의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021-12-07</td><td>접수번호</td><td>20210273056</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">싸이젠코리아(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">싸이쎄그프리필드시린지주6mg/0.6mL(페그필그라스팀)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">페그필그라스팀</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1 프리필드시린지(0.6 밀리리터) 중 페그필그라스팀 6 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.01.09.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 차광보관, 진탕 및 동결금지, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA(18.11.22.) FDA(19.11.04.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 남주선, 김남수</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품연구과
구강소화기기과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>김효진, 최민정, 진미령, 장정윤
박태준, 전형옥, 류승렬
유시형, 박혜대, 고용석
권도연, 김영림, 김은주</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>류정임, 한연해, 안광수</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

악성 종양에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 발열성 호중구감소증의 발생과 호중구감소증의 기간 감소 (만성 골수성 백혈병과 골수이형성증후군은 제외함)

○ 용법·용량

이 약 6mg을 항암화학요법 이후 약 24시간 후에 피하주사한다. 소아에 대한 사용은 제한되어 있다. 말기 신장애 환자를 포함한 신장애 환자에게 용량 변경은 추천되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 뉴라스타프리필드시린지주(페그필그라스팀)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다. 1. 경고 1) 치명적 비장 파열이 발생할 수 있다. 이 약 투여 후 좌측 상복부, 어깨 통증이 있는 환자는 비장비대, 비장파열을 검사한다. 2) 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)가 발생할 수 있다. 열, 폐 침윤, 호흡곤란이 있는 환자는 ARDS를 검사한다. ARDS가 발생한 환자에는 투여를 중지한다. 3) 아나필락시스를 포함한 심각한 알러지 반응이 발생할 수 있다. 심각한 알러지 반응이 발생한 환자에는 투여를 영구히 중지한다. 4) 겸상적혈수질환 환자가 필그라스팀, 페그필그라스팀을 투여받는 경우 중증, 때때로 치명적인 겸상적혈구발증이 발생할 수 있다. 5) 페그필그라스팀과 필그라스팀이 작용하는 G-CSF 수용체가 암세포에서 발견된다. 페그필그라스팀이 골수성 암과 골수이형성증을 포함한 암 종류를 증가시키는 요소로 작용할 수 있다. 2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 대장균으로부터 유래된 단백질, 페그필그라스팀, 필그라스팀 등에 과민증이 알려진 환자 3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오. 1) 약물 과민증의 병력이 있는 환자 2) 알레르기 소인이 있는 환자 4. 이상사례

1) 페그필그라스팀과 관련하여 가장 빈번히 보고된 이상사례가 골 통증이었다. 골 통증은 일반적으로 경증 ~ 중등도였으며 대부분의 환자에서 일반적인 진통제로 조절이 가능하였다.
2) 페그필그라스팀의 초회투여 시 또는 지속적인 투여 시에 피부발진, 두드러기, 혈관부종, 호흡곤란, 홍반, 홍조, 저혈압을 포함하는 과민성 반응 유형이 보고되었다. 아나팔락시스를 포함하는 심각한 알레르기 반응이 나타날 수도 있다.
3) 드물게 일반적으로 증상이 없는 비장 비대증이 나타난다.
4) 페그필그라스팀 투여 후 때때로 일부 치명적인 케이스를 포함하는 비장 파열이 보고된다.
5) 때때로 간질성 폐렴, 폐부종, 폐침윤 그리고 폐섬유증을 포함한 폐 이상사례가 보고되었다. 또한 때때로 치명적일 수 있는 호흡부전 또는 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)이 발생하였다.
6) 겸상적혈구질환 환자에서 겸상적혈구빈혈이 보고되었다.
7) 드물게 내재성 혈액암의 발현에도 불구하고 Sweet's 증후군이 보고되었다.
8) 페그필그라스팀을 투여한 환자에서 드물게 피부혈관염이 보고되었고 혈관염의 기전은 알려져 있지 않다.
9) 페그필그라스팀의 초회 또는 지속적인 투여 시 주사부위 통증과 주사부위 홍반을 포함하는 주사부위 반응이 흔하게 나타난다.
10) 백혈구증가증(White Blood Count[WBC] > 100 x 10^9 /L)이 때때로 보고되었다.
11) 세포독성 화학요법 후 페그필그라스팀을 투여 받은 환자에서 때때로 임상 효과와 관계없는 가역적인 경증~중등도의 요산과 알칼리성 인산분해효소의 상승이 나타났고, 가역적인 경증~중등도의 락트산탈수소효소의 상승이 나타났다.
12) 화학요법을 받는 환자에게서 매우 흔하게 구토와 두통이 관찰되었다.
13) 세포독성 화학요법 후 페그필그라스팀을 투여 받은 환자의 간 기능검사에서 드물게 ALT 또는 AST 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 증가는 일시적이며 기준치로 다시 내려간다.
14) 흔하게 혈소판감소증이 보고되었다.
15) 항암화학요법을 시행한 후 G-CSF를 투여 받은 환자에서 모세혈관 누출증후군이 드물게 보고되었다.
16) 국내 시판 후 조사결과 (뉴라스타프리필드시린지주- 페그필그라스팀)
- 국내에서 4년동안 698명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은57.9%(404명/698명,1,258건)이었고, 이 중 페그필그라스팀과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은8.2%(57명/698명,113건)이며, 과립백혈구감소증 4.0% (28명/698명, 47건), 발열성호중구감소증, 신경병증 각 1.1%(8명/698명,8건), 열 0.6%(4명/698명,5건), 구역, 식욕부진 각 0.6%(4명/698명,4건), 딸꾹질, 범혈구감소증 각 0.4%(3명/698명,3건), 소화불량, 구토, 말초신경병증, 등통증, 가려움증 각 0.3%(2명/698명,2건), 백혈구 증가증, 설사, 변비, 상기도감염, 폐렴, 두통, 어지러움, 무력증, 통증, 불면증, 섬망, 당뇨병, 건성안, 근육통, 근골격통증, 피부질환, 요로감염, 요실금, 질출혈, 의료기구합병증, 혈소판감소증 각 0.1% (1명/ 698명, 1건)로 보고되었다. 중대한 이상사례는 17.6%(123명/698명,285건)이 보고되었다. 이 중 페그필그라스팀과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.7% (5명/698명, 5건)으

로 과립백혈구감소증 0.3%(2명/698명,2건), 발열성 호중구감소 증 0.3%(2명/698명,2건), 근골격통증 0.1%(1명/698명,1건)이었다.

- 예상하지 못한 이상사례는 33.4%(233명/698명,538건)으로 1%이상에서 보고된 예상하지 못한 이상사례는 다음과 같았다. 변비 4.6%(32명/698명,33건), 구역 4.4%(31명/698명,31건), 열 3.9%(27명/698명, 27건), 식욕부진 3.6%(25명/698명,25건), 설사 3.0%(21명/698명,25건), 복통3.0%(21명/698명,23건), 인두염 2.6%(18명/698명,20건), 신경병증 2.6%(18명/698명, 18건), 근육통2.1%(15명/698명,16건), 소화불량 1.7%(12명/698명,15건), 감각이상 1.9% (13명/698명,14건), 무력증 1.9%(13명/698명, 13건), 불면증 1.7%(12명/698명, 12건), 상기도감염 1.6%(11명/698명,12건), 빈혈 1.6%(11명/698명, 11건), 기침 1.4%(10명/ 698명, 11건), 말초신경병증 1.3%(9명/698명,9건), 등통증, 저칼륨혈증, 대상포진 각 1.0%(7명/ 698명, 7건)등이 보고되었다. 이 중 페그필그라스팀과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 4.9%(34명/698명,49건)으로 신경병증 1.1%(8명/698명,8건), 열 0.6%(4명/698명, 5건), 구역, 식욕부진 각 0.6%(4명/698명,4건), 딸꾹질 0.4%(3명/698명,3건), 소화불량, 등통증, 말초신경병증, 가려움증 각 0.3%(2명/698명,2건), 변비, 설사, 무력증, 통증, 상기도감염, 폐렴, 어지러움, 불면증, 섬망, 당뇨병, 건성안, 근육통, 요로감염, 요실금, 피부질환, 질출혈, 의료기구합병증 각 0.1% (1명/698명, 1건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 5.9%(41명/698명, 45건)으로 열1.0%(7명/698명,7건), 폐렴 0.7%(5명/698명,5건), 복통 0.6%(4명/698명,4건), 구역, 패혈증 각 0.4%(3명/698명,3건), 설사, 상태악화, 의료기구합병증 각 0.3%(2명/698명, 2건), 대장염, 마비성장폐쇄, 위궤양, 치질, 무력증, 부종, 부비동염, 상기도감염, 인두염, 호흡기 질환, 폐포감염, 담낭염, 근육통, 요로감염, 부정맥, 마비 각 0.1%(1명/698명, 1건)가 보고되었다. 페그필그라스팀과 인과관계를 배제할 수 없는 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 보고되지 않았다.
- 페그필그라스팀에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상 사례보고 자료(1989-2016.8)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 페그필그라스팀에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 없었다.

17) 페그필그라스팀을 투여한 환자에서 사구체신염이 보고되었으므로, 페그필그라스팀의 사용과 인과관계가 있는 것으로 판단되는 경우 페그필그라스팀의 용량감소 또는 중단을 고려하고, 소변검사 결과를 모니터링한다.

18) 건강인 및 암환자에서 G-CSF제제 투여 후 대동맥염이 보고되었다. 증상으로는 발열, 복통, 불쾌감, 허리통증 및 염증 표지자 증가 등이 있었으며, CT 스캔으로 진단되었다. 이러한 증상이 나타나면 담당의사에게 알린다.

19) 페그필그라스팀의 치료 시에, 생명에 지장을 주거나 치명적일 수 있는 스티븐스-존슨 증후군이 드물게 보고되었다. 페그필그라스팀을 투여한 환자에서 스티븐스-존슨 증후군이 발생한 경우에는, 이 약을 다시 투여해서는 안 된다.

20) 유방암 및 폐암 환자의 골수이형성증후군 및 급성골수성백혈병
시판 후 조사연구에서 유방암 및 폐암 환자의 화학요법 및 방사선요법과 함께 사용된 페그필그라스팀이 골수이형성증후군 및 급성골수성백혈병과 관련이 있었다.

페그필그라스팀의 사용시에 골수이형성증후군 및 급성골수성 백혈병의 징후 및 증상이 나타나는지 환자를 관찰한다.

5. 일반적 주의

1) 제한된 임상데이터에 의하면새로운 급성골수성백혈병 환자에게서 필그라스팀과 페그필그라스팀에 대한 심각한 호증구 감소증의 회복 시간에 대한 유사한 효과를 시사한다. 그러나 급성골수성 백혈병에 대한 페그필그라스팀의 장기간 효과는 확립되지 않았다. 따라서 이러한 환자에게 사용 시에는 주의해야 한다.
2) 시험관 시험에서 G-CSF는 골수세포와 비골수세포의 성장을 촉진할 수 있다.
3) 골수이형성 증후군, 만성 골수성 백혈병과 이차성 급성 골수성 백혈병 환자에 대한 페그필그라스팀의 안전성, 유효성은 조사되지 않았다. 그러므로 이러한 환자에서는 사용하지 않는다. 급성 골수성 백혈병과 만성 골수성 백혈병의 형질전환을 동반한 모구의 진단 구별에 특별히 주의하여야 한다.
4) 세포 유전학적으로 t(15;17)을 가지고 있는 55세 미만의 새로운 급성 골수성 백혈병 환자에 대한 페그필그라스팀의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
5) 고용량의 화학요법을 받은 환자에서의 페그필그라스팀의 안전성, 유효성은 조사되지 않았다. 페그필그라스팀은 확립된 투여 레지멘의 세포독성 화학요법의 용량 증가를 위하여 투여하지 않는다.
6) 드물게 폐의 유해효과 특히 간질성폐렴이 G-CSF 투여 후 보고되었다. 폐침윤 또는 폐렴의 기왕력이 있는 환자에서 위험성이 더 높다.
7) 호중구 수의 증가와 함께 폐기능의 저하와 폐침윤의 방사능 흔적과 연관된 호흡곤란, 발열, 기침과 같은 폐증상의 발현은 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS)의 예비 징후일 수 있다. 이러한 상황에서 페그필그라스팀은 의사의 재량에 따라 중단되어야 하고 적절한 치료가 수반되어야 한다.
8) 페그필그라스팀 투여 후, 몇몇 치명적인 케이스를 포함하여, 때때로 그러나 일반적으로 무증상의 비장 비대증과 때때로 비장 파열이 보고된다. 그러므로 비장 크기를 주의 깊게 모니터링 해야한다. 왼쪽 상복부 통증 또는 어깨끝 통증을 호소하는 환자들은 비장파열의 진단을 고려해야 한다.
9) 최대용량의 골수억제 화학요법이 처방일정에 따라 유지되므로 페그필그라스팀 단독투여가 저혈소판증과 빈혈이 일어나지 않게 하지 않는다. 혈소판수와 헤마토크리트의 통상적인 모니터링이 권고된다. 심각한 혈소판 감소증을 일으키는 것으로 알려진 화학치료제와 병용 또는 단독으로 투여 시에는 특별한 관찰이 요구된다.
10) 겸상적혈구질환이 있는 환자에게 페그필그라스팀을 사용하는 것과 겸상적혈구발증은 연관되어 있다. 따라서 의사는 겸상적혈구질환이 있는 환자에게 페그필그라스팀 사용 시 주의 해야하고, 적절한 임상 매개 변수와 실험실적 상태를 모니터링 해야 하고, 페그필그라스팀과 비장 증대와 혈관 폐색 위험의 가능한 상관관계를 주의해야 한다.
11) 페그필그라스팀을 투여 받는 환자의 1% 미만에서 $100x10^9$/L이상의 백혈구수가 관찰되었다. 이 정도의 백혈구 증가증에서 직접적으로 기인하는 부작용은 보고되지 않았다. 이러한 백혈구의 증가는 페그필그라스팀 투여 후24~48시간 후에 일시적이고 전형적으로 관찰되고, 이는 페그필그라스팀의 약력학적 효과와 일치한다.

페그필그라스팀의 4가지 임상효과, 백혈구 증가증의 가능성과 백혈구 수의 일치는 치료 동안 일정한 간격을 유지하도록 해준다. 만약 페그필그라스팀 투여 후 백혈구 수가 예상된 최하점 후에$50x10^9/L$를 초과한다면, 페그필그라스팀의 투여를 즉시 중단해야 한다.

12) 만약에 심각한 알러지 반응이 발생 된다면, 며칠 동안 밀접한 환자 관찰과 함께 적절한 약물이 투여 되어야하다. 페그필그라스팀은 심각한 알러지반응을 보인 환자에게 영구적으로 투약하지 말아야 한다.
13) 환자 또는 건강한 지원자의 혈액 전구세포의 동원에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 적절하게 평가되지 않았다.
14) 주사바늘 덮개에 건조천연고무(라텍스)가 함유되어 있으므로 라텍스에 알러지가 있는 사람에게는 투여하지 않는다.
15) 성장 인자 치료에 대한 반응에서 골수의 증가된 조혈 활동은 일시적인 양성 골영상 발견과 연계될 수 있다. 골영상 결과를 판독할 때 이 점을 고려해야 한다.
16) 페그필그라스팀은 소르비톨을 함유하고 있으므로 과당내성에 유전적 문제가 있는 환자는 이 약을 투여하지 않는다.
17) 투여 전 성상 및 부유미립자를 확인하고 이상이 발견될 경우 투여하지 않는다.
18) 조혈모세포이식을 위한 말초혈 전구세포의 동원에는 투여하지 않는다.
19) 모세혈관 누출증후군은 저혈압, 저알부민혈증, 부종 또는 혈액농축으로 특징지어진다. 모세혈관 누출증후군의 증상이 나타난 경우 면밀하게 환자를 살펴야 하며, 증상치료를 하여야 한다. 치료가 늦어질 경우 환자에게 치명적일 수 있다.

6. 상호작용

1) 세포독성 화학요법제에 대한 급격히 분열하는 골수세포의 잠재적인 감수성 때문에 페그필그라스팀은 세포독성 화학요법제 투여 후 약 24시간 후에 투여한다. 임상시험에서, 페그필그라스팀은 화학요법제 투여 14일 전에 안전하게 투여되었다. 환자 대상으로 다른 화학요법제와 페그필그라스팀의 병용투여는 평가되지 않았다. 동물시험에서, 페그필그라스팀과 5-FU 또는 다른 대사길항제와의 병용투여로 인해 잠재적인 골수억제가 나타났다.
2) 다른 조혈성장인자와 사이토카인류와의 잠재적 상호작용은 임상시험에서 명확하게 연구되지 않았다.
3) 호중구유래를 촉진하는 리튬과의 상호작용에 대한 가능성은 명확하게 연구되지 않았다. 이러한 상호작용이 유해하다는 증거는 없다.
4) 니트로소요소(nitrosourea)와 같은 지연형 골수억제제와 관련된 화학요법제를 투여하는 환자에 대한 페그필그라스팀의 안전성과 유효성은 평가되지 않았다.
5) 명확한 상호작용 또는 대사 연구는 수행되지 않았다. 그러나 임상시험에서 다른 약물과 페그필그라스팀의 상호작용은 나타나지 않았다.

7. 임부에 대한 투여

임부에 관한 적절하고 잘 관리된 연구는 없다. 페그필그라스팀은 사람에게 투여하는 권장용량(체표면적에 의거)의 4배량을 누적하여 투여된 임신한 토끼에서 배아독성 및 유산증가가 나타났다. 이러한 용량에서 모체독성의 징후가 있었다. 임부 또는 임신하

고 있을 가능성이 있는 부인에게는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여
페그필그라스팀이 모유로 이행되는지 여부에 대해서는 알려져 있지 않다. 다른 재조합 G-CSF 제품들은 거의 유즙으로 이행되지 않으며 신생아에서 구강으로 흡수되지 않는다. 수유부에게 투여할 경우에는 주의한다.

9. 소아에 대한 투여
소아환자에 있어 페그필그라스팀의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

10. 고령자에 대한 투여
65세 이상 고령자와 그 이하의 군에서 안전성 또는 유효성에 대한 유의한 차이는 발견되지 않았다.

11. 신장애환자에 대한 투여
페그필그라스팀은 말기 신질환, 신기능 장애 환자에 있어 약물동태학적으로 어떠한 영향도 끼치지 않으므로 신기능 장애환자에서 용량조절의 필요는 없다.

12. 과량투여시의 처치
페그필그라스팀을 한번 또는 여러 번 투여 시 안전한 최대 용량은 정해져 있지 않다.

13. 적용상의 주의
1) 페그필그라스팀을 주사 전 이물질 등이 있는지 확인한다.
2) 주사 전 약 액이 함유된 프리필드시린지 온도가 실온과 같도록 한 후 되도록 흔들지 않고 주사한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 이 약은 냉장(2~8℃) 보관하며 35℃ 초과가 아닌 실온에서 최대 120시간까지 안정하다. 만약 120시간 이상 실온에 노출되었다면 폐기하도록 한다.
3) 이 약을 얼리지 않도록 하며 일시적으로 24시간 미만 단시간 동안 영하의 온도에 노출되는 경우 해당 의약품의 안정성에 영향을 미치지 않는다.
4) 이 약을 차광이 유지되는 용기에 보관한다.

15. 기타
1) 발암성 및 유전독성
페그필그라스팀에 대해 발암성 또는 유전독성에 대한 연구는 실시되지 않았다.
2) 수태능 및 생식독성
임신한 랫트의 기관형성기에 페그필그라스팀을 사람에게 투여하는 권장 용량(체표면적에 의거)의 약 4배를 누적하여 투여하였을 때 식이섭취감소, 태자 체중감소에

따른 모체 체중감소 및 태자의 골형성이 지연되었다. 그러나 자손에서 구조적 이상은 관찰되지 않았다. 사람에게 투여하는 권장용량의 약 4배를 임신한 랫트에 누적하여 투여하였을 때 착상 후 소실 및 자연유산의 발생이 증가하였으며 성인권장 투여량을 투여한 랫트에서는 관찰되지 않았다. 기관형성으로부터 출산 후 수유 3개월까지 사람에게 투여하는 권장용량의 약 10배를 누적하여 투여하였으나 어떠한 연구에서도 태아 소실이나 기형에 대한 근거는 없었다.

3) 페그필그라스팀의 자가투여는 충분히 동기부여를 받아, 교육을 받고, 전문가의 조언을 받은 환자만 할 수 있다. 페그필그라스팀의 초회 투여는 내과의의 직접 감독하에서 실시한다.

16. 전문가를 위한 정보

1) 비교동등성 입증 정보

(1) 대조약과의 동등성: 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.

(2) 이 약과 대조약과의 동등성을 증명하기 위하여 건강한 성인 지원자와 골수억제 화학요법으로 치료를 받는 유방암 환자 총 1,664명을 대상으로 약물동태학 및 안전성, 유효성과 면역원성에 대한 동등성을 평가하는 임상시험을 수행하였다. 577명의 건강한 성인 지원자를 대상으로 진행한 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하면적 (AUC_{inf}, AUC_{last}) 및 최대 혈중농도 (C_{max}), 그리고 절대 호중구 수 (ANC) 효과 곡선하면적 ($AUEC_{0\text{-}last}$) 및 최대 효과 (E_{max})에 있어 이 약과 대조약 간의 약물동태학적 및 약력학적 동등성을 증명하였다. 624명의 골수억제 화학요법으로 치료를 받는 유방암 환자를 대상으로 분석한 유효성 평가에서 중증의 호중구감소증 지속기간의 군간 차이는 -0.04 [-0.19, 0.11]로 비열등 검정 기준을 만족하였다. 전반적인 면역원성은 군간 유사하였고 중화항체는 확인되지 않았으며 중대한 이상반응도 나타나지 않아서 두 군은 임상적으로 의미있는 차이가 없음을 확인하였다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	싸이젠코리아㈜	대한민국	서울특별시 강남구 남부순환로377길 63층(도곡동,협승빌딩)
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH	오스트리아	Biochemiestraße 10, 6250 Kundl, Tyrol, Austria
일부공정위탁제조(제조자)	Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC	슬로베니아	Kolodvorska cesta 27, 1234 Menges, Slovenia
일부공정위탁제조(제조자)	Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH	오스트리아	Biochemiestraße 10, 6336 Langkampfen, Austria

1.3 허가조건

○ **(재심사) 4년**

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획)** v1.3

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	RMP 관련 자료	시험법 관련 자료	첨부물 관련 자료
신청일자	‘21.12.07.	‘21.12.07.	‘21.12.07.	‘21.12.07.	‘21.12.08.	‘22.05.02.
보완요청일자	‘22.05.19.	‘22.05.03.	‘23.03.02.	‘22.05.18.	‘22.03.18	‘22.05.03.
보완접수일자	‘22.12.06.	‘22.12.06.	‘23.09.26.	‘22.12.06.	‘22.12.06.	‘22.12.06.
재보완요청일자	‘23.01.12.	‘23.01.05.		‘23.01.10.		‘22.12.12.
재보완접수일자	‘23.01.25.	‘23.01.26.		‘23.01.26.		‘23.02.03.
최종처리일자	‘24.01.	‘23.03.24.	‘23.12.20.	‘23.03.28.	‘22.12.30.	‘23.02.15.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자 료 번 호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
동등생물의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	X	△	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	X	X	○	X	○	X	○	X	○	X	○	○
면제사유	-																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본제품은 유전자재조합 페그필그라스팀인 뉴라스타의 동등생물의약품으로 개발되었으며, 이 약과 대조약과의 동등성을 증명하기 위하여 비임상 시험 및 건강한 성인 지원자와 골수억제 화학요법으로 치료를 받는 유방암 환자를 대상으로 약물동태학 및 안전성, 유효성과 면역원성에 대한 동등성을 평가하는 임상시험을 수행함
- 비임상시험 중 독성시험에서는 비교시험이 실시되지는 않았으나 기허가 Neulasta BLA 125031 - 비임상 약리학 및 독성학 검토, Neulasta US PI)의 공개 정보와 일치하였고 결론적으로, 비교 독성학 데이터 패키지는 안전성 측면에서 LA-EP2006 및 EU-승인 Neulasta의 생물학적 유사함을 확인함. 생체내 효력시험에서는 대조약과 비교시험이 실시되었고 혈중PK 프로파일링 일치 및 다양한 약리모델에서 유사한 효과를 보임
- 577명의 건강한 성인 지원자를 대상으로 진행한 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하면적 (AUC_{inf}, AUC_{last}) 및 최대 혈중농도 (C_{max}), 그리고 절대 호중구 수 (ANC) 효과 곡선하면적 ($AUEC_{0\text{-}last}$) 및 최대 효과 (E_{max})에 있어 이 약과 대조약 간의 약물동태학적 및 약력학적 동등성을 증명하였고, 624명의 골수억제 화학요법으로 치료를 받는 유방암 환자를 대상으로 분석한 유효성 평가에서 중증의 호중구감소증 지속기간의 군간 차이는 -0.04 [-0.19, 0.11]로 비열등 검정 기준을 만족하였음. 전반적인 면역원성은 군간 유사하였고 중화항체는 확인되지 않았으며 중대한 이상반응도 나타나지 않아서 두 군은 임상적으로 의미있는 차이가 없었음
- 이를 근거로 효능효과, 용법용량 및 사용상주의사항에서 뉴라스타의 허가 사항을 동일하게 작성하였으며 위해성 완화조치가 적합하게 작성. 시판 후 조사계획을 위한 피험자수는 4년 600례로 계획해옴. 외삽 신청한 적응증은 모두 재심사가 끝난 적응증임

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 싸이쎄그프리필드시린지주6mg/0.6mL(페그필그라스팀)

1.2. 기원 및 개발경위

- 뉴라스타프리필드시린지주(페그필그라스팀)의 동등생물의약품 개발

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 호중구감소증(neutropenia)은 비정상적으로 낮은 혈중 호중구 농도로 특징지어지는 질병 상태이다. 여러 요인들 중 호중구감소증은 골수 억제 화학요법에 의한 결과로 종종 발생하며, 여러 화학요법의 용량제한 독성으로 나타난다. 호중구감소증은 감염과 패혈증의 위험성 증가와 연관성이 있다. 화학요법 도중에 중증의 호중구감소증(3 또는 4 등급) 또는 발열성 호중구감소증이 발생한 환자는 종종 용량 감소 또는 화학요법이 지연되게 되며, 이는 치료의 성공에 영향을 줄 수 있으며, 특히 치료 목적이 치료 효과나 생존의 연장을 위할 때 모두에 대해 그러하다. 반면에 화학요법 유발 호중구 감소증의 예방이나 최소화를 위한 치료는 암환자에서의 용량 감소와 화학 요법의 지연을 최소화시킬 뿐 아니라, 이환율과 사망률까지도 낮추어 준다(Aapro et al. 2011).
- 여러 연구들은 인간 재조합 과립구 집락 자극 인자인자(GCSF)인 필그라스팀에 대하여 화학 요법 유발 호중구 감소증에 대한 예방적 요법으로 사용했을 때의 이점을 밝혔다. 그러나, 필그라스팀은 매일 투여하여야 하였다 하였다. 필그라스팀의 지속 기간 형태인 페그필그라스팀의 도입(20kD의 polyethylene glycol[PEG] 분자가 결합된 인간재조합 필그라스팀)은 매일 투여하는 필그라스팀 주사제와 동일한 효능을 가진 1 주기 당 1회 투여 요법을 제공하였다(Neulasta 2016; Holmes et al. 2002). 페길화는 필그라스팀의 신청소율을 감소시킴으로서 혈청 반감기를 증가시키고, 페그필그라스팀의 약리학적 효과 기간을 연장시켰다. 필그라스팀과 페그필그라스팀은 동일한 약리 작용을 갖는 것으로 나타났으며, 치료 후 24 시간 이내에 말초 혈액 의 호중구 수가 현저히 증가 하였고, 단핵구 및/또는 백혈구 는 약간 증가하였다. 페그필그라스팀에 반응하여 생성된 호중구는 화학 주성 및 식작용 기능 시험 에 의해 입증된 바와 같이 정상 또는 개선된 기능을 갖는 것으로 나타났다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 아나필락시스, 비장파열 등(사용상의 주의사항 참고)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 페그필그라스팀(pegfilgrastim)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 순도, 미생물한도, 시안화물, 아세트산 함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 초산, 소르비톨, 폴리소르베이트20, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도)

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

- -20±5℃, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5℃	PETG / 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25±2℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광보관, 진탕 및 동결금지, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	프리필드시린지/유리	품질의 대표성이 인정되는 안정성 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2℃/ 60±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	온도, 빛(ICH Q1B) 등		품질의 대표성이 인정되는 안정성 배치에서 가혹시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에

적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
단회 독성	미수행					
반복 독성	랫트, Wistar (m: 10, f: 10/군)	SC	Q2D (M 11일 F 16-17일)	LA-EP2006: 0, 100, 500, 1000 Neulasta(EU): 100, 1000	Y	C57716 (LA-EP06-003)
	랫트, Sprague-Dawley	SC	2주, Q2D 4주, Q2D, Q1W	LA-EP2006: 100 LA-EP2006: 12.5, 25, 50, 75, 100 (q2d); 1000 (q1w)	Y	25619 (LA-EP06-005)
	랫트, Sprague-Dawley	SC	2주, Q2D 4주, Q2D 5주, Q1W	LA-EP2006 또는 Neulasta(EU): 100 LA-EP2006 Neulasta(EU): 0, 50, 100, 200 LA-EP2006 또는 Neulasta(EU): 1000	Y	25620 (LA-EP06-006)
유전독성	미수행					
생식·발생 SegII	토끼	SC	GD6-GD18, q2d	0, 2, 5, 50, 100	Y	27351 (LA-EP06-011)
기타독성 시험	미수행					
발암성시험	미수행					
의존성시험	미수행					
국소독성시험 (국소내성시험)	반복독성시험으로 갈음함					

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

1) 4주간 반복 피하 독성 연구(C57716(LAEP06-003))

- 독성시험 디자인

* 용량설정 근거: 미국-허가 Neulasta를 격일로 투여했을 때 최대무독성 용량(NOAEL)은 100 mcg/kg이었다. 반면, 500 mcg/kg 용량을 투여한 경우에는 여러 장기에서 독성 증상이 발견

- 결과

(임상적 증상)

- 치료 첫 주 후, 임상 증상(비정상적인 보행, 발적, 부종/비대 및 뒷다리 및/또는 발목 관절의 기능 장애), 체중 감소나 최소 체중 증가 및 음식 섭취 감소가 모든 용량 레벨의 암컷과 수컷 모두에서 나타났다. 임상 증상의 심각성으로 인해, 수컷의 경우 2주차에 (총 5회 주사), 암컷의 경우 3주차에 (총 8회 주사), 예정보다 빨리 치료가 중단되었다

(혈액·혈액화학적 결과)

- 호염기구, 단핵구 및 염색되지 않은 큰 세포의 현저한 증가뿐만 아니라 매우 현저한 호중구 수 증가에 주로

기안한 뚜렷한 백혈구 증가 및 고 형광 망상 적혈구가 두 제품의 모든 용량 레벨에서 암컷과 수컷 모두에서 나타났습니다. 알칼리인산분해효소(ALP), 감마글루타밀전달효소(GGT), 아스파르테이트아미노전달효소(ASAT) 및 크레아틴키나제(CK)의 증가, 혈장 단백질 레벨의 변화 및 인지질 레벨의 감소가 주로 모든 용량 레벨에서 암컷과 수컷 모두에서 나타났다. 트리글리세리드 레벨 감소(모든 용량 레벨)과 칼슘 농도 증가(1000 mcg/kg)는 수컷에서만 나타났고, 모든 용량 레벨에서 암컷에서만 인 농도가 증가했다.

(혈액화학적 결과)

- 용량 의존적인 경향으로 암컷 및 수컷 치료군에서 알칼리인산분해효소 수치가 상승했다. MYL-1401H과 EU-Neulasta에서 도 동등한 증가를 보였다. 0.15 mg/kg MYL-1401H 또는 EU-Neulasta를 투여한 수컷은 대조군보다 알칼리인산분해효 수 상승 수치가 각각 약 2.4배, 2.3배 높았다. 비슷하게 1.5 mg/kg MYL-1401H 또는 EU-Neulasta를 투여한 수컷에서는 플라시보(대조군)의 수컷보다 알칼리인산분해효소 승이 약 5배 가량 높게 나타났다. 0.15 mg/kg, 1.5 mg/kg의 MYL-1401H 또는 EU-Neulasta을 투여한 암컷의 알칼리인산분해효소의 상승도 유사한 경향을 보였다. (각각대조군 수치와 비교 해 3배, 5배).
- MYL-1401H 또는 EU-Neulasta 치료군에서 기타 다른 임상 화학 인자의 통계학적으로 유의미한 ($P \leq 0.05$) 변화는 관찰되지 않았다.

(육안적 소견)

- 부검 시 모든 용량 레벨의 모든 성별에서 비장 무게가 증가되었고, 모든 용량 레벨에서 수컷에서 심장과 정낭의 무게가 감소되었다.
- 500 mcg/kg LA-EP2006 및 1000 mcg/kg LA-EP2006 또는 EU-승인 Neulasta 투여 후 암컷에서 흉선의 무게가 감소되었다.
- LA-EP2006나 EU-승인 Neulasta의 다른 모든 용량 레벨 투여 후 두 성별 모두에서 발목 관절 비대가 관찰되었다

(조직학적 소견)

- 모든 용량 레벨을 투여한 암컷과 수컷의 비장 내 과립구 형성 증가와 100 mcg/kg LA-EP2006을 투여한 수컷 및 LA-EP2006나 EU-승인 Neulasta의 모든 용량 레벨을 투여한 두 성별 모두에서 발목 관절의 골수섬유증, 골수염, 관절염/골막염의 증가와 관련이 있었다. 치료와 관련되었고 모든 용량 레벨에서 관찰된 미시적 추가 발견은 골수에서의 과립포 형성, 골수와 비장에서의 거대핵세포 엠페리포레시스, 간에서의 과립구 형성 및 골수외 조혈, 후슬 관절과 함께 대퇴골 골단 골형성 부위에서의 골수염 증가였다.

(독성동태)

- 단회 투여 후

Sex	Group	AUC [pg/mL*h]	Ratio LA-EP2006/ Neulasta	C_{max} [pg/mL]	Ratio LA-EP2006/ Neulasta	t_{max} [h]
Female	Control / Vehicle			75.00		
	LA-EP2006 [100µg/ml]	7281899.00	1.03	246577.70	1.06	18.00
	Neulasta [100µg/ml]	7055568.60		233536.17		18.00
	LA-EP2006 [500µg/ml]	58491185.80		1720960.40		24.00
	LA-EP2006 [1000µg/ml]	132018893.00	0.93	4581010.07	1.06	18.00
	Neulasta [1000µg/ml]	142640578.40		4340431.10		18.00
Male	Control / Vehicle			75.00		
	LA-EP2006 [100µg/ml]	4347276.50	0.92	298369.97	1.88	6.00
	Neulasta [100µg/ml]	4711030.90		158593.00		12.00
	LA-EP2006 [500µg/ml]	45458178.30		1344436.00		18.00
	LA-EP2006 [1000µg/ml]	128464629.50	1.08	3650978.37	0.93	24.00
	Neulasta [1000µg/ml]	118447154.50		3930760.70		12.00
All	Control / Vehicle			75.00		
	LA-EP2006 [100µg/ml]	5814587.75	0.99	210580.40	1.12	6.00
	Neulasta [100µg/ml]	5883299.75		187460.30		18.00
	LA-EP2006 [500µg/ml]	51974682.05		1516079.38		24.00
	LA-EP2006 [1000µg/ml]	130241761.25	1.00	4111267.53	1.08	18.00
	Neulasta [1000µg/ml]	130543866.45		3818977.18		18.00

- 반복 투여 후

Sex	Group	AUC [pg/mL*h]	Ratio LA-EP2006/ Neulasta	C_{max} [pg/mL]	Ratio LA-EP2006/ Neulasta	t_{max} [h]
Female	Control / Vehicle			75.00		10.00
	LA-EP2006 [100µg/ml]	899555.40	0.92	49919.87	0.94	10.00
	Neulasta [100µg/ml]	978534.93		52908.80		10.00
	LA-EP2006 [500µg/ml]	20314490.77		936498.20		14.00
	LA-EP2006 [1000µg/ml]	81850633.47	0.83	2357005.20	0.83	14.00
	Neulasta [1000µg/ml]	98483245.30		2827014.13		10.00
Male	Control / Vehicle			75.00		48.00
	LA-EP2006 [100µg/ml]	63088.15	0.97	1369.30	0.60	48.00
	Neulasta [100µg/ml]	65283.60		2281.73		48.00
	LA-EP2006 [500µg/ml]	237037.70		8051.70		48.00
	LA-EP2006 [1000µg/ml]	13151810.50	2.90	1087407.63	2.93	48.00
	Neulasta [1000µg/ml]	4532273.60		371619.03		48.00
All	Control / Vehicle			75.00		10.00
	LA-EP2006 [100µg/ml]	903435.43	0.91	49919.87	0.94	10.00
	Neulasta [100µg/ml]	993142.13		52908.80		10.00
	LA-EP2006 [500µg/ml]	20376744.02		936498.20		14.00
	LA-EP2006 [1000µg/ml]	86937442.38	0.91	2357005.20	0.83	14.00
	Neulasta [1000µg/ml]	95250585.30		2827014.13		10.00

Note: values below LOQ (150 pg/mL) were set to LOQ/2, i.e. 75 pg/mL. In the males, no blood samples were collected before 48 hours post-dosing. Therefore, it was not possible to make a full toxicokinetic evaluation.

2) 2주 및 4주간 반복 피하 독성 연구(C25619(LAEP06-005)

- 독성시험 디자인

- 4주 동안 12.5, 25, 50, 75 또는 100 mcg/kg의 용량 레벨을 격일로 투여 받은 수컷 5마리의 그룹에서 수행되었다 (29일, 15회 투여).

* 수컷만 독성시험 수행 사유: 암컷보다 pegfilgrastim 노출에 더 민감하고 더 심각한 부작용 및 더 과정된 약리학적 반응을 보였기 때문

(임상적 증상)

- 4주간 격일로 75 또는 100 mcg/kg를 투여한 동물에서 3주 이후부터 이동성 제한을 유발하는 뒷다리 발목 부기가 관찰되었다. 치료와 관련된 주사 부위 국소적 과민증은 어떤 용량 레벨에서도 발견되지 않았다.

(혈액・혈액화학적 결과)

- 주로 절대호중구수(ANC) 상승으로 인한 용량-관련 백혈구 수의 증가가 모든 용량 레벨에서 관찰되었다. 확실히 용량-의존적인 ANC 증가는 4주간 12.5-75 mcg/kg 범위를 격일로 투여한 경우 30일차에 관찰되었다.

(육안적 소견)

- 4주간 격일로 75 또는 100 mcg/kg을 투여한 동물에서 뒷다리 왼쪽 및/또는 오른쪽 발목 관절 부기, 2주간 격일로 100 mcg/kg을 투여하거나 4주간 격일로 50, 75 또는 100 mcg/kg을 투여한 수컷에서 비장 비대가 관찰되었다.

(조직학적 소견)

- 모든 용량 레벨에서 간, 비장 및 골수의 과립구 세포 형성과 관련이 있었고, 이는 LA-EP2006의 PD 효과로 간주되었다. 병소의 골형성장애 또한 2주간 격일로 100 mcg/kg을 투여하거나 4주간 격일로 50, 75 또는 100 mcg/kg을 투여한 그룹에서 관찰되었다. 75 mcg/kg(4주간 격일로)과 100 mcg/kg(4주간 격일로)을 투여한 후 관절에서 임상 증상을 보이는 수컷 2마리에 대한 추가 검사에서 용량 레벨 당 수컷 1마리에서 뼈(경골, 대퇴골)의 병소에 경미한-중간 정도의 골형성장애가 관찰되었다.

(독성동태)

- 반복투여에 의한 약물의 노출이 많이 감소하였음

Time	Mean	STD	Min.	Median	Max.
Group 1: 100 μg/kg q2d for 14 days (n=5)					
Day -3, -72h	75.000	0.000	75.000	75.000	75.000
Day 1, 15h	66779.600	14025.547	52025.500	71580.500	83276.500
Day 13, 0h	1016.076	429.583	416.420	1208.800	1472.900
Day 13, 15h	3260.640	1023.387	1522.700	3448.550	4158.900
Group 2: 12.5 μg/kg q2d for 28 days (n=5)					
Day -3, -72h	75.000	0.000	75.000	75.000	75.000
Day 1, 15h	2029.980	530.867	1135.350	2265.100	2406.500
Day 29, 0h	378.106	82.655	305.800	368.645	515.600
Day 29, 15h	801.886	106.355	620.060	830.956	896.495
Group 3: 25 μg/kg q2d for 28 days (n=5)					
Day -3, -72h	75.000	0.000	75.000	75.000	75.000
Day 1, 15h	5705.560	2800.368	3363.950	4925.050	10539.500
Day 29, 0h	594.466	209.464	372.360	539.460	858.810
Day 29, 15h	1530.868	526.363	886.130	1667.900	2251.400
Group 4: 50 μg/kg q2d for 28 days (n=5)					
Day -3, -72h	75.000	0.000	75.000	75.000	75.000
Day 1, 15h	27587.000	14218.951	17009.000	20719.500	51216.000
Day 29, 0h	1106.263	72.899	1025.000	1106.975	1186.100
Day 29, 15h	2696.700	821.865	2111.750	2380.150	3914.750

Group 5: 75 μg/kg q2d for 28 days (n=5)					
Day -3, -72h	75.000	0.000	75.000	75.000	75.000
Day 1, 15h	61980.600	19008.311	33480.500	70109.500	80589.500
Day 29, 0h	1196.105	447.234	647.130	1040.750	1776.500
Day 29, 15h	3300.140	1226.969	1597.700	3449.200	4604.150
Group 6: 100 μg/kg q2d for 28 days (n=5)					
Day -3, -72h	75.000	0.000	75.000	75.000	75.000
Day 1, 15h	84321.700	11565.101	67824.000	85120.500	100235.000
Day 29, 0h	1257.791	273.124	997.305	1197.950	1663.800
Day 29, 15h	3991.030	1084.607	3163.750	3699.500	5783.850
Group 7: 1000 μg/kg q1w for 28 days (n=5)					
Day -3, -72h	75.000	0.000	75.000	75.000	75.000
Day 1, 15h	3095870.000	599759.454	2667060.000	2881600.000	4124700.000
Day 29, 0h	75.000	0.000	75.000	75.000	75.000
Day 29, 15h	2735530.000	501276.584	2303060.000	2665900.000	3691750.000

3) 랫드 대상의 2주, 4주 및 5주간 중추적 반복 피하 투여 독성 연구 (Study 25620 (LA-EP06-006))

- 독성시험 디자인

* 투여 용량 및 주기 설정 근거: 격일로 200-mcg/kg 용량은 예상되는 독성 용량이며, 5주간 주 1회 1000-mcg/kg 용량은 화학요법 주기당 6mg의 고정 용량을 1회 투여하는 임상 환경 내 pegfilgrastim 치료를 더 비슷하게 모방하기 위해 선택, 인간 용량을 랫드 용량으로 환산하는 변환 계수 6.2를 사용하면 일반적인 임상 용량 범위인 100-120 mcg/kg(50-60kg 환자의 경우)를 포함

- 결과

(임상적 증상)

- 사망이 발생하지 않았다. 모든 용량 레벨에서 LA-EP2006 또는 EU-승인 Neulasta를 투여한 동물에서 발목 관절 및/또는 발의 부기가 관찰되었고, 이는 분명한 용량 의존성을 보였다. 또한, 4간 격일로 200 mcg/kg의 LA-EP2006 또는 Neulasta를 투여한 일부 동물에서 앞발 부기가 관찰되었다.

(혈액 · 혈액화학적 결과)

- LA-EP2006 또는 EU-승인 Neulasta를 투여한 모든 동물에서 대조군에 비해 백혈구 수가 증가했음을 보이면서 PD 효과를 입증했다. 이것은 주로 ANC의 증가뿐만 아니라 림프구, 단핵구, 호산성 과립구, 염색되지 않은 큰 세포 및 호 염기성 과립구의 절대적인 숫자로 인해서도 발생했다. 4주에 걸쳐 격일 요법의 경우, ANC 반응은 효과 곡선 아래 면적(AUEC) 및 달성 최대 반응(Emax) 모두에서 용량 의존적 증가를 분명히 보여주었다.

용량 (mcg/kg)	성별	투여 요법	AUEC 비율: LA-EP2006/ Neulasta	Emax 비율: LA-EP2006/ Neulasta
100	수컷	q2d, 2w	0.909	1.063
100	암컷	q2d, 2w	1.030	1.047
50	수컷	q2d, 4w	1.061	1.055
50	암컷	q2d, 4w	0.947	0.906
100	수컷	q2d, 4w	0.924	0.948
100	암컷	q2d, 4w	1.048	0.913
200	수컷	q2d, 4w	1.013	1.105
200	암컷	q2d, 4w	0.998	1.012
1000	수컷	q1w, 5w	0.975	1.311
1000	암컷	q1w, 5w	1.051	0.813

ANC: 절대호중구수; AUEC: 효과 곡선 아래 면적; E_{max}: 달성 최대 반응; q1w: 주 1 회; q2d: 격일; w: 주

(육안적 병리학):

- 부검 시 LA-EP2006 또는 EU-승인 Neulasta 투여 그룹의 모든 용량 레벨에서 발목 관절 부기가 관찰되었고, LA-EP2006 또는 EU-승인 Neulasta를 50, 100 또는 200 mcg/kg 투여한 그룹에서 발(뒷다리) 부종도 관찰되었다. LA-EP2006 또는 EU-승인 Neulasta 투여 그룹의 모든 용량 레벨에서 비장이 비대해지고, 두꺼워지면, 부어오른 증상이 확인되었다. 따라서, 동일한 용량 레벨에서 비장의 상대적 및 절대 중량이 증가하였다.
- 2개월의 회복 기간이 끝났을 때, 절대적 및 상대적 비장의 무게는 여전히 약간 증가된 상태였지만, 회복되는 경향을 보였다. 관찰된 다른 모든 변화들은 진정되었다.

(조직학적 소견)

- LA-EP2006 또는 EU-승인 Neulasta을 4주간 격일로 200 mcg/kg 또는 5주간 주 1회 1000 mcg/kg 투여한 그룹의 경우, 골수 내 과립구 형성 증가, 비장, 간 및 부신에서 혈액 형성/과립구 형성 활성화, 폐에서 과립구 형성 형태의 치료-관련 변화가 나타났다. 이러한 변화는 LA-EP2006 또는 EU-승인 Neulasta의 PD 효과로 간주되었다.
- LA-EP2006 또는 EU-승인 Neulasta을 4주간 격일로 200 mcg/kg 또는 5주간 주 1회 1000 mcg/kg 투여한 그룹에서, 대퇴골 및 경골의 골 재형성과 함께 부종, 연조직 염증, 관절 파괴, 관절염, 뼈 파괴 및 섬유골 증식 형태의 치료-관련 병리학적 변화가 관찰되었습니다. 병리학적 소견의 심각도는 4주간 격일로 200 mcg/kg를 투여한 그룹보다 5주간 주 1회 1000 mcg/kg을 투여한 그룹에서 약간 더 낮았다. LA-EP2006과 EU-승인 Neulasta 간의 효과에는 차이가 없었다.

(독성동태)

- 첫 번째 주사 후, LA-EP2006 및 EU-승인 Neulasta의 TK 프로파일은 모든 용량 레벨에서 비슷했다. 하지만, 4주에 걸쳐 격일 투여한 그룹에서, 반복 투여된 LA-EP2006에 대해서는 약 2배 더 넓은 농도 시간 곡선 아래 면적(AUC) (범위 1.134-1.758)을 보였다 (그림 3-1 - 그림 3-3). 표 3-2에 자세히 설명된 바와 같이, Cmax는 EU-승인 Neulasta 그룹(범위 1.281-2.352)보다 LA-EP2006 그룹에서 더 높은 것으로 나타났다. 반복 투여 TK 프로파일은 5주간 주 1회 1000 mcg/kg 투여뿐만 아니라 4주간 격일로 200 mcg/kg 투여한 후에도 매우 비슷했다.

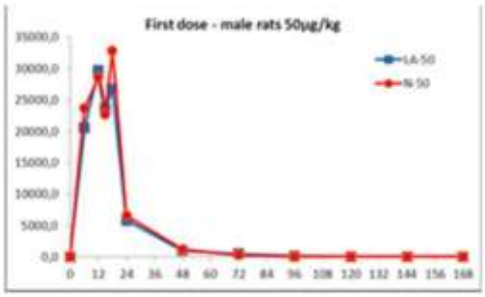
(1 일차)

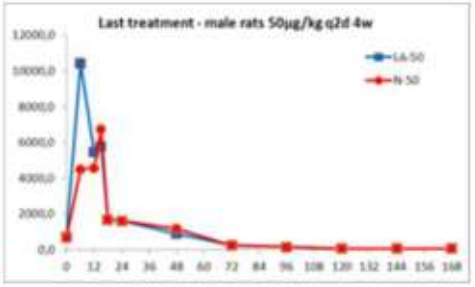
용량 (mcg/kg)	성별	투여 요법	AUC 비율: LA-EP2006/ Neulasta	Cmax 비율: LA-EP2006/ Neulasta
50	수컷	q2d, 4w	0.925	0.904
50	암컷	q2d, 4w	0.880	1.372
100	수컷	q2d, 4w	1.000	1.112
100	암컷	q2d, 4w	0.873	1.043
200	수컷	q2d, 4w	0.879	1.214
200	암컷	q2d, 4w	0.987	0.954
1000	수컷	q1w, 5w	0.964	1.178
1000	암컷	q1w, 5w	1.036	1.208

(마지막 투여)

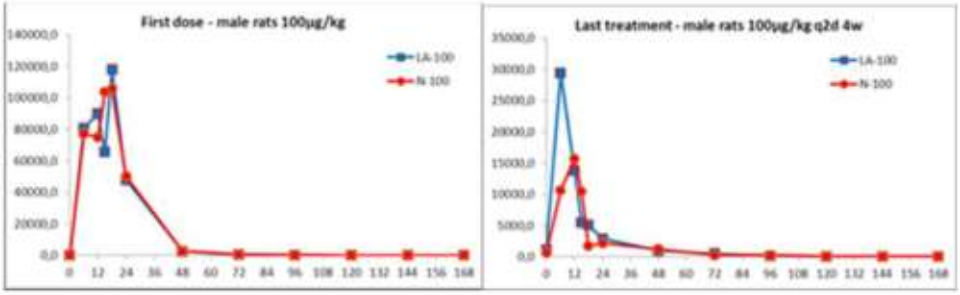
용량 (mcg/kg)	성별	투여 요법	AUC 비율: LA-EP2006/ Neulasta	Cmax 비율: LA-EP2006/ Neulasta
100	수컷	q2d, 2w	0.935	1.224
100	암컷	q2d, 2w	1.015	1.035
50	수컷	q2d, 4w	1.212	1.548
50	암컷	q2d, 4w	1.657	1.765
100	수컷	q2d, 4w	1.442	1.861
100	암컷	q2d, 4w	1.409	1.643
200	수컷	q2d, 4w	1.758	2.352
200	암컷	q2d, 4w	1.134	1.281
1000	수컷	q1w, 5w	0.926	1.088
1000	암컷	q1w, 5w	1.060	1.008

- 4주간 격일로 50mcg/kg 투여

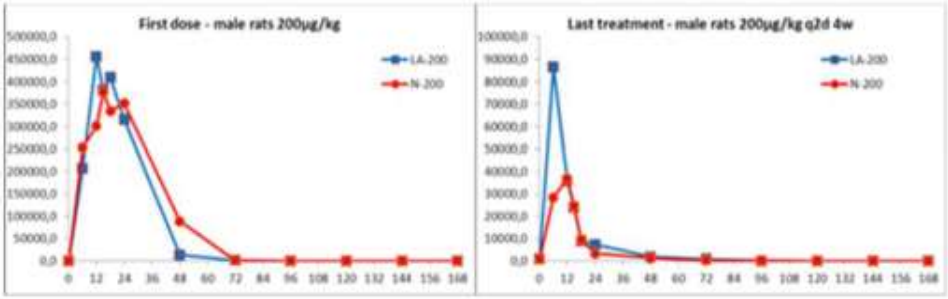




- 4주간 격일로 100mcg/kg 투여



- 4주간 격일로 200mcg/kg 투여



- 항약물항체의 발생: 동물 287마리 중 70마리에서 44, 45, 50일차에 rhG-CSF에 대한 항체가 검출되었다. LA-EP2006 투여 그룹에서, 28마리의 동물이 항-G-CSF 항체에 대해 양성 반응을 보였다 (수컷 16마리, 암컷 12마리). EU-승인 Neulasta 투여 그룹에서, 42마리의 동물이 항-rhG-CSF 항체에 대해 양성 반응을 보였다 (수컷 17마리, 암컷 25마리).

테스트 물질	용량 (mcg/kg)	투여 요법	수컷	암컷	총 (수컷 + 암컷)
위약	0	q2d, 4w	0/16	0/16	0/32
LA-EP2006	50	q2d, 2w	3/16	2/16	5/32
	100	q2d, 4w	5/16	4/16	9/32
	200	q2d, 4w	6/16	5/16	11/32
	1000	q1w, 5w	2/16	1/16	3/32
	합				28/128
EU-승인 Neulasta	50	q2d, 4w	2/15	6/16	8/31
	100	q2d, 4w	6/16	6/16	12/32
	200	q2d, 4w	5/16	9/16	14/32
	1000	q1w, 5w	4/16	4/16	8/32
	합				42/128

(반복독성시험 결과에 대한 고찰)

- 혈액학적 평가에서 예상되는 약리학적 효과, 즉 호중구 수 증가를 보였고, 이는 전반적으로 LA-EP2006 및 EU-승인 Neulasta와 유사했다.
- 임상 화학에서도 두 제품 모두에서 비슷한 방식으로 혈청 ALP가 증가했다. 이러한 변화는 뼈의 골모 및 파골 활동 자극과 관련되었을 수 있다(Neulasta BLA 125031 - 비임상 약리학 및 독성학 검토; Froberg et al 1999). 미국-허가 Neupogen® (filgrastim)의 비임상적 개발을 위해, 어느 정도 뒷다리 기능장애 및 골 장애에 대해 미시적 증거를 동반한 용량-관련 부기가 설명되어 있다 (Neupogen BLA 103353 - 비임상 약리학 및 독성학 검토). 뒷다리 관절의 부기가 뼈 변화로 인한 부차적 문제일 수 있다. 현행 연구의 조직병리학적 검사는 발목 관절 및 후슬 관절에서 골수섬유증, 골수염 및 관절염/골막염, 관절과 발에서 부종, 연조직 염증, 관절과 뼈 파괴, 섬유골 증식, 대퇴골과 경골에서 골 재형성을 보였다. 또한, 이러한 뼈 변화 및 관절 부기의 거시적 발견은 LA-EP2006와 비교 대상인 EU-승인 Neulasta에서 유사했다. 이러한 관찰에 따라, 그리고 또한 rhG-CSF의 임상적 사용에 따라, 뼈 통증은 미국-허가 Neulasta (Neulasta US PI)를 이용한 치료의 부작용으로 알려져 있다. 또한, EU-승인 Neulasta 치료 그룹뿐 아니라 LA-EP2006 치료 그룹에서도 ASAT, CK 및 LDH 활성의 증가가 관찰되었다. 회복 기간 동안, 변화가 정상 범위로 돌아왔다.
- 부검 시, 두 제품 모두에서 비장 비대 및 상대적, 절대적 비장 무게의 증가가 관찰되었다. 조직병리학적 검사 결과, LA-EP2006 및 EU-승인 Neulasta 치료군의 골수 내 과립구 형성 증가 외에 비장과 간에서도 혈액 형성/

과립구 형성의 활성이 관찰되었다. 비장과 간의 골수외 조혈은 rhG-CSF의 PD 효과로 간주되며, 잠재적으로 골수에서 줄기 세포를 동원하는 능력을 나타낼 수 있다. 비장 크기와 무게 증가는 골수외 조혈에 대한 이차적 변화를 나타내는 것으로 결론지었으며, 이는 고용량 rhG-CSF의 약리학적 효과를 나타낸다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

1) 토끼 배아-태아 발달 피하 독성 연구 (연구 27351 (LA-EP06-011))

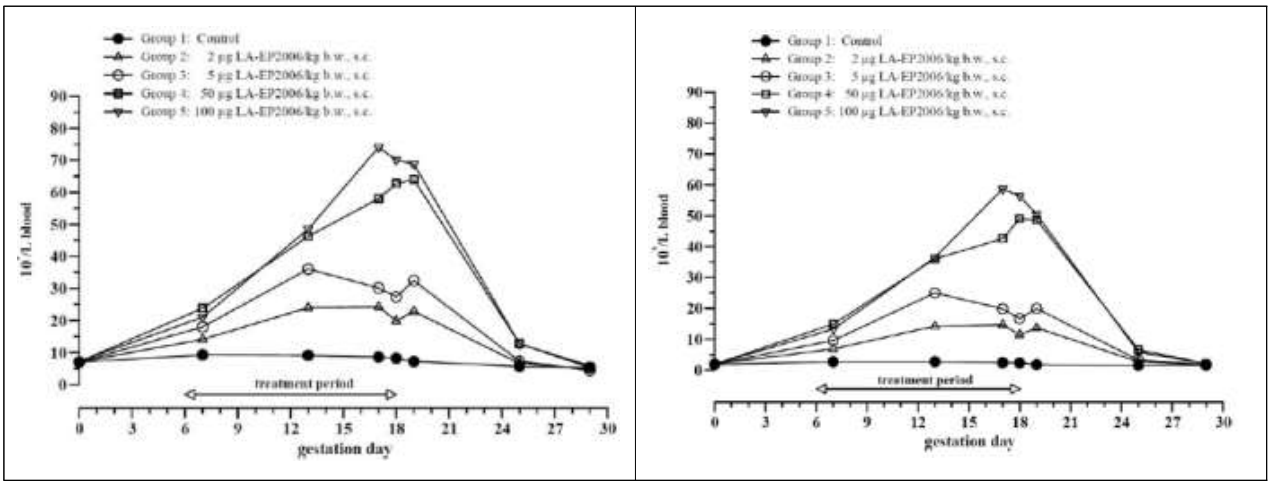
- 독성시험 디자인
- 결과

(임상적 증상)

- 2, 5 또는 50 mcg/kg 용량으로 치료한 경우, 행동, 체중, 음식이나 물 섭취에 대한 전신 과민증 증상들은 발견되지 않았다.

(혈액 · 혈액화학적 결과)

- 2, 5, 50 또는 100 mcg/kg/day을 격일로 투여한 결과 뚜렷한 PD 효과가 나타났다. 용량-관련하여, 통계적으로 유의한 백혈구 수의 증가(그림 6-1)는 ANC 증가에 기인하며(그림 6-2), 보다 적은 범위로 림프구, 단핵구, 호산성 과립구, 염색되지 않은 큰 세포 및 호염기성 과립구 증가 때문이다. GD7 (1회 투여 후 24시간), 13 (4회 투여 후 24시간), 17 (6회 투여 후 24시간), 18 (7회 투여 직후), 19 (7회 투여 후 24시간 후)에 대조군으로부터 심각한 증가(일반적으로 $p \leq 0.01$에서 유의미 함)가 관찰되었다. 호염기성 과립구에 대한 혈구수 절대 백분율수는 GD 29에 거의 정상 값으로 돌아왔다.



(임신률)

- 100 mcg/kg의 고용량 레벨에서 유산율은 임신한 암컷 25마리 중 5마리로 증가한 반면, 대조군의 유산율은 25마리 중 1마리였다. 이 그룹 용량의 체중은 GD 18부터 감소되어, GD 21, 24, 27 및 29에는 통계적으로 유의하게 감소되었다 (대조군 대비 최대 -7.9%). 상대적인 음식 섭취가 일시적으로 다소 감소되었는데, GD 18과 21에서 통계적으로 유의하게 감소되었다.

(태아검사 결과)

- GD 29에 개복하여 거시적 검사를 시행한 결과, 치료와 관련된 병리학적 변화는 발견되지 않았다. 부검 중 매일의 임상 검사와 거시적 검사에서 주사 부위에서 국소적 과민증 증상은 나타나지 않았다.

(독성동태)

- 최고 레벨의 G-CSF은 일반적으로 GD 18 마지막 투여 후 24시간 경과한 시점에 나타났다; 그러나 2 또는 50 mcg/kg을 투여했을 때 각각 1건 또는 2건에서 GD 18 투여 전에 GCSF의 최대 농도에 도달했다. 50 mcg/kg 또는 100 mcg/kg을 투여한 동물 2마리의 혈청 샘플에서 3개의 데이터 포인트가 LLOQ (150pg/mL) 이상의

농도를 보였고, 최고혈청농도 도달시간(tmax)은 투여 후 24시간이었다. 이 동물들의 경우, 평균 제거 반감기는 약 20시간이었다. LA-EP2006 용량을 50에서 100 mcg/kg으로 올리면, 0시간부터 무한 시간까지의 혈청 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC0-∞) 값이 용량 비례 이상으로 증가했다. AUCall 값은 LA-EP2006에 대해 대략적으로 용량-관련 노출을 보였다. 참고로 LLOQ 이상의 샘플 수가 적어서 PK 분석이 쉽지 않았다

비-비교 분석 [#1]

용량 (mcg/kg)	C_{max} [#2] (ng/mL)	t_{max} [#2] (h)	t1/2(h)	Kel (1/h)	AUC_{all} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)
2	1.012	23.08	-	-	90.93	-
5	2.343	24.00	-	-	210.4	-
50	17.67	22.15	19.14	0.040	1442	2928
100	71.86	24.00	21.04	0.035	5929	8920

[#1]. 투여 전 GD 18 (마지막 투여) 시점에 PK 분석이 수행되었다.

[#2]. 혈청 분석에서 얻은 값. PK 분석으로 계산 된 다른 모든 값

(고찰)

- LA-EP2006을 GD 6-18 동안 격일로 피하 투여하면 100 mcg/kg 용량 레벨에서 모체 독성이 발생했고, 50 mcg/kg/day 용량 레벨에서 배아 독성을 나타났다. 배아-태아 발달에 미치는 영향에는 ≥ 50 mcg/kg에서의 발달 이상 발생률 증가가 포함되어 있다. ≥ 50 mcg/kg에서 외표적인 태아 기형과 골격 변형(두개골 골형성 상실) 및 발달 지연(족관절 골형성 상실) 발생률이 증가했다. 태아 머리의 연조직 변형(뇌실 확장) 및 추가적인 골격 변형(흉골분절과 늑골의 유합)이 100mcg/kg에서 관찰되었다. 모체 독성의 NOAEL은 50 mcg/kg이었고, 각각 Cmax 및 AUCall 값 17.67 ng/mL 및 1442 ng*h/mL과 연관되어 있었다. 배아-태아 독성 NOAEL은 5 mcg/kg으로, 각각 Cmax 및 AUCall 값 2.343 ng/mL 및 210.4 ng*h/mL과 연관되어 있었다.

2) 연구 25620 (LA-EP06-006) (랫드)

* 배아-태아 발달에 미치는 LA-EP2006의 영향은 대조군에서 22마리의 랫드 새끼, 2 또는 5 mcg/kg에서 22마리의 랫드 새끼, 50 mcg/kg에서 18마리의 랫드 새끼, 100 mcg/kg에서 10마리의 랫드 새끼를 대상으로 평가되었다. 50 및 100 mcg/kg에서 새끼의 수가 감소된 것은 이 용량 수준에서 전체 착상 손실 또는 새끼의 유산이 증가함을 반영했다.

- 황체, 착상 부위, 흡수 및 생존 태아의 수 또는 착상 전후 손실을 계산한 값과 관련하여 2 또는 5 mcg/kg 그룹에서는 태아 발달에 대한 치료-관련 영향이 발견되지 않았다.
- 외표 검사 또는 신선한 내장 기관 검사, 및 골격 검사에서 치료-관련된 태아 기형 또는 변이 발생률의 증가는 확인되지 않았다 (Dawson 1926). 앞발의 불규칙한 회전 형태 또는 배꼽탈장의 외표 기형이 관찰되었지만, 모든 발생이 배경 데이터 범위 내에 있었기 때문에 치료와는 관련성이 없는 것으로 간주되었다. 태아 머리의 연조직 검사 (Wilson 1965) 또는 골격 검사 (Dawson 1926)에서 치료와 관련된 기형, 변이 또는 발달 지연이 나타나지 않았다.
- 50 mcg/kg에서 임신 23마리 중 2마리가 유산되었고, 추가 투여에서 3마리의 착상 후 손실이 확인되었다. 이식 후 손실은 25.9%로 증가했다 (대조군: 4.4%). 개복 시 1마리의 태아가 사망 상태인 것을 발견하였고, 122마리의 태아 중 13마리의 태아가 개복술 후 1시간 이내에 사망했다. 태아 체중은 대조군에 비해 유의미한 감소를 보였다 ($p \leq 0.01$). 외표 검사에서 7마리의 기형 태아를 확인하였다 (어미 4 마리로부터). 대조군과 비교했을 때, 앞발의 불규칙한 회전, 배꼽탈장 및 전체적인 외표 기형 발생률이 유의하게 증가하였다 (대조군 0.7%와 비교했을 때 5.7%, $p \leq 0.05$).
- 50 mcg/kg 이상의 용량 레벨 투여 후, 골격 검사 (Dawson 1926)에서 두개골의 골격 변형 (전두엽, 두정골, 두정간골 또는 상후두골 부위의 골형성 상실) 및 족관절의 골격 발달 지연(골형성 상실)이 유의하게 증가됨을 확인하였다 ($p \leq 0.05$ 또는 $p \leq 0.01$).
- 100-mcg/kg 용량 그룹의 경우, 임신한 암컷 25마리 중 5마리가 유산했고, 총 착상 후 손실(100%)이 10 건 발견되면서 착상 후 손실율이 심각하게 증가하였다 (대조군 4.4%와 비교했을 때 76.2%). 개복 시 1마리의 태아가 사망 상태인 것을 발견하였고, 28마리의 태아 중 5마리의 태아가 개복술 후 1시간 이내에 사망했다. 태아 체중은 유의미한 감소를 보였다 ($p \leq 0.01$). 외표 검사에서 8마리의 기형 태아를 확인하였다 (어미 3 마리로부터). 대조군과 비교했을 때, 편평한 두개골, 앞발의 불규칙한 회전, 배꼽탈장, 다발성 기형(구개파열, 무안검

증, 소하악증) 및 전체적인 외표 기형을 지닌 태아 발생률이 통계적으로 유의하게 증가하였다 (대조군 0.7%와 비교했을 때 27.6%, $p \leq 0.05$ or $p \leq 0.01$). 고용량 100 mcg/kg을 투여한 암컷 1마리로부터 흡수된 태아 5마리가 발견되었고, 이 태아들은 뇌낭류, 소하악증, 무안검증, 구개파열, 배꼽탈장, 앞다리나 뒷다리의 회전 기형 형태의 다발성 기형을 보였다. 태아 머리의 연조직 검사 중 뇌실 확장 (Wilson 1965), 골격 검사 중 두개골에서 불완전한 골형성, 흉골분절과 늑골의 유합 및 족관절의 골형성 상실(Dawson 1926)의 발생율이 유의하게 증가한 것을 확인하였다 ($p \leq 0.05$ or $p \leq 0.01$).

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- LA-EP2006을 격일로 피하 투여 시 (GD 6-18 동안), 100 mcg/kg 용량 레벨에서 모체 독성(체중 및 식품 섭취 감소, 유산율 증가)을 유발했고, 50 및 100mcg/kg 용량 레벨에서 배아 독성을 유발했다. 50 및 100 mcg/kg 투여 시, 착상 후 손실 증가, 생존 태아 수 감소, 태아 체중 감소, 외표 태아 기형 발생률 증가, 골격 변형 및 발달 지연이 관찰되었고, 100 mcg/kg에서는 태아 머리의 연조직 변형도 나타났다. LA-EP2006의 경우, 모체 독성에 대해 50 mcg/kg의 NOAEL이 확립되었고, 배아-태아 독성에 대해 5 mcg/kg의 NOAEL이 설정되었다. 이는 토끼의 배아-태아 독성이 50 및 200 mcg/kg에서 관찰되어, 모체 및 배아-태아 독성의 NOAEL이 10 mcg/ kg으로 설정된 Neulasta (Neulasta BLA 125031 - 비임상 약리학 및 독성학 검토, Neulasta US PI)의 공개 정보와 일치한다.
- LA-EP2006에 대해 확인한 독성 영향은 G-CSF의 예상(과장된) 약리 작용과 일치하며, EU-승인 Neulasta와 유사했다. LA-EP2006에 대해 예상치 못한 새로운 부작용은 확인되지 않았다. 결론적으로, 비교 독성학 데이터 패키지는 안전성 측면에서 LA-EP2006 및 EU-승인 Neulasta의 생물학적 유사성을 지원하기 때문에, 의도된 환자 모집단을 대상으로 한 LA-EP2006의 임상적 사용을 지지한다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

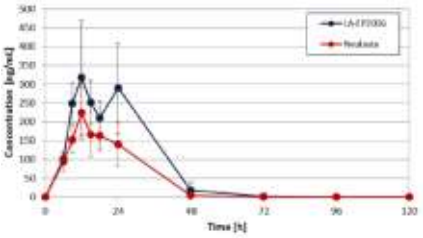
- 효력 및 PK 시험 자료 제출

5.2. 효력시험

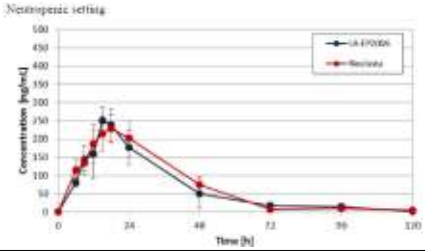
- 생체내 효력시험 비교

시험명	시험결과	Study #
일반 랫드, 5-FU 유도 호중구 감소증 랫드	일반 대조군 및 호중구 감소증의 수컷 Wistar 랫드에게 LA-EP2006 또는 EU-승인 Neulasta를 0, 50, 100, 200 또는 500 마이크로그램 (mcg)/kg 용량 레벨로 단회투여 약동학적 결과(AUC)	LA-EP06-004 (S22838)

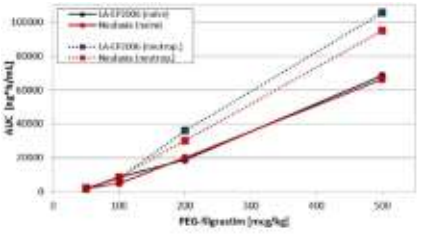
Naive 100 mcg/kg



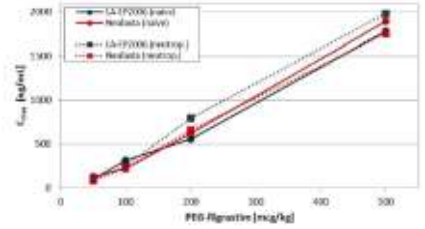
호중구 감소 유도 100 mcg/kg



AUC

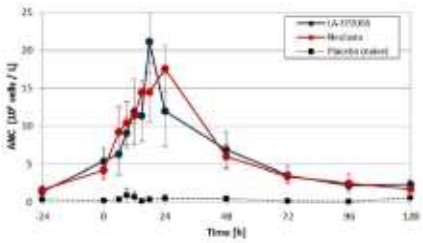


C_{max}



약력학적 결과

Naive



호중구 감소 유도

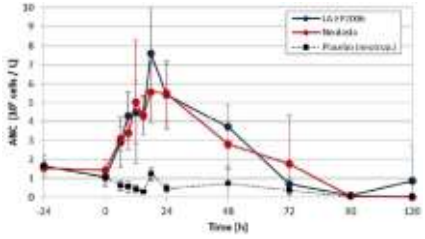
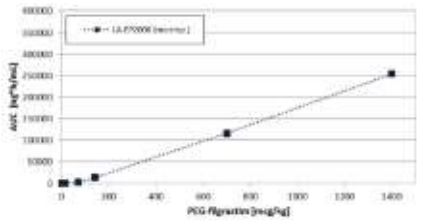
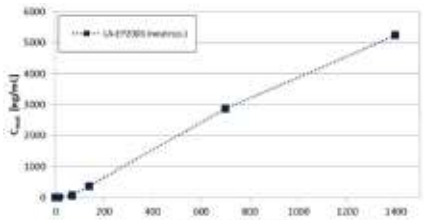
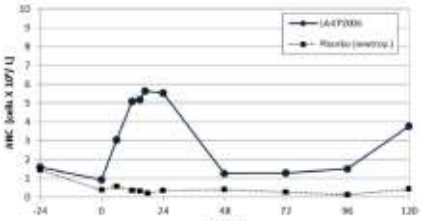
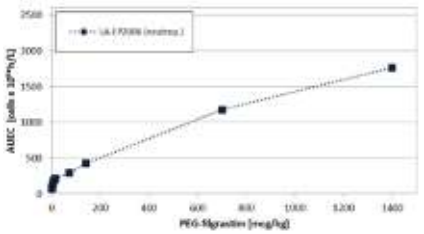


표 3-2 연구 LA-EP06-004 (S22838): 일반 대조군 랫드에서 AUEC 및 E_{max}에 대한 LA-EP2006/Neulasta 비율

용량 (mcg/kg)	AUEC (LA-EP2006/Neulasta)	Emax (LA-EP2006/Neulasta)
50	1.02	1.07
100	1.00	1.20
200	0.92	0.82
500	1.06	1.08

AUEC: 효과 곡선 아래 면적; E_{max}: 달성 최대 반응

- 예상대로 5-FU로 전처리 하면 호중구 감소증이 발생했다. 위약 대조군 동물에서, 5-7일째에 ANC 수가 서서히 점차적으로 무시할 수 있는 레벨까지 감소하였다. 그 후 호중구 레벨이 회복되기 시작했다. 호중구 감소증-유도 동물에서, LA-EP2006 및 Neulasta의 투여 후 6 시간부터 호중구 레벨이 현저한 증가를 보였다. LA-EP2006 투여 15-24시간 후 (1 단계), Neulasta 투여 17-24시간 후에 최고치를 나타냈다. 그 후, 두 치료 그룹 모두에서 호중구 레벨이 감소하여, 4-7일 사이에 매우 낮은 레벨에 도달했다. 7일 이후, 레벨은 다시 상승하기 시작했고, 작용 2 단계의 9-12일에 통제 이상의 값에 도달하였고 (범위 1.36-5.32), 결국 안정화 되었다.
- 호중구 감소증-유도 랫드에서 LA-EP2006 및 Neulasta에 대한 ANC의 AUEC는 매우 비슷했고, 명확한 용량 반응을 보이지 않았다 (표 3-3; 그림 3-5). 호중구 감소증-유도 랫드가 화학요법의 영향을 많이 받는 경우에는 Emax 결과가 더 가변적이었다. 두 단계의 반응으로 인해, Emax에서 제품 간 차이가 관찰된 것이 pegfilgrastim 치료 때문이지는 확실하지 않다. LA-EP2006 또는 Neulasta를 투여한 후, 첫 번째 단계 동안의 최대 호중구 레벨은 용량-의존적이지 않았다. 호중구 감소증 (ANC 109/L 미만으로 정의) 지속 시간의 감소 및 ANC가 109/L를 초과하는 시점과 용량 사이에 상관관계가 있다는 분명한 경향성이 관찰되었다. 2차

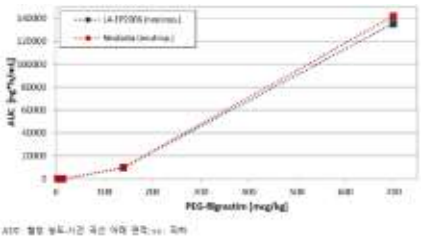
	단계의 조기 발생 및 9-12일 달성된 최고 호중구 수치에서도 유사한 상관관계가 관찰되었다 (용량 50-200 mcg/kg)다. 호중구 감소성 동물에서 전반적인 반응이 둔감했기 때문에 민감한 유효성 비교가 어려웠다. - 본 연구에서 불균형한 ANC 수치로 인해 두드러진 노출의 차이가 나타났을 가능성은 낮다. 예를 들어, 일반 동물에서 100 mcg/kg 용량의 AUEC 비율이 1.00인 반면, 해당 AUC 비율은 1.72였다	
CPA 유도 호중구 감소증 랫드	수컷 Sprague-Dawley (연구 보고서에서 CPA로 표시됨) 랫드가 사용되었다. 이 동물들에게 -1일에 50 mg/kg의 CPA를 복강 내 주사하여 호중구 감소증을 유도하였다. 1 일차에, 호중구 감소증 랫드에게 1, 4, 7, 14, 70 (n = 15 /투여 그룹), 140, 700 또는 1400 (n = 18 /투여 그룹) mcg/kg의 용량 레벨에서 LA-EP2006을 단회 피하 투여 AUC C_{max}   ANC 140 mcg/kg   모든 용량 레벨의 LA-EP2006을 처리한 후 ANC 증가에 대한 용량-반응이 명확하게 관찰되었다. 최대 140 mcg/kg 용량 레벨에서 18-24 시간에 초기 Emax를 보이는 연구 LA-EP06-004에서 볼 수 있듯이, ANC 시간 과정은 이상성 패턴을 보여주었다. 이러한 초기 ANC 증가(해당 대조군 값의 최대 7 배)는 투여 후 약 6 시간이 지난 시점에 시작되었고, 최대 14 mcg/kg의 낮은 용량 레벨에서는 용량 의존적이었으며, 더 높은 용량 레벨에서 포화 상태가 되었다. ANC는 투여 72 시간 후부터 다시 증가하였고, 투여 120 시간 후에 두 번째 용량 의존적 피크를 보였다. 120 시간 시점의 Emax에 나타난 바와 같이, 이 후반부 ANC 증가는 두 개의 최고 용량 레벨(700 및 1400 mcg/kg)에서 주로 나타났다. 약간에서 중간 정도로 용량 의존적인 후반부 ANC 증가가 낮은 용량 레벨에서도 발견되었지만, 18-24시간에는 Emax에 도달하거나 초과하지는 않았다. 초기 ANC 증가는 백혈구, 주로 호중구가 말초 순환으로 빠르게 방출되는 것과 관련이 있으며, 포화 가능한 효과이다. 즉, 14	LA-EP06-007 (25621))

용량 (mcg/kg)	AUEC (cells x109*h/mL)	Emax (cells x 109/mL)
0	64.670	0.877
1	88.875	1.677
4	132.160	3.200
7	184.495	4.843
14	214.160	6.350
70	289.290	6.107
140	424.310	5.637
700	1176.245	14.750
1400	1764.465	28.093

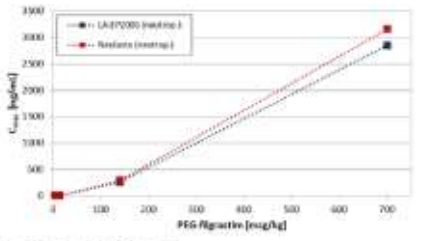
	mcg/kg보다 높은 용량에서 더 빨리 방출되지는 않았다. 대조 용량에서, 700mcg/kg 이상의 특정 용량은 초기 단계에서 나타난 최대 효과보다 더 큰 2단계 ANC 증가를 유도할 수 있었다. CPA 투여 후 백혈구 수가 감소했다. 그 다음 LA-EP2006를 피하 투여 한 후, 모든 용량에서 백혈구 수가 증가했다. 이러한 증가는 700 또는 1400 mcg/kg의 LA-EP2006를 투여 받은 동물에서 가장 두드러졌다. 이 동물들의 백혈구 수는 -1일의 투여 전 값과 비교하여 각각 최대 1.7배, 2.8배 높았다. 백혈구 수의 증가는 주로 호중구 과립구의 수 증가에 기인하지만, 림프구, 단핵구, 호산성 과립구, 염색되지 않은 대형 세포 및 호염기성과립구의 수도 대조군에 비해 증가했다. 140, 700 또는 1400 mcg/kg을 투여 한 동물에서, 연구 종료일(6일 또는 8일)에도 백혈구 수가 여전히 증가했다. 종합하면, 이 연구에서 ANC에 대한 명확한 용량-반응-관계가 관찰되었으므로, 연구 LA-EP06-004 (S22838)와의 차이를 메울 수 있는 기회가 높은 것으로 간주되었다. 따라서 이 특성으로 인해 비교 연구 LA-EP06-008 (25622)에서 0, 4, 14, 140 또는 700 mcg/kg의 용량 레벨을 선택할 수 있었고, LA-EP06-004(S22838)에서보다 더 확실한 PK/PD 평가를 하기 위해 더 큰 그룹을 추가하게 되었다.	
CPA 유도 호중구 감소증 랫드	수컷 Sprague-Dawley 랫드(연구 보고서에서 CD®로 표시)에게 -1일에 50 mg/kg의 CPA를 단회 피하 투여하여 호중구 감소증을 유도 표 3-5 연구 LA-EP06-008 (25622): 호중구 감소증 랫드에서 AUC 및 C_{max}에 대한 LA-EP2006/Neulasta 비율 (표 내용 아래 참조) AUC = 농도-시간 곡선 아래 면적; C_{max} = 최대 혈청 농도 약물의 노출 (AUC 및 C_{max} 그래프 아래 참조) 약력학적 결과 (ANC 140 mcg/kg 그래프 아래 참조) 호중구 감소증-유도 랫드에서 호중구 AUEC 반응은 LA-EP2006과 Neulasta 모두에 대해 유사했다. 두 pegfilgrastims 모두에 대해 명확한 용량-의존성이 관찰되었다 (표 3-6). LA-EP2006 또는 Neulasta를 투여한 후 호중구 감소증 랫드에서 Emax에 대한 결과는 유사했다; 그러나 Emax가 화학요법의 효과에 크게 영향을 받았기 때문에, Emax에 대한 결과는 더 다양했다. Emax에서 제품 간 차이가 관찰된 것이	LA-EP06-008 (25622)

용량 (mcg/kg)	AUC (LA-EP2006/ Neulasta)	Cmax (LA-EP2006/ Neulasta)
4	1.20	1.27
14	1.13	1.04
140	1.01	0.88
700	0.95	0.90

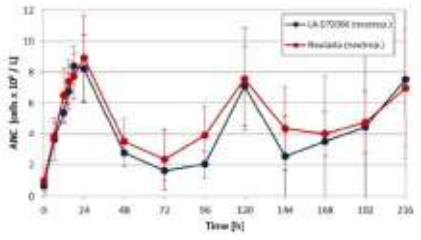
AUC

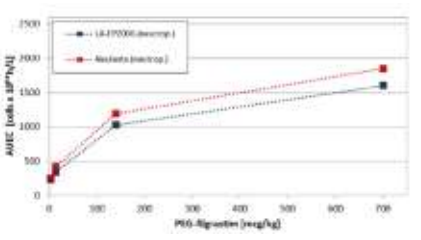


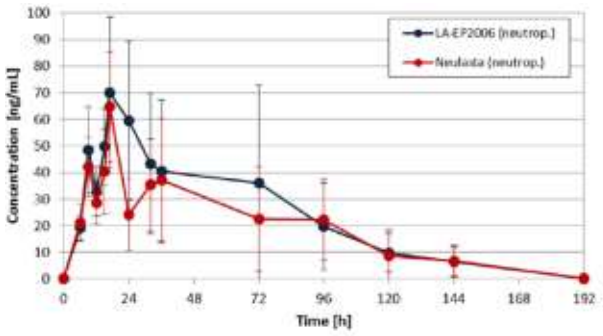
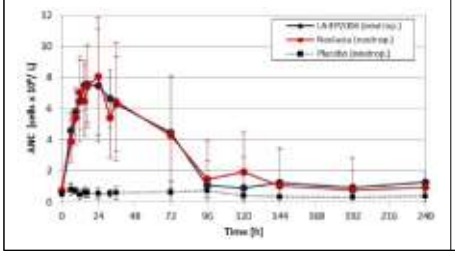
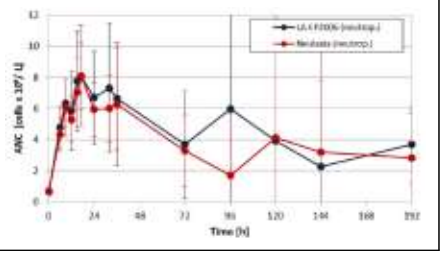
C_{max}



ANC 140 mcg/kg





	페그필그라스팀 치료 때문인지는 확실하지 않다. 농도-관련 파라미터와는 달리, 용량-반응 효과는 ANC <109/L로 정의되는 호중구 감소증 기간 및 최저점 이후 처음으로 ANC가 109/L 이상인 시점에 나타날 수 있다. 종합하면, 4 mcg/kg에서 관찰된 가장 큰 AUC 비율(표 3-5)은 편향된 PD 반응의 결과일 가능성이 낮다. 왜냐하면, AUEC 비율이 0.93로 1.00에 가까워서 오히려 Neulasta에 대한 노출을 증가시켜야 하기 때문이다. 14mcg/kg 용량에서 AUC 비율이 1.13, AUEC 비율이 0.82인 동일한 패턴이 나타났다. **표 3-6 연구 LA-EP06-008(25622): 호중구 감소증 랫드에서 ANC의 AUEC 및 E_{max}에 대한 LA-EP2006/Neulasta 비율** 용량 (mcg/kg) / AUC (LA-EP2006/ Neulasta) / Emax (LA-EP2006/ Neulasta) / AUC0-144h (LA-EP2006/ Neulasta) / AUC144-240h (LA-EP2006/ Neulasta) 4 / 0.93 / 1.16 / 0.93 / - 14 / 0.82 / 1.00 / 0.82 / - 140 / 0.86 / 0.94 / 0.82 / 0.93 700 / 0.86 / 0.85 / 0.86 / 0.87 ANC: 절대호중구수; AUEC: 효과 곡선 아래 면적; E_{max}: 달성 최대 반응	
5-FU 유도 호중구 감소증 랫드	수컷 Wistar 랫드(그룹 1과 2에 각각 30마리, 그룹 3-10에 각각 60마리)에게 -1일에 125 mg/kg의 5-FU를 단회 피하 투여하여 호중구 감소증을 유도하였다. 1일차에 모든 랫드에게 100, 200, 500, 또는 1000 mcg/kg의 용량 레벨에서 LA-EP2006 또는 EU-승인 Neulasta를 단회 피하 투여  약력학적 결과 ANC 100 mcg/kg  	

5.3. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.3.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

- 밸리데이션 결과 요약표

연구 제목:	랫드의 혈청 샘플에서 ELISA를 이용한 LA-rhG-CSF 농도 확인 검증 보고서		연구 번호: BA09012
CTD 내 위치:	[모듈 4.2.2.2]		
GLP 준수:	예		
방법	방법: 독일 R&D Systems의 Quantikine® 인간 G-CSF 면역분석 키트를 사용한 정량 샌드위치 ELISA. G-CSF에 특이적인 단회 클론 (마우스) 항체로 코팅된 미세역가 플레이트 웰(microtiter plate wells)을 보정 표준 샘플, 품질 관리 샘플 또는 적절히 희석된 검증/연구 샘플과 함께 배양하였다. 샘플의 과립구집락-자극인자가 플레이트 위에 고정된 항체와 결합하였다. 초과량의 샘플을 제거한 후, horseradish peroxidase(겨자무과산화효소)와 접합된 항-hG-CSF 다클론 항체와 배양하였다. 두 번째 배양 과정에서, 항체-효소 접합체를 고정된 hG-CSF와 결합시켰다. 초과량의 접합물을 세척하여 제거하였다. horseradish peroxidase 기질을 웰에 첨가하고 산화시켜, 파란색 복합체를 만들었다. 산을 첨가하여 반응을 멈추면, 파란색이 노란색으로 변한다. 노란색의 강도는 항체 복합체에 결합된 접합체의 양에 정비례하고, 샘플의 G-CSF 양에 정비례한다. 이 복합체의 흡광도를 측정하고, 보정 표준 샘플에서 G-CSF 농도 대비 흡광도를 표시하여 보정 곡선을 생성하였다.		
분석 물질:	LA-EP2006-02.REF, LA-EP2006 또는 EU-승인 Neulasta		
결과	LA-EP2006-02.REF	LA-EP2006	Neulasta
정확도	93% - 106%	97% - 105%	93% - 98%
하루 내의 정밀도	≤ 3%	≤ 3%	≤ 5%
하루 사이 정밀도	≤ 6%	≤ 9%	≤ 8%
안정성	상온: 4 시간; 2°C-8°C: 3일; 동결-해동: 최대 3주기; 장기간: -70°C에서 6개월.		
LOQ	150 -4800pg/mL		

연구 제목	토끼의 혈청 샘플에서 ELISA를 이용한 LA-rhG-CSF 농도 확인 분석 방법 검증 연구					연구 번호 27582 (LA-EP06-010)
CTD 내 위치:	[모듈 4.2.2.2]					
GLP 준수:	아니요 (기술적으로 적합한 방법을 사용하기 위해, GLP 준수 검증과 동일한 방법론적 접근방식을 취했다 [모듈 2.6.4 표 2-3]에서 설명한 바와 같이, 연구 LA-EP06-011의 분석에 대한 부분적 검증 및 GLP 준수 검증이 수행되었다 [모듈 2.6.4 표 2-3].					
방법:	방법: 섹션 2, 검증 BA09012에 설명된 절차에 따라, 독일 R&D Systems의 Quantikine® 인간 G-CSF 면역분석 키트를 사용한 정량 샌드위치 ELISA.					
분석 물질:	LA-EP2006-02 REF, LA-EP2006 또는 EU-승인 Neulasta					
결과:	Neulasta	LA-EP2006 (1 상 로트)[a]	LA-EP2006 (3 상 로트)[a]	PEG-Neupogen	Di-Pegylated EP2006	Di-Pegylated EP2006 (수정됨)
정확도	87.6% - 113.5%	87.5% - 113.3%	87.9% - 113.5%	87.0% - 110.6%	43.1% - 60.0%	86.3% - 120.1%
하루 내의 정밀도	≤ 6.1%	≤ 5.0%	≤ 6.1%	≤ 5.7%	≤ 5.8%	
하루 사이 정밀도	≤ 7.0%	≤ 7.2%	≤ 6.6%	≤ 8.3%	≤ 10.0%	
안정성	상온: 4 시간; 2°C-8°C: 3일; 동결-해동: 최대 3주기; 장기간: -70°C에서 6개월.					
LOQ	모든 그룹에서 150 pg/mL, 단 Di-Pegylated EP2006 에서는 300 pg/mL					

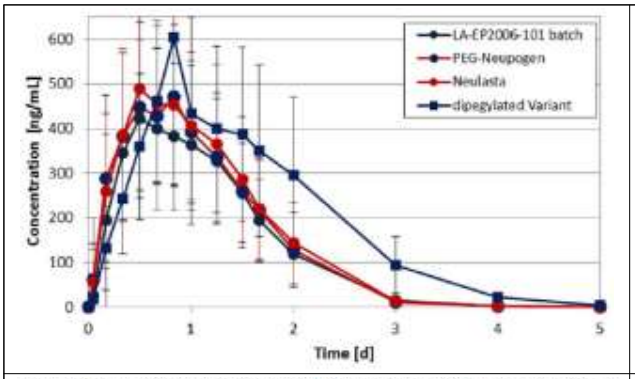
[a]: 1상 및 3상 로트는 LA-EP2006을 의미하며, 임상 개발에서 이 두 단계에 사용되는 프로세스에 따라 제조된다. CTD: 국제공통 기술문서; ELISA: 효소결합면역흡착측정법; G-CSF: 과립구집락-자극인자; GLP: 우수실험실 관리기준; LA-rhG-CSF: 장시간 작용하는-재조합 인간 과립구집락-자극인자; LOQ: 정량 하한; PEG: 폴리에틸렌글리콜

5.3.2. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

Sandoz 내부 코드 (CRO 연구 번호)	연구 단계	연구 유형	종, 주, 성별	경로, 테스트 물질	용량 (mcg/kg), 일정	GLP 준수
설치류, 단회 투여						
LA-EP06-004 (S22838)	주요	단회 투여 PK/PD	랫드, Wistar, 일반 및 호중구 감소증 수컷	피하, LA-EP2006, EU-승인 Neulasta	0, 50, 100, 200, 500;	예
LA-EP06-007 (25621)	주요	단회 투여 PK/PD	랫드, Sprague-Dawley, 호중구 감소증 수컷	피하, LA-EP2006,	1, 4, 7, 14, 70, 140, 700, 1400	예
LA-EP06-008 (25622)	주요	단회 투여 PK/PD	랫드, Sprague-Dawley, 호중구 감소증 수컷	피하, LA-EP2006, EU-승인 Neulasta	4, 14, 140, 700	예
LA-EP06-012 (29135)	후속	단회 투여 PK/PD	랫드, Wistar, 일반 및 호중구 감소증 수컷	피하, LA-EP2006, EU-승인 Neulasta	0, 100, 200, 500, 1000	예
비설치류, 단회 투여						
LA-EP06-001 (20547/06)	초기	단회 투여 PK/PD	토끼, Himalayan, 일반수컷	피하, HES-Filgrastim (HES 100/1.0 또는 HES 60/1.0) PEG-Filgrastim (Gluc-NHS[35K], FN-30L/S1 또는 F20L 무작위), EU-승인 Neulasta	100	아니오
LA-EP06-009 (27267)	후속	단회 투여 PK/PD	토끼, NZW, 일반 수컷	피하, LA-EP2006, EU-승인 Neulasta	100	아니오
LA-EP06-010 (27268)	후속	단회 투여 PK/PD	랫드, NZW, 일반 수컷	피하, LA-EP2006 (LA-EP06-101 또는 LA-EP06-301/302 배치), dipegylated filgrastim, EU-승인 Neulasta PEG-Neupogen	99	예
LA-EP06-002 (23374)	초기	단회 투여 PK/PD	개, Beagle, 일반 암컷	피하, LA-EP2006-1 (Tween 첨가), LA-EP2006-2 (Tween 비첨가) EU-승인Neulasta	100,	예
설치류, 다중 투여						
LA-EP06-013 (29136)	후속	다중 투여 PK/PD	랫드, Sprague-Dawley, naive male	피하, LA-EP2006 EU-승인 Neulasta	100 q2d, 4주, 및 2-4주간 200 q2d	예

LA-EP2006의 임상 연구 배치를 사용한 수컷 토끼에서 단회 투여 비교PK/PD 연구

- 디자인: NZW 토끼(20/그룹)에게 아래의 약물을 99 mcg/kg 용량으로 단회 피하
- 결과: 일반적으로 Neulasta, LA-EP2006(건강한 피험자 연구에 사용되는 배치), PEG-Neupogen를 투여한 후 약 15-16시간에 최대치의 토끼 혈청 rhG-CSF 레벨인 약 0.5 mcg/mL이 기록되었다.



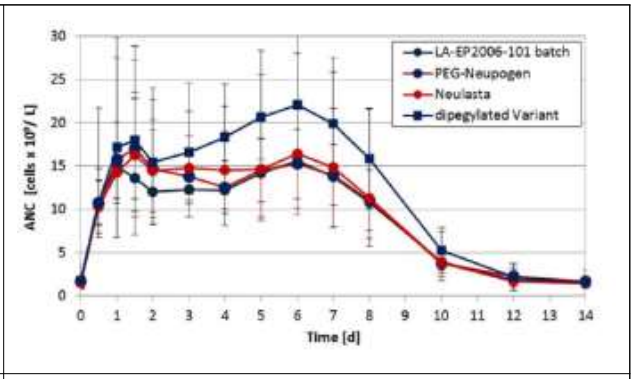


그림 3- 24 연구 LA-EP06-010 (27268): 수컷 토끼에게 연구 LA-EP06-101 및 연구 LA-EP06-301/302에 사용된 LA-EP2006 재료를 단회 피하 투여한 후 rhG-CSF 혈청 농도 시간 과정 (평균, SD)

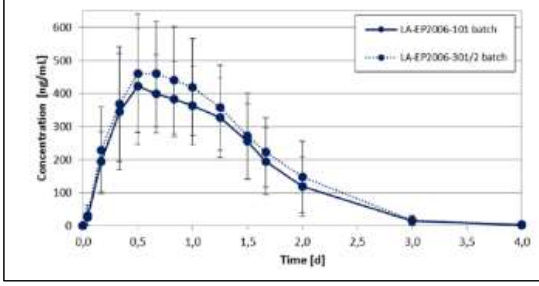


표 3-11 연구 LA-EP2006-010(27268)에서 PK 결과의 주요 비율 개요

	AUC		C_{max}	
	Neulasta	LA-EP2006 (연구 LA-EP06-101 배치)	Neulasta	LA-EP2006 (연구 LA-EP06-101 배치)
LA-EP2006 (연구 LA-EP06-101 배치)	0.87		0.86	
LA-EP2006 (연구 LA-EP06-301/302 배치)	0.99	1.13	0.95	1.10
PEG-Neupogen	0.96		0.96	
dipegylated EP2006	1.31		1.16	

AUC: 시간-농도 곡선 아래 면적; C_{max} 최대 혈청 농도; PEG: 폴리에틸렌글리콜; PK: 약동학

* 건강한 피험자 연구의 공정에 따라 제조된 LA-EP2006-유도 PD 반응(연구 101 배치) 및 유효성 및 안전성 연구 공정에 따라 제조된 배치(연구 301/302 배치)는 매우 유사했다 (비율 1.00). 재료 간 AUC 비율 1.13은 PD에 아무런 영향을 주지 않았다. Sandoz 공정으로 pegylated 된 Amgen 단백질을 Neulasta와 비교한 결과 PD 비율도 1.00에 매우 근접했다. 건강한 피험자, 그리고 유효성 및 안전성 연구에 사용된 공정에 따라 제조된 LA-EP2006를 Neulasta와 비교했을 때, 두 가지 모두 0.92의 비율로 약간 낮은 반응을 나타냈다. dipegylated 변형은 주로 mono-pegylated filgrastim으로 구성된 제품에 비해 더 높은 PD 반응을 가질 것으로 예상되었다. Neulasta와 비교한 비율은 1.26이었다.

5.3.3. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 해당사항 없음

5.3.4. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 해당사항 없음

5.3.5. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 해당사항 없음

5.4. 약리에 대한 심사자의견

- 생체내 효력시험에서는 대조약과 비교시험이 실시되었고 혈중PK 프로파일링 일치 및 다양한 약리모델에서 유사한 효과를 보임

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가시 자료제출 증명(TOC) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 1상 3건, 3상 2건 제출

6.3. 생물약제학시험

- 중추적 연구 LA-EP06-104 (ELISA)에 대한 페그필그라스팀 PK 분석

표 1-4 연구 (LA-EP06-104)의 pegfilgrastim ELISA 재-검증 결과 요약

타당성 검증 파리미터	설명	타당성 검증 결과	평가
정량 하한(LLOQ)	1,500 pg/mL	1,500 pg/mL	통과
정량 상한(ULOQ)	48,000 pg/mL	48,000 pg/mL	통과
선형성 (n = 17)(1)	해당 없음	1.000(1)	통과
최소 요구 희석 (MRD)	1:10	1:10	해당 없음
선택도	≥80% 허용	모든 테스트 항목에 대한 개별 혈청 100%가 허용 기준을 충족함.	통과
분석 내 정밀도	LLOQ 및 ULOQ에 대해 < 20.0% 및 ≤ 25.0%	모든 테스트 항목에 대한 결과 범위 1%-8%	통과
분석 내 정밀도	LLOQ 및 ULOQ에 대해 < 20.0% 및 ≤ 25.0%	모든 테스트 항목에 대한 결과 범위 3%-10%	통과
분석 내 정밀도	LLOQ 및 ULOQ에 대해 ± 20.0% 및 ± 25.0%	모든 테스트 항목에 대한 결과 범위 81%-120%	통과
분석 내 정밀도	LLOQ 및 ULOQ에 대해 ± 20.0% 및 ± 25.0%	모든 테스트 항목에 대한 결과 범위 90%-104%	통과
동결/해동 안정성 (2)	해당 없음	해당 없음	해당 없음
RT 에서 단기간 안정성	최대 48시간	최대 48시간	통과
장기간 안정성 (3)	해당 없음	해당 없음	해당 없음
희석 검사:	≤ 20.0% 정밀도 ± 20.0% 정확도	모든 테스트 항목에 대한 정밀도 범위 2%-8% 모든 테스트 항목에 대한 정밀도 범위 85%-96%	통과
후크 효과	없음	없음	통과
비교 가능성 (LA-EP2006 DP1 & 2)	비율 0.80-1.25	비율 0.95-1.05	통과
비교 가능성 (Neulasta) EU 1 & 2	비율 0.80-1.25	비율 0.95-1.04	통과
비교 가능성 (Neulasta) US 1&2	비율 0.80-1.25	비율 0.96-1.02	통과

6.4. 임상약리시험

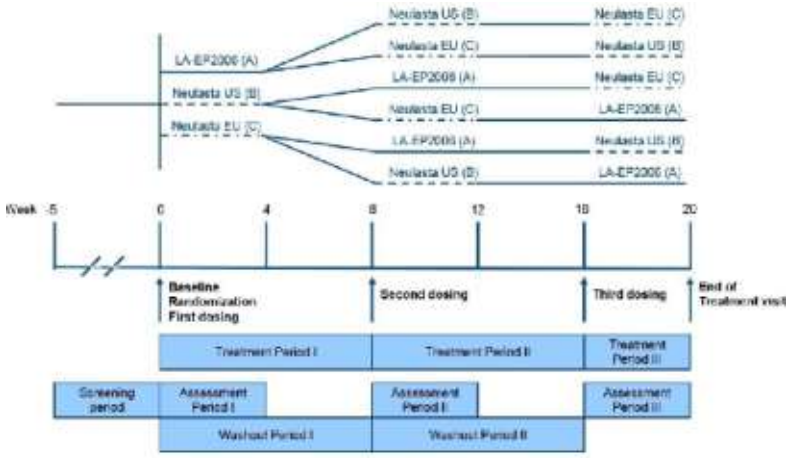
- 건강한 성인대상으로 약동학적 시험 3건 제출

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	결과
건강한 지원자					
1상	LA-EP06-104	설계: 단일-투여, 무작위, 이중 맹검, 3-기간 교차 PK/PD 연구 목적: 6mg 단일 피하 투여 후 PK 파라미터 AUC0-inf, AUC0-last, Cmax 및 PD 파라미터 ANC AUEC0-last, ANC Emax 측면에서 LA-EP2006, Neulasta US 및 Neulasta EU의 PK 유사성	건강한 피험자 총 (투약 피험자): N=577 (378 남성, 199 여성) 6개의 치료 열로 무작위 배정: ABC: 96 (59남성, 37여성) ACB: 97 (60남성, 37여성) BAC: 96 (62남성, 34여성) BCA: 95 (68남성, 27여성) CAB: 96 (68남성, 28여성) CBA: 97 (61남성, 36여성) A=LA-EP2006 B=Neulasta US C=Neulasta EU	US-Neulasta EU-Neulasta LA-EP2006	약동학적 평가 결과 PK 파라미터에 대해 0.907에서 1.18까지의 기하학적 평균값 비율을 얻었다. 모든 비교에 대한 이러한 90%신뢰구간은 표준 생물학적동등성 구간인 0.80-1.25 내에 있었다.

1상	LA-EP06-101	단일-투여, 무작위, 이중 맹검, 3-방향, 병렬-그룹 PK/PD 연구 목적: 6mg 단일 피하 투여 후 PK 파라미터 페그필그라스팀 의 AUC0-inf, 및 PD 파라미터 ANC의 AUEC0-last 측면에서 LA-EP2006, Neulasta US 및 Neulasta EU의 PK 유사성	건강한 피험자 총: N=279 (156 남성, 123 여성) LA-EP2006: 93 (51 남성, 42 여성) Neulasta EU: 93 (53 남성, 40 여성) Neulasta US: 93 (52 남성, 41 여성)	US-Neulasta LA-EP2006 EU-Neulasta 6mg, 1회, SC	약동학적 평가 결과 90% CI는 사전-정의된 PK 유사성 한계인 0.80-1.25 범위에 포함되지 않았고 대상들 간의 변동성, 일정한 기준 특성들에 대한 불충분한 통제 그리고 PK 매개변수들에 대하여 가정된 것보다 더 높은 5%의 차이와 함께 병행의 집단 연구 설계가 연구의 불충분한 성과의 원인이 됨. 다음설계는 교차시험을 실시
1상	LA-EP06-103	단일-투여, 무작위, 이중 맹검, 2-기간 교차 PK/PD 연구 목적: 6mg 단일 피하 투여 후 PK 파라미터 AUC0-inf, AUC0-last, Cmax 및 PD 파라미터 ANC AUEC0-last, ANC Emax 측면에서 LA-EP2006 및 Neulasta EU의 PK 유사성	건강한 피험자 총: N=184 (117 남성, 67 여성) LA-EP2006/Neulasta EU: 92 (58 남성, 34 여성) Neulasta EU/LA- EP2006: 92 (59 남성, 33 여성)	EU-Neulasta LA-EP2006 6mg, 1회, SC	약동학적 평가 결과 주요한 PK 매개변수들 AUC0-inf, AUC0-last 및 Cmax에 대한 기하평균 비율들에 대한 90%의 신뢰구간은 모두 사전 정의된 PK 유사성의 한계 값들인 0.80과 1.25 범위 내에 포함

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

[LA-EP06-104] LA-EP2006, Neulasta® US 및 Neulasta® EU를 건강한 피험자에게 6mg 단일 피하 투여 시 약동학, 약력학 및 안전성을 비교하기 위한 무작위, 이중-맹검, 삼-방향 교차 연구



- 임상시험 목적

- 건강한 피험자에서 LA-EP2006 대 Neulasta US, LA-EP2006 대 Neulasta EU, Neulasta US 대 Neulasta EU 사이의 유사한 안전성과 면역원성뿐 아니라 PK 및 PD의 유사성을 입증

- 주요선정제외기준

- 성인(18-65세) 건강한 남녀, BMI 19.0-30.0kg/m^2

- 평가변수

- 약동학적 평가 변수: $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$, C_{max},
- 약력학적 평가 변수: Tmax, T1/2,
- 환자군 특성

특성	ABC (N=96)	ACB (N=97)	BAC (N=96)	BCA (N=95)	CAB (N=96)	CBA (N=97)
나이(세)						
평균 (SD)	32.5 (10.50)	35.5 (11.39)	34.2 (10.72)	33.9 (10.11)	33.9 (9.78)	33.6 (10.55)
성별 – n (%)						
남성	59 (61.5)	60 (61.9)	62 (64.6)	68 (71.6)	68 (70.8)	61 (62.9)
여성	37 (38.5)	37 (38.1)	34 (35.4)	27 (28.4)	28 (29.2)	36 (37.1)
인종 – n (%)						
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	0	1 (1.0)	2 (2.1)	0	0	1 (1.0)
아시아인	2 (2.1)	1 (1.0)	0	3 (3.2)	4 (4.2)	4 (4.1)
흑인 또는 아프리카 계 미국인	26 (27.1)	22 (22.7)	26 (27.1)	20 (21.1)	23 (24.0)	25 (25.8)
하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민	0	0	0	0	0	1 (1.0)
백인	59 (61.5)	72 (74.2)	63 (65.6)	70 (73.7)	66 (68.8)	58 (59.8)
혼혈	9 (9.4)	1 (1.0)	3 (3.1)	2 (2.1)	3 (3.1)	7 (7.2)
기타	0	0	2 (2.1)	0	0	1 (1.0)
체중 (kg)						
평균 (SD)	76.97 (10.096)	75.12 (9.838)	78.90 (10.621)	77.92 (10.919)	78.83 (11.046)	76.51 (9.719)

- 임상시험 결과

- 약동학적 결과

· LA-EP06-104의 결과는 LAEP2006과 Neulasta US, LA-EP2006과 Neulasta EU, Neulasta US과 Neulasta EU 사이에서 PK 유사성을 보여준다. 각 쌍별 비교에서, 1차 PK 파라미터 $AUC_{0\text{-inf}}$, $AUC_{0\text{-last}}$ 및 C_{max} 기하학적 평균 비율에 대한 90% CI는 모두 사전-정의된 PK 유사성 한계 0.80-1.25 사이에 포함되어 있다.

- 약력학적 결과

· LAEP2006과 Neulasta US, LA-EP2006과 Neulasta EU, Neulasta US과 Neulasta EU 사이의 PD 유사성이 입증되었다. 각 쌍별 비교에서, 1차 PD 파라미터 AUC0-last 및 Emax 기하학적 평균 비율에 대한 90% CI는 모두 사전-정의된 PD 유사성 한계 0.80-1.25 사이에 포함되어 있다.

- 안전성 평가 결과

· 건강한 피험자 대상으로 수행한 임상시험 통합분석 결과 제출(6.5.5항 상세 기술)

- 항약물항체 분석 결과

· 치료기간 동안 1일차 투여 전 2시간 이내 및 15일과 28일차에 면역원성 평가 수행

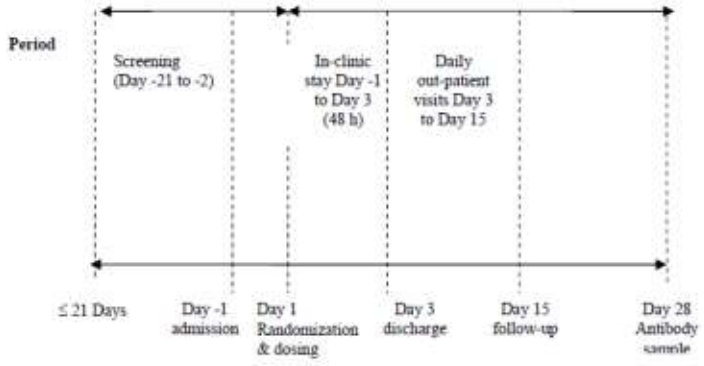
· 기간 I에서, ADA 결과가 확인된 피험자의 수와 비율은 전반적으로 LA-EP2006, Neulasta US 및 Neulasta EU 그룹 및 ADA 샘플 시점과 유사했다. 전체 18명의 피험자가 1일차 투여 전에 ADA 양성 결과를 보였다. 가장 많은 수의 피험자가 ADA 양성 결과를 보인 날은 15일차였다. 기간 II의 경우, 양성 ADA 결과를 가진 피험자의 수와 비율이 전반적으로 LA-EP2006 그룹에서 Neulasta US 및 Neulasta EU 그룹 및 ADA 샘플 시점보다 더 낮았다. 대부분의 피험자들은 1일차 투여 전에 양성 ADA 결과를 보였다. 기간 III에서, LA-EP2006 그룹의 피험자 1명이 15일차에 양성 ADA 결과를 보였고, Neulasta 그룹의 피험자 1명이 1일차 투여 전에 양성 ADA 결과를 보였다. 모든 치료 그룹의 샘플 대부분은 PEG 특이적이었다.

· 피험자 3명(피험자 1명, 0.5%, LA-EP2006 그룹, 그리고 피험자 2명, 1.0%, Neulasta EU 그룹) 모두 기간 I에 NAbs가 검출되었다. 샘플 시점에서 NAb 양성 피험자의 ADA 역가는 낮았고 ($\leq$ 1), 나중에는 이 피험자들로부터 Nab가 검출되지 않았다. Neulasta EU 그룹의 피험자 1명은 확인된 양성 ADA 결과 때문에 이후 연구에서 배제되었다. 이후 시점에서는 3명의 피험자로부터Nab가 검출되지 않았다

[LA-EP06-101] 건강한 피험자에게 LA-EP2006과 기준 제품 Neulasta®(EU- 및 US-등록)의 약동학 및 약력학 비교

- 임상시험 목적

- 건강한 피험자에서 LA-EP2006, Neulasta US 및 Neulasta EU 각 제품을 6mg 단일 피하 투여한 후 이들 사이의 PK 및 PD의 유사성을 입증



- 주요선정제외기준

- 성인(18-65세) 건강한 남녀, BMI 19.0-29.9kg/m2

- 평가변수

- 약동학적 평가 변수: (1차) $AUC_{0\text{-}inf}$, (2차) $AUC_{0\text{-}\infty}$, C_{max}, T_{max}, $T_{1/2}$, Kel

- 약력학적 평가 변수: ANC의 Emax, tmax, E

- 피험자 수 산출 근거

- Eighty-two (82) subjects per treatment group are required to achieve a power of 90% allowing the 90% CI for AUC (assuming a true mean ratio of 1.05) to fall within the bioequivalence limits of 0.80 and 1.25.

- 분석환자군

- 환자군 특성

		LA-EP2006 n=93	Neulasta® EU n=93	Neulasta® US n=93	Overall n=279
Age [years]	Mean (SD)	36.9 (9.52)	38.0 (9.20)	37.1 (9.53)	37.3 (9.40)
	Median (Range)	37.0 (18–55)	38.0 (19–55)	39.0 (21–55)	38.0 (18–55)
Height [cm]	Mean (SD)	174.5 (8.25)	173.8 (8.98)	173.7 (8.58)	174.0 (8.59)
	Median (Range)	175.0 (159–193)	173.0 (155–193)	175.0 (152–192)	174.0 (152–193)
Weight [kg]	Mean (SD)	75.2 (11.34)	75.0 (11.16)	74.4 (11.60)	74.9 (11.33)
	Median (Range)	76.6 (51.2–99.2)	74.6 (54.2–99.9)	75.8 (50.9–99.9)	75.9 (50.9–99.9)
BMI [kg/m²]	Mean (SD)	24.6 (2.71)	24.8 (2.55)	24.6 (3.00)	24.7 (2.75)
	Median (Range)	24.6 (19–30)	24.5 (20–30)	24.8 (19–30)	24.6 (19–30)
Gender	Male n (%)	51 (54.8)	53 (57)	52 (55.9)	156 (55.9)
	Female n (%)	42 (45.2)	40 (43)	41 (44.1)	123 (44.1)
Ethnicity	Caucasian n (%)	93 (100)	93 (100)	93 (100)	279 (100)

- 임상시험 결과

- 약동학적 결과

· 모든 비교(LA-EP2006 대 Neulasta US, LA-EP2006 대 Neulasta EU, Neulasta EU 대 Neulasta US)에서, 90% CI는 사전-정의된 PK 유사성 한계인 0.80-1.25 범위에 포함되지 않았다.

· 시간 경과에 따라 LA-EP2006, Neulasta US 및 Neulasta EU의 PK 프로파일이 유사한 것으로 나타났지만, 노출, AUC0-last, AUC0-inf 및 Cmax와 관련된 PK 파라미터 값은 Neulasta US 및 Neulasta EU보다 LA-EP2006에서 더 높았다. 피험자 간 변동성은 91.5%로 높았다. 관찰된 해당 피험자간 변동성은 샘플 크기 계산에 사용된 35% CV%보다 높았다.

- 약력학적 결과

· 절대 호중구 수: 기하학적 평균 비율의 90% CI 하한과 상한은 사전-정의된 허용 한계 0.87-1.15 내에 포함되

어 있다. 시간이 경과하면서 ANC의 평균이 겹쳐지는 그림은 3개의 치료 그룹에서 일치하는 프로파일을 보여준다

치료 비교	PD 파라미터	포인트 추정치	비율 97.5% CI	95% CI	90% CI
LA-EP2006/	AUEC0-last	98.59	[91.96; 105.70]	[92.77; 104.77]	[93.69; 103.74]
Neulasta US	Emax	100.50	[92.96; 108.66]	[93.88; 107.59]	[94.92; 106.41]
LA-EP2006/	AUEC0-last	100.75	[94.04; 107.94]	[94.86; 107.00]	[95.79; 105.97]
Neulasta EU	Emax	102.31	[94.70; 110.53]	[95.63; 109.45]	[96.68; 108.26]
Neulasta EU/	AUEC0-last	97.85	[91.31; 104.86]	[92.12; 103.95]	[93.02; 102.94]
Neulasta US	Emax	98.23	[90.90; 106.16]	[91.80; 105.12]	[92.81; 103.97]

· CD34+ 세포 수는 LA-EP2006, Neulasta EU 또는 Neulasta US로 치료한 피험자에서 유사한 증가를 보였다

- 안전성 평가 결과

· 건강한 피험자 대상으로 수행한 임상시험 통합분석 결과 제출(6.5.5항 상세 기술)

- 항약물항체 결과

결합 ADA: 확증적 분석 결과	LA-EP2006 N=93 n (%)	Neulasta US N=93 n (%)	Neulasta EU N=93 n (%)
투여전 방문 21일차	0 (0.0)	3 (3.2)	3 (3.2)
후속 조치 방문 15일차	5 (5.4)	6 (6.5)	2 (2.2)
후속 조치 방문 28일차	2 (2.2)[a]	3 (3.2)[a]	1 (1.1)[a]
1개 이상의 양성 ADA를 가진 피험자 수	5	11	4

[LA-EP06-103] 건강한 피험자에게 동일한 용량으로 LAEP2006를 단일 피하 투여 한 후 PK, PD, 안전성 및 면역유전성을 비교한 무작위, 이중-맹검, 2-주기 교차 연구

* LA-EP2006/Neulasta EU 또는 Neulasta EU/LA-EP2006인 치료 순서 2개중 하나에 1:1 비율로 무작위 배정되었고, 각 기간에 6 mg/0.6mL 용량의 LA-EP2006 또는 Neulasta EU를 피하로 투여 받음

• 임상시험 목적

- 건강한 피험자에서 LA-EP2006와 Neulasta EU을 피하 투여한 후 이들 사이의 PK 및 PD의 유사성을 입증

• 주요 선정제외기준

- 성인(18-45세) 건강한 남녀, BMI 19.0-28.0kg/m^2

• 평가변수

- 약동학적 평가 변수: $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$, C_{max},

- 약력학적 평가 변수: ANC의 Emax, tmax, E

• 분석환자군

- 환자군 특성

· 총 446명의 피험자를 스크리닝 하였고, 총 185명의 피험자를 무작위 배정하였다; 184명의 피험자가 연구 약물을 투여 받았으며, 169명의 피험자(92%)가 연구를 완료했다. 총 15명의 피험자가 연구에서 철회되었는데, 이 중 4명은 TEAE로 때문이었다.

· 전체적으로, 150명의 피험자(82%)가 백인이었고, 두 그룹은 나이, 키, 성별, 체중에 대해 균형을 이루었다. 기준선 특성 (평균 체중, 백혈구 수, 헤모글로빈, 혈소판 및 ANC)은 두 치료 기간 사이에 유사했다.

• 임상시험 결과

- 약동학적 결과

· 1차 PK 파라미터에 대한 기하학적 평균 비율 90% CI의 하한과 상한이 사전-정의된 한계인 0.80-1.25 내에 완전히 포함되어 있기 때문에, LA-EP2006과 Neulasta EU 간의 비교에서 PK 유사성을 성공적으로 입증했다.

· Neulasta EU 그룹에 비해 LA-EP2006 그룹에서 $AUC_{0\text{-}inf}$와 $AUC_{0\text{-}last}$의 기하학적 평균은 각각 13.7%와 14.4% 더 높았고, C_{max}의 기하학적 평균은 10.8% 높았지만, PK 유사성에 대해서는 사전-정의된 한계 내에 있었다. 이러한 결과가 나온 후, 진행 중인 연구 LA-EP06-104의 샘플 크기를 재평가하였고, 피험자 수를 240명 더 늘려서 계획된 대상자 수를 총 576명으로 정하였다.

· LA-EP2006 그룹에서 더 높은 AUC가 관찰되었으나 PD, 안전성 또는 면역원성의 차이를 초래하지 않았다. 연구에 사용된 배치는 LAEP2006 및 Neulasta EU 제품을 대표했다; 그러나 LAEP2006과 Neulasta EU 배치 간의 단백질 함량 차이(2%)는 LAEP2006에서 4% 더 높고 AUC 값을 초래했고, 이것이 차이를 부분적으로 설명한다고 사료된다

· 2차 PK 파라미터 t_{max} 및 $t_{1/2}$는 LA-EP2006 및 Neulasta EU에서 유사했다.

- 약력학적 결과

· LA-EP2006 및 Neulasta EU에서 PD 유사성이 입증되었다. 기하학적 평균 비율의 90% CI 하한과 상한은 사전-정의된 한계인 0.87-1.15 내에 포함되어 있다

- 안전성 평가 결과

· 건강한 피험자 대상으로 수행한 임상시험 통합분석 결과 제출(6.5.5항 상세 기술)

- 항약물항체 결과

· 전반적인 면역원성은 두 치료 그룹 간에 유사했다. 28일차(기간 1)에 ADA 양성 반응이 나온 피험자 2명은 프로토콜에 따라 추가 참여에서 제외되었다: LA-EP2006로 치료받은 피험자 1명은 filgrastim 특이적 ADA에 대해 양성으로 테스트되었다 (피험자가 항-pegfilgrastim 항체에 대해서는 음성을 보였기 때문에 전체적인 테스트 결과로는 결정적이지 않았다). Neulasta EU로 치료 받은 다른 피험자 1명은 pegfilgrastim과 PEG 조합에 특이적인 ADA 양성 반응을 보였다.

· LA-EP2006 치료 후, 피험자 1명(1%) 그리고 Neulasta EU 치료 후, 피험자 4명(2%)이 기간 I 또는 기간 II 동안 1개 이상의 확인된 양성 ADA 결과를 보였음이 보고되었다.

· 기간 I 동안 Neulasta EU를 투여 받은 피험자 1명에서는 15일과 28일차에 항-pegfilgrastim 및 항-PEG 항체가 검출되었다. 다른 모든 피험자들의 면역결핍은 pegfilgrastim에 대해 음성이었지만, filgrastim 또는 PEG에 대해서는 양성이었기 때문에, 결과가 결정적이지 않은 것으로 판단되었다. 검출된 항체 모두 중화 활성을 보이지 않았다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 임상 3상 2건 제출

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량
3상	LA-EP06-301	유방암 환자에서 새로운-보조적 또는 보조적 TAC 요법의 1주기 동안 평균 DSN(4 등급 호중구 감소증(ANC <0.5 × 10^9/L)을 겪은 연속된 날짜수)를 Neulasta (EU-승인)와 비교한 LA-EP2006의 유효성 및 안전성	최근에 II/III기 유방암으로 진단 받아 TAC화학요법을 투여받은 환자	1주기당 6mg, SC x 총 6주기 총 44주
3상	LA-EP06-302	유방암 환자에서 새로운-보조적 또는 보조적 TAC 요법의 1주기 동안 평균 DSN(4 등급 호중구 감소증(ANC <0.5 × 10^9/L)을 겪은 연속된 날짜수)를 Neulasta (EU-승인)와 비교한 LA-EP2006의 유효성 및 안전성	최근에 II/III기 유방암으로 진단 받아 TAC화학요법을 투여받은 환자	1주기당 6mg, SC x 총 6주기 총 22주

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[LA-EP06-301] 골수억제 화학요법을 투여 받은 유방암 환자에서 LA-EA2006와 EU-Neulasta의 유효성과 안전성 비교. (2012.6.28./ 2014.2.11)

- 임상시험 목적 및 평가변수

- 1차 목적:

· 골수억제 화학요법을 받는 유방암 환자에서 화학요법으로 유발된 호중구 감소증의 예방적 치료를 위한 LA-EA2006와 EU-Neulasta의 유효성을 비교

- 2차 목적

· 모든 주기에서의 FN의 발생 비율

* FN, 1회 구강 체온 >38.3℃와 함께 ANC < 0.5x10^9L미만으로 감소가 예상되는 것

· 각 주기에서의 발열(≥ 38.3℃)이 발생한 날 수

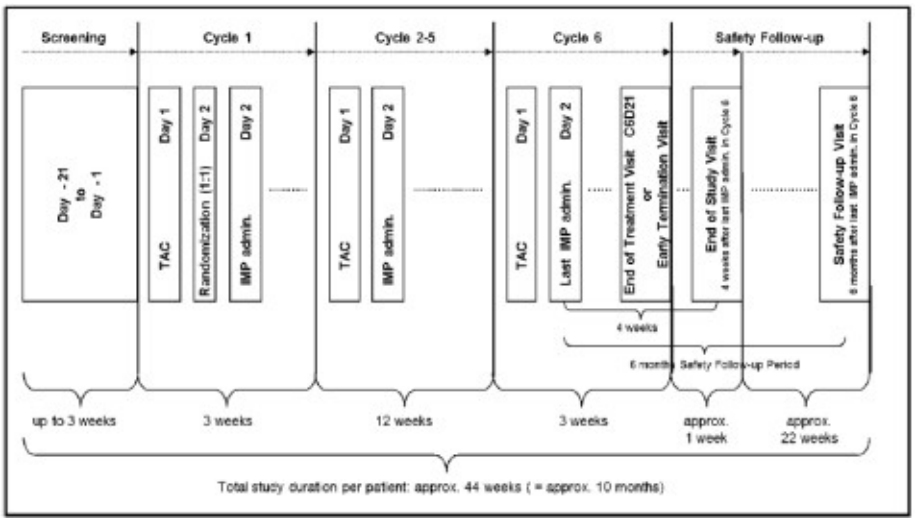
· 1주기에서 ANC의 최저치 폭

· 1주기에서 최저치 이후 회복(ANC≥ 2x10^9/L까지 걸리는 시간)

· 모든 주기에서 감염의 빈도

· 감염에 의한 치명률

- 임상시험 디자인



Study Procedure	Cycle 1, 2, 3, 4, 5, 6																						End of Treatment	End of Study	SFU
	Week 1								Week 2							Week 3									
	Screening (D -21 to D -1)	C# D1 Visit	C# D2	C# D3	C# D4	C# D5	C# D6	C# D7	C# D8	C# D9	C# D10	C# D11	C# D12	C# D13	C# D14	C# D15	C# D16	C# D17	C# D18	C# D19	C# D20	C# D21	C# D21 / Early Termination	Study Termination	6 Months after last IMP
CBC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							X		
Clinical chemistry	X	X																					X		
Antibody sample collection (Immunogenicity)		X														X							X	X	X
Chemotherapy administration		X																							
IMP administration			X																						
Body temperature measurements		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

- 주요선정제외기준

- 유방암에 대한 보조 또는 선행 화학요법으로 TAC를 투여 받을 조건

- 임상시험용 의약품 정보

IMP and strength	Batch number (expiry date)
LA-EP2006, 6 mg/0.6 mL	30324244 (31-Aug-2013, extended to 02-Mar-2014) 30324245 (31-Aug-2013)
Neulasta, 6 mg/0.6 mL	10271811A (30-Jun-2013) 1028053D (31-Aug-2013) 1033639A (31-Dec-2014)

- 통계분석 방법

* 피험자 수 산출

- Equivalence/non-inferiority limit: ±1 day / -0.6 days
- Expected difference in the means: 0 days
- Common standard deviation: 1.6 days
- Power: 90%
- Significance level: 2.5%
- Randomization ratio: 1:1 (LA-EP2006:Neulasta)
- 관련 논문 : Holmes et al, 2002; Green et al. 2003

* 결측치 처리 방식

No missing values will be imputed. For the determination of DSN, the following rules apply:
The missing value imputation refers only to the determination of severe neutropenia and not to the replacement of the ANC value itself. In case an ANC value is missing the following rules may be used:

- The ANC before and after the missing day is $\geq$ 0.5 x 10^9/L: the day can likely be ignored as a potential day of severe neutropenia. However, there were exceptions to this rule, in case the potential of the missing ANC to fulfill the severe neutropenia definition was high, e.g. if the missing ANC value could have been the nadir. Such cases were reviewed, decided upon and documented at the BDRM in a completely blinded way.
- If at both neighbouring days the ANCs are < 0.5 x 10^9/L, then set the missing day to severe neutropenia.
- If the day before is < 0.5 x 10^9/L and the day after $\geq$ 0.5 x 10^9/L, then the missing day is set to severe neutropenia.
- If the day before is $\geq$ 0.5 x 10^9/L and the day after < 0.5 x 10^9/L, then the missing day is set to severe neutropenia.
- If any of the neighbouring days (i.e. 2 or more missing values in a row) is also missing, severe neutropenia cannot be detemined automatically. These cases were discussed in the BDRM.

• 분석군

분석 집단	정의
모든 분석 대상자 (FAS) 집단	FAS 집단은 연구 약물인 LA-EP2006 또는 Neulasta 중 하나를 1회 이상 투여 받은 모든 무작위 배정 환자로 구성된다. 의도된 치료 원칙에 따라, 무작위 배정된 치료 방법 별로 환자들을 분석하였다.
프로토콜 순응(PP) 집단	PP 모집단은 주요 프로토콜 편차 없이 **첫 번째 화학요법 주기를** 완료한 FAS의 하위 집합입니다. PP 모집단에 대한 환자의 유효성을 평가하기 위해 다음과 같은 잠재적 프로토콜 편차에 대해 데이터를 검사했다. 참여 기준의 편차, 치료 할당 오류, 시판용 (peg)filgrastim 사용, 제외/금지/허용되지 않은 약물 사용, 준수 불량, 후속 조치 불이행, ANC 데이터 누락
C를 제외한 모든 분석 대상자 집단 (FAS-C)	C를 제외한 모든 분석 대상자(FAS-C) 집단은 연구기간 동안 할당된 임상 시험용 의약품(IMP)만 받은 FAS의 하위 집단이다 (즉, 시판용 페그필그라스팀 이나 필그라스팀 제품으로 치료 받은 모든 환자를 제외함).

• 계획서의 주요변경

① 분석군의 변경

- 변경전: ITT (all randomized patients), FAS (at least one dose of study medication), SAF (at least one dose of study medication and at least one post-baseline safety assessment), and PP (no major protocol deviation in Cycle 1) population
  · 2명의 환자를 제외(IMP를 투여받지 않고 1주기 2일차에 중단함)하고 나머지 환자군은 계획된 무작위 배정대로 약을 투여받음으로서 ITT군과 FAS군은 동일함
- 변경후: FAS-C 분석군 추가
  · 연구 LA-EP06-301 및 LA-EP06-302 진행 중 IMP가 일시적으로 부족하여, 연구 LA-EP06-301의 환자 70명 (LA-EP2006: 28명, EU-승인 Neulasta: 42명)과 연구 LA-EP06-302의 환자 73명(LA-EP2006: 32명; EU-승인 Neulasta: 41명)이 IMP 대신 페그필그라스팀 또는 필그라스팀이 포함되어 있는 시판용 제품을 1회 이상 투여 받았다. 연구 1주기에 IMP 대신 시판용 페그필그라스팀 제품을 투여 받은 환자는 거의 없었다. 연구 LA-EP06-301의 환자 4명(LA-EP2006 그룹의 환자 1 명, EU-승인 Neulasta 그룹의 환자 3명)과 연구 LA-EP06-302의 EU-승인 Neulasta 그룹의 환자 1명이 여기에 포함된다. 1주기에 페그필그라스팀 또는 필그라스팀-함유 시판용 제품을 사용한 것은 주요 프로토콜 편차로 간주되었고, 1차 종말점의 민감도 분석에 사용된 프로토콜 순응(PP) 집단에서 4명의 환자가 제외되었다. 연구 IMP를 분석하기 위해, 추가적인 분석 대상자 집단("FAS-C")이 정의되었습니다. 여기에서는 연구 중 일시적인 IMP 부족으로 인해 시판용 G-CSF 제품을 투여 받은 환자들이 제외되었기 때문에, 구성하고 있는 피험자들은 모두 연구 기간 내내 할당된 IMP만 투여 받은 환자들이었다.
  · 1주기에 시판용 필그라스팀을 투여받은 환자는 시험군 1명(718-01), 대조약군(718-02, 718-03, 718-04) 였으며 이환자군은 PP군에서 모두 제외됐음
- 대상환자군
  · 총 373명의 환자가 선별되었으며, 그 중 316명이 무작위 배정되어 불가리아, 조지아, 헝가리 및 우크라이나의 시험기관에서 연구에 등록되었다.
- 중대한 계획서 위반
  · 총 21명(시험군 13명, 대조약군 8명)의 환자가 시판용 필그라스팀, IMP 관련 이유, ANC data missing의 사유로 제외되었음

Treatment Patient number	Protocol deviation Category	 Details
LA-EP2006		
102-05	ANC not evaluable	
404-07	ANC not evaluable	
502-02	Prohibited medication	Administration of filgrastim during study
507-01	Randomization	Randomization error
507-02	IMP-related	Under quarantine
507-04	ANC not evaluable	
508-02	IMP-related	Under quarantine
508-08	IMP-related	Under quarantine
508-09	IMP-related	Under quarantine
508-11	IMP-related	Under quarantine
511-13	ANC not evaluable	
518-02	ANC not evaluable	
718-01	Commercial (peg)filgrastim	Neulastim®, Roche

Treatment Patient number	Protocol deviation Category	 Details
Neulasta		
407-09	ANC not evaluable	
507-03	ANC not evaluable	
508-01	IMP-related	Under quarantine
508-10	ANC not evaluable	
508-10	IMP-related	Under quarantine
718-02	Commercial (peg)filgrastim	Neulastim®, Roche
718-03	Commercial (peg)filgrastim	Neulastim®, Roche
718-04	Commercial (peg)filgrastim	Neulastim®, Roche
901-01	ANC not evaluable	

· IMP 관련 사유는 주로 온도 일탈이었음

· 1주기에 시판용 필그라스팀을 투여받은 환자는 시험군 1명(718-01), 대조약군(718-02, 718-03, 718-04) 였으며 이환자군은 PP군에서 모두 제외됐음

· 4주기에 시판용 필그라스팀을 투여받은 환자 3명은 대조약군(102-01, 102-2, 102-04)였으며 경미한 계획서 위반으로 처리되었음

- 환자군 특성

Parameter	LA-EP2006 N=159	Neulasta N=157	Total N=316
Age (years)			
Mean	49.9	50.5	50.2
SD	9.53	10.87	10.20
Median	50.0	50.0	50.0
Range	30-72	29-76	29-76
Race – n (%)			
White	129 (81.1)	127 (80.9)	256 (81.0)
Asian	28 (17.6)	26 (16.6)	54 (17.1)
Other[a]	2 (1.3)	4 (2.5)	6 (1.9)
Ethnicity – n (%)			
Not Hispanic or Latino	148 (93.1)	139 (88.5)	287 (90.8)
Hispanic or Latino	11 (6.9)	18 (11.5)	29 (9.2)
BMI (kg/m^2)[b]			
Mean	27.47	27.44	27.45
SD	26.76	26.35	26.40
Median	5.668	5.596	5.623
Range	14.3-44.1	17.9-46.1	14.3-46.1

Parameter	LA-EP2006 N=159	Neulasta N=157	Total N=316
Time since initial diagnosis (months)			
n[1]	153	147	300
Median	1.35	1.38	1.38
Range[2]	0.1-76.0	0.2-10.9	0.1-76.0
Disease stage at initial dose, n (%)			
I	4 (2.5)	3 (1.9)	7 (2.2)
II	74 (46.5)	73 (46.5)	147 (46.5)
III	81 (50.9)	78 (49.7)	159 (50.3)
IV	0	3 (1.9)	3 (0.9)
Prior breast cancer surgical procedures, n (%)			
Yes	149 (93.7)	146 (93.0)	295 (93.4)
No	10 (6.3)	11 (7.0)	21 (6.6)
Prior radiotherapy, n (%)			
Yes	7 (4.4)	9 (5.7)	16 (5.1)
No	152 (95.6)	148 (94.3)	300 (94.9)
ECOG performance status, n (%)			
0 (fully active)	128 (80.5)	123 (78.3)	251 (79.4)
1 (restricted in physically strenuous activity)	31 (19.5)	34 (21.7)	65 (20.6)

- 유효성 결과

- 일차 유효성 평가 결과

· 일차 유효성 평가 결과 1주기의 DSN 발생 일수 비교 결과 동등성 마진 1일 이내에 포함되는 결과로 동등성이 입증되었다.

Summary statistics	FAS set LA-EP2006 N=159	Neulasta N=157	Total N=316	PP set LA-EP2006 N=146	Neulasta N=149	Total N=295
n	155[1]	155[2]	310	146	149	295
Mean	0.75	0.83	0.79	0.75	0.79	0.77
Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
SD	0.878	0.898	0.887	0.875	0.872	0.872
Range	0.0-3.0	0.0-4.0	0.0-4.0	0.0-3.0	0.0-3.0	0.0-3.0

Table 11-8 **Primary efficacy parameter: Difference in the duration of severe neutropenia (DSN) in Cycle 1 (days). Inferential test results of ANCOVA and ANOVA (sensitivity analysis) (FAS and PP sets)**

	ANCOVA (primary endpoint)[1]		ANOVA (sensitivity analysis)	
Neulasta minus LA-EP2006	FAS set N=316	PP N=295	FAS set N=316	PP N=295
n	310	295	310	295
Treatment difference	0.07	0.04	0.07	0.04
95% CI [LL, UL]	[-0.12,0.26]	[-0.15,0.24]	[-0.13,0.27]	[-0.16,0.24]

ANCOVA = Analysis of co-variance; ANOVA = Analysis of variance; CI = confidence interval; FAS set = full analysis set; LL, UL = lower, upper limit; n = number of evaluable patients; N = number of patients in a treatment group or analysis set; PP set = per protocol set

[1] Results from ANCOVA with factors "treatment group" and covariates strata "kind of chemotherapy and region", and baseline absolute neutrophil count. Equivalence margin: ±1 day, non-inferiority margin: -0.6 days.

· 1주기 DSN 발생 상세 결과

Table 11-9 **Primary efficacy parameter: Duration of severe neutropenia (DSN) in days in Cycle 1 (categorized) (FAS set)**

Category	LA-EP2006 N=159 n (%)	Neulasta N=157 n (%)	Total N=316 n (%)
0-2 days	149 (96.1)	147 (94.8)	296 (95.5)
3 days and more	6 (3.9)	8 (5.2)	14 (4.5)

- 이차 유효성 평가 결과

· 모든 주기에서의 FN의 발생 비율(Incidence)

	LA-EP2006 N=159 n (%)	Neulasta N=157 n (%)	Total N=316 n (%)
Cycle 1	6 (3.8)	11 (7.0)	17 (5.4)
Cycle 2	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
Cycle 3	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
Cycle 4	1 (0.7)	0	1 (0.3)
Cycle 5	2 (1.4)	0	2 (0.7)
Cycle 6	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
All cycles (at least one incidence)[a]	9 (5.7)	12 (7.6)	21 (6.6)

FAS set = full analysis set; n = number of evaluable patients; N = number of patients in a treatment group or analysis set

[a] Patients with more than 1 event during the study are only counted once.

· 발열 발생 비율

Table 11-11 **Secondary efficacy parameter: Number of patients with at least one episode of fever by cycle and across all cycles (FAS set)**

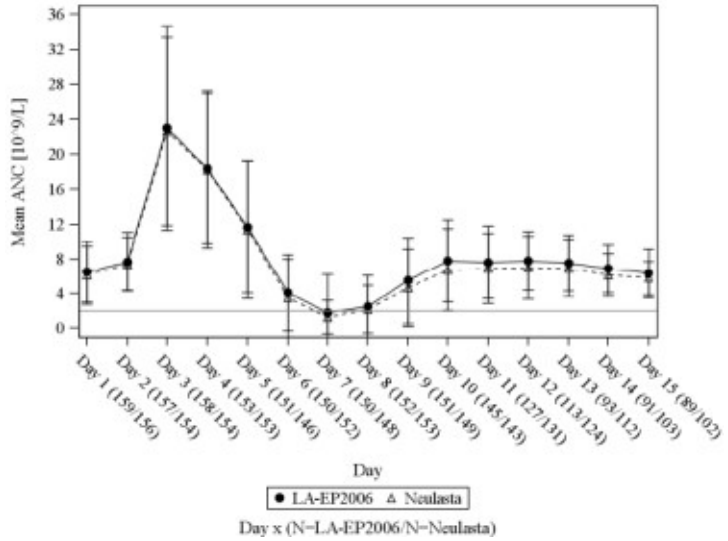
	LA-EP2006 N=159 n (%)	Neulasta N=157 n (%)	Total N=316 n (%)
Cycle 1	9 (5.7)	14 (8.9)	23 (7.3)
Cycle 2	6 (3.9)	2 (1.3)	8 (2.6)
Cycle 3	7 (4.6)	6 (3.9)	13 (4.2)
Cycle 4	5 (3.3)	2 (1.3)	7 (2.3)
Cycle 5	7 (4.7)	4 (2.6)	11 (3.7)
Cycle 6	5 (3.6)	3 (2.0)	8 (2.8)
Overall[a]	26 (16.4)	26 (16.6)	52 (16.5)

· 1주기에서 ANC의 최저치 폭

Table 11-12 Secondary efficacy parameter: Depth and time of ANC nadir in Cycle 1 (FAS set)

Parameter	LA-EP2006 N=159	Neulasta N=157	Total N=316
Depth of ANC nadir in Cycle 1 (10^9/L)			
n	156	155	311
Mean	1.102	0.921	1.012
SD	1.5398	1.1771	1.3719
Range	0.00-8.60	0.00-6.90	0.00-8.60
Number of patients with ANC nadir at	n (%)	n (%)	n (%)
Days 1-5	5 (3.1)	5 (3.2)	10 (3.2)
Day 6	7 (4.4)	4 (2.5)	11 (3.5)
Day 7	101 (63.5)	104 (66.2)	205 (64.9)
Day 8	34 (21.4)	25 (15.9)	59 (18.7)
Day 9	1 (0.6)	7 (4.5)	8 (2.5)
Days 10-15	8 (5.0)	10 (6.4)	18 (5.7)

· 호중구 수의 변화치



· 1주기에서 최저치 이후 회복(ANC≥ $2x10^9$/L까지 걸리는 시간)

Parameter	LA-EP2006 N=159	Neulasta N=157	Total N=316
n	154	154	308
Mean	1.58	1.72	1.65
Median	2.00	2.00	2.00
SD	1.053	1.100	1.077
Range	0.0-4.0	0.0-5.0	0.0-5.0

· 모든 주기에서 감염의 빈도

Cycle	LA-EP2006 N=159 n (%)	Neulasta N=157 n (%)	Total N=316[1] n (%)
Cycle 1	7 (4.4)	4 (2.5)	11 (3.5)
Cycle 2	6 (3.9)	5 (3.2)	11 (3.5)
Cycle 3	3 (2.0)	8 (5.2)	11 (3.6)
Cycle 4	2 (1.3)	3 (1.9)	5 (1.6)
Cycle 5	11 (7.4)	4 (2.6)	15 (5.0)
Cycle 6	5 (3.6)	3 (2.0)	8 (2.8)
Overall[a]	22 (13.8)	24 (15.3)	46 (14.6)

· 감염에 의한 치명률

* 대조약 투여군에서 2명 사망

* 407-09 1주기 세균성 폐렴(pneumonia), 913-004 5주기 하기도 호흡기 감염

[LA-EP06-302] 골수억제 화학요법을 투여 받은 유방암 환자에서 LA-EA2006와 EU-Neulasta의 유효성과 안전성 비교. (2012.5.5. /2013.12.14)

- 임상시험 목적 및 평가변수

- 1차 목적:

· 골수억제 화학요법을 받는 유방암 환자에서 화학요법으로 유발된 호중구 감소증의 예방적 치료를 위한 LA-EA2006와 EU-Neulasta의 유효성을 비교

- 2차 목적

· 모든 주기에서의 FN의 발생 비율

* FN, 1회 구강 체온 >38.3℃와 함께 ANC < $0.5x10^9$L미만으로 감소가 예상되는 것

· 각 주기에서의 발열(≥ 38.3℃)이 발생한 날 수

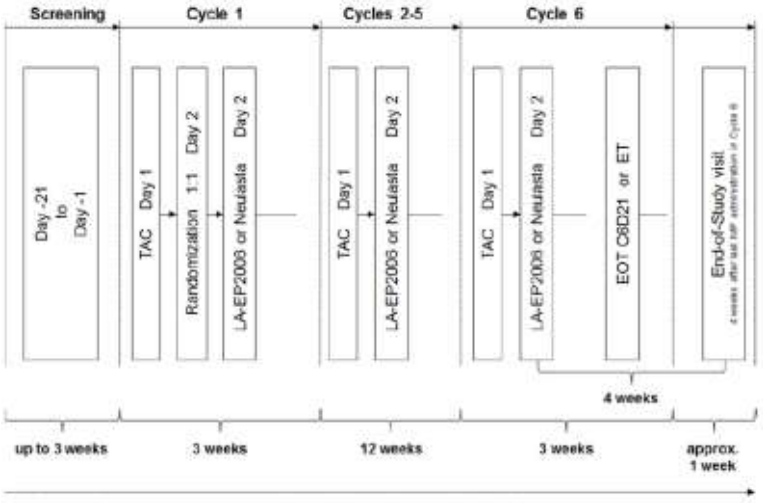
· 1주기에서 ANC의 최저치 폭

· 1주기에서 최저치 이후 회복(ANC≥ $2x10^9$/L까지 걸리는 시간)

· 모든 주기에서 감염의 빈도

· 감염에 의한 치명률

- 임상시험 디자인



	Cycle 1, 2, 3, 4, 5, 6																						End of Treatment	End of Study	SFU
	Week 1								Week 2								Week 3								
Study Procedure	Screening[1] (D -21 to D -1)	C# D1 Visit	C# D2	C# D3	C# D4	C# D5	C# D6	C# D7	C# D8	C# D9	C# D10	C# D11	C# D12	C# D13	C# D14	C# D15	C# D16	C# D17	C# D18	C# D19	C# D20	C# D21	C6 D21 / Early Termination	Study Termination	6 Months after last IMP
CBC[3]	X	X[4]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							X		
Clinical chemistry	X	X[4]																					X		
Antibody sample collection (Immunogenicity)[4]		X[4]														X[4]							X[4]	X	X
Chemotherapy administration		X																							
IMP administration			X																						
Body temperature measurements		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

- 주요선정제외기준

- 유방암에 대한 보조 또는 선행 화학요법으로 TAC를 투여 받을 조건

- 임상시험용 의약품 정보

IMP and strength	Batch number (expiry date)
LA-EP2006, 6 mg/0.6 mL	30324244 (31-Aug-2013, extended to 28-Feb-2014) 30324245 (28-Feb-2013)
Neulasta, 6 mg/0.6 mL	1022627/1022626 (30-Nov-2012) 1028053D (31-Aug-2013) 1033639A (28-Feb-2014)

- 통계분석 방법

- 동등성 평가

· The following set of hypotheses was tested at a two-sided significance level of 5%:

· H10: | μNeulasta – μLA-EP2006 | ≥ 1 day

· H11: | μNeulasta – μLA-EP2006 | < 1 day

(μ = mean DSN under Neulasta and LA-EP2006, respectively)

- 비열등성 평가

· The following set of hypotheses was tested at a one-sided significance level of 2.5%:

· H20: μNeulasta – μLA-EP2006 ≤ -0.6 days

· H21: μNeulasta – μLA-EP2006 > -0.6 days

- 피험자 수 산출

· Equivalence/non-inferiority limit: ±1 day / -0.6 days

· Expected difference in the means: 0 days

· Common standard deviation: 1.6 days

· Power: 90%

· Significance level: 2.5%

· Randomization ratio: 1:1 (LA-EP2006:Neulasta)

· 관련 논문 : Holmes et al, 2002; Green et al. 2003

- 분석군

- Safety analysis (SAF) Set: Consists of all patients who received at least one dose of IMP (LA-EP2006 or Neulasta) and had at least one post-baseline safety assessment.
- Full analysis (FAS) Set: All randomized patients who received at least one dose of IMP, i.e. of either LA-EP2006 or Neulasta. Following the intent-to-treat principle, patients were analyzed according to the treatment they had been assigned to at randomization.
- Per protocol (PP) Set: The PP set is a subset of the FAS including all patients who completed the first chemotherapy cycle without major protocol deviations. To assess the validity of the patients for the PP population the data were checked for the following potential protocol deviations:

  * Deviation from entry criteria: Errors in treatment assignment, Use of commercial (peg)filgrastim, Use of excluded/forbidden/un-allowed medication, Poor compliance, Loss to follow-up, Missing ANC data
- FAS-C Set: The FAS-C set is a subset of the FAS including all patients who received only assigned IMP throughout the study. (This set is referred to as "Valid Case" (VC) set in the SAP. However, in order to clarify that it is by nature a subset of the FAS, the name was changed accordingly after SAP finalization.)
- PK Analysis (PK) Set: All patients who participated in the PK sub-study with a valid (as defined during the blind data review meeting [BDRM]) PK profile.
- ECG Analysis (ECG) Set: All patients who participated in the ECG sub-study with at least one available baseline triplicate measurement and at least one on-treatment ECG triplicate measurement (after IMP administration), and all patients without violation of the cardiac exclusion criteria

- SAP ver 1.0

Analysis Set	Definition
Full Analysis (FAS) SET:	All randomized patients who received at least one dose of study medication, i.e. of either LA-EP2006 or Neulasta®. Following the intent-to-treat principle, patients will be analyzed according to the treatment they were assigned to at randomization.
Per Protocol (PP) Set:	The per-protocol (PP) population is a subset of the FAS who completed the first chemotherapy cycle without major protocol deviations. To assess the validity of the patients for the PP population the data will be checked for the following potential protocol deviations: Deviation from entry criteria Errors in treatment assignment Use of commercial (peg)filgrastim Use of excluded/forbidden/un-allowed medication Poor compliance Loss to follow-up Missing ANC data
Valid Case (VC) Set:	The valid case (VC) population is a subset of the FAS who received only assigned IMP throughout the study.
PK Analysis (PK) Set:	All patients participating in the PK substudy with a valid PK profile.
ECG Analysis (ECG) Set	All patients with at least one available baseline triplicate measurement and at least one on-treatment ECG triplicate measurement (after IMP administration). Patients without violation of the cardiac exclusion criteria.

• 계획서의 주요변경

- 분석군의 변경

· 변경전: ITT (all randomized patients), FAS (at least one dose of study medication), SAF (at least one dose of study medication and at least one post-baseline safety assessment), and PP (no major protocol deviation in Cycle 1) population

* 2명의 환자를 제외(IMP를 투여받지 않고 1주기 2일차에 중단함)하고 나머지 환자군은 계획된 무작위 배정대로 약을 투여받음으로서 ITT군과 FAS군은 동일함

· 변경후: FAS-C 분석군 추가

* 연구 LA-EP06-301 및 LA-EP06-302 진행 중 IMP가 일시적으로 부족하여, 연구 LA-EP06-301의 환자 70명(LA-EP2006: 28명, EU-승인 Neulasta: 42명)과 연구 LA-EP06-302의 환자 73명(LA-EP2006: 32명; EU-승인 Neulasta: 41명)이 IMP 대신 페그필그라스팀 또는 필그라스팀이 포함되어 있는 시판용 제품을 1회 이상 투여 받았다. 연구 1주기에 IMP 대신 시판용 페그필그라스팀 제품을 투여 받은 환자는 거의 없었다. 연구 LA-EP06-301의 환자 4명(LA-EP2006 그룹의 환자 1명, EU-승인 Neulasta 그룹의 환자 3명)과 연구 LA-EP06-302의 EU-승인 Neulasta 그룹의 환자 1명이 여기에 포함된다. 1주기에 페그필그라스팀 또는 필그라스팀-함유 시판용 제품을 사용한 것은 주요 프로토콜 편차로 간주되었고, 1차 종말점의 민감도 분석에 사용된 프로토콜 순응(PP) 집단에서 4명의 환자가 제외되었다. 연구 IMP를 분석하기 위해, 추가적인 분석 대상자 집단("FAS-C")이 정의되었습니다. 여기에서는 연구 중 일시적인 IMP 부족으로 인해 시판용 G-CSF 제품을 투여 받은 환자들이 제외되었기 때문에, 구성하고 있는 피험자들은 모두 연구 기간 내내 할당된 IMP만 투여 받은 환자들이었다.

• 대상환자군

- 총 352명의 환자가 선별되었으며, 그 중 308명이 무작위 배정되어 러시아. 인도, 말레이시아, 미국, 스페인 등의 시험기관에서 연구에 등록되었다.

- 중대한 계획서 위반

· 총 21명(시험군 13명, 대조약군 8명)의 환자가 시판용 필그라스팀, IMP 관련 이유, ANC data missing의 사유로 제외되었음

· IMP 관련 사유는 주로 온도 일탈이었음

· 1주기에 시판용 필그라스팀을 투여받은 환자는 시험군 1명(718-01), 대조약군(718-02, 718-03, 718-04) 였으며 이환자군은 PP군에서 모두 제외됐음

4주기에 시판용 필그라스팀을 투여받은 환자 3명은 대조약군(102-01, 102-2, 102-04)였으며 경미한 계획서 위반으로 처리되었음

- 환자군 특성

	LA-EP2006 N=155	Neulasta N=153	Total N=308
Age (years)			
Mean	48.8	49.1	48.9
Median	49.0	50.0	50.0
SD	10.50	10.07	10.27
Range	25-75	26-68	25-75
Race – n (%)			
White	90 (58.1)	93 (60.8)	183 (59.4)
Asian	62 (40.0)	58 (37.9)	120 (39.0)
Black or African American	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
Other	2 (1.3)[a]	0	2 (0.6)[a]
Ethnicity – n (%)			
Not Hispanic or Latino	145 (93.5)	147 (96.1)	292 (94.8)
Hispanic or Latino	10 (6.5)	6 (3.9)	16 (5.2)
BMI (kg/m^2)[b,c]			
Mean	26.56	26.49	26.53
Median	26.06	25.97	25.97
SD	5.771	5.126	5.450
Range	14.5-43.7	15.3-47.1	14.5-47.1

	LA-EP2006 N=155	Neulasta N=153	Total N=308
Time since initial diagnosis (months)			
n[1]	155	151	306
Median	1.28	1.28	1.28
Range[2]	0.2-42.3	0.3-11.2	0.2-42.3
Stage at initial diagnosis – n %)			
I	7 (4.5)	13 (8.5)	20 (6.5)
II	70 (45.2)	61 (39.9)	131 (42.5)
III	78 (50.3)	78 (51.0)	156 (50.6)
IV	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Number of patients having any breast cancer surgical procedures – n (%)			
Yes	154 (99.4)	152 (99.3)	306 (99.4)
No	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Number of patients having any prior radiotherapy – n (%)			
Yes	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
No	153 (98.7)	152 (99.3)	305 (99.0)
ECOG code at screening			
0	117 (75.5)	110 (71.9)	227 (73.7)
1	36 (23.2)	43 (28.1)	79 (25.6)
2	2 (1.3)	0	2 (0.6)

- 유효성 결과

- 일차 유효성 평가 결과

· 일차 유효성 평가 결과 1주기의 DSN 발생 일수 비교 결과 동등성 마진 1일 이내에 포함되는 결과로 동등성이 입증되었다.

Table 11-7 Primary efficacy variable: Duration of severe neutropenia (DSN) in days in Cycle 1 – descriptive statistics (FAS and PP sets)

	FAS set			PP set		
	LA-EP2006 N=155	Neulasta N=153	Total N=308	LA-EP2006 N=148	Neulasta N=144	Total N=292
n	151[a]	149[b]	300	148	144	292
Mean	1.36	1.19	1.28	1.34	1.19	1.27
Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
SD	1.133	0.984	1.063	1.141	0.991	1.071
Range	0.0-6.0	0.0-4.0	0.0-6.0	0.0-6.0	0.0-4.0	0.0-6.0

BDRM = blind data review meeting; FAS set = full analysis set; n = number of evaluable patients; N = number of patients in a treatment group or analysis set; PP set = per-protocol set; SD = standard deviation

[a] Missing due to BDRM decision (no ANC profiles available): Patients 703-03, 752-10, 910-01, 910-12

[b] Missing due to BDRM decision (no ANC profiles available): Patients 010-03, 703-05, 705-01, 801-03

Table 11-8 **Primary efficacy variable: Difference in the duration of severe neutropenia (DSN) in days in Cycle 1 – inferential test results of ANCOVA and ANOVA (sensitivity analysis) (FAS and PP sets)**

	ANCOVA		ANOVA	
	FAS set	PP set	FAS set	PP set
Neulasta minus LA-EP2006	N=308	N=292	N=308	N=292
n	300	292	300	292
Treatment difference	-0.16	-0.15	-0.16	-0.15
95% CI [LL, UL]	[-0.40, 0.08]	[-0.39, 0.10]	[-0.40; 0.08]	[-0.40; 0.10]

ANCOVA = Analysis of co-variance; ANOVA = Analysis of variance; CI = confidence interval; FAS set = full analysis set; LL, UL=lower, upper limit; n = number of evaluable patients; N = number of patients in a treatment group or analysis set; PP set = per protocol set

Results from ANCOVA with factors "treatment group" and covariates strata "kind of chemotherapy and region", and baseline ANC count.

Equivalence margin: ±1 day, non-inferiority margin: -0.6 days

· 1주기 DSN 발생 상세 결과

	LA-EP2006	Neulasta	Total
	N=155	N=153	N=308
Category	n (%)	n (%)	n (%)
0-2 days	131 (86.8)	135 (90.6)	266 (88.7))
3 days and more	20 (13.2)	14 (9.4)	34 (11.3)

FAS set = full analysis set; n = number of evaluable patients; N = number of patients in a treatment group or analysis set

- 이차 유효성 평가 결과

· 모든 주기에서의 FN의 발생 비율(Incidence)

Table 11-10 **Secondary efficacy variable: Number of patients with at least one episode of febrile neutropenia by cycle and across all cycles (FAS set)**

	LA-EP2006	Neulasta	Total
	N=155	N=153	N=308
	n (%)	n (%)	n (%)
Cycle 1	12 (7.7)	15 (9.8)	27 (8.8)
Cycle 2	0	3 (2.0)	3 (1.0)
Cycle 3	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (1.4)
Cycle 4	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.1)
Cycle 5	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Cycle 6	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
Overall (at least one incidence)[a]	16 (10.3)	20 (13.1)	36 (11.7)

FAS set = full analysis set; n = number of evaluable patients; N = number of patients in a treatment group or analysis set

[a] Patients with more than 1 event during the study are counted only once.

· 발열 발생 비율

Table 11-11 **Secondary efficacy variable: Number of patients with at least one episode of fever by cycle and across all cycles (FAS set)**

	LA-EP2006	Neulasta	Total
	N=155	N=153	N=308
	n (%)	n (%)	n (%)
Cycle 1	13 (8.4)	17 (11.1)	30 (9.7)
Cycle 2	8 (5.4)	6 (4.1)	14 (4.7)
Cycle 3	4 (2.7)	7 (4.8)	11 (3.8)
Cycle 4	5 (3.6)	10 (6.9)	15 (5.3)
Cycle 5	3 (2.2)	3 (2.1)	6 (2.2)
Cycle 6	5 (3.7)	4 (2.9)	9 (3.3)
Overall[a]	32 (20.6)	35 (22.9)	67 (21.8)

FAS set = full analysis set; n = number of evaluable patients; N = number of patients in a treatment group or analysis set

Percentages are based on the number of patients in a treatment group in the respective treatment cycle.

[a] Patients with more than 1 event during the study are counted only once.

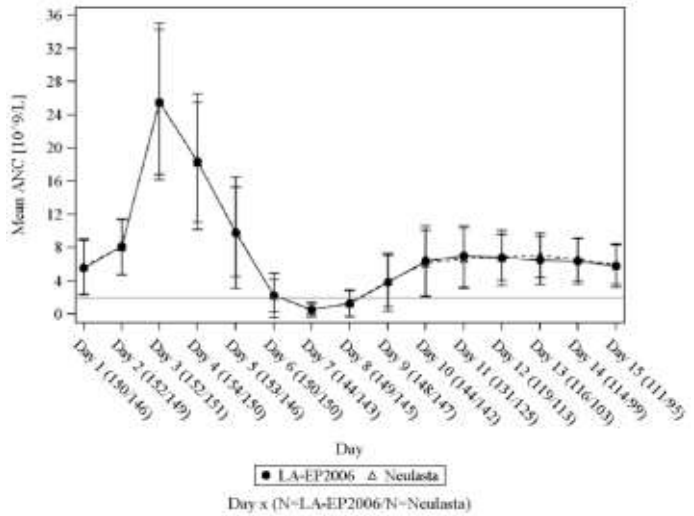
· 1주기에서 ANC의 최저치 폭

Table 11-12 Secondary efficacy variable: Depth of ANC nadir in Cycle 1 (FAS set)

Parameter	LA-EP2006 N=155	Neulasta N=153	Total N=308
Depth of ANC nadir in Cycle 1 (10^9/L)			
n	152	149	301
Mean	0.490	0.444	0.467
Median	0.241	0.300	0.260
SD	0.7205	0.5684	0.6490
Range	0.00-4.36	0.00-3.80	0.00-4.36
Number of patients with ANC nadir at	n (%)	n (%)	n (%)
Days 1-5	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Day 6	9 (5.8)	8 (5.2)	17 (5.5)
Day 7	117 (75.5)	109 (71.2)	226 (73.4)
Day 8	20 (12.9)	30 (19.6)	50 (16.2)
Day 9	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
Days 10-15	2 (1.3)	0	2 (0.6)
not definable	3 (1.9)	4 (2.6)	7 (2.3)

ANC = absolute neutrophil count; FAS set = full analysis set; n = number of evaluable patients; N = number of patients in a treatment group or analysis set; SD = standard deviation

· 호중구 수의 변화치



ANC = absolute neutrophil count; FAS set = full analysis set; SD = standard deviation
The grey line indicates the threshold of 2 × 10^9/L defined for ANC recovery.

· 1주기에서 최저치 이후 회복(ANC≥2x10^9/L까지 걸리는 시간)

Parameter	LA-EP2006 N=155	Neulasta N=153	Total N=308
n	148	149	297
Mean	2.11	2.04	2.07
Median	2.00	2.00	2.00
SD	0.889	0.951	0.920
Range	0.0-4.0	0.0-6.0	0.0-6.0

ANC = Absolute neutrophil count; FAS set = full analysis set; n = number of evaluable patients; N = number of patients in a treatment group or analysis set; SD = standard deviation

ANC recovery was defined as the time in days from chemotherapy administration until the patient's ANC had increased to ≥ 2 × 10^9/L after the nadir in Cycle 1.

· 모든 주기에서 감염의 빈도

	LA-EP2006 N=155 n (%)	Neulasta N=153 n (%)	Total N=308 n (%)
Cycle 1	10 (6.5)	14 (9.2)	24 (7.8)
Cycle 2	5 (3.4)	3 (2.0)	8 (2.7)
Cycle 3	2 (1.4)	5 (3.4)	7 (2.4)
Cycle 4	4 (2.9)	5 (3.5)	9 (3.2)
Cycle 5	2 (1.5)	6 (4.3)	8 (2.9)
Cycle 6	5 (3.7)	5 (3.6)	10 (3.6)
Overall[a]	26 (16.8)	32 (20.9)	58 (18.8)

· 감염에 의한 치명률 : 없음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 통합 안전성 정보(301 및 302 임상시험의 안전성 정보)
- 환자 분석군

연구 번호	분석 집단	LA-EP2006	Neulasta US	Neulasta EU	총
LA-EP06-301	SAF	159	-	157	316
	SAF-C	130	-	116	246
LA-EP06-302	SAF	155	-	153	308
	SAF-C	123	-	112	235
통합 1	SAF	314	-	310	624
	SAF-C	253	-	228	481

- 노출 정도

- 연구LA-EP06-301의 각 치료 그룹에서 비슷한 수의 환자들이 1회 이상 연구 약물을 투여받았다. 총 312명의 환자가 1회 이상 연구 약물(6 mg LA-EP2006 또는 Neulasta EU 피하투여)에 노출되었다. LA-EP2006은 환자 158명에게, Neulasta EU는 환자 154명에게 투여되었다.
- 연구LA-EP06-302의 각 치료 그룹에서 비슷한 수의 환자들이 1회 이상 연구 약물을 투여받았다. 총 307명의 환자가 1회 이상 연구 약물(6 mg LA-EP2006 또는 Neulasta EU 피하투여)에 노출되었다. LA-EP2006은 환자 155명에게, Neulasta EU는 환자 152명에게 투여되었다.

	LA-EP2006 N=253	Neulasta EU N=228
평균 (SD)	33.2 (7.51)	34.4 (5.85)
중앙값 (최소, 최대)	36.00 (6.0, 36.0)	36.00 (6.0, 36.0)

주기	LA-EP06-301LA-EP2006 N=159 n (%)	Neulasta EU N=157 n (%)	총 N=316n (%)	LA-EP06-302 LA-EP2006 N=155 n (%)	Neulasta EU N=153 n (%)	총 N=305n (%)	통합 1 LA-EP2006 N=253 n (%)	Neulasta EU N=228 n (%)	총 N=481n (%)
1주기	158 (99.4)	154 (98.1)	312 (98.7)	155 (100.0)	152 (99.3)[a]	307 (99.7)	253 (100.0)	228 (100.0)	481 (100.0)
2주기	149 (93.7)	148 (94.3)	297 (94.0)	145 (93.5)	142 (92.8)	287 (93.2)	243 (96.0)	221 (96.9)	464 (96.5)
3주기	149 (93.7)	153 (97.5)	302 (95.6)	136 (87.7)	141 (92.2)	277 (89.9)	237 (93.7)	221 (96.9)	458 (95.2)
4주기	142 (89.3)	145 (92.4)	287 (90.8)	127 (81.9)	132 (86.3)	259 (84.1)	229 (90.5)	217 (95.2)	446 (92.7)
5주기	137 (86.2)	144 (91.7)	281 (88.9)	129 (83.2)	130 (85.0)	259 (84.1)	223 (88.1)	213 (93.4)	436 (90.6)
6주기	129 (81.1)	131 (83.4)	260 (82.3)	131 (84.5)	123 (80.4)	254 (82.5)	215 (85.0)	209 (91.7)	424 (88.1)

- 화학요법에 대한 노출

· 연구에서 유방암 환자 TAC 화학요법을 받았다. 10% 초과의 체중 변화가 있는 환자의 경우 BSA를 다시 계산하였다.

- 안전성 정보 요약

- 통합 연구 LA-EP06-301 및 LA-EP06-302(통합 1)의 SAF (N = 624) 및 SAF-C (N = 481)에서 TEAE를 보인 환자 들의 개요를 제공하며, 여기에는 연구 LA-EP06-301의 6 개월 SFU가 포함된다. SAF-C 모집단은 연구 내내 배정된 연구 약물만 투여 받은 SAF의 하위 집단이다.
- SAF에 대한 결과만 다음 섹션에 요약되어 있다있다. AE, SAE 또는 TEAE와 관련하여 패턴, 빈도, 심각도 또는 연구 약물과의 관계 측면에서 SAF와 SAF-C 사이의 차이는 관찰되지 않았다. SAF-C에서 얻은 결과는 모듈 5.3.5.3 통계 개요 v1.0-부록 5에 수록되어 있다

1개 이상을 보인 피험자 수	LA-EP06-301 LA-EP2006 N=159 n (%)	NeulastaEU N=157 n (%)	총 N=316 n (%)	LA-EP06-302 LA-EP2006 N=155 n (%)	NeulastaEU N=153 n (%)	총 N=308 n (%)
TEAE	140 (88.1)	130 (82.8)	270 (85.4)	149 (96.1)	146 (95.4)	295 (95.8)
연구 약물-관련 TEAE	19 (11.9)	23 (14.6)	42 (13.3)	52 (33.5)	43 (28.1)	95 (30.8)
연구 약물 중단으로 이어진 연구 약물-관련 TEAE	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
연구 약물 감소/중가/방해로 이어진 TEAE	1 (0.6)	6 (3.8)	7 (2.2)	0	0	0
연구 약물 방해로 이어진 TEAE	0	0	0	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (1.9)
연구 약물 감소로 이어진 TEAE	0	0	0	6 (3.9)	3 (2.0)	9 (2.9)
사망 결과로 이어진 TEAE	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
연구 약물 중단으로 이어진 TEAE	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)	4 (2.6)	5 (3.3)	9 (2.9)
3등급 또는 4등급 TEAE	33 (20.8)	41 (26.1)	74 (23.4)	83 (53.5)	79 (51.6)	162 (52.6)
중대한 TEAE	16 (10.1)	21 (13.4)	37 (11.7)	29 (18.7)	32 (20.9)	61 (19.8)
연구 약물-관련 중대한 TEAE	3 (1.9)	0	3 (0.9)	4 (2.6)	1 (0.7)	5 (1.6)
치료 중단으로 이어진 중대한 TEAE	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
TEAE 이후	4 (2.5)	2 (1.3)	6 (1.9)	n.a.	n.a.	n.a.

Number of patients with atleast 1	SAF LA-EP2006 (N=314) n (%)	NeulastaEU (N=310) n (%)	총 (N=624) n (%)	SAF-C LA-EP2006 (N=253) n (%)	NeulastaEU (N=228) n (%)	총 (N=481) n (%)
TEAE	289 (92.0)	276 (89.0)	565 (90.5)	233 (92.1)	206 (90.4)	439 (91.3)
연구 약물-관련 TEAE	71 (22.6)	66 (21.3)	137 (22.0)	53 (20.9)	45 (19.7)	98 (20.4)
화학요법-관련 AE	283 (90.1)	269 (86.8)	552 (88.5)	228 (90.1)	200 (87.7)	428 (89.0)
중대한 TEAE	45 (14.3)	53 (17.1)	98 (15.7)	37 (14.6)	39 (17.1)	76 (15.8)
연구 약물-관련 중대한 TEAE	7 (2.2)	1 (0.3)	8 (1.3)	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.8)
화학요법-관련 중대한 AE	38 (12.1)	43 (13.9)	81 (13.0)	30 (11.9)	30 (13.2)	60 (12.5)
연구 약물 중단으로 이어진 TEAE	6 (1.9)	7 (2.3)	13 (2.1)	6 (2.4)	7 (3.1)	13 (2.7)
연구 약물 중단으로 이어진 연구-약물 관련 TEAE	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
사망 결과로 이어진 TEAE	6 (1.9)	4 (1.3)	10 (1.6)	6 (2.4)	4 (1.8)	10 (2.1)

- 이상사례

· 통합 분석분석(통합 1)뿐만 아니라 개별 연구에서도 전반적인 TEAE 패턴이 LA-EP2006 및 Neulasta EU를 투여받는 환자 사이에 유사했다. 더 높은 비율의 피험자들(모든 치료 그룹에서 > 20%)이 PT 메스꺼움, 무력증, 호중구 감소증, 구토, 설사 및 백혈구 감소증 하에서 TEAE를 보고했다

· 치료 그룹간의 현저한 차이를 보이지 않았지만, LA-EP2006 그룹에서 더 많은 환자들이 메스꺼움, 무력증, 말초부종 및 ALT 증가를 보고하였다.

· Neulasta EU 그룹에서는 설사, 발열성 호중구 감소증, 근육통, 구내염, 골통, 바이러스성 호흡기 감염 및 식욕 저하를 보고하는 환자들이 더 많았다. ALT 증가 및 AST 증가의 TEAE는 모두 심각하지 않은 반응이었으며반, 대부분은 연구약물이 아니라 화학요법과 관련이 있는 것으로 의심되었다

- 약물이상반응

· 근골격및 결합 조직 장애 (주로 골통), 전신 장애 및 투여 부위 병태 (주로 무력증), 혈액 및 림프계 장애 (주로 백혈구 증가증), 각종 위장관 장애 (주로 메스꺼움)이 가장 영향을 많이 받는 SOC였다.

· 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 골통, 무력증, 사지 통증, 관절통, 백혈구 증가증, 호중구 증가증 및 메스꺼움

이었다.

· 열성 호중구 감소증 TEAE의 경우, LA-EP2006 그룹 환자 5명(1.6%)과 Neulasta EU 그룹 환자 0명의 SAE로 보고되었다.

	LA-EP06-301		LA-EP06-302		통합 1	
	LA-EP2006	NeulastaEU	LA-EP2006	NeulastaEU	LA-EP2006	NeulastaEU
기관계 대분류	(N=159)	(N=157)	(N=155)	(N=153)	(N=314)	(N=310)
우선 용어	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
연구 약물과의 관계가 있다고 의심되는 TEAE를 총 환자수	**19 (11.9)**	**23 (14.6)**	**52 (33.5)**	**43 (28.1)**	**71 (22.6)**	**66 (21.3)**
근골격 및 결합 조직 장애	7 (4.4)	9 (5.7)	25 (16.1)	21 (13.7)	32 (10.2)	30 (9.7)
골통	7 (4.4)	6 (3.8)	7 (4.5)	13 (8.5)	14 (4.5)	19 (6.1)
사지 통증	0	2 (1.3)	9 (5.8)	3 (2.0)	9 (2.9)	5 (1.6)
관절통	0	0	5 (3.2)	3 (2.0)	5 (1.6)	4 (1.3)
근육통	0	0	3 (1.9)	4 (2.6)	3 (1.0)	4 (1.3)
요통	0	0	3 (1.9)	2 (1.3)	4 (1.3)	2 (0.6)
전신 장애 및 투여 부위 병태	6 (3.8)	6 (3.8)	18 (11.6)	17 (11.1)	24 (7.6)	23 (7.4)
무력증	0	2 (1.3)	10 (6.5)	10 (6.5)	10 (3.2)	12 (3.9)
통증	0	0	4 (2.6)	3 (2.0)	5 (1.6)	4 (1.3)
발열	0	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (0.6)	4 (1.3)
피로	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.3)
말초부종	3 (1.9)	0	0	0	3 (1.0)	0
혈액 및 림프계 장애	4 (2.5)	3 (1.9)	12 (7.7)	7 (4.6)	16 (5.1)	10 (3.2)
백혈구 증가증	0	0	7 (4.5)	6 (3.9)	8 (2.5)	6 (1.9)
호중구 증가증	0	0	6 (3.9)	5 (3.3)	6 (1.9)	5 (1.6)
호중구 감소증	0	0	4 (2.6)	1 (0.7)	4 (1.3)	2 (0.6)
발열성 호중구 감소증	3 (1.9)	0	2 (1.3)	0	5 (1.6)	0
빈혈	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
혈소판 감소증	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
각종 위장관 장애	2 (1.3)	9 (5.7)	9 (5.8)	3 (2.0)	11 (3.5)	12 (3.9)
메스꺼움	0	6 (3.8)	7 (4.5)	0	7 (2.2)	6 (1.9)
설사	1 (0.6)	4 (2.5)	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (0.6)	6 (1.9)
구토	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0	2 (0.6)	3 (1.0)
복통	0	2 (1.3)	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)
각종 신경계 장애	2 (1.3)	4 (2.5)	6 (3.9)	3 (2.0)	8 (2.5)	7 (2.3)
두통	2 (1.3)	3 (1.9)	3 (1.9)	3 (2.0)	5 (1.6)	6 (1.9)
감염 및 기생충 감염	2 (1.3)	0	3 (1.9)	3 (2.0)	5 (1.6)	3 (1.0)
임상 검사	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	4 (1.3)
피부 및 피하 조직 장애	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (1.0)	3 (1.0)
탈모증	0	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	2 (0.6)	3 (1.0)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (0.6)	3 (1.0)
대사 및 영양 장애	0	2 (1.3)	0	0	0	3 (1.0)
각종 눈 장애	0	0	2 (1.3)	0	2(0.6)	0

- 3-4등급의 이상사례

· 가장 빈번한 5등급의 이상사례는 호중구감소증, 발열성 호중구 감소증 및 백혈구 감소증이었다

· 일부 항목에서 군간 차이를 보였으나 대부분 발생빈도가 유사했다.

- 사망

· 연구LA-EP06-301에서 LA-EP2006 그룹의 환자 4명이 사망했다.

· 연구 LA-EP06-301에서 발생한 4건의 사망 사례 중 3건은 각종 심장 장애, 심호흡/심박 정지의 SOC 내에서 보고되었다. 환자 데이터에 대한 철저한 의학적 검토 결과, 환자는 화학요법과 관련된 것으로 추측되는 기저 질환으로 인한 악액질, 동반 질환 및 질병 진행으로 인해 사망한 것으로 나타났다. 이 환자들의 ECG 기록은 정상이었다. 구체적으로, 환자 1명은 화학요법으로 인한 호중구 감소증을 경험했고, 호흡 곤란으로 악화되어 심호흡정지로 이어졌다. 고혈압과 당뇨병 병력이 있는 또 다른 환자는 심호흡 정지와 저혈당증으로 사망했다. 이 환자는 심한 구토를 경험했는데, 이로 인해 며칠 동안 음식 섭취와 당뇨병 치료가 부족하여 저혈당증과 심박 정지를 유발되었을 수 있다. LA-EP2006 그룹의 또 다른 환자의 사망 원인은 심박 정지로 보고되었지만, 조사자는 사망 과 TAC 화학 요법 사이의 관계를 의심했다. 네 번째 사망의 원인은 6개월 SFU 기간 동안 질병 진행으로 보고되었다.

· Neulasta EU 그룹에서 사망한 2명의 환자의 환자 데이터를 검토한 결과, 환자 1명은 생명을 위협하는 하기도 감염과 질병 진행 발열성 호중구 감소증을 경험한 것으로 나타났으며, 조사자는 사망과 연구 약물과의 관계를 의심하지 않았다. 또 다른 환자는 세균성 폐렴으로 사망했으며, 호흡 부전과 발열성 호중구감소증을 경험한 것으로 보고되었다. 발열성 호중구 감소증과 TAC 화학 요법과의 관련성은 의심되지 않았고, 폐렴 및

호흡 부전은 연구 약물이나 TAC 화학요법과 관련이 있는 것으로 의심되지 않았다.

- 중대한 이상사례

· SOC 혈액 및 림프계 장애(주로 발열성 호중구 감소증, 호중구 감소증), 각종 위장관 장애(주로 복통복통)에서 SAE가 가장 자주 보고되었다. 모든 치료 그룹의 환자 ≥ 2%에서 기록된 SAE는 발열성 호중구 감소증과 호중구 감소증이었다.

	SAF		SAF-C	
	LA-EP2006	NeulastaEU	LA-EP2006	NeulastaEU
기관계 대분류 우선 용어	N=314 n (%)	N=310 n (%)	N=253 n (%)	N=228 n (%)
연구 약물과의 관계가 의심되는 SAE를 보인 총 환자수	7 (2.2)	1 (0.3)	3 (1.2)	1 (0.4)
혈액 및 림프계 장애	6 (1.9)	0	3 (1.2)	0
발열성 호중구 감소증	5 (1.6)	0	2 (0.8)	0
호중구 감소증	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0
감염 및 기생충 감염	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.4)
호중구 감소성 패혈증	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.4)
임상 검사	1 (0.3)	0	0	0
호중구 수 감소	1 (0.3)[a]	0	0	0
백혈구 세포 감소	1 (0.3)[a]	0	0	0

- 중단으로 이어지는 이상반응

· LA-EP2006과 Neulasta EU 그룹 사이에 관련된 차이가 관찰되지 않았다. LA-EP2006 그룹의 심각하지 않은 AE 말초신경증 1건을 제외하고, 조사자는 이러한 반응의 대부분을 연구 약물과 관련 된 것으로 판단하지 않았다.

• 항약물항체 발생 분석 (임상시험 LA-EP06-301, 302)

- 건강한 피험자 및 유방암 환자연구에서 입증된 바와 같이, ADA는 안전성에 영향을 미치지 않는다. ADA 양성률이 낮다는 점을 고려할 때, ADA 상태와 AE 간의 연관성을 확인 할 수 없고, ADA 양성 피험자와 환자에 대한 임상적 검토를 실시하여 ADA 양성이 관련 안전성 결과와 무관함을 입증하였다

	LA-EP06-301		LA-EP06-302		통합 1			
					SAF		SAF-C	
	LA-EP2006 N=159 n (%)	Neulasta EU N=157 n (%)	LA-EP2006 N=155 n (%)	Neulasta EU N=153 n (%)	LA-EP2006 N=314n (%)	Neulasta EU N=310n (%)	LA-EP2006 N=253n (%)	NeulastaEU N=228n (%)
1개 이상의 양성 ADA 결과를 가진 환자 수	20 (12.6)	21 (13.4)	13 (8.4)	19 (12.4)	33 (10.5)	40 (12.9)	29 (11.5)	34 (14.9)
1개 이상의 양성 NAb 결과를 가진 환자 수	0	0	1 (0.6)[a]	0	1 (0.3)[a]	0	1 (0.4)[a]	0
1주기 1, 1일차								
1개 이상의 양성 ADA 결과를 가진 총 환자 수	18 (11.3)	21 (13.4)	13 (8.4)	19 (12.4)	31 (9.9)	40 (12.9)	27 (10.7)	34 (14.9)
Pegfilgrastim 특이적 ADA[b]	15 (9.4)	19 (12.1)	8 (5.2)	10 (6.5)	23 (7.3)	29 (9.4)	19 (7.5)	26 (11.4)
Pegfilgrastim만 양성	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)
Pegfilgrastim & PEG 양성	7 (4.4)	13 (8.3)	8 (5.2)	10 (6.5)	15 (4.8)	23 (7.4)	11 (4.3)	20 (8.8)
Pegfilgrastim & filgrastim & PEG 양성	8 (5.0)	5 (3.2)	0	0	8 (2.5)	5 (1.6)	8 (3.2)	5 (2.2)
Filgrastim 특이적 ADA	8 (5.0)	5 (3.2)	0	1 (0.7)[c]	8 (2.5)	6 (1.9)[c]	8 (3.2)	6 (2.6)[c]
PEG 특이적 ADA	18 (11.3)	20 (12.7)	13 (8.4)	18 (11.8)	31 (9.9)	38 (12.3)	27 (10.7)	32 (14.0)
6주기, 15일차								
1개 이상의 양성 ADA 결과를 가진 총 환자 수	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)
Pegfilgrastim 특이적 ADA[b]	0	0	0	0	0	0	0	0
Pegfilgrastim만 양성	0	0	0	0	0	0	0	0
Pegfilgrastim & PEG 양성	0	0	0	0	0	0	0	0
Pegfilgrastim & filgrastim & PEG 양성	0	0	0	0	0	0	0	0
Filgrastim 특이적 ADA	0	0	0	1 (0.7)[c]	0	1 (0.3)[c]	0	1 (0.4)[c]
PEG 특이적 ADA	0	0	0	0	0	0	0	0
치료 종료 (EOT)								
1개 이상의 양성 ADA 결과를 가진 총 환자 수	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
Pegfilgrastim 특이적 ADA[b]	0	0	0	0	0	0	0	0
Pegfilgrastim만 양성	0	0	0	0	0	0	0	0
Pegfilgrastim & PEG 양성	0	0	0	0	0	0	0	0
Pegfilgrastim & filgrastim & PEG 양성	0	0	0	0	0	0	0	0
Filgrastim 특이적 ADA	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)[c]	1 (0.4)	1 (0.4)[c]
PEG 특이적 ADA	0	0	0	0	0	0	0	0

• 통합 안전성 정보(건강한 피험자의 통합 안전성 정보 (임상시험 LA-EP06-104, 101, 103)

- 피험자 총 1921명(89.1%)이 1개 이상의 TEAE(LA-EP2006: 698명, 89.4%, Neulasta US: 533명, 88.2%, Neulasta EU: 690명, 89.4%)를 보였고, 피험자 총 1845명(85.5%)이 약물과 관련이 있는 것으로 의심되는 1개 이상의 TEAE를 보고했다
- LA-EP2006 그룹의 피험자 3명(0.4%)은 총 4개의 중대한 TEAE를 경험했 는데, 이는 모두 연구 LA-EP06-104에서 보고되었다. 피험자 1은 자살 사망 및 총상(총상으로 인한 머리 상처)으로사망했다. LA-EP2006 그룹의 다른 피험자 2명은 각각 맹장염과 총상(총상으로 인한 상처)의 중대한 TEAE를 경험했다. 중대한 TEAE는 모두 중증이었지만, 약물과 관련이 있는 것으로 간주되지 않았다.

Number of subjects with at least 1	LA-EP2006 N=781 n (%)	Neulasta US N=604 n (%)	Neulasta EU N=772 n (%)
치료 전 TEAE	4 (0.5)	3 (0.5)	5 (0.6)
TEAE	698 (89.4)	533 (88.2)	690 (89.4)
중증 TEAE	5 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.1)
중대한 TEAE	3 (0.4)	0	0
연구 중단으로 이어진 TEAE	8 (1.0)	0	5 (0.6)
연구 약물 중단으로 이어진 중대한 TEAE*	2 (0.3)	0	0
연구 약물과 관련된 TEAE	670 (85.8)	509 (84.3)	666 (86.3)
연구 약물 중단으로 이어진 연구 약물-관련 TEAE	6 (0.8)	0	5 (0.6)
연구 약물-관련 중대한 SAE	0	0	0

- 이상사례

· 가장 자주 영향을 받은 SOC(즉, 모든 치료 그룹의 피험자 중 > 10 %) 근골격 및 결합 조직 장애(주로 요통, 골통 및 근육통)이었고, 그 다음으로 각종 신경계 장애(주로 두통), 전신 장애 및 투여 부위 병태(주로 주사 부위 통증), 각종 위장관 장애(주로 메스꺼움)이었다이었다. 영향을 받는 나머지 SOC는 모든 치료 그룹의 환자 중 < 10%에서 보고되었다 (표 2-11). 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 두통, 요통, 골통 및 근육통이었다. 통합 2의 결과는 골통에서 명백한 불균형을 보여주면, Neulasta US(15.6%)에 비해 그룹 LA-EP2006(23.8%)과 Neulasta EU(24.6%)에서 높은 비율을 나타냈다. 연구 LA-EP06-103에서 골통의 비율(73%)이 가장 높았고, 그 다음은 연구 LA-EP06-104 (27.2%) 및 연구 LA-EP06-101 (피험자 단 1명)로 보고되었다

- 약물이상반응

· 3개의 치료 그룹에서 유사한 비율의 피험자들이 연구 약물과의 관계가 의심되는 TEAE를 경험했다. 이는 LA-EP2006의 안전성 프로파일이 Neulasta US 및 Neulasta EU와 유사함을 더욱 뒷받침했다.

· 연구 약물과 관련이 있는 것으로 의심되는 TEAE의 대부분은 SOC 근골격 및 결합 조직 장애 내에 있었다. 특히 요통, 근육통, 골통과 같이 빈도가 가장 높은 TEAE (표 2-27). 마찬가지로, 대부분의 두통의 경우는 검사 약물과 관련이 있는 것으로 의심되었다

기관계 대분류 우선 용어	LA-EP2006 N=781 n (%)	Neulasta US N=604 n (%)	Neulasta EU N=772 n (%)
모든 1차 기관계 대분류	670 (85.8)	509 (84.3)	666 (86.3)
근골격 및 결합 조직 장애	576 (73.8)	439 (72.7)	585 (75.8)
요통	328 (42.0)	277 (45.9)	309 (40.0)
근육통	148 (19.0)	104 (17.2)	175 (22.7)
골통	186 (23.8)	94 (15.6)	190 (24.6)
관절통	60 (7.7)	54 (8.9)	56 (7.3)
사지 통증	57 (7.3)	43 (7.1)	57 (7.4)
각종 신경계 장애	403 (51.6)	271 (44.9)	397 (51.4)
두통	383 (49.0)	256 (42.4)	378 (49.0)
각종 위장관 장애	87 (11.1)	41 (6.8)	71 (9.2)
메스꺼움	39 (5.0)	18 (3.0)	36 (4.7)
전신 장애 및 투여 부위 병태	183 (23.4)	118 (19.5)	166 (21.5)
주사 부위 통증	52 (6.7)	27 (4.5)	57 (7.4)
비심인성 흉통	39 (5.0)	11 (1.8)	28 (3.6)
대사 및 영양 장애	27 (3.5)	30 (5.0)	26 (3.4)
고요산혈증	23 (2.9)	21 (2.7)	25 (4.1)
식욕 저하	4 (0.5)	5 (0.6)	4 (0.7)
식욕 증가	0	0	1 (0.2)

- 중대한 이상사례 및 약물이상반응

· Neulasta US(1명, 0.2%)와 Neulasta EU 그룹(1명, 0.1%)에 비해 LA-EP2006 그룹(5명, 0.6%)에서 피험자 비율이 더 높았다.

· 중대한 약물이상반응의 발생비율은 유사하였다. LA-EP2006: 2명, 0.3% (호중구 감소증 및 두통); Neulasta US: 1명, 0.2% (호중구 감소증), Neulasta EU: 1명, 0.1% (ALT 및 AST 증가) 였다.

- 이상반응으로 인한 임상 중단

· 피험자 총 13명(0.6%)이 TEAE로 인해 연구를 중단했다. TEAE로 인해 연구를 중단한 피험자 수는 LA-EP2006: 8명, 1.0%, Neulasta US: 0명; Neulasta EU: 5명, 0.6%이었다.

• 항약물항체 발생 환자에서의 통합 정보

- ADA 양성 피험자는 안전성 분석 세트에서 관찰된 것과 유사한 TEAE 프로파일을 보였다. 전반적으로전반적으로, 가장 자주 영향을 받은 SOC(즉즉, 모든 치료 그룹의 피험자 중 > 10 %)는 근골격 및 결합 조직 장애(주로 요통, 골통 및 근육통)이었고, 그 다음으로 각종 신경계 장애장애(주로 두통두통), 전신 장애 및 투여 부위 병태(주로 주사 부위 통증), 각종 위장관 장애(복통)이었다[모듈 5.3.4.1 LA-EP06-104-표 14.3.1-2.8]. 영향을 받는 나머지 SOC는 모든 치료 그룹의 환자 중 < 10%에서 보고되었다 (표 2-12). ADA 양성 피험자에 대해 각 치료기간에서 전체적으로 동일한 TEAE 분포가 관찰되었다 [모듈 5.3.4.1 LA-EP06-104-표 14.3.1-2.5 표 14.3.1-2.7]. 모든 치료 그룹에서 비슷한 비율의 ADA 양성 피험자가 기간 I (LA-EP2006: 9명, 29.0%, Neulasta US: 7명명, 22.6%, Neulasta EU: 10명명, 27.8%) 및 기간 II (LA-EP2006: 15명명, 68.2%; Neulasta US: 15명, 83.3%; Neulasta EU: 16명, 80.0%)에 1개 이상의 TEAE를 경험했다. 기간 II에서에서, Neulasta EU 그룹에 비해 LA-EP2006 및 Neulasta US 그룹에서 더 높은 비율의 ADA 양성 피험자가 1개 이상의 TEAE를 경험했다 (LA-EP2006: 17명명, 81.0%; Neulasta US: 23명명, 79.3%; Neulasta EU: 14명명, 70.0%). 기간 I에서 치료 그룹 간 SOC에서 큰 차이가 관찰되지 않았다. 기간 II에서에서, Neulasta US 및 Neulasta EU 그룹과 비교하여 LA-EP2006 치료 그룹 에서 더 적은 ADA 양성 피험자가 각종 신경계 장애 SOC의 TEAE를 경험했다 (그룹 간 > 14% 차이). 기간 II에서에서, Neulasta US 그룹과 비교하여 LA-EP2006 및 Neulasta EU 그룹 에서 더 높은 비율의 ADA 양성 피험 자가 각종 위장관 장애 SOC의 TEAE를 경험했다 (그룹 간 > 10% 차이). 기간 III에서에서, Neulasta US 그룹과 비교하여 LA-EP2006 그룹 에서 더 낮은 비율의 ADA 양성 피험자 가 근골격계 및 결합조직 장애, 각종 신경계 장애 SOC의 TEAE를 경험했다 (그룹 간 > 10% 차이). 기간 III에서에서, Neulasta US 그룹과 비교하여 LA-EP2006 그룹 에서 더 많은 ADA 양성 피험자 가 일반 장애 및 투여 부위 상태 SOC의 TEAE을 경험했다 (그룹 간 > 10% 차이) [모듈 5.3.4.1 LA-EP06-104-표 14.3.1-2.5~표 14.3.1-2.7].

- 피험자 3에서 NAb가 검출되었다 (표 4-1). 샘플 시점에서 NAb 양성 피험자의 ADA 역가는 낮았고 (≤ 1), 이

후 시점에서는 해당 피험자들로부터 NAb가 검출되지 않았다않았다. 이 피험자들은 모두 중단으로 이어지는 SAE 또는 TEAE를 경험하지 않았다 (피험자 6007로부터 filgrastim 특이도를 가진 양성 ADA를 확인했으며, 제외 기준 #35에 따라 제외되었다).

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 심사자 종합의견 참조

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 심사자 종합의견 참조

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA(18.11.22.), FDA(19.11.04.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	싸이젠코리아(주)	허가일	24.01.09.
제품명	싸이쎄그프리필드시린지주6mg/0.6mL(페그필그라스팀)	위해성관리계획 번호	v 1.3
주성분 및 함량	페그필그라스팀 6 밀리그램		
효능·효과	악성 종양에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 발열성 호중구감소증의 발생과 호중구감소증의 기간 감소 (만성 골수성 백혈병과 골수이형성증후군은 제외함)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
비장 비대/비장 파열	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 환자용 설명서 전문가용설명서
피부 혈관염		
스위트 증후군(급성 열병 호중구 피부병)		
과민증 (과민증, 아나필락시스 반응, 유사아나필락시스 반응)		
모세혈관 누출 증후군		
심각한 폐 부작용 (간질성 폐렴 및 ARDS 포함)		
겸상적혈구병 환자의 겸상적혈구 위기		
근골격계 통증-관련 증상		
백혈구 증가증		
혈소판 감소증		
사구체신염		
2. 중요한 잠재적 위해성		
급성 골수성 백혈병/골수이형성 증후군 (AML/MDS)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 환자용 설명서 전문가용설명서
사이토카인 방출 증후군		
과량 투여를 포함한 투약 오류		
리튬과 약물의 상호작용		
라벨 외 사용		
면역원성(항-페그필그라스팀 항체 발생 및 임상적 의의)		
골수 외 조혈(EMH)		
3. 중요한 부족정보		
18세 미만 어린이에서의 위험	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 환자용 설명서 전문가용설명서
임신과 수유 중 위험		