

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(□최초, ■변경)

2011년 3월 23일

담당자	연구관	과 장
오우용	김호정	정혜주

종류: 안전성유효성심사(안유단독)

① 회 사 명	탁소텔1-바이알주	② 문서번호	20110010786 2011.1.28
③ 제 품 명	사노피-아벤티스코리아	④ 구분	의약품, 수입, 421, 전문
⑤ 원료약품분량 (주성분)	탁소텔1-바이알주 1ml 중 도세탁셀삼수화물(별규) 21.34mg(도세탁셀무수물로서 20.0mg) 20mg/1mL, 80mg/4mL		
⑥ 성 상	무색투명한 바이알에 든 황색 - 황갈색을 띤 맑은 유상액		
⑦ 신청효능·효과 (기 허가사항과 동일)	<ul style="list-style-type: none"> ○ 유방암 <ul style="list-style-type: none"> - 독소루비신과 병용하여 국소적으로 진행된 또는 전이된 유방암의 1차 치료 - HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein)가 과발현(IHC 3+ 또는 FISH 양성)되고 화학요법 치료를 받은 경험이 없는 전이성 유방암에 트라스투주맙과 병용요법제로 사용 - 이전의 화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암 - 카페시타빈과 병용하여 Anthracycline계 약물을 포함한 화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암의 치료 - 독소루비신과 시클로포스파미드와 병용하여 <u>다음 환자의</u> 수술 후 보조요법 <ul style="list-style-type: none"> • 림프절 양성의 수술 가능한 유방암환자 • <u>림프절 음성의 수술 가능한 유방암환자 (고위험인자가 하나 이상 있는 환자(1998 St. Gallen consensus recommendation에 따름))</u> ○ 비소세포 폐암 <ul style="list-style-type: none"> - 백금화학요법제로 치료효과를 얻지 못한 환자들을 포함한 국소적으로 진행된 비소세포폐암 또는 전이성 비소세포폐암 ○ 전립선암 <ul style="list-style-type: none"> - 프레드니솔론과 병용하여 안드로겐 비의존성(호르몬불응성) 전이성 전립선암의 치료 ○ 난소암 <ul style="list-style-type: none"> - 카보플라틴과 병용하는 1차요법제로서 진행된 또는 전이된 상피성 난소암 		

	<p>○ 두·경부암</p> <ul style="list-style-type: none"> - 시스플라틴 및 5-플루오로우라실과 병용하여 국소 진행성 두경부 편평세포암의 유도화학요법 <p>○ 위암</p> <ul style="list-style-type: none"> - 진행성 및 전이성 또는 국소재발성 위암의 단독용법 및 - 시스플라틴 및 5-플루오로우라실과 병용하여 전이성 또는 국소재발성 위암의 1차 치료 <p>○ 식도암</p> <ul style="list-style-type: none"> - 진행성 또는 재발성 식도 편평세포암
<p>⑧ 용법·용량 (기허가사항과 동일)</p>	<p>○ 유방암</p> <ul style="list-style-type: none"> - 유방암에 대한 일차적 요법에서 독소루비신(50 mg/m²)과 병용시 도세탁셀 75 mg/m²을 투여한다. - 화학요법 치료를 받은 적이 없는 HER2 과발현 전이성 유방암에 트라스투주맙과 병용요법제로 사용하는 경우, 도세탁셀 100 mg/m² 를 매 3주마다 60분에 걸쳐 점적정주한다. 트라스투주맙 첫 투여 다음날 도세탁셀 투여를 시작할 수 있고, 이전 투여한 트라스투주맙의 내약성이 좋았다면 트라스투주맙 투여 직후 도세탁셀 투여를 시작할 수도 있다. * 트라스투주맙은 초기용량으로 체중 kg 당 4mg을 90분에 걸쳐 점적 정주한 후 다음 주부터는 매주 체중 kg 당 2mg을 투여한다(트라스투주맙 제품의 용법,용량 참조) - 이전 화학요법에 실패한 유방암에서는 도세탁셀 75~100 mg/m²을 매 3주마다 1시간 동안 정맥 투여한다. - 카페시타빈과 병용하여 Anthracycline계 약물을 포함한 화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암에서는 3주마다 도세탁셀을 75 mg/m² 투여하면서 카페시타빈을 2주간 1일 2회, 1회 1250 mg/m² 투여하고(식후 30분 이내) 1주간 휴약하는 것(3주를 주기로 함)이 권장된다. 카페시타빈 용량은 카페시타빈의 제품설명서를 참조하여 체표면적에 따라 결정한다. - 독소루비신과 시클로포스파미드와 병용하여 림프절 양성 및 림프절 음성의 수술가능한 유방암환자에서 수술후 보조요법으로 매 3주마다 독소루비신과 시클로포스파미드 투여 1시간 후 도세탁셀 75 mg/m²를 6주기 투여한다(TAC regimen). 혈액학적 독성 위험을 줄이기 위해서는 예방적으로 G-CSF를 투여할 수 있다 (용량조절항 참조). <p>생략(기허가사항과 동일)</p> <p>전치료(Premedication Regimen)</p> <p>이 약 투약 시 발현될 수 있는 중증의 과민반응 및 체액저류를 최소화 하기위해 전치료를 해야 하며 전치료로는 금기사항이 아닌한, 이 약 투약 하루 전부터 3일 동안 경구용 코르티코스테로이드(텍사메타손의 경우 매일 16 mg (예: 8mg씩 2회)을 투여)를 투여한다. 혈액학적 독성의 위험을 완화하기 위하여 예방적으로 G-CSF를 투여할 수 있다.</p> <p>호르몬 불응성 전이성 전립선암에서 프레드니손 또는 프레드니솔론과 병용하는 경우, 전치료로서 이 약 투여 12시간, 3시간, 1시간 전에 경구용 텍사메타손을 8 mg씩 투여하는 것이 권장된다.</p>

	<p>용량조절</p> <p>이 약 투여시 다른 화학요법제와 마찬가지로 호중구수를 면밀히 측정해야 하며(투여 전 혈액 소견에서) 호중구수가 1,500 /mm³ 미만일 경우, 이 수치 이상으로 회복 될 때까지 투여를 연기한다.</p> <p>열성 호중구감소증, 중증의 호중구감소증 (1주 이상 호중구수가 500 /mm³ 미만), 중증 또는 축적된 피부반응이나 중증의 말초신경증이 나타날 경우 이 약의 용량을 100 mg/m²에서 75 mg/m², 또는 75 mg/m²에서 55 mg/m²로 감량해야 하며, 이러한 반응이 지속될 경우 75 mg/m²에서 55 mg/m²로 추가 감량하거나 투여를 중단한다.</p> <p>○ 유방암</p> <p>유방암에서 도세탁셀 100 mg/m²을 초기용량으로 투여한 환자에서 열성 호중구감소증, 중증의 호중구감소증 또는 중증의 호중구감소증(1주이상 호중구수가 500 /mm³ 미만), 중증 및 축적된 피부반응, 중증의 말초신경증이 나타날 경우 이 약의 용량을 100 mg/m²에서 75 mg/m², 또는 75 mg/m²에서 55 mg/m²로 감량해야 하며, 이러한 반응이 지속될 경우 75 mg/m²에서 55 mg/m²로 추가 감량하거나 투여를 중단한다. 중증의 말초신경증(Grade3 이상)이 나타날 경우 이약의 치료를 전부 중단한다.</p> <p>유방암에서 이 약과 카페시타빈 병용시, 카페시타빈의 용량 조절을 위하여, 카페시타빈의 제품설명서를 참조한다. 환자에게 처음으로 2도 독성(Grade 2 toxicity)이 발생되어 다음 투여 전까지 지속되면 0~1도(Grade 0~1)로 완화될 때까지 병용투여를 연기하고, 투여 재개시에는 이전과 동일한 용량을 투여한다. 2도 독성(Grade 2 toxicity)이 두번째로 발생하는 경우 또는 3도 독성(Grade 3 toxicity)이 처음으로 발생하는 경우에는 투여주기 중 어느 때라도 0~1도(Grade 0~1)로 독성이 완화될 때까지 투여를 연기하고, 투여 재개시에는 도세탁셀 55 mg/m²을 투여한다. 독성이 거듭해서 나타나거나, 4도 독성(Grade 4 toxicity)이 발생하는 경우에는 투여를 중단한다.</p> <p>유방암 보조요법에서 이 약과 독소루비신, 시클로포스파미드와의 병용은 호중구수가 1,500 /mm³ 이상인 경우에만 시작한다. <u>보조요법으로 이 약, 독소루비신 및 시클로포스파미드(TAC regimen)를 투여받는 환자에 대해서는 1차적인 G-CFS 예방적 투여를 고려해야 한다. 열성호중구감소증 그리고/또는 호중구감소로 인한 감염을 경험하는 환자에게는 이후 모든 주기에서 이 약의 용량을 60 mg/m²으로 감량하여 투여한다.</u> 중증 또는 축적된 피부반응, 중등도의 감각신경 징후 및 증상 또는 3~4도(Grade 3~4) 구내염이 나타나는 경우, 도세탁셀의 용량을 75 mg/m²에서 60 mg/m²으로 감량한다. 도세탁셀 60 mg/m²을 투여하는 동안에도 이러한 반응이 계속되면 투여를 중단한다.</p> <p>트라스트주맙의 용량 조절을 위해서는 트라스트주맙의 제품설명서를 참조한다.</p> <p>생략(기허가사항과 동일)</p>
⑨ 저장방법 및 사용기간	기허가사항과 동일
⑩ 기원 및 개발 경위	<ul style="list-style-type: none"> · 적응증 추가 림프절 음성의 수술 가능한 유방암환자 수술후 보조요법으로 독소루비신과 시클로포스파미드와 병용(TAC regimen) · 임부 항목 변경
⑪ 약리작용기전	미세소관(microtubule)을 안정화시켜 세포분열을 억제

⑫ 국내외 사용 현황	<ul style="list-style-type: none"> • 국내 최초 허가 : 2010.5.24 • 유럽: 림프절 음성의 수술 가능한 유방암 환자에서 수술 후 TAC regimen 추가 (2010.5.20)
⑬ 관련조항	제25조제2항제7호 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경
⑭ 검토결과	시정적합 (붙임 1 참조)
<p><참고사항></p> <p>※ 허가사항변경허가일 : 2011.4.22.</p> <p>붙임 1. 시정사항</p> <p>2. 안전성·유효성 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 시정사항

효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정함

1. 효능효과

○ 유방암

(생략)

- 독소루비신과 시클로포스파미드와 병용하여 다음 환자의 수술 후 보조요법

- 림프절 양성의 수술 가능한 유방암환자
- 림프절 음성의 수술 가능한 유방암환자 (고위험인자가 하나 이상 있는 환자(종양크기>2cm, 연령<35세, 호르몬수용체음성, 중앙분화도2~3))

(생략)

2. 용법용량

유방암

(생략)

- 독소루비신과 시클로포스파미드와 병용하여 림프절 양성 및 림프절 음성의 수술가능한 유방암환자에서 수술후 보조요법으로 매 3주마다 독소루비신 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 과 시클로포스파미드 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 투여 1시간 후 도세탁셀 $75\text{ mg}/\text{m}^2$ 를 6주기 투여한다(TAC regimen). 혈액학적 독성 위험을 줄이기 위해서는 예방적으로 G-CSF를 투여할 수 있다 (용량조절항 참조).

(생략)

용량조절

(생략)

유방암 보조요법에서 이 약과 독소루비신, 시클로포스파미드와의 병용은 호중구수가 $1,500/\text{mm}^3$ 이상인 경우에만 시작한다. 열성호중구감소증 그리고/또는 호중구감소로 인한 감염을 경험하는 환자에게는 이후 모든 주기에서 이 약의 용량을 $60\text{ mg}/\text{m}^2$ 으로 감량하여 투여한다. 중증 또는 축적된 피부반응, 중등도의 감각신경 징후 및 증상 또는 3~4도(Grade 3~4) 구내염이 나타나는 경우, 도세탁셀의 용량을 $75\text{ mg}/\text{m}^2$ 에서 $60\text{ mg}/\text{m}^2$ 으로 감량한다. 도세탁셀 $60\text{ mg}/\text{m}^2$ 을 투여하는 동안에도 이러한 반응이 계속되면 투여를 중단한다.

트라스트주맙의 용량 조절을 위해서는 트라스트주맙의 제품설명서를 참조한다.

(생략)

3. 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정

1. “5. 일반적 주의” 중 5) 항을 아래와 같이 시정할 것

5) 수술 가능한 림프절 음성인 고위험군 유방암 환자에서 이 약의 유효성과 안전성을 평가한 다기관, 공개, 무작위배정 임상시험(GEICAM9805) 결과(추적기간의 중간값은 77개월), TAC 투여군에서 FAC군에 비해 무병생존기간(DFS)이 유의하게 더 길었다. 이 약은 TAC시 FAC군에 비해 32% 정도 재발 위험 감소효과를 나타내었으며, FAC를 투여한 환자군에 비해 24% 정도 사망을 감소시켰으나 전체생존률(OS)은 두군간에 유의하지 않았다 .

(생략)

. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고·심사규정 제25조제2항제7호 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경(새로운 적응증 추가)

의약품	자료번호	기원	물리·화학적 성질	안정성(완제)		독성									약리			임상		외국현황	국내현황
				장기/가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반약리	ADME	임상	가교			
											국소	의존성	항원성						면역		
	자료범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○
	제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×*	×	×	○	×	○	○

※ 면제 : 제7조제5항제나목

○ 제출자료 목록

1. 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

2.

3. 6. 임상시험에 관한 자료

4.

5. 가. 임상시험자료집

6. 안전성유효성 보고서

1) A multicenter Phase 3 randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus 5-fluorouracil in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) as adjuvant treatment of high risk operable breast cancer patients with negative axillary lymph nodes (TAX.ES1.301/ GEICAM 9805)

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

유럽허가사항

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

변경대비표

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

시정적합

별첨. 시정사항

7. 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 적응증 추가

림프절 음성의 수술 가능한 유방암 환자에서 수술 후 TAC regimen 추가

- 임부 및 임신 가능성이 있는 환자에 대한 사용 변경

8. 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

해당사항 없음

9. 3. 안정성에 관한 자료

해당사항없음

10.4. 독성에 관한 자료

해당사항없음

11.5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

임상시험결과로 같음

12.6. 임상시험에 관한 자료

신청효능효과 : 독소루비신과 시클로포스파미드와 병용하여 다음 환자의 수술 후 보조요법

- 림프절 양성 수술 가능한 유방암환자

- 림프절 음성의 수술 가능한 유방암환자 (고위험인자가 하나 이상 있는 환자(1998 St. Gallen consensus recommendation에 따름))

신청용법용량 : 독소루비신과 시클로포스파미드와 병용하여 림프절 양성 및 림프절 음성의 수술가능한 유방암환자에서 수술후 보조요법으로 매 3주마다 독소루비신과 시클로포스파미드 투여 1시간 후 도세탁 셀 75 mg/m²를 6주기 투여한다(TAC regimen). 혈액학적 독성 위험을 줄이기 위해서는 예방적으로 G-CSF를 투여할 수 있다

용량조절

유방암 보조요법에서 이 약과 독소루비신, 시클로포스파미드와의 병용은 호중구수가 1,500 /mm³ 이상 인 경우에만 시작한다. 보조요법으로 이 약, 독소루비신 및 시클로포스파미드(TAC regimen)를 투여받

는 환자에 대해서는 1차적인 G-CFS 예방적 투여를 고려해야 한다. 열성호중구감소증 그리고/또는 호중구감소로 인한 감염을 경험하는 환자에게는 이후 모든 주기에서 이 약의 용량을 60 mg/m²으로 감량하여 투여한다. 중증 또는 축적된 피부반응, 중등도의 감각신경 징후 및 증상 또는 3~4도(Grade 3~4) 구내염이 나타나는 경우, 도세탁셀의 용량을 75 mg/m²에서 60 mg/m²으로 감량한다. 도세탁셀 60 mg/m²을 투여하는 동안에도 이러한 반응이 계속되면 투여를 중단한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- A multicenter Phase 3 randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus 5-fluorouracil in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) as adjuvant treatment of high risk operable breast cancer patients with negative axillary lymph nodes (TAX.ES1.301/ GEICAM 9805)
 - 액와림프절 음성인 고위험 수술가능 유방암 환자의 보조적 치료제로서 doxorubicin 및 cyclophosphamide와 병용한 docetaxel (TAC)(539명) 투여 후의 무질병생존(DFS)을 doxorubicin 및 cyclophosphamide와 병용한 5-fluorouracil (FAC) (521명)과 비교
 - 투여방법

시험군

용량: Docetaxel 75 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²

투여 방법: 6주기 동안 매 3주의 제 1일에 doxorubicin 정맥 점적주사 및 cyclophosphamide 정맥 점적주사를 하고 docetaxel을 1시간 동안 정맥 점적주사 하였다.

대조군

용량: 5-Fluorouracil 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²

투여 방법: 6주기 동안 매 3주의 제 1일에 doxorubicin 정맥 점적주사 및 cyclophosphamide 정맥 점적주사를 하고 5-Fluorouracil을 정맥 점적주사 하였다.

치료 기간: 6주기 (3주 간격으로 투여)

관찰 기간: 10년

유효성 : 이 약은 TAC시 FAC군에 비해 32% 정도 재발 위험 감소효과를 나타내었으며, FAC를 투여한 환자군에 비해 24% 정도 사망을 감소시켰다.(추적기간의 중간값은 77개월)

- 1차 유효성 변수 DFS

Table 20 - Disease-free survival analysis – ITT population

Time to event in months for DFS ^a	TAC (N=539)	FAC (N=521)
Overall at a median 77 months follow-up:		
Number assessed	539	521
Number censored, n (%)	473 (87.8)	426 (81.8)
Number of events, n (%)	66 (12.2)	95 (18.2)
Unstratified log-rank test p-value ^b		
TAC versus FAC		0.0141
Unadjusted hazard ratio (95% CI) ^c		
TAC versus FAC	0.676 (0.493, 0.926)	
Stratified log-rank test p-value ^d		
TAC versus FAC		0.0141
Adjusted hazard ratio (95% CI) ^d		
TAC versus FAC	0.68 (0.497, 0.919)	
DFS rate at 5 year follow-up:	0.901	0.853
95% CI	(0.875, 0.926)	(0.823, 0.884)

^a Kaplan-Meier estimates

^b Pairwise log-rank test of homogeneity between treatment groups

^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as the factor

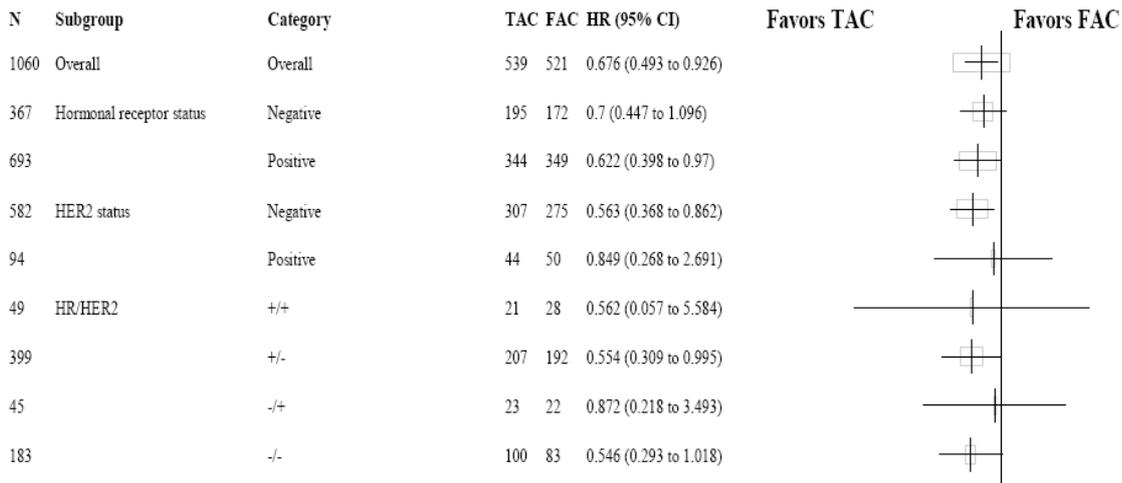
^d Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as the factor, stratified by stratum of menopausal status

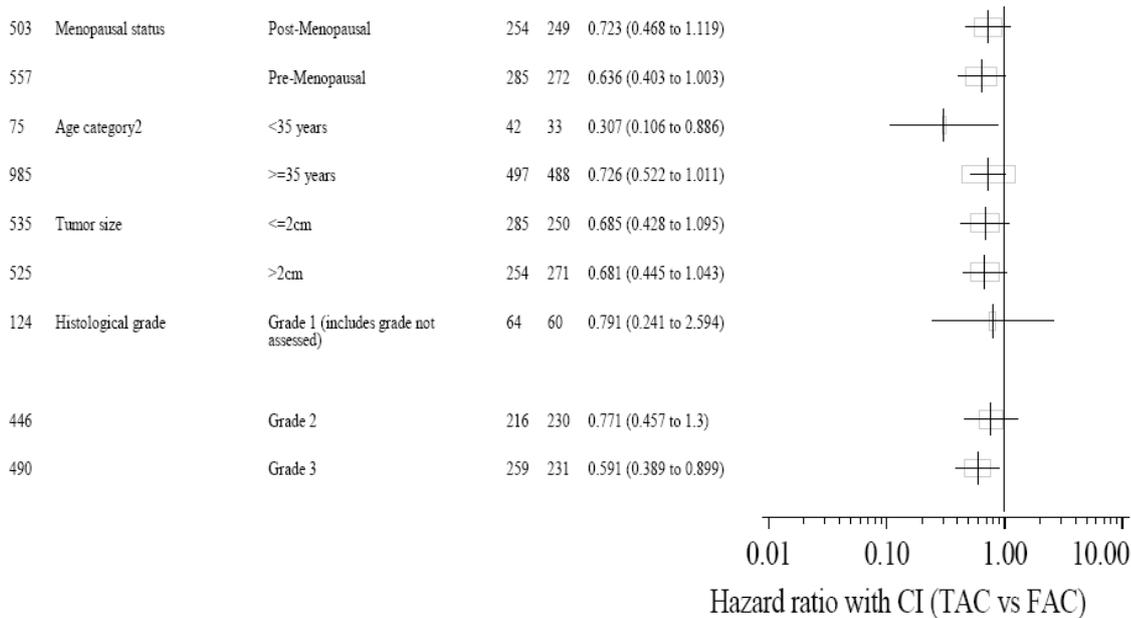
CI: confidence interval, DFS: disease-free survival, FAC: 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide, HR: hazard ratio,

ITT: intent-to-treat, TAC: docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide

PGM=XRP6976/IRF0414/NDA2009/BS/PGM_RPT/i6dfs.sas OUT=OUTPUT/i6dfs_i.rtf (26JUN2009 - 11:45)

Figure 3 - Forest chart for disease-free survival subgroup analysis – ITT population





CI: confidence interval, FAC: 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide, HER2: human epidermal growth factor receptor 2, HR: hazard ratio, ITT: intent-to-treat, TAC: docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide

– 2차 유효성 변수 (OS)

Table 24 presents OS in the TAC and FAC treatment groups overall, and Figure 8 displays this information graphically as a Kaplan-Meier curve.

Table 24 - Overall survival by randomization group – ITT population

Time to event in months for OS ^a	TAC (N=539)	FAC (N=521)
Overall		
Number assessed	539	521
Number censored, n (%)	513 (95.2)	487 (93.5)
Number of events, n (%)	26 (4.8)	34 (6.5)
Unstratified log-rank test p-value ^b		
TAC versus FAC		0.2853
Unadjusted hazard ratio (95% CI) ^c		
TAC versus FAC		0.758 (0.454, 1.263)
Stratified log-rank test p-value ^d		
TAC versus FAC		0.2877
Adjusted HR (95% CI) ^d		
TAC versus FAC		0.758 (0.455, 1.263)

^a Kaplan-Meier estimates

^b Pairwise log-rank test of homogeneity between treatment groups

^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as the factor

^d Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as the factor, stratified by stratum of menopausal status

CI: confidence interval, FAC: 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide, HR: hazard ratio, ITT: intent-to-treat, OS: overall survival, TAC: docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide

PGM=XRP6976/IRF0414/NDA2009/BS/PGM_RPT/i6os.sas OUT=OUTPUT/i6os_i.rtf (26JUN2009 - 11:46)

안전성 : 고위험 림프절 음성의 유방암 환자의 치료에서 doxorubicin 및 cyclophosphamide와 병용한 docetaxel (TAC) 요법은 각 약물 및 TAC 복합 요법의 알려진 독성과 일치하는 안전성 프로파일을 보였고 림프절 양성 유방암 환자 대상의 연구(TAX 316 연구)에서 이전에 보고된 안전성 프로파일과 일치한다.

Table 7 – Overview of TEAEs regardless of causal relationship during chemotherapy – safety population

	TAC (N=532) n (%)	FAC (N=519) n (%)
Patients with at least		
One TEAE	532 (100.0)	519 (100.0)
One Grade 3-4 TEAE ^a	150 (28.2)	88 (17.0)
One serious TEAE	119 (22.4)	22 (4.2)
One serious Grade 3-4 TEAE ^a	55 (10.3)	10 (1.9)
Patients with TEAE(s) leading to treatment discontinuation	25 (4.7)	4 (0.8)
Patients with TEAE(s) leading to death	1 (0.2) ^b	0

^a Worst grade per patient, as reported by the Investigator

^b Patient No. 00024

FAC: 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide, TAC: docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide,

TEAE: treatment-emergent adverse event

PGM=XRP6976/IRF0414/NDA2009/BS/PGM_RPT/7aeoverall.sas OUT=OUTPUT/7aeoverall_i.rtf (26JUN2009 - 12:21)

GEICAM 9805에서 6년 5개월의 중앙 추적조사 기간에서 입수된 TAC의 보조적 화학요법 기간 동안의 TEAEs의 높은 발생률과 안전성 데이터는 중대한 TEAEs의 높은 발생률 또는 치명적인 결과와 관련이 없었다.

사용상의 주의사항 변경

1) 일반적 주의

변경 신청 사항	유럽허가사항	비고
<p>5) 수술 가능한 림프절 음성인 고위험군 유방암 환자에서 이 약의 유효성과 안전성을 평가한 다기관, 공개, 무작위배정 임상시험 (GEICAM9805) 결과, 이 약은 TAC시 FAC군에 비해 32% 정도 재발 위험 감소효과를 나타내었으며, FAC를 투여한 환자군에 비해 24% 정도 사망을 감소시켰다.(추적기간의 중간값은 77개월)</p>	<p>5.1 Pharmacodynamic properties Patients with operable node-negative breast cancer eligible to receive chemotherapy (GEICAM 9805) Median duration of follow-up was 77 months. Significantly longer disease-free survival for the TAC arm compared to the FAC arm was demonstrated. TAC-treated patients had a 32% reduction in the risk of relapse compared to those treated with FAC (hazard ratio = 0.68, 95% CI (0.49-0.93), p = 0.01). Overall survival (OS) was also longer in the TAC arm with TAC-treated patients having a 24% reduction in the risk of death compared to FAC (hazard ratio = 0.76, 95% CI (0.46-1.26, p = 0.29). However, the distribution of OS was not significantly different between the 2 groups.</p>	<p>시정</p>
<p>TAC를 투여한 532명의 환자 중, 28.2% 가 중증의 투약 후 이상반응(TEAE)을 경험하였다. 혈액학적 독성으로 인한 용량 감량이 투여주기 중 1.5%에서 발생했다. 4.7%의 환자가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다; 감염 없는 발열 및 호중구 감소증이 투약중단의 가장 흔한 원인이었다. 임상 연구의 마지막 투약 후 30일 이내에 사망한 환자는 없었으며, 이 약의 투약과 관련있는 것으로 판단되는 사망은 없었다.</p>	<p>Of the 532 patients treated with TAC, 28.2% experienced severe and TEAEs. 51 Dose reductions due to haematologic toxicity occurred in 1.5% of cycles. 4.7 percent of patients discontinued treatment due to adverse events; fever in the absence of infection and neutropenia being the most common reasons for withdrawal. No patients died within 30 days of their last study treatment. No death was considered to be related to TM.</p>	<p>CCDS</p>
<p>11) 혈액 : (생략) - 이 약과 독소루비신 및 시클로포스파미드 (TAC)을 병용투여받는 환자에서 열성 호중구감소증 및/또는 호중구감소성 감염이 G-CSF를 미리 투여받는 경우 낮은 비율로 나타났다. TAC를 투여받는 환자는 복합적 호중구감소증(열성 호중구감소증, 지연형 호</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use Haematology In patients treated with docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC), febrile neutropenia and/or neutropenic infection occurred at lower rates when patients received primary G-CSF prophylaxis. Primary G-CSF prophylaxis should be considered in patients who receive adjuvant therapy with TAC for</p>	

중구감소증 또는 호중구감소성 감염)의 위험을 완화하기 위해 G-CSF의 1차적인 예방가 반드시 고려되어야 한다. TAC를 투여받는 환자는 면밀히 모니터링되어야 한다.	breast cancer to mitigate the risk of complicated neutropenia (febrile neutropenia, prolonged neutropenia or neutropenic infection). Patients receiving TAC should be closely monitored (see sections 4.2 and 4.8).	
--	---	--

2) 임부 및 수유부에 대한 투여

변경 신청 사항	유럽허가사항	비고
<p>7. 임부, 수유부 및 임신할 가능성이 있는 환자에 대한 투여</p> <p>1) 이 약을 임부에게 투여한 정보는 없지만 토끼, 랫트에게 임신 기간 중 투여했을 때 배아 및 태아에 독성(배·태아 치사 작용, 태아 및 출생아의 발육·발달 지연, 최기형성을 시사하는 소견이 확인되었다.)을 나타냈고, 랫트에서 수태력을 감소시켰다. 이 약은 임부가 복용하였을 때 태자독성을 유발할 수 있으므로, <u>전문의의 판단에 따라 반드시 필요한 경우가 아니면 임신 중에 투여하지 않는다.</u> 임신 가능한 연령의 여성에 투여할 때는 반드시 임신을 피하고, 만약 임신한 경우에는 즉시 의사에게 알리도록 권고해야 한다. 또한 이 약의 투여기간과 투여중지 후 최소 3개월간은 임신을 피하여야 한다. 이 약 투여중에 임신이 확인된 경우 또는 의심되는 경우에는 즉시 투여를 중지해야 한다.</p> <p><u>임신할 가능성이 있는 환자(남성 및 여성)에 투여시 치료 중 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.</u></p> <p><u>비임상 시험결과, 이 약은 유전독성 및 수컷 수태력에 영향을 줄 수 있었으므로, 이 약으로 치료받는 남성은 치료 중 및 치료가 끝난 후 6개월까지는 피임을 하도록 하며, 치료 전 정자 저장의 여부에 대해 고려해 보도록 한다.</u></p>	<p>4.6 Pregnancy and lactation</p> <p>There is no information on the use of docetaxel in pregnant women. Docetaxel has been shown to be both embryotoxic and foetotoxic in rabbits and rats, and to reduce fertility in rats. As with other cytotoxic medicinal products, docetaxel may cause foetal harm when administered to pregnant women. Therefore, docetaxel must not be used during pregnancy unless clearly indicated.</p> <p><u>Women of childbearing potential /contraception:</u> Women of childbearing age receiving docetaxel should be advised to avoid becoming pregnant, and to inform the treating physician immediately should this occur.</p> <p><u>An effective method of contraception should be used during treatment.</u></p> <p><u>In non clinical studies, docetaxel has genotoxic effects and may alter male fertility (see section 5.3).</u></p> <p><u>Therefore, men being treated with docetaxel are advised not to father a child during and up to 6 months after treatment and to seek advice on conservation of sperm prior to treatment.</u></p>	
<p>2) 이 약은 지용성 물질이지만 유즙 중으로의 이행여부가 밝혀지지 않았다. 따라서 수유기의 아기에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 이 약 투여 중에는 수유를 중단해야 한다.[동물 실험(랫트)에서 유즙 중으로의 이행이 보고되었다.]</p>	<p>Lactation:</p> <p>Docetaxel is a lipophilic substance but it is not known whether it is excreted in human milk.</p> <p>Consequently, because of the potential for adverse reactions in nursing infants, breast feeding must be discontinued for the duration of docetaxel therapy.</p>	

6.2. 가교자료

해당사항 없음

6.3 검토의견 : 시정

고위험인자가 하나 이상 있는 환자(중양크기>2cm, 연령<35세, 호르몬수용체음성, 중앙분화도2~3)(1998 St. Gallen consensus recommendation)

13.

14.

15.7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 림프절 음성의 수술 가능한 유방암 환자에서 수술 후 TAC regimen 추가 유럽(2010.5.20)

4.1 Therapeutic indications

Breast cancer

TAXOTERE in combination with doxorubicin and cyclophosphamide is indicated for the adjuvant treatment of patients with:

- operable node-positive breast cancer
- Operable node-negative breast cancer

For patients with operable node-negative breast cancer, adjuvant treatment should be restricted to patients eligible to receive chemotherapy according to internationally established criteria for primary therapy of early breast cancer (see section 5.1).

(생략)

5.1 Pharmacodynamic properties

(생략)

adjuvant treatment of operable node-negative breast cancer patients with high risk of relapse according to 1998 St. Gallen criteria (tumour size >2 cm and/or negative ER and PR and/or high histological/nuclear grade (grade 2 to 3) and /or age <35 years

- 16.8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
변경대비표
- 17.
- 18.
- 19.9. 기타
자료제출증명서(EMEA)