의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.7.19.</td><td>접수번호</td><td>1) 20210127270
2) 20210127271</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜한독테바</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">1) 아조비프리필드시린지주(프레마네주맙,유전자재조합)
2) 아조비오토인젝터주(프레마네주맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">프레마네주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액주사제
1프리필드시린지(1.5밀리리터) 중, 1오토인젝터(1.5밀리리터) 중
프레마네주맙 225밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">성인에서의 편두통의 예방</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 1회 225mg을 1개월 간격 또는 1회 675mg(225mg 3회 연속)을 3개월 간격으로 피하 주사한다.
투여 간격을 변경할 경우, 다음 예정일부터 새로운 투여 일정으로 투여한다.
이 약의 투여를 잊은 경우 가능한 한 빨리 투여한다. 이후 최종 투여 일자를 기준으로 이 약의 투여 일정을 정할 수 있다.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2021.7.27.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td></td><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">·유럽 (2019.3.28.)
·미국 (2018.9.14.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>김미애, 남주선, 정현철</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
(RMP 일부)바이오의약품품질관리과
(주사침)구강소화기기과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 권도연, 최민정, 도희정, 정지원
(RMP 일부)한송이, 승호선, 문은희
(기시) 최경민, 도희정, 정지원
(주사침) 하민지, 강신영, 임천일, 박기숙</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>조성혜, 지영혜, 문은희</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인에서의 편두통의 예방

○ 용법·용량

이 약은 1회 225mg을 1개월 간격 또는 1회 675mg(225mg 3회 연속)을 3개월 간격으로 피하 주사한다. 투여 간격을 변경할 경우, 다음 예정일부터 새로운 투여 일정으로 투여한다. 이 약의 투여를 잊은 경우 가능한 한 빨리 투여한다. 이후 최종 투여 일자를 기준으로 이 약의 투여 일정을 정할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 이 약 또는 이 약의 첨가제에 대해 중대한 과민성이 있는 환자 **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** **1) 과민반응** 임상시험에서 이 약에 대해 과민 반응(예, 발진, 소양증, 부종 및 두드러기)이 보고되었다. 대부분 증상은 경미하거나 중등도이었으나 일부는 투여 중단을 야기하거나 치료를 필요로 하였다. 대부분 투여 수 시간에서 한 달 이내에 보고되었다. 과민반응이 발생할 경우 이 약의 투여를 중지하고 적절한 치료를 시작한다. **2) 주요 심혈관 질환** 특정 주요 심혈관 질환을 가진 환자는 임상시험에서 제외되었기 때문에 이 환자들에 대한 안전성 자료는 없다. **3. 약물이상반응** **1) 임상시험에서의 경험** 허가용 임상시험에서 총 2,500명 이상 (1.900 환자-년(patient-year) 이상)의 환자가 이 약을

투여 받았으며, 이 중 1,400명 이상이 12개월 이상 투여 받았다. 흔하게 보고된 약물이상반응은 주사부위 반응이었다 (통증 [24%], 경화 [17%], 홍반 [16%] 및 가려움 [2%]). 이 약의 임상개발 프로그램에서 확인된 약물이상반응은 아래 표와 같다.

표 1. 임상시험에서의 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	빈도	이상반응
각종 면역계 장애	흔하지 않게 (0.1% 이상, 1% 미만)	발진, 소양증, 두드러기 및 부종 등 과민 반응
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게 (10% 이상)	주사 부위 통증 주사 부위 경화 주사 부위 홍반
	흔하게 (1% 이상, 10% 미만)	주사 부위 소양증
	흔하지 않게 (0.1% 이상, 1% 미만)	주사 부위 발진

주사부위에서 가장 흔하게 관찰된 국소 반응은 통증, 경화 및 홍반이었다. 모든 국소 주사부위 반응은 일시적이었고 대부분 경증 내지 중등도였다. 통증, 경화 및 홍반은 전형적으로 투여 즉시 나타났고 소양증과 발진은 각각 투여 24시간 및 48시간 후에 나타났다. 모든 주사부위 반응은 수 시간 또는 수 일내 회복되었고 일반적으로 투여 중단을 필요로 하지 않았다.

2) 면역원성

약물 치료 환자에서 항-약물 항체(ADA) 및 중화 항체를 분석하여 이 약의 임상 면역원성을 모니터링 하였다. 3개월간의 위약 대조 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 1,701명 중 6명(0.4%)에서 항-약물 항체 반응이 관찰되었다. 6명 중 1명에게서 84일째에 항-프레마네주맙 중화 항체가 발현하였다. 12개월 간의 장기 공개 시험에서 2.3%(1888명 중 43명)에서 항-약물 항체가 발견되었고 0.95%에서 중화 활성을 보였다. 이러한 환자에서 항 프레마네주맙 항체 발생은 이 약의 유효성 또는 안전성에 영향을 주는 것으로 확인되지 않았으나, 이용 가능한 자료가 제한적이어서 확실한 결론을 내릴 수는 없다.

4. 상호작용

약물상호작용 연구는 수행되지 않았다. 이 약의 특성을 고려할 때 약동학적 약물상호작용은 없을 것으로 예상된다. 임상시험에서 급성 편두통 약물 (진통제, 에르고타민 및 트립탄)과 편두통 예방약물이 병용 투여되었으나 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

5. 임부, 수유부, 소아, 고령자, 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약의 사용과 관련된 충분한 자료는 없다. 이 약을 투여 받는 동안 임신하거나 또는 임신을 계획하는 여성은 이 약의 반감기가 길다는 점을 고려해야 한다.

2) 수유부

이 약의 모유 내 존재, 모유 수유 영아에 대한 영향, 또는 모유 생성에 미치는 영향에 관한

자료는 없다. 모유 수유의 유익성과 이 약 투여에 대한 임상적 필요성 및 모유를 수유하는 영아에서 이 약으로 인한 잠재적인 부작용을 함께 고려하여야 한다.

3) 소아

소아 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자

이 약에 대한 임상시험은 65세 이상 환자가 젊은 환자와 다른 반응을 보이는지 여부를 확인하기에 충분한 수의 65세 이상 환자를 포함하지 않았다.

5) 신장애 및 간장애 환자

경도 내지 중등도의 신장애 또는 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요치 않다.

6. 적용상의 주의

1) 이 약은 피하 주사로만 사용한다.
2) 이 약은 환자가 자가 투여하도록 계획되었다. 사용하기 전, 환자 및/또는 보호자에게 무균 기법(aseptic technique)을 포함하여 프리필드시린지 또는 오토인젝터를 사용해서 이 약을 준비하고 투여하는 방법에 관하여 적절한 교육을 제공한다.
3) 피하 투여하기 전, 이 약을 30분간 실온에 둔다.
4) 용액 및 용기를 가능한 사용할 때마다, 투여 전 이 약의 미립자 및 변색을 육안으로 검사한다. 용액이 뿌옇거나 육안으로 관찰되는 이물이 있는 경우 이 약을 사용하지 않는다.
5) 복부, 허벅지, 상완 뒤쪽 또는 엉덩이에 이 약을 피하 투여한다. 압통 또는 멍이 있거나 붉은색을 띠거나 단단한 피부 부위에는 주사하지 않는다.
6) 프리필드시린지와 오토인젝터 모두 단회 투여용으로 제공된다.

7. 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.
3) 사용 전까지 이 약을 차광 보관하기 위해 원래 제공된 상자에 담은 채로 2℃～8℃에 냉장 보관한다.
4) 이 약은 원래 제공된 상자에 담은 채로 25℃까지의 온도에서 최대 24시간 보관 가능하다. 냉장고에서 꺼낸 후에는 24시간 이내에 사용하거나 또는 폐기한다.
5) 이 약을 얼리지 않는다.
6) 이 약을 과도한 열 또는 직사광선으로부터 보호한다.
7) 이 약을 흔들지 않는다.
8) 이 약 단회 투여용 프리필드시린지 또는 오토인젝터는 사용 후 의약품 전용 폐기용기(puncture-resistant container)에 폐기한다.

8. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

작용기전

이 약은 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 리간드에 결합하여 수용체와의 결합을 차단하는 인간화 단일클론 항체이다.

약력학

이 약의 약력학적 활성과 임상적인 효과를 나타내는 작용기전 간의 관계는 알려지지 않았다.

2) 약동학적 정보

편두통 환자와 건강한 대상자에게 피하 투여 후 이 약의 약동학적 특성은 서로 유사하였다. 이 약의 두 제형 프리필드시린지와 오토인젝터는 생물학적 동등성을 입증하였다.

흡수

이 약을 단회 피하투여 후, 최고 농도에 도달하기까지 걸린 시간은 5-7일이었다. 절대 생체이용률은 55%~66%로 추정된다. 집단 약동학(population PK)에 기초할 때, 225mg ~ 900mg 범위에서 용량 비례성이 관찰되었다. 월 1회 225mg 및 분기 1회 675mg 피하 주사 시 약 168일 (약 6개월) 후에 정상 상태(steady state)에 도달하였다. 월 1회 투여시와 분기 1회 투여시 축적률의 중간값은 각각 약 2.4 및 1.2이었다.

분포

이 약의 겉보기 분포 용적은 약 6리터로 혈관 외 조직으로의 분포가 매우 적음을 시사한다.

대사

다른 단클론 항체와 유사하게, 이 약은 효소단백분해를 통해 저분자 펩타이드와 아미노산으로 분해된다.

배설

분해된 저분자 펩타이드와 아미노산은 체내 단백질 합성을 위해 재 사용되거나 또는 신장으로 배설된다. 이 약의 겉보기 청소율(apparent clearance)은 약 0.141 L/day이며 소실반감기는 약 30일이었다.

특정집단

① 연령, 인종, 성별, 체중

2,287명의 자료로 집단 약동학 분석을 수행한 결과 연령, 인종, 성별, 체중을 고려하여 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다.

② 신장애 또는 간장애가 있는 환자

신장애 및 간장애는 이 약의 약동학에 영향을 줄 것으로 예상되지 않는다. 집단 약동학(population PK) 분석 결과 이 약의 약동학은 경증 내지 중등증 간장애 또는 신장애 환자에서 차이가 없었다. 이 약의 임상시험에서 중등도 간장애는 4명이었고 중증 간장애 환자는 없었다. 중증 신장애 환자는 시험에 포함되지 않았다. 이 약의 약동학에 대한 간장애 또는 신장애의 영향을 평가하기 위한 목적의 임상시험은 수행되지 않았다.

약물상호작용

이 약은 사이토크롬 P450 효소에 의해 대사되지 않는다. 따라서 사이토크롬 P450 효소의

기질, 유도제 또는 억제제에 해당하는 병용약물과의 상호작용 가능성은 낮다. 또한 집단 약동학 모델(population PK model)로 평가한 결과 편두통의 급성 치료제(특히 진통제, 에르고타민, 트립탄) 및 예방 약물은 이 약의 노출에 영향을 미치지 않음을 확인하였다.

3) 임상시험 정보

2건의 다기관, 무작위 배정, 3개월, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(임상시험 1 및 2)에서 삽화성 또는 만성 편두통의 예방 치료로써 이 약을 유효성을 평가하였다.

삽화성 편두통 (임상시험 1)

임상시험 1은 삽화성 편두통(월 두통 일수 15일 미만)의 과거력이 있는 성인을 포함하였다. 모든 환자가 3개월의 투여기간에 걸쳐 매 분기 이 약 675mg, 매 월 이 약 225mg 또는 매월 위약을 피하로 투여 받도록 1:1:1의 비율로 무작위 배정되었다. 임상시험 기간 동안 환자들이 급성 두통 치료제를 사용하는 것이 허용되었다. 하나의 예방약물을 병용하고 있던 환자들도 연구에 포함되었으며, 그 비율은 전체 환자의 21% 였다.

주요한 심혈관 질환, 혈관 허혈, 또는 혈전성 사건(뇌혈관 사고, 일과성 허혈 발작, 심부 정맥혈전증, 폐색전증)의 과거력이 있는 환자는 제외되었다.

1차 유효성 평가변수는 3개월의 투여 기간 동안 월 평균 편두통 일수의 베이스라인 대비 평균 변화였다. 2차 평가변수는 3개월의 투여 기간 동안 월 평균 편두통 일수가 50% 이상 감소한 환자의 비율, 3개월의 투여 기간 동안 월 평균 급성 두통 약물 사용일 수의 베이스라인 대비 평균 변화, 및 투여 첫 한달 동안 편두통 일수의 베이스라인 대비 평균 변화를 포함하였다.

임상시험 1에서, 18-70세 연령 범위의 환자 총 875명(여성 742명, 남성 133명)이 무작위 배정되었다. 총 791명의 환자가 3개월간의 이중 눈가림 단계를 완료하였다. 베이스라인에서의 월 편두통 일수는 약 9일이었고 투여군 간 유사하였다. 표 2에 요약한 것처럼, 이 약의 월별 및 분기별 투여요법 모두 3개월의 기간 동안 위약과 비교하여 유효성 평가변수에 대해 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다.

표 2. 임상시험 1의 유효성 평가변수

유효성 평가변수	위약 (n=290)	매 분기 675 mg (n=288)	매 월 225 mg (n=287)
월 편두통 일수 (MMD)			
베이스라인 (SD)	9.1 (2.65)	9.2 (2.62)	8.9 (2.63)
평균 변화[a] (95% CI)	-2.2 (-2.68, -1.71)	-3.4 (-3.94, -2.96)	-3.7 (-4.15, -3.18)
효과 차이 (95% CI)[b]	-	-1.2 (-1.74, -0.69)	-1.4 (-1.96, -0.90)
P값[a] (vs.위약)	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
중등도 이상의 월 두통 일수 (MHD)			
베이스라인 (SD)	6.9 (3.13)	7.2 (3.14)	6.8 (2.90)
평균 변화[a] (95% CI)	-1.5 (-1.88, -1.06)	-3.0 (-3.39, -2.55)	-2.9 (-3.34, -2.51)
효과 차이 (95% CI)[b]	-	-1.5 (-1.95, -1.02)	-1.5 (-1.92, -0.99)
P값[a] (vs.위약)	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
월 편두통 일수가 50% 이상 감소한 환자			
백분율 [%]	27.9%	44.4%	47.7%
P값 (vs.위약)	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*

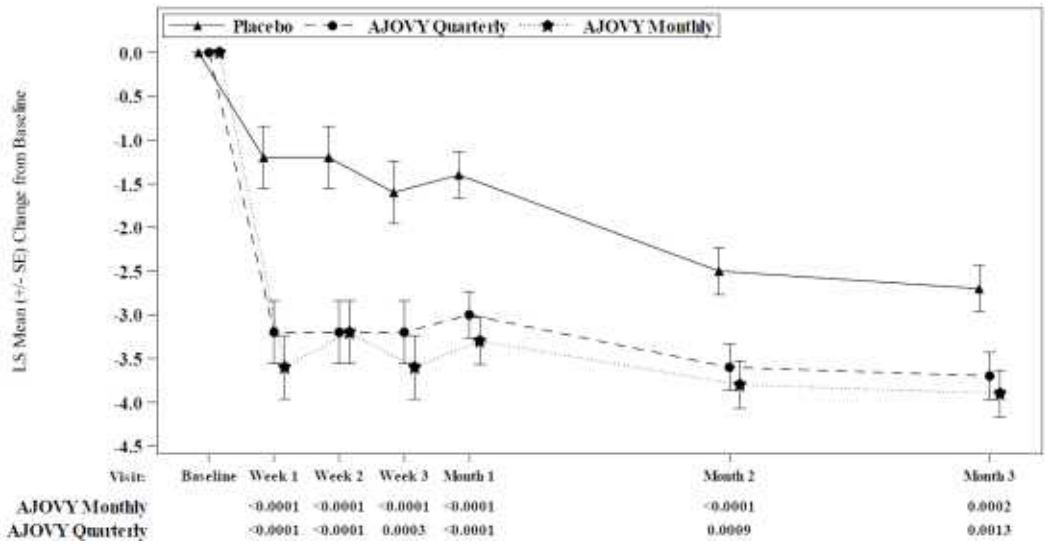
월 편두통 일수가 75% 이상 감소한 환자 백분율 [%]	9.7%	18.4%	18.5%
P값 (vs.위약)	-	*p=0.0025*	*p=0.0023*
편두통 장애 평가 (MIDAS) 베이스라인 (SD) 평균 변화[a] (95% CI)	37.3 (27.75) -17.5 (-20.62, -14.47)	41.7 (33.09) -23.0 (-26.10, -19.82)	38 (33.30) -24.6 (-27.68, -21.45)
P값[a] (vs.위약)	-	*p=0.0023*	*p<0.0001*
월 급성 두통 약물 투여 일수 (MAHMD) 베이스라인 (SD) 평균 변화[a] (95% CI) 효과 차이 (95% CI)[b]	7.7 (3.60) -1.6 (-2.04, -1.20)	7.7 (3.70) -2.9 (-3.34, -2.48) -1.3 (-1.73, -0.78)	7.7 (3.37) -3.0 (-3.41, -2.56) -1.3 (-1.81, -0.86)
P값[a] (vs.위약)	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*

SD: 표준편차, CI: 신뢰구간

a) 모든 평가변수에 대해 평균 변화량과 신뢰구간은 ANCOVA 모델에 근거함

b) 위약과의 효과 차이는 MMRM 분석에 근거함

그림 1. 임상시험 1에서 베이스라인 대비 월 평균 편두통 일수의 변화



*베이스라인 값: 위약 9.1, 아조비 분기 1회 투여군 9.2, 아조비 월 1회 투여군 8.9

<u>만성 편두통 (임상시험 2)</u>

임상시험 2는 만성 편두통 과거력이 있는 성인(월 두통 일수 15일 이상인 환자)을 포함하였다. 모든 환자가 3개월의 투여기간에 걸쳐 매 분기 이 약 675mg, 매 월 이 약 225mg 또는 매 월 위약을 피하로 투여 받도록 1:1:1의 비율로 무작위 배정되었다.

임상시험 기간 동안 환자들이 급성 두통 치료제를 사용하는 것이 허용되었다. 하나의 예방 약물을 병용하고 있던 환자들도 연구에 포함되었으며, 그 비율은 전체 환자의 21% 였다. 주요한 심혈관 질환, 혈관 허혈, 또는 혈전성 사건(뇌혈관 사고, 일과성 허혈 발작, 심부 정

맥혈전증, 폐 색전증)의 과거력이 있는 환자는 제외되었다.
1차 유효성 평가변수는 3개월의 투여 기간 동안 베이스라인 대비 중등도 이상의 월 평균 두통 일수의 평균 변화였다. 2차 평가변수는 3개월의 투여 기간 동안 베이스라인 대비 중등도 이상의 월 평균 두통 일수의 평균 변화, 3개월의 투여 기간 동안 중등도 이상의 월 평균 두통 일수가 50% 이상 감소한 환자의 비율, 3개월의 투여 기간 동안 베이스라인 대비 월 평균 급성 두통 약물 사용일 수의 평균 변화, 및 투여 첫 한달 동안 베이스라인 대비 중등도 이상의 두통 일수의 평균 변화를 포함하였다.
임상시험 2에서, 18~70 세 연령 범위의 환자 총 1,130 명(여성 991명, 남성 139명)이 무작위 배정되었다. 총 1,034 명의 환자가 3개월간의 이중 눈가림 단계를 완료하였다. 표 3에 요약한 것처럼, 이 약의 월별 및 분기별 투여요법 모두 위약 대비 주요 유효성 결과에 대해 통계적으로 유의한 개선이 나타났다.

표 3. 임상시험 2의 유효성 평가변수

유효성 평가변수	위약 (n=371)	매 분기 675 mg (n=375)	매 월 225 mg[c] (n=375)
중등도 이상의 월 두통 일수 (MHD) 베이스라인 (SD) 평균 변화[a] (95% CI) 효과 차이 (95% CI)[b]	 13.3 (5.80) -2.5 (-3.06, -1.85) -	 13.2 (5.45) -4.3 (-4.87, -3.66) -1.8 (-2.45, -1.13)	 12.8 (5.79) -4.6 (-5.16, -3.97) -2.1 (-2.77, -1.46)
P값 [a](vs.위약)	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
월 편두통 일수 (MMD) 베이스라인 (SD) 평균 변화[a] (95% CI) 효과 차이 (95% CI)[b]	 16.3 (5.13) -3.2 (-3.86, -2.47) -	 16.2 (4.87) -4.9 (-5.59, -4.20) -1.7 (-2.44, -0.92)	 16.0 (5.20) -5.0 (-5.70, -4.33) -1.9 (-2.61, -1.09)
P값 [a](vs.위약)	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
중등도 이상의 월 두통 일수가 50% 이상 감소한 환자 백분율 [%]	18.1%	37.6%	40.8%
P값 (vs.위약)	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
중등도 이상의 월 두통 일수가 75% 이상 감소한 환자 백분율 [%]	7.0%	14.7%	15.2%
P값 (vs.위약)	-	*p=0.0008*	*p=0.0003*
두통 영향 검사 (HIT-6) 베이스라인 (SD) 평균 변화[a] (95% CI)	 64.1 (4.79) -4.5 (-5.38, -3.60)	 64.3 (4.75) -6.4 (-7.31, -5.52)	 64.6 (4.43) -6.7 (-7.71, -5.97)
P값 [a](vs.위약)	-	*p=0.0001*	*p<0.0001*
월 급성 두통 약물 투여 일수 (MAHMD) 베이스라인 (SD) 평균 변화[a] (95% CI) 효과 차이 (95% CI)[b]	 13.0 (6.89) -1.9 (-2.48, -1.28) -	 13.1 (6.79) -3.7 (-4.25, -3.06) -1.7 (-2.40, -1.09)	 13.1 (7.22) -4.2 (-4.79, -3.61) -2.3 (-2.95, -1.64)

P값 [a] (vs. 위약)	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*

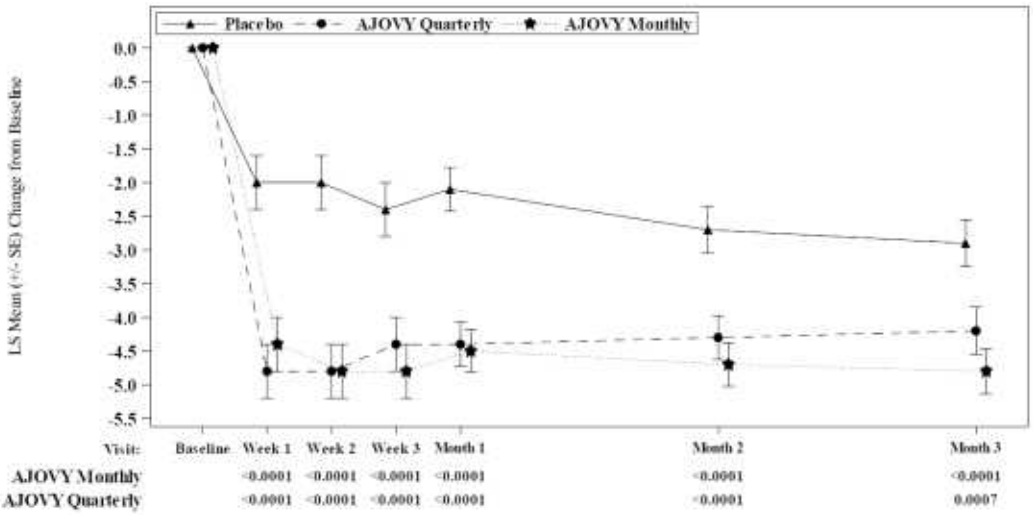
SD: 표준편차, CI: 신뢰구간

a) 모든 평가변수에 대해 평균 변화량과 신뢰구간은 ANCOVA 모델에 근거함

b) 위약과의 효과 차이는 MMRM 분석에 근거함

c) 임상시험 2에서 환자들은 675mg을 초기 용량으로 투여 받음

그림 2. 임상시험 2에서 베이스라인 대비 중등도 이상의 월 평균 두통 일수의 변화



*베이스라인 값: 위약 13.3, 아조비 분기 1회 투여군 13.2, 아조비 월 1회 투여군 12.8

장기 임상시험 (임상시험 3)

장기 임상시험에서 환자들은 매월 225mg 또는 매 분기 625mg을 투여 받았으며 모든 삽화성 및 만성 편두통 환자에서 유효성이 이후 12개월 동안 유지되었다. 79%의 환자들이 12개월간의 치료를 마쳤고, 임상시험 1 및 2의 베이스라인 대비 월 편두통 일수가 15개월 후 6.6일 감소하였다. 임상시험 3을 완료한 환자들의 61%가 시험 마지막 달에 50% 감소에 도달하였다. 이중 눈가림 시험을 포함 총 15개월의 치료기간 동안 안전성과 관련된 실마리 정보는 관찰되지 않았다.

4) 비임상 정보

안전성 약리

랫드 및 원숭이를 대상으로 한 독성시험과 원숭이를 대상으로 한 추가 심혈관, 호흡기 및 중추신경계 안전성 시험이 수행되었다. 단회 투여 또는 최대 6개월까지 고용량(최대 300mg/kg/week)으로 주 1회 반복투여 후, 이 약의 내약성은 우수하였고 표적 장기의 독성은 확인되지 않았다.

발암성 및 유전독성

이 약의 발암성 및 유전독성 시험은 수행되지 않았다.

생식발생 독성

이 약(0, 50, 100 또는 200 mg/kg)을 교미 전과 교미 기간에 수컷 및 암컷 랫드에게 매주

피하로 투여하고 암컷 랫드에게는 장기형성 기간 내내 지속적으로 투여하였을 때, 수컷 또는 암컷의 생식 능력에 대한 유해 영향은 관찰되지 않았다. 시험한 최고 용량에서의 혈장 노출(AUC)은 675mg 투여했을 때 인간에게서 나타난 값의 약 2배에 해당하였다.
임상적으로 예상되는 것보다 높은 혈장 노출을 유도하는 투여량을 장기형성 기간 동안 랫드 및 토끼에게 투여한 경우와 임신 및 수유 기간 내내 랫드에게 투여한 경우에, 발생에 대한 유해 영향은 초래되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」 제32조 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
- 재심사기간 : 2021.07.27. ~ 2027.07.26.(6년)
- 재심사신청기간 : 2027.07.27. ~ 2027.10.26.

2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.0)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

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

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	‘21.7.19	‘21.7.19	‘21.7.19	기검토됨*	해당없음
보완요청 일자		-	-		해당없음
보완접수 일자		-	-		해당없음
최종처리 일자	‘21.7.27	‘21.7.22	‘21.7.22		해당없음

* 이전 신청 민원에서 기검토(적합)되었으며, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제39조(재신청서류의 처리) 제1항에 따라 본 민원에서 추가 검토 불필요

[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】

○ **관련 규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] 신약

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 | | |

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

9. 기타: 위해성 관리 계획

[심사자 종합의견]

- 아조비(프레마네주맙)은 CGRP에 대한 단클론 항체로, CGRP가 뇌혈관에 작용하여 신경원성 염증을 야기시키는 것을 막는 편두통에 대한 치료제로써 개발된 의약품임
- 제출된 비임상자료에서 TEV-48125는 CGRP 말단에 특이적으로 결합하며, 높은 친화력을 보임. Rat의 CGRP에 결합하여 혈관 확장을 억제하는 in vivo 효력시험자료를 제출하였고, 독성시험 자료로서 GLP기관에서 수행된 반복투여 독성시험 자료, 생식독성시험 자료를 제출하였으며 특이적인 독성반응은 나타나지 않음. 용량 의존적 노출을 나타냄
- 건강한 시험대상자에 대한 9건의 1상 시험에서 이 약 투여 후 약동학 및 약력학적 특성 평가가 적절히 이루어졌음
- 신청한 적응증에 대한 핵심 임상시험자료로 삽화성 편두통 1건, 만성 편두통 1건 및 장기추적(1년) 1건의 임상시험 자료가 제출되었으며, 기타 비핵심 임상시험으로 만성 편두통 1건 및 삽화성 편두통 예방목적으로 1건의 임상시험 자료가 제출됨. 아시아인(일본 및 한국) 대상의 가교자료를 통해 3상 확증시험과 유사한 안전성 및 유효성 결과를 나타냈으므로 추가적인 용량 조절이 필요하지 않다고 판단됨. 2가지 용법용량(월1회 225mg, 분기별 1회 675mg)에 대해서는 큰 차이 없이 의미 있는 효과를 나타냈으므로 두 가지 투여법에 대해서도 상호적인 인정 가능함
- PFS제형 3상 시험 포함 임상시험이 수행되었으나 환자 편의성을 위해 AI제형을 개발함에 따라, 두 가지 제형의 생물학적 동등성 시험을 2건 실시하였고 이중 개선된 디자인의 AI제형의 생물학적 동등성을 입증하였고 AI제형에 대해 PFS의 자료의 외삽이 가능하다 판단됨
- 이 약의 투여 후 주사부위반응, 변비, 어지러움, 소양증, 두드러기의 빈도가 주로 관찰되었으나, 내약성은 전반적으로 양호하였음. 작용기전 상 CGRP가 심혈관계에 영향을 줄 수 있으므로 임상시험 중 심혈관계 병력이 있는 환자는 제외되었음. 심혈관계 환자에 대한 정보는 사용상 주의사항에 반영하였음. 특수 환자군 중 간장애 환자(경증~중등증) 및 신장애 환자(경증~중등증)에서는 용량조절이 필요치 않았으며 소아에 대한 임상경험은 없음
- 신약으로 신청되어 시판후 조사는 3,000례에 대해 실시할 것으로 제출되었으며, 제출된 RMP는 자가주사제의 위해성을 낮출 수 있는 방안 등을 포함하여 적절한 것으로 판단함.

[약어 및 정의]

- TEV-48125: Fremanezumab(프레마네주맙), PF-04427429, RN307 또는 LBR-101
- CHH Chronic cluster headache 만성 군발두통
- CGRP Calcitonin gene-related peptide
- CM Chronic migraine
- CNS Central nervous system
- CSD Cortical spreading depression
- EM Episodic migraine
- EQ-5D-5L EuroQoL five-dimension five-level scale
- HIT-6 Headache Impact Test-6
- MIDAS Migraine Disability Assessment
- NPY Neuropeptide Y
- PACAP Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide
- SP Substance P
- VIP Vasoactive intestinal peptide

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아조비 프리필드시린지주/오토인젝터주(프레마네주맙, 유전자재조합)
- 주성분 : 프레마네주맙
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 편두통치료제, CGRP 길항제
- 약리작용 기전 : 마우스 전구체에서 유래하는 humanized IgG2a/kappa (>95% human sequences) 단클론 항체로 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드 2가지 이성체 (CGRP -α,-β) 모두와 결합하여 CGRP 수용체 결합하는 것을 차단

1.2. 기원 및 개발경위

- CGRP는 삼차신경말단과 삼차신경절에 광범위하게 분포되어 있는 신경펩타이드로, CGRP 분비는 혈관확장과 염증을 초래하고 중추로의 통증 전달을 조절함.
- CGRP는 편두통 약물 연구에서 가장 적극적으로 평가된 표적이며, CGRP 수용체 길항제로 몇몇 약물이 개발되어 왔으나 저분자 화합물 관련 안전성 문제로 인해 CGRP 를 표적으로하는 단클론항체 의약품이 많이 개발되었다.
- 현재까지 개발된 항CGRP 단클론항체 의약품은 총 4가지(erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezuman)로 이중 프레마네주맙은 아조비(Ajovy)라는 제품명으로 미국에서는 2018.09.14.에 성인에서의 편두통 예방약물로 승인되었고 유럽에서는 2019.03.28.에 승인되었음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **편두통 증상, 진단 및 분류**

- 빛공포증, 소리공포증, 구역, 구토를 동반하는 만성 신경질환으로서 국내 유병률은 약 17%임
- 진단(국제두통질환분류 3판(ICHD-3) 기준): 4-72시간 동안 두통의 지속, 두통의 특성, 동반 증상으로 진단. 두통의 특성(일측성, 중등도 또는 심도의 통증 강도, 박동성, 일상생활에 의한 두통의 악화) 중 2가지 이상을 만족하고, 동반증상으로 구역 또는 구토, 빛공포증과 소리공포증 중 1가지 이상을 만족할 때 편두통으로 진단
- 분류: ICHD는 월간 두통 일수에 따라 삽화성 편두통(EM)과 만성 편두통(CM)으로 분류. EM의 경우 환자는 한 달에 15일 미만으로 두통을 경험하고, CM의 경우 3개월 이상 한 달에 15일 이상 두통을 경험하고 한 달에 적어도 8일은 편두통이 발생
- 편두통의 치료: 발작이 있을 때 두통으로 인한 고통을 줄이는 급성기 치료와 편두통의 빈도와 강도를 줄여 편두통으로 인한 장애와 삶의 질을 개선하는 예방 치료로 나눌 수 있음.

- **편두통 치료 약물 (급성기 치료/ 예방약물 치료)**

- 빈번하지 않은 편두통 발작을 나타내는 환자들은(예를 들어, 월 1회 또는 2회) 일반적으로 필요한 경우에만 급성 치료를 위한 약물을 투여함으로써 개별적인 발작을 관리. 이러한 약물들은 triptans, 비스테로이드성 소염제, 단순 및 복합 진통제, opioids, 및 맥각 알칼로이드(에르고타민) 임.
- 보다 자주 편두통 발작을 나타내는 환자들은 항전간제, 항고혈압제 또는 항우울제와 같은 예방 약물

을 추가하여 치료받는 경우가 많음.

- 예방요법에 적격한 상당수의 편두통 환자가 예방요법을 받지 않고 있으며, 결과적으로 환자에게 그리고 크게는 사회에 큰 비용을 초래함. 사용 가능한 편두통 예방약물은 원래 편두통이 아닌 다른 적응증을 위해 개발되었고, 모두 상당한 단점을 가지고 있음. 그러므로 아직 기전에 기반한 안전하고 효과적인 편두통 예방약물에 대한 상당한 요구가 남아 있음.

- 기허가 편두통 치료 단클론항체

- 유사기전의 CGRP에 대한 단클론항체는 “앰겔러티 (갈카네주맙), 허가일: 2019.9.5.”이 성인에서의 편두통의 예방약물로 허가됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인 목록

승인일	임상시험계획번호	임상시험 제목
2017.12.18.	406-102-00001	만성 편두통(Chronic migraine, CM)의 예방적 치료를 목적으로 TEV-48125 피하 투여 시의 유효성 및 안전성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 병행군 간 임상시험 (제2b/3상)
2017.12.18	406-102-00002	삽화 편두통(Episodic migraine, EM)의 예방적 치료를 목적으로 TEV-48125 피하 투여 시의 유효성 및 안전성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 병행군 간 임상시험 (제2b/3상)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 프레마네주맙
- 일반명 : 프레마네주맙
- 분자식 : $C_{6470}H_{9952}N_{1716}O_{2016}S_{46}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, 백당, 에데트산나트륨수화물, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±5℃	병/폴리카보네이트	공정 밸리데이션 배치로 36개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
	-20±5℃		상업규모를 대표하는 안정성 배치로 36개월의 장기보존시험 기준 내 적합
가속시험	-20±5℃		공정 밸리데이션 배치로 12개월의 가속시험결과 기준 내 적합 상업규모를 대표하는 안정성 배치로 36개월의 가속시험결과 기준 내 적합
가혹시험	5±3℃		공정 밸리데이션 배치로 6개월의 가혹시험자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	주사침이 부착된 시린지/ 시린지: 유리,	공정 밸리데이션 배치로 24개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	25±2℃/60±5%RH		공정밸리데이션 배치에서 12개월의 가속시험자료 제출

가혹시험	40±2℃/75±5%RH	마개: 고무	공정밸리데이션 배치에서 6개월의 가혹시험자료 제출
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료 제출

3.3. 신청사항

- 원료의약품 : -30℃ 이하, 제조일로부터 36개월
- 완제의약품 : 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과요약
단회투여 독성시험	Rat/ Sprague-Dawley	IV	단회	0, 10.7, 32, 107	N	07AM203	이상징후(사망, 임상징후, 체중, 먹이소비량, 임상병리학에 미치는 영향) 없음
반복투여 독성시험	Rat/ Crl:CD(SD)	IV	1회/주, 1개월 (3개월 회복)	0, 10, 30, 100	Y	08GR354	모든 용량 내약성 우수 임상징후, 체중, 먹이소비량, 임상병리학에 미치는 영향 없음 무독성량: 100mg/kg/주
		IV, SC	1회/주, 3개월 (4개월 회복)	IV: 0, 30, 100, 300 SC: 0, 300	Y	8244107 11LJ014	무독성량: 300mg/kg/주
	사이노몰구스	IV	1회/주, 1개월 (3개월 회복)	0, 10, 30, 100	Y	08GR296	NOAEL은 4주간 주 1회 정맥내 투여와 3개월 회복기 후 최고 용량 100 mg/kg/주 으로 결정. NOAEL에서 전신 노출(22일째 투여 후 AUC_{0-168})은 299000 μg·h/mL. 이 용량에서, 계산된 안전여유(AUC 기반)는 임상 피하 용량(225 mg/환자)에 비해 28배 더 높았음
		SC	1회/주, 1개월 (3개월 회복)	0, 100, 300	Y	09GR293	NOAEL은 300 mg/kg/주 (AUC_{0-168}=515000 μg·h/mL)로 결정. 이 용량에서, 계산된 안전여유(AUC 기반)는 225 mg의 월 1회 임상 피하 용량에 비해 약 50배 더 높았음

			IV, SC	1회/주, 3개월 (4개월 회복)	IV: 0, 10, 100, 300 SC: 0, 100, 300	Y	8230269 10SN155	안구의 염증소견 무독성량: iv 10mg/kg/주, sc 100mg/kg/주
			SC	1회/주, 26주 (16주 회복)	0, 10, 100, 300	Y	8292076 DS-2015-010	무독성량: 300mg/kg/주
유전독성 시험		재조합 단백질로서 ICH S6(R1)에 따라 수행하지 않음						
생식·발생독성 시험	Seg I	Rat/ Crl:OFA (SD)	SC	수컷: 교배전 4주간(10 doses) 암컷: 교배2주전, 교배후 GDs 0, 6, 12, and 17(up to 8 doses)	0, 50, 100, 200	Y	AB20856 DS-2015-018	무독성량은 200mg/kg/주으로 판단. rat 용량 200mg/kg은 HED로 변환시 32.2mg/kg, 이를 고정용량으로 변환하면 1935mg으로 인간에게 적용하는 625mg용량의 약 3배임
	Seg II	Rabbit/ New Zealand white LAGO:INRA 1077 (Nzw)SPF	SC	3주간, 6일간격 (GD 6, 12, 18)	0, 10, 50, 100	Y	AB20827 DS-2015-022	무독성량: 100mg/kg, rabbit 용량 100mg/kg은 HED로 변환시 32.2mg/kg 으로 고정용량 1932mg으로 인간에게 적용하는 625mg 용량의 약 3배임.
	Seg III	Rat/ Crl:OFA (SD)	SC	총 7회 GD 6, 12, 17, PND 4, 10, 17, 21	0, 50, 100, 200	Y	AB21437 DS-2016-068	무독성량: 200mg/kg rat 용량 200mg/kg은 HED로 변환시 32.2mg/kg, 이를 고정용량으로 변환하면 1935 mg으로 인간에게 적용하는 625mg 용량의 약 3배
발암성 시험		-	재조합 단백질로서 ICH S6(R1)에 따라 수행하지 않음 (발암성 위해평가 보고서 제출)					
국소독성 시험 (국소내성시험)		Rabbit/ New Zealand white Crl:KBL (NZW)	IA, IM, PV, SC, IV	단회	0, 150 mg/mL	Y	AB21806 DS-2017-025	주사부위에서 조직학적 변화가 있었으나 회복기에 모두 회복됨
조직교차 반응		human, rat, monkey, rabbit	-					4종 모두 비슷한 반응을 나타냄

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- SD 랫트에서 용량 의존적이지 않았으나 시험약물 투여한 모든 그룹에서 사료 섭취량이 감소하였으며, 100mg/kg에서 글로불린의 증가가 관찰되었음. 이와 관련한 독성징후는 없었음

- **사이노몰구스 원숭이 독성시험 결과**

- 100mg/kg IV 4주 독성시험결과 독성징후는 없었음. SC 투여 후 고용량에서 총 단백과 글로불린이 증가한 결과를 보였음

- 3개월 독성시험결과, 100mg/kg IV군, 300mg/kg군 IV SC군 각각 1마리에서 눈 모양체 혈관에 염증소견이 보

여 면역조직화학 분석 결과 면역복합체의 침착이 보였으며, 약물과의 인과관계가 있다고 판단됨. 다만, 회복기에 염증소견은 발견되지 않았음

- 6개월 장기 독성시험 결과, 약물과 유의한 독성징후를 보이지 않았음
- 1개월, 3개월 및 6개월 독성시험에서 용량 의존적이지 않았으나, 일부 용량군에서 뇌의 미네랄화, 단핵구 염증소견 및 뇌의 무게가 증가한 결과를 보였으나, 신경증상으로 이상현상이 보이지 않았으며 약물의 특성상 중추신경계 및 조직으로 분포하지 않는 특성을 갖고 있으며 안전성 약리 결과 이상징후가 관찰되지 않아 약물과의 인과관계가 있는 독성징후라고 판단되지 않음

- **생식발생독성시험 결과**

- 랫트에서 수행한 수태능 및 초기 발생시험에서 생식기관에 영향을 주지 않았으나, 최대 용량군(200mg/kg군)에서 초기흡수 및 착삭 후 소실의 비율이 대조군 대비 높은 결과를 보였음
- 토끼에서 배태자 발생시험을 실시한 결과, 모체 및 배태자 발생 및 형태학적 이상이 발견되지 않았으나 최대 용량군(100mg/kg군)에서 낮은 착상률, 높은 초기 흡수율 및 착상후 소실을 보였음
- 랫트에서 출생 전후 모체기능시험에서 최대 용량군(200mg/kg군)에서 출생전 사산률이 약간 높았으나 문헌적으로 정상범위에 있음

- **기타 독성시험 결과**

- 조직교차 반응결과, 사람, 랫트, 원숭이 및 토끼에서 유사한 결합도를 확인함.
- 사이토카인 분비를 유발하지 않았으며 용혈을 일으키지 않음

- **Cmax 수준과 AUC 둘 다에 기반하여 안전여부 계산**

- CM환자를 대상으로 한 3상 시험(TV48125-CNS-30049)에서 행해진 675 mg의 단회 피하 용량 투여 후 도달한 Cmax 수준을 참작하기 위해, 675 mg의 단회 피하 부하용량 투여 후 1상 가교시험(TV48125-PK-10078)에서 측정한 Cmax 값과 관련해 안전여유를 계산함
- 300 mg/kg의 3개월 랫트 시험 NOAEL에서, 노출 AUC는 권장 임상 투여계획 225 mg 피하 유지용량에서 환자의 노출보다 21배 더 높았고, 675 mg 단회 피하 부하용량의 Cmax 값에 기반하여 계산했을 때에는 ~14배 더 높았음
- 300 mg/kg의 6개월 원숭이 시험 NOAEL에서 AUC에 기반하여 계산했을 때, 원숭이의 노출은 권장 임상 투여계획 225 mg 피하 유지용량에서 환자의 노출보다 158배 더 높았고, 675 mg 단회 피하 시작용량의 부하용량의 Cmax 값에 기반하여 계산했을 때에는 156배 더 높았음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- (in vitro 시험) CGRP에 대한 결합 및 선택성, 그리고 CGRP 유도 cyclic adenosine 3′, 5′ monophosphate (cAMP) 생성에 대한 기능적 저해 확인
- (in vivo 시험) 랫드와 원숭이의 신경자극 및 capsaicin 유도 피부 혈류 증가 측정
- (ADME) 랫트 및 원숭이에서 프레마네 주맙의 투여 후 약동학 정보 수집
- 안전성 약리시험: 랫트에서 중추신경계 및 호흡기계 시험을 수행, 사이노몰구스 원숭이에서 심혈관계 시험을 수행한 결과 이상징후는 없었음

5.2. 효력시험 개요

시험항목	시험계	결과	Study #
인간 CGRP에 결합하는 프레마네주맙(TEV-48125)의 생물물리학적 특성 및 특이도	In vitro	아밀린, 칼시토닌, 아드레노메둘린 및 인터메딘에 결합하지 않음. 아드레노메둘린과 약동학적으로 일시적인 약한 상호작용이 관찰되었으나 친화력이 매우 약하기 때문에 특이적 상호작용으로 간주되지 않음	Study DPR-2017-039
사람과 랫트의 CGRP와 PF-04427429(RN307)과의 결합 친화도	플라즈몬 공명	- C-말단 아미드화 페닐알라닌은 다른 관련 펩타이드에 대한 CGRP에 대한 프레마네주맙의 친화력 및 선택성 모두에 대하여 중요한 것으로 확인 - rat alpha CGRP에 대해서는 낮은 선택성을 지님 - 높은 친화도로 인간 α-CGRP, 인간 β-CGRP 및 랫트 β-CGRP에 결합 - CGRP의 알라닌 스캐닝 돌연변이 유도는 프레마네주맙의 결합 에피토프가 마지막 5개의 C-말단 아미노산을 포함한다는 것을 나타냄 - 프레마네주맙은 CGRP에 선택성을 지니며 CGRP 유사체(amylin, calcitonin, adrenomedullin)에 대해 결합하지 않음. adrenomedullin에 대해서는 약한 결합력을 보임	Study 100516
cAMP 세포기반 분석 및 수용체 결합분석을 통한 인간 및 랫트 알파-CGRP에 대한 PF-04227429 (RN307)의 길항제 효능 측정	사람 SK-N-MC 세포, rat L6 세포	- CGRP로 활성화된 adenylate cyclase을 프레마네주맙이 억제하는 능력을 평가 - CGRP가 CGRP 수용체에 결합하는 것을 프레마네주맙이 억제하는 능력 평가 - 프레마네주맙은 인간과 래트의 alpha/beta CGRP와 높은 친화력으로 결합, CGRP를 억제하여 cAMP 생산을 저해	092905
치료용 단클론 항체 PF-04427429의 인간 IgG Fc 감마 수용체 결합 분석	SPR	PF-04427429은 IgG2의 heavy chain의 FcγR와의 결합이 약함을 확인함	111747
인간, rat, rabbit의 binding affinity 비교	KinExA방식으로 결정	- 프레마네주맙은 인간 a-CGRP, 인간 P-CGRP 및 랫트 P-CGRP에는 유사한 높은 친화력으로 결합하고 랫트 a-CGRP에는 다소 낮은 친화력으로 결합	Study DPR-2017-036
혈관확장 및 혈류 증가 차단 능력 평가	①랫트 신경의 전기 자극 또는 캡사이신 적용을 받는 신경성 혈관 확장 모델 ②사이노몰구스(캡사이신유도 피부발적반응)	① 혈관확장 능력 - 단회 투여 후 적어도 7일 동안 복재신경의 전기 자극으로 인한 랫트의 발 피부에서 관찰된 혈류 증가를 방지 - 최대 효과의 50%를 달성하기 위한 유효용량(ED50)은 투여 후 1일 및 7일에 각각 1.3 mg/kg 및 0.8 mg/kg - 신경적 발적 억제 - 단회 투여로 혈관 확장을 7일 동안 억제시킴 - 유효용량은 3mg/kg이었으며 7일차에 최대의 효과가 나타남 ② 피부발적 반응 - 프레마네주맙에 의해 생성된 억제의 크기 및 지속시간은 10 mg/kg 및 100 mg/kg 용량에서 용량 의존적이었는데 투여 후 최대 56일까지 억제하는 것으로 나타남	Study 121930 121231 Study 8225-772
무해자극통증 감소	①랫트, 저분자요법(몰핀 및 수마트립탄)으로	- 몰핀 및 수마트립탄을 rat에게 투여, cutaneous allodynia (피부이질통-머리카락이나 종이장이 닿는 아주 작은 자극으로도 큰 통증을 느낌)를 유도함 (facial allodynia는 편두통 환자들이 흔히 겪는 증상) - 충분한 wash out기간 이후에 nitiric oxide 또는 빛을 주면 편	DPR-2017-038

	감작시켜 안와주위 무해자극통증 유발	두통을 유도할 수 있음. 이때 혈중 cGRP가 증가 - 전처치로 프레마네주맙(30mg/kg sc) 투여한 군의 경우 상대적으로 편두통이 적게 유도됨을 확인 - 30 mg/kg의 프레마네주맙 항-CGRP 항체를 사용한 사전 치료는 수송체 또는 비 CGRP 결합 동형 대조군 항체와 비교하여 편두통 트리거에 의해 유발된 피부 무해자극통증을 감소시킴	
	②두부외상을 입은 설치류	- 경도의 두부 외상을 유도(mCHI)한 후 랫트를 항-CGRP 항체(30 mg/kg)로 만성적으로 치료한 다음 편두통 트리거인 니트로글리세린을 투여 - 항-CGRP 항체는 결과적인 VF threshold 및 Cumulative nociceptive score를 완화시키는데 효과적임	DPR-2017-037

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 프레마네주맙의 약동학적 프로파일은 마우스, 랫트, 토끼 및 시노몰구스 원숭이에 대한 정맥내 투여 후 특성이 규명됨
- 독성동력학적 프로파일은 랫트에서 최대 3개월 동안, 원숭이에서 최대 6개월 동안 주 1회 정맥 또는 피하 투여 후 특성이 규명됨
- 태아 노출은 토끼에게 프레마네주맙 10, 50 및 100 mg/kg/week을 피하로 투여한 배아 태아 발달 시험의 일부로 특성이 규명됨

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서

- 원숭이, 토끼, 마우스 및 랫트에 대한 초기 약동학적 시험에서 혈장 프레마네주맙은 조건부 ELISA 방법을 사용하여 정량
- 랫트와 원숭이에 대한 독성동력학 시험의 경우, 플레이트에 코팅된 항유전자형(항-ID) 항체(21E11)와 함께 ECL 방법 사용
- 가장 최근의 독성동력학, 재생 및 안전성 약리학 시험에서, 동일한 항-ID 단일클론 21E11을 포착 항체로 사용하고 마우스 단일클론 HRP-표지 항-인간 IgG2 항체 Fc를 검출 항체로 사용하는 ELISA 방법 사용
- 항-약물항체 측정방법: bridge ELISA 방법 사용. 원숭이 혈청 샘플에 대해 bridge ELISA 방법을 비오틴 및 디곡시게닌 표지 약물과 함께 사용

5.4.2. 흡수

- 수컷 및 암컷 Han Wistar 랫트에게 프레마네주맙 10, 30 및 100 mg/kg을 iv 투여한 후 프레마네주맙 PK 프로파일의 특성을 규명하기 위해 수행됨. 프레마네주맙은 0.004 mL/min/kg의 낮은 평균 혈장 청소율과 0.13 L/kg의 낮은 평균 정상상태 분포용적을 보여 조직으로의 분포에 한계가 있음을 시사. 프레마네주맙의 느린 소실은 10, 30 및 100 mg/kg 용량 투여 후 각각 423, 389 및 372시간의 평균 소실 반감기를 나타낸 랫트에서 관찰됨
- 수컷 및 암컷 시노몰구스 원숭이에게 10, 30 및 100 mg/kg을 iv 투여한 후 프레마네주맙은 0.004 mL/min/kg의 낮은 평균 혈장 청소율과 0.1 L/kg의 낮은 정상상태 분포용적을 나타냄. 프레마네주맙의 평균 소실 반감기는 10, 30 및 100 mg/kg 용량 투여 후 각각 260, 253 및 259시간이었음

- 토끼에게 10, 30 및 100 mg/kg을 iv 투여한 후 프레마네주맙은 0.0003-0.0004 L/hr/kg의 낮은 평균 혈장 청소율과 0.1 L/kg의 낮은 정상상태 분포용적을 나타냄. 프레마네주맙의 평균 소실 반감기는 10-8일 정도임

- 용량 의존적으로 증가하는 양상을 보였음

- 랫트와 원숭이에 대한 3개월 독성 시험(Study 11LJ014, 10SN155)의 일환으로 유사한 용량 수준이 iv 및 sc로 투여됨. 랫트와 원숭이에서 프레마네주맙 sc 생체이용률은 비교적 높다고 결론지을 수 있음

5.4.3. 분포

- 비임상 종에서 프레마네주맙으로 혈장 단백질 결합 및 조직 결합 시험이 수행되었음. 랫트와 원숭이에서 프레마네주맙의 Vss는 낮았는데(두 종 모두에서 0.09 ~ 0.14 L/kg), 혈장 용적과 같거나 약간 큰 IgG2에 대하여 예상되는 제한된 분포와 일치하였음

- 태아 노출은 토끼에게 프레마네주맙 10, 50 및 100 mg/kg/week을 sc 용량 수준에서 투여한 배아 태아 발달 시험의 일부로 특성이 규명. 태아 농도는 시험의 GD 25에서 측정. 100 mg/kg 용량에서 산모 노출과 관련된 태아 노출은 GD 18에 투여한 마지막 용량에 대하여 측정된 Cmax 값의 9%였고 GD 18에 투여 후 144시간에 측정된 마지막 관찰 혈장 약물 농도의 약 23%

- 프레마네주맙의 태아 노출은 재태 6일(GD 6)부터 이유기(PND21)까지 스프래그 다우리 수정 암컷에게 50, 100 및 200 mg/kg를 주 1회 피하 투여했을 때 배아-태아 및 산전 및 산후 발달의 일환으로 평가되었음. 어미와 새끼 모두에서 혈장 프레마네주맙 농도는 PND 4 및 PND 21에 투여 후 72시간에 측정될 수 있었음. 프레마네주맙 농도는 모든 용량 수준에서 새끼에 비해 어미에서 더 높았는데 PND 4에서 평균 1.3 ~ 1.6배였고 PND 21에서 2.1 ~ 2.5배였음

5.4.4. 대사

- 다른 치료 항체와 마찬가지로 단백분해성 이화작용을 통해 대사되는 것으로 예상함

5.4.5. 배설

- 손상되지 않은 프라마네주맙은 분자 크기가 크기 때문에 신장에서 배설될 가능성이 적어 배설 시험이 수행되지 않음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- **효력시험**

- CGRP에 대한 종특이성을 확인하였으며, CGRP 결합은 G-단백질 결합 고리형 아데노신 일인산(cAMP) 생성을 유도함을 확인하였음

- 프레마네주맙은 인간 Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIIA(158V와 158F) 및 Fc γ RIIIB 에 대해 약한 결합을 보였음

- 생체내 시험을 통해 전기자극 및 캡사이신 발적 반응을 유도한 후 프라마네주맙을 통한 혈관활장 저해를 확인함

- **일반약리시험 또는 안전성약리시험**

- 랫트에서 중추신경계 및 호흡기계시험을 수행하였으며, 사이노몰구스원숭이에서 심혈관계 시험을 수행한 결과 이상징후를 보이지 않았음

- **ADME**

- 측정된 분포용적이 약 0.1 mL/kg으로 낮은 조직 분포와 일치
- 프레마네주맙의 t½은 랫트에서 375 ~ 423시간이고 원숭이에서 253 ~ 260시간이었음. 랫트 및 원숭이에서 단회 용량 투여 후, 약동학은 10 ~ 100 mg/kg 범위에서 대부분 용량 의존적이었음. 랫트 및 원숭이 모두에서, 1회 투여 후 용량에 비례하여 노출이 증가됨. 일부 개체에서 항-약물 항체의 발생이 있었으나 약물의 노출도에는 영향을 주지 않는 것으로 평가됨
- 대부분 시간 의존적이었으며, 축적이 정맥내 투여시 1.8 ~ 3.7배, 피하 투여시 약 1.8배였고 t½과 일치함. 피하 투여 후 평균 전신 노출로 측정한 원숭이에서 프레마네주맙 절대 생체이용률은 높았고, 범위는 랫트에서의 약 65%에서부터 정맥내 투여 후 노출의 81-92%까지 다양했음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 비임상, 임상 TOC 자료제출증명서 (유럽 EMA)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 14건의 임상시험 수행
- 건강한 시험자 대상 9건의 1상 임상시험
- 편두통 환자 대상 2건의 2b상(LBR-101-021, LBR-101-022) 임상시험
- 편두통 환자 대상 2건의 3상(TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050) 임상시험 및 1건의 장기 3상(TV48125-CNS-30051) 임상시험
- 핵심 임상시험은 TV48125-CNS-30049(만성 편두통) 및 TV48125-CNS-30050(삽화성 편두통)임

6.3. 생물약제학시험

- 절대 생체이용률을 평가하기 위한 임상 시험 1건(LBR-101-011)이 수행되었고, PFS와 AI(프리필드시린지와 오토인젝터) 사이의 생물학적동등성을 입증하기 위한 임상 시험 2건(TV-48125-BE-10114 및 TV48125-BE-10145)이 수행됨
- 이 시험과 시험들간의 비교를 포함하여 TV48125-PK-10078 일본인 대상 가교 1상 시험 결과를 아래 임상 약리학 시험에서 요약함

6.4. 주요 임상약리시험

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	결과
건강한 지원자					
1상	LBR-101-011	프레마네주맙의 두 가지 다른 경로(sc:iv) 투여	18 ~ 60세 건강한 자원자	225 mg, iv (n=6) 900 mg, iv (n=6) 225 mg, sc (n=6)	- 정맥 투여시 최고혈중농도는 대체로 주입 종료(즉, 주입 시작 후 1 ~ 3.5시간) 시점에 관찰되었으며, 이후 주입 시작 후 2,136시간(90일, 최종 검체 채취 시간)까지 bi-phasic manner로 감소

		후 절대 생체이용률, 약물동태, 안전성 및 내약성		900 mg, sc (n=6) 위약, iv (n=6) 위약, sc (n=6)	- 피하 투여후, 흡수 지속시간이 길었으며, 최고 혈중농도 도달시간은 모두 9일, 투여후 2,136시간까지 감소됨 - 프레마네주맙 노출량은 225 mg 및 900 mg 정맥내투여 후 비교적 용량 비례적 방식으로(또는 용량 비례적보다 약간 더 크게) 용량 증가와 함께 증가함. 평균 Cmax, AUClast 및 AUCinf 수치는 용량 4배 증가에 대해 약 3.8 ~ 4.9배 증가함. 기하평균은 비슷한 방식으로 증가 - 평균 전신 CL은 인간 사구체 여과율(180 L/day)에 비해 상대적으로 느렸고(0.115 ~ 0.144 L/day), 평균 Vss은 비교적 적었음(약 5 L). 관찰된 수치는 IgG 항체에 대해 과거에 보고된 분포용적과 일치함(이는 혈중용적보다 더 큰 분포용적이지만, 세포외액 용적보다 적음을 나타낸다). 평균 t½ 추정치는 225 mg 및 900 mg 정맥내 주입 용량 레벨에 대해 각각 약 26일 및 35일
1상	TV48125-PK-10078	이중 눈가림, 위약대조 코호트 당 16명, 피하 단회 투여 프레마네주맙 또는 위약 Cohort 1: 일본인, 단회 투여, 용량 증강 설계 Cohorts 2 및 4: 1:1:1:1 무작위배정 Cohort 3: 1:1:1:1 무작위 배정, 일본인	18 ~ 55세 건강한 자원자 일본인 및 백인 성별, 연령 및 체질량지수를 기준으로 대조	Cohort 1: 225 mg 또는 위약 4:2 (n=6) 675 mg 또는 위약 4:1 (n=5) 900 mg 또는 위약 4:1 (n=5) Cohorts 2, 3 및 4: 225 mg (n=16) 675 mg (n=16) 900 mg (n=16) 위약 (n=16)	- 인종간의 비교: 최고 혈중농도 도달까지의 시간은 용량 또는 인종에 영향을 받지 않음 - 일본인 및 백인종 시험대상자에서, 용량 표준화된 Cmax는 성별의 영향을 받지 않았으나, 용량 표준화된 AUC는 대체로 남성보다 여성에서 더 높음 - 남성 및 여성 모두에 대해 체중이 적을수록 Cmax, AUC가 높게 나타남. 이 효과는 백인종 시험대상자보다 일본인 시험대상자에 대해 약간 더 현저함. 여성에서 관찰된 더 높은 노출량은 더 적은 체중에 의해 교란되었음.
1상	TV48125-BE-10114c	2가지 서로 다른 프레마네주맙 제형 피하투여 후 생물학적동등성, 약동학, 안전성, 내약성 및 면역원성	18-50세의 건강한 자원자	225 mg 단회 피하 투여 오토인젝터 (n=44) 프리필드시린지 (n=46)	- 오토인젝터를 이용하여 프레마네주맙 225mg을 피하 투여 후 약물 노출은 프리필드시린지로 투여한 경우 보다 일관되게 더 낮았고 가변적이었음 - 오토인젝터 그룹의 Cmax, AUC0-t 및 AUC0-∞ 의 기하 평균 역변환 비율에 대한 점추정치(point estimates)는 프리필드시린지 그룹에 비해 각각 0.75, 0.68 및 0.82 이었음. 따라서 오토인젝터 그룹의 Cmax, AUC0-t 및 AUC0-∞ 의 기하 평균은 프리필드시린지 그룹보다 각각 약 25%, 32% 및 18% 낮았음. 모든 지표(Cmax, AUC0-t 및 AUC0-∞)에서 GMRs의 90% 신뢰구간은 전적으로 80-125%의 동등성 범위 내에 있지는 않았으며 따라서 이 시험에서는 생물학적동등성이 확보되지 않음 - 오토인젝터 치료군에서 높은 변동성과 낮은 기하 평균이 관찰되었고 이는 주되게는 오토인젝터 그룹에서 낮은 전신노출을 나타낸 5명의 시험대상자 때문이었는데 이것이 시험 실패에 기여했을 수 있음. 지속적인 디자인 개선의 일부분으로 오토인젝터의 디자인 변경이 있었고 성공적인 BE 시험인 후속시험(TV48125-BE-10145)에 사용됨. 디자인 개선은 프리필드시린지와 유사한 약물전달시간을 보장하고 전반적인 변동성을 줄였음 - 체중 및 성별의 영향: 저체중은 일반적으로 더 높은 Cmax 및 전신 노출과 관련이 있으며 이러한 영향은 오토인젝터와 프리필드시린지 그룹 모두에서 관찰됨 - 일반적으로 여성은 남성 보다 노출수준이 더 높았는데 저체중에 의해 여성에서 높은 노출이 관찰됨
1상	TV48125-BE-10145	2가지 서로 다른	18-55세의 건강한	225 mg 단회 피하 투여	- 시험대상자간의 체중을 유사하도록 층화 배정: 저체중 50 ~ <70kg, 중간 체중 70 ~ <90kg, 및 고체중 90 ~ <120kg

		프레마네주맙 제제 피하투여 후 생물학적동등성, 약동학, 안전성, 내약성 및 면역원성	자원자	오토인젝터 (n=108) 프리필드시린지 (n=110)	- 치료군을 고정 효과로, 코호트, 체중 및 성별을 공변량으로 하여 ANOVA 모델을 사용하여 변형된(In-transformed) 지표에 대해 통계 분석이 수행됨 - 오토인젝터 그룹의 Cmax, AUC0-t 및 AUC0-∞ 의 기하 평균 역변환 비율에 대한 점추정치(point estimates)는 프리필드시린지 그룹 대비 각각 1.03, 1.04 및 1.05 였으며 따라서 오토인젝터 그룹의 Cmax, AUC0-t 및 AUC0-∞ 의 기하 평균은 프리필드시린지 그룹보다 각각 약 3%, 4%, 및 5% 높았음 - 모든 지표(Cmax, AUC0-t 및 AUC0-∞)에서 GMRs의 90% 신뢰구간은 전적으로 80-125%의 동등성 범위 내에 있었고 따라서, 이 시험에서 오토인젝터와 프리필드시린지 간의 생물학적동등성이 입증됨

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

- **건강한 성인에서의 약동학적 결과**

- 정맥내 및 피하 단회투여 후 프레마네주맙의 PK는 제1상 시험 4건에서 시험 (LBR-101-011, TV48125-PK-10078, TV48125-BE-10114 및 TV48125-BE-10145). Study LBR-101-011에서 정맥내 및 피하로, Study TV48125-PK-10078, TV48125-BE-10114 및 TV48125-BE-10145에서 피하로 단회투여된 후 프레마네주맙의 PK의 평균지표를 나타냄
- 전체적으로, 평균 프레마네주맙 혈중농도는 용량 레벨 증가와 함께 증가하였으며, 대체로 모든 용량의 피하투여 후 5 ~ 9일 사이에 고점에 이르렀음. 225 mg ~ 900 mg 용량 범위 내에서 평균 t½ 범위는 26.0일 ~ 36.15일로 4건의 시험과 2가지 투여경로 간 비슷하였음

- **환자에 대한 피하 투여후 프레마네주맙의 약동학적 프로파일**

- 제1상, 제2b상 및 제3상 시험에 등록된 2,546명에서 수집된 총 13,745건의 프레마네주맙 농도는 PPK 모형에 사용됨
- 공변량 분석 후, CL 및 중앙 분포용적(Vc, central volume of distribution)에 대한 체중의 영향이 모형에 포함되었음. 유의미한 것으로 밝혀진 다른 공변량은 없었음.
- PPK 분석에서 입수된 추정 반감기 중앙값(약 30일)은 비구획 분석에서 입수된 평균 반감기 범위인 26 ~ 36일과 일치하였음 (LBR-101-011 및 TV48125-PK-10078).
- 225 mg 월 1회 및 675 mg 분기 당 1회 투여 후 약 168일(약 6개월)에 항정상태에 도달될 것으로 예상되었음. 초기용량 675 mg과 225 mg 월 1회 사용시 항정상태 범위 이내의 혈중농도에 더 빠르게 도달함.
- AUC에 대한 중앙값 축적비는 월 1회 및 분기 당 1회 용법에 대해 각각 2.43 및 1.21 이었음. Cmax에 대한 중앙값 축적비는 월 1회 및 분기 당 1회 용법에 대해 각각 2.38 및 1.22 이었음.

- **건강한 시험대상자 및 환자에 대한 프레마네주맙의 약물동태 비교**

건강한 시험대상자 및 환자에 대한 225 mg 월 1회 및 675 mg 분기 당 1회 피하투여 시 두 하위 모집단 간 PK는 유사하였음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- **체중**

- 제1상 시험인 Study LBR-101-011 및 TV48125-PK-10078는 물론 편두통 환자 대상의 제3상 시험 3건을 포함하는 PPK 분석에서, CL 및 Vc는 체중 증가와 함께 증가

- **연령(소아, 노인)**

- 각 연령 사분위에 걸쳐 노출량이 일정한 결과를 보임

- 평균 CL 및 Vc 수치는 65세 이상 시험대상자에서 더 낮았음. 65세 미만 환자와 65세 이상 환자 간 평균 CL 및 Vc 수치의 차이는 20% 였음. 하지만, 65세 이상이 65세 미만 환자에 비해 평균 체중이 더 낮았으며 (각각 68.1 kg 및 73.1 kg), 이 차이는 체중의 영향에 의한 것으로 예상됨

- **성별(남성, 여성)**

- 성별은 PPK 분석에서 유의미한 공변량이 아닌 것으로 밝혀짐

- **인종**

- 노출량은 다른 그룹에 비해 아시아인 환자에서 약간 더 높았으나, 아시아인 환자에 대한 전체 노출량 범위는 시험대상자 수가 더 많은 백인종 환자군에 대해 예상된 범위와 중첩되었음. 인종(백인종, 흑인, 아시아인 및 기타 인종)의 영향은 PPK 분석에서 유의미한 공변량이 아닌 것으로 밝혀짐

- **신장애 환자**

- 프레마네주맙은 분자량 148 kDa의 큰 단백질이며, 이로 인해 신장 배설 기전을 통해 거의 배설되지 않음. 이로 인해, EMA 및 FDA와 신장애 시험 실시 요구사항을 면제하는데 합의함

- 프레마네주맙은 CL에 대해 통계적으로 유의미한 영향을 나타내지 않은 것으로 밝혀짐. 중증 신장 손상 (eGFR <30 ml/min/1.73m2)을 나타낸 환자들은 제2상 및 제3상 시험에서 제외되었기 때문에 본 비교에는 나타나지 않음. 노출량 중앙값은 경증 내지 중등도 신장애를 나타낸 환자에서 더 높았으나, 중등도 신장애 하위 모집단의 적은 표본 크기(n=35)로 인해 어떠한 결론을 내리는 것도 제한적임. 경증 내지 중등도 신장애를 나타낸 환자에서 전체 노출량 범위는 정상 신기능을 나타낸 환자에 대해 예상된 노출량 범위와 중첩되었음

- **간장애 환자**

- 다른 항체와 마찬가지로, 프레마네주맙은 단백질 이화작용을 통해 주로 대사될 것이 예상되며, 이에 따라, EMA 및 FDA와 합의하여 프레마네주맙을 사용한 생체외 및 생체내 대사 시험은 실시되지 않았음

- 225 mg 월 1회 및 675 mg 분기 당 1회 피하투여 후 예상된 프레마네주맙 노출량은 정상 간기능을 나타낸 환자와 경증 내지 중등도 간기능을 나타낸 환자에서 비슷했음. 단, 중등도 간장애 환자는 4명만 있었음

- **주사부위**

- 복부, 팔, 대퇴는 Ka에 대한 주사부위 잠재적 영향평가에서 노출량의 차이가 없는 것으로 나타남

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 약물-약물상호작용**(DDI) :** CYP450에 영향을 주지 않을 것으로 예상되어 미실시

  병용 약물로 자주 쓰이는 에르고타민/트립탄의 경우 임상시험 참여자의 가능한 데이터를 분석한 결과, 프레마네주맙 노출량은 급성 약물(에르고타민/트립탄) 사용시 약간 더 높았으나 대체로 중첩되었음. 에르고타민/트립탄 사용은 PPK 분석에서 통계적으로 유의미한 공변량이 아니었음

6.4.4. 집단 약동학시험

- CM 또는 EM 환자에 대한 시험 5건(LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050

및 TV48125-CNS-30051) 및 건강한 시험대상자에 대한 시험 2건(TV48125-PK-10078 and LBR-101- 011)에서 입수된 피하투여 데이터를 통합

- 제1상, 제2b상 및 제3상 시험에 등록된 2,546명에서 채취된 총 13,745건의 프레마네주맙 농도가 PPK 모형화를 위해 사용됨

- **약동학적 분석 결과**

- 2-compartment model임. 용량 조절은 필요하지 않음. 여러 임상시험 중 체중 하위군, 당뇨 동반질환 유무에 따른 임상 반응 평가에서 유의한 차이가 없었음.

- 용량에 따른 약동학적 평가결과, CL, Vc, Ka와는 영향을 주지 않는 것으로 평가되었으며, 3가지 용량(225 675, 900mg)의 3개월 투여결과 약물노출이 중첩됨을 확인함

- **공변량 분석**

- 프레마네주맙의 PK에 대한 체중, 연령, 성별, 인종, 알부민, 신기능 범주, 크레아티닌 청소율, 주사부위 및 병용약물의 평가가 포함. 항-약물 항체(ADA, anti-drug antibody) 상태(양성 또는 음성), 환자 상태 및 간기능 분류는 관심대상 공변량을 나타낸 모집단 환자수가 너무 적어(예, 전체 모집단의 10% 미만) 공변량 분석에서 시험되지 않았음

- 급성 약물(ergotamine, traptan)을 함께 투여했을 경우, 투여하지 않은 경우와 비교시 프레마네주맙의 노출이 약간 증가하나 중첩되며, 통계적으로 유의성이 있는 공변량으로 여겨지지 않았음

- 경증 혹은 중등증의 신장애가 있는 사람에서의 약물의 노출이 증가하였으나, 중등증의 신장애 표본(35명)이 적어 이 결과를 바탕으로 투여중지를 결정하기 어려우며, 경증의 신장애 환자에서의 노출은 정상인과의 노출과 중첩되는 결과를 보임.

- 항-약물 항체가 양성인 경우 예측 모델을 통한 중앙값이 약간 낮으나, 음성인 환자에서의 노출 범위 내에 있는 결과임

- **결론**

- 2-구획모델의 1차 흡수 및 배설시 체중에 따라 CL, Vc에 영향을 미침. 체중이 증가함에 따라 프레마네주맙의 노출이 증가하는 결과를 보였으며, 연령, 알부민농도, 신장애정도, 성별, 인종에 대한 영향은 없음

- 경증 또는 중증의 간장애 환자 및 항-약물 항체의 양성인 환자에서의 프레마네주맙의 노출이 감소하지 않는다고 평가함

- 시뮬레이션 결과에 따라, 3개월의 투여결과 1개월 투여와 3개월(분기마다) 투여시 약 168일 동안 약물에 노출이 되며, 최초 675mg 피하 투여후 225mg을 1개월마다 피하 투여할 경우 빠른 속도로 혈장에 노출이 되며(약간 높은 농도로 노출이 됨) 몇 개월 동안 항정상태를 이룸

- 1개월 간격 투여 및 3개월 간격 투여시 각각 2.4배, 1.2배씩 약물이 축적됨을 확인함

6.4.5. 약력학시험(PD)

- **노출-반응 모델링 및 유효성 시뮬레이션**

- 노출-반응 모델은 2b상 시험과 3상 시험의 통합 데이터를 이용해 성인의 EM 및 CM 치료에서 프레마네주맙의 유효성 평가변수에 대한 노출-반응 관계의 특성을 평가하기 위해 개발됨

- 모델기반 시뮬레이션 결과에 따르면, EM에 대하여, 첫 1개월까지 675 mg 분기 1회 및 225mg 월 1회 프레마네주맙 투여계획으로 적어도 50% 감소를 달성한 가상 환자의 백분율이 위약으로 치료받은 환자보다 상당히 더 높은 것으로 나타났고 이 추세가 3개월 내내 계속될 것으로 예측됨. 3개월 동안의 평균 반응에 대해서는, 프레마네주맙 675 mg 분기 1회 및 225 mg 월 1회로 치료받은 가상 환자의

약 45%가 베이스라인 대비 적어도 50% 감소를 달성할 것으로 예측되었고 이 값은 위약군의 백분율(19%)보다 훨씬 더 높았음

- CM에 대하여, 1개월 시점에 225 mg 시작용량을 투여받은 환자와 비교해 675 mg 시작용량을 투여받은 환자에서 더 높은 백분율의 가상 환자가 중등증 이상 두통 월간 일수의 베이스라인 대비 50% 감소를 달성할 것으로 예측되었고, 두 시험군의 백분율이 위약군보다 상당히 더 높은 것으로 나타남. 3개월 동안의 평균 반응에 대해서는, 가상 환자의 38% ~ 44%가 675 mg 시작용량으로 및 시작용량 없는 675 mg 분기별 1회 및 225 mg 월 1회 프레마네주맙 투여계획으로 베이스라인 대비 적어도 50% 감소를 달성할 것으로 예측되었고, 모든 값은 위약군의 백분율(21%)보다 훨씬 더 높았음. 베이스라인 대비 적어도 50% 감소를 달성한 가상 환자의 백분율이 가장 높은 투여계획은 675 mg 시작용량으로 225mg 월 1회 투여계획이었고, 그 다음은 675 mg 분기별 1회 그리고 225 mg 월 1회였음. 마지막 두 투여계획은 유사한 영향을 보였음.

- **노출-반응 안전성 모델링: 활력징후 이상사례**

- 노출-반응 안전성 분석은 2건의 2b상 시험(Study LBR-101 -021 및 LBR-101 - 022)과 3건의 3상 시험(Study TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 및 TV48125-CNS-30051에서 이상사례(adverse event, AE)로 정의된 활력징후 데이터를 이용해 실시
- 총 108명(3.8%)의 환자가 치료기간의 첫 3개월 동안 적어도 1회의 비정상적 심박수 발생을 경험. 비정상적 심박수 발생률은 위약군보다 활성 치료군에서 약간 더 낮았고, 용량-반응 관계의 어떤 추세도 관찰되지 않았음. 비정상적 심박수 사례가 위약군에서 더 많이 관찰되었기 때문에 비정상적 심박수의 위험이 증가했다는 징후는 없었음
- 관찰된 혈압 사례(낮은 및 높은 확장기 혈압과 수축기 혈압 사례)의 발생률은 용량-반응 관계의 어떤 추세도 보이지 않았음. 노출 측정은 낮은 또는 높은 확장기 혈압이나 수축기 혈압 사례의 확률에 대한 통계적으로 유의한 예측인자(a=0.05)가 아닌 것으로 밝혀짐
- 프레마네주맙 노출의 분포는 CM 및 EM 환자 모두에 대해 그리고 체중 사분위수 전체에 걸쳐, 활력징후 AE를 경험하지 않은 환자와 활력징후 AE를 경험한 환자를 비교했을 때 유사하였음
- 전체적으로, 시험용량에서 비정상적으로 낮거나 높은 수축기 및 확장기 혈압과 비정상적 심박수를 포함한 선택된 AE와 프레마네주맙 노출 간에 노출-반응 관계가 없음을 보여줌

- **칼시토닌 유전자관련 펩타이드(CGRP)**

- 프레마네주맙의 표적(CGRP 리간드)에의 결합은 비인간 모델에서 그 특성이 평가됨
- 프레마네주맙은 CGRP에 의해 유도된 생체내 고리형 아데노신 일인산뿐만 아니라 전기 자극 후 랫트 발 피부와 중경막동맥에서 혈류량 증가를 방지하고 사이노몰구스 원숭이에서 캡사이신-유도 피부 발적 반응을 용량 의존적으로 억제하였음

- **정밀 QT 평가**

- 프레마네주맙은 분자량이 148 kDa인 단클론항체임에 따라 세포막을 통과할 수 없는 대분자이고 hERG(human Ether-a-go- go-related gene) 칼륨 이온 채널을 차단할 가능성은 매우 낮으므로 이 항체에의 노출로 인해 QT 간격을 연장시킬 수 있는 이온 채널 차단은 예상되지 않음
- 지금까지 실시된 1상, 2b상 및 3상 임상시험에 근거하여, CGRP는 심장 전도 또는 심실 재분극에 직접적인 영향을 미치지 않는 것으로 보임
- ICH E14 Q&A에 의거, 정밀 QT 시험은 mAb인 프레마네주맙 개발의 일부로서 필요하지 않았으며 이는 EMA 및 FDA의 승인을 받음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험 No.	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
치료적 확증시험							
3	TV48125-CNS-30049	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 병행군 시험	만성편두통환자 남성 139명/여성 99명 18-70세	위약 675mg/위약/위약 675/225/225mg	12주	유효성 안전성 약동학 면역원성	유효성: 두 개의 프레마네주맙 투여군에서 모든 유효성 평가변수에 대해 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 나타냄 안전성: 프레마네주맙 sc가 2가지 투여용법(675 mg/위약/위약 또는 675/225/225 mg) 중 어느 용법에서도 CM 환자에 대해 3개월간 대체로 안전하였고 우수한 내약성을 보여줌 (상세 내용 6.5.2. 핵심시험시험 참조)
3	TV48125-CNS-30050	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 병행군 시험	삽화성 편두통 환자 남성 133명 / 여성 742명 18-70세	위약 675mg/위약/위약 225/225/225mg	12주	유효성 안전성 약동학 면역원성	유효성: 두 개의 프레마네주맙 투여군에서 모든 유효성 평가변수에 대해 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 나타냄 안전성: 2가지 프레마네주맙 투여용법(675 mg sc 이후 위약과 월 1회 225 mg sc)은 3개월간 성인 EM 환자에게 투여될 경우 대체로 안전하였고 우수한 내약성을 보여줌 (상세 내용 6.5.2. 핵심시험시험 참조)
3	TV48125-CNS-30051	무작위배정, 이중 눈가림, 병행군 시험	CM: 남성 132명/여성 977명 EM: 남성 113aud/여성 677명 18-70세 CM/EM	225mg 월 1회 (새로운 CM 환자는 675mg 후 월 225mg) 675mg 분기 1회(총 4회)	12개월	유효성 안전성	유효성: 처음 12주 치료기간에 관찰된 개선이 장기투여로 추가 12개월 동안 유지됨 안전성: 초기용량 675 mg 후 225 mg 월 1회, 225 mg 월 1회 및 675 mg 분기 당 1회 피하 투여된 프레마네주맙은 CM 및 EM 성인 환자를 대상으로 최대 12개월까지 안전하고 내약성이 우수함 (상세 내용 6.5.2. 핵심시험시험 참조)
편두통 환자에 대한 치료적 탐색시험							
2	LBR-101-021	무작위배정, 이중 눈가림, 이중 더미, 위약 대조, 병행군 시험	만성편두통 환자 남성 37명/여성 227명 18-65세	위약 675/225/225mg 900/900/900mg	12주	유효성 안전성	1차 유효성 평가변수로서 3개월 동안 중등도 이상의 월 두통 일수의 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 입증함. 프레마네주맙 225 mg 월 1회(675 mg 시작용량으로) 투여시 위약 대비 1개월, 2개월 및 3개월 동안 개선이 관찰됨

2	LBR-101-022	무작위배정, 이중 눈가림, 이중 더미, 위약 대조, 병행군 시험	삽화성편두통 환자 남성 36명/여성 261명 18-65세 EM	위약 225/225/225mg 675/675/675mg	12주	유효성 안전성	1차 평가 변수로서 3개월 동안 편두통 일수의 통계적으로 유의한 차이를 입증함. 프레마네주맙 225 mg 월 1회 투여시 위약 대비 1개월, 2개월 및 3개월 동안 개선이 관찰됨

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 만성 편두통(TV48125-CNS-30049)

- 만성 편두통(Chronic Migraine)의 예방 치료와 관련하여 프레마네주맙(TEV-48125)의 2가지 피하 투여 용법과 위약의 유효성과 안전성을 비교하는 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 시험 (3상)

- 투여군: 위약(위약/위약/위약) / 675mg 분기 1회(675mg/위약/위약)/ 675mg 초기 투여후 월 1회 225mg (675/225/225mg)
- 대상환자: 18세부터 70세까지 남성 및 여성 환자, 최소 12개월 동안 편두통 이력(ICHD-3 베타 기준에 정의됨)을 나타냈고 28일 도입기간 동안 후향적으로 확진된 CM(즉, 최소 15일의 편두통이 동반된 두통/최소 8일의 편두통 가능징후)을 나타냄
- 치료기간: 12주
- 유효성 평가변수
  - ✓ 12주 기간 동안 월 중등도 이상의 두통 발생일수(MHD)의 베이스라인 대비 평균 변화
- 2차 유효성 평가변수
  - ✓ 12주 기간 동안 월 편두통 발생일수(MMD)의 베이스라인 대비 평균 변화
  - ✓ 4주 기간 동안 월 중등도 이상 두통 발생일수(MHD)의 베이스라인 대비 평균 변화
  - ✓ 12주 기간 동안 중등도 이상 두통 발생일수(MDH)가 50% 이상 감소한 환자 비율
  - ✓ 편두통 예방약물을 투여 받지 않은 환자에 대해 시험약 첫 투여후 12주 기간 동안 월 중등도 이상 두통 발생일수(MHD)의 베이스라인으로부터 평균 변화
  - ✓ 마지막 투여 4주 시점에 HIT-6 점수의 베이스라인 대비 변화
  - ✓ 12주 기간 동안 월 급성 두통약물 사용일수(MAHMD)의 베이스라인 대비 변화

- 유효성 결과 요약

유효성 평가변수	위약 (n=371)	675 mg/위약/위약 (n=375)	625/225/225 mg (n=375)
중등도 이상의 월 두통 일수 (MHD)			
베이스라인 (SD)	13.3 (5.80)	13.2 (5.45)	12.8 (5.79)
평균 변화[a] (95% CI)	-2.5 (-3.06, -1.85)	-4.3 (-4.87, -3.66)	-4.6 (-5.16, -3.97)
효과 차이 (95% CI)[b]	-	-1.8 (-2.45, -1.13)	-2.1 (-2.77, -1.46)
P값[a] (vs. 위약)	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
월 편두통 일수 (MMD)			
베이스라인 (SD)	16.3 (5.13)	16.2 (4.87)	16.0 (5.20)
평균 변화[a] (95% CI)	-3.2 (-3.86, -2.47)	-4.9 (-5.59, -4.20)	-5.0 (-5.70, -4.33)
효과 차이 (95% CI)[b]	-	-1.7 (-2.44, -0.92)	-1.9 (-2.61, -1.09)
P값[a] (vs. 위약)	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
중등도 이상의 월 두통 일수가 50% 이상 감소한 환자	18.1%	37.6%	40.8%

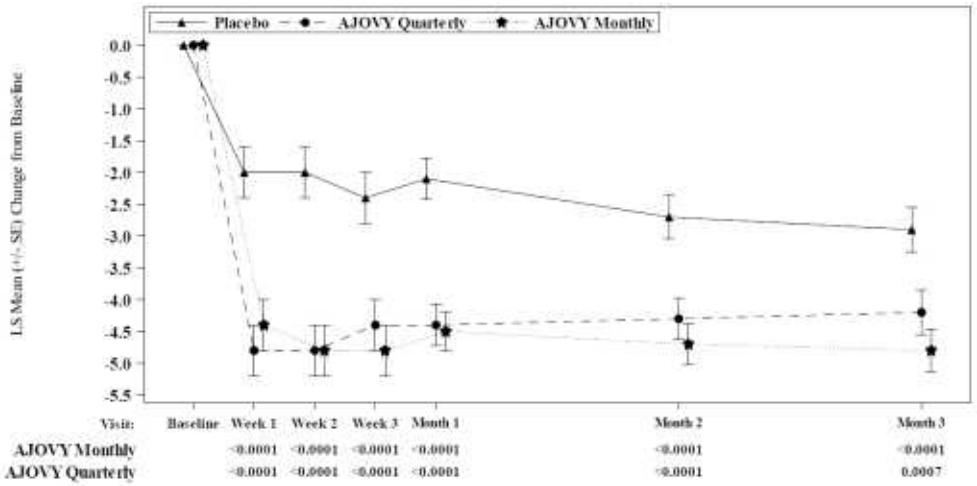
백분율 [%]			
P값 (vs. 위약)	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
중등도 이상의 월 두통 일수가 75% 이상 감소한 환자 백분율 [%]	7.0%	14.7%	15.2%
P값 (vs. 위약)	-	*p=0.0008*	*p=0.0003*
두통 영향 검사 (HIT-6) 베이스라인 (SD) 평균 변화[a] (95% CI)	 64.1 (4.79) -4.5 (-5.38, -3.60)	 64.3 (4.75) -6.4 (-7.31, -5.52)	 64.6 (4.43) -6.7 (-7.71, -5.97)
P값 [a] (vs. 위약)	-	*p=0.0001*	*p<0.0001*
월 급성 두통 약물 투여 일수 (MAHMD) 베이스라인 (SD) 평균 변화[a] (95% CI) 효과 차이 (95% CI)[b]	 13.0 (6.89) -1.9 (-2.48, -1.28) -	 13.1 (6.79) -3.7 (-4.25, -3.06) -1.7 (-2.40, -1.09)	 13.1 (7.22) -4.2 (-4.79, -3.61) -2.3 (-2.95, -1.64)
P값 [a] (vs. 위약)	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*

SD: 표준편차, CI: 신뢰구간

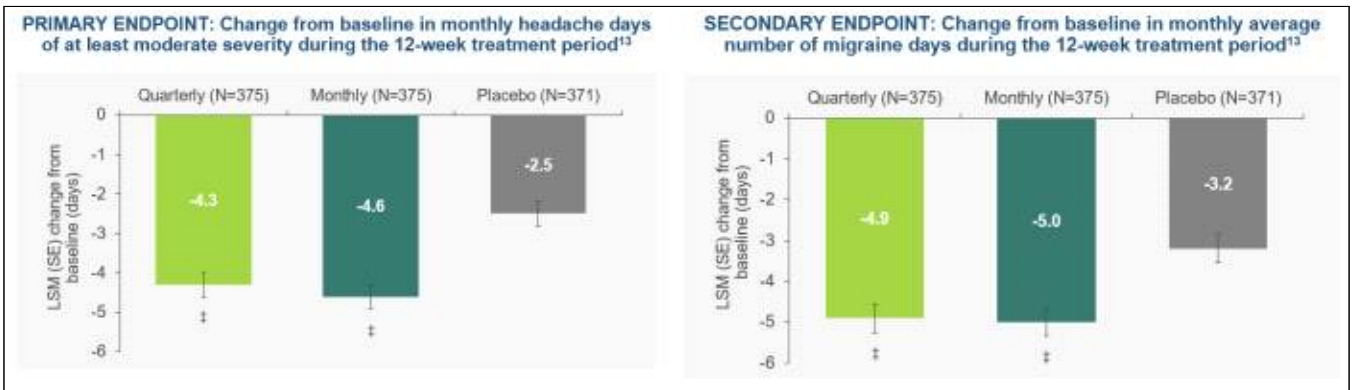
a) 모든 평가변수에 대해 평균 변화량과 신뢰구간은 ANCOVA 모델에 근거함

b) 효과 차이는 MMRM 분석에 근거함

MMRM을 이용한 투여군별 베이스라인 대비 중등도 이상의 월 두통 일수(MHD)의 변화



ANCOVA 모델을 이용한 유효성 평가변수 분석 결과



Monthly: p<0.0001, -2.1 (-2.76, -1.45) Quarterly: p<0.0001, -1.8 (-2.46, -1.15)	Monthly: p<0.0001, -1.8 (-2.61, -1.09) Quarterly: p<0.0001, -1.7 (-2.48, -0.97)

- 안전성 결과 요약

✓ 프레마네주맙 sc가 2가지 투여용법(675 mg/위약/위약 또는 675/225/225 mg) 중 어느 용법에서도 CM 환자에 대해 3개월간 대체로 안전하였고 우수한 내약성을 보여줌

✓ 치료와 관련된 것으로 평가한 이상 사례의 대부분은 주사 부위 통증, 주사 부위 경결(induration), 주사 부위 홍반을 포함한 주사 부위 반응이었고 중증도 측면에서 경증이었음

✓ 중대한 이상 사례의 총 발생률은 낮았고 치료군 간에 유사하였음

✓ 특별한 주의를 요하는 이상 사례(Adverse events of special interest, AESI)는 치료군에 걸쳐 빈번하게 발생하지 않았다.

✓ 혈청화학검사, 혈액검사, 혈액응고검사, 소변검사 수치, 활력 징후 측정치, ECG 소견, 신체검사 소견에서 치료군 내 또는 치료군 간의 유의미한 경향은 존재하지 않았음. 환자 754명 중 2명(0.3%)이 치료 후에 발생한 ADA 반응을 나타낸 것으로 확인되었고 ADA 발생과 관련된 심각한 안전성 결과는 발생하지 않았음

- 약동학 결과 요약

✓ 프레마네주맙 혈중농도의 PK 분석은 부하 용량 675 mg이 225 mg 용량 수준에서의 항정상태에 도달할 수 있거나 예상된 항정상태에 비해 다소 높은 노출량도 유도할 수 있음을 보여주었음. 프레마네주맙 675 mg/위약/위약 치료군의 경우, 혈중농도의 거동은 단회 투여에서 예상되는 거동과 동일하였음

2) 삽화성 편두통(TV48125-CNS-30050)

- 삽화성 편두통(Episodic Migraine)의 예방 치료와 관련하여 프레마네주맙(TEV-48125)의 2가지 피하 투여용법과 위약의 유효성과 안전성을 비교하는 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 시험 (3상)

- 투여군: 위약 (위약/위약/위약) / 675mg 분기 1회(675mg/위약/위약) / 225mg 월 1회 (225/225/225mg)

- 대상환자: 18세부터 70세까지 남성 및 여성 환자, 최소 12개월 동안 편두통 이력(ICHD-3 베타 기준에 정의됨)을 나타냈고 28일 도입기간 동안 6 ~ 14일이 발생한 두통 및 최소 4일의 편두통 또는 아형이 동반된 EM이 후향적으로 확진됨

- 치료기간: 12주

- 유효성 평가변수

  ✓ 1차 평가변수: 12주 기간 동안 월 편두통 발생일수(MMD)의 베이스라인 대비 평균 변화

  ✓ 2차 유효성 평가변수

  - 12주 기간 동안 월 중등도 이상 두통 발생일수(MHD)의 베이스라인 대비 평균 변화
  - 4주 기간 동안 월 편두통 발생일수(MMD)의 베이스라인 대비 평균 변화
  - 12주 기간 동안 월 편두통 발생일수(MMD)가 50% 이상 감소한 환자 비율
  - 편두통 예방약물을 투여 받지 않은 환자에 대해 시험약 첫 투여후 12주 기간 동안 월 편두통 발생일수(MMD)의 베이스라인으로부터 평균 변화
  - 12주 기간 동안 월 급성 두통약물 사용일수(MAHMD)의 베이스라인 대비 변화
  - 시험약 마지막 투여 후 12주 기간 동안 MIDAS 점수의 베이스라인 대비 변화

- 유효성 결과 요약

유효성 평가변수	위약 (n=290)	675 mg/위약/위약 (n=288)	225/225/225 mg (n=287)
월 편두통 일수 (MMD)			
베이스라인 (SD)	9.1 (2.65)	9.2 (2.62)	8.9 (2.63)
평균 변화[a] (95% CI)	-2.2 (-2.68, -1.71)	-3.4 (-3.94, -2.96)	-3.7 (-4.15, -3.18)

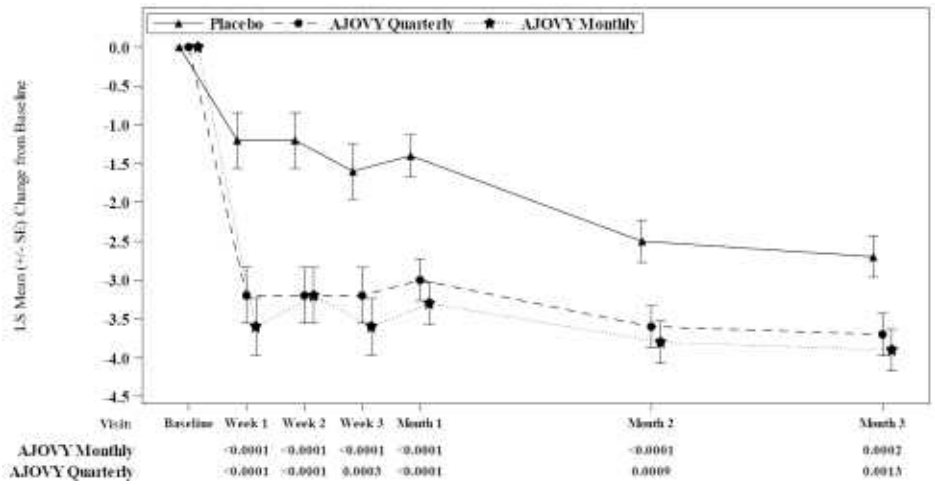
효과 차이 (95% CI)[b]	-	-1.2 (-1.74, -0.69)	-1.4 (-1.96, -0.90)
P값[a] *(vs. 위약)*	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
중등도 이상의 월 두통 일수 (MHD)			
베이스라인 (SD)	6.9 (3.13)	7.2 (3.14)	6.8 (2.90)
평균 변화[a] (95% CI)	-1.5 (-1.88, -1.06)	-3.0 (-3.39, -2.55)	-2.9 (-3.34, -2.51)
효과 차이 (95% CI)[b]	-	-1.5 (-1.95, -1.02)	-1.5 (-1.92, -0.99)
P값[a] *(vs. 위약)*	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
월 편두통 일수가 50% 이상 감소한 환자			
백분율 [%]	27.9%	44.4%	47.7%
P값 (vs. 위약)	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
월 편두통 일수가 75% 이상 감소한 환자			
백분율 [%]	9.7%	18.4%	18.5%
P값 (vs. 위약)	-	*p=0.0025*	*p=0.0023*
편두통 장애 평가 (MIDAS)			
베이스라인 (SD)	37.3 (27.75)	41.7 (33.09)	38 (33.30)
평균 변화[a] (95% CI)	-17.5 (-20.62, -14.47)	-23.0 (-26.10, -19.82)	-24.6 (-27.68, -21.45)
P값[a] *(vs. 위약)*	-	*p=0.0023*	*p<0.0001*
월 급성 두통 약물 투여 일수 (MAHMD)			
베이스라인 (SD)	7.7 (3.60)	7.7 (3.70)	7.7 (3.37)
평균 변화[a] (95% CI)	-1.6 (-2.04, -1.20)	-2.9 (-3.34, -2.48)	-3.0 (-3.41, -2.56)
효과 차이 (95% CI)[b]		-1.3 (-1.73, -0.78)	-1.3 (-1.81, -0.86)
P값[a] *(vs. 위약)*	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*

SD: 표준편차, CI: 신뢰구간

a) 모든 평가변수에 대해 평균 변화량과 신뢰구간은 ANCOVA 모델에 근거함

b) 효과 차이는 MMRM 분석에 근거함

MMRM을 이용한 투여군 별 베이스라인 대비 월 편두통 일수(MMD)의 변화

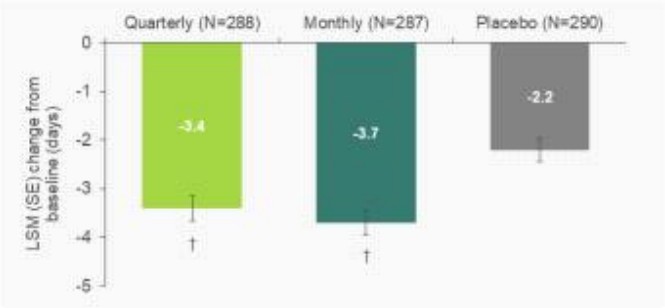


ANCOVA 모델을 이용한 1차 유효성 평가변수 결과

Monthly: p<0.0001, -1.5 (-2.01, -0.93)

Quarterly: p<0.0001, -1.3 (-1.79, -0.72)

PRIMARY ENDPOINT: Change in monthly migraine days from baseline to Week 12[12]



- 안전성 결과 요약

✓ 2가지 프레마네주맙 투여용법(675 mg sc 이후 위약과 월 1회 225 mg sc)은 3개월간 성인 EM 환자에게 투여될 경우 대체로 안전하였고 우수한 내약성을 나타냄

✓ 중대한 이상사례의 총 발생률은 낮았고 치료군 간에 유사하였음. 이상 사례의 특이적인 양상은 확인할 수 없었으며, 어떤 중대한 이상 사례도 1명 이상의 환자에서 발생하지 않았음

✓ 이상사례로 인해 시험을 중단한 환자는 많지 않았으며 중단율에서 치료군 간 차이는 관찰되지 않음

✓ 주사 부위 통증, 주사 부위 경결, 주사 부위 홍반이 가장 흔하게 보고된 이상 사례였음. 치료 관련 주사 부위 이상 사례의 발생률은 3개 치료군 간에 유사하였음

✓ 환자 579명 중 4명(0.7%)이 치료 후에 발생한 ADA 반응을 나타낸 것으로 확인되었고 ADA 또는 NAb 발생과 관련된 심각한 안전성 결과는 발생하지 않음

✓ 혈청화학검사, 혈액검사, 혈액응고검사, 소변검사 수치, 활력 징후 측정치, ECG 소견, 신체검사 소견에서 치료군 내 또는 치료군 간의 유의미한 경향은 존재하지 않았음

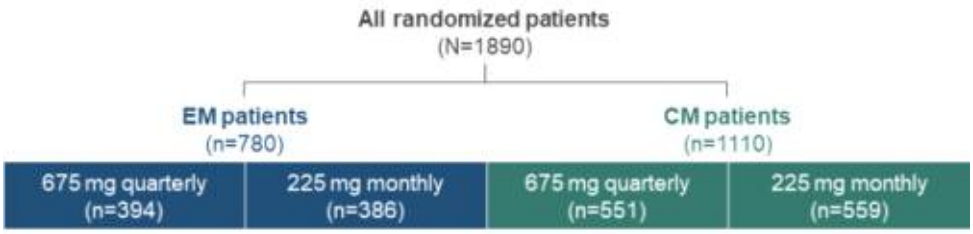
- 약동학 결과 요약

✓ 프레마네주맙 혈중농도의 PK 분석은 225/225/225 mg의 용량 수준에서 프레마네주맙 월 1회 sc 투여 3개월 이후 항정상태에 도달하지 않았음을 보여주었고, 675 mg/위약/위약군의 경우, 혈중농도의 거동은 단회 투여에서 예상되는 거동과 동일하였음

3) 편두통(만성, 삽화성)에 대한 장기 안전성 유효성 평가시험

- **TV48125-CNS-30051:** 편두통(CM 및 EM)의 예방적 치료를 목적으로 피하 투여한 TEV-48125의 12개월 투여 (6.5개월 관찰기간)의 장기 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하는 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 병행군간 시험

- 투여군



- 결과

✓ 프레마네주맙은 노출 연장 후 EM 또는 CM 성인 환자를 대상으로 대체로 안전하고 우수한 내약성이 계속되었음. 중대한 이상사례는 빈번하지 않게 발생

- ✓ 이상사례 프로파일은 치료군에 걸쳐 비슷하였고 가장 흔한 이상사례는 경증 내지 중등도 주사 부위 반응이며, 여기에는 주사 부위 경화, 주사 부위 통증, 주사 부위 홍반 및 주사 부위 출혈이 포함됨
- ✓ 임상 실험실 검사, 활력징후, 신체검사 결과 또는 ECG에서 관찰된 안전성 실마리정보는 없었음. 치료후 발생한 면역원성에 대해 확인된 안전성 실마리정보도 없었음
- ✓ 탐색적 유효성 결과에서는 환자가 1개월 시점에 반응을 달성하였고(편두통 발생일수, 중등도 이상 두통 발생일수 및 급성 두통 약물 사용일 감소), 6개월까지 해당 반응을 유지한 것이 나타났으며 편두통과 관련된 장애도 감소시켰음
- ✓ 초기용량 675 mg 후 225 mg 월 1회, 225 mg 월 1회 및 675 mg 분기 당 1회 피하 투여된 프레마네주맙은 CM 및 EM 성인 환자를 대상으로 최대 12개월까지 안전하고 내약성이 우수함이 이 시험의 중간 결과에서 나타남

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- Study **406-102-00001:** 만성 편두통의 예방적 치료를 목적으로 피하 투여한 TEV-48125의 유효성 및 안전성을 평가하는 다기관 공동, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 병행군간 시험 (2b/3상)
- Study **406-102-00002:** 삽화성 편두통의 예방적 치료를 목적으로 피하 투여한 TEV-48125의 유효성 및 안전성을 평가하는 다기관 공동, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 병행군간 시험 (2b/3상)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 개개의 시험 결과를 비교분석하거나 복수시험의 데이터를 합친 분석방법이 있음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2건의 3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험의 유효성 결과는 모든 1차 및 2차 유효성 뿐 아니라 대부분의 탐색적 유효성 측정에서 프레마네주맙 월 1회 및 분기 1회 치료가 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선과 관련이 있음을 입증하였음
- 월 1회 및 분기 1회 프레마네주맙 투여 모두 핵심시험 치료기간 동안 효과가 유지되었고 유효성은 최대 총 15개월의 장기 안전성 시험 내내 유지되었음
- 편두통 예방을 위한 3가지 투여계획(225mg 월 1회, CM 환자에서만 675mg 시작용량으로 225mg 월 1회 및 675mg 분기 1회) 중, 신청인은 추가 분석을 통해 월 1회 투여에서 CM 환자의 675mg 시작용량은 임상적으로 유의미한 추가 이득을 제공하지 않음을 보였고 이에 투여방법이 225mg 월 1회 또는 675mg 분기 1회로 단순화됨
- 편두통 (EM 및 CM) 성인 환자에서 프레마네주맙 225mg 월 1회 및 675mg을 3개월 간격으로 1회 투여요법의 유효성이 인정됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 편두통(EM 및 CM) 환자 대상의 임상시험 5건(2b상 시험 2건 및 3상 시험 3건)에서 환자(N=2512) 및 건강한 시험대상자(N=474) 총 2,986명이 최소 1회 프레마네주맙 용량에 노출되었으며, 환자(N=861) 및 건강한 시험대상자(N=67) 928명이 프레마네주맙 편두통 임상개발 프로그램을 구성하는 임상시험

14건에서 최소 1회 위약 용량에 노출되었음

- 프레마네주맙을 투여 받은 편두통(EM 및 CM) 환자(코호트 4) 중 2,290명은 최소 3개월 동안 치료를 받았으며, 1,735명은 최소 6개월 동안 치료를 받았고, 1,454명은 최소 12개월 동안 치료를 받았음. 편두통 임상개발 프로그램에서 최대 환자 노출량은 583일이었음
- 프레마네주맙은 유사 CGRP 항체제제에서 나타난 이상반응인 주사부위반응을 제외하고는 삽화성 및 만성 편두통 환자에서 전반적으로 양호한 내약성을 보임
- CGRP가 심혈관계 질환에 대한 우려로 인해 수행된 원숭이 반복투여독성시험의 심장 안전성 관련 심전도 검사 결과, 대조군과 통계적으로 일시적 차이를 보였으나 약물과의 인과관계가 없다고 판단하였고 및 임상시험에 참여한 심장관련 이상반응등에 대한 안전성 프로파일을 심장 전문의(Richard Kovacs, MD 등)가 분석하여 심장 안전성 문제를 나타내지 않음에 대한 결과 보고서를 제출했으나, 높은 심혈관계 위험 인자를 가진 환자들을 임상시험 당시 제외되어서 충분한 결론을 내리기는 어려움. 이에 사용상 주의사항에 외국 허가사항(유럽)에 반영된 “심혈관계 위험 : 주요 심혈관계 위험이 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. 이들 환자에 대한 이용가능한 안전성 자료는 없다”는 문구 반영함
- 시판후의 위해성 관리 계획을 통해 3,000례에서 안전성 추적 관찰 예정

6.5.9. 유익성-위해성 평가

- 상당수의 편두통(EM 및 CM) 환자가 예방요법을 필요로 하지만 현재 허가된 편두통 예방약물은 안전성 및 내약성 프로파일, 유효성 발현 지연 및/또는 사용을 제한하는 어려운 투여계획(번거로운 적정 일정) 때문에 지장을 받음
- 프레마네주맙은 CGRP 길항제로서 편두통의 예방요법에 효과적이고 내약성이 우수하며 병용 요법 및 단독요법으로서 유사하게 효과적일 뿐만 아니라 구제약물 사용을 줄일 수 있다는 것을 입증하였음. 증상의 개선은 투여 후 1주일 시점에 분명했고, 장기 안전성 시험의 결과는 핵심시험에서 관찰된 유효성이 모든 1차 및 2차 측정에 대해 최대 총 15개월 동안 유지된다는 것을 입증함.
- 프레마네주맙 및 위약으로 치료받은 환자에서 가장 흔한 이상사례는 주사부위 통증, 주사부위 경화 및 주사부위 홍반이었으며 이러한 주사부위 반응은 모든 치료군에서 일시적이었고, 경증 내지 중등증이었으며, 시험 중단으로 이어진 사례가 거의 없었음. 프레마네주맙의 약인성 간 손상, 아나필락시스 또는 과민반응, 안과적 이상사례, CGRP 억제의 잠재적 심혈관 영향 또는 면역원성에 대한 특별한 우려는 없었음.
- 장기시험(Study TV48125-CNS-30051) 동안, 안전성 프로파일이 변하지 않았고, 확인된 새로운 안전성 우려가 없었으며 유효성 부족에 기인한 중도탈락의 경향이 관찰되지 않음
- 225 mg 월 1회 및 675 mg 분기별 1회 프레마네주맙 치료는 가장 중증 형태를 포함해 EM 및 CM 환자에게 새로운 옵션을 제공할 것이며, 모든 주요 유효성 측정에 유의한 영향을 미치고, 주요 안전성 우려가 없고, 유연한 투여 옵션과 급성 의약품 사용 감소의 가능성 때문에 현재 제공되고 있는 편두통 의약품보다 치료 계획을 더 잘 준수할 가능성이 있는 의약품이 될 것임
- 편두통 일수가 한 달에 적어도 4일인 편두통 성인 환자에서 프레마네주맙의 안전성/내약성 프로파일 및 입증된 유효성에 근거하여, 프레마네주맙의 전체 유익성-위해성 평가는 호의적임

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 만성 편두통 (CM) 및 삽화성 편두통 (EM) 성인 환자를 대상으로 2b/3상 임상시험 2개 (Studies

406-102-00001 및 406-102-00002)에 한국인 환자를 등록. 총 145명의 한국인 환자가 시험 2개에 등록되었고 시험약을 최소 1회 투여 받았음 (CM 환자 90명과 EM 환자 55명).

- Studies 406-102-00001 및 406-102-00002에서 얻은 한국인 하위군에 대한 유효성 결과는 Studies 406-102-00001 및 406-102-00002의 전체 시험대상군 이외에 주요 3상 시험인 Studies TV48125-CNS-30049 및 TV48125-CNS-30050에서의 전체 환자군 및 일본인 환자 하위군과 함께 제시되었음. 이와 유사하게, 한국인 하위군에 대한 안전성 결과를 Studies 406-102-00001 및 406-102-00002의 전체 시험대상군 이외에 Studies TV48125-CNS-30049 및 TV48125-CNS-30050의 전체 환자군 및 일본인 환자 하위군과 비교하였음
- 유효성: Study 406-102-00001 및 Study 406-102-00002에서 한국인 하위군의 환자에 대해 개별 프레마네주맙 치료군에서 얻은 베이스라인으로부터 LS 평균 변화에 대한 ANCOVA 결과는 요약된 다른 시험대상군 3개와 일치하였음
- 안전성: Study 406-102-00001 및 Study 406-102-00002의 환자들 중 한국인 하위군에 대해 제시된 안전성 프로파일은 전체 시험대상군 2개와 일치하였음. 가장 빈번하게 보고된 치료와 관련된 이상사례는 주사부위 통증, 주사부위 경화 및 주사부위 홍반이었음

6.4.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 전반적으로 인종적 감수성의 확률이 낮을 것으로 예상됨

약동학적 특성	선형: 225, 675 및 900mg을 월 1회 3회 투여시 용량 보정(dose-normalized) 노출량이 중첩됨을 보여주며 이는 프레마네주맙의 용량 비례성을 제안함
약력학적 특성	노출-반응 모델-기반 시뮬레이션 결과, 225mg 월1회, 675mg 분기 1회 및 초기 675m 투여후 월 225mg 투여 간 완만한 PD 곡선을 보여줌
치료용량 범위	넓음: 225mg 월 1회 내지 900mg 월 1회의 용량범위에 걸쳐 유효성이 입증됨
대사	간 대사를 거치지 않고 단백질 분해 이화작용을 통해 주로 대사
생체이용률	피하 투여 후 절대 생체이용률은 225mg, 900mg의 경우 각각 53.8%, 57.2% 집단약동학 모델에서 평가된 절대 생체이용률은 66%로 추정
단백결합	프레마네주맙은 고분자 단백질이므로 PK에 영향을 미칠 수 있는 혈장내 다른 단백질과 결합하지 않을 것으로 생각됨
약물상호작용	약물-약물, 약물-식이 및 약물-질병 상호작용의 가능성은 낮음 단백질은 CYP 효소에 의해 대사되지 않으며 프레마네주맙의 특성을 볼 때, 다른 약물의 병용은 프레마네주맙의 전신 노출에 영향을 미치지 않음. 피하로 투여되므로 식이와 상호작용 가능성 낮음
작용기전	전신작용 기전
오용 가능성	일반적으로 항체의약품은 크기가 커서 중추신경계에 제한적으로 분포하며 중추신경계의 신경전달체계와 의미 있는 상호작용이 거의 없다고 알려져 있으므로 이 약의 오남용 가능성은 낮음
병용투여 가능성	프레마네주맙의 PK 특성에 근거할 때, 약물 상호작용은 예상되지 않음. 따라서, 프레마네주맙을 다른 약물과 함께 사용하는 것이 인종적 감수성에 대한 위험이 되지 않을 것임

6.6.3. 가교평가에 대한 심사자의견

- 프레마네주맙의 반응, 약동학, 안전성 및 유효성에 있어서 지역 간 또는 인종 간의 차이는 관찰되지 않았음
- 프레마네주맙의 약동학적 프로파일은 코카시아인과 아시아인에서 서로 유사하였고, 권장용량은 코카시아인 데이터에 의해 확립되었으나 그 안전성 및 유효성은 아시아인을 대상으로 한 2b/3상 임상시험에서도 확인됨
- 한국인에서의 안전성 및 유효성 프로파일은 코카시아인 및 아시아인의 그것과 대체로 유사하였음
- ICH-E5 가이드라인에 따라 검토한 자료에 따르면 프레마네주맙은 내인성 요인에 대해 민감하지 않음을 말해줌
- 편두통의 진단기준, 역학 및 치료 가이드라인은 한국과 외국(미국, 유럽)에서 실질적인 차이는 없으므로 프레마네주맙은 외인성 요인에도 민감하지 않다고 생각됨
- 결론적으로, 외국 임상자료의 국내 외삽이 가능하다고 할 수 있으며 따라서 외국에서 수행된 핵심 임상시험의 결과에 근거한 효능효과 및 용법용량은 한국인 환자에게도 적용할 수 있다고 판단됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA 허가: 2018년 9월 14일
- 유럽 EMA 허가: 2019년 3월 28일

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기 허가된 항 CGRP 약물인 앰겔러티주(갈카네주맙)와 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜한독테바	**허가일**	2021.7.27.
제품명	아조비프리필드시린지주(프레마네주맙,유전자재조합) 아조비오토인젝터주(프레마네주맙,유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver1.0(2020.4.9.)
주성분 및 함량	프레마네주맙 225mg/1.5mL		
효능·효과	성인에서의 편두통의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
해당없음		
2. 중요한 잠재적 위해성		
중증 과민반응	- 일반적인 약물감시활동 - 추가적인 약물감시활동: 국내 시판 후 조사	처방의약품 첨부문서(안) 환자용 사용설명서
기존에 심근경색, 뇌혈관질환, 일과성 허혈발작, 불안정형 협심증 및 고혈압이 있는 환자에서 바람직하지 못한 심혈관계	- 일반적인 약물감시활동 - 추가적인 약물감시활동: 국내 시판 후 조사	처방의약품 첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
장기 안전성	- 일반적인 약물감시활동 - 추가적인 약물감시활동: 일반적인 임상진료에서 편두통 환자에서 프레마네주맙의 심혈관계 안전성을 포함한 안전성을 평가하기 위한 장기 관찰연구	처방의약품
임부에 대한 투여(자간	- 일반적인 약물감시활동	처방의약품

전증 발생 위험이 있는 임부 포함)	- 추가적인 약물감시활동: 프레마네주맙으로 치료받은 환자에서 임신 결과를 평가하기 위한 허가 후 안전성 시험, 국내 시판 후 조사	첨부문서(안) 환자용 사용설명서