

## 건강한 자원자에서 엘로티닙 정제의 생물학적 동등성시험

<sup>1</sup>충남대학교 의학전문대학원 약리학교실 및 충남대학교병원 임상시험센터, <sup>2</sup>한국유나이티드제약주, <sup>3</sup>케일럽 멀티랩주

김재우<sup>1</sup>, 진은희<sup>1</sup>, 최연웅<sup>2</sup>, 민병구<sup>2</sup>, 이병훈<sup>2</sup>, 정진성<sup>2</sup>, 남규열<sup>2</sup>, 정원태<sup>2</sup>, 김수환<sup>3</sup>, 이해정<sup>3</sup>, 홍장희<sup>1</sup>

=Abstract=

### Bioequivalence of Two Erlotinib Formulations in Healthy Volunteers

JaeWoo Kim<sup>1</sup>, Eun-Heui Jin<sup>1</sup>, Youn-Woong Choi<sup>2</sup>, Byung-Gu Min<sup>2</sup>,  
Byung-Hoon Lee<sup>2</sup>, Jin-Seong Chung<sup>2</sup>, Kyu-Yeol Nam<sup>2</sup>,  
Won-Tae Jung<sup>2</sup>, Soo-Hwan Kim<sup>3</sup>, Hye J. Lee<sup>3</sup>, Jang-Hee Hong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Chungnam National University School of Medicine, and Clinical Trials Center, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Republic of Korea, <sup>2</sup>Korea United Pharm. INC., Seoul, Republic of Korea, <sup>3</sup>Caleb Multilab Inc., Seoul, Republic of Korea

**Background:** Erlotinib is a tyrosine kinase inhibitor prescribed for the treatment of non-small cell lung cancer and pancreatic cancer. The aim of this study was to compare the safety and pharmacokinetics (PK) of a generic (test) formulation of erlotinib with those of a reference formulation in healthy volunteers.

**Methods:** A randomized, open-label, single-dose two-treatment, two-period, two-sequence, crossover study was conducted in Clinical Trials Center, Chungnam National University Hospital with 40 healthy men. Subjects orally received either one 150 mg tablet of the test or the corresponding dose of the reference, and crossover phases were separated by 14-day washout. Plasma samples were collected up to 72 hr post-dose. Plasma erlotinib concentrations were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. PK parameters were calculated by non-compartmental analysis. The safety was monitored throughout the study.

**Results:** A total of 21 cases of adverse events were reported. They are mild and relieved without an intervention. There was no serious adverse event. Median times to peak concentration of two formulations were 3.0. Means [SD] for peak concentration ( $C_{max}$ ) and area under the plasma concentration-time curve (AUC) of the test were 1,298 [346]  $\mu\text{g/L}$  and 25,318 [7,668]  $\text{hr}\times\mu\text{g/L}$ . Those of the reference were 1,193 [378]  $\mu\text{g/L}$  and 24,853 [8,419]  $\text{hr}\times\mu\text{g/L}$ . Geometric mean ratios (90 % confidence intervals) for the test to the reference were 1.10 (1.02 - 1.18) for  $C_{max}$  and 1.02 (0.97 - 1.09) for AUC.

**Conclusion:** Two formulations were safe and well-tolerated. PK findings suggest that the test formulation is equivalent to the reference in terms of pharmacokinetics.

**Key words:** Erlotinib, Pharmacokinetics, Bioequivalence, Healthy, Volunteer

본 연구는 충남대학교병원 위탁연구비(2011BE-05) 지원에 의하여 진행되었음.

교신저자: 홍장희

소 속: 충남대학교 의학전문대학원 약리학교실/충남대학교병원 임상시험센터

주 소: 대전광역시 중구 문화로 266 (301-747)

전화번호: 042-280-8718, 팩스: 042-280-8716, E-mail: boniii@cnu.ac.kr

접수일자: 2013. 09. 16. 수정일: 2013. 10. 01. 게재확정일: 2013. 10. 03.

## 서론

표피성장인자 수용체는 정상 세포뿐만 아니라, 암세포의 표면에도 발현된다. 일부 암세포에서 수용체를 통한 세포신호전달은 암세포의 생존과 증식에 중요한 역할을 한다. 엘로티닙(erlotinib)은 표피성장인자 수용체의 티로신 활성화소 활성을 가역적으로 저해하여 수용체의 티로신 결사슬의 자가인산화를 방지하고 이로 인하여 이후의 하위 신호전달체계를 억제한다. Exon 19 결실돌연변이 또는 exon 21 L858R 치환돌연변이가 있는 표피성장인자 수용체에 대한 엘로티닙의 결합친화성은 야생형 수용체보다 높다.<sup>1)</sup>

엘로티닙은 이전 화학요법에서 실패한 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암, 백금계 약물 기반 1차 화학요법 4주기 후 질병진행이 없는 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 유지요법, 표피성장인자 수용체의 Exon 19 결실돌연변이 또는 exon 21 L858R 치환돌연변이가 있는 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료에 대한 적응증을 갖고 있으며, 젠시타빈(gemcitabine)과 병용하여 전이성 췌장암의 1차 치료에도 사용된다.<sup>1)</sup> 엘로티닙의 생체이용률은 약 60 %이지만, 음식물과 같이 복용할 경우에 거의 100 %까지 도달한다. 단회투여 시, 최고농도에 도달하는 시각은 약 4시간이고, 환자집단에서 반감기의 중앙값은 36.2 시간이었다.

국내에서 2009년부터 2012년 사이에 재심사가 완료되는 경구용 항암제는 총 6종이며, 이 중 3가지는 세포독성 항암제이고, 나머지 게피티니브(gefitinib), 엘로티닙, 이매티닙(imatinib) 등 표적항암제이다. 세포독성을 가진 경구용 항암제의 생물학적 동등성 평가는 환자만을 대상으로 할 수 있으나,<sup>2)</sup> 치료적 이득을 기대할 수 없어 실제 임

상시험의 수행 가능성은 무척 낮다. 그러나, 표적항암제는 건강한 성인을 대상으로 임상시험이 가능하여<sup>3-8)</sup> 국내에서 생물학적 동등성시험이 활발하게 진행되고 있다. 이에 건강한 자원자를 대상으로 엘로티닙의 복제의약품을 투여하여 오리지널의약품의 약동학과 비교하는 임상시험을 진행하였다. 한편, 비소세포폐암을 적응증으로 할 경우에는 엘로티닙을 1일 1회 150 mg, 췌장암일 경우에 100 mg을 복용한다. 국내 시판중인 엘로티닙의 함량은 25, 100, 150 mg이므로 가장 큰 함량인 150 mg을 본 연구에 적용하였다.<sup>9)</sup>

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 만 20세 이상인 남성 자원자를 대상으로 하였다. 병력 확인, 혈액검사와 소변검사 등의 임상검사실검사, 12전극심전도, 흉부방사선촬영, 신체검진을 통하여 건강상 문제가 없고 흡연을 하지 않는 자원자를 선별하였다. 모든 자원자는 연구의 목적, 내용, 임상시험용 의약품의 특성 및 부작용 등에 대하여 시험책임자로부터 직접 충분한 설명을 듣고 자의로 참여를 결정하고 동의서에 자필로 서명한 후 시험책임자도 자필로 서명하였다.

본 연구는 충남대학교병원 임상시험심사위원회의 승인을 얻은 후 시작되었고, 헬싱키 선언 및 의약품임상시험 관리기준에 따라 수행되었다.

### 2. 연구방법

#### 1) 연구설계

시험약으로 엘로티닙정(ERLOTIB®) 150 mg(한국

유나이티드제약, 서울, 대한민국), 대조약으로 타세바정(TARCEVA®) 150 mg(한국로슈, 서울, 대한민국)을 투여하였다. 두 제형은 육안으로 쉽게 구별이 가능하므로 연구자와 피험자 모두 어느 약물을 복용하는지 알 수 있었다. 두 가지 임상시험용 의약품을 모두 복용하는 교차설계가 본 연구에 적용되었으며, 14일간의 휴약기를 두고 시험약과 대조약을 각각 1회 복용하였다. 복용하는 순서에 따라 두 가지 순서군, 즉 1기에 대조약을, 2기에 시험약을 각각 투여받는 A순서군과, 반대의 순서로 진행되는 B순서군에 모든 피험자는 무작위로 배정되었다.

시험약 또는 대조약을 투약할 때마다 10시간 이상 공복을 유지한 상태에서 물 240 mL과 같이 복용하였으며, 약동학 분석을 위하여 투약 직전과 투약 후 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간 72시간 경과 시점에서 정맥혈 9 mL씩을 채취하였고 혈액 응고를 방지하기 위해 채혈 즉시 헤파린 튜브로 옮겨 담았다. 모든 약동학 검체는 채혈 후 30분 이내에 3000 rpm에서 10분간 원심분리를 하여 분리된 혈장을 보관용 튜브에 넣고 농도 측정 시까지 -70 °C 이하의 온도에서 보관하였다.

## 2) 혈장 중 엘로티닙 농도 측정

케일립멀티랩주(서울, 대한민국)에서 혈장 중 엘로티닙의 농도를 액체색층분석 직렬연결질량분석기로 분석하였다. 각 혈장 시료 50 µL에 내부 표준물질인 엘로티닙-d6을 포함하는 메탄올 용액 50 µL (3,000 ng/mL), 10 mM 포름산 암모늄 수용액 50 µL 및 메탄올 450 µL을 가하여 단백질을 침전시킨 후, 1,750 g에서 10분간 원심분리하여 상층액을 얻었다. 상층액 중 2 µL을 액체색층분석 직렬연결질량분석기에 주입하였다. 고성능액체

색층분석기는 Agilent 1200 series (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany), 컬럼은 Eclipse XDB-C18(입자크기 3.5 µm, 길이 × 내부 지름: 75 × 3.0 mm, Agilent Technologies, California, USA)을 사용하였고, 직렬연결질량분석기는 Agilent 6410A triple quadruple (Agilent Technologies, California, USA)을 이용하였다. 내부표준물질에 대한 엘로티닙의 피크면적비에 표준검량시료 농도의 역수로 가중값을 주고 직선회귀하여 표준검량선을 산출하였다. 정량범위는 5 - 3,000 ng/mL이었으며, 최소정량한계는 5 ng/mL이었다. 분석법의 정확도와 정밀도는 최소정량한계에서 각각 ± 20 % 이내, 그 외의 모든 농도에서는 각각 ± 15 % 이내였다.

## 3) 안전성 평가 및 약동학 분석

연구기간 동안 모든 시험대상자를 대상으로 임상검사실검사, 12전극심전도, 신체검진을 시행하였고, 수시로 이상반응이 있는지 기타 다른 약물을 복용하였는지 확인하였다.

약동학 분석을 위하여, 투약 시각을 기준으로 검체를 채취한 시점까지 경과한 시각과 해당 시점의 엘로티닙 농도를 이용하여, 시간은 선형 척도, 농도는 로그 척도의 반로그 형태의 농도시간 곡선을 시험대상자별로 그렸다. Phoenix WinNonlin version 6.3 (Pharsight, A Certara Company, St. Louis, MO, USA) 소프트웨어의 비구획방법을 사용하여 시험대상자별 엘로티닙의 약동학 파라미터를 산출하였다. 최고농도도달시각 ( $t_{max}$ ), 최고농도( $C_{max}$ )는 관찰값을 그대로 제시하였다. 농도시간곡선아래면적(AUC)을 산출하기 위하여 농도 상승 구간은 사다리꼴계산법으로, 농도 감소 구간은 로그사다리꼴계산법에 의하여 계산하였다.

**Table 1.** Subject demography

Demographics	Sequence A (n=20)	Sequence B (n=20)	Total	P - value*
Age (year)	24.0 ± 1.5	23.3 ± 1.8	23.6 ± 1.8	0.158
Height (cm)	176.6 ± 5.8	174.4 ± 4.8	175.5 ± 5.4	0.239
Weight (kg)	69.5 ± 7.4	66.8 ± 6.8	68.1 ± 7.1	0.285

Values are presented as mean ± standard deviation. \*Mann-Whitney U test.

#### 4) 통계분석

인구 정보의 기술통계 및 순서군 간 비교, 시험약과 대조약의 약동학 파라미터를 비교하기 위해 통계 프로그램인 R version 3.0.1 (2013-05-16, The R Foundation for Statistical Computing)을 이용하였다.  $t_{max}$ 는 이산변수이므로 중앙값과 최소값 및 최대값으로, 나머지 약동학 파라미터는 연속변수이므로 기하평균 또는 산술평균과 표준편차 및 변이계수로 기술하였다.

임상감사실검사, 12전극심전도, 신체검진 등의 안전성 자료는, 통계적으로 분석하지 않고 개별적으로 임상적인 의미를 평가하였다. 순서, 시기, 제형에 따른 이상반응 경험 시험대상자수는 피서의 정확검정으로, 발생 건수는 윌콕슨 부호순위검정 또는 윌콕슨 순위합검정으로 비교하였다.

시험대상자별 AUC,  $C_{max}$ 를 로그변환한 후 분산분석에 적용한 통계분석을 시행하였다. 분산분석 모형에서 순서, 시기, 제형을 고정효과로, 시험대상자를 내포한 순서를 무작위효과로 하였다. AUC와  $C_{max}$ 의 제형별 기하평균을 구한 다음, 대조약에 대한 시험약의 기하평균비의 점추정값과 90 % 신뢰구간을 계산하였다.<sup>10)</sup>  $t_{max}$ 는 연속변수가 아니므로 윌콕슨 부호순위검정을 이용하여 최고농도에 도달하는 시각에 차이가 있는 지를 비교하였다.

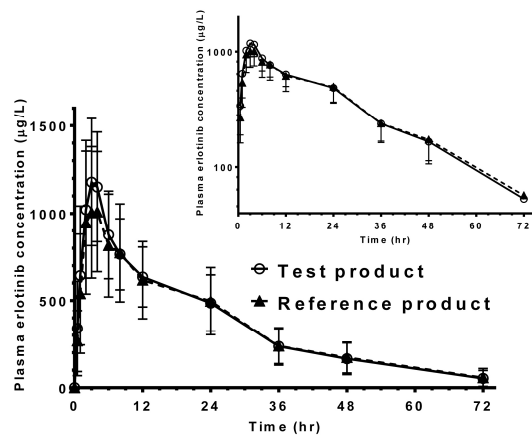
#### 결 과

40명의 자원자가 시험대상자로 선정되어 무작

위 배정을 받았다. 임상시험용 의약품을 최소한 1회 이상 복용한 시험대상자는 40명으로 모두 안전성 평가 대상에 포함되었고, 중도에 탈락한 3명을 제외한 37명에 대하여 약동학을 평가하였다.

본 연구에 참가한 피험자 40명의 인구학 자료를 살펴보면, 평균연령 ± 표준편차는 23.6 ± 1.8 세, 평균신장 ± 표준편차는 175.5 ± 5.4 cm, 평균체중 ± 표준편차는 67.9 ± 6.6 kg였다. 피험자는 A순서군과 B순서군에 20명씩 무작위로 배정되었으며, 순서군에 따른 인구학 자료는 Table 1에 정리하였으며 각 군에 배정된 피험자의 연령, 신장, 체중은 순서군 사이에 통계적인 차이가 없었다.

40명의 시험대상자 중 14명이 이상반응을 경험



**Figure 1.** Mean plasma erlotinib concentration versus time profiles after single oral administration of test products (open circles) and reference products (closed triangles) made of erlotinib 150 mg to 37 healthy volunteers (lower left: linear scale, upper right: log-linear scale).

**Table 2.** Comparison of pharmacokinetic parameters by formulation

Parameters	Summary Statistics	Test product (n=37)	Reference product (n=37)
$t_{max}$ (hr)	Median	3.0	3.0
	Minimum	0.5	1.0
	Maximum	4.0	6.0
AUC (hr· $\mu$ g/L)	Geometric mean	24179	23652
	Arithmetic mean	25318	24853
	Standard deviation	7668	8419
	CV (%)	30.3	33.9
$C_{max}$ ( $\mu$ g/L)	Geometric mean	1241	1129
	Arithmetic mean	1298	1193
	Standard deviation	346	378
	CV (%)	26.6	31.7
$t_{1/2\beta}$ (hr)	Arithmetic mean	14.8	15.4
	Standard deviation	5.6	5.7
	CV (%)	37.7	36.7
CL/F (L/hr)	Arithmetic mean	6.3	6.3
	Standard deviation	2.4	2.0
	CV (%)	38.4	32.2

\*N: number of subjects. CV: coefficient of variation.  $t_{max}$ : time to peak concentration. AUC: area under the time-concentration curve.  $C_{max}$ : peak concentration.  $t_{1/2\beta}$ : terminal half-life. CL/F: apparent clearance.

하였으며, 총 21건의 이상반응이 발생하였다. 설사가 8건으로 가장 많았고, 발진이 7건으로 뒤이었다. 이 밖에 코피, 두통, 발열, 두근거림, 간기능검사이상 등이 1건 또는 2건이 관찰되었다. 중대한 이상반응은 발생하지 않았다. 모든 이상반응은 경증이었으며, 치료나 중재 없이 자연적으로 소실되었다. 이상반응을 경험한 시험대상자수와 발생건수는, 순서, 시기, 제형에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다.

시험약 투여 시 중앙값(최소값 - 최대값) 3.0 (0.5 - 4.0)시간에  $C_{max}$ 에 도달하였다가 이후 농도가 지속적으로 감소하였다(Figure 1).  $C_{max}$ 의 산술평균  $\pm$  표준편차는 1,298  $\pm$  346  $\mu$ g/L이고, AUC의 산술평균  $\pm$  표준편차는 25,318  $\pm$  7,668 hr· $\mu$ g/L

이었다. 대조약 복용 후  $C_{max}$ 에 도달한 시각은 중앙값(최소값 - 최대값) 3.0 (1.0 - 6.0)시간으로, 두 제형 간  $t_{max}$ 는 통계적인 차이를 보이지 않았다. 대조약을 투여하였을 때,  $C_{max}$ 의 산술평균  $\pm$  표준편차는 1,193  $\pm$  378 hr· $\mu$ g/L이고, AUC의 산술평균  $\pm$  표준편차는 24,853  $\pm$  8,419 hr· $\mu$ g/L이었다.  $C_{max}$ , AUC의 변이계수는 시험약 투여 시 각각 26.6% - 30.3%, 대조약 투여 시 31.7% - 33.9%였다. 시험약과 대조약의 평균 최종반감기( $t_{1/2\beta}$ )는 각각 14.8시간, 15.4시간이었고, 평균 겉보기청소율(CL/F)은 두 제형 모두 6.3 L/hr였다. 이상의 약동학 파라미터를 Table 2에 정리하였다.

$C_{max}$ 와 AUC의 대조약 대비 시험약의 기하평균비는 각각 1.10, 1.02였고 그에 해당하는 90% 신

**Table 3.** The ratio of least-squares means and 90% confidence intervals for pharmacokinetic parameters

Parameters	Geometric mean ratio	90% confidence intervals
AUC	1.02	0.97 - 1.09
$C_{max}$	1.10	1.02 - 1.18

\*AUC: area under the time-concentration curve.  $C_{max}$ : peak concentration.

퇴구간은 각각 1.02 - 1.18, 0.97 - 1.09로 생물학적 동등성 기준인 0.80 - 1.25의 범위에 포함되었다 (Table 3).

## 고 찰

본 연구에서 약동학 평가에 포함된 시험대상자 수는 37명이었다. 평균제곱오차로 추정된 개체내 변이는 AUC,  $C_{max}$ 에서 각각 14.9 %, 18.7 %이었고, 이를 근거로 계산한 검정력은 99.9 % 이상이었으므로 시험대상자수는 충분하였다. 엘로티닙의 활성대사체는 OSI-420이다.<sup>11)</sup> 일반적으로 약동학 연구에서 활성성분의 농도를 모두 측정하여 분석하지만, 국내규정 상 생물학적 동등성시험에서 모약물만 분석해도 시판허가가 가능하다. 그러므로, 본 연구에서 OSI-420을 측정하지 않았다.

미국의 건강한 성인 남녀에게 동일한 대조약을 단회투여한 임상시험에서, 남성에서 얻은 대조약의 약동학 자료를 살펴보면, AUC의 중앙값은 22,646 hr· $\mu$ g/L,  $C_{max}$ 의 중앙값은 1,040  $\mu$ g/L로 본 연구의 대조약 결과와 큰 차이가 없었다.<sup>3)</sup> 개체내 변이는 11.4 %, 21.5 %이므로 역시 차이가 크지 않았다. 암환자에서 엘로티닙의 제거반감기 중앙값은 36.2시간으로<sup>1)</sup> 본 연구에서 얻은 평균값 15.4시간과 큰 차이가 있다. 집단약동학 분석에서 연령이 청소율을 예측할 수 있는 중요한 공변량으로서 나이와 청소율은 반비례 관계이므로<sup>12)</sup> 상기와 같은 차이를 설명할 수 있다.

안전성 평가 중, 설사와 발진이 가장 많이 보고된 이상반응이었는데, 기존 임상시험에서도 가장 흔하게 발견되는 이상약물반응이었으므로<sup>1)</sup> 충분히 예측된 것이었다. 그리고, 임상적으로 의미있는 이상반응은 관찰되지 않았으며, 이상반응 때문에 임상시험 참여를 중단한 시험대상자도 없었다.

대조약에 대한 시험약의 AUC와  $C_{max}$ 의 기하평균비는 각각 1.02, 1.10이고 90 % 신뢰구간은 모두 0.8 - 1.25 범위 안에 포함되므로 두 제형은 생물학적으로 동등하다고 할 수 있다.  $t_{max}$ ,  $t_{1/2\beta}$ , CL/F 등의 약동학 파라미터도 통계적인 차이가 없었다. 다만,  $C_{max}$  기하평균비의 90 % 신뢰구간은 1.02 - 1.18이므로 1.00을 포함하지 않아 통계적으로 증가했다고 볼 수 있다. 그러나,  $C_{max}$ 의 개체내변이가, 약 18.7 %이므로, 제형 간 차이는 개체내변이보다 작다고 볼 수 있어 임상적으로 문제가 되지 않을 것으로 판단된다.

대조약과 시험약으로 가장 큰 함량인 150 mg 정제를 적용하였다. 국내규정 상, 최고 함량만으로 임상시험을 진행하고, 보다 낮은 함량은 비교용출 시험자료로 생물학적 동등성 자료를 갈음할 수 있다.<sup>9)</sup> 그러나, 함량에 따라 주성분과 부형성분의 비율이 다르기 때문에 본 연구의 결과로 25 mg, 100 mg 정제의 생물학적 동등성까지 보장할 수 없으므로 임상시험이 추가로 필요할 수도 있다.

건강한 성인 남성에게 엘로티닙 150 mg와 타세바정 150 mg을 경구로 단회투여 하였을 때, 충분한 내약성을 보였고, 이상반응의 발생 양상은 제형 간 차이가 없었으며, 약동학 측면에서 생물학적 동등성을 입증하였다. 이는 두 제형 간에 대체하여 처방 및 복용이 가능하며 제형 변경 시 용량용법 조정이 필요하지 않음을 의미한다.

## 참고문헌

1. TARCEVA (erlotinib) Prescribing Information. 2013; Astellas Pharma US, Inc., and Genetech, Inc.
2. Cassidy J, Twelves C, Cameron D, Steward W, O'Byrne K, Jodrell D, Banken L, Goggin T, Jones D, Roos B, Bush E, Weidekamm E, Reigner B. Bioequivalence of two tablet

- formulations of capecitabine and exploration of age, gender, body surface area, and creatinine clearance as factors influencing systemic exposure in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999;44(6):453-460.
3. Frohna P, Lu J, Eppler S, Hamilton M, Wolf J, Rakhit A, Ling J, Kenkare-Mitra SR, Lum BL. Evaluation of the absolute oral bioavailability and bioequivalence of erlotinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in a randomized, crossover study in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 2006;46(3):282-290.
  4. Nikolova Z, Peng B, Hubert M, Sieberling M, Keller U, Ho YY, Schran H, Capdeville R. Bioequivalence, safety, and tolerability of imatinib tablets compared with capsules. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2004;53(5):433-438.
  5. Parrillo-Campiglia S, Ercoli MC, Umpierrez O, Rodriguez P, Marquez S, Guarneri C, Estevez-Parrillo FT, Laurenz M, Estevez-Carrizo FE. Bioequivalence of two film-coated tablets of imatinib mesylate 400 mg: a randomized, open-label, single-dose, fasting, two-period, two-sequence crossover comparison in healthy male South American volunteers. *Clin Ther*, 2009;31(10):2224-2232.
  6. Cantarini MV, McFarquhar T, Smith RP, Bailey C, Marshall AL. Relative bioavailability and safety profile of gefitinib administered as a tablet or as a dispersion preparation via drink or nasogastric tube: results of a randomized, open-label, three-period crossover study in healthy volunteers. *Clin Ther*, 2004;26(10):1630-1636.
  7. Cantarini MV, Macpherson MP, Marshall AL, Robinson AV, Bailey CJ. A phase I study to determine the effect of tamoxifen on the pharmacokinetics of a single 250 mg oral dose of gefitinib (IRESSA) in healthy male volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005; 56(6):557-562.
  8. Chhun S, Verstuyft C, Rizzo-Padoin N, Simoneau G, Becquemont L, Peretti I, Swaisland A, Wortelboer R, Bergmann JF, Mouly S. Gefitinib-phenytoin interaction is not correlated with the C-erythromycin breath test in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2009;68(2):226-237.
  9. Draft Guidance on Bioequivalence Studies for Anticancer Agents. 2011; Pharmaceutical Safety Bureau, Korea Food & Drug Administration.
  10. Hsuan FC. Estimating treatment means in a mixed-effect ANOVA model for bioequivalence studies. *Biometrics*, 1993;49(3):703-713.
  11. Ling J, Johnson KA, Miao Z, Rakhit A, Pantze MP, Hamilton M, Lum BL, Prakash C. Metabolism and excretion of erlotinib, a small molecule inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos*, 2006;34(3):420-426.
  12. Thomas F, Rochaix P, White-Koning M, Hennebelle I, Sarini J, Benlyazid A, Malard L, Lefebvre JL, Chatelut E, Delord JP. Population pharmacokinetics of erlotinib and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 2009;45(13):2316-2323.