의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025.08.07.	접수번호	20250103171
신청구분		신약(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국룬드벡(주)		
제 품 명		바이엡티주100밀리그램/밀리리터(엡티네주맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		엡티네주맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		용액주사제 1 바이알(1 밀리리터) 엡티네주맙 100 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026.05.22.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(FDA) : 2020.02.21. / 유럽(EMA) : 2022.01.24.		
허가부서		바이오의약품허가과	허가담당자	박지혜 주무관, 도희정 연구관, 박현정 과장
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 김선영 심사원, 진미령 (배창준) 연구관, 김호정 과장 (기시) 김효진 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장 (RMP) 신용관(서지숙) 주무관, 천세령(성윤선) 사무관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	석화연 심사원, 문성은 사무관, 안광수 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 편두통의 예방

○ 용법·용량

이 약의 치료는 의료전문가가 시작하고 감독해야 한다. 이 약은 0.9% 생리식염주사액으로 희석한 후 약 30분간 정맥 주입(IV infusion)한다. 이 약은 급속 정맥 주사(IV push 또는 bolus)해서는 안 된다. 이 약의 희석방법은 사용상의 주의사항 '7. 적용상의 주의' 항을 참조한다. 성인 이 약의 권장 용량은 1회 100mg이며 12주 간격으로 정맥 주입한다. 일부 환자는 치료 효과를 고려하여 1회 300mg을 12주 간격으로 정맥 주입할 수 있다(사용상의 주의사항 '9. 전문가를 위한 정보' 항 참조). 용량 증량의 필요성은 치료 시작 후 12주 이내에 평가한다. 용량을 변경하는 경우, 다음 예정된 투여일에 새로운 용량을 주입한다. 치료 시작 후 6개월 시점에 이 약의 전반적인 치료 효과와 투여 지속 여부를 평가한다. 이후의 지속 여부는 개별 환자에 따라 결정한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 이 약 또는 이 약의 첨가제에 대해 과민성이 있는 환자 **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 1) 중대한 과민 반응 이 약 투여 후 몇 분 이내에 아나필락시스 반응을 포함한 중대한 과민 반응이 보고되었다. 대부분의 과민 반응은 투여 중에 나타났으며 중대하지 않았다('3. 이상사례' 항 참조). 중대한 과민 반응이 발생할 경우, 이 약의 투여를 즉시 중지하고 적절한 치료를 시작한다. 과민 반응이 중대하지 않은 경우, 이 약의 추가 투여 여부는

개별 환자의 유익성-위해성을 고려하여 담당 의사의 판단에 따라 결정한다.

2) 심혈관 질환, 신경 및 정신 질환
임상적으로 유의한 심혈관 질환의 병력이 있는 환자(예: 허혈성 심장병, 뇌혈관 질환, 혈관 허혈 또는 혈전 색전증)는 임상시험에서 제외되었다('9. 전문가를 위한 정보' 항 참조).
심혈관 질환이 있거나 당뇨병, 순환계 질환, 고지혈증과 같은 심혈관 위험 인자를 가진 환자에 대한 안전성 자료는 제한적이다.
신경계 질환 병력이 있는 환자 또는 조절되지 않았거나 및/또는 치료되지 않은 정신 질환이 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. 이러한 환자들에 대한 안전성 자료는 제한적이다.

3) 고혈압
이 약을 포함한 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드(calcitonin gene-related peptide, CGRP) 길항제 사용 후 새로 고혈압이 발생하거나 기존 고혈압의 악화가 시판 후 보고되었다.
새로 고혈압이 발생한 환자 중 일부는 고혈압 위험 인자를 가지고 있었다. 고혈압에 대한 약물 치료를 새로 시작해야 했던 사례가 있었으며, 일부 사례는 입원이 필요했다. 고혈압은 치료 중 언제든 발생할 수 있지만 치료 시작 후 7일 이내에 가장 빈번하게 보고되었다. 보고된 사례들 중 상당수에서 CGRP 길항제 투여가 중단되었다.
이 약으로 치료받는 환자에서 새로 발생하는 고혈압 또는 기존 고혈압 악화 여부를 모니터링하고, 평가 결과 다른 원인을 찾을 수 없거나 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다.

4) 레이노 현상
CGRP 길항제 사용 후 레이노 현상이 발생하거나 기존 레이노 현상의 재발 또는 악화가 시판 후 보고되었다. 단클론항체 CGRP 길항제를 사용한 보고 사례에서 증상 발현은 투여 후 중앙값 71일에 나타났다. 보고된 사례 중 다수는 입원 및 장애를 포함한 중대한 결과를 동반했으며 일반적으로 극심한 통증과 관련이 있었다. 대부분의 보고된 사례에서 CGRP 길항제를 중단하자 증상이 호전되었다.
레이노 현상의 징후 또는 증상이 나타나면 이 약을 중단해야 하며, 증상이 호전되지 않는 경우 의료전문가의 진료를 받아야 한다. 레이노 현상의 병력이 있는 환자에게 징후 및 증상의 악화 또는 재발 가능성에 대해 알리고, 이를 모니터링해야 한다.

5) 변비

CGRP 길항제 사용 후 변비가 보고된 바 있으며 대부분의 사례는 중대하지 않았다. 드물게 중대한 합병증을 동반한 변비 사례가 보고되었다. 이러한 사례는 주로 변비 병력이 있거나 변비가 발생하기 쉬운 기저 질환이 있거나, 위장관 운동 감소와 관련된 약물을 병용 투여한 환자에서 관찰되었다.
이러한 환자에서는 주의하여 사용하고 치료 기간 동안 새로운 변비의 발생 또는 기존 변비의 악화 여부를 모니터링해야 한다. 변비는 임상적 중증도에 따라 관리해야 하며, 임상적 판단에 따라 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다.

3. 이상사례

안전성 요약

임상시험에서 5,900명 이상의 환자가 이 약을 투여 받았으며, 이들 중 약 3,000명이 최소 6개월 이상, 1,600명이 최소 1년 이상 이 약에 노출되었다.
편두통 예방에 대한 위약-대조 임상시험에서 흔하게 보고된 약물이상반응은 과민반응과 주입-관련 반응이었다(표 1 참고). 대부분의 과민 반응은 투여 중에 나타났으며 중대하지 않았다.
주입-부위 관련 이상사례는 흔하지 않게 나타났다. 이 약 및 위약을 투여받은 환자에서 비슷한 빈도(<1%)로 보고되었으며, 이 약의 용량과 명확한 연관성이 없었다. 가장 흔하게 나타난 주입-부위 관련 이상사례는 주입 부위 혈관 외 유출이었으며, 이 약 및 위약을 투여받은 환자의 ≤0.5%에서 나타났다.
임상시험 및 시판 후 경험에서 보고된 이상사례(표 1)는 MedDRA 기관계 분류 체계 및 빈도에 따라 기재되었다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100에서 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000에서 <1/100), 드물게(≥1/10,000에서 <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)

표 1: 임상시험 및 시판 후 보고에서 확인된 이상반응

MedDRA 기관계 분류	이상반응	빈도
감염 및 기생충 감염	비인두염	흔하게
면역계 장애	과민 반응	흔하게
	아나필락시스 반응	흔하지 않게
전신 장애 및 투여 부위 병태	주입-관련 반응	흔하게
	피로	흔하게

이상사례에 대한 설명

1) 과민 반응 및 주입-관련 반응

과민 반응은 아나필락시스 반응, 혈관 부종 등을 포함하여 평가하였다. 아나필락시스 반응을 포함한 중대한 과민 반응이 보고되었으며, 투여 후 몇 분 이내에 발생할 수 있다(‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 항 참조). 저혈압 및 호흡곤란을 포

함한 아나필락시스 반응이 보고되었으며 이로 인해 투여가 중단되었다. 임상시험에서 이 약 300mg, 100mg 또는 위약(생리식염주사액)을 투여받은 환자에서 혈관 부종, 두드러기, 안면홍조, 발진 및 소양증을 포함한 기타 과민 반응이 각각 약 4%, 3%, 2%의 빈도로 보고되었다.
주입-관련 반응으로는 주입 후 최대 7일까지 발생한 혈관 부종, 두드러기, 기관지 또는 호흡기계 장애, 주입 부위 반응, 구강 연조직 징후 및 증상 등을 포함하여 평가하였다.
주입과 관련하여 보고된 증상으로는 호흡기계 증상(코막힘, 콧물, 인후 자극, 기침, 재채기, 호흡곤란)과 피로가 보고되었으며 이들 사례의 대부분은 중대하지 않았고, 일시적이었다.

2) 비인두염
위약-대조 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 약 5%와 위약을 투여받은 환자의 약 4%가 비인두염을 경험하였다. 비인두염은 이 약의 모든 용량에서 첫 투여 후 가장 흔하게 발생했으며, 이후 투여에서는 발생률이 현저히 감소하고 그 이후에는 비교적 안정적으로 유지되었다.

3) 피로
위약-대조 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 약 2%와 위약을 투여받은 환자의 약 1%가 피로를 경험하였다. 피로는 첫 번째 투여 당일에 가장 흔하게 보고되었으며, 첫 주 이후와 이후 투여에서는 발생률이 낮아졌고 위약군과 유사하였다.

4) 면역원성
치료 기간이 3-12개월인 주요 위약-대조 임상시험에서 항-엡티네주맙 항체(ADAs)와 중화 항체(NAbs)가 발생한 대상자의 비율은 각각 15.4%와 6.3%이었다. ADAs는 24주차에 최고치에 도달했으며, 이후 12주마다 추가 투여한 후에는 지속적으로 감소했다.
치료 기간 최소 1년 이상의 장기 반복 투여 임상시험에서 이 약을 투여받은 대상자 중 18%-21%에서 ADAs가 보고되었고 4%-7%에서 NAbs가 보고되었다.
임상시험 PREVAIL에서 86명의 대상자가 8회의 투여를 받았고, 전체 대상자(128명) 중 18%에서 ADAs 양성, 7%에서 NAbs 양성이었다. ADAs 양성은 48주 시점에는 5.3%, 72주 시점에는 4%, 104주 시점(최종 평가 시점)에는 추적 관찰이 완료되지 않은 1명을 제외한 모든 환자에서 음성이었다.
임상시험에서 ADAs가 양성인 환자에서는 이 약의 최저 혈장 농도(trough plasma concentration)가 더 낮았다. 임상시험에서 ADAs 발생이 이 약의 유효성 또는 안전

성에 영향을 미친다는 근거는 없었다.

4. 상호작용

이 약은 사이토크롬 P450에 의해 대사되지 않는다. 따라서 사이토크롬 P450의 기질, 유도제 또는 억제제와 이 약을 병용투여 할 때 상호작용이 발생할 가능성은 낮을 것으로 예상된다.

건강한 대상자에게 이 약 300mg을 단회 정맥 주입(1시간±15분 동안)하고 수마트립탄 6mg을 단회 피하로 병용 투여했을 때 이 약 또는 수마트립탄의 약동학에 유의한 변화는 없었다.

다른 약물과의 상호작용은 연구되지 않았다.

5. 임부, 수유부, 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약의 사용과 관련된 자료는 제한적이다. 동물시험에서 생식 독성과 관련하여 직간접적으로 유해한 영향은 보고되지 않았다('9. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보' 항 참조). 인간 IgG는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으므로, 이 약은 임부로부터 태아에게 전달될 수 있다.

임부에게는 치료상의 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.

2) 수유부

이 약의 모유 내 존재, 모유 수유 영아에 대한 영향, 또는 모유 생성에 미치는 영향에 관한 자료는 없다. 인간 IgG는 모유로 배출되는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이 약은 모체로부터 수유 중인 영아에게 전달될 수 있다. 이 약 투여에 대한 임상적 필요성 및 모유를 수유하는 영아에 대한 발달 및 건강상의 유익성, 잠재적 영향을 함께 고려해야 한다.

3) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향은 평가되지 않았다. 동물시험에서 이 약은 수컷 및 암컷의 수태능에 영향을 미치지 않았다('9. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보' 항 참조).

4) 소아

18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. 현재 이용 가능한 자료가 없다.

5) 고령자
65세 이상의 고령자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 이 약의 약동학이 나이에 영향을 받지 않으므로 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다('9. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 항 참조).

6. 과량투여시의 처치
이 약을 최대 1,000mg까지 정맥 투여한 결과 내약성 문제나 임상적으로 유의한 이상사례는 나타나지 않았다.
과량투여시 환자의 증상에 따라 치료하고, 필요한 경우 보조 요법을 실행한다.

7. 적용상의 주의
희석 준비
1) 이 약은 희석한 후에 정맥 주입한다. 희석은 주입할 용액의 무균 상태를 보장하기 위해 의료전문가가 무균 기법(aseptic technique)을 사용하여 준비해야 한다.
2) 이 약은 보존제가 함유되어 있지 않으므로, 단회 사용만을 목적으로 하며, 사용하지 않은 약은 폐기해야 한다.
3) 희석 전에, 이 약(바이알 내 농축액)을 육안으로 검사한다. 육안으로 관찰되는 입자가 있거나 혼탁 또는 변색된 경우(투명에서 약간 유백광을 띄는 무색 내지 황갈색이 아닌 경우) 이 약을 사용하지 않는다.

희석 방법
1) 이 약 100mg 용량 또는 300mg 용량을 희석하기 위해, 100mL 용기의 0.9% 생리식염주사액(염화나트륨 9mg/mL)을 준비한다. 이 약의 희석을 위해 다른 정맥 내 희석액이나 수액을 사용할 수 없다.
2) 이 약을 부드럽게 뒤집어 완전히 섞이도록 한다. 흔들지 않는다.
3) 이 약 100mg 용량:
멸균 주사침과 주사기를 사용하여 1개의 단회용 100mg 바이알에서 이 약 1.0mL를 추출한다. 추출한 이 약 1.0mL(100mg에 해당)를 0.9% 생리식염주사액(염화나트륨 9mg/mL) 100mL에 주입한다.
이 약 300mg 용량:
멸균 주사침과 주사기를 사용하여 3개의 단회용 100mg 바이알에서 각각 이 약 1.0mL씩을 추출한다. 추출한 이 약 3.0mL(300mg에 해당)를 0.9% 생리식염주사액(염화나트륨 9mg/mL) 100mL에 주입한다.
4) 적합성시험 자료가 없으므로, 위에 언급된 방법 이외에 다른 의약품과 혼합해서

는 안 된다.
5) 희석 후, 조제된 주입용 용액은 8시간 이내에 투여해야 한다. 이 시간 동안 주입용 용액은 상온(25℃ 이하) 또는 2℃-8℃에서 냉장 보관할 수 있다. 2℃-8℃에서 보관한 경우, 투여 전에 주사 용액을 상온(25℃ 이하)에 도달하게 한다. 얼리지 않는다.

주입 방법

1) 주사제는 투여 전에, 입자 물질과 변색 여부를 육안으로 검사해야 한다. 용액에 눈에 띄는 입자 물질이 포함되어 있거나 혼탁하거나 변색된 경우, 사용해서는 안 된다.
2) 처방에 따라 이 약 100mg 용량 또는 300mg 용량을 100mL 용기의 0.9% 생리식염주사액(염화나트륨 9mg/mL)으로 희석한 후, 약 30분에 걸쳐 정맥 주입한다. 0.2㎛ 또는 0.22㎛ 인라인 필터 또는 부착형 필터를 장착한 정맥 주입 세트를 사용한다. 주입이 완료된 후, 20mL의 0.9% 생리식염주사액(염화나트륨 9mg/mL)으로 라인을 관류한다.
3) 이 약은 급속 정맥 주사(IV push 또는 bolus)해서는 안 된다.
4) 다른 약물을 해당 주입 세트로 투여하거나 이 약과 혼합하여 투여해서는 안 된다.
5) 사용되지 않고 남은 주사액이나 폐기물은 국내 지침에 따라 폐기되어야 한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 이 약은 차광 보관을 위해 원래 제공된 상자에 담은 채로 2℃-8℃에 냉장 보관한다.
3) 희석 후, 조제된 주입용 용액(이 약을 0.9% 생리식염주사액에 희석)은 실온(25℃ 이하)에 보관하거나 2℃-8℃에서 냉장 보관할 수 있다. 희석 후, 8시간 이내에 투여해야 한다.
4) 이 약을 얼리거나 흔들지 않는다.
5) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의해야 한다.

9. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

작용기전

이 약은 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드(CGRP) 리간드에 결합하여 수용체와의 결합

을 차단하는 IgG_1 인간화 단일클론항체로, CGRP 리간드의 α형과 β형에 대해 낮은 피코몰 수준의 친화도(K_d 각각 4pM 및 3pM)로 결합한다.
이 약은 α- 및 β- CGRP에 의해 매개되는 신경성 염증과 혈관 확장을 억제하여 편두통 발작의 시작과 관련된 일련의 생리적 반응을 차단한다.
이 약은 관련 신경펩타이드인 아밀린, 칼시토닌, 아드레노메둘린 및 인터메딘 대비 CGRP에 대해 >100,000배 높은 선택성을 보인다.

2) 약동학적 정보

흡수

이 약은 정맥으로 투여되므로 혈관 외 흡수를 우회하며 생체이용률은 100%이다. 최고 혈중 농도(C_{max}) 도달 시간의 중앙값은 투여 종료 시점(30분)이다.

분포

이 약의 중심 분포 용적(Vc)은 약 3.7리터이다.

대사

이 약은 단백질 분해 효소에 의해 저분자 펩타이드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

배설

이 약의 겉보기 청소율은 0.15L/day이며, 말단 소실 반감기는 약 27일이었다.

특수 집단

2,123명을 대상으로 한 집단 약동학(Population PK) 분석에서 연령, 성별, 인종 및 체중이 이 약의 약동학에 미치는 영향을 평가하였다. 체중 70kg인 대상자와 비교하였을 때, 체중 190kg인 대상자의 항정 상태(steady state)에서의 약물 노출은 최대 52% 낮았고, 체중 39kg인 대상자에서는 최대 50% 높았다. 그러나 노출-반응 평가 결과, 체중이 임상적 유효성에 미치는 영향은 없었다. 따라서 체중에 따른 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약의 약동학은 연령(18-71세), 성별 또는 인종에 영향을 받지 않으므로 용량 조절은 필요하지 않다.

신장애 또는 간장애가 있는 환자

신장애 또는 간장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 별도의 임상시험은 수행되지 않았다. 이 약 임상시험의 통합 자료를 이용한 집단 약동학(Population PK) 분석 결과, 신장애 또는 간장애 환자에서 용량 조절이 필요할 만한 차이는 관찰되지 않았다. 중증 신기능 장애 환자에 대한 자료는 없다.

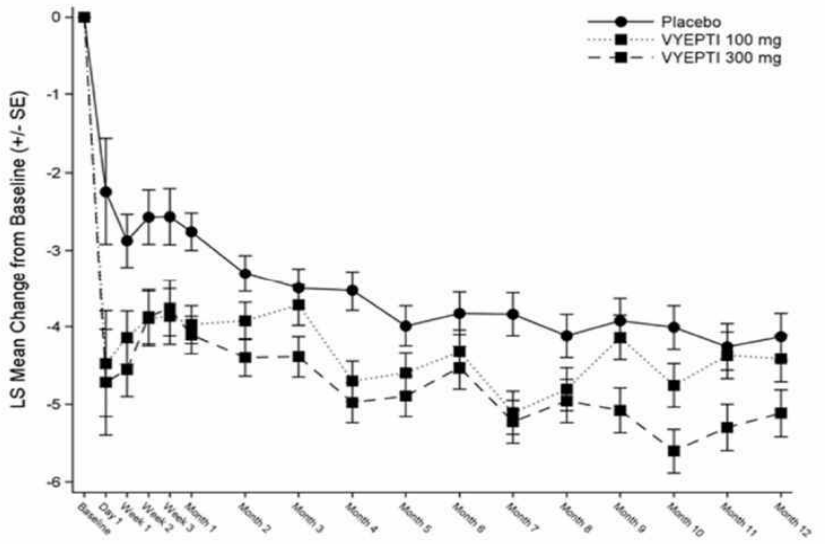
3) 임상시험 정보

2건의 확증적 위약 대조 시험에서 이 약의 편두통의 예방에 대한 유효성을 평가하였다: PROMISE 1은 삽화성 편두통 환자(888명)를 대상으로, PROMISE 2는 만성 편

두통 환자(1,072명)를 대상으로 실시하였다. 등록된 모든 환자는 국제두통장애분류(ICHD-2 또는 3) 진단 기준에 따라 최소 12개월 이상의 편두통(전조 증상 유무와 관계없음) 병력이 있었다.
만성 편두통 환자에서 최대 2년 동안 이 약을 반복 투여한 공개 시험 PREVAIL(128명)에서 이 약의 장기 안전성을 평가하였다.

PROMISE 1: 삽화성 편두통

PROMISE 1은 성인 삽화성 편두통의 예방에 대한 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 평행군, 이중 눈가림, 위약 대조 다국가 시험이었다. 665명의 대상자를 무작위 배정하여, 위약(222명), 이 약 100mg(221명), 이 약 300mg(222명)을 매 12주마다 48주간 투여했다(총 4회). 삽화성 편두통은 스크리닝 전 3개월 동안 월 두통 발생일이 4일 이상 14일 이하이고, 최소 4일 이상이 편두통인 경우로 정의했으며, 28일의 스크리닝 기간 동안 확인되었다. 시험 기간 동안, 대상자들은 편두통 관련 약물(예: 트립탄, 에르고타민 유도체)을 포함한 급성 편두통 또는 두통 치료 약물을 병용하는 것이 허용되었다. 다만, 편두통 예방을 위한 다른 약물의 정기적 사용(월 7일 이상)은 허용되지 않았다.
1차 유효성 평가변수는 12주의 기간 동안 월 평균 편두통 일수(monthly migraine days, MMD)의 베이스라인 대비 변화(1-12주 차)였다. 주요 2차 평가변수에는 1-12주의 투여 기간 동안 편두통 일수가 최소 50% 이상 및 75% 이상 감소한 반응자 비율, 1-4주 동안 편두통 일수가 75% 이상 감소한 반응자 비율이 포함되었다.
대상자의 평균 연령은 40세(범위: 18-71세), 84%는 여성, 84%는 백인이었다. 베이스라인 시점에서 월 평균 편두통 일수는 8.6일이었으며, 스크리닝 기간 동안 편두통을 경험한 대상자 비율은 31%이었다. 두 값은 모든 치료군에서 유사했다.
두 용량 모두에서 월 평균 편두통 일수는 투여 후 첫날부터 위약 대비 감소가 관찰되었다(그림 1 및 표 2).
그림 1. 시간 경과에 따른 월 평균 편두통 일수의 베이스라인 대비 평균 변화



*LS = 최소 자승(least square)

각 시점에서 치료 및 예방 약물 사용을 요인으로 하고 베이스라인 편두통 일수를 연속 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 사용하여 베이스라인 대비 평균 변화를 추정하였음

표 2. 1차 및 주요 2차 유효성 평가변수 결과(삽화성 편두통)

	이 약 100mg N=221	이 약 300mg N=222	위약 N=222
월 편두통 일수(MMD)의 베이스라인 대비 변화(1-12주 차)			
베이스라인	8.7	8.6	8.4
평균 변화	-3.9	-4.3	-3.2
위약과의 차이	-0.7	-1.1	
$CI_{95\%}$	(-1.3, -0.1)	(-1.7, -0.5)	
위약 대비 p-값	0.0182	0.0001	
편두통 일수가 75% 이상 감소한 반응자 비율(1-4주 차)			
반응자	30.8%	31.5%	20.3%
위약과의 차이	10.5%	11.3%	
위약 대비 p-값	0.0112	0.0066	
편두통 일수가 75% 이상 감소한 반응자 비율(1-12주 차)			
반응자	22.2%	29.7%	16.2%
위약과의 차이	6.0%	13.5%	
위약 대비 p-값	0.1126**	0.0007	
편두통 일수가 50% 이상 감소한 반응자 비율(1-12주 차)			
반응자	49.8%	56.3%	37.4%
위약과의 차이	12.4%	18.9%	
위약 대비 p-값	0.0085*	0.0001	

* 명목상 유의함

**통계적으로 유의하지 않음

PROMISE 2: 만성 편두통

PROMISE 2는 성인 만성 편두통 예방에 대한 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 평행군, 이중 눈가림, 위약 대조 다국가 시험이었다. 총 1,072명의 대상자를 무작위 배정하여 위약(366명), 이 약 100mg(356명), 이 약 300mg(350명)을 매 12주 마다 24주 동안 투여했다(총 2회).

만성 편두통은 스크리닝 전 3개월 동안 월 두통 발생일이 15일 이상 26일 이하이고, 최소 8일 이상이 편두통인 경우로 정의했으며, 28일간의 스크리닝 기간 동안 확인되었다. 임상시험 기간 동안 대상자들이 편두통 또는 두통에 대한 급성 또는 예방 약물을 안정적으로 사용하는 것이 허용되었다(클로스트리디움보툴리눔독소A형 제외).

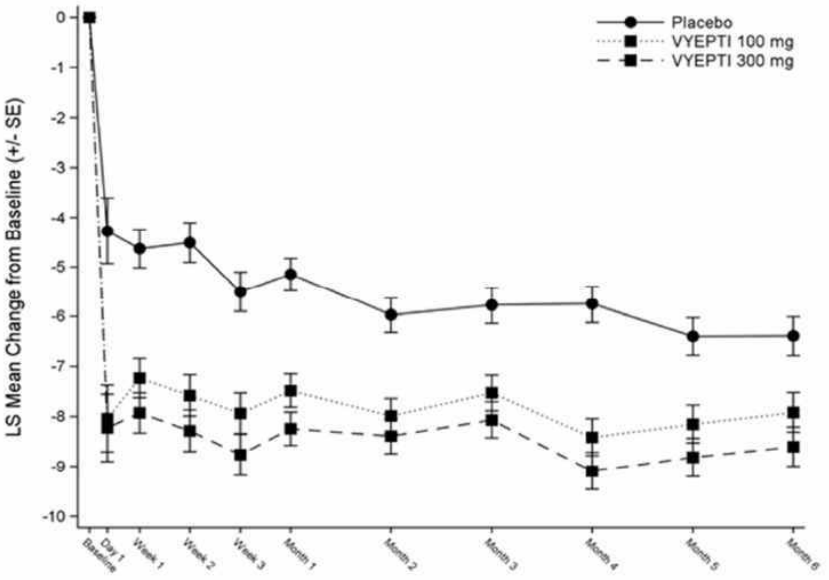
28일의 스크리닝 기간 동안 만성 편두통과 약물 남용성 두통(medication overuse headache)(트립탄, 에르고타민 또는 복합 진통제는 월 10일 초과 또는 아세트아미노펜, 아세틸살리실산 또는 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)는 월 15일 이상 과용과 관련)이 중복 진단된 총 431명(40%)의 대상자가 시험에 포함되었다.

1차 유효성 평가변수는 12주의 기간 동안 월평균 편두통 일수(monthly migraine days, MMD)의 베이스라인 대비 변화였다. 주요 2차 평가변수에는 1-12주의 투여 기간 동안 편두통 일수가 최소 50% 이상 및 75% 이상 감소한 반응자 비율, 1-4주 동안 편두통 일수가 75% 이상 감소한 반응자 비율, 12주 차 두통 영향 평가(HIT-6) 총점의 베이스라인 대비 변화(300mg 용량만 해당), 1-12주 차 평균 월 급성 편두통 약물 복용 일수의 베이스라인 대비 변화(300mg 용량만 해당)가 포함되었다.

대상자의 평균 연령은 41세(범위: 18-65세), 88%는 여성, 91%는 백인이었다. 전체 환자의 41%는 편두통 예방 약물을 함께 복용하였다. 베이스라인 시점에서 월 평균 편두통 발생 일수는 16.1일, 스크리닝 기간 동안 편두통을 경험한 대상자 비율은 57.6%이었다. 두 값은 모든 치료군에서 유사했다.

두 용량 모두에서 월 평균 편두통 일수는 투여 후 첫날부터 위약 대비 감소가 관찰되었다(그림 2 및 표 3).

그림 2. 베이스라인 대비 월 평균 편두통 일수의 평균 변화



*LS = 최소 자승(least square)

각 시점에서 치료를 요인으로 하고 베이스라인 편두통 일수를 연속 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 사용하여 베이스라인 대비 평균 변화를 추정하였음

표 3. 1차 및 주요 2차 유효성 평가변수 결과(만성 편두통)

	이 약 100mg N=356	이 약 300mg N=350	위약 N=366
월 편두통 일수(MMD)의 베이스라인 대비 변화(1-12주 차)			
베이스라인	16.1	16.1	16.2
평균 변화	-7.7	-8.2	-5.6
위약과의 차이	-2.0	-2.6	
$CI_{95\%}$	(-2.9, -1.2)	(-3.5, -1.7)	
위약 대비 p-값	< 0.0001	< 0.0001	
편두통 일수가 75% 이상 감소한 반응자 비율(1-4주 차)			
반응자	30.9%	36.9%	15.6%
위약과의 차이	15.3%	21.3%	
위약 대비 p-값	< 0.0001	< 0.0001	
편두통 일수가 75% 이상 감소한 반응자 비율(1-12주 차)			
반응자	26.7%	33.1%	15.0%
위약과의 차이	11.7%	18.1%	
위약 대비 p-값	0.0001	< 0.0001	
편두통 일수가 50% 이상 감소한 반응자 비율(1-12주 차)			
반응자	57.6%	61.4%	39.3%
위약과의 차이	18.2%	22.1%	
위약 대비 p-값	< 0.0001	< 0.0001	

두통 영향 평가(HIT-6) 총점의 베이스라인 대비 변화(1-12주 차)[b]			
베이스라인	65.0	65.1	64.8
평균 변화	-6.2	-7.3	-4.5
위약과의 차이	-1.7	-2.9	
위약 대비 p-값	0.0010	< 0.0001	
평균 월 급성 편두통 약물 복용 일수의 베이스라인 대비 변화(1-12주차) [a,b]			
베이스라인	6.6	6.7	6.2
평균 변화	-3.3	-3.5	-1.9
위약과의 차이[c]	-1.2	-1.4	
$CI_{95\%}$	(-1.7, -0.7)	(-1.9, -0.9)	
위약 대비 p-값	< 0.0001	< 0.0001	

[a]: 베이스라인은 투여하기 전 28일 간의 스크리닝 기간 동안의 평균 수치

[b]: 100mg 용량에 대한 평가변수는 사전에 지정된 주요 2차 평가변수가 아니며, 명목상 유의함

[c]: p-값은 치료를 요인으로 하고 베이스라인 투여 약물 및 층화 변수(베이스라인 편두통 일수 및 예방적 약물 사용 여부)를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 사용하여 산출하였음

PREVAIL: 장기 임상시험

만성 편두통 환자 128명을 대상으로 이 약 300 mg을 최대 96주 동안 12주마다 정맥으로 투여하였다. 임상시험의 일차 목적은 이 약의 반복 투여에 따른 장기 안전성을 평가하는 것이었다. 이차 목적으로 이 약의 약동학 및 면역원성 특성 분석('3. 이상사례' 항 참조)과 두통 영향 검사(Headache Impact Test, HIT-6)를 포함하여 편두통 및 삶의 질과 관련된 여러 환자 보고 결과(patient-reported outcomes, PRO)에 대해 평가하였다.

환자의 평균 연령은 41.5세(범위: 18-65세)였으며, 여성은 85%, 백인은 95%였고, 36%의 환자는 편두통 예방 약물을 병용 투여하고 있었다. 스크리닝 이전 3개월 동안 28일 기준 평균 편두통 일수는 14.1일이었다. 총 100명(78.1%)의 환자가 시험을 완료하였다(104주). 환자들은 베이스라인에서 평균 HIT-6 총점 65점으로, 중증 상태였다. 베이스라인 대비 104주까지의 평균 변화는 -9.7점(p<0.0001) 이었다. 안전성 프로파일은 무작위배정 위약 대조 시험에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였으며, 여러 환자 보고 결과에서 효과가 최대 96주까지 지속되었다.

4) 비임상 정보

안전성 약리시험, 반복투여독성시험, 생식발생독성시험 등 전반적인 비임상 시험 결과에 따르면, 사람에게 특별한 위험을 미치지 않았다.

유전 독성 및 발암성

이 약의 발암성 및 유전독성 시험은 수행되지 않았다.

생식발생 독성

이 약 0, 75 또는 150mg/kg의 용량을 정맥으로 투여하였을 때, 수컷 또는 암컷 생식 능력(랫드), 배아 발달(랫드 및 토끼), 출생 후 생존율, 성장 또는 수유 시기 전후의 발달 및 행동 또는 생식 능력(랫드)에 대한 유해한 영향은 관찰되지 않았다.
모든 연구에서 무독성량(NOAEL)은 시험한 최고 용량인 150mg/kg이었으며, 이는 체중 기준으로 최대 인체 권장 용량인 300mg보다 35배 높은 수준에 해당된다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월
- 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리거나 흔들지 않는다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
일부공정위탁제조 (제조의뢰자)	H. Lundbeck A/S	덴마크	Ottiliavej 9, 2500 Valby, Denmark
일부공정위탁제조 (제조자)	삼성바이오로직스 주식회사	대한민국	인천광역시 연수구 송도바이오대로 300 (송도동, 삼성바이오로직스)
일부공정위탁제조 (제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	독일	Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany
일부공정위탁제조 (제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	독일	Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany
일부공정위탁제조 (제조자)	Vetter Pharma-Fertigung	독일	Helmut-Vetter-Strasse 10, 88213 Ravensburg,

	GmbH & Co. KG		Germany
수입 (수입자)	한국룬드벡(주)	대한민국	서울특별시 송파구 올림픽로35길 137, 19층(신천동, 한국광고문화회관) [영업소]

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(신약)** 「약사법」 제32조의2

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2 <붙임 2 참조>

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	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)
신청일자	2025.08.07.	2025.08.07.	2025.08.07.	-	2025.08.07.	2025.08.14.
보완요청 일자	(1차) 2025.11.25. (2차) 2026.04.15.	(1차) 2025.11.21. (2차) 2026.04.07.	2026.01.20.	-	(1차) 2025.11.24. (2차) 2026.04.14.	-
보완접수 일자	(1차) 2026.03.25. (2차) 2026.04.27.	(1차) 2026.03.25. (2차) 2026.04.27.	2026.03.30.	-	(1차) 2026.03.25. (2차) 2026.04.27.	-
최종처리 일자	2026.05.22.	2026.05.04.	2026.04.06.	-	2026.04.30.	2025.10.30.

[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 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1] 제2부 > I. 신약 > 1. 유전자재조합의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나															
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	○	○	○	○	x	○	○	○	○
면제사유	4. 다목: ICH S6 가이드라인에 따라 미수행 4. 라목: 문헌 및 독성시험 결과를 근거로 미수행																																			

○ 제출자료 목록

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

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

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(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 바이엡티주100밀리그램/밀리리터(엡티네주맙,유전자재조합)은 성인에서 편두통의 예방요법으로 신약 품목허가 신청하였음.
- 엡티네주맙은 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드(CGRP, calcitonin gene-related peptide)에 대한 인간 IgG_1 단클론항체로, CGRP의 활성을 억제하여 혈관 확장을 억제함.
- 독성 및 약리에 관한 자료는 적합함.
  - 랫드와 원숭이를 대상으로 반복투여 독성시험을 실시하였으며, 원숭이에서의 6개월 독성시험에서의 NOAEL(150mg/kg/2wk)은 핵심임상시험의 최고 용량(300mg) 투여 시 관찰된 노출보다 약 120배 높아 신청 용법·용량(100mg/q12w, 300mg/q12w)에 대한 안전역을 확보하였음.
  - 랫드와 토끼를 대상으로 생식발생독성시험을 실시하였음. 모체, 태자 및 1세대 자손(F_1) 모두에서 NOAEL은 최고 용량인 150mg/kg이었음.
  - CGRP에 대한 엡티네주맙의 결합력, 친화도 및 cAMP 축적 억제 효과를 효력시험에서 확인하였음. 랫드, 토끼, 원숭이에서 캡사이신 또는 CGRP로 인해 유도된 혈관 확장을 억제하는 생리적 활성을 확인하였음.
- 신청 용법·용량은 핵심 임상시험에서 사용된 용법·용량과 동일함. 100mg을 12주 간격으로 정맥주입하는 것을 기본으로 하되, 일부 환자는 치료 효과를 고려하여 300mg를 12주 간격으로 주입할 수 있음.
- 성인 삽화성 편두통 환자를 대상으로 실시한 핵심 임상시험 PROMISE 1(006) 및 성인 만성 편두통 환자를 대상으로 실시한 핵심 임상시험 PROMISE 2(011)를 제출하였음.
  - (유효성)

    PROMISE 1(ALD403-CLIN-006) 임상시험 결과, 삽화성 편두통 환자에서 엡티네주맙 100mg 및 300mg은 일차 유효성 평가변수인 1-12주 차 월 편두통 일수(monthly migraine day, MMD)의 베이스라인 대비 변화에 대해 위약 대비 우월성을 입증하였음. 주요 2차 평가변수에서, 300mg는 75% 반응률(1-4주 및 1-12주), 50% 반응률(1-12주)에 대해, 100mg은 75% 반응률(1-4주)에 대해 위약 대비 우수한 유효성을 보이며 유효성을 뒷받침하였음.

    *75% 반응률, 50% 반응률: 편두통 일수가 75% 또는 50% 이상 감소한 반응자 비율
  - PROMISE 2(ALD403-CLIN-011) 임상시험 결과, 만성 편두통 환자에서 엡티네주맙 100mg 및 300mg는 일차 유효성 평가변수인 1-12주 차 MMD의 베이스라인 대비 변화에 대해 위약 대비 우월성을 입증하였으며, 모든 주요 2차 평가변수도 위약 대비 통계적 유의성을 보였음.
  - (안전성) 임상시험에서 가장 높은 빈도로 보고된 이상사례는 비인두염, 상기도 감염, COVID-19 등이었으며, 발생 빈도는 낮았음. 시험 중단으로 이어진 이상사례는 과민반응, 아나필락시스 반응 등이 보고되었고, 사용상의 주의사항에 해당 이상사례에 대한 정보가 반영됨. 핵심 임상시험에서 심혈관계 위험이 높은 환자는 배제되었으며, CGRP 억제 기전과 연관성이 있는 이상사례인 고혈압, 레이노 현상, 변비에 대한 정보를 사용상의 주의사항(신중 투여)에 명시함.
- 이 약의 신청사항은 [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) 세포주 생산 엡티네주맙으로서, 임상시험에 사용된 Pichia 생산 엡티네주맙과의 약동학적 동등성 시험(19889a)에서 AUC 및 C_{max}가 사전 계획된 동등성 기준(75-133%)을 만족하며 동등성을 입증함.
- 가교 자료(임상시험 19140A)에서 총 91명의 한국인 대상자가 포함되었음. 약동학, 유효성 및 안전성

측면에서 전체 군(978명)과 유사한 경향을 나타내어 한국인에서 용량조절 등의 조치가 요구되지 않음.

- 이 약은 성인 삽화성 편두통 및 만성 편두통에 대하여 유효성을 입증하였으며, 온건한 안전성 프로파일을 보였음. 동일 기전의 기허가 품목은 1개월 간격으로 피하 주사하거나 매일 경구 복용을 하는데 비해 이 약은 3개월 간격으로 정맥 주입하는 제형이므로 자가 주사를 어려워하는 환자군 및 넓은 투여 간격을 선호하는 환자군에서 편의성과 약물 순응도를 높일 수 있을 것으로 보이며, 위험보다 이익이 기대된다고 판단됨.
- 위해성관리계획에 규명된 위해성 항목으로 중대한 과민반응을 설정하였으며, 시판 후 조사 수행 예정임.

[약어 및 정의]

- AHM acute headache medicine : 급성 두통 약물
- AHS American Headache Society
- ALD403 eptinezumab : 엡티네주맙
- APRS all-participants-randomized set : 무작위 배정된 모든 참여자군
- APTS all-participants-treated set : 투여받은 모든 참여자군
- CGRP calcitonin gene-related peptide : 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드
- CM chronic migraine : 만성 편두통
- C-SSRS Columbia-Suicide Severity Rating Scale : 컬럼비아 자살 심각도 척도
- CV cardio vascular : 심혈관계
- EHF European Headache Federation
- EM episodic migraine : 삽화성 편두통
- FEM frequent episodic migraine : 빈번한 삽화성 편두통
- ICHD international classification of headache disorders
- IHS International headache Society
- MBS most bothersome symptom : 가장 괴로운 증상
- MHD monthly headache day : 월간 두통 일수
- MMD monthly migraine day : 월간 편두통 일수
- MOH medication overuse headache : 약물 과용성 두통
- NSAID non-steroidal anti-inflammatory drug : 비스테로이드성 소염제
- PCS potentially clinically significant : 잠재적으로 임상적으로 유의미한
- PRO patient reported outcome : 환자 보고 결과

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 바이엡티주100밀리그램/밀리리터(엡티네주맙,유전자재조합)

- International Nonproprietary Name: 엡티네주맙 (eptinezumab)
- 작용기전: α 형 및 β 형 인간 CGRP 리간드에 대해 낮은 피코몰 수준의 결합 친화도를 갖는 인간화 IgG1 항체이다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 2020. 02. 21 일자로 미국 식품의약청(FDA)에서 최초로 정맥주입 편두통 예방 치료제로 허가를 득하였다. 2022년 1월 유럽연합에서 승인되었으며, 캐나다, 호주 등 약 45개국 이상에서 허가되었다.
- 엡티네주맙은 초기에는 효모 기반 발현 시스템 (Pichia pastoris [P. pastoris], 이하 Pichia)을 사용하여 생산 및 상업화되었다. 제품 개발 및 의약품 전주기 관리의 일환으로 상업용 제품의 발현 시스템을 기존의 효모 기반(Pichia)에서 [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) 세포 기반 단일클론항체 생산 공정으로 변경하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 편두통은 신경, 위장관(구토 및 구역), 감각 기능(일반적으로 광공포증 및 음향공포증 포함)의 생리적 장애 및 기분 변화와 관련된 중등도 내지 중증의 두통이 반복적으로 발생하는 원발성 두통 장애이다.
- 편두통은 일반적으로 잘 정의된 발작을 동반하는 삽화성 장애(EM)로 시작되며, 발작 사이에는 정상적인(발작 전) 기능으로 회복된다. 그러나, 편두통은 한 달에 ≥ 15 일 동안 두통이 지속되고 우울증, 불안, 불면증 및 기타 통증 질환과 같은 동반 질환이 빈번하게 발생하는 만성 장애(CM)로 발전할 가능성이 있다. 매년 EM 환자의 약 2.5%가 CM 으로의 진행을 경험한다. CM 환자의 경우, 편두통이 더 빈번하고 편두통 관련 영향과 장애도 EM 환자와 비교할 때 더 심하다.
- 한국에서는 전체 유병률이 약 11.5%로 추정되며 남성은 6.0% 및 여성은 17%이다. 2009 년 기준 한국 편두통 환자의 13%가 편두통으로 인해 일상 활동에 상당한 영향을 받는 것으로 나타났다.

[편두통 치료]

- 비약물적 중재(non-pharmacological interventions)는 편두통 관리에 필수적이다. 여기에는 생활습관 개선, 인지행동치료, 바이오피드백, 물리치료 등이 포함된다.
- 편두통의 약물 치료에는 급성 및 예방 치료가 있다.
  - 편두통의 효과적인 급성 치료는 편두통 발작의 부담을 줄일 수 있으므로 편두통 관리의 중요한 측면을 차지한다. 그러나, 이는 향후 발작의 발생을 줄이지는 못한다.
  - 예방 치료제는 편두통의 재발을 방지하기 위해 수개월에서 수년간 지속적으로 사용된다. 기존의 예방 약물은 베타 차단제와 항경련제 등 다양한 약리학적 계열에 속하며, 모두 처음에는 다른 질환을 위해 개발되었다. 최근 편두통 예방 치료를 위해 특별히 개발된 최초의 약물인 anti-CGRP mAb 이 출시되었다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역원성, 과민반응 및 주입 관련 이상반응
- 고혈압

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험 승인 현황

승인일자	임상시험 일련번호	시험번호	제목
2020.12.09.	202100234	19140A	편두통의 예방 치료를 위한 엡티네주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 중재, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 시험
2020.12.09.	202001054	19139A	편두통과 약물 과용 두통의 이중 진단을 받은 환자에서 편두통의 예방 치료를 위한 엡티네주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 중재, 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약 대조 시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: Eptinezumab
- 분자식: $C_{6352}H_{9838}N_{1694}O_{1992}S_{46}$
- Cas no: 1644539-04-7

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- L-히스티딘, 소르비톨, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을

검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -60 ℃이하, 차광, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-60 ℃이하, 48개월	원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 48개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5 ℃, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	37 ℃, 8주		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8 ℃), 얼리거나 흔들지 않는다. 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 36개월	바이알/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃/60±5%RH, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	37 ℃, 8주		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치의 광안정성 자료를 제출하였음
사용중 안정성	냉장(2~8℃), 실온(20~25℃)		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 수행한 사용중 안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효)기간 '밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8 ℃)보관, 얼리거나 흔들지 않는다. 제조일로부터 36개월'은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 유전독성시험은 ICH S6(R1)에 따라 미수행, 발암성 시험은 문헌 및 독성시험 결과를 근거로 미수행
- 독성동태학 평가는 단회, 반복 투여, 배태자 발생시험 및 발육기 독성 시험에 통합되어 노출 및 해당 안전역을 측정하였음.

종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	성별 및 군당 마리수 (회복)	결과
단회투여 독성시험		랫드	단회 IV	단회 (회복기 14일)	0, 10, 30, 100	Y	ALD403-004-TOX	6M 6F	• 약물 관련 독성 관찰되지 않음. • 2건의 사망 발생, 약물과 연관성 낮다고 간주됨. • NOEL 100mg/kg
		원숭이	단회 IV	단회 (회복기 28일)	0, 5, 10, 30, 100	Y	ALD403-003-TOX	1M 1F	• 약물 관련 독성 관찰되지 않음 (해부 미진행) • NOEL 100mg/kg
반복투여 독성시험		랫드	QW IV	28일 (회복기 6주)	0, 10, 30, 100	Y	ALD403-014-TOX	15M, 15F (5M, 5F)	• 약물 관련 독성 관찰되지 않음. • 2건의 사망 발생, 약물과 무관한 것으로 간주됨. • NOAEL 100mg/kg/wk
		원숭이	QW IV	28일 (회복기 6주)	0, 10, 30, 100	Y	ALD403-015-TOX	5M 5F (2M, 2F)	• 약물 관련 독성 관찰되지 않음. • NOAEL 100mg/kg/wk
		원숭이	Q2W IV	6개월 (회복기 3개월)	0, 20, 50, 150	Y	ALD403-055-TOX	5M 5F (2M, 2F)	• 저용량군 암컷 한 마리가 아나필락시스로 사망함. • NOAEL 150mg/kg/2wk
유전독성 시험		실시하지 않음. (ICH S6(R1))							
생식·발생독성시험	Seg I (수태능 및 초기배)	랫드	QW IV	수컷: 교배 4주 전- 부검시 (9회 투여) 암컷: 교배 2주 전- 교배 후 (pc) 3-4	0, 75, 150	Y	ALD403-073-TOX	22M 22F	• 생식, 초기배 발생에 약물 관련 독성 없었음 • 암, 수, 배태자 NOAEL: 150mg/kg
	Seg II (배태자 발생)	랫드	Q6D IV	21일 교배 후 (pc) 6, 12, 18	0, 75, 150	Y	ALD403-062-TOX (용량탐색)	5F	• 모체 및 배태자 약물 관련 독성 없었음. • NOAEL 150mg/kg/wk
						Y	ALD403-071-TOX	20F	• 배태자 사망, 최기형성 유발 없었음. • 150mg/kg 군에서 골격 변이 발생률이 대조군보다 높았으나, 약물과 무관. • 모체, 배태자 NOAEL 150mg/kg/wk
		토끼	Q6D IV	29일 교배 후 (pc) 7, 13, 20	0, 75, 150	Y	ALD403-063-TOX (용량탐색)	5F	• 모체, 배태자 약물 관련 독성 없었음. • 모체, 배태자 NOAEL 150mg/kg/wk
						Y	A403-072-TOX	20F	• 배태자 사망, 최기형성 유발 없었음. • 모체, 배태자 NOAEL 150mg/kg/wk
	Seg III (출생전후 발생)	랫드	Q 6 D IV	GD 6, 12, 18, 24, LD 4, 10, 16, 20	0, 75, 150	Y	ALD403-085-TOX	대조군 20, 투여군 30F	• 150mg/kg 모체 사망 1건 (원인 미상) • 150mg/kg, 75mg/kg 새끼 각 한 마리에서 돔형 두개골 발생. 그 중 한 마리 수뇌증 (hydrocephaly) 발생 • 모체, 자손, NOAEL 150mg/kg/wk

종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	성별 및 군당 마리수 (회복)	결과
	발육기 독성	랫드	QW IV	출생 후 28, 35, 42일	0, 50, 100, 150	Y	ALD403-087-TK (용량 탐색)	15M 15F	• 약물 관련 발육기 독성 관찰되지 않음. • NOAEL: 150mg/kg/wk
		랫드	QW IV	출생 후 28-91일 (10회 투여)	0, 50, 150	Y	ALD403-086-TK	10M, 10F (20M, 20F)	• 150mg/kg 군 수컷 한 마리 사망 (원인 미상) • 150mg/kg 군 혈액학적 변화 (백혈구, 림프구, 호산구 증가) • 150mg/kg 군 글로불린 증가, A/G 감소 • 150mg/kg 군 골수세포 증가 (회복기 후 정상화) • 회충 감염 (150mg/kg에서 대조군보다 높은 발생률) • NOAEL: 150mg/kg/wk
발암성시험		실시하지 않음. (광범위 문헌 평가 19751, 원숭이 장기 시험 근거)							
국소독성시험 국소 내약성		랫드	QW IM	22일	0, 25, 50, 100	Y	ALD403-070-TOX	9M (3M)	• 100mg/kg 군에서 단핵세포 침윤 발생률 증가함.
		랫드	QW SC	22일	0, 25, 50, 100	Y	ALD403-061-TOX	5M (3M)	• 주입 관련 반응, 주사 부위 현미경적 변화 발생하지 않음.
		원숭이	단회 SC	단회	0, 20, 100	Y	ALD403-023-TOX	3F	• 주입 관련 반응, 주사 부위 현미경적 변화 발생하지 않음.
기타 시험	조직 교차 반응성	사람, 원숭이, 랫드 조직	in vitro	N/A	2.5, 10.0 μg/mL	Y	ALD403-016-TOX	N/A	• 주로 혈관 부위가 염색됨. • 염색 패턴은 알려진 내용과 유사했음.
	폴리에틸렌이민: 2주간의 반복 투여 독성시험	랫드	QW IV 폴리에틸렌아민	2주 (1, 8, 15일차 투여) (회복기 2주)	0, 100μg/kg/dose	Y	ALD518-001-TOX	5M 5F (3M, 3F)	• 여과 후 약 80 μg/kg/dose의 PEI를 투여하였을 때, PEI 관련 변화 없었음. • NOAEL: 80 μg/kg/dose

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.1.1. 스프라그 달리 랫드를 대상으로 정맥 볼루스 투여 후 14 일간의 회복 기간을 통한 엡티네주맙의 단회투여 용량 범위 탐색 시험(ALD403-004-TOX)

- 본 시험의 목적은 랫드에게 단회 IV 볼루스 주사(10, 30 또는 100 mg/kg)로 투여했을 때 엡티네주맙의 잠재적 독성 및 독성동태학적 특성을 확인하기 위함이었다. 투여 후 14 일간의 관찰 기간이 진행되었다.

방법론: 표 3 에 제시된 바와 같이 48 마리의 랫드(수컷 24 마리 및 암컷 24 마리, 주령: 약 9.7 주, 투여 당일 체중: 301-348 g(수컷) 또는 193-225 g(암컷))가 투여군에 배정되었다.

표 3. 랫드에서 단회투여 독성 시험을 위한 시험 설계(ALD403-004-TOX)

투여군 번호	동물 수 [1]		시험 물질 [2]	용량 수준(mg/kg)	용량 농도(mg/mL)	용량 체적 (mL/kg)
	수컷	암컷				
1	6	6	대조 물질	0	0	5
2	6	6	ALD403	10	2	5
3	6[3]	6	ALD403	30	6	5
4	6	6[4]	ALD403	100	20	5

시험 물질인 엡티네주맙 또는 대조 물질은 1 일차에 측면 꼬리 정맥에 저속 볼루스 IV 주사를 통해 투여되었다. 예정된 부검일까지 생존한 모든 동물은 15 일차에 안락사되었으며, 부검이 진행되었다.

결과: 4 일차에 30 mg/kg 을 투여한 한 마리의 수컷 랫드가 사망한 채 발견되었다. 임상적 징후(거친 피모, 피부긴장도 저하, 안분비물, 비분비물, 뒷다리 절뚝거림, 호흡 곤란, 협응 쇠퇴 및 횡와위 포함)와 조직병리학적 소견(심근세포의 무기질화 및 괴사를 동반한 염증, 복부 지방 조직 및 폐 주변 주간기관지 내 염증, 부신 내 괴사 병소 및 대퇴골 골수의 광범위한 괴사 포함)은 부수적 감염(incidental infection)과 일관성이 있었으므로 이환율과 사망의 원인은 엡티네주맙 투여와 무관한 것으로 간주되었다.

1 일차에 100mg/kg 을 투여한 한 마리의 암컷 랫드가 투여 직후 사망하였다. 해당 동물의 시험 전 건강 상태는 정상이었다. 조직병리학적 평가 결과 척수와 대뇌의 수막과 표피상 실질 내에 경미한 출혈이 있는 것으로 나타났다. 유사한 상황에서 사망한 다른 동물은 없었고, 동일한 용량으로 엡티네주맙을 투여한 랫드를 대상으로 한 추가적 반복 투여 시험(ALD403-014-TOX) 에서 뇌나 척수 내 부수적 소견 외에 시험 물질과 관련된 변화가 없었기 때문에 엡티네주맙과의 연관성은 낮다고 간주되었다. 나머지 모든 시험 동물들은 시험 15 일차에 예정된 부검 시점까지 생존했으며, 임상시험 계획서에 따라 조직학적 평가 없이 부검을 진행하였다.

어떤 용량 수준에서도 엡티네주맙 관련 임상적 징후나 체중, 사료 섭취량, 임상병리학적 매개변수, 장기 중량 또는 장기 중량 비율 및 육안 병리학적 검사상의 변화는 관찰되지 않았다.

독성동태학 데이터: 수컷 및 암컷 랫드 간의 노출량에서 주목할 만한 차이는 관찰되지 않았다. 엡티네주맙의 평균 혈장 농도-시간 프로파일은 명백하게 단일-지수로 감소하는 양상을 보이는 것으로 특성 분석되었다. T_{max}는 모든 프로파일에 대해 투여 후 1 분 시점의 첫 번째 검체 채취 시점에 관찰되었다. 추정 가능한 경우, 최종 소실기 $t_{½}$은 102-155 시간이었으며, V_d는 61.5-84.8 mL/kg 으로 엡티네주맙의 분포가 혈관구조에 제한되어 있음을 나타내며, 이는 랫드의 생리학적 매개변수와 일관성이 있다. 노출량(exposure)은 일반적으로 10mg/kg-100mg/kg 에서 용량 비례적이었으며, 다만 암컷에서 $AUC_{(0-t)}$는 30mg/kg-100mg/kg 에서 약간 더 낮은 용량 비례를 보였다(모듈 2.6.7, 표 2.6.7.3A 및 표 2.6.7.3B 및 모듈 4.2.3.1, ALD403-004-TOX).

결론: 엡티네주맙을 단회 IV 주사로 투여한 결과, 스프라그 달리 랫드를 대상으로 최대 100mg/kg 까지 우수한 내약성을 보였다. 본 시험의 조건에서 랫드에게 엡티네주맙을 IV 주사로 투여한 경우 NOEL 은 가장 높은 용량인 100mg/kg 이었다(수컷 및 암컷에 대해 각각 평균 C_{max}는 2629 및 2313 μg/mL 이고 평균 $AUC_{(0-tlast)}$는 203424 및 164289 μg・h/mL 이었다).

4.2.1.2. 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 28 일간의 회복 기간을 포함한 정맥 볼루스 투여에 따른 엡티네

주맙의 단회투여 내약성 시험(ALD403-003-TOX)

- 본 시험의 목적은 사이노몰거스 원숭이에게 단회 볼루스 IV 주사(5, 10, 30 또는 100mg/kg)로 투여한 후 28 일간 관찰했을 때 엡티네주맙의 잠재적 독성 및 독성동태학적 특성을 확인하기 위함이었다.

방법론: 표 4 에 제시된 바와 같이 10 마리의 사이노몰거스 원숭이(수컷 5 마리 및 암컷 5 마리, 연령: 약 3.4-3.7 년, 투여 당일 체중: 2.8-3.0 kg(수컷) 또는 2.3-2.8 kg(암컷))가 투여군에 배정되었다.

표 4. 사이노몰거스 원숭이에서 단회투여 독성 시험을 위한 시험 설계(ALD403-003-TOX)

투여군 번호	동물 수[1]		시험 물질[2]	용량 수준(mg/kg)	용량 농도 (mg/mL)	용량 체적(mL/kg)
	수컷	암컷				
1	1	1	대조 물질	0	0	5
2	1	1	ALD403	5	1	5
3	1	1	ALD403	10	2	5
4	1	1	ALD403	30	6	5
5	1	1	ALD403	100	20	5

[1] 동물들은 28 일차에 평가항목 수집된 후에 도살하지 않고 시험에서 방출되었다.
[2] 엡티네주맙(ALD403)(22.1mg/mL) 또는 대조 물질(25mM 히스티딘/250mM 소르비톨, 0.015% 폴리소르베이트 80, pH 5.8)을 0.9% 멸균 식염수 희석액에 희석하여 1 일차에 단회 볼루스 IV 주사로 투여하였다.

엡티네주맙 또는 대조 물질은 1 일차에 말초 정맥에 저속 볼루스 IV 주사로 투여되었다.

동물들은 28 일차에 수집된 후에도 도살하지 않고 시험에서 방출되었다.

결과: 시험 중에 관찰된 사망률 또는 임상적 징후, 체중, 사료 섭취량, 심전도, 혈압, 심박수, 혈액학, 응고, 임상적 화학, 소변 검사에서 투여 관련된 영향은 없었다.

독성동태학 데이터: 엡티네주맙의 혈장 농도-시간 프로파일은 명백하게 단일-지수로 감소하는 양상을 보이는 것으로 특성 분석되었다. T_{max}는 투여 후 4 시간 시점에 T_{max}를 보인 5mg/kg 을 투여한 한 마리의 암컷을 제외하고, 투여 후 0.25 시간의 첫 번째 검체 채취시점에 관찰되었다. 추정 가능한 경우, $t_{½}$은 149-280 시간이었으며, V_d는 45.6-65.9mL/kg 으로 엡티네주맙의 분포가 혈관구조에 제한되어 있음을 나타내며, 이는 사이노몰거스 원숭이의 생리학적 매개변수와 일관성이 있다. CL 은 0.159-0.212mL/h/kg 범위였다. $AUC_{(0-t)}$와 C_{max}에 의해 정의된 노출량은 일반적으로 5mg/kg-100mg/kg 용량 비례적이었고, 양성 모두 유사함을 보였다(모듈 2.6.7, 표 2.6.7.3A 및 표 2.6.7.3B 및 모듈 4.2.3.1, ALD403-003-TOX).

결론: 엡티네주맙을 단회 IV 주사로 투여한 결과, 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 최대 100mg/kg 까지 우수한 내약성을 보였다. 본 시험의 조건에서 사이노몰거스 원숭이에게 엡티네주맙을 IV 주사로 투여한 NOEL 은 가장 높은 용량인 100mg/kg 이었다 (수컷 및 암컷에 대해 각각 평균 C_{max}는 2332 및 2284 μg/mL 이고 평균 $AUC_{(0-tlast)}$는 456838 및 507370 μg・h/mL 이었다).

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1. 스프라그 달리 랫드를 대상으로 6 주간의 회복 기간을 포함한 정맥 볼루스 투여에 따른 엡티네주맙의 28 일간의 시험(ALD403-014-TOX)

- 본 시험의 목적은 스프라그 달리 랫드를 대상으로 4 주 동안 매주 1 회 IV 주사(10, 30 또한 100mg/kg/dose) 투여 및 6 주 동안의 투여 후 관찰을 통해 엡티네주맙의 잠재적 독성 및 독성동태

학적 특성을 규명하기 위함이었다.

방법론: 표 5 에 제시된 바와 같이 180 마리의 랫드(수컷 90 마리 및 암컷 90 마리, 주령: 약 9.3 주, 체중: 238.8-321.0 g(수컷) 또는 166.3-217.5 g(암컷))가 투여군에 배정되었다.

표 5. 랫드에서 반복투여 독성 시험을 위한 시험 설계(ALD403-014-TOX)

투여군 번호	동물 수[1]				시험 물질[2]	용량 수준(mg/kg/week)	용량 농도 (mg/mL)	용량 체적(mL/kg/dose)
	주 시험		회복기					
	수컷	암컷	수컷	암컷				
1	10	10	5	5	대조군	0	0	5
2	10	10	5	5	ALD403	10	2	5
3	10	10	5	5	ALD403	30	6	5
4	10	10	5	5	ALD403	100	20	5
독성동태학 검사[3]								
5	3[4]	3	NA	NA	대조군	0	0	5
6	9	9	NA	NA	ALD403	10	2	5
7	9	9[4]	NA	NA	ALD403	30	6	5
8	9	9	NA	NA	ALD403	100	20	5

NA = 해당 없음.
[1] 주 시험의 동물(10 마리/성별/투여군)과 회복 동물(5 마리/성별/투여군)은 각각 29 일차와 71 일차에 안락사되었다.
[2] 엡티네주맙(ALD403)(20mg/mL, 멍목상) 또는 대조 물질(25mM 히스티딘/250mM 소르비톨, 0.015% 폴리소르베이트 80, pH 5.8)을 0.9% 멸균 생리식염주사액에 희석하여 1, 8, 15, 22 일차에 IV 로 저속 볼루스 주사로 투여하였다.
[3] 독성동태학 동물은 71 일차에 최종 TK 검체 수집 후 부검 없이 안락사되었으며, 검사 없이 폐기되었다.
[4] 한 마리의 대조군 TK 수컷은 56 일차에 사망한 채 발견되었고, 한 마리의 투여군 7 TK 암컷(30mg/kg/week)은 3 일차 혈액 채취 중 발생한 우발적 상해로 인해 안락사되었다.

시험 물질인 엡티네주맙 또는 대조 물질은 1, 8, 15, 22 일차에 주 1 회 측면 꼬리 정맥에 IV 저속 볼루스 주사를 통해 투여되었다. 주 시험 동물(10 마리/성별/투여군)은 마지막 투여 후 일주일 후인 29 일차에 안락사 예정이었고, 회복 동물(5 마리/성별/투여군)은 71 일차에 안락사 예정이었다. 독성동태학 동물(9 마리/성별/ALD403 투여군, 3 마리/성별/대조군)들은 71 일차에 혈액 채취 일정이 완료된 후 안락사가 예정되어 있었으며, 검사 없이 폐기되었다.

결과: 어떤 용량에서도 임상적 징후, 체중, 사료 섭취량, 안구 평가항목 또는 임상병리학적 평가항목에 대한 엡티네주맙 관련 사망률이나 엡티네주맙 관련 영향을 보이지 않았다. 29 일차 또는 71 일차 부검 시 엡티네주맙 관련 장기 중량 변화 또는 육안 관찰 소견은 없었다. 대조군과 엡티네주맙 100mg/kg/week 투여군의 조직만 현미경으로 검사했으며, 엡티네주맙 투여로 인한 현미경적 소견은 없었다.

독성동태학 데이터: 수컷 및 암컷 랫드 간의 노출량에서 주목할 만한 차이는 관찰되지 않았다. 혈장 농도는 일반적으로 투여 후에도 지속되었다. 관찰된 T_{max}는 투여 후 0.25 시간 또는 1 시간에 관찰되었으며, 용량이 성별과 명확한 관계를 보이지 않았다. 회복기에서 $t_{½}$은 200-264 시간으로 추정되었다. V_d는 45.0-62.4mL/kg 범위로, 엡티네주맙이 혈관구조를 넘어 실질적으로 분포하지 않았음을 나타내며, 이는 랫드의 생리학적 매개변수와 일관성이 있다. 또한 CL은 0.144-0.167mL/h/kg 범위였다. 노출량은 일반적으로 10mg/kg/week- 00mg/kg/week 에서 용량 비례적이었다. C_{max}의 경우 1.36-2.32, $AUC_{(0-168)}$의 경우 1.50-2.22의 축적 비율(accumulation ratios)로 반복 투여 후 노출량이 증가하였다(모듈 2.6.7, 표 2.6.7.3A, 표 2.6.7.3B 및 표 2.6.7.7A [ALD403-014-TOX]).

면역원성 및 약물 내약성: 10, 30 또는 100mg/kg/week 을 투여받은 동물 중 각각 54%, 66%, 47%에서 10 부터 > 156250 의 특정(반응성) ADA 역가(titers)가 관찰되었다. 통계 분석 결과, 엡티네주맙 투여군에서 높은 항체 역가와 낮은 엡티네주맙 노출량 간의 상관관계가 나타났으며, 수컷의 경우 71 일차에 10 및

30mg/kg/week 에서, 암컷의 경우 29 일차에 10 및 30mg/kg/week 에서 통계적 유의성을 보였다. 약물 내약성이 ADA 분석 결과에 미치는 잠재적 영향을 평가하였다. 29 일차 시점에 100mg/kg 투여군의 거의 모든 혈장 검체와 30mg/kg 투여군의 한 혈장 검체에서 엡티네주맙 농도가 500 μg/mL 를 초과했으며, 이 수치는 ADA 분석 약물 내약성 평가에서 가장 높은 농도였다(모듈 2.6.4, 표 3). 고용량을 투여받은 동물에서 29 일차 시점의 양성 ADA 결과 발생률(9/20 마리)이 71 일차 시점의 해당 투여군에서 검출된 발생률(5/10 마리)과 유사했기 때문에, 이러한 검체의 더 높은 약물 수치가 시험 결과에 상당한 영향(appreciable impact)을 미치지 않은 것으로 보인다.

결론: 엡티네주맙 10, 30 또는 100mg/kg 을 4 주 동안 매주 1 회 IV 주사로 반복 투여한 결과, 스프라그 달리 랫드에서는 투여와 관련된 이상 반응의 징후 없이 우수한 내약성을 보였다. 본 시험의 조건에서 랫드에게 엡티네주맙을 IV 주사로 4 주 동안 매주 1 회 투여한 경우 NOAEL 은 100mg/kg/week 이었다(수컷 및 암컷에 대해 각각 평균 C_{max}는 3481 및 3376 μg/mL 이고 평균 $AUC_{(0-tlast)}$는 585039 및 574298 μg・h/mL 이었다).

4.2.2.2. 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 6 주간의 회복 기간을 포함한 정맥 볼루스 투여에 따른 엡티네주맙의 28 일간의 GLP 반복 투여 시험(ALD403-015-TOX)

- 본 시험의 목적은 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 4 주 동안 매주 1 회 볼루스 IV 주사(10, 30 또는 100mg/kg/dose) 투여 및 6 주 동안의 투여 후 관찰을 통해 엡티네주맙의 잠재적 독성 및 독성동태학적 특성을 규명하기 위함이었다.

방법론: 표 6 에 제시된 바와 같이 40 마리의 사이노몰거스 원숭이(수컷 20 마리 및 암컷 20 마리, 연령: 약 2.4-3.3 년, 투여 시작 시 체중: 2.1-2.7 kg(수컷) 또는 2.2-2.8 kg(암컷))가 투여군에 배정되었다.

표 6. 사이노몰거스 원숭이에서 반복투여 독성 시험을 위한 시험 설계(ALD403-015-TOX)

투여군 번호	동물 수[1]				시험 물질[2]	용량 수준(mg/kg/week)	용량 농도(mg/mL)	용량 체적(mL/kg/week)
	주 시험		회복기					
	수컷	암컷	수컷	암컷				
1	3	3	2	2	대조 물질	0	0	5
2	3	3	2	2	ALD403	10	2	5
3	3	3	2	2	ALD403	30	6	5
4	3	3	2	2	ALD403	100	20	5

[1] 주 시험과 회복 동물은 각각 29 일차와 71 일차에 안락사되었다.
[2] 엡티네주맙(ALD403)(20.4mg/mL) 또는 대조 물질(25mM 히스티딘/250mM 소르비톨, 0.015% 폴리소르베이트 80, pH 5.8)을 0.9% 멸균 생리식염주사액에 희석하여 1, 8, 15, 22 일차에 IV 볼루스 주사로 투여하였다.

시험 물질인 엡티네주맙 또는 대조 물질은 1, 8, 15, 22 일차에 IV 볼루스 주사를 통해 투여되었다.

주 시험의 동물(3 마리/성별/투여군)은 마지막 투여 후 일주일 후인 29 일차에 안락사 예정이었다. 회복 동물(2 마리/성별/투여군)은 71 일차에 안락사 예정이었다.

결과: 사망률이나 모든 동물을 대상으로 한 임상적 관찰, 체중, 사료 섭취량, 안구 평가항목, 심전도, 혈압, 심박수, 호흡수, 혈액학, 응고 또는 혈청 화학 또는 소변 검사, 육안 병리학적 검사, 장기 중량 또는 조직병리 검사에서 엡티네주맙 관련 영향을 보이지 않았다.

독성동태학 데이터: 수컷 및 암컷 사이노몰거스 원숭이 간에 현저한 차이는 관찰되지 않았다. IV 주사 투여 후, 엡티네주맙의 T_{max}는 0.25-4시간으로 관찰되었다. 회복기에서 $t_{½}$은 119-332시간으로 추정되었다. V_d는 18.1-45.3mL/kg 범위로, 엡티네주맙이 혈관구조를 넘어 실질적으로 분포하지 않았음을 나타내

며, 이는 사이노몰거스 원숭이의 생리학적 매개변수와 일관성이 있다. 또한 CL 은 0.0526-0.778mL/h/kg 범위였다. 전신 노출량은 10-100mg/kg/dose으로 용량 비례적이었고, 4 주간의 반복 투여 후 C_{max}의 경우 1.53-2.06, $AUC_{(0-168)}$의 경우 2.03-2.61 의 축적 비율로 반복 투여 후 증가하였고, 거의 항정상태에 도달하였다(모듈 2.6.7, 표 2.6.7.3A, 표 2.6.7.3B 및 표 2.6.7.7B [ALD403-015-TOX]).

면역원성 및 약물 내약성: 투여 기간 또는 회복 기간 동안 10, 30, 100mg/kg/week 투여군에서 각각 3/10, 3/10, 2/10 마리의 동물에서 특정 항-엡티네주맙 항체 역가(titers)가 >50 으로 관찰되었다. 엡티네주맙 노출량에 대한 영향은 30mg/kg/week 에서 한 마리의 동물에서만 관찰되었으며, 이는 비교적 높고 지속적인 ADA 역가(6250)를 나타냈다. 15 일차 및 22 일차에 30 및 100mg/kg/week 엡티네주맙을 투여한 사이노몰거스 원숭이에서 채취한 혈장 검체에는 500 μg/mL 이상의 엡티네주맙이 검출되었으며, 이는 ADA 분석을 통해 약물 내약성을 평가한 가장 높은 농도였다(모듈 2.6.4, 표 3). 따라서 투여 단계에서 ADA 반응이 검출되지 않을 가능성이 있다. 그러나 70 일차에 ADA 가 검출된 30 및 100mg/kg/week 투여군의 모든 동물들도 이른 시점 (28, 22 및/또는 14 일차)의 ADA 양성 검체를 보유하고 있었으며, 이는 더 높은 약물 농도가 본 시험에서 ADA 검출을 방해했을 가능성이 낮다는 점을 시사한다.

결론: 엡티네주맙 10, 30 또는 100mg/kg/week 을 4 주 동안 IV 주사로 반복 투여한 결과, 사이노몰거스 원숭이에서 우수한 내약성을 보였다. 본 시험의 조건에서 사이노몰거스 원숭이에게 엡티네주맙을 IV 주사로 4 주 동안 매주 1 회 투여한 경우 NOAEL은 100mg/kg/week 이었다 (수컷 및 암컷에 대해 각각 평균 C_{max}는 4597 및 4649 μg/mL 이고 평균 $AUC_{(0-tlast)}$는 661816 및 697436μg・h/mL 이었다).

4.2.2.3. 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 3 개월간의 회복 기간을 포함한 정맥 볼루스 투여에 따른 엡티네주맙의 6 개월간의 반복 투여 시험(ALD403-055-TOX)

- 본 시험의 목적은 사이노몰거스 원숭이에게 6 개월 동안 2 주마다 1 회(Q2Wk Rx) IV 볼루스 주사(20, 50, 150mg/kg/dose)를 투여했을 때, 엡티네주맙의 잠재적 독성을 측정하고, 모든 소견의 잠재적 가역성을 평가하며, 인간에서의 엡티네주맙 장기적 사용을 뒷받침하는 데이터를 제공하기 위함이었다. 또한, 엡티네주맙의 독성동태학 특성이 측정되었다.

방법론: 표 7 에 제시된 바와 같이 44 마리의 사이노몰거스 원숭이 (수컷 22 마리 및 암컷 22 마리, 연령: 약 2.5-3.7 년, 투여 시작 시 체중: 2.2-4.1 kg(수컷) 또는 2.4-3.4 kg(암컷))가 투여군에 배정되었다.

표 7. 사이노몰거스 원숭이에서 반복투여(6 개월)의 독성 시험을 위한 시험 설계(ALD403-055-TOX)

투여군 번호	동물 수 [1]				시험 물질 [2]	용량 수준(mg/kg/dose)	용량 체적(mL/kg)	용량 농도 (mg/mL)
	주 시험		회복기					
	수컷	암컷	수컷	암컷				
1	3	3	2	2	대조 물질	0	7.5	0
2	3	3[3]	2	2	ALD403	20	7.5	2.67
3	3	3	2	2	ALD403	50	7.5	6.67
4	5	5	2	2	ALD403	150	7.5	20

[1] 주 시험의 동물(3 마리/성별/투여군, 150mg/kg/dose 군의 경우 5 마리/성별/투여군)과 회복 동물(2 마리/성별/투여군)은 각각 190 일차와 270/271 일차에 안락사되었다.
[2] 엡티네주맙(20mg/mL) 또는 대조 물질(25mM 히스티딘/250mM D-소르비톨, 0.015% 폴리소르베이트 80, pH 5.8)을 0.9% 멸균 생리식염주사액에 희석하여 1, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169, 183 일차에 IV 볼루스 주사로 투여하였다.
[3] ADA 매개 아나필락시스양 반응으로 인해 71 일차(6 회차 투여)에 한 마리의 암컷이 사망하였다.

시험 물질인 엡티네주맙 또는 대조 물질은 1, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169, 183 일

차에 IV 볼루스 주사를 통해 투여되었다. 주 시험 동물(3 마리/성별/투여군, 150mg/kg/dose 군의 경우 5 마리/성별/투여군)은 마지막 투여 후 일주일 후인 190 일차에 안락사 예정이었고, 회복 동물(2 마리/성별/투여군)은 270/271 일차에 안락사 예정이었다.

결과: 20mg/kg/dose 을 투여받은 한 마리의 암컷이 아나필락시스양 유사 반응을 보였으며, 71 일차(6 회차 투여) 엡티네주맙 투여 후 약 30 분 이내에 사망하였다. 해당 동물에게 깨무는 행동, 구역질, 타액분비, 자신을 물어뜯는 행동이 관찰되었다. 해당 동물은 인큐베이터로 옮겨져 IV 주사 수액과 디펜히드라민(Benadryl®)을 투여받았고 투여 직후 사망하였다. 육안 병리학적 소견에는 폐출혈과 관련된 짙은 붉은색의 액체가 채워진 폐가 포함되었다. 입술의 짙은 붉은색 점은 출혈과 관련이 있었다. 관련된 다른 현미경적 소견으로는 여러 장기의 울혈이 포함되었으며, 그 중 일부는 부검 전에 사혈이 이루어지지 않았기 때문일 가능성이 높았다. 또한 신장의 혈관주위 출혈도 관찰되었다. 그밖에, 29 일차에 해당 동물에서 높은 수준의 ADA 와 확인된 NAb 활성이 나타났으며, 이는 29 일차 TK 검체가 <LOQ(하한정량한계 3.13ng/mL 이하)로 측정된 것과 관련이 있었다.

57 일차 임상병리학적 결과에는 명확한 이상 반응이 보이지 않았다.

종합적으로, 문헌에 설명된 바와 같이 해당 동물의 임상적 징후, 육안 및 현미경적 소견은 사망 원인(4, 5)으로써 ADA 매개 아나필락시스양 사례와 일치하였다. 인간화된 단클론 항체는 사이노몰거스 원숭이에서 부정적인 중증의 과민 반응을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있으며, 따라서 해당 동물의 사망은 계열 효과(class effect)로 간주되어 무독성량을 측정하는 데 포함되지 않았다(6).

시험에 참여한 다른 동물들에서는 엡티네주맙 관련 임상적 징후나 체중, 사료 섭취량, 안과 검사 및 심전도 평가변수, 혈압, 심박수, 체온, 임상병리학적 검사, 혈청 인슐린 또는 유세포 분석(flow cytometry) 평가항목에서 변화가 나타나지 않았다. 또한, 장기 중량, 장기 중량 비율, 또는 육안검사 또는 현미경적 검사에서 엡티네주맙 관련 영향은 보이지 않았다.

독성동태학 데이터: 1 일차와 183 일차에 모든 투여군에서 투여 후 0.05 시간(3 분)-96 시간에 최고(peak) 엡티네주맙 농도가 관찰되었다. 엡티네주맙 농도는 일반적으로 투여 후 12-168 시간 지속되었으며, 최종 소실기(terminal elimination phase)에 도달하지 못하였으며, 따라서 대부분의 동물에 대해 $t_{½}$, CL 및 V_d는 계산되지 않았다. 1 일차에 추정 가능한 경우, 성별이 통합된 투여군의 평균 $t_{½}$은 66.5-142 시간였고, CL 은 0.0879-0.274mL/hr/kg 였으며, V_d는 8.43-56.2mL/kg 이었다. 85 일차에 추정 가능한 경우, 성별이 통합된 투여군의 평균 $t_{½}$은 78.0-116 시간였고, CL 은 0.242-0.487mL/hr/kg 였으며, V_d는 35.7-56.6mL/kg 이었다. 183 일차(회복기 포함)에 추정 가능한 경우, 성별이 통합된 투여군의 평균 $t_{½}$은 232-293 시간였고, CL 은 0.147-0.329mL/hr/kg 였으며, V_d는 50.5- 82.3mL/kg 이었다. 85 일차에 T_{max}는 투여 후 0.05-4 시간으로 관찰되었다. C_{max} 및 AUC_{0-t}는 1, 85, 183 일차에 용량에 비례하여 증가하였으며, 용량은 20mg/kg 에서 50mg/kg 으로, 50mg/kg 에서 150mg/kg 으로 증가하였다. 성별 간 노출량(exsposure)에 대해 현저하거나 일관된 차이를 보이지 않았다. 노출량은 1 일차-85 일차에 현저히 증가하지 않았다(성별이 통합된 투여군의 평균 축적 비율 < 2). 그러나, AUC_{0-t} 비율에 의해 측정된 축적(accumulation)은 183 일차에 50 및 150mg/kg 용량 수준(성별이 통합된 투여군의 축적 비율: 각각 2.63 및 2.66)에서 1 일차와 비교했을 때 관찰되었다(모듈 2.6.7, 표 2.6.7.3A, 표 2.6.7.3B 및 표 2.6.7.7C [ALD403-055-TOX]).

본 시험을 위해 수행된 검체검증 재분석(ISR) 결과는 규정된 67%의 허용 기준을 충족하지 못하였다. 시험 책임자는 ISR 결과에 대해 "[높은 편향(high bias)]의 유리 엡티네주맙 농도와 관련된 오차는 [사이노

몰거스 원숭이]의 노출량을 과소추정할 수 있으며, 따라서 임상적 안전역을 보다 보수적으로 추정할 수 있다"고 결론지었다(모듈 4.2.3.2, ALD403- 055-TOX). 또한, 1, 85 및 183 일차의 모든 용량 수준에 대해 모든 용량의 조제 검체가 엡티네주맙 농도(UV/VIS)와 순도(SEC-UV)에 대한 허용 기준을 충족했으며, 시험 수행 중 동물을 대상으로 정확한 엡티네주맙 용량이 투여되었음이 뒷받침되었다.

면역원성 및 약물 내약성: ADA 의 존재는 20mg/kg 투여군에서 5/10 마리(50%), 50mg/kg 투여군에서 5/10 마리(50%), 150mg/kg 투여군에서 11/14 마리(79%)로 확인되었다. NAb 는 20mg/kg/dose 투여군에서 2/10 마리(20%), 50mg/kg/dose 투여군에서 1/10 마리(10%), 150mg/kg/dose 투여군에서 4/14 마리(29%)로 확인되었다. 반복 투여 후 엡티네주맙 노출량은 감소하지 않았고, ADA 양성 동물의 엡티네주맙 노출량이 ADA 음성 동물의 엡티네주맙 노출량과 현저하거나 일관된 차이가 없다는 점을 고려할 때, 면역 반응성 ADA의 존재는 전체 엡티네주맙 노출량에 부정적인 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

혈장 검체에는 높은 엡티네주맙 농도가 함유되어 있으므로, 분석 약물 내약성이 ADA 및 NAb 항체 평가에 미치는 영향을 고려하였다.

- 50 또는 150mg/kg 엡티네주맙으로 투여를 받은 사이노몰거스 원숭이에서 채취한 혈장 검체에는 500 μg/mL 이상의 엡티네주맙이 포함되어 있었으며, 이는 ADA 분석을 통해 약물 내약성을 평가한 가장 높은 농도였다(모듈 2.6.4, 표 3).
- 거의 모든 사이노몰거스 원숭이 혈장 검체(회복기 후 채취된 검체 제외)에는 25.0 μg/mL 이상의 농도로 엡티네주맙이 함유되어 있었으며, 이는 NAb 분석에서 약물 내약성을 평가한 최고 농도였다.

약물 내약성이 조사한 용량 함량에서 엡티네주맙 노출량과 관련된 ADA 형성 평가와 관련된 전반적인 결론에 상당한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 가장 높은 용량에 속하는 투여군의 동물들도 ADA 양성 동물의 비율이 가장 높았다.

결론: 엡티네주맙을 약 6 개월 동안 2 주마다 1 회 20, 50, 150mg/kg/dose 를 IV 주사로 반복 투여(총 14 회 투여)한 결과, 본 시험에서 평가한 평가항목에 대한 투여 관련 영향은 나타나지 않았다. ADA 매개 아나필락시스와 일관성이 있는 합병증을 보인 후 71 일차에 한 마리의 동물이 사망했지만, 이는 계열 효과로 간주되어 NOAEL 판정에 포함되지 않았다. 본 시험에서 엡티네주맙으로 인한 다른 변화는 발생하지 않았기 때문에 NOAEL은 150mg/kg/dose으로 간주되었다 (183 일차 수컷/암컷/모든 성별에 대해 각각 평균 C_{max}: 19600/6160/12900 μg/mL, 평균 $AUC_{(0-14d)}$: 1610000/904000/1290000 μg・h/mL).

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- ICH S6(R1) 지침에 근거하여 잠재적인 유전독성에 대한 평가는 불필요한 것으로 간주되어 수행되지 않았다.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- **랫드를 대상으로 한 정맥 투여를 통한 엡티네주맙의 수태능 및 초기배 발생 시험(ALD403-073-TOX)**

본 시험은 교배 전부터 교배와 착상까지 엡티네주맙 투여로 인한 독성 효과를 시험하기 위해 스프라그 달리 수컷 랫드와 암컷 랫드를 대상으로 수행되었다. 본 시험을 통해 암컷의 발정 주기, 나팔관 이동,

착상, 배자의 착상전 단계 발달에 미치는 영향을 평가했으며, 수컷 생식 기관의 조직학적 검사로 검출할 수 없는 기능적 영향(성욕 또는 부고환 정자 성숙에 대한 영향)을 평가하였다.

방법론: 표 8 에 제시된 바와 같이, 스프라그 달리 랫드(수컷 66 마리 및 암컷 66 마리, 주령: 각각 12 주 및 9 주, 투여 시작 시 체중: 413-517 g(수컷) 및 211-266 g(암컷))가 투여군에 배정되었다.

표 8. 랫드를 대상으로 수태능 및 초기배 발생 시험을 위한 시험 설계(ALD403-073-TOX)

투여군 번호	동물 수		시험 물질 [1]	용량 수준(mg/kg/dose)	용량 체적(mL/kg)	용량 농도 (mg/mL)
	수컷 [2]	암컷 [3]				
1	22	22	대조 물질	0	7.5	0
2	22	22	ALD403	75	7.5	10
3	22	22	ALD403	150	7.5	20

[1] 엡티네주맙(ALD403)(100mg/mL, 명목상의 농도) 또는 대조 물질(25mM 히스티딘/250mM 소르비톨, 0.015% 폴리소르베이트 80, pH 5.8)을 0.9% 멸균 생리식염주사액에 희석하였다.
[2] 수컷의 경우 교배 시작 4 주 전부터 매주 1 회, 교배 기간 중, 부검 시(총 9 회 투여)까지 꼬리 정맥을 통해 IV 주사(저속 볼루스)를 투여받았다.
[3] 암컷의 경우 교배 2 주 전부터, 교배 기간 중, 교배 후(pc) 3 일차 또는 4 일차(총 4 회 투여)에 매주 꼬리 정맥을 통해 IV 주사(저속 볼루스)를 투여받았다. 교배 징후를 보이지 않는 암컷은 부검 시(총 6 회 투여)까지 매주 투여를 받았다.

수컷의 경우 교배 시작 4 주 전부터 매주 1 회, 교배 기간 중, 부검 시(총 9 회 투여)까지 및 암컷의 경우 교배 2 주 전부터, 교배 기간 중, 교배 후(pc) 3 일차 또는 4 일차(총 4 회 투여)에 시험 물질인 엡티네주맙 또는 대조 물질을 저속 볼루스 IV 주사로 투여받았다.

결과: 엡티네주맙 투여와 관련된 사망률이나 임상적 관찰은 보이지 않았다.

150mg/kg/dose 의 교배한 한 마리의 암컷(No. 3509)은 체중, 체중 증가 또는 사료 섭취량에 대한 임상적 이상 반응이나 영향을 보이지 않고 교배 후(pc) 3 일차에 사망한 채 발견되었다. 부검 중 관찰된 육안적 소견은 없었다. 사망 원인은 육안 검사에서 확인되지 않았지만, 임신한 암컷 또는 임신을 하지 않은 암컷을 대상으로 최대 150mg/kg/dose 의 용량으로 수행된 이전 반복 투여 시험에서 사망률은 없거나 엡티네주맙 관련 영향은 보이지 않았기 때문에 엡티네주맙과 관련이 있을 가능성은 낮다고 판단되었다.

수컷 또는 암컷의 체중에 대한 엡티네주맙 관련 영향은 보이지 않았다. 사료 섭취량은 수컷의 경우 75-150mg/kg/dose 투여군에서 대조군보다 더 많은 경우도 있었으며, 그 결과 전반적인 사료 섭취량이 150mg/kg/dose 투여군에서 통계적으로 대조군보다 더 높았고, 체중에 영향을 미치지 않는 경우 이상 반응이 없는 것으로 간주되었다. 암컷의 사료 섭취량은 엡티네주맙 투여에 의해 영향을 받지 않았다.

발정 주기(발정 기간의 일수, 관찰된 주기의 수, 관찰된 주기의 평균 주기 기간), 교배까지의 평균 일수, 교배 지수, 생식력 지수 또는 수태율에 대한 엡티네주맙 관련 영향은 없었으며, 수컷 또는 암컷에 대해 75 또는 150mg/kg/dose 에서 엡티네주맙과 관련된 육안적 소견이나 장기 중량 변화는 관찰되지 않았다.

교배한 암컷의 경우, 황체 수, 착상 부위, 생존 배자 및 흡수, 착상 전후 손실은 엡티네주맙 투여로 인한 영향을 받지 않았다. 검사를 수행한 한배새끼(litters)에서 죽은 배자는 보이지 않았다.

수컷의 경우, 엡티네주맙과 관련된 정자의 운동성, 형태 또는 농도, 또는 고환 정자발생주기 변화에 차이가 없었다.

결론: 본 시험을 수행하는 동안 수컷 및 암컷 스프라그 달리 랫드에 IV 주사로 엡티네주맙을 투여한 결과, 우수한 내약성을 보였다. 수컷의 경우 사료 섭취량이 150mg/kg/dose 투여군에서 증가하였다. 생식적 기능, 생식력, 또는 초기배 발생에는 아무런 영향을 미치지 않았다. 이러한 결과를 바탕으로 생식능력 영향에 대한 NOAEL 과 초기 EFD 에 대한 NOEL 은 투여된 최고 용량인 150mg/kg/dose 로 간주되었다.

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2.1. 랫드를 대상으로 한 정맥 투여를 통한 엡티네주맙의 용량 범위 탐색 배·태자 발생 시험 (ALD403-062-TOX)

본 시험은 랫드를 대상으로 한 후속 EFD 시험에서 사용할 용량 선정을 판단하고, 임신한 스프라그 달리 CD 암컷 랫드에 대한 엡티네주맙의 영향과 착상부터 경구개 폐쇄까지 암컷의 노출량으로 인한 배자 및 태자 발달에 대한 예비 평가를 제공하기 위해 수행되었다. 또한, 임신한 랫드를 대상으로 엡티네주맙의 독성동태학 특성 및 면역원성이 측정되었다.

방법론: 표 9 에 제시된 바와 같이 25 마리의 스프라그 달리 암컷 랫드(일령: 77-84 일, 투여 시작 시 체중: 273-336 g)가 투여군에 배정되었다.

표 9. 랫드를 대상으로 용량 범위 탐색 배·태자 발생 시험을 위한 시험 설계(ALD403-062-TOX)

투여군 번호	암컷 수		시험 물질 [1]	용량 수준(mg/kg/dose)	용량 체적(mL/kg)	용량 농도 (mg/mL)
	주 시험	독성동태학 검사 [2]				
1	5	2	대조 물질	0	7.5	0
2	5	4	ALD403	75	7.5	10
3	5	4	ALD403	150	7.5	20

[1] 엡티네주맙(ALD403)(20mg/mL, 명목상) 또는 대조 물질(25mM 히스티딘/250mM 소르비톨, 0.015% 폴리소르베이트 80, pH 5.8)을 0.9% 멸균 생리식염주사액에 희석하여 교배 후(pc) 6, 12 및 18 일차에 꼬리 정맥을 통해 IV 저속 볼루스 주사로 투여하였다.
[2] 독성동태학 평가를 위한 동물은 독성동태학, ADA 및 NAb 평가에만 사용되었으며 21 일차에 평가 없이 안락사되었다.

시험 물질인 엡티네주맙 또는 대조 물질은 임신한 랫드에게 교배 후(pc) 6, 12 및 18 일차에 IV 저속 볼루스 주사를 통해 투여되었다.

주 시험의 동물(5 마리/투여군)은 21 일차에 부검 예정이었다. 독성동태학 평가를 위한 동물(대조군의 경우 2 마리/투여군 및 엡티네주맙 투여군의 경우 4 마리/투여군)은 21 일차에 평가 없이 안락사되었다.

결과: 사망률과 임상적 징후, 체중, 사료 섭취량 또는 육안 부검 또는 난소 및 자궁 검사 시 엡티네주맙과 관련된 모계 영향은 없었으며, EFD 즉, 생존율, 태자 체중 또는 외관 검사에서 미치는 영향의 증거도 보이지 않았다.

엡티네주맙 노출량: 평균 유리 엡티네주맙 농도에 대해 평균 엡티네주맙 농도는 모듈 2.6.7, 표 2.6.7.3B 및 모듈 4.2.3.5.2, ALD403-062-TOX 에 제시되어 있다.

면역원성 및 약물 내약성: 기관 형성기(교배 후(pc) 6-18 일차) 동안 75 또는 150mg/kg/dose 에서의 모체(dams)로부터 채취한 모든 검체에서 엡티네주맙이 검출되었다. 각 용량 수준에서 9 마리의 엡티네주맙이 투여된 모체(dams) 중 3 마리는 예정된 종료일(21 일차)에 ADA 가 형성된 것으로 나타났지만, 이러한 ADA 는 교배 후(pc) 18 일차 엡티네주맙 농도에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 6 마리의 ADA 양성 모체(dams) 중 1 마리에서 150mg/kg/dose으로 NAb 에 대한 잠재적인 양성 스크리닝 결과가 나왔지만, 충분하지 않은 검체량으로 인해 추가적인 분석을 수행할 수 없었다.

6 일차와 18 일차에 채취한 검체의 엡티네주맙 혈장 농도는 지속적으로 500 μg/mL 이상이었고, 이는 ADA 분석에서 약물 내약성을 평가한 최고 농도값이었다. 혈장 엡티네주맙 농도는 21 일차(예정된 종료일)에 채취되지 않았다. 18 일차의 약물 농도와 21 일차의 ADA 검출 사이에는 명확한 관계가 없었으며, 분석 약물 내약성이 ADA 검출에 큰 영향을 미치지 않은 것으로 보여졌다. 마찬가지로, 측정된 엡티네주

맙의 혈장 농도는 NAb 활성 분석에서 약물 내약성을 평가한 최고 농도(25㎍g/mL)를 초과했으며, 분석 결과에 미칠 잠재적인 영향은 불분명한 것으로 보였다.

결론: 임신한 스프라그 달리 암컷 랫드에게 교배 후(pc) 6, 12 및 18 일차에 IV 주사로 75 및 150mg/kg/dose 의 엡티네주맙을 투여한 결과, 우수한 내약성을 보였다. 배・태자 사망률(배자치사), 성장 변화(태자 독성) 또는 구조적 이상(기형유발성)에 대한 증거는 보이지 않았다. 이러한 결과를 바탕으로 모계 영향과 EFD 에 대한 NOEL 은 투여된 최고 용량인 150mg/kg/dose 으로 간주되었으며, 이는 투여 후 5 분 시점에서 평균 값(예상 Cmax)인 5237㎍g/mL 에 해당된다.

4.2.4.2.2. 랫드를 대상으로 한 정맥 투여를 통한 엡티네주맙의 배·태자 발생 시험 (ALD403-071-TOX)

본 시험은 임신한 스프라그 달리 CD 암컷 랫드에 대한 엡티네주맙의 이상 반응과 착상부터 경구개 폐쇄까지 암컷의 노출량으로 인한 배자 및 태자 발달을 확인하기 위해 수행되었다. 또한, 임신한 랫드를 대상으로 엡티네주맙의 독성동태학 특성 및 면역원성이 측정되었다.

방법론: 표 10 에 제시된 바와 같이 80 마리의 적절히 교배한 스프라그 달리 암컷 랫드(일령: 77-84 일, 투여 시작 시 체중: 243-338 g)가 투여군에 배정되었다.

표 10. 랫드를 대상으로 배·태자 발생 시험을 위한 시험 설계(ALD403-071-TOX)

투여군 번호	암컷 수		시험 물질 [1]	용량 수준(mg/kg/dose)	용량 체적(mL/kg)	용량 농도 (mg/mL)
	주 시험	독성동태학 검사 [2]				
1	20	4	대조 물질	0	7.5	0
2	20	8	ALD403	75	7.5	10
3	20	8	ALD403	150	7.5	20

[1] 엡티네주맙(ALD403)(20mg/mL, 명목상) 또는 대조 물질(25mM 히스티딘/250mM 소르비톨, 0.015% 폴리소르베이트 80, pH 5.8)을 0.9% 멸균 생리식염주사액에 희석하여 교배 후(pc) 6, 12 및 18 일차에 꼬리 정맥을 통해 IV 저속 볼루스 주사로 투여하였다.

[2] 독성동태학 평가를 위한 동물은 독성동태학, ADA 및 NAb 평가에만 사용되었으며 21 일차에 평가 없이 안락사되었다.

시험 물질인 엡티네주맙 또는 대조 물질은 임신한 랫드에게 교배 후(pc) 6, 12 및 18 일차에 IV 저속 볼루스 주사를 통해 투여되었다.

주 시험의 동물(20 마리/투여군)은 21 일차에 부검(임신 상태 평가 포함) 예정이었다. 독성동태학 평가를 위한 동물(대조군의 경우 4 마리/투여군 및 엡티네주맙 투여군의 경우 8 마리/투여군)은 21 일차에 평가 없이 안락사되었다. 독성동태학 평가를 위한 동물에 대해 임신 상태를 평가했지만, 추가적인 분석은 수행되지 않았다.

결과: 본 시험에서 사망률과 엡티네주맙 관련 임상적 징후, 체중 또는 사료 섭취량에 미치는 영향, 육안적 소견은 보이지 않았다. 평가된 난소 및 자궁 매개변수(황체의 수, 착상 부위, 조기 및 후기 흡수, 생존 태자 및 죽은 태자, 착상 전후 손실, 태반 육안 검사)는 엡티네주맙으로 인한 영향을 받지 않았다.

≤ 150mg/kg/day 에서 수컷, 암컷, 성별을 통합(전체)한 투여군에 대해 태자 체중에 미치는 영향은 없었다. 엡티네주맙 관련 기형이나 외관, 내장 또는 골격상의 변이는 없었으며, 일반적인 골격상의 변이의 발생률에도 영향을 미치지 않았다.

엡티네주맙 노출량: 평균 유리 엡티네주맙 농도에 대해 평균 엡티네주맙 농도는 모듈 2.6.7, 표 2.6.7.3B 및 표 2.6.7.13A(ALD403-071-TOX)에 제시되어 있다.

면역원성 및 약물 내약성: 엡티네주맙은 주요 기관 형성기(교배 후(pc) 6 – 18 일차)와 교배 후(pc) 21 일

차에 채취된 엡티네주맙을 투여받은 모든 동물의 검체에서 검출되었다. 75mg/kg/dose 의 엡티네주맙으로 투여받은 모체(dams) 28 마리 중 7 마리와 150mg/kg/dose 의 엡티네주맙으로 투여받은 모체(dams) 27 마리 중 10 마리에서 예정된 종료일(교배 후(pc) 21 일차)까지 면역 반응성 ADA 가 형성된 것으로 나타났다. NAb 활성은 ADA 양성 동물에 대해 평가되었지만, NAb 에 대해 양성 반응을 보인 ADA 양성 동물은 없었다. ADA 의 존재는 시험 기간(교배 후(pc) 6 – 21 일차) 동안 노출량에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 교배 후(pc) 21 일차까지 150mg/kg/dose 투여군의 모든 모체(dams)의 엡티네주맙 혈장 농도는 134 μg/mL-784 μg/mL 였으며 평균값은 375 μg/mL 였다. 일부 혈장 약물 농도가 ADA 분석 약물 내약성을 평가한 최고 농도인 500 μg/mL 를 초과했기 때문에 낮은 농도의 ADA가 검출되지 않을 가능성이 있다. 약물 농도와 관계없이 여러 검체에서 ADA가 검출되었고, 본 시험에서 ADA의 발현율이 약물 농도가 낮은 회복군 검체를 포함한 28 일간의 랫드 대상 독성 시험에서 나타난 발현율과 유사하다는 점을 고려할 때, 분석 약물 내약성의 한계를 초과하는 전체적인 영향은 미미한 것으로 간주된다. 또한 엡티네주맙의 혈장 농도는 NAb 활성 분석에서 약물 내약성을 평가한 최고 농도(25 μg/mL)를 초과했으며, 분석 결과에 미칠 잠재적인 영향은 불분명한 것으로 보였다.

결론: 임신한 스프라그 달리 암컷 랫드에게 교배 후(pc) 6, 12 및 18 일차에 IV(저속 볼루스) 주사로 75 및 150mg/kg/dose 용량의 엡티네주맙을 투여한 결과, 우수한 내약성을 보였다. 배・태자 사망률(배자치사), 성장 변화(태자 독성) 또는 구조적 이상(기형유발성)에 대한 증거는 보이지 않았다. 이러한 결과를 바탕으로 모계 영향과 EFD 에 대한 NOEL 은 투여된 최고 용량인 150mg/kg/dose 으로 간주되었으며, 이는 투여 후 5 분 시점(예상 C_{max})에서 평균 혈장 농도 4473 μg/mL 에 해당된다.

4.2.4.2.3. 토끼를 대상으로 한 정맥 투여를 통한 엡티네주맙의 용량 범위 탐색 배·태자 발생 시험 (ALD403-063-TOX)

본 시험은 토끼를 대상으로 한 후속 EFD 시험에서 사용할 용량 선정을 판단하고, 임신한 뉴질랜드 화이트종 암컷 토끼에 대한 엡티네주맙의 영향과 착상부터 경구개 폐쇄까지 암컷의 노출로 인한 배자 및 태자 발달에 대한 예비 평가를 제공하기 위해 수행되었다. 또한, 임신한 토끼를 대상으로 엡티네주맙의 독성동태학 특성 및 면역원성이 측정되었다.

방법론: 표 11 에 제시된 바와 같이 15 마리의 뉴질랜드 화이트종 암컷 토끼(월령: 5-6 개월, 투여 시작 시 체중: 3.1-3.5 kg)가 투여군에 배정되었다.

표 11. 토끼를 대상으로 용량 범위 탐색 배·태자 발생 시험을 위한 시험 설계(ALD403-063-TOX)

투여군 번호	동물 수	시험 물질 [1]	용량 수준(mg/kg/dose)	용량 체적(mL/kg)	용량 농도 (mg/mL)
1	5	대조 물질	0	7.5	0
2	5	ALD403	75	7.5	10
3	5	ALD403	150	7.5	20

[1] 엡티네주맙(ALD403)(20mg/mL, 명목상) 또는 대조 물질(25mM 히스티딘/250mM 소르비톨, 0.015% 폴리소르베이트 80, pH 5.8)을 0.9% 멸균 생리식염주사액에 희석하여 교배 후(pc) 7, 13 및 20 일차에 귀 가장자리 정맥(marginal ear vein)을 통해 IV 볼루스 주사로 투여하였다.

시험 물질인 엡티네주맙 또는 대조 물질은 임신한 토끼에게 교배 후(pc) 7, 13 및 20 일차에 IV 볼루스 주사를 통해 투여되었다. 동물들은 교배 후(pc) 29 일차에 안락사 예정이었다.

결과: 임상적 징후, 체중, 사료 섭취량 또는 육안 부검 또는 난소 검사에서 엡티네주맙 관련 모계 영향은 없었으며, EFD 즉, 생존율, 태자 체중 또는 외관 검사에서 미치는 영향의 증거도 보이지 않았다.

엡티네주맙 노출: 평균 엡티네주맙 농도는 모듈 2.6.7, 표 2.6.7.3B 및 모듈 4.2.3.5.2, ALD403-063-TOX 에 제시되어 있다. 75 및 150mg/kg/dose 의 모든 동물에서 엡티네주맙에 노출되었다. 기관 형성기(교배 후(pc) 7-20 일차) 동안 75 또는 150mg/kg/dose 투여 동물로부터 채취한 모든 검체에서 엡티네주맙이 검출되었다.

면역원성 및 약물 내약성: 75mg/kg/dose 의 두 가지 용량 및 150mg/kg/dose 의 모든 용량에서 투여 시작 후 최소 한 번 면역 반응성 ADA 가 형성된 것으로 보였다. 교배 후(pc) 29 일차에 75mg/kg/dose 투여군의 ADA 양성 동물에서 관찰된 엡티네주맙 혈장 농도는 ADA 음성 동물보다 낮았다. 교배 후(pc) 29 일차에 150mg/kg/dose 투여군 동물에서 엡티네주맙 혈장 농도는 170-261 μg/mL 였다. 75mg/kg/dose 투여군에서 교배 후(pc) 29 일차 시점에 ADA 양성 반응을 보인 7 마리 중 2 마리는 NAb 양성으로 확인되었다. 일부 혈장 약물 농도가 ADA 분석 약물 내약성을 평가한 최고 농도인 500 μg/mL 를 초과했기 때문에 낮은 농도의 ADA 가 검출되지 않을 가능성이 있다. 약물 농도와 관계없이 여러 검체에서 ADA 가 검출되었기 때문에 전체적으로 약물 내약성에 미치는 영향은 미미한 것으로 간주된다.

마찬가지로, 측정된 엡티네주맙의 혈장 농도는 NAb 활성 분석에서 약물 내약성을 평가한 최고 농도(25 μg/mL)를 초과하였다. 중화 활성은 75mg/kg 투여군의 두 마리 토끼에서만 검출되었기 때문에, 혈장 약물 농도가 검출 불가한 경우, 고용량 투여군의 동물에서 엡티네주맙의 존재로 인해 중화 활성에 대한 분석에 방해를 주었을 가능성이 있다.

결론: 임신한 뉴질랜드 화이트종 암컷 토끼에게 교배 후(pc) 7, 13 및 20 일차에 IV(저속 볼루스) 주사로 75 및 150mg/kg/dose 의 엡티네주맙을 투여한 결과, 우수한 내약성을 보였다. 본 시험에서 배·태자 사망률(배자치사), 성장 변화(태자 독성) 또는 구조적 이상(기형유발성)에 대한 증거는 보이지 않았다. 이러한 결과를 바탕으로 모계 영향과 EFD 에 대한 NOEL 은 투여된 최고 용량인 150mg/kg/dose 으로 간주되었으며, 이는 투여 후 평균 값(예상 C_{max})인 5309 μg/mL 에 해당된다.

4.2.4.2.4. 토끼를 대상으로 한 정맥 투여를 통한 엡티네주맙의 배·태자 발생 시험 (ALD403-072-TOX)

본 시험은 임신한 뉴질랜드 화이트종 암컷 토끼에 대한 엡티네주맙의 이상 반응과 착상부터 경구개 폐쇄까지 암컷의 노출량으로 인한 배자 및 태자 발달을 확인하기 위해 수행되었다. 또한, 임신한 토끼를 대상으로 엡티네주맙의 독성동태학 특성 및 면역원성이 측정되었다.

방법론: 표 12 에 제시된 바와 같이 70 마리의 뉴질랜드 화이트종 암컷 토끼(월령: 5-6 개월, 투여 시작 시 체중: 2.9-3.6 kg)가 투여군에 배정되었다.

표 12. 토끼를 대상으로 배·태자 발생 시험을 위한 시험 설계(ALD403-072-TOX)

투여군 번호	동물 수		시험 물질 [1]	용량 수준(mg/kg/dose)	용량 체적(mL/kg)	용량 농도 (mg/mL)
	주 시험	독성동태학 검사 [2]				
1	20	2	대조 물질	0	7.5	0
2	20	4	ALD403	75	7.5	10
3	20	4	ALD403	150	7.5	20

[1] 엡티네주맙(ALD403)(20mg/mL, 병목상) 또는 대조 물질(25mM 히스티딘/250mM 소르비톨, 0.015% 폴리소르베이트 80, pH 5.8)을 0.9% 멸균 생리식염주사액에 희석하여 교배 후(pc) 7, 13 및 20 일차에 귀 가장자리 정맥을 통해 IV 볼루스 주사로 투여하였다.

[2] 독성동태학 평가를 위한 동물은 독성동태학, ADA 및 NAb 평가에만 사용되었으며 29 일차에 평가 없이 안락사되었다.

시험 물질인 엡티네주맙 또는 대조 물질은 임신한 토끼에게 교배 후(pc) 7, 13 및 20 일차에 IV 볼루스 주사를 통해 투여되었다.

주 시험의 동물(20 마리/투여군)은 교배 후(pc) 29 일차에 부검 예정이었다. 독성동태학 평가를 위한 동물(대조군의 경우 2 마리/투여군 및 엡티네주맙 투여군의 경우 4 마리/투여군)은 교배 후(pc) 29 일차에 안락사되었고 임신 상태가 평가되었다.

결과: 본 시험의 투여군에서 사망률과 엡티네주맙 관련 임상적 징후, 체중 또는 사료 섭취량에 미치는 영향, 육안적 소견은 보이지 않았다.

평가된 난소 및 자궁 매개변수(황체의 수, 착상 부위, 조기 및 후기 흡수, 생존 태자 및 죽은 태자, 착상 전후 손실, 태반 육안 검사)는 엡티네주맙으로 인한 영향을 받지 않았다. 태자 체중 및 외관, 내장 및 골격상의 기형 및 변이 발생률은 75 및 150mg/kg/dose 에서 영향을 미치지 않았다.

엡티네주맙 노출: 평균 엡티네주맙 농도는 모듈 2.6.7, 표 2.6.7.3B 및 표 2.6.7.12(ALD403-072-TOX)에 제시되어 있다. 주요 기관 형성기 동안 엡티네주맙 75 또는 150mg/kg/dose 용량을 투여한 독성동태학 평가 동물에서 교배 후(pc) 7 일차-20 일차에 채취된 모든 검체에서 엡티네주맙이 검출되었다.

면역원성 및 약물 내약성: 75mg/kg/dose 투여군의 24 마리 중 10 마리 및 150mg/kg/dose 투여군의 24 마리 중 9 마리는 예정된 종료일(교배 후(pc) 29 일차)까지 면역 반응성 ADA 가 형성된 것으로 보였다. NAb 활성은 ADA 양성 동물에서 평가되었다. 75mg/kg/dose 에서 50%(5/10 마리) 및 150mg/kg/dose 에서 33%(3/9 마리) NAb 양성 반응을 보였다. ADA의 존재는 투여 기간(교배 후(pc) 7-20 일차) 동안 노출량에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 교배 후(pc) 29 일차에 150mg/kg/dose 투여군 동물에서 엡티네주맙 혈장 농도는 0.095 μg/mL-819 μg/mL 였다. 본 시험에서 채취된 검체의 엡티네주맙 혈장 농도는 ADA 분석 약물 내약성을 평가한 최고 농도인 500μg/mL 를 초과하는 경우가 있었다. 본 시험에서 혈장 약물 농도와 명확한 관계가 없는 여러 동물에서 ADA 가 검출되었으며, 이는 약물 내약성이 ADA 검출에 큰 영향을 미치지 않았음을 시사한다. 측정된 엡티네주맙의 혈장 농도는 일반적으로 NAb 분석에서 약물 내약성을 평가한 최고 농도(25μg/mL)를 초과하였다. 중화 활성은 일반적으로 혈장 약물 농도가 낮은 ADA 양성 동물에서 더 자주 검출되었으며, 약물 내성 분석과의 관계는 불분명한 것으로 보였다.

결론: 임신한 뉴질랜드 화이트종 토끼에게 교배 후(pc) 7, 13 및 20 일차에 IV 저속 볼루스 주사로 75 및 150mg/kg/dose 용량 수준의 엡티네주맙을 투여한 결과, 우수한 내약성을 보였다.

본 시험에서 배・태자 사망률(배자치사), 성장 변화(태자 독성) 또는 구조적 이상(기형유발성)에 대한 증거는 보이지 않았다. 이러한 결과를 바탕으로 모계 영향과 EFD에 대한 NOEL은 투여된 최고 용량인 150mg/kg 으로 간주되었으며, 이는 투여 후 5 분 시점(예상 C_{max})에서 평균 혈장 농도 4116 μg/mL 에 해당된다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- **랫드를 대상으로 한 정맥 투여를 통한 엡티네주맙의 출생전후 발생 시험 (ALD403-085-TOX)**

본 시험은 임신, 출산, 수유 중 스프라그 달리 암컷 랫드에서 모계의 엡티네주맙 노출에 대한 잠재적인 이상 반응 및 새끼(pups)의 발달과 생존, 신체 발달, 행동 및 생식력에 대해 판단하기 위해 수행되었다.

방법론: 표 13 에 제시된 바와 같이 80 마리의 스프라그 달리 암컷 랫드(F0)(일령: 73-87 일, 투여 시작 시 체중: 222-350 g)가 투여군에 배정되었다.

표 13. 랫드를 대상으로 출생전후 발생 시험을 위한 시험 설계(ALD403-085-TOX)

투여군 번호	F_0 암컷 수 [1]	시험 물질 [2]	용량 수준(mg/kg/dose)	용량 체적(mL/kg)	용량 농도 (mg/mL)
1	20	대조 물질	0	7.5	0
2	30	ALD403	75	7.5	10
3	30	ALD403	150	7.5	20

[1] F_1 세대 = 이유 시점에 각 한배새끼(litter)에 대해 선정된 수컷 1 마리 및 암컷 1 마리, 가능한 경우 대조군에는 총 20 마리의 새끼/성별 및 엡티네주맙 투여군에서는 30 마리의 새끼/성별이 있었다.

[2] 엡티네주맙(ALD403)(100mg/mL, 명목상) 또는 대조 물질(25mM 히스티딘/250mM 소르비톨, 0.015% 폴리소르베이트 80, pH 5.8)을 0.9% 멸균 생리식염주사액에 희석하여 교배 후(pc) 6, 12, 18 일차 및 LD 4, 10, 16, 20 일차에 꼬리 정맥을 통해 F_0 암컷에 IV 저속 볼루스 주사로 투여하였다. 교배 후(pc) 24 일차에 새끼를 낳는 데 실패한 F_0 암컷도 투여받았다.

시험 물질인 엡티네주맙 또는 대조 물질은 암컷(F0 세대)을 대상으로 꼬리 정맥을 통해 6 일마다(교배 후(pc) 6, 12, 18 일차 및 LD 4, 10, 16, 20 일차)(이전 용량 투여 후 4 일 후에 수행된 LD 20 일차 마지막 용량 제외) 한 번씩 IV 주사(저속 볼루스)로 투여되었다. 교배 후(pc) 24 일차에 새끼를 낳는 데 실패했던 F0 암컷도 투여받았다.

F0 세대 암컷의 경우 LD 21 일차에 안락사가 예정되어 있었다. 생후(pp) 4 일차에 새끼의 경우 8 마리 새끼/한배새끼(가능한 경우 수컷 4 마리, 암컷 4 마리)로 도태되었다. 이유 시점 생후(pp) 21 일차에 각 한 배에서 수컷 1 마리와 암컷 1 마리를 무작위로 선택하여 F1-성체 세대로 제공하였다. 기타 모든 새끼들은 생후(pp) 21 일차에 안락사되었다. 성체 F1 세대는 교배 후(pc) 13 일차(암컷)와 교배를 위한 교미 기간이 끝난 후 3 주 후(수컷)에 안락사가 예정되었다.

결과: 임신 중 또는 수유 중에 엡티네주맙과 관련한 사망률, 임상적 관찰, 체중에 미치는 영향은 없었다. 수유 기간 동안 150mg/kg/dose 에서 모체의 사료 섭취량이 증가한 것은 약간 더 높은 새끼의 체중과 일관성이 있었지만, 새끼의 체중에 지속적인 영향이 없었기 때문에 이러한 증가는 부정적인 영향으로 간주되지 않았다. 임신 기간, 임신 지수, 생존한 새끼의 수, 사망한 새끼의 수, 기형이 있는 새끼의 수, 출생 지수를 포함하여 모체 능력과 행동의 평가항목도 엡티네주맙으로 인한 영향을 받지 않았다. 또한, F0 세대의 모체(dams)에서는 육안적 소견이 확인되지 않았다.

F1 세대 새끼의 생존율 및 수유 지수, 임상적 상태, 체중, 반사작용 발달 및 육안적 소견은 F0 세대 모체(dams)의 엡티네주맙 투여로 인한 부정적인 영향을 받지 않았다.

엡티네주맙과 관련된 F1 세대의 사망률, 임상적 관찰, 체중(임신 중 암컷의 체중 포함)에 대한 이상 반응은 보이지 않았다. 신체적 및 반사작용/감각 발달, 행동 발달, 생식력(발정 주기, 모체 능력, 난소 및 자궁 소견), 육안적 소견은 엡티네주맙으로 인한 영향을 받지 않았다.

엡티네주맙 노출량: 이전 생식 시험에서 동일한 최대 용량인 150mg/kg/dose 으로 혈장 농도 분석을 수행했기 때문에 본 시험에서는 엡티네주맙 농도에 대한 혈장 샘플 분석을 수행하지 않았다.

결론: 엡티네주맙을 IV(저속 볼루스) 주사로 75 및 150mg/kg/dose 용량을 투여한 결과, F0 암컷 스프라그 달리 랫드는 임신, 출산 및 수유(교배 후(pc) 6 일차-LD 20 일차까지 투여) 기간 동안 우수한 내약성을 보였다. F1세대 새끼를 대상으로 이유 전 기간 동안 출생 후 생존, 성장 또는 발달에 부정적인 영향을 보이지 않았다. 마찬가지로, F1 세대 수컷 또는 암컷에 대해 성장과 신체 발달뿐만 아니라 행동적 또는 생식적 능력에도 부정적인 영향을 미치지 않았다. 이러한 결과를 바탕으로 모계(F0 세대) 독성과 자손(F1 세대)에 대한 엡티네주맙의 NOAEL 은 투여된 최고 용량인 150mg/kg 으로 간주되었다.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.4.4.1. 발육기 랫드를 대상으로 한 정맥 투여를 통한 엡티네주맙의 용량 범위 탐색 발육기 독성 시험 (ALD403-087-TK)

본 시험은 랫드를 대상으로 한 후속적 발육기 독성 확정적 시험에서 사용할 용량 선정을 판단하고, 발육기 랫드의 엡티네주맙의 영향에 대한 예비 평가를 제공하기 위해 수행되었다. 또한, 발육기 랫드를 대상으로 엡티네주맙의 독성동태학 특성 및 면역원성이 측정되었다.

방법론: 표 14 에 제시된 바와 같이 60 마리의 수컷 및 60 마리의 암컷 스프라그 달리 랫드(일령: 28 일, 투여 시작 시 체중: 76-136 g)가 투여군에 배정되었다.

표 14. 랫드를 대상으로 용량 범위 탐색 발육기 독성 시험을 위한 시험 설계(ALD403-087-TK)

투여군 번호	동물 수		시험 물질 [1]	용량 수준(mg/kg/dose)	용량 체적(mL/kg)	용량 농도 (mg/mL)
	수컷	암컷				
1	15	15	대조 물질	0	7.5	0
2	15	15	ALD403	50	7.5	6.67
3	15	15	ALD403	100	7.5	13.3
4	15	15	ALD403	150	7.5	20.0

[1] 엡티네주맙(ALD403)(100mg/mL, 명목상 농도) 또는 대조 물질(25mM 히스티딘/250mM 소르비톨, 0.015% 폴리소르베이트 80, pH 5.8)을 0.9% 멸균 생리식염주사액에 희석하여 생후(pp) 28, 35 및 42 일차에 꼬리 정맥을 통해 IV 볼루스 주사로 투여하였다.

시험 물질인 엡티네주맙 또는 대조 물질은 발육기 랫드에게 생후(pp) 28, 35 및 42 일차에 IV 주사를 통해 투여되었다. 동물들은 생후(pp) 57 일차에 부검 예정이었다.

결과: 사망률 및 임상적 징후, 체중 및 사료 섭취량에 대한 엡티네주맙 관련 영향, 육안 부검 시 엡티네주맙 관련 소견은 없었다.

엡티네주맙 노출량: 평균 유리 엡티네주맙 농도에 대해 평균 독성동태학 매개변수는 모듈 2.6.7, 표 2.6.7.15 및 모듈 4.2.3.5.4, ALD403-087-TK 에 제시되어 있다. 생후(pp) 42 일차, 투여된 최고 용량인 150mg/kg 에서 C_{max}는 수컷과 암컷에 대해 각각 4530 및 4100 μg/mL 이었다. 생후(pp) 42 일차, 150mg/kg/dose 에서 $AUC_{(0-t)}$는 수컷과 암컷에 대해 각각 374000 및 365000 μg・h/mL 이었다.

생후(pp) 42 일차, 엡티네주맙은 투여 후 360 시간 시점에 한 마리의 암컷(50mg/kg)을 제외한 모든 검체에서 검출되었다. ADA에 대해 평가된 120 개의 혈청 검체 중 5 개가 ADA 양성으로 확인되었으나(1 개의 50mg/kg/dose, 2 개의 100mg/kg/dose, 2 개의 150mg/kg/dose), 이러한 ADA 는 엡티네주맙 혈청 농도나 데이터의 독성동태학적 해석에 주목할 만한 영향을 미치지 않았다.

엡티네주맙을 IV 볼루스 주사로 투여한 후, 생후(pp) 28 일차 및 생후(pp) 42 일차에 T_{max}는 0.083 시간이었다. 생후(pp) 28 일차, 수컷 및 암컷의 $t_{½}$, CL, V_d 값은 R^2가 0.800 이하이거나 AUC 를 무한까지 추정하는 것이 20% 이상이었기 때문에 추정할 수 없었다. 추정 가능한 경우 생후(pp) 42 일차에 $t_{½}$은 131-168 시간이었다. 추정 가능한 경우 생후(pp) 42 일차에 CL 은 0.568-0.604mL/h/kg 이었고, V_d는 108-147mL/kg 이었다.

$AUC_{(0-t)}$에서 정의한 엡티네주맙에 대한 전신 노출량은 엡티네주맙의 용량 수준이 50-150mg/kg 으로 증가함에 따라 증가하였다. 노출량 증가는 일반적으로 수컷과 암컷에서 생후(pp) 28 일차 및 42 일차에 50-150mg/kg 사이에서 용량 비례적으로 나타났다.

모든 동물에 대해 50, 100, 150mg/kg 로 매주 IV 주사 투여 후 약간의 축적이 관찰되었으며, $AUC_{(0-168)}$의 경우 축적 비율은 1.69-1.93 이었다.

생후(pp) 28 일차 및 42 일차에 50, 100, 150mg/kg 용량 수준에서 전신 노출량(C_{max} 및 $AUC_{(0-t)}$)에 대해 성별에 따른 차이는 관찰되지 않았다.

결론: 수컷 및 암컷 발육기 스프라그 달리 랫드에게 생후(pp) 28, 35 및 42 일차에 IV 주사로 50, 100 또는 150mg/kg/dose 의 엡티네주맙을 투여한 결과, 모든 용량 수준에서 우수한 내약성을 보였다. 투여된 최고 용량인 150mg/kg 에서 C_{max}는 수컷 및 암컷에서 생후(pp) 42 일차에 각각 4530 및 4100 μg/mL 이었다.

4.2.4.4.2. 발육기 랫드를 대상으로 6 주간의 회복 기간을 포함한 10 주간(주 1 회)의 정맥 투여된 엡티네주맙의 발달 독성 시험 (ALD403-086-TOX)

본 시험은 다음 목적을 위해 수행되었다. 1) 생후(pp) 28 일차-91 일차까지 매주 정맥 주사로 발육기 랫드에게 총 10 회 투여한 경우에 대한 엡티네주맙의 잠재적 독성을 판단하기 위함, 2) 관찰된 독성의 가역성을 판단하기 위함 및 3) 소아 환자를 대상으로 엡티네주맙의 사용을 뒷받침하는 데이터를 제공하기 위함. 또한, 엡티네주맙의 독성동태학(TK) 및 면역원성(ADA) 특성이 측정되었다.

방법론: 표 15 에 제시된 바와 같이 108 마리의 수컷 및 108 마리의 암컷 스프라그 달리 랫드(일령: 28 일, 투여 시작 시 체중: 84-131 g)가 투여군에 배정되었다.

표 15. 발육기 랫드를 대상으로 엡티네주맙(ALD403)을 사용한 10 주간의 발달 독성 시험에 대한 시험 설계(ALD403-086-TOX)

투여군 번호	시험 물질	용량 수준(mg/kg/week)	농도(mg/mL)	용량 체적(mL/kg)	동물 수					
					주 시험		회복기 [b,c]		독성동태학 검사 [c]	
					수컷	암컷	수컷	암컷	수컷	암컷
1	대조군 [a]	0	0	10	10	10	20	20	6	6
2	ALD403	50	5	10	10	10	20	20	6	6
3	ALD403	150	15	10	10	10	20	20	6	6

[a] 대조 물질을 투여받은 대조군[25mM 히스티딘/ 250mM D-소르비톨, 0.015% 폴리소르베이트 80 (w/w), pH 5.8].
[b] 임상병리학적 및 골 측정을 위해 처음 10 마리의 회복기 동물/성별/투여군이 선정되었다.
[c] 마지막 10 마리의 회복기 동물/성별/투여군과 모든 TK 동물은 잠재적인 신경병리학적 검사(검사를 하지는 않았음)를 위해 전신 관류를 진행하였다.

결과: 엡티네주맙으로 인한 예정에 없던 사망률, 임상적 관찰, 안구 변화, 장기 중량 변화 또는 육안 소견은 보이지 않았다. 체중, 체중 증량, 사료 섭취량, 성적 성숙 및 행동 능력 또한 ≤ 150mg/kg/week 의 엡티네주맙 투여에 대한 영향을 받지 않았다.

투여 및 회복 기간 종료 시점에 수컷 또는 암컷에게 ≤ 150mg/kg/week 로 투여한 결과, 장골측정, 대퇴골 또는 경골 길이 또는 너비에 대해 엡티네주맙 관련 변화는 없었다. 투여 기간종료 시점에 수컷 또는 암컷에게 ≤150mg/kg/week 로 투여한 결과, 원위부 대퇴골골간단부, 대퇴 중간부 골간, 요추의 척추체 pQCT 밀도 측정 매개변수에 대해서도엡티네주맙 관련 변화는 없었다. 엡티네주맙 관련 부정적인 임상병리학적 변화는 없었다.주 시험 동물에게 150mg/kg/week 로 투여한 결과, 현미경적으로 관찰된 부정적인 엡티네주맙 관련 골수 세포 충실도(myeloid cellularity) 증가는 없었다. 6 주간의 회복 기간종료 후 말기의 안락사 시점에서 평가된 골수 세포충실도 증가는 관찰되지 않았다. 투여 및 회복 기간 종료 시점에 어떤 용량 수준에서도 엡티네주맙 관련 응고 변화 는관찰되지 않았다. 주 시험 또는 회복 기간 종료 시점에 어떤 용량 수준에서도 엡티네주맙 관련 소변 검사 변화는 관찰되지 않았다. 고환의 조직병리학적 평가를 통해 정자발생주기의 정상적인 진행과 정자 발생에 대한 다양한 단계에서 예상되는 세포 연관성 및 비율이 확인되었다.

엡티네주맙 노출량: 평균 유리 엡티네주맙 농도에 대해 평균 독성동태학 매개변수는 모듈2.6.7, 표 2.6.7.16 및 모듈 4.2.3.5.4, ALD403-086-TOX에 제시되어 있다. 생후(pp) 28 일차 및 91 일차, 수컷과 암컷에 대해 50-150mg/kg/week 용량으로 증가함에 따라 엡티네주맙에대한 전신 노출량(C_{max}, $AUC_{(0-t)}$ 또는 $AUC_{(0-168)}$)이 증가하였다. 수컷과 암컷에 대해 엡티네주맙에 대한 전신 노출량($AUC_{(0-t)}$ 또는 $AUC_{(0-168)}$)의 증가는 50-150mg/kg/week 사이에서 거의 용량 비례적으로 나타났다. AUC_{extra}가 20% 이상이었기 때문에 생후(pp) 28 일차에 겉보기 제거 소실 반감기($T_{1/2}$), 청소율(CL) 및 분포 용적(V_d)을 보고할 수 없었다. 생후(pp) 91 일차에 수컷과 암컷에 대해 각각 $T_{1/2}$는 50mg/kg/week 에서 179 시간 및 260 시간이었고, 150mg/kg/week 에서 202 시간 및 127 시간이었다. 수컷과 암컷에 대해 각각 CL은 50mg/kg/week에서 0.146 및 0.195mL/hr/kg이었고, 150mg/kg/week에서 0.182 및 0.186mL/hr/kg이었다. 수컷과 암컷에 대해 각각 V_d는 50mg/kg/week 에서 37.7 및 73.5mL/kg이었고, 150mg/kg/week에서 53.2 및 34.0mL/kg 이었으며, 이는 혈관계를 넘어 엡티네주맙 분포가 제한적이라는 것을 시사한다. 반복 투여 후 생후(pp) 91 일차에 엡티네주맙에 대한 전신 노출량은 생후(pp) 28 일차 전신 노출량에 비해 더 높았으며, R_{AUC} 축적 비율(AUC_{0-168})은 수컷과 암컷에 대해 각각 50mg/kg/week 에서 4.71 및 3.47 이었고, 150mg/kg/week 에서 3.25 및 3.19 이었다.

수컷과 암컷의 노출량(C_{max}, $AUC_{(0-t)}$ 또는 $AUC_{(0-168)}$에 따라 평가됨) 간에 현저한 차이(<2 배)는 없었으며, 암컷/수컷 비율은 C_{max}의 경우 0.738-1.02 이었고, $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-168)}$의 경우 0.749-1.02 이었다.

마지막 TK의 혈액 채취 시점(즉, 생후(pp) 133 일차[생후(pp) 91 일차, 1008 시간] 또는 생후(pp) 140 일차[생후(pp) 91 일차, 1176 시간] 시점)에 각 TK 동물에서 채취한 혈청 검체에 대한 항-약물 항체(ADA) 분석 결과, ADA 형성이 검출되지 않은 것으로 나타났다.

결론: 엡티네주맙 50 및 150mg/kg/week의 용량을 생후 28 일차-91 일차까지 발육기의 스프라그 달리 랫드에게 매주 정맥 주사로 투여한 결과 우수한 내약성을 보였다. 생애 중(In-Life) 독성 효과가 없고 이상 반응이 없는 임상병리학적 및 현미경적 소견을 기반으로 무독성량(NOAEL)은 150mg/kg/week 으로 간주되었다 (생후(pp) 91 일차 양성 통합군에 대해 평균 C_{max} = 8660 μg/mL, 평균 $AUC_{(0-168\ hr)}$ = 815000 μg・h/mL 에 해당함).

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 문헌 평가 및 원숭이를 대상으로 한 독성 시험 결과를 기반으로 발암성시험 미시행

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.6.1.1. 스프라그 달리 랫드를 대상으로 4 주간의 반복 투여(Q1Wk Rx) 정맥 볼루스 주사에 따른 엡티네주맙의 국소 내성(ALD403-014-TOX)

반복투여 독성시험에서 국소내성과 잠재적 가역성을 함께 평가하였다. (투여 약물 용량 0, 10, 30, 100mg/kg)

결과: 투여 종료 후 투여 부위에서 육안적 또는 엡티네주맙 관련 미세 병변이 관찰되지 않았다.

랫드에서 최대 20mg/mL 농도로 볼루스 주사를 통해 투여된 엡티네주맙에 대해 관찰된 허용 가능한 국소 내약성 프로파일은 30 분 IV 주입을 통한 임상 투여 시 예상되는 최고 농도인 약 ~3mg/mL(300mg 엡

티네주맙/100mL 생리식염주사액)와 비교할 때 7 배의 안전 계수를 보였다.

4.2.6.1.2. 스프라그 달리 랫드를 대상으로 매주(Q1Wk Rx) 근육내 주사를 통해 투여한 엡티네주맙의 22 일간의 반복 투여 국소 내성 시험(ALD403-070-TOX)

본 시험의 목적은 수컷 스프라그 달리 랫드에게 4 주 동안 매주 1 회 IM 주사로 투여했을 때 엡티네주맙의 잠재적 국소 독성을 측정하고, 모든 소견의 잠재적 가역성을 평가하며, 인간에서의 엡티네주맙 사용을 뒷받침하는 데이터를 제공하기 위함이었다.

방법론: 표 16 에 제시된 바와 같이 36 마리의 수컷 스프라그 달리 랫드(주령: 11 주, 투여 시작 전 체중: 325-385 g)가 투여군에 배정되었다.

표 16. 랫드를 대상으로 근육내 국소 내성 시험을 위한 시험 설계(ALD403-070-TOX)

투여군 번호	동물 수 [1]		시험 물질 [2]	용량 체적(mL)	용량 농도 (mg/mL)
	주 시험	회복기			
1	6	3	대조 물질	0.1	0
2	6	3	ALD403	0.1	25
3	6	3	ALD403	0.1	50
4	6	3	ALD403	0.1	100

[1] 주 시험 동물은 23 일차에 안락사되었다. 회복기 동물은 26 일차에 안락사되었다.
[2] 0.9% 생리식염주사액으로 준비된 엡티네주맙(ALD403)(100mg/mL, 명목상) 또는 대조 물질(25mM 히스티딘/250mM 소르비톨, 0.015% 폴리소르베이트 80, pH 5.8)을 1, 8, 15, 22 일차에 매주 1 회 IM 주사로 투여하였다.

결론: 스프라그 달리 랫드를 대상으로 1, 8, 15, 22 일차에 매주 1 회 IM 주사(0.1mL/동물/투여)를 통해 25, 50, 100mg/mL 농도로 엡티네주맙을 투여한 결과, 우수한 내약성을 보였다. 이상이 있는 투여 부위나 엡티네주맙 관련 임상적 관찰 결과는 보이지 않았으며 체중의 경우 대조군과 유사하였다. 투여 또는 회복 기간 종료 시점에 육안 병리학적 변화는 없었다. 현미경적으로, 투여 종료 시 100mg/mL 투여군의 투여 부위에서 단핵세포 침윤(mononuclear cell infiltration) 발생률이 미미하게 증가한 것으로 나타났다. 경미한 변화는 엡티네주맙 투여에 대한 명목상의 반응으로 간주되었으며, 독성학적으로 유의미하지는 않았다.

Text Table 3
Summary ALD403-related Microscopic Findings – Terminal Euthanasia (Day 23)

	Males			
Group	**1**	**2**	**3**	**4**
Dose (mg/mL/dose)	**0**	**25**	**50**	**100**
No. Animals Examined	**6**	**6**	**6**	**6**
Site Administration				
Infiltration, mononuclear cell				
Minimal	2[a]	1	1	5
Mild	0	1	0	0

[a] Numbers represent the number of animals with the finding.

4.2.6.1.3. 스프라그 달리 랫드를 대상으로 매주(Q1Wk Rx) 피하 주사를 통해 투여한 엡티네주맙의 22 일간의 반복 투여 국소 내성 시험(ALD403-061-TOX)

본 시험의 목적은 수컷 스프라그 달리 랫드에게 4 주 동안 매주 1 회 SC 주사로 투여했을 때 엡티네주맙의 잠재적 국소 독성을 측정하고, 모든 소견의 잠재적 가역성을 평가하며, 인간에서의 엡티네주맙 사용을 뒷받침하는 데이터를 제공하기 위함이었다.

방법론: 표 17 에 제시된 바와 같이 32 마리의 수컷 스프라그 달리 랫드(주령: 10 주, 투여 시작 전 체중: 298-344 g)가 투여군에 배정되었다.

표 17. 랫드를 대상으로 피하 국소 내성 시험을 위한 시험 설계(ALD403-061-TOX)

투여군 번호	동물 수 [1]		시험 물질 [2]	용량 체적(mL)	용량 농도 (mg/mL)
	주 시험	회복기			
1	5	3	대조 물질	0.1	0
2	5	3	ALD403	0.1	25
3	5	3	ALD403	0.1	50
4	5	3	ALD403	0.1	100

[1] 주 시험 동물은 23 일차에 안락사되었다. 회복기 동물은 26 일차에 안락사되었다.
[2] 0.9% 생리식염주사액으로 준비된 엡티네주맙(ALD403)(100mg/mL, 명목상) 또는 대조 물질(25mM 히스티딘/250mM 소르비톨, 0.015% 폴리소르베이트 80, pH 5.8)을 1, 8, 15, 22 일차에 매주 1 회 SC 주사로 투여하였다.

결론: 스프라그 달리 랫드를 대상으로 1, 8, 15, 22 일차에 매주 1 회 SC 주사(0.1mL/동물/투여)를 통해 견갑골 및 등 중간 부위에 25, 50, 100mg/mL 농도로 엡티네주맙을 투여한 결과, 우수한 내약성을 보였다. 이상이 있는 투여 부위나 엡티네주맙 관련 임상적 관찰 결과는 보이지 않았으며 체중의 경우 대조군과 유사하였다. 엡티네주맙 투여와 관련된 미세 병변은 없었다. 투여 부위에서 발생한 소견은 대조군과 투여군에서의 발생률과 중증도가 유사하였고, 따라서 투여 부위 절차와 관련이 있는 것으로 간주되었으며, 특히 시험 물질인 엡티네주맙과 관련이 없는 것으로 나타났다. 난포 섬유화(follicle fibrosis)와 표피 과형성(epidermal hyperplasia)은 회복기 동물에서만 발생하였다. 이러한 병변은 말기의 안락사 동물에서 관찰된 절차 관련 병변의 진행을 나타내는 것으로 고려되었으며, 따라서 엡티네주맙 투여와는 관련이 없었다.

4.2.6.1.4. 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 4 주간의 반복 투여(Q1Wk Rx) 정맥 볼루스 주사에 따른 엡티네주맙의 국소 내성(ALD403-015-TOX)

반복투여 독성시험에서 국소내성과 잠재적 가역성을 함께 평가하였다. (투여 약물 용량 0, 10, 30, 100mg/kg)

결론: 투여 종료 후, 발생률이 감소하는 순으로 미미한 및/또는 경미한 표재성 혈관주위 침윤, 섬유 증식증/섬유화, 주입된 정맥 부위의 근내막의 증식, 출혈, 표피 및 골격근의 산발적인 관찰 등의 절차 관련 소견만 관찰되었다.

사이노몰거스 원숭이에서 최대 20mg/mL 농도로 저속 볼루스 주사를 통해 투여된 엡티네주맙에 대해 관찰된 허용 가능한 국소 내약성 프로파일은 30 분 IV 주입을 통한 임상 투여 시 예상되는 최고 농도인 약 ~3mg/mL(300mg ALD403/100mL 생리식염주사액)와 비교할 때 7 배의 안전 계수를 보였다.

4.2.6.1.5. 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 엡티네주맙의 단회 투여 피하 주사 국소 내성 시험(ALD403-023-TOX)

본 시험의 목적은 사이노몰거스 원숭이에게 엡티네주맙 SC 단회투여시의 잠재적 국소 내성을 측정하기 위함이었다.

방법론: 표 18 에 제시된 바와 같이 6 마리의 암컷 사이노몰거스 원숭이(연령: 약 2.6-3.6 년, 투여 시작 시 체중: 2.1-2.5 kg)가 투여군에 배정되었다.

결론: 사이노몰거스 원숭이에게 단회 투여 SC 로 엡티네주맙을 투여한 결과, 최대 100mg/mL(50mg/부위)

의 농도 또는 전체 200mg/동물 용량에서 우수한 내약성을 보였다.
엡티네주맙 관련 임상적 징후, 투여 부위 반응 또는 체중, 사료 섭취량, 임상병리학적 평가항목, 육안 병리학적 또는 투여 부위의 조직 병리학적 변화는 없었다.
생분석 데이터에 따르면 엡티네주맙 노출량은 일반적으로 40mg-200mg/동물로 용량 비례적으로 나타났으며, 최대 평균 엡티네주맙 농도는 48 시간 시점에 관찰되었다.
사이노몰구스 원숭이를 대상으로 동물당 총 4 곳의 부위에 각각 20 또는 100mg/mL 10 또는 50mg/부위에서 엡티네주맙을 SC 로 투여한 결과, 우수한 내약성을 보였다. 엡티네주맙 노출량은 일반적으로 용량 비례적으로 나타났다. 투여 부위 반응(홍반 또는 부종)이나 SC 투여 부위에 대한 현미경적 변화는 없었다.

4.2.6.2.1. 시험관 내 인간, 사이노몰거스 원숭이 및 랫드 조직의 엡티네주맙 조직교차 반응성 (ALD403-016-TOX)

본 GLP 준수 시험의 목적은 인간, 사이노몰거스 원숭이 및 랫드의 정상 조직에서 엡티네주맙의 잠재적 교차 반응성을 판단하고, 랫드와 사이노몰거스 원숭이 종을 관련 비임상 모델로 적용할 수 있도록 지원하기 위함이었다.
방법론: 인간, 사이노몰거스 원숭이 및 랫드의 신선하고 고정되지 않은 정상 검체를 세 개체 또는 동물에서 수집하여 사용 시까지 Tissue-Tek® 최적 절단 온도(OCT) 화합물에 냉동 보관하였다. 엡티네주맙 결합의 교차 반응성을 판단하기 위해 부신, 방광, 혈액 세포, 골수, 유방, 뇌(소뇌 및 대뇌피질), 결장, 내피(혈관), 안구, 나팔관, 위장관(위 및 소장), 심장, 신장(사구체 및 세관), 간, 폐, 림프절, 신경(말초), 난소, 췌장, 부갑상선, 이하선(타액선), 뇌하수체, 태반, 전립선, 피부, 척수, 비장, 횡문근, 고환, 흉선, 갑상선, 편도선(인간 및 사이노몰거스 원숭이), 요관, 자궁(자궁경관 및 자궁내막)을 포함한 모든 3 종에서 수집한 조직의 전체 패널에서 동결 절단 조직에 엡티네주맙을 적용하였다.
엡티네주맙은 비오틴화된 항-인간 IgG 2 차 항체 프리컴플렉스 분석법을 사용하여 면역조직화학적으로 검출되었다. 결합된 엡티네주맙-2 차 복합체는 스트렙트아비딘 고추냉이 페록시다아제(streptavidin-horseradish peroxidase) 복합체(ABC)와 디아미노벤지딘(DAB) 발색 기질로 시각화되었다. 엡티네주맙 결합은 2.5 및 10.0 μg/mL 의 농도로 평가되었다.
양성 대조군 조직인 인간 위장관(혈관평활근)에서 엡티네주맙 특이적 염색은 보고된 CGRP 위치와 일치하는 혈관 내 최소 (1+) 내지 중간 (3+) 강도의 염색으로 구성되었다(9). 인간의 간(간세포)은 평가된 두 농도 모두에서 엡티네주맙에 대해 염색되지 않았다.
엡티네주맙 대신 인간 면역글로불린 G1(IgG1), kappa 로 염색된 연속 절편에서는 특이적 결합이 관찰되지 않았다.
결과: 인간 조직의 경우, 10.0 μg/mL 에서 부신, 방광, 유방, 뇌(소뇌 및 대뇌), 결장, 안구, 나팔관, 위장관(GI), 심장, 신장(사구체 및 세관), 간, 폐, 림프절, 말초 신경, 난소, 췌장, 부갑상선, 이하선(타액선), 전립선, 피부, 척수, 비장, 횡문근, 고환, 흉선, 갑상선, 편도선, 요관, 자궁(자궁경관 및 자궁내막)에서 엡티네주맙의 특이적 결합이 관찰되었다.
2.5 μg/mL 에서 부신, 결장, 위장관(소장 및 위), 간, 림프절, 말초 신경, 난소, 췌장, 부갑상선, 전립선, 피부, 횡문근, 고환, 흉선, 편도선, 자궁(자궁경관 및 자궁내막)에서 엡티네주맙의 특이적 결합을 보였다. 특이적 염색은 다양했지만 일반적으로 확산되어 혈관, 종종 소동맥에서 염색되었지만 일부 조직에서는

섬유성 구조도 양성으로 염색되었다. 그러나 일부 조직의 모세혈관 및 세정맥은 소동맥보다 더 진하게 염색되었다. 내피 및 외막은 가장 일관되게 염색되었으며 종종 양성을 보였고, 동시에 평활근(중막)은 음성이었다.

사이노몰거스 원숭이 조직의 경우, 10.0 μg/mL 에서 부신, 뇌(소뇌 및 대뇌), 위장관(위), 심장, 신장(사구체 및 세관), 폐, 췌장, 부갑상선, 전립선, 갑상선에서 엡티네주맙의 특이적 결합이 관찰되었다. 2.5 μg/mL 에서 부신, 위장관(위), 췌장에서 엡티네주맙의 특이적 결합을 보였다.

랫드 조직의 경우, 10.0 μg/mL 에서 위장관(위), 심장, 간, 폐, 췌장, 비장, 고환, 흉선, 갑상선에서 엡티네주맙의 특이적 결합이 관찰되었다. 2.5 μg/mL 에서 흉선에서만 엡티네주맙의 특이적 결합을 보였다.

결론: 사이노몰거스 원숭이와 랫드 조직에서 엡티네주맙에 대한 특이적 양성 염색은 인간 조직에서 관찰된 것과 유사했다. 엡티네주맙의 관찰된 염색 패턴은 조직에 대해 보고된 CGRP 발현과 일치한다(9). 인간, 사이노몰거스 원숭이, 랫드 조직 패널 간에 관찰된 염색 강도 또는 발생률의 차이는 연령, 질병 상태 또는 사망 과정 또는 실제 종간 차이에서 개별적인 변동 및/또는 차이를 나타낼 수 있다. 본 시험관 내 시험에서 엡티네주맙과 잠재적으로 교차 반응하는 것으로 확인된 조직 또는 기관계 간 상관관계와 랫드, 사이노몰거스 원숭이 또는 인간을 대상으로 한 엡티네주맙의 생체 내 평가 소견 간의 상관관계는 없었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 유전독성시험, 발암성시험은 실시하지 않았음. 유전독성시험은 ICH S6(R1)에 따라 미실시하였음. 발암성시험을 진행하는 대신 문헌 조사, 반복투여 독성시험, 임상시험 결과를 바탕으로 발암성에 대한 평가를 진행하였고, 본 조사 결과를 근거로 별도의 발암성 시험을 실시하지 않는 것에 동의함.
- 단회투여 독성시험은 랫드와 원숭이에서 시행하였으며 (IV, 최대 100mg/kg), 약물 관련 독성 반응이 관찰되지 않았음
- 반복투여 독성시험은 랫드와 원숭이를 대상으로 하였음. 4주 동안 진행한 랫드의 반복투여 독성시험에서는 엡티네주맙을 100mg/kg까지 투여하였으며, 약물 관련 독성 반응은 관찰되지 않았음 (NOAEL: 100mg/kg/wk). 원숭이 시험은 4주, 6개월간 진행되었으며 4주 시험에서는 독성 반응이 관찰되지 않았음. 6개월 시험에서는 20mg/kg을 투여받은 한 개체가 아나필락시스로 사망하였으나, 원숭이에게 인간 항체를 주입하였기 때문에 발생한 것으로 보임. 투여 종료 및 회복 기간 말에 여러 조직에서 염증세포 침윤이 대조군에 비해 더 높은 빈도로 관찰되었음. 6개월 독성시험에서 엡티네주맙 150m/kg/2wk(NOAEL) 투여 시의 노출은 임상시험에서 최고 용량인 300mg를 투여 시의 Cmax의 103배, AUC의 123배에 해당하는 안전역을 제공하였으므로 적절함.
- 생식 발생 독성시험은 랫드 (수태능 및 초기배, 배태자 발생, 출생 전후 발생, 발육기 독성시험) 와 토끼 (배태자발생시험) 에서 실시되었음. 모든 시험에서 약물과 관련된 유해 효과는 관찰되지 않았음. 모체, 태아, 자손 모두에서 NOAEL은 최고 용량인 150mg/kg이었음. 배태자 발생시험에서 노출은 약물 투여 5분 후 평균 농도를 측정하였기 때문에 직접적인 안전역 비교는 제한적이었음. (투여량 mg/kg 기준으로 35배, Cmax 기준 33배)
- 국소 내약성 시험은 랫드(IM)와 원숭이(SC)에서 진행하였으며, 유해한 주입 관련 반응 및 주사 부위의 현미경적 변화가 관찰되지 않았음.
- 조직 교차 반응성 시험은 사람, 원숭이, 랫드 조직을 대상으로 하였음. 주로 혈관부위 (내피, 평활근,

외막)가 염색되었으며, 염색 패턴은 기보고된 CGRP 발현과 유사하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

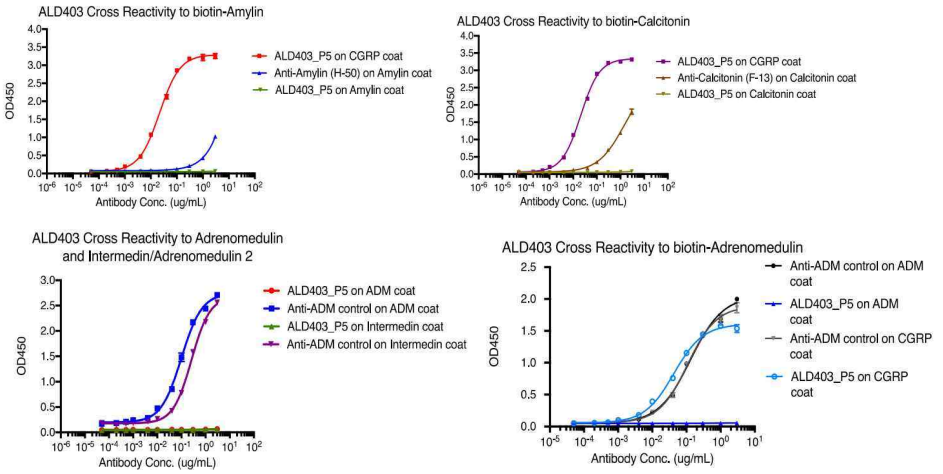
- 효력시험 (1차 약리학)을 실시하였고, 안전성 약리 및 약물동태시험은 독성시험의 일부로 평가하였다. 1차 효력시험 결과 엡티네주맙이 높은 특이도로 CGRP 활성을 차단하였으며, 상동 서열을 포함하는 펩티드 리간드에 대한 교차 반응성이 거의 없었다. 안전성 약리 시험 및 임상시험 결과 치료 효과와 무관한 잠재적 약리 활동이 없었으므로 추가적인 2차 효력시험은 수행되지 않았다.

5.2. 효력시험

1) 시험관 내(in Vitro)

[1차 약리작용]

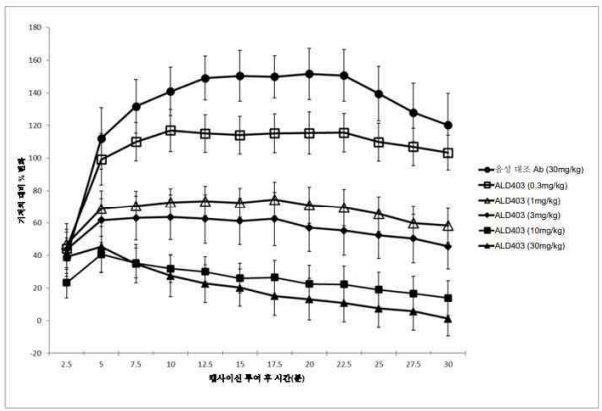
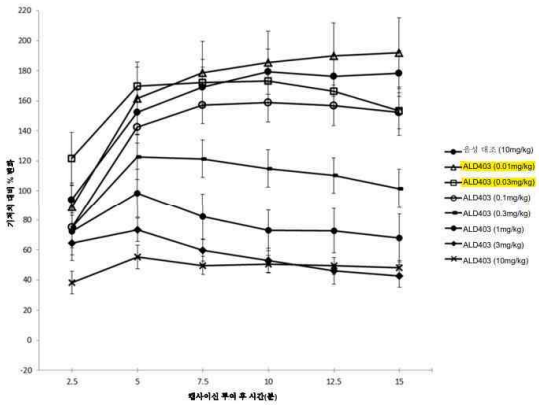
<table>
<tr><th>시험
번호</th><th>구분</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>ALD400-004
-TS
ALD400-005
-TS</td><td>CGRP 결합
(랫드, 토끼, 인간)</td><td>[redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) 기법을 이용하여 인간, 랫드 및 토끼 α- 및 β-CGRP에 대한 엡티네주맙의 결합 특성을 시험하였다. CGRP의 각 종에 대한 비표지 엡티네주맙의 결합 속도 상수(ka), 해리 속도 상수(kd) 및 평형 해리(결합) 상수(KD=kd/ka)는 아래 표와 같다.
표 2. 다른 종 CGRP에 대한 엡티네주맙의 25°C에서의 표면 플라스몬 공명으로 결정된 평균 결합 상수(ALD400-004-TS 및 ALD400-005-TS)
<table>
<tr><th>종(CGRP)[1]</th><th>k_a ($M^{-1}s^{-1}$)</th><th>k_d (s^{-1})</th><th>K_D (M)</th></tr>
<tr><td>인간-α</td><td>3.2E+05</td><td>5.0E-06</td><td>1.5E-11</td></tr>
<tr><td>인간-β</td><td>1.4E+05</td><td>5.9E-06</td><td>5.7E-11</td></tr>
<tr><td>랫드-α</td><td>3.9E+05</td><td>6.4E-05</td><td>1.7E-10</td></tr>
<tr><td>랫드-β</td><td>5.8E+05</td><td>5.1E-06</td><td>8.4E-12</td></tr>
<tr><td>토끼-α</td><td>2.5E+05</td><td>3.8E-04</td><td>1.5E-09</td></tr>
<tr><td>토끼-β</td><td>5.5E+05</td><td>1.4E-04</td><td>2.5E-10</td></tr>
</table>
[1] 시노몰구스 원숭이는 인간과 동일한 아미노산 서열을 가지고 있기 때문에 시험되지 않았다.
랫드, 토끼, 인간 CGRP에 대한 엡티네주맙의 결합 친화도는 pM-nM 단위였다.</td></tr>
<tr><td>ALD400-007
-TS</td><td>CGRP 결합
(인간)</td><td>[redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) 방법을 사용하여 고정된 ALD403에 인간 CGRP 펩티드의 결합을 더 특성화하기 위하여 수행되었다.
표 3. 엡티네주맙에서 인간 α-CGRP 및 β-CGRP에 대해 25°C에서 표면 플라스몬 공명으로 결정된 평균 결합 상수(ALD400-007-TS)
<table>
<tr><th>(CGRP)</th><th>k_a ($M^{-1}s^{-1}$)</th><th>k_d (s^{-1})</th><th>K_D (M)</th></tr>
<tr><td>인간-α</td><td>2.6E+05</td><td>1.0E-06</td><td>4E-12</td></tr>
<tr><td>인간-β</td><td>2.9E+05</td><td>1.0E-06</td><td>3E-12</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>ALD400-006
-TS</td><td>아밀린, 칼시토닌, 아드레노메둘린, 인터메딘/아드레노메둘린 2에 대한 교차 반응성</td><td>CGRP는 아밀린, 칼시토닌, 아드레노메둘린(ADM) 및 인터메딘/ADM-2에 비해 상대적으로 상동적인 펩타이드 서열을 포함하는 것으로 밝혀졌다. [redacted]
(민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)을 사용하여 시험하였다.
결과는 엡티네주맙이 139-284 pM 범위의 EC50 값으로 CGRP에 쉽게 결합되는 것을 입증했다. 엡티네주맙은 평가된 농도에서 다른 펩티드에는 눈에 띄게 결합하지 않았</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험
번호</th><th>구분</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>다. 아밀린, 칼시토닌, ADM, 인터메딘/ADM-2에 대한 양성 대조군 항체는 예상한 대로 표적 펩타이드에 결합되었다. 따라서, 엡티네주맙의 결합은 CGRP에 특이적이며, 교차반응은 in vivo에서 예상되지 않는다.

</td></tr>
<tr><td>ALD400-001
-TS
ALD400-002
-TS</td><td>CGRP의 기능적 억제</td><td>수용체에 결합하면 CGRP는 cAMP의 세포내 축적을 유도한다. 그 결과, 세포내cAMP의 정량화는 CGRP 효능을 측정하는 지표로 사용될 수 있으며, 독성시험 종에서의 CGRP의 in vivo 기능적 활성과 직접적인 상관관계를 제공한다.
시험 목적은 인간, 랫드 또는 토끼의 α-, β-CGRP에 의해 유도된 세포 내 cAMP 축적을 엡티네주맙이 억제하는 능력을 확인하는것이었다. [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)를 사용하였다.
CGRP 펩티드에 대한 반수 최대 유효 농도(EC50), 반수 최대 억제 농도 (IC50) 값을 도출하였다.(표 4 참조).
표 4. CGRP에 의한 세포 내 cAMP 축적 세포 분석에서 인간-α, 인간-β, 랫드-α, 랫드-β, 토끼-α 및 토끼-β CGRP에 대한 EC_{50} 및 IC_{50} 값
<table>
<tr><th>CGRP 종</th><th>EC_{50} (nM)</th><th>IC_{50} (nM)[1]</th></tr>
<tr><td>인간-α</td><td>1.43 (± 0.07)</td><td>1.72 (± 0.40)</td></tr>
<tr><td>인간-β</td><td>0.91 (± 0.22)</td><td>1.55 (± 0.24)</td></tr>
<tr><td>랫드-α</td><td>0.55 (± 0.02)</td><td>0.34 (± 0.18)</td></tr>
<tr><td>랫드-β</td><td>1.05 (± 0.65)</td><td>0.43 (± 0.15)</td></tr>
<tr><td>토끼-α</td><td>0.12 (± 0.004)</td><td>1.44 (± 0.48)</td></tr>
<tr><td>토끼-β</td><td>0.06 (± 0.007)</td><td>1.28 (± 0.17)</td></tr>
</table>
[1] 분석에 사용된 CGRP 농도: 인간 α-CGRP: 6.7 nM; 인간 β-CGRP: 6.7 nM; 토끼 α-CGRP: 2.6 nM; 토끼 β-CGRP: 2.6 nM; 랫드 α-CGRP: 1.3 nM; 랫드 β-CGRP: 2.7 nM.
이 시험은 엡티네주맙이 인간 α-및 β-CGRP와 토끼 α-및 β-CGRP에 대해 유사한 효능을 가지고 있음을 입증했다. 랫드 α- 및 β-CGRP에 대해 설정된 낮은 IC50 값은분석에 사용된 CGRP 농도가 낮았음을 반영한다(랫드의 경우 1.3 또는 2.7 nM 대 사람의 경우 6.7 nM). 인간과 시노몰구스 원숭이가 동일한 α- 및 β-CGRP 아미노산 서열을 가지고 있으므로, 시노몰구스 원숭이에 대한 EC 50 및 IC50 값은 평가되지않았지만, 인간의 값과 동일할 것으로 가정된다. 이 분석은 엡티네주맙이 독성시험에 사용된 종에 존재하는 두 가지 형태의 CGRP에 대해 강력한 기능적 길항제(antagonist)임을 입증했다.</td></tr>
</table>

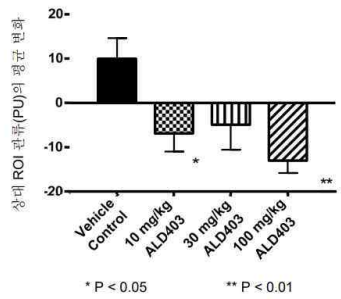
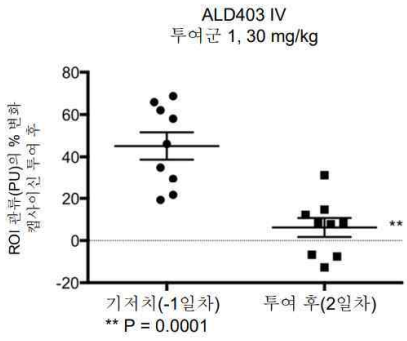
2) 생체 내(in Vivo)

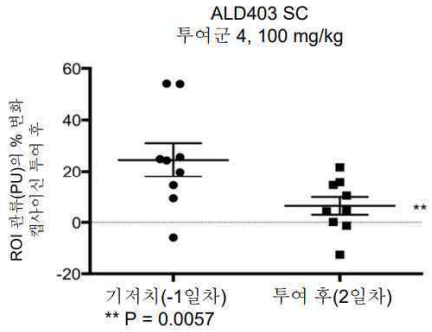
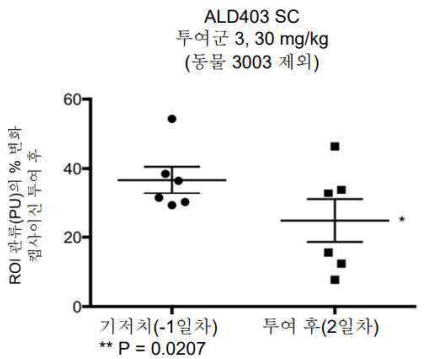
In vivo 시험은 랫드 및 토끼, 시노물구스 원숭이에서 혈관 확장을 유도한 모델을 사용하여 시행되었다.

시험 번호	시험동물	시험제목	시험결과
ALD400-002-RES	랫드	신경성혈관확장 모델 (캡사이신 국소)	캡사이신은 피부의 혈관에서 바닐로이드 수용체(transient receptor potential vanilloid type 1 receptor, TRPV-1)를 활성화시켜 α-CGRP를 포함한 혈관작용 매개체의 국소적 방출을 통해 신경성염증 및 혈관확장을 일으킨다. 캡사이신은 국소적으로 적용되었으며, 레이저 도플러 이미징 시스템을 사용하여 피부혈류의 변화를 측정했다. 본 시험은 캡사이신 혈관 확장 모델의 최적화 단계로, 향후 엡티네주맙을 이용한 신경성 혈관 확장 랫드 모델 시험에 사용될 캡사이신의 양과 도플러 이미징 시간을 결정하였다. 총 7개의 치료군이 사용되었으며, 각 그룹에는 4마리의 수컷 스프라그 돌리(Sprague Dawley) 랫드가 포함되었다. 각 동물에는 약 1cm 지름의 O링 2개를 면도한 등 부위에 부착하였으며, 그 곳에 기질(vehicle) (에탄올:아세톤[1:1]) 또는 기질(vehicle) 내 캡사이신 농도(0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 2.0 및 3.0mg in a 5 μL)가 적용되었다. 수컷 스프라그 돌리 랫드(Sprague-Dawley rats)의 등쪽 부위의 작은(~1cm 직경) 표면에 5 μL의 캡사이신 1mg을 국소 적용하면 기질(vehicle)만 사용한 경우와 비교하여 300 이상의 평균 유량 관류 단위 (mean flux perfusion unit)의 혈관 확장이 재현성 있게 증가했다. 캡사이신 투여 후 10분 이내에 유량 증가가 이루어졌으며 최대 20분 동안 지속되었다.
ALD400-003-RES	랫드	신경성혈관확장 모델	ALD400-003-RES 시험은 랫드에서 캡사이신 유도 신경성 혈관확장을 억제하는 엡티네주맙의 능력을 평가하기 위해 수행되었다. 그룹당 6마리의 수컷 스프라그 돌리(Sprague-Dawley) 랫드에게 0.3, 1, 3, 10 또는 30mg/kg의 엡티네주맙을 투여하거나 음성 대조군 항체 30mg/kg를 주입하였다. 모든 그룹에 각각의 시험 항체 또는 대조 항체를 복강 내(IP)로 투여하였다. [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) 결과: 음성 대조군 항체로 치료한 동물은 캡사이신 투여 2.5분에 기저유량값이 상승하기 시작하여 12.5분경에 안정화되었다. 엡티네주맙을 투여하면 국소 캡사이신 투여에 따른 이차적인 피부 유량 수치 증가가 용량 의존적으로 억제되었다. 이 시험의 결과는 그림 1에 나와 있다.

시험 번호	시험동물	시험제목	시험결과
			그림 1. 랫드에서 ALD403에 의한 캡사이신 유도 피부 혈류 억제(ALD400-003-RES)  이 시험에서 시험된 모든 용량의 엡티네주맙은 국소 캡사이신 투여에 따른 이차적인 피부 혈류 증가를 용량 의존적으로 억제했다.
ALD400-006-RES	랫드	신경성 혈관확장 모델	시험은 캡사이신 유도 신경성 혈관확장 모델에서 엡티네주맙의 약리학적 효과가 없는 용량(무작용량)을 확인하기 위해 수행되었다. 시험 ALD400-003-RES과 유사한 방법으로 진행되었으며, 시험 결과에 따라 15분까지만 시험하였다. 총 8개의 치료군이 있었으며, 각 그룹 당 6마리의 수컷 스프라그 돌리(Sprague-Dawley) 랫드가 포함되었다. 엡티네주맙 그룹은 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 및 10 mg/kg의 용량으로 복강내(IP)로 투여했다. CGRP 비특이적 음성 대조군 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여했다. 음성 대조군 항체로 치료한 동물은 캡사이신 투여 후 2.5분부터 기저유량(basal flux) 수치가 상승하기 시작하여 약 12.5분에서 안정화되는 것으로나타났다. 엡티네주맙을 사전 투여한 결과, 용량 의존적으로 유량 반응이 감소했다. 이 시험에서 시험된 두 가지 최저 용량 (0.01 및 0.03mg/kg)은 피부 혈류를 눈에 띄게 감소시키지 않았다. 첫 번째 시험인 ALD400-003-RES와 일관되게, 엡티네주맙은 용량 의존적인 방식으로 국소 캡사이신 투여에 의한 이차적인 피부혈류의 증가를 억제했다. 이 시험의 결과는 그림 2에 나와 있다. **그림 2. 랫드에서 ALD403의 가장 낮은 시험 용량에 의한 캡사이신 유도 피부 혈류 억제(ALD400-006-RES)** 

시험 번호	시험동물	시험제목	시험결과
ALD403-044-PKD	토끼	약리학적 혈관확장 반응 (캡사이신 국소)	초기 시험에 따르면, 토끼에 캡사이신을 국소적으로 적용했을 때 DMSO vehicle 대조군에 비해 더 많은 양의 혈관확장을 유도하지 않았다 (ALD403-044-PKD). 그러나 [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)이 수행한 시험에서는 토끼에 주입된 CGRP에 대한 강력한 혈관 확장 반응이 관찰되었다. 특히, 혈관 확장 반응은 캡사이신에 비해 진피내 주사된 CGRP에서 더 두드러졌다. 혈류를 측정하기 위해 133 Xenon 배출을 사용하는 실험에서는 0.1-3 pmol 외인성 CGRP의 투여 후와 유사한 혈관확장 반응을 이끌어 내기 위해 30-100 nmol 캡사이신 (30-100 nmol)의 약 30,000배 더 높은 농도가 필요했다. 이러한 이유로, 후속 토끼 시험은 진피내 주입된 CGRP를 사용하여 수행되었다.
ALD403-046-PKD	토끼	약리학적 혈관 확장 반응 (ALD403 IV, CGRP 피내)	진피 내 주입 시 토끼에서 반복 가능한 혈관 확장반응을 유도하는 외인성 토끼 α-CGRP 및 β-CGRP의 용량을 확인하기 위해 파일럿 시험이 수행되었다(ALD403-046-PKD). 그 결과, 외인성 토끼 β-CGRP는 피부 내에 주사했을 때 낮은 용량(3-30 pmol/site)에서 토끼 α-CGRP보다 더 강력한 혈관확장 반응을 보이는 것으로 나타났다. 따라서 토끼에 대한 추적 약리학적시험은 토끼 β-CGRP를 진피내 주사하여 수행되었다.
ALD403-049-PKD	토끼	약리학적 혈관 확장 반응 (IV)	토끼에서 β-CGRP 유발 혈관확장을 억제하는 엡티네주맙의 능력을 평가하였다. 이 시험에서는 10, 30 및 100mg/kg의 IV 투여 후 ALD403의 약리학적 동태 및 약리학적 작용을 평가하였다. 1일차 (베이스라인) 과 10일차에 진피내 주입으로 Vehicle 또는 β-CGRP 1pmol/site를 투여하고, 총 12마리 (군당 각 3마리)에게 8일차에 시험물질 vehicle 또는 ALD403 10, 30, 100 mg/kg을 IV로 투여하였다. [redacted] [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) **결과**: 8일차에 vehicle 대조군을 받은 동물에서, 토끼 β-CGRP의 진피내 유발에 대한 평균 혈관확장 반응은 baseline(1일차)과 비교하여 10일차에 유의미하게 증가했다(p = 0.0324). 이 결과는 반복적인 β-CGRP 노출에 대한 토끼의 민감화 가능성을 추가로 시사한다. 8일차에 엡티네주맙을 투여받은 동물에서는, 모든 그룹에서 토끼 β-CGRP로피부 내 유발 후 평균 혈관확장 반응이 baseline(1일차)과 비교하여 10일차에 감소했다. 100mg/kg에서는 통계적으로 유의미한 차이가 나타났다(p=0.0009). Vehicle 대조군과 비교했을 때, baseline(1일차)과 비교한 10일째 혈관확장 반응의 평균 변화는 모든 엡티네주맙 치료군에서 감소했으며, 100mg/kg 고용량군(p<0.01) 및 10mg/kg 저용량군(p < 0.05)에서 통계적으로 유의미한 차이가 나타났다(그림 4).

시험 번호	시험동물	시험제목	시험결과
			그림 4. Baseline 대비 투여 2일 후에 β-CGRP 유발에 대한 상대적 관심 영역 (relative region of interest) 관류 (perfusion) 반응의 평균 ± SEM % 변화(ALD403-049-PKD)  이 시험에서 ALD403은 내약성이 우수했으며, 약동학적 평가는 후속 독성시험에서 확인된 결과와 일치했다.
ALD403-031-PKD	시노몰구스 원숭이	약리학적혈관확장 반응	시노몰구스 원숭이에서 느린 볼루스 방식으로 정맥 내 또는 피하로 엡티네주맙을 투여한 후, 국소 캡사이신 적용에 의해 유도된 말초혈관확장을 억제하는 엡티네주맙의 약리학적 동태 및 약리학적 활성에 대해 시험하였다. 캡사이신 용액에 의해 유도된 혈관확장은 [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) 피부 ROI의 상대적 표면 혈액 관류(blood perfusion)를 측정하여 평가되었다. 총 4개 그룹 중 1그룹 동물에 대해 -2일차에 사전 시험을 수행하여 최적의 캡사이신 농도, 투여량, 국소 적용 부위 및 노출기간을 결정하였다. 그룹1 동물에게는 IV (느린 볼루스)로 엡티네주맙을 투여하였고 (30mg/kg), 그룹2-4는 피하로 엡티네주맙을 투여하였다 (10, 30, 100mg/kg). 30mg/kg의 IV 엡티네주맙을 투여받은 그룹1 (그림 5) 그리고 100mg/kg의 피하 엡티네주맙을 투여받은 그룹4 (그림 6)에서 2일차와 -1일차(baseline)를 비교했을 때 각각 p = 0.0001 및 p = 0.0057이었으며, 혈관확장 반응이 유의미하게 감소한 것을 관찰했다. 각각 10 또는 30mg/kg의 엡티네주맙을 피하 투여한 그룹2 또는 그룹3 동물에서는 혈관확장 반응 감소에 대한 통계적으로 유의미한 차이가 관찰되지 않았다. 그러나 동물 No. 3003을 이상치 (outlier)로 제외하면, 30mg/kg의 엡티네주맙을 피하투여받은 나머지 그룹3 동물에서는 통계적으로 유의미한 차이가 나타났으며, p=0.0207로 확인되었다(그림 7). 그림 5. 음성 대조군 ROI을 기준으로 각 캡사이신 ROI에 대한 관류 변화: 30mg/kg IV ALD403(평균 ± SEM %) 

시험 번호	시험동물	시험제목	시험결과
			그림 6. 음성 대조군 ROI을 기준으로 각 캡사이신 ROI에 대한 관류 변화 %: 100mg/kg SC ALD403(평균 ± SEM %)  그림 7. 음성 대조군 ROI을 기준으로 각 캡사이신 ROI에 대한 관류 변화 %: 30mg/kg SC ALD403, 동물 3003번 제외(평균 ± SEM %) 

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 별도의 안전성 약리 시험은 수행하지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 단회투여 독성시험, 반복투여 독성시험, 생식 독성시험 결과 참고.

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 엡티네주맙은 IV 투여 경로를 통해 사용하도록 고안되었다(생체이용률 100%).

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 엡티네주맙은 혈관 구획을 크게 벗어나지 않는 것으로 나타났다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 단백질 이화작용 경로로 분해될 것으로 예상된다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 단백질 이화작용 경로로 분해될 것으로 예상된다.

[기타 약물동태학 시험]

[redacted]

(민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) 그러나, 전체적으로 [redacted] 에서 생산된 엡티네주맙을 투여받은 동물은 [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) 에서 생산된 엡티네주맙을 투여받은 동물과 동일한 PK 프로파일을 나타냈다.

결론: [redacted]

[redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험

엡티네주맙은 in vitro 환경에서 랫드, 토끼, 인간의 α- 및 β-CGRP에 결합하였고, 피코몰-나노몰 수준의 결합친화도를 보였음. 효과 측면에서는 CGRP에 의해 유도되는 cAMP 축적을 억제하였음. CGRP와 유사한 서열을 가진 단백질 (아밀린 등) 과는 결합하지 않으며 CGRP에 대한 특이성을 보임.

In vivo 시험에서 엡티네주맙은 랫드, 토끼, 시노몰구스 원숭이에서 캡사이신 또는 CGRP로 인해 유도된 혈관 확장을 억제하며 약리 활성을 보임.

- 안전성약리시험

  별도의 안전성 약리 시험은 수행되지 않았으나, 반복투여 독성시험에서 랫드나 시노몰구스 원숭이의 중추 신경계 및 신장 시스템, 시노몰구스 원숭이의 심혈관계, 호흡계에 영향을 미치지 않았음.

- 흡수, 분포, 대사 및 배설시험 자료

  단회, 반복투여 독성시험, 생식 독성시험에서 평가하였음. IV 투여 후 엡티네주맙의 노출은 용량에 비례하였으며, 단일 지수 양상으로 감소하였음. Vd는 혈관 구획 내에 해당하였음. ADA 및 NAb는 일부 시험에서는 용량 감소로 이어지는 결과를 보임. 성별에 따른 차이는 관찰되지 않았으며, 축적비는 약 2.3 (Cmax), 2.7 (AUC) 이었음. 반감기는 랫드에서 약 200-264시간 (QW), 사이노몰거스 원숭이에서 약 173-299시간 (QW), 또는 151-353시간 (Q2W) 이었음.

- 기타 약물동태학 시험으로 랫드에서 Pichia 생산 엡티네주맙과 [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) 생산 엡티네주맙을 단회투여 약동학 비교시험을 실시하였음. Pichia 엡티네주맙을 투여받은 동물에서 약물 노출이 더 높았으나, 전반적인 PK 프로파일은 양 군에서 서로 유사하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EU 및 US 자료 제출 증명서 제출함.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 22건: 임상약리 시험 10건, 안전성 및 유효성 시험 12건 (20007A 진행 중, 19140A 연장 진행 중)

패널 1 엡티네주맙 임상 개발 프로그램(2024 년 10 월 15 일 기준)

건강한 대상자[a]를 대상으로 한 완료된 임상 약리시험	
003	다회 투여, SC, 2 가지 제조 공정
014	건강한 대상자에서의 상업용 DP 대 임상용 DP 비교 PK
19889A	PK 비교 동등성, CHO[c] 대 *Pichia*
001	건강한 대상자와 편두통이 있는 대상자를 대상으로 한 단회 용량 IV 및 SC 투여
007	IV, SC, IM; PK, PD, 안전성, 내약성
009	EPTI IM 대 PBO SC 및 PBO IM; 안전성 및 내약성
18899A	일본인 대상자에서의 PK
19004A	중국인 대상자에서의 PK
010	과체중 대상자의 기초 대사량에 미치는 영향
012	T1DM 을 가진 대상자의 인슐린 감수성에 미치는 영향

편두통이 있는 대상자를 대상으로 한 완료된 임상 안전성 임상시험	
011	PBO 대조, CM 에서의 유효성 및 안전성
19140A	PBO 대조 후 연장[b], CM 에서의 유효성 및 안전성
006	PBO 대조, EM 에서의 유효성 및 안전성
18898A	PBO 대조 후 연장, 이전에 예방 치료에 실패한 경험이 있는 대상자의 유효성 및 안전성
005	PBO 대조, CM 에서의 용량-반응
002	PBO 대조, EM 에서의 PK, PD, 유효성, 안전성
19140B	공개 라벨, 장기 연장, 유연 용량, 19140A 일본인 대상자에서의 안전성
013	공개 라벨, CM 에서의 장기 안전성
19139A	PBO 대조 후 연장, 이중 진단(편두통 및 MOH)을 받은 대상자에서의 유효성 및 안전성
18903A	PBO 대조, 급성 편두통 발작 중 투여하는 EPTI 의 유효성 및 안전성
19766N	공개 라벨, 코호트 임상시험

편두통이 있는 소아 대상자를 대상으로 한 완료된 임상 약리시험	
18922A	공개 라벨, 편두통이 있는 만 6-17 세 대상자에서의 PK

편두통이 있는 대상자를 대상으로 한 진행 중인 유효성 및 안전성 시험	
20007A	PBO 대조 후 연장, 이중 진단(편두통 및 MOH)을 받은 대상자에서의 유효성 및 안전성, BI 에 추가

편두통이 있는 소아 대상자를 대상으로 한 진행 중인 유효성 및 안전성 시험	
19356A	PBO 대조, CM 이 있는 만 12-17 세 대상자에서의 유효성 및 안전성
19357A	PBO 대조, EM 이 있는 만 6-17 세 대상자에서의 유효성 및 안전성
19379A	공개 라벨 연장, 19356A 및 19357A 대상자에서의 장기 안전성 및 유효성

군발 두통이 있는 대상자를 대상으로 한 완료된 유효성 및 안전성 시험	
19385A	공개 라벨, 만성 CH 에서의 안전성 및 내약성
19386A	PBO 대조, 지연 시작, 삽화성 CH 에서의 유효성 및 안전성

BI = 간단한 교육 중재, CH = 군발 두통, CHO = 중국 햄스터 난소, CM = 만성 편두통, DP = 완제의약품, EM = 삽화성 편두통, EPTI = 엡티네주맙, MOH = 약물 과용 두통, *Pichia* = *Pichia pastoris*, T1DM = 제 1 형 당뇨병

a 달리 명시되지 않는 한

b 2024 년 10 월 15 일 기준 연장기간 진행 중

c CHO 를 포함하는 유일한 시험

d 해당 임상시험은 모집 문제로 인해 종료되었다.

- 현재까지 수행된 모든 임상시험(패널 1)은 19889A 시험을 제외하고 모두 Pichia에서 생산된 엡티네주맙을 사용하였다. 19889A 시험에서는 Pichia 에서 생산된 엡티네주맙의 PK 와 [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) 세포에서 생산된 엡티네주맙의 PK를 비교하였다.
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험으로 제출한 자료는 총 4건임.
  - PROMISE-1 (006): EM.
  - PROMISE-2 (011): CM
  - SUNRISE (19140A): CM, 아시아, 유럽인 가교 시험. 011과 유사한 디자인.
  - DELIVER (18898A): EM & CM, 예방치료 실패 경험 있는 환자.

6.3. 생물약제학시험

- 003, 014, 19889a
  - 003: 임상시험에서 사용된 배치간 비교동등성 시험
  - 014: 006 및 011에서 사용된 DS/DP와 상업용 DS/DP 간의 비교동등성 시험
  - 19889a: Pichia 생산 엡티네주맙, [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) 생산 엡티네주맙의 동등성 비교 (PK, 안전성, 면역원성)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	생물약제학 시험							
1상	003	*생체이용률* 제조 공정에 따른	무작위, 이중 맹	건강한 성인 60명	• C1 EPTI 100mg SC	총 3회 4주 간	**<안전성/내약성>** AE, 신체검사, ECG	• C1과 C2.1의 안전성, 내약성 유사하였음. ISR은 C1.0

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		다회 SC 주사의 안전성, 내약성 비교	검, 다회, 평행군, 위약 대조		• C2.1 EPTI 100mg SC • PBO injection • PBO Saline *C1: [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)공정 C2.1: 수정된 [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)공정 (이후 중단됨)	격 (28주)	등	에서 더 높은 빈도로 보고됨 (91.7% vs. 41.7%). 이외의 안전성 프로파일은 PBO와 유사함. • C1, C2.1 총 노출, 청소율 측면에서 차이 없었음. • 공정 차이가 다회 SC 투여 후의 PK 매개변수에 영향을 미치지 않음.
1상	014	*비교생체이용률* 상업용 DP [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)와 임상용 DP [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) PK 비교	무작위, 이중 맹검, 단회, 평행군	건강한 성인 165명	• 상업용 DP (시험약) 300mg IV • 임상용 DP (대조약) 300mg IV	단회 (16주)	**<약동학>** 1차: AUC_{0-inf}, 핵심 2차: C_{max}, AUC_{0-t}, t_{max}, $t_{½}$, CL, Vz	• 모든 PK 매개변수가 유사하였음. 상대 노출 1.08 (90% CI 98, 118) (상업용 vs. 임상용) • 대조약, 시험약 모두 내약성이 양호하였음 • 임상 DP 군에서 AESI (고혈압, 코막힘)가 더 높은 빈도로 보고되었음. • 두 군 모두에서 SAE, 중증 이상사례는 보고되지 않음.
-	19889A	*비교동등성* Pichia vs. [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) (Batch APTC02, APUD04)	무작위, 이중 맹검, 단회, 평행군	건강한 성인 84명	• EPTI [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) (시험약) 300mg IV • EPTI Pichia (대조약) 300mg IV	단회 (16주)	**<약동학>** 1차: AUC_{0-inf}, 핵심 2차: $AUC_{\%extrap}$, C_{max}, AUC_{0-t}, $t_{½}$, CL, Vz	• PK 동등성 만족함: AUC_{0-inf}, AUC_{0-t}, C_{max} 90% CI가 사전 정의된 기준 75%-133% 내였음. 체중 보정 여부와 관계없이 동등성 만족. • AUC_{0-inf}, AUC_{0-t},는 90% CI가 80-120% 내에 부합하며 동등성을 보임. 체중 보정 여부와 상관 없이 만족. C_{max}는 체중 보정시에만 동등성 만족. • [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.), Pichia 내약성 양호, 임상적 차이 없었음. • ADA, NAb 발생률 유사

[19889: [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) vs. Pichia]

시험 19889A 는 건강한 여성과 남성을 대상으로 엡티네주맙을 시험하는 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 단회 투여 임상시험(CTR 19889A)이다.

시험 19889A 의 1 차 목적은 엡티네주맙 [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) DP(시험약, [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)에서 제조)와 엡티네주맙 *Pichia* DP(대조약,

[redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) 에서 제조)의 PK 특성을 조사하고 비교하는 것이었다. 2 차 목적은 건강한 대상자에게 엡티네주맙을 1 회 IV 주입한 후 엡티네주맙의 안전성과 내약성을 평가하기 위함이었다.

총 84 명의 대상자가 다음 두 투여군 중 하나에 무작위로 배정(1:1)되었다.

- 시험군 1: 엡티네주맙 [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)(100 mg/mL)(시험약)
- 시험군 2: 엡티네주맙 *Pichia*(100 mg/mL)(대조약)

1 일차에 시험군 1 의 대상자는 엡티네주맙 [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)(시험약) 300 mg 의 단회 IV 주입을, 시험군 2 의 대상자는 엡티네주맙 *Pichia*(대조약) 300 mg 의 단회 IV 주입을 받았다. Baseline (-1 일차)부터 추적관찰 방문(140 일차)까지 총 임상시험 기간은 21 주였다.

PK 데이터 및 엡티네주맙 혈장 농도의 개별 대상자 플롯(plots)의 육안 검사 결과 엡티네주맙 [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)를 투여받은 대상자 2 명의 PK 프로파일이 30 분 간 투여한 300mg 엡티네주맙 IV 용량과 일치하지 않았다. 따라서 PK 매개변수와 통계학적 분석의 요약은 전체 대상자를 기준으로 1 회, 해당하는 대상자 2 명을 제외하고 1 회, 총 2 회 평가했다. 결과는 패널 6(전체) 및 패널 7(대상자 2 명 제외)에 나와 있다.

1 차 평가변수의 통계적 분석 결과, 엡티네주맙 [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)(시험약)와 엡티네주맙 *Pichia*(대조약) 간의 AUC_{0-inf} 는 유사한 것으로 나타났으며, 엡티네주맙 AUC_{0-inf} 기하평균 비율의 90% CI 는 75%에서 133%로 미리 정해진 비교동등성 범위 내에 있는 것으로 나타났다 (90% CIs; [redacted])(민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) . 2 차 평가변수인 AUC_{0-t} (90% CIs; [redacted])(민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) 및 C_{max} (90% CIs; [redacted])(민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)에 대한 비교동등성도 입증되었다.

AUC_{0-inf} 및 AUC_{0-t} 의 LS 평균값도 투여군 간에 동일했으며, 체중을 조정하거나 조정하지 않았을 때 모두 90% CI 가 표준 동등성 범위인 80%-125% 내에 포함되었다. 체중에 따라 결과를 조정했을 때도 C_{max} 의 동등성이 입증되었다. (체중에 대해 조정시 95% CI [redacted])(민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.), 전체 좁은 PK 세트를 기준으로 한 엡티네주맙의 혈장 농도 중앙값(사분위수 포함)은 패널 10 에 나와 있다.

패널 13에서 제시된 바와 같이, 모든 매개변수에 대해 2명의 피험자를 제외했을 때, 주요 분석과 유사한 결과가 나타났다. 90% 신뢰구간(CI)의 기하평균비율은 AUC_{0-inf}(90% CI; [redacted])(민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)와 AUC_{0-t}(90% CI; [redacted])(민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)에 대해 비교 가능 및 동등성 범위 (80-125) 내에 떨어졌다. C_{max} 값은 비교 가능하며, 전체 PKSB 분석과 달리 치료 그룹 간에도 동등성이 확인되었다(90% CI; 83.75, 99.35). 체중과 성별을 조정했을 때, 모든 3개의 지표에 대한 90% CI도 치료 그룹 간 비교 가능 및 동등성이 확인되었다.

성별에 따른 분석 결과, AUC_{0-inf} 및 AUC_{0-t}는 모든 성별에서 90% CI가 유사성 및 동등성 범위 내에 포함되었다. C_{max}는 여성에서만 동등성이 확인되었다. 여성 (90% CI: [redacted])(민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.), 남성 (90% CI: [redacted])(민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.),.

약물 투여 후 ADA 음성이었던 환자들을 대상으로 민감도 분석을 실시하였고, 결과는 주요 평가결과와

유사하였다. 모든 3개의 지표에 대한 90% CI가 사전에 정의된 75%에서 133% 범위 내에 포함되었다. 또한, AUC_{0-inf}와 AUC_{0-t}에 대한 90% CI는 80%에서 125% 범위 내에 있었다. 2명의 피험자를 제외했을 때, C_{max}의 90% CI도 동등성 범위 내에 포함되었다.

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
IV 투여 경로를 이용한 성인 대상 시험								
1상	001	*First in Human* 건강한 성인 및 편두통이 있는 대상자에서 EPTI의 안전성, 내약성 및 PK	무작위, 이중맹검, 2 파트, 위약 대조	Part A: 건강한 성인 Part B: 편두통 성인, 건강한 여성 104명	**<Part A>** • EPTI (1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000mg IV, 100mg SC) • PBO **<Part B>** • EPTI 300mg → 수마트립탄 • PBO → 수마트립탄	12주 (단회)	**<안전성, 내약성>** • AE, SAE, lab **<PK>** • 혈중농도-시간 그래프 **<PD>** • 혈액 관류율 • ADA	• 내약성 양호. • 용량의존적, 선형 PK • 성별에 따른 PK 차이 없었음. • SC 투여의 생체이용률 70% • 수마트립탄과 서로 PK에 영향 주지 않음. • ADA 양성 환자에서 반감기가 감소하였음.
다른 투여 경로를 이용한 시험								
1상	007	건강한 성인에서 EPTI의 안전성, PK 및 PD (IM, SC, IV)	무작위, 이중맹검, 위약대조	건강한 성인 61명	• EPTI 100mg IV, 100mg SC, 100mg IM, 300mg IM • PBO IM, SC, IV	24 주 (약물 단회)	**<IM 투여의 안전성, 내약성>** • AE, SAE, lab **<PK>** • 혈중농도, PK 파라미터 **<PD>** • 피부 혈류 **<면역원성>** • ADA	• IM의 내약성 양호 (SC, IV, PBO와 유사) • IM 투여에서 용량 관련 안전성 발견 없었음. • IM 투여시 SC보다 노출 높음. • 생체이용률: IM 85%, SC 79% • 누적비: IM 1.4, SC 1
1상	009	건강한 성인에서 EPTI의 안전성 및 내약성 (IM)	무작위, 이중맹검, 위약대조	건강한 성인 36명	• EPTI 300mg IM + PBO IM/SC • EPTI 100mg IM + PBO IM/SC • PBO IM/SC	12주 (단회)	**<안전성, 내약성>** • AE, SAE, lab, C-SSRS, ISRQ **<PK>** • 혈중농도 **<면역원성>** • ADA	• IM 내약성 양호 • IM (100mg, 300mg) 투여는 위약과 비교시 주사 부위 반응에 차이가 없었음. • 약물 농도는 투여량과 비례함. • ADA: 100mg군 2/12명, 300mg 군3/12명, NAb 300mg 군 1명
내인성 인자 시험								
1상	18899A	건강한 성인 일본인 대상자에서 EPTI의 안전성,	무작위, 이중맹검, 단일 용	건강한 성인 18명	• EPTI 100mg, 300mg IV • PBO	12주 (단회)	**<PK>** • C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, $t_{½}$ 등 PK 파라미	• Tmax 1.25시간으로 흡수 빠름. • 혈중 농도는 2상으

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		내약성 및 PK	량 상승, 위약 대조				터 **<안전성 내약성>** • AE, lab, ECG, C-SSRS 등 **<면역원성>** • ADA, NAb	로 감소함. 반감기 100mg 군: 31일, 300mg 군 29일 • 혈중 농도는 용량 비례적. • CV(변동성) 낮았음 (12-22%). • ADA 발생 없었음. • 내약성 양호함.
1상	19004A	건강한 성인 중국인 대상자에서 EPTI 의 안전성, 내약성 및 PK	무작위, 공개라벨, 평행군	건강한 성인 20명	• EPTI 100mg, 300mg IV	12주 (단회)	**<PK>** • C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, $t_{½}$ 등 PK 파라미터 **<안전성 내약성>** • AE, lab, ECG, C-SSRS 등 **<면역원성>** • ADA, NAb	• Tmax 1.0-1.5시간으로 흡수 빠름. • 혈중 농도는 2상으로 감소함. 반감기 100mg 군: 23일, 300mg 군 28일 • 혈중 농도는 거의 용량 비례적. (AUC, Cmax 3.2-3.6배) • CV 낮음 (12-20%) • ADA 발생 1명 (100mg), NAb 발생 없었음. PK에 ADA 영향 없음. • 내약성 양호함.
1상	010	과체중 또는 비만이 있는 건강한 성인 대상자에서 EPTI 의 에너지대사 변화 및 안전성	무작위, 이중맹검, 평행군, 위약대조	건강한 과체중/비만 성인 24명	• EPTI 100mg, IV • PBO	12주 (단회)	**<대사 효과>** • 베이스라인 대비 BMR (기초대사율) 변화 (-2일-7일) **<안전성>** • AE, TEAE, lab, ECG, C-SSRS 등	• BMR 차이는 작았으며, 군간 유의미한 차이가 없었음. • 기타 대사 관련 평가지표 (에너지 소비, 기질 산화 등)도 약물로 인한 차이가 발생하지 않았음. • 내약성 양호, 건강한 사람과 TEAE 유사하였음. • ADA 보고되지 않음.
1상	012	제 1 형 당뇨병이 있는 성인 대상자에서 EPTI 에 대한 인슐린 감수성 및 일일 인슐린 요구량의 변화 및 안전성	무작위, 이중맹검, 평행군, 위약대조	1형 당뇨 환자 (SC 인슐린 펌프로 안정적인 인슐린 치료 중인) 21명	• EPTI 100mg IV • PBO	24주	**<안전성>** • AE, lab, ECG, 자살 충동 및 행동 등 **<인슐린 감수성 변화>** • M/I (항정상태 혈중 인슐린 농도)로 나눈 체중 보정 GIR (glucose infusion rate)	• 양 군 간에 인슐린 감수성, 인슐린 관련 차이 없었음. • ALD403 군에서 고혈당에 머무는 시간이 약간 짧아짐 • 건강인에서의 안전성 프로파일과 유사했음.

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

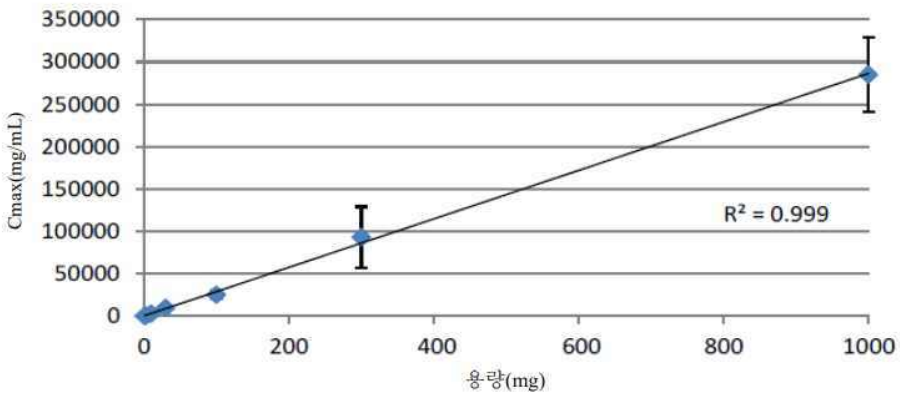
- 임상시험 001 은 인간을 대상으로 실시한 첫 번째 임상시험으로, 두 가지 파트인 파트 A 및 파트 B 으로 진행되었다. 두 파트 모두 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 단회 투여로 설계되었다(CTR ALD403-CLIN-001). IMP 는 베이스라인(1 일차) 시점에 투여되었으며, PK, PD 및 면역원성 평가를 위해 12 주차까지 검체가 채취되었다.

파트 A 에서 건강한 성인 대상자들은 9 개의 용량 상승 코호트 중 1 개의 코호트(1~1,000mg)에 무작위 배정(2:1 비율)되었으며, 엡티네주맙 또는 위약을 단회 투여(1 시간 IV 주입 또는 30 초 SC 주사)받았다. 1 차 목적은 엡티네주맙의 단회 IV 주입 또는 SC 주사의 안전성 및 내약성을 평가하기 위함이었다. 2 차 목적은 엡티네주맙의 단회 IV 주입 또는 SC 주사에 대한 PK 및 PD를 측정하고(국소 도포된 캡사이신 용액에 의해 유도된 혈관확장 억제로 측정된 피부 혈류), 엡티네주맙의 면역원성을 측정하기 위함이었다.

파트 B 에서 건강한 여성 및/또는 편두통이 있는 대상자(남성 및 여성)들은 엡티네주맙 300mg 또는 위약 IV 주입 투여군에 무작위 배정(1:1 비율)된 후, 1 시간 엡티네주맙/위약 IV 주입 종료 4 시간 후에 수마트립탄 6mg 을 SC 로 투여받았다. 1 차 목적은 엡티네주맙과 수마트립탄의 병용 요법 대비 수마트립탄 단독 요법의 안전성 및 내약성을 평가하기 위함이었다. 2 차 목적은 이러한 대상자들에서 엡티네주맙과 수마트립탄의 병용 요법 대비 수마트립탄 단독 요법에 대한 PK 를 측정하고, 엡티네주맙의 면역원성을 측정하기 위함이었다.

엡티네주맙 PK 파라미터는 파트 A(IV 및 SC 투여)의 9 개 코호트 각각의 경우와 파트 B 의 엡티네주맙 IV 투여의 경우에 대해 표 2 에 요약되어 있다. 파트 A 에서 엡티네주맙은 1mg-1000mg 의 용량에 대해 선형 PK 를 나타냈다(패널 3). 엡티네주맙 300mg 을 IV 주사로 투여한 후 PK 파라미터에서 성별에 따른 차이는 관찰되지 않았다. 엡티네주맙(100mg)의 SC 투여에 대한 절대 생체이용률은 약 70%이었다. 파트 B 에서 수마트립탄과 병용 투여를 하더라도 엡티네주맙 300mg 의 단회 투여 PK 에 변화를 보이지 않은 것으로 나타났다. 마찬가지로 수마트립탄 PK 는 엡티네주맙 병용 투여의 영향을 받지 않았다.

패널 3 임상시험 001 – 엡티네주맙 IV 주사 후 C_{max} 와 용량 간의 관계



평가된 고용량(30-1,000mg IV)에서 엡티네주맙은 위약에 비해 캡사이신을 사용한 국소 치료로 인한 피부 혈관확장을 감소시키는 데 일반적으로 용량 의존적인 효과를 보였다.

파트 A 와 파트 B 를 결합한 결과, 7 명의 대상자(총 67 명 대상자)가 엡티네주맙 100~1,000mg IV 및 100mg SC 주사를 투여한 후 ADA 를 형성하였으며, 이러한 양성 결과에 대한 해당 역가는 10-50 이었다. 이러한 대상자들에서 엡티네주맙의 $t_{½}$이 더 짧게 나타나는 경향이 관찰되었다.

시험 기간 동안 총 73명(70.2%)의 대상자로부터 179건의 치료 중 발생한 부작용(TEAEs)이 보고되었다. ALD403과 무관하다고 판단된 1건의 중대한 부작용(SAE)이 보고되었으나, TEAEs로 인한 사망, 연구 중도 탈락 또는 치료 중단

사례는 없었다. 또한, TEAEs 중 중증, 생명을 위협하거나 장애를 유발하거나 치명적인 것으로 판단된 사례는 없었다. IV ALD403은 모든 용량에서 잘 견딜 수 있었다:

IV ALD403 투여 후 보고된 TEAE의 빈도는 IV 위약 투여 후 보고된 TEAE의 빈도와 유사하였다. ALD403의 모든 용량 코호트 또는 위약 간 TEAE의 발생률, 유형, 중증도, 관계 또는 빈도에 유의미한 차이는 관찰되지 않았다. IV ALD403 투여와 관련된 TEAE에는 두통(x6), 어지러움(x2), 복통(x1), 주사부위 가려움증(x1), 피로(x1), 알레르기성 비염(x1), 알레르기성 피부염(x1)이 포함되었다.

IV ALD403의 모든 용량에서 투여 후 임상적으로 유의미한 검체 매개변수, 생체 신호 또는 ECG 매개변수의 변화는 관찰되지 않았다. IV ALD403 투여 후 4명의 대상자가 항-ALD403 항체를 개발하였다. SC ALD403은 100 mg에서 잘 견딜 수 있었다:

SC ALD403 투여 대상자의 TEAE 보고 빈도는 SC 위약 투여 대상자의 TEAE 보고 빈도보다 높았다. SC ALD403 투여와 관련된 TEAE에는 주사부위 홍조(x12), 정위성 어지러움(x1), 두통(x1)이 포함되었다. SC ALD403 투여와 관련되어 임상적으로 유의미한 검체 매개변수, 생체 신호 또는 ECG 매개변수의 변화는 관찰되지 않았다. SC ALD403 투여 후 2명의 대상자가 항-ALD403 항체를 개발하였다.

약력학적 특성으로 피부 혈류량 평가는 개념 검증만을 위해 CGRP 억제를 지표로 삼았다. 임상시험에서 시험한 고용량(30-1000mg IV)에서 일반적으로 용량 의존적이었던 위약과 비교하여 ALD403 은 캡사이신을 사용한 국소 치료로 인한 피부 혈관의 확장을 줄이는 데 효과가 있었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

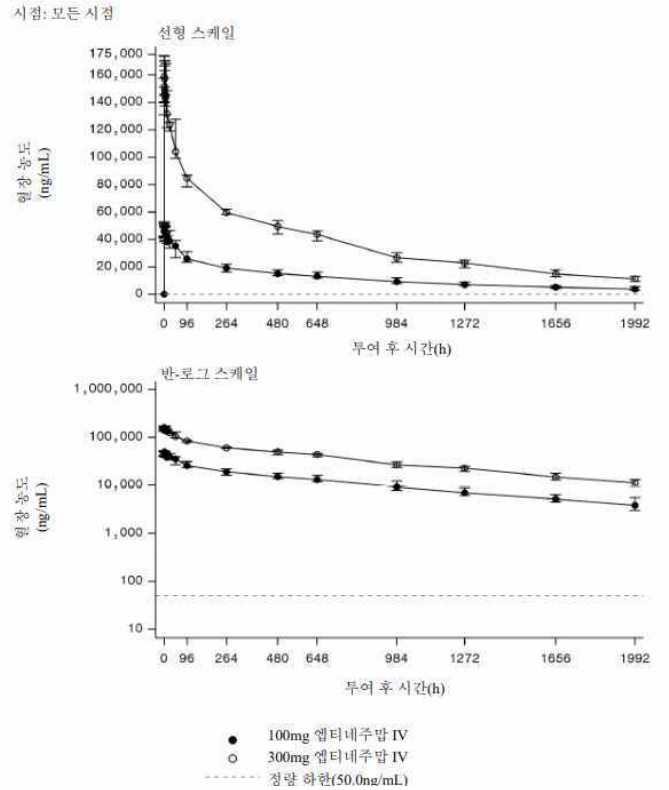
1) 건강한 성인 일본인 대상자에서 EPTI 의 안전성, 내약성 및 PK [18899A]

임상시험 18899A 는 일본의 건강한 성인 대상자를 대상으로 실시한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 단회 투여 용량 상승 임상시험이었다(CTR 18899A). 본 임상시험의 주 목적은 건강한 성인 일본인 대상자를 대상으로 엡티네주맙의 단회 IV 주입 이후 엡티네주맙의 PK 파라미터를 조사하기 위함이었다. 안전성 목적은 건강한 성인 일본인 대상자를 대상으로 엡티네주맙의 단회 IV 주입 이후 엡티네주맙의 안전성 및 내약성을 평가하기 위함이었다.

본 임상시험은 18 명의 대상자를 등록하여 2 가지 단일 용량 코호트(코호트 1 및 코호트 2)의 각 코호트에 9 명씩의 대상자를 배정하였다. 코호트 1 의 경우, 대상자는 2:1 비율로 무작위 배정되어 제 1 일차에 엡티네주맙 100mg 또는 위약을 단회 IV 투여받았다. 코호트 2 의 경우, 대상자는 2:1 비율로 무작위 배정되어 제 1 일차에 엡티네주맙 300mg 또는 위약을 단회 IV 투여받았다.

엡티네주맙의 사분위수를 포함한 혈장 농도 중앙값은 패널4에 제시되어 있으며, 엡티네주맙 100mg 또는 300mg 의 단회 투여 이후의 PK 파라미터는 패널5에 제시되어 있다.

패널 4　　임상시험 18899A – 엡티네주맙의 혈장 농도 중앙값



패널 5　　임상시험 18899A – PK 파라미터

파라미터	EPTI	
	100mg N = 6	300mg N = 6
AUC_{0-t}(μg·h/mL)	24,360 (22.3)	73,649 (13.9)
AUC_{0-inf}(μg·h/mL)	28,798 (25.4)	84,668 (14.7)
C_{max}(μg/mL)	48.9 (19.2)	166 (11.8)
t_{max}(h)	1.25 (1.00, 2.50)	1.25 (1.00, 2.50)
$t_{½}$(일)	31.2 (13.7)	28.5 (9.7)
CL(L/h)	0.00347	0.00354
V_z(L)	3.75 (19.5)	3.49 (14.5)

EPTI = 엡티네주맙

t_{max}의 경우 중앙값(최소, 최대)이, 다른 모든 파라미터의 경우 기하평균(기하 CV%) 값이 제시되어 있다.
CL 은 CTR 에서 보고되었다(단위: L/일).
출처: CTR 18899A, 패널 10

두 투여군 모두에서 엡티네주맙에 대한 t_{max} 중앙값은 1.25 시간이었다. C_{max} 도달 이후 엡티네주맙의 혈장 농도는 2 상(biphasic)의 방식으로 감소하였으며, 기하평균 $t_{½}$ 값은 엡티네주맙 100mg 및 300mg 투여군에서 각각 31.2 일 및 28.5 일이었다. 엡티네주맙 100mg 또는 300mg 용량의 경우 AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} 및 C_{max}는 용량 비례적인 방식으로 증가하였다. 두 투여군에서 기하평균 CL, Vz 및 Vss는 유사하였다. 일반적으로, 기하 변동계수로 분석하였을 때 AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} 및 C_{max} 값이 각각 14~22%, 15~25% 및 12~19%로 대상자 간 변동성이 낮음이 관찰되었다.

2) 건강한 성인 중국인 대상자에서 EPTI 의 안전성, 내약성 및 PK [19004A]

임상시험 19004A 는 건강한 성인 중국인 대상자를 대상으로 실시한 무작위 배정, 공개 라벨, 평행군, 단회 투여 임상시험이었다(CTR 19004A). 본 임상시험의 주 목적은 건강한 성인 중국인 대상자를 대상으로 엡티네주맙의 단회 IV 주입 이후 엡티네주맙의 PK 파라미터를 조사하기 위함이었다. 안전성 목적은 건강한 성인 중국인 대상자를 대상으

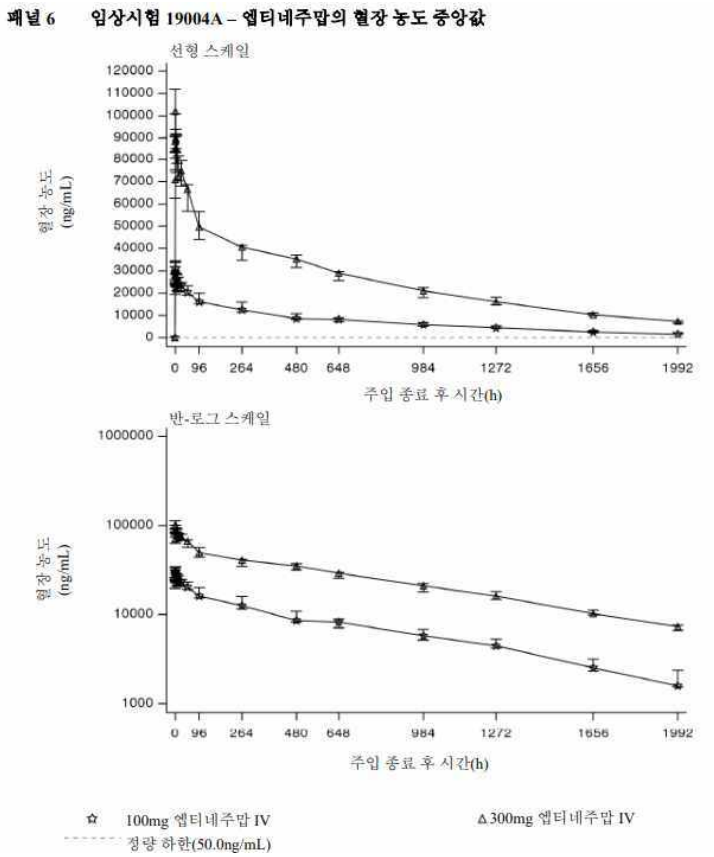
로 엡티네주맙의

단회 IV 주사 이후 엡티네주맙의 안전성 및 내약성을 평가하기 위함이었다.

20 명의 대상자가 등록된 본 임상시험에서 대상자는 1:1 비율로 무작위 배정되어 제 1 일차에 엡티네주맙 100mg 또는 엡티네주맙 300mg 을 단회 IV 투여받았다.

엡티네주맙의 사분위수를 포함한 혈장 농도 중앙값은 패널6에 제시되어 있으며, 엡티네주맙 100mg 또는 300mg 의 단회 투여 이후의 PK 파라미터는 패널7에 요약되어 있다.

패널 6 임상시험 19004A – 엡티네주맙의 혈장 농도 중앙값



패널 7 임상시험 19004A – PK 파라미터

파라미터	EPTI	
	100mg N = 10	300mg N = 10
AUC_{0-t}(μg·h/mL)	14,209(20.0)[a]	48,075 (11.7)
AUC_{0-inf}(μg·h/mL)	15,563 (20.1)	55,368(12.2)
C_{max}(μg/mL)	31.1 (19.1)	99.5 (15.1)
t_{max}(h)	1.50 (1.00-3.50)	1.00 (1.00-1.50)
$t_{½}$(일)	22.5 (13.2)	28.1 (13.7)
CL(L/h)	0.00643 (20.1)	0.00542 (12.2)
Vz(L)	5.00 (17.6)	5.27 (18.1)

EPTI = 엡티네주맙

t_{max} 의 경우 중앙값(최소, 최대)이, 다른 모든 파라미터의 경우 기하평균(기하 CV%) 값이 제시되어 있다.

[a] 대상자의 참여 철회로 인해 N = 9.

출처: CTR 19004A, 패널 10 및 표 6

엡티네주맙 단회 IV 투여 이후 t_{max} 는 신속하였으며(주입 시작 이후 t_{max} 중앙값: 약 1.0~1.5 시간), 엡티네주맙 투여군 간에 유사함을 보였다. 엡티네주맙의 $t_{½}$은 엡티네주맙 100mg 투여군에서 22.5 일, 엡티네주맙 300mg 투여군에서 28.1 일이었다. C_{max} 및 AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} 는 용량에 비례하여 증가하였다. 엡티네주맙에 대한 노출은 대략적으로 용량에 비례하는 방식으로 증가하였으며, 용량이 3 배 증가하였을 때 AUC 및 C_{max} 값이 3.2~3.6 배 증가함이 관찰되

었다. 이에 따라 엡티네주맙 투여군의 청소율과 Vz 는 두 가지 모두에서 유사하였다.
PK 파라미터 값의 총 가변성 (%CV)은 낮았으며, 두 투여군에서 12~20%의 값(100mg 투여군에서 가장 높음)을 보였다.

3) 과체중 또는 비만이 있는 건강한 성인 대상자에서 EPTI 의 에너지대사 변화 및 안전성 [010]

임상시험 010 은 과체중 또는 비만이지만 건강한 성인 대상자를 대상으로 실시한 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조, 단회 투여 임상시험이었다(CTR ALD403-CLIN-010). 1 차 목적은 엡티네주맙의 대사 효과를 평가하기 위함이었다. 2 차 목적은 기질 산화, 자발적(adlibitum) 식이 섭취량, 배고픔과 포만감, 식후 혈당 및 지질 대사의 변화를 평가하기 위함이었다.
대상자들은 베이스라인(1 일차) 시점에 1 시간 동안 IV 주사로 엡티네주맙 100mg 또는 위약(2:1 비율)을 투여받는 투여군에 무작위 배정되었다. 대사 효과는 7 일차까지 평가되었고, PK 검체는 84 일차까지 5 개의 시점에 채취되었다.
7 일차에 PK 평가가 가능한 모집단에 포함된 모든 대상자에 대해 엡티네주맙 농도는 베이스라인 대비 뚜렷하게 증가했으며, 이는 이러한 모든 대상자들이 활성 약물을 투여받았음을 나타낸다.
7 일차에 평균 노출량(혈장 엡티네주맙 농도로 정의됨)은 14,427ng/mL 였으며, 농도 범위는 7,416-29,710ng/mL 이었다. 예상한 바와 같이 엡티네주맙 농도는 12 주간의 추적관찰 기간 동안 점진적으로 감소하였다(CTR ALD403-CLIN-010, 그림 11-14). PK 파라미터는 계산되지 않았다.
베이스라인 시점에서 7 일차까지 기초대사율의 변화에 대한 투여군 간 투여 차이는 통계적으로 유의미하지 않았으며, 이는 분명한 효과가 없음을 나타낸다. 식후 에너지 대사, 단백질 산화, 에너지 섭취량, 혼합식 부하검사에 대한 반응 형태로 식사/에너지 섭취량에 대한 생물학적 반응을 포함한 특정 대사 파라미터를 평가하기 위해 여러 2 차 PD 평가변수가 평가되었다.

Table 2-1 Inferential Analysis for Basal Metabolic Rate Change from Baseline to Day 7 for ALD403-CLIN-010. Population: PD Evaluable (N=24)

Parameter	100 mg ALD403 (N=16)	Placebo (N=8)
Basal Metabolic Rate (Kcal/day)		
Mean (SE)	1614.6 (42.66)	1749.8 (99.42)
Change from Baseline to Day 7		
LS mean (SE)	6.4 (32.91)	-25.2 (47.27)
Difference in LS means (SE)	31.6 (58.78)	---
95% CI of the LS mean difference	(-90.64, 153.83)	---

Source Data: 14.2.8.1
BMR was defined as the resting energy expenditure measured from time 0-30 minutes using indirect calorimetry from the diet-induced thermogenesis meal assessments. The ANCOVA model applied included treatment as a factor and baseline BMR as a covariate.

7 일 후 엡티네주맙 투여는 호흡계수, 식이유발성 열 발생, 요질소 배출, 음식 섭취량 또는 보고된 배고픔 또는 포만감에 뚜렷한 영향을 미치지 않았다. 혼합식 부하검사 후 모든 대사 파라미터의 관찰된 변화는 비만/과체중이지만 건강한 대상자에게서 나타나는 전형적인 혈당 변화의 특징을 보였다.
투여 또는 시점에 따른 모든 $AUC_{0\text{-}360min}$ 표지자에 유의미한 차이가 없었으며, 이는 엡티네주맙 투여가 7 일 후에도 식후 혈당이나 지질 대사에 영향을 미치지 않았음을 나타낸다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물 상호작용에 대한 별도의 임상 연구는 진행되지 않았다.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

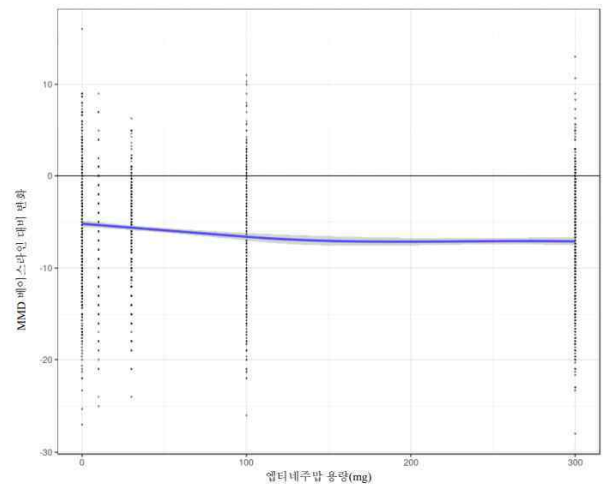
- PopPK 분석 및 노출-반응(PK/PD) 분석은 임상시험 001, 010, 012, 005, 002, 011, 006, 013 에 따라 수행되었다.

PK 모집단에 포함되려면 대상자들은 ≥1 개의 혈장 검체를 정량화해야 했다. PK 모집단은 엡티네주맙으로 투여를 받은 2,123 명의 대상자로 구성되었으며, 주로 여성(84%)과 백인(88%)이었다. PK 모집단의 연령과 체중 중앙값(범위)은 각각 만 39 세(만 18-71 세) 및 74kg(39-190kg)이었다. 투여 전 eGFR 을 기반으로, 대부분의 대상자들은 정상적인 eGFR (즉, eGFR 이 ≥90 mL/min/1.73 m^2 인 경우)(55%) 또는 낮은 eGFR (즉, eGFR 이 ≥60 ~ <90 mL/min/1.73 m^2 인 경우)(42%)를 보였다. 28 일간의 스크리닝 기간 동안 엡티네주맙 10-300mg 임상시험 005, 006, 011)을 투여한 대상자의 평균 MMD 수는 약 14 일이었다. 엡티네주맙은 선형 PK 특성을 나타내며 10-1,000mg 까지의 용량 비례적으로 노출이 증가하였다. 12 주마다 1 회 투여 일정 중 첫 번째 투여 후 항정 상태에 도달하였다. t_{max} 중앙값은 30 분(투여 종료)이며, 평균 $t_{½}$은 27 일이었다. C_{max} 및 AUC_{0-t}를 기준으로 한 평균 축적 비율은 각각 1.08 및 1.15 이었다.

- **노출-반응 분석** (005, 011, 006)

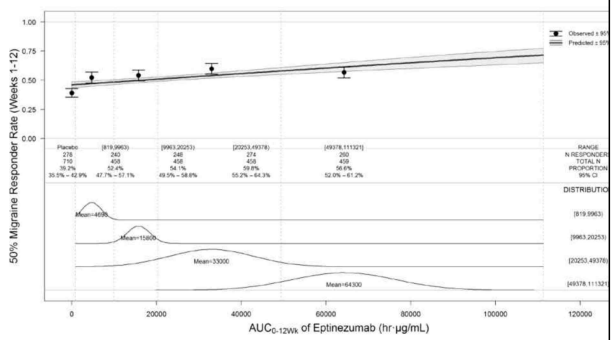
1-12 주차 동안 MMD 의 베이스라인 대비 변화에 대한 용량-반응 관계는 패널 13 에 제시되어있다. 노출-반응 관계(엡티네주맙 AUC_{0-12wk}에 따른 1~12 주 MMD 베이스라인 대비 ≥ 50% 및 ≥ 75% 감소)는 각각 패널 14 및 패널 15 에 제시되어 있다.

패널 13 용량-반응 관계 - 임상시험 005(CM), 011(CM), 006(EM)에서 1-12 주차 동 MMD 의 베이스라인 대비 변화



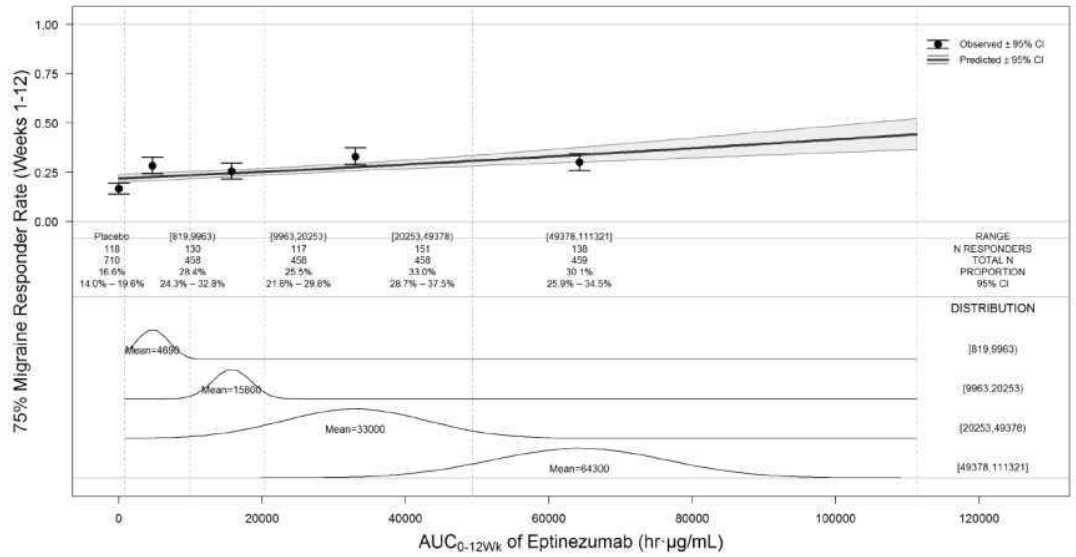
설명: 회색 음영 영역이 있는 실선: 평활(국소) 회귀 및 95% 신뢰 구간,
CM = 만성 편두통, EM = 삽화성 편두통, MMD = 월간 편두통 일수
출처: M5.3.3.5, PopPK 보고서 ALD403-088-PK, 그림 5

패널 14 노출-반응 관계: 임상시험 005(CM), 011(CM), 006(Em)에서 AUC_{0-12wk} MMD(1-12 주차)의 베이스라인 *대비* ≥50% 감소



CM = 만성편두통, EM = 삽화성 편두통, MMD = 월간 편두통 일수
참고: 기울기[95% CI], 0.36708 [0.2429, 0.4912], p-값: <0.0001
왼쪽 패널: 엡티네주맙 노출의 각 사분위수의 경우: 범위 = 최소값 및 최대값, N 반응자 = 반응을 보인 총 대수, 전체 N = 엡티네주맙 노출의 각 사분위수에 대한 총 대상자 수, 비율 = N 반응자/전체 N
오른쪽 패널: 엡티네주맙 노출의 각 사분위수의 경우: 엡티네주맙 노출의 각 사분위수에 대한 노출 분포 최소값 및 최대값이 표시된다.
출처: M5.3.3.5, PopPK 보고서 ALD403-088-PK, 그림 15

패널 15 노출-반응 관계: 임상시험 005(CM), 011(CM), 006(Em)에서 AUC_{0-12wk} 대비 MMD(1-12 주차)의 베이스라인 *대비* ≥75% 감소



CM = 만성 편두통, EM = 삽화성 편두통, MMD = 월간 편두통 일수

참고: 기울기[95% CI]; 0.35367 [0.22059, 0.48675]; p-값: <0.0001

왼쪽 패널: 엡티네주맙 노출의 각 사분위수의 경우: 범위 = 최소값 및 최대값, N 반응자 = 반응을 보인 총 대상자 수, 전체 N = 엡티네주맙 노출의 각 사분위수에 대한 총 대상자 수, 비율 = N 반응자/전체 N

오른쪽 패널: 엡티네주맙 노출의 각 사분위수의 경우: 엡티네주맙 노출의 각 사분위수에 대한 노출 분포 옆에 최소값 및 최대값이 표시된다.

출처: M5.3.3.5, PopPK 보고서 ALD403-088-PK, 그림 18

용량-반응 관계의 경우, CM 이 있는 대상자들이 EM 이 있는 대상자들보다 더 급격한 기울기를 보이는 것으로 나타났다. 1 차 평가변수, 1-12 주차에서 MMD 의 베이스라인 대비 변화 대비 주요 노출 지표 간의 관계는 CM 및 EM에 대한 억제 E_{max} 모델을 사용하여 도출되었다.

엡티네주맙의 $AUC_{0\text{-}12wk}$와 MMD 의 감소 간의 관계를 평가하기 위해 사용된 포화성 억제 E_{max} 모델은 다음과 같다.

$$\text{MMD 의 감소: } E_0 + E_{max} \times AUC/(AUC_{50} + AUC)$$

E_{max}는 최대 억제 효과이고, AUC_{50}은 효과의 50% 최대 변화를 제공하는 AUC 이며, AUC 는 엡티네주맙에 대한 곡선 아래 면적이다. 질환 상태(CM/EM)는 억제형 E_{max} 모델에서 공변량으로 검토되었다.

해당 분석에 따르면, 엡티네주맙 100mg 또는 300mg 투여는 CM 및 EM 환자군에 대한 모든 EC_{90} 추정치를 초과하는 노출($AUC_{0\text{-}12wk}$, C_{max}, C_{trough} 또는 C_{avg})을 제공하였다. 엡티네주맙 30mg 투여 후 노출은 EC_{90} 추정치를 충족하기에 충분하지 않았다. 모델($AUC_{0\text{-}12wk}$ 노출에 대한 EC50)의 유효성 측정 결과에 따르면, 엡티네주맙 100-300mg 용량 범위에서 관찰된 1-12 주차의 MMD 수를 통계적으로 감소시키기 위한 안정기에 도달하기 위해 >30mg 의 엡티네주맙 용량이 필요하다는 것을 시사했다.

1-4 주차 동안 MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 75% 감소 가능성과 1-12 주차 동안 MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 50% 또는 ≥ 75% 감소 가능성을 포함한 2 차 평가변수는 로지스틱 회귀 모델을 사용하여 평가하였다. 전반적으로 $AUC_{0\text{-}12wk}$의 세 번째 사분위수(엡티네주맙 100mg 용량)는 $AUC_{0\text{-}12wk}$의 첫 번째 및 두 번째 사분위수(각각 엡티네주맙 10mg 및 30mg 용량)보다 모든 2 차 유효성 평가변수에서 더 높은 반응 가능성을 보였다. 반대로, $AUC_{0\text{-}12wk}$의 네 번째 사분위수(엡티네주맙 300mg 용량)에서는 주요 2 차 평가변수에 대한 추가적인 개선이 나타나지 않았다. 이는 100mg-300mg 에서 관찰된 유효성에 대해 관찰된

안정기 효과를 더욱 강화했으며, 100mg-300mg 의 용량을 투여할 경우 유사한 유효성 결과를 얻을 수 있음을 시사하였다.

억제 E_{max} 모델에 대한 결과는 패널 16 에 요약되어 있다.

패널 16 억제 E_{max} 모델에 의해 도출된 파라미터: 1-12 주차 MMD 의 베이스라인 대비 변화 *대비* 단회 투여 엡티네주맙 노출에 대한 PK/PD 노출 상관관계

파라미터	진단	EC_{50}	(CV)	EC_{90}[a]	단회 투여 후 평균(CV) PK 파라미터[b]		
					30mg	100mg	300mg
AUC_{0-12wk} (μg·h/mL)	CM	1,480	(85.6)	13,300	5,770 (41.1)	17,900 (29.0)	54,500 (27.7)
	EM	1,190	(225.7)	10,700			
C_{max} (μg/mL)	CM	3.78	(84.0)	34.0	12.4 (38.6)	37.3 (28.1)	114 (27.7)
	EM	2.54	(228.4)	22.8			
C_{trough} (μg/mL)	CM	0.109	(105.6)	0.983	0.821 (55.4)	2.66 (46.1)	8.06 (42.4)
	EM	0.183	(187.7)	1.65			
C_{avg} (ng/mL)	CM	745	(85.7)	6,710	2,870 (41.2)	8,950 (29.3)	27,200 (27.8)
	EM	585	(227.3)	5,260			

CM = 만성 편두통, EC = 유효 농도, EM = 삽화성 편두통, MMD = 월간 편두통 일수

[a] 억제 E_{max} 모델에 적합한 EC_{50}에서 예측되었다. EC_{50}과 동일한 CV 이다.

[b] M5.3.3.5, PopPK 보고서 ALD403-088-PK, 표 6

출처: M5.3.3.5, PopPK 보고서 ALD403-088-PK, 표 14

전반적으로, 1 차 및 주요 2 차 유효성 평가 변수에 대한 용량–노출–반응(PK/PD) 분석 (011, 006, 005 번 시험 기반) 결과, 엡티네주맙 100 mg 에서 300 mg 범위의 용량에 해당하는 혈장 농도는 유효성과 관련하여 비교적 평탄한 노출–반응 관계를 나타내었다. 노출–반응 분석 결과, 엡티네주맙 100 mg 및 300 mg 용량은 1~12 주차까지 베이스라인 대비 MMDs 감소의 가능성을 높이며, 투여 1~4 주 동안 베이스라인 대비 MMDs 의 ≥75% 감소 및 투여 1~12 주 동안 베이스라인 대비 MMDs 의 ≥50% 및 ≥75% 감소시키는데 최적의 용량으로 확인되었다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

1) 건강한 사람과 환자에서의 PD 및 PK/PD

001) 약력학적 개념 검증을 위해 CGRP 억제의 PD 지표로 피부 혈류량 평가가 수행되었다. 임상시험에서 시험한 고용량(30-1000mg IV)에서 일반적으로 용량 의존적이었던 위약과 비교하여 ALD403 은 캡사이신을 사용한 국소 치료로 인한 피부 혈관의 확장을 줄이는 데 효과가 있었다.

1, 3 또는 10 mg의 IV ALD403 투여 후, 치료 후 캡사이신/매개물질 (vehicle) 피부 혈류 비율의 중앙값은 IV 위약를 투여받은 피험자와 일반적으로 유사했다. 다만, 10 mg IV 그룹에서는 12일차 및 28일차부터 56일차까지 일시적으로 낮은 비율로의 변동이 관찰되었다 (Figure 5). 30, 100, 300, 및 1000 mg IV ALD403 투여 후, 치료 후 캡사이신/매개물질 (vehicle) 비율의 중앙값은 30 mg ALD403을 42일차 및 70일차 제외하고, 2일차부터 시작하여 84일차까지 지속되는 동안, 치료 전 기준값 및 위약와 비교하여 약 12~69% 감소한 것으로 나타났다 (Figure 6).

Figure 5: Median Skin Flow Microcirculation Assessment Over Time following dosing with 1, 3, 10 30 and 100 mg IV ALD403, compared to IV placebo.

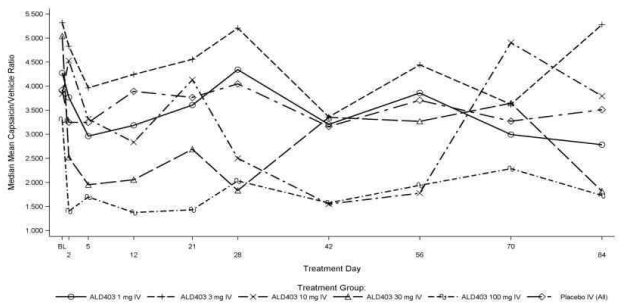
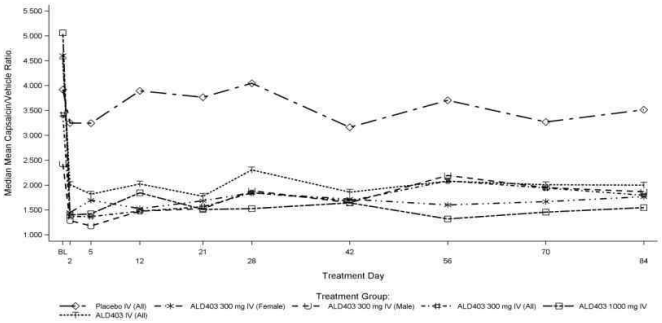


Figure 6: Median Skin Flow Microcirculation Assessment Over Time following dosing with 300 mg and 1000 mg IV ALD403, compared to IV placebo.



003) 임상시험에서 사용된 배치간 비교동등성 시험이다 (6.3. 생물약제학시험 참고). 국소용 캡사이신 사용으로 인한 팔뚝 부위의 피부 혈류량 변화를 측정하고, 투여 후 캡사이신/매개물질 피부 관류 값의 비율을 각 시험대상자의 투여 전 값과 비교하였다. PD 평가에서 관찰된 과도한 기술적 오류는 PD 결과를 신뢰할 수 없게 하였고, 따라서 ALD403 투여 후 잠재적인 PD 활동 분석에서 결론을 도출할 수 없다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 4건의 임상시험 (011, 006, 19140A, 18898A)을 핵심 임상으로 제출하였음.
  - 011: CM 환자 대상
  - 006: EM 환자 대상
  - 19140A: 유럽인 및 아시아인 대상 가교 목적 시험, CM 환자 대상 (연장 시험 진행 중)
  - 18898A: 편두통 예방치료에 실패 경험이 있는 EM 및 CM 환자 대상

단계 임상 시험	목적	디자인	기간	대상 환자	투여용량 및 방법, 투여기간	평가항목 및 결과
핵심 3상 011	**유효성,** 안전성, PK, 면역원성	평행군, 이중맹검, 무작위배정	32 주	CM 1072명	PBO/ EPTI 100mg/ EPTI 300mg 12주 간격, IV 주입 2회	**1차:** • MMD의 베이스라인 대비 변화 (1-12주차) -5.6일, -7.7일, -8.2일 위약과의 차이 -2.59 (p<.0001), -2.03 (p<.0001) **주요 2차** • 75% 편두통 반응자 비율(1-4 주차) • 75% 편두통 반응자 비율(1-12 주차) • 50% 편두통 반응자 비율(1-12 주차) • 투여 다음 날 편두통이 있었던 시험대상자의 비율 • 베이스라인에서 4 주차까지의 편두통 유병률 감소 • 두통 영향 평가(headache impact test, HIT-6) (300mg만 해당) • 급성 편두통 약물 사용 (300mg만 해당)
	유효성,	평행군,	12 주	CM	PBO/ EPTI 100mg/	**1차:**

3상 19140 A (연장 진행 중)	안전성, 노출 (가교)	이중맹검, 무작위배정		983명	EPTI 300mg IV 주입 1회	• MMD의 베이스라인 대비 변화 (1-12주차) -4.8일, -7.2일, -7.5일 위약과의 차이 -2.4 (p<.0001), -2.7 (p<.0001) **주요 2차** • 75% 편두통 반응자 비율(1-4 주차) • 50% 편두통 반응자 비율(1-12 주차) • 75% 편두통 반응자 비율(1-12 주차) • 투여 다음 날 편두통 발생률(1일차)
	연장 (진행 중)		20주		EPTI 100mg/ EPTI 300mg IV 주입 1회	
핵심 3상 006	유효성, 안전성	평행군, 이중맹검, 무작위배정	56주	EM 898명	PBO/ EPTI 30mg/ EPTI 100mg/ EPTI 300mg 12주 간격, IV 주입 4회	**1차:** • MMD의 베이스라인 대비 변화 (1-12주차) -3.19일, -4.01일, -3.88일, -4.29일 위약과의 차이 -0.82 (p=0.0046), -0.69 (p=0.0181), -1.11 (p=0.0001) **주요 2차** • 75% 편두통 반응자 비율(1-4 주차) • 75% 편두통 반응자 비율(1-12 주차) • 50% 편두통 반응자 비율(1-12 주차) • 투여 다음 날 편두통이 있었던 시험대상자의 비율
3상 18898 A	**유효성**, 안전성	평행군, 이중맹검, 무작위배정	24주	이전에 예방 치료에 실패한 경험이 있는 CM 및 EM 892명	PBO/ EPTI 100mg/ EPTI 300mg 12주 간격, IV 주입 2회	**1차:** • MMD의 베이스라인 대비 변화 (1-12주차) -2.1일, -4.8일, -5.3일 위약과의 차이 -2.7 (p<.0001), -3.2 (p<.00001) **주요 2차** • 75% 편두통 반응자 비율(1-12 주차) • 50% 편두통 반응자 비율(1-12 주차) • MMD의 베이스라인 대비 변화 (13-24주차)
	연장 장기 효과	용량 눈가림, 무작위배정	48주		EPTI 100mg/ EPTI 300mg 12주 간격, IV 주입 4회	
2상 005	**용량=반응 평가,** 안전성, 효과 지속, PK	평행군, 이중맹검, 무작위배정, 용량-범위	49주	CM 665명	PBO/ EPTI 10mg/ EPTI 30mg/ EPTI 100mg/ EPTI 300mg IV 주입 1회	**1차:** • 75% 편두통 반응자 비율(1-12 주차) 24%, 33% (p=0.29), 33% (p=0.20), 37% (p=0.07), 38% (p=0.03) **주요 2차:** • 50% 편두통 반응자 비율(1-12 주차) • MMD의 베이스라인 대비 변화 (1-12주차) • MHD의 베이스라인 대비 변화 (1-12주차) • 중증 편두통 비율 (1-12주차) • HIT-6 중증 영향을 겪는 환자 비율 (1-12주차)
1b상 002	**안전성**, 유효성, PK, 면역원성	평행군, 이중맹검, 무작위배정,	24주	EM 163명	PBO/ EPTI 1000mg IV 주입 1회	1차: • MMD의 베이스라인 대비 변화 (5-8주차) -4.6일, -5.5일 (p=0.0667)
3상 19140 B	**장기 안전성** 효과 유지	공개라벨, 유연용량, 장기 연장	68주	CM 160명	EPTI 100mg/ EPTI 300mg 12주 간격, IV 주입 5회	안전성 추정대상모수: TEAE 를 경험한 환자의 비율 83.6%
3상	**장기 안**	공개 라벨	104주	CM	PBO/ EPTI 300mg	안전성 평가변수: AE, SAE, 임상 실험실 평가 등

013	**전성**, PK, 면역원성, PRO 평가			128	12주 간격, IV 주입 5회	PRO: PGIC, SF-36, EQ-5D-5L 등
3상 19139 A	유효성, 안전성	평행군, 이중맹검, 무작위배정	12주	CM 및 MOH 로 이중 진단된 대상자 193명	PBO/ EPTI 100mg IV 주입 1회	**1차:** • MMD의 베이스라인 대비 변화 (1-12주차): 검정 실패 -5.9일, -7.2일 위약과의 차이 -1.2일 (p=0.15) **주요 2차** • 급성 약물 사용 시 MMD의 베이스라인 대비 변화 (1-12주차) • 투여 다음 날 편두통 (1일차) • 75% 편두통 반응자 비율(1-4 주차) • 75% 편두통 반응자 비율(1-12 주차) • 50% 편두통 반응자 비율(1-12 주차) • MHD의 베이스라인 대비 변화 (13-24주차)
	연장		20주		EPTI 100mg IV 주입 1회	
3상 18903 A	**유효성**, 안전성	평행군, 이중맹검, 무작위배정	4주	급성 편두통 발작 중 투여 485명	PBO/ EPTI 100mg IV 주입 1회	**공동 1차:** • 두통 부재 시점까지의 시간 HR=1.54 (1.20 to 1.98) p= 0.0006 9.0시간, 4.0시간 • MBS(most bothersome symptom) 부재 시점까지의 시간 HR=1.75 (1.41 to 2.19) p<0.0001 3.0시간, 2.0시간 **주요 2차:** • 2시간 시점에서의 두통 부재 • 2시간 시점에서의 MBS 부재

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[ALD403-CLIN-006] (PROMISE-1)

시험명: 삽화성 편두통을 빈번하게 경험하는 환자들을 대상으로 정맥 주사로 투여한 ALD403 의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 평행군, 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 대조 임상시험

1) 임상시험 설계

임상시험 006은 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 시험으로 설계되었다(패널 18). 본 임상시험은 84곳의 시험 기관(미국 79곳, 조지아 5곳)에서 실시되었다.

패널 18 임상시험 006 – 시험 설계



본 시험은 24주간의 위약 대조 기간과 32주간의 안전성 추적 관찰 기간으로 구성되었다.
대상자들은 1:1:1:1 비율(투여군 4개)로 무작위 배정되어 위약 또는 엡티네주맙 30, 100 또는 300mg을 최대 4회 IV로 주입받았다. 무작위 배정은 28일간의 스크리닝 기간 동안의 편두통일수를 기준으로 계층화되었다(≤ 9일 대 > 9일). 대상자들은 베이스라인(0일차)과 12주차, 24주차, 36주차(총 4회 주입)에 IMP를 IV로 주입받았다. 1차 IMP 주입 후 56주 동안 시험이 진행되었으며, 방문은 4주차, 8주차, 12주차, 16주차, 20주차, 24주차, 28주차, 36주차, 48주차, 56주차에 이루어졌다. 36주차 마지막 IMP 주입 후 20주간의 안전성 추적관찰 기간이 포함되었다. 48주차 방문까지 전자 일지를 통해 매일 데이터가 수집되었다.

[용량설정]

이 연구는 12주마다 30mg, 100mg, 300mg 투여 용량에서의 용량-반응 효능을 탐색하도록 설계되었다. 2상 임상시험(ALD403-CLIN-002)에서는 발작성 편두통 환자에게 단회 1000mg ALD403 주입을 시행했을 때, 베이스라인 대비 편두통 발생 일수의 평균 변화 및 반응자 분석에서 지속적인 효능이 나타났음을 확인했다. ALD403-CLIN-001 에서는 단회 정맥 주입으로 30~1000mg ALD403을 투여했을 때 캡사이신 유발 피부 혈류 증가가 현저히 억제되었다.
300mg ALD403의 4차 투여 이후 추정되는 자유 ALD403의 전신 노출은 Cmax 110.02 μg/mL, AUC(0-12주) = 46.648 μg*hr/mL이었다. 이러한 ALD403 노출 수준은, NOAEL(무관찰 유해작용 용량)인 150mg/kg을 2주마다 투여한 6개월 만성 평가에서 붉은털원숭이(cynomolgus monkey)에서 관찰된 평균 Cmax 및 AUC(0-2주) 전신 노출 대비 각각 최소 56배, 19배 낮은 수준이었다.

[병용 약물]

모든 병용 약물은 증례기록서에 기록해야 했다. 두통 예방을 위한 어떠한 예방적 약물의 사용도 금지되었으며, 규칙적인 사용(7일 초과)은 선별검사 2개월 전부터 무작위 배정 시점까지 허용되지 않았다. 단, 월경성 편두통 예방을 위한 단기(한 달에 7일 이하) 예방약 사용은 허용되었다.
추가적인 제한이 다음 약물에 적용되었다. 바비튜레이트염 및 오피오이드계 약물은 전체 연구 기간 동안 약물과용 두통(Medication Overuse Headache) 기준에 해당되지 않으며, 선별검사 2개월 전부터 안정된 복용 요법(한 달에 4일 이하)을 유지한 경우에 한하여, 24주차까지 매달 4일 이하의 사용이 허용되었

다.
편두통 치료 또는 기타 의학적·미용적 목적으로 머리, 얼굴, 목 부위에 보툴리눔 독소를 주사하는 행위는 선별검사 4개월 전부터 24주차까지 금지되었다.
또한, 두통 예방을 목적으로 하는 장치 사용, 신경조절(neuromodulation)·신경자극(neurostimulation) 요법, 혹은 주사 요법(트리거 포인트 주사, 두개외 신경차단술, 척추관절 주사)은 선별검사 2개월 전부터 24주차까지 모두 금지되었다.

[eDiary]
대상자는 선별검사 시점부터 48주차까지 매일 두통 전자일기(eDiary)를 작성해야 했다. eDiary는 크게 저녁 보고와 두통 보고의 두 가지 주요 기능으로 구성되어 있었다.
저녁 보고는 대상자가 두통의 유무와 관계없이 매 연구일마다 작성해야 했으며, 해당 일자에 급성 편두통 치료 약물을 복용하였는지 여부가 기록되었다.
두통 보고는 사건 기반으로, 즉 두통이 발생할 때마다 작성하도록 하였으며, 편두통 관련 정보가 이 보고서를 통해 수집되었다.
전자일기의 순응도 자료는 연구 기관에서 검토할 수 있도록 제공되었다. 기관 연구진은 전자일기 결과를 대상자와 함께 검토하였으며, 대상자가 매일 전자일기를 작성하지 않았을 경우, 전자일기를 매일 작성하는 것의 중요성에 대해 지도하였다.
선별검사 방문 후 28일간의 전자일기 자료는 대상자의 적격성 기준을 확인하고, 편두통 및 두통 발생 일수의 베이스라인 빈도를 산출하는 데 사용되었다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험 대상자 수: 800명, 각 군당 200명씩.

(2) 시험 대상군

주요선정기준

- 만 18 세-만 75 세(포함)의 남성 및 여성 (동의서 작성 시 연령 기준)
- ≤50 세에 처음 편두통 진단을 받은 대상자
- ≥ 12 개월 동안 편두통의 병력이 14 일 이하의 빈도로 발생한 대상자
- 스크리닝 전 3 개월 중 각 28 일 기간 동안 최소 4 일의 편두통 일수(편두통 일수는 두통 일수로 간주된다)가 있었던 대상자
- 스크리닝 전 2 개월 이내 예방적 두통 약물을 정기적으로(7 일 이상) 사용하지 않은 시험대상자.
  (단, 월경성 편두통 예방을 위한 단기 사용은 허용되며, 월 7일 이하 사용 가능)
- 빈번한 삽화성 편두통(FEM)이고 (이는 ≥4 일-≤14 일 두통 일수로 정의됨), 이 중 전자 일지에 기록된 28 일간의 선정 기간 중 최소 4 일의 편두통 일수가 있어야 한다.
- 스크리닝 기간 동안 작성된 28 일 중 최소 25 일의 전자 일지 규정준수 기준을 충족해야 함.
- 스크리닝 이전 3개월 및 무작위 배정 전 28일 동안 급성 편두통 약물 사용이 각 28일 기간당 14일 이하일 것
- 트립탄(triptan) 사용은 각 28일 기간당 10일 이하일 것
- 스크리닝 이전 4개월 및 무작위 배정 전 28일 동안 편두통 치료 또는 기타 의학적/미용적 목적으로 두부, 안면, 경부에 보툴리눔 톡신 주사를 맞지 않았을 것

- 바비튜레이트(barbiturate) 및 처방 오피오이드(opioid)의 제한적 사용은 허용되며, 스크리닝 이전 2개월 동안 안정된 용량을 유지하고, 24주차까지 월 4일을 초과하지 않아야 함. 비처방 코데인(16mg 이하) 성분이 포함된 약물은 허용됨.
- 스크리닝 이전 2개월 및 무작위 배정 전 28일 동안 두통 예방을 위한 승인된 기기, 신경조절(neuromodulation), 신경자극(neurostimulation), 주사제 치료를 사용하지 않았을 것
- 임상시험 기간 동안 및 마지막 투약 후 최대 6개월까지 적절한 피임을 유지할 것

* 편두통 일수는 IHS ICHD-2 (2004) 기준에 따라 정의되었음.

주요 제외기준

- 섬유근통, 복합부위 통증 증후군 등 규칙적인 진통제 사용이 필요한 기타 혼재된 통증 증후군
- 명확히 진단되었거나 의심되는 측두하악장애(Temporo-Mandibular Disorders)
- 다음 두통 질환의 병력 혹은 진단: 복합성 편두통(ICHD-II, 2004), 만성 긴장형 두통, 수면두통(hypnic headache), 군발두통, 지속성 편측 두통(hemicrania continua), 새로운 지속성 매일 두통(new daily persistent headache), 뇌간 전조 편두통(migraine with brainstem aura), 산발성 및 가족성 편측마비 편두통
- 편두통과 다른 두통을 구분할 수 없는 경우
- 심혈관 질환, 신경 질환, 뇌혈관 질환, 당뇨병, 레이노병(레노현상 포함), 생명을 위협하는 알레르기(예: 아나필락시스)
- 선별검사 또는 Day 0 투약 전 심전도에서 임상적으로 유의한 이상이 있는 경우. 다음 구간값에서 이상 경고 발생:
    - RR < 460 msec (또는 심박수 HR > 130 bpm)
    - RR > 1700 msec (또는 HR < 35 bpm)
    - QRS > 180 msec
    - QTcF > 500 msec (QTcF가 사용되지 않을 경우 다른 QTc 측정 방식 적용)
- 다음과 같은 임상적으로 유의한 동반질환(제한되지 않음):
    - 간 기능 이상: ALT ≥ 정상 상한치의 2배, AST ≥ 정상 상한치의 2배
    - 혈액학적 이상: 혈색소 < 10 g/dL, 절대 호중구 수치 < 1000 세포/㎕, 혈소판 수치 < 100,000 세포/㎕
    - 신장 기능 이상: 크레아티닌 > 2.0 mg/dL
- 수축기 혈압(SBP) ≥ 140 mmHg 및/또는 이완기 혈압(DBP) ≥ 90 mmHg (치료/Day 0 기준)
- 선별검사에서 베크 우울척도(Beck Depression Inventory) 점수 > 24점
- 연구자 판단에 따라 자/타해의 긴급 위험이 있는 경우(임상 면담 및 Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS 응답 근거). 여기에는 지난 6개월 이내 자살 사고 4/5단계 보고, 또는 최근 2년 이내 자살 행동 포함
- 최근 2년 이내 물질 남용 병력
- 임신 중, 수유 중 또는 시험 기간 동안 임신 계획 중인 경우
- 선별검사 전 30일 이내 또는 약물 5회 반감기 이상(더 긴 기간 적용)의 실험적/미승인 치료제 투여 이력
- 선별검사 전 6개월 이내 단클론 항체 치료를 받은 경우
- 과거 ALD403 또는 CGRP 경로를 표적으로 하는 단클론 항체를 투여받은 이력

3) 시험 목적

- 1차 목적: 삽화성 편두통을 빈번하게 경험(frequent episodic migraine, FEM)하는 환자를 대상으로 위

약과 비교하여 정맥(IV) 주사로 투여된 반복 투여 ALD403 의 유효성을 평가

- 2차 목적:

- FEM 환자를 대상으로 위약과 비교하여 IV 주사로 반복 투여된 ALD403 의 안전성 평가
- FEM 환자에게 IV 주사로 반복 투여된 ALD403 의 용량의 약물동태학적(PK) 특성 및 면역원성을 평가하기 위함.

4) 평가변수

주요 유효성 평가변수

패널 19 임상시험 006 – 1차 및 주요 2차 유효성 평가 및 평가변수

평가변수	유효성 평가	유효성 평가변수
1 차	전자 일지에서 도출된 결과	• MMD 의 베이스라인 대비 변화(1-12 주차)
주요 2 차	전자 일지에서 도출된 결과	• MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 75% 감소(1-4 주차) • MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 50% 감소(1-12 주차) • MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 75% 감소(1-12 주차) • 투여 다음 날 편두통(1 일차)

eDiary = 전자일지, MMD = 월간 편두통 일수

5) 통계분석방법 (SAP v1.4, 2027.05.18.)

(1) 대상자 수 설정

계획된 표본 크기는 무작위 배정되어 치료를 받은 800명의 환자였으며, 4개의 치료군에 1:1:1:1 비율로 배정되었다. 각 ALD403군과 위약군 간의 쌍별 검정(pair-wise testing)을 수행하도록 계획되었다. 각 군에 200명의 환자를 배정했을 때, 편두통 발생 일수 변화 검정에서 치료 효과가 최소 1일 이상이고 공통 표준편차가 2.7일 이하라고 가정하면, 각각의 검정에 대해 최소 95%의 검정력이 확보되었다. 표준편차가 최대 3일까지 늘어났을 때에도 검정력은 90%가 유지되었다.

주요 이차 평가변수인 75% 반응률(편두통 발생 일수 75% 이상 감소)의 경우, 위약군에서 24%, ALD403군에서 42%의 반응률을 가정했을 때 95%의 검정력이 확보되었다. 50% 반응률(편두통 발생 일수 50% 이상 감소)의 경우에도, 위약군 50%, ALD403군 68%를 가정했을 때 95%의 검정력이 확보되었다.

또한 투약 다음 날 편두통이 발생한 환자의 비율에 대해서는, 위약군 15%, ALD403군 4%를 가정했을 때 쌍별 비교에서 95%의 검정력이 확보되었다.

(2) 통계적 방법

<u>분석 세트의 정의</u>

- 전체 분석 모집단: 임상시험용 약물이나 위약을 투여받은 무작위 배정된 모든 시험대상자
- 안전성 분석 모집단: 임상시험용 약물이나 위약을 투여받은 모든 시험대상자
- PK 모집단: 보고 가능 ALD403 혈장 농도가 최소 1 이상인 모든 시험대상자

<u>[1차 유효성 평가변수]</u>

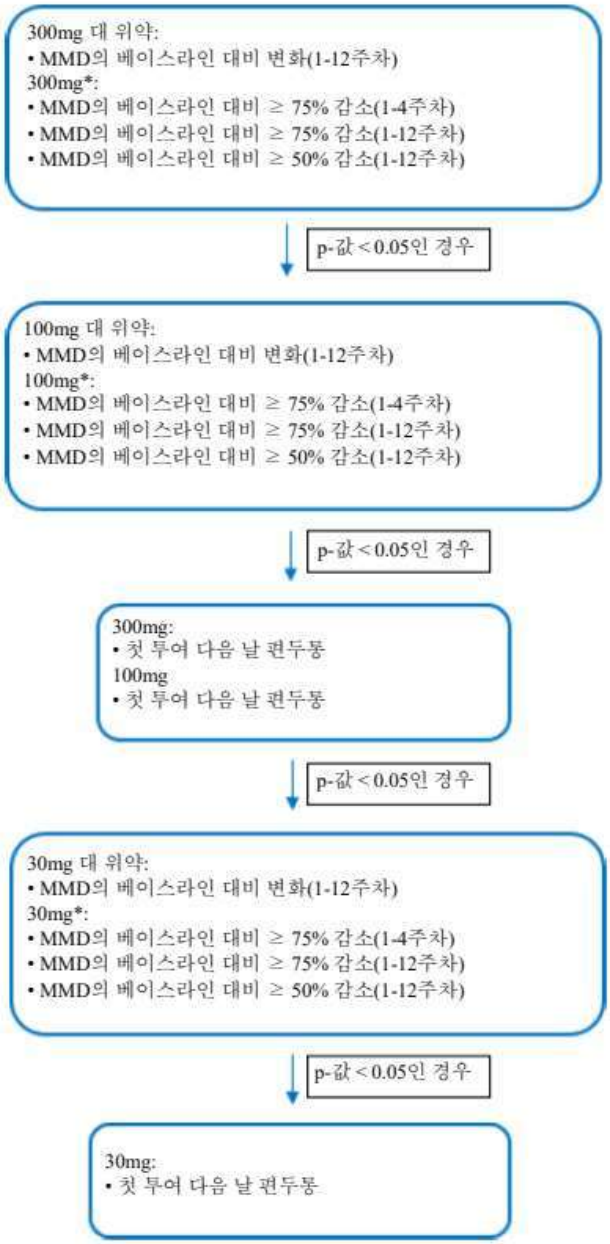
1차 유효성 평가변수의 귀무가설은 ALD403 치료군 환자의 편두통 발생 일수 변화가 위약군 환자의 편두통 발생 일수 변화와 같다는 것이다. 이 검정은 양측 검정으로, 연구에 사용된 유의수준은 5%이다. 그

러나 임상적으로 의미 있는 결과는 ALD403 치료군에서 더 큰 폭의 편두통 감소를 보이는 경우라고 할 수 있다.
검정을 위해 ANCOVA모델을 사용하였으며, 독립변수는 치료군과 베이스라인의 편두통 발생 일수 (층화변수) 였다.

[2차 유효성 평가]
2차 유효성 평가변수와 급성 편두통 약물 사용 일수 변화에 대해 검정을 수행하였다.
주요 이차 평가변수는 CMH/ 확장 CMH 검정을 사용해 분석되었고, 무작위 배정시 사용된 층화 요인으로 층화되었다.
급성 편두통 약물 사용 일수 변화는 1차 평가변수와 유사한 ANCOVA 모형(기준선 대비 변화량)을 사용하여 검정되었다.
첫 편두통 발생까지의 시간은 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 요약되었다.

[다중성 보정]
1 차 평가변수와 2 차 평가변수에 대한 투여량의 다중성을 고려하기 위해 일련의 절차가 사용되었다. 1 차 평가변수에 대한 위약 대비 300mg 비교가 유의미한 경우, 300mg 에 대한 주요 2 차 평가변수 하위군(1-4 주차, 75% 반응자 평가변수, 이후 1-12 주차, 75% 반응자 평가변수 및 1-12 주차, 50% 반응자 평가변수)에 대한 시험이 지속되었다. 그런 다음 절차는 100mg 투여군의 1 차 평가변수에 적용되었으며, 이후 300mg 용량에 대해 시험된 동일한 주요 2 차 평가변수 하위군에 적용되었다. 그 후 절차는 300mg 및 100mg 에 대한 나머지 주요 2 차 평가변수로 진행되었다. 30mg 투여군은 이전의 모든 1 차 및 2 차 평가변수가 통계적 유의성에 도달한 경우에만 시험을 수행해야 했다.

패널 20 임상시험 006 – 검정 전략



6) 인구학적 특성/기저질환 특성

① 환자 분포

총 898 명의 시험대상자가 무작위 배정되었다. 총 888 명(98.9%)의 시험대상자가 치료를 받았으며 안전성 모집단과 전체 분석 모집단에 포함되었다. 총 10 명(1.1%)의 시험대상자가 무작위 배정되었지만 투여를 받지는 않았다.

총 888명의 대상자가 위약 대조 기간 동안 IMP를 투여받았다. 대상자 배정 결과는 패널 21에 요약되어 있다. 시험 참여를 철회한 대상자들은 패널 22에 주요 철회 이유별로 요약되어 있다.

패널 21 투여군별 상태

상태 이벤트	PBO		EPTI 30mg		EPTI 100mg		EPTI 300mg		총계	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
무작위 배정된 모든 시험 대상군(APRS)	222		223		221		222		898 888	
투여받은 모든 시험 대상군 (APTS)	222	(100)	223	(100)	221	(100)	222	(100)	888	(100)
전체 분석 대상군(FAS)										
시험을 완료한 대상자	160	(72.1)	163	(73.1)	170	(76.9)	165	(74.3)	658	(74.1)
시험을 철회한 대상자	62	(27.9)	60	(26.9)	51	(23.1)	57	(25.7)	230	(25.9)

완료 및 철회는 APTS 의 위약 대조 기간 동안 시험을 완료하거나 철회한 대상자를 의미한다.

Regulatory FINAL TLF_Participants_extra ST_DISP_006 07FEB2025 ADaM:03FEB2025

패널 22 주요 이유별 철회(APTS)

	PBO		EPTI 30mg		EPTI 100mg		EPTI 300mg	
	n	%	n	%	n	%	n	%
대상자 수	222		223		221		222	
완료	160	(72.1)	163	(73.1)	170	(76.9)	165	(74.3)
철회	62	(27.9)	60	(26.9)	51	(23.1)	165	(25.7)
이유								
이상반응	6	(2.7)	11	(4.9)	6	(2.7)	6	(2.7)
유효성 부족	8	(3.6)	2	(0.9)	3	(1.4)	2	(0.9)
시험 동의 철회	28	(12.6)	30	(13.5)	22	(10.0)	26	(11.7)
추적관찰 지속 불가	17	(7.7)	10	(4.5)	16	(7.2)	20	(9.0)
기타	3	(1.4)	7	(3.1)	4	(1.8)	3	(1.4)

완료 및 철회는 위약 대조 기간 동안 시험을 완료하거나 철회한 대상자의 수를 의미한다.

Regulatory FINAL TLF_Participants_extra ST_WTD_PRIM_006 07FEB2025 ADaM:03FEB2025

[프로토콜 위반]

총 7명의 피험자에게 투약 오류로 이어진 중대한 프로토콜 위반이 발생하였다. 이 중 2명의 피험자는 각각 서로 다른 두 연구기관에서 이중으로 무작위 배정되어 두 가지 용량을 투여받았다. 분석 목적상, 이들의 최초 무작위 배정 치료를 계획된 투여 용량으로 간주하였으며, 해당 피험자들은 투약 오류가 발생한 것으로 분류되었다.

연구 기간 동안 눈가림 해제된 피험자는 없었다. 보고된 모든 위반 사항은 검토되었으며, ALD403의 간헐적 편두통 예방 치료에서의 유효성과 안전성에 대한 본 연구의 결론에 전반적인 영향을 미치지 않는 것으로 판단되었다.

② 인구학적 특성

대상자의 평균 연령은 만 40세였다. 대상자의 대부분은 여성(84%)이었으며, 만 > 35세 연령 하위군(61%)에 속했고 백인(84%)이었다. 첫 편두통 진단 후 평균 기간은 17년, 첫 편두통 진단 시 평균 연령은 만 22세였다. 베이스라인에서 대상자들에게 평균 9 MMD가 있었다.

투여군 간 시험대상자의 인구통계학적 정보, 편두통 병력, 편두통 및 두통 특성은 전반적으로 균형이 잘 잡혀 있었으며, 관찰된 경미한 차이는 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주되었다. 또한, 투여군 간 시험대상자의 전반적인 의료 및 수술 이력은 SOC 수준에서 전반적으로 균형이 잘 잡혀 있었으며, PT 수준에서는 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되는 차이가 확인되지 않았다.

Table 11: Demographics and Baseline Characteristics (Safety Population)

Status	ALD403 300 mg N = 224	ALD403 100 mg N = 223	ALD403 30 mg N = 219	Placebo N = 222	Overall N = 888
Age (years)					
n	224	223	219	222	888
Mean (SD)	40.2 (11.72)	40.0 (10.66)	39.1 (11.54)	39.9 (11.67)	39.8 (11.39)
Median	40.0	40.0	37.0	39.5	39.0
Min, Max	18, 71	18, 68	18, 69	20, 68	18, 71
Age Group, n (%)					
≤35 years	89 (39.7)	73 (32.7)	93 (42.5)	88 (39.6)	343 (38.6)
>35 years	135 (60.3)	150 (67.3)	126 (57.5)	134 (60.4)	545 (61.4)
Sex, n (%)					
Male	25 (11.2)	44 (19.7)	34 (15.5)	36 (16.2)	139 (15.7)
Female	199 (88.8)	179 (80.3)	185 (84.5)	186 (83.8)	749 (84.3)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	40 (17.9)	42 (18.8)	45 (20.5)	34 (15.3)	161 (18.1)
Not Hispanic or Latino	184 (82.1)	181 (81.2)	174 (79.5)	188 (84.7)	727 (81.9)
Race, n (%)					
White	187 (83.5)	196 (87.9)	180 (82.2)	181 (81.5)	744 (83.8)
Black or African American	27 (12.1)	17 (7.6)	31 (14.2)	30 (13.5)	105 (11.8)
Asian	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
American Indian or Alaska Native	2 (<1)	0	0	1 (<1)	3 (<1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
Multiple Races	5 (2.2)	7 (3.1)	5 (2.3)	5 (2.3)	22 (2.5)
Other	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	6 (<1)

Status	ALD403 300 mg N = 224	ALD403 100 mg N = 223	ALD403 30 mg N = 219	Placebo N = 222	Overall N = 888
Weight (kg)					
n	224	223	219	222	888
Mean (SD)	80.17 (20.883)	82.43 (23.378)	82.03 (23.269)	82.39 (21.726)	81.75 (22.315)
Median	76.25	79.10	78.00	79.00	78.00
Min, Max	40.2, 139.5	46.2, 190.1	45.2, 174.0	47.1, 160.9	40.2, 190.1
Height (cm)					
n	224	223	219	222	888
Mean (SD)	166.4 (8.09)	167.3 (9.13)	165.6 (8.40)	166.7 (9.16)	166.5 (8.72)
Median	165.0	167.0	165.0	165.0	165.0
Min, Max	148, 193	145, 199	150, 188	138, 196	138, 199
BMI (kg/m^2)[a]					
n	224	223	219	222	888
Mean (SD)	28.91 (7.137)	29.38 (7.656)	29.91 (8.324)	29.60 (7.279)	29.45 (7.605)
Median	27.20	27.80	28.20	27.95	27.80
Min, Max	16.2, 49.8	15.6, 59.3	17.8, 67.5	17.7, 52.6	15.6, 67.5

Abbreviations: BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum.
[a] BMI = Body mass index calculated as weight (kg) / height $(m)^2$.
Source: Table 14.1.3.1

③ 기저질환 특성

스크리닝 전에 수집한 편두통 병력과 스크리닝 기간동안 수집한 편두통에 대한 특성을 아래 표에 나타내었다.

Table 12: Migraine History (Safety Population)

	ALD403 300 mg N = 224	ALD403 100 mg N = 223	ALD403 30 mg N = 219	Placebo N = 222	Overall N = 888
Age at diagnosis of migraine (years)					
Mean (SD)	22.0 (9.87)	22.5 (10.77)	22.2 (10.31)	23.1 (10.87)	22.4 (10.45)
Age group at diagnosis of migraine n (%)					
≤21 years	123 (54.9)	123 (55.2)	117 (53.4)	113 (50.9)	476 (53.6)
>21 years	101 (45.1)	100 (44.8)	102 (46.6)	109 (49.1)	412 (46.4)
Duration of migraine diagnosis at baseline (years)					
Mean (SD)	18.2 (11.75)	17.4 (11.18)	17.0 (10.93)	16.9 (11.23)	17.4 (11.27)
Duration group of migraine diagnosis at baseline (n %)					
≤15 years	99 (44.2)	107 (48.0)	114 (52.1)	115 (51.8)	435 (49.0)
>15 years	125 (55.8)	116 (52.0)	105 (47.9)	107 (48.2)	453 (51.0)
Number of headache days[a]					
Mean (SD)	10.1 (3.22)	10.0 (3.48)	10.4 (3.32)	10.0 (2.89)	10.1 (3.23)
Number of migraine days[a]					
Mean (SD)	7.8 (2.59)	7.5 (2.60)	7.9 (2.70)	7.5 (2.42)	7.7 (2.58)
Baseline percent of days with any headache medication usage (%)[b]					
n	223	221	219	221	884
Mean (SD)	26.14 (19.402)	24.69 (17.436)	24.94 (18.647)	24.69 (19.139)	25.12 (18.651)
Baseline percent of days with ergotamine usage (%)[b]					
n	223	221	219	221	884
Mean (SD)	0.08 (0.797)	0.24 (2.354)	0.15 (1.952)	0.00 (0.000)	0.12 (1.577)
Baseline percent of days with triptan usage (%)[b]					
n	223	221	219	221	884
Mean (SD)	5.76 (9.963)	5.30 (9.481)	5.15 (9.000)	5.54 (9.092)	5.44 (9.381)
Baseline percent of days with opioid usage (%)[b]					
n	223	221	219	221	884
Mean (SD)	0.46 (2.861)	0.16 (0.856)	0.51 (2.830)	0.60 (3.021)	0.43 (2.553)

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum.
[a] Self-reported average number per 28-day period in the 3 months prior to screening.
[b] eDiary-reported medications. For each subject, the denominator for the percentage was the number of days with a nonmissing evening report for the selected interval. Only subjects who completed the evening report at least half the time for the selected interval were included.
Source: Table 14.1.3.2, Table 14.1.4.3

Table 13: eDiary-Reported Baseline Migraine and Headache Characteristics (Full Analysis Population)

eDiary-Reported Characteristic[a]	ALD403 300 mg N = 222	ALD403 100 mg N = 221	ALD403 30 mg N = 223	Placebo N = 222
Baseline migraine days				
Mean (SD)	8.6 (2.87)	8.7 (2.85)	8.7 (3.05)	8.4 (2.68)
Baseline headache days				
Mean (SD)	10.1 (3.06)	10.0 (3.02)	10.2 (3.35)	9.9 (2.83)
Baseline migraine attacks				
Mean (SD)	6.2 (2.26)	6.4 (2.19)	6.4 (2.53)	6.4 (2.27)
Baseline headache episodes				
Mean (SD)	7.6 (2.81)	7.7 (2.68)	8.0 (3.16)	8.0 (2.67)
Baseline migraine hours				
Mean (SD)	84.5 (55.42)	80.8 (51.76)	80.7 (54.24)	76.0 (44.64)
Baseline headache hours				
Mean (SD)	92.7 (58.62)	86.8 (53.44)	88.5 (57.19)	83.6 (46.91)
Baseline percent of migraines with severe intensity				
Mean (SD)	28.21 (25.410)	33.89 (28.635)	35.70 (30.332)	33.61 (28.478)
Baseline average length in hours of migraine attack				
Mean (SD)	15.34 (12.486)	13.83 (11.846)	14.05 (13.057)	12.87 (9.961)

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum.
[a] eDiary-reported migraine and headache characteristics at baseline.
Sources: Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.1a, Table 14.2.2.5.2, Table 14.2.2.5.2a, Table 14.2.2.6.2, Table 14.2.2.6.2a, Table 14.2.2.7.2, Table 14.2.2.7.2a, Table 14.2.2.9.1, Table 14.2.2.9.1a.

④ eDiary 누락 비율

전자일기(eDiary) 누락률은 연구 기간 전반에 걸쳐 모든 치료군 간에 고르게 분포하였다.

⑤ 병용 약물 (급성, 예방)

전체적으로, 856명(96.4%)의 피험자가 적어도 1종의 급성 병용 두통 약물을 사용하였으며, 41명(4.6%)의 피험자가 적어도 1종의 예방적 두통 약물을 사용하였다.

예방 및 급성 약물의 사용은 각 치료군 간에 균형 있게 분포하였으며, 약물의 우선용어(Preferred Term, PT) 수준에서 임상적으로 유의하다고 판단되는 차이는 없었다. 1%를 초과한 피험자에서 가장 빈번하게 보고된 급성 두통 약물은 이부프로펜(41.6%), 토마피린 N(아세트아미노펜-아스피린-카페인 복합제; 37.7%), 수마트립탄(28.2%), 및 파라세타몰(17.7%)이었다.

7) 유효성 결과

① 1차 평가변수

본 시험의 1차 평가변수는 1-12주차의 MMD의 베이스라인 대비 변화이다.

의사결정 규칙에 따라, ALD 300mg, 100mg는 1차 평가변수에서 통계적으로 유의한 결과를 보였으나,

30mg 군에서는 명목상 유의하였다.

평균 차이가 -1.11일(95% CI: -1.68, -0.54)로 나타나, ALD403 300mg 투여군은 위약군에 비해 통계적으로 유의한 개선(P=0.0001)을 보였다. 또한, ALD403 100mg 투여군 역시 평균 차이 -0.69일(95% CI: -1.25, -0.12)로, 1주차부터 12주차까지의 기간 동안 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선(P=0.0182)을 보였다.

이상의 결과를 종합하고 의사 결정 규칙에 근거하였을 때, 본 연구의 주요 유효성 평가변수(primary efficacy endpoint)에 대한 결과는 ALD403 300mg군 및 100mg군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

한편, ALD403 30mg 투여군도 평균 차이 -0.82일(95% CI: -1.39, -0.25)로, 위약군 대비 명목상 통계적으로 유의한 차이(P=0.0046)를 나타냈다.

Table 16: Analysis of Migraine Days by 12-Week Interval and Treatment (Full Analysis Population)

Interval	ALD403 300 mg N = 222	ALD403 100 mg N = 221	ALD403 30 mg N = 223	Placebo N = 222
Weeks 1-12				
Actual				
Estimated mean	4.3	4.7	4.6	5.4
Mean difference from placebo	-1.11	-0.69	-0.82	
95% CI	(-1.68, -0.54)	(-1.25, -0.12)	(-1.39, -0.25)	
Change from baseline[a]				
Estimated mean	-4.3	-3.9	-4.0	-3.2
Mean difference from placebo	-1.11	-0.69	-0.82	
95% CI	(-1.68, -0.54)	(-1.25, -0.12)	(-1.39, -0.25)	
p-value[b]	0.0001	0.0182	0.0046	

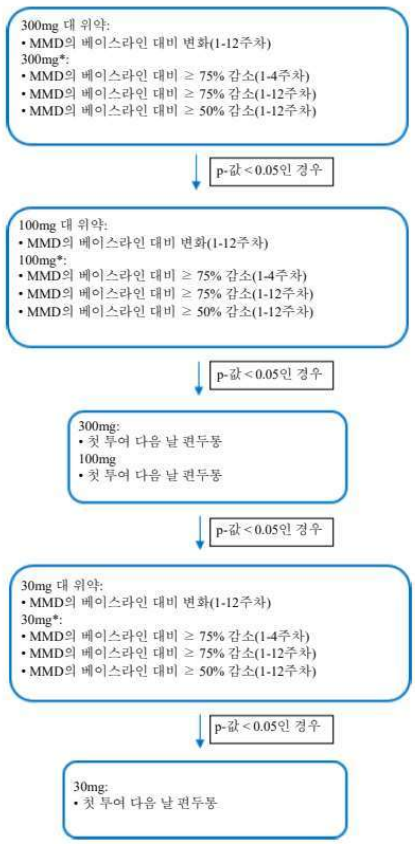
Abbreviation: CI = confidence interval; SAP = statistical analysis plan.
Note: Migraine days over 12-week periods are all monthly migraine days.
The estimated mean, mean difference from placebo and 95% confidence interval were from an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment as a factor and baseline migraine days as a covariate. Missing eDiary data were handled using the rules provided in the SAP.
Note: Unadjusted p-value was estimated for the 30-mg group while multiplicity adjusted p-values were estimated for the 300-mg and 100-mg groups as described in Table 15.
[a] Change from baseline was the difference in migraine days between baseline and the selected interval.
[b] Significant p-values for the primary endpoint change from baseline migraine days from Weeks 1-12 were determined by the decision rule outlined in the SAP.
Source: Table 14.2.1.2.1b

Table 15: P-values for Primary and Key Secondary Endpoints

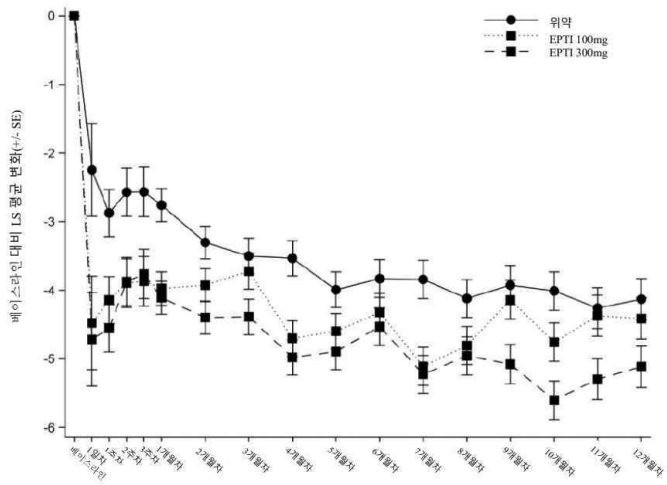
Endpoint	ALD403 300 mg p-value	ALD403 300 mg Decision	ALD403 100 mg p-value	ALD403 100 mg Decision	ALD403 30 mg p-value	ALD403 30 mg Decision
Primary	0.0001	S	0.0182	S	0.0046[a]	NS
Key secondary: 75% responder rate Weeks 1-4	0.0066	S	0.0112	S	0.0170[a]	NS
Key secondary: 75% responder rate Weeks 1-12	0.0007	S	0.1126	*	0.0272[a]	NS
Key secondary: 50% responder rate Weeks 1-12	0.0001	S	0.0085[a]	NS	0.0064[a]	NS
Key secondary: day after dosing	0.0159[a]	NS	0.0312	NS	0.1539[a]	*

Abbreviations: NS = nominally significant; S = significant; * = not significant.
All endpoints were tested with an alpha of 5% as per the serial multiple testing procedure.
[a] Unadjusted p-values were presented in the treatment groups for primary and key-secondary endpoints in accordance with Section 9.7.1.2.
Sources: Table 14.2.1.2.1b, Table 14.2.1.2.4, Table 14.2.1.2.3, Table 14.2.2.1.2, and Table 14.2.2.4.2.

패널 20 임상시험 006 – 검정 전략



패널 24 임상시험 006 - 베이스라인 대비 월간 및 주간 MMD의 평균 변화(FAS)



- 민감도 분석

결측치 대체 규칙을 수정한 민감도 분석(Table 14.2.1.2.1c)과 수정된 베이스라인 정의를 적용한 민감도 분석(Table 14.2.1.2.1d, 베이스라인을 선별기간의 최초 28일이 아닌 첫 투여 전 28일로 정의함)의 결과는 1차 평가 변수분석 결과를 지지하였다.

이들 분석에서 신뢰구간의 상한값이 0 이하로 유지되어, 위약군에 비해 ALD403 투여군에서 베이스라인 대비 월간 편두통 일수의 감소 폭이 더 크다는 점이 입증되었다. 이러한 결과는 300mg 및 100mg 용량군의 치료 효과가 위약군에 비해 강건하고 일관된 내적 타당성을 지님을 보여준다.

또한, Table 14.2.2.3.3 및 Table 14.2.2.3.3a에 제시된 추가 민감도 분석(각각 1-24주 및 1-12주 동안의 편두통 일수의 베이스라인 대비 변화에 대한 반복 측정 분석 결과) 역시 주요 효능 평가 변수 분석 결과를 지지하였다.

결측치 대체 규칙을 수정한 민감도분석 (W1-12)
(AE, 연구 부담, 효능 부족, 사망으로 인해 시험을 중단한 경우 베이스라인 값을 사용함)

Table 14.2.1.2.1c
Sensitivity Analysis of Migraine Days by 12 Week Intervals and Treatment
(Full Analysis Population)

Interval	ALD403 300 MG N=222	ALD403 100 MG N=221	ALD403 30 MG N=223	Placebo N=222
Baseline				
Actual				
n	222	221	223	222
Mean (SD)	8.6 (2.87)	8.7 (2.85)	8.7 (3.05)	8.4 (2.68)
Median	9.0	9.0	9.0	9.0
Min, Max	4, 15	4, 16	4, 16	3, 15
Weeks 1-12				
Actual				
n	222	221	223	222
Mean (SD)	4.3 (3.35)	4.8 (3.24)	4.6 (3.41)	5.3 (3.33)
Median	3.7	4.0	4.0	5.0
Min, Max	0, 17	0, 15	0, 18	0, 21
Mean Diff. from Placebo	-1.0	-0.6	-0.7	
95% CI [c]	(-1.60, -0.35)	(-1.17, 0.05)	(-1.30, -0.05)	
Change from Baseline [a]				
n	222	221	223	222
Mean (SD)	-4.3 (3.41)	-3.9 (3.22)	-4.0 (3.23)	-3.0 (3.69)
Median	-4.3	-3.7	-4.3	-3.3
Min, Max	-13, 6	-12, 5	-13, 6	-13, 16
Mean Diff. from Placebo	-1.2	-0.9	-1.0	
95% CI [c]	(-1.91, -0.58)	(-1.53, -0.23)	(-1.65, -0.36)	

Note: The sensitivity analysis uses baseline results if a subject withdrew from the study due to an adverse event, study burden, lack of efficacy or death.
[a] Change from baseline is the difference in migraine days between baseline and the selected interval.
[b] Percent change from baseline is 100 times the ratio of the change from baseline and the baseline value for the selected interval.
[c] 95% confidence interval is based on the normal approximation.

결측치 대체 규칙을 수정한 민감도분석 (W13-24)
(AE, 연구 부담, 효능 부족, 사망으로 인해 시험을 중단한 경우 베이스라인 값을 사용함)

Table 14.2.1.2.1c
Sensitivity Analysis of Migraine Days by 12 Week Intervals and Treatment
(Full Analysis Population)

Interval	ALD403 300 MG N=222	ALD403 100 MG N=221	ALD403 30 MG N=223	Placebo N=222
Weeks 13-24				
Actual				
n	222	221	223	222
Mean (SD)	3.9 (3.71)	4.2 (3.45)	4.2 (3.63)	4.8 (3.54)
Median	2.8	3.3	3.3	4.0
Min, Max	0, 23	0, 15	0, 22	0, 21
Mean Diff. from Placebo	-0.9	-0.6	-0.6	
95% CI [c]	(-1.54, -0.18)	(-1.26, 0.05)	(-1.29, 0.05)	
Change from Baseline [a]				
n	222	221	223	222
Mean (SD)	-4.7 (3.96)	-4.5 (3.46)	-4.5 (3.64)	-3.6 (3.99)
Median	-5.0	-4.7	-5.0	-3.5
Min, Max	-13, 18	-13, 5	-13, 11	-14, 16
Mean Diff. from Placebo	-1.1	-0.9	-1.0	
95% CI [c]	(-1.87, -0.39)	(-1.62, -0.22)	(-1.66, -0.24)	

Note: The sensitivity analysis uses baseline results if a subject withdrew from the study due to an adverse event, study burden, lack of efficacy or death.
[a] Change from baseline is the difference in migraine days between baseline and the selected interval.
[b] Percent change from baseline is 100 times the ratio of the change from baseline and the baseline value for the selected interval.
[c] 95% confidence interval is based on the normal approximation.

베이스라인의 수정된 정의를 적용한 민감도분석 (W1-12, W13-24)
(베이스라인을 선별기간의 최초 28일이 아닌 첫 투여 전 28일로 정의)

베이스라인의 수정된 정의를 적용한 민감도분석 (W1-24)
(베이스라인을 선별기간의 최초 28일이 아닌 첫 투여 전 28일로 정의)

Table 14.2.1.2.1d
Baseline Sensitivity Analysis of Migraine Days by 12 Week Intervals, 24 Week Intervals and Treatment
(Full Analysis Population)

Interval	ALD403 300 MG N=222	ALD403 100 MG N=221	ALD403 30 MG N=223	Placebo N=222
Weeks 1-12				
Actual				
Estimated Mean	4.2	4.7	4.6	5.4
Mean Diff. from Placebo	-1.17	-0.66	-0.81	
95 % CI	(-1.75, -0.60)	(-1.23, -0.09)	(-1.38, -0.24)	
Change from Baseline [a]				
Estimated Mean	-4.1	-3.6	-3.8	-3.0
Mean Diff. from Placebo	-1.17	-0.66	-0.81	
95 % CI	(-1.75, -0.60)	(-1.23, -0.09)	(-1.38, -0.24)	
Weeks 13-24				
Actual				
Estimated Mean	3.7	4.1	4.1	4.8
Mean Diff. from Placebo	-1.07	-0.73	-0.74	
95 % CI	(-1.71, -0.43)	(-1.38, -0.09)	(-1.38, -0.10)	
Change from Baseline [a]				
Estimated Mean	-4.6	-4.3	-4.3	-3.6
Mean Diff. from Placebo	-1.07	-0.73	-0.74	
95 % CI	(-1.71, -0.43)	(-1.38, -0.09)	(-1.38, -0.10)	

Note: This sensitivity analysis uses the definition of baseline as the 28 days prior to treatment start date
The estimated mean, mean difference from Placebo and 95% confidence interval are from an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment as a factor and baseline migraine days as a covariate. Missing eDiary data is handled using the rules provided in SAP.
[a] Change from baseline is the difference in migraine days between baseline and the selected interval.

Table 14.2.1.2.1d
Baseline Sensitivity Analysis of Migraine Days by 12 Week Intervals, 24 Week Intervals and Treatment
(Full Analysis Population)

Interval	ALD403 300 MG N=222	ALD403 100 MG N=221	ALD403 30 MG N=223	Placebo N=222
Weeks 1-24				
Actual				
Estimated Mean	4.0	4.4	4.3	5.1
Mean Diff. from Placebo	-1.12	-0.70	-0.78	
95 % CI	(-1.69, -0.56)	(-1.26, -0.13)	(-1.34, -0.21)	
Change from Baseline [a]				
Estimated Mean	-4.4	-4.0	-4.0	-3.3
Mean Diff. from Placebo	-1.12	-0.70	-0.78	
95 % CI	(-1.69, -0.56)	(-1.26, -0.13)	(-1.34, -0.21)	

- 하위군 분석

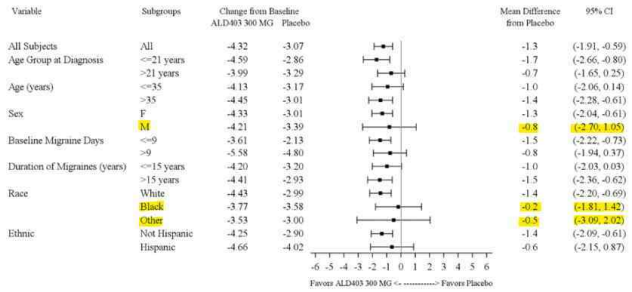
ALD403 300mg 투여군은 모든 임상적으로 중요한 하위군에서 위약군 대비 월간 편두통 일수의 기저치 대비 감소가 일관되게 관찰되었다.

다만, 남성 피험자, 흑인 피험자, 그리고 기타 인종 피험자와 같이 표본 수가 적은 일부 하위군에서는 신뢰구간이 상대적으로 넓게 나타났다. 이러한 하위군들에서도 ALD403 300mg 투여군에 유리한 경향이 관찰되었으나(점추정치가 양수), Figure 8에 제시된 95% 신뢰구간에 따르면 월간 편두통 일수의 베이스라인 대비 감소 폭은 위약군과 유사하였다.

전반적으로, ALD403 300mg 투여군의 기저치 대비 편두통 일수 감소는 100mg 투여군보다 더 강건하고 일관된 경향을 보였으며, 이러한 결과는 Figure 9에 제시되어 있다.

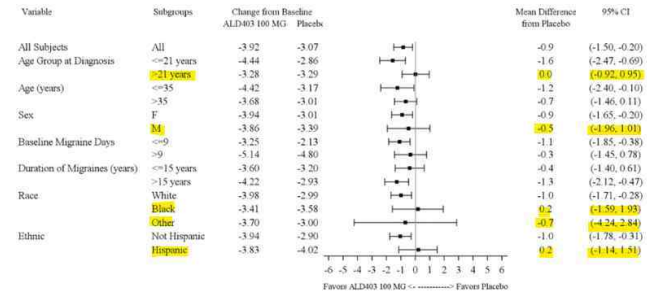
MMD 차이 하위군 분석 (300mg vs. 위약)	MMD 차이 하위군 분석 (100mg vs. 위약)

Figure 8: Forest Plot of Difference From Placebo in Monthly Migraine Days Change From Baseline Over Weeks 1-12 by Subgroup - ALD403 300 mg Versus Placebo (Full Analysis Population)



Note: Change from baseline is the difference in migraine days between baseline and Weeks 1-12. The mean difference from placebo and 95% confidence interval are from an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment as a factor and baseline migraine days as a covariate.
Source: Figure 14.5.2.3 (Panel 1)

Figure 9: Forest Plot of Difference From Placebo in Monthly Migraine Days Change From Baseline Over Weeks 1-12 by Subgroup - ALD403 100 mg Versus Placebo (Full Analysis Population)



Note: Change from baseline is the difference in migraine days between baseline and Weeks 1-12. The mean difference from placebo and 95% confidence interval are from an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment as a factor and baseline migraine days as a covariate.
Source: Figure 14.5.2.3 (Panel 2)

② 주요 2차 평가변수

75% 반응률 (1-4 주차)	75% 반응률 (1-12 주차)

Table 17: Summary of 75% Migraine Responder Rate by 4-Week Interval and Treatment - Weeks 1-4 (Full Analysis Population)

Interval Assessment	ALD403 300 mg N = 222	ALD403 100 mg N = 221	ALD403 30 mg N = 223	Placebo N = 222
Weeks 1-4				
75% Responder - n (%)	70 (31.5)	68 (30.8)	67 (30.0)	45 (20.3)
Difference from placebo	11.3	10.5	9.8	
95% CI[a]	(3.2, 19.3)	(2.4, 18.6)	(1.8, 17.8)	
p-value[b]	0.0066	0.0112	0.0170	
Odds ratio relative to placebo[c]	1.817	1.752	1.694	
95 % CI[c]	(1.179, 2.802)	(1.134, 2.705)	(1.096, 2.618)	

Abbreviations: CI = confidence interval; SAP = statistical analysis plan.
Note: A 75% migraine responder was a subject who achieved a ≥75% reduction in migraine days. Missing eDiary data were handled using the rules provided in the SAP (Appendix 16.1.9).
Note: Unadjusted p-value was estimated for the 30-mg treatment arm while multiplicity adjusted p-values were estimated for the 300-mg and 100-mg groups as described in Table 15.
[a] 95% confidence intervals were calculated based upon normal approximation for 2 independent proportions. Stratification was not used.
[b] p-values for the key secondary endpoint 75% migraine responder rate for Weeks 1-4 were obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomized baseline migraine days (≤9 days, >9 days). Significant p-values were determined by the decision rule outlined by the SAP (Appendix 16.1.9).
[c] The common odds ratio and 95% confidence intervals were obtained from the Mantel-Haenszel test stratified by randomized baseline migraine days (≤9 days, >9 days).
Sources: Table 14.2.1.2.4 and Table 14.2.1.2.5

30mg 결과는 명목상 유의하였음 (검정 수행 X)

Table 18: Summary of 75% Migraine Responder Rate - Weeks 1-12 (Full Analysis Population)

Interval Assessment	ALD403 300 mg N=222	ALD403 100 mg N=221	ALD403 30 mg N=223	Placebo N=222
Weeks 1-12				
75% Responder - n (%)	66 (29.7)	49 (22.2)	55 (24.7)	36 (16.2)
Difference from placebo	13.5	6.0	8.4	
95% CI[a]	(5.8, 21.2)	(-1.4, 13.3)	(1.0, 15.9)	
p-value[b]	0.0007	0.1126	0.0272	
Odds ratio relative to placebo[c]	2.179	1.470	1.686	
95 % CI[c]	(1.379, 3.443)	(0.912, 2.368)	(1.057, 2.689)	

Abbreviations: CI = confidence interval; SAP = statistical analysis plan.
Note: A 75% migraine responder was a subject who achieved a ≥75% reduction in migraine days. Missing eDiary data were handled using the rules provided in the SAP (Appendix 16.1.9).
Note: Unadjusted p-value was estimated for the 30-mg treatment arm while multiplicity adjusted p-values were estimated for the 300-mg and 100-mg groups as described in Table 15.
[a] 95% confidence intervals were calculated based upon normal approximation for 2 independent proportions. Stratification was not used.
[b] P-values for the key secondary endpoint 75% migraine responder rate for Weeks 1-12 were obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomized baseline migraine days (≤9 days, >9 days). Significant p-values were determined by the decision rule outlined by the SAP (Appendix 16.1.9).
[c] The common odds ratio and 95% confidence intervals were obtained from the Mantel-Haenszel test stratified by randomized baseline migraine days (≤9 days, >9 days).
Sources: Table 14.2.1.2.3 and Table 14.2.1.2.5

100mg 검정 결과, 통계적으로 유의하지 않았기 때문에 이후 단계에서 계획된 검정은 실시되지 않았음.

50% 반응률 (1-12주차)

Table 19: Summary of 50% Migraine Responder Rate by 12-Week Interval and Treatment (Full Analysis Population)

Interval Assessment	ALD403 300 mg N=222	ALD403 100 mg N=221	ALD403 30 mg N=223	Placebo N=222
Weeks 1-12				
50% responder - n (%)	125 (56.3)	110 (49.8)	112 (50.2)	83 (37.4)
Difference from placebo	18.9	12.4	12.8	
95% CI[a]	(9.8, 28.0)	(3.2, 21.5)	(3.7, 22.0)	
p-value[b]	0.0001	0.0085	0.0064	
Odds ratio relative to placebo[c]	2.158	1.662	1.691	
95 % CI[c]	(1.476, 3.155)	(1.138, 2.427)	(1.159, 2.468)	

Abbreviations: CI = confidence interval; SAP = statistical analysis plan.
Note: A 50% migraine responder was a subject who achieved a ≥50% reduction in migraine days averaged over each of the 4-week intervals. Missing eDiary data were handled using the rules provided in the SAP (Appendix 16.1.9).
Note: Unadjusted p-value was estimated for the 30-mg treatment arm while multiplicity adjusted p-values were estimated for the 300-mg and 100-mg groups as described in Table 15.
[a] 95% confidence intervals were calculated based upon normal approximation for 2 independent proportions. Stratification was not used.
[b] p-values for the key secondary endpoint 50% migraine responder rate for Weeks 1-12 were obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomized baseline migraine days (≤9 days, >9 days). Significant p-values were determined by the decision rule outlined by the SAP (Appendix 16.1.9).
[c] The common odds ratio and 95% confidence intervals were obtained from the Mantel-Haenszel test stratified by randomized baseline migraine days (≤9 days, >9 days).
Sources: Table 14.2.2.1.2 and Table 14.2.1.2.5

100mg 결과는 명목상 유의하였음 (검정 수행 X)
30mg 결과는 명목상 유의하였음 (검정 수행 X)

투여 다음 날 편두통 (1일차)

Table 20: Summary of Percentages of Subjects With a Migraine From Baseline to Day 7 (Full Analysis Population)

Assessment	ALD403 300 mg N=222	ALD403 100 mg N=221	ALD403 30 mg N=223	Placebo N=222
Percentage of Subjects with a Migraine				
Baseline[a]	30.8	31.0	31.0	29.8
Day 0[b]	18.5	19.4	19.9	20.5
Day 1	13.9	14.8	17.3	22.5
p-value[c]	0.0159	0.0312	0.1539	
Day 2	12.7	13.6	12.4	19.7
Day 3	13.1	11.4	16.1	16.6
Day 4	13.7	16.3	11.8	19.6
Day 5	15.0	20.6	14.1	21.0
Day 6	14.4	16.0	16.3	20.5
Day 7	20.4	15.6	19.5	18.6

[a] Baseline is the daily average over the 28-day screening period prior to receiving treatment.
[b] Day 0 is the first study treatment day.
[c] Unadjusted p-values for the key secondary endpoint percentage of subjects with a migraine on the day after dosing (Day 1) are obtained from an extended Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomized baseline migraine days (<9 days, ≥9 days). The unadjusted p-values are deemed not significant per the decision rule outlined in the statistical analysis plan.
Source: Table 14.2.2.4.2

300mg, 100mg 결과는 명목상 유의하였음 (검정 수행 X)
30mg 결과는 유의하지 않았음.

8) 안전성 결과

(1) 노출

본 임상시험에서 시험대상자들은 ALD403(ALD403 300mg, 100mg, 30mg)의 3 가지 투여량 강도 및 위약을 포함한 4 가지 투여군 중 하나의 투여군으로 동일하게 무작위 배정되었다. 각 투여군에서 대부분의 시험대상자는 4 회의 주사를 모두 투여받았다. 총 691명(77.8%)의 피험자가 본 연구 기간 동안 ALD403 또는 위약을 총 4회 투여받았다. 두 번째 투여 시 유지율은 91.0%, 세 번째 투여 시 83.0%, 네 번째 투여 시 78.0%로 나타났다.

Table 31: Study Drug Administration (Safety Population)

Study Treatment	ALD403 300 mg N = 224 n (%)	ALD403 100 mg N = 223 n (%)	ALD403 30 mg N = 219 n (%)	Placebo N = 222 n (%)	Total N = 888 n (%)
Total Number of Doses Received[a]					
1	14 (6.3)	17 (7.6)	25 (11.4)	23 (10.4)	79 (8.9)
2	20 (8.9)	18 (8.1)	10 (4.6)	23 (10.4)	71 (8.0)
3	10 (4.5)	11 (4.9)	17 (7.8)	9 (4.1)	47 (5.3)
4	180 (80.4)	177 (79.4)	167 (76.3)	167 (75.2)	691 (77.8)

[a] A subject is counted once for the total number of doses received.
Source: Table 14.1.4.4

(2) 이상사례

전반적으로 530 명(59.7%)의 시험대상자가 최소 1 가지 TEAE 를 경험했고, 103 명(11.6%)의 시험대상자가 임상시험용 약물과 관련된 것으로 간주되는 최소 1 가지 TEAE 를 경험하였다. TEAE 발생률은 투여군 간에 전반적으로 균형을 이루었으며, TEAE 발생률의 투여량 관련 추세는 관찰되지 않았다. 전반적으로 25명(2.8%)의 시험대상자가 중증의 TEAE를 경험했고, 17 명(1.9%)의 시험대상자가 중대한 TEAE를 경험하였다. 중증의 TEAE 및 중대한 TEAE 의 발생률은 투여군 간에 균형을 이루었다.

임상시험용 약물 투여 철회를 초래한 TEAE 를 경험한 시험대상자는 29 명(3.3%)이었으며, ALD403 30mg 투여군(12 명 시험대상자[5.5%])에서 임상시험용 약물 투여 철회를 초래한 가장 높은 TEAE 발생률을 보였다. 19 명(2.1%)의 시험대상자가 임상시험용 약물 투여 중단을 초래하는 TEAE 를 경험하였다. 보고된 사망 사례는 없었다.

Table 32: Overall Summary of Treatment--Emergent Adverse Events (Safety Population)

Category	ALD403 300 mg N = 224 n (%)	ALD403 100 mg N = 223 n (%)	ALD403 30 mg N = 219 n (%)	All ALD403 N = 666 n (%)	Placebo N = 222 n (%)	Overall N = 888 n (%)
Subjects with any TEAE	129 (57.6)	141 (63.2)	128 (58.4)	398 (59.8)	132 (59.5)	530 (59.7)
Number of TEAEs	320	361	313	994	326	1320
Subjects with any study drug-related TEAE	32 (14.3)	28 (12.6)	24 (11.0)	84 (12.6)	19 (8.6)	103 (11.6)
Number of study drug-related TEAEs	52 (16.3)	49 (13.6)	38 (12.1)	139 (14.0)	34 (10.4)	173 (13.1)
Subjects with any severe TEAE	7 (3.1)	6 (2.7)	5 (2.3)	18 (2.7)	7 (3.2)	25 (2.8)
Number of severe TEAEs	9 (2.8)	12 (3.3)	7 (2.2)	28 (2.8)	9 (2.8)	37 (2.8)

Subjects with any serious TEAE	3 (1.3)	4 (1.8)	4 (1.8)	11 (1.7)	6 (2.7)	17 (1.9)
Number of serious TEAEs	5 (1.6)	7 (1.9)	5 (1.6)	17 (1.7)	8 (2.5)	25 (1.9)
Subjects with any TEAE leading to study drug withdrawal	5 (2.2)	6 (2.7)	12 (5.5)	23 (3.5)	6 (2.7)	29 (3.3)
Number of TEAEs leading to study drug withdrawal	5 (1.6)	6 (1.7)	12 (3.8)	23 (2.3)	7 (2.1)	30 (2.3)
Subjects with any TEAE leading to study drug interruption	3 (1.3)	6 (2.7)	6 (2.7)	15 (2.3)	4 (1.8)	19 (2.1)
Number of TEAEs Leading to study drug interruption	3 (0.9)	7 (1.9)	7 (2.2)	17 (1.7)	4 (2.2)	21 (1.6)
Subjects with any TEAE resulting in death	0	0	0	0	0	0
Number of TEAEs resulting in death	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events were coded using MedDRA version 20.1.
Source: Table 14.3.2.1

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

≥2%의 시험대상자에서 PT 에 따라 가장 자주 보고된 TEAE 는 상기도 감염(86 명 시험대상자[9.7%]), 비인두염(57 명 시험대상자[6.4%]), 축농증(38 명 시험대상자[4.3%])이었다.

Table 33: Summary of Treatment--Emergent Adverse Events in ≥2% of Subjects by Preferred Term (Safety Population)

Preferred Term[a]	ALD403 300 mg N = 224 n (%)	ALD403 100 mg N = 223 n (%)	ALD403 30 mg N = 219 n (%)	All ALD403 N = 666 n (%)	Placebo N = 222 n (%)	Overall N = 888 n (%)
Subjects with Any TEAE	129 (57.6)	141 (63.2)	128 (58.4)	398 (59.8)	132 (59.5)	530 (59.7)
Upper Respiratory Tract Infection	23 (10.3)	22 (9.9)	25 (11.4)	70 (10.5)	16 (7.2)	86 (9.7)
Nasopharyngitis	14 (6.3)	17 (7.6)	14 (6.4)	45 (6.8)	12 (5.4)	57 (6.4)
Sinusitis	11 (4.9)	6 (2.7)	7 (3.2)	24 (3.6)	14 (6.3)	38 (4.3)
Dizziness	4 (1.8)	10 (4.5)	8 (3.7)	22 (3.3)	8 (3.6)	30 (3.4)
Nausea	5 (2.2)	5 (2.2)	9 (4.1)	19 (2.9)	8 (3.6)	27 (3.0)
Bronchitis	7 (3.1)	6 (2.7)	5 (2.3)	18 (2.7)	8 (3.6)	26 (2.9)
Cough	6 (2.7)	8 (3.6)	1 (<1)	15 (2.3)	7 (3.2)	22 (2.5)
Fatigue	8 (3.6)	8 (3.6)	5 (2.3)	21 (3.2)	1 (<1)	22 (2.5)
Back Pain	3 (1.3)	7 (3.1)	4 (1.8)	14 (2.1)	7 (3.2)	21 (2.4)
Influenza	8 (3.6)	4 (1.8)	3 (1.4)	15 (2.3)	5 (2.3)	20 (2.3)
Diarrhoea	8 (3.6)	3 (1.3)	4 (1.8)	15 (2.3)	3 (1.4)	18 (2.0)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Adverse events were coded using MedDRA version 20.1.
Subjects are counted only once per preferred term.
Source: Table 14.3.2.2

(4) 이상사례의 중증도

대부분의 치료 중 TEAE는 경증 또는 중등도였다. 전체적으로, 24명(2.7%)의 피험자가 중증 TEAE를,

271명(30.5%)이 중등도 TEAE를, 그리고 234명(26.4%)이 경증 TEAE를 경험하였다.
중증 TEAE는 각 PT당 1명의 피험자에서 보고되었다. 또한, 위약군의 1명(<1%) 피험자(1953241)에서 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및 COPD 관련 무호흡의 생명을 위협하는 SAE가 보고되었다. 이 중 COPD SAE로 인해 시험약 투여가 중단되었으며, 두 사건 모두 회복되었다.

Table 34: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Severity (Safety Population)

Severity[a]	ALD403 300 mg N = 224 n (%)	ALD403 100 mg N = 223 n (%)	ALD403 30 mg N = 219 n (%)	All ALD403 N = 666 n (%)	Placebo N = 222 n (%)	Overall N = 888 n (%)
Total number of TEAEs	320	361	313	994	326	1320
Mild	194	223	199	616	194	810
Moderate	117	126	107	350	123	473
Severe	9	12	7	28	7	35
Life Threatening	0	0	0	0	2	2
Fatal	0	0	0	0	0	0
Subjects with at least 1 TEAE	129 (57.6)	141 (63.2)	128 (58.4)	398 (59.8)	132 (59.5)	530 (59.7)
Mild	53 (23.7)	65 (29.1)	59 (26.9)	177 (26.6)	57 (25.7)	234 (26.4)
Moderate	69 (30.8)	70 (31.4)	64 (29.2)	203 (30.5)	68 (30.6)	271 (30.5)
Severe	7 (3.1)	6 (2.7)	5 (2.3)	18 (2.7)	6 (2.7)	24 (2.7)
Life Threatening	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Fatal	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] The total number of AEs counts all treatment-emergent AEs for subjects. At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most severe event if the subject reported 1 or more events. Adverse events were coded using MedDRA version 20.1.
Source: Table 14.3.2.8

(5) 임상시험약과의 연관성

전체적으로 103명(11.6%)의 피험자에서 시험약 관련 TEAE가 1건 이상 보고되었다.
ALD403 300mg 투여군에서 시험약 관련 TEAE를 경험한 피험자 수가 가장 많았으며(32명, 14.3%), 반면 위약군에서는 가장 적게 보고되었다(19명, 8.6%). 가장 흔하게 보고된 시험약 관련 TEAE는 오심(14명, 1.6%)과 피로(12명, 1.4%)였다. 그 외의 시험약 관련 TEAE는 1% 미만의 피험자에서 보고되었다.

(6) 사망 및 중대한 이상사례

① 사망

발생하지 않았음.

② 과민반응

모든 과민반응은 주사 도중 발생하였다.

③ 중대한 이상사례

전체적으로 17명(1.9%)의 피험자에서 중대한 TEAE가 보고되었다.
ALD403 투여군 전체에서는 11명(1.7%)에서 중대한 TEAE가 발생하였으며, 각 ALD403 용량군 간 발생률은 유사한 수준을 보였다. 위약군에서는 6명(2.7%)에서 중대한 TEAE가 보고되었다. 중대한 TEAE는 어느 경우에도 시험약과의 관련성으로 평가되지 않았다.
중대한 TEAE가 보고된 피험자들의 병력(medical history)은 Section 14.4.5의 기술적 요약(narrative)에 제

시되어 있다. 가장 빈번하게 보고된 중대한 TEAE의 계통별 분류(SOC)는 손상, 중독 및 시술 관련 합병증 3명(<1%) 양성・악성 및 미분류 신생물 3명(<1%)이었다. 모든 SOC 및 PT별 중대한 TEAE는 각 PT당 1명의 피험자(<1%)에서 보고되었다.

Table 37: Summary of Serious Treatment--Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[a]	ALD403 300 mg N = 224 n (%)	ALD403 100 mg N = 223 n (%)	ALD403 30 mg N = 219 n (%)	All ALD403 N = 666 n (%)	Placebo N = 222 n (%)	Overall N = 888 n (%)
Subjects with Any Serious TEAE	3 (1.3)	4 (1.8)	4 (1.8)	11 (1.7)	6 (2.7)	17 (1.9)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Abdominal wound dehiscence	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Postprocedural complication	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Postprocedural constipation	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Procedural pain	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Stomal hernia	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	2 (<1)	0	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Benign breast neoplasm	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Breast cancer	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Breast cancer stage II	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Hepatobiliary disorders	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
Cholecystitis	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Hepatitis cholestatic	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Rhabdomyolysis	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Psychiatric disorders	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0	2 (<1)
Panic attack	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Suicidal ideation	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Suicide attempt	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Renal and urinary disorders	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
Acute kidney injury	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Nephrolithiasis	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Ear and labyrinth disorders	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Vertigo	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Infections and infestations	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Cellulitis	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Nervous system disorders	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Migraine	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Syncope	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Reproductive system and breast disorders	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Uterine prolapse	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Apnoea	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Adverse events were coded using MedDRA version 20.1. Subjects are counted only once per system organ class and per preferred term.
Source: Table 14.3.2.5

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

① 시험 약물 영구 중단으로 이어진 이상사례

전체적으로 29명(3.3%)의 피험자에서 시험약 영구 중단으로 이어진 TEAE가 보고되었다. 이 중 ALD403 투여군 전체에서는 23명(3.5%), 위약군에서는 6명(2.7%)이 해당되었다. ALD403 30mg 투여군에서 가장 많이 보고(12명, 5.5%)되었으며, ALD403 300mg 투여군에서는 가장 적게 보고(5명, 2.2%)되었다.

시험약 중단으로 이어진 TEAE 중 가장 흔한 사건은 과민반응(hypersensitivity, 7명, <1%)과 고혈압(hypertension, 2명, <1%)이었다. 모든 시험약 중단으로 이어진 TEAE는 피험자의 1% 미만에서 발생하였다. 시험약 중단으로 이어진 TEAE 중 SAE로는 ALD403 30mg 투여군: 급성 신손상, 장루 탈장, 횡문근융해증. 위약군: 추간판 탈출, 만성 폐쇄성 폐질환, 2기 유방암이 보고되었다.

시험약 중단으로 이어진 모든 SAE는 연구자가 시험약과 관련이 있는 것으로 평가하지 않았으며, 연구 종료 시점에 모두 회복되었으나(Stage II 유방암 제외) Stage II 유방암은 회복되지 않았다.

또한, 7명(<1%)의 피험자에서 과민반응(hypersensitivity)으로 시험약 중단이 발생하였으며, 이 중 4명은 과민반응으로 인해 일시 중단(interruption)도 경험하였다(Section 12.3.1.4.1).

모든 과민반응 사례는 경증에서 중등도였고, 시험약과 관련 있는 것으로 평가되었으며, 모두 동일한 날 회복되었다.

② 시험 약물 일시 중단으로 이어진 이상사례

전체적으로 19명(2.1%)의 피험자에서 시험약 투여 중단으로 이어진 TEAE가 보고되었다. 이 중 ALD403

Table 39: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Withdrawal by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[a]	ALD403 300 mg N = 224 n (%)	ALD403 100 mg N = 223 n (%)	ALD403 30 mg N = 219 n (%)	All ALD403 N = 666 n (%)	Placebo N = 222 n (%)	Overall N = 888 n (%)
Subjects with Any TEAE leading to Study Drug Withdrawal	5 (2.2)	6 (2.7)	12 (5.5)	23 (3.5)	6 (2.7)	29 (3.3)
Immune system disorders	2 (<1)	1 (<1)	4 (1.8)	7 (1.1)	0	7 (<1)
Hypersensitivity	2 (<1)	1 (<1)	4 (1.8)	7 (1.1)	0	7 (<1)
Ear and labyrinth disorders	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
Tinnitus	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Vertigo positional	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
Meniscus injury	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Stomal hernia	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Investigations	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0	2 (<1)
Blood pressure increased	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ECG T wave inversion	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Rhabdomyolysis	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Alopecia	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Dermatitis bullous	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Vascular disorders	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
Hypertension	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
Blood and lymphatic system disorders	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Leukopenia	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Eye disorders	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Papilloedema	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
General disorders and administration site conditions	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Peripheral swelling	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Hepatobiliary disorders	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Cholelithiasis	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Type 2 diabetes mellitus	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Breast cancer stage II	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Nervous system disorders	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Idiopathic intracranial hypertension	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Psychiatric disorders	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Anticipatory anxiety	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Renal and urinary disorders	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Acute kidney injury	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Cervical dysplasia	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)

Abbreviations: ECG; electrocardiogram; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Adverse events were coded using MedDRA version 20.1. Subjects are counted only once per system organ class and per preferred term.
Source: Table 14.3.2.6

N/A

투여군 전체에서 15명(2.3%), 위약군에서 4명(1.8%)이 해당되었다. 시험약 투여 중단으로 이어진 TEAE의 발생률은 ALD403 300mg 투여군에서 가장 낮았으며(3명, 1.3%), 다른 용량군보다 낮은 수준을 보였다.

투여 부위 침윤으로 인해 시험약 투여가 중단된 12명의 피험자의 경우, 모든 사건은 경증에서 중등도였으며, 시험약과의 관련성은 없는 것으로 평가되었고 모두 회복되었다. 또한, 4명(<1%)의 피험자에서 과민반응으로 인한 시험약 투여 중단이 발생하였다. 이들 과민반응은 모두 경증에서 중등도의 중증도를 보였으며, 시험약과의 관련성이 있는 것으로 평가되었고, 모두 동일한 날에 회복되었다.

Table 38: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[a]	ALD403 300 mg N = 224 n (%)	ALD403 100 mg N = 223 n (%)	ALD403 30 mg N = 219 n (%)	All ALD403 N = 666 n (%)	Placebo N = 222 n (%)	Overall N = 888 n (%)
Subjects with Any TEAE leading to Study Drug Interruption	3 (1.3)	6 (2.7)	6 (2.7)	15 (2.3)	4 (1.8)	19 (2.1)
General disorders and administration site conditions	2 (<1)	4 (1.8)	4 (1.8)	10 (1.5)	4 (1.8)	14 (1.6)
Infusion site extravasation	2 (<1)	3 (1.3)	3 (1.4)	8 (1.2)	4 (1.8)	12 (1.4)
Infusion site pain	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Infusion site pruritus	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Immune system disorders	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0	4 (<1)
Hypersensitivity	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0	4 (<1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Throat irritation	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Adverse events were coded using MedDRA version 20.1. Subjects are counted only once per system organ class and per preferred term.
Source: Table 14.3.2.7

(8) 특별 관심대상 이상사례

전반적으로 76 명(8.6%)의 시험대상자 (모든 ALD403 투여군에서 61 명의 시험대상자[9.2%], 위약 투여군에서 15 명의 시험대상자[6.8%])가 특별관심대상 TEAE 를 경험하였다. 투여 후 발생한 AESI 의 수는 ALD403 투여군 간에 균형을 이루었으며, 위약 투여군의 투여 후 발생한 AESI 수보다 약간 더 높았다.
PT 에 따라 가장 자주 보고된 투여 후 발생한 AESI 는 주입 부위 혈관 외 유출(14 명 시험대상자[1.6%]), 혈압 상승(9 명 시험대상자[1.0%]), 과민증(7 명 시험대상자[<1%]), 알라닌 아미노전달효소 증가, 고혈압, 심계항진 및 가려움증(각각 5 명 시험대상자[<1%]) 순이었다.

임상시험용 약물 투여 철회를 초래한 투여 후 발생한 AESI 를 경험한 11 명의 시험대상자 모두 ALD403 투여군에 속했으며, 이러한 11 명의 시험대상자 중 7 명은 과민성 PT로 부호화된 사례를 경험하였다. 전반적으로, ALD403 투여군에서 과민성 PT 가 있는 사례를 경험한 시험대상자의 수(%)는 낮았고, 투여량 반응이 확인되지 않았으며 300mg, 100mg, 30mg 투여군에서 각각 3 명(<1%), 1 명(<1%), 4 명(1.8%)이었다. 모든 과민성 사례는 투여 시 발생했으며, 중증도는 경증 또는 중등도였으며, 이는 치료 없이 해소되었거나 표준 치료를 통해 효과적으로 관리되었다.
위약 투여군에서는 과민증 사례가 발생하지 않았다.

AESI	시험약 관련 AESI

Table 40: Summary of Treatment-Emergent AESI by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[a]	ALD403 300 mg N = 224 n (%)	ALD403 100 mg N = 223 n (%)	ALD403 30 mg N = 219 n (%)	All ALD403 N = 666 n (%)	Placebo N = 222 n (%)	Overall N = 888 n (%)
Subjects with Any TEAE of Special Interest	18 (8.0)	21 (9.4)	22 (10.0)	61 (9.2)	15 (6.8)	76 (8.6)
General Disorders and Administration Site Conditions	5 (2.2)	5 (2.2)	5 (2.3)	15 (2.3)	6 (2.7)	21 (2.4)
Infusion site extravasation	3 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.4)	9 (1.4)	5 (2.3)	14 (1.6)
Infusion site nerve damage	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Infusion site pain	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
Infusion site pruritus	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Infusion site rash	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Investigations	5 (2.2)	8 (3.6)	3 (1.4)	16 (2.4)	2 (<1)	18 (2.0)
Alanine aminotransferase increased	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
Blood bilirubin increased	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Blood pressure increased	2 (<1)	5 (2.2)	1 (<1)	8 (1.2)	1 (<1)	9 (1.0)
ECG Q wave abnormal	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Hepatic enzyme increased	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Transaminases increased	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	2 (<1)	4 (1.8)	2 (<1)	8 (1.2)	4 (1.8)	12 (1.4)
Dermatitis bullous	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Pruritus	0	3 (1.3)	2 (<1)	5 (<1)	0	5 (<1)
Rash	2 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
Rash generalised	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Urticaria	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Vascular Disorders	2 (<1)	3 (1.3)	3 (1.4)	8 (1.2)	2 (<1)	10 (1.1)
Flushing	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Hot flush	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
Hypertension	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
Cardiac Disorders	1 (<1)	1 (<1)	6 (2.7)	8 (1.2)	1 (<1)	9 (1.0)
Palpitations	1 (<1)	0	3 (1.4)	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
Sinus tachycardia	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
Tachycardia	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
Immune System Disorders	2 (<1)	1 (<1)	4 (1.8)	7 (1.1)	0	7 (<1)
Hypersensitivity	2 (<1)	1 (<1)	4 (1.8)	7 (1.1)	0	7 (<1)
Nervous System Disorders	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Syncope	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Psychiatric Disorders	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Suicidal ideation	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Suicide attempt	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Adverse events were coded using MedDRA version 20.1. Subjects are counted only once at each level of summarization.
Source: Table 14.3.2.9

Table 41: Summary of Study Drug-Related Treatment-Emergent AESIs by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[a]	ALD403 300 mg N = 224 n (%)	ALD403 100 mg N = 223 n (%)	ALD403 30 mg N = 219 n (%)	All ALD403 N = 666 n (%)	Placebo N = 222 n (%)	Overall N = 888 n (%)
Subjects with Any Study Drug-related TEAE of Special Interest	6 (2.7)	8 (3.6)	8 (3.7)	22 (3.3)	1 (<1)	23 (2.6)
Immune System Disorders	2 (<1)	1 (<1)	4 (1.8)	7 (1.1)	0	7 (<1)
Hypersensitivity	2 (<1)	1 (<1)	4 (1.8)	7 (1.1)	0	7 (<1)
Investigations	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	0	5 (<1)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Blood pressure increased	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
Hepatic enzyme increased	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Transaminases increased	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	0	3 (1.3)	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
Dermatitis bullous	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Pruritus	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Rash	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Vascular Disorders	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	0	5 (<1)
Flushing	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Hot flush	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Hypertension	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Cardiac Disorders	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Sinus tachycardia	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
General Disorders and Administration Site Conditions	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Infusion site pain	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Infusion site pruritus	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Adverse events were coded using MedDRA version 20.1. Subjects are counted only once at each level of summarization.
Source: Table 14.3.2.10

중대한 AESI

Table 42: Summary of Serious Treatment-Emergent AESI by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term [a]	ALD403 300 mg N = 224 n (%)	ALD403 100 mg N = 223 n (%)	ALD403 30 mg N = 219 n (%)	All ALD403 N = 666 n (%)	Placebo N = 222 n (%)	Overall N = 888 n (%)
Subjects with Any Serious TEAE of Special Interest	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Nervous System Disorders	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Syncope	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Psychiatric Disorders	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Suicidal ideation	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Suicide attempt	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Adverse events were coded using MedDRA version 20.1. Subjects are counted only once at each level of summarization.
Source: Table 14.3.2.11

N/A

(9) 임상시험실적 평가

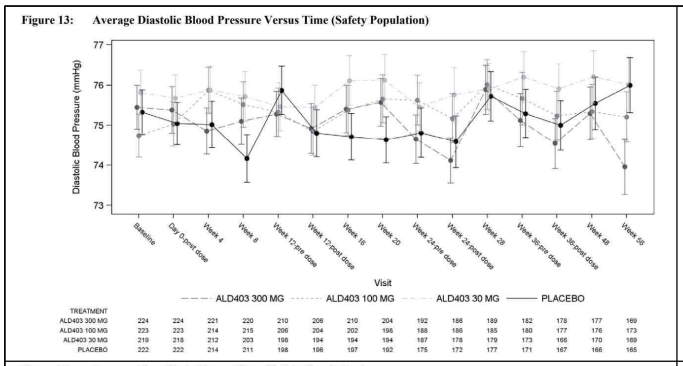
임상시험 전반에 걸쳐 임상 실험실, 활력 징후 또는 ECG 결과에 대한 임상적으로 관련된 추세와 투여

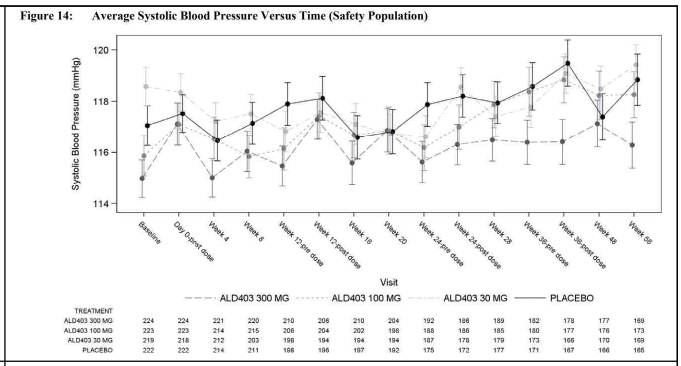
량 반응 추세는 확인되지 않았다. 보고된 QTcF > 500msec 값은 없었으며 450-500msec 사이의 값은 적었고 일시적이었다.

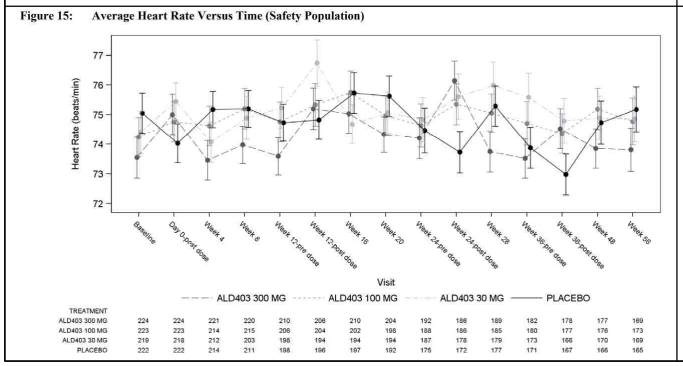
모든 혈액학 지표에서, 모든 ALD403 투여군과 위약군 간의 값은 모든 시점에서 유사하였다. 전반적으로 특별한 경향은 관찰되지 않았다. 일반적으로, 대부분의 임상화학 지표도 모든 ALD403 투여군과 위약군 간에 모든 시점에서 유사하였다. 전반적으로 특별한 경향은 관찰되지 않았다.

(10) 활력징후, 신체검사 소견

전반적으로, 대부분의 활력징후(vital signs)는 모든 ALD403 투여군과 위약군 간에 유사하였다. 모든 시점에서 베이스라인과 비교했을 때 활력징후의 유의한 변화는 없었다.







N/A

8) 약동학/약력학 결과

약동학적 평가변수

3 가지 투여량 수준(30mg, 100mg, 300mg)으로 ALD403 을 단회 투여한 후, 평균 혈장 ALD403 $AUC_{0\text{-last}}$ 및 $AUC_{0\text{-}2016}$은 투여량에 비례하여 증가했으며, $AUC_{0\text{-last}}$ 및 $AUC_{0\text{-}2016}$ 의 경우 각각 3617.4-32745.5 h*μg/mL 및 3779.4-33289.0 h*μg/mL 범위를 보였다. 또한 평균 혈장 ALD403 C_{max} 도 투여량에 비례하여 증가했으며, 3.615-30.58 μg/mL 범위를 보였다. 평균 C_{trough} 는 투여량에 비례했으며, 0.8229-8.288 μg/mL 범위를 보였다. FEM 시험대상자를 대상으로 단회 투여 후 t_{max} 중앙값은 671.68-672.46 시간이었으며, 이는 투여량과 무관하였다. $AUC_{0\text{-}2016}$, $AUC_{0\text{-last}}$, C_{max} 의 시험대상자 간 변동성은 36.1-83.7% 범위를 보였다.

다회 투여 후, 평균 혈장 ALD403 $AUC_{0\text{-last}}$ 및 $AUC_{0\text{-}\tau}$ 은 투여량에 비례하여 증가했으며, $AUC_{0\text{-last}}$ 및 $AUC_{0\text{-}\tau}$ 의 경우 각각 4185.4-40592.6 h*μg/mL 및 4312.6-41715.1 h*μg/mL 범위를 보였다. 또한 평균 혈장 ALD403 C_{max} 도 투여량에 비례하여 증가했으며, 4.023-36.72 μg/mL 범위를 보였다. 평균 C_{trough} 는 누여량 범위에 비례하여 증가했으며, 1.011-9.576 μg/mL 범위를 보였다. FEM 시험대상자를 대상으로

다회 투여 후 t_{max} 투여량은 671.28-672.60 시간이었으며, 이는 투여량과 무관하였다. $AUC_{0-\tau}$, AUC_{0-last}, C_{max} 의 시험대상자 간 변동성은 42.9-66.9% 범위를 보였다. 12 주차 시점에 ALD403 의 평균 농도-시간 프로파일은 첫 번째 용량 투여(0 일차) 후 관찰된 농도보다 더 높은 농도를 보였다. 30mg 및 300mg 투여량 수준에서 $AUC_{0-\tau}$ [ARAUC] 및 C_{max} [ARC_{max}]를 기준으로 평균 축적비는 각각 1.376~1.628 및 1.384~1.553 범위를 보였다.

단회 투여시

Table 29: Mean (CV) Plasma ALD403 Pharmacokinetic Parameters After a Single IV Administration of ALD403 in Subjects With Frequent Episodic Migraines

Plasma PK parameters	ALD403 300 mg Mean (CV); N	ALD403 100 mg Mean (CV); N	ALD403 30 mg Mean (CV); N
N	216	213	206
AUC_{0-last} (h*μg/mL)	32745 (41.0);216	10464 (41.2);213	3639 (77.6);206
AUC_{0-2016} (h*μg/mL)	33289 (39.6);208	10595 (39.5);203	3804 (76.1);188
C_{max} (μg/mL)	30.6 (36.1);216	10.0 (54.1);213	3.64 (83.4);206
t_{max} (h)[a]	672.46 (574.12; 1394.00);216	672.35 (575.60; 2093.62);213	671.68 (525.98; 1413.97);206
C_{trough} Day 84 (μg/mL)	8.29 (59.1);209	2.54 (58.4);204	0.829 (94.4);190

Abbreviations: CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum.
[a] Median (Min, Max); N
Source: Table 14.3.1.11, Table 14.3.1.12 and Table 14.3.1.13

반복 투여시

Table 30: Mean (CV) Plasma ALD403 Pharmacokinetic Parameters After Multiple IV Administrations of ALD403 in Subjects With Frequent Episodic Migraines

Plasma PK parameters	Mean (CV); N ALD403 300 mg	ALD403 100 mg	ALD403 30 mg
N	203	199	184
AUC_{0-last} (h*μg/mL)	40737 (44.2);203	12941 (44.8);199	4170 (60.9);184
$AUC_{0-\tau}$ (h*μg/mL)	41715 (44.2);191	13332 (44.2);186	4297 (59.4);175
C_{max} (μg/mL)	36.8 (42.8);203	11.7 (53.2);199	4.01 (66.9);184
t_{max} (h)[a]	672.08 (0.00; 1342.53);203	672.60 (0.00; 1966.67);199	671.28 (0.00; 1966.42);184
C_{min} (μg/mL)	7.98 (59.0);203	2.47 (64.3);199	0.692 (80.7);184
t_{min} (h)[a]	0.00 (0.00; 2015.92);203	0.00 (0.00; 2015.97);199	0.00 (0.00; 2015.97);184
$C_{trough\ Day\ 168}$ (μg/mL)	9.58 (64.7);192	3.44 (148.4);187	1.01 (113.3);175
ARAUC	1.63 (285.8);189	1.58 (220.7);180	1.36 (60.3);166
ARC_{max}	1.56 (285.1);201	1.39 (122.2);196	1.36 (73.3);177

Abbreviation: AR = accumulation ratio; CV = coefficient of variation.
[a] Median (Min, Max); N
Source: Table 14.3.1.14, Table 14.3.1.15, and Table 14.3.1.16

9) 면역원성 결과

8 주차 이후 ADA 양성 결과를 보인 시험대상자 수의 투여량-반응 추세가 관찰되었으며, 16 주차-24 주차까지 300mg 투여군과 100mg 투여군에서 ADA 양성 결과 발생률이 유사하였다. ADA 역가는 모든 투여군에서 낮았으며, 투여량과 관련된 역가 증가 추세는 보이지 않았다. ADA 양성 결과를 보인 시험대상자 수는 24 주차까지 시간이 지남에 따라 증가하다가 24 주차 이후 임상시험 종료 시점까지 감소함을 보였다. ADA 를 보인 시험대상자의 약 6%(29/512 명)가 56 주차(임상시험 종료) 시점에도 양성 반응을 보였다. 항원결정기 특이성의 특성 분석을 통해 ADA 양성 반응의 약 73%(351/482)는 주로 ALD403 의 상보성 결정부위(CDR)에 대한 것이며, 4% 미만(16/482)은 항체 프레임워크(골격)에 대한 것으로 나타났다.

Visit	ALD403 300 mg N = 224 n (%)	ALD403 100 mg N = 223 n (%)	ALD403 30 mg N = 219 n (%)	Overall N = 666 n (%)
Overall				
Postbaseline ADA results	223 (99.6)	219 (98.2)	213 (97.3)	655 (98.3)
Ever ADA positive n (%)	47 (21.0)	45 (20.2)	27 (12.3)	119 (17.9)
Always ADA negative n (%)	173 (77.2)	169 (75.8)	184 (84.0)	526 (79.0)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable.
[a] Total number of Titer results reported for ADA-positive subjects at each visit.
[b] One subject in the ALD403 300-mg group had an unusually high titer profile. The subject became ADA positive at Week 8 with an unusually high titer of 1226 that increased to a titer of 18475 at Week 16 and incrementally decreased to a mean titer of 898 (95%CI) by Week 56.
Source: Table 14.3.4.4

총 666명 중 3명이 Day 0에서 ADA 양성을 보였으나, 모두 중화항체(NAb)는 음성이었다. ADA 양성 피험자 중 NAb 발생률은 300mg 군 34% (16/47), 100mg 군 48.9% (22/45), 30mg 군 51.9% (14/27)이었다.
ALD403 NAb 양성 피험자 수는 일반적으로 8주차에서 24주차까지 증가하다가(16주차 제외), 24주차 이후 시점에서 감소하는 경향을 보였다.
8주차의 ADA 양성 피험자 28명 중, 13명(46.4%)이 NAb 양성이었다.

24주차의 ADA 양성 피험자 87명 중, 39명(44.8%)이 NAb 양성이었다.
NAb 양성 관찰 결과에서는 투여 용량과 관련된 용량-반응(dose-response) 경향은 나타나지 않았다.

임상시험 종료 후(56 주차 이후) 약 3 개월 및 6 개월 시점에 면역원성에 대한 추가 조사가 진행되었다. 이 29명의 피험자 중 3명은 추적 관찰에서 탈락하였고, 나머지 26명은 ADA 반응의 지속성을 평가하기 위한 추적 분석의 일환으로 3개월 간격으로 평가되었다. 56주차 이후 3개월 시점의 분석에서, 26명의 ADA 양성 피험자 중 9명(34.6%, 9/26)이 여전히 ADA 양성을 유지하였다. 모든 피험자는 항체 역가가 낮았으며(<300), 이 중 4명(44.4%, 4/9)은 역가가 50으로, ADA 양성으로 평가될 수 있는 최저 역가였다.
ADA 역가는 56주차부터 3개월 추적 시점까지 일관되게 감소하거나 역가 50에서 유지되는 경향을 보였다.ADA 양성 반응의 55.6%(5/9)가 주로 ALD403의 CDR에 대한 것이었으며, 항체 골격을 향한 반응은 검출되지 않았다.
이 9명 중 2명(22.2%, 2/9)은 중화능을 가진 항체로 특징지어졌다.
6개월 추적 시점에서는, 이 9명 모두가 ADA 음성으로 확인되었다.

[ALD403-CLIN-011] (PROMISE-2)

시험명: 만성 편두통 환자들을 대상으로 정맥 주사로 투여한 ALD403 의 유효성, 안전성을 평가하기 위한 평행군, 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 대조 제 3 상 임상시험

1) 임상시험 설계

임상시험 011은 무작위 배정, 이중 눈가림, 병행군, 위약 대조 시험으로 설계되었다(패널 4). 본임상시험은 128개 기관 (미국 68, 스페인 13, 우크라이나 9, 러시아 8, 영국 5, 조지아, 헝가리, 이탈리아, 슬로바키아 각각 4, 독일 및 체코 각각 3, 덴마크 2, 벨기에 1개 기관)에서 실시되었다.
본 시험은 12주간의 위약 대조 기간과 20주간의 안전성 추적 관찰 기간으로 구성되었다.

패널 4 임상시험 011 – 시험 설계



대상자들은 1:1:1 비율(투여군 3개)로 무작위 배정되어 위약 또는 엡티네주맙 100mg 또는 300mg을 투여받았다. 무작위 배정은 28일간의 스크리닝 기간 중 편두통 일수에 따라 계층화되었다(< 17일 대 ≥ 17일). 베이스라인 시점(0일차)에 대상자들은 IMP를 1회 IV로 주입받았다. 대상자들은 12주차에 2차 IMP IV 주입을 받았다. 1차 IMP 주입 후 약 32주 동안 시험이 진행되었으며, 방문은 2주차, 4주차, 8주차, 12주차, 16주차, 20주차, 24주차, 32주차에 이루어졌다. 12주차 마지막 IMP 주입 후 20주간의 안전성 추적관

찰 기간이 포함되었다.

[용량설정]

본 연구는 ALD403을 정맥 내 투여 방식으로, 100 mg 또는 300 mg 용량을 Day 0 및 주 12(84일 ±3일) 방문 시 투여하는 것을 탐구하기 위해 설계되었다. 이전의 제2상 임상시험인 ALD403-CLIN-005에서 만성 편두통 환자를 대상으로, 100 mg 및 300 mg 용량의 ALD403이 주 1~12 동안 다수의 편두통 지표(예: 편두통 발생일 수 반응률 및 편두통 발생일 수 변화)에서 수치적으로 더 우수한 결과를 보였으며, 안전성 프로파일도 수용할 만하였다. 따라서 본 연구에서는 100 mg 및 300 mg 용량을 12주마다 정맥 주입으로 투여하기로 선정하였다.

[병용 약물]

모든 병용 약물은 증례기록서에 기록해야 했다.

바르비투르산염(barbiturates) 및 처방용 오피오이드(opiates)는, 선별검사 2개월 전부터 월 4일 이하(≤4일/월)의 안정된 복용 상태를 유지한 경우에 한해, 24주차(Week 24)까지 월 4일 이하로 허용된다.

편두통 또는 기타 의학적/미용적 목적의 보툴리눔 독소 주사(botulinum toxin injection)는 선별검사 4개월 전부터 24주차까지 금지되었다.

두통 예방을 위한 장치(device), 신경조절(neuromodulation), 신경자극(neurostimulation) 또는 주사요법(trigger point injection)은 선별검사 2개월 전부터 24주차까지 금지되었다.

모노아민 산화효소 억제제(MAOIs), 케타민(ketamine), 메틸세르지드(methysergide), 메틸에르고노빈(methylergonovine), 니메술리드(nimesulide)는 선별검사 3개월 전부터 24주차까지 투여가 금지된다.

이외의 두통 예방 목적의 약물은 선별검사 3개월 전부터 용량이 안정적이었다면 사용이 허용되며, 24주차까지 용량 변경 없이 동일한 요법을 유지해야 한다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험 대상자 수: 1050명, 각 군당 350명씩

(2) 시험 대상군

주요선정기준

- 만 18 세-만 65 세(포함)의 남성 및 여성 (동의서 작성 시 연령 기준)
- ≤50 세에 처음 만성 편두통 진단을 받은 대상자 (스크리닝으로부터 최소 1년 전에)
- 편두통의 급성 치료 및/또는 예방 치료를 위해 **의료 전문가가 처방하거나 권장한 전문의약품 또는 일반의약품이 있는 대상자
- 28일간의 스크리닝 기간동안 편두통이 15일 이상 26일 미만 발생하고, 그 중 8일 이상이 eDiary 에 편두통 발생일로 평가된 대상자
- 무작위배정 전 28일 중 최소 24일 이상 eDiary를 완성해야 함.
- 두통 예방 약물은 스크리닝 전 최소 3개월 이상 안정적이어야 함.
- 바비튜레이트(barbiturate) 및 처방 오피오이드(opioid)의 제한적 사용은 허용되며, 스크리닝 이전 2개월 동안 안정된 용량을 유지하고, 24주차까지 월 4일을 초과하지 않아야 함.

* 편두통 일수는 IHS ICHD-3 (2013) 기준에 따라 정의되었음.

주요 제외기준

- 만성 긴장형 두통, 수면두통, 군발두통, 지속성 편측두통, 새로 발병한 지속성 매일 두통 또는 다음과 같은 **비정형적 편두통 아형(unusual migraine subtypes)의 병력 또는 진단을 가진 경우: 편마비성 편두통 (산발형 및 가족형 포함), 안신경마비성 편두통(ophthalmoplegic migraine), 전형적인 전조증상과는 다른 신경학적 동반 증상(neurological accompaniments)을 보이는 편두통 (예: 복시, 의식 변화, 장기간 지속 등).
- 모노아민 산화효소 억제제(MAOIs), 케타민(ketamine), 메틸세르지드(methysergide), 메틸에르고노빈(methylergonovine), 니메술리드(nimesulide)를 스크리닝 전 3개월 이내 또는 스크리닝 기간동안 사용한 경우
- BMI 39kg/m2 이상인 대상자
- 조절되지 않았거나 새로 진단된 본태성 고혈압(primary hypertension) : 수축기 혈압이 139 mmHg 초과이거나 이완기 혈압이 89 mmHg 초과인 경우

이외 제외 기준은 006 시험과 유사함.

3) 시험 목적

- 1차 목적: 만성 편두통을 경험하는 환자를 대상으로 위약과 비교하여 정맥(IV) 주사로 투여된 반복 투여 ALD403 의 유효성을 평가하기 위함.
- 2차 목적:

- 만성 편두통 환자를 대상으로 위약과 비교하여 IV 주사로 반복 투여된 ALD403 의 안전성을 평가하기 위함.
- 만성 편두통 환자에게 IV 주사로 반복 투여된 ALD403 의 용량의 약물동태학적(PK) 특성 및 면역원성을 평가하기 위함.

4) 평가변수

(1) 주요 유효성 평가변수

패널 5 임상시험 011 – 1차 및 주요 2차 유효성 평가 및 평가변수

평가변수	유효성 평가	유효성 평가변수
1차	전자 일지에서 도출된 결과	• MMDs의 베이스라인 대비 변화(1-12주차)
주요 2차	전자 일지에서 도출된 결과	• MMDs의 베이스라인 대비 ≥ 75% 감소(1-4주차) • MMDs의 베이스라인 대비 ≥ 75% 감소(1-12주차) • MMDs의 베이스라인 대비 ≥ 50% 감소(1-12주차) • 투여 다음 날 편두통(1일차) • 베이스라인 시점에서 4주차까지의 편두통 유병률 감소 • 300mg: 급성 편두통 약물 사용[a](1-12주차)
	HIT-6	• 300mg: 베이스라인 시점에서 12주차까지의 HIT-6 총점 변화

eDiary = 전자일지, EPTI = 엡티네주맙, HIT-6 = 두통 영향 평가-6, MMD = 월간 편두통 일수

* HIT-6, 급성 편두통 약물 사용은 300mg 용량에만 적용됨.

* 통계 분석 계획서(SAP)에서는 HIT-6 및 급성 편두통 약물 사용 평가변수를 300mg 용량 투여군에 한해 주요 2 차 평가변수로 지정했지만, 임상시험계획서에서는 이를 기타 2 차 평가변수로 분류했다. SAP 는 이러한 주요 2 차 평가변수를 검사 알고리즘에 포함시켰기 때문에 이를 2 차 평가변수라고 지칭했다. SAP 는 2017 년 11 월 8 일에 최종 확정되었으며, 12 주 분석을 위한 맹검 해제는 2018 년 1 월 5 일에 이루어졌고, 주요 분석은 2018 년 6 월 8 일에 완료되었다.

5) 통계분석방법 (SAP v1.4, 2027.05.18.)

(1) 대상자 수 설정

이 연구의 계획된 표본 수는 무작위 배정 및 치료를 받은 피험자 1,050명이다. 이 피험자들은 1:1:1의 비율로 3개의 치료군에 배정된다. 각 ALD403 투여군과 위약군 간의 쌍대(pair-wise) 비교 검정이 수행될 예정이다.

각 군에 350명의 피험자를 포함할 경우, 치료 효과가 최소 1일 이상, 그리고 공통 표준편차가 4일 이하라고 가정할 때, 각 기준 대비 변화 비교에 대해 최소 90%의 검정력을 확보할 수 있다.

또한, 주요 2차 평가 변수인 75% 반응자 비율에 대해서도, 위약군 반응률 20%, ALD403군 반응률 31%를 가정할 경우, 쌍대 비교에서 90%의 검정력을 달성할 수 있다.

(2) 통계적 방법

분석 세트의 정의

- 전체 분석 모집단: 임상시험용 약물이나 위약을 투여받은 무작위 배정된 모든 시험대상자
- 안전성 분석 모집단: 임상시험용 약물이나 위약을 투여받은 모든 시험대상자
- PK 모집단: 보고 가능 ALD403 혈장 농도가 최소 1 이상인 모든 시험대상자

[1차 유효성 평가변수]

1차 유효성 평가변수의 귀무가설은 ALD403 치료군 환자의 편두통 발생 일수 변화가 위약군 환자의 편두통 발생 일수 변화와 같다는 것이다. 이 검정은 양측 검정으로, 연구에 사용된 유의수준은 5%이다. 그러나 임상적으로 의미 있는 결과는 ALD403 치료군에서 더 큰 폭의 편두통 감소를 보이는 경우라고 할 수 있다.

검정을 위해 ANCOVA모델을 사용하였다.

치료와 층화 요인을 측정하는 변수들은 다음과 같다: 베이스라인 시점의 편두통 일수는 연속형 공변량으로, 예방적 약물 사용(prophylactic medication use)은 이분형 공변량으로 설정되어, 이들이 독립변수로 사용된다.

[2차 유효성 평가]

2차 유효성 평가변수와 급성 편두통 약물 사용 일수 변화에 대해 검정을 수행하였다.

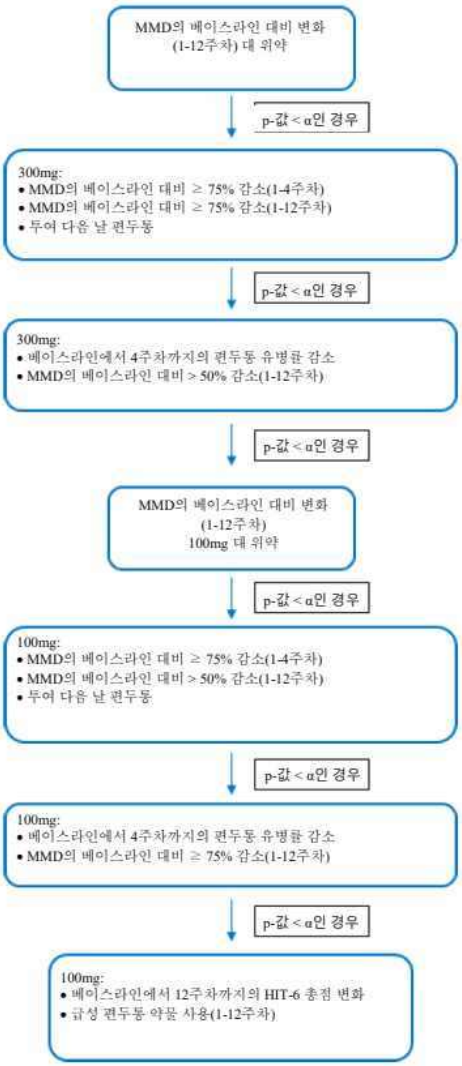
주요 이차 평가변수는 CMH/ 확장 CMH 검정을 사용해 분석되었고, 무작위 배정시 사용된 층화 요인으로 층화되었다. (무작위 배정시 층화 요인: 베이스라인 편두통 일수(< 17일/≥17일) 및 예방 약물 사용 여부(사용 대 미사용))

급성 편두통 약물 사용 일수 변화는 1차 평가변수와 유사한 ANCOVA 모형(기준선 대비 변화량)을 사용하여 검정되었다.

첫 편두통 발생까지의 시간은 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 요약되었다. 주요 2차 평가변수에 대한 결과를 요약하기 위해 투여 차이에 대한 CI 를 포함한 요약 통계를 사용했다.

[다중성 보정]

복수 용량 수준 및 다수의 평가 변수에 따른 다중 비교 문제를 보정하기 위해 다중성 보정 절차(multiplicity procedure)가 사용되었다. 이 절차는 먼저 주요 평가 변수에 대해 300mg 용량과 위약 간의 비교를 평가하였으며, 이 결과가 통계적으로 유의한 경우에만 300mg 용량에 대한 첫 번째 핵심 이차 평가 변수 세트에 대한 검정으로 진행되었다. 이 세트 내에서는 Bonferroni-Holm 방법이 적용되었다. 해당 그룹 내 모든 검정에서 통계적으로 유의한 차이가 확인될 경우, 절차는 300mg 용량에 대한 두 번째 핵심 이차 평가 변수 세트로 진행되었다 (이 세트에서도 Bonferroni-Holm 방법이 사용되었다). 이후 절차는 100mg 용량의 주요 평가 변수 검정으로 이어졌고, 이어서 이차 평가 변수 그룹에 대한 분석이 수행되었다. 이러한 평가 변수들이 유의한 경우, 최종적으로 300mg 용량의 마지막 이차 평가 변수 분석으로 진행되었다. 각 평가 변수 그룹 내에서는 Bonferroni-Holm 방법이 사용되었으며, 모든 분석에는 양측 유의수준 0.05가 적용되었다. 각 단계에 대한 개요는 패널 6에 도식화되어 있다.



6) 인구학적 특성/기저질환 특성

① 환자 분포

총 1121 명의 시험대상자가 무작위 배정되었다. 총 1072 명(95.6%)의 시험대상자가 치료를 받았으며 안전성 모집단과 전체 분석 모집단에 포함되었다. 총 49 명(4.4%)의 시험대상자가 무작위 배정되었지만 투

여를 받지는 않았다.

총 1072명의 대상자가 위약 대조 기간 동안 IMP를 투여받았다. 대상자 배정 결과는 패널 21에 요약되어 있다. 시험 참여를 철회한 대상자들은 패널 22에 주요 철회 이유별로 요약되어 있다.

패널 7 투여군별 상태

상태 이벤트	PBO n	%	EPTI 100mg n	%	EPTI 300mg n	%	총계 n	%
무작위 배정된 모든 시험 대상군(APRS)							1,121	
투여받은 모든 시험 대상군(APTS)	366		356		350		1,072	
전체 분석 대상군(FAS)	366	(100)	356	(100)	350	(100)	1,072	(100)
시험을 완료한 대상자	322	(88.0)	319	(89.6)	319	(91.1)	960	(89.6)
시험을 철회한 대상자	44	(12.0)	37	(10.4)	31	(8.9)	112	(10.4)

완료 및 철회는 APTS의 위약 대조 기간 동안 시험을 완료하거나 철회한 대상자를 의미한다.

Regulatory FINAL TLF_Participants_extra ST_DISP_011 07FEB2025 ADaM:03FEB2025

패널 8 주요 이유별 철회(APTS)

	PBO n	%	EPTI 100mg n	%	EPTI 300mg n	%
대상자 수	366		356		350	
완료	322	(88.0)	319	(89.6)	319	(91.1)
철회	44	(12.0)	37	(10.4)	31	(8.9)
이유						
이상반응	3	(0.8)	3	(0.8)	8	(2.3)
유효성 부족	10	(2.7)	5	(1.4)	6	(1.7)
시험 동의 철회	12	(3.3)	15	(4.2)	9	(2.6)
추적관찰 지속 불가	16	(4.4)	9	(2.5)	8	(2.3)
기타	3	(0.8)	5	(1.4)	0	

완료 및 철회는 위약 대조 기간 동안 시험을 완료하거나 철회한 대상자의 수를 의미한다.

Regulatory FINAL TLF_Participants_extra ST_WTD_PRIM_011 07FEB2025 ADaM:03FEB2025

② 인구학적 특성

대상자의 평균 연령은 만 41세였다. 대상자의 대부분은 여성(88%)이었으며, 만 >35세 연령 하위군 (66%)에 속했고 백인(91%)이었다. 첫 편두통 진단 후 평균 기간은 18년, 첫 편두통 진단 시 평균 연령은 만 23세였다.

대상자의 40%는 편두통과 MOH를 모두 진단받았다. 베이스라인에서 대상자들에게 평균 16 MMD가 있었다.

투여군 간 시험대상자의 인구통계학적 정보, 편두통 병력, 편두통 및 두통 특성은 전반적으로 균형이 잘 잡혀 있었으며, 관찰된 경미한 차이는 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주되었다. 또한, 투여군 간 시험대상자의 전반적인 의료 및 수술 이력은 SOC 수준에서 전반적으로 균형이 잘 잡혀 있었으며, PT 수준에서는 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되는 차이가 확인되지 않았다.

Table 11: Demographics and Baseline Characteristics (Safety Population)

Status	ALD403 300 mg N=350	ALD403 100 mg N=356	Placebo N=366	Overall N=1072
Age (years)				
n	350	356	366	1072
Mean (SD)	41.0 (10.36)	41.0 (11.72)	39.6 (11.28)	40.5 (11.15)
Median	40.5	41.0	40.0	41.0
Min, max	18, 65	18, 65	18, 65	18, 65
Age Group, n (%)				
≤ 35 years	114 (32.6)	113 (31.7)	141 (38.5)	368 (34.3)
> 35 years	236 (67.4)	243 (68.3)	225 (61.5)	704 (65.7)
Sex, n (%)				
Male	36 (10.3)	49 (13.8)	41 (11.2)	126 (11.8)
Female	314 (89.7)	307 (86.2)	325 (88.8)	946 (88.2)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	18 (5.1)	33 (9.3)	35 (9.6)	86 (8.0)
Not Hispanic or Latino	332 (94.9)	323 (90.7)	331 (90.4)	986 (92.0)
Race, n (%)				
White	322 (92.0)	332 (93.3)	321 (87.7)	975 (91.0)
Black or African American	23 (6.6)	21 (5.9)	38 (10.4)	82 (7.6)
Asian	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
American Indian or Alaska Native	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)
Multiple Races	2 (< 1)	1 (< 1)	4 (1.1)	7 (< 1)
Other	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
Region, n (%)				
European Union	53 (15.1)	50 (14.0)	51 (13.9)	154 (14.4)
North America	195 (55.7)	198 (55.6)	232 (63.4)	625 (58.3)
Other	102 (29.1)	108 (30.3)	83 (22.7)	293 (27.3)

Status	ALD403 300 mg N=350	ALD403 100 mg N=356	Placebo N=366	Overall N=1072
Weight (kg)				
n	350	356	366	1072
Mean (SD)	72.71 (15.340)	73.32 (15.655)	74.85 (16.259)	73.64 (15.774)
Median	70.30	71.95	73.00	72.00
Min, max	45.8, 117.9	39.2, 134.2	40.7, 126.8	39.2, 134.2
Height (cm)				
n	350	356	366	1072
Mean (SD)	166.1 (7.89)	166.2 (8.24)	166.3 (7.90)	166.2 (8.00)
Median	165.0	166.0	166.0	165.0
Min, max	144, 203	147, 194	142, 198	142, 203
BMI (kg/m^2)[a]				
n	350	356	366	1072
Mean (SD)	26.25 (5.038)	26.42 (4.979)	27.02 (5.558)	26.57 (5.208)
Median	25.20	25.90	26.15	25.80
Min, max	15.9, 38.9	16.7, 38.8	17.3, 39.0	15.9, 39.0
Baseline migraine days, n (%)[b]				
< 17 days	193 (55.1)	192 (53.9)	204 (55.7)	589 (54.9)
≥ 17 days	157 (44.9)	164 (46.1)	162 (44.3)	483 (45.1)
Reported prophylactic medication use, n (%)[c]				
Yes	130 (37.1)	132 (37.1)	135 (36.9)	397 (37.0)
No	220 (62.9)	224 (62.9)	231 (63.1)	675 (63.0)
Calculated baseline migraine days, n (%)[d]				
< 17 days	197 (56.3)	199 (55.9)	206 (56.3)	602 (56.2)
≥ 17 days	153 (43.7)	157 (44.1)	160 (43.7)	470 (43.8)
Prior prophylactic medication use, n (%)[c]				
Yes	62 (17.7)	51 (14.3)	46 (12.6)	159 (14.8)
No	288 (82.3)	305 (85.7)	320 (87.4)	913 (85.2)

Status	ALD403 300 mg N=350	ALD403 100 mg N=356	Placebo N=366	Overall N=1072
Concomitant prophylactic medication use, n (%)[f]				
Yes	155 (44.3)	161 (45.2)	163 (44.5)	479 (44.7)
No	195 (55.7)	195 (54.8)	203 (55.5)	593 (55.3)

Abbreviations: BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects in a group, n = total number of subjects with the event.
[a] Body mass index was calculated as weight (kg) / height (m)^2.
[b] Baseline migraine days entered at randomization by the site.
[c] Prophylactic medication use entered at randomization by the site.
[d] Baseline migraine days calculated from the eDiary.
[e] Prior prophylactic medication use based on clinical review of the coded prior medication.
[f] Concomitant prophylactic medication use based on clinical review of the coded concomitant medications.
Sources: Table 14.1.3.1.

③ 기저질환 특성

스크리닝 전에 수집한 편두통 병력과 스크리닝 기간동안 수집한 편두통에 대한 특성을 아래 표에 나타내었다.

Table 12: Migraine History (Safety Population)

Status	ALD403 300 mg N=350	ALD403 100 mg N=356	Placebo N=366	Overall N=1072
Age at diagnosis of migraine (years)				
n	350	356	366	1072
Mean (SD)	22.0 (9.30)	22.8 (10.64)	22.6 (9.99)	22.5 (9.99)
Age group at diagnosis of migraine, n (%)				
≤ 21 years	193 (55.1)	204 (57.3)	193 (52.7)	590 (55.0)
> 21 years	157 (44.9)	152 (42.7)	173 (47.3)	482 (45.0)
Duration of migraine diagnosis at baseline (years)				
n	350	356	366	1072
Mean (SD)	19.0 (11.50)	18.3 (12.22)	17.0 (11.60)	18.1 (11.79)
Duration group of migraine diagnosis at baseline, n (%)				
≤ 15 years	158 (45.1)	174 (48.9)	187 (51.1)	519 (48.4)
> 15 years	192 (54.9)	182 (51.1)	179 (48.9)	553 (51.6)
Migraine started (male) n (%)[a]				
Before puberty	12 (33.3)	12 (24.5)	8 (19.5)	32 (25.4)
After puberty	24 (66.7)	37 (75.5)	33 (80.5)	94 (74.6)
Migraine started (female) n (%)[b]				
Before menarche	74 (23.6)	64 (20.8)	73 (22.5)	211 (22.3)
After menarche	240 (76.4)	243 (79.2)	252 (77.5)	735 (77.7)
Hormone: migraines are affected by (female) n (%)[b]				
Menstrual cycle	104 (33.1)	102 (33.2)	91 (28.0)	297 (31.4)
Pregnancy	38 (12.1)	44 (14.3)	34 (10.5)	116 (12.3)
Duration of chronic migraines at baseline (years)				
n	349	355	366	1070
Mean (SD)	12.4 (11.15)	11.6 (11.72)	11.6 (10.89)	11.8 (11.25)
Suffer from aura, n (%)				
No	222 (63.4)	241 (67.7)	239 (65.3)	702 (65.5)
Yes	128 (36.6)	115 (32.3)	127 (34.7)	370 (34.5)
If yes, aura ever occur without headache pain[c]	29 (22.7)	18 (15.7)	30 (23.6)	77 (20.8)

Status	ALD403 300 mg N=350	ALD403 100 mg N=356	Placebo N=366	Overall N=1072
Medication overuse headache diagnosis, n (%)				
No	203 (58.0)	217 (61.0)	221 (60.4)	641 (59.8)
Yes	147 (42.0)	139 (39.0)	145 (39.6)	431 (40.2)
Baseline triptan use				
≥ 33% of days	125 (35.7)	124 (34.8)	116 (31.7)	365 (34.0)
< 33% of days	225 (64.3)	231 (64.9)	250 (68.3)	706 (65.9)
Number of reported headache days (days)[d]				
n	350	356	366	1072
Mean (SD)	20.1 (3.33)	20.1 (3.31)	20.0 (3.36)	20.1 (3.33)
Number of reported migraine days[d]				
n	350	356	366	1072
Mean (SD)	14.9 (4.48)	14.5 (4.33)	15.1 (4.43)	14.8 (4.42)
Number of reported migraine attacks[d]				
n	347	351	365	1063
Mean (SD)	12.3 (5.24)	12.0 (4.68)	12.5 (5.00)	12.3 (4.98)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects in the group; n = total number of subjects with the event.
[a] Percentages used the number of males as the denominator.
[b] Percentages used the number of females as the denominator.
[c] Percentage used the number of subjects that suffered from aura as the denominator.
[d] Average number per 28-day period in the 3 months prior to screening.
Sources: Table 14.1.3.2.

Table 13: eDiary-Reported Baseline Migraine Characteristics (Safety Population)

eDiary-Reported Characteristic [a]	ALD403 300 mg N = 350	ALD403 100 mg N = 356	Placebo N = 366
Baseline migraine days			
Mean (SD)	16.1 (4.77)	16.1 (4.61)	16.2 (4.55)
Baseline headache days			
Mean (SD)	20.4 (3.22)	20.4 (3.10)	20.6 (2.99)
Baseline migraine attacks			
Mean (SD)	12.1 (5.30)	12.0 (5.13)	11.6 (4.88)
Baseline headache episodes			
Mean (SD)	16.8 (6.14)	16.7 (6.25)	16.2 (5.85)
Baseline migraine hours			
Mean (SD)	170.8 (100.86)	171.2 (106.51)	177.4 (102.10)
Baseline headache hours			
Mean (SD)	201.4 (101.27)	199.5 (105.69)	210.3 (106.11)
Baseline percent of migraines with severe intensity			
Mean (SD)	46.78 (27.462)	48.69 (26.848)	49.21 (27.804)
Baseline average length in hours of migraine attack			
Mean (SD)	18.19 (17.695)	19.26 (25.392)	20.40 (23.013)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects in the group.
[a] eDiary-reported migraine and headache characteristics at baseline.
Sources: Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.1a, Table 14.2.2.5.2, Table 14.2.2.5.2a, Table 14.2.2.6.2, Table 14.2.2.6.2a, Table 14.2.2.7.2, Table 14.2.2.9.1.

④ eDiary 누락 비율

전자일기(eDiary) 누락률은 연구 기간 전반에 걸쳐 모든 치료군 간에 고르게 분포하였다.

⑤ 병용 약물 (급성, 예방)

전체적으로 1,043명(97.3%)의 피험자가 1개 이상의 급성 병용 두통 약물을, 479명(44.7%)의 피험자가 1개 이상의 예방적 병용 두통 약물을 사용하였다. 예방 및 급성 병용 약물의 사용 비율은 모든 치료군 간에 균형 있게 분포하였으며, PT 수준에서 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.

10% 이상의 피험자에서 보고된 가장 흔한 급성 병용 두통 약물은 다음과 같다: 이부프로펜 35.7%, 수마트립탄 35.6%, 토마피린 N 28.3%, 파라세타몰 15.5%, 리자트립탄 12.4%. 10% 이상의 피험자에서 보고된 가장 흔한 예방적 병용 두통 약물은 토피라메이트로, 사용률은 14.5%였다.

7) 유효성 결과

본 임상시험에서, ALD403 300mg 투여군과 100mg 투여군은 모두 사전 지정된 통계적 계층에 따라 1 차 유효성 평가변수와 모든 주요 2 차 평가변수를 달성했다.

Table 15: P-values for Primary and Key Secondary Endpoints

	ALD403 300 mg		ALD403 100 mg	
Endpoint	**p-value[a]**	**Decision**	**p-value[a]**	**Decision**
Primary	< 0.0001	S	< 0.0001	S
Key secondary: 75% responder rate Weeks 1-4	< 0.0001	S	< 0.0001	S
Key secondary: 75% responder rate Weeks 1-12	< 0.0001	S	0.0001	S
Key secondary: 50% responder rate Weeks 1-12	< 0.0001	S	< 0.0001	S
Key secondary: day after dosing	< 0.0001	S	< 0.0001	S
Reduction in migraine prevalence from baseline to Week 4	< 0.0001	S	< 0.0001	S
Key secondary HIT-6 ALD403 300 mg Weeks 9-12	<0.0001	S	0.0010[b]	NS
Change in acute medication usage ALD403 300 mg	<0.0001	S	<0.0001[b]	NS

Abbreviation: HIT-6 = Headache Impact Test; NS = nominally significant; S = significant
All endpoints were tested with an alpha of 5% as per pre-specified multiple testing procedure that was a combination of gate keeping and the Holm's procedure.
[a] Multiplicity adjusted p-values were presented in the groups for primary and key secondary endpoints in accordance with Section 9.7.1.2.
[b] Unadjusted p-values were presented in the groups for key secondary endpoints in accordance with Section 9.7.1.2.
Sources: Table 14.2.1.2.1b, Table 14.2.1.2.3, Table 14.2.1.2.4, Table 14.2.2.1.2, Table 14.2.2.3.2, Table 14.2.2.4.2, Table 14.2.2.4.3a., and Table 14.2.3.5.4.

① 1차 평가변수

본 시험의 1차 평가변수는 1-12주차의 MMD의 베이스라인 대비 변화이다.

ALD403 300mg 투여군과 100mg 투여군 모두 위약과 비교하여 1-12 주차 동안 월간 편두통 일수(monthly migraine days, MMD)가 베이스라인 대비 통계적으로 매우 유의미하게 감소한 것으로 나타났다. ALD403 300mg 의 경우 MMD 의 베이스라인 대비 평균 변화가 -8.2 일, 위약과의 평균 차이는 -2.60 일 ($P < 0.0001$)이었으며, ALD403 100mg 은 베이스라인 대비 평균 변화가 -7.7 일, 위약과의 평균 차이는 -2.03 일($P < 0.0001$)로 나타났다.

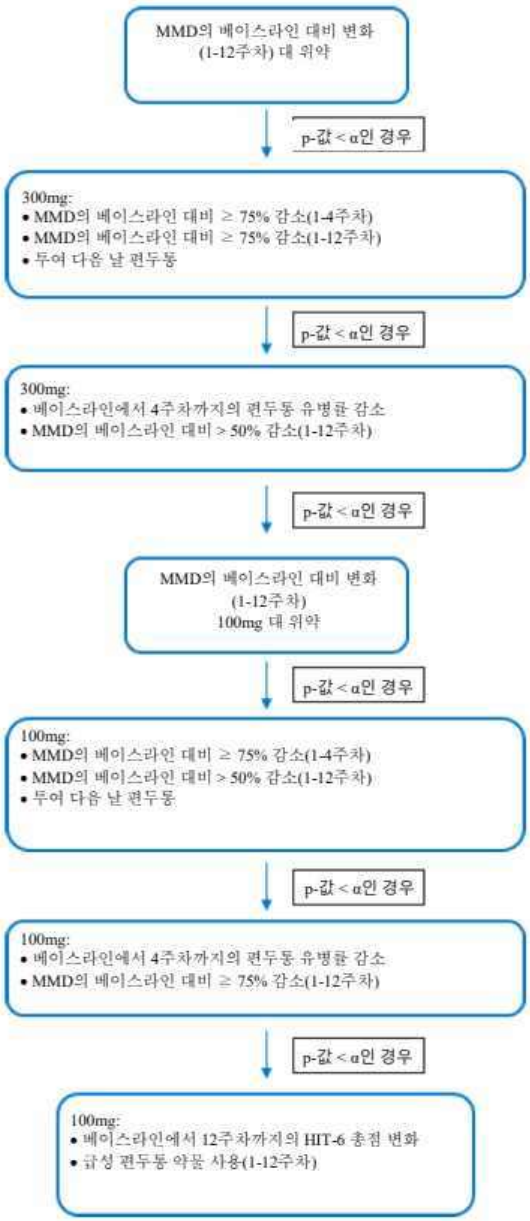
- 민감도 분석

결측치 대체 규칙을 수정한 민감도 분석(Table 14.2.1.2.1c)과 수정된 베이스라인 정의를 적용한 민감도

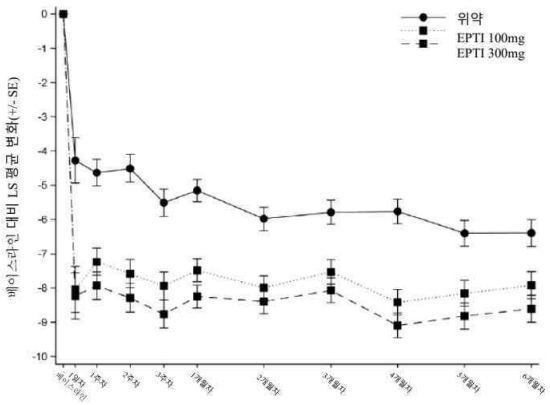
Table 16: Analysis of Migraine Days by 12-Week Interval and Treatment (Full Analysis Population)

Interval	ALD403 300 mg N=350	ALD403 100 mg N=356	Placebo N=366
Weeks 1-12			
Actual			
Estimated mean	7.9	8.5	10.5
Mean difference from placebo	-2.60	-2.03	
95% CI	(-3.45, -1.74)	(-2.88, -1.18)	
Change from baseline[a]			
Estimated mean	-8.2	-7.7	-5.6
Mean difference from placebo	-2.60	-2.03	
95% CI	(-3.45, -1.74)	(-2.88, -1.18)	
p-value[b]	< 0.0001	< 0.0001	

Abbreviations: CI = confidence interval; N = total number of subjects in the group; SAP = statistical analysis plan.
Note: Migraine days over 12-week periods were all monthly migraine days.
The estimated mean, mean difference from placebo, and 95% CI were from an analysis of covariance model with treatment as a factor and the stratification variables: baseline migraine days and prophylactic medication use as independent variables. Missing eDiary data were handled using the rules provided in the SAP.
Note: Multiplicity adjusted p-values were estimated for the 300 mg and 100 mg groups as described in Table 15.
[a] Change from baseline was the difference in migraine days between baseline and the selected interval.
[b] Significant p-values for the primary endpoint change from baseline migraine days from Weeks 1-12 were determined by the decision rule outlined in the SAP.
Source: Table 14.2.1.2.1b.



패널 10 임상시험 011 – MMD의 베이스라인 대비 평균 변화 (주간, 월간) (FAS)



분석(Table 14.2.1.2.1d, 베이스라인을 선별기간의 최초 28일이 아닌 첫 투여 전 28일로 정의함)의 결과는 1차 평가 변수분석 결과를 지지하였다.

이들 분석에서 신뢰구간의 상한값이 0 이하로 유지되어, 위약군에 비해 ALD403 투여군에서 베이스라인 대비 월간 편두통 일수의 감소 폭이 더 크다는 점이 입증되었다. 이러한 결과는 300mg 및 100mg 용량군의 치료 효과가 위약군에 비해 강건하고 일관된 내적 타당성을 지님을 보여준다.

또한, Table 14.2.2.3.3 및 Table 14.2.2.3.3a에 제시된 추가 민감도 분석(각각 1-24주 및 1-12주 동안의 편두통 일수의 베이스라인 대비 변화에 대한 반복 측정 분석 결과) 역시 주요 효능 평가 변수 분석 결과를 지지하였다.

결측치 대체 규칙을 수정한 민감도분석 (W1-12)
(AE, 연구 부담, 효능 부족으로 인해 시험을 중단한 경우 베이스라인 값을 사용함)

Table 14.2.1.2.1c
Sensitivity Analysis of Migraine Days by 12 Week Intervals and Treatment
(Full Analysis Population)

Interval	ALD403 300 MG N=350	ALD403 100 MG N=356	Placebo N=366
Baseline			
Actual			
n	350	356	366
Mean (SD)	16.1 (4.77)	16.1 (4.61)	16.2 (4.55)
Median	16.0	16.0	16.0
Min, Max	8, 27	8, 28	8, 27
Weeks 1-12			
Actual			
n	350	356	366
Mean (SD)	7.8 (6.59)	8.4 (6.41)	10.4 (6.44)
Median	6.0	7.0	9.3
Min, Max	0, 28	0, 28	0, 28
Mean Diff. from Placebo	-2.6	-2.0	
95% CI [c]	(-3.58, -1.67)	(-2.98, -1.10)	
Change from Baseline [a]			
n	350	356	366
Mean (SD)	-8.3 (5.96)	-7.7 (6.05)	-5.8 (6.34)
Median	-8.3	-8.3	-5.7
Min, Max	-23, 11	-22, 10	-25, 9
Mean Diff. from Placebo	-2.5	-1.9	
95% CI [c]	(-3.38, -1.57)	(-2.82, -1.01)	

Note: The sensitivity analysis uses baseline results if a subject withdrew from the study due to an adverse event, study burden, lack of efficacy or death.
[a] Change from baseline is the difference in migraine days between baseline and the selected interval.
[b] Percent change from baseline is 100 times the ratio of the change from baseline and the baseline value for the selected interval.
[c] 95% confidence interval is based on the normal approximation. 95% confidence interval is based on the normal approximation.
\\wilbtia02\Alder ADRALD403CLN011_U\Final\TLF\T14.2.1.2.1c.sas Executed: 06SEP2018 00:03 Dataset: ADANLCE

결측치 대체 규칙을 수정한 민감도분석 (W13-24)
(AE, 연구 부담, 효능 부족으로 인해 시험을 중단한 경우 베이스라인 값을 사용함)

Sensitivity Analysis of Migraine Days by 12 Week Intervals and Treatment
(Full Analysis Population)

Interval	ALD403 300 MG N=350	ALD403 100 MG N=356	Placebo N=366
Weeks 13-24			
Actual			
n	350	356	366
Mean (SD)	7.2 (7.06)	7.9 (7.18)	9.9 (6.99)
Median	4.7	5.5	8.3
Min, Max	0, 28	0, 28	0, 28
Mean Diff. from Placebo	-2.7	-2.0	
95% CI [c]	(-3.71, -1.64)	(-3.06, -0.99)	
Change from Baseline [a]			
n	350	356	366
Mean (SD)	-8.9 (6.72)	-8.3 (6.99)	-6.4 (7.03)
Median	-9.7	-9.0	-6.3
Min, Max	-25, 12	-26, 16	-25, 16
Mean Diff. from Placebo	-2.5	-1.9	
95% CI [c]	(-3.53, -1.51)	(-2.93, -0.88)	

Note: The sensitivity analysis uses baseline results if a subject withdrew from the study due to an adverse event, study burden, lack of efficacy or death.
[a] Change from baseline is the difference in migraine days between baseline and the selected interval.
[b] Percent change from baseline is 100 times the ratio of the change from baseline and the baseline value for the selected interval.
[c] 95% confidence interval is based on the normal approximation. 95% confidence interval is based on the normal approximation.
\\wilbtia02\Alder ADRALD403CLN011_U\Final\TLF\T14.2.1.2.1c.sas Executed: 06SEP2018 00:03 Dataset: ADANLCE

베이스라인의 수정된 정의를 적용한 민감도분석 (W1-12, W13-24)
(베이스라인을 선별기간의 최초 28일이 아닌 첫 투여 전 28일로 정의)

Table 14.2.1.2.1d
Baseline Sensitivity Analysis of Migraine Days by 12 Week Intervals, 24 Week Interval and Treatment
(Full Analysis Population)

Interval	ALD403 300 MG N=350	ALD403 100 MG N=356	Placebo N=366
Weeks 1-12			
Actual			
Estimated Mean	7.9	8.4	10.6
Mean Diff. from Placebo	-2.72	-2.17	
95 % CI	(-3.57, -1.86)	(-3.02, -1.32)	
Change from Baseline [a]			
Estimated Mean	-7.7	-7.2	-5.0
Mean Diff. from Placebo	-2.72	-2.17	
95 % CI	(-3.57, -1.86)	(-3.02, -1.32)	
Weeks 13-24			
Actual			
Estimated Mean	7.3	7.9	10.0
Mean Diff. from Placebo	-2.76	-2.11	
95 % CI	(-3.72, -1.80)	(-3.06, -1.15)	
Change from Baseline [a]			
Estimated Mean	-8.3	-7.7	-5.6
Mean Diff. from Placebo	-2.76	-2.11	
95 % CI	(-3.72, -1.80)	(-3.06, -1.15)	

Note: The sensitivity analysis uses the definition of baseline as the 28 days prior to treatment start date
The estimated mean, mean difference from Placebo and 95% confidence interval are from an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment as a factor and the stratification variables: baseline migraine days and prophylactic medication use as independent variables. Missing eDiary data is handled using the rules provided in SAP.
[a] Change from baseline is the difference in migraine days between baseline and the selected interval.

베이스라인의 수정된 정의를 적용한 민감도분석 (W1-24)
(베이스라인을 선별기간의 최초 28일이 아닌 첫 투여 전 28일로 정의)

Table 14.2.1.2.1d
Baseline Sensitivity Analysis of Migraine Days by 12 Week Intervals, 24 Week Interval and Treatment
(Full Analysis Population)

Interval	ALD403 300 MG N=350	ALD403 100 MG N=356	Placebo N=366
Weeks 1-24			
Actual			
Estimated Mean	7.6	8.2	10.3
Mean Diff. from Placebo	-2.74	-2.14	
95 % CI	(-3.60, -1.88)	(-3.00, -1.28)	
Change from Baseline [a]			
Estimated Mean	-8.0	-7.4	-5.3
Mean Diff. from Placebo	-2.74	-2.14	
95 % CI	(-3.60, -1.88)	(-3.00, -1.28)	

- 하위군 분석

ALD403 300mg 투여군은 모든 임상적으로 중요한 하위군에서 위약군 대비 월간 편두통 일수의 기저치 대비 감소가 일관되게 관찰되었다.

다만, 남성 피험자, 흑인 피험자, 그리고 기타 인종 피험자와 같이 표본 수가 적은 일부 하위군에서는 신뢰구간이 상대적으로 넓게 나타났다. 이러한 하위군들에서도 ALD403 300mg 투여군에 유리한 경향이 관찰되었으나(점추정치가 양수) , Figure 8에 제시된 95% 신뢰구간에 따르면 월간 편두통 일수의 베이스라인 대비 감소 폭은 위약군과 유사하였다.

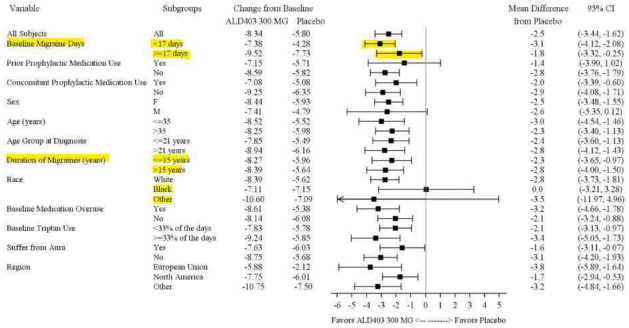
전반적으로, ALD403 300mg 투여군의 기저치 대비 편두통 일수 감소는 100mg 투여군보다 더 강건하고

일관된 경향을 보였으며, 이러한 결과는 Figure 9에 제시되어 있다.

공변량에 따른 하위군 분석: MMD (17일 미만 vs. 이상), 편두통 병력 (15년 이하, 초과)을 기준으로 하위군 분석을 시행하였을 때도 위약에 비해 ALD300mg, ALD100mg를 선호하는 경향을 보였다.

MMD 차이 하위군 분석 (300mg vs. 위약)

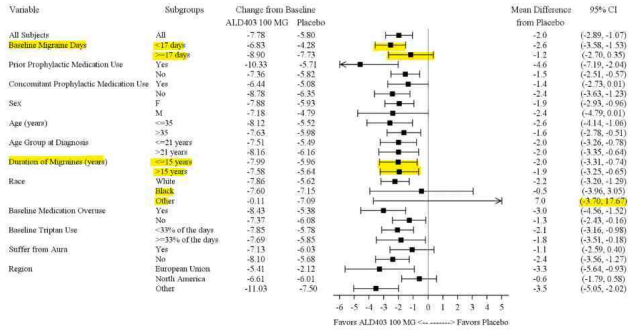
Figure 9: Forest Plot of Difference from Placebo in Migraine Days Change from Baseline over Weeks 1-12 by Subgroup - ALD403 300 mg Versus Placebo (Full Analysis Population)



Note: Change from baseline was the difference in migraine days between baseline and Weeks 1-12. The 95% CIs were based on normal approximation.
Source: Figure 14.5.2.3 (Panel 1).

MMD 차이 하위군 분석 (100mg vs. 위약)

Figure 10: Forest Plot of Difference from Placebo in Migraine Days Change from Baseline over Weeks 1-12 by Subgroup - ALD403 100 mg Versus Placebo (Full Analysis Population)



Note: Change from baseline was the difference in migraine days between baseline and Weeks 1-12. The 95% CIs were based on normal approximation.
Source: Figure 14.5.2.3 (Panel 2).

② 주요 2차 평가변수

모든 주요 2차 평가변수가 통계적으로 유의하였다.

75% 반응률 (1-4 주차)

Table 17: Summary of 75% Migraine Responder Rate by 4-Week Interval and Treatment – Weeks 1-4 (Full Analysis Population)

Interval Assessment	ALD403 300 mg N=350	ALD403 100 mg N=356	Placebo N=366
Weeks 1-4			
75% responder - n (%)	129 (36.9)	110 (30.9)	57 (15.6)
Difference from placebo	21.3	15.3	
95% CI[a]	(15.0, 27.6)	(9.3, 21.4)	
p-value[b]	< 0.0001	< 0.0001	
Odds ratio relative to placebo[c]	3.206	2.445	
95% CI[c]	(2.242, 4.583)	(1.705, 3.507)	

Abbreviations: CI = confidence interval; N = total number of subjects in the group; n = number of subjects with the event; SAP = statistical analysis plan.
Note: A 75% migraine responder was a subject who achieved a ≥ 75% reduction in migraine days. Missing eDiary data were handled using the rules provided in the SAP (Appendix 16.1.9).
Note: Multiplicity adjusted p-values were estimated for the 300 mg and 100 mg groups as described in Table 15.
[a] The 95% CIs were calculated based upon normal approximation for 2 independent proportions. Stratification was not used.
[b] The p-values for the key secondary endpoint 75% migraine responder rate for Weeks 1-4 were obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomized baseline migraine days (< 17 days, ≥ 17 days) and prophylactic medication use (yes versus no). Significant p-values were determined by the decision rule outlined by the SAP (Appendix 16.1.9).
[c] The common odds ratio and 95% CIs were obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomized baseline migraine days (< 17 days, ≥ 17 days) and prophylactic medication use (yes versus no).
Source: Table 14.2.1.2.4 and Table 14.2.1.2.5.

75% 반응률 (1-12 주차)

Table 18: Summary of 75% Migraine Responder Rate – Weeks 1-12 (Full Analysis Population)

Interval Assessment	ALD403 300 mg N=350	ALD403 100 mg N=356	Placebo N=366
Weeks 1-12			
75% Responder - n (%)	116 (33.1)	95 (26.7)	55 (15.0)
Difference from placebo	18.1	11.7	
95% CI [a]	(12.0, 24.3)	(5.8, 17.5)	
p-value [b]	< 0.0001	0.0001	
Odds ratio relative to placebo [c]	2.780	2.052	
95% CI[c]	(1.938, 3.987)	(1.419, 2.968)	

Abbreviations: CI = confidence interval; N = total number of subjects in the group; n = number of subjects with the event; SAP = statistical analysis plan.
Note: A 75% migraine responder was a subject who achieved a ≥ 75% reduction in migraine days. Missing eDiary data were handled using the rules provided in the SAP (Appendix 16.1.9).
Note: Multiplicity adjusted p-values were estimated for the 300 mg and 100 mg groups as described in Table 15.
[a] The 95% CIs were calculated based upon normal approximation for 2 independent proportions. Stratification was not used.
[b] The p-values for the key secondary endpoint 75% migraine responder rate for Weeks 1-12 were obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomized baseline migraine days (< 17 days, ≥ 17 days) and prophylactic medication use (use versus no use). Significant p-values were determined by the decision rule outlined by the SAP (Appendix 16.1.9).
[c] The common odds ratio and 95% CIs were obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomized baseline migraine days (< 17 days, ≥ 17 days) and prophylactic medication use (use versus no use).
Source: Table 14.2.1.2.3 and Table 14.2.1.2.5.

50% 반응률 (1-12주차)

투여 다음 날 편두통 (1일차)

Table 19: Summary of 50% Migraine Responder Rate by 12-Week Interval and Treatment (Full Analysis Population)

Interval Assessment	ALD403 300 mg N=350	ALD403 100 mg N=356	Placebo N=366
Weeks 1-12			
50% responder - n (%)	215 (61.4)	205 (57.6)	144 (39.3)
Difference from placebo	22.1	18.2	
95% CI[a]	(14.9, 29.2)	(11.1, 25.4)	
p-value[b]	< 0.0001	< 0.0001	
Odds ratio relative to placebo[c]	2.446	2.098	
95% CI[c]	(1.812, 3.301)	(1.559, 2.824)	

Abbreviations: CI = confidence interval; N = total number of subjects in the group; n = number of subjects with the event; SAP = statistical analysis plan.
Note: A 50% migraine responder was a subject who achieved a ≥ 50% reduction in migraine days averaged over each of the 4-week intervals. Missing eDiary data were handled using the rules provided in the SAP (Appendix 16.1.9).
Note: Multiplicity adjusted p-values were estimated for the 300 mg and 100 mg groups as described in Table 15.
[a] The 95% CIs were calculated based upon normal approximation for 2 independent proportions. Stratification was not used.
[b] The p-values for the key secondary endpoint 50% migraine responder rate for Weeks 1-12 were obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomized baseline migraine days (< 17 days, ≥ 17 days) and prophylactic medication use (use versus no use). Significant p-values were determined by the decision rule outlined by the SAP (Appendix 16.1.9).
[c] The common odds ratio and 95% CIs were obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomized baseline migraine days (<17 days, ≥17 days) and prophylactic medication use (use versus no use).
Source: Table 14.2.2.1.2. and Table 14.2.1.2.5.

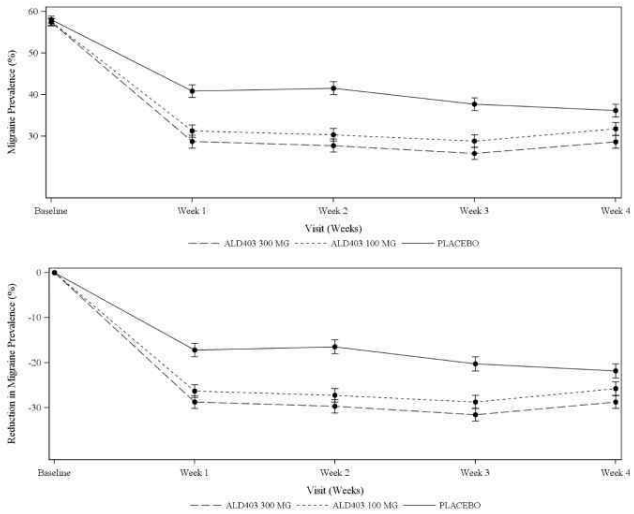
Table 20: Summary of Percentages of Subjects with a Migraine from Baseline to Day 7 (Full Analysis Population)

Assessment	ALD403 300 mg N=350	ALD403 100 mg N=356	Placebo N=366
Percentage of subjects with a migraine			
Baseline[a]	57.4	57.5	58.0
Day 0[b]	33.1	40.0	45.3
Day 1	27.8	28.6	42.3
p-value[c]	< 0.0001	< 0.0001	
Day 2	26.4	30.4	36.9
Day 3	29.1	27.5	35.3
Day 4	28.0	30.1	44.8
Day 5	27.4	28.7	39.6
Day 6	29.2	33.3	41.4
Day 7	28.3	28.9	40.2

Abbreviations: N = total number of subjects in the group.
[a] Baseline was the average over the 28-day screening period prior to receiving treatment.
[b] Day 0 was the first study treatment day.
[c] p-values for the key secondary endpoint percentage of subjects with a migraine on the day after dosing (Day 1) were obtained from an extended Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomized baseline migraine days (< 17 days, ≥ 17 days) and prophylactic medication use (yes vs. no). The p-values were deemed significant by the decision rule outlined in the statistical analysis plan.
Source: Table 14.2.2.4.2.

베이스라인 시점에서 4주차까지의 편두통 유병률 감소

Figure 5: Migraine Prevalence and Reduction in Migraine Prevalence by 1-Week Intervals



Note: Migraine prevalence was the average percent of subjects with a migraine on any given day. Reduction in migraine prevalence was the difference in migraine prevalence between baseline and the selected interval. Mean (± standard error) values were presented for each 1-week interval.
Sources: Figure 14.5.1.1b.

Table 21: Analysis of Reduction in Migraine Prevalence by Weeks 1-4 (Full Analysis Population)

Interval	ALD403 300 mg N = 350	ALD403 100 mg N = 356	Placebo N = 366
Overall Weeks 1-4			
Actual			
Estimated mean	27.9	30.6	38.9
Mean difference from placebo	-11.00	-8.26	
95% CI	(-14.22, -7.77)	(-11.48, -5.05)	
Change from baseline[a]			
Estimated mean	-29.8	-27.1	-18.8
Mean difference from placebo	-11.00	-8.26	
95% CI	(-14.22, -7.77)	(-11.48, -5.05)	
p-value[b]	<0.0001	<0.0001	

300mg: 급성 편두통 약물 사용 (1-12주차)

300mg: 베이스라인 시점에서 12주차까지의 HIT-6 총점 변화

Table 23: Summary and Analysis of Change in Acute Medication Days by 12-Week Interval and Treatment (Full Analysis Population)

Interval	ALD403 300 mg[a] N=350	ALD403 100 mg[a] N=356	Placebo N=366
Baseline			
Actual			
Mean (SD)	6.7 (6.48)	6.6 (6.93)	6.2 (6.70)
Median	6.0	5.0	4.0
Min, max	0, 26	0, 28	0, 28
Weeks 1-12			
Actual			
Mean (SD)	3.2 (4.71)	3.3 (4.84)	4.3 (5.67)
Median	1.3	1.2	2.2
Min, max	0, 28	0, 27	0, 28
Mean difference from placebo	-1.1	-0.9	
95% CI	(-1.87, -0.33)	(-1.72, -0.17)	
Change from baseline[b]			
Mean (SD)	-3.5 (4.62)	-3.3 (4.89)	-1.9 (4.18)
Median	-2.3	-1.0	0.0
Min, max	-18, 8	-25, 8	-20, 10
Mean difference from placebo[c]	-1.38	-1.15	
95% CI	(-1.88, -0.87)	(-1.66, -0.65)	
p-value	<0.0001	<0.0001	

Abbreviations: CI = confidence interval; max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects in the group; SAP = statistical analysis plan; SD = standard deviation.
Notes: Missing eDiary data was handled using the rules provided in the SAP. An acute migraine medication day was a day with any triptan or ergotamine use as recorded in the eDiary.
[a] The change in acute medication days for the 300 mg dose was a key secondary endpoint; the change in acute medication days for the 100 mg dose was a secondary endpoint.
[b] Change from baseline was the difference in acute migraine medication use between baseline and the selected interval.
[c] P-values for the key secondary endpoint change from baseline acute migraine medication use from Weeks 1-12 were obtained from an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment as a factor and baseline medication and the stratification variables; baseline migraine days and prophylactic medication use as covariates. Significant p-values were determined by the decision rule outlined by the SAP (Appendix 16.1.9).
Source: Table 14.2.2.3.2 and Table 14.2.2.3.2a.

Table 22: Analysis of Headache Impact Test (HIT-6) by Visit and Treatment – Week 1-12 (Full Analysis Population)

Interval	ALD403 300 mg[a] N=350	ALD403 100 mg[a] N=356	Placebo N=366
Weeks 1-4			
Actual			
Estimated mean	56.4	58.0	60.3
Mean difference from placebo	-3.95	-2.29	
95% CI	(-5.06, -2.84)	(-3.40, -1.18)	
Change from baseline [b]			
Estimated mean	-8.6	-6.9	-4.6
Mean difference from placebo	-3.95	-2.29	
95% CI	(-5.06, -2.84)	(-3.40, -1.18)	
Weeks 9-12			
Actual			
Estimated mean	57.6	58.8	60.5
Mean difference from placebo	-2.88	-1.73	
95% CI	(-3.91, -1.84)	(-2.76, -0.70)	
Change from baseline[b]			
Estimated mean	-7.3	-6.2	-4.5
Mean difference from placebo	-2.88	-1.73	
95% CI	(-3.91, -1.84)	(-2.76, -0.70)	
p-value[c]	<0.0001	0.0010	

Abbreviations: CI = confidence interval; HIT-6 = Headache Impact Test; N = total number of subjects in the group; SAP = statistical analysis plan.
Note: Missing eDiary data were handled using the rules provided in SAP. The estimated mean, mean difference from placebo and 95% CI were from an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment as a factor and baseline HIT-6 and the stratification variables: baseline migraine days and prophylactic medication use as independent variables.
[a] The HIT-6 at the 300 mg dose was a key secondary endpoint; the HIT-6 at the 100 mg dose was a secondary endpoint.
[b] Change from baseline was the difference in HIT-6 score between baseline and the selected interval.
[c] Significant p-values for the change from baseline of HIT-6 score at Weeks 9-12 were determined by the decision rule outlined in the SAP.
Source: Table 14.2.3.5.4.

8) 안전성 결과

(1) 노출

본 임상시험에서 시험대상자들은 두 가지 용량의 ALD403(ALD403 300mg 또는 ALD403 100mg)의 2 가지 투여량 강도 또는 위약을 포함한 3 가지 투여군 중 하나의 투여군으로 동일하게 무작위 배정되었다. 대부분의 시험대상자(1,020 명[95.1%])는 임상시험 기간 동안 총 2 회 ALD403 또는 위약을 투여받았고, 52 명 (4.9%)는 1회만 투여받았다.

총 1020명(77.8%)의 피험자가 본 연구 기간 동안 ALD403 또는 위약을 총 4회 투여받았다. 두 번째 투여 시 유지율은 91.0%, 세 번째 투여 시 83.0%, 네 번째 투여 시 78.0%로 나타났다.

Table 32: Study Drug Administration (Safety Population)

Study Treatment	ALD403 300 mg N = 350 n (%)	ALD403 100 mg N = 356 n (%)	Placebo N = 366 n (%)	Total N = 1072 n (%)
Total Number of Doses Received [a]				
1	12 (3.4)	16 (4.5)	24 (6.6)	52 (4.9)
2	338 (96.6)	340 (95.5)	342 (93.4)	1020 (95.1)

Abbreviations: N = total number of subjects in the group; n = total number of subjects with one or two doses.
[a] A subject was counted once for the total number of doses received.
Source: Table 14.1.4.4

(2) 이상사례

전반적으로 508 명(47.4%)의 시험대상자가 최소 1 가지 TEAE 를 경험했고, 122 명(11.4%)의 시험대상자가 임상시험용 약물과 관련된 것으로 간주되는 최소 1 가지 TEAE 를 경험하였다. TEAE 발생률은 투여군 간에 전반적으로 균형을 이루었으며, TEAE 발생률의 투여량 관련 추세는 관찰되지 않았다. 전반적으로 23명(2.1%)의 시험대상자가 중증의 TEAE를 경험했고, 10 명(<1%)의 시험대상자가 중대한 TEAE를 경

험하였다. 중증의 TEAE 및 중대한 TEAE 의 발생률은 투여군 간에 균형을 이루었다.
임상시험용 약물 투여 철회를 초래한 TEAE 를 경험한 시험대상자는 13 명(1.2%)이었으며, ALD403 300mg 투여군(8 명 시험대상자[2.3%])에서 임상시험용 약물 투여 철회를 초래한 가장 높은 TEAE 발생률을 보였다. 11 명(1.0%)의 시험대상자가 임상시험용 약물 투여 중단을 초래하는 TEAE 를 경험하였다. 보고된 사망 사례는 없었다.

Table 33: Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

Category	ALD403 300 mg N = 350 n (%)	ALD403 100 mg N = 356 n (%)	All ALD403 N = 706 n (%)	Placebo N = 366 n (%)	Overall N = 1072 n (%)
Subjects with any TEAE	182 (52.0)	155 (43.5)	337 (47.7)	171 (46.7)	508 (47.4)
Number of TEAEs	436	338	774	391	1165
Subjects with any study drug-related TEAE	53 (15.1)	40 (11.2)	93 (13.2)	29 (7.9)	122 (11.4)
Number of study drug-related TEAEs	96	61	157	43	200
Subjects with any severe TEAE	8 (2.3)	4 (1.1)	12 (1.7)	11 (3.0)	23 (2.1)
Number of severe TEAEs	12	7	19	13	32
Subjects with any serious TEAE	4 (1.1)	3 (< 1)	7 (< 1)	3 (< 1)	10 (< 1)
Number of serious TEAEs	6	6	12	3	15
Subjects with any TEAE leading to study drug withdrawal	8 (2.3)	3 (< 1)	11 (1.6)	2 (< 1)	13 (1.2)
Number of TEAEs leading to study drug withdrawal	8	3	11	2	13
Subjects with any TEAE leading to study drug interruption	6 (1.7)	3 (< 1)	9 (1.3)	2 (< 1)	11 (1.0)
Number of TEAEs leading to study drug interruption	6	4	10	4	14
Subjects with any TEAE resulting in death	0	0	0	0	0
Number of TEAEs resulting in death	0	0	0	0	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects in the group; n = total number of subjects with the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 20.1.
Source: Table 14.3.2.1

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

전체적으로 508명(47.4%)의 피험자에게서 최소 1건 이상의 TEAE가 보고되었다. 이상반응의 발생률은 각 군 간에 균형 있게 나타났다. 2% 이상에서 보고된 주요 이상반응(PT 기준)은 다음과 같다: 비인두염(nasopharyngitis) 74명(6.9%), 상기도 감염(upper respiratory tract infection) 54명(5.0%), 부비동염(sinusitis) 31명(2.9%), 편두통(migraine) 30명(2.8%)

Table 34: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in ≥2% of Subjects by Preferred Term (Safety Population)

Preferred Term [a]	ALD403 300 mg N = 350 n (%)	ALD403 100 mg N = 356 n (%)	All ALD403 N = 706 n (%)	Placebo N = 366 n (%)	Overall N = 1072 n (%)
Subjects with Any TEAE	182 (52.0)	155 (43.5)	337 (47.7)	171 (46.7)	508 (47.4)
Nasopharyngitis	33 (9.4)	19 (5.3)	52 (7.4)	22 (6.0)	74 (6.9)
Upper respiratory tract infection	19 (5.4)	15 (4.2)	34 (4.8)	20 (5.5)	54 (5.0)
Sinusitis	9 (2.6)	7 (2.0)	16 (2.3)	15 (4.1)	31 (2.9)
Migraine	8 (2.3)	6 (1.7)	14 (2.0)	16 (4.4)	30 (2.8)
Urinary tract infection	12 (3.4)	8 (2.2)	20 (2.8)	6 (1.6)	26 (2.4)
Nausea	12 (3.4)	6 (1.7)	18 (2.5)	7 (1.9)	25 (2.3)
Fatigue	6 (1.7)	8 (2.2)	14 (2.0)	7 (1.9)	21 (2.0)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects in the group; n = total number of subjects with the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Adverse events were coded using MedDRA Version 20.1.
Subjects were counted only once per preferred term.
Source: Table 14.3.2.2

(4) 이상사례의 중증도

대부분의 치료 중 TEAE는 경증 또는 중등도였다. 전체적으로, 23명(2.1%)의 피험자가 중증 TEAE를, 276명(25.7%)이 중등도 TEAE를, 그리고 209명(19.5%)이 경증 TEAE를 경험하였다. 피험자 중 생명을 위협하거나 치명적인 SAE는 보고되지 않았다.

Table 35: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Severity (Safety Population)

Severity [a]	ALD403 300 mg N = 350 n (%)	ALD403 100 mg N = 356 n (%)	All ALD403 N = 706 n (%)	Placebo N = 366 n (%)	Overall N = 1072 n (%)
Total number of TEAEs	436	338	774	391	1165
Mild	257	183	440	204	644
Moderate	167	148	315	174	489
Severe	12	7	19	13	32
Life Threatening	0	0	0	0	0
Fatal	0	0	0	0	0
Subjects with at least 1 TEAE	182 (52.0)	155 (43.5)	337 (47.7)	171 (46.7)	508 (47.4)
Mild	80 (22.9)	63 (17.7)	143 (20.3)	66 (18.0)	209 (19.5)
Moderate	94 (26.9)	88 (24.7)	182 (25.8)	94 (25.7)	276 (25.7)
Severe	8 (2.3)	4 (1.1)	12 (1.7)	11 (3.0)	23 (2.1)
Life Threatening	0	0	0	0	0
Fatal	0	0	0	0	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects in the group; n = total number of subjects with the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] The total number of AEs counts all treatment-emergent AEs for subjects. At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most severe event if the subject reported 1 or more events.
Adverse events were coded using MedDRA Version 20.1.
Source: Table 14.3.2.8.

(5) 임상시험약과의 연관성

전체적으로 122명(11.4%)의 피험자에서 시험약 관련 TEAE가 1건 이상 보고되었다.

ALD403 300mg 투여군에서 시험약 관련 TEAE를 경험한 피험자 수가 가장 많았으며(53명, 15.1%), 반면

위약군에서는 가장 적게 보고되었다(29명, 7.9%). 가장 흔하게 보고된 시험약 관련 TEAE는 피로(16명, 1.5%), 오심(12명, 1.1%)이였다. 그 외의 시험약 관련 TEAE는 1% 미만의 피험자에서 보고되었다.

Table 37: Summary of Study Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >1 Subject by Preferred Term (Safety Population)

Preferred Term[a]	ALD403 300 mg N = 350 n (%)	ALD403 100 mg N = 356 n (%)	All ALD403 N = 706 n (%)	Placebo N = 366 n (%)	Overall N = 1072 n (%)
Subjects with Any Study Drug-Related TEAE	53 (15.1)	40 (11.2)	93 (13.2)	29 (7.9)	122 (11.4)
Fatigue	6 (1.7)	7 (2.0)	13 (1.8)	3 (<1)	16 (1.5)
Nausea	9 (2.6)	2 (<1)	11 (1.6)	1 (<1)	12 (1.1)
Dizziness	5 (1.4)	2 (<1)	7 (<1)	2 (<1)	9 (<1)
Arthralgia	5 (1.4)	2 (<1)	7 (<1)	0	7 (<1)
Hypersensitivity	6 (1.7)	0	6 (<1)	0	6 (<1)
Somnolence	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
Migraine	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
Rash	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	0	4 (<1)
Vomiting	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
Constipation	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Dysgeusia	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Hot flush	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Pruritus	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Pruritus generalised	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Rhinorrhoea	0	3 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Vertigo	0	0	0	3 (<1)	3 (<1)
Abnormal dreams	0	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
Anxiety	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
Asthenia	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Cough	2 (<1)	0	2 (<1)	0	2 (<1)
Depression	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Diarrhoea	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Dry mouth	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Irritability	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Libido decreased	2 (<1)	0	2 (<1)	0	2 (<1)
Liver function test increased	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Migraine with aura	2 (<1)	0	2 (<1)	0	2 (<1)
Nasal congestion	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
Nasopharyngitis	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Oedema peripheral	0	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects in the group; n = total number of subjects with the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Related is defined as an AE that cannot reasonably be explained by the subject's clinical state, concomitant medical condition, or concomitant therapies, and a temporal relationship exists between the event onset and administration of the study drug.
[a] Adverse events were coded into systemorgan class and preferred term using MedDRA Version 20.1. Subjects were counted only once per systemorgan class and per preferred term.
Source: Table 14.3.2.3.

(6) 사망 및 중대한 이상사례

① 사망

발생하지 않았음.

② 과민반응

과민반응으로 분류된 모든 TEAE는 경증에서 중등도였으며, 주입 중 발생했고 발생 당일 해결되었다.
단, 한 명의 피험자는 주입 종료 후 발생한 발진이 있었고, 2일 후에 해결되었다. 연구 약물은 4명에서 일시 중단되었고, 6명 모두에서 영구 중단되었다.

③ 중대한 이상사례
전체적으로 10명(<1.0%)의 피험자에서 중대한 TEAE가 보고되었다.
ALD403 투여군 전체에서는 7명(<1.0%)에서 중대한 TEAE가 발생하였으며, 각 ALD403 용량군 간 발생률은 유사한 수준을 보였다. 위약군에서는 3명(<1.0%)에서 중대한 TEAE가 보고되었다.
가장 빈번하게 보고된 SOC별 SAEs는 다음과 같다: 신경계 장애 5명(<1%), 손상, 중독 및 절차적 합병증 2명(<1%), 정신과적 장애 2명(<1%). SOC 및 PT 기준으로 보고된 모든 중대한 이상반응은 전체 피험자의 1% 미만이었다.
한 건의 중대한 이상반응은 연구 약물과 관련 있음으로 조사자와 스폰서 모두 평가하였다.
이 사건은 연구 대상 질환(전조증상이 있는 편두통, migraine with aura)의 발생으로 간주되어, 개별 사례 안전성 보고서로는 보고되지 않았다. 피험자 3663189 (ALD403 300 mg)는 2회차 투여 후 126일째(Day 211)에 편두통 관련 시각 증상 악화(migraine with aura)를 단일 에피소드로 경험했으며, 4일간 지속되었다. 이 중대한 이상반응은 약물 치료를 받았고, 입원이 필요하였다.

Table 39: Summary of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term [a]	ALD403 300 mg N = 350 n (%)	ALD403 100 mg N = 356 n (%)	All ALD403 N = 706 n (%)	Placebo N = 366 n (%)	Overall N = 1072 n (%)
Subjects with Any Serious TEAE	4 (1.1)	3 (< 1)	7 (< 1)	3 (< 1)	10 (< 1)
Gastrointestinal disorders	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Gastric ulcer	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Haematemesis	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Infections and infestations	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Gastroenteritis	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	0	2 (< 1)
Fall	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Spinal compression fracture	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Tibia fracture	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Nervous system disorders	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)	1 (< 1)	5 (< 1)
Migraine	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Migraine with aura	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Seizure	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Syncope	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
Psychiatric disorders	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	0	2 (< 1)
Depression suicidal	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Suicide attempt	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Renal and urinary disorders	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
Nephrolithiasis	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
Reproductive system and breast disorders	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
Menometrorrhagia	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects in the group; n = total number of subjects with the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Adverse events are coded into system organ class and preferred term using MedDRA Version 20.1. Subjects were counted only once per system organ class and per preferred term.
Source: Table 14.3.2.5

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

① 시험 약물 영구 중단으로 이어진 이상사례

전체적으로 13명(1.2%)의 피험자에서 시험약 영구 중단으로 이어진 TEAE가 보고되었다. 이 중 ALD403 투여군 전체에서는 11명(1.6%), 위약군에서는 2명(<1%)이 해당되었다. ALD403 300mg 투여군에서 가장 많이 보고(8명, 2.3%)되었다.

시험약 중단으로 이어진 TEAE 중 가장 흔한 사건은 과민반응(hypersensitivity, 6명, <1%) 이었고, 전원이 ALD403 300mg 군이었다. 모든 시험약 중단으로 이어진 TEAE는 ALD403 100mg 군과 위약군에서 1% 미만에서 발생하였다. 시험약 중단으로 이어진 TEAE 중 SAE로는 ALD403 300mg 투여군에서 발생한 발작이 보고되었고, 입원이 필요했다. 이 SAE은 연구 약물과의 관련성이 없는 것으로 조사자에 의해 평가되었으며, 입원한 당일에 해소되었다.

ALD403 300mg군에서 6명(<1%)의 피험자가 과민반응으로 인해 시험약 투여 중단을 경험하였다. 이 중 4명은 시험약 투여 일시 중단을 동반한 과민반응이 보고되었다. 과민반응 관련 이상반응(TEAE)은 1차 투여 후 3건, 2차 투여 후 3건이 발생하였다. 모든 과민반응은 경증에서 중등도(mild to moderate)의 정도

였으며, 시험약과의 관련성 있음으로 평가되었다. 보고된 증상으로는 입술 혈관부종, 구강 및 성문부 가려움, 왼쪽 콧구멍 아래의 염증, 왼쪽 아랫입술의 경미한 부종, 두드러기, 양측 허벅지・무릎・우측 부위의 발진 등이 있었다(Listing 16.2.7.6 참조). 모든 과민반응은 발현 당일에 해소되었으며, 단 한 명의 피험자(피험자 4752861, ALD403 300mg군)만이 양측 허벅지, 무릎, 우측 부위에 발생한 발진이 2일 내에 소실되었다.

시험 의료 모니터와의 논의 후, Day 0 시험약 주입 중 과민반응이 발생한 피험자들은 Week 12 시험약 주입은 중단되었으나, 임상시험 자체에서는 제외되지 않았다.

Table 41: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Withdrawn by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term [a]	ALD403 300 mg N = 350 n (%)	ALD403 100 mg N = 356 n (%)	All ALD403 N = 706 n (%)	Placebo N = 366 n (%)	Overall N = 1072 n (%)
Subjects with any TEAE leading to study drug withdrawal	8 (2.3)	3 (< 1)	11 (1.6)	2 (< 1)	13 (1.2)
Immune system disorders	6 (1.7)	0	6 (< 1)	0	6 (< 1)
Hypersensitivity	6 (1.7)	0	6 (< 1)	0	6 (< 1)
Infections and infestations	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Bronchitis	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
Road traffic accident	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Juvenile melanoma benign[b]	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Nervous system disorders	2 (< 1)	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
Headache	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Presyncope	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
Seizure	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Erythema	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects in the group; n = total number of subjects with the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Adverse events are coded into system organ class and preferred term using MedDRA Version 20.1. Subjects were counted only once per system organ class and per preferred term.
[b] This event and treatment started on the same date as the study drug, prior to the study drug infusion administration.
Source: Table 14.3.2.6

② 시험 약물 일시 중단으로 이어진 이상사례

전체적으로 11명(1.0%)의 피험자에서 시험약 투여 중단으로 이어진 TEAE가 보고되었다. 이 중 ALD403 투여군 전체에서 9명(1.3%), 위약군에서 2명(<1.0%)이 해당되었다. 이들 11명의 피험자 중, 7명은 1차 투여 시점에서 시험약 투여가 중단되었으며(각각 ALD403 300mg군 3명, 100mg군 2명, 위약군 2명), 4명은 2차 투여 시점에서 시험약 투여가 중단되었다(ALD403 300mg군 3명, 100mg군 1명).

주입 부위 침윤으로 인해 시험약 투여가 중단된 5명의 피험자 모두, 해당 이상반응은 경증에서 중등도의 정도였으며, 시험약과의 관련성은 없는 것으로 평가되었고, 모두 회복되었다(Listing 16.2.7.5).

또한, 4명(<1%)의 피험자가 과민반응으로 인해 시험약 투여가 중단되었으며, 모든 사례는 경증의 정도로 시험약과 관련성이 있다고 평가되었고, 모두 발생 당일에 해소되었다(Listing 16.2.7.5).

그 외 1명은 중등도 주입 부위 불편감으로 인해 시험약 투여가 중단되었으며, 이는 시험약과 무관한 것으로 평가되었다. 또 다른 1명은 중등도 천식으로 인해 시험약 투여가 중단되었으며, 시험약과의 관련성

이 있다고 평가되었다(Listing 16.2.7.5).

Table 40: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term [a]	ALD403 300 mg N = 350 n (%)	ALD403 100 mg N = 356 n (%)	All ALD403 N = 706 n (%)	Placebo N = 366 n (%)	Overall N = 1072 n (%)
Subjects with Any TEAE leading to Study Drug Interruption	6 (1.7)	3 (< 1)	9 (1.3)	2 (< 1)	11 (1.0)
General disorders and administration site conditions	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)	2 (< 1)	6 (< 1)
Infusion site discomfort	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Infusion site extravasation	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	2 (< 1)	5 (< 1)
Immune system disorders	4 (1.1)	0	4 (< 1)	0	4 (< 1)
Hypersensitivity	4 (1.1)	0	4 (< 1)	0	4 (< 1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Asthma	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects in the group; n = total number of subjects with the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Adverse events are coded into system organ class and preferred term using MedDRA Version 20.1. Subjects were counted only once per system organ class and per preferred term.
Source: Table 14.3.2.7

(8) 특별 관심대상 이상사례

전반적으로 76 명(7.1%)의 시험대상자 (모든 ALD403 투여군에서 58 명의 시험대상자[8.2%], 위약 투여군에서 18 명의 시험대상자[4.9%])가 특별관심대상 TEAE 를 경험하였다. 투여 후 발생한 AESI 의 수는 ALD403 투여군 간에 균형을 이루었으며, AESI 발생률은 100mg 군에서 가장 낮았다(6.5%).

가장 빈번하게 보고된 AESI는 실신 7명, 과민반응 6명, 고혈압 6명, 주입 부위 침윤 5명, 혈압 상승 5명, 그리고 발진 5명이었다.

모든 AESI는 각각의 선호용어(PT) 기준으로 전체 피험자 집단의 1% 미만에서 발생하였다.

AESI	시험약 관련 AESI

Table 42: Summary of Treatment-Emergent AESIs by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term [a]	ALD403 300 mg N = 350 n (%)	ALD403 100 mg N = 356 n (%)	All ALD403 N = 706 n (%)	Placebo N = 366 n (%)	Overall N = 1072 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI	35 (10.0)	23 (6.5)	58 (8.2)	18 (4.9)	76 (7.1)
Cardiac disorders	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	6 (<1)
Bradycardia	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Palpitations	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Tachycardia	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
General disorders and administration site conditions	2 (<1)	4 (1.1)	6 (<1)	3 (<1)	9 (<1)
Infusion site discomfort	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Infusion site eczema	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Infusion site erythema	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Infusion site extravasation	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
Infusion site pruritus	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Immune system disorders	6 (1.7)	0	6 (<1)	0	6 (<1)
Hypersensitivity	6 (1.7)	0	6 (<1)	0	6 (<1)
Investigations	6 (1.7)	4 (1.1)	10 (1.4)	8 (2.2)	18 (1.7)
Alanine aminotransferase increased	1 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
Aspartate aminotransferase increased	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Blood pressure increased	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
Blood pressure systolic increased	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Heart rate increased	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Hepatic enzyme increased	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Liver function test increased	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Nervous system disorders	4 (1.1)	2 (<1)	6 (<1)	2 (<1)	8 (<1)
Seizure	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Syncope	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
Psychiatric disorders	1 (<1)	4 (1.1)	5 (<1)	1 (<1)	6 (<1)
Depression suicidal	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Suicidal ideation	0	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
Suicide attempt	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	5 (1.4)	3 (<1)	8 (1.1)	0	8 (<1)
Cough	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Nasal congestion	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Rhinorrhoea	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	0	4 (<1)
Sneezing	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Throat irritation	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (1.4)	4 (1.1)	9 (1.3)	0	9 (<1)
Pruritus	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Pruritus generalised	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Rash	4 (1.1)	1 (<1)	5 (<1)	0	5 (<1)
Swelling face	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Vascular disorders	4 (1.1)	3 (<1)	7 (<1)	3 (<1)	10 (<1)
Hot flush	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0	4 (<1)
Hypertension	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects in the group; n = total number of subjects with the event.
[a] Adverse events were coded into systemorgan class and preferred term using MedDRA Version 20.1. Subjects were counted only once at each level of summarization.
Source: Table 14.3.2.9

Table 43: Summary of Study Drug-Related Treatment-Emergent AESIs by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term [a]	ALD403 300 mg N = 350 n (%)	ALD403 100 mg N = 356 n (%)	All ALD403 N = 706 n (%)	Placebo N = 366 n (%)	Overall N = 1072 n (%)
Subjects with Any Study Drug-Related Treatment-Emergent AESI	16 (4.6)	11 (3.1)	27 (3.8)	3 (<1)	30 (2.8)
General disorders and administration site conditions	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Infusion site eczema	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Immune system disorders	6 (1.7)	0	6 (<1)	0	6 (<1)
Hypersensitivity	6 (1.7)	0	6 (<1)	0	6 (<1)
Investigations	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Blood pressure systolic increased	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Heart rate increased	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Liver function test increased	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	0	6 (<1)
Cough	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Nasal congestion	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
Rhinorrhoea	0	3 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Sneezing	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Throat irritation	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (1.1)	4 (1.1)	8 (1.1)	0	8 (<1)
Pruritus	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Pruritus generalised	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Rash	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	0	4 (<1)
Swelling face	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Vascular disorders	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
Hot flush	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Hypertension	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects in the group; n = total number of subjects with the event.
[a] Adverse events were coded into systemorgan class and preferred term using MedDRA Version 20.1. Subjects were counted only once per systemorgan class and per preferred term.
Source: Table 14.3.2.10

중대한 AESI

Table 44: Summary of Serious Treatment-Emergent AESIs by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term [a]	ALD403 300 mg N = 350 n (%)	ALD403 100 mg N = 356 n (%)	All ALD403 N = 706 n (%)	Placebo N = 366 n (%)	Overall N = 1072 n (%)
Subjects with Any Serious Treatment-Emergent AESI	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
Nervous system disorders	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Seizure	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Syncope	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Psychiatric disorders	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	0	2 (< 1)
Depression suicidal	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Suicide attempt	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects in the group; n = total number of subjects with the event.
[a] Adverse events were coded into systemorgan class and preferred term using MedDRA Version 20.1. Subjects were counted only once per systemorgan class and per preferred term.
Source: Table 14.3.2.11

N/A

(9) 임상시험실적 평가

임상시험 전반에 걸쳐 임상 실험실, 활력 징후 또는 ECG 결과에 대한 임상적으로 관련된 추세와 측정값에 영향을 미치는 투여량 반응 추세는 확인되지 않았다. > 500msec 에 해당하는 QTcF 값은 보고되지 않았으며, 450-500 밀리초의 QTcF 값은 드물고 일시적이었고 임상적으로 유의미하지 않았다. 다양한 시점에서 ALD403 투여군과 위약 투여군 모두에서 > 30msec 의 QTcF 값 증가가 관찰되었으며, 용량-반응 패턴은 관찰되지 않았다. 투여 후 12 주차 방문 시 ALD403 100mg 투여군과 위약 투여군에서 각각 1 명씩, 32 주차 방문 시 ALD403 300mg 투여군과 위약 투여군에서 각각 1 명씩의 시험대상자에서 > 60msec 의 QTcF 값 증가가 관찰되었다.

(10) 활력징후, 신체검사 소견

전반적으로, 대부분의 활력징후(vital signs)는 모든 ALD403 투여군과 위약군 간에 유사하였다. 모든 시점에서 베이스라인과 비교했을 때 활력징후의 유의한 변화는 없었다.

이상반응으로 보고된 활력징후는 다음과 같다: 혈압 상승 총 5명(<1%): ALD403 각 투여군에서 1명(<1%)씩, 위약군에서 3명(<1%) 발생 심박수 상승 ALD403 300mg군에서 1명(<1%) 발생

8) 약동학/약력학 결과

약동학적 평가변수

전체적으로, 유리 ALD403 의 PK 는 용량에 따라 예측 가능하고 일관적이었다. ALD403 100mg 에서 300mg 용량에 대한 평균 총 노출과 최고 노출은 각각 $AUC_{0\text{-last}}$ 에서 19798-61821h*㎍/mL, $AUC_{0\text{-}2016}$ 에서 19916-62302h*㎍/mL, C_{max}에서 37.7-126㎍/mL 의 범위였다. t_{max} 중앙값의 범위는 0.67-0.71 시간이었다. 시간 경과에 따른 예측 수준을 시각적으로 평가한 결과, 12 주차에 항정 상태에 도달했다.

Table 31: Mean (CV) Plasma ALD403 Pharmacokinetic Parameters After a Single IV Administration of ALD403 in Subjects with Chronic Migraine

Plasma PK parameters	ALD403 300 mg Mean (CV); N	ALD403 100 mg Mean (CV); N
N	342	345
$AUC_{0\text{-last}}$ (h*µg/mL)	61821 (29.0); 342	19798 (30.4); 345
$AUC_{0\text{-}2016}$ (h*µg/mL)	62302 (27.8); 326	19916 (27.8); 316
C_{max} (µg/mL)	126 (36.6); 342	37.7 (36.4); 345
t_{max} (h)[a]	0.71 (0.50; 343.05); 342	0.67 (0.50; 1342.42); 345
C_{trough} Day 84 (µg/mL)	9.11 (50.1); 333	2.81 (51.5); 332
C_{trough} Day 168 (µg/mL)	9.83 (47.8); 310	3.19 (63.5); 301

Abbreviations: CV = coefficient of variation; IV = intravenous; N = total number of subjects included; PK = pharmacokinetic
[a] Median (minimum, maximum); N.
Source: Table 14.3.1.6 and Table 14.3.1.7.

9) 면역원성 결과

전체적으로, 32주차까지 모든 시점에서 ADA 양성 결과를 보인 피험자가 있었다. 총 706명 중 6명(<1%)이 시험 시작일(Day 0)에 이미 기존 ADA 양성(pre-existing ADA-positive) 상태로 확인되었으며, 이들은 ALD403 300mg군 4명, ALD403 100mg군 2명이었다. 32주차까지 ADA 양성 피험자 수는 용량에 따른 명확한 경향성을 보이지 않았다.

전체적으로 ADA 양성 피험자 수는 24주차까지 시간이 지남에 따라 증가했으며, 이 시점에서 655명 중 112명(17.1%)이 ADA 양성으로 나타났다. ADA 양성 비율은 24주차에서 가장 높았으며, ALD403 300mg군에서 329명 중 56명(17.0%), 100mg군에서 326명 중 56명(17.2%)이 양성으로 확인되었다. 이후 32주차(Week 32)에는 ADA 양성 비율이 감소하여, 300mg군 321명 중 29명(9.0%), 100mg군 325명 중 37명(11.4%)으로 나타났다.

평균 항체 역가는 각 군에서 24주차에 최고치를 보였으며, 300mg군에서 387.4, 100mg군에서 505.8이었다. 관찰된 최대 역가는 300mg군에서 3200, 100mg군에서 4525로 확인되었다.

항체 역가 결과에 대해서는 용량 의존적 경향이 관찰되지 않았다.

전체적으로, 모든 시점 및 각 투여군에서 ADA(항-약물항체) 양성 결과가 관찰되었으며, ALD403 300mg군에서 68명, 100mg군에서 60명이 ADA 양성으로 확인되었다.

Day 0(시험 시작일)에는 총 706명 중 6명이 ADA 양성으로 나타났으며, 이 중 5명은 NAb 음성이었다. ALD403에 대한 NAb 양성 피험자 수는 2주차부터 24주차까지(단, 4주차(Week 4) 제외) 전반적으로 증가하다가, 32주차에서 감소하는 양상을 보였다. 24주차의 ADA 양성 피험자 112명 중 24명 (21.4%)이 NAb 양성으로 확인되었으며, NAb 양성 결과와 관련된 용량 의존적 경향은 관찰되지 않았다. 전반적으로, 기준선 이후(post-baseline) ADA 양성이었던 피험자 중 100mg군에서는 60명 중 26명(43.3%), 300mg군에서는 68명 중 19명(27.9%)이 중화능을 가진 항체를 보였다.

Table 48: Summary of Neutralizing Properties of Anti-ALD403 Antibodies by Visit and Treatment (Safety Population)

Visit	ALD403 300 mg N = 350	ALD403 100 mg N = 356	Overall N = 706
Day 0			
ADA Positive, n	4	2	6
NAb Positive, n (%)	1 (25.0)	0	1 (16.7)
Week 2			
ADA Positive, n	7	2	9
NAb Positive, n (%)	0	0	0
Week 4			
ADA Positive, n	4	3	7
NAb Positive, n (%)	0	0	0
Week 8			
ADA Positive, n	16	14	30
NAb Positive, n (%)	4 (25.0)	6 (42.9)	10 (33.3)
Week 12			
ADA Positive, n	33	26	59
NAb Positive, n (%)	8 (24.2)	16 (61.5)	24 (40.7)
Week 24			
ADA Positive, n	56	56	112
NAb Positive, n (%)	8 (14.3)	16 (28.6)	24 (21.4)
Week 32			
ADA Positive, n	29	37	66
NAb Positive, n (%)	13 (44.8)	22 (59.5)	35 (53.0)

Visit	ALD403 300 mg N = 350	ALD403 100 mg N = 356	Overall N = 706
Overall			
Post baseline ADA Positive, n	68	60	128
Ever NAb Positive, n (%)	19 (27.9)	26 (43.3)	45 (35.2)
Always NAb Negative, n (%)	48 (70.6)	33 (55.0)	81 (63.3)

Abbreviations: ADA = anti-ALD403 antibody; N = total number of subjects in the group; n = number of subjects with the result; NAb = neutralizing antibody.
Note: Denominator for the percentages is the number of confirmed positive ADA results.
Source: Table 14.3.4.5.

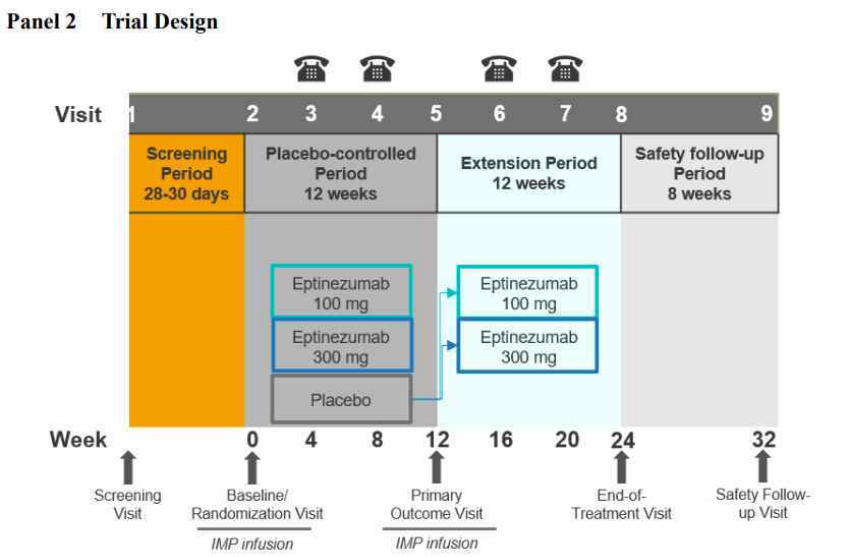
6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

[ALD403-CLIN-19140A] (SUNRISE)

시험명: 편두통 예방 치료를 위한 엡티네주맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 중재적, 무작위 배정, 이중 맹검, 평행군, 위약 대조 임상시험

1) 임상시험 설계

임상시험 19140A는 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 시험으로 설계되었다(패널 11). 위약 대조 기간 이후에는 모든 대상자가 엡티네주맙의 안전성과 내약성을 추가적으로 평가하기 위해 활성 투여를 받는 용량 눈가림 연장 기간이 이어졌다. 시험은 84곳의 시험 기관(중화권 18곳 (중국 본토 5곳, 대만 3곳), 조지아 7곳, 일본 27곳, 폴란드 9곳, 한국 9곳, 슬로바키아 4곳, 스페인 10곳)에서 실시되었다.



IMP = investigational medical product

대상자들은 1:1:1 비율(투여군 3개)로 무작위 배정되어 위약 또는 엡티네주맙 100mg 또는 300mg을 투여받았다. 무작위 배정은 국가별 및 베이스라인 시점의 MMD(< 17MMD 대 ≥17MMD)별로 계층화되었다. 베이스라인 시점(0일차)에 대상자들은 IMP를 1회 IV로 주입받았다. 1차 결과 평가 방문(12주차) 시, 대상자들은 2차 주입을 받고 연장 기간을 시작했다. 위약 대조 기간에 위약을 배정받았던 대상자들은 베이스라인 시점에서 연장 기간

동안 엡티네주맙 100mg 또는 엡티네주맙 300mg의 두 투여군 중 하나에 1:1 비율로 무작위 배정되었다.

위약 대조 기간에 엡티네주맙 100mg 또는 300mg을 배정받았던 대상자들은 연장 기간 동안 해당 치료를 계속 유지했다. 본 MAA에 포함된 자료의 기준일 현재, 연장 기간(안전성 추적 관찰 기간 포함)은 진행 중이었다.

시험 기간은 32주였으며, 방문은 베이스라인(0일차), 12주차, 24주차에 이루어졌다. 또한 4, 8, 16, 20주차 시점에 임상시험 기관 내 연구진은 대상자들에게 전화 연락을 취하였다. 시험 기간에는 투여 종료 방문(24주차) 후 8주간의 안전성 추적관찰 기간이 포함되었다. 12주차 방문까지 전자 일지를 통해 매일 데이터가 수집되었다.

[병용 약물]

모든 병용 약물은 증례기록서에 기록해야 했다.

바르비투르산염(barbiturates) 및 처방용 오피오이드(opiates)는, 선별검사 12주 전부터 안정된 복용 상태를 유지한 경우에 한해 허용된다.

편두통 또는 기타 의학적/미용적 목적의 보툴리눔 독소 주사(botulinum toxin injection)는 선별검사 4개월 전부터 24주차까지 금지되었다.

두통 예방을 위한 장치(device), 신경조절(neuromodulation), 신경자극(neurostimulation) 또는 주사요법(trigger point injection)은 선별검사 2개월 전부터 24주차까지 금지되었다.

모노아민 산화효소 억제제(MAOIs), 케타민(ketamine), 메틸세르지드(methysergide), 메틸에르고노빈(methylergonovine), 니메술리드(nimesulide)는 선별검사 3개월 전부터 24주차까지 투여가 금지된다.

이외의 두통 예방 목적의 약물은 선별검사 3개월 전부터 용량이 안정적이었다면 사용이 허용되며, 24주차까지 용량 변경 없이 동일한 요법을 유지해야 한다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험 대상자 수: 945명, 각 군당 315명씩

(2) 시험 대상군

주요선정기준

- 만 18 세-만 75 세(포함)의 남성 및 여성 (동의서 작성 시 연령 기준)
- ≤50 세에 처음 만성 편두통 진단을 받은 대상자 (스크리닝으로부터 최소 1년 전에)
- 28일간의 스크리닝 기간동안 편두통이 15일 이상 26일 미만 발생하고, 그 중 8일 이상이 eDiary 에 편두통 발생일로 평가된 대상자
- 무작위배정 전 28일 중 최소 24일 이상 eDiary를 완성해야 함.
- 두통 예방 약물은 스크리닝 전 최소 12개월 이상 안정적이어야 함.
- 바비튜레이트(barbiturate) 및 처방 오피오이드(opioid)의 제한적 사용은 허용되며, 스크리닝 이전 3개월 동안 안정된 용량을 유지해야 함.

* 편두통 일수는 IHS ICHD-3 (2013) 기준에 따라 정의되었음.

주요 제외기준

- 만성 긴장형 두통, 수면두통, 군발두통, 지속성 편측두통, 새로 발병한 지속성 매일 두통 또는 다음과 같은 **비정형적 편두통 아형(unusual migraine subtypes)의 병력 또는 진단을 가진 경우: 편마비성 편두통 (산발형 및 가

족형 포함), 안신경마비성 편두통(ophthalmoplegic migraine), 전형적인 전조증상과는 다른 신경학적 동반 증상(neurological accompaniments)을 보이는 편두통 (예: 복시, 의식 변화, 장기간 지속 등).

- 모노아민 산화효소 억제제(MAOIs), 케타민(ketamine), 메틸세르지드(methysergide), 메틸에르고노빈(methylergonovine), 니메술리드(nimesulide)를 스크리닝 전 3개월 이내 또는 스크리닝 기간동안 사용한 경우
- BMI 39kg/m2 이상인 대상자
- 임상적으로 의미있는 심혈관 질환 (조절되징 ksg는 고혈압, 혈관성 허혈, 혈전색전 사건) 병력이 있는 환자 이외 제외 기준은 006 시험과 유사함.

3) 시험 목적

- 1차 목적: CM 예방을 위한 엡티네주맙의 유효성 평가하기 위함.
- 2차 목적: 엡티네주맙이 건강 관련 삶의 질, 의료자원 이용 및 환자의 업무 생산성에 미치는 유효성을 평가하기 위함.

4) 평가변수

(1) 주요 유효성 평가변수

패널 12 임상시험 19140A – 1차 및 주요 2차 유효성 평가 및 평가변수

평가변수	유효성 평가	유효성 평가변수
1 차	전자 일지에서 도출된 결과	• MMD 의 베이스라인 대비 변화(1-12 주차)
주요 2 차	전자 일지에서 도출된 결과	• MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 50% 감소(1-12 주차) • MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 75% 감소(1-4 주차) • MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 75% 감소(1-12 주차) • 투여 다음 날 편두통(1 일차)
eDiary = 전자 일지, MMD = 월간 편두통 일수		

5) 통계분석방법 (SAP v1.4, 2027.05.18.)

(1) 대상자 수 설정

엡티네주맙 다국가 무작위 위약 대조 3상 연구인 011번 연구(ALD403-CLIN-011)는 만성 편두통(CM) 환자를 대상으로, 19139A 연구는 CM와 약물 과다 사용 두통(MOH)의 이중 진단 환자를 대상으로 진행되었다. 이 연구들은 기준선 대비 월평균 편두통 일수(MMDs) 변화(1-12주)에 대한 다음 효과 크기를 위약과 비교하여 보여주었다:

- 011 연구: 100mg에서 -2.0일, 300mg에서 -2.6일
- 19139A 연구: 100mg에서 -1.3일

이 정보를 바탕으로, 기준선 대비 MMDs 변화(1-12주)에 대한 치료 차이를 100mg에서 -1.6일로 가정하였다. 이는 관찰된 값의 평균이며, 011번 연구에서 두 용량 간 유사한 차이를 가정하여 300mg에서 -2.2일로 가정하였다. 또한 기준선 대비 MMDs 변화(1-12주)의 공통 표준편차(SD)를 6.9로 가정하였다.

100mg 및 300mg 용량의 가정된 효과 크기와 SD 6.9를 바탕으로, 환자의 5%가 데이터를 제공하지 않을 것으로 가정하고, 각 치료군에 315명의 무작위 배정 환자를 포함하는 10,000개의 데이터 세트 시뮬레이션을 수행한 결과, 300mg 그룹에서 효과를 보여주기 위한 검정력은 97.3%이며, 100mg 그룹에서 효과를 보여주기 위한 검정력은 80.5%였다. 두 용량 모두 엡티네주맙의 효과를 보여주기 위한 결합된 검정력은

79.5%였다.

(2) 통계적 방법

분석 세트의 정의

- 무작위 배정된 모든 참여자군(all-participants-randomized set, APRS) -무작위 배정된 모든 참여자
- 투여받은 모든 참여자군(all-participants-treated set, APTS) - APRS 중 이중 맹검 IMP를 투여받은 모든 참여자
- 전체 분석 대상군(full-analysis set, FAS) - APTS 중 1-12 주차에 유효한 베이스라인 MMD 평가와 최소 1 회의 유효한 베이스라인 후 4 주차 MMD 평가를 받은 모든 참여자
- 투여받은 모든 참여자군 - 연장 기간(all-participants-treated set - Extention period,APTS-EX) - APRS 중 연장 기간에 IMP 를 투여받은 모든 참여자
- 투여받은 모든 참여자군 - 추적관찰(all-participants-treated set - Follow upAPTS-FU) - APTS 중 APTS-EX 에 포함되지 않았고 안전성 추적관찰 방문에서 수집한 데이터가 있는 모든 참여자

달리 명시되지 않는 한, 유효성 분석은 FAS 에 따라, 모든 안전성 분석은 APTS 에 따라 이루어진다. 모든 p-값은 양측 검정을 기반으로 하였고, 신뢰 구간(CI)은 양측 검정을 기반으로 하였다. 검정 전략에 포함되지 않은 평가변수는 설명적 p-값과 95% CI 로 제시되었다.

[1차 유효성 평가변수]

1 차 평가변수의 주요 추정량인 MMD 의 베이스라인 대비 변화(1-12 주차)는 제한최대가능도(restricted maximum likelihood, REML) 기반 반복 측정용 혼합 모델(mixed model for repeated measures, MMRM) 접근법을 사용하여 측정하였다.

분석은 MMRM 을 사용하여 월별 MMD 에 대해 수행되었으며, 월은 4 주 간격(1-4 주차, 5-8 주차, 9-12 주차)으로 정의되었고, 베이스라인 MMD 는 연속 공변량으로, 투여, 월, 위치는 고정 요인으로 정의되었다. 또한, 이 모델에는 월별 투여 상호성 및 월별 베이스라인 MMD 상호성이 포함되었다. 비정형 분산 구조를 사용하여 참여자 내 오류를 모델링하였다. 켄워드-로저(Kenward-Roger) 근사값을 사용하여 분모 자유도를 추정하였다.

MMD 의 베이스라인 대비 변화(1-12 주차)는 3 개의 4 주 간격에 걸쳐 평균값으로 추정되었으며, 엡티네주맙의 투여 효과는 위약과 비교하여 2 회의 엡티네주맙 투여에 대한 각각의 대조를 통해 월 투여 상호성에 따른 MMRM 모델의 최소제곱 추정치를 기반으로 계산되었다.

[2차 유효성 평가]

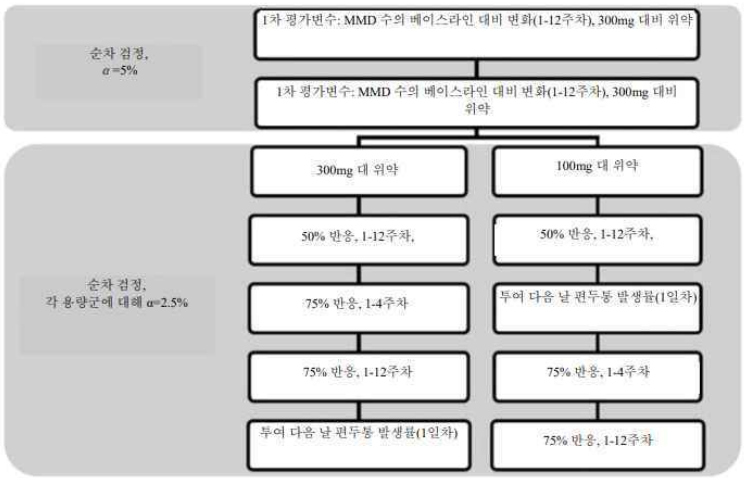
세 가지 주요 2 차 평가변수인 MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 50% 감소(1-12 주차)로 정의된 반응, MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 75% 감소(1-4 주차)로 정의된 반응, MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 75% 감소(1-12 주차)로 정의된 반응을 로지스틱 회귀 분석을 통해 분석하였다. 이 모델에는 연속 공변량으로 베이스라인 MMD 를, 요인으로 치료를 포함하였다.

투여 다음 날(1 일차)의 편두통은 계층화 요인을 조정하여(베이스라인에서 MMDs <17, MMDs ≥17) 확장된 코크란-맨텔-핸젤(Cochran-Mantel-Haenszel, CMH) 검정을 사용하여 분석되었다.

[다중성 보정]

순차적 검정과 용량별 유의성 수준의 분리 조합이 적용되었다. 각 단계마다 투여 효과는 지정된 유의 수준에서 검정되었으며, 계층 구조의 모든 이전 효과의 p-값이 지정된 유의 수준보다 낮은 경우에만 검정이 계속되었다. 양측 유의수준 0.05가 적용되었다.

패널 13 임상시험 19140A – 검정 전략



6) 인구학적 특성/기저질환 특성

⑥ 환자 분포

총 983 명의 시험대상자가 무작위 배정되었다. 총 978 명의 시험대상자가 투여를 받았으며 안전성 모집단과 전체 분석 모집단에 포함되었다.

총 978명의 대상자가 위약 대조 기간 동안 IMP를 투여받았다. 대상자 상태는 패널 14에 요약되어 있다. 시험 참여를 철회한 대상자들은 패널 15에 주요 철회 이유별로 요약되어 있다.

패널 14 투여군별 상태

	PBO		EPTI 100mg		EPTI 300mg		총계	
상태 이벤트	N	%	n	%	n	%	n	%
스크리닝된 대상자							1,405	
스크리닝 실패							422	
무작위 배정된 모든 시험 대상군	328		328		327		983	
투여받은 모든 시험 대상군	325		327		326		978	
전체 분석 대상군	325	(100)	323	(98.8)	324	(99.4)	972	(99.4)
시험을 완료한 대상자	314	(96.6)	316	(96.6)	309	(94.8)	939	(96.0)
시험을 철회한 대상자	11	(3.4)	11	(3.4)	17	(5.2)	39	(4.0)

완료 및 철회는 APTS의 위약 대조 기간 동안 시험을 완료하거나 철회한 대상자를 의미한다.
백분율에 사용된 분모는 각 투여군에 대한 APTS 대상자 수이다.
19140A FINAL TLF_Participants ST_DISP 17MAR2025 ADaM:14MAR2025

패널 15 주요 이유별 시험 철회(APTS)

	PBO		EPTI 100mg		EPTI 300mg		총계	
	n	%	n	%	n	%	n	%
대상자 수	325		327		326		978	
완료	314	(96.6)	316	(96.6)	309	(94.8)	939	(96.0)
철회	11	(3.4)	11	(3.4)	17	(5.2)	39	(4.0)
이유								
이상반응	1	(0.3)	4	(1.2)	4	(1.2)	9	(0.9)
유효성 부족	1	(0.3)	0		0		1	(0.1)
임상시험계획서 위반	0		0		2	(0.6)	2	(0.2)
시험 동의 철회	4	(1.2)	3	(0.9)	5	(1.5)	12	(1.2)
기타	5	(1.5)	4	(1.2)	6	(1.8)	15	(1.5)

완료 및 철회는 위약 대조 기간 동안 시험을 완료하거나 철회한 대상자의 수를 의미한다.

19140A FINAL TLF_Participants ST_WTD_PRIM 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

⑦ 인구학적 특성

전반적으로 투여군은 인구 통계학적 특성과 비교했을 때 유사하였다. 참여자들의 평균 연령은 만 42 세였으며, 대부분의 참여자는 여성(86%)으로, 아시아 지역(64%)(주로 일본(31%)과 중화권(23%) 시험 기관에서 등록하였다. 대부분의 참여자(72%)는 > 만 35 세의 연령 하위그룹에 속해있었다. 평균 신장, 체중, 체질량지수(BMI)는 각각 163cm(139-192cm 범위), 63kg(35-110kg 범위), 24kg/m2(15-39kg/m2 범위)였다.

두 투여군은 편두통 병력 및 기저 질환 특성과 관련하여 유사한 수준으로 비교되었다.

Panel 13 Demographics (APTS)

		Treatment Group							
		PBO		EPTI 100 mg		EPTI 300 mg		Total	
Number of Participants		325		327		326		978	
Sex, n (%)	Men	43	(13.2)	47	(14.4)	48	(14.7)	138	(14.1)
	Women	282	(86.8)	280	(85.6)	278	(85.3)	840	(85.9)
Age (Years)	N	325		327		326		978	
	Mean	41.98		41.87		42.01		41.95	
	SD	10.512		11.443		10.938		10.961	
	Min	18		18		18		18	
	Max	68		70		70		70	
	Median	42		42		42		42	
Age Group, n (%)	<= 35 years	86	(26.5)	93	(28.4)	94	(28.8)	273	(27.9)
	> 35 years	239	(73.5)	234	(71.6)	232	(71.2)	705	(72.1)
Race, n (%)	Asian	206	(63.4)	208	(63.6)	208	(63.8)	622	(63.6)
	White	119	(36.6)	119	(36.4)	117	(35.9)	355	(36.3)
	Other					1	(0.3)	1	(0.1)
Region, n (%)	Asia	206	(63.4)	208	(63.6)	207	(63.5)	621	(63.5)
	Europe	119	(36.6)	119	(36.4)	119	(36.5)	357	(36.5)
Location, n (%)	CHN	65	(20.0)	65	(19.9)	64	(19.6)	194	(19.8)
	TWN	10	(3.1)	11	(3.4)	11	(3.4)	32	(3.3)
	KOR	30	(9.2)	30	(9.2)	30	(9.2)	90	(9.2)
	JPN	101	(31.1)	102	(31.2)	102	(31.3)	305	(31.2)
	ESP	32	(9.8)	31	(9.5)	32	(9.8)	95	(9.7)
	GEO	27	(8.3)	26	(8.0)	26	(8.0)	79	(8.1)
	POL	49	(15.1)	48	(14.7)	49	(15.0)	146	(14.9)
	SVK	11	(3.4)	14	(4.3)	12	(3.7)	37	(3.8)
Stratification Factor, n (%)	< 17 MMDs	161	(49.5)	164	(50.2)	165	(50.6)	490	(50.1)
	>= 17 MMDs	164	(50.5)	163	(49.8)	161	(49.4)	488	(49.9)
MOH Diagnosis, n (%)	No	185	(56.9)	196	(59.9)	187	(57.4)	568	(58.1)
	Yes	140	(43.1)	131	(40.1)	139	(42.6)	410	(41.9)

19140A FINAL TLF_Participants ST_DEMO 17MAR2025 ADaM:14MAR2025

⑧ 기저질환 특성

스크리닝 전에 수집한 편두통 병력과 스크리닝 기간동안 수집한 편두통에 대한 특성을 아래 표에 나타내었다.

편두통을 처음 진단받은 평균 연령은 만 38세였고, 베이스라인에서의 편두통 유병 기간은 평균 4년이었다.

대상자의 42%는 편두통과 MOH를 모두 진단받았다. 베이스라인에서 대상자들에게 평균 17 MMD가 있었다. 각 투여군에서 평균 월간 두통 일수(monthly headache days, MHD)는 20 일이었다.

베이스라인에서 가장 흔한 가장 불편한 증상(most bothersome symptom, MBS)은 활동 시 통증(24%), 구역 (19%), 빛에 대한 민감성(14%)이었다.

Table 9 Migraine History (FAS)

		Treatment Group							
		PBO		EPTI 100 mg		EPTI 300 mg		Total	
Number of Participants		325		323		324		972	
Age at migraine diagnosis (year)	N	325		323		324		972	
	Mean	37.41		37.52		37.91		37.61	
	SD	11.42		12.19		11.68		11.76	
		6		7		2		2	
	Min	6		14		4		4	
	Max	66		68		69		69	
	Median	39		38		38.5		38.5	
Age Group at Diagnosis of Migraine n (%)	<= 21 years	30	(9.2)	38	(11.8)	28	(8.6)	96	(9.9)
	> 21 years	295	(90.8)	285	(88.2)	296	(91.4)	876	(90.1)
Duration of Migraine at Baseline (years)	N	325		323		324		972	
	Mean	4.69		4.5		4.24		4.48	
	SD	7.221		6.614		7.066		6.968	
	Min	0		0		0		0	
	Max	42		50		40		50	
	Median	2		2		2		2	
Duration of Migraine at Baseline Group n (%)	<= 15 years	296	(91.1)	301	(93.2)	300	(92.6)	897	(92.3)
	> 15 years	29	(8.9)	22	(6.8)	24	(7.4)	75	(7.7)
Suffer from Aura n (%)	No	263	(80.9)	269	(83.3)	258	(79.6)	790	(81.3)
	Yes	62	(19.1)	54	(16.7)	66	(20.4)	182	(18.7)
Aura Ever Occur Without Headache n (%)	No	320	(98.5)	317	(98.1)	320	(98.8)	957	(98.5)
	Yes	5	(1.5)	6	(1.9)	4	(1.2)	15	(1.5)
Start of Migraines (Women) n (%)	After menarche	225	(79.8)	219	(79.3)	228	(82.6)	672	(80.6)
	Before menarche	57	(20.2)	57	(20.7)	48	(17.4)	162	(19.4)
Start of Migraines (Men) n (%)	After puberty	33	(76.7)	36	(76.6)	39	(81.3)	108	(78.3)
	Before puberty	10	(23.3)	11	(23.4)	9	(18.8)	30	(21.7)
Migraine Related to any Event n (%)	No	293	(90.2)	295	(91.3)	286	(88.3)	874	(89.9)
	Yes	32	(9.8)	28	(8.7)	38	(11.7)	98	(10.1)

19140A FINAL TLF_Participants ST_MIGRHIST 27MAR2025 ADaM:14MAR2025

⑨ eDiary 누락 비율

eDiary 준수 여부는 패널 25에 요약되어 있습니다. 전반적으로 각 4주 기간별로 준수율은 매우 높았으며 (>98%), 28일 중 14일 미만 기록한 참가자의 비율은 2% 미만이었다. 누락된 eDiary 기록 일수의 평균은 6.5일에서 10일 사이로, 치료군 간 유사했다.

⑩ 병용 약물 (급성, 예방)

전반적으로, 치료군 간 동반 약물 유형에서 임상적으로 의미 있는 차이는 없었다. 위약 대조 기간 동안, 임상시험약물(IMP) 첫 투여 후에도 계속 복용한 모든 치료군에서 10% 이상의 참가자가 복용한 가장 흔

한 동반 약물은 다음과 같다:

- 편두통 치료제(81%; 85%; 79%)
- 비스테로이드 항염증 및 항류머티즘 제품(69%; 65%; 63%)
- 기타 진통제 및 해열제(35%; 31%; 37%)

(이하 생략)

전반적으로, 치료군 간 동반 예방 편두통 약물 유형에서 임상적으로 의미 있는 차이는 없었다(표 22 참조). 또한, 치료군 간 동반 급성 편두통 약물 유형에서 임상적으로 의미 있는 차이는 없었다. 임상시험약물(IMP) 첫 투여 후에도 계속 복용한 모든 치료군에서 10% 이상의 참가자가 복용한 가장 흔한 동반 급성 두통 치료제는 다음과 같다:

- 편두통 치료제(77%; 82%; 77%)
- 비스테로이드 항염증 및 항류머티즘 제품(63%; 61%; 60%)
- 기타 진통제 및 해열제(27%; 24%; 31%)

7) 유효성 결과

① 1차 평가변수

1차 평가변수(MMD의 베이스라인 대비 변화[1-12주차])의 1차 분석에서 엡티네주맙 100mg 및 300mg은 위약과 통계적으로 유의미한 차이를 보였다(각각 -2.39일 및 -2.73일; p <0.01)(패널 16, 패널 17).

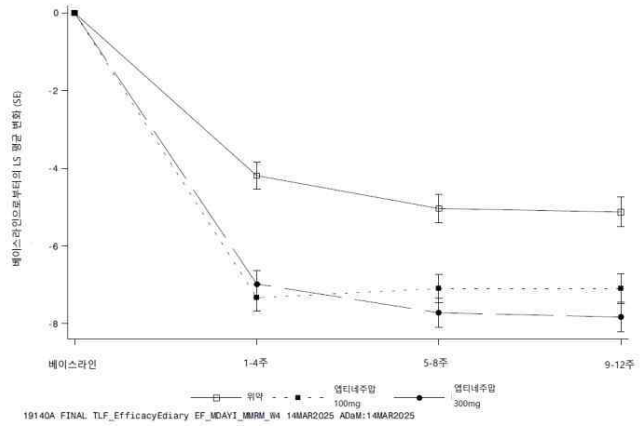
Panel 14 Analysis of Changes from Baseline in Monthly Migraine Days (FAS, MMRM)

Treatment Group	Baseline N	Baseline Mean	Interval	N	Mean	SE	Comparison to PBO Diff.	SE	95% CI Lower	95% CI Upper	p-value
PBO	325	17.43	Weeks 1-12	325	-4.78	0.34					
EPTI 100 mg	323	17.59	Weeks 1-12	323	-7.18	0.34	-2.39	0.43	-3.24	-1.54	<.0001
EPTI 300 mg	324	17.03	Weeks 1-12	324	-7.51	0.34	-2.73	0.43	-3.57	-1.88	<.0001

Missing eDiary data is handled using the rules provided in the SAP.
The estimated means, mean differences from PBO, and 95% confidence intervals are from an MMRM with month (Weeks 1-4, Weeks 5-8, Weeks 9-12), location and treatment as factors, baseline score as a continuous covariate, treatment-by-month interaction and baseline score-by-month interaction.
From the MMRM, estimates and tests across multiple 4-week intervals are computed via SAS lsmestimate using equal weights for each 4-week interval.
N indicates the number of participants with observations in the interval.

19140A FINAL TLF_EfficacyEdiary ET_MDAYI_MMRM 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

패널 17 4주 구간별 베이스라인 대비 월간 편두통 일수 변화 분석(FAS, MMRM)



- 민감도 분석

주요 종점에 대한 결측 데이터에 대한 결론의 견고성을 평가하기 위해, pMI 방법에 기반한 민감도 분석이 수행되었다. 결측 데이터의 잠재적 영향을 더 자세히 평가하기 위해 최악의 경우 대체법(worst case imputation)이 적용되었다. 위약군 참가자에게는 0 MMDs가, 엡티네주맙군 참가자에게는 28 MMDs가 대체되었다. 이러한 민감도 분석 결과는 표 30 및 31에 요약되어 있으며, 두 분석 결과 모두 주요 분석 결과와 일치하였다.

pMI 방법을 사용한 민감도 분석	worst case impuation을 적용한 민감도 분석 (위약군 0 MMD, 엡티네주맙군 28 MMD 로 대체)

Table 30 Sensitivity Analysis of Changes from Baseline in Monthly Migraine Days (FAS, MMRM, pMI)

Treatment Group	N	Mean	SE	Comparison to PBO Diff.	SE	95% CI Lower	95% CI Upper	p-value
PBO	325	-4.79	0.34					
EPTI 100 mg	323	-7.18	0.34	-2.40	0.43	-3.24	-1.55	<.0001
EPTI 300 mg	324	-7.51	0.34	-2.73	0.43	-3.57	-1.88	<.0001

Missing values are imputed using multiple imputation from Placebo group. 200 imputations are used.
Each of the 200 datasets is analysed using an MMRM with the following fixed effects: month (Weeks 1-4, Weeks 5-8, Weeks 9-12), location and treatment as factors, baseline score as a continuous covariate, treatment-by-month interaction and baseline score-by-month interaction.
Rubin's rule is used to combine estimates and standard errors from the 200 model fits.

19140A FINAL TLF_Sensitivity ET_MDAYI_MMRM_SENS 17MAR2025 ADaM:14MAR2025

Table 31 Sensitivity Analysis of Change from Baseline in Monthly Migraine Days (FAS, MMRM) - Worst Observation Imputation

Treatment Group	N	Interval	Mean	SE	Comparison to PBO Diff.	SE	95% CI Lower	95% CI Upper	p-value
PBO	325	Weeks 1-12	-5.04	0.34					
EPTI 100 mg	323	Weeks 1-12	-6.95	0.34	-1.91	0.44	-2.77	-1.05	<.0001
EPTI 300 mg	324	Weeks 1-12	-7.22	0.34	-2.18	0.44	-3.04	-1.32	<.0001

Missing values of Monthly Migraine Days are imputed with 0 for participants receiving placebo and 28 for particiapants receiving EPTI to reflect the most conservative scenario.
The imputed dataset is analysed using an MMRM with the following fixed effects: month (Weeks 1-4, Weeks 5-8, Weeks 9-12), location and treatment as factors, baseline score as a continuous covariate, treatment-by-month interaction and baseline score-by-month interaction.
From the MMRM, estimates and tests across multiple 4-week intervals are computd via SAS lsmestiamte using equal weights for each 4-week interval.

19140A FINAL TLF_Sensitivity_WO ET_MDAYIS_MMRM_SENS_WO 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

- 하위군 분석

성별, 지역, 인종, 나이 (35세 기준), 층화 인자 (MMD 17일 기준), 등록 기준 (Protocol V3.0 전후 시점 기준: 대상자 수 상향), MOH 에 따른 하위군 분석을 실시하였다.

성별

Table 32 Analysis of Changes from Baseline in Monthly Migraine Days by Sex (FAS, MMRM)

Sex	Treatment Group	Baseline N	Baseline Mean	Interval	N	Mean	SE	Comparison to PBO Diff.	SE	95% CI Lower	95% CI Upper	p-value
Men	PBO	43	17.13	Weeks 1-12	43	-5.41	1.12					
	EPTI 100 mg	47	18.62	Weeks 1-12	47	-8.54	1.11	-3.13	1.36	-5.82	-0.44	0.0230
	EPTI 300 mg	48	17.45	Weeks 1-12	48	-8.59	1.08	-3.19	1.36	-5.87	-0.50	0.0203
Women	PBO	282	17.48	Weeks 1-12	282	-4.71	0.35					
	EPTI 100 mg	276	17.41	Weeks 1-12	276	-6.99	0.35	-2.28	0.45	-3.17	-1.39	<.0001
	EPTI 300 mg	276	16.96	Weeks 1-12	276	-7.41	0.36	-2.70	0.45	-3.59	-1.81	<.0001

Missing eDiary data is handled using the rules provided in the SAP.
The estimated means, mean differences from PBO, and 95% confidence intervals are from an MMRM with month (Weeks 1-4, Weeks 5-8, Weeks 9-12), location and treatment as factors, baseline score as a continuous covariate, treatment-by-month interaction and baseline score-by-month interaction.
From the MMRM, estimates and tests across multiple 4-week intervals are computed via SAS lsmestimate using equal weights for each 4-week interval.
N indicates the number of participants with observations in the interval.

19140A FINAL TLF_Subgroups ET_MDAYI_MMRM_SEX 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

지역

Table 33 Analysis of Changes from Baseline in Monthly Migraine Days by Region (FAS, MMRM)

Region	Treatment Group	Baseline N	Baseline Mean	Interval	N	Mean	SE	Comparison to PBO Diff.	SE	95% CI Lower	95% CI Upper	p-value
Asia	PBO	206	17.44	Weeks 1-12	206	-4.01	0.45					
	EPTI 100 mg	205	17.61	Weeks 1-12	205	-6.00	0.45	-1.99	0.56	-3.09	-0.89	0.0004
	EPTI 300 mg	206	16.99	Weeks 1-12	206	-6.42	0.45	-2.40	0.56	-3.50	-1.31	<.0001
Europe	PBO	119	17.43	Weeks 1-12	119	-5.32	0.50					
	EPTI 100 mg	118	17.54	Weeks 1-12	118	-8.41	0.50	-3.09	0.68	-4.42	-1.76	<.0001
	EPTI 300 mg	118	17.11	Weeks 1-12	118	-8.63	0.50	-3.31	0.68	-4.64	-1.98	<.0001

Missing eDiary data is handled using the rules provided in the SAP.
The estimated means, mean differences from PBO, and 95% confidence intervals are from an MMRM with month (Weeks 1-4, Weeks 5-8, Weeks 9-12), location and treatment as factors, baseline score as a continuous covariate, treatment-by-month interaction and baseline score-by-month interaction.
From the MMRM, estimates and tests across multiple 4-week intervals are computed via SAS lsmestimate using equal weights for each 4-week interval.
N indicates the number of participants with observations in the interval.

19140A FINAL TLF_Subgroups ET_MDAYI_MMRM_reg 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

인종

Table 34 Analysis of Changes from Baseline in Monthly Migraine Days by Race (FAS, MMRM)

Race	Treatment Group	Baseline N	Baseline Mean	Interval	N	Mean	SE	Comparison to PBO Diff.	SE	95% CI Lower	95% CI Upper	p-value
Asian	PBO	206	17.44	Weeks 1-12	206	-3.17	1.20					
	EPTI 100 mg	205	17.61	Weeks 1-12	205	-5.16	1.20	-1.99	0.56	-3.09	-0.89	0.0004
	EPTI 300 mg	207	17.01	Weeks 1-12	207	-5.58	1.17	-2.42	0.56	-3.51	-1.32	<.0001
White	PBO	119	17.43	Weeks 1-12	119	-5.31	0.50					
	EPTI 100 mg	118	17.54	Weeks 1-12	118	-8.40	0.50	-3.09	0.68	-4.42	-1.76	<.0001
	EPTI 300 mg	116	17.02	Weeks 1-12	116	-8.70	0.51	-3.39	0.68	-4.72	-2.05	<.0001

Missing eDiary data is handled using the rules provided in the SAP.
The estimated means, mean differences from PBO, and 95% confidence intervals are from an MMRM with month (Weeks 1-4, Weeks 5-8, Weeks 9-12), location and treatment as factors, baseline score as a continuous covariate, treatment-by-month interaction and baseline score-by-month interaction.
From the MMRM, estimates and tests across multiple 4-week intervals are computed via SAS lsmestimate using equal weights for each 4-week interval.
N indicates the number of participants with observations in the interval.

연령

Table 35 Analysis of Changes from Baseline in Monthly Migraine Days by Age Group (FAS, MMRM)

Age Group	Treatment Group	Baseline N	Baseline Mean	Interval	N	Mean	SE	Comparison to PBO Diff.	SE	95% CI Lower	95% CI Upper	p-value
<= 35 years	PBO	86	17.41	Weeks 1-12	86	-3.61	0.70					
	EPTI 100 mg	91	17.57	Weeks 1-12	91	-6.94	0.68	-3.33	0.85	-5.01	-1.66	0.0001
	EPTI 300 mg	93	17.04	Weeks 1-12	93	-7.21	0.68	-3.60	0.85	-5.27	-1.94	<.0001
> 35 years	PBO	239	17.44	Weeks 1-12	239	-5.12	0.39					
	EPTI 100 mg	232	17.60	Weeks 1-12	232	-7.25	0.39	-2.13	0.51	-3.12	-1.14	<.0001
	EPTI 300 mg	231	17.03	Weeks 1-12	231	-7.62	0.39	-2.50	0.51	-3.49	-1.50	<.0001

Missing eDiary data is handled using the rules provided in the SAP.
The estimated means, mean differences from PBO, and 95% confidence intervals are from an MMRM with month (Weeks 1-4, Weeks 5-8, Weeks 9-12), location and treatment as factors, baseline score as a continuous covariate, treatment-by-month interaction and baseline score-by-month interaction.
From the MMRM, estimates and tests across multiple 4-week intervals are computed via SAS lsmestimate using equal weights for each 4-week interval.
N indicates the number of participants with observations in the interval.

층화 인자 (MMD)

Table 36 Analysis of Changes from Baseline in Monthly Migraine Days by Stratification Factor (FAS, MMRM)

Stratification Factor	Treatment Group	Baseline N	Baseline Mean	Interval	N	Mean	SE	Comparison to PBO Diff.	SE	95% CI Lower	95% CI Upper	p-value
< 17 MMDs	PBO	161	14.17	Weeks 1-12	161	-4.12	0.42					
	EPTI 100 mg	162	14.27	Weeks 1-12	162	-6.47	0.42	-2.35	0.53	-3.40	-1.30	<.0001
	EPTI 300 mg	163	13.81	Weeks 1-12	163	-6.79	0.42	-2.67	0.53	-3.72	-1.62	<.0001
>= 17 MMDs	PBO	164	20.63	Weeks 1-12	164	-5.51	0.54					
	EPTI 100 mg	161	20.93	Weeks 1-12	161	-7.96	0.54	-2.45	0.68	-3.78	-1.11	0.0004
	EPTI 300 mg	161	20.30	Weeks 1-12	161	-8.30	0.54	-2.79	0.68	-4.13	-1.45	<.0001

Missing eDiary data is handled using the rules provided in the SAP.
The estimated means, mean differences from PBO, and 95% confidence intervals are from an MMRM with month (Weeks 1-4, Weeks 5-8, Weeks 9-12), location and treatment as factors, baseline score as a continuous covariate, treatment-by-month interaction and baseline score-by-month interaction.
From the MMRM, estimates and tests across multiple 4-week intervals are computed via SAS lsmestimate using equal weights for each 4-week interval.
N indicates the number of participants with observations in the interval.

19140A FINAL TLF_Subgroups ET_MDAYI_MMRM_str 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

등록 시점

Table 37 Analysis of Changes from Baseline in Monthly Migraine Days by Recruitment Wave (FAS, MMRM)

Recruitment Wave	Treatment Group	Baseline N	Baseline Mean	Interval	N	Mean	SE	Comparison to PBO Diff.	SE	95% CI Lower	95% CI Upper	p-value
Wave 1	PBO	176	18.01	Weeks 1-12	176	-4.59	0.48					
	EPTI 100 mg	173	17.82	Weeks 1-12	173	-6.78	0.48	-2.20	0.62	-3.42	-0.97	0.0005
	EPTI 300 mg	176	17.15	Weeks 1-12	176	-6.64	0.48	-2.06	0.62	-3.28	-0.83	0.0010
Wave 2	PBO	149	16.75	Weeks 1-12	149	-4.43	0.45					
	EPTI 100 mg	150	17.33	Weeks 1-12	150	-7.06	0.45	-2.63	0.59	-3.79	-1.48	<.0001
	EPTI 300 mg	148	16.90	Weeks 1-12	148	-7.95	0.45	-3.53	0.59	-4.69	-2.37	<.0001

Missing eDiary data is handled using the rules provided in the SAP.
The estimated means, mean differences from PBO, and 95% confidence intervals are from an MMRM with month (Weeks 1-4, Weeks 5-8, Weeks 9-12), location and treatment as factors, baseline score as a continuous covariate, treatment-by-month interaction and baseline score-by-month interaction.
From the MMRM, estimates and tests across multiple 4-week intervals are computed via SAS lsmestimate using equal weights for each 4-week interval.
N indicates the number of participants with observations in the interval.

기준선 대비 월평균 편두통 일수(MMDs) 변화량(1-12주)의 크기는 각 하위 그룹에서 전체 인구와 일치하는 결과를 보였다. 엡티네주맙 군과 위약 군 간 차이는 35세 이하 참가자에서 35세 초과 참가자보다, 유럽 출신 참가자에서 아시아 출신 참가자보다, 백인 참가자에서 아시아인 참가자보다 약간 더 크게 나타났다.

② 주요 2차 평가변수

각 검정 단계에서 엡티네주맙과 위약 비교 시 p-값이 0.025 미만으로 나타났으며, 따라서 주요 2차 종점

의 모든 단계에 대한 검정이 계속 진행되었고, 엡티네주맙 100mg 및 300mg 군의 효과가 통계적으로 유의미하다고 판단되었다.

Panel 17 Analysis of the Key Secondary Endpoints Related to Response (FAS)

Endpoint Treatment group	N	Responders n, (%)	Odds Ratio (CI)	p-value
Response: ≥50% reduction from Baseline in MMDs (Weeks 1-12)				
PBO	325	71 (21.8)		
EPTI 100mg	323	122 (37.8)	2.20 (1.56; 3.13)	<0.0001
EPTI 300mg	324	139 (42.9)	2.66 (1.89; 3.77)	<0.0001
Response: ≥75% reduction from Baseline in MMDs (Weeks 1-4)				
PBO	324	19 (5.9)		
EPTI 100mg	321	61 (19.0)	3.86 (2.28; 6.81)	<0.0001
EPTI 300mg	320	69 (21.6)	4.36 (2.60; 7.65)	<0.0001
Response: ≥75% reduction from Baseline in MMDs (Weeks 1-12)				
PBO	325	25 (7.7)		
EPTI 100mg	323	62 (19.2)	2.87 (1.77; 4.78)	<0.0001
EPTI 300mg	324	66 (20.4)	3.04 (1.88; 5.04)	<0.0001

EPTI = eptinezumab; FAS = full analysis set; MMD = monthly migraine day; PBO = placebo
Cross-reference: Tables 39, 42, and 41

Panel 18 Analysis of Proportion of Participants with Migraine on the Day After First Dosing (FAS)

	PBO		EPTI 100 mg			EPTI 300 mg		
	N	%	N	%	P-value	N	%	P-value
Baseline	325	62.3	323	62.8		324	60.8	
Infusion V2 + 1 day	324	50.9	321	41.0	0.0099	320	38.8	0.0017

Note: N refers to the number of participants in the analysis at the relevant timepoint.
The p-value is computed using an extended CMH test, adjusting for the stratification factor (MMDs at baseline <17/>=17).
Baseline is the average proportion of participants with migraine across the first 28 days.
The proportion of participants with a migraine on the day after first dosing is derived based on eDiary data on Day 1, unless the eDiary data on Day 1 is missing.
In that case, the migraine rate for the participants is imputed as described in the SAP section 20.1.1.4

19140A FINAL TLF_Response ET_PREVAL_V2 24MAR2025 ADaM:14MAR2025

8) 안전성 결과

(1) 노출

전반적으로 ≥ 98%의 참여자가 계획한 대로 투여를 완료하였다. 총 7 명의 참여자(엡티네주맙 100mg 투여군에서 5 명, 엡티네주맙 300mg 투여군에서 2 명)가 계획한 바와 달리 투여를 완료하지 않았다. 즉, 투여가 조기 종료되었고, 해당 참여자들은 전체 용량을 투여받지 못하였다.

(2) 이상사례

위약군에서는 34%, 엡티네주맙 100mg 군에서는 38%, 엡티네주맙 300mg 군에서는 32%의 참가자에게 치료와 관련된 부작용(TEAEs)이 발생했다. 모든 치료군에서 중증 부작용(SAEs), 치료 중단으로 이어진 TEAEs, 임상시험약물(IMP) 중지/종료로 이어진 TEAEs의 발생률은 낮았다(모든 치료군에서 ≤1.5%).

Panel 27 Summary of TEAEs (APTS)

	PBO		EPTI 100 mg		EPTI 300 mg	
	n	%	n	%	n	%
Number of Participants	325		327		326	
Participants with TEAEs	109	(33.5)	123	(37.6)	105	(32.2)
Participants with SAEs	4	(1.2)	5	(1.5)	3	(0.9)
Participants with TEAEs leading to Withdrawal	2	(0.6)	4	(1.2)	4	(1.2)
Participants with TEAEs leading to Infusion Interruption or Termination	0		3	(0.9)	1	(0.3)
Deaths	0		0		0	
Total number of TEAEs	186		185		174	
Total number of SAEs	9		5		4	
Total number of TEAEs leading to Withdrawal	2		4		4	
Total number of TEAEs leading to Infusion Interruption or Termination	0		3		1	

19140A FINAL TLF_AE ST_AE_SUMMARY 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

TEAE 중 임상시험약물(IMP)군에서 발생률이 2% 이상인 것은 선호 용어별로 패널 28에 요약되어 있다. 가장 흔한 TEAE는 COVID-19로, 위약군에서 4.3%, 엡티네주맙 100mg 군에서 5.5%, 엡티네주맙 300mg 군에서 4.6%의 발생률을 보였다. 다른 임상시험약물(IMP)군에서 발생률이 2% 이상인 TEAE로는 비강염, 상부 호흡기 감염, 요로 감염이 있으며, 모든 다른 TEAE의 발생률은 임상시험약물(IMP)군에서 2%를 초과하지 않았다.

Panel 28 TEAEs with an Incidence of 2% or More in Any Treatment Group by Preferred Term (APTS)

	PBO		EPTI 100 mg		EPTI 300 mg	
Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of Participants	325		327		326	
Participants with TEAEs of incidence of 2% or more	40	(12.3)	40	(12.2)	35	(10.7)
Covid-19	14	(4.3)	18	(5.5)	15	(4.6)
Nasopharyngitis	16	(4.9)	11	(3.4)	11	(3.4)
Upper Respiratory Tract Infection	9	(2.8)	6	(1.8)	6	(1.8)
Urinary Tract Infection	3	(0.9)	7	(2.1)	5	(1.5)

Dictionary: MedDRA - 27.0

19140A FINAL TLF_AE ST_AE_PREF_2PCT 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

(4) 이상사례의 중증도

TEAE 가 있는 대부분의 참여자의 경우, TEAE 는 경증 또는 중등도였다. 모든 투여군에서 중증의 TEAE 발생률은 0.9%이었다. 어떤 투여군에서도 대표 용어에 따라 >1 명의 참여자에게도 중증의 TEAE 는 발생하지 않았다.

(5) 임상시험약과의 연관성

IMP와 관련이 있다고 판단된 치료관련 부작용(TEAEs)의 발생률은 다음과 같이 나타났다(표 110 참조): 위약군: 4.9%, 엡티네주맙 300mg 군: 9.2%, 엡티네주맙 100mg 군: 8.6%.

어떤 치료군에서도 2명 이상의 참가자에게 발생한 IMP와 관련이 있다고 판단된 치료관련 부작용(TEAEs)는 다음과 같이 확인되었다: 구토: 위약군 2명, 엡티네주맙 300mg 군 3명, 어지러움: 엡티네주맙 100mg

군 3명, 엡티네주맙 300mg 군 2명.

(6) 사망 및 중대한 이상사례

① 사망

발생하지 않았음.

② 과민반응

과민반응으로 분류된 모든 TEAE는 경증에서 중등도였으며, 주입 중 발생했고 발생 당일 해결되었다.
단, 한 명의 피험자는 주입 종료 후 발생한 발진이 있었고, 2일 후에 해결되었다. 연구 약물은 4명에서 일시 중단되었고, 6명 모두에서 영구 중단되었다.

③ 중대한 이상사례

전체적으로 12명(<1.0%)의 피험자에서 SAE가 보고되었다.
위약 대조 기간 동안, 4명(1.2%)의 위약군 참가자, 5명(1.5%)의 엡티네주맙 100mg 군 참가자, 3명(0.9%)의 엡티네주맙 300mg 군 참가자가 치료관련 중증 부작용(SAEs)을 경험했다.
엡티네주맙 100mg 군에서는 3명(0.9%)의 참가자가, 엡티네주맙 300mg 군에서는 1명(0.3%)의 참가자가 과민반응 및 알레르기 반응과 관련된 SAEs을 보였습니다. 그 외의 SAEs은 각 1명씩의 참가자에게 발생했다.
과민반응(엡티네주맙 100mg 군 2명, 엡티네주맙 300mg 군 1명), 알레르기 반응(엡티네주맙 100mg 군 1명), 간 기능 이상(위약군 1명)과 관련된 SAEs은 임상시험약물(IMP)과 관련이 있다고 판단되었다.
6건의 SAEs은 AESIs로 분류되었습니다(과민반응 3건, 알레르기 반응 1건, 간 기능 이상 1건, 자살 시도 1건, 9.1.2.3절 참조).

Panel 30 Treatment-emergent SAEs by SOC and Preferred Term (APTS)

System Organ Class Preferred Term	PBO n	 (%)	EPTI 100 mg n	 (%)	EPTI 300 mg n	 (%)
Number of Participants	325		327		326	
Participants with treatment-emergent SAEs	4	(1.2)	5	(1.5)	3	(0.9)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	0		3	(0.9)	1	(0.3)
Anaphylactic Reaction	0		2	(0.6)	1	(0.3)
Hypersensitivity	0		1	(0.3)	0	
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0		0		1	(0.3)
Head Injury	0		0		1	(0.3)
Ligament Rupture	0		0		1	(0.3)
PSYCHIATRIC DISORDERS	0		0		1	(0.3)
Suicide Attempt	0		0		1	(0.3)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1	(0.3)	0		0	
Anaemia	1	(0.3)	0		0	
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1	(0.3)	0		0	
Haemorrhoids	1	(0.3)	0		0	
HEPATOBILIARY DISORDERS	1	(0.3)	0		0	
Hepatic Function Abnormal	1	(0.3)	0		0	
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2	(0.6)	0		0	
Cytomegalovirus Infection	1	(0.3)	0		0	
Respiratory Tract Infection	1	(0.3)	0		0	
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1	(0.3)	0		0	
Hypokalaemia	1	(0.3)	0		0	
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1	(0.3)	0		0	
Rotator Cuff Syndrome	1	(0.3)	0		0	
RENAL AND URINARY DISORDERS	0		2	(0.6)	0	
Nephrolithiasis	0		1	(0.3)	0	
Ureterolithiasis	0		1	(0.3)	0	

Dictionary: MedDRA - 27.0

19140A FINAL TLF_AE ST_SAE_SOC_PREF 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

① 시험 약물 영구 중단으로 이어진 이상사례 (참여 철회)

위약 대조 기간 동안 총 10명의 참가자가 치료관련 부작용(TEAEs)으로 인해 시험에서 탈락했다. 이 중 위약군은 2명(0.6%), 엡티네주맙 100mg 군은 4명(1.2%), 엡티네주맙 300mg 군은 4명(1.2%)이 해당되었다. 면역계 장애 중 과민반응, 알레르기 반응, 주입 관련 과민반응으로 인해 탈락한 참가자는 엡티네주맙 100mg 군 3명(0.9%)과 엡티네주맙 300mg 군 2명(0.6%)이었다. 그 외의 탈락 원인은 각 1명씩 발생했다.

Panel 31 TEAEs Leading to Withdrawal by SOC and Preferred Term (APTS)

System Organ Class Preferred Term	PBO n	 (%)	EPTI 100 mg n	 (%)	EPTI 300 mg n	 (%)
Number of Participants	325		327		326	
Participants with TEAEs leading to withdrawal	2	(0.6)	4	(1.2)	4	(1.2)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	0		3	(0.9)	2	(0.6)
Anaphylactic Reaction	0		2	(0.6)	1	(0.3)
Hypersensitivity	0		1	(0.3)	0	
Infusion Related Hypersensitivity Reaction	0		0		1	(0.3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0		1	(0.3)	1	(0.3)
Dysgeusia	0		1	(0.3)	0	
Migraine	0		0		1	(0.3)
PSYCHIATRIC DISORDERS	0		0		1	(0.3)
Suicide Attempt	0		0		1	(0.3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1	(0.3)	0		0	
Diarrhoea	1	(0.3)	0		0	
HEPATOBILIARY DISORDERS	1	(0.3)	0		0	
Hepatic Function Abnormal	1	(0.3)	0		0	

Dictionary: MedDRA - 27.0

19140A FINAL TLF_AE ST_AE_SOC_PREF_WD 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

③ 시험 약물 투여 중단으로 이어진 이상사례

위약 대조 기간 동안 임상시험약물(IMP) 주입을 중단하거나 종료하게 한 TEAE이 발생한 참가자는 총 4명이었다. 이 중 엡티네주맙 100mg 군에서는 3명, 엡티네주맙 300mg 군에서는 1명이 해당되었다.

엡티네주맙 100mg 군에서는 다음과 같은 사례가 발생했다: 1명의 참가자(0.3%)가 중등도의 비강염을 경험했으며, 이는 시험 약물과 probably (상당히 확실함) 관련이 있다고 평가되었다. 1명의 참가자(0.3%)가 경미한 주사 부위 통증을 경험했으며, 이는 시험 약물과 관련이 없다고 평가되었습니다.

1명의 참가자(0.3%)가 중증의 과민반응을 경험했으며, 이는 SAE으로 분류되었고 시험 약물과 probably 관련이 있다고 평가되었습니다. 해당 참가자는 시험에서 탈락했습니다.

또한, 엡티네주맙 300mg 군에서는 1명의 참가자(0.3%)가 경미한 주입 관련 과민반응을 경험했으며, 이는 시험 약물과 probably (상당히 확실함) 관련이 있다고 평가되었습니다.

Table 123 TEAEs Leading to Infusion Interruption or Termination by SOC and Preferred Term (APTS)

System Organ Class Preferred Term	PBO n	 (%)	EPTI 100 mg n	 (%)	EPTI 300 mg n	 (%)
Number of Participants	325		327		326	
Participants with TEAEs leading to infusion interruption or termination	0	(0)	3	(0.9)	1	(0.3)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	0		1	(0.3)	1	(0.3)
Anaphylactic Reaction	0		1	(0.3)	0	
Infusion Related Hypersensitivity Reaction	0		0		1	(0.3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0		1	(0.3)	0	
Injection Site Pain	0		1	(0.3)	0	
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0		1	(0.3)	0	
Nasopharyngitis	0		1	(0.3)	0	

Dictionary: MedDRA - 27.0

19140A FINAL TLF_AE ST_AE_SOC_PREF_II 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

(8) 특별 관심대상 이상사례

투여 이후 발생된 특별관심대상 이상반응(adverse events of special interest, AESI)의 전반적인 발생률은 낮았다. 아나필락시스 반응에 대한 AESI 3 건(엡티네주맙 100mg 투여군에서 2 건, 엡티네주맙 300mg 투여군에서 1 건)과 과민증에 대한 AESI 1 건(엡티네주맙 100mg 투여군)가 중대하였으며, 이는 IMP 와 관련이 있는 것으로 간주되었고 참여자의 시험 철회로 이어졌다. 또한, 주입 관련 과민 반응(엡티네주맙 300mg 투여군)에 대한 중대하지 않은 AESI 1 건이 시험 철회로 이어졌다. 뿐만 아니라, 간 기능 이상 1 건(위약 투여군, 관련이 있는 것으로 간주됨)과 자살 시도 1 건(엡티네주맙 300mg 투여군, 관련이 없는 것으로 간주)으로, 총 2 건의 AESI 가 중대하여 참여자의 시험 철회로 이어졌다. 그외 모든 AESI 는 중대하지 않았으며 참여자의 시험 철회로 이어지지 않았다.

Panel 29 Summary of Treatment-emergent AESIs (APTS)

	PBO (N = 325)	EPTI100 (N = 327)	EPTI300 (N = 326)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of participants with treatment-emergent AESIs	16 (4.9)	20 (6.1)	14 (4.3)
Hypersensitivity and anaphylactic reactions	6 (1.8)	11 (3.4)	6 (1.8)
Events potentially associated with IMP infusion	0 (0.0)	4 (1.2)	3 (0.9)
Cardio-/cerebrovascular disorders	6 (1.8)	4 (1.2)	1 (0.3)
Hepatic events	5 (1.5)	4 (1.2)	3 (0.9)
Suicidal ideation and behaviour	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Seizures	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AESI = adverse event of special interest; APTS = all participants treated set;
EPTI = eptinezumab; IMP = investigational medicinal product; PBO = placebo
Cross-reference: Tables 112,113,114,115,116,117, and 118

(9) 임상시험실적 평가

검사 값, 활력 징후, 심전도(ECG) 매개변수(프리데리시아(Fridericia) 보정 방법을 사용하여 심박수를 보정한 QT 간격[QTcF] 값의 변화 포함), 신체 측정 값에서 베이스라인 대비 평균 변화는 일반적으로 작은 차이로 투여군 간에 유사했으며, 임상적으로 관련된 소견은 없었다. 변수 전반에 걸쳐 베이스라인 후 잠재적으로 임상적으로 유의미한(potentially clinically significant, PCS) 값을 보인 참여자의 비율은 일반적으로 낮았으며 투여군 간에는 임상적으로 관련성 있는 차이가 없었다. 엡티네주맙 300mg 투여군의 참여자 1 명에게 치명적이지 않은 자살 시도 사례가 있었고, 이 사건은 SAE 였으며 IMP 와 관련이 없는 것으로 간주되었다. 그 외, 임상시험의 위약 대비 기간 동안 컬럼비아 자살 심각도 척도(C-SSRS)를 사용하여 평가한 자살 충동이나 행동은 발생하지 않았다.

(10) 활력징후, 신체검사 소견

모든 생체 신호에 대해 기준선 대비 평균 변화량은 치료 그룹 간 유사했으며, 임상적으로 중요한 결과는 없었다. 기준선 이후 PCS 생체 신호가 관찰된 참가자 비율은 일반적으로 낮고 치료 그룹 간 비교 가능했으며, 임상적으로 중요한 결과는 없었습니다.

8) 약동학/약력학 결과

약동학적 평가변수

전체적으로, 유리 ALD403 의 PK 는 용량에 따라 예측 가능하고 일관적이었다. ALD403 100mg 에서 300mg 용량에 대한 평균 총 노출과 최고 노출은 각각 $AUC_{0\text{-last}}$ 에서 19798-61821h*㎍/mL, $AUC_{0\text{-}2016}$ 에서 19916-62302h*㎍/mL, C_{max}에서 37.7-126㎍/mL 의 범위였다. t_{max} 중앙값의 범위는 0.67-0.71 시간이었다. 시간 경과에 따른 예측 수준을 시각적으로 평가한 결과, 12 주차에 항정 상태에 도달했다.

Table 31: Mean (CV) Plasma ALD403 Pharmacokinetic Parameters After a Single IV Administration of ALD403 in Subjects with Chronic Migraine

Plasma PK parameters	ALD403 300 mg Mean (CV); N	ALD403 100 mg Mean (CV); N
N	342	345
$AUC_{0\text{-last}}$ (h*µg/mL)	61821 (29.0); 342	19798 (30.4); 345
$AUC_{0\text{-}2016}$ (h*µg/mL)	62302 (27.8); 326	19916 (27.8); 316
C_{max} (µg/mL)	126 (36.6); 342	37.7 (36.4); 345
t_{max} (h)[a]	0.71 (0.50; 343.05); 342	0.67 (0.50; 1342.42); 345
C_{trough} Day 84 (µg/mL)	9.11 (50.1); 333	2.81 (51.5); 332
C_{trough} Day 168 (µg/mL)	9.83 (47.8); 310	3.19 (63.5); 301

Abbreviations: CV = coefficient of variation; IV = intravenous; N = total number of subjects included; PK = pharmacokinetic
[a] Median (minimum, maximum); N.
Source: Table 14.3.1.6 and Table 14.3.1.7.

9) 면역원성 결과

엡티네주맙 100mg 군과 300mg 군에서 ADA 발생률은 각각 9%와 11%였다. 12주차의 항체 농도는 100mg 군에서 50-14,500(중앙값: 762), 300mg 군에서 50-33,300(중앙값: 302) 범위를 보였다. 중화 항체(NAb) 발생률(ADA 양성 참가자 중 중화 항체 보유 비율)은 100mg 군에서 57%, 300mg 군에서 28%였다.

Table 156 Summary of ADA Sample Results by Visit and Treatment (APTS)

Visit			Treatment Group PBO	EPTI 100 mg	EPTI 300 mg
Week 0	Number of Participants			325	325
	ADA Sample Results, n (%)	ADA Negative		323 (99.4)	320 (98.5
		ADA Positive		2 (0.6)	5 (1.5
	Titre Values	N		2	5
		Median		1271	187
		Min		112	50
		Max		2430	8320
		P25		112	159
		P75		2430	309
Week 12	Number of Participants		316	321	317
	ADA Sample Results*, n (%)	ADA Negative	312 (98.7)	290 (90.3)	279 (88.0
		ADA Positive	4 (1.3)	31 (9.7)	38 (12.0
	Titre Values	N	4	31	38
		Median	143	762	302
		Min	50	50	50
		Max	1070	14500	33300
		P25	72	196	94
		P75	631	2330	1190
Overall	Number of Participants		316	327	326
	ADA Sample Results, n (%)	ADA Negative	312 (98.7)	296 (90.5)	288 (88.3
		ADA Positive	4 (1.3)	31 (9.5)	38 (11.7

Percentages are out of the number of participants with ADA samples at each visit.
*Participants in PBO group with ADA Positive results at Week 12 are pre-existing ADA

19140A FINAL TLF_ADA ST_ADA_VIS 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

Table 157 Results of Neutralizing ADA Samples by Visit and Treatment (APTS)

Visit			Treatment Group PBO	EPTI 100 mg	EPTI 300 mg
Week 0	Number of Participants			325	325
	ADA Sample Results, n (%)	ADA Negative		323 (99.4)	320 (98.5)
		ADA Positive		2 (0.6)	5 (1.5)
	NAb Sample Results, n (%)	NAb Negative		2 (100)	4 (80.0)
		NAb Positive		0 (0)	1 (20.0)
Week 12	Number of Participants		316	321	317
	ADA Sample Results*, n (%)	ADA Negative	312 (98.7)	290 (90.3)	279 (88.0)
		ADA Positive	4 (1.3)	31 (9.7)	38 (12.0)
	NAb Sample Results*, n (%)	NAb Negative	4 (100)	14 (45.2)	28 (73.7)
		NAb Positive	0 (0)	17 (54.8)	10 (26.3)
Overall	Number of Participants		316	327	326
	ADA Sample Results, n (%)	ADA Negative	312 (98.7)	296 (90.5)	288 (88.3)
		ADA Positive	4 (1.3)	31 (9.5)	38 (11.7)
	NAb Sample Results, n (%)	NAb Negative	4 (100)	14 (45.2)	27 (71.1)
		NAb Positive	0 (0)	17 (54.8)	11 (28.9)

Percentages for the ADA Sample Results are out of the number of participants with ADA Samples at each visit.
Percentages for the NAb Sample Results are out of the number of participants with ADA Positive Samples at each visit.
*Participants in PBO group with ADA Positive results at Week 12 are pre-existing ADA

19140A FINAL TLF_ADA ST_ADA_NAB_VIS 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

<u>면역원성 영향 평가 (PK)</u>

임상시험 19140A 및 19140B(popPK 보고서 19140A+19140B)의 데이터를 기반으로 ADA 발생이 엡티네주맙의 약동학(PK)에 미치는 잠재적 영향을 평가했다. NAb는 공변량 모델 검색 후 최종 popPK 모델에 포함되었다. NAb 존재는 청소율에 영향을 미쳤으며($p<0.01$), 평균적으로 NAb 양성 참가자의 청소율은 NAb 음성 참가자보다 38% 높았습니다. 이러한 결과는 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않을 것으로 예

상되며, 엡티네주맙을 사용한 이전 편두통 확인 시험에서 보고된 결과와 일치한다.

면역원성 영향 평가(효능)

ADA 양성 및 음성 참가자 간 기준선 대비 월평균 편두통일(MMD) 변화 분석(표 158) 또는 기준선 대비 MMD 50% 이상 감소 비율(표 159)에서 차이는 없었다.

면역원성 영향 평가(안전성)

ADA 양성 및 음성 참가자를 위한 TEAE는 SOC 및 선호 용어별로 표 160 및 161에 요약되어 있다. ADA 양성 및 음성 참가자 간 TEAE 발생 비율은 유사했다. 과민반응 및 과민성 반응은 SOC 및 선호 용어별로 표 162 및 163에 요약되어 있다. 엡티네주맙 100mg 또는 300mg 군의 ADA 양성 참가자는 과민반응 및 과민성 반응 관련 TEAE를 보고하지 않았다(표 162), 반면 ADA 음성 참가자의 해당 TEAE 비율은 100mg 군에서 3.7%, 300mg 군에서 2.1%였다(표 163).

Table 162 TEAEs of Special Interest by SOC and Preferred Term (APTS): Hypersensitivity and Anaphylactic Reactions in ADA Positive Participants

System Organ Class Preferred Term	EPTI 100 mg n	(%)	EPTI 300 mg n	(%)
Number of Participants	30		36	
ADA Positive Participants with TEAEs of special interest	0	(0)	0	(0)

See the SAP for specification of SMQs/HLTs/HLGTs used for identifying the AESIs
Dictionary: MedDRA - 27.0

19140A FINAL TLF_ADA ST_ADA_TEAE_POS_cat5 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

Table 163 TEAEs of Special Interest by SOC and Preferred Term (APTS): Hypersensitivity and Anaphylactic Reactions in ADA Negative Participants

System Organ Class Preferred Term	EPTI 100 mg n	(%)	EPTI 300 mg n	(%)
Number of Participants	297		290	
ADA Negaive Participants with TEAEs of special interest	11	(3.7)	6	(2.1)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	3	(1.0)	3	(1.0)
Anaphylactic Reaction	2	(0.7)	1	(0.3)
Hypersensitivity	1	(0.3)	0	
Infusion Related Hypersensitivity Reaction	0		2	(0.7)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	6	(2.0)	3	(1.0)
Dermatitis Allergic	1	(0.3)	0	
Dermatitis Atopic	0		1	(0.3)
Dermatitis Contact	1	(0.3)	0	
Eczema	1	(0.3)	1	(0.3)
Rash	1	(0.3)	0	
Rash Maculo-Papular	1	(0.3)	0	
Urticaria	1	(0.3)	1	(0.3)
EYE DISORDERS	1	(0.3)	0	
Conjunctivitis Allergic	1	(0.3)	0	
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1	(0.3)	0	
Infusion Site Hypersensitivity	1	(0.3)	0	

See the SAP for specification of SMQs/HLTs/HLGTs used for identifying the AESIs
Dictionary: MedDRA - 27.0

19140A FINAL TLF_ADA ST_ADA_TEAE_NEG_cat5 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

과민반응 및 과민성 반응 관련 TEAE와 ADA 양성 결과가 동반된 참가자는 사전 존재 ADA를 가진 위약군 2명뿐이었다. 이들은 경미한 알레르기 인후염 및 피부염을 경험했으며, 이는 중증하지 않고 IMP와 관련이 없다고 평가되었다.

종합적으로 ADA 발생과 관련된 안전성 신호는 식별되지 않았다.

<18898: 예방치료 실패 경험 있는 환자 (EM, CM)>

이전에 예방 치료에 실패한 환자의 편두통 예방을 위한 엡티네주맙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한, 연장 기간이 포함된 중재적, 무작위 배정, 이중 맹검, 평행군, 위약 대조 임상시험

1) 목적 및 평가항목

- 1차 목적: 이전 예방 치료 실패 경험이 있는 환자에서 편두통 예방을 위한 엡티네주맙의 유효성 평가
- 1차 평가변수: MMD의 베이스라인 대비 변화 (1-12주차)
- 주요 2차 평가변수: 반응률 MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 50% 감소(1-12 주차), 반응률 MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 75% 감소(1-12 주차), MMD 의 베이스라인 대비 변화(13-24 주차)

• 안전성 목적: 엡티네주맙의 안전성 및 내약성을 평가하기 위함, 엡티네주맙의 장기 안전성 및 내약성을 평가하기 위함

2) 시험 모집단

지난 10년간 2-4가지 편두통 예방 약물을 복용했지만 실패했다는 증거가 문서화되어 있는 CM 또는 EM 환자가 포함되었다.

- 스크리닝 기간 - 스크리닝부터 무작위 배정까지 28-30 일 기간
- 위약 대조 기간 - 위약 또는 엡티네주맙을 사용한 24 주간의 이중 맹검 투여 기간
- 연장 기간 - 위약 대조 기간 종료 후 엡티네주맙을 투여하는 48 주 용량 맹검 기간

• 위약 대조 기간: 환자들은 1: 1:1 비율로 무작위로 배정되어 위약 또는 엡티네주맙 100mg 또는 엡티네주맙 300mg 을 사용하여 24 주간 이중 맹검 투여를 받았으며, 각 투여군은 PBO, EPTI100, EPTI300 으로 언급된다. 무작위 배정은 국가 및 베이스라인의 MHD 수(≤ 14MHD/> 14MHD)에 따라 계층화되었다. 환자들은 베이스라인 방문부터 30 분(최대 45 분)에 걸쳐 정맥내(IV) 주입 방식으로 임상시험용 의약품(IMP)을 투여받았으며, 이후에는 12 주마다(즉, 총 2 회 투여) 투여받았다.

• 연장 기간: 24 주 후, 환자들은 용량 맹검 연장 기간을 시작했다. 위약 대조 기간에 위약 투여군에 배정된 환자들은 1:1 로 무작위 배정되어 엡티네주맙 100mg 또는 엡티네주맙 300mg 을 투여받았으며, 각 투여군은 PBO-EPTI100 및 PBO-EPTI300 으로 언급된다. 위약 대조 기간에 엡티네주맙 100mg 또는 300mg 투여군에 배정된 환자들은 투여를 계속 받았으며, 각 투여군은 EPTI100-EPTI100 및 EPTI300-EPTI300 으로 언급된다.

	PBO		EPTI 100mg		EPTI 300mg		총계	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
무작위 배정된 환자	299		299		294		892	
투여받은 환자(APTS)	298		299		294		891	
시험을 완료한 환자	293	(98.3)	288	(96.3)	284	(96.6)	865	(97.1)
시험을 철회한 환자	5	(1.7)	11	(3.7)	10	(3.4)	26	(2.9)
철회의 주된 이유:								
이상반응	1	(0.3)	1	(0.3)	6	(2.0)	8	(0.9)
유효성 부족	1	(0.3)	3	(1.0)	0		4	(0.4)
임상시험계획서 위반	0		1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)
시험 동의 철회	1	(0.3)	5	(1.7)	2	(0.7)	8	(0.9)
추적관찰 지속 불가	0		1	(0.3)	0		1	(0.1)
기타	2	(0.7)	0		1	(0.3)	3	(0.3)
분석 대상군:								
APRS	299		299		294		892	
APTS	298		299		294		891	
FAS	298		299		293		890	

• 연장 기간 동안의 환자 상태는 아래에 요약되어 있다.

	EPTI 100mg		EPTI 300mg		총계	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
투여받은 환자(APTS_LT)	433		432		865	
시험을 완료한 환자	392	(90.5)	390	(90.3)	782	(90.4)
시험을 철회한 환자	41	(9.5)	42	(9.7)	83	(9.6)
철회의 주된 이유:						
이상반응	3	(0.7)	9	(2.1)	12	(1.4)
유효성 부족	14	(3.2)	13	(3.0)	27	(3.1)
IMP 비순응	0		2	(0.5)	2	(0.2)
임상시험계획서 위반	0		2	(0.5)	2	(0.2)
시험 동의 철회	23	(5.3)	18	(4.2)	41	(4.7)
기타	5	(1.2)	2	(0.5)	7	(0.8)
분석 대상군:						
APTS_LT	433		432		865	
FAS_LT	430		428		858	

인구통계학적 특성은 투여군 간에 유사했다: 환자의 평균 연령은 만 44 세였고, 환자의 대다수는 여성(90%), 만 35 세 초과의 연령 하위군(78%), 백인(96%), 주로 폴란드(29%), 체코(24%), 조지아(20%) 등 유럽 소재 시험 기관에 등록(99%)되어 있었다.

- 전반적으로, 연장 기간을 지속한 환자들의 베이스라인 인구통계학적 특성은 전체 환자의 인구통계학적 특성과 유사했다.
- 두 투여군은 편두통 병력 측면에서 유사하였다. 첫 편두통 진단(CM 또는 EM) 후 평균 기간은 18 년, 첫 편두통 진단 시 평균 연령은 만 26 세였다.
- 스크리닝 기간에 수집된 전자 일지 데이터에 따르면, 환자의 54%는 EM, 46%는 CM 으로 분류되었다.
- 환자의 12%는 스크리닝 방문 시 편두통과 MOH 의 이중 진단을 받았다. 환자의 30%는 조짐편두통 진단을 받았고 일부(5.2%)는 두통 없는 조짐 증상이 있었다.
- 이전 치료 실패의 패턴과 성격은 투여군 간에 유사했다. 환자의 대부분(62%)이 이전에 2 회, 31%는 이전에 3 회, 6.7%는 이전에 4 회의 치료 실패 경험이 있는 환자였다. 가장 흔한 치료 실패 유형은 유효성 부족(100%)과 안전성/내약성 문제(56%)였다. 가장 흔한 치료 실패 약물 유형은 토피라메이트(71%)와 아미트립틸린(57%)이었다.
- 베이스라인에서 환자들의 MMD 는 평균 14 였다(≥ 8MMD 이상은 심각한 것으로 간주).

3) 유효성

검정 전략에 포함된 모든 유효성 분석에서 엡티네주맙 100mg 과 300mg 이 통계적으로 유의미한 투여 유효성($p < 0.0001$)을 나타냈다.

평가변수	N	평균[a]	위약 대비 차이(CI)	반응자(%)	승산비(Odds Ratio)(CI)	p-값
MMD 의 베이스라인 대비 변화(1-12 주차)						
PBO	298	-2.1				
EPTI 300mg	293	-5.3	-3.2 (-3.9; -2.5)			<0.0001
p-값이 < 0.05 이므로 검정은 다음과 같이 계속되었다.						
MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 50% 감소(1-12 주차)						
PBO	298	13.1				
EPTI 300mg	293	49.5		49.5	6.58 (4.41; 10.01)	<0.0001
p-값이 < 0.05 이므로 검정은 다음과 같이 계속되었다.						
MMD 의 베이스라인 대비 변화(1-12 주차)						
PBO	298	-2.1				
EPTI 100mg	299	-4.8	-2.7 (-3.4; -2.0)			<0.0001
p-값이 < 0.05 이므로 검정은 다음과 같이 계속되었다.						
MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 50% 감소(1-12 주차)						
PBO	298	13.1				
EPTI 100mg	299	42.1		42.1	4.91 (3.29; 7.47)	<0.0001
p-값이 < 0.05 이므로 검정은 다음과 같이 계속되었다.						
MMD 의 베이스라인 대비 변화(13-24 주차)						
PBO	295	-2.4				
EPTI 300mg	286	-6.1	-3.7 (-4.5; -3.0)			<0.0001
MMD 의 베이스라인 대비 ≥ 75% 감소(1-12 주차)						
PBO	298	2.0				
EPTI 300mg	293	18.8		18.8	11.43 (5.22; 30.15)	<0.0001

베이스라인 대비 12 주차의 평균 MMD 변화는 위약, 엡티네주맙 100mg, 엡티네주맙 300mg 의 경우 각각 -2.1 일, -4.8 일, -5.3 일이었다. 1 차 평가변수(FAS, MMRM)의 1 차 분석(MMD 의 베이스라인 대비 평균 변화[1-12 주차])에서 두 가지 용량 모두 위약과 임상적으로 유의미한 차이를 보였다(각각 -2.7 일 및 -3.2 일; $p < 0.0001$). 민감도 분석과 1 차 평가변수에 대한 추가 분석 결과는 1 차 분석 결과와 일치했다. 위약 대조 기간에 엡티네주맙을 투여받은 환자에서 나타난 MMD 의 감소는 연장 기간에도 유지되었다.

연장 기간 동안 MMD 의 베이스라인 대비 평균 변화는 엡티네주맙 100mg 을 투여받은 환자의 경우 -5.8 일~ -6.6 일, 엡티네주맙 300mg 을 투여받은 환자의 경우 -5.9 일~ -6.5 일이었다. 위약 대조 기간에 위약을 투여받다가 연장 기간에 엡티네주맙 100mg 또는 300mg 으로 치료제를 변경한 환자에서도 유사한 수준의 MMD 감소가 관찰되었다.

주요 2 차 평가변수의 모든 분석에서 투여 유효성은 두 가지 용량 모두에서 엡티네주맙에 유리했다($p < 0.0001$). 1-12 주차에 반응자 비율에서 임상적으로 관련성 있는 차이가 있었다. MMD 가 베이스라인 대비 ≥ 50% 감소한 환자의 비율은 PBO, EPTI100, EPTI300mg 투여군에서 각각 13%, 42% 및 50%였으며, MMD 가 베이스라인 대비 ≥ 75% 감소한 환자의 비율은 위약, EPTI100, EPTI300 투여군에서 각각 2%, 16%, 19%였다. 또한, 1-12 주차 동안의 베이스라인에 MMD 변화에서 위약과의 차이는 엡티네주맙의 두 용량 모두에서 13-24 주차 동안 유지되었다. 마지막으로, HIT-6 점수의 베이스라인 대비 12 주차까지의 변화를 사용하여 평가한 환자의 자가 보고 일상 생활 수행 능력은 위약보다 엡티네주맙의 두 용량 모두에서 임상적으로 관련되어 더 높았으며, 위약과의 평균 차이는 EPTI100 및 EPTI300 투여군에서 각각 -3.8 점 및 -5.4 점이었다.

4) 안전성

위약 대조 기간

	PBO			EPTI 100mg			EPTI 300mg		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
투여받은 환자	298			299			294		
사망한 환자	0			0			0		
SAE	3	(1.0)	5	6	(2.0)	7	7	(2.4)	8
TEAE	119	(39.9)	234	129	(43.1)	230	122	(41.5)	270
IMP 주입 중단/종료로 이어진 TEAE	0			1	(0.3)	1	3	(1.0)	3
참여 철회로 이어진 TEAE	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	6	(2.0)	6
n = 환자 수; % = 이상반응 발생률; E = 이상반응 수									

전체 TEAE 발생률은 약 40%였으며, 투여군 전반에 고르게 분포했다. SAE 및 참여 철회로 이어진 TEAE 의 전체 발생률은 낮았으며 EPTI100 및 EPTI300 투여군에서 가장 높았다.

- TEAE 발생률이 가장 높은 SOC(투여군 전반에서 14%-18%)는 감염 및 침습(infestation)이었다. 다른 모든 SOC 에서 TEAE 발생률은 어떤 투여군에서도 8.0%를 초과하지 않았으며 일반적으로 투여군 간에 균형을 이루었다.
- 위약 대조 기간 동안 모든 투여군에서 발생률이 1.5%를 초과한 TEAE 는 아래에 요약되어 있다.

대표 용어(MedDRA 버전 25.0)	PBO		EPTI 100mg		EPTI 300mg	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
투여받은 환자	298		299		294	
COVID-19	16	(5.4)	20	(6.7)	17	(5.8)
비인두염	3	(1.0)	5	(1.7)	9	(3.1)
피로	4	(1.3)	2	(0.7)	6	(2.0)
설사	5	(1.7)	0		5	(1.7)
어지러움	5	(1.7)	2	(0.7)	5	(1.7)
구역	4	(1.3)	4	(1.3)	5	(1.7)
요로 감염	5	(1.7)	1	(0.3)	5	(1.7)
상복부 통증	2	(0.7)	5	(1.7)	4	(1.4)
관절통	0		6	(2.0)	4	(1.4)
등허리 통증	4	(1.3)	6	(2.0)	3	(1.0)

- 가장 흔한 TEAE 는 코로나바이러스 감염증 2019(COVID-19)였으며, 각 투여군에서 약 6%의 발생률을 보였다. 코로나 19 와 비인두염(비인두염 발생률은 PBO 투여군에서 1%, EPTI300 투여군에서 3.1%)을 제외하고는 모든 투여군에서 발생률이 > 2%인 TEAE 는 없었다. TEAE 가 발생한 대다수의 환자에서 TEAE 는 경증 또는 중등도였으며, 중증 TEAE 의 발생률은 0.7%(PBO 투여군)에서 2.4%(EPTI300 투여군)까지 다양했다. 모든 투여군에서, 1 명을 초과하는 환자에게 발생한 중증 TEAE 는 없었다.
- 투여 후 발생한 이상반응(adverse events of special interest, AESI)의 전반적인 발생률은 낮았으며, 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등도였다. 심각하고 참여 철회로 이어진 유일한 투여 후 발생 AESI 는 2 건의 아나필락시스 반응 SAE(모두 EPTI300 투여군에서 발생)였으며, 이는 IMP 와 관련이 있는 것으로 간주되었다. 또한, IMP 와 관련이 없는 것으로 간주되는 자살 사고 1 건(PBO 투여군)과 발작 1 건(EPTI300 투여군) 등 2 건의 SAE 가 발생했지만 참여 중단으로 이어지지는 않았으며, 참여 철회로 이어진 심각하지 않은 과민증 1 건(EPTI100 투여군)이 발생했다. 심혈관/뇌혈관 사례의 발생률은 투여군 간에 유사하게 낮았다.
- 사망한 환자는 없었다. 총 16 명의 환자에게서 투여 이후 발생된 SAE 가 발생했다: PBO 투여군 3 명, EPTI100 투여군 6 명, EPTI300 투여군 7 명. 모든 투여군에서 > 1 명의 환자에서 아나필락시스 반응(EPTI300 투여군 환자 2 명)과 COVID-19(EPTI100 투여군 환자 1 명, EPTI300 투여군 환자 2 명)만 발생했다.

- EPTI300 투여군의 환자 중 1 명이 임신했다. 환자가 해당 정보 제공에 동의하지 않았으므로 임신 결과는 알 수 없다.
- 총 4 명의 환자에게서 IMP 주입을 중단하거나 종료해야 하는 TEAE 가 발생했지만 참여를 철회하지는 않았다: EPTI300 투여군에서 환자 1 명은 중등도의 주입 부위 혈관 외 유출을, 환자 1 명은 경증의 메스꺼움을 경험했다. EPTI 투여군에서 각 1 명씩 총 2 명의 환자가 경증의 순환성 허탈을 경험했다. 해당 환자들은 모두 회복되었고, 주입과 관련이 있는 것으로 간주되는 이상반응 없이 모두 두 번째 IMP 를 투여받았다.
- 총 8 명의 환자가 TEAE 로 인해 중단하게 되었으며, 이 중 6 명은 EPTI300 투여군에 속해 있었다. 아나필락시스 반응만 모든 투여군에서 > 1 명의 환자에서 발생했다.
- 실험실 검사 값, 활력 징후, ECG 매개변수(QTcF 값의 변화 포함), 신체 측정 값에서 베이스라인 대비 평균 변화는 일반적으로 작은 차이로 투여군 간에 유사했으며, 임상적으로 관련된 소견은 없었다. 변수 전반에 걸쳐 베이스라인 후 PCS 값을 보인 환자의 비율은 일반적으로 낮았으며 투여군 간에는 임상적으로 관련성 있는 차이가 없었다. 간 효소를 평가한 결과 임상적으로 관련성 있는 결과는 없었다. Hy 의 법칙(Hy's Law) 기준을 충족하는 환자는 없었다.
- PBO 투여군의 1 명의 환자만이 C-SSRS 를 사용하여 평가된 자살 사고 또는 행동(비특이적 적극적 자살 사고)을 경험했으며 해당 환자는 자살 사고 SAE 도 경험하였으나, 참여를 철회하지는 않았다.

위약 대조 기간

연장 기간

	PBO-EPTI100			PBO-EPTI300			EPTI100-EPTI100			EPTI300-EPTI300		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
투여받은 환자	145			148			288			284		
사망한 환자	0			0			0			0		
SAE	2	(1.4)	2	7	(4.7)	9	9	(3.1)	12	9	(3.2)	11
TEAE	72	(49.7)	151	81	(54.7)	208	159	(55.2)	388	148	(52.1)	394
	0			0			1	(0.3)	1	1	(0.4)	1
IMP 주입 중단/종료로 이어진 TEAE												
참여 철회로 이어진 TEAE	0			3	(2.0)	3	3	(1.0)	3	6	(2.1)	6

n = 환자 수; % = 이상반응 발생률; E = 이상반응 수

- 전체 TEAE 발생률은 약 53%였으며, 투여군 간에 고르게 분포했다. SAE 및 참여 철회로 이어진 TEAE 의 전체 발생률은 낮았으며 PBO-EPTI300(SAE 및 참여 철회로 이어진 TEAE) 및 EPTI300-EPTI300(참여 철회로 이어진 TEAE) 투여군에서 가장 높았다.
- TEAE 발생률이 가장 높은 SOC(투여군 전체에 걸쳐 29%-37%)는 감염 및 침습(infestation)이었다. 다른 모든 SOC 에서 TEAE 발생률은 어떤 투여군에서도 10%를 초과하지 않았으며 일반적으로 투여군 간에 균형을 이루었다.

대표 용어	PBO-EPTI100		PBO-EPTI300		EPTI100-EPTI100		EPTI300-EPTI300	
(MedDRA 버전 25.0)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
투여받은 환자	145		148		288		284	
COVID-19	25	(17.2)	31	(20.9)	63	(21.9)	63	(22.2)
비인두염	7	(4.8)	13	(8.8)	19	(6.6)	27	(9.5)
상기도 감염	4	(2.8)	6	(4.1)	13	(4.5)	8	(2.8)
관절통	1	(0.7)	2	(1.4)	6	(2.1)	6	(2.1)
가려움증	1	(0.7)	0		2	(0.7)	6	(2.1)
소화불량	0		1	(0.7)	1	(0.3)	5	(1.8)
위장염	1	(0.7)	1	(0.7)	3	(1 .0)	5	(1.8)
백신 접종 후 증후군	0		1	(0.7)	0		5	(1.8)
부비동염	2	(1.4)	2	(1.4)	4	(1 .4)	5	(1.8)
요로 감염	3	(2.1)	4	(2.7)	3	(1 .0)	5	(1.8)
인두염	0		3	(2.0)	3	(1 .0)	4	(1.4)
상복부 통증	1	(0.7)	3	(2.0)	4	(1 .4)	3	(1.1)
기관지염	1	(0.7)	3	(2.0)	4	(1 .4)	3	(1.1)
방광염	0		5	(3.4)	1	(0.3)	3	(1.1)
편두통	0		1	(0.7)	7	(2.4)	3	(1.1)
구역	1	(0.7)	5	(3.4)	2	(0.7)	3	(1.1)
등허리 통증	1	(0.7)	2	(1.4)	8	(2.8)	2	(0.7)
피로	0		1	(0.7)	5	(1 .7)	2	(0.7)
고혈압	3	(2.1)	0		3	(1 .0)	2	(0.7)
폐경	1	(0.7)	3	(2.0)	1	(0.3)	0	

- 가장 흔한 TEAE 는 COVID-19 로, 약 21%의 발생률을 보였다. COVID-19 와 비인두염(비인두염 발생률은 PBO-EPTI100 투여군에서 4.8%, EPTI300-EPTI300 투여군에서 9.5%)을 제외하고는 모든 투여군에서 발생률이 > 5%인 TEAE 는 없었다. TEAE 가 발생한 대다수의 환자에서 TEAE 는 경증 또는 중등도였으며, 중증 TEAE 의 발생률은 0.7%(PBO-EPTI100 투여군)에서 5.4%(PBO-EPTI300 투여군)까지 다양했다. 편두통을 제외하고, 모든 투여군에서 1 명을 초과하는 환자에서 중증의 TEAE 는 발생하지 않았다.
- AESI 의 전반적인 발생률은 낮았으며, 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등도였다. 심각하고 참여 철회로 이어진 유일한 투여 이후 발생 AESI 는 아나필락시스 반응 SAE 1 건과 기관지 연축 SAE 1 건(모두 PBO-EPTI300 투여군에서 발생)이었으며, 모두 IMP 와 관련이 있는 것으로 간주되었다. 또한, 급성 심근경색(EPTI300-EPTI300 투여군)과 두 개 내 동맥류(EPTI100-EPTI100 투여군) 각 1 건씩 총 2 건의 SAE 가 발생했는데, 이는 IMP 와 관련이 없는 것으로 간주되어 참여 철회로 이어지지 않았다. 심혈관/뇌혈관 이벤트의 발생률은 낮았으며, 위약 대조 기간과 유사한 수준이었다.
- 사망한 환자는 없었다. 총 27 명의 환자에게서 투여 이후 발생 SAE 가 발생했다: PBO-EPTI100 투여군 2 명, PBO-EPTI300 투여군 7 명, 그리고 EPTI100-EPTI100 및 EPTI300-EPTI300 투여군 각각 9 명. 어떤 투여군에서도 > 1 명의 환자에서 발생한 SAE 는 없었다.
- EPTI300-EPTI300 투여군의 환자 중 2 명이 임신했다. 환자 1 명은 건강한 아기를 출산했다. 환자 1 명은 자연 유산을 경험했다. 자연 유산은 IMP 와 관련이 없는 것으로 간주되었다.
- 총 2 명의 환자에서 주입 중단/종료로 이어진 TEAE 가 발생했다. EPTI300-EPTI300 투여군에서 환자 1 명이 주입 중단으로 이어진 경증의 전실신을 경험했다. 해당 환자는 이상반응 없이 후속 주입을 받았다. EPTI100-EPTI100 투여군에서 환자 1 명이 경증의 COVID-19 를 경험했고, 해당 시험 기관에서 IMP 중단을 보고했으나, 해당 IMP 중단은 주입 중단이 아니라 예정보다 2 주 늦게 투여된 주입에 관한 것이므로 IMP 중단은 오류로 보고된 것으로 보인다.
- 총 12 명의 환자(PBO-EPTI300 및 EPTI100-EPTI100 투여군에서 각각 3 명, EPTI300-EPTI300 투여군

에서 6 명)가 참여 철회로 이어진 TEAE 를 경험했다. 임신만 모든 투여군에서 > 1 명의 환자에서 발생했다.

- 실험실 검사 값, 활력 징후, ECG 매개변수(QTcF 값의 변화 포함), 신체 측정 값에서 베이스라인 대비 평균 변화는 일반적으로 작은 차이로 투여군 간에 유사했으며, 임상적으로 관련된 소견은 없었다. 변수 전반에 걸쳐 베이스라인 후 PCS 값을 보인 환자의 비율은 일반적으로 낮았으며 투여군 간에는 임상적으로 관련성 있는 차이가 없었다. 간 효소를 평가한 결과 임상적으로 관련성 있는 결과는 없었다. Hy 의 법칙(Hy's Law) 기준을 충족하는 환자는 없었다.
- 자살 사고나 행동을 보인 환자는 없었다.

5) 면역원성

- 전체 임상시험 기간(0-72 주차) 동안 ADA 검체 양성 환자 비율(투여군 전체에서 10 ~ 14%)이 가장 높았던 시점은 엡티네주맙을 처음 투여한 지 24 주 후(즉, 위약 대조 기간 중 24 주차 및 연장 기간 중 48 주차)였으며, 이후 그 비율은 감소했고 72 주차에는 1 ~ 4%였다.
- 엡티네주맙 용량과 ADA 의 발생률 또는 역가 사이의 관계는 밝혀지지 않았다. 투여군 간에 NAb 양성 반응을 보인 환자 비율에 임상적으로 관련성 있는 차이는 관찰되지 않았다.
- ADA 양성인 환자에서 TEAE 를 평가한 결과, ADA 형성과 관련된 어떠한 안전성 실마리정보도 나타나지 않았다.

<013: 장기 안전성 (CM)>

만성 편두통 환자를 대상으로 정맥 주사로 투여한 ALD403 의 안전성을 평가하기 위한 공개 라벨 제 3 상 임상시험.

1) 목적 및 평가항목

1 차 시험 목적은 만성 편두통 환자를 대상으로 정맥(IV) 주사로 투여한 ALD403 반복 투여의 장기적 안전성을 평가하기 위함이다.

2) 시험 모집단

본 임상시험에서 등록되어 투여를 받은 시험대상자 수는 128 명이었다.

전반적으로 119 명(93.0%)의 시험대상자가 1 차 투여 단계(36 주차)를 완료했고, 101 명(78.9%)의 시험대상자가 2 차 투여 단계(84 주차)를 완료하였다. 총 100 명(78.1%)의 시험대상자가 본 임상시험을 완료(104 주차)하였다.

1 차 투여 단계의 경우 12 주 간격으로 4 회의 ALD403 투여가 포함되었다. 2 차 투여 단계의 경우 12 주 간격으로 4 회의 추가적인 ALD403 투여가 포함되었다. 1 차 투여 단계에서는 0 일차와 2, 4, 8, 12, 24, 36 주차에 방문이 이루어졌으며, 대상이 되는 시험대상자들은 0 일차와 12, 24, 36 주차에 ALD403 을 IV 주사로 4 회 투여받았다. 1 차 투여 단계에서 4 회의 ALD403 주사를 모두 투여받은 시험대상자들은 2 차 투여 단계를 시작할 수 있었다. 2 차 투여 단계에서 시험대상자들은 ALD403 을 IV 주사로 최대 4 회 추가 투여받아 총 8 회의 투여를 받았다.

3) 안전성

본 임상시험에서 사망 사례는 보고되지 않았다. 3 명(3.9%)의 시험대상자가 중대한 TEAE 를 경험하였다. 전반적으로 91 명(71.1%)의 시험대상자가 최소 1 가지 이상의 TEAE 를 경험했고, 18 명(14.1%)의 시험대상자는 임상시험용 약물과 관련된 것으로 간주되는 TEAE 를 경험하였다. ALD403 투여와 관련된

대부분의 TEAE 의 중증도는 경증 또는 중등도였다. 중대한 TEAE 를 경험한 시험대상자는 13 명(10.2%)이었다. 임상시험용 약물 투여 철회를 초래한 TEAE를 경험한 시험대상자는 8 명(6.3%)이고, 임상시험용 약물 투여 중단을 초래한 TEAE를 경험한 시험대상자는 10 명(7.8%)이었다.

PT 에 따라 가장 빈번하게 보고된 TEAE 는 비인두염(18 명[14.1%] 시험대상자), 상기도 감염(10 명[7.8%]의 시험대상자), 부비동염(10 명[7.8%]의 시험대상자), 인플루엔자(8 명[6.3%]의 시험대상자)이었다.

모든 과민성 TEAE 는 투여 시 발생했으며, 중증도는 경증 또는 중등도였고, 치료 없이 해소되었거나 임상시험 실시기관에서 표준 의료 서비스를 통해 효과적으로 관리되었다. 시험자가 보고한 아나필락시스 반응인 단일 TEAE 에는 현재 임상 표현이 아나필락시스로 분류되기 위해 필요한 호흡곤란이나 심혈관 손상의 임상적 증거가 없었다.

전반적으로 10 명(7.8%)의 시험대상자가 임상시험용 약물 투여 중단을 초래하는 TEAE 를 경험하였다. 임상시험용 약물 투여 중단을 초래한 가장 빈번하게 보고된 TEAE 는 주입 부위 혈관 외 유출(6 명[4.7%] 시험대상자)이었다. 주입 부위 혈관 외 유출로 인해 임상시험용 약물 투여 중단이 발생한 모든 사례는 중증도가 경증이었으며, 임상시험용 약물과 관련이 없는 것으로 간주되었고, 병행 치료 없이 당일에 해소되었다.

전체적으로, 다음과 같이 8 명(6.3%)의 시험대상자에게서 시험약 투여 철회로 이어진 TEAE 가 나타났다. 임상시험용 약물 투여 철회를 초래한 가장 빈번하게 보고된 TEAE 는 과민증(3 명[2.3%]의 시험대상자)이었다.

전반적으로 21 명(16.4%)의 시험대상자가 투여 후 발생한 AESI 를 경험하였다. PT 에 따라 가장 빈번하게 보고된 투여 후 발생한 AESI 는 주입 부위 혈관 외 유출(6 명[4.7%] 시험대상자)과 과민증(각 5 명[3.9%] 시험대상자)이었다. PT 에 따라 가장 빈번하게 보고된 임상시험용 약물 관련 투여 후 발생한 AESI 는 과민증(5 명[3.9%] 시험대상자)이었다. PT 에 따라 기타 모든 임상시험용 약물 관련 투여 후 발생한 AESI 는 시험대상자의 < 1%에서 보고되었다.

임상시험 기간 동안 임상 실험실, 활력 징후 또는 심전도 결과에서 임상적으로 관련된 추세는 확인되지 않았다. 어떠한 시험대상자도 프리데리시아(Fridericia) 공식을 사용하여 수정된 QT(QTcF) 간격이 > 500ms 이거나 QTcF 간격이 베이스라인 대비 > 60ms 에서 증가한 것으로 보고되지 않았다. 1 명의 시험대상자는 QTcF 간격이 > 480ms-500ms 인 심전도 결과를 가지고 있는 것으로 보고되었다. 해당 시험대상자의 심전도는 선정 검사 시 469ms, 12 주차에 482ms, 36 주차(투여 후)에 483ms 의 QTcF 간격을 보였으며, 이는 시험자에 의해 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 간주되었다.

4) PK

단회 투여 후, 최고 수준에 도달한 후, 유리 ALD403 의 평균 농도 값은 약 12 주 기간 동안 비교적 느린 소실기로 감소하였다. 전반적으로, 유리 ALD403 의 평균 투여 전 혈장 농도는 투여 후 약 12 주 이내에 정상 상태에 도달하는 것으로 나타났다. ALD403 300mg 을 단회 투여한 후, 평균 혈장 ALD403 $AUC_{0\text{-}last}$ 및 $AUC_{0\text{-}\infty}$는 각각 53163h*μg/mL 및 60135h*μg/mL 이었다. 평균 혈장 ALD403 C_{max}는 106 μg/mL, 평균 $t_{½}$은 674 시간, t_{max} 중앙값은 0.72 시간이었다. $AUC_{0\text{-}last}$ 및 $AUC_{0\text{-}\infty}$과 C_{max} 의 시험대상자 간 변동성은 38.7%-71.6%이었다.

5) 면역원성

임상시험용 약물을 투여받은 시험대상자의 18.0%(23/128 명)에서 항약물 항체가 생성되었으며, 이러한 시험대상자 중 39.1%(9/23 명)는 중화 가능성이 있는 ADA 를 보유하였다. ADA 양성 결과를 보인 시험

대상자의 수는 최대 24 주차까지 시간이 지남에 따라 증가했으며, 그 이후 104 주차까지 감소하였다. ADA 가 생성된 시험대상자 중 5.3%(6/113 명)는 48 주차에 양성, 4.0%(4/101 명)는 72 주차에 양성, 모든 시험대상자는 104 주차에 ADA 음성으로 나타났다. 항원결정기 특이성에 대한 특성 분석 결과, ADA 양성 반응을 보인 47.5%(28/59)가 ALD403 의 상보성 결정 부위에 대한 것이며, 5.1%(3/59)는 항체 프레임워크에 대한 것으로 나타났다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

<002: 1b상, PBO 대 EPTI 1000mg (EM)>

삽화성 편두통을 빈번하게 경험하는 환자들을 대상으로 정맥 주사로 투여한 단회 투여 ALD403 의 안전성, 약물동태학적 특성, 유효성을 평가하기 위한 평행군, 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 대조 제 1b 상 임상시험

<005: 2상, 용량-반응 평가, EPTI 10-300mg (CM)>

만성 편두통 환자들을 대상으로 정맥 주사로 투여한 ALD403 의 유효성, 안전성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 평행군, 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 대조, 용량-범위 제 2 상 임상시험

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

<안전성 통합자료>

11건의 완료된 임상 약리 시험, 12건의 완료된 안전성 및 유효성 임상시험(편두통 10건, 군발 두통 2건) 및 1건의 실제 사용 환경에서의 유효성 (real-world effectiveness) 시험의 데이터를 기반으로 평가되었다. 확증적 편두통 시험 4건에 대한 안전성 자료를 제시하였다.

- 확증적 편두통 시험 (완료된 임상시험 4건) - 011, 19140A(위약 대조 기간, 1-12주차),006, 18898A(위약 대조 기간, 1-24주차)

(1) 노출

대상자 현황

- 확증적 편두통 시험

  총 1,211명의 대상자가 위약에, 2,618명의 대상자가 엡티네주맙 30, 100 또는 300mg에 노출되었다. 엡티네주맙 100mg 및 300mg 투여군의 중단 비율(각각 9.2% 및 9.7%)은 위약 투여군(10%)과 유사했지만, 30mg 투여군(26%)에서는 더 높았다.

Table 6 Confirmatory Migraine Trials: Disposition (APRS)

	PBO		EPTI 30 mg		EPTI 100 mg		EPTI 300 mg		Not Treated		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
APRS	1211		219		1205		1194		65		3894	
APTS	1211	(100)	219	(100)	1205	(100)	1194	(100)	0		3829	(98.3)
Completed	1089	(89.9)	161	(73.5)	1094	(90.8)	1078	(90.3)	0		3422	(87.9)
Withdrawn	122	(10.1)	58	(26.5)	111	(9.2)	116	(9.7)	65	(100)	472	(12.1)

Trials included: 18898A (W1-24), 19140A(W1-12), ALD403-CLIN-006, and ALD403-CLIN-011

Regulatory FINAL TLF_Participants ST_DISP_PBO_4 03JUN2025 ADaM:20MAY2025

모든 투여군에서 가장 흔한 중단 사유는 위약과 엡티네주맙 100mg 및 300mg 투여군에서 약 3.7%, 30mg 투여군에서 14%가 동의 철회로 나타났다. 이상반응으로 인해 참여를 중단한 대상자 비율은 위

약 투여군에서 0.9%, 엡티네주맙 30, 100, 300mg 투여군에서 각각 5.0%, 1.2%, 2.0%였다.

Table 7 Confirmatory Migraine Trials: Withdrawals (APTS)

		Treatment Group									
		PBO		EPTI 30 mg		EPTI 100 mg		EPTI 300 mg		Total	
Number of Participants		1211		219		1205		1194		3829	
Reason for Withdrawal n (%)	Adverse event	11	(0.9)	11	(5.0)	14	(1.2)	24	(2.0)	60	(1.6)
	Lack of efficacy	20	(1.7)	2	(0.9)	11	(0.9)	8	(0.7)	41	(1.1)
	Withdrawal of consent	45	(3.7)	30	(13.7)	45	(3.7)	42	(3.5)	162	(4.2)
	Lost to follow-up	33	(2.7)	10	(4.6)	26	(2.2)	28	(2.3)	97	(2.5)
	Other	13	(1.1)	5	(2.3)	15	(1.2)	14	(1.2)	47	(1.2)

Trials included: 18898A (W1-24), 19140A(W1-12), ALD403-CLIN-006, and ALD403-CLIN-011

Regulatory FINAL TLF_Participants ST_WTDS_4 03JUN2025 ADaM:20MAY2025

노출

- 확증적 편두통 시험에서의 노출

  확증적 편두통 시험에서 1,211명의 대상자가 위약을, 2,618명의 대상자가 엡티네주맙을 투여받았다. 전체적으로, 대상자의 대부분은 2회 주입받았으며(51%), 그 다음으로 1회(29%), 4회(18%), 3회(1.2%) 순으로 주입받았다. 이 패턴은 위약 투여군과 엡티네주맙 100mg 및 300mg 투여군에서 유사하게 나타났다. 엡티네주맙 30mg 투여군에서는, 대상자의 대부분(76%)이 4회 주입받았다.

Table 25 Confirmatory Migraine Trials: Number of Infusions (APTS)

		Treatment Group									
		PBO		EPTI 30 mg		EPTI 100 mg		EPTI 300 mg		Total	
Number of Participants		1211		219		1205		1194		3829	
Total number of infusions n (%)	1	374	(30.9)	25	(11.4)	367	(30.5)	357	(29.9)	1123	(29.3)
	2	661	(54.6)	10	(4.6)	650	(53.9)	647	(54.2)	1968	(51.4)
	3	9	(0.7)	17	(7.8)	11	(0.9)	10	(0.8)	47	(1.2)
	4	167	(13.8)	167	(76.3)	177	(14.7)	180	(15.1)	691	(18.0)

Trials included: 18898A (W1-24), 19140A(W1-12), ALD403-CLIN-006, and ALD403-CLIN-011

Regulatory FINAL TLF_Participants ST_EXP_4 03JUN2025 ADaM:20MAY2025

인구학적 특성

- 확증적 편두통 시험

  전반적으로, 확증적 편두통 시험의 인구통계학적 정보 및 기타 특성은 위약 투여군과 엡티네주맙 30, 100, 300mg 투여군 간에 균형이 잘 이루었다(표 10-12).

  대상자의 평균 연령은 만 42세였으며, 만 > 35세(69%) 및 < 65세(98%)의 연령대가 대부분을 차지했다. 대다수는 여성(87%), 백인(76%), 북미(36%) 또는 유럽(48%) 지역 출신이었고, 아시아인은 16%, 흑인은 4.9%였다.

  위약과 엡티네주맙 100mg 및 300mg 투여군의 평균 베이스라인 체중과 BMI는 유사했으며(각 투여군에서 약 72kg 및 26kg/m^2), 엡티네주맙 30mg 투여군의 평균 베이스라인 체중과 BMI는 각각 82kg 및 29.9kg/m^2로 나타났다. 확증적 편두통 시험 대상자의 베이스라인 심혈관 위험 인자는 표 13에 요약되어 있다.

심혈관 위험 인자는 일반적으로 위약 투여군과 엡티네주맙 투여군 간에 균형을 이루었다. 전체적으로, 대상자의 43%가 심혈관 위험 인자를 ≥ 1개 가지고 있었고(위약: 42%, 엡티네주맙 투여군: 43%) 대상자의 13%가 심혈관 위험 인자를 ≥ 2개 가지고 있었다(위약: 15%, 엡티네주맙 투여군: 13%). 가장 흔한 베이스라인 심혈관 위험 인자는 비만이었다(위약: 22%, 엡티네주맙 투여군: 22%).

(2) 안전성 결과

① 사망

엡티네주맙 임상 개발 프로그램에서 임상시험 기간 중 사망한 대상자는 없다

② 중대한 이상반응

- **확증적 편두통 시험의 SAE**

투여 후 발생한 SAEs 발생률은 낮았으며, 위약 투여군(1.7%)과 전체 EPTI 투여군(1.5%)에서 서로 유사했다. 위약 또는 전체 EPTI 투여군에서 ≥ 2명의 대상자에게서 보고된 투여 후 발생한 SAEs는 다음과 같다:

- 아나필락시스 반응:
- 엡티네주맙 100mg 투여군의 대상자 2명(0.2%)
- 엡티네주맙 300mg 투여군의 대상자 3명(0.3%)
- COVID-19:
- 엡티네주맙 100mg 투여군의 대상자 1명(< 0.1%)
- 엡티네주맙 300mg 투여군의 대상자 2명(0.2%)
- 자살 시도:
- 엡티네주맙 100mg 투여군의 대상자 1명(< 0.1%)
- 엡티네주맙 300mg 투여군의 대상자 2명(0.2%)
- 유방암:
- 엡티네주맙 300mg 투여군의 대상자 2명(0.2%)
- 신석증:
- 위약 투여군의 대상자 1명(< 0.1%)
- 엡티네주맙 30mg 투여군의 대상자 1명(0.5%)
- 엡티네주맙 100mg 투여군의 대상자 1명(< 0.1%)
- 발작:
- 엡티네주맙 300mg 투여군의 대상자 2명(0.2%)
- 편두통:
- 위약 투여군 대상자 2명 (0.2%)
- 엡티네주맙 100mg 투여군 대상자 1명 (<0.1%)
- 실신:
- 위약 투여군 대상자 2명 (0.2%)
- 엡티네주맙 100mg 투여군 대상자 1명 (<0.1%)

또한, 투여 후 발생한 SAEs인 과민증은 엡티네주맙 100mg 투여군의 대상자 1명에서, 우울증 자살 충동은 엡티네주맙 100mg 투여군의 대상자 1명에서, 자살 생각은 위약 및 엡티네주맙 100mg 투여군 대상자

각각 1명에서 보고되었다.
위의 사례 중, 아나필락시스 반응 및 과민증의 SAEs만 IMP와 관련된 것으로 간주되었다(목록 3).
경험한 대상자 수가 <2명인 다른 SAEs의 경우, 대부분 IMP와 관련이 없는 것으로 간주되었다(목록 3).

③ 중단으로 이어진 이상반응

- **확증적 편두통 시험에서 중단으로 이어진 이상반응**

  투여 중단으로 이어진 TEAEs의 발생률은 위약 투여군에서 0.9%, 전체 EPTI 투여군에서 1.9% 이었다. 위약 또는 전체 EPTI 투여군에서 ≥ 2명의 대상자에게서 보고된 투여 중단으로 이어진 TEAEs는 다음과 같다.

  • 과민증:
  - 엡티네주맙 30mg 투여군의 대상자 4명(1.8%)
  - 엡티네주맙 100mg 투여군의 대상자 2명(0.2%)
  - 엡티네주맙 300mg 투여군의 대상자 8명(0.7%)
  • 아나필락시스 반응:
  - 엡티네주맙 100mg 투여군의 대상자 2명(0.2%)
  - 엡티네주맙 300mg 투여군의 대상자 3명(0.3%)
  • 고혈압:
  - 엡티네주맙 30mg 투여군의 대상자 1명(0.5%)
  - 엡티네주맙 100mg 투여군의 대상자 1명(< 0.1%)
  • 편두통:
  - 위약 투여군의 대상자 1명(< 0.1%)
  - 엡티네주맙 300mg 투여군의 대상자 2명(0.2%)

  고혈압(엡티네주맙 30mg 투여군)과 편두통(위약 투여군)을 제외하고, 위의 모든 사례는 IMP와 관련이 있는 것으로 간주되었다(목록 6). 경험한 대상자 수가 < 2명인, 중단으로 이어진 기타 사례의 경우 대부분 IMP와 관련이 없는 것으로 간주되었다.

④ IMP 주입 중단/종료로 이어진 이상반응

- **확증적 편두통 시험에서 IMP 주입 중단/종료로 이어진 이상반응**

IMP 주입 중단/종료로 이어진 TEAEs의 발생률은 위약 투여군에서 0.5%, 전체 EPTI 투여군에서 1.2%이었다.
IMP 주입 중단/종료로 이어진 가장 흔하게 보고된 TEAEs는 주입 또는 투여 부위 문제로, 주입 부위 혈관 외 유출이 가장 흔하게 보고되었다(위약: 6명[0.5%], 전체 EPTI: 12명[0.5%]). 총 8명의 대상자(0.3%)가 과민증을 보였으며(모두 전체 EPTI 투여군), 전체 EPTI 투여군에서 각각 1명(< 0.1%)의 대상자에서 IMP 주입 중단/종료로 이어진 아나필락시스 반응과 주입 관련 과민 반응이 발생했다. 이러한 흔한 주입 중단 사례 중 과민증, 아나필락시스 반응, 주입 관련 과민 반응은 IMP와 관련이 있는 것으로 간주되었다(목록 7). 다른 모든 사례는 모든 투여군에서 ≤ 2명의 대상자에게서 보고되었다.

⑤ TEAE

• **확증적 편두통 시험에서의 TEAE**

TEAEs를 보인 대상자 대부분은 경증 또는 중등도의 TEAEs를 경험했으며(표 48), 위약 투여군(1.9%)과 전체 EPTI 투여군 (1.8%) 간에 중증 TEAEs의 발생률은 낮고 서로 유사했다. 모든 엡티네주맙 투여군에서 > 1명의 대상자에게 발생한 중증 TEAEs는 아나필락시스 반응 (300mg 투여군), 담석증 (100mg 투여군), 심전도 T파 역전 (300mg 투여군), 편두통 (100mg 투여군)이었으며 위약 투여군에서 > 1명의 대상자에게 발생한 중증 TEAEs는 편두통, 발목 골절, 관절통, 실신이었다. IMP와 관련이 있는 것으로 간주된 TEAEs의 전체 발생률은 위약 투여군(7.8%)이 전체 EPTI 투여군(12%)보다 낮았다.

위약 또는 전체 EPTI 투여군에서 ≥ 0.5%의 발생률을 보인 관련이 있는 TEAEs는 요약 정리되었으며(패널 7), 이는 어지럼증, 메스꺼움, 피로감 (각 1.2%), 과민증, 가려움증, 관절통 (각 0.5%) 이었다. 중증의 관련이 있는 TEAEs는 (표 52 및 53) 주요 우울증 (엡티네주맙 30mg), 조짐편두통 및 대퇴감각이상증 (모두 엡티네주맙 300mg 투여군), 아나필락시스 반응 (엡티네주맙 100 및 300mg), 미각 장애 (엡티네주맙 100mg), 심인성 발작(엡티네주맙 300mg)이었다.

패널 7 확증적 편두통 시험: 전체 EPTI 투여군(APTS)에서 발생률이 ≥ 0.5%인 관련이 있는 TEAEs

대표 용어	PBO		EPTI 30mg		EPTI 100mg		EPTI 300mg		전체 EPTI	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
대상자 수	1,211		219		1,205		1,194		2,618	
어지럼증	6	(0.5)	6	(2.7)	11	(0.9)	15	(1.3)	32	(1.2)
메스꺼움	10	(0.8)	4	(1.8)	11	(0.9)	17	(1.4)	32	(1.2)
피로감	6	(0.5)	2	(0.9)	14	(1.2)	15	(1.3)	31	(1.2)
과민증	0		4	(1.8)	2	(0.2)	8	(0.7)	14	(0.5)
소양증	0		1	(0.5)	8	(0.7)	5	(0.4)	14	(0.5)
관절통	1	(< 0.1)	0		5	(0.4)	7	(0.6)	12	(0.5)

교차 참조: 표 51

⑥ 특별관심대상 이상사례

과민증 및 아나필락시스 반응, 잠재적으로 주입과 관련된 사례, 심혈관/뇌혈관 질환, 발작, 간 관련 사례, 자살 생각 및 행동이 특별관심대상 이상사례로 선정되었다.

확증적 편두통 시험에서, 투여 후 발생한 전체 AESIs 발생률은 위약 투여군에서 5.9%, 전체 EPTI 투여군에서 8.2%로 나타났으며, 엡티네주맙 용량과 AESIs 발생률 간에는 뚜렷한 관계가 없었다.

위약 투여군보다 엡티네주맙 투여군에서 더 높은 발생률을 보인 사례는 과민증 및 아나필락시스 반응(위약: 2.0%, 전체 EPTI: 3.5%)과 IMP 주입과 관련이 있을 수 있는 사례(위약: 0.9%, 전체 EPTI: 2.6%)였다.

패널 8 확증적 편두통 시험: 투여 후 발생한 AESIs(APTS) 요약

	PBO		EPTI 30 mg		EPTI 100 mg		EPTI 300 mg		전체 EPTI	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
대상자 수	1,211		219		1,205		1,194		2,618	
투여 후 발생한 AESIs를 보인 대상자 수	72	5.9	24	11.0	96	8.0	95	8.0	215	8.2
자살 생각 및 행동	2	0.2	0	0.0	5	0.4	2	0.2	7	0.3
발작	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.2	2	0.1
간 관련 사례	15	1.2	5	2.3	11	0.9	12	1.0	28	1.1
과민증 및 아나필락시스 반응	24	2.0	9	4.1	37	3.1	46	3.9	92	3.5
심혈관/뇌혈관 관련 사례	26	2.1	5	2.3	25	2.1	11	0.9	41	1.6
IMP 주입과 잠재적으로 관련이 있는 사례	11	0.9	8	3.7	29	2.4	32	2.7	69	2.6

시험: 18898A (W1-24), 19140A (W1-12), ALD403-CLIN-006, ALD403-CLIN-011

Regulatory FINAL TLF_AE AESI_SUM_MIGFL 03JUN2025 ADaM:20MAY2025

1) 과민증 및 아나필락시스 반응

확증적 편두통 시험에서, 위약 투여군 24명(2.0%), 엡티네주맙 30mg 투여군 9명(4.1%), 엡티네주맙 100mg 투여군 37명(3.1%), 엡티네주맙 300mg 투여군 46명(3.9%)에서 과민증 및 아나필락시스 반응이 발생했다.

확증적 편두통 시험에서 발생한 과민증 및 아나필락시스 반응의 AESIs 중 다음과 같은 총 6건의 이상반응이 SAEs였다: 아나필락시스 반응 5건 및 과민증 1건(섹션 2.2.2), 모든 SAEs는 IMP와 관련이 있는 것으로 간주되었으며 중단으로 이어졌다(목록 3).

2) 주입과 관련 가능성이 있는 사례

확증적 편두통 시험에서, 위약 투여군 11명(0.9%), 엡티네주맙 30mg 투여군 8명(3.7%), 엡티네주맙 100mg 투여군 29명(2.4%), 엡티네주맙 300mg 투여군 32명(2.7%)에서 IMP 주입과 잠재적으로 관련이 있는 사례가 발생했다.

IMP 주입과 관련이 있을 수 있는 AESI 사례 중 SAEs(표 30) 또는 중단으로 이어진 사례는 없었다(표 36).

주입 부위 혈관 외 유출 사례(위약 투여군 5명, 엡티네주맙 30mg 투여군 3명, 100mg 투여군 4명, 300mg 투여군 6명)만 IMP 주입 중단/종료로 이어졌으며, 각각 6명, 3명, 4명, 5명이었다(표 40). 위약 투여군에서 차이가 발생한 이유는 1명의 대상자에게 IMP 주입 중단으로 이어진 주입 부위 혈관 외 유출이 발생했으나, 이는 IMP 투여 후 > 7일 시점에 발생하여 AESI로 기록되지 않았기 때문이다.

3) 심혈관/뇌혈관 질환

확증적 편두통 시험에서 위약 투여군 26명(2.1%), 엡티네주맙 30mg 투여군 5명(2.3%), 엡티네주맙 100mg 투여군 25명(2.1%), 엡티네주맙 300mg 투여군 11명(0.9%)에서 심혈관/뇌혈관 질환이 발생했다(표 82 및 83).

AESI 심혈관/뇌혈관 질환 중 SAEs는 없었다(표 30).

위약 또는 전체 EPTI 투여군에서 발생률이 ≥ 0.5%인 TEAEs (위약, 전체 EPTI)는 고혈압(1.0%, 0.7%) 및

혈압 상승(0.7%, 0.5%)이었다. 다음과 같이 두 사례 모두 투여 중단으로 이어졌다(위약, 엡티네주맙 30, 100, 300mg)(표 36).

- 고혈압(12, 1, 10, 7명) - 엡티네주맙 30mg 및 100mg 투여군에서 각각 1명
- 혈압 상승(8, 1, 8, 3명) - 엡티네주맙 100mg 투여군에서 1명

다른 모든 TEAEs는 위약 또는 전체 EPTI 투여군에서 ≤0.2%로 보고되었다. 확증적 편두통 시험에서 QT 연장의 TEAEs는 없었다(표 47).

4) 발작

확증적 편두통 시험에서 대상자 2명 (0.2%) (모두 엡티네주맙 300mg 투여군)이 발작을 경험했다(표 84). 해당 사례는 IMP와 관련이 없는 것으로 간주되는 SAEs(표 30)였으며, 대상자 1명에서 중단으로 이어졌다(목록 3).

5) 간 관련 사례

확증적 편두통 시험에서 위약 투여군 15명(1.2%), 엡티네주맙 30mg 투여군 5명(2.3%), 엡티네주맙 100mg 투여군 11명(0.9%), 엡티네주맙 300mg 투여군 12명(1.0%)에서 간 관련 사례가 발생했다(표 86 및 87).
간기능 이상(위약 투여군)을 제외하고, AESI 간 관련 사례 중 SAEs는 없었으며(표 30), 해당 사례는 IMP와 관련이 있는 것으로 간주되어 투여 중단으로 이어졌고(목록 3), 그 외 간 관련 사례 중 투여 중단으로 이어진 것은 없었다.

6) 자살 생각 및 행동

C-SSRS를 사용하여 자살 생각 및 행동도 평가했다(섹션 4.4 참조).
확증적 편두통 시험에서, 위약 투여군 2명(0.2%), 엡티네주맙 30mg 투여군 0명, 엡티네주맙 100mg 투여군 5명(0.4%), 엡티네주맙 300mg 투여군 2명(0.2%)에서 자살 생각 및 행동이 발생했다(표 88 및 89).
AESIs 자살 생각 및 행동 중 다음과 같이 총 6건의 사례가 SAEs였다: 자살 시도 3건, 자살 생각 2건, 우울증 자살 충동 1건(섹션 2.2.2 및 표 30). 모든 SAEs는 IMP와 관련이 없는 것으로 간주되었다(목록 3). 중단으로 이어진 SAE는 자살 시도(엡티네주맙 300mg 대상자 1명)였다(표 36).

⑦ 이상반응 및 노출

시험 011, 19140A 및 006에서 엡티네주맙 AUC와 TEAEs의 관계를 분석했다. 각 개인에 대한 AUC 값은 PopPK 모델(M5.3.3.5, popPK 보고서 ALD403-088-PK)에서 도출되었다.
전체 TEAEs 발생률은 위약 투여군(45%)과 전체 EPTI(48%) 투여군 간에 유사했다. SOC 및 AUC 사분위수 구간별 TEAEs 발생률이나 개인별 대표 용어 및 AUC 사분위수 구간별 TEAEs 발생률의 패턴에는 뚜렷한 관계가 없었다. Q1, Q2, Q3, Q4의 전체 TEAEs 발생률은 각각 57%, 44%, 41%, 50%였다.

⑧ 임상 실험실 평가

엡티네주맙 임상 개발 프로그램 전반에 걸쳐, 임상 실험실 검사에서 관찰되거나 발견된 어떠한 사항도 엡티네주맙의 전반적인 안전성에 대한 우려를 제기하지 않았다. 안전성 우려로 인한 진행 중인 시험에 대한 변경은 없었다.

베이스라인 이후 PCS 실험실 수치를 보인 대상자의 비율은 일반적으로 낮았고 투여군 간에 유사했으며, 임상적으로 관련성 있는 소견은 없었다.

⑨ 활력징후

엡티네주맙 임상 개발 프로그램 전반에 걸쳐, 활력 징후 수치, 체중 또는 ECG 매개변수에서 관찰되거나 발견된 어떠한 사항도 엡티네주맙의 전반적인 안전성에 대한 우려를 제기하지 않았다. 안전성 우려로 인한 진행 중인 시험에 대한 변경은 없었다.

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

2025년 2월 20일 데이터 컷오프 날짜 기준으로, 엡티네주맙의 전 세계 누적 투여 횟수는 12주마다 1회 주입을 가정했을 때 약 741,660회 주입, 환자-년 노출량으로는 171,284 PYE로 추정된다.

2025년 2월 20일 데이터 컷오프 날짜 기준으로, 총 10,659건의 시판 후 사례가 보고되었으며, 이 중 52%(n = 5,509)는 시판 후 능동적 수집 출처(주로 환자 지원 프로그램 및 조사)에서, 48%(n = 5,150)는 자발적으로 보고된 사례였다. 대다수의 사례(9,752건[91%])는 중대하지 않은 사례였다.

10,659건의 시판 후 사례에는 총 21,566건의 ADRs이 포함되어 있었다. 21,566건의 ADRs은 20,276건(94%)의 중대하지 않은 ADRs과 1,290건(6%)의 중대한 ADRs로 구성되었다.

가장 흔하게 보고된 ADRs은 전신 장애 및 투여 부위 병태(n = 7,113), 신경계 질환(n = 4,225), 호흡기, 흉부 및 종격동 장애(n = 2,028), 위장관 질환(n = 1,715)의 SOCs에서 발생했다.

가장 흔하게 보고된 대표 용어는 다음과 같다. 약물 효과 없음(n = 2,743), 편두통(n = 1,684), 두통(n = 1,045), 치료 반응 단축(n = 837), 피로감(n = 696), 구역(n = 616), 부적절한 제품 투여 일정(n = 471), 약물 효과 기대 이하(n = 467), 어지러움(n = 441), 인후 자극(n = 371), 소양증(n = 311), 코막힘(n = 278). 그 외 대표 용어는 < 250건(환자-년 노출량 1,000PYE 당 < 1.5 ADRs 보고율)으로 보고되었다.

가장 흔하게 보고된 대표 용어 중 다수는 효과 부족(약물 효과 없음, 치료 반응 단축, 약물 효과 기대 이하)과 관련되거나, 편두통이라는 기저 질환의 일반적인 증상(편두통, 두통, 구역, 어지러움)이었다. 이러한 사례의 높은 보고율은 환자의 경험이나 엡티네주맙이 편두통에 미치는 효과 기대치에 대한 정보를 수집하는 환자 지원 프로그램 및 조사 등 시판 후 능동적 수집 자료의 상대적으로 많은 사례 수(약 50%, 위 내용 참조)로 설명될 수 있다. 부적절한 제품 투여 일정이라는 용어는 엡티네주맙의 사용 때문이 아니라 주로 물류 문제(예: 여행, COVID-19, 보험 문제)로 인해 12주 1회 일정에 따라 엡티네주맙을 투여하지 않은 경우를 의미한다. 전반적으로, 이러한 사례는 엡티네주맙의 안전성 위험으로 간주되지 않는다.

그 외 흔하게 보고된 대표 용어인 피로, 인후 자극, 가려움증, 코막힘은 주입과 시간적으로 밀접한 경우가 많았으며, 과민증 및 주입 관련 반응의 징후 또는 증상으로 간주되었다.

SMQs 과민증, 혈관 부종, 아나필락시스 반응(좁은 범위)을 기준으로, 총 812건의 사례가 보고되었으며, 여기에는 과민증과 관련된 889건의 ADRs이 포함된다. 대표 용어인 과민증(n = 237) 외에도, 기타 대표 용어에는, 예를 들어 발진(n = 164), 두드러기(n = 107), 아나필락시스 반응(n = 58), 약물 과민증(n = 38), 안면 부종(n = 38), 인두 부종(n = 26), 주입 관련 반응(n = 25) 등이 포함된다. 대부분의 과민증 ADRs은 중대하지 않았다.

과민증이 발생한 812건 중 678건(83%)은 중대하지 않았고 134건(17%)은 중대했다.

중대한 과민증의 보고율은 1,000 PYE 당 0.8건 또는 주입 1,000회 당 0.2건이다. 134건의 중대한 사례에는 139건의 과민증 SAEs가 포함되어 있다. 가장 흔하게 보고된 과민증 SAEs는 아나필락시스 반응(n = 58)이었다. 대부분의 사례는 주입 중 또는 주입 당일에 발생했다. 결과가 보고된 경우, 대부분의 경우 환자가 회복되었거나 회복 중이었다. 치명적인 과민증 사례는 없었다.
전반적으로, 누적된 시판 후 데이터는 임상시험 데이터에 부합하는 것으로 간주되었다.
환자 경험 또는 기저 질환의 증상과 관련된 사례 외에, 가장 흔하게 보고된 사례는 과민증 및 주입 관련 반응 또는 그 증상이다. 대부분의 과민증은 중대하지 않았고, 임상 환경에서 일반적으로 잘 관리되었으며, 환자들은 투여 후 회복되었다. 시판 후 자료에서 추가적인 안전성 문제는 확인되지 않았다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 완료된 유효성 및 안전성 시험에서 약 4,000 명의 대상자가 엡티네주맙을 투여받았다.
  편두통 예방 치료에 대한 엡티네주맙의 유효성은 시험 011 및 006 에서 규명되었으며, CM 과 EM 에서 각각 엡티네주맙 100mg 과 300mg 의 유효성이 유사하다는 것이 설득력있게 입증되었다.
  4 건의 확증적 편두통 시험은 모두 긍정적이었고, 엡티네주맙 100mg 및 300mg 의 1 차 및 대부분의 주요 2 차 평가변수에 대해 이전 예방 치료 실패 경험자 및/또는 MOH를 가진 대상자를 포함하여 EM 및/또는 CM 에서의 편두통 예방 치료에 대한 강력한 유효성을 입증했다. 유효성 결과는 두 용량 모두에서 통계적으로 유의미하고 임상적으로 의미 있는 것으로 나타났다.
  PROs의 결과는 확증적 편두통 시험에서 위약을 투여받은 대상자들보다 엡티네주맙 100mg 및 300mg 을 투여받은 대상자들에게서 더 큰 개선을 보였다. 이러한 개선은 환자보고 질병 부담과 건강 관련 삶의 질에서 임상적으로 의미 있는 여러 측면과 관련이있다.
  EM 또는 CM 이 있는 대상자에 대한 데이터를 종합해 볼 때, 성인 편두통 예방에 대한 엡티네주맙의 임상적으로 의미 있는 유효성이 투여 후 1 일차부터 나타나고 투여 기간 내내 유효성이 지속되는 것이 입증되었다.
  연령, 성별, 인종, 지역이 엡티네주맙의 투여 유효성에 미치는 영향은 뚜렷하지 않았다. 따라서, 확증적 편두통 임상시험 전반에서 일관되게 관찰된 이와 유사한 결과들은 엡티네주맙의 예방 치료가 보다 폭넓은 환자군에서도 유익함을 입증한다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 완료된 임상시험 및 현재 진행 중인 임상시험에서 >5,900 명의 대상자가 엡티네주맙을 투여받았으며, >1,600 명의 대상자가 ≥ 1 년 동안 엡티네주맙을 투여받았다. 편두통 예방 치료를 위한 엡티네주맙 100mg 또는 300mg 투여는 성인에서 단기 및 장기투여에서 안전하고 내약성이 우수했다. TEAEs 에 대한 용량-반응 관계는 뚜렷하지 않았다. 성별, 연령, 체중, 인종 또는 지역에 따른 엡티네주맙의 안전성 프로파일의 차이는 나타나지 않았다. 엡티네주맙의 식별된 ADRs 은 과민증 (아나필락시스 반응)과 주입 관련 반응이었다.이러한 반응의 대부분은 중대하지 않았으며 주입 중에 발생했다. 중대한 과민증과 아나필락시스 반응은 흔하지 않았다(0.2%).

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성) 편두통에 대한 엡티네주맙 임상 개발 프로그램은 광범위하다. 1 차 및 주요 2 차 유효성 평가변수는 편두통 연구에서 의약품의 유효성을 결정하는 표준에 해당되므로 임상적으로 매우 중요한 지표로 간주된다. 또한, 엡티네주맙을 투여받는 대상자에 대한 효과의 임상적 관련성을 확인하기 위해 PROs를 임상시험에 포함시켰다.

  단기 및 장기 치료 모두에서, 엡티네주맙 100mg 및 300mg 은 EM 과 CM 환자에서 치료효과를 나타냈으며, 이에는 이전에 예방 치료에 실패한 환자 및 만성 편두통과 MOH 의이중 진단을 받은 환자도 포함된다. 이는 엡티네주맙 편두통 임상 개발 프로그램 전반의 임상시험에서 공통적으로 확인된 결과이다. 4 건의 확증적 편두통 임상시험 모두에서, 주요 평가 변수(1~12 주차 월간 편두통 일수(MMDs)의 베이스라인 대비변화)의 주요 분석법(FAS, ANCOVA/MMRM)은 위약 대비 엡티네주맙 100mg 및300mg 투여군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 이 차이는 임상적으로도 유의미한 수준으로 평가된다.

  시험 011, 19140A, 18898A 에서 1-12 주차 베이스라인 대비 월간 편두통 일수(MMDs)가≥50% 감소한 대상자 비율, 1-4 주차 및 1-12 주차 베이스라인 대비 MMDs 가 ≥75% 감소한 참여자 비율 분석 결과, 엡티네주맙 100mg 및 300mg 투여군 모두 위약 대비치료 효과가 우수했으며, 모든 비교에서 $p < 0.01$ 의 통계적 유의성을 보였다. 또한, 두 용량 모두 위약 대비 오즈비(odds ratio)가 모든 비교에서 >2 이었다. 시험 006 에서는 1-12 주차 베이스라인 대비 MMDs 가 ≥50% 및 ≥75% 감소한 참여자 비율 분석에서,엡티네주맙 300mg 투여군은 위약 대비 오즈비가 2 이상이며($p < 0.05$), 엡티네주맙 100mg 투여군은 각각 1.7($p < 0.05$), 1.5($p = 0.11$)로 나타났다.

  엡티네주맙이 다른 anti-CGRP 단일클론항체(mAb)와 차별화되는 점 중 하나는 빠른효과 발현이다. 첫 투여 다음 날(Day 1), 엡티네주맙 100mg 및 300mg 투여군에서 편두통 경험 비율이 위약군보다 낮았으며, 이 빠른 효과 발현은 진행 중인 편두통 발작에 대한 급성 효과로도 확인되었다 (시험 18903A). 뿐만 아니라, 편두통 빈도 감소 외에도, 엡티네주맙은 편두통 및 두통 발작의 중증도 또한 감소시켰다.

  월 평균 급성 두통 치료제 사용 일수 역시 엡티네주맙 100mg 및 300mg 투여군에서 위약군보다 베이스라인 대비 더 크게 감소하였다.

  확증적 편두통 임상시험에서의 PROs 결과는 엡티네주맙 투여군에서 환자가 보고한 질병 부담과 건강 관련 삶의 질의 다양한 임상적으로 의미 있는 측면에서 위약군 대비 더 큰 개선을 나타냈으며, 이는 환자가 체감하는 질병 부담 감소 및 삶의 질 향상을 반영한다.

  면역원성이 엡티네주맙 효능에 미치는 영향에 대한 증거는 없다.

  엡티네주맙은 CGRP 경로를 표적으로 하는 단일클론항체 중 유일하게 IV 방식으로 투여된다. 12 주 간격으로 IV 주사하는 엡티네주맙은 투여 빈도가 낮아 환자의 치료순응도를 높이고, 더 자주 (월 1 회) 피하주사 및 자가투여 하는 다른 anti-CGRP mAb 에비해 환자 부담을 줄여준다. 이러한 순응도는 장기 임상시험에서 관찰된 높은유지율에도 반영되어 있으며, 이는 다른 anti-CGRP mAb 보다도 더 높은 수준이다. 또한 IV 투여 방식은 100% 생체이용률을 제공하여 빠른 효능 발현을 가능하게 한다.

  종합적인 데이터를 통해, 엡티네주맙은 EM 및 CM 환자, 이전에 예방 치료 실패 경험이 있는 환자, 만성 편두통과 MOH 를 동시에 진단받은 환자를 포함한 다양한 환자군에대해 다양한 평가 변수에서 유효함이 입증되었다. 더불어, 엡티네주맙은 빠른 효능발현을 보여, 환자가 가능한 한 빠르게 편두

통 부담을 경감하는 데 매우 중요한 치료옵션임을 시사한다. 이러한 결과들은 임상적으로 의미가 크며, EM 및 CM 환자에게중요한 임상적 가치를 갖는다.

- 위해성) 엡티네주맙의 안전성 및 내약성 평가는 대규모 임상 개발 프로그램에서 얻은 데이터를 기반으로 한다. 완료된 임상시험 및 현재 진행 중인 임상시험에서 약 >5,900 명의 대상자가 엡티네주맙을 투여받았으며, >1,600 명의 대상자가≥ 1 년 동안 엡티네주맙을 투여받았다. 또한, > 170,000 년의 환자 노출 기간을 통해 시판 후 경험 데이터도 확보되어 있다.

  편두통 예방 치료를 위해 100mg 또는 300mg 용량의 엡티네주맙을 사용한 치료는 안전하고 내약성이 우수했다. SAEs, 철회로 이어진 TEAEs, IMP 주입 중단 또는 종료로 이어진 TEAEs 가 발생한 대상자의 비율은 낮았다(모두 ≤ 5.5%). TEAEs에 대한 용량반응 관계는 뚜렷하지 않았다.

  최대 96 주(8 회 주입)까지 투여한 결과 장기 투여와 관련된 안전성 실마리정보는 나타나지 않았다. 식별된 ADRs 은 과민증 (아나필락시스 반응 포함)과 주입 관련 반응이었다. 이러한 반응의 대부분은 중대하지 않았으며 주입 중에 발생했다. 중대한 과민증과 아나필락시스 반응은 흔하지 않았다(0.2%). 과민 반응은 가장 흔한 철회로 이어진 TEAEs 였다.

  (중대한) 과민증 및 주입 관련 반응의 위험은 적절한 라벨을 통해 관리할 수 있다. 또한, 엡티네주맙은 숙련된 의료 전문가가 감독하는 환경에서 투여되며, 임상 진료의일환으로 적절한 치료를 위한 적절한 조치를 취할 것으로 기대할 수 있다. 따라서,이러한 위험은 의료진이 잘 이해하고 있으며 임상에서 잘 관리되고 있는 것으로 간주된다.

  주입 부위 반응이 가장 흔하게 보고된 IMP 중단 또는 종료로 이어진 TEAEs 였지만, 엡티네주맙과 위약에서 유사한 발생률로 드물게 발생했다(< 1%). 가장 빈번하게 발생한 주입 부위 반응은 주입 부위 혈관 외 유출이었다(엡티네주맙과 위약 투여군에서 ≤ 0.5%).

  심혈관/뇌혈관 사례의 AESIs 는 위약 투여군과 엡티네주맙 투여군에서 유사한 발생률로 발생했다. 그러나, 임상적으로 유의미한 심혈관 질환이 있는 대상자는 임상시험에서 제외되었기 때문에 이 모집단에 대한 데이터는 제한적이다.

  비임상 및 임상 데이터에 따르면 임신 중 사용에 부정적인 영향을 미친다는 근거는 없다. 하지만, 임신 중 사용에 대한 사용 가능한 데이터는 제한적이다.

  임상적으로 유의미한 심혈관 질환이 있는 대상자와 임신 중 사용에 대한 제한된 데이터는 (위해성 관리 계획에 따라) 미국과 유럽 연합에서 실시하는 글로벌 PASS에서 다루고 있다. 인종이 엡티네주맙의 심혈관 위험 또는 임신 결과에 영향을 미친다는 근거가 없으며, 아시아 환자들이 심혈관 질환의 더 높은 기저 위험을 가지거나 부정적인 임신 결과의 더 높은 위험을 가진다는 근거도 없으므로, 글로벌 PASS 는아시아 환자들에 대한 위험에 대해서도 정보를 제공할 것이다. ADAs 형성이 안전성에 미치는 영향에 대한 근거는 없었다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 완료된 편두통 임상시험 중 한국인 대상자가 포함된 임상시험은 2 건으로, 임상시험 19139A(편두통과 MOH 를 동시에 진단받은 환자 대상)와 임상시험 19140A(CM 환자 대상)가 있다.

  임상시험 19139A 는 소규모 시험(n = 193 명)이었다. 모든 1 차 및 주요 2 차 평가변수에 대한 분석

에서 엡티네주맙 100mg 이 수치적으로 유리하게 나왔지만, 1 차 평가변수의 1 차 분석에서는 위약 대비 엡티네주맙의 통계적으로 유의미한 이점을 보여주지 못했다.

임상시험 19140A 는 시험의 목표가 달성되어 긍정적인 결과를 얻었다. 1 차 평가변수(MMDs 의 베이스라인대비 변화[1-12 주차])의 1 차 분석에서 엡티네주맙 100mg 과 300mg 모두 위약과 통계적으로 유의미한 차이를 보였다(각각 -2.4 일 및 -2.7 일, 두 용량 모두에서 $p < 0.0001$).

- 임상시험 19139A 보다 더 많은 수의 한국인이 임상시험 19140A 에 참여했다(무작위 배정된 한국인 대상자 수: 91 명 대 18 명). 임상시험 19140A 는 규모가 크고(n = 978) 완건한 시험이었으며, 가장 많은 수의 한국인 대상자를 포함했으므로, 글로벌 임상 개발 프로그램의 데이터를 한국인 편두통 환자에 연결하는 가교 데이터로 사용될 예정이다.

[19140A]

6.6.1.3.1. 19140A 개요

임상시험 19140A 는 한국, 일본, 중국, 대만, 유럽(조지아, 폴란드, 슬로바키아, 스페인)에서 무작위 배정, 이중 맹검, 병행군, 위약 대조 시험으로 진행되었다.

임상시험의 위약 대조 기간 동안 대상자들은 무작위로 위약 또는 엡티네주맙(100 또는 300mg)에 배정되었다. 임상시험의 방법론과 결과에 대한 자세한 내용은 임상시험 결과보고서(CTR)에서 확인할 수 있다.

가교 역할을 목적으로 한국인 하위 모집단에서 엡티네주맙의 유효성과 안전성을 유럽 백인 하위 모집단과 비교했다. 참고로 전체 시험 모집단과 동양인 하위 모집단(즉, 한국, 일본, 중국, 대만 대상자)의 결과가 제시되어 있다.

6.6.1.3.2. 대상자

임상시험 대상자 상태는 표 1-3 에 요약되어 있다. 총 983 명의 대상자를 1:1:1 비율로 무작위 배정하여 위약(n = 328), 엡티네주맙 100mg(n= 328) 또는 엡티네주맙 300mg(n = 327)을 투여했다.

■ 명의 한국인 대상자를 무작위 배정하여 위약(n = ■), 엡티네주맙 100mg(n = ■) 또는 엡티네주맙 300mg(n = ■)을 투여했다. (민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)

358 명의 백인 대상자를 무작위 배정하여 위약(n = 120), 엡티네주맙 100mg(n = 120) 또는 엡티네주맙 300mg(n = 118)을 투여했다.

623 명의 동양인 대상자를 무작위 배정하여 위약(n = 208), 엡티네주맙 100mg(n = 208) 또는 엡티네주맙 300mg(n = 207)을 투여했다.

전체 시험 모집단에서 시험을 완료한 대상자의 비율은 96%로 높았다. 시험을 완료한 대상자의 비율은 한국인 하위 모집단과 백인 하위 모집단이 유사했다(각각 99% 대 97%). 동양인 하위 모집단에서 시험을 완료한 대상자의 비율은 95%였다.

[redacted]

표 2 상태, 아시아

상태 이벤트	PBO n	%	EPTI 100mg n	%	EPTI 300mg n	%	총계 n	%
무작위 배정된 모든 시험 대상군	208		208		207		623	
투여받은 모든 시험 대상군	206		208		207		621	
전체 분석 대상군	206	(100)	205	(98.6)	206	(99.5)	617	(99.4)
시험을 완료한 대상자	197	(95.6)	199	(95.7)	195	(94.2)	591	(95.2)
시험을 중단한 대상자	9	(4.4)	9	(4.3)	12	(5.8)	30	(4.8)

완료 및 중단은 APTS 의 위약 대조 기간 동안 시험을 완료하거나 중단한 대상자를 의미한다.

19140A FINAL Sub_Participants ST_DISP_ASIA 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

표 3 상태, 백인

상태 이벤트	PBO n	%	EPTI 100mg n	%	EPTI 300mg n	%	총계 n	%
무작위 배정된 모든 시험 대상군	120		120		118		358	
투여받은 모든 시험 대상군	119		119		117		355	
전체 분석 대상군	119	(100)	118	(99.2)	116	(99.1)	353	(99.4)
시험을 완료한 대상자	117	(98.3)	117	(98.3)	112	(95.7)	346	(97.5)
시험을 중단한 대상자	2	(1.7)	2	(1.7)	5	(4.3)	9	(2.5)

완료 및 중단은 APTS 의 위약 대조 기간 동안 시험을 완료하거나 중단한 대상자를 의미한다.

19140A FINAL Sub_Participants ST_DISP_WH 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

6.6.1.3.2. 베이스라인 인구통계학적 특성 및 유효성 변수

베이스라인 인구통계학적 특성은 표 4-6 에 요약되어 있다. 전체 시험 모집단의 베이스라인 시점 연령 중앙값은 만 42 세였다. 베이스라인에서 한국인 하위 모집단의 연령 중앙값은 만 47 세, 백인 하위 모집단의 연령 중앙값은 만 42 세였으며 동양인 하위 모집단의 연령 중앙값은 만 42 세였다.

여성이 86%로 구성된 전체 시험 모집단과 마찬가지로, 한국인(여성 97%), 백인(여성 87%), 동양인(여성 85%) 하위 모집단에서 여성이 남성보다 더 많았다.

전체 시험 대상자 중 절반(50%)이 베이스라인에서 ≥ 17 MMDs 를 보였다. 한국인 하위 모집단에서 베이스라인에 ≥ 17 MMDs 를 보인 대상자 비율은 61%로, 이는 백인 하위 모집단의 52%, 동양인 하위 모집단의 49%에 비해 높았다.

편두통 병력은 표 7-9 에 요약되어 있다.

전체 시험 모집단의 베이스라인 편두통 진단 시 연령 중앙값은 만 39 세였다. 편두통 진단 시 연령 중앙값은 한국인과 백인 하위 모집단에서 동일(만 39 세)했다. 동양인 하위 모집단의 편두통 진단 시 연령 중앙값은 만 38 세였다.

편두통 유병 기간과 관련하여, 전체 시험 모집단의 평균 유병 기간은 베이스라인 시점에 4.5 년이었다. 한국인 하위 모집단의 평균 편두통 유병 기간은 6.3 년으로, 백인 하위 모집단의 4.5 년보다 길었다. 아시아 하위 모집단의 경우, 평균 유병 기간은 4.4 년이었다.

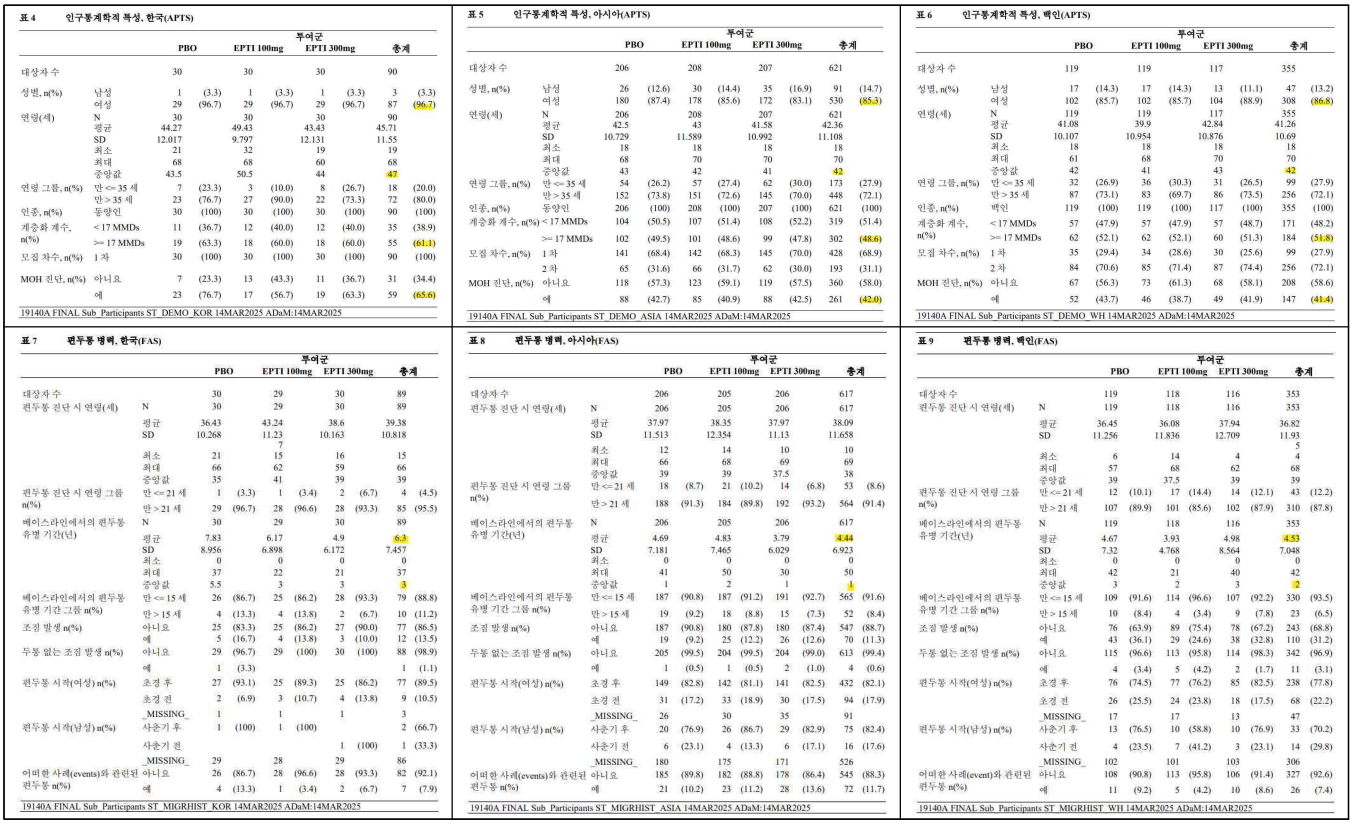


표 4 인구통계학적 특성, 한국(APTS)

			투여군							
		PBO		EPTI 100mg		EPTI 300mg		총계	
대상자 수		30		30		30		90	
성별, n(%)	남성	1	(3.3)	1	(3.3)	1	(3.3)	3	(3.3)
	여성	29	(96.7)	29	(96.7)	29	(96.7)	87	(96.7)
연령(세)	N	30		30		30		90	
	평균	44.27		49.43		43.43		45.71	
	SD	12.017		9.797		12.131		11.55	
	최소	21		32		19		19	
	최대	68		68		60		68	
	중앙값	43.5		50.5		44		47	
연령 그룹, n(%)	만 <= 35 세	7	(23.3)	3	(10.0)	8	(26.7)	18	(20.0)
	만 > 35 세	23	(76.7)	27	(90.0)	22	(73.3)	72	(80.0)
인종, n(%)	동양인	30	(100)	30	(100)	30	(100)	90	(100)
계층화 계수, n(%)	< 17 MMDs	11	(36.7)	12	(40.0)	12	(40.0)	35	(38.9)
	>= 17 MMDs	19	(63.3)	18	(60.0)	18	(60.0)	55	(61.1)
모집 차수, n(%)	1 차	30	(100)	30	(100)	30	(100)	90	(100)
MOH 진단, n(%)	아니요	7	(23.3)	13	(43.3)	11	(36.7)	31	(34.4)
	예	23	(76.7)	17	(56.7)	19	(63.3)	59	(65.6)

19140A FINAL Sub_Participants ST_DEMO_KOR 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

표 5 인구통계학적 특성, 아시아(APTS)

			투여군							
		PBO		EPTI 100mg		EPTI 300mg		총계	
대상자 수		206		208		207		621	
성별, n(%)	남성	26	(12.6)	30	(14.4)	35	(16.9)	91	(14.7)
	여성	180	(87.4)	178	(85.6)	172	(83.1)	530	(85.3)
연령(세)	N	206		208		207		621	
	평균	42.5		43		41.58		42.36	
	SD	10.729		11.589		10.992		11.108	
	최소	18		18		18		18	
	최대	68		70		70		70	
	중앙값	43		42		41		42	
연령 그룹, n(%)	만 <= 35 세	54	(26.2)	57	(27.4)	62	(30.0)	173	(27.9)
	만 > 35 세	152	(73.8)	151	(72.6)	145	(70.0)	448	(72.1)
인종, n(%)	동양인	206	(100)	208	(100)	207	(100)	621	(100)
계층화 계수, n(%)	< 17 MMDs	104	(50.5)	107	(51.4)	108	(52.2)	319	(51.4)
	>= 17 MMDs	102	(49.5)	101	(48.6)	99	(47.8)	302	(48.6)
모집 차수, n(%)	1 차	141	(68.4)	142	(68.3)	145	(70.0)	428	(68.9)
	2 차	65	(31.6)	66	(31.7)	62	(30.0)	193	(31.1)
MOH 진단, n(%)	아니요	118	(57.3)	123	(59.1)	119	(57.5)	360	(58.0)
	예	88	(42.7)	85	(40.9)	88	(42.5)	261	(42.0)

19140A FINAL Sub_Participants ST_DEMO_ASIA 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

표 6 인구통계학적 특성, 백인(APTS)

			투여군							
		PBO		EPTI 100mg		EPTI 300mg		총계	
대상자 수		119		119		117		355	
성별, n(%)	남성	17	(14.3)	17	(14.3)	13	(11.1)	47	(13.2)
	여성	102	(85.7)	102	(85.7)	104	(88.9)	308	(86.8)
연령(세)	N	119		119		117		355	
	평균	41.08		39.9		42.84		41.26	
	SD	10.107		10.954		10.876		10.69	
	최소	18		18		18		18	
	최대	61		68		70		70	
	중앙값	42		41		43		42	
연령 그룹, n(%)	만 <= 35 세	32	(26.9)	36	(30.3)	31	(26.5)	99	(27.9)
	만 > 35 세	87	(73.1)	83	(69.7)	86	(73.5)	256	(72.1)
인종, n(%)	백인	119	(100)	119	(100)	117	(100)	355	(100)
계층화 계수, n(%)	< 17 MMDs	57	(47.9)	57	(47.9)	57	(48.7)	171	(48.2)
	>= 17 MMDs	62	(52.1)	62	(52.1)	60	(51.3)	184	(51.8)
모집 차수, n(%)	1 차	35	(29.4)	34	(28.6)	30	(25.6)	99	(27.9)
	2 차	84	(70.6)	85	(71.4)	87	(74.4)	256	(72.1)
MOH 진단, n(%)	아니요	67	(56.3)	73	(61.3)	68	(58.1)	208	(58.6)
	예	52	(43.7)	46	(38.7)	49	(41.9)	147	(41.4)

19140A FINAL Sub_Participants ST_DEMO_WH 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

표 7 편두통 명백, 한국(FAS)

			투여군							
		PBO		EPTI 100mg		EPTI 300mg		총계	
대상자 수		30		29		30		89	
편두통 진단 시 연령(세)	N	30		29		30		89	
	평균	36.43		43.24		38.6		39.38	
	SD	10.268		11.23 7		10.163		10.818	
	최소	21		15		16		15	
	최대	66		62		59		66	
	중앙값	35		41		39		39	
편두통 진단 시 연령 그룹 n(%)	만 <= 21 세	1	(3.3)	1	(3.4)	2	(6.7)	4	(4.5)
	만 > 21 세	29	(96.7)	28	(96.6)	28	(93.3)	85	(95.5)
베이스라인에서의 편두통 유병 기간(년)	N	30		29		30		89	
	평균	7.83		6.17		4.9		6.3	
	SD	8.956		6.898		6.172		7.457	
	최소	0		0		0		0	
	최대	37		22		21		37	
	중앙값	5.5		3		3		3	
베이스라인에서의 편두통 유병 기간 그룹 n(%)	만 <= 15 세	26	(86.7)	25	(86.2)	28	(93.3)	79	(88.8)
	만 > 15 세	4	(13.3)	4	(13.8)	2	(6.7)	10	(11.2)
조짐 발생 n(%)	아니요	25	(83.3)	25	(86.2)	27	(90.0)	77	(86.5)
	예	5	(16.7)	4	(13.8)	3	(10.0)	12	(13.5)
두통 없는 조짐 발생 n(%)	아니요	29	(96.7)	29	(100)	30	(100)	88	(98.9)
	예	1	(3.3)					1	(1.1)
편두통 시작(여성) n(%)	초경 후	27	(93.1)	25	(89.3)	25	(86.2)	77	(89.5)
	초경 전	2	(6.9)	3	(10.7)	4	(13.8)	9	(10.5)
	MISSING	1		1		1		3	
편두통 시작(남성) n(%)	사춘기 후	1	(100)	1	(100)			2	(66.7)
	사춘기 전					1	(100)	1	(33.3)
	MISSING	29		28		29		86	
이미한 사례(events)와 관련된 편두통 n(%)	아니요	26	(86.7)	28	(96.6)	28	(93.3)	82	(92.1)
	예	4	(13.3)	1	(3.4)	2	(6.7)	7	(7.9)

19140A FINAL Sub_Participants ST_MIGRHIST_KOR 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

표 8 편두통 명백, 아시아(FAS)

			투여군							
		PBO		EPTI 100mg		EPTI 300mg		총계	
대상자 수		206		205		206		617	
편두통 진단 시 연령(세)	N	206		205		206		617	
	평균	37.97		38.35		37.97		38.09	
	SD	11.513		12.354		11.13		11.658	
	최소	12		14		10		10	
	최대	66		68		69		69	
	중앙값	39		39		37.5		38	
편두통 진단 시 연령 그룹 n(%)	만 <= 21 세	18	(8.7)	21	(10.2)	14	(6.8)	53	(8.6)
	만 > 21 세	188	(91.3)	184	(89.8)	192	(93.2)	564	(91.4)
베이스라인에서의 편두통 유병 기간(년)	N	206		205		206		617	
	평균	4.69		4.83		3.79		4.44	
	SD	7.181		7.465		6.029		6.923	
	최소	0		0		0		0	
	최대	41		50		30		50	
	중앙값	1		2		1		1	
베이스라인에서의 편두통 유병 기간 그룹 n(%)	만 <= 15 세	187	(90.8)	187	(91.2)	191	(92.7)	565	(91.6)
	만 > 15 세	19	(9.2)	18	(8.8)	15	(7.3)	52	(8.4)
조짐 발생 n(%)	아니요	187	(90.8)	180	(87.8)	180	(87.4)	547	(88.7)
	예	19	(9.2)	25	(12.2)	26	(12.6)	70	(11.3)
두통 없는 조짐 발생 n(%)	아니요	205	(99.5)	204	(99.5)	204	(99.0)	613	(99.4)
	예	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(1.0)	4	(0.6)
편두통 시작(여성) n(%)	초경 후	149	(82.8)	142	(81.1)	141	(82.5)	432	(82.1)
	초경 전	31	(17.2)	33	(18.9)	30	(17.5)	94	(17.9)
	MISSING	26		30		35		91	
편두통 시작(남성) n(%)	사춘기 후	20	(76.9)	26	(86.7)	29	(82.9)	75	(82.4)
	사춘기 전	6	(23.1)	4	(13.3)	6	(17.1)	16	(17.6)
	MISSING	180		175		171		526	
이미한 사례(events)와 관련된 편두통 n(%)	아니요	185	(89.8)	182	(88.8)	178	(86.4)	545	(88.3)
	예	21	(10.2)	23	(11.2)	28	(13.6)	72	(11.7)

19140A FINAL Sub_Participants ST_MIGRHIST_ASIA 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

표 9 편두통 명백, 백인(FAS)

			투여군							
		PBO		EPTI 100mg		EPTI 300mg		총계	
대상자 수		119		118		116		353	
편두통 진단 시 연령(세)	N	119		118		116		353	
	평균	36.45		36.08		37.94		36.82	
	SD	11.256		11.836		12.709		11.93 5	
	최소	6		14		4		4	
	최대	57		68		62		68	
	중앙값	39		37.5		39		39	
편두통 진단 시 연령 그룹 n(%)	만 <= 21 세	12	(10.1)	17	(14.4)	14	(12.1)	43	(12.2)
	만 > 21 세	107	(89.9)	101	(85.6)	102	(87.9)	310	(87.8)
베이스라인에서의 편두통 유병 기간(년)	N	119		118		116		353	
	평균	4.67		3.93		4.98		4.53	
	SD	7.32		4.768		8.564		7.048	
	최소	0		0		0		0	
	최대	42		21		40		42	
	중앙값	3		2		3		2	
베이스라인에서의 편두통 유병 기간 그룹 n(%)	만 <= 15 세	109	(91.6)	114	(96.6)	107	(92.2)	330	(93.5)
	만 > 15 세	10	(8.4)	4	(3.4)	9	(7.8)	23	(6.5)
조짐 발생 n(%)	아니요	76	(63.9)	89	(75.4)	78	(67.2)	243	(68.8)
	예	43	(36.1)	29	(24.6)	38	(32.8)	110	(31.2)
두통 없는 조짐 발생 n(%)	아니요	115	(96.6)	113	(95.8)	114	(98.3)	342	(96.9)
	예	4	(3.4)	5	(4.2)	2	(1.7)	11	(3.1)
편두통 시작(여성) n(%)	초경 후	76	(74.5)	77	(76.2)	85	(82.5)	238	(77.8)
	초경 전	26	(25.5)	24	(23.8)	18	(17.5)	68	(22.2)
	MISSING	17		17		13		47	
편두통 시작(남성) n(%)	사춘기 후	13	(76.5)	10	(58.8)	10	(76.9)	33	(70.2)
	사춘기 전	4	(23.5)	7	(41.2)	3	(23.1)	14	(29.8)
	MISSING	102		101		103		306	
이미한 사례(event)와 관련된 편두통 n(%)	아니요	108	(90.8)	113	(95.8)	106	(91.4)	327	(92.6)
	예	11	(9.2)	5	(4.2)	10	(8.6)	26	(7.4)

19140A FINAL Sub_Participants ST_MIGRHIST_WH 14MAR2025 ADaM:14MAR2025

6.6.1.3.3. 한국 및 외국 자료의 유효성 비교

1 차 평가변수와 주요 2 차 평가변수의 분석 결과는 표 10 ~ 24 에 나와 있으며 패널 9 에 요약되어 있다.

패널 9 1 차 및 주요 2 차 평가변수 결과

평가변수	설명	EPTI 100mg				EPTI 300mg			
		총계 (N=328)	한국인 (N=29)	동양인 (N=205)	백인 (N=118)	총계 (N=327)	한국인 (N=30)	동양인 (N=206)	백인 (N=116)
1 차 평가변수									
MMDs 의 베이스라인 대비 변화(1-12 주차)	점수(PBO 와의 차이)	-2.39*	-0.93	-1.99*	-3.09*	-2.73*	-1.18	-2.40*	-3.39*
주요 2 차 평가변수									
반응: MMDs 의 베이스라인 대비 ≥ 50% 감소(1-12 주차)	백분율#	37.8%* (21.8%)	31.0% (20.0%)	32.2%* (18.4%)	47.5%* (27.7%)	42.9%* (21.8%)	26.7% (20.0%)	36.4%* (18.4%)	55.2%* (27.7%)
반응: MMDs 의 베이스라인 대비 ≥ 75% 감소(1-4 주차)	백분율#	19.0%* (5.9%)	13.8% (3.3%)	14.2%* (4.4%)	27.4%* (8.4%)	21.6%* (5.9%)	16.7% (3.3%)	15.6%* (4.4%)	32.7%* (8.4%)
반응: MMDs 의 베이스라인 대비 ≥ 75% 감소(1-12 주차)	백분율#	19.2%* (7.7%)	10.3% (3.3%)	15.6%* (6.8%)	25.4%* (9.2%)	20.4%* (7.7%)	13.3% (3.3%)	17.0%* (6.8%)	26.7%* (9.2%)
투여 다음 날 편두통 비율(1 일차)	백분율#	41.0%* (50.9%)	41.8% (52.0%)	46.9% (50.0%)	30.6%* (52.5%)	38.8%* (50.9%)	51.0% (52.0%)	41.6% (50.0%)	33.6%* (52.5%)

* $p < 0.05$ 대 위약
# 위약을 투여받은 대상자의 백분율은 괄호 안에 표시되어 있다.
EPTI = 엡티네주맙, MMD = 월간 편두통 일수

전체 시험 모집단에서, 엡티네주맙 100mg 또는 300mg 을 투여받은 투여군은 위약을 투여받은 투여군보다 MMDs 가 각각 2.39, 2.73 더 적었다(두 용량 모두에서 $p < 0.0001$). 한국인 하위 모집단에서, 엡티네주맙 100mg 또는 300mg 을 투여받은 투여군은 위약을 투여받은 투여군보다 MMDs 가 각각 0.93, 1.18 더 적었다. 백인 하위 모집단에서, 엡티네주맙 100mg 또는 300mg 을 투여받은 투여군은 위약을 투여받은 투여군보다 MMDs 가 각각 3.09, 3.39 더 적었다(두 용량 모두에서 $p < 0.0001$). 전체 시험 모집단과 한국인, 백인, 동양인 하위 모집단 모두에서 위약 투여군보다 엡티네주맙 100mg 또는 300mg 투여군에서 주요 2 차 평가변수에서 더 큰 개선이 관찰되었다.

6.6.1.3.4. 한국 및 외국 자료의 안전성 비교

TEAEs 는 표 25-27 에 요약되어 있다.

전체 시험 모집단에서, TEAEs 발생률은 엡티네주맙 100mg 및 300mg 투여군에서 각각 38%와 32%였으며, 이에 비해 위약군에서는 34%로 나타났다. 한국인 하위 모집단에서, TEAEs 발생률은 엡티네주맙 100mg 및 300mg 투여군에서 각각 27%와 13%였으며, 이에 비해 위약군에서는 23%로 나타났다. 백인 하위 모집단에서, TEAEs 발생률은 엡티네주맙 100mg 및 300mg 투여군에서 각각 39%와 26%였으며, 이에 비해 위약군에서는 29%로 나타났다. 동양인 하위 모집단에서, TEAEs 발생률은 엡티네주맙 100mg 및 300mg 투여군에서 각각 37%와 36%였으며, 이에 비해 위약군에서는 36%로 나타났다.

전체 시험 모집단에서 SAEs, 시험 중단 (withdrawal)으로 이어진 TEAEs, 주입 중단 또는 종료로 이어진 TEAEs 의 발생률은 낮았다(모든 투여군에서 < 2%). 한국인 하위 모집단에서, SAEs 발생률은 엡티네주맙 300mg 투여군에서 3.3%(n = 1)로 나타났고, 이에 비해 위약 투여군에서는 6.7%(n = 2)로 나타났으며, 엡티네주맙 100mg 투여군에서는 SAE 가 보고되지 않았다. 또한, 어떤 투여군에서도 한국인 대상자 중 시험 중단으로 이어지거나 주입 중단 또는 종료로 이어진 TEAEs 를 보인 대상자는 없었다. 백인 및 동양인 하위 모집단에서 SAEs, 시험 중단으로 이어진 TEAEs, 주입 중단 또는 종료로 이어진 TEAEs 의 발생률 또한 낮았다(모든 투여군에서 < 2%).

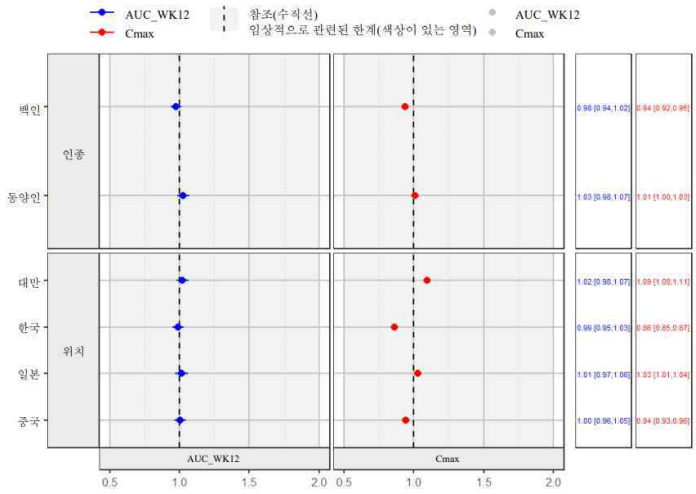
전체 시험 모집단과 한국인, 백인, 동양인 하위 모집단에서 코로나 19 는 가장 흔한 TEAE 였다(표 28-30). 전체 시험 모집단과 백인 및 동양인 하위 모집단에서, ≥ 2%의 발생률을 보인 TEAEs 는 이전 엡티네주맙 시험에서 나타난 가장 흔한 TEAEs 와 유사한 양상을 보였다. 한국인 하위 모집단에서, ≥ 2 명의 대상자에서 코로나 19 와 회전근개증후군(rotator cuff syndrome) (위약 투여군에서만 보고됨)만 보고되었고, 다른 모든 TEAEs 는 단일 대상자에게서만 보고되었다.

6.6.1.3.5. 한국 및 외국 자료의 약동학 비교

임상시험 19140A 및 19140B(일본에서만 실시된 임상시험 19140A의 연장 임상시험)를 위한 PopPK 모델은 이전에 개발된 모델을 사전 정보로 사용하여 대상자 945 명의 데이터를 기반으로 개발되었다.

임상시험 19140A 와 19140B 에 대한 PopPK 분석 결과, 한국인 하위 모집단과 백인 하위 모집단에서 유사한 매개변수 추정치가 나타났다. 인종은 최종 모델에서 유의미한 공변량이 아니었으며, 인종과 국가에 대한 숲그림(Forest Plot)은 시뮬레이션된 C_{max}와 $AUC_{0\text{-}Wk12}$에서 매우 작은 차이를 보였다(패널 10).

패널 10 인종 및 국가가 $AUC_{0\text{-}WK12}$ 및 C_{max} 에 미치는 영향(임상시험 19140A 및 19140B)



Wk = 주차
출처: M5.3.3.5, PopPK 보고서 19140A+19140B, 패널 9

6.6.1.3.6. 고찰

편두통에 대한 엡티네주맙의 유효성, 내약성, 안전성은 포괄적인 글로벌 임상 개발 프로그램에서 조사되었다. 완료된 편두통 임상시험 중 한국인 대상자가 포함된 임상시험은 2 건으로, 임상시험 19139A(편두통과 MOH 를 동시에 진단받은 환자 대상)와 임상시험 19140A(CM 환자 대상)가 있다. 이 2 건의 시험 중, 임상시험 19140A 만 긍정적인 결과를 보였다. 또한, 임상시험 19140A 에서는 임상시험 19139A 보다 훨씬 더 많은 수의 한국인 대상자가 무작위 배정되었다([redacted])(민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.). 이는 글로벌 임상 개발 프로그램의 자료를 편두통이 있는 한국인 대상자에게 적용하기 위한 가교 자료로 임상시험 19140A 를 사용하는 것을 정당화한다.

임상시험 19140A 에서는 한국인 하위 모집단(여성: 97%)과 백인 하위 모집단(여성:87%)에서 남성보다 여성의 비율이 더 높았다. 그러나 한국인 하위 모집단 대상자들은 백인 하위 모집단 대상자들보다 연령 중앙값이 만 47 세 대 만 42 세로 약간 더 높았다.

편두통 진단 시 연령 중앙값은 두 하위 모집단에서 유사했지만(만 39 세), 한국인 하위 모집단 대상자의 편두통 유병 기간이 더 길었다(6.3 년 대 4.5 년). 또한, 한국인 하위 모집단에서 더 많은 비율의 대상자가 베이스라인에서 ≥17 MMDs 를 보였으며(61% 대 52%), 이는 한국인 하위 모집단이 백인 하위 모집단보다 질병의 중증도가 더 높다는 것을 나타낸다.

한국인 하위 모집단과 백인 하위 모집단 모두에서 엡티네주맙(100mg 또는 300mg)을 투여받은 환자들은 위약을 투여받은 환자들보다 1-12 주차에 MMDs 가 더 많이 감소했다. 이와 유사하게, 모든 주요 2 차 평가변수에서 한국인 하위 모집단에 대한 결과는 위약보다 엡티네주맙 100mg 및 300mg 을 투여했을 때 더 큰 개선 효과를 보인 백인 하위 모집단의 결과에 부합했다.

그러나 백인 하위 모집단이 1 차 평가변수와 주요 2 차 평가변수 모두에서 약간 더 큰 개선을 보였다. 예를 들어, 1 차 평가변수의 경우 1-12 주차에 엡티네주맙 100mg 또는 300mg 을 투여받은 한국인 하위 모집단 대상자는 위약을 투여받은 대상자보다 MMDs 가 각각 0.93 일 및 1.18 일 더 적었으며, 반면 백인 하위 모집단에서는 엡티네주맙 100mg 또는 300mg 을 투여받은 대상자가 위약을 투여받은 대상자보

다 1-12 주차에 MMDs 가 각각 3.09 일 및 3.39 일 더 적었다. 이러한 1 차 및 주요 2 차 평가변수 결과의 차이는 한국인 하위 모집단([redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.))의 대상자 수가 백인 하위 모집단(n = 358)에 비해 적기 때문일 수 있다.

엡티네주맙 100mg 및 300mg 은 전체 시험 모집단뿐만 아니라 한국인, 백인, 동양인 하위 모집단에서도 내약성이 우수했다. 모든 민족 그룹에서 위약을 투여받은 대상자와 엡티네주맙을 투여받은 대상자의 TEAEs 발생률은 일반적으로 유사했다. 모든 투여군과 모든 민족 하위 모집단에서 SAEs, 시험 중단(withdrawal)로 이어진 TEAEs, 투여 중단 또는 종료로 이어진 TEAEs 를 보인 대상자의 비율은 낮았다.

TEAEs 의 발생률과 특성을 고려할 때, 임상시험 19140A 의 안전성 데이터는 이전 엡티네주맙 시험의 안전성 데이터에 부합한다. 한국인 하위 모집단과 백인 하위 모집단 간에 이상사례 프로파일에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다. 한국인 하위 모집단이나 다른 민족 하위 모집단에서 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았다.

임상시험 19140A 와 19140B 에 대한 PopPK 분석 결과, 한국인 하위 모집단에 대한 PK 매개변수 추정치는 백인 하위 모집단에 대한 추정치와 유사했다.

임상시험 19140A 에 EM 대상자가 포함되지는 않았지만, 임상시험 18898A 를 통해 엡티네주맙의 유효성과 안전성을 CM 에서 EM 으로 외삽할 수 있다. 따라서, 임상시험 19140A 는 글로벌 임상 개발 프로그램의 데이터를 한국인 편두통 환자(CM 및 EM 모두)에게 적용하기 위한 가교 데이터로서 유효하다고 간주된다.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

해외 임상 데이터의 수용 가능성에 대한 민족적 요인에 관한 ICH E5(R1) 가이드라인에 따르면, 다음과 같은 화합물의 특성은 민족적 요인에 민감할 가능성이 낮다.

- 선형 PK
- 권장 용량 및 용량 요법 범위에서 유효성과 안전성 모두에 대해 완만한 약력학(효과농도) 곡선
- 넓은 치료 용량 범위
- 최소 대사 또는 여러 경로에 분포된 대사
- 높은 생체이용률로 식이 흡수 효과에 대한 감수성이 낮음.
- 단백질 결합 가능성이 낮음.
- 약물-약물, 약물-식이 및 약물-질병 상호작용 가능성이 거의 없음.
- 비전신적 작용 방식
- 부적절한 사용 가능성이 거의 없음.

민족적 요인에 대한 약물의 감수성(sensitivity)을 예측하기 위한 ICH 의 기준에 따른 엡티네주맙의 특성은 패널 5 에 요약되어 있다.

	민족적 요인에 대한 감수성		주석
	가능성 낮음	가능성 높음	
약동학	선형		IV 주입을 통해 투여된 엡티네주맙은 선형적이고 시간에 독립적인 PK 를 보였으며(섹션 2.1.2), 주입이 끝났을 때 C_{max}에 도달하고 반감기(27 일)가 12 주마다 투여를 뒷받침하는 것으로 나타났다.

약력학	완만함		엡티네주맙의 용량-반응 관계는 완만하므로, 엡티네주맙 용량을 늘리는 것이 반드시 유효성 반응의 현저한 개선으로 이어지지는 않는다.
치료 용량 범위	넓음		엡티네주맙의 유효성, 안전성, 내약성은 100-300mg 의 치료 용량 범위에서 규명되었다.
대사	최소		엡티네주맙은 내인성 및 식이 단백질과 동일한 이화작용(catabolic) 경로를 통해 대사된다. 여기에는 프로테아제 및 펩티다아제와 같은 단백질 분해 효소가 관여되며, 이는 체내에 널리 분포한다. 엡티네주맙은 단백질 가수분해 또는 비특이적 세포내이입 또는 음세포작용 또는 수용체 매개 세포내이입 프로세스를 통해 순환계 또는 간질액에서 제거될 수 있다.
유전적 다형성을 나타내는 것으로 알려진 효소에 의한 대사	아니요		엡티네주맙은 사이토크롬 P450 효소에 의해 대사되지 않는다. 따라서, 엡티네주맙과 사이토크롬 P450 효소의 기질, 유도제 또는 억제제인 병용 약물 간의 상호작용은 거의 없는 것으로 간주된다.
민족적으로 다양한 효소 전환 가능성이 있는 전구약물로의 투여 여부	아니요		엡티네주맙은 전구약물로 투여되지 않는다.
생체이용률	높음		엡티네주맙은 30 분 IV 주입으로 투여되며 생체이용률은 100%이다.
생체이용률의 시험대상자 간 편차	낮음		IV 주입으로 투여할 경우, 엡티네주맙의 생체이용률이 100%로 예상되므로 생체이용률의 시험대상자 간 편차는 낮을 것으로 예상된다.
단백질 결합	낮음		혈장 단백질 결합은 mAb 와 관련이 없다.
약물-약물, 약물식이 및 약물-질병 상호작용 가능성	거의 없음		일반적으로, 생물학적 제제는 약물 간 상호작용에 대한 위험이 낮으며, 따라서 엡티네주맙과 병용 약물 간의 약물 상호작용은 예상되지 않는다. 임상시험 001 에서 수마트립탄과 엡티네주맙의 병용 투여는 수마트립탄이 엡티네주맙의 단일 용량 PK 를 변화시키지 않는 것으로 조사되었다. 이와 유사하게, 수마트립탄의 PK 는 엡티네주맙의 병용 투여에 의해 영향을 받지 않았다.
작용 기전		전신적	엡티네주맙은 인간화 항-CGRP mAb 이다. 연구에 따르면 α-CGRP 는 두개내 및 두개외 혈관을 확장하고 편두통이 진행되는 동안 혈관 활성, 염증 유발 및 신경 감작 매개체의 분비를 초래하는 비만 세포 탈과립을 조절하여 편두통 발병에 잠재적으로 기여한다. 항-CGRP mAb 는 리간드 또는 수용체를 차단하여 CGRP의 길항 작용을 통해 편두통에 효과를 발휘한다는 가설이 있다. 일반적으로 mAb 는 고도로 표적화된 분자이므로 민족적 차이

			는 예상되지 않으며 특히 CGRP 리간드와 같은 용해성 표적의 경우 더욱 그렇다.
부적절한 사용	가능성이 거의 없음		엡티네주맙은 특별히 IV 제형으로 개발되었으며 남용될 가능성이 있는 임상 환경 외에서는 투여되지 않을 가능성이 높다.
다중 병용 투여		가능성이 높음	EM 또는 CM 환자들 사이에서 다제 약물 요법은 흔한 관행이며, 이는 특히 경구 투여 시 단일 약물 요법이 모든 환자에게 편두통의 신속하고 일관되며 완전한 완화를 가져다주지 못한다는 사실을 반영한다. CM 환자는 다제 약물 요법에 의존할 가능성이 더 높으며, 한 연구에서는 CM 환자의 70%가 두 가지 이상의 약물을 사용하는 반면, EM 환자의 경우 42%만이 사용하는 것으로 나타났다. 그럼에도 불구하고, 일반적으로 생물학적 제제는 약물 간 상호작용에 대한 위험이 낮으며, 따라서 엡티네주맙과 병용 약물 간의 약물 상호작용은 예상되지 않다. 임상시험 001 에서 수마트립탄과 엡티네주맙의 병용 투여는 수마트립탄이 엡티네주맙의 단일 용량 PK 를 변화시키지 않는 것으로 조사되었다. 이와 유사하게, 수마트립탄의 PK 는 엡티네주맙의 병용 투여에 의해 영향을 받지 않았다.

CGRP = 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드, CM = 만성 편두통, EM = 삽화성 편두통, mAb = 단클론 항체

6.6.2.1 선형적 약동학을 나타내는 엡티네주맙

임상시험 001 은 1mg-1,000mg 범위의 엡티네주맙 용량에 대한 PK 데이터를 제공하며, 엡티네주맙의 1 회 IV 주입 후 PK 매개변수(C_{max} 및 AUC_{0-t})는 패널 6 에 요약되어 있다.

패널 6 건강한 남성 대상자를 대상으로 엡티네주맙을 단회 IV 주입한 후의 C_{max} 및 AUC_{0-t}

	용량(mg)						
	1	3	10	30	100	300	1,000
C_{max}(ng/ml)	320 (174)	522 (173)	2,870 (930)	9,633 (2,502)	25,333 (4,654)	93,163 (36,064)	284,833 (43,975)
AUC_{0-t}(h*μg/mL)	121 (168)	180 (70)	1,184 (267)	2,577 (1,706)	13,655 (2,270)	39,967 (5,601)	136,214 (9,418)

평균(SD) 값은 C_{max} 및 AUC_{0-t}에 대해 제시되었다.
제시된 용량의 C_{max} 및 AUC_{0-t} 값은 시험의 코호트 A-G 에 해당한다.
출처: CTR 001, 표 6

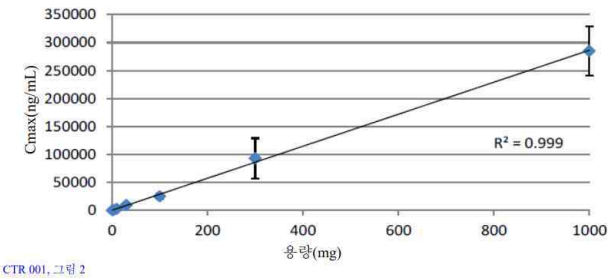
엡티네주맙의 평균 C_{max}를 용량에 따라 그래프로 나타냈을 때, C_{max}와 용량 간의 선형 관계(R^2 = 0.999)가 관찰되었다(패널 7). 이와 유사하게, 패널 8 에 표시된 바와 같이 엡티네주맙 IV 투여 후 AUC_{0-t}와 용량 간의 관계는 선형적이었다(R^2 = 0.999).

6.6.2.2 민족적 감수성 분석에 대한 고찰 및 요약

전반적으로, ICH 의 기준에 따라 수행한 민족적 감수성 분석 결과, 모든 사항을 고려할 때 엡티네주맙은 민족적 요인에 민감하지 않은 것으로 나타났다.

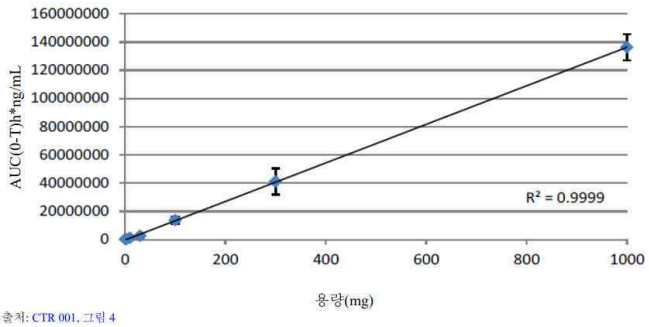
실제로, 건강한 중국인을 대상으로 한 단회 투여 PK 시험에서 100mg 및 300mg 모두에서 엡티네주맙 혈장 노출 값(C_{max} 및 AUC)은 비동양인 대상자(임상시험 001 및 014)와 유사했으며, 이는 중국인 대상자의 엡티네주맙의 PK 프로파일이 비동양인 대상자와 유사함을 나타낸다(M2.7.2, 섹션 3.2.1 참조).

패널 7 엡티네주맙 IV 주입 후 평균(±SD) 엡티네주맙 C_{max}와 용량 간의 관계



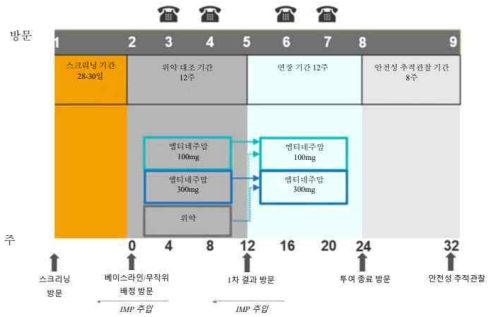
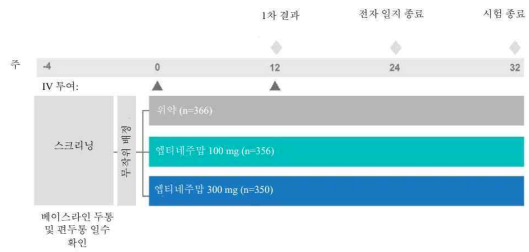
출처: CTR 001, 그림 2

패널 8 엡티네주맙 IV 주입 후 평균(±SD) 엡티네주맙 AUC_{0-t}와 용량 간의 관계



출처: CTR 001, 그림 4

6.6.3. 가교자료평가

구분		한국인 대상 가교시험 19140A (12주 결과)	외국시험 011 (32주 결과)
대상환자		CM	
대상약물		위약, 엡티네주맙 100mg, 300mg	
투여방법 및 기간		패널 11 임상시험 19140A – 임상시험 설계  	패널 4 임상시험 011 – 시험 설계 
유효성 평가결과		**W1-12 MMD 변화 (위약과의 차이)**	
		전체 환자군 위약: -4.8 엡티네주맙 100mg: -7.2 (-2.4, p <0.0001) 엡티네주맙 300mg: -7.5 (-2.7, p <0.0001)	위약: -5.6 엡티네주맙 100mg: -7.7 (-2.59, p<0.0001) 엡티네주맙 300mg: -8.2 (-2.03, p<0.0001)
		한국인 환자군 위약: -4.73 엡티네주맙 100mg: -5.67 (-0.93) 엡티네주맙 300mg: -5.91 (-1.18)	
		아시아 환자군 위약: -4.01 엡티네주맙 100mg: -6.00 (-1.99, p=0.0004) 엡티네주맙 300mg: -6.42 (-2.40, p <0.0001)	
안전성 평가 결과	TEAE	**전체 환자군** 위약: 33.5% (109/325) 엡티네주맙 100mg: 37.6% (123/327) 엡티네주맙 300mg: 32.2% (105/326) **한국인 환자군** 위약: 23.3% ([redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)) 엡티네주맙 100mg: 26.7% ([redacted](민원인의 요청	위약: 46.7 % (171/366) 엡티네주맙 100mg: 43.5% (155/356) 엡티네주맙 300mg: 52.0% (182/350)

구분		한국인 대상 가교시험 19140A (12주 결과)	외국시험 011 (32주 결과)
		에 의해 비공개되었습니다.)) 엡티네주맙 300mg: 13.3% ([redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)) **아시아 환자군** 위약: 35.9% (74/206) 엡티네주맙 100mg: 37% (77/208) 엡티네주맙 300mg: 36.2% (75/207)	
	SAE	**전체 환자군** 위약: 1.2% (4/325) 엡티네주맙 100mg: 1.5% (5/327) 엡티네주맙 300mg: 0.9% (3/326) **한국인 환자군** 위약: 6.7% ([redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)) 엡티네주맙 100mg: 0 엡티네주맙 300mg: 3.3% ([redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)) **아시아 환자군** 위약: 1.9% (4/206) 엡티네주맙 100mg: 1.9% (4/208) 엡티네주맙 300mg: 1.4% (3/207)	위약: 0.8% (3/366) 엡티네주맙 100mg: 0.8% (3/356) 엡티네주맙 300mg: 1.1% (4/350)

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인 대상자가 포함된 임상시험은 19139A, 19140A 두 건임. 그 중 19139A는 1차 분석에서 위약 대비 통계적으로 유의미한 이점을 보이지 못하였으며, 19140A 시험에서의 한국인 자료를 제출하였음.
  - 19140 시험에서 총 [redacted]명의 한국인 환자가 위약군에 [redacted]명, 엡티네주맙 100mg 군에 [redacted]명, 엡티네주맙 300mg 군에 [redacted]명 무작위배정되었음. 본 시험에서 엡티네주맙을 투여받은 환자들 중 한국인 환자는 약 [redacted]를 차지함. (민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)
- 유효성 측면에서 한국인에서 위약 대비 MMD 개선은 약 1일로 전체 집단에 비해 수치적으로 낮았으나, 1일의 MMD 개선은 근거 문헌(Dodick DW et al. 2015 및 Silberstein et al. 2010)에 따르면 환자의 삶의 질에 영향을 미치는 임상적 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, MMD, PGIC, HIT-6 등 이차 및 기타 변수가 전체 집단과 한국인에서 유사한 경향을 나타냄. 약동학 모델에서 인종이 유의미한 공변량이 아니었으며 한국인에서의 약동학 파라미터가 참조치와 유사하였음. 한국인에서의 1점 MMD 개선이 임상적 효과를 나타낼 수 있는 효과이며 이상사례 및 약동학 파라미터의 양상이 전체군과 유사한 경향을 나타내고 있는 점을 종합적으로 고려했을 때 한국인에서 용량 조절 없이 적용가능하다고 판단됨. 한국인에서의 면역원성 결과도 전체 집단과 유사하였음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 종합의견 및 허가사항 참고

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	성인에서의 편두통의 예방	성인에서 편두통의 예방	단순 정정.

용법용량	다른 주입 치료와 마찬가지로, 이 약의 치료는 의료전문가에 의해 시작되어야 하며 감독이 필요하다. 이 약은 0.9% 생리식염주사액으로 희석한 후 정맥 주입(IV infusion)한다. 이 약은 급속 정맥 주사(IV push 또는 bolus) 해서는 안 된다. 이 약의 희석 방법은 '7. 적용상의 주의' 항을 참조한다. ~~1.~~ 성인 권장용량은 1회 100 mg이며 12주 간격으로 정맥 주입한다. 환자에 따라 12주 간격으로 1회 300 mg의 용량(이 약의 1회 용량 100 mg/1.0 mL, 3 바이알)을 정맥 주입할 수 있다('9.전문가를 위한 정보' 항 참조). 용량 증량의 필요성은 치료 시작 후 12 주 이내에 평가해야 한다. 용량을 변경하는 경우, 새로운 용량의 첫 투여는 다음 예정된 투여일에 실시해야 한다. 2. 고령자 만 65세 이상의 고령자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 이 약의 약동학은 나이에 영향을 받지 않으므로 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다('9. 전문가를 위한 정보 3) 약동학적 정보' 항 참조). 3. 신장애/간장애 환자 신장애 및 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다. ('9. 전문가를 위한 정보 3) 약동학적 정보' 항 참조) 4. 소아 만 18세 미만의 소아에 대한	이 약의 치료는 의료전문가가 시작하고 감독해야 한다. 이 약은 0.9% 생리식염주사액으로 희석한 후 약 30분간 정맥 주입(IV infusion)한다. 이 약은 급속 정맥 주사(IV push 또는 bolus)해서는 안 된다. 이 약의 희석방법은 사용상의 주의사항 '7. 적용상의 주의' 항을 참조한다. 성인 이 약의 권장 용량은 1회 100mg이며 12주 간격으로 정맥 주입한다. 일부 환자는 치료 효과를 고려하여 1회 300mg을 12주 간격으로 정맥 주입할 수 있다(사용상의 주의사항 '9. 전문가를 위한 정보' 항 참조). 용량 증량의 필요성은 치료 시작 후 12주 이내에 평가한다. 용량을 변경하는 경우, 다음 예정된 투여일에 새로운 용량을 주입한다. 치료 시작 후 6개월 시점에 이 약의 전반적인 치료 효과와 투여 지속 여부를 평가한다. 이후의 지속 여부는 개별 환자에 따라 결정한다.	주입 시간 명기 AHS 및 EHF 국제 가이드라인 기준 반영

	안전성과 유효성이 확립되지 않았다. 현재 이용 가능한 자료가 없다.		

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽 포함 총 47개국에서 허가됨.
- CHO 생산 엡티네주맙이 미국에서 허가됨. (2025.08.18.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 앰겔러티120밀리그램/밀리리터프리필드시린지주 (갈카네주맙), 아조비프리필드시린지주 (프레마네주맙), 아큅타정(아토제판트) 와의 비교자료를 제출함.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국룬드벡(주)	허가일	2026.05.22.
제품명	바이엡티주100밀리그램/밀리리터(엡티네주맙,유전자재조합)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v3.0
주성분 및 함량	1 바이알(1 밀리리터) 중 엡티네주맙 100 밀리그램		
효능·효과	성인에서 편두통의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 중대한 과민 반응	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 기존 심근경색, 뇌졸중, 일과성 허혈 발작, 불안정 협심증 및 잘 조절되지 않는 고혈압 환자의 심혈관 결과	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
- 자간전증	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
- 임부 대상 사용	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서

- 장기 안전성	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동	-

* **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)**