# 의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.2.28.</td><td>접수번호</td><td>20230038927</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약, 희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한독</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">엠파벨리주(페그세타코플란)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명<br>(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">페그세타코플란(수318-6-ND)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1밀리리터 중 페그세타코플란 54.0밀리그램(별규)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종<br>허가<br>사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.4.29.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의<br>주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및<br>사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국허가(2021.05.14.), 유럽허가(2021.12.13.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>박향 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장, 김유미 차장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>혁신제품심사팀<br>의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 정아영 심사원, 임지윤 사무실무원 신효숙 주무관, 김지현 연구관, 박재현 팀장, 김영림 부장, 박윤주 원장<br>(기시) 윤나영 주무관, 김지현 연구관, 박재현 팀장<br>(RMP) 김미선 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*<br>평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP 담당자</td><td>김혜민 심사원, 정수경 주무관, 김정연 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

# 1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

## 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

## 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

| |
|---|
| 성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)의 치료 |

○ 용법·용량

| |
|---|
| 이 약은 피하 투여하며, 의료진이 투여하거나, 적절한 투약 교육을 받은 보호자 및 환자가 투여할 수 있다.<br>혈액학적 장애가 있는 환자 치료 경험이 있는 의료진의 감독 하에 약물 투여를 시작해야 한다. 경험 있는 의료기관에서 치료를 잘 견딘 환자는 담당 의사의 평가 결과에 따라 자가 투여 및 가정에서의 투여를 고려할 수 있다.<br><br>심각한 감염에 대한 위험을 줄이기 위하여 이 약으로 치료를 받기 전에 백신 접종을 해야 한다.(사용상의 주의사항 1. 경고 항 참고)<br>- 백신 접종 이력이 알려진 환자: 환자가 이 약의 투여를 시작하기 전 2년 이내에 폐렴구균, 수막구균 A, C, W, Y, B형, B형 헤모필루스 인플루엔자(Hib)를 포함한 피낭성 세균에 대한 백신을 접종받았는지 확인해야 한다.<br>- 백신 접종 이력이 알려지지 않은 환자: 이 약을 처음 투여하기 최소 2주 전에 필수 백신을 접종해야 한다.<br>- 이 약으로 즉각적인 치료가 필요한 경우, 가능한 한 빨리 필요한 백신을 투여하고 환자에게 2주간의 예방적 항생요법을 제공한다.<br><br><권장 용법용량><br>이 약은 최대 20 mL까지 사용 가능한 이 약 전용 또는 피하 주사용 주사기 주입 펌프 시스템을 사용하여 1,080 mg을 피하로 주 2회(1일차와 4일차) 투여한다.<br><br><C5 억제제에서 이 약으로 전환하는 환자의 용량><br>처음 4주 동안 갑작스러운 약물 중단으로 인한 용혈의 위험을 최소화하기 위해 환자가 투약 중인 C5 억제제 치료 용량에 추가하여 이 약 1,080 mg을 주 2회 피하 투여한다. 4주 이후, 환자는 이 약을 단독 투여하기 전에 C5 억제제 투여를 중단해야 한다.<br><br><용량 조절><br>환자의 젖산탈수소효소(LDH, Lactate Dehydrogenase) 수치가 정상치 상한의 2배 이상인 경우 투여요법을 3일마다(즉, 1일차, 4일차, 7일차, 10일차, 13일차 등) 1,080 mg으로 변 |

경할 수 있다. 용량 증량 시, 최소 4주 동안 매주 2회 젖산탈수소효소(LDH) 수치를 모니터링해야 한다.

<투여 누락>
투여가 누락된 경우 가능한 한 빨리 투여해야 하며, 그 후 정기적인 투여 일정을 재개한다.

○ 사용상의 주의사항

**1. 경고**

**피낭성 세균(Encapsulated bacteria)에 의한 중대한 감염**

이 약의 투여 환자는 폐렴구균, 수막구균 및 헤모필루스 인플루엔자를 포함하는 피낭성 세균에 의해 유발되는 심각한 감염에 취약해질 수 있다. 모든 환자는 감염 위험을 낮추기 위하여 이 약 투여 최소 2주 전에 국내 최신 예방접종 지침에 따라 피낭성 세균에 대한 백신을 접종해야 한다. 다만, 발작성 야간 혈색소뇨증 치료 지연에 따른 위험이 피낭성 세균감염에 대한 위험보다 큰 경우는 예외로 할 수 있다.

1) 백신 접종 이력이 알려진 환자

백신 접종 이력이 알려진 환자의 경우, 이 약을 투여받기 전 2년 이내에 환자가 폐렴구균, 수막구균 A, C, W, Y, B형 및 B형 헤모필루스 인플루엔자를 포함한 피낭성 세균에 대한 백신 접종을 받았는지 확인해야 한다.

2) 백신 접종 이력이 알려지지 않은 환자

백신 접종 이력이 알려지지 않은 환자는 이 약을 처음 투여하기 최소 2주 전에 필수 백신을 접종해야 한다. 이 약으로 즉시 치료가 필요한 환자는 가능한 한 빨리 필요한 백신을 접종하고, 접종 후 2주까지 적절한 항생제로 치료받아야 한다.

3) 중대한 감염에 대한 환자 모니터링

백신 접종은 중대한 감염을 예방하기에 충분하지 않을 수 있다. 적절한 항생제 사용에 대한 공식 지침을 고려해야 한다. 폐렴구균, 수막구균 및 헤모필루스 인플루엔자를 포함한 피낭성 세균에 의한 감염의 초기 징후나 증상이 나타나는지 면밀히 관찰하고, 감염이 의심되면 즉시 검사를 실시하고 필요한 경우 적절한 항생제로 치료해야 한다. 환자는 이러한 징후와 증상 및 즉시 치료를 받는 절차에 대해 안내 받아야 하며, 담당 의사는 반드시 환자와 이 약 치료의 유익성과 위험성을 상의하여야 한다.

**2. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자

2) 과당 불내성 환자(소르비톨을 함유하고 있음)

3) 폐렴구균, 수막구균 및 헤모필루스 인플루엔자를 포함한 피낭성 세균으로 인한 중대한 감염이 치료되지 않은 환자

4) 폐렴구균, 수막구균, 헤모필루스 인플루엔자 백신을 현재 접종하지 않은 환자 또는 접종 후 2주까지 적절한 예방적 항생 요법으로 치료를 받지 않은 환자

### 3. 이상반응

다음과 같은 임상적으로 유의한 이상반응은 다른 항에서 자세히 기술하고 있다.

- 피낭성 세균에 의한 중대한 감염 (사용상의 주의사항 1. 경고항 참고)
- 주입 관련 반응 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의항의 4) 과민증 참고)

1) 보체 억제제 투여 경험이 있는 발작성 야간 혈색소뇨증 성인 환자에 대한 연구 (APL2-302 시험)

16주 동안 이 약(n=41) 또는 에쿨리주맙(n=39)을 투여받은 발작성 야간 혈색소뇨증 성인 환자 80명이 포함되었다. 중대한 이상반응이 이 약을 투여받은 발작성 야간 혈색소뇨증 환자 7명(17%)에서 보고되었으며, 가장 흔하게 발생한 중대한 이상반응은 감염(5%)이었다. 이 약에 대한 가장 흔한 이상반응(≥10%)은 주사 부위 반응, 감염, 설사, 복통, 기도 감염, 바이러스 감염 및 피로였다.

표 1은 APL2-302시험에서 이 약을 투여받은 환자의 5% 이상에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표 1. APL2-302 시험에서 이 약을 투여받은 환자의 5% 이상에서 보고된 이상반응

| 이상반응 | 이 약(N=41) n(%) | 대조군(에쿨리주맙, N=39) n(%) |
|---|---|---|
| **전신 장애 및 투여 부위 병태** | | |
| 주사 부위 반응[a] | 16 (39) | 2 (5) |
| 피로[b] | 5 (12) | 9 (23) |
| 흉통[c] | 3 (7) | 1 (3) |
| **감염 및 기생충 감염** | | |
| 감염[d] | 12 (29) | 10 (26) |
| 기도 감염[e] | 6 (15) | 5 (13) |
| 바이러스 감염[f] | 5 (12) | 3 (8) |
| **각종 위장관 장애** | | |
| 설사 | 9 (22) | 1 (3) |
| 복통[g] | 8 (20) | 4 (10) |
| **근골격 장애** | | |
| 등허리 통증[h] | 3 (7) | 4 (10) |
| **각종 신경계 장애** | | |
| 두통 | 3 (7) | 9 (23) |

| 각종 혈관 장애 | | |
|---|---|---|
| 전신성 고혈압[i] | 3 (7) | 1 (3) |

<집합 용어에 포함된 이상반응>

a 주사 부위 홍반, 주사 부위 반응, 주사 부위 종창, 주사 부위 경화, 주사 부위 타박상, 주사 부위 통증, 주사 부위 소양증, 백신 접종 부위 반응, 투여 부위 종창, 주사 부위 출혈, 주사 부위 부종, 주사 부위 온감, 투여 부위 통증, 적용 부위 통증, 주사 부위 종괴, 주사 부위 발진, 백신 접종 부위 통증

b 무력증, 기면, 피로

c 흉부 불편감, 비-심장성 흉통, 근골격성 흉부 통증, 흉통

d 구강 헤르페스, 세균 감염, 진균 감염, 위장 감염, 위장 바이러스 감염, 인플루엔자 유사 질병, 비인두염, 치아 치수염, 비염, 편도염, 세균성 편도염, 외음질 진균 감염, 맥립종, 패혈증, 종기, 외이도염, 바이러스 기도 감염, 위장염, 상기도 감염, 기관지염, 귀 감염, 기도 감염, 리노바이러스 감염, 부비동염, 요로 감염

e 인플루엔자 유사 질병, 비인두염, 비염, 편도염, 바이러스 상기도 감염, 상기도 감염, 기도 감염, 부비동염

f 구강 헤르페스, 위장 바이러스 감염, 바이러스 상기도 감염, 리노바이러스 감염

g 상복부 통증, 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 복부 압통 및 상복부의 불편감

h 등허리통증, 좌골 신경통

i 고혈압

5% 미만의 환자에서 발생한 임상적으로 관련된 이상반응은 장허혈, 담도 패혈증, 과민성 폐염증이었다.

공개 라벨 연장 기간 동안 77명의 환자가 임상시험 참여를 계속했으며, 최대 48주 동안 이 약 권장 용량을 단독요법으로 투여했다. 중대한 이상반응은 18명의 환자(23%)에서 보고되었다. 표 1의 무작위 대조 기간과 비교하여 공개 라벨 기간 동안 5% 이상의 환자에서 보고된 추가 이상반응은 기침(12%), 관절통(8%), 구인두 통증(8%), 발열(8%), 사지 통증(7%), 혈소판 감소증(7%), 복부 팽창(5%), 급성 신 손상(5%), 불안(5%) 및 근육통(5%)이었다. 코로나19 감염으로 환자 1명(1%)이 사망했다.

특정 약물 이상반응으로 주사/주입 부위 반응(예: 홍반, 종창, 경화, 소양증 및 통증)이 APL2-302시험 동안 보고되었으며 경증 또는 중등증 수준이었다. 설사가 48주 동안 17건 보고되었으며, 15명은 경증, 2명은 중등증이었다.

2) 보체 억제제 미경험 발작성 야간 혈색소뇨증 성인 환자에 대한 연구(APL2-308 시험)

APL2-308 시험에서는 보체 억제제 투여 경험이 없는 발작성 야간 혈색소뇨증 성인 환자가 이 약(n=46) 또는 대조군(보체 억제제를 제외한 표준치료, n=18)에 노출되었다.[15. 전문가를 위한 정보 참고] 이 약을 투여받은 환자 1명(2%)이 패혈성 쇼크로 사망했으며, 6명(13%)의 환자에서 중대한 이상반응이 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 가장 흔한 이상반응(≥10%)은 주사 부위 반응, 감염, 바이러스 감염, 사지 통증, 저칼륨혈증, 관절통, 현기증, 복통, 발진 및 두통이었다.

표 2는 APL2 308시험에서 이 약을 투여받은 환자의 5% 이상에서 발생한 이상반응을 요약하

였다.

표 2. APL2-308 시험에서 이 약을 투여받은 환자의 5% 이상에서 보고된 이상반응

| 이상반응 | 이 약<br>(N=46)<br>n (%)<br>노출 보정 비율 (100 환자-년 당) | 대조군*<br>(N=18)<br>n (%)<br>노출 보정 비율 (100 환자-년 당) |
|---|---|---|
| **전신 장애 및 투여 부위 병태** | | |
| 주사 부위 반응[a] | 12 (26)<br>42 | 0<br>0 |
| 발열 | 4(9)<br>14 | 0<br>0 |
| 말초 부종[b] | 3 (7)<br>11 | 0<br>0 |
| **감염 및 기생충 감염** | | |
| 감염[c] | 9 (20)<br>32 | 4 (22)<br>74 |
| 바이러스 감염[d] | 6 (13)<br>21 | 2 (11)<br>37 |
| **근골격 및 결합 조직 장애** | | |
| 사지 통증 | 6 (13)<br>21 | 0<br>0 |
| 관절통 | 5 (11)<br>18 | 0<br>0 |
| 근골격 통증 | 3 (7)<br>11 | 0<br>0 |
| **대사 및 영양 장애** | | |
| 저칼륨혈증 | 6 (13)<br>21 | 2 (11)<br>37 |
| **각종 신경계 장애** | | |
| 어지러움 | 5 (11)<br>18 | 0<br>0 |
| 두통[e] | 5 (11)<br>18 | 0<br>0 |
| 졸림 | 3 (7)<br>11 | 0<br>0 |
| **각종 위장관 장애** | | |
| 복통[f] | 5 (11)<br>18 | 1 (6)<br>18 |
| **피부 및 피하 조직 장애** | | |
| 발진[g] | 5(11)<br>18 | 0<br>0 |
| 반상 출혈 | 3 (7)<br>11 | 0<br>0 |
| 홍반 | 3 (7)<br>11 | 0<br>0 |
| **혈액 및 림프계 장애** | | |
| 혈소판 감소증 | 3 (7)<br>11 | 1 (6)<br>18 |

| | | |
|---|---|---|
| **호흡기, 흉곽 및 종격 장애** | | |
| 기침[h] | 4 (9)<br>14 | 0<br>0 |
| 비출혈 | 3 (7)<br>11 | 0<br>0 |
| **임상 검사** | | |
| 혈중 크레아티닌 증가 | 3 (7)<br>11 | 0<br>0 |

*대조군= 표준치료 (보체 억제제 제외)

이 약 (N=46) 그룹에는 이 약으로 무작위 배정된 환자(N=35)와 대조군으로 무작위 배정되어 이 약 투여군으로 넘어간 환자(N=11)를 포함하여 연구 기간 중 언제든지 이 약을 투여받은 환자가 포함된다.

<집합용어에 포함된 이상반응>

a 주사 부위 타박상, 주사 부위 출혈, 주사 부위 종창, 적용 부위 반응, 주입 부위 소양증, 주사 부위 홍반, 주사 부위 발진, 천자 부위 반응

b 말초 종창, 말초 부종

c 농포성 여드름, 항문 농양, 연조직염, 위장염, 헬리코박터 위염, 맥립종, 비인두염, 식도 칸디다증, 인두염, 패혈성 쇼크, 결핵, 상기도 감염, 장구균성 요로 감염, 질 감염, 사람 폐포자충 폐렴, 폐결핵, 요로 감염

d 바이러스 감염, COVID-19, COVID-19 폐렴, 코로나바이러스 시험 양성, 헤르페스 바이러스, 인플루엔자

e 두통, 편두통

f 복통, 상복부 통증

g 발진, 반상-구진 발진, 피부염

h 기침, 알레르기성 기침

## 4. 일반적 주의

1) 발작성 야간 혈색소뇨증 실험실 모니터링

이 약을 투여받는 발작성 야간 혈색소뇨증 환자는 젖산탈수소효소(LDH) 수치 측정을 포함하여 용혈의 징후 및 증상에 대해 정기적으로 모니터링을 받아야 하며, 투여 일정 조정을 통한 용량 조절이 필요할 수 있다.

2) 이 약 중단 후 발작성 야간 혈색소뇨증 징후 모니터링

발작성 야간 혈색소뇨증 환자가 이 약을 중단하는 경우, 환자는 중대한 혈관 내 용혈의 징후 및 증상에 대해 면밀히 모니터링 되어야 한다. 혈관 내 용혈은 발작성 야간 혈색소뇨증 클론 크기 또는 헤모글로빈(Hb, Hemoglobin)의 급격한 감소가 동반된 젖산탈수소효소(LDH) 수치 감소나 피로, 헤모글로빈뇨증, 복통, 숨가쁨(호흡곤란), 주요 혈관 이상반응(혈전증 포함), 연하곤란 또는 발기 부전과 같은 증상으로 확인된다. 이 약의 중단이 필요한 경우, 발작성 야간 혈색소뇨증을 치료하지 않으면 생명을 위협하므로 대체 요법을 고려해야 한다. 또한 투여를 서서히 중단하는 것을 고려해야 하며 중대한 용혈 및 이상반응을 감지하기 위해 최종 투약 후 최소 8주간 환자를 면밀히 모니터링해야 한다.

3) 면역원성 결과
이 약에 대한 항약물 항체 반응과 약동학, 약력학, 안전성 또는 유효성에 대한 항약물 항체의 영향을 설명하기 위한 정보가 충분하지 않다.

4) 과민증
과민반응이 보고되었다. 중증 과민반응(아나필락시스 포함)이 발생하는 경우, 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

5) 주사 부위 반응
이 약을 피하 투여 시 주사 부위 반응이 보고되었다. 환자는 주사법에 대해 적절한 교육을 받아야 한다.

6) Polyethylene glycol (PEG) 축적
이 약은 페길화된 의약품이다. 신장, 뇌의 맥락막 신경총 및 기타 기관에서 PEG 축적의 잠재적인 장기적 영향은 알려져 있지 않다. 신장 기능에 대한 정기적인 실험실 검사가 권장된다.

## 5. 상호작용

약물상호작용에 대한 연구는 수행된 바 없다. In-vitro 데이터에 따르면 이 약은 약물 상호작용의 가능성이 낮다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임 여성
가임 여성은 이 약의 투여 기간과 마지막 투여 후 최소 8주 동안 효과적인 피임법을 사용하여 임신을 예방하는 것이 권장된다. 임신을 계획 중인 여성의 경우, 위해성 및 유익성 평가 결과에 따라 이 약의 사용을 고려할 수 있다.

2) 임부
이 약의 임부 투여에 관한 자료는 없거나 제한적이며 동물시험 시 생식독성이 확인되었음에 따라, 임부 투여는 권장되지 않는다(생식독성 참조).

3) 수유부
이 약이 사람의 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 모유 수유에 의한 영아의 위험성이 불명확함에 따라, 이 약 치료 중에는 모유 수유를 중단하는 것이 권장된다.

비임상시험 정보
원숭이 모유에서 이 약이 미량(1%미만) 확인되었으나 약리학적으로 유의하지 않은 농도임

에 따라 임상적인 영향은 최소로 간주된다.

4) 수태능
이 약이 사람 및 동물의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 토끼와 원숭이를 대상으로 한 독성시험에서 수컷 또는 암컷 생식 기관에 조직학적 이상 소견은 없었다.

## 7. 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

## 8. 고령자에 대한 투여

임상 시험에서 연령에 따른 명백한 차이는 관찰되지 않았지만, ~~아것으로~~만 65세 이상의 고령자가 만 65세 미만의 환자와 다른 임상 양상을 보이는지 확인하기에는 환자 수가 충분치 않다. 고령자에게 이 약을 투여할 때 특별한 주의가 필요하다는 증거는 없다.

## 9. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

신장애는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 따라서 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 혈액 투석이 필요한 말기신부전 환자에서 이 약 1,080 mg을 주 2회 투약하여 진행한 임상 데이터는 없다.
간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 그러나 간장애가 이 약의 청소율에 영향을 미치지 않을 것으로 예상되므로 용량 조절은 권장되지 않는다.

## 10. 임상검사치에의 영향

혈액 응고 검사시 응고 패널의 실리카 시약과 이 약 사이에 간섭이 발생하여 활성화 부분 트롬보플라스틴시간(aPTT)이 인위적으로 연장될 수 있다. 따라서 응고 패널에 실리카 시약을 사용하는 것은 피해야 한다.

## 11. 과량투여시의 처치

임상 시험 중 과량투여에 대한 사례는 보고되지 않았다.

## 12. 적용상의 주의

이 약은 이 약 전용 또는 피하 주사용 주사기 주입 펌프 시스템 사용하여 피하로 투여되어야 한다.

이 약의 자가 투여를 시작할 때 환자는 자격을 갖춘 의료진으로부터 피하 주입 방법, 주사기 주입 펌프 시스템 사용법, 치료 기록의 보관에 대해 교육받고, 이상반응이 발생할 경

우, 의료진과 즉시 상담하여야 한다.

이 약의 투여 부위는 복부, 허벅지, 엉덩이, 팔 윗부분 중에 선택하고, 주사 부위는 서로 최소 3 인치(7.5 cm) 떨어져 있어야 한다. 투여 시마다 주사 부위를 바꾸어야 한다. 연약하거나 멍이 들었거나 붉거나 딱딱한 피부 부위, 문신, 흉터 또는 튼 살에 투여해서는 안 된다.

일반적인 주사 시간은 약 30분(두 부위에 주입하는 경우) 또는 약 60분(한 부위에 주입하는 경우)이다. 주사기에 이 약을 넣은 후 즉시 투여를 시작해야 한다. 주사기를 준비한 후 2시간 이내에 투여를 완료해야 한다.

## 13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 2℃~8℃의 냉장 상태로 보관한다. 차광을 위해 이 약을 기존 포장 안에 그대로 보관한다.
2) 이 약은 일회용 바이알에 바로 사용할 수 있는 용액(ready-to-use solution)으로 제공된다. 이 약은 투명하고 무색 내지 약간 황색을 띤 수용액이다. 액체가 탁해 보이거나 입자가 포함되어 있거나 진한 노란색인 경우에는 사용하지 않는다.
3) 사용하기 전에 항상 약 30분 동안 바이알을 실온에 둔다.
4) 바이알에서 보호 플립 캡을 제거하여 바이알의 회색 고무마개 중앙 부분을 노출시킨다. 새 알코올 천으로 마개를 닦아내고 마개가 마를 때까지 기다린다. 보호 플립 캡이 없거나 손상된 경우에는 사용하지 않는다.
5) 부분적으로 사용한 바이알과 일회용 물품은 적절한 절차에 따라 폐기한다.

## 14. 기타

이 약의 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향은 없거나 무시할 만한 것으로 나타났다.

## 15. 전문가를 위한 정보

### 1) 약리작용

(1) 작용 기전

이 약의 유효 성분인 페그세타코플란은 선형 PEG 분자의 말단에 공유 결합된 두 개의 동일한 펜타데카펩티드(pentadecapeptide)로 구성된 대칭 분자다. 이 약의 분자량은 약 43.5 킬로달톤(kDa)이다. 이 펩티드 성분은 보체 C3에 결합하고 보체 연쇄반응을 광범위하게 억제한다. 40 kDa PEG 성분은 완제의약품 투여 후 체내에서 용해도를 개선하고 잔류시간을 더 연장시킨다.

이 약은 보체 단백질 C3 및 C3b에 고친화도로 결합하여 C3의 절단 및 보체 활성화의 하류(downstream) 단계를 조절한다. 발작성 야간 혈색소뇨증에서 혈관 외 용혈(EVH, Extra-Vascular Haemolysis)은 C3b 옵소닌화에 의해 촉진되는 반면, 혈관 내 용혈(IVH, Intra-Vascular Haemolysis)은 하류(downstream) 막 공격 복합체(MAC, Membrane

Attack Complex)에 의해 매개된다. 이 약은 C3b 및 MAC 형성 과정에 모두 작용하여 EVH 및 IVH로 이어지는 메커니즘을 제어함으로써 보체 연쇄반응을 광범위하게 조절하여 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에서 보체 매개 용혈 활성을 지속적으로 감소시킨다.

(2) 약력학적 효과

APL2-302 시험에서 평균 C3 농도는 이 약 투여 군의 경우 베이스라인 0.94 g/L에서 16주차 3.83 g/L로 증가했으며, 48주차까지 유지되었다. APL2-308 시험에서 평균 C3 농도는 베이스라인 0.95 g/L에서 26주차 3.56 g/L로 증가했다.

APL2-302 시험에서 발작성 야간 혈색소뇨증 유형 II + III 적혈구의 비율은 베이스라인 66.80%에서 16주차 93.85%로 증가했으며 48주차까지 유지되었다. APL2-308 시험에서 발작성 야간 혈색소뇨증 유형 II + III 적혈구의 평균 백분율은 베이스라인 42.4%에서 26주차 90.0%로 증가했다.

APL2-302 시험에서 C3 침착이 있는 발작성 야간 혈색소뇨증 유형 II + III 적혈구의 평균 백분율은 베이스라인 17.73%에서 16주차 0.20%로 감소했으며 48주차까지 유지되었다. APL2-308 시험에서 C3 침착이 있는 발작성 야간 혈색소뇨증 유형 II + III 적혈구의 평균 백분율은 베이스라인 2.85%에서 26주차 0.09%로 감소했다.

발작성 야간 혈색소뇨증 환자에서 이 약은 헤모글로빈 수치를 개선시키고, 절대 망상적혈구 수(ARC) 및 젖산탈수소효소(LDH) 수치를 감소시켰다.

(3) 심장 전기생리학

이 약의 권장 용량에서 임상적으로 유의한 QTc 간격의 증가(20 msec 이상 증가)는 관찰되지 않았다.

**2) 약동학적 정보**

(1) 흡수

이 약은 피하 투여되어 전신 순환계로 점진적으로 흡수되며 건강한 지원자에서 단회 피하 투여 후 Tmax 중앙값은 108~144시간(4.5~6.0일)이었다. 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에서 주 2회 1,080 mg을 투여한 후 항정 상태 혈청 농도는 첫 번째 투여 후 약 4~6주 후에 달성되었다. 보체 억제제 경험 환자(연구 APL2-302)에서 기하 평균(CV%) 항정 상태 혈청 농도는 16주 동안 치료받은 환자에서 655(18.6%) ~ 706(15.1%) ug/mL이었다. 48주차까지 이 약을 계속 투여받은 환자(n=22)의 항정 상태 농도는 623 ug/mL(39.7%)로 48주차까지 이 약의 치료 농도가 지속 가능함을 보여준다. 보체 억제제 미경험 환자(연구 APL2-308) 26주차에 기하 평균(CV%) 항정 상태 혈청 농도는 주 2회 투여 시 744 ug/mL(25.5%)였다. 이 약의 피하 용량의 생체이용률은 집단 PK 분석에 근거하여 76%로 추정된다.

(2) 분포

이 약의 중심 분포용적의 평균(CV%)은 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에서 약 3.98L(32%)이다.

(3) 대사

페길화 펩티드 구조를 기반으로 하는 이 약의 분해는 이화작용을 통해 작은 펩티드, 아미노산 및 PEG로 분해될 것으로 예상된다.

(4) 배설

필리핀 원숭이에서 실시된 방사선 표지 시험 결과, 이 약의 주요 제거 경로는 소변 배설이었다.

이 약의 다회 피하 투여시, 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에서의 추정 평균(CV%) 청소율(CL)은 0.015 L/시간(30%)이고 유효 소실 반감기($T_{1/2}$)의 중앙값은 8.6일이다.

(5) 특수 집단

집단-PK 분석 결과, 연령, 성별, 인종이 이 약의 약동학에 대한 영향은 확인되지 않았으나 데이터가 제한적이므로 결정적인 것으로 간주되지 않는다.

기준 체중인 70kg 환자와 비교할 때 항정 상태 평균 농도는 체중이 50kg인 환자에서 약 20% 더 높을 것으로 예측된다. 체중이 40kg인 환자는 평균 농도가 약 45% 더 높을 것으로 예측되었으나, 체중이 50kg 미만인 환자에 대한 이 약의 안전성 프로파일에 대한 데이터는 제한적이다.

① 고령자
임상시험 시 연령에 따른 유의한 차이는 확인되지 않았으나, 연령에 따른 영향을 결론짓기에는 만 65세 이상 고령자의 수가 제한적이었다.

② 신장애

크레아틴 청소율이 30mL/분 미만으로 정의되는 중증 신장애 환자 8명(20mL/분 미만인 환자 4명)을 대상으로 한 시험에서 신장애는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 혈액 투석이 필요한 말기신부전 환자에서 이 약 1,080mg을 주 2회 투약하여 진행한 임상 데이터는 없다.

③ 간장애
이 약의 약동학에 대한 간장애의 영향을 판단하기 위한 연구는 수행되지 않았다. 생체 내 변환은 주로 이화 작용을 통해 이루어지므로 간장애는 이 약의 청소율에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

### 3) 임상시험 정보

발작성 야간 혈색소뇨증 환자를 대상으로 한 이 약의 유효성 및 안전성은 2건의 공개 라벨, 무작위 대조 임상 3상 시험(APL2-302 시험 및 APL2-308시험)에서 평가되었다. 시험을 완료한 모든 환자는 별도의 장기 연장 시험에 등록할 수 있었다.

두 시험 모두에서 환자들은 이 약을 사용한 치료 제1일 이전 2년 이내 또는 치료를 시작한 후 2주 이내에 폐렴구균, 수막구균 A, C, W, Y, B형 및 B형 헤모필루스 인플루엔자에

대한 백신 접종을 받았다. 제1일 이후 백신 접종을 받은 환자는 백신 접종 후 2주까지 적절한 항생제로 예방적 치료를 받았다. 또한 예방적 항생제 치료는 보체 억제제 치료를 받고 있는 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에 대한 현지 치료 지침에 따라 시험자의 판단에 의해 시행되었다.

이 약의 용량은 매주 2회 1,080 mg이었다. 필요한 경우 이 약의 용량을 3일마다 1,080 mg으로 조정할 수 있었다. 이 약은 피하 주입으로 투여되었으며 주입 시간은 약 20~40분이었다.

(1) APL2-302 시험

APL2-302 시험은 16주간의 공개 라벨, 무작위 배정, 활성 대조군 연구 이후 32주 동안의 공개 라벨 연장 기간(OLP, Open-Label Period)을 시작하였다. 이 시험에는 최소 이전 3개월 동안 안정적인 용량의 에쿨리주맙으로 치료를 받고 헤모글로빈 수치가 <10.5 g/dL인 발작성 야간 혈색소뇨증 환자가 등록되었다.

시험 참여 기준을 충족하는 환자는 당시 에쿨리주맙 용량 외에 추가로 이 약 1,080 mg을 매주 2회 피하 투여받는 4주 동안의 도입기에 진입하였다. 그런 다음 환자를 1:1 비율로 무작위 배정하여 16주간의 무작위 배정 대조 기간(RCP) 동안 이 약 1,080 mg을 매주 2회 투여하거나 당시 사용 중인 용량의 에쿨리주맙을 투여했다.
1차 및 2차 유효성 평가변수는 16주차에 평가되었으며, 1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 16주차(RCP, Randomised Controlled Period)의 헤모글로빈 수치 변화량이었다. 베이스라인은 이 약의 첫 번째 용량을 복용하기 전에 기록된 측정치의 평균으로 정의되었다. 주요 2차 유효성 평가변수는 무작위 배정 대조기간(RCP) 동안 수혈이 필요하지 않은 환자의 비율로 정의된 수혈 회피와 절대 망상적혈구 수(ARC), 젖산탈수소효소(LDH)수치 및 FACIT(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-피로 척도 점수의 베이스라인 대비 16주차의 변화량이었다.

총 80명의 환자가 무작위 배정되어 41명이 이 약으로, 39명이 에쿨리주맙으로 치료를 받았다. 인구학적 특성 및 베이스라인 질병 특성은 전반적으로 치료군 간에 균형을 이루고 있었다(표 3). 이 약으로 치료를 받은 군의 환자 총 38명과 에쿨리주맙 군의 환자 39명이 16주간의 무작위 배정 대조기간(RCP)을 완료하고 32주간의 공개 라벨 연장 기간(OLP)을 지속하였다. 시험계획서에 따라 환자 15명의 투여 용량을 3일마다 1,080 mg으로 조정하였다. 12명의 환자에 대해 유익성 평가를 수행하였고 12명의 환자 중 8명이 용량 조정의 이점을 입증하였다.

표 3. APL2-302 시험의 환자 베이스라인 인구 통계 및 특성

| 파라미터 | 통계 | 이 약(n=41) | 에쿨리주맙(n=39) |
|---|---|---|---|
| 연령(세) | 평균(SD) | 50.2 (16.3) | 47.3 (15.8) |
| 베이스라인에서의 에쿨리주맙의 용량 수준 | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 2주마다 IV 900 mg | n (%) | 26 (63.4) | 29 (74.4) |
| 11일마다 IV 900 mg | n (%) | 1 (2.4) | 1 (2.6) |
| 2주마다 IV 1200 mg | n (%) | 12 (29.3) | 9 (23.1) |
| 2주마다 IV 1500 mg | n (%) | 2 (4.9) | 0 |
| 여성 | n (%) | 27 (65.9) | 22 (56.4) |
| 발작성 야간 혈색소뇨증 진단 이후 – 28일차까지의 시간(년) | 평균(SD) | 8.7 (7.4) | 11.4 (9.7) |
| 헤모글로빈 수치(g/dL) | 평균(SD) | 8.7 (1.1) | 8.7 (0.9) |
| 절대 망상적혈구 수($10^9$/L) | 평균(SD) | 218 (75.0) | 216 (69.1) |
| 젖산탈수소효소(LDH) 수치(U/L) | 평균(SD) | 257.5 (97.6) | 308.6 (284.8) |
| 총 FACIT_피로 척도 점수* | 평균(SD) | 32.2 (11.4) | 31.6 (12.5) |
| – 28일차 이전의 지난 12개월 동안의 수혈 횟수 | 평균(SD) | 6.1 (7.3) | 6.9 (7.7) |
| <4 | n (%) | 20 (48.8) | 16 (41.0) |
| ≥4 | n (%) | 21 (51.2) | 23 (59.0) |
| 스크리닝 시 혈소판 수($10^9$/L) | 평균(SD) | 167 (98.3) | 147 (68.8) |
| <100,000/$mm^3$ | n (%) | 12 (29.3) | 9 (23.1) |
| ≥100,000/$mm^3$ | n (%) | 29 (70.7) | 30 (76.9) |

*FACIT-피로 척도 점수는 0-52 사이의 수치로 나타내며, 큰 숫자가 적은 피로도를 나타낸다.

이 약은 1차 평가변수인 16주차 베이스라인 대비 헤모글로빈 수치 변화량이 에쿨리주맙보다 우월했다(P<0.0001). 16주차 베이스라인 대비 헤모글로빈 수치 변화량은 이 약으로 치료한 군에서 2.4g/dL, 에쿨리주맙 군에서 -1.5g/dL로 확인되어, 이 약과 에쿨리주맙은 3.8g/dL의 베이스라인 대비 헤모글로빈 수치 변화량의 차이가 확인되었다.(그림 1). 이 약과 에쿨리주맙 군 간의 치료 효과 차이는 2주차부터 명백했으며 16주간의 무작위 배정 대조기간(RCP) 동안 지속되었다.

비열등성은 수혈 회피 및 절대 망상적혈구 수(ARC)의 주요 2차 평가변수에서 입증되었다. 수혈 회피는 이 약 치료군의 85%의 환자에서 달성된 반면, 에쿨리주맙 치료군에서는 15%였다. 이 약으로 치료를 받은 군에서의 베이스라인 대비 절대 망상적혈구 수(ARC) 변화량은 -136 ×$10^9$/L였고 에쿨리주맙 군에서 28×$10^9$/L였으며, 이는 에쿨리주맙과 비교하여 164 × $10^9$/L 감소를 나타냈다.

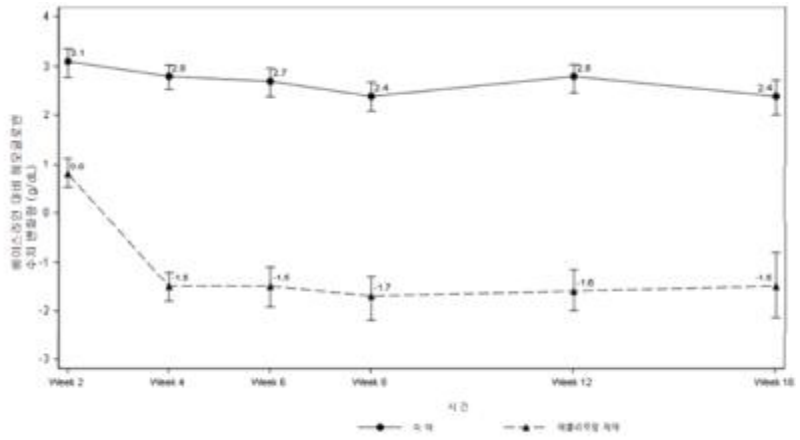


그림 1 조정 평균(± SE) 베이스라인 대비 16주차 헤모글로빈 변화량(g/dL)

비열등성은 베이스라인 대비 젖산탈수소효소(LDH)의 변화량에서 충족되지 않았다. 그러나 베이스라인 대비 젖산탈수소효소(LDH) 변화량은 이 약으로 치료한 군에서 -15 U/L였고 에쿨리주맙 군에서 -10 U/L였으며, 이는 에쿨리주맙과 비교하여 5 U/L 감소를 나타냈다.

베이스라인 대비 FACIT-피로 척도 점수 변화량은 이 약으로 치료한 군에서 9.2점, 에쿨리주맙으로 치료한 군에서 -2.7점이었으며, 이는 에쿨리주맙과 비교하여 11.9점의 증가를 나타냈다. 계층적 테스트로 인해 이 파라미터에 대한 베이스라인 대비 변화량은 공식적으로 시험되지는 않았다.

임상시험 결과는 수혈 후 데이터가 포함된 모든 관찰 데이터를 포함하여 1차 및 주요 2차 평가변수에 대한 모든 보조적인 분석에서 일관성 있게 확인되었다.

이 약으로 치료받은 환자에서 1차 및 주요 2차 유효성 분석은 성별, 인종 또는 연령에 따라 유의미한 차이를 나타내지 않았다.
헤모글로빈 정상화는 16주차에 이 약 치료군의 34%에서 달성된 반면, 에쿨리주맙 치료군에서는 0%였다. 젖산탈수소효소(LDH) 정상화는 이 약 치료군의 71%에서 달성된 반면, 에쿨리주맙 치료군에서는 15%였다.

총 77명의 환자가 32주간의 공개 라벨 연장 기간(OLP)에 진입했으며 이 기간 동안 모든 환자는 이 약을 투여받아 최대 48주까지 노출이 되었다. 48주차의 결과는 전반적으로 16주차의 결과와 일치했으며 지속적인 유효성을 뒷받침하였다.

### (2) APL2-308 시험

APL2-308 시험은 등록 전 3개월 이내에 보체 억제제로 치료를 받은 적이 없고 헤모글로빈 수치가 정상 하한미만인 발작성 야간 혈색소뇨증 환자가 등록된 무작위 배정, 공개라벨, 표준 치료 대조 연구였다. 적격 환자는 2:1 비율로 무작위 배정되어 26주간의 치료 기간 동안 이 약 또는 보체 억제제를 제외한 표준 치료를 받았다.

무작위 배정은 28일차 이전 12개월 이내의 농축 적혈구(PRBC, Packed Red Blood Cell) 수혈 횟수(<4; ≥4)를 기반으로 층화되었다. 시험 중 어느 시점에서든 헤모글로빈 수치가

베이스라인보다 2 g/dL 이상 낮거나 발작성 야간 혈색소뇨증 관련 혈전색전증이 나타난 표준 치료군에 배정된 환자는 시험의 나머지 기간 동안 프로토콜에 따라 이 약으로 전환할 수 있었다.

총 53명의 환자(이 약에 35명의 환자, 표준 치료군에 18명의 환자)가 무작위 배정되었다. 인구학적 특성 및 베이스라인 질병 특성은 전반적으로 치료군 간에 균형을 이루고 있었다(표 4). 표준 치료군에 무작위 배정된 18명의 환자 중 11명은 헤모글로빈 수치가 베이스라인보다 2g/dL 이상 감소했기 때문에 이 약으로 전환했다. 시험계획서에 따라 환자 3명의 투여 용량을 3일마다 1,080 mg으로 조정하였다.

표 4 APL2-308 시험의 환자 베이스라인 인구 통계 및 특성

| 파라미터 | 통계 | 이 약 (n=35) | 표준치료 (보체 억제제 제외) (n=18) |
|---|---|---|---|
| 연령(세) | 평균(SD) | 42.2 (12.7) | 49.1 (15.6) |
| 성별<br>여성 | n (%) | 16 (45.7) | 8 (44.4) |
| 인종<br>미국 인디언 또는 알라스카 원주민 | n (%) | 9 (25.7) | 2 (11.1) |
| 아시아인 | n (%) | 23 (65.7) | 16 (88.9) |
| 흑인 또는 아프리카계 미국인 | n (%) | 2 (5.7) | 0 |
| 기타 | n (%) | 1 (2.9) | 0 |
| 민족<br>히스패닉 또는 라틴계 | n (%) | 12 (34.3) | 2 (11.1) |
| 비-히스패닉 또는 비-라틴계 | n (%) | 23 (65.7) | 16 (88.9) |
| 헤모글로빈 수치(g/dL) | 평균(SD) | 9.4 (1.4) | 8.7 (0.8) |
| 절대 망상적혈구 수($10^9$ cells/L) | 평균(SD) | 230.2 (81.0) | 180.3 (109.1) |
| LDH 수치(U/L) | 평균(SD) | 2151.0 (909.4) | 1945.9 (1003.7) |
| 총 FACIT-피로 척도 점수 | 평균(SD) | 36.3 (10.7) | 37.1 (9.3) |
| -28일차 이전의 지난 12개월 동안의 수혈 횟수 | 평균(SD) | 3.9 (4.4) | 5.1 (5.0) |
| <4 | n (%) | 21 (60.0) | 8 (44.4) |
| ≥4 | n (%) | 14 (40.0) | 10 (55.6) |

1차 및 2차 유효성 평가변수는 26주차에 평가되었다. 두 가지 공동 1차 유효성 평가변수는 헤모글로빈 안정화(수혈 없이 베이스라인 대비 헤모글로빈 수치 1 g/dL 초과하여 증가)와 베이스라인 대비 젖산탈수소효소(LDH) 수치 변화였다.

이 약은 첫 번째 공동 1차 평가변수(26주차까지 헤모글로빈 안정화)에 있어 표준치료군보다 우월했다($p<0.0001$). 이 약으로 치료를 받은 군에서 35명의 환자 중 30명(85.7%)이 헤모글로빈 안정화를 달성한 반면, 표준치료군의 환자는 0명이 달성하였다. 이 약과 표준치료군 간의 조정된 차이는 73.1%(95% CI, 57.2%~89.0%)이었다.

이 약은 또한 두 번째 공동 1차 평가변수(26주차의 베이스라인 대비 젖산탈수소효소(LDH) 수치 변화)에 있어 표준치료군보다 우월했다($p<0.0001$). 베이스라인 대비 젖산탈수소효소(LDH)의 최소 제곱의 평균 변화는 이 약으로 치료한 군에서 -1,870 U/L, 표준치료군에서 -400 U/L였다. 이 약과 표준 치료군의 차이는 -1,470 U/L(95% CI, -2,113~-827)이었다. 이 약과 표준 치료군 간의 치료 차이는 2주차에 명백했으며 26주차까지 유지되었다. 표준 치료군에서 젖산탈수소효소(LDH) 수치는 높게 유지되었다.

베이스라인 대비 절대 망상적혈구 수(ARC)의 변화량, 베이스라인 대비 헤모글로빈의 변화량, 수혈 회피의 2차 유효성 평가변수에 있어 표준 치료군과 비교한 이 약의 우월성이 입증되었다.

이 약으로 치료를 받은 군에서의 베이스라인 대비 절대 망상적혈구 수(ARC) 변화량은 $-123 \times 10^9$/L였고 표준 치료군에서 $-19 \times 10^9$/L였으며, 이는 표준 치료군과 비교하여 $104 \times 10^9$/L의 감소를 나타냈다.

이 약으로 치료를 받은 군의 베이스라인 대비 평균 헤모글로빈 변화량은 2.94 g/dL였고 표준치료군은 0.27 g/dL였으며, 표준치료군과 비교하여 2.67g/dL의 차이를 나타냈다.

수혈 회피는 이 약으로 치료를 받은 군의 32명(91%)의 환자에서 달성된 반면, 표준치료군에서는 1명(6%)이었다.

베이스라인 대비 FACIT-피로 척도 점수의 변화량에 대한 우월성은 입증되지 않았다. 그러나 베이스라인 대비 FACIT-피로 척도 점수 변화량은 이 약으로 치료한 군에서 7.8점, 표준치료군에서 3.3점이었으며, 이는 표준치료군 비교하여 4.5점의 증가를 나타냈다.

**4) 독성시험 정보**

(1) 생식독성

이 약을 사용한 생식독성시험은 랫트, 토끼 및 필리핀 원숭이에 대하여 수행되었다. 임신기간부터 분만까지 28mg/kg/day(인간 항정 상태 $C_{max}$의 2.9배)의 피하 용량으로 임신한 필리핀 원숭이에 이 약을 투여한 결과 대조군에 비해 유산 또는 사산이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 만삭에 출산한 새끼에서 모체 독성이나 기형 유발 효과는 관찰되지 않

았다. 또한 생후 6개월까지 새끼의 발달에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 기관 형성기부터 임신 2기까지 28 mg/kg/day의 용량을 투여한 원숭이 모체의 태자에서 이 약이 검출되었으나, 노출량은 미미했다(1% 미만, 약리학적으로 유의하지 않음).

(2) 발암성
이 약의 장기 동물 발암성 연구는 수행되지 않았다.

(3) 유전독성
이 약은 in-vitro 박테리아 복귀 돌연변이(Ames) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았으며, 인간 TK6 세포의 in-vitro 시험 또는 마우스의 in-vivo 소핵 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.

(4) 반복투여독성
토끼와 필리핀 원숭이를 대상으로 인체 투여 용량(매주 2회 1,080 mg)의 최대 7배 용량을 피하 경로로 매일 투여하는 반복투여시험이 수행되었다. 두 종 모두에서 조직학적 소견으로 용량 의존적으로 상피 공포형성이 관찰되었으며, 다수 조직에서 공포화된 대식세포의 침윤이 확인되었다. 이러한 소견은 시판되는 다른 페길화된 약물에서 장쇄 PEG의 많은 누적 용량과 관련이 있었고, 임상적 결과가 없었으며, 유해한 것으로 간주되지 않았다.

신세뇨관 변성은 두 종 모두 인체 투여 용량보다 적거나 유사한 노출($C_{max}$ 및 AUC)에서 현미경 상으로 관찰되었으며, 이 약을 매일 투여한 4주에서 9개월 사이에 미미하였으며 비진행성이었다. 동물에서 신기능 장애의 명백한 징후는 관찰되지 않았지만, 이러한 소견의 임상적 유의성과 기능적 영향 결과는 알려져 있지 않다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 2~8℃보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

**수입(수입자)**, ㈜한독, 대한민국, 서울특별시 강남구 테헤란로 132 (역삼동)[영업소]

**전공정위탁제조(제조의뢰자)**, Swedish Orphan Biovitrum AB, 스웨덴, SE-112 76 Stockholm. Sweden

**일부공정위탁제조(제조자),** Cangene BioPharma, LLC, 미국, 1111 South Paca Street, Baltimore, MD 21230 USA(완제제조 및 1차포장)

**일부공정위탁제조(제조자),** Rechon Life Science AB , 스웨덴, Soldattorpsvägen 5, Limhamn, 216 13, Sweden(라벨링 및 2차포장)

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 페그세타코플란, 수318-6-ND, Bachem AG, Hauptstrasse 144, 4416 Bubendorf, Switzerland

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사 대상 의약품

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고 심사 규정' 제7조의2 제1항 제1호에 따른 위해성관리계획 제출 대상

- 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것.

### 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

### 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

### 1.8 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 | 제조및품질관리기준 관련 자료 | 원료의약품등록 관련 자료 |
|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2023.2.28. | | | | 2023.2.28. |
| 보완요청 일자 | 2023.5.19.<br>2023.10.19. | 2023.5.19. | 2023.5.19.<br>2023.10.19. | 2023.10.4.<br>2024.4.4. | 2023.5.16. |
| 보완접수 일자 | 2023.9.22.<br>2023.10.30. | 2023.9.22. | 2023.9.22.<br>2023.10.30. | 2024.3.18.<br>2024.4.12. | 2023.9.18. |
| 최종처리 일자 | 2024.4.29. | | | | |

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

# [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | | 4 | | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 | 비고 |
| | | 가 | | | | | | | | 나 | | | | | | | | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | | 1) | 2) | 1) | 2) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출자료 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | △ | △ | △ | ○ | △ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | ○ | 주2 |
| 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | x | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | x | ○ | ○ | |
| 면제사유 | 가교자료(희귀의약품) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
  가. 단회투여독성시험자료
  나. 반복투여독성시험자료
  다. 유전독성시험자료
  라. 생식발생독성시험자료
  마. 발암성시험자료
  바. 기타독성시험자료
    1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  가. 효력시험자료
  나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    2) 흡수
    3) 분포
    4) 대사
    5) 배설
  라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  가. 임상시험자료집
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)의 치료를 위해 허가 신청되었으며, '22.11.22 희귀 지정 및 '23.02.07 신속심사 대상으로 지정되었음
- 페그세타코플란은 인간 C3 및 C3b에 결합하여 보체 연쇄반응을 억제함에 따라, 혈관내용혈 억제 효과외에도 C3 opsonization(C3b)에 의해 일어나는 혈관외 용혈(extravascular hemolysis)을 억제할 있는 강점을 가진 제제이며, 제출된 임상심험자료로서 신청 효능효과에 대한 안전성 및 유효성이 적절히 평가되었음
  - 이 약 적용시, 헤모글로빈(Hb), 젖산탈수소효소(LDH), 절대 망상적혈구 수(ARC) 및 수혈 요구량 감소등이 표준치료 또는 C5억제제 치료대비 유의적 치료효과가 확인됨에 따라, 이 약은 C5억제제 사용경험과 관련없이 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에 적용가능하며, 특히, C5억제제에 내성이 생긴 환자의 치료 옵션이 될 수 있다는 점에서 임상적 의미가 있다고 판단됨

## [약어 및 정의]

- 해당없음

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 엠파벨리주(페그세타코플란)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 142(자격요법제(비특이성면역억제제를 포함))
- 약리작용 기전: 보체단백질 C3와 C3b에 결합하는 보체연쇄반응 억제제
- 효능효과: 성인의 발작성 야간 혈색소뇨증의 치료

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 엠파벨리주(페그세타코플란)는 선형 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol, PEG) 분자의 각 말단에 결합된 펩 길화 펩타이드 제제로, C3 및 C3b에 결합한다. 이는 보체 연쇄반응의 상향조절을 억제하여 혈관내 용혈 및 혈관외 용혈 모두에서 약리효과를 나타냄에 따라, 발작성 야간 혈색소뇨증 치료약물로 개발하였으며 물리화학적성질 및 비임상시험 자료를 통하여 안전성을 확보하였다. 페그세타코플란은 혈관외 용혈을 치료하는 최초의 PNH 치료제다.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료: 미국허가(2021.05.14.), 유럽허가(2021.12.13.)

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 원인: X-염색체(PIG-A, phosphatidylinositol glycan-class A)에 체성 돌연변이로 인해 적혈구 표면의 GPI(glycosylphosphatidylinositol) anchor가 결핍되면 이 구조물을 통해 세포에 고정되는 CD55(DAF, decay accelerating factor), CD59(MIRL, membrane inhibitor of reactive lysis) 등과 같은 보체방어단백질의 소실이 초래됨. 이러한 돌연변이 적혈구는 보체반응에 민감하여 혈관내/외용혈을 유발함
- 증상: 임상적으로는 조혈모세포가 감소된 재생불량성 빈혈로 나타나며, 추적 중 급성 백혈병으로 진행하기도

함. 피로감, 만성 용혈로 인한 황달, 간·비종대, 용혈성 빈혈, 조혈 결핍, 정맥 혈전으로 인한 증상들이 나타남.

- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 : 조혈모세포이식으로 완치를 기대할 수 있으나 이식관련사망률이 높아서 초기에 시행하지는 않으며, 현재까지 승인된 약물요법으로는 C5에 대한 단클론항체인 에쿨리주맙, 라불리주맙이 있음. 다른 보조요법으로서, 적혈구 생성을 촉진하는 재조합적혈구형성인자, 스테로이드, 안드로젠, 항응고제, 면역억제제 등이 있음

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 피낭성 세균에 의한 중대한 감염, 주사 부위 반응, 혈관내 용혈, 과민반응(아나필락시스 포함)

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품지정

  - 식품의약품안전처 공고 제2022 - 540호(2022.12.1.)

| 연번 | 성분명(제형) | 대상질환 |
|---|---|---|
| 335 | 페그세타코플란(주사제) | 발작성 야간 혈색소뇨증 |

- 신속심사 지정

| 제품명(성분) | 신청사 | 지정 사유 | 지정일 | 기타 |
|---|---|---|---|---|
| 페그세타코플란 주사제 (페그세타코플란) | ㈜한독 | 생명을 위협하거나 중대한 질환 치료제 (유효성 개선) * 발작성 야간 혈색소뇨증 | '23.2.7 | 국내희귀지정 (GIFT 3호) |

- 임상시험 계획 승인 현황

| | 임상시험제목 | 단계 | 임상승인번호 최초승인일 |
|---|---|---|---|
| 최초 | [APL2-302] 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자에서 APL-2의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위 배정, 다기관, 공개, 활성-대조약 비교 시험 | 3상 | 31823 (2018.09.13) |
| 연장 | [APL2-307] 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 치료에 대한 페그세타코플란(Pegcetacoplan)의 장기 안전성과 유효성을 평가하는 공개, 비무작위 배정, 다기관 연장 시험 | 3상 | 32557 (2019.11.12) |

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭

  $N^{6,15}$,$N^{6,15'}$-[poly(oxyethylene), oxy-α-carbonyl, ω -carbonyl]-bis[N-acetyl-L-isoleucyl-L-cysteinyl - L-valyl - 1-methyl-L-tryptophyl-L-glutaminyl - L-aspartyl - L-tryptophylglycyl-L-alanyl-L-histidyl - L-arginyl - L-cysteinyl - L-threonyl - 2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]acetyl-L-lysinamide,cyclic

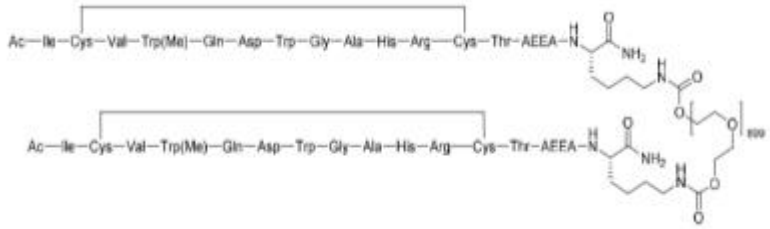
(2-12)-disulfide]

- 일반명

  페그세타코플란

- 분자식 : $C_{1970}H_{3848}N_{50}O_{947}S_4$

- 구조식 :



### 2.1.2 원료의약품 시험항목

| |
|---|
| ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 ( □ pH 7.0~7.5 □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타 )<br>순도시험 ( ■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타 )<br>■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분<br>■ 특수시험(바이오함량시험) ■ 기타시험(엔도톡신, 미생물한도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다* |

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

### 2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 아세트산무수물, D-소르비톨, 아세트산나트륨삼수화물, 수산화나트륨, 아세트산무수물, 주사용수

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|---|
| ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 ( ■ pH(4.5~5.5) □ 비중 □ 기타 )<br>순도시험 ( ■ 유연물질 ■ 기타(이소아스파르트산) ) □ 건조감량/수분<br>□ 특수시험 ■ 기타시험(역가시험) ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.* |
| 제제시험<br>□ 붕해/용출시험 □ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험<br>□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험<br>■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험<br>□ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험(주사제의 실용량시험)<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.* |

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

# 3. 안정성에 관한 자료

## 3.1. 원료의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | -20 ± 5 ℃ | 기밀용기/폴리에틸렌백+케이블타이 | 유의적인 변화 없음 |
| 가속시험 | 5 ± 3 ℃ | 기밀용기/폴리에틸렌백+케이블타이 | 유의적인 변화 없음 |
| 가혹시험 | 온도, 습도, 산, 염기, 산화 | 직접노출 | 일부 가혹조건에서 유의적인 변화가 있음 |

### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일함

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 5 ± 3 ℃ | 밀봉용기/유리바이알 | 유의적인 변화 없음 |
| 가속시험 | 25±2℃/60±5% RH | 밀봉용기/유리바이알 | 유의적인 변화 없음 |
| 가혹시험 | 1,200,000 lux | 직접노출 | 유의적인 변화 없음 |

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: 밀봉용기, 냉장(2 ~ 8℃), 제조일로부터 24개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출한 저장방법 및 사용기간 설정 근거자료와 기초자료를 제출하였으며, 검토한 결과 적합함

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

| 시험종류 | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (mg/kg) | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|---|
| 반복 투여 독성 시험 | 토끼 (NZW) | 피하 | 7일 (1회/일) | 페그세타코플란 20<br>(대조물질)PEG 40:16<br>(n=3) | × |
| | | | 28일 (1회/일) | 페그세타코플란 7, 28*, 140<br>(대조물질)PEG 40:112, (희석액) 5% 덱스트로스<br>(n=6) | ○ |
| | | | 6개월 (1회/일) | 페그세타코플란 1, 7, 28<br>(대조물질)PEG 40:26, (희석액) 5% 덱스트로스<br>(n=6)<br>- 모든 용량에서 신세뇨관 변성으로 NOAEL 없음 | ○ |
| | | 피하 및 정맥 | 28일 | (피하) 페그세타코플란 0.25, 1, 3*(매일)<br>(정맥) 페그세타코플란 42*(2회, 1일 및 15일차)<br>(n=6)<br>- 피하로 ≥1mg/kg/day 및 정맥으로 42mg/kg/day에서 신장의 피질 세관 상피세포 공포화 관찰 | ○ |
| | 원숭이 (사이노몰구스) | 피하 | 7일 (1회/일) | 페그세타코플란 20<br>(대조물질)PEG 40:16<br>(n=1) | × |
| | | | 28일 (1회/일) | 페그세타코플란 7*, 28, 140<br>(대조물질)PEG 40:112, (희석액) 5% 덱스트로스<br>(n=3)<br>- ≥28mg/kg/day에서 신장 세뇨관의 변성 및 공포화, 다양한 조직에서 풍부한 액포화 세포질 및 맥락총에서 상피 공포화 | ○ |
| | | | | (APL-2 가교시험)_다른제조업체(AmbioPharm) | ○ |

| 시험종류 | | 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여기간 | 용량 (mg/kg) | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 페그세타코플란 28<br>(대조물질)PEG 40: 25.6<br>(n=2~3)<br>- (유사한 결과) 28mg/kg/day에서 신장 세뇨관의 변성 및 공포화 | |
| | | | | | (열분해 및 비분해)_특정 분해물<br>열분해/비분해 페그세타코플란 28<br>부형제(아세테이트 완충 4.1% 소르비톨)(n=3)<br>- (독성 프로파일이 유사함) 28mg/kg/day에서 신장 세뇨관 변성/재생 | ○ |
| | | | | 9개월<br>(1회/일) | 페그세타코플란 1, 7*, 28<br>(대조물질)PEG 40:26, (희석액) 5% 덱스트로스<br>(n=6)<br>- 28mg/kg/day에서 신장의 세뇨관 변성, ≥7mg/kg/day에서 다양한 조직에서 공포화된 대식세포의 침윤물 | ○ |
| | | | 피하 및 정맥 | 28일 | (피하) 페그세타코플란 0.25, 1, 3*(매일)<br>(정맥) 페그세타코플란 42*(2회, 1일 및 15일차)<br>(n=3)<br>- 3mg/kg/day에서 장간막 림프절에서 공포화된 대식세포 관찰 | ○ |
| 유전독성시험 | 복귀돌연변이시험 | In vitro | Ames | 48~72시간 | - 농도: 33 ~ 5,000μg/plate<br>- 대사활성계: S9 (-/+) 사용<br>• **결과 : 음성** | ○ |
| | 소핵시험 | In vitro | TK6 | 4 및 27시간 | - 농도 : 80, 168, 240, 35, 500μg/mL<br>• **결과 : 음성** | ○ |
| | | 마우스 (CD-1) | 정맥 | 2회 (1회/일) | 500, 1,000, 2,000mg/kg (암수컷 n=5)<br>• **결과 : 음성** | ○ |
| 생식·발생독성시험 | Seg Ⅱ | 랫드 (SD) | 피하 | 임신 6~17일 (1회/일) | 페그세타코플란 1, 3.5, 7, 28<br>(대조물질)PEG 40:26.2<br>(실험군 n=5, TK군 n=3)<br>- 독성 없음 | × |
| | | 토끼 (NZW) | 피하 | 임신 6~18일 (1회/일) | 페그세타코플란 1, 3.5, 7, 28<br>(대조물질)PEG 40:26.2<br>(실험군 n=6, TK군 n=4)<br>- ≥3.4mg/kg/day에서 무른변이 관찰 | × |
| | | 필리핀 원숭이 | 피하 | 임신 20~140일 (1회/일) | 페그세타코플란 28<br>부형제(5% 덱스트로스)<br>(실험군 n=3~5)<br>- 모체의 뇌의 맥락총에 상피 공포화 및 대식세포 공포화 관찰 | × |
| | Seg Ⅲ | 필리핀 원숭이 | 피하 | 임신 20~분만 (1회/일) | 페그세타코플란 7*, 28 (n=19)<br>부형제(5% 덱스트로스) (n=20)<br>- 28mg/kg에서 유산(31.6%) 및 사산(21.1%)이 관찰됨 | ○ |

* NOAEL

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- [미수행] 토끼(13CATX-003 시험)와 원숭이(13CATX-004 시험)에 대한 최종 28일 독성시험에서 최초 투여(최대 140mg/kg 피하) 후 얻은 데이터는 페그세타코플란이 단회 투여 후 낮은 안전성 위험 및 우수한 내약성을 가지고 있음을 보여줌

### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

#### 4.2.2.1. 뉴질랜드 흰 토끼(New Zealand White Rabbit)

##### 4.2.2.1.1. 피하투여로 토끼에 대한 7일 파일럿 시험

- 암수컷 New Zealand White 토끼에 페그세타코플란 20mg/kg/day, 대조물질 PEG 40 16mg/kg/day 용량으로 7일간 반복 피하 주사함. 임상 징후, 주사 부위 반응 또는 체중 또는 임상병리학는 변화 없으며, 육안적 또는 현미경적은 이상 소견 없음. 혈청 농도는 각 일일 용량에 따라 증가했는데, 이는 피하 투여 시의 시험 물질의 축적 및 수일에 걸친 반감기를 시사하며, 암수컷 차이 없음.

##### 4.2.2.1.2. 피하투여로 토끼에 대한 28일 확정시험

- 암수컷 New Zealand White 토끼에 페그세타코플란 7, 28, 140mg/kg/day, 대조물질 PEG 40 112mg/kg/day 및 5% 덱스트로스(희석액)으로 28일간 반복 피하 주사함. 사망례는 없고, ≥28mg/kg/day에서 혈액학 변화가 관찰되었으며, 비장의 대식세포수 증가 및 장기 무게 증가가 관찰되었으며, 회복기 동안 지속되었고, 주사 부위 역시 ≥28mg/kg/day에서 염증세포 침윤이 증가하였으며, 이는 회복기 동안 지속됨. NOAEL은 28mg/kg/day임.

##### 4.2.2.1.3. 피하투여로 토끼에 대한 6개월 확정시험

- 암수컷 New Zealand White 토끼에 페그세타코플란 1, 7, 28mg/kg/day, 대조물질 PEG 40 26mg/kg/day 및 5% 덱스트로스로 6개월(182일) 동안 반복 피하 주사함. 사망례는 없고, 혈액학적 변화 및 다양한 조직(윤활막, 골수, 맥락총, 자궁경부 등)의 대식세포의 침윤물이 관찰되었으며, 이는 PEG 40 및 페그세타코플란과 관련이 있으며, 신세뇨관 변성은 모든 용량에서 관찰되었기에 NOAEL은 결정할 수 없음.

##### 4.2.2.1.4. 피하 및 정맥투여로 토끼에 대한 28일 확정시험

- 저용량 수준에서 APL-2의 잠재적 독성을 결정하기 위해, 암수컷 New Zealand White 토끼에 페그세타코플란 0.25, 1, 3mg/kg/day으로 28일간 매일 피하투여하고, 페그세타코플란 42mg/kg로 1일 및 15일차(총 2회) 정맥투여함. 사망례 없고, 주사 부위 변화 없음. 피하로 ≥1mg/kg/day 및 정맥으로 42mg/kg 투여시, 신장의 미미한 피질 세관 상피세포의 공포화가 관찰되었음.

#### 4.2.2.2. 필리핀 원숭이(Macaca fascicularis)

##### 4.2.2.2.1 피하투여로 원숭이에 대한 7일 파일럿 시험

- 암수컷 원숭이에 페그세타코플란 20mg/kg/day, 대조물질 PEG 40 16mg/kg/day 용량으로 7일간 반복 피하 주사한 결과, 특이사항 없으며 혈청 농도는 각 일일 용량에 따라 증가했는데, 이는 피하 투여 시의 시험 물질의 축적 및 수일에 걸친 반감기를 시사하며, 암수컷 차이 없음. 투여 7일 후에 페그세타코플란 또는 PEG40에 대한 항체가 생성되지 않았음.

##### 4.2.2.2.2. 피하투여로 원숭이에 대한 28일 확정시험

- 암수컷 원숭이에 페그세타코플란 7, 28, 140mg/kg/day, 대조물질 PEG 40 112mg/kg/day 및 5% 덱스트로스(희석액)으로 28일간 반복 피하 주사한 결과, ≥28mg/kg/day에서 신장의 미미한 피질 세관 상피세포의 공포화 및 140mg/kg/day에서 주사 부위의 염증세포 침윤이 최대용량에서 관찰되었고 이는 28일 회복기 이후에도 관찰되었음. 용량 의존적으로 다양한 조직에서 풍부한 액포화 세포질 및 맥락총에서 상피 공포화가 관찰되었으며, NOAEL은 7mg/kg/day임.

#### 4.2.2.2.3. (APL-2 가교시험) 피하투여로 원숭이에 대한 28일 확정시험

- 다른제조업체(AmbioPharm Inc., North Augusta, SC)에서 생산한 페그세타코플란 원료의약품을 평가하기 위해 암수컷 원숭이에 페그세타코플란 28mg/kg/day, 대조물질 PEG 40 25.6mg/kg/day으로 28일간 반복 피하 주사함. Ambiopharm에서 제조한 페그세타코플란은 내약성이 우수했으며, 결과는 Bachem에서 제조한 페그세타코플란 관련 관찰 결과와 일치함.

#### 4.2.2.2.4. (열분해 및 비분해) 피하투여로 원숭이에 대한 28일 확정시험

- 장기 보관시, 완제의약품에서 형성되는 특정 분해물을 독성학적으로 검증하기 위해 암수컷 원숭이에 열분해 및 비분해 페그세타코플란 28mg/kg/day, 부형제(아세테이트 완충 4.1% 소르비톨)으로 28일간 반복 피하 주사함. 페그세타코플란은 열분해된 완제의약품에 존재하는 추가 분해물로 인한 독성의 증가 없이, 열분해 및 비분해 완제의약품 치료군 모두에서 우수한 내약성을 보임. 이 시험으로 비분해되거나 열분해된 페그세타코플란 시료의 독성 프로파일이 유사하다는 결론이 도출되었는데, 이는 열분해된 완제의약품에 존재하는 분해물의 농도에 대한 안전성 프로파일을 뒷받침함.

#### 4.2.2.2.5. 피하투여로 원숭이에 대한 9개월 확정시험

- 암수컷 원숭이에 페그세타코플란 1, 7, 28mg/kg/day, 대조물질 PEG 40 26mg/kg/day 및 5% 덱스트로스(희석액)으로 9개월 동안 반복 피하 주사함. 모든 페그세타코플란 용량은 우수한 내약성을 보임. 28mg/kg/day에서 신장의 미미한 세뇨관 변성이 관찰되었으며, ≥7mg/kg/day에서 다양한 조직에서 공포화된 대식세포의 침윤물이 관찰되었으며, NOAEL은 7mg/kg/day임.

#### 4.2.2.2.6. 피하 및 정맥투여로 원숭이에 대한 28일 확정시험

- 저용량 수준에서 APL-2의 잠재적 독성을 결정하기 위해 피하 투여 후 PEG 40에 의해 유도된 대식세포 액포 형성의 무영향 용량 수준을 결정하고, 원숭이에게 2회(28일 동안 14일에 한 번) 정맥 내(IV) 주사로 투여했을 때 고용량의 APL-2의 잠재적 독성을 결정함. 또한, APL-2의 독성동태학적 특성을 결정함. 암수컷 원숭이에 페그세타코플란 0.25, 1, 3mg/kg/day으로 28일간 매일 피하 투여하고, 페그세타코플란 42mg/kg로 1일 및 15일차(총 2회) 정맥 투여함. 사망례는 없으며, 모든 용량에서의 페그세타코플란 피하 투여 및 정맥 페그세타코플란 투여 모두 우수한 내약성을 나타냈음. NOAEL은 피하 및 정맥 투여에 대해 각각 3 및 42mg/kg(투여된 최고 용량)임.

### 4.2.3. 유전독성 시험 (CTD 4.2.3.3)

#### 4.2.3.1. 세균을 이용한 복귀돌연변이시험

- 살모넬라 균주(S. typimurium) 4종(TA98, TA100, TA1535, TA1537) 과 대장균(E. coli) 1종(WP2 uvrA)의 박테리아를 이용하여 대사활성계의 유무에 따라 최대 5,000$\mu$g/plate 농도로 처리한 결과, 돌연변이를 일으키지 않음

#### 4.2.3.2. 포유류의 배양세포를 이용한 소핵시험

- 페그세타코플란을 TK6 세포에서 S9 유무에 따라 4시간 또는 S9 부재로 27시간 동안 배양하여 소핵을 유도할 가능성을 평가한 결과, 페그세타코플란의 TK6 세포를 이용한 소핵시험은 음성으로 나타남.

#### 4.2.3.3. In vivo 소핵시험

- 수컷 CD-1 마우스에 PEG40 및 페그세타코플란을 500, 1,000, 2,000mg/kg로 2회(1회/일) 정맥투여로 염색체 이상 유발을 평가한 결과, 페그세타코플란의 마우스 소핵시험은 음성으로 판단함.

### 4.2.4. 생식발생 독성 시험 (CTD 4.2.3.5)

#### 4.2.4.1. (Segment I) 수태능 및 착상까지의 초기 배 발생에 관한 시험

- [미수행]

#### 4.2.4.2. (Segment II) 배·태자 발달 독성 시험

##### 4.2.4.2.1. 랫드의 배·태자 발달 독성 시험

- 페그세타코플란을 1, 3.5, 7, 28mg/kg/day, PEG 또는 희석액(5% 덱스트로스)으로 임신 6~17일에 1일 1회 반복 피하 주사하고 임신 20일째에 제왕절개하여 모체 및 배·태자 발생에 대한 영향을 평가한 결과, 사망례는 없으며, 최고농도인 28mg/kg/day에서 1마리 태자 이상이 관찰되었으나 이는 약물 관련성 없으며, 특이적 독성학적 발견은 관찰할 수 없음.

##### 4.2.4.2.2. 토끼의 배·태자 발달 독성 시험

- 페그세타코플란을 1, 3.5, 7, 28mg/kg/day, PEG 또는 희석액(5% 덱스트로스)으로 임신 6~18일에 1일 1회 반복 피하 주사하고 임신 29일째에 제왕절개하여 모체 및 배·태자 발생에 대한 영향을 평가한 결과, 사망례는 없으며, 모체 및 태자에 독성학적 변화는 관찰되지 않았으나, 모체의 ≥3.5mg/kg/day에서 무른변이 관찰되었음. 이는 PEG-40 성분에 기인한 것으로 보이며, 약물 관련성 없음.

##### 4.2.4.2.3. 원숭이의 배·태자 발달 독성 시험

- 페그세타코플란을 28mg/kg/day 및 희석액(5% 덱스트로스)으로 임신 20~140일에 1일 1회 반복 피하 주사하고 임신 141일째에 제왕절개하여 모체 및 배·태자 발생에 대한 영향을 평가한 결과, 사망례는 없으며, 모체의 뇌의 맥락총에 페그세타코플란 관련 현미경 소견으로 경미한 상피 공포화 및 미미하거나 중등도의 대식세포 공포화가 관찰됨. 태자의 뇌에서 페그세타코플란 관련 변화는 없음.

#### 4.2.4.2. (Segment III) 원숭이의 출생 전·후의 발생 및 모체의 기능에 관한 시험

- 임신한 필리핀 원숭이에 페그세타코플란을 7, 28mg/kg/day 용량 및 부형제(5% 덱스트로스)으로 1일 1회 반복(임신 20일~분만) 피하투여하여, 출산 후 최대 6개월 동안 모니터링한 결과, PEG 40 구성요소와 관련된 모체 사망례가 2건이 관찰되었으며, 이는 공포가 있는 대식세포 및 조직구 침윤, 상피공포가 관찰되었음. 28mg/kg/day에서 유산(31.6%) 및 사산(21.1%)이 관찰되었으며, 또한, F1세대에서 7 및 28mg/kg/day에서 각각 5 및 1마리가 산후 28일 이내에 사망하였음. F1세대의 사망에 관해서는 필리핀 원숭이에서 흔히 발견되는 모체 방임과 관련된 것으로 확인됨. 모체의 NOAEL은 7mg/kg/day임.

### 4.2.5. 발암성 시험 (CTD 4.2.3.4)

- [미수행]

### 4.2.6. 국소내성

- [미수행]

## 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험은 반복투여독성시험으로 토끼 및 원숭이로, 유전독성시험으로는 복귀돌연변이, 소핵시험 2건, 생식발생독성시험으로는 랫드, 토끼 및 원숭이로 수행하였음.
- 토끼로 반복투여독성시험으로는 피하 투여로 7일, 28일 및 6개월 수행하였으며, 피하 및 정맥투여로 28일 수행하였음.
- 토끼에 페그세타코플란을 최대 140mg/kg/day으로 28일 동안 피하 투여한 결과, ≥28mg/kg/day에서 혈액학 변화가 관찰되었으며, 비장의 대식세포수 증가 및 장기 무게 증가가 관찰되었으며, 회복기 동안 지속되었고, 주사 부위 역시 ≥28mg/kg/day에서 염증세포 침윤이 증가하였으며, 이는 회복기 동안 지속됨. NOAEL은 28mg/kg/day으로 확립되었음
- 토끼에 페그세타코플란을 최대 28mg/kg/day으로 6개월 동안 피하 투여한 결과, 혈액학적 변화 및 다양한 조직(윤활막, 골수, 맥락총, 자궁경부 등)의 대식세포의 침윤물이 관찰되었으며, 이는 PEG 40 및 페그세타코플란과 관련이 있으며, 신세뇨관 변성은 모든 용량에서 관찰되었기에 NOAEL은 결정할 수 없었음.
- 토끼에 페그세타코플란을 최대 피하로 3mg/kg(총28회), 정맥으로 42mg/kg(총2회)로 투여한 결과, 사망례 및 주사 부위 변화 없음. 피하로 ≥1mg/kg/day 및 정맥으로 42mg/kg 투여 시, 신장의 미미한 피질 세관 상피세포의 공포화가 관찰되었음.
- 원숭이로 반복투여독성시험으로는 피하 투여로 7일, 28일(가교시험 및 열분해/비분해 포함, 총 3건) 및 9개월 수행하였으며, 피하 및 정맥투여로 28일 수행하였음. 그 결과 ≥28mg/kg/day에서 신장 세뇨관의 변성 및 공포화가 관찰되었고 독성학적 프로파일이 유사하게 관찰됨.
- 원숭이에 페그세타코플란을 최대 140mg/kg까지 28일 동안 피하 투여한 결과, ≥28mg/kg/day에서 신장의 미미한 피질 세관 상피세포의 공포화 및 140mg/kg/day에서 주사 부위의 염증세포 침윤이 최대용량에서 관찰되었고 이는 28일 회복기 이후에도 관찰되었음. 용량 의존적으로 다양한 조직에서 풍부한 액포화 세포질 및 맥락총에서 상피 공포화가 관찰되었음. NOAEL은 7mg/kg/day로 확립되었으며, 임상용량으로 투여했을때의 Cmax 및 AUC0-24hr(671$\mu$g/mL 및 15,506$\mu$g·hr/mL)와 비교하여 본시험에서의 Cmax 및 AUC0-t(931.5$\mu$g/mL 및 21,550$\mu$g·hr/mL)는 각각 1.38배에 해당함.
- 원숭이에 페그세타코플란을 최대 28mg/kg/day까지 9개월 동안 피하 투여한 결과, 28mg/kg/day에서 신장의 미미한 세뇨관 변성이 관찰되었으며, ≥7mg/kg/day에서 다양한 조직에서 공포화된 대식세포의 침윤물이 관찰되었으며, 이는 종료시점에도 관찰됨. NOAEL은 7mg/kg/day로 확립되었으며, 임상 용량으로 투여했을때의 Cmax 및 AUC0-24hr(671$\mu$g/mL 및 15,506$\mu$g·hr/mL)와 비교하여 본시험에서의 Cmax 및 AUC0-t(970$\mu$g/mL 및 21,950$\mu$g·hr/mL)는 각각 1.45 및 1.42배에 해당함.
- 원숭이에 페그세타코플란을 최대 140mg/kg/day까지 7일, 28일, 9개월 동안 피하 및 정맥 투여한 결과, 공통적으로 ≥28mg/kg/day에서 신장의 세뇨관 변성 및 공포화가 관찰되었고, 28일 및 9개월 시험에서 다양한 조직에서 공포화된 세포가 관찰됨. 이는 전문가용 사용상의 주의사항에 기재되었음. NOAEL은 피하 투여 시 7mg/kg/day, 정맥 투여 시 42mg/kg/15day로 확립되었음.
- 복귀돌연변이, TK6 세포 및 마우스를 이용한 소핵시험(In vitro 및 In vivo)에서 모두 음성으로 나타남에 따라, 페그세타코플란은 변이원성이 없음. 또한, 의약품 등의 독성기준에 따르면 유전독성시험의 경우 원칙적으로 모든 시험 물질에 대하여 표준조합 1(복귀돌연변이, 체외 소핵시험, 체내 소핵시험) 및 표준 조합2(복귀돌연변이, 체내 소핵시험, 체내 코멧 시험) 중 1가지를 선택하여 실시하여야 함. 본 시험은 표준조합 1에 해당하며, 적절히 수행함.

- 수태능 및 초기배 발생시험은 암수컷 동물에 대하여 교배전부터 교미, 착상까지 시험 물질을 투여하여 나타나는 독성 및 장애를 검사하는 것으로 최소한 1종 이상이며, 통상 랫드가 권장됨. 본 시험 물질은 인간 및 영장류에서 약리학적 활성을 나타나기에 미수행을 인정함.
- 랫드에 페그세타코플란을 최대 28mg/kg/day까지 피하 투여한 결과, 최고농도인 28mg/kg/day에서 1마리 태자 이상이 관찰되었으나 이는 약물 관련성 없으며, 특이적 독성학적 발견은 관찰할 수 없음
- 토끼에 페그세타코플란을 최대 28mg/kg/day로 피하 주사한 결과, 모체 및 태자에 독성학적 변화는 관찰되지 않았으나, ≥3.5mg/kg/day에서 무른변이 관찰되었음. 이는 PEG-40 성분에 기인한 것으로 보이며, 약물 관련성 없음.
- 국소내성은 별도의 시험으로 수행되지 않았고, 반복투여독성시험에서 확인하였으며, 토끼와 원숭이에게 ≥ 28mg/kg/day 용량에서 반복 투여한 후, 미약하게 증가된 피하 염증 세포 또는 공포화 대식세포의 축적이 관찰됨. 공포화 대식세포는 PEG40의 반복 투여에 대해 예상한 반응과 일치함. 이는 사용상의 주의사항 3. 이상 반응에 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 약물 이상 반응으로 주사 부위 반응으로 기재되어 있음

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.6.2)

(1) 1차 약력학

| 시험 항목 | 시험계 | 투여 경로 및 기간 | 시험성적 | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|
| In vitro | | | | |
| C3 및 C3b에 대한 결합력 | 인간 C3 및 C3b 단백질 | *in vitro* | - C3 및 C3b에 대한 결합 상수(Kd)는 각각 15.6 nM. 21.3 nM<br>- C3/C3b 사이의 결합 화학량론은 0.5임 | × |
| 보체 억제 활성 | 인간 혈청 | *in vitro* | - 페그세타코플란(APL-2) 및 비폐길화(APL-1)의 EC50값은 각각 0.05695 μM, 0.1648 μM | × |
| 종 특이성 | 인간, 원숭이, 토끼, 랫드의 혈청 | *in vitro* | - 농도의존적으로 인간 및 필리핀원숭이 혈청에서 고전 및 대체 경로 활성화를 억제함 | × |
| In vivo | | | | |
| 원숭이에서 생체내 보체 활성화 억제 | 필리핀원숭이 (n=6/암컷) | IV (1일 2회, 60분동안) | - 2일차 투여부터 8시간 후 페그세타코플란은 C3 수준 증가 및 C3a 수준 감소함<br>- CH50 및 AH50 용혈 활성을 신속하고 일관적으로 억제함 | × |

(2) 2차 약력학

| 시험 항목 | 시험계 | 투여 경로 및 기간 | 시험성적 | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|
| - 미수행 | | | | |

(3) 안전성 약리학

| 시험 항목 | 시험계 | 투여 경로 및 기간 | 시험성적 | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|
| 심혈관계 및 중추신경계 | hERG assay (HEK293 세포) | *in vitro* | - 1~300 μM 농도 범위의 페그세타코플란과 PEG40은 hERG(IKr)과 관련된 심장 부정맥 위험을 일으킬 가능성 없음 | ○ |
| | 필리핀원숭이 | SC | - 페그세타코플란(최대 140mg/kg) 및 PEG40(112mg/kg)의 단회 투여 후 체온, 혈류동태학, 심전도 파라미터에 영향을 미치지 않음<br>- 분포시험에서 페그세타코플란은 원숭이 뇌에 분포되지 않았으므로 신경행동 기능장애를 일으킬 가능성이 낮음 | ○ |
| 호흡기계 | 필리핀원숭이 | SC | - 페그세타코플란(최대 140mg/kg) 및 PEG40(112mg/kg)의 단회 투여 후 호흡기 파라미터에 영향을 미치지 않음 | ○ |

(4) 약력학적 약물간 상호작용

| 시험 항목 | 시험계 | 투여 경로 및 기간 | 시험성적 | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|
| - 별도의 시험 미수행 | | | | |

### 5.2. 효력시험 (CTD 2.6.2)

### 5.2.1. 1차 약력학 (CTD 2.6.2)

#### 5.2.1.1. *In Vitro* (CTD 2.6.2.2.2)

- 페그세타코플란은 인간 C3 및 C3b 단백질에 대해 각각 15.6nM 및 21.3nM 수준으로 결합함
- 인간 혈장에서 페그세타코플란(0.001~2μM)은 EC50 값 0.05695μM으로 대체 경로 활성화를 억제하였으며, 비페길화 APL-1은 EC50값 0.1648μM으로 억제하였음

#### 5.2.1.2. *In Vivo* (CTD 2.6.2.2.3)

- 암컷 필리핀원숭이에 페그세타코플란 1일 1회 2일간, 60분 동안 정맥내(IV) 투여 후 혈청 내 페그세타코플란 농도 측정함. 최고 혈청 농도는 2일차 투여로부터 8시간 후에 관찰되었으며, 15일차까지 서서히 감소함
- 암컷 필리핀원숭이에 페그세타코플란 정맥내(IV) 투여 후 혈액 내 C3 수준 증가 및 C3 분해 생성물인 C3a 수준이 감소하였으며, 동시에 고전경로 및 대체경로 억제 활성 지표인 CH50 및 AH50이 감소함

### 5.2.2. 2차 약력학 (CTD 2.6.2.3.)

- 수행하지 않음

### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

| core battery | 시험 | 내용 및 결과 | GLP 준수 |
|---|---|---|---|
| 심혈관계 | in vitro | ·hERG mRNA를 발현하는 인간 배아 신장 세포주(HEK293)에서 페그세타코플란과 PEG40 1~300μM 농도범위에서 억제되지 않음 | ○ |
| | in vivo | ·수컷 필리핀 원숭이에 페그세타코플란(28, 140mg/kg) 및 PEG40(112mg/kg) SC 투여 후 체온, 혈류동태학, 심전도 파라미터에 영향 미치지 않음 | ○ |
| 중추신경계 | - | ·별도시험 미수행. 독성학 프로그램 전반에 걸친 임상 관찰 결과 신경행동 기능 장애를 시사하는 신호 나타나지 않으며, 원숭이 뇌에 분포되지 않음 | - |
| 호흡기계 | in vivo | ·수컷 필리핀 원숭이에 페그세타코플란(28, 140mg/kg) 및 PEG40(112mg/kg) SC 투여 후 호흡기 파라미터에 영향 미치지 않음 | ○ |

### 5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 암컷 필리핀원숭이(n=3/group)에 7mg/kg 페그세타코플란 단회 SC 및 IV 또는 반복 SC 투여 후 PK 파라미터 평가. 단회 IV 투여 후 Cmax는 투여로부터 5분 후 달성 및 7.8일의 T1/2로 15일까지 점진적으로 감소함. 단회 SC 투여 후 Cmax는 3일 후에 달성 및 7.5일의 T1/2로 15일까지 점진적으로 감소하였으며, 생체이용률 85% 초과. 반복 SC 투여는 투여 중단시까지 지속적으로 혈청 농도 증가되었으며, 청소율은 4.5mL/d/kg 및 분포용적은 50mL/kg
- 암컷 필리핀원숭이(n=3/group)에 5% Dextrose 또는 0.9% NaCl+10mM Sodium Acetate Trihydrate, pH 5.0로 제형화된 페그세타코플란 84mg/kg을 1일 1회, 60분 동안 IV 투여를 2일 투여 후 PK 파라미터 평가. 두 번째 주입 완료 후 8시간 후에 각각 1807μg/mL 및 1680μg/mL 최고농도를 보였으며, T1/2는 6.68일이었음. AH50, CH50 및 C3a 수준 평가 결과, 두 그룹 모두 두 번째 투여 후 8시간 후부터 서서히 감소하였으며 5일차까지 유지되었

다가 이후 증가하는 양상을 보임

- 수컷 필리핀원숭이(n=3/group)에 세 분자량의 페그세타코플란(40.8 kDa, 48.8 kDa, 43.8 kDa) 7 mg/kg SC 투여 후 PK 평가. 최고점 혈청 농도는 투여로부터 약 3일 후에 달성되었으며 93.1~99.2 µg/mL 농도 범위를 보임
- 수컷 필리핀원숭이(n=5/group)에 [$^{3}$H]로 표지된 페그세타코플란 투여 후 QWBA를 통한 조직 분표 결과, 뇌(소뇌, 대뇌, 수질, 척수 등), 뼈, 지방(백색), 위장 내용물, 시신경에 관찰되지 않거나 정량한계 미만 수준. 부신, 신장, 간, 폐, 비장 및 SC 투여 부위에서 가장 높은 방사능 농도 관찰. 적혈구에 분포할 가능성 없음
- 암컷 필리핀원숭이에 GD 140일(임신 중기)까지 1일 1회 페그세타코플란 투여 후 141일 태아 평균 혈청 농도는 2.50 µg/mL 및 평균 산모 혈청 농도는 1770 µg/mL로 1% 미만 수준이 이행됨
- 페그세타코플란은 다른 폐길화 펩티드/단백질 접합체와 유사하게 이화작용 경로로 대사될 것으로 예상됨
- 수컷 필리핀원숭이(n=3/group)에 [$^{3}$H]페그세타코플란 투여후 504시간(3주) 동안 방사성 평균 소변 회수율은 44.55±3.42%, 대변 회수율은 3.83±0.87%
- 임신일 GD20~GD22일의 필리핀원숭이(n=9~18/gorup)에 페그세타코플란 1일 1회 SC 투여 후 혈청 채취 및 산후 7일/14일에 유선에서 모유를 채취하여 농도 분석. 7mg/kg 투여 그룹은 19.9~712 ng/mL, 28mg/kg 투여 그룹은 53~499 ng/mL 범위의 농도로 검출됨. 모유농도:혈청 농도 비율은 1% 미만임

### 5.5. 약동학적 약물 상호작용

- 인간 공여자 3명으로부터 기증 받은 간세포에 페그세타코플란(0, 0.06, 2, 6 mg/mL)에 노출시킨 후 CYP450(1A2, 2B6, 3A4) 효소 유도를 mRNA 수준과 CYP 효소 활성을 정량화하였음. 시험 결과 모든 농도에서 유도를 나타내지 않으므로 CYP450의 기질인 약물 대사를 유도할 가능성이 낮음
- 인간 공여자 3명으로부터 기증 받은 간마이크로솜에 페그세타코플란 0~6.00 mg/mL 농도에 노출시킨 후 CYP450(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5) 효소 활동에 억제 가능성 평가하였음. 시험 결과 모든 농도에 직접적 또는 농도 의존적 억제를 나타내지 않았으므로 CYP450의 기질인 약물 대사를 억제할 가능성 낮음
- 수송단백질 OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, P-gp, 또는 유방암 저항 단백질(BCRP)에 대해 페그세타코플란(0.06~0.6 mg/mL)의 기질 및 억제제도 아님을 HEK293 및 Caco-2 세포에서 확인하였음

### 5.6. 기타 약동학 시험

- 수행하지 않음

### 5.7. 약리에 대한 심사자 의견

- 페그세타코플란(APL-2)의 인간 C3 및 C3b 단백질에 대해 결합력을 평가하였으며, 인간 및 비영장류인 원숭이에서만 고전 경로 또는 대체 경로 활성을 억제하는 약리학적 특성을 가짐. 또한 보체 활성화 대체 경로 활성화 억제 시험에서 비페길화 APL-1과 비교시 페길화된 펩티드의 이점을 확인할 수 있음
- 건강한 필리핀원숭이에 84 mg/kg 페그세타코플란을 1일 1회 2일간 IV 투여 후 혈청을 채취하여 보체 활성화의 표적인 AH50, CH50, C3, C3a의 농도를 측정하였으며, 그 결과 2일 투여 후 8시간 후 까지 CH50, AH50, C3a가 감소되고, C3는 증가되는 결과를 바탕으로 페그세타코플란이 C3에 결합하는 것을 알 수 있음
- 신청된 약물은 C3/C3b에 선택적으로 결합하는 약물로 전신으로 분포할 가능성이 낮은 약물로 판단되며, 심혈관계 및 호흡기계 평가에서 페그세타코플란에 대한 특별한 이상반응은 관찰되지 않았음

- 암컷 필리핀원숭이에 페그세타코플란 단회 IV 투여시 반감기 약 7.8일, 단회 SC 투여시 약 7.5일, 반복 IV 투여시 약 6.8일의 반감기를 가짐
- 방사능으로 표지된 페그세타코플란 SC 투여 시 전신 조직중에서 504시간(3주)까지 부신, 신장, 간, 폐, 비장, SC 투여부위에 가장 방사성 농도가 높았으며, 뇌 및 시신경에서는 분포가 관찰되지 않았음. 또한 태반으로 이행 및 모유로 배설은 1% 미만의 이행이 관찰됨
- 페그세타코플란은 작은 크키 펩티드 및 아미노산으로 분해될 것으로 예상되며, 필리핀원숭이에 방사능으로 표지된 페그세타코플란 SC 투여 후 3주 동안 소변에서 평균 44.55%, 대변에서 4% 미만으로 대부분 소변으로 배설됨. 총 회수율은 57.46%로 회수되지 않은 총 투여 량은 42.54%로 사체에서 질량 균형 분석(QWBA) 결과에 따라 나머지 조직에 잔존할 것으로 예상됨
- 신청 약물은 임상에서 주 2회 투여 용법·용량으로 원숭이에 SC 단회 투여 후 7.5일의 반감기를 고려했을 때, 장기가 투여시 페그세타코플란 축적이 일어날 것으로 예상됨. PEG 및 페길화제품에 대한 안전성은 여러 논문에 논의가 되어있고, 안전한 물질로 알려져 있음. 다만, 임상에서 안전성 모니터링은 평가되어야함
- 인간 간 세포 및 간마이크로솜에서 페그세타코플란은 CYP450 효소와 인간 약물 수송단백질에 기질인 약물 대사를 유도 및 억제할 가능성이 낮을것으로 사료됨

# 6. 임상시험성적에 관한 자료

## 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- Health Canada 자료제출 증명 제출

## 6.2. 임상시험자료집 개요

- 건강한 성인 대상 임상시험: 5건
  - APL-CP0713-1 시험, APL2-CP-HV-401 시험, APL-CP1014 시험, APL2-101 시험 및 APL2-102 시험
- 신장애가 있는 질환자 대상 임상시험: 1건
  - APL2-CP-PV-205 시험
- PNH가 있는 시험대상자 임상시험: 5건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 APL2-302 study, APL2-308 study임
  - 성인을 대상으로 진행 중인 1건의 장기 연장 시험(APL2-307 시험), PNH가 있는 소아를 대상으로 1건의 시험(APL2-PNH-209 시험)이 진행중

## 6.3. 생물약제학시험

- 시판예정 제품은 3상 임상시험(APL2-302, APL2-308)에 사용된 임상시험용 약과 조성 및 제형 동일
  - 시판예정 제형( 4.1%소르비톨을 함유하는 10mM pH 5.0의 아세트산 완충액 포함)의 약동학(PK) 특성은 건강한 시험대상자와 PNH을 대상으로 조사되었음.

| 조성 특징 | 페그세타코플란 함량 | 투여경로 | 임상시험번호 | 대상자 | PK data |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 mM acetate buffer, pH 5.0, 4.1% sorbitol1 | 54 mg/mL | SC infusion | APL2-101 | 건강인 | Yes |
| | | | APL2-302 | PNH | Yes |
| | | | APL2-308 | PNH | Yes |

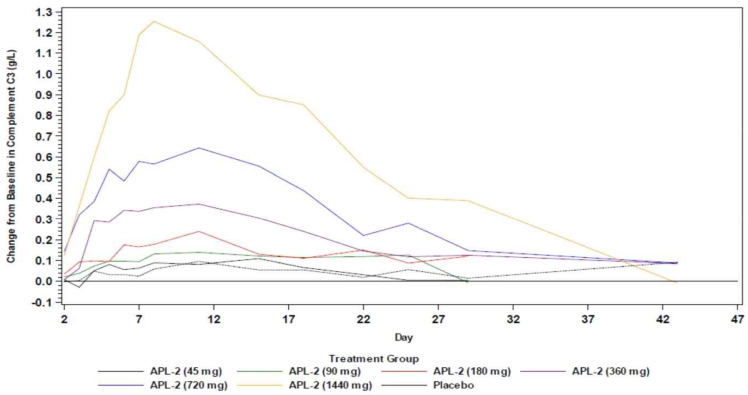
  - 시판예정 제형 이외에, 2개의 다른 액상 제형([redacted]

[redacted])이 임상시험시 사용되었음. ※

- 제형에 따른 면역원성 차이 (업체에서 비공개 요청)
  - 페그세타코플란 약물 농도 500 μg/mL 초과시, 검체에 포함된 잔류 페그세타코플란이 ADA 검출 방해 가능성이 있어, 주요핵심임상시험 시료 재분석 예정(완료 예정: '26년 8월)

## 6.4. 임상약리시험

### 6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자 (n)</th><th>투여용량 및 방법<br>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">1. [APL-CP0713-1] 건강한 성인 시험대상자에서 피하 페그세타코플란의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조, 단회 증량 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 성인<br>(n=6/코호트)</td><td>·45, 90, 180, 360, 720, 1440mg, SC 경로, 단회</td><td>안전성, 내약성, 약동학, 약력학</td><td>① 약동학<br>·흡수는 느림[$T_{max}$: 108 ~ 144시간(4.5에서 6.0일)]<br>·$C_{max}$, $AUC_{0-\infty}$ :용량 비례적으로 증가<br>·반감기($t_{\frac{1}{2}}$): 194~ 235시간(8.1에서 9.8일)<br>▶단회 피하투여후 약동학 파라미터
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter</th><th rowspan="2">Statistics</th><th colspan="6">Pegcetacoplan dose</th></tr>
<tr><th>45 mg<br>N = 4</th><th>90 mg<br>N = 4</th><th>180 mg<br>N = 4</th><th>360 mg<br>N = 4</th><th>720 mg<br>N = 4</th><th>1440 mg<br>N = 4</th></tr>
<tr><td>$C_{max}$<br>(μg/mL)</td><td>Geometric Mean<br>(CV, %)</td><td>5.8<br>(34.1)</td><td>24.0<br>(36.4)</td><td>31.0<br>(9.3)</td><td>72.0<br>(26.3)</td><td>139<br>(11.6)</td><td>249<br>(19.6)</td></tr>
<tr><td>$T_{max}$<br>(h)</td><td>Median<br>[Range]</td><td>144<br>[72-168]</td><td>108<br>[96-168]</td><td>144<br>[96-408]</td><td>108<br>[96-144]</td><td>132<br>[96-144]</td><td>108<br>[72-144]</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$<br>(μg·h/mL)</td><td>Geometric Mean<br>(CV, %)</td><td>2611<br>(28.8)</td><td>8096<br>(18.2)</td><td>13,520<br>(7.4)</td><td>28,930<br>(18.3)</td><td>59,040<br>(12.4)</td><td>97,320<br>(12.6)</td></tr>
<tr><td>$t_{½}$<br>(h)</td><td>Geometric Mean<br>(CV, %)</td><td>194<br>(17.9)</td><td>223<br>(18.3)</td><td>211<br>(20.4)</td><td>203<br>(10.1)</td><td>235<br>(6.3)</td><td>209<br>(4.4)</td></tr>
<tr><td>CL/F<br>(mL/h)</td><td>Geometric Mean<br>(CV, %)</td><td>17.2<br>(28.8)</td><td>11.1<br>(18.2)</td><td>13.3<br>(7.4)</td><td>12.4<br>(18.3)</td><td>12.2<br>(12.4)</td><td>14.8<br>(12.6)</td></tr>
<tr><td>$V_z$/F<br>(L)</td><td>Geometric Mean<br>(CV, %)</td><td>4.8<br>(28.2)</td><td>3.5<br>(14.4)</td><td>4.04<br>(13.5)</td><td>3.64<br>(25.6)</td><td>4.13<br>(17.2)</td><td>4.45<br>(9.3)</td></tr>
</table>
② CH50 : 영향없음<br>③ AH50/CH50<br>- 1440mg 투약집단에서 통계적으로 유의하게 감소(p=0.041), 3일차 베이스라인 대비 57%감소<br>④ C3<br>- 용량 의존적 증가 경향<br>- 단회 투여 후 약 1주일차에 1440mg 투여에서 대략 113%증가<br>
</td></tr>
<tr><td colspan="5">2. [APL2-CP-HV-401] 건강한 시험대상자를 대상으로 한 정맥내 페그세타코플란의 임상 1상, 이중맹검, 무작위 배정,</td></tr>
</table>

위약대조, 단회 증량 시험

1상 | 건강한 성인 (n=6/코호트) | ·200, 600, 1500, 2300mg, IV, 단회 | 안전성, 내약성, 약동학, 약력학

① 약동학

·반감기($t_{\frac{1}{2}}$): 201~ 285시간(8.4에서 11.9일)

▶단회 정맥내 투여후 약동학 파라미터

| Parameter | Statistics | Pegcetacoplan dose | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 200 mg (N = 4) | 600 mg (N = 4) | 1500 mg (N = 4) | 2300 mg (N = 3) |
| $C_{max}$ (μg/mL) | Geometric mean (CV, %) | 59.88 (26.7) | 193.0 (23.3) | 562.2 (13.2) | 701.0 (17.3) |
| $T_{max}$ (h) | Median [Range] | 1.0 [1-12] | 1.0 [0.5-1] | 2.5 [0.5-4] | 1.0 [1] |
| $AUC_{0-t}$ (μg·h/mL) | Geometric mean (CV, %) | 15,480 (28.1) | 48,630 (15.2) | 112,900 (11.9) | 162,500 (14.7) |
| $AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL) | Geometric mean (CV, %) | 16,040 (28.4) | 51,270 (14.5) | 117,000 (12.4) | 174,000 (17.7) |
| $t_{½}$ (h) | Median [Range] | 201 [183-234] | 222 [217-263] | 205 [187-239] | 285 [203-302] |
| CL (L/h) | Geometric mean (CV, %) | 0.012 (28.4) | 0.012 (14.5) | 0.013 (12.4) | 0.013 (17.7) |
| $V_z$ (L) | Geometric mean (CV, %) | 3.7 (30.3) | 3.9 (21.0) | 3.9 (8.8) | 4.9 (13.2) |

② CH50 : 모든 용량 코호트에서 투여 즉시 감소

③ AH50/AP50

- 평균 AH50 값의 감소는 각각 200, 600, 1500 및 2300mg 페그세타코플란의 단회 투여 후 최소 12, 72, 144 및 168시간(0.5, 3, 6 및 7일) 동안 유지

④ C3

- 600, 1500 및 2300mg 집단은 모두 위약보다 통계적으로 유의하게 증가됨($P < .05$)

3. [APL-CP1014] 건강한 시험대상자를 대상으로 페그세타코플란의 안전성, 내약성, PK 및 PD를 평가하기 위한 무작위 배정, 다회 증량 시험

1상 | 건강한 성인 (n=16) | ·30, 90, 180, 270mg QD, SC경로 ·28일간 | 안전성, 내약성, 약동학, 약력학

① 약동학

·기하평균 Vz/F 값(5.2에서 6.1L)은 APL-CP0713-1 시험(3.6에서 4.8L)에서 나타난 값과 유사

·반감기($t_{\frac{1}{2}}$): 198~ 237시간(8.2에서 9.9일)

→ 단회투여시험(APL-CP0713-1)과 PK는 유의미한 차이는 없음.

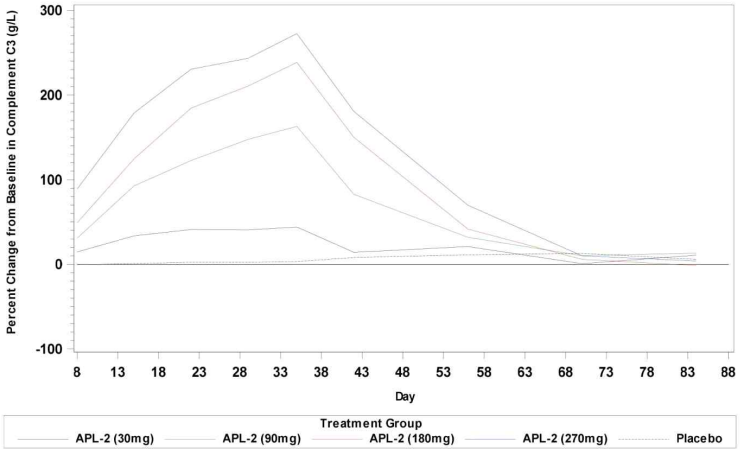
▶CP1014 시험에서 다회 SC 투여 후 28일차의 PK 파라미터 요약

| Parameter | Statistics | Pegcetacoplan dose | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 30 mg N = 4 | 90 mg N = 4[a] | 180 mg N = 4[a] | 270 mg N = 4 |
| $C_{max}$ (μg/mL) | Geometric mean (CV, %) | 76.93 (7.1) | 255.9 (18.9) | 469.8 (13.3) | 645.8 (31.2) |
| $C_{min}$ (μg/mL) | Geometric mean (CV, %) | 60.52 (20.0) | 217.4 (16.2) | 376.5 (9.4) | 454.2 (8.8) |
| $AUC_{tau}$ (μg·h/mL) | Geometric mean (CV, %) | 1654 (8.5) | 5741 (17.6) | 10,170 (9.4) | 13,020 (13.4) |
| $t_{½}$ (h) | Geometric mean (CV, %) | 197.8 (12.8) | 237.2 (10.4) | 210.5 (15.5) | 203.9 (11.6) |
| CL/F (mL/h) | Geometric mean (CV, %) | 18.14 (8.5) | 15.68 (17.6) | 17.70 (9.4) | 20.74 (13.4) |
| $V_z$/F (mL) | Geometric mean (CV, %) | 5175 (16.5) | 5439 (11.7) | 5276 (7.0) | 6101 (17.1) |

② CH50 : 영향 없음

③ AH50/AP50

- 위약군 대비15, 22, 29일에 180mg 용량 집단에 대해 통계적으로

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>유의의하게 감소하였고, 8, 15, 22, 29일에 270mg 집단에 대해 통계적으로 유의하게 감소함(P < .05).<br>④ C3<br>- 용량의존적 증가경향을 나타냄<br>- 270mg: 35일차 baseline 대비 가장 큰 변화 관찰(+272%)<br>▶C3 백분율의 베이스라인 대비 변화량(CP1014 시험)<br>
</td></tr>
<tr><td colspan="5">4. [APL2-201] 건강한 시험대상자에서 매일, 매주 2회 및 매주 1회 페그세타코플란의 임상 1상, 이중맹검, 무작위배정 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 성인 (n=40)</td><td>·코호트 1: 360mg 또는 위약 QD, SC 경로, 28일간<br>·코호트 2: 1300mg 또는 위약 주2회, SC 경로, 28일간<br>·코호트 3: 2600mg 또는 위약 주1회, SC 경로, 28일간<br>·코호트 4: 1080 mg 또는 위약 주2회, SC 경로(주사기 주입펌프 사용), 28일간(주입속도에 따른 하위그룹4군:30분~20시간)<br>·코호트 5: 1080 mg 또는 위약 주2회, SC 경로(착용하는주입기 사용), 28일간(바늘 주입 직경에 따른 하위그룹 : 소바늘 ( 내경:0.165mm), 대바늘(내경 0.196mm)</td><td>안전성, 내약성, 약동학, 약력학</td><td>① 약동학<br>·코호트간 Cmax의 큰 차이는 없음<br>·코호트 4: Cmax,week 및 Cmin,week로 측정한 항정상태에 도달할 때의 노출은 4개 집단 간에 유사하였음(주입시간에 따른 PK 변화는 미미함)<br>·코호트 5: Cmax,week 및 Cmin,week로 측정한 항정상태에 도달할 때의 노출은 2개 집단 간에 유사하였음<br>·반감기($t_{\frac{1}{2}}$): 206.1~ 243.8시간(8.6에서 10.2일)<br>▶APL2-101 시험에서 다회 SC 투여 후 PK 파라미터 요약
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter</th><th rowspan="2">Statistics</th><th colspan="5">Pegcetacoplan dose</th></tr>
<tr><th>Cohort 1<br>360 mg daily<br>N = 4</th><th>Cohort 2<br>1300 mg<br>2/wk<br>N = 4</th><th>Cohort 3<br>2600 mg<br>1/wk<br>N = 3</th><th>Cohort 4<br>1080 mg<br>2/wk<br>N = 16</th><th>Cohort 5<br>1080 mg<br>2/wk<br>N = 6</th></tr>
<tr><td>$C_{max,\ week}$ (μg/mL)</td><td>Arithmetic mean (SD)</td><td>628.8<br>(57.1)</td><td>749.3<br>(69.6)</td><td>856.0<br>(148.2)</td><td>685.2<br>(107.8)</td><td>726.0<br>(44.7)</td></tr>
<tr><td>$C_{min,\ week}$ (μg/mL)</td><td>Arithmetic mean (SD)</td><td>531.5<br>(52.7)</td><td>605.0<br>(71.5)</td><td>658.0<br>(93.9)</td><td>510.3<br>(66.5)</td><td>586.2<br>(58.4)</td></tr>
<tr><td>$T_{max}$ (h)</td><td>Geometric mean (CV, %)</td><td>641.1<br>(5.7)</td><td>629.7<br>(3.7)</td><td>590.7<br>(8.3)</td><td>618.4<br>(6.5)</td><td>627.2<br>(5.7)</td></tr>
<tr><td>$t_{½}$ (h)</td><td>Geometric mean (CV, %)</td><td>206.1<br>(14.2)</td><td>221.9<br>(3.6)</td><td>221.9<br>(12.3)</td><td>226.3<br>(11.2)</td><td>243.8<br>(15.0)</td></tr>
</table>
② CH50<br>- 위약군과 치료군의 차이는 확인되나, 용량간 차이는 없음,<br>③ AH50/AP50<br>- 평균 AH50 결과는 치료 시작 후 모든 활성 시험 약물 집단에서 현저하게 감소하여 42일차 베이스라인 수준으로 회복<br>④ C3<br>- 35일차까지 지속 증가(35일째 증가율:155~208%)</td></tr>
</table>

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | - 84일차까지 베이스라인 수준으로 감소 |

CH50: total complement assy, AH50:Alterantive complement assy

### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

| 단계 | 대상환자 (n) | 투여용량 및 방법 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 1. [APL2-CP-PV-205] 페그세타코플란의 약동학에 대한 신장애의 영향을 평가하기 위한 임상 1상, 단회 투여, 오픈라벨 시험 | | | | |
| 1상 | 코호트1: 중증신장애 환자(n=8)<br>코호트2: 건강한 성인(n=8) | ·270mg 단회, SC<br>*중증 신장애: Cockcroft-Gault) 방정식에 따른 30mL/분 미만의 크레아틴 청소율 | 약동학 | ·중증 신장애 환자와 건강한 성인의 PK 유사<br>- Tmax 중앙값: 6.5일 및 6일<br>- Cmax: 38.2 및 38.7μg/mL<br>- $AUC_{0-\infty}$: 18,153 및 20,078μg·h/mL |
| 2. [APL2-102] 건강한 일본인 시험대상자에서 페그세타코플란의 임상 1상, 이중맹검, 무작위 배정, 위약대조, 단회 증량 시험 | | | | |
| 1상 | 건강한 일본인 | ·180, 360, 720, 1440mg 단회, SC | 안전성, 내약성, 약동학, 약력학 | ① 약동학<br>180mg 이상의 단회 SC 투여에서 일본인과 비일본인 시험대상자 간 PK에 유의미한 차이가 없음<br>▶APL2-102 시험에서 단회 SC 투여 후 PK 파라미터 |

| Parameter | Statistics | Pegcetacoplan dose 180 mg (N = 4) | 360 mg (N = 4) | 720 mg (N = 4) | 1440 mg (N = 4) |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (μg/mL) | Arithmetic mean | 40 | 64 | 146 | 248 |
| | (SD) | (4.7) | (17.1) | (9.4) | (63.5) |
| $T_{max}$ (h) | Median | 144 | 192 | 132 | 156 |
| | [Range] | [120-168] | [120-241] | [120-168] | [72-168] |
| $AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)[a] | Arithmetic mean | 18,480 | 32,160 | 67,460 | 115,700 |
| | (SD) | (1644) | (3763) | (7468) | (24,240) |
| $t_{½}$ (h) | Median | 241 | 246 | 226 | 211 |
| | [Range] | [211-268] | [233-257] | [90-287] | [197-244] |
| CL/F (L/h) | Arithmetic mean | 0.0108 | 0.0113 | 0.0108 | 0.0129 |
| | (SD) | (0.001) | (0.001) | (0.001) | (0.003) |
| $V_z$/F (L) | Arithmetic mean | 3.4 | 4.0 | 3.1 | 4.0 |
| | (SD) | (0.52) | (0.64) | (1.03) | (0.77) |

② CH50
- 위약군과 치료군의 차이는 확인되나, 용량간 차이는 없음.

③ AH50/AP50
- AH50: 1440mg 집단에서 5일차에 약 -40%감소

④ C3
- 용량의존적 증가경향

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- in vitro 약물상호작용 평가 결과는 5. 약리작용에 관한 자료 참고
- 페그세타코플란과 에쿨리주맙 간에 약물 상호작용
  - 이미 에쿨리주맙을 투여받고 있는 시험대상자에게 페그세타코플란을 투여한 APL-CP0514 시험과 APL2-302 시험, APL2-202 시험 및 APL2-CP-PNH-204 시험과 비교했을 때 이상반응의 발생률과 중증도에 뚜렷한 차이는 없었음

### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- SC 생체이용률은 액체 제형의 경우 75.8%, 동결건조된 제형의 경우 92.5% 추정
- PHN 환자는 전신청소율의 증가로 건강한 성인보다 페그세타코플란의 노출이 낮음
  - 반감기:PNH 환자의 경우 8.6일, 건강한 성인의 경우 11일로 추정
- 공변량 평가
  - 청소율과 분포 용적은 모두 체중이 증가함에 따라 비선형적으로 증가되며, 체중이 증가되면 페그세타코플란의 노출은 감소함.
  - 연령, 성별, 아시아인 인종(일본인 포함), 베이스라인 CrCl, 베이스라인 총 빌리루빈, 베이스라인 알부민, 베이스라인 아스파트산아미노기전달효소, 베이스라인 알라닌아미노전이효소, 에쿨리주맙 병용 투여 및 항약물 항체는 페그세타코플란의 PK 파라미터에 통계적으로 유의한 영향은 없음.

### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- PNH가 있는 시험 대상자(APL2-308 시험, APL2-302 시험, APL2-CP-PNH-204 시험, APL-CP0514 시험 및 APL2-202시험)에서 보체 변화
  - CH50: 유의미한 변화 없음
  - 페그세타코플란 치료기간 내내 지속적이고 유의하며 부분적인 AH50/AP50 억제가 관찰
  - 5건의 시험에 걸쳐 모두 C3 수준은 페그세타코플란 투여 후 증가했으며, 6주차부터 나머지 각 치료기간에 걸쳐 베이스라인보다 200% 이상 높은 수준으로 유지

**Table 24: C3 (g/L) Absolute Value and Change From Baseline by Visit for Study APL2-302, Study APL2-308, Study APL2-CP-PNH-204, Study APL-CP0514, and Study APL2-202**

| | Study APL2-302 | Study APL2-308 | Study APL2-CP-PNH-204 | Study APL-CP0514 (Cohort 4) | Study APL2-202 |
|---|---|---|---|---|---|
| | Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41 in RCP (pegcetacoplan only) N=77 in OLP (Combined OLP) | Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[b] N = 35 (assigned to pegcetacoplan) N = 46 (assigned and escape to pegcetacoplan) | Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 20 | Pegcetacoplan 270 mg/d[d] N = 6 | Pegcetacoplan 270 mg/d[e] N = 4 |
| **Baseline, mean (SD)** | 0.93 (0.24) | 0.95 (0.21) | 0.91 (0.20) | 1.06 (0.21) | 1.10 (0.14) |
| **Day 15 (n)/Week 2** | 29 | 32 | 19 | 6 | 4 |
| Mean (SD) | 3.53 (0.74) | 2.30 (0.42) | 2.34 (0.52) | 1.63 (0.22) | 2.6 (0.36) |
| Mean CFB (SD) | 2.58 (0.57) | 1.35 (0.36) | 1.45 (0.37) | 0.57 (0.16) | 1.50 (0.26) |
| **Day 29 (n)/Week 4** | 31 | 30 | 20 | 6 | 3 |
| Mean (SD) | 3.59 (0.75) | 3.09 (0.66) | 3.22 (0.50) | 2.96 (0.46) | 4.1 (0.40) |
| Mean CFB (SD) | 2.65 (0.62) | 2.12 (0.58) | 2.31 (0.38) | 1.89 (0.48) | 3.0 (0.46) |
| **Day 43 (n)/Week 6** | 29 | 28 | 18 | 5 | 4 |
| Mean (SD) | 3.70 (0.72) | 3.40 (0.60) | 3.50 (0.73) | 3.60 (0.82) | 5.0 (0.82) |
| Mean CFB (SD) | 2.73 (0.63) | 2.41 (0.53) | 2.57 (0.56) | 2.51 (0.89) | 3.9 (0.85) |

Abbreviations: CFB = change from baseline; mean = arithmetic mean; OLP = open−label period; RCP = randomized controlled period.

- PNH 시험대상자((APL2-308 시험, APL2-302 시험, APL2-CP-PNH-204 시험, APL-CP0514 시험 및 APL2-202시험)에서 헤모글로빈 반응과 노출관계
  - 페그세타코플란 노출과 Hb 수준의 증가 사이의 관계는 S자형 Emax 직접 효과 모델로 설명되며, EC50은 337ug/mL임

- Hb E-R 모델은 주 2회 1080 mg의 투여 요법이 보체 억제제를 투여받은 경험이 없는 시험대상자와 C5 억제제 요법에서 전환하는 시험대상자 모두에서 Hb 반응에 효과적인 용량임. 667μg/mL의 항정상태 페그세타코플란 혈청 농도 중앙값은 베이스라인으로부터 예상되는 최대 Hb 농도(Emax) 증가의 최소 95%를 달성할 것으로 예상됨
- 베이스라인 크레아티닌 청소율은 Emax에 영향을 미쳤으나, 그 차이의 크기는 미미함
- 성별은 Emax에 영향을 미쳤으나 그 차이의 크기는 의미가 없을 것으로 예상됨. 항정상태의 Hb 농도는 베이스라인 Hb 수준에서 정량화할 수 있는 차이 없이, 남성보다 여성에서 0.890배 더 낮을 것으로 예측됨 (90% CI, 0.850-0.929).
- 아시아계 인종, 연령, 체중, 베이스라인 에쿨리주맙 치료 상태 및 베이스라인 C3 수준은 페그세타코플란에 대한 Hb 반응에 유의미한 영향을 미칠 것으로 예상되지 않음

- PNH 시험대상자((APL2-308 시험, APL2-302 시험, APL2-CP-PNH-204 시험, APL-CP0514 시험 및 APL2-202시험)에서 LDH 반응과 노출관계
  - 페그세타코플란 노출과 LDH농도 감소 사이의 관계는 S자형 Emax 직접 효과 모델로 설명되며, EC50은 C5억제제 치료이력에 관계없이 187ug/mL로 추정됨
  - Hb E-R 모델은 주 2회 1080 mg의 투여 요법이 보체 억제제를 투여받은 경험이 없는 시험대상자와 C5 억제제 요법에서 전환하는 시험대상자 모두에서 LDH 반응에 효과적인 용량임. 667μg/mL의 항정상태 페그세타코플란 혈청 농도 중앙값은 베이스라인으로부터 예상되는 최대 LDH감소(Emax)의 최소 95%를 달성할 것으로 예상됨
  - 베이스라인 에쿨리주맙 치료 상태는 베이스라인 LDH 및 Emax에 영향을 미쳤음.주 2회 페그세타코플란 1080 mg를 SC 투여한 후, 항정상태에서의 LDH 중앙값은 보체 억제제를 투여받은 경험이 없는 시험대상자의 경우 217IU/L, 에쿨리주맙에서 페그세타코플란 치료로 전환하는 시험대상자의 경우 192IU/L로 예상됨.
  - 성별, 아시아계 인종, 연령, 체중, 베이스라인 크레아티닌 청소율 및 베이스라인 C3 수준은 페그세타코플란에 대한 LDH 반응에 유의미한 영향을 미칠 것으로 예상되지 않음

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

| 단계 | 시험번호 | 시험설계 | 대상자수 |
|---|---|---|---|
| 1b상 | APL-CP0514 | 에쿨리주맙으로 치료하는 동안 여전히 빈혈이 있었던 PNH 환자에서 페그세타코플란의 SC 투여의 안전성, 내약성 및 PK연구 | 12 |
| | APL2-CP-PNH-204 | C5i 미경험 PNH 환자에서 단일 요법 SC 페그세타코플란의 안전성, 내약성, 예비 효능 및 PK 연구 | 21 |
| 2a상 | APL2-202 | C5i 미경험 PNH 환자에서 단일 요법 SC 페그세타코플란의 안전성, 내약성, 효능 및 PK 연구 | 4 |
| 3상 | APL2-302 (PEGASUS) | C5 억제제인 에쿨리주맙요법을 받고 있지만 계속하여 Hb농도가 10.5g/dL미만인 18세 이상의 시험대상자에서 PNH 치료에 대해 페그세타코플란단독요법의 치료 효능 및 안전성연구 | 시험군:41<br>대조군:39 |
| | APL2-308 (PRINCE) | 이전 3개월 동안 C5i 미경험 시험대상자를 대상으로 페그세타코플란의 임상적 유익성을 표준 치료법(standardof care, SoC)(보체억제제 제외)과 비교하기 위해 설계된 전향적, 무작위 배정, 다기관, 오픈라벨, 대조 임상 3상 시험 ※ 국내 피험자 참가 | 시험군:35<br>대조군:18 |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

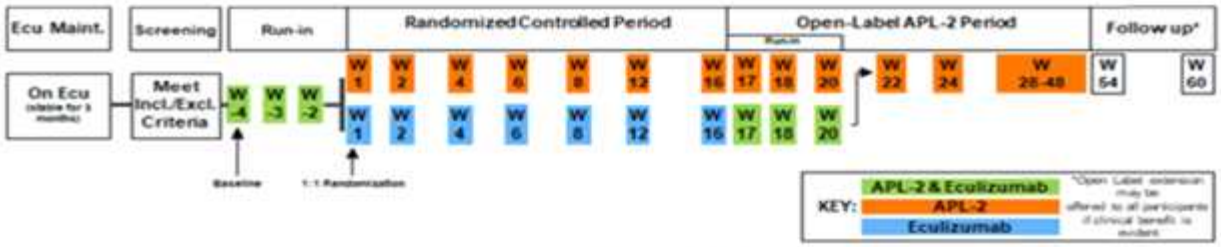
### 6.5.2.1. APL2-302(PEGASUS) 시험

발작성 야간 혈색소뇨증 환자에서 페그세타코플란의 효능 및 안전성을 평가하는 임상 3상, 무작위 배정, 다기관, 오픈라벨, 활성 비교군 대조 시험

1) 시험설계

· 임상 3상, 전향적, 무작위 배정, 다기관, 오픈라벨, 활성 비교군 대조 시험

· 시험디자인




Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; Ecu = eculizumab; Excl. = exclusion; Incl. = inclusion; Maint. = maintenance; W = Week.

- 시험대상자들이 주 2회 페그세타코플란 1,080mg과 현재 용량의 에쿨리주맙을 병용하여 치료받는 4주의 도입기. 에쿨리주맙 치료는 시험 방문 또는 페그세타코플란 투여 일정에 관계없이 이 기간 동안 처방된 대로 지속
- 시험대상자가 페그세타코플란 1,080mg 주 2회 또는 현재 용량의 에쿨리주맙에 무작위 배정되었던 16주간의 RCP
- 모든 시험대상자가 페그세타코플란 치료를 받는 32주간의 OLP. 여기에는 에쿨리주맙에서 페그세타코플란으로 전환하는 시험대상자에 대한 4주의 도입기가 포함됨.

2) 시험대상자

· 에쿨리주맙 요법을 받고 있지만 Hb 수치가 지속적으로 10.5g/dL 미만인 18세 이상

(주요 선정기준)

- 고감도 유세포분석으로 확인된 PNH의 일차 진단
- 에쿨리주맙을 투여 중인 경우. 에쿨리주맙 용량은 스크리닝 방문 전 적어도 3개월동안 안정적이어야 한다.
- 스크리닝 방문에서 헤모글로빈 < 10.5 g/dL
- 스크리닝 방문에서 절대 망상적혈구 수 > 1.0 x ULN
- 스크리닝 방문에서 혈소판 수 > 50,000/$mm^3$
- 스크리닝 방문에서 절대 호중구 수 > 500/$m^3$m

· 에쿨리주맙*/페그세타코플란 39명, 페그세타코플란/페그세타코플란 41명

* 16주차 이후 페그세타코플란으로 변경

3) 유효성 결과

(1) 1차 유효성 평가변수

- 페그세타코플란은 1차 유효성 평가변수인 16주차까지 Hb 수치의 CFB(Change From Baseline)에서 에쿨리주맙보다 우월함을 입증
- 수정된 (LS) 평균 CFB는 페그세타코플란의 경우 2.37g/dL, 에쿨리주맙의 경우 -1.47g/dL였으며 LS 평균 차이는 3.84g/dL(95% CI 2.33-5.34) (P<.0001)

**Table 7: Study APL2-302 Primary Analysis: CFB in Hb During the RCP Using MMRM Model, Censored for Transfusion (ITT Set)**

| | Pegcetacoplan (N = 41) LS mean (SE) g/dL | Eculizumab (N = 39) LS mean (SE) g/dL | Difference (95% CI) | *P* value |
|---|---|---|---|---|
| Week 2 | 3.07 (0.289) | 0.83 (0.306) | 2.24 (1.45, 3.03) | <.0001* |
| Week 4 | 2.78 (0.249) | −1.50 (0.295) | 4.28 (3.56, 5.00) | <.0001* |
| Week 6 | 2.68 (0.285) | −1.51 (0.411) | 4.19 (3.23, 5.14) | <.0001* |
| Week 8 | 2.38 (0.303) | −1.74 (0.451) | 4.12 (3.07, 5.18) | <.0001* |
| Week 12 | 2.75 (0.285) | −1.57 (0.422) | 4.33 (3.34, 5.31) | <.0001* |
| **Week 16** | **2.37 (0.363)** | **−1.47 (0.666)** | **3.84 (2.33, 5.34)** | **<.0001*** |

Abbreviations: CFB = change from baseline; Hb = hemoglobin; ITT = intent-to-treat; LS = least-square; MMRM = mixed model for repeated measures; RCP = randomized controlled period.
* Significant at the 0.05 α level.
Notes: Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which will include local and central laboratory values during the screening period. Model includes treatment + baseline value + analysis visit + strata + analysis visit × treatment, where strata is the combination of stratification factors number of transfusions and platelet count at screening. Data excluded from the absence of transfusions model. All values after intercurrent events were set to missing.
Source: Study APL2-302 16-week CSR Table 14.2.1.1.2

(2) 주요 2차 유효성 평가변수

① RCP 동안 수혈을 회피한 시험대상자의 비율(16주차)

- 수혈 회피는 페그세타코플란 집단의 41명의 시험대상자 중 35명(85.4%)과 에쿨리주맙 집단의 39명의 시험대상자 중 6명(15.4%)에서 달성. 62.5% 조정된 치료 차이(48.3-76.8)의 95% CI 하한이 사전 지정된 비열등성 한계인 -20%보다 컸음(명목 P 값<.0001).

② 16주차까지 ARC에서 CFB(RCP 이전 데이터 제외)

- 빈혈 및/또는 용혈 상황에서 조혈 골수 보상 활성의 지표인 ARC의 주요 2차 평가변수에서 만족되었음.
- 16주차에서 ARC의 수정 평균 CFB는 페그세타코플란의 경우 -135.82 x $10^9$/L, 에쿨리주맙의 경우 27.79 x $10^9$/L. 치료군 간 LS 평균 차이는 -163.61 × $10^9$/L(95% CI -189.91에서 -137.30; 명목 P 값 <.0001).

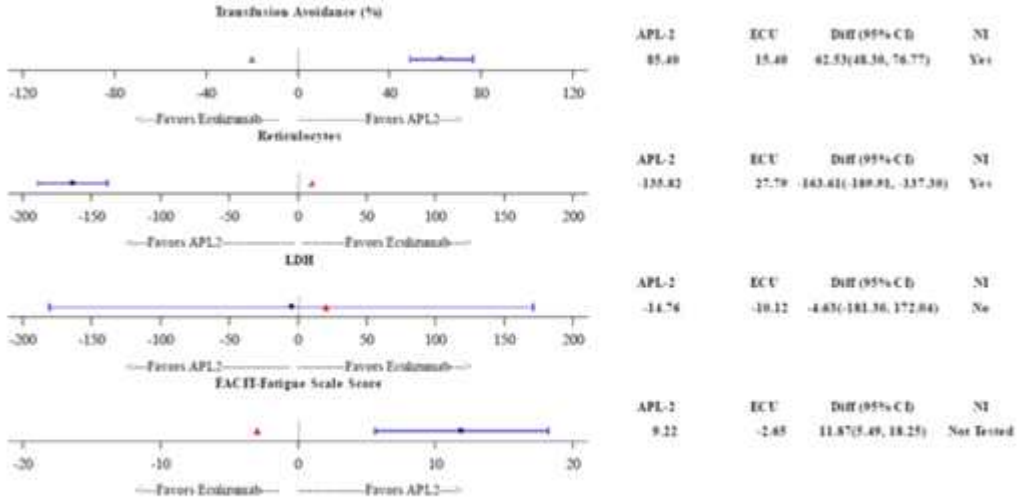
③ 16주차까지 LDH에서 CFB(RCP 이전 데이터 제외)

- 수정된 평균 CFB는 페그세타코플란의 경우 -14.76U/L, 에쿨리주맙의 경우 -10.12U/L이었으며 치료군 간의 LS 평균 차이는 -4.63이었음(95% CI -181.30에서 172.04; 명목 P 값 .9557). 조정된 치료 차이의 95% CI 상한은 사전 지정된 NIM 20보다 작지 않음
- LDH 농도가 사전 지정된 분석에 의해 에쿨리주맙에 대한 비열등성을 충족하지 않았지만, 수혈을 위해 중도 절단되지 않은 모든 이용 가능한 데이터를 사용하여 LDH 농도를 비교했을 때, 16주차에 페그세타코플란 집단에서 관찰된 평균 농도는 에쿨리주맙 집단보다 수치적으로 더 낮음(각각 189 U/L 및 353 U/L).
- LDH 정상화 달성율: 페그세타코플란 집단(70.7%), 에쿨리주맙(15.4%)

④ 16주차까지 FACIT-피로 척도 점수의 CFB(RCP 이전 데이터 제외)

- FACIT-피로 척도 점수의 16주차 CFB는 에쿨리주맙과 비교하여 페그세타코플란에 대해 임상적으로 유의미하였음(각각 9.22 및 -2.65점). 또한, 페그세타코플란 집단에서 더 많은 시험대상자가 FACIT-피로 척도 점수에서 3점 이상의 임상적으로 유의미한 개선을 달성하였음(페그세타코플란 집단에서 73%, 에쿨리주맙 집단에서 0%).

**Figure 14: Study APL2-302 Plot of Noninferiority Margins and Statistics for Transfusion Avoidance, ARC, LDH Concentration, and FACIT-Fatigue Scale Score During the RCP (ITT Set)**




Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; ARC = absolute reticulocyte count; Diff = difference; ECU = eculizumab; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT = intent-to-treat; LDH = lactate dehydrogenase; LS = least-square; NI = noninferior; RCP = randomized controlled period.
Note: The red triangle represents noninferiority margin; the black square represents the mean.
Source: Study APL2-302 16-week CSR, Figure 14.2.5.4.

(3) 기타 2차 유효성 평가변수(48주차)

| | Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly N = 41 | Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly N = 39 |
|---|---|---|
| Hb concentration at Week 48, g/dL | n = 33 | n = 30 |
| Mean (SD) | 11.30 (1.77) | 11.57 (2.21) |
| Mean CFB (SD) | 2.47 (1.72) | 2.93 (2.09) |
| Hb stabilization through Week 48, n (%) | 28 (68.3) | 26 (66.7) |
| Hb response at Week 48, n (%) | 24 (58.5) | 25 (64.1) |
| Hb normalization at Week 48, n (%) | 10 (24.4) | 12 (30.8) |
| ARC at Week 48, × $10^9$/L | n = 31 | n = 29 |
| Mean (SD) | 79.95 (26.77) | 94.02 (50.06) |
| Mean CFB (SD) | −135.64 (67.90) | −128.22 (59.60) |
| ARC normalization at Week 48, n (%) | 26 (63.4) | 23 (59.0) |
| LDH concentration at Week 48, U/L | n = 33 | n = 30 |
| Mean (SD) | 222.67 (141.09) | 224.08 (133.52) |
| Mean CFB (SD) | −41.53 (153.68) | −105.27 (315.59) |
| LDH normalization at Week 48, n (%) | 23 (56.1) | 20 (51.3) |
| FACIT-Fatigue Scale score at Week 48 | n = 30 | n = 29 |
| Mean (SD) | 40.60 (10.12) | 42.52 (8.67) |
| Mean CFB (SD) | 10.14 (9.06) | 9.62 (10.34) |
| FACIT-Fatigue Scale score ≥3 improvement at Week 48, n (%) | 26 (63.4) | 23 (59.0) |
| Indirect bilirubin at Week 48, μmol/L | n = 31 | n = 26 |
| Mean (SD) | 10.46 (7.47) | 11.03 (5.96) |
| Mean CFB (SD) | - 22.93 (25.04) | - 22.63 (20.62) |
| Clonal distribution of PNH RBCs at Week 48, percentage of Type II + Type III | n = 21 | n = 18 |

| | | |
|---|---|---|
| Mean (SD)<br>Mean CFB (SD) | 88.78 (18.86)<br>23.98 (21.27) | 92.66 (13.88)<br>18.28 (29.83) |
| C3 deposition on RBCs at Week 48, percentage of C3 Type II + Type III<br>Mean (SD)<br>Mean CFB (SD) | n = 21<br>0.09 (0.06)<br>−15.34 (12.21) | n = 18<br>0.07 (0.07)<br>−19.96 (14.69) |
| Transfusion avoidance, n (%) | 30 (73.2) | 28 (71.8) |

(4) 돌발성 용혈

※돌발성 용혈

이전의 LDH가 치료 중에 ULN의 1.5배 미만으로 감소한 후 LDH가 ULN의 2배 이상으로 증가한 경우에서 최소 하나 이상의 IVH의 새로운 또는 악화 증상 또는 징후(피로, 혈색소뇨증, 복통, 숨가쁨[호흡곤란]빈혈 [Hb 농도 <10 g/dL], 혈전증을 포함하는 주요 혈관 이상반응[major adverse vascular event, MAVE], 삼킴 곤란, 또는 발기 부전)

- 위의 정의에 따른 치료 후 발생한 이상반응(TEAE)인 용혈 및 돌발성 용혈의 반응은 에쿨리주맙 집단보다 페그세타코플란 집단에서 덜 빈번하였음

**Table 10: Study APL2-302 Post Hoc Analysis of Breakthrough Hemolysis During RCP by Treatment Group (Safety Set)**

| | Statistic | Pegcetacoplan (N = 41) | Eculizumab (N = 39) | Total (N = 80) |
|---|---|---|---|---|
| LDH elevated, after prior reduction | | | | |
| Yes | n (%) | 5 (12.2) | 14 (35.9) | 19 (23.8) |
| No | n (%) | 36 (87.8) | 25 (64.1) | 61 (76.3) |
| Any hemolytic sign or symptom while LDH elevated | | | | |
| Yes | n (%) | 2 (4.9) | 13 (33.3) | 15 (18.8) |
| No | n (%) | 3 (7.3) | 1 (2.6) | 4 (5.0) |

Abbreviations: LDH = lactate dehydrogenase; RCP = randomized controlled period; ULN = upper limit of normal.
Notes: ULN = 226 U/L for all subjects. Elevated LDH is defined as LDH ≥2 × the ULN. LDH reduction is defined as LDH <1.5 × the ULN. Hemolytic signs or symptoms include new or worsening symptom or sign of intravascular hemolysis (fatigue, hemoglobinuria, abdominal pain, dyspnea), anemia, or major adverse vascular event.
Source: Study APL2-302 16-week CSR Table 15.3.7

### 6.5.2.2. APL2-308(PRINCE) 시험

발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자에서 페그세타코플란의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 임상 3상, 무작위 배정, 다기관, 오픈라벨, 대조 시험

1) 시험설계

- 임상 3상, 전향적, 무작위 배정, 다기관, 오픈라벨, 대조 시험
- 시험디자인

**Figure 2: Study APL2-308 Design**




Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; CSR = clinical study report; SoC = standard of care; Tx = treatment; V = visit; W = week.

2) 시험대상자

· C5i(C5 inhibitor) 미치료 PNH 시험대상자 53명

(주요 선정기준)

- 스크리닝 방문에서 LDH level ≥1.5×ULN
- 고감도 유세포분석으로 확인된 PNH 진단
- 스크리닝 방문에서 헤모글로빈 lower limit of normal (LLN) 미만
- 스크리닝 방문에서 절대 망상적혈구 수 > 1.0 x ULN
- 스크리닝 방문에서 혈소판 수 > 50,000/mm3
- 스크리닝 방문에서 절대 호중구 수 > 500/mm3

· 페그세타코플란 35명, 표준치료법(SoC, Standard of care)* 18명

* 11명은 페그세타코플란 집단으로 변경

3) 유효성 결과

(1) 1차 유효성 평가변수

① Hb 안정화

※Hb안정화: 수혈 없이 베이스라인 대비 Hb 농도가 1 g/dL을 초과하여 감소하는 것의 회피

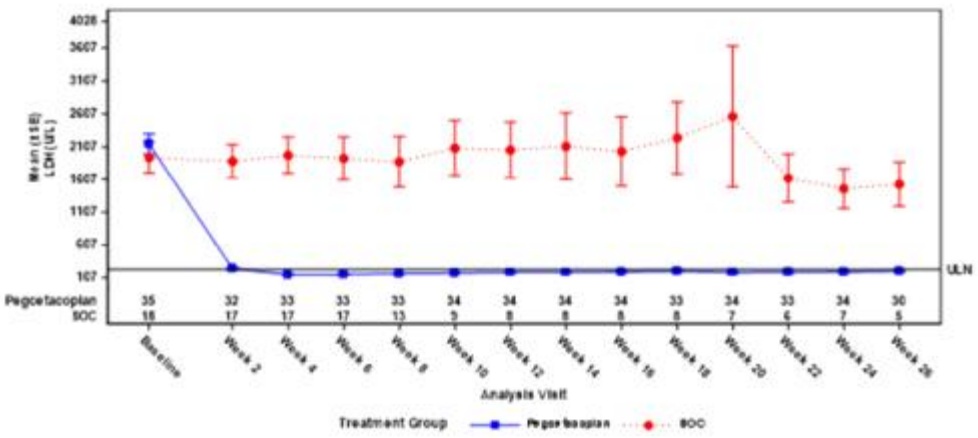
- 26주 동안 Hb 농도를 안정화시키는 데 있어 SoC보다 페그세타코플란 치료가 우월함을 입증. (P < .0001)
- 페그세타코플란과 SoC 간의 조정된 차이는 0.7311(95% CI, 57.2%~89.0%)

| | Pegcetacoplan 집단<br>N = 35 | SoC 집단<br>N = 18 |
|---|---|---|
| Hb 안정화 달성율 | 30명(85.7%) | 0명 |

② LDH 농도 CFB(베이스라인대비)

- 페그세타코플란은 26주차 LDH 농도의 CFB와 관련하여 우월성 입증. LS 평균 변화량은 페그세타코플란 집단에서 -1870.5 U/L, SoC 집단에서 -400.09 U/L이었음(P < .0001).

그림 17: APL2-308 시험에서 치료군별 시간 경과에 따른 평균(SE) LDH 농도(U/L)




2주차까지 페그세타코플란 집단의 LDH 값은 베이스라인 대비 약 90% 감소했으며 일반적으로 이 수치는 유지되었음

(2) 주요 2차 유효성 평가변수

① 수혈의 부재 하에서 Hb 반응

※Hb반응: 26주차에 베이스라인 대비 Hb가 1g/dL 이상 증가

- 페그세타코플란과 SoC 간의 조정된 차이는 54.1%(95% CI, 33.9% ~ 74.3%)였으며 P 값은 <.0001로, Hb 농도 개선에 있어 페그세타코플란이 SoC보다 우월함 입증.

| | Pegcetacoplan 집단<br>N = 35 | SoC 집단<br>N = 18 |
|---|---|---|
| Hb 반응 | 25명(71.4%) | 1명(5.6%) |

② ARC CFB

- 페그세타코플란과 SoC 간의 조정된 차이는 -103.82(95% CI, -158.90~-48.74)였고, P 값은 .0002로, 용혈을 조절하고 과도하게 활동적인 조혈을 교정하는 데 있어 페그세타코플란이 SoC보다 우월함을 입증.

| | Pegcetacoplan 집단<br>N = 35 | SoC 집단<br>N = 15 |
|---|---|---|
| 26주차의 ARC에서 LS 평균(SD) CFB | –123.26 (9.164) × $10^9$/L | –19.44 (25.209) × $10^9$/L |

③ Hb 농도 CFB

- 페그세타코플란과 SoC 간의 조정된 차이는 2.67(95% CI, 0.99~4.35)였고 P 값은 .0019였으며, 이는 Hb 농도 증가에서 페그세타코플란 치료의 우월성을 입증.

| | Pegcetacoplan 집단<br>N = 35 | SoC 집단<br>N = 18 |
|---|---|---|
| 26주차의 Hb 농도의 LS 평균(SE) CFB | 2.94 (0.383) g/dL | 0.27 (0.759) g/dL |

④ 수혈 또는 2g/dL을 초과하는 Hb 농도의 감소

- 페그세타코플란과 SoC간의 조정된 비율 차이는 -75.1%(95% CI, -90.4%~-59.7%)였고 P 값은 <.0001로, 페그세타코플란 요법에 의한 효과적인 빈혈 관리를 증명하였음.

| | Pegcetacoplan 집단<br>N = 35 | SoC 집단<br>N = 18 |
|---|---|---|
| 수혈 또는 2g/dL을 초과하는 Hb 농도감소 | 4명(11.4%) | 18명(100%) |

⑤ 수혈회피

- 페그세타코플란과 SoC간의 조정된 차이는 72.4%(95% CI, 55.8%~89.0%)였으며 P 값은 <0.0001로 수혈 부담을 감소시키는 데 있어서의 페그세타코플란의 우월성 입증

| | Pegcetacoplan 집단<br>N = 35 | SoC 집단<br>N = 18 |
|---|---|---|
| 수혈 회피 | 32명(91.4%) | 1명(5.6%) |

⑥ PRBC 단위 수

- 페그세타코플란은 수혈된 PRBC 단위의 수와 관련하여 우월성 입증. 수혈 회피 결과와 일관되게, 페그세타코

플란으로 치료받은 시험대상자는 SoC 집단의 시험대상자(3.3)보다 유의하게 더 적은 PRBC 단위(0.6)를 필요로 하였음(P < .0001).

⑦ FACIT-피로 척도 점수

- 페그세타코플란은 26주차에 FACIT-피로 척도 점수에서 수치적으로 더 크고 임상적으로 유의미한 개선을 나타냄. LS 평균 변화량은 페그세타코플란 집단에서 7.78점, SoC 집단에서 3.3점(P = .06).
- FACIT-피로 척도 점수에서 3점 이상의 개선을 달성한 시험대상자의 비율은 26주차에 통계적으로 유의미하지 않았지만 페그세타코플란 집단(60%)이 SoC 집단(11.1%)보다 수치적으로 더 높았음

⑧ 26주차의 Hb, ARC 및 LDH의 정상화

- 페그세타코플란 집단 시험대상자의 약 절반(45.7%)과 SoC 집단 시험대상자 0명이 26주차에 수혈의 부재 하에서 Hb 정상화 달성.
- 페그세타코플란으로 치료받은 시험대상자의 절반 이상(60.0%)과 SoC 집단 시험대상자의 5.6%가 26주차에 수혈의 부재 하에서 ARC 정상화 달성.
- 페그세타코플란으로 치료받은 시험대상자 절반 이상(65.7%)과 SoC 집단 시험대상자의 5.6%가 26주차에 LDH 정상화 달성.

⑨ Hb 안정화 실패까지의 기간

- 페그세타코플란으로 치료받은 시험대상자는 시험 중 첫 번째 Hb 안정화의 실패에 도달한 적이 없었고 SoC 집단에서의 시험 중 첫 번째 Hb 안정화의 실패까지의 기간의 중앙값은 4주였음..

⑩ 첫 번째 수혈까지의 기간

- 페그세타코플란으로 치료받은 시험대상자는 시험 중 첫 번째 PRBC 수혈에 도달한 적이 없었고 SoC 집단에서의 시험 중 첫 번째 PRBC 수혈까지의 기간의 중앙값은 7주였음

* APL2-308 시험에서 PRBC 수혈까지의 기간(ITT 분석대상군)

| | **Pegcetacoplan (N = 35)** | **SoC (N = 18)** |
|---|---|---|
| Number of subjects with PRBC transfusion, n (%) | 2 (5.7) | 13 (72.2) |
| Number of subjects censored, n (%)[a] | 33 (94.3) | 5 (27.8) |
| **Median time to first-on-study PRBC transfusion (weeks) with 95% CI** | **-- (--, --)** | **7.0 (4.143, 10.286)** |
| Stratified hazard ratio (pegcetacoplan vs SoC) | 0.025 | |
| 95% CI | 0.005, 0.121 | |

⑪ 수혈없음

- 페그세타코플란 집단 시험대상자의 대부분(94.3%)과 SoC 집단의 시험대상자의 4명(22.2%)만이 수혈을 받지 않음.

⑫ 26주차의 간접 빌리루빈 농도:

- 간접 빌리루빈 농도의 개선은 페그세타코플란으로 치료받은 시험대상자에서 입증되었음. 26주차의 LS 평균 변화량 값은 페그세타코플란 집단에서 -20.91 μmol/L, SoC 집단에서 -5.28 μmol/L.

⑬ 26주차의 합토글로빈 농도:

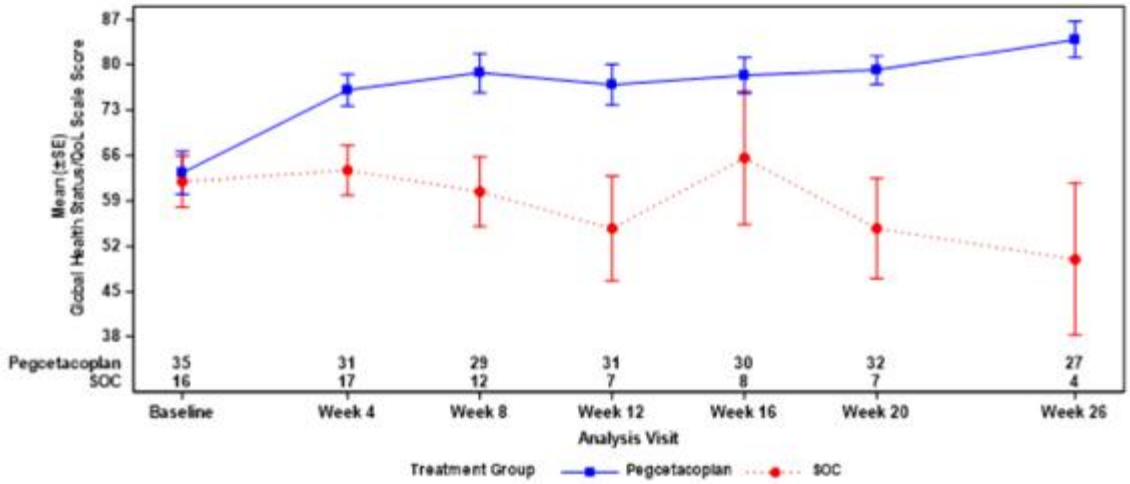
- 페그세타코플란으로 치료받은 시험대상자들이 합토글로빈 농도에서 더 높은 LS 평균 변화량 값(페그세타코플란 집단에서 0.11g/L 및 SoC 집단에서 0.01g/L)을 보여주었지만 합토글로빈 농도는 베이스라인으로 향하는 경향이 확인됨. 이러한 결과의 임상적 연관성은 결정적이지 않음

⑭ QoL 평가:

- 페그세타코플란으로 치료받은 시험대상자들은 26주차에 EORTC QLQ-C30 점수 개선

LS 평균 변화량 값은 페그세타코플란 집단에서 18.90, SoC 집단에서 -2.85

***APL2-308 시험에서 치료군별 시간 경과에 따른 EORTC QLQ-C30 점수의 평균(SE)(ITT 분석대상군)**




약어: EORTC = 유럽 암 연구 치료 기구(European Organization for the Research and Treatment of Cancer); ITT = 치료의향(intent-to-treat); QoL = 삶의 질(quality of life); SOC = 치료 표준(standard of care)
참고: 베이스라인은 페그세타코플란의 첫 번째 투여 전 또는 SoC의 무작위 배정 중 또는 무작위 배정 이전의 측정치 평균으로 정의된다. SoC 군에는 탈출 중이거나 탈출 전의 데이터만 포함된다.

- 페그세타코플란으로 치료받은 시험대상자들은 26주차에 LASA(Linear Analog Scale Assessment, 선형 아날로글 평가척도) 점수의 개선을 보임. LS 평균 변화량 값은 페그세타코플란 집단에서 50.39, SoC 집단에서 -5.39이었음.

4) PK결과

- 페그세타코플란 집단의 혈청 페그세타코플란 농도는 4주차와 12주차 사이에 항정상태 수치에 도달하여 26주차까지 유지되었음.
- 26주차 평균 약물농도

| | Pegcetacoplan 군 | SoC→Pegcetacoplan 군 |
|---|---|---|
| 페그세타코플란 약물농도 | 767(191) μg/mL | 820(125) μg/mL |

5) PD결과

- 두 치료군에서 단핵구 및 과립구의 변화는 미미하였음
- PNH 유형 II 및 유형 III RBC를 통합한 백분율은 페그세타코플란 집단 시험대상자에서 26주차에 전체 PNH RBC의 90%에 근접

- 유형 II 및 유형 III RBC에 대한 C3 침착의 감소는 페그세타코플란 치료군에서 4주차(－3.08%)에 관찰되었으며 두 페그세타코플란 집단에서 26주차까지 지속되었고(페그세타코플란 집단에서 -2.99% 및 SoC에서 페그세타코플란으로 전환한 집단에서 －1.26%), 그 결과 이 치료 기간 동안 침착 수치의 비율이 낮았음. SoC 집단에서 4주차(4.12%)에서 8주차(5.15%)까지 유형 II 및 III RBC에서의 C3 침착이 증가하였음.

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

1) 임상시험 개요 및 디자인

· [APL-CP0514] 발작성 야간 혈색소뇨증(Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH)이 있는 시험대상자에서 표준 치료법에 대한 추가 치료법으로서 페그세타코플란의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 오픈라벨, 단회 및 다회 증량 시험

- 코호트1: 25mg 단회, SC투여→28일 경과후, 28일간 5mg QD, SC투여
- 코호트2: 50mg 단회, SC투여→28일 경과후, 28일간 30mg QD, SC투여
- 코호트3: 28일간 180mg QD, SC투여
- 코호트4: **729일간** 270mg QD, SC투여→28일 경과후, 선택적 시험자중 360mg QD

· [APL2-CP-PNH-204] 발작성 야간 혈색소뇨증(Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH)이 있는 시험대상자에서 피하 투여된 페그세타코플란의 안전성, 예비 효능 및 약동학을 평가하기 위한 임상 1b상, 오픈라벨, 다회 증량, 파일럿 시험(Paddock)

- 180, 270, 360mg QD, SC경로, 1년간 투여

· [APL2-202] 발작성 야간 혈색소뇨증(Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH)이 있는 시험대상자에서 피하로 투여된 페그세타코플란의 안전성, 효능 및 약동학을 평가하기 위한 임상 2a상, 오픈라벨, 다회 투여 시험

- 270, 360mg QD, SC경로, 1년간 투여

2) 주요 유효성 결과

| | **Study APL2-CP-PNH- 204 N = 20** | **Study APL2-202 N = 4** | **Study APL-CP0514 N = 6** |
|---|---|---|---|
| Hb concentration, g/dL | n = 17 | n = 4 | n = 3 |
| Day/Week | Day 365/Week 52 | Day 365/Week 52 | Day 729 |
| Mean (SD) | 12.14 (2.00) | 13.00 (2.24) | 11.50 (0.51) |
| Mean CFB (SD) | 3.68 (2.69) | 5.27 (1.88) | 2.63 (1.90) |
| ARC, × $10^9$/L | n = 17 | n = 4 | n = 3 |
| Day/Week | Day 265/Week 52 | Day 365/Week 52 | Day 729 |
| Mean (SD) | 96.4 (33.36) | 94.0 (26.87) | 82.67 (31.02) |
| Mean CFB (SD) | –105.9 (70.28) | –144.3 (98.51) | –239.40 (48.97) |
| LDH concentration, U/L | n= 17 | n = 4 | n = 4 |
| Day/Week | Day 365/Week 52 | Day 365/Week 52 | Day 729 |
| Mean (SD) | 306.5 (324.67) | 226.0 (26.97) | 249.0 (89.45) |
| Mean CFB (SD) | –2105.2 (1078.79) | –2322.8 (635.41) | 39.3 (98.49) |
| FACIT-Fatigue Scale score | n = 17 | n = 4 | n = 4 |
| Day/Week | Day 365/Week 52 | Day 365/Week 52 | Day 729 |
| Mean (SD) | 42.5 (8.47) | 47.0 (2.45) | 45.25 (4.11) |
| Mean CFB (SD) | 7.1 (11.09) | 6.5 (5.45) | 9.00 (7.53) |
| Total bilirubin, ↓mol/L | n = 17 | n = 4 | n = 4 |
| Day/Week | Day 365/Week 52 | Day 365/Week 52 | Day 729 |
| Mean (SD) | 13.9 (5.62) | 9.33 (8.21) | 8.55 (2.79) |
| Mean CFB (SD) | –29.9 (24.34) | –21.53 (8.36) | –27.36 (4.63) |
| Subjects achieving transfusion avoidance at | 13 (65.0%) | 4 (100%) | 4 (66.7) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Week 16[a]<br>n (%) | | | |
| Clonal distribution of PNH RBCs, percentage of Type II + Type III<br>Day/Week<br>Mean (SD)<br>Mean CFB (SD) | n = 16<br>Day 365/Week 52<br>84.04 (21.04)<br>42.67 (24.13) | n = 4<br>Day 365/Week 52<br>93.05 (6.25)<br>50.85 (12.44) | n = 3<br>Day 729<br>99.70 (0.44)<br>39.40 (34.47) |
| C3 deposition on RBCs, percentage of Type II + Type III<br>Day/Week<br>Mean (SD)<br>Mean CFB (SD) | n = 16<br>Day 365/Week 52<br>0.44 (0.57)<br>–1.10 (1.81) | n = 4<br>Day 365/Week 52<br>0.11 (0.09)<br>–4.15 (6.13) | n = 3<br>Day 729<br>0.02 (0.02)<br>–9.06 (4.84) |

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 핵심 임상시험: APL2-302 RCP 및 APL2-308
- 보조적 임상시험: APL2-202, APL2-CP-PNH-204, APL-CP0514

1) 노출 기간 및 페그세타코플란 혈청 농도

| 페그세타코플란 평균 농도 | APL2-302 | | APL2-308 | | 보조 임상시험 |
|---|---|---|---|---|---|
| | pegcetacoplan / pegcetacoplan | eculizumab/ pegcetacoplan | pegcetacoplanb | SoC→ pegcetacoplanb | |
| 16주차(113일차) | 714.19㎍/mL | - | - | - | 489.70~754.50㎍/mL |
| 26주차(180일차) | - | - | 776.6μg/mL | 819.6μg/mL | - |
| 48주차(336일차) | 659.59μg/mL | 626.56μg/mL | - | - | - |

2) 시험 집단 특성

- 시험 전반에 걸쳐 가장 자주 보고된 시험 중단 사유는 AE였음.
- 성별
  - 시험대상자의 약 45.0%가 여성인 APL2-CP-PNH-204 시험 및 APL2-308 시험을 제외한 모든 시험에서 시험대상자의 65%을 초과하는 비율이 여성이었음.
- 평균 연령
  - 평균 연령이 30.8세에서 46.7세 사이인 APL2-308 시험 및 보조적 시험에서보다 APL2-302 시험(50.2세, 범위 19-81세)에서 약간 더 높았으며, 대부분의 시험대상자들은 3상 시험에서 65세 이하였음
- 인종
  - 대부분의 시험대상자(>58%)는 시험대상자의 65.0%를 초과하는 비율이 아시아인이었던 APL2-CP-PNH-204 시험 및 APL2-308 시험을 제외한 모든 시험에서 백인이었음.
  - 시험대상자의 대다수(>65%)는 히스패닉이나 라틴계가 아님
- PNH 진단 이후의 평균 연수
  - APL2-302 시험(8.74년), APL2-CP-PNH-204 시험(12.77년), . APL2-202(2.87년) 및 APL2-308 시험 (5.66년)
- 스크리닝 전 12개월 동안의 평균 수혈 횟수
  - 5건의 시험 모두에서 최소 3.9
  - APL2-302(6.1회) 시험에서 가장 높았고 APL2-308(3.9회) 시험에서 가장 낮았음.

- 평균 Hb 농도
  - 5건의 시험 모두의 베이스라인에서 낮았고 APL2-308 시험에서 가장 높았으며(9.38g/dL) APL2-202 시험에서 가장 낮았음(7.73g/dL)

3) 유효성

① Hb

- 페그세타코플란이 C5i 치료 및 C5i 무경험 시험대상자 모두에서 Hb 농도를 증가시키며, 지속적으로 Hb 안정화 및 Hb 정상화를 개선효과를 나타냄

| 구분 | | APL2-302 | | APL2-308 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | pegcetacoplan/ pegcetacoplan | eculizumab/ pegcetacoplan | pegcetacoplan | SoC→ pegcetacoplanb |
| Hb농도 CFB | 16주차(113일차) | 2.37g/dL | -1.47g/dL | - | - |
| | 26주차(180일차) | - | - | 2.94g/dL | 0.27g/dL |
| | 48주차(336일차) | 2.47g/dL | 2.93g/dL | - | - |
| Hb안정화 달성율 | 16주차(113일차) | 34.1% | 0% | - | - |
| | 26주차(180일차) | - | - | 45.7% | 0% |
| | 48주차(336일차) | 24.4% | 30.8% | - | - |

② 수혈 회피

- C5i 치료 및 C5i 무경험 시험대상자 모두에서 수혈 회피에 대한페그세타코플란의 효과가 확인됨. Hb 농도를 증가시키며, 지속적으로 Hb 안정화 및 Hb 정상화를 개선효과를 나타냄

| 구분 | | APL2-302 | | APL2-308 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | pegcetacoplan/ pegcetacoplan | eculizumab/ pegcetacoplan | pegcetacoplan | SoC→ pegcetacoplanb |
| 수혈 회피율 | 16주차(113일차) | 85.4% | 15.4% | - | - |
| | 26주차(180일차) | - | - | 91.4% | 5.6% |
| | 48주차(336일차) | 73.2% | 71.8% | - | - |

③ ARC

- 이전 C5i 치료에 관계없이 PNH 시험대상자에서 ARC에 대한 페그세타코플란의 효과가 확인됨

| 구분 | | APL2-302 | | APL2-308 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | pegcetacoplan/ pegcetacoplan | eculizumab/ pegcetacoplan | pegcetacoplan | SoC→ pegcetacoplanb |
| ARC에서 LS 평균 CFB | 16주차(113일차) | - 135.82× $10^9$/L | 27.79 x$10^9$/L | - | - |
| | 26주차(180일차) | - | - | - 123.26 × $10^9$/L | - 19.44 × $10^9$/L |
| | 48주차(336일차) | - 135.64 ×$10^9$/L | - 128.22×$10^9$/L | - | - |
| ARC 정상화 | 16주차(113일차) | 78.0% | 2.6% | - | - |
| | 26주차(180일차) | - | - | 60.0% | 5.6% |
| | 48주차(336일차) | 63.4% | 59.0% | - | - |

④ LDH

- 페그세타코플란이 C5i 치료 및 C5i 미경험 시험대상자 모두에서 IVH의 마커인 LDH 농도를 감소시켰음. C5i

미경험 시험대상자에서 LDH 농도의 상당한 감소와 C5i 치료 시험대상자에서 LDH 농도 유지에 근거하여, 페그세타코플란은 PNH 집단에서 IVH를 통제함

| 구분 | | APL2-302 | | APL2-308 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | pegcetacoplan/ pegcetacoplan | eculizumab/ pegcetacoplan | pegcetacoplan | SoC→ pegcetacoplanb |
| LDH에서 LS 평균 CFB | 16주차(113일차) | -14.76U/L | -10.12U/L | - | - |
| | 26주차(180일차) | - | - | -1870.47U/L | -400.09U/L |
| | 48주차(336일차) | - 41.53U/L | - 105.27U/L | - | - |
| LDH 정상화 | 16주차(113일차) | 70.7% | 15.4% | - | - |
| | 26주차(180일차) | - | - | 65.7% | 5.6% |
| | 48주차(336일차) | 56.1% | 51.3% | - | - |

⑤ FACIT-피로 척도 점수

- 이전에 C5 억제제로 치료받은, PNH가 있는 시험대상자에서 16주차에서 FACIT-피로 척도 점수의 베이스라인으로부터의 개선이 48주차에 유지되었음(APL2-302시험)
- APL2-308 시험에서 FACIT-피로 척도 점수의 CFB는 페그세타코플란 치료로 개선되었음. FACIT-피로의 증가는 페그세타코플란 집단에서 임상적으로 유의미하고 수치적으로 더 컸음에도 불구하고, 26주차에 집단 간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았음.

| 구분 | | APL2-302 | | APL2-308 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | pegcetacoplan/ pegcetacoplan | eculizumab/ pegcetacoplan | pegcetacoplan | SoC→ pegcetacoplanb |
| FACIT-피로척도 점수 LS 평균 CFB | 16주차(113일차) | 9.22점 | -2.65점 | - | - |
| | 26주차(180일차) | - | - | 7.78점 | 3.26점 |
| | 48주차(336일차) | 10.14점 | 9.62점 | - | - |

⑤ 간접 빌리루빈 농도

- 간접 빌리루빈 농도의 개선효과는 48주차까지 유지되며(APL2-302시험), 이전 C5i치료에 관계없이 빌리루빈에 대한 페그세타코플란의 효과가 확인됨(APL2-308시험)

| 구분 | | APL2-302 | | APL2-308 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | pegcetacoplan/ pegcetacoplan | eculizumab/ pegcetacoplan | pegcetacoplan | SoC→ pegcetacoplanb |
| 간접 빌리루빈 농도의 LS 평균 CFB | 16주차(113일차) | - 17.78μmol/L | 4.15μmol/L | - | - |
| | 26주차(180일차) | - | - | - 20.91$\mu$mol/L | - 5.28 $\mu$mol/L |
| | 48주차(336일차) | -22.93$\mu$mol/L | -22.63$\mu$mol/L | - | - |

⑥ 유세포분석

- 16주까지 페그세타코플란 집단에서 Type II 및 Type III PNH RBC의 백분율이 90%를 초과하도록 증가하였고, 이는 용혈의 거의 완전한 통제를 나타내며, C3d 침착이 있는 PNH RBC의 백분율은 16주차에 최소였음. 이효과는 48주가지 유지되었음.(APL2-302시험)
- II형 및 III형 PNH RBC의 백분율은 26주차까지 베이스라인에서 일관되게 약 40%였고, 유형 II 및 유형 III PNH RBC의 비율은 페그세타코플란 집단에서 약 90%였음
  베이스라인에서 C3d 침착이 있는 PNH RBC의 백분율은 낮았고(약 2%), 페그세타코플란 집단에서는 26주차까

지 훨씬 더 낮았으며(약 0.09%), 이는 페그세타코플란에 의한 RBC의 C3 침착 방지와 일치됨. (APL2-308시험)

| 구분 | APL2-302 | | APL2-308 | |
|---|---|---|---|---|
| | pegcetacoplan/ pegcetacoplan | eculizumab/ pegcetacoplan | pegcetacoplan | SoC→ pegcetacoplanb |
| 유형Ⅱ/Ⅲ PNH RBC | | | - | - |
| 평균 백분율(16주차) | 93.854% | 62.554% | | |
| 평균 백분율(26주차) | | | 89.98% | 42.37% |
| 평균 백분율(48주차) | 88.78% | 92.66% | | |
| 유형 Ⅱ/Ⅲ PNH RBC의 C3 침작 | | | - | - |
| 평균 백분율(16주차) | 0.195% | 16.944% | | |
| 평균 백분율(26주차) | | | 0.09 % | 0.69 % |
| 평균 백분율(48주차) | 0.09% | 0.07% | | |

4) 안전성

(1) 흔한 이상반응

- 완료된 3상 시험에서의 AE

| Study/treatment (N) | Any TEAE, n (%) |
|---|---|
| APL2-302 RCP/pegcetacoplan (N = 41) | 36 (87.8) |
| APL2-302 RCP/eculizumab (N = 39) | 36 (92.3) |
| APL2-302/pegcetacoplan whole study (N = 80) | 78 (97.5) |
| APL2-308/pegcetacoplan (N = 46) | 35 (76.1) |
| APL2-308/SoC (N = 18) | 12 (66.7) |

- APL2-302 시험
  - (6주 RCP ) 페그세타코플란 치료에서 관찰된 이상반응의 빈도와 중증도는 에쿨리주맙 치료에서 관찰된 것과 유사하였음. 페그세타코플란 집단에서 흔한 TEAE(10%를 초과하는 시험대상자에서 발생)에는 설사(22.0%), 주사 부위 홍반(17.1%) 및 용혈(12.2%)이 포함되나 중단으로 이어지지는 않았음.
  - (전체기간, RCP + OLP) 페그세타코플란 단독요법 집단에서 가장 흔한 TEAE(10%를 초과하는 시험대상자에서 발생)는 용혈(23.8%), 설사(21.3%), 비인두염(17.5%), 주사 부위 홍반(16.3), 두통(13.8%), 피로(12.5%), 기침(12.5%) 및 상기도 감염(11.5%)이었음. 페그세타코플란 집단에서 설사에 대한 모든 TEAE는 경증(11.7%) 또는 중등증(2.6%)이었으며 치료 중단으로 이어지지 않았음
- APL2-308 시험
  - 전체 페그세타코플란 집단의 가장 흔한 TEAE(10%를 초과하는 시험대상자에서 발생)는 저칼륨혈증 및 현기증이었음. 저칼륨혈증의 TEAE 중 중증이거나 치료의 중단으로 이어진 경우는 없었음
- 완료된 5건의 시험에서 보고된 AE 용어는 PNH 환자에서 흔하게 발생하는 것으로 알려진 반응(예: 용혈) 또는 일반적으로 임상시험 시험대상자가 자주 보고하는 비특이적인 반응(예: 사지 통증, 두통, 발열, 기침)이었음.

(2) 사망

- 완료된 페그세타코플란 PNH 시험에서 6명이 사망하였으며, 5건은 페그세타코플란 투여받는 동안 사망하였으나, 시험물질과의 연관은 없음

(3) 중대 이상반응(SAE)

- APL2-302 시험

- 관련된 SAE는 안면 마비, 장 허혈, 담도 패혈증, 과민성 폐렴 및 용혈성 빈혈이었으며 7건의 SAE로 인해 치료가 중단되었음[용혈, 용혈성 빈혈, 급성 골수성 백혈병, 미만성 거대 B 세포 림프종, 장 허혈, COVID-19 및 과민성 폐렴]. 이는 모두 각각 1명의 시험대상자에서 발생됨

• APL2-308 시험

- SAE와 페그세타코플란과 관련성 없었음

• 완료된 5건의 PNH 시험에서 10명의 시험대상자가 SAE로 인해 치료를 중단하였음

(4) AE로 인한 시험약 투여 중단

• APL2-308, APL2-202 또는 APL-CP0514 시험에서 AE로 인한 중단은 없었음

• APL2-302 시험

- (RCP) 페그세타코플란 투여군중 3명이 AE로 투여중단(2명은 용혈, 1명은 치료연관성 없음). 에쿨리주맙은 투여중단 케이스 없음

- (전체시험) 전체 페그세타코플란 단독요법 집단에서 12명의 시험대상자가 AE로 인해 페그세타코플란 중단. 5명의 시험대상자에서 용혈이 있었고, 각각 1명의 시험대상자가 골수 부전, 용혈성 빈혈, 급성 골수성 백혈병, 미만성 거대 B 세포 림프종, 장 허혈, COVID-19 및 과민성 폐렴 증상

(6) 선택된 TEAE

• 페그세타코플란의 작용기전, 투여 경로와 관련된 TEAE는 ISR, 감염, 용혈성 장애, 혈전증 및 과민반응이었음

① ISR(injection site reaction)

• 5건의 임상시험중 발생한 ISR은 경증이었으며, 치료중단으로 이어진 경우는 없었음

② 감염

• 5건의 완료된 PNH 시험에서, 대다수의 감염은 중증도가 경증 또는 중등도였으며, 대부분은 시험자에 의해 치료와 관련없는 것으로 평가되었음

• 페그세타코플란을 투여받는 동안 패혈증에 대한 보고는 드물었고 [APL2-302 시험에서 3명의 시험대상자(3.8%), APL2-308 시험에서 1명의 시험대상자(2.2%)], 패혈증 및 기타 감염의 발병률은 대조약(에쿨리주맙 및 SoC 집단)에서 관찰된 것과 유사하였음.

③ 용혈성 장애

• APL2-302 시험 RCP 동안 용혈성 TEAE는 에쿨리주맙 집단(14명, 35.9%)보다 페그세타코플란 집단(5명, 12.2%)에서 덜 빈번하게 발생했으며, 이는 페그세타코플란 치료와 관련하여 용혈에 대해 추가적인 위험성은 없음

• 5개의 완료된 PNH 시험에서 용혈은 24명의 페그세타코플란 치료 시험대상자에서 발생한 용혈성 장애로서 MedDRA SMQ 내에서 TEAE로 보고된 가장 흔한 PT였음.

④ 혈전증

• APL2-302 시험의 OLP에서, 2명의 시험대상자가 혈전증 반응을 보고했으며, 여기에는 SAE인 심부정맥 혈전증의 중증 반응 1건 및 경정맥 혈전증의 중등증 반응 1건이 포함

• APL-CP0514 시험에서 1명의 시험대상자가 문맥 혈전증의 중증 반응을 보고했으나, 페그세타코플란과 관련 없었음

⑤ 과민반응

• APL2-302 시험

- 전체 페그세타코플란 단독요법 집단에서 18명의 시험대상자(22.5%)가 과민반응 경험. 가장 흔한 이상반응은 홍반(4명의 시험대상자), 급성 호흡부전 및 알레르기성 비염(각각 2명의 시험대상자)이었으며, 5명의 시험대상자는 시험자가 페그세타코플란과 관련이 있다고 평가한 과민반응 반응을 겪었음

• APL2-308 시험

- 대부분 경미했으며 치료 중단이나 시험 중단 없이 관리되었으며 전체 페그세타코플란 집단의 12명(26.1%)과 SoC 집단의 2명(11.1%)이 과민반응 반응 보고

• 과민반응 반응의 전체 발생률은 두 건의 임상 3상 시험에서 페그세타코플란으로 치료받은 시험대상자에서 유사하게 나타남(APL2-302 시험에서 22.5% 및 APL2-308 시험에서 26.1%).

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT(2021.12.08)
  - Reporting Period : 2021.08.14.~2021.11.14
  - 16명의 환자에서 75건의 이상반응 보고
  - 1명의 환자 치명적 사례 보고: 혈구탐식성 임파구증가증과 동반된 이식관련 혈전성 미세혈관병증에 의한 치명적 합병증(허가외 사용)
- PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT(2022.03.09)
  - Reporting Period : 2021.11.15.~2022.02.14
  - 9명의 환자에서 66건의 이상반응 보고

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- APL2-302 시험의 1차 및 주요 2차 평가변수 결과는 다중 민감도 및 보조 분석뿐만 아니라 보조적 시험 전반에 걸친 결과의 일관성에 의해 확증되었음
  - 16주차 평가시, 에쿨리주맙과 비교하여 페그세타코플란에 의한 빈혈의 우월한 개선은 에쿨리주맙 집단보다 페그세타코플란 집단에서 Hb 안정화(85% 및 15%), Hb 정상화(34% 및 0%)) 및 ARC 정상화(78% 및 3%)를 달성한 더 많은 비율의 시험대상자에 의해 입증되었다. 또한 페그세타코플란 집단의 더 많은 시험대상자가 FACIT-피로 점수(73% 및 0%)에서 일반적으로 임상적으로 유의미한 개선(최소 3점 증가)을 나타내었음.
  - LDH 농도는 APL2-302 시험의 사전 지정된 분석에서 비열등성을 충족시키지는 못했지만, 16주차 확인된 관찰된 평균 LDH 농도는 에쿨리주맙 집단보다 낮았으며 페그세타코플란 집단의 시험대상자의 70.7% 및 에쿨리주맙으로 치료받은 시험대상자의 15.4%는 대다수는 LDH 정상화를 달성하였음.
  - 48주차 데이터는 페그세타코플란이 주 2회 SC로 투여하는 1,080mg의 용량에서 16주차에 Hb 농도, 수혈 회피, ARC, 간접 빌리루빈 농도 및 LDH 농도 통제를 개선하는 치료 유익성을 성공적으로 지속가능함을 증명하였음. 에쿨리주맙/페그세타코플란 집단 집단에서 에쿨리주맙 치료중 RCP 동안 임상적 유익성이 없었던 시험대상자들은 페그세타코플란 재도입 직후 개선되었고 해당 유익성이 48주차까지 지속되었음.
- APL2-308 시험은 페그세타코플란이 Hb 농도를 증가시키고 용혈의 주요 혈액학적 표지자를 통제하며 PNH 환자의 수혈 부담을 줄이는 데 SoC보다 우월함을 입증하였음.
  - 1차효능 평가변수인 Hb 안정화 달성율(페그세타코플란 85.7%,  SoC 0%), LDH 농도 CFB( 페그세타코플란 –1870.5 U/L, SoC –400.09 U/L)에서 SoC 대비 우월한 효과를 나타내며,
  - Hb 반응, ARC 감소, 수혈이 필요하거나 Hb 농도가 2g/dL를 초과하여 감소한 시험대상자의 수, 수혈 회피 및 C5i에 투여 경험이 없는 환자 집단의 수혈된 PRBC 단위 수에 있어서 SoC에 비해 더 유의한 치료 유익성이 확인되었음.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 분석은 378.5인년 동안 전신 페그세타코플란에 노출된 270명의 시험대상자에 기반하여 평가되었으며, APL2-302 시험 및 APL2-308 시험에 사용된 주 2회 페그세타코플란 1,080mg SC 용량에 대한 안전성 프로파일 및 보조적 임상시험[APL2-202 시험 및 APL2-CP-PNH-204 시험(C5i 미경험 시험대상자) 및 APL-CP0514 시험(C5i 치료 시험대상자)]에 사용된 270mg/일, 360mg/일 또는 440mg/일 SC 용량에 대한 안전성 결과가 포함되었음.
- 완료된 페그세타코플란 PNH 시험에서 6명의 사망자가 있었으며, 5명은 세그세타코플란 투여받는 도중 사망하였으나, 사망이 페그세타코플란과 관련이 있는 것으로 평가되지는 않았음.

- 완료된 5건의 PNH 시험에서 10명의 시험대상자가 SAE로 인해 치료를 중단하였으며, 페그세타코플란과 관련된 것으로 간주한 SAE로 인해 이 시험대상자 중 4명이 중단하였음(용혈성 빈혈, 장 허혈, 과민성 폐렴 및 과민증)
- APL2-302 시험의 전체 페그세타코플란 단독요법 집단에서 39명의 시험대상자(48.8%)가 약물 관련 AE를 경험했으며, 가장 흔한 약물 관련 AE는 ISR과 두통이었음.
- APL2-308 시험에서 전체 페그세타코플란 집단의 16명(34.8%)이 약물 관련 TEAE가 나타났으며, 가장 흔한 약물 관련 AE는 저칼륨혈증이었음.
- 페그세타코플란의 작용기전, 투여 경로 및 PNH와의 관련성으로 인해 선택된 TEAE에는 ISR, 감염, 용혈성 장애, 혈전증 및 과민반응이었음.
- 특수집단에 대한 안전성 확인으로 중증 신장애 환자에 270mg 페그세타코플란을 단회 투비교한 PK결과는 정상인과 유의한 차이가 없었음

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- PNH가 있는 시험대상자에 대한 완료된 5건의 시험 결과, 주 2회 또는 3일 SC로 투여되는 1,080mg 용량의 페그세타코플란이 PNH 치료에 안전하고 효과적이었음.
  - 페그세타코플란은 보체 매개 용혈로부터 PNH RBC를 보호할 수 있으며, Hb 농도, 수혈의 필요량, ARC, LDH 농도 및 삶의 질을 치료 2주 만에 개선하여, 페그세타코플란이 이전 C5i 치료에 관계없이 PNH가 있는 시험대상자에게 유익한 치료효과를 나타내었음
  - APL2-302 시험을 통해 치료효과가 48주간 지속될 수 있음이 확인되었으며, 보조적인 임상시험에서는 최소 1년 동안 지속될 수 있음이 확인되었음.
- 페그세타코플란은 PNH 시험대상자를 대상으로 완료된 5건의 시험 모두에서 우수한 내약성 및 안전성 프로파일이 확인됨
  - APL2-302 시험 RCP에서 페그세타코플란의 전체 안전성은 16주 동안 에쿨리주맙과 유사하였으며, 최대 48주 동안 우수한 내약성이 확인되었음
  - C5i 미경험 시험대상자를 대상으로 한 APL2-308 시험을 통해 페그세타코플란이 C5 억제제를 사용한 이전 치료와 상관없이 동등하게 내약성이 우수함을 입증되었음.

## 6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로 가교 대상 아님

* 동 규정 제7조제6호가목 및 [별표 6]외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 Ⅰ.대상 제2호가목

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 페그세타코플란은 인간 C3 및 C3b에 결합하여 보체 연쇄반응을 억제함에 따라, 혈관내용혈 억제 효과외에도 C3 opsonization(C3b)에 의해 일어나는 혈관외 용혈(extravascular hemolysis)을 억제할 수 있는 강점을 가진 제제이며, 제출된 임상심험자료로서 신청 효능효과에 대한 안전성 및 유효성이 적절히 평가되었음
  - 이 약 적용시, 헤모글로빈(Hb), 젖산탈수소효소(LDH), 절대 망상적혈구 수(ARC) 및 수혈 요구량 감소등이 표준치료 또는 C5억제제 치료대비 유의적 치료효과가 확인됨에 따라, 이 약은 C5억제제 사용경험과 관련없이 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에 적용 가능하며, 특히, C5억제제에 내성이 생긴 환자의 치료 옵션이 될 수 있다는 점에서 임상적 의미가 있다고 판단됨

# 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA : EMPAVELI® (pegcetacoplan) injection, for subcutaneous use, 2021
- EMA : ASPAVELI® 1,080 mg solution for infusion (EU/3/17/1873, 2021.12.13.)

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

- 솔리리스주(에쿨리주맙), (주)한독 :2010.1.2.허가
- 울토미리스주(라불리주맙), 한국아스트라제네카(주), 2020.05.21.허가

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

| 회사명 | (주)한독 | 허가일 | 2024.4.29. |
|---|---|---|---|
| 제품명 | 엠파벨리주(페그세타코플란) | 위해성관리계획 번호 (버전, 날짜) | v.1.2 |
| 주성분 및 함량 | 1밀리리터 중 페그세타코플란 54.0밀리그램(별규) | | |
| 효능·효과 | 성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)의 치료 | | |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 위해성 완화 조치방법* | 의약품 감시 계획 |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| - 없음 | | |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| - 피낭성 세균에 의한 중대한 감염 | - 첨부문서<br>- 전문가용 안내서<br>- 환자/보호자용 안내서<br>- 환자용 카드<br>- 필수 백신 재접종 연례 알림(국내백신접종 가이드라인에 따름)<br>- 유통 통제 시스템 | - 일반적인 의약품 감시활동<br>- 시판 후 조사 |
| - 아나필락시스(중대한 알레르기또는 과민반응) | - 첨부문서<br>- 전문가용 안내서<br>- 환자/보호자용 안내서 | - 일반적인 의약품 감시활동<br>- 시판 후 조사 |
| - 약물 중단 관련 혈관내 용혈 | - 첨부문서<br>- 전문가용 안내서<br>- 환자/보호자용 안내서 | - 일반적인 의약품 감시활동<br>- 시판 후 조사 |

| | | |
|---|---|---|
| - 면역원성 | - 첨부문서 | - 일반적인 의약품 감시활동 |
| - 악성 종양 및 혈액학적 이상 | - | - 일반적인 의약품 감시활동 |
| - PEG 축적의 잠재적인 장기효과 | - | - 일반적인 의약품 감시활동 |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| - PNH 임상시험에서 제외된, 골수부전 (혈액 줄기세포 비율이 낮은)이 있는 상태에서 치료를 시작한 환자 | - | - 일반적인 의약품 감시활동<br>- 시판 후 조사 |
| - 임산부에서의 사용 | - 첨부문서<br>- 환자/보호자용 안내서 | - 일반적인 의약품 감시활동<br>- 시판 후 조사 |
| - 장기 안전성 (>1 년) | - 전문가용 안내서 | - 일반적인 의약품 감시활동 |

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**