의약품 품목 허가보고서

접수일자		2019.03.21.	접수번호	20190047914
신청구분		신약 (□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		㈜한국로슈		
제 품 명		캐싸일라주160밀리그램(트라스투주맙엠탄신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		트라스투주맙엠탄신		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 백색 내지 미황색의 동결건조물이 충전된 무색 바이알의 주사제로서 용제를 넣었을 때 무색 내지 엷은 황색의 맑거나 또는 약간 혼탁 된 액상 함량 : 1 바이알(700.7 밀리그램) 중 트라스투주맙엠탄신 171 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2014.01.24.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장(2-8℃)보관, 제조일로부터 36개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		FDA : 최초허가 2013.02.22. / EMA : 최초허가 2013.11.15		
허가부서		융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	이지영, 남경탁, 오정원
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	김지영, 김지현, 오호정
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

◯ 전이성 유방암

HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein) 양성, 이전에 치료 요법으로 트라스투주맙과 탁산계 약물을 별도로 각각 투여하거나 또는 동시에 병용 투여한 적이 있는 절제 불가능한 국소진행성 또는 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

◯ 조기 유방암

탁산 및 트라스투주맙 기반의 수술 전 보조요법을 받은 후 침습적 잔존 병변이 있는 HER2 양성 조기 유방암 환자에서 수술 후 보조요법으로서 단독 투여

○ 용법·용량

- 투여

이 약의 권장용량은 매 3주(21일 주기)마다 3.6 mg/kg을 정맥 내 주입하는 것이다.
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.

이 약은 용량 감량 후 다시 용량을 증량하지 않는다.

표 1. 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

표 2. 용량 조절 가이드라인

전이성 유방암에 대한 용량 조절 가이드라인		
이상 사례	분류	치료 용량 조절
아미노전이효소 (AST/ALT) 상승	2 등급 (정상치 상한 대비 2.5배 초과 5배 이하)	같은 용량으로 투여
	3 등급 (정상치 상한 대비 5배 초과 20배 이하)	AST/ALT 수치가 2 등급 이하로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 한 단계 용량 감소
	4 등급 (정상치 상한 대비 20배 초과)	투여 중단
고빌리루빈혈증	2 등급 (정상치 상한 대비 1.5배 초과 3배 이하)	총 빌리루빈 농도가 1등급 이하로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 같은 용량으로 투여
	3 등급 (정상치 상한 대비 3배 초과 10배 이하)	총 빌리루빈 농도가 1등급 이하로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 한 단계 용량 감소
	4 등급 (정상치 상한 대비 10배 초과)	투여 중단
약물유발 간손상	혈청 아미노전이효소가 정상치 상한 대비 3배 초과이며, 총 빌리루빈 농도가 정상치 상한 대비 2배 초과	간효소 및 빌리루빈 상승의 다른 유발 요인 (예. 간 전이, 병용 약물)이 없는 경우 영구적인 치료 중단
혈소판감소증	3 등급(25,000에서 50,000/mm3 미만)	혈소판 수치가 1 등급 이하 (75,000/mm3 이상)로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 같은 용량으로 투여
	4 등급 (25,000/mm3 미만)	혈소판 수치가 1 등급 이하 (75,000/mm3 이상)로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 한 단계 용량 감소
좌심실 기능 이상	증상성 울혈성 심부전	투여 중단
	좌심실 박출률(LVEF) 40% 미만	투여하지 않음 3주 이내에 LVEF 평가를 반복하여 LVEF 가 40% 미만이 확인되면 투여 중단
	LVEF가 40% ~45% 이고 투여 전	투여하지 않음

	수치에서 10% 이상 감소한 경우	3주 이내에 LVEF 평가를 반복하여 LVEF가 치료 전 수치에서 10% 이내로 회복되지 않으면 투여 중단
	LVEF가 40% ~45% 이고 투여 전 수치에서 10% 미만 감소한 경우	투여 지속 3주 이내에 LVEF 평가를 반복
	LVEF가 45% 초과	투여 지속
말초 신경병증	3 - 4 등급	2등급 이하로 회복될 때까지 투여 중지 재투여 시 용량 감량 고려
폐 독성	간질성 폐질환 또는 폐렴	영구적인 투여 중단

조기 유방암에 대한 용량 조절 가이드라인

이상 사례	분류	치료 용량 조절
알라닌아미노전이효소 (ALT) 상승	2 - 3 등급(투여예정일에 정상치 상한 대비 3배 초과 20배 이하)	ALT 수치가 1등급 이하로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 한 단계 용량 감소
	4 등급 (정상치 상한 대비 20배 초과)	투여 중단
아스파르트산 아미노전이효소 (AST) 상승	2 등급 (투여예정일에 정상치 상한 대비 3배 초과 5배 이하)	AST 수치가 1등급 이하로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 같은 용량으로 투여
	3 등급 (투여예정일에 정상치 상한 대비 5배 초과 20배 이하)	AST 수치가 1등급 이하로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 한 단계 용량 감소
	4 등급 (정상치 대비 20배 초과)	투여 중단
고빌리루빈혈증	투여예정일에 총 빌리루빈 농도가 정상치 상한 대비 1배 초과 2배 이하	총 빌리루빈 농도가 정상치 상한 대비 1배 이하로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 한 단계 용량 감소
	총 빌리루빈 농도가 정상치 상한 대비 2배 초과	투여 중단
결절성 재생 증식	모든 등급	영구적 투여 중단
혈소판감소증	2 - 3 등급 (투여예정일에 25,000에서 75,000/mm3 미만)	혈소판 수치가 1등급 이하 (75,000/mm3 이상)로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 같은 용량으로 투여. 환자가 혈소판감소증으로 2번의 투여 중지 필요한 경우, 한 단계 용량 감소를 고려
	4 등급 (25,000/mm3 미만)	혈소판 수치가 1등급 이하 (75,000/mm3 이상)로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 한 단계 용량 감소
좌심실 기능부전	LVEF 45% 미만	투여하지 않음

		3주 이내에 LVEF 평가를 반복하여 LVEF 가 45% 미만이 확인되면 투여 중단
	LVEF가 45% ~50% 이고 투여 전 수치에서 10% 이상 감소한 경우	투여하지 않음 3주 이내에 LVEF 평가를 반복하여 LVEF가 치료 전 수치에서 10% 이내로 회복되지 않으면 투여 중단
	LVEF가 45%~50%이고 투여 전 수치에서 10% 미만 감소한 경우	투여 지속 3주 이내에 LVEF 평가를 반복
	LVEF가 50% 초과	투여 지속
심부전	증후성 울혈성 심부전, 3 - 4 등급 좌심실 수축기능 이상(LVSD) 또는 3- 4 등급 심부전, 또는 LVEF 45% 미만인 2 등급 심부전	투여 중단
말초 신경병증	3 - 4 등급	2등급 이하로 회복될 때까지 투여 중지
폐 독성	간질성 폐질환 또는 폐렴	영구적인 투여 중단
방사선 치료 관련 폐렴	2 등급	표준 치료로 해결되지 않을 경우 투여 중단
	3 - 4 등급	투여 중단

ALT = 알라닌 아미노전이효소(alanine transaminase); AST = 아스파르트산 아미노전이효소(aspartate transaminase), LVEF = 좌심실 박출률(left ventricular ejection fraction), LVSD = 좌심실 수축기능 이상(left ventricular systolic dysfunction)

• 치료 기간

전이성 유방암 환자는 질병 진행이나 관리 불가능한 독성이 있을 때까지 이 약을 투여한다.

조기 유방암 환자는 질병 진행이나 관리 불가능한 독성이 없는 한 총 14 주기 동안 이 약을 투여해야 한다.

• 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 희석하는 경우, 0.2 또는 0.22 ㎛ 인-라인(in-line) 폴리에테르설폰(polyethersulfone(PES)) 필터를 사용하여 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약을 허셉틴주(트라스투주맙)(단클론항체, 유전자재조합)를 대신하여 투여하거나 함께 투여해서는 안 된다.

2) 간독성

이 약을 투여한 환자에서 간부전과 사망을 포함한 심각한 간독성이 보고되었다. 이 약 최초 투여 전과 이후 각 투여 전에 혈청 아미노전이효소와 빌리루빈 수치를 관찰해야 한다.

3) 심장독성

이 약은 좌심실 박출률(LVEF)의 감소를 유도할 수 있다. 투여 개시 전에 LVEF를 평가해야 한다. 좌심실 박출률에서 임상적으로 의미 있는 감소가 있을 경우 투여를 중단한다.

4) 배태자독성

이 약에 노출될 경우 배아 및 태아의 사망이나 출생 결함이 일어날 수 있다. 환자에게 이러한 위험과 효과적인 피임의 필요성을 설명해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자.

3. 약물이상반응

1) 전이성 유방암

① 안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성은 임상시험에 참여한 1871명의 전이성 유방암 환자에 대해 평가했다. 가장 흔한 심각한 약물이상반응은 발열, 혈소판감소증, 구토, 복통, 구역, 변비, 설사, 호흡곤란과 폐장염이었다.

가장 흔한 약물이상반응(ADRs)(25% 이상)은 출혈(비출혈 포함), 아미노전이효소 증가, 피로, 근골격통, 두통이 있었다. 보고된 약물이상반응의 대다수는 1 등급과 2 등급이었다.

가장 흔한 NCI-CTCAE 3 등급 또는 4 등급의 약물이상반응(2% 초과)은 혈소판감소증, 피로, 아미노전이효소 증가, 빈혈, 저칼륨혈증, 근골격통과 호중구감소증이었다.

② 약물이상반응

이 약으로 치료한 884명 환자의 약물이상반응을 표3에 나타내었다. 약물이상반응은 MedDRA system organ class(SOC)와 빈도 카테고리에 의해 분류하였다. 빈도 카테고리는 매우 흔함(1/10 이상), 흔함(1/100 이상 1/10 미만), 흔하지 않음(1/1,000 이상 1/100 미만), 드묾(1/10,000 이상 1/1,000 미만), 매우 드묾(1/10,000 미만)과 알려지지 않음(추정할 수 없음)으로 정의된다. 각각의 빈도 그룹과 SOC 내에서, 약물이상반응은 심각성이 감소하는 순서로 표시하였다. 독성을 평가하기 위해 NCI-CTCAE을 이용하여 약물이상반응을 보고하였다.

표 3. 이 약을 투여한 환자에서 발생한 약물이상반응 목록

신체 기관	매우 흔함	흔함	흔하지 않음
감염	요로감염		
혈액 및 림프계 이상	혈소판감소증, 빈혈	호중구감소증, 백혈구감소증	
면역계 이상		약물 과민반응	
대사 및 영양 이상	저칼륨혈증		

정신계 이상	불면증		
신경계 이상	말초신경병증, 두통, 현기증	미각이상, 기억력 장애	
눈의 이상		안구건조, 결막염, 시력저하, 눈물분비 증가	
심장 이상		좌심실 기능부전	
혈관 이상	출혈	고혈압	
호흡기, 흉곽 및 종격동 이상	비출혈, 기침, 호흡곤란		폐장염(간질성 폐질환)
위장관 이상	구내염, 설사, 구토, 구역, 변비, 구강건조, 복통	소화불량, 잇몸출혈	
간담도 이상			간독성, 간부전, 결절재생과다형성, 문맥고혈압
피부, 피하 조직 이상	발진	가려움, 탈모, 손발톱 질환, 수족증후군, 두드러기	
근골격계, 결합조직 이상	근골격통, 관절통, 근육통		
전신 및 투여부위 이상	피로, 발열, 무력증, 오한	말초성 부종	주사부위 혈관밖유출
조사(Investigations)	아미노전이효소 증가	혈중알칼리인산분해효소 증가	
상해, 중독 및 처치와 관련된 합병증		주입관련 반응	

2) 조기 유방암

① 안전성 프로파일 요약

이 약의 임상시험 BO27938에서 조기 유방암 환자 740명에 대해 이 약의 안전성이 평가되었다.

• 가장 흔한 약물이상반응 (25% 이상)은 피로, 오심, 아미노전이효소 증가, 근골격통, 출혈, 혈소판감소증, 두통, 말초 신경병증, 관절통이었다.

② 약물이상반응

임상시험에서 발생한 약물이상반응을 MedDRA 신체기관 분류(SOC)에 따라 아래 표 4에 나열하였다. 각 약물이상반응에 해당하는 빈도 분류는 다음에 근거한다: 매우 흔함(1/10 이상), 흔함(1/100 이상 1/10 미만), 흔하지 않음(1/1,000 이상 1/100 미만), 드묾(1/10,000 이상 1/1,000 미만), 매우 드묾(1/10,000 미만).

표 4. 임상시험 BO27938에서 이 약을 투여받은 환자에서 발생한 약물이상반응[1]

약물이상반응 (MedDRA) 신체기관계	모든 등급 (%) n = 740	3- 5 등급 (%) n = 740	빈도 분류
혈액 및 림프계 이상			
혈소판감소증	28.5	5.7	매우 흔함

빈혈	10.1	1.1	매우 흔함
호중구감소증	8.2	1.2	흔함
심장 이상			
좌심실 기능부전	3.0	0.5	흔함
눈의 이상			
눈물분비 증가	5.5	0	흔함
안구 건조	4.5	0	흔함
시력 저하	3.9	0	흔함
결막염	3.5	0	흔함
위장관 이상			
오심	41.6	0.5	매우 흔함
변비	17.0	0.1	매우 흔함
구내염	15.1	0.1	매우 흔함
구토	14.6	0.5	매우 흔함
구강 건조	13.5	0.1	매우 흔함
설사	12.3	0.8	매우 흔함
복통	10.7	0.4	매우 흔함
소화불량	4.3	0	흔함
전신 및 투여부위 이상			
피로	49.5	1.1	매우 흔함
발열	10.4	0	매우 흔함
오한	5.3	0	흔함
말초부종	3.9	0	흔함
무력증	0.4	0	흔하지 않음
간담도 이상			
결절재생과다형성	0.3	0.3	흔하지 않음
면역계 이상			
약물 과민반응	2.7	0.4	흔함
상해, 중독 및 처치와 관련된 합병증			
주입 관련 반응	1.6	0	흔함
방사선 폐렴	1.5	0.3	흔함
감염			
요로감염	10.4	0.3	매우 흔함
조사(Investigations)			
아미노전이효소 증가	32.4	1.5	매우 흔함
혈중알칼리인산분해효소 증가	8.2	0.1	흔함
혈중빌리루빈 증가	6.6	0	흔함
대사 및 영양 이상			
저칼륨혈증	6.8	1.2	흔함
근골격계 및 결합조직 이상			
근골격통	30.4	0.7	매우 흔함
관절통	25.9	0.1	매우 흔함
근육통	15.4	0.4	매우 흔함
신경계 이상			
두통	28.4	0	매우 흔함
말초신경병증	28.0	1.6	매우 흔함
어지러움	9.5	0.1	흔함
미각이상	8.1	0	흔함
정신계 이상			
불면증	13.6	0	매우 흔함
호흡기, 흉곽 및 종격동 이상			

비출혈	21.5	0	매우 흔함
기침	13.5	0.1	매우 흔함
호흡곤란	8.4	0.1	흔함
폐렴	1.1	0.1	흔함
피부 및 피하조직 이상			
가려움	6.9	0	흔함
발진	1.1	0	흔함
혈관 이상			
출혈	29.2	0.4*	매우 흔함
고혈압	5.7	2.0	흔함

[1] 대조군(트라스투주맙)에 비해 약물이상반응(모든 등급)의 발생 빈도가 5% 이상 높거나, 의학적 중요성이 있는 약물이상반응을 표시하였다.

* 5 등급 출혈 증례 1건을 포함

3) 일부 선택된 이상사례

아미노전이효소 증가(AST/ALT)

이 약 투여 전이성 유방암 임상시험에서 혈청 아미노전이효소(1~4 등급) 증가가 보고되었다. 아미노전이효소 증가는 대체로 일시적이었다. 아미노전이효소에 대한 이 약의 누적 효과는 보고되었지만, 일반적으로 이 약 투여를 중단하면, 회복되었다. 아미노전이효소 증가는 이 약의 전이성 유방암 임상시험에 참여한 환자의 28%에서 보고되었다. 3 등급 또는 4 등급인 AST와 ALT 증가가 임상시험에 등록된 환자에서 각각 4.1%와 2.8%로 보고되었고 대체로 초기 투여 주기(1~6주기)에서 발생했다. 조기 유방암 임상시험에 참여한 환자의 32.4%에서 아미노전이효소 증가가 보고되었으며, 3 등급 또는 4 등급의 아미노전이효소 증가가 참여한 환자의 1.5%에서 보고되었다. 일반적으로, 3 등급 이상의 간 이상사례는 나쁜 임상적 예후와 관련성이 없었다(이후 추적 조사에서 환자는 해당 시험에 남아서 같은 용량이나 또는 감소된 용량으로 치료를 계속 받을 수 있도록 하는 수치 범위까지로 향상을 보여주었다). 이 약(트라스투주맙엠탄신) 노출(AUC), 이 약 최대 혈청농도(Cmax), 총 트라스투주맙 노출(AUC) 또는 이 약의 세포독성 구성성분인 DM1의 Cmax와 아미노전이효소 증가 사이에 어떠한 연관성도 관찰되지 않았다. 용량 조절시, 아미노전이효소가 증가한 사례가 있었다.

좌심실 기능부전

이 약 투여 전이성 유방암 임상시험에 참여한 환자 중 2.0%에서 좌심실 기능부전이 보고되었다. 대부분의 경우는 무증상의 1 등급 또는 2 등급의 좌심실 박출 계수 감소였다. 3 등급 또는 4 등급의 경우는 0.3% 환자에게 보고되었다. 때때로 일어나는 3 등급 또는 4 등급의 경우 초기 투여 주기(1~2주기)에서 주로 발생했다. 조기 유방암 임상시험에 참여한 환자의 3.0%에서 좌심실 기능부전이 보고되었으며, 3 등급 또는 4 등급의 경우 0.5% 환자에서 보고되었다. 좌심실 박출 계수가 45% 미만인 환자는 추가적인 좌심실 박출 계수 모니터링이 권장된다.

주입관련 반응

주입관련 반응은 하나 이상의 다음 증상을 특징으로 한다; 홍조, 오한, 발열, 호흡곤란, 저혈압, 천명, 기관지연축 그리고 빈맥. 이 약 투여 전이성 유방암 임상시험에 참여한

환자 중 4.5%에서 주입관련 반응이 보고되었고, 3 등급은 1건 보고되었고, 4 등급은 보고되지 않았다. 조기 유방암 임상시험에 참여한 환자의 1.6% 에서 주입관련 반응이 보고되었으며, 3 등급 또는 4 등급은 보고되지 않았다. 주입관련 반응은 주입 종료 후, 수 시간에서 하루가 지나면 회복되었다. 임상시험에서 용량 상관관계는 보이지 않았다.

과민반응

이 약 투여 전이성 유방암 임상시험에 참여한 환자 중 2.6%에서 과민반응이 보고되었고, 3 등급과 4 등급의 반응은 보고되지 않았다. 조기 유방암 임상시험에 참여한 환자의 2.7%에서 과민반응이 보고되었고, 3 등급 또는 4 등급 경우 0.4%의 환자에서 보고되었다. 전반적으로 대다수의 과민반응은 경증이거나 중등도였고 치료 시 회복하였다.

혈소판감소증

이 약 투여 전이성 유방암 임상시험에 참여한 환자 중 31.4%에서 혈소판감소증 또는 혈소판수 감소가 보고되었고, 이 약 치료 중지(1.4%)로 연결된 가장 흔한 이상사례였다. 조기 유방암 임상시험에 참여한 환자의 28.5%에서 혈소판감소증이 보고되었다. 대부분은 1 등급 또는 2 등급(50,000/mm3 이상)의 환자였고, 8일째에 제일 좋지 않았으며, 일반적으로 다음 투약 예정일까지 0 등급 또는 1 등급(75,000/mm3 이상)으로 개선되었다. 임상시험에서, 혈소판감소증의 발생과 중증도는 아시아인에서 더 높았다. 인종과 상관없이, 이 약을 투여한 전이성 유방암 환자에서 3 등급 또는 4 등급(50,000/mm3 미만) 반응의 발병률은 11.3%이었다.

출혈

전이성 유방암 임상시험에서 심각한 출혈반응의 발생률(3 등급 이상)은 전체 이 약을 투여한 환자에서 1.7%였고 이 약을 투여한 아시아 환자에서 1%였다. 조기 유방암 임상시험에 참여한 환자에서 심각한 출혈반응의 발생률(3 등급 이상)은 0.4%로 보고되었으며, 5 등급 출혈 증례 1 건을 포함했다. 몇몇은 환자가 항응고제를 같이 투여 받고 있었다. 치명적인 결과와 연결된 출혈의 발생이 있었다.

면역원성

다른 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약에 대한 면역 반응의 가능성이 있다. 7개의 임상시험으로부터 총 1243명 환자를 여러 시점에서 항-약물 항체(anti-drug antibody) 반응 검사를 하였다. 이 약 투여 후, 5.1% (63/1243)의 환자가 투여 후 1회 이상 항-약물 항체 반응에 대해 양성이었다. 임상 1상 및 2상에서는 6.4% (24/376)의 환자가 항-약물 항체 반응에 대해 양성이었다. EMILA 연구(TDM4370g/BO21977)에서는 5.2% (24/466)의 환자가 항-약물 항체 반응에 대해 양성이었으며 이 중 13명은 중화 항체에도 양성이었다. KATHERINE (BO27938) 연구에서는 3.7% (15/401)의 환자가 항-약물 항체 반응에 대해 양성이었으며 이 중 5명은 중화 항체에도 양성이었다. 항-약물 항체 반응의 발생률이 낮기 때문에 항-약물 항체가 이 약의 약동학, 안전성 및 유효성에 미치는 영향에 대한 결론은 내려지지 않았다.

혈관밖유출

이 약의 임상시험에서, 혈관밖유출로 인한 이차 반응이 관찰되었고, 보통 경미하고 주사 부위에 홍반, 압통, 피부자극, 통증, 또는 부종이 있었다. 이러한 반응은 주입 후 24시간 내에 더 자주 관찰되었다. 아직 이 약의 혈관밖유출에 대한 구체적인 치료법은 알려지지 않았다.

4) 실험실적 이상

① 전이성 유방암

임상시험 TDM4370g/BO21977에서 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰된 실험실적 이상을 표 5에 표시하였다.

표 5. 이 약의 임상시험 TDM4370g/BO21977에서 관찰된 실험실적 이상

Parameter	모든 등급 (%)	3 등급 (%)	4 등급 (%)
간			
빌리루빈 증가	21	< 1	0
AST 증가	98	8	< 1
ALT 증가	82	5	< 1
혈액학			
혈소판 감소	85	14	3
헤모글로빈 감소	63	5	1
호중구 감소	41	4	< 1
칼륨			
칼륨 감소	35	3	< 1

② 조기 유방암

임상시험 BO27938에서 이 약을 투여받은 환자에서 관찰된 실험실적 이상을 표 6에 표시하였다.

표 6. 이 약의 임상시험 BO27938에서 발생한 실험실적 이상

Parameter	모든 등급 (%)	3 등급 (%)	4 등급 (%)
간			
빌리루빈 증가	12	0	0
AST 증가	79	< 1	0
ALT 증가	55	< 1	0
혈액학			
혈소판 감소	51	4	2
헤모글로빈 감소	31	1	0
호중구 감소	24	1	0
칼륨			
칼륨 감소	26	2	< 1

4. 일반적 주의

1) 이 약물의 투여는 종양환자의 치료에 경험이 있는 전문의의 감독 하에서 실시해야 한다.

2) HER2 발현여부 검사는 시험절차가 검증될 수 있는 실험실에서 숙련된 병리전문의에 의해 정확하게 실시되어야 한다.

3) 폐독성

이 약을 투여한 임상시험에서 폐장염을 포함해, 어떤 경우는 급성 호흡곤란 증후군이나 치명적 결과를 일으키는 간질성 폐질환이 보고된 적 있다. 호흡곤란, 기침, 피로, 그

리고 폐의 침윤물 같은 징후와 증상을 포함한다.
휴식 시에 진행성 악성종양과 동반질병의 합병증으로 호흡곤란을 겪는 환자에서 폐질환의 위험성이 증가할 수 있다.

4) 간독성

임상시험에서 이 약 투여 중 징후가 없는 형태로 혈청 아미노전이효소 농도가 현저하게 증가(1-4 등급 transaminitis)한 간독성이 관찰되었다. 아미노전이효소 증가는 일반적으로 투여 후 8일에 최대표고를 일시적으로 나타내고 다음 투여 주기 전 1등급 이하로 회복하였다. 아미노전이효소의 누적효과가 관찰되었다(1등급/2등급 ALT/AST인 환자의 비율이 연속 투여 시 증가하였다).
아미노전이효소가 증가한 환자들은 대부분 경우에 이 약 마지막 투여 후 30일 이내에 1등급 또는 정상으로 개선되었다.
이 약을 투여한 환자에서 간의 결절재생과다형성(NRH)과 약물에 의한 간손상에 기인한 치명적인 결과를 포함해 심각한 간담도 이상이 관찰되었다. 관찰된 경우는 중복이환 및/또는 간독성의 가능성이 알려져 있는 의약품으로 인한 것인지는 명확하게 밝혀지지 않았다.
이 약 투여 시작 전과 투여 시에 간 기능을 모니터링한다. ALT가 상승한 환자(예를 들어, 간 전이)는 3-5등급의 간 사고 또는 간 기능 검사 증가의 높은 위험으로 간 손상이 걸리기 쉽게 될 수도 있다.
간의 결절재생과다형성(NRH)이, 이 약을 투여한 환자의 간 생검에서 보고되었다. NRH는 간 실질에서 작은 재생 결절안으로 넓게 펼쳐진 양성 변형이 특징인 드문 간질환이다. NRH는 비-간경변 문맥고혈압을 초래할 수 도 있다. NRH의 진단은 조직병리학에 의해서만 확증된다. NRH는 문맥고혈압 및/또는 간 컴퓨터 단층촬영(CT)에서 나타나는 간경변 유사 형태의 임상적 증상이 있지만 아미노전이효소는 정상이고 간경변의 소견도 없는 모든 환자에게 고려되어야 한다. NRH로 진단되면, 이 약 치료를 영구히 중단해야 한다.
이 약 치료를 시작하기 전, 정상치 상한 대비 2.5배를 초과하는 혈청 아미노전이효소 또는 정상치 상한 대비 1.5배를 초과하는 총 빌리루빈을 가진 환자에 대해서 이 약은 연구되지 않았다. 정상치 상한 대비 3배를 초과하는 혈청 아미노전이효소와 동시에 정상치 상한 대비 2배를 초과하는 총 빌리루빈을 가진 환자는 영구히 이 약 치료를 중단해야 한다.

5) 좌심실 기능 부전

이 약을 투여 받은 환자에서 좌심실 기능 부전이 발생할 위험이 높다. 좌심실 박출 계수(LVEF) 40% 미만이 이 약 투여 환자에서 관찰되었고, 이는 증후성의 울혈성심부전이 잠재적인 위험 요소이다. 심장 사고의 일반적인 위험 요인과 트라스투주맙으로 치료한 수술 후 보조요법 항암치료 연구에서 확인된 요인으로는 50세를 넘는 나이와, 낮은 LVEF 값(55% 미만), 수술 후 보조요법에서 파클리탁셀 투여전 과 투여후의 낮은 LVEF 값, 고혈압약물의 병용 투여 또는 이전 투여, 안트라싸이클린의 이전 투여와 높은 체질량지수(25kg/m2 초과)를 의미한다.
표준 심장기능검사(심장초음파 또는 MUGA scanning)를 투여 개시 전과 투여중일 때 정기적으로(예를 들면, 3개월 마다) 하여야 한다. 임상시험에 참여한 환자들은 LVEF가 50% 이상이었다. 울혈성심부전, 치료를 필요로 하는 심각한 심장 부정맥의 병력, 무작

위배정 6개월 이내에 심근경색이나 불안정한 협심증 또는 진행된 암에 기인한 휴식 시 호흡곤란의 병력이 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. 좌심실 기능 부전의 경우, 필요하다면 투여일을 늦추거나 치료를 중단해야 한다.

6) 주입관련 반응

주입관련 반응으로 인해 트라스투주맙의 투여를 영구히 중단한 환자에게 이 약을 투여하는 것에 대한 연구는 이루어지지 않았다. 이들 환자에게 이 약 투여는 권장되지 않는다. 주입관련 반응에 대해, 특히 최초 주입 시에 환자를 면밀히 관찰한다.

다음의 증상 중 하나 이상이 나타난 주입관련 반응(사이토카인 방출에 기인한)이 보고되었다; 홍조, 오한, 발열, 호흡곤란, 저혈압, 천명, 기관지경련, 그리고 빈맥. 일반적으로, 이들 증상은 심각하지 않았다. 대부분의 환자에서, 이러한 반응은 주입 완료 후 몇 시간에서 하루 정도에 걸쳐 해결되었다. 징후와 증상이 해결 될 때까지 심각한 주입관련 반응을 겪은 환자는 이 약 투여를 중지해야 한다. 반응의 심각성을 임상적으로 평가하여 재투여를 고려해야 한다. 생명을 위협하는 주입관련 반응의 경우 이 약 투여를 영구히 중단해야 한다.

7) 과민반응

과민반응으로 인해 트라스투주맙의 투여를 영구히 중단한 환자에게 이 약의 투여는 연구되지 않았다. 이들 환자에게 이 약 투여는 권장되지 않는다.

주입관련 반응과 임상적으로 같이 표현되는 과민반응/알레르기반응에 대해 환자를 면밀히 관찰한다. 심각한 아나필락시스 반응이 이 약 임상시험에서 관찰되었다. 응급 장비뿐만 아니라 이들 반응을 치료하기 위한 의약품을 즉시 이용할 수 있어야 한다. 전형적인 과민반응의 경우, 이 약 투여를 영구히 중단한다.

8) 출혈

이 약의 사용으로 중추 신경계, 호흡기 및 위장관 출혈을 포함한 출혈의 발생이 보고되었고, 이 중 일부는 치명적인 결과를 초래하였다. 관찰된 사례 중 일부 환자는 혈소판감소증을 앓고 있었거나, 항응고 요법 또는 항혈소판 치료를 받고 있었고, 또 다른 일부 환자는 알려진 추가 위험 요인이 없었다. 의학적으로 이러한 약물의 병용 투여가 필요할 때에는 주의해서 사용하고, 추가 모니터링을 고려해야한다.

9) 혈소판감소증

이 약에서 혈소판감소증, 또는 혈소판 수의 감소가 흔히 보고되었고, 치료 중지와 관련된 가장 흔한 부작용이었다. 임상시험에서, 혈소판감소증의 발생률과 심각성은 아시아 환자에서 더 높았다.

투여 시마다 투여하기 전, 혈소판 수 검사를 권장한다. 혈소판 수가 100,000/mm3 이하이고 항응고제(예를 들면, 와파린, 헤파린, 저분자량 헤파린)를 투여 받고 있는 환자는 이 약 투여 시 면밀히 모니터링해야 한다. 투여를 개시하기 전, 혈소판 수가 100,000/mm3 이하인 환자에 대해서 이 약은 연구된 바 없다. 3 등급 또는 이상(50,000/mm3 미만)으로 혈소판 수가 감소한 경우, 혈소판 수가 1 등급(75,000/mm3 이상)을 회복할 때까지 이 약을 투여하지 않는다.

10) 신경독성

말초성 신경병증(1 등급이고 주로 감각기관)이 이 약의 임상시험에서 보고되었다. 3등급 이상의 말초성 신경병증 환자는 임상시험에서 제외되었다. 3 등급 또는 4 등급의 말초성 신경병증을 겪는 환자는 증상이 호전되거나 2 등급이하로 개선될 때까지 일시

적으로 이 약 투여를 중지해야 한다. 환자의 신경독성 징후/증상에 대해 지속적으로 임상적 모니터링 해야 한다.

11) 배태자 독성

이 약은 임신한 여성에게 투여 시 치명적인 위험을 유발할 수 있다. 임신한 여성에 대하여 적절하게 잘 디자인된 임상시험의 수행 경험은 없으며, 이 약에 대한 생식발생독성시험은 수행되지 않았다. 시판 후 조사에서 이 약의 항체 구성 성분인, 트라스투주맙이 임부에 투여되었을 때 양수과소증, 치명적인 폐 형성저하증과 관련되는 사례가 보고되었다. 이 약의 세포독성 구성 성분인 DM1은 그 기전 상 배태자 독성을 유발할 것으로 예상되었다.만약 이 약을 임신 중에 사용하거나, 이 약을 투여하는 도중에 임신이 될 경우, 태아에게 잠재적인 위험성이 있음을 환자에게 알려주어야 한다.

이 약의 투여를 시작하기 전에 임신 상태를 확인해야 한다. 의사는 배태자의 사망과 출생 기형의 위험, 그리고 투여 도중 및 투여 후 피임의 필요성에 대해서도 환자에게 알려주어야 한다.

12) 나트륨 함량

이 약은 1회 용량당 1 mmol(23밀리그램)보다 적은 나트륨을 함유하고 있다.

13) 이 약은 운전이나 기계조작 능력에 영향이 없거나 무시할 수 있다. 운전이나 기계조작 능력에 대한 피로, 두통, 현기증과 시력 저하와 같은 보고된 이상 반응의 중요성은 알려지지 않았다. 주입관련 반응을 겪은 환자는 증상이 호전될 때까지 운전이나 기계조작을 하지 않도록 해야 한다.

14) 생물의약품의 추적 가능성을 향상시키기 위하여 투여된 제품의 제품명 및 배치 번호를 환자 파일에 명확히 기재해야 한다.

5. 상호작용

1) 이 약에 대한 공식적인 약물상호작용 연구는 없었다.

2) 시험관 내의 인체 간 마이크로좀 대사 연구에서, 이 약의 구성 성분인 DM1이 주로 CYP3A4에 의해 대사되고, 소량이 CYP3A5에 의해 대사된다. 강한 CYP3A4 억제제(예를 들면, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리스로마이신, 아타자나비어, 인디나비어, 네파조돈, 넬피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔리스로마이신, 보리코나졸)와 이 약 병용 투여는 DM1 노출과 독성이 증가할 가능성이 있기 때문에 피한다. CYP3A4를 억제하지 않거나 가능성이 제일 적은 대체 의약품을 사용한다. 강한 CYP3A4억제제와 병용 투여를 피할 수 없다면, 강한 CYP3A4억제제가 순환계로부터 배출될 때까지(억제제의 반감기의 약 3배) 가능한 한 이 약 투여를 연기한다. 만약 강력한 CYP3A4 억제제를 이 약과 병용투여하고 이 약 투약을 연기할 수 없다면, 환자의 부작용을 면밀히 모니터링한다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 남성과 여성의 피임

임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여 받을 때와 이 약의 마지막 투여 후 7개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 남성 환자나 그들의 여성 배우자도 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2) 임부

이 약을 임신한 여성에게 사용한 자료는 없었다. 이 약의 구성성분인, 트라스투주맙은

임부에 투여하였을 때 태아에 유해할 수 있고 사망에 이르게 할 수 있다. 시판 후 조사에서, 트라스투주맙을 투여 받은 임부에서 양수과소증, 치명적인 폐 형성저하증과 관련되는 경우가 보고되었다. DM1과 같은 maytansinoid 계열의 화학물질과 관련성이 높은 maytansine의 동물실험에서 미세관(microtubule) 억제 세포독성을 나타내는 이 약의 성분인 DM1이 최기형성과 잠재적인 배아독성이 있을 것으로 예상되었다.
이 약을 임부에 투여하는 것은 권장되지 않고 여성이 임신하기 전에 태아에 유해한 가능성에 대해 알려주어야 한다. 임신한 여성은 즉시 의사와 상담하여야 한다. 만약, 임부가 이 약을 투여 받았다면, 각 전문 분야 의사의 면밀한 모니터링이 권장된다.
3) 수유부
이 약이 모유로 이행되는 지의 여부는 알려지지 않았다. 많은 의약품이 모유로 이행되고 수유를 받는 유아에게 심각한 이상사례 발생 가능성이 있기 때문에 수유부는 이 약 투여를 시작하기 전에 수유를 중지해야 한다. 수유부는 이 약 투여를 중지한 후 7개월 뒤에 수유를 시작한다.
4) 생식능력
이 약에 대한 생식독성이나 발달독성 연구는 없었다.

7. 고령자에 대한 투여
65세 이상인 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요치 않다. 75세 이상인 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성을 입증하는 자료는 충분치 않다. 고령자에게 대한 집단약동학 분석 결과 연령은 이 약의 약동학에 대하여 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다.

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

9. 간장애 환자에 대한 투여
경증이나 중등도의 간장애 환자에게는 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대해 이 약은 연구되지 않았다. 이 약으로 관찰된 알려진 간독성 때문에 간장애 환자에 투여시 신중히 투여한다.

10. 소아에 대한 투여
이 약이 전이성유방암 적응증으로 소아 집단에서 사용되지 않았기 때문에 어린이와 18세 이하의 청소년에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

11. 과량투여 시의 처치
이 약을 과량 투여하였을 경우 알려진 해독제는 없다. 과량 투여 시, 환자의 이상사례 증상 및 징후를 면밀히 모니터링하고 적절한 대증 치료를 하도록 한다. 과량 투여한 경우가 이 약 치료 시에 보고된 적이 있고, 이는 대부분 혈소판감소증과 관련되었으며, 사망한 경우가 1건 있었다. 이 사례에서 환자는 부정확하게 이 약을 6 mg/kg 농도로 투여 받았고, 과량 투여 후 약 3주 후에 사망하였다. 이 약과의 인과관계는 성립되지 않았다.

12. 적용상의 주의
1) 적절한 무균 방법을 사용해야 한다. 화학요법제의 조제를 위해 적절한 절차를 이용해야 한다. 조제된 약은 폴리염화비닐(polyvinyl chloride(PVC)) 또는 라텍스-프리 폴리염화비닐-프리 폴리올레핀(latex-free PVC-free polyolefin) 정맥 주입용 백에서 희석한다. 정맥 주입용 백을 0.9% 생리식염주사액으로 희석하는 경우, 0.2 또는 0.22 ㎛ 인-라인 폴리에테르설폰 필터를 사용하여 투여한다.
2) 약물 투여의 실수를 방지하기 위해 조제하는 의약품이 허셉틴주(트라스투주맙)가 아닌, 캐싸일라주(트라스투주맙 엠탄신)가 맞는지 바이알의 라벨을 확인하는 것이 중요하다.
3) 용해 후 용액 조제
① 캐싸일라주100밀리그람 바이알: 멸균 주사기를 이용하여, 주사용수 5 mL를 바이알에 천천히 주입한다.
② 캐싸일라주160밀리그람 바이알: 멸균 주사기를 이용하여, 주사용수 8 mL를 바이알에 천천히 주입한다.
③ 완전히 녹을 때 까지, 바이알을 부드럽게 돌린다. 흔들지 않는다.
④ 조제한 용액은 투여하기 전에 미립자의 여부와 변색이 있었는지 여부를 눈으로 검사해야 한다. 조제한 용액은 눈에 보이는 미립자가 없고 투명하고 약간 유백광을 띄어야 한다. 조제한 용액의 색은 무색이거나 엷은 갈색이다. 만약 조제한 용액에 눈에 보이는 미립자가 있거나, 탁하거나 또는 변색이 되었다면 투여하지 않는다.
4) 정맥 주입용 희석액 조제
이 약 투여 용량인 3.6 mg/kg에 근거하여 필요로 하는 조제 용액의 양을 결정한다.
바이알에서 필요한 양을 취하여 0.45% 생리식염주사액 또는 0.9% 생리식염주사액 250 mL이 들어 있는 정맥주입용백에 넣어 희석한다. 포도당(5%) 용액은 사용하지 않는다. 0.45% 생리식염주사액은 폴리에테르설폰 0.2 또는 0.22 ㎛ 인-라인 필터 없이 사용할 수 있다. 0.9% 생리식염주사액의 경우, 0.2 또는 0.22 ㎛ 인-라인 폴리에테르설폰 필터를 사용하여 투여한다. 정맥 주입용 희석액을 조제하였다면, 즉시 투여한다. 보관 중 얼리거나 흔들지 않는다.
5) 처리
조제된 약은 보존제를 함유하지 않으므로 1회용으로만 투여하고 사용하지 않고 남은 용액은 폐기한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 냉장고(2℃～8℃)에 보관한다.
2) 사용기한
① 용해 후 용액
용해 후 용액의 물리화학적 안정성시험에서 2℃ ～ 8℃에 보관 시 24시간까지 안정하였다. 미생물학적 관점에서, 즉시 투여해야 한다. 즉시 사용하지 않았다면, 통제되고 검증된 무균 조건에서 용해한 바이알은 2℃ ～ 8℃에서 24시간까지 보관할 수 있고, 그 이후는 폐기해야 한다.
② 정맥 주입용 희석액
통제되고 검증된 무균 조건에서 조제되었다면, 정맥 주입용 0.9% 생리식염주사액 또는

0.45% 생리식염 주사액에 희석된 이 약은 2℃ ~ 8℃에서 24시간까지 안정하다. 0.9% 염화나트륨에 희석하여 보관 중인 백은 미립자가 있을 수 있다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

① 조기 유방암

KATHERINE (BO27938) 연구는 탁산 및 트라스투주맙을 기반으로 하는 수술 전 보조요법 후 유방 또는 액와 림프절에 침습적 잔존 암이 있는 HER2 양성 조기 유방암 환자 1486명을 대상으로 실시한 무작위 배정, 다기관, 공개 시험이다. 환자는 현지 가이드라인에 따라 방사선 요법 및/또는 호르몬 요법을 병용하였다. 유방암 검체는 중앙실험실 검사 시 사전에 정의된 HER2 과발현 (IHC 3+ 발현 또는 ISH 증폭비 2 이상) 을 보여야 했다. 환자들은 트라스투주맙 또는 이 약 중 하나에 1:1로 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 발현 시 임상 병기, 호르몬 수용체 상태, 수술 전 HER2 표적 요법 (트라스투주맙, 트라스투주맙과 추가적인 HER2 표적 제제), 수술 전 요법 후 평가된 병리학적 림프절 상태로 층화되었다.

이 약은 21일 주기의 첫날에 3.6mg/kg으로 정맥 내 주입되었다. 트라스투주맙은 21일 주기의 첫날에 6mg/kg으로 정맥 내 주입되었다. 환자들은 질병 재발, 동의 철회나 수용 불가능한 독성이 없는 한 총 14 주기 동안 이 약 또는 트라스투주맙을 투여받았다. 일차 분석 시에, 치료 기간의 중앙값은 이 약 10 개월 (범위: 1-12), 트라스투주맙 10개월 (범위: 1-13) 이었다. 질병 재발 외 다른 사유로 이 약을 중단한 환자는 독성 고려사항 및 연구자 판단에 기초하여 적절하다면, 트라스투주맙으로 총 14 주기의 계획된 HER2 표적 요법을 완료할 수 있었다.

이 연구의 일차 유효성 평가변수는 무침습적질병생존(invasive disease-free survival, IDFS)이었다. IDFS는 무작위 배정 시점부터 동측 침습적 유방암 재발, 동측 국한 또는 국소 침습적 유방암 재발, 원격 재발, 반대측 침습적 유방암 또는 모든 원인으로 인한 사망 중 하나의 첫 발생까지 시간으로 정의되었다. 추가적인 유효성 평가변수는 이차 원발성 비유방암을 포함한 IDFS, 무질병 생존(DFS), 전체 생존(OS), 무원격재발 간격(DRFI) 를 포함하였다.

환자 인구 통계 및 베이스라인 유방암 특징은 양 군 간 균형이 맞았다. 연령의 중앙값은 49세 (범위 23-80세)였으며, 백인은 72.8%, 아시아인은 8.7%, 흑인은 2.7% 였다. 환자는 5명을 제외하고 모두 여성이었다. 환자의 22.5%는 북미에서 등록되었으며, 54.2%는 유럽, 23.3%는 그 외 지역에서 등록되었다. 호르몬 수용체 상태 (양성: 72.3%, 음성: 27.7%), 발병 시 임상 병기 (수술 불가능: 25.3%, 수술 가능: 74.8%), 수술 전 보조요법 후 병리학적 림프절 상태 (림프절 양성: 46.4%, 림프절 음성/미평가: 53.6%)를 포함한 종양 예후 인자는 치료군 간 비슷하였다.

환자의 대부분 (76.9%)은 안트라싸이클린을 포함하는 수술 전 보조요법을 받았다. 환자의 19.5% 는 트라스투주맙에 다른 HER2 표적 요법을 추가한 수술 전 보조요법을 받았다. 수술 전 보조요법으로 2 가지 HER2 표적 요법을 받은 환자의 93.8% 는 퍼투주맙을 2번째 HER2 표적 요법으로 받았다.

40개월의 추적조사 결과, 이 약을 투여한 환자에서 트라스투주맙 투여군에 비해 통계적으로 유의한 IDFS 개선이 관찰되었다. BO27938 연구의 유효성 결과를 표 7에 나타

내었다.

표 7. BO27938 (KATHERINE) 연구의 유효성 요약

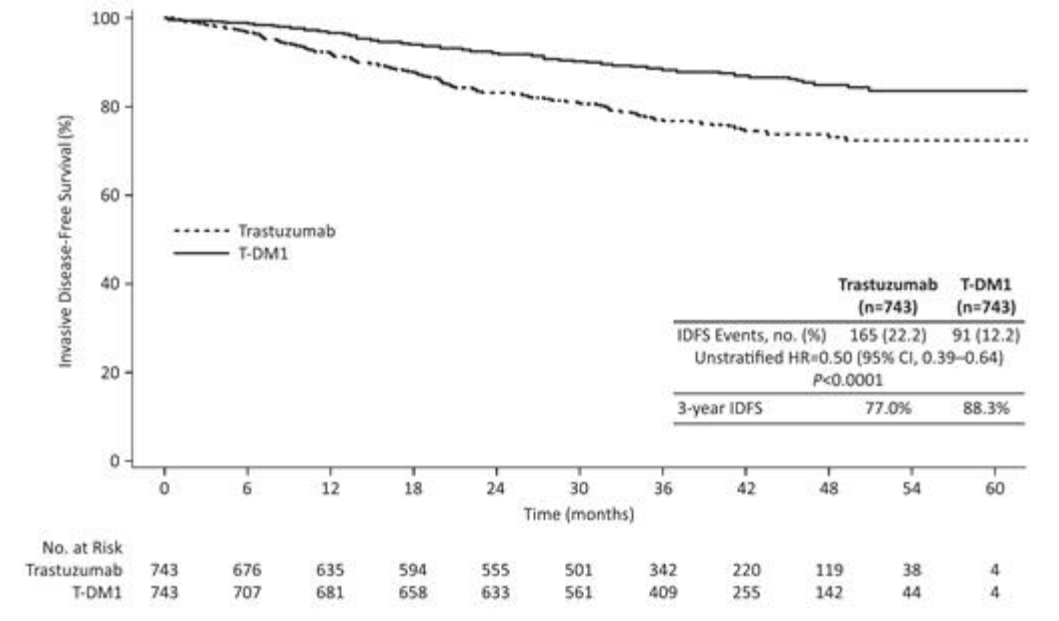
	트라스투주맙 투여군 N= 743	이 약 투여군 N= 743
일차 유효성 평가변수		
무침습적질병 생존(IDFS)		
사례 발생 환자 수 (%)	165 (22.2%)	91 (12.2%)
위험비(HR)[1] [95% 신뢰구간]	0.50 [0.39, 0.64]	
p-value[2] (Log-Rank test, 비층화)	<0.0001	
3 년째 사례 무발생 비율[3], % [95% 신뢰구간]	77.0 [73.8, 80.3]	88.3 [85.8, 90.7]
이차 유효성 평가변수		
이차 원발성 비유방암을 포함한 IDFS		
사례 발생 환자 수 (%)	167 (22.5%)	95 (12.8%)
위험비(HR)1 [95% 신뢰구간]	0.51 [0.40, 0.66]	
3 년째 사례 무발생 비율[3], % [95% 신뢰구간]	76.9 [73.7, 80.1]	87.7 [85.2, 90.2]
무질병 생존(DFS)		
사례 발생 환자 수 (%)	167 (22.5%)	98 (13.2%)
위험비(HR)1 [95% 신뢰구간]	0.53 [0.41, 0.68]	
3 년째 사례 무발생 비율[3], % [95% 신뢰구간]	76.9 [73.7, 80.1]	87.4 [84.9, 89.9]

[1] 비층화 분석

[2] p-value는 미리 정의한 중간분석(계획된 최종 분석 사례 수의 67% 발생 시점)에서 할당된 α 0.0124와 비교

[3] 3 년째 사례 무발생 비율은 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 곡선에서 추정

그림. BO27938 (KATHERINE) 연구의 IDFS Kaplan-Meier 곡선



○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 냉장(2-8℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건

○ (재심사) 6년

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호가목(신약)

○ (임상시험) 임상시험계획서 BO27938

*「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」 제24조제3항

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'19.03.21.	'19.03.21.	-	-	-	-
보완요청일자	'19.05.16.	'19.05.14.	-	-	-	-
보완접수일자	'19.07.05.	'19.07.05.	-	-	-	-
최종처리일자	'19.08.08.	'19.07.29.	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식약처 고시)
[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	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	5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능																																	

○ 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
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 기 허가된 효능효과 확대(조기유방암에서 adjuvant 요법 추가)를 위한 허가변경 건으로, 별도의 비임상시험 자료는 제출 불필요함
- 미국 허가의 근거 임상시험자료(BO27938(KATHERINE), 3상)가 제출되었음
- 유효성
  - 1차 평가변수인 IDFS의 타당성이 인정되며, 계획된 중간분석에 따라 분석한 IDFS 는 대조군(트라스투주맙) 대비 통계적으로 유의하게 개선되었음(HR = 0.50, 95% CI [0.39, 0.64]; p<.0001)
- 안전성
  - 제출한 임상시험에서 새로운 안전성 문제는 제기되지 않았음
- 허가조건
  - 치료적 확증 임상시험을 제출하였으나, 1차 평가변수인 IDFS 및 주요 평가변수인 OS의 중앙값 결과가 확인되지 않아, 최종 결과보고서 제출을 허가조건으로 부여하고자 함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 캐싸일라주(트라스투주맙 엠탄신)
- 작용기전 : 시험약인 트라스투주맙 엠탄신 (T-DM1 으로도 알려짐, 그림 1 참조)은 HER2-양성 악성 종양 치료를 위해 특별히 설계된 새로운 항체‐약물 결합체 (ADC)이다. 트라스투주맙 엠탄신은 트라스투주맙 (허셉틴®), HER2 의 세포외 부위에 대항하는 인간화 단일클론 항체; 평균 3.5 분자량의 DM1 (메이탄시노이드), 메이탄신에서 유도된 항-미소관 제제; 및 thioether linker maleimidylmethyl cylcohexane-1-carboxylate (MCC), 트라스투주맙에 DM1 분자를 결합시키는데 사용;으로 구성된다. DM1 은 튜불린 중합반응을 억제하기 위해 β‐튜블린에 결합하는 메이탄시놀에서 합성된 매우 강력한 약물이다. 이 약은 튜블린에 빈카 알칼로이드와 경쟁적으로 결합하나, 종양 세포주에 대한 세포 독성 효과에 있어 빈크리스틴 보다 20‐100 배 더 강력하다.
  - 트라스투주맙 엠탄신 및 트라스투주맙은 HER2 상의 동일한 항원결정인자를 인식하여 유사한 친화도로 결합한다. 트라스투주맙 엠탄신의 HER2 에 대한 항원특이적 결합 후, 수용체와 ADC 결합체가 내재화되어, 리소좀 내 항체의 단백분해 절단 후 DM1-포함 분해대사산물이 세포액으로 분비될 것으로 가정된다 (Erickson et al. 2006). 이 DM1-포함 성분은 β-튜블린에 결합하여 튜블린 중합반응을 저해하고, 세포 사멸을 유발한다(Cassady et al. 2004). HER2-과발현 종양 세포로 DM1 을 표적 전달하는 것 외에도, 트라스투주맙 엠탄신은 트라스투주맙의 항암 활성을 보유한다, 이는 세포의 증식 및 생존 우위성을 부여하는 HER2 신호 전달 경로의 억제 및 항체-의존성 세포독성을 통한 세포 붕괴를 위한 표지를 포함한다 (Junttila et al. 2011).

1.2. 기원 및 개발경위

- 조기 유방암 적응증 추가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1) 조기 유방암

- 질환 개요 : 유방암은 세계에서 두 번째로 흔하게 진단되는 암이고 여성에서 가장 흔하게 진단되는 암으로 2018 년 신규 환자가 209만 명이고 이로 인한 사망이 약 63만 건이었다(IARC Breast Cancer 2018). 선진국에서 이는 두 번째로 흔한 암 사망 원인이다. 이는 전 세계 여성의 10~12%에 영향을 미치는 질병이다(Benson et al. 2009). 인간 유방암의 약 15 ~ 20%는 염색체 17에서 HER2를 인코딩하는 유전자의 증폭 사건으로 인해 막관통 수용체 티로신 키나아제인 인간상피성장(HER) 인자-2를 과발현한다. 치료가 없다면 HER2 과발현은 공격적인 종양 증식 및 좋지 않은 임상 결과와 관련된다(Slamon et al. 1987; Slamon et al 1989; Wolff et al. 2007; Chia et al. 2008; Ross et al. 2009). HER2 양성 EBC의 관리가 개선되었음에도 국소 및 원격 유방암 재발은 여전히 주요 건강 문제로 남아 있다.

- 표준 치료법 : 수술 전 요법의 임상시험에서 병리학적 완전 반응(pCR)을 보인 환자는 수술 전 요법 완료 후 수술 검체에서 잔류 침습적 질병이 존재하는(비-pCR) 환자보다 개선된 예후를 갖는다고 일관적으로 입증되었다. 수술 전 요법 후 HER2 양성, 잔존 병변이 있는 환자는 재발 위험이 높다고 알려져 있지만 최근까지 이 집단에 대해 권장되는 특정 보조 요법은 없었다. 그러므로 이런 환자들은 수술 소견과 무관하게 HER2 양성 유방암 환자에게 사용되는 것과 동일한 보조 요법을 받도록 권장되었다. (NCCN v3.2018; Gnant et al. 2011). 달리 말해 HER2 양성 유방암 환자는 수술 전 요법 후 잔존 병변의 유무와 무관하게 총 1년 동안 트라스투주맙을 포함한 요법을 완료하도록 권장되었다. 조기유방암 상황에서 트라스투주맙 기반 요법을 사용하더라도 HER2 양성 환자

의 약 15~25% 에서 결국 유방암 재발이 발생한다. 수술 전 요법 후 pCR(병리학적 완전 반응)을 보인 환자에 비해 잔존 병변이 있는 HER2 양성 환자는 재발 및 사망 위험이 높으므로, 수술 전 보조 요법 상황에서 투여된 동일한 HER2 대상 요법을 계속하는 대신 보조 요법 상황에서 다른 치료법을 필요로 할 수 있다. HER2 음성 EBC에서 수술 전 요법 후 잔존 병변에 대해 카페시타빈을 사용하는 것에 반해, 현재 HER2 양성 EBC에서 수술 전 보조 요법 후 잔존 병변이 있는 환자에서는 특정적으로 지지되는 요법이 없다. HER2 양성 조기유방암에서 임상 결과를 개선하기 위해서는 수술 전 요법 후 잔존 병변이 있는 고위험 환자를 대상으로 한 보다 효과적인 보조 요법의 개발이 필요하다. 전이 상태에서 화학요법 및 HER2 표적 요법 후 진행을 보였던 환자에서 트라스투주맙 엠탄신이 활성을 보였기 때문에, 표준 수술 전 요법에 최적의 반응을 보이지 않은 HER2 양성 EBC 환자에게 트라스투주맙 엠탄신을 투여하는 것이 유익한지 여부를 탐색할 이론적 근거가 있었다. 최근 업데이트된 NCCN v4.2018 유방암 치료지침에 따르면, 수술 전 요법 후 HER2 양성, 잔존 병변이 있는 환자에게 수술 후 보조요법으로 캐싸일라를 14 주기 동안 단독 투여를 권장하는 내용이 추가 되었으며 (Category 1), 이는 금번 신청의 주요 임상시험인 KATHERINE을 근거로 한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

5.2. 효력시험

- 해당사항 없음

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

- 기허가 당시 자료제출 증명서 제출

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 2상 1건, 3상 1건

6.2. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1 유효성·안전성 시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
[BO27938(KATHERINE)] 병리학적 잔존암(유방 또는 겨드랑이 림프절)이 있는 HER2 양성 조기 유방암 환자에서 수술 후 보조요법으로 트라스투주맙 엠탄신과 트라스투주맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위, 다기관, 공개, 3상 임상시험 (interim CSR)				
3상	수술 전 화학요법과 탁센 및 트라스투주맙을 포함한 HER2 표적요법을 받고 수술을 받았으며 유방 또는 액와 림프절에 침습적 잔존 병변 소견이 있는 HER2 양성 원발성 유방암 환자 (n=1486)	● 트라스투주맙 엠탄신: 3.6mg/kg을 Q3W, IV로 투여 ● 트라스투주맙: 6mg/kg을 Q3W, IV로 투여 투여기간: 최대 14주기	일차 평가변수: IDFS 주요 이차 평가변수: IDFS-SPNBC, OS	**<유효성>** -IDFS: 미층화 HR = 0.50, CI = 0.39, 0.64; p<.0001 -OS: 미층화 HR = 0.70, 95% CI: 0.47, 1.05, p=0.0848 **<안전성>** -주로 피로, 오심, 혈소판 수 감소, 두통, 간수치 상승, 비출혈, 말초 감각신경병증, 구강 건조 등

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 6.3.1. 유효성·안전성 시험 개요 참조

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

표 6 무작위 배정 환자 모집단의 전체 유효성

Protocol: BO27938 Status: FINAL
Snapshot Date: 12SEP2018 Clinical Cut-Off Date: 25JUL2018

	Trastuzumab (N=743)		Trastuzumab Emtansine (N=743)
Primary Efficacy Parameter			
IDFS			
Patients with event (%)	165 (22.2%)		91 (12.2%)
3-year event-free rate*	77.02		88.27
[95% CI]	(73.78, 80.26)		(85.81, 90.72)
Hazard Ratio**		0.50	
95% CI		(0.39, 0.64)	
p-value (log-rank)		<.0001	
Secondary Efficacy Parameters			
IDFS Including second primary non-breast cancer			
Patients with event (%)	167 (22.5%)		95 (12.8%)
3-year event-free rate*	76.89		87.68
[95% CI]	(73.65, 80.14)		(85.18, 90.18)
Hazard Ratio**		0.51	
95% CI		(0.40, 0.66)	
p-value (log-rank)		<.0001	
DFS			
Patients with event (%)	167 (22.5%)		98 (13.2%)
3-year event-free rate*	76.89		87.41
[95% CI]	(73.65, 80.14)		(84.88, 89.93)
Hazard Ratio**		0.53	
95% CI		(0.41, 0.68)	
p-value (log-rank)		<.0001	
Overall Survival			
Patients with event (%)	56 (7.5%)		42 (5.7%)
5-year survival rate*	86.79		92.09
[95% CI]	(80.95, 92.63)		(89.44, 94.74)
Hazard Ratio**		0.70	
95% CI		(0.47, 1.05)	
p-value (log-rank)		0.0848	
DRFI			
Patients with event (%)	121 (16.3%)		78 (10.5%)
3-year event-free rate*	83.01		89.69
[95% CI]	(80.10, 85.92)		(87.37, 92.01)
Hazard Ratio**		0.60	
95% CI		(0.45, 0.79)	
p-value (log-rank)		0.0003	

* 3-year and 5-year rates derived from Kaplan-Meier estimates
** Estimated by Cox-regression. Due to stratum with <5 patients, table presents unstratified analyses for all endpoints.

1) IDFS

- 일차 평가변수 분석은 사전에 계획된 IDFS 중간 분석 시 256 건의 IDFS 사례(계획된 총 사례의 ~67%)에서 수행되었다. 이 분석이 O'Brien-Fleming 중단 경계에 도달하였기 때문에($p < 0.0124$ 또는 관찰된 HR < 0.732), iDMC 는 중간 분석 결과를 발표하도록 권고하였고 이제 이것이 IDFS 의 일차 분석으로 지정된다. 시험 BO27938 은 그 일차 평가변수에 부합하여, 수술 전 보조 요법 완료 후 잔존 병변이 있는 HER2 양성 EBC 환자에서 트라스투주맙 대비 보조 요법 트라스투주맙 엠탄신의 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 IDFS 개선을 입증하였다. 트라스투주맙 엠탄신군 환자는 재발 또는 사망 위험이 50% 낮았다(비층화 HR = 0.50; 95% CI[0.39, 0.64]; $p < 0.0001$). 3 년 IDFS 무사건 발생률은 트라스투주맙에서 77.0%였으나, 트라스투주맙 엠탄신에서 88.3%로 높았다(차이 = 11.3%). IDFS 사례를 보인 환자의 대부분에서 원격 재발이 첫 사례로 발생하였으며, 이런 원격 재발은 트라스투주맙군에서 수치적으로 더 자주 발생하였다(15.9% vs. 10.5%). 트라스투주맙 엠탄신은 첫 사례로서 비-CNS 재발 발생률을 낮추었으나(트라스투주맙군 11.6% vs. 트라스투주맙 엠탄신군 4.6%) CNS 재발은 그렇지 않았다(트라스투주맙군 4.3% vs. 트라스투주맙 엠탄신군 5.9%). Kaplan-Meier 곡선에서 무작위 배정 직후 명확히 구분되는 것을 볼 수 있으며, 구분은 이후 추적 관찰에서 더 명확해졌다.

2) 2차 유효성 평가변수

- IDFS 결과가 중단 경계에 도달하였기 때문에 OS 도 검정 계층에 따라 공식적으로 검정되었다. 중간 OS 자료는 CCoD 시점에 완전하지 않았으며(총 98 례) 중간 경계에 도달하지 못했으나 이 분석은 IDFS 분석을 뒷받침한다(미층화 HR = 0.70; 95% CI[0.47, 1.05]; p = 0.0848).
- 이차 원발성 비유방암을 포함한 IDFS(IDFS-SPNBC): 미층화 HR = 0.51; 95% CI(0.40, 0.66). 3 년 무사건 발생률은 트라스투주맙군에서 76.9%(95% CI: [73.7, 80.1]), 트라스투주맙 엠탄신군에서 87.7%(95% CI: [85.2, 90.2])였다.
- DFS 의 경우: 미층화 HR = 0.53, 95% CI(0.41, 0.68). 3 년 무사건 발생률은 트라스투주맙군에서 76.9%(95% CI [73.7, 80.1]), 트라스투주맙 엠탄신군에서 87.4%(95% CI [84.9, 89.9])였다.
- DRFI 의 경우: 미층화 HR = 0.60, 95% CI(0.45, 0.79). 3 년 무사건 발생률은 트라스투주맙군에서 83.0%(95% CI [80.1, 85.9]), 트라스투주맙 엠탄신군에서 89.7%(95% CI [87.4, 92.0])였다.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전체적으로 시험 BO27938 에서 트라스투주맙 엠탄신의 비록 트라스투주맙 엠탄신을 투여받은 환자가 트라스투주맙 투여 환자보다 많은 독성을 경험하였지만 대체로 등급이 낮았고 관리 가능하였다. 폐 독성 및 간 독성이 트라스투주맙 엠탄신의 알려져 있는 위험이다. EBC 에서 안전성 프로필을 완전하게 분석하기 위해 이 개념에 해당하는 두 가지 새로운 약물이상반응(우선 용어: 방사선 폐렴 및 혈중 빌리루빈 상승)이 처방 정보에 추가되었다. 초기 병기 상황에서 트라스투주맙 엠탄신의 위험을 완화하기 위해 시험 BO27938 임상시험 계획서에 따라 처방 정보에 MBC 환자보다 EBC 환자에게 보다 엄격한 용량 조정 가이드라인이 실행되었다(아미노전이효소 또는 빌리루빈 상승, 폐 독성, 혈소판감소증, LVEF 감소 및 심부전에 대해).
- 전체적으로 트라스투주맙 엠탄신의 안전성 프로필은 이전 경험과 일치하였다. 트라스투주맙 엠탄신의 표적 세포독성 성분을 감안하여 알려져 있는 트라스투주맙 엠탄신 프로필에서 예상되는 바와 같이 트라스투주맙 투여 환자보다 트라스투주맙 엠탄신을 투여받은 환자에서 모든 등급의 AE, SAE, 3 등급 AE 및 중단을 야기한 AE 를 경험한 환자가 많았다.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출한 3상 임상시험(BO27938, KATHERINE)에서 1차 평가변수인 IDFS의 타당성이 인정되며, 계획된 중간분석에 따라 분석한 IDFS 는 대조군(트라스투주맙) 대비 통계적으로 유의하게 개선되었음(HR = 0.50, 95% CI [0.39, 0.64]; p<.0001. IDFS의 p-value는 pre-specified interim boundary significance level인 0.0124보다 작음). 대부분의 2차 유효성 평가변수는 시험군에서 우월한 결과를 나타냈음. OS는 immature하여, HR 0.70이나 통계적으로 유의하지는 않았음. 제출한 임상시험에서 새로운 안전성 문제는 제기되지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 : 최초허가 2013.11.15. / 해당 적응증 추가 검토 중
- 미국 : 최초허가 2013.02.22. / 해당 적응증 추가 2019.05.03.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 허세팁주150밀리그람(트라스투주맙)과의 비교표 제출