의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020-12-23	접수번호	20200281401
신청구분		I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품		
신 청 인 (회사명)		미쓰비시다나베파마코리아주식회사		
제 품 명		디스발캡슐40밀리그램(발베나진이토실산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		발베나진이토실산염[DMF 등록번호 : 수40-1-ND]		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 캡슐(258.8 mg) 중 발베나진이토실산염(발베나진(으)로서 40mg) 73mg		
신청 사항	효능효과	성인에서 지연 운동이상증의 치료		
	용법용량	1. 권장용법용량 이 약의 시작용량은 1일 1회 40mg이다. 1주일 후, 권장용법용량인 1일 1회 80mg으로 증량한다. 일부 환자들에 대해서는 1일 1회 40mg 유지를 고려할 수 있다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 2. 간장애 환자 중등도 또는 중증 간장애 환자(Child-Pugh 점수 7 - 15)에 대한 권장용량은 1일 1회 40mg이다['5. 일반적 주의'항 참조]. 3. CYP2D6 대사저하자(Poor metabolizer) CYP2D6 대사저하자에 대한 권장용량은 1일 1회 40mg이다['5. 일반적 주의'항 참조]. 4. 강력한 CYP3A4 유도제 및 강력한 CYP3A4 또는 CYP2D6 억제제의 병용 1) 강력한 CYP3A4 유도제의 병용 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제의 병용은 권장되지 않는다['6. 상호작용'항 참고]. 2) 강력한 CYP3A4 억제제의 병용 강력한 CYP3A4 억제제를 투여하고 있는 환자에 대한 권장용량은 1일 1회 40mg이다['6. 상호작용'항 참고]. 3) 강력한 CYP2D6 억제제의 병용		

		강력한 CYP2D6 억제제를 투여하고 있는 환자에 대한 권장용량은 1일 1회 40mg이다['6. 상호작용'항 참고].		
최종 허가 사항	허가일자	2021.11.30.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		• 미국 : INGREZZA capsules, for oral use, 2017.04.11. 허가, Neurocrine Bioscience, Inc.		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장, 강석연 국장, 김진석 차장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 남지연 심사관, 정주연 연구관, 김호정 과장, 박윤주 부장 (기시) 유지혜 주무관, 강진욱 연구관, 손경훈 과장 (RMP) 김보라 심사관, 김명미 사무관, 오정원 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	정인식 심사관, 박미자 사무관, 강영아 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인에서 지연 운동이상증의 증상 개선

○ 용법·용량

1. 투여방법 이 약의 시작용량은 1일 1회 40mg이다. 1주일 후, 권장용량 1일 1회 80mg으로 증량한다. 환자의 반응 및 내약성을 바탕으로 1일 1회 40mg 유지를 고려할 수 있다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 2. 간장애 환자 중등증 또는 중증 간장애 환자(Child-Pugh 점수 7 - 15)에 대한 권장용량은 1일 1회 40mg이다['10. 간장애 환자에 대한 투여' 항 참조]. 3. CYP2D6 대사저하자(Poor metabolizer) CYP2D6 대사저하자에 대한 권장용량은 1일 1회 40mg이다['5. 일반적 주의' 항 참조]. 4. 강력한 CYP3A4 유도제 및 강력한 CYP3A4 또는 CYP2D6 억제제의 병용 1) 강력한 CYP3A4 유도제의 병용 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 카바마제핀, 페니토인, 세인트존스워트)의 병용은 권장되지 않는다['6. 상호작용' 항 참조]. 2) 강력한 CYP3A4 억제제의 병용 강력한 CYP3A4 억제제(예: 이트라코나졸, 케토코나졸, 클래리트로마이신)를 투여하고 있는 환자에 대한 권장용량은 1일 1회 40mg이다['6. 상호작용' 항 참조]. 3) 강력한 CYP2D6 억제제의 병용 강력한 CYP2D6 억제제(예: 파록세틴, 플루옥세틴, 퀴니딘)를 투여하고 있는 환자에 대한 권장용량은 1일 1회 40mg이다['6. 상호작용' 항 참조].

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 졸림

이 약은 졸림을 유발할 수 있다. 환자들은 이 약이 어떻게 영향을 미치는지 알 때까지 운전 또는 위험한 기계 조작과 같은 정신적 각성을 요구하는 활동을 수행하여서는 안된다. ['4. 이상반응' 항 참조]

2) QT 연장

권장용량 예상 농도에서 QT 연장 정도는 임상적으로 유의하지 않으나 이 약은 QT 간격을 연장시킬 수 있다. 강력한 CYP2D6 억제제 또는 강력한 CYP3A4 억제제를 투여하는 환자나 CYP2D6 대사저하자(poor metabolizer)에서 이 약의 농도는 더 높을 수 있으며, QT 연장이 임상적으로 유의할 수 있다['13. 전문가를 위한 정보' 항 참조]. CYP2D6 대사저하자이거나 강력한 CYP2D6 억제제 또는 강력한 CYP3A4 억제제를 투여하고 있는 환자들에 대하여, 이 약의 용량을 1일 1회 40mg으로 감량한다['용법·용량' 항 참조]. 선천적 QT 연장증후군 환자 또는 연장된 QT 간격과 관련된 부정맥이 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다. QT 간격 연장의 위험이 높은 환자의 경우 증량 전 QT 간격을 평가한다.

3) 파킨슨증

이 약은 지연 운동이상증 환자에서 파킨슨증을 유발할 수 있다. 파킨슨증은 다른 VMAT2 억제제에서도 관찰되었다. 지연 운동이상증 환자를 대상으로 한 3건의 위약 대조 임상시험에서 파킨슨 유사 이상사례의 발생률은 이 약을 투여한 환자에서 3%, 위약을 투여한 환자에서 <1%이었다. 시판 후 안전성 보고로 파킨슨 유사 증상이 있었으며, 이 중 일부는 입원을 필요로 하는 중증으로 보고되었다. 대부분의 증례에서 중증의 파킨슨증은 이 약의 투여 시작 후 또는 용량 증가 후 첫 2주 이내에 발생하였다. 관련된 증상으로는 낙상, 보행장애, 진전, 침흘림(유연) 및 운동감소를 포함한다. 추적관찰 임상정보가 입수된 증례들에서 파킨슨 유사 증상은 이 약의 투여 중단 후 소실된 것으로 보고되었다. 임상적으로 유의한 파킨슨 유사 징후 또는 증상을 나타내는 환자에서 이 약의 용량을 줄이거나 투여를 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 환자

발진, 두드러기, 혈관부종과 일치하는 반응(예: 안면, 입술, 입의 부종)이 보고되었다. ['4. 이상반응' 항 참조]

2) 테트라베나진 또는 듀테트라베나진을 복용 중인 환자 ['6. 상호작용' 항 참조]

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) CYP2D6 대사저하자 ['5. 일반적 주의' 항 참조]
2) 중등증 이상의 간장애 환자 ['10. 간장애 환자에 대한 투여' 항 참조]
3) 강력한 CYP3A4 또는 CYP2D6 억제제를 복용하고 있는 자 ['6. 상호작용' 항 참조]

4. 이상반응

1) 임상시험

이 약의 안전성은 6주간 실시된 3건의 위약 대조시험에서 평가되었으며 (각각 고정 용량, 용량 증가, 용량 감소), 445명의 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자는 만 26세에서 만 84세의 중등증 내지는 중증의 지연 운동이상증 환자로 기분장애(27%) 또는 조현병/분열정동장애(72%) 기저질환을 가지고 있었다. 모든 시험대상자들은 이전의 항정신병제 요법을 안정적으로 유지하였으며 각각 85% 및 27%가 시험 개시 시점에서 비정형 및 정형 항정신병 약물 투여를 받고 있었다. 이 약 투여 환자의 총 3% 및 위약 투여 환자의 2%가 이상반응으로 인해 시험을 중단하였다. 3건의 위약 대조시험에서 발생률이 2% 이상이고 위약군에 비해 발생률이 높은 흔한 이상반응은 아래 표와 같다.

표 1. 위약 대조 시험에서 발생률 2% 이상, 위약군 대비 높은 발생률을 나타낸 흔한 이상반응

이상반응[1]	이 약 (n=262) (%)	위약 (n=183) (%)
전신이상		
졸림 (졸림, 피로, 진정)	10.9 %	4.2 %
신경계 이상		
항콜린 작용 (입 건조, 변비, 주의력 장애, 시야 흐림, 소변 정체)	5.4%	4.9%
평형 장애/낙상 (낙상, 보행 장애, 어지러움, 평형 장애)	4.1%	2.2%
두통	3.4%	2.7%
정좌불능(정좌불능, 안절부절)	2.7%	0.5%
위장관 이상		
구토	2.6%	0.6%
오심	2.3%	2.1%
근골격계 이상		
관절통	2.3%	0.5%

[1] 각 기관계 내에서 관찰된 이상반응은 빈도가 높은 순으로 기재하였다.

2) 시판 전 평가 중 관찰된 기타 이상반응

발생률이 1% 이상이고, 위약에 비해 높은 기타 이상반응은 다음과 같다.

(1) 내분비 장애: 혈당 증가

(2) 전신 장애: 체중 증가

(3) 감염: 호흡기 감염
(4) 신경계 장애: 유연, 운동이상, 추체외로 증상 (비-정좌불능)
(5) 정신 장애: 불안, 불면증
대조시험에서 용량과 관련된 프로락틴 상승이 있었다. 또한 용량과 관련된 알칼리 인산분해 효소 및 빌리루빈의 상승이 있었으며, 이는 담즙 정체의 잠재적 위험을 시사한다.
3) 시판 후 경험
이 약의 시판 후 사용에서 다음의 이상반응이 보고되었다.
- 면역계 장애: 과민반응 (알레르기성 피부염, 혈관 부종, 가려움증 및 두드러기 포함)
- 피부 및 피하조직 장애: 발진

5. 일반적 주의
1) CYP2D6 대사저하자
CYP2D6 대사저하자에는 이 약의 용량을 감소하여 투약하는 것이 권장된다['용법·용량' 항 참조]. CYP2D6 대사저하자에서 이 약의 활성대사체에 대한 노출(C_{max} 및 AUC) 증가가 예상된다. 활성대사체의 노출증가는 이와 관련된 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다['13. 전문가를 위한 정보' 항 참조].
2) 우울 또는 자살충동
이 약의 임상시험에서 우울 및 자살충동과 관련된 이상사례의 발생률은 치료군과 위약군에서 유사하였으나, 지연 운동이상증 환자의 특성상 우울증과 자살 충동의 위험이 이미 증가한 환자 집단에서 이 약이 우울증과 자살 충동 또는 자살행동에 영향을 미칠 수 있으므로 이 약 투여 환자의 지속적 모니터링이 필요하다.
3) 혼돈
지연 운동이상증 환자를 대상으로 한 발베나진 임상 프로그램에서 혼돈 상태(간헐적 혼돈)의 이상사례가 확인되었다. 이 약으로 인한 약물이상반응으로 확인되지 않았으나 가능성을 배제할 수 없었다. 지연 운동이상증 환자의 기저질환(조현병, 분열정동 장애, 기분장애 등의 만성 정신질환)으로 인한 혼돈 증상 악화의 가능성을 배제할 수 없으므로 이 약 투여 환자의 지속적 모니터링이 필요하다.

6. 상호작용
1) 모노아민 산화효소 억제제(MAOIs)
이 약을 MAOI(예: 셀레길린)와 병용할 경우 시냅스에서 모노아민 신경전달 물질의 농도를 증가시킬 수 있으며, 이는 잠재적으로 세로토닌 증후군과 같은 이상반응의 위험을 증가시키거나 이 약의 치료 효과를 약화시킬 수 있다. 이 약은 MAOI와 함께 사용하거나 MAOI 치료를 중단한 지 14일 이내에 사용해서는 안 된다.
2) 강력한 CYP3A4 억제제
이 약을 강력한 CYP3A4 억제제(예: 이트라코나졸, 케토코나졸, 클래리트로마이신)와 병용

할 경우 이 약의 단독 사용에 비해 이 약 및 이 약의 활성대사체에 대한 노출이(C_{max} 및 AUC) 증가되었다['13. 전문가를 위한 정보' 항 참조]. 이 약 및 이 약의 활성대사체의 노출 증가는 노출과 관련된 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다['1. 경고' 항 참조]. 이 약을 강력한 CYP3A4 억제제와 병용시 이 약의 용량을 감량한다['용법 및 용량' 항 참조].

3) 강력한 CYP2D6 억제제

이 약을 강력한 CYP2D6 억제제(예: 파록세틴, 플루옥세틴, 퀴니딘)와 병용시 이 약의 단독 투여에 비해 이 약의 활성대사체에 대한 노출이(C_{max} 및 AUC) 증가되었다['13. 전문가를 위한 정보' 항 참조]. 활성대사체의 노출 증가는 노출과 관련된 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다['1. 경고' 항 참조]. 이 약을 강력한 CYP2D6 억제제와 병용시 이 약의 용량을 감량한다['용법 및 용량' 항 참조].

4) 강력한 CYP3A4 유도제

이 약을 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 카바마제핀, 페니토인, 세인트존스워트[1])와 병용시 이 약의 단독 사용에 비해 이 약 및 약의 활성대사체의 노출이 감소되었다. 이 약 및 이 약의 활성대사체의 노출 감소는 유효성을 감소시킬 수 있다['13. 전문가를 위한 정보' 항 참조]. 강력한 CYP3A4 유도제를 이 약과 병용하는 것은 권장되지 않는다['용법 및 용량' 항 참조].

[1] 세인트존스워트의 유도 효력은 제제에 따라 매우 다양할 수 있다.

5) 디곡신

이 약을 디곡신과 병용하였을 때, 장 P-당단백질(P-gp)의 억제로 인해 디곡신의 농도를 증가시켰다['13. 전문가를 위한 정보' 항 참조]. 이 약을 디곡신과 병용 투여 시 디곡신 농도를 모니터링해야 한다. 디곡신 노출 증가 시 노출과 관련된 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 디곡신의 용량 조절이 필요할 수 있다.

6) 테트라베나진 또는 듀테트라베나진

이 약은 테트라베나진 또는 듀테트라베나진을 투여하는 환자에게 금기이다. 테트라베나진 및 듀테트라베나진은 이 약과 동일한 VMAT2 억제제이다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임산부가 이 약을 사용한 자료가 제한적이기 때문에, 임부에서의 이 약의 위해성 정보는 충분하지 않다. 동물 생식독성시험에서, 기관 형성 기간 중인 임신한 랫드와 토끼에 각각 mg/m^2 체표면적에 근거한 사람의 최대 권장용량(maximum recommended human dose, MRHD)(80mg/day)의 1.8배 또는 24배의 용량을 경구 투여하였을 때, 기형은 관찰되지 않았다. 하지만, 기관 형성 기간부터 수유기까지의 임신한 랫드에게 체표면적에 근거한 MRHD(80mg/day)의 <1배 용량을 투여한 결과, 사산 및 출산 후 출생자 사망이 증가함이 확인되었다. 따라서 임부에게 이 약 투여가 필요한 경우 태아에 대한 잠재적 위해성을 충분히 알리고 상담해야 한다.

2) 수유부
사람의 유즙에서 이 약 또는 그 대사체가 확인되는지, 그에 따라 수유 받은 영아에게 영향을 미칠 수 있는지, 그리고 모유 생성에 대한 이 약의 영향은 알려진 바가 없다.
랫드에게 체표면적에 근거한 MRHD(80mg/day)의 0.1에서 1.2배 용량의 이 약을 경구 투여했을 때, 이 약 및 그 대사체는 혈장보다 모유에서 농도가 더 높게 검출되었다.
이 약의 노출로 인해 사산 및 출산 후 출생자 사망 발생률이 증가했다는 동물시험 결과에 근거하여, 이 약을 복용하고 있는 수유부는 이 약을 중단하고 나서도 5일간 수유를 하지 않도록 한다.

8. 소아에 대한 투여
만 18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
고령 환자들에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 3건의 무작위 위약 대조 시험의 대상자 중 만 65세 이상 고령자가 16%였다. 만 65세 이상 고령 환자에서의 안전성 및 유효성은 젊은 환자들과 유사하였다.

10. 간장애 환자에 대한 투여
중등증 또는 중증의 간장애 환자에게 이 약의 용량 감소가 권장된다['용법·용량' 항 참조].
중등증 또는 중증의 간장애(Child-Pugh 점수 7-15) 환자에서 정상 간 기능을 가진 환자들에 비해 이 약 및 활성대사체의 노출이 증가하였다['13. 전문가를 위한 정보' 항 참조].

11. 과량투여시의 처치
1) 임상시험에서의 과량투여
이 약의 임상시험 대상자 약 850명 중 과량투여 사례는 확인되지 않았다.
2) 과량투여의 관리
과량투여가 확인된 경우 면밀한 의학적 관찰 및 치료를 제공하고 다양한 약물 관련성을 고려하는 것이 권장된다. 이 약에 대한 특별한 해독제는 없다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용

(1) 작용기전

지연 운동이상증의 치료에 있어 이 약의 정확한 작용기전은 알려지지 않았다. 그러나 모노아민의 저장 및 방출을 위해 세포질에서 시냅스 소포로 모노아민의 흡수를 조절하는 수송체인 소포모노아민수송체 2 (Vesicular monoamine trasporter 2, VMAT2)의 가역적인 억제를 통해 매개되는 것으로 여겨진다.

(2) 약력학

① 이 약은 인간 VMAT2를 억제하며 (Ki ~ 150 nM), VMAT1에 대해서는 유의한 결합친화도를 나타내지 않는다(Ki > 10 μM). 이 약은 활성대사체인 [+]-α-dihydrotetrabenazine ([+]-α-HTBZ)로 전환되며, [+]-α-HTBZ 역시 인간 VMAT2에 상대적으로 강력한 친화도로 결합한다(Ki ~ 3 nM). 이 약 [+]-α- HTBZ는 도파민성(D2 포함), 세로토닌성(5HT2B 포함), 아드레날린성, 히스타민성 또는 무스카린성 수용체에 대해 유의한 결합 친화도를 나타내지 않는다(Ki > 5000 nM).

② 심장 전기생리학

이 약은 CYP2D6 대사저하자 또는 강력한 CYP2D6 또는 CYP3A4 억제제를 투여하고 있는 환자들에서 QTc 간격을 증가시킬 수 있다. 건강한 지원자에 대한 2건의 시험으로부터 얻은 임상자료에 대한 노출-반응 분석 결과, 활성대사체의 높은 혈장 농도에서 QTc 간격의 증가가 관찰되었다. 이 모델에 근거할 때, 이 약 80 mg 용량을 투여하는 환자와 대사체에 대한 노출이 증가하는 경우(예: CYP2D6 대사저하자), 평균 QT 연장은 11.7 msec(양측 90% CI의 상한 14.7 msec)인 반면, 이 약을 투여한 건강한 지원자에서의 평균 QT 연장은 6.7 msec (양측 90% CI의 상한 8.4 msec)이다['사용상의 주의사항 1. 경고' 항 참조].

2) 약동학적 정보

이 약 40mg - 300mg 단회 경구 투여 후, 이 약과 활성대사체([+]-α-HTBZ)의 혈중 농도-시간 곡선하면적(AUC) 및 최고 혈중 농도(C_{max})는 비례적 증가를 나타낸다.

(1) 흡수

경구 투여 후, 이 약의 최고 혈중 농도 도달 시간(t_{max})은 0.5 - 1.0 시간이며, 1주 이내에 항정상태 혈중 농도에 도달한다. 이 약의 절대 경구 생체이용률은 약 49%이다. [+]-α-HTBZ는 서서히 형성되며, 이 약 투여 후 4-8시간 후에 C_{max}에 도달한다.

고지방 식이는 이 약의 C_{max}를 약 47%, AUC를 약 13% 감소시킨다. [+]-α-HTBZ의 C_{max} 및 AUC는 영향을 받지 않는다.

(2) 분포

이 약 및 [+]-α-HTBZ의 혈장단백결합은 각각 99% 이상 및 약 64%이다. 이 약의 평균 항정상태 분포용적은 92 L이다.

색소 침착(Long-Evans) 랫드에서의 비임상자료는 이 약이 포도막과 같은 눈의 멜라닌 함유 구조에 결합할 수 있음을 보여준다. 이러한 관찰과 이 약 임상 사용과의 관련성은 알려지지 않았다.

(3) 대사

이 약은 경구 투여 후 에스테르 가수분해에 의한 활성대사체([+]-α-HTBZ) 및 주로 CYP3A4/5에 의한 산화 대사에 의한 기타 대사체로 광범위하게 대사된다. [+]-α-HTBZ는 부분적으로 CYP2D6에 의해 추가 대사된다.

(4) 배설

방사성 표지된 ^{14}C-발베나진 50mg(즉, 권장 투여 용량의 ~63%)을 단회 경구투여한 후, 투여된 방사성의 약 60% 및 30%가 소변 및 대변에서 각각 회수되었다. 소변 또는 대변에서 미변화체 발베나진 또는 [+]-α-HTBZ로 배설된 양은 2% 미만이었다.

(5) 한국인의 약동학

건강한 한국인 시험대상자에 이 약 40mg 및 80mg을 단회 투여하였을 때, 이 약의 40mg 노출은 임상시험 모집단과 유사하게 나타났으나, 80mg을 투여하였을 때 임상시험 모집단에 비해 한국인에서 이 약의 C_{max}는 약 46% 증가한 반면, $AUC_{0-\infty}$는 유사한 수준이었다. 이 약의 활성대사체인 α-HTBZ의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 모든 용량에서 임상시험 모집단의 노출과 유사하였다.

(6) 특수 집단

① CYP2D6 대사저하자

집단 PK 모델링을 통해 CYP2D6 대사저하자에서 이 약과 그 대사체의 청소율을 평가한 결과, 이 약의 대사체 청소율은 대사저하자에서 약 50% 더 낮게 나타났으므로, α-HTBZ에 대한 노출은 강력한 CYP2D6 억제제를 투여한 것과 유사하게 증가할 가능성이 있다.

② 간장애 환자

중등증 또는 중증 간장애 시험대상자에서 이 약 및 대사체의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$가 각각 최대 2.5배 및 3.4배 증가하였다.

③ 신장애 환자

경증, 중등증 또는 중증의 신장애 환자들에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 1차 신장 배설경로를 거치지 않는다.

(7) 상호작용 시험

시험관 내 시험 결과는 이 약과 [+]-α-HTBZ이 임상적으로 유의한 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 또는 CYP3A4/5를 억제하거나 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4/5를 유도할 가능성이 거의 없음을 시사한다.

시험관 내 시험 결과는 이 약 및 [+]-α-HTBZ은 임상적으로 유의한 농도에서 수송체(BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, 또는 OATP1B3)를 억제할 가능성이 거의 없음을 시사한다.

① CYP2D6 억제제

CYP2D6 억제가 이 약 및 그 대사체의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위해 건강한 지원자에게 강력한 CYP2D6 억제제인 파록세틴을 매일 20mg 씩 10일간 투여 후 이 약 40 mg을 단회 병용투여하였다. 파록세틴 병용 시 α-HTBZ의 전신 노출($AUC_{0-\infty}$)은 1.9배 더 높았으며, C_{max}는 약 1.4배 증가하였다.

② CYP3A4 억제제
이 약은 CYP3A4에 의해 기타 대사체로 대사된다. CYP3A4 억제가 이 약 및 그 대사체의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위해 건강한 지원자에게 강력한 CYP3A4 억제제인 케토코나졸 20mg을 1일 2회 2일간 투여 후 이 약 50mg을 단회 병용투여하였다. 케토코나졸 병용 시 이 약 및 α-HTBZ의 전신 노출(AUC)은 2.1배 증가하였다.
③ CYP3A4 유도제
CYP3A4 유도가 이 약 및 그 대사체의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위해 건강한 지원자에게 리팜핀 600mg을 7일 반복 투여 후 이 약 80mg을 단회 병용투여하였다. 리팜핀 병용투여 시 이 약의 C_{max} 및 AUC가 각각 약 30% 및 70% 저하되었다.
④ 디곡신
이 약의 P-gp 저해가 P-gp 기질 디곡신의 수송에 미치는 영향을 평가하기 위해 건강한 지원자에게 이 약 80mg을 5일 동안 반복 투여 후 디곡신 0.5mg을 단회 병용 투여하였다. 이 약 병용투여 시 디곡신의 C_{max} 1.9배, $AUC_{0-\infty}$ 1.4배 증가하였다.
3) 임상시험 정보
중등증 내지 중증의 지연 운동이상증 환자를 대상으로 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조시험을 실시하였다. 환자들은 조현병, 분열정동장애, 기분장애의 기저질환을 가지고 있었다.
자살 또는 폭력적 행동의 유의한 위험이 있는 자 그리고 불안정 정신과 증상이 있는 자는 제외되었다.
비정상불수의운동척도(Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS)는 지연 운동이상증 중증도 평가에 대한 1차 유효성 평가 변수였다. AIMS는 12개의 항목으로 구성되어 있으며, 항목 1 – 7은 신체 부위별 불수의 운동의 중증도를 평가하며, 이 항목들이 본 시험에 사용되었다. 7개 항목은 증상의 심한 정도에 따라 각각 0-4 점으로 평가한다(0점은 운동이상증 없음을 나타냄). 따라서 AIMS 총점(항목 1 - 7의 합계)은 0-28점의 범위가 될 수 있으며, 점수의 감소는 개선을 나타낸다.
AIMS는 시험대상자 식별, 투여군 배정 및 방문 번호에 눈가림된 중앙 평가자가 비디오를 해석해 평가하였다.
1차 유효성 평가변수는 제 6주 종료시 AIMS 총점의 베이스라인으로부터의 평균 변화였다. 2개의 고정 용량(40 mg 또는 80 mg)에 대한 베이스라인으로부터의 변화를 위약과 비교하였다.
제 6주 종료시, 처음에 위약에 배정되었던 시험대상자들은 이 약 40 mg 또는 80 mg를 투여하도록 재배정되었다. 처음에 이 약에 무작위 배정되었던 시험대상자들은 그들이 무작위 배정된 용량으로 투여를 유지하였다. 배정된 약물 투여에 대해 48주까지 추적관찰이 계속되었고, 이후 4주간 휴약 기간을 가졌다(시험대상자들은 탈락에 대해 눈가림 되지 않음). 총 234명이 등록되어, 이 중 29명이(12%) 위약 대조 기간 종료 전 중단하였다. 평균 연령은 56세였다(26세 – 84세). 환자들의 54%는 남성, 46%는 여성이었다. 환자들의 57%

는 백인, 38%는 아프리카계 미국인, 5%는 기타 인종이었다. 동반 진단으로는 조현병 / 분열정동장애(66%) 및 기분장애(34%)를 포함하였다. 항정신병 약물의 병용 사용과 관련하여, 시험대상자의 70%는 비정형 항정신병 약물을, 14%는 정형 또는 복합 항정신병 약물을 투여하고 있었으며, 16%는 항정신병 약물을 투여하고 있지 않았다.

결과는 표 2와 같다. 이 약 80 mg 군에서 AIMS 총점의 베이스라인으로부터의 변화는 위약군에서의 변화와 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다.

성별, 연령, 인종 부분집단, 기저 정신과적 진단분류, 병용 항정신병 약물별 하위집단 분석 결과 반응성의 차이에 대한 명백한 근거는 확인되지 않았다.

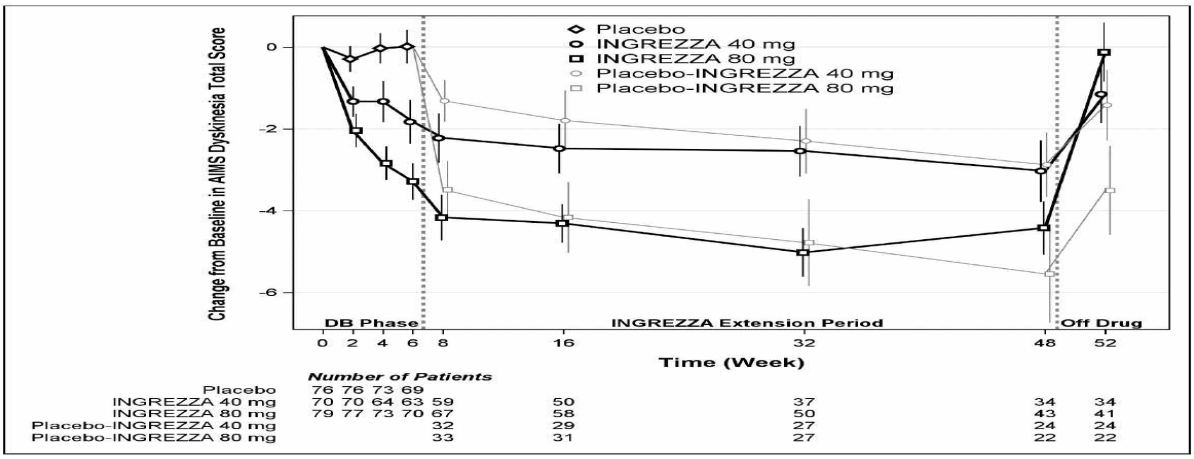
방문 차수에 대한 AIMS 총점의 평균 변화를 그림 1에 제시하였다. 48주 투여 종료 시점에 시험에 남아 있는 시험대상자(N=123 [52.6%])에서, 이 약 중단 후, 평균 AIMS 총점은 베이스라인 수준으로 돌아가는 것으로 나타났다(중단 후 변화에 대한 정식 가설 검정은 없었다).

표 2. 1차 유효성 평가변수-베이스라인 및 제6주 종료시 지연 운동이상증의 중증도

평가변수	투여군	평균 베이스라인 점수(SD)	베이스라인으로부터 LS 평균 변화(SEM)**	위약 대비 차이 (95% CI)
AIMS 총점	이 약 40mg	9.8(4.1)	-1.9(0.4)	-1.8(-3.0, -0.7)
	이 약 80mg*	10.4(3.6)	-3.2(0.4)	-3.1(-4.2, -2.0)
	위약	9.9(4.3)	-0.1(0.4)	

LS Mean: least-squares mean(최소자승평균)
SD: standard deviation(표준편차)
SEM: standard error of the mean(평균의 표준 오차)
CI: 2-sided 95% confidence interval(양측 95% 신뢰구간)
*다중도 조정 후 위약 대비 통계적으로 유의한 차이가 있는 용량
**베이스라인으로부터 음의 변화는 개선을 나타낸다.

그림 1. 베이스라인으로부터의 AIMS 총점의 평균 변화-전체 시험기간(산술평균)



DB: Double-Blind(이중맹검)
*제6주 이후, 처음에 위약을 투여받은 시험대상자들은 48주 종료시까지 이 약 40mg 또는 80mg을 투여하도록 재무작위배정되었다. Error bar는 ±1 평균 표준 오차(SEM)를 나타낸다.

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

랫드에 이 약 0.5, 1, 2 mg/kg/day을 91 주간 경구 투여한 결과, 이 약은 종양을 증가시키지 않았다. 이러한 용량은 mg/m^2에 근거할 때 사람의 최대 권장용량인 80mg/day의 <1배 용량이다(각각 0.06, 0.1, 및 0.24 배).

형질전환(Tg.rasH2) 마우스를 대상으로 실시한 발암성시험에서 이 약의 투여 용량 10, 30, 75mg/kg/day은 체표면적(mg/m^2) 기준으로 사람 최대 권장용량인 80mg/day의 0.6, 1.9, 4.6배에 해당되며, 26주간 경구투여시 이 약은 종양을 증가시키지 않았다.

(2) 유전독성(변이원성)

이 약은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험(Ames)에서 변이원성이 나타나지 않았고, 시험관 내 사람 말초 혈액 림프구에서의 포유류 염색체이상시험 및 생체 내 랫드 골수 소핵시험에서 염색체이상을 유발하지 않았다.

(3) 수태능

수태능 시험에서, 랫드에 교미 전 및 교미 기간에, 최소 10주간(수컷) 또는 임신 7일까지(암컷) 이 약 1, 3, 10 mg/kg/day를 경구 투여하였다. 이 용량들은 mg/m^2에 근거할 때 사람 최대 권장용량인 80mg/day의 0.1, 0.4, 및 1.2 배이다. 고용량(mg/m^2에 근거할 때 사람 최대 권장용량의 1.2배)에서 이 약은 암수 모두에서 교미를 지연시켰고, 이는 임신 건수 감소 및 발정 주기 교란으로 이어졌다. 이 약은 모든 용량에서 정자 파라미터(운동성, 수, 밀도)와 자궁 파라미터(황체, 착상 수, 생존 착상, 착상 전 유산, 조기 흡수 및 착상 후 유산)에 대한 영향은 없었다.

(4) 발생독성

임신한 랫드의 기관 형성기에 이 약 1, 5, 및 15 mg/kg/day을 경구 투여하였다. 이는 mg/m^2 체표면적 기준으로 사람에게 권장되는 최대 용량 80mg/day의 약 0.1, 0.6, 2배이다. 0.6배 및 2배 투여시 모체의 체중 증가가 유의하게 감소되었으나, 2배 투여시에도 배태자에 유해한 영향은 발생하지 않았다.

임신한 토끼의 기관 형성기에 체표면적 기준으로 사람에게 권장되는 최대 용량 80mg/day의 약 5, 12, 24배인 20, 50, 100 mg/kg/day의 이 약을 경구 투여하였다. 그 결과 24배 투여시에도 기형은 관찰되지 않았으나 태자 발달의 지연(태자 체중 감소 및 골화 지연)을 나타내었는데 이는 모체 독성에 의한 것일 가능성이 있다(사료 섭취량 감소 및 체중 감소).

임신한 랫드에게 기관 형성기부터 수유기(임신 제7일부터 분만 후 20일까지)까지 체표면적 기준 사람 최대 권장용량 80mg/day의 약 0.1, 0.4, 1.2배인 1, 3, 및 10 mg/kg/day의 이 약을 경구 투여한 시험에서는 0.4, 1.2배에서 사산 및 출산 후 출생자 사망 발생률이 증가하였다.

이 약은 체표면적 기준 사람 최대 권장용량 80mg/day의 <1배 용량에서는 학습 및 기억을 포함한 신경행동 기능과 성적 성숙에 영향을 주지 않았다(고용량군(1.2배)의 경우 대부

분 사망하여 해당 수치는 평가되지 않았다).

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1～30℃)보관, 제조일로부터 60개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 발베나진이토실산염

○ 등록번호 : 수40-1-ND

○ 제조소 명칭 및 소재지 : Hovione FarmaCiencia S.A., Sete Casas, 2674-506 Loures, Portugal

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 6년

- 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 신약에 해당하는 의약품으로 재심사대상의약품임

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가・신고・심사 규정' 제7조의2제1항제1호에 따라 위해성관리계획 대상 품목

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 개발계획(가교자료 요건 질의, 접수번호 : 20170268269)

순환계약품과-282호(2018.03.09.)
□ (질문) INGREZZA 제제의 한국인 대상 약동학시험으로 가교자료 작성 가능 여부
○ (답변) 동 제제의 한국인 대상 약동학시험으로 가교자료 제출이 가능할 것으로 사료됩니다.
□ (질문) 약동학 시험으로 가교자료 작성이 가능한 경우, 본 문서에서 제안한 약동학 시험 디자인에 대한 적합성 여부
○ (답변) 제시하신 한국인 대상 약동학 시험의 디자인은 가능할 것으로 사료되나, 시험실시 목적, 가설, 시험예수, 평가변수 및 평가방법 등 세부적인 사항은 계획서 승인 시 검토됨을 알려드립니다.

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2020.12.23	2020.12.29.	2020.12.23	2020.12.23	2020.12.23
1차보완 요청일자	2021.05.20.	2021.03.15.	2021.05.18.	2021.02.09.	-
1차보완 접수일자	2021.08.20.	2021.08.23.	2021.08.23.	2021.07.08.	-
2차보완 요청일자	2021.11.02.	2021.10.25.	2021.10.26.	-	2021.10.29.
2차보완 접수일자	2021.11.12.	2021.11.16.	2021.11.15.	-	-
최종처리 일자	2021.11.30.	2021.11.24.	2021.11.26.	2021.10.22.	2020.03.23. 2021.11.01.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
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) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(디스발캡슐40밀리그램)은 발베나진을 주성분으로 하는 신약으로, 성인에서 지연 운동이상증의 증상 개선 치료제로 품목허가 신청함.

  ※ 신청품목은 품목허가 당시 미국에서만 허가되어 있으며, 미국 허가사항에 근거하여 허가 신청하였음.

- 핵심 3상 임상시험(NBI-98854-1304)에서 발베나진 6주 투여는 1차 유효성 평가변수 AIMS 변화량을 베이스라인 대비 유의하게 감소시켰으며, 연장 42주 시험에서도 개선 효과가 유지되는 것을 확인하였으며, 치료 효과는 용량 의존적으로 나타남.

  - 다만, 2차 유효성 평가변수인 CGI-TD 6주 결과는 통계적 유의성을 나타내지 못하였으나, AIMS 반응자(총점이 베이스라인 대비 50% 이상 감소 대상자) 분석에서 용량 의존적이며, 통계적으로 유의한 결과를 나타냄.

- 핵심 2상 용량증량시험에서 고정용량의 효과를 설명할 수 없지만, 발베나진 25-75mg 6주 투여는 1차 AIMS 변화량 및 2차 CGI-TD 평가에서 통계적으로 유의한 개선을 나타냄.

- 지지 임상시험(NBI-98854-1402)이 비록 공개 단일 투여군이긴 하나 발베나진 40mg 및 80mg 투여는 48주까지 AIMS 변화량 개선을 통계적으로 유의하게 나타냄.

- 시험대상자의 정신질환 진단(조현병/조현정동장애 또는 기분장애), 연령, 성별 등 투여군 간에 대체적으로 균형적으로 나타났으며, 정신질환 진단군 별 유효성평가 결과도 유사하게 나타남.

- 발베나진 및 NBI-98782의 Cmax 및 AUC는 치료 용량 범위 40mg - 80mg에서 용량에 비례해 증가했으며, 발베나진의 반복투여는 발베나진의 최소 축적 및 NBI-98782의 약 2배 축적을 나타냄.

- 발베나진은 가수분해에 의해 활성대사체 NBI-98782를 생성하고, NBI-98782는 부분적으로 CYP2D6에 의해 대사되므로 NBI-98782의 Cmax 및 AUC가 CYP2D6 PM에서 비-PM에 비해 최대 2배 더 높게 증가시키고, 유사한 논리에 근거하여 강력한 CYP2D6 저해제 병용시 노출이 증가함을 확인함. (용법·용량 항에 반영함)

- 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서 발베나진 및 NBI-98782의 노출 증가가 관찰되었으나 반복투여 시뮬레이션 결과 임상시험 모집단의 80mg 투여 환자군 중 PM 대상자의 노출 범위 내에 있음이 확인되었으며, 많지 않은 대상자이지만 비-PM에 비하여 안전성 프로파일(장기 연장시험 포함)에 유의한 차이를 나타내고 있지 않으므로, 해당 환자군에 대하여 1일 1회 40mg으로 투여하는 것은 타당하다고 사료됨. (용법·용량 항에 반영함)

- PK-PD 분석 결과에 따르면 1차, 2차 유효성평가 변수 및 안전성 중점 검토항목(QT간격연장, 혈청프로락틴증가)에 대한 노출-반응이 용량 의존적으로 성립되며, 이때 발베나진 보다 활성대사체 NBI-98782 노출과의 상관성이 잘 정립되어 있음.

- 이에 따라 국내 가교시험을 약동학시험으로 진행하였으며[사전검토(개발계획), 접수번호 20170268269], 단회 40mg 대비 80mg에서 발베나진의 노출은 임상시험 모집단의 용량 비례성보다 다소 높은 노출(AUC 2.6배 및 Cmax 3.2배)을 나타내고 있으나, 40mg 단회 및 7일 반복투여 노출은 임상시험 모집단과 유사하게 관찰됨.

  - 80mg 단일 용량 발베나진 노출에 대하여 임상시험 모집단과 비교하였을 때 AUC는 유사한 반면, Cmax는 1.46배 높게 관찰되었으나, 활성대사체 NBI-98782의 노출은 비슷하게 나타남.

  - PK-PD 분석에서 관찰된 노출 반응 간의 상관성은 활성대사체 NBI-98782에 의해 성립되므로 80mg 단일 용량에서 관찰된 발베나진의 노출 증가가 유효성 및 안전성 측면에서 임상시험 모집단과 임상적으로 유의한 차이를 나타낼 것으로 예상되지 않음.

- 결론적으로, 제출된 임상시험 자료는 신청사항을 지지하는 근거로 타당하며, 발베나진의 노출-반응 관계가 잘 정립되어 있고, 한국인과 임상시험 모집단의 활성대사체 약동학적 양상이 유사하여 외국의 임상자료의 국내 적용이 타당함.

☞ **임상시험 성적에 관한 자료**

1) 1상 임상시험으로 생물약제학시험 3건, 약동학시험 5건, 특수 집단의 약동학시험 3건, 약물상호작용시험 4건을 제출함.

   - 경구 투여 후 발베나진은 빠르게 흡수되어 t_{max}는 0.5-1시간, 활성대사체는 4-8시간이며, 발베나진 및 활성대사체의 반감기는 약 20시간으로 관찰됨.

- 발베나진 및 활성대사체의 노출은 치료 용량 범위 40mg~80mg에서 용량에 비례해 증가함.
- IV 투여와 비교할 때 발베나진의 평균 절대 경구 생체이용률은 48.6%이며, 전신 청소율 및 항정상태 분포 용적은 각각 7.20L/hr 및 92.3L로 추정됨.
- 발베나진을 음식과 함께 투여 시 경구 생체이용률에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않음.
- 발베나진은 대사는 부분적으로 가수분해로 매개되어 활성대사체를 생성하고 CYP2D6에 의해 추가 대사되며, CYP3A4/5 산화에 의한 비활성대사체를 생성함.
- 발베나진 및 케토코나졸(강력한 CYP3A4/5 저해제) 병용투여로 발베나진 및 활성대사체의 C_{max}(최대 1.5배) 및 AUC (최대 2배)가 증가함.
- 발베나진 및 리팜핀(강력한 CYP3A4 유도제) 병용투여로 발베나진의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$가 각각 30% 및 70% 감소하고, 활성대사체의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 각각 50% 및 80% 정도 감소함.
- 집단약동학 분석 결과에 따르면 CYP2D6 PM 대상자에서 비-PM에 비해 최대 2배 더 높은 활성대사체의 노출이 예상됨(발베나진의 노출에는 영향을 미치지 않음).
- 발베나진과 디곡신의 병용투여로 디곡신의 C_{max} 및 AUC가 각각 1.9배 및 1.4배 증가됨.
- 발베나진과 미다졸람(민감한 CYP3A4/5 기질)의 병용투여는 미다졸람의 약동학에 영향을 미치지 않음.

2) 치료적 확증 임상시험

- 핵심 임상시험으로 NBI-98854-1304 및 1202, 지지 임상시험으로 NBI-98854-1201 및 1402를 제출함.

<유효성>

<table>
<tr><td>적응증</td><td colspan="2">지연 운동이상증</td></tr>
<tr><td>시험번호</td><td>NBI-98854-1304 (3상)</td><td>NBI-98854-1202 (2상)</td></tr>
<tr><td>디자인</td><td>무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군시험</td><td>무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 용량적정시험</td></tr>
<tr><td>투여용량</td><td>위약 78명
40mg(qd): 76명
80mg(qd): 80명</td><td>위약 51명
25mg(2주)→50mg(2주)→75mg(2주)(qd): 51명</td></tr>
<tr><td>선정기준</td><td>1. 조현병/분열정동장애 또는 기분장애
2. AIMS 검사에서 중등증 또는 중증의 지연 운동이상증이 있는 환자군</td><td>1. 조현병/분열정동장애 또는 기분장애 또는 위장장애
2. AIMS 검사에서 중등증 또는 중증의 지연 운동이상증이 있는 환자군</td></tr>
<tr><td>1차 유효성</td><td>6주 시점의 AIMS 점수 변화량</td><td>6주 시점의 AIMS 점수 변화량</td></tr>
<tr><td>2차 유효성</td><td>·6주 시점의 CGI-TD
·PGIC</td><td>·안전성 및 내약성 평가
·발베나진 및 활성대사체 약동학 평가</td></tr>
<tr><td>투여기간</td><td>6주</td><td>6주</td></tr>
<tr><td>결과</td><td colspan="2">
<table>
<tr><td></td><td colspan="3">NBI-98854-1304</td><td colspan="2">NBI-98854-1202</td></tr>
<tr><td></td><td>위약
(n=76)</td><td>40mg
(n=70)</td><td>80mg
(n=79)</td><td>위약
(n=44)</td><td>25/50/75mg
(n=45)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">AIMS
(기저치 대비 변화량)</td><td>-0.1</td><td>-1.9</td><td>-3.2</td><td>-0.2</td><td>-2.6</td></tr>
<tr><td>-</td><td>0.0021</td><td><0.0001</td><td></td><td>0.0005</td></tr>
<tr><td rowspan="2">CGI-TD
(위약 대비 변화량)</td><td>-</td><td>-0.3</td><td>-0.3</td><td>-</td><td>-0.8</td></tr>
<tr><td>-</td><td>0.0742</td><td>0.0560</td><td>-</td><td><0.0001</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<안전성>

- 6주의 위약 대조 기간 중 (제 2/3상 대조시험 통합자료), 이상사례의 발생률은 낮았고, NBI-98854 또는 위약 투여군 간에 상당한 차이가 없었으며, 또한 통합 분석에서 이상사례 발생률은 40 및 80mg 용량군에서 유사하게 나타남.
- 가장 빈번히 보고된 이상반응은 졸림, 피로, 두통, 구강건조로 경증 또는 중등증으로 나타남.
- 2% 이상의 시험대상자에서 보고되고 투여와 관련된 이상반응으로는 졸림(발베나진 6%, 위약 2%), 피로(4%, 1%), 구강건조(3%, 2%), 정좌불능(2%, 0%) 및 두통(2%, 0%)을 포함함.

- 2/3상 장기간 노출 통합자료에서 최대 48주간 발베나진 투여는 내약성이 양호하였으며, 시험대상자의 2% 이상에서 발생하고 투여와 관련된 이상반응으로는 졸림(20명, 5%), 피로(16명, 4%), 구강건조(10명, 2%), 현기증(9명, 2%) 및 두통(9명, 2%)을 포함함.

<유익성-위해성 평가>

- 발베나진에 의한 TD 증상의 유의한 감소는 AIMS 및 CGI-TD 평가변수를 이용하여 평가되었으며, 발베나진 40mg 및 80mg에서 베이스라인 대비 AIMS 총 운동이상증 점수의 감소가 확인됨.
- 개선은 용량 관련성이 있으며, 명백한 노출-반응 프로파일을 나타내고 하위군 간에 일치하며, 베이스라인에 비해 ≥50% 이상 감소 또는 임상적 관해와 같은 다양한 '반응자 정의'와 관련하여 완건함.
- 발베나진을 투여한 시험대상자들에 의해 보고된 AE의 빈도는 전반적으로 낮았으며, AE는 고정 용량으로 투여시 80mg (51%)에서 40mg (40%)에 비해 더 높게 나타남.
- 발베나진 군에서 위약군에 비해 명백하게 더 높은 빈도로 나타난 유일한 흔한 AE는 졸림이며(6% vs 2%), AE가 발생하였을 때 이들은 경도 또는 중등도의 경향이었으며, 자기 제한적이었고, 시험약 중단과 관련되는 경우는 드물었음.
- 고정 용량, 위약 대조시험 1304에서 AE의 빈도는 공개 [redacted] 1402 시험에서 보고된 AE 빈도 및 특성과 동등한 것으로 보임.
- 발베나진은 임상시험에서 우울증 또는 자살경향성을 증가시키지 않았으며, 자살 생각, 자살 행동, 및 우울증의 발생률은 (AEs, 안전성 평가도구, AESI, 및 표준 의학 질문 [SMQ] 분석에 근거) 6주의 위약 대조 투여기간 중 낮았으며, 위약과 다르지 않았고, 장기간 노출시 낮은 수준을 유지함. 관찰된 발생률은(4% 발베나진 vs 3% 위약) 대상 집단에서 전형적으로 관찰되는 수준(예 5.7%)과 동등하거나 더 낮았음(Khan et al, 2001). 발베나진은 임상시험의 시험대상자들에서 기저 정신질환에 영향을 미치지 않았음.

※ 민원인의 요청에 따라 비공개되었습니다.

3) 가교시험

- 한국인에서 발베나진 40mg 단회 및 반복투여 후 발베나진 및 활성대사체의 노출은 임상시험 모집단 자료와 거의 유사한 것으로 나타났으나, 80mg 단회투여에서 발베나진의 C_{max} 값이 미국인보다 1.46배 높게 관찰됨에도 불구하고 80mg의 안전성에 대한 고찰이 충분하지 않아, 신청 용법·용량의 타당성을 확인하는데 한계가 있다는 점 등에 근거하여 가교자료 설명이 충분하지 않아 가교자료에 대한 추가 설명자료를 받아 타당성을 인정해 줌.
- PK-PD 분석에서 발베나진 및 활성대사체의 노출과 유효성 또는 안전성평가 항목과의 상관성에서 발베나진보다 활성대사체의 경우 노출-반응 상관성을 나타내었으며, 한국인 80mg 투여 후 관찰된 활성대사체의 노출은 임상시험 모집단과 유사하게 나타나, 한국인에서 발베나진 투여 후 예측되는 유효성 및 안전성 결과 임상시험 모집단 결과에 크게 다르지 않을 것으로 예측됨.
- 한국인 대상 발베나진 약동학시험의 단회투여 이상사례 발현율은 40mg 및 80mg에서 각각 17.4%(4/23명) 및 11.1%(2/18명)로 나타났으며, 40mg 투여군에서 이상반응으로 인한 투여 중지 사례가 1건(간기능검사증가, ALT, AST) 보고됨(경과: 발현 13일 후 회복됨).
- 80mg 단회투여군 1명에서 QTcF 증가(430→453msec)가 관찰되었으나, 유의미한 결과는 아님.

[약어 및 정의]

- AIMS Abnormal Involuntary Movement Scale (비정상불수의운동척도)
- BARS Barnes-Akathisia Rating Scale (정좌불능평가척도)
- CDSS Calgary Depression Scale for Schizophrenia (캘거리우울증척도)

- CGI-TD Clinical Global Impression of Change-Tardive Dyskinesia (전반적임상인상척도-지연운동이상증)
- C-SSRS Columbia-Suicide Severity Rating Scale (컬럼비아대학자살심각성평가척도)
- ECG Electrocardiogram (심전도)
- MADRS Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (몽고메리-아스버그우울증평가척도)
- PGIC Patient's Global Impression of Change (환자치료만족도)
- PM Poor metabolizer (대사저하자)
- QTcF Fridericia's correction of QT interval (프리데리시아보정QT간격)
- TD Tardive dyskinesia (지연운동이상증)
- VMAT1,2 Vesicular monoamine transporter 1, 2 (소포모노아민수송체1,2)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 중추신경용약 (분류번호: 119)
- 약리작용 기전 : VMAT2 저해제
  - 발베나진이토실산염의 지연운동이상증(Tardive dyskinesia) 치료기전은 알려지지 않았으나, 모노아민의 저장 및 방출을 위해 세포질에서 시냅스 소포로 모노아민의 흡수를 조절하는 수송체인 소포모노아민수송체 2 (Vesicular monoamine trasporter 2, VMAT2)의 가역적인 억제를 통해 매개되는 것으로 여겨짐.
- 기타 약물의 간단한 설명 :
  - Neurocrine Biosciences Inc.(NBI)가 미국 FDA 허가 승인받음(2017.04).
  - Pharmacotherapeutic group: Other nervous system drugs, ATC code: N07XX13
- 지연 운동이상증(TD) 치료제로서의 발베나진
  - TD의 병리생리학은 완전히 알려지지 않았으나, 선조체에서 시냅스 후 도파민 과민반응이 가장 두드러진 특징임(Margolese et al., 2005). 도파민 계통의 조절 장애는 TD와 다른 과운동장애(예를 들어 뚜렛증후군), 조현병 및 양극성장애와 같은 상태를 포함하여 몇 가지 중추신경계 장애의 필수 인자임. 수송체 단백질인 VMAT2는 저장과 방출을 위해 세포질에서 시냅스 소포로의 모노아민의 섭취를 조절하여 시냅스 전 도파민 방출에 중요한 역할을 함. 인간의 내분비조직의 VMAT1 대비 뇌의 VMAT2의 차별적 발현은 CNS 장애 치료에 잠재적으로 유용한 VMAT2를 선택적 표적으로 하는 물질을 개발함으로써 효과적인 TD 치료제의 방식이 될 수 있음(Weihe and Eiden, 2000). 발베나진에 의한 VMAT2의 선택적 억제를 통해 도파민을 조절하는 것은 TD를 관리하는 효과적인 치료법일 수 있음. 발베나진 자체가 VMAT2의 선택적 억제제이면서, 더욱 강력한 VMAT2 억제제인 활성대사체 NBI-98782로 대사됨. 발베나진처럼 NBI-98782는 여러 CNS 타겟에 비해 VMAT2에 매우 선택적임.
  - 요약하자면, 발베나진은 경구투여 후, 활성대사체인 NBI-98782으로 대사된 후, 시냅스 전 뉴런의 소포에 존재하는 VMAT2를 선택적으로 저해하여 모노아민의 흡수를 억제하고 시냅스 전 뉴런에서 방출되는 도파민의 양을 감소시킴으로써, 불수의 운동을 감소시키는 것으로 알려짐.

1.2. 기원 및 개발경위

- 미국 Neurocrine Bioscience, Inc(NBI)가 발베나진의 개발을 진행하였으며, 지연운동이상증의 치료에 대해 미국 FDA로부터 2012년 신속심사(Fast track) 대상 및 2014년 혁신적 치료제(Breakthrough Therapy)로 지정받았고, 2016년 8월 FDA에 품목 허가신청(NDA)을 제출함. 이후 우선심사(Priority Review) 대상으로 지정되어, 신청 약 8개월 후인 2017년 4월 11일 허가되어 현재 시판 중에 있음. (FDA INGREZZA capsule 40mg, 60mg, 80mg, Prescription, 2021.04 개정)
- 일본에서는 Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation이 이 약을 개발 중에 있으며, 일본인 대상 제2/3상 임상시험이 종료되어 현재 허가신청 준비 중에 있음.
- 국내에서는 건강한 남성을 대상으로 안전성, 내약성 및 약동학적 특성 평가를 위한 공개 임상시험을 승인받아 완료함(MT-5199-K01, 1상).

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 지연 운동이상증에 대한 질환 설명

1) 정의 ・지연성 운동장애는 혀, 입술, 턱, 얼굴 및 사지와 몸통의 반복적, 무도 · 무정위성(choreoathetoid) 불수의 운동을 특징으로 하는 신경학적 질환이다. 2) 원인

· 항정신병 약물의 장기간 사용에 의하여 발생
· 도파민 수용체 과민성 가설이 일반적으로 받아들여짐; 항정신병 약물에 의한 도파민 수용체의 장기적인 차단으로 인해, nigrostriatal pathway의 도파민 수용체의 수나 결합친화도가 상향 조절된 초과민성 상태가 되고, 이로 인하여 운동장애가 일어남.

3) 위험인자
· 고용량/장기간의 항정신병 약물 복용, 고령, 조현병, 인지기능장애 등

4) 증상/예후
· 항정신병 약물 치료를 시작 한 후 1~2년 후에 나타나면, 3개월 이내에 발병하는 경우는 거의 없음.
· 턱, 입술, 얼굴, 몸통, 사지 및 호흡기계의 불수의적, 반복적, 목적 없는 움직임을 특징으로 함.
· 증상이 자연적으로 사라지는 경우나 원인 약물을 중단 하여도 지속되는 경우가 종종 있음.
· 중증으로 진행되는 경우는 드물며 대부분 경증-중증등 사이의 호전과 악화를 반복함.

5) 진단/평가
· DSM-IV 의 진단기준

1) 혀, 턱, 몸통 또는 사지의 불수의적 운동이 항정신병약물의 사용과 관련하여 발생.
2) 불수의적 운동은 최소 4주 이상 지속되고, 다음 중 하나의 양상으로 나타남.
① 무도형 운동 (빠르고, 급작스럽고, 비 반복적)
② 무정위 운동 (느리고, 물결모양의, 계속적)
③ 리드미컬한 운동 (stereotypic movement)
3) 1),2) 기준의 징후 및 증상은 항정신병 약물 복용 도중 또는 중단 4주 이내 (Depot 제제의 경우 중단 8주 이내) 발생해야 함.
4) 항정신병 약물의 사용기간은 최소한 4개월 이상이어야 함. (60세 이상은 1개월 이상)
5) 증상은 신경학적, 전반적 의학적 상태, 맞지 않는 의치 또는 급성의 가역적인 운동장애를 유발하는 약물에 의한 것이 아니어야 함.
6) 증상은 항정신병 약물에 의한 급성 운동장애에 의한 것이 아니어야 함.

· Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)
– 운동장애의 유/무와 중증도를 평가하기 위해 미국 국립정신보건원(NIMH)에 의해 고안됨.
– 총 12항목으로, 이중 7개 항목은 각 신체 부위에서의 불수의 운동을 0-4점의 점수로 평가.

Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)

Score	Descriptors (For items 1-7)
0	No dyskinesia
1	Minimal or slight dyskinesia: Low amplitude, present during some but not most of the exam
2	Mild dyskinesia: Low amplitude and present during most of the exam (or moderate amplitude and present during some of exam)
3	Moderate dyskinesia: Moderate amplitude and present during most of exam
4	Severe dyskinesia: Maximal amplitude and present during most of exam

Facial and Oral Movements	None	Minimal	Mild	Moderate	Severe
1. Muscles of Facial Expression e.g., movements of forehead, eyebrows, periorbital area, cheeks, include frowning, blinking, smiling, grimacing	0	1	2	3	4
2. Lips and perioral area e.g., puckering, pouting, smacking	0	1	2	3	4
3. Jaw e.g., biting, clenching, chewing, mouth opening, lateral movement	0	1	2	3	4
4. Tongue Rate only increase in movement both in and out of mouth, NOT inability to sustain movement	0	1	2	3	4

Global Judgments	None, Normal	Minimal	Mild	Moderate	Severe
8. Severity of abnormal movements overall	0	1	2	3	4
9. Incapacitation due to abnormal movements	0	1	2	3	4

Extremity Movements					
5. Upper *(arms, wrists, hands, fingers)* Include choreic movements (i.e., rapid, objectively purposeless, irregular, spontaneous), athetoid movements (i.e., slow, irregular, complex, serpentine). DO NOT include tremor (i.e., repetitive, regular, rhythmic)	0	1	2	3	4
6. Lower *(legs, knees, ankles, toes)* e.g., lateral knee movement, foot tapping, heel dropping, foot squirming, inversion and eversion of foot	0	1	2	3	4
Trunk Movements					
7. Neck, shoulders, hips e.g., rocking, twisting, squirming, pelvic gyrations	0	1	2	3	4
10. Subject's awareness of abnormal movements (rate only Subject's report) 0=No awareness, 1=Aware, no distress, 2=Aware, mild distress, 3=Aware, moderate distress, 4=Aware, severe distress	0	1	2	3	4
Dental Status					
11. Current problems with teeth and/or dentures				No	Yes
12. Does the subject usually wear dentures?				No	Yes

· Clinical Global Impression of Change–Tardive Dyskinesia (CGI–TD)

The investigator (or designee) will evaluate the change in the subject's Tardive Dyskinesia (TD) symptoms since initiation of study drug by choosing one of the 7 responses. Since the subject started taking the study medication, his/her TD symptoms are:

☐ Very Much Improved

☐ Much Improved

☐ Minimally Improved

☐ Not Changed

☐ Minimally Worse

☐ Much Worse

☐ Very Much Worse

6) 역학

· 정형 항정신병 약물에서는 20–30%, 비정형 항정신병 약물에서는 10–13%의 유병률 보임.
· 흑인에서 위험성이 높고, 아시아인에서는 유병률이 낮은 것으로 나타남.

7) 치료

· 증명된 효과적인 치료방법 없으며, 일단 증상이 나타나면 다른 비정형 항정신병 약물 (클로자핀)으로 전환하거나 용량 감량 고려해야 함.
· 비타민E와 클로자핀이 몇몇 사례를 통해 치료제로서의 가능성을 보였음.

- 현재 국내에는 지연운동이상증(Tardive Dyskinesia)의 치료를 효능·효과로 허가받은 의약품은 없음. 대한정신약물학회, 대한조현병학회의 [한국형 조현병 약물치료 지침서(2019)]가 있으며, 해당 지침서에서는 심한 지연운동이상증이 발생한 경우, 비정형 항정신병약물, 특히 클로자핀으로의 교체를 추천하고 있음. 또한 비타민 E, 테트라베나진, 발베나진, 듀테트라베나진의 사용을 추가적으로 고려 가능하다고 안내하고 있음.
  - 테트라베나진의 경우 국내 품목허가 된 제품은 없으나 '세나진정'이 한국희귀·필수의약품센터를 통해 공급되고 있으며, 듀테트라베나진의 경우 '오스테도정'이라는 제품명으로 희귀의약품으로 허가되어 있음.

한국형 조현병 약물치료 지침서(2019)
III. 정신병 증상에 대한 항정신병약물 알고리듬
8. 부작용에 대한 치료 알고리듬

5) 심한 지연성 이상운동(tardive dyskinesia)

항정신병약물의 장기간 사용 시에 나타나는 지연성 발생 약물 부작용이다. 비정상적인 불수의적 운동 장애가 나타나며 입, 혀, 턱 주위에서 주로 나타난다. 정형 항정신병약물 사용시 15~30% 정도의 환자에서 나타난다고 보고되었다.

비정형 항정신병약물로의 교체 등의 적극적인 치료가 필요하며, 특히 심한 지연성 이상운동의 경우 클로자핀의 투여를 추천된다. 비타민 E, 테트라베나진(tetrabenazine), 발베나진(valbenazine), 듀테트라베나진(deutetrabenazine) 처방을 추가적으로 고려 가능하다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토(개발계획)(INGREZZA)

  - 2017.12.14. 사전검토(접수번호: 20170268269) 가교자료 요건에 대한 질의

순환계약품과-135호(2018.02.02.)

□ (질문) INGREZZA 제제의 한국인 대상 약동학시험으로 가교자료 작성 가능 여부

○ (답변) NBI-98854(Valbenazine)에서의 노출-반응(유효성)에 대해 고찰한 내용과 노출-유효성 모델 분석을 실시하지 않은 타당한 사유를 제출하시기 바랍니다.

– 또한, 병용약물의 사용, 보조치료의 유형, 임상시험의 실시 등에 관한 의료행태 유사 등을 확인할 수 있는 자료의 제출이 필요합니다.

□ (질문) 약동학 시험으로 가교자료 작성이 가능한 경우, 본 문서에서 제안한 약동학 시험 디자인에 대한 적합성 여부

○ (답변) 성분은 체내 축적되는 것으로 판단되므로, 40mg 반복투여 시험은 실시될 필요가 있습니다. 다만, 80mg 반복투여 시험은 이상반응 발생비율이 높을 것으로 예측되므로 40mg 및 80mg 단회투여 시험에서 용량 비례성이 확인되는 경우에는 면제 가능한 것으로 사료됩니다.

– 시험대상자의 CYP2D6 유전자형을 EM 또는 IM으로 구성하는 것은 타당하나, EM과 IM 비율이 적절하게 설정될 필요가 있는 것으로 사료됩니다.

순환계약품과-282호(2018.03.09.)

□ (질문) INGREZZA 제제의 한국인 대상 약동학시험으로 가교자료 작성 가능 여부

○ (답변) 동 제제의 한국인 대상 약동학시험으로 가교자료 제출이 가능할 것으로 사료됩니다.

□ (질문) 약동학 시험으로 가교자료 작성이 가능한 경우, 본 문서에서 제안한 약동학 시험 디자인에 대한 적합성 여부

○ (답변) 제시하신 한국인 대상 약동학 시험의 디자인은 가능할 것으로 사료되나, 시험실시 목적, 가설, 시험예수, 평가변수 및 평가방법 등 세부적인 사항은 계획서 승인 시 검토됨을 알려드립니다.

- 임상시험계획승인(MT-5199)

  - 2018.07.20. 임상시험계획승인(접수번호: 20180141653)(순환계약품과-3327호, 2019.04.05.)

  [MT-5199-K01] 승인번호 32143, 일련번호 201900247, 승인일자 2019.04.05.

  건강한 한국인 성인 남성을 대상으로 MT-5199를 단회 또는 반복 투여 후, 안전성, 내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림 위약 대조 임상시험

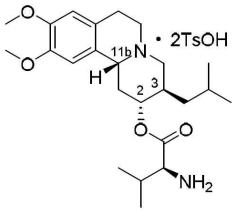
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 발베나진이토실산염(Valvenazine ditosylate)

- 일반명: (2R,3R,11bR)-3-Isobutyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl L-valinate bis(4-methylbenzenesulfonate)
- 분자식: $C_{38}H_{54}N_2O_{10}S_2$ (762.97 g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 ■ 융점 □ 기타) 순도시험 ([redacted] □ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험([redacted]) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

※ 민원인의 요청에 따라 비공개되었습니다.

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	이중 LDPE bag, Fiber drum	적합
중간조건시험	30℃/65%RH		적합
가속시험	40℃/75%RH		적합

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)(수용액 상태에서의 시험조건-광선, 온도, pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	HDPE 병	적합
중간조건시험	30℃/75%RH		적합
가속시험	40℃/75%RH		적합

- 가혹시험: 제출(온도, [redacted] 광)

※ 민원인의 요청에 따라 비공개되었습니다.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관([redacted]), 제조일로부터 36 개월

※ 민원인의 요청에 따라 비공개되었습니다.

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 60 개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 발베나진(valbenazine, NBI-98854)은 vesicular monoamine transporter 2(VMAT2) 억제제로서, 지연운동이상증 치료제로 개발된 신약임.
- VMAT2는 모노아민(신경전달물질인 도파민, 노르에피네피린, 세로토닌, 히스타민 등)을 전달하는 수송체로서 VMAT2 저해제는 신경말단의 도파민을 고갈시켜 신경이완제 사용으로 인한 운동이상증 치료제로서 사용될 수 있음.
- VMAT2 저해제 작용기전에 따른 영향은 뉴런 저장소로부터 모노아민의 고갈로 인한 영향으로, 활동감소, 안검하수, 무기력, 횡와위, 운동실조, 떨림 등이 포함됨.
- 발베나진의 안전성을 뒷받침하는 비임상 자료로 반복투여, 유전독성, 발암성, 생식발생독성, 발육기독성 및 광독성시험 자료를 제출함.

4.1. 독성시험자료 개요

- 발베나진은 원숭이 9개월 반복투여독성시험에서 내약성이 우수하여 시험한 최고 용량 15mg/kg/day이 NOAEL로 결정되었으며, 임상용량(100mg/day) 대비 발베나진 기준 C_{max} 및 AUC의 안전역은 각각 약 9배 및 5배, 발베나진 대사체(NBI-98782) 기준 C_{max} 및 AUC의 안전역은 각각 약 4배 및 2배로 산출됨(암수 별로 노출이 보고되어, 낮은 암컷의 자료를 기준으로 하였으며, 평균값을 기준으로 할 경우 약간 상승함).
- 발베나진은 복귀돌연변이시험, 체외 염색체이상시험 및 체내 소핵시험에서 음성으로 나타났으며, 2년 랫드 발암성시험에서 신생물 발생률을 증가시키지 않음.
- 발베나진은 랫드 및 토끼에서 기형을 유발하지 않았으나, 토끼에서 발생독성(태자 체중감소 및 성장지연)이 나

타났으며, 랫드 수태능시험 10mg/kg/day에서 수태능 감소가 보고됨.

- 발베나진의 in vitro 광독성시험에서 광독성 가능성이 입증되지 않음.

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
단회투여 독성시험		랫드	경구	단회	50, 100, 200
		랫드	경구	단회	0, 60, 80, 100, 150
		비글견	경구	단회	50, 80
반복투여 독성시험		마우스	경구	24/25일	0, 30, 100, 300, 600
		마우스	경구	91일	0, 10, 30, 60, 100, 300
		랫드	경구	3일	0, 50, 100
		랫드	경구	7일	0, 60, 80, 100
		랫드	경구	12일	0, 15, 30, 60
		랫드	경구	14일	0, 15, 25, 50
		랫드	경구	91일	0, 1, 3, 10, 15
		랫드	경구	6개월	0, 3, 10, 15
		비글견	경구	7일	NBI-98854 20, 40, 60 NBI-98782 5, 15
		비글견	경구	14일	NBI-98854 5, 15, 35/30 NBI-98782 7.5, 15
		비글견	경구	91일	0, 2, 5, 12.5, 20
		비글견	경구	9개월	0, 3, 10, 15
유전독성 시험	복귀돌연변이	*Salmonella typhimurium* *E. coli*			최대 5,000μg/plate
	염색체이상	인간말초혈액림프구			최대 650 μg/mL
	소핵	랫드	경구	단회	0, 15, 30, 60
생식· 발생 독성시험	Seg I	랫드	경구	수컷: 교배4주전~시험종료 암컷: 교배2주전~임신7일째	0, 1, 3, 10
	Seg II	랫드	경구	임신6~17일	0, 1, 5, 15
	Seg II	토끼	경구	임신7~20일	0, 20, 50, 100
	Seg III	랫드	경구	임신7~수유20일	0, 1, 3, 10
	발육기	마우스	경구	출생21~91일	0, 30, 60, 90
발암성시험		마우스(Tg.rasH2)	경구	26주	0, 10, 30, 75
		랫드	경구	104주	0, 0.5, 1, 2
광독성시험		3T3 mouse fibroblast			최대 100μg/mL

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 랫드에 200mg/kg까지 단회 경구투여 후, 사망은 발생하지 않았으나, 웅크린자세, 앞다리펼침, 안검하수, 진전, 비정상 걸음걸이 등이 관찰됨.
- 2번째 랫드 시험에서 150mg/kg까지 단회 경구투여 후, 100mg 및 150mg/kg 투여군에서 빈사 상태가 관찰되어 안락사시켰으며, ≥60mg/kg에서 활동감소, 무기력, 반쯤감은눈, 입모, 웅크린자세, 분변량 감소, 체중감소가 관찰되어, MTD는 <60mg/kg로 결정됨.
- 개에 80mg/kg까지 단회 경구투여 후, 80mg/kg 투여군에서 경련 또는 빈사로 인해 3마리가 안락사되었으며, 생존개 ≥50mg/kg에서 운동실조, 전율, 활동감소, 무기력, 엎드림, 과도한침흘림, 구토가 관찰되어 MTD는 50mg/kg로 결정됨.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1. 비핵심 반복투여시험(non-GLP)

- 발베나진을 마우스에 600mg/kg 단회 경구투여 후 사망이 관찰되어 해당 용량군은 시험 종료되었으며, ≤300m/kg에서 사망은 30mg/kg 및 300mg/kg에서 관찰됨.

- 600mg/kg 사망에 선행한 임상 소견에는 비정상 걸음걸이, 활동감소, 웅크린자세, 옆으로누움, 몸을 바르게 하지 못함, 사지뻗음, 얕은 호흡, 초조한 움직임, 진전, 경련 등이 관찰됨.
- ≥100mg/kg/day에서 안검하수, 활동감소가 관찰됨.

- 랫드에 100mg/kg까지 3일 반복투여 후 사망은 관찰되지 않았으며, 모든 시험약 투여군에서 웅크린 자세 및 진전이 관찰됨.
  - 투여 3일째, 50 및 100mg/kg에서 대조군 대비 체중감소가 각각 18 및 23% 나타남.
- 랫드에 7일(실제 6일) 반복투여시험에서, ≥80mg/kg 단회 투여 후 사망이 관찰되어 중단됨.
  - ≥60mg/kg에서 활동감소, 반쯤감긴눈, 무기력, 웅크린자세, 분변양감소 등이 관찰되었으며, 투여 6일째 대조군 대비 체중이 28% 감소하여, MTD는 <60mg/kg로 결정됨.
- 랫드 12일 반복투여시험에서, 최고 투여량 60mg/kg까지 사망은 관찰되지 않았으나, ≥15mg/kg에서 안검하수, 무기력, 경직, 사지굳음, 비정상자세(웅크림, 사지뻗음)이 관찰됨.
  - 시험 종료 시 60mg/kg에서 체중, 사료소비 감소가 대조군 대비 19% 감소하여, MTD는 30mg/kg/day로 결정됨.
- 개 7일 반복투여시험에서(NBI-98854, 대사체 NBI-98782), NBI-98854 40 및 60mg/kg 투여군 각 1마리에서 투여 1일 및 6일째 간대성/강직성 경련, 발작유사 행동이 관찰되어 안락사시킴.
  - 나머지 임상소견은 NBI-98854 및 대사체 NBI-98782 투여군에서 유사하게 나타났으며, 구토, 과도한 침흘림, 운동실조, 진전, 활동감소, 무기력, 횡와가 포함됨.
  - NBI-98854 및 대사체 NBI-98782의 MTD는 각각 20 및 15mg/kg/day로 결정됨.

4.2.2.2. 핵심 반복투여시험(GLP)

- 마우스 91일 반복투여독성시험
  - 100 및 300mg/kg 투여군에서 사망이 관찰되었으며, 300mg/kg 단회투여 후 수컷 2마리 사망했고, 수컷 7마리 및 암컷 4마리가 빈사 상태에서 안락사됨(활동감소, 횡와/복와, 호흡곤란, 운동실조증, 전신경직, 눈꺼풀 부분감김, 웅크린자세, 진전 등). → 300mg/kg 시험 종료
  - 100mg/kg 투여군 암수 각 1마리씩 제74일 및 제89일 사망이 확인됨(활동감소, 호흡곤란, 만지면 차가움, 거친 모피 등).
  - ≥30mg/kg에서 거친 모피, 소변 오염, 헝클어진 외관이 관찰됨.
  - 대조군 대비 유의한 체중 감소가 30 및 100mg/kg 수컷에서 관찰되었으며, 대조군 대비 통계적으로 유의한 절대 및 상대 흉선 중량의 감소(27~40%) 30mg/kg 수컷 최종 희생에서 발견됨(현미경상 관련 소견이 없어 독성징후로 간주되지 않음).
  - ≥10mg/kg 암컷에서 유선의 최소한도 소엽 증식증이 관찰되었으며, 회복기간 후에는 대부분 회복되었고, 이는 NBI-98854의 약리학적 효과로 도파민 고갈로 인한 프로락틴 증가에 의한 것으로 간주되어, NOAEL은 60mg/kg/day로 결정됨.
- 랫드 14일 반복투여독성시험
  - 25 및 50mg/kg에서 사망이 관찰되었고, ≥15mg/kg에서 부분적으로 감긴 눈, 활동감소가 관찰되었으며, 투여기간 종료 시 25 및 50mg/kg에서 각각 최대 14 및 23% 체중 및 사료 감소를 나타냄.
  - 대조군 대비 통계적으로 유의한 용량 의존적 장기 중량의 감소가 자궁/자궁경부에서 40%까지 감소했고, 흉선이 29%까지 감소함(현미경상 관련 소견이 없어 독성징후로 간주되지 않음).
  - 암컷에서 관찰된 유선 관련 증식증 및 분비물 증가와 수컷에서 나타난 자성화(feminization)는 회복기간 종료시 관찰되지 않음.
  - NOAEL은 15mg/kg/day로 결정됨
- 랫드 91일 반복투여독성시험
  - 10 및 30mg/kg 투여군 각 1마리에서 발생한 사망은 식도 천공에 의한 것으로 시험약물과 관련 없는 것으로 간주됨.
  - ≥3mg/kg에서 부분적으로 감긴 눈, 활동감소가 관찰되었으며, 시험약물의 약리학적 효과와 일치함.

- 투여기간 종료 시 대조군 대비 통계적으로 유의한 용량 의존적 체중감소가 ≥10mg/kg 수컷(14~21%), ≥ 3mg/kg (7~13%) 암컷에서 관찰되었으나, 회복기간 동안 대조군과 동등한 수준 이상으로 회복됨.
- 대조군 대비 통계적으로 유의한 장기중량의 변화가 부신, 뇌하수체, 난소에서 관찰되었으나, 현미경상 관련 소견이 없었으며 회복기간 동안 회복됨.
- ≥10mg/kg 암컷에서 소엽 폐포 증식증, 15mg/kg에서 수컷 자성화가 관찰되었으나, 가역적인 것으로 확인되어 NOAEL은 15mg/kg/day로 결정됨.

• 랫드 6개월 반복투여독성시험
- ≥10mg/kg에서 사망(안구돌출, 우안파열, 간대성 경련 등)이 관찰되었으나 사망원인은 밝히지 못함.
- 근간대성 움찔거림, 간대성 경련이 10 및 15mg/kg 투여군에서 관찰되었으며, 시험물질과 관련성이 높다고 간주됨.
- 대조군 대비 체중감소 및 체중증가 둔화가 ≥3mg/kg에서 투여기간 동안 지속적으로 나타났으며 투여 종료 시 수컷(21~34%), 암컷(11~20%)에서 통계적으로 유의한 감소를 나타내었으며, 회복기간 종료 후에도 여전히 대조군 대비 낮게 관찰됨.
- ≥3mg/kg에서 나타난 최소한도 또는 약한 정도의 유선 소엽 증식증 발생률, 중증도 증가는 폐포 증식, 상피세포 공포 형성, 유즙 분비 반응과 일치하는 폐포 및 관 내강의 분비 물질 증가를 특징으로 함.
- ≥3mg/kg 암컷에서 관찰된 부신 피질 혈관 확장증은 회복기간 후 배경 수준으로 감소하여 가역성을 나타냄. 10mg/kg에서 보고된 경련에 근거하여 NOAEL은 3mg/kg/day로 결정됨.

• 개 14일 반복투여독성시험
- 35mg/kg 투여군 수컷 1마리가 안락사되었으며, 간대성/강직성 경련, 몸부림, 회색잇몸, 약한맥박, 구토가 동반됨. 35mg/kg 투여군에서 경련이 관찰되어 제10/11일에 30mg/kg로 낮추어 나머지 투여기간 동안 생존할 수 있었음.
- 35mg/kg 투여군 암컷 2마리에서 발작 유사행동이 나타났으며, 움찔거림/운동 비협응, 과도한 침흘림, 횡와, 진전, 약한 맥박, 창백/회색 잇몸, 제대로 서지 못함, 머리 끄덕임이 관찰되었으며 30~40분 후에 회복됨.
- NBI-98782 투여군에서는 경련이 관찰되지 않음.
- ≥15mg/kg에서 운동실조증, 진전, 고개를 가누지 못함, 과도한 침흘림이 일관되게 관찰됨.
- 흉선 중량감소가 모든 투여군(NBI-98854 및 NBI-98782)에서 관찰되었으나 용량 반응 관계의 부재로 독성징후로 간주되지 않았으며(스트레스로 간주됨), 회복 종료 시 흉선 중량이 ≥15mg/kg 수컷(≤50%), 암컷(≤26%), 15mg/kg NBI-98782 수컷(28%)에서 감소됨.
- NOAEL은 NBI-98854 및 NBI-98782 모두 15mg/kg으로 결정됨.

• 개 91일 반복투여독성시험
- 사망은 발생하지 않았으며, ≥5mg/kg에서 활동감소, 진전, 운동실조증이 관찰되었으며, ≥12.5mg/kg에서 체중감소가 관찰됨.
- 20mg/kg 암컷에서 QT 및 QT-QTc 간격의 통계적으로 유의한 연장이 관찰되었으나 수컷에서는 관찰되지 않아 유의성은 불분명함.
- NOAEL은 20mg/kg/day로 결정됨.

• 개 9개월 반복투여독성시험
- 사망은 발생하지 않았으며, 시험약과 관련된 임상징후로 ≥10mg/kg에서 활동감소, 간헐적 진전, 부분적으로 감은 눈이 관찰됨.
- 간헐적 진전, 활동감소는 3mg/kg에서도 관찰됨.
- 15mg/kg 수컷의 QTc 간격은 대조군 수컷 대비 통계적으로 유의하게 더 길었으며, 평균 차이는 20msec임. (암컷에서 관찰되지 않아 독성징후로 간주되지 않음)
- 15mg/kg 암컷 1마리 양측 신장에서 불규칙한 표면, 창백한 부위가 관찰되었으며, 10mg/kg 수컷 1마리의 편측 신장에서 불규칙한 표면이 관찰됨. (BUN 및 크레아티닌 수치 상승이 없어 약물에 의한 것으로 간주되지 않음)
- NOAEL은 15mg/kg/day로 결정됨.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험에서 NBI-98854는 최대 5,000μg/plate까지 돌연변이를 유도하지 않음.
- 인간 말초 혈액 림프구 세포를 이용한 체외 염색체이상시험에서 NBI-98854는 대사활성계 유무에 관계 없이 어떤 시험조건에서도 유의한 염색체이상을 야기하지 않음.
- 랫드 수컷 골수에서 NBI-98854의 소핵 유도 가능성을 평가하기 위한 시험에서 최대 60mg/kg/day까지 단회 경구 투여한 결과, 소핵을 가진 다염성적혈구 수의 증가를 유도하지 않음.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫드 수태능 및 초기배발생시험 3mg/kg 수컷 1마리 제28일에 사망한 채 발견되었으나, 용량 반응이 없었고 육안 소견이 발견되지 않아 사고로 간주됨.
  - ≥3mg/kg 눈찡그림이 관찰되었고, 10mg/kg에서 활동감소 및 투여전 활동증가가 관찰됨.
  - 10mg/kg 암컷에서 관찰된 발정주기 연장은 임신 또는 짝짓기에 영향을 미치지 않음.
  - 10mg/kg 임신한 암컷 수가 적어(81%) 임신 암컷 합사율이 감소하였으며(수태능지수 77%), 임신율 81%를 나타냄. 정자 수 및 운동성 파라미터에는 특기할 변화가 없어, 암수 수태능 NOAEL은 3mg/kg로 결정됨.
  - 제왕절개 파라미터에서 시험약물 관련 영향이 관찰되지 않아, 초기배 발생에 대한 NOEL은 10mg/kg로 결정됨.

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 랫드 배·태자 발생시험 15mg/kg에서 활동감소 및 눈찡그림이 관찰되었으나, GD17일 투여 종료 후에는 관찰되지 않음.
  - 시험 종료 시 ≥5mg/kg에서 체중 및 사료 감소가 ≤11% 및 ≤30% 감소함.
  - 모든 암컷이 비슷한 평균 태자 중량 및 성비의 생존 가능 태자를 생산했고, 황체, 착상, 착상 전·후 유산에서 시험약물 관련 차이는 없었음.
  - 15mg/kg 태자 1마리에서 다지증이 관찰되었으며 1건의 골격기형(흉골 대융합), 연조직변이(측뇌실 확대 1건, 폐중간소엽 소실 1건), 연조직기형(대동맥궁 단절 및 우측 치우침 1건, 횡격막 헤르니아 1건)이 발생하였으나, 한배의 발달독성 징후를 동반하지 않아 시험약물과 관련 없는 것으로 간주됨.
  - 모체독성은 ≥5mg/kg에서 나타났으며, 배태자 발생에 대한 NOAEL은 15mg/kg/day로 결정됨.
- 토끼 배·태자 발생시험 100mg/kg 암컷 1마리가 GD17에 사망하였으며, ≥50mg/kg에서 활동감소, 눈찡그림, 빠른 호흡이 관찰되었다.
  - 투여 종료(GD21) 시 ≥50mg/kg에서 체중 및 사료소비 감소가 각각 8% 이하 및 39% 이하 감소하였으나, 투여 종료 후 체중이 회복됨.
  - 임신, 유산, 조기분만 수, 태자 생존, 황체 수, 착상 부위 수, 착상 전 유산, 재흡수, 착상 후 유산, 및 태자 암수비를 포함한 제왕절개 파라미터에서 시험약과 관련된 영향이 발생하지 않음.
  - 100mg/kg 암수 태자의 평균 태자 체중이 대조군 대비 통계적으로 유의하게 감소(11%)하였으며, 모체 체중감소와 관련 있는 것으로 간주됨.
  - 100mg/kg 태자 2마리에서 담낭발육부전, 20 및 100mg/kg에서 각각 태자 1마리의 심실격벽 결손이 관찰되었으나, 과거 대조군 범위 내에 있어 시험약물과 관련 없는 것으로 간주됨.
  - 100mg/kg 태자에서 5/6번 흉골의 불완전 골화, 6번 흉골의 미골화가 통계적으로 유의하게 증가함(모체에서 관찰된 체중 및 사료감소에 따른 태자 성장 지연 가능성이 높은 것으로 간주됨).
  - 모체독성은 ≥50mg/kg에서 나타났으며, 태자 체중이 100mg/kg에서 통계적으로 유의하게 나타나 배태자발생에 대한 NOAEL은 50mg/kg/day로 결정됨.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 랫드 10mg/kg 8마리 암컷이 생존 새끼가 없어 LD 2~6일 사이에 안락사되었으며, ≥3mg/kg에서 안검하수, 진전, 입모, 경증탈수, 웅크린 자세, 10mg/kg에서 과호흡, 질주변 붉은물질, 운동활동감소가 나타남.

<모체>

- 임신종료(GD20) 및 수유종료(LD21) 시점에 모체 체중이 3, 10mg/kg에서 각각 ≤5% 및 ≤11% 감소하였으며 사료소비감소와 일치함(각각 ≤14% 및 ≤29%).
- 10mg/kg에서 평균 임신기간은 통계적으로 유의하게 증가함.
- ≥3mg/kg에서 사산자가 있는 모체 수 및 사산사 평균 수/백분율이 통계적으로 유의하게 증가하고, 생존 새끼 수/백분율이 통계적으로 유의하게 감소함.
- 0, 1, 3 및 10mg/kg에서 각각 3, 7, 17 및 96마리의 F1 세대가 이유전 죽거나 안락사되어, 3mg/kg 생존지수 및 10mg/kg 생존지수/수유지수가 통계적으로 유의하게 감소함.

<F1>

- F0 10mg/kg에서 새끼 사망률이 높아서 종결되었으므로, F1 세대 평가에서 포함되지 않음.
- F1 세대 암수 랫드의 짝짓기 및 수태능, 암컷의 발정주기는 모체 투여량에 의해 영향을 받지 않았으며, F1 수컷의 생식기관 중량 또는 육안 병변에 시험약물과 관련된 변화는 관찰되지 않음.

<NOAEL>

- 모체독성 및 발달독성 NOAEL은 1mg/kg, F1 세대 암수 랫드 성장 및 생식에 대한 NOAEL은 3mg/kg로 결정됨.

- 수유 제14일에 F0 및 F1 혈장 및 모유에서 시험약물의 농도를 측정한 결과, NBI-98854 및 대사체(NBI-98782, 136110)가 F0 및 일부 F1 혈장 그리고 모유에서 검출됨.
  - 모유에서 검출된 시험약물 및 대사체의 농도는 혈장보다 높게 나타남.

표 61. 랫드 출생전후 발생시험에서 NBI-98854 및 대사체 MBI-98782, NBI-136110에 대한 혈장 및 유즙 농도

Time (hours postdose)	Dose (mg/kg/day)	Concentration (ng/mL)[a]								
		NBI-98854			NBI-98782			NBI-136110		
		Dam Plasma	Pup Plasma	Dam Milk	Dam Plasma	Pup Plasma	Dam Milk	Dam Plasma	Pup Plasma	Dam Milk
1	1	18.1	<LLOQ		18.0	<LLOQ		9.38	<LLOQ	
	3	41.4	<LLOQ	NA	47.9	1.36	NA	20.2	<LLOQ	NA
	10	206	<LLOQ		301	3.62		69.0	<LLOQ	
3	1	12.5	<LLOQ	53.6	23.1	<LLOQ	106	10.8	<LLOQ	23.5
	3	38.2	<LLOQ	118	62.0	1.49	265	29.6	<LLOQ	50.5
	10	130	<LLOQ	314	301	3.54	797	89.1	<LLOQ	125
8	1	<LLOQ	<LLOQ		9.33	<LLOQ		5.05	<LLOQ	
	3	12.2	<LLOQ	NA	39.4	2.10	NA	17.2	<LLOQ	NA
	10	55.0	<LLOQ		116	6.16		63.2	2.77	

LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable.
[a] Plasma and milk analyses were conducted non-GLP.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 발육기 마우스 PND 21~91일에 NBI-98854를 경구투여시험 90mg/kg에서 잠재적으로 시험약물과 관련된 사망이 발생하였고, ≥30mg/kg에서 나타난 보행수 증가가 60mg/kg에서는 회복 종료시에도 남아 있어 일반 독성에 대한 NOAEL은 60mg/kg/day로 결정됨.
  - 골성장 및 생식발달, 수태능에 대한 NOEL은 시험한 최고 용량인 90mg/kg/day로 결정됨.
  - 신경행동학적 평가에서 NOEL는 ≤30mg/kg로 결정하였으나, 보행수 증가는 설치류 특이적이며 임상 관련성이 없는 것으로 판단됨.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 마우스(Tg.rasH2) 발암성시험에서 최대 75mg/kg/day까지 26주 투여한 결과, 30mg/kg 수컷 2마리가 빈사상태로 희생되었고, 75mg/kg 3마리가 사망한 채 발견됨.
  - 사망 발생률이 시험기관의 과거 대조군 범위 내에 있음.

- ≥10m/kg에서 여윈 외관, 웅크린 자세, ≥30m/kg에서 눈주위 부종이 관찰됨.
- 시험물질에 기인한 신생물 병변의 발생률 증가는 관찰되지 않음.

- 랫드에서 발암성시험을 실시한 결과, 경구투여 최대 2mg/kg/day(수컷 91주, 암컷 92주, 저용량군 또는 음성대조군의 누적사망률 근거)까지 신생물 병변의 발생률 증가는 관찰되지 않음.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.6.1 광독성시험

- 3T3 마우스 섬유아세포에 NBI-98854 100μg/mL까지 처리하였을 때, IC50 값을 구할 수 없었으며, 이는 광독성이 없음을 시사함.

4.2.6.2 불순물에 대한 시험

- NBI-139326은 명시된 분해산물로서 0.5mg/kg로 랫드에 14일 반복투여독성시험을 진행하였으며, 수컷의 절대 및 상대 부신중량이 대조군 대비 11~12% 감소하였으나, 현미경상 관련 소견이 없어 시험약물과 관련 있다고 판단하지 않음.

4.2.6.3 대사체

- NBI-98854의 대사체인 NBI-98782를 개에 7.5 및 15mg/kg로 14일간 반복투여한 결과 특이사항이 관찰되지 않아 NOAEL은 15mg/kg/day로 결정됨.

4.2.6.4 NBI-98854에 대해 알려진 불순물 또는 분해산물 검증

- [redacted]

[redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

4.2.6.5 출발물질, 불순물 및 분해산물의 유전독성 가능성

[redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

4.2.7. 독성동태

- 임상용량 80mg 대비 마우스 및 개에서의 안전역은 적절하게 평가되었으나, 마우스 및 개 대비 상대적으로 높은 노출을 나타내는 NBI-98782로 인하여 랫드의 경우 안전역이 확보되지 못함.
- 반복투여독성시험에서 NBI-98554 및 NBI-98782에 대한 전신노출에 근거한 안전역.

Study (Report No.)/NOAEL	Safety Margin based on Dose[a]	NBI-98854 Exposure[b]				NBI-98782 Exposure[b]				Adverse Effects Observed above NOAEL
		C_{max}		AUC		C_{max}		AUC		
		(ng/mL)	Safety Margin	(ng×hr/mL)	Safety Margin	(ng/mL)	Safety Margin	(ng×hr/mL)	Safety Margin	
Rat 14-Day NOAEL = 15 mg/kg/day (90 mg/m^2/day)	1.8	1460	1.7	7280	1.1	574	9.0	5300	4.8	Mortality and decreased body weight and food consumption at ≥25 mg/kg/day
Dog 14-Day NOAEL = 15 mg/kg/day (300 mg/m^2/day) for NBI-98854 NOAEL = 15 mg/kg/day (300 mg/m^2/day) for NBI-98782	6.1 NA	7940 NA	9.0 NA	34200 NA	5.1 NA	294 (2440)	4.6 (38)	2520 (7060)	2.3 (6.4)	Convulsions with NBI-98854 at 35 mg/kg/day
Mouse 3-Month NOAEL= 60 mg/kg/day (180 mg/m^2/day)	3.6	6120	7.0	25300	3.8	212	3.3	1630	1.5	Mortality at 100 mg/kg/day
Rat 3-Month NOAEL = 15 mg/kg/day (90 mg/m^2/day)	1.8	778	<1	3340	<1	542	8.5	4690	4.2	Not applicable. The highest dose was the NOAEL.
Dog 3-Month NOAEL = 20 mg/kg/day (400 mg/m^2/day)	8.1	7800	8.9	48500	7.2	453	7.1	5970	5.4	Not applicable. The highest dose was the NOAEL.
Rat 6-Month NOAEL = 3 mg/kg/day (18 mg/m^2/day)	<1	392	<1	1300	<1	118	1.8	1020	<1	Convulsions/myoclonic jerking noted in animals at 10 mg/kg/day
Dog 9-Month NOAEL = 15 mg/kg/day (300 mg/m^2/day)	6.1	10300	12	62600	9.3	264	4.1	3390	3.1	Not applicable. The highest dose was the NOAEL.

AUC = area under the plasma concentration versus time curve between 0 to 24 hours; C_{max}= maximum plasma concentration; NA=not applicable; NOAEL = no observed adverse effect level. Exposure data was rounded up to 3 significant figures. Safety margin data was rounded up to 2 significant figures.

[a] Safety margin based on human equivalent doses normalized to body surface area assuming an average body weight of 60 kg (80 mg human daily dose is equivalent to 1.3 mg/kg or 49 mg/m^2/day).

[b] Reported values are the average C_{max} and AUC of the genders on Day Last for repeat-dose toxicology studies. NBI-98782 exposure after direct dosing is denoted in parentheses. Note: The safety margin is calculated using human 100 mg repeat-dose exposures. Human exposure data on Day last (N=4, Day 8; CSR NBI-98854-0901) was C_{max} = 878 ng/mL and $AUC_{0\text{-}24}$ = 6730 ng×hr/mL for NBI-98854 and C_{max} = 64.0 ng/mL, $AUC_{0\text{-}24}$ = 1110 ng×hr/mL for NBI-98782.

- 랫드 및 토끼에서 진행된 생식발생독성시험 결과 임상 노출과 비교하였을 때 안전역을 확보하지 못함.
- 발달 및 생식독성시험의 NOEL 및 NOAEL 수치 그리고 관련된 NBI-98854 및 NBI-98782 노출 평가

Study (Report No.)/NOAEL	Safety Margin (based on dose)[a]	NBI-98854 Exposure[b]				NBI-98782 Exposure[b]				Adverse Effects Observed above NOAEL
		C_{max}		AUC		C_{max}		AUC		
		(ng/mL)	Safety Margin	(ng×hr/mL)	Safety Margin	(ng/mL)	Safety Margin	(ng×hr/mL)	Safety Margin	
Rat Segment I[c] NOAEL (fertility) = 3 mg/kg (18 mg/m²/day) NOEL (early embryonic development) = 10 mg/kg/day (60 mg/m²/day) (HDT)	<1 1.2	131 606	<1 <1	539 2250	<1 <1	83 327	1.3 5.1	775 3020	<1 2.7	Male and female fertility index = 77% at 10 mg/kg/day compared to 100% in vehicle.
Rat Segment II NOAEL (embryo/fetal viability, growth and development) = 15 mg/kg/day (90 mg/m²/day) (HDT) No evidence of teratogenicity	1.8	480	<1	4230	<1	362	5.6	4740	4.3	Maternal toxicity observed at 5 and 15 mg/kg/day. Loss in body weight and body weight gain relative to vehicle. No adverse effects on embryo/fetal development.
Rabbit Segment II NOAEL (embryo/fetal viability, growth and development) = 50 mg/kg/day (600 mg/m²/day) No evidence of teratogenicity	12	1530	1.7	6030	<1	174	2.7	1320	1.2	Maternal toxicity observed at 50 and 100 mg/kg/day. Loss in body weight, body weight gain, and decrease in food consumption relative to vehicle, accompanied by a pattern of delayed ossification.
Rat Segment III[d] NOAEL (maternal toxicity) = 1 mg/kg/day (6 mg/m²/day) NOAEL (developmental, F1 generation) = 1 mg/kg/day (6 mg/m²/day) NOEL (teratogenicity, growth, behavior, or reproduction, F1 generation) = 3 mg/kg/day (18 mg/m²/day)	<1	21	<1	133	<1	26	<1	274	<1	Maternal toxicity observed at 3 and 10 mg/kg/day. Increases in the numbers of stillborn pups and pup mortalities at these doses.

AUC = area under the plasma concentration versus time curve; C_{max} = maximum plasma concentration; HDT = highest dose tested; NOAEL = No Observed Adverse Effect Level; NOEL = No Observed Effect Level; Segment I = fertility and early embryonic development; Segment II = embryo/fetal toxicity; Segment III = perinatal and postnatal development. Exposure data was rounded up to 3 significant figures. Safety margin data were rounded up to 2 significant figures.

[a] Safety margin based on human equivalent doses normalized to body surface area assuming an average body weight of 60 kg (80 mg human daily dose is equivalent to 1.3 mg/kg or 49 mg/m²/day).

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 9개월 개 반복투여독성시험 ≥10mg/kg에서 활동감소, 간헐적 진전, 부분적으로 감은 눈이 관찰되었으나, 이는 NBI-98854의 약리학적 특징에 해당되는 것으로 의미 있는 임상소견은 관찰되지 않아 NOAEL은 15mg/kg로 결정되었으며, BSA 기준 임상용량 대비 6.1배의 안전역을 확보함.
  - 사람 임상 용량 NBI-98854 100mg 투여 시 NBI-98782 노출 대비 9개월 개 반복투여 노출의 안전역은 C_{max} 4.1배, AUC 3.1배에 해당됨.
  - QTc 간격 연장(20msec)이 15mg/kg 수컷에서 제137일에 나타났으나, 대조군 수컷의 QTc가 비교적 짧았으며, 암컷에서는 발생하지 않았고 제270일에 관찰되지 않아 독성징후로 간주하지 않음. 타당함. (→안전성약리시험에서 평가됨)
  - 6개월 독성시험에서 경련이 관찰되어, 뇌파 검사 및 근전도 검사를 투여 종료 시점에 실시하였으며, 몇몇 개에서 고주파, 고강도 근육 떨림을 나타냈으나 발작 또는 발작 전 활동을 시사하는 EEG 패턴이 동반되지 않아 독성징후로 간주되지 않음.
- 유전독성 및 발암성시험에서 NBI-98854는 변이원성 및 신생물 발생의 증가 가능성을 제시하지 않음.
  - 대사체 NBI-98782에 대한 유전독성시험은 제출되지 않았으나, 독성예측시험자료(Leadscope)에서 변이원성이 없음을 보고함.
- 랫드 수태능시험에서 NBI-98854는 암수 수태능에 영향을 미쳤으며, 랫드 및 토끼의 배태자 발생시험에서 기형 유발의 증거는 없었으나, 토끼에서 태자 체중 감소가 통계적으로 유의하게 나타나 NOAEL은 50mg/kg로 결정됨. 랫드 출생 전·후 발달독성시험 ≥3mg/kg에서 사산 및 초기 새끼 사망률이 증가하여 NOAEL은 1mg/kg으로 결정됨. 생식발생독성에 대한 임상 대비 노출의 안전역은 확보되지 못함. 사용상의 주의사항에 해당 안전정정보 반영됨.
- 랫드 출생 전·후 발생 및 모체기능시험에서 시험물질 및 그 대사체가 모유로 이행되는 것이 확인되었으므로 수유부에 대한 적절한 조치 또한 필요한 것으로 사료됨. 사용상의 주의사항에 해당 안전정정보 반영됨.

- NBI-98854가 275nm에서 최대 흡광도를 나타내고, 수컷 Long-Evans(pigmented) 랫드의 눈 및 피부에 분포하여 시험관 내 광독성시험을 수행하였으며 NBI-98854는 광독성을 나타내지 않는 것으로 관찰되어 사람에서 광독성을 유발할 가능성은 매우 낮은 것으로 판단됨.
- 출발물질, 중간물질, 불순물, 대사체 등에 대한 안전성을 평가한 독성예측시험자료(Leadscope 및/또는 Derek Nexus) 및 그 결과에 따른 AMES 자료를 제출하였으며, 평가한 모든 화합물이 변이원성이 없는 것으로 확인됨 (AMES 양성으로 나타난 출발물질 NBI-83200은 사용하지 않음).

5. 약리작용에 관한 자료

- VMAT2(vesicular monoamine transporter 2)는 시냅스 전 도파민 유리에 중요한 역할을 하며, 저장 및 방출을 위해 세포질에서 시냅스 소포로 모노아민 흡수를 조절함.
- 도파민성 시스템 조절 장애는 과운동성장애(예. 지연운동이상증), 조현병 및 양극성장애와 같은 질병을 포함하여 여러 중추신경계 이상에 중요한 요인으로 작용함.
- NBI-98854는 VMAT2의 억제제로, 또 다른 VMAT2 억제제인 NBI-98782로 대사됨.
  *VMAT2 억제제로 시판된 의약품으로는 tetrabenazine이 있음(Xenazine 2008.08.15. 허가 FDA).
- NBI-98854는 FDA 시판 의약품인 테트라베나진과 공통의 활성 대사체(NBI-98782)를 공유하고 있음.

5.1. 약리작용시험 개요

- NBI-98854 및 그 대사체의 VMAT2 저해능을 랫드를 이용하여 평가하였으며, 모노아민 고갈로 인한 안검하수 유도, 운동활동 저하, 혈청 프로락틴 증가 현상을 나타냄.
- 제출된 안전성약리시험은 GLP에 따라 수행됨.

5.2. 효력시험

5.2.1. 생체 외 시험

- NBI-98854 및 그 대사체(NBI-98782, NBI-136110, NBI-679006, NBI-124976)의 랫드 및 사람 VMAT2에 대한 [^{3}H]DHTBZ 결합을 저해능을 평가한 결과, NBI-98782가 가장 높은 친화성을 나타냄.

표 1: NBI-98854 및 그 대사체의 In Vitro VMAT2 결합력.

NBI-98854 and metabolites	Structural information	Rat Striatal VMAT2		Human Platelet VMAT2	
		Ki value (nM)	Affinity relative to NBI-98782[a]	Ki value (nM)	Affinity relative to NBI-98782[a]
NBI-98854	Valbenazine; Parent molecule	110	39	150	45
NBI-98782	Metabolite formed from hydrolysis of NBI-98854	1.0-2.8	NA	2.6-3.3	NA
NBI-136110	Metabolite formed by mono-oxidation of NBI-98854	160	57	220	67
NBI-679006	Metabolite formed by mono-oxidation of NBI-98782	28	28	74	28
NBI-124976	Metabolite formed by demethylation of NBI-98782	3,100	3100	5,500	2,100

[a] Affinity relative to NBI-98782 was calculated using the Ki value determined in the same study.
Data Source: and
All data are rounded to two significant Figures.

- NBI-98854 및 테트라베나진 투여 후 형성된 4가지 대사체의 시험관 내 VMAT2 결합능을 평가한 결과, NBI-98782가 가장 낮은 Ki 값을 나타냄으로써 친화력이 가장 높은 것으로 관찰됨.

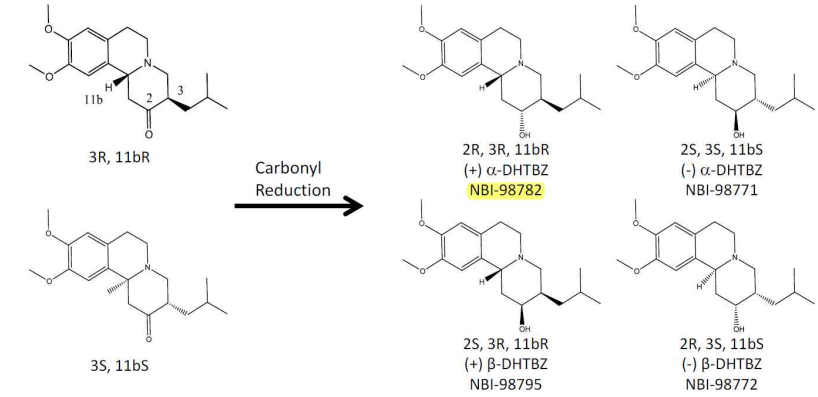
- 테트라베나진 및 dihydrotetrabenazine 입체 이성질체

표 2: **NBI-98854 및 테트라베나진 투여 후 형성된 4 개의 DHTBZ Stereoisomers 의 In Vitro VMAT2 결합력**

Chemical entity Number	Other names/information	Rat Forebrain VMAT2	
		Ki value (nM)	Affinity relative to NBI-98782[a]
NBI-98854	Valbenazine; Parent molecule	190	45
NBI-98782[b]	(*R,R,R*)-DHTBZ; (+)-α-DHTBZ	4.2	NA
NBI-98795	(*S,R,R*)-DHTBZ; (+)-β-DHTBZ	9.7	2.3
NBI-98771	(*S,S,S*)-DHTBZ; (−)-α-DHTBZ	250	60
NBI-98772	(*R,S,S*)-DHTBZ; (−)-β-DHTBZ	690	160

[a] Affinity relative to NBI-98782 was calculated using the Ki value determined in the same study.
[b] NBI-98782 is a metabolite that is common to tetrabenazine and NBI-98854.
Data Source:
All data are rounded to two significant figures.

그림 1: **테트라베나진, Dihydrotetrabenazine 그 입체 이성질체간 관계**



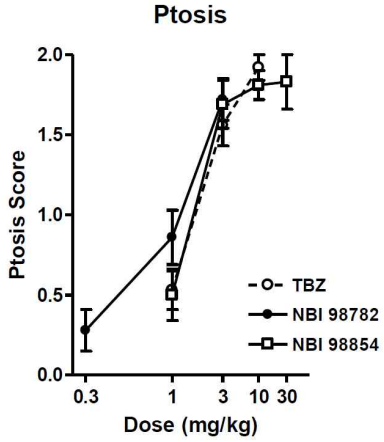
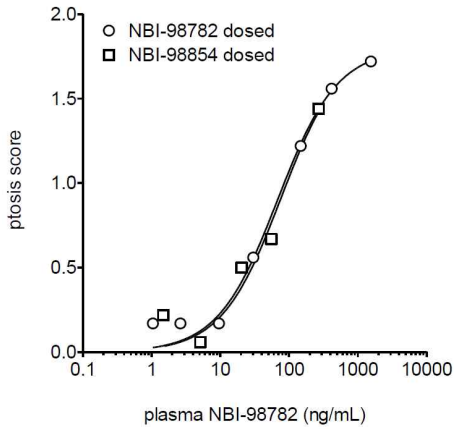
Tetrabenazine; NBI-98785 Dihydrotetrabenazine (DHTBZ)

5.2.2. 생체 내 시험

- 지연운동이상증의 동물 모델은 개발되었으나, 사람의 지연운동이상증에 정확하게 맞는 것은 없어, 랫드 모노아민 고갈 상태(안검하수, 운동활동감소, 혈청 프로락틴 증가) 유도에 대한 NBI-98854의 생체 내 효과를 평가함.

① 설치류의 안검하수

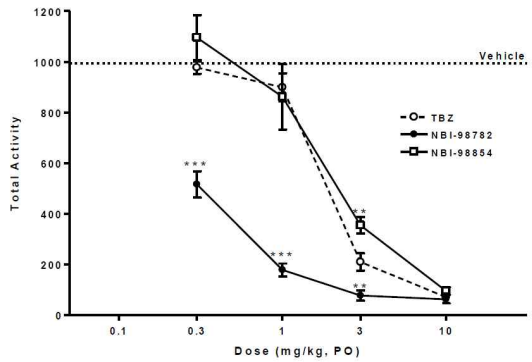
- NBI-98854 및 NBI-98782의 안검하수 유도 능력을 단회투여 후 평가하였으며, 양성 대조군으로 테트라베나진을 사용함.
- 3개 화합물 모두 용량 의존적으로 안검하수를 유도하는 것으로 나타났으며, 그 중 NBI-98782가 더 낮은 용량에서도 영향을 미치는 것으로 관찰됨.
- NBI-98854의 경구 투여 활성이 대사체 NBI-98782에 의한 것임을 혈장 농도 분석을 통해 확인함.

NBI-98854, NBI-98782 및 테트라베나진을 랫드에 경구 투여 후 2시간째 평균 안검하수 점수	NBI-98854 및 NBI-98782 경구 투여 후 혈장 농도 대비 안검하수에 대한 용량 반응
	

② 설치류의 운동활동 저하

- 테트라베나진과 같은 모노아민 고갈제는 운동활동을 감소시키는 것으로 알려져, NBI-98854 및 NBI-98782를 랫드에 단회 경구 투여 후 평가함.
- 테트라베나진 및 NBI-98854는 용량 의존적으로 활동감소를 유도했으며, 최소 유효용량(minimum effective dose, MED)은 3mg/kg으로 관찰되었으며, NBI-98782는 더 강력한 효과를 발휘하여 MED가 0.3mg/kg이하로 나타남.

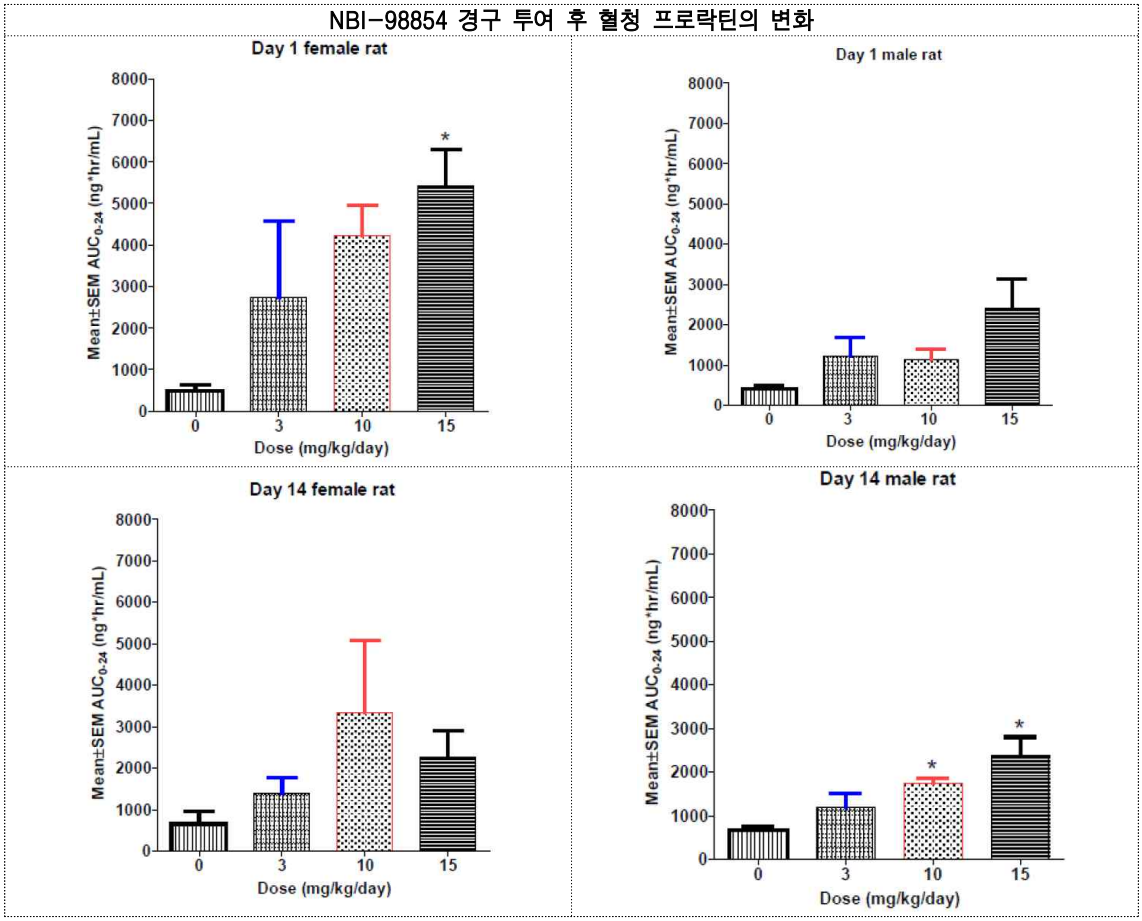
NBI-98854, NBI-98782 및 테트라베나진을 랫드에 경구 투여 1시간 후 총 운동활동



LMA = locomotor activity; TBZ = tetrabenazine.
** = p<0.01 versus vehicle
*** = p<0.001 versus TBZ

③ 혈청 프로락틴 상승

- VAMT2 저해제는 도파민 고갈/길항을 통해 혈청 프로락틴 수준을 상승시키므로, NBI-98854 를 14일간 랫드에 경구투여한 후 제1일 및 제14일 투여 전/후에 혈액을 채취하여 혈청 프로락틴 농도를 측정한 결과, 용량 의존적으로 증가하였으며 암컷에서 반응이 더 큰 것으로 관찰됨.



5.2.3. 2차 약력학시험

- VMAT2 이외의 기타 표적에 대한 NBI-98854(10μM), NBI-98782(1μM) 및 NBI-136110(1μM)의 친화력을 GPCR, 세포 표면모노아민수송체, 이온채널을 포함하여 다양한 범주의 수용체 단백질(최대 79개)에 대한 결합능을 평가한 결과, 50% 이상 저해하지 않음.
- 비선택적 저해제인 reserpine이 VMAT1을 저해하는 조건에서 NBI-98854 및 그 대사체는 VMAT1을 저해하지 않음.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 심혈관계에 대한 영향 평가에서 NBI-98854 또는 NBI-98782는 혈압 및 심박수를 증가시켰으며, QTc 간격을 연장시켰으나, 용량 의존적이지 않고 대조군 대비 <10%로 관찰되어 시험약에 의한 유의한 변화로 간주되지 않음.

5.3.1 심혈관계에 대한 영향

- NBI-98854 및 NBI-98782 용량 의존적으로 hERG 채널을 저해함(IC_{50} 각각 2.0 및 36.1μM).
- 원격계측기가 장착된 개를 대상으로 NBI-98854 및 NBI-98782를 6일간의 휴약기를 가진 후 qd로 경구투여하여 심혈관계에 대한 영향을 평가함.
  - NBI-98854 ≥5mg/kg 및 NBI-98782 ≥7.5mg/kg: 진전/근육경련
  - NBI-98854 ≥5mg/kg 및 NBI-98782 ≥15mg/kg: 구토 및/또는 비정상변
  - NBI-98854 ≥15mg/kg 및 NBI-98782 ≥7.5mg/kg: 숨가쁨
    →용량 의존적으로 관찰됨
  - NBI-98854 30mg/kg: 투여 후 2~3시간에 대조군 대비 평균 혈압의 통계적으로 유의한 상승 유발
    · 평균, 수축기 및 확장기 혈압의 최대 증가는 각각 24.8/11.5, 21.8/11.7, 및 19.3/9.3mmHg임.

- NBI-98854 ≥15mg/kg: 심박수의 일시적인 증가가 투여 1~3시간 사이에 나타났다가 8시간 이내에 완전히 회복됨.
  · 대조군 대비 최대 심박수 증가는 수컷 28 및 53bpm, 암컷 10 및 29bpm(각각 15 및 30mg/kg)
- NBI-98782 ≥7.5mg/kg: 투여 후 2~6시간에 유의한 심박수의 일시적인 증가가 관찰됨.
  · 대조군 대비 최대 심박수 증가는 수컷 33 및 34bpm, 암컷 29 및 30bpm(각각 7.5 및 15mg/kg)

- QTcM/QTcR 간격이 NBI-98854 ≥15mg/kg 또는 NBI-98782 ≥7.5mg/kg에서 대조군 대비 약간 증가함(<7% 또는 15msec).
  - NBI-98854 15mg/kg와 30mg/kg 투여군에서의 약물의 노출은 선형증가하였으나, QTc 간격은 15mg/kg 투여군 대비 증가하지 않음(NBI-98782에서도 유사한 결과가 관찰됨).
- NBI-98854 30mg/kg 투여 후 QRS 간격이 투여 후 8시간까지 증가하였으나($p<0.001$, 수컷 4/6마리, 암컷 3/6마리), 투여 전 및 대조군 대비 차이가 최소한이었으므로(4msec) 이는 시험약 관련 이상영향으로 판단되지 않음.
- 심혈관계 영향에 대한 NOAEL 값은 NBI-98854 및 NBI-98782 모두 15mg/kg/day로 결정됨.

5.3.2 중추신경계에 대한 영향

- 랫드에 15, 25, 50mg/kg NBI-98854를 단회 경구 투여 후 24시간 동안 임상소견, 신경행동평가(기능관찰시험 및 운동활동) 및 체온을 평가함.
- 50mg/kg 수컷 1마리가 24시간 후 사망한 채 발견되었으며(부검에서 소견 관찰되지 않음), 비정상 걸음걸이, 운동장애, 각성저하, 빛에 대한 비정상 동공반응/축동, 모피 오염이 관찰됨.
- ≥15mg/kg 모든 동물이 무기력, 눈 부분감김이 관찰됨.
- 투여 후 1.5시간째 신경근육기능감소(눈꺼풀 감김, 비정상 걸음걸이, 및 운동장애), 감각운동기능감소(비정상 동공반응), 행동감소(각성저하), 부교감신경계자극(축동 및 침흘림증가)가 관찰되었으나, 투여 24시간째에는 대조군과 유사하게 나타남.

→VMAT2 저해에 따른 약리학적 작용으로 NOAEL은 25mg/kg(NBI-98854 C_{max} 1.25μg/mL, AUC_{0-24} 11.3μg·hr/mL, NBI-98782 C_{max} 0.85μg/mL, AUC_{0-24} 8.94μg·hr/mL)로 결정됨.

5.3.3 호흡기계에 대한 영향

- 개를 대상으로 한 14일 경구 반복투여독성시험에서 호흡기계 평가를 실시함.
- NBI-98854 ≥15mg/kg 및 NBI-98782 ≥7.5mg/kg에서 흔하게 관찰된 임상소견은 무기력 및/또는 횡와임.
  - 1분 호흡량 감소, 1회 호흡량 및 심호흡 발생이 증가함.
  - NBI-98854 ≥15mg/kg 투여 후 2~3시간에 호흡률은 최대 35%, 1분 호흡량은 최대 17%까지 감소함. (→호흡률 감소에 대한 보상기전으로 1회 호흡량(최대 32%)이 증가했기 때문에 이상징후로 간주되지 않음)
  - NBI-98782 ≥7.5mg/kg 투여 후 1~2시간에 호흡률 및 1분 호흡량이 최대 32% 및 25%까지 감소하고 1회 호흡량이 22% 증가하였으나 24시간째에 회복되어 NOAEL은 15mg/kg/day로 결정됨(NBI-98782 C_{max} 1.0μg/mL, AUC_{0-24} 3.7μg·hr/mL).
  - 24시간째에 완전히 회복되었으나, NBI-98854 35/30mg/kg 투여군 3마리는 예외로, NOAEL은 15mg/kg/day로 결정됨(NBI-98854 C_{max} 6.8μg/mL, AUC_{0-24} 27.9μg·hr/mL).

5.3.4 신장/비뇨기계에 대한 영향

- 미실시.
- 랫드 및 개 반복투여독성시험의 일부로서 임상화학 및 소변 분석은 신장기능 이상의 증거를 제공하지 않았으며, 신장조직의 육안 및 현미경검사에서 구조에 대한 영향이 발견되지 않음.

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- NBI-98854는 NBI-98782 및 NBI-136110으로 대사되며 NBI-98854의 약리활성에 상당히 기여하는 것으로 판단됨.
- NBI-98854 80mg 경구 투여 후 대사체의 사람 혈장 노출은 NBI-98854의 각각 약 16% 및 34%로 관찰됨.

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- NBI-98854는 경구 투여 후 신속하게 흡수되며, 최대 혈장 농도는 평가된 모든 종에서 투여 후 0.25-2시간에 관찰됨.
- NBI-98854 단회 및 반복투여 시험 결과에 근거할 때, NBI-98854 및 대사체인 NBI-98782 및 NBI-136110에 대한 성별 간의 상당한 차이는 관찰되지 않음.
- C_{max} 및 AUC는 평가된 모든 종에서 용량 증가에 따라 증가하였고, 반복투여 후 약간 증가함.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- NBI-98854 및 NBI-98782는 MDCK-MDR1 세포에서 높은 투과성을 나타내었고, P-gp 매개 수송에 대한 증거는 관찰되지 않음.
- Caco-2 세포를 이용한 투과도 시험에서 NBI-98854가 Caco-2 세포에서 발현되는 P-gp 또는 BCRP 수송체에 대한 기질이 아님을 나타냄.
- NBI-98854 및 NBI-98782의 뇌-혈장 농도비는 경구 투여 후 평가된 모든 시점에서 일치 수준보다 높아 뇌혈관문을 쉽게 통과하는 것을 시사함.
- 랫드에 [^{14}C]NBI-98854 경구 투여 후 방사능은 신속하고 광범위하게 분포하였으며, 조직 농도는 일반적으로 혈장 농도를 초과함.
- 색소 침착 랫드에서 [^{14}C]NBI-98854 경구 투여 후 NBI-98854의 높은 멜라닌 결합으로 인해 포도막(uveal tract)에서 방사능이 높게 검출됨.
- NBI-98854의 혈장단백결합률은 시험관 내 시험(ultrafiltration)을 통해 마우스 95.4%, 랫드 98.3%, 토끼 99.3%, 개 98.8%, 사람 99.9%로 관찰됨.
- NBI-98782의 혈장단백결합률은 시험관 내 시험(equilibrium dialysis)을 통해 마우스 76.0%, 랫드 71.7%, 토끼 48.0%, 개 58.9%, 사람 65.2%로 확인됨.
- NBI-98854의 혈액 대 혈장 농도비는 거의 유사하게 나타나, 전혈 세포로의 우선적 분포가 없음을 시사함.
- 임신한 랫드에서 태자로 NBI-98854 및 그 대사체(NBI-98782 및 NBI-136110)가 혈장 및/또는 모유에서 검출됨으로써 모체로부터 태자에게 약물이 전달됨.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.3.1 in vivo 대사

- [^{14}C]NBI-98854를 단회 경구 투여 후 사람 혈장에서 방사능으로 정량 가능한 약물과 관련된 화합물은 NBI-98854, NBI-98782, NBI-136110 및 NBI-679006(M10b)로 확인되었으며, 이는 랫드 및 개의 혈장에서도 존재함.

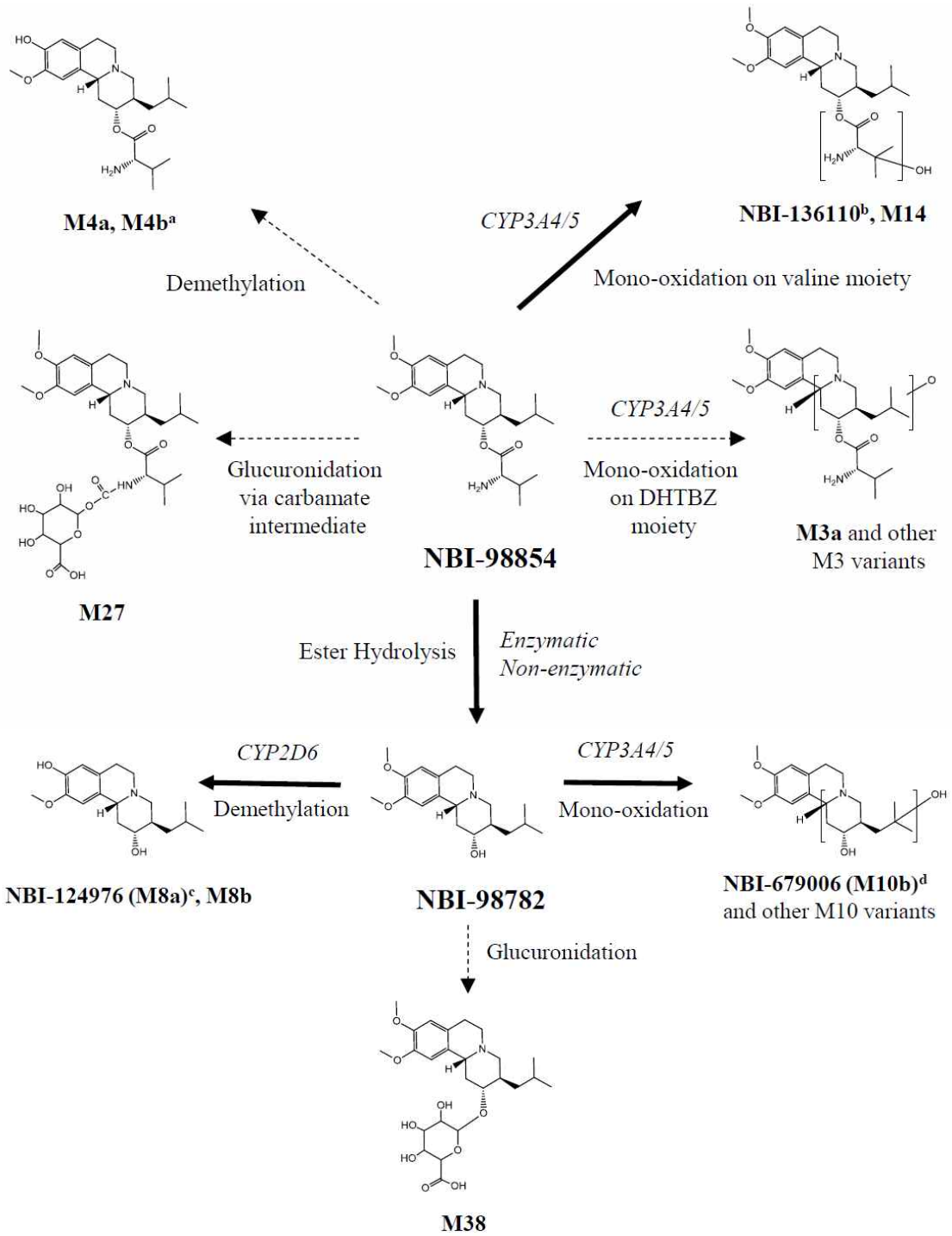
Table 6: Relative Exposures of NBI-98854 and Abundant Human Circulating Metabolites in Rat, Dog, and Human Plasma Following Oral Administration of [^{14}C]NBI-98854

Circulating component	Percent of total plasma exposure of [^{14}C]NBI-98854-related radioactivity		
	Rat (15 mg/kg)	Dog (10 mg/kg)	Human (50 mg)
NBI-98854	8.8	47.0	42.4
NBI-98782	18.2	5.2	9.9
NBI-136110	7.3	8.1	12.7
NBI-679006	32.3	8.7	8.2

Notes: Values in this table are derived from metabolite profiling using radiometric detection as described in Report . A more detail summary is provided in Table 2.6.5.9. NBI-98854 is extensively metabolized in rat, dog, and human. As such the balance of drug-related exposure in these species, not accounted for by the metabolites listed, can be attributed to the presence of multiple minor/trace circulating metabolites.

- NBI-98854의 주요 대사경로

Figure 5: Primary Metabolic Clearance Pathways for NBI-98854 and NBI-98782 in Rats, Dogs, and Humans



Bold and dashed arrows indicate major and minor metabolic clearance pathways, respectively.
NBI-98854 is extensively metabolized in rats, dogs, and humans. A comprehensive metabolism scheme for NBI-98854 is provided in Table 2.6.5.11.1
[a]One of 2 potential desmethyl NBI-98854 metabolites shown.
[b]The structure of NBI-136110 is as shown. Brackets indicate the region where oxidation occurs to form M14, a lesser abundant valine oxidized NBI-98854 metabolite observed primarily in in vitro studies.
[c]The structure of NBI-124976 (M8a) is as shown. M8b represents the other potential desmethyl NBI-98782 metabolite.
[d]The structure of NBI-679006 is as shown. Brackets indicate the region where oxidation occurs to form other, lesser abundant, M10 variants.

- NBI-98854 또는 NBI-98782로 배설된 방사능의 비율은 랫드, 개, 사람 배설물, 랫드 담즙에서 낮게 나타나, 신장 또는 담즙 배설의 영향은 거의 없음을 시사함.

Table 7: Percent of Orally Administered [^{14}C]NBI-98854 Excreted as Unchanged NBI-98854 or NBI-98782 in Rat, Dog, and Human Urine and Feces, and in Rat Bile

Matrix	Urine			Feces			Bile
Species	Rat	Dog	Human	Rat	Dog	Human	Rat
Analyte	% of Administered Dose						
NBI-98854	MS	1.8	1.8	2.1	13.2	1.8	1.0
NBI-98782	1.3	2.0	1.6	MS	2.2	<1	MS

MS=indicates that component was below quantifiable levels using radiometric detection but detectable by mass spectrometric detection.
Values in this table are derived from metabolite profiling using radiometric detection as described in Report 13-98854-001-MT. A more detail summary is provided in Table 2.6.5.9.

- 사람의 소변 및 대변에서 60개 이상의 대사체가 검출되었으며, 투여된 용량의 >10%을 차지하는 단일 대사체는 없으며, 사람 특이적 대사체는 확인되지 않음.

5.4.3.2 in vitro 대사

- 랫드, 개, 사람의 간세포를 이용한 시험에서 확인된 대사경로는 in vivo 시험 결과가 대체로 일치함.
- 사람 간마이크로솜을 이용하여 NBI-98854의 대사경로를 확인한 결과, CYP3A4/5 및 CYP2D6가 NBI-98854의 전체 in vitro CLint에 82.4% 및 12.5% 영향을 미치는 것으로 평가됨.
- NBI-98854의 대사체(NBI-136110, M3a, M14) 생성은 낮은 CYP3A4/5 활성을 가지는 간세포에서 높은 CYP3A4/5 활성을 가지는 간세포에 비해 약 80-90% 낮았으며, 이들 대사체 형성에 CYP3A4/5의 주요 역할을 시사함.
  - 이에 비하여 NBI-98782의 형성은 낮은 CYP3A4/5 활성 간세포에서 높은 CYP3A4/5 활성 간세포보다 약 50% 더 낮게 나타남.
  - NBI-136110, M3a, M14 형성은 azamulin 존재시 강하게 억제됨으로써(88% 이상), 이들 대사체 형성에 CYP3A4/5의 주요 역할을 시사함.
- NBI-136110 형성에 관여하는 CYP 효소를 탐색한 결과, CYP3A4/5에 의해 형성됨.
- NBI-98782 소실에 관여하는 효소를 탐색한 결과, 사람 마이크로솜에 퀴니딘을 함께 배양할 경우 CL_{int}은 10.4mL/min/kg에서 3.90mL/min/kg로 감소하는 것을 확인함(62.6%).

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 랫드, 개, 사람에서 [^{14}C]NBI-98854를 이용하여 방사능 표지 mass balance 시험을 수행한 결과, 대부분의 방사능이 소변과 대변으로 배설됨.
  - 모든 종에서 방사능의 배설 속도는 상대적으로 신속하였고, 투여된 방사능의 절반 이상이 투여 후 72시간 이내에 배설됨.

Table 8: Total Recovery and Percentage of [^{14}C]NBI-98854-related Radioactivity Excreted in Various Matrices After Oral Administration to Rats, Dogs, and Humans

Species	Dose	Collection Period (hours)	Urine	Feces	Bile	Total[a]
Rat (bile cannulated)	15 mg/kg	0-72	36.2	8.68	49.9	96.8
Rat (non-bile cannulated)	15 mg/kg	0-168	36.3[b]	57.9[b]	NA	99.8[b]
Dog	10 mg/kg	0-168	35.0[b]	56.4[b]	NA	95.4[b]
Human (male)	50 mg	0-312	61.2	29.5	NA	90.8

NA=not applicable.
[a] Total recovery value includes cage wash, etc.
[b] Values shown are gender-pooled averages (3 males and 3 females for both rat and dog) using data from Table 2.6.5.13. No obvious gender differences in the rate or extent of excretion of drug-related radioactivity was observed for either species.

5.4.5. 약동학적 약물상호작용

- NBI-98854 및 그 대사체(NBI-98782, NBI-136110)에 대하여 시험관 내 CYP 효소 저해시험을 실시한 결과, NBI-98854의 CYP2D6 억제(IC_{50}=9.0μM), CYP3A4/5 억제(IC_{50}=31.1μM), NBI-98782의 CYP2D6 억제(IC_{50}=14.2μM)가 관찰되었으며, TDI 증거는 관찰되지 않음.

Table 9: Inhibition of Human CYP Enzymes by NBI-98854, NBI-98782, and NBI-136110

CYP Isoform[a]	IC_{50} (μM)[b] Test Article		
	NBI-98854	NBI-98782	NBI-136110
CYP1A2 (Phenacetin, 50 μM)	>50	>50	>10
CYP2C9 (Diclofenac, 4 μM)	>50	>50	>10
CYP2C19 (S-Mephenytoin, 35 μM)	>50	>50	>10
CYP2D6 (Dextromethorphan, 5 μM)	9.0 (10.6)[c]	14.2 (10.5)[c]	>10
CYP3A4/5 (Midazolam, 3 μM)	31.1 (20.0)[c]	>50	>10
CYP2B6 (Efavirenz, 3 μM)	>30	>30	>30
CYP2C8 (Amodiaquine, 1.5 μM)	>30	>30	>30
CYP2E1 (Chloraoxazone, 30 μM)	>30	>30	>30

Additional details are provided in Table 2.6.5.12.1.
IC_{50}=half maximal inhibitory concentration; CYP= cytochrome P450; NADPH= reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.
[a] The CYP selective probe substrates used for these experiments along with their respective incubation concentrations are shown in parenthesis.
[b] Values shown are from incubations conducted without pre-incubation period with test inhibitor and an NADPH regenerating system.
[c] Values in parenthesis are IC_{50} values from incubations conducted with a 30-minute pre-incubation period with test inhibitor and an NADPH regenerating system.

- 사람 간세포를 이용하여 NBI-98854 또는 NBI-98782의 CYP3A4/5, CYP1A2 또는 CYP2B6 유도 가능성을 평가한 결과, 부형제 대조군과 유사하게 나타나 유도의 증거는 관찰되지 않음.
- NBI-98854 및 그 대사체(NBI-98782, NBI-136110)의 수송체 억제 가능성을 시험관 내 시험으로 평가한 결과, NBI-98854(100μM)에 의해 P-gp가 >50% 억제되어, 추가 시험을 진행하여 P-gp에 대한 IC_{50} 값 23.8μM을 산출함.
  - 그 외 OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP에 대한 저해능은 약 30% 전후로 나타나 IC_{50} 산출을 위한 추가 시험은 진행되지 않음. (NBI-98854 25μM(BCRP의 경우 100μM), NBI-98782 및 NBI-136110 5μM)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- NBI-98854는 선택적 VMAT2 저해제로서 경구 투여 후 더 강력한 VMAT2 저해제 NBI-98782로 대사되며, NBI-98782는 VMAT2 저해제로서 품목허가된 테트라베나진의 대사체이기도 함.
- NBI-98854와 유사한 안검하수 유도, 운동활동감소 유발 및 혈청프로락틴 증가를 일으킴으로서 VMAT2 저해제로서 생체 내 효과를 확인함.
  - 생체 내 효과의 대부분은 (NBI-98854→)NBI-98782에 의한 것으로 확인됨.
  ☞ XENAZINE(2008 허가 FDA) 품목허가 검토서에 tetrabenazine에 대한 VMAT2 억제능에 대한 시험관 내 약력학만 기술됨.

- 원격계측기를 장착한 의식 있는 개를 대상으로 심혈관계 영향을 평가한 결과, NBI-98854 30mg/kg에서 대조군 대비 혈압 및 심박수를 일시적으로 증가시켰으며, QTc 간격이 ≥15mg/kg에서 약간 증가함(NBI-98782 15mg/kg에서 심박수 및 QTc 간격에서 비슷한 변화가 관찰됨).
  ☞ 사람 노출과 비교하였을 때 상대적으로 낮은 안전역을 갖고 있어, 허가사항에 관련 안전성정보의 반영이 필요한 것으로 사료됨. 사용상의 주의사항 경고 2) 항에 반영됨. 타당함.

Table 11: Systemic Exposure Values for NBI-98854 and NBI-98782 at NOAEL Doses in GLP Safety Pharmacology Studies

Study (Report No.) Test article	NOAEL (mg/kg or mg/kg/day)	NBI-98854 Exposure[a]				NBI-98782 Exposure[a]			
		C_{max}		AUC_{0-24}		C_{max}		AUC_{0-24}	
		ng/mL	Safety Margin[b]	ng×hr /mL	Safety Margin[b]	ng/mL	Safety Margin[b]	ng×hr /mL	Safety Margin[b]
Rat CNS NBI-98854	25	1250	1.4	11,300	1.7	848	13	8940	8.1
Dog Pulmonary NBI-98854	15	6830	7.8	27,900	4.1	227	3.5	1880	1.7
Dog Pulmonary NBI-98782	15	Not applicable. NBI-98782 administered directly to dogs.				1020	16	3670	3.3
Dog Cardiovascular NBI-98854	15	6830	7.8	27,900	4.1	227	3.5	1880	1.7
Dog Cardiovascular NBI-98782	15	Not applicable. NBI-98782 administered directly to dogs.				1020	16	3670	3.3

AUC_{0-24} = area under the plasma concentration versus time curve between 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration; NOAEL = no observed adverse effect level.
C_{max} and AUC_{0-24} were rounded to 3 significant figures, and safety margins were rounded to two significant figures.
[a] Reported exposure values are the average Cmax and AUC of the genders on Day 1 exposure values in repeat dose toxicity studies (Reports (rat) and (dog)).
[b] Although the highest proposed human dose is 80 mg, the safety margin is calculated using the systemic exposures at the 100 mg dose because empirical steady state data are available at the 100 mg dose. Human exposure data on Day last (N=4, Day 8; CSR NBI 98854-0901): for NBI-98854, C_{max} = 878 ng/mL; AUC_{0-24} = 6,730 ng×hr/mL; for NBI-98782, C_{max} = 64.0 ng/mL, AUC_{0-24} = 1110 ng×hr/mL.

- 색소침착 랫드 분포시험 결과에서 이 약이 멜라닌 함유 조직에 결합할 가능성을 나타내지만, '멜라닌과 결합하는 약물에 대한 경험에 따르면 결합만으로 광안전성이 우려되지는 않음'이 '광안전성 평가 가이드라인'에 명시되어 있으며, 3T3 NRU 광독성시험에서 음성을 나타내었기 때문에 사람에서 광독성을 유발할 가능성이 매우 낮다고 사료됨.
- NBI-98854는 CYP3A4/5 및 CYP2D6에 의해 대사되므로, CYP3A4/5 저해제의 병용투여, CYP2D6 poor metabolizer 또는 CYP2D6 저해제 병용투여의 경우 이 약 투여시 주의가 필요함.
  ☞ 용법·용량 항에 반영됨. 타당함.
- NBI-98854는 P-gp의 억제제이므로(IC50 23.8μM), P-gp 기질과 병용투여 시 기질의 노출을 증가시킬 수 있음.
  ☞ 사용상의 주의사항 상호작용 항에 반영됨. 타당함.
- 임신한 랫드에 NBI-98854 경구 투여 후 태자 및/또는 모유에서 NBI-98854 및 NBI-98782가 검출되었으므로, 관련 안전성정보를 '임부 및 수유부에 대한 투여' 항에 반영하는 것이 타당하다고 사료됨.
  ☞ 사용상의 주의사항 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여 항에 반영됨. 타당함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC 제출, FDA(2020.10.21.)
  - 미국 FDA에 품목허가(INGREZZA hard capsule 40mg) 접수 당시 제출한 임상/비임상자료, PMR study 자료 목록 제출함(공증자료).
- 국내 1상 가교시험

- 2018.07.20. 임상시험계획승인(접수번호: 20180141653)(순환계약품과-3327호, 2019.04.05.)
  [MT-5199-K01] 승인번호 32143, 일련번호 201900247, 승인일자 2019.04.05.
  건강한 한국인 성인 남성을 대상으로 MT-5199를 단회 또는 반복 투여 후, 안전성, 내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림 위약 대조 임상시험
- 임상정책과-1170(2021.03.08.), 기준에 따라 평가한 결과 해당 임상시험은 고위험 임상시험에 미해당(23점/100점 중)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 22건, 1상 16건, 2상 4건, 3상 2건
  - 1상 시험으로 단회투여, 반복투여, 식이영향을 평가
  - 간장애, 신장애, 연령의 영향을 평가
- 신청 적응증(TD)을 입증하는 핵심 임상시험은 1304시험, 1202시험이고, 지지 임상시험은 1201시험, 1402시험임.

6.3. 생물약제학시험

- 3건의 생체이용률시험을 실시하였으며, 식이영향은 없었고 캡슐제와 경구액제는 BE를 만족함. 또한 임상용 시험약과 시판용 의약품은 BE를 만족함.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
A Phase 1, Open-Label, Two-Cohort, Single Dose Study to Assess the Mass Balance, Route of Elimination, and Metabolic Profile of [14C]-Labeled NBI-98854 and Absolute Bioavailability of NBI-98854 in Healthy Male Volunteers								
1상	NBI-98854-1204	NBI-98854의 경구 및 정맥 투여의 생체이용률 및 대사체 프로파일 평가	공개 단일용량 2코호트 시험	건강한 지원자 12명	• 코호트1: - [^{14}C]NBI-98854 50mg 경구 • 코호트2: - [^{14}C]NBI-98854 약 15㎍ 정맥 • 모두 공복투여	단회	<약동학> 혈장 NBI-98854 NBI-98782 <안전성> 이상반응 등	**<약동학>** • [^{14}C]NBI-98854 투여 후 혈장 방사능 PK는 0.75시간의 t_{max}로 급속한 흡수를 나타내었으며, 방사능은 최고 농도에서 평균 30시간으로 감소됨. • 사람에서 NBI-98854의 **경구 생체이용률은 49%로 나타남**. • 대사체 프로파일링을 통해 계량화할 수 있는 성분은 NBI-98854, 98782, 136110 및 M10b (NBI-679006으로 알려짐)로 확인됨. **<안전성>** • 내약성이 우수함.
A Phase 1, Randomized, Open-Label, Three-Treatment-Period Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Relative Bioavailability, and Safety of Two Different NBI-98854 Formulations and the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Capsule Formulation in Healthy Adult Subjects and an Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of an NBI-98854 Capsule Formulation in Healthy Elderly Subjects								
1상	NBI-98854-1102	2개 NBI-98854 제형의 약동학, 상대 생체이용률, 식이영향 평가	공개 단회투여 3-period 2-way 교차시험	건강한 지원자 22명 **그룹1** 성인 12명 공복/식후 **그룹2** 고령 10명 공복	·A: 분말 2mg/mL - w/o food ·B: 캡슐 25mg - w/ & w/o food ·2-way crossover - ABB - BAB	단회 (휴약기 7일)	<약동학> 혈장 NBI-98854 NBI-98782 <안전성> 이상반응 등	**<약동학>** 1. 그룹 1 • 금식상태에서 경구용액과 캡슐 제형의 투여는 NBI-98854 및 NBI-98782의 혈장농도 프로파일에 거의 차이가 나타나지 않음. • 캡슐제의 경우 NBI-98854의 C_{max}는, 식후 투여가 공복시 투여보다 약간 낮았으나(각각 90.6ng/mL vs. 131ng/mL), 노출량은 동일한 정도($AUC_{0-\infty}$는 각각 1390 및 1330ng·hr/mL)로 나타남. • NBI-98782의 PK 프로파일도, 식후 투여와 공복시 투여가 동일한 정도였으며, 캡슐제를 공복시 투여 및 식후 투여했을 때의 C_{max}는 각각 5.16 및 4.70ng/mL, $AUC_{0-\infty}$는

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								각각 158 및 163ng·hr/mL.
A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Cohort, Two-Period Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of Two NBI-98854 Capsule Formulations and the Effect of Food on NBI-98854 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects								
1상	NBI-98854-1504	NBI-98854 2가지 캡슐(임상용&상용) 제형의 생동성 평가 및 상용캡슐의 식이영향 평가	공개 단일용량 2코호트 2-period 시험	건강한 지원자 48명	·NBI-98854 ·코호트1: 생동 - 임상/상용 40mg ·코호트2: 식이영향 - 상용 80mg	단회 휴약기 7일	<약동학> 혈장 NBI-98854 NBI-98782 <안전성> 이상반응 등	**<약동학>** • NBI-98854 40mg 캡슐의 임상 및 상용 제제에서 생물학적동등성이 입증됨. • NBI-98854 80mg 식후 투여에서 C_{max}가 더 낮게, t_{max}는 더 길게 나타났으나 AUC는 거의 유사하게 나타남. • 대사체 NBI-98782는 식이에 의한 영향을 크게 받는 것으로 나타나지 않음. **<안전성>** • 내약성이 우수함. • 40mg 투여군 24명 중 9명에서 TEAE를 보고하였으며, 두통이 흔하게 보고됨. • 80mg 투여군 24명 중 7명에서 TEAE를 보고하였으며, 근육통 및 두통이 흔하게 보고됨.
A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Period Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of Two NBI-98854 Capsule Formulation in Healthy Adult Subjects								
1상	NBI-98854-1602	NBI-98854 생물학적 동등성 평가	무작위배정, 공개 2기-교차 생물학적 동등성 평가	건강한 지원자 32명 (18~40세)	·NBI-98854 캡슐 40mgX2, 80mgX1 ·w/o food ·휴약기: 2주	단회	<약동학> 혈장 NBI-98854 NBI-98782 <안전성> 이상반응 등	**<약동학>** • NBI-98854 40mgX2와 80mgX1의 약동학 파라미터($AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-tlast}$, 및 C_{max}) 기하평균 값은 생물학적 동등성 범위(80~125%) 내로 나타남. • 대사체 NBI-98782 및 NBI-136110의 PK 파라미터도 근본적으로 유사함. **<안전성>** • 건강한 시험대상자에서 양호한 내약성을 나타냈으며, 사망, 중대한 TEAE 및 중증의 TEAE는 나타나지 않음. • 시험약과 관련 없는 경미한 요로감염에 의한 중지례 1명이 보고됨.

6.4. 임상약리시험

- 임상약리시험은 건강한 성인을 대상으로 11건(고령자 포함), 소아, 간기능장애, 신기능장애 환자를 대상으로 각 1건의 임상시험을 실시함(100mg MD 시험에서 이상사례 발생빈도 높음)
- 상호작용시험으로 케토코나졸, 파록세틴, 리팜핀, 디곡신 및 미다졸람과의 병용투여 시험자료를 제출함.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
A Phase I, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single-Dose, Sequential Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of NBI-98854 in Healthy Men								
1상	NBI-98854-0801	NBI-98854 순차적 용량증량 투여의 약동학 및 안전성 평가	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 순차적 용량증량 시험	건강한 지원자 16명 각 코호트 8명씩	·코호트1: - NBI-98854(1, 2, 5, 12.5mg), 위약 ·코호트2: - NBI-98854(12.5, 25, 50, 75mg), 위약 ·용액 - Diet 7-up(위약)	각 투여 휴약기 7일	<약동학> 혈장 NBI-98854 NBI-98782 <약력학> 혈청프로락틴 <안전성> 이상반응 등	**<약동학>** • NBI-98854의 AUC_{0-inf} 및 C_{max}는 1~75 mg의 범위 내에서 투여량이 증가함에 따라 **정비례 이상으로 상당히 증가함.** **<약력학>** • NBI-98854 전체 투여군에서 투여 1일 후 평균 혈청프로락틴 농도는 증가됨. **<안전성>** • 1명이 5mg 투여 후 투여 전 대비 크레아틴 포스포키나아제 증가로 인

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								하여 시험을 중단함. (경과, 회복됨) (127U/L → 4007U/L)
A Phase I, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single- and Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of NBI-98854 in Healthy Men								
1상	NBI-98854-0901	NBI-98854 단회 및 다회투여 약동학 및 안전성 평가	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 단회 및 다회투여 시험	건강한 지원자 45명 시험약 단회 8명 반복 22명 위약 단회 5명 반복 10명	·단회투여: - NBI-98854(75, 100, 125, 150mg), 위약 ·반복투여(8일): - NBI-98854(50, 100mg), 위약	단회 각 투여 휴약기 7일	<약동학> 혈장 NBI-98854 NBI-98782 <약력학> 혈청프로락틴 <안전성> 이상반응 등	**<약동학>** • NBI-98854 및 NBI-98782의 $AUC_{0\text{-}inf}$ 및 C_{max}는 75~150mg의 범위에서 증량에 따라 비례하여 증가함. **<약력학>** • 혈청 프로락틴 농도 증가는 소포 모노아민 전달체 2(VMAT2) 억제에 따른 도파민 조절로 인하여 NBI-98854 및 활성대사체 NBI-98782에 예상된 반응임. **<안전성>** • NBI-98854 100mg 다회 투여의 내약성은 우수하지 않았으며, 시험대상자 8명 가운데 3명은 TEAE로 인하여 중단하였으며 이는 대부분 VMAT2 억제에 예상되는 약리 효과와 일치함(실험실, 활력징후, 심혈관 이상과 관련된 중단 사례는 없었음).
A Phase 1, Randomized, Open-Label, Three-Treatment-Period Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Relative Bioavailability, and Safety of Two Different NBI-98854 Formulations and the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Capsule Formulation in Healthy Adult Subjects and an Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of an NBI-98854 Capsule Formulation in Healthy Elderly Subjects								
1상	NBI-98854-1102	2개 NBI-98854 제형의 약동학, 상대 생체이용률, 식이영향 평가	공개 단회투여 3-period 2-way 교차시험	건강한 지원자 22명 **그룹1** 성인 12명 공복/식후 **그룹2** 고령 10명 공복	·A: 분말 2mg/mL - w/o food ·B: 캡슐 25mg - w/ & w/o food ·2-way crossover - ABB - BAB	단회 (휴약기 7일)	<약동학> 혈장 NBI-98854 NBI-98782 <안전성> 이상반응 등	**<약동학>** **그룹 2** • 금식 상태에서 25mg을 복용한 고령자는 NBI-98854 C_{max}가 그룹 1의 성인 대상자에 비해 약 30% 높게 나타남(NBI-98782는 유사하게 나타남).
A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Period, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Relative Bioavailability, and Safety of Two Different NBI-98854 Formulations in Healthy Adult Subjects								
1상	NBI-98854-1203	2개 NBI-98854 제형의 약동학, 상대 생체이용률 평가 (액제 vs 캡슐)	공개 단회투여 2-period 교차시험	건강한 지원자 12명	·A: 분말 2mg/mL (50mL, 100mg) - w/o food ·B: 캡슐 25mgX4 - w/o food ·2-way crossover - AB - BA	단회 (휴약기 7일)	<약동학> 혈장 NBI-98854 NBI-98782 <안전성> 이상반응 등	**<약동학>** • NBI-98854, 활성 대사물질 NBI-98782, 모노산 대사물질 NBI-136110에 대해 관측된 PK 프로필은 금식 상태의 건강한 성인 시험대상자에 NBI-98854 100mg을 경구 용액(분말) 또는 캡슐로 투여했을 시 유사하게 나타남. **<안전성>** • 1명 이상이 겪은 TEAE 증상으로는 피로감(4명), 졸음(3명), 불안감(2명), 체력 증가(2명), 두통(2명) 등이 있음
A Phase 1, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of NBI-98854								
1상	NBI-98854-1301	NBI-98854 약동학 평가	이중맹검 위약대조 단회투여 시험	건강한 지원자 15명 (18~55세)	·NBI-98854 캡슐 50mgX3, 50mgX6 ·위약 ·w/ food	단회	<약동학> 혈장 NBI-98854 NBI-98782	**<약동학>** • NBI-98854의 평균 C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}\infty}$는 150mg 투여량 대비 300mg에서 약 3배 이상 높았으며 이는 이 범위 내에

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							<안전성> 이상반응 등	서 용량 비례성을 나타내지 못함. **<안전성>** • 건강한 시험대상자에서 양호한 내약성을 나타냈으며, 사망, 중대한 TEAE 및 중증의 TEAE는 나타나지 않았고, 이상반응에 의한 중지례는 없었음.
A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Single Dose of NBI-98854 in Subjects with Mild, Moderate, or Severe Hepatic Insufficiency								
1상	NBI-98854-1303	간장애 환자에서 NBI-98854 안전성, 내약성, 약동학 평가	공개 단회투여 시험	건강한 시험대상자와 경증, 중등증 및 중증 간장애 환자로 구성되는 18-75세 건강6명 경증6명 중등증6명 중증6명	·NBI-98854 50mg 캡슐	단회 7일 추적 관찰	<약동학> 혈장 NBI-98854 NBI-98782 <안전성> 이상반응 등	**<약동학>** • 간기능장애에 의해, NBI-99854 및 그 대사물(NBI-98782 및 NBI-136110)의 최고 혈중농도(C_{max}) 및 총노출량(AUC)이 상승함. • 경도의 간기능장애 환자에서는, NBI-98854 및 NBI-98782의 C_{max}, $AUC_{0-\infty}$에 약간의 상승(2배 이하)이 나타남. • 중등도 및 중증 간기능장애 환자에서는, NBI-98854의 C_{max} 및 NBI-98782의 $AUC_{0-\infty}$에 특기해야할 상승(각각 약 2~3배 및 약 3.5배)이 나타남. • 경도, 중등도 및 중증 간기능장애 환자에서는, NBI-136110의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$에 약간의 상승(2배 이하)이 나타남. **<안전성>** • 이상반응에 의한 시험중지례는 없었으며, 시험기간 중에, 실험실검사 수치의 평균값, 활력징후 측정값 및 심전도 파라미터에 임상적으로 문제가 될만한 변화는 나타나지 않았고, 모든 투여군에서 임상적으로 중요한 차이는 나타나지 않았음.
A Phase 1, Randomized, Single-Dose, Double-Blind, Crossover, Placebo- and Moxifloxacin-Controlled Study to Evaluate the Effect of NBI-98854 on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Subjects								
1상	NBI-98854-1401	심장재분극에 대한 NBI-98854 영향 평가	무작위배정 이중맹검 3-way crossover 위약대조 목시플록사신대조 단회투여 시험	건강한 성인 21-55세 48명	·NBI-98854 40mgX4 캡슐 ·목시플록사신 400mg	3번 단회 휴약기 10일	<ECG> 심박수, PR간격, QRS지속시간 QT간격 <약동학> 혈장 NBI-98854 NBI-98782 <안전성> 이상반응 등	**<ECG>** • NBI-98854군 및 위약군의 QTcF 평균값 및 개별 보정한 QTc 간격(QTcI)는, 시험기간 중 안정적이었으며 450msec을 넘지 않음. • 3회 연속 기록한 QTcF/QTcI 간격의 평균값이 450msec를 초과하는 비율, 베이스라인 대비 변화량이 30msec를 초과하는 비율 및 전반적인 심장역학 이상은 극히 적었음. • 심박수의 평균값에는 베이스라인 대비 경미한 변화가 나타났으나, NBI-98854 투여 후에도 정상범위 내. • PR 및 QRS의 평균값은 NBI-98854군과 위약군에서 동일한 정도였고, 베이스라인 대비 현저한 변화는 나타나지 않음. **<안전성>** • 목시플록사신 투여 후에, 동성부정맥의 중대한 이상반응 1건이 보고되었고, 시험대상자는 시험을 중지함.
A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Valbenazine (NBI-98854) in Subjects with Normal Renal Function and Severe Renal Impairment								
1상	NBI-98854-	신장애	단회투여	정상 또는	·NBI-98854 40mg	단회	<약동학>	**<약동학>**

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	1701	환자에서 NBI-98854 약동학 안전성 평가	시험	중증 신장애 대상자 18~80세 16명 정상 eGFR (≥90mL/min/1.73m^2) 중증 eGFR (15-29mL/min/1.73m^2)	캡슐		혈장 NBI-98854 NBI-98782 <안전성> 이상반응 등	• 중증 신장애가 있는 시험대상자에게 발베나진 40mg 투여 시 정상 신기능을 가진 시험대상자에 비해 발베나진, NBI-98782 또는 NBI-136110의 C_{max} 또는 $AUC_{0-\infty}$에 대한 임상적으로 의미있는 효과가 없었음. **<안전성>** • 4명(25.0%)의 시험대상자는 각 신기능 그룹의 2명(25.0%) 대상체를 포함하여 TEAE를 경험하였으며 치료 관련 TEAE는 3명이 보고되었고, 시야 흐림(중증 신장애 그룹의 1명), 두통(정상 신기능 그룹의 1명) 및 졸음(정상 신기능 그룹의 1명 및 1명 중증 신장애 그룹)을 포함함.
A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of NBI-98854 in Healthy Subjects								
1상	NBI-98854-1302	건강한 성인에서 NBI-98854 및 케토코나졸의 병용투여 약동학 안전성 평가	공개 상호작용 시험	건강한 성인 18~40세 24명	·NBI-98854 50mg 캡슐, qd ·케토코나졸 200mg bid	시험약 단회 Keto 4일 반복	<약동학> 혈장 NBI-98854 NBI-98782 <안전성> 이상반응 등	**<약동학>** • NBI-98854와 케토코나졸의 병용투여 시 NBI-98854의 C_{max} 및 AUC_{0-last}가 NBI-98854 단회투여 시와 비교하여, 각각 1.5배 및 2.1배 상승. • NBI-98854와 케토코나졸의 병용투여 시 대사물 NBI-98782의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$가 NBI-98854 단회투여 시와 비교하여, 각각 1.6배 및 2.1배 상승. **<안전성>** • 시험대상자 중 5명(20.8%)은 연구 중에 6건의 AE를 겪었으며 전체 AE는 1일차 또는 2일차에 NBI-98854 단독 초기 처방 시에 발생했으며, 1회 이상으로 발생한 유일한 AE는 두통(2명, 8.3%).
A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of NBI-98854 in Healthy Subjects								
1상	NBI-98854-1502	건강한 성인에서 NBI-98854 및 리팜핀의 병용투여 약동학 안전성 평가	공개 상호작용 시험	건강한 성인 18~45세 12명	·NBI-98854 40mgX2 캡슐, qd ·리팜핀 600mg qd	시험약 단회 Rif 10일 반복	<약동학> 혈장 NBI-98854 NBI-98782 <안전성> 이상반응 등	**<약동학>** • NBI-98854와 리팜핀을 병용하면 NBI-98854을 단회 투여했을 때에 비해, C_{max}에 약 30%의 저하, $AUC_{0-\infty}$에 약 70%의 저하가 나타남. • 병용시 NBI-98854을 단회 투여했을 때에 비해 NBI-98782의 C_{max}에 약 50%의 저하, $AUC_{0-\infty}$에 약 80%의 저하가 나타남. • 대사물 NBI-136110는, NBI-98854와 리팜핀의 병용 후 NBI-98854 단회 투여에 비해 C_{max} 평균값에 1.4배의 상승이 나타났으나, $AUC_{0-\infty}$의 평균값은 약 70% 저하됨. **<안전성>** • 전체 12명(100%) 모두 리팜핀 초기 투여 후 색뇨증을 겪음.
A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of NBI-98854 on the Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Subjects								
1상	NBI-98854-1503	건강한 성인에서	공개 상호작용	건강한 성인	·NBI-98854 40mgX2 캡슐, qd	시험약 7일	<약동학> 혈장	**<약동학>** • 디곡신과 NBI-98854을 병용한 결과,

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		NBI-98854 및 디곡신의 병용투여 약동학 안전성 평가	시험	18~45세 24명	·디곡신 0.25mg qd	반복 Dig 14일 반복	NBI-98854 NBI-98782 <안전성> 이상반응 등	디곡신을 단회 투여했을 때에 비해, 디곡신의 C_{max}에 약 1.9배의 상승 및 $AUC_{0-\infty}$에 약 1.4배의 상승이 나타남. **<안전성>** • 시험을 중지한 이상반응은 3명에서 보고됨(1명은 불면증 및 불안, 1명은 불안 및 오심, 나머지 1명은 불안에 의해 중지함).
A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of NBI-98854 on the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Subjects								
1상	NBI-98854-1507	건강한 성인에서 NBI-98854 및 미다졸람의 병용투여 약동학 안전성 평가	공개 상호작용 시험	건강한 성인 18~45세 12명	·NBI-98854 40mgX2 캡슐, qd ·미다졸람 2mg qd	시험약 단회 Mid 2회	<약동학> 혈장 NBI-98854 NBI-98782 <안전성> 이상반응 등	**<약동학>** • 미다졸람의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$의 평균값은, NBI-98854 병용투여 유무에 상관없이 동일한 정도로 나타남. • 미다졸람의 t_{max} 중앙값은, NBI-98854 병용투여의 유무에 상관없이 동일하였으며(0.50시간), 미다졸람의 $t_{1/2}$의 평균값은, NBI-98854 병용투여의 유무에 상관없이 유사함. **<안전성>** • 가장 일반적인 AE는 졸음으로 미다졸람 단독 투여 시 41.7%, 미다졸람과 NBI-98845 동반 투여 시 58.3%임.
A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of Paroxetine, a Strong CYP2D6 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Valbenazine in Healthy Subjects								
1상	NBI-98854-1703	건강한 성인에서 NBI-98854 및 파록세틴의 병용투여 약동학 안전성 평가	공개 상호작용 시험	건강한 성인 18~55세 24명	·NBI-98854 40mg 캡슐, qd ·파록세틴 20mg qd	시험약 2회 Par 반복	<약동학> 혈장 NBI-98854 NBI-98782 <안전성> 이상반응 등	**<약동학>** • 발베나진 단독 투여에 비해 파록세틴과 발베나진 병용투여는 발베나진 클리어런스에 미치는 영향이 미미함. • 발베나진 및 파록세틴의 병용투여로 발베나진 단독 투여에 비해 활성체 NBI-98782의 $AUC_{0-\infty}$와 $AUC_{0-tlast}$는 약 1.9배 상승함. • 발베나진과 파록세틴을 사용한 치료는 NBI-136110 PK에 영향을 미치지 않았음. **<안전성>** • 발베나진 투여 후 경미한 체위성 기립성 빈맥 증후군을 경험함. • 전체적으로 14명(58.3%)의 피험자들이 최소 1개의 TEAE를 경험했으며, 가장 흔한 TEAE는 메스꺼움(n=6; 25%)과 졸음(n=4; 16.7%).

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- NBI-98854에 대한 집단 PK 모델을 NONMEM(version 7.3)를 이용해 개발하였으며, 건강한 시험대상자 및 TD 환자에 대해 실시된 단회 및 반복 투여 시험에서 NBI-98854 및 NBI-98782의 혈장 농도 자료를 모델 개발에 사용함.
- 목적
  - 공변량이 NBI-98854 및 NBI-98782의 PK에 미치는 영향을 평가
  - 유효성 및 안전성 노출 반응 분석을 위해 노출 측정을 유도 (C_{max} 및 AUC)

- 공변량에는 내인적 요인: 연령, 성별, 체중, 체질량 지수(BMI), CYP2D6 유전자형, 및 인종; 및 외인적 요인: 시험대상자에 동시 투여한 CYP2D6 및 CYP3A4 저해제가 포함됨.

- 집단 PK 분석에 사용된 시험

Table 36: Studies Utilized in Population PK Analysis

Protocol Number	Subjects	Description of Data
NBI-98854-0901	Healthy volunteers, N=30	Rich PK collected after single dose of 75 mg, 100 mg , 125 mg and 150 mg doses Rich PK collected after multiple dose of 50 mg and 100 mg doses
NBI-98854-1504	Healthy volunteers, N=48	Rich PK collected after single dose of 40 mg (Treatment B) and 80 mg (Treatment C) doses
NBI-98854-1201	Patients, N=47	Sparse PK collected at steady state at 50 mg and 100 mg doses
NBI-98854-1202	Patients, N=42	Sparse PK collected at steady state at 25 mg, 50 mg and 75 mg doses
NBI-98854-1304	Patients, N=138	Sparse PK collected at steady state at 40 mg and 80 mg doses

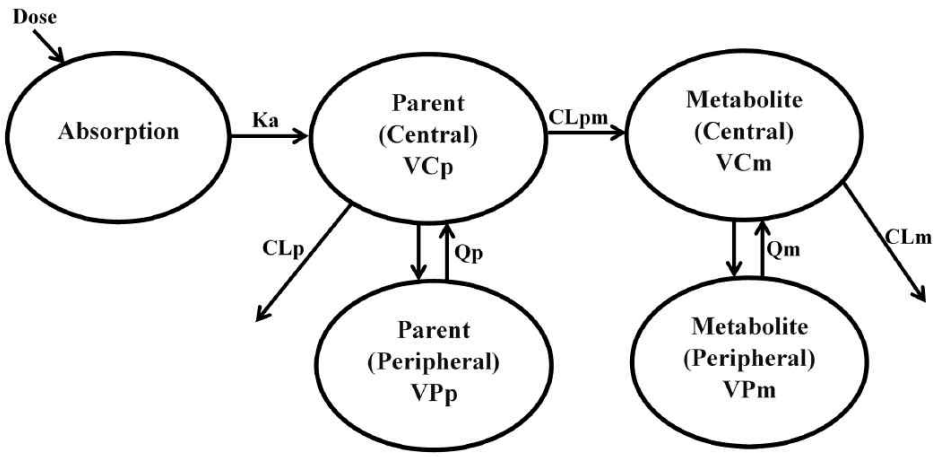
Table 37: Population PK Dataset (N=305 Subjects with Concentration and TAD Information)

[redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- 집단 PK 기반 모델

Figure 15: Integrated Pharmacokinetic Model for NBI-98854 (Parent) and NBI-98782 (Metabolite)



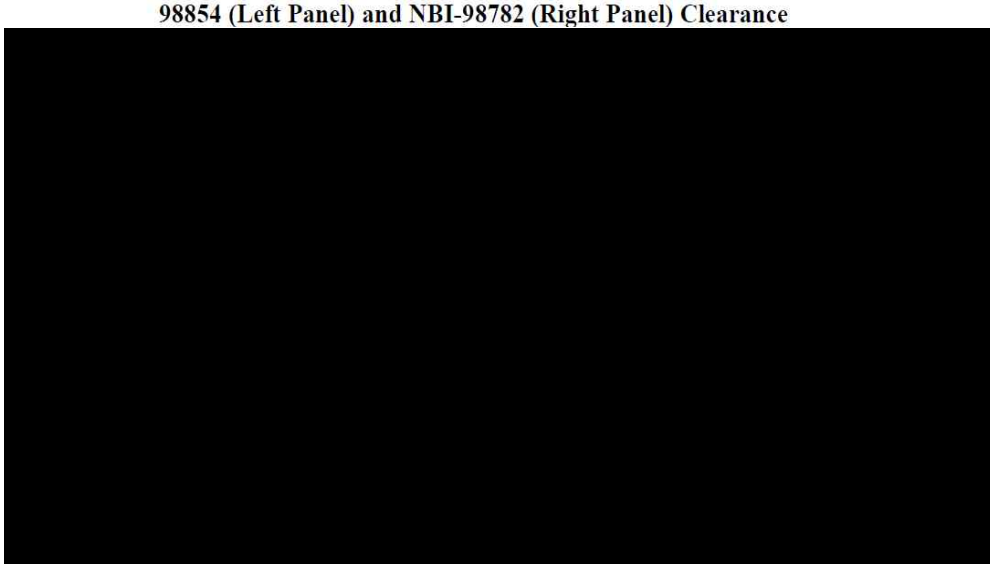
Data source: Report 2016-PK-056 Figure 1.
Ka=first order absorption rate constant, CLp=NBI-98854 clearance from the systemic circulation, CLpm=NBI-98854 chemical transformation or metabolism into NBI-98782, CLm=clearance of NBI-98782, Qp=inter-compartmental clearance of NBI-98854, Qm=inter-compartmental clearance of NBI-98782, VCp=apparent volume of the central compartment of NBI-98854, VPp=apparent volume of the peripheral compartment of NBI-98854, VCm=apparent volume of the central compartment of NBI-98782, VPm=apparent volume of the peripheral compartment of NBI-98782.

- 공변량으로서 체중이 NBI-98854 및 NBI-98782의 클리어런스 및 용적에 미치는 영향
  - 용적 및 클리어런스에 대한 상대 성장 계수를 각각 1 및 0.75로 고정했으며, 공변량으로서 체중을 포함시키자 OFV가 84 unit 감소했고(Report 2016-PK-056 표 3), NBI-98854 중앙 용적 변동성이 72%에서 60%로 감소하여, 최종 모델에 체중을 공변량으로 포함시켰다.

- NBI-98782의 클리어런스에 대한 공변량으로서 CYP2D6의 유전자형
  - NBI-98782는 CYP2D6 매개 대사를 통해 부분 배설되므로 NBI-98782의 클리어런스에 대한 공변량으로서 유전자형을 평가하였으며(CLm), EMs, IMs 및 ultra-rapid metabolizers (UMs) 간 대사체 클리어런스의 차이는 ±20% 미만으로 나타나 예상대로 CYP2D6 유전자형은 NBI-98854의 클리어런스에 영향을 미치지 않았음(CLp)(Figure 16).
  - CYP2D6 PM 유전자형과 100% 상관관계가 있었으며, 또한 일단 유전자형의 영향이 포함되자 NBI-98782 클리어런스의 무작위 영향과 활성 점수 간 경향이 사라짐. 따라서 활성 점수는 공변량 모델에 포함되지 않았으며, 이 평가를 바탕으로 UMs, EMs, IMs, EM/IMs 및 EM/Ums를 비-PMs로 묶고, 후속 노출-반응 및 노

출-안전성 분석을 실시해 PMs와 비-PMs를 비교함.

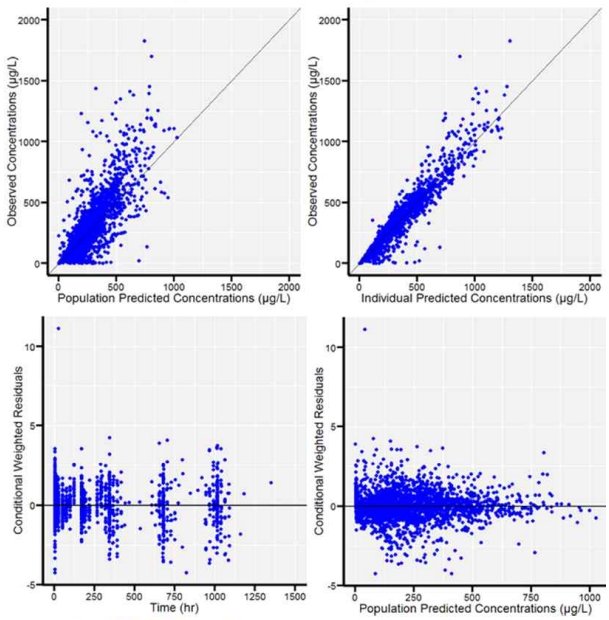
Figure 16: Exploration of CYP2D6 Metabolizer Genotype status as a Covariate on NBI-98854 (Left Panel) and NBI-98782 (Right Panel) Clearance



※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

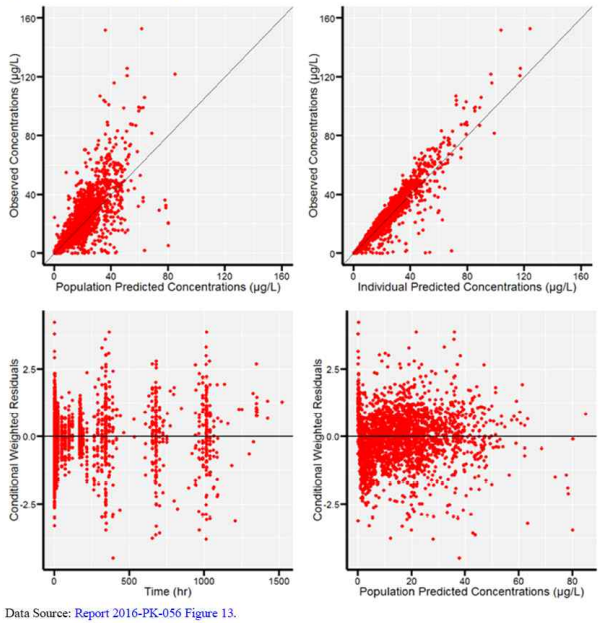
- 최종 모델 및 모델의 적합성
  - 최종 모델에는 체중 및 유전자형(CYP2D6 PM vs. 비-PM)을 NBI-98782의 클리어런스에 대한 공변량으로 포함시킴.
  - NBI-98854-0901, NBI-98854-1504, NBI-98854-1201, NBI-98854-1202, 및 NBI-98854-1304에 대한 대표적인 개별 그래프는 최종 모델이 NBI-98854 및 NBI-98782의 시간 경과도 적절하게 설명함을 입증함.

Figure 17: Goodness of Fit Plots for the Final Covariate Model for NBI-98854



Data Source: Report 2016-PK-056 Figure 12.

Figure 18: Goodness of Fit Plots for the Final Covariate Model for NBI-98782



Data Source: Report 2016-PK-056 Figure 13.

1) 내인적 요인

① 체중: NBI-98854 및 NBI-98782의 클리어런스는 체중 증가에 따라 증가하는 것으로 나타났으나, 유효성은 상이한 체중 하위군에서 비슷하여 체중 범위에 따른 NBI-98782 클리어런스의 20 - 30% 차이는 임상적 유의성이 없음을 시사함.

② 연령: NBI-98854-1102시험 결과에 따르면 NBI-98854 캡슐 25mg 단회 투여는 고령자에서 비-고령자에 비해 NBI-98854 및 대사체 NBI-98782 및 NBI-136110의 전신 노출이 더 높은 것으로 나타났으나, 연령을 연속 변수를 활용한 집단 PK 모델에서 연령과 NBI-98854 및 대사체 NBI-98782 노출 간의 일정한 경향은 나타나지 않음.

③ 성별: 집단 PK 모델에서 성별과 NBI-98854 및 대사체 NBI-98782에 대한 PK 파라미터 사이에 일정한 경향은 나타나지 않음.

④ CYP2D6 활성 점수:

- CYP2D6 유전자형이 NBI-98854 및 대사체 NBI-98782의 PK에 미치는 영향을 평가하기 위하여 총 8개의 1상 임상시험 자료를 선정함.
- CYP2D6 활성 점수는 용량 보정 NBI-98854 $AUC_{0-\infty}$에 영향을 미치지 않았으나 용량 보정 NBI-98782 $AUC_{0-\infty}$ (Figure 22 Panel B)에 대해서는 유의한 영향이 관찰됨($p<0.0001$; n=143).

Table 39: List of Phase 1 Studies Selected for CYP2D6 Activity Score Prediction

[redacted]

Figure 22: Effect of CYP2D6 predicted phenotype as assessed by assigned activity score on the systemic exposure of NBI-98854 (panel A) and NBI-98782 (panel B)

[redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

⑤ CYP2D6 유전자형:

- Figure 16에서 볼 수 있듯이 UMs, EMs, IMs, EM/IMs 및 EM/UMs에서 대사체의 클리어런스 차이는 ±20% 미만이었으므로(건강한 지원자 및 환자의 통합 자료), 이를 비-PMs로 묶어 PMs와 비교한 결과, NBI-98854의 클리어런스는 PMs와 비-PMs에서 동등하게 나타났고, NBI-98782는 비-PMs에 비해 PMs에서 약 50% 더 낮게 나타남(그림 23). NBI-98854 및 NBI-98782에 대해 PMs와 비-PMs에서 시뮬레이션한 정상 상태 C_{max} 및 AUC_{0-Tau} 비의 평균 및 90% CI가 표 40에 정리됨.

Figure 23: Comparison of Clearance of NBI-98854 and NBI-98782 in CYP2D6 PMs and non-PMs

[redacted]

Table 40: Simulated Geometric Mean C_{max} and AUC_{0-Tau} Ratios for CYP2D6 PMs/Non-PMs at Steady State for NBI-98854 and NBI-98782

[redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

⑥ 인종: 집단 PK 모델을 바탕으로 할 때 인종과 NBI-98854 및 NBI-98782에 대한 PK 파라미터 사이에 일정한 경향은 없었음.

⑦ 간장애: 간장애 시험대상자에서 NBI-98854 및 NBI-98782의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$가 약간 증가함(<1.5배). 중등증 또는 중증 간장애 시험대상자에서는 NBI-98854 및 NBI-98782의 C_{max}(최대 2.5배) 및 $AUC_{0-\infty}$ (최대 3.4배)가 더 큰 폭으로 증가함.

- 용법·용량에 반영된 간장애를 포함한 특수 환자군의 약동학 자료는 아래와 같음.

Table 2B-1. Ratio of C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of MT-5199 and NBI-98782 in special patient populations and patients receiving specific medications

[redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- 중등증 이상의 간장애 환자, CYP2D6 PM, 강력한 CYP3A4 또는 CYP2D6 저해제를 병용하는 환자에서 MT-5199 또는 대사체 NBI-98782의 노출이 약 2~3배 증가하는 것으로 나타나 해당 환자군의 용량을 40mg 투여로 제한함.
- 집단 약동학 분석(2016-PK-056, Table 22.) 보고서에서 NBI-98854 40mg 및 80mg 투여 후 노출 simulation을 통하여 산출한 CYP2D6 PM에서의 노출과 간장애 환자에서 NBI-98854 40mg 투여 후 항정상태 추정 노출을 비교한 결과, NBI-98782의 경우 CYP2D6 PM 80mg 예상 노출보다 간장애 환자에서의 추정 노출이 낮게 나타남.

Table 2B-3. The estimated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state following multiple MT-5199 40mg doses in special patient populations and patients receiving specific medications

[redacted]

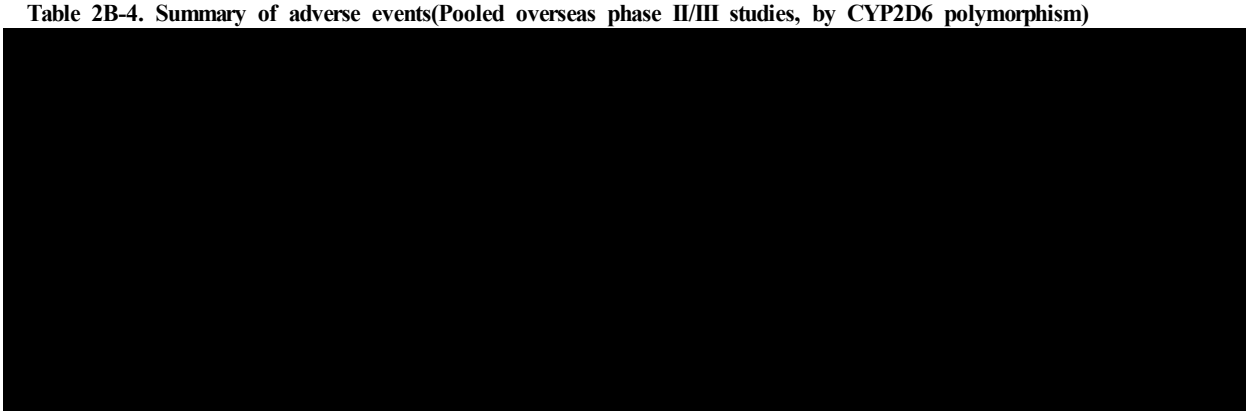
Table 2B-2. Simulated Mean C_{max} and AUC for MT-5199 and NBI-98782 after Single Dose and Steady State

[redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- 아울러, 중등증 이상의 간장애 환자에서 나타난 노출 증가보다 높은 노출(CYP2D6 PM 80mg 투여) 군에서의 이상사례 프로파일이 CYP2D6 non-PM 투여군에 비하여 특기할만한 차이점이 관찰되지 않음.

Table 2B-4. Summary of adverse events(Pooled overseas phase II/III studies, by CYP2D6 polymorphism)



※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

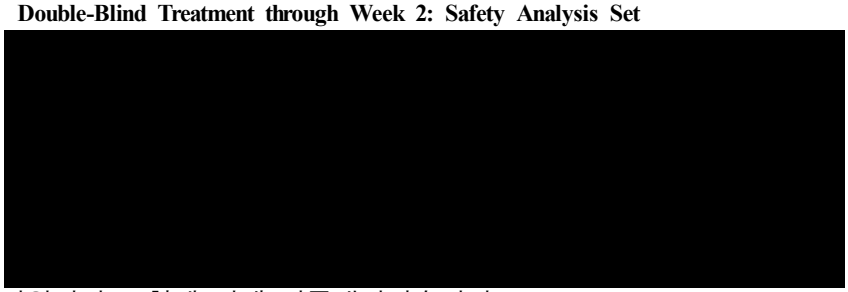
- 발베나진의 PK-PD 분석에서 안전성 이슈인 QT간격 연장은 발베나진 노출보다 활성대사체 노출과 상관성이 있는 것으로 나타남.
- 중증 간장애 환자에서의 발베나진 40mg 투여 NBI-98782 노출은 건강한 대상자 80mg 노출을 초과하는 것으로 나타났으나, CYP2D6 PM에서 MT-5199 80mg 투여 후 NBI-98782 노출 범위에 포함되며, CYP2D6 PM 80mg 투여에서의 안전성 프로파일은 non-PM과 유사한 것으로 관찰되어 CYP2D6 PM 80mg 노출까지 안전성 우려는 없을 것으로 예상됨.
- QT 간격 연장과 관련 있는 NBI-98782 C_{max}는 약 2배 증가를 나타내므로, 40mg 용량 투여 제한으로 안전성 조치는 취해짐.

Table 2B-5. Change from baseline in QTcF interval estimated form the model following multiple doses of MT-5199 40mg and 80mg in CYP2D6 non-PM and PM patients and NBI-98782

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- NBI-98854 '50mg 6주' 및 '100mg 2주 투여 후 50mg 4주 투여'의 안전성 유효성을 평가하기 위한 임상시험에서 첫 2주 동안의 안전성 프로파일을 평가한 결과, 50mg 및 100mg 투여의 이상사례 발생률은 특기할만한 차이점을 나타내지 않았으며, 이상사례로 인한 시험 중단은 100mg 투여군에서 1명 발생함(시험약 반환 기록에 의하면 보호자는 1일 2회 시험약을 시험대상자에게 투여함).

Table 2B-6. Study NBI-98854-1201: Overall Summary of Adverse Events During Double-Blind Treatment through Week 2: Safety Analysis Set



※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- NBI-98854-1201 임상시험에서 NBI-98854 100mg 2주 투여의 안전성을 50mg 투여와 비교한 결과 안전성 프로파일에 유의할만한 차이점이 나타나지 않았으므로, 특수 환자군(중등증 이상의 간장애 및 CYP2D6 PM) 및 강력한 CYP3A4 또는 CYP2D6 억제제를 병용하는 환자군에 초기 용량 40mg으로 제한할 경우 안전성 우려가 없을 것으로 예상됨.
- 미국 INGREZZA 허가사항에서도 동일한 조건의 환자군에게 초기 용량 40mg으로 제한하고 있으며 새로운 안전성 이슈는 없음.

2) 외인적 요인

① 식이영향: 활성대사체 NBI-9882의 C_{max} 및 AUC가 음식 존재 시 대체로 달라지지 않았으므로 NBI-98854의 C_{max} 감소는 임상적으로 유의하지 않으며, 이 결과는 제2상 및 제3상 임상시험에서와 마찬가지로 NBI-98854를 식사와 상관 없이 투여할 수 있음을 시사함.

② CYP2D6 저해제 병용투여의 영향: NBI-98854와 강력한 CYP2D6 저해제 (paroxetine 등)의 동시 투여는 NBI-98782의 노출을 CYP2D6 PM에서 관찰된 것과 동일한 수준까지 증가시킬 가능성이 높음.

③ CYP3A4/5 저해제 및 유도제 동시 투여의 영향:
- Study NBI-98854-1302에서 NBI-98854 및 강한 CYP3A4/5 저해제 ketoconazole 동시 투여 시 NBI-98854 단독 투여에 비해 NBI098854의 $AUC_{0-\infty}$가 2.1배 증가함.
- Study NBI-98854-1502에서 NBI-98854 및 강한 CYP3A/5 유도제 rifampin 동시 투여 시 NBI-98854 단독 투여와 비교해 NBI-98854의 $AUC_{0-\infty}$가 약 70% 감소함.
- 상기 자료는 강한 CYP3A4/5 저해제 및 유도제가 NBI-98854의 PK를 변화시킬 수 있음.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 환자에서의 PK/PD

1) 노출-유효성 분석
- 1차 유효성 평가 변수 (AIMS) 및 주요 2차 유효성 평가 변수 (CGI-TD)를 이용하여 NBI-98854의 효과에 대한 지지 증거를 제공
- NBI-98854-1304 시험은 40 및 80mg 용량의 고정 용량 시험인 반면 NBI-98854-1202는 용량을 25mg에서 75mg으로 적정한 시험임.

2) 노출 측정값
- 모델로 예측한 NBI-98854 및 NBI-98782의 제6주 C_{max} 및 AUC를 노출 유효성 분석을 실시하기 위한 노출 측정값으로 활용.
- 개별 post-hoc 파라미터 및 제6주 용량을 활용해 풍부한 PK 프로파일을 시뮬레이션하여 각 시험대상자에서 NBI-98854 및 NBI-98782의 C_{max} 및 AUC_{0-Tau} (Tau=24시간)를 얻음.

3) 노출-유효성 모델
- 제6주 AIMS의 베이스라인 대비 백분율 변화(%CFB), 베이스라인 AIMS를 공변량으로 한 제6주 AIMS, 및 제6주 CGI-TD.

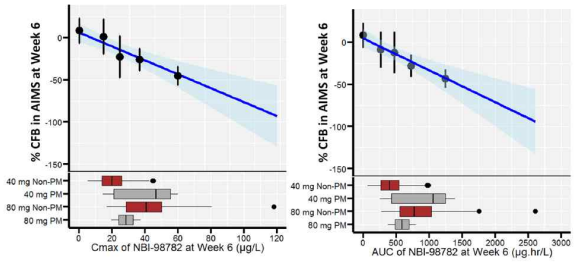
4) NBI-98854-1304

① 제6주 AIMS의 베이스라인 대비 백분율 변화(%CFB)
- AIMS의 평균 %CFB는 7.97%, -7.75% 및 -30.1%(각각 위약, 40mg 및 80mg 용량군)
- AIMS 반응자 비율은 9%, 23% 및 42%(각각 위약, 40mg 및 80mg 용량군).
- 제6주 용량 반응에서 명확한 경향이 관찰됨.
- 또한 NBI-98854 및 NBI-98782 노출에서 명확한 노출 반응 경향이 나타남.

Table 41: NBI-98854-1304 Dose-Response at Week 6

[redacted]

Figure 25: NBI-98854-1304 Exposure Response for Efficacy for %CFB in AIMS At Week 6



Data Source: Report 2016-PK-056 Figure 23.

Table 42: NBI-98854-1304 Parameter Estimates for the Linear Model Used to Describe the Exposure Response Relationship At Week 6 (%CFB in AIMS)

[redacted]

Table 43: NBI-98854-1304 Comparison of Predicted and Observed %CFB in AIMS At Week 6)

[redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- 표 42에 서로 다른 모델의 모델 파라미터 및 mean square error (MSE)가 제시되어 있으며, MSE는 위약 모델에서 C_{max} 또는 AUC 모델로 감소함. C_{max} 및 AUC 선형 모델의 기울기는 0과 비교해 통계적으로 유의했으며, AUC 및 C_{max} 모델에 대해서는 관찰된 quantiles와 겹친 평균 (95% CI) 관계 예측이 위 그림 25에 제시되어 있음. 확립된 노출 반응 모델을 바탕으로 위약, 40 및 80mg에 대한 반응을 예측했으며, %CFB에 대한 관찰 및 예측 용량 반응은 표 43에서 볼 수 있듯이 상당히 일치했음.

② 제6주 AIMS의 베이스라인 대비 절대 변화 (Change from Baseline, CFB)

- Figure 26에 NBI-98854-1304의 제6주 NBI-98782 노출과 AIMS CFB에 대한 Quantiles Plot가 제시되어 있으며, AIMS CFB는 노출 증가보다 폭이 더 컸음.
- NBI-98782의 C_{max} 및 AUC를 이용한 노출 반응 관계의 기울기는 0과 비교해 통계적으로 유의했으며, C_{max} 및 AUC에 대해 표 44에 설명된 모델 파라미터 이용 시 베이스라인 AIMS에 대한 제6주 절대 AIMS는 10으로 예측됨(베이스라인 AIMS 중앙값). 제6주 예측 AIMS에서 베이스라인 점수 10을 빼 CFB를 계산했다. 모델 예측 AIMS CFB는 그림 26 설명대로 관찰된 quantiles 위에 겹치는 그래프를 나타내 모델이 관찰 자료를 상당히 정확하게 설명했음을 시사함.
- 확립된 노출 반응 모델을 바탕으로 위약, 40 및 80mg에 대한 반응을 예측한 결과, CFB에 대한 관찰 및 예측 용량-반응은 표 45에서 볼 수 있듯이 상당히 일치했음.

Figure 26: NBI-98854-1304 Exposure-Response for CFB in AIMS at Week 6

[redacted]

Table 44: NBI-98854-1304 Parameter Estimates for the Model Used to Describe the Exposure-Response Relationship At Week 6 (Absolute CFB in AIMS At Week 6)

[redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

Table 45: NBI-98854-1304 Comparison of Predicted and Observed CFB in AIMS At Week 6

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

③ 제6주 절대 CGI-TD

- Figure 27에 제시된 Quantiles plot에서 볼 수 있듯이, 평균 CGI-TD 점수는 투약군이 위약에 비해 낮았으며(표 46.), NBI-98782 C_{max} 및 AUC와 제6주 CGI-TD 간 Quantiles Plot의 형태를 바탕으로 E_{max} 모델을 개발하여 설명함(표 47.).

Figure 27: NBI-98854-1304 Exposure Response for CGI-TD At Week 6

Table 46: NBI-98854-1304 Parameter Estimates for the Linear Model Used to Describe the Exposure Response Relationship At Week 6 (CGI-TD)

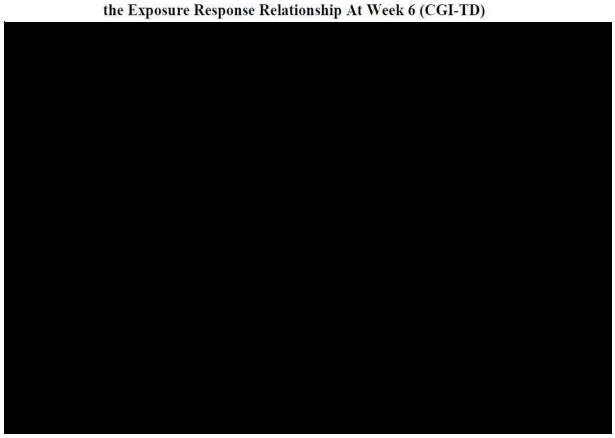


Table 47: NBI-98854-1304 Parameter Estimates for E_{max} Model Used to Describe the Exposure Response Relationship At Week 6 (CGI-TD)

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

5) NBI-98854-1202

① 제6주 AIMS의 베이스라인 대비 백분율 변화(%CFB)

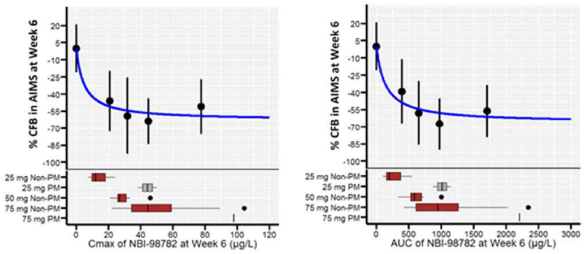
- AIMS 평균 %CFB는 0.03%, -64.6%, ‑51.0% 및 -37.9%(각각 위약, 25mg, 50mg 및 75mg 용량군). 모든 용량군이 위약에 비해 유효성이 높았으나 저용량에서 반응이 더 높은 것으로 나타남. 저용량에서 반응자에 해당하는 소수의 시험대상자는 최적 용량을 그대로 유지할 수 있었던 반면 저용량의 비-반응자는 더 높은 용량을 내약할 수 있는 경우 증량 후보자가 됨. 마찬가지로 AIMS 반응자 비율은 모든 용량군에서 위약에 비해 높았으며 역의 용량 반응 관계가 관찰됨.
- 제6주 AIMS %CFB와 NBI-98782의 C_{max} 및 AUC에 대한 Quantiles Plot가 제시되어 있으며, 이를 바탕으로 NBI-98782의 C_{max} 및 AUC를 활용한 E_{max} 모델을 개발하여 파라미터 추정치를 표 49에 요약 정리함. E_{max} 추정치는 추정 위약 반응과 유의하게 달라 약물이 위약에 비해 AIMS %CFB를 감소시킴을 시사했으며, 노출 반응 관계의 E_{max} 형태는 시험 1202의 적정 설계에 의한 것일 가능성이 높음.

Table 48: NBI-98854-1202 Dose Response at Week 6

[redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

Figure 28: NBI-98854-1202 Exposure-Efficacy for %CFB in AIMS at Week 6



Data Source: Report 2016-PK-056 Figure 24.
AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale. PM=CYP2D6 poor metabolizer. Non-PM represent UMs, EMs, IMs, EM/IMs and EM/UMs, %CFB=percent change from baseline; C_{max}=maximum plasma concentration; AUC=Area under the blood/plasma concentration versus time curve.
Note: For the quantile plot, black filled circles with line are mean±95%CI of %CFB in AIMS (observed) for each concentration bin (placebo and 4 quartiles of NBI-98782 C_{max} or AUC); the predicted mean %CFB in AIMS (blue line) using the E_{max} model with NBI-98782 C_{max} or AUC as exposure metric is overlaid with the observed data. For the boxplot, the model predicted NBI-98782 C_{max} and AUC are presented by dose and CYP2D6 genotype.

Table 49: NBI-98854-1202 Parameter Estimates for the E_{max} Model Used to Describe the Exposure Efficacy Relationship At Week 6 (%CFB in AIMS)

Model	Placebo Score	E_{max}	EC50	SD of Residual Variability	Objective Function Value	MSE
	Estimate (%RSE)	Estimate (%RSE)	Estimate (%RSE)	Estimate (%RSE)		
C_{max} of NBI-98782	0.03 (Fixed)	-62.8 (34%)	4.88 (285%)	57.8 (24%)	701.72	3338.47
AUC of NBI-98782	0.03 (Fixed)	-66.1 (37%)	141 (248%)	57.7 (24%)	701.62	3334.17

Data Source: Report 2016-PK-056 Table 12.
E_{max}=maximum effect; EC50= the concentration of a drug that gives half-maximal response; %RSE: percent relative standard error=SE (standard error)×100/Mean; CFB=change from baseline; C_{max}= Maximum plasma concentration; AUC=Area under the blood/plasma concentration versus time curve; MSE: mean square error=$\sum$ (predicted value-observed value)^2/No. of observations.
Note: the description of the models are provided in Report 2016-PK-056 Section 4.2.2.

② 제6주 절대 AIMS

- NBI-98782의 C_{max} 및 AUC를 노출 척도로 사용하여 시험 1202의 제6주 AIMS CFB에 대한 Quantiles Plot를 Figure 29에 제시하였으며, 노출이 증가함에 따라 AIMS CFB는 감소했으며 추가 노출 증가 시 안정 상태를 유지함. 투여 모델 기울기는 통계적으로 유의한 것으로 나타나 투여 반응이 위약보다 우월함을 시사하였으며, 모델 예측 AIMS CFB를 (베이스라인 AIMS 7) 그래프에 제시된 대로 관찰된 quantiles에 겹쳐 나타냄.

Figure 29: NBI-98854-1202 Exposure-Efficacy for CFB in AIMS at Week 6

[redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

Table 50: NBI-98854-1202 Parameter Estimates for the Model Used to Describe the Exposure Response Relationship At Week 6 (Absolute AIMS Score)

[redacted]

③ 제6주 절대 CGI-TD

- 제6주 CGI-TD와 NBI-98782 노출 간 노출 반응 그래프가 Figure 30에 제시되어 있으며, 투여군 (용량 > 0)에서 위약보다 제6주 CGI-TD가 더 낮음을 보여주는 명확한 경향이 NBI-98782 노출에서 관찰되었으나, 관찰된 노출 범위 내에서 노출 증가에 따른 반응 증가는 없었음. 투여 모델의 투여 효과 계수는 통계적으로 유의한 것으로 확인되어 CGI-TD에 대한 투여 효과를 시사함(표 51). 모델 예측 제6주 CGI-TD 및 관찰된 quantiles의 겹침 그

래프가 제시되어 있음.

Figure 30: NBI-98854-1202 Exposure Efficacy for CGI-TD at Week 6

Table 51: NBI-98854-1202 Parameter Estimates for the Model Used to Describe the Exposure Response Relationship At Week 6 (CGI-TD)

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

6) 노출-안전성

① 프로락틴:

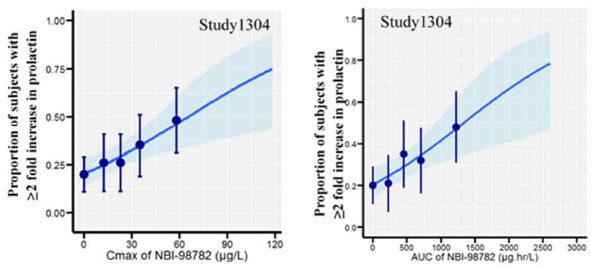
- 프로락틴의 베이스라인 대비 2배 이상 변화 시험대상자 비율은 3개 시험 모두 활성 투여군이 위약보다 높음.
- 시험 1304의 용량 반응에서 명확한 경향이 관찰되었으며, 용량 증가에 따른 2배 이상 변화 반응의 증가가 있었음. (명확한 노출-반응 경향이 관찰됨)
- 로지스틱 회귀분석을 실시해 프로락틴의 베이스라인 대비 2배 이상 변화 시험대상자 비율과 NBI-98782의 C_{max} 및 AUC 간 관계를 정량하였으며, 표 53에 로지스틱 회귀분석에 대한 파라미터 추정치가 제시됨.
- 확립된 관계를 바탕으로 할 때 NBI-98782 C_{max}의 10μg/L 증가에서 반응 확률은 23% 증가하며 NBI-98782 AUC의 1000μg·hr/L 증가에서 반응 발생 확률은 50% 증가함.

Table 52: Dose Response for All Safety Endpoints

Figure 34: Quantile Plots for Proportion of Subjects with ≥2-Fold Prolactin Events

Table 53: Logistic Regression Parameter Estimates for ≥2-Fold Change in Prolactin Versus C_{max} and AUC of NBI-98782

Figure 35: Logistic Model Fit Overlaid with the Quantiles from the Observed Data for 2-Fold Prolactin Events



Data Source: Report 2016-PK-056 Figures 39 and 40.
C_{max}=maximum plasma concentration; AUC=Area under the blood/plasma concentration versus time curve.
Note: Blue filled circles with line are mean±95%CI of proportion of subjects with ≥2-fold prolactin events for each concentration bin (placebo and 4 quartiles of NBI-98782 C_{max} or AUC), the logistic model fit (mean [solid light blue line and 95% CI [blue shaded area]) overlaid with the quantiles from the observed data for Study 1304.

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

② QT 간격:

- NBI-98854-1401, -0901 및 -1301의 농도 대 dQTcF 자료를 통합해 단회 및 반복 투여 후 이용 가능한 가장 넓은 농도 범위를 이용해 dQTcF의 노출 관련 변화에 대한 확고한 기울기 및 절편 파라미터를 제공함.
- NBI-98854와 dQTcF 간 관계는 수평 상태를 유지했으며(기울기 약 –0.00129msec/μg/L), NBI-98782 dQTcF의 기울기는 0.176msec/μg/L로 추정됨(표 54). Figure 39에 3개 시험의 NBI-98854 dQTcF(왼쪽 패널)와 NBI-98782 dQTcF(오른쪽 패널)간 관계가 설명됨.

Table 54: **Model Parameters for the Concentration-dQTcF Relationships for NBI-98854 and NBI-98782 after Single Dose of 160 mg (Study NBI-98854-1401), Multiple Doses of 50 mg and 100 mg (Study NBI-98854-0901), and Single Doses of 150 mg and 300 mg (Study NBI-98854-1301)**

[redacted]

Figure 39: **Mean Change from Baseline in QTcF (DeltaQT) after Single Dose of 160 mg (Study NBI-98854-1401); Multiple Doses of 50 mg and 100 mg (Study NBI-98854-0901); and Single Doses of 150 mg and 300 mg (Study NBI-98854-1301) for Each Quartile of NBI-98854 (Parent, Left Panel) and NBI-98782 (Metabolite, Right Panel) Concentrations**

[redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

③ 치료 용량에서 예상 QTc 증가:

- NBI-98854 투여는 대사체 NBI-98782 노출에 의존적인 방식으로 QTc를 연장시킴.
- 3개 임상시험 통합 분석에서 추정한 파라미터를 이용해 NBI-98782 농도에 대해 정규화한 QTcF 변화로 NBI-98854 치료 용량에서 QTcF 연장 가능성을 결정함.
- 표 55에 CYP2D6 PMs 및 비-PMs에 40mg 및 80mg 반복 투여 후(항정상태) C_{max}에서 QTcF의 베이스라인 대비 추정 평균 변화가 제시됨.
- CYP2D6 비-PM에 80mg NBI-98854 투여 후 정상 상태 C_{max}에서 QTcF의 베이스라인 대비 평균 변화는 3.07 msec으로 추정되며, CYP2D6 PM에 NBI-98854 80mg 투여 후 정상 상태 NBI-98782 C_{max}에서 QTcF의 베이스라인 대비 평균 변화는 8.59msec으로 추정됨.

Table 55: **Model Predicted Changes from Baseline in QTcF (dQTcF) after Multiple Doses of 40 mg and 80 mg in CYP2D6 Non-Poor Metabolizers and Poor-Metabolizers (Based on Studies NBI-98854-1401, -0901, and -1301 Pooled Analysis)**

[redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- (보완자료)신청 사용상의 주의사항 안전성정보와 상이하여 추가로 설명자료를 검토함.
  - FDA 리뷰 자료에서는, 개발사에서 QT 통합 분석에 사용한 NBI-98854-0901를 FDA 분석시 배제시켰으며, 그 이유로 0901 시험에서 NBI-98782와 QT 연장 간의 일관된 용량 반응 상관성을 나타내지 못하여 통합 분석에서 0901 시험을 배제시킴.
  - 임상시험 NBI-98854-1401 및 –1301 통합 분석 결과 CYP2D6 PM의 80mg 투여시 11.7msec로 예상됨.

Table 83: Summary of Studies for QT review

	Study Design	Dose: Subject #	PK/ECG Sampling Schedule
NBI-98854-1401	Thorough QT/QTc study: single-dose, double-blind, 3-way cross-over, double-dummy, placebo-	160 mg single dose: 48; Poor CYP metabolizer not eligible	PK/Continuous 12-lead Holter monitoring: 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48 hrs post-dose
NBI-98854-1301	Double-blind, placebo-controlled, parallel study	Placebo: 3 150 mg single dose: 6 300 mg single dose: 6 Poor CYP metabolizer not eligible	PK: 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 96, and 168 hrs post-dose Standard 12-lead ECG: screening, Day-2, and final study visit Continuous 12-lead Holter monitoring: 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 hrs postdose
NBI-98854-0901	Double-blind, placebo-controlled, cross-over/parallel, single dose/multiple dose	Placebo: 10 50 mg QD: 1 Poor CYP metabolizer, 6 Intermediate CYP metabolizer, 7 Extenstive CYP metabolizer 100 mg QD: 4 Extensive CYP metabolizer; 4 Intermediate CYP metabolizer	PK: 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24 hrs after Day 1 and Day 8 dose Standard 12-lead ECG: screening; Day -1; Day 3-5 pre-dose; 24 hrs after Day 8 dose; final visit Holter monitoring: 0, 2, 4, 8, 10, 24 hrs after Day 8 dose and 5 matching time points on Day -1

Source: Reviewer-created table

Briefly, Study 901 was not included due to failure to show an appropriate and consistent dose-response curve in the concentration of the major active metabolite, NBI-988782. Thus, Studies 1301 and 1401 were pooled. Based upon this analysis, the predicted mean value and 90% confidence interval (CI) for valbenazine 80 mg doses in healthy volunteers was 6.7 msec (5.1 – 8.4 msec) as compared to 11.7 msec (8.8 – 14.7 msec) in CYP2D6 poor metabolizers.

- 특별관심이상반응(AESI) 범주인 심장 반응 및 QT 연장에 대한 제2/3상 대조 시험 자료 분석에 따르면 ECT 파라미터에 대해 베이스라인 대비 임상적으로 중요한 평균 변화는 NBI-98854 또는 위약을 투여한 6주 동안 또는 NBI-98854 장기 투여 48주까지 보고되지 않았음.
- 의학적 검토를 바탕으로 할 때 AESI와 잠재적 관련성이 있는 선호 용어가 단기 투여기간 동안 NBI-98854 투여 시험대상자의 1% (위약 시험대상자의 < 1%) 및 장기 투여 기간 동안 시험대상자의 3%에서 보고됨.
- Torsades des pointes/QT 연장 MedDRA SMQ를 바탕으로 한 추가 분석에서 발생률은 6주 투여기간 동안 NBI-98854 투여 시험대상자의 1% 미만(위약 시험대상자의 1% 미만) 및 장기 NBI-98854 투여 기간 중 시험대상자의 2%로 나타남.
- 비슷한 발생률로 QTcF 간격 >450msec 및 QTcF 간격 > 30msec 증가가 NBI-98854 투여 시험대상자 및 위약 투여 시험대상자에서 나타났으며, 제2/3상 통합 대조 시험(74%) 또는 제2/3상 통합 장기 노출(76%)에서 대부분의 NBI-98854 투여 시험대상자가 QT 간격을 연장시킬 수 있는 것으로 밝혀진 병용 약물을 투여하고 있었음. QT 간격을 연장시킬 수 있는 것으로 밝혀진 병용 약물을 투여한 시험대상자에서 베이스라인 대비 ECG 변화의 유의한 증가 또는 QTcF 간격의 유의한 증가는 관찰되지 않았음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 유효성 및 안전성 확인을 위한 2건의 2상 임상시험을 진행

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
A Phase 2, Open-Label, Dose Titration Study to Evaluate the Efficacy and Safety of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia in Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder								
2상	NBI-98854-1001	지연운동이상증 치료에 NBI-98854의 유효성 및 안전성 평가	공개 용량증량 시험	조현병이나 분열정동성 장애 진단을 받고 신경이완제 유도 TD가 나타나며 의학적으로 안정된 18-65세	·NBI-98854 12.5mg ·NBI-98854 25mg ·NBI-98854 50mg ·1일 1회	각 4일 반복 총 12일	<유효성> ·AIMS ·CGI-TD <약동학> <안전성> 이상반응 등	**<유효성>** • AIMS: 3개의 각 투여기간의 종료시, AIMS 합계점수의 평균(항목 1~7; 최대점수 28)이 베이스라인 수치 14.33에 비해 개선되었고, 투여기간 1(12.5mg), 2(25mg) 및 3(50mg) 용량에서의 변화량은 각각 −3.17, −6.25 및 −6.08으로 관찰됨. **<안전성>**

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
				6명				• 50mg의 최종투여 약 7일 후에, TD 재발의 중대한 이상반응 1건이 보고됨.
A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Two-Period Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia in Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder								
2상	NBI-98854-1101	지연운동이상증 치료에 NBI-98854의 유효성 및 안전성 평가	이중눈가림 무작위배정 위약대조 2-period 교차시험	조현병이나 분열정동성 장애 진단을 받고 신경이완제 유도 TD가 나타나며 의학적으로 안정된 18-65세 37명	·위약 ·NBI-98854 12.5mg ·NBI-98854 50mg ·1일 1회	각 period 2주	<유효성> ·AIMS ·CGI-TD <약동학> <안전성> 이상반응 등	**<유효성>** • AIMS: 2주간의 NBI-98854 투여기간 종료시에, AIMS의 합계점수에서 위약 투여기간에 비해 약간의 저하가 나타났으나, 통계학적으로 유의한 저하는 아님. • CGI-TD: 투여기간 종료 후 CGI-TD 점수 변화는 없었음. **<안전성>** • 1명이 NBI-98854 50mg 투여기간 중에 좌불안석증, 졸림 및 시야 흐림 등의 이상반응에 의해 시험이 중지됨. • 위약, NBI-98854 12.5mg 및 50mg의 투여기간 중 이상반응의 발현비율은, 각각 17.1%, 23.5% 및 31.6%임.

6.5.2. 핵심 임상시험(Pivotal studies)

- 핵심 임상시험 (NBI-98854-1304, 1202) 및 지지 임상시험 (NBI-98854-1201, 1402) 개요

Table 4: Overview of Clinical Efficacy Studies for NBI-98854 in Tardive Dyskinesia

	Pivotal Studies		Supportive Studies	
Feature	**NBI-98854-1304**	**NBI-98854-1202**	**NBI-98854-1201**	**NBI-98854-1402**
Population	Subjects with schizophrenia/ schizoaffective disorder or mood disorder with neuroleptic-induced TD	Subjects with schizophrenia/ schizoaffective disorder or mood disorder with neuroleptic-induced TD and subjects with GI-disorder with metoclopramide-induced TD	Subjects with schizophrenia/ schizoaffective disorder with neuroleptic-induced TD	Subjects with schizophrenia/ schizoaffective disorder or mood disorder with neuroleptic-induced TD
Enrolled	234 (156 NBI-98854, 78 subjects randomized to placebo for the first 6 weeks, then switched to NBI-98854)	102 (51 NBI-98854, 51 placebo)	109 (55 NBI-98854, 54 placebo)	168 (168 NBI-9854)
Design	Randomized, double-blind, parallel-group, fixed-dose Placebo controlled (first 6 weeks)	Randomized, double-blind, dose titration Placebo controlled (first 6 weeks)	Randomized, double-blind, fixed sequence, parallel-group Placebo controlled (first 6 weeks)	Open-label, dose escalation
Dosage	NBI-98854 po (capsule) 40 mg qd for 48 weeks OR 40 mg qd for 1 week 80 mg qd for 47 weeks	NBI-98854 po (capsule) 25, 50, 75 mg qd	NBI-98854 po (capsule) 50, 100 mg qd	NBI-98854 po (capsule) 40 mg qd for 48 weeks OR 40 mg qd for 4 weeks, 80 mg qd for up to 44 weeks
Treatment Duration	6 weeks plus up to 42-week extension	6 weeks	up to 12 weeks (6 week double-blind and 6 week open-label extension)	up to 48 weeks
Primary Efficacy Endpoint(s)	AIMS dyskinesia total score[a] mean CFB at Week 6 (Central AIMS Video Raters)	AIMS dyskinesia total score CFB at Week 6 (Central AIMS Video Raters)	AIMS dyskinesia total score[b] CFB at Week 6 between the pooled active group vs placebo	N/A (safety and tolerability)
Other Efficacy Endpoints	• CGI-TD • PGIC • TDIS	• CGI-TD • PGIC • TDRS	• CGI-TD • PGIC • TDRS	• AIMS (on-site and central raters) • CGI-TD • PGIC • TDIS

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel, Fixed-Dose Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia								
3상	NBI-98854-1304	지연운동이상증 치료에 NBI-98854의 유효성 및 안전성 평가	이중눈가림 위약대조 병행 고정용량 시험	조현병이나 분열정동성 장애 또는 기분장애 진단을 받고 신경이완제 유도 TD가 나타나며 의학적으로 안정된 18-85세 234명 무작위배정 (157명 조현병, 분열정동성 장애 77명 기분장애)	·위약 ·NBI-98854 40mg ·NBI-98854 80mg	눈가림 6주 연장 42주 총 48주	<유효성> ·AIMS ·CGI-TD <안전성> 이상반응 등	**<유효성>** • AIMS: 위약 대비 80mg 군에서 크게 개선되었으며(LS 평균 -3.2 vs. -0.1), 40mg 군에서도 개선이 관찰됨(LS 평균 -1.9 vs. -0.1). • CGI-TD: 위약에 비해 80mg 군에서 개선되었으며(LS 평균 2.9 vs. 3.2), 40mg 군에서도 개선이 관찰됨(LS 평균 2.9 vs. 3.2). 통계적 유의성 X • 48주에 AIMS는 각각 3.0(n=60) 및 4.9(n=63)로 감소하였으며, 42주 연장기간 동안 AIMS, CGI-TD, PGIC, 및 TDIS 측정치는 48주까지 모두 뚜렷한 개선을 나타냈으며 80mg 군은 40mg 군보다 높은 개선을 나타냄. **<안전성>** • 시험기간 중 2명이 사망함. • 위약대조 기간 중 80mg 1명에서 돌연사로 사망이 발생하였으며, 또 다른 1명은 연장기간 중 고칼륨혈증, 심부전, 간부전, 당뇨병, 대사성산증 및 늑막삼출을 보고함. • SAE의 발생률은 NBI-98854 40mg (5.6%) 및 NBI-98854 80mg (7.6%) 군에서 위약군에 비해(3.9%) 더 높게 나타남.

<시험대상자 분포>

Table 8: Subject Enrollment and Disposition Through Week 6 (All Randomized Subjects at Day -1)

Number of Subjects	Placebo n (%)	NBI-98854 40 mg n (%)	NBI-98854 80 mg n (%)	All Subjects n (%)
Randomized	78	76	80	234
Completed Placebo-Controlled Period	71 (91.0)	63 (82.9)	71 (88.8)	205 (87.6)
Discontinued Placebo-Controlled Period	7 (9.0)	13 (17.1)	9 (11.3)	29 (12.4)
Reason for discontinuation:				
Adverse event	2 (2.6)	4 (5.3)	2 (2.5)	8 (3.4)
Non-compliance	2 (2.6)	1 (1.3)	0	3 (1.3)
Withdrawal of consent	1 (1.3)	5 (6.6)	4 (5.0)	10 (4.3)
Death	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)
Lost to follow-up	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (1.7)
Sponsor/investigator decision	0	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (1.3)
Discontinued at Week 6	2 (2.6)	2 (2.6)	3 (3.8)	7 (3.0)
Reason for discontinuation:				
Adverse event	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (1.7)
Non-compliance	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.9)
Withdrawal of consent	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)

Data Source: Table 14.1.1.1.
Treatment groups are based on randomization on Day -1.

Table 9: Subject Disposition during the Extension and Posttreatment Periods (Safety Analysis Set)

	NBI-98854 40 mg[a] N=97 n (%)	NBI-98854 80 mg N=101 n (%)	All Subjects N=198 n (%)
NBI-98854 extension period			
Completed	61 (62.9)	63 (62.4)	124 (62.6)
Discontinued	36 (37.1)	38 (37.6)	74 (37.4)
Reason for discontinuation during extension period			
Adverse event	14 (14.4)	17 (16.8)	31 (15.7)
Protocol deviation	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Non-compliance	3 (3.1)	3 (3.0)	6 (3.0)
Withdrawal of consent	9 (9.3)	8 (7.9)	17 (8.6)
Death	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Lost to follow-up	8 (8.2)	6 (5.9)	14 (7.1)
Sponsor/investigator decision	2 (2.1)	2 (2.0)	4 (2.0)
Reason for discontinuation during posttreatment period			
Lost to follow-up	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Adverse event	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Withdrawal of consent	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Completed study	60 (61.9)	61 (60.4)	121 (61.1)

Data Source: Table 14.1.1.2.
[a] Includes 3 subjects initially randomized to NBI-98854 80 mg who had a dose reduction on or before Week 6.
Treatment groups include placebo re-randomization at Week 6.

<분석대상자>

Table 11: Analysis Sets for Placebo-Controlled Treatment Period (All Randomized Subjects)

Analysis Set	Placebo (N=78) n (%)	NBI-98854 40 mg (N=76) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=80) n (%)	All Subjects (N=234) n (%)
Safety Analysis Set				
Number of Subjects Included in the P-C period	76 (97.4)	72 (94.7)	79 (98.8)	227 (97.0)
Number of Subjects Excluded in the P-C period	2 (2.6)	4 (5.3)	1 (1.3)	7 (3.0)
Withdrew and returned all study drug	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (0.9)
No postbaseline safety data collected	1 (1.3)	3 (3.9)	1 (1.3)	5 (2.1)
Subjects Included in the Extension Period	69 (88.5)	61 (80.3)	68 (85.0)	198 (84.6)
Subjects Included in the Posttreatment Period	46 (59.0)	35 (46.1)	41 (51.3)	122 (52.1)
Intent-to-Treat Analysis Set				
Number of Subjects Included	76 (97.4)	70 (92.1)	79 (98.8)	225 (96.2)
Number of Subjects Excluded	2 (2.6)	6 (7.9)	1 (1.3)	9 (3.8)
Excluded from safety	2 (2.6)	4 (5.3)	1 (1.3)	7 (3.0)
No postbaseline or postrandomization AIMS total score	0	2 (2.6)	0	2 (0.9)
Per-Protocol Analysis Set				
Number of Subjects Included	66 (84.6)	52 (68.4)	61 (76.3)	179 (76.5)
Number of Subjects Excluded	12 (15.4)	24 (31.6)	19 (23.8)	55 (23.5)
Excluded from ITT	2 (2.6)	6 (7.9)	1 (1.3)	9 (3.8)
No Week 6 AIMS total score	7 (9.0)	7 (9.2)	9 (11.3)	23 (9.8)
Efficacy-related important protocol deviation	3 (3.8)	3 (3.9)	0	6 (2.6)
No detectable plasma level of NBI-98854 at Week 6	0	8 (10.5)	9 (11.3)	17 (7.3)

Data Source: Table 14.1.4.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

<인구학적 정보>

Table 12: Selected Demographics and Baseline Characteristics (Safety Analysis Set)

Variable	Statistic or Category	Placebo (N=76)	NBI-98854 40 mg (N=72)	NBI-98854 80 mg (N=79)	Total (N=227)
Age (years)	Mean (SEM)	57.0 (1.2)	55.3 (1.0)	56.0 (1.1)	56.1 (0.6)
	SD	10.5	8.5	10.1	9.7
	Median	58.0	56.0	57.0	57.0
	Min, Max	30, 84	26, 74	32, 83	26, 84
Gender (n[%])	Male	42 (55.3)	42 (58.3)	39 (49.4)	123 (54.2)
	Female	34 (44.7)	30 (41.7)	40 (50.6)	104 (45.8)
Ethnicity (n[%])	Hispanic or Latino	23 (30.3)	22 (30.6)	14 (17.7)	59 (26.0)
	Not Hispanic or Latino	53 (69.7)	50 (69.4)	65 (82.3)	168 (74.0)
Race (n [%])	American Indian or Alaska Native	0	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (0.9)
	American Indian or Alaska Native, Caucasian	0	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (0.9)
	Asian	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
	Black or African American	29 (38.2)	26 (36.1)	32 (40.5)	87 (38.3)
	Caucasian	43 (56.6)	41 (56.9)	44 (55.7)	128 (56.4)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.3)	0	0	1 (0.4)
	Other: Arabic	1 (1.3)	0	0	1 (0.4)
	Other: Hispanic	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)
	Other: Mexican	1 (1.3)	1 (1.4)	0	2 (0.9)
	Other: Mixed	1 (1.3)	1 (1.4)	0	2 (0.9)
Body Mass Index (kg/m^2)	Mean (SEM)	28.03 (0.62)	28.64 (0.64)	27.78 (0.66)	28.13 (0.37)
	SD	5.44	5.47	5.84	5.58
	Median	27.75	27.95	26.80	27.50
	Min, Max	18.1, 42.2	19.4, 40.6	18.2, 46.9	18.1, 46.9
CYP2D6 Genotype Classification (n [%])	Ultrarapid metabolizers	1 (1.3)	5 (6.9)	1 (1.3)	7 (3.1)
	Extensive metabolizers	48 (63.2)	31 (43.1)	46 (58.2)	125 (55.1)
	Intermediate metabolizers	20 (26.3)	26 (36.1)	26 (32.9)	72 (31.7)
	Poor metabolizers	3 (3.9)	7 (9.7)	3 (3.8)	13 (5.7)
	Intermediate or extensive metabolizers	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (1.3)	4 (1.8)
	Extensive or ultrarapid metabolizers[a]	2 (2.6)	2 (2.8)	1 (1.3)	5 (2.2)
	Not reported	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)

Data Source: Tables 14.1.5 and 14.1.7.

Body Mass Index (kg/m^2)	Mean (SEM)	28.03 (0.62)	28.64 (0.64)	27.78 (0.66)	28.13 (0.37)
	SD	5.44	5.47	5.84	5.58
	Median	27.75	27.95	26.80	27.50
	Min, Max	18.1, 42.2	19.4, 40.6	18.2, 46.9	18.1, 46.9
CYP2D6 Genotype Classification (n [%])	Ultrarapid metabolizers	1 (1.3)	5 (6.9)	1 (1.3)	7 (3.1)
	Extensive metabolizers	48 (63.2)	31 (43.1)	46 (58.2)	125 (55.1)
	Intermediate metabolizers	20 (26.3)	26 (36.1)	26 (32.9)	72 (31.7)
	Poor metabolizers	3 (3.9)	7 (9.7)	3 (3.8)	13 (5.7)
	Intermediate or extensive metabolizers	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (1.3)	4 (1.8)
	Extensive or ultrarapid metabolizers[a]	2 (2.6)	2 (2.8)	1 (1.3)	5 (2.2)
	Not reported	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)

Data Source: Tables 14.1.5 and 14.1.7.

<지연운동이상증 질환정보>

• 조현병 또는 분열정동성장애 환자 150명, 기분장애 환자 77명

Table 13: Disease Categories and Tardive Dyskinesia Diagnosis (Safety Analysis Set)

Variable	Statistic or Category	Placebo (N=76)	NBI-98854 40 mg (N=72)	NBI-98854 80 mg (N=79)	Total (N=227)
Disease Category (n [%])	Schizophrenia/ schizoaffective	50 (65.8)	48 (66.7)	52 (65.8)	150 (66.1)
	Mood disorder[a]	26 (34.2)	24 (33.3)	27 (34.2)	77 (33.9)
Age at Schizophrenia/ Schizoaffective Diagnosis (years)	n	43	42	44	129
	Mean (SEM)	28.4 (1.7)	31.9 (1.9)	29.0 (1.8)	29.8 (1.1)
	SD	11.3	12.6	12.0	12.0
	Median	26.0	31.5	26.5	27.0
	Min, Max	6, 57	10, 63	9, 68	6, 68
Age at Mood Disorder Diagnosis (years)	n	25	22	24	71
	Mean (SEM)	31.9 (2.8)	32.0 (3.6)	35.0 (2.6)	33.0 (1.7)
	SD	14.2	16.9	12.8	14.5
	Median	30.0	28.5	35.0	30.0
	Min, Max	10, 64	12, 66	12, 60	10, 66
Age at Tardive Dyskinesia Diagnosis (years)	n	54	50	58	162
	Mean (SEM)	49.4 (1.4)	47.8 (1.5)	47.6 (1.6)	48.2 (0.9)
	SD	10.7	10.5	12.5	11.3
	Median	48.0	49.5	49.0	49.0
	Min, Max	29, 81	22, 67	17, 72	17, 81

<유효성>

1. 1차 유효성평가 변수: AIMS (베이스라인 대비 변화량)

• 일차 유효성 평가변수는 기준일(-1일)부터 6주가 종료될 때 맹검, 중앙 AIMS 비디오 평가자가 채점한 AIMS 총점에

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

나타난 평균 변화량으로서, 6주째 위약 대비 80mg 군에서 크게 개선되었으며(LS 평균 -3.2 vs. -0.1), 40mg 군에서도 개선이 관찰됨(LS 평균 -1.9 vs. -0.1).

2. 2차 유효성평가 변수

- CGI-TD 평균 점수: 위약에 비해 80mg 군(LS 평균 2.9 vs. 3.2)에서, 40mg 군(LS 평균 2.9 vs. 3.2)에서도 개선이 관찰되었지만 통계적으로 유의하지 않음.

Table 22: Primary Efficacy Endpoint: Abnormal Involuntary Movement Scale Dyskinesia Total Score Mean Change From Baseline at Weeks 2, 4, and 6 (ITT Analysis Set)

Statistic	Placebo (N=76)	NBI-98854 40 mg (N=70)	NBI-98854 80 mg (N=79)
Week 2			
n	76	70	77
Mean (SEM)	-0.3 (0.3)	-1.3 (0.4)	-2.0 (0.4)
LS Mean (SEM)[a]	-0.3 (0.3)	-1.4 (0.4)	-1.9 (0.3)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-1.1 (0.5)	-1.6 (0.5)
95% Confidence Interval		(-2.0, -0.1)	(-2.6, -0.7)
p value[b]		0.0313	0.0010
Week 4			
n	73	64	73
Mean (SEM)	-0.0 (0.4)	-1.3 (0.5)	-2.8 (0.4)
LS Mean (SEM)[a]	-0.1 (0.4)	-1.4 (0.4)	-2.7 (0.4)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-1.3 (0.6)	-2.7 (0.5)
95% Confidence Interval		(-2.4, -0.2)	(-3.7, -1.6)
p value[b]		0.0166	<0.0001
Week 6 (Primary Efficacy Endpoint)			
n	69	63	70
Mean (SEM)	0.0 (0.4)	-1.8 (0.5)	-3.3 (0.5)
LS Mean (SEM)[a]	-0.1 (0.4)	-1.9 (0.4)	-3.2 (0.4)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-1.8 (0.6)	-3.1 (0.6)
95% Confidence Interval		(-3.0, -0.7)	(-4.2, -2.0)
p value[c]		0.0021	<0.0001

Data Source: Table 14.2.1.15.

Table 24: Key Secondary Efficacy Endpoint: Clinical Global Impression of Change – Tardive Dyskinesia Score at Weeks 2, 4, and 6 (ITT Analysis Set)

Statistic	Placebo (N=76)	NBI-98854 40 mg (N=70)	NBI-98854 80 mg (N=79)
Week 2			
n	76	70	77
Mean (SEM)	3.6 (0.1)	3.5 (0.1)	3.5 (0.1)
LS Mean (SEM)[a]	3.6 (0.1)	3.5 (0.1)	3.5 (0.1)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-0.1 (0.1)	-0.1 (0.1)
95% Confidence Interval		(-0.3, 0.1)	(-0.4, 0.1)
p value[b]		0.2872	0.1782
Week 4			
n	74	65	73
Mean (SEM)	3.5 (0.1)	3.2 (0.1)	3.1 (0.1)
LS Mean (SEM)[a]	3.5 (0.1)	3.2 (0.1)	3.1 (0.1)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-0.3 (0.1)	-0.4 (0.1)
95% Confidence Interval		(-0.5, -0.1)	(-0.6, -0.1)
p value[b]		0.0180	0.0022
Week 6 (Key Secondary Efficacy Endpoint)			
n	69	63	70
Mean (SEM)	3.2 (0.1)	2.9 (0.1)	2.9 (0.1)
LS Mean (SEM)[a]	3.2 (0.1)	2.9 (0.1)	2.9 (0.1)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-0.3 (0.1)	-0.3 (0.1)
95% Confidence Interval		(-0.5, 0.0)	(-0.5, 0.0)
p value[b]		0.0742	0.0560

Data source: Table 14.2.2.19.

Table 31: ANCOVA of Abnormal Involuntary Movement Scale Total Score Mean Change from Baseline Value at Week 6 (ITT and PP Analysis Sets)

Statistic	Placebo	NBI-98854 40 mg	NBI-98854 80 mg
Intent to Treat Analysis Set	**(N=76)**	**(N=70)**	**(N=79)**
n	69	63	70
Mean (SEM)	0.0 (0.4)	-1.8 (0.5)	-3.3 (0.5)
LS Mean (SEM)	-0.1 (0.4)	-1.9 (0.4)	-3.2 (0.4)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-1.8 (0.6)	-3.1 (0.6)
95% Confidence Interval		(-3.0, -0.6)	(-4.2, -1.9)
p value[a]		0.0033	<0.0001
Per Protocol Analysis Set	**(N=66)**	**(N=52)**	**(N=61)**
n	66	52	61
Mean (SEM)	0.0 (0.4)	-2.2 (0.6)	-3.9 (0.5)
LS Mean (SEM)	-0.1 (0.4)	-2.3 (0.5)	-3.7 (0.4)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-2.2 (0.6)	-3.6 (0.6)
95% Confidence Interval		(-3.5, -1.0)	(-4.8, -2.4)
p value[a]		0.0006	<0.0001

Data source: Tables 14.2.1.17 and 14.2.1.18.

Table 33: Clinical Global Impression of Change – Tardive Dyskinesia Responder Rate at Week 6 (ITT and PP Analysis Sets)

ITT Analysis Set	Placebo (N=76)	NBI-98854 40 mg (N=70)	NBI-98854 80 mg (N=79)
Week 6 n	69	63	70
Responders, n (%)	14 (20.3)	20 (31.7)	22 (31.4)
Difference (NBI-98854 vs. Placebo)		11.5%	11.1%
p value		0.1448	0.1370
Per Protocol Analysis Set	**(N=66)**	**(N=52)**	**(N=61)**
Week 6, n	66	52	61
Responders, n (%)	13 (19.7)	18 (34.6)	21 (34.4)
Difference (NBI-98854 vs. Placebo)		14.9%	14.7%
p value		0.0737	0.0634

Data Source: Tables 14.2.2.21 and 14.2.2.23.
A subject was classified as a responder if their CGI-TD assessment was "much improved' or "very much improved." Two-sided p value from Cochran-Mantel-Haenszel statistic was used for the comparison of response rates between each NBI-98854 treatment group and the placebo group.

3. 다중검정절차

- 1차 평가변수에 대해 통계적으로 유의한 결과가 확인되었으나, 2차 평가변수 CGI-TD 평균 점수에서 통계적으로 유의하지 않은 결과가 나타나 후속 검정은 통계적으로 유의하지 않음.

4. 장기 연장시험 결과

- 유효성은 연장기간 동안 증가되어 AIMS 변화량이 40mg 및 80mg 군에 대해 기준일 이후 48주에 AIMS는 각각 3.0 (n=60) 및 4.8 (n=63)로 감소함.
- 42주 연장기간 동안 AIMS, CGI-TD, PGIC, 및 TDIS 측정치는 48주까지 모두 뚜렷한 개선을 나타냈으며 80mg 군은 40mg 군보다 높은 개선을 나타냄.

Table 42: Abnormal Involuntary Movement Scale Total Score Mean Change from Baseline during the Extension and Posttreatment Periods (ITT Analysis Set)

Visit	Statistic	NBI-98854 40 mg (N=97)	NBI-98854 80 mg (N=101)
Week 8 CFB	n	94	97
	Mean (SEM)	-1.9 (0.4)	-4.0 (0.4)
	SD	4.1	4.4
	Median; min, max	-2.0; -14, 8	-4.0; -17, 7
Week 16 CFB	n	81	87
	Mean (SEM)	-2.2 (0.5)	-4.3 (0.4)
	SD	4.1	4.1
	Median; min, max	-2.0; -17, 5	-5.0; -15, 4
Week 32 CFB	n	66	75
	Mean (SEM)	-2.5 (0.5)	-4.9 (0.5)
	SD	3.9	4.7
	Median; min, max	-2.0; -12, 5	-5.0; -17, 5
Week 48 CFB	n	60	63
	Mean (SEM)	-3.0 (0.5)	-4.8 (0.6)
	SD	4.1	4.8
	Median; min, max	-3.0; -11, 7	-5.0; -16, 6
Week 52 CFB	n	60	61
	Mean (SEM)	-1.4 (0.5)	-1.2 (0.6)
	SD	4.2	5.0
	Median; min, max	-1.0; -11, 9	-1.0; -15, 11

Data Source: Table 14.2.1.4.
CFB=change from baseline.

Table 44: Clinical Global Impression of Change – Tardive Dyskinesia Mean Score during the Extension and Posttreatment Periods (ITT Analysis Set)

Visit	Statistic	NBI-98854 40 mg (N=97)	NBI-98854 80 mg (N=101)
Week 8	n	94	98
	Mean (SEM)	2.8 (0.1)	2.7 (0.1)
	SD	0.8	0.9
	Median; min, max	3.0; 1, 4	3.0; 1, 5
Week 16	n	81	88
	Mean (SEM)	2.6 (0.1)	2.3 (0.1)
	SD	0.9	0.9
	Median; min, max	2.0; 1, 4	2.0; 1, 5
Week 32	n	66	75
	Mean (SEM)	2.4 (0.1)	2.1 (0.1)
	SD	0.8	0.8
	Median; min, max	2.0; 1, 4	2.0; 1, 5
Week 48	n	61	63
	Mean (SEM)	2.4 (0.1)	2.1 (0.1)
	SD	1.0	0.9
	Median; min, max	2.0; 1, 4	2.0; 1, 6
Week 52	n	60	61
	Mean (SEM)	3.1 (0.1)	3.5 (0.2)
	SD	1.1	1.4
	Median; min, max	3.0; 1, 6	3.0; 1, 6

Data Source: Table 14.2.2.2.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 50: AIMS, CGI-TD, and PGIC Response Rate Following Cessation of Treatment (ITT Analysis Set)

	NBI-98854 40 mg	NBI-98854 80 mg
Abnormal Involuntary Movement Scale[a]		
n	60	61
Week 48 Responders, n (%)	17 (28.3)	32 (52.5)
Week 52 Responders, n (%)	9 (15.0)	12 (19.7)
Clinical Global Impression of Change – Tardive Dyskinesia[b]		
n	60	61
Week 48 Responders, n (%)	36 (60.0)	47 (77.0)
Week 52 Responders, n (%)	22 (36.7)	17 (27.9)
Patient Global Impression of Change[c]		
n	59	59
Week 48 Responders, n (%)	41 (69.5)	45 (76.3)
Week 52 Responders, n (%)	35 (59.3)	30 (50.8)

Data Source: Table 14.2.1.34, 14.2.2.40, and 14.2.3.41.
AIMS=abnormal involuntary movement scale; CGI-TD=Clinical Global Impression of Change – Tardive Dyskinesia; PGIC=Patient Global Impression of Change.
[a] Responder is defined as ≥50% reduction from baseline.
[b] A subject is classified as a responder if their CGI-TD assessment is 'Much Improved' or 'Very Much Improved' at each visit.
[c] A subject is classified as a responder if their PGIC assessment is 'Much Improved' or 'Very Much Improved' at each visit.
This table includes only subjects with data at both Week 48 and Week 52. Week 48 is end of study drug treatment period.

Table 48: Tardive Dyskinesia Impact Scale Mean Score during the Extension and Posttreatment Periods (ITT Analysis Set)

Visit	Statistic	NBI-98854 40 mg (N=97)	NBI-98854 80 mg (N=101)
Week 8	n	93	98
	Mean (SEM)	11.0 (0.9)	9.6 (0.7)
	SD	8.2	7.4
	Median; min, max	9.0; 0, 29	8.0; 0, 31
Week 16	n	80	88
	Mean (SEM)	10.0 (0.9)	7.8 (0.7)
	SD	7.8	6.5
	Median; min, max	9.0; 0, 32	5.5; 0, 26
Week 32	n	65	74
	Mean (SEM)	8.2 (0.8)	7.1 (0.8)
	SD	6.8	6.5
	Median; min, max	6.0; 0, 22	5.0; 0, 30
Week 48	n	60	63
	Mean (SEM)	6.4 (0.8)	6.7 (0.9)
	SD	6.5	6.8
	Median; min, max	4.0; 0, 23	6.0; 0, 24
Week 52	n	58	59
	Mean (SEM)	9.9 (1.0)	10.9 (1.3)
	SD	7.6	9.7
	Median; min, max	9.5; 0, 33	9.0; 0, 35

Data Source: Table 14.2.4.2.

<안전성>

- 시험기간 중 2명이 사망함. (2명 모두 시험약과 관련없음으로 평가됨)
- 위약대조 기간 중 80mg 1명에서 돌연사로 사망이 발생하였으며, 또 다른 1명은 연장기간 중 고칼륨혈증, 심부전, 간부전, 당뇨병, 대사성산증 및 늑막삼출을 보고함.

1. 위약 대조 6주 투여기간

- 위약 대조 투여 기간 중, SAE의 발생률은 NBI-98854 40mg (5.6%) 및 NBI-98854 80mg (7.6%) 군에서 위약군에 비해(3.9%) 더 높게 나타남.
- TEAE의 전체 발생률은 NBI-98854 80mg(50.6%) 군에서 위약군(43.4%) 또는 NBI-98854 40mg 군에 비해 (40.3%) 더 높게 나타남.
- NBI-98854 투여 시험대상자 5명 이상에서 보고되고, 위약에 비해 발생률이 높았던 TEAE는 졸림, 운동이상증, 구강건조가 있음.

2. 장기 연장시험

- SAE의 발생률은 NBI-98854 40mg (13.4%) 및 NBI-98854 80mg (15.8%) 군에서 유사하게 나타났으며, 1명 이상에서 보고된 SAE는 (각각 NBI-98854 40mg 및 NBI-98854 80mg 군) 실신(2명 [2.1%] 및 1명[1.0%]), 교통사고 (0명[0.0%] 및 2명[2.0%]), 복통, 일과성 허혈 발작, 정신분열증 및 자살 생각(각 군 1명 [1.0%])으로 보고됨.
- 연장 기간 중 TEAE의 발생률은 NBI-98854 80mg 군에서 (76.2%) NBI-98854 40mg 군에 비해(61.9%) 더 높게 나타났으며, 80mg 군에서 더 많이 보고된 이상사례는 설사임.

Table 52: Summary of TEAEs by Treatment Group during the Placebo-Controlled Treatment Period (Safety Analysis Set)

Category	Placebo (N=76) n (%)	NBI-98854 40 mg (N=72) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=79) n (%)
Subjects reporting any TEAE	33 (43.4)	29 (40.3)	40 (50.6)
Subjects reporting any treatment-related TEAE[a]	11 (14.5)	11 (15.3)	20 (25.3)
Subjects reporting any severe TEAE	2 (2.6)	3 (4.2)	4 (5.1)
Subjects reporting any TEAE leading to study discontinuation[b]	4 (5.3)	4 (5.6)	5 (6.3)
Subjects reporting any serious TEAE	3 (3.9)	4 (5.6)	6 (7.6)
Subjects reporting any TEAE resulting in death	0	0	1 (1.3)
Subjects reporting any TEAE leading to dose reduction	3 (3.9)	1 (1.4)	5 (6.3)

Data Source: Table 14.3.1.1 and Table 14.3.1.23.

Table 53: Summary of TEAEs by Treatment Group during the Extension Period

Category	NBI-98854 40 mg (N=97) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=101) n (%)
Subjects reporting any TEAE	60 (61.9)	77 (76.2)
Subjects reporting any treatment-related TEAE[a]	23 (23.7)	34 (33.7)
Subjects reporting any severe TEAE	7 (7.2)	13 (12.9)
Subjects reporting any TEAE leading to study discontinuation[b]	13 (13.4)	18 (17.8)
Subjects reporting any serious TEAE	13 (13.4)	16 (15.8)
Subjects reporting any TEAE resulting in death	0	1 (1.0)
Subjects reporting any TEAE leading to dose reduction	6 (6.2)	6 (5.9)[c]

Data Source: Table 14.3.1.2. and 14.3.1.24

Table 54: TEAEs (Preferred Term) with Incidence ≥3% of Subjects in any Treatment Group during the Placebo-Controlled Treatment Period (Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=76) n (%)	NBI-98854 40 mg (N=72) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=79) n (%)	All NBI-98854 Treated (N=151) n (%)
Overall	**33 (43.4)**	**29 (40.3)**	**40 (50.6)**	**69 (45.7)**
Gastrointestinal disorders	**8 (10.5)**	**7 (9.7)**	**6 (7.6)**	**13 (8.6)**
Dry mouth	1 (1.3)	5 (6.9)	0	5 (3.3)
Vomiting	0	0	3 (3.8)	3 (2.0)
Infections and infestations	**6 (7.9)**	**7 (9.7)**	**1 (1.3)**	**8 (5.3)**
Urinary tract infection	3 (3.9)	3 (4.2)	0	3 (2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**2 (2.6)**	**3 (4.2)**	**5 (6.3)**	**8 (5.3)**
Arthralgia	1 (1.3)	1 (1.4)	3 (3.8)	4 (2.6)
Nervous system disorders	**8 (10.5)**	**8 (11.1)**	**15 (19.0)**	**23 (15.2)**
Somnolence	3 (3.9)	4 (5.6)	4 (5.1)	8 (5.3)
Akathisia	1 (1.3)	3 (4.2)	2 (2.5)	5 (3.3)
Dyskinesia	0	0	3 (3.8)	3 (2.0)
Psychiatric disorders	**10 (13.2)**	**11 (15.3)**	**10 (12.7)**	**21 (13.9)**
Suicidal ideation	4 (5.3)	3 (4.2)	1 (1.3)	4 (2.6)

Data Source: Table 14.3.1.4.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 56: TEAEs (Preferred Term) by System Organ Class with Incidence ≥3% of Subjects in the All NBI-98854 Treated Group during the Extension Period (Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	NBI-98854 40 mg (N=97) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=101) n (%)	NBI-98854 All Treated (N=198) n (%)
Overall	**60 (61.9)**	**77 (76.2)**	**137 (69.2)**
Gastrointestinal disorders	**16 (16.5)**	**28 (27.7)**	**44 (22.2)**
Constipation	4 (4.1)	4 (4.0)	8 (4.0)
Diarrhoea	3 (3.1)	8 (7.9)	11 (5.6)
Nausea	3 (3.1)	4 (4.0)	7 (3.5)
Vomiting	4 (4.1)	3 (3.0)	7 (3.5)
General Disorders and Administration Site Conditions	**6 (6.2)**	**16 (15.8)**	**22 (11.1)**
Fatigue	3 (3.1)	3 (3.0)	6 (3.0)
Infections and Infestations	**15 (15.5)**	**24 (23.8)**	**39 (19.7)**
Bronchitis	2 (2.1)	4 (4.0)	6 (3.0)
Urinary tract infection	6 (6.2)	7 (6.9)	13 (6.6)
Investigations	**12 (12.4)**	**20 (19.8)**	**32 (16.2)**
Weight decreased	4 (4.1)	3 (3.0)	7 (3.5)
Metabolism and Nutrition Disorders	**7 (7.2)**	**9 (8.9)**	**16 (8.1)**
Decreased appetite	4 (4.1)	3 (3.0)	7 (3.5)
Nervous System Disorders	**21 (21.6)**	**26 (25.7)**	**47 (23.7)**
Dizziness	4 (4.1)	7 (6.9)	11 (5.6)
Headache	7 (7.2)	7 (6.9)	14 (7.1)
Somnolence	3 (3.1)	4 (4.0)	7 (3.5)
Psychiatric Disorders	**17 (17.5)**	**18 (17.8)**	**35 (17.7)**
Anxiety	4 (4.1)	3 (3.0)	7 (3.5)
Depression	6 (6.2)	2 (2.0)	8 (4.0)
Suicidal ideation	5 (5.2)	5 (5.0)	10 (5.1)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**6 (6.2)**	**19 (18.8)**	**25 (12.6)**
Cough	3 (3.1)	4 (4.0)	7 (3.5)

Data Source: Table 14.3.1.8.

Table 58: Related TEAEs (Preferred Term) with Incidence >1 Subject in any Treatment Group during the Placebo-Controlled Treatment Period (Safety Analysis Set)

Preferred Term	Placebo (N=76) n (%)	NBI-98854 40 mg (N=72) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=79) n (%)	All NBI-98854 Treated (N=151) n (%)
Overall	**11 (14.5)**	**11 (15.3)**	**20 (25.3)**	**31 (20.5)**
Somnolence	3 (3.9)	4 (5.6)	4 (5.1)	8 (5.3)
Dry mouth	1 (1.3)	5 (6.9)	0	5 (3.3)
Akathisia	0	2 (2.8)	2 (2.5)	4 (2.6)
Anxiety	0	1 (1.4)	2 (2.5)	3 (2.0)
Dyskinesia	0	0	3 (3.8)	3 (2.0)
Fatigue	0	2 (2.8)	1 (1.3)	3 (2.0)
Vomiting	0	0	3 (3.8)	3 (2.0)
Weight increased	0	1 (1.4)	2 (2.5)	3 (2.0)
Salivary hypersecretion	0	0	2 (2.5)	2 (1.3)
Tremor	0	0	2 (2.5)	2 (1.3)

Data source: Table 14.3.1.5.

Table 59: Related TEAEs (Preferred Term) with Incidence >1 Subject in any Treatment Group during the Extension Period (Safety Analysis Set)

Preferred Term	NBI-98854 40 mg (N=97) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=101) n (%)	NBI-98854 All Treated (N=198) n (%)
Overall	**23 (23.7)**	**34 (33.7)**	**57 (28.8)**
Dizziness	2 (2.1)	4 (4.0)	6 (3.0)
Fatigue	3 (3.1)	2 (2.0)	5 (2.5)
Somnolence	2 (2.1)	3 (3.0)	5 (2.5)
Weight decreased	4 (4.1)	1 (1.0)	5 (2.5)
Decreased appetite	2 (2.1)	2 (2.0)	4 (2.0)
Weight increased	1 (1.0)	3 (3.0)	4 (2.0)
Asthenia	0	3 (3.0)	3 (1.5)
Constipation	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Headache	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
Salivary hypersecretion	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Tremor	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Akathisia	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Diarrhoea	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Dry mouth	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Urinary tract infection	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Vomiting	2 (2.1)	0	2 (1.0)

Data source: Table 14.3.1.9.

3. 그 외 이상사례

• 혈청 프로락틴: 혈청 프로락틴 농도 중앙값은 NBI-98854 투여 후 증가하는 경향을 나타내었으며, 2명이 연장기간 중 혈중 프로락틴 상승의 TEAE를 나타내었는데, NBI-98854 40mg군 1명과 NBI-98854 80mg 군 1명에서 보고됨.

Table 64: Directionally Relevant Shifts from Baseline to Week 6 in Selected Clinical Chemistry Parameters Based on the Normal Range (Safety Analysis Set)

Parameter	Shift	Placebo (N=76) n (%)[a]	NBI-98854 40 mg (N=72) n (%)[a]	NBI-98854 80 mg (N=79) n (%)[a]
Alanine aminotransferase (U/L)	Normal to high	0	1 (1.6)	2 (2.9)
	Low to high	0	0	1 (1.4)
Aspartate aminotransferase (U/L)	Normal to high	1 (1.5)	0	1 (1.4)
Creatine kinase (U/L)	Normal to high	3 (4.4)	2 (3.2)	3 (4.3)
Gamma-glutamyl transferase (U/L)	Normal to high	3 (4.4)	0	3 (4.3)
Total bilirubin (umol/L)	Normal to high	1 (1.5)	0	0
Creatinine (umol/L)	Normal to high	1 (1.5)	0	3 (4.3)
Blood urea nitrogen (mmol/L)	Normal to high	3 (4.4)	7 (11.1)	1 (1.4)
Serum prolactin (pmol/L)	Normal to high	5 (7.2)	6 (9.7)	12 (17.6)

Data source: Tables 14.3.5.4.11, 14.3.5.4.12, 14.3.5.4.13, 14.3.5.4.14, 14.3.5.4.15, 14.3.5.4.16, 14.3.5.4.17, and 14.3.5.4.18.

Table 66: Directionally Relevant Shifts from Baseline to Week 48 in Selected Clinical Chemistry Parameters (Safety Analysis Set)

Parameter	Shift	NBI-98854 40 mg (N=97) n (%)[a]	NBI-98854 80 mg (N=101) n (%)[a]	All Subjects (N=198) n (%)[a]
Alanine aminotransferase (U/L)	Normal to high	0	0	0
	Low to high	1 (1.6)	0	1 (0.8)
Aspartate aminotransferase (U/L)	Normal to high	0	2 (3.2)	2 (1.6)
Creatine kinase (U/L)	Normal to high	3 (4.9)	0	3 (2.4)
Gamma-glutamyl transferase (U/L)	Normal to high	2 (3.3)	2 (3.2)	4 (3.3)
Total bilirubin (umol/L)	Normal to high	0	0	0
Creatinine (umol/L)	Normal to high	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (3.3)
Blood urea nitrogen (mmol/L)	Normal to high	0	3 (4.8)	3 (2.4)
Serum prolactin (pmol/L)	Normal to high	6 (9.8)	11 (17.7)	17 (13.8)

Data source: Tables 14.3.5.4.24, 14.3.5.4.25, 14.3.5.4.26, 14.3.5.4.27, 14.3.5.4.28, 14.3.5.4.29, 14.3.5.4.30, and 14.3.5.4.31.

• QTcF 간격: 시험대상자 한 명은 40주에 QTcF 간격이 >500 msec를 나타냈으며, 이는 심장병전문의의 검토에 따라 시험대상자의 ECG 투사에서 유의한 인공물(artifact)이 관련된 것으로 평가됨.

• QTcF 간격 >480 msec는 위약대조 투여 기간(위약군)에 1명, 연장 기간에 5명에서 발생함(NBI-98854 40mg 군 2명, NBI-98854 80mg군 3명). QTcF 간격이 베이스라인에 비해 >60 msec 변한 경우는 위약대조 투여기간 1명(NBI-98854 40mg 군), 연장 기간에 6명으로 나타남.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 76: QTcF Categorical Summaries during the Placebo-Controlled Period (Safety Analysis Set)

Threshold	Placebo (N=76) n (%)	NBI-98854 40 mg (N=72) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=79) n (%)
QTcF interval			
>450 msec	5 (6.7)	7 (9.9)	4 (5.1)
>480 msec	1 (1.3)	0	0
>500 msec	0	0	0
QTcF interval change from baseline			
>30 msec	4 (5.3)	3 (4.2)	4 (5.1)
>60 msec	0	1 (1.4)	0

Data Source: Table 14.3.5.8.16.

Table 77: QTcF Categorical Summaries during the Extension and Posttreatment Periods (Safety Analysis Set)

Threshold	NBI-98854 40 mg n (%)	NBI-98854 80 mg n (%)
Extension Period	**(N=97)**	**(N=101)**
QTcF interval		
>450 msec	13 (13.7)	22 (22.0)
>480 msec	2 (2.1)	3 (3.0)
>500 msec	0	1 (1.0)[a]
QTcF interval change from baseline		
>30 msec	14 (14.7)	24 (24.0)
>60 msec	3 (3.2)	3 (3.0)
Posttreatment Period	**(N=61)**	**(N=61)**
QTcF interval		
>450 msec	1 (1.7)	3 (5.1)
>480 msec	0	0
>500 msec	0	0
QTcF interval change from baseline		
>30 msec	3 (5.0)	4 (6.8)
>60 msec	0	0

Data Source: Tables 14.3.5.8.17 and 14.3.5.8.18.
QTcF=corrected QT interval using Fridericia's formula.
[a] This finding was reviewed by an independent cardiologist and was assessed to have significant artifact.

A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Titration Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
2상	NBI-98854-1202	지연운동이상증 치료에 NBI-98854의 유효성 및 안전성 평가	이중눈가림 위약대조 용량적정 시험	조현병이나 분열정동성 장애 또는 기분장애 또는 위장장애 진단을 받고 신경이완제 유도 TD가 나타나며 의학적으로 안정된 18-85세 100명 무작위배정 (58명 조현병, 분열정동성 장애 38명 기분장애, 4명 위장장애)	·위약 ·NBI-98854 25mg ·NBI-98854 50mg ·NBI-98854 75mg	눈가림 6주	<유효성> ·AIMS ·CGI-TD ·PGIC ·TDRS <약동학> <안전성> 이상반응 등	**<유효성>** • AIMS: PP 분석대상군에서 NBI-98854군(3.4포인트 저하)에서 위약군(0.3포인트 저하)과 비교하여 통계학적으로 유의한 저하를 나타냈고(p<0.0001), ITT 분석대상군에서도, NBI-98854군(2.6포인트 저하)에서 위약군(0.2포인트 저하)과 비교하여 통계학적으로 유의한 저하가 나타남(최소제곱 평균; p=0.0005). • CGI-TD: 6주째에 「much improved (큰 폭으로 개선)」 또는 「very much improved(매우 큰 폭으로 개선)」 이었던 시험대상자의 비율이, NBI-98854군 67%에 대해 위약군에서 16%에 불과했던 것으로 뒷받침 됨 (p<0.0001). **<약동학>** • NBI-98854 및 NBI-98782 농도 증가는 대체로 용량과 비례하여 나타남. • 발프로산 병용 유무에 따른 NBI-98782 농도는 유사하게 나타남. • CYP2D6 PM은 비-PM과 비교하여 NBI-98782 혈장 농도가 증가됨. **<안전성>** • 시험기간 중 위약군 1명이 사망함. • TEAE 발생률은 위약군(32.7%)에 비해 NBI-98854(49.0%)에서 높게 나타났으며, 피로 및 두통이 흔하게 보고됨. • 그 외 활력징후 및 ECG에 유의한 변화는 관찰되지 않음.

<분석대상자>

Table 7. Summary of Analysis Sets (All Randomized Subjects)

Analysis Set	Placebo (N=51) n (%)	NBI-98854 (N=51) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
Safety Analysis Set[a]			
Subjects included	49 (96.1)	51 (100.0)	100 (98.0)
Subjects excluded	2 (3.9)	0	2 (2.0)
Reason for exclusion			
Did not receive study drug	2 (3.9)	0	2 (2.0)

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Intent-to-Treat Analysis Set[b]			
Subjects included	44 (86.3)	45 (88.2)	89 (87.3)
Subjects excluded	7 (13.7)	6 (11.8)	13 (12.7)
Reason for exclusion:			
Did not have an evaluable central AIMS video raters' CFB AIMS dyskinesia total score during the double-blind treatment	5 (9.8)	6 (11.8)	11 (10.8)
Multiple reasons	2 (3.9)	0	2 (2.0)
Per Protocol Analysis Set[c]			
Subjects included	44 (86.3)	32 (62.7)	76 (74.5)
Subjects excluded	7 (13.7)	19 (37.3)	26 (25.5)
Reason for exclusion:			
Important protocol deviation	0	1 (2.0)	1 (1.0)
NBI-98854 treated subject with no quantifiable plasma concentration at Week 6	0	11 (21.6)	11 (10.8)
Multiple reasons	7 (13.7)	6 (11.8)	13 (12.7)

Data Source: Table 14.1

<인구학적 정보>

Table 8. Selected Demographics and Baseline Characteristics (Safety Analysis Set)

Variable	Statistic or Category	Placebo N=49	NBI-98854 N=51	Total N=100
Age (years)	Mean (SEM)	55.6 (1.4)	56.7 (1.5)	56.2 (1.0)
	SD	9.8	10.8	10.3
	Median	57.0	56.0	56.5
	Min, max	34, 78	32, 78	32, 78
Gender (n[%])	Male	27 (55.1)	30 (58.8)	57 (57.0)
	Female	22 (44.9)	21 (41.2)	43 (43.0)
Ethnicity (n[%])	Hispanic or Latino	18 (36.7)	20 (39.2)	38 (38.0)
	Not Hispanic or Latino	31 (63.3)	31 (60.8)	62 (62.0)
Race (n[%])	Amer. Indian/Alaska native	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	Amer. Indian/Alaska native, Caucasian	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	Black/African American	16 (32.7)	18 (35.3)	34 (34.0)
	Caucasian	30 (61.2)	33 (64.7)	63 (63.0)
	Other/mixed	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
Height (in)	Mean (SEM)	66.67 (0.58)	66.71 (0.55)	66.69 (0.40)
	SD	4.06	3.96	3.99
	Median	66.00	66.50	66.00
	Min, max	60.0, 77.0	60.0, 77.0	60.0, 77.0
Weight (lb)	Mean (SEM)	178.35 (5.40)	183.48 (5.13)	180.97 (3.71)
	SD	37.83	36.63	37.12
	Median	170.00	178.00	175.50
	Min, max	105.0, 268.0	100.0, 260.0	100.0, 268.0
Body Mass Index (kg/m^2)	Mean (SEM)	28.19 (0.75)	29.02 (0.78)	28.62 (0.54)
	SD	5.28	5.59	5.43
	Median	27.40	28.80	28.30
	Min, max	18.0, 38.3	18.1, 42.0	18.0, 42.0
CYP2D6 Genotype Classification (n[%])	Ultrarapid metabolizers	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
	Extensive metabolizers	31 (63.3)	27 (52.9)	58 (58.0)
	Intermediate metabolizers	12 (24.5)	15 (29.4)	27 (27.0)
	Poor metabolizers	4 (8.2)	4 (7.8)	8 (8.0)
	Intermediate or extensive metabolizers	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (3.0)
	Extensive or ultrarapid metabolizers	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)
	Not reported	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)

Data source: Tables 14.4.1 and 14.5.1

Table 9. Disease Categories and Tardive Dyskinesia Diagnosis (Safety Analysis Set)

Variable	Statistic or Category	Placebo N=49	NBI-98854 N=51	Total N=100
Disease category (n [%])	Schizophrenia or schizoaffective disorder	30 (61.2)	28 (54.9)	58 (58.0)
	Mood disorder	18 (36.7)	20 (39.2)	38 (38.0)
	Gastrointestinal disorder	1 (2.0)	3 (5.9)	4 (4.0)
Age at Schizophrenia/ schizoaffective disorder diagnosis (years)	n	28	27	55
	Mean (SEM)	29.0 (2.7)	32.1 (2.7)	30.5 (1.9)
	SD	14.3	14.0	14.1
	Median	28.5	31.0	30.0
	Min, max	7, 65	10, 59	7, 65
Age at mood disorder diagnosis (years)	n	15	19	34
	Mean (SEM)	39.3 (3.2)	42.6 (2.7)	41.1 (2.0)
	SD	12.2	11.7	11.9
	Median	44.0	45.0	44.5
	Min, max	14, 55	25, 58	14, 58
Age at gastrointestinal disorder diagnosis (years)	n	0	3	3
	Mean (SEM)	--	57.3 (6.2)	57.3 (6.2)
	SD	--	10.8	10.8
	Median	--	62.0	62.0
	Min, max	--	45, 65	45, 65
Age at tardive dyskinesia diagnosis (years)	n	36	39	75
	Mean (SEM)	49.5 (2.0)	48.9 (2.1)	49.2 (1.4)
	SD	12.1	13.0	12.5
	Median	48.5	53.0	50.0
	Min, max	23, 77	25, 70	23, 77

<유효성>

1. 1차 유효성평가 변수: AIMS 변화량

- 6주 AIMS 총점 CFB에서 위약군이 0.3점 감소된 데 비해 NBI-98854 그룹은 3.4점으로 통계적으로 유의한 감소가 나타났으며($p<0.0001$; PP 분석 세트), 이에 덧붙여 ITT 분석 세트에서는 위약군이 0.2점 감소한 데 비해 NBI-98854 그룹은 2.6점으로 통계적으로 유의한 감소가 나타남(LS 평균; $p=0.0005$).
- 질병 범주별로 중앙 영상 평가자 평가를 토대로 한 6주 평균 AIMS 총점은 위약군 1.0점에 비해 NBI-98854 그룹의 조현병/분열정동성 장애 시험대상자의 경우 3.0점이 감소됨(ITT 분석 세트).
  - 기분장애 시험대상자의 경우 6주 평균 AIMS 총점은 위약군 1.4점에 비해 NBI-98854 그룹 4.5점이 감소됨(ITT 분석 세트).
  - GI 장애 및 염산메토클로프라미드 유도 TD가 나타나는 시험대상자에 대해서는 ITT 분석 세트에 포함되는 위약군 시험대상자는 1명에 불과했기 때문에 결론을 도출할 수 없었음.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 13. Analysis of the Central Video Raters AIMS Dyskinesia Total Score Change from Baseline at Week 6 (PP and ITT Analysis Set)

Statistic	PP Analysis Set		ITT Analysis Set	
	Placebo N=44	NBI-98854 N=32	Placebo N=44	NBI-98854 N=45
Mean (SEM)	-1.1 (0.6)	-4.3 (0.6)	-1.1 (0.6)	-3.6 (0.5)
SD	3.7	3.2	3.7	3.5
Median	-0.5	-4.0	-0.5	-3.0
Min, max	-11, 7	-11, 1	-11, 7	-11, 3
LS mean (SEM)[a]	-0.3 (1.1)	-3.4 (1.2)	-0.2 (1.1)	-2.6 (1.2)
95% confidence interval	(-2.5, 1.8)	(-5.7, -1.0)	(-2.4, 2.0)	(-4.9, -0.3)
LS mean difference NBI-98854 vs. placebo (SEM)	-3.0 (0.7)		-2.4 (0.7)	
95% confidence interval	(-4.5, -1.6)		(-3.7, -1.1)	
p-value[b]	**<0.0001**		**0.0005**	

Data source: Tables 14.14.6 and 14.14.7

Table 14. Central Video Raters' AIMS Dyskinesia Total Score and Change from Baseline by Visit, Treatment, and Disease Category (ITT Analysis Set)

Disease Category	Visit	Statistic or Category	Placebo	NBI-98854
Schizophrenia and Schizoaffective Disorder		N	27	26
	Baseline (Day -1)	Mean (SEM)	7.3 (0.7)	7.3 (0.7)
		SD	3.8	3.3
		Median	7.0	6.5
		Min, max	2, 16	3, 18
	Week 6	Mean (SEM)	6.4 (0.6)	4.3 (0.7)
		SD	3.2	3.5
		Median	7.0	4.0
		Min, max	1, 14	0, 13
	Week 6 CFB	Mean (SEM)	-1.0 (0.8)	-3.0 (0.6)
		SD	4.1	3.2
		Median	0.0	-3.0
		Min, max	-11, 7	-11, 3
Mood Disorder		N	16	19
	Baseline (Day -1)	Mean (SEM)	8.7 (1.4)	8.9 (0.8)
		SD	5.6	3.6
		Median	7.0	9.0
		Min, max	1, 23	3, 17
	Week 6	Mean (SEM)	7.3 (1.3)	4.5 (0.7)
		SD	5.4	3.3
		Median	6.5	5.0
		Min, max	1, 21	0, 11
	Week 6 CFB	Mean (SEM)	-1.4 (0.7)	-4.5 (0.9)
		SD	2.9	3.8
		Median	-1.0	-4.0
		Min, max	-9, 3	-11, 3

Data source: Tables 14.14.3 and 14.14.4.

2. 2차 유효성평가 변수: CGI-TD

- 6주 평균 CGI-TD 점수는 위약군에 비해 NBI-98854 치료군에서 현저하게 저하되었으며(p<0.0001) 이는 NBI-98854 그룹의 전반적인 TD 개선을 나타냄. 6주에 NBI-98854 그룹에 속하는 시험대상자 가운데 약 67%는 "크게 개선되거나" "매우 크게 개선"된 반면 위약군 시험대상자는 약 16%에 불과함(p<0.0001; ITT 분석 세트).

Table 17. Summary of CGI-TD Scores, Analysis of Variance of CGI-TD Scores, and Frequency Distribution of Scores by Treatment Group at Week 6 (ITT Analysis Set)

Assessment	Statistic	Placebo N=44	NBI-98854 N=45
CGI-TD Score	n	44	45
	Mean (SEM)	3.1 (0.1)	2.3 (0.1)
	SD	0.8	0.8
	Median (Min, max)	3.0 (1, 4)	2.0 (1, 4)
	LS mean (SEM)[a]	3.1 (0.3)	2.2 (0.3)
	95% Confidence Interval	(2.5, 3.6)	(1.7, 2.8)
	Difference NBI-98854 vs. placebo (SEM)	-0.8 (0.2)	
	95% Confidence Interval	(-1.2, -0.5)	
	p-value[b]	<0.0001	
Response Category	Total (n)	44	45
Very much improved	n (%)	2 (4.5)	6 (13.3)
Much improved	n (%)	5 (11.4)	24 (53.3)
Minimally improved	n (%)	24 (54.5)	12 (26.7)
No change	n (%)	13 (29.5)	3 (6.7)
Minimally worse	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Much worse	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Very much worse	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

Data Source: Table 14.18.1, 14.18.6, and 14.19.1

Table 22. Responder Analyses for CGI-TD Scores by Visit and Treatment Group for Schizophrenia and Schizoaffective Disorder Subjects (ITT Analysis Set)

CGI-TD Responder Definition		Placebo N=27	NBI-98854 N=26
Definition 1: Much Improved or Very Much Improved[a]			
Week 6	n	27	26
	Number (%) of responders	4 (14.8)	16 (61.5)
Week 8	n	27	26
	Number (%) of responders	9 (33.3)	15 (57.7)
Definition 2: Minimally Improved, Much Improved, or Very Much Improved[b]			
Week 6	n	27	26
	Number (%) of responders	20 (74.1)	24 (92.3)
Week 8	n	27	26
	Number (%) of responders	22 (81.5)	21 (80.8)

Data Source: Tables 14.20.2 and 14.21.2

Table 23. Responder Analyses for CGI-TD Scores by Visit and Treatment Group for Mood Disorder Subjects (ITT Analysis Set)

CGI-TD Responder Definition		Placebo N=16	NBI-98854 N=19
Definition 1: Much Improved or Very Much Improved[a]			
Week 6	n	16	19
	Number (%) of responders	3 (18.8)	14 (73.7)
Week 8	n	16	19
	Number (%) of responders	3 (18.8)	11 (57.9)
Definition 2: Minimally Improved, Much Improved, or Very Much Improved[b]			
Week 6	n	16	19
	Number (%) of responders	10 (62.5)	18 (94.7)
Week 8	n	16	19
	Number (%) of responders	8 (50.0)	16 (84.2)

Data Source: Tables 14.20.3 and 14.21.3

3. 그 외 평가변수

- 6주에 평균 PGIC 점수는 NBI-98854 치료군에서 위약군에 비해 저하되었으며(개선됨)(ITT 분석 세트), 6주와 8주에 PGIC에 대한 응답자 분석은 위약에 비해 NBI-98854 치료 후 응답률 증가를 나타냄.
- TDRS 총점(ITT 분석 세트)에 대한 전체 결과는 TD 시험대상자의 개선을 증명하였으며, 이는 AIMS 총점에 대한 연구 결과와 일치함.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 14.23.17

Summary of Tardive Dyskinesia Rating Scale (TDRS) Parts 1 + 2 + 3 Total Score by Visit and Treatment (ITT Analysis Set)

Visit	Statistic	Placebo (N=44)	NBI-98854 (N=45)
Day -1	n	44	45
	Mean (SEM)	38.3 (2.3)	40.3 (2.4)
	SD	15.6	16.1
	Median	37.0	36.0
	Min, Max	17, 75	10, 74
Week 2	n	44	45
	Mean (SEM)	33.1 (2.1)	34.9 (2.4)
	SD	13.8	16.1
	Median	33.0	30.0
	Min, Max	11, 73	8, 74
Week 6	n	44	45
	Mean (SEM)	28.7 (2.2)	26.3 (2.3)
	SD	14.4	15.1
	Median	24.5	23.0
	Min, Max	8, 75	4, 65

Table 26. Responder Analyses for Patient Global Impression of Change Score by Visit and Treatment Group (ITT Analysis Set)

PGIC Responder Definition		Placebo N=44	NBI-98854 N=45
Definition 1: Much Improved or Very Much Improved[a]			
Week 6	n	44	45
	Number (%) of responders	14 (31.8)	26 (57.8)
Week 8	n	44	45
	Number (%) of responders	20 (45.5)	25 (55.6)
Definition 2: Minimally Improved, Much Improved, or Very Much Improved[b]			
Week 6	n	44	45
	Number (%) of responders	29 (65.9)	42 (93.3)
Week 8	n	44	45
	Number (%) of responders	31 (70.5)	38 (84.4)

Data Source: Tables 14.22.3 and 14.22.4

<혈청프로락틴>

- 평균 혈청 프로락틴 농도는 NBI-98854뿐 아니라 위약군 모두 6주에 유사한 수준으로 기준일보다 증가하였으며 NBI-98854 그룹은 8주에 기준일 수치로 회복됨.

Table 29. Serum Prolactin (pmol/L) Concentrations by Visit and Treatment (ITT Analysis Set)

Visit	Statistic	Placebo	NBI-98854 75 mg	All NBI-98854 Doses
Baseline	n	44	NA	45
	Mean (SEM)	636.17 (114.86)	NA	352.08 (33.91)
	SD	761.87	NA	227.47
	Median	347.85	NA	295.70
	Min, Max	78.3, 3886.9	NA	30.4, 1039.1
Week 6	n	44	31	44
	Mean (SEM)	674.40 (128.20)	704.63 (133.51)	621.34 (97.91)
	SD	850.36	743.33	649.46
	Median	426.05	491.30	476.10
	Min, Max	91.3, 4443.5	108.7, 4030.4	26.1, 4030.4
Week 8	n	44	31	45
	Mean (SEM)	743.08 (163.33)	454.97 (65.95)	418.06 (53.73)
	SD	1083.43	367.20	360.46
	Median	380.45	295.70	287.00
	Min, Max	82.6, 6500.0	126.1, 1443.5	26.1, 1443.5

Data source: Table 14.13.2.

<안전성>

- NBI-98854에 무작위 배정된 시험대상자에서는 사망이나 중증 TEAE가 보고되지 않았으나, 위약군에서 2명은 중증 TEAE 4건이 나타났으며 이 가운데 1명은 중증 AE인 심근경색으로 인하여 사망하였으며, 2명 모두 연구를 중단함.
- TEAE의 전체 발생률은 위약군(32.7%)에 비해 NBI-98854 그룹(49.0%)에 높게 나타났으며, 가장 일반적으로 보고된 TEAE는 NBI-98854 그룹의 경우 피로 및 두통(각각 9.8%), 위약군의 경우 변비 및 요로감염(각각 6.1%)임.
- 치료기간과 추적관찰 기간 동안 치료군에 관계 없이 평균 임상 검사치 및 활력징후 측정치에 임상적으로 타당한 변화가 확인되지 않았으며, 시험자가 이상 및 임상적 유의성을 나타낸다고 분류되는 전체 ECG 해석이 나타난 시험대상자는 없었음.

Table 30. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group (Safety Analysis Set)

TEAE Type	Placebo (N=49) n (%)	NBI-98854 (N=51) n (%)	Overall (N=100) n (%)
Overall TEAEs	16 (32.7)	25 (49.0)	41 (41.0)
Treatment-related[a] TEAEs	8 (16.3)	15 (29.4)	23 (23.0)
Deaths	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
Severe TEAEs	3 (6.1)	0 (0.0)	3 (3.0)
Serious TEAEs	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (2.0)
Subjects discontinued due to a TEAE	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (2.0)

Data source: Tables 14.33 and 14.34.3.1

Table 31. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Experienced by ≥2 Subjects in Either Treatment Group (Safety Analysis Set)

System Organ Class[a] / Preferred Term	Placebo N=49 n (%)	Placebo N=49 Events	NBI-98854 N=51 n (%)	NBI-98854 N=51 Events
Overall	**16 (32.7)**	**37**	**25 (49.0)**	**72**
Gastrointestinal Disorders	**8 (16.3)**	**10**	**6 (11.8)**	**13**
Constipation	3 (6.1)	3	2 (3.9)	2
Dry mouth	0 (0.0)	0	3 (5.9)	3
Nausea	2 (4.1)	2	3 (5.9)	3
Vomiting	0 (0.0)	0	3 (5.9)	3
General Disorders and Administration Site Conditions	**2 (4.1)**	**2**	**8 (15.7)**	**10**
Fatigue	2 (4.1)	2	5 (9.8)	5
Infections and Infestations	**4 (8.2)**	**4**	**3 (5.9)**	**4**
Urinary tract infection	3 (6.1)	3	2 (3.9)	2
Metabolism and Nutrition Disorders	**0 (0.0)**	**0**	**5 (9.8)**	**5**
Decreased appetite	0 (0.0)	0	4 (7.8)	4
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**1 (2.0)**	**1**	**4 (7.8)**	**5**
Back pain	0 (0.0)	0	2 (3.9)	2
Nervous System Disorders	**7 (14.3)**	**10**	**9 (17.6)**	**13**
Dizziness	2 (4.1)	2	0 (0.0)	0
Headache	2 (4.1)	2	5 (9.8)	5
Sedation	1 (2.0)	1	2 (3.9)	2
Somnolence	1 (2.0)	1	3 (5.9)	3

Data source: 14.34.1.1

6.5.4. 기타 임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 지지 임상시험 (NBI-98854-1201, 1402)

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
<Supportive> **A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia in Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder**								
2상	NBI-98854-1201 (2016)	지연운동이상증 치료에 NBI-98854의 유효성 및 안전성 평가	이중눈가림 위약대조 병행 고정용량 시험	조현병이나 분열정동성 장애 진단을 받고 신경이완제 유도 TD가 나타나며 의학적으로 안정된 18~65세 109명 무작위배정	·위약 ·NBI-98854 50mg ·NBI-98854 100mg 2주 후 50mg으로 투여	눈가림 6주 공개 6주	<유효성> ·AIMS ·TDRS ·CGI-TD <약동학> <안전성> 이상반응 등	**<유효성>** • AIMS: 통합 NBI-98854 50+100mg 그룹은 위약에 비해 LS 평균 감소(개선) 수치가 높게 관찰되었지만(각각 -3.3 vs. -2.5), 치료 차이는 통계적 유의성이 없었음. • CGI-TD: 100/50mg 그룹에 대해 평가한 2주 CGI-TD 점수의 개선은 위약에 비해 통계적 유의성이 있었으나(p=0.0277), 6주 통합 NBI-98854 50+100mg그룹의 경우 위약에 비해 통계적 유의성이 없었음(LOCF, ITT 분석 세트). **<약동학>** • 본 연구에서 12주 치료기간 동안 NBI-98854, 98782, 및 136110에 대한 노출은 이전 임상연구에서 관찰된 노출과 일치함. **<안전성>** • NBI-98854군 전체(50 또는 100mg)에서, 6주간의 이중눈가림 기간에 TEAE의 발현비율은 34.5%, 위약군에서 40.7%임. • 가장 높은 빈도로 보고된 TEAE는 졸림으로, NBI-98854군의 3명(5.5%)에게 보고됨.

<인구학적 정보>

Table 5. Selected Demographics and Baseline Characteristics: Safety Analysis Set

Parameter	Placebo (N=54)	NBI-98854 50 mg (N=28)	NBI-98854 100/50 mg (N=27)	Total (N=109)
Age (years)	54	28	27	109
Mean (SEM)	54.5 (1.5)	55.5 (1.7)	55.6 (2.2)	55.0 (1.0)
SD	11.0	9.1	11.2	10.5
Median	55.5	54.5	54.0	55.0
Min, Max	27, 76	42, 72	28, 77	27, 77
Gender [n (%)]				
Male	34 (63.0)	20 (71.4)	18 (66.7)	72 (66.1)
Female	20 (37.0)	8 (28.6)	9 (33.3)	37 (33.9)
Race/Ethnicity [n (%)]				
Black or African American	29 (53.7)	12 (42.9)	7 (25.9)	48 (44.0)
White	23 (42.6)	15 (53.6)	19 (70.4)	57 (52.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.9)	0	0	1 (0.9)
Other	0	1 (3.6)	0	1 (0.9)
American Indian or Alaska Native, Black or African American	1 (1.9)	0	1 (3.7)	2 (1.8)
Weight (lb)	54	28	27	109
Mean (SEM)	190.29 (5.49)	189.33 (9.38)	168.23 (7.30)	184.58 (4.12)
SD	40.34	49.64	37.93	43.01
Median	184.60	176.60	164.00	182.00
Min, Max	126.9, 344.0	119.6, 314.0	108.2, 233.8	108.2, 344.0
Body Mass Index (kg/m^2)	54	28	27	109
Mean (SEM)	28.71 (0.77)	28.85 (1.11)	26.39 (1.15)	28.17 (0.56)
SD	5.68	5.88	5.97	5.84
Median	27.80	28.05	26.20	27.50
Min, Max	19.2, 44.2	18.5, 42.6	14.1, 37.8	14.1, 44.2
CYP2D6 Genotype Class [n (%)]				
Ultrarapid Metabolizers	4 (7.4)	1 (3.6)	0	5 (4.6)
Extensive Metabolizers (EM)	27 (50.0)	17 (60.7)	16 (59.3)	60 (55.0)
Intermediate Metabolizers (IM)	20 (37.0)	9 (32.1)	10 (37.0)	39 (35.8)
Poor Metabolizers	0	0	0	0
IM or EM	3 (5.6)	1 (3.6)	1 (3.7)	5 (4.6)

Data source: Tables 14.4.1 and 14.5.1.

Table 6. Other Baseline and Disease-Related Characteristics: Safety Analysis Set

Parameter/ Statistic	Placebo (N=54)	NBI-98854 50 mg (N=28)	NBI-98854 100/50 mg (N=27)	Total (N=109)
Age at Diagnosis Schizophrenia /Schizoaffective (years)	**50**	**27**	**25**	102
Mean (SEM)	29.4 (1.7)	29.7 (2.4)	30.4 (2.5)	29.7 (1.2)
SD	12.3	12.2	12.7	12.3
Median	26.5	25.0	29.0	26.5
Min, Max	10, 68	16, 66	17, 66	10, 68
Age at TD diagnosis (years)	49	26	22	97
Mean (SEM)	46.9 (1.9)	48.5 (1.6)	47.5 (2.7)	47.5 (1.2)
SD	13.0	8.2	12.8	11.8
Median	50.0	47.5	49.5	49.0
Min, Max	16, 73	37, 67	22, 73	16, 73
Tobacco Use [n (%)]				
Yes	35 (64.8)	12 (42.9)	19 (70.4)	66 (60.6)
No	19 (35.2)	16 (57.1)	8 (29.6)	43 (39.4)
Valproic Acid Use [n (%)]				
Yes	7 (13.0)	5 (17.9)	2 (7.4)	14 (12.8)
No	47 (87.0)	23 (82.1)	25 (92.6)	95 (87.2)

<유효성>

1. 1차 유효성평가 변수: AIMS 합계점수의 베이스라인 대비 6주째 변화량

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

• NBI-98854 통합군(50mg+100mg)과 위약군을 비교 평가한 결과(ITT 분석대상군), 투여군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으나(p=0.2966), NBI-98854 통합군(−3.3)의 최소제곱 평균의 저하는 위약군(−2.5)보다 크게 나타남.

• NBI-98854 투여의 영향(NBI-98854와 위약 간의 최소제곱 평균의 차이에 근거)은, 기관내 AIMS 평가자의 점수에 비해, 눈가림하의 중앙 AIMS 비디오평가자의 사후분석에서 더 크게 나타남(-0.8 vs −1.0, 통계적 유의성 없음).

Table 7. Primary Efficacy Endpoint: AIMS Dyskinesia Total Score Change From Baseline in the Pooled NBI-98854 Group vs. Placebo at Week 6: ITT Analysis Set

AIMS Dyskinesia Total Score Change from Baseline	Placebo (N=54)	NBI-98854 Pooled 50+100 mg[c] (N=53)
Week 6 – ANCOVA (LOCF)	n=54	n=50
Mean (SEM)	-2.4 (0.5)	-3.1 (0.6)
LS mean[a] (SEM)	-2.5 (0.7)	-3.3 (0.7)
LS mean difference (SEM) NBI-98854 vs. placebo		-0.8 (0.8)
P value[b]		0.2966

Data source: Table 14.13.3.2.

Table 8. On-Site Rater (ITT Analysis Set, OC) and Consensus Video Raters (mITT Analysis Set) AIMS Dyskinesia Total Score Change at Week 6

	On-Site Rater (ITT)		Consensus Video Raters (mITT)	
AIMS Dyskinesia Total Score Change from Baseline	Placebo (N=54)	NBI-98854 Pooled 50+100 mg[c] (N=53)	Placebo (N=47)	NBI-98854 Pooled 50+100 mg[c] (N=42)
Week 6 – ANCOVA	n=50	n=49	n=46	n=40
Mean (SEM)	-2.4 (0.5)	-3.0 (0.6)	-0.5 (0.4)	-1.3 (0.5)
LS mean[a] (SEM)	-2.3 (0.7)	-3.0 (0.7)	-0.2 (0.5)	-1.2 (0.5)
LS mean difference (SEM) NBI-98854 vs. placebo		-0.7 (0.8)		-1.1 (0.6)
P value[b]		0.3795		**0.0663**

Data source: Table 14.13.4.2 and Post hoc Table 14.50.2.

2. 2차 유효성평가 변수: CGI-TD

• 100/50mg군과 위약군 간에 2주째의 CGI-TD의 점수의 개선에 통계학적으로 유의한 차이가 나타났으나(p=0.0277)가, 6주째의 NBI-98854 통합군과 위약군의 비교(LOCF, ITT 분석대상군)에서는 통계학적으로 유의한 차이가 나타나지 않음.

• 2주째의 CGI-TD에 의한 반응자 분석(점수 2 이상; very much improved 「매우 큰 폭으로 개선」 또는 much improved 「큰 폭으로 개선」)의 결과에서는, 반응자는 100/50mg군(30.8%)이 위약군(7.5%)의해 통계학적으로 유의하게 높았으나(p=0.0069), 6주째의 NBI-98854 통합군과 위약군의 비교에서는 통계학적으로 유의한 차이는 나타나지 않음.

Table 13. Clinical Global Impression – Global Improvement of Tardive Dyskinesia (CGI-TD) at Week 2: ITT Analysis Set

		NBI-98854 Group	
CGI-TD at Week 2	Placebo (N=54)	50 mg (N=27)	100/50 mg (N=26)
Week 2 – ANOVA	n=53	n=27	n=26
Mean (SEM)	3.5 (0.1)	3.2 (0.1)	3.1 (0.2)
LS mean[a] (SEM)	3.6 (0.1)	3.3 (0.2)	3.2 (0.2)
LS mean difference (SEM) (NBI-98854 vs. placebo)		-0.3 (0.2)	-0.4 (0.2)
P value[b]		0.1151	**0.0277**

Data source: Table 14.18.2.

Table 14. Clinical Global Impression – Global Improvement of Tardive Dyskinesia (CGI-TD) at Week 6: ITT Analysis Set

CGI-TD – Week 6	Placebo (N=54)	NBI-98854 Pooled 50+100 mg[c] (N=53)
Week 6 – ANOVA (LOCF)	n=54	n=50
Mean (SEM)	3.1 (0.1)	3.1 (0.1)
LS mean[a] (SEM)	3.2 (0.1)	3.3 (0.1)
LS mean difference (SEM) (NBI-98854 vs. placebo)		0.1 (0.2)
P value[b]		0.7430

Data source: Table 14.18.3.2.

Table 15. Clinical Global Impression – Global Improvement of Tardive Dyskinesia (CGI-TD) Responder Analysis (Score ≤2) at Week 2: ITT Analysis Set

	Placebo (N=54) n (%)	NBI-98854 Group	
Responder: CGI-TD Score ≤2		50 mg (N=27)	100/50 mg (N=26)
Week 2	n=53	n=27	n=26
Responders	4 (7.5%)	4 (14.8%)	8 (30.8%)
Difference in % responders		7.3	23.2
P value[a]		0.3056	0.0069

Data source: Table 14.20.1.

Table 16. Clinical Global Impression – Global Improvement of Tardive Dyskinesia (CGI-TD) Responder Analysis (Score ≤2) at Week 6: ITT Analysis Set

Responder: CGI-TD Score ≤2	Placebo (N=54)	NBI-98854 Pooled 50+100 mg[b] (N=53)
Week 6 – LOCF	n=54	n=50
Responders	12 (22.2%)	12 (24.0%)
Difference in % responders		1.8
P value[a]		0.8298

Data source: Table 14.20.2.2.

<혈청프로락틴>

• 혈청 프로락틴 농도의 중앙값은, NBI-98854의 두가지 용량군에서 2주째 및 6주째, 위약군에서는 12주째에 베이스라인에 비해 일부 높은 값을 나타냈으나, 베이스라인 후의 혈청 프로락틴 농도의 상승과 NBI-98854 투여 간에 명확한 상관관계는 없는 것으로 판단됨.

• 프로락틴 농도는, 12주째까지 또는 사후관찰(임상시험용 의약품 최종투여 4주 후)에서 베이스라인 수치까지 회복되었으며, 고프로락틴혈증에 관련된 TEAE는 보고되지 않음.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 18. Serum Prolactin Concentration (pmol/L) during Treatment and Posttreatment: Safety Analysis Set

Visit Statistic	Placebo (N=54)	NBI-98854 Group 50 mg (N=28)	100/50 mg (N=27)	50+100 mg[a] (N=55)	Total (N=109)
Baseline (Day -1)	n=53	n=26	n=27	n=53	n=106
Mean (SEM)	667 (90)	659 (167)	538 (109)	597 (98.4)	632 (66)
SD	655	852	567	716	684
Median	391	350	383	378	380
Min, Max	26, 2944	22, 3565	61, 2644	22, 3565	22, 3565
Week 2	n=54	n=27	n=26	n=53	N/A
Mean (SEM)	731 (107)	874 (160)	745 (128)	811 (102)	N/A
SD	789	830	654	744	N/A
Median	467	504	567	548	N/A
Min, Max	30.4, 4240	26.1, 3430	95.7, 3270	26.1, 3430	N/A
Week 6	n=50	n=26	n=23	n=49	N/A
Mean (SEM)	613 (77.3)	844 (174)	723 (144)	787 (113)	N/A
SD	547	885	690	793	N/A
Median	454	528	457	517	N/A
Min, Max	65.2, 2910	17.4, 3780	122, 2940	17.4, 3780	N/A
Week 12	n=41	n=21	n=17	n=38	n=79
Mean (SEM)	950 (119)	1030 (248)	602 (140)	837 (153)	896 (95.7)
SD	762	1140	579	943	850
Median	717	539	374	515	570
Min, Max	60.9, 3060	26.1, 4260	60.9, 2430	26.1, 4260	26.1, 4260
Week 16	n=41	n=21	n=17	n=38	n=79
Mean (SEM)	570 (73.9)	864 (260)	457 (74.5)	682 (149)	624 (81.1)
SD	473	1190	307	921	721
Median	322	330	439	370	330
Min, Max	73.9, 1590	34.8, 5000	78.3, 961	34.8, 5000	34.8, 5000

Data source: Table 14.12.1.

<약동학>

- 본 연구에서 12주 치료기간 동안 NBI-98854, NBI-98782, 및 NBI-136110에 대한 노출은 이전 임상연구에서 관찰된 노출과 일치하였으며, NBI-98854, 98782, 및 136110에 대한 평균 최저 혈장 농도는 일반적으로 용량에 비례함.

Table 14.9.1.1

Summary of Week 2 Plasma Concentrations (ng/mL)
by Analyte and Randomized Treatment - All Subjects
(ITT Analysis Set)

Analyte	Statistic	NBI-98854 50 mg q.d. (N=27)	NBI-98854 100 mg q.d. (N=26)
NBI-98854	n	27	25
	Mean (SEM)	158.13 (16.89)	288.76 (43.78)
	SD	87.78	218.88
	Median	165.00	307.00
	Min, Max	0.0, 379.0	0.0, 670.0
	nLLQ	26	21
	Geom Mean	127.55	241.88
	Geom CV(%)	123.6	168.7
NBI-98782	n	27	25
	Mean (SEM)	28.32 (2.90)	42.22 (7.18)
	SD	15.08	35.91
	Median	29.90	38.40
	Min, Max	0.0, 70.6	0.0, 153.0
	nLLQ	26	21
	Geom Mean	23.93	38.54
	Geom CV(%)	102.1	110.2

Table 14.9.1.2

Summary of Week 6 Plasma Concentrations (ng/mL)
by Analyte and Randomized Treatment - All Subjects
(ITT Analysis Set)

Analyte	Statistic	NBI-98854 50+100 mg q.d. [1] (N=53)
NBI-98854	n	49
	Mean (SEM)	177.28 (49.62)
	SD	347.34
	Median	122.00
	Min, Max	0.0, 2437.0
	nLLQ	41
	Geom Mean	125.23
	Geom CV(%)	135.1
NBI-98782	n	49
	Mean (SEM)	21.07 (2.40)
	SD	16.80
	Median	18.50
	Min, Max	0.0, 78.2
	nLLQ	45
	Geom Mean	13.18
	Geom CV(%)	299.5

<안전성>

- 초반 2주 치료기간 동안, 100mg을 복용한 4명(14.8%)은 TEAE가 나타났으며, 1명은 8일차에 실신 및 요로감염으로 인하여 중단함(시험약 반환 기록에 따르면 보호자는 1일 2회 시험약을 시험대상자에게 투여함).
- 시험기간 중에 사망례는 보고되지 않았으나, 시험대상자 6명에게 중대한 이상반응이 발현되었고, 시험대상자 8명이 TEAE에 의해 시험을 중지하였으며, 가장 높은 빈도로 나타난 시험을 중지하게 된 중대한 TEAE는, 시험대상자의 기초질환인 정신질환의 악화와 관련이 있었음.
- NBI-98854군 전체(50 또는 100mg)에서, 6주간의 이중눈가림 기간에 TEAE의 발현비율은 34.5%, 위약군에서 40.7%임.
- 가장 높은 빈도로 보고된 TEAE는 졸림으로, NBI-98854군의 3명(5.5%)에게 보고됨.
- 투여 후, 실험실검사 수치의 평균값 및 활력징후에서 임상적으로 문제가 될만한 변화는 나타나지 않았으며, ECG의 전반적인 분석에서, 시험책임자에 의해 이상이 있거나 임상적으로 문제가 된다고 판단된 시험대상자는 없었음.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 19. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events During Double-Blind, Open-Label, and Posttreatment: Safety Analysis Set

Category	Placebo (N=54) n (%)	NBI-98854 Group 50 mg (N=28) n (%)	100/50 mg (N=27) n (%)	50+100 mg (N=55) n (%)
Double-Blind Treatment through Week 2				
Overall TEAEs	10 (18.5)	5 (17.9)	4 (14.8)	NA
Treatment-Related[a] TEAEs	5 (9.3)	4 (14.3)	2 (7.4)	NA
Discontinued the study due to a TEAE	0	0	1 (3.7)	NA
Serious TEAEs	0	0	0	NA
Deaths	0	0	0	NA
Double-Blind Treatment through Week 6[b]				
Overall TEAEs	22 (40.7)	11 (39.3)	6 (22.2)[b]	17 (30.9)[b,c]
Treatment-Related[a] TEAEs	9 (16.7)	5 (17.9)	3 (11.1)	8 (14.5)
Discontinued study due to a TEAE	1 (1.9)	0	0	0
Serious TEAEs	1 (1.9)	2 (7.1)	0	2 (3.6)
Deaths	0	0	0	0
Category	NA	50 mg (N=93) n (%)	NA	NA
Open-Label Treatment and Posttreatment Periods (>Week 6 through Week 16)[d]				
Overall TEAEs	NA	34 (36.6)	NA	NA
Treatment-Related[a] TEAEs	NA	7 (7.5)	NA	NA
Discontinued study due to a TEAE	NA	6 (6.5)	NA	NA
Serious TEAEs	NA	3 (3.2)	NA	NA
Deaths	NA	0	NA	NA

Data source: Tables 14.37.1, 14.37.2, and 14.37.3.

Table 21. Treatment-Emergent Adverse Events Experienced by >1 Subject in any Treatment Group During Weeks 1 through 6 of Double-blind Treatment: Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	Placebo (N=54) n (%)	NBI-98854 Group 50 mg (N=28) n (%)	100/50 mg (N=27) n (%)	50+100 mg[a] (N=55) n (%)
Overall	22 (40.7)	11 (39.3)	8 (29.6)	19 (34.5)
Gastrointestinal disorders	5 (9.3)	4 (14.3)	1 (3.7)	5 (9.1)
Dry mouth	2 (3.7)	0	1 (3.7)	1 (1.8)
General disorders & administrative site conditions	1 (1.9)	1 (3.6)	2 (7.4)	3 (5.5)
Fatigue	0	0	2 (7.4)	2 (3.6)
Infections and infestations	4 (7.4)	2 (7.1)	3 (11.1)	5 (9.1)
Urinary tract infection	2 (3.7)	0	1 (3.7)	1 (1.8)
Musculoskeletal & connective tissue disorders	1 (1.9)	4 (14.3)	1 (3.7)	5 (9.1)
Arthralgia	0	2 (7.1)	0	2 (3.6)
Nervous system disorders	1 (1.9)	4 (14.3)	3 (11.1)	7 (12.7)
Somnolence	0	2 (7.1)	1 (3.7)	3 (5.5)
Reproductive system and breast disorders	2 (3.7)	0	0	0
Vaginal haemorrhage	2 (3.7)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (3.7)	0	0	0
Pruritus	2 (3.7)	0	0	0

Data source: Table 14.33.4.

Table 22. Treatment-Emergent Adverse Events Experienced by >1 Subject During Open-Label and Posttreatment: Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	Open-Label[a] (N=93) n (%)	Posttreatment (N=80) n (%)	Open-Label or Posttreatment (N=93) n (%)
Overall	30 (32.3)	7 (8.8)	34 (36.6)
Gastrointestinal disorders	5 (5.4)	0	5 (5.4)
Diarrhoea	3 (3.2)	0	3 (3.2)
Infections and infestations	8 (8.6)	0	8 (8.6)
Upper respiratory tract infection	2 (2.2)	0	2 (2.2)
Urinary tract infection	5 (5.4)	0	5 (5.4)
Injury, poisoning, and procedural complications	3 (3.2)	0	3 (3.2)
Fall	2 (2.2)	0	2 (2.2)
Investigations	2 (2.2)	1 (1.3)	3 (3.2)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (1.1)	1 (1.3)	2 (2.2)
Metabolism and nutrition disorders	2 (2.2)	0	2 (2.2)
Increased appetite	2 (2.2)	0	2 (2.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (3.2)	2 (2.5)	5 (5.4)
Pain in extremity	1 (1.1)	1 (1.3)	2 (2.2)
Nervous system disorders	5 (5.4)	0	5 (5.4)
Sedation	2 (2.2)	0	2 (2.2)
Psychiatric disorders	7 (7.5)	1 (1.3)	8 (8.6)
Depression	2 (2.2)	0	2 (2.2)

Data source: Table 14.35.

Table 23. Treatment-Emergent Adverse Events Experienced by >1 NBI-98854 Treated Subject During 12 Weeks of Treatment or 4 Weeks of Posttreatment: Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	NBI-98854 Treated Subjects (N=102) n (%)
Overall	42 (41.2)
Gastrointestinal disorders	9 (8.8)
Diarrhoea	3 (2.9)
Vomiting	2 (2.0)
General disorders and administration site conditions	6 (5.9)
Fatigue	3 (2.9)
Infections and infestations	12 (11.8)
Upper respiratory tract infection	2 (2.0)
Urinary tract infection	6 (5.9)
Injury, poisoning, and procedural complications	6 (5.9)
Arthropod bite	2 (2.0)
Fall	3 (2.9)
Investigations	4 (3.9)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (2.0)
Metabolism and nutrition disorders	3 (2.9)
Increased appetite	3 (2.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (7.8)
Arthralgia	2 (2.0)
Back pain	2 (2.0)
Pain in extremity	2 (2.0)
Nervous system disorders	12 (11.8)
Headache	2 (2.0)
Sedation	2 (2.0)
Somnolence	3 (2.9)
Psychiatric disorders	8 (7.8)
Depression	2 (2.0)

Data source: Table 14.36.1.

Table 24. Serious Treatment-Emergent Adverse Events: Safety Analysis Set

Subject No.	Age/ Sex	Preferred Term	Study Days	Action Taken	Intensity	Causality	Outcome
Double-Blind Treatment Placebo Group							
1261002	36/M	Schizophrenia, paranoid type	33-42	DCed	Moderate	Not related	Resolved
Double-Blind Treatment NBI-98854 50 mg Group							
1181015	66/M	Fall	38-43	Interrupt	Mild	Not related	Resolved
1541007	69/F	Chest pain	15-17	None	Moderate	Unlikely	Resolved
Open-Label Treatment Placebo/50 mg Group							
1281012	54/M	Schizophrenia	58-63	DCed	Mild	Not related	Resolved
		Suicidal ideation	58-63	DCed	Mild	Not related	Resolved
Open-Label Treatment NBI-98854 50 mg Dose							
1131003	55/M	Schizoaffective disorder	56-103	DCed	Moderate	Not related	Resolved
1281002	52/M	Bronchitis	82-105	Interrupt	Moderate	Not related	Resolved

Data Source: Table 14.38.2.

Table 25. Subjects who Discontinued Study Drug due to a Treatment-Emergent Adverse Event: Safety Analysis Set

Subject No.	Age/ Sex	Preferred Term	Study Days	Serious	Intensity	Causality	Outcome
Double-Blind Treatment Weeks 1 and 2 NBI-98854 100/50 mg Group							
1531001	61/F	Syncope	8-8	No	Moderate	Not related	Resolved
		Urinary tract infection	8-18	No	Mild	Not related	Resolved
Double-Blind Treatment Placebo Group							
1261002	36/M	Schizophrenia, paranoid type	33-42	Yes	Moderate	Not related	Resolved
Open-Label Treatment Placebo/50 mg Group							
1141002	53/M	Urticaria	57-63	No	Severe	Possibly	Resolved
1281012	54/M	Schizophrenia	58-63	Yes	Mild	Not related	Resolved
		Suicidal ideation	58-63	Yes	Mild	Not related	Resolved
1341001	59/M	Sedation	44-58	No	Moderate	Definitely	Resolved
		Mastication disorder	49-59	No	Mild	Possibly	Resolved
1411001	73/F	Hepatic enzyme increased[a]	42-51	No	Moderate	Possibly	Resolved
		Blood bilirubin increased[a]	42-46	No	Moderate	Possibly	Resolved
Open-Label Treatment NBI-98854 50 mg Group							
1131003	55/M	Schizoaffective disorder	56-103	Yes	Moderate	Not related	Resolved
Open-Label Treatment NBI-98854 100/50 mg Group							
1121005	62/F	Depression	65-68	No	Moderate	Possibly	Resolved

Data Source: Table 14.38.1.

<Supportive>
A Phase 3, Open-Label, Safety and Tolerability Study of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia

3상	NBI-98854-1402 (2018)	지연운동이상증 치료에 NBI-98854	공개 고정용량 시험	조현병이나 분열정동 장애 또는 기분장애 진단	·NBI-98854 40mg 4주 투여 후 40mg 투여 유지 또는 80mg 용량 증량	공개 48주	<유효성> ·AIMS ·CGI-TD ·PGIC	**<유효성>** • AIMS: 제 8주에 NBI-98854 40mg 군(-4.5) 및 NBI-98854 80mg 군(-3.5)에서 베이스라인에 비해 감소를 나타냄.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		의 유효성 및 안전성 평가		을 받고 신경이완제 유도 TD가 나타나며 의학적으로 안정된 18~85세 167명 등록 (조현병/ 분열정동장애 119명, 기분장애 44명)			<약동학> <안전성> 이상반응 등	• CGI-TD: NBI-98854 40mg과 80mg은 8주찌부터(각각 2.5점과 2.6점), 24주(각각 2.1점, 1.9점), 48주까지(각각 1.7점, 1.6점) 점진적 개선을 나타냄. • PGIC 질문지는 시험약 시작 후 TD 증상의 변화에 대한 시험대상자 평가를 평가하기 위해 사용되었으며, NBI-98854 40mg 및 NBI-98854 80mg 군에서 24주(1.8 및 2.0) 및 48주(1.6 및 1.7)에 평균 PGIC 점수의 개선이 나타남. **<약동학>** • 평균 혈장 NBI-98854 및 NBI-98782 농도는 NBI-98854 80mg 군에서 40mg 군에 비해 더 높았으나, 그 차이는 용량 비례적 관계보다는 낮았음. **<안전성>** • NBI-98854 80mg군 1명이 유방암으로 사망함. • 4주까지 중대한 이상사례를 보고되지 않았으나, 4~48주까지 21명(13.7%)에서 SAE가 발생함. • SAE: NBI-98854 40mg 8.6%, 80mg 15.9%로 보고됨. • 4주까지 6명, 48주까지 18명이 이상사례로 시험을 중단함. • 4주까지는 두통, 졸림, 피로, 48주까지는 요로감염, 두통이 흔하게 보고됨. • 8명에서 자살 생각이 보고되었으며(NBI-98854 40mg군 3명, NBI- 98854 80mg군 5명), 이들은 모두 C-SSRS에 근거할 때 일생 자살 생각의 병력이 있었음.

<인구학적 정보>

Table 9: Selected Demographics (Safety Analysis Set)

Variable	Statistic or Category	NBI-98854 40 mg (N=45)	NBI-98854 80 mg (N=107)	NBI-98854 80/40 mg (N=11)	Total (N=163)
Age (years)	Mean (SD)	56.8 (11.2)	57.8 (9.0)	56.3 (8.6)	57.4 (9.6)
	Median (min, max)	58.0 (30, 80)	59.0 (32, 82)	56.0 (42, 69)	58.0 (30, 82)
Gender (n [%])	Male	21 (46.7%)	59 (55.1%)	6 (54.5%)	86 (52.8%)
	Female	24 (53.3%)	48 (44.9%)	5 (45.5%)	77 (47.2%)
Ethnicity (n [%])	Hispanic or Latino	7 (15.6%)	48 (44.9%)	1 (9.1%)	56 (34.4%)
	Not Hispanic or Latino	38 (84.4%)	59 (55.1%)	10 (90.9%)	107 (65.6%)
Race (n [%])	Asian	1 (2.2%)	0	0	1 (0.6%)
	Black or African American	16 (35.6%)	31 (29.0%)	1 (9.1%)	48 (29.4%)
	Caucasian	26 (57.8%)	74 (69.2%)	10 (90.9%)	110 (67.5%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (2.2%)	1 (0.9%)	0	2 (1.2%)
	Other: Latina	1 (2.2%)	0	0	1 (0.6%)
	Other: Mulatto	0	1 (0.9%)	0	1 (0.6%)

Data Source: Table 14.1.4.

Table 10: Baseline Characteristics (Safety Analysis Set)

Variable	Statistic or Category	NBI-98854 40 mg (N=45)	NBI-98854 80 mg (N=107)	NBI-98854 80/40 mg (N=11)	All Subjects (N=163)
Weight at Screening (kg)	n	45	107	11	163
	Mean (SD)	78.18 (17.37)	82.08 (17.48)	77.24 (13.90)	80.68 (17.25)
	Median (min, max)	77.16 (41.7, 115.2)	79.83 (49.1, 135.2)	74.84 (56.7, 100.7)	79.38 (41.7, 135.2)
Height at Screening (in)	n	45	107	11	163
	Mean (SD)	66.12 (3.94)	66.10 (3.79)	65.75 (4.82)	66.08 (3.88)
	Median (min, max)	65.70 (59.0, 78.7)	66.00 (57.0, 78.0)	65.00 (59.0, 73.0)	65.70 (57.0, 78.7)
BMI at Screening (kg/m^2)	n	45	107	11	163
	Mean (SD)	27.80 (5.96)	28.95 (5.41)	27.45 (3.32)	28.53 (5.46)
	Median (min, max)	27.40 (18.0, 40.8)	28.10 (18.6, 41.7)	27.50 (22.2, 33.3)	28.00 (18.0, 41.7)
CYP2D6 Genotype Classification (n [%])	Metabolizers:		2 (1.9%)	0	3 (1.8%)
	Ultra-rapid	1 (2.2%)			
	Extensive	24 (53.3%)	62 (57.9%)	6 (54.5%)	92 (56.4%)
	Intermediate	14 (31.1%)	38 (35.5%)	3 (27.3%)	55 (33.7%)
	Poor	5 (11.1%)	4 (3.7%)	2 (18.2%)	11 (6.7%)
	Intermediate or extensive	0	1 (0.9%)	0	1 (0.6%)
	Extensive or ultra-rapid	1 (2.2%)	0	0	1 (0.6%)
Primary Psychiatric Diagnosis (n [%])	Schizophrenia/ schizoaffective	37 (82.2%)	76 (71.0%)	6 (54.5%)	119 (73.0%)
	Mood disorder[a]	8 (17.8%)	31 (29.0%)	5 (45.5%)	44 (27.0%)

40mg: 4주째 80mg으로 증량하지 않은 환자
80mg: 4주때 80mg으로 증량하고 감량 없이 유지한 환자
80/40mg: 4주째 80mg으로 증량한 후 다시 40mg으로 감량한 환자

<유효성>

1. 1차 평가변수: AIMS 변화량

• NBI-98854 40mg 군 (-4.5) 및 NBI-98854 80mg 군(-3.5)에서 제 8주에 베이스라인에 비해 감소를 나타내었으며, 제 8주에, NBI-98854 40mg 군 시험대상자의 48.5%와 NBI-98854 80mg군 38.6%가 눈가림된 중앙 AIMS 비디오 평가자

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

에 의한 평가에 근거하여 AIMS 반응자로 평가됨.

Table 14: AIMS Dyskinesia Change from Baseline Total Score by Visit and Treatment Group (Blinded, Central AIMS Video Raters) (Safety Analysis Set)

Visit	Statistic or Category	NBI-98854 40 mg (N=45)	NBI-98854 80 mg (N=107)	NBI-98854 80/40 mg (N=11)
Day -1	n	45	107	11
	Mean (SEM)	10.2 (0.6)	10.0 (0.4)	9.3 (0.8)
	SD	3.9	3.9	2.6
	Median	10.0	10.0	9.0
	Min, Max	1, 19	1, 20	4, 14
Week 8	n	33	101	10
	Mean (SEM)	5.8 (0.7)	6.5 (0.4)	4.5 (0.8)
	SD	3.9	3.9	2.4
	Median	6.0	6.0	4.0
	Min, Max	0, 17	0, 19	2, 9
Week 8 CFB	n	33	101	10
	Mean (SEM)	-4.5 (0.7)	-3.5 (0.4)	-4.9 (1.2)
	SD	4.2	3.5	3.8
	Median	-4.0	-3.0	-6.0
	Min, Max	-13, 5	-14, 5	-11, 0
	95% CI Mean	-5.9, -3.0	-4.2, -2.8	-7.6, -2.2
Week 52	n	20	73	9
	Mean (SEM)	8.5 (0.9)	7.1 (0.5)	9.1 (1.6)
	SD	4.0	4.0	4.7
	Median	8.5	8.0	10.0
	Min, Max	3, 16	0, 19	1, 16
Week 52 CFB (posttreatment)	n	20	73	9
	Mean (SEM)	-1.8 (1.0)	-3.3 (0.5)	0.2 (1.3)
	SD	4.3	4.0	4.0
	Median	-1.0	-3.0	1.0
	Min, Max	-15, 4	-12, 6	-6, 5
	95% CI Mean	-3.8, 0.2	-4.2, -2.3	-2.8, 3.3

Data Source: Table 14.2.1.2.
CFB=change from baseline, CI=confidence interval; max=maximum; min=minimum.

Table 15: Responder Analysis for AIMS Total Dyskinesia Score by Visit and Treatment Group (Blinded, Central AIMS Video Raters) (Safety Analysis Set)

Visit	Statistic or Category	NBI-98854 40 mg (N=45)	NBI-98854 80 mg (N=107)	NBI-98854 80/40 mg (N=11)
Week 8	n	33	101	10
	Number (%) of responders	16 (48.5%)	39 (38.6%)	7 (70.0%)
Week 52 (posttreatment)	n	20	73	9
	Number (%) of responders	3 (15.0%)	23 (31.5%)	2 (22.2%)

Data Source: Table 14.2.1.5.
A ≥50% reduction from baseline was required for a subject to be classified as a responder at each visit.

• 탐색적 변수로서 기관 평가자에 의해 평가된 AIMS 변화량에서 48주까지 지속적으로 개선 상태를 유지하고 있으며, 투여 종료 후 증가하는 경향을 나타냄.

Table 19: AIMS Dyskinesia Change from Baseline Total Score by Visit and Treatment Group (On-Site AIMS Rater) (Safety Analysis Set)

Visit	Statistic or Category	NBI-98854 40 mg (N=45)	NBI-98854 80 mg (N=107)	NBI-98854 80/40 mg (N=11)
Baseline (Day -1)	n	45	107	11
	Mean (SEM)	14.2 (0.8)	15.0 (0.4)	12.8 (1.4)
	SD	5.5	4.5	4.6
	Median	13.0	15.0	13.0
	Min, Max	6, 27	6, 23	5, 19
Week 4 CFB*	n	40	107	11
	Mean (SEM)	-5.5 (0.8)	-2.4 (0.3)	-2.3 (1.0)
	SD	5.0	3.4	3.3
	Median	-5.0	-2.0	-2.0
	Min, Max	-16, 2	-13, 5	-9, 3
	95% CI mean	-7.1, -3.9	-3.0, -1.7	-4.5, -0.1
Week 8 CFB	n	33	105	11
	Mean (SEM)	-7.1 (1.0)	-5.4 (0.5)	-7.4 (1.6)
	SD	5.6	4.9	5.4
	Median	-6.0	-5.0	-8.0
	Min, Max	-18, 2	-21, 3	-17, 2
	95% CI mean	-9.1, -5.1	-6.3, -4.4	-11.0, -3.8
Week 12 CFB	n	30	97	11
	Mean (SEM)	-8.8 (1.2)	-6.5 (0.5)	-8.1 (1.6)
	SD	6.5	5.0	5.4
	Median	-7.0	-6.0	-8.0
	Min, Max	-23, 1	-21, 2	-18, -1
	95% CI mean	-11.2, -6.4	-7.5, -5.5	-11.7, -4.4

Table 19: AIMS Dyskinesia Change from Baseline Total Score by Visit and Treatment Group (On-Site AIMS Rater) (Safety Analysis Set)

Visit	Statistic or Category	NBI-98854 40 mg (N=45)	NBI-98854 80 mg (N=107)	NBI-98854 80/40 mg (N=11)
Week 24 CFB	n	25	87	10
	Mean (SEM)	-8.5 (0.9)	-8.5 (0.5)	-8.9 (1.8)
	SD	4.4	4.9	5.5
	Median	-8.0	-7.0	-8.0
	Min, Max	-17, -2	-22, 0	-18, 1
	95% CI mean	-10.3, -6.7	-9.5, -7.4	-12.9, -4.9
Week 36 CFB	n	20	79	9
	Mean (SEM)	-9.6 (1.1)	-10.2 (0.5)	-7.3 (1.7)
	SD	5.0	4.3	5.1
	Median	-9.0	-10.0	-7.0
	Min, Max	-20, 0	-21, -1	-17, 3
	95% CI mean	-11.9, -7.3	-11.2, -9.3	-11.3, -3.4
Week 48 CFB	n	20	74	9
	Mean (SEM)	-10.2 (1.2)	-11.0 (0.5)	-7.2 (2.2)
	SD	5.4	4.3	6.7
	Median	-10.5	-11.0	-7.0
	Min, Max	-21, 2	-20, -2	-19, 2
	95% CI mean	-12.7, -7.6	-12.0, -10.0	-12.4, -2.0
Week 52 CFB (posttreatment)	n	20	74	9
	Mean (SEM)	-3.8 (1.2)	-4.6 (0.7)	-3.3 (1.8)
	SD	5.3	5.9	5.4
	Median	-4.5	-4.0	-3.0
	Min, Max	-13, 6	-17, 9	-10, 7
	95% CI mean	-6.3, -1.3	-6.0, -3.2	-7.5, 0.8

Data source: Table 14.2.1.7.

2. 2차 유효성평가 변수: CGI-TD

• NBI-98854 투여시 TD의 전반적인 개선의 증거를 나타내었다. NBI-98854 40mg 군과 NBI-98854 80mg 군은 모두 8주부터(각각 2.5점과 2.6점) 24주(각각 2.1점과 1.9점) 및 48주까지(각각 1.7점과 1.6점) 매 시험 방문에 평균 CGI-TD 점수의 진행적 개선을 나타냄.

• CGI-TD 반응자 분석(시험자에 의해 "큰 개선" 또는 "매우 큰 개선"으로 평가된 시험대상자)은 NBI-98854 40mg(57.6%) 및 NBI-98854 80mg(42.9%) 모두 8주에 시험대상자의 약 절반이 CGI-TD 반응자였으며, 24주에 대부분이 반응자였으며(각각 72.0% 및 85.1%), 48주에는 거의 모두 반응자였음을 (각각 90.0% 및 95.9%) 나타냄.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 16: Clinical Global Impression of Change-Tardive Dyskinesia Scores by Visit and Treatment Group (Safety Analysis Set)

Visit	Statistic or Category	NBI-98854 40 mg (N=45)	NBI-98854 80 mg (N=107)	NBI-98854 80/40 mg (N=11)
Week 4[a]	n	40	107	11
	Mean (SEM)	2.5 (0.2)	3.3 (0.0)	3.1 (0.2)
	SD	1.1	0.5	0.5
	Median	2.0	3.0	3.0
	Min, Max	1, 5	2, 4	2, 4
Week 8	n	33	105	11
	Mean (SEM)	2.5 (0.2)	2.6 (0.1)	2.0 (0.2)
	SD	1.1	0.9	0.8
	Median	2.0	3.0	2.0
	Min, Max	1, 5	1, 5	1, 3
Week 12	n	30	97	11
	Mean (SEM)	2.1 (0.2)	2.4 (0.1)	2.1 (0.3)
	SD	0.9	0.9	0.9
	Median	2.0	2.0	2.0
	Min, Max	1, 4	1, 7	1, 4
Week 24	n	25	87	10
	Mean (SEM)	2.1 (0.2)	1.9 (0.1)	1.9 (0.3)
	SD	0.8	0.7	0.9
	Median	2.0	2.0	2.0
	Min, Max	1, 4	1, 5	1, 3
Week 36	n	20	79	9
	Mean (SEM)	1.8 (0.2)	1.6 (0.1)	2.1 (0.3)
	SD	0.7	0.6	0.8
	Median	2.0	2.0	2.0
	Min, Max	1, 3	1, 3	1, 3
Week 48	n	20	74	9
	Mean (SEM)	1.7 (0.2)	1.6 (0.1)	2.3 (0.4)
	SD	0.7	0.6	-
	Median	2.0	2.0	2.0
	Min, Max	1, 3	1, 3	1, 5
Week 52 (posttreatment)	n	20	74	9
	Mean (SEM)	3.6 (0.4)	2.9 (0.2)	3.4 (0.6)
	SD	1.8	1.6	1.7
	Median	3.0	3.0	3.0
	Min, Max	1, 7	1, 7	2, 7

Data Source: Table 14.2.2.1.

Table 17: Responder Analysis for Clinical Global Impression of Change-Tardive Dyskinesia Definition 1 by Visit and Treatment Group (Safety Analysis Set)

Visit	Statistic or Category	NBI-98854 40 mg (N=45)	NBI-98854 80 mg (N=107)	NBI-98854 80/40 mg (N=11)
Week 4[a]	n	40	107	11
	Number (%) of responders	24 (60.0%)	2 (1.9%)	1 (9.1%)
Week 8	n	33	105	11
	Number (%) of responders	19 (57.6%)	45 (42.9%)	8 (72.7%)
Week 12	n	30	97	11
	Number (%) of responders	21 (70.0%)	55 (56.7%)	8 (72.7%)
Week 24	n	25	87	10
	Number (%) of responders	18 (72.0%)	74 (85.1%)	7 (70.0%)
Week 36	n	20	79	9
	Number (%) of responders	17 (85.0%)	75 (94.9%)	6 (66.7%)
Week 48	n	20	74	9
	Number (%) of responders	18 (90.0%)	71 (95.9%)	6 (66.7%)
Week 52 (posttreatment)	n	20	74	9
	Number (%) of responders	7 (35.0%)	32 (43.2%)	3 (33.3%)

Data source: Table 14.2.2.7.
[a] All subjects received NBI-98854 40 mg through Week 4.
A subject was classified as a responder if their CGI-TD assessment was 'Much Improved' or 'Very Much Improved' at each visit.

3. 2차 유효성평가 변수: PGIC

- PGIC 질문지(2차 유효성 평가변수)는 시험약 시작 후 TD 증상의 변화에 대한 시험대상자 평가를 평가하기 위해 사용되었다. 마찬가지로, NBI-98854 40mg 및 NBI-98854 80mg 군에서 24주(1.8 및 2.0) 및 48주(1.6 및 1.7)에 평균 PGIC 점수의 개선이 명백하였다.
- PGIC 반응자 분석 결과("큰 개선" 또는 "매우 큰 개선"을 나타낸 시험대상자) NBI-98854 40mg 군에서 NBI-98854 80mg 군에 비해 8주(69.7% 및 49.5%) 및 24주에(92.0% 및 80.5%) PGIC 반응자의 비율이 더 높았음. 48주에, PGIC 반응자 비율은 NBI-98854 40mg 군 및 NBI-98854 80mg 군에서 유사하게 나타남(각각 90.0% 및 89.2%).

Table 14.2.3.1
Patient Global Impression of Change (PGIC)
by Visit and Treatment Group
Descriptive Statistics for Scores (Safety Analysis Set)

Visit	Statistic	40 mg (N=45)	80 mg (N=107)	80/40 mg (N=11)
Week 4				
	n	40	107	11
	Mean (SEM)	2.7 (0.2)	2.9 (0.1)	3.0 (0.2)
	SD	1.3	0.9	0.6
	Median	3.0	3.0	3.0
	Min, Max	1, 6	1, 6	2, 4
Week 8				
	n	33	105	11
	Mean (SEM)	2.2 (0.2)	2.5 (0.1)	2.4 (0.5)
	SD	1.2	1.0	1.5
	Median	2.0	3.0	2.0
	Min, Max	1, 6	1, 6	1, 5
Week 12				
	n	30	97	11
	Mean (SEM)	1.9 (0.1)	2.2 (0.1)	2.4 (0.4)
	SD	0.8	0.9	1.4
	Median	2.0	2.0	2.0
	Min, Max	1, 4	1, 5	1, 5
Week 24				
	n	25	87	10
	Mean (SEM)	1.8 (0.2)	2.0 (0.1)	1.9 (0.2)
	SD	0.8	0.9	0.7
	Median	2.0	2.0	2.0
	Min, Max	1, 4	1, 6	1, 3
Week 36				
	n	19	79	9
	Mean (SEM)	1.6 (0.2)	1.7 (0.1)	2.0 (0.3)
	SD	0.7	0.6	1.0
	Median	2.0	2.0	2.0
	Min, Max	1, 3	1, 3	1, 4
Week 48				
	n	20	74	9
	Mean (SEM)	1.6 (0.2)	1.7 (0.1)	2.0 (0.2)
	SD	0.7	0.9	0.7
	Median	1.0	2.0	2.0
	Min, Max	1, 3	1, 6	1, 3
Week 52				
	n	20	74	9
	Mean (SEM)	2.6 (0.4)	2.4 (0.2)	2.6 (0.5)
	SD	2.0	1.6	1.4
	Median	2.0	2.0	2.0
	Min, Max	1, 7	1, 7	1, 6

Table 18: Responder Analysis for Patient Global Impression of Change Definition 1 by Visit (Safety Analysis Set)

Visit	Statistic or Category	NBI-98854 40 mg (N=45)	NBI-98854 80 mg (N=107)	NBI-98854 80/40 mg (N=11)
Week 4[a]	n	40	107	11
	Number (%) of responders	19 (47.5%)	33 (30.8%)	2 (18.2%)
Week 8	n	33	105	11
	Number (%) of responders	23 (69.7%)	52 (49.5%)	7 (63.6%)
Week 12	n	30	97	11
	Number (%) of responders	24 (80.0%)	62 (63.9%)	6 (54.5%)
Week 24	n	25	87	10
	Number (%) of responders	23 (92.0%)	70 (80.5%)	8 (80.0%)
Week 36	n	19	79	9
	Number (%) of responders	17 (89.5%)	71 (89.9%)	7 (77.8%)
Week 48	n	20	74	9
	Number (%) of responders	18 (90.0%)	66 (89.2%)	7 (77.8%)
Week 52 (posttreatment)	n	20	74	9
	Number (%) of responders	13 (65.0%)	46 (62.2%)	6 (66.7%)

Data Source: Table 14.2.3.7.
[a] All subjects received NBI-98854 40 mg through Week 4.
A subject was classified as a responder if their CGI-TD assessment was 'Much Improved' or 'Very Much Improved' at each visit.

4. 탐색적 평가변수

- NBI-98854 40mg 군과 NBI-98854 80mg 군에서 24주(각각 -8.5 및 -8.5) 및 48주(-10.2 및 -11.0)에 평균 CFB 점수에 의해 입증된 바와 같이 시험 기간 중 이러한 점수의 개선이 관찰됨.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 19: AIMS Dyskinesia Change from Baseline Total Score by Visit and Treatment Group (On-Site AIMS Rater) (Safety Analysis Set)

Visit	Statistic or Category	NBI-98854 40 mg (N=45)	NBI-98854 80 mg (N=107)	NBI-98854 80/40 mg (N=11)
Baseline (Day -1)	n	45	107	11
	Mean (SEM)	14.2 (0.8)	15.0 (0.4)	12.8 (1.4)
	SD	5.5	4.5	4.6
	Median	13.0	15.0	13.0
	Min, Max	6, 27	6, 23	5, 19
Week 4 CFB[a]	n	40	107	11
	Mean (SEM)	-5.5 (0.8)	-2.4 (0.3)	-2.3 (1.0)
	SD	5.0	3.4	3.3
	Median	-5.0	-2.0	-2.0
	Min, Max	-16, 2	-13, 5	-9, 3
	95% CI mean	-7.1, -3.9	-3.0, -1.7	-4.5, -0.1
Week 8 CFB	n	33	105	11
	Mean (SEM)	-7.1 (1.0)	-5.4 (0.5)	-7.4 (1.6)
	SD	5.6	4.9	5.4
	Median	-6.0	-5.0	-8.0
	Min, Max	-18, 2	-21, 3	-17, 2
	95% CI mean	-9.1, -5.1	-6.3, -4.4	-11.0, -3.8
Week 12 CFB	n	30	97	11
	Mean (SEM)	-8.8 (1.2)	-6.5 (0.5)	-8.1 (1.6)
	SD	6.5	5.0	5.4
	Median	-7.0	-6.0	-8.0
	Min, Max	-23, 1	-21, 2	-18, -1
	95% CI mean	-11.2, -6.4	-7.5, -5.5	-11.7, -4.4
Week 24 CFB	n	25	87	10
	Mean (SEM)	-8.5 (0.9)	-8.5 (0.5)	-8.9 (1.8)
	SD	4.4	4.9	5.5
	Median	-8.0	-7.0	-8.0
	Min, Max	-17, -2	-22, 0	-18, 1
	95% CI mean	-10.3, -6.7	-9.5, -7.4	-12.9, -4.9
Week 36 CFB	n	20	79	9
	Mean (SEM)	-9.6 (1.1)	-10.2 (0.5)	-7.3 (1.7)
	SD	5.0	4.3	5.1
	Median	-9.0	-10.0	-7.0
	Min, Max	-20, 0	-21, -1	-17, 3
	95% CI mean	-11.9, -7.3	-11.2, -9.3	-11.3, -3.4
Week 48 CFB	n	20	74	9
	Mean (SEM)	-10.2 (1.2)	-11.0 (0.5)	-7.2 (2.2)
	SD	5.4	4.3	6.7
	Median	-10.5	-11.0	-7.0
	Min, Max	-21, 2	-20, -2	-19, 2
	95% CI mean	-12.7, -7.6	-12.0, -10.0	-12.4, -2.0
Week 52 CFB (posttreatment)	n	20	74	9
	Mean (SEM)	-3.8 (1.2)	-4.6 (0.7)	-3.3 (1.8)
	SD	5.3	5.9	5.4
	Median	-4.5	-4.0	-3.0
	Min, Max	-13, 6	-17, 9	-10, 7
	95% CI mean	-6.3, -1.3	-6.0, -3.2	-7.5, 0.8

Data source: Table 14.2.1.7.
CFB=change from baseline; CI=confidence interval; max=maximum; min=minimum.
[a] All subjects received NBI-98854 40 mg through Week 4.

<약동학>

- 평균 혈장 NBI-98854 및 NBI-98782 농도는 NBI-98854 80mg 군에서 40mg 군에 비해 더 높았으나, 그 차이는 용량 비례적 관계보다는 낮았음.

Table 14.2.5.1

Summary of NBI-98854 and NBI-98782 Plasma Concentrations (ng/mL) by Visit and NBI-98854 Dose [1] - All Subjects (Safety Analysis Set)

Visit	Statistic	NBI-98854 Plasma Concentrations 40 mg	NBI-98854 Plasma Concentrations 80 mg [2]	NBI-98782 Plasma Concentrations 40 mg	NBI-98782 Plasma Concentrations 80 mg [2]
Week 4	n	157	1	157	1
	Mean (SEM)	115.007 (6.334)	552.000 (-)	19.287 (1.214)	45.500 (-)
	SD	104.430	-	15.206	-
	Median	107.000	552.000	17.800	45.500
	Min, Max	0.00, 906.00	552.00, 552.00	0.00, 67.40	45.50, 45.50
	nLLQ	132	1	139	1
	Geom Mean	100.407	552.000	14.613	45.500
	Geom CV(%)	129.6	-	190.7	-
Week 8	n	95	110	95	110
	Mean (SEM)	145.680 (20.676)	223.642 (18.596)	25.852 (2.894)	33.154 (2.647)
	SD	122.321	195.041	17.120	27.760
	Median	133.000	172.500	25.500	30.450
	Min, Max	0.00, 647.00	0.00, 925.00	0.00, 69.30	0.00, 136.00
	nLLQ	91	94	91	95
	Geom Mean	121.858	187.639	24.375	28.516
	Geom CV(%)	139.8	129.0	81.0	132.9
Week 12	n	95	102	95	102
	Mean (SEM)	133.497 (15.421)	244.651 (20.929)	23.511 (2.621)	31.905 (2.731)
	SD	91.232	211.369	15.504	27.583
	Median	150.000	218.000	19.500	26.700
	Min, Max	0.00, 329.00	0.00, 860.00	0.00, 71.00	0.00, 106.00
	nLLQ	92	85	93	86
	Geom Mean	116.561	208.743	19.471	27.427
	Geom CV(%)	97.6	163.9	193.9	139.0

Table 14.2.5.1

Summary of NBI-98854 and NBI-98782 Plasma Concentrations (ng/mL) by Visit and NBI-98854 Dose [1] - All Subjects (Safety Analysis Set)

Visit	Statistic	NBI-98854 Plasma Concentrations 40 mg	NBI-98854 Plasma Concentrations 80 mg [2]	NBI-98782 Plasma Concentrations 40 mg	NBI-98782 Plasma Concentrations 80 mg [2]
Week 24	n	94	87	94	87
	Mean (SEM)	131.224 (14.670)	211.330 (18.945)	25.358 (3.752)	29.449 (2.578)
	SD	85.543	176.704	21.677	24.044
	Median	125.500	187.000	20.950	28.600
	Min, Max	0.00, 289.00	0.00, 694.00	0.00, 121.00	0.00, 106.00
	nLLQ	91	75	91	75
	Geom Mean	119.937	172.305	22.685	25.852
	Geom CV(%)	74.6	144.8	69.8	108.2
Week 36	n	28	79	28	79
	Mean (SEM)	134.496 (18.355)	230.873 (22.478)	28.568 (4.271)	34.471 (3.865)
	SD	97.126	199.791	22.599	34.349
	Median	131.500	192.000	25.900	28.900
	Min, Max	0.00, 398.00	0.00, 798.00	0.00, 109.00	0.00, 203.00
	nLLQ	26	68	27	67
	Geom Mean	111.823	181.843	19.851	29.628
	Geom CV(%)	100.7	162.1	192.6	113.7
Week 48	n	28	73	28	73
	Mean (SEM)	141.257 (16.840)	261.047 (28.240)	26.069 (3.626)	34.029 (3.570)
	SD	89.107	241.278	19.185	30.503
	Median	128.500	206.000	22.600	31.200
	Min, Max	0.00, 287.00	0.00, 1179.00	0.00, 83.30	0.00, 174.00
	nLLQ	26	61	26	61
	Geom Mean	127.525	219.316	22.894	29.456
	Geom CV(%)	71.3	138.5	74.7	138.9

<혈청프로락틴>

- 혈청 프로락틴 농도 중앙값은 NBI-98854 투여 후 증가하는 경향을 보였으나, 이러한 증가는 일반적으로 적었고(CFB 중앙값은 NBI-98854 투여군에서 전형적으로 <200 pmol/L), 프로락틴 농도의 범위는 매우 넓었음(약 50에서 >4000 pmol/L).
- 24명이(17.8%) 베이스라인(-1일) 정상에서 제 12주 정상범위 상한 초과로 혈청 프로락틴 수준의 변화를 나타냄.

Table 14.3.5.5.13

Number and Percentage of Subjects with Serum Prolactin (PMOL/L) Shifts from Baseline at Week 12 (Safety Analysis Set)

Treatment Group	Baseline	Week 12 Low n (%)	Week 12 Normal n (%)	Week 12 High n (%)
40 mg (N=45)	Low	3 (10.3%)	2 (6.9%)	0 (0.0%)
	Normal	0 (0.0%)	14 (48.3%)	7 (24.1%)
	High	0 (0.0%)	1 (3.4%)	2 (6.9%)
80 mg (N=107)	Low	4 (4.2%)	7 (7.4%)	0 (0.0%)
	Normal	3 (3.2%)	53 (55.8%)	14 (14.7%)
	High	0 (0.0%)	2 (2.1%)	12 (12.6%)
80/40 mg (N=11)	Low	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)
	Normal	0 (0.0%)	5 (45.5%)	3 (27.3%)
	High	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)
All Subjects (N=163)	Low	7 (5.2%)	10 (7.4%)	0 (0.0%)
	Normal	3 (2.2%)	72 (53.3%)	24 (17.8%)
	High	0 (0.0%)	3 (2.2%)	16 (11.9%)

Table 14.3.5.5.26

Number and Percentage of Subjects with Serum Prolactin (PMOL/L) Shifts from Baseline at Week 48 (Safety Analysis Set)

Treatment Group	Baseline	Week 48 Low n (%)	Week 48 Normal n (%)	Week 48 High n (%)
40 mg (N=45)	Low	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
	Normal	0 (0.0%)	9 (47.4%)	5 (26.3%)
	High	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (15.8%)
80 mg (N=107)	Low	3 (4.1%)	6 (8.2%)	0 (0.0%)
	Normal	0 (0.0%)	43 (58.9%)	8 (11.0%)
	High	0 (0.0%)	4 (5.5%)	9 (12.3%)
80/40 mg (N=11)	Low	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Normal	0 (0.0%)	6 (66.7%)	1 (11.1%)
	High	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)
All Subjects (N=163)	Low	4 (4.0%)	7 (6.9%)	0 (0.0%)
	Normal	0 (0.0%)	58 (57.4%)	14 (13.9%)
	High	0 (0.0%)	5 (5.0%)	13 (12.9%)

<안전성>

Table 20: Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 4 and After Week 4 Through Week 48 (Safety Analysis Set)

TEAE Type	Through Week 4: NBI-98854 40 mg (N=163) n (%)	After Week 4 Through Week 48: NBI-98854 40 mg (N=35) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=107) n (%)	NBI-98854 80/40 mg (N=11) n (%)	All Subjects (N=153) n (%)
Overall TEAEs	36 (22.1%)	22 (62.9%)	66 (61.7%)	11 (100.0%)	99 (64.7%)
Treatment-related TEAE[a]	23 (14.1%)	10 (28.6%)	16 (15.0%)	10 (90.9%)	36 (23.5%)
Severe TEAE	2 (1.2%)	4 (11.4%)	9 (8.4%)	3 (27.3%)	16 (10.5%)
TEAE leading to study discontinuation	6 (3.7%)	7 (20.0%)	11 (10.3%)	0	18 (11.8%)
Treatment-emergent SAE	0	3 (8.6%)	17 (15.9%)	1 (9.1%)	21 (13.7%)
TEAE resulting in death	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

Data source: Tables 14.3.1.1 and 14.3.1.2.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 21: Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 4 and After Week 4 Through Week 48 Experienced by ≥3% of All Subjects in Either Study Period (Safety Analysis Set)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Through Week 4	After Week 4 Through Week 48			
	NBI-98854 40 mg (N=163) n (%)	NBI-98854 40 mg (N=35) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=107) n (%)	NBI-98854 80/40 mg (N=11) n (%)	All Subjects (N=153) n (%)
Overall	**36 (22.1%)**	**22 (62.9%)**	**66 (61.7%)**	**11 (100.0%)**	**99 (64.7%)**
Gastrointestinal disorders	**7 (4.3%)**	**4 (11.4%)**	**9 (8.4%)**	**6 (54.5%)**	**19 (12.4%)**
Constipation	1 (0.6%)	2 (5.7%)	2 (1.9%)	2 (18.2%)	6 (3.9%)
General disorders and administration site conditions	**7 (4.3%)**	**4 (11.4%)**	**8 (7.5%)**	**3 (27.3%)**	**15 (9.8%)**
Fatigue	6 (3.7%)	3 (8.6%)	3 (2.8%)	0	6 (3.9%)
Infections and infestations	**6 (3.7%)**	**9 (25.7%)**	**23 (21.5%)**	**6 (54.5%)**	**38 (24.8%)**
Nasopharyngitis	2 (1.2%)	1 (2.9%)	4 (3.7%)	2 (18.2%)	7 (4.6%)
Urinary tract infection	2 (1.2%)	3 (8.6%)	9 (8.4%)	1 (9.1%)	13 (8.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	**1 (0.6%)**	**2 (5.7%)**	**7 (6.5%)**	**3 (27.3%)**	**12 (7.8%)**
Fall	0	1 (2.9%)	3 (2.8%)	2 (18.2%)	6 (3.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**2 (1.2%)**	**3 (8.6%)**	**4 (3.7%)**	**2 (18.2%)**	**9 (5.9%)**
Back pain	1 (0.6%)	1 (2.9%)	3 (2.8%)	1 (9.1%)	5 (3.3%)
Nervous system disorders	**18 (11.0%)**	**5 (14.3%)**	**21 (19.6%)**	**9 (81.8%)**	**35 (22.9%)**
Dizziness	1 (0.6%)	0	5 (4.7%)	0	5 (3.3%)
Headache	7 (4.3%)	2 (5.7%)	6 (5.6%)	0	8 (5.2%)
Somnolence	6 (3.7%)	0	4 (3.7%)	2 (18.2%)	6 (3.9%)
Psychiatric disorders	**8 (4.9%)**	**6 (17.1%)**	**11 (10.3%)**	**2 (18.2%)**	**19 (12.4%)**
Suicidal ideation	1 (0.6%)	3 (8.6%)	4 (3.7%)	0	7 (4.6%)
Vascular disorders	**2 (1.2%)**	**0**	**4 (3.7%)**	**2 (18.2%)**	**6 (3.9%)**
Hypertension	0	0	4 (3.7%)	2 (18.2%)	6 (3.9%)

Data source: Table 14.3.1.5 and 14.3.1.9.

- 시험 기간 중 NBI-98854 80mg 군 1명이 유방암으로 사망하였으나, 시험약과 관련이 없는 것으로 판단됨.
- 제 4주까지 투여 후 발생한 중대한 이상반응(SAE)은 보고되지 않았으나, 4주 후부터 48주까지 투여 후 21명(13.7%)에서 SAE 보고함.
- 4주부터 48주까지 투여 후 SAE 발생률은 NBI-98854 40mg(8.6%) 투여군이 80mg(15.9%) 투여군에 비해 더 낮았음.
  - 1명이 넘는 시험대상자에서 보고된 유일한 투여 후 발생 SAE는 게실염(NBI-98854 80mg 군 2명)으로 보고됨.
- 4주까지 6명이(3.7%) 투여 후 발생한 TEAE로 시험을 조기에 중단하였으며, 1명이 넘는 시험대상자에서 보고된 유일한 TEAE는 피로(2명[1.2%])임.
  - 4주 후부터 48주까지 총 18명이(11.8%) 시험의 조기 중단으로 이어졌으며, 1명이 넘는 시험대상자에서 보고된 TEAE는 자살 생각(n=3 [2.0%]) 및 정신분열증(n=2 [1.3%])임.
  - 4주부터 48주까지 시험의 조기 중단으로 이어진 TEAE의 발생률은 NBI-98854 40mg 20.0%, NBI-98854 80mg 10.3%으로 나타남.
- 4주까지 36명이(22.1%) TEAE를 나타내었으며, 가장 흔한 것은 두통(4.3%), 졸림(3.7%), 및 피로 (3.7%)였고, 4주부터 48주까지, 99명이(64.7%) TEAE를 나타내었으며, NBI-98854 40mg(62.9%)과 80mg(61.7%) 발생률은 유사함.
  - 4주부터 48주까지 전체적으로 가장 흔한 TEAE는 요로 감염(8.5%) 및 두통(5.2%)으로 보고됨.
- 두 군 모두 투여 후 평균 혈액학 및 혈청 화학 수치에서 임상적으로 유의하지 않은 약간의 변화가 관찰됨.
- (ECG) 1명에서 QT 간격(QTcF) >480 msec를 나타내었으며(NBI-98854 80mg), 3명에서 QTcF 간격이 베이스라인에 비해 >60 msec 변화를 나타냄. (모두 NBI-98854 80mg)
- 8명이 자살 생각의 TEAE를 나타내었으며(NBI-98854 40mg 3명, 80mg 5명), 이들은 모두 C-SSRS에 근거할 때 일생 자살 생각의 병력이 있었음.

Table 34: QTcF Categorical Summaries During the NBI-98854 Treatment Period (Safety Analysis Set)

Threshold	NBI-98854 40 mg (N=45) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=107) n (%)	NBI-98854 80/40 mg (N=11) n (%)	All Subjects (N=163) n (%)
QTcF interval (n)	44	107	11	162
>450 msec	5 (11.4%)	17 (15.9%)	3 (27.3%)	25 (15.4%)
>480 msec	0	1 (0.9%)	0	1 (0.6%)
>500 msec	0	0	0	0
QTcF interval CFB (n)	44	107	11	162
>30 msec	4 (9.1%)	18 (16.8%)	3 (27.3%)	25 (15.4%)
>60 msec	0	2 (1.9%)	1 (9.1%)	3 (1.9%)

Data source: Table 14.3.5.9.9.

Table 35: Number and Percentage of Subjects With "Yes" Responses to Suicide-Related Events Based on Columbia-Suicide Severity Rating Scale (Safety Analysis Set)

Period Category/Item	NBI-98854 40 mg (N=45) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=107) n (%)	NBI-98854 80/40 mg (N=11) n (%)	All Subjects (N=163) n (%)
Screening – Lifetime (n)	45	107	11	163
Suicidal ideation[a]	17 (37.8%)	36 (33.6%)	4 (36.4%)	57 (35.0%)
Suicidal behavior[b]	12 (26.7%)	31 (29.0%)	3 (27.3%)	46 (28.2%)
Suicidal ideation or behavior	17 (37.8%)	48 (44.9%)	4 (36.34%)	69 (42.3%)
Screening – Past 3 months (n)	45	107	11	163
Suicidal ideation[a]	2 (4.4%)	3 (2.8%)	0	5 (3.1%)
Suicidal behavior[b]	0	0	0	0
Baseline (Day -1) – Since Last Visit (n)	45	107	11	163
Suicidal ideation[a]	4 (8.9%)	1 (0.9%)	0	5 (3.1%)
Suicidal behavior[b]	0	0	0	0
NBI-98854 Treatment Period – Since Last Visit (n)	45	107	11	163
Suicidal ideation[a]	5 (11.1%)	6 (5.6%)	0	11 (6.7%)
Suicidal behavior[b]	0	0	0	0

Data source: Tables 14.3.5.10.1, 14.3.5.10.2, 14.3.5.10.3, 14.3.5.10.4.
[a] A "Yes" response to any of items 1 through 5.
[b] A "Yes" response to any of items 6 through 10.

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

- NBI-98854의 6주, 무작위배정, 위약 대조 유효성을 치료적 확증 제3상 시험 1304 및 제2상 시험 1202, 그리고

보충적 제2상 시험 1201에서 평가함.

- 1차 유효성평가: 제6주 AIMS 총점의 베이스라인 대비 변화량
- 2차 유효성평가: 제6주 CGI-TD 개선 평가
- 탐색적 평가: PGIC

- 2/3상 대조시험 통합자료: [redacted]

[redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

4) 부분집단에서의 결과

- 부분집단의 정의

Table 43: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Definitions of Subgroups

Parameter	Description
Gender	Male, female
Age	<65, ≥65 years of age at informed consent
Psychiatric diagnosis group	Schizophrenia or schizoaffective disorder, mood disorder
CYP2D6 genotype[a]	CYP2D6 metabolizer genotype as determined by baseline genetic testing; poor metabolizer versus "Not Poor" metabolizer
BMI	Categories: <18.5, 18.5 to <25, 25 to <30, and ≥30 kg/m^2
Antipsychotic medication use	Use of antipsychotic medication (dopamine antagonist) at baseline
Antipsychotic medication category	Two categories of antipsychotic use at baseline: atypical antipsychotic only and typical antipsychotic (typical alone, or both atypical and typical)
Suicidality (suicidal behavior and/or ideation)	History of suicidality (suicidal behavior and/or ideation; history in the 3 months prior to screening and lifetime history)
Anticholinergic medication use	Use of anticholinergic medication at baseline
Duration of TD	<7 years and ≥7 years

BMI=body mass index; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CYP=cytochrome P450; TD=tardive dyskinesia; ULN=upper limit of normal.
[a] Poor metabolizers are subjects with little or no CYP2D6 function. "Not poor" metabolizers include the following categories: ultra-rapid, extensive, intermediate, intermediate or extensive, extensive or ultra-rapid.

① 성별

- 제6주 AIMS 운동이상증 총점의 베이스라인 대비 변화의 평균 차이는 NBI-98854 40 및 80mg 투여군 남녀 시험대상자에서 위약과 비교한 감소를 입증함.
- 남성 시험대상자 중 21% 및 38%의 NBI-98854 40 및 80mg 투여군 시험대상자가 AIMS 반응자였고, 위약군에서 해당 수치는 7.9%로 나타남.

Figure 12: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of Treatment Group Differences for AIMS Dyskinesia Total Score Change from Baseline by Gender (ITT Analysis Set)

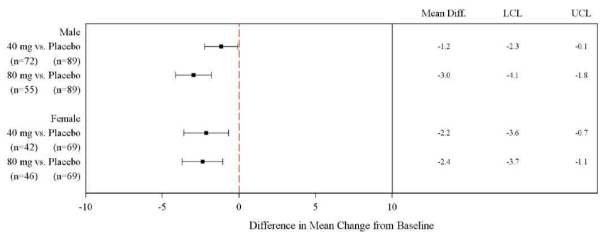
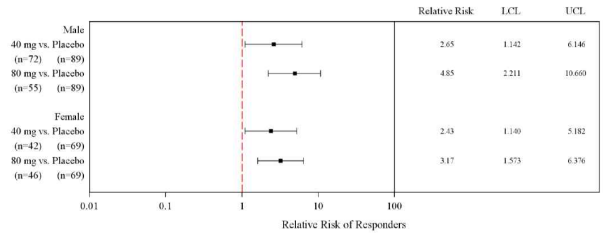


Figure 13: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of AIMS Responder Analysis by Gender (ITT Analysis Set)



② 연령

- 65세 미만 시험대상자가(310/373 명, 83%) 65세 이상 시험대상자보다(63/373 명, 17%) 훨씬 많았으나, 두 연령군 시험대상자는 NBI-98854 40 및 80mg 투여군에서 AIMS 운동이상증 총점의 베이스라인 대비 변화의 위약과 비교한 평균 차이의 감소를 입증함.
- 65세 미만 연령군은 두 NBI-98854 투여군에서 50% 이상 AIMS 반응 확률의 위약과 비교한 증가를 입증하였으며, NBI-98854 40 및 80mg 투여군 시험대상자는 AIMS 반응을 나타낼 확률이 위약에 비해 각각 2.5 및 3.9배

임(그림 15).

- 65세 이상 연령군 시험대상자는 NBI-98854 40 및 80mg 투여군에서 50% 이상 AIMS 반응을 나타낼 확률이 위약의 1.8 및 4.0배로 나타났으나 시험대상자 수가 적기 때문에 95% CI가 더 넓음.

Figure 14: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of Treatment Group Differences for AIMS Dyskinesia Total Score Change from Baseline by Age at Informed Consent (ITT Analysis Set)

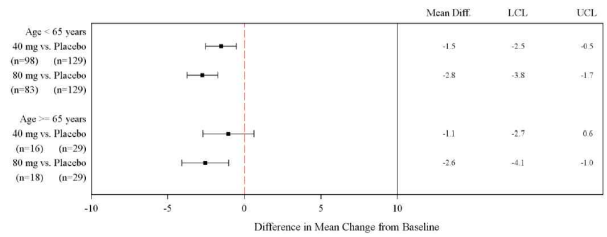
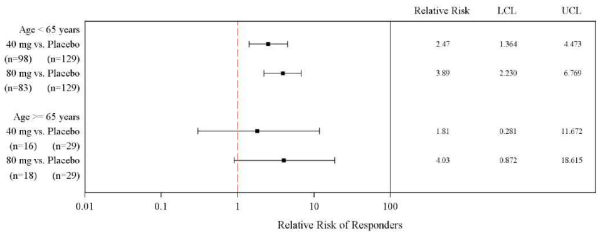


Figure 15: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of AIMS Responder Analysis by Age at Informed Consent (ITT Analysis Set)



③ 정신과적 진단 집단

- 조현병 또는 분열정동장애 진단을 받은 시험대상자가 (267/373명, 72%) 기분장애 진단 시험대상자의 (106/373명, 28%) 약 3배에 해당됨.
- 두 정신병 진단군은 NBI-98854 투여군과 위약 사이 AIMS 운동이상증 총점의 베이스라인 대비 변화에서 평균 차이의 감소를 나타냄.
- 조현병/분열정동장애 시험대상자 중 24% 및 41%의 NBI-98854 40 및 80mg 투여군 시험대상자가 AIMS 반응자였고, 위약군에서는 9.5%로 나타났으며, 기분장애 시험대상자의 경우 29% 및 38%의 NBI-98854 40 및 80mg 투여군 시험대상자가 AIMS 반응자였고, 위약군에서는 12%임.

Figure 16: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of Treatment Group Differences for AIMS Dyskinesia Total Score Change from Baseline by Psychiatric Diagnosis Group (ITT Analysis Set)

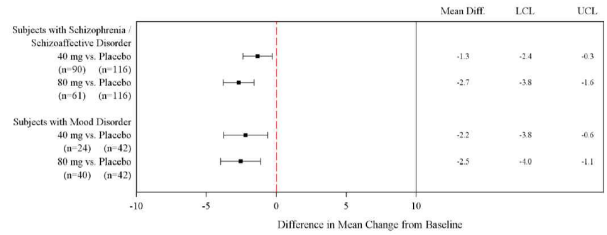


Figure 17: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of AIMS Responder Analysis by Psychiatric Diagnosis Group (ITT Analysis Set)

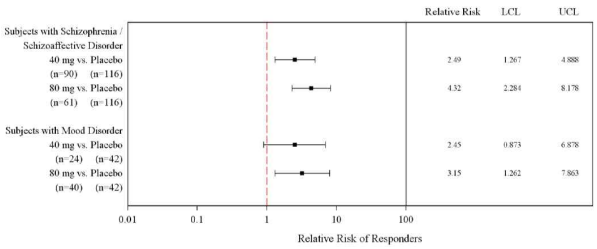


Table 45: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: AIMS Responder Analysis by Psychiatric Diagnosis Group (ITT Analysis Set)

	Subjects with Schizophrenia/Schizoaffective Disorder			Subjects with Mood Disorder		
Parameter	NBI-98854 40 mg[a] (N=90)	NBI-98854 80 mg[a] (N=61)	Placebo (N=116)	NBI-98854 40 mg[a] (N=24)	NBI-98854 80 mg[a] (N=40)	Placebo (N=42)
Responders[b], n (%)	21 (23.6)	25 (41.0)	11 (9.5)	7 (29.2)	15 (37.5)	5 (11.9)
Nonresponders, n (%)	68 (76.4)	36 (59.0)	105 (90.5)	17 (70.8)	25 (62.5)	37 (88.1)
Missing, n	1	0	0	0	0	0
Relative risk[c]	2.49	4.32		2.45	3.15	
95% CI	1.27, 4.89	2.28, 8.18		0.87, 6.88	1.26, 7.86	

Source: Table 2.2.3.1.

Table 46: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: AIMS Complete Responder Analysis by Psychiatric Diagnosis Group (ITT Analysis Set)

	Subjects with Schizophrenia/Schizoaffective Disorder			Subjects with Mood Disorder		
Parameter	NBI-98854 40 mg[a] (N=90)	NBI-98854 80 mg[a] (N=61)	Placebo (N=116)	NBI-98854 40 mg[a] (N=24)	NBI-98854 80 mg[a] (N=40)	Placebo (N=42)
Complete responders[b], n (%)	18 (20.0)	20 (32.8)	16 (13.8)	5 (20.8)	9 (22.5)	5 (11.9)
Nonresponders, n (%)	72 (80.0)	41 (67.2)	100 (86.2)	19 (79.2)	31 (77.5)	37 (88.1)
Relative risk[c]	1.45	2.38		1.75	1.89	
95% CI	0.78, 2.68	1.33, 4.24		0.56, 5.44	0.69, 5.16	

Source: Table 2.2.7.3.

④ CYP2D6 유전자형

- CYP2D6 유전자형에 따른 ITT 분석 세트 시험대상자 수에는 상당한 불균형이 존재하며 이는 전체 집단에 대해 예상되는 빈도와 일치함.
  - CYP2D6 대사저하자가 아닌 사람이 모두 354명, 대사저하자는 17명임.
- 대사저하자가 아닌 시험대상자는 두 NBI-98854 투여군 모두 AIMS 운동이상증 총점의 베이스라인 대비 변화

의 위약과 비교한 평균 차이가 감소했으며 80mg 투여군에서 평균 차이가 더 컸음.

- 비-대사저하자 시험대상자 중 24% 및 40%의 NBI-98854 40 및 80mg 투여군 시험대상자가 AIMS 반응자였고, 위약군에서는 10%였으며, 대사저하자의 경우 2/7명 (29%) 및 2/4명 (50%)의 NBI-98854 40 및 80mg 투여군 시험대상자가 50% 이상 AIMS 반응자인 반면 위약군에서는 1/6명임(17%).

Figure 18: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of Treatment Group Differences for AIMS Dyskinesia Total Score Change from Baseline by CYP2D6 Genotype Group (ITT Analysis Set)

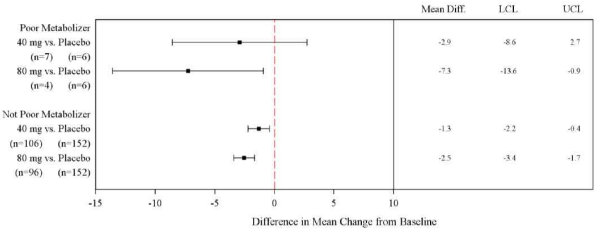
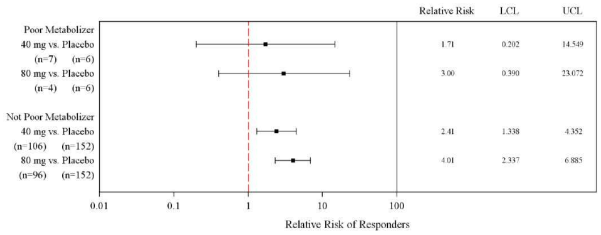


Figure 19: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of AIMS Responder Analysis by CYP2D6 Genotype (ITT Analysis Set)



⑤ 체질량 지수

- 두 NBI-98854 투여군 25 ~ <30 및 ≥30 BMI 군 시험대상자의 AIMS 운동이상증 총점의 베이스라인 대비 변화의 평균 차이가 감소했으며(그림 20.), BMI 18.5 ~ <25kg/m^2 시험대상자는 NBI-98854 80mg 투여군에서만 AIMS 운동이상증 총점의 베이스라인 대비 변화의 평균 차이가 감소함. (BMI <18.5kg/m^2 시험대상자 수가 적기 때문에 NBI-98554 용량 관련 경향은 관찰되지 않았음)
- 40 및 80mg 투여군 시험대상자 중 15% 및 37%의 BMI 18.5 ~ <25kg/m^2, 32% 및 58%의 BMI 25 ~ <30kg/m^2, 및 26% 및 33%의 BMI ≥30kg/m^2 시험대상자가 50% 이상 AIMS 반응자였으며, 각 BMI 군에서 상응하는 위약군 반응자 비율은 각각 14%, 12%, 및 4.8%로 나타남.

Figure 20: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of Treatment Group Differences for AIMS Dyskinesia Total Score Change from Baseline by BMI Group at Baseline (ITT Analysis Set)

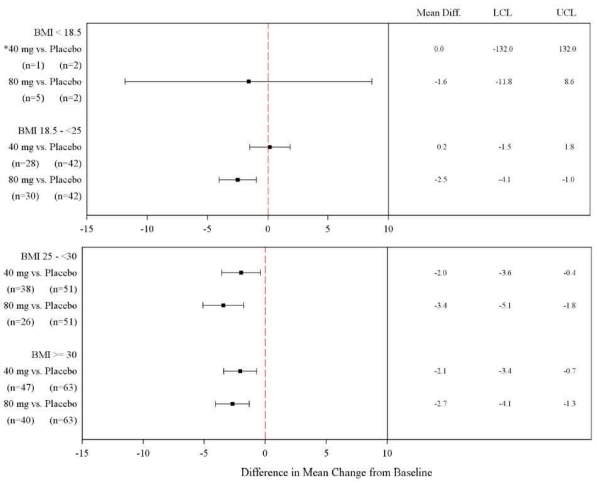
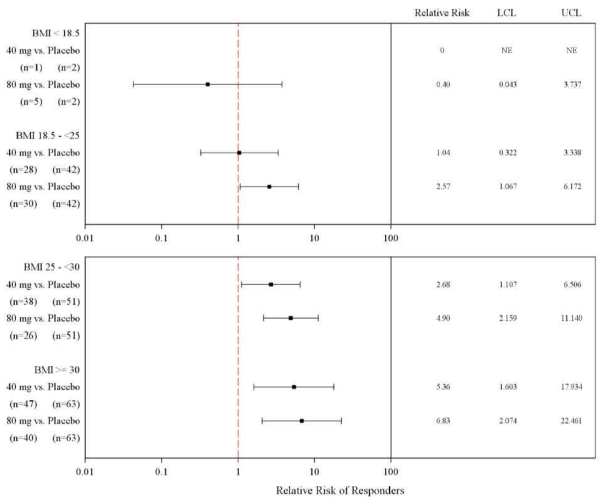


Figure 21: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of AIMS Responder Analysis by BMI Group at Baseline (ITT Analysis Set)



⑥ 항정신병 약물 사용

- 항정신병 약물 투여자 309명, 미투여자 64명으로 군간 분포의 차이가 있음.
- 두 항정신병 약물 사용 군의 NBI-98854 40 및 80mg 투여군에서 AIMS 운동이상증 총점의 베이스라인 대비 변화의 위약과 비교한 평균 차이가 감소함.
- 베이스라인에 항정신병 약물을 투여한 시험대상자의 AIMS 반응률은 NBI-98854 40mg 및 80mg 투여군에서 각각 25% 및 38%였고, 위약군에서 11%로 나타남.
- 이는 베이스라인에 항정신병 약물을 투여하지 않은 시험대상자의 AIMS 반응률과 거의 일치함.－25% 및 46%, NBI-98854 40 및 80mg 투여군, 및 7% 위약군.
- 베이스라인에 항정신병 약물을 투여하지 않은 NBI-98854 40 및 80mg 투여군 시험대상자가 50% 이상 AIMS

반응에 도달할 확률은 위약의 3.5배 및 6.4배임(대상자 수가 적어 부정확함).

Figure 22: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of Treatment Group Differences for AIMS Dyskinesia Total Score Change from Baseline by Antipsychotic Medication Use at Baseline (ITT Analysis Set)

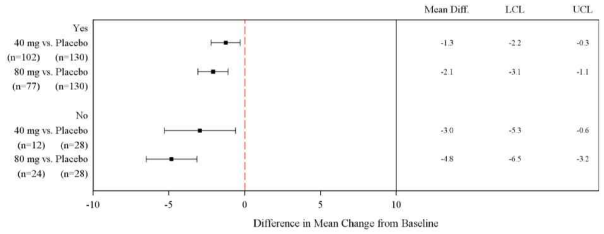
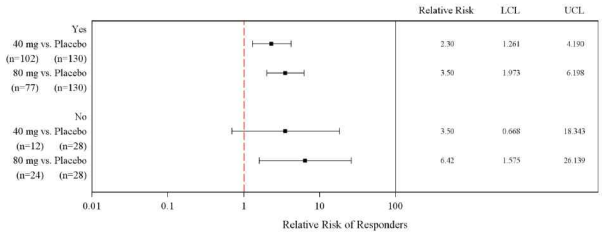


Figure 23: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of AIMS Responder Analysis by Antipsychotic Medication Use at Baseline (ITT Analysis Set)



⑦ 자살경향성

- 생애기간 동안 자살 경향성이 없는 시험대상자가 (비-자살 경향성군; 224/373명, 60%) 있는 시험대상자보다 (자살 경향성군; N=149/373명, 40%) 많았음.
- 전체 NBI-98854 투여군의 두 자살 경향성 군은 AIMS 운동이상증 총점의 베이스라인 대비 변화의 위약과 비교한 평균 차이 감소를 입증했으며, 전체 투여군에서 자살 경향성 생애 이력이 있는 시험대상자의 평균 차이 감소는 자살 경향성이 없는 시험대상자보다 컸음.
- 자살 경향성 시험대상자 중 31% 및 49%의 NBI-98854 40 및 80mg 시험대상자가 AIMS 반응자였고, 위약군에서 13%였으며, 전체 투여군에서 비-자살 경향성 군의 반응률은 약간 더 낮았음－20% 및 33%, NBI-98854 40 및 80mg 대 8.2%, 위약군. 그러나 그에 따른 AIMS 반응에 대한 상대 위험 추정치는 전체 자살 경향성 군에서 매우 유사하게 나타남.
  - 자살 경향성 군에서 NBI-98854 40 및 80mg 투여군의 AIMS 반응 확률은 위약군 시험대상자 대비 각각 2.3배 및 3.7배, 비-자살 경향성 군에서 확률은 각각 2.5배 및 4.1배로 나타남.

Figure 26: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of Treatment Group Differences for AIMS Dyskinesia Total Score Change from Baseline by Suicidality (Suicidal Behavior and/or Ideation) During Lifetime (ITT Analysis Set)

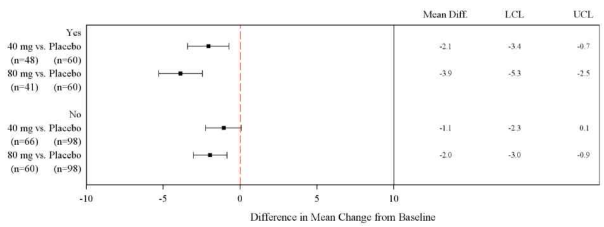
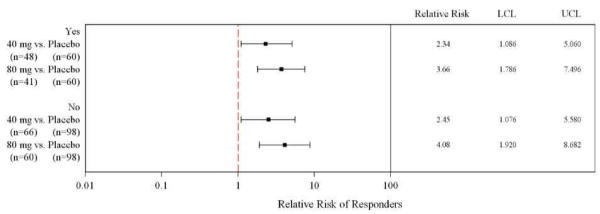


Figure 27: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of AIMS Responder Analysis by Suicidality (Suicidal Behavior and/or Ideation) During Lifetime (ITT Analysis Set)



- NBI-98854의 유효성은 스크리닝 전 3개월 이내 자살 경향성이 있는 대상자에서도 확인되었으나, 시험대상자 수가 적기 때문에 결과의 일반화에 한계가 있음.

⑧ 항콜린제 사용

- 베이스라인에 항콜린제를 투여하지 않은 시험대상자가 (비-항콜린제 군, 247/373명, 66%) 투여한 시험대상자보다 (항콜린제 군, 126/373명, 34%) 거의 2배 더 많았음.
- 비-항콜린제 시험대상자에서 NBI-98854 40 및 80mg 투여군의 AIMS 운동이상증 총점의 베이스라인 대비 변화의 위약과 비교한 평균 차이가 감소했으며(그림 30.), 항콜린제 군에서 위약과 비교한 평균 차이는 NBI-98854 용량의 두드러진 영향을 입증하여 NBI-98854 80mg 군이 40mg 군 대비 평균 차이가 3.5배 더 크게 감소함.
- 항콜린제 시험대상자 중 23% 및 53%의 NBI-98854 40mg 및 80mg 시험대상자가 AIMS 반응자인 반면 위약에서는 6.3%였으며, 비-항콜린제 군의 AIMS 반응률은 각각 26%, 33%, 및 12%였음. 항콜린제 군에서 NBI-98854 40 및 80mg 시험대상자는 위약군에 비해 AIMS 반응자가 될 확률이 3.6배 및 8.5배 더 높았음.

Figure 30: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of Treatment Group Differences for AIMS Dyskinesia Total Score Change from Baseline by Anticholinergic Medication Use (ITT Analysis Set)

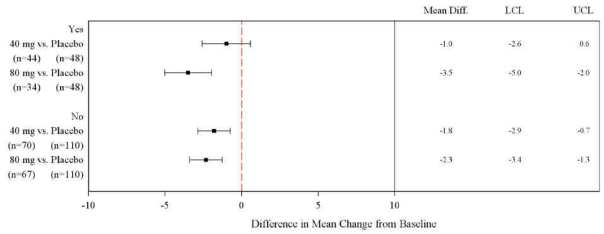
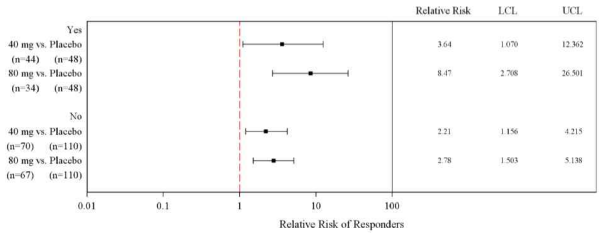


Figure 31: Phase 2/3 Controlled Studies Pool: Forest Plot of AIMS Responder Analysis by Anticholinergic Medication Use (ITT Analysis Set)



⑨ 지연성 운동이상증 지속기간

- AIMS 평균 차이 점수 및 AIMS 반응의 상대 위험을 바탕으로 할 때 TD 기간에 대한 부분집단 분석은 TD 7년 이상 시험대상자에서 TD 치료에 대한 NBI-98854의 유효성을 입증하였으며, 시험대상자 수가 적기 때문에 TD 7년 미만 시험대상자에 대한 결과의 일반화에는 한계가 있음.

⑩ 결론

- 50% 이상 AIMS 반응에 대한 상대 위험 추정치에 따라 유효성을 평가했을 때 대부분의 부분집단에서 질적인 상호작용이 관찰되지 않았으며, 성별, 연령, 정신과적 진단군, CYP2D6 유전자형, 자살 경향성, TD 기간, 및 베이스라인 시 항정신병 약물 및 항콜린제 사용 유무에 따른 평가는 모두 NBI-98854 40 및 80mg 투여군의 위약과 비교한 AIMS 반응 확률 증가를 입증함.
- TD 증상의 전반적인 개선에 대한 임상의 평가를 바탕으로 했을 때 유효성 결과의 일관성이 유지되었으며, CGI-TD 평균 차이의 감소 및 CGI-TD 반응 확률 증가가 전체 정신과적 진단군의 두 NBI-98854 투여군에서 입증됨.
- 전체적으로 유효성 결과의 미미한 차이에도 불구하고 눈가림 중앙 AIMS 비디오 평가자 및 임상의 평가자의 통합 증거 대부분이 시험대상자의 인구학 특성, 병용약물, 또는 병력과 상관없이 저용량 및 고용량 NBI-98854의 TD 치료에 대한 유효성을 지지함.

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

- PSUR(2017.04.11.~2019.10.10.)
- Analysis of Hypersensitivity and Dermatological Reactions
- Analysis of Parkinsonism Events

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- NBI-98854의 6주, 무작위배정, 위약 대조 유효성을 치료적 확증 제3상 시험 1304 및 제2상 시험 1202, 그리고 보충적 제2상 시험 1201에서 평가함.
  - 1차 유효성평가: 제6주 AIMS 총점의 베이스라인 대비 변화량
  - 2차 유효성평가: 제6주 CGI-TD 개선 평가
  - 탐색적 평가: PGIC
- 2/3상 대조시험 통합자료: [redacted]
- 제2/3상 대조 시험 통합자료의 AIMS 운동이상증 총점의 베이스라인 대비 변화 및 CGI-TD에 대한 ITT 분석은 NBI-98854 40mg 및 80mg 투여군에서 다음의 TD 개선으로 입증된 NBI-98854의 제6주 유효성을 지지하는 보완적 증거를 제공함:
  - AIMS 운동이상증 총점에서 위약과 비교해 더 큰 폭의 베이스라인 대비 LS 평균 감소

- AIMS 운동이상증 총점의 베이스 제2/3상 대조 시험 통합자료의 시험별 분석을 바탕으로 했을 때 시험 1304, 1202, 및 1201의 AIMS 운동이상증 총점의 베이스라인 대비 LS 평균이 위약과 비교해 더 큰 폭으로 감소
- 모든 AIMS 운동이상증 항목 점수에서 위약과 비교해 베이스라인 대비 평균이 더 큰 폭으로 감소
- 대부분의 시험기관에서 AIMS 운동이상증 총점 평균이 위약과 비교해 베이스라인 대비 더 큰 폭으로 감소;
- 누적 분포 함수를 바탕으로 했을 때 AIMS 운동이상증 총점의 베이스라인 대비 변화가 감소한 시험대상자 백분율이 위약보다 높음;
- 50% 이상 AIMS 반응 및 AIMS 완전 반응 확률이 위약에 비해 증가;
- 두 NBI-98854 투여군에서 LS 평균 CGI-TD 점수가 위약에 비해 낮으며
- CGI-TD 반응에 도달할 확률이 위약에 비해 증가

- 베이스라인 대비 변화 및 CGI-TD 점수의 위약과 비교한 평균 감소는 눈가림 중앙 AIMS 비디오 평가자와 임상시험자의 NBI-98854 6주 투여까지 TD 개선의 정량이 임상적으로 우수하게 일치함을 시사함.
- 부분집단 분석은 전체 시험대상자의 인구학 특성 (성별, 연령, BMI, CYP2D6 유전자형, 정신병 진단) 병용약물 사용 (항정신병약 및 항콜린제), 및 병력 (자살 경향성 및 TD 기간)에서 NBI-98854의 제6주 유효성을 지지함.
- 통합 및 부분집단 분석 결과에 따르면 시험대상자는 NBI-98854 40mg 1일 1회 투여로 시작해야 하며, 치료 반응 및 내약성을 근거로 1일 용량을 1일 권장용량인 80mg까지 늘려야 함. 운동이상증 감소의 시간 경과는 환자마다 다르기 때문에 용량 조절까지 기간은 임상의 및 환자의 결정을 바탕으로 해야 함.
- 임상시험 결과는 2가지 NBI-98854 용량의 잠재적으로 지속적인 임상적 이익을 시사하며 48주까지 NBI-98854를 지속한 시험대상자는 눈가림 중앙 AIMS 비디오 평가자의 평가, 임상의의 평가 (CGI-TD), 및 자가 평가 (PGIC)를 바탕으로 할 때 TD 증상이 지속적으로 개선되었음.

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전체적으로, NBI-98854 40 및 80mg은 최대 48주의 투여 기간까지 TD 성인에서 내약성이 양호하였으며, 80mg을 투여한 모든 시험대상자들은 처음에 시험 디자인에 따라 더 낮은 용량 40mg을 투여함(시험대상자들 중 일부만 80mg에서 용량을 감소함).
- [redacted] AE의 발생률은 낮았고, NBI-98854 또는 위약 투여군 간에 상당한 차이가 없었으며, 또한 통합 분석에서 AE 발생률은 40 및 80mg 용량군에서 유사하게 나타남.
- 시험 1304는 용량 간 AE의 무작위 배정 고정 용량 비교를 허용한 유일한 시험이므로, 시판 제안된 용량(40mg 및 80mg)의 가장 관련된 예측 안전성 자료를 제공하며, 발베나진 40mg군과 위약 군에서 AE 빈도가 유사한 것으로 보고되었고(각각 40% 및 43%), 80mg 군에서 더 높았음(51%); SAEs는 80mg에서 40mg 및 위약군에 비해 더 높은 발생률로 보고됨(각각 8%, 6%, 4%). 시험 1304에서 장기간 투여 중, AE 발생률은 80mg 군에서 (79%) 40mg군에 비해(67%) 더 높았음.
- [redacted]위약군에 비해 더 높은 발생률로 보고된 유일한 흔한 AE(모든 NBI 투여군에서 ≥5%)는 졸림이었으며, 2건의 보고된 사망은 시험약 투여와 관련이 없는 것으로 평가되었고, 1건의 SAE만 시험약 투여와 관련된 것으로 평가됨.
- 최대 48주의 NBI-98854 투여 기간 중 안전성 프로파일은 6주 위약 대조 기간과 유사하였으며; 흔한 AEs (시험대상자의 ≥5%)는 두통, 요로 감염, 졸림, 피로로 나타남. 2건의 관련성이 없는 사망이 NBI-98854 장기간 투여 중 발생하였으며, 장기 투여 중 가장 흔한 SAE는 조현병 및 자살 생각이었으며, 각각 5명의 NBI-98854-투여 시험대상자에서 보고됨(1%). 치료 후 추적관찰 기간에 대한 자료의 분석 결과 NBI-98854와 관련된 잠재적 금단 현상은 나타나지 않았음.

[redacted]

[redacted]

- NBI-98854는 NBI-98854 임상 시험의 시험대상자들에서 우울증 또는 자살경향성을 증가시키지 않았으며, 자살 생각, 자살 행동, 및 우울증의 발생률은 (AEs, 안전성 평가도구, AESI, 및 SMQ 분석에 근거) 6주의 위약 대조 투여기간 중 낮았으며, 장기 노출시 낮은 수준을 유지함. 자살 생각 또는 행동 발생률은 대상 집단에서 전형적으로 관찰되는 것(예 5.7%)과 동등하거나 더 낮았다(Khan et al, 2001).
- 단기간 및 장기간 NBI-98854 투여 중 관찰된 AE 프로파일은 NBI-98854에 대한 제안된 작용 기전과 일치함 (즉, 시냅스 전 VMAT2의 가역적 억제).

[redacted]

- 최대 48주간 NBI-98854를 투여한 TD 시험대상자 또는 단회 또는 반복 NBI-98854를 투여한 건강한 지원자들에서 실험실 파라미터, 활력 징후, 또는 ECGs에서 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았으며, QT 간격을 연장시킬 가능성이 있는 약물을 투여하는 시험대상자들에서 ECG의 베이스라인으로부터의 변화 또는 QTcF 간격 자료의 유의한 증가는 관찰되지 않았음.
- 전체적으로, BARS(좌불안증평가), PANSS(조현병/분열정동장애 증상 척도) CDSS(조현병/분열정동장애 및 우울증 척도), MADRS(기분장애 우울증 척도), YMRS(기분장애 증상 척도) 및 SAS(파킨슨/추체외로 증상 척도)에 의해 평가된 임상적으로 유의한 약물로 유도된 정좌불능, 우울증, 또는 파킨슨증의 증거는 없었음.
- 임상시험에서 남용 가능성과 관련 가능성과 직접적으로 관련이 있는 것으로 판단될 수 있는 AE(예. 이상행복감, 취한 느낌)는 보고되지 않았으며, 졸림 및 불안과 같은 CNS 영향의 보고가 있었으나, 이러한 영향의 발생률이 낮아 남용을 일으킬 가능성이 희박한 것으로 판단됨. 이상행복감이 없다는 점에서, 약물 남용자들에게 강화될 것으로 판단되지 않음.

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성
  - 발베나진에 의한 TD 증상의 유의한 감소는 AIMS 및 CGI-TD 평가변수를 이용하여 평가되었으며, 발베나진 40mg 및 80mg에서 베이스라인 대비 AIMS 총 운동이상증 점수의 감소가 확인됨.
  - 개선은 용량 관련성이 있으며, 명백한 노출-반응 프로파일을 나타내고 하위군 간에 일치하며, 베이스라인에 비해 ≥50% 이상 감소 또는 임상적 관해와 같은 다양한 '반응자 정의'와 관련하여 완건함.

- 위해성
  - 수년간 또는 수십년간 투여되는 도파민 길항제의 만성 투여로 인해 TD가 나타나며, 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 비만, 파킨슨증, 정좌불능 및 만성 항정신병제 사용과 관련된 질병을 포함하여 동반 이환을 나타내는

경우가 많음.

- 이러한 환자의 정신과적 기저 상태는 정신병, 우울증, 자살경향성, 불안, 인지 장애 및 조현병과 기분 장애의 기타 잠재적 장애 특성의 변동성을 포함함.
- 이는 위험 평가가 실시된 범위 내에 속하며 Valbenazine에 대한 제 2상 및 제 3상 시험은 실제 환자들을 대표하는 시험대상자들을 포함하도록 구체적으로 설계되었으므로, 안전성 자료들은 대사 증후군과 같은 동반 이환, 병용 약물의 광범위한 사용, 자살경향성 병력 뿐 아니라, 베이스라인에서 비정상의 ECG, 임상 화학 및 혈액학 수치를 포함함.
- Valbenazine을 투여한 시험대상자들에 의해 보고된 AE의 빈도는 전반적으로 낮았으며, AE는 고정 용량으로 투여시 80mg (51%)에서 40mg (40%)에 비해 더 높게 나타남.
- Valbenazine 군에서 위약군에 비해 명백하게 더 높은 빈도로 나타난 유일한 흔한 AE는 졸림이며(6% vs 2%), AE가 발생하였을 때 이들은 경도 또는 중등도의 경향이었으며, 자기 제한적이었고, 시험약 중단과 관련되는 경우는 드물었음.
- 고정 용량, 위약 대조 시험 1304에서 AE의 빈도는 공개 용량 증가 1402 시험에서 보고된 AE 빈도 및 특성과 동등한 것으로 보임.
- Valbenazine은 임상시험에서 우울증 또는 자살경향성을 증가시키지 않았으며, 자살 생각, 자살 행동, 및 우울증의 발생률은 (AEs, 안전성 평가도구, AESI, 및 표준 의학 질문 [SMQ] 분석에 근거) 6주의 위약 대조 투여 기간 중 낮았으며, 위약과 다르지 않았고, 장기간 노출시 낮은 수준을 유지함. 관찰된 발생률은(4% valbenazine vs 3% 위약) 대상 집단에서 전형적으로 관찰되는 수준(예 5.7%)과 동등하거나 더 낮았음(Khan et al, 2001). Valbenazine은 임상시험의 시험대상자들에서 기저 정신 질환에 영향을 미치지 않았음.
- 대상 환자 집단에서 SAE는 흔하게 보고되지 않았으며, 시험 치료와 관련된 것으로 평가되는 경우는 드물었고, 임상개발 프로그램에서 >2명에서 보고된 SAE는 조현병(7명); 자살 생각(6 명); 및 조현 정동장애, 복통, 정신 상태 변화, 실신 및 만성 폐쇄성 폐질환(각 3명)을 포함함.

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
  - Valbenazine은 1일 1회 투여되는 선택적 VMAT2 억제제로 개발되었으며, 위약 대조 시험 결과 완건한 유효성 및 장기간 연장 자료는 TD에서의 지속적 개선을 시사하는 것으로 확인됨.
  - 운동이상증 감소는 용량 관련성이 있으며, 권장되는 80mg 용량에서 가장 큰 반응 크기를 나타내고, 기저 정신과 진단, 베이스라인에 투여한 항정신병 약물의 유형(즉, FGA 또는 SGA)에 의해 다른 반응을 나타내는 것으로 보이지 않음.
  - Valbenazine은 복잡한 동반 이환 및 정신과 질환이 있는 환자 집단 및 항정신병제, 항우울제, 항불안제 및 기타 약물의 다중 약물 사용 조건에서 대체로 내약성이 양호하게 나타남.
  - 가장 중요한 것은 자살 생각, 자살 행동, 우울증 또는 정신병 악화와 관련된 안전성 징후가 없었다는 것이며, 시험대상자 집단은 하나의 그룹으로서 자살생각 또는 행동의 유의한 과거 병력이 있으므로, 이상반응의 배경 발생률이 베이스라인에서 보고된 결과 및 문헌에서 기술된 결과를 초과하지 않는다는 점은 고무적임(Khan et al, 2001). 하지만 의사들은 우울증 및 자살경향성에 대해 환자들을 지속적으로 모니터링하고, 이에 따라 관리해야 함.

  ⇒관련 이상사례 모니터링이 필요하며, 잠재적 위해성 검토항목으로 설정됨. 타당함.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 국내에서 약동학 가교시험을 수행함(MT-5199-K01).

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
건강한 한국인 성인 남성을 대상으로 MT-5199를 단회 또는 반복 투여 후, 안전성, 내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위								

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험								
1상	MT-5199-K01 (2020)	한국인에서 MT-5199의 내약성 및 약동학 평가	무작위배정 이중눈가림 위약대조 단회 및 반복투여 시험	건강한 한국인 남성 20~45세 50명 무작위배정	<단회투여> ·위약 ·NBI-98854 40mg ·NBI-98854 80mg <반복투여> ·위약 ·NBI-98854 40mg	1회 / 8일 반복	<약동학> <안전성> 이상반응 등	**<약동학>** 1. 단회투여 • 혈장 중 MT-5199의 농도는 투여 0.5~1.5시간 후에 C_{max}에 도달한 뒤 biphasic 소실 양상으로 감소하였으며, 평균 말단 반감기는 약 16시간으로 나타남. • CYP2D6 IM 표현형 대상자에서의 혈장 NBI-98782 농도는 EM 표현형 대상자보다 높게 나타남. • MT-5199의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 용량 증가에 비례하여 증가하였으며, 기타 약동학 파라미터(MRT_{0-inf}, CL/F, Vz/F 및 Vss/F)의 평균값은 용량군 간 유사하게 나타남. 2. 반복투여 • 반복 투여 후 혈장 중 MT-5199 농도는 0.5~3시간 내에 C_{max}에 도달한 뒤 biphasic 소실 양상으로 감소하였으며, 평균 말단 반감기는 약 19시간임. • 단회 투여 시 C_{max} (372±139 ng/mL)와 투여 8일차(Day 15) C_{max} (526±205ng/mL)를 비교한 결과, 반복 투여에 의한 C_{max}의 뚜렷한 상승은 확인되지 않았음. **<안전성>** 1. 단회투여 • NBI-98854 40mg 1명이 '간기능시험증가'로 인하여 투여 중단함. • NBI-98854 40mg에서 4명(17.4%), 80mg에서 2명(11.1%)에서 이상사례를 보고함. 2. 반복투여 • NBI-98854 40mg 반복투여 6명(35.3%)에서 이상사례가 보고됨.

<분석대상자 및 인구학적 정보>

표 2. Subject Disposition - Assigned Subjects

	Single-Dose				Multiple-Dose	
	Placebo (N=9) n(%)	40 mg (N=23) n(%)	80 mg (N=18) n(%)	Active Combine (N=41) n(%)	Placebo (N=4) n(%)	40mg (N=17) n(%)
Number of subjects completed	8 (88.9)	17 (73.9)	18 (100)	35 (85.4)	4 (100)	16 (94.1)
Number of subjects withdrawn and primary reason for withdrawal:	1 (11.1)	6 (26.1)	0	6 (14.6)	0	1 (5.9)
Subject does not meet criteria	0	0	-	0	-	0
Subject is hypersensitive to the IP	0	0	-	0	-	0
Because of the possibility of dangerous reaction	0	0	-	0	-	0
Subject consumes that may affect the results	0	0	-	0	-	0
Subject required withdrawal	0	0	-	0	-	1 (5.9)
Subject does not cooperate with the INV or Sponsor	0	0	-	0	-	0
Continuing to participate in trial poses a risk	1 (11.1)	6 (26.1)	-	6 (14.6)	-	0

표 3. Analysis Populations

	Placebo n(%)	40 mg n(%)	80 mg n(%)
Number of Assigned subjects	9 (100)	23 (100)	18 (100)
Number of subjects in Pharmacokinetic Set (PK)	0	23 (100)	18 (100)
Number of subjects in Safety/Tolerability Set (SAF/TOL)	9 (100)	23 (100)	18 (100)

Percentage is based on the assigned subjects.

표 4. Demographics and Baseline Characteristics - SAF/TOL

		Single-Dose				Multiple-Dose	
	Statistic	Placebo (N=9)	40 mg (N=23)	80 mg (N=18)	Active Combine (N=41)	Placebo (N=4)	40mg (N=17)
Race							
Korean	n(%)	9 (100)	23 (100)	18 (100)	41 (100)	4 (100)	17 (100)
Sex							
Male	n(%)	9 (100)	23 (100)	18 (100)	41 (100)	4 (100)	17 (100)
Female	n(%)	0	0	0	0	0	0
CYP2D6 Phenotype							
Ultra-rapid Metabolizer (UM)	n(%)	0	0	0	0	0	0
Extensive Metabolizer (EM)	n(%)	5 (55.6)	14 (60.9)	13 (72.2)	27 (65.9)	2 (50.0)	9 (52.9)
Intermediate Metabolizer (IM)	n(%)	4 (44.4)	9 (39.1)	5 (27.8)	14 (34.1)	2 (50.0)	8 (47.1)
Poor Metabolizer (PM)	n(%)	0	0	0	0	0	0

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Age (years)	n	9	23	18	41	4	17
	Mean	31.8	33.2	31.7	32.5	35.8	33.1
	SD	6.9	5.9	6.1	6.0	7.9	6.1
	Median	30.0	33.0	31.0	33.0	36.0	33.0
	(Min, Max)	(22, 45)	(23, 44)	(22, 44)	(22, 44)	(26, 45)	(23, 44)
Height (cm)	n	9	23	18	41	4	17
	Mean	169.9	172.4	173.2	172.7	169.8	172.1
	SD	3.8	5.5	5.8	5.6	1.5	5.5
	Median	171.0	171.0	173.0	172.0	170.0	173.0
	(Min, Max)	(164, 175)	(163, 184)	(162, 184)	(162, 184)	(168, 171)	(163, 184)
Weight at Day -1 (kg)	n	9	23	18	41	4	17
	Mean	66.19	69.04	66.71	68.02	65.95	68.63
	SD	3.43	7.06	8.33	7.63	4.69	7.17
	Median	65.30	68.50	66.75	67.70	64.85	67.80
	(Min, Max)	(61.8, 72.3)	(54.0, 85.8)	(54.5, 83.3)	(54.0, 85.8)	(61.8, 72.3)	(54.0, 85.8)
BMI at Day -1 (kg/m^2)	n	9	23	18	41	4	17
	Mean	22.95	23.19	22.19	22.75	22.89	23.12
	SD	1.29	1.49	1.93	1.75	1.59	1.51
	Median	23.39	23.31	22.07	23.15	22.85	23.31
	(Min, Max)	(21.1, 24.7)	(20.3, 25.3)	(19.2, 25.1)	(19.2, 25.3)	(21.1, 24.7)	(20.3, 25.3)

<약동학>

1. 단회투여

- MT-5199 40mg 및 80mg 단회 투여 후, MT-5199는 빠르게 흡수되어 0.5~1.5시간 내에 C_{max}에 도달한 뒤 biphasic 소실 양상으로 감소하였으며, 평균 말단 반감기는 약 16시간임.
- MT-5199의 대사체(NBI-98782 및 NBI-136110)는 MT-5199 투여 후 서서히 생성되어 각각 4~18 시간 및 0.75~18시간 후에 C_{max}에 도달한 뒤 monophasic 소실 양상으로 감소하였으며, 평균 말단 반감기는 각각 약 18~19시간 및 약 30 시간으로 나타남.
- MT-5199와 대사체들의 C_{max} 및 AUC_{0-24}는 모두 용량 증가에 비례하여 증가하였으며, MT-5199와 NBI-136110의 혈장 농도 프로파일은 CYP2D6 EM과 IM 표현형 대상자 사이에 유사하게 나타났으며, 약동학 파라미터도 CYP2D6 표현형에 관계 없이 유사하게 나타남.
- CYP2D6이 대사에 관여하는 NBI-98782의 경우에는 C_{max}와 $AUC_{0-\infty}$는 CYP2D6 IM 표현형 대상자에서 EM표현형 대상자에 비해 높게 나타났고, 평균 말단 반감기는 유사하게 나타남.

Figure 14.4.7.1 Mean Plasma Concentrations of Unchanged MT-5199 by Dose Group on Semi-Logarithmic Scale (Single-Dose) - PK

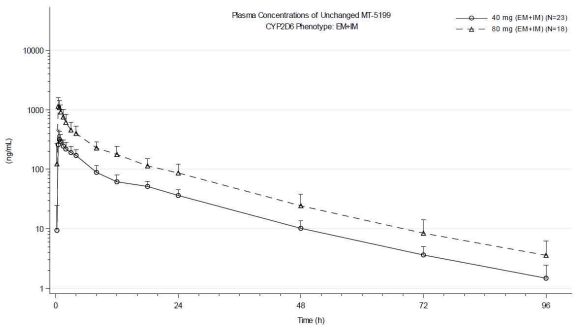


Figure 14.4.7.2 Mean Plasma Concentrations of Metabolite NBI-98782 by Dose Group on Semi-Logarithmic Scale (Single-Dose) - PK

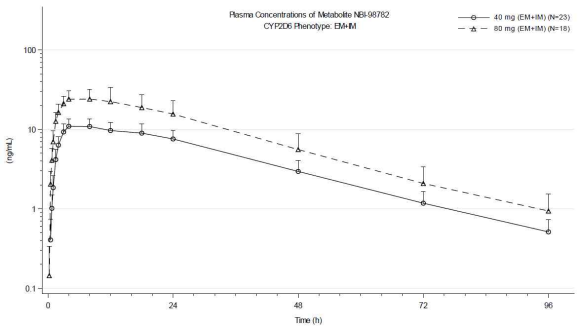


Figure 14.4.7.3 Mean Plasma Concentrations of Metabolite NBI-136110 by Dose Group on Semi-Logarithmic Scale (Single-Dose) - PK

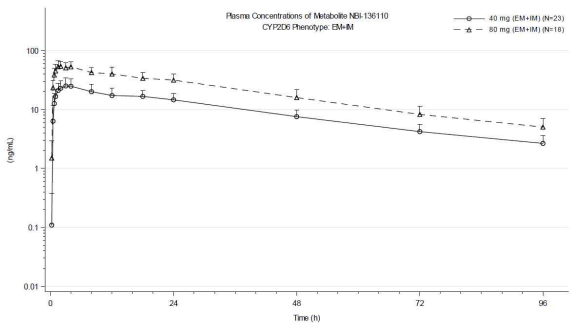


Table 14.4.2.1-1 Pharmacokinetic Parameters of Unchanged MT-5199 (Single-Dose) - PK

Group	Statistic	AUC_{0-last} (h*ng/mL)	AUC_{0-24} (h*ng/mL)	AUC_{0-96} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$AUC_{\%ex}$ (%)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	K_{el} (/h)	$t_{1/2}$ (h)	$MRT_{0-\infty}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	V_{ss}/F (L)	Adjusted R^2

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

40 mg (EM+IM)	n	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
(N=23)	Mean	3017.6	2240.3	3021.8	3061.0	1.5	372	0.77	0.0433	16.36	17.05	14.07	328.21	238.21	0.992
	SD	747.2	540.7	742.7	755.6	0.6	139	0.25	0.0068	2.37	1.93	4.63	101.42	76.02	0.008
	CV (%)	24.8	24.1	24.6	24.7	38.3	37.3	32.3	15.6	14.5	11.3	32.9	30.9	31.9	0.8
	Median	2936.7	2217.0	2936.5	2983.3	1.6	357	0.75	0.0419	16.53	16.95	13.41	308.19	223.90	0.994
	(Min, Max)	(1281.6, 4516.2)	(990.9, 3339.0)	(1300.5, 4516.3)	(1316.1, 4568.5)	(0.7, 2.7)	(170, 733)	(0.50, 1.50)	(0.0342, 0.0597)	(11.61, 20.24)	(13.61, 21.23)	(8.76, 30.39)	(204.43, 664.80)	(149.97, 489.67)	(0.965, 1.000)
	Geometric mean	2917.6	2169.2	2923.5	2960.7	1.4	348	0.74	0.0428	16.19	16.95	13.51	315.61	228.94	0.992
	Geometric CV (%)	28.4	27.7	28.0	28.2	40.7	38.8	31.8	15.1	15.1	11.3	28.2	28.4	28.2	0.8

Table 14.4.2.1-1 Pharmacokinetic Parameters of Unchanged MT-5199 (Single-Dose) - PK

Group	Statistic	AUC_{0-last} (h*ng/mL)	AUC_{0-24} (h*ng/mL)	AUC_{0-96} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	AUC_{tex} (%)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	K_{el} (/h)	$t_{1/2}$ (h)	$MRT_{0-\infty}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	V_{ss}/F (L)	Adjusted R^2
80 mg (EM+IM)	n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
(N=18)	Mean	7841.8	5973.6	7843.4	7931.5	1.1	1200	0.58	0.0457	15.61	15.56	10.92	241.89	166.97	0.993
	SD	2615.8	1792.3	2614.4	2666.9	0.6	369	0.12	0.0084	2.62	2.78	2.77	59.69	42.11	0.007
	CV (%)	33.4	30.0	33.3	33.6	59.8	30.6	20.8	18.3	16.8	17.9	25.4	24.7	25.2	0.7
	Median	6771.9	5160.0	6771.9	6858.6	0.8	1120	0.50	0.0453	15.31	14.91	11.66	254.52	172.34	0.995
	(Min, Max)	(4891.0, 15245.0)	(3783.6, 10694.8)	(4891.0, 15245.0)	(4932.2, 15443.1)	(0.3, 2.6)	(706, 2120)	(0.50, 0.75)	(0.0333, 0.0694)	(9.98, 20.81)	(11.76, 21.60)	(5.18, 16.22)	(123.34, 338.77)	(94.60, 242.95)	(0.975, 1.000)
	Geometric mean	7511.9	5759.7	7514.0	7592.6	0.9	1160	0.57	0.0450	15.40	15.34	10.54	234.07	161.62	0.993
	Geometric CV (%)	29.4	27.3	29.4	29.7	58.7	28.9	19.9	17.5	17.5	17.3	29.7	27.9	27.4	0.7

Figure 14.4.5.2-1 Mean Plasma Concentrations of Metabolite NBI-98782 by CYP2D6 Phenotype on a Semi-Logarithmic Scale (Single-Dose) - PK

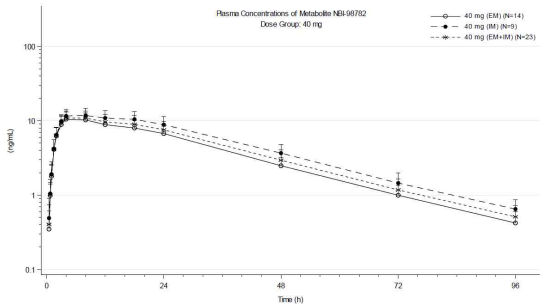
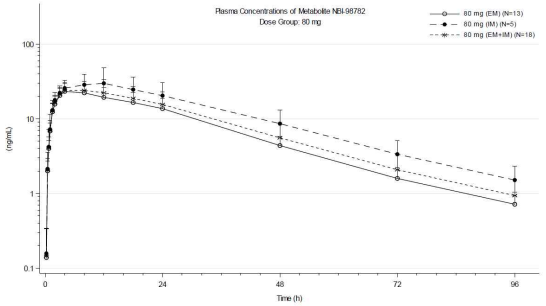


Figure 14.4.5.2-1 Mean Plasma Concentrations of Metabolite NBI-98782 by CYP2D6 Phenotype on a Semi-Logarithmic Scale (Single-Dose) - PK



2. 반복투여

- MT-5199 40mg을 8일간 1일 1회 반복 투여 후 혈장 중 MT-5199 농도는 0.5~3시간내에 C_{max}에 도달한 뒤 biphasic 소실 양상으로 감소하였으며, 평균 말단 반감기는 약 19시간임.
- 단회 투여 시 C_{max} (372±139ng/mL)와 투여 8일차(Day 15) C_{max} (526±205ng/mL)를 비교한 결과, 반복 투여에 의한 C_{max}의 뚜렷한 상승은 확인되지 않았음. (⇒C_{max} 1.4배, $AUC_{0-\infty}$ 1.7배)
- 반복 투여 후 AUC_{0-24} 평균 축적 정도(RA)는 MT-5199, NBI-98782, NBI-136110 각각 1.6, 2.4, 2.3으로 나타남.

Figure 14.4.5.1-2 Mean Plasma Concentrations of Unchanged MT-5199 by CYP2D6 Phenotype on a Semi-Logarithmic Scale (Multiple-Dose) - PK

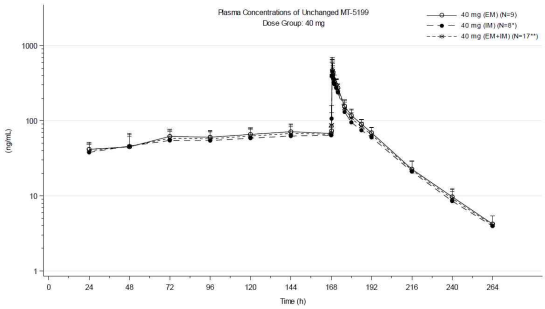
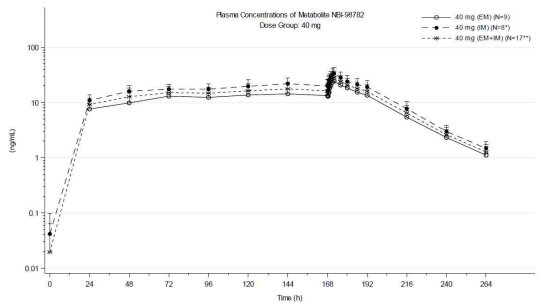


Figure 14.4.5.2-2 Mean Plasma Concentrations of Metabolite NBI-98782 by CYP2D6 Phenotype on a Semi-Logarithmic Scale (Multiple-Dose) - PK



<혈청프로락틴>

- 혈청 프로락틴 검사에서는 의미 있는 결과는 관찰되지 않음.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 14.3.2.1.4-1 Serum Prolactin: Absolute and Change from Baseline (Single-Dose) - SAF/TOL

Parameter	Analysis Visit	Analysis Time Point	Statistic	Absolute			Change from baseline		
				Placebo (N=9)	40 mg (N=23)	80 mg (N=18)	Placebo (N=9)	40 mg (N=23)	80 mg (N=18)
Serum prolactin (ng/mL)	Screening		n	9	23	18			
			Mean	9.399	8.835	12.148			
			SD	2.356	2.666	5.733			
			Median	8.880	8.290	10.750			
			(Min, Max)	(6.24, 13.00)	(4.45, 14.70)	(6.69, 28.10)			
	Day 1	Pre-dose	n	9	23	18			
			Mean	20.217	12.623	21.339			
			SD	11.160	5.611	10.630			
			Median	17.100	11.200	18.550			
			(Min, Max)	(5.35, 39.10)	(5.58, 26.00)	(10.80, 45.00)			
		3 h	n	9	23	18	9	23	18
			Mean	8.671	20.083	31.161	-11.546	7.460	9.822
			SD	1.637	8.745	8.491	9.776	9.775	12.969
			Median	8.340	18.500	31.400	-9.010	5.900	9.850
			(Min, Max)	(6.76, 10.70)	(6.56, 39.90)	(17.40, 44.40)	(-28.40, 1.41)	(-7.00, 28.70)	(-23.80, 32.10)
		8 h	n	9	23	18	9	23	18
			Mean	11.337	26.461	33.044	-8.880	13.838	11.706
			SD	2.455	9.859	9.681	9.064	10.011	14.076
			Median	10.700	26.700	31.600	-7.000	11.100	12.600
			(Min, Max)	(8.69, 15.50)	(12.00, 45.90)	(16.40, 56.20)	(-23.60, 3.34)	(-5.20, 37.55)	(-13.20, 32.80)

Table 14.3.2.1.4-2 Serum Prolactin: Absolute and Change from Baseline (Multiple-Dose) - SAF/TOL

Parameter	Analysis Visit	Analysis Time Point	Statistic	Absolute		Change from baseline	
				Placebo (N=4)	40 mg (N=17)	Placebo (N=4)	40 mg (N=17)
Serum prolactin (ng/mL)	Day 8	Pre-dose	n	4	17		
			Mean	16.900	14.414		
			SD	3.900	5.792		
			Median	17.250	13.200		
			(Min, Max)	(11.80, 21.30)	(5.36, 26.00)		
		3 h	n	4	17	4	17
			Mean	12.928	20.200	-3.973	5.786
			SD	2.733	7.784	2.481	7.345
			Median	13.150	19.400	-3.845	3.800
			(Min, Max)	(9.81, 15.60)	(10.80, 35.60)	(-6.50, -1.70)	(-3.50, 23.50)
		8 h	n	4	17	4	17
			Mean	14.353	27.341	-2.548	12.927
			SD	3.802	8.058	0.649	9.891
			Median	14.150	25.200	-2.550	9.900
			(Min, Max)	(9.91, 19.20)	(14.10, 42.50)	(-3.20, -1.89)	(-5.50, 30.60)
	Day 9		n	4	17	4	17
			Mean	20.725	18.441	3.825	4.027
			SD	6.649	6.368	4.932	6.194
			Median	20.400	16.800	3.650	4.080
			(Min, Max)	(14.80, 27.30)	(10.50, 30.40)	(-2.00, 10.00)	(-9.20, 15.40)
	Day 12		n	4	17	4	17
			Mean	22.050	20.832	5.150	6.418
			SD	7.191	8.193	5.011	6.432
			Median	22.300	22.000	4.550	4.590
			(Min, Max)	(14.70, 28.90)	(9.95, 33.90)	(-0.10, 11.60)	(-3.10, 18.70)

<안전성>

- NBI-98854 80mg 단회 투여군 1명에서 QTcF 간격 연장을 보고하였으나(430→453msec), 유의미한 변화는 아님.
- 자살심각성평가(C-SSRS) 결과, 총 3명(위약군 1명(R120), 40mg 투여군 1명(R128), 80mg 투여군 1명(R222))의 평가 결과에서 이상 소견이 기록되었으며, 위약군의 경우, 임상시험 도중 2회(Day 5, Day 15)의 자살 충동을 느낀 대상자가 발생하였으나, 시험약 투여군에서는 임상시험용의약품 투여 이후 자살 충동을 느낀 대상자가 발생하지 않았음.

표 5. Overall Summary of Treatment Emergent Adverse Events - SAF/TOL

	Single-Dose			Multiple-Dose	
	Placebo (N=9) n(%)	40 mg (N=23) n(%)	80 mg (N=18) n(%)	Placebo (N=4) n(%)	40mg (N=17) n(%)
Subjects with at least one TEAE	0	4 (17.4)	2 (11.1)	1 (25.0)	6 (35.3)
Subjects with at least one adverse drug reaction	0	2 (8.7)	2 (11.1)	1 (25.0)	6 (35.3)
Subjects with at least one TESAE	0	0	0	0	0
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	0	0	0	0	0
Subjects with at least one TEAE leading to discontinuation of study drug	0	1 (4.3)	0	0	0
Subjects with TEAE leading to death	0	0	0	0	0

An adverse event is considered treatment emergent if it occurs or worsens on or after study drug administration.
N: Number of subjects who received at least one dose in each treatment

표 9. Treatment Emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Drug by System Organ Class and Preferred Term - SAF/TOL

	Single-Dose			Multiple-Dose	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=9) n(%)	40 mg (N=23) n(%)	80 mg (N=18) n(%)	Placebo (N=4) n(%)	40mg (N=17) n(%)
Any System Organ Class	0	1 (4.3)	0	0	0
Investigations	0	1 (4.3)	0	0	0
Liver function test increased	0	1 (4.3)	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	0	0	1 (5.6)	0	0

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

표 6. Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - SAF/TOL

	Single-Dose			Multiple-Dose	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=9) n(%)	40 mg (N=23) n(%)	80 mg (N=18) n(%)	Placebo (N=4) n(%)	40mg (N=17) n(%)
Any System Organ Class	0	4 (17.4)	2 (11.1)	1 (25.0)	6 (35.3)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	0	1 (5.9)
Decreased appetite	0	0	0	0	1 (5.9)
Psychiatric disorders	0	0	0	0	1 (5.9)
Insomnia	0	0	0	0	1 (5.9)
Nervous system disorders	0	2 (8.7)	1 (5.6)	1 (25.0)	2 (11.8)
Dizziness	0	0	0	1 (25.0)	1 (5.9)
Headache	0	0	1 (5.6)	1 (25.0)	0
Poor quality sleep	0	2 (8.7)	0	0	0
Somnolence	0	0	0	0	2 (11.8)
Eye disorders	0	0	0	1 (25.0)	0
Vision blurred	0	0	0	1 (25.0)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	0	1 (25.0)	0
Rhinorrhoea	0	0	0	1 (25.0)	0
Gastrointestinal disorders	0	0	1 (5.6)	1 (25.0)	3 (17.6)
Nausea	0	0	1 (5.6)	1 (25.0)	1 (5.9)
Abdominal pain	0	0	0	0	1 (5.9)
Abdominal pain lower	0	0	0	0	1 (5.9)
Diarrhoea	0	0	0	0	1 (5.9)
Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	0	1 (5.9)
Oral discomfort	0	0	0	0	1 (5.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	0	0	1 (5.9)
Pruritus	0	0	0	0	1 (5.9)
General disorders and administration site conditions	0	0	0	0	2 (11.8)
Fatigue	0	0	0	0	1 (5.9)
Peripheral swelling	0	0	0	0	1 (5.9)
Investigations	0	2 (8.7)	1 (5.6)	0	0
Blood creatinine increased	0	1 (4.3)	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	0	0	1 (5.6)	0	0
Liver function test increased	0	1 (4.3)	0	0	0

표 7. Adverse Drug Reactions by System Organ Class and Preferred Term - SAF/TOL

	Single-Dose			Multiple-Dose	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=9) n(%)	40 mg (N=23) n(%)	80 mg (N=18) n(%)	Placebo (N=4) n(%)	40mg (N=17) n(%)
Any System Organ Class	0	2 (8.7)	2 (11.1)	1 (25.0)	6 (35.3)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	0	1 (5.9)
Decreased appetite	0	0	0	0	1 (5.9)
Psychiatric disorders	0	0	0	0	1 (5.9)
Insomnia	0	0	0	0	1 (5.9)
Nervous system disorders	0	1 (4.3)	1 (5.6)	1 (25.0)	2 (11.8)
Dizziness	0	0	0	1 (25.0)	1 (5.9)
Headache	0	0	1 (5.6)	1 (25.0)	0
Somnolence	0	0	0	0	2 (11.8)
Poor quality sleep	0	1 (4.3)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	0	0	1 (5.6)	1 (25.0)	3 (17.6)
Nausea	0	0	1 (5.6)	1 (25.0)	1 (5.9)
Abdominal pain	0	0	0	0	1 (5.9)
Abdominal pain lower	0	0	0	0	1 (5.9)
Diarrhoea	0	0	0	0	1 (5.9)
Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	0	1 (5.9)
Oral discomfort	0	0	0	0	1 (5.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	0	0	1 (5.9)
Pruritus	0	0	0	0	1 (5.9)
General disorders and administration site conditions	0	0	0	0	2 (11.8)
Fatigue	0	0	0	0	1 (5.9)
Peripheral swelling	0	0	0	0	1 (5.9)
Investigations	0	1 (4.3)	1 (5.6)	0	0
Blood creatinine increased	0	1 (4.3)	0	0	0

- NBI-98854 80mg 단회 투여군 1명에서 QTcF 간격 연장을 보고하였으나(430→453msec), 유의미한 변화는 아님.
- 자살심각성평가(C-SSRS) 결과, 총 3명(위약군 1명(R120), 40mg 투여군 1명(R128), 80mg 투여군 1명(R222))의 평가 결과에서 이상 소견이 기록되었으며, 위약군의 경우, 임상시험 도중 2회(Day 5, Day 15)의 자살 충동을 느낀 대상자가 발생하였으나, 시험약 투여군에서는 임상시험용의약품 투여 이후 자살 충동을 느낀 대상자가 발생하지 않았음.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	***Linear***	Non-linear	• 미국에서에서 실시한 제1상 시험 결과의 분석에서 발베나진과 NBI-98782 및 NBI-136110의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 40mg ~ 150mg의 범위에서 대체로 용량 의존적으로증가함. 특히 임상 용량인 40mg과 80mg 간에는 대체로 선형성을 유지함.
Pharmacodynamic	***Flat***	Steep	• 미국에서 실시한 제3상 시험(1304시험)에서 지연운동이상증 환자에 이 약 40mg 및 80mg의 고정 용량을 투여한 결과, 1차 유효성평가 변수인 AIMS 총점의 베이스라인으로부터의 변화량은 용량 의존적으로 감소함. • 유사하게, 미국 제2상 시험(1202시험)에서 25mg ~ 75mg의 가변 용량으로 투여하였을 때에도 AIMS 총점은 위약 대비 유의하게 감소함. • 이러한 결과는 이 약의 효과가 용량에 따라 강해진다는 점을 보여줌. 즉, 일정한 용량을 초과한 상태에서만 발현하는 all or none 의 용량 반응 관계가 아님을 확인할 수 있음.
Therapeutic range	***Wide***	Narrow	• 이 약의 유효성은 25~80mg까지 확인됨.
Metabolism	***Minimal Multiple pathways***	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	• 이 약은 효소적 혹은 비효소적으로 가수분해되어 활성 대사체인 NBI-98782로 대사되고, 활성 대사체인 NBI-98782는 CYP2D6 및 CYP3A4/5로 대사됨. • 또한 이 약은 CYP3A4에 의해 산화체인 NBI-136110으로 대사되며 또한 일부는 글루크론산포합체를 형성함. • 이 약의 소실에는 이처럼 복수의 대사경로가 존재함.

	Less	More likely	Comments
Bioavailability	***high***	Low	• 이 약의 생체이용률은 약 50%로 양호함. • 식이영향 평가(1504시험)에서, 공복시와 비교하여 식후 투여에서 이 약의 C_{max}는 약 47% 저하되며, t_{max}(중앙값)의 지연(0.63시간에서 3.0시간)이 나타났으나, $AUC_{0-\infty}$에 큰 변화는 없었음. • 또한, NBI-98782는 t_{max}(중앙값)의 지연(4.0시간에서 8.0시간)이 나타났으나, C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$에서 음식에 의한 변화는 없었음.
Protein binding	Low	***High***	• 사람 혈장을 이용한 in vitro 시험에서 미변화체인 발베나진(1㎍/mL)의 혈장 단백결합률은 99.9%이며, 대사체인 NBI-98782(10ng/mL)의 혈장 단백결합률은 62.9%임.
Drug interaction	***Little***	High	• 1302시험에서 CYP3A4의 강력한 억제제인 케토코나졸과 발베나진을 병용 투여했을때, 발베나진의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 각각 1.5 및 2.1배 상승하고 NBI-98782의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 각각 1.6배 및 2.1배 상승함. NBI-136110의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 각각 0.22 및 0.46배 저하됨. • 1502시험에서 CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜핀과 발베나진을 병용 투여했을때, 발베나진의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 각각 0.68 및 0.28배 저하되었고, NBI-98782의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 각각 0.49배와 0.23배로 낮아짐. NBI-136110의 C_{max}는 1.4배 상승하고 $AUC_{0-\infty}$는 0.32배 저하됨. • 1503시험에서 P-gp 기질인 디곡신과 발베나진을 병용했을 때 디곡신의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 각각 1.9 및 1.4배 상승함. • 1507시험에서 CYP3A4 기질인 미다졸람과 발베나진을 병용했을때, 미다졸람의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 각각 1.0 및 1.1배 상승함. • 1703시험에서 CYP2D6의 억제제인 파록세틴과 발베나진을 병용하였을때, 발베나진의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 각각 약 24% 및 10% 감소하였으며, NBI-98782의C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 각각 약 1.4배 및 1.9배 상승함. • 이로부터, 이 약의 약물동태에 영향을 미치는 약제가 있으나, 병용투여를 금지할 정도는 아니라고 여겨짐.
Mode of action	Non-systemic	***Systemic***	• 경구용 캡슐제제로 전신작용을 나타냄.
Inappropriate use	**Little potential**	High	• 전문의약품으로 의사의 처방에 따라 사용될 것임. • 발베나진의 약리활성, 비임상 및 임상시험 데이터의 분석결과, 오남용 가능성을 시사하는 사항은 발견되지 않았으며, 치료용량의 48주까지 투여에서 금단증상도 나타나지 않았음.
Multiple co-mediciation	Little	***High***	• 조현병 환자들은 다양한 약물을 병용투여할 가능성이 높음.

6.6.3. 가교자료평가

- MT-5199-K01에 사용된 발베나진은 미국 시판용 제제(캡슐)와 색소의 조성이 다른 백색캡슐을 사용하였으며, 색소 이외의 캡슐의 제조원, 규격, 조성 등 모든 사항이 동일함.
- 한국 신청용 및 시판 제제는 가교시험에 사용되었던 제제(백색캡슐)를 사용할 예정이며, 공캡슐의 조성 변경의 경우, 「의약품동등성시험기준」[별표 3]에 따라 변경수준A에 해당하여 의약품동등성시험 실시대상에 해당되지 않음.

- 외국의 약동학시험(DDI시험 포함)과 국내 가교 약동학시험의 개요을 아래 표에 요약함.

표 1: 한국인과 미국인의 약동학적 특성 비교에 사용한 임상시험 목록

시험번호	시험목적	시험대상자 수			시험대상자 (주요 선정기준)	투여용량	투여기간
		발베나진	위약	합계			
NBI-98854-1504	임상시험용 제제와 시판 제제 간의 BE 평가 및 시판 제제를 사용한 식사 영향 평가	48	-	48	건강한 성인 남성 및 여성 18 – 40세 BMI 18.0 - 32.0 kg/m^2	40, 80mg	단회투여 2회 (7일 간격)
NBI-98854-1502	리팜핀과의 약물상호작용시험	12	-	12	건강한 성인 남성 및 여성 18 – 45세 BMI 18.0 - 32.0 kg/m^2	80mg	Day1, Day 11에 단회투여 리팜핀: Day 5-14 (10일 연속투여)
NBI-98854-1703	파록세틴과의 약물상호작용시험	24	-	24	건강한 성인 남성 및 여성 18 – 55세 CYP 2D6 PM이 아닌 자	40mg	Day1, Day 17에 단회투여 파록세틴: Day 8-22
NBI-98854-1602*	40mg과 80mg 제제 간의 BE 평가	32	-	32	건강한 성인 남성 및 여성 18 – 40세 BMI 18.0 - 32.0 kg/m^2	80mg	단회투여 2회 (14일 간격)
NBI-98854-1304	발베나진의 안전성, 유효성, 내약성 및 PK의 평가	220	76	234	남성 또는 여성 18 – 85세 스크리닝 최소 3개월전, 정신과적 진단[b] TD 진단 중등도 또는 중증의 TD	40, 80mg	48주까지 (위약대조기간: 6주+ 눈가림치료기간: 42주)
MT-5199-K01	한국인에서 발베나진의 안전성, 내약성 및 PK 평가	41	9	50	건강한 한국인 성인 남성 20 – 45세 BMI 18.0 - 25.0 kg/m^2	40, 80mg	40mg: 단회투여 1회 반복투여 8일 80mg: 단회투여

[a] Safety Analysis set
[b] 조현병, 분열정동장애, 기분장애 중 하나
* 한국에서의 품목허가 신청 자료에 포함되지 않는 시험 ([첨부1] NBI-98854-1602시험 시놉시스)

- MT-5199-K01에서는 시판될 캡슐제 40mg 및 80mg의 단회 및 40mg 반복투여를 실시하였으며, 이로부터 생성된 약동학자료를 외국의 동일 함량 단회투여 약동학자료와 비교 평가한 결과, 40mg 단회 투여시 약동학자료는 외국의 약동학 자료와 유사한 것으로 나타났으나, 80mg의 노출이 미국인 대상자와 달리 40mg 대비 용량 비례성을 초과하여 나타남.
- 용량 비례성(40 vs 80mg)이 아닌, 단일 함량 80mg의 한국인 노출을 미국인과 비교할 경우 MT-5199 C_{max}는 1.46배 증가하는 것으로 나타났으나, NBI-98782 노출은 유사하게 나타남.
  - 단회투여 결과로 80mg 노출의 용량 비례성 초과를 단정 짓기는 어려움.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of MT-5199 and NBI-98782 after single administration of MT-5199 in Korean

	MT-5199			NBI-98782		
	40 mg	80 mg	Ratio (80 mg/40 mg)	40 mg	80 mg	Ratio (80 mg/40 mg)
C_{max}	372	1200	3.23	11.3	26.1	2.31
$AUC_{0-\infty}$	3061.0	7931.5	2.59	422.2	878.0	2.08

Data: Table 14.4.2.1-1 and Table 14.4.2.2-1 in CSR of MT-5199-K01

- 단회투여 용량 별로 미국인 노출 파라미터와 비교할 경우, MT-5199 및 NBI-98782 AUC 비율은 거의 1에 가깝게 나타났으나, 80mg MT-5199 C_{max}의 경우에만 1.46배의 비율로 한국인에서 높게 나타남.

Table 2. Comparison of pharmacokinetic parameters between Korean and US subjects(phenotype: extensive metabolizer and intermediate metabolizer only)

	Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)		C_{max} Ratio	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)		$AUC_{0-\infty}$ Ratio
		Korean	US	Korean/US	Korean	US	Korean/US
MT-5199	40	372	364	1.02	3061.0	2997.6	1.02
	80	1200	820	1.46	7931.5	6601.9	1.20
NBI-98782	40	11.3	11.8	0.96	422.2	383.1	1.10
	80	26.1	26.7	0.98	878.0	766.5	1.15

Values for C_{max} and AUC are represented as Mean

- 반복투여 후 한국인의 노출 축적 비율을 미국인과 비교한 경우 거의 유사하게 나타났으며, 미국인에서도 용량(50mg 및 100mg)에 관계 없이 유사한 축적 비율을 나타냈기 때문에 한국인 80mg 반복투여 후 축적 비율도 40mg 반복투여 축적 비율과 유사할 것으로 예상할 수 있음.

Table 3. Accumulation ratio in Korean and US subjects

	Accumulation ratio		
	Korean	US	
	40 mg	50 mg	100 mg
MT-5199	1.55 (0.18)	1.44 (0.24)	1.50 (0.23)
NBI-98782	2.37 (0.32)	2.29 (0.52)	2.58 (0.55)

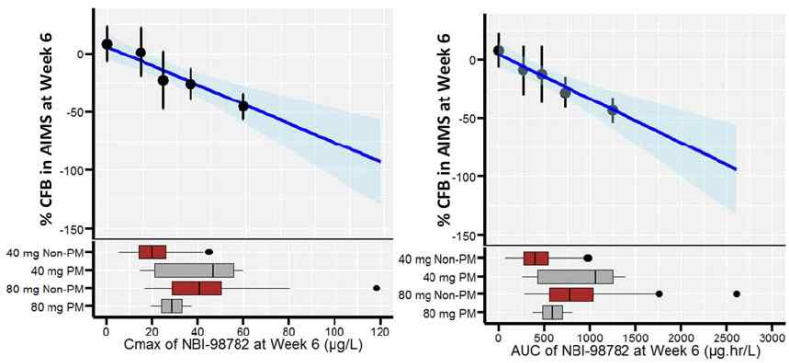
Values are represented as Mean (SD)

Data: Table 2 in module 2.7.R

- 노출-유효성 평가
  - 집단약동학 모델과 NBI-98854-1304 임상시험의 결과를 이용하여 노출-반응 분석을 실시함.
  - NBI-98854-1304의 1차 유효성 평가변수인 AIMS 점수의 베이스라인 대비 변화의 평균은 위약, 40mg, 80mg 군에서 각각 0.030, -1.92, -3.30이었으며, 2차 유효성 평가변수인 CGI-TD에서도 용량-반응의 경향이 관찰됨.
  - NBI-98854-1304 6주 시점에서 발베나진 및 NBI-98782의 노출에 대한 AIMS 점수의 기저치 대비 변화량을 분석한 결과, 노출이 증가함에 따라 AIMS 점수의 변화량 수치도 감소함.
  - NBI-98782의 C_{max} 및 AUC에 대한 노출-반응 관계의 기울기는 통계적으로 유의하게 나타남.

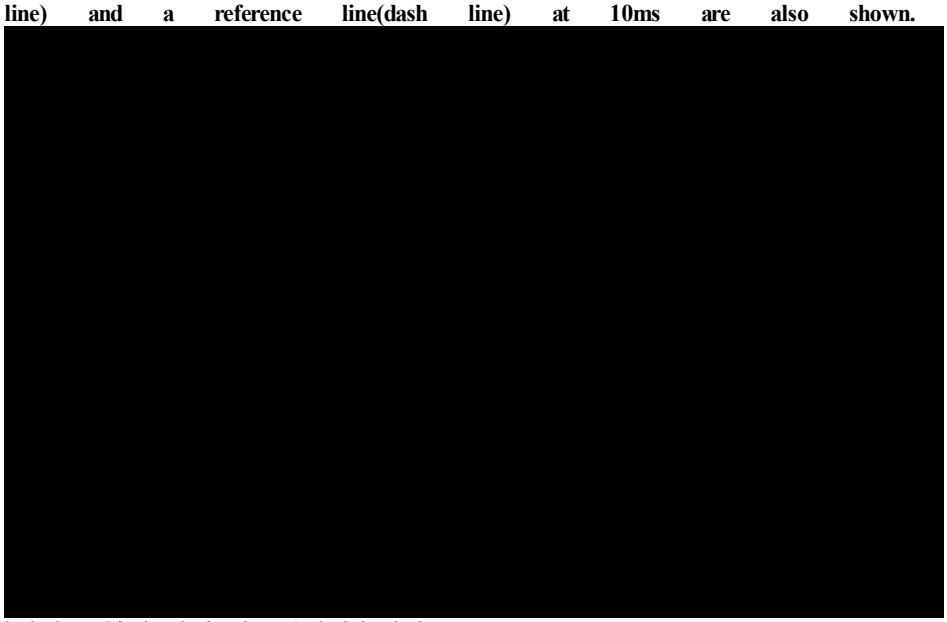
Figure 23: Exposure-Response for Efficacy for %CFB in AIMS at Week 6 (Study 1304)

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.



- 노출-안전성 평가
  - 임상시험에서 프로락틴 증가 및 QT 간격 연장은 발베나진의 용량 의존적인 위해성으로 확인됨.
  - MT-5199 노출 대비 QTcF 변화량은 노출 의존적이지 않았으며, 대사체 NBI-98782 노출에 상관성이 있는 것으로 나타남.

Figure 2. Mean change from baseline in QTcF(DeltaQT) after single dose of 160mg(Study NBI-98854-1401); Multiple doses of 50mg and 100mg(Study NBI-98854-1301) for each quartile of NBI-98854(left panel) and NBI-98782(right panel) concentration. The one-sided 95% confidence intervals, the model predicted changes(blue line) and a reference line(dash line) at 10ms are also shown.



※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- NBI-98854-1304 시험에서 기저치 대비 프로락틴 2배 및 4배 이상 증가는 발베나진 용량에 비례하여 나타났으며, MT-5199의 약리작용(VMAT2 억제 활성)에 근거할 경우 MT-5199 보다 NBI-98782가 더 관여할 것으로 추론할 수 있음.

Table 4. Dose-response for prolactin increase

	Study NBI-98854-1304		
Safety Endpoint	**Placebo**	**40 mg**	**80 mg**
≥2-fold prolactin	15/75 (20%)	22/70 (31.4%)	28/73 (38.3%)
≥4-fold prolactin	2/75 (2.7%)	3/69 (4.3%)	7/74 (9.5%)

- MT-5199의 생체 내 작용에 대한 1차 기여는 VMAT2 저해(→도파민 감소)에 의해 기인된 프로락틴 증가 및 NBI-98782로 간주됨.
- MT-5199 및 NBI-98782의 노출과 기저치 대비 프로락틴 2배 증가의 상관성을 분석하였을 경우, NBI-98782와 노출과의 상관성을 갖는 것으로 나타남.

Figure 3. Quantile plots to demonstrate exposure-safety for prolactin of subjects with ≥2-fold change in prolactin event with C_{max} or AUC of NBI-98854(MT-5199)

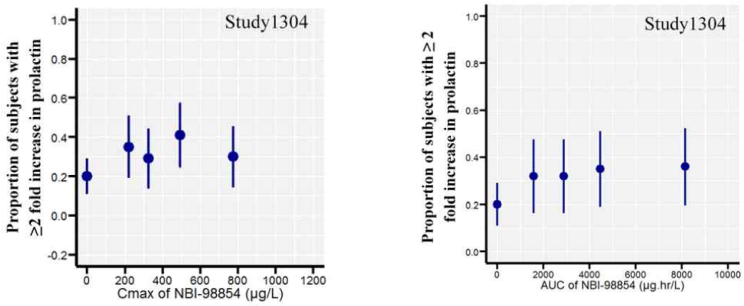
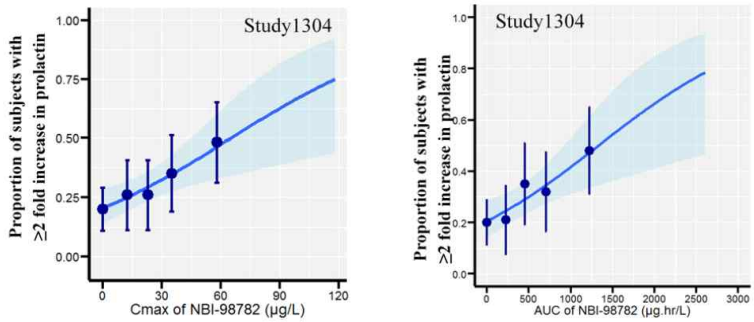


Figure 4. Quantile plots to demonstrate exposure-safety for prolactin of subjects with ≥2-fold change in prolactin event with C_{max} or AUC of NBI-98782



- 시판 후 보고
  - 2017년 5월부터 2019년 9월까지 IQVIA PharMetrics Plusform에 의해 조사된 결과에서 시판 후 처방 용량 비율을 추정할 수 있음.
  - 428명의 환자 중 116명(27.1%)이 40mg을, 312명(72.9%)이 80mg을 처방받은 것으로 추정됨.
  - 비록 환자 수가 많진 않지만 상세한 처방 정보를 포함하고 있어, 자료는 정확한 것으로 판단됨.
  - 약 70%의 환자가 80mg을 처방받았으며 안전성 또는 내약성 관련 우려가 제기되지 않았기 때문에, 미국 허가사항 2020년 4월 개정에서도 1일 최고 투여용량은 80mg을 유지하고 있음.

- 한국인과 미국인의 노출 비교에서 특히 NBI-98782 노출은 두 민족 간에 유사하게 나타남에 따라 안전성 프로파일에서 유의한 차이는 예상되지 않음.
  - 노출 증가가 예상되는 경우(중등증 이상의 간장애 환자, 강력한 CYP2D6 또는 CYP3A4 저해제 병용, CYP2D6 PM)에는 용량 증량을 제한(40mg/day)하거나 '일부 환자군에서는 1일 40mg 유지를 고려'할 수 있음을 허가사항에 반영함에 따라 QT간격 연장 관련 위해성에 대한 조치를 취하고 있음.
  - 발베나진의 또 다른 위해성인 파킨슨양 증상(parkinson-like symptoms)이 나타날 경우에도 감량하거나 투여 중단을 허가사항에 반영함에 따라 노출 증가에 따른 위해성 발생에 대한 안전조치를 취하고 있음.
  - 발베나진의 유익성-위해성 분석은 한국인에서도 차이 없이 나타날 것으로 간주됨.

- 발베나진의 주요 대사체 NBI-98782 및 136110의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$ 값은 인종 간에 현저한 차이는 인정되지 않음.

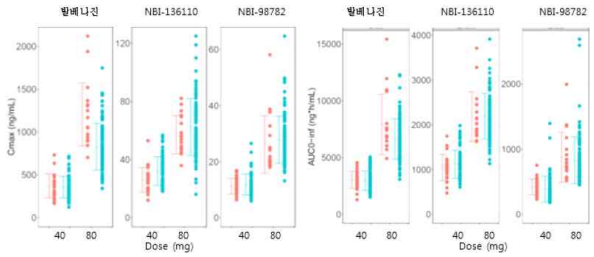


그림 1: 발베나진을 단회 경구투여 하였을 때의 한국인과 미국인의 약동학적 파라미터 비교

● 한국인, ● 미국인, 선: 평균±표준편차,
○는 개별값을 나타냄, 미국인 데이터는 모든 CYP2D6 표현형을 포함.

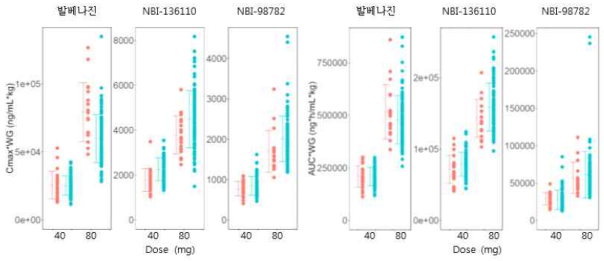


그림 3: 발베나진을 단회 경구투여 하였을 때 한국인과 미국인의 체중을 보정한 약동학적 파라미터 비교

● 한국인, ● 미국인, 선: 평균±표준편차,
○는 개별값을 나타냄, 미국인 데이터는 모든 CYP2D6 표현형 포함.

- 집단약동학분석에서 체중이 공변량으로 포함되었기 때문에, 체중을 보정하여 한국인과 미국인의 약동학자료를 비교한 결과, 주요 대사체 NBI-98782 및 136110의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$ 값은 한국인과 미국인 사이에 뚜렷한 차이가 인정되지 않았으며, 전체적으로 유사한 분포를 나타냄.

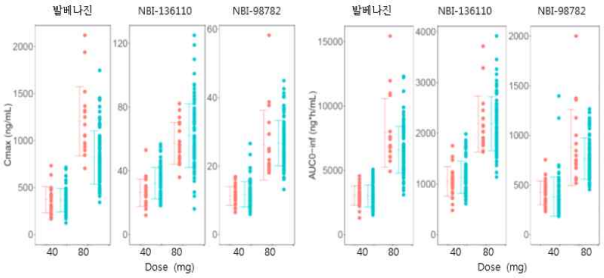


그림 2: 발베나진을 단회 경구투여 하였을 때 한국인과 미국인의 약동학적 파라미터 비교

● 한국인, ● 미국인, 선: 평균±표준편차,
○는 개별값을 나타냄, 미국인 데이터는 CYP2D6 EM 및 IM 에 한정.

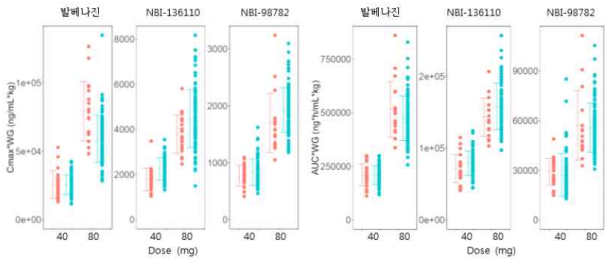


그림 4: 발베나진을 단회 경구투여 하였을 때 한국인과 미국인의 체중을 보정한 약동학적 파라미터 비교

● 한국인, ● 미국인, 선: 평균±표준편차,
○는 개별값을 나타냄, 미국인 데이터는 CYP2D6 EM 및 IM 에 한정.

- MT-5199-K01 40mg 반복투여군과 NBI-98854-1304(핵심 3상)의 반복투여 2, 4, 6주 시점의 혈장 농도 데이터를 체중 비보정 및 보정하여 비교 평가한 결과, NBI-98854-1304의 혈중 농도 편차는 크지만, 한국인의 정상 상태에서 체중을 보정한 혈장 중 농도는 미국인과 거의 동일한 정도임.

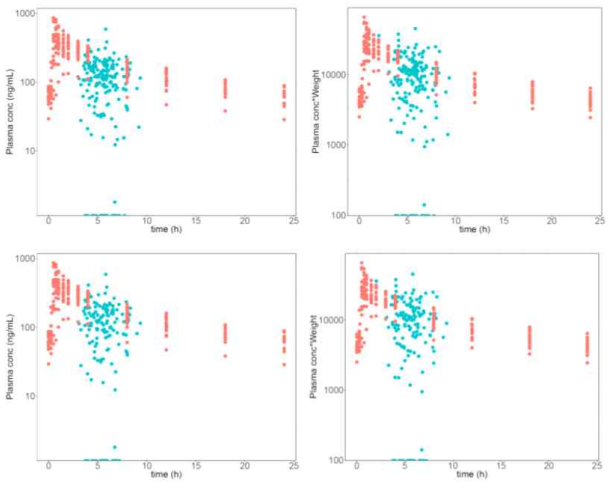


그림 5: MT-5199-K01 시험에서 40mg 반복투여 8 일째와 미국 제 3 상 시험(NBI-98854-1304 시험)에서 40mg 반복투여 2, 4 및 6주 후의 혈장 중 발베나진 농도(왼쪽) 혹은 체중 보정한 혈장 중 발베나진 농도(오른쪽)의 비교

● 한국인, ● 미국인, ○는 개별값을 나타냄,
위쪽 그래프의 미국인 데이터는 모든 CYP2D6 표현형을 포함.
아래쪽 그래프의 미국인 데이터는 CYP2D6 EM 및 IM 에 한정.

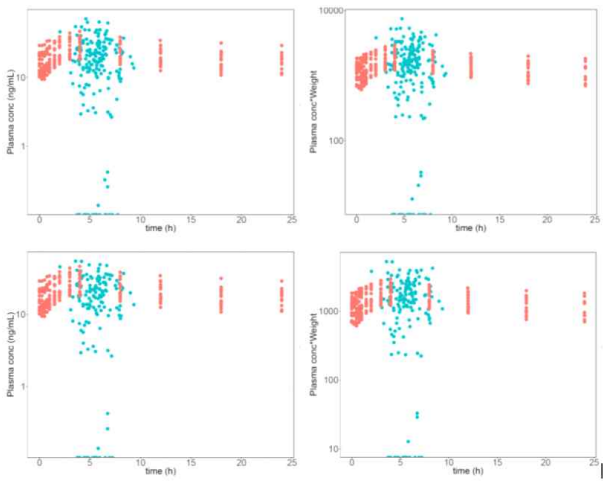


그림 6: MT-5199-K01 시험에서 40mg 반복투여 8 일째와 미국 제 3 상 시험(NBI-98854-1304 시험)에서 40mg 반복투여 2, 4 및 6주 후의 혈장 중 NBI-98782 농도(왼쪽) 또는 체중 보정한 혈장 중 NBI-98782 농도(오른쪽)의 비교

● 한국인, ● 미국인, ○는 개별값을 나타냄,
위쪽 그래프의 미국인 데이터는 모든 CYP2D6 표현형을 포함.
아래쪽 그래프의 미국인 데이터는 CYP2D6 EM 및 IM 에 한정.

- 발베나진은 ICH E5 부록 D에 따른 민족적 감수성 평가 및 집단 약동학모델 등의 검토 결과, 민족적 요인에 따른 차이가 적은 약물로 사료됨.
- 미국에서 실시된 임상자료에 의하면 발베나진은 1일 40mg 혹은 80mg의 투여에서 베이스라인 대비 AIMS 점수의 감소를 보임. 지연운동이상증 증상의 개선의 정도는 용량 비례성이 있으며 명확한 노출-반응 프로파일을 나타내고 있음. 또한 발베나진은 임상시험기간 동안 대체로 내약성이 우수함. 발베나진 투여군에서 발생한 이상사례 중, 위약군 대비 명백하게 빈도가 높았던 이상사례는 졸림이었으며, 그 중증도는 경도 또는 중등도로 보고됨.
- 발베나진과 활성 대사체인 NBI-98782에 대해 한국인과 임상시험 모집단에서 80mg 단회투여시의 약동학적 파라미터(C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$)를 비교하였을 때, 발베나진의 경우 한국인에서 약간 높은 경향이 나타났으나, 활성대사체인 NBI-98782의 약동학적 파라미터(C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$)는 유사하였으며, 40mg 반복투여 축적 계수도 비슷하게 관찰됨.
- 이로부터 발베나진의 반복투여시에도 발베나진과 그 대사체의 노출량은 한국인과 미국인에서 유사하다고 생각되므로 한국인에서의 용량조절을 고려할 필요가 없는 것으로 사료됨.
- 가교시험에서 발베나진의 안전성과 내약성은 대체로 우수하였음.
- 발베나진은 선형약동학의 양상을 보이며, 용량-반응 관계가 잘 정립되어 있으므로 한국인의 약동학적 파라미터로부터 약력학적인 결과 및 안전성 유효성을 타당하게 예측할 수 있음.
- 임상자료가 얻어진 미국은 지연운동이상증 치료 등의 의료행태가 국내와 유사하며, 미국에서 실시된 임상시험 결과를 국내에 적용한 경험이 충분하다고 판단됨.

	미국신경학회(AAN) 지연성 운동장애 치료 가이드라인(2013년)	**한국형 조현병 약물치료 지침서(2019년)**
TD 발병	도파민 수용체 차단제의 투약 중지, 정형항정신병의약품으로부터 비정형항정신병의약품으로의 변경	비정형항정신병약물로의 교체, 심한 지연성 이상운동의 경우 클로자핀 투여 추천
치료 약물	도파민 길항제인 테트라베나진, 레세르핀, 알파-메틸도파 등	비타민E, 테트라베나진, 발베나진, 듀테트라베나진 병용

- 병용약물의 사용 관련하여 대부분의 지연 운동이상증은 항정신병 의약품의 복용에 의해 발생하므로, 지연운동이상증 환자들의 대부분이 항정신병 의약품을 병용하고 있으며, 핵심 3상 임상시험에서 시험대상자의 10% 이상에서 사용된 의약품을 아래에 정리함.
  - 국내 허가된 항정신병 의약품 21개 성분 중, 아래 5개 성분의 사용 비율은 약 80%에 해당됨.

표 8: 1304시험 위약대조 기간 중 10% 이상이 시험대상자가 병용한 약물

ATC category/ 일반명	위약군(n=76) n(%)	발베나진40mg(n=72) n(%)	발베나진80mg(n=79) n(%)
항정신병의약품	63(82.9)	66(91.7)	65(82.3)
아리피프라졸	10(13.2)	8(11.1)	10(12.7)
할로페리돌	4(5.3)	13(18.1)	11(13.9)
올란자핀	11(14.5)	8(11.1)	8(10.1)
쿠에티아핀	18(23.7)	24(33.3)	14(17.7)
리스페리돈	14(18.4)	11(15.3)	16(20.3)

- 따라서「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」[별표 6]에 따라 약동학시험 가교자료를 통해 외국 임상자료의 국내 적용이 가능한 조건을 잘 충족하고 있음.
- 결론적으로 국내 한국인을 대상으로 실시한 발베나진의 약동학 및 안전성·내약성 시험 결과 및 미국 임상자료에서 얻어진 결과들을 종합해 볼 때, 별도 용량 보정 없이 발베나진의 외국 임상자료의 국내 적용이 가능하다

고 사료됨. 또한 폐사에서는 발베나진의 시판 후 위해성 관리계획을 적절히 실시함으로써 한국인에서의 안전성 및 유효성에 대한 추가 정보를 확보해 나갈 계획임.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 가교자료와 임상시험 모집단 약동학 자료의 시험조건을 비교할 경우, 한국인에서는 여성 포함되지 않았으며, 낮은 BMI를 나타내는 것을 제외하고 거의 유사한 조건에서 수행됨.
- 한국인에서 발베나진 40mg 단회 및 반복투여 후 발베나진 및 활성대사체의 노출은 임상시험 모집단 자료와 거의 유사한 것으로 나타났으나, 80mg 단회투여에서 발베나진의 C_{max} 값이 미국인보다 1.46배 높게 관찰됨에도 불구하고 80mg의 안전성에 대한 고찰이 충분하지 않아, 신청 용법·용량의 타당성을 확인하는데 한계가 있다는 점 등에 근거하여 가교자료 설명이 충분하지 않아 가교자료에 대한 추가 설명자료를 받아 타당성을 인정해 줌.
- 한국인에서 발베나진 40mg 단회 투여는 임상시험 모집단 자료와 거의 유사한 것으로 나타났으나, 80mg 투여에서 C_{max} 및 AUC 값이 미국인보다 높게 관찰되었으며, 더 나아가 임상시험 모집단에서 보고된 용량 비례성(40mg vs 80mg 또는 50mg vs 100mg)을 넘어서는 것으로 나타남.
- 용량 비례성(40 vs 80mg)이 아닌, 단일 함량 80mg의 한국인 노출을 미국인과 비교할 경우 MT-5199 C_{max}는 1.46배 증가하는 것으로 나타났으나, NBI-98782 노출은 유사하게 나타남.
- 발베나진의 PK/PD 분석에 발베나진 및 대사체 NBI-98782 노출이 모두 사용되었으며, 대부분의 평가 변수에서 발베나진 보다 대사체와의 상관성이 확인됨.
- 1차 유효성평가 변수인 AIMS 점수의 기저치 대비 변화량과 NBI-98782 노출에 대한 분석에서 통계적으로 유의한 상관성이 관찰됨.
- 발베나진의 안전성 우려사항으로, 약리효과에 따른 프로락틴 증가와 QT간격 연장을 꼽을 수 있으며, 노출 반응 관계 분석시 두 항목 모두 MT-5199가 아닌 NBI-98782과 상관성이 있는 것으로 나타나 미국인 80mg 노출과 유사하게 나타난 NBI-98782 한국인 노출은 유효성 및 안전성 측면에 우려가 없을 것으로 예상됨.
- 한국인 약동학 시험에서 두 용량 만을 사용하였기 때문에 80mg 단회투여 결과를 근거로 발베나진의 용량 비례성 여부를 결론 짓기는 부적절하며, 한국인 40mg 반복투여의 누적 비율은 미국인 50 및 100mg에서 관찰된 누적 비율과 유사하게 관찰되었으므로, 대사체의 노출의 유사성과 함께 고려할 경우 한국인에서의 80mg 반복투여의 노출도 미국인과 크게 다르지 않을 것으로 예상됨.
- 구체적으로, 미국인 대상 100mg 단회 및 반복투여 노출 경향에 근거하여 한국인 80mg 단회투여 대비 반복투여 노출을 예측하고자, 미국인의 단회투여 대비 항정상태를 고려하였을 때 한국인 80mg MT-5199의 반복투여 시 노출이 미국인 100mg과 유사할 것으로 예상되나, NBI-98782의 경우 미국인 100mg 반복투여 노출 보다 낮을 것으로 예상되며, 이는 핵심 임상시험 1304 설계 시 안전성을 우려하여 최고 용량을 100mg이 아닌 80mg으로 제한한 근거와 일치하는 결과로 나타남.

	parameter	한국인	미국인		
		80mg 단회	80mg 단회 NBI-98854-1504	100mg 단회 NBI-98854-0901	100mg 반복 NBI-98854-0901
MT-5199	C_{max}(ng/mL)	1200	769	813	878
	AUC_{0-24}(ng·h/mL)	5973	4480	5390	6730
NBI-98782	C_{max}(ng/mL)	26.1	25.1	31.8	64.0
	AUC_{0-24}(ng·h/mL)	471	398	557	1110

- 한국인 대상 발베나진 약동학시험의 단회 투여 이상사례 발현율은 40mg 및 80mg에서 각각 17.4%(4/23명) 및 11.1%(2/18명)로 나타났으며, 40mg 투여군에서 이상반응으로 인한 투여 중지 사례가 1건(간기능시험증가, ALT, AST) 보고됨(경과: 발현 13일 후 회복됨).

  - 80mg 단회투여군 1명에서 QTcF 증가(430→453msec)가 관찰되었으나, 유의미한 결과는 아님.

Listing 16.2.8.2 Laboratory Data: Blood Chemistry - SAF/TOL

Dose	Subject ID	Study Visit	Study Time Point	Analysis Visit	Analysis Time Point	Date/Time	Total protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	LDH (IU/L)	Total bilirubin (mg/dL)	Alkaline phosphatase (IU/L)
40 mg (IM)	R125	Scr		Scr		27APR2020 14:08	7.6	4.9	40	45 H	164	1.1	52
		D-1		D-1		14MAY2020 08:54	7.2	4.5	30	47 H	148	0.9	50
		D1	PreDose	D1	PreDose	15MAY2020 09:07	6.9	4.3	28	47 H	130	1.0	46
		D2	24H	D2	24H	16MAY2020 09:14	6.6	4.4	28	49 H	115	1.3 H	47
		D5	96H	D5	96H	19MAY2020 09:15	7.0	4.6	29	52 H	135	1.2	44
		D7		D7		21MAY2020 13:49	7.2	4.6	24	42 H	138	1.1	47
		D8	PreDose	D8	PreDose	22MAY2020 09:04	6.6	4.3	22	36	144	1.3 H	44
		D9		D9		23MAY2020 08:55	6.5	4.2	18	29	118	1.3 H	45
		D12		D12		26MAY2020 09:05	6.6	4.2	21	30	107	0.8	46
		D14		D14		28MAY2020 09:05	7.0	4.5	25	39	121	0.9	49
		D16	24H	D16	24H	30MAY2020 09:18	7.0	4.7	29	50 H	125	0.9	46
		D20		D20		03JUN2020 09:16	6.8	4.4	20	40	118	1.3 H	45
		PSV		PSV		12JUN2020 10:00	7.6	5.0	20	32	142	1.1	51
40 mg (IM)	R128	Scr		Scr		27APR2020 14:11	7.6	5.3 H	34	29	206	1.2	69
		D-1		D-1		14MAY2020 09:23	7.4	5.0	29	37	182	1.2	76
		D1	PreDose	D1	PreDose	15MAY2020 09:11	6.3	4.3	23	27	141	0.7	60
		D2	24H	D2	24H	16MAY2020 09:20	6.8	4.5	18	25	129	0.5	58
		D5	96H	D5	96H	19MAY2020 09:21	7.0	4.6	30	46 H	150	0.7	70
		D7		D7		21MAY2020 13:58	7.5*	5.0*	593* H	827* H	439* H	0.9*	90*
		US		D7		21MAY2020 18:04	6.6*	4.6*	406* H	706* H		0.9*	82*
		US		D7		22MAY2020 07:00	6.5*	4.4*	257* H	574* H	221*	1.0*	77*
		D8	PreDose			22MAY2020 09:15	6.7*	4.4*	252* H	596* H	202*	1.2*	80*
		PSV		PSV		26MAY2020 08:56	7.0	4.6	41 H	161 H	166	0.6	80
		US		PSV		03JUN2020				49* H			

Scr: Screening, PSV: Post-study visit, US: Unscheduled, H: Higher than upper limit, L: Lower than lower limit *: Not used in summaries

- 발베나진 40mg 반복투여시험의 이상사례 발현율은 35.3%(6/17명)로 나타났으며, 졸림이 2명에서 발현되었으며, 그 외 이상사례는 1명에서만 보고됨.
- 혈청프로락틴의 경우 단회 및 반복투여 모두에서 투여 후 증가하였으며, 투여 종료 후 기저치로 회복됨. 단회 투여의 경우 용량에 비례하여 증가하는 경향을 나타내었으나, 미국 임상시험에서도 유사한 경향성을 보임.
- 국내에 지연 운동이상증 치료에 대한 가이드라인은 존재하지 않으나, 지연운동이상증이 항정신병약물의 장기간 투여에 의해 발생하는 것으로 알려져 있어 '한국형 조현병 약물치료 지침서(2019)'에 항정신병 약물 사용에 의한 부작용 치료 관련하여 '지연성 이상운동'이 발생할 경우 비정형약물로 교체하거나, 클로자핀 투여를 추천하고 있으며 추가적으로 비타민, 테트라베나진, 발베나진, 듀테트라베나진 처방을 고려할 수 있다고 반영되어 있으므로 임상시험이 수행된 미국의 치료 지침과 유사한 의료행태를 나타내고 있음.
- 결론적으로, 제출된 임상시험 자료는 신청사항을 지지하는 근거로 타당하며, 발베나진의 노출-반응 관계가 잘 정립되어 있고, 한국인과 임상시험 모집단의 활성대사체 약동학적 양상이 유사하여 외국의 임상자료의 국내 적용이 타당함.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심 3상 임상시험(NBI-98854-1304)에서 발베나진 6주 투여는 1차 유효성 평가변수 AIMS 변화량을 베이스라인 대비 유의하게 감소시켰으며, 연장 42주 시험에서도 개선 효과가 유지되는 것을 확인하였으며, 치료 효과는 용량 의존적으로 나타남.
  - 다만, 2차 유효성평가 변수인 CGI-TD 6주 결과는 통계적 유의성을 나타내지 못하였으나, AIMS 반응자(총점이 베이스라인 대비 50% 이상 감소 대상자) 분석에서 용량 의존적이며, 통계적으로 유의한 결과를 나타냄.
- 핵심 2상 용량증량시험에서 고정용량의 효과를 설명할 수 없지만, 발베나진 25-75mg 6주 투여는 1차 AIMS 변화량 및 2차 CGI-TD 평가에서 통계적으로 유의한 개선을 나타냄.
- 지지 임상시험(NBI-98854-1402)이 비록 공개 단일 투여군이긴 하나 48주까지 AIMS 변화량 개선을 통계적으로 유의하게 나타냄.
- 시험대상자의 정신질환 진단(조현병/조현정동장애 또는 기분장애), 연령, 성별 등 투여군 간에 대체적으로 균형적으로 나타났으며, 정신질환 진단군 별 유효성평가 결과도 유사하게 나타남.
- NBI-98854 및 NBI-98782의 C_{max} 및 AUC는 치료 용량 범위 40mg - 80mg에서 용량에 비례해 증가했으며, NBI-98854의 반복투여는 NBI-98854의 최소 축적 및 NBI-98782의 약 2배 축적을 나타냄.
- NBI-98854는 가수분해에 의해 활성대사체 NBI-98782를 생성하고, NBI-98782는 부분적으로 CYP2D6에 의해 대사되므로 NBI-98782의 C_{max} 및 AUC가 CYP2D6 PM에서 비-PM에 비해 최대 2배 더 높게 증가시키고, 유사한

논리에 근거하여 강력한 CYP2D6 저해제 병용시 노출이 증가함을 확인함. (용법·용량 항에 반영함)

- 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서 NBI-98854 C_{max} (약 2-3배) 및 NBI-98782 $AUC_{0-\infty}$(약 3.5배)를 나타내어 용량 조절이 필요하다고 용법·용량 항에 반영하였으나, 이 비율은 NBI-98854 용량 비례성을 초과하는 수치이므로 권장용량(40mg)으로 복용하였을 때 1일 최대 용량(80mg)의 노출 범위를 벗어날 가능성을 배제할 수 없으므로 안전성을 고려한 중등증 또는 중증의 간장애 환자에 대한 용법·용량에 대한 고찰자료가 필요하다고 판단되어 추가 설명자료를 받아 인정해 줌.
  - 신청 용법·용량 40mg 및 80mg이 임상 프로그램 개발 과정 중 결정된 것으로, 초기 임상자료는 다양한 용량을 사용하여 수행된 이력이 있고 PK 시험의 경우 단회투여로 진행되어, 집단 PK 모델링에서 최종 용량 40mg 및 80mg에 대한 simulation 자료를 활용하여 노출-안전성 분석을 실시함.
  - PK 모델링을 통한 NBI-98854 40 및 80mg 단회 및 반복투여 후 CYP2D6 PM의 노출 simulation 결과를 특수 환자군의 NBI-98854 40mg 반복투여 항정상태의 NBI-98782 노출 추정치와 비교한 결과, CYP2D6 PM 80mg 노출 범위 내에 포함되며, 임상 프로그램 2/3상 통합 안전성 데이터베이스에서 PM 및 non-PM 간 80mg 투여의 안전성 프로파일에 큰 차이는 나타나지 않음.
  - 다만 2/3상 임상시험 통합 안전성 데이터베이스(장기 투여 포함)에서 NBI-98854 80mg 투여 환자군이 non-PM에 비해 상대적으로 너무 적은 분포를 나타내어 상기 결론에 도달하기에 부적절한 것으로 사료되나, 중등증 이상의 간장애 환자에서 추정된 노출은 CYP2D6 PM 80mg 노출에 못 미치며, CYP2D6 PM 80mg 최대 노출을 예상하여 고찰한 것으로 적절하다고 판단되어, 중등증 이상의 간장애 환자군에서의 안전성에 특별한 우려사항이 없을 것으로 사료됨.
- 집단약동학 분석 결과에 따르면 체중, 연령, 성별 또는 인종은 NBI-98854 또는 98782의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 확인됨.
- NBI-98854 캡슐을 고지방 고열량식과 함께 투여 시 공복 상태에 비해 t_{max} 가 길어지고, C_{max}가 약화되었으나 NBI-98854의 총 전신 노출에 대한 영향은 미미했으며, t_{max}는 활성 대사체 NBI-98782에 대해서도 더 길었으나 총 전신 노출 및 최고 전신 노출은 식후 상태와 공복 상태가 유사하므로 식사에 영향 없이 투여 가능함.
- PK-PD 분석 결과에 따르면 1차 평가변수 및 2차 평가변수에 대한 노출-유효성이 용량 의존적으로 성립되며, 이는 40mg 및 80mg 노출의 용량 비례성에 의해 뒷받침됨.
- 신청 사용상의 주의사항의 일부 안전성정보(QTc 간격 및 이상반응 프로파일 등)가 제출된 자료와 상이하여 근거자료 제출 또는 신청사항 재작성에 대한 보완을 요청하였으며 추가 설명자료를 검토 후 인정해 줌.
  - FDA는 개발사의 ISS 모집단 산출 시 사용된 안전성평가 대상자 산출 근거 또는 임상시험 완료 기준에 따른 모집단을 사용한 것이 아니라, 각 임상시험의 무작위 배정된 모집단을 그대로 사용한 것으로, 이는 수용 가능하며, FDA 허가사항에 추가로 포함된 13명을 유지하는 것이 적절한 것으로 사료됨.
  - 개발사와 달리, FDA에서 일관된 용량 반응성이 나타나지 않은 임상시험(0901)을 노출-안전성(QT간격 연장) 분석시 배제하여 산출한 CYP2D6 PM 80mg 투여시 11.7msec 연장은 타당하다고 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA 허가 (2017.04.11.) ☞ 참조. 신청사항 및 시정사항 대비표

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기 허가품목(오스테도정6,9,12밀리그램)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	미쓰비시다나베파마코리아 주식회사	**허가일**	2021.11.30.
제품명	디스발캡슐40밀리그램 (발베나진이토실산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V2.0 (2021.10.29.)
주성분 및 함량	• 1캡슐(258.8mg) 중, - 발베나진이토실산염(별규) 73밀리그램(발베나진(으)로서 40밀리그램)		
효능·효과	성인에서 지연 운동이상증의 증상 개선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 졸림 · 과민반응 · 파킨슨증	· 일반적 약물감시 · 시판 후 조사(사용성적조사)	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 우울 또는 자살충동 · QT연장 · 고프로락틴혈증에 의한 이상반응 · 혼돈	· 일반적 약물감시 · 시판 후 조사(사용성적조사)	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
· 임신 및 수유부에서의 안전성	· 일반적 약물감시 · 시판 후 조사(사용성적조사)	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서

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