의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024-12-26</td><td>접수번호</td><td>20240234454</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">한미약품(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">롤론티스오토인젝터주(에플라페그라스팀)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">에플라페그라스팀</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 오토인젝터(0.6 밀리리터) 중 에플라페그라스팀 13.2 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.04.14.</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, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 18개월</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">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 도희정, 박현정</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과

바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>김효진, 추연진, 임형섭, 진미령, 김호정
김보라, 천세경, 안광수</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>경인청 의료제품실사과</td><td>GMP 담당자</td><td>김혜정, 조철호, 최선옥</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

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

○ 용법·용량

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

○ 사용상의 주의사항

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

4. 이상사례

1) 임상시험

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

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

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

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

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

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

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

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

2) 면역원성

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

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

5. 일반적 주의

1) 시험관 시험에서 G-CSF는 골수세포와 비골수세포의 성장을 촉진할 수 있다.
2) 급성 골수성 백혈병(이차성 급성 골수성 백혈병 포함), 골수 이형성 증후군, 만성 골수성 백혈병 환자에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 조사되지 않았다. 그러므로 이러한 환자에서는 사용하지 않는다.

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

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

5) 페그필그라스팀을 투여 받은 환자에서 간질폐렴, 폐부종, 폐침윤 그리고 폐섬유증을 포함한 폐 이상반응이 보고되었고, 치명적일 수 있는 호흡 부전 또는 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)이 발생하였다.
호중구 수의 증가를 동반하는 폐 기능의 저하 및 폐침윤의 방사선학적 징후와 연관된 호흡곤란, 발열, 기침과 같은 폐 증상의 발현은 성인 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)의 예비 징후일 수 있다. 이러한 상황에서 이 약은 의사의 재량에 따라 중단되어야 하고 적절한 치료가 수반되어야 한다.

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

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

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

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

10) 페그필그라스팀의 초회 투여시 또는 지속적인 투여 시에 피부발진, 두드러기, 혈관부종, 호흡곤란, 홍반, 홍조, 저혈압을 포함하는 과민성 반응 유형이 보고되었다. 아나필락시스를 포함하는 심각한 알레르기 반응이 나타날 수도 있다.
만약에 심각한 알레르기 반응이 발생한다면, 즉시 투여를 중지하고, 며칠 동안 밀접한 환자 관찰과 함께 적절한 약물이 투여되어야 한다. 이 약은 심각한 알레르기 반응을 보인 환자에게 영구적으로 투약하지 말아야 한다.

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

은 적절하게 평가되지 않았다.

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

6. 상호작용

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

세포독성 화학요법제에 대한 급격히 분열하는 골수세포의 잠재적인 감수성 때문에 이 약은 세포독성 화학요법제 투여 후 약 24시간 후에 투여한다. 환자 대상으로 다른 화학요법제와 이 약의 병용투여는 평가되지 않았다.
페그필그라스팀의 동물시험에서, 페그필그라스팀과 5-FU 또는 다른 대사길항제와의 동시투여로 인해 잠재적인 골수억제가 나타났다.
다른 조혈성장인자 및 사이토카인류와의 잠재적 상호작용은 임상시험에서 명확하게 연구되지 않았다.
호중구 유래를 촉진하는 리튬과의 상호작용에 대한 가능성은 명확하게 연구되지 않았다. 이러한 상호작용이 유해하다는 근거는 없다.
니트로소요소(nitrosourea)와 같은 지연형 골수억제제와 관련된 화학요법제를 투여하는 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 평가되지 않았다.

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

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

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

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

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

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

13. 과량투여시의 처치
이 약의 과량투여로 인해 백혈구증가증 및 뼈통증을 유발할 수 있다. 과량 투여가 발생

한 경우, 이상사례의 모든 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터하고 적절한 대증 치료를 실시하는 것이 권장된다.

14. 적용상의 주의

이 약의 자가 투여는 충분히 동기부여를 받아 교육을 받고, 전문가의 조언을 받은 환자만 할 수 있다. 이 약의 초회 투여는 전문의의 직접 감독 하에서 실시한다.

15. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 차광을 위하여 포장 상자에서 꺼내지 않고 햇볕을 피하여 냉장(2～8℃) 보관하며, 동결되지 않도록 주의한다. 동결되었던 약은 사용하지 않는다.
3) 주사액을 심하게 흔들지 않아야 한다.
4) 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 상온에서 최대 12시간까지 보관할 수 있다.

16. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

[구조]

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

[작용기전]

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

2) 약동학적 정보

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

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

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

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

③ 대사 및 소실 : 이 약은 소변에서 검출되지 않았으며, 이는 신장을 통해 거의 배설되지 않는 것을 나타낸다. 페그필그라스팀과 같이 호중구 수용체 매개 소실기전을 가지고 있어 용량이 증가할수록 수용체 포화로 인해 약의 소실은 감소하였다. 임상 1상 시

험(SPI-GCF-301-PK)에서 측정한 결과, 이 약 피하투여 후 소실 반감기는 36.4 시간이다.

3) 임상시험 정보

이 약, 페그필그라스팀, 또는 위약을 투여한 총 932명의 시험대상자를 대상으로 총 여섯 건의 임상시험을 진행하였다. 그 중 808명은 유방암환자, 124명은 건강한 시험대상자였으며, 이 약을 투여 받은 시험 대상자 중 446명이 유방암 환자, 90명이 건강인이었다.

총 두 건의 무작위배정, 공개, 활성대조 치료적 확증 임상시험(SPI-GCF-301, SPI-GCF-302)에서 이 약의 안전성과 유효성을 평가 하였다. 도세탁셀 75 mg/m^2과 시클로포스파미드 600 mg/m^2(TC)를 21일을 주기로 4주기 동안 정맥투여한 초기 유방암환자를 대상으로 항암화학요법으로 유도된 호중구 감소증 치료효과 및 안전성을 평가 하였다. 임상시험에서 이 약(에플라페그라스팀 13.2mg/0.6mL) 또는 페그필그라스팀 6 mg/0.6mL을 항암화학요법 (TC)후 제 2일에 투여하였으며, 1차 평가변수로는 제 1주기에서 중증 호중구 감소증의 지속기간 (DSN)을 평가하였다.

① SPI-GCF-301 임상시험

SPI-GCF-301 임상시험에서 406명의 시험대상자 중 이 약을 196명, 페그필그라스팀을 210명에게 투여하였으며, SPI-GCF-302 임상시험에서는 총 237명의 시험대상자 중 이 약을 118명, 페그필그라스팀을 119명이 항암 화학요법 주기 2일 째 단회 피하주사 하였다.

SPI-GCF-301 임상시험에서 이 약 투여군에서 페그필그라스팀 투여군과 비교하여 중증 호중구 감소증 기간이 0.148일 (95%CI -0.265, -0.032) 감소하였으며, 사전에 지정된 비열등성 마진(0.62일) 미만으로 , 효과가 비열등함을 입증하였다.

중증 호중구 감소증의 발생은 페그필그라스팀 투여군 (24.3%)과 비교하여 이 약 투여군 (15.8%)에서 더 감소하였다.

② SPI-GCF-302 임상시험

SPI-GCF-302 임상시험에서 이 약 투여군과 페그필그라스팀 투여군 간의 중증 호중구 감소증 기간 차이는 0.074일 (95% CI -0.292, -0.129)로 비열등함을 입증하였다. 중증 호중구 감소증의 발생은 이 약 투여군에서 20.3%, 페그필그라스팀 투여군에서 23.5%로 유사하였다.

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

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

이 약 투여군과 페그필그라스팀 투여군 간 DSN 의 평균의 차이에 대한 95% 신뢰구간

의 상한이 0.62 일 미만으로 비열등성을 입증하였다.

③ 가교자료 정보

SPI-GCF-302 임상시험에서 등록된 총 237명의 대상자 중 한국인 22명이 각각 이 약과 페그필그라스팀 투여군에 11명씩 등록되었다. 한국인 시험대상자에서 이 약 투여군과 페그필그라스팀 투여군 간의 중증 호중구 감소증 기간 차이는 -0.091일 (95% CI -0.545, 0.364) 이었으며, 비-한국인 시험대상자에서의 차이는 -0.073일 (95% CI -0.312, 0.142)로 모두 효과가 비열등함을 입증하였다. 한국 시험대상자들 중에서 중증 호중구 감소증의 발생은 이 약 투여군에서 18.2%, 페그필그라스팀 투여군에서 36.4%로 이 약 투여군에서 다소 적었다.

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

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

4) 비임상 정보

[단회 또는 반복독성]

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

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

[생식발생독성]

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

[유전독성]

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

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	한미약품(주)	대한민국	경기도 평택시 팽성읍 추팔산단로 114

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** v 7.0

* 「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 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘24.12.26.	‘24.12.26.	‘24.12.26.	‘24.12.26.
보완요청일자	‘25.05.27.	‘25.05.20.	‘25.03.11.	‘25.05.23.
보완접수일자	‘26.03.23.	‘26.03.23.	‘25.05.09.	‘26.03.23.
최종처리일자	‘26.04.14.	‘26.04.01.	‘25.05.09.	‘26.04.03.

<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 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품

제출자료 / 구분	자료번호 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)														
제출범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	△	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	×	○	×	○	○
면제사유	- 4, 5, 6번 자료는 기허가 '롤론티스프리필드시린지주'의 최초허가 시 제출된 자료와 동일																																	

○ 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

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 기허가된 롤론티스프리필드시린지주 완제의약품에 오토인젝터 디바이스 부품을 조립한 것으로 자료제출의약품 중 '최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품'에 해당함
- 롤론티스프리필드시린지주와 동일한 효능·효과 및 용법·용량을 신청했으며, 비임상시험 및 임상시험성적에 관한 자료는 롤론티스프리필드시린지주의 제출자료와 동일함
- 위해성관리계획(v7.0)에서 롤론티스프리필드시린지주와 동일한 안전성 중점 검토항목을 설정하였으며 시판 후 조사 계획이 적절한 것으로 판단됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 롤론티스오토인젝터주(에플라페그라스팀)
- 약리작용에 따른 분류 : 기타의 혈액 및 체액용약
- 작용기전 : 골수성 전구세포와 호중구의 G-CSF 수용체에 결합해 세포 성장, 증식, 분화와 이동을 조절하는 신호 경로를 활성화하여 호중구 감소증의 합병증 발병률 감소

1.2. 기원 및 개발경위

- 항암화학요법 후 24시간 후에 주사하기 위해 환자는 병원에 하루 입원 또는 다음날 병원에 재방문을 하거나 자가투여를 해야 하는 어려움이 있으며, 특히 자가투여의 경우에는 프리필드시린지라는 제형 투여방식의 한계(주사바늘 공포 등)로 인한 어려움이 있습니다. 이에, 환자의 자가투여의 편의성 증대와 병원/환자의 PFS 투약 오류 발생 방지를 위한 오토인젝터 제형을 신규로 개발하여, G-CSF 계열이 가지고 있는 미충족 수요를 해소를 위함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 고형암 및 악성 림프종에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 중증 호중구 감소증의 기간 감소

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조
  - 과민반응(알레르기 반응), 비장 파열, 백혈구증가증

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 : 애플라페그라스팀(Eflapegrastim)
- Cas no: 1384099-30-2

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 삼투압, 순도, 폴리소르베이트80 함량, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 시트르산수화물, 염화나트륨, 폴리소르베이트80, D-만니톨, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ pH ■ 성상 ■ 단백질 ■ 무균 □ 발열성물질 □ 보존제(사용 보존제명) ■ 엔도톡신 ■ 역가 □ 이상독성부정 □ 함습도 ■ 확인 ■ 주사제 관련 시험(■ 불용성미립자 ■ 불용성이물 ■ 실용량 □ 제제균일성) ■ 기타(삼투압, 순도, 폴리소르베이트80, 기능, 기밀도)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -70 ℃ 이하, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-80±10 ℃, 36개월	병/PC	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3 ℃/60±5%RH, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8 ℃)보관, 제조일로부터 18개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 18개월	오토인젝터/ glass	품질의 대표성이 인정되는 배치의 18개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃/60±5%RH, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	30±2 ℃/65±5%RH, 3개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치의 광안정성 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

- 롤론티스프리필드시린지주 품목허가 시와 동일한 독성에 관한 자료가 제출됨

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]		GLP Compliance	Testing Facility	Report Number	eCTD Location
				에플라페그라스팀	ef-G-CSF				
Single-Dose Toxicity									
Single-dose Toxicity	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	Single dose	0, 3.230, 9.689, 32.296	0, 0.88, 2.64, 8.80	Yes[b]	Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin USA	7805-134	4.2.3.1
	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	Single dose	0, 0.010, 0.030, 0.100, 0.300	0, 0.00272, 0.00817, 0.02725, 0.08174	Yes[b]	Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin USA	8211-319	4.2.3.1
	Cynomolgus Monkey	Subcutaneous	Single dose	0, **0.323**[c], 9.689, 32.30	0, **0.088**[c], 2.64, 8.80	Yes	Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin USA	7805-135	4.2.3.1
Repeat-Dose Toxicity									
Repeat-Dose Toxicity	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	14 days (dosed twice a week)	0, 0.323, 1.615, 6.459	0, 0.088, 0.44, 1.76	No	Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin USA	7805-132	4.2.3.2
		Subcutaneous	4 weeks (dosed once a week)	0, **0.162**, 0.323,0.969, 3.23[d]	0, **0.044**, 0.088, 0.264, 0.88[d]	Yes	Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin USA	7805-158	4.2.3.2
	Cynomolgus Monkey	Subcutaneous	14 days (dosed twice a week)	0, 0.323, **0.969**, 3.230	0, 0.088, **0.264**, 0.880	No	Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin USA	7805-133	4.2.3.2
		Subcutaneous	4 weeks (dosed once a week)	0, 0.323, **0.969**, 3.230	0, 0.088, **0.264**, 0.880	Yes	Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin USA	7805-159	4.2.3.2
Genotoxicity									
Ames Assay	*Salmonella typhimurium, Escherichia coli*	*In vitro*	NA	DRF: 5.87 to 4400 µg/plate (±S9) Main: 88.0 to 4400 µg/plate (±S9)	DRF: 1.60 to 1199 µg/plate (±S9) Main: 24.0 to 1199 µg/plate (±S9)	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	7805-162	4.2.3.3.1
Chromosome Aberration	Chinese hamster ovary cells	*In vitro*	NA	Initial: 29.4 to 4338 µg/mL (±S9) Confirmatory: 110 to 4400 µg/mL (-S9) and 880 to 4400 µg/mL (+S9)	Initial: 8.01 to 1182 µg/mL (±S9) Confirmatory: 30.0 to 1199 µg/mL (-S9) and 240 to 1199 µg/mL (+S9)	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	7805-163	4.2.3.3.1
Micronucleus	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	Single Dose	DRF: 1445.2 Main: 0, 361.3, 722.7, 1445.2	DRF: 393.8 Main: 0, 98.5, 196.9, 393.8	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	7805-164	4.2.3.3.2
Carcinogenicity									
No carcinogenicity studies have been conducted									
Reproduction and Development Toxicology									
Embryo-Fetal Development	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	GD 6, 8, 10, 12, 14, 16	0.183, 0.367, 0.734	0.05, 0.1, 0.2	No	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	8222-310	4.2.3.5.2
		Subcutaneous	GD 6, 8, 10, 12, 14, 16	0, 0.183, 0.414, **0.825**[e]	0, 0.05, 0.113, **0.225**[e]	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	8222-311	4.2.3.5.2
	Rabbit/ New Zealand	Subcutaneous	GD 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19	0.367, 1.101, 2.202	0.1, 0.3, 0.6	No	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	8222-294	4.2.3.5.2
	White	Subcutaneous	GD 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19	0, 0.183, 0.367, **0.734**[f]	0, 0.05, 0.10, **0.20**[f]	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	8222-307	4.2.3.5.2
Effects on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	1/week from prior to mating until termination (at least 10 weeks; males) or through early gestation (females).	0, 0.183, 0.414, **0.825**[e]	0, 0.05, 0.113, **0.225**[e]	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	8302-914	4.2.3.5.1
Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	GD 6, 13, 20 LD 4, 11, 18	0, 0.183, 0.414, **0.825**[e]	0, 0.05, 0.113, **0.225**[e]	Yes	Korea Institute Of Toxicology, KRICT, Yuseong-Gu, Daejeon 34114, Republic of Korea	G117129	4.2.3.5.3

Local Tolerance								
No specific local tolerance studies have been conducted; local tolerance was assessed in the repeat-dose toxicity studies								
Other Toxicity Studies								
Other Toxicity, Studies on Fc Fragment (HMC001), Single-dose Toxicity	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	Single Dose	Fc Fragment (HMC001) administered: 0, 3, 9, **30** mg/kg	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	7805-128	4.2.3.7.5
	Cynomolgus Monkey	Subcutaneous	Single Dose	Fc Fragment (HMC001) administered: 0, 3, 9, **30** mg/kg	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	7805-129	4.2.3.7.5
Other Toxicity, Studies on Fc Fragment (HMC001), Repeat-dose Toxicity	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	4 weeks (dosed twice a week)	Fc Fragment (HMC001) administered: 0, 0.3, 1.5, or **6** mg/kg/dose	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	7805-130	4.2.3.7.5
	Cynomolgus Monkey	Subcutaneous	4 weeks (dosed twice a week)	Fc Fragment (HMC001) administered: 0, 0.3, 1.5, or **6** mg/kg/dose	Yes	Covance Laboratories Inc., Vienna, Virginia USA	7805-131	4.2.3.7.5
Truncated 에플라페그라스딤 Repeat-dose Toxicity	Rat/Sprague Dawley	Subcutaneous	2 weeks (dosed once a week)	에플라페그라스딤: 3.96 and 13.20 Truncated Form: 3.96 and 13.20	No	Hanmi Research Center, Korea	Xv-8004 (B14-RXV001E)	4.2.3.7.6

5. 약리작용에 관한 자료

- 롤론티스프리필드시린지주 품목허가 시와 동일한 약리작용에 관한 자료가 제출됨

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study (Report) Number	eCTD Location
1 차 효력시험					
인간 G-CSF 수용체 결합력 평가	표면 플라즈몬 공명(SPR)으로 에플라페그라스딤의 인간 G-CSF 수용체 결합력 평가	In vitro	Hanmi Research Center, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Korea	EF080910	M.4.2.1.1
Neonatal Fc 수용체 (FcRn) 결합 평가	ELISA 방법으로 FcRn αβ2 에 대한 결합을 측정하여, FcRn 에 대한 에플라페그라스딤 및 Fc 단편의 결합력을 평가	In vitro	Hanmi Research Center, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Korea	ME060102 (B14-RME002E-V3)	M.4.2.1.1
통과세포의배출(transcytosis) 평가	FcRn 이 과발현된 MDCK 세포를 이용하여, 에플라페그라스딤의 FcRn 매개성 transcytosis 평가	In vitro	Hanmi Research Center, Hwaseong si, Gyeonggi do, Korea	ME100716 (B14-RME001E-V2)	M.4.2.1.1
시험관내 골수 세포 증식 시험	4 내지 6 주령의 수컷 C57BL/6 마우스의 대퇴골로부터 획득한 골수세포에 에플라페그라스딤 처리 후, ^{3}H-thymidine 를 측정함으로써 세포 증식을 평가	In vitro	Hanmi Research Center, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Korea	EF080930 (B14-RDR004E-V1)	M.4.2.1.1
시험관내 골수 세포 분화능 평가	BDF-1 마우스의 경골 및 대퇴골로부터 획득한 골수세포에 에플라페그라스딤 처리 후, 과립구의 콜로니 형성 단위(CFU-G)를 측정	In vitro	Hanmi Research Center, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Korea	EF070910 (B14-RDR003E-V2)	M.4.2.1.1
복합 화학적 항암요법으로 유도된 호중구감소증 마우스 모델에서 eflpaegrastim 의 효력 평가	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크라스틴을 복강 투여하여 호중구감소증 유발된 수컷 마우스 ICR (CD-1)에서 에플라페그라스딤의 효력 평가	Subcutanous	Hanmi Research Center, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Korea	Dvo-07-031 (B14-RDV002E-V3	M.4.2.1.1
1 차 화학적 항암요법으로 유도된 호중구감소증 랫드모델에서 efalpegrastim 의 호중구감소증 유지기간 개선효력 평가	사이클로포스파마이드를 복강 투여하여 유도된 호중구감소증 수컷 Sprague-Dawley 랫드모델에서 에플라페그라스딤의 효력 평가	Subcutanous	Hanmi Research Center, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Korea	Dvo-08-004/ Dvo-08-052 (B14-RDV003E-V3)	M.4.2.1.1
2 차 화학적 항암요법으로 유도된 호중구감소증 랫드모델에서 efalpegrastim 의 호중구감소증 지속기간 개선효력 평가	도세탁셀(Docetaxel)과 사이클로포스파마이드를 복강 투여하여 유도된 호중구감소증 수컷 Sprague-Dawley 랫드모델에서 에플라페그라스딤의 효력 평가	Subcutanous	Hanmi Research Center, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Korea	Dv-8028	M.4.2.1.1
정상 랫드에서 에플라페그라스딤이 호중구수치에 미치는 영향 평가	수컷 Spraque-Dawley 랫드 모델에서 에플라페그라스딤의 효력 평가	Subcutanous, Intravenous	Hanmi Research Center, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Korea	Kvo-07-097 (B14-RKV002E-V1)	M.4.2.1.1

정상 원숭이에서 에플라페그라스딤이 호중구수치에 미치는 영향 평가	수컷 Cynomolgus 원숭이 모델에서 에플라페그라스딤의 효력 평가	Subcutanous, Intravenous	Korea Institute of Toxicology, Daejeon, Korea (PK analysis and PK/PD reports performed by Hanmi Research Center,	EF060904 (B14-RKV005E-V2) *N05042, Original report from KIT (Korea Institute of Toxicology)	M.4.2.1.1
2 차 효력시험					
시험관내 Fc 감마 수용체 및 C1q 결합 평가	ELISA 방법으로 에플라페그라스딤과 Fc 단편의 Fc 감마 수용체 I, IIB, IIIA 그리고 C1q 에 대한 결합을 평가 세포 수준에서의 평가를 위하여, Fc 감마 수용체가 과발현된 U937 세포를 이용한 에플라페그라스딤과 ef-G-CSF 의 Fc 감마수용체 결합 정도를 평가	In vitro	Hanmi Research Center, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Korea	ME060102 (B14-RME002E-V3)	M.4.2.1.1
시험관내 Fc 매개성 effector function 평가	인간의 혈청 보체를 이용한 CDC 평가(양성대조 물질, Rituxan) 및 PBMC 와 NK cell 을 이용한 ADCC 평가(양성 대조 물질, Herceptin)를 통해 에플라페그라스딤 Fc 단편의 용해 활성 측정	In vitro	Hanmi Research Center, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Korea	ME060102 (B14-RME002E-V3)	M.4.2.1.1
안전성 약리시험					
중추 신경계에 미치는 영향 평가 a	수컷 Sprague Dawley 랫드에서 행동 시험(Irwin screen)	Subcutaneous	Covance Laboratories Inc., Madison, WI, USA	7805-168	M.4.2.1.3
호흡기에 미치는 영향 평가 a	수컷 Sprague Dawley 랫드에서 일 회 호흡량, 호흡 속도 및 일분 호흡용적 평가	Subcutaneous	Covance Laboratories Inc., Madison, WI, USA	7805-149	M.4.2.1.3
심혈관에 미치는 영향 평가 a	암컷과 수컷의 Cynomolgus 원숭이 모델에서 혈압 지표 및 심전도 측정	Subcutaneous	Covance Laboratories Inc., Madison, WI, USA	7805-159	M.4.2.3.2

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 롤론티스프리필드시린지주 품목허가 시와 동일한 임상시험성적에 관한 자료가 제출됨

임상시험 ID/ 참여기관 수/국가	임상 단계	임상시험제목	임상 디자인/ 투여 방법	대상자	노출 대상자 수 (등록/완료)	시험기간 * 상태
1상 임상시험						
08-HM10460A-101 1 개 기관 미국	1	건강한 일본인과 서양인 성인을 대상으로 HM10460A (HNK460) 단회 피하주사 후, 안전성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약과 활성대조약 대조, 단계적 증량 임상시험	무작위배정, 이중 눈가림, 위약, 페그필그라스팀 대조 에플라페그라스팀: 1.1, 3.3, 10, 45, 135, and 270 μg/kg 페그필그라스팀: 6 mg 에플라페그라스팀의 위약 단회 SC 투여	건강한 자원자 (일본인과 서양인)	총 84/78: • 에플라페그라스팀 60/57 (6 or 12 per Dose Level) • 페그필그라스팀 12/11 • 위약 12/10	2009.12.03~ 2011.02.18 완료
09-HM10460A-102 1 개 기관 한국	1	건강한 한국인 성인을 대상으로 HM10460A (HNK460) 단회 피하주사 후, 안전성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조, 단계적 증량 임상시험	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 에플라페그라스팀: 5, 15, 45, 135, 350 μg/kg 위약 단회 SC 투여	건강한 자원자 (한국인)	총 41/40: • 에플라페그라스팀 31/30 (6 or 7 per Dose Level) • 위약 10	2009.10.26~ 2010.09.24 완료

2상 임상시험						
SPI-GCF-12-201 27 개 기관 미국 – 10 호주 – 5 조지아 – 2 헝가리 – 5 이스라엘 – 1 폴란드 – 4	2	Docetaxel + Cyclophosphamide(TC) 요법을 이용한 보조 및 선행 화학요법을 받을 수 있는 유방암 환자에서 호중구감소증을 관리하기 위해 사용한 SPI-2012(HM10460A) 또는 Pegfilgrastim 에 대한 제 2 상, 공개형, 용량 범위 확인 시험	Open-label, multicenter, dose-ranging study, sequentially enrolled by study dose, with a non-inferiority design 에플라페그라스팀: 45 μg/kg - 39 명 135 μg/kg - 37 명 270 μg/kg - 36 명 6 mg 페그필그라스팀- 36 명 총 4 주기 동안 TC 항암화학요법의 투여 후 약 24-26 시간 시점인, 21 일 1 주기의 제 2 일에 SC 로 투여되었다.	최근에 조직학적으로 초기 유방암의 확진을 받았고 보조 또는 수술 전 선행 요법 환경에서의 TC 화학요법에 대한 후보자인 만 18 세 이상의 남녀로 적절한 혈액학적, 신장 및 간 기능을 가지고, ECOG 활동 상태가 2 이하인 자	총 148/138: • 에플라페그라스팀: 112/103 • 페그필그라스팀: 36/35	2013.03.25~ 2014.08.12 완료
3 상 임상시험						
SPI-GCF-301 82 개 기관 미국 – 77 캐나다 – 3 한국 – 2	3	도세탁셀과 시클로포스파마이드(TC)를 투여한 유방암 환자를 대상으로 항암화학요법 으로 유도된 호중구 감소증 치료에 있어 페그필그라스팀 (Pegfilgrastim) 대비 SPI-2012 의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 제 3 상 임상시험 (ADVANCE)	무작위배정, 공개형, 활성대조 에플라페그라스팀: 13.2 mg (3.6 mg G-CSF) 페그필그라스팀: 6 mg (as G-CSF) 총 4 주기 동안 TC 항암화학요법의 투여 후 약 24-26 시간 시점인, 21 일 1 주기의 제 2 일에 SC 로 투여되었다.	최근에 조직학적으로 초기 유방암의 확진을 받았고 보조 또는 수술 전 선행 요법 환경에서의 TC 화학요법에 대한 후보자인 만 18 세 이상의 남녀로 적절한 혈액학적, 신장 및 간 기능을 가지고, ECOG 활동 상태가 2 이하인 자	총 406/347: • 에플라페그라스팀: 196/168 [b] • 페그필그라스팀: 210/179	2016.01.19~ 2018.10.31[a] 완료

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 허가국 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(롤론티스프리필드시린지주)과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한미약품(주)	허가일	‘26.04.
제품명	롤론티스오토인젝터주 (에플라페그라스팀)	위해성관리계획 번호	v7.0
주성분 및 함량	에플라페그라스팀 13.2 밀리그램		
효능·효과	고형암 및 악성 림프종에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 중증 호중구 감소증의 기간 감소		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 과민반응(알레르기 반응) - 비장파열 - 백혈구증가증	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	첨부문서(안)
- 자가주사	• 일반적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 환자용 설명서 전문가용 설명서
3. 중요한 부족정보		
- 임부 및 수유부	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	첨부문서(안)