안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 1월 24일

담당자	연구관	과 장
송현 백대현	정지원	최영주

① 회 사 명	㈜한국로슈	② 문서번호	100밀리그램 : 20130053191 160밀리그램 : 20130103114
③ 제 품 명	캐싸일라주100밀리그램 (트라스투주맙엠탄신) 캐싸일라주160밀리그램 (트라스투주맙엠탄신)	④ 구분	전문의약품, 수입, 신약 항악성종양제(분류번호 : 421)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	100밀리그램 1 바이알(433.8밀리그램) 중 트라스투주맙엠탄신 106밀리그램(숙주 : CHO 세포) 160밀리그램 1 바이알(700.7밀리그램) 중 트라스투주맙엠탄신 171밀리그램(숙주 : CHO 세포)		
⑥ 성 상	백색 내지 미황색의 동결건조물이 충전된 무색 바이알의 주사제로서 용제를 넣었을 때 무색 내지 엷은 황색의 맑거나 또는 약간 혼탁된 액상		
⑦ 신청효능·효과	HER2 양성, 이전에 치료 요법으로 트라스투주맙과 taxane을 투여 받은 적이 있는 절제 불가능한 국소진행성 혹은 전이성 유방암 환자		
⑧ 신청용법·용량	약물 투여의 실수를 방지하기 위해 조제하고 투여할 의약품이 트라스투주맙이 아닌, 캐싸일라주(트라스투주맙엠탄신)가 맞는지 바이알의 라벨을 확인하는 것이 중요하다. 이 약은 의사가 처방하고 암환자를 치료한 경험이 있는 의료 전문가의 감독하에 투약한다. 이 약은 검증된 방법으로 측정된 IHC(immunohistochemistry) 3+ 또는 ISH(in situ hybridization)≥2.0 비율로 정의된 HER2 양성 종양 환자에게 투여해야 한다. ● **투여** 이 약의 권장용량은 매 3주(21일 주기)마다 3.6mg/kg을 정맥 내 주입한다. 질병 진행이 있거나 수용 불가능한 독성이 나타날 때까지 투여한다. 초기 투여는 90분간 정맥 내 주입한다. 환자를 주입하는 동안 관찰하고 투여 후 적어도 90분간 발열, 오한 혹은 주입관련 반응에 대해 관찰한다. 투여 중 피하 침투의 가능성에 대비하여 주입 부위를 면밀히 관찰한다. 이전의 투여에서 내약성이 우수한 경우, 이 약의 다음 용량은 30분간 투여한다. 환자를 주입하는 동안 및 투여 후 적어도 30분간 관찰한다. 환자가 주입관련 증상이 있다면 이 약의 주입 속도를 늦추거나 중단시켜야 한		

다. 생명을 위협하는 주입 반응 시에는 이 약 투여를 중지한다.
응급 장비뿐만 아니라 알레르기성/아나필락시스유사 주입반응을 치료하기 위한 치료법은 즉시 이용할 수 있도록 해야 한다.

투여일이 지났거나 놓친 경우

계획된 투여일을 놓친 경우, 가능한 한 빨리 투약하여야 한다; 다음 계획된 주기까지 기다리지 않는다. 투여 일정은 투약일 사이가 3주가 되도록 유지한다. 투여는 환자가 가장 최근 투여 시에 투여했던 속도로 투약한다.

용량조절

증상관련 이상반응을 조절하기 위해 다음의 표 1부터 표 5에 따라 이 약의 일시적인 중지, 용량 감소 혹은 치료 중단 등이 필요하다.
이 약은 용량 감소 후 다시 용량을 증량하지 않는다.
표 1. 용량 감소 일정

용량 감소 일정	용량
개시 용량	3.6mg/kg
1번째 용량 감소	3mg/kg
2번째 용량 감소	2.4mg/kg
추가적인 용량 감소시	치료 중단

간독성

표 2. 아미노전이효소(Transaminase, AST/ALT) 상승에 대한 용량 조절 가이드라인

2 등급 (정상치상한 대비 2.5초과 5이하)	3 등급 (정상치상한 대비 5초과 20이하)	4 등급 (정상치상한 대비 20초과)
같은 용량으로 투여	AST/ALT 수치가 2 등급 이하로 회복될 때까지 투여 중지. 그 다음 한 단계 용량 감소	치료 중단

ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; ULN = upper limit of normal.

표 3. 고빌리루빈혈증에 대한 용량 조절 가이드라인

2 등급 (정상치상한 대비 1.5초과 3이하)	3 등급 (정상치상한 대비 3초과 10이하)	4 등급 (정상치상한 대비 10초과)
총 빌리루빈 농도가 1 등급이하로 회복될 때까지 투여 중지. 그 다음 같은 용량으로 투여	총 빌리루빈 농도가 1 등급이하로 회복될 때까지 투여 중지. 그 다음 한 단계 용량 감소	치료 중단

저혈소판증

표 4. 저혈소판증에 대한 용량 조절 가이드라인

3 등급	4 등급
25,000에서 50,000/mm^3 미만	25,000/mm^3 미만
혈소판 수치가 1 등급(75,000/mm^3 이상)이하로 회복될 때까지 투여 중지. 그 다음 같은 용량으로 투여	혈소판 수치가 1 등급(75,000/mm^3 이상)이하로 회복될 때까지 투여 중지. 그 다음 한 단계 용량 감소

좌심실 기능부전

표 5. 좌심실 기능부전에 대한 용량 조절 가이드라인

증후성 울혈성심부전 (CHF)	좌심실 박출계수(LVEF) 40% 미만	LVEF가 40%에서 45% 및 치료 전 수치에서 10% 이상 감소한 경우	LVEF가 40%에서 45% 및 치료 전 수치에서 10% 미만 감소한 경우	LVEF가 45%초과
치료 중단	투여 하지 않음 3주 이내에 LVEF 평가를 반복하여 LVEF 가 40% 미만이 확인되면 치료 중단	투여 하지 않음 3주 이내에 LVEF 평가를 반복하여 LVEF가 치료 전 수치에서 10% 이내로 회복되지 않으면 치료 중단	치료 지속 3주 이내에 LVEF 평가를 반복한다.	치료 지속

고령자

65세 이상인 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요치 않다. 75세 이상인 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성을 입증하는 자료는 충분치 않다.

신장애 환자

경증 혹은 중등도의 신장애 환자에게 이 약의 초기 용량 조절은 필요치 않다. 중증의 신장애 환자에 대한 용량 조절 필요성은 자료가 충분치 않기 때문에 결정할 수 없다.

간장애 환자

	간장애 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 연구되지 않았다. 소아 전이성유방암 적응증으로 이 약이 소아 집단에서 사용되지 않았기 때문에 어린이와 18세 이하의 청소년에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. ● 주입 방법 이 약은 의료 전문가가 조제하고 희석하여 정맥 주입한다. 이 약은 급속 정맥 주입(Intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안된다. 이 약의 농축된 주입액을 0.9%염화나트륨액으로 희석하는 경우, 0.2㎛ 인-라인 필터(비-단백질 흡착성)를 사용하여 투여한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장보관(2-8℃), 제조일로 부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	HER2 양성 전이성 유방암 환자의 2차 치료제로서의 새로운 치료요법의 요구 - 트라스투주맙과 세포주기를 차단하는 mayatansine 유도체인 DM1을 결합시켜 만든 이 약은 HER2 양성, 이전에 치료 요법으로 트라스투주맙과 taxane을 투여 받은 적이 있는 절제 불가능한 국소진행성 혹은 전이성 유방암 환자에 대한 치료 옵션 제공
⑪ 약리작용기전	트라스투주맙에 대한 DM1의 결합을 통해, HER2 과발현 종양 세포에 대한 세포독성제제로서의 선택성이 생기고, DM1의 세포내 전달을 증가시킴. HER2 결합 후 수용체 매개 내재화(internalization)가 일어나고 이후 리소좀의 단백 분해 작용으로 DM1-포함 세포독성 대사체의 유리가 일어나 세포를 사멸시킴
⑫ 국내외 사용현황	※ 품목허가일 미국 2013.02.22/스위스 2013.05.02/유럽 2013.11.15.
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-21호, 2013.04.05.)
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항> 1) 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조 제1항 제1호 가목의 규정에 의한 재심사 대상 의약품임 붙임 1. 시정 사항 2. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(붙임 1) 시정 사항

- 캐싸일라주100밀리그램(트라스투주맙엠탄신), ㈜한국로슈

- 캐싸일라주160밀리그램(트라스투주맙엠탄신), ㈜한국로슈

☐ **효능·효과**

HER2 양성, 이전에 치료 요법으로 트라스투주맙과 탁산계 약물을 별도로 각각 투여하거나 또는 동시에 병용 투여한 적이 있는 절제 불가능한 국소진행성 혹은 전이성 유방암 환자로서 다음 중 하나에 해당해야 함 ;

• 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대한 이전 치료를 받은 적이 있는 환자 또는

• 수술 후 보조요법(adjuvant therapy)을 받는 도중 또는 완료 후 6개월 이내에 재발한 환자

☐ 용법·용량

• **투여**

이 약의 권장용량은 매 3주(21일 주기)마다 3.6 mg/kg을 정맥 내 주입하는 것이다. 질병 진행이 있거나 수용 불가능한 독성이 나타날 때까지 투여한다.

초기 투여는 90분간 정맥 내 주입한다. 주입하는 동안 환자를 관찰하고 투여 후 적어도 90분간 발열, 오한 혹은 주입관련 반응에 대해 관찰한다. 투여 중 피하 침투의 가능성에 대비하여 주입 부위를 면밀히 관찰한다.

이전의 투여에서 내약성이 우수한 경우, 이 약의 다음 용량은 30분간 투여한다. 주입하는 동안 및 투여 후 적어도 30분간 환자를 관찰한다.

환자가 주입관련 증상이 있다면 이 약의 주입 속도를 늦추거나 중단시켜야 한다. 생명을 위협하는 주입 반응 시에는 이 약 투여를 중지한다.

응급 장비뿐만 아니라 알레르기성/아나필락시스양 주입반응을 치료하기 위한 치료법은 즉시 이용할 수 있도록 해야 한다.

투여일이 지났거나 놓친 경우

계획된 투여일을 놓친 경우, 가능한 한 빨리 투약하여야 한다 ; 다음 계획된 주기까지 기다리지 않는다. 투여 일정은 투약일 사이가 3주가 되도록 유지한다. 투여는 환자가 가장 최근 투여 시에 투여했던 속도로 투약한다.

용량조절

증상 관련 유해사례를 조절하기 위해 다음 표에 따라 이 약의 일시적인 중지, 용량 감소 혹은 투여 중단 등이 필요하다(아미노전이효소 상승, 고빌리루빈혈증, 저혈소판증, 좌심실 기능부전, 폐 독성, 말초 신경병증 발생에 따른 용량 조절은 '사용상의 주의사항'을 참조한다).

이 약은 용량 감량 후 다시 용량을 증량하지 않는다.

표. 용량 감량 일정

용량 감량 일정	용량
개시 용량	3.6 mg/kg
1번째 용량 감량	3 mg/kg
2번째 용량 감량	2.4 mg/kg
추가적인 용량 감량 시	투여 중단

- **주입 방법**

  이 약은 의료 전문가가 조제하고 희석하여 정맥 주입한다.

  이 약은 급속 정맥 주입(Intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다. 이 약의 농축된 주입액을 0.9% 생리식염주사액으로 희석할 때 0.2 ㎛ 인-라인 필터(비-단백질 흡착성)를 사용한다.

(붙임 2) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-21호, 2013.04.05.) 제6조, 제23조 제1항, [**별표 1] I. 신약 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품**

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)														
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	×	○	×	○	○	○	○
면제사유	4 : ICH S9에 따라 발암성 시험 생략. DM-1의 기전 상 생식발생독성은 기 보고된 사항이므로 따로 생식발생독성시험은 실시하지 않음 5 : 안전성 약리시험은 반복독성시험 내에서 실시함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조 결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료(DM-1에 한함)
   바. 기타독성시험자료(조직교차반응시험, hemolytic potential and blood compatibility)
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   다. 흡수,분포,대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
   나. 가교자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약)>

[심사자 종합 검토의견]

- 비임상 시험결과 및 임상시험결과를 종합할 때 우려할 안전성 관련 문제는 없었음.
- 제출된 임상은 총 8건으로 1상 임상자료 2건, 2상 임상자료 5건, 3상 임상자료 1건이었음. 3상 시험은 무작위배정, 공개라벨, 활성대조군 시험으로 3주 간격 3.6 mg/kg T-DM1 IV infusion (TDM4370g/BO21977/EMILIA)으로 수행되었고, 활성대조군(lapatinib+capecitabine)에 비해 이약 투여군에서 PFS가 유의하게 연장되는 것을 확인함. OS의 경우 현재 완료되지 않았으나 중간분석 결과 PFS와 유사한 임상적 유익성을 보임
  - 이전에 탁산계 약물과 트라스투주맙을 투여한 적이 있는 불응성 환자에서 심각하고 생명을 위협하는 질환에 대해 유익성이 위해성을 명확히 상회하는 프로파일을 보여주었다고 판단됨

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 캐싸일라주(주성분 트라스투주맙엠탄신)은 트라스투주맙과 세포주기를 차단하는 mayatansine 유도체인 DM1을 결합시켜 만든 유전자재조합 단클론항체와 합성의약품의 접합체(Antibody Drug Conjugate, ADC)로, 이전에 트라스투주맙, 다른 HER2 therapy, 탁산계 약물 화학요법을 투여 받은 적이 있는 HER2 양성 절제불가능 국소진행성 유방암 또는 전이성 유방암 환자에 대한 치료제로서 개발됨
- 이 약은 미국에서 2013년 2월 22일에, 스위스에서 2013년 5월 2일에 그리고 유럽에서 2013년 11월 15일에 품목허가됨

1.2. 약리작용기전

- 이 약의 작용 기전은 HER2 과발현 종양 세포에 트라스투주맙이 HER2 수용체에 선택적으로 결합하면 HER2 결합 후 수용체 매개 내재화(receptor mediated internalization)가 일어나고 트라스투주맙에 결합되어 있는 세포독성제제인 DM1의 세포내 전달을 증가시킴. 이후 리소좀에 의한 세포내 단백질 분해(lysosomal degradation)가 일어나 DM1-포함 세포독성 대사체(일차적으로 lysine-MCC-DM1)의 유리가 일어나 세포를 사멸시키게 됨.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 인간화된 anti-HER2 IgG_1인 트라스투주맙에 마이크로튜블의 저해제인 DM-1이 안정화된 링커인 MCC를 통해 공유결합된 항체-약물 접합체
- 항체, 약물 및 링커 포함 총 분자량은 약 148 kDa
- 생물학적 성질은 HER2 과발현 종양세포에 트라스투주맙이 결합하면 수용체 매개 내재화에 의해 세포안으로 DM1이 전달되고 DM1의 세포독성에 의해 종양세포 사멸이 일어남

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품 및 완제의약품 3배치 이상에서 사용기간에 적합한 안정성 시험결과 자료를 제출함

4. 독성에 관한 자료

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	랫드 (SD)	정맥	-	0, 6, 20, 60 mg/kg	O	• MTD : 20 mg/kg
단회투여 독성시험	원숭이 (Cynomolgus)	정맥	-	0, 3, 10, 30 mg/kg	O	• MTD : 30 mg/kg
반복투여 독성시험	랫드 (SD)	정맥	4주	0, 10, 26, 52 mg/kg 매주 1회 투여, 1개월 회복기	×	• MTD : 26 mg/kg • 주요독성반응 : 사망, 체중감소, 혈소판 감소(정상치의 70%), 간 효소의 증가(ALT, AST, GGT, 빌리루빈)
반복투여 독성시험	원숭이 (Cynomolgus)	정맥	12주	0, 3, 10, 30 mg/kg 3주마다 1회 투여, 6주 회복기	O	• MTD : 10 mg/kg • 주요독성반응 : 간 효소(ALT)의 증가 및 알부민 감소
반복투여 독성시험	원숭이 (Cynomolgus)	정맥	24주	0, 1, 3, 10 mg/kg 3주마다 1회 투여, 6주 회복기	O	• MTD : 10mg/kg
유전독성 시험	Salmonella (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	-	-	DM1 : 1.60, 5.00, 16.0, 50.0, 160, 500, 1600, 5000 ug/mL (± S9) 확증시험 : 50.0, 160, 500, 1600, 5000 ug/plate (± S9)	O	• 복귀 돌연변이 비율은 대조군과 차이 없음
유전독성 시험	랫드 (SD)	-	-	DM! : 0.01, 0.05, 0.1, 0.2 mg/kg	O	• 용량 의존적으로 대조군에 비해 소핵의 비율 증가 - DM1은 rat 소핵시험에서 양성
기타 독성시험 (용혈성, 혈장안정성)	사람 및 원숭이	-	-	0, 1.25, 2.5, 5 mg/mL	O	• 원숭이 및 사람 혈액에서 모두 용혈을 유발하지 않음 • 원숭이 및 사람 혈청 및 혈장에서 안정하였음
기타(조직 교차반응성)	사람 및 원숭이	-	-	-	-	• 사람과 원숭이 간 결합조직 분포 차이 없음

4.1 검토의견

- 랫드와 원숭이에 대한 단회투여 독성시험 결과 각각 MTD가 20 및 30 mg/kg인 것으로 확인
- SD 랫드를 이용한 1주 1회 1개월 반복투여시 52 mg/kg 투여군에서 사망, 체중감소, 혈소판 감소, 간 효소의 증가(ALT, AST, GGT, 빌리루빈) 관찰
- 원숭이를 이용한 3주 1회, 총 4회 및 8회 반복투여 시험결과 두 시험에서 MTD 모두 10mg/kg으로 확인

- DM1에 대한 유전독성 시험결과 Ames test에서는 음성이었으나 랫드 소핵시험에서는 양성을 나타냄
- 용혈성 및 혈액내 안정성 확인결과 시험물질은 원숭이 및 사람 혈액에서 모두 용혈을 유발하지 않았으며 원숭이 및 사람 혈청 및 혈장에서 안정하였음
- 사람과 원숭이 조직 패널에 대한 조직교차반응(tissue-cross reactivity) 확인결과 두 종간 결합패턴에 차이는 확인되지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 트라스투주맙엠탄신과 트라스투주맙의 HER2, Fc 감마 수용체, C1q 결합능에는 차이가 없었음
- 트라스투주맙 저항성인 HER-2 양성 세포주에서 용량 의존적으로 트라스투주맙엠탄신의 항 증식활성이 나타남
- 트라스투주맙 저항성 동물모델인 MMTV-HER2 Fo5 종양 모델에서 용량 의존적으로 종양 크기 감소가 나타남

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 별도의 안전성약리 시험은 실시하지 않았으며 Cynomolgus 원숭이 반복투여 독성시험내에서 관찰 시 행동, 호흡, 맥박, ECG, 혈압에 영향을 미치지 않았음

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 종양이 있는 동물모델의 경우 청소율(clearance)은 7.3~11.9 mL/days/kg, 반감기는 7.01~16.0일이었으며, 종양이 없는 동물모델에서도 유사하였음. MCC-DM1과 DM1의 반감기는 각각 5.34, 33.1분으로서 모 약물(antibody-drug complex)보다 짧음
- 모 약물 및 대사체는 대부분 혈액분포가 많은 장기에 분포하며 어떤 조직에서도 축적되는 양상을 보이지 않음

- DM1의 대사는 cytochrome P450 CYP3A4 및 CYP3A5에 의해 일어나며 M1, M3, M7의 대사체를 생성함

5.4. 검토의견

- 캐싸일라는 트라스투주맙 저항성인 HER-2 양성 세포주에서 용량 의존적으로 항 증식활성을 나타내었고, 트라스투주맙 저항성 동물모델에서 용량의존적으로 종양크기의 감소를 유도하였으므로 약리기전에 부합하는 타당한 효력시험결과를 나타냄

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 총 8건, 1상 임상자료 2건, 2상 임상자료 5건, 3상 임상자료 1건
- 3상 임상 시험자료는 아래와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자수(N)	용법용량	결과
1	3상	TDM4370g / BO21977	무작위배정, 다기관, 3상 (T-DM1 vs. 카페시타빈 및 라파티닙)	HER2 양성 전이성 유방암; neoadjuvant, adjuvant 또는 metastatic setting으로 트라스투주맙과 탁산 투여 경험이 있는 환자 (각각 단독 또는 병용 투여)	991명	1)T-DM1(IV) 3.6 mg/kg 2)Lapatinib 1250mg/day po qd + Capecitabine 1000mg/m^2 po b.i.d. on days 1~14 21일 주기	공동 1차 평가변수인 독립적 검토위원회(IRC)가 평가한 PFS 및 OS 평가 결과, 활성대조군(lapatinib+capecitabine)에 비해 이 약 투여군에서 PFS가 유의하게 연장되는 것을 확인하였음 (HR=0.650 (95%CI; 0.549, 0.771, p<0.001) OS의 경우 중간분석 결과 PFS와 유사한 임상적 유익성을 보임

6.2. 가교자료

6.2.1. 가교시험(가교자료)

• 한국인이 약 10.4% 포함된 3상 시험(TDM4370g/BO21977)의 자료를 전체 시험대상자의 결과와 비교분석하여 이를 가교자료로 제출하였음. PK상에서는 인종적 차이가 보이지 않았음. 유효성 평가에서는 제한된 시험대상자 수와 모시험과 비교하여 활성 대조군 효과의 차이 등의 이유로 PFS에 있어서 T-DM1의 명확한 이점을 확인하지 못했으나, PFS에 대한 부정적인 영향 또한 확인하지 못했음(HR=0.957). OS는 증간 분석 결과에서는 전반적 유익성 확인됨(HR=0.490). 안전성 프로파일은 3상 전체 시험과 유사하며 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았음

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

• 유럽, 미국 허가사항 제출

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

• 제조판매증명서(미국) 제출

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 1월 24일

담당자	연구관	과 장
박혜원	정지원	최영주

<table>
<tr><td>회 사</td><td>(주)한국로슈</td><td>제품명</td><td>캐싸일라주100밀리그램
캐싸일라주160밀리그램</td></tr>
<tr><td>성분명</td><td>트라스투주맙엠탄신</td><td>제 형</td><td>주사제</td></tr>
<tr><td>구분</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>분류번호</td><td>421</td></tr>
<tr><td>신 청</td><td colspan="3">■ 1) 신약
□ 2) 자료제출의약품(신규 품목)
□ 3) 당해품목 허가변경</td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td colspan="3">신약
<table>
<tr><td rowspan="3">구분 \ 제출자료</td><td colspan="15">자 료 번 호</td></tr>
<tr><td>1</td><td colspan="14">2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">가</td><td colspan="7">나</td></tr>
<tr><td></td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td></tr>
<tr><td>자료범위
제출여부</td><td>○
○</td><td>○
○</td><td>○
○</td><td>○
○</td><td>○
○</td><td>○
○</td><td>○
○</td><td>○
○</td><td>○
○</td><td>○
○</td><td>○
○</td><td>○
○</td><td>○
○</td><td>○
○</td><td>○
○</td><td>○
○</td></tr>
<tr><td>비고</td><td colspan="15">-</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td rowspan="2">주성분에 대한 정보</td><td colspan="3">주성분(원료약품 및 그 분량)</td></tr>
<tr><td colspan="3">캐싸일라주100밀리그램 : 트라스투주맙엠탄신 106밀리그램
캐싸일라주160밀리그램 : 트라스투주맙엠탄신 171밀리그램</td></tr>
<tr><td>주성분 시험항목</td><td colspan="3">■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도
■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(부형제, 삼투압)</td></tr>
<tr><td>제제 시험항목</td><td colspan="3">■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험
■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 ■ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도
■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(삼투압, 제제균일성시험)</td></tr>
<tr><td>종합 검토의견</td><td colspan="3">적합</td></tr>
</table>