안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 5월 9일

연구관	연구관	과 장
김영은	정지원	최영주

① 회 사 명	㈜한국로슈	② 문서번호	접수번호 : 20120109529 접수일자 : 2012.08.09.
③ 제 품 명	허셉틴피하주사600밀리그램 (트라스투주맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 항악성종양제 (분류번호 : 421)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1밀리리터 중 트라스투주맙(별규) 120 밀리그램		
⑥ 성 상	무색내지 황색의 맑거나 유백색인 액체가 충전된 무색투명한 바이알 주사제		
⑦ 신청효능·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 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		
⑧ 신청용법·용량	투여 전 투여하려는 제형(정맥 또는 피하주사)이 환자에 처방된 것이 맞는		

	지 제품라벨을 확인하여야 한다. 이 약은 정맥주사용이 아니다. 환자의 체중에 관계없이 이 약 600mg을 투여한다. 부하용량이 필요하지 않으며, 매 3주마다 권장용량을 2-5분간 피하 주사한다. 조기 유방암 환자를 대상으로 이 약과 수술 전 화학요법으로 도세탁셀(75mg/m2) 투여 후 FEC(5FU, 에피루비신, 사이클로포스파미드)를 표준용량으로 투여한 임상시험을 수행하였다. 치료기간 전이성 유방암 환자는 질병의 진행이 있을 때까지 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 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 가능한 한 빨리 이 약 600mg을 투여하고, 이후 3주 간격으로 투여를 지속한다. 주입방법 이 약 600mg 용량을 2-5분간 피하주사 한다. 좌우 허벅지에 번갈아 가며 주사한다. 새로 주사하는 곳은 이전에 주사했던 곳과 2.5 cm이상 떨어져 있어야 하고, 붉거나 멍들었거나 아프거나 딱딱한 피부에는 절대 주사하지 않는다. 이 약 치료 중 다른 피하주사약물을 투여할 경우, 이 약 주사 장소와 다른 곳에 주사하는 것이 바람직하다. 처음 주사한 경우 주사 후 6시간, 이후로는 주사 후 2시간 동안 주입 관련 반응의 징후나 증상이 있는지 환자를 관찰해야 한다.

⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 동결하지 않고 2-8℃ 보관 제조일로부터 18개월
⑩ 기원 및 개발경위	피하투여 제형 추가
⑪ 약리작용기전	인간 상피세포 성장인자의 수용체인 HER2의 세포외 영역(extracellular domain)에 결합하는 단클론항체로 세포 증식 등을 억제
⑫ 국내외 사용현황	외국사용현황 • 유럽 : 2013.08.26
⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] II. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

1) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호다목에 의한 재심사대상 의약품임.

붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서

(붙임 1) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항, [**별표 1] II. 자료제출의약품 9. 기타 따로 분류되지 않은 품목**

자료번호 / 구분	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																	
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	X	X	X	X	X	X	○	X	○	X	○	○
면제사유	4. 가. 단회투여독성시험, 마. 생식발생독성시험자료, 바. 기타 독성시험자료, 5. 가. 효력시험자료, 나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료 및 라. 기타 약리작용에 관한 자료는 기허가 제품과 동일 주성분임을 고려하여 면제 4. 다. 유전독성시험, 라. 발암성시험은 유전자재조합의약품임을 고려하여 관련 가이드라인에 따라 미실시 인정 6. 나. 가교자료는 기허가 제품과 동일 주성분임을 고려하여 면제																																			

○ 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(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)

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

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

바. 기타독성시험자료

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(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약)>

[심사자 종합 검토의견]

- 유방암 환자를 대상으로 한 임상시험 결과 기허가된 정맥투여 제형과 비교 시 유사한 유효성 및 안전성을 보여주었으므로 피하투여에 대한 품목허가 신청의 근거가 타당한 것으로 판단됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 정맥투여 제제인 '허셉틴주150밀리그람' 이 기허가 되어있으며 피하투여 제제인 '허셉틴주600밀리그램'을 추가하고자 함.
- 재조합 인간 히알루로니다제(rHuPH20)를 침투 증진제로 사용함

1.2. 약리작용기전

- 트라스투주맙 : HER2에 결합하여 세포증식 등을 저해
- 투과증진제(재조합인간히알루로니다제, rHuPH20) : 국소에서 히알루로난을 분해하여 약물의 침투를 증진

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

3 안정성에 관한 자료

- 원료의약품은 -70℃에서 사용기간 36개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 36개월 장기보존시험 자료를 근거로 인정
- 완제의약품은 2~8℃에서 사용기간 18개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 18개월 장기보존시험 자료를 근거로 인정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

- 주성분 : C. monkey에서 13주 반복투여독성시험을 수행하였으며, NOAEL은 30 mg/kg으로 확인되었음.

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	원숭이 (C. monkey)	피하투여	13주 (주1회) 17주 회복기	30mg/kg	O	- NOAEL : 30 mg/kg/week - Cmax : 1,160,000 ng/mL - AUClast : 166,000,000 ng·hr/mL - 시험군에서 대조군 대비 심박수가 유의하게 줄었으나 정상수치 내였음.
기타독성 -국소내성	토끼	피하투여	단회	20mg/kg	O	- 특이사항이 관찰되지 않음

• 새로운 첨가제(재조합인간히알루로니다제, rHuPH20) : C. monkey에서 최대 39주 반복투여독성시험을 수행하였으며, NOAEL은 2 mg/kg으로 확인되었음.

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	원숭이 (C. monkey)	피하투여	7일 (매일, 1회)	5mg/kg	O	- NOAEL : 5 mg/kg/day - 시험물질 관련 주요한 독성이 관찰되지 않음
반복투여 독성시험	원숭이 (C. monkey)	피하투여	39주 (주1회) 4주 회복기	0, 0.02, 0.2, 2mg/kg	O	- NOAEL : 2 mg/kg/week - 시험물질 관련 주요한 독성이 관찰되지 않음
생식발생 독성 -배태자발생	마우스	피하투여	임신 6~15	0, 3, 9, 18mg/kg	O	- 배태자 독성 NOAEL 3mg/kg/day - 모체 독성 NOAEL 18mg/kg/day - 9mg/kg 이상 용량에서 한배새끼 수의 감소(late resorption 수 증가) 태아 체중 감소
생식발생 독성 -출생전후 발생	마우스	피하투여	임신 6~22 또는 수유 20일까지	0. 3. 9mg/kg	O	- NOAEL 9mg/kg/day

4.2. 검토의견

• 트라스투주맙 및 첨가제(히알루로니다제)를 대상으로 한 독성시험결과는 전반적으로 타당함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험자료

• 동일 투여용량으로 정맥투여(기허가)와 비교 시 정맥투여 군에서 약간 높은 종양성장억제를 나타내었으나, 정맥투여군의 혈중농도가 상대적으로 높은 것에 기인한 것으로 판단되었으며 통계적으로 유의하지 않음

• 재조합인간히알루로니다제 투여 후 염료분포 시험을 통해 농도의존적으로 염료분포가 커짐을 확인

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

• 정맥투여 대비 생체이용률은 83.4%로 나타났으며, 재조합인간히알루로니다제를 동시에 투여한 경우 더 빠른 흡수를 확인함.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 유방암환자 대상 임상시험 자료 제출.

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 임상자료 1건, 3상 임상자료 1건
- 제출된 임상시험 목록은 아래와 같음.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자 수 (N)	용법용량	결과
1	1	BP22023	공개, two part(용량 탐색 및 확인)	건강한 남성 및 HER2 양성조기 유방암 환자	66명 건강한 남성 24명 HER2 양성 조기유방암 여성 42명	**Part 1** 1군(6M): 6mg/kg IV 2군(6F): 6mg/kg IV 3군(6M): 6mg/kg SC 4군(6M): 10mg/kg SC 5군(6M): 8mg/kg SC **Part 2** A군(20F): 8mg/kg SC B군(20F): 12mg/kg SC	· 6mg/kg 및 10mg/kg 피하투여의 생체이용률은 각각 60% 및 100%임 · 8mg/kg 피하투여는 정맥투여 6mg/kg와 유사함
2	3	BO22227	공개 무작위 평행군	HER2 양성조기 유방암 환자	595명	피하투여군: 600 mg 정맥투여군 : IV군: loading dose 8 mg/kg 이후 6 mg/kg, 3주 1회	· 일차평가변수인 pCR 및 Ctrough는 정맥투여에 비해 비열등한 것으로 확인됨 - pCR : 신뢰구간의 하한 –4 - Ctrough : 1.24

6.1.2. 검토의견

• 조기 유방암 환자를 대상으로 기허가 품목인 정맥투여 제제와 비열등성 확인(약동학 비교 포함)을 통해 통계적으로 유의한 유효성이 확인됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 유럽 품목허가 : 2013.08.26

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 국내 유사제품과의(허셉틴주150밀리그램(정맥투여)) 비교표 제출

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 5월 9일

담당자	연구관	과 장
김수정	정지원	최영주

회 사	㈜한국로슈	제품명	허셉틴피하주사600밀리그램 (트라스투주맙)
성분명	트라스투주맙	제 형	주사제
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	421
신 청	□ 1) 신약 ■ 2) 자료제출의약품 중 신규 품목 □ 3) 자료제출의약품 중 당해품목 허가변경		

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호														
	1	2													
		가								나					
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고																

주성분에 대한 정보	주성분(원료약품 및 그 분량)
	트라스투주맙 120 밀리그램/밀리리터
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 □ 무균시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(삼투압)
제제 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 □ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(주사제 실용량시험, 삼투압시험)
종합 검토의견	적합