캐싸일라®주(트라스투주맙엠탄신)

전문의약품

원료약품 및 그 분량
캐싸일라주 100 밀리그램: 1 바이알(433.8mg) 중
유효성분: 트라스투주맙엠탄신(별규)……106mg
첨가제(안정(화)제): 백당……318mg
기타 첨가제: 수산화나트륨, 숙신산, 폴리소르베이트 20

캐싸일라주 160 밀리그램: 1 바이알(700.7mg) 중
유효성분: 트라스투주맙엠탄신(별규)……171mg
첨가제(안정(화)제): 백당……514mg
기타 첨가제: 수산화나트륨, 숙신산, 폴리소르베이트 20

성상
백색 내지 미황색의 동결건조물이 층전된 무색 바이알의 주사제로서 용제를 넣었을 때 무색 내지 엷은 황색의 맑거나 또는 약간 혼탁 된 액상

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 6 개월 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 3 주(21 일 주기)마다 3.6 mg/kg 을 정맥 내 주입하는 것이다.
초기 투여는 90 분간 정맥 내 주입한다. 주입하는 동안 환자를 관찰하고 투여 후 적어도 90 분간 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 30 분간 투여한다. 주입하는 동안 및 투여 후 적어도 30 분간 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 3 주가 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
1 번째 용량 감량	3 mg/kg
2 번째 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 2.5 배 초과 5 배 이하)	같은 용량으로 투여
	3 등급 (정상치 상한 대비 5 배 초과 20 배 이하)	AST/ALT 수치가 2 등급 이하로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 한 단계 용량 감소
	4 등급 (정상치 상한 대비 20 배 초과)	투여 중단
고빌리루빈혈증	2 등급 (정상치 상한 대비 1.5 배 초과 3 배 이하)	총 빌리루빈 농도가 1 등급 이하로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 같은 용량으로 투여
	3 등급 (정상치 상한 대비 3 배 초과 10 배 이하)	총 빌리루빈 농도가 1 등급 이하로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 한 단계 용량 감소
	4 등급 (정상치 상한 대비 10 배 초과)	투여 중단
약물유발 간손상	혈청 아미노전이효소가 정상치 상한 대비 3 배 초과이며, 총 빌리루빈 농도가 정상치 상한 대비 2 배 초과	간효소 및 빌리루빈 상승의 다른 유발 요인 (예. 간전이, 병용 약물)이 없는 경우 영구적인 치료 중단

결절성 재생 증식	모든 등급	영구적인 투여 중단
혈소판감소증	3 등급(25,000 에서 50,000/mm^3 미만)	혈소판 수치가 1 등급 이하(75,000/mm^3 이상)로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 같은 용량으로 투여
	4 등급 (25,000/mm^3 미만)	혈소판 수치가 1 등급 이하(75,000/mm^3 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 3 주 이내에 LVEF 평가를 반복하여 LVEF 가 40% 미만이 확인되면 투여 중단
	LVEF 가 40% ~45% 이고 투여 전 수치에서 10% 이상 감소한 경우	투여하지 않음 3 주 이내에 LVEF 평가를 반복하여 LVEF 가 치료 전 수치에서 10% 이내로 회복되지 않으면 투여 중단
	LVEF 가 40% ~45% 이고 투여 전 수치에서 10% 미만 감소한 경우	투여 지속 3 주 이내에 LVEF 평가를 반복
	LVEF 가 45% 초과	투여 지속
말초 신경병증	3 – 4 등급	2 등급 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 3 배 초과 20 배 이하)	ALT 수치가 1 등급 이하로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 한 단계 용량 감소
	4 등급 (정상치 상한 대비 20 배 초과)	투여 중단
아스파르트산 아미노전이효소 (AST) 상승	2 등급 (투여예정일에 정상치 상한 대비 3 배 초과 5 배 이하)	AST 수치가 1 등급 이하로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 같은 용량으로 투여
	3 등급 (투여예정일에 정상치 상한 대비 5 배 초과 20 배 이하)	AST 수치가 1 등급 이하로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 한 단계 용량 감소
	4 등급 (정상치 대비 20 배 초과)	투여 중단
고빌리루빈혈증	투여예정일에 총 빌리루빈 농도가 정상치 상한 대비 1 배 초과 2 배 이하	총 빌리루빈 농도가 정상치 상한 대비 1 배 이하로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 한 단계 용량 감소
	총 빌리루빈 농도가 정상치 상한 대비 2 배 초과	투여 중단
결절성 재생 증식	모든 등급	영구적 투여 중단
혈소판감소증	2 – 3 등급 (투여예정일에 25,000 에서 75,000/mm^3 미만)	혈소판 수치가 1 등급 이하(75,000/mm^3 이상)로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 같은 용량으로 투여. 환자가 혈소판감소증으로 2 번의 투여 중지 필요한 경우, 한 단계 용량 감소를 고려
	4 등급 (25,000/mm^3 미만)	혈소판 수치가 1 등급 이하(75,000/mm^3 이상)로 회복될 때까지 투여 중지, 그 다음 한 단계 용량 감소
좌심실 기능부전	LVEF 45% 미만	투여하지 않음 3 주 이내에 LVEF 평가를 반복하여 LVEF 가 45% 미만이 확인되면 투여 중단
	LVEF 가 45% ~50% 이고 투여 전 수치에서 10% 이상 감소한 경우	투여하지 않음 3 주 이내에 LVEF 평가를 반복하여 LVEF 가 치료 전 수치에서 10% 이내로 회복되지 않으면 투여 중단
	LVEF 가 45% ~50%이고 투여 전 수치에서 10% 미만 감소한 경우	투여 지속 3 주 이내에 LVEF 평가를 반복
	LVEF 가 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	2 등급 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)

• 치료기간

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 LVEF 를 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. 이상반응
1) 전이성 유방암
① 안전성 프로파일 요약
이 약의 안전성은 임상시험에 참여한 1871 명의 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 884 명 환자의 약물이상반응을 표 3 에 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-CTCAE 을 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 BO27938 에서 조기 유방암 환자 740 명에 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 4 에 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 BO27938 에서 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 1 건을 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 AST 와 ALT 증가가 임상시험에 등록된 환자에서 각각 4.1%와 2.8%로 보고되었고 대체로 초기 투여 주기(1～6 주기)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 DM1 의 Cmax 와 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(1～2 주기)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 1 건 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/mm^3 이상)의 환자였고, 8 일째에 제일 좋지 않았으며, 일반적으로 다음 투약 예정일까지 0 등급 또는 1 등급(75,000/mm^3 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/mm^3 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. 7 개의 임상시험으로부터 총 1243 명 환자를 여러 시점에서 항-약물 항체(anti-drug antibody) 반응 검사를 하였다. 이 약 투여 후, 5.1% (63/1243)의 환자가 투여 후 1 회 이상 항-약물 항체 반응에 대해 양성이었다. 임상 1 상 및 2 상에서는 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 13 명은 중화 항체에도 양성이었다. KATHERINE(BO27938) 연구에서는 3.7% (15/401)의 환자가 항-약물 항체 반응에 대해 양성이었으며 이 중 5 명은 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 24 시간 내에 더 자주 관찰되었다. 시판 후 조사에서, 매우 드물게 표피 손상 또는 괴사가 관찰되었다. 아직 이 약의 혈관밖유출에 대한 구체적인 치료법은 알려지지 않았다.

4) 실험실적 이상

① 전이성 유방암

임상시험 TDM4370g/BO21977 에서 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰된 실험실적 이상을 표 5 에 표시하였다.

표 5. 이 약의 임상시험 TDM4370g/BO21977 에서 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 BO27938 에서 이 약을 투여받은 환자에서 관찰된 실험실적 이상을 표 6 에 표시하였다.

표 6. 이 약의 임상시험 BO27938 에서 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

5) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 8 년 동안 520 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 74.62%(338/520 명, 총 1,590 건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 이상사례 12.69%(66/520 명, 90 건)	중대한 약물이상반응 4.23%(22/520 명, 31 건)
흔하게 (1~10% 미만)	전신 장애 및 투여 부위 상태	발열	
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	전신 장애 및 투여 부위 상태	피로, 무력증, 전신 부종*, 카테터 부위 통증*, 카테터 부위 홍반*	발열, 무력증
	감염 및 기생충 감염	요로 감염, 연조직염*, 충수염*, 거대세포바이러스 결장염*, 림프관염*, 기기 관련 감염*, 폐렴, 카테터 부위 감염*, 세균성 관절염*, COVID-19*, 감염성 척추염*, 유선염*	연조직염*, 거대세포바이러스 결장염*, 림프관염*, 카테터 부위 감염*
	위장관 장애	구토, 복통, 상복부 통증, 흑색변*, 위궤양 출혈*, 위궤양*, 오심, 설사	구토
	근골격 및 결합조직 장애	등허리 통증, 골절 불유합*, 경부 통증	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡 곤란, 객혈*, 흉막 삼출*, 폐울혈*, 폐부종*	객혈*, 호흡 곤란, 흉막 삼출*, 폐부종*
	대사 및 영양계 장애	고칼슘 혈증*	
	임상 검사	혈소판수 감소, C-반응 단백질 증가*	혈소판수 감소, C-반응 단백질 증가*
	신경계 장애	두개 내 출혈*, 뇌출혈*, 두통	뇌출혈*, 두통
	혈액 및 림프계 장애	혈소판 감소증	혈소판 감소증
	피부 및 피하조직 장애	두드러기성 혈관염*, 피부 분비물*	두드러기성 혈관염*
	눈 장애	망막 출혈*	
	손상, 중독 및 시술 합병증	유방 절제술 후 림프 부종 증후군*, 고관절 골절*, 슬개골 골절*, 척추 압박 골절*, 방사선 폐염증, 장액종*	
	양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	종양 출혈*	
	심장 장애	독성 심근병증*, 부정맥*, 심정지*, 심실위 빈맥*, 빈맥*	독성 심근병증*
	생식계 및 유방 장애	질 출혈*	질 출혈*
	간담도 장애	간염*	간염*

* 예상하지 못한 중대한 이상사례 또는 예상하지 못한 중대한 약물이상반응

또한, 예상하지 못한 이상사례와 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 44.42%(231/520 명, 496 건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 19.23%(100/520 명, 163 건)
흔하게 (1~10% 미만)	전신 장애 및 투여 부위 상태	흉통, 통증	통증
	감염 및 기생충 감염	상기도 감염, 비인두염, 방광염	
	근골격 및 결합 조직 장애	사지 통증	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	콧물, 흉막 삼출, 습성 기침	콧물
	대사 및 영양 장애	식욕 감소	식욕 감소

	임상 검사	체중 감소	
	신경계 장애	지각 이상, 감각 저하	지각 이상
	신장 및 요로 장애	배뇨 곤란	
	생식계 및 유방 장애	질 출혈	
	정신 장애	우울증	
	혈관 장애	림프 부종	
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	전신 장애 및 투여 부위 상태	전신 부종, 카테터 부위 통증, 흉부 불편감, 액와 통증, 카테터 부위 분비물, 염증, 카테터 부위 홍반, 전신 건강 상태 악화, 말초 종창, 카테터 부위 염증, 삽입물 부위 벌어짐, 안면 부종, 점막 부종, 부종	전신 부종, 흉부 불편감, 흉통, 전신 건강 상태 악화, 안면 부종
	감염 및 기생충 감염	대상포진, 연조직염, 인플루엔자, 충수염, 세균 감염, 거대세포바이러스 결장염, 모낭염, 치은 농양, 치은염, 추간판염, 림프관염, 기기 관련 감염, 고막염, 만성 중이염, 피부 감염, 족 백선, 질 감염, 카테터 부위 감염, 치주염, 부비동염, 세균성 관절염, COVID-19, 감염성 척추염, 입술 감염, 유선염, 구강 칸디다증, 인두염, 비염	상기도 감염, 방광염, 대상포진, 연조직염, 거대세포바이러스 결장염, 치은염, 림프관염, 인플루엔자, 카테터 부위 감염, 입술 감염, 구강 칸디다증, 비염
	위장관 장애	치핵, 흑색변, 위궤양 출혈, 위궤양, 위염, 위 식도 역류 질환, 설통, 혈변 배설, 입 출혈, 입궤양 형성, 치아 결손, 복부 팽창, 결장염, 충치, 십이지장 궤양, 치은 장애, 잇몸 홍반, 잇몸 통증, 타액 변화	복부 팽창, 흑색변, 위 식도 역류 질환, 설통, 입 출혈, 입 궤양 형성, 치은 장애, 타액 변화
	근골격 및 결합 조직 장애	근골격성 흉부 통증, 골다공증, 골절 불유합, 관절 종창, 사지 불편감, 사지 종괴, 근육 쇠약, 골관절염, 건염, 근육 연축, 관절 주위염, 관절염, 윤활낭염, 관절 운동 범위 감소, 골 감소증, 회전 근개 증후군	사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 근육 연축, 윤활낭염
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	객혈, 구인두 통증, 알레르기성 비염, 가래 변색, 만성 폐쇄성 폐질환, 인두 염증, 흉막 통증, 폐울혈, 폐부종	습성 기침, 객혈, 구인두 통증, 흉막 삼출, 폐부종
	대사 및 영양 장애	당뇨병, 고칼슘 혈증, 고칼륨 혈증, 고지혈증, 저칼슘 혈증, 섭식 저하, 저인산 혈증	고칼륨 혈증, 섭식 저하
	임상 검사	C-반응 단백질 증가, 혈액 알부민 감소, 박출률 감소, 감마-글루타밀 전이 효소 증가, 혈액 젖산 탈수소 효소 증가, 백혈구 수 증가	체중 감소, C-반응 단백질 증가, 혈액 알부민 감소, 감마-글루타밀 전이 효소 증가, 혈액 젖산 탈수소 효소 증가, 백혈구 수 증가
	신경계 장애	진전, 두개 내 출혈, 뇌출혈, 과다 수면, 기억 이상, 척수병증, 신경통, 다발 신경병증, 발작, 실신, 성대 마비, 미각 소실, 작열감, 인지 장애, 반신 불완전 마비, 운동 말초 신경 병증	뇌출혈, 과다 수면, 기억 이상, 신경통, 다발 신경병증, 감각 저하, 진전, 미각 소실, 반신 불완전 마비
	혈액 및 림프계 장애	림프절염, 범혈구 감소증	범혈구 감소증
	피부 및 피하 조직 장애	피부염, 여드름양 피부염, 혈관 부종, 수포성 피부염, 건성 피부, 반상 출혈, 결절 홍반, 홍반, 점상 출혈, 구진, 두드러기성 혈관염, 피부 반응, 수포, 다한증, 눈썹 탈락증, 피부 분비물, 황색판종	피부염, 여드름양 피부염, 반상 출혈, 점상 출혈, 구진, 두드러기성 혈관염, 수포, 눈썹 탈락증
	신장 및 요로 장애	혈뇨, 절박뇨, 급성 신 손상, 소변 감소증, 다뇨, 요실금, 소변 정체, 늑골 척추 각 압통, 실금	배뇨 곤란, 소변 정체, 혈뇨, 늑골 척추 각 압통, 실금
	생식계 및 유방 장애	유방 통증, 과다 월경 출혈, 이상 자궁 출혈, 골반 통증, 유방 출혈, 자궁 내막 장애, 질 분비물	질 출혈
	눈 장애	안검염, 백내장, 결막 출혈, 눈 부종, 눈 통증, 각막염, 안 불편감, 안 충혈, 망막 출혈, 유리체 부유물, 산립종, 사시	안검염, 결막 출혈, 안 충혈, 눈 통증, 각막염

	정신 장애	불안, 망상, 수면 장애, 적응 장애, 공황 장애	우울증, 수면 장애, 적응 장애
	손상, 중독 및 시술 합병증	유방 절제술 후 림프 부종 증후군, 고관절 골절, 슬개골 골절, 피부 찰과상, 척추 압박 골절, 상처 분비, 타박상, 압박골절, 뇌진탕, 사지손상, 하지 골절, 시술 후 종창, 시술 관련 출혈, 방사선 피부 손상, 장액종, 외음질 손상	타박상
	귀 및 미로 장애	이명, 귀 통증, 중이 삼출	
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	암성 통증, 중추 신경계에 전이, 폐에 전이, 파라 단백질 혈증, 종양 출혈, 직장암, 자궁 평활근종	폐에 전이
	심장 장애	심부전, 좌심실 기능 이상, 두근거림, 독성 심근 병증, 부정맥, 심정지, 심독성, 심실 위 빈맥, 빈맥	심부전, 좌심실 기능 이상, 두근거림, 독성 심근 병증, 심독성
	간담도 장애	담관염, 간의 경화, 황달, 간의 장애, 간염	간의 경화, 황달, 간의 장애, 간염
	면역계 장애	과민성	과민성
	혈관 장애	안면의 홍조, 혈종, 저혈압	안면의 홍조
	제품 문제	기기 오작동	

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, 그리고 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 8 일에 최대표고를 일시적으로 나타내고 다음 투여 주기 전 1 등급 이하로 회복하였다.
아미노전이효소의 누적효과가 관찰되었다(1 등급/2 등급 ALT/AST 인 환자의 비율이 연속 투여 시 증가하였다).
아미노전이효소가 증가한 환자들은 대부분 경우에 이 약 마지막 투여 후 30 일 이내에 1 등급 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. ALT 가 상승한 환자(예를 들어, 간 전이)는 3-5 등급의 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. NRH 는 간 실질에서 작은 재생 결절안으로 넓게 펼쳐진 양성 변형이 특징인 드문 간질환이다. NRH 는 비-간경변 문맥고혈압을 초래할 수 도 있다. NRH 의 진단은 조직병리학에 의해서만 확증된다. NRH 는 문맥고혈압 및/또는 간 컴퓨터 단층촬영(CT)에서 나타나는 간경변 유사 형태의 임상적 증상이 있지만 아미노전이효소는 정상이고 간경변의 소견도 없는 모든 환자에게 고려되어야 한다. NRH 로 진단되면, 이 약 치료를 영구히 중단해야 한다.
이 약 치료를 시작하기 전, 정상치 상한 대비 2.5 배를 초과하는 혈청 아미노전이효소 또는 정상치 상한 대비 1.5 배를 초과하는 총 빌리루빈을 가진 환자에 대해서 이 약은 연구되지 않았다. 정상치 상한 대비 3 배를 초과하는 혈청 아미노전이효소와 동시에 정상치 상한 대비 2 배를 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 50 세를 넘는 나이와, 낮은 LVEF 값(55% 미만), 수술 후 보조요법에서 파클리탁셀 투여전과 투여후의 낮은 LVEF 값, 고혈압약물의 병용 투여 또는 이전 투여, 안트라싸이클린의 이전 투여와 높은 체질량지수(25kg/m^2 초과)를 의미한다.
표준 심장기능검사(심장초음파 또는 MUGA scanning)를 투여 개시 전과 투여중일 때 정기적으로(예를 들면, 3 개월 마다) 하여야 한다.
임상시험에 참여한 환자들은 LVEF 가 50% 이상이었다. 울혈성심부전, 치료를 필요로 하는 심각한 심장 부정맥의 병력, 무작위배정 6 개월 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.
실제 진료 환경(real world setting)에서 기저치 좌심실박출계수(LVEF) 40-49%인 HER2 양성 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 관찰 연구(BO39807) 결과, 참여한 환자의 약 22%에서 기저치 대비 10% 초과 LVEF 감소 및/또는 울혈성 심부전이 관찰되었다. 이러한 환자의 대부분은 다른 심혈관계 위험 요인을 가지고 있었다. LVEF 가 낮은 전이성 유방암 환자는 신중한 이익 위험 평가를 한 뒤에 이 약 투여를 결정해야 하며, 심장 기능을 면밀히 모니터링 해야 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/mm^3 이하이고 항응고제(예를 들면, 와파린, 헤파린, 저분자량 헤파린)를 투여 받고 있는 환자는 이 약 투여 시 면밀히 모니터링해야 한다. 이 약에서 지속된 중증의 혈소판감소증(3 등급 이상, 90 일 이상 지속)이 드물게 보고 되었다. 이러한 사례의 대부분에서, 환자는 재조합 인간 트롬보포이에틴(rhTPO)을 병용투여 받았다.투여를 개시하기 전, 혈소판 수가 100,000/mm^3 이하인 환자에 대해서 이 약은 연구된 바 없다. 3 등급 또는 이상(50,000/mm^3미만)으로 혈소판 수가 감소한 경우, 혈소판 수가 1 등급(75,000/mm^3 이상)을 회복할 때까지 이 약을 투여하지 않는다.
10) 신경독성
말초성 신경병증(1 등급이고 주로 감각기관)이 이 약의 임상시험에서 보고되었다. 3 등급 이상의 말초성 신경병증 환자는 임상시험에서 제외되었다. 3 등급 또는 4 등급의 말초성 신경병증을 겪는 환자는 증상이 호전되거나 2 등급이하로 개선될 때까지 일시적으로 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 DM1 은 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 1 회 용량당 1 mmol(23 밀리그램)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 DM1 이 주로 CYP3A4 에 의해 대사되고, 소량이 CYP3A5 에 의해 대사된다. 강한 CYP3A4 억제제(예들 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. CYP3A4 를 억제하지 않거나 가능성이 제일 적은 대체 의약품을 사용한다. 강한 CYP3A4 억제제와 병용 투여를 피할 수 없다면, 강한 CYP3A4 억제제가 순환계로부터 배출될 때까지(억제제의 반감기의 약 3 배) 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 7 개월 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. DM1 과 같은 maytansinoid 계열의 화학물질과 관련성이 높은 maytansine 의 동물실험에서 미세관(microtubule) 억제 세포독성을 나타내는 이 약의 성분인 DM1 이 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 7 개월 뒤에 수유를 시작한다.
4) 생식능력
이 약에 대한 생식독성이나 발달독성 연구는 없었다.

7. 고령자에 대한 투여
65 세 이상인 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요치 않다. 75 세 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 18 세 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 1 건 있었다. 이

사례에서 환자는 부정확하게 이 약을 6 mg/kg 농도로 투여 받았고, 과량 투여 후 약 3 주 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 캐싸일라주 100 밀리그람 바이알: 멸균 주사기를 이용하여, 주사용수 5 mL 를 바이알에 천천히 주입한다.
② 캐싸일라주 160 밀리그람 바이알: 멸균 주사기를 이용하여, 주사용수 8 mL 를 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/kg 에 근거하여 필요로 하는 조제 용액의 양을 결정한다.

$$용량(mL) = \frac{투여할\ 전체\ 용량(체중(kg) \times 용량(mg/kg))}{20(mg/mL,\ 용해\ 후\ 용액의\ 농도)}$$

바이알에서 필요한 양을 취하여 0.45% 생리식염주사액 또는 0.9% 생리식염주사액 250 mL 이 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 1 회용으로만 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 24 시간까지 안정하였다. 미생물학적 관점에서, 즉시 투여해야 한다. 즉시 사용하지 않았다면, 통제되고 검증된 무균 조건에서 용해한 바이알은 2℃ ~ 8℃에서 24 시간까지 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 24 시간까지 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 1486 명을 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 보여야했다. 환자들은 트라스투주맙 또는 이 약 중 하나에 1:1 로 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 21 일 주기의 첫날에 3.6mg/kg 으로 정맥 내 주입되었다. 트라스투주맙은 21 일 주기의 첫날에 6mg/kg 으로 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 10 개월 (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. IDFS 는 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 49 세 (범위 23-80 세)였으며, 백인은 72.8%, 아시아인은 8.7%, 흑인은 2.7% 였다. 환자는 5 명을 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 2 번째 HER2 표적 요법으로 받았다.
40 개월의 추적조사 결과, 이 약을 투여한 환자에서 트라스투주맙 투여군에 비해 통계적으로 유의한 IDFS 개선이 관찰되었다. BO27938 연구의 유효성 결과를 표 7 에 나타내었다.

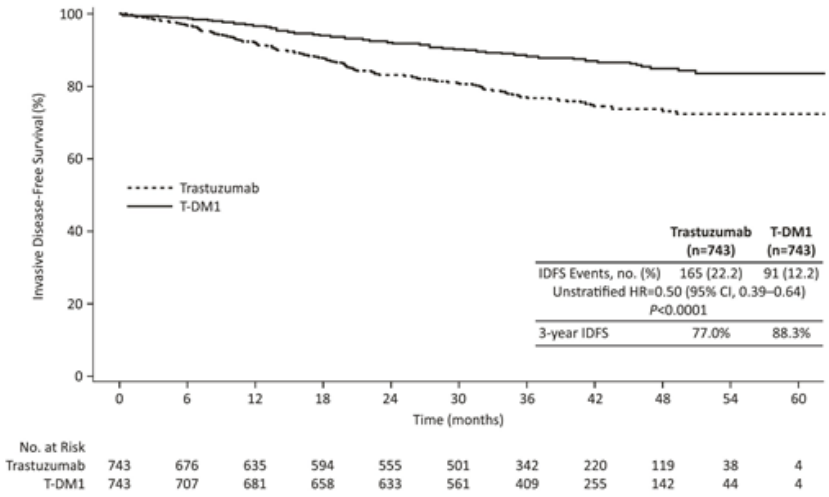
표 7. BO27938 (KATHERINE) 연구의 유효성 요약

	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
밀봉용기, 냉장(2-8℃)보관

포장단위
캐싸일라주 100 밀리그램……1 바이알/상자(바이알(100mg))
캐싸일라주 160 밀리그램……1 바이알/상자(바이알(160mg))

기타
※ 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.
※ 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용합니다.
※ 이 문서 작성일자(2022 년 12 월 28 일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.roche.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오. 유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

최초 작성 연월일: 2014 년 01 월 24 일, 최종 개정 연월일: 2022 년 12 월 28 일

제조원
전공정위탁제조(제조의뢰자)
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany
일부공정위탁제조(제조자)
(원료의약품)
Genentech Inc.
Vacaville Operations, 1000 New Horizons Way, Vacaville, CA 95688, USA
Roche Singapore Technical Operations, Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link, Singapore 637394, Singapore
Lonza Biologics Tuas Pte. Ltd.
35 Tuas South Avenue 6, Singapore 637377, Singapore
Seripharm S.A.S.(Novasep)
1, rue Democrite, 72000 Le Mans, France

Lonza Ltd.
Lonzastrasse CH-3930 Visp, Switzerland
(완제의약품)
F.Hoffmann-La Roche Ltd.
Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland
(2 차 포장)
F.Hoffmann-La Roche Ltd.
Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland
Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

수입·판매자
주식회사 한국로슈
서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)