# 의약품 품목허가 보고서

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 접수일자 | | 2016.09.13. | 접수번호 | 20160211321 |
| 신청구분 | | 동등생물의약품(■ 최초, □ 변경) | | |
| 신 청 인 (회사명) | | 삼성바이오에피스(주) | | |
| 제 품 명 | | 삼페넷주150밀리그램(트라스투주맙) | | |
| 주성분명<br>(원료의약품등록번호) | | 트라스투주맙 | | |
| 분류번호 | | 421(항악성종양제) | | |
| 제조/수입 품목 | | 수입 | | |
| 제형/함량 | | 제형 : 용액용 동결건조 분말 주사<br>함량 : 1바이알(292.32밀리그램) 중 트라스투주맙 150밀리그램 | | |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2017.11.08. | | |
| | 효능·효과 | 붙임1. 참조 | | |
| | 용법·용량 | 붙임1. 참조 | | |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임1. 참조 | | |
| | 저장방법 및 사용기간 | 유효기간: 제조일로부터 36개월<br>저장방법: 밀봉용기, 2~8℃ | | |
| | 허가조건 | 붙임 1. 참조 | | |
| 국외 허가현황 | | 유럽 EMA 허가(Ontruzant®) : 2017.11.15. | | |
| 허가부서 | | 바이오심사조정과 | 허가담당자 | 김미애, 남경탁, 박윤주 |
| 심사부서 | | 유전자재조합의약품과<br>첨단바이오제품과 | 심사담당자 | (안유) 백대현, 송현, 오일웅, 서수경<br>(기시) 김광제, 오일웅, 서수경<br>(시험법) 백정희, 엄준호, 서수경 |
| GMP* 평가부서 | | 바이오의약품품질관리과 | GMP 담당자 | 윤지상, 정재호, 김기만 |

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

## <붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

### 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

**○ 유방암**

■ 전이성 유방암

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

1. 전이성 질환에 대해 1회 또는 그 이상의 화학요법 치료를 받은 적이 있는 환자에게는 단독투여
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 제형이 환자에 처방된 것이 맞는지 제품라벨을 확인하여야 한다. 이 약은 정맥 주사용이다.

투약 오류를 방지하기 위해 조제해 투여하는 약이 캐싸일라(트라스투주맙 엠탄신)가 아닌 이 약, 삼페넷주(트라스투주맙)가 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 병용요법시 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
안트라싸이클린과 싸이클로포스파미드 병용 화학요법 실시 후, 초기부하용량으로 4mg/kg을 투여하고 이후 1주마다 2mg/kg을 유지용량으로 투여한다. 이때는 파클리탁셀과 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.

○ **유방암(조기 유방암 및 전이성 유방암) 및 전이성 위암**

전이성 유방암이나 전이성 위암환자는 질병진행시까지 이 약을 투여한다. 조기 유방암의 경우는 1년 동안 또는 질병재발까지 이 약을 투여해야한다. 조기 유방암 치료를 1년 넘게 지속하는 것은 권장되지 않는다.

감량투여
임상시험 도중 감량투여가 이루어진 예는 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(1주요법 : 2mg/kg, 3주요법: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(1주요법 : 4mg/kg, 3주요법 : 8mg/kg)을 약 90분에 걸쳐 재투여하여야 한다. 이후부터는 그 시점을 기준으로 1주 요법은 7일, 3주 요법은 21일 후 유지용량(1주요법 : 2mg/kg, 3주요법 : 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. 아나필락시스등에 대비하기위해 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, 울혈성 심부전, 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 치료시 주의를 기울여야 한다.

LVEF 퍼센트가 치료 전 수치에서 10 point 및 50% 미만으로 떨어졌을 때, 트라스투주맙 투여를 중단하고 약 3주 이내에 LVEF를 다시 평가해야한다. 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 ACE 억제제 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 유방암 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 병용투여였다. 보조요법이 끝난 후 트라스투주맙을 투여하는 환자에서, 트라스투주맙 투여 전 축적된 안트라싸이클린 및 체질량지수(BMI)가 25kg/m2을 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 180mg/m2, 에피루비신 : 360mg/m2).

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 180mg/m2 또는 에피루비신 300mg/m2) 3-4주기 투여를 포함한 수술전 보조 화학요법제와 병용투여 하였다. 증후성의 심장 기능 장애는 트라스투주맙 투여군에서 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 전 처치를 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, 코르티코스테로이드와 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 위험 요소로는 탁산계 약물, 젬시타빈, 비노렐빈, 방사선요법과 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 안정시 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. 약물이상반응

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), 드문(≥1/10,000～<1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 알려지지 않음(현재의 데이터로는 추정할 수 없음). 각 빈도 그룹 내에

서는 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 비율을 근거로 하고 있다.

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

| 신체기관 | 이상사례 | 빈도 |
|---|---|---|
| 감염 | 감염 | 매우 흔함 |
| | 비인두염 | 매우 흔함 |
| | 호중구감소성 패혈증 | 흔함 |
| | 방광염 | 흔함 |
| | 대상포진 | 흔함 |
| | 인플루엔자 | 흔함 |
| | 부비동염 | 흔함 |
| | 피부 감염 | 흔함 |
| | 비염 | 흔함 |
| | 상기도감염 | 흔함 |
| | 요로감염 | 흔함 |
| | 단독 | 흔함 |
| | 봉와직염 | 흔함 |
| | 인두염 | 흔함 |
| | 패혈증 | 흔하지 않음 |
| 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 | 알려지지 않음 |
| | [+]아나필락시스성 쇼크 | 알려지지 않음 |
| 대사 및 영양 | 체중감소 | 매우 흔함 |
| | 식욕부진 | 매우 흔함 |
| | 과칼륨혈증 | 알려지지 않음 |
| 정신계 | 불면 | 매우 흔함 |
| | 불안 | 흔함 |
| | 우울 | 흔함 |
| | 비정상적 사고 | 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 |
| | 운동실조 | 흔함 |
| | 마비 | 드문 |
| | 뇌부종 | 알려지지 않음 |
| 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 |
| | 심낭염 | 알려지지 않음 |
| | 서맥 | 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 | 드문 |

| | | |
|---|---|---|
| | [+]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 |
| | 간질성 폐질환 | 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 흔함 |
| | 췌장염 | 흔함 |
| | 치질 | 흔함 |
| | 입건조 | 흔함 |
| 간담도 | 간세포손상 | 흔함 |
| | 간염 | 흔함 |
| | 간압통 | 흔함 |
| | 황달 | 드문 |
| | 간부전 | 알려지지 않음 |
| 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.
1표시는 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 : 연조직염, 단독, 패혈증, 뇌막염, 기관지염, 대상포진, 방광염
- 혈액 및 림프계 : 백혈병
- 면역계 : 아나필락시스, 아나필락시스성 쇼크
- 정신계 : 비정상적 사고
- 신경계 : 운동실조, 불완전마비, 뇌혈관 장애, 뇌부종, 졸음증, 혼수

- 귀 및 미로 장애 : 현기증
- 심장 : 심낭삼출, 서맥
- 호흡기, 흉곽 및 종격동 : 딸꾹질, 운동성호흡곤란
- 위장관계 : 위염
- 간담도 : 간부전
- 근골격계 및 연결조직 : 근골격계 통증
- 신장계 : 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 트라스투주맙 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/사이클로포스파미드와 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 단독투여군에서 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

180mg/m2)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 300mg/m2)을 포함한 수술 전 보조화학요법과 트라스투주맙을 병용투여하였다. 중앙 추적조사기간 40개월 시점에서 울혈성 심부전 발생률은 트라스투주맙 투여군 중 0%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, 정보수집 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%), 백혈구감소증, 소화불량, 피로 각 6명(0.9%), 변비, 통증, 흉통, 발진 각 5명(0.7%), 등통증 4명(0.6%), 뼈통증, 말초부종, 열성호중구감소증, 박출계수 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 각 1명(0.1%) 순으로 나타났다.

이 중 중대한 이상사례는 총 5명(0.7%, 6건)이었으며 열성호중구감소증 2명(0.3%), 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, 복부불쾌감, 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 미치지 않는다. 그러나 주입관련 증상을 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 FISH 결과, 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-$\alpha$ 히드록실파클리탁셀, POH, 독소루비시놀, DOL)이 트라스투주맙(부하용량 8mg/kg 투여 후 매 3주 6mg/kg 정맥투여, 또는 부하용량 4mg/kg 투여 후 매주 2mg/kg 정맥 투여) 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(4mg/kg 부하용량 투여 후 매주 2mg/kg 정맥 투여) 및 도세탁셀(60mg/m2 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(4mg/kg 부하용량/매주 2mg/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 두 2상 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㎎/㎏에 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 태반이행이 나타났다. 임신 여성에 투여 시 트라스투주맙이 태아 독성을 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 및 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 가능성을 알려야 한다. 만약 임부가 트라스투주맙으로 치료 받았을 시에는 다학제적 팀에 의한 주의 깊은 모니터링이 필요하다.

2) 수유기 cynomolgus 원숭이를 대상으로 트라스투주맙의 사람유지용량인 주 2㎎/㎏의 25배 용량을 투여하여 실시한 시험에서 트라스투주맙은 모유 중으로 이행되는 것으로 입증되었다. 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 모유 중

으로 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 고령 환자에게 트라스투주맙을 감량투여하지 않았다. 고령자 및 신, 간장애 환자만을 대상으로 한 약물동태 연구는 실시되지 않았으나, 이 환자군에 대한 약물동태 분석에 따르면 연령 및 신장애는 트라스투주맙의 분포에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

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

11. 적용상의 주의
1) 재용해 용액 조제(Reconstitution)
적절한 무균조건하에 조제해야 한다. 이 약 1 바이알에 멸균 주사용수(다른 재용해 용매를 사용해서는 안 된다.) 7.2mL을 가하여 재용해시킨 용액의 용적은 7.4mL, pH는 6.0이며 농도는 약 21mg/mL가 된다. 이 약 1 바이알에는 정확한 조제를 위해 표시 용량 150mg보다 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 7.2mL의 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) 4mg/kg의 부하용량과 2mg/kg의 유지용량을 근거로 하여 투여용량은 다음과 같이 산출한다.

$$용량(ml) = \frac{체중(kg) \times 부하용량또는유지용량}{21mg/ml(재용해\ 용액의농도)}$$

3) 점적주입용 희석액 조제
무균조건하에서 재용해 용액 적당량을 바이알로부터 취해 0.9% 생리식염액 250mL 함유 주입백에 넣는다. 포도당 주사액은 단백질 응집을 유발하기 때문에 사용해서는

안 된다. 거품이 생기는 것을 막기 위하여 이 백을 서서히 거꾸로 하여 혼합한다. 주사제는 투여 전 이물질 유무 및 변색여부를 육안으로 검사해야 한다. 점적주입 희석액은 조제 후 즉시 사용해야 한다. 무균조건하에서 조제하였다면 24시간동안 2-8℃에서 냉장 보관할 수 있다. 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 48시간동안 물리화학적으로 안정하다. 투여 후 남은 재용해 용액은 버려야 하며 재용해 용액을 동결해서는 안 된다.

- 점적주입용액 : 0.9% 염화나트륨 용액이 들어있는 폴리염화비닐(polyvinylchloride)백, 폴리에틸렌(polyethylene)백 또는 폴리프로필렌(polypropylene)백 내에서 주입용 희석액은 2-8℃에서에서 24시간까지 보관할 수 있다.
- 이 약의 재용해 용액이나 점적주입용 희석액은 미생물학적인 측면을 고려하여 즉시 사용하는 것이 바람직하다. 통제되고 검증된 무균조건하에서 재용해 및 희석하지 않은 경우 보관해서는 안 된다. 즉시 사용하지 않을 경우, 사용 전 대기시간 및 보관조건에 대한 책임은 사용자에게 있다.

12. 저장상의 주의사항

이 약은 2~8℃에서 동결을 피하여 냉장 보관한다.
이 약은 25℃를 초과하지 않는 실온에서 1회에 한하여 최대 4주 동안 보관할 수 있으며, 실온보관 되었던 제품은 다시 냉장 보관해서는 안 된다. 냉장고에서 꺼낸 후 4주 이내에 사용되지 않은 제품은 폐기해야 한다.
차광을 위하여 이 약을 항상 외부 포장에 담아 보관한다.

13. 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 HER2 양성 조기 또는 국소 진행성 유방암 여성 환자 총 983명을 대상으로 약물동태학 및 유효성에 대한 동등성을 평가하는 임상시험을 수행하였다. 108명의 건강한 성인 남성 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 일차 평가변수인 혈중농도 곡선하면적 (AUCinf, AUClast) 및 최대 혈청농도(Cmax)에서 이 약과 대조약간의 약물동태학적 동등성을 증명하였다. 875명의 HER2 양성 조기 또는 국소 진행성 유방암 환자를 대상으로 분석한 약물의 유효성 평가에서 수술 전 보조요법 치료 및 수술 후 이 약과 대조약의 bpCR률은 이 약을 투여한 군 [208/402 (51.7%)]과 대조약군 [167/398 (42.0%)]로서 임상적으로 의미있는 차이를 나타내지 않았다.

## 1.3 허가조건

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
   - 재심사기간 : 2017.11.08. ~ 2021.11.07. (4년)
   - 재심사신청기간 : 2021.11.08. ~ 2022.02.07.

3. 이 의약품은 등재의약품 '허셉틴주(트라스투주맙)(단클론항체,유전자재조합)'에 관한 특허 제1036414호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임
4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

## 1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

## 1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ (2017.9.21.)

| 상정안건 | 심의결과 |
|---|---|
| 안건1) 통계분석 방법에 따른 임상시험 결과가 상이할 경우 동등성 인정 여부 | 사전 계획된 통계 분석 방법을 적용하는 것이 적절하다는 의견 및 해당 제품에서는 다른 통계 분석 방법이 더 적절할 수도 있다는 의견 |
| 안건 2) 조기 유방암 환자에서 대조약과 바이오시밀러 간 병리학적 완전 반응률 차이 10.70%가 임상적으로 의미있는 차이 인지에 대한 판단 | 완전반응률 차이 10.7%는 해당 제품에서는 임상적으로 큰 의미있는 차이는 아닌 것으로 판단됨 |
| 안건 3) 조기 유방암에서 대리평가변수를 이용한 유효성 평가의 적절성 | 대리 평가변수로 bpCR의 적용은 인정됨 |
| 안건 4) 사전계획된 분석방법 외의 다른 분석법의 적용에 대한 통계적 타당성 | 통계적으로는 타당하지 않으며 분석 결과를 참고자료로 활용은 가능함 |

## 1.6 사전검토

○ 사전검토(개발계획)

- 접수번호/접수일자/처리일자 : 20160045502/16.03.09./16.05.18.
- ‘안전성 유효성에 관한 자료’ 중, 비임상시험 (in vivo 효력시험, in vivo 4주 반복독성시험) 및 임상시험 중 건강한 지원자에서의 1상 임상시험결과 타당성 여부

## 1.7 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료 | 제조및품질관리기준 관련 자료 | 시험법 관련 자료 | RMP 관련 자료 | 기타 (특허) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 16.9.13. | 16.9.13. | 16.9.13. | 16.9.13. | - | 16.9.13./ 17.11.7. |
| 보완요청 일자 | 2차: 17.10.10. | 1차: 17.1.6. 2차: 17.9.27. | 16.12.23. | - | - | - |
| 보완접수 일자 | 1차: 17.6.12. 2차: 17.10.16. | 1차: 17.6.13 2차: 17.10.17. | 17.3.28. | - | - | - |
| 최종처리 일자 | 17.11.08. | 17.10.27. | 17.5.24. | 16.11.25. | - | 17.1.6./ 17.11.7. |

# <붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

**○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시)**

**[별표1] Ⅱ.자료제출의약품 - 1) 신규 품목 - 8. 동등생물의약품**

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | | | | 4 | | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 |
| | | 가 | | | | | | | | 나 | | | | | | | | 가 | | | 나 | | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 3) | 1) | 2) | 3) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출범위 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | ○ | △ | △ | × | △ | × | × | × | × | ○ | × | △ | × | ○ | × | ○ | ○ |
| 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | ○ | × | × | × | × | ○ | × | ○ | × | ○ | × | ○ | ○ |

면제여부 :

○ 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

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]

- 이 약은 허셉틴주의 바이오시밀러로 개발된 의약품으로 비임상 및 임상 1상에서의 약동학적 동등성을 입증하였음.
- 임상 3상 시험 결과, 계획서 순응군(PPS)에 있어서 병리학적 완전 반응률의 차이는 10.70%, 95% 신뢰구간 [4.13, 17.26%]으로서 사전계획된 동등성 마진 [-13%, 13%]에 포함되지 않았음.

- 한편, 품질 측면에서 3상 임상시험에 사용된 대조약 중 유효성에 영향을 줄 수 있다고 예상되는 ADCC 변동이 있었음. 이 ADCC 변동이 약물의 효과(종양 크기 감소)에 영향을 줄 것을 예상하여 변동된 대조약을 투여한 환자를 제외하고 분석하였음.
  - 변경 대조약 투여 환자를 대체하기 위하여 여러 가지 통계분석을 사용하여 보정, 분석 수행. 그 결과, 사용한 통계분석법 결과들에서 일관되게 이 약의 bpCR률 차이 결과가 동등성 마진 내에 들어왔음. 따라서 ADCC가 유효성 결과의 비우월성 입증 실패에 영향을 미칠 수 있다는 신청자의 의견은 타당하다고 판단됨.
  - ADCC 변동 대조약을 제외한 부분을 대체하는 방법으로 수행된 추가 통계분석방법은 ADCC 대조약 제외 분석 결과와 유사한 점 추정치을 보이면서 기 정의된 동등성 마진 [-13%, +13%] 내에 들어왔으므로 분석방법론적인 부분에서는 타당함.
- 항암제의 최종 임상적 결과변수인 EFS나 OS에 대한 영향은 이 시험의 1년째 분석 결과를 보면 이 약과 EU 대조약이 유사함을 보였고, 전체 안전성 프로파일 측면에서도 유사하였음.
- 품질 변동된 EU 대조약이 포함되지 않은 대조약을 사용한 비임상시험 및 임상 1상의 결과는 대조약과 이 약의 동등성을 입증했음. 3상 시험의 결과가 동등성 기준을 벗어났으나, 이는 ADCC 변동으로 인한 영향으로 인한 것으로 판단하였으며, 1년째 전체 생존률과 같은 최종 유효성 평가변수에는 차이를 보이지 않았다고 판단됨.
  - 항암제로서 유효성 측면에서 동등성 마진의 상한치를 상회하는 결과(더 좋은 경향의 유효성)를 보이

고 안전성 측면에서는 두 약물 간 유사성을 보였음.

· 따라서 품질, 비임상 및 임상의 전체적인 자료를 고려했을 때 SB3가 허셉틴에 비해 동등하지 않다는 결론을 내리기는 어려움.

- 임상 3상에서 사용된 변동된 EU 대조약 및 국내 대조약이 품질 동등성 기준 내에 포함됨을 근거로 동등생물의약품으로 품목허가 가능하다고 판단됨.

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 삼페넷주150밀리그램(트라스투주맙)(=SB3)는 허셉틴주를 대조약으로 한 단클론항체, 유전자재조합 동등생물의약품임. 대조약인 허셉틴주의 국내 재심사기간은 2011년 7월 18일로 만료되어 삼페넷주150밀리그램(트라스투주맙)를 허셉틴주와 동일한 적응증의 동등생물의약품으로 신청한 건임.

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 삼페넷주(=SB3)는 허셉틴주의 동등생물의약품(바이오시밀러)으로 개발. 대조약인 허셉틴주는 2000년 8월 28일 유럽 연합 (EU)에서 허가되었고, 한국의 경우 2005.7.19. 허가.

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 허셉틴주150밀리그램(트라스투주맙)과 동일한 전이성 유방암, 조기 유방암, 전이성 위암을 신청.

## 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 허셉틴주 사용상의 주의사항 참고
- 트라스투주맙 투여 시 울혈성 심부전 또는 무증상 심기능 장애의 위험이 증가함.

## 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 2016.5.18. 사전검토 결과 통지(안전성・유효성) :비임상시험 자료 및 1상 임상시험 결과의 타당성

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

## 2.1. 원료의약품(Drug substance)

### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 트라스투주맙
- 일반명 : 트라스투주맙

### 2.1.2 원료의약품 시험항목

| |
|---|
| ■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인<br>■기타(삼투압, 순도, 함량, 미생물한도) |

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

### 2.2.1. 첨가제의 종류

- 엘히스티딘염산염일수화물, 엘히스티딘, 트레할로스이수화물, 폴리소르베이트20

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|---|
| 최종원액 (해당사항 없음)<br>□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인<br>□기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) |
| 완제의약품<br>■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)<br>■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인<br>□주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성)<br>■기타(삼투압, 재용해 시간, 순도, 함량) |

## 2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 제품명, 원료약품 및 그 분량, 성상, 제조방법, 기준 및 시험방법, 제조원 등 품질에 관한 자료의 적절성을 검토한 결과, 타당함

# 3. 안정성에 관한 자료

## 3.1. 원료의약품의 안정성

- 장기보존시험과 가속 및 가혹시험 결과를 제출함

## 3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존시험, 가속 및 가혹시험과 광안정성시험 결과를 제출함

## 3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 - 품질의 대표성이 인정되는 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험 자료를 토대로, -25℃에서 제조일로부터 30개월의 사용기간을 인정함
- 완제의약품 - 품질의 대표성이 인정되는 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험 자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 36개월의 사용기간을 인정함

# 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

- SB3와 EU 허셉틴, US 허셉틴의 독성, 독성동태학 프로파일 및 면역원성 프로파일의 동등성을 증명하는 GLP에 따른 4주 반복투여 독성시험 수행
- 요약표

| 시험종류 | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (mg/kg) | GLP 준수 | study # |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 반복투여 독성시험 | cynomolgus monkeys | IV | 4주 | 0, 25 | O | 523870 |

- C. monkey를 대상으로 4개 치료군 (3개체/성/군)에 SB3 vehicle 또는 시험약 (25 mg/kg), 유럽 및 미국 허가 허셉틴(대조약) 주 1회 5 mL/kg의 용량을 60분 간 정맥 주입
  - 사망, 임상적 징후, 체중(변화), 안과 평가, 심전도, 혈액학 및 응고, 임상화학, 뇨분석, 독성동태, 면역원성, 육안 검시 결과, 기관 무게, 병리학적 평가 실시
  - 결과 : 시험약과 관련된 유의미한 독성학적 변화는 관찰되지 않음
    - 임상적 징후, 체중, 안과적 평가, 심전도, 혈액학, 응고, 뇨분석 및 병리학적 측면에서 SB3나 EU, US 허셉틴 모두 영향을 주지 않았음. SB3 투여군에서 투여 관련 변화가 관찰되지 않았음.

### 4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 적절한 동물 종에서 독성동태가 포함된 반복투여독성시험이 적절히 수행되었으며 대조약과, 시험약과 유사한 프로파일을 보임을 확인하였음.

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

- SB3와 EU 허셉틴의 동등성을 입증하기 위한 결합력시험 (binding assay) 및 세포매개시험 (cell-based assay)을 수행

### 5.2. 효력시험

- in vitro 시험
  - SB3와 EU 허셉틴간 항증식 활성, ADCC assay를 통한 생물학적 활성 평가, 타겟인 HER2에 대한 결합, Fc$\gamma$ 수용체들에 대한 결합, C1q 결합시험을 통해 면역화학적 특성을 비교 분석하였으며, 사전 정의된 동등성 기준 내에 들어옴을 확인하였음.
- in vivo 시험 : 인간 유방암 세포를 사용한 xenograft 마우스 모델을 이용하여 종양 억제 효과 비교한 결과, SB3, EU 허셉틴, US 허셉틴 투여군 결과에서 유의미한 차이 없었음

### 5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 해당사항 없음

### 5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- Cynomolgus monkey을 대상으로 SB3, EU 허셉틴, US 허셉틴을 반복 투여한 후 트라스투주맙의 혈청 농도를 확인하기 위해 상업용 ELISA kit 사용. SB3 및 허셉틴의 혈청 농도 정량 범위 확인.
- 4주 반복투여 독성시험의 일부로서 독성동태 평가(vehicle, SB3, EU허셉틴, US 허셉틴)
  - 결과 : 시험약과 EU Herceptin, US Herceptin 간 노출도 차이 없음
    : SB3/EU 허셉틴, SB3/US 허셉틴의 평균 트라스투주맙 노출 비 0.8~1.2
- 면역원성 평가
  - 평가 기간 동안 SB3, EU 허셉틴, US 허셉틴 모두 ADA 음성.

### 5.5. 약리에 대한 심사자의견

- *in vivo* 효력시험 결과에 있어서 SB3 1mg/kg 투여 시 종양성장억제(TGI), 종양부피 및 종양 무게 감소효과가 EU 및 US 허셉틴에 비해 약간 큰 것으로 확인되었으나 통계적으로 유의하지 않았으며, 전반적으로 SB3와 대조약은 약리학적 특성 측면에서 유사하다고 판단됨.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건, 3상 1건
  - 1상 시험으로 건강인에서 약동학 비교
  - 3상 시험으로 HER2 양성 조기유방암 또는 국소진행성유방암 환자에서의 안전성 유효성 비교

### 6.2. 임상약리시험

- 임상시험 요약표

| 단계 | 시험 (번호/저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1상 | SB3-G11-NHV | 건강인에서 SB3, US 허셉틴, EU 허셉틴 간 약동학적 양상 비교 | 무작위배정, 이중맹검, 3-군, 평행군, 단회투여, 활성대조 | 건강한 남성 108명 | 6mg/kg, 정맥주입(90분) | 단회 | 약동학 지표, 안전성, 내약성, 면역원성 | · SB3와 EU 허셉틴, SB3와 US 허셉틴, EU 허셉틴과 US 허셉틴의 AUCinf, AUClast, Cmax 비율의 90% 신뢰구간은 각각 동등성 마진(0.8~1.25) 내에 있었음<br>· 세 군간 치료관련 이상반응 비율은 유사하였으며 주입관련 반응이 가장 흔한 반응이었음<br>·항-약물 항체 발생 환자는 없었음 |

- 건강한 남성 108명을 대상으로 하여 SB3와 EU 허셉틴, US 허셉틴을 단회 6 mg/kg 정맥주입(90분간) 후 약동학적 양상을 비교한 1상 시험(SB3-G11-NHV) 결과 1차 평가변수인 AUCinf, AUClast, Cmax 비율의 90% 신뢰구간은 모든 비교군에서 각각 동등성 마진(0.8~1.25) 내에 있었음. 세 투여군간 치료관련 이상사례 발생 비율은 유사하였으며 주입관련 반응이 가장 흔한 반응이었음. 항-약물 항체 발생 환자는 없었음.

## 6.3. 유효성 및 안전성

### 6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 임상시험 요약표

| 단계 | 시험 (번호/저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3상 | SB3-G31-BC | HER 양성 조기 유방암 또는 국소 진행성 유방암 환자에 대해 병리학적 완전 반응(pCR) 비교를 통한 SB3와 허셉틴의 임상적 유효성 비교 | 무작위배정, 이중맹검, 평행군, 다기관, 활성 대조 임상 | 새로 진단된 HER2 양성 조기 유방암 또는 국소 진행성 유방암 환자<br><br>875명 | SB3 또는 EU 허셉틴 부하용량 8mg/kg 이후 6mg/kg 유지용량 매 3주 정맥 주입 | 54주 | 일차 평가변수 :<br>유방 종양 병리학적 완전 반응률<br><br>이차 평가변수 :<br>전체 병리학적 완전 반응률, 전반적인 임상적 반응률, EFS, OS<br><br>안전성, 약동학, 면역원성 | PPS에 있어서 bpCR 비율은 1.259 및 90% 신뢰구간은 [1.112, 1.426]으로서 동등성 마진[0.785, 1.546] 내에 있었음<br>bpCR 차이는 10.70% 95% 신뢰구간 [4.13, 17.26%]으로서 동등성 마진[-13%, 13%]에 포함되지 않았음<br>이상반응은 SB3와 허셉틴 투여군 간 유사하였음 |

### 6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- HER 양성 조기 유방암 또는 국소 진행성 유방암 환자에 대해 병리학적 완전반응(pCR) 비교를 통한 SB3와 허셉틴의 임상적 유효성 비교한 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 다기관, 활성대조 3상 시험(SB3-G31-BC)에서 새로 진단된 HER2 양성 조기 유방암 또는 국소 진행성 유방암 시험대상자 875명을 대상으로 SB3와 EU 허셉틴의 유효성 및 안전성을 비교평가하였음.
  - 트라스투주맙 8 mg/kg 부하용량 투여 후 매 3주 간격으로 유지용량인 6 mg/kg을 정맥주입함

  우리 처에서 승인된 계획서에 따르면 사전정의된 동등성 한계는 bpCR 차이의 95% CI [-13%, 13%]이었음.

  * 참고로 미국 FDA에서 승인한 동등성 한계 : bpCR 비율 90% CI [0.785, 1.546]이었음.
- 결과

- 일차 평가변수인 bpCR의 차이는 10.70%(SB3 51.7%, EU 허셉틴 42.0%), 95% 신뢰구간 [4.13, 17.26%]으로서 기 정의된 동등성 마진 [-13%, 13%]에 포함되지 않았음. 참고로 bpCR의 비율은 완전 반응률의 비율은 1.259 및 90% 신뢰구간은 [1.112, 1.426]으로서 동등성 마진 [0.785, 1.546] 내에 있었음.
- 안전성 프로파일은 SB3과 EU 허셉틴 투여군 간에 유사하였음.

### 6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3상 시험 계획서에서 1차 평가변수인 bpCR 비율의 동등성 마진 분석 결과, 사전정의된 마진의 상한치를 벗어났으므로 비열등성은 입증하였으나, 비우월성은 입증하지 못했음

### 6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 건강한 시험대상자에서 SB3와 EU 허셉틴, US 허셉틴의 안전성 프로파일은 투여군간 유사하였음.
  또한 새로 진단된 HER2 양성 조기 유방암 또는 국소 진행성 유방암 시험대상자에서의 SB3와 EU 허셉틴 투여군간의 안전성 프로파일도 전반적으로 유사하였으므로 안전성 결과에 있어 대조약과 시험약간 유사성이 입증되었다고 판단됨.

## 6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

## 6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 임상 3상 시험 결과, 계획서 순응군(PPS)에 있어서 병리학적 완전 반응률의 차이는 사전 계획된 동등성 마진에 포함되지 않았음
- 다만, 품질 측면에서 3상 임상시험에 사용된 대조약 중 유효성에 영향을 줄 수 있다고 예상되는 ADCC 변동이 있었음. 이 ADCC 변동이 약물의 효과(종양 크기 감소)에 영향을 줄 것을 예상하여 변동된 대조약을 투여한 환자를 제외하고 분석한 결과, 사용한 통계분석법 결과들에서 일관되게 SB3의 bpCR률 차이 결과가 동등성 마진 내에 들어왔음. 따라서 ADCC 가 유효성 결과의 비우월성 입증 실패에 영향을 미칠 수 있다는 신청자의 의견은 타당하다고 판단됨. ADCC 변동 대조약을 제외한 부분을 대체하는 방법으로 수행된 추가 통계분석방법은 ADCC 대조약 제외 분석 결과와 유사한 점추정치를 보이면서 동등성 마진 [-13%, +13%] 내에 들어왔으므로 분석방법론적인 부분에서는 타당함. 항암제의 최종 임상적 결과변수인 EFS나 OS에 대한 영향은 이 시험의 1년째 분석 결과를 보면 SB3 와 EU 대조약이 유사함을 보였고, 전체 안전성 프로파일 측면에서도 유사하였음.
  - 품질 변동된 EU 대조약이 포함되지 않은 대조약을 사용한 비임상시험 및 임상 1상의 결과는 대조약과 SB3의 동등성을 입증했음. 3상 시험의 결과가 동등성 기준을 벗어났으나, 이는 ADCC 변동으로 인한 영향으로 인한 것으로 판단하였으며, 1년째 전체 생존률과 같은 최종 유효성 평가변수에는 차이를 보이지 않았다고 판단됨.

# 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 EMA 허가(Ontruzant®) : 2017.11.15.

[참고] 허가신청 당시(2016.09.13.)에는 허가현황 없었음

# 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 대조약인 허셉틴주와 신청 품목인 삼페넷주의 비교 자료 제출