안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2012년 4월 23일

담당자	연구관	과 장
송현	백경민	최영주

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)한국로슈 (대표자: 스벤 피터슨)	② 문서번호	20110414331
③ 제 품 명	허셉틴주150밀리그람 (트라스투주맙) (단클론항체, 유전자재조합)	④ 구분	수입, 전문의약품
⑤ 원료약품분량 (주성분)	트라스투주맙(단클론항체, 유전자재조합) (숙주세포:CHO-DP12,발현벡터:pSV14D5V6) 1바이알 중 150밀리그램		
⑥ 성 상	백색 내지 미황색의 동결건조분말이 들어 있는 무색 투명한 바이알		
⑦ 신청효능·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 보조화학요법후 파클리탁셀 또는 도세탁셀과 병용투여 3. 도세탁셀 및 카보플라틴 보조 화학요법과 병용투여 4. 국소 진행성(염증성 포함) 질환 또는 직경>2㎝인 종양에 대해 수술전 보조요법(neoadjuvant)으로 이 약과 화학요법 병용투여후 수술후 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		

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

⑧ 신청용법·용량	기승인사항과 동일
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기승인사항과 동일
⑩ 기원 및 개발경위	허셉틴(트라스트주맙)은 국내외에서 전이성 유방암뿐만 아니라 조기 유방암에서 보조화학요법으로 단독 또는 다른 많은 화학요법제와 병용으로 수년동안 사용되어 왔음. HER2 양성 조기유방암 치료에서 다양한 병용요법 및 투여방법의 개발에에 대한 필요성이 제기되어 왔음
⑪ 약리작용기전	인간표피성장인자수용체(Humam Epidermal Growth Receptor)인 HER2는 유방암 및 위암에서 중요한 예후인자로 세포성장, 생존 및 분화조절에 관여함. Herceptin은 HER2 단백질의 세포외 영역에 높은 친화율을 가지고 특이적으로 결합하는 재조합 사람 anti-p185HER2 단클론 항체로 생체외 및 생체내 모두에서 HER2 과발현 사람 종양 세포의 생장을 저해함
⑫ 국내외 사용현황	국내 품목허가 2005.7.19 미국 1998.9.25, EMA 2000.8.28 허가
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사규정 (제2011-52호, 2011.9.19) 제7조
⑭ 검토결과	시정적합

<참고사항>

1) 최초 품목허가일자: 2005.7.19

2) 재심사(2005.7.19~2011.7.18) 결과에 따른 사용상주의사항변경지시 반영(바이오의약품정책과-1363, 2012.4.19)

붙임 1. 허가사항(시정사항 포함)

2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 허가사항(시정사항 포함) 허셉틴주150밀리그람 (트라스투주맙)(단클론항체, 유전자재조합), (주)한국로슈

□ 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 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 보조화학요법후 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

○ 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 약의권장용량은 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 화학요법실시후, 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

임상시험에서 전이성 유방암이나 전이성 위암환자는 질병진행시까지 이 약을 투여받았다. 조기 유방암의 경우는 1년 동안 또는 질병재발까지 이 약을 투여해야한다.

감량투여
임상시험 도중 감량투여가 이루어진 례는 없었다. 이 약에 의한 치료는 화학요법에 의해 유발된 가역성 골수억제기동안 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.

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 이전 계획대로 유지용량(1주요법 : 2mg/kg, 3주요법:6mg/kg)을 투여한다.

만약 계획된 투약일로부터 1주를 초과하여 지났을 경우, 초기 부하용량(1주요법 : 4mg/kg, 3주요법 : 8mg/kg)을 약 90분에 걸쳐 재투여하여야 한다. 이후부터는 그 시점을 기준(1주 요법은 매주, 3주요법은 매3주마다)으로 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

1. 경고

1) 심장독성

특히, 안트라싸이클린(독소루비신이나 에피루비신)을 포함한 화학요법후, 이 약 단독 또는 파클리탁셀이나 도세탁셀과 병용투여 받은 환자에서 심부전[뉴욕심장학회(NYHA)등급 2-4등급]이 나타났다. 그 정도는 중등도-중증이었으며 사망과 관련이 있었다. 이 약물의 치료대상환자, 특히 이전에 안트라싸이클린 및 싸이클로포스파마이드를 투여받은 환자는 치료개시 전에 병력 및 신체검사와 ECG, 심초음파도, MUGA scan 또는 MRI등의 심기능을 평가해야 한다. 이 약 투여를 결정하기 전에 주의 깊게 위험-유익성에 대한 평가를 내려야 한다.

이 약의 반감기는 약 4-5주이므로, 이 약 투여 중단후 20-25주까지 이 약이 순환계에 존재할 수 있다. 이 약 투여 중단 후 안트라싸이클린을 투여 받은 환자에서 심장독성이 증가될 수 있다. 가능하다면 전문의는 이 약 투여 중단일로부터 25주까지 안트라싸이클린이 포함된 치료요법을 피하도록 해야 하며, 안트라싸이클린을 투여하는 경우 심장기능을 주의 깊게 모니터해야 한다

치료 전 검사시 심혈관계 문제가 있는 환자의 경우 일반적인 심장 평가가 고려되어야 하며, 치료 중에는 심장기능을 모니터해야 한다(예, 매 3개월마다). 모니터링을 통해 심기능장애를 나타내는 환자를 발견할 수 있다. 무증후성 심기능장애를 더 빈번한 모니터링을 통해 알아낼 수 있다(예, 매 6-8주마다). 좌심박출률(LVEF)이 지속적으로 감소된 환자가 계속 무증후성일 경우 이 약의 임상적 이점이 없다면 전문의는 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다. 증후성 심부전, 고혈압 병력 또는 입증된 관상동맥질환, 조기유방암 환자에서 LVEF가 55% 이하인 경우 치료시 주의를 기울여야 한다. LVEF가 치료 전 수치에서 10 ejection point 및 50%미만으로 떨어졌을 때, 이 약 투여를 중단하고 약 3주 이내에 LVEF를 다시 평가해야한다. LVEF가 개선되지 않을 경우 또는 감소할 경우 치료상 유익성이 위험을 상회하지 않는 한 이 약의 투여 중단을 심각하게 고려해야 한다. 이러한 환자의 경우 심장 전문의에 진료를 의뢰해야 하며 계속 관리되어야 한다.

이 약 투여 중 증후성 심부전이 발생할 경우, 표준 요법으로 치료되어야 한다. 임상적으로 유의한 심부전이 발생한 환자에서 유익성이 위험을 상회하지 않는 한 이 약의 투여 중단을 심각하게 고려해야 한다.

심장독성을 경험한 환자에서 이 약 투여의 지속 또는 재투여에 대한 안전성은 전향적으로 연구되지 않았다. 그러나 임상시험에서 심부전을 겪은 대부분의 환자는 표준 요법으로 개선되었다. 표준요법은 이뇨제, 강심배당체, 베타 차단제 및/또는 ACE 저해제를 포함하였다. 심장 증상과 이 약 치료의 임상적 유익성을 나타낸 환자의 대부분은 추가 심장 증상 없이 이 약 투여를 계속 실시하였다.

- 전이성 유방암

이 약과 안트라싸이클린은 전이성 유방암에서 동시에 투여하지 않는다. 기존에 안트라싸이클린을 투여 받았던 전이성 유방암환자의 경우에도 이약과 안트라싸이클린을 병용 투여 했을 때 보다는 그 위험도가 낮으나 이 약의 투여로 인한 심장독성의 위험이 있다.

- 조기 유방암

조기유방암 환자의 경우 치료 전, 치료 중 매 3개월 마다, 치료 종료 후 매6개월 마다 24개월 까지 심장평가를 실시해야 한다. 안트라싸이클린을 함유한 화학요법제를 투여 받는 환자는 추가적인 모니터링이 요구되고, 지속적인 LVEF 감소가 있는 경우 이약의 치료 종료 후 로부터 5년 혹은 그 이상 기간동안 해마다 모니터링 해야 한다.

- 보조요법 치료

이 약과 안트라싸이클린 약물은 보조요법 치료에서 동시에 투여하지 않는다.

조기 유방암 환자에서 도세탁셀과 카보플라틴의 비-안트라싸이클린 요법과 이 약 투여시에 비해 안트라싸이클린 포함 요법후 이 약 투여시 증후성 및 무증상성 심장 이상반응의 발생율 증가가 관찰되었으며 이러한 증가는 탁산계 약물에 이어 순차적으로 투여시보다 탁산계 약물과 병용투여시 더욱 현저했다. 사용된 요법에 상관없이, 대부분의 증후성 심장 이상반응은 첫18개월이내에 발생하였다. 중앙 추적조사기간인 5.5년이었던 3개 주요 임상시험중 하나(BCIRG006)에서 증후성 심장 이상반응이나 LVEF 이상반응의 누적 발생율의 지속적인 증가가 나머지 2 대조군(안트라싸이클린+싸이클로포스파미드투여후 탁산투여, 탁산+카보플라틴+허셉틴)에서 약 1%에 비해 안트라싸이클린투여후 탁산과 이 약을 병용한 군에서 최대 2.37%로 관찰되었다.

조기 유방암환자를 대상으로 한 임상시험에서, 입증된 울혈성 심부전 병력이 있는 환자, 조절되지 않은 고위험 부정맥환자, 약물치료가 필요한 협심증환자, 임상적으로 유의한 판막질환환자, ECG상 경벽성 경색증의 증거가 있는

환자, 조절이 어려운 고혈압환자들은 제외되었기 때문에 이 환자들에 대한 유익성/위험비율에 대한 자료가 없다. 따라서 이러한 환자에 이 약 투여는 권장되지 않는다.

- 수술전 보조요법/수술후 보조요법

수술전 보조요법/수술후 보조요법 치료에 적합한 조기 유방암 환자에서, 이 약물은 화학요법제 치료를 받지 않은 환자에 대해 저용량의 안트라싸이클린 요법과 동시 투여할 수 있다(최대 누적용량 : 독소루비신 180mg/m2, 에피루비신 : 360mg/m2).

수술전 보조요법 치료에서 저용량의 안트라싸이클린과 이 약물을 동시에 투여받은 환자는 수술후에 추가적인 세포독성 화학요법제를 투여하지 않는다.

다음 환자들은 수술전 보조요법/수술후 보조요법 임상시험(NOAH)에서 제외되었기 때문에 이 약 투여가 권장되지 않는다.

• 뉴욕심장학회(NYHA) 분류에 따라 2등급 이상인 환자

• MUGA scan 또는 심장초음파검사에 의해 LVEF가 55%미만인 환자

• 울혈성 심부전의 병력이 있는 환자, 항협심 약물치료를 필요로 하는 협심증 환자, 심전도검사에서 전층경색의 증거가 있는 환자, 조절이 어려운 고혈압환자(예를 들어, 수축기 혈압 >180mmHg 혹은 이완기 혈압 > 100mmHg), 임상적으로 유의한 판막질환환자 또는 조절되지 않는 고위험 부정맥환자

현재 저용량의 안트라싸이클린과 이 약물을 동시에 투여한 경험은 제한적이다. NOAH 임상시험에서, 이 약물은 수술전 보조요법으로 독소루비신(독소루비신의 누적 용량 180mg/m2) 3주기 투여를 포함한 수술전 보조 화학요법제와 병용투여 하였다. 증후성의 심장 기능 장애는 이 약물 투여 군에서 낮았다(115명 중 2명, 1.7%).

NOAH 임상시험에서 65세 이상인 환자는 적었다. 65세 이상 그룹의 임상 경험이 제한적이기 때문에 수술전/수술후 보조요법 치료에서 65세 이상인 환자에게는 권장하지 않는다.

2) 주입관련 반응, 알러지양 반응 및 과민반응 : 이 약 주입에 따라 드물게 보고된 중대한 이상반응으로 호흡곤란, 저혈압, 천명, 고혈압, 기관지연축, 심실위부정빈맥, 산소 포화도 감소, 아나필락시스, 호흡곤란증후군, 두드러기, 혈관부종이 있다. 이러한 이상반응의 대부분은 초회 주입 중 또는 초회 주입 시작으로부터 2.5시간 이내에 발생하였다. 주입관련 반응이 나타나면 이 약의 주입을 중단시키거나 주입속도를 감소시키고 증상이 소실될 때까지 환자를 모니터링해야 한다. 대부분의 환자에서 증상이 소실되었고 이후 이 약의 주입을 재개하였다. 중대한 이상반응은 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 안정시 호흡곤란인 환자는 치명적인 주입관련 반응의 위험이 증가될 수 있으므로 이러한 환자들에게는 이 약을 투여하지 않는다. 초기 개선 후 임상적 악화 및 급격한 임상적 악화를 동반한 지연 반응이 보고되었다. 주입 후 수시간에서 일주일 이내에 사망이 발생하기도 했다. 매우 드물게 이 약 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) 폐이상반응 : 드물게 중증 폐 이상반응이 시판후조사에서 보고되었으며 이는 때때로 치명적일 수도 있다. 이러한 이상반응으로 폐침윤을 포함한 간질성 폐질환, 급성 호흡곤란 증후군, 폐렴, 간질성 폐렴, 흉막 삼출, 호흡곤란, 급성 폐부종 및 호흡부전 등이 보고되었다. 이는 주입관련 이상반응의 일부분이거나 지연형 이상반응과 함께 나타날 수 있다. 증후성 내재 폐질환 또는 폐에 종양이 광범위하게 전이되어 안정시 호흡곤란을 나타내는 환자는 이러한 중증 이상반응의 위험이 더욱 클 수 있다. 따라서, 이러한 환자에 이 약을 투여하지 않는다. 특히 탁산계 약물을 병용투여 받았던 환자의 경우 간질성 폐렴에 대해 주의가 필요하다.

간질성 폐질환과 연관된 위험 요소로는 탁산계약물, 젬시타빈, 비노렐빈, 방사선 요법과 같이 이러한 질환과 연관이 있는 것으로 알려진 여타의 항종양약물 요법을 이전에 투여 받았거나 동시에 투여하는 경우가 있다. 이는 주입관련 이상반응의 일부분이거나 지연형 이상반응과 함께 나타날 수 있다. 전이성 악성종양과 그에 따른 합병증의 발병으로 인해 안정시 호흡곤란을 나타내는 환자는 폐질환의 위험성이 증가할 수 있다. 따라서, 이러한 환자에 이 약을 투여하지 않는다.

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. 이상반응
1) 최근까지 이 약의 사용과 관련하여 보고된 가장 심각하고/또는 흔한 이상반응으로는 심장독성, 주입관련 반응, 혈액독성(특히, 호중구감소증) 및 폐이상반응이 있다.

이상반응들은 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 그룹내에서는 그 정도가 감소하는 순으로 이상반응을 제시하였다.

다음 표에 제시된 이상반응은 주요(pivotal)임상시험 및 시판 후 환경에서 이약과 화학요법의 병용 또는 이약 단독요법 시 보고된 이상반응들이다. 포함된 이상반응은 주요 임상시험에서 나타난 가장 높은 비율을 근거로 하고 있다.

신체기관	이상반응	빈도
감염	+폐렴	흔함(<1%)
	호중구감소성 패혈증	흔함
	방광염	흔함
	대상포진	흔함
	감염	흔함
	인플루엔자	흔함
	비인두염	흔함
	부비동염	흔함
	피부 감염	흔함
	비염	흔함
	상기도감염	흔함
	요로감염	흔함
	단독	흔함
	봉와직염	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	흔함
	호중구감소증	흔함
	혈소판감소증	흔함
	백혈구수 감소/백혈구감소증	흔함
	저프로트롬빈혈증	알려지지 않음
면역계	과민증	흔함
	+아나필락시스성 반응	알려지지 않음
	+아나필락시스성 쇼크	알려지지 않음
대사 및 영양	체중감소	흔함
	식욕부진	흔함
	과칼륨혈증	알려지지 않음
정신계	불안	흔함

	우울	흔함
	불면	흔함
	비정상적 사고	흔함
신경계	[1]진전	매우 흔함
	어지러움	매우 흔함
	두통	매우 흔함
	말초 신경병증	흔함
	지각이상	흔함
	근육긴장항진	흔함
	졸음	흔함
	미각이상	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
	[+]심부전(울혈성)	흔함(2%)
	[+1]상심실성빈맥	흔함
	심근병증	흔함
	박출계수 감소*	매우 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(14%)
	기침	매우 흔함
	코피	매우 흔함
	콧물	매우 흔함
	천식	흔함
	폐이상	흔함
	인두염	흔함
	[+]흉막 삼출	흔하지 않음
	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
위장관계	설사	매우 흔함
	구토	매우 흔함
	오심	매우 흔함
	[1]입술 부종	매우 흔함
	복통	매우 흔함
	췌장염	흔함
	소화불량	흔함
	치질	흔함
	변비	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
	여드름	흔함
	탈모증	흔함
	피부건조	흔함
	반상출혈	흔함
	다한증	흔함
	반구진성 발진	흔함
	손발톱 이상	흔함
	소양증	흔함
	혈관부종	알려지지 않음
	피부염	알려지지 않음
	두드러기	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
비뇨기계	신장애	흔함
	막성 사구체신염	알려지지 않음
	사구체신병증	알려지지 않음
	신부전	알려지지 않음
임신, 산욕기 및 주산기 이상	양수과소증	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
	말초부종	흔함
	권태감	흔함
	점막염증	흔함
	부종	흔함
상처, 중독 및 처치와 관련된 합병증	타박상	흔함

[+]표시는 치명적 결과와 연관되어 보고된 이상반응들이다

[1]표시는 대개 주입관련 반응과 연관되어 보고된 이상반응들이다. 이들에 대한 구체적인 %는 유용하지 않다.
* 안트라싸이클린과 탁산계약물의 투여후 병용 요법에서 관찰된 이상 반응
주의 : "흔함" 또는 "매우 흔함"으로 분류된 것중 치명적 결과와 연관되어 보고된 이상반응에 대해서 구체적인 빈도 %를 괄호로 표시하여 제공하였다 구체적인 빈도 %는 치명적인 것과 치명적이지 않은 이상반응의 전체 수를 나타낸다.

2) 다음의 이상반응은 주요 임상 시험(HERA, BO16348)에서 ≥1/10의 빈도로 보고되었으며, 이 약 투여군과 대조군간에 유의한 차이가 없는 것들이다; 졸음증, 감각저하, 사지통증, 입인두 통증, 결막염, 림프부종, 체중 증가, 손발톱 독성, 근골격 통증, 인두염, 기관지염, 가슴 불쾌감, 상복부 통증, 위염, 구내염, 어지러움, 홍조, 고혈압, 딸꾹질, 수족 증후군, 유방 통증, 손발톱세로갈림, 운동성 호흡곤란, 배뇨곤란.

3) 이 약과 인과관계는 없지만 지금까지 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.
- 감염 : 연조직염, 단독, 패혈증, 뇌막염, 기관지염, 대상포진
- 혈액 및 림프계 : 백혈병
- 면역계 : 아나필락시스, 아나필락시스성 쇼크
- 정신계 : 비정상적 사고
- 신경계 : 운동실조, 불완전마비, 뇌혈관 장애, 뇌부종
- 귀 및 미로 장애 : 현기증
- 심장 : 심낭삼출, 서맥
- 호흡기, 흉곽 및 종격동 : 딸꾹질, 운동성호흡곤란
- 위장관계 : 위염
- 간담도 : 간부전
- 피부 및 피하조직 : 손발톱 부서짐
- 근골격계 및 연결조직 : 사지통증, 근골격계 통증
- 신장계 : 배뇨 곤란
- 생식기 및 유방 : 유방통증
- 전신 및 투여부위 : 가슴 불편

4) 기타 선택된 이상반응에 대한 설명은 다음과 같다
심장독성
뉴욕심장학회(NYHA) 2-4등급 심장독성(심부전)은 이 약 투여와 연관된 흔한 이상반응이며, 이는 치명적일 수 있다. 심장독성을 경험한 환자에게 이 약 투여의 지속 또는 재투여에 대한 안전성은 전향적으로 연구되지 않았다. 그러나 임상 시험(H0648g,H0649g, M77001, BO16216, BO16348, BO18255)에서 심부전이 나타난 대부분 환자들이 표준 요법으로 증상이 개선되었다. 표준 요법은 이뇨제, 강심배당체, 베타-차단제 그리고/또는 ACE 억제제를 포함 하였다. 심장 증상과 이 약 치료의 임상적 유익성을 나타낸 환자의 대부분은 추가적인 임상적 심장 증상 없이 이 약 투여를 계속하였다.

주입관련, 알러지양 반응 및 과민반응
이 약 투여한 환자의 약 40%가 주입 관련 이상반응을 경험한 것으로 추정된다. 그러나, 주입 관련 이상 반응의 대부분이 경증-중등증(NCI-CTC등급체계)이었으며 투여 초기에 발생하였다. 즉 1,2,3번째 투여중에 발생 하였고, 그 다음 투여에는 감소되었다. 이상반응은 오한, 열, 발진 구역 구토, 호흡곤란, 두통을 포함하였으며, 이에 국한되지 않는다. 즉각적인 처치가 필요한 중증 아나필락시스 반응은 대개 이 약 초회 주입 또는 두번째 주입 중에 발생할 수 있으며, 이는 치명적인 결과와 연관될 수 있다.

혈액 독성
열성 호중구 감소증이 매우 흔하게 발생 하였다. 흔하게 발생한 이상반응은 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판 감소증과 호중구 감소증 이었다. 저트롬빈혈증의 발생 빈도는 알려지지 않았다.

폐 이상 반응
이 약 투여와 관련 있는 중증의 폐 이상반응이 발생할 수 있으며 이는 치명인 결과와 연관될 수 있다. 폐침윤, 급성 호흡 곤란 증후군, 폐렴, 간질성 폐렴, 흉막 삼출, 호흡 곤란, 급성 폐부종과 호흡 부전을 포함하였으며, 이에 국한되지는 않는다.

5) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 679명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과, 유해사례 발현증례율은 37.7%(259명/679명, 701례)로 보고되었다.
본 제와 인과관계가 있는 것으로 조사된 약물유해반응의 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, 묽은변, 상복부통증, 부종, 안면홍조, 불면, 무감각, 감기유사증상 각 2명(0.3%), ALP증가, 간염, 상세불명의 간기능검사이상, 고콜레스테롤혈증, 단순포진, 심부전, 심혈관질환, 방광염, 고창, 질출혈, 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 유해사례는 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 약물유해반응은 없었으며, 중대하지 않았으나 예상하지 못했던 약물유해반응은 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), 질출혈, 고창, 복부불쾌감, 장폐색증, 토혈, 등불편, 신체불편, 실신, 수면장애, 발작, 손발톱주위염, 상세불명의 출혈, 객담, 코건조 각 1명(0.1%)이 나타났다.

5. 일반적 주의
1) 이 약물의 치료는 종양환자의 치료에 경험이 있는 전문의의 감독하에서 실시해야 한다.
2) 이 약 투여가 운전이나 기계조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았다. 주입관련 증상을 경험한 환자들은 증상이 감소될 때까지 운전이나 기계조작을 하지 않도록 해야 한다.
3) HER2 발현여부검사는 시험절차가 검증될 수 있는 실험실에서 숙련된 병리전문의에 의해 정확하게 실시되어야 한다.
4) 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.
5) 운전과 기계 조작에 대한 영향은 연구된 적 없다. 이 약물 주입관련 증상을 겪은 환자들은 증상이 완전히 호전될 때 까지 운전을 하거나 기계작동을 하지 않도록 한다.

6. 상호작용
1) 인체에서 이 약을 가지고 실시한 정규 임상시험 약물상호작용 시험자료는 없다. 임상시험에서 투여한 병용투여약물과의 유의한 상호작용은 나타나지 않았다.
2) 이 약과 파클리탁셀의 상호작용을 평가한 BO15935 연구에서 두 약물 사이의 어떠한 상호작용도 관찰되지 않았다.
3) M77004 연구에서 HER2양성 전이성 유방암 환자에게 이 약을 독소루비신과 파클리탁셀과 투여한 후 파클리탁셀을 매주 투여하였을 때 이 약과 파클리탁셀, 독소루비신(주요 대사체 포함) 사이에 어떤 상호작용도 관찰되지 않았다.
4) P16003 연구에서 일본 여성에 있어, HER2양성 전이성 유방암환자에 대해 이 약과 도세탁셀에 대해 평가하였을

때 특별한 상호작용은 관찰되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 생식독성시험은 이 약의 사람 유지용량인 주 2㎎/㎏에 25배 용량을 암컷 cyn omolgus monkeys에 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 투여시 이 약이 태아독성을 유발하거나 수태능력에 영향을 미치는지는 알려진 바 없다. 동물생식시험에서 사람의 반응을 항상 예측할 수는 없지만, 이 약 투여의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회할 때만 이 약을 투여해야 한다.

시판 후 조사에서 이 약을 투여 받은 임부에서 태아의 치명적인 폐형성저하증을 초래하는 양수과소증과 관련있는 태아의 신장 발달과/혹은 기능 장애가 보고되었다. 임신할 가능성이 있는 여성은 이 약 치료기간 중 및 치료 종료 후 6개월 동안 효과적인 피임이 요구된다. 임신한 여성에게는 태아에 대한 유해한 영향의 가능성을 알려야 한다. 만약 임부가 이 약으로 치료 받았을 시에는 다학제적 팀에 의한 주의 깊은 모니터링이 필요하다.

2) 수유기 cynomolgus 원숭이를 대상으로 이 약의 사람유지용량인 주 2㎎/㎏의 25배 용량을 투여하여 실시한 시험에서 이 약은 모유중으로 이행되는 것으로 입증되었다. 신생원숭이의 혈청 중 트라스투주맙의 존재가 출생에서 1개월령에 이르기까지 이들의 성장 및 발생에 어떠한 부정적 영향을 미치지는 않았다. 이 약이 사람의 모유에 분비되는지는 알려져 있지 않다. 사람 IgG는 사람 모유중으로 이행되며, 신생아에 대한 위해 가능성은 알려져 있지 않기 때문에 이 약 치료기간 중 및 치료종료 후 6개월 동안은 수유를 피해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자 및 신장애 환자에 대한 투여

임상자료에서 이 약의 분포는 연령 또는 혈청 크레아티닌에 따라 변하지 않는 것으로 나타났다. 임상시험에서 고령환자에게 이 약을 감량투여하지 않았다. 고령자 및 신, 간장해 환자만을 대상으로 한 약물동태 연구는 실시되지 않았으나, 이 환자군에 대한 약물동태 분석에 따르면 연령 및 신장해는 트라스투주맙의 분포에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

10. 과량투여시의 처치

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

11. 적용상의 주의

1) 복원 용액 조제(Reconstitution)

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

복원 용액 조제방법

- 멸균된 시린지를 사용하여 7.2mL의 멸균 주사용수를 바이알 내의 동결건조분말에 직접 닿도록 서서히 주입한다.

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

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

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

3) 점적주입용 희석액 조제

무균조건하에서 복원용액 적당량을 바이알로부터 취해 0.9% 생리식염액 250ml함유 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. 점적주입희석액은 조제 후 즉시 사용해야 한다. 무균조건하에서 조제하였다면 24시간동안 2-8℃에서 냉장 보관할 수 있다. 이 약과 폴리염화비닐(polyvinylchloride)백, 폴리에틸렌(polyethyl ene)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(polyet hylene)백 또는 폴리프로필렌(polypropylene)백에 든 0.9%생리식염주사액 만을 사용해야 하며 다른 재질의 용기를 사용해서는 안된다(국내에서 유리용기 및 다른 재질의 백 사용시 침전발생 사례가 보고된 바 있다).

5) 복원용액 및 점적주입용 희석액의 보관시 주의사항

복원용액 : 멸균 주사용수로 복원하였을 때 이 복원용액은 2-8℃에서 48시간동안 물리화학적으로 안정하다. 투여후 남은 복원용액은 버려야 하며 복원용액을 동결해서는 안 된다.

점적주입용액 : 9%염화나트륨 용액이 들어있는 폴리염화비닐(polyvinyl chloride)백, 폴리에틸렌(polyethylene)백 또는 폴리프로필렌(polypropylene)백내에서 주입용 희석액은 2-8℃에서에서 24시간까지 보관할 수 있다.

이 약의 복원용액이나 점적주입용 희석액은 미생물학적인 측면을 고려하여 즉시 사용하는 것이 바람직하다. 통제되고 검증된 무균조건하에서 복원 및 희석하지 않은 경우 보관해서는 안된다. 즉시 사용하지 않을 경우, 사용전 대기시간 및 보관조건에 대한 책임은 사용자에게 있다.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제등허가및심사에관한규정(식품의약품안전청고시제2011-52호, 2011.9.19)

제6조 [별표1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경

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)														
1. 새로운 효능·효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×
면제사유	다른 분자적 기전에 의한 것이 아니므로, 이전 효력시험 자료로 갈음함.																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

•허셉틴 150밀리그람(트라스투주맙, 유전자재조합)은 HER2을 과발현하는 HER2 양성의 전이성 및 조기 유방암, 전이성 위암에서 종양세포의 생장을 억제하는 재조합 단클론항체임. 임상시험 MO16432의 시험결과는, HER2 양성 조기유방암 환자에서 화학요법제만 투여받은 군 대비 수술전 허셉틴 병용 및 이후 허셉틴 단독 투여군은 임상적으로 의미 있고 통계학적으로 유의한 Event-free survival 연장을 나타내며 안전성 측면에서도 기존에 알려진 이상반응양상과 일치함으로써 허셉틴의 적용을 뒷받침함.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 허셉틴(트라스투주맙)은 국내·외에서 전이성 유방암뿐만 아니라 조기 유방암에서 보조화학요법으로 단독 또는 다른 많은 화학요법제와 병용으로 수년 동안 사용되어 왔음. 수술은 유방암 국소 치료의 주요 치료법이고 수술과/또는 방사선요법은 대다수의 환자에 있어 국소 병변을 억제할 수 있으나, 상당수의 환자들은 국소 치료후에 재발이나 전이가 일어남. 미세전이성 병변을 제거하고 원격(혹은 국소) 재발의 기회를 줄이기 위해 국소적 치료법 후에 전신적 보조 요법이 시행되기도 함. 수술 전의 보조요법은 유방절제술을 피하고 유방 보존 수술이 가능하도록, 수술이 가능한 조기 유방암 환자에도 사용됨.

• HER2 양성 조기 유방암 환자를 대상으로 선행(pre-operative) 화학요법으로 서로 다른 교차 내성이 없는 화학요법들을 순차적으로 사용하면서 허셉틴(트라스투주맙)과 병용 한 후 보조요법(adjuvant)으로 허셉틴 단독 투여 시의 EFS의 연장을 확인하기 위해 3상 시험을 수행하여 유효성 및 안전성을 연구하였음.

1.2. 약리작용기전

•HER2는 표피성장인자 수용체군으로 불리는 네 개의 관련된 수용체군에 속하며 유방암의 25~30%에서 과발현되는 것으로 알려져 있어 유방암 치료에 있어 분자 표적으로 확립되어 있음

• Herceptin은 HER2 단백질의 세포외 영역에 높은 친화율을 가지고 특이적으로 결합하는 재조합 사람 anti-p185HER2 단클론 항체로 생체외 및 생체내 모두에서 HER2 과발현 사람 종양 세포의 생장을 저해하는 것으로 나타났음.

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 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 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 보조화학요법후 파클리탁셀 또는 도세탁셀과 병용투여
3. 도세탁셀 및 카보플라틴 보조 화학요법과 병용투여
4. 국소 진행성(염증성 포함) 질환 또는 직경>2㎝인 종양에 대해 수술전 보조요법(neoadjuvant)으로 이 약과 화학요법 병용투여후 수술후 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

- 신청 용법·용량 : (기승인 사항과 동일)
- 기타 : 사용상의 주의사항 내용 변경(재심사 결과 반영)

6.1. 임상시험자료집

6.1.1. 개요

임상 단계	시험번호	시험명	시험디자인	피험자수
3	MO16432	HER2양성 국소진행성 유방암과 HER2 과발현 혹은 증폭 여성과 HER2음성인 종양 환자에서 파클리탁셀을 포함하는 화학요법제 후 싸이클로포스파미드/메토트렉세이트/5-FU와 허셉틴의 병용투여 요법에 대한 open-label, 무작위, 다기관 3상 임상시험(MO16432, Report No. 1039285)	1차 목적 ● HER2양성인 환자에 있어, 화학요법제만 투여받은 환자군(HER+C)과 트라스투주맙과 함께 화학요법제를 투여받은 환자군(HER+TC)에 대해 무경과생존율(Event-free survival, EFS) 비교 2차 목적 ● 두 군간에, 병리학적 완전반응(pCR), 종합임상반응율(ORR, 완전반응(CR)+부분반응(PR)), 전체 생존기간(OS), 안정성과 내약성, 좌심실구혈율(LVEF) 비교 ● 트라스투주맙을 제외한 같은 화학요법제를 투여받은 HER-음성 환자에 있어 같은 유효성(EFS, ORR, OS)과 안전성 지표(안전성, 내약성과 LVEF) 평가 ● 종양 반응을 예측할 수 있는 종양의 생물학적 특징 규명	330

7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료

- EU 허가사항 제출