의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022-04-28</td><td>접수번호</td><td>20220038234</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)삼오제약</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">투젭타주150밀리그램(트라스투주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">트라스투주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1 바이알(304.32 밀리그램) 중 트라스투주맙 150 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.07.10.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 냉장(2-8 ℃) 보관, 제조일로부터 48개월</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA(18.12.12.) FDA(19.11.10.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 남주선, 김남수</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품연구과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>김효진, 임형섭, 진미령, 장정윤
김지화, 전형옥, 류승렬
서지숙, 김영림, 안광수</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>김해인, 한연해, 김은주</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

○ 유방암

■ 전이성 유방암

HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein) 양성 전이성 유방암환자 치료에 다음과 같이 투여한다.

1. 전이성 질환에 대해 1회 또는 그 이상의 화학요법 치료를 받은 적이 있는 환자에게는 단독 투여
2. 전이성 질환에 대해 화학요법 치료를 받은 적이 없는 환자에게는 파클리탁셀 또는 도세탁셀과 병용투여
3. 이전에 트라스투주맙을 투여 받은 적이 없는 호르몬 수용체 양성인 폐경기 이후 환자에게 아로마타제 억제제와 병용투여

■ 조기 유방암

HER2 양성 조기 유방암환자 치료에 다음과 같이 투여한다.

1. 수술 전 또는 후 화학요법(필요시 방사선요법)을 받은 후
2. 독소루비신 및 싸이클로포스파미드 보조화학요법 후 파클리탁셀 또는 도세탁셀과 병용투여
3. 도세탁셀 및 카보플라틴 보조 화학요법과 병용투여
4. 국소 진행성(염증성 포함) 질환 또는 직경 > 2 ㎝인 종양에 대해 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 이 약과 화학요법 병용투여 후 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 이 약 단독 투여

○ 전이성 위암

전이성 질환으로 이전에 항암치료를 받은 적이 없는 HER2 양성 전이성 위 선암이나 위식도 접합부 선암환자에 백금계 약물과 카페시타빈 또는 5-FU와 병용투여

○ 용법·용량

이 약의 치료를 시작하기 전 HER2 시험이 필수적이다.
이 약은 자격을 갖춘 전문 의료인에 의해 투여되어야 한다. 투여 전 투여하려는 제형(정맥 또는 피하주사)이 환자에 처방된 것이 맞는지 제품라벨을 확인하여야 한다. 이 약은 정맥주사용이다.

투약 오류를 방지하기 위해 조제해 투여하는 약이 캐싸일라(트라스투주맙엠탄신)가 아닌 이 약이 맞는지 바이알 라벨을 확인해야 한다.

○ 유방암

■ 전이성 유방암

HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 Protein) 양성 전이성 유방암 환자 치료에 다음과 같이 투여한다.

이 약 단독요법 및 파클리탁셀, 도세탁셀, 아로마타제 억제제와의 병용요법 시 이 약의 권장용량은 다음과 같다.

▶1주 요법
초기부하용량 : 권장 초기부하용량은 4mg/kg이다.
유지용량 : 권장 유지용량은 매주 2mg/kg이며 초기부하용량 투여 1주일 후부터 투여를 시작한다.
▶3주 요법
초기부하용량 : 권장 초기부하용량은 8mg/kg이다.
유지용량 : 권장 유지용량은 6mg/kg이며 초기부하용량 투여 3주 후부터 투여를 시작한다.
도세탁셀과 파클리탁셀의 병용요법
이 약의 최초 투여시에는 이 약 투여 다음날에 파클리탁셀 또는 도세탁셀을 투여한다. 최초 투여에 내약성이 우수한 경우, 이후 투여시에는 이 약 투여후 즉시 파클리탁셀 또는 도세탁셀을 투여할 수 있다.
아로마타제 억제제와의 병용요법
이 약과 아로마타제 억제제는 첫날에 모두 투여한다(투여순서는 상관없음).

■ 조기 유방암
다음의 2가지 투여요법중 선택하여 투여할 수 있다.
▶ 3주 요법
초기 부하용량으로 8mg/kg을 투여하고 이후 매 3주마다 유지용량으로 6mg/kg을 투여한다.
▶ 1주 요법
초기부하용량으로 4mg/kg을 투여하고 이후 1주마다 2mg/kg을 유지용량으로 투여한다. 이 때는 도세탁셀 및 카보플라틴과 병용투여하거나, 안트라싸이클린과 싸이클로포스파미드 병용 화학요법 실시 후, 파클리탁셀 또는 도세탁셀과 병용투여한다.

○ 전이성 위암
▶ 3주 요법
초기 부하용량으로 8mg/kg을 투여하고 이후 매 3주마다 유지용량으로 6mg/kg을 약 90분에 걸쳐 점적주입한다. 초기 부하 용량에 내약성이 우수한 경우 유지용량은 30분에 걸쳐 주입할 수 있다.

치료기간
전이성 유방암 및 전이성 위암의 경우 질병의 진행 또는 관리 불가능한 독성이 있을 때까지 이 약을 투여한다.
조기 유방암의 경우는 1년 동안 또는 질병 재발 또는 관리 불가능한 독성 중 먼저 발생하는 것 까지 이 약을 투여해야한다. 조기 유방암 치료를 1년 넘게 지속하는 것은 권장되지 않는다.

감량투여
임상시험 도중 감량투여가 이루어진 례는 없었다. 이 약에 의한 치료는 화학요법에 의해 유발된 가역성 골수억제기 동안 계속될 수 있으나 호중구 감소증의 합병증에 대해 주의 깊게 모니터해야 한다. 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 아로마타제 억제제의 감량투여 또는 투여간격 연장에 대해서는 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 아로마타제 억제제의 제품설명서를 참조한다.
좌심실박출률(LVEF)이 치료 전 수치에서 10 ejection point 이상, 50% 미만으로 떨어졌을 때, 이 약 투여를 중단하고 약 3주 이내에 LVEF를 다시 평가해야한다. LVEF가 개선되지 않거나, 더 감소하거나 증후성 울혈성심부전이 발생하는 경우에는, 치료상 유익성이 위험성을 상회하지 않는다면, 이 약의 투여 중단을 심각하게 고려해야 한다.

투약일이 지났을 경우

만약 환자가 계획된 투약일로부터 1주 이하가 지났을 경우, 계획된 주기까지 기다리지 말고 가능한 한 빨리 유지용량(1주 요법 : 2mg/kg, 3주 요법 : 6mg/kg)으로 투여 받아야 한다. 이후부터는 그 시점을 기준으로 1주 요법은 7일, 3주 요법은 21일 후 유지용량을 투여한다.

만약 계획된 투약일로부터 1주를 초과하여 지났을 경우, 가능한 한 빨리 초기 부하용량(1주 요법 : 4mg/kg, 3주 요법 : 8mg/kg)을 약 90분에 걸쳐 재투여하여야 한다. 이후부터는 그 시점을 기준으로 1주 요법은 7일, 3주 요법은 21일 후 유지용량(1주 요법 : 2mg/kg, 3주 요법 : 6mg/kg)을 투여한다.

주입방법

이 약은 90분에 걸쳐 정맥주입한다. 이 약은 급속정맥주입(intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다.

초회 주입 시작 후 최소 6시간 및 유지용량 주입 시작 후 최소 2시간 동안 환자에서 발열 및 오한 또는 다른 주입관련증상 등이 나타나는지 관찰해야 한다. 주입중단이나 주입속도 감소로 이러한 증상 조절을 도울 수 있다. 증상이 사라졌을 때 주입을 재개할 수 있다. 초기부하용량에 내약성이 우수한 경우 유지용량은 30분에 걸쳐 주입할 수 있다. 아나필락시스 등에 대비하기 위해 점적주입시 응급장비가 준비되어 있어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 허셉틴주(트라스투주맙)(단클론항체, 유전자재조합)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고

1) 심기능 장애(Cardiac dysfunction)

트라스투주맙 투여 시 울혈성 심부전[뉴욕심장학회(NYHA)등급 2-4등급]또는 무증상 심기능 장애의 위험이 증가한다. 특히, 안트라싸이클린(독소루비신이나 에피루비신)을 포함한 화학요법 후, 트라스투주맙 단독 또는 파클리탁셀이나 도세탁셀과 병용투여 받은 환자에서 이러한 사례가 관찰되었다. 그 정도는 중등도-중증이었으며 사망과 관련이 있었다. 또한 심질환 위험성이 큰 환자(고혈압, 입증된 관상동맥질환, 울혈성심부전, 이완기 장애, 55% 미만 LVEF, 고령자)에 투여 시 주의를 기울여야 한다. 트라스투주맙의 치료대상 환자, 특히 이전에 안트라싸이클린 및 사이클로포스파미드를 투여 받은 환자는 치료개시 전에 병력 및 신체검사와 ECG, 심초음파도, MUGA scan 또는 MRI등의 심기능을 평가해야 한다. 트라스투주맙 투여를 결정하기 전에 주의 깊게 위험-유익성에 대한 평가를 내려야 한다.

집단 약동학 모델 시뮬레이션에 따르면 트라스투주맙 투여 중단 후 7개월까지 트라스투주맙이 순환계에 존재할 수 있다. 트라스투주맙 투여 중단 후 안트라싸이클린을 투여 받은 환자에서 심기능 장애가 증가될 수 있다. 가능하다면 전문의는 트라스투주맙 투여 중단일로부터 7개월까지 안트라싸이클린이 포함된 치료요법을 피하도록 해야하며 안트라싸이클린을 투여하는 경우 심장 기능을 주의 깊게 모니터해야 한다.

치료 전 검사 시 심혈관계 문제가 있는 환자의 경우 일반적인 심장 평가가 고려되어야 하며, 치료 중에는 심장 기능을 모니터해야 한다(예, 매 3개월마다). 모니터링을 통해 심기능 장애를 나타내는 환자를 발견할 수 있다. 무증후성 심기능 장애를 더 빈번한 모니터링을 통해 알아낼 수 있다(예, 매 6-8주마다) 좌심박출률(LVEF)이 지속적으로 감소된 환자가 계속 무증후성일 경우 트라스투주맙의 임상적 이점이 없다면 전문의는 트라스투주맙의 투여 중지를 고려해야 한다. 조기 유방암 환자에서 LVEF가 55% 이하인 경우 치료 시 주의를 기울여야 한다

LVEF 퍼센트가 치료 전 수치에서 10 point 및 50% 미만으로 떨어졌을 때, 트라스투주맙 투여를 중단하고 약 3주 이내에 LVEF를 다시 평가 해야 한다. LVEF가 개선되지 않거나 감소할 경우 또는 임상적으로 유의한 울혈성심부전이 발생할 경우 치료상 유익성이 위험을 상회하지 않는 한 트라스투주맙의 투여 중단을 심각하게 고려해야 한다. 이러한 환자의 경우 심장 전문의에 진료를 의뢰해야 하며 계속 관리되어야 한다.

트라스투주맙 투여 중 증후성 심부전이 발생할 경우 표준 요법으로 치료되어야 한다. 심기능 장애를 경험한 환자에서 트라스투주맙 투여의 지속 또는 재투여에 대한 안전성은 전향적으로 연구되지 않았다. 그러나 임상시험에서 심부전 또는 무증후성 심기능 장애가 발생한 대부분의 환자는 표준 요법으로 개선되었다. 표준요법은 ACE억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB) 및 베타차단제를 포함하였다. 심장증상과 트라스투주맙 치료에 의한 임상적 유익성을 함께 나타낸 환자 중 대부분은 추가 심장 증상 없이 트라스투주맙 투여를 계속 실시하였다.

- 전이성 유방암

트라스투주맙과 안트라싸이클린은 전이성 유방암에서 동시에 투여하지 않는다. 기존에 안트라싸이클린을 투여 받았던 전이성 유방암환자의 경우에도 트라스투주맙과 안트라싸이클린을 병용 투여 했을 때 보다는 그 위험도가 낮으나 트라스투주맙의 투여로 인한 심기능 장애의 위험이 있다.

-조기 유방암

조기 유방암 환자의 경우 치료 전, 치료 중 매 3개월마다, 치료 종료 후 매 6개월마다 24개월까지 심장평가를 실시해야 한다. 안트라싸이클린을 함유한 화학요법제를 투여 받는 환자는 추가적인 모니터링이 요구되고, 지속적인 LVEF 감소가 있는 경우 트라스투주맙의 치료 종료로부터 5년 이상 해마다 모니터링 해야 한다.

조기 유방암 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 심근경색 병력이 있는 환자, 약물치료가 필요한 협심증환자, 울혈성 심부전(NYHA II-IV)이 있거나 병력이 있는 환자, 55% 미만 LVEF, 기타 심근병증, 약물치료가 필요한 부정맥환자, 임상적으로 유의한 판막질환환자, 조절이 어려운 고혈압환자(단, 표준 약물 치료로 조절 가능할 경우 임상시험 참여 가능), 혈역학적 심낭삼출환자(Hemodynamic effective pericardial effusion)는 제외되었기 때문에 이 환자들에 대한 유익성/위험 비율에 대한 자료가 없다. 따라서 이러한 환자에 트라스투주맙 투여는 권장되지 않는다.

- 보조요법 치료

트라스투주맙과 안트라싸이클린 약물은 보조요법 치료에서 동시에 투여하지 않는다.

조기 유방 환자에서 도세탁셀과 카보플라틴의 비-안트라싸이클린 요법과 트라스투주맙 병용투여 시에 비해 안트라싸이클린 포함 요법 후 트라스투주맙 병용투여 시 증후성 및 무증후성 심장 이상사례의 발생률 증가가 관찰되었으며 이러한 증가는 탁산계 약물에 이어 순차적으로 투여시보다 탁산계 약물과 병용투여 시 더욱 현저했다. 사용된 요법에 상관없이, 대부분의 증후성 심장 이상사례는 첫 18개월 이내에 발생하였다.

중앙 추적조사기간이 5.5년이었던 3개 주요 임상시험 중 하나(BCIRG006)에서 증후성 심장 이상사례나 LVEF 이상사례의 누적 발생율의 지속적인 증가가 나머지 두 대조군(안트라싸이클린+싸이클로포스파미드 투여 후 탁산 투여, 탁산+카보플라틴+트라스투주맙)에서 약 1%에 비해 안트라싸이클린 투여 후 탁산과 트라스투주맙을 병용한 군에서 최대 2.37%로 관찰되었다.

보조요법에 관한 임상시험에서 확인된 심장 이상사례의 위험 요인은 고령(>50세), 트라스투주맙 투여 전 낮은 LVEF(<55%) 또는 LVEF의 감소(10-15 point), 파클리탁셀 투여 시작 전/후 낮은 LVEF(<55%), 트라스투주맙 투여, 항고혈압 약물 이전 투여 또는 병용투여하였다. 보조요법이 끝난 후 트라스투주맙을 투여하는 환자에서, 트라스투주맙 투여 전 축적된 안트라싸이클린 및 체질량지수(BMI)가 25 kg/m^2을 넘는 경우 심기능 장애의 위험이 있었다.

- 수술 전 보조요법/수술 후 보조요법

수술 전 보조요법/수술 후 보조요법 치료에 적합한 조기 유방암 환자에서, 트라스투주맙은 화학요법제 치료를 받지 않은 환자에 대해 저용량의 안트라싸이클린 요법과 동시 투여할 수 있다(최대 누적용량 : 독소루비신 180 mg/m^2, 에피루비신 : 360 mg/m^2)
수술 전 보조요법 치료에서 저용량의 안트라싸이클린과 트라스투주맙을 동시에 투여 받은 환자는 수술 후에 추가적인 세포독성 화학요법제를 투여하지 않는다. 기타 상황에서 추가적인 세포독성 화학요법제의 필요성은 개개 요인에 따라 결정한다.
현재 저용량의 안트라싸이클린과 트라스투주맙을 동시에 투여한 경험은 제한적이다. 임상시험에서, 트라스투주맙은 수술전 보조요법으로 안트라싸이클린(독소루비신의 누적 용량 180 mg/m^2 또는 에피루비신 300 mg/m^2) 3-4주기 투여를 포함한 수술전 보조 화학요법제와 병용 투여 하였다. 증후성의 심장 기능 장애는 트라스투주맙 투여 군에서 낮았다(115명 중 2명, 1.7%).
65세 이상 그룹의 임상 경험이 제한적이기 때문에 수술전/수술후 보조요법 치료에서 65세 이상인 환자에게는 권장하지 않는다.
2) 주입관련 반응, 알러지양 반응 및 과민반응
트라스투주맙 투여 시 주입관련반응이 발생하는 것으로 알려져 있다. 주입관련반응은 과민반응과 임상적으로 구별하기 어려울 수 있다. 주입관련 반응의 발생 위험을 감소시키기 위해 전처치를 할 수도 있다. 트라스투주맙 주입에 따라 보고된 중대한 이상사례로 호흡곤란, 저혈압, 천명, 고혈압, 기관지연축, 심실위부정빈맥, 산소 포화도 감소, 아나필락시스, 호흡곤란증후군, 두드러기, 혈관부종이 있다. 이러한 이상사례의 대부분은 초회 주입 중 또는 초회 주입 시작으로부터 2.5시간 이내에 발생하였다. 주입관련 반응이 나타나면 트라스투주맙의 주입을 중단시키거나 주입속도를 감소시키고 증상이 소실될 때까지 환자를 모니터링 해야 한다. 대부분의 환자에서 증상이 소실되었고 이후 트라스투주맙의 주입을 재개하였다. 환자에 주입관련 반응이 나타나는지 관찰해야 하며, 메페리딘 또는 파라세타몰과 같은 진통/해열제나 디펜히드라민과 같은 항히스타민제로 이러한 증상을 치료할 수 있다. 중대한 이상사례는 산소, 베타작용제, 코르티코스페로이드와 같은 보조 치료를 통해 성공적으로 치료되었다. 드물게 이러한 반응은 치명적인 결과를 초래하는 임상 경과와 관련이 있었다. 진행성 종양의 합병증 및 동반질환으로 인해 안정 시 호흡곤란인 환자는 치명적인 주입관련 반응의 위험이 증가될 수 있으므로 이러한 환자들에게는 트라스투주맙을 투여하지 않는다. 초기 개선 후 임상적 악화 및 급격한 임상적 악화를 동반한 지연 반응이 보고되었다. 주입 후 수 시간에서 일주일 이내에 사망이 발생하기도 했다. 매우 드물게 트라스투주맙 주입 시작으로부터 6시간 이상 지난 후 주입반응 또는 폐 증상이 발생하기도 했다. 환자에게 이러한 지연성 반응의 가능성을 경고해야 하며 증상이 발생되었을 경우 전문의에게 연락하도록 해야 한다.
3) 폐이상사례 : 드물게 중증 폐이상사례가 트라스투주맙의 시판후조사에서 보고되었으며 이는 때때로 치명적일 수도 있다. 이러한 이상사례로 폐침윤을 포함한 간질성 폐질환, 급성 호흡곤란 증후군, 폐렴, 간질성 폐렴, 흉막 삼출, 호흡곤란, 급성 폐부종 및 호흡부전 등이 보고되었다.
간질성 폐질환과 연관된 위험요소로는 탁산계 약물, 젬시타빈, 비노렐빈, 방사선 요법과 같이 이러한 질환과 연관이 있는 것으로 알려진 여타의 항종양약물 요법을 이전에 투여 받았거나 동시에 투여하는 경우가 있다. 이는 주입관련 이상사례의 일부분이거나 지연형 이상사례와 함께 나타날 수 있다. 전이성 악성종양과 그에 따른 합병증의 발병으로 인해 안정 시 호흡곤란을 나타내는 환자는 폐질환의 위험성이 증가할 수 있다. 따라서 이러한 환자에 트라스투주맙을 투여하지 않는다. 폐렴환자, 특히 탁산계 약물을 병용 투여하는 경우 주의해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 트라스투주맙, 설치류 유래 단백 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 병력이 있는 환자

2) 진행성 악성종양에 의한 중증 안정 시 호흡곤란 또는 산소보충이 필요한 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 안트라싸이클린계 약물을 투여 중인 환자 또는 이전에 치료경험이 있는 환자(심부전 등의 심장장애가 나타나기 쉽다)
2) 흉부로 방사능을 조사 중인 환자(심부전 등의 심장장애가 나타나기 쉽다)
3) 심부전증상이 있는 환자(증상이 악화될 우려가 있다)
4) 관상동맥질환(심근경색, 협심증 등)환자 또는 그 병력이 있는 환자(증상이 악화될 우려가 있다. 또는 심부전 등의 심장장애가 나타나기 쉽다)
5) 고혈압환자 또는 그 병력이 있는 환자(심부전 등의 심장장애가 나타나기 쉽다)
6) 안정시 호흡곤란(폐전이, 순환계질환 등에 의한)이 있는 환자 또는 그 병력이 있는 환자(점적주입관련 반응이 중증화 되기 쉽다)

4. 이상사례

1) 최근까지 트라스투주맙의 사용과 관련하여 보고된 가장 중대하고/또는 흔한 이상사례로는 심기능 장애, 주입관련 반응, 혈액독성(특히, 호중구감소증), 감염 및 폐이상사례가 있다.

정맥 주사 제형에 관한 이상사례 표

이상사례들은 다음의 빈도를 근거로 분류되었다; 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100～<1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000～1/100), 드물게(≥1/10,000～1/1,000), 매우 드물게(1<10,000), 알려지지 않음(현재의 데이터로는 추정할 수 없음). 각 빈도 그룹 내에서는 그 정도가 감소하는 순으로 이상사례를 제시하였다.

다음 표에 제시된 이상사례는 주요(pivotal)임상시험 및 시판 후 환경에서 트라스투주맙과 화학요법의 병용 또는 트라스투주맙 단독요법 시 보고된 이상사례들이다. 포함된 이상사례는 주요 임상시험에서 나타난 가장 높은 비율은 근거로 하고 있다.

표. 주요 임상시험(N=8386) 및 시판 후 조사에서 트라스투주맙 단독요법 또는 화학요법과의 병용요법에서 보고된 이상사례

신체기관	이상사례	빈도
감염	감염	매우 흔함
	비인두염	매우 흔함
	호중구감소성 패혈증	흔함
	방광염	흔함
	인플루엔자	흔함
	부비동염	흔함
	피부 감염	흔함
	비염	흔함
	상기도감염	흔함
	요로감염	흔함
	인두염	흔함
양성, 악성 및 상세불명 종양 (낭 및 용종 포함)	악성 종양 진행	알려지지 않음
	종양 진행	알려지지 않음
혈액 및 림프계	열성 호중구감소증	매우 흔함
	빈혈	매우 흔함
	호중구감소증	매우 흔함
	백혈구수 감소/백혈구감소증	매우 흔함
	혈소판감소증	매우 흔함
	저프로트롬빈혈증	알려지지 않음
	면역성혈소판감소증	알려지지 않음
면역계	과민증	흔함
	+아나필락시스성 반응	드물게
	+아나필락시스성 쇼크	드물게
대사 및 영양	체중감소	매우 흔함

	식욕부진	매우 흔함
	과칼륨혈증	알려지지 않음
	종양용해증후군	알려지지 않음
정신계	불면	매우 흔함
	불안	흔함
	우울	흔함
신경계	[1]진전	매우 흔함
	어지러움	매우 흔함
	두통	매우 흔함
	지각이상	매우 흔함
	미각이상	매우 흔함
	말초 신경병증	흔함
	근육긴장항진	흔함
	졸음	흔함
눈의 이상	결막염	매우 흔함
	눈물증가	매우 흔함
	안건조	흔함
	유두부종	알려지지 않음
	망막출혈	알려지지 않음
귀 및 미로 장애	난청	흔하지 않음
심장	[1]혈압감소	매우 흔함
	[1]혈압상승	매우 흔함
	[1]불규칙한 심장박동	매우 흔함
	[1]심계항진	매우 흔함
	[1]심장조동	매우 흔함
	박출계수 감소[*]	매우 흔함
	[+]심부전(울혈성)	흔함
	[+1]상심실성빈맥	흔함
	심근병증	흔함
	심낭삼출	흔하지 않음
	심인성 쇼크	알려지지 않음
	분마음(Gallop rhythm)이 나타남	알려지지 않음
혈관계	안면홍조	매우 흔함
	[+1]저혈압	흔함
	혈관확장	흔함
호흡기, 흉곽 및 종격동	[+1]천명	매우 흔함
	[+]호흡곤란	매우 흔함
	기침	매우 흔함
	코피	매우 흔함
	콧물	매우 흔함
	[+]폐렴	흔함
	천식	흔함
	폐이상	흔함
	[+]흉막 삼출	흔함
	간질성 폐렴	드물게
	[+]폐섬유증	알려지지 않음
	[+]호흡부전	알려지지 않음
	[+]호흡기능상실	알려지지 않음
	[+]폐침윤	알려지지 않음
	[+]급성 폐부종	알려지지 않음
	[+]급성 호흡곤란 증후군	알려지지 않음
	[+]기관지연축	알려지지 않음
	[+]저산소증	알려지지 않음
	[+]산소포화도 감소	알려지지 않음
	후두부종	알려지지 않음
	기좌호흡	알려지지 않음
	폐부종	알려지지 않음
	간질성폐질환	알려지지 않음
위장관계	설사	매우 흔함
	구토	매우 흔함

	오심	매우 흔함
	[1]입술 부종	매우 흔함
	복통	매우 흔함
	소화불량	매우 흔함
	변비	매우 흔함
	구내염	매우 흔
	치질	흔함
	입건조	흔함
간담도	간세포손상	흔함
	간염	흔함
	간압통	흔함
	황달	드물게
피부 및 피하조직	홍반	매우 흔함
	발진	매우 흔함
	[1]안면부종	매우 흔함
	탈모증	매우 흔함
	손발톱 이상	매우 흔함
	수족증후군	매우 흔함
	여드름	흔함
	피부건조	흔함
	반상출혈	흔함
	다한증	흔함
	반구진성 발진	흔함
	소양증	흔함
	손톱 부서짐	흔함
	피부염	흔함
	두드러기	흔하지 않음
	혈관부종	알려지지 않음
근골격계 및 연결조직	관절통	매우 흔함
	[1]근긴장	매우 흔함
	근육통	매우 흔함
	관절염	흔함
	요통	흔함
	뼈통증	흔함
	근육경련	흔함
	경부통	흔함
	사지통증	흔함
비뇨기계	신장애	흔함
	막성 사구체신염	알려지지 않음
	사구체신병증	알려지지 않음
	신부전	알려지지 않음
임신, 산욕기 및 주산기 이상	양수과소증	알려지지 않음
	신장형성저하증	알려지지 않음
	폐형성저하증	알려지지 않음
생식기 및 유방	유방염증/유방염	흔함
전신 및 투여부위	무력증	매우 흔함
	흉통	매우 흔함
	오한	매우 흔함
	피로	매우 흔함
	인플루엔자 유사 증상	매우 흔함
	점적주입관련 반응	매우 흔함
	통증	매우 흔함
	발열	매우 흔함
	점막염증	매우 흔함
	말초부종	매우 흔함
	권태감	흔함
	부종	흔함
상처, 중독 및 처치와 관련된 합병증	타박상	흔함

[+] 표시는 치명적 결과와 연관되어 보고된 이상사례들이다.

[1] 표시는 대개 주입관련 반응과 연관되어 보고된 이상사례들이다. 이들에 대한 구체적인 %는

이용 가능하지 않다.
*안트라싸이클린과 탁산계 약물의 투여 후 병용 요법에서 관찰된 이상사례
2) 트라스투주맙과 인과관계는 없지만 지금까지 보고된 기타 이상사례는 다음과 같다.
- 감염 : 뇌막염, 기관지염
- 혈액 및 림프계 : 백혈병
- 신경계 : 뇌혈관 장애, 졸음증, 혼수
- 귀 및 미로 장애 : 현기증
- 호흡기, 흉곽 및 종격동 : 딸꾹질, 운동성호흡곤란
- 위장관계 : 위염, 췌장염
- 근골격계 및 연결조직 : 근골격계 통증
- 신장 및 비뇨기계 : 배뇨 곤란
- 생식기 및 유방 : 유방통증
- 전신 및 투여부위 : 가슴 불편
3) 트라스투주맙의 주요 이상사례에 대한 설명은 다음과 같다.
심기능 장애
뉴욕심장학회(NYHA) 2-4등급 심장독성(심부전)은 트라스투주맙 투여와 연관된 흔한 이상사례이며, 이는 치명적일 수 있다. 트라스투주맙 투여 시 호흡곤란, 기좌호흡, 기침증가, 폐부종, S3 gallop, 심실박출계수 감소와 같은 심기능 장애의 징후 및 증상이 나타났다.
조기 유방암에 관한 3개 주요 임상시험에서 보조요법으로 화학요법과 병용하여 트라스투주맙을 정맥 투여하였을 때, 3/4등급 심기능 장애(증후성 울혈심부전)는 화학요법 단독투여군(트라스투주맙을 투여하지 않은 군)과 탁산 투여 후 트라스투주맙을 투여한 군에서 유사하였고(0.3-0.4%), 탁산과 트라스투주맙을 동시에 투여한 환자에서 발생율이 가장 높았다(2.0%). 수술 전 보조요법으로 트라스투주맙과 저용량 안트라싸이클린 요법을 동시 투여한 경험은 제한적이다.
보조화학요법 완료 후 트라스투주맙을 투여했을 때 12개월의 중앙 추적조사기간 후 1년 투여군 중 0.6%에서 NYHA Class III-IV의 심부전이 관찰되었다. 3.6년의 중앙 추적조사기간 후에도 1년 투여군 중 중증 울혈성심부전 및 좌심실기능부전 발생률은 각각 0.8% 및 9.8%로 낮았다. 임상시험 BO16348에서 8년의 중앙 추적조사기간 후 트라스투주맙 1년 투여군 중 중증 울혈성 심부전(NYHA III 및 IV)발생률은 0.8% 였고, 경증의 증후성 및 무증후성 좌심실기능부전 발생률은 4.6%이었다.
중증 울혈성 심부전을 나타낸 투라스투주맙 투여 환자의 71.4%, 경증의 증후성 및 무증후성 좌심실기능부전을 나타낸 환자의 79.5%는 가역성(발생 후 연속 2번 이상 LVEF 값이 50% 이상인 것으로 정의)을 나타냈다.
심기능 장애 관련 이상사례 중 약 17%는 트라스투주맙 투여가 끝난 후 발생하였다.
전이성 유방암에 관한 주요 임상시험에서 파클리탁셀과 트라스투주맙 병용 시 심기능 장애 발생률은 9-12%였고, 파클리탁셀 단독투여시 1-4%였다. 트라스투주맙 단독요법 시 발생률은 6-9%였다. 심기능 장애 발생률은 안트라싸이클린/사이클로스포스파미드와 트라스투주맙을 동시에 투여한 환자에서 가장 높았고(27%), 이는 안트라싸이클린/사이클로포스파미드 단독 투여군에 비해 유의하게 높았다(7-10%). 심기능을 전향적으로 관찰한 후속 임상시험에서 증후성 울혈성심부전의 발생율은 트라스투주맙과 도세탁셀을 투여한 환자에서 2.2%였고 도세탁셀 단독 투여군에서 0%였다. 위 임상시험들에서 심기능 장애가 발생한 대부분의 환자(79%)는 울혈성심부전 표준치료를 받은 후 개선되었다.
조기 유방암에 관한 주요 임상시험 MO16432에서 3주기의 독소루비신(누적 용량 180 mg/m^2)이 포함된 수술 전 보조화학요법과 트라스투주맙을 병용투여하였다. 트라스투주맙 투여군에서 증후성 심기능장애 발생률은 1.7%였다.

조기 유방암에 관한 주요 임상시험 BO22227에서 4주기의 에피루비신(누적 용량 300 mg/m^2)을 포함한 수술 전 보조화학요법과 트라스투주맙을 병용투여하였다. 중앙 추적조사기간 70개월 시점에서 심부전/울혈성 심부전 발생률은 트라스투주맙 투여군 중 0.3%였다.

주입관련, 알러지양 반응 및 과민반응

트라스투주맙 임상 시험에서 관찰된 주입관련반응 및 과민반응에는 오한 그리고/또는 발열, 호흡곤란, 저혈압, 천명, 기관지연축, 빈맥, 산소포화도 감소, 호흡곤란증후군, 발진, 구역, 구토, 두통 등이 있었다.

주입관련반응은 과민반응과 임상적으로 구별하기 어려울 수 있다.

모든 등급의 주입관련반응 발생률은 적응증, 트라스투주맙 단독투여/병용투여, 정보 수집 방법에 따라 연구마다 달랐다.

아나필락시스양 반응이 일부에서 관찰되었다.

혈액 독성

열성 호중구감소증이 매우 흔하게 발생하였다. 흔하게 발생한 이상사례는 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증과 호중구감소증이었다. 저트롬빈혈증의 발생 빈도는 알려지지 않았다. 안트라싸이클린 요법 후 트라스투주맙과 도세탁셀 병용투여 시 호중구감소증의 위험이 약간 증가할 수 있다.

폐이상사례

트라스투주맙 투여와 관련 있는 중증의 폐이상사례가 발생할 수 있으며 이는 치명적인 결과와 연관될 수 있다. 폐침윤, 급성 호흡 곤란 증후군, 폐렴, 간질성 폐렴, 흉막 삼출, 호흡 곤란, 급성 폐부종과 호흡 부전을 포함하였으며, 이에 국한되지는 않는다.

4) 국내 시판 후 조사결과(허셉틴주(트라스투주맙))

국내에서 679명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과, 이상사례 발현증례율은 37.7%(259명/679명, 701례)로 보고되었다.

이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 약물이상반응의 발현증례율은 27.0%(183명/679명, 444건)이며, 구역 31명(4.6%), 근육통 29명(4.3%), 호중구감소증 23명(3.4%), 신경병증 19명(2.8%), 발열 17명(2.5%), 감각이상 14명(2.1%), 오한, 식욕부진, 말초신경병증 각 13명(1.9%), 구토, 무력증 각 12명(1.8%), 호흡곤란 10명(1.5%), 두통 9명(1.3%), 관절통, 탈모증 각 8명(1.2%), 소양증 7명(1.0%), 백혈구 감소증, 소화불량, 피로 각 6명(0.9%), 변비, 통증, 흉통, 발진 각 5명(0.7%), 등통증 4명(0.6%), 뼈통증, 말초부종, 열성호중구감소증, 박출 계수 감소, 설사, 점막염, 전신쇠약, 발적 각 3명(0.4%), 간부전, 빈맥, 심계항진, 안면부종, 묽은 변, 상복부통증, 부종, 안면홍조, 불면, 무감각, 감기유사증상 각 2명(0.3%), ALP증가, 간염, 상세불명의 간기능검사이상, 고콜레스테롤혈증, 단순포진, 심부전, 심혈관질환, 방광염, 고창, 질 출혈, 복부불쾌감, 복통, 장폐색증, 토혈, 과민반응, 등불편, 사지통증, 실신, 수면장애, 발작, 어지러움, 주입부위반응, 두드러기, 손발톱이상, 손발톱주위염, 여드름, 홍반, 상세불명의 출혈, 객담, 상기도감염, 인후통, 코건조, 코피 각1명(0.1%) 순으로 나타났다.

이 중 중대한 이상사례는 총 5명(0.7%, 6건)이었으며 열성호중구감소증 2명(.3%), 심부전 1명(0.1%), 장폐색증 1명(0.1%), 토혈 1명(0.1%)이었다.

중대하고 예상하지 못했던 약물이상반응은 없었으며, 중대하지 않았으나 예상하지 못했던 약물이상반응은 신경병증 19명(2.8%), 전신쇠약, 발적 각 3명(0.4%), 안면홍조, 무감각, 안면부종, 묽은 변 각 2명(0.3%), ALP 증가, 간염, 상세불명의 간기능검사이상, 고콜레스테롤혈증, 단순포진, 질 출혈, 고창, 불부불쾌감, 장폐색증, 토혈, 등불편, 신체불편, 실신, 수면장애, 발작, 손발톱주위염, 상세불명의 출혈, 객담, 코건조 각 1명(0.1%)이 나타났다.

5. 일반적 주의

1) 트라스투주맙은 운전이나 기계조작 능력에 영향을 미칠 수 있다. 트라스투주맙으로 치료하

는 동안 어지러움과 졸음이 발생할 수 있다 (4. 약물이상반응 항 참고). 주입관련 증상 (1. 경고 항 참조)을 경험한 환자들은 증상이 감소될 때까지 운전이나 기계조작을 하지 않도록 해야 한다.

2) HER2 발현여부 검사는 시험절차가 검증될 수 있는 실험실에서 숙련된 병리전문의에 의해 정확하게 실시되어야 한다.

3) 전이성 위암에서 이 약은 정확하고 검증된 방법으로 측정된 IHC2+ 및 확증적 SISH나 FISH결과, 또는 IHC3+로 정의된 HER2 과발현 전이성 위암 환자에게 사용해야 한다.

4) 다른 생물의약품으로 대체조제 시 처방의의 동의가 필요하다.

5) 생물의약품의 추적 가능성을 향상시키기 위하여 투여된 제품의 제품명 및 배치 번호를 환자 파일에 명확히 기재해야 한다.

6) 보조요법으로 이전에 트라스투주맙을 투여했던 환자에 대한 재투여 임상 시험 자료는 현재 이용 가능하지 않다.

6. 상호작용

1) 인체에서 트라스투주맙을 가지고 실시한 정규 임상시험 약물상호작용 시험자료는 없다. 임상시험에서 투여한 병용투여약물과의 유의한 상호작용은 나타나지 않았다.

2) 기타 항암제의 약동학에 대한 트라스투주맙의 영향

HER2 양성 전이성 유방암 여성 환자에 대한 연구 BO15935 및 M77004의 약동학 자료는 파클리탁셀과 독소루비신 노출(그리고 그 주요 대사체 6-α 히드록실파클리탁셀, POH, 독소루비시놀, DOL)이 트라스투주맙(부하용량 8 mg/kg 투여 후 매 3주 6 mg/kg 정맥투여, 또는 부하용량 4 mg/kg 투여 후 매주 2 mg/kg 정맥투여)존재 하에서 변하지 않음을 시사한다.

하지만 트라스투주맙은 독소루비신 대사체 중 하나인 7-데옥시-13-디하이드로-독소루비시논(D7D)의 전체 노출을 증가시킬 수 있다. D7D의 생물학적 활성 및 노출 증가에 따른 임상적 영향은 불분명하다.

JP16003은 HER2 양성 전이성 유방암인 일본 여성에 트라스투주맙(4 mg/kg 부하용량 투여 후 매주 2 mg/kg 정맥투여) 및 도세탁셀(60 mg/m^2 정맥투여)을 투여한 단일군 연구(single-arm study)이다. 이 연구 결과, 트라스투주맙 병용 투여는 도세탁셀의 단회 투여 약동학에 영향을 주지 않았다. 연구 JP19959는 BO18255(ToGA)의 하위연구로, 트라스투주맙 병용 여부에 따른 카페시타빈 및 시스플라틴의 약동학을 연구하기 위해 진행성 위암 일본 여성 및 남성을 대상으로 수행되었다. 그 결과 카페시타빈의 생물학적 활성 대사체(예. 5-FU)에 대한 노출은 시스플라틴이나 시스플라틴과 트라스투주맙 병용 투여에 영향을 받지 않았다. 그러나 카페시타빈 자체는 트라스투주맙과 병용 시 혈중 농도가 높아지고 반감기가 길어졌다. 또한 시스플라틴의 약동학은 카페시타빈이나 카페시타빈과 트라스투주맙 병용 투여에 영향을 받지 않았다.

3) 트라스투주맙의 약동학에 대한 기타 항암제의 영향

트라스투주맙 단독요법(4 mg/kg 부하용량/매주 2 mg/kg 정맥 투여)후 시뮬레이션된 혈중 트라스투주맙 농도와 HER-2 양성 전이성 유방암 일본 여성에서 관찰된 혈중 농도(연구 JP16003)를 비교하였을 때 도세탁셀 병용 투여가 트라스투주맙의 약동학에 영향을 준다는 어떠한 증거도 발견되지 않았다.

HER2 양성 전이성 유방암 여성을 대상으로 한 두 2상 연구(BO15935 및 M77004)와 트라스투주맙과 파클리탁셀을 병용 투여한 한 3상 연구(H0648g), 트라스투주맙을 단독 투여한 두2상 연구(WO16229 및 MO16982)의 약동학 연구 결과를 비교하였다. 연구 내부와 연구 간에 걸쳐 개개 및 평균 트라스투주맙 최저 혈중 농도가 달랐으나, 파클리탁셀 병용 투여가 트라스투주맙의 약동학에 끼친 영향은 분명하지 않다.

아나스트로졸 병용 투여는 트라스투주맙의 약동학에 영향을 주지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 생식독성시험은 트라스투주맙의 사람 유지용량인 주 2 mg/kg에 25배 용량을 암컷 cynomolgus 원숭이에 투여하여 실시하였으며 수태능력의 손상 또는 태자에 대한 악영향은 나타나지 않았다. 태자발달 초기(임신 20-50일째) 및 말기(임신 120-150일째)중 트라스투주맙의 태반 이행이 나타났다. 임신 여성에 투여 시 트라스투주맙이 태아독성을 유발하거나 수태능력에 영향을 미치는지는 알려진 바 없다. 동물생식시험에서 사람의 반응을 항상 예측할 수는 없지만, 트라스투주맙 투여의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회할 때만 트라스투주맙을 투여해야 한다.

시판 후 조사에서 트라스투주맙을 투여 받은 임부에서 태아의 치명적인 폐형성저하증을 초래하는 양수과소증과 관련 있는 태아의 신장 발달과/혹은 기능 장애가 보고되었다. 임신할 가능성이 있는 여성은 트라스투주맙 치료기간 중 치료 종료 후 7개월 동안 효과적인 피임이 요구된다. 임신한 여성, 트라스투주맙 투여 중에 임신하거나 마지막 트라스투주맙 투여 후 7개월 이내에 임신한 환자에게는 태아에 대한 유해한 영향의 기능성을 알려야 한다. 만약 임부가 트라스투주맙으로 치료 받았을 시에는 다학제적 팀에 의한 주의 깊은 모니터링이 필요하다.

2) Cynomolgus 원숭이를 대상으로 이 약의 사람유지용량인 주 2㎎/㎏의 25배 용량을 임신 100일차부터 150일차까지 투여하여 실시한 시험에서 트라스투주맙은 출산 후 모유 중으로 이행되는 것으로 입증되었다. 자궁 내에서의 트라스투주맙 노출과 신생원숭이의 혈청 중 트라스투주맙의 존재가 출생에서 1개월 령에 이르기까지 이들의 성장 및 발생에 어떠한 부정적 영향을 미치지는 않았다. 트라스투주맙이 사람의 모유에 분비되는지는 알려져 있지 않다. 사람 IgG는 사람 모유중으로 이행되며, 신생아에 대한 위해 가능성은 알려져 있지 않기 때문에 트라스투주맙 치료기간 중 및 치료종료 후 7개월 동안은 수유를 피해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아환자에서 트라스투주맙의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자 및 신장애 환자에 대한 투여

임상자료에서 트라스투주맙의 분포는 연령 또는 혈청 크레아티닌에 따라 변하지 않는 것으로 나타났다. 임상시험에서 만 65세 이상 환자에게 트라스투주맙을 감량투여하지 않았다. 고령자 및 신, 간장애 환자만을 대상으로 한 약물동태 연구는 실시되지 않았으나, 이 환자군에 대한 약물동태학 분석에 따르면 연령 및 신장애는 트라스투주맙의 분포에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

10. 과량투여시의 처치

임상시험에서 과량투여 예는 없었으며 임상시험에서 트라스투주맙 단독으로 1회 10 mg/kg를 초과하여 투여된 적은 없다. 이 용량까지는 내약성이 좋았다.

11. 적용상의 주의

1) 재용해 용액 조제(Reconstitution)

적절한 무균조건하에 조제해야 한다. 이 약 1바이알에 멸균 주사용수(다른 재용해 용매를 사용해서는 안 된다.) 7.2 mL을 가하여 재용해시킨 용액의 용적은 7.4 mL, pH는 6.0이며 농도는 약 21 mg/mL가 된다. 이 약 1 바이알에는 정확한 조제를 위해 표시 용량 150 mg보다 약 4%가 더 충전되어 있다. 재용해 중 이 약 취급 시 주의를 기울여야 한다. 재용해 중 과다하게 거품을 발생시키거나 재용해된 용액을 흔들게 되면 바이알에서 적량을 취할 수 없다.

재용해 용액 조제방법

- 멸균된 시린지를 사용하여 7.2 mL의 멸균 주사용수를 바이알 내의 동결건조 분말에 직접

닿도록 서서히 주입한다.

- 재용해가 잘 되도록 바이알을 서서히 회전시킨다(흔들지 말 것). 재용해 시 제품에 미세한 거품이 생길 수 있으므로 재용해 후 바이알을 약 5분간 정치한다. 재용해된 용액은 무색~미황색 투명한 용액이며 육안으로 검출되는 입자가 없어야 한다.

2) 4 mg/kg의 부하용량과 2 mg/kg의 유지용량을 근거로 하여 투여용량은 다음과 같이 산출한다.

$$\text{용량(mL)} = \frac{\text{체중(kg) X 부하용량 또는 유지용량}}{\text{21 mg/mL(재용해 용액의 농도)}}$$

3) 점적주입용 희석액 조제

무균조건하에서 재용해용액 적당량을 멸균 주사침과 주사기를 사용하여 바이알로부터 취해 0.9% 생리식염액 250 mL 함유 주입백에 넣는다. 포도당 주사액은 단백질 응집을 유발하기 때문에 사용해서는 안 된다. 거품이 생기는 것을 막기 위하여 이 백을 서서히 거꾸로 하여 혼합한다. 준비된 용액의 무균을 보장하기 위해 주의를 기울여야 한다. 이 약은 항-미생물 보존제 또는 제균제를 포함하고 있지 않기 때문에 무균 조작이 준수되어야 한다. 주사제는 투여 전 이물질 유무 및 변색여부를 육안으로 검사해야 한다. 점적주입 희석액은 조제 후 즉시 사용해야 한다.

이 약과 폴리염화비닐(polyvinylchloride)백, 폴리에틸렌(polyethylene)백 또는 폴리프로필렌(polypropylene)백간의 부적합성은 나타나지 않았다. 이 약은 다른 약물과 혼합하거나 희석해서는 안 된다.

4) 이 약의 점적주입용 희석액 조제시 폴리염화비닐(polyvinylchloride)백, 폴리에틸렌(polyethylene)백 또는 폴리프로필렌(polypropylene)백에 든 0.9% 생리식염주사액 만을 사용해야 하며 다른 재질의 용기를 사용해서는 안 된다(국내에서 유리용기 및 다른 재질의 백 사용 시 침전발생 사례가 보고된 바 있다).

5) 재용해 용액 및 점적주입용 희석액의 보관 시 주의사항

- 재용해 용액 : 멸균 주사용수로 재용해하였을 때 이 재용해 용액은 2-8℃에서 48시간 동안 물리화학적으로 안정하였으나, 이 제품은 보존제가 포함되어 있지 않으므로 즉시 사용하는 것이 바람직하다. 투여 후 남은 재용해 용액은 버려야 하며 재용해 용액을 동결해서는 안 된다.
- 점적주입용액 : 0.9% 염화나트륨 용액이 들어있는 폴리염화비닐(polyvinyl chloride)백, 폴리에틸렌(polyethylene)백 또는 폴리프로필렌(polypropylene)백 내에서 주입용 희석액은 30℃ 미만의 온도에서 24시간까지 물리화학적으로 안정하였으나, 이 제품은 보존제가 포함되어 있지 않으므로 즉시 사용하는 것이 바람직하다.

12. 기타

1) 대조약과의 동등성

이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.

2) 이 약과 대조약과의 동등성을 증명하기 위한 임상시험에서 건강한 성인 남성 지원자와 전이성 유방암 환자 총 654명을 대상으로 약물동태학 및 유효성에 대한 동등성을 평가하는 시험을 수행하였다. 139명(19명/22명, 120명/132명)의 건강한 성인 남성 지원자를 대상으로 분석한 2건의 임상 약물동태학 평가에서 일차 평가변수인 혈중농도 곡선하면적($AUC_{0\text{-}inf}$) 및 최대 혈청농도(C_{max})에서 이 약과 대조약간의 약물동태학적 동등성을 증명하였다. 또한, 458명의 전이성 유방암 환자를 대상으로 분석한 약물의 유효성 평가에서 치료 후 6개월째의 전체반응률(ORR)은 이 약을 투여한 군[160/230(69.6%)]과 대조약군[146/228(64.0%)]에서 통계학적으로 동등하게 나타났다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	(주)삼오제약	대한민국	서울특별시 강남구 역삼로 151, 삼오빌딩7층 (역삼동)
전공정위탁제조(제조의뢰자)	BIOCON BIOLOGICS UK LIMITED	영국	16. Great Queen Street, Covent Garden, London, WC2B 5AH, United Kingdom
전공정위탁제조(제조자)	BIOCON BIOLOGICS INDIA LIMITED	인도	Block No. B1, B2, B3, Q13 of Q1 and W20 & Unit S18, 1st Floor, Block B4, Special Economic Zone, Plot No. 2, 3, 4 & 5, Phase IV, Bommasandra-Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bengaluru – 560 099, India

1.3 허가조건

○ **(재심사) 4**년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획)** 관련조항 및 해당 사유 <붙임 3 참조>

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 사전검토 결과 : 보완(접수번호 : 20210166600)

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료	시험법 관련 자료
신청일자	‘22.04.28.	‘22.05.02.	‘22.05.02.	‘22.05.02.	‘22.05.02.
보완요청일자	‘22.10.25.		‘22.07.15.	‘22.09.19.	
보완접수일자	‘23.04.24.		‘23.02.27.	‘23.04.24.	
재보완요청일자	‘23.05.22.		‘23.03.06.	‘23.05.18.	
재보완접수일자	‘23.06.01.		‘23.03.16.	‘23.06.01.	
최종처리일자	‘23.07.10.	‘22.10.24.	‘23.03.28.	‘23.06.20.	‘22.07.13.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
동등생물의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	x	△	x	x	x	x	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	x	x	x	x	○	○	○	x	○	x	○	○
면제사유	-																																			

○ 제출자료 목록

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

나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청한 투젭타주는 허셉틴(트라스투주맙) 동등생물의약품으로 반복독성시험, 효력시험에서 대조약과의 동등성을 확인하였으며, EU-허셉틴과의 임상 1상을 통하여 약동학적 동등성을 입증하였다. 치료적 확증임상(3상)을 통하여 조기유방암환자 458명을 대상으로 분석한 결과, 반응률의 비는 1.09 (90%CI 0.974, 1.211)로 사전에 정의된 동등성 마진 0.81~1.24내였으며, 반응률 차이는 5.5 (90%CI -1.70, 12.69)로 사전에 정의된 -15.0~15.0% 이내로 두 가지 분석방법 모두 만족하여 대조약과의 동등성을 입증하였다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 투젭타주150밀리그램(트라스투주맙)

1.2. 기원 및 개발경위

- 트라스트주맙 동등생물의약품 품목허가 신청

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 허셉틴주와 동일한 전이성 유방암, 조기 유방암 그리고 전이성 위암 신청

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토 결과 : 보완(접수번호 : 20210166600)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 트라스투주맙(Trastuzumab)
- 분자식 : $C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 순도, 미생물한도, 불순물)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- D-소르비톨, 폴리에틸렌글리콜3350, L-히스티딘염산염일수화물, 염산, 수산화나트륨, L-히스티딘

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, PEG3350 함량, 수분, 제제균일성, 재구성시간)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -20±5°C, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5°C	bag/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3°C		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	온도(동결/해동)		품질의 대표성이 인정되는 안정성 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장(2-8 ℃) 보관, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃	바이알/ 완제의약품과 동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 48개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃/60±5%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2℃/75±5%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 3개월 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 광안정성 자료 제출를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	C.monkey	정맥	주1회, 5회	0, 25, 50mg/kg	Yes	- 투여물질들은 내약성 좋았고 약물 관련 임상징후, 주사부위 피부반응, 체중 변화, 사료섭취 변화, ECG, 혈액학, 임상 화학, 뇨분석, 장기 무게, 해부학적 병리 이상 없었음 - 투여물질 관련 국소내약성이 없었고 최대 시험용량인 50mg/kg를 무독성용량으로 설정함

- **(반복독성)** 트라스투주맙이 C. monkey에서 약리학적으로 활성이 있는 것으로 알려져 있어 비임상시험의 동물종으로 선택함

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 적절한 동물 종에서 독성동태가 포함된 반복투여독성시험이 적절히 수행되었고 대조약 허셉틴과 투젭타주가

유사한 프로파일을 나타냈음을 확인함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 생물학적 활성 평가를 위해 ADCC, CDC 유도능 평가, FcγRIIIa, FcRn, FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIIb, C1q 결합, 유방암 세포 증식억제 그리고 HER2 결합 친화력 평가
- 안전성 약리시험을 사람 및 랫드의 심근세포에서의 영향 평가

5.2. 효력시험

- **in vitro**
  - 허셉틴과 투젭타주간 세포기반 항증식 활성, HER2 결합 친화력, 그리고 면역학적 특성을 비교 분석했으며, 사전에 정의된 동등성 기준 내에 들어옴을 확인함
- **in vivo**
  - 인간 유방암 세포를 이식한 xenograft 마우스 모델에서 트라스투주맙의 항종양 효과 활성을 기술한 참고문헌 결과로 in vivo 효력시험을 갈음하였음

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 분리된 심근세포에서 MYL-1401O 및 허셉틴의 시험관내 비교 시험

1) 시험 MYL-Her-PC-01 - 인간 심근세포에 대한 트라스투주맙 단클론항체의 미토콘드리아 영향
2) 시험 MYL-Her-PC-04 - 배양한 일차 신생자 랫트 심근세포에서 미토콘드리아에 대한 트라스투주맙의 영향

- **(결과)** 허셉틴과 투젭타주 모두 인간 또는 랫드 심근세포에서 막관통가능성과 세포생존에 대해 측정 가능한 효과가 없었고 ADP/ATP 비율과 산소소비량에 대해서는 두 약물간 유의미한 차이가 없었음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서

- 단회투여 및 반복투여 독성동태 약동학 시험

- C. monkey를 대상으로 허셉틴과 투젭타주군간 반감기는 유사했고 상대적인 생체 이용율은 사전에 정의된 동등성 기준 내에 들어옴을 확인함
- 두 투여군 모두 좋은 내약성 보였고 약물과 관련한 임상적 징후, 체중 변화, 주사 부위 피부 반응, 육안 또는 현미경적 변화 없었음
- 단회투여 약동학 시험 시 면역원성은 AUC가 40% 미만이었던 1마리에 대해서만 실시하여 ADA 음성이었고 반복투여 시에는 군간 노출정도가 유사하여 면역원성 분석을 미실시함

- TK 프로파일 : 대조약과 투젭타주간 유사한 경향을 나타냄

- AUC0-∞, 말단 반감기, Vss는 AUC를 마지막 평가가능한 시점 168h까지로 평가하고, Clearance는 day 22에만 계산함
- 전신 노출에 대한 동물의 변동성은 일반적으로 저~중간 정도로 AUC0-168 및 Cmax를 기반으로 분석했을 때 CV%가 투젭타주 1.1~25%, 허셉틴의 경우 1.4~28%였음
- 25, 50mg/kg 투여범위에서 일반적으로 용량 의존적이었고 성별간 차이 없이 증가함
- 상대적인 생체 이용률(AUC0-168)은 암수 통합 분석 시 82.1~98.5%을 보이는데 이 결과는 단회 투여 약동학과 유사함. 이 독성학 시험은 군당 3마리/성의 소수 실험동물을 사용했기 때문에 생체이용률을 분석할 정도로 검정력을 가지지 않음

허셉틴 노출도	투젭타주 노출도

Table A Summary Toxicokinetic Parameters of Herceptin® in Male and Female Cynomolgus Monkeys Following Single Intravenous (Infusion) Administration at Target Doses of 25 and 50 mg/kg/week – Day 1

Herceptin® Dose Level (mg/kg/week)	Gender		AUC_{0-168} (µg.h/mL)	AUC_{0-168} (norm)	C_{max} (µg/mL)	C_{max} (norm)	t_{max}* (h)
25	Male	N	3	3	3	3	3
		Geometric Mean	49500	1970	721	28.6	0.500
		Geometric CV%	4.3	4.3	9.6	9.6	(0.500-0.500)
	Female	N	3	3	3	3	3
		Geometric Mean	47500	1860	573	22.4	0.520
		Geometric CV%	11.9	11.9	6.3	6.3	(0.500-6.50)
50	Male	N	3	3	3	3	3
		Geometric Mean	89400	1770	1270	25.2	(0.500-0.500)
		Geometric CV%	10.7	10.7	1.4	1.4	0.500
	Female	N	3	3	3	3	3
		Geometric Mean	80700	1530	1150	21.7	0.500
		Geometric CV%	9.0	9.0	4.8	4.8	(0.500-0.520)

AUC (norm) = AUC [µg.h/mL] / actual dose [mg/kg/week]
C_{max} (norm) = C_{max} [µg/mL] / actual dose [mg/kg/week]
* = Median and range (min – max) reported instead of geometric mean and geometric CV%, respectively

Table D Summary Toxicokinetic Parameters of Hercules (Excluding Animal 22) in Male and Female Cynomolgus Monkeys Following Single Intravenous (Infusion) Administration at Target Doses of 25 and 50 mg/kg/week – Day 1

Hercules Dose Level (mg/kg/week)	Gender		AUC_{0-168} (µg.h/mL)	AUC_{0-168} (norm)	C_{max} (µg/mL)	C_{max} (norm)	t_{max}* (h)
25	Male	N	3	3	3	3	3
		Geometric Mean	43400	1700	692	27.0	0.500
		Geometric CV%	4.8	4.8	1.1	1.1	(0.500-0.500)
	Female	N	2	2	2	2	2
		Geometric Mean	36300	1400	456	17.5	2.04
		Geometric CV%	NC	NC	NC	NC	(0.530-3.50)
50	Male	N	3	3	3	3	3
		Geometric Mean	83500	1630	1150	22.4	0.500
		Geometric CV%	16.9	16.9	11.2	11.2	(0.500-6.50)
	Female	N	3	3	3	3	3
		Geometric Mean	84700	1620	1200	23.0	0.520
		Geometric CV%	12.3	12.3	7.8	7.7	(0.500-0.520)

AUC (norm) = AUC [µg.h/mL] / actual dose [mg/kg/week]
C_{max} (norm) = C_{max} [µg/mL] / actual dose [mg/kg/week]
NC = Not calculable
* = Median and range (min – max) reported instead of geometric mean and geometric CV%, respectively

Table B Summary Toxicokinetic Parameters of Herceptin® in Male and Female Cynomolgus Monkeys Following Repeated Intravenous (Infusion) Administration at Target Doses of 25 and 50 mg/kg/week – Day 22

Herceptin® Dose Level (mg/kg/week)	Gender		AUC_{0-168} (µg.h/mL)	AUC_{0-168} (norm)	C_{max} (µg/mL)	C_{max} (norm)	t_{max}* (h)	RA_{AUC}	RA_{Cmax}
25	Male	N	3	3	3	3	3	3	3
		Geometric Mean	125000	4950	1560	62.0	0.500	2.52	2.17
		Geometric CV%	14.2	14.2	26.8	26.8	(0.500-3.50)	11.4	22.5
	Female	N	3	3	3	3	3	3	3
		Geometric Mean	93600	3550	1080	41.0	0.500	1.97	1.89
		Geometric CV%	1.7	1.7	27.9	27.9	(0.500-3.50)	12.6	29.9
50	Male	N	3	3	3	3	3	3	3
		Geometric Mean	188000	3820	1970	40.1	0.520	2.10	1.56
		Geometric CV%	19.1	19.1	20.4	20.3	(0.500-0.530)	8.5	21.6
	Female	N	3	3	3	3	3	3	3
		Geometric Mean	192000	3760	2090	40.8	0.500	2.38	1.82
		Geometric CV%	9.8	9.8	8.8	8.8	(0.500-0.500)	11.4	8.0

AUC (norm) = AUC [µg.h/mL] / actual dose [mg/kg/week]
C_{max} (norm) = C_{max} [µg/mL] / actual dose [mg/kg/week]
* = Median and range (min – max) reported instead of geometric mean and geometric CV%, respectively

Table E Summary Toxicokinetic Parameters of Hercules in Male and Female Cynomolgus Monkeys Following Rep Intravenous (Infusion) Administration at Target Doses of 25 and 50 mg/kg/week – Day 22

Hercules Dose Level (mg/kg/week)	Gender		AUC_{0-168} (µg.h/mL)	AUC_{0-168} (norm)	C_{max} (µg/mL)	C_{max} (norm)	t_{max}* (h)	RA_{AUC}	RA_{Cmax}
25	Male	N	3	3	3	3	3	3	3
		Geometric Mean	88800	3830	959	41.3	0.500	2.05	1.39
		Geometric CV%	9.8	9.9	14.9	14.9	(0.500-0.520)	14.1	14.6
	Female	N	3	3	3	3	3	2	3
		Geometric Mean	90400	3650	869	35.1	0.500	2.36	1.75
		Geometric CV%	11.7	11.8	8.3	8.3	(0.500-3.50)	NC	7.2
50	Male	N	3	3	3	3	3	3	3
		Geometric Mean	162000	3310	1650	33.8	0.500	1.94	1.44
		Geometric CV%	4.3	4.3	14.6	14.6	(0.500-0.500)	13.4	9.9
	Female	N	3	3	3	3	3	3	3
		Geometric Mean	192000	4070	2060	43.8	3.52	2.27	1.71
		Geometric CV%	24.5	24.5	18.1	18.0	(0.500-3.52)	12.7	10.5

AUC (norm) = AUC [µg.h/mL] / actual dose [mg/kg/week]
C_{max} (norm) = C_{max} [µg/mL] / actual dose [mg/kg/week]
NC = Not calculable
* = Median and range (min – max) reported instead of geometric mean and geometric CV%, respectively

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- In vitro 효력시험 결과에서 투젭타주가 사전에 정의된 등등성 기준에 적합하고 심근세포를 이용한 안전성 약리시험에서 투젭타주와 허셉틴이 안전성 측면에서 유사하다고 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 3건 : 임상 1상 2건, 3상 1건

- 1상 시험으로 건강인에서 약동학 비교
- 3상 시험으로 유방암 환자에서의 안전성·유효성 비교

6.3. 임상약리시험

단계	시험	시험목적	디자인	대상	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

	(번호/저널명)			환자				
	임상약리시험							
1상	MYL-Her-1001	• MYL-1401O와 EU 허셉틴간 PK 동등성 확인 • 안전성 및 내약성 비교평가 • PD 파라미터 연구	단일기관(스위스), 단일용량,2-period, 이중눈가림 .교차투여	건강한 남성 22명 무작위배정 19명 완료	8mg/kg IV 단회 90분간 투여 MYL-1401O 또는 EU 허셉틴을 Period I, II 나누어 교차 투여	단회	생물학적 동등성, 안전성, 내약성 평가	• PD 파라미터 간 두 약물의 유의한 차이 없었음
1상	MYL-Her-1002	• MYL-1401O/EU 허셉틴/US 허셉틴 및 EU허셉틴 US 허셉틴의 약동학적 동등성 평가 • 세 약물간 추가적인 PK 유사성 평가 • 안전성 비교 평가	단일 기관, 단회 투여, 무작위배정, 이중 눈가림, 3-arm 평행군	건강한 남성 132명 무작위배정 121명 완료	8mg/kg IV 90분 투여 • MYL-1401O EU 허셉틴 US 허셉틴	단회	• 1차 PK 변수 : Cmax, AUC0-last, and AUC0-∞. • 동등성 마진 80.00~125.00%(90% CI)	• 투젭타주와 EU 허셉틴, US 허셉틴에 대한 동등성 모두 입증

- 건강한 남성 139명 대상으로 하여 투젭타주와 EU 허셉틴, US 허셉틴을 8mg/kg IV 단회투여 후 약동학적 양상을 비교한 결과 AUC0-∞, Cmax 그리고 2차 평가변수 모두 동등성 마진 내에 들어왔으며 이상사례 발생 비율은 투여군간 유사하였고 항-약물 항체 발생 환자는 없었음

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간 및 평가항목	결과
3	MYL-Her-3001	• 독립적으로 평가한 24주째 best ORR 비교 • 24주째 임상적 활성(TTP, PFS, OS)를 독립적으로 평가비교 • 안전성, 내약성, 면역원성 비교기술 • population PK 비교	다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 평행군	HER2 양성 전이성 유방암 환자 무작위 배정500명 주 분석 458명	MYL-1401O + docetaxel 또는 paclitaxel(예, taxane) vs. EU 허셉틴 + 탁산 투여	• Part I(~24주) : 2016.1.25.에 마지막 환자 평가 완료 MYL-1401O + taxane 최소 8주기 (수용불가능한 부작용, 질병 진행, 조기 탈락 안하는 한). 탁산은 연구자 선택. : 종양 평가는 8주마다 centralized review • Part II(~48주) : Part I의 최소 8주기 투여 후 SD 이상의 환자가 원래 배정된	• ORR 분석결과 사전에 정의된 동등성 마진 이내에 들어오고 이상사례 발생률은 투젭타주와 허셉틴군 간 유사하였음

		• PK 및 유효성 파라미터에 대한 HER2 수용체의 shed ECD fragment 영향 평가				시험약을 질병 진행, 수용불가능한 독성, 사망 중 먼저 발생하는 시점까지 투여. : 종양 평가는 12주 간격.	

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- (MYL-Her-3001)HER2-양성 전이성 유방암 환자에서 1차 치료로서 탁산+HERCULES vs. 탁산+ HERCEPTIN의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행군, 3상 시험

- HER2 양성 유방암 시험대장자 500명을 대상으로 투젭타주와 허셉틴의 유효성·안정성을 비교평가하였음

- 임상시험디자인 파트 1

- MYL-1401O + 탁산 vs. 허셉틴 + 탁산 8주기(1주기=3주)
- 수용불가능한 부작용, 질병진행, 먼저 동의철회하지 않는 한 투여
- 탁산(도세탁셀 또는 파클리탁셀)의 선택 : 연구자 선택
- 종양 평가 : 6주(±3일)

- 임상시험디자인 파트 2

- Part I의 최소 8주기 투여 후 SD 이상의 환자가 원래 배정된 시험약을 질병 진행, 수용불가능한 독성, 사망 중 먼저 발생하는 시점까지 투여
- 수용불가능한 독성, 사망 중 먼저 발생하는 시점까지 투여
- 종양 평가는 12주(±3일) 간격

- 임상시험목적

1) 1차 목적

- 파트 1 : 이전에 1차 치료를 받은 적이 없는 HER2 양성 전이성유방암 환자에서 MYL-1401O + 탁산 vs. Herceptin + 탁산 투여 시 독립적으로 평가한 24주째 best ORR(RECIST 1.1 기준) 비교
- 파트 2 : MYL-1401O, Herceptin 단일 약물의 안전성, 면역원성, 내약성 프로파일 비교 기술, MYL-1401O와 Herceptin의 면역원성 비교]

2) 2차 목적

- 파트1 : 24주째 투여군간의 임상적 활성(TTP, PFS, OS)을 독립적으로 평가 비교
  탁산과 병용투여한 MYL-1401O과 허셉틴의 안전성, 면역원성, 내약성 비교 기술
  MYL-1401O과 허셉틴의 집단 약동학(PopPK)(AUC, C_{max}, C_{min}, clearance, V_d, $T_{1/2}$)프로파일
- 파트2 : PFS, OS, DOR을 투여군간 비교하여 48주째 임상 활성 비교
  마지막 피험자 무작위배정 시점부터 관찰된 36개월째 OS 또는 240건의 사망 중 먼저 발생하는 것을 기준으로 투여군간 비교

3) 탐색적 목적 : PK 및 유효성 파라미터에 대한 혈청내 HER2 수용체의 shed ECD(extracellular domain) fragment의 영향 평가

- 대상약물

- 시험약 : MYL-1401O 첫 번째 주입은 8mg/kg IV, 이후 유지 용량으로 Q3W 6mg/kg
- 대조약 : EU 허셉틴 첫 번째 주입은 8mg/kg IV, 이후 유지 용량으로 Q3W 6mg/kg
- 탁산: 도세탁셀(80mg/4mL) 또는 파클리탁셀(6mg/mL)

- 평가목표

유효성	1차(파트1) : 독립적으로 평가된 best ORR(RECIST v 1.1) 2차(파트1, 파트2) : 독립적으로 평가된 TTP,PFS, OS, (파트 2만)DR(duration of response) . 임상적 활성은 PD로 평가 탐색적(파트 1, 파트 2) : 혈청 중 HER2 수용체의 shed ECD fragments의 영향
약동학	파트 1 동안 C_{min}, C_{max}(end of infusion)을 수집 PopPK subset을 각군당 30명에서 추가 혈액 샘플 수집 - AUC, C_{max}, C_{min}, Clearance, V_d, $T_{1/2}$을 다양한 시점에서 평가 약물의 노출을 반영하는 처음 24주간 Key parameter의 PoPPK 분석을 기술(AUC, C_{max} and C_{min},, clearance, V_d, and $T_{1/2}$)
안전성	AE, 임상실험실 검사, 신체검사(활력징후 포함), ECG, LVEF 변화
면역원성	동등생물의약품과 대조약의 ADA와 Nab 발생빈도(파트 1, 파트2)

- 결과
  - 임상시험에 등록된 환자군의 대부분이 유럽지역이며, 아시아인은 약 30% 정도 포함되어 있고 군간에 인구통계학적 차이가 없음
  - FDA 동등성 기준 : ITT군에서 1차 평가변수 ORR의 분석결과 1.09 (90%CI 0.974, 1.211)로 사전에 정의된 동등성 마진(0.81~1.24) 이내로 1차 목표를 달성함
  - EMA 동등성 기준 : ITT군에서 1차 평가변수 ORR의 분석결과 5.5 (90%CI -1.70, 12.69)로 사전에 정의된 동등성 마진(-15.0~15.0%) 이내로 1차 목표를 달성함
  - 안전성 프로파일은 투젭타주와 허셉틴 투여군 간 유사하였음
  - 면역원성은 베이스라인에서 MYL-1401O군에서 5.9% 그리고 EU-허셉틴 군에서 9.2% ADA-양성이었으나 24주 시점에서 모두 ADA-음성이었음

6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- MYL-HER1002 시험결과 건강한 지원자를 대상으로 약동학적 평가(AUC_{0-inf}, AUC_{0-t}, and C_{max})를 수행하였고 사전에 정의된 기준 이내로 시험약과 대조약(유럽 및 미국)의 동등성을 입증하였음
- MYL-HER-3001임상시험결과
  - 이전치료의 경험이 없는 HER2 양성인 환자를 대상으로 투젭타주와 대조약 허셉틴을 탁산과 함께 투여하여 두 제제의 ORR을 24주째 평가한 결과, 사전에 정의된 기준 동등성 마진에 적합하였음
  - part I의 1차 평가목표의 민감도 결과 제출한 결과와 일관된 결과를 보여주었음
  - 추가적으로 2차 유효성 평가결과 TTP, PFS에서도 두 군간의 유사한 결과를 보였음

6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- MYL-HER-3001 임상시험결과
  - 두 군 모두 이상사례 발생비율, Grade3 이상의 이상사례 발생비율, 치료를 중단 피험자 비율 등 안전성 결과에서 발생비율이 두 군간 차이를 보이지 않았음
  - 사망 또는 치료를 중단한 이상사례의 경우 대체적으로 심장이상 및 폐 질환이 대부분이 였으며, 이는 트라스투주맙의 약물이상반응으로 알려져있음

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 허셉틴의 허가받은 적응증 중 전이성 유방암, 조기 유방암, 위암 중 '전이성 유방암' 환자를 대상으로 투젭타주의 동등성을 평가한 결과 안전성 및 유효성에서 대조약 허셉틴과의 동등함을 입증하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- USA : 2019. 11. 10.(OGIVRI), EU : 2018. 12. 12.(OGIVRI), 국내 : 2020. 8. 26.(OGIVRI) 외 34개국에서 허가됨

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)삼오제약	허가일	23.07.10.
제품명	투젭타주150밀리그램(트라스투주맙)	위해성관리계획 번호	v1.3
주성분 및 함량	트라스투주맙 150 밀리그램		
효능·효과	○ 유방암(전이성 유방암, 조기 유방암) ○ 전이성 위암		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
심기능 장애	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서(안) · 전문가용 설명자료 · 환자용 사용설명서
주입관련 반응		
양소과소증		
폐질환		
2. 중요한 잠재적 위해성		
감염	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서(안) · 전문가용 설명자료 · 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
도세탁셀 75mg/m^2 vs 100 mg/m^2의 안정성	· 일반적인 의약품 감시활동	-
남성 유방암 환자		