안전성·유효성 심사결과

(■ 최초, □ 변경)

2013년 5월 29일

담당자	연구관	과 장
백대현 김영은	정지원	최영주

① 회 사 명	(주)한국로슈	② 문서번호	20120080634
③ 제 품 명	퍼제타주(퍼투주맙)	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호: 421(항악성종양제)
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	이 약 1밀리리터 중 퍼투주맙(숙주: CHO 세포) 30 밀리그램		
⑥ 성 상	무색 또는 연한 갈색액이 충전된 바이알 주사제		
⑦ 신청효능·효과	전이성 질환에 대해 항-HER2 치료 또는 화학요법 치료를 받은 적이 없는 HER2 양성 환자로서 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 유방암 환자에게 도세탁셀 및 허셉틴과 병용투여		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 제한된 의사 처방에 따라, 종양 치료에 경험이 있는 전문의의 감독 하에서 실시해야 한다. 이 약은 검증된 방법으로 측정된 IHC 3+ 및/또는 FISH>2.0 비율로 정의된 HER2 양성 종양 환자에게 투여해야 한다. 이 약의 초기용량으로 840mg을 60분간 투여하고, 이후 매 3주마다 유지용량으로 420mg을 30-60분에 걸쳐 정맥주입한다. 허셉틴은 초기용량으로 8mg/kg을 투여하고, 이후 매 3주마다 유지용량으로 6mg/kg을 정맥 주입한다. 도세탁셀은 초기용량으로 75mg/m^2을 3주 주기로 투여한다. 초기용량 투여 시 내약성이 우수한 경우에는 도세탁셀의 용량을 100mg/m^2까지 점차적으로 증량할 수 있다. 질병의 진행이나 조절할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여할 수 있다. ● 투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우 만약 연속 투약일 간격이 6주 미만인 경우에는, 계획된 주기까지 기다리지 말고 가능한 한 빨리 420mg 용량으로 투여 받아야 한다. 만약 연속 투약일 간격이 6주 이상인 경우에는, 다시 초회용량 840mg을 60분간		

	정맥주입하고, 이후 매 3주마다 420mg을 30-60분에 걸쳐 정맥주입한다. ● 용량조절 이 약은 용량 조절이 필요하지 않다. 허셉틴 투여를 중단한 경우에는, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 도세탁셀 투여를 중단한 경우에는, 질병의 진행이나 조절할 수 없는 독성이 발생할 때까지 허셉틴과 이 약의 투여를 지속할 수 있다. 허셉틴에 대해서는 감량이 권장되지 않으며, 허셉틴의 허가사항에 따른다. 도세탁셀의 용량조절은 도세탁셀 허가사항에 따른다. ● 좌심실 기능부전 아래의 경우에는, 허셉틴 및 이 약의 투여를 적어도 3주간 보류한다. - 좌심실 박출율(LVEF)이 40% 미만으로 감소한 경우. - 투여 전 수치보다 10% 초과 감소하여 LVEF가 40-45% 이거나 그 미만인 경우. LVEF 수치가 45%를 초과하여 회복하거나, 치료전 수치 보다 10% 미만으로 감소하여 40-45%로 회복한 경우에는 허셉틴 및 이 약의 투여를 재개할 수 있다. 약 3주 내로 반복 평가를 한 후 LVEF가 개선되지 않거나 더 감소한 경우에는, 환자에 대한 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 허셉틴 및 이 약의 투여 중단을 심각하게 고려해야 한다. ● 주입관련반응 주입관련반응이 발생한 경우에는 주입 속도를 줄이거나 휴약해야 한다. 중대한 과민반응이 발생한 경우에는 즉시 투약을 중단해야 한다. ● 주입방법 이 약은 정맥 주입하며, 급속정맥주입(intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다. 초회용량은 60분간 주입하고, 초회주입 시 내약성이 우수한 경우에는 이후 투여부터 30-60분에 걸쳐 투여한다.
⑨ 신청 저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 2-8℃ 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	품목허가 신청(신약)
⑪ 약리작용 기전	이 약은 세포 표면의 HER(Human Epidemal growth factor Receptor)2에 결합하여 HER2의 이합체화(dimerization)를 방해하여 세포신호전달을 막고 동시에 항체의존세포독성(ADCC)을 통해 종양세포를 제거함
⑫ 국내외 사용현황	미국 FDA 품목허가(2012.6.8.) 유럽 EMA 품목허가(2013.3.4.)

⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청고시 제2013-21호, 2013.4.5.) 제6조 별표1
⑭ 검토결과	**적합**
<참고사항> 붙임 1. **안전성·유효성 검토요약 보고서**	

< 1> 안전성· -효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 (식품의약품안전청고시 제2013-21호, 2013.4.5.) 제6조 [별표 1] I. 신약 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품

구분 \ 자료번호	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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	○	×	○	×	○	×	○	○	○	○
면제사유	- 제4호 가(단회투여 독성시험)는 반복투여 독성시험 수행 결과를 고려하여 갈음 - 제4호 다(유전독성시험자료)는 일반적인 단백질의약품에서는 면제, 라(발암성 시험자료)는 항암제의 경우 면제, 마(기타 독성시험자료)는 별도 해당사항 없음 - 제5호 나(안전성약리시험자료)는 따로 수행하지 않고 반복투여 독성시험에서 평가																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료
   바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   다. 흡수,분포,대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
      1) 약동학(PK)/약력학(PD) 시험보고서
      2) 유효성과 안전성 시험 보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 시험관내(in vitro) 및 종양 이종이식 모델을 이용한 생체내(in vivo) 시험에서 약리작용에 근거한 생물학적 활성을 확인하였으며, 독성 시험에서도 시험약과 관련된 약리작용 이외에 특별한 독성학적 이상 소견이 관찰되지 않음
- HER-2 양성, 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 유방암 환자를 대상으로 이 약을 트라스투주맙 및 도세탁셀과 병용투여 결과 트라스투주맙 및 도세탁셀만 투여한 군에 비하여 진행 없는 생존(PFS)에 있어 개선된 결과를 나타냄
- 종합적으로 허가를 위해 제출한 안전성 유효성 관련 심사자료는 적합함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 기원 및 개발경위

- HER2(Human Endothelial growth factor Receptor 2)는 유방암 치료의 중요한 타겟으로 여겨짐. HER2는 세포 증식, 생존, 분화에 관여하고 있는 단백질로서 HER의 과다발현은 암의 공격성, 재발율, mortality의 증가와 관련이 있는 것으로 알려짐. 퍼제타주는 HER2에 결합하는 단클론항체 의약품으로써 HER2가 다른 HER2 family와 결합하는 것을 막아 신호전달을 차단함으로써 유방암세포의 분열, 신호전달, 생존을 막는데, 기허가 제제인 트라스트주맙(허셉틴)과 병용사용함으로써 더욱 철저히 그 신호를 차단하는 것으로 예상되어 로슈(Roche)사에 의해 의약품으로 개발하게 됨

1.2 약리작용기전

- 퍼투주맙은 HER2에 결합하여 HER2와 HER계열의 다른 구성원들(HER1, HER3, HER4)과의 결합을 dimerization을 저해하고 ADCC로 종양세포를 사멸하는 기작을 가짐
  - 퍼투주맙은 트라스투주맙(허셉틴주)과 항원결정기(epitope)가 달라 트라스투주맙과 퍼투주맙의 작용기전은 상호보완적으로 작용

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

- 퍼투주맙(humanized IgG1, anti-HER2 antibody)
  - LC 214개 아미노산, HC 449개 아미노산, Asn299 당질화된 인간화 항체
  - 분자량 : 148,088 Da

    ※ 허셉틴과 동일한 항원인 HER2에 결합하나 항원결정기가 다름
  - 생물학적 성질은 HER2 결합능, HER2 발현하는 세포성장 억제, C1q 결합, CDC, FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, ADCC, apoptosis를 보임

3. 안정성에 관한 자료

- 원료 및 완제의약품은 시판용 3배치로 신청 저장기간(원료의약품 : -20℃, 36개월, 완제의약품

: 5℃, 48개월)에 대한 안정성 시험결과 제출하였고 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1 개요

- 반복투여독성시험은 원숭이를 대상으로 26주까지 최고 150 mg/kg/dose으로 수행되었으며 NOAEL은 확인되지 않았음
- 임신한 원숭이를 대상으로 생식·발생독성시험 실시한 결과 퍼투주맙의 모체 및 배/태자 발생에 대한 NOAEL은 30/10 mg/kg (부하/유지용량) 이하였고, 태아 사망 및 양수 부피 감소에 따른 태아 성장 지연, 외부 및 내장, 골격계의 이상 유발이 관찰되었음
- 26개 사람 및 Cynomolgus 원숭이 조직을 이용한 면역조직화학적 교차반응시험 양상은 기존 문헌 상의 HER2 발현 양상과 일치하였음

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	원숭이 (Cynomolgus)	정맥	7주간 매주 반복투여 (회복기 관찰기간 : 4주)	15, 50, 150 mg/kg	○	· 시험물질은 모든 용량에서 내약성 우수 · 설사 및 비정형 분변 발생율 증가
	원숭이 (Cynomolgus)	정맥	4주간 매주 2회 반복투여	10, 50, 100 mg/kg	×	· 시험물질과 관련된 이상반응 관찰안됨
	원숭이 (Cynomolgus)	피하	4주간 매주 1회 반복투여	250 mg/kg	○	· 시험물질과 관련된 이상반응 관찰안됨
	원숭이 (Cynomolgus)	정맥	26주간 매주 1회 반복투여 (회복기 관찰기간 : 8주)	15, 50, or 150 mg/kg	○	· 26주까지 내약성이 우수하였음 · NOAEL은 결정되지 않음
생식발생 독성시험	원숭이 (Cynomolgus)	정맥	매주 2회, 9번 반복투여	· 임신 19일: 0, 30, 100, 150 mg/kg, · 임신 26, 29, 33, 36, 40, 43, 47, 50일 에서의 유지용량: 0, 10, 33.3, 100 mg/kg · 군당 12마리의 임신한 원숭이에 투여	○	· 모체 및 배/태자 발생에 대한 NOAEL : 30/10 mg/kg(부하/유지용량) 이하 · 주요독성은 높은 태아 사망률 및 양수 부피 감소에 따른 태아 성장 지연, 외부 및 내장, 골격계의 이상 유발이었음

4.2 검토의견

반복독성시험결과 유의한 이상반응이 관찰되지 않았으나 생식발생독성이 나타났음. 이 결과를 토대로 임산부 사용을 제한하는 내용을 사용상의 주의사항에 반영토록 함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- COS-7 세포에서 허셉틴과 퍼투주맙의 HER2 결합능을 비교한 결과 사람의 경우 허셉틴에 비해 퍼투주맙의 결합능이 낮았음
- Herceptin 저항성 종양, 전이성유방암 세포주, 비소세포성 폐암세포주, HER2 발현수준이 낮은 종양세포주, HER2 발현수준이 낮은 비소세포성 폐암 세포주 등을 이식(xenograft)한 마우스 모델에 퍼투주맙 투여시 대체로 용량 의존적인 종양감소효과를 나타냄
- 누드 마우스에 퍼투주맙 단독투여에 비해 허셉틴 또는 파클리탁셀, 젬시타빈, 젤로다 등 합성 항암제와 병용투여 시 종양성장 억제효과가 커지는 것이 관찰됨

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 안전성약리시험은 반복투여독성시험의 일부로 실시됨

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 마우스, 랫드 및 Cynomolgus 원숭이에서 단회 정맥 또는 피하투여 후 약동학적 특성 확인 결과, 시간-농도 곡선은 이상성(biphasic) 분포를 나타내었으며 two-compartment 모델에 적합함
- Cynomolgus 원숭이에서의 주요 약동학적 지표로서 청소율은 4.98~5,24 mL/day/kg, 분포용적(평형상태 시)은 68.1~72.1 mL/kg, 반감기는 9.89~10.3일, 150 mg/kg에서 Cmax는 4.58 mg/mL로 확인되었으며 항-약물 항체는 검출되지 않음

5.4. 검토의견

- 퍼제타주는 허셉틴 저항성 또는 HER-2 발현수준이 낮은 종양 이식 동물모델에 대해서 용량 의존적인 종양감소효과를 나타내었으며 합성항암제 단독투여에 비해 병용투여시 종양 억제효과가 더 커지는 것이 확인됨에 따라 약리기전에 부합하는 타당한 효력시험결과를 나타냄

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료(총 12건) : 1상 임상자료 5건, 2상 임상자료 6건, 3상 임상자료 1건
- 주요 임상시험 자료 요약

임상단계	시험번호	디자인	대상질환	투여용량	피험자수	결과
3	WO20698 / TOC4129g (CLEOPATRA)	III상, 무작위배정, 위약대조, 이중눈가림	HER2-양성 전이성 또는 국소진행성 재발성 유방암	420 mg q3w (840 mg loading dose)	- Placebo+ trastuzumab + docetaxel: 여성 404명, 남성 2명, - Pertuzumab +trastuzumab	• 트라스투주맙 및 도세탁셀과 퍼투주맙의 병용 요법(Ptz+T+D)이 트라스투주맙 및 도세탁셀과 위약의 병용 요법(Pla+T+D) 대비 PFS의 중간값을 통계적으로 유의하게 개선하였음(12.4개월, 18.5

					+ docetaxel: 여성 402명	개월) • 총 808명 중 아시아인 253명(한국인 94명 포함) 분석결과 호중구 감소증의 발생이 높게 나타났다. 그러나 grade 4 이상의 호중구 감소증은 아시아인에서 다른 인종보다 높았으나 시험군 대조군간 유사하였음
2	WO20697 (NEOSPHERE)	II상, 공개, 무작위배정, 4군	HER2 양성, 수술가능한 조기 유방암 또는 국소진행성 유방암	420 mg q3w (840 mg loading dose)	- A (t+d) : 여성 107명 - B (p+t+d) : 여성 107명 - C (p+t) : 여성 107명 - D (p +d) : 여성 96명	• T+D 군 대비 Ptz+T+D 군에서 pCR 비율의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 나타냄 • T+D 및 Ptz+D 요법 대비 우월한 Ptz+T+D 요법의 유효성은 퍼투주맙과 트라스투주맙이 병용시 유효성이 증가함을 확인
2	BO17929	II상, 탐색적, 2단계, 단일군, 3코호트 임상	HER2-양성 전이성 유방암	420 mg q3w (840 mg loading dose) IV	- 코호트 1+2 (pertuzumab +trastuzumab): 여성 66명 -코호트 3 (pertuzumab): 29명	• 코호트 1 및 2에서, Ptz+T 병용은 24%의 전체 반응율을 나타냄 • 코호트 3에서, Ptz+T 병용은 단일 제제 퍼투주맙보다 활성이 높았으며, 이는 두 항체가 병용 투여될 때 유효성이 증가함을 보여주는 추가 증거임

6.1.2. 검토의견

• HER-2 양성, 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 유방암 환자를 대상으로 확증적 임상시험을 수행한 결과, 트라스투주맙 및 도세탁셀과 병용투여시 이 약은 진행 없는 생존(PFS)에 있어 위약에 대비하여 유의하게 개선(6.1 개월)된 것으로 나타났으며 안전성 프로파일은 위약과 유사하여 타당한 시험결과를 보여줌. 전체 생존에 대한 자료는 현재 진행 중이며, 추후 제출 및 검토 요구됨(허가조건 부여함)

6.2. 가교자료

6.2.1. 가교시험(가교자료)

• 퍼투주맙은 선형(linear) 약동학을 나타내며 치료 용량 범위가 넓음
• 약동학 시험 분석결과 일본인과 서양인간 차이 없었음
• WO20698/TOC4129g 임상시험에는 총 808명 중 아시아인 253명(한국인 94명 포함)이 포함되어 있으며 이 자료를 분석함
- PFS 분석결과, 아시아 및 한국인에서도 대조군 대비 시험군에서 개선되는 경향을 나타냄
- 흔한 유해사례의 종류는 아시아인과 전체 임상시험대상군과 유사한 양상을 보였음
- 심각한 유해사례가 서양인보다 아시아 및 한국인군에서 높게 나타났으며 이는 아시아인에서의

열성 호중구 감소증의 높은 발생률에 기인함. 3등급 이상의 열성 호중구 감소증은 대조군보다 시험군에서 높게 나타났으며 이 차이는 아시아인에서 두드러짐

- 시험 중단에 이르게 한 유해사례 비율은 아시아인에서 높았으나 시험군과 대조군간 비슷하였으며, 사망에 이르는 유해사례 및 퍼제타 주입 중 유해사례는 아시아인에서 낮게 나타남

6.2.2. 검토의견

- 아시아인(한국인 포함)에서 열성 호중구 감소증의 발생이 높게 나타났고 이는 사용상의 주의사항에 반영하도록 함. 열성 호중구 감소증은 BMI가 낮은 군에서 높게 나타났으며 대부분의 아시아인은 BMI가 낮은 편이었음
- 병용투여한 도세탁셀과 관련하여 대부분의 아시아인은 75 mg/m^2 또는 그 이하의 용량을 투여하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA 품목허가(2012.6.8)
- EMA 품목허가(2013.3.4)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 허셉틴주와 허가사항 비교자료 제출