하게 지연됨으로써 입증되었음. 아파티닙 군 환자 중 152명(66.1%)과 화학요법 군 환자 중 69명(60.0%)이 일차 PFS 분석에 해당하는 반응을, 즉, 중앙 독립적인 검토에 의해 결정된 질병 진행이나 사망, 경험. 아파티닙 치료는 화학요법과 비교할때 PFS가 현저하게 증가; 아파티닙 군의 중간값 PFS는 11.14개월, 화학요법 군은 6.90개월 (HR 0.577; p = 0.0004), 즉, 중간값 PFS 차이는 4.24개월. 12개월에서, 아파티닙 군의 46.5%와 화학요법 군의 22.0%가 무진행 상태로 생존; 18개월에는, 아파티닙 군의 26.4%와 화학요법 군의 8.6%가 무진행 상태로 생존.																																																	

구분	한국	외국 (Protocol No : 1200.32)																																																																																										
	Table 5.2.1.1: 1 PFS based on central independent review by treatment in trial 1200.32 / RS <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">Entire study population</th><th colspan="2">Asian patients</th><th colspan="2">Korean patients</th></tr><tr><th>Afatinib</th><th>Chemo-therapy</th><th>Afatinib</th><th>Chemo-therapy</th><th>Afatinib</th><th>Chemo-therapy</th></tr><tr><td>Patients [N (%)]</td><td>230 (100.0)</td><td>115 (100.0)</td><td>110 (100.0)</td><td>62 (100.0)</td><td>8 (100.0)</td><td>13 (100.0)</td></tr><tr><td>Patients with PFS event [N (%)]</td><td>152 (66.1)</td><td>69 (60.0)</td><td>67 (60.9)</td><td>35 (56.5)</td><td>4 (50.0)</td><td>6 (46.2)</td></tr><tr><td>PFS time [months]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>25th percentile (95% CI)</td><td>5.32 (3.98, 6.87)</td><td>3.06 (2.56, 5.32)</td><td>7.66 (3.98, 8.31)</td><td>4.96 (2.60, 6.87)</td><td>9.46 (8.18, 19.35)</td><td>2.89 (1.41, 9.69)</td></tr><tr><td>Median (95% CI)</td><td>11.14 (9.63, 13.63)</td><td>6.90 (5.39, 8.25)</td><td>13.73 (10.84, 16.53)</td><td>8.21 (5.55, 10.45)</td><td>16.53 (8.18, 19.35)</td><td>9.53 (1.41, 10.45)</td></tr><tr><td>75th percentile (95% CI)</td><td>19.12 (16.49, 19.35)</td><td>10.84 (8.77, 16.39)</td><td>19.35 (19.12, 24.67)</td><td>13.70 (9.53, 16.39)</td><td>19.35 (9.46, 19.35)</td><td>9.69 (9.53, 10.45)</td></tr><tr><td>Hazard ratio vs. chemotherapy¹</td><td>0.577</td><td></td><td>0.465</td><td></td><td>0.256</td><td></td></tr><tr><td>95% CI</td><td>(0.425, 0.784)</td><td></td><td>(0.299, 0.725)</td><td></td><td>(0.048, 1.354)</td><td></td></tr><tr><td>p-value (2-sided)²</td><td>0.0004</td><td></td><td>0.0006</td><td></td><td>0.0897</td><td></td></tr></table> Abbreviations: CI = confidence interval. ¹ Hazard ratio derived from a Cox proportional hazard model stratified by EGFR mutation category and race. ² Derived from a log-rank test stratified by EGFR mutation category and race. Source data: [U12-1199-01, Table 15.2.1.1: 1], Appendix 12.1, Table 15.2.1.1: 1, and Appendix 12.2, Table 15.2.1.1: 1 종양반응, 질병조절 분석에서, 종양반응을 나타낸 환자의 비율은 아파티닙 군이 87.5%, 화학요법 군에서는 없었음. 따라서 한국인 하위집단에서 종양반응을 나타낸 환자의 비율이 아파티닙 군에서는 더 높았음. 질병 조절 비율도 아파티닙 군이 화학요법 군보다 더 높았음 (무작위화 한 환자 중 아파티닙 군은 100.0%; 화학요법 군은 76.9%) 종양반응, 질병조절 분석에서, 종양반응을 나타낸 환자의 비율은 아파티닙 군은 56.1%, 화학요법 군은 22.6%; 아파티닙 군의 환자 1명이 (대만 환자) 완전 반응. 일차 변수 PFS와 동일하게, 화학요법 군과 비교할 때 아파티닙 군이 종양 반응 비율에 있어서 통계상 유의한 증가를 나타냈음. 따라서 종양반응을 나타낼 확률은 아파티닙 군이 화학요법 군보다 약 4.7배 더 높았음. 이 시험에 참여한 환자 다수가 질병 조절을 나타냈으며, 아파티닙 군이 화학요법 군보다 질병 조절 비율이 더 높았음 (무작위화한 환자를 기준으로 아파티닙 군은 90.0%, 화학요법 군은 80.9%)			Entire study population		Asian patients		Korean patients		Afatinib	Chemo-therapy	Afatinib	Chemo-therapy	Afatinib	Chemo-therapy	Patients [N (%)]	230 (100.0)	115 (100.0)	110 (100.0)	62 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)	Patients with PFS event [N (%)]	152 (66.1)	69 (60.0)	67 (60.9)	35 (56.5)	4 (50.0)	6 (46.2)	PFS time [months]							25th percentile (95% CI)	5.32 (3.98, 6.87)	3.06 (2.56, 5.32)	7.66 (3.98, 8.31)	4.96 (2.60, 6.87)	9.46 (8.18, 19.35)	2.89 (1.41, 9.69)	Median (95% CI)	11.14 (9.63, 13.63)	6.90 (5.39, 8.25)	13.73 (10.84, 16.53)	8.21 (5.55, 10.45)	16.53 (8.18, 19.35)	9.53 (1.41, 10.45)	75th percentile (95% CI)	19.12 (16.49, 19.35)	10.84 (8.77, 16.39)	19.35 (19.12, 24.67)	13.70 (9.53, 16.39)	19.35 (9.46, 19.35)	9.69 (9.53, 10.45)	Hazard ratio vs. chemotherapy ¹	0.577		0.465		0.256		95% CI	(0.425, 0.784)		(0.299, 0.725)		(0.048, 1.354)		p-value (2-sided) ²	0.0004		0.0006		0.0897															
	Entire study population			Asian patients		Korean patients																																																																																						
	Afatinib	Chemo-therapy	Afatinib	Chemo-therapy	Afatinib	Chemo-therapy																																																																																						
Patients [N (%)]	230 (100.0)	115 (100.0)	110 (100.0)	62 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)																																																																																						
Patients with PFS event [N (%)]	152 (66.1)	69 (60.0)	67 (60.9)	35 (56.5)	4 (50.0)	6 (46.2)																																																																																						
PFS time [months]																																																																																												
25th percentile (95% CI)	5.32 (3.98, 6.87)	3.06 (2.56, 5.32)	7.66 (3.98, 8.31)	4.96 (2.60, 6.87)	9.46 (8.18, 19.35)	2.89 (1.41, 9.69)																																																																																						
Median (95% CI)	11.14 (9.63, 13.63)	6.90 (5.39, 8.25)	13.73 (10.84, 16.53)	8.21 (5.55, 10.45)	16.53 (8.18, 19.35)	9.53 (1.41, 10.45)																																																																																						
75th percentile (95% CI)	19.12 (16.49, 19.35)	10.84 (8.77, 16.39)	19.35 (19.12, 24.67)	13.70 (9.53, 16.39)	19.35 (9.46, 19.35)	9.69 (9.53, 10.45)																																																																																						
Hazard ratio vs. chemotherapy ¹	0.577		0.465		0.256																																																																																							
95% CI	(0.425, 0.784)		(0.299, 0.725)		(0.048, 1.354)																																																																																							
p-value (2-sided) ²	0.0004		0.0006		0.0897																																																																																							
	Table 5.2.1.2: 1 Objective response and disease control rates based on central independent review by treatment in trial 1200.32 / RS <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">Entire study population</th><th colspan="2">Asian patients</th><th colspan="2">Korean patients</th></tr><tr><th>Afatinib</th><th>Chemo-therapy</th><th>Afatinib</th><th>Chemo-therapy</th><th>Afatinib</th><th>Chemo-therapy</th></tr><tr><td>Patients [N (%)]</td><td>230 (100.0)</td><td>115 (100.0)</td><td>110 (100.0)</td><td>62 (100.0)</td><td>8 (100.0)</td><td>13 (100.0)</td></tr><tr><td>Objective response [N (%)]</td><td>129 (56.1)</td><td>26 (22.6)</td><td>68 (61.8)</td><td>13 (21.0)</td><td>7 (87.5)</td><td>0 (0.0)</td></tr><tr><td>95% CI¹</td><td>(49.4, 62.6)</td><td>(15.3, 31.3)</td><td>(52.1, 70.9)</td><td>(11.7, 33.2)</td><td>(47.3, 99.7)</td><td>(0.0, 24.7)</td></tr><tr><td>Odds ratio vs. chemotherapy²</td><td>4.660</td><td></td><td>6.629</td><td></td><td>1.60 × 10⁸</td><td></td></tr><tr><td>95% CI</td><td>(2.774, 7.828)</td><td></td><td>(3.167, 13.875)</td><td></td><td>(0.000, ∞)</td><td></td></tr><tr><td>p-value (2-sided)</td><td><0.0001</td><td></td><td><0.0001</td><td></td><td>0.9975</td><td></td></tr><tr><td>Disease control [N (%)]</td><td>207 (90.0)</td><td>93 (80.9)</td><td>104 (94.5)</td><td>53 (85.5)</td><td>8 (100.0)</td><td>10 (76.9)</td></tr><tr><td>95% CI¹</td><td>(85.4, 93.6)</td><td>(72.5, 87.6)</td><td>(88.5, 98.0)</td><td>(74.2, 93.1)</td><td>(63.1, 100)</td><td>(46.2, 95.0)</td></tr><tr><td>Odds ratio vs. chemotherapy²</td><td>2.140</td><td></td><td>3.214</td><td></td><td>6.76 × 10⁷</td><td></td></tr><tr><td>95% CI</td><td>(1.134, 4.037)</td><td></td><td>(1.073, 9.629)</td><td></td><td>(0.000, ∞)</td><td></td></tr><tr><td>p-value (2-sided)</td><td>0.0189</td><td></td><td>0.0370</td><td></td><td>0.9975</td><td></td></tr></table> Abbreviations: CI = confidence interval. ¹ Exact 95% confidence interval by Clopper and Pearson. ² Odds ratio, 95% confidence interval, and p-value derived from a logistic regression model stratified by EGFR mutation category and race. Source data: [U12-1199-01, Table 15.2.2.1: 2], Appendix 12.1, Table 15.2.2.1: 2, and Appendix 12.2, Table 15.2.2.1: 2 모든 한국인 환자들이 시험기간 중에 최소 1회 AE를 보고했음. 또한, 모든 한국인들이 약물과 아파티닙 군의 모든 (100.0%) 환자와 화학요법 군의 거의 모든 (98.2%) 환자들이 시험 기간 동안			Entire study population		Asian patients		Korean patients		Afatinib	Chemo-therapy	Afatinib	Chemo-therapy	Afatinib	Chemo-therapy	Patients [N (%)]	230 (100.0)	115 (100.0)	110 (100.0)	62 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)	Objective response [N (%)]	129 (56.1)	26 (22.6)	68 (61.8)	13 (21.0)	7 (87.5)	0 (0.0)	95% CI ¹	(49.4, 62.6)	(15.3, 31.3)	(52.1, 70.9)	(11.7, 33.2)	(47.3, 99.7)	(0.0, 24.7)	Odds ratio vs. chemotherapy ²	4.660		6.629		1.60 × 10 ⁸		95% CI	(2.774, 7.828)		(3.167, 13.875)		(0.000, ∞)		p-value (2-sided)	<0.0001		<0.0001		0.9975		Disease control [N (%)]	207 (90.0)	93 (80.9)	104 (94.5)	53 (85.5)	8 (100.0)	10 (76.9)	95% CI ¹	(85.4, 93.6)	(72.5, 87.6)	(88.5, 98.0)	(74.2, 93.1)	(63.1, 100)	(46.2, 95.0)	Odds ratio vs. chemotherapy ²	2.140		3.214		6.76 × 10 ⁷		95% CI	(1.134, 4.037)		(1.073, 9.629)		(0.000, ∞)		p-value (2-sided)	0.0189		0.0370		0.9975	
	Entire study population			Asian patients		Korean patients																																																																																						
	Afatinib	Chemo-therapy	Afatinib	Chemo-therapy	Afatinib	Chemo-therapy																																																																																						
Patients [N (%)]	230 (100.0)	115 (100.0)	110 (100.0)	62 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)																																																																																						
Objective response [N (%)]	129 (56.1)	26 (22.6)	68 (61.8)	13 (21.0)	7 (87.5)	0 (0.0)																																																																																						
95% CI ¹	(49.4, 62.6)	(15.3, 31.3)	(52.1, 70.9)	(11.7, 33.2)	(47.3, 99.7)	(0.0, 24.7)																																																																																						
Odds ratio vs. chemotherapy ²	4.660		6.629		1.60 × 10 ⁸																																																																																							
95% CI	(2.774, 7.828)		(3.167, 13.875)		(0.000, ∞)																																																																																							
p-value (2-sided)	<0.0001		<0.0001		0.9975																																																																																							
Disease control [N (%)]	207 (90.0)	93 (80.9)	104 (94.5)	53 (85.5)	8 (100.0)	10 (76.9)																																																																																						
95% CI ¹	(85.4, 93.6)	(72.5, 87.6)	(88.5, 98.0)	(74.2, 93.1)	(63.1, 100)	(46.2, 95.0)																																																																																						
Odds ratio vs. chemotherapy ²	2.140		3.214		6.76 × 10 ⁷																																																																																							
95% CI	(1.134, 4.037)		(1.073, 9.629)		(0.000, ∞)																																																																																							
p-value (2-sided)	0.0189		0.0370		0.9975																																																																																							
안전성 평가결과																																																																																												

구분	한국	외국 (Protocol No : 1200.32)
	관련된 AEs를 보고했음. 아파티닙 군에서, 환자의 75.0%가 용량 감소를 유발한 AEs를 경험했음; 시험 투약을 영구히 중단할 만한 AEs를 나타낸 환자는 없었음. 아파티닙 군 환자 1명이 (12.5%) 심각한 부작용을 보고했음. AEs의 최고 CTCAE Grade는 5명의 환자에서 3; CTCAE Grade 4나 5인 AEs를 경험한 환자는 없었음. 화학요법 군에서는, 용량 감소를 유발한 AEs를 경험한 환자는 없었음; 1명의 환자가 AEs로 치료를 영구 중단했음. 환자의 4분의 일이 SAEs를 나타냈음. CTCAE Grade 3의 부작용은 환자의 25.0%에서 보고되었음; CTCAE Grade 4나 5인 AEs를 나타낸 환자는 없었음. 한국인 하위집단의 환자수가 적은 것을 고려할 때, 전체 시험 집단과 아시아인 하위집단, 한국인 하위집단 사이에 의미있는 차이가 관찰되지 않았음.	최소 1회의 AE를 보고했음. 또한, 두 투약군의 거의 모든 환자들이 약물과 관련된 AEs를 보고했음 (아파티닙 군 99.6%; 화학요법 군 95.5%). 아파티닙 군에서, 환자의 57.2%가 용량 감소를 유발한 AEs를 경험했음; 환자의 14.0%가 시험 투약을 영구히 중단할 AEs를 경험했음. 환자의 7.9%에서, 투약 중단을 유발한 AEs가 시험자에 의해 약물과 관련된 것으로 판단되었음. 아파티닙 군 환자의 28.8%에서 심각한 부작용이 보고되었음; 환자의 5.7%가 치명적인 결과를 일으킨 SAEs를 나타냈음. 환자의 51.1%에서 AEs의 가장 높은 CTCAE Grade는 3; 환자의 9.6%에서 AEs의 CTCAE Grade가 4 또는 5. 화학요법 군에서, 환자의 16.2%가 용량 감소를 유발한 AEs를 경험했으며, 환자의 15.3%가 시험 투약을 영구히 중단할 AEs를 경험했음; 환자의 11.7%에서 투약 중단을 유발한 AEs가 약물과 관련된 것으로 판단되었음. 환자의 22.5%가 SAEs를 나타냈음. 환자의 2.7%가 치명적인 결과를 일으킨 SAEs를 나타냈음. 가장 흔한 최고 CTCAE Grade는 Grade 3이었으며 (환자의 44.1%); 환자의 12.6%가 CTCAE Grade 4 나 5의 AEs
종합의견	아시아인과 한국인 하위집단에서 나타난 유효성과 안전성 결과는 전체 시험 집단에서 관찰된 결과와 의미있는 차이가 없었음. 아파티닙 치료는 EGFR 돌연변이를 가진 한국인 NSCLC 환자들에서 임상적으로 의미있는 향상을 나타냈음. 아파티닙은 EGFR 돌연변이를 가진 한국인 NSCLC 환자들에서 사용했을 때 양호한 안전성을 나타냈음. 따라서, 아파티닙은 아시아인 환자와 전체 시험 집단에서와 같이, 한국인 환자들에서도 안전하고 효과적이었으며, 위험성-유익성 비율이 양성이었음.	

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- 지오텍정 외국 허가 사항 (FDA, EMA) 제출

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	효능효과	용법용량	비고
알림타주500mg, 한국릴리 [페메트렉시드 이나트륨염칠수화물 (페메트렉시드로서 500mg)]	- 화학 요법을 받은 적이 없는 수술 불가능한 악성 흉막 중피종 환자에게 시스플라틴과 병용하여 사용 - 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 환자에게 일차치료제로서 시스플라틴과 병용하여 사용 - 이전 화학요법 실시 후, 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 환자에게 단독요법으로 사용 - 백금계 약물을 기본으로 하는 1차 화학요법의 4주기 이후 질병진행이 없는, 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 유지요법	이 약은 항암 화학 요법에 대한 자격을 갖춘 의사의 감독 하에 투여되어야 한다. 이 약은 사용상의 주의사항의 8.적용상의 주의 항에 따라 준비하여야 한다 1. 시스플라틴과 병용요법 비소세포폐암 및 악성 흉막 중피종 : 이 약의 권장 용량은 500mg/m2 (체표면적)으로 각 21일 주기 중 제1일에 10분 동안 정맥내 주입으로 투여한다. 시스플라틴의 권장 용량은 75mg/m2(체표면적)으로 각 21일 주기중 제1일에 이 약의 주입을 완료하고, 약 30분 후 2시간에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다. 환자들은 시스플라틴 투여 전 및/또는 후에 적절한 항구토 치료와 수액 보충(hydration)을 받아야 한다.할 수 있다. (이하생략)	2005.11.30. 신약 허가 2005.11.30. ~2011.11.29 . 재심사
이레사정,	○ EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는	성인 1일 1회 1정을 경구투여한다.	2003.6.14.

한국아스트라제네카(게피티니브250mg)	전이성 비소세포폐암의 1차 치료 ○ 기존의 화학요법에 실패한 비소세포폐암(수술 불가능 또는 재발한 경우)	복용 방법 - 이 약은 매일 거의 같은 시간에 음식과 함께 또는 무관하게 복용할 수 있다. - 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 행구어 마신다. 분산액은 비-위장관 또는 위루관(gastrostomy tube)을 통해서도 투여할 수 있다.	신약 허가 제심사기간: 2003.6.14.~2009.6.13.
타세바정100밀리그램, 한국로슈(엘로티닙염산염) 25, 150mg	1. 비소세포폐암 ○ 이전 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 ○ 백급계 약물을 기본으로 하는 1차 화학요법의 4주기 후 질병진행이 없는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 유지요법 ○ EGFR 활성 변이가 있는 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료 2. 췌장암 ○ 켄시타빈과 병용하여 국소 진행성, 수술불가능 또는 전이성 췌장암의 1차 치료	1. 비소세포폐암 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료로 이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 EGFR 변이 상태를 평가해야 한다. 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. 2. 췌장암 켄시타빈과 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.	2005.7.29. 신약 허가 제심사기간: 2005.7.29.~2011.7.28.

끝.