안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 2월 4일

담당자	연구관	과 장
김영은	정지원	최영주

① 회 사 명	(주)한국로슈	② 문서번호	20130100323
③ 제 품 명	허셉틴주440밀리그램(트라스투주맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 자료제출의약품, 항악성종양제(분류번호 : 421)
⑤ 원료약품분량(주성분)	이 약 1 바이알 중 트라스투주맙 440밀리그램(숙주 : CHO 세포)		
⑥ 성 상	백색 내지 미황색의 동결건조분말이 들어있는 무색투명한 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 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	**○ 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 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 투여 후 즉시 파클리탁셀 또는 도세탁셀을 투여할 수 있다. 아로마타제 억제제와의 병용요법 이 약과 아로마타제 억제제는 첫날에 모두 투여한다(투여순서는 상관없음). ■ 조기 유방암 다음의 2가지 투여요법 중 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** 임상시험에서 전이성 유방암이나 전이성 위암환자는 질병진행시까지 이 약을 투여받았다. 조기 유방암의 경우는 1년 동안 또는 질병 재발까지 이 약을 투여해야한다. 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. 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 대비하기 위해 점적주입시 응급장비가 준비되어 있어야 한다.
⑨신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 2-8℃ 제조일로부터 48개월
⑩ 기원 및 개발 경위	기존 허셉틴주 150 밀리그램에 다른 용량 제품 추가
⑪ 약리작용기전	허셉틴은 인간 상피세포 성장인자의 수용체인 HER2의 세포외 영역(extracellular domain)에 결합하는 단클론항체로 세포 증식 등을 억제
⑫ 국내외 사용현황	허셉틴주150밀리그램(트라스투주맙) : 2005.7.19 품목허가
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] II. 자료제출의약품 1) 신규 품목
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 (식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.7.5.) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] II. 자료제출의약품 1) 신규 품목 9. 기타 따로 분류되지 않은 품목

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	신청 품목은 기허가된 품목의 다른 용량 제제를 추가하는 건으로 제4호, 제5호 및 제6호의 자료는 면제됨																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재 내용 등의 자료 등)
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 신청한 제품은 기허가된 품목인 허셉틴주150밀리그람(트라스투주맙)과 함량만 차이가 있는 품목으로 동일한 효능효과, 용법용량으로 사용예정임. 별도의 임상시험자료는 필요하지 않으며 허가를 위해 제출한 자료는 타당함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 신청 품목에 대한 개요

허셉틴주440밀리그램은 허셉틴주150밀리그람과 원료약품 및 분량 비율이 동일한 함량증가 제제임. 허셉틴주150밀리그람 및 허셉틴주440밀리그램은 식품의약품안전처로부터 각각 2002년 8월 및 2000년 2월에 희귀, 전문의약품으로 허가를 받은 바 있으나 희귀지정이 해제되면서 허셉틴주150밀리그람은 전문의약품으로 다시 허가를 받았으나, 허셉틴주440밀리그램은 자진취하됨. 이번 허가 신청은 허셉틴주440밀리그램에 대한 허가를 다시 받고자 제출됨

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

- 트라스투주맙(Trastuzumab) - 유방암 세포의 HER2 수용체에 결합하는 사람 IgG1 단클론항체로서 (유전자재조합 당단백질), 유방암 세포의 증식을 억제함(분자량 : 약 148 kDa)

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품의 저장기간(24개월) 및 완제의약품의 저장기간(48개월)에 대한 안정성 시험결과를 제출하였고 각 단계에 대한 가속시험 및 가혹시험자료를 제출하였음

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 스위스 제조판매증명서 제출

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 허셉틴주150밀리그람과의 허가사항 비교표 제출

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 2월 4일

담당자	연구관	과 장
박혜원	정지원	최영주

회 사	(주)한국로슈	제품명	허셉틴주440밀리그램
성분명	트라스투주맙	제 형	주사제
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	421
신 청	□ 1) 신약 ■ 2) 자료제출의약품(신규 품목) □ 3) 당해품목 허가변경		

제출자료

자료제출의약품(신규 품목)

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 440 밀리그램
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(부형제, 삼투압)
제제 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 ■ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(삼투압)
종합 검토의견	적합