의약품 품목 허가보고서

접수일자		2023-07-28	접수번호	20230130325
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)한독테바		
제 품 명		롱퀵스바이알주(리페그필그라스팀)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		리페그필그라스팀		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알(0.6 밀리리터) 중 리페그필그라스팀 6 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2024.06.25.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것, 제조일로부터 36개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		EMA(13.07.25)		
허가부서		바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	김효진, 오우용, 김호정
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	윤아, 문성은, 안광수

* 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 성인 및 2세 이상 소아 환자의 중증 호중구감소증 기간 감소

○ 용법·용량

성인

이 약 6mg을 항암화학요법 이후 약 24시간 후에 피하주사한다.

2세 이상의 소아

체중이 45kg 이상일 경우 이 약 6mg을 항암화학요법 이후 약 24시간 후에 피하주사한다.

체중이 45kg 미만일 경우 표 1.을 참고하여 체중에 따라 투여용량을 조절할 수 있는 바이알 제제를 항암화학요법 이후 약 24시간 후에 피하주사한다.

표 1. 2세 이상 소아에서의 권장용량

체중(kg)	용량
< 10	0.6mg(0.06ml)
≥ 10에서 <20	1.5mg(0.15ml)
≥ 20에서 <30	2.5mg(0.25ml)
≥ 30에서 <45	4.0mg(0.40ml)

2세 미만의 소아 환자에 있어 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 페그필그라스팀을 투여 받은 환자에서 치명적인 비장 파열이 보고되었다. 이 약 투여 후 좌측 상복부, 어깨 통증이 있는 환자는 비장 비대, 비장 파열을 검사한다.
2) 페그필그라스팀을 투여 받은 환자에서 급성 호흡곤란 증후군(ARDS : Acute Respiratory Distress Syndrome)이 보고되었다. 이 약 투여 후 열, 폐 침윤, 호흡곤란이 있는 환자는 ARDS를 검사한다. ARDS가 발생한 환자에는 투여를 중지한다.
3) 페그필그라스팀을 투여 받은 환자에서 아나필락시스를 포함한 심각한 알레르기 반응이 보고되었다. 심각한 알레르기 반응이 발생한 환자에는 투여를 영구히 중지한다.
4) 페그필그라스팀, 필그라스팀을 투여 받은 겸상적혈구질환 환자에게서 겸상적혈구 발증이 보고되었다. 겸상적혈구질환 환자에게 이 약을 투여하는 경우 적절한 임상적인 지표와 실험실적 상태를 모니터링 한다.
5) 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.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약, 페그필그라스팀, 필그라스팀 또는 아세트산무수물, 수산화나트륨, 소르비톨, 폴리소르베이트 20, 주사용수 등에 과민증이 알려진 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 약물 과민증의 병력이 있는 환자

2) 알레르기 소인이 있는 환자

4. 이상사례

요약

이 약과 관련하여 가장 빈번히 보고된 이상사례는 근골격통 및 메스꺼움이었다. 근골격통은 일반적으로 경증 ~ 중등도였으며 일시적이었고, 대부분의 환자에서 일반적인 진통제로 조절이 가능하였다.

주로 G-CSF 투여 후 항암화학요법을 받고 있는 암환자에서 모세혈관 누출 증후군이 보고되었고 해당 이상반응은 치료가 지연될 경우 생명을 위협할 수 있다.

약물이상반응

한 번 이상 이 약을 투여 받은 506명의 환자와 76명의 정상인 시험대상자의 임상시험 결과를 통해 이 약의 안전성을 평가하였다.

표 1에서는 약물이상반응을 발현부위별로 분류하였다. 발현빈도는 아래의 기준에 따라 나누었다.

매우 흔하게: ≥ 1/10

흔하게: ≥ 1/100 에서 < 1/10

때때로: ≥ 1/1,000 에서 < 1/100

드물게: ≥ 1/10,000 에서 < 1/1,000

매우 드물게: < 1/10,000

표 1. 약물이상반응

발현부위	발현빈도	약물이상반응
혈액 및 림프계 이상	흔하게	혈소판감소증
	때때로	백혈구증가증, 비장 비대증
면역계 이상	때때로	과민증
대사 및 영양 장애	흔하게	저칼륨혈증
신경계 이상	흔하게	두통
혈관 이상	알려지지 않은	모세혈관 누출 증후군 대동맥염
호흡기계, 흉부 및 종격 이상	흔하게	객혈
	때때로	폐 이상사례 폐출혈
위장 장애	매우 흔하게	메스꺼움
피부와 피하조직 이상	흔하게	피부 반응
	때때로	주사부위 반응
근골격계 및 결합조직 이상	매우 흔하게	근골격통
일반적인 이상 및 투여부위 상태	흔하게	흉통
실험실적 검사	때때로	혈중 알칼리성 인산분해효소의 상승, 혈중 락트산탈수소효소의 상승

1) 혈소판감소증 및 백혈구증가증이 보고되었다.

2) 일반적으로 증상이 없는 비장 비대증이 보고되었다.
3) 알레르기성 피부 반응, 두드러기, 혈관부종, 심각한 알레르기 반응 등의 과민성 반응이 일어날 수 있다.
4) 저칼륨증이 보고되었다.
5) 폐 이상사례, 특히 간질폐렴이 보고되었다. 또한, 폐부종, 폐침윤, 폐섬유증, 호흡부전 또는 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)이 발생할 수 있다.
6) 항암화학요법을 투여받는 환자에서 매우 흔하게 메스꺼움이 관찰되었다.
7) 홍반이나 발진 같은 피부 반응이 일어날 수 있다.
8) 주사 부위의 경화나 주사 부위 통증과 같은 주사부위 반응이 일어날 수 있다.
9) 이 약과 관련하여 가장 빈번히 보고된 이상사례는 골 통증이나 근육통과 같은 근골격통이었다. 근골격통은 일반적으로 경증 ~ 중등도였으며 일시적이었고, 대부분의 환자에서 일반적인 진통제로 조절이 가능하였다.
10) 임상 효과와 관계없는 가역적인 경증 ~ 중등도의 알칼리성 인산분해효소 및 락트산탈수소효소의 상승이 나타날 수 있다. 알칼리성 인산분해효소 및 락트산탈수소효소의 상승은 호중구의 증가에 기인한 것으로 보인다.
11) 이 약에서는 관찰되지 않았으나 필그라스팀 또는 페그필그라스팀을 투여했을 때 나타난다고 알려진 약물이상반응은 다음과 같다.

혈액 및 림프계 이상
- 일부의 경우 치명적일 수 있는 비장 파열
- 겸상적혈구질환 환자가 투여 받는 경우 겸상적혈구발증

혈관 이상
- 모세혈관 누출 증후군: 시판 후 조사에서 G-CSF 투여 후 모세혈관 누출 증후군이 보고되었다. 이러한 증상은 일반적으로 병기가 진행된 악성 질환을 앓고 있는 환자, 패혈증 환자, 여러 항암 화학요법 약물을 복용하거나 마취를 받는 환자에서 발생합니다.
- 대동맥염

피부 및 피하조직 이상
- 급성 발열성 호중구성 피부병(Sweet's 증후군)
- 피부 혈관염

소아

소아 환자에 대한 안전성 평가는 다음 임상시험으로부터 얻은 정보에 한정된다.:
- Ewing 계 종양 혹은 횡문근육종을 갖고 있는 2세에서 18세 사이의 소아 환자 21명을 대상으로 항암화학요법 1주기 후 이 약을 투여한 임상 1상 시험
- Ewing 계 종양 혹은 횡문근육종을 갖고 있는 2세에서 18세 사이의 소아 환자 21명을 대상으로 항암화학요법 각 주기마다 이 약을 4회 연속 투여한 임상 2상시험

전반적으로 소아 환자에서의 안전성 프로파일은 성인 대상의 임상시험에서 관찰된 것과 유사하였다. 일부 혈액 및 림프계 장애(빈혈, 림프구 감소증, 혈소판 감소증)와 위장관계 장애(구토)가 성인보다 소아 환자에서 더 높은 빈도로 관찰되었다.

12) 국내 시판 후 조사결과
- 국내에서 4년 동안 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자 642명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 59.03%(379명/642명, 1,284건)이었

고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 13.55%(87명/642명, 128건)이며, 근육통 4.67%(30명/642명, 33건), 백혈구증 1.25%(8명/642명, 10건), 두드러기 1.25%(8명/642명, 8건), 골통증 1.09%(7명/642명, 8건), 발열, 피로 각각 1.09%(7명/642명, 7건), 두통 0.93%(6명/642명, 6건), 빈혈 0.62%(4명/642명, 4건), 백혈구수 감소 0.47%(3명/642명, 4건), 관절통, 오심 각각 0.47%(3명/642명, 3건), 과민성, 등허리 통증, 흉통, 복통, 설사 각각 0.31%(2명/642명, 2건), 안면홍조 0.16%(1명/642명, 4건), 인플루엔자유사질병 0.16%(1명/642명, 3건), 혈관통, 불면, 어지러움, 식욕감소, 중성구 수 감소, 피부장애, 광민감성 반응, 다한증, 발진, 오한, 통증, 발열성 중성구 감소증, 직장 통증, 위식도 역류질환, 복부팽창, 위장관 장애, 구토, 구내염 각각0.16%(1명/642명, 1건)이 보고되었다.

- 중대한 이상사례 발현율은 15.42%(99명/642명, 128건)이며, 발열성 중성구 감소증 6.39%(41명/642명, 46건), 중성구 수 감소 1.25%(8명/642명, 10건), 중성구감소증, 발열 각각 1.25%(8명/642명, 8건), 폐렴, 패혈증 각각 0.62%(4명/642명, 4건), 설사 0.47%(3명/642명, 3건), 사람 폐포자충 폐렴, 급성신우신염, 요로감염, 무력증, 복통, 결장염, 두드러기 각각 0.31%(2명/642명, 2건), 골반통증 0.16%(1명/642명, 2건) 혈소판감소증, 카테터 부위감염, 연조직염, 엔테로박터패혈증, 단순포진 수막염, 볼거리, 구강 칸디다증, 클레브시엘라 폐렴, 슈도모나스패혈증, 패혈성 쇼크, 피하농양, 흉부불편감, 괴사, 아스파르트산 아미노 전이효소 증가, 혈소판수 감소, 복막 출혈, 급성호흡곤란증후군, 천식, 기관지 확장증, 폐섬유증, 아나필락시스 반응, 과민성, 청각저하, 간부전, 상처 벌어짐, 근육통, 림프종, 뇌혈관 사고, 급성 신장손상 각각 0.16%(1명/642명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.93%(6명/642명, 6건)이며, 두드러기 0.31%(2명/642명, 2건), 발열성 중성구 감소증, 복통, 과민성, 근육통 각각 0.16%(1명/642명, 1건)이 보고되었다.
- 예상하지 못한 이상사례 발현율은 52.96%(340명/642명, 1,083건)이었고, 피로 9.35%(60명/642명, 60건), 오심 8.41%(54명/642명, 70건), 빈혈 8.41%(54명/642명, 54건), 중성구감소증 8.26%(53명/642명, 99건), 발열성 중성구 감소증 7.63%(49명/642명, 54건), 식욕감소 6.54%(42명/642명, 45건), 설사 6.23%(40명/642명, 44건), 탈모증 6.23%(40명/642명, 40건), 발열 6.07%(39명/642명, 39건), 변비 5.45%(35명/642명, 43건), 알라닌 아미노 전이 효소증가 4.36%(28명/642명, 31건), 불면 3.27%(21명/642명, 22건), 중성구수 감소 3.12%(20명/642명, 33건), 복통 2.96%(19명/642명, 20건), 구내염 2.80%(18명/642명, 18건), 아스파르트산 아미노 전이효소 증가 2.65%(17명/642명, 20건), 소화불량 2.49%(16명/642명, 19건), 기침 2.18%(14명/642명, 15건), 무력증, 소양증 각각 1.87%(12명/642명, 12건), 구토 1.71%(11명/642명, 12건), 상복부통증 1.71%(11명/642명, 11건), 구인두통증 1.56%(10명/642명, 10건), 말초감각신경병증 1.56%(10명/642명, 11건), 폐렴 1.40%(9명/642명, 9건), 통증 1.25%(8명/642명, 13건), 상기도감염 1.25%(8명/642명, 8건), 요로감염 1.09%(7명/642명, 7건), 말초 부종, 비인두염 각각 0.93%(6명/642명, 6건), 백혈구수 감소 0.93%(6명/642명, 8건), 안면홍조 0.78%(5명/642명, 8건), 패혈증, 어지러움 각각 0.78%(5명/642명, 5건), 백혈구 감소증 0.62%(4명/642명, 7건), 부종, 건성피부, 호흡곤란, 노작성 호흡곤란, 코막힘, 지각이상 각각 0.62%(4명/642명, 4건), 고혈당증

0.47%(3명/642명, 4건), 위염, 위장관장애, 방광염, 사람폐포자충 폐렴, 농포성 발진, 습성 기침, 미각이상, 말초신경병증, 혈관염 각각 0.47%(3명/642명, 3건), 탈수 0.31%(2명/642명, 3건), 결장염, 흑색변, 림프 부종, 안면 통증, 단순포진 수막염, 치주염, 급성 신우신염, 피하농양, 손발톱 변색, 혈액 알부민 감소, C-반응단백질 증가, 섭식 저하, 비출혈, 딸꾹질, 콧물, 재채기, 섬망, 우울증, 급성 신장손상, 유방통증, 질분비물, 협심증, 아나필락시스 반응 각각 0.31%(2명/642명, 2건), 인플루엔자 유사질병 0.16%(1명/642명, 3건), 복부불편감, 복부팽창, 항문염증, 장염, 상복부불편감, 위장관 통증, 위식도 역류질환, 설통, 치핵, 구강통증, 복막출혈, 주름 혀, 직장통증, 치통, 혈구 감소증, 림프절염, 카테터 부위 염증, 카테터 부위 통증, 카테터 부위 관련반응, 카테터 부위 관련감염, 오한, 상태악화, 얼굴부종, 전신부종, 삽입물 부위 벌어짐, 괴사, 말초 종창, 기관지 폐 아스페르길루스증, 연조직염, 기기 관련 감염, 엔테로박터 패혈증, 모낭염, 위장염, 헬리코박터 감염, 후두염, 볼거리, 구강 칸디다증, 복막염, 인두염, 클레브시엘라 폐렴, 슈도모나스 패혈증, 비염, 패혈성 쇼크, 부비동염, 질감염, 외음질염, 피부염, 발한 이상 습진, 다한증, 피부통증, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 광민감성 반응, 고칼륨혈증, 저알부민혈증, 저마그네슘혈증, 천식, 기관지확장증, 발성 장애, 폐기종, 객혈, 폐독성, 알레르기성 비염, 편도 장애, 뇌혈관사고, 얼굴 마비, 과다 수면, 후각 저하, 이상 후각, 진전, 불안, 심부정맥혈전증, 색전증, 홍조, 혈관통, 비감염성 방광염, 혈뇨, 신장 독성, 야간뇨, 소변 감소증, 빈뇨, 양성 전립선 과형성, 불규칙 월경, 질 출혈, 외음질 염증, 백내장, 눈 건조, 눈 통증, 개방각 녹내장, 망막 출혈, 시각 장애. 안건조증, 심부전, 빈맥, 타박상, 상처 벌어짐, 근육 연축, 근육 쇠약, 청각 저하, 간부전, 림프종 각각 0.16%(1명/642명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 5.76%(37명/642명, 52건)이며, 피로, 발열 각각 1.09%(7명/642명, 7건), 빈혈 0.62%(4명/642명, 4건), 백혈구수 감소 0.47%(3명/642명, 4건), 오심 0.47%(3명/642명, 3건), 복통, 설사 각각 0.31%(2명/642명, 2건), 안면홍조 0.16%(1명/642명, 4건), 인플루엔자 유사 질병 0.16%(1명/642명, 3건), 구내염, 구토, 위장관 장애, 복부팽창, 위식도 역류질환, 직장 통증, 발열성 중성구 감소증, 통증, 오한, 다한증, 광민감성 반응, 중성구수 감소, 식욕감소, 어지러움, 불면, 혈관통 각각 0.16%(1명/642명, 1건)이 보고되었다.

- 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 14.49%(93명/642명, 117건)이며, 발열성 중성구 감소증 6.39%(41명/642명, 46건), 중성구수 감소 1.25%(8명/642명, 10건), 중성구감소증, 발열 각각 1.25%(8명/642명, 8건), 폐렴, 패혈증 각각 0.62%(4명/642명, 4건), 설사 0.47%(3명/642명, 3건), 사람폐포자충 폐렴, 급성 신우신염, 요로감염, 무력증, 복통, 결장염 각각 0.31%(2명/642명, 2건), 급성신장손상, 뇌혈관사고, 림프종, 상처벌어짐, 아나필락시스반응, 간부전, 청각저하, 기관지확장증, 천식, 복막출혈, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 괴사, 피하농양, 패혈성 쇼크, 슈도모나스 패혈증, 클레브시엘라 폐렴, 구강 칸디다증, 볼거리, 단순 포진 수막염, 엔테로박터 패혈증, 연조직염, 카테터 부위감염 각각 0.16%(1명/642명, 1건)이 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.31%(2명/642명, 2건)이며, 발열성 중성구 감소증, 복통 각각 0.16%(1명/642명, 1건)이었다.

5. 일반적 주의

1) 고용량의 화학요법을 받은 환자에서 이 약의 안전성, 유효성은 조사되지 않았다. 이 약은 확립된 투여요법의 세포독성 화학요법의 용량 증가를 위하여 투여하지 않는다.
2) 추적가능성을 높이기 위해 투여된 약의 상품명, 배치 번호를 환자 파일에 정확히 기록한다.

알레르기 또는 면역 반응

대부분의 생물의약품은 어느 정도 약물에 대한 항체가 생성된다. 약물에 대한 항체는 때에 따라서 부작용을 일으키거나 약물의 효능을 떨어뜨린다. 환자가 약물에 대한 반응을 보이지 않을 경우, 이 환자의 약물에 대한 항체 생성에 대한 조사를 해야 한다.

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

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

조혈계

골수억제성 화학요법을 받아 혈소판감소증이나 빈혈이 발생한 환자에게 투여하지 않는다. 이 약은 가역적인 혈소판감소증을 일으킬 수 있으며, 혈소판 수와 헤마토크리트에 대한 통상적인 모니터링이 권고된다. 심각한 혈소판감소증을 일으키는 것으로 알려진 화학치료제와 병용 또는 단독으로 투여 시에는 특별한 관찰이 요구된다.

페그필그라스팀을 투여 받은 환자에서 백혈구증가증(100×10^9/L 이상)이 보고되었고, 이 정도의 백혈구증가증에서 직접적으로 기인한 부작용은 보고되지 않았다. 이러한 백혈구 증가는 투여 후 24 ~ 48시간 후에 일시적이고 전형적으로 관찰되고, 이는 페그필그라스팀의 약력학적 효과와 일치한다. 백혈구 수치는 이 약의 임상적 효과와 백혈구증가증의 가능성과 관련되어 있으므로, 백혈구 수치를 이 약의 투여 기간 동안 정기적으로 모니터링해야한다. 만약 이 약 투여 후 백혈구 수가 예상된 최하점 후에 50×10^9/L를 초과한다면, 이 약의 투여를 즉시 중단해야한다.

성장 인자 치료에 대한 반응에서 골수의 증가된 조혈 활동은 일시적인 양성 골영상 발견과 연계될 수 있다. 골영상 결과를 판독할 때 이 점을 고려해야 한다.

골수성 백혈병 또는 골수이형성증후군 환자

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

급성 골수성 백혈병(이차성 급성 골수성 백혈병 포함), 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군과 이차성 급성 골수성 백혈병 환자에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 조사되지 않았다. 그러므로 이러한 환자에서는 사용하지 않는다.

조혈모세포이식

조혈모세포이식을 위한 말초혈 전구세포의 동원에는 투여하지 않는다.

혈액 전구세포의 동원

환자 또는 건강한 지원자의 혈액 전구세포의 동원에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 평가되지 않았다.

비장 이상사례

리페그필그라스팀 투여 후, 일반적으로 무증상의 비장 비대증이 보고되었고 필그라스팀이나 페그필그라스팀 투여 후, 치명적인 케이스를 포함하여 빈번하지 않게 비장 파열이 보고되었다. 그러므로 비장 크기를 주의 깊게 모니터링 해야 한다(예를 들어 임상 검사, 초음파). 왼쪽 상복부 통증 또는 어깨 끝 통증을 호소하는 환자들은 비장 파열의 진단을 고려해야 한다.

폐 이상사례

폐의 이상사례 특히 간질성 폐렴이 이 약 투여 후 보고되었다. 폐침윤 또는 폐렴의 최근 기왕력이 있는 환자에서 위험성이 더 높을 수 있다.

호중구 수의 증가와 함께 폐 기능의 저하와 폐침윤의 방사능 흔적과 연관된 기침, 발열, 호흡곤란과 같은 폐 증상의 발현은 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)의 예비 징후일 수 있다. 이러한 상황에서 이 약은 의사의 재량에 따라 중단되어야 하고 적절한 치료가 수반되어야 한다.

혈관 이상사례

국외 시판 후 경험에서 필그라스팀이나 페그필그라스팀 투여 후 모세혈관 누출 증후군 사례가 보고되었다. 이러한 사례는 진행성 악성 질환자, 패혈증 환자, 복합 화학요법 또는 분리 반출법을 받은 환자들에서 일반적으로 나타났다. 치료가 지연되었을 경우, 생명을 위협할 수 있는 모세혈관 누출 증후군은 필그라스팀이나 페그필그라스팀 투여 후 화학요법을 받는 암 환자에서 주로 보고되었다.

모세혈관 누출증후군의 특징적인 증상은 저혈압, 저알부민증, 부종 또는 혈액 농축이다. 모세혈관 누출증후군의 증상이 나타난 경우 면밀하게 환자를 관찰해야 하며, 증상을 치료하여야 한다. 이 때 집중 치료가 필요할 수 있다.

G-CSF 제제 투여 후 대동맥염이 보고되었다. 증상으로는 발열, 복통, 권태, 등통증이 있으며 염증 표지자(예: C-반응성 단백질, 백혈구수)의 증가가 함께 나타날 수 있다. 대부분의 경우, 대동맥염은 CT 검사로 진단되었고 G-CSF 투여 중단 후 소실되었다.

사구체신염

필그라스팀, 레노그라스팀 또는 페그필그라스팀을 투여 받은 환자에게서 사구체신염이 보고되었다. 대체로 이들 약물의 용량 감소 또는 투여 중단 후 소실되었으며 소변검사 결과 모니터링이 권고된다.

겸상적혈구빈혈 환자

페그필그라스팀을 투여 받은 겸상적혈구질 겸 환자에서 겸상적혈구발증이 보고되었다. 겸상적혈구질환이 있는 환자에게 이 약을 사용하는 것과 겸상적혈구발증은 연관되어 있다. 따라서 의사는 겸상적혈구질환이 있는 환자에게 이 약을 사용할 때 주의해야 하고, 적절한 임상 매개 변수와 실험실적 결과를 모니터링 해야 하고, 이 약과 비장 증대와 혈관 폐색 위험의 가능한 상관관계를 주의해야 한다.

저칼륨혈증

저칼륨혈증이 일어날 수 있다. 기저질환 및 병용약물에 의해 저칼륨혈증의 위험이 높은 환자의 경우, 혈중 칼륨 수준을 주의 깊게 모니터링 하고, 필요 시 칼륨을 대체해주는 것이 좋다.

첨가제

이 약은 소르비톨을 함유하고 있으므로 과당 내성에 유전적 문제가 있는 환자는 이

약을 투여하지 않는다.
이 약은 1 mmol 이하의 나트륨(23 mg)을 함유하며, 이는 실질적으로 무염과 같다.
기타
- 화학요법을 받는 환자에게서 구토와 두통이 관찰되었다. 구토와 두통은 이 약 투여 전에 실시한 항암화학요법에 의해서도 유발될 수 있으므로 이 약과의 관련성은 명확하지 않다.
- 세포독성 화학요법 후 페그필그라스팀을 투여 받은 환자의 간기능검사에서 ALT 또는 AST 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 증가는 일시적이며 기준치로 다시 내려간다.

6. 상호 작용

급격히 분열하는 골수세포는 세포독성 화학요법제에 대한 잠재적인 감수성이 있으므로 이 약은 세포독성 화학요법제 투여 후 약 24시간 후에 투여한다. 환자 대상으로 다른 화학요법제와 이 약의 병용투여는 평가되지 않았다. 페그필그라스팀의 비임상시험에서 페그필그라스팀과 5-FU 또는 다른 대사길항제와의 병용투여로 인해 잠재적인 골수억제가 나타났다.
니트로소요소(nitrosourea)와 같은 지연형 골수억제제와 관련된 화학요법제를 투여하는 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 평가되지 않았다.
호중구 유래를 촉진하는 리튬과의 상호작용에 대한 가능성은 명확하게 연구되지 않았다. 이러한 상호작용이 유해하다는 증거는 없다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여 및 수태능

임부에 대한 투여
임부에 이 약을 투여한 데이터는 매우 제한적이다(300례 이하). 동물시험에서 생식독성을 보였다. 예방적 조치로서 임신기간 중에는 이 약을 투여하지 않은 것이 바람직하다.
수유부에 대한 투여
이 약과 대사체가 모유로 배출되는지 여부에 대해서는 알려져 있지 않다. 젖먹이에 대한 위험을 배제할 수 없다. 이 약을 투여하는 동안 수유를 중단해야 한다.
수태능
수태능에 대한 자료는 없다. 필그라스팀이나 페그필그라스팀을 투여한 동물에서 수태능에 대한 유해한 영향은 보이지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

2세 미만의 소아환자에 있어 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

제한된 수의 고령자에 대한 임상 결과에서 연령과 관련된 안전성, 유효성의 차이는 없었다. 그러므로 고령자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 신장애환자에 대한 투여

신장애환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

11. 간기능장애환자에 대한 투여

간기능장애환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

12. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 경험은 없다. 과량 투여한 경우는, 백혈구와 혈소판 수치를 정기적으로 측정하고, 비장의 크기를 주위 깊게 모니터해야 한다(예 : 임상검사, 초음파).

13. 운전 및 기계 조작에의 영향

이 약은 운전 및 기계 조작에 영향을 끼치지 않거나 미미한 영향을 끼친다.

14. 적용상의 주의

1) 이 약은 복부, 상박 또는 허벅지에 피하주사 하여야 한다.
2) 사용 전에 주사액을 살펴보고, 입자가 없이 맑고 투명한 경우에만 투여한다.
3) 주사액은 사용 전에 15 ~ 25 ℃가 되도록 한다.
4) 주사액을 심하게 흔들지 않아야 한다. 심하게 흔들 경우, 리페그필그라스팀이 응집되어 생물학적으로 불활성화 될 수 있다.
5) 이 약은 방부제를 포함하지 않으므로, 미생물 오염의 위험 측면에서 한번만 사용한다. 바이알의 경우, 다음 투약을 위해 잔량을 보관해서는 안되며 적절히 폐기해야한다.
6) 프리필드시린지의 자가 투여는 충분히 동기부여를 받아, 교육을 받고, 전문가의 조언을 받은 환자만 할 수 있다. 프리필드시린지의 초회 투여는 내과의의 직접 감독하에서 실시한다.

15. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 냉장 보관(2 ~ 8 ℃)한다.
2) 냉동하지 않는다.
3) 이 약은 차광을 위하여 상자 내에 보관한다.
4) 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 25 ℃ 미만에서 최대 7일까지 보관할 수 있다. 냉장고에서 꺼낸 약은 반드시 이 기간 안에 사용하거나 버려야 한다.

16. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

작용기전

이 약은 글리신(glycine), N-아세틸뉴라민산(N-acetylneuraminic acid) 그리고 N-아세틸갈락토사민(N-acetylgalactosamine)으로 구성된 탄화수소 링커를 통해 필그라스팀과 단일 메톡시 폴리에틸렌글리콜(PEG)이 공유결합된 접합체이다. 평균 분자량은 약 39kDa으로 이 중 단백질이 약 48 % 을 차지한다. 인간 G-CSF 는 골수에서의 기능성 호중구 생산과 분비를 조절하는 당단백질이다. 필그라스팀은 당질화되지 않은 재조합된 메티오닐(methionyl) 인간 G-CSF이다. 이 약은 신 청소율을 감소시킨 지속성 필그라스팀으로 필그라스팀과 페그필그라스팀과 같이 인간 G-CSF 수용체에 결합한다.

약력학

이 약과 필그라스팀은 24시간 이내에 말초혈액에서 호중구 수의 현저한 증가를 유도하였고 단핵구 및/또는 림프구의 증가는 경미했다. 이러한 결과는 이 약의 G-CSF 부분이 성장인자의 조혈전구세포의 증식 자극, 성숙세포로의 분화 및 말초혈액으로의 방출과 같은 예상된 활성을 제공한다는 것을 시사한다. 이러한 효과는 호중구 뿐만 아니라 다른 단일 계열 및 다중계열의 전구세포 및 만능성 조혈모세포에도 적용된다. G-CSF는 식세포작용을 포함한 호중구의 항바이러스 활성을 증대시킨다.

2) 약동학적 정보

일반

건강한 지원자

건강한 지원자를 대상으로 수행된 3 건의 임상시험(XM22-01, XM22-05, XM22-06)에서 이 약 6mg을 1회 피하주사 하였을 때 최고혈중농도는 중앙값 30~36시간 후에 도달하였고 평균 반감기는 약 32~62시간 후로 나타났다.

건강한 지원자에게 이 약 6mg을 3가지 다른 부위에(상완, 복부, 허벅지) 피하주사하였을 때, 생체이용률은(최고 혈중 농도 및 AUC(곡선하면적) 복부 및 상완 대비 허벅지에서 상대적으로 낮게 나타났다. 이러한 제한적 임상시험인 XM22-06에서 이 약의 생체이용률과 주사 부위간의 차이는 여성 피험자 대비 남성 피험자에서 더 높았다. 그럼에도 불구하고 약동학적인 효과는 성별과 주사부위에 관계없이 유사하였다.

대사

이 약은 단백분해효소에 의해 세포내 혹은 세포외 분해를 통해 대사된다. 이 약은 호중구에 의해 세포 내로 들어와(비선형적 경로) 내재 단백분해 효소에 의해 분해된다. 호중구 엘라스타아제 및 다른 혈장 단백분해효소에 의한 세포외 단백 분해로 인해 선형적 경로의 가능성이 높다.

약물 상호작용

생체 외 시험결과에서 이 약은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, 및 CYP3A4/5 활성에 영향을 미치지 않는다. 그러므로 이 약은 인간 사이토크롬 P450 효소를 통해 대사에 영향을 주지 않는다.

특수 집단

암 환자

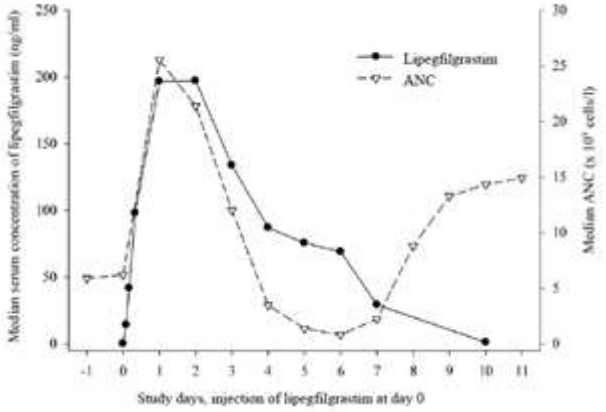
독소루비신과 도세탁셀로 구성된 항암화학요법을 투여받고 있는 유방암 환자를 대상으로 진행된 두 건의 임상시험(XM22-02 및 XM22-03)에서 최고혈중농도 도달시간(tmax) 중앙값 44시간 및 48시간에 평균 최고 혈중농도 227 ng/ml 및 262 ng/ml 을 도달하였다. 첫 번째 항암화학요법 주기 동안 이 약 6mg을 1회 피하주사하였을 때 평균 반감기는 약 29시간 및 31시간이었다. 네 번째 항암화학요법 주기동안 이 약 6mg을 1회 피하주사한 후 최고혈중농도는 첫 번째 주기에서 관찰된 값보다 낮았으며(평균값 77 및 111ng/ml) 최고혈중농도 도달시간(tmax)의 중앙값은 8시간이었다. 네 번째 주기에서 평균 반감기는 약 39시간 및 42시간이었다.

시스플라틴과 에토포시드로 구성된 항암화학요법을 투여받고 있는 비소세포폐암 환자에서 진행된 임상시험(XM22-04)에서 첫 번째 항암화학요법 주기 중 이 약 6mg을 피하투여한 후 최고혈중농도 도달시간(tmax) 중앙값 24시간 후에 평균 최고 혈중농도 317 ng/ml에 도달하였고 평균 반감기는 약 28시간이었다. 네 번째 항암화학요법

주기동안 이 약 6mg을 1회 피하주사한 후 최고혈중농도 도달시간 중앙값 8시간 후 평균 최고혈중농도 149 ng/ml에 도달하였고 평균 반감기는 약 34시간이었다.

이 약은 고용량에서 포화되는 호중구 매개 제거 과정을 통해 주로 제거된다. 자가조절 청소 메커니즘과 동일하게 이 약의 혈청농도는 항암화학요법에 의해 일시적으로 호중구 수치가 감소되는 기간동안 천천히 낮아지고 호중구 수치가 회복되기 시작한 후 빠르게 낮아진다. (그림 1. 참조)

그림 1. 이 약의 혈청 농도 중앙값 프로파일 및 항암화학요법을 투여받는 환자에서 이 약 6mg 단회주입 후 ANC(절대 호중구 수) 중앙값



신기능 또는 간기능 장애 환자

호중구 매개 제거과정으로 인해 이 약의 약물동태는 신기능 또는 간기능 장애에 영향을 받지 않는다.

고령 환자

제한된 환자 데이터는 고령 환자(65~74세)와 젊은 환자의 약물동태가 유사하다는 것을 보여준다. 75세 이상의 환자에 대한 약동학적 데이터는 존재하지 않는다.

소아 집단

항암화학요법의 첫 번째 주기에서 이 약 100 ㎍/kg(최대 6mg)을 단회 피하주입한 임상 1상시험에서 혈중최고농도(Cmax)의 기하평균값은 2세이상 6세미만에서 243 ng/ml, 6세이상 12세미만에서 255 ng/ml, 12세이상 18세미만에서 244 ng/ml 로 나타났다. 혈중최고농도 도달시간(tmax)은 각각 23.9시간, 30.0시간, 95.8시간으로 나타났다.

소아 데이터(2세이상 18세 미만에서 100㎍/kg 용량으로 투여)에 대한 약동-약력학적 모델링은 임상 2상(XM22-08)으로부터 얻은 부가 정보를 포함하고 있고 이전 성인에서의 약동학적 데이터와 병합되어 있다. 해당 모델링은 이 약이 성인 및 소아 환자의 혈청에 유사한 정도로 노출되었다는 점과 해당 약동학 및 약력학 파라미터들이 소아 체중 범위 전체에서 유사하였음을 보여주고 소아 환자에서 체중범위에 따른 권장용량을 뒷받침 한다.

과체중 환자

체중 증가에 따라 이 약의 노출정도가 감소하는 경향을 보였다. 이는 과체중 환자(95kg 초과)에서 낮아진 약력학적 반응에서 기인한 것으로 예상된다. 이러한 환자에서 나타나는 약효의 감소는 현 데이터에서 제외되지 않았다.

3) 임상시험 정보

무작위배정, 이중맹검을 통한 두 개의 핵심 임상시험에서 골수 억제 화학요법을 받는

환자를 대상으로 이 약을 주기당 1회 투여하였다.
첫 번째 핵심 임상시험(3상)인 XM22-03은 활성대조연구로 최대 4회 주기까지 독소루비신과 도세탁셀로 구성된 화학요법을 투여받은 2-4기의 유방암 환자 202명을 대상으로 하였다. 환자는 1:1로 무작위배정되어 이 약 6mg 투여군과 페그필그라스팀 6mg 투여군으로 나뉘어졌다. 해당연구의 1차평가변수인 화학요법의 첫 번째 주기에서의 중증 호중구 감소증의 기간에서 이 약 투여군이 페그필그라스팀 투여군 대비 비열등함을 입증하였다. (표 2. 참조)
표 2. XM22-03(ITT, 치료의향분석)의 첫 번째 주기에서 DSN(중증 호중구 감소증 기간), SN(중증 호중구 감소증), FN(발열성 호중구 감소증)

	페그필그라스팀 6mg 투여군 (n=101)	이 약 6mg 투여군 (n=101)
DSN		
평균 ± 표준편차 (일수)	0.9 ± 0.9	0.7 ± 1.0
Δ LS mean	-0.186	
95 % CI	-0.461 ~ 0.089	
SN		
발생빈도(%)	51.5	43.6
FN		
발생빈도(%)	3.0	1.0
Δ LS mean(이 약 및 페그필그라스팀의 최소제곱평균차)과 다변량 포아송 회귀분석을 통한 CI(신뢰구간)		

두 번째 핵심 임상시험(3상)인 XM22-04는 위약대조연구로 최대 4회 주기까지 시스플라틴과 에토포시드로 구성된 화학요법을 투여받은 비소세포폐암환자 375명을 대상으로 하였다. 환자는 2:1로 무작위배정되어 이 약 6mg 투여군과 위약 투여군으로 나뉘어졌다. 이 시험의 결과는 표 3.을 참조한다. 비록 시험종료 이후 360일간의 추적기간 동안 전체 사망률은 위약 투여군과 이 약 투여군에서 유사하였으나(각각 44.8 %, 44.0 %) 종료시점에서의 사망률은 각각 7.2 %, 12.5 % 였다.
표 3 XM22-04(ITT, 치료의향분석)의 첫 번째 주기에서 DSN(중증 호중구 감소증 기간), SN(중증 호중구 감소증), FN(발열성 호중구 감소증)

	위약 투여군 (n=125)	이 약 6mg 투여군 (n=250)
FN		
발생빈도(%)	5.6	2.4
95 % CI	0.121 ~ 1.260	
p-value	0.1151	
DSN		
평균 ± 표준편차 (일수)	2.3 ± 2.5	0.6 ± 1.1
Δ LS mean	-1.661	
95 % CI	-2.089 ~ -1.232	
p-value	<0.0001	
SN		
발생빈도(%)	59.2	32.1
Odds ratio	0.325	
95 % CI	0.206 ~ 0.512	
p-value	<0.0001	
Δ LS mean(이 약 및 위약의 최소제곱평균차), 다변량 포아송 회귀분석을 통한 CI(신뢰구간) 및 p value Odds ratio(이 약/위약), 다변량 로그 회귀분석을 통한 CI(신뢰구간) 및 p value		

면역원성
579명의 환자 및 건강한 지원자를 대상으로 이 약을 투여했을 때와 188명의 환자 및

건강한 지원자를 대상으로 페그필그라스팀을 투여했을 때 그리고 121명의 환자를 대상으로 위약을 투여했을 때 생성되는 약물항체에 대한 분석이 수행되었다. 치료 시작 후 약물 특이 항체의 생성은 이 약 투여군, 페그필그라스팀 투여군 그리고 위약 투여군에서 각각 0.86%, 1.06%, 1.65% 로 확인되었고 이 약에 대한 중화항체는 관찰되지 않았다.

소아 집단

소아에서 화학요법으로 인해 발생된 호중구 감소증의 치료 및 발열성 호중구 감소증의 예방을 목적으로 이 약을 투여한 두 임상시험(XM22-07 및 XM22-08)이 진행되었다. 두 임상시험에서 이 약은 1ml 용액 내 10mg 리페그필그라스팀이 포함된 유리 바이알 형태로 피하주사를 위해 공급되었다.

임상 1상 시험에서는(XM22-07) Ewing 계 종양 혹은 횡문근육종을 갖고 있는 2세에서 16세 사이 21명의 소아 환자를 대상으로 항암화학요법 1주차 마지막 치료를 받은 후 24시간 후에 100 ㎍/kg 용량으로 이 약을 1회 피하주사하였다.(성인에게 고정된 용량인 최대 6mg까지 투여 가능) 해당 항암화학요법은 VIDE(빈크리스틴, 이포스파미드, 독소루비신, 에토포시드), VAC(빈크리스틴, 악티노마이신 D, 사이클로포스파미드) 혹은 IVA(이포스파미드, 빈크리스틴, 악티노마이신)을 포함한다. 발열성 호중구 감소증의 발생빈도는 나이에 따라 다르게 나타났고(14.3~71.4%) 나이가 가장 많은 그룹에서 가장 높은 빈도로 발생하였다. 다양한 골수 억제 효과와 연령 분포를 가진 세 가지 다른 항암화학요법의 사용은 연령 그룹 간의 유효성 비교를 복잡하게 만들었다.

임상 2상 시험에서는(XM22-08) Ewing 계 종양 혹은 횡문근육종을 갖고 있는 2세에서 18세 사이 42명의 소아 환자를 이 약 100 ㎍/kg(최대 6mg, 주기 당 1회 용량) 투여군과 필그라스팀 5 ㎍/kg 투여군(주기 당 최소 5일 연속 1일 1회 투여 - 최대 14일 투여)으로 1:1 무작위 배정하였고 해당 환자들은 연속 4회 항암화학요법을 받았다. 해당 항암화학요법은 VIDE, VAC, IVA, VDC/IE(빈크리스틴, 독소루비신, 사이클로포스파미드 - 이포스파미드와 에토포시드로 대체) 및 IVADo(이포스파미드, 빈크리스틴, 악티노마이신 D, 독소루비신)를 포함한다. 1차 평가변수는 화학요법 1주기에서의 DSN(중증 호중구 감소증의 기간, 평균[표준편차])이었고 이 약 투여군에서는 2.7(2.25)일, 필그라스팀 투여군에서는 2.5(2.09)일 이었다.(Per Protocol 분석) 발열성 호중구 감소증의 전체발생 빈도는 이 약 투여군에서 35%, 필그라스팀 투여군에서 42%였다.(Per Protocol 분석) 본 연구는 공식적인 가설검증으로 뒷받침되지 않는다. 따라서 본 연구결과는 신중하게 해석되어야 한다.

4) 비임상 정보

비임상데이터는 안전성 약리학, 단일 및 반복 투여 독성 및 국소 내성에 대한 기존 연구에 기초하여 인간에게 특별한 위험이 없음을 보여준다. 토끼의 생식 및 발달 독성에 대한 연구에서 이 약을 고용량으로 투여할 경우 착상 후 소실 및 유산의 발생빈도가 증가하였고 이는 토끼 특유의 과장된 약력학적 효과가 기인했을 것이다.

G-CSF 및 기타 유도체와 같이 이 약이 기형을 유발한다는 근거는 없다. 공개된 정보에 따르면 G-CSF 및 기타 유도체가 랫드의 생식 및 태아 발달 혹은 모계 독성과 관련된 것 외에 산전/산후에 부정적 영향을 준다는 근거는 존재하지 않는다.

이 약에 대한 정보는 존재하지 않지만 필그라스팀과 페그필그라스팀이 랫드의 태반에

서 낮은 농도로 이동할 수 있다는 근거가 있다. 이와 관련하여 인간에 대한 관련성은 밝혀지지 않았다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	(주)한독테바	대한민국	서울특별시 강남구 테헤란로 132 (역삼동)[영업소]
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Teva B.V.	네덜란드	Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
일부공정위탁제조(제조자)	UAB Teva Baltics	리투아니아	Molėtų pl. 5, LT-08409 Vilnius
일부공정위탁제조(제조자)	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	이스라엘	18, Eli Hurvitz Street, Industrial Zone, Kfar-Saba 4410202, Israel

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 면제

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제3항제3호 및 제4호

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 사전검토 결과 : 적합(접수번호 : 20230014373)

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료
신청일자	‘23.07.28.	‘23.07.31.	‘23.07.31.
보완요청일자			‘24.03.06.
보완접수일자			‘24.06.19.
최종처리일자	‘24.06.25.	‘24.01.03.	‘24.06.24

<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

구분 \ 제출자료	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)														
동등생물의약품	○	X	X	X	X	X	X	X	X	△	○	○	○	○	△	○	X	X	X	○	△	△	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	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
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료

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

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 신청 건은 '고형암 및 악성 림프종에 대한 세포독성 화학요법을 투여받는 환자의 중증 호중구 감소증 기간 감소' 적응증이 성인에 대해 기허가 되어있었으나 소아 적응증을 추가하고자 하는 건임. 효능효과 문구에는 변경이 없으나 용법용량에 소아(2세~17세)에 대한 용법용량을 추가함.
- 사전검토(20230014373, 20230017479)를 통하여 이미 검토가 진행된 건이며 사전검토 결과를 반영하여 처리하고자 함. 다만 프리필드주의 경우 용량조절이 불가능하므로 프리필드주로 투여가 가능한 45kg 이상의 소아를 대상으로 용법용량을 신청하였음.
- 기허가된 프리필드시린지주로는 용법용량 조절(체중기반 투여)이 불가능하여 바이알 제형으로 수행된 2편의 임상시험이 제출되었음. 바이알 제형으로 수행된 2-18세 대상 소아 임상시험(1상, 2상) 및 약동학/약력학 모델링 자료를 통해 소아 용법용량 추가를 신청하였음.
- 소아에서 자주 발생하는 유잉종양, 횡문근육종 환아를 대상으로 2상 임상시험을 수행하였으며, 1차 유효성 평가변수로 중증 호중구 감소 기간을 측정한 결과 페그필그라스팀과의 유사한 효과를 확인하였으며 안전성 관련하여서도 기존 성인에서 나타난 결과와 유사한 이상사례가 나타남을 확인하였다.

[약어 및 정의]

ANC	absolute neutrophil count(절대호중구수)
CTX	Chemotherapy(항암화학요법)
DSN	duration of severe neutropenia(중증 호중구감소증 기간)
IVA	ifosfamide, vincristine, actinomycin D(이포스파미드, 빈크리스틴, 액티노마이신 D)
OR	odds ratio(교차비)
PT	preferred term(대표용어)
SOC	system organ class(기관계대분류)
VAC	vincristine, actinomycin, cyclophosphamide(빈크리스틴, 액티노마이신, 시클로포스파미드)
VDC/IE	vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide/ifosfamide, etoposide (빈크리스틴, 독소루비신, 시클로포스파미드/이포스파미드, 에토포시드)
VIDE	vincristine, ifosfamide, doxorubicin, etoposide(빈크리스틴, 이포스파미드, 독소루비신, 에토포시드)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 롱퀵스바이알주(리페그필그라스팀)
- 약리작용 기전 : 리페그필그라스팀은 G-CSF에 23kDa의 평균분자량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜 (polyethylene glycol, PEG)을 결합시켜 혈중에서 G-CSF의 약효를 장기간 유지하도록 함

1.2. 기원 및 개발경위

- 리페그필그라스팀은 2013년에 유럽의약품청(EMA)에 의해 성인용으로 승인을 받았다. 소아는 성인 리페그필그라스팀 임상시험에서 제외되었다. 하지만 당사는 소아요법을 추가하기 위해 항암화학요법으로 인한 호중구감소증이 있는 2세 이상 18세 미만의 소아 암환자에 대한 2건의 임상시험을 실시하였다. 1상 임상시험 Study XM22-07의 1차 목적은 리페그필그라스팀의 약동학(PK)적 특성을 평가하는 것이었고, 약력학(PD)적 특성, 유효성, 안전성, 내약성 및 면역원성 평가가 2차 목적이었다. 2상 임상시험 Study XM22-08의 1차 목적은 리페그필그라스팀(주기 당 1회 투여, 총 4주기)의 유효성을 필그라스팀(filgrastim)과 비교하여 평가하는 것이었으며, 2차 목적은 약동학, 약력학, 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하는 것이었다.
- 리페그필그라스팀 소아 임상시험이 가능하도록, 리페그필그라스팀 피하(sc) 주사액 10 mg/mL를 함유한 유리바이알을 개발하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가된 효능효과 '고형암 및 악성림프종에서 세포독성 화학요법을 받는 환자의 중증 호중구 감소증 기간 감소'에서 소아에 대한 적응증을 추가하고자 함.
- 소아 대상 임상시험은 항암 화학요법을 받을 예정인 유잉종양군종양(Ewing family of tumors) 또는 횡문근육종(rhabdomysarcoma) 소아 환자를 대상으로 실시하였다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토(20230014373, 접수일자 2023.1.25.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 리페그필그라스팀(Lipegfilgrastim)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH □ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 □ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 미생물한도, 순도, 함량, 폴리소르베이트20, 소르비톨, 저장방법)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 아세트산, 폴리소르베이트20, D-소르비톨, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

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

- 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 12개월
  - 기허가 롱퀵스프리필드주와 동일한 원료의약품을 사용하며, 기허가품목 허가 당시 제출된 자료와 동일한 자료 제출함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	바이알/유리	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
사용 중 안정성	5±3℃ → 25±2℃/60±5% RH, 1 week		품질의 대표성이 인정되는 배치의 사용 중 안정성시험 결과 기준 내 적합하였음

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

- 기허가 롱퀵스프리필드주의 허가 당시 제출된 자료와 동일한 자료 제출

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가 롱퀵스프리필드주의 허가 당시 제출된 자료와 동일한 자료 제출

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가 당시 제출자료 증명서(TOC) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 시험 2편 및 모델링자료 1건

단계	임상시험 (번호	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가변수 및 결과
1상	XM22-07	무작위배정, 다기관,	항암화학요법을 받을 예정인, 유잉종양군*(Ewing family of tumors) 종양 또는 횡문근육종(rhabdomyosarcoma)이 있는 소아 21명 연령(2세 이상 6세 미만, 6세 이상 12세 미만 및, 12세 이상 18세 미만)에 따라 3개군(각각 환자 7명) *유아 및 청소년의 뼈에 생기는 암의 일종	시험군 각 환자는 첫 CTX 주기의 Week 1에 **마지막 CTX 종료 약 24시간(±3시간) 후 단회 피하 용량**의 리페그필그라스팀 100 μg/kg(체중)을 투여	단회	(약동학) 2세 이상 6세 미만 연령군의 경우에는 50.3시간(tmax) 후(292±178 ng/mL), 6세 이상 12세 미만 연령군의 경우에는 45.4시간 후(303±144 ng/mL), 12세 이상 18세 미만 연령군의 경우에는 82.2시간 후(341 ±381 ng/mL)였다. 그에 따른 연령군 별 Cmax의 기하평균(변동계수)는 각각 243 ng/mL (61.0%), 256 ng/mL(47.5%), 225 ng/mL (111.6%)였음 (약력학) 항암제 투여 후 5~6일에 ANC 및 CD34+ 측정값 확인시 혈중최저였으나, 이후 시간이 지나면서 다시 증가하였음 (유효성) 제1주기에 발열성 호중구감소증의 발생율 측정시 12세 이상 18세 미만 연령군의 환자 대부분(7명 중 5명, 71.4%)이 시험자 정의에 따른 발열성 호중구감소증을 경험했고, 2세 이상 6세 미만 연령군과 6세 이상 12세 미만 연령군에서 발열성 호중구감소증을 경험한 환자는 1명(7명 중 1명, 14.3%)과 2명(7명 중 2명, 28.6%)이었음. (안전성) 투여 후 시험기간(21일)동안 대체로 안전하고 우수한 내약성을 보였음 (면역원성) 21명중 1명만이 치료관련 ADA 반응이 있었으나 ADA의 역가는 낮았고(0.1), PEG 성분에 결합했으나 중화능이 있진 않음
2상	XM22-08	무작위배정, 다기관,	항암화학요법을 받을 예정인, 유잉종양군*(Ewing family of tumors) 종양 또는 횡문근육종(rhabdomyosarcoma)이 있는 소아 각각 21명 42명	시험군/ 대조군 CTX 치료 주기에서, 리페그필그라스팀 또는 필그라스팀은 특정 투여용법의 Week 1에 마지막 CTX 투여 종료 약 24시간(+6시간) 후 그 주기의 Day 1에 피하로 투여 (1~4주기 총 4회 반복) 시험군은 Day 1 1회 대조군은 Day 1, 2, 3, 4, 5 각 1회	4주기까지 4회 투여 후 360일까지 f/u	(유효성) - 1차 평가변수: 중증 호중구 감소*기간(Duration of severe neutropenia)계획서 순응(PP) 분석대상군의 리페그필그라스팀 군 (평균±표준편차[SD]: 2.7±2.25일)과 필그라스팀 군(평균±SD: 2.5±2.09일) 간에 유의미한 차이는 존재하지 않았다. (*중증 호중구 감소: ANC가 0.5 × 10^9/L 미만인 4등급 호중구 감소증), 이외의 2차 평가변수에서도 효과를 보임 (안전성) - 리페그필그라스팀 치료군과 필그라스팀 치료군에서 TEAE가 보고된 환자의 비율은 대부분 유사하였다. 가장 흔한(두 치료군 모두 환자의 30% 이상) 기관계 대분류는 혈액 및 림프계 장애(86%, 100%), 위장관 장애(67%, 62%), 전신 장애 및 투여 부위 병태(52%,

						33%), 임상검사(48%, 33%)와 감염 및 기생충 감염(38%, 33%)을 포함하였다. - CTX를 거친 암환자에서 흔한 빈혈은 각 치료군의 환자 중 약 80%에서 보고되었다. 가장 흔한(각 치료군의 환자 중 50% 이상) 다른 대표용어(PT)는 혈소판감소증 (리페그필그라스팀: 62%, 필그라스팀: 71%), 호중구감소증 (리페그필그라스팀: 52%, 필그라스팀: 48%) 및 구토(리페그필그라스팀: 52%, 필그라스팀: 38%)였다. 치료 관련 TEAE는 드물었고, 리페그필그라스팀 군의 환자 중 19%와 필그라스팀 군의 환자 중 10%에서 보고되었으며 중증도는 경증 또는 중등증(1등급 또는 2등급)이었다. (면역원성) -베이스라인에 음성이었던 환자 1명(62050002)이 제2주기 CTX 제1일 및 EOS 또는 ET 방문 시점에 ADA 양성 검체를 지닌 것으로 확인되었다. - 이 양성 검체 2개는 낮은 역가(1 미만)를 나타냈으며, XM21 항체 및 G-CSF 항체에 대해 특이적이지 않았다. 또한, 1개의 검체가 중화능을 지니지 않았고, 다른 항체는 불충분한 양으로 인해 중화에 대한 분석이 불가능하였음. 이 환자의 제180일 및 제365일 검체들은 ADA 음성이었다

6.3. 임상약리시험

6.3.1. 1상 임상시험 자료

[XM22-07] 항암화학요법(CTX)을 받을 예정인, 유잉종양군(Ewing family of tumors) 종양 또는 횡문근육종(rhabdomysarcoma)이 있는 소아에 대한 리페그필그라스팀 단회 sc 주사의 PK, PD, 유효성, 안전성, 내약성 및 면역원성 평가를 목적으로 하는 1상, 공개 시험

- 1상 임상시험 설계

- 유잉종양군 종양 또는 횡문군육종이 있는 소아를 연령별로 층화하여(2세 이상 6세 미만, 6세 이상 12세 미만 및, 12세 이상 18세 미만) 연령그룹당 7명씩 등록하였다. 스크리닝 기간 및 3주의 투여 및 관찰기간으로 이루어졌으며 투여 후 180일, 360일째에 면역원성 샘플을 채취하였다. 시험약은 항암치료 후 24시간(±3시간)에 투여하였으며 일반적으로 VIDE 항암요법시 day4, VDC/IE 또는 IVA 항암요법시 day3, VAC 항암요법시 day 2,3,4 또는 6에 투여되었다.

- 환자 집단

- 총 21명의 환자들이 계획되고 등록되었으며, 연령(2세 이상 6세 미만, 6세 이상 12세 미만 및, 12세 이상 18세 미만)에 따라 3개군(각각 환자 7명)으로 층화되었다. 2세 이상 6세 미만인 환자의 모집은 2가지 고연령군의 약력학 데이터 및 안전성 데이터의 결과가 제공되고 데이터 모니터링 위원회(DMC)에 의해 검토된 이후에만 시작되었다.

- 약동학 결과

- 시험의 1차 목적은 XM22의 PK를 평가하는 것이었다. 전반적으로 볼 때, 이 시험에서 검토된 PK 데이터는 소아군에 대한 XM22 100μg/kg 용량의 지속적인 사용을 뒷받침하고 있다. XM22의 평균 최고혈중농도(Cmax) 도달 시점은 2세 이상 6세 미만 연령군의 경우에는 50.3시간(tmax) 후(292±178 ng/mL), 6세 이상 12세 미만 연령군의 경우에는 45.4시간 후(303±144 ng/mL), 12세 이상 18세 미만 연령군의 경우에는 82.2시간 후(341 ±381 ng/mL)였다. 그에 따른 연령군 별 Cmax의 기하평균(변동계수)는 각각 243 ng/mL (61.0%), 256

ng/mL(47.5%), 225 ng/mL(111.6%)였다. 12세 이상 18세 미만의 분산계수(dispersion coefficient)가 더 높은 원인은 환자 07050203에서 측정된 비정상적으로 높은 XM22 농도일 것이다. 분산분석 결과 PK 변수(Cmax, 혈중농도-시간 곡선하 면적[AUC], 정맥외 투여 이후 종료 단계의 겉보기 분포용적[Vz/F] 및 CL/F [겉보기 청소율])에서 연령군 간의 유의한 차이는 확인할 수 없었다. 그보다 중요한 점은 평균 Cmax 값 및 Cmax 변이가 연령군 간에 유사했다는 것으로, XM22의 유사한 초기 최대 노출수준에 도달하기 위한 체중 보정 용량의 사용을 뒷받침하고 있다. 2가지 고연령 코호트와 달리, 2세 이상 6세 미만 연령군에서의 PK 검체 채취는 XM22 투여 240시간 후가 아닌 144시간 후에 중단되었다. 모든 PK 변수는 2세 이상 6세 미만 연령군의 환자 7명 중 3명의 경우에만 도출할 수 있었다. 저연령 코호트의 단축된 관찰기간으로 인해 PK 변수 대부분을 연령군 간에 유의미하게 비교하는 것은 쉽지 않았다.

- 약력학 결과

- ANC 및 CD34+ 측정값을 이용하여 약력학 결과를 분석하였다. 평균 ANC 최저치는 최저 연령군이 고연령군에 비해 더 높았다. 2세 이상 6세 미만 연령군의 경우 0.88±0.76 x 10^9/L였는데 비해 6세 이상 12세 미만 연령군의 경우에는 0.21±0.35 x 10^9/L, 12세 이상 18세 미만 연령군의 경우에는 0.37±0.77 x 10^9/L였다. 연령군 간의 차이는 2세 이상 6세 미만 연령군이 VAC(항암제 투약요법 종류) 또는 VIDE보다 골수억제 작용이 덜한 것으로 알려져 있는 IVA(이포스파미드, 빈크리스틴, 액티노마이신 D) 항암화학요법을 대부분 받았다는 사실로 설명될 수도 있다. 항암화학요법 유형 별로 볼 때, IVA 군에서 결과가 존재하는 환자 4명이 1.23±0.71 x 10^9/L의 평균 ANC 최저치를 경험한 데 비해, VAC 군의 환자 4명이 0.85±0.93 x 109/L, VIDE 군의 환자 12명이 0.09 ±0.08 x 10^9/L의 평균 ANC 최저치를 경험하였다.
- 평균 최대 CD34+ 수치는 2세 이상 6세 미만 연령군 96.33±66.07 cells/μL, 6세 이상 12세 미만 연령군 130.35±123.19 cells/μL, 12세 이상 18세 미만 연령군 151.75±122.87 cells/μL로 고연령군의 경우에 더 높았다. 항암화학요법 유형 별로 볼 때, 평균 최대 CD34+ 수치는 VIDE 군에서 가장 높았다. IVA 군에서 결과가 존재하는 환자 4명이 95.38±71.34 cells/μL의 평균 최대 CD34+ 수치를 경험한 데 비해, VAC 군의 환자 4명이 42.12±32.04 cells/μL, VIDE 군의 환자 12명이 166.89 ±114.10 cells/μL의 평균 최대 CD34+ 수치를 경험하였다.
- ANC 및 CD34+ 수치의 차이는 주로 항암화학요법의 유형과 관련되었으나 역의 관련성을 보였다. 가장 낮은 ANC가 VIDE 군에서 관찰된 반면, 이 항암화학요법과 관련하여 가장 높은 CD34+ 수치가 관찰되었다.

- 유효성 결과

- 호중구감소증의 발생률을 기준으로 유효성을 평가하였다. 1차 유효성 변수는 제1주기에 평가된 발열성 호중구감소증의 발생률이었다. (시험자가 증례기록서에 제공하는 정보를 근거로 하는) 시험자 정의에 따른 발열성 호중구감소증의 결과는 모든 분석대상자군 (환자 21명)에서 보고되었으며, (활력징후 및 중앙 임상 실험실 검사결과를 근거로 하는) 시험계획서 정의에 따른 발열성 호중구감소증의 결과는 계획서 순응 분석대상군(환자 20명)에서 보고되었다.
- 연령군 별 모든 분석대상자군의 경우, 12세 이상 18세 미만 연령군의 환자 대부분(7명 중 5명, 71.4%)이 시험자 정의에 따른 발열성 호중구감소증을 경험하였다. 반면, 2세 이상 6세 미만 연령군과 6세 이상 12세 미만 연령군에서 발열성 호중구감소증을 경험한 환자는 1명(7명 중 1명, 14.3%)과 2명(7명 중 2명, 28.6%)이었다. 계획서 순응 분석대상군의 경우, 6세 이상 12세 미만 환자군의 환자 1명(7명 중 1명, 14.3%)과 12세 이상 18세 미만 연령군의 환자 3명(7명 중 3명, 42.9%) 등 환자 4명(20명 중 4명, 20.0%)이 시험계획서 정의에 따른 발열성 호중구감소증을 경험하였다. 이러한 결과들은 발열성 호중구감소증 발생률과 소아환자 연령 간 관계의 가능성을 시사하고 있으며, 발열성 호중구감소증의 빈도는 고연령군에서 가장 높았다.
- 항암화학요법 유형 별 모든 분석대상자군의 경우, 시험자 정의에 따른 발열성 호중구감소증을 경험한 환자 8명 중 7명이 VIDE 항암화학요법을 받은 반면, IVA를 받은 환자는 1명이었고, VAC를 받은 환자는 없었다. 또한, VIDE 항암화학요법을 받은 환자 대부분(12명 중 7명), 특히 최고 연령군의 환자 대부분(환자 6명 중 5명)이 발

열성 호중구감소증을 경험하였다. 계획서 순응 분석대상군의 경우, 시험계획서 정의에 따른 발열성 호중구감소증을 경험한 환자 4명 전원이 VIDE 항암화학요법을 받았다. 종합된 결과들은 특히 VIDE를 받은 고연령 소아 환자의 경우에 발열성 호중구감소증과 VIDE 항암화학요법 또는, VIDE 치료를 유발한 기저질환 유형 간의 관계를 시사하고 있다 (VIDE는 유잉종양군 종양 환자에게만 투여되었다).

- 환자 3명이 XM22 투여 이전에 예방적 항생제 치료를 받았고, 또 다른 환자 2명이 발열성 호중구감소증을 가릴 가능성이 있는 해열활성이 있는 약물을 투여 받았다. 이러한 환자들 중 발열성 호중구감소증을 경험한 환자는 없었다. 예방적 항생제 치료를 받지 않았거나, 발열성 호중구감소증 이상사례를 가릴 가능성이 있는 해열제를 투여받지 않은 환자 16명 중 8명(50.0%)이 시험자 정의에 따른 발열성 호중구감소증을 경험하였다.
- 2차 유효성 변수는 중증 호중구감소증 및 초중증 호중구감소증을 포함하였다. 계획서 순응 분석대상군의 경우 VIDE 항암화학요법을 받은 환자 12명 전원과, VAC 항암화학요법을 받은 환자 4명 중 2명 등 14명(20명 중 14명, 70.0%)이 중증 호중구감소증(ANC<0.5x10^9/L)을 경험하였다. IVA 항암화학요법을 받은 환자 4명(모두 2세 이상 6세 미만) 가운데 중증 호중구감소증을 경험한 환자는 없었다. 계획서 순응 분석대상군 전체에서 가장 빈번한 중증 호중구감소증 기간은 환자 7명이 경험한 3~4일(20명 중 7명, 35.0%)이었고, 환자 5명이 경험한 1~2일(20명 중 5명, 25.0%)과, 2명이 경험한 5~6일(20명 중 2명, 10.0%)이 뒤를 이었다. 계획서 순응 분석대상군의 경우, 평균(±표준편차) 중증 호중구감소증 기간은 2세 이상 6세 미만 연령군 0.7(1.2)일, 6세 이상 12세 미만 연령군 2.4(1.9)일, 12세 이상 18세 미만 연령군 3.1(1.9)일로 최고 연령군의 기간이 가장 길었다. 소아 환자 연령이 높을수록 중증 호중구감소증 기간이 길었으나 이는 항암화학요법의 차이에 따른 것으로 보인다.

• 안전성 결과

- Study XM22-07의 안전성 데이터는 XM22 단회 sc 용량 100 μg/kg 치료가 소아군에서 투여 후 최소 21일간 대체로 안전하고 우수한 내약성을 나타냈음을 보여주고 있다. 시험의 치료기간 중에 사망 또는 치료와 관련된 중대한 이상사례는 발생하지 않았으며, 단회 투여 이후의 21일 치료기간 중에 시험에서 탈락한 환자는 없었다.
- 치료기간 중에 시험에 등록된 환자 21명 중 20명(95.2%)이 치료 후 발생한 이상사례 102례를 경험하였다. (VIDE 항암화학요법을 받은 환자의 비율이 더 높았던) 12세 이상 18세 미만 연령군에서는 2세 이상 6세 미만 연령군에 비해 약 2배 많은 이상사례들이 보고되었으며(각각 59례와 33례), 6세 이상 12세 미만 연령군에서는 50례의 이상사례들이 보고되었다. (시험치료와 관련될 타당한 가능성이 존재하는 경우로 정의되는) 치료와 관련된 치료 후 발생한 이상사례들이 2세 이상 6세 미만 연령군의 환자 1명(14.3%)(호중구 수치 증가)과 6세 이상 12세 미만 연령군의 환자 1명(14.3%) (요통 이상사례 1례, 골통 이상사례 1례)에게서 보고되었으며, 이러한 이상사례들은 중증도가 경증이었고 XM22의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였다. 이 시험 중에 환자 3명이 1례 이상의 중대한 이상사례를 경험하였고, 보고된 중대한 이상사례들은 모두 발열성 호중구감소증 또는 발열성 호중구감소증 + 호중구감소증이었다. 중대한 이상사례를 경험한 환자들은 6세 이상 12세 미만 연령군(환자 1명)과 12세 이상 18세 미만 연령군(환자 2명)에 속하였으며, 환자 3명 모두 VIDE 항암화학요법을 받았다.
- 혈청화학검사의 독성 등급 변동은 경미하고, 드물었으며, XM22의 알려진 잠재적인 영향(예: 저칼륨혈증, 알칼리성 인산분해효소 증가)과 일치하였다. 혈액검사 변수들의 변화는 XM22의 알려진 약력학적 작용, 항암화학요법의 영향 및 저체중 환자들의 혈액 검체와 일치하였다.
- 비장비대는 G-CSF 치료의 알려진 합병증이다. 이 시험에서 모든 환자의 비장 초음파검사 베이스라인 평가결과는 정상이었으며, XM22 투여 후 제3일의 해당 평가결과도 모든 환자가 정상이었다. 시험 종료 시에 비정상적인 비장 평가결과가 환자 3명(모두 2세 이상 6세 미만 연령군에 속하였음)에서 기록되었다. 이러한 이상 중 어느 것도 임상적으로 유의한 것으로 판명되지 않았다.
- 이 시험 중에 시험기관들은 심혈관계에 대한 XM22의 영향을 평가하기 위해, 중앙 실험실에서 평가했던 디지털 12리드 ECG를 획득하였다. QTcF 간격 연장에 미치는 XM22의 영향에 대한 평가는 환자들이 모두 QT 간격을 연장하는 것으로 알려진 독소루비신, 온단세트론(ondansetron), 이트라코나졸(itraconazole) 및 코트리목사졸

(co-trimoxazole) 등의 병용약물을 투여 받고 있었다는 사실로 인해 방해를 받았다. QTcF 간격 기간의 베이스라인 대비 변화를 기준으로 하는 심실 재분극 위해성 평가는 XM22로 인한 QTc 간격 연장(QTc liability)이 발생하지 않았음을 보여주었다. 이 시험 중에 나타난 평균 증가는 환자들이 받은 항암화학요법과, 투여 받은 기타 병용약물에서 비롯되었을 가능성이 더 높은 것으로 평가되었다. 심박수 변화가 관찰되었으며, 항암화학요법의 심장독성 작용과, 검체 채취로 인한 실혈과 같은 다른 가능한 상황에서 비롯되었을 가능성이 있고 XM22와는 관련되지 않은 것으로 평가되었다. 또한, 다른 ECG 간격 기간의 평가도 XM22 투여 이후 임상적으로 유의미한 이상이 발생하지 않았을 뿐 아니라 유의미할 가능성이 있는 약물로 인한 PR 간격 연장 및 QRS 기간 연장도 발생하지 않았음을 보여주었다.

- 시험의 치료기간을 완료한 환자 전원(21명 전원, 100%)이 시험의 추적관찰 기간에 참여하였다. 추적관찰 기간 중에 추적 소실된 환자는 없었다. IVA를 받은 2세 이상 6세 미만 연령군의 환자 1명이 추적관찰 기간인 2015년 3월 31일에 질병 진행으로 인해 사망하였다. 그리하여, 추적관찰 기간인 제360일에 환자들 중 95%(21명 중 20명)이 생존한 것으로 보고되었다.

• 면역원성 결과

- 면역원성 평가용 검체, 구체적으로 말하면 항약물항체(ADA)용 검체를 XM22 투여 이전의 스크리닝 기간, 시험 방문 종료 시점(제21일) 및 XM22 투여 약 180일±2주일 후(제180일) 및 약 360일±2주일 후(제360일)의 추적관찰 기간에 채취하였다. 추적관찰 기간의 후속 항암화학요법 중에 환자들은 시험자의 재량에 따라 추가적인 G-CSF 치료를 받을 수 있었다. 추가적인 G-CSF 치료는 필그라스팀, 레노그라스팀(lenograstim) 및 페그필그라스팀으로 구성되었다.
- 시험에 등록된 환자 21명 중 2세 이상 6세 미만 연령군의 환자 1명만이 치료와 관련된 ADA 반응을 일으킨 것으로 관찰되었다. 이 환자는 XM22 치료 및 시판 중인 필그라스팀의 수회 투여 이후 제180일에 ADA 양성이었다. ADA 역가는 낮았고(0.1), ADA는 PEG 성분에 결합하였으나 XM22의 G-CSF 성분이나 원래의 G-CSF에는 결합하지 않았다. 또한, 이 환자의 ADA는 중화능을 지니지 않았다.
- 다른 환자 4명은 XM22 치료 이전(스크리닝 시점)에 ADA 양성으로 관찰되었으며, 아마도 기존의 ADA였을 것이다. 이 환자들 중 2명이 스크리닝 시점에만 ADA 양성 검체를 지니고 있었다. 이 2명의 ADA는 XM22의 PEG 부분과 G-CSF 부분에 모두 결합할 뿐 아니라, 원래의 G-CSF에도 결합하는 것으로 확인되었다. 하지만, 이 항체들은 중화능을 지니지 않았다. 나머지 2명(0703-07070301 및 0704-07070402)는 치료 이전과 이후에 모두 ADA 양성으로 관찰되었다(환자 0703-07070301의 경우에는 제21일의 치료 이후 1개 시점에만, 환자 0704-07070402의 경우에는 제180일의 치료 이후 1개 시점에만 ADA 양성이었다). 하지만, ADA 역가는 치료 이후에 감소하였다. 치료 이전 및 치료 이후 시점에 이 2명의 ADA는 PEG 성분에만 결합하였다. 이 항체들은 중화능을 지닌 것으로 나타났으나, 이 환자들 중 발열성 호중구감소증 또는 중증 호중구감소증을 경험한 환자는 없었다. 스크리닝 당시의 중화활성은 이 환자들의 유효성에 부정적인 영향을 미치지 않았다.

6.3.2. 2상 임상시험

[XM22-08] 유잉종양군(Ewing family of tumors) 종양 또는 횡문근육종(rhabdomysarcoma) 으로 진단받고 세포독성 항암화학요법(CTX)를 받은 소아 환자를 대상으로 100 µg/kg 체중(BW) 용량인 리페그필그라스팀의 유효성, PK, 약력학적 특성, 안전성, 내약성 및 면역원성을 5 µg/kg BW의 일일 용량인 필그라스팀과 비교하여 평가하는 2상, 다기관, 공개, 무작위 배정, 활성대조 시험

• 설계

- 이 시험은 최대 2주 스크리닝 기간; 연속 CTX 주기 간에 14일 지연이 허용되는 각 21일의 4 CTX 주기로 구성된 최대 18주 치료 기간; 및 첫 임상시험용의약품(IMP) 투여부터 최대 365일의 추적관찰 기간으로 구성되었다.
- 각 CTX 치료 주기에서, 리페그필그라스팀 또는 필그라스팀은 특정 투여용법의 Week 1에 마지막 CTX 투여 종

료 약 24시간(+6시간) 후 그 주기의 Day 1에 피하로 투여되었다. 다른 CTX 투여용법에서 상응하는 시험 Day 1은 아래에 표시된 바와 같이 계산하였다:

· 이포스파미드 + 빈크리스틴 + 액티노마이신 D (IVA): CTX-Day 2+1

· 빈크리스틴 + 액티노마이신 D + 시클로포스파미드(VAC): CTX-Day 1+1, CTX-Day 2+1, CTX-Day 3+1 또는 CTX-Day 5+1 (액티노마이신 일정에 따라 그리고 시클로포스파미드 일수를 고려하여)

· 이포스파미드 + 빈크리스틴 + 액티노마이신 D + 독소루비신(IVADo): CTX-Day 2+1

· 빈크리스틴 + 독소루비신 + 시클로포스파미드와 이포스파미드 + 에토포시드 교대로(VDC/IE): Cycle 1 및 3 동안 CTX-Day 2+1 그리고 Cycle 2 및 4 동안 CTX-Day 5+1

· 빈크리스틴 + 이포스파미드 + 독소루비신 + 에토포시드(VIDE): CTX-Day 3+1

- 43명이 무작위 등록에 적합하였으며 환자 1명(연령: 3세)이 등록되었으나 등록 당시에 최저 연령 코호트(2세 이상 6세 미만)가 시작되지 않았기 때문에 무작위 배정되지 않았다. Study XM22-08의 환자 총 42명이 IMP를 투여 받았고(리페그필그라스팀 21명, 필그라스팀 21명), 39명(리페그필그라스팀 20명, 필그라스팀 19명) 임상시험에서 평가되었다.

• 대상 집단

- 리페그필그라스팀 치료군과 필그라스팀 치료군은 전반적으로 연령(평균: 각각 9.11세와 9.37세), 성별(각각 남성 67%와 57%) 및 인종(모든 환자가 백인이었다)과 관련하여 균형을 잘 이루었다

- Study XM22-08의 경우, 치료군들은 베이스라인 질병 특성에 따라 균형을 잘 이루었다. 등록된 환자 42명 가운데 20명(48%)이 횡문근육종을 나타냈고(리페그필그라스팀 군의 환자 21명 중 9명과 필그라스팀 군의 환자 21명 중 11명), 22명(52%)이 유잉종양군 종양을 나타냈다(리페그필그라스팀 군의 환자 21명 중 12명과 필그라스팀 군의 환자 21명 중 10명). 횡문근육종이 있는 환자 20명 가운데 리페그필그라스팀 군의 환자 9명 중 4명과 필그라스팀 군의 환자 11명 중 6명의 시험 참여 시 병기가 진행 병기(3기 이상)였다. 유잉종양군 종양이 있는 환자 22명 가운데 리페그필그라스팀 군의 환자 12명 중 8명과 필그라스팀 군의 환자 10명 중 4명의 시험 참여 시 병기가 진행 병기(3기 이상)였다. 시험에 등록된 환자 대부분의 암이 전이되지 않았다(리페그필그라스팀 군의 환자 14명[67%]과 필그라스팀 군의 환자 17명[81%]).

- 전반적으로 볼 때, 암 진단 이후 평균 기간은 약 2개월이었다. 환자 대부분이 선행 항암요법으로서 수술을 거쳤다(리페그필그라스팀 군의 환자 20명[95%]과 필그라스팀 군의 환자 18명[86%]). 3I2VAD+1I2V+1IVADo, EVAIA, EVAIA-A, EVAIA-B, I2VA, IVA, VA, VAC, VAI 및 VIDE를 포함한 CTX를 선행 항암요법으로 받은 환자는 유사하였다(리페그필그라스팀 군의 환자 21명 중 9명과 필그라스팀 군의 환자 21명 중 7명). 리페그필그라스팀 군의 환자 1명(5%)과 필그라스팀 군의 환자 3명(14%)이 선행 항암요법으로서 방사선치료를 거쳤다.

• 유효성 결과

1) 1차 유효성 평가변수

- 1차 유효성 평가변수는 제1주기의 DSN(Duration of severe neutropenia)이었다.

* 중증 호중구 감소증 : Grade 4 neutropenia with ANC <0.5 × 109/L

- 제1주기의 DSN에서 계획서 순응(PP) 분석대상군의 리페그필그라스팀군(평균±표준편차[SD]: 2.7±2.25일)과 필그라스팀 군(평균±SD: 2.5±2.09일) 간에 유의미한 차이는 존재하지 않았다. 치료의향(ITT) 분석대상군의 결과는 PP 분석 대상군과 일치하였다.

- 치료 및 연령 코호트와 같은 요인들과 베이스라인(IMP 투여 이전) ANC 수치를 공변량으로 포함하는 포아송 회귀분석을 적합화 하였다. PP 분석 대상군에서 최소 제곱 평균 차이(리페그필그라스팀에서 필그라스팀을 뺀 값)는 1.0(95% 신뢰구간[CI]: -0.21, 2.26. P=0.102)였고, ITT 분석대상군에서 최소 제곱 평균 차이는 0.4(95% CI: -0.92, 1.72. P=0.543)였다.

- 제1주기의 DSN에서 해당 연령 코호트 간 및 치료군 간에 두드러진 차이는 존재하지 않았다.

- 두 치료군 모두, 제1주기에 독소루비신 기반 CTX인 VDC/IE, VIDE를 받은 환자들의 평균(SD) DSN은 기타 CTX 요법들(IVA 또는 VAC)을 받은 환자들에 비해 길었다. 시험에서 사용된 가장 빈번한 2가지 CTX 요법(IVA 및 VIDE)의 경우, IVA를 받은 환자들의 평균(SD) DSN이 VIDE에 비해 더 짧았다(PP 분석대상군. 리페그필그라스팀: 0.4[0.53]일, 4.1[1.54]일, 필그라스팀: 0.4[0.79]일, 3.9[1.13]일).

2) 2차 유효성 평가변수

- 각 주기(제1~4주기)의 중증 호중구감소증 발생률
  · 리페그필그라스팀 치료군에서 중증 호중구감소증의 총 발생률은 필그라스팀 치료군과 유사하였다(85%, 84%. PP 분석대상군).
  · 제1~4주기에 중증 호중구감소증을 경험할 가능성에서 리페그필그라스팀 치료군과 필그라스팀 치료군 간의 유의미한 차이는 존재하지 않았다(층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정[CMH] 교차비[OR]=1.19, 95% CI: 0.220, 6.423).
  · 중증 호중구감소증을 경험할 총 가능성에서 리페그필그라스팀 치료군의 연령 코호트와 필그라스팀 치료군의 해당 연령 코호트 간 유의미한 차이는 존재하지 않았다. 각 연령 코호트의 환자 수가 적기 때문에 제한된 추론이 가능하다. 또한, 결과를 제1주기에 받은 CTX 요법으로 층화했을 경우, 중증 호중구감소증의 총 발생률에서 리페그필그라스팀 치료군과 필그라스팀 치료군 간의 두드러진 차이는 관찰되지 않았다.
  · 주의할 점은, 제1주기에 VIDE CTX를 받은 두 치료군의 환자 17명 전원이 중증 호중구감소증을 경험한 반면, 제1주기에 IVA CTX를 받은 환자들 중 약 50%가 중증 호중구감소증을 경험했다는 것이다(PP 분석대상군).
- 주기 별 및 전체 주기의 발열성 호중구감소증 발생률
  · 리페그필그라스팀 군에서 발열성 호중구감소증의 총 발생률은 필그라스팀 군에 비해 다소 낮았다(35%, 42%. PP 분석대상군). 제1~4주기에 발열성 호중구감소증을 경험할 가능성에서 리페그필그라스팀 치료군과 필그라스팀 치료군 간의 유의미한 차이는 존재하지 않았다(층화된 CMH OR=0.67, 95% CI: 0.171, 2.600). 발열성 호중구감소증을 경험할 총 가능성에서 리페그필그라스팀 치료군의 연령 코호트와 필그라스팀 치료군의 해당 연령 코호트 간 유의미한 차이는 존재하지 않았다.
- 발열성 호중구감소증 발생률 및 전신적 항생제의 사용
  · 예방적인 전신적 항생제를 병용 투여받거나 받지 않은 환자들이 발열성 호중구감소증을 경험할 총 가능성에서 리페그필그라스팀 치료군과 필그라스팀 치료군 간에 두드러진 차이는 존재하지 않았다
- 발열성 호중구감소증으로 인한 입원 발생률 및 기간
  · 제1주기의 발열성 호중구감소증으로 인한 입원 발생률에서 치료군 간의 차이는 존재하지 않았다(각 치료군에 속한 12세 이상 18세 미만 연령 코호트의 환자 1명[5%], PP 분석대상군). 발열성 호중구감소증으로 인한 입원 기간은 리페그필그라스팀 환자 7일, 필그라스팀 환자 8일이었다. 제2~4주기의 각 주기 중에 리페그필그라스팀 치료군의 환자 1명이 6~10일 범위의 기간 동안 입원하였다.
- 제2~4주기의 주기 별 중증 호중구감소증 기간
  · 제2~4주기의 평균(SD) DSN에서 리페그필그라스팀 군과 필그라스팀 군 간에 유의미한 차이는 존재하지 않았다(PP 분석대상군).
  · 제2주기: 2.1(1.88)일, 2.5(2.60)일
  · 제3주기: 2.2(2.23)일, 2.2(2.38)일
  · 제4주기: 2.1(2.38)일, 2.0(1.90)일
  · 또한, 결과를 연령 코호트에 따라 층화했을 경우, 제2~4주기의 평균 DSN에서 두 치료군 간의 유의미한 차이는 관찰되지 않았다. 각 연령 코호트의 환자 수가 적기 때문에 제한된 추론이 가능하다.
- 각 주기(제1~4주기)의 초중증 호중구감소증 발생률
  · 초중증 호중구감소증의 총 발생률은 리페그필그라스팀 군과 필그라스팀 군 간에 유사하였다(70%, 68%. PP 분석대상군).

· 제1~4주기에 초중증 호중구감소증을 경험할 가능성에서 리페그필그라스팀 치료군과 필그라스팀 치료군 간의 유의미한 차이는 존재하지 않았다(층화된 CMH OR=1.08, 95% CI: 0.276, 4.197. PP 분석대상군).

· 초중증 호중구감소증을 경험할 총 가능성에서 리페그필그라스팀 치료군의 연령 코호트와 필그라스팀 치료군의 해당 연령 코호트 간에 유의미한 차이는 존재하지 않았다.

- 제1~4주기의 주기 별 초중증 호중구감소증 기간

· 제1~4주기의 DVSN에서 두 치료군 간의 유의미한 차이는 존재하지 않았다. CTX 주기별 평균(SD) DVSN(Duration of very severe neutropenia)이 아래에 제공되어 있다(리페그필그라스팀, 필그라스팀. PP 분석대상군).

· 제1주기: 1.4(1.88)일, 1.3(1.83)일

· 제2주기: 1.3(1.65)일, 0.8(1.82)일

· 제3주기: 1.3(1.62)일, 1.1(1.43)일

· 제4주기: 1.1(1.56)일, 0.8(0.93)일

· 결과를 연령 코호트 별로 층화했을 경우, 유사한 DVSN 값들이 나타났다.

• 안전성 결과

- 이상사례

· 모든 환자는 시험기간 동안 적어도 1건의 TEAE를 경험한 것으로 보고되었다. 여러 카테고리의 이상사례의 발생률은 리페그필그라스팀군과 페그필그라스팀군 간에 유사하였다. 시험자에 의해 치료와 관련 있는 것으로 간주된 이상사례는 리페그필그라스팀군 4명(19%), 페그필그라스팀군 2명(10%)이었다. 두 군에서 유사한 비율의 환자(약 60%)가 SAE를 경험하였다. 이 시험에서 치료 단계 동안 보고된 사망은 없었다.

· 빈번한 이상사례는 SOC(기관계 대분류)별로 혈액 및 림프계 장애 (리페그필그라스팀 86%, 필그라스팀 100%), 위장관 장애 (리페그필그라스팀 67%, 필그라스팀 62%), 전신 장애 및 투여 부위 병태 (리페그필그라스팀 52%, 필그라스팀 33%), 임상검사 (리페그필그라스팀 48%, 필그라스팀 33%) 및 감염 및 기생충 감염 (리페그필그라스팀 38%, 필그라스팀 33%)을 포함한 SOC에서 가장 빈번하게 보고되었다(두 치료군 모두에서 ≥30%). SOC 별 TEAE를 경험한 환자의 빈도는 치료군 간에 대체로 유사했다. 대부분의 TEAE는 각 치료군에서 비슷한 수의 환자에 대해 PT 수준에서 보고되었다. 어느 군에서든 적어도 환자의 50%에서 보고된 PT 수준에서 가장 흔한 TEAE는 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증 및 구토였다. 필그라스팀 군보다 리페그필그라스팀 군에서 더 빈번하게 발생한 TEAE (치료군 간 차이: 환자의 ≥10%)에는 구토, 림프구감소증, 혈소판 수 감소, 탈모, ALT 증가, 이상고열, 저칼륨혈증, 체중 감소 및 식욕감퇴가 포함되었다. 리페그필그라스팀 군보다 필그라스팀 군에서 더 빈번하게 발생한 TEAE (치료군 간 차이: 환자의 ≥10%)에는 백혈구감소증, 발열성 호중구감소증, 구내염 및 두통이 포함되었다.

- 약물이상반응

· 치료와 관련된 TEAE는 두 치료군에서 드물게 보고되었다(총 6명, 14%). 각 치료군에서 적어도 1명에서 보고된 치료와 관련된 TEAE에는 백혈구증가증(리페그필그라스팀 2명[10%], 필그라스팀 1명[5%]) 및 단핵구증가증(각 군에서 1명[5%])이 포함되었다. 모든 다른 치료와 관련된 TEAE PT는 전체적으로 리페그필그라스팀 군 또는 필그라스팀 군에서 1명에 대해 보고되었다. 치료군 간에 치료와 관련된 TEAE 보고의 임상적으로 관련 있는 차이는 없었다.

· 치료와 관련된 TEAE는 대부분 경증 또는 중등증이었다. 대부분의 환자는 중증도 경증(Grade 1: 전체 6명, 두 치료군 모두에서 보고됨) 또는 중등증(Grade 2: 리페그필그라스팀 군에서만 1명)의 치료와 관련된 TEAE를 경험하였다. PT 수준에서 이러한 TEAE는 치료군당 0~1명에서 보고되었다. 전체적으로 두 군간 빈도 및 용어 군집의 주목할 만한 차이는 없었다. Grade 3, 4, 또는 5 치료와 관련된 TEAE는 없었다. 안전성 프로파일은 CTX를 받는 암 환자에서 예상되는 프로파일과 일치한다.

- 중대한 이상사례(SAE)

· 임상시험에서 적어도 1건 이상의 SAE를 보고한 환자의 비율은 리페그필그라스팀군 57%, 페그필그라스팀군 62%였다. 대부분의 SAE는 군 간 유사한 빈도로 보고되었다. 리페그필그라스팀군에서 더 흔했던 SAE는 혈소판감소증(리페그필그라스팀 42%, 필그라스팀 14%), 림프구감소증(리페그필그라스팀 33%, 필그라스팀 19%)였으며, 페그필그라스팀군에서 더 흔했던 SAE는 백혈구감소증(리페그필그라스팀 10%, 필그라스팀 24%), 열성호중구삼소증(리페그필그라스팀 5%, 필그라스팀 24%)이었다.

· SAE 중 1건(grade 1 pyrexia, 페그필그라스팀군)만 시험약과 관련이 있는 것으로 보고되었다.

· Grade 3의 SAE는 리페그필그라스팀군 2명(10%), 페그필그라스팀군 4명(19%)였으며, Grade 4의 SAE는 리페그필그라스팀군 12명(57%), 페그필그라스팀군 11명(52%)였다.

6.3.4. 기타 임상시험(Supportive studies)

[SP_027028] HUMAN FACTORS ADOLESCENT SUMMATIVE STUDY REPORT : 투약관련

- 시험 방법

- 청소년에서 자가투여시 문제가 없는지를 알아보기 위하여 수행한 시험임

- 15명의 청소년(aged 12 to <18 years old)에서 90분 교육 후 skin pad에 약물투여를 실시하였음. 각 스텝에 대하여 평가하고 질문에 대한 대답을 수집함.

- 시험 결론

- 각 단계별 다양한 사용 오류가 관찰되었으나 이는 청소년 특이적인 것은 아니었다. 청소년이 처음으로 자가투여를 하기 전에 전문가로부터 적절한 교육을 받아야 하며, 롱퀵스의 패키지리플렛과 SmPC를 꼭 제공하여야 한다. 첫 투여는 전문가의 감시아래 수행되어야 한다.

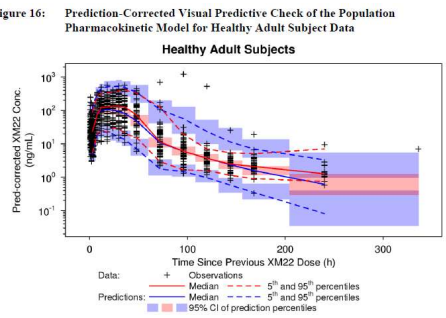
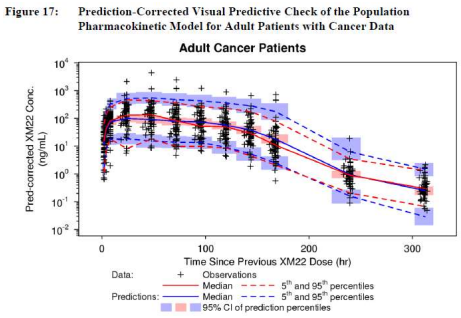
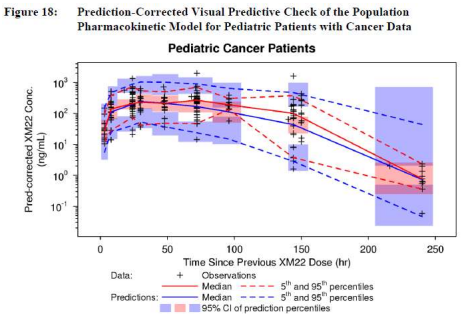
6.3.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료 분석 보고서

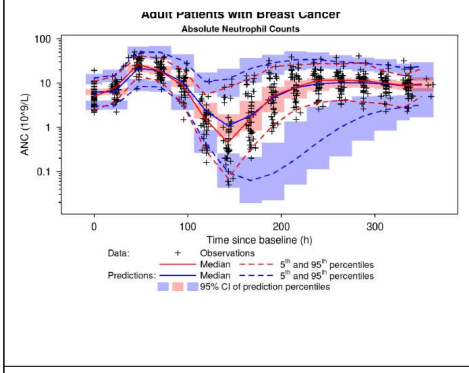
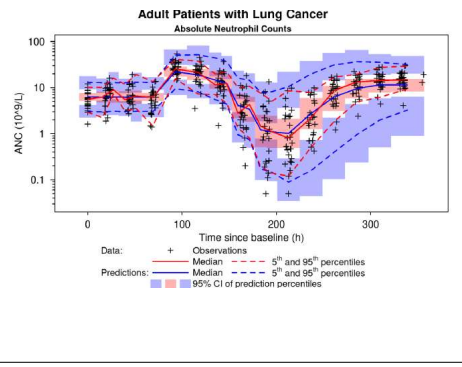
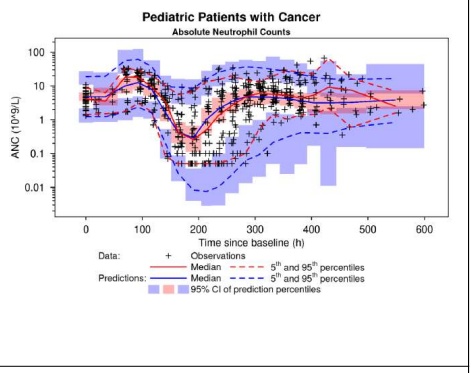
- 집단 약동학 및 약동학-약력학 자료(PMX-21-01)

- 분석을 위해 건강한 성인을 대상으로 한 2개의 1상 임상시험((XM22-01-CH, XM22-05-CH), 암환자 성인을 대상으로 한 1개의 2상 임상시험(XM22-02-INT), 2개의 3상 임상시험(XM22-03, XM22-04) 및 소아 대상 임상시험 2건(XM22-07, XM22-08)의 자료를 이용하였다.

- 총 7개의 임상시험에서 얻은 자료를 집단 약동학 분석에 사용하였으며, 암환자를 대상으로 한 5개 임상시험에서의 자료를 약동학/약력학 분석에 사용하였다.

- 최종 모델을 이용하여 시뮬레이션 한 결과는 다음과 같았다.

<table>
<tr>
<td>
</td>
<td>
</td>
<td>
</td>
</tr>
<tr>
<td>건강한 성인 PK</td>
<td>성인 암환자 PK</td>
<td>소아 암환자 PK</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</table>

		
성인 암환자(유방암 및 폐암) ANC		소아 암환자 ANC

<XM22 소아에서 소아 체중 범주에 따른 투여시 약동학 예측 결과>

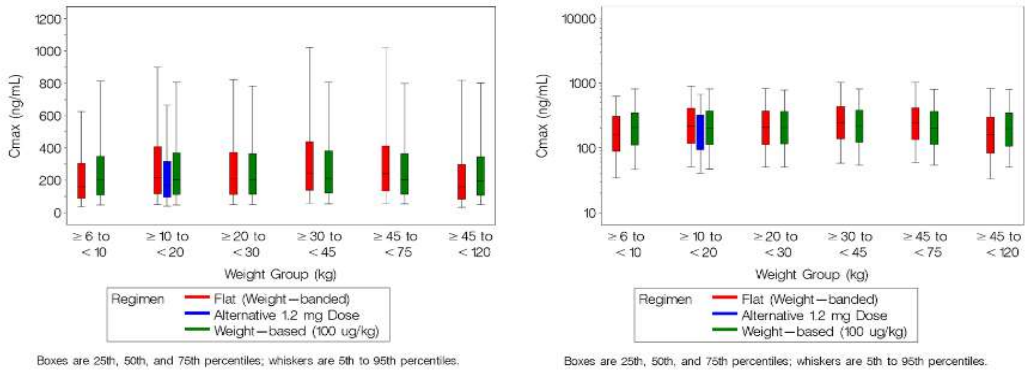
최종 용법용량에 따라 약동학 모델로 시뮬레이션하였을 때 체중구간별 해당 고정용량의 투여는 100㎍/kg으로 투여한 것과 유사하였다.

최초 신청 용법용량	
체중(kg)	용량
≥3에서 <6	0.6mg
≥6에서 <15	1.2mg
≥15에서 <35	2.5mg
≥35에서 <55	4.5mg
≥55	6.0mg

→

최종 신청 용법용량	
체중(kg)	용량
≥6에서 <10	0.6mg
≥10에서 <20	1.5mg
≥20에서 <30	2.5mg
≥30에서 <45	4.0mg
≥45	6.0mg

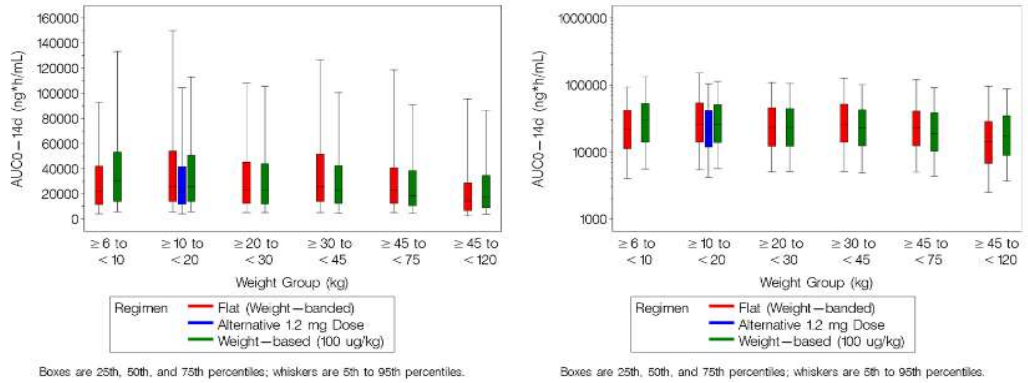
Figure 3: Boxplots of Model-Predicted C_{max} for 100-µg/kg and Current Weight-Banded Flat Doses, Stratified by Weight Bands (Linear and Semi-Logarithmic Scales)



Boxes are 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers are 5th to 95th percentiles.

Boxes are 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers are 5th to 95th percentiles.

Figure 4: Boxplots of Model-Predicted AUC_{0-14d} for 100-µg/kg and Current Weight-Banded Flat Doses, Stratified by Weight Bands (Linear and Semi-Logarithmic Scales)



Boxes are 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers are 5th to 95th percentiles.

Boxes are 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers are 5th to 95th percentiles.

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.3.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- Study XM22-07의 경우, 1차 유효성 변수는 제1주기에 평가된 발열성 호중구감소증 발생률이었다. 시험자가 증례기록서(case report forn, CRF)에 제공하는 정보를 근거로 하는 시험자 정의에 따른 발열성 호중구감소증의 결과는 모든 분석대상자군(환자 21명)에서 보고되었으며, 활력징후 및 중앙 임상 실험실 검사결과를 근거로 하는 시험계획서 정의에 따른 발열성 호중구감소증의 결과는 계획서 순응 분석대상군(환자 20명)에서 보고됨. 투여된 항암화학요법의 유형이 연령군 간에 차이를 보였기 때문에, 발열성 호중구감소증과 환자 연령 간의 관계와 관련하여 명확한 결론을 도출할 수 없었음.
- Study XM22-08의 경우, PP 분석대상군에서 중증 호중구감소증의 총 발생률은 리페그필그라스팀 치료군과 필그라스팀 치료군 간에 유사하였다(85%, 84%). 또한, 제1~4주기에 중증 호중구감소증을 경험할 가능성에서 리페그필그라스팀 치료군과 필그라스팀 치료군 간의 유의미한 차이는 존재하지 않았음.

6.3.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- Study XM22-07 및 XM22-08의 평가는 소아 환자에서 XM22의 안전성 프로파일이 성인 시험에서 관찰된 것과 일치한다는 것을 보여주었다. 소아 시험 Study XM22- 07에서 가장 빈번한 TEAE는 호중구감소증 (11/21명, 52.4%) 발열성 호중구감소증 (8/21, 38.1%), 혈소판감소증 (8/21, 38.1%), 백혈구감소증 (7/21, 33.3%) 및 빈혈 (6/21, 28.6%)이었고, 소아 시험 Study XM22-08에서 가장 빈번한 TEAE는 빈혈(XM22 76%, 필그라스팀 81%), 혈소판감소증(XM22 62%, 필그라스팀 71%), 호중구감소증(XM22 52%, 필그라스팀 48%) 및 구토(XM22 52%, 필그라스팀 38%)였음. 대부분의 약물이상반응은 Grade 1~2단계의 경증 및 중등도에 해당하였음.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자의 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA(13.07.25./ 소아추가(22.08.02.))

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교