

# 안전성·유효성 심사결과 공개

(최초, 변경)

2012년 05월 2일

담당자	연구관	과장

종류<sup>1)</sup>: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	한국에자이	② 문서번호	20110110112 2011.09.29
③ 제품명	할라벤주(에리블린메실산염)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 421
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1mL 중 에리블린메실산염 0.5mg(에리블린으로서 0.44mg)		
⑥ 성상	투명한 유리 바이알에 든 무색투명한 액상주사제		
⑦ 신청효능·효과	최소 두 가지의 화학요법 치료를 받은 후에 진전된 국소 진행성 혹은 전이성 유방암 환자의 단일 치료 요법. 이전 치료에 안트라사이클린계와 탁산계 약물이 포함되어 있어야 하며 이러한 치료가 부적절한 환자는 예외로 한다	최소 두 가지의 화학요법 치료를 받은 후에 진전된 국소 진행성 혹은 전이성 유방암 환자의 단일 치료 요법. 이전 치료에 안트라사이클린계와 탁산계 약물이 포함되어 있어야 하며 이러한 치료가 부적절한 환자는 예외로 한다	
⑧ 신청용법·용량	이 약은 세포독성 화학요법제 투여 전문 치료실에서 투여되어야 하며 세포독성 의약품을 적절히 사용하는 데에 경험이 있는 자격을 갖춘 전문의의 감독 하에 투여되어야 한다. 1) 권장 용량 조제된 용액으로서의 이 약의 권장 용량은 $1.23 \text{ mg}/\text{m}^2$ (에리블린메실산염으로서 $1.4 \text{ mg}/\text{m}^2$ 에 해당)을 21일을 주기로 각 주기의 1일째와 8일째에 2-5분에 걸쳐 정맥 투여한다. 환자는 오심 혹은 구토를 경험할 수 있다. 코르티코스테로이드제를 비롯한 예진토제를 예방요법으로 고려할 수 있다. 2) 용량 조절 <u>치료 중 투약 지연</u> : 다음 중 어느 하나에 해당하는 경우 1일째 또는 8일째에 이 약의 투여를 지연시켜야 한다. - 절대호중구수치(ANC)가 $1 \times 10^9/\text{L}$ 미만인 경우	이 약은 세포독성 화학요법제 투여 전문 치료실에서 투여되어야 하며 세포독성 의약품을 적절히 사용하는 데에 경험이 있는 자격을 갖춘 전문의의 감독 하에 투여되어야 한다. 1) 권장 용량 조제된 용액으로서의 이 약의 권장 용량은 $1.23 \text{ mg}/\text{m}^2$ (에리블린메실산염으로서 $1.4 \text{ mg}/\text{m}^2$ 에 해당)을 21일을 주기로 각 주기의 1일째와 8일째에 2-5분에 걸쳐 정맥 투여한다. 환자는 오심 혹은 구토를 경험할 수 있다. 코르티코스테로이드제를 비롯한 예진토제를 예방요법으로 고려할 수 있다. 2) 용량 조절 <u>치료 중 투약 지연</u> : 다음 중 어느 하나에 해당하는 경우 1일째 또는 8일째에 이 약의 투여를 지연시켜야 한다. - 절대호중구수치(ANC)가 $1 \times 10^9/\text{L}$ 미만인 경우	
⑨ 신청저장방법 및 사용기간			

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

- 혈소판 수치가  $75 \times 10^9/L$  미만인 경우
- Grade 3 혹은 4의 비혈액학적 독성이 나타난 경우

#### 치료 중 감량 :

재투약 시 감량에 관한 권장사항은 다음 표와 같다.

#### 감량에 관한 권장사항

이전 할라벤 투여 후 발생한 이상반응	권장 용량
<b>혈액학적 이상반응 :</b>	
절대호중구수치(ANC) $< 0.5 \times 10^9/L$ 상태가 7일이 넘게 (7일 불포함) 지속된 경우	
발열 또는 감염이 동반되며 절대호중구수치(ANC) $< 1 \times 10^9/L$ 에 해당하는 호중구감소증	
혈소판 수치 $< 25 \times 10^9/L$ 에 해당하는 혈소판감소증	0.97 mg/m <sup>2</sup>
혈소판 수치 $< 50 \times 10^9/L$ 에 해당하며 출혈이 있거나 혈액 혹은 혈소판 수혈이 필요한 혈소판감소증	
<b>비혈액학적 이상반응 :</b>	
이전 투약 주기 중 3 혹은 4등급에 해당하는 비혈액학적 이상반응	
<b>상기의 혈액학적 혹은 비혈액학적 이상반응이 재발한 경우:</b>	
0.97 mg/m <sup>2</sup> 로 감량했음에도 불구하고 나타난 경우	0.62 mg/m <sup>2</sup>
0.62 mg/m <sup>2</sup> 로 감량했음에도 불구하고 나타난 경우	투여중단을 고려

이 약을 감량한 후에는 재증량하지 않아야 한다.

#### 간장애 환자

전이로 인한 간장애 : 경증 간장애 환자 (Child-Pugh A)에 대한 이 약의 권장 용량은 21일 주기 중 1일째와 8일째에  $0.97 \text{ mg/m}^2$ 을 2-5분에 걸쳐 정맥 투여하는 것이다. 중등증 간장애 환자 (Child-Pugh B)에 대한 권장 용량은 21일 주기 중 1일째와 8일째에  $0.62 \text{ mg/m}^2$ 을 2-5분에 걸쳐 정맥 주입하는 것이다. 중증 간장애 환자 (Child-Pugh C)를 대상으로는 연구되지 않았으나 이러한 환자에게 투여할 경우 보다 더 큰 감량이 필요할 것으로 예상된다.

간경화로 인한 간장애 : 이들 환자군에 대해서는 연구되지 않았다. 상기의 용량은 경증 및 중등증 간장애 환자에게 투여할 수 있으나 용량의 재조정이 필요한 경우 면밀한 모니터링이 권장된다.

#### 신장애 환자 :

중증 신장애 환자 (크레아티닌 청소율  $< 40 \text{ mL/min}$ )의 경우 감량이 필요할 수 있다. 이 환자군에 대한 적정 용량은 아직 확립되지 않았다. 주의와 면밀한 안전성 모니터링이 권장된다. 경증 내지 중등증 신장애 환자에 대해서는 특별한 용량조절이 권장되지 않는다.

#### 고령 환자 :

환자의 연령에 따른 특별한 용량 조절은 권장되지 않는다. ('사용상의 주의사항'

	<p>증 '3. 이상반응' 참조)</p> <p><b>소아 환자 :</b></p> <p>유방암 적응증에 대해서 소아 및 청소년에 이 약을 투여한 사용례는 없다.</p> <p>3) 투여방법</p> <p>투여 용량을 9 mg/mL (0.9%) 주사용 식염수 최대 100 mL까지 사용하여 희석할 수 있다. 5% 포도당 주사용액으로 희석해서는 안 된다. 투여 전 약물 희석에 관한 사항은 '사용상의 주의사항' 중 '8. 적응상의 주의'를 참조한다. 약물 투여 전에 양호한 말초정맥주입구 혹은 개방중심정맥선이 확보된 것을 확인하여야 한다. 이 약이 발포성이나 자극성이 있다는 증거는 없다. 혈관외유출이 일어난 경우, 대중요법으로 치료하여야 한다. 세포독성약물 취급에 관한 사항은 '8. 적용상의 주의'를 참조한다.</p>
⑩ 기원 및 개발경위	25°C 이하에서 보관/4년
⑪ 약리작용기전	<p>microtubule inhibitor</p> <p>할리콘드린 (halichondrin) 계열에 해당하는 마이크로튜불 저해제.</p> <p>해면류인 <i>Halichondria okadai</i>로부터 분리한 천연 제품으로 단순화된 할리콘드린 B (Halichondrin B)의 합성 유도체 구조를 가지고 있음</p>
⑫ 국내외 사용현황	일본 : 2011.04.17, 미국 : 2010.11.15, 유럽 : 2011.03.17
⑬ 관련조항	신약, 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품
⑭ 검토결과	시정적합
<p><b>&lt;참고사항&gt;</b></p> <p>○ 허가신청전 품목설명회 2011.06.30</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 문의사항 : 가교시험 면제 가능성 <ul style="list-style-type: none"> <li>→ 가이드라인에 의해 '3차 유방암' 치료제에 해당하므로 가교시험 면제 가능</li> </ul> </li> </ul> <p>붙임 1. 시정사항</p> <p>2. 안전성 · 유효성 검토요약 보고서</p>	

## <붙임 1> 시정사항 - 자이티가정 250mg 한국얀센

○ 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-28호, 2011.06.30.)에 근거하여 다음과 같이 시정하였습니다.

### ■ 효능효과

안트라사이클린계와 턱산계 약물을 포함한 최소 두 가지의 화학요법 치료를 받은 적이 있는 국소 진행성 혹은 전이성 유방암 환자의 단일 치료 요법.

### ■ 용법용량

이 약은 희석 시 무균조작법을 따르고 세포독성 의약품에 충분한 지식과 경험이 있는 전문의의 감독 하에 투여되어야 한다.

#### 1) 권장 용량

조제된 용액으로서의 이 약의 권장 용량은  $1.4 \text{ mg}/\text{m}^2$  (에리불린으로서  $1.23 \text{ mg}/\text{m}^2$ 에 해당)을 21일을 주기로 각 주기의 1일째와 8일째에 2-5분에 걸쳐 정맥 투여한다.

환자는 오심 혹은 구토를 경험할 수 있다. 코르티코스테로이드제를 비롯한 [진토제](#)를 예방요법으로 고려할 수 있다.

#### 2) 용량 조절

##### 치료 중 투약 지연 :

다음 중 어느 하나에 해당하는 경우 1일째 또는 8일째에 이 약의 투여를 지연시켜야 한다.

- 절대호중구수치(ANC)가  $1 \times 10^9/\text{L}$  미만인 경우
- 혈소판 수치가  $75 \times 10^9/\text{L}$  미만인 경우
- Grade 3 혹은 4의 비혈액학적 독성이 나타난 경우

##### 치료 중 감량 :

재투약 시 감량에 관한 권장사항은 다음 표와 같다.

##### 감량에 관한 권장사항

이전 할라벤 투여 후 발생한 이상반응	권장 용량
<b>혈액학적 이상반응 :</b> 절대호중구수치(ANC) $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 상태가 7일이 넘게(7일 불포함) 지속된 경우	$1.1 \text{ mg}/\text{m}^2$
발열 또는 감염이 동반되며 절대호중구수치(ANC) $< 1 \times$	

$10^9/L$ 에 해당하는 혈중구감소증	
혈소판 수치 $< 25 \times 10^9/L$ 에 해당하는 혈소판감소증	
혈소판 수치 $< 50 \times 10^9/L$ 에 해당하며 출혈이 있거나 혈액 혹은 혈소판 수혈이 필요한 혈소판감소증	
<b>비혈액학적 이상반응 :</b>	
이전 투약 주기 중 3 혹은 4등급에 해당하는 비혈액학적 이상반응	
<b>상기의 혈액학적 혹은 비혈액학적 이상반응이 재발한 경우:</b>	
1.1 mg/m <sup>2</sup> 로 감량했음에도 불구하고 나타난 경우	0.7 mg/m <sup>2</sup>
0.7 mg/m <sup>2</sup> 로 감량했음에도 불구하고 나타난 경우	투여중단을 고려

이 약을 감량한 후에는 재증량하지 않아야 한다.

### 간장애 환자

전이로 인한 간장애 : 경증 간장애 환자 (Child-Pugh A)에 대한 이 약의 권장 용량은 21일 주기 중 1일째와 8일째에 1.1 mg/m<sup>2</sup>을 2-5분에 걸쳐 정맥 투여하는 것이다. 중등증 간장애 환자 (Child-Pugh B)에 대한 권장 용량은 21일 주기 중 1일째와 8일째에 0.7 mg/m<sup>2</sup>을 2-5분에 걸쳐 정맥 주입하는 것이다. 중증 간장애 환자 (child-Pugh C)를 대상으로는 연구되지 않았으나 이러한 환자에게 투여할 경우 보다 더 큰 감량이 필요할 것으로 예상된다.

간경화로 인한 간장애 : 이들 환자군에 대해서는 연구되지 않았다. 상기의 용량은 경증 및 중등증 간장애 환자에게 투여할 수 있으나 용량의 재조정이 필요한 경우 면밀한 모니터링이 권장된다.

### 신장애 환자 :

중증 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 <40 mL/min)의 경우 감량이 필요할 수 있다. 이 환자군에 대한 적정 용량은 아직 확립되지 않았다. 주의와 면밀한 안전성 모니터링이 권장된다. 경증 내지 중등증 신장애 환자에 대해서는 특별한 용량조절이 권장되지 않는다.

### 고령자 :

환자의 연령에 따른 특별한 용량 조절은 권장되지 않는다. ('사용상의 주의사항' 중 '3. 이상 반응' 참조)

### 소아(만 18세 미만) :

만 18세 미만 소아에 이 약을 투여한 적이 없다.

## 3) 투여방법

투여 용량을 9 mg/mL (0.9%) 주사용 식염수 최대 100 mL까지 사용하여 희석할 수 있다. 5% 포도당 주사용액으로 희석해서는 안 된다. 투여 전 약물 희석에 관한 사항은 '사용상의 주의사항' 중 '8. 적용상의 주의'를 참조한다. 약물 투여 전에 양호한 말초정맥주입구 혹은 개방중심정맥선이 확보된 것을 확인하여야 한다. 이 약이 발포성이나 자극성이 있다는 증거는 없다. 혈관외유출이 일어난 경우, 대중요법으로 치료하여야 한다. 세포독성약물 취급에 관한 사항은 '8. 적용상의 주의'를 참조한다.

## ■ 주의사항

### 1. 경고

#### 1) 호중구감소증

골수억제가 용량의존적으로 나타나며 주로 호중구감소증의 형태로 발현된다('4 이상반응' 참조). 모든 환자에게 매번 약물을 투여하기 전 전혈구 수치를 모니터링 한다. 절대호중구수치(ANC)가  $1.5 \times 10^9/L$  이상이고 혈소판수치가  $100 \times 10^9/L$ 를 초과하는 환자에 대해서만 이 약의 투여를 시작하여야 한다.

#### 2) 말초성 신경병증

말초성 운동 및 감각 신경병 징후에 대해 면밀히 모니터링하여야 한다. 중증 말초성 신경독성이 나타난 경우 약물투여를 자연하거나 감량하여야 한다('용법용량' 참조).

#### 3) QT 연장

울혈성심부전 및 서맥성부정맥 환자, Class Ia 및 III 부정맥치료제를 포함하여 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 투여하는 환자, 및 전해질 이상이 있는 환자에게 이 약의 투여를 시작할 경우 ECG 모니터링이 권장된다. 이 약의 투여를 시작하기 전 저칼륨혈증 혹은 저마그네슘혈증을 치료하고, 약물을 투여하는 중에 정기적으로 이를 전해질 수치를 모니터링해야 한다. 선천성 긴 QT 간격 증후군이 있는 환자는 이 약의 투여를 피해야 한다.

#### 4) 임부

이 약을 임부에게 사용한 정보는 없다. 이 약은 랫트에서 배자독성, 태자독성 및 초기형성을 나타내었다. 임부에 대한 필요성과 태아에 미칠 위험성에 대해 신중히 고려하여 명백히 필요한 경우가 아니라면 임신 중 이 약을 사용하지 않아야 한다.

가임 연령기의 여성 본인 혹은 파트너가 이 약을 복용하는 경우 임신을 피하도록 권고받아야 하며 이 약의 투여기간 및 치료 후 최대 3개월까지 효과적인 피임을 하여야 한다.

### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

#### 1) 이 약의 주성분 혹은 기타 부형제에 대한 과민증이 있는 환자

#### 2) 수유부

이 약 혹은 그 대사체가 사람이나 동물의 유즙으로 배설되는 지에 대한 정보는 없다. 신생아 혹은 유아에 미치는 위험성을 배제할 수 없으므로 이 약을 수유하는 중에는 사용하지 않아야 한다.

### 3. 이상반응

이 약과 관련하여 가장 빈번하게 보고된 이상반응을 아래 표에 나타내었다.

아래 표는 2개의 2상 시험과 1개의 3상 시험에서 권장 용량을 투여받은 827명의 유방암 환자들에게서 관찰된 이상반응 발현율을 나타낸다. 발현빈도는 다음과 같은 정의에 따라 분류하였다: 매우 혼합 ( $\geq 1/10$ ), 혼합 ( $1/100 \leq \text{빈도} < 1/10$ ), 혼하지 않음 ( $1/1000 \leq \text{빈도} < 1/100$ ), 드롭 ( $1/10000 \leq \text{빈도} < 1/1000$ ), 매우 드롭 ( $< 1/10000$ ), 빈도불명 (가용한 자료로부터 추정할 수 없음). 각 빈도군 내에서는 빈도의 내림차순으로 나타내었다. Grade 3 또는 4에 해당하며 1% 이상의 빈도를 나타낸 경우 실제 빈도를 표시하였다.

기관계	이상반응-모든 등급		1% 이상 발현한 Grade 3 또는 4의 이상반응
	매우 혼합 (빈도 %)	혼합 (빈도 %)	
감염 및 침습		요로 감염 구강 칸디다증 상부도 감염 비인두염 비염	
혈액 및 림프 이상	호중구감소증 (54.4%) 백혈구감소증 (22.1%) 빈혈 (20.3%)	발열성 호중구감소증 (4.7%) 혈소판감소증 림프구감소증	호중구감소증 (48.3%) 백혈구감소증 (14%) 발열성 호중구감소증 (4.6%) <sup>a</sup> 빈혈 (1.4%)
대사 및 영양 이상	식욕 감퇴	저칼륨혈증 저마그네슘혈증 탈수 과혈당증 저인산혈증	
정신계 이상		불면 우울	
신경계 이상	말초신경병증 <sup>b</sup> (32.0%) 두통	미각이상 어지러움 감각저하 기면 신경독성	말초신경병증 <sup>b</sup> (6.9%)
눈 이상		눈물분비 증가 결막염	
귀 및 미로 이상		현기증	
심장 이상		빈맥	
혈관 이상		안면홍조	
호흡계, 흉곽 및		호흡곤란	

종격 이상		기침 구강인두 통증 코피 콧물	
위장관 이상	오심 (35.1%) 변비 설사 구토	복통 위염 구갈 소화불량 위식도 역류 질환 구강궤양 복부팽만	오심 (1.1%) <sup>c</sup>
간담도 이상		알라닌 아미노전이효소 증가 (3.0%) 아스파라진산 아미노전이효소 증가	알라닌 아미노전이효소 증가 (1.1%) <sup>c</sup>
피부 및 피하 조직 이상	탈모	발진 가려움 손톱 이상 야간발한 손-발바닥홍반성감 각이상증 피부건조 홍반 다한증	
근골격 및 결합조직 이상	관절통 및 근육통	사지 통증 근육 연축 근골격계 통증 및 근골격계 가슴통증 근육 약화 뼈통증 등통증	
전신 이상 및 투여부위상태	피로/무력증 (52.8%) 발열	점막 염증 (9.8%) 말초 부종 통증 오한 인플루엔자유사질 환 흉통	피로/무력증 (8.4%) 점막 염증 (1.3%) <sup>c</sup>
검사		체중 감소	

<sup>a</sup> 5등급 1례 포함

<sup>b</sup> 말초 신경병증, 말초 운동성 신경병증, 다발신경병증, 감각이상, 말초 감각성 신경병증, 말초

감각운동성 신경병증 및 털수초성 다발신경병증 포함

◦ Grade 4는 없음

동일한 유방암 환자를 대상으로 한 임상시험에서 아래와 같은 의학적으로 유의한 이상반응이 흔하지 않음( $1/1,000 \leq$  빈도  $< 1/100$ )의 빈도로 보고되었다.

감염 및 침습 : 폐렴, 호중구감소성 폐혈증, 구강 헤르페스, 대상포진

귀 및 미로 이상 : 이명

혈관 이상 : 심부 정맥 혈전증, 폐색전증

호흡계, 흉곽 및 종격 이상 : 간질성 폐질환

간담도 이상 : 파빌리루빈혈증

피부 및 피하조직 이상 : 혈관부종

신장 이상 : 배뇨장애, 혈뇨, 단백뇨, 신부전

#### 선택적 이상반응

##### 호중구감소증 :

관찰된 호중구감소증은 가역적이었고 축적 현상이 나타나지 않았다; 최저수치에 이르는 데에 걸린 평균 시간은 13일이고 중증 호중구감소증 ( $< 0.5 \times 10^9/L$ )으로부터 회복되는 데에 걸린 평균 시간은 8일이었다.  $0.5 \times 10^9/L$  미만의 호중구수치가 7일이 넘도록 지속된 때는 이 약을 투여받은 유방암 환자 13%에서 나타났다. 중증 호중구감소증은 의사의 판단에 하에 관련 가이드라인에 따라 G-CSF 혹은 그에 상응하는 약물을 사용하여 조절할 수 있다. 3상 임상시험에서 이 약으로 치료받은 유방암 환자의 18%가 G-CSF를 투여받았다.

이 약을 투여받은 환자의 1% 미만이 호중구감소증으로 인해 투여를 중단하였다.

##### 말초성 신경병증 :

827명의 유방암 환자에서 이 약의 투여를 중단하게 된 이상반응으로서 가장 흔하게 나타난 것은 말초성 신경병증이었다(4%). Grade 2의 말초성 신경병증이 나타나기까지 걸린 시간의 중간 값이 85일 (4주기 이후)이었다.

Grade 3 또는 Grade 4의 말초성 신경병증이 이 약을 투여받은 유방암 환자의 7%에서 발현되었다. 임상시험에서, 신경병증을 기저 질환으로 가지고 있는 환자에게 새로운 증상이 나타나거나 기존 증상이 악화될 가능성성이 기저질환으로써의 신경병증을 가지고 있지 않은 환자와 비슷할 것으로 예상되었다.

Grade 1 또는 Grade 2의 말초성 신경병증을 기저 질환으로 가진 환자에서의 약물투여로 인한 3등급 말초성 신경병증의 발현율은 10%이었다.

#### 특수 환자군

##### 간장애 환자

알라닌 아미노전이효소(ALT) 혹은 아스파라진산 아미노전이효소(AST) 수치가 정상범위 상한치(ULN)의 3배를 초과하는 환자들에게서 Grade 4의 호중구감소증 및 발열성 호중구감소증의 발현빈도가 더 높게 나타났다. 정보는 제한적이나, 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치(ULN)의 1.5배를 초과하는 환자들의 경우도 Grade 4에 해당하는 호중구감소증 및 발열성 호중구감소증의 발현빈도가 더 높게 나타났다.

#### 4. 일반적 주의

##### 1) 혈액학

골수억제가 용량의존적으로 나타나며, 주로 호중구감소증의 형태로 발현된다('4 이상반응' 참조). 모든 환자에게 매번 약물을 투여하기 전 전혈구 수치를 모니터링 한다. 절대호중구수치(ANC)가  $1.5 \times 10^9/L$  이상이고 혈소판수치가  $100 \times 10^9/L$ 를 초과하는 환자에 대해서만 이 약의 투여를 시작하여야 한다.

이 약을 투여받은 유방암 환자의 5% 미만에서 발열성 호중구감소증이 나타났다. 발열성 호중구감소증, 중증의 호중구감소증이나 혈소판감소증이 나타난 환자는 '용법용량'에 있는 권장사항에 따라 투여하여야 한다.

알라닌 아미노전이효소(ALT) 혹은 아스파라진산 아미노전이효소(AST)가 정상범위 상한치(ULN)의 3배를 초과하는 환자들에게서 Grade 4 호중구감소증 및 발열성 호중구감소증이 더 높은 빈도로 나타났다.

중증 호중구감소증은 전문의의 판단 하에 관련 가이드라인에 따라 과립세포군촉진인자(G-CSF) 혹은 그에 상응하는 약물을 사용하여 조절할 수 있다.

##### 2) 말초성 신경병증

말초성 운동 및 감각 신경병 징후에 대해 면밀히 모니터링하여야 한다. 중증 말초성 신경독성이 나타난 경우 약물투여를 자연하거나 감량하여야 한다('용법용량' 참조).

임상시험에서 Grade 2를 넘어서는 신경병증을 기저질환으로 가진 환자에게 새로운 증상이 나타나거나 기존 증상이 악화될 가능성은 기저 질환으로써 신경병증을 가지고 있지 않은 환자와 비슷할 것으로 예상되었다.

##### 3) QT 연장

26명의 환자를 대상으로 한 통제되지 않은 공개 라벨 연구에서, 1일째에는 QT 연장이 관찰되지 않다가 8일째에 QT 연장이 에리불린의 농도에 관계없이 관찰되었다. 올혈성심부전 및 서맥성부정맥 환자, Class Ia 및 III 부정맥치료제를 포함하여 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 투여하는 환자, 및 전해질 이상이 있는 환자에게 이 약의 투여를 시작할 경우 ECG 모니터링이 권장된다. 이 약의 투여를 시작하기 전 저칼륨혈증 혹은 저마그네슘혈증을 치료하고, 약물을 투여하는 중에 정기적으로 이들 전해질 수치를 모니터링해야 한다. 선천성 긴 QT 간격증후군이 있는 환자는 이 약의 투여를 피해야 한다.

##### 4) 항-HER2 요법과의 병용

임상시험에서 이 약을 항-HER2 요법과 병용한 경험이 없다.

## 5) 부형제

이 약에는 1회 용량 당 100 mg 미만 소량의 에탄올(알코올)이 함유되어 있다

6) 이 약은 운전이나 기계 조작에 경미하거나 혹은 어느 정도의 영향을 미칠 수 있는 피로감 및 어지러움과 같은 이상반응을 유발할 수 있다. 피로감이나 어지러움을 느낀다면 운전이나 기계조작을 하지 않도록 환자에게 권고하여야 한다.

## 5. 상호작용

1) 이 약은 담도 배설을 통해 주로 배설된다(최대 70%). 이 과정에 관여하는 수송 단백질은 알려져 있지 않다. 이 수송과정을 완전히 저해하면 이론적으로는 혈장 농도가 3배 이상 증가될 수 있다. 유기 음이온-수송 단백질(organic anion-transporting proteins; OATPs), P-glycoprotein(Pgp), 다제약물 내성 단백질(multidrug resistant proteins; MRPs) 등의 간수송단백질 저해제에 해당하는 약물들을 이 약과 함께 병용하는 것은 권장되지 않는다. 이와 같은 수송체 저해제에는 다음과 같은 약물들이 포함되나 이를 약물에만 국한되는 것은 아니다: 사이클로스포린, 리토나비어, 사퀴나비어, 로피나비어 및 기타 특정 단백분해효소 저해제, 에파비렌wm, 엠트리씨타빈, 베라파밀, 클래리스로마이신, 퀴닌, 퀴니딘, 디소피라마이드 등.

리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인, 세인트존스워트(Hypericum perforatum)와 같은 효소 유도 약물들은 이 약의 혈장 농도를 현저히 감소시킬 가능성이 있으므로 이를 약물과의 병용투여는 권장되지 않는다.

CYP3A4 저해제는 Pgp에 대한 강력한 저해제가 아니라면 이 약과 약물상호작용이 있을 것으로 예상되지 않는다. 이 약의 노출도 (AUC 및 Cmax)가 CYP3A4 저해제인 케토코나졸에 의해 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

## 2) 이 약이 다른 약물의 약동학에 미치는 영향

이 약은 중요한 약물 대사효소인 CYP3A4를 저해할 수 있다. 이는 시험관내 시험에서 확인되었고, 관련 생체내 시험 자료는 없다. CYP3A4에 의해 주로 대사되는 약물들과의 병용투여는 주의해서 이루어져야 하고, 병용투여된 약물의 혈장 농도 증가로 인한 이상반응에 대하여 면밀히 모니터링할 것이 권장된다. 약물의 치료역이 좁은 경우는 병용 투여를 피해야 한다.

이 약은 관련된 임상 농도에서 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 혹은 2E1 효소를 저해하지 않는다.

## 6. 임부, 수유부 및 남성에 대한 투여

### 1) 임부

이 약을 임부에게 사용한 정보는 없다. 이 약은 랫트에서 배자독성, 태자독성 및 초기형성을 나타내었다. 임부에 대한 필요성과 태아에 미칠 위험성에 대해 신중히 고려하여 명백히 필요한

경우가 아니라면 임신 중 이 약을 사용하지 않아야 한다.

가임 연령기의 여성 본인 혹은 파트너가 이 약을 복용하는 경우 임신을 피하도록 권고받아야 하며 이 약의 투여기간 및 치료 후 최대 3개월까지 효과적인 피임을 하여야 한다.

## 2) 수유부

이 약 혹은 그 대사체가 사람이나 동물의 유즙으로 배설되는 지에 대한 정보는 없다. 신생아 혹은 유아에 미치는 위험성을 배제할 수 없으므로 이 약을 수유하는 중에는 사용하지 않아야 한다('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조).

## 3) 남성

고환 독성이 랫트와 개에서 관찰되었다. 남성 환자의 경우 이 약의 투여로 인한 비가역적 불임의 가능성 때문에 이 약 투여 전 정자 보존에 대한 조언을 구해야 한다.

## 7. 소아에 대한 투여

만 18세에서 이 약의 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않았다.

## 8. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 이 약을 투여받은 1,222명의 환자 중, 244명(20.0%)이 65세 초과 75세였고 66명(5.4%)이 75세가 넘었다. 유방암에 대한 2상 및 3상 임상시험에서 이 약을 권장 용량으로 투여 받은 827명의 환자 중, 121명(14.6%)이 65세 초과 75세였고 17명(2.1%)이 75세가 넘었다. 고령자(65세 초과)에서의 이 약의 안전성 프로파일은 65세 이하 환자와 유사하였다. 고령자에 대한 용량 조절은 권장되지는 않는다.

## 9. 과량투여시의 처치

1건의 과량투여 사례에서 환자가 이 약 8.6 mg(계획한 투여용량의 약 4배)을 부주의에 의해 복용하였고 순차적으로 복용 3일째에 과민반응(Grade 3) 및 복용 7일째에 호중구감소증(Grade 3)이 나타났다. 두 이상반응 모두 보조요법 (supportive care)으로 완화되었다.

이 약의 과량투여 시 해독제로 알려진 것은 없다. 과량투여 시, 환자를 면밀히 모니터링하여야 한다. 과량투여 시의 관리 방법에는 현재의 임상 소견을 치료하기 위한 보조적 의료 처치(supportive medical intervention)를 포함해야 한다.

## 10. 적용상의 주의

1) 이 약은 세포독성이 있는 항암제이므로 취급 시 주의를 기울여야 한다. 장갑, 고글 및 보호복 착용을 권장한다. 용액이 피부에 닿았을 경우, 즉시 물과 비누를 사용하여 철저하게 씻어내야 한다. 점막에 닿은 경우, 점막을 물로 철저히 씻어내야 한다. 세포독성 물질 취급에 관하여 적절한 교육받은 사람만이 이 약을 조제 및 투여할 수 있다. 임부는 이 약을 다루어서는 안된다.

- 2) 무균조작법을 사용하여 0.9% 주사용 염화나트륨 용액으로 이 약을 최대 100 mL까지 희석 할 수 있다. 이 약은 다른 의약품과 혼합할 수 없고, 5% 포도당 주사액으로 희석해서는 안 된다.
- 3) 미사용 제품이나 폐기물은 각 국의 규정에 따라 폐기하여야 한다.
- 4) 배합성 시험 결과가 없으므로 상기에서 언급된 약물 이외의 다른 약물과 이 약을 혼합해서는 안 된다.

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

### 개봉 후 유통기한

- 1) 미생물학적 관점에서 봤을 때, 미생물에 의한 오염의 위험성을 배제할 수 있는 개봉방법을 사용하지 않는 한 제품을 즉시 사용하여야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우, 사용 중 제품의 보존 기간 및 조건은 사용자의 책임이다.
- 2) 즉시 사용하지 않는 경우, 시린지에 보관된 희석되지 않은 용액을 통상적으로 환경광(ambient lighting)에서 25°C 조건 하에서는 4시간까지, 2°C-8°C에서는 24시간까지 보관이 가능하다.
- 3) 희석된 이 약(0.9% 염화나트륨 용액을 사용하여 0.02 mg/mL 내지 0.2 mg/mL로 희석)은 2°C-8°C에서 24시간 넘게 보관하지 않아야 한다.

### 보관방법

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣은 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.
- 3) 카톤 상자 및 바이알에 인쇄된 사용기한을 넘긴 제품은 사용하지 않아야 한다. 사용기한에 기재된 달은 그 달의 마지막 날을 의미한다.
- 4) 이 약은 특별한 보관 조건을 필요로 하지 않는다.
- 5) 이 약을 폐수 또는 가정폐기물로 폐기해서는 안된다. 필요가 없어진 제품을 폐기할 때에는 약사에게 문의하여 환경을 보호할 수 있도록 한다. 끝.

## <붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

### <안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

#### ○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정 [별표1] 1. 신약

의약품	자료번호	기원	물리화학적 성질	안정성(완제)		독성※							약리※		임상		외국현황	국내현황		
				장기/ 가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	국소	의존성	항원성	면역	효력	일반약리	AD ME	임상		
신약	자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○
	제출여부	○	○	△	○	○	○	○	○	×	○	×	○	×	○	○	○	○	○	○

※ 3차 유방암 치료제에 해당하여 가교시험을 면제함(항암제의 가교자료 면제를 위한 세부지침에 의함)

※ 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로 외국 의약품집에 수재된 품목임

#### ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
  4. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
    - 2) 가혹시험자료
  5. 임상시험성격에 관한 자료
    6. 임상시험자료집
    7. 유효성과 안전성 시험보고서
  8. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
  9. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

### <안전성 유효성 검토 요약>

#### [심사자 종합적 검토의견]

- 마이크로튜불 저해제(microtubule inhibitor) : 세포 주기 중 G<sub>2</sub>/M 차단하는 의약품으로, 개발국 이외의 사용국이 있는 의약품으로 외국의약품집에 수재되어 있고, 표준치료법이 없는 3차 유방암 치료제에 해당하여 독성시험, 약리시험, 가교시험을 면제함

## 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 기원 및 개발경위

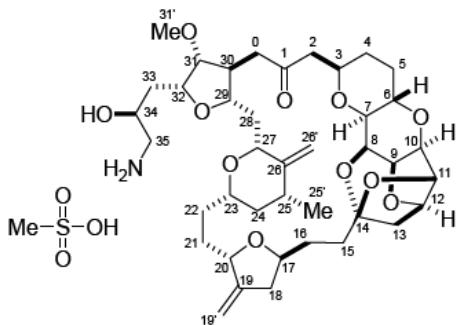
- 할라벤®주 (1 mg/바이알)는 에리불린메실산염 (Eribulin mesylate)을 주성분으로 하는 항신생물제로 할리콘드린 (halichondrin) 계열에 해당하는 마이크로튜불 저해제이다. 에리불린은 해면류인 *Halichondria okadai*로부터 분리한 천연 제품으로 단순화된 할리콘드린 B (Halichondrin B)의 합성 유도체 구조를 가진다. 에리불린은 단축기 (shortening phase)에 영향을 미치지 않고도 마이크로튜불의 성장을 억제하며 제 기능을 하지 못하는 튜불린 응집체를 따로 형성한다. 이러한 양상은 튜불린에 작용하며 현재 임상에서 사용되고 있는 탁산계, 빈카 알칼로이드류 (vinca alkaloids) 및 에포틸론류 (epothilones)의 작용기전과 확연히 다르다. 에리불린은  $\beta$ -튜불린 변형으로 인한 탁산계 저항성 세포에 활성을 나타낸다.

### 1.2. 약리작용기전

- 마이크로튜불 저해제(microtubule inhibitor)

## 2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- $C_{40}H_{60}NO_{11}$  (분자량 : 730.4)



11,15:18,21:24,28-Triepoxy-7,9-ethano-12,15-methano-9H,15H-furo[3,2-i]furo[2',3':5,6]pyrano[4,3-b][1,4]dioxa cyclopentacosin-5 (4H)-one, 2-[ (2S)-3-amino-2-hydroxypropyl]hexacosahydro-3-methoxy-26-methyl-20,27-bis(methylene)-(2R,3R,3aS,7R,8aS,9S,10aR,11S,12R,13aR, 13bS,15S,18S,21S,24S,26R,28R,29aS)-,methanesulfonate (salt)

## 3. 안정성에 관한 자료

- 장기보존, 가속, 가혹(광선 및 열)시험을 실시함
- 조제후 안정성시험자료 실시(포장용기에 대한 적합성시험 포함)

## 4. 독성에 관한 자료

- 제28조제2항에 의해 면제

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 제28조제2항에 의해 면제

## 6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과

최소 두 가지의 화학요법 치료를 받은 후에 진전된 국소 진행성 혹은 전이성 유방암 환자의 단일 치

## 료 요법.

이전 치료에 안트라사이클린계와 탁산계 약물이 포함되어 있어야 하며 이러한 치료가 부적절한 환자는 예외로 한다

### • 신청 용법·용량

이 약은 세포독성 화학요법제 투여 전문 치료실에서 투여되어야 하며 세포독성 의약품을 적절히 사용하는 데에 경험이 있는 자격을 갖춘 전문의의 감독 하에 투여되어야 한다.

#### 1) 권장 용량

조제된 용액으로서의 이 약의 권장 용량은  $1.23 \text{ mg}/\text{m}^2$  (에리블린메실산염으로서  $1.4 \text{ mg}/\text{m}^2$ 에 해당)을 21일을 주기로 각 주기의 1일째와 8일째에 2-5분에 걸쳐 정맥 투여한다.

환자는 오심 혹은 구토를 경험할 수 있다. 코르티코스테로이드를 비롯한 예진토제를 예방요법으로 고려할 수 있다.

#### 2) 용량 조절

##### 치료 중 투약 지연 :

다음 중 어느 하나에 해당하는 경우 1일째 또는 8일째에 이 약의 투여를 지연시켜야 한다.

- 절대호중구수치(ANC)가  $1 \times 10^9/\text{L}$  미만인 경우
- 혈소판 수치가  $75 \times 10^9/\text{L}$  미만인 경우
- Grade 3 혹은 4의 비혈액학적 독성이 나타난 경우

##### 치료 중 감량 :

재투약 시 감량에 관한 권장사항은 다음 표와 같다.

#### 감량에 관한 권장사항

이전 할라벤 투여 후 발생한 이상반응	권장 용량
<b>혈액학적 이상반응 :</b> 절대호중구수치(ANC) $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 상태가 7일이 넘게(7일 불포함) 지속된 경우	
발열 또는 감염이 동반되며 절대호중구수치(ANC) $< 1 \times 10^9/\text{L}$ 에 해당하는 호중구감소증	
혈소판 수치 $< 25 \times 10^9/\text{L}$ 에 해당하는 혈소판감소증	0.97 $\text{mg}/\text{m}^2$
혈소판 수치 $< 50 \times 10^9/\text{L}$ 에 해당하며 출혈이 있거나 혈액 혹은 혈소판 수혈이 필요한 혈소판감소증	
<b>비혈액학적 이상반응 :</b> 이전 투약 주기 중 3 혹은 4등급에 해당하는 비혈액학적 이상 반응	
<b>상기의 혈액학적 혹은 비혈액학적 이상반응이 재발한 경우:</b>	
0.97 $\text{mg}/\text{m}^2$ 로 감량했음에도 불구하고 나타난 경우	0.62 $\text{mg}/\text{m}^2$
0.62 $\text{mg}/\text{m}^2$ 로 감량했음에도 불구하고 나타난 경우	투여중단을 고려

이 약을 감량한 후에는 재증량하지 않아야 한다.

#### 간장애 환자

전이로 인한 간장애 : 경증 간장애 환자 (Child-Pugh A)에 대한 이 약의 권장 용량은 21일 주기 중 1일째와 8일째에  $0.97 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 2-5분에 걸쳐 정맥 투여하는 것이다. 중등증 간장애 환자 (Child-Pugh B)에 대한 권장 용량은 21일 주기 중 1일째와 8일째에  $0.62 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 2-5분에 걸쳐 정맥 주입하는 것이다. 중증 간장애 환자 (Child-Pugh C)를 대상으로는 연구되지 않았으나 이러한 환자에게 투여할 경우 보다 더 큰 감량이 필요할 것으로 예상된다.

간경화로 인한 간장애 : 이들 환자군에 대해서는 연구되지 않았다. 상기의 용량은 경증 및 중등증 간

장애 환자에게 투여할 수 있으나 용량의 재조정이 필요한 경우 면밀한 모니터링이 권장된다.

**신장애 환자 :**

중증 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 <40 mL/min)의 경우 감량이 필요할 수 있다. 이 환자군에 대한 적정 용량은 아직 확립되지 않았다. 주의와 면밀한 안전성 모니터링이 권장된다. 경증 내지 중등증 신장애 환자에 대해서는 특별한 용량조절이 권장되지 않는다.

**고령 환자 :**

환자의 연령에 따른 특별한 용량 조절은 권장되지 않는다. ('사용상의 주의사항' 중 '3. 이상반응' 참조)

**소아 환자 :**

유방암 적응증에 대해서 소아 및 청소년에 이 약을 투여한 사용례는 없다.

3) 투여방법

투여 용량을 9 mg/mL (0.9%) 주사용 식염수 최대 100 mL까지 사용하여 희석할 수 있다. 5% 포도당 주사용액으로 희석해서는 안 된다. 투여 전 약물 희석에 관한 사항은 '사용상의 주의사항' 중 '8. 적용상의 주의'를 참조한다. 약물 투여 전에 양호한 말초정맥주입구 혹은 개방중심정맥선이 확보된 것을 확인하여야 한다. 이 약이 발포성이나 자극성이 있다는 증거는 없다. 혈관외유출이 일어난 경우, 대증요법으로 치료하여야 한다. 세포독성약물 취급에 관한 사항은 '8. 적용상의 주의'를 참조한다.

## 6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

### 6.1.1. 개요

#### <제출 임상시험자료 요약>

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	대상환자/투여용량/투여기간/기본요법	평가항목	결과
1상	e7389-j081-105-legacy_kr (E7389 제1상 임상시험)	- 표준요법 후 질환이 진행되거나 표준요법이 존재하지 않는 진행된 고령암 환자(15명) - 0.7, 1.0, 1.4, 2.0mg/m <sup>3</sup> 을 21일 주기 중 제1일과 제9일에 투여 : 2~10분간 정맥내 일시 주사	가. 약동학(제1일과 제8일의 약동학적 지표는 유사) 평균 t <sub>1/2</sub> 36.4~59.9시간, 평균 CL 1.32~2.37 L/hr/m <sup>2</sup> , 평균 Vz 105.6~143.0L/m <sup>2</sup> 용량의 5.01~12.88%가 변하지 않은 형태로 소변으로 배설 나. DLT DLTs는 1.4mg/m <sup>2</sup> 군 환자 6명 중 2명, 2.0mg/m <sup>2</sup> 군 환자 3명 중 3명에서 나타남 (DLT로 평가된 AE는 호중구수 감소 및 혈성 호중구감소증) 다. 고령암 일본 환자에서의 E7389 MTD는 2.0mg/m <sup>2</sup> 이고 제2상 연구의 RD는 1.4mg/m <sup>2</sup>	
2상	e7389-a001-201_kr(안스라사이클린 및 탁산을 포함한 화학요법으로 이전 치료한 진행성/전이성 유방암 환자에서의 E7389(Halichondrin B 유사물질) 제2상 공개 임상시험)	- 투여 : 28일 주기 제1, 8, 15일에 일차 코호트(n=71)에 투여 → 제15일에서 호중구감소증으로 인한 투여지연, 감량 또는 생략 횟수가 많짐 →이차 이차 코호트(N=33)는 21일 주기 제1일 및 8일에 투여하도록 연구에 추가 1.4mg/m <sup>2</sup> 정맥주입	가. 전체 반응률 11.5%, 반응기간의 중앙값 171일 (5.6개월), pFS 79일, OS 9개월 나. SAE는 환자의 1/3에서 보고됨, 가장 흔한 AE 호중구감소증임, 평균 화학, 활력징후, 신체검사 결과 또는 QT 간격을 포함한 ECG 지표 면에서 임상적으로 유의한 변화는 없었다. 다. 삶의 질은 반응자 57%에서 QoL 상승이 확인됨 라. 종양 약물유전학 : 전체생존과 BTcIII의 관련성은 통계적 유의성이 확인됨(다른 공변량과 함께 평가한 경우 p=0.050 및 개별적으로 평가한 경우 p=0.005). BTcIII은 전체생존과 음성적으로 관련	
2상	e7389-g000-209_kr(진행성 유방암 환자의 신경 49명). 이전 탁산 요법을 받았고 진행성 질병에	- 대상질환 및 피험자 수 : 98명(각 치료군 당 49명). 이전 탁산 요법을 받았고 진행성 질병에	- 평가변수 가. 효능 : 객관적 반응률, 임상 효용률	

	병증 유발 또는 악화에 있어서 에리블린 메실레이트 및 익사베릴론*을 비교한 제2상 다기관 무작위배정 공개 임상시험(진행 중))	대해 이전 세포독성 화학요법을 적어도 1가지 받았던 국소 재발 또는 전이성 질병의 여성 피험자 - 투여용량 가. 에리블린 : 3주마다 제1일 및 8일에 1.4mg/m <sup>2</sup> 용량 나. 익사베릴론 : 21일 주기 제1일에 3시간 정액 주입으로 32 또는 40mg/m <sup>2</sup> 시작용량	(CR+PR+SD 6개월 이상), 질병 진행이 없는 생존기간 나. 안전성 : NCI CTCAE 및 MedDRA에 따른 신경병증 AEs(일차 평가변수), PNQ, 진통 민감도, 근육통/관절통 AEs 발생률, 전반적 안전성: 모든 AEs 및 SAEs 모니터 및 기록, 정기적인 혈액학 및 혈액화학 모니터, 정기적 활력징후 평가, 신체검사 시행(이차 평가변수) (진행중)
3상	e7389-g000-305_kr('EMBRACE' 연구: Treatment of Physicians' Choice(이하 'TPC') vs. E7389를 평가한 Eisai 전이성 유방암 연구. 안트라사이클린 및 턱산을 포함한 2~5가지 이전 화학요법으로 치료 받았던 국소재발성 또는 전이성 유방암, 762명	- 대상질환 및 피험자 수 : 안트라사이클린 및 턱산을 포함한 2~5가지 이전 화학요법으로 치료 받았던 국소재발성 또는 전이성 유방암, 762명 - 시험약물 가. 시험약 : 에리블린 1.4mg/m <sup>2</sup> IV 급속주입, 21일 주기로 제1일 및 제8일에 2~5분 동안 나. 대조약 : TPC	Comparison of Overall Survival in HALAVEN and Control Arm - Study 1 Overall Survival HALAVEN (n=508) Control Arm (n=254) Overall analysis f deaths 274 148 months (95% CI) 13.1 (11.8, 14.3) 10.6 (9.3, 12.5) ratio (95% CI) <sup>a</sup> 0.81 (0.66, 0.99) 0.041 Overall analysis f deaths 386 203 months (95% CI) 13.2 (12.1, 14.4) 10.6 (9.2, 12.0) p interval proportional hazards model stratified by geographic region, HER2 status, and prior therapy. p-rank test stratified by geographic region, HER2 status, and prior capecitabine therapy. Efficacy Parameter Overall Survival (ITT Population) Number of Events Median (95% confidence interval [CI]) days Hazard Ratio: eribulin: TPC (95% CI) (stratified Cox proportional hazards) p-value (stratified log-rank) Progression-free Survival <sup>b</sup> (ITT Population) Median (95% CI) days Overall Response Rate <sup>c</sup> (Response-Evaluable Population) % (95% CI) a. Stratified by geographic region, HER2/neu status, and prior capecitabine therapy. b. Based upon Independent radiographic review. c. Based upon Independent radiographic review.
3상	e7389-g000-301-progress_kr(안트라사이클린 및 턱산 치료를 이전에 받았던 국소재발 또는 전이성 유방암 환자에서의 E7389 vs. 카페시타빈의 제3상 공개 무작위배정 2-평행집단 다기관 임상시험(진행 중))(54개월)	- 투여방법 : 에리블린 메실레이트: 3주마다 제1일 및 8일에 1.4mg/m <sup>2</sup> 용량/카페시타빈: 21일 주기 제1~14일에 2회 동일용량으로 매일 2회 2.5g/m <sup>2</sup> /day 투여	가. 1차 변수 : OS, PFS 나. 2차 변수 : EORTC 질문서를 이용하여 평가한 삶의 질, RECIST 기준을 이용하여 평가한 객관적 종양 반응률, 반응기간, 1, 2, 3년 생존, 통증 강도로 평가한 종양관련 증상 평가 및 진통제 사용

### \* 치료적 확증 임상시험

- e7389-g000-305\_kr('EMBRACE' 연구: Treatment of Physicians' Choice(이하 'TPC') vs. E7389를 평가한 Eisai 전이성 유방암 연구. 안트라사이클린 및 턱산을 포함한 2~5가지 이전 화학요법으로 치료 받았던 국소재발성 또는 전이성 유방암 환자에서의 E7389 vs. TPC의 제3상 공개 무작위배정 평행 2가지 집단 다기관 연구)

#### - 목적

- 가. 1차 목적 : 안트라사이클린 및 턱산을 포함한 2~5가지 이전 화학요법으로 치료 받았던 국소재발성 또는 전이성 유방암 환자에서의 E7389 vs. TPC로 치료한 환자의 전체 생존율(OS)을 비교(환자는 요법 6개월 이내에 진행한 것으로 확인되어 최근 화학요법에 대해 반응이 없어야 한다. 사람 상 피 성장인자 수용체 2(HER2/neu) 양성 환자는 트란스투주맙으로 이러한 치료가 가능한 기관에서 치료되었으며, 에스트로겐 수용체 양성 종양은 항호르몬 요법으로 치료하였다.)
- 나. 2차 목적 : 두 치료군 간의 질병진행이 없는 생존기간(PFS), 각 치료군에서 고령암 반응평가기준 (RECIST) 및 반응기간을 이용하여 평가한 종양반응률(ORR). 또한, 모든 환자에 대한 안전성 지표(이상반응[AEs], 실험실 지표, 병용약제 및 시험약 노출)
- 대상질환 및 피험자 수 : 안트라사이클린 및 턱산을 포함한 2~5가지 이전 화학요법으로 치료 받았던 국소재발성 또는 전이성 유방암, 762명

- 시험약물

가. 시험약 : 에리불린 1.4mg/m<sup>2</sup> IV 급속주입, 21일 주기로 제1일 및 제8일에 2~5분 동안

나. 대조약 : TPC

- 다기관, 공개, 무작위배정

- 선정 기준

가. 안트라사이클린 및 턱산을 포함한 2~5가지 이전 화학요법으로 치료받았던 국소재발성 또는 전이성 유방암 환자, 18세 이상, 여성 환자.

나. 환자는 최근 화학요법 6개월 이내에 진행한 것으로 확인되어 반응이 없는 것으로 증명되어야 한다.

다. HER2/neu 양성 종양으로 알려진 환자는 이러한 치료가 가능한 기관에서 트란스투주맙으로 이전에 치료를 받았을 수 있으며, 에스트로겐 수용체(ER) 양성 질환 환자는 항-호르몬 요법으로 치료 받았을 수 있다. HER2/neu 상태, ER 및 프로게스테론 수용체 상태가 알려지지 않은 환자는 연구에 허용되었다.

라. 이전 화학요법, 방사선 요법, 트라스투주맙 또는 호르몬 요법은 에리불린 또는 TPC 투여 3주 전에 중단했어야 한다.

- 평가변수 및 결과

가. 효능 : OS, PFS, ORR

Efficacy Parameter	Eribulin (n = 508)	TPC (n = 254)
Overall Survival (ITT Population)	(n = 508)	(n = 254)
Number of Events	274	148
Median (95% confidence interval [CI]) days	399 (360, 434)	324 (282, 380)
Hazard Ratio, eribulin: TPC (95% CI) (stratified Cox proportional hazards)	0.809 (0.660, 0.991)	
p-value (stratified log-rank) <sup>a</sup>	0.041	
Progression-free Survival (ITT Population)	(n = 508)	(n = 254)
Median (95% CI), days	113 (101, 118)	68 (63, 103)
Overall Response Rate <sup>b</sup> (Response Evaluable Population)	(n=468)	(n=214)
% (95% CI)	12.2 (9.4, 15.5)	4.7 (2.3, 8.4)

a: Stratified by geographic region, HER2/neu status, and prior capecitabine therapy.

b: Based upon Independent radiographic review.

Table 3 Comparison of Overall Survival in HALAVEN and Control Arm - Study 1

Overall Survival	HALAVEN (n=508)	Control Arm (n=254)
<b>Primary survival analysis</b>		
Number of deaths	274	148
Median, months (95% CI)	13.1 (11.8, 14.3)	10.6 (9.3, 12.5)
Hazard Ratio (95% CI) <sup>a</sup>	0.81 (0.66, 0.99)	
P value <sup>b</sup>	0.041	
<b>Updated survival analysis</b>		
Number of deaths	386	203
Median, months (95% CI)	13.2 (12.1, 14.4)	10.6 (9.2, 12.0)

CI = confidence interval

<sup>a</sup> Based on Cox proportional hazards model stratified by geographic region, HER2 status, and prior capecitabine therapy.

<sup>b</sup> Based on a log-rank test stratified by geographic region, HER2 status, and prior capecitabine therapy.

나. 안전성 : AEs 발생, 중대한 이상반응(SAEs), 병용약제, 실험실 평가(화학, 혈액학 및 요분석), 활동성, 신체검사, 미동부종양학학회 수행도 및 심전도.

a. 이전 에리불린 연구과 일치, 가장 흔한 AE는 호중구 감소증, 치료 중단을 유발한 가장 흔한 AE는 말초 신경병증임

b. 치료중단을 유발한 AEs는 에리불린 치료 환자의 13.3% 및 TPC군 환자의 15.4%에서 보고되었다. 에리불린 치료중단을 유발한 가장 흔한 AE는 말초 신경병증이었다(환자 4.8%)

c. 에리불린군에서, 말초 신경병증 AEs는 환자의 34.6%에서 보고되었으며, 3등급 7.8% 및 4등급

0.4%였다. 환자 4.8%에서 말초 신경병증으로 인해 에리볼린 치료를 중단하였다. 3/4등급 말초 신경병증 환자의 절반 이상이 에리볼린 치료를 지속하였다. 말초 신경병증 발생/진행율에 관한 1년간 추정치는 Kaplan-Meier 분석을 바탕으로 에리볼린 및 TPC에서 각각 21.4% 및 9.5%였다.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : 2010.11.15(Priority review drug), 유럽 : 2011.03.17, 일본 : 2011.04.17

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	할라벤주 0.5 mg/mL	겔로다정 150mg, 500mg	젬자주 200mg, 1g	화이자비노렐빈주
주성분명	에리볼린 메실산염	카페시타빈	젬시타빈염산염	비노렐빈타르타르산염
효능효과	<p>최소 두 가지의 화학요법 치료를 받은 후에 진전된 국소 진행성 혹은 전이성 유방암 환자의 단일 치료 요법.</p> <p>이전 치료에 안트라사이클린계와 탁산계 약물이 포함되어 있어야 하며 이러한 치료가 부적절한 환자는 예외로 한다.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 결장 직장암(생략)</li> <li>○ 유방암 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxanes(파클리타셀 또는 도세탁셀) 및 anthracycline계 약물포함 화학요법치료 모두에 실패하였거나 Taxanes(파클리타셀 또는 도세탁셀) 요법에 실패한 환자로서 더 이상 anthracycline 치료계획이 없는(예, 누적량으로 독소루비신 <math>400\text{mg}/\text{m}^2</math> 또는 이에 상당하는 독소루비신 유도체를 투여한 환자) 국소진행성 또는 전이성 유방암 치료 <ul style="list-style-type: none"> <li>- docetaxel과 병용(combination) 하여, anthracycline계 약물을 포함한 세포독성화학요법에 실패한 국소진행성 또는 전이성 유방암 치료</li> </ul> </li> <li>○ 위암(생략)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 비소세포폐암 (생략)</li> <li>○ 췌장암(생략)</li> <li>○ 방광암 (생략)</li> <li>○ 유방암 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 위상별으로 금기인 암 이상 이전의 anthracycline계 약물을 포함한 조합 항암요법에 실패한 환자로 진단된 독소루비신 또는 카페시타빈과 병용으로 사용</li> </ul> </li> <li>○ 난소암(생략)</li> <li>○ 담도암(생략)</li> </ul>	<p>비소세포폐암, 진행성 유방암, 이전에 화학요법 치료를 받지 않은 호르몬-저항성 진행성(제D3기) 전립선암(저용량의 경구용 코르티코스테로이드와의 병용)</p>

## 9. 기타

- 유럽 허가당시 제출자료 증명