의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020.5.8.	접수번호	20200096009
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		한미약품㈜		
제 품 명		롤론티스프리필드시린지주(에플라페그라스팀)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		에플라페그라스팀		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 용액주사 함량 : 1프리필드시린지(0.6밀리리터) 중 에플라페그라스팀 13.2밀리그램		
신청 사항	효능효과	고형암 및 악성 림프종에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 발열성 호중구 감소증의 발생과 중증 호중구감소증의 기간 감소		
	용법용량	이 약 13.2mg(rh-GCSF 유사체로서 3.6mg)을 항암화학요법 이후 약 24시간 후에 피하 주사한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2021.03.18.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		해당사항 없음		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	김미애, 남주선, 정현철
심사부서		(안유, 기시) 유전자재조합의약품과 (위해성관리계획 일부) 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 권도연, 김은경, 정지원 (위해성관리계획 일부) 한송이, 승호선, 문은희 (기시) 김진아, 김은경, 정지원
GMP* 평가부서		경인청 의료제품실사과	GMP 담당자	박지혜, 조철호, 김은희

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준및시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

고형암 및 악성 림프종에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 중증 호중구 감소증의 기간 감소

○ 용법·용량

이 약 13.2mg(rh-GCSF 유사체로서 3.6mg)을 항암화학요법 이후 약 24시간 후에 피하주사한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 페그필그라스팀, 필그라스팀을 투여받은 환자에서 아나필락시스를 포함한 심각한 알레르기 반응이 보고되었다. 심각한 알레르기 반응이 발생한 환자에는 투여를 영구히 중지한다. 2) 페그필그라스팀을 투여받은 환자에서 치명적인 비장 파열이 보고되었다. 이 약 투여 후 좌측 상복부, 어깨 통증이 있는 환자는 비장 비대, 비장 파열을 검사한다. 3) 페그필그라스팀을 투여받은 환자에서 백혈구증가증(White Blood Count [WBC] > 100 x 10^9/L)이 보고되었다. 백혈구 수치를 이 약의 투여 기간 동안 정기적으로 모니터링해야 한다. 4) 겸상적혈구질환 환자가 필그라스팀, 페그필드라스팀을 투여받는 경우 중증(때로는 치명적인) 겸상적혈구발증이 보고되었다. 5) 페그필그라스팀과 필그라스팀이 작용하는 G-CSF수용체가 암세포에서 발견된다. 이 약, 페그필그라스팀이 골수성 암과 골수이형성증을 포함한 암 종류를 증가시키는 요소로 작용할 수 있다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 이 약의 주성분, 페그필그라스팀, 필그라스팀 또는 이 약의 첨가제에 과민증이 있는 환자 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 약물 과민증의 병력이 있는 환자 2) 알레르기 소인이 있는 환자 4. 약물이상반응

1) 임상시험

임상시험은 다양한 조건에서 수행되므로, 특정 약물의 임상시험에서 관찰된 이상사례율은 다른 약의 임상시험에서 관찰된 이상사례율과 직접적으로 비교될 수 없고 실제 임상에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

이 약은 4 건의 임상시험에서 446 명의 유방암환자와 2 건의 임상시험에서 90 명의 건강한 성인을 대상으로 투여된 경험이 있다.

아래 표 1에 기술된 이상사례는 이 약 대비 페그필그라스팀의 2 건의 3상 무작위 배정 임상시험(SPI-GCF-301 및 SPI-GCF-302)에 참여한 초기단계 유방암 환자 314명에서 이 약에 대한 노출시 발생한 이상반응을 반영한다. 임상시험에서, 시험대상자들은 3주마다 도세탁셀 75 mg/m^{2}와 시클로포스파미드 600 mg/m^2(TC 요법)을 정맥주사로 4주기 투여받았으며, 각 주기마다 TC 요법 투여 후 24시간 이후(Day 2)에 이 약 (13.2 mg/0.6 mL, 314 명) 또는 페그필그라스팀(6 mg/0.6 mL, 326 명)을 투여 받았다.

이 약을 투여 받은 환자에서 가장 흔한 약물이상사례는 뼈통증(32.8%)이었으며, 흔한 약물이상사례는 관절통(15.0%), 근육통(15.0%), 등통증(13.7%), 백혈구 수 증가(10.8%)이었다.

임상시험 동안 이 약을 투여받은 환자에서 5% 이상 보고된 약물이상반응은 표 1과 같다. : 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10); 때때로(≥1/1,000 ~ < 1/100); 드물게 (≥1/10,000 ~ < 1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000).

표 1. 이 약을 투여받은 환자에서 5% 이상 보고된 약물이상반응 목록

발현부위	발현 빈도	약물이상반응
근골격계 및 결합조직 이상	매우 흔하게	뼈통증, 관절통, 등통증, 근육통
	흔하게	사지통
혈액 및 림프계 이상	매우 흔하게	백혈구증가증*
	흔하게	림프구감소증, 호중구증가증
신경계 이상	흔하게	두통, 어지러움
위장관계 이상	흔하게	설사, 오심
전신 이상	흔하게	통증, 피로, 발열

* 환자 백혈구 수치는 CTCAE 3등급 백혈구 증가증 기준인 100x10^9/L 미만이었다.

2) 면역원성

이 약에 대한 2 건의 3상 임상시험들에서, 치료 이전에 존재한 항체는 2% (6/306)의 시험대상자에서 검출되었고 치료 이후에 항체가 검출된 시험대상자는 9.4% (28/297)였다. 치료 중 발생한 중화 항체는 평가된 시험대상자 중 0.3% (1/297) 에서 검출되었다.

이 약의 면역원성은 약동학, 안전성 및 유효성에 큰 영향을 주지 않았다.

5. 일반적 주의

1) 시험관 시험에서 G-CSF는 골수세포와 비골수세포의 성장을 촉진할 수 있다.

2) 급성 골수성 백혈병(이차성 급성 골수성 백혈병 포함), 골수 이형성 증후군, 만성 골수성 백혈병 환자에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 조사되지 않았다. 그러므로 이러한 환자에

서는 사용하지 않는다.

3) 고용량의 화학요법을 받은 환자에서의 이 약의 안전성, 유효성은 조사되지 않았다. 이 약은 확립된 투여 요법의 세포독성 화학요법의 용량 증가를 위하여 투여하지 않는다.

4) 드물게 폐의 이상반응 특히 간질성 폐렴이 필그라스팀 투여 후 보고되었다. 폐침윤 또는 폐렴의 병력이 있는 환자에서 위험성이 더 높다.

5) 페그필그라스팀을 투여 받은 환자에서 간질폐렴, 폐부종, 폐침윤 그리고 폐섬유증을 포함한 폐 이상반응이 보고되었고, 치명적일 수 있는 호흡 부전 또는 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)이 발생하였다.

호중구 수의 증가를 동반하는 폐 기능의 저하 및 폐침윤의 방사선학적 징후과 연관된 호흡곤란, 발열, 기침과 같은 폐 증상의 발현은 성인 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)의 예비 징후일 수 있다. 이러한 상황에서 이 약은 의사의 재량에 따라 중단되어야 하고 적절한 치료가 수반되어야 한다.

6) 페그필그라스팀 투여 후, 몇몇 치명적인 사례를 포함하여, 일반적으로 무증상의 비장 비대증 및 비장 파열이 보고되었다. 그러므로 비장 크기를 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 왼쪽 상복부 통증 또는 어깨 끝 통증을 호소하는 환자들은 비장 파열의 진단을 고려해야 한다.

7) 유사제제인 페그테오그라스팀의 경우, 세포독성 화학요법과 병용 투여 시 혈소판감소증과 빈혈이 발생하였다. 혈소판수와 헤마토크리트의 통상적인 모니터링이 권고되었다. 심각한 혈소판감소증 또는 빈혈을 일으키는 것으로 알려진 화학요법제와 병용 또는 단독으로 투여 시에는 특별한 관찰이 요구되었다.

8) 페그필그라스팀을 투여 받은 겸상적혈구질환 환자에서 겸상적혈구발증이 보고되었다.

겸상적혈구질환이 있는 환자에게 이 약을 사용하는 것과 겸상적혈구발증은 연관이 있을 수 있다. 따라서 의사는 겸상적혈구질환이 있는 환자에게 이 약 사용 시 주의해야 하고, 적절한 임상적인 지표와 실험실적 상태를 모니터링 해야 하고, 이 약과 비장 증대 및 혈관 폐색 위험의 가능한 상관관계를 주의해야 한다.

9) 페그필그라스팀을 투여 받은 환자에서 백혈구 증가증(100×10^9/L 이상)이 보고되었고, 이 정도의 백혈구 증가증에서 직접적으로 기인하는 부작용은 보고되지 않았다. 이러한 백혈구의 증가는 투여 후 24~48시간 후에 일시적이고 전형적으로 관찰되고, 이는 페그필그라스팀의 약력학적 효과와 일치한다. 백혈구 수치는 이 약의 임상적인 효과 및 백혈구 증가증의 가능성과 관련되어 있으므로, 백혈구 수치를 이 약의 투여 기간 동안 정기적으로 모니터링해야 한다. 만약 이 약 투여 후 백혈구 수가 예상된 최하점 후에 50×10^9/L를 초과한다면, 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다.

10) 페그필그라스팀의 초회 투여시 또는 지속적인 투여 시에 피부발진, 두드러기, 혈관부종, 호흡곤란, 홍반, 홍조, 저혈압을 포함하는 과민성 반응 유형이 보고되었다. 아나필락시스를 포함하는 심각한 알레르기 반응이 나타날 수도 있다.

만약에 심각한 알레르기 반응이 발생한다면, 즉시 투여를 중지하고, 며칠 동안 밀접한 환자 관찰과 함께 적절한 약물이 투여되어야 한다. 이 약은 심각한 알레르기 반응을 보인 환자에게 영구적으로 투약하지 말아야 한다.

11) 환자 또는 건강한 지원자의 혈액 전구세포의 동원에 대한 이 약의 안전성과 유효성은

적절하게 평가되지 않았다.

12) 성장 인자 치료에 대한 반응에서 골수의 증가된 조혈 활동은 일시적인 양성 골영상 발견과 연계될 수 있다. 골영상 결과를 판독할 때 이 점을 고려해야 한다.
13) 이 약, 페그필그라스팀, 필그라스팀이 작용하는 G-CSF 수용체가 암세포에서 발견된다. 이 약, 페그필그라스팀, 필그라스팀이 골수성 암과 골수이형성증을 포함한 암 종류를 증가시키는 요소로 작용할 수 있다.
14) 투여 전 성상 및 부유미립자를 확인하고 이상이 발견될 경우 투여하지 않는다.
15) 조혈모세포이식을 위한 말초혈 전구세포의 동원에는 투여하지 않는다.
16) 페그필그라스팀을 투여 받은 환자에서 드물게 Sweet's 증후군이 보고되었으나, 일부는 기저 혈액암에 의한 증상일 수도 있다.
17) 페그필그라스팀을 투여 받은 환자에서 피부 혈관염이 보고되었고, 혈관염의 기전은 알려져 있지 않다.
18) 이 약의 초기 또는 지속적인 투여 시 주사부위 통증을 포함하는 주사부위 반응이 보고되었다.
19) 세포독성 화학요법 후 페그필그라스팀을 투여 받은 환자에서 임상 효과와 관계없는 가역적인 경증~중등도의 요산과 알칼리성 인산분해효소의 상승이 나타났고, 가역적인 경증~중등도의 락트산탈수소효소의 상승이 나타났다.
20) 세포독성 화학요법 후 페그필그라스팀을 투여 받은 환자의 간기능 검사에서 ALT 또는 AST 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 증가는 일시적이며 기준치로 다시 내려간다.
21) 화학요법을 받는 환자에게서 구토와 두통이 관찰되었다. 구토와 두통은 이 약 투여 전에 실시한 항암화학요법에 의해서도 유발될 수 있으므로 이 약과의 관련성은 명확하지 않다.
22) 이 약 투여에 의한 뼈통증(등통증, 근육통, 사지통 등)이 나타나는 경우에는 비마약성 진통제를 투여하는 등의 조치로 조절이 가능하다.
23) 항암화학요법을 시행한 후 페그필그라스팀을 투여 받은 환자에서 모세혈관 누출증후군이 드물게 보고되었다. 모세혈관 누출증후군의 특징적인 증상은 저혈압, 저알부민혈증, 부종 또는 혈액 농축이다. 모세혈관 누출증후군의 증상이 나타난 경우 면밀하게 환자를 관찰해야 하며, 증상을 치료하여야 한다. 치료가 늦어질 경우 환자에게 치명적일 수 있다.
24) 페그필그라스팀을 투여받은 환자에서 사구체신염이 보고되었다. 사구체신염은 질소혈증, 혈뇨(현미경적 및 육안적), 단백뇨, 신장 생검을 바탕으로 진단된다. 일반적으로, 사구체신염 증상은 페그필그라스팀의 감량 또는 투여 중단 시 사라졌다. 사구체신염이 의심되면 원인을 평가하여, 이 약과의 인과관계가 의심될 경우 이 약의 감량 또는 투여 중단을 고려한다.

6. 상호작용

명확한 상호작용 또는 대사 연구는 수행되지 않았다. 임상시험에서 다른 약물과 이 약의 상호작용은 평가되지 않았다.

세포독성 화학요법제에 대한 급격히 분열하는 골수세포의 잠재적인 감수성 때문에 이 약은 세포독성 화학요법제 투여 후 약 24시간 후에 투여한다. 환자 대상으로 다른 화학요법제와

이 약의 병용투여는 평가되지 않았다.
페그필그라스팀의 동물시험에서, 페그필그라스팀과 5-FU 또는 다른 대사길항제와의 동시투여로 인해 잠재적인 골수억제가 나타났다.
다른 조혈성장인자 및 사이토카인류와의 잠재적 상호작용은 임상시험에서 명확하게 연구되지 않았다.
호중구 유래를 촉진하는 리튬과의 상호작용에 대한 가능성은 명확하게 연구되지 않았다. 이러한 상호작용이 유해하다는 근거는 없다.
니트로소요소(nitrosourea)와 같은 지연형 골수억제제와 관련된 화학요법제를 투여하는 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 평가되지 않았다.

7. 임부에 대한 투여
임부에 관한 적절하고 잘 관리된 연구는 없다. 이 약의 임신 중의 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 권장되지 않는다.
임신 중인 여성 또는 적절한 피임을 하지 않은 여성에게는 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여
이 약과 대사체가 모유로 이행되는지 여부에 대해서는 알려져 있지 않다. 이 약을 투여하는 동안 수유는 권장되지 않는다.

9. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아 환자에 있어 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

10. 고령자에 대한 투여
2 건의 3상 임상시험에서 고령자(65세 이상)와 젊은 환자 간에 유효성에 대한 유의한 차이는 발견되지 않았으며, 집단 약동학 분석에서 나이는 이 약의 노출도에 영향을 주지 않았다. 65세 이상의 고령자에 이 약을 투여할 때 용량조절이 필요하지 않다

11. 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자에 있어 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

12. 간장애 환자에 대한 투여
간장애 환자에 있어 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

13. 과량투여시의 처치
이 약의 과량투여로 인해 백혈구증가증 및 뼈통증을 유발할 수 있다. 과량 투여가 발생한 경우, 이상사례의 모든 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터하고 적절한 대증 치료를 실시하는 것이 권장된다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 차광을 위하여 포장 상자에서 꺼내지 않고 햇볕을 피하여 냉장(2～8℃) 보관하며, 동결되지 않도록 주의한다. 동결되었던 약은 사용하지 않는다.

3) 주사액을 심하게 흔들지 않아야 한다.

4) 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 상온에서 최대 12시간까지 보관할 수 있다.

5) 이 약의 자가 투여는 충분한 동기부여를 받아 교육을 받고, 전문가의 조언을 받은 환자만 할 수 있다. 이 약의 초회 투여는 전문의의 직접 감독 하에서 실시할 수 있다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

[구조]

이 약은 변형된 재조합 사람 과립구 집락 자극인자(G-CSF)와 사람 면역글로불린 G4 Fc 부분(LAPS carrier)을 3.4kDa의 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 연결고리로 하여 결합시킨 새로운 지속형 과립구 집락 자극인자(G-CSF)이다.

[작용기전]

이 약은 다른 재조합 과립구 집락 자극인자(페그필그라스팀 등)와 동일 계열의 새로운 생물의약품이다. 이 약은 골수 전구 세포 및 호중구의 G-CSF 수용체에 특이적으로 결합하여 세포증식 및 호중구 기능을 자극하고, 그 결과 세포 분화, 증식, 이동 및 생존을 제어하는 신호경로를 활성화 한다. 이 약은 사람 면역글로불린(IgG4)의 Fc 부분을 포함하고 있어 FcRn과 결합을 통한 통과세포외배출(transcytosis)을 용이하게 해준다.

2) 약동학적 정보

124명의 건강인 및 340명의 초기 유방암 환자를 대상으로 이 약을 피하투여 시 약동학적 특성은 용량 비례적이지 않고, 노출 정도는 용량 비례보다 증가하는 약동학적 특성을 보였다.

① 흡수 : 건강인을 대상으로 이 약을 45 μg/kg부터 350 μg/kg까지 피하주사 한 결과 최고 혈중농도 도달 시간 (T_{max})은 용량이 증가할수록 증가하였으며, 최고 혈중농도 시간의 중앙값(Median T_{max})은 6시간부터 30시간 이었다.

초기 유방암 환자를 대상으로 이 약을 135 μg/kg부터 270 μg/kg 투여 한 결과, 최고 혈중농도 시간의 중앙값(Median T_{max})은 9시간부터 24시간 이었다.

② 분포 : 이 약의 겉보기 분포용적은 집단 약동학(비구획 방법) 결과 1.44 L이다.

③ 대사 및 소실 : 이 약은 소변에서 검출되지 않았으며, 이는 신장을 통해 거의 배설되지 않는 것을 나타낸다. 페그필그라스팀과 같이 호중구 수용체 매개 소실기전을 가지고 있어 용량이 증가할수록 수용체 포화로 인해 약의 소실은 감소하였다. 임상 1상 시험(SPI-GCF-301-PK)에서 측정한 결과, 이 약 피하투여 후 소실 반감기는 36.4 시간이다.

3) 임상시험 정보

이 약, 페그필그라스팀, 또는 위약을 투여한 총 932명의 시험대상자를 대상으로 총 여섯 건의 임상시험을 진행하였다. 그 중 808명은 유방암환자, 124명은 건강한 시험대상자였으며,

이 약을 투여 받은 시험 대상자 중 446명이 유방암 환자, 90명이 건강인이었다.
총 두 건의 무작위배정, 공개, 활성대조 치료적 확증 임상시험(SPI-GCF-301, SPI-GCF-302)에서 이 약의 안전성과 유효성을 평가 하였다. 도세탁셀 75 mg/m^{2}과 시클로포스파미드 600 mg/m^2 (TC)를 21일을 주기로 4주기 동안 정맥투여한 초기 유방암환자를 대상으로 항암화학요법으로 유도된 호중구 감소증 치료효과 및 안전성을 평가 하였다. 임상시험에서 이 약(에플라페그라스팀 13.2mg/0.6mL) 또는 페그필그라스팀 6 mg/0.6mL을 항암화학요법 (TC)후 제 2일에 투여하였으며, 1차 평가변수로는 제 1주기에서 중증 호중구 감소증의 지속기간 (DSN)을 평가하였다.
① SPI-GCF-301 임상시험
SPI-GCF-301 임상시험에서 406명의 시험대상자 중 이 약을 196명, 페그필그라스팀을 210명에게 투여하였으며, SPI-GCF-302 임상시험에서는 총 237명의 시험대상자 중 이 약을 118명, 페그필그라스팀을 119명이 항암 화학요법 주기 2일 째 단회 피하주사 하였다.
SPI-GCF-301 임상시험에서 이 약 투여군에서 페그필그라스팀 투여군과 비교하여 중증 호중구 감소증 기간이 0.148일(95%CI -0.265, -0.032) 감소하였으며, 사전에 지정된 비열등성 마진(0.62일) 미만으로 비열등함을 입증하였다.
중증 호중구 감소증의 발생은 페그필그라스팀 투여군 (24.3%)과 비교하여 이 약 투여군(15.8%)에서 더 감소하였다.
② SPI-GCF-302 임상시험
SPI-GCF-302 임상시험에서 이 약 투여군과 페그필그라스팀 투여군 간의 중증 호중구 감소증 기간 차이는 0.074일 (95%CI -0.292, 0.129)로 (삭제) 비열등함을 입증하였다. 중증 호중구 감소증의 발생은 이 약 투여군에서 20.3%, 페그필그라스팀 투여군에서 23.5%로 유사하였다.

표 2. 1주기 중증 호중구 감소증 기간(DSN) 및 중증 호중구 감소증 발생률

	SPI-GCF-301		SPI-GCF-302	
	이 약 (n=196)	페그필그라스팀 (n=210)	이 약 (n=118)	페그필그라스팀 (n=119)
DSN 평균값 (표준편차)(일)	0.20 (0.503)	0.35 (0.683)	0.31 (0.688)	0.39 (0.949)
DSN 중앙값 (범위)(일)	0 (0, 3)	0 (0, 3)	0 (0, 3)	0 (0, 7)
DSN의 차이(일)	-0.148		-0.074	
95% CI	-0.264, -0.032		-0.292, 0.129	

이 약 투여군과 페그필그라스팀 투여군 간 DSN 의 평균의 차이에 대한 95% 신뢰구간의 상한이 0.62 일 미만으로 비열등성을 입증하였다.
③ 가교자료 정보
SPI-GCF-302 임상시험에서 등록된 총 237명의 대상자 중 한국인 22명이 각각 이 약과 페그

필그라스팀 투여군에 11명씩 등록되었다. 한국인 시험대상자에서 이 약 투여군과 페그필그라스팀 투여군 간의 중증 호중구 감소증 기간 차이는 -0.091일 (95% CI -0.545, 0.364) 이었으며, 비-한국인 시험대상자에서의 차이는 -0.073일 (95% CI -0.312, 0.142)로 모두 효과가 비열등함을 입증하였다. 한국 시험대상자들 중에서 중증 호중구 감소증의 발생은 이 약 투여군에서 18.2%, 페그필그라스팀 투여군에서 36.4%로 이 약 투여군에서 다소 적었다.

표 3. 한국인과 비한국인에서 1주기 중증 호중구 감소증 기간(DSN) 및 중증 호중구 감소증 발생률

	SPI-GCF-302 한국인		SPI-GCF-302 비 한국인	
	이 약 (n=11)	페그필그라스팀 (n=11)	이 약 (n=107)	페그필그라스팀 (n=108)
DSN 평균값 (표준편차)(일)	0.27 (0.647)	0.36 (0.505)	0.32 (0.695)	0.39 (0.984)
DSN 중앙값 (범위)(일)	0 (0, 2)	0 (0, 1)	0 (0, 3)	0 (0, 7)
DSN의 차이(일)	-0.091		-0.073	
95% CI	-0.545, 0.364		-0.312, 0.142	

4) 비임상 정보

[단회 또는 반복독성]

사람에서의 용법을 고려하여 랫드 및 원숭이에게 피하주사로 단회 및 주1회 반복투여하여 독성을 관찰한 결과 동일 계열의 G-CSF 약물과 유사한 독성 프로파일을 가지고 있었으며, 원숭이를 대상으로 진행된 26주의 연구에서 권장 사람 용량에서의 노출의 약 50배에 해당하는 용량으로 투여 시, 예측하지 못한 독성 증상은 관찰되지 않았다. 연구 종료시점에서 항약물항체로 인한 노출감소를 고려하더라도 사람에서의 노출 대비 약 3.6배였고, 독성 증상은 관찰되지 않았다.

추가적으로, 랫드에서 LAPS-carrier(Fc fragment)를 3.0 mg/kg 부터 30 mg/kg, 원숭이에서 0.3 mg/kg 부터 6.0 mg/kg을 4주동안 반복 투여하여 관찰한 결과 두 종 모두에서 독성 증상이 나타나지 않았다.

[생식발생독성]

수태능, 초기배아 발달, 배・태자 발생시험을 위해 수태한 랫드 및 토끼에 2일 간격으로 피하 투여했다. 랫드에서는 임신 6일차 권장 사람 용량에서의 노출 대비 약 7배까지, 임신 16일차에 항약물항체로 인한 노출도 감소를 고려하더라도 약 1.4배의 노출까지 모체와 태아 모두 내약성이 좋았다. 또한, 토끼에서는 임신 7일차에 모체의 경우 권장 사람 용량에서의 노출의 약 2배에 해당하는 용량에서 내약성이 좋았으나, 약 6배 이상의 노출에서 태자독성이 나타났다. 항약물항체 생성으로 생식기간 전 구간에 충분히 노출시키기 어려워 기형 및 임신 후기 성장발달에 대한 영향 평가는 제한적이었다.

[유전독성]
박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, CHO세포를 이용한 염색체 이상시험, 마우스 소핵시험의 유전독성 시험 결과 변이원성 및 염색체유발이 나타나지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2～8℃)
사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
- 재심사기간 : 2021.3.18. ~ 2027.3.17. (6년)
- 재심사신청기간 : 2027.3.18. ~ 2027.6.17.

2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v3.0)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것

3. 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과
○ 해당 없음

1.5 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	’20.5.8.	’20.5.8.	’20.5.8.	’20.5.8.	해당없음
보완요청일자	-	’20.11.6.	’20.11.6.	’20.8.6.	해당없음
보완접수일자	-	’20.11.27.	’20.11.27.	’20.12.31.	해당없음
최종처리일자	’21.3.18.	’20.3.12.	’20.3.12.	’21.1.15.	해당없음

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약, 1. 유전자재조합의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	O	O	O	X	O	O	O	O	O	O	O	O	O	○
면제사유	▪ 제4조라목은 ICH S6 가이드라인에 따라 면제함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   마. 생식독성시험자료
   바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
   라. 기타 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
   나. 가교자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 이 약은 사람 G-CSF 유사체와 사람 면역글로불린 G4(IgG4) Fc분획을 폴리에틸렌글리콜 연결체를 통해 공유결합한 과립구집락자극인자의 변형체로서, ‘화학요법을 투여 받는 환자의 발열성 호중구감소증의

발생과 중증 호중구감소증의 기간 감소’ 에 대한 효능효과로 신약허가를 신청하였다.

- 핵심임상시험자료 SPI-GCF-301, SPI-GCF-302으로 활성대조약인 뉴라스타(페그필그라스팀)과의 비열등성 임상을 통해 치료적 확증 시험을 제출하였다.
  - 세포독성화학요법을 받는 유방암 환자 406명를 대상으로 뉴라스타주와 이 약간의 비열등성 평가를 실시한 결과, 각각의 임상시험에서 이 약 투여군과 페그필그라스팀 투여군 간 DSN 의 평균의 차이 값이 -0.148일(95% CI-0.264, -0.032)와 -0.074일(95% CI-0.292, 0.129)로 95% 신뢰구간의 상한값이 사전에 지정된 비열등성 기준인 0.62일 미만으로 비열등성을 입증하였다.
  - 다만, 제출한 핵심임상시험은 ‘중증 호중구 감소증 기간’에 대한 비열등성을 입증하기 위한 임상시험 디자인으로 ‘발열성 호중구감소증의 발생’의 비열등성을 입증하기 위한 충분한 피험자수가 모집되지 않아 비열등성이 입증되었다고 판단하기 어려웠다.
  - 주요 이상반응을 평가한 결과, 대상환자군에서 발생한 이상반응은 대부분 관리 가능하였으며 에플라페그필그라스팀 투여시 발생한 유익성이 위해성을 상회하였다고 판단된다.
- 이상의 임상결과를 종합적으로 평가한 결과, ‘고형암 및 악성 림프종에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 중증 호중구 감소증의 기간 감소’에 대한 효능·효과로 허가하는 것은 타당하다고 판단된다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 롤론티스프리필드시린지주(에플라페그라스팀)
- 에플라페그라스팀
  - 사람 G-CSF 유사체와 사람 면역글로불린 G4(immunoglobulin G4, IgG4) Fc 분획(둘 모두 재조합 대장균[Echerichia coli]에서 유래)
- 과립구집락자극인자(G-CSF)
- 고형암 및 악성 림프종에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 중증 호중구 감소증의 기간 감소

1.2. 기원 및 개발경위

- 에플라페그라스팀(Rolontis®, SPI-2012, HM10460A)은 골수억제 항암제의 사용과 관련된 호중구감소성 합병증의 발생을 감소시키도록 개발된 장시간 지속형 과립구집락자극인자(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)의 변형체이다. 에플라페그라스팀은 사람 G-CSF 유사체와 사람 면역글로불린 G4(immunoglobulin G4, IgG4) Fc분획(둘 모두 재조합 대장균[Echerichia coli]에서 유래)을 3.4 kDa 단일 폴리에틸렌글리콜 연결체를 통해 공유결합시킴으로써 만들어진다. 에플라페그라스팀은 새로운 생물의약품이며 필그라스팀이나 페그필그라스팀의 동등생물의약품이 아니다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 질병의 개요

중증이면서 지속되는 호중구감소증은 많은 화학요법 치료에서 무질병생존기간과 전체생존기간 증가와 같은 임상적 이익을 부여하는 투여 일정에 대한 그 효용성을 제한시킬 수 있다. G-CSF와 골수계에서 조혈세포의 증식과 분화, 생존, 활성화를 조절하는 생물의약품 계열에 속하는 기타 골수성장인자의 보조적 사용은 임상 실무에 잘 통합되어 호중구감소증의 중증도와 지속 기간을 줄였는데, 그 중증도와 지속

기간 모두 발열, 감염, 입원으로 인한 이환 및 사망 위험과 직접적으로 관련이 있다. 전미종합암네트워크와 같은 임상 가이드라인에서에서 골수 성장인자의 사용으로 인하여 화학요법의 임계수준의 용량을 투여함으로서 질병 초기 임상환경에서 임상적 이익을 얻을 수 있다.

그러한 임상 환경에는 다음이 포함되지만 여기에만 국한되는 것은 아니다: 수술 전 선행 또는 보조 요법 환경에서의 초기 유방암(early-stage breast cancer, ESBC) 치료, 그리고 몇몇 유형의 공격성 림프종 치료.

골수억제 화학요법 치료를 받고 있는 환자에서 G-CSF의 예방적 사용과 관련된 이익, 특히 중증이면서 지속되는 호중구감소증과 직접적 관련이 있는 감염성 합병증을 감소시키는 이익은 몇몇 무작위배정 임상시험에서도 확립되었다

초기 유방암(ESBC) 환자의 생존율을 높이기 위한 보조 항암화학요법은 널리 채택되고 있다. TC 요법은 효능이 입증되었고 안트라사이클린(anthracycline)을 포함한 다른 치료에 비해 심독성의 위험이 적기 때문에 매력적인 치료 방법이다. USO 9735는 수술 가능한 초기 유방암(ESBC) 환자를 대상으로 TC 와 AC 요법을 비교하는 중추적인 3 상 임상시험이었다. 7 년간의 추적관찰 결과를 통해, 4 주기의 TC 요법이 4 주기의 AC 요법에 비해 유의성 있게 향상된 무병 생존율(Disease Free Survival, DFS)과 전체 생존율(Overall Survival, OS)에 연관됨을 알 수 있었다. 특히, 무병 생존율(DFS)은 TC에서 81%이며 AC 에서 75%였으며, 전체 생존율(OS)는 TC 에서 87%이며 AC 에서 82%로 나타났다. 비록 TC 요법은 심독성과 연관되어 있지 않지만, 다른 이상반응, 특히 혈액학적 독성과 연관되어 있다.

연구	치료	환자수	중앙값 연령, 세	PPG 비율, %	3 또는 4 등급 호중구 감소증 발생률	발열성 호중구 감소증(FN) 발생률, %
Jones et al, 2006; Jones et al, 2009 (USO 9735)[a]	PPG 가 없는 TC	506	52	0	60% (<65 세) 52% (≥65 세)	전체: 5% 4% (<65 세) 8% (≥65 세)
Myers et al, 2009	PPG 가 없는 TC	19	보고되지 않음	0	보고되지 않음	37%
	PPG 가 있는 TC	60	보고되지 않음	100	보고되지 않음	1.7%
Soong et al, 2009	PPG 가 없는 TC	12	55[b]	0	보고되지 않음	50% 40% (≥65 세)
Vandenberg et al, 2010	PPG 가 없는 TC	28	보고되지 않음[c]	0	보고되지 않음	전체: 46% 40% (≥65 세)
	PPG 가 있는 TC	11	보고되지 않음[c]	100	보고되지 않음	0
Chan et al, 2011	PPG 가 없는 TC	32	56	0	보고되지 않음	25.0
	PPG 가 있는 TC	127	49	100	보고되지 않음	6.3
Ngamphaiboon et al, 2011	PPG 가 있는 TC	111	56	100	전체: 9% 10% (<65 y) 4% (≥65 y)	전체: 7% 8% (<65 세) 4% (≥65 세)
Kotasek et al, 2011	PPG 가 없는 TC	53	58	0	보고되지 않음	30%
	PPG 가 있는 TC	21	59	100	보고되지 않음	0
Soni et al, 2011	PPG 가 없는 TC	100	보고되지 않음	0	76%	23%
	PPG 가 있는 TC	30	보고되지 않음	100	보고되지 않음	3%
Bordoni et al, 2012	PPG 가 있는 TC	662	55	73	43%	5%

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험승인

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 에플라페그라스팀
- 일반명 : 에플라페그라스팀

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상(탁도/색도), 순도, 미생물한도, Polysorbate80함량) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 시트르산수화물, 염화나트륨, 폴리소르베이트80, D-만니톨, 수산화나트륨, 주사용수, (첨부물) 멸균주사침

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(성상(탁도/색도), 순도, Polysorbate80함량, 용기밀봉시험, 프리필드시린지기능성시험) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한 : -80±10 ℃, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	-80±10℃, 36개월	병/폴리카보네이트	기준에 적합함
가속시험	5±3℃/60±5%RH, 6개월		
가혹시험	40±5℃(10일), 산화, 전단력		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(5±3 ℃) 보관, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 36개월(임상용, 상업용)	프리필드시린지/유리	기준에 적합함
가속시험	25±2℃/60±5%RH, 6개월(임상용,상업용)		
가혹시험	40±5℃(10일), 산화, 전단력		
광안정성	Q1B 조건		

3.3. 신청사항

- 원료의약품 : -80±10 ℃, 제조일로부터 36개월
- 완제의약품 : 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8 ℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 및 완제의약품의 사용(유효)기간을 36개월로 신청하였으며,「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제3호 및 제출된 장기안정성 자료 등에 따라 타당함

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

4.2. 독성시험자료 개별 요약

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]		GLP Compliance	Testing Facility	Report Number	eCTD Location
				에플라페그라스팀	ef-G-CSF				
Single-Dose Toxicity									
Single-dose Toxicity	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	Single dose	0, 3.230, 9.689, 32.296	0, 0.88, 2.64, 8.80	Yes[b]	Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin USA	7805-134	4.2.3.1
	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	Single dose	0, 0.010, 0.030, 0.100, 0.300	0, 0.00272, 0.00817, 0.02725, 0.08174	Yes[b]	Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin USA	8211-319	4.2.3.1
	Cynomolgus Monkey	Subcutaneous	Single dose	0, **0.323**[c], 9.689, 32.30	0, **0.088**[c], 2.64, 8.80	Yes	Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin USA	7805-135	4.2.3.1
Repeat-Dose Toxicity									
Repeat-Dose Toxicity	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	14 days (dosed twice a week)	0, 0.323, 1.615, 6.459	0, 0.088, 0.44, 1.76	No	Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin USA	7805-132	4.2.3.2
		Subcutaneous	4 weeks (dosed once a week)	0, **0.162**, 0.323,0.969, 3.23[d]	0, **0.044**, 0.088, 0.264, 0.88[d]	Yes	Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin USA	7805-158	4.2.3.2
	Cynomolgus Monkey	Subcutaneous	14 days (dosed twice a week)	0, 0.323, **0.969**, 3.230	0, 0.088, **0.264**, 0.880	No	Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin USA	7805-133	4.2.3.2

		Subcutaneous	4 weeks (dosed once a week)	0, 0.323, **0.969**, 3.230	0, 0.088, **0.264**, 0.880	Yes	Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin USA	7805-159	**4.2.3.2**
		Subcutaneous	26 weeks (dosed once a week)	0, 0.02, 0.2, 0.8, **1.6**	0, 0.0055, 0.055, 0.218, **0.436**	Yes	Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin USA	8203-497	**4.2.3.2**
Genotoxicity									
Ames Assay	*Salmonella typhimurium, Escherichia coli*	*In vitro*	NA	DRF: 5.87 to 4400 µg/plate (±S9) Main: 88.0 to 4400 µg/plate (±S9)	DRF: 1.60 to 1199 µg/plate (±S9) Main: 24.0 to 1199 µg/plate (±S9)	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	7805-162	**4.2.3.3.1**
Chromosome Aberration	Chinese hamster ovary cells	*In vitro*	NA	Initial: 29.4 to 4338 µg/mL (±S9) Confirmatory: 110 to 4400 µg/mL (-S9) and 880 to 4400 µg/mL (+S9)	Initial: 8.01 to 1182 µg/mL (±S9) Confirmatory: 30.0 to 1199 µg/mL (-S9) and 240 to 1199 µg/mL (+S9)	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	7805-163	**4.2.3.3.1**
Micronucleus	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	Single Dose	DRF: 1445.2 Main: 0, 361.3, 722.7, 1445.2	DRF: 393.8 Main: 0, 98.5, 196.9, 393.8	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	7805-164	**4.2.3.3.2**
Carcinogenicity									
No carcinogenicity studies have been conducted									
Reproduction and Development Toxicology									
Embryo-Fetal Development	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	GD 6, 8, 10, 12, 14, 16	0.183, 0.367, 0.734	0.05, 0.1, 0.2	No	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	8222-310	**4.2.3.5.2**
		Subcutaneous	GD 6, 8, 10, 12, 14, 16	0, 0.183, 0.414, **0.825**[e]	0, 0.05, 0.113, **0.225**[e]	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	8222-311	**4.2.3.5.2**
	Rabbit/ New Zealand	Subcutaneous	GD 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19	0.367, 1.101, 2.202	0.1, 0.3, 0.6	No	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	8222-294	**4.2.3.5.2**
	White	Subcutaneous	GD 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19	0, 0.183, 0.367, **0.734**[f]	0, 0.05, 0.10, **0.20**[f]	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	8222-307	**4.2.3.5.2**
Effects on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	1/week from prior to mating until termination (at least 10 weeks; males) or through early gestation (females).	0, 0.183, 0.414, **0.825**[e]	0, 0.05, 0.113, **0.225**[e]	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	8302-914	**4.2.3.5.1**
Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	GD 6, 13, 20 LD 4, 11, 18	0, 0.183, 0.414, **0.825**[e]	0, 0.05, 0.113, **0.225**[e]	Yes	Korea Institute Of Toxicology, KRICT, Yuseong-Gu, Daejeon 34114, Republic of Korea	G117129	**4.2.3.5.3**
Local Tolerance									
No specific local tolerance studies have been conducted; local tolerance was assessed in the repeat-dose toxicity studies									
Other Toxicity Studies									
Other Toxicity, Studies on Fc Fragment (HMC001), Single-dose Toxicity	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	Single Dose	Fc Fragment (HMC001) administered: 0, 3, 9, **30** mg/kg		Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	7805-128	**4.2.3.7.5**
	Cynomolgus Monkey	Subcutaneous	Single Dose	Fc Fragment (HMC001) administered: 0, 3, 9, **30** mg/kg		Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	7805-129	**4.2.3.7.5**
Other Toxicity, Studies on Fc Fragment (HMC001), Repeat-dose Toxicity	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	4 weeks (dosed twice a week)	Fc Fragment (HMC001) administered: 0, 0.3, 1.5, or 6 mg/kg/dose		Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	7805-130	**4.2.3.7.5**
	Cynomolgus Monkey	Subcutaneous	4 weeks (dosed twice a week)	Fc Fragment (HMC001) administered: 0, 0.3, 1.5, or 6 mg/kg/dose		Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	7805-131	**4.2.3.7.5**
Truncated 에플라페그라스팀 Repeat-dose Toxicity	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	2 weeks (dosed once a week)	에플라페그라스팀: 3.96 and 13.20 Truncated Form: 3.96 and 13.20		No	Hanmi Research Center, Korea	Xv-8004 (B14-RXV001E)	**4.2.3.7.6**

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 7805-134

- 랫드, 3.230, 9.689, 32.296 mg/kg (피하투여), 군당 5마리
- 사망: 투여 11 일째에 에플라페그라스팀 9.689 mg/kg (2.64 mg/kg ef-G-CSF)을 투여한 1 마리의 암컷 (독성 시험) 및 1 마리의 수컷 (TK 시험)은 빈사 상태로 안락사 함. 그 외 사망은 없음.
- 임상증상: 시험물질 투여 후 11 일차에 안락사 한 동물들에서 부어 오른 뒷다리의 제한적인 사용이 관찰됨 (시험 물질 관련). 다른 동물에서는 시험물질 관련 비 정상적인 임상증상 없음. 시험물질로 인한 체중, 사료 섭취량 및 주사 부위에서의 피부 자극 증상 없음.
- 혈액학적 검사: 호중구 수 증가로 인한 WBC 수 증가; 절대 림프구, 단핵구, 호산구, 호염기구 및 염색되지 않은 세포 수의 증가; 혈소판감소; RBC (RBC 수, Hgb 및 HCT) 감소; MCV 및 MCH 증가; 절대 망상 적혈구 수 증가.
- 혈액생화학적 검사: ALP 증가, GGT, AST, ALT, 나트륨; 포도당 및 칼륨 감소. 골수 외 조혈의 현저한 증가와 함께 비장 중량과 비장 확대 증가. 병리 육안검사에서의 소견 없음.

- 8211-319

- 랫드, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 mg/kg (피하투여), 군당 9마리
- 사망 없음. 시험물질 관련 특기할만한 임상증상은 없음. 사망 없음. 체중, 사료 섭취량 및 주사 부위에서 피부 자극에 대한 시험물질 영향 없음.
- 혈액학적 검사: 호중구 및 단핵구 수 증가로 인한 WBC 수 증가; 호염기구 및 LUC수 증가; 혈소판 감소; 절대 망상 적혈구 수 증가.
- 비장 중량 증가 및 뇌 무게 대비 비장무게 비, 체중 대비 비장무게 비 등의 증가 ; 골수 외 조혈 증가. 간 병리 소견 없음.
- 병리 육안 검사로 주사 부위에서 시험물질 관련 영향 없음.

- 7805-135

- 사이노몰구스원숭이, 0.323, 9.689, 32.30, 0.1, 0.3 mg/kg (피하투여), 군당 1마리
- 사망 없음. 시험물질 관련 비정상적인 임상증상이 없음. 암컷의 체중 및 증체량에 대한 시험물질관련 영향 없음; 수컷의 체중은 감소함. 사료 섭취량에 대한 시험물질의 영향은 없으며, 고용량투여군의 주사 부위에서 매우 경미한 부종이 관찰됨.
- 심전도 검사 및 안과 검사에서 시험 물질과 관련된 명확한 변화 없음.
- 혈액학적 검사: 호중구수의 증가로 인한 WBC 수 증가; 단핵구, 호염기구 및 LUC 수의 증가; 림프구 및 호산구 수 영향 없음. RBC mass (RBC 수, Hgb 및 HCT), 혈소판 수 및 절대 망상 적혈구 수 감소
- 혈액생화학적 검사: ALP 증가, GGT; total-bilirubin에는 영향을 미치지 않다. 포도당 및 알부민 감소.
- 비장 중량 증가; 거친 비장 표면에 현저한 림프구 고갈이 있으며, 혈관 주변 sheath와 follicle의 감소, Red pulp 전체에 심한 골수 외 과립구형성이 특징적으로 관찰됨. 폐엽 전체에 산재한 다발성 및 다양한 크기의 red foci가 폐포 및 간질에서 호중구 침윤, 혈관 내 호중구 수 증가에 따른 백혈구 증가 및 적혈구탐식을 동반한 출혈등이 관찰됨. 간/담낭 무게 증가 (암컷); 흉선 무게 증가; 고환 및 부고환 중량 감소됨.

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 7805-158

- 랫드. 0.162, 0.323, 0.969 mg/kg (피하투여), 4주 반복(주1회)
- 임상증상: 후지부종 및 사용제한, 주사부위 적색화, 모든 용량에서의 부종, 중용량에서 체중 모두 감소, 고용량군에서 부골관절의 영증 및 관절낭 등의 염증으로 인한 괴사를 보여 용량 감량함 (마지막 2주동안 0.969 mg/kg-> 0.323 mg/kg으로 감량)

- 혈액학적 검사: 약리작용에 의한 ANC 증가 및 WBC 증가, 중용량 및 고용량에서의 RBC mass 경미한 감소, 혈소판수의 경미한 감소 관찰됨.
- 혈액화학적 검사: 고용량 혈당감소, 중용량 및 고용량에서 AST 및 ALT의 경미한 증가 관찰됨.
- 병리, 조직 검사 결과: 비장비대, 폐에서의 작은 적색점들 소견
- 결론: NOAEL은 저용량(0.162mg/kg)으로 결정됨.

• 7805-159

- 사이노몰구스원숭이, 0.323, 0.969, 3.23 mg/kg (피하투여), 4주 반복(주1회)
- 임상증상: 고용량에서 구부러진 자세, 탈수, 저 활동성, 구토 (맑거나 노란 색), 적은 대변량 관찰됨. 암수 각각 1마리 빈사 관찰됨(빈사원인: 뇌의 다지점 및 소뇌 출혈, 다수 장기 및 출혈지점에서의 혈관 내 호중구 수의 증가).
- 혈액학적 검사: WBC수 증가(약리적 기전으로 인한 ANC 증가), 고용량 수컷 및 암컷 투여군, 그리고 중용량 수컷 투여군에서 RBC mass (RBC 수, Hgb 및 Hct), 혈소판 수 (수컷 만) 및 절대 망상 적혈구 수 (수컷 및 암컷) 경미한 증가 관찰됨.
- 혈액화학적 검사: 특이 사항 없음.
- 병리, 조직 검사 결과: 비장의 무게 증가(과립구 생성의 경미한 증가 및 호중구 수의 증가 원인), 고용량에서 자궁(70%감소), 난소(40%감소) 무게 감소뀜. 난소에서 배란의 흔적은 있으나 조직병리적인 변화 없음. 흉선의 무게 감소(40%)가 있었으나, 분비샘의 경미한 퇴행. 대퇴골 및/또는 흉골에서 여전히 경미한 과립구형성 증가 및 경미하게 증가 된 적혈구조혈이 관찰됨.
- 독성동태

: 수컷에 대한 평균 C_{max}의 증가는 1 일차에 약물 투여 후 대체로 용량 비례적임. 약물 투여 후 22 일차에 수컷에 대한 평균 C_{max}의 증가는 일반적으로 저용량에서 중용량으로 비례하여 증가하며, 암컷에서는 중용량에서 고용량으로의 C_{max} 증가가 용량에 따른 비례성보다 더 크게 증가하였음. 수컷 및 암컷에 대한 평균 AUC_{0-144}의 증가는 C_{max} 와 같이 용량 비례보다 더 높았으며 (표 15), 이는 에플라페그라스팀에 대한 소실(clearance) 기전이 반영된 결과임.

- 시험결과 NOAEL은 0.969 mg/kg/week으로 이때 노출은 113,754 ng·hr/mL(ADA다성 개체 평균값)이었음. 이는 사람의 효력용량 13.2 mg에서의 노출도인 15,400 ng·hr/mL 대비 7 배의 Safety margin을 확보하였다고 볼 수 있음. 임상에서 각 Chemotherapy cycle (2 또 는 3 주)마다 1회 투약하는 이 약의 용법용량을 고려하였을 때, 첫 투여 시점에서의 안전성 확보를 판단하자면, NOAEL 용량에서 1일 차 노출은 임상노출 대비 38 배 (599,249/15,400)까지 안전성을 확보하였다고 볼 수 있음.
- (최종 검토의견) 중용량에서 약물이 반복적으로 노출된 개체는 6마리 중 3마리(수컷 2마리, 암컷 1마리)이며, 고용량에서 보였던 자궁 및 난소의 중량 감소는 암컷 1마리에서는 보이지 않았으며 조직학적 변화도 동반하지 않았음.

  비장의 무게가 증가하였으나 이는 약의 약리적 작용으로 인한 변화라고 판단되며 회복기에 회복되었음. 비장 파열 또는 비장비대에 대한 사항은 사용상의 주의사항에 반영되어있으며, 임상시험 중 이상사례로 발생되지 않았음.

• 8205-497

- 사이노몰구스원숭이, 0.02, 0.2, 0.8, 1.6 mg/kg (피하투여), 26주 반복(주1회)
- 임상증상: 모든 개체 생존하였으며 임상증상(부어오름, 마름, 구토, 액성 분비, 붉은 분비물 등) 드물고 일시적이며 복용량과는 관계가 없음. 회복기에서 회복됨. 이를 바탕으로 약물과 관련이 없다고 판단함.

  고용량 암컷 투여 중 증체량의 유의미한 증가였으나, 산발적이였으며 수컷에서는 유의하지 않음.
- 혈액학적 검사: 용량의존적인 ANC증가 및 WBC증가(15일째 최고치, 약리적 기전으로 판단됨), 중용량 및 고용량에서 RBC 및 혈소판의 감소됨.
- 혈액화학적 검사: 이상 징후 없음.

- 병리, 조직 검사 결과: 대퇴골과 흉골의 골수에서 과립구 형성 증가 및 적혈구 조혈세포 감소, 비장 및 신장 이상 발견됨.
- 독성동태: 피하투여 후 1 일차에서 수컷 및 암컷에 대한 평균 농도-시간은 용량의 증가에 따라 에플라페그라스팀에 대한 노출이 증가하는 것으로 나타났으며, 평균 T_{max} 값 5.0 내지 28.0 시간으로 천천히 흡수됨. C_{max} 에 도달한 후, 에플라페그라스팀 농도는 7.10 내지 9.56 시간의 평균 반감기 (1 일차) 및 33.9 내지 67.7 시간의 평균 반감기(9, 13, 26 주차)를 보이며 감소함. 소실기의 혈중 농도 결과가 부족하여 그룹 2 의 개체에서는 정확한 반감기의 계산이 불가능하였음. 수컷과 암컷의 평균 C_{max} 및 AUC_{0-144}는 중간 ~ 고용량의 에플라페그라스팀을 투약한 동물에서 용량 비례보다 크게 증가함. 에플라페그라스팀 노출에 대한 성별 차이는 없었음. 에플라페그라스팀의 반복 투여는 시험기간 동안 대조군과 비교하여 항 에플라페그라스팀 항체 및 중화항체의 발생률을 증가시킴. 면역원성은 약물의 노출도를 감소시켜 독성동태 평가에 영향을 미칠 수 있기 때문에 면역원성이 양성인 원숭이는 9 주, 13 주 및 26 주 동안 독성동태 분석에서 제외시킴. 전체적으로 독성동태 결과는 9주 ~ 26주 동안 낮은 용량의 에플라페그라스팀을 투여한 개체 1 마리 (9 주만)와 중간 용량으로 투여 한 개체 2 마리 (9주 ~ 26주)를 포함하여 총 3 마리의 수컷에서 평가 진행함.
- ADA: 에플라페그라스팀의 항-약물 항체는 모든 투여 용량 군에서 4 주차 경과 시 최소 절반의 개체에서 나타나기 시작했고, 26 주에는 에플라페그라스팀을 투여한 모든 개체들 중 중간 용량의 에플라페그라스팀(0.8 mg/kg)을 투여한 2 마리의 수컷을 제외하고는 높은 역치의 항 에플라페그라스팀 항체가 생성되었음. 선별검사 및 확인검사를 통해 267 개의 혈청 시료 중 245 개에서 항 에플라페그라스팀 항체 양성으로 나타났고, 245 개의 양성 시료 중 21 개는 대조군 혹은 투여군의 투여 전 시료에서 나타났음. 이들 시료들이 항 에플라페그라스팀 항체에 대해 양성으로 나타난 이유는 확인되지 않았으나 투여군의 투여 전 시료의 경우, 최초 3 ~ 4 주차에 해당 개체의 독성동태에서 예상치 못한 노출도의 감소가 나타나지 않은 것으로 보아 위양성 혹은 시험 동물에서 인간면역글로불린에 대한 항체가 생성된 것에 기인했을 수 있음. 245 개의 양성 시료 중 203 개는 중화항체의 선별검사에서 양성이었고, 그 중 130 개의 시료는 확인검사를 통해 최종 양성으로 판정됨.
- 사이노몰구스 원숭이 26 주 반복독성시험 (0, 0.02, 0.2, 0.8, 1.6 mg/kg)에서는 4주 독성보다는 투여 기간이 길어지면서 26 주차 투약 후 대부분의 동물에서 높은 빈 도로 항약물항체가 생성되었으나, 0.8 mg/kg 투여군 중 수컷 2마리(I00544, I00545)는 항약물항체 다성이었고, 투여 기간 끝까지 임상시험에서의 노출량 (15,400 ng·hr/mL)이상으로 전신 노출이 있었음. 항약물항체에서 양성인 개체에 대해서는 TK 분석을 수행하지 않았으나, 각 샘플 별 혈중 농도 분석 결과 약의 농도가 올라갔음.
- (최종 검토의견) 0.8 mg/kg 군 일부개체(수컷 2마리)에서만 약물이 반복적으로 노출됨을 확인하였으며, 경도 ~ 중등증의 erythropoietic cell의 감소 및 granulopoietic cell의 증가를 보였으나, 과도한 약물의 약리작용에 의한 것으로 4주 반복독성시험 결과와 유사한 결과를 보였음.
  NOAEL을 0.8 mg/kg/week으로 두고 계산하더라도 1 주차 투약 기준 임상용량 노출 대비 50 배 (767,530 / 15,400), 26 주차 투약 기준 임상용량 노출 대비 3.6 배(55,167 / 15,400)임.
  주 1회 투여한 사이노몰구스 원숭이 반복독성시험은 항약물항체 형성이 4 주부터 확인되었고 이로 인한 약물 노출 및 약리작용이 구현되기 어렵지만, 8 주까지 1.6 mg/kg/week 투여 군에 대하여 약물의 영향을 판단할 수 있었고, 각 Chemotherapy cycle 마다 1회 투약하는 임상투여 용법용량을 고려하였을 때 첫 투약 시 충분한 노출 상태에서 비임상 독성 평가가 수행되었다고 판단됨.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

에플라페그라스팀의 유전독성을 평가하기 위해 in vitro 및 in vivo 유전독성 시험이 진행되었음. 돌연변이원성은 세균을 이용한 복귀 돌연변이시험(bacterial reverse mutation assay in vitro; Ames)과 Chinese hamster ovary cells 에서 염색체 이상(chromosomal aberrations)을 정량적으로 분석하여 염색체 구조적 이상 (clastogenic)을 평가하였으며 랫드 소핵시험에서 소핵의 정량 평가를 진행하였음.

이러한 포유류의 in vitro 및 in vivo 유전 독성 시험결과를 통해서 에플라페그라스팀에 의한 어떠한 돌연변이원성과 염색체 구조적 이상 (clastogenic)도 보이지 않았으며 랫드를 이용한 in vivo 소핵시험에서 수컷 및 암컷 랫드에서 고용량 (1445 mg/kg [ef-G-CSF 농도로 393.8 mg/kg])으로 피하투여 시 어떠한 유전독성도 나타나지 않았음.

Test System	Species/Strain or Cell Line	Compound	Concentration/Dose[a]		Findings	Report Number
			에플라페그라스팀	ef-G-CSF		
Bacterial Reverse Mutation, in vitro	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537	에플라페그라스팀	88.0, 293, 880, 2200, 4400 µg/plate (±S9)	24.0, 79.8, 240, 599, 1199 µg/plate (±S9)	Negative	7805-162
	Escherichia coli WP2*uvr*A	에플라페그라스팀	88.0, 293, 880, 2200, 4400 µg/plate (±S9)	24.0, 79.8, 240, 599, 1199 µg/plate (±S9)	Negative	
Chromosome Aberration, in vitro	Chinese hamster ovary cells	에플라페그라스팀	110, 220, 440, 880, 1760, 2640, 3520, 4400 µg/mL (-S9) 880, 1760, 2640, 3520, 4400 µg/mL (+S9)	30.0, 59.9, 120, 240, 480, 719, 959, 1199 µg/mL (-S9) 240, 480, 719, 959, and 1199 µg/mL (+S9)	Negative	7805-163
Rat Micronucleus, in vivo	Rat/Sprague Dawley	에플라페그라스팀	361.3, 722.7, 1445.2 mg/kg	98.5, 196.9, 393.8 mg/kg	Negative	7805-164

4.2.4. 생식 · 발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 랫드와 토끼에서 에플라페그라스팀의 배 · 태자 발생시험을 위해 non-GLP에서 용량선정시험(DRF) 및 GLP에서 배 · 태자 발생시험 진행되었음.
  - 암컷 랫드에서 4가지 용량(0, 0.183, 0.367, 0.734 mg/kg)으로 GD 6, 8, 10, 12, 14, 16일에 투여한 결과, 모체 및 배태자 생존, 발생 및 발육에는 영향이 관찰되지 않았음. 랫드의 배 · 태자 발생시험의 고용량을 0.2mg/kg으로 선정됨.
  - 토끼(NewZealand, 군당 6마리)에서 4가지 용량(0, 0.367, 1.101, 2.202 mg/kg)으로 GD 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19일에 투여한 결과, 고용량에서 모체 증체량 및 사료 섭취량이 미약하게 감소함. 대조군과 저용량군에서는 모두 임신이 되었으나, 중용량군 및 고용량군에서 임신이 되지 않았으며(중용량군 1마리 임신) Corpora lutea, 착상 부위(implantation sites), 착상 전 소실율 (preimplantation loss), 착상 후 소실율 (postimplantation loss)에서 변화는 관찰되지 않았음, 중용량 및 고용량에서 모체에 대한 독성을 보인 것으로 판단됨.

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 8302-914

- 랫드, 0, 0.183, 0.414, 0.825 mg/kg (피하투여), 10주 반복(주1회, 수컷), 교배기간까지(주1회, 암컷)
- 투여일: 수컷 교배 전 4회 투여, 교배 이후 매주 투여(부검 전까지 10주간 투여), 암컷 교배 전 2회 투여, 교배기간 까지 매주, 임신기간 0과 7일차
- 임상증상: 사료섭취량과 증체량은 교배 전기간 중용량, 고용량 투여군 수컷에서 경미하지만 통계적으로 유의미하게 ($p \leq 0.05$) 산발적으로 감소, 교배 전 기간 종료 시점에서 체중의 감소, 암컷의 경우 사료섭취량, 체중, 증체량의 변화는 없음.
- 수태능: 수컷 및 암컷의 교배, 생식능 및 수태능에 영향을 주지 않았다. 대조군, 저용량, 중용량, 고용량 투여군에서 수컷의 수태능은 95, 91, 81, 86% 였으며, 암컷의 수태능은 95, 91, 95, 90% 이었음.
- 병리, 조직 검사 결과: 저용량 투여군에서 왼쪽 부고환의 무게가 감소하였으나 용량의존성이 없고 수컷의 생식능에 영향이 없었으므로 이는 투여에의한 변화가 아닌 것으로 판단됨. 수컷 대조군 및 고용량 투여군 중 각각 한 마리에서 정낭 (seminal vesicle)의 크기가 감소하였으나 이는 에플라페그라스팀의 영향으로 판단되지 않음. 정자의 운동성과 농도에 대한 투여의 영향은 없었음. 암컷에서 제왕절개 시 에플라페그라스팀과 관련된 변화는 관찰되지 않았음.
- 결론: 수컷과 암컷의 생식기능, 수태능, 초기 배·태자발생에 대한 NOAEL은 0.825 mg/kg.

* 독성동태

에플라페그라스팀 은 임신 6 일차와 16 일차에 용량 증가에 따라 노출이 증가하였고 각각 24.0 ~ 48.0

시간(임신 6 일차) 및 8.00 ~ 12.0 시간(임산 16 일차)의 T_{max} 를 보였다. C_{max} 와 AUC_{0-48} 는 대체적으로 임신 6 일차 보다 16 일차에 낮았고, 이는 16 일차에서의 항체 생성이 원인일 것으로 판단됨. 선별 검사에서 200 개 중 74 개 혈청 시료에서 항체 양성 확인되었고, 확인 검사에서는 74 개 중 50 개가 양성으로 최종 판정되었으며 50 개 중 16 개가 에플라페그라스팀에 대해 중화능을 보였음. 임신 기간에 상관없이 C_{max} 와 AUC_{0-48} 에서 용량 비례성 이상의 증가를 보였음.
투여 후 48 시간이 경과한 시점에 태아 혈청 시료에서 에플라페그라스팀이 측정되었고 이는 에플라페그라스팀의 태반 장벽 투과력을 나타내나 그 수준은 모체에서 관찰된 농도에 비해 상대적으로 낮았음 (0.414 와 0.825 mg/kg 에플라페그라스팀 [ef-G-CSF 농도로 0.113 와 0.225 mg/kg] 에서 각각 약 7% 및 5%).

4.2.4.2. 배·태자발생시험

• 8222-311
- 랫드, 0, 0.183, 0.367, 0.734 mg/kg (피하투여), 투여일: GD 6, 8, 10, 12, 14, 16일
・모체 결과
- 임상증상: 사망개체 없음. 모체의 임상증상, 체중, 사료 섭취량의 변화 없음.
- 병리, 조직 검사 결과: 비장비대(중용량 1/25, 고용량 7/25마리)
- 임신에 대한 영향: 중용량에서 1마리 임신되지 않았음. Corpora lutea, 착상 부위(implantation sites), 착상 전 소실율 (preimplantation loss), 착상 후 소실율 (postimplantation loss) 에서 변화는 관찰되지 않았음.
- 독성동태 : 임신기간 6 일차에 나타난 낮은 노출도는 항 에플라페그라스팀 항체의 생성에 영향을 받은 것으로 해석됨. 에플라페그라스팀의 항체를 분석하기 위한 선별검사(screening assays)에서 200 개의 혈청 시료 중 74 개가 양성으로 나타났으며 확인검사 (confirmatory assays)에서 50 개의 시료가 최종 양성으로 판정되었음. 50 개의 양성 시료 중 16 개가 중화능이 있는 것으로 확인되었음. 태자의 혈장에서 에플라페그라스팀의 농도는 투여 후 48 시간에서 관찰되었으며 이는 에플라페그라스팀이 태반을 통과함을 나타냄. 하지만 모체와 비교하였을 때 농도는 상대적으로 낮았음(중용량 및 고용량에서 약 7%, 5%).
・태아 결과
- 대조군과 대비하여 태자의 무게나 성별은 주목할만한 변화를 보이지 않았음. 태자의 외형, 연조직, 골격의 변이 등의 소견이 있었으나 대조군에서도 발생하였으며 약물과의 인과관계가 없다고 판단됨.
・결론: 모체에 대한 에플라페그라스팀의 NOAEL은 0.825 mg/kg (고용량)

• 8222-307
- 토끼, 0, 0.183, 0.3367, 0.734 mg/kg (피하투여), 투여일: GD 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19일
・모체 결과
- 임상증상: 고용량에서 체중변화 및 사료섭취량의 변화 보임.
- 혈액화학적 검사: 절대망상적혈구 수증가(고용량), 백혈구수감소(중,고용량), 호중구 경미한 감소(모든용량), 경미한 혈소판 및 호염구 증가(고용량)
- 병리, 조직 검사 결과: 비장비대(중용량 1/25, 고용량 7/25마리)
- 임신에 대한 영향
  : 임신률은 대조군에서 65% 였으며 저용량, 중용량, 고용량 투여군에서 각각 90%, 85%, 80%. 모든 투여군에서 corpora lutea, 착상 부위(implantation sites), 착상 전 소실율 (preimplantation loss) 은 대조군과 비교 가능. 대조군 대비 임신한 자궁의 무게는 감소하였으며 (66.1%; $p \leq 0.05$), 임신기간 4 일차에 순 체중(net body weight)은 증가하였고 (559.6%; $p \leq 0.05$), 살아있는 태자가 없는 동물의 수 증가 (31%) 및 착상 후 소실율 (postimplantation loss)의 증가 ($p \leq 0.05$)와 살아있는 태자수의 감소(72.7%; $p \leq 0.05$)가 관찰되었음.
- 독성동태 : 임신기간 6 일차에 나타난 낮은 노출도는 항 에플라페그라스팀 항체의 생성에 영향을 받

은 것으로 해석됨. 에플라페그라스팀의 항체를 분석하기위한 선별검사(screening assays)에서 200 개의 혈청 시료 중 74 개가 양성으로 나타났으며 확인검사 (confirmatory assays)에서 50 개의 시료가 최종 양성으로 판정되었음. 50 개의 양성 시료 중 16 개가 중화능이 있는 것으로 확인되었음. 태자의 혈장에서 에플라페그라스팀의 농도는 투여 후 48 시간에서 관찰되었으며 이는 에플라페그라스팀이 태반을 통과함을 나타냄. 하지만 모체와 비교하였을 때 농도는 상대적으로 낮았음(중용량 및 고용량에서 약 7%, 5%).

・결론: 임상증상 및 유의미한 모체의 체중 변화는 관찰되지 않았으나 고용량 투여군(0.734 mg/kg)에서 모체의 증체량이 감소하였음. 중용량 및 고용량 투여군에서 호중구의 감소가 관찰되었으며 이는 이상반응의 하나로 판단됨. 저용량에서 배·태자 발생에 대한 변화는 관찰되지 않았으나, 중용량 및 고용량에서 태자 무게 (발육)의 감소, 생존 태자가 없는 한배의 증가, postimplantation loss 의 증가, 사망태자 (생존률)수의 증가가 나타났음. 이러한 결과를 바탕으로 모체에 대한 NOAEL 은 0.734 mg/kg(0.20 mg/kg ef G-CSF) 이며 임신기간 7 일차의 C_{max} 는 4,385 ng/mL 이고 AUC_{0-t} 는 152,066 ng•hr/mL 이었음. 태자에 대한 NOAEL은 0.183 mg/kg 에 가까우며 이는 본 시험의 가장 낮은 용량임.

- GD 19에 혈중 노출이 항 약물 항체에 의해 많이 감소되긴 했으나, 0.367 mg/kg 이상 투여한 임신 모체에서 생존 태자가 없는 한배의 증가, Post implantation loss 의 증가, 사망태자수의 증가 및 태자 무게의 감소가 관찰되었음. 이러한 변화는 이 약의 초기 노출에 의한 것으로 이후 항 약물 항체로 인하여 전신 노출도가 감소하였더라도 태자에 대한 약물 영향이 있다는 것을 보여주는 지표로 볼수 있음.

따라서 임신기간 GDs 7-19 전체 기간 동안 초기노출보다 감소된 상황이긴 하나 임신과정에 대한 영향을 평가할 수 있다고 판단됨.

임신 토끼에 대한 최대 무독성용량(NOAEL) 및 태자에 대한 최대 무독성용량은 각각 0.734 mg/kg(152,066 ng·hr/mL, GD 7) 및 0.183 mg/kg(28,104 ng·hr/mL, GD 7)로 해당용량에서의 혈중 약물 노출(AUC)은 사람의 효력 용량인 13.2 mg에서의 노출도 15,400 ng·hr/mL 보다 각각 10배, 2배로 확보되었음.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

• G117129

- 랫드, 0, 0.183, 0.414, 0.825 mg/kg (피하투여), 투여일: GD 6, 13, 20일, LD 4, 11, 18

・모체 결과

- 임상증상: 사망개체 없음. 중용량 1마리 후지 부종 및 파행,
- 병리, 조직 검사 결과: 비장비대(중용량 1/25, 고용량 7/25마리)
- 임신에 대한 영향: 중용량 2마리, 고용량 1마리 임신하지 않았음.
- 에플라페그라스팀의 약리적인 작용에 의한 호중구 (대조군 대비 6.99x), 호염구 (대조군 대비 2.67x) 증가가 백혈구 증가 (대조군 대비 2.18x)와 함께 중용량 투여군에서 관찰되었음. 또한 hematocrit (1.07x) 과 MCV (1.04) 의 증가가 관찰되었음.
  이러한 약리적인 작용은 0.825 mg/kg 투여군에서 관찰되지 않거나 정도가 덜 발생하였는데 이는 반복투여로 인한 ADA 발생으로 혈청내 에플라페그라스팀이 감소하였을 가능성이 있음. 항체는 본 시험에서 측정하지 않았음. 에플라페그라스팀으로 인한 생식관련 영향은 없었음.

・새끼 결과

- 중용량에서 1마리 기형(실과 같은 꼬리), 용량반응성은 없었음.
- F1개체에서 사망개체 없음. 임상증상이나 체중 변화는 포유기간동안 관찰되지 않았으며 이유 후 임상증상, 체중, 증체량, 사료섭취량에서도 영향은 없었다. 생리적 발달 (physical development), 행동기능 (behavioral function), 학습과 기억, 성성숙 (sexual maturation), 전희 시간(precoital times)에서 에플라페그라스팀과 관련된 영향은 본 시험에서 관찰되지 않았음.
- 결론: 에플라페그라스팀과 관련된 모체의 기능, F1 의 출생 전, 후 발생 독성은 관찰되지 않았음.
  이러한 결과를 바탕으로 모체의 기능, F1 의 출생 전, 후 발생에 대한 에플라페그라스팀의 NOAEL은

적어도 0.825 mg/kg (ef-G-CSF 농도로 0.225 mg/kg)으로 이는 본 시험에서의 최고 용량임.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 해당사항 없음.

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음.

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- Fc 단편, 랫드, 0, 3, 9, 30 mg/kg (피하투여), 단회
  - 모든 동물에서 임상적 증상은 없었으며, 투여와 관련된 장기의 육안적 소견 및 장기 무게 변화 없음.
  - 독성동태 결과, 용량의존적으로 증가하였으며, 피하투여 후 Fc 단편은 천천히 흡수되어 T_{max}는 모든 투여 그룹에서 24.0 시간이었음. C_{max}에 도달한 Fc 단편은 23.0 ~ 28.8 간의 반감기를 보이며 천천히 감소됨.
- Fc 단편, 랫드, 0, 0.3, 1.5, 6 mg/kg (피하투여), 4주 반복(주1회)
  - 중용량 및 고용량엣서 사료섭취량 감소
  - 유선의 과형성 및 유선관의 주위의 섬유증식증, 부종이 저용량(2/3) 및 고용량(3/3, 경증-중증)에서 보이나 회복기에 사라짐.
  - 고용량 투여 후, 회복기인 암컷 중 1 마리에서 심장과 신장에서 조직학적인 변화가 관찰되었으나 이러한 변화가 약물과 관련성이 있는지 여부는 명확하지 않음. 심장의 병변은 소~중 굵기의 동맥에서 경미한 염증이 보였고, 이첨판(bicuspid valve)에서 약한 단핵구 침윤이 관찰되었음. 신장에서는 corticomedullary junction 의 궁상동맥 (arcuate arteries)에서 양측성으로 약한 염증, 간질 부위에서 경미한 단핵구 침윤과 약한 basophilic tubule이 관찰되었음. 이러한 변화는 경미하였으며 한 동물에서만 나타나고 다른 동물에서는 관찰되지 않았음. 또한 다른 고용량 투여 후 회복 중인 암컷과 수컷에서는 이러한 변화가 관찰되지 않았음. 비록 일반적이지는 않지만 유사한 혈관 관련 소견이 cynomolgus 원숭이에서 우발적으로 종종 발생하는 것으로 보고되고 있음. 그 외 다른 조직병리학적인 소견은 투여군 및 회복군에서 관찰되지 않았음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 제출한 단회 및 반복투여 독성시험(10개 GLP, 5개 non-GLP)은 단회 및 반복투여 독성(랫드, 원숭이), 생식발생독성시험(설치류 및 토끼) 결과 제출되었음.

- 단회 랫드 시험에서 에플라페그라스팀은 3.23 mg/kg 까지 내약성(tolerate)을 보였으며 cynomolgus 원숭이에서는 32.3 mg/kg 까지 내약성을 나타냈으나 NOAEL은 0.323 mg/kg에서 결정되었음.
- 고용량에서 보였던 독성징후는 G-CSF 계통 약물들에서 보이는 징후와 유사하였음.
- 랫드에서 에플라페그라스팀은 배·태자, 태자 및 초기 배아 발생, 출생 전·후 발생시험 (embryofetal, fetal and early embryonic development or peri-and post-natal development studies)에서 최고용량까지 생식에 영향을 끼치지 않았음. 토끼에서 모체의 내약성 (tolerability)이 좋았음에도 불구하고 에플라페그라스팀 0.367 mg/kg 이상 용량에서 태자 독성을 증가시키고 태자의 생존률(viable fetuses)을 감소시켰음.

- 에플라페그라스팀은 반감기와 노출도를 늘릴 목적으로 인간면역글로불린 G4의 Fc 단편을 결합시킨 형태로 생체 내에서 사슬교환 기전을 통해 발생할 수 있는 대사 물질인 Fc 단편을 고려하여 이에 대한 독성을 랫드와 원숭이에서 단회 및 반복 피하투여로 평가하였음. 랫드와 원숭이에 단회로 Fc 단편을 투여 시 내약성을 보였으며 주 2회, 최대 투여 용량인 6 mg/kg 까지 투여 시 도출된 독성은 없었음. 추가 시험에서 에플라페그라스팀의 Fc 단편은 아만성 (subchronically)으로 에플라페그라스팀의 안전한 노출도 이상까지 투여하더라도 안전하였음.
- 각 독성시험 결과와 사람에서의 투여용량의 노출도를 보수적으로 비교(노출도가 가장 낮은 시점과 비교)한 결과, 원숭이 26주 독성시험의 결과 무독성량(NOAEL)을 보이는 용량에서 4배 이상, 토끼에서 배 · 태자 독성시험에서 2배 이상 노출되었다고 판단됨.
- 이를 전문가용 사용상의 주의사항에 반영하였으며, 생식발생 독성시험의 결과를 근거로 '임신 중인 여성 또는 적절한 피임을 하지 않은 여성에게는 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.' 로 기재하였음.

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 시험관내 시험을 통해 골수세포 분화 및 증식을 확인하였으며 생체 내 시험을 통해 G-CSF 수용체를 통한 절대호중구수의 증가를 확인하였음.

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

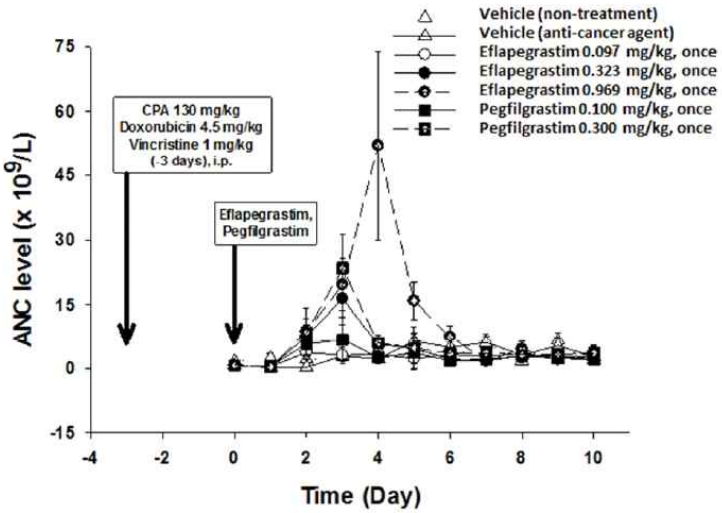
시험 항목	시험계	시험성적
인간 G-CSF 수용체 결합력 평가		에플라페그라스팀의 인간 G-CSF 수용체 결합력은 페그필그라스팀과 유사하였으며, ef-G-CSF 그리고 필그라스팀과 같은 비 지속형 G-CSF 유사체와 비교할 경우, 유의적으로 낮은 수용체 결합력이 확인됨.
Neonatal Fc 수용체(FcRn) 결합		에플라페그라스팀, Fc 단편 및 면역글로불린 G 를 포함하는 대조 물질과 FcRn α-subunit, β2 microglobulin hetero dimer (FcRn$\alpha\beta$2)간의 결합을 측정함으로써 각 물질들의 FcRn 결합 평가 FcRn 결합 평가 결과, 에플라페그라스팀과 그의 Fc 단편은 양성대조물질인 혈청 내 면역글로블린 G 와 유사 수준의 강력한 FcRn$\alpha\beta$2 결합이 확인되었음. 에플라페그라스팀과 그의 구성 성분인 Fc 단편이 FcRn 결합을 통해 혈중에서 재순환함으로써 지속적인 약리 효능을 나타낼 수 있으며, 그뿐만 아니라 호중구감소증 치료 효능을 위한 주요 조직인 골수에 더 많이 전달될 수 있음.
In vitro 통과세포외배출(transcytosis) 시험		면역글로불린 G는 말단에 위치한 Fc 단편을 통해 혈관 내피에 발현되어 있는 FcRn 에 결합 및 해리되어 재순환 됨. 이러한 기전을 통해 혈중 반감기가 증가되며, 또한 혈관 상피 세포를 통과하여 장기로 더 많이 전달될 수 있는 기회를 갖게됨. FcRn에 결합하는 특징을 갖는 에플라페그라스팀의 FcRn-매개 통과세포외배출(transcytosis)을 평가하기 위하여 MDCK(Mardin-Darby canine kidney) 상피세포를 이용한 in vitro 실험을 수행하였음. 정상의 MDCK 세포주와 FcRn이 과발현

		된 MDCK 세포(이하 FcRn/MDCK)에서 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀의 통과세포외배출을 비교함으로써 FcRn에 의한 통과세포외배출 효력을 평가하였음. 에플라페그라스팀이 FcRn/MDCK 세포단층을 통과한 양은 정상의 MDCK 세포단층을 통과한 양에 비해 약 3 배가량 많았으나(각각, 0.16 nM vs 0.043 nM) Fc 단편이 없는 페그필그라스팀은 두 조건에서 유의적인 차이 없었음(0.073 nM vs 0.086 nM, 그림 2). 두 물질 간에 통과세포외배출을 비교하면, FcRn/MDCK 세포의 조건에서 에플라페그라스팀이 페그필그라스팀대비 유의적으로 높은 통과세포외배출이 확인되었음(0.16 nM vs. 0.073 nM; $p<0.05$, 대응 표본 T 검정). 반면에 정상의 MDCK 조건에서는 에플라페그라스팀 보다 더 많은 양의 페그필그라스팀 이 세포 단층을 통과하였는데, 이는 단순히 두 물질 간의 크기에서 오는 차이라고 판단됨(에플라페그라스팀, 72 kDa vs 페그필그라스팀 39 kDa). 페그필그라스팀의 경우, 정상의 MDCK 와 FcRn/MDCK 각각의 조건에서 세포단층을 통과하는 양은 유의적인 차이가 없었으며 이러한 결과를 통해 페그필그라스팀의 세포통과 기전은 FcRn 매개가 아닌 세포와 세포 사이의 공간을 통한 유체 상의 이동이라는 것을 예상할 수 있음. 이와 반대로 에플라페그라스팀은 정상의 MDCK 조건에 비해 FcRn/MDCK 조건에서 더 많은 양이 세포 단층을 통과하였으며, 이를 통해 에플라페그라스팀이 FcRn 매개성 transcytosis 가 이루어짐을 알 수 있음. 동일한 양의 약물이 투약되었더라도 페그필그라스팀 보다 더 많은 양이 혈중에 노출되는 결과를 보여주었는데(module 2.6.4 section 3.1.3) 이는 혈관내피세포에서의 FcRn 매개성 transcytosis 기전으로 설명될 수 있음. 또한 에플라페그라스팀은 페그필그라스팀 대비 더 많은 양이 골수로 전달되었는데 이 또한 FcRn 매개성 능동수송에 의한 것임을 추측할 수 있음.
In vitro 세포 증식 시험	4 내지 6 주령 수컷 마우스의 대퇴골로부터 획득한 골수세포를 이용한 시험관내 세포 증식 시험	에플라페그라스팀을 포함하여 평가된 모든 G-CSF 유사체는 농도 의존적으로 마우스 골수세포를 증식 시켰음. 먼저, 지속형 기술이 적용되지 않은 유사체(ef-G-CSF그리고 필그라스팀)들은 국제표준품과 유사한 EC_{50}가 확인되었으며(ef-G-CSF, 0.068 ng/mL; 필그라스팀, 0.060 ng/mL; 국제표준품, 0.054 ng/mL), 지속형 G-CSF 의 경우 에플라페그라스팀이 0.42 ng/mL (ef-G-CSF 농도로 0.114 ng/mL) 그리고 페그필그라스팀 는 0.132 ng/mL 로 각각 측정되어 두 물질 간의 유의적인 차이는 없었음. 다만 지속형 G-CSF 와 국제표준품을 비교하면, 에플라페그라스팀은 약 47.3% 그리고 페그필그라스팀은 약 40.8%의 상대적인 in vitro 활성이 확인되었음. 또한, in vitro 세포 증식 평가를 통해 에플라페그라스팀의 처리 농도 의존적인 골수 세포의 증식 효력을 확인하였음. 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀의 in vitro 세포증식 효력은 비지속형 G-CSF 유사체에 비하여 감소되었는데, 이는 Fc단면 혹은 PEG와 같은 지속형 결합체에 의해 G-CSF 수용체 결합력이 감소되었기 때문이라고 판단됨.
In vitro 골수 세포 분화능 평가	BDF-1 마우스의 경골 및 대퇴골에서 얻은 골수모세포	에플라페그라스팀을 포함하는 모든 G-CSF 유사체에서 처리 농도 의존적인 콜로니 형성이 관찰되었음. 비 지속형 G-CSF 유사체인 ef-GCSF와 필그라스팀은 두 물질 간에 유사한 EC_{50}가 확인되었으며(ef-G-CSF, 0.88 ng/mL; 필그라스팀, 0.82 ng/mL), 지속형 G-CSF 유사체로서 에플라페그라스팀은 총 3개의 배치로 in vitro 골수 세포분화능을 평가한 결과, EC_{50} 값이 4.95 ng/mL 부터 5.98 ng/mL의 범위에서 측정되었고(결합체를 제외한 ef-G-CSF 농도로 1.35 ng/mL

<table>
<tr><td></td><td></td><td>부터 1.63ng/mL), 페그필그라스팀은 1.92 ng/mL로 측정되어 두 물질 간 유의적인 차이는 관찰되지 않았음.
상기 in vitro 시험을 통하여 에플라페그라스팀의 농도의존적인 골수 세포 분화능을 확인하였음. 지속형 제제인 페그필그라스팀이 해당 물질의 비 지속형 형태인 필그라스팀에 비하여 생물학적 활성이 감소된 것처럼, 에플라페그라스팀 역시 해당 물질의 비지속형 버전인 ef-G-CSF에 비하여 골수세포 분화능이 감소된 것을
확인할 수 있었음.</td></tr>
<tr><td colspan="3">In-vivo</td></tr>
<tr><td>호중구감소증 마우스 모델에서 에플라페그라스팀의 효력 평가</td><td>ICR 마우스 항암제 130 mg/kg 사이클로포스파마이드 (CPA), 5g/kg 독소루비신 및 1 mg/kg 빈크리스틴 투여로 호중구 감소증 유도

-에플라페그라스팀 (0.097, 0.323 및 0.969 mg/kg), 페그필그라스팀 (0.1 혹은 0.3 mg/kg), 부형제</td><td>화학적 항암요법을 투여 받은 마우스의 호중구는 약 60% 감소되었으며, 에플라페그라스팀 혹은 페그필그라스팀의 투약 2 일 후부터 약물 농도 의존적인 호중구 증가가 관찰되었음(그림 3). 시험물질의 투약 후 4 일차를 기준으로, 에플라페그라스팀 0.323 mg/kg(ef-G-CSF 농도로 0.088 mg/kg) 투약 그룹의 평균 호중구 수치는 페그필그라스팀 0.300 mg/kg 투약 그룹과 유사하였고 ($5.71 \pm 2.19 \times 10^9$ cells/L vs. $6.05 \pm 1.93 \times 10^9$ cells/L), 에플라페그라스팀 0.969 mg/kg(ef-G-CSF 농도로 0.264 mg/kg) 투약 그룹에서 가장 많은 호중구수치 증가가 관찰되었음($52.03 \pm 21.93 \times 10^9$ cells/L).
* 에플라페그라스팀 (0.097, 0.323 및 0.969 mg/kg [ef-G-CSF 농도로서 0.026, 0.088 및 0.264 mg/kg), 페그필그라스팀 (0.100 혹은 0.300 mg/kg)

<table>
<tr><th>Test Article</th><th>Dose (mg/kg)</th><th>ANC AUEC (Day × 10^9 Cells /L)</th><th>% Increase Over Vehicle</th></tr>
<tr><td>Vehicle (not treated)</td><td>0</td><td>31.97</td><td>—</td></tr>
<tr><td>Vehicle (treated)</td><td>0</td><td>33.36</td><td>—</td></tr>
<tr><td rowspan="3">에플라페그라스팀 (ef-G-CSF)</td><td>0.097 (0.026)</td><td>26.38</td><td>-20.9</td></tr>
<tr><td>0.323 (0.088)</td><td>45.91</td><td>37.6</td></tr>
<tr><td>0.969 (0.264)</td><td>118.50</td><td>255.2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">페그필그라스팀</td><td>0.100</td><td>29.92</td><td>-10.3</td></tr>
<tr><td>0.300</td><td>59.06</td><td>77.0</td></tr>
</table>


</td></tr>
</table>

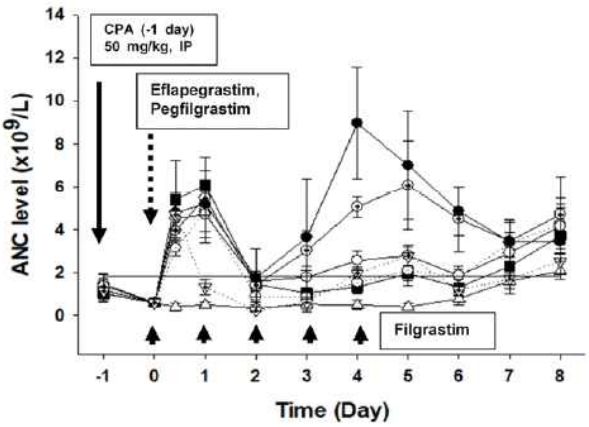
Group	Test Article	CPA Dose (mg/kg)	Test Article Dose (mg/kg)	Animals (n)	Blood Sampling
순차적투약 (CPA 투여 다음날부터 G-CSF 유사체 투약)	Vehicle (not treated)	0	0	5	Days -1, 0, 0.4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
	Vehicle (treated)	50 (Day -1)	0	5	
	에플라페그라스팀 (ef-GCSF 농도 기준)		0.032 (0.009)	5	
			0.097 (0.026)	5	
			0.194 (0.053)	5	
			0.323 (0.088)	5	
	페그필그라스팀		0.100	5	
	필그라스팀		0.020 (Day 0 - Day 4)	5	
동시투약 (CPA 와 G-CSF 유사체를 동시에 투약)	Vehicle (not treated)	0	0	5	Days 0, 0.4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
	Vehicle (treated)	50 (Day 0)	0	5	
	에플라페그라스팀 (ef-GCSF 농도 기준)		0.032 (0.009)	5	
			0.097 (0.026)	5	
			0.194 (0.053)	5	
	페그필그라스팀		0.100	5	

사이클로포스파마이드(CPA) 유도 호중구감소증에서 에플라페그라스팀의 호중구 수치 및 호중구 감소 증지 속 기간 개선 효력

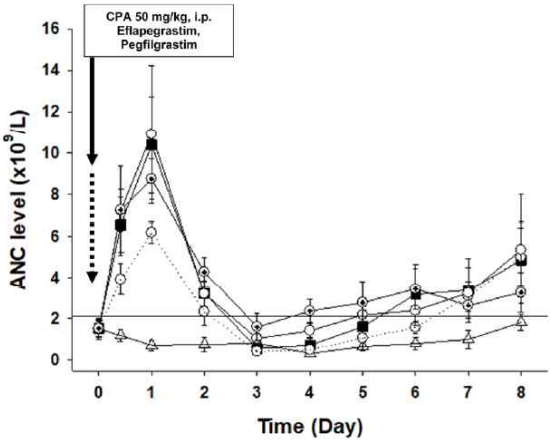
* 순차적 투약: CPA 투여 1일 후

①순차적 투약

모든 G-CSF 유사체 투약 그룹의 호중구수치는 투약 초기에 증가 후 다시 감소되었고, 투약 2 ~ 3 일차에 최저치(nadir)를 보였음. 최저치 이후 모든 시험물질 투약군에서 호중구수치는 증가하였으며, 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀 투약군이 필그라스팀 투약군 대비 높았음. 호중구수치를 정상 수준까지 회복시키는데 소요되는 기간을 비교해보면, 에플라페그라스팀 0.323 mg/kg(ef-G-CSF 농도로 0.088 mg/kg)은 단회 투여 후 약 2.1일, 페그필그라스팀 0.1 mg/kg 은 단회 투여 후 5 ~ 7 일이었으며, 5일간 매일 투약한 필그라스팀 0.02 mg/kg 은 4.0 일차에 호중구수치가 정상 수준으로 회복되었음.



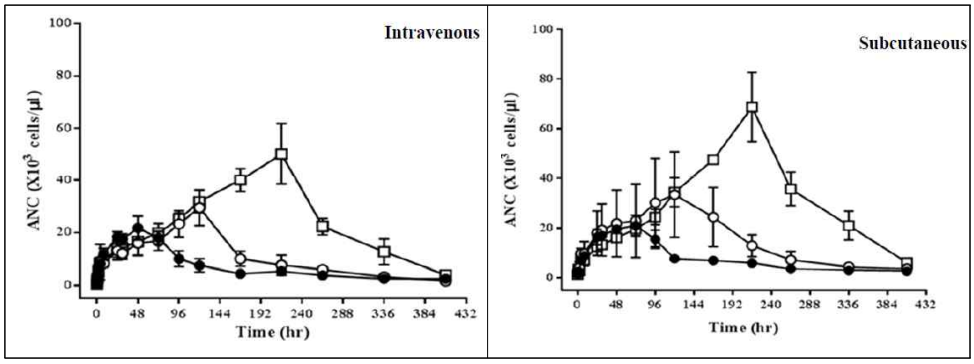
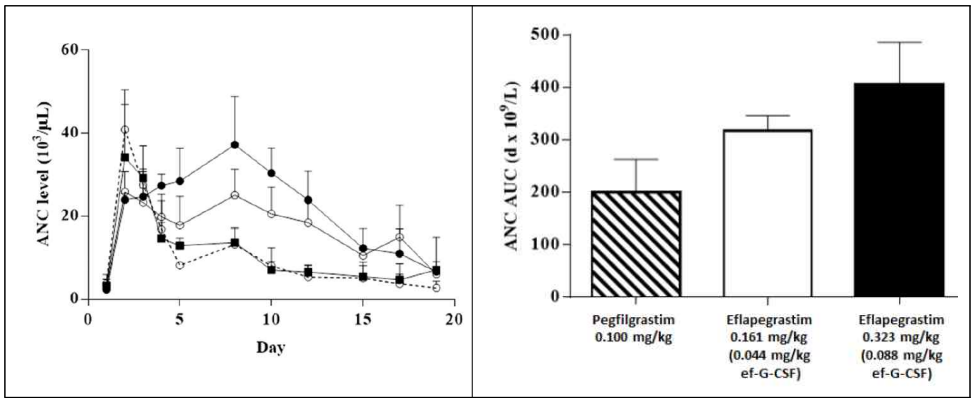
화학적 항암요법으로 유도한 호중구감소증 랫드 모델에서 에플라페그라스팀 0.032 mg/kg (--⊙--, ef-G-CSF 농도로 0.009 mg/kg), 0.097 mg/kg (—○—, ef-G-CSF 농도로 0.026 mg/kg), 0.194 mg/kg (—⊙—, ef-G-CSF 농도로 0.053 mg/kg), 및 0.323 mg/kg (—●—, ef-G-CSF 농도로 0.088 mg/kg), 페그필그라스팀 0.100 mg/kg (—■—), 필그라스팀 0.020 mg/kg (…▽…, 5 일간 투여), 및 부형제(—△—) 투여 후 호중구 수치를 나타내었음. 정상 호중구수치는 2 x 10^9 cells/L (—)으로 표시하였음.

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>②동시 투약
초기 호중구수치가 증가되었다가 다시 감소되어 약 3 일차에 최저치(nadir)를 기록하였으며, 그 뒤에 다시 증가되는 패턴이 관찰되었음. 상기의 순차적 투약에서의 결과와 유사하게 에플라페그라스팀은 동시 투약 조건에서도 호중구감소증 지속기간을 투약 농도 의존적으로 감소시켰음(4.20 ~ 0.70 일).


<table>
<tr><th>Group</th><th>Test Article</th><th>Test Article Dose (mg/kg)</th><th>ANC Nadir (x 10⁹/L)</th><th>ANC Nadir Day</th><th>Duration of Neutropenia[a] (Days)</th></tr>
<tr><td rowspan="7">순차적투약
(CPA 투여 다음날부터 G-CSF 유사체 투약)</td><td>Vehicle (Untreated Control)</td><td>0</td><td>0.34</td><td>2</td><td>8.20</td></tr>
<tr><td rowspan="4">에플라페그라스팀
(ef-G-CSF 농도 기준)</td><td>0.032 (0.009)</td><td>0.84</td><td>3</td><td>2.94</td></tr>
<tr><td>0.097 (0.026)</td><td>1.60</td><td>2</td><td>1.20</td></tr>
<tr><td>0.194 (0.053)</td><td>1.43</td><td>2</td><td>0.42</td></tr>
<tr><td>0.323 (0.088)</td><td>1.75</td><td>2</td><td>0.20</td></tr>
<tr><td>페그필그라스팀</td><td>0.100</td><td>0.60</td><td>3</td><td>2.80</td></tr>
<tr><td>필그라스팀</td><td>0.020
(Day 0 - Day 4)</td><td>0.24</td><td>2</td><td>3.04</td></tr>
<tr><td rowspan="5">동시투약
(CPA 와 G-CSF 유사체를 동시에 투약)</td><td>Vehicle (Untreated Control)</td><td>0</td><td>0.32</td><td>4</td><td>8.00</td></tr>
<tr><td rowspan="3">에플라페그라스팀
(ef-G-CSF 농도기준)</td><td>0.032 (0.009)</td><td>0.42</td><td>3</td><td>4.20</td></tr>
<tr><td>0.097 (0.026)</td><td>1.04</td><td>3</td><td>2.30</td></tr>
<tr><td>0.194 (0.053)</td><td>1.59</td><td>3</td><td>0.70</td></tr>
<tr><td>페그필그라스팀</td><td>0.100</td><td>0.56</td><td>3</td><td>2.80</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>도세탁셀/사이클로포스파마이드로 유도된 호중구감소증 랫드에서 eflapegrastim에 의한 호중구</td>
<td>수컷 Sprague-Dawley 랫드에 화학적 항암제 4 mg/kg 도세탁셀, 32 mg/kg 사이클로포스파마이드(CPA)를 복강으로 투여하여 호중구감소증을</td>
<td>에플라페그라스팀은 임상 3 상에서 사람에 투약하는 용량의 16.7% (1/6 용량, ef-G-CSF 농도로 0.6 mg), 100%(ef-G-CSF 농도로 3.6 mg), 및 134% (ef-G-CSF 농도로 4.8 mg)에 상응하는 랫드 체표면적 환산 용량으로 설정하였으며, 마찬가지로 페그필그라스팀은 사람 투약량 기준 16.7% (1/6 용량, 1.0 mg) 및 100% (6.0 mg)에 상응하는 랫드 체표면적 환산 용량으로 설정하였음.
* 호중구수치가 화학적 항암제를 투여하지 않은 정상 랫드의 평균 호중구 수치(2.2x10^9 cells/L) 이하로 감소된 상태를 호중구감소증이라고 정의

- 화학적 항암제와 동시 혹은 2~24 시간 후에 에플라페그라스팀을 투약하였을 때, 호중구수치가 정상 이상으로 회복되고, 호중구감소증 지속기간을 감소시키</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>수치 및 호중구 감소증 기간 개선 효력</td>
<td>유, 화학적 항암제와 동시(0 시간) 또는 2, 5, 24 시간 후에 각각 에플라페그라스팀, 페그필그라스팀 및 위약(인산 완충 생리식염수, PBS)을 피하로 단회 투약</td>
<td>는 결과를 확인하였음. 또한, 투약시간과는 관계없이 임상 용량의 1/6 에 상응하는 용량을 투약 시, 에플라페그라스팀이 페그필그라스팀보다 호중구감소증 기간 단축 효과에 우위를 보였고(0 ~ 0.6 일 vs. 1.2 ~ 2.2 일), 그뿐만 아니라 평균 호중구 수치 최저치도 에플라페그라스팀이 페그필그라스팀 보다 높았음 (2.29 ~ 5.27×10^9 cells/L vs. 0.99 ~ 2.03×10^9 cells/L)
<table>
<tr><th>Time of Docetaxel/CPA Administration</th><th>Test Article</th><th>Test Article Dose (mg/kg)</th><th>ANC Nadir (×10^9/L) mean (SD)</th><th>Day of ANC Nadir</th><th>Mean (SD) Duration of Neutropenia (Days)</th></tr>
<tr><td rowspan="3">0 hour (Concomitant with test article)</td><td>Vehicle</td><td>0</td><td>0.30 (0.26)</td><td>4</td><td>7.2 (0.8)</td></tr>
<tr><td>페그필그라스팀</td><td>0.1033[a]</td><td>0.99 (0.44)</td><td>3</td><td>2.2 (0.5)</td></tr>
<tr><td>에플라페그라스팀 (ef-G-CSF)</td><td>0. 227 (0.0618)[a]</td><td>2.29 (0.74)</td><td>3</td><td>0.6 (0.5)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">2 hours prior to test article</td><td>Vehicle</td><td>0</td><td>0.25 (0.08)</td><td>4</td><td>7.0 (0)</td></tr>
<tr><td>페그필그라스팀</td><td>0.1033[a]</td><td>1.91 (1.31)</td><td>3</td><td>1.8 (1.5)</td></tr>
<tr><td>에플라페그라스팀 (ef-G-CSF)</td><td>0. 227 (0.0618)[a]</td><td>5.27 (2.65)</td><td>2</td><td>0.2 (0.4)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">5 hours prior to test article</td><td>Vehicle</td><td>0</td><td>0.52 (0.31)</td><td>4</td><td>7.4 (0.5)</td></tr>
<tr><td>페그필그라스팀</td><td>0.1033[a]</td><td>1.75 (0.51)</td><td>3</td><td>1.2 (0.8)</td></tr>
<tr><td>에플라페그라스팀 (ef-G-CSF)</td><td>0. 227 (0.0618)[a]</td><td>3.66 (0.36)</td><td>0.25</td><td>0 (0)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">24 hours prior to test article</td><td>Vehicle</td><td>0</td><td>0.41 (0.20)</td><td>3</td><td>7.0 (1.2)</td></tr>
<tr><td>페그필그라스팀</td><td>0.1033[a]</td><td>2.03 (0.66)</td><td>3</td><td>1.8 (1.3)</td></tr>
<tr><td>에플라페그라스팀 (ef-G-CSF)</td><td>0. 227 (0.0618)[a]</td><td>3.19 (0.58)</td><td>0.25</td><td>0.2 (0.4)</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>정상의 수컷 Sprague-Dawley 랫드의 PK, PD</td>
<td></td>
<td>정상의 수컷 Sprague-Dawley 랫드를 이용하여 에플라페그라스팀의 약력학(Pharmacodynamics, PD) 및 약동학(Pharmacokinetics, PK)을 평가
에플라페그라스팀 0.323, 0.969 및 3.23 mg/kg (ef-G-CSF 농도로 각 0.088, 0.264 및 0.880 mg/kg)을 피하 혹은 정맥의 경로로 단 회 투약한 뒤, 0.25 ~ 408 시간에 각각 혈중 백혈구(white blood cells, WBC)와 절대호중구수치(ANC)를 측정하는 방법으로 효력 시험을 진행하였음. 이때, 각 그룹당 3 마리의 랫드를 배정.
에플라페그라스팀의 피하 및 정맥 투여 모두에서 용량 의존적으로 호중구수치가 증가하였음(그림 7). 투여 경로에 따른 호중구수치 증가 및 증가된 기간의 차이는 없었고, 최대 호중구수치에 도달하는 시간은 투약 용량 의존적으로 증가하였음.</td>
</tr>
</table>

		 * 에플라페그라스팀 0.323 mg/kg (—●—), 0.969 mg/kg (—o—), 및 3.23 mg/kg (—□—) (각각 ef-G-CSF 농도로 0.088, 0.264 및 0.880 mg/kg) 투여
Cynomolgus 원숭이에서 에플라페그라스팀의 호중구수치 증가 효력		피하 경로의 투여 그룹에는 0.161 mg/kg 혹은 0.323 mg/kg (ef-G-CSF 농도로 0.044 mg/kg 혹은 0.088 mg/kg) 용량의 에플라페그라스팀과 0.1 mg/kg 용량의 페그필그라스팀이 단 회 투약하였고, 정맥 투여 그룹에는 0.161 mg/kg (ef-G-CSF 농도로 0.044 mg/kg) 용량의 에플라페그라스팀을 단 회 투약하였음. 에플라페그라스팀 0.161 mg/kg (ef-G-CSF 농도로 0.044 mgkg)을 정맥 투여한 경우, 24 시간 후에 호중구수치가 정점에 도달하였고 투여 7 일차까지 서서히 감소하였음. 반면에 동일 용량의 에플라페그라스팀을 피하 경로로 투약한 그룹은 호중구수치가 3.3 일에 정점에 도달한 뒤 16 일차까지 서서히 감소하였음. 
2차 효력		
에플라페그라스팀과 Fc 단편의 Fc 감마 수용체 및 C1q 의 결합력이 평가		양성 대조물질인 혈청 면역글로불린 G 는 C1q 에 강력하게 결합하였으며, 당쇄화된 면역글로불린 G1 Fc 는 혈청 면역글로불린 G 에 비하여 결합력이 약했지만 비당쇄화 Fc 단편에 비해서는 상대적으로 강한 C1q 결합력이 확인되었음. 에플라페그라스팀과 Fc 단편은 어떠한 Fc 감마 수용체에도 결합하지 않았음. 면역글로불린 G1 으로부터 유래된 당쇄화 Fc 단편은 Fc 감마 수용체 I 에만 결합하였고, 혈청 면역글로불린 G 은 Fc 감마 수용체 모두에 결합하였음. 세포 수준에서의 결과를 살펴보면, 에플라페그라스팀과 ef-G-CSF 는 U937 세포에 발현된 Fc 감마 수용체에 결합되지 않았으나 인간 면역글로불린 G 와 연결된 G-CSF (HM10420A)는 U937 세포에 강력히 결합하였음. CDC 와 ADCC 시험 결과를 표 9 에 요약하였음. 먼저 CDC 의 결과를 살펴보면, 대조물질인 rituximab 과는 다르게 Fc 단편이 PEG 로 공유결합된 RitFab-RitFc, RitFab-Fc 단편 및 RitFab 단독, RitFc 단독, 그리고 Fc 단편은 대상 세포를 용해시키지 않았다(보고서 ME060102, 그림 7). 그다음으로 ADCC 의 경우, 상용 대조

		물질인 Hercpetin 대비 HerFab-HerFc의 대상 세포 용해효력이 유의적으로 감소되었으며, 뿐만 아니라 HerFab, HerFc 및 Fc 단편은 NK cell 및 PMBC 에서 대상 세포의 용해 효력이 무시해도 될 정도로 매우 낮게 측정되었음.

Assay	Test Article	Maximum % Lysis	AUC	% Ratio
CDC	Rituximab	75.83	177.23	100
	RitFab-RitFc	0.079	-0.75	-0.4
	RitFab-Fc Fragment	-0.16	-1.29	0.7
	RitFab	0.11	0.09	0.04
	RitFc	-0.45	-2.15	-1.2
	IgG4 Fc Fragment	0.52	0.17	0.09
ADCC	Herceptin	43.09	5040.28	100
	HerFab-HerFc	33.20	3848.35	76.35
	HerFab-Fc Fragment	4.32	238.31	4.72
	HerFab	4.73	192.95	3.82
	HerFc	3.71	66.18	1.31
	IgG4 Fc Fragment	4.35	9.22	0.18

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

• GLP 준수여부

[표 2]

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부	study #
중추신경계	다차원관찰법 (Irwin시험)	랫 드 (SD), ♂, 군당 5수	SC	에플라페그라스팀을 0.323, 1.615 및 8.074 mg/kg (ef-G-CSF 농도로 각각 0.088, 0.440, 2.2 mg/kg) 부형제	사망없음. 고농도에서 평균 후지 악력(hindlimb grip strength)이 통계적으로 유의미한 증가가 관찰.	yes	7805-168
호흡기계	동물시험	랫 드 (SD), ♂, 군당 5수	SC		사망없음. 고용량투약군에회 투약후 4시간 일회 호흡량 및 호흡용적이 대조군대비 높으나 3일차 정상으로 회복함.		7805-149
순환기계	in vivo (ECG)	사이노몰구스 원숭이	요후 4주 동안 1회 피하	에플라페그라스팀을 0.323, 0.969 및 3.23 mg/kg (ef-G-CSF 농도로 각각 0.088, 0.264, 0.88 mg/kg) 부형제	이상없음.		7805-159

① 신경계

에플라페그라스팀 8.074 mg/kg (ef-G-CSF 농도로 2.20 mg/kg])의 고농도 투약군에서 평균 후지 악력(hindlimb grip strength)이 통계적으로 유의미한 증가가 관찰되었음(대조군 대비 약 21 ~ 23%, p ≤

0.05). 그러나 이보다 적은 용량의 에플라페그라스팀 (0.323, 1.615 mg/kg [ef-G-CSF 농도로 0.088 또는 0.440 mg/kg])을 투여 한 군에서는 이러한 현상이 관찰되지 않았음. 고용량 투약군에서 나타난 증상은 시험 물질에 의한 영향으로 판단되지만, 해당 용량은 보통의 사람을(70 kg) 기준으로 한 임상 용량 보다 약 6.85 배 높으며, 그 이하의 용량에서는 동일한 증상이 나타나지 않았기 때문에 임상적으로 미치는 영향은 없을 것으로 판단됨.

② 호흡기계
에플라페그라스팀 8.074 mg/kg (ef-G-CSF 농도로 2.20 mg/kg)의 고용량 투약군은 투약 후 1 ~ 6 시간 사이에서 일회 호흡량 및 일분 호흡용적이 전반적으로 높았음. 해당 그룹에서 물질 투약 4 시간 후에 측정된 평균 일회호흡량은 대조군 대비 유의하게 더 높았으며(19.8 %, p=0.0052), 투여 후 1 ~ 6 시간 사이에서의 일분호흡용적은 증가된 경향이 관찰되었음(p> 0.05). 그러나 이러한 효과는 투약 3 일 이후부터 더 이상 관찰되지 않았음. 에플라페그라스팀 0.323 및 1.615 mg/kg (ef-GCSF 농도로 0.088 또는 0.44 mg/kg)의 저용량 투여 그룹에서는 일회 호흡량 및 일분 호흡용적에서 이상 증상이 관찰되지 않았음.
고용량 투약군에서 관찰된 일회 호흡량 및 일분 호흡용적의 증가는 시험 물질에 의한 것으로 판단되나 해당 용량은 보통의 사람을(70 kg) 기준으로 한 임상 용량 보다 약 6.85 배 높으며, 그 이하의 용량에서는 동일한 증상이 발생되지 않았기 때문에 임상적으로 미치는 영향은 없을 것으로 판단됨.

③ 심혈관계
에플라페그라스팀 투약 군의 3 가지 혈압 지표(수축기, 이완기 및 평균 동맥혈압)는 대조군과 통계적으로 유의한 차이가 없었음. 앞서 특정 그룹에서 동맥 혈압이 감소된 것은 암컷에서만 관찰되었고 또한 투약 농도의존적인 영향이 아니었기 때문에 시험 물질에 의한 효과라고 판단되지 않음. 에플라페그라스팀의 투약에 의한 심박수 및 PR, QRS 또는 QTc 간격들에 대한 변화는 없었음. 정상 범위 내에서 경미한 PR 간격의 변화와 심박수 증가가 관찰되었지만 생리학적으로 큰 의미는 없음. 원숭이 모델에서의 혈압, 심박수 및 ECG 결과를 토대로 이상의 내용을 종합해보면, 에플라페그라스팀은 심혈관계에 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

• 랫드, 토끼, 원숭이의 혈장 혹은 혈청 내에서 에플라페그라스팀의 농도, 항-약물 항체(antidrug antibody), 및 중화항체(neutralizing antibody)를 특이적으로 측정할 수 있는 분석법을 개발하였고 GLP(Good laboratory practice) 규정 하에서 밸리데이션되었음. 중화항체 분석법의 경우 세포 기반 분석법을 적용하였으며 그 외에는 ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assay) 방법이 적용되었음. 투약 제형 내의 에플라페그라스팀 농도는 HPLC(high-performance liquid chromatography)를 이용하여 측정하였음. 또한, 랫드와 원숭이 혈청 내의 인간면역글로불린 G4 Fc 단편 및 그의 항체 측정 방법도 ELISA 방법을 기반으로 개발 및 밸리데이션되었고 투약 제형 내 분석법은 HPLC 로 개발 및 밸리데이션되었음.
• 항약물 항체 분석법(밸리데이션)

• 중화 항체 분석법(밸리데이션)

• Fc단편(HMC001)의 생체시료 분석법

• Fc단편(HMC001)의 항-약물항체 분석법

Species	Method	GLP	Matrix	Analyte	Range/LLOQ - ULOQ (ng/mL)[a]		Accuracy[b]	Precision[c]	Stability	Study Number
					에플라페그라스팀	ef-G-CSF				
Rat	ELISA	Yes [d]	Serum	에플라페그라스팀						7805-138
Rabbit	ELISA	Yes	Serum	에플라페그라스팀						8222-309
Monkey	ELISA	Yes [e]	Serum	에플라페그라스팀						7805-142

Species	Method	GLP	Matrix	Analyte	Sensitivity [a] (ng/mL)	Precision (%Neutralization Values)	Stability	Report
Rat	Cell based bioassay	Yes [b]	Serum	에플라페그라스팀 neutralizing antibody				7805-152
Monkey	Cell based bioassay	Yes [b]	Serum	에플라페그라스팀 neutralizing antibody				7805-153

Species	Method	GLP	Matrix	Analyte	Range/LLOQ - ULOQ (ng/mL)	Accuracy [a]	Precision [b]	Stability	Report
Rat	ELISA	Yes	Serum	Fc fragment					7805-145

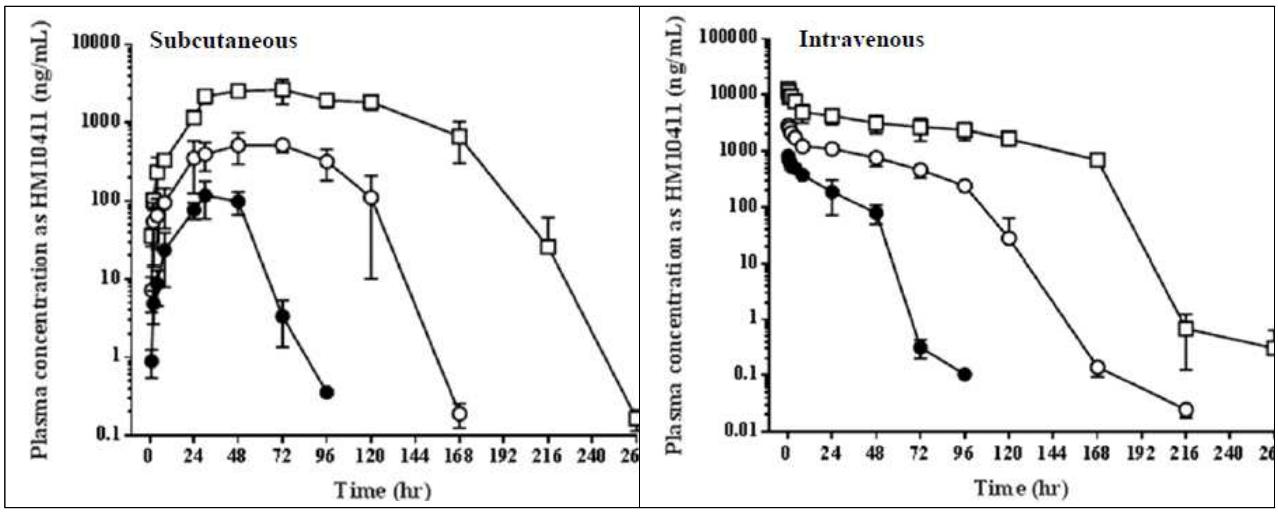
Species	Method	GLP	Matrix	Analyte	Assay Range[a]	%Accuracy[b]	%Precision	Stability	Report
Rat	ELISA	Yes	Serum	Fc fragment antibody					7805-155
Monkey	ELISA	Yes	Serum	Fc fragment antibody					7805-157

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

① 랫드에서의 단회투여 약동학 및 생체 이용률 확인

0.323, 0.969, 혹은 3.23 mg/kg (ef-G-CSF 농도로 0.088, 0.264, 0.880 mg/kg) 용량의 에플라페그라스팀 을 수컷 Sprague Dawley 랫드에 단회 정맥 혹은 피하 투여(3 마리/군). 정맥 투여군에 대해서는 0.25 ~ 264 시간까지, 피하 투여군에 대해서는 1~264 시간까지 혈액을 채취 후 검증된 생체시료 분석법으로 혈장 내 에플라페그라스팀의 농도는 측정하였고, 분석된 혈장 내 농도 결과를 이용하여 약동학 파라미터들을 산출

Dosage (mg/kg)[a]		C_0 or C_{max} (ng/mL)[a]		AUC_{last} (ng·hr/mL)[a]		MRT_{last} (hr)	CL or CL/F (mL/hr/kg)	V_d or V_d/F (mL/kg)	$t_{½}$ (hr)	F (%)
에플라페그라스팀	ef-G-CSF	에플라페그라스팀	ef-G-CSF	에플라페그라스팀	ef-G-CSF					
Intravenous										
0.323	0.088	3662.6 ± 858.7	998.0 ± 234.0	47131.7 ± 9480.7	12842.3 ± 2583.2	17.0 ± 1.5	7.0 ± 1.5	76.4 ± 16.4	7.5 ± 0.1	—
0.969	0.264	10629.2 ± 1869.6	2896.2 ± 509.4	305117.2 ± 27141.9	83138.3 ± 7395.5	36.4 ± 2.5	3.2 ± 0.3	39.9 ± 11.1	8.6 ± 1.7	—
3.23	0.880	55232.8 ± 23721.5	15049.8 ± 6463.6	1747267.8 ± 464890.3	476094.4 ± 126673.1	61.3 ± 1.8	1.9 ± 0.5	30.3 ± 6.6	11.0 ± 1.4	—
Subcutaneous										
0.323	0.088	451.8 ± 198.3	123.1 ± 54.0	17284.1 ± 6544.3	4709.5 ± 1783.2	36.5 ± 0.7	20.5 ± 7.3	231.8 ± 105.1	7.7 ± 0.8	36.7
0.969	0.264	2130.1 ± 599.2	580.4 ± 163.3	166113.1 ± 58668.1	45262.4 ± 15985.8	64.6 ± 7.8	6.3 ± 2.0	70.1 ± 33.6	7.4 ± 1.3	54.4
3.23	0.880	10239.3± 2739.4	2790.0 ± 746.4	1122993.1 ± 277816.2	305992.9 ± 75699.2	85.3 ± 4.6	3.0 ± 0.8	47.2 ± 11.1	10.9±0.4	64.3



② 신장절제 랫드에서의 단회투여 약동학 시험(non-GLP)

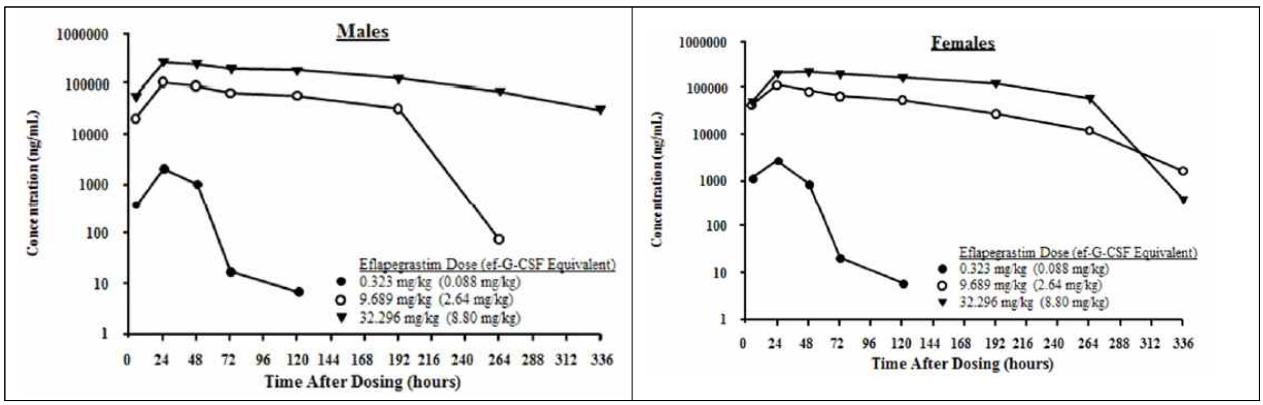
- 수컷 Sprague-Dawley 랫드에서 신장절제 및 sham 수술을 실시한 후 (신장절제 수술 -ketamine/xylazine 마취제로 개체 마취 후 왼쪽 신장의 2/3 부분 절제 및 오른쪽 신장 전체 제거) 7 일이 경과 하였을 때, 0.323 mg/kg 농도의 에플라페그라스팀(ef-G-CSF 농도로 0.088 mg/kg) 과 0.1 mg/kg 농도의 페그필그라스팀 및 필그라스팀을 2 mL/kg 으로 피하투여하고, 계획된 시간 (에플라페그라스팀 및 페그필그라스팀: 1 ~ 216 시간 / 필그라스팀: 0.5 ~48 시간)에 맞추어 혈액을 채취
- 결과: 에플라페그라스팀 의 평균 농도-시간 프로파일은 신장절제 랫드 와 sham 수술된 랫드에서 동일하며 CL/F 를 포함하여 약동학 파라미터들도 유사하였음(CL/F = 11.9 ± 5.8 (신장절제 랫드) 및 12.0 ± 2.9 mL/hr/kg (sham 수술된 랫드); $p>0.05$). 마찬가지로 페그필그라스팀의 경우도 신장절제 랫드와 sham 수술 받은 랫드 사이에서 CL/F 포함 유사한 약동학 파라미터들이 확인되었으나 (CL/F = 46.6 ± 23.4 vs. 32.7 ± 9.3 mL/hr/kg; $p>0.05$), 필그라스팀 은 신장절제 랫드에서 sham 수술된 랫드의 약 절반 수준의 CL/F 를 보였음(30.1 ± 2.5 vs. 59.6±15.0 mL/hr/kg; $p<0.05$). 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀의 반감기 및 MRT는 필그라스팀 대비 두 조건에서 모두 상대적으로 길게 나타났음. 본 결과는 에플라페그라스팀 및 페그필그라스팀의 청소율에 신장이 관여하지 않음을 의미함.

③ 원숭이 4주 반복 독성동태 결과

에플라페그라스팀 투여 후 1 일차의 혈중농도-시간 프로파일을 통해 0.162 ~ 3.23 mg/kg (ef-G-CSF 농도로 0.044 ~ 0.880 mg/kg) 용량 범위에서 용량 증가에 따른 노출 증가가 확인되었다. T_{max} 는 10.0 ~ 48.0 시간으로 서서히 노출되었으며 C_{max} 도달 이후 6.95 ~ 44.8 시간의 반감기를 보이며 천천히 감소되었음.

C_{max}와 AUC_{inf} 에 대해 수컷 및 암컷 모두에서 용량 비례성 이상의 증가를 보였음(용량 1.0, 6.0, 및 20 배 증가 시, C_{max}는 수컷 및 암컷에서 각각 1.0, 87, 473 배 및 1.0, 18, 83 배 증가하고 AUC_{inf}는 각각 1.0, 103, 1186 배 및 1.0, 53, 373 배 증가). 에플라페그라스팀 최저 용량인 0.162 mg/kg(ef-G-CSF 농도로 0.044 mg/kg) 투여군의 경우, 암컷에서 수컷 대비 두드러지게 높은 C_{max}(179.8 vs. 28.1 ng/mL) 및 AUC_{inf}(4450.8 vs. 1230.7 ng·hr/mL)를 보였지만 고용량 투여군의 경우는 상대적으로 성별에 따른 차이가 두드러지지 않았음.

Dosage[a] (mg/kg)		C_{max} (ng/mL)	DN C_{max} (ng/mL/ mg/kg)	T_{max} (hr)	T_{last} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	AUC_{0-336} (ng·hr/mL)	DN AUC_{0-336} (ng·hr/mL/ mg/kg)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)
에플라페그라스팀	ef-G-CSF									
Male										
0.323	0.088	2086	6457	24.0	120	75211	75462	233628	NC	NC
9.69	2.64	107360	11081	24.0	264	12904766	12907500	1332181	NC	NC
32.30	8.80	276320	8555	24.0	336	46754224	46754224	1447499	49920297	70.1
Female										
0.323	0.088	2825	8746	24.0	120	97663	97883	303044	NC	NC
9.69	2.64	117040	12080	24.0	336	13539310	13539310	1397390	13671542	55.4
32.30	8.80	238480	7383	48.0	336	43283529	43283529	1340047	NC	NC



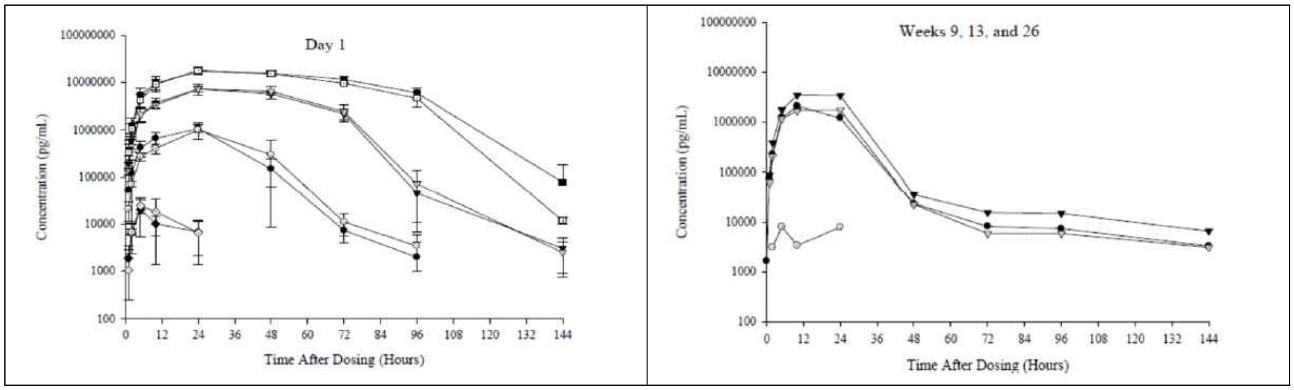
③ 원숭이 장기 반복 독성동태 결과

에플라페그라스팀 의 노출은 용량 증가에 따라 증가했고(0.02~1.6 mg/kg 에플라페그라스팀;ef-G-CSF 농도로 0.0055~0.436 mg/kg), C_{max}와 AUC_{0-144} 에 대한 성별간 차이에서 일관성은 보이지 않았음. 반복 투여 시 에플라페그라스팀의 축적도 나타나지 않았음.

에플라페그라스팀 반복 투여 후 혈중 농도가 현저하게 낮아진 것이 관찰되었고 혈중농도-시간 프로파일도 C_{max} 도달 후 뚜렷이 변했음(그림 9). 0.8 혹은 1.6 mg/kg의 에플라페그라스팀(ef-G-CSF 농도로 0.218 혹은 0.436 mg/kg) 투여 시 대조군 대비 항체 및 중화 항체 양성 빈도가 증가하였음. 면역원성에 양성을 보인 개체들은 9, 13, 26 주 동안의 독성동태 분석에서 제외되었기 때문에 이러한 제한적인 결과를 바탕으로 독성동태를 평가 시, 신중한 해석이 필요.

피하 투여 후 1 일차에 T_{max} 는 5.00 ~ 28.0 시간이었고 9, 13, 26 주차에는 5.00 ~ 17.0 시간으로 천천히 흡수. 집단 1 에서 투여 1 일차에 반감기는 7.10 ~ 9.56 시간, 9, 13, 26 주차에 33.9 ~ 67.7 시간으로 C_{max} 도달 이후 빠르게 감소. 집단 2 의 경우, 소실 단계의 혈중 농도 결과가 부족하여 반감기는 산출되지않음.

투여 1 일차의 C_{max} 및 AUC_{0-144}에 대해 2 배 이상의 성별 간 차이는 보이지 않았고, 투여 9, 13, 26 주차는 반복 투여에 따른 축적이 정확하게 평가되지 않았음. C_{max}와 AUC_{0-144}에 대해 수컷 및 암컷 모두에서 용량 비례성 이상의 증가를 보였음(용량 1.0, 4.0, 및 8 배 증가 시, C_{max}는 수컷 및 암컷에서 각각 1.0, 6.7, 16 배 및 1.0, 7.2, 18 배 증가하였고, AUC_{inf}는 각각 1.0, 12, 40 배 및 1.0, 12, 38 배 증가).



Time	Dosage (mg/kg)[a]		n	C_{max} (ng/mL)	DN C_{max} (ng/mL)/ (mg/kg/dose)	T_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	AUC_{0-144} (ng·hr/mL)	DN AUC_{0-144} (ng·hr/mL)/ (mg/kg/dose)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)
	에플라페그라스팀	ef-G-CSF									
Day 1	**Male**										
	0.02	0.0055	3	20.2 ± 14.9	1011.4 ± 747.3	5.00 ± 0	239.6 ± 108.3	322.2 ± 131.3	16108.0 ± 6565.7	NA	NA
	0.2	0.055	4	1074.0 ± 206.9	5369.8 ± 1034.3	24.0 ± 0	32392.2 ± 7601.5	32474.7 ± 7605.9	162373.6 ± 38029.6	28882.5 ± NA[b]	9.56 ± NA[b]
	0.8	0.218	4	7237.3 ± 936.4	9046.7 ± 1170.5	24.0 ± 0	373694.9 ± 28913.2	373778.1 ± 28858.6	467222.6 ± 36073.2	373759.5 ± 28897.0	7.62 ± 1.40
	1.6	0.436	6	17047.5 ± 2340.8	10654.7 ± 1463.0	28.0 ± 9.80	1307457.4 ± 142664.5	1307457.4 ± 142664.5	817160.9 ± 89165.3	1308724.2 ± 142464.9	8.49 ± 2.54
	Female										
	0.02	0.0055	3	28.9 ± 11.1	1442.5 ± 554.2	6.67 ± 2.89	332.7 ± 199.7	412.1 ± 261.3	20602.7 ± 13064.6	NA	NA
	0.2	0.055	4	1008.2 ± 388.2	5040.9 ± 1941.1	24.0 ± 0	31657.8 ± 14314.2	31754.3 ± 14310.6	158771.6 ± 71553.1	34029.9 ± 16569.7[c]	8.34 ± 2.03[c]
	0.8	0.218	4	7252.4 ± 1732.7	9065.5 ± 2165.9	24.0 ± 0	393602.0 ± 105761.7	393752.1 ± 105521.8	492190.1 ± 131902.2	406914.5 ± 125309.9[c]	7.10 ± 0.573[c]
	1.6	0.436	6	17985.6 ± 3044.0	11241.0 ± 1902.5	24.0 ± 0	1209662.8 ± 129883.4	1209662.8 ± 129883.4	756039.3 ± 81177.1	1209784.0 ± 129870.6	7.12 ± 0.23
Week 9[d]	0.02	0.0055	1	8.0	399.7	5.00	125.1	218.8	10938.7	—	NC
	0.8	0.218	2	2099.2	2624.0	10.0	49294.9	49350.0	61687.4	—	33.9[b]
Week 13[d]	0.8	0.218	2	3898.8	4873.5	17.0	107145.6	107289.4	134111.7	—	37.0
Week 26[d]	0.8	0.218	2	2075.3	2594.1	17.0	55168.2	55235.0	69043.8	—	67.7[b]

5.4.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

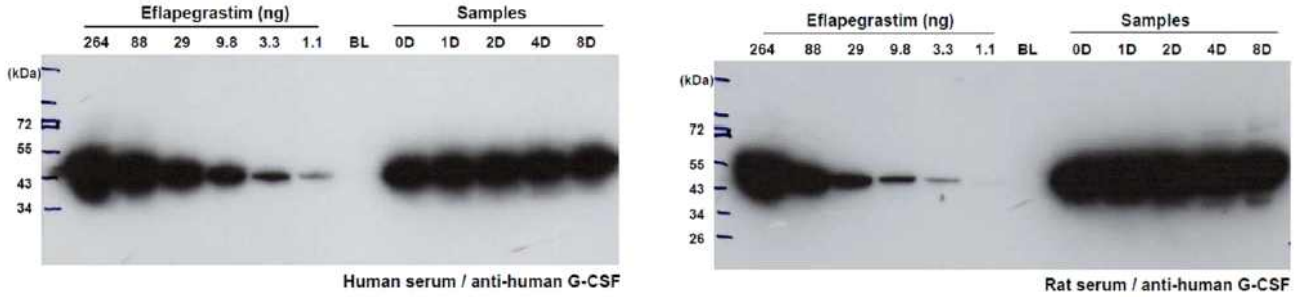
수컷 Sprague-Dawley 랫드에 에플라페그라스팀을 피하로 투여한 후 조직에서의 분포 정도를 평가하기 위해 322.96 μg/kg(ef-G-CSF 농도로 88.0 μg/kg) 용량의 에플라페그라스팀을 단회 피하 투여 진행(보고서 Kvo-07-134). 혈장 및 조직은 투여 후 8, 30, 54, 72, 96 시간에 채취하였고(3 마리/시간), 검증된 생체시료 분석법으로 에플라페그라스팀 농도 측정.

에플라페그라스팀의 조직 분포도는 그림 10과 표 22에 나타내었음. 에플라페그라스팀은 피하 투여 후, 각 조직들과 혈장에서 서서히 흡수되었고 각 조직과 기관에서의 농도는 30시간에 가장 높았으며 이후 감소함. 특히, 혈장과 골수에서 가장 높은 농도로 검출되었으며 다른 조직들에서는 신장 > 심장 > 폐 > 간 > 비장 순으로 낮은 농도가 확인되었음. 투여 96 시간 이후에는 골수(2400 ng/kg) 를 제외한 모든 조직에서 800 ng/kg 이하로 나타났음.

5.4.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

1) 시험관내 시험

- 에플라페그라스팀의 in vitro 사슬 교환
  - 예상되는 대사산물에는 Fc 단편과 에플라페그라스팀 이량체가 포함됨.
  - 랫드 전혈 및 글루타티온(glutathione)이 첨가된 PBS 에서 94 kDa 과 50 kDa 대사산물의 분자량과 소수성은 각 분석법에서의 참조 표준물질들과 유사.
- 에플라페그라스팀과 면역글로불린 G4의 in vitro 사슬 교환
  - 랫드 혈액 (그림 18), 인간 혈액 (그림 19), 혹은 PBS (그림 20),에서 100 kDa 과 122 kDa 크기의 대사산물이 관찰되지 않은 것으로 미루어보아 에플라페그라스팀과 인간면역글로불린 G4 사이에서는 사슬 교환이 발생하지 않음.
- 에플라페그라스팀내 PEG 결합의 In vitro 안정성
  * PEG 결합이 안정할 경우: 힌지영역(hinge region)에서의 이황화 결합 환원으로 25 kDa 과 47 kDa 크기의 단편 생성
  * PEG 결합이 불안정할 경우: 3.4 kDa-PEG-결합 Fc 단편, 유리 ef-G-CSF, 3.4 kDa-PEG-결합 ef-G-CSF 생성
  - 인간 G-CSF 항체로 검출한 Western blot 결과에 따르면 유리 ef-G-CSF와 3.4 kDa-PEG-결합 ef-G-CSF는 랫드 및 인간 혈청에서 모두 관찰되지 않았으며 (그림 21), 이를 통해 PEG 결합이 안정하다는 것을 확인. 에플라페그라스팀 보다 작은 크기의 미확인 band 가 시간이 지남에 따라 랫드 혈청에서는 관찰되었으나 인간 혈청에서는 관찰되지 않았음.



2) 생체내 시험

- 에플라페그라스팀의 in vivo 사슬 교환 기전은 Sprague-Dawley 랫드에 35.3 mg/kg 용량으로 피하 투여 후 확인하였음(보고서 ME090105). 랫드 in vivo 시료에서 생성된 대사물질은 랫드 및 인간 전혈에 220 μg/mL 농도로 에플라페그라스팀을 첨가 후 ex vivo 에서 관찰된 대사 물질과 비교.
  - 인간 전혈에서 랫드 전혈에서 관찰된 것과 마찬가지로 유사한 대사 물질이 관찰되었고 시간이 경과함에 따라 증가(그림 24). 인간 전혈에는 인간면역글로불린 G4가 있음에도 불구하고 랫드에서 관찰된 대사물질들과 차이는 없었음. 이를 바탕으로 에플라페그라스팀은 랫드와 인간에서 동일한 대사물질이 생성될 수 있음을 추측할 수 있음.
- 에플라페그라스팀의 PEG 결합 안정성 평가를 위해 in vitro 및 in vivo 시험을 non-GLP 하에서 수행
  - Sprague-Dawley 랫드에 에플라페그라스팀을 35.2 mg/kg 용량으로 피하 투여 후, 1 mL의 혈액을 0, 10, 24, 30, 45 시간에 채취. 혈장 내 에플라페그라스팀의 농도는 Western blot 으로 분석. In vitro 에서 얻은 결과와 동일하게, 유리 ef-G-CSF 와 3.4 kDa-PEG 결합 ef-G-CSF 는 45 시간이 경과한 시점까지 관찰되지 않았음. 마찬가지로, 3.4 kDa-PEG 결합 Fc 단편도 관찰되지 않았음.
  - 본 결과에 따라 에플라페그라스팀의 PEG 결합은 랫드에 피하 투여 후 생체 내에서 최소 45 시간까지 안정.

5.4.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 해당사항 없음.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험
  - 시험관내 시험을 통해 에플라페그필그라스팀은 Fc 단편이 FcRn 결합을 통해 세포외배출함을 확인함으로서 FcRn을 통해 혈관내피세포를 가로질러 골수로 전달됨을 예측할 수 있었으며, 농도 의존적으로 마우스 골수세포를 증식 및 골수세포 분화능을 확인함.
  - 생체 내 시험을 통해 정상 마우스 및 골수 억제 마우스를 통해 용량 의존적으로 호중구 수의 증가 및 호중구수 감소증의 지속기간을 개선함을 확인함.
  - 2 차 효력 평가를 통해, 에플라페그라스팀과 Fc 단편의 Fc 감마 수용체 및 C1q에 대한 결합 가능성과 ADCC 또는 CDC 와 같은 Fc 매개성 effector function 의 유발 가능성을 확인하였으며, 에플라페그라스팀과 Fc 단편은 Fc 감마수용체 및 C1q 에 결합하지 않거나 무시해도 될 수준이었으며, Fc 매개성 effector function 도 유발하지 않음을 확인함.
- 일반약리시험 또는 안전성약리시험
  - 안전성 약리 시험 중 고용량에서 중추신경계(후지 악력의 감소) 및 호흡기계(호흡량 및 호흡용량 증가) 이상을 보였으나, 고용량의 투여군에서만 관찰되었으며 사람에서의 용량보다 6배 이상 높은 용량으로 사람에서 동일 증상이 나타자지 않을 것으로 판단됨.
- ADME
  - 랫드와 원숭이에서 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀을 유사한 용량(0.088 vs 0.10 mg/kg)으로 피하 투여 시, 에플라페그라스팀의 AUC가 페그필그라스팀 보다 컸음. 이는 ex vivo 시험을 통해 확인된 에플라페그라스팀의 FcRn-매개 통과세포외배출(transcytosis) 기전에 의한 것으로 해석됨.
  - 랫드에 에플라페그라스팀을 단 회 피하 투여 시 흡수된 에플라페그라스팀은 호중구 감소증 치료 효능을 위한 주요 조직인 골수에 높게 분포하게 되는데 이는 골수 유래 세포에서 과량으로 발현되어 있는 FcRn 을 통한 통과세포외배출이 기여한 것이며, 혈액이 빠르게 이동하는 기관으로 예상되는 신장, 간, 심장, 비장, 및 폐 등에서는 높은 노출도가 확인되었으나, 나머지 조직들에서는 혈장에 비해 더 낮은 노출을 보였음. 또한, 대부분의 에플라페그라스팀은 혈장, 간, 폐, 신장, 비장, 심장 및 골수에서 72 시간 내 모두 소실되었음. 에플라페그라스팀은 랫드와 토끼의 모체에서 태반 장벽을 투과하나 어미의 혈액에 비해 태아에 대한 노출도는 상당히 낮음.
  - FcRn 을 매개로 하는 재순환이 에플라페그라스팀의 반감기 증가에 기여하는 정도는 에플라페그라스팀이 G-CSF 수용체-매개 소실 정도에 의해 결정된다. 에플라페그라스팀의 분자량은 신장을 통한 배설의 한계점 (단백질로서 약 70 kDa)에 가깝기 때문에 신장을 통한 배설은 나타나지 않았음. 이는 필그라스팀(신부전에 영향을 받는 약동학) 및 페그필그라스팀(신부전에 영향을 받지 않는 약동학)등의 대조군과 함께 신부전증 설치류 모델에서 확인하였음.
- 랫드에서 Fc 단편의 약동학 평가. 피하 투여 시 T_{max} 는 24 시간으로 천천히 흡수되었고, C_{max} 와 AUC는 용량 비례성을 보이며 증가. 반감기는 단 회 투여 시 23.0 ~ 28.8 시간, 4 주 동안 주 2 회 반복 투여 시 28.9 ~ 41.0 시간이었으며 최고 투여 용량에서는 4 주차에 노출도에서 축적이 확인되었음.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 실태조사 결과 적합

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험 1상 2건, 2상 1건, 3상 2건
  - 임상 1상 단회투여(외국인 및 한국인)
  - 적응증 신청을 입증하는 핵심임상시험은 2건 (SPI-GCF-301, SPI-GCF-302) 임

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 약동학 시험 측정 방법

에플라페그라스팀의 혈청과 뇨중 농도는 밸리데이션된 ELISA 방법으로 측정되었다. 각 임상시험별로 사용된 분석법의 낮은 정량한계는 아래 표와 같음

Study Number	Validation Report Number(s)	Lower Limit of Quantification (ng/mL)	
		Serum	Urine
08-HM10460A-101 09-HM10460A-102	SG003/2010 (serum) SG002/2010 (urine)		
SPI-GCF-12-201 SPI-GCF-301 (ADVANCE) SPI-GCF-302 (RECOVER) SPI-GCF-301-PK	MC14I-0017 (serum) MC14I-0035 (serum – extended stability) MC16I-0056 (serum – extended stability)		

- 항약물항체 측정법

혈청의 항-에플라페그라팀 항체는 밸리데이션된 bridging ELISA 방법으로 검출하였다. 항-PEG 항체의 존재 여부는 direct binding ELISA 를 이용하였다. 혈청에서 에플라페그라스팀에 대한 중화항체는 밸리데이션된 세포-기반 분석법으로 검출하였다.

Study Number	Validation Report	Method	Analyte	Sensitivity
08-HM10460A-101 09-HM10460A-102	SG004/2010	ELISA	에플라페그라스팀 Ab	
	SG005/2010	ELISA	G-CSF Ab	
SPI-GCF-12-201	8274-592	ELISA	에플라페그라스팀 Ab	
	8274-603	Cell-based	G-CSF NAb	
SPI-GCF-301 SPI-GCF-302 SPI-GCF-301-PK	8336-070	ELISA	에플라페그라스팀 Ab	
	TDI-18-012-VR01	Cell-based	에플라페그라스팀 NAb	
	TQF-18-020-VR02	ELISA	Anti-PEG antibody	

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단계	시험	시험목적	대상환자수	투여용량 및 방법	결과

단계	시험	시험목적	대상환자수	투여용량 및 방법	결과
1	08-HM10460A-101	시험은 건강한 일본인과 서양인(코카시안/다른 히스패닉 또는 라틴) 성인 남성과 여성 시험대상자에서 위약 및 활성약 대조, 단계적 증량, 단회 투여 임상시험	84 total: 60 에플라페그라스팀 (6 or 12/dose level) 12 페그필그라스팀	에플라페그라스팀 : 1.1, 3.3, 10, 45, 135, 270 μg/kg 페그필그라스팀: 6 mg b Matching placebo Single SC doses	평균반감기 및 약물의 노출도가 용량에 따라 증가함을 확인함 일본인 대비 서양인에서의 노출도가 약간 높음을 보였다 ANC와 CD34+ 에 대해서 용량 의존적인 증가를 보였다
1	09-HM10460A-102	건강한 한국인 성인 시험대상자에서 위약 대조 임상시험	40 total: 30 에플라페그라스팀 (6/dose level) 10 Placebo	에플라페그라스팀 : 5, 15, 45, 135, 350 μg/kg Single SC doses	평균반감기 및 약물의 노출도가 용량에 따라 증가함을 확인함 ANC 와 CD34+의 용량 의존적인 증가를 보임
2	SPI-GCF-12-201	공개형, 다기관, 용량 범위 확인 시험으로 도세탁셀 +시클로포스파마이드(TC) 요법을 이용한 보조 및 선행 화학요법을 받을 수 있는 유방암 환자에서 호중구감소증을 관리하기 위한 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀을 비교한 임상시험	148 total d: 에플라페그라스팀: 45 μg/kg :3 135 μg/kg : 4 270 μg/kg : 4 페그필그라스팀 : 4 Intensive PK analyses were performed for 11 patients	에플라페그라스팀 : 45, 135, 270 μg/kg 페그필그라스팀: 6 mgb Administered SC once per chemotherapy cycle	평균 농도-시간 양상과 PK 파라미터는 에플라페그라스팀의 상위 세 용량군(45, 135,350 μg/kg)에서 얻을 수 있었다 용량 의존적으로 ANC 와 CD34+의 증가를 보임 용량의존적으로 노출도가 증가한 결과를 보였으나, 제3주기의 노출도가 제1주기보다 낮은 결과를 보였다.
3	SPI-GCF-302 (RECOVER)	무작위배정, 공개, 활성대조, 다기관 제 3 상 임상시험으로 보조요법 또는 선행요법으로 TC 요법을 받는 유방암환자에서 항암화학요법으로 유도된 호중구감소증의 관리를 위한 활성대조약인 페그필그라스팀(6 mg/0.6 mL [G-CSF 로 6mg]) 대비 에플라페그라스팀(13.2 mg/0.6 mL [G-CSF 로 3.6mg])을 비교하기 위한 제 3 상 임상시험	237 total e: 118 에플라페그라스팀 119 페그필그라스팀 Sparse PK samples were collected from all patients	에플라페그라스팀 : 13.2 mg (3.6 mgb) 페그필그라스팀: 6 mgb Administered SC once per chemotherapy cycle	<table><tr><th></th><th>Cmax (ng/mL)</th><th>Tmax (hr)</th><th>AUC(0-504) (ng·hr/mL)</th></tr><tr><td>Mean (SD)</td><td>296.96 (334.65)</td><td>-</td><td>32752.4 (24055.46)</td></tr><tr><td>Median</td><td>173.35</td><td>17.57</td><td>25946.67</td></tr><tr><td>Range</td><td>-</td><td>7.10, 82.83</td><td>-</td></tr><tr><td>CV%</td><td>112.69</td><td>-</td><td>73.45</td></tr></table>

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

1) 1 상 임상시험(08-HM10460A-101)

임상시험은 건강한 일본인 및 백인을 대상으로 HM10460A(HNK460) 단회 피하주사 후, 안전성과 내약성, 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 활성약 대조, 단계적 증량 임상시험이었다.

스크리닝 후 적합한 시험대상자는 Day 1 에 에플라페그라스팀의 단회 피하용량(1.1, 3.3, 10, 45, 135, 270 μg/kg [G-CSF 로서 0.30, 0.90, 2.7, 12.3, 36.8, 73.6 μg/kg]) 또는 해당 위약 또는 페그필그라스팀의 단회 용량을 투여받았다. 단회 투여시험이므로, 용량 조절은 허용되지 않았다.

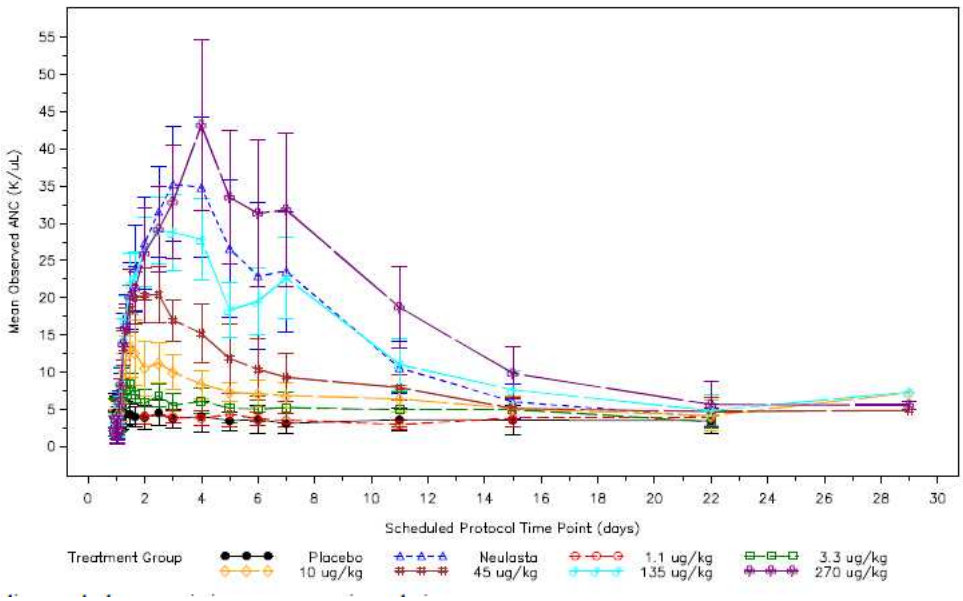
Cohort	에플라페그라스팀 Dose (μg/kg)	에플라페그라스팀 (n=60)		페그필그라스팀 (n=12)		Placebo (n=12)	
		Japanese	Caucasian/ Other HL	Japanese	Caucasian/ Other	Japanese	Caucasian/ Other HL
1	1.1	0	3M/3F	0	1M/1F	0	1M/1F
2	3.3	0	3M/3F	0	1M/1F	0	1M/1F
3	10	3M/3F	3M/3F	1M/1F		1M/1F	
4	45	3M/3F	3M/3F	1M/1F		1M/1F	
5	135	3M/3F	3M/3F	1M/1F		1M/1F	
6	270	3M/3F	3M/3F	1M/1F		1M/1F	

• 평가항목: ANC, CD34, PK, 면역원성

• 결과

① 호중구수(ANC)

두 인종그룹의 ANC 평균은 에플라페그라스팀 3.3~270 μg/kg 용량에 따라 증가하였으며, 투여한 뒤 21 일 시점까지 증가가 유지되었다. 전체 집단에서 에플라페그라스팀 용량에 따라 ANC 가 증가했고, ANC 최고치까지 걸린 시간의 중앙값은 에플라페그라스팀 135 μg/kg 과 270 μg/kg 투여 후 각각 48.0 시간과 74.0 시간에 달성되었다. 페그필그라스팀 6mg 투여 후에는 ANC 최고치까지 걸린 시간의 중앙값은 60.4 시간이었다. ANC 최고치의 평균과 0 부터 마지막 관찰시점까지의 효과곡선하 면적(AUEClast)은 기저치로부터의 변화량으로 계산되었으며(AUEClastChange) 에플라페그라스팀의 용량에 따라 증가했다. 전체 집단에서 에플라페그라스팀 135 μg/kg과 270 μg/kg 투여시 ANC 변화량의 최대값은 30.4, 43.3 K/μL 이었고, ANC 의 AUEClastChange 값은 각각 4861, 7654 K·h/μL 였다. 페그필그라스팀 6mg 투여시 ANC 변화량의 최대값은 37.6 K/μL 이었고, ANC 의 AUEClastChange 값은 각각 4713 K·h/μL 였고 일본인에서 ANC 의 변화가 서양인에서보다 큰 경향을 보였다.



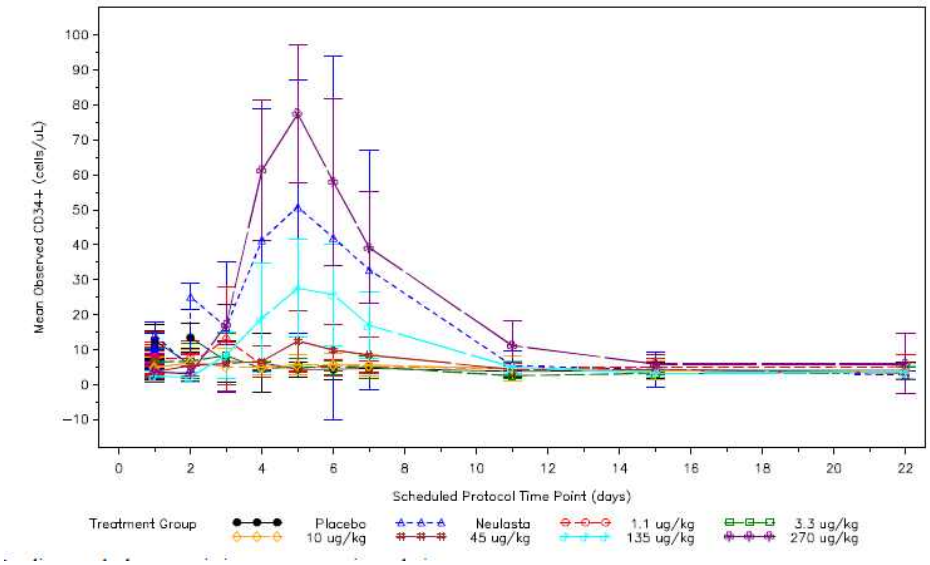
Study Drug	Dose	N	$AUEC_{lastObs}$ (cells·h/μL)	$AUEC_{lastChange}$ (cells·h/μL)	C_{max} (cells/μL)	T_{max} (h)
Japanese						
에플라페그라스팀 (μg/kg)	10	6	2927.3±390.2	1291.8±340.7	14.4±4.33	12.0(8.0-16.0)
	45	6	4569.3±1079.0	2589.1±652.3	21.3±2.78	20.0(12.0-36.0)
	135	6	6920.5±2098.8	4992.2±1339.1	33.1±4.02	48.0(24.0-150.5)
	270	6	9178.7±1835.6	7220.1±1405.3	37.2±7.59	74.2(72.5-146.0)
페그필그라스팀 (mg)	6.0	4	7014.7±2532.9	5526.6±2029.6	44.2±3.22	73.5(48.2-99.1)
Placebo	0	4	1483±436.4	49.3±148.0	5.58±1.79	48.8(12.0-122.5)
Caucasian/Other Hispanic or Latino						
에플라페그라스팀 (μg/kg)	10	6	3885.6±2149.8	1481.0±585.4	13.8±3.43	12.0 (8.00-36.0)
	45	6	4174.1±771.3	2742.8±542.3	22.2±3.54	36.0 (16.0-36.0)
	135	6	6547.9±873.3	4729.5±582.9	27.6±4.14	42.1 (24.0-73.7)
	270	6	10112.3±2656.8	8088.4±2344.4	49.5±11.4	74.0 (73.5-75.5)
페그필그라스팀 (mg)	6.0	8	6539.2±1344.0	4170.5±923.2[a]	34.3±8.63	48.0 (36.0-73.7)
Placebo	0	8	1901.6±928.1	72.3±91.7[b]	5.50±2.35	7.0 (0-507.9)
Overall Population						
에플라페그라스팀 (μg/kg)	10	12	3406.4±1555.8	1386.4±467.2	14.1±3.74	12.0 (8.0-36.0)
	45	12	4371.7±917.7	2665.9±577.5	21.7±3.07	30.0 (12.0-36.0)
	135	12	6734.2±1544.9	4860.8±994.1	30.4±4.85	48.0 (24.0-150.5)
	270	12	9645.5±2231.1	7654.2±1897.8	43.3±11.2	74.0 (72.5-146.0)
페그필그라스팀 (mg)	6.0	12	6697.7±1718.7	4713.0±1528.7[c]	37.59±8.61	60.4 (36.0-99.1)
Placebo	0	12	1762.1±801.6	60.8±114.6[d]	5.53±2.09	18.0 (0-507.9)

②CD34

두 인종그룹의 CD34+ 평균값은 에플라페그라스팀의 용량이 45μg/kg 에서 270 μg/kg 으로 증가함에 따라 투약 후 Day 2 에 시작하여 10 일간 지속하며 증가하였다. 전체 대상자에서 CD34+ 최고치까지 걸린 시간의 중앙값은 에플라페그라스팀 45μg/kg 에서 270 μg/kg 용량에서 97.3~97.8 시간이었고, 페그필그라스팀 6mg 군에서 97.8 시간이었다.

CD34+ 최고치의 평균과 AUEClastChange는 에플라페그라스팀의 용량에 따라 증가했다.

에플라페그라스팀 135 μg/kg 과 270 μg/kg 투여시 CD34+의 최대값은 30.8, 77.9 cells/μL 이었고, CD34+의 AUEClastChange 값은 각각 4011, 9537 cells·h/μL 였다. 페그필그라스팀 6mg 투여시 CD34+의 최대값은 60.8 cells/μL 이었고, CD34+의 AUEClastChange 값은 6691 cells·h/μL 였다. 에플라페그라스팀 270 μg/kg 용량과 페그필그라스팀 투여 후 일본인에서 CD34+의 변화가 서양인에서보다 작았다.



Study Drug	Dose	N	$AUEC_{lastObs}$ (cells·h/μL)	C_{max} (cells/μL)	T_{max} (h)
Japanese					
에플라페그라스팀 (μg/kg)	45	6	2054.9±396.5	9.06±3.89	97.2 (73.0-338.2)
	135	6	4127.8±2279.6	31.2±17.1	74.7 (71.9-122.1)
	270	6	7964.0±1515.7	65.7±12.5	97.6 (97.0-101.4)
페그필그라스팀 (mg)	6.0	4	3465.9±2072.8	33.8±17.2	98.2 (75.8-121.6)
Caucasian/Other Hispanic or Latino					
에플라페그라스팀 (μg/kg)	10	6	1875.5±563.1	7.59±3.57	73.6 (24.0-122.0)
	45	6	3392.7±1600.6	17.6±8.75	98.1 (48.0-146.5)
	135	6	3894.1±1205.2	30.5±9.16	97.7 (96.8-121.2)
	270	6	11109.0±2808.7	90.1±17.42	97.4 (74.0-99.3)
페그필그라스팀 (mg)	6.0	8	8304.0±6536.3	74.3±57.5	97.8 (73.7-124.0)
Overall Population					
에플라페그라스팀 (μg/kg)	45	12	2723.8±1313.0	13.4±7.86	97.8 (48.0-338.2)
	135	12	4010.9±1742.8	30.8±13.10	97.3 (71.9-122.1)
	270	12	9536.5±2706.9	77.9±19.28	97.5 (74.0-101.4)
페그필그라스팀 (mg)	6.0	12	6691.3±5833.8	60.8±50.8	97.8 (73.7-124.0)

③ 약동학

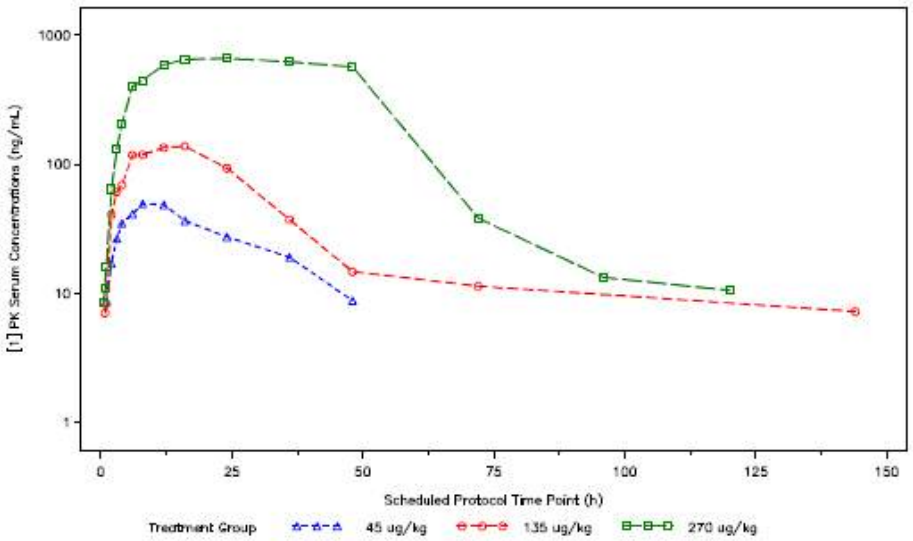
에플라페그라스팀을 낮은 용량으로 투여받은 대부분의 대상자에서는 혈청내 농도가 정량한계(BLQ) 미만이었고 BLQ 초과하는 농도가 나온 6 명의 대상자에서도 드물게 검출되었다(에플라페그라스팀 1.1 μg/kg 에서 1 명, 3.3 μg/kg 에서 2 명, 10 μg/kg 에서 3 명) 그러므로 이들 용량에서는 PK 파라미터가 신뢰성있게 분석되지 않았다. 페그필그라스팀을 투여받은 시험대상자에서 페그필그라스팀의 혈청 농도는 냉동/해동 안정성 결과가 허용 범위를 벗어났기 때문에 유효하지 않았다.

에플라페그라스팀의 최고 혈청농도(Cmax)는 에플라페그라스팀 용량 45~270 μg/kg 를 단회 피하 투여 후 일본인 대상자들에게서는 6-26 시간, 서양인과 전체 대상자에서는 6-30시간의 Tmax 중앙값에서 도달했다. 에플라페그라스팀의 PK 양상은 용량에 따라 현저히 넓어지는 peak 구조로 특징지어졌다. 에플라페그라스팀의 평균 농도는 45 μg/kg 투여 후 24 시간까지 대략 mono-exponential 양상으로 감소하였으며, 135 와 270 μg/kg 으로 투여한 뒤에는 144시간까지 bi-exponential 로 감소하였다. 전반적으로 에플라페그라스팀의 Cmax 와 AUC 값에 대한 개인간 변이도는 일본인에서 상대적으로 높았다. AUCinf 에 관련

하여 외삽한 AUC 의 평균비율(%Extrap)은 두 인종그룹의 모든 용량군과 전체 대상자에서 <20% 였다.
Cmax 값은 전체 대상자에서 에플라페그라스팀 270 μg/kg 투여 후 876.4 ng/mL 까지 용량 비례적 양상으로 증가하였다(추정 기울기: 0.90; 95% CI: 0.64, 1.17; Power model) 일본인 대상자들에서는 763.0 mg/mL, 서양인 대상자들은 989.8 mg/mL 로 유사하게 관찰되었다.
AUC0-t에 대해서는 에플라페그라스팀의 용량 비례성을 추정할 수 있었다(추정기울기: 0.84; 95% CI:0.39, 1.29; Power model) 반면에 AUCinf 에 대해서는 비례적인 것 보다 큰-용량- 노출관계를 보였으며(추정기울기: 1.67; 95% CI: 1.17, 2.17; Power model) 높은 개인간 변이도로 설명이 되었다.
전체 대상자에서 평균 반감기는 용량에 따라 증가하였으며, 에플라페그라스팀 45 μg/kg, 135 μg/kg, 270 μg/kg 에서 6.41-17.8 시간의 범위였다. 평균 반감기는 용량 의존적으로 증가하여, 서양인 대상자에서는 각각 6.7, 12.9, 16.6 시간이었고, 일본인 대상자에서는 5.25, 20.4, 19.1 시간이었다. 에플라페그라스팀의 평균 총 혈청 클리어런스(CL)은 전체 대상자에서 0.0499-0.0177 L/h/kg 의 범위로 용량에 따라 감소하였으며, 각 인종집단에서 유사한 범위에 있었다.
에플라페그라스팀은 소변에서 1 명의 대상자를 제외하고는 정량한계 아래였다. 1 명의 대상자는 에플라페그라스팀 270 μg/kg 투여 후 6-12시간 수집시점에서 측정가능한 농도가 나왔다. 따라서 뇨중 에플라페그라스팀의 약동학 파라미터는 산출할 수 없었다.

Study Drug	Dose	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	%Extrap (%)	$t_{½}$ (h)	CL (L/h/kg)
Japanese										
에플라페그라스팀 (μg/kg)	45	5	23.3 (89.9)	6.00 (4.00-8.00)	266.8 (131.2)	893.9[a]	895.8[a]	8.54[a]	5.25[a]	0.0502[a]
	135	6	181.4 (77.0)	8.00 (4.00-16.0)	3415.5 (71.8)	3930.0 (41.8)[b]	4429.1 (50.5)[b]	7.78 (45.1)[b]	20.4 (109.0)[b]	0.0373 (48.9)[b]
	270	6	763.0 (56.3)	26.0 (12.0-48.0)	25822.5 (65.0)	21168.8 (64.1)	27128.6 (67.9)[b]	5.67 (176.9)[b]	19.1 (76.4)[b]	0.0230 (133.9)[b]
Caucasian/Other Hispanic or Latino										
에플라페그라스팀 (μg/kg)	45	5	55.7 (60.6)	6.00 (4.00-12.0)	873.4 (109.3)	1196.2 (74.1)[c]	1227.7 (76.5)[c]	15.7 (55.3)[c]	6.70 (23.5)[c]	0.0499 (48.7)[c]
	135	6	152.5 (31.4)	12.0 (12.0-24.0)	3318.3 (27.8)	3502.7 (25.2)[b]	3831.3 (13.8)[b]	7.01 (96.5)[b]	12.9 (67.3)	0.0358 (14.7)
	270	6	989.8 (28.4)	30.0 (6.00-36.0)	36275.7 (52.1)	31466.2 (49.1)	39974.6 (51.0)[b]	10.6 (149.3)[b]	16.6 (65.8)[b]	0.0125 (120.9)[b]
Overall Population										
에플라페그라스팀 (μg/kg)	45	10	39.5 (79.8)	6.00 (4.0-12.00)	570.1 (131.5)	1135.7 (68.6)[b]	1161.3 (71.2)[b]	14.3 (57.3)[b]	6.41 (23.6)[b]	0.0499 (42.1)[b]
	135	12	166.9 (60.3)	12.0 (4.00-24.0)	3366.9 (52.5)	3716.3 (34.0)[d]	4130.2 (37.9)[d]	7.39 (68.9)[d]	16.7 (98.6)[d]	0.0366 (34.7)[d]
	270	12	876.4 (41.7)	30.0 (6.00-48.0)	31049.1 (57.6)	26317.5 (56.5)	33551.6 (58.2)[d]	8.13 (156.8)[d]	17.8 (68.4)[d]	0.0177 (132.5)[d]

Abbreviations: AUC_{0-48} = area under the drug concentration−time curve from time 0 to 48 hours postdose; AUC_{inf} = area under the drug concentration−time curve from time 0 to infinity; AUC_{0-t} = area under the curve from time 0 to time t, calculated using linear trapezoidal rule, where t was the time of the last measurable concentration; CL = total serum clearance; C_{max} = maximum concentration; %Extrap = percent of extrapolated AUC, related to AUC_{inf}; $t_{½}$ = half−life; T_{max} = time of maximum concentration.
Mean (%CV) values are shown except for T_{max}, which is summarized by median (range).
a. n=1
b. n=5
c. n=4
d. n=10



④ 면역원성

명의 시험대상자에서 ADA 양성이 나왔다(1 명은 Day 15, 1 명은 Day 22, 1 명은 Day 42). 그러나 그 시험대상자들 모두 항 G-CSF 항체에 대해서는 음성이었다.

⑤ 약력학/약동학 상관관계

전체대상자에서 또는 두 인종집단에서 산포도를 보면, ANC 와 에플라페그라스팀의 혈청 농도 사이에 명확한 상관관계가 보이지는 않았다(08-HM10460A-101 Figure 14.2.7.1.1). 그럼에도 불구하고, 서양인 시험대상자에서 적은 예외는 있지만, 에플라페그라스팀의 Cmax 값이 >100 ng/mL 을 초과하는 모든 시험대상자는 평균 ANC 가 약 10 K/μL를 초과하였다. 마찬가지로, AUC0-t 값이 >5000 ng·h/mL 을 초과하는 모든 시험대상자는 평균 ANC 가 약 10 K/μL 를 초과하였고 ANC 의 AUEClast 값은 6000 K·h/μL 를 초과하였다.

전체대상자에서 또는 두 인종집단에서 산포도를 보면, CD34+와 에플라페그라스팀의 혈청 농도 사이에 명확한 반비례의 상관관계가 관찰되었다(08-HM10460A-101 Figure 14.2.7.2.1). 그러나 최대치의 CD34+와 에플라페그라스팀의 농도가 서로 다른 시점에 나타남에 따라 이러한 반비례 관계는 모호하였다. 반대로 CD34+ 농도의 평균은 에플라페그라스팀의 Cmax 와 어느 정도의 상관관계를 보였다(08-HM10460A-101 Figure 14.2.8.2.1). 이러한 상관관계는 일본인 대상자에서 더 두드러졌으나 서양인과 전체 대상자에서도 관찰되었다.

CD34+ 평균 농도와 AUC0-t 에서도 유사한 상관관계가 보였다. CD34+ 절대수치로부터 얻어진 $AUEC_{last}$ 값은 약 10,000 ng·h/mL 까지의 AUC0-t 와 상관관계를 보였다. >20,000 ng·h/mL 을 초과하는 AUC0-t 에 따라서는 CD34+의 AUEClast 가 더 증가함을 보이지 않았다

• 결론

- 에플라페그라스팀의 단회 피하 주사는 ANC와 CD34+ 에 대해서 용량 의존적인 증가를 나타냈다.
- 전체 대상자에서 ANC 최고치까지 걸린 시간의 중앙값은 에플라페그라스팀 135μg/kg 과 270μg/kg 투여 시 각각 48.0 시간에서 74.0 시간으로 증가하였다. CD34+ 최고치까지 걸린 시간은 용량범위 45μg/kg ~ 270μg/kg 에서 약 98 시간이었다.
- 에플라페그라스팀의 정량적인 혈청농도는 45 μg/kg 이상의 용량을 투여받은 시험대상자에게서 얻을 수 있었다. Cmax 와 AUC0-t 는 용량비례적인 양상으로 증가하였다.
- 에플라페그라스팀의 Cmax 와 AUC0-t 의 용량비례성은 Power 모델로 뒷받침된다. 용량비례성에 대한 일탈은 AUCinf 에서 보였으며, 과비례성(overproportional) 용량- 노출 상관관계를 보였다.
- 에플라페그라스팀의 t½ 평균값은 전체 집단에서 용량에 따라 6.4 시간에서 17.8 시간으로 증가했다.
- 세 명의 시험대상자에서 ADA 양성이 나왔다. 그러나 그 시험대상자들 모두 항 GCSF 항체에 대해서

는 음성이었다.

2) 09-HM10460A-102

건강한 한국인 성인 시험대상자에서 에플라페그라스팀의 안전성과 PD 와 PK 를 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 단계적 용량 증량 1 상 임상시험

스크리닝 후 적합한 시험대상자는 5 개 코호트 중 하나에 등록되어 에플라페그라스팀의 단회 피하 용량(5, 15, 45, 135, 350 μg/kg [G-CSF 로서 1.36, 4.08, 12.3, 36.8, 95.4 μg/kg]) 또는 위약을 투여받는 Day 1 투약 전에 무작위배정되었다. 단회 투여시험이므로 용량조절은 허용되지 않았다.

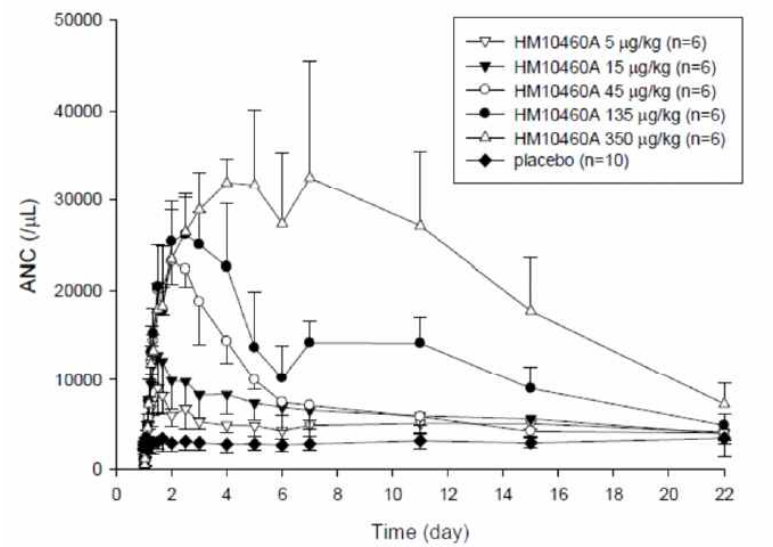
• 평가항목: ANC, CD34, PK, 면역원성

• 결과

① ANC

ANC 평균은 에플라페그라스팀 5~350 μg/kg 용량에 따라 증가하였으며, 투여한 뒤 21 일 시점까지 증가가 유지되었다. ANC 최고치까지 걸린 시간의 중앙값은 용량에 따라 증가하였으며, 12-84 시간 범위였다. ANC 의 최대치는 3.4-36.5×109/L 범위였고, 위약에서는 4.5×10^9/L 였다. AUEClast (관찰된 값) 또한 에플라페그라스팀의 용량에 따라 증가하였으며 2510.9-10606.8×109·hr/L 범위였고 위약에서는 1526.2×109·hr /L 였다.

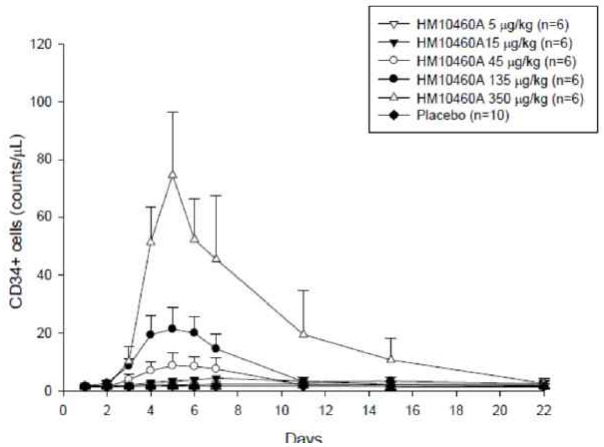
Study Drug	Dose	N	$AUEC_{lastObs}$ (10^9·h/L)	$AUEC_{lastChange}$ (10^9·h/L)	C_{max} (10^9/L)	T_{max} (h)
에플라페그라스팀 (μg/kg)	5	6	2510.9±576.5	900.3±262.5*	3.4±1.8	12.0 (12.0-16.0)
	15	6	3140.9 ± 768.9*	1788.2±602.7*	13.0±3.2*	12.0 (8.0-36.0)
	45	6	3773.2±234.4*	2444.1±360.3*	23.5±2.4*	24.0 (16.0-36.0)
	135	6	6230.2±1086.6*	4919.9±1111.7*	27.9±3.7*	36.0 (24.0-72.0)
	350	6	10606.8±2436.8*	9803.2±2351.6*	36.5±6.1*	84.0 (48.0-144.0)
Placebo	0	10	1526.2±426.4	151.0±124.0	4.5±1.8	48.1 (0.5-505.4)



② CD34

CD34+ 최고치까지 걸린 시간의 중앙값은 용량과 상관관계는 보이지 않았으며, 에플라페그라스팀의 투여 후 96.0-143.8 시간이었다. CD34+ 최고치의 평균은 3.1-76.3 cells/μL 였으며, 위약에서는 2.4 cells/μL 였다. AUEClast (관찰된 값)는 투여된 용량범위에서 에플라페그라스팀 용량에 따라 증가하였으며 1060.2 - 10,844.9 cells·h/μL 범위였고 위약에서는 826.4 cells·h/μL 였다.

Study Drug	Dose	N	$AUEC_{lastObs}$ (cells ·h/L)	C_{max} (cells/L)	T_{max} (h)
에플라페그라스팀 (μg/kg)	5	6	1060.2±461.2	3.1±1.5	120.0 (72.0-335.5)
	15	6	1438.0±548.7*	4.6±1.8*	143.8 (96.0-240.1)
	45	6	1813.0±695.6*	9.4±4.3*	96.0 (72.0-144.0)
	135	6	3586.5±808.6*	23.2±6.3*	108.0 (72.0-144.0)
	350	6	10844.9±4219.5*	76.3±19.9*	96.0 (96.0-144.0)
Placebo	0	10	826.4±345.6	2.4±1.0	132.0 (72.0-504.8)



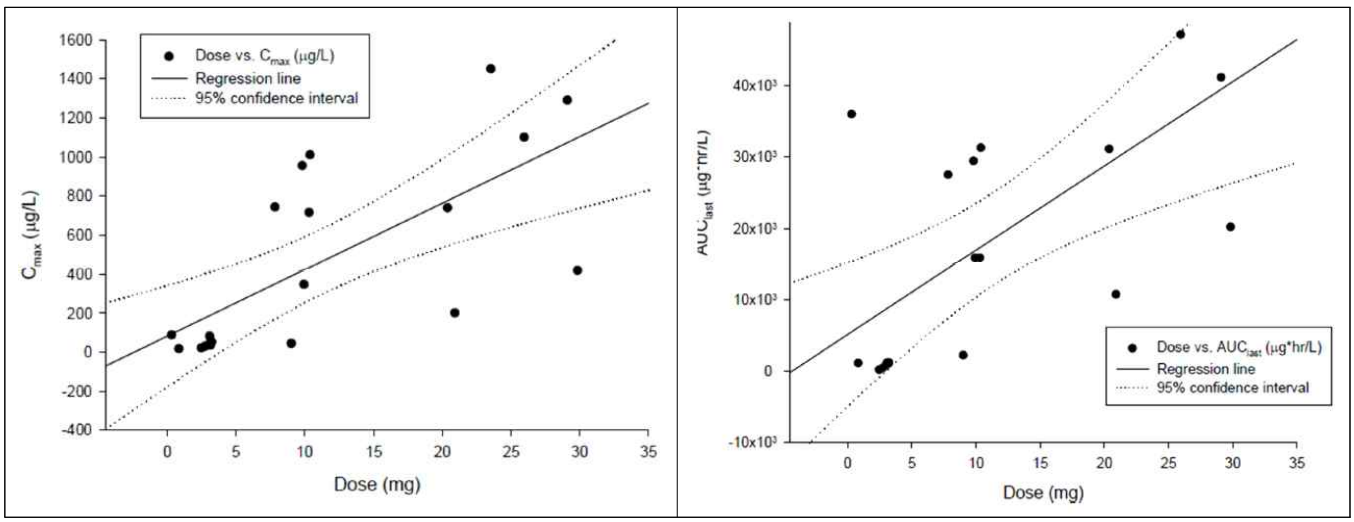
③ 약동학

에플라페그라스팀을 하위 두 용량으로 투여받은 대부분의 대상자에서 4 명을 제외하고는 혈청내 농도가 정량한계(BLQ) 미만이었고 BLQ 초과하는 농도가 나온 4명 중 3명의 대상자에서도 드물게 검출되었다(에플라페그라스팀 5 μg/kg에서 2명, 15 μg/kg에서 2명). 그러므로 이들 용량에서는 PK 파라미터가 신뢰성 있게 분석되지 않았다.

전반적으로 에플라페그라스팀의 PK 파라미터의 개인간 변이도는 상대적으로 높았다.

에플라페그라스팀 45 μg/kg, 135 μg/kg, 350 μg/kg 용량군에서의 Tmax 중앙값은 각각 8시간, 14시간, 24시간이었고, 평균 MRTlast 는 각각 15.7시간, 56.4시간, 36.0시간이었다.

에플라페그라스팀의 평균 Cmax 값은 투여된 용량범위에서 43.13-865.8 ng/ml 범위였다. Cmax 값은 선형 모델(추정 기울기: 97.3; 95% CI: -216.9, 411.5)과 파워모델(추정 기울기: 1.41; 95% CI: 0.89, 1.93)에 따라 선형적으로 증가했다(09-HM10460A-102).



에플라페그라스팀을 45, 135, 350 μg/kg 용량으로 투여하였을 때 투여 용량으로 보정한 Cmax 값은 각각 14.13, 66.19, 34.65 ng/mL였다. 에플라페그라스팀의 평균 AUC_{last} 값은 투여된 용량범위에서 823.1-34,376

ng•h/mL 범위였다.

AUC_{last}값은 선형모델(추정 기울기: 1298.6; 95% CI: -8904.4, 11,502)에 따르면 선형적으로 증가하였으나 파워 모델(추정 기울기: 1.83; 95% CI: 1.32, 2.35)에 따르면 선형적이지 않았다(09-HM10460A-102). 에플라페그라스팀을 45, 135, 350 μg/kg 용량으로 투여하였을 때 투여 용량으로 보정한 AUClast 값은 각각 265, 2144, 1386 μg•h/L/mg 이었다. 평균 반감기는 용량에 따라 증가하였으며, 8,44-113.6 시간의 범위였다.

에플라페그라스팀의 평균 CL/F 는 4.54-0.76 L/h 의 범위로 용량에 따라 감소하였다.

에플라페그라스팀은 소변에서 모든 에플라페그라스팀 용량에서 정량한계 아래였다.

따라서 뇨중 에플라페그라스팀의 약동학 파라미터는 산출할 수 없었다.

Dose (μg/kg)	N	C_{max} (μg/mL)	C_{max}/D (μg/L/mg)	AUC_{last} (μg·h/L)	AUC_{last}/D (μg·h/L/mg)	AUC_{inf} (μg·h/L)	AUC_{inf}/D (μg·h/L)	T_{max}[a] (h)	MRT_{last} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{extrap} (%)	k_{el} (/hr)	CL/F (L/h)
45	6	43.1 ±21.3	14.1 ±6.37	823.1 ±420.3	265.0 ±124.1	923.7 ±519.3[c]	300.0 ±152.2[c]	8.0 (4.0-16.0)	15.7 ±6.8	8.4 ±2.9[c]	16.90 ±9.19[c]	0.09 ±0.02[b]	4.5 ±3.1[c]
135	6	635.1 ±373.1	66.2 ±38.71	20352.4 ±11162	2144 ±1232	26463.0 ±6375.2[c]	2802 ±797.7[c]	14.03 (8.0-36.0)	56.4 ±46.7	25.9 ±34.8[c]	2.33 ±3.68[c]	0.07 ±0.05[c]	0.4 ±0.1[c]
350	6	865.8 ±497.6	34.7 ±19.69	34376.3 ±17031	1386 ±701.2	40360.9 ±14122.2[c]	1605.0 ±609.5[c]	24.0 (16.0-36.0)	36.0 ±7.1	113.6 ±200.4[c]	3.04 ±4.58[c]	0.04 ±0.03[c]	0.8 ±0.4[c]

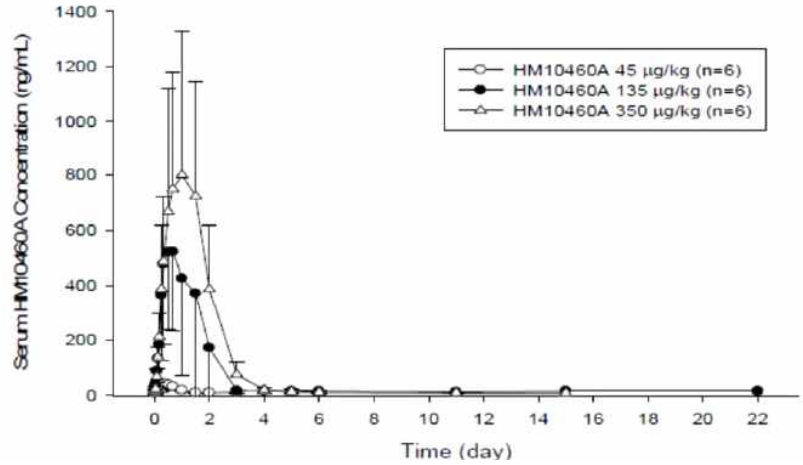
Abbreviations: AUC_{extrap} = percent of extrapolated AUC, relative to infinite AUC; AUC_{inf} = area under the drug concentration−time curve from time 0 to infinity; AUC_{inf}/D = dose normalized AUC_{inf}; AUC_{last} = area under the drug concentration−time curve from time 0 to time t, calculated using linear trapezoidal rule, where t is the time of the last measurable concentration; AUC_{last}/D = dose normalized AUC_{last}; CL/F = apparent total body clearance; C_{max} = maximum concentration; C_{max}/D = dose normalized C_{max} based on total mg administered to each patient; k_{el} = elimination rate constant; MRT_{last} = mean residence time from the time of dosing to the time of the last measurable concentration; $t_{½}$ = half−life; T_{max} = time of maximum concentration.

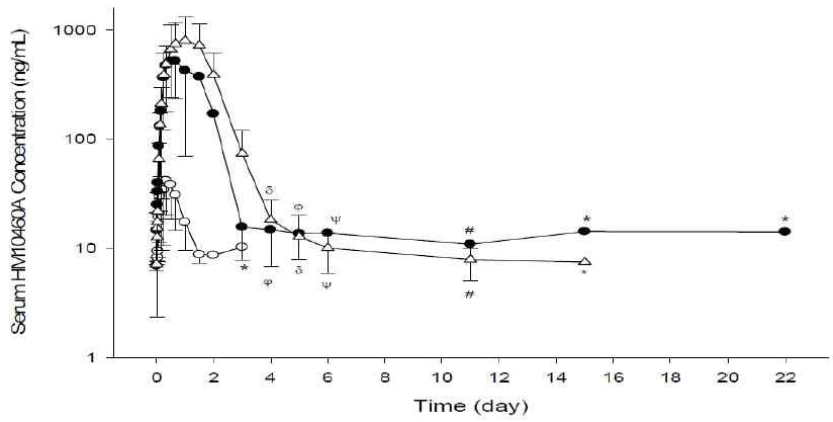
a) Median (range)

b) n=5

c) n=4

Mean (SD) values are shown except for T_{max}, which is summarized by median (range).





Notes: Bars represent standard deviations. Upper panel: linear scale, lower panel: log−linear scale. HM10460A concentrations in
5 μg/kg and 15 μg/kg dose groups (1 subject of each group) were excluded due to inconsistency with other subjects' profiles of
the same dosing group; the other subjects of 5 μg/kg and 15 μg/kg groups showed below the LLOQ concentration or only
1 detected concentration throughout the scheduled time points. * n=1, # n=2, Ψ n=3, φ n=4, δ n=5

④ 면역원성

모든 시점에서 모든 대상자들의 샘플에서 에플라페그라스팀 또는 G-CSF 에 대한 항체에 양성이 나오지 않았다

⑤ 약력학/약동학 상관관계

에플라페그라스팀의 AUClast 가 증가함에 따라 ANC 와 CD34+ AUEC(관찰된 값과 기저치 보정한 값)도 증가하는 경향이 있었다

Variables	Pearson Correlation Coeffiecient	Coefficient P-value
AUC_{last} vs AUEC ANC	0.521	0.018
AUC_{last} vs AUEC CD34+	0.549	0.012
$Ln(AUC_{last})$ vs Ln(AUEC ANC)	0.667	0.001
$Ln(AUC_{last})$ vs Ln(AUEC CD34+)	0.674	0.001
AUC_{last} vs baseline corrected AUEC ANC	0.509	0.022
AUC_{last} vs baseline corrected AUEC CD34+	0.551	0.012
$Ln(AUC_{last})$ vs Ln(baseline corrected AUEC ANC)	0.598	0.005
$Ln(AUC_{last})$ vs Ln(baseline corrected AUEC CD34+)	0.499	0.025

• 결론

- 에플라페그라스팀의 단회 피하 용량은 ANC 와 CD34+의 용량 의존적인 증가를 보였다.
- 에플라페그라스팀 350 μg/kg 에서 PD 효과는 ANC 최대치 시간의 중앙값인 84 시간째, CD34+의 최대치로 96 시간째에 가장 많이 나타났다.
- 평균 농도-시간 양상과 PK 파라미터는 에플라페그라스팀의 상위 세 용량군(45, 135,350 μg/kg)에서 얻을 수 있었다.
- 에플라페그라스팀의 평균 반감기는 8.4-113.6 시간으로 용량에 따라 증가하였다.
- 면역원성 결과 양성을 보인 대상자는 없었다

3) SPI-GCF-12-201

라벨 공개형, 다기관, 용량 범위 확인 시험으로 TC 요법을이용한 보조 및 선행 화학요법을 받을 수 있는 유방암 환자에서 호중구감소증을 관리하기 위한 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀을 비교한 임상시험

에플라페그라스팀은 45 μg/kg, 135 μg/kg, 270 μg/kg 용량으로, 페그필그라스팀은 6mg 으로 화학요법 주기마다 Day2 에 (화학요법 후 약 24 시간±2 시간)투여

PK 는 에플라페그라스팀을 투여 받은 환자들의 일부에서 측정하였다(n=11); PK 평가를 위한 혈액샘플은 제 1 주기와 제 3 주기에서 다음과 같이 수집되었다.

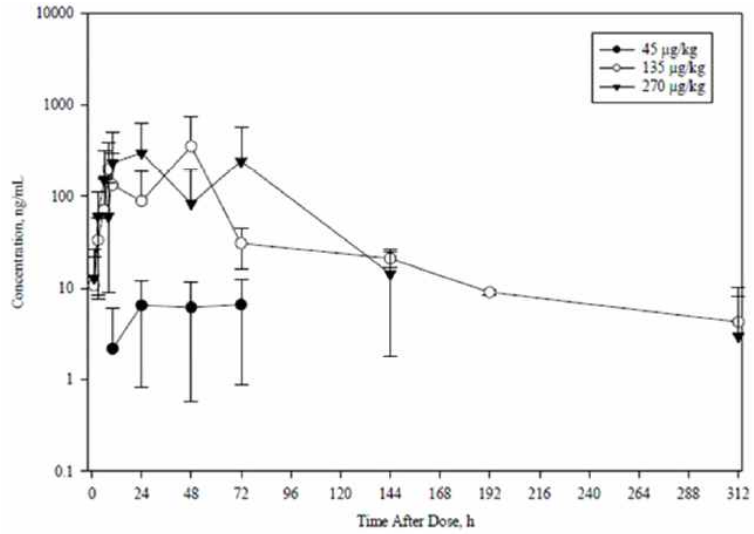
- Cycle 1: 투약전, 투약후 1, 3, 6, 8, 10, 24, 48, 72, 144, 192, 312, 456 시간
- Cycle 3: 투약전, 투약후 24, 48, 72, 144, 192, 312, 456 시간

결과

약동학

PK 분석군은 11 명으로 에플라페그라스팀 45 μg/kg 을 투여받은 3 명과 135 μg/kg 투여받은 4 명,

270 μg/kg 을 투여받은 4 명이었다. 에플라페그라스팀 45, 135, 270 μg/kg 용량에서 Tmax 중앙값은 각각 58.7, 9.00, 24.0 시간이었고, Cmax 평균은 각각 7.00, 247, 299 ng/mL 였다. 45 μg/kg 용량에서는 혈청 농도 자료가 충분하지 않았기 때문에, AUC_{0-312} 평균은 에플라페그라스팀 135, 270 μg/kg 용량에서만 계산될 수 있었고, 각각 16,000, 22,900 ng·h/mL 였다. 반감기의 조화 평균값은 135, 270 μg/kg 용량에서 각각 81.0, 31.5 시간이었다. 에플라페그라스팀 45 μg/kg 용량에서는 반감기가 측정되지 않았는데, 혈청 농도 프로파일의 종료단계(terminal phase)에서 자료가 충분하지 않았기 때문이다. 로그변환 Cmax 와 에플라페그라스팀의 로그 용량의 용량 비례성 기울기는 1.440 이었고, 1.00 의 90% CI(0.0626-2.817) 안에 속했다. Cmax 는 용량비례적 양상으로 증가했다고 결론지을 수 있다.
제 3 주기에서 혈청 농도는 에플라페그라스팀 용량에 의해 증가했는데 일반적으로 제 1 주기보다 낮았다. 이러한 결과는 제 3 주기에서 에플라페그라스팀 투여에 따른 높은 ANC의 수준이 혈청 내 에플라페그라스팀의 낮은 농도를 야기하였는데, 이는에플라페그라스팀이 호중구의 G-CSF 수용체와 결합하여, 에플라페그라스팀의 주된 배설경로인 내재화 및 분해가 뒤따르기 때문일 수 있다.



면역원성
에플라페그라스팀을 투여받은 100 명의 환자 중, 항-에플라페그라스팀 항체에 대해 투약 전 음성인 6 명(6%)은 투약 후 양성을 보였다. 6 명 중 2 명(평가 가능한 환자들의 2%)은 항-G-CSF 항체에 대해서 양성이었다
페그필그라스팀을 투여받은 27 명의 환자 중 투약 전 음성이었던 3 명(11.1%)은 투약 후 에플라페그라스팀에 반응성이 있는 ADA 에 양성을 보였다. 3 명 중 1 명은 G-CSF 에 반응있는 ADA 에 대해 양성을 보였다
치료로 유도된 ADA 에 양성인 9 명의 환자(에플라페그라스팀군에서 6 명, 페그필그라스팀군에서 3 명)는 역가가 낮았으며, 8 명 중 6 명은 역가가 ≤20 이하였다. 다른 2 명의 환자는 40 의 역가를 가졌다. 또한 이들 환자의 반응은 일시적이었다(즉, 모든 샘플수집 시점에서 지속적으로 양성이 아님) 1 명의 환자만 시험 종료시점에 ADA 양성으로 결정되었다.
ADA 에 대한 확증분석에서 양성인 샘플들은 세포-기반 GCSF 중화항체 분석에서 추가로 분석하였다. 분석된 샘플들 중 어느 것도 중화 항체 분석에서 양성으로 판명되지 않았다.

4) SPI-GCF-301 (ADVANCE)
무작위배정, 공개, 활성대조, 다기관 제 3 상임상시험으로 보조요법 또는 선행요법으로 TC 치료를 받는 ESBC 환자에서 페그필그라스팀 대비 에플라페그라스팀의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 시험이었다. 총 406 명의 환자가 등록되어 1:1 의 비율로 에플라페그라스팀 13.2mg(G-CSF 로 3.6mg)군에 196 명, 페

그필그리스팀(G-CSF 로 6mg) 군에 210 명이 무작위배정되었다.

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-504} (ng*h/mL)
Mean	320.29	-	36541.83
Median	222.52	19.07	28794.83
SD	311.02	-	28534.94
CV%	97.1	-	78.09
Range	-	1.00, 139.75	-
Geometric mean (CV%)	200.08 (167.82)	-	22146.49 (452.51)

SPI-GCF-301-PK 연구는 TC 화학요법으로 치료받은 초기 유방암환자를 대상으로 에플라페그라스팀의 PK 와 안전성을 평가하기 위한 제 1 상, 단일군, 다기관 임상시험이었다. 이 연구는 SPI-GCF-301 의 하위 연구로 계획되었으나 단독 PK 연구로 분리되었다

고정용량인 13.2mg 은 2 상 임상시험의 결과를 근거로 하여 선정되었다(Section 2.4.1).

대상자들은 각 주기에서 TC 화학요법 최종 투여 실시 후 약 24~26 시간 시점인 제 2 일에 에플라페그라스팀 13.2 mg/0.6 m(G-CSF 로서 3.6 mg)을 투여받았다.

TC 화학요법을 받는 유방암환자에서 에플라페그라스팀의 PK 프로파일을 Cmax, Tmax, 반감기와 AUC 를 포함하여 평가했다. 에플라페그라스팀의 혈장 농도와 기저치 대비 QT 간격의 변화사이에 관련성이 있는지도 분석되었다.

약동학 결과

제 1 주기에 에플라페그라스팀의 C_{max} 기하평균은 200 ng/mL(기하 %변동계수[%CV]: 114%)였으며 개별 수치는 20.5~1170 ng/mL 범위였다. T_{max} 중앙값은 25.00 시간에 발생했고 그 범위는 6.00~143.98 시간이었다. 두 AUC 추정치는 아주 변동성이 심했다. MRT_{last} 의 기하평균은 62.4 시간이었고 적당한 변동성이 있었다. 반감기의 기하평균은 36.4 시간이었고 16.1~115 시간 범위였다.

제 3 주기에서 에플라페그라스팀의 노출은 1 주기때의 노출보다 낮았는데 이것은 제 1 주기때보다 3 주기에서 더 높은 ANC 레벨 에 의한 것으로 보인다. C_{max} 의 기하평균은 74.0 ng/mL (geometric %CV 58.6%)이었다. T_{max} 는 23.88 시간이었는데 이 시점은 제 3 주기에서 투약 후 첫 번째 채혈시점이라 C_{max} 가 과소평가되었을 수 있다. C_{max} 기하 평균에 대한 축적비(accumulation ratio)는 0.350 으로 3 주기의 C_{max} 가 1 주기대비 약 35%라는 것을 보여주었다. The AR AUC_{last} 기하평균의 축적비는 0.380 이었다. 제 3 주기 AUC_{last} 기하평균은 24 시간 이내에 채혈 시점이 적었기 때문에 다소 과소평가되었을 수 있다.

PK Parameter	Statistic	Cycle 1	Cycle 3
	Geometric Mean	200	74.0
C_{max} (ng/mL)	Geometric CV%	114	58.6
	Range	20.5, 1170	29.0, 188
T_{max} (hours)	Median	25.00	23.88
	Range	6.00, 143.98	1.07, 143.05
AUC_{last} (h*ng/mL)	Geometric Mean	15400	6250
	Geometric CV%	111	49.7
	Range	2290, 72600	2770, 15300

AUC_{inf} (h·ng/mL)	Geometric Mean	18800	6280
	Geometric CV%	72.4	30.6
	Range	8880, 72900	4730, 8590
$t_{½}$ (hours)	Geometric Mean	36.4	57.3
	Geometric CV%	58.5	10.4
	Range	16.1, 115	51.2, 62.6
CL/F (mL/h)	Geometric Mean	701	2100
	Geometric CV%	72.4	30.6
	Range	181, 1490	1540, 2790
Vz/F (L)	Geometric Mean	36.8	174
	Geometric CV%	139	41.9
	Range	5.5, 122	113, 252
MRT_{last} (h)	Geometric Mean	62.4	86.3
	Geometric CV%	27.8	31.3
	Range	40.2, 97.9	48.9, 136
AR C_{max}	Geometric Mean	NC	0.350
	Geometric CV%	NC	156
	Range	NC	0.0503, 3.04
AR AUC_{last}	Geometric Mean	NC	0.380
	Geometric CV%	NC	106
	Range	NC	0.0876, 1.50

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 평가된 다른 공변량은 ADA, 질병의 상태(제I기, 제 II기, 제III기), 인구통계학(나이, 인종,민족, 성별) 그리고 혈청화학검사수치였다. 이들은 에플라페그라스팀의 약동학에 미치는 유의한 공변량이 아니었다.
- 에플라페그라스팀에 대해 개발된 popPK 모델에서, 클리어런스 속도와 Vz/F 값 모두 체중이 커짐에 따라 증가했다. ANC 수치의 중앙값이 10.3×103/㎕일 때, 40~180kg의 체중 범위에서 에플라페그라스팀 클리어런스 속도 범위는 0.2~1.5 L/hr였고 Vz/F는 0.5 L~7.0 L 범위로 투여된 용량이 동일하면 약물 노출이 체중 증가에 따라 감소한다는 것을 나타냈으나, 이러한 노출상의 차이가 임상적으로 유의할 것으로 예상되지는 않는다. 임상시험들에서, 중증 호중구감소증의 지속 기간에 미치는 체중의 영향은 유의하지 않았다.
- 질병 상태(제I기, 제II기, 제III기)와 인구통계학(나이, 인종, 민족성, 성별), 혈청화학 수치가 에플라페그라스팀 PK에 미치는 유의한 공변량 영향은 확인되지 않았다.
- DSN과 노출 사이에는 유의한 상관관계가 없었는데, 제1주기 이후의 주기들에서 ANC 증가에 따른 노출 감소가 발생한 것을 고려하면 이는 예상하지 못한 것이 아니다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

PopPK 모델링

Group/ Studies Included	Analysis Population	Number of Patients in PK Population Enrolled/PK Patients			
		에플라페그라스팀	페그필그라스팀	Placebo	Total
Breast Cancer Patients					
SPI-GCF-301	All patients who completed Cycle 1 and provided at least 80% of required samples	196/194[a]	210/0	0	406/194[a]
SPI-GCF-302		118/115	119/0	0	237/115
SPI-GCF-301-PK		26/25[a]	0	0	26/25[a]
SPI-GCF-12-201		112/11	36/0	0	148/11
Total		**446/340**	**365/0**	**0**	**811/340**
Healthy Volunteers					
08-HM10460A-101	All subjects who received at least 1 dose of study drug	60/40	12/12	12/12	84/84
09-HM10460A-102		31/30 [b]	0	10/10	41/40[b]
Total		91/70 [b]	12/12	12/12	**125/94** [b]

Abbreviations: PK = pharmacokinetic; TC = docetaxel and cyclophosphamide chemotherapy.
(a) Six patients from **SPI-GCF-301** were included in **SPI-GCF-301-PK.**
(b) One subject was enrolled but never received any study drug.

흡수

피하주사 후, 최고 혈청 농도 도달까지의 경과 시간(Tmax) 값은 4 시간~36 시간 범위였으며 Tmax 중앙값은 일반적으로 용량에 따라 증가했다.

124 명의 건강한 시험대상자를 대상으로 한 두 건의 제 1 상 임상시험에서 (08-HM10460A-101 과 09-HM10460A-102), 에플라페그라스팀 45, 135, 270 및 350 μg/kg 으로 치료 후, Tmax 중앙값은 6 시간 ~ 30 시간 범위였으며, 일반적으로 용량에 따라 증가했다. 개별 시험 대상자의 전반적인 Tmax 값은 4 시간~48 시간 범위였다. 135 와 270 μg/kg 용량의 Tmax 값을 유방암환자를 대상으로 진행한 제 2 상 임상시험(SPI-GCF-12-201)의 동일 용량과 비교하였으며, Tmax 중앙값은 각각 9 시간과 24 시간이었다.

TC 항암화학요법을 받는 660 명의 유방암환자를 대상으로 진행한 제 3상 임상시험 (SPI-GCF-301, SPI-GCF-302, 및 SPI-GCF-301-PK)에서, 제안된 에플라페그라스팀의 임상 용량(13.2 mg)을 유방함환자에서 TC 항암화학요법 투여 후, 약 24 시간 시점에 투여하여 평가했다. 제 1주기에서 Tmax 중앙값은 25 시간이었고 6 시간~144 시간의 개별 범위를 보였으며, 제 3주기에서 Tmax 중앙값은 23.88 시간이었으며 개별 범위는 1.07 시간~143 시간 이었다.

건강한 시험대상자 및 표적 집단을 대상으로 한 시험에서 Cmax 와 AUC 로 측정된 전신 노출은 용량 범위 45 ~ 350 μg/kg 에서 용량에 따라 증가하는 경향을 나타냈다.

TC 항암화학요법을 받는 유방함환자에서 에플라페그라스팀의 혈청 농도는 제 3주기보다 제 1주기에서 보다 높았으며, 이는 상응하는 ANC 수치의 증가에 인한 것이다.

분포

SPI-GCF-301-PK 에서 도출된 자료를 이용해 비구획 방법으로 계산했을 때 에플라페그라스팀의 겉보기 분포용적(Vz/F)에 대한 기하평균(%변동계수[CV%])은 제 1주기에서 36.8 L(139%), 제 3주기에서 174 L(41.9%) 였다. 3상 자료로 얻은 PopPK 모델에서, Vz/F 는 1.44 L 였다(ANC: 10.3×103/μL; 체중: 77.7 kg) 이 수치들은 분포 용적이 넓으며, 에플라페그라스팀의 흡수는 매우 느림을 보여주며, 비구획방법으로 분포용적을 측정하는 것을 어렵게 하였다.

대사

대사는 임상시험에서 평가되지 않았다. 페그필그라스팀과 마찬가지로 G-CSF 수용체가 있는 세포에 의한 수용체 매개 내재화 후 내인성 분해를 통해 이루어질 가능성이 매우 크다

배설

08-HM10460A-101 and 09-HM10460A-102 임상시험에서 PK 평가를 위해 뇨가 수집되었다. 에플라페그라스팀은 두 시험에서 모두 검출되지 않아 모든 용량에서 PK 파라미터가 산출될 수 없었다. 이러한 1상 임상시험 결과들은 에플라페그라스팀은 신장 클리어런스를 통한 배설이 무시할 수 있는 수준임을 시사했다.
건강한 시험대상자를 대상으로 한 임상시험 08-HM10460A-101에서, 에플라페그라스팀 용량을 6배(45 μg/kg에서 270 μg/kg으로) 증가시켰을 때 총 클리어런스(CL)의 평균은 약 65% 감소(0.0499 에서 0.0177 L/h/kg)했으며 반감기는 약 3배(6.41 에서 17.8 시간) 증가했다. 또 다른 임상시험(09-HM10460A-102)에서는 용량이 3배(45 μg/kg에서 135 μg/kg으로) 증가할 때 평균 클리어런스 속도가 약 90%(4.54 에서 0.76 L/h) 감소했으나 135 μg/kg과 350 μg/kg 용량 수준 사이에서는 그 값이 유사했다. 용량이 증가함에 따라 클리어런스 값이 감소하는 하는데, 이는 페그필그라스팀의 배설에서 관찰된 것처럼 에플라페그라스팀이 호중구에 있 는 수용체에 결합하기 때문일 가능성이 높다.
TC 요법을 받는 유방암환자에서 CL/F 는 SPI-GCF-301-PK 시험에서만 측정되었고, 평균 클리어런스 속도(%CV)는 제 1 주기에 0.818 L/h(49.9%), 제 3 주기에 2.170 L/h(29.0%)였다. 주기 사이의 클리어런스 증가는 제 1주기와 비교했을 때 제 3주기에서의 에플라페그라스팀 혈장 농도 감소와 일치하며, 이는 SPI-GCF-12-201 에서도 나타났다. SPI-GCF-12-201 시험에서는 용량에 따라 반감기도 증가했다. 제 1 주기에 에플라페그라스팀 투여 후 호중구 수가 증가하기 때문에 클리어런스가 증가한다. 이는 이 계열의 다른 약물들에서 보고되었으며 popPK 분석에 의해 뒷받침된다. 평가된 용량 범위에서 호중구수 증가와 관련된 클리어런스의 증가는 덜 선형적이어서 호중구수가 두 배로 될 때 클리어런스는 두 배보다 낮게 된다.
신장을 통한 에플라페그라스팀 배설이 무시할 수 있는 수준임을 고려하면, ANC 를 매개로 한 분해를 통한 배설이 에플라페그라스팀의 주된 배설 경로일 가능성이 높다. 제 1 주기에 비해 제 3 주기에서 증가한 클리어런스와 증가한 ANC 수치가 호중구 내재화 및 분해를 통한 에플라페그라스팀의 ANC 매개 클리어런스 기전을 더욱 뒷받침해 준다.
반복투여시 축적
SPI-GCF-301-PK 시험에서 3 주기에서의 에플라페그라스팀의 노출은 1 주기에서보다 낮았다. Cmax 와 AUClast에 대한 축적비율이 0.35, 0.38 인데 이것은 3 주기의 Cmax 와 AUClast가 각각 1주기 때의 약 35%, 38%라는 것을 의미한다.
에플라페그라스팀의 치료가 반복됨에 따른 노출의 감소는 뒤따르는 ANC 농도의 증가 때문일 가능성이 있다. 표적 매개 약물 배설 때문에 높은 ANC 는 에플라페그라스팀의 낮은 혈장 농도를 초래하는 것을 기대할 수 있다.
이는 표적 매개 약물 배설에 부합한다. 여러 주기(21 일/주기)에 걸쳐 주기당 한 번 투여한 에플라페그라스팀에 대한 노출을 평가한 시험들에서 시험약의 축적은 없었다.
순차적 0 차 및 1 차 흡수를 이용한 1-구획모델로 에플라페그라스팀의 약동학을 기술함
ANC 가 CL/F 에 미치는 영향을 시험하기 위해 ANC 값은 선형적으로 내삽되었다.
에플라페그라스팀의 1-구획모델 약동학과 순차적 0 차 및 1 차 흡수를 이용한 ANC 값의 선형내삽법은 최근 출판된 페그필그라스팀 모델과 일치한다.
CL/F 에 대한 체중, CL/F 에 대한 ANC, Vz/F 에 대한 체중 그리고 제 1 주기 이후 증가한 ANC 는 통계적으로 유의한 공변량이었다. ANC 중앙값이 10.3×109/L 일때, 약 40 ~ 180 kg의 체중범위에서 에플라페그라스팀의 CL/F 범위는 0.2 ~ 1.5 L/hr 였고 Vz/F 는 0.5 L ~ 7.0 L범위였다. 체중의 공변량 효과는 투여된 용량이 동일하면, 노출이 시험대상자의 체중 증가에 따라 감소함을 나타냈으나, 이러한 노출 정도의 차이가 임상적으로 유의할 것으로 예상되지 않는다
평가된 다른 공변량은 ADA, 질병의 상태(제I기, 제 II기, 제III기), 인구통계학(나이, 인종,민족, 성별) 그리고 혈청화학검사수치였다. 이들은 에플라페그라스팀의 약동학에 미치는 유의한 공변량이 아니었다. DSN 과 노출 사이에는 유의한 상관관계가 없었는데, 이는 제 1 주기 이후의 주기들에서 ANC 의 증가에 따른 노출 감소가 발생한 것을 고려했을 때 예상하지 못한 것이 아니다.

시간에 따른 절대 호중구 수치와 약동학

건강한 시험대상자를 대상으로 한 임상시험에서, 최대 ANC 의 중앙값은 서양인, 일본인 및 한국인 시험대상자에서 용량과 함께 선형적으로 증가했으나 용량 비례적인 양상보다 낮았다. 효과 곡선하면적(AUEClast)도 용량이 증가할 때 선형으로 증가했지만 용량 비례적인 양상보다는 낮았다. Tmax 역시 용량에 따라 증가하는 경향을 보였는데, 45~350㎍/kg 용량 범위에 걸쳐 중앙값이 6~30 시간 범위였다. 에플라페그라스팀을 투여 받은 백인 시험대상자와 아시아인 시험대상자 사이에서 ANC 프로파일은 유사했다.

TC 항암화학요법을 받고 있는 유방암 환자를 대상으로 수행된 임상시험에서, 에플라페그라스팀을 이용한 치료 이후 ANC-시간 프로파일은 이상성(biphasic) 양상을 나타냈으며 ANC 최대치는 제 1 주기에서보다 제 3 주기에서 더 높았다. ANC 최고 수치의 발생 시간은 시험마다 달랐는데, 첫 번째 최고 수치는 에플라페그라스팀 투여 후 1~3 일사이에 나타났고 두 번째 최고 수치는 투여 후 8~13 일 사이에 나타났다.

ANC 의 평균 수치가 그 회복 최고 농도로 증가함에 따라 에플라페그라스팀의 배설이 증가하는 것으로 나타났다.

임상시험들의 제 1 주기 와 제 3 주기에서의 ANC 최저치를 에 요약했다. 표적 집단에서, ANC 최저치의 평균은 그 범위가 제 1 주기에 2.56~7.2×10^9/L, 제 3 주기에 3.96~6.98×10^9/L 로 용량 의존적이었다.

Study	Cycle	Dose	Depth of ANC Nadir (×10^9/L)
SPI-GCF-12-201	1	135 μg/kg	4.0 (3.86)
		270 μg/kg	7.2 (5.47)
	3	135 μg/kg	4.4 (3.26)
		270 μg/kg	6.1 (4.81)
SPI-GCF-301	1	13.2 mg	2.56 (3.086)
	3		3.96 (4.553)
SPI-GCF-301-PK	1	13.2 mg	7.05 (3.35)
	3		6.98 (5.60)
SPI-GCF-302	1	13.2 mg	2.67 (3.504)
	3		5.78 (6.660)

노출-유효성 분석 결과

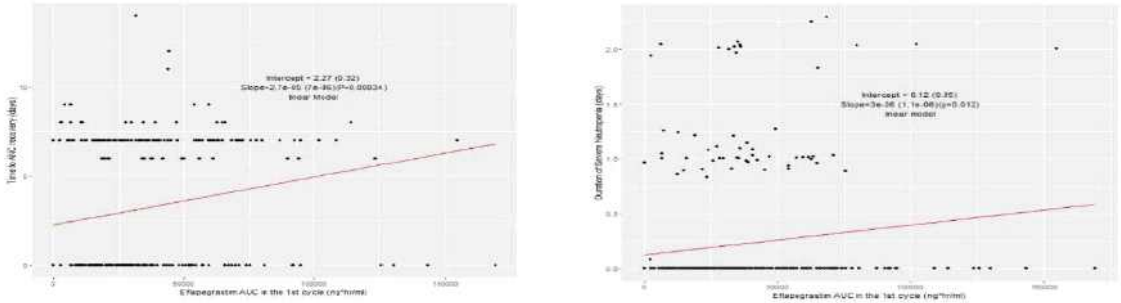
에플라페그라스팀의 PK exposure를 나타내는 AUC, Cmax 및 Cmin과 약의 유효성 평가변수 간 관계를 조사하는 분석(exposure-efficacy analysis)을 위하여 제 1주기에서의 DSN 및 Neutrophil nadir, Febrile neutropenia(FN), Time to ANC recovery를 고려하였으며, 각 평가 변수의 특성에 따라 선형/비 선형 회귀분석 및 로지스틱 회귀분석이 적용되었다.

에플라페그라스팀 Exposure-efficacy 분석 결과, 제 1주기의 Time to ANC recovery 및 DSN과 AUC 간 분석에서 통계적으로 유의한(p-value <0.05) 선형 관계를 보였지만 선형관계식의 기울기는 거의 0에 가까운 값으로 추정되었다. 이러한 원인으로 DSN과 Time to ANC recovery 값의 변화가 크지 않고 대부분의 결과값이 0 day 였던 것이 선형관계식의 기울기가 0에 가까운 값으로 추정되는 데 기여한 것으로 판단된다. 일차유효성 평가변수인 DSN의 회귀모형을 적합하여 DSN과 PK exposure 간 유의한 관계를 탐색하였다. 선형회귀모형을 적합시켰을 때와 마찬가지로 대부분의 공변량들이 통계적 유의성을 나타내지 않았고 anti-PEG antibody titer가 p-value=0.032로 유의한 결과를 나타냈지만 기울기는 -0.00067로 거의 0에 가까운 값으로 추정되었다. 마지막으로, 에플라페그라스팀 exposure(AUC, Cmax, Cmin)에 따른 febrile neutropenia(FN) 발생확률을 로지스틱 회귀모형으로 적합시키고자 하였고 공변량으로 포함하여 분석하였지만 통계적 유의성을 나타내는 공변량은 없었다.

	Model	intercept (standard error of estimate)	slope (standard error of estimate)
TANC~AUC	Linear	2.265 (0.32)	0.000027 (0.0000074)[c]
DSN~AUC	Linear	0.12 (0.05)	0.0000027 (0.0000011)[b]

a: p=0.011, b: p=0.012, c: p=0.00034

그림 4. 선형 회귀모형 그래프



(왼쪽부터) Time to ANC recovery(days)~AUC, DSN(days) ~AUC**에 대한 선형 회귀분석 결과**

Source: Population Pharmacokinetic Report, Section 3.3.1.1 Linear Least Squares Regression, Figure 3-11 ~ 3-12 .

노출-안전성 분석결과

에플라페그라스팀 exposure에 따른 안전성 평가(exposure-safey analysis)를 위하여 먼저 Immunogenicity, bone pain 및 allergic reactions 발생 분포를 각 PK exposure (AUC, Cmax 및 Cmin)에 대한 box plot으로 나타내 연관성을 탐색하였다. 기 제출된 Population Pharmacokinetic Report Appendix 7-18 부터 7-22에 제시된 것과 같이, 그래프를 통해 Immunogenicity, bone pain 및 allergic reactions과 에플라페그라스팀 exposure 사이에 탐색적 분석을 시행한 결과, 시험약과 연관된 알러지 반응(allergic reactions)을 보이지 않은 시험대상자에서 AUC가 높게 나타나는 경향을 보였고(그림 5-a), 이에 따라 시험약과 연관된 알러지 반응에 대한 추가 분석이 진행되었다.

시험약과 연관된 알러지 반응 발생 여부에 대한 추가 분석으로 로지스틱 회귀분석을 시행하였으며 모형에 포함된 AUC, Cmax 및 Cmin 모두 해당 이상 반응 발생여부와는 통계적으로 유의한 관련이 없는 것으로 나타났다

Evaluation	Slope	Odds Ratio (OR)	95% CI of OR	p-value
Allergic reactions ~AUC (1st Cycle)	1.00E-05	1.011	0.984-1.031	0.334
Allergic reactions ~Cmax (1st Cycle)	0.00054	1.056	0.82-1.242	0.586
Allergic reactions ~Cmin (1st Cycle)	0.00785	1.082	0.25-1.944	0.862

추가로, anti-eflapegrastim antibody 와 anti-PEG antibody가 시험약과 연관된 알러지반응에 유의한 영향을 미치는 지를 조사하기 위하여 카이제곱 검정 및 t-검정을 시행하였다. 아래 표에 제시된 것과 같이 제 2주기 및 제 3주기에서 알러지반응이 없었던 환자의 평균 anti-PEG antibody titer 값이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 그러나, 이러한 유의성은 매우 적은 수의 antibody positive 와 알러지 반응 데이터(전체 cycle에 대해 22 명) 로부터 추정된 것임을 고려할 때 결과 해석에 주의를 기울일 필요가 있을 것으로 판단된다.

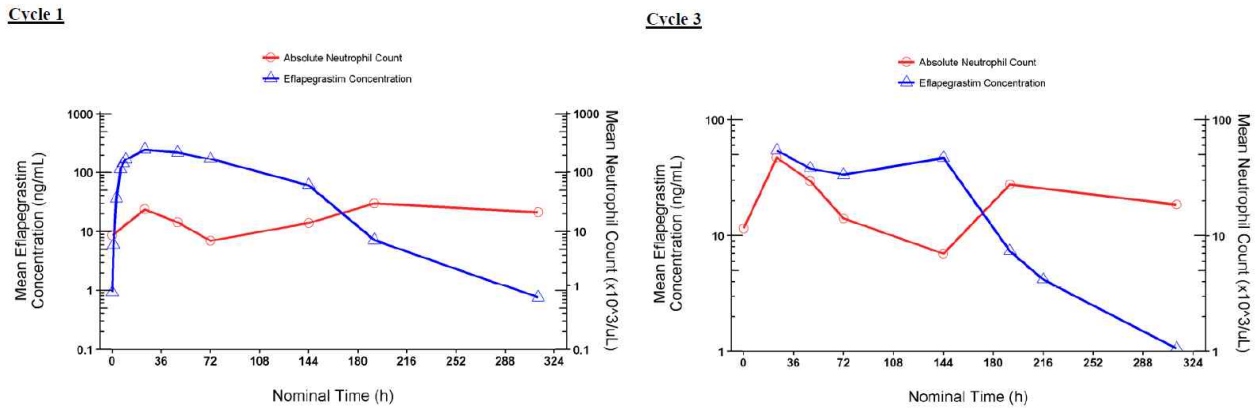
- 약동학/ANC 상관관계

평균 에플라페그라스팀의 농도와 시간에 따른 ANC는 Figure 9에 나타냈다. 제1주기와 3주기의 평균 ANC-시간 프로파일은 초기 피크에 이어 최저치 그 다음에 회복 피크를 보였다.

제1주기에서 평균 투약전 ANC 는 8.7×109/L 이었고, 첫 번째 피크(23.7×10^9/L)는 에플라페그라스팀 투여 후 24 시간(제 1주기 Day 3)에 발생하였다. 3 일째(제1주기 Day 5)에서 최저치는 7.1×10^9/L이었고, 투약 전 평균 ANC의 약 78% 였다. 회복 피크(30.0×10^9/L) 는 8 일째(제 1 주기 Day10)에 발생하였고, 13 일째 (제 1주기 Day15)에 투약전 수치의 2배 이상(21.3×10^9/L)으로 유지되었다.

제 3 주기에서 평균 투약전 ANC(11.5×109/L)는 1주기에서보다 약 133% 더 높았다.

24 시간째(제 3주기 Day3)투약 후 ANC 피크(47.2×109/L)는 1주기에서보다 1.7배 더 높았다. 평균 ANC의 최저치(7.0×109/L)는 투약전 ANC의 약 50%였고 6 일째(제 3주기 Day8)에 발생하였다. 회복 피크(28.3×10^9/L) 는 제 1주기에서 8 일째와 같이(제 3주기 Day 10) 같은 날 발생하였다. 13 일째(제 3주기 Day15)의 평균 ANC(18.5×10^9/L)는 제 1주기 회복때와 유사하였다. 1주기와 유사하게 제 3주기에서의 에플라페그라스팀의 소실은 평균 ANC 가 회복 피크까지 증가함에 따라 증가하였다.



제 3주기에서의 더 낮은 에플라페그라스팀의 농도와 노출은 그 주기에서 더 높은 ANC 수준으로 인한 것일 수 있다. 높은 ANC 수준은 에플라페그라스팀의 표적-매개 제거로 인해 에플라페그라스팀의 혈장 농도가 더 낮아질 것으로 예상된다. 호중구에 존재하는 G-CSF 수용체에 대한 결합과 내재화 및 분해는 에플라페그라스팀 소실의 주요 경로일 것이다.

- 약동학과 심장과의 안전성 상관관계

노출(에플라페그라스팀의 농도과 심장 효과(QTcF 에서 기저치로부터의 변화) 사이의 상관관계는 에플라페그라스팀이 선형 혼합 모델 분석에서 심장 재분극에 유의한 영향을 미치지 않음을 나타냈다.
심전도 자료는 26 명의 환자 모두에서 기록되었다.

Table 18 제 1 주기 Day2 의 투약 후 시점에서 기저치대비 ECG 파라미터의 평균 변화량 (SPI GCF 301-PK)

	10 Hours Postdose	24 Hours Postdose
Number of patients	N=26	N=26
Heart rate (bpm)	1.6	7.2
PR (ms)	-3.6	-3.4
QRS (ms)	1.1	-0.3
QT (ms)	5.7	-8.0
QTcF (ms)	8.3 [UCI=11.5]	4.0 [UCI=9.7]
QTcB (ms)	9.8	11.0

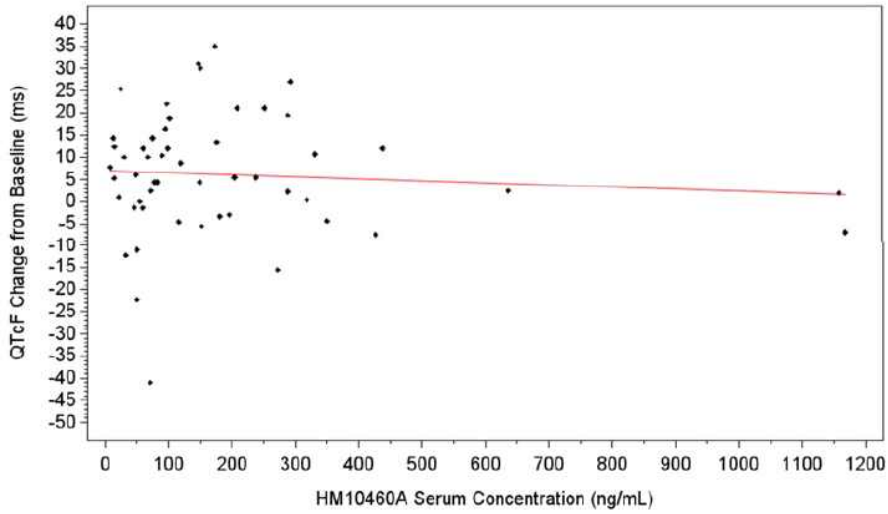
Abbreviations: bpm = beats per minute; ms = milliseconds; QTcB = Bazett's correction; QTcF = Fridericia correction; UCI = upper confidence interval; "new" means not present at baseline, and only seen post baseline.

Note: Results are based on the replicate mean of the ECGs at baseline (Cycle 1, Day 1 predose) and on the replicate means obtained at 10 hours postdose and 24 hours postdose.

Source: SPI GCF 301-PK CSR, Table 9.

심박수에서 기저치로부터 평균 변화는 임상적 관련성이 아주 적었다. 어떠한 환자도 서맥이나 빈맥의 이상치 기준에 해당하지 않았다.
PR 및 QRS 간격에 대한 기저치로부터 평균 변화는 임상적 관련성이 없었다. 어떠한 환자도 이상치 기준에 해당하지 않았다.
QTcF 간격에 대한 기저치로부터 평균 변화량은 10 시간째 8ms, 24 시간째에 4ms 로 상위90% 신뢰구간은 10-12ms 였다. 이러한 변화는 임상적 관련성이 적었다.

노출(에플라페그라스팀의 농도)과 심장효과(QTcF 에 대한 기저치로부터 변화) 사이의 상관관계를 그림에 제시하였다. 선형 혼합모델을 기반으로 ⊿QTcF 에서 예측된 평균 변화량(95% CI)은 193.700 ng/mL 의 Cmax 에서 6.164 ms (3.400ms, 9.100ms)였다.



에플라페그라스팀은 PK-PD 모델에서 에플라페그라스팀 농도의 기울기로 측정했을 때 심장 재분극에 유의한 영향을 미치지 않았다(p=0.6167). 그 모델은 193 ng/mL 의 평균 Cmax (상위 CI: 9 ms)에서 QTcF 의 기저치로부터 변화를 6ms 로 예측하였으며 이는 위의 시점 분석의 결과와 일치하였다.
새로운 ECG 의 형태학적 이상반응을 보인 환자들은 없었다.
결론적으로, 심장재분극 및 다른 심전도 효과에 대한 에플라페그라스팀의 유의한 영향은 확인되지 않았다. 그러나 제한된 ECG 분석 시점과 이 연구에 포함된 환자의 수가 적기때문에 이러한 결과를 해석할 때 주의를 기울여야 한다.

6.4.5. 약력학 시험(PD)

PK exposure와 PD간 관계를 탐색한 결과 DSN~AUC, time to ANC recovery~AUC, time to ANC recovery ~ AUC, neutrophil nadir~Cmax 그리고 neutrophil nadir ~ Cmax 간 관계가 통계적으로 유의한 것으로 나타났습니다. 그러나, 일반적으로 예상되는 결과와는 반대의 결과(곧, 약의 exposure가 증가할수록 ANC가 증가하거나 ANC가 회복하는데 걸리는 시간이 짧아질 것이라는 예상과 반대 결과)가 추정되었다. 두 개의 다국가 3상 임상시험을 통하여 에플라페그라스팀을 투약함에 따라 ANC가 증가한 것은 관련 유효성 평가변수를 통해 확인이 되었다. 그러나, 집단 약동학 모델 구조식 중 eq 1에 나타난 것과 같이 ANC가 증가하면 약의 clearance 가 증가하면서 약의 exposure가 감소하여 필연적으로 ANC와 약의 exposure 사이에는 음의 관계(negative relationship)가 나타날 수 있다. 현재까지 관측된 데이터로는 여러 교란된 (confounded) 영향을 설명하는데 한계가 있다. 마지막으로, 약의 exposure와 Febrile neutropenia간 유의한 연관성은 없었으며 질병상태와 연령 등의 공변량을 평가했을 때에도 유의한 인자는 없었다. 탐색적 분석에서 투약 후 알러지반응이 없었던 환자들의 에플라페그라스팀의 AUC가 그렇지 않은 환자들 보다 더 높은 경향을 나타냈지만 임상적으로 명확한 이유를 설명하기는 어려웠다. 또한, 알러지 반응과 제 2 , 3 주기에서의 anti-PEG titer간 통계적으로 유의한 관계는 있었지만, 알러지반응과 항체 양성반응을 모두 나타낸 환자 비율이 매우 낮았던 점을 고려하면 결과 해석에 주의가 필요하다. 전체적으로 PEG 혹은 에플라페그라스팀의 항체에 대한 임상적 연관성을 제안하기에는 한계가 있는 것으로 판단된다.

6.4.6. 면역원성

- 임상 2상 시험

SPI-GCF-12-201 에서, TC항암화학요법과 에플라페그라스팀 45㎍/kg, 135㎍/kg, 270㎍/kg, 혹은 페그

필그라스팀 6 mg 고정용량을 받는 유방암환자는 면역원성에 대해 평가받았다.
해당 임상시험에서 143 명의 환자 중 9 명(6.3%)에서 투약 전에 에플라페그라스팀 혹은 GCSF에 대한 항체 반응이 나타났다. 투약 전 항체가 발견 된 9 명 중 8 명의 환자가 에플라페그라스팀을 투여 받았으며 투여 이후 검체가 수집됐다. 1 명의 환자가 페그필그라스팀을 투여 받았으나 투여 이후 검체가 수집되지 않았다. 투약 전 항체가 발견된 어떠한 환자도 투약 이후 증가된 역가(titer)를 나타내지 않았다.
투약 전 약물에 대한 항체가 음성이며, 에플라페그라스팀으로 치료받은 환자 100 명 중 6 명(6%)이 치료 후 에플라페그라스팀에 양성 항체 반응이 나타났다. 6 명의 환자 중 2 명은 에플라페그라스팀 및 G-CSF 에 대해 양성 항체 반응이 나타났다. 요약해서, 에플라페그라스팀으로 치료 받은 환자 100 명 중 단 2 명(2%)이 G-CSF 에 대해 ADA 양성 반응이 나타났다. 투약 전 음성이었으며, 페그필그라스팀으로 치료받은 환자 27 명 중 3 명(11.1%)이 치료 이후 에플라페그라스팀에 대해 양성 항체 반응을 나타냈다. 이들 3 명의 환자 중 1 명은 G-CSF 에 대해 양성 항체 반응을 나타냈다.

- 임상 3상 시험

총 639 명의 환자(에플라페그라스팀군 313 명, 페그필그라스팀군 326 명)가 면역원성 분석을 위한 검체를 제공했으며, 603 명의 환자가 치료로 유도되거나 증폭된 ADA 에 대해 평가가능했다. 36 명(5.6%)의 환자는 평가가능하지 않았다. 총 18 명(2.8%)의 환자(에플라페그라스팀군 7 명, 페그필그라스팀군 11 명)는 베이스라인 검체를 보유하지 않았으며, 18 명(2.8%)의 환자(각 치료군에서 9 명)는 투약 후 검체가 누락되었다. 평가 가능 환자의 총 수는 각각의 군에서 거의 같았다(에플라페그라스팀군 297 명, 페그필그라스팀군 306 명).

	Number of Patients n (%)		
	SPI-GCF-301	SPI-GCF-302	Overall
Patients with ADA Immunogenicity Samples	313	326	639
Patients with Missing Baseline Sample	7 (2.2)	11 (3.4)	18 (2.8)
Patients with Baseline Samples	306 (97.8)	315 (96.6)	621 (97.2)
Patients with Missing Postdose Samples	9 (2.9)	9 (2.8)	18 (2.8)
Evaluable Patients [a]	297 (94.9)	306 (95)	603 (94.4)

베이스라인에서 항-에플라페그라스팀 항체에 양성인 대상자는 에플라페그라스팀군 306 명 중 6 명(2.0%)이었으며, 페그필그라스팀군의 315 명 중 8 명(2.5%)였다. 12 개월의 추적 관찰 방문 동안, 치료로 유도되거나 증폭된 ADA 누적 발생률은 에플라페그라스팀군 297 명의 환자에서 28 명(9.4%), 페그필그라스팀군 306 명의 환자 중 10 명(3.3%)이었다. 두 치료군간 차이는 통계적으로 유의했다(p=0.002).

	에플라페그라스팀		페그필그라스팀		p-value [a]
	n/N	%	n/N	%	
ADA Positive at Baseline	6/306 [b]	2.0	8/315 [b]	2.5	NA
Treatment Induced ADA	26/291 [c]	8.9	6/298 [c]	2.0	<0.001
Treatment Boosted ADA	2/6	33.3	4/8	50.0	0.533
Treatment Induced and Treatment Boosted ADA (Combined Groups)	28/297 [d]	9.4	10/306 [d]	3.3	0.002

치료 이후 발생한 ADAs 에 양성인 환자 26 명 중, 13 명(평가 가능 환자의 4.5%)이 일시적인 반응이었으며, 7 명(평가 가능 환자의 2.4%)은 P2(최종 방문에서 양성샘플)기준에 따라 지속성인 것으로 분류됐다. 환자 1 명은 척도 P3(criterion P3; 양성 검체가 16 주 이전까지 발견되며 마지막 검체는 음성)에 따라 지속성인것으로 분류됐다. 에플라페그라스팀군에서 단 5 명의(평가 가능 환자의 1.7%) 환자는 P1(16

주 초과로 분리된 두 번 이상의 시점에서 양성) 기준에 따라 지속적인 항체 반응을 나타냈다. 치료 이후 발생한 ADAs 에 양성인 페그필그라스팀군 환자 6 명 중 2 명(평가 가능 환자의 0.7%)는 16 주 이상의 간격에서 두 측정 시점, 혹은 그 이상의 측정 시점에서 지속적인 항체 반응을 나타냈다 (P1 기준).

중화항체(NAb)

G-CSF 혹은 레노그라스팀에 ADA 반응을 보이는 모든 환자는 세포-기반 중화 항체 분석(cell-based NAb assay)을 하였다.

치료 이후 발생한 에플라페그라스팀의 항체를 가진 단 한 명의 환자는, 7 개의 치료 이후 시점 중 단 한 시점에서만 치료 이후 발생한 중화 항체에 대해 양성이었다.

페그필그라스팀군의 어떤 환자도 중화 항체에 대해 양성 검체는 없었다. 이러한 결과는 양측의 치료가 환자에서 의미있는 중화 항체 반응을 일으키지 않는다는 것을 뒷받침 한다.

항-PEG 항체

역가 분석(titer assay)에서 치료 이후 발생한 항-PEG 항체의 발생률은 에플라페그라스팀군 에서 46.3%, 페그필그라스팀군에서 63.5%였다. 양측 군간 차이는 통계적으로 유의했다(p<0.001). 해당 시험 전 구간 동안 스크리닝 분석에서 항-PEG 항체 발생률은 제 2주기와 3주기의 가장 높은 수준에서부터 12 개월의 추적 관찰 기간에서의 최저치 수준까지 점진적으로 감소했다. 289 명의 환자 중 2 명은 에플라페그라스팀에 특이적 반응성을 보였으며, 이는 항-PEG 항체가 에플라페그라스팀에 대해 상당히 비 반응성인 것을 나타낸다.

면역원성 결과 요약

치료 이후 발생한 ADA 의 전체적인 누적 발생률은 페그필그라스팀으로 치료 받은 환자(3.3%)보다 에플라페그라스팀으로 치료 받은 환자(9.4%)에서 통계적으로 높은 것으로 나타났다(p=0.002). 1 단계(Tier 1) 분석법은 표지 (labeled form)된 에플라페그라스팀을 이용하여 ADA 를 포착하고 검출하기 위해 만들어진 브리징 분석 디자인이기 때문에 이러한 결과를 예상하지 못한 것은 아니었다.

에플라페그라스팀군에서 단 한 명의 환자가 치료 이후 7 개의 측정 시점 중 단 하나의 측정 시점에서 치료 이후 발생한 중화 항체에 대해 양성이었다. 페그필그라스팀으로 치료받은 환자에서 항-PEG 항체 발생률은 에플라페그라스팀으로 치료 받은 환자보다 높았으며(63.5% 대 46,3%), 양측 군간 차이는 통계적으로 유의한 것으로 나타났다(p<0.001).

- 결과 요약

- 에플라페그라스팀의 단회 피하 주사는 ANC 와 CD34+ 에 대해서 용량 의존적인 증가를 나타냈다.
- 전체 대상자에서 ANC 최고치까지 걸린 시간의 중앙값은 에플라페그라스팀 135㎍/kg 과 270 ㎍/kg 투여 시 각각 48.0 시간에서 74.0 시간으로 증가하였다. CD34+최고치까지 걸린 시간은 용량범위 45 ㎍/kg ~ 270 ㎍/kg 에서 약 98 시간이었다.
- 에플라페그라스팀의 정량적인 혈청농도는 45 ㎍/kg 이상의 용량을 투여받은 시험대상자에게서 얻을 수 있었다. Cmax 와 AUC0-t 는 용량비례적인 양상으로 증가하였다.
- 에플라페그라스팀의 t½ 평균값은 전체 집단에서 용량에 따라 6.4 시간에서 17.8 시간으로 증가했다.
- 세 명의 시험대상자에서 ADA 양성이 나왔다. 그러나 그 시험대상자들 모두 항 GCSF 항체에 대해서는 음성이었다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

- 임상 1상 2건, 임상 2상 1건, 임상 3상 2건

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

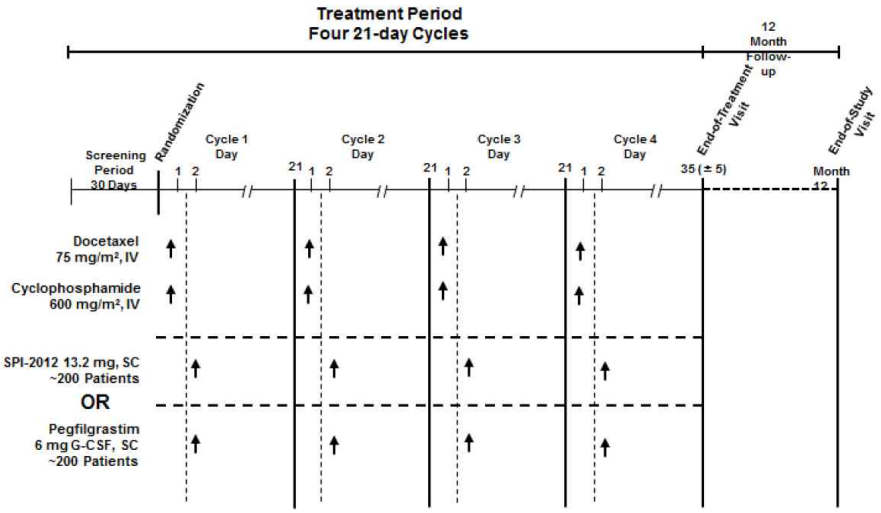
단계	시험	시험목적	대상환자수	투여용량 및 방법	결과
2	SPI-GCF-	공개형, 다기관, 용량 범위 확	148 total d:	에플라페그라스팀:	일차 유효성 평가 결과: 에플라페그

단계	시험	시험목적	대상환자수	투여용량 및 방법	결과
	12-201	인 시험으로 도세탁셀 +시클로포스파마이드(TC) 요법을 이용한 보조 및 선행 화학요법을 받을 수 있는 유방암 환자에서 호중구감소증을 관리하기 위한 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀을 비교한 임상시험	에플라페그라스팀: 45 μg/kg - 39 135 μg/kg - 37 270 μg/kg - 36 페그필그라스팀 - 36	45, 135, 270 μg/kg 페그필그라스팀: 6 mgb Administered SC once per chemotherapy cycle	라스팀 135μg/kg을 투여받은 환자에서의 DSN은 제1주기에서 페그필그라스팀군의 DSN 대비 비열등하였으며, 에플라페그라스팀 270 μg/kg을 투여받은 환자에서의 DSN은 제1주기에서의 페그필그라스팀군의 DSN 보다 유의하게 짧았다 안전성 결과: 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀이 유사한 안전성 프로파일을 보였으며, 에플라페그라스팀의 세 용량 모두 내약성이 좋음
3	SPI-GCF-301 (ADVANCE)	보조요법 또는 선행요법으로 TC 요법을 받는 유방암환자에서 항암화학요법으로 유도된 호중구감소증의 관리를 위한 페그필그라스팀(6 mg/0.6 mL [GCSF 로 6mg]) 대비 에플라페그라스팀(13.2 mg/0.6 mL [G-CSF 로 3.6mg])을 비교하기 위한 제 3 상 임상시험, 무작위배정, 공개, 활성대조, 다기관	406 total c,e: 196 에플라페그라스팀 210 페그필그라스팀	에플라페그라스팀: 13.2 mg (3.6 mgb) 페그필그라스팀: 6 mgb Administered SC once per chemotherapy cycle	일차 유효성 평가 결과: 제 1 주기에 에플라페그라스팀군과 페그필그라스팀군 간 DSN 의 차이는 -0.148일(95% CI: -0.264, -0.032) 이었으며, 에플라페그라스팀이 제 1 주기에 페그필그라스팀에 대해 비열등함을 보여줌 안전성 결과: 대조약인 필그라스팀과 유사한 이상사례 및 약물이상반응 발생빈도를 보여줌
3	SPI-GCF-302 (RECOVER)	보조요법 또는 선행요법으로 TC 요법을 받는 유방암환자에서 항암화학요법으로 유도된 호중구감소증의 관리를 위한 활성대조약인 페그필그라스팀(6mg/0.6 mL [G-CSF 로 6mg]) 대비 에플라페그라스팀(13.2 mg/0.6 mL [G-CSF 로 3.6mg])을 비교하기 위한 제 3 상 임상시험, 무작위배정, 공개, 활성대조, 다기관	237 total e: 118 에플라페그라스팀 119 페그필그라스팀	에플라페그라스팀: 13.2 mg (3.6 mgb) 페그필그라스팀: 6 mgb Administered SC once per chemotherapy cycle	일차 유효성 평가 결과: 제1주기에 에플라페그라스팀군과 페그필그라스팀군 간 DSN의 차이는 -0.074일(95% CI: -0.292, 0.129)이이며, 에플라페그라스팀이 제1주기에 페그필그라스팀에 대해 비열등함을 보여줌 안전성 결과: 대조약인 필그라스팀과 유사한 이상사례 및 약물이상반응 발생빈도를 보여줌

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[SPI-GCF-301] 보조요법 또는 선행요법으로 TC 치료를 받는 ESBC 환자에서 페그필그라스팀 대비 에플라페그라스팀의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 시험, 무작위배정, 공개, 활성대조, 다기관 제3상 임상시험

(임상시험디자인)



투여기간:

화학요법을 투여받기 전에 환자들은 시험기관의 표준치료에 따라 전처치 약물을 투여받았다. TC 화학요법은 각 주기의 제 1 일에 다음과 같이 정맥 투여(intravenously, IV)로 실시되었다.

● 도세탁셀 75 mg/m2를 시험기관의 표준치료에 따라 정맥 내 주입

● 시클로포스파마이드 600 mg/m2를 시험기관의 표준치료에 따라 정맥 내 주입

시험대상자들은 21 일로 구성된 4 번의 각 주기의 Day 1 에 TC 요법을 받았고, 각 주기의 Day 2 에 에플라페그라스팀 (13.2 mg/0.6 mL[G-CSF 3.6 mg])이나 페그필그라스팀(6 mg)을 무작위배정된 대로 투여받았다.

<주요 선정기준>

이 시험에 참여한 환자는 최소 만 18 세 이상인 성인으로, 조직학적으로 확증된 ESBC 진단 환자로 수술 가능한 Stage 1 에서 Stage 3A 유방암 환자로, TC 화학요법을 보조요법 또는 선행요법으로 받을 후보자이고, 혈액학, 신장, 간 기능이 적절하며, Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 활동도 상태가 2 이하였다.

(평가목표)

일차 목표: 도세탁셀과 시클로포스파마이드(TC)를 투여받은 초기 병기 유방암 환자를 대상으로 제 1 주기에 중증 호중구감소증의 지속 기간(Duration of Severe Neutropenia, DSN)을 측정함으로써 에플라페그라스팀 단회 투여의 유효성을 페그필그라스팀과 비교함.

주요 이차 목표

아래 항목에 대해 에플라페그라스팀을 페그필그라스팀과 비교함.

- 제1주기에서 절대 호중구 수(Absolute Neutrophil Count, ANC) 회복까지의 경과 기간
- 제1주기에서 환자의 가장 낮은 ANC 수치로 정의되는, ANC의 최저치
- 제1주기 동안 발열성 호중구감소증(Febrile Neutropenia, FN)의 발생

추가적인 이차 목표

아래 항목에 대해 에플라페그라스팀을 페그필그라스팀과 비교함.

- 제2, 3, 4주기에서 DSN
- 제1주기 동안 환자에서 항감염제 사용 및 입원을 포함한 호중구감소성 합병증의 발생
- 제2, 3, 4주기에서 FN의 발생
- 제1-4주기에서 TC 항암요법의 상대적 용량 강도(Relative Dose Intensity, RDI)
- 안전성

(통계분석)

제 1 주기의 DSN 은 ANC 가 중증 호중구감소증의 역치(ANC 수치, 0.5×109/L) 미만인 사건이 발생한 첫 날로부터 이 사건이 지속된 일수(기간)로 정의되었다. 일차 유효성 평가 분석군은 무작위배정된 모든 환자를 포함하는 치료 의향(ITT)집단을 이용해 분석했다. 만약 실제 치료가 무작위배정된 치료군과 다르더라도, 대상자들은 무작위배정된 치료군으로 분석되었다. 일차 평가 변수 분석에 영향을 미치는 주요한 계획서 위반이 없는 ITT 집단인, 계획서 준수(Per-Protocol, PP) 집단을 대상으로 일차 평가변수에 대한 민감도 분석(sensitivity analysis)이 수행되었다.

(인구통계 자료 및 베이스라인 특성)

총 406 명의 환자가 시험에서 무작위배정되어 ITT 집단에 포함되었는데 에플라페그라스팀군에는 196 명, 페그필그라스팀군에는 210 명이 포함되었다.

총 405 명의 환자가 시험계획서에 명시된 약물(TC, 에플라페그라스팀 또는 페그필그라스팀)로 치료받아 안전성 집단에 포함되었는데, 이 중 에플라페그라스팀군이 197명, 페그필그라스팀군이 208 명이었다. 환자 한 명은 페그필그라스팀군에 무작위 배정되었지만 시험에서 명시한 약물을 투여받지 않았으며 해당 환자는 ITT 집단에는 포함되었지만 안전성 집단에는 포함되지 않았다.

환자 한 명은 페그필그라스팀군에 무작위 배정되었으나 의도치 않게 제 1 주기 제 2 일에 에플라페그라스팀을 투여받았으며 해당 환자는 ITT 집단에서는 페그필그라스팀군에 포함되었지만 안전성 집단에서는 에플라페그라스팀군에 포함되었다.

PP 집단에 포함된 환자는 에플라페그라스팀군이 187 명, 페그필그라스팀군이 196 명이었다.

환자들의 인구학적 특성은 에플라페그라스팀군과 페그필그라스팀간에 잘 균형을 이루었으며, ESBC 환자들의 특징과도 일관되었다. 환자 나이의 중앙값은 에플라페그라스팀군의 경우 61.0 세, 페그필그라스팀군의 경우 60.0세였으며 각 군에서 65세 미만 환자의 비율은 각각 60%와 61%였다. 환자의 대다수가 여성이었다. 각 치료군에 남성 환자가 1 명씩 등록되었다. 전체적으로 환자는 백인(78%)이 우세했으며 히스패닉도 라틴계도 아닌 환자가 대부분(82%)이었다. 거의 대부분의 환자(71%)에서 ECOG 활동도 상태가 0(완전히 활동적임)이었다. 환자의 체중은 스크리닝과 각 주기의 투여 전에, 그리고 치료 종료 방문에서 기록되었다. 스크리닝 당시 체중의 중앙값은 에플라페그라스팀군에서 78.6 kg, 페그필그라스팀군에서 78.7 kg 이었으며 각 치료군에서 50%가 넘는 환자에서 체중이 75 kg을 초과했다.

(임상결과)

유효성 결과

일차 유효성 평가변수는 제 1 주기의 중증 호중구 감소증의 지속기간(DSN)이고, 일차 분석은 ITT 집단을 사용하여 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀 치료군에 대해 시행하였다.

에플라페그라스팀군에서 중증 호중구감소증은 24 명(12%)의 환자에서 1 일간 지속되었고 6 명(3%)의 환자에서는 2 일간, 1 명(1%)의 환자에서는 3 일간 지속되었다. 페그필그라스팀에서 중증 호중구감소증은 32 명(15%)의 환자에서 1 일간 지속되었고 16 명(8%)의 환자에서는 2 일간, 3 명(1%)의 환자에서는 3 일간 지속되었다. 분석 결과 에플라페그라스팀군에서의 DSN 평균은 0.20(±0.503)일인 데 비해 페그필그라스팀군에서의 DSN 평균은 0.35(±0.683)일인 것으로 나타났다.

Population Dataset	SPI-2012 N=196	Pegfilgrastim N=210
DSN (Days), n (%)		
0	165 (84)	159 (76)
1	24 (12)	32 (15)
2	6 (3)	16 (8)
3	1 (1)	3 (1)

제 1 주기에 에플라페그라스팀군과 페그필그라스팀군 간 DSN 의 차이는 -0.148 일(95% CI: -0.264, -0.032) 이었다. 이러한 차이는 에플라페그라스팀이 제 1 주기에 페그필그라스팀에 대해 비열등함(non-inferior, NI)을 보여주었다(95% CI 상한 <0.62 일; NI p<0.0001). 또한 에플라페그라스팀은 제 1주기

에 페그필그라스팀에 대한 통계적 우월성을 나타냈다(95% CI의 상한 <0; p=0.013).
페그필그라스팀에 대한 에플라페그라스팀의 비열등성은 PP 집단에서의 일차 평가변수에도 부합했다.
PP 집단에서 에플라페그라스팀군은 페그필그라스팀군에 비해 DSN 평균이 비열등했으며 유의하게 더 짧았다.

Population Dataset	SPI-2012 N=196	Pegfilgrastim N=210
Statistics		
N	196	210
Mean (SD)	0.20 (0.503)	0.35 (0.683)
Median	0	0
Min, Max	0, 3	0, 3
95% Confidence Interval	0.13, 0.27	0.25, 0.44
Difference with Pegfilgrastim		
Difference with Pegfilgrastim	-0.148	
Percentile Method: Confidence Interval [a]	-0.264, -0.032	
95% Confidence Interval [b]	-0.266, -0.031	
Non-Inferiority p-value [c]	<0.0001	
Superiority p-value [c]	0.013	

핵심 2 차 평가변수 분석(ITT 집단)
ANC 회복까지의 경과 기간은 에플라페그라스팀군과 페그필그라스팀군 간에 유사했으며 주기를 불문하고 통계적 차이가 없었다.. 대상자에게 어느 정도의 호중구감소증이 있더라도, 평균 회복기간은 4 일 미만이었다. 모든 주기에서 양쪽 치료군에서의 ANC 회복까지의 경과기간의 중앙값과 평균값은 유사하였으며, G-CSF 의 지속효과를 보여주었다.

Population Dataset	SPI-2012 N=196	Pegfilgrastim N=210
Cycle 1		
Mean (SD) (days)	3.24 (3.565)	3.49 (3.589)
Median	0	0
Min, Max	0, 12	0, 9
Difference with Pegfilgrastim	-0.25	
95% Confidence Interval*	-1.43, 0.94	
p-value*	0.685	
Cycle 2		
Mean (SD)	2.28 (3.822)	2.10 (3.735)
Median	0	0
Min, Max	0, 13	0, 13
Difference with Pegfilgrastim	0.18	
95% Confidence Interval*	-1.18, 1.54	
p-value*	0.795	

Population Dataset	SPI-2012 N=196	Pegfilgrastim N=210
Cycle 3		
Mean (SD)	2.65 (4.035)	1.91 (3.641)
Median	0	0
Min, Max	0, 14	0, 14
Difference with Pegfilgrastim	0.74	
95% Confidence Interval*	-0.67, 2.15	
p-value*	0.304	
Cycle 4		
Mean (SD)	2.80 (4.114)	2.51 (4.167)
Median	0	0
Min, Max	0, 14	0, 14
Difference with Pegfilgrastim	0.28	
95% Confidence Interval*	-1.20, 1.76	
p-value*	0.710	

두 치료군에서 ANC 최저치의 평균과 중앙값 모두 유사했으며 통계적으로 차이가 없었는데, ANC 최저치의 중앙값은 에플라페그라스팀군에서 1.57×10^9/L, 페그필그라스팀군에서 1.31×10^9/L였다(p=0.155). 제 2 주기와 제 4 주기에서의 ANC 최저치 역시 두 치료군 사이에 통계적 차이 없이 유사했으나, 다만 제 3 주기의 경우 에플라페그라스팀군에서의 ANC 최저치 평균(3.96×10^9/L)이 페그필그라스팀군에서의 ANC 최저치(5.18×10^9/L)에 비해 더 낮았다

Population Dataset	SPI-2012 N=196	Pegfilgrastim N=210
Cycle 1		
N	191	196
Mean (SD) ($\times10^9$/L)	2.56 (3.086)	2.53 (3.317)
Median ($\times10^9$/L)	1.57	1.31
Min, Max ($\times10^9$/L)	0.04, 23.92	0.01, 22.31
Ratio with Pegfilgrastim	1.2	
95% Confidence Interval*	0.93, 1.56	
p-value*	0.155	

발열성 호중구감소증(FN)의 발생률은 두 치료군 모두에서 매우 낮았으며 두 치료군 사이에 유의한 차이가 없었다(1.1%, p=0.435). 제 1주기에 FN을 경험한 환자는 에플라페그라스팀군에서 4명(2.0%), 페그필그

라스팀군에서 2 명(1.0%)이었다. PP 집단에 대한 FN 분석 결과(p=0.440)는 ITT 집단에서의 결과와 유사했는데, 이처럼 결과가 같았던 것은 각 치료군에서 FN 을 경험한 환자 수가 두 집단에서 동일했기 때문이었다. FN 을 경험한 환자에서 베이스라인 특성이나 치료 요소와 관련된 뚜렷한 경향성은 없었다

Population Dataset	SPI-2012 N=196	Pegfilgrastim N=210
Cycle 1		
Incidence	4 (2.0)	2 (1.0)
Difference with Pegfilgrastim	1.1	
95% Confidence Interval [a]	-8.6, 10.8	
p-value	0.435	

기타 2 차 유효성 분석(ITT 집단)
두 치료군의 환자 대부분(≥88%)이 제 2~4 주기 동안 중증 호중구감소증(ANC≤0.5×109/L)을 경험하지 않았다. 중증 호중구감소증을 경험한 환자의 대부분에서 DSN 는 1 일간 지속되었다. 각 치료군 내 환자 1 명씩에서 각 주기에서의 DSN 이 1 일보다 길었다. 세 주기 모두에서 에플라페그라스팀군에서의 DSN 은 페그필그라스팀군에 대해 비열등성을 보였다(nominal NI p<0.0001).
제 2 주기에 각 치료군의 환자 한 명씩이 FN 을 경험했다. 제 3 주기에 FN 을 경험한 환자는 에플라페그라스팀군에서 4 명(2.0%), 페그필그라스팀군에서 1 명(0.5%)이었다. 제 4 주기에 FN을 경험한 환자는 에플라페그라스팀군에서 2 명(1.0%)이었던 반면 페그필그라스팀군에서는 FN을 경험한 환자가 없었다. 제 3 주기와 제 4 주기 중 어느 주기에서도 통계적으로 유의한 치료군 간 차이는 없었다(각각 p=0.201, p=0.232). 세부 자료에 대한 검토 결과를 바탕으로 했을 때 FN 의 발생률과 종류를 불문한 베이스라인 요소 또는 치료 요소 사이에 명백한 상관성은 없었다.

(안전성 결과)
6.5.5 통합 안전성 결과 참고

[SPI-GCF-302] 도세탁셀과 시클로포스파마이드(TC)를 투여한 초기 유방암 환자를 대상으로 항암화학요법으로 유도된 호중구 감소증 치료에 있어 페그필그라스팀(Pegfilgrastim) 대비 SPI-2012 (에플라페그라스팀, Eflapegrastim)의 무작위 배정, 공개형, 활성 대조 임상시험(RECOVER)
<주요 선정기준>
이 시험에 참여한 환자는 최소 만 18 세 이상인 성인으로, 조직학적으로 확증된 ESBC 진단 환자로 수술 가능한 Stage 1 에서 Stage 3A 유방암 환자로, TC 화학요법을 보조요법 또는 선행요법으로 받을 후보자이고, 혈액학, 신장, 간 기능이 적절하며, Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 활동도 상태가 2 이하였다.
(평가목표)
일차 목표: 도세탁셀과 시클로포스파마이드(TC)를 투여받은 초기 병기 유방암 환자를 대상으로 제 1주기에 중증 호중구감소증의 지속 기간(Duration of Severe Neutropenia, DSN)을 측정함으로써 에플라페그라스팀 단회 투여의 유효성을 페그필그라스팀과 비교함.

* 주기의 1일째: TC항암요법, 2일째: G-CSF투여
* 제1주기의 4일~21일: 일반혈액 검사 및 5종 백혈구 감별(제 15 일에 ANC 가 1.0×10^9/L 이하라는 결과가 시험기관에 통보되는 경우, 일반 혈액 검사를 ANC 가 최저치를 지난 후(post-nadir) 1.5×10^9/L 이상이 될 때까지 매일 시행한다.
* 제2주기~4주기의 3일~21일: 일반 혈액 검사(CBC) 및 5 종 백혈구 감별(제4, 7, 10일 및 15일[각 샘플 수집 시점의 ± 1일] 또는 첫 번째로 발생한 환자의 ANC 가 최저치를 지나 1.5×10^9/L 이상이 될 때까지 중 선행한 날). 만약 ANC 가 1.0×10^9/L 이하라는 결과가 시험기관에 통보되면, ANC 가 최

저치를 지나 1.5 x 10^9/L 이상이 될 때까지 일반 혈액 검사를 매일 시행한다

주요 이차 목표

아래 항목에 대해 에플라페그라스팀을 페그필그라스팀과 비교함.

- 제1주기에서 절대 호중구 수(Absolute Neutrophil Count, ANC) 회복까지의 경과 기간
- 제1주기에서 환자의 가장 낮은 ANC 수치로 정의되는, ANC의 최저치
- 제1주기 동안 발열성 호중구감소증(Febrile Neutropenia, FN)의 발생

추가적인 이차 목표

아래 항목에 대해 에플라페그라스팀을 페그필그라스팀과 비교함.

- 제2, 3, 4주기에서 DSN
- 제1주기 동안 환자에서 항감염제 사용 및 입원을 포함한 호중구감소성 합병증의 발생
- 제2, 3, 4주기에서 FN의 발생
- 제1-4주기에서 TC 항암요법의 상대적 용량 강도(Relative Dose Intensity, RDI)
- 안전성

(통계분석)

제 1 주기의 DSN 은 ANC 가 중증 호중구감소증의 역치(ANC 수치, 0.5×10^9/L) 미만인 사건이 발생한 첫 날로부터 이 사건이 지속된 일수(기간)로 정의되었다. 일차 유효성 평가 분석군은 무작위배정된 모든 환자를 포함하는 치료 의향(ITT)집단을 이용해 분석했다. 만약 실제 치료가 무작위 배정된 치료군과 다르더라도, 대상자들은 무작위 배정된 치료군으로 분석되었다. 일차 평가 변수 분석에 영향을 미치는 주요한 계획서 위반이 없는 ITT 집단인, 계획서 준수(Per-Protocol, PP) 집단을 대상으로 일차 평가변수에 대한 민감도 분석(sensitivity analysis)이 수행되었다.

비열등성 가설의 검정을 위해, 이 시험에서 사용되는 비열등성의 한계는 0.62일이다. 실제 평균 간 차이는 0.0 일로 가정한다. 각 치료군당 109 명의 표본 수는 단측 두 표본 t-검정에서 유의수준이 2.5% 일 때, 비열등성을 입증하는 데 있어 DSN의 통합표준편차(SD)가 각각 1.4, 1.5, 및 1.6 일 때, 90%, 86% 및 81%의 검정력을 가진다. 본 임상시험은 약 218 명의 환자를 위해 각 치료군당 109 명의 환자를 등록 및 무작위 배정한다.

페그필그라스팀 대비 SPI-2012의 비열등성은 치료군 간 DSN 의 평균의 차이에 대한 95% 신뢰구간의 상한이 0.62 일 미만인 경우에 입증된다.

비열등성 가설을 위한 일차 분석은 ITT 집단을 대상으로 한다. PP 집단을 대상으로 한 분석은 민감도 분석(sensitivity analysis)으로 수행된다

분석집단

- 치료의향 집단(Intent-to-Treat Population, ITT): 무작위 배정된 모든 환자로 구성된다. 만약 실제로 받은 치료가 무작위 배정 계획과 달라졌다면, 해당 환자는 무작위 배정 받은 대로 분석된다.
- 계획서 순응 집단(Per Protocol, PP): ITT 집단 중 제 1주기에서 주요한 계획서 위반이 없는 모든 환자로 구성된다. 만약 실제로 받은 치료가 무작위 배정 계획과 달라졌다면, 해당 환자는 치료받은 대로 분석된다.

민감도 분석

치료군 간 평균 DSN 차이의 95% 신뢰구간을 계산하기 위한 부스트랩 리샘플링법 이외에, ▨▨ 분포(▨▨ distribution)를 이용한 치료군 간 평균 DSN 차이의 검정을 민감도 분석(sensitivity analysis)으로 수행한다. 회귀분석에 기반한 SPI-2012 와 페그필그라스팀 간의 평균 DSN 의 차이를 양측 95% 신뢰구간과 함께 계산한다.

(인구통계 자료 및 베이스라인 특성)

총 237명의 환자가 시험에서 무작위배정되어 ITT 집단에 포함되었는데 에플라페그라스팀군에는 118명, 페그필그라스팀군에는 119명이 포함되었다.

총 235명의 환자가 시험계획서에 명시된 약물(에플라페그라스팀 또는 페그필그라스팀)로 치료받아 안전성 집단에 포함되었는데, 이 중 에플라페그라스팀군이 117명, 페그필그라스팀군이 118명이 었다.
2명의 환자가 안전성 집단에 포함되지 않았다. 한 명은 에플라페그라스팀군에 무작위배정되었으나 시험계획서에서 명시한 어떠한 약물(TC, 에플라페그라스팀, 또는 페그필그라스팀)도 투여받지 않았다. 또 다른 환자 1명은 페그필그라스팀군에 무작위배정되었으나 시험계획서에서 명시한 어떠한 약물도 투여받지 않았다. 두 환자 모두 ITT 집단에는 포함되었지만 안전성 집단이나 PP 집단 에는 포함되지 않았다.
PP 집단에 포함된 환자는 에플라페그라스팀군이 110명, 페그필그라스팀군이 111명이었다. 환자들 의 인구학적 특성은 에플라페그라스팀군과 페그필그라스팀간에 잘 균형을 이루었으며, ESBC 환자들의 특징과도 일관되었다. 환자 나이의 중앙값은 에플라페그라스팀군의 경우 58세, 페그필그라스팀군의 경우 59세였으며 각 군에서 65세 미만 환자의 비율은 각각 63%와 66%였다. 모든 환자가 여성이었다. 전체적으로 환자는 백인(76%)이 우세했으며 히스패닉도 라틴계도 아닌 환자가 대부분(86%)이었다. 거의 대부분의 환자(80%)에서 ECOG 활동도 상태가 0(완전히 활동적임)이었다. 스크리닝 당시 체중의 중앙값은 에플라페그라스팀군에서 74.7kg, 페그필그라스팀군에서 74.0kg이었으며 각 치료군에서 대략 50%의 환자에서 체중이 75 kg을 초과했다.

(임상결과)

유효성 결과

1차 평가변수: 에플라페그라스팀군에서 중증 호중구감소증(ANC≤0.5×109/L)은 13 명(11%)의 환자에서 1 일간 지속되었고 9 명(8%)의 환자에서는 2 일간, 2 명(2%)의 환자에서는 3 일간 지속되었다.
페그필그라스팀군에서 중증 호중구감소증이 1 일간 지속된 환자는 20 명(17%)이었고 2 일간 지속된 환자는 3 명(3%), 3 일간 지속된 환자는 3 명(3%), 4 일간 지속된 환자는 1 명(1%)이었으며 1 명(1%)에서는 7 일간 지속되었다. 분석 결과 에플라페그라스팀군에서의 DSN 평균은 0.31(±0.688)일인 데 비해 페그필그라스팀군에서의 DSN 평균은 0.39(±0.949)일인 것으로 나타났다.
제1주기에 에플라페그라스팀군과 페그필그라스팀군 간 DSN의 차이는 -0.074일(95% CI: -0.292, 0.129)이었는데, 95% CI는 부스트랩 샘플링 및 백분위수 방법을 이용해 계산했다. 이러한 차이는 에플라페그라스팀이 제1주기에 페그필그라스팀에 대해 비열등함(non-inferior, NI)을 보여주었다(95% CI 상한 <0.62; p<0.0001). 에플라페그라스팀군과 페그필그라스팀군 간 DSN의 차이는 PP 집단에서도 에플라페그라스팀이 페그필그라스팀에 대해 비열등한 것으로 나타났다

Population Dataset	SPI-2012 N=118	Pegfilgrastim N=119
DSN (Days)		
0	94 (80)	91 (76)
1	13 (11)	20 (17)
2	9 (8)	3 (3)
3	2 (2)	3 (3)
4	0	1 (1)
7	0	1 (1)
Statistics		
N	118	119
Mean (SD)	0.31 (0.688)	0.39 (0.949)
Median	0	0
Min, Max	0, 3	0, 7
95% Confidence Interval	0.19, 0.44	0.21, 0.56

Difference with Pegfilgrastim	
Difference with Pegfilgrastim	-0.074
Percentile Method: Confidence Interval [a]	-0.292, 0.129
95% Confidence Interval [b]	-0.285, 0.139
Non-Inferiority p-value [c]	<0.0001
Superiority p-value	0.499

핵심 2 차 평가변수 분석(ITT 집단)

ANC 회복까지의 경과 기간은 에플라페그라스팀군과 페그필그라스팀군 간에 유사했으며 주기를 불문하고 통계적 차이가 없었다.

Population Dataset	SPI-2012 N=118	Pegfilgrastim N=119
Cycle 1, Days		
n	118	119
Mean (SD)	3.49 (3.723)	3.35 (3.745)
Median	0	0
Min, Max	0, 14	0, 14
Difference with Pegfilgrastim	0.14	
95% Confidence Interval	-1.47, 1.74	
p-value	0.866	
Cycle 2, Days		
n	118	119
Mean (SD)	2.19 (3.856)	1.96 (3.891)
Median	0	0
Min, Max	0, 10	0, 14
Difference with Pegfilgrastim	0.23	
95% Confidence Interval	-1.60, 2.06	
p-value	0.807	
Cycle 3, Days		
n	118	119
Mean (SD)	1.96 (3.999)	2.08 (3.804)
Median	0	0
Min, Max	0, 15	0, 13
Difference with Pegfilgrastim	-0.13	
95% Confidence Interval	-1.96, 1.70	
p-value	0.892	
Cycle 4, Days		
n	118	119
Mean (SD)	1.93 (3.660)	1.67 (3.589)
Median	0	0
Min, Max	0, 10	0, 14
Difference with Pegfilgrastim	0.26	
95% Confidence Interval	-1.45, 1.97	
p-value	0.766	

평균 수치는 환자에게 어느 정도의 호중구감소증이 있을 때에도 제1주기에서 회복까지의 경과기간이 4일 아래로 떨어졌고, 제2~4주기에는 회복에 2일 정도 소요되었음을 보여주었다. 두 치료군 모두에서 모든 주기에서의 수치 중앙값은 '0'(zero)이었으며 평균 수치는 모든 주기에 걸쳐 치료군 간에 유사해 이들 환자에서 G-CSF의 효과가 지속적임을 보여주었다.

두 군에서 ANC 최저치의 평균과 중앙값은 모두 유사했으며 통계적으로 차이가 없었는데, 그 중앙값은 에플라페그라스팀군 에서 1.60×10^9/L, 페그필그라스팀군에서 1.57×10^9/L였다. 제2~4주기에서의 ANC 최저치 역시 두 치료군 간 유사했으며 통계적 차이는 없었다. PP 집단에 대한 결과는 유사했다.

Population Dataset	SPI-2012 N=118	Pegfilgrastim N=119
Cycle 1		
n	115	116
Mean (SD)	2.67 (3.504)	2.06 (2.034)
Median	1.60	1.57
Min, Max	0.06, 22.78	0.05, 10.55
Ratio with Pegfilgrastim	1.2	
95% Confidence Interval	0.85, 1.56	
p-value	0.363	

제1주기에 FN을 경험한 환자는 에플라페그라스팀군에서 1명(0.8%), 페그필그라스팀군에서 4명(3.4%)으로 두 치료군 간 차이(-2.5%)는 유의하지 않았다(p=0.370). PP 집단에 대한 FN 분석 결과(p=0.369)는 ITT 집단에 서의 결과와 유사했는데, 이는 각 치료군에서 FN을 경험한 환자 수가 두 집단에서 동일했기 때문이었다.

Population Dataset	SPI-2012 N=118	Pegfilgrastim N=119
Cycle 1		
Incidence	1 (0.8)	4 (3.4)
Difference with Pegfilgrastim	-2.5	
95% Confidence Interval [a]	-15.2, 10.2	
p-value	0.370	

기타 2 차 유효성 분석(ITT 집단)

두 치료군의 환자 대부분(≥90%)이 제2~4주기 동안 중증 호중구감소증(ANC≤0.5×109/L)을 경험하 지 않았다. 에플라페그라스팀군에서 중증 호중구감소증을 경험한 모든 환자에서 DSN은 1일이었다. 페그필그라스팀군에서는 환자 1명이 제2주기에 중증 호중구감소증을 4일간 경험했으며 또 다른 환자 1명은 제3주기에 2일 동안 중증 호중구감소증을 경험했다. 세 주기 모두에서 에플라페그라스팀군에서의 DSN 평균은 페그필그라스팀군에 대해 비열등했다(nominal NI p<0.0001).

Population Dataset	Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
	SPI-2012 N=118	Peg N=119	SPI-2012 N=118	Peg N=119	SPI-2012 N=118	Peg N=119
DSN (Days)						
0	109 (92)	111 (93)	110 (93)	112 (94)	110 (93)	110 (92)
1	9 (8)	7 (6)	8 (7)	6 (5)	8 (7)	9 (8)
2	0	0	0	1 (1)	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	1 (1)	0	0	0	0
Statistics						
Mean (SD)	0.08 (0.267)	0.09 (0.432)	0.07 (0.252)	0.07 (0.283)	0.07 (0.252)	0.08 (0.266)
Median	0	0	0	0	0	0
Min, Max	0, 1	0, 4	0, 1	0, 2	0, 1	0, 1
95% CI	0.03, 0.12	0.01, 0.17	0.02, 0.11	0.02, 0.12	0.02, 0.11	0.03, 0.12
Difference with Pegfilgrastim						
Difference with Pegfilgrastim	-0.016		0.000		-0.008	
Percentile Method: CI [a]	-0.117, 0.068		-0.067, 0.068		-0.075, 0.060	
95% CI [b]	-0.108, 0.076		-0.068, 0.069		-0.074, 0.058	
Non-Inferiority p-value [c]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

에플라페그라스팀군에서는 제2~4주기 동안 FN을 경험한 환자가 없었지만 페그필그라스팀군에서는 2명(1.7%)의 환자가 제2주기에서 FN을 경험했다. 제3주기나 제4주기에서 FN을 경험한 환자는 어느 군에서도 없었다. 모든 치료 주기에 걸쳐 치료군 간 차이(-4.2%)는 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.119).

Population Dataset	SPI-2012 N=118	Pegfilgrastim N=119
Cycle 2		
Incidence, n (%)	0	2 (1.7)
Difference with Pegfilgrastim, %	-1.7	
95% Confidence Interval [a] %	-14.3, 11.0	
p-value	0.498	
Cycle 3		
Incidence	0	0
Cycle 4		
Incidence	0	0

(안전성 결과)

6.5.5 통합 안전성 결과 참고

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

시험 제목/보고서 번호/보고일	[PI-GCF-12-201] Docetaxel + Cyclophosphamide(TC) 요법을 이용한 보조 및 선행 화학요법을 받을 수 있는 유방암 환자에서 호중구감소증을 관리하기 위해 사용한 SPI- 2012(HM10460A) 또는 Pegfilgrastim 에 대한 제 2 상, 공개형, 용량 범위 확인 시험
임상시험 기간	2013.3.25. - 2014.8.12
임상 단계	2상
목적	본 시험의 1 차 목표: 보조 및 선행 화학요법을 받을 수 있는 유방암 환자에서 제 1 주기 동안 중증 호중구감소증 기간(DSN)에 대한 에플라페그라스팀의 세 용량에 대해 평가하는 것이었다. 2 차 목표: - 제 2-4 주기에서 DSN 에 대한 효과와 1-4 주기 동안의 ANC, ANC 회복 까지의 경과 시간, - ANC 의 최저치, 1-4 주기와 전체 기간 동안의 FN 발생율, 안전성 프로파일, 입원 횟수/재원 기간, - 면역원성, 약동학 파라미터를 평가하는 것이었다. * 중증 호중구감소증은 ANC 가 0.5×10^9/L 미만인 것(NCI CTCAE 버전 4.03 에 따른 4 등급 호중구감소증)으로 정의, 중증 호중구감소증 기간은 4 등급 호중구감소증이 처음으로 관찰된 날부터 ANC 가 처음으로 2×10^9/L 이상의 수준으로 회복된 날까지의 기간으로 정의되었다. 1 차 유효성 분석은 에플라페그라스팀 또는 페그필그라스팀을 투여받고 1 주기를 완료한 시험대상자를 포함하는 평가 가능 집단을 이용해 분석하였다. 1 차 유효성 평가 변수에 대한 민감도 분석은 모든 무작위배정된 대상자인 ITT 집단과 주요한 계획서 위반이 없는 PP 집단에서 수행하였다
시험대상자수	이 시험에 무작위배정된 환자는 에플라페그라스팀 45 μg/kg, 135 μg/kg, 270 μg/kg 용량 수준에 무작위배정된 환자 39 명, 37 명, 36 명과 페그필그라스팀에 무작위배정된 환자 36 명을 포함해 총 148 명이었으며, 이들 모두가 안전성 집단에 포함되었다. 에플라페그라스팀 135 μg/kg 에 무작위배정된 환자 1 명이 TC 화학요법을 받은 후 시험 참여를 철회하여 에플라페그라스팀을 투여받지 않았으므로 평가 가능한 집단에 포함된 환자는 147 명이었으며, 이 중 ITT 집단이나 PP 집단에서 제외된 환자는 없었다.
진단 및 주요 선정기준	유방암을 가지고 보조 또는 수술 전 선행 요법 환경에서의 TC 화학요법에 대한 후보자인 만 18 세 이상의 남녀로 적절한 혈액학적, 신장 및 간 기능을 가지고, ECOG 활동 상태가 2 이하인 자
용량/경로/요법/기간	도세탁셀 75 mg/m2을 시험기관의 표준치료에 따라 정맥 내 주입 시클로포스파마이드 600 mg/m2을 시험기관의 표준치료에 따라 정맥 내 주입 각 주기 제 2 일에 TC 화학요법 후 약 24 시간(± 2 시간) 시점에, 시험대상자는 아래 에플라페그라스팀 3 가지 용량 중 하나 또는 페그필그라스팀을 투여받았다: - 에플라페그라스팀 45 μg/kg (12.5 μg/kg G-CSF) - 에플라페그라스팀 135 μg/kg (37.5 μg/kg G-CSF) - 에플라페그라스팀 270 μg/kg (75.0 μg/kg G-CSF) - 페그필그라스팀 6 mg (6 mg G-CSF)
유효성:	평가 가능한 집단에 대한 일차 유효성 분석에서, 에플라페그라스팀의 3 가지 용량 코호트에 걸쳐 DSN 에 대해 대략적인 용량 비례 효과가 관찰되었는데 용량이 증가함에 따라 전반적으로 DSN 평균값이 감소했다. - 에플라페그라스팀 45 μg/kg vs. 페그필그라스팀 6 mg: 1.03일 vs. 0.31일(차이 0.72; 95% CI 0.19, 1.27)

- 에플라페그라스팀 135 μg/kg vs. 페그필그라스팀 6 mg: 0.44일 vs. 0.31일(차이 0.14; 95% CI -0.28, 0.64)

- 에플라페그라스팀 270 μg/kg vs. 페그필그라스팀 6 mg: 0.03일 vs. 0.31일(차이 -0.28; 95% CI -0.56, -0.06)

일차 평가변수 측면에서, 사전에 명시한 기준(95% 신뢰구간[confidence interval, CI]의 상한 <1 일)을 바탕으로 했을 때 에플라페그라스팀은 135 μg/kg 과 270 μg/kg 용량에서 페그필그라스팀에 비해 비열등했다(각각 p=0.002, p<0.001). 한편, 270 μg/kg 용량에서는 에플라페그라스팀이 페그필그라스팀보다 통계적으로 우월했다(p=0.023). 에플라페그라스팀 용량 수준 270 μg/kg 에서는 환자 36 명 중 단 1 명(2.8%)만이 1 일간 지속된 중증 호중구감소증을 경험한 반면, 페그필그라스팀 코호트에서는 환자 36 명 중 5 명(13.9%)이 1 일(1 명)이나 2 일(2 명), 3 일(2 명) 동안 지속된 중증 호중구감소증을 경험했다. 저용량 에플라페그라스팀 45 μg/kg 은 고정용량의 페그필그라스팀(G-CSF 6 mg)에 비해 더 높은 DSN 평균값이 관찰되었으므로, 이 시험에서 화학요법을 받고 있던 환자에서 중증 호중구감소증을 경감시키기 위해 필요한 수준의 ANC를 생산하는 데 충분하지 않았다.

	SPI-2012 45 μg/kg (N=39)	SPI-2012 135 μg/kg (N=36)	SPI-2012 270 μg/kg (N=36)	Pegfilgrastim 6 mg (N=36)
DSN (Days)	**n (%)**			
0	25 (64)	29 (81)	35 (97)	31 (86)
1	1 (3)	3 (8)	1 (3)	1 (3)
2	5 (13)	3 (8)	0	2 (6)
3	5 (13)	0	0	2 (6)
4	1 (3)	0	0	0
5	2 (5)	0	0	0
7	0	1 (3)	0	0
Statistics				
N	39	36	36	36
DSN Mean (days)	1.03	0.44	0.03	0.31
SD	1.547	1.275	0.167	0.822
Median	0	0	0	0
Min, Max	0 - 5	0 - 7	0 - 1	0 - 3
95% Confidence interval	(0.56, 1.51)	(0.14, 0.86)	(0.00, 0.08)	(0.08, 0.58)
Difference with Pegfilgrastim				
Difference with pegfilgrastim	0.72	0.14	-0.28	NA
95% Confidence interval	(0.19, 1.27)	(-0.28, 0.64)	(-0.56, -0.06)	NA
Non-inferiority p-value	0.296	0.002	<0.001	NA
Superiority p-value	0.006	0.528	0.023	NA

2 차 평가 분석(유효성에 대해 평가 가능한 집단)

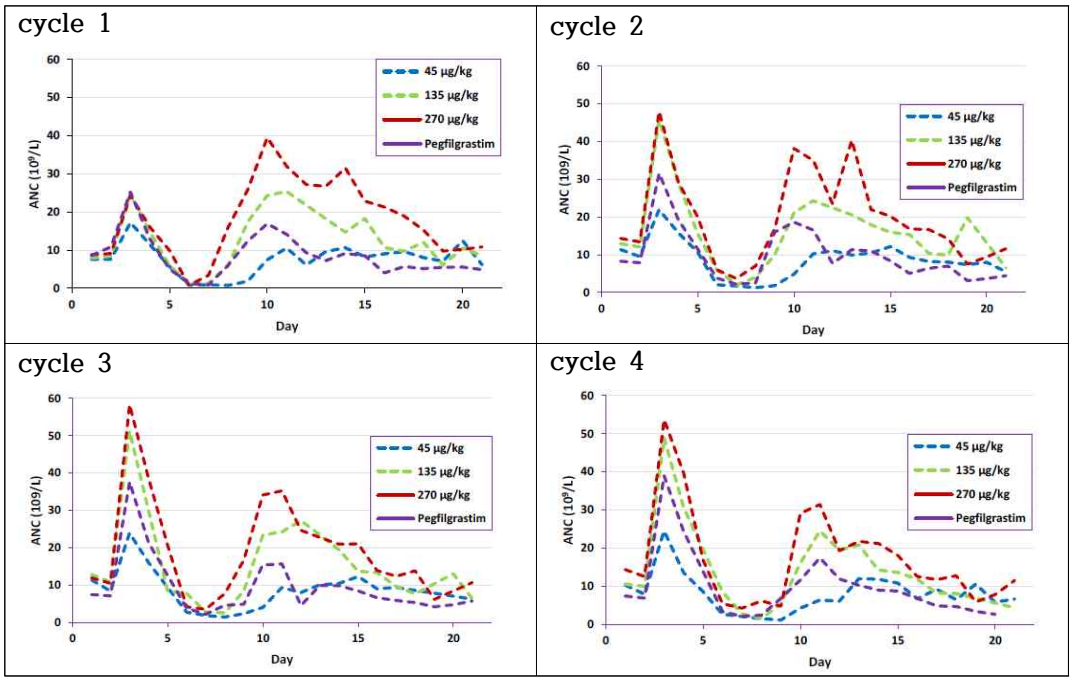
45 μg/kg, 135 μg/kg, 270 μg/kg의 용량 코호트에서 에플라페그라스팀을 투여받은 환자에 대한 제1 주기의 ANC 회복까지의 경과 기간 중앙값은 각각 10일, 8.5일, 8.0일이었던 반면 페그필그라스팀 코호트에 속한 환자에서는 9.0일이었다. 페그필그라스팀과 비교했을 때, 제1주기에서 ANC 회복까지의 경과 기간은 에플라페그라스팀 270 μg/kg 용량 코호트의 환자에서 유의하게 더 짧았으며 (p=0.028) 에플라페그라스팀 45 μg/kg 용량 코호트의 환자에서는 유의하게 더 길었다(p=0.002). 제 1~4주기 동안 이차 평가변수에서 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀 간 다른 유의한 차이는 없었는데, 예외적으로 45 μg/kg 용량의 에플라페그라스팀을 투여받은 환자에 대한 제4주기에서의 ANC 회복까지의 경과 기간이 페그필그라스팀과 비교해 유의하게 더 길었다 (11.0일 vs. 10.0일;p=0.009).

DSN (Days) n (%)	SPI-2012 45 μg/kg (N=39)	SPI-2012 135 μg/kg (N=36)	SPI-2012 270 μg/kg (N=36)	Pegfilgrastim 6 mg (N=36)
Cycle 2				
n	39	34	34	36
Mean	0.46	0.12	0.03	0.08
SD	1.022	0.478	0.171	0.368
Median	0	0	0	0
Min, Max	0 - 3	0 - 2	0 - 1	0 - 2
95% Confidence Interval	(0.18, 0.79)	(0.00, 0.29)	(0.00, 0.09)	(0.00, 0.22)
Difference with Pegfilgrastim	0.38	0.04	-0.05	
95% Confidence Interval	(0.06, 0.74)	(-0.16, 0.24)	(-0.19, 0.06)	
Non-inferiority p-value	0.001	<0.001	<0.001	
Superiority p-value	0.019	0.649	0.563	

Cycle 3				
n	38	32	34	36
Mean	0.45	0.16	0.15	0.14
SD	1.132	0.628	0.610	0.593
Median	0	0	0	0
Min, Max	0 - 4	0 - 3	0 - 3	0 - 3
95% Confidence Interval	(0.13, 0.82)	(0.00, 0.41)	(0.00, 0.38)	(0.00, 0.36)
Difference with Pegfilgrastim	0.31	0.02	0.01	
95% Confidence Interval	(-0.07, 0.72)	(-0.27, 0.30)	(-0.27, 0.28)	
Non-inferiority p-value	0.002	<0.001	<0.001	
Superiority p-value	0.126	0.882	0.899	
Cycle 4				
n	38	32	33	35
Mean	1.05	0.19	0.09	0.11
SD	4.579	0.738	0.522	0.404
Median	0	0	0	0
Min, Max	0 - 28	0 - 3	0 - 3	0 - 2
95% Confidence Interval	(0.13, 2.58)	(0.00, 0.47)	(0.00, 0.27)	(0.00, 0.26)
Difference with Pegfilgrastim	0.94	0.07	-0.02	
95% Confidence Interval	(-0.01, 2.47)	(-0.17, 0.38)	(-0.23, 0.22)	
Non-inferiority p-value	0.781	<0.001	<0.001	
Superiority p-value	0.061	0.605	0.848	

제1주기에서 ANC 최저치의 평균값(± 표준편차)은 에플라페그라스팀 45 μg/kg, 135 μg/kg, 270 μg/kg

용량 코호트에 대해 각각 $1.5(\pm1.77)\times10^9$/L, $4.0(\pm3.86)\times10^9$/L, $7.2(\pm5.47)\times10^9$/L였고 페그필그라스팀 에 대해서는 $3.2(\pm2.43)\times10^9$/L였다. ANC 최저치는 에플라페그라스팀 270 μg/kg 용량 코호트의 환자에서 페그필그라스팀을 투여받은 환자보다 더 낮았는데, 제1주기와 제2주기, 제4주기에서는 그 수준이 유의했지만(각각 p=0.002, p=0.027, p=0.005) 제3주기에는 유의하지 않았다(p=0.066).



제2주기와 제3주기에서 에플라페그라스팀의 3개 용량 코호트 각각이 DSN 측면에서 페그필그라스팀에 비해 비열등했다. 제4주기에는 135 μg/kg과 270 μg/kg의 에플라페그라스팀 용량 코호트만이 페그필그라스팀에 비해 비열등했다.

열성 호중구감소증의 발생률은 제1주기에 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀을 투여한 모든 코호트에서 낮은 수준이었으며(에플라페그라스팀 45, 135, 270 μg/kg 용량 코호트에서 각각 5.1%, 2.8%, 2.8%, 그리고 페그필그라스팀에서 0%) 모든 주기에 걸쳐서도 낮은 수준이었다(누적 발생률 수치: 에플라페그라스팀 45, 135, 270 μg/kg 코호트에서 각각 7.7%, 2.8%, 2.8%, 그리고 페그필그라스팀에서 5.6%). 어떠한 용량 수준이나 주기에서도 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀 간 유의한 차이는 없었다.

	SPI-2012 45 μg/kg (N=39)	SPI-2012 135 μg/kg (N=36)	SPI-2012 270 μg/kg (N=36)	Pegfilgrastim 6 mg (N=36)
Cycle 1				
Incidence	2 (5.1%)	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0 (0.0%)
Difference with Pegfilgrastim	5.1%	2.8%	2.8%	--
95% Confidence Interval	(-17.4%, 27.6%)	(-21.4%, 26.7%)	(-21.4%, 26.7%)	--
Superiority p-value	0.494	1.000	1.000	--
All Cycles				
Incidence	3 (7.7%)	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (5.6%)
Difference with Pegfilgrastim	2.1%	-2.8%	-2.8%	--
95% Confidence Interval	(-20.2%, 24.9%)	(-26.7%, 21.4%)	(-26.7%, 21.4%)	--
p-value	1.000	1.000	1.000	--

약동학: 약동학적 결과 참고

안전성: 두 치료군은 이상반응의 발생률, 중증도 및 중대성에 대해 유사하였다. 전반적으로, 에플라페그라스팀 전 용량에 걸쳐 89%~92%의 환자가 TEAE 를 경험하였으며, 페그필그라스팀을 받은 환자에서는 97%였다. 중증도 3 혹은 4 등급의 TEAE 를 경험한 환자는 에플라페그라스팀 전 용량에 걸쳐 32%~62%였으며, 페그필그라스팀을 받은 환자에서는 33%였다. 치료와 관련된 이상반응의 발생률은 에플라페그라스팀 전 용량에 걸쳐 51%~64%였으며, 페그필그라스팀에서는 58%였다. 중증도 3 혹은 4 등급의 치료와 관련된 이상반응이나 이상반응으로 인한 치료 중단을 겪은 환자는 적었다(치료 중단을야기한 모든 이상반응은 중대하지 않았으며 치료와 관련되지 않았음.). 중대한 이상반응(SAE)을 경험한 환자는 에플라페그라스팀 전 용량에 걸쳐 6%~13%였으며 페그필그라스팀을 받은 환자에선 22%였다. 에플라페그라스팀을 받은 어떠한 환자도 치료와 관련된 SAE 를 나타내지 않았으나 페그필그라스팀을 받은 환자에서는 3 명(8%)이 있었다. 사망한 환자는 없었다

Category	Eflapegrastim			Pegfilgrastim 6mg N=36
	45 μg/kg (N=39)	135 μg/kg (N=37)	270 μg/kg (N=36)	
Patients with any TEAE	36 (92)	33 (89)	33 (92)	35 (97)
Patients with any Grade 1-2 TEAE	36 (92)	32 (86)	33 (92)	35 (97)
Patients with any Grade 3-4 TEAE	24 (62)	12 (32)	13 (36)	12 (33)
Patients with any Grade 3 TEAE	21 (54)	12 (32)	13 (36)	11 (31)
Patients with any Grade 4 TEAE	15 (38)	3 (8)	3 (8)	4 (11)
Patients with any SAE	5 (13)	4 (11)	2 (6)	8 (22)
Patients with Serious AE Other Than Death	5 (13)	4 (11)	2 (6)	8 (22)
Patients with Any AE Leading to Study Drug Discontinuation	0	2 (5)	1 (3)	1 (3)
Patients with Non-Serious AE Leading to Study Drug Discontinuation	0	2 (5)	1 (3)	1 (3)
Patients with Any AE Related to Eflapegrastim or Pegfilgrastim	20 (51)	19 (51)	23 (64)	21 (58)

Patients with Any Grade 1-2 AE Related to Eflapegrastim or Pegfilgrastim	19 (49)	19 (51)	21 (58)	20 (56)
Patients with Any Grade 3-4 AE Related to Eflapegrastim or Pegfilgrastim	4 (10)	3 (8)	4 (11)	1 (3)
Patients with Any Grade 3 AE Related to Eflapegrastim or Pegfilgrastim	3 (8)	3 (8)	4 (11)	1 (3)
Patients with Any Grade 4 AE Related to Eflapegrastim or Pegfilgrastim	2 (5)	0	1 (3)	0
Patients with Any Serious AE Related to Eflapegrastim or Pegfilgrastim	0	0	0	3 (8)
Patients with Serious AE Related to Eflapegrastim or Pegfilgrastim Other Than Death	0	0	0	3 (8)

호중구 수 감소/호중구감소증은 전체 환자 사이에서 가장 낮은 용량의 에플라페그라스팀을 받은 환자에서 가장 흔하게(59%) 나타났으며, 다른 치료 집단에서의 발생률은 14%~28%였다 3 혹은 4 등급의 호중구 수 감소/호중구감소증의 발생률 또한 가장 낮은 용량의 에플라페그라스팀에서 가장 높았다(51%). 기타 흔한 TEAE 는 투여 집단을 통틀어 피로(에플라페그라스팀 전 용량에 걸쳐 30% ~ 62% vs 페그필그라스팀 56%), 탈모(33% ~ 54% vs 36%), 오심(32% ~ 49% vs 44%) 및 설사(19% ~ 44% vs 42%)였다

가장 흔한 치료와 관련된 TEAE 는 에플라페그라스팀 전 용량 및 페그필그라스팀에서 뼈 통증(에플라페그라스팀 전 용량에서 21% ~ 25% vs 페그필그라스팀 28%) 이었다. 3 등급 혹은 4 등급의 치료와 관련된 이상반응은 어떠한 치료 집단에서도 두 명의 환자 초과로 발생하지 않았다

중대한 이상반응

사망한 환자 없음

SAE 는 에플라페그라스팀을 받은 환자(각각 45, 135, 270 μg/kg,)에서 5 명(13%), 4 명(11%), 2 명(6%)에서, 페그필그라스팀을 받은 환자 8 명(22%)에서 발생하였다. 어떠한 치료 집단에서도 한 명 초과에서 발생한 SAE 는 낮은 용량의 에플라페그라스팀군 (45 μg/kg)에서 열성 호중구감소증(2 명[5%])이었으며, 페그필그라스팀군에서 발열 (2 명 [6%])이었다. 환자 1 명 초과에서 발생한 중증도 3 혹은 4 등급의 SAE 는 낮은 용량의 에플라페그라스팀군(45 μg/kg)에서 열성 호중구감소증(2 명 [5%])이었다.

에플라페그라스팀과 관련된 SAE가 발현된 환자는 없었으며, 페그필그라스팀과 관련된 SAE는 가진 환자는 3 명이었다 (하부 요통[1 명], 열 [2 명]).

치료 중단을 야기한 이상반응은 중간 용량의 에플라페그라스팀군(135 μg/kg)에서 주입관련 반응(infusion related reaction, 1 명), 수족증후군(PPES, 1 명)이었고 높은 용량의 에플라페그라스팀군(270 μg/kg)에서는 다발성신경장애(1 명)이었으며 페그필그라스팀군 에서는 말초신경증(1 명)이었다. 이 가운데, 3 혹은 4 등급의 TEAE 는 수족증후군 및 말초신경증이었다. 어떠한 치료 중단도 에플라페그라스팀 및 페그필그라스팀과 연관된 이상반응 때문이지 않았다

면역원성:	항약물항체 생성 환자 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

1) 중추적 3 상 임상시험 두 건의 통합 유효성 결과의 비교 분석

(시험디자인)

SPI-GCF-301 과 SPI-GCF-302 은 TC 요법을 보조 및 선행 화학요법으로 받는 유방암 환자에서 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀에 대한 유효성과 안전성을 비교하는 무작위배정, 라벨 공개, 활성약 대조

다기관 임상시험이었다. 중추적 임상시험들의 디자인은 동일하였다
두 시험 모두 선정제외기준이 동일하였으며, 주요하게는 최근에 조직학적으로 ESBC(수술 가능한 제 I~IIIA 기)의 확진을 받았고 보조 또는 수술 전 선행 요법 환경에서의 TC 화학요법에 대한 후보자인 만 18 세 이상의 남녀가 시험 참여에 적합했다. 환자들은 또한 적합한 혈액학적·신장·간 기능을 가져야 했고 동부종양학협력그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 활동도 상태가 2 이하여야 했다.
각 임상시험에서 적합한 환자들은 에플라페그라스팀 또는 페그필그라스팀을 투여받을지 시험기관만으로 층화하여 IWRS 로 1:1 로 무작위배정되었다. 무작위배정계획은 수열 블록 설계를 사용하여 IWRS 로 결정했으며, SPI-GCF-301 에서는 시험기관별로, SPI-GCF-302 에서는 지리학적 지역별로 블록 크기가 적용되었다. 본 무작위배정은 시험기관, 시험대상자 또는 의뢰자에 의해 제어되지 않았다.
(환자분포)
유효성 평가는 ITT 집단으로 분석되었다. 임상시험의 검정력은 달랐으며 ITT 집단에 SPI-GCF-301 시험에서 406 명, SPI-GCF-302 시험에서 237 명이 무작위 배정되었다. 두 임상시험에서 총 643 명의 환자가 무작위배정되었다. PP 집단은 주요한 계획서 위반이 없으며 제 1 주기 치료를 모두 받은 ITT 집단을 포함하였다. PP 집단에는 SPI-GCF-301 시험에서 383 명과 SPI-GCF-302 시험에서 222 명이 포함되었다.
각 주기를 완료한 대상자의 비율은 치료군과 두 시험사이에 유사하였다. SPI-GCF-301 시험에서는 에플라페그라스팀군에서 194 명 (99%)이, 페그필그라스팀군에서 208 명 (99%)이 제 1 주기를 완료하였고, 각 치료군의 85% 이상이 4 주기의 치료를 완료하였다. SPI-GCF-302 시험에서는 에플라페그라스팀군에서 115 명 (97%)이, 페그필그라스팀군에서 118 명 (99%)이 제 1 주기를 완료하였고, 각 치료군의 86% 이상이 4 주기의 치료를 완료하였다. 치료 중단의 대부분의 이유는 이상반응과 동의철회였다.
(노출도)
두 중추적 임상시험 SPI-GCF-301 과 SPI-GCF-302 모두에서 아주 좋은 노출정도를 달성했으며 에플라페그라스팀군과 페그필그라스팀군이 유사했다. 양쪽 군 모두에서 도세탁셀에 대한 RDI 중앙값이 99.8%였고 시클로포스파마이드에 대한 RDI 중앙값이 100%였다. 치료 주기 수의 중앙값은 두 치료군 모두에서 4.0 이었고, 투여 지연을 경험한 환자는 ≤6%, 용량 감량이나 투여 일시중지를 경험한 환자는 ≤10%, 어느 한 약물의 투여 중단을 경험한 환자는 ≤1%였다. 두 중추적 임상시에서 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀의 RDI 는 모두 100% 였다. 평균 투여 회수는 SPI-GCF-301 시험에서 에플라페그라스팀군이 3.7 회, 페그필그라스팀군이 3.6 회였고 SPI-GCF-302 시험에서 에플라페그라스팀군이 3.8 회, 페그필그라스팀군이 3.7 회였다.

	SPI-GCF-301				SPI-GCF-302			
	Docetaxel		Cyclophosphamide		Docetaxel		Cyclophosphamide	
	Eflapegrastim N=197	Pegfilgrastim N=208	Eflapegrastim N=197	Pegfilgrastim N=208	Eflapegrastim N=197	Pegfilgrastim N=208	Eflapegrastim N=197	Pegfilgrastim N=208
Number of Cycles Administered								
Mean (SD)	3.7 (0.82)	3.6 (0.91)	3.7 (0.82)	3.6 (0.91)	3.8 (0.75)	3.7 (0.75)	3.8 (0.75)	3.7 (0.75)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0
Total Cumulative Dose Received (mg/m^2)								
Mean (SD)	275.4 (63.45)	269.5 (70.31)	2204.8 (497.19)	2167.4 (549.74)	272.4 (58.38)	276.3 (61.02)	2212.5 (458.32)	2216.0 (475.85)
Median	299.0	298.0	2395.1	2389.8	297.9	299.4	2388.1	2400.0
Min, Max	74.0, 329.7	6.4, 344.4	523.1, 2666.7	552.5, 2649.0	72.7, 322.2	73.2, 315.7	585.3, 2555.6	596.5, 2541.7
Dosing Compliance/RDI (%)								
Mean (SD)	99.1 (5.47)	98.1 (8.45)	99.3 (3.86)	99.0 (4.33)	96.9 (7.70)	98.4 (7.89)	98.4 (5.27)	98.8 (6.40)
Median	99.9	99.7	100.0	99.9	99.8	100.0	100.0	100.0
Min, Max	57.2, 109.9	8.5, 114.8	80.2, 111.1	75.5, 110.4	66.3, 107.4	50.3, 108.1	69.2, 106.5	56.5, 105.9
Outside 80% to 120%, n (%)	4 (2)	4 (2)	0	1 (<1)	7 (6)	3 (3)	3 (3)	4 (3)

유효성 결과

1 차 유효성 분석 – DSN 두 시험 모두에서 에플라페그라스팀군에 대한 제 1 주기의 DSN 이 페그필그라스팀군의 DSN에 비해 비열등했다.
SPI-GCF-301 에서 중증 호중구감소증의 발생률은 에플라페그라스팀군(31 명[15.8%])에서 페그필그라스팀군(51 명[24.3%])보다 유의하게 더 낮았다.
SPI-GCF-301 과 SPI-GCF-302 에서의 비열등성 검정은 재현 가능했다. 두 시험 모두에서, 에플라페그라스팀군에 속한 환자에서의 제 1 주기 DSN 의 평균(각 시험에서 각각 0.20 일, 0.31 일)이 페그필그라스팀군의 DSN 의 평균(각각 0.35 일, 0.39 일)에 비해 비열등했다(두 시험 모두 p<0.0001). SPIGCF- 301에서는 에플라페그라스팀군에 속한 환자에서의 평균 DSN 역시 페그필그라스팀군의 평균 DSN 보다 통계적으로 더 낮았다(p=0.013). 그러나 SPI-GCF-302 에서는 그렇지 않았다(p=0.499).. 두 시험의 양쪽군에서 중증의 호중구감소증을 보인 대부분의 환자들은 DSN 이 1 일이었으며(11% ~ 17%), 2 일간 경험한 환자 수는 3~8% 였다. 1-3 명의 환자가 3 일간 중증 호중구감소증을 경험하였으며, SPI-GCF-302 시험에서 1 명이 4 일, 1 명이 7 일간 경험했고, 두 환자 모두 페그필그라스팀군이었다.
제 2-4 주기에서 각 주기의 DSN 평균도 두 시험모두에서 양쪽 군간 비열등하였다. 제 2-4 주기에서 중증 호중구감소증을 겪은 환자 대부분의 DSN 은 1 일이었다. 각 군의 1 명씩만 주기별로 1 일보다 긴 DSN을 보였다

Parameter	SPI-GCF-301		SPI-GCF-302	
	Efla (n=196)	Peg (n=210)	Efla (n=118)	Peg (n=119)
Cycle 1 DSN (Days), n (%)				
0	165 (84)	159 (76)	94 (80)	91 (76)
1	24 (12)	32 (15)	13 (11)	20 (17)
2	6 (3)	16 (8)	9 (8)	3 (3)
3	1 (1)	3 (1)	2 (2)	3 (3)
4	0	0	0	1 (1)
7	0	0	0	1 (1)
Cycle 1 Statistics				
Mean (SD) (days)	0.20 (0.503)	0.35 (0.683)	0.31 (0.688)	0.39 (0.949)
Median (days)	0	0	0	0
Min, Max (days)	0, 3	0, 3	0, 3	0, 7
95% Confidence Interval	0.13, 0.27	0.25, 0.44	0.19, 0.44	0.21, 0.56
Cycle 1 Difference with Pegfilgrastim				
Absolute Difference with Pegfilgrastim	-0.148		-0.074	
Percentile Method: CI [a]	-0.264, -0.032		-0.292, 0.129	
95% CI [b]	-0.266, -0.031		-0.285, 0.139	
Non-Inferiority p-value [c]	<0.0001		<0.0001	
Superiority p-value [c]	0.013		0.499	

두 시험 모두에서 에플라페그라스팀군에 대한 제 1 주기의 DSN 이 페그필그라스팀군의 DSN 에 비해 비열등했다. SPI-GCF-301 에서 중증 호중구감소증의 발생률은 에플라페그라스팀군(31 명[15.8%])에서 페그필그라스팀군(51 명[24.3%])보다 유의하게 더 낮았다.

2차 유효성 분석
① ANC 회복까지의 경과 시간
두 시험 모두에서, 호중구감소증을 경험한 환자를 대상으로 한 ANC 회복까지의 경과 기간 평균은 제 1 주기에서 4 일 미만이었고 제 2~4 주기에서 3 일 미만이었다. 두 시험 모두 어떠한 주기에서도 치료군

사이에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. SPI-GCF-301 과 SPI-GCF-302에서 에플라페그라스팀군의 ANC 회복까지의 경과 기간 평균은 각각 3.24 일과 3.49 일이었고 페그필그라스팀군의 ANC 회복까지의 경과 기간은 각각 3.49 일과 3.35 일이었다. 모든 환자에서 ANC 수치가 ≥1.5×109/L 로 회복되었다. 어떠한 주기에서도 치료군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다

제 1 주기에서 중증 호중구 감소증을 경험한 환자를 대상으로 ANC 최저치부터 ANC 회복 (1.5×109/L) 까지의 경과시간에 대해 추가 분석을 시행하였다. ANC 최저치에서 ANC 회복까지의 평균 경과시간은 에플라페그라스팀군에서 SPI-GCF-301 시험에서 1.48 일, SPI-GCF-302 시험에서 1.38 일이었고, 페그필그라스팀군에서는 각각 1.51 일, 1.79 일이었다. 두 시험 모두에서 치료군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(SPI-GCF-301 (p=0.926) or SPI-GCF-302 (p=0.238)).

② ANC 최저치

SPI-GCF-301 시험 제 1 주기에서, 에플라페그라스팀군 191 명, 페그필그라스팀군 196 명 환자를 대상으로 ANC 최저치를 평가했다.

SPI-GCF-302 시험 제 1 주기에서, 에플라페그라스팀군 115 명, 페그필그라스팀군 116 명 환자를 대상으로 ANC 최저치를 평가했다. SPI-GCF-301 에서 에플라페그라스팀군 3 명과 SPI-GCF- 302 에서 에플라페그라스팀군 2 명은 제 1 주기 Day 2 때 치료를 받지 않았기 때문에 이들에 대한 ANC 최저치는 평가할 수 없었다. SPI-GCF-301 에서 ANC 최저치의 중앙값은 에플라페그라스팀군에서 1.57×109/L, 페그필그라스팀군에서의 그 값은 1.31×109/L 였으며, SPIGCF-302 에서는 ANC 최저치의 중앙값이 에플라페그라스팀군에서 1.60×109/L,페그필그라스팀군에서의 그 값은 1.57×109/L 였다. 제 1 주기에 에플라페그라스팀군 대페그필그라스팀군의 수치의 비는 SPI-GCF-301 과 SPI-GCF-302 모두에서 통계적으로 유의하지 않았다(각각 p=0.155, p=0.363). 제 2~4 주기에서의 ANC 최저치 역시 두 시험 모두에서 두 치료군 사이에 유사했는데, SPI-GCF-301 에서의 제 3 주기는 예외였다. SPI-GCF-301 에서, 제 3 주기의 ANC 최저치의 평균은 에플라페그라스팀군에서 3.96×109/L, 페그필그라스팀군에서 5.18×109/L 였고, 그 비는 0.7 이었다(p=0.011).

③ FN 발생률

FN 발생률은 두 시험 모두에서 낮았다. SPI-GCF-301 에서 제 1 주기에 FN 을 경험한 환자는 에플라페그라스팀군 4 명(2.0%), 페그필그라스팀군 2 명(1.0%)이었고 SPI-GCF-302 에서는 에플라페그라스팀군에서 1 명(0.8%), 페그필그라스팀군에서 4 명(3.4%)의 환자가 FN 을 경험했다. 그 차이는 SPI-GCF-301(1.1%; p=0.435)과 SPI-GCF-302(-2.5%; p=0.370) 모두에서 유의하지 않았다. PP 집단을 대상으로 한 FN

분석 결과는 SPI-GCF-301(p=0.440)과 SPI-GCF-302(p=0.369) 모두에서 유사했다.

SPI-GCF-301 의 제 2 주기에서 양쪽 군에서 각 1 명씩 FN 이 발생했으며, SPI-GCF-302 시험에서는 에플라페그라스팀군에서는 없었고, 페그필그라스팀군에서는 2 명에게서 FN 이 발생하였다. SPIGCF-301 시험에서 제 3 주기에서 (4 명 대 1 명), 제 4 주기에서 (2 명 대 0 명)으로 에플라페그라스팀군에서 페그필그라스팀군보다 더 많은 수의 환자에서 FN 이 발생하였으나 그러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 (Cycle 3 (p=0.201), Cycle 4 (p=0.232)).

SPI-GCF-302 시험에서는 제 3 주기와 4 주기에서는 아무도 FN 을 경험하지 않았다.

전반적으로 SPI-GCF-301 시험에서 FN 을 경험한 시험대상자 수는 에플라페그라스팀군에서 9 명(4.6%)으로 페그필그라스팀군 4 명(1.9%) 보다 많았고, SPI-GCF-302 시험에서는 에플라페그라스팀군에서 1 명(0.8%)으로 페그필그라스팀군 6 명(5.0%)보다 적었다. 두 임상시험에서의 차이는 유의하지 않았다(각각 p=0.161 과 p=0.119). SAE 로 간주된 FN 을 경험한 시험대상자들의 경과는 SPI-GCF-301 CSR, Section 14.3.3 and SPI-GCF-302 CSR, Section 14.3.3에 서술하였다.

2) 통합 유효성 결과 비교 분석

(시험 디자인 및 방법)

제3상 임상시험 SPI-GCF-301과 SPI-GCF-302의 동일한 디자인을 고려해, 에플라페그라스팀의 효과를 추가로 뒷받침하기 위해 두 임상시험 결과에 대한 통합 분석 도 실시했다. 이 통합 분석에는 에플라페그라스팀 13.2 mg/0.6 mL(G-CSF 3.6 mg) 또는 페그필그라스팀을 투여받은 환자 643명이 포함되었다(각각 n=314, n=329).

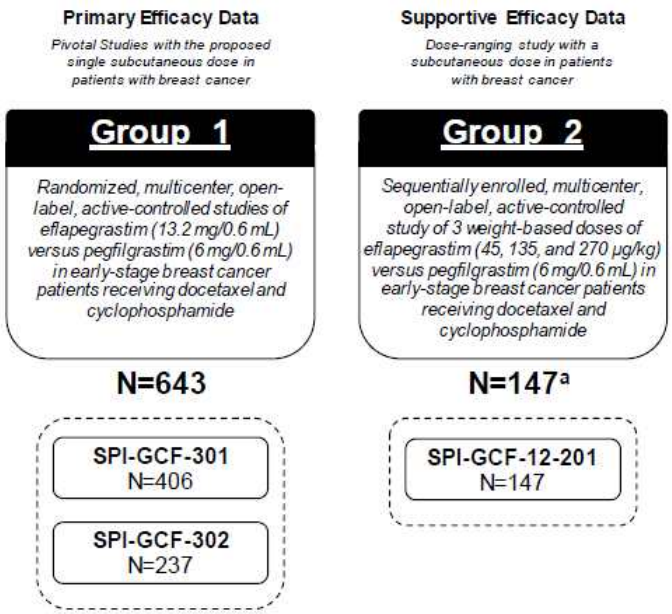
두 임상시험 모두의 일차 목표는 TC를 받고 있는 ESBC 환자를 대상으로 제1주기 의 DSN으로 측정한 에플라페그라스팀의 유효성을 페그필그라스팀과 비교하는 것 이었다. 핵심 이차 목표는 에플라페그라스팀을 이용한 치료의 결과로 나타난 다음 파라미터를 페그필그라스팀을 이용한 치료로 인한 결과와 비교하는 것이었다: 제1주기에서 ANC 회복까지의 경과 기간; 제1주기에서 ANC 최저치; 제1주기에서 FN 발생률. 추가적인 이차 목표는 다음 파라미터에 대해 에플라페그라스팀을 페그필그라스팀과 비교하는 것이었다: 제2, 3, 4주기에서 DSN; 제1주기 동안 항감염제의 사용과 입원을 포함한 호중구감소성 합병증의 발생률; 제2, 3, 4주기에서 FN 발생

률, 제1~4주기에서 TC 화학요법의 상대 용량 강도(relative dose intensity, RDI); 안전성.

최근에 조직학적으로 ESBC(수술 가능한 제I~IIIA기)의 확진을 받았고 보조 또는

수술 전 선행 요법 환경에서의 TC 화학요법에 대한 후보자인 만 18세 이상의 남녀 가 시험 참여에 적합했다. 환자들은 또한 적합한 혈액학적·신장·간 기능을 가져야 했고 동부종양학협력그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 활동도 상태가 2 이하여야 했다. 여성은 임신 상태가 아니여야 했으며 모든 환자는 두 가지 형태의 피임법을 실행할 의지가 반드시 있어야 했다.

스크리닝을 거친 후, 참여에 적합한 환자는 4주기 동안 21일로 구성된 각 주기의 제1일에 TC 화학요법(각 시험기관의 통상적인 표준 치료에 따라 docetaxel 75 mg/m2 IV 및 cyclophosphamide 600 mg/m2 IV)을 받았다. 시험기관의 통상적인 표준에 따라 전처치 약물을 투여했다. 각 주기의 제2일, 즉 TC 화학요법의 마지막 투여 후 약24~26시간 사이에 에플라페그라스팀 13.2 mg/0.6 mL(G-CSF 3.6 mg)나 페그필그라스팀 6 mg/0.6 mL(G-CSF 단백질 중량으로 표시) 중 하나를 환자에게 투여했다. 에플라페그라스팀이나 페그필그라스팀의 용량 조절은 허용되지 않았다.



(환자분포)

Completed Cycle	SPI-GCF-301			SPI-GCF-302			SPI-GCF-301 and SPI-GCF-302		
	에플라페그라스팀 (n=196)	페그필그라스팀 (n=210)	Total (n=406)	에플라페그라스팀 (n=118)	페그필그라스팀 (n=119)	Total (n=237)	에플라페그라스팀 (n=314)	페그필그라스팀 (n=329)	Total (n=643)
Cycle 1	194 (99)	208 (99)	402 (99)	115 (97)	118 (99)	233 (98)	309 (98)	326 (99)	635 (99)
Cycle 2	181 (92)	190 (90)	371 (91)	111 (94)	111 (93)	222 (94)	292 (93)	301 (91)	593 (92)
Cycle 3	176 (90)	182 (87)	358 (88)	105 (89)	106 (89)	211 (89)	281 (89)	288 (88)	569 (88)
Cycle 4	168 (86)	179 (85)	347 (85)	104 (88)	102 (86)	206 (87)	272 (87)	281 (85)	553 (86)
Discontinued from Treatment	28 (14)	30 (14)	58 (14)	14 (12)	16 (13)	30 (13)	42 (13)	46 (14)	88 (14)

제3상 임상시험 각각에서 치료군들은 유의미한 베이스라인 인구통계학과 질병 특성 측면에서 균형이 잘 이루어졌다. 각 치료군의 대부분의 환자가 여성(각각 >99%, 100%)이 었고, 백인(각각 78%, 76%)이었으며, 65세 미만(각각 61%, 65%)이었다. SPI-GCF-301 시험에 속한 환자들의 평균 체중(80.9 kg)이 SPI-GCF-302 시험의 환자 평균 체중(76.9 kg)보다 조금 더 무거웠다. 75 kg을 초과하는 환자는 SPI-GCF-302 시험(48%)보다 SPI-GCF-301 시험(57%)에서 더 많았다. 흑인 환자는 SPI-GCF-302 시험(8%)보다 SPIGCF-301 시험(14%)에서 더 많았고, SPI-GCF-302 시험에는 대한민국의 시험기관들이 포함되었기 때문에 아시아인 환자가 SPI-GCF-301 연구에서보다 더 많았지만(15% vs. 4%), 각 시험 내 치료군 간에는 그 수가 유사했다.

(일차 유효성 평가 결과)

두 시험 모두에서, 그리고 통합 분석에서, 에플라페그라스팀군에 대한 제1주기의 DSN 이 페그필그라스팀군의 DSN에 비해 비열등했다(표 6). SPI-GCF-301에서 중증 호중구 감소증의 발생률은 에플라페그라스팀이군(31명[15.8%])에서 페그필그라스팀이군(51명[24.3%])보다 유의하게 더 낮았다. 페그필그라스팀군과 비교해 에플라페그라스팀군 에서 중증 호중구감소증의 절대 위험도 감소율과 상대적 위험도 감소율이 모두 유의했다(각각 p=0.036, p=0.034). SPI-GCF-302에서, 중증 호중구감소증은 에플라페그라스팀군에서 24명(20.3%), 페그필그라스팀군에서 28명(23.5%)의 환자에서 발생했으며 두 군 사이에서 절대 위험도와 상대적 위험도의 통계적 차이는 없었다(각각 p=0.553, p=0.554).

통합 분석그룹에서 제1주기의 중증 호중구감소증 발생률은 에플라페그라스팀이군(55명[17.5%])에서 페그필그라스팀이군(79명[24.0%])보다 유의하게 낮았고 페그필그라스 팀과 비교한 절대 위험도 감소율은 6.5%(p=0.043), 상대적 위험도 감소율은 27.1%(p=0.043)였다(표 7).

SPI-GCF-301과 SPI-GCF-302에서의 비열등성 검정은 재현 가능했다. 두 시험 모두에 서, 에플라페그라스팀군에 속한 환자에서의 제1주기 DSN의 평균(각 시험에서 각각 0.20일, 0.31일)이 페그필그라스팀군의 그것(각각 0.35일, 0.39일)에 비해 비열등했다(두 시험 모두 p<0.0001). SPI-GCF-301에서는 에플라페그라스팀군에 속한 환자에서의 평균 DSN 역시 페그필그라스팀군의 평균 DSN보다 통계적으로 더 낮았다(p=0.013). 통합 분석에서는 에플라페그라스팀군과 페그필그라스팀이군 간 DSN의 차이가 -0.120일(CI: -0.227, -0.016)이었다. 에플라페그라스팀군에서의 DSN은 페그필그라스팀군에서보다 비열등했고(p<0.0001) 통계적으로 우월하기까지 했다(p=0.029)(표 6).

통합 분석에서는, 두 치료군 모두에서 대부분의 환자가 제1주기에 중증 호중구감소증을 경험하지 않았다(에플라페그라스팀이군 82%, 페그필그라스팀이군 76%). 제1주기에 중증 호중구감소증을 경험했던 환자의 경우, 대다수가 중증 호중구감소증을 경험한 기간이 1일에 불과했으며(12% vs. 16%) 중증 호중구감소증을 2일 동안 경험한 환자는 더 적었다(5% vs. 6%). 2일 넘게 지속된 중증 호중구감소증을 보고한 환자는 에플라페그라스팀군에서 3명, 페그필그라스팀군에서 8명에 불과했다.

Parameter	SPI-GCF-301		SPI-GCF-302		SPI-GCF-301 and SPI-GCF-302	
	에플라페그라스팀 (n=196)	페그필그라스팀 (n=210)	에플라페그라스팀 (n=118)	페그필그라스팀 (n=119)	에플라페그라스팀 (n=314)	페그필그라스팀 (n=329)
DSN (Days), n (%)						
0	165 (84)	159 (76)	94 (80)	91 (76)	259 (82)	250 (76)
1	24 (12)	32 (15)	13 (11)	20 (17)	37 (12)	52 (16)
2	6 (3)	16 (8)	9 (8)	3 (3)	15 (5)	19 (6)
3	1 (1)	3 (1)	2 (2)	3 (3)	3 (1)	6 (2)
4	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
7	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
Statistics						
N	196	210	118	119	314	329
Mean (SD)	0.20 (0.503)	0.35 (0.683)	0.31 (0.688)	0.39 (0.949)	0.24 (0.581)	0.36 (0.789)
Median	0	0	0	0	0	0
Min, Max	0, 3	0, 3	0, 3	0, 7	0, 3	0, 7
95% CI	0.13, 0.27	0.25, 0.44	0.19, 0.44	0.21, 0.56	0.18, 0.31	0.28, 0.45
Difference with 페그필그라스팀						
Difference with 페그필그라스팀	-0.148		-0.074		-0.120	
Percentile Method: CI [a]	-0.264, -0.032		-0.292, 0.129		-0.227, -0.016	
95% CI [b]	-0.266, -0.031		-0.285, 0.139		-0.227, -0.012	
Non-Inferiority p-value [c]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Superiority p-value [c]	0.013		0.499		0.029	
Incidence, n (%)	31 (15.8)	51 (24.3)	24 (20.3)	28 (23.5)	55 (17.5)	79 (24.0)
Absolute Risk Reduction						
Risk Reduction (%)	8.5		3.2		6.5	
95% CI [a]	0.6, 16.1		-7.4, 13.7		0.2, 12.7	
Nominal p-value [a]	0.036		0.553		0.043	
Relative Risk Reduction						
Risk Reduction (%)	34.9		13.6		27.1	
95% CI [b]	2.7, 56.4		-40.0, 46.6		0.8, 46.4	
Nominal p-value [b]	0.034		0.554		0.043	

(이차 평가변수 결과)

시험 모두에서, 호중구감소증을 경험한 환자를 대상으로 한 ANC 회복까지의 경과 기간 평균은 제1주기에서 4일 미만이었고 제2~4주기에서 3일 미만이었다. 두 시험 모두 어떠한 주기에서도 치료군 사이에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. SPI-GCF-301 과 SPI-GCF-302에서에플라페그라스팀군의 ANC 회복까지의 경과 기간 평균은 각각 3.24일과 3.49일이었고 페그필그라스팀군의 ANC 회복까지의 경과 기간은 각각 3.49일 과 3.35일이었다. 모든 환자에서 ANC 수치가 ≥ 1.5×109/L로 회복되었다. 어떠한 주기에 서도 치료군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

통합 분석에서, 호중구감소증을 경험한 환자를 대상으로 한 ANC 회복까지의 경과 기간 평균은 제1주기에서 4일 미만이었고 제2~4주기에서 3일 미만이었다. 어떠한 주기에서 도 치료군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. ANC 회복까지의 경과 기간 평균은 에플라페그라스팀군에서 3.33일이었고 페그필그라스팀군에서 3.44일이었다. 모든 환자 에서 ANC 수치가 ≥1.5×109/L로 회복되었다.

SPI-GCF-301에서 ANC 최저치의 중앙값은 에플라페그라스팀군에서 1.57×109/L, 페그필그라스팀군에서의 그 값은 1.31×109/L였으며, SPI-GCF-302에서는 ANC 최저치의 중앙값이 에플라페그라스팀군에서 1.60×109/L, 페그필그라스팀군에서의 그 값은 1.57×109/L였다. 제1주기에 에플라페그라스팀이군 대 페그필그라스팀군의 수치의 비는 SPI-GCF-301과 SPI-GCF-302 모두에서 통계적으로 유의하지 않았다(각각 p=0.155, p=0.363). 제2~4주기에서의 ANC 최저치역시 두 시험 모두에서 두 치료군 사이에 유사했는데, SPI-GCF-301에서의 제3주기는 예외였다. SPI-GCF-301에서, 제3주기의 ANC 최저치의 평균은 에플라페그라스팀군에서 3.96×109/L, 페그필그라스팀군에서 5.18×109/L였고, 그 비는 0.7이었다(p=0.011)

제1주기에 대한 통합 분석에서, 에플라페그라스팀군의 ANC 최저치의 중앙값은 1.58×109/L였고 페그필그라스팀군에서는 그 값이 1.42×109/L였다. 에플라페그라스팀이 군 대 페그필그라스팀군의 수치의 비는

통계적으로 유의하지 않았다(p=0.091)

FN 발생률은 두 시험 모두에서 낮았다. SPI-GCF-301에서 제1주기에 FN을 경험한 환자 는 에플라페그라스팀이군 4명(2.0%), 페그필그라스팀이군 2명(1.0%)이었고 SPI-GCF-302에서는 에플라페그라스팀군에서 1명(0.8%), 페그필그라스팀군에서 4명 (3.4%)의 환자가 FN을 경험했다. 그 차이는 SPI-GCF-301(1.1%; p=0.435)과 SPI-GCF-302(-2.5%; p=0.370) 모두에서 유의하지 않았다. PP 집단을 대상으로 한 FN 분석 결과는 SPI-GCF-301(p=0.440)과 SPI-GCF-302(p=0.369) 모두에서 유사했다.

Population Dataset	SPI-GCF-301		SPI-GCF-302		SPI-GCF-301 and SPI-GCF-302	
	에플라페그라스팀 (n=196)	페그필그라스팀 (n=210)	에플라페그라스팀 (n=118)	페그필그라스팀 (n=119)	에플라페그라스팀 (n=314)	페그필그라스팀 (n=329)
ANC 의 회복 시간(Days)						
n	196	210	118	119	314	329
Mean (SD)	3.24 (3.565)	3.49 (3.589)	3.49 (3.723)	3.35 (3.745)	3.33 (3.621)	3.44 (3.641)
Median	0	0	0	0	0	0
Min, Max	0, 12	0, 9	0, 14	0, 14	0, 14	0, 14
Difference with 페그필그라스팀	-0.25		0.14		-0.10	
95% CI [a]	-1.43, 0.94		-1.47, 1.74		-1.06, 0.85	
p-value [a]	0.685		0.866		0.832	
ANC 의 최저치($\times 10^9$/L)						
n	191	196	115	116	306	312
Mean (SD)	2.56 (3.086)	2.53 (3.317)	2.67 (3.504)	2.06 (2.034)	2.60 (3.244)	2.36 (2.912)
Median	1.57	1.31	1.60	1.57	1.58	1.42
Min, Max	0.04, 23.92	0.01, 22.31	0.06, 22.78	0.05, 10.55	0.04, 23.92	0.01, 22.31
Difference with 페그필그라스팀	1.2		1.2		1.2	
95% CI [a]	0.93, 1.56		0.85, 1.56		0.97, 1.44	
p-value [a]	0.155		0.363		0.091	
열성호중구감소(Febrile Neutropenia) 의 발현, n (%)						
Incidence, n (%)	4 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.8)	4 (3.4)	5 (1.6)	6 (1.8)
Difference with 페그필그라스팀	1.1		-2.5		-0.2	
95% CI [b]	-8.6, 10.8		-15.2, 10.2		-8.0, 7.5	
Nominal p-value [b]	0.435		0.370		1.000	
호중구 감소성 합병증의 발현, n (%)						
Incidence, n (%)	8 (4.1)	8 (3.8)	1 (0.8)	5 (4.2)	9 (2.9)	13 (4.0)
Difference with 페그필그라스팀	0.3		-3.4		-1.1	
95% CI[b]	-9.5, 10.0		-16.0, 9.3		-8.8, 6.7	
Nominal p-value[b]	1.000		0.213		0.519	

3) 통합 안전성 결과 분석

통합 안전성 분석군

Group/ 포함된 시험	분석군	안전성 분석군 대상자 수			
		합계	에플라페그라스팀	페그필그라스팀	위약
주요 안전성 자료: Group 1					
GROUP 1	TC 요법을 받은 초기 유방암환자 중 에플라페그라스팀(13.2 mg/0.6 mL [3.6 mg G-CSF]) 또는 페그필그라스팀(6mg)을 1 회 이상 투여받는 모든 대상자	660[a]	334[a]	326	0
SPI-GCF-301		405	197	208	0
SPI-GCF-302		235	117	118	0
SPI-GCF-301-PK		26[a]	26[a]	0	0
보조적 안전성 자료: Group 2					
GROUP 2	TC 요법을 받은 초기 유방암환자 중 에플라페그라스팀(몸무게당 용량으로 45, 135, 270 μg/kg) 또는 페그필그라스팀(6mg)을 1 회 이상 투여받는 모든 대상자	148	112	36	0
SPI-GCF-12-201		148	112	36	0
에플라페그라스팀을 단회 투여한 비통제(uncontrolled) 임상시험					
GROUP 3	적어도 1 회의 에플라페그라스팀을 투여받은 건강한 자원자	124	90	12	22
08-HMI10460A-101		84	60	12	12
09-HMI10460A-102		40	30	0	10

그룹 1과 그룹 2에서 TC 요법(docetaxel과 cyclophosphamide)에 대한 RDI 중앙값은 모든 치료군에 걸쳐 99%를 초과했다. 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀의 투약 순응도 역시 높았으며(RDI 중앙값 = 100%), 환자들이 받은 치료 주기의 중앙값은 4주기였다. 그룹 1에서, 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀의 투약 순응도는 3개의 임상시험 모두 에서 100%였고 총 누적 투여량의 평균은 에플라페그라스팀의 경우 49.3 mg, 페그필그라스팀의 경우 22.0 mg이었다. 그룹 2에서, RDI 중앙값은 3개의 에플라페그라스팀이군 모두와 페그필그라스팀군에서 100%였다. 총 누적 투여량의 평균은 에플라페그라스팀의 경우 13.7~75.1 mg 사이의 범위였고 페그필그라스팀에 대해서는 23.8 mg이었다. 그룹 3에서는 모든 시험대상자가 에플라페그라스팀(1.1~350 μg/kg)이나 페그필그라스팀6 mg, 위약을 단회 투여분으로 투여받았다

인구학적 특성

그룹 1, 2, 3에서 각 치료군은 유의미한 인구통계학적 특성 측면에서 균형을 갖추었다.그룹 1과 그룹 2에 속한 환자 중 거의 모두가 여성(94%~100%)이었고 백인(77%~100%) 이었고, 비히스패닉 또는 비라틴계(81%~94%)였으며 나이가 65세 미만(범위: 24~88세) 이었다. 환자의 절반 가량에서 체중이 75 kg을 초과했다(범위: 40~171 kg). 그룹 3에 속한 건강한 시험대상자 중 대부분이 남성(66%)이었고, 백인(41%)이나 아시아인(26%)이 었으며 비히스패닉계 또는 비라틴계(67%)였다. 모든 시험대상자의 나이가 65세 미만(범위: 20~45세)이었고 평균 체중은 68.6 kg(범위: 44~118 kg)이었다

Patients with:	Group 1		Group 2			
	에플라페그라스팀 13.2 mg N=334	페그필그라스팀 6 mg N=326	에플라페그라스팀 45 μg/kg N=39	에플라페그라스팀 135 μg/kg N=37	에플라페그라스팀 270 μg/kg N=36	페그필그라스팀 6 mg N=36
All-Causality Adverse Events						
Any TEAE	327 (98)	320 (98)	36 (92)	33 (89)	33 (92)	35 (97)
Grade 1-2	327 (98)	315 (97)	36 (92)	32 (86)	33 (92)	35 (97)
Grade 3-4	247 (74)	235 (72)	24 (62)	12 (32)	13 (36)	12 (33)
Grade 3	239 (72)	231 (71)	21 (54)	12 (32)	13 (36)	11 (31)
Grade 4	99 (30)	105 (32)	15 (38)	3 (8)	3 (8)	4 (11)
Grade 5	0	2 (1)	0	0	0	0
Any TEAE Resulting in Death	0	2 (1)	0	0	0	0
Any SAE	50 (15)	48 (15)	5 (13)	4 (11)	2 (6)	8 (22)
SAE Resulting in Death	0	2 (1)	0	0	0	0
Any AE Leading to Study Drug Discontinuation	14 (4)	21 (6)	0	2 (5)	1 (3)	1 (3)
Any SAE Leading to Study Drug Discontinuation	4 (1)	7 (2)	0	0	0	0
Non-Serious AE Leading to Study Drug Discontinuation	10 (3)	14 (4)	0	2 (5)	1 (3)	1 (3)
Adverse Events Related to Treatment with 에플라페그라스팀 or 페그필그라스팀						
Any AE	255 (76)	218 (67)	20 (51)	19 (51)	23 (64)	21 (58)
Grade 1-2	246 (74)	215 (66)	19 (49)	19 (51)	21 (58)	20 (56)
Grade 3-4	53 (16)	30 (9)	4 (10)	3 (8)	4 (11)	1 (3)
Grade 3	53 (16)	30 (9)	3 (8)	3 (8)	4 (11)	1 (3)
Grade 4	3 (1)	1 (<1)	2 (5)	0	1 (3)	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0
Any AE Resulting in Death	0	0	0	0	0	0
Any SAE	7 (2)	9 (3)	0	0	0	3 (8)
SAE Other Than Death	7 (2)	9 (3)	0	0	0	3 (8)
Any AE Leading to Study Drug Discontinuation	6 (2)	5 (2)	0	0	0	0
SAE Leading to Study Drug Discontinuation	1 (<1)	3 (1)	0	0	0	0
Non-Serious AE Leading to Study Drug Discontinuation	5 (1)	2 (1)	0	0	0	0

흔한 이상반응

그룹 1 또는 그룹 2에서 TEAE의 유형 측면에서 경향성이나 치료군 간 주목할 만한 차이는 없었다. 가장 흔한 TEAE는 치료와 무관하게, 그리고 일반적으로 에플라페그라스팀 의 용량과 무관하게 피로(fatigue)였다. 기타 흔한 이상반응으로는 오심과 림프구 수 감소/림프구감소증, 호중구 수 감소/호중구감소증, 탈모, 설사, 뼈의 통증, 두통이 있었다.

Preferred Term	Group 1		Group 2			
	에플라페그라스팀 13.2 mg N=334	페그필그라스팀 6 mg N=326	에플라페그라스팀 45 μg/kg N=39	에플라페그라스팀 135 μg/kg N=37	에플라페그라스팀 270 μg/kg N=36	페그필그라스팀 6 mg N=36
Number (%) of Patients Having at Least One TEAE	327 (98)	320 (98)	36 (92)	33 (89)	33 (92)	35 (97)
Fatigue	175 (52)	175 (54)	24 (62)	11 (30)	19 (53)	20 (56)
Nausea	174 (52)	166 (51)	19 (49)	12 (32)	15 (42)	16 (44)
Lymphocyte Count Decreased/Lymphopenia	160 (48)	159 (49)	2 (5)	0	2 (6)	0
Neutrophil Count Decreased/Neutropenia	150 (45)	156 (48)	23 (59)	5 (14)	10 (28)	10 (28)
Alopecia	144 (43)	136 (42)	21 (54)	18 (49)	12 (33)	13 (36)
Diarrhea	137 (41)	126 (39)	17 (44)	7 (19)	14 (39)	15 (42)
Bone Pain	127 (38)	121 (37)	9 (23)	10 (27)	12 (33)	13 (36)
Headache	101 (30)	90 (28)	12 (31)	5 (14)	8 (22)	9 (25)
Constipation	99 (30)	72 (22)	7 (18)	7 (19)	11 (31)	7 (19)
White Blood Cell Count Decreased/Leukopenia	82 (25)	90 (28)	8 (21)	2 (5)	3 (8)	2 (6)
Pyrexia	76 (23)	75 (23)	4 (10)	3 (8)	3 (8)	8 (22)
Anemia	74 (22)	50 (15)	10 (26)	2 (5)	5 (14)	6 (17)
Myalgia	71 (21)	49 (15)	8 (21)	7 (19)	9 (25)	7 (19)
Arthralgia	69 (21)	48 (15)	5 (13)	7 (19)	6 (17)	7 (19)
Decreased Appetite	67 (20)	50 (15)	6 (15)	2 (5)	3 (8)	2 (6)
Back Pain	65 (19)	55 (17)	8 (21)	6 (16)	5 (14)	5 (14)

Insomnia	63 (19)	43 (13)	3 (8)	5 (14)	5 (14)	11 (31)
Edema Peripheral	52 (16)	43 (13)	9 (23)	4 (11)	7 (19)	5 (14)
Rash	49 (15)	55 (17)	9 (23)	4 (11)	8 (22)	5 (14)
Dysgeusia	51 (15)	43 (13)	10 (26)	2 (5)	4 (11)	4 (11)
Stomatitis	39 (12)	35 (11)	8 (21)	3 (8)	5 (14)	3 (8)
Epistaxis	16 (5)	25 (8)	8 (21)	3 (8)	0	1 (3)
Asthenia	35 (10)	30 (9)	5 (13)	2 (5)	5 (14)	8 (22)

치료관련 이상반응

그룹 1 또는 그룹 2에서 에플라페그라스팀을 이용한 치료나 페그필그라스팀과 관련 있는 이상반응의 유형 측면에서 경향성이나 치료군 간 주목할 만한 차이는 없었다. 가장 흔한 치료 관련 이상반응은 치료와 무관하게, 그리고 일반적으로 에플라페그라스팀의 용량과 무관하게 뼈 통증이었다.

Preferred Term	Group 1		Group 2			
	에플라페그라스팀 13.2 mg N=334	페그필그라스팀 6 mg N=326	에플라페그라스팀			페그필그라스팀 6 mg N=36
			45 µg/kg N=39	135 µg/kg N=37	270 µg/kg N=36	
Number (%) of Patients Having at Least One Treatment-related AE	255 (76)	218 (67)	20 (51)	19 (51)	23 (64)	21 (58)
Bone Pain	111 (33)	112 (34)	8 (21)	8 (22)	9 (25)	10 (28)
Arthralgia	49 (15)	33 (10)	5 (13)	5 (14)	3 (8)	5 (14)
Back Pain	47 (14)	29 (9)	6 (15)	4 (11)	1 (3)	3 (8)
Myalgia	47 (14)	30 (9)	5 (13)	1 (3)	4 (11)	7 (19)
Headache	37 (11)	25 (8)	4 (10)	2 (5)	3 (8)	4 (11)
WBC Count Increased	34 (10)	18 (6)	0	0	1 (3)	1 (3)
Pyrexia	26 (8)	26 (8)	0	1 (3)	2 (6)	4 (11)
Fatigue	24 (7)	32 (10)	6 (15)	2 (5)	0	1 (3)
Leokocytosis	1 (<1)	2 (1)	2 (5)	3 (8)	7 (19)	2 (6)

사망 및 중대한 이상반응

에플라페그라스팀을 투여받은 후 사망한 환자는 없었다. 그룹 1에서는 2명의 환자가 페그필그라스팀 최종 투여 후 35일 이내에 사망했는데(1명은 심장정지로 인해, 1명은 만성폐쇄성폐질환으로 인해), 그러한 사망은 페그필그라스팀 치료와 무관했다.(301임상시험에서 사망 없음, 302임상 만성 폐쇠성폐질환)

그룹 1에서, 치료기 동안 SAE의 발생률은 두 치료군 모두 동일했고(15%) SOC별로 가장 흔하게 발생한 것은 감염 및 기생충 감염(각 치료군에서 6%), 일반 장애 및 투여 부위 상태(3% vs. 4%), 위장관 장애(3% vs. 2%), 그리고 혈액 및 림프계 장애(1% vs. 3%)였다. 그 룹 1에서, 에플라페그라스팀군에서 발생한 각 SAE는 1% 이하의 환자에서 보고되었다. 페그필그라스팀군에서는 발열과 폐렴이 2%의 환자에서 보고되었고 그 외 다른 모든

SAE는 1% 이하의 환자에서 보고되었다.

에플라페그라스팀으로 치료받은 환자에서 발생한 치료 관련 SAE는 거의 없었다(그룹 1 에서 2%, 그룹 2 및 3에서는 없었음). 에플라페그라스팀 관련 SAE에는 심실상 빈맥과 뼈의 통증, 관절통, 요통, 두통, 흉통, WBC 수 증가, 발열이 포함되었다(각각 환자 1명에서 발생).

* 심잘 질환에 대한 안전성

심장 안전성 장애 SOC 에서 중증도가 3, 4, 또는 5 등급인 이상반응을 경험한 그룹 1 내의 모든 환자를 검토했다. 3, 4, 또는 5 등급 심장 관련 이상반응을 경험한 환자는 페그필그라스팀 (4 명)보다 에플라페그라스팀을 투여받은 환자에서(2 명) 더 적었는데, 환자 1 명을 제외한 모든 환자가 관련 심장 병력이 있었으며 중증도가 3 또는 4 등급인 모든 사건이 해소되었다

심장 파라미터(심박수와 PR, QRS, QT 간격, QTcB, QTcF)상에 임상적으로 의미 있는 변화는 없었으며, 비정상적인 U 파를 보이거나 500 ms 를 초과하는 QTcF 가 새로 발생하거나 QTcF 가 기저치 대비 60 ms 넘게 변화한 환자는 없었다. 에플라페그라스팀이 심장 재분극에 미치는 유의한 영향은 없었다

그에 비해, 페그필그라스팀으로 치료받은 환자에 대한 치료 관련 SAE의 발생률은 그 룹 1에서 3%, 그룹

2에서 8%였고, 그룹 3에서는 발생 건이 없었다. 페그필그라스팀 관련 SAE에는 그룹 1의 경우 두통과 근육통, 통증, 비심장성 흉통, 과민반응, 간질폐렴, 발열, 발진, 설사, 구토, 요통, 폐렴이 포함되었고(각각 환자 1명에서 발생) 그룹 2의 경우 발열 (2명)과 요통(1명)이 포함되었다.
그룹 1에서, 에플라페그라스팀을 투여받은 환자의 4%가 TEAE로 인해 치료를 중단했으며, 페그필그라스팀을 투여받은 환자에서는 그 비율이 6%였다. 그룹 1에서 에플라페그 라스팀이나 페그필그라스팀의 치료 중단을 유발한 치료 관련 이상반응(2% vs. 2%) 또는 SAE(<1% vs. 1%)는 거의 없었으며, 그룹 2 및 3에서는 치료 관련 이상반응 또는 SAE 로 인해 중단한 환자가 없었다. 그룹 1에서, 에플라페그라스팀의 투여 중단으로 이어진 치료 관련 이상반응/SAE에는 발진과 관절통, 심실상 빈맥, WBC 수 증가, 뼈의 통증, 편두통, 구강 감각저하가 포함되었다(각각 환자 1명에서 발생). 페그필그라스팀의 투여 중단으로 이어진 이상반응/SAE에는 과민반응과 전신 발진, 림프구 수 감소, 호중구 수 증가, WBC 수 증가, 폐렴, 피로가 포함되었다(각각 환자 1명에서 발생)
노출- 안전성 관계
뼈의 통증을 경험했거나 경험하지 않은 시험대상자에서 에플라페그라스팀에 대한 노출은 차이가 없었다.
알레르기 반응(즉 적어도 치료제와의 관련 가능성이 있다고 판단된 발진, 혀의 부종, 두드러기, 약물발진)은 제1주기에서의 노출과 무관했다.
첫 번째 주기에서 AUC는 알레르기 반응을 경험하지 않은 시험대상자에서 더 높은 것으로 나타났지만, 알레르기 반응은 첫 주기에서 노출에 대한 3가지 측정치(AUC, Cmax, Cmin) 모두와 무관한 것으로 밝혀졌다. 상세사항은 집단약동학 결과에서 요약될 예정임(보완으로 요청)
임상실험실 평가
골수억제 화학요법을 받고 있어 열성 호중구감소증의 위험에 처해 있는 암 환자에 대해서는 G-CSF 제품의 예방적 사용이 권장되며, 다른 G-CSF 제품과 마찬가지로 에플라페그라스팀은 TC 화학요법을 받고 있는 환자에서 주로 호중구수를 증가시킴으로써 백혈구수를 증가시킨다. 따라서 호중구 수치는 최저치에 도달한 다음 회복되므로 전체 치료 주기에 걸쳐 백혈구와 호중구수가 기저치 등급 대비 더 높은 등급으로 변화할 것으로 예측된다.
다른 혈액학 파라미터와 화학적 파라미터에서 비정상적으로 높은 수치와 낮은 수치가 감지되었으나, 그러한 소견은 산발적이었고 보조 화학요법을 받는 유방암 환자에서 흔하게 관찰되는 비정상치와 일치했다. 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀사이에서 분명한 차이를 보이는 양상은 눈에 띄지 않았다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 대상환자군 설정 근거
- 제 1 주기의 DSN 은 골수 성장인사의 유효성을 평가하기 위한 표준 변수이며 유방암에서 TC 요법을 받는 환자들의 첫 항암화학요법 주기동안 중증 호중구감소증(SN) 도는 FN 의 첫번째로 발생하기 쉽기 때문에 1 차 유효성 평가변수로 선택하였으며, 중증 호중구감소증은 제 2 에서 4 주기보다 제 1 주기에서 더 빈번하였음
- 용량 선정의 근거
- 보조적인 용량탐색 2 상 임상시험(SPI-GCF-12-201) 에서 에플라페그라스팀의 두 용량(135 μg/kg, 270 μg/kg) 은 4 주기 모두에서 TC 요법을 받은 환자의 DSN 을 줄이는데 페그필그라스팀대비 비열등하였으며, 이 두 용량은 내약성이 좋았고 새로운 안전성 신호가 없었다. 에플라페그라스팀의 저용량인 45 μg/kg 은 항암화학요법을 받은 환자에서 중증 호중구감소증을 완화하기위해 요구되는 ANC 를 생

산하는데 충분하지 않았다. 한편, 에플라페그라스팀의 270㎍g/kg 용량은 제 1 주기에서 DSN 을 줄이는데 페그필그라스팀보다 통계적으로 우월하게 나타났다. 제 3 상 임상시험에서 에플라페그라스팀의 치료 효과를 극대화하면서 2 상 임상시험에서 평가된 내약성이 좋은 용량 범위 이내를 유지하기 위해 70 kg 성인에서 약 188 ㎍g/kg 에 해당하는 고정 용량이 선택되었다.

- 유효성

- 결론적으로 2 건의 중추적 임상시험(SPI GCF-301 과 SPI-GCF-302)과 보조적인 2 상(SPI-GCF-12-201)에서 에플라페그라스팀은 제 1 주기의 DSN인 1 차 유효성 평가에서 페그필그라스팀 대비 비열등했다. 모든 임상시험에서 시험대상자는 1 주기 21 일인 4 주기까지 시험약을 투여받았다. 3 상 임상시험에서 시험대상자는 장기 안전성과 면역원성을 평가하기 위해
- 시험약의 마지막 투여 후 12 개월 동안 추적 관찰되었다.
- 1 차와 2 차 유효성 평가를 근거로, 에플라페그라스팀의 유효성은 세 임상시험 모두에서 4 주기동안 지속되었다. 2 상 임상시험에서는 에플라페그라스팀의 세 용량에서 용량이 증가함에 따라 DSN(ANC가 >2.0×109/L 로 회복)의 평균이 감소하는 용량-효과 경향이 관찰되었다. SPI-GCF-301 시험에서 제 1 주기 동안 에플라페그라스팀 치료는 페그필그라스팀 치료와 비교해 중증 호중구감소증의 절대 위험도를 유의하게 8.5% 낮추었으며 상대적 위험도 감소율은 34.9%였다.
- 4 주기 내내 DSN 의 감소는 에플라페그라스팀의 지속된 비열등성을 보여주었다. SPI-GCF-302 시험에서 제 1 주기 동안 에플라페그라스팀의 치료는 페그필그라스팀 치료와 비교해 중증 호중구감소증의 절대 위험도를 3.2% 낮추었으며 상대적 위험도 감소율은 13.6%였다.
- 에플라페그라스팀은 4 주기 모두에서 페그필그라스팀 대비 DSN 감소에 비열등하였다. 2 건의 중추적 임상시험에서 페그필그라스팀 대비 에플라페그라스팀의 일관된 비열등성은 4 주기에 걸쳐 유효성이 지속됨을 보여주었다.

- 발열성 호중구 감소증에 대한 발생수가 너무 적어 실제 시험약과 대조약간의 유효성 차이를 확인하기 어려움.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2 상과 중추적 3 상 2 건의 임상시험의 경험은 에플라페그라스팀이 페그필그라스팀과 이상반응의 발생율과 종류에 대해 유사한 안전성 프로파일을 보임을 나타냈다. 2 상 임상시험에서 모든 에플라페그라스팀의 용량(45, 135, 270 ㎍g/kg)은 내약성이 좋았다. 용량 관련된 의미있는 독성은 발견되지 않았다. 3 상 임상시험 2 건에서는 TEAE 의 발생율이 치료군간 유사하였다
- 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀의 투약 순응도는 높았고(RDI=100%) TC 요법의 투약 순응도 역시 높다(RDI >98%).
- 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀의 RDI 는 100%였고, 도세탁셀과 시클로포스파마이드의 RDI 는 >95% 였다. 치료중단을 초래한 AE 의 발생율은 페그필그라스팀군보다 에플라페그라스팀군이 낮았다.
- 근골격 통증과 관련된 이상반응의 발생률은 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀 간에 유사했다.
- 개별 3/4등급 시험약 관련 TEAE는 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀을 투여받은 환자에서 흔하지 않았다.
- 에플라페그라스팀을 이용한 치료 후 사망한 환자는 없었다.
- 중단으로 이어진 이상반응의 발생률은 낮았으며 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀에서 유사했다.
- 3/4등급 SAE를 포함한 SAE의 발생률은 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀 사이에 유사했으며 분명한 경향성은 관찰되지 않았다.
- 보고된 이상반응은 TC 요법과 다른 골수성장인자를 투여받은 환자에 대해 보고 된 것과 일치했다.
- 백혈구증가증(WBC >100×109/L)이나 비장 파열, 아나필락시스는 에플라페그라스팀과 페그필그라스팀을 투여받은 어떠한 환자에서도 보고되지 않았다.

- 에플라페그라스팀이 심장 재분극에 미치는 유의한 영향은 없었다.
- 모든 임상시험에 걸쳐, 치료 시작 이후 출현한 에플라페그라스팀에 대한 항체의 발생률은 낮았으며(<10%) 대부분 일시적이었다. 항-에플라페그라스팀 항체와 항-PEG 항체가 에플라페그라스팀의 PK나 유효성, 안전성에 미치는 영향은 입증할 수 있는 것이 없었다.
- 중추적 제3상 임상시험들에서 치료기 동안이나 12개월간의 장기 추적관찰기 동안 새롭게 확인된 안전성 또는 면역원성 실마리정보는 없었다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 국내에서 별도로 가교시험(약동학, 약동약력학, 3상시험 등)을 수행한 경우 여기에 시험방법과 결과를 요약한다.

6.6.2. 가교자료평가

<table>
<tr><td>구분</td><td>한국인 대상 가교시험</td></tr>
<tr><td></td><td>한국인이 포함된 다국가 임상시험 SPI-GCF-302 (3상)
<table><tr><td></td><td>전체</td><td>한국인</td><td>비한국인</td></tr><tr><td>시험대상자 수(N)</td><td>235</td><td>22</td><td>213</td></tr><tr><td>치료완료 시험대상자 수(N)</td><td>181</td><td>18</td><td>163</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>대상환자</td><td>초기 병기 성인 유방암 환자</td></tr>
<tr><td>대상약물</td><td>에플라페그라스팀13.2 mg/0.6 ml (SPI-2012)
vs. 활성대조약 6 mg/0.6 ml (페그필그라스팀)</td></tr>
<tr><td>투여방법 및 기간</td><td></td></tr>
<tr><td>유효성 평가결과</td><td>1주기에서 중증 호중구감소증의 지속기간
- 전체 시험대상자에서의 에플라페그라스팀군과 페그필그라스팀군의 1주기 DSN 차이는 -0.074일(95%CI: -0.292, 0.129)로 에플라페그라스팀이 페그필그라스팀과 비교하여 비열등함을 확인하였다
(95% CI의 상한 <0.62). 소집단 분석 결과, 한국인 시험대상자에서의 두 치료군 간 1주기 DSN 차이는 -0.091일(95% CI: -0.545, 0.364)로 전체 대상자의 결과와 일관되게 에플라페그라스팀이 페그필그라스팀보다 비열등함을 확인하였으며(군간 DSN 차이<0.62), 이는 비-한국인 시험대상자의 1주기에서 관찰된 두 치료 군 간 DSN 차이인 -0.073일(95% CI: -0.312, 0.142)과도 유사하였다</td></tr>
<tr><td>안전성 평가결과</td><td>1) 임상시험용의약품의 감량은 허용되지 않았으며, 모든 시험대상자에서 임상시험용의약품의 감량은 전 주기에서 없었다.
2) 한국인을 포함한 모든 시험대상자의 혈액학 및 혈액화학 실험실 값에서 비정상적으로 높고 낮은 값이 나타났으나, 이는 화
학항암요법을 받는 유방암 환자에서 일반적으로 나타나는 값과 일치하였다. 한국인 시험대상자에서 ECOG 점수가 3으로 증가한 시험대상자는 없었으며 비-한국인 시험대상자에서 ECOG 점수가 3으로 증가한 시험대상자는 1명 있었으나 모든 TEAEs는 해결되었으며 이들 중 어느 것도 임상시험용의약품과 관련된 것으로 평가되지 않았다.
3) 전체 시험대상자에서 임상시험용의약품 관련 TEAEs (IP related TEAE) 에플라그라스팀군에서 79명(67.5%), 페그필그라스팀군
에서 83명(70.3%)로 두 치료군 간 유사하였다. 한국인 시험대상자에서 임상시험용의약품</td></tr>
</table>

	관련 TEAEs는 에플라페그라스팀군에서 9명(81.8%), 페그필그라스팀군에서 6명(54.5%)으로 에플라페그라스팀군에서 더 많이 발현되었으나 전반적으로 골수성장 인자로 치료된 대상자에서 예상되는 안전성 프로파일과 일치하였다. 비-한국인 시험대상자에서는 에플라페그라스팀군에서 70명(66.0%), 페그필그라스팀군 77명(72.0%)으로 두 치료군 간 유사하였다

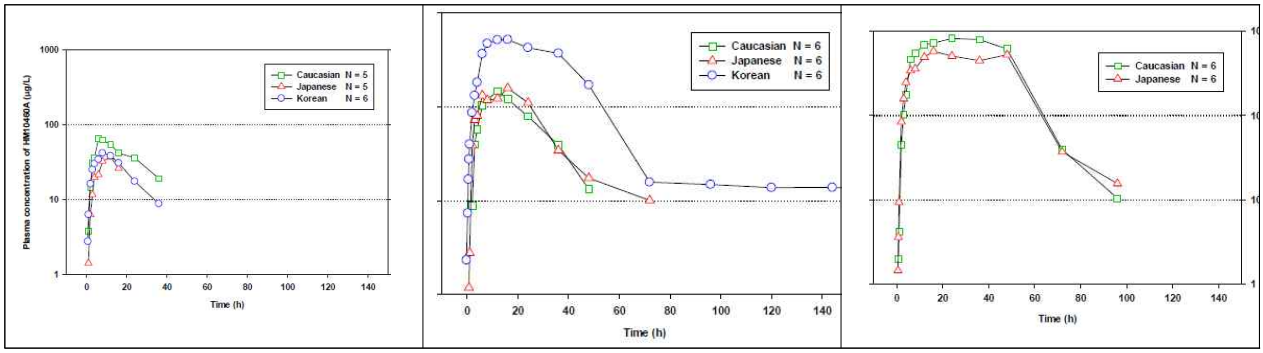
1) ICH E5에 따른 약물의 감수성 평가

약동학적 특성	비선형 한국인과 일본인, 서양인을 포함한 건 강한 성인을 대상으로 한 임상시험(08-HM10460A-101, 09-HM10460A-102시험)에서 45~350 μg/kg 단회 투여 시 PK 측정 결과 및 집단약동학 분석에 서 Cmax와 AUC는 용량 비례적 양상을 나타냄.
약력학적 특성	완만한 PD 건강한 성인을 대상으로 하는 한 1상 임상시험 (08-HM10460A-101, 09-HM10460A-102 시험) 의 절대호중구수치(ANC)를 Pooled Analysis 하였을 때, ANC Cmax와 AUEClast는 45~350 μg/kg 의 넓은 용량 범위에서 매우 완만하게 증가함.
치료용량 범위	건강한 성인을 대상으로, 1.1 μg/kg부터 최대 350 μg/kg까지 단일 투여한 하는 제1상 임상시험(08- HM10460A-101, 09- HM10460A-102 시험)에서 위약군 대비 치료군에서 전반적으로 양호한 안전성과 내약성이 관찰되었음. - 초기 유방암 환자를 대상으로 21일을 1주기로하는 총 4주기의 제 2상 임상시험 (SPI-GCF-12-201 시험)에서, 135 μg/kg부터 최대 270 μg/kg까지 반복 투여한 치료군에서 활성대조약에 비해 비열등한 치료효과를 관찰하였으며, 안전성 프로파일 역시 활성대조약과 유사하였음.
대사	큰 분자량을 가지고 체내 단백질과 동일한 catabolism을 따르며 특히 신장을 통한 배설보다 호중구 혹은 조혈세포 등의 수용체 매개 소실기전이 주요 대사 기전임
생체이용률	랫드에서 투여 용량 의존적으로 증가하는 양상을 보이며 임상 용량과 유사한 용량에서 생체이용률은 55%이상임
단백결합	해당사항 없음
약물상호작용	해당사항 없음
작용기전	골수 내 조혈 줄기 세포에 국한되 작용하여 분화, 증식 및 이동을 유도함
오용 가능성	보건의료전문가 감독하에서 사용되는 전문의약품
병용투여 가능성	호중구 혹은 조혈세포 등의 수용체 매개 소실이 주요 대사기전이기에 간이나 신장으로 배설되는 다른 의약품의 약물 통태에 거의 영향을 미치지 않을 것으로 판단됨

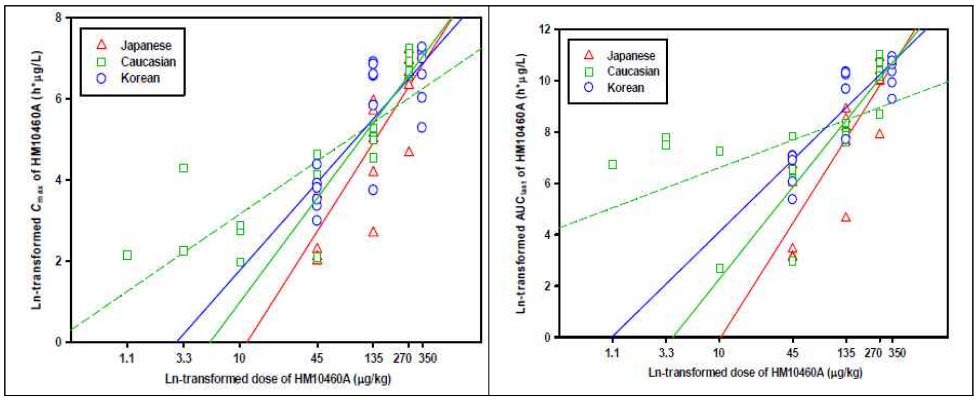
2) 약동학적 평가

한국인을 포함해 두 종 이상의 인종(민족)에서 약동학적 양상을 평가한 에플라페그라스팀 용량군은 45 μg/kg, 135 μg/kg, 270 μg/kg이었다. 이 세 용량군 모두에서 한국인, 일본인, 서양인의 약동학적 양상은 1) 완만하지만 지속적인 흡수, 2) 장기간 체내 잔류, 3) 완만한 소실이라는 유사점을 보였다. 한국인, 일본인, 서양인이 모두 포함된 45 μg/kg 용량군에서 세 민족의 약동학적 양상은 거의 동일했다. 일본인과 서양인이 포함된 270 μg/kg 용량군에서도 이들의 약동학적 양상은 거의 모든 시점에 중첩되는, 유사성을 보였다. 다만, 135 μg/kg 용량군에서 에플라페그라스팀의 전신 노출은 한국인 대상자가 서양인과 일본인 대상자에 비해 높았다

45 μg/kg	135 μg/kg	270 μg/kg



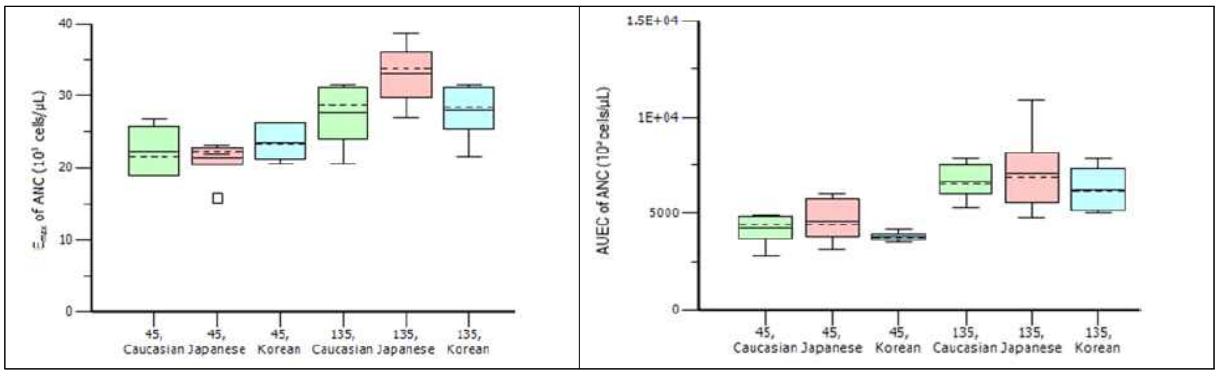
용량 및 농도 자료가 가용한 전 용량군 (1.1~270 μg/kg)에서 에플라페그라스 팀은 용량 증가에 따라 약동학적 노출이 증가하는 양상을 보였으며 (power model에서 보정 r^2가 0.6190 ~ 0.7817로 거의 1에 근접), 1.1 ~ 10 μg/kg의 저용량을 투여받은 서양인을 제외했을 때 한국인, 일본인, 서양인에서 용량 증가에 따른 Cmax와 AUClast 증가의 기울기가 상호 매우 유사하였다 (각각 1.43~2.00, 1.85 ~2.99). 이러한 양상은 한국인, 일본인, 서양인 사이에 에플라페그라스팀의 약동학적 양상이 매우 유사함을 의미한다



2) 약력학적 평가

약력학 변수로 Absolute neutrophil count (ANC)와 CD34+ cell count를 측정하고 이 값의 민족 간 차이를 평가하였다.

- 에플라페그라스팀을 10~270 μg/kg 용량으로 투여받은 이후 ANC의 Emax 및 AUEC의 중간값은 한국인, 일본인, 서양인 세 민족 사이에 유사하였다 (Figure 3). 용량군 대신에 체중 당 투여한 실제 용량으로 변환해 약동-약력학 관계를 Emax 모델을 이용해 탐색적으로 분석했을 때에도 한국인 대비 타 민족(인종)의 모델 파라미터의 기하평균비 점추정치가 1에 근접하고, 90% 신뢰구간 대부분이 1을 포함하는 등, 세 민족 사이에 유사하였다



Dose group	Parameter	unit	Korean Mean ± SD	Japanese Mean ± SD	Caucasian Mean ± SD	Korean/Japanese GMR (90% CI)	Korean/Caucasian GMR (90% CI)	Japanese/Caucasian GMR (90% CI)
10 μg/kg	N		-	6	6			
	E_{max}	10^3 cells/μL	-	14.395 ± 4.333	13.838 ± 3.430	-	-	1.026 (0.784-1.344)
	AUEC	10^3 cells*h/μL	-	2945.0 ± 387.8	3905.3 ± 2157.1	-	-	0.820 (0.587-1.144)
45 μg/kg	N		6	6	6			
	E_{max}	10^3 cells/μL	23.500 ± 2.386	21.313 ± 2.780	22.17 ± 3.543	1.107 (0.963-1.273)	1.067 (0.928-1.227)	0.964 (0.838-1.108)
	AUEC	10^3 cells*h/μL	3772.9 ± 234.3	4603.4 ± 1091.4	4214.0 ± 770.2	0.838 (0.693-1.014)	0.909 (0.752-1.099)	1.084 (0.896-1.311)
135 μg/kg	N		6	6	6			
	E_{max}	10^3 cells/μL	27.921 ± 3.662	33.147 ± 4.024	27.593 ± 4.139	0.841 (0.728-0.972)	1.014 (0.878-1.172)	1.206 (1.044-1.393)
	AUEC	10^3 cells*h/μL	6229.9 ± 1086.6	7055.5 ± 2071.9	6650.8 ± 902.5	0.901 (0.733-1.106)	0.932 (0.759-1.145)	1.035 (0.843-1.271)
270 μg/kg	N		-	6	6			
	E_{max}	10^3 cells/μL	-	37.178 ± 7.592	49.46 ± 11.385	-	-	0.756 (0.600-0.952)
	AUEC	10^3 cells*h/μL	-	9314.4 ± 1863.4	10364.0 ± 2730.3	-	-	0.910 (0.712-1.162)

CD34+ cell count의 Emax 및 AUEC 분석에서 세 민족간 유의한 차이가 없음을 확인 하였으며, CD34+의 용량군별 시간-ANC의 변화 양상은 45 μg/kg 용량군의 서양인 대상자를 제외하고 전반적으로 세 민족간 유사하였음을 확인하였다

ANC 분석과 마찬가지로, 한국인 대비 타 민족(인종)의 모델 파라미터의 기하평균비 점추정치가 1에 근접하고, 90% 신뢰구간 대부분이 1을 포함하는 등, 세 민족 사이에 유사하였다

Dose group	Parameter	unit	Korean Mean ± SD	Japanese Mean ± SD	Caucasian Mean ± SD	Korean/Japanese GMR (90% CI)	Korean/Caucasian GMR (90% CI)	Japanese/Caucasian GMR (90% CI)
10 μg/kg	N		-	6	6			
	E_{max}	cells/μL	-	9.335 ± 6.367	7.585 ± 3.572	-	-	1.061 (0.544-2.069)
	AUEC	cells*h/μL	-	2615.7 ± 1747.5	1855.6 ± 569.8	-	-	1.168 (0.643-2.121)
45 μg/kg	N		6	6	6			
	E_{max}	cells/μL	9.375 ± 4.294	9.063 ± 3.889	17.642 ± 8.753	0.965 (0.539-1.728)	0.510 (0.285-0.913)	0.528 (0.295-0.947)
	AUEC	cells*h/μL	1796.3 ± 692.2	2038.4 ± 406.3	3442.7 ± 1611.4	0.803 (0.494-1.304)	0.521 (0.321-0.846)	0.649 (0.399-1.054)
135 μg/kg	N		6	6	6			
	E_{max}	cells/μL	23.238 ± 6.301	31.162 ± 17.132	30.463 ± 9.160	0.812 (0.556-1.187)	0.769 (0.526-1.124)	0.947 (0.648-1.384)
	AUEC	cells*h/μL	3565.8 ± 805.6	4242.6 ± 2356.9	4043.2 ± 1321.0	0.918 (0.635-1.327)	0.894 (0.619-1.293)	0.974 (0.674-1.408)
270 μg/kg	N		-	6	6			
	E_{max}	cells/μL	-	65.667 ± 12.451	90.125 ± 17.421	-	-	0.731 (0.591-0.903)
	AUEC	cells*h/μL	-	8292.4 ± 1529.5	11581.1 ± 2950.6	-	-	0.727 (0.565-0.937)

3) 약동-약력학 관계

에플라페그라스팀의 약동-약력학 관계를 탐색하기 위해 AUClast와 AUEC간의 관계를 ANC와 CD34+에 대해 나타냈을 때, 세 민족 간 분포 양상이 유사함을 확인하였다(Figure 6).

- 에플라페그라스팀 10 ~ 270 μg/kg 용량군 내에서 ANC의 Emax 및 AUEC의 평균값은 세 민족 간 유사하였으며 체중 당 투여한 용량 또는 대상자 개별 투여 용량과 ANC의 Emax, AUEC의 데이터 분포도 역시 세 민족 간 유사하였다.

- 서양인 대상자에서 45 μg/kg 용량군을 제외한 CD34+의 용량군별 시간-ANC의 변화 양상은 전반적으로 세 민족간 유사하였으며 CD34+ cell count의 Emax 및 AUEC에서 민족간 유의한 차이가 없음을 확인하였다.

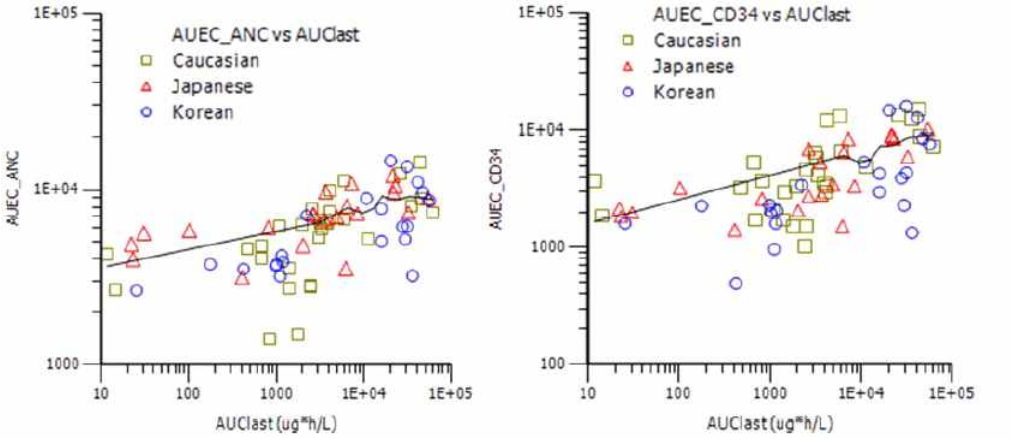


Figure 6. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic relationship (AUC_{last} vs. AUEC of (A) ANC and (B) CD34+)

4) 유효성 결과

전체 시험대상자에서의 에플라페그라스팀군과 페그필그라스팀군 의 1주기 DSN 차이는 -0.074일(95%CI: -0.292, 0.129)로 에플라페그라스팀이 페그필그라스팀과 비교하여 비열등함을 확인하였다.(95% CI의 상한 <0.62).

소집단 분석 결과, 한국인 시험대상자에 서의 두 치료군 간 1주기 DSN 차이는 -0.091일(95% CI: -0.545, 0.364)로 전체 대상자의 결과와 일관되게 에플라페그라스팀이 페그필그라스팀보다 비열등함을 확인하였으며(군간 DSN 차이 <0.62), 이는 비-한국인 시험대상자의 1주기에서 관찰된 두 치료 군 간 DSN 차이인 -0.073일(95% CI: -0.312, 0.142)과도 유사하였다

		Korean Patients		Non-Korean Patients		All Patients	
		SPI-2012 13.2mg (N=11)	Pegfilgrastim 6mg (N=11)	SPI-2012 13.2mg (N=107)	Pegfilgrastim 6mg (N=108)	SPI-2012 13.2mg (N=118)	Pegfilgrastim 6mg (N=119)
DSN(Days)	N	11	11	107	108	118	119
	0	9(81.8%)	7(63.6%)	85(79.4%)	84(77.8%)	94(79.7%)	91(76.5%)
	1	1(9.1%)	4(36.4%)	12(11.2%)	16(14.8%)	13(11.0%)	20(16.8%)
	2	1(9.1%)	0	8(7.5%)	3(2.8%)	9(7.6%)	3(2.5%)
	3	0	0	2(1.9%)	3(2.8%)	2(1.7%)	3(2.5%)
	4	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.8%)
	7	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.8%)
Statistics	N	11	11	107	108	118	119
	Mean	0.27	0.36	0.32	0.39	0.31	0.39
	SD	0.647	0.505	0.695	0.984	0.688	0.949
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Min, Max	0.00, 2.00	0.00, 1.00	0.00, 3.00	0.00, 7.00	0.00, 3.00	0.00, 7.00
	95% Confidence Interval	(-0.16, 0.71)	(0.02, 0.70)	(0.18, 0.45)	(0.20, 0.58)	(0.19, 0.44)	(0.21, 0.56)
Difference with Pegfilgrastim	Difference with Pegfilgrastim	-0.091		-0.073		-0.074	
	Percentile Method: Confidence Interval	(-0.545, 0.364)		(-0.312, 0.142)		(-0.292, 0.129)	
	95% Confidence Interval	(-0.607, 0.425)		(-0.300, 0.158)		(-0.285, 0.139)	
	Non-inferiority p-value	0.009		<.0001		<.0001	
	Superiority p-value	0.717		0.541		0.499	

2. 주요 2차 유효성 평가 변수

• 아래 항목에 대해 치료 의향군(ITT population)에서 에플라페그라스팀군을 페그필그라스팀군과 비교하였다.

1) 제1주기에서 절대 호중구 수(Absolute Neutrophil Count, ANC)의 회복 시간

- 전체 시험대상자의 제1주기에서 ANC의 평균 회복 시간은 에플라페그라스팀군에서 3.49일(±3.723), 페그필그라스팀군에서 3.35 일(±3.745)로 나타났으며, 두 치료군 간 차이는 0.139일(95% CI:-1.467, 1.744)로 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다.
- 한국인 시험대상자의 제1주기에서 ANC 평균 회복 시간은 에플라페그라스팀군에서 3.73일(±4.407), 페

그필그라스팀군에서 3.82일(±3.656)로 두 치료군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며(군간 차이: -0.091; 95% CI: -5.605, 5.423) 전체 대상자의 결과와 일관됨을 확인 하였다. 이는 비-한국인 시험대상자에서의 결과[에플라페그라스팀군: 3.47일(±3.669), 페그필그라스팀군: 3.31일(±3.768)]와 동일하였으며, 모두 평균 4일 이내 회복하였다.

5) 안전성 결과

- 한국인 및 아시아인이 포함된 두 건의 3상 임상시험에 등록되어 임상시험계획서에 명시된 약물(TC, 에플라페그라스팀 또는 페그필그라스팀)을 한 번 이상 투여한 시험대상자에서 발생한 TEAEs를 요약임
- 전체 시험대상자 중 TEAEs가 발현된 시험대상자는 에플라페그라스팀군에서 307명(97.8%), 페그필그라스팀군에서 320명(98.2%)로 나타났음.
- 치료기간 동안 TEAEs를 경험한 한국인 및 비-한국인 시험대상자 는 에플라페그라스팀군 및 페그필그라스팀군 모두에서 >97%였으며, 전체 시험대상자의 결과와 일관되었음
- 임상시험의약품과 관련된 TEAEs가 나타난 한국인 시험대상자는 에플라페그라스팀군에서 12명(85.7%), 페그필그라스팀군에서 9명(64.3%)이었으며, 전체 시험대상자의 결과와 유사하게 근골격계 통 및 결합조직 질환비율이 가장 높았다
- 전체 시험대상자 중 임상시험의약품과 관련된 중대한 이상반응이 발현된 시험대상자는 에플라페그라스팀에서 18명(5.7%), 페그필그라스팀에서 19명(5.8%)로 나타났으며 가장 많이 발현된 SAE는 두 치료군 모두에서 Pyrexia이었음. 약물과의 인과관계가 있는 중대한 약물이상반응의 경우 한국인에서 대조군 1명만 발생하여 비교하기 어렵다고 판단된다.

	Korea Patients		Non-Korea Patients		All Patients	
	SPI-2012 13.2mg (N=14)	Pegfilgrastim 6mg (N=14)	SPI-2012 13.2mg (N=300)	Pegfilgrastim 6mg (N=312)	SPI-2012 13.2mg (N=314)	Pegfilgrastim 6mg (N=326)
Patients with any TEAE	14(100.0%)	14(100.0%)	293(97.7%)	306(98.1%)	307(97.8%)	320(98.2%)
Maximum Severity of TEAE						
Grade 1	1(7.1%)	0	18(6.0%)	11(3.5%)	19(6.1%)	11(3.4%)
Grade 2	0	3(21.4%)	55(18.3%)	71(22.8%)	55(17.5%)	74(22.7%)
Grade 3	8(57.1%)	4(28.6%)	126(42.0%)	125(40.1%)	134(42.7%)	129(39.6%)
Grade 4	5(35.7%)	7(50.0%)	94(31.3%)	97(31.1%)	99(31.5%)	104(31.9%)
Grade 5	0	0	0	2(0.6%)	0	2(0.6%)
Patients with any TEAE resulting in death	0	0	0	2(0.6%)	0	2(0.6%)
Patients with any serious TEAE	4(28.6%)	2(14.3%)	43(14.3%)	46(14.7%)	47(15.0%)	48(14.7%)
Patients with any serious TEAE other than death	4(28.6%)	2(14.3%)	43(14.3%)	46(14.7%)	47(15.0%)	48(14.7%)
Patients with any TEAE leading to study drug discontinuation	0	2(14.3%)	14(4.7%)	19(6.1%)	14(4.5%)	21(6.4%)
Patients with any serious TEAE leading to study drug discontinuation	0	2(14.3%)	4(1.3%)	5(1.6%)	4(1.3%)	7(2.1%)
Patients with any non-serious TEAE leading to study drug discontinuation	0	0	10(3.3%)	14(4.5%)	10(3.2%)	14(4.3%)
Patients with any TEAE related to Docetaxel	14(100.0%)	14(100.0%)	285(95.0%)	295(94.6%)	299(95.2%)	309(94.8%)
Patients with any TEAE related to Cyclophospamide	14(100.0%)	13(92.9%)	278(92.7%)	292(93.6%)	292(93.0%)	305(93.6%)
Patients with any TEAE related to SPI-2012 or Pegfilgrastim	12(85.7%)	9(64.3%)	235(78.3%)	234(75.0%)	247(78.7%)	243(74.5%)

Maximum Severity of TEAE related to SPI-2012 or Pegfilgrastim						
Grade 1	1(7.1%)	1(7.1%)	54(18.0%)	69(22.1%)	55(17.5%)	70(21.5%)
Grade 2	2(14.3%)	1(7.1%)	97(32.3%)	102(32.7%)	99(31.5%)	103(31.6%)
Grade 3	8(57.1%)	3(21.4%)	65(21.7%)	48(15.4%)	73(23.2%)	51(15.6%)
Grade 4	1(7.1%)	4(28.6%)	19(6.3%)	15(4.8%)	20(6.4%)	19(5.8%)
Grade 5	0	0	0	0	0	0
Patients with any TEAE related to SPI-2012 or Pegfilgrastim resulting in death	0	0	0	0	0	0
Patients with any serious TEAE related to SPI-2012 or Pegfilgrastim	2(14.3%)	2(14.3%)	16(5.3%)	17(5.4%)	18(5.7%)	19(5.8%)
Patients with any serious TEAE related to SPI-2012 or Pegfilgrastim other than death	2(14.3%)	2(14.3%)	16(5.3%)	17(5.4%)	18(5.7%)	19(5.8%)
Patients with any TEAE related to SPI-2012 or Pegfilgrastim leading to study drug discontinuation	0	2(14.3%)	8(2.7%)	7(2.2%)	8(2.5%)	9(2.8%)
Patients with any serious TEAE related to SPI-2012 or Pegfilgrastim leading to study drug discontinuation	0	2(14.3%)	2(0.7%)	2(0.6%)	2(0.6%)	4(1.2%)
Patients with any non-serious TEAE related to SPI-2012 or Pegfilgrastim leading to study drug discontinuation	0	0	6(2.0%)	5(1.6%)	6(1.9%)	5(1.5%)

6.6.3. 가교평가에 대한 심사자의견

- 건강한 성인 한국인으로 구성된 09-HM10460A-102 시험과 일본인과 서양인이 포함된 08-HM10460A-101 시험에서 45 μg/kg, 135 μg/kg, 270 μg/kg 투여군에 대한 약동학적 분석결과, 135 μg/kg군에서 한국인에 대한 약물의 노출도가 서양인 및 일본인과 비교시 높았으며, 고정용량으로 선정된 270 μg/kg군에 대한 약동학적 분석결과가 없었다.
- 인종간의 피험자수가 충분하지 않아 약물의 노출도 및 약력학적 결과의 편차가 컸으나, 용량 증가에 따른 Cmax와 AUClast 증가의 기울기가 유사하였으며, Emax 모델을 이용해 탐색적으로 분석했을 때에도 한국인 대비 타 민족(인종)의 모델 파라미터의 기하평균비 점추정치가 1에 근접하고, 90% 신뢰구간 대부분이 1을 포함하는 등, 세 민족 사이에 유사하였다.
- 제출한 302임상시험에서 전체 215명(시험군 118명, 대조군 119명) 중 한국인 22명(시험군 11명, 대조군 11명) 한국인 시험대상자에 서의 두 치료군 간 1주기 DSN 차이는 -0.091일(95% CI: -0.545, 0.364)로 전체 대상자의 결과와 일관되게 에플라페그라스팀이 페그필그라스팀보다 비열등함을 확인하였으며(군간 DSN 차이 <0.62), 이는 비-한국인 시험대상자의 1주기에서 관찰된 두 치료 군 간 DSN 차이인 -0.073일(95% CI: -0.312, 0.142)과도 유사한 결과를 보였다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 에플라페그라스팀의 안전성 유효성을 평가하기 위해 건강한 사람에서의 안전성 평가를 위한 1상 임상 2건, 용량 평가를 위한 초기 유방암환자에서의 예비 유효성 및 안전성 평가 임상 1건 및 치료적 확증임상 2건을 제출하였다.
- 건강한 지원자 시험자를 대상으로 임상시험 수행 결과, 에플라페그라스팀 1.1 ~ 350μg/kg의 용량범위에 걸쳐 약동학적 평가 결과, 저용량에서는 측정하지 못하거나 선형 PK를 보이지 않았으나, 45 ~ 350 μg/kg 용량의존적으로 증가하는 경향을 보였으며, 모든 용량에서의 내약성이 양호함을 확인하였다.
- 초기 유방암 환자에서의 3가지 용량(45, 135, 270μg/kg)에서 투여한 결과, 135μg/kg군의 DSN(중증 호중구 감소기간)은 대조군인 페그필그라스팀의 DSN과 비열등하였으며. 270μg/kg군의 DSN은 페그필그라스팀의 DSN보다 유의하게 짧은 결과를 보였으며, 모든 용량에서 페그필그라스팀과 유사한 안전성 프로파일을 보였다
- 에플라페그라스팀의 치료 효과를 극대화하면서 2 상 임상시험에서 평가된 내약성이 좋은 용량 범위 이내를 유지하기 위해 70kg 성인에서 약 188 μg/kg 에 해당하는 고정 용량이 선택되었음
  - Pop PK분석 결과, 체중에 따른 노출도의 차이를 보였으나, 노출-안전성 분석(로지스틱 회귀분석)

결과, AUC, Cmax 및 Cmin 모두 해당 이상 반응 발생여부와는 통계적으로 유의한 관련이 없는 것으로 나타났다

- 제출한 치료적 확증임상시험 2건을 통해, 대조군(페그필그라스팀)과의 중증 호중구 감소기간에 대한 통계적 비열성을 입증하였으며, 추가적 2차 평가변수를 통하여 임상적 유익성을 확인하였으며, 대조군인 페그필그라스팀과는 이상사례등의 발생빈도가 유사하였으며 안전성 프로파일이 유사함을 확인하였다.
- 신청한 적응증(발열성 호중구 감소증 발생 감소)에 대한 유효성 평가를 위한 제출된 임상시험의 '발열성 호중구 감소증' 발생빈도가 낮아 대조군과 비열등성평가하기에는 불충분한 시험대상자수라고 판단되어 해당 적응증에 대하여 효능효과의 부여할 수 없다고 판단된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 허가 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가된 G-CSF 제제와 비교표 제출함

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한미약품(주)	**허가일**	2021.03.18.
제품명	롤론티스프리필드시린지주(에플라페그라스팀)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	(최종 ver 3.0)
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(0.6밀리리터) 중 에플라페그라스팀 13.2밀리그램		
효능·효과	고형암 및 악성 림프종에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 중증 호중구 감소증의 기간 감소		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성 - 해당사항 없음		
2. 중요한 잠재적 위해성		
과민반응	• 일반적 약물감시 • 시판후 조사	**• 일반적인 위해성 완화 조치:** - 첨부문서(사용상의 주의사항) **• 추가적인 위해성 완화 조치** - 시판후 조사(사용성적조사)
비장파열		
백혈구증가증		
자가주사	• 일반적 약물감시	**• 일반적인 위해성 완화 조치:** - 첨부문서(사용상의 주의사항) - 환자용 및 전문가용 설명서
3. 중요한 부족정보		
임부·수유부	• 일반적 약물감시 • 시판후 조사	**• 일반적인 위해성 완화 조치:** - 첨부문서(사용상의 주의사항) **• 추가적인 위해성 완화 조치** - 시판후 조사(사용성적조사)