# 첨단바이오의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020.08.25</td><td>접수번호</td><td>20200177241</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">첨단바이오의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국노바티스(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">럭스터나주(보레티진네파보벡)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명<br>(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">보레티진 네파보벡</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사제<br>함량 : 1 바이알(0.5밀리리터) 보레티진네파보벡 2.5 × $10^{12}$ vg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청<br>사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">이중대립유전자성(biallelic) RPE65 돌연변이에 의한 유전성 망막디스트로피(Inherited retinal dystrophy)로 시력을 손실하였으며, 충분한 생존 망막 세포를 가지고 있는 성인 및 소아의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 각 눈에 1.5×$10^{11}$ vg (0.3 mL)을 망막하 공간에 단회 투여 한다. 이 약은 각 눈에 최소한 6일 이상의 간격을 두고 투여해야 한다.<br>(상세내용 생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종<br>허가<br>사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2021.09.09.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의<br>주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및<br>사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : 2017.12.19. 허가/ 유럽(EMA) : 2018.11.22. 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사관, 남주선 연구관, 정현철 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>세포유전자치료제과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 홍영기 심사관, 이재린 주무관, 송현 연구관, 오일웅 과장<br>(기시) 백정희 주무관, 송현 연구관, 정지원 과장<br>(RMP) 권민채 주무관, 김지원 사무관(승진예정자), 김상현 팀장 (바이오의약품정책과)</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*<br>평가부서</td><td>바이오의약품정책과</td><td>GMP<br>담당자</td><td>조경진 주무관, 김지원 사무관(승진예정자), 김상현 팀장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

| |
|---|
| 이중대립유전자성(biallelic) RPE65 돌연변이에 의한 유전성 망막디스트로피(Inherited retinal dystrophy)로 시력을 손실하였으며, 충분한 생존 망막 세포를 가지고 있는 성인 및 소아의 치료 |

○ 용법·용량

이 약은 황반 수술 경험이 있는 망막 외과의가 투여해야 한다.
이 약은 각 눈에 $1.5\times10^{11}$ vg (0.3 mL)을 망막하 공간에 단회 투여 한다. 이 약은 각 눈에 최소한 6일 이상의 간격을 두고 투여해야 한다.

면역 조절 요법
면역 조절 요법 및 이 약 투여에 앞서, 환자가 모든 유형의 진행성 감염 질환과 관련된 증상을 보이는지 여부를 확인해야 하며, 이러한 감염이 있는 경우 회복될 때까지 치료를 연기해야 한다.

첫 번째 눈에 이 약을 투여하기 3일 전부터, 표 1의 일정에 따라 면역 조절 요법을 개시해야 한다. 두 번째 눈에 대한 면역 조절 요법 역시 동일한 일정으로 시행해야 한다. 첫 번째 눈에 이 약을 투여한 후, 시행중이던 면역 조절 요법이 완료되기 전에 두 번째 눈에 이 약을 투여할 경우, 첫 번째 눈에 대한 면역 요법 감량 일정을 중단하고 두 번째 눈의 투여 일정에 따른 면역 조절 요법을 시작한다.

표 1. 투여 전·후 면역 조절 요법

| | | |
|---|---|---|
| 투여 전 | 이 약 투여 전 3일 동안 | 프레드니손 (또는 동등한 약물)<br>1일 1mg/kg<br>(최고 1일 40mg) |
| 투여 후 | 이 약 투여 후 4일 동안 (투여당일 포함) | 프레드니손 (또는 동등한 약물)<br>1일 1mg/kg<br>(최고 1일 40mg) |
| | 이후 5일 동안 | 프레드니손 (또는 동등한 약물) |

| | | |
|---|---|---|
| | | 1일 0.5mg/kg<br>(최고 1일 20mg) |
| | 이후 5일 동안 격일로 | 프레드니손 (또는 동등한 약물)<br>격일 0.5mg/kg<br>(최고 1일 20mg) |

○ 사용상의 주의사항

**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

- 안구 또는 안구 주위의 감염
- 진행 중인 안구내 감염
- 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자
- 6개월 이내에 안내 수술을 받은 적이 있는 환자

**2. 약물이상반응**

**1) 안전성 프로파일 요약**

임상시험에 참여한 전체 시험 대상자 41명 중 3명 (7%)에서 중대하지 않은 약물이상반응인 망막 침착이 보고되었고, 이는 이 약과 관련이 있는 것으로 여겨졌다. 이들 세 건 모두 주사 1일 ~ 6일 후 발생하였으며, 망막의 주사 부위보다 아래쪽에 일시적으로 무증상의 망막하 침전물이 나타난 것으로, 후유증 없이 해소되었다.

이 약의 임상시험 중 투여 절차와 관련된 중대한 이상사례는 3명의 시험 대상자에서 보고되었다. 시각 신경 위축을 일으켰던 안압 상승이 시험 대상자 1명 (1명/41명, 2%)에서 보고되었는데, 이는 투여 절차와 관련된 안구내염을 치료하기 위해 투여된 데포 스테로이드에 의해 이차적으로 발생하였다. 망막 장애 (망막 중심 오목 기능 상실)와 망막 박리가 시험 대상자 각각 1명 (1명/41명, 2%)에서 보고되었다.

투여 절차와 관련된 가장 흔한 안구 이상사례 (≥ 5%)는 결막 충혈, 백내장, 안압 상승, 망막 열공, 패임 (각막의 기질이 얇아짐), 황반 원공, 망막하 침착, 안구 염증, 안구 자극, 안구 통증 및 황반병증 (황반의 표면에 주름이 생김)이었다.

**2) 임상시험의 약물이상반응 요약표**

이 약의 안전성 자료는 이중대립유전자성 RPE65 돌연변이에 의한 유전성 망막디스트로피로 인해 시력을 손실한 시험 대상자 41명 (81개의 안구)을 대상으로 하는 임상시험 3건(임상시험 101, 102, 301)에서 이 약을 투여한 결과를 반영하고 있다. 제1상 임상시험 101 (n=12)은 안전성 및 단계적 용량 증량을 평가한 임상시험으로, 시험 대상자 12명의 한쪽 눈에 이 약을 망막하 주사로 투여하였다. 해당 임상 시험에

참여했던 시험 대상자 12명 중 11명은 계속해서 다른 쪽 눈에 이 약을 투여 받았다 (임상 시험 102). 임상 시험 301 (n=29)은 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 공개, 무작위 배정, 대조 시험이다 (10. 전문가를 위한 정보 참조). 전체 시험 대상자 41명 중 40명이 각각의 눈에 순차적으로 이 약을 망막하 주사로 투여 받았다. 시험 대상자 1 명은 이 약을 한쪽 눈에만 투여 받았다. 전체 81개의 안구 중 72개의 안구가 이 약의 권장 용량인 $1.5\times10^{11}$vg에 노출되었고, 임상 시험 101에서 9개의 안구는 이보다 적은 용량을 투여 받았다.

약물이상반응 (표 2)은 MedDRA의 기관계 대분류(SOC)에 따라 기재하였다. 각각의 기관계 대분류 내에서 약물이상반응은 빈도별로 정렬되어 있고 가장 빈번한 반응이 우선 기재되어 있다. 각각의 빈도 분류 내에서 약물이상반응은 중증도가 감소하는 순서대로 제시되어 있다. 또한 각각의 약물이상반응에 해당하는 빈도 범주는 다음 규약 (CIOMS III)에 기반하고 있다: 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게 (< 1/10,000).

이상사례는 이 약, 망막하 주사 과정, 코르티코스테로이드의 병용과 관련이 있거나 이 요소들이 복합적으로 관련되었을 수 있다.

표 2. 임상시험에서 약물이상반응이 보고된 환자의 비율

| 약물이상반응 | 임상 시험 101 + 102 (N= 12) n (%) | 임상 시험 301 (N= 29) n (%) | 임상 시험 101 + 102 + 301 (N= 41명)* n (%) | 빈도 범주 |
|---|---|---|---|---|
| **눈 장애** | | | | |
| 결막 충혈[a] | 8 (67) | 1 (3) | 9 (22) | 매우 흔하게 |
| 백내장 | 3 (25) | 5 (17) | 8 (20) | 매우 흔하게 |
| 망막 열공 | 1 (8) | 3 (10) | 4 (10)[g] | 흔하게 |
| 황반 원공 | 1 (8) | 2 (7) | 3 (7) | 흔하게 |
| 망막 침착[b] | 0 | 3 (10) | 3 (7) | 흔하게 |
| 패임 | 3 (25) | 0 | 3 (7) | 흔하게 |
| 안구 염증 | 0 | 2 (7) | 2 (5) | 흔하게 |
| 황반병증[c] | 1 (8) | 1 (3) | 2 (5) | 흔하게 |
| 안구 자극 | 1 (8) | 1 (3) | 2 (5) | 흔하게 |
| 안구 통증 | 1 (8) | 1 (3) | 2 (5) | 흔하게 |
| 망막 박리 | 0 | 1 (3) | 1 (2) | 흔하게 |
| 망막 출혈 | 0 | 1 (3) | 1 (2) | 흔하게 |
| 맥락막 출혈 | 0 | 1 (3) | 1 (2) | 흔하게 |
| 안구내염 | 1 (8) | 0 | 1 (2) | 흔하게 |
| 황반 변성[d] | 0 | 1 (3) | 1 (2) | 흔하게 |
| 결막낭종 | 0 | 1 (3) | 1 (2) | 흔하게 |
| 안구 장애[e] | 1 (8) | 0 | 1 (2) | 흔하게 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 안구 부기 | 0 | 1 (3) | 1 (2) | 흔하게 |
| 안구 이물감 | 0 | 1 (3) | 1 (2) | 흔하게 |
| 망막 장애[f] | 0 | 1 (3) | 1 (2) | 흔하게 |
| **임상 검사** | | | | |
| 안압 증가 | 2 (17) | 4 (14) | 6 (15) | 매우 흔하게 |

[a] *구어적 용어인 봉합 자극 및 봉합 반응 포함*

[b] *구어적 용어인 망막하 침전물 포함*

[c] *구어적 용어인 망막 전막 및 황반 주름 포함*

[d] *구어적 용어인 황반이 얇아짐 포함*

[e] *구어적 용어인 망막 중심 오목의 열개 포함*

[f] *구어적 용어인 망막 중심 오목이 얇아짐 및 망막 중심 오목의 기능 상실 포함*

[g] *CIOMS III 기준에 의거하여 망막 열공의 사건에 "흔하게"의 빈도 분류를 배정하였는데 반올림하지 않은 발생률이 1/100 이상 1/10 미만(9.75%; 4명/41명)이었기 때문*

**약물이상반응의 빈도는 임상 시험 101, 102 및 301을 통합하여 정함*

### 3) 특정 약물이상반응에 대한 설명

면역원성

임상 시험 101, 102 및 301에서 평가한 면역 반응의 중증도는 이 약의 모든 용량에서 경증이었고 안구 외 노출은 제한적이었다. 임상 시험 101과 102사이의 망막하 주사 투여 간격의 범위는 1.7년 ~ 4.6년이었다. 임상 시험 301에서 양안의 망막하 주사 투여 간격 범위는 7일 ~ 14일이었다. AAV2(Adeno-associated virus serotype 2) 벡터 또는RPE65에 임상적으로 유의한 세포독성 T 세포 반응을 보인 시험 대상자는 없었다.

시험 대상자는 각각의 눈에 이 약을 망막하 주사하기 전과 후, 전신 코르티코스테로이드를 투여 받았다. 해당 코르티코스테로이드로 인해 AAV2 벡터 캡시드 또는 도입 유전자의 발현산물(RPE65 단백질)에 대한 잠재적인 면역 반응이 감소했을 수 있다.

## 3. 일반적 주의

### 1) 안구내염

모든 안구내 수술 또는 주사 이후에는 안구내염이 발생할 수 있다. 이 약 투여 시 적절한 무균 주사 기술을 이용한다. 주사 이후에는 어떠한 감염이라도 조기에 치료할 수 있도록 환자를 모니터링한다. 환자에게 감염 또는 염증의 징후나 증상이 있는 경우 즉시 알리도록 권고한다.

환자는 안구 감염 위험이 증가한 상태이므로 수영을 피해야 한다.  환자는 의료진의 권고에 따라 최소 1주 ~ 2주 후에 수영을 재개할 수 있다.

**2) 영구적인 시력 감퇴**

이 약의 망막하 주사 후 영구적인 시력 감퇴가 발생할 수 있다. 시각 장애와 관련하여 환자를 모니터링해야 한다.

**3) 망막 이상**

이 약을 망막하 주사하는 동안 또는 주사한 이후, 황반 원공, 중심 오목 얇아짐, 중심 오목 기능 상실, 중심 오목 결손 및 망막 출혈을 비롯한 망막 이상이 발생할 수 있다. 이러한 망막 이상을 적절히 모니터링하고 관리해야 한다. 이 약을 망막 중심 오목에 인접한 쪽으로 투여하지 않는다 (8. 적용상의 주의 참조).

유리체 절제술 중 또는 절제 이후, 망막 열공, 망막 전막 또는 망막 박리를 비롯한 망막 이상이 발생할 수 있다. 이러한 망막 이상을 조기에 치료할 수 있도록 주사하는 동안과 주사한 이후에 환자를 모니터링한다. 환자에게 망막 열공 및/또는 박리의 징후나 증상이 있는 경우 즉시 알리도록 권고한다.

**4) 안압 상승**

이 약을 망막하 주사한 후 안압 상승이 발생할 수 있다. 안압을 적절히 모니터링하고 관리해야 한다.

**5) 안구내 기포 팽창**

환자에게 이 약을 투여 후 형성된 기포가 눈에서 완전히 소멸될 때까지 항공 여행이나 고지대로의 여행 등 안압이 상승할 수 있는 상황을 피하도록 지시한다. 기포가 소멸되기까지 투여 후 최대 1주 이상의 기간이 소요될 수 있다. 기포가 존재하는 동안 급격한 고도 변화는 안압 상승 및 비가역적 시력 상실을 초래할 수 있다. 안과 검사를 통해 기포가 소멸한 것을 확인한다.

**6) 벡터 방출**

환자의 눈물에서 일시적으로 낮은 수준의 벡터 방출이 발생할 수 있다 (10. 전문가를 위한 정보 참조). 예방책으로서, 환자와 보호자에게 붕대, 눈물 및 코의 분비물에서 생기는 폐기물을 버리기 전에 밀봉한 봉지에 보관하는 등 적절히 다루도록 권고해야 한다. 이러한 처리 관련 주의 사항은 이 약 투여 후 14일 동안 따라야 한다. 특히 보호자가 잠재적으로 임신, 수유 및 면역 결핍 상태인 경우, 환자와 보호자는 붕대 교체 또는 폐기물 처리 시 장갑을 끼도록 권고된다.

이 약 치료를 받은 환자는 이식용으로 혈액, 장기, 조직 및 세포를 기증해서는 안된다.

**7) 백내장**

이 약의 망막하 주사, 특히 유리체 절제술은 백내장 발생 및/또는 진행의 빈도가 증가하는 것과 관련이 있다.

**4. 상호작용**

이 약의 상호 작용 시험은 수행되지 않았다.

**5. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성, 신생아, 소아, 고령자에 대한 투여**

이 약의 망막하 투여 경로 및 AAV2 벡터의 비임상 및 임상 시험 결과를 고려하였을 때, AAV 벡터가 우연히 생식 세포에 전염될 위험은 매우 낮거나 무시할 수 있는 정도이다.

**1) 임부**

임부에 대한 위해성을 알아내기 위한 적절하고 잘 통제된 시험은 없다. 이 약은 동물에서의 생식독성 관련 시험이 수행되지 않았다.

예방책으로서, 임신 중에 이 약을 사용하지 않도록 하는 것이 좋다.

**2) 수유부**

이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 이 약이 모유 수유를 받는 영아 또는 모유 생성에 미치는 영향과 관련한 자료는 없다. 모유 수유의 유익성과 산모 치료의 유익성을 고려하여 수유 중단 또는 이 약 치료 중단 여부를 판단해야 한다.

**3) 가임 여성 및 남성**

이 약의 생식능 관련 자료는 없다. 이 약은 동물에서의 생식독성 관련 시험이 수행되지 않았다.

**4) 소아**

만 4세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 만 4세 이상 소아 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 만 12개월 미만 소아의 경우 망막

세포의 증식이 진행 중이며, 세포 증식 중 이 약이 희석되거나 손실될 가능성이 있으므로, 12개월 미만의 소아에게 이 약 투여는 권장되지 않는다.

5) 고령자

만 65세 이상 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 그러나 이러한 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.

## 6. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

신장애 또는 간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이러한 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.

## 7. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 임상 경험은 없다. 과량투여시 대증적이고 보조적인 처치가 권고된다.

## 8. 적용상의 주의

이 약은 유리체 절제술 후 망막 하 주사로 투여해야 하며 유리체 내로 투여해서는 안된다. 이 약은 안구 하나당 단회투여하는 일회용(single-use) 바이알이다.

이 약은 투여 전 4시간 이내에 Class II의 수직 층류형 생물 안전 작업대 (biological safety cabinet, BSC)에서 무균 상태 하에 멸균 기술을 사용하여 조제한다. 농축액을 희석하고 투여용 주사기를 준비하는 데 필요한 물품은 아래와 같다:

| 품목 | 개수 | 비고 |
|---|---|---|
| 이 약 단회 투여용 바이알 | 1 | |
| 희석액 바이알 | 2 | |
| 3mL 멸균 주사기 | 1 | |
| 20G 1인치 멸균 바늘 | 1 | |
| 1mL 멸균 주사기 | 3 | 생체적합성 시험이 완료된 제품을 사용하는 것을 권장한다. |
| 27G ½인치 멸균 바늘 | 3 | |
| 멸균 주사기 뚜껑 | 2 | |
| 비어 있는 10mL 멸균 유리 바이알 | 1 | |
| 멸균 드렙 | 1 | |
| 멸균 비닐 봉지 | 1 | |
| 투여용 주사기 대상의 멸균 라벨 | 2 | |
| 멸균 무지 라벨 | 1 | |
| 멸균 스킨마커 | 2 | |

이 약의 희석

(1) 이 약 단회 투여용 바이알 한 개 및 희석액 바이알 두 개를 실온에서 해동한다.

(2) 해동한 희석액 바이알을 5번 가량 서서히 뒤집어 그 내용물을 섞는다.

(3) 해당 희석액 바이알을 검사한다. 미립자, 혼탁 또는 변색이 보이는 경우 그 바이알을 사용하지 않고 새로운 희석액 바이알을 사용해야 한다.

(4) 3mL 멸균 주사기, 20G 1인치 멸균 바늘, 그리고 10mL 비어 있는 멸균 유리 바이알을 준비한다.

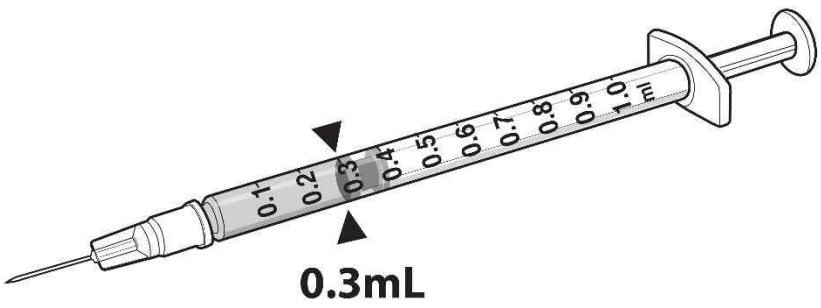
(5) 20G의 1인치 바늘이 달린 3mL의 주사기로 희석액 2.7mL를 10mL의 유리 바이알로 옮긴다. 해당 바늘과 주사기를 적절한 용기에 폐기한다.

(6) 해동한 이 약의 단회 투여용 바이알을 5번 가량 서서히 뒤집어 그 내용물을 섞는다.

(7) 이 약의 단회 투여용 바이알을 검사한다. 미립자, 혼탁 또는 변색이 보이는 경우 그 바이알을 사용하지 않고 새로운 이 약의 단회 투여용 바이알을 사용해야 한다.

(8) 1mL 멸균 주사기와 27G ½인치 멸균 바늘을 준비한다. 27G ½인치 멸균 바늘이 달린 1mL 멸균 주사기로 이 약 0.3mL를 뽑아낸다 (그림 1).

그림 1. 이 약 0.3mL가 들어있는 주사기




(9) 이 약 0.3mL를 제(5)단계의 희석액 2.7mL가 들어 있는 10mL 유리 바이알로 옮긴다. 해당 유리 바이알을 5번가량 서서히 뒤집어 그 내용물을 섞는다.

(10) 멸균 무지 라벨과 멸균 스킨마커를 사용하여 희석한 약액이 들어 있는 10mL 유리 바이알에 다음과 같이 표시한다: '희석한 럭스터나'.

(11) '희석한 럭스터나'라고 표시한 유리 바이알과 멸균 스킨마커를 제외하고 모든 물품을 BSC에서 치운다.

(12) 다음 단계에 앞서 BSC를 다시 살균하고 해당 유리 바이알과 멸균 마커를

BSC의 좌측에 둔다.

주사용 럭스터나 조제

주사기를 멸균 상태로 유지하며, '희석한 럭스터나' 라고 표시한 10mL 유리 바이알의 내용물을 1mL의 멸균 주사기 두 개로 각각 옮기는 데에는 두 명의 조작원이 필요하다.

(13) 멸균 드렙, 멸균 비닐 봉지, 그리고 멸균 라벨 두 개를 BSC에 준비한다.

(14) 멸균 천을 희석한 이 약에서 떨어뜨려 살균된 BSC 표면의 우측의 일차 조작원 근처에 둔다.

(15) 이차 조작원이 BSC 안에서 1mL 주사기 두 개, 27G ½인치 바늘 두 개, 그리고 주사기 뚜껑 두 개를 개봉하고, 일차 조작원은 해당 물품의 멸균 상태의 물품표면만 접촉한 상태로 해당 물품을 멸균 드렙 위로 옮긴다.

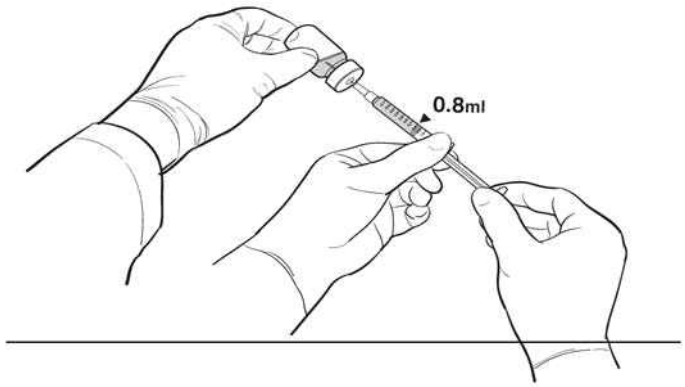
(16) 이차 조작원이 새로운 멸균 장갑 한 쌍으로 갈아 끼고 일차 조작원의 좌측에 서거나 앉는다. 이차 조작원이 희석한 이 약이 들어 있는 10mL 유리 바이알을 쥔다 (그림 2).

그림 2. 럭스터나 주사기를 준비하는 동안 조작원의 첫 번째 위치




(17) 이차 조작원이 해당 10mL 유리 바이알을 쥐고 있는 동안 일차 조작원이 27G ½인치 멸균 바늘을 사용하여 희석한 이 약 0.8mL를 1mL 멸균 주사기로 빼낸다. 바늘을 삽입한 후 일차 조작원이 해당 10mL 유리 바이알을 건드리지 않으면서 0.8mL를 빼낼 수 있도록 이차 조작원은 이 10mL 유리 바이알을 기울인다(그림 3).

그림 3. 럭스터나 주사기를 준비하는 동안 조작원의 두 번째 위치




(18) 일차 조작원이 바늘을 제거하고 해당 멸균 주사기에 멸균 뚜껑을 부착한 후, 적절한 용기에 바늘을 폐기하고 이 투여용 주사기에 멸균 라벨을 붙인다.

(19) 총 두 개의 투여용 주사기를 마련하기 위해 일차 조작원은 제(17)단계 및 제(18)단계를 반복한다. 멸균 스킨마커로 첫 번째 주사기에 “희석한 럭스터나”, 그리고 두 번째 주사기에 “희석한 럭스터나-예비용”이라고 표시한다. 두 번째 주사기는 외과의가 망막하 투여 절차를 수행하는 데 예비용의 역할을 할 것이다. 사용하지 않은 경우 수술 후 해당 예비용 주사기를 폐기한다.

(20) 주사기 두 개 모두를 검사한다. 미립자, 혼탁 또는 변색이 보이는 경우 그 주사기는 사용하지 않는다.

(21) 육안 검사 후에 해당 주사기를 멸균 비닐 봉지에 넣고 이를 봉한다.

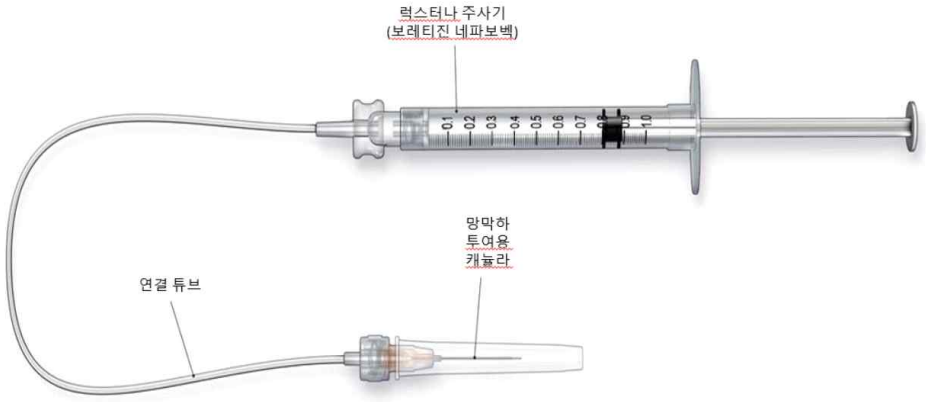
(22) 실온에서 수술 구역으로 옮기기 위해 희석한 이 약이 들어 있는 주사기를 포함한 멸균 비닐 봉지를 적절한 이차 용기 (예를 들어 단단한 플라스틱 냉각기)에 넣는다.

투여

이 약은 통제된 무균 조건하의 수술 구역에서 안구내 수술 경험이 있는 외과의가 투여해야 한다. 희석한 이 약이 들어 있는 주사기 이외에 투여용으로 다음과 같은 물품이 필요하다 (그림 4):

| 품목 | 개수 | 비고 |
|---|---|---|
| 망막하 투여용 캐뉼라 | 1 | 생체적합성 시험이 완료된 제품을 사용하는 것을 권장한다. |
| 연결 튜브 | 2 | 생체적합성 시험이 완료된 제품을 사용하는 것을 권장한다. |

그림 4. 주사 장치 조립품




망막하 주사를 위해 아래와 같은 단계를 따른다:

(1) 이 약을 사용할 수 있는지 확인한 후, 눈을 확대시키고 환자를 충분히 마취시킨다.

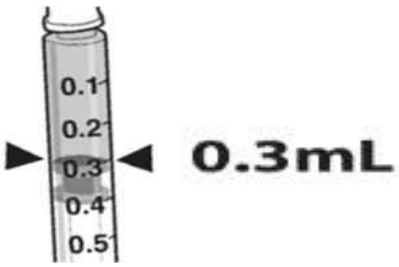
(2) 수술에 앞서 결막, 각막 및 눈꺼풀에 국소용 광범위 살균제를 투여한다.

(3) 투여에 앞서 이 약을 검사한다. 미립자, 혼탁 또는 변색이 보이는 경우 그 제품은 사용하지 않는다.

(4) 희석한 이 약이 들어 있는 주사기를 연결 튜브 및 망막하 투여용 캐뉼라에 연결한다. 필요 이상의 시동 용량 방지하기 위해, 해당 연결 튜브는 길이가 15.2cm를 넘지 않아야 하며 내경이 1.4mm를 넘지 않아야 한다. 기포를 제거하기 위해 연결 튜브 및 망막하 투여용 캐뉼라를 통하여 해당 제품을 천천히 주사한다.

(5) 플런저의 끝을 0.3mL를 표시하는 선과 나란하게 하여 주사용 주사기에 있는 사용 가능한 제품의 용량을 확인한다 (그림 5).

그림 5. 주사용 럭스터나의 용량



(6) 유리체 절제를 완료한 후 투여하려고 하는 부위를 확인한다. 망막하 투여용 캐뉼라는 평면부를 통해 삽입할 수 있다 (그림 6).

(7) 직접적인 시각화 하에 망막하 투여용 캐뉼라의 끝이 망막의 표면과 접촉하게 둔다. 주사 권장 부위는 망막의 혈관구조 또는 치밀한 위축이나 망막내 색소 이동과 같이 병적 특징이 있는 부위와 직접 접촉하는 것을 피하면서 망막 중심 오목의 중심으로부터 최소 2mm 먼 쪽의 상부혈관궁을 따라 위치한다 (그림 7). 초기 망막하 수포가 관찰될 때까지 해당 제품을 천천히 소량 주사한다. 그 다음 총 0.3mL를 투여할 때까지 나머지 용량을 천천히 주사한다.

그림 6. 평면부를 통해 삽입한 망막하 투여용 캐뉼라

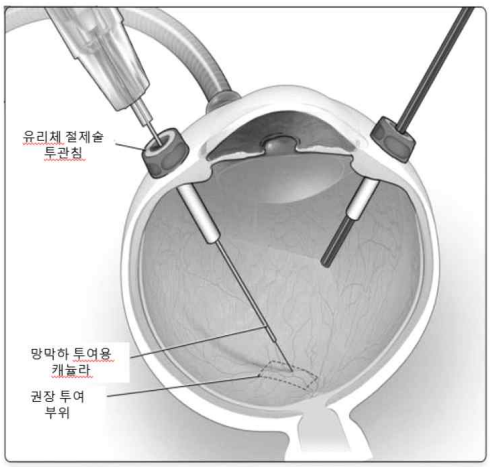
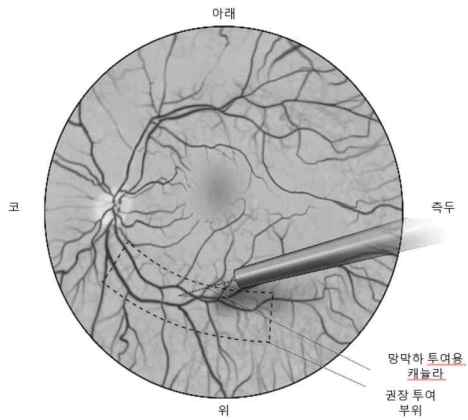



그림 7. 주사 권장 부위에 위치한망막하 투여용 캐뉼라의 끝 (외과의의 관점)




(8) 주사를 완료한 후 눈에서 망막하 투여용 캐뉼라를 제거한다.

(9) 주사 후 사용하지 않은 제품은 모두 폐기한다. 국내 관련 가이드라인에 따라 예비용 주사기를 폐기한다.

(10) 망막하 주사용으로 생성된 망막 절개 부위 주변의 배액을 방지하면서 액체-공기 교환술을 수행한다.

(11) 수술 후에는 즉시 바로 누운 머리 자세를 잡도록 한다.

(12) 퇴원하고 나서 환자에게 24시간 동안 최대한 바로 누운 자세로 휴식을 취하도록 권고한다.

## 9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 럭스터나 약액과 희석액은 -65 ˚C 이하에서 냉동 보관해야 한다.

2) 제조일로부터 24개월간 사용할 수 있다.

3) 이 약은 해당 바이알을 해동한 직후 사용해야 한다.

4) 필요한 경우 투여하기 전 최대 4시간 동안 상온 (15 ˚C ~ 25 ˚C)에서 보관할 수

도 있다.
5) 바이알은 다시 냉동하지 않아야 한다.
6) 이 약에는 유전자 변형 생물체가 함유되어 있으므로, 사용하지 않은 약은 유전자 변형 생물체 또는 생물학적 유해 폐기물 관련 규정에 따라 적절히 폐기해야 한다.
7) 이 약은 배합금기 시험을 실시하지 않았으므로 이 약을 다른 약과 혼합해서는 안 된다.

## 10. 전문가를 위한 정보

### 1) 약리작용 정보

작용 기전

이 약은 사람 망막 색소 상피 65kDa 단백질 (RPE65)을 암호화하는 유전자의 정상 복제본을, 생물학적으로 활성이 있는 RPE65의 농도가 감소하였거나 없는 사람의 망막 세포에 전달하도록 설계되어 있다. RPE65는 망막 색소 상피 (RPE) 세포에서 만들어지고, 시각 (레티노이드) 회로 중 모든 트랜스형 레티놀을 11-시스형 레티놀로 전환시키며, 이는 발색단(chromophore)인 11-시스형 레티날을 형성한다. 해당 시각 회로는 망막에서 빛의 광자를 전기 신호로 체내 전환하는 광변환에 있어 중요한 역할을 한다. RPE65 유전자의 돌연변이로 인해 RPE65 이성질체 가수 분해 효소(isomerohydrolase)의 활성 수준이 감소하거나 없어지면, 해당 시각 회로가 차단되어 시력이 손상되고 결국 완전히 실명하게 된다.

약력학적 정보

이 약을 망막하 공간으로 주사하면 정상적인 사람의 RPE65 단백질을 암호화하는 cDNA가 망막 색소 상피 세포의 일부에 형질 도입되어 시각 회로를 복구할 수 있는 가능성을 제공하게 된다.

### 2) 약동학적 정보

생물학적 분포 (체내) 및 벡터 방출 (배출/분비)

다양한 조직과 분비액 내 이 약의 벡터 DNA 농도는 정량적인 중합 효소 연쇄 반응 (qPCR) 검사로 측정되었다.

비임상자료

이 약의 생물학적 분포는 사람이 아닌 영장류(NHP)에 망막하 투여한 이후 3개월째에 평가하였다. 벡터 DNA 염기서열은 벡터를 주사한 눈의 안구내액 (전방수 및 유리체액)에서 가장 높은 농도로 검출되었다. 벡터 DNA 염기서열은 벡터를 주사한 눈

의 시각 신경, 시각 신경 교차, 비장 및 간에서 낮은 농도로 검출되었고 림프절에서 산발적으로 검출되었다. 생식선에서는 벡터 DNA 염기서열이 검출되지 않았다.

임상자료

이 약의 벡터 방출 및 생물학적 분포는 임상 시험 301에서 시험 대상자의 양안에서 배출된 눈물, 시험 대상자의 혈청, 그리고 시험 대상자의 전혈 속에 존재하는 이 약의DNA를 측정함으로써 연구되었다. 301임상 시험의 시험 대상자에서 주사 후 3일까지 이 약의 벡터를 측정한 결과, 이 약의 벡터는 동 시험 대상자 중 45%에서 주사한 눈으로부터 나온 눈물 속에, 7%에서 주사하지 않은 눈으로부터 나온 눈물 속에 일시적, 저농도로 방출되었다.

이 약의 벡터 DNA는 양쪽 눈에 투여 받았던 시험 대상자 29명 중 13명 (45%)의 눈물 검체 속에 존재하였다. 눈물 검체 속 벡터 DNA의 농도는 주사 후 제1일에 가장 높은 수치로 검출되었고, 그 후에는 시험대상자의 대부분(13명 중 8 명)에서 벡터 DNA가 검출되지 않았다. 시험 대상자 3 명 (10%)에서는 주사 후 제3일까지 눈물 검체 속에서 벡터 DNA가 발견되었고, 시험 대상자 2 명 (7%)에서는 주사 후 약 2주 동안 눈물 검체 속에서 벡터 DNA가 관찰되었다. 또 다른 시험 대상자 2 명 (7%)에서는 주사 후 제3일까지 주사하지 않은 (또는 이전에 주사한) 눈으로부터 나온 눈물 검체 속에서 벡터 DNA가 검출되었다. 벡터 DNA는 시험 대상자 3명/29명 (10%)의 혈청 속에서 검출되었고, 여기에는 각각의 주사 이후 제3일까지 눈물 검체 속에서 벡터 DNA가 관찰된 2 명이 포함되었다.

**3) 임상시험 정보**

임상 시험 301

이중대립유전자성(biallelic) RPE65 돌연변이와 연관된 망막 디스트로피를 가진 소아 및 성인 환자에 있어 이 약의 유효성은 공개, 두 개 기관, 무작위배정 시험으로 평가하였다.

등록된 시험 대상자 31명 중 21명이 이 약을 망막하 주사로 투여 받도록 무작위 배정되었다(중재군). 시험 대상자 1명은 치료에 앞서 해당 시험을 중단하였다. 시험 대상자 10명은 대조 (비중재)군으로 무작위 배정되었다. 대조군의 시험 대상자 1명은 동의를 철회하였고 해당 시험을 중단하였다. 대조군으로 무작위 배정되었던 시험 대상자 9명은 1년 후에 이 약을 망막하 주사로 투여 받도록 교차되었다. 무작위 배정된 시험 대상자 31명의 평균 나이는 15세 (범위 4세 ~ 44세)였고, 여기에는 64%의 소아 시험 대상자 (20명, 나이 4세~17세)와 36%의 성인 시험 대상자 (11명)가 포함되었다. 이 약을 양쪽 눈에 망막하 주사하는 경우, 6일에서 18일의 간격을 두고 두 번의 별도 수술 절차를 통해 순차적으로 시행하였다.

이 약의 유효성은 베이스라인부터 제1년까지의 MLMT(Multi-luminance mobility testing) 점수 변화를 기반으로 평가하였다.
MLMT는 시험 대상자가 서로 다른 조도 환경에서 적당한 속도로 정확히 경로를 찾는 능력을 평가함으로써 기능적인 시력의 변화를 측정하도록 설계되었다.
MLMT는 400럭스 (불빛이 밝은 사무실 밝기에 해당함)에서 1럭스 (달이 뜨지 않은 여름밤의 밝기에 해당함)에 이르는 범위의 일곱 가지 조도 중 한 가지 이상에서 양쪽 눈 (양안시) 및 각각의 눈에 대해 각기 평가하였다. 각각의 조도에는 0에서 6에 이르는 범위의 점수 코드가 배정되었다. 더 높은 점수는 시험 대상자가 더 낮은 조도에서 MLMT를 통과할 수 있음을 의미한다. 각 시험 대상자의 MLMT는 녹화되었으며, 속도 및 정확도 점수의 정해진 조합을 사용하여 독립적인 채점자가 평가하였다. MLMT 점수는 해당 시험 대상자가 MLMT를 통과할 수 있는 최저 조도로 측정하였다. MLMT 점수 변화는 베이스라인에서의 점수와 제1년 시점에서의 점수 간 차이로 정의되었다. 베이스라인 시점으로부터 제1년 방문시점까지의 MLMT 점수 변화가 양수인 것은 해당 시험 대상자가 더 낮은 조도에서 MLMT를 완료할 수 있었음을 의미한다.
다음 세 가지의 이차 평가변수에 대해서도 시험하였다: 백색광을 사용한 FST(full-field light sensitivity threshold) 검사, 첫 번째 배정된 눈에서의 MLMT 점수 변화, VA(visual acuity) 검사.
대조군 대비 이 약 치료군의 베이스라인부터 제1년까지의 평균 MLMT 점수 변화는 표 3과 같다.

표 3. MLMT 점수 변화: 제1년, 베이스라인 대비 (ITT 집단: 중재군 n=21, 대조군 n=10)

| MLMT 점수 변화 | 차이 (95% CI) 중재군-대조군 | p값 |
|---|---|---|
| 양안시 사용 | 1.6(0.72, 2.41) | 0.001 |
| 배정된 첫 번째 눈만 사용 | 1.7(0.89, 2.52) | 0.001 |
| 배정된 두 번째 눈만 사용 | 2.0(1.14, 2.85) | <0.001 |

단일 안의 MLMT 점수 변화는 중재군에서 유의하게 호전되었고 양안의 MLMT 결과와 유사하였다 (표 3).

표 4에는 제1년에 양쪽 눈을 사용하여 측정된 MLMT 점수 변화 별 시험대상자의 수와 백분율이 나타나 있다. 중재군의 시험 대상자 21명 중 11명(52%)에서 MLMT 점수 변화가 2 이상이었던 반면, 대조군에서는 시험 대상자 10명 중 1명(10%)의

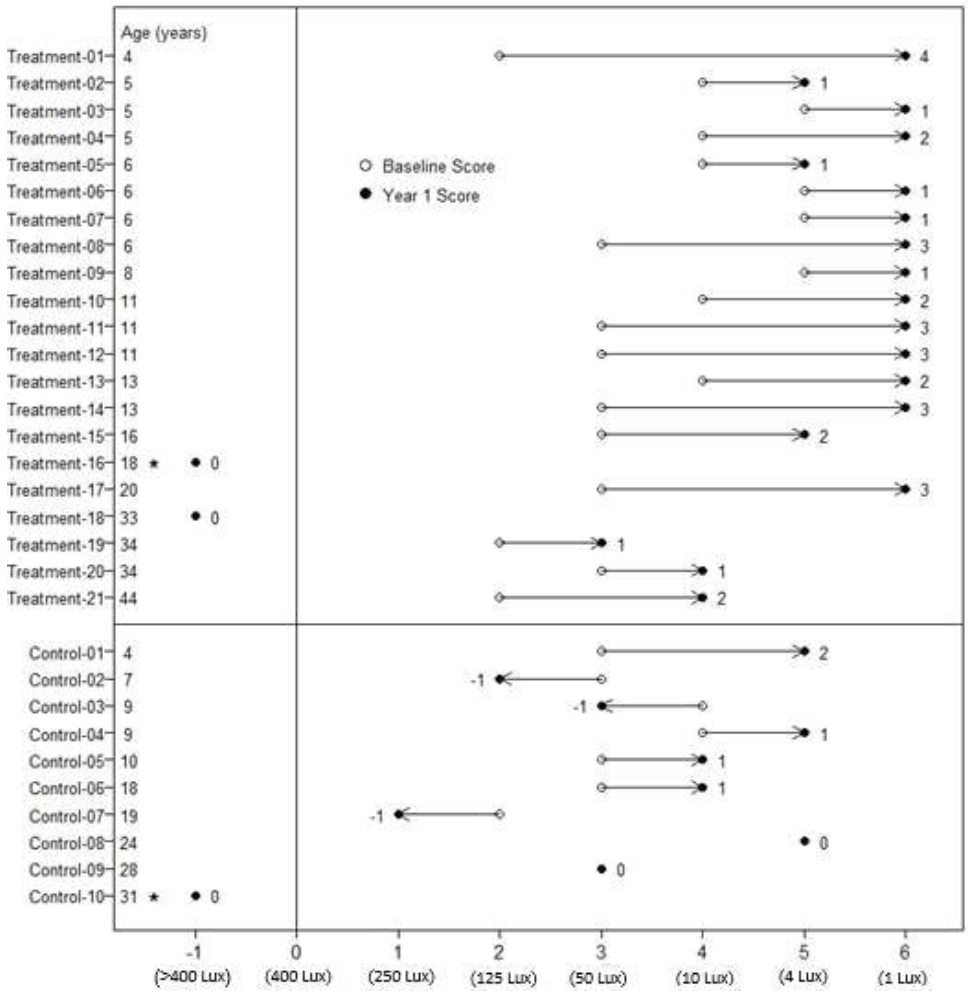
MLMT 점수 변화가 2였다.

표 4. 제1년에서 양안시를 사용하여 측정한 MLMT 점수 변화 규모

| 점수 변화 | 중재군 (n=21) | 대조군 (n=10) |
|---|---|---|
| -1 | 0 | 3 (30%) |
| 0 | 2 (10%) | 3 (30%) |
| 1 | 8 (38%) | 3 (30%) |
| 2 | 5 (24%) | 1 (10%) |
| 3 | 5 (24%) | 0 |
| 4 | 1 (4%) | 0 |

그림 8에는 베이스라인 및 제1년에서 양쪽 눈을 사용하여 측정된 각 시험대상자의 MLMT 결과가 나타나 있다.

그림 8. 각 시험대상자에서 베이스라인 및 제 1년에 양안시를 사용하여 측정한 MLMT 점수

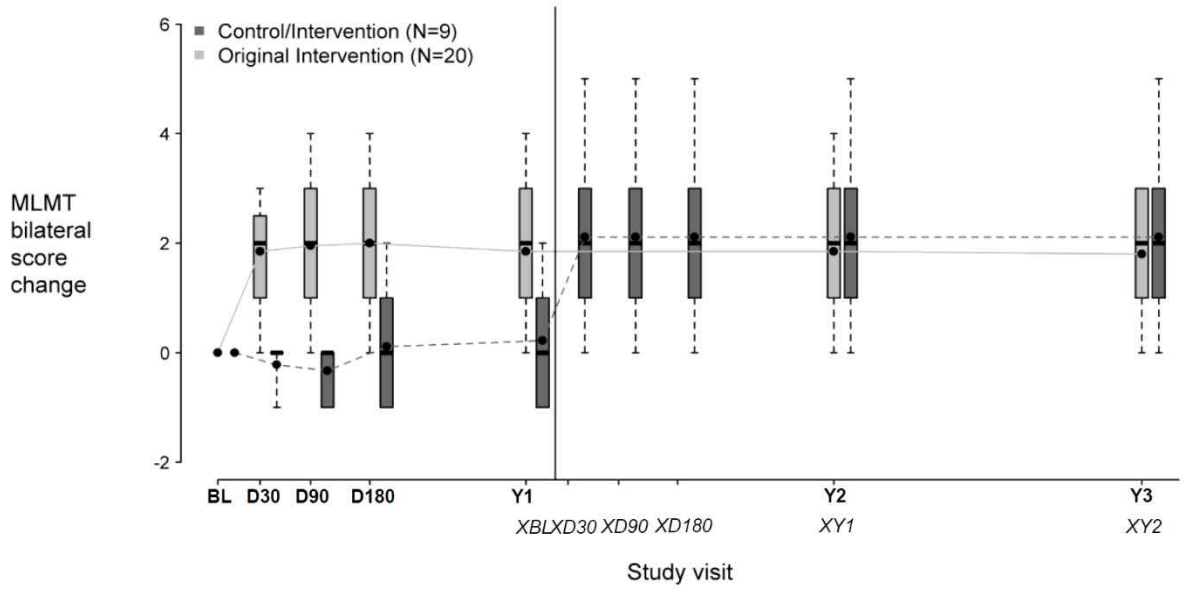


**철회했거나 중단했던 시험대상자.*

*개방된 원은 베이스라인 점수. 폐쇄된 원은 제1년의 점수. 폐쇄된 원 바로 옆의 숫자는 제1년의 점수 변화. 화살표가 있는 수평선은 해당 점수 변화의 정도 및 그 방향에 해당함. 우측을 가리키는 화살표는 호전을 의미함. 위쪽 구획에는 중재군의 시험대상자 21명에 대한 결과가 나타나 있음. 아래쪽 구획에는 대조군의 시험대상자 10명에 대한 결과가 나타나 있음. 각 군의 시험대상자는 나이에 따라 최연소 시험대상자가 맨 위에, 그리고 최고령 시험대상자가 맨 아래에 정리되어 있음.*

그림 10에는 중재군에서 3년 간의 치료 효과 및 이 약을 망막하 주사를 받도록 교차된 후 대조군에서의 치료 효과가 나타나있다. 중재군에서는 30일째에 양안의 MLMT 수행에 대해 유의한 차이가 관찰되었고 3년 간 남아 있는 추적 관찰 방문에 걸쳐 해당 결과가 유지되었던 데 비해, 대조군에서는 변화가 없었다. 하지만 대조군에서 이 약을 망막하 주사 받도록 교차된 후 이 약에 대한 반응이 중재군에서의 반응과 유사하게 나타났다.

그림 10. 이 약 투여 전/후 시간에 따른 양안시를 사용한 MLMT 점수 변화




*각 상자는 MLMT 점수 변화의 분포 중 가운데 50%에 해당함. 수직 점선은 해당 상자를 웃돌거나 밑도는 그 밖의 25%에 해당함. 각 상자 내의 수평 막대는 중앙값에 해당함. 각 상자 내의 점은 평균에 해당함. 실선은 중재군에서 방문에 따른 평균 MLMT 점수 변화를 연결하고 있음. 점선은 대조군에서 방문에 따른 평균 MLMT 점수 변화를 연결하고 있으며, 여기에는 이 약을 투여 받지 않은 첫해 동안의 방문 다섯 번이 포함되어 있음. 대조군은 관찰한 지 1년 후에 이 약을 투여받았음.*

*BL: 베이스라인,*

*D30, D90, D180: 시험을 시작한 후 30일, 90일 및 180일,*

*Y1, Y2, Y3: 시험을 시작한 후 1년, 2년 및 3년,*

*XBL, XD30, XD90, XD180: 대조 교차군에서 베이스라인, 시험을 시작한 후 30일, 90일 및 180일,*

*XY1, XY2: 대조 교차군에서 시험을 시작한 후 1년 및 2년.*

FST 검사는 광선에 대한 망막 민감도의 전반적인 척도이며, 이에 따른 Log10 (cd.s/m2) 수치는 더 음수 일수록 나은 민감도를 나타낸다. 첫 시험 연도에서 FST 결과, 즉 백색광 [Log10(cd.s/m2)]은 아래 표 5에 나타나 있다.

표 5. FST 검사

| **FST – 첫 번째 배정된 눈 (ITT)** | | | |
|---|---|---|---|
| | **중재군, N=21** | | |
| | **베이스라인** | **제1년** | **변화** |
| **N** | 20 | 20 | 19 |
| **평균 (SE)** | -1.23 (0.10) | -3.44 (0.30) | -2.21 (0.30) |
| | | | |
| | **대조군, N=10** | | |
| **N** | 9 | 9 | 9 |
| **평균 (SE)** | -1.65 (0.14) | -1.54 (0.44) | 0.12 (0.45) |
| | 차이 (95% CI) (중재군-대조군)<br>-2.33 (-3.44, -1.22), p<0.001 | | |
| **FST – 두 번째 배정된 눈 (ITT)** | | | |
| | **중재군, N=21** | | |
| | **베이스라인** | **제1년** | **변화** |
| **N** | 20 | 20 | 19 |
| **평균 (SE)** | -1.35 (0.09) | -3.28 (0.29) | -1.93 (0.31) |
| | | | |
| | **대조군, N=10** | | |
| **N** | 9 | 9 | 9 |
| **평균 (SE)** | -1.64 (0.14) | -1.69 (0.44) | 0.04 (0.46) |
| | 차이 (95% CI) (중재군-대조군)<br>-1.89 (-3.03, -0.75), p=0.002 | | |
| **FST – 양쪽 눈 전체에 걸친 평균 (ITT)**<br>차이 (95% CI) (중재군-대조군): -2.11 (-3.19, -1.04), p<0.001 | | | |

제1년에 이 약을 망막하 주사 투여 받도록 교차되었던 대조군의 시험 대상자는 이 약에 대한 반응이 최초 중재군의 시험대상자와 유사하였다. 두 군 모두에서 벡터를

투여한 이후 FST 수행의 개선은 2 로그 단위보다 더 컸고, 이는 광선 민감도가 100배 이상 호전되었음을 나타낸다. FST의 호전은 이 약 투여 후 3년까지 유지되었다.

추가 분석 결과 MLMT 점수와 FST 간 선형 관계는 대체로 좋음 내지 강함이었던 것으로 나타났고, 이는 제1년의 이동성 검사에 대한 호전을 보인 시험 대상자에서 제1년의 FST 결과가 더 낮은 (즉 더 나은) 경향이 있었음을 의미한다.

이 약 투여 후 1년째에 Holladay 척도를 이용한 양쪽 눈 전체에 걸친 베이스라인 대비 시력의 평균 변화는 중재군의 경우 -0.16 LogMAR, 그리고 치료받지 않은 대조군의 경우 0.01 LogMAR이었다. 이는 중재군의 시험 대상자에서 평균 8 ETDRS 글자의 향상에 비해 대조군의 시험 대상자에서 평균 0.5글자의 손실을 반영한다. 군 간의 이러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

시력표 외의 채점이 목적인 Lange 척도를 이용한 보조적 사후 분석에서, 양안의 평균 결과, 중재군에서는 9.0글자의 향상을 보였던 데 비해 대조군에서는 1.5글자의 향상을 보였다 (7.5글자 차이). 군 간의 이러한 차이는 통계적으로 유의하였다.

**4) 비임상시험 정보**

이 약을 동시에 양쪽 눈에 망막하 투여하는 경우, 자연적으로 발생한 RPE65 돌연변이가 있는 개의 각 눈에 대해 최대 $8.25\times10^{10}$vg, 시력이 정상이고 사람이 아닌 영장류의 각 눈에 대해 최대 $7.5\times10^{11}$vg (사람에게 권고되는 용량 대비 5배 높은 수준)의 용량 수준까지 내약성이 우수하였다. 두 가지 동물 모델 모두에서 양쪽 눈에 순차적으로 망막하 투여하는 경우 (첫 번째 눈에 투여 후 반대쪽 눈에 주사), 각 눈에 대해 사람에게 권고되는 $1.5\times10^{11}$vg의 용량 수준에서 내약성이 우수하였다. 또한 RPE65 돌연변이가 있는 개에서 시각 행동 및 동공 반응이 향상되었다.

이 약을 투여 받은 개와 사람이 아닌 영장류의 눈에 대한 안구 관련 조직 병리 검사 결과, 경증의 변화만이 나타났으며, 이는 주로 수술 상처의 치유와 관련이 있었다. 앞선 독성시험에서, 권장 용량의 10배 용량의 유사 AAV2 벡터를 개에 망막 하 투여한 결과, 국소적인 망막 독성 및 해당 벡터에 노출된 부위에서 조직학적 염증성 세포 침윤물이 발생했다. 그 밖에 이 약에 대한 비임상 시험 결과, 망막 변성 없는 국한된 망막의 염증성 세포가 포함되었다. 벡터를 단회 투여한 이후, 사람이 아닌 영장류에서는 나타나지 않았던 AAV2 벡터 캡시드에 대한 항체가 개에서 관찰되었다.

발암성 및 돌연변이 유발성

| |
|---|
| 이 약이 발암성 또는 돌연변이 유발성에 미치는 효과를 평가하는 동물 시험은 실시한 바 없다. |

○ 저장방법 및 사용기간

| |
|---|
| 사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월<br>저장방법 : 영하 65 ℃ 이하에서 보관 |

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (위해성 관리계획)

* 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제27조제5항

○ (장기추적조사 기간)

* 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제30조제1항

* 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률 시행령」 제29제1항제3호

* 「첨단바이오의약품의 품목허가・심사 규정」 제9조제1항제2호, 제30조, 같은 시행령 제29조 내지 제35조

* 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 제32조 및 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」(식품의약품안전처 고시)

### 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 (의료기기) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2020.08.25. | 2020.08.25. | 2020.08.25. | - | 2020.08.26. | - |
| 보완요청 일자 | 2020.12.09. | 2020.12.07. | 2020.12.15. | - | 2020.11.06. | - |
| 보완접수 일자 | 2021.07.09. | 보완연장-1 ('21.02.08. → '21.04.08.) 보완연장-2 ('21.04.08. → '21.07.09.) 2021.07.12. | 보완연장-1 ('21.02.09. → '21.04.09.) 보완연장-2 ('21.04.09. → '21.06.11.) 2021.06.11. | - | 2021.07.12. | - |
| 최종처리 일자 | 2021.09.09. | 2021.09.06. | 2021.06.16. | - | 2021.08.10. | - |

# [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

제1부 신청내용 및 행정정보

제2부 국제공통기술문서의 자료 개요 및 요약
2.1 제2부에서 제5부까지의 목차
2.2 서론
2.3 품질평가자료 요약
2.4 비임상시험자료 개요
2.5 임상시험자료 개요
2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표
2.7 임상시험자료 요약

제3부 품질평가자료
3.2.S 원료의약품
3.2.S.1 일반정보
3.2.S.2 제조
3.2.S.3. 특성
3.2.S.4 원료의약품의 관리
3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질
3.2.S.6 용기 및 포장
3.2.S.7 안정성
3.2.P. 완제의약품
3.2.P.1 임상시험용 의약품의 개요와 조성
3.2.P.2 개발경위
3.2.P.3 제조
3.2.P.4 첨가제
3.2.P.5 완제의약품의 관리
3.2.P.6 표준품 또는 표준물질
3.2.P.7 용기 및 표장
3.2.P.8 안정성
3.2.A 부록

제4부 비임상시험 자료
4.2 시험자료
4.2.1 약리시험
4.2.1.1 1차 효력시험
4.2.2 약동학시험
4.2.2.1 분석방법과 밸리데이션 보고서

4.2.2.3 분포
4.2.3 독성시험
4.2.3.1 단회투여독성시험
4.2.3.2 반복투여독성시험
4.2.3.7 기타 독성시험
4.3 참고문헌

제5부 임상시험 자료
5.2 임상시험일람표
5.3 임상시험결과보고서
5.3.3 인체 약동학(PK) 시험 보고서
5.3.5 유효성과 안전성 시험 보고서
5.3.5.1 허가 신청된 적응증에 대한 대조 임상시험의 보고서
5.3.5.2 비대조 임상시험의 보고서
5.3.5.3 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서
5.3.5.4 기타의 다른 임상시험 보고서
5.3.6 시판후 경험에 대한 보고서
5.4 참고문헌

## [심사자 종합의견]

- 이 약은 이중대립유전자성 RPE65 돌연변이에 의해 유발된 유전성 망막디스트로피 환자(성인 및 소아)를 대상으로 유효성 및 안정성을 평가하였음.
- 비임상시험 자료로 AAV2-hRPE65v1과 v2를 이용한 단회/반복투여독성시험 자료가 제출되었으며, 그 결과 망막하 투여로 인한 이상소견 외 시험약과 관련된 유의한 독성은 관찰되지 않음.
- 비임상 효력시험에서 RPE65가 결핍된 질환모델(마우스, 개)에 임상용량을 포함한 다양한 용량으로 AAV2-RPE65v2를 망막하 투여 후 시각행동의 개선을 보였고, 시험약의 분포는 투여 후 3개월 시점에서 정상 개 또는 원숭이의 안내액에서는 높은 수준으로, 시신경, 비장, 간, 위장 및 림프절에서 낮은 수준으로 나타났음.
- 3상 임상시험에서 사전 명시된 일차 평가변수(시험약 투여 후 1년 시점의 다중-휘도 이동성 검사(MLMT) 점수 변화)가 중재군에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 개선되었음.
- 중재군에서 1년 동안 관찰된 결과와 대조/중재군 교차투여 대상자에서 시험약 투여 후 관찰된 결과는 유사한 유익성을 보였으며, 중재군에서 시각 능력의 개선은 투여 후 최소 3년 이상 관찰되어 반응이 지속되었음.
- 이 약과 관련된 것으로 간주된 중대하지 않은 이상 약물 반응은 망막 침착(전체 임상시험 대상자 41명 중 3명, 7%)이 있었으나, 3건 모두 후유증 없이 치유되었음. 가장 흔히 보고된 투여절차와 관련된 이상사례는 안구 관련 사례인 결막 충혈(22%), 백내장(20%), 안구내압 상승(15%), 망막 열상(10%)이었음. 백내장과 안구내압 상승은 유리체 절제술의 일반적인 수술 후 합병증이며, 이외의 투여와 관련된 이상사례는 대부분 후유증 또는 수술 처치 없이 치유되었음. 이 약과 관련된 중대한 이상사례는 없었음. 1건의 중대한 이상사례(안압증가)가 보고되었으나, 투여 과정과 관련 가능성이 있는 것으로 평가되었음.
- 전반적으로, 임상시험에서 보고된 안전성 자료에 따르면 이 약의 내약성이 양호한 것으로 판단됨.
- 이 약의 장기추적조사는 AAV 벡터의 특성을 고려하여 최대 5년을 수행하는 것이 타당함.

## [약어 및 정의]

- RPE65: Retinal pigment epithelium-specific 65kDa protein, 망막색소상피 65kDa 단백질
- AAV: Adeno-associated virus, 아데노부속바이러스
- IRD: Inherited retinal dystrophy, 유전성 망막디스트로피
- TEAE: Treatment emergent adverse event, 치료 후 발생한 이상사례
- LCA: Lever congenital amaurosis, 레베르 선천성 흑암시
- RP: Retinitis pigmentosa, 망막색소변성증
- ERG: Electroretinogram, 망막 전위도
- MLMT: Multi-luminance mobility test, 다중-휘도 이동성 검사
- FST: Full-field light sensitivity threshold, 전시야 광감도 역치 검사
- VA: Visual acuity, 시력
- VF: Visual field, 시각

- NOAEL: No observed adverse effect level, 최대무독성용량

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료(제1부 신청내용 및 행정정보)

## 1.1. 제품정보

- 제품명: 럭스터나주(보레티진 네파보벡)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): -
- 약리작용 기전: 정상적인 사람 RPE65 단백질을 암호화하는 상보적 DNA(cDNA)를 환자 RPE 세포에 형질도입하여 시각 회로를 복원

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 이중대립유전자성 RPE65 돌연변이와 관련된 유전성 망막디스트로피(Inherited retinal dystrophy, IRD)는 중대하며 시력에 위협을 주는 유전 질환으로, 돌연변이로 인한 RPE65 효소 결핍으로 유발됨. 이 약은 인간 망막 색소 상피 65 kDa 단백질(hRPE65)을 코딩하는 비복제 아데노부속바이러스 벡터 혈청형 2(AAV2) 캡시드를 사용하는 유전자치료제이며, IRD 환자에게 정상 RPE65 단백질 기능을 회복시켜 환자의 시력을 향상시키는 것을 치료 목적으로 함.

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

### 1.3.1. 적응증

- 이중대립유전자성 RPE65 돌연변이로 유발된 유전성 망막디스트로피는 RPE65 효소 결핍으로 인한 시각 회로의 생화학적 차단 때문에 시각 장애가 발생하는 질환임.

### 1.3.2. 증상의 자연경과

- 이중대립유전자성 RPE65 돌연변이 연관 유전성 망막디스트로피로 인해 중대하면서도 진행성인 시각 상실이 발생한다는 사실은 잘 알려져 있음. 개별적으로 변동성이 있기는 하지만, 시력 및 시각의 악화 속도는 나이가 들수록 속도가 빨라지는 것으로 나타났음.

### 1.3.3. 원인과 발병기전

- 정상적인 시각 회로에서 빛은 광수용체를 활성화시키며 광수용체에서 11-cis-retinal이 all-trans-retinal로 전환됨. 그 다음 all-trans-retinal은 all-trans-retinol로 전환되며, 이는 망막색소상피(RPE) 세포로 다시 수송되는데, 여기서 11-cis-retinol이 RPE65를 통해 재생됨. 마지막으로, 11-cis-retinol은 11-cis-retinal로 산화되어 시각 회로가 완료됨.
- RPE65 효소가 없으면 결국에는 독성 전구물질이 축적되어 RPE 세포가 손상됨. RPE 세포가 손상되면 시간이 지나면서 차례로 광수용체가 손상되는데, 이러한 과정은 RPE 세포 대사에 따라 달라짐.
- RPE65 단백질 결핍은 주로 주변시와 저휘도 빛을 발견하고 찾는 능력을 조정하는 간상 광수용체에 영향을 미침. 초기 간상체로 매개된 변성으로 인해, 환자는 그만큼 감소된 광민감성을 가져 야맹 상태가 되며, 이것이 더 진행되면 일반적인 낮 시간의 채광 조건에서도 일상생활 활동을 영위하는 데

에 큰 어려움을 겪음.

### 1.3.4. 현행 치료법

- 유전성 망막디스트로피(IRD)을 치료하기 위해 허가된 의약품은 없음. 대체로 치료는 지지요법으로 굴절 이상을 교정하고 저시력 보조기구를 사용함. 국내에 도입되지는 않았으나 해외에서는 임상 요건을 충족하는 일부 환자에게 Argus®II Retinal Prosthesis System 또는 Alpha AMS Retina Implant AG와 같은 외과용 의료기기를 이용할 수 있음. 추가로, 미국에서는 시각을 사용할 수 없는, 선천적 실명 환자 및 후천적 실명 환자에서 비수술용 기기인 BrainPort® V100 사용이 허가되었음.

## 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 약은 각 시험의 관찰기간 동안 그리고 장기 추적 관찰기간 동안 노출된 모든 시험대상자에 의해 내약성이 양호하였음.
- 임상시험에서 보고된 안구 이상사례와 문헌에서 외과적 시술과 연관되어 보고된 비율은 대체로 매우 유사하며 이러한 소견은 안구 TEAE가 시험약 노출이 아니라 투여 절차의 결과였으며, 대부분 최소한의 중재로 해소되거나 중재와 후유증 없이 해소되었음.

## 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(2020.06.12.)

# 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)(제3부 품질평가자료)

## 2.1. 원료의약품(Drug substance)

### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 보레티진 네파보벡
- 일반명 : Recombinant adeno associated virus Type 2

### 2.1.2 원료의약품 시험항목

| |
|---|
| ■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인<br>■기타(성상, 삼투압, 플록사머 농도, 벡터 농도, 복제가능 AAV, 바이오버든, 순도, 외래성 바이러스 부정시험, 마이코플라스마 부정시험, 소유래 바이러스 시험)<br>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다 |

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 염화나트륨, 인산수소나트륨, 인산수소이나트륨, 폴록사머188

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|---|
| 최종원액<br>□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인<br>□기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) |
| 완제의약품<br>■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)<br>■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인<br>□주사제 관련 시험(■불용성미립자 □불용성이물 ■실용량 □제제균일성)<br>■기타(삼투압, 순도, 플록사머 농도, 벡터 농도)<br>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다 |

### 2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제11조, 제15조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

## 3. 안정성에 관한 자료(제3부 품질평가자료)

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 영하 65 ℃ 이하 보관, 제조일로부터 18개월

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태<br>/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | -80℃, 18개월 | Cryovial | |
| Intermediate시험 | 2-8℃, 6개월 | | |
| Accelerated 시험 | 25℃, 3개월 | | |
| 가혹시험 | 40℃, 1개월 | | |

### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 영하 65 ℃ 이하 보관, 제조일로부터 24개월

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태<br>/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | -80℃, 24개월 | CZ Vial<br>시판용 제품과<br>동일용기 | 기준에 적합함 |
| 가속시험 | 2-8℃, 12개월 | | |
| 가혹시험 | 25℃, 60% RH, 6개월<br>냉해동 반복시험(5 회)<br>산(pH 5.6 ±0.2 for 3 hours) 처리<br>염기(pH 10.0 ± 0.2 for 24 hours) 처리<br>산화(0.1 % hydrogen peroxide for 24 hours)처리<br>고온처리(40℃ 3주)<br>광안정성(Q1B 조건) | | 결과 확인 |
| 사용 중 안정성시험 | 투여상황 시뮬레이션 | | 기준에 적합함 |

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 원료의약품 저장방법 및 사용기간: -65℃ 이하에서 보관, 제조일로부터 18개월까지
- 완제의약품 저장방법 및 사용기간: -65℃ 이하에서 보관, 제조일로부터 24개월까지

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 의약품 등의 안정성시험 기준(식약처 고시)에 적합한 원료의약품 및 완제의약품에 관한 안정성시험 자료가 제출됨.

## 4. 독성에 관한 자료(제4부 비임상시험자료(독성자료))

### 4.1. 독성시험자료 개요

| 시험종류 | | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (vg/eye) | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 단회투여 독성시험 | 질환이 없는 개에서 AAV2-hRPE65v1 단회 망막하투여 및 유리체내투여 후 3주 독성연구 | 개 | SR, IVT | 단회 3주 | $1.5\times10^{12}$ | 예 |
| | 질환이 없는 개에서 AAV2-hRPE65v1 단회 망막하투여 및 유리체내투여 후 3개월 독성연구 | 개 | SR, IVT | 단회 3개월 | $1.5\times10^{12}$ | 예 |
| | 원숭이에서 AAV2-hRPE65v2 단회 망막하투여 후 3개월 독성연구 | 원숭이 | SR | 단회 3개월 | $3\sim7.5\times10^{11}$ | 아니오 |
| | 질환이 있는 개에서 AAV2-hRPE65v2 망막하투여 안전성 | 개 | SR | 단회 5주, 3개월 | $8.25\times10^{10}$ | 아니오 |
| 반복투여 독성시험 | 질환이 없는 개에서 AAV2-hRPE65v2 망막하재투여 안전성 | 개 | SR | 반복 6.5개월 | $1.5\times10^{11}$ | 아니오 |
| | 질환이 있는 개에서 AAV2-hRPE65v2 망막하 재투여 안전성 | 개 | SR | 반복 23.5~29.8개월 | $1.5\times10^{11}$ | 아니오 |
| | 질환이 있는 개에서 AAV2-hRPE65v2 동측 망막하 재투여 안전성 | 개 | SR | 반복 2.5, 36.1개월 | $8.25\times10^{10}$<br>$1.1\times10^{11}$<br>$1.5\times10^{11}$ | 아니오 |

| 시험종류 | | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (vg/eye) | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 원숭이에서 AAV2-hRPE65v2 망막하 재투여 안전성 | 원숭이 | SR | 반복 6.3, 7.2개월 | $1.5\times10^{11}$ | 아니오 |
| 면역원성 시험 | 체액성 및 세포성 면역원성 평가 | 단회 및 반복투여 독성시험의 일부로 수행되었음 | | | | |

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약

### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

#### 4.2.1.1. 질환이 없는 개 대상 AAV2-hRPE65v1 독성 및 생체내 분포 연구

- 정상 개를 대상으로 AAV2-hRPE65v1을 망막하 혹은 유리체내 단회투여 후 3주, 3개월 독성시험 결과 망막하투여로 인한 이상 외에 시험약과 관련된 유의한 독성은 관찰되지 않음. AAV2 캡시드에 대한 항체가 생성되었으나 RPE65에 대한 항체와 세포성 면역반응은 관찰되지 않음.

#### 4.2.1.2. NHPs 대상 AAV2-hRPE65v2 독성 및 생체내 분포 연구

- 비인간영장류를 대상으로 임상시험에 사용된 AAV2-hRPE65v2의 망막하 단회투여 후 3개월 독성시험 결과 망막하투여로 인한 이상 외에 시험약과 관련된 유의한 독성은 관찰되지 않음. NOAEL은 $7.5x10^{11}$ vg/eye으로 판단되며, AAV2 캡시드와 RPE65에 대한 체액성 및 세포성 면역반응이 관찰되지 않음.

#### 4.2.1.3. 질환이 있는 개에서 AAV2-hRPE65v2 망막하투여 후 안전성

- RPE65 결핍 개에 AAV2-hRPE65v2의 망막하 단회투여 후 5주, 3개월 독성시험 결과 정상 망막조직이 관찰되었으며 망막하 투여로 인한 이상 외에 시험약과 관련된 유의한 독성은 관찰되지 않음. AVV2 캡시드에 대한 항체가 생성되었으나 RPE65에 대한 항체와 세포성 면역반응은 관찰되지 않음.

### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

#### 4.2.2.1. 질환이 있는 개에서 AAV2-hRPE65v2 망막하 재투여 안전성

- RPE65 결핍 개에 임상용량과 동일한 AAV2-hRPE65v2를 망막하 반복투여 후 독성시험 결과 망막하투여와 관련된 이상 외에 시험약과 관련된 유의한 독성은 관찰되지 않음. 반복투여에 의해 AAV2 캡시드에 대한 항체가 다소 증가되었으나 우려할만한 면역반응은 관찰되지 않음.

#### 4.2.2.2. 비-인간 영장류에 AAV2-RPE65v2 망막하 재투여 안전성

- 비인간영장류에 임상용량과 동일한 AAV2-hRPE65v2를 망막하 반복투여 후 독성시험 결과 망막하투여 시술과 관련된 이상 외에 시험약과 관련된 유의한 독성은 관찰되지 않음. AAV2 캡시드로 인한

경증의 면역반응이 관찰되었으나 세포성 면역반응은 관찰되지 않음.

#### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 미수행. 시험약은 복제가 불가하도록 재조합하였으며, 개와 원숭이에서 수행한 3개월 분포시험 결과 삽입가능성이 낮은 것으로 판단됨.

#### 4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 미수행. 시험약은 복제가 불가하도록 재조합하였으며, 개와 원숭이에서 수행한 3개월 분포시험 결과 생식선에서 미검출됨.

#### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 미수행. 시험약은 발암 가능성은 낮은 것으로 판단됨.

#### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

#### 4.2.6.1. 면역원성시험(CTD 4.2.3.7.7)

- 단회/반복투여 독성시험에서 수행하였음.

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- AAV2-hRPE65v1과 v2를 이용한 독성시험 자료가 제출되었으며, 망막하 투여로 인한 이상반응 외 시험약과 관련된 유의한 독성은 관찰되지 않음.

## 5. 약리작용에 관한 자료(제4부 비임상시험자료(약리시험))

### 5.1. 약리작용시험 개요

- AAV2-RPE65v2에 의한 RPE65 단백질의 용량의존적인 발현(*in vitro*)
- RPE65 결핍 질환모델에서 AAV2-RPE65v2의 망막하 투여 후 임상증상 개선(*in vivo*)
- AAV2-RPE65v2의 망막하 투여 후 생체내 분포양상 분석

### 5.2. 효력시험

#### 5.2.1. 시험관 내 약리학 시험

- 정상 및 RPE65 돌연변이 개에서 분리한 RPE세포에서 AAV2-hRPE65v2에 의한 RPE65 단백질의 용량의존적인 발현을 확인.
- HEK293세포에서 AAV2-hRPE65v1과 v2의 RPE65 단백질 발현을 비교함.

#### 5.2.2. 생체 내 약리학 시험

- 질환 모델(RPE65 결핍 마우스, 개)에서 AAV2-hRPE65v2 투여 후 시각행동 개선, 동공반응, ERG 시험과 IHC 분석을 통해 시험약에 의한 시각 능력의 유의한 개선을 나타내며, 장기적으로 효과가 유지됨을 보임.

### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 미수행. 단회/반복투여독성시험에서 특별히 관찰된 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계 등에 바람직하지 않은 약력학적 영향은 없었음.

### 5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

#### 5.4.1. 흡수

- 미수행

#### 5.4.2. 분포

- 질환이 없는 개와 원숭이를 대상으로 시험약 투여 후 3개월 시점까지 안내액에서 높은 수준으로, 시신경, 귓바퀴 림프절, 비장과 간에서 낮은 수준으로 검출되었으며, 생식선에서는 미검출됨.

#### 5.4.3. 대사

- 미수행

#### 5.4.4. 배설

- 미수행

### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험에서 RPE65가 결핍된 질환모델(마우스, 개)에 임상용량을 포함한 다양한 용량으로 AAV2-RPE65v2를 망막하 투여 후 ERGs, 동공반응, 안진, 행동시험, IHC 등의 시험을 통해 시험약의 효능을 분석한 결과 시각 기능의 개선을 보였음.
- 분포시험에서 정상 개와 원숭이에서 시험약 투여 후 3개월 시점까지 안내액에서 높은 수준으로, 시신경, 귓바퀴 림프절, 비장과 간에서 낮은 수준으로 검출되었으며, 생식선에서는 미검출됨.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료(제5부 임상시험결과보고서)

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 스위스 당국자가 공증한 자료제출증명서를 제출함(스위스 허가일: 2020.02.14.)

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 3건(1상 2건, 3상 1건)

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 3상(AAV2-hRPE65v2-301) 1건

## 6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

## 6.4. 임상약리시험

| 단계 | 시험 (번호/ 저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여 기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 임상약리시험 | | | | | | | |
| 1상 | AAV2-hRPE65v2-101 | 안전성 및 내약성 평가 | 공개, 용량증강 | RPE65 유전자 돌연변이를 가진 만 8세 이상의 환자, 12명 투여 | $1.5\times10^{10}$ vg, $4.8\times10^{10}$ vg, $1.5\times10^{11}$ vg, 한쪽 안구, 망막내 투여 | 단회 | **약동학**<br>• 벡터 배출<br><br>**안전성**<br>• 이상사례<br>• 신체검사<br>• 병용약물<br>• 실험실적 검사<br>• 면역반응<br>• 안과검사<br>• 검안경 검사 등 | **약동학 결과**<br>**(101 연구)**<br>• 7명(58%)의 눈물 and/or 말초혈액에서 양성<br>• 대부분은 투여 후 1-3일 사이에 보고되었음<br>• 1명은 투여 후 4일 시점에 눈물에서 양성<br>**(102 연구)**<br>• 8명(73%)의 눈물 and/or 말초혈액에서 양성<br>• 대부분은 투여 후 1-3일 사이에 보고되었음<br>• 1명은 투여 후 14일 시점에 혈청에서 양성<br><br>**안전성 결과**<br>• 대부분의 TEAE는 안과질환이었으며, 투여 과정과 관련이 있었고, 시험약과의 관련성은 없었음<br>• 중대한 투여관련 이상사례는 망막질환(중심와 기능 소실) 1건이 보고되었으며, 투여 과정과 관련이 있었고, 시험약과의 관련성은 없었음 |
| 1상 | AAV2-hRPE65v2-102 | 안전성 및 내약성 평가 | 공개, AAV2-hRPE65v2-101 후속연구 | 101 연구에 참여했던 대상자 11명 투여 | $1.5\times10^{11}$ vg, 이전에 투여하지 않은 안구, 망막내 투여 | 단회 | | |

- **1상 임상시험(AAV2-hRPE65v2-101/102)**

Study 101

· 인간 RPE65 유전자를 망막 색소 상피(RPE)로 전달하기 위해 아데노부속바이러스 벡터를 사용하는 레베르 선천성 흑암시(LCA)가 있는 시험 대상자에 대한 1상 안전성 시험

Study 102

· 이전 1상 시험에 등록된 레베르 선천성 흑암시(LCA)가 있는 시험대상자에서 대측 눈에 인간 RPE65에 대한 유전체를 함유하는 아데노부속바이러스 벡터 AAV2-hRPE65v2의 재투여에 대한 안정성을 평가하는 추적관찰 시험

**대상자 수**

· 12명(Study 101), 11명(Study 102)

**인구학적 특성**

· Study 101은 8세에서 44세 환자 12명이 등록하여 시험약을 투여받았으며, 대부분 백인이었음.

· Study 102의 인구군은 Study 101에 참여했던 12명 중 11명의 대상자로 구성되었으며, 참여하지 못한 1명은 투여와 관계없는 녹내장으로 기인함.

**임상시험용의약품의 투여용량 및 용법**

| 구분 | 투여용량 (vg/eye) | 투여방법 |
|---|---|---|
| Study 101 | $1.5\times10^{10}$ | 한쪽 눈에 망막하 단회 투여 |
| | $4.8\times10^{10}$ | |
| | $1.5\times10^{11}$ | |
| Study 102 | $1.5\times10^{11}$ | Study 101에서 투여하지 않은 쪽 눈에 망막하 단회 투여 |

**안전성 평가결과**

**- 이상사례**

- 1상 임상시험에서 (Studies 101 및 102), 가장 흔한 이상사례은 결막충혈(8명, 67%), 발열(7명, 58%), 백혈구 증가증(6명, 50%)이었음.
- Study 101과 Study 102에서, 시험약과 관련된 TEAE는 없었음.
- Study 101에서, 대상자 대다수가 안과질환(결막충혈, 황반원공)을 나타냈으며, 모든 TEAE는 일시적이며, 경증의 황반원공 1건을 제외하고는 후유증없이 치유되었음.
- Study 102에서, 투여 과정과 관련된 TEAE 대다수는 안과질환(각막함요, 백내장)을 나타냈고, 대다수는 경증이었음. 2명의 대상자에서 3건의 TEAE(안구내염, 황반병증, 두통)가 중등증으로 보고되었으며, 황반병증은 안구내염 치료(데포 스테로이드 주사)에 부차적인 것으로 보이며, 두통은 투여 과정과 관련이 있었음.
- 1건의 중대한 TEAE(중심와 기능 소실)는 투여 과정과 관련 가능성이 있는 것으로 평가됨.

**- 면역반응**

- Study 101, 102 대상자 대다수에서 체액성 및 세포성 면역반응은 극미하거나 변화가 없는 것으로 측정되었음.
- 11명 중 4명(36%)의 대상자가 베이스라인에 비해 RPE65에 대한 항체 역가의 미미한 증가를 나타내었으나, 임상 결과 차이가 없었고, 효과의 지속성 차이도 없었음.

**약동학 평가결과**

- Study 101 대상자 7명(58%)과 Study 102 대상자 8명(73%) 포함 12명 중 10명(83%)의 1상 대상자가 눈물 그리고/또는 말초혈액 샘플 양성이었으며, 대부분의 양성 검체는 비정량적(<10 copies of AAV2-hRPE65v2)이었음.
- 대상자 대부분은 시험약 투여 후 1 ~ 3일 사이에 양성으로 보고되었으며, Study 101 대상자 중 1명은 4일 시점에 눈물에서, Study 102 대상자 중 1명은 14일 시점에 혈청에서 양성이었음.

**유효성 평가결과**

- Study 102에서 두 번째 눈에 시험약을 투여 후 1년 시점에 평가 가능했던 8명의 환자 모두 1점 이상의 점수 개선(더 낮은 밝기에서 장애물 코스 통과)이 되었고, 이 중 5명(63%)이 최대 점수(1 lux에서 장애물 코스 통과)에 도달하였으며, 이러한 기능적 개선은 3년째 방문 시점까지 유지되었음.
- 전시야 광감도 역치 검사(Full-field light sensitive threshold, FST) 분석 결과, 시험약을 투여받은 대상자 대부분에서 광감도 증가를 나타냈고 3년간 추적 조사 기간에 걸쳐 유지되었음.

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 안전성유효성 임상시험 일람표

| 단계 | 임상시험 | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **핵심 임상시험** | | | | | |
| 3상 | AAV2-hRPE65 v2-301 | 공개, 무작위, 대조/교차 연구 | RPE65 유전자 돌연변이를 가진 만 3세 이상의 환자 29명 투여 | • $1.5\times10^{11}$ vg<br>• 단회<br>• 망막내 투여<br>• 양안 | 유효성 평가항목<br>• 다중-휘도 이동성 검사(MLMT)<br>• 전체 시야 광 민감도 역치 검사(FST)<br>• 시력(VA) 검사<br>• 시야(VF) 검사 등<br><br>안전성 평가항목<br>• 이상사례 기록<br>• 병용약물<br>• 신체 검사<br>• 안과 검사<br>• 실험실적 검사<br>• 벡터 배출 등 | 유효성 결과<br>• 시험약 투여 1년 후 군간에 1.6에 해당하는 MLMT 변화 점수 차이 관찰(p=0.001)<br><br>안전성 결과<br>• 사망 또는 시험약과 관련된 중대한 이상사례는 보고되지 않았음<br>• 시험약과 관련된 중대하지 않은 이상사례는 3건의 망막침착이 있었으며, 중재군 피험자 13명(65%)이 시험약 투여절차와 관련된 TEAE를 경험하였음 |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- **3상 임상시험(AAV2-hRPE65v2-301)**: 공개, 무작위 배정, 대조/교차 연구

**대상자수**

・ 31명 분석(중재군 21명, 대조군 10명)

**대상자 인구학적 자료**

・ 시험 대상자의 연령범위는 4-44세이며, 대부분 백인(68%), 미국인(74%)임

**임상시험용의약품의 용법・용량**

- **시험약**: AAV2-hRPE65v2
- **용량 및 투여 방법**: $1.5\times10^{11}$ vg/0.3 mL/eye, 단회, 양안, 망막내 투여
- **면역조절요법**
  ・ 시험약 투여 3일 전부터 프레드니손 1 mg/kg을 7일간 매일 투여
  ・ 시험약 투여 5일 후부터 프레드니손 0.5 mg/kg을 5일간 매일 투여
  ・ 그 이후는 프레드니손 0.5 mg/kg을 격일간 투여

**평가변수**

- **유효성 평가변수**: (1차) 다중-휘도 이동성 검사(MLMT), (2차) 전시야 광감도 역치 검사(FST), 시력 검

사(VA)

- **안전성 평가변수**: 이상사례 기록, 병용약물 조사, 신체검사, 안과검사, 임상실험실적 검사, 벡터 배출 검사 등

<u>유효성 평가결과</u>

**- 일차 유효성 평가변수: 다중-휘도 이동성 검사(MLMT)**

· 시험약 투여 후 1년 시점에 평균 운동성 검사 점수를 대조군 대비 변화 점수를 계산하여 시험약이 시각 기능을 향상시키는 능력을 측정하였으며, ITT 집단의 양측 MT 변화 점수 분석은 통계적으로 유의한 치료 효과를 나타냈으며, 평균(95% CI) 군 차이(중재군-대조군)는 1.6(0.72, 2.41; p = 0.001)이었음.

**- 이차 유효성 평가변수: 전시야 광감도 역치 분석(FST)**

· 전시야 광감도 역치(FST) 검사 결과, 베이스라인 이후 1년 시점에 양쪽 눈의 평균(SE) 변화는 대조군 대비 중재군에 대해 군 간 평균(95% CI) -2.11(-3.19, -1.04) log10(cd.s/$m^2$)의 치료 차이를 보였으며, 통계적으로 유의하였음($p < 0.001$).

**- 이차 유효성 평가변수: 시력(VA)**

· 시험 대상자가 표준시력차트를 읽을 수 있는 능력을 평가한 결과, 베이스라인 이후 1년 시점에 양쪽 눈의 평균(SE) 변화는 대조군 대비 중재군에서 -0.16(-0.41, 0.08) LogMAR의 평균(95% CI) 치료 차이(8문자 개선)를 보였으나, 통계적으로 유의하지 않았음(p = 0.17).

· 차트 외 VA 결과에 대해 Lange 척도를 사용하면, 베이스라인 이후 1년 시점에 대조군 대비 중재군의 양쪽 눈의 평균(SE) 변화는 통계적으로 유의한(p = 0.035) 평균(95% CI) -0.16(-0.31, -0.01) LogMAR(7.5 문자 개선)차이를 나타냈음.

**- 유효성의 지속성**

· 다중-휘도 이동성 검사(MLMT) 점수 변화 분석에서 원래 중재 군의 시험대상자는 5년까지 지속적인 개선이 입증된 반면, 대조/중재군 시험 대상자는 4년까지 지속적으로 개선되었음.

· 전체 시야의 광 민감도 측정에 의한 기저 생리기능을 나타내는 백색광 전체 시야 광 민감도 역치(FST) 분석에서 두 요법군 모두 벡터 투여 후 지속적인 개선을 보였으며 대체로 4년(대조/중재군) 또는 5년(중재군)까지 유지되었음.

· 시력(VA) 검사에서 중재군에서 벡터 투여 후 시력 결과 개선을 보였으며 이는 대개 3년까지 유지되었고 대조/중재 군의 경우 4년까지 VA의 지속적인 개선이 관찰되었음.

<u>안전성 평가결과</u>

**- 안전성 평가변수: 이상사례**

· 중재군과 대조군 대상자의 이상사례를 비교했을 때, 전반적으로, 이상사례 발생률은 중재군 보다 대조군(주사하지 않음)에서 더 낮았음

**① 치료 후 발생한 이상사례(TEAE)**

· 3상 임상시험에서 벡터와 관련된 것으로 간주된 TEAE는 없었음.

· 교차 투여 후(Study 302), 시험약과 관련성이 있지만 투여 과정과는 관련 없다고 간주된 3건의 TEAE인 망막 침착으로 3명의 대조/중재군 대상자에서 보고되었음.

· 망막 침착은 무증상인 안저 검사 소견이 있었으며, 3건 반응 모두 강도 경증이고 일시적이었으며

처치없이 치유되었음.

- Study 301에서 중재군의 총 13명(65%)의 대상자에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 백내장(4명, 20%)을 포함한 안과질환(10명, 50%)이었음.
- 투여 과정 관련 TEAEs의 대부분은 경증 내지 중등증 강도의, 일시적이며 후유증 없이 치유되었음.
- Study 302에서, 총 6명(67%)의 대조/중재군 대상자가 투여 과정과 관련된 것으로 평가된 적어도 1건의 TEAE를 경험하였고, 대다수는 안과질환(6명, 67%)이었으며, 모든 TEAEs는 경증에서 중등증이었음.
- 3명의 대상자에서 5건의 중등도 강도의 TEAE(황반원공, 불안, 망막질환)가 보고되었고, 모든 다른 반응은 경증이었으며, 1명의 대상자에서 투여 관련 TEAE(백내장)을 제외하고 다른 투여관련 반응은 후유증 없이 치유되었음.

**② 중대한 이상사례**

- Study 301에서 벡터 내지 투여 과정과 관련 가능성이 없는 것으로 평가된 3건의 중대한 이상사례(뇌전증, 월경 과다, 이상 약물 반응)가 2명의 중재군 대상자에서 보고되었음.
- Study 302의 대조/중재군 대상자에서 중대한 이상사례인 1건의 망막질환(중심와 기능 소실)은 시험약이 아닌 투여 과정과 관련된 것으로 보고되었으며 후유증 없이 치유되었음.

**③ 특별관심 대상 이상사례: 안과 TEAE**

- 임상시험 대상자 중 총 30명(73%)에서 안과 TEAE(결막 충혈, 백내장, 안구내압 증가 등)가 보고되었으며, 대다수는 투여 과정과 관련이 있었고 극미하거나 처치없이 치유되었음.

**④ 약물이상반응**

- 임상시험에서 3명(7%)의 대상자에서 이 약과 관련된 것으로 간주된 중대하지 않은 이상 약물 반응인 망막 침착이 있었음. 이들 반응 3건 모두 주사 후 1 ~ 6일에 망막 주사 부위 아래에 일시적인 형태의 무증상 망막하 침전물이었으며, 후유증 없이 치유되었음.
- 임상시험 중에 3명(7%)의 대상자에서 투여와 관련된 중대한 약물이상반응(안구내압 증가, 망막질환, 망막박리)이 보고되었음. 이 중 안구내압 증가는 안구내염을 치료하기 위해 투여한 데포 스테로이드 투여에 의한 것으로 보고되었음.

**- 안전성 평가변수: 임상 실험실적 검사**

- 임상시험에서 혈액학적, 혈액생화학적 및 요검사 변수를 베이스라인과 여러 추적 조사 시점에서 평가하였을 때, 임상적으로 유의하며 분명한 변화는 없었음.

### 6.5.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3상 임상시험에서 작용 기전(RPE65 효소 활성 복원)과 일치하는, 시각 능력의 개선이 벡터 투여 후 30일 시점에 관찰되었음.
- 사전 명시된 일차 평가변수(시험약 투여 후 1년 시점의 대조군 대비 다중-휘도 이동성 검사(MLMT) 점수 변화)가 중재군에서 임상적으로 유의하게 개선되었음.
- 중재군에서 1년 동안 관찰된 유익성은 대조/중재군 시험 대상자에서 시험약 투여 후 관찰된 결과와 유사하였음. 중재군에서 시각 능력의 개선은 투여 후 적어도 3년간 관찰되어 반응이 지속되었음.
- 전반적으로, 임상 유효성 자료는 시험약 투여에 의한 일관되고 임상적으로 의미 있으며 지속 가능한 치료 효과를 나타내어 유익성을 입증하였음.

### 6.5.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1상 및 3상에 참여한 모든 시험대상자(41명)는 적어도 1건의 이상사례를 경험하였음. 그 중 1상 대상자 5명(42%)과 3상 대상자 4명(14%)을 포함하여 총 9명의 대상자(22%)가 중대한 이상사례를 경험하였음.
- 벡터와 관련된 것으로 간주된 중대하지 않은 이상 약물 반응은 망막 침착(전체 임상시험 대상자 41명 중 3명 (7%))이 있었음. 이들 반응 3건 모두 주사 후 1 ~ 6일에, 망막 주사 부위 아래에 일시적인 형태의 무증상 망막하 침전물이었으며, 후유증 없이 치유되었음.
- 임상시험에서 투여와 관련된 이상사례를 경험한 시험대상자는 29명(71%)이었음. 백내장과 안구내압 상승은 유리체 망막 수술을 포함해, 안구내 수술의 일반적인 수술 후 합병증이며, 이외의 투여와 관련된 이상사례는 대부분 후유증 또는 수술 처치 없이 치유되었음.
- 임상시험기간 동안 사망은 보고되지 않았으며, 9명의 대상자에서 14건의 중대한 이상사례가 보고되었음. 중대한 이상사례에 대해 연구자가 벡터와 관련된 것으로 간주한 것은 없었음. 1건의 중대한 이상사례(안압상승)가 안구 내염에 대한 치료의 결과로써 보고되었고, 투여 과정과 관련 가능성이 있는 것으로 평가되었음.
- 전반적으로, 임상시험에서 보고된 안전성자료는 시험약이 일반적으로 내약성이 양호함을 보여줌.
- 그러나, 적은 환자 수, 투여 관련 이상사례, 면역원성, 장기간 안전성 등은 불확실한 정보이며 향후 위험을 완화하거나 보완하는 장기추적조사 등의 연구가 필요함.

### 6.5.5. 유익성-위해성 평가

- 임상시험(1상 2건, 3상 1건)에서 이 약을 망막하 투여 후 30일 시점부터 시각기능 개선을 나타내며 최소 3년간 지속되어 유익성을 입증하였음.
- 관찰된 주요 이상사례는 투여 절차(유리체 절제술)에 의한 안과질환으로 관리 가능하며 질환의 중증도를 고려했을 때 유익성이 위해성을 상회할 것으로 판단됨.

### 6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료(CTD-1.5)

- 미국 허가(2017.12.19.), 유럽 허가(2018.11.22.)

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료(CTD-1.6)

- 유사 적응증에 대해 국내 허가된 제품은 없음.

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

| | | | |
|---|---|---|---|
| **회사명** | 한국노바티스(주) | **허가일** | 2021.09.09. |
| **제품명** | 럭스터나주 | **위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)** | ver1.4(2021.09.03.) |
| **주성분 및 함량** | 1 바이알(0.5밀리리터) 중 보레티진네파보벡 $2.5 \times 10^{12}$ vg | | |
| **효능·효과** | 이중대립유전자성(biallelic) RPE65 돌연변이에 의한 유전성 망막디스트로피(Inherited retinal dystrophy)로 시력을 손실하였으며, 충분한 생존 망막 세포를 가지고 있는 성인 및 소아의 치료 | | |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| 안압상승 | **일반적인 약물감시활동**<br>. 약물이상반응 보고, 신호감지, 누적 검토, PSUR 보고<br><br>**추가적인 의약품 감시 활동**<br>. 시판후 안전성 추적관찰 조사 (CTLW888A12401)<br>. 임상시험 장기추적조사 (AAV2-hRPE65v2-LTFU-01) | **일반적인 위해성 완화 조치방법**<br>. 첨부문서 사용상의 주의사항 2항 및 3항<br>**추가적인 위해성 완화 조치방법**<br>. (환자용 사용설명서) 이 약 투여의 결과로 생긴 기포가 안구에서 빠져나갈 때까지 항공기를 이용한 이동이나 기타 높은 고도를 경유하는 이동을 피해야 하며, 기포가 없음이 안과검사로 입증되어야 함을 권고<br>. 필수교육을 이수한 치료기관을 통해서만 공급 |
| 망막열공 | 상동 | **일반적인 위해성 완화 조치방법**<br>. 첨부문서 사용상의 주의사항 2항 및 3항<br>**추가적인 위해성 완화 조치방법**<br>. (환자용 사용설명서) 어떤 증상이 나타나면 즉시 병원지료를 받아야 하는지 설명 |

| | | |
|---|---|---|
| | | . 필수교육을 이수한 치료기관을 통해서만 공급 |
| 황반이상 | 상동 | **일반적인 위해성 완화 조치방법**<br>. 첨부문서 사용상의 주의사항 2항 및 3항<br>**추가적인 위해성 완화 조치방법**<br>. (첨부문서) 이 약을 투여해서는 안되는 위치 설명<br>. (환자용 사용설명서) 어떤 증상이 나타나면 즉시 병원지료를 받아야 하는지 설명<br>. 필수교육을 이수한 치료기관을 통해서만 공급 |
| 백내장 | 상동 | **일반적인 위해성 완화 조치방법**<br>. 첨부문서 사용상의 주의사항 2항 및 3항<br>**추가적인 위해성 완화 조치방법**<br>. (환자용 사용설명서) 어떤 증상이 나타나면 즉시 병원지료를 받아야 하는지 설명<br>. 필수교육을 이수한 치료기관을 통해서만 공급 |
| 시술과 관련된 안내 염증 및/또는 감염 | 상동 | **일반적인 위해성 완화 조치방법**<br>. 첨부문서 사용상의 주의사항 1, 2, 3 및 8항<br>**추가적인 위해성 완화 조치방법**<br>. (첨부문서3항 및 8항) 무균 주사기술과 외용 살균제 사용에 관한 지침 제공, 환자에게 감염 또는 염증의 징후나 증상이 있는 경우 즉시 알리도록 권고<br>. (환자용 사용설명서) 어떤 증상이 나타나면 즉시 병원지료를 받아야 하는지 설명<br>. 필수교육을 이수한 치료기관을 통해서만 공급 |
| 망막박리 | 상동 | **일반적인 위해성 완화 조치방법**<br>. 첨부문서 사용상의 주의사항 2항 및 3항<br>**추가적인 위해성 완화 조치방법**<br>. (환자용 사용설명서) 어떤 증상이 나타나면 즉시 병원지료를 받아야 하는지 설명 |

| | | |
|---|---|---|
| | | . 필수교육을 이수한 치료기관을 통해서만 공급 |
| 2. 중요한 잠재적 위해성 | | |
| 종양유발성 | **일반적인 약물감시활동**<br>. 약물이상반응 보고, 신호감지, 누적 검토, PSUR 보고<br><br>**추가적인 의약품 감시 활동**<br>. 시판후 안전성 추적관찰조사<br>(CTLW888A12401)<br>. 임상시험 장기추적조사<br><br>(AAV2-hRPE65v2-LTFU-01) | 전문의약품으로만 사용 |
| 숙주면역반응 | 상동 | **일반적인 위해성 완화 조치방법**<br>. 첨부문서 사용상의 주의사항 2항<br>**추가적인 위해성 완화 조치방법**<br>. (환자용 사용설명서) 면역조절제 처방사용을 설명<br>전문의약품으로만 사용 |
| 제3자 전파 | 상동 | **일반적인 위해성 완화 조치방법**<br>. 첨부문서 사용상의 주의사항 3, 8 및 9항<br>**추가적인 위해성 완화 조치방법**<br>. (첨부문서) 드레싱 용품들, 열공 분비물, 비강 분비물의 처리방법과 개인보호장구 사용을 조언하고, 이식수술용 혈액, 장기, 조직, 세포 검체 기능의 금지요건도 설명<br>. (환자용 사용설명서) 개인보호장구 사용과 드레싱 용품 및 의료폐기물의 처리방법을 조언하고, 이식수술용 혈액, 장기, 조직, 세포 검체 기증의 금지요건 설명<br>전문의약품으로만 사용 |
| 3. 중요한 부족정보 | | |

| | | |
|---|---|---|
| 장기 유효성(>4년) | **일반적인 약물감시활동**<br>. 약물이상반응 보고, 신호 감지, 누적 검토, PSUR 보고<br><br>**추가적인 의약품 감시 활동**<br>. 시판후 안전성 추적관찰 조사<br>(CTLW888A12401)<br>. 임상시험 장기추적조사<br><br>(AAV2-hRPE65v2-LTFU-01) | 전문의약품으로만 사용 |
| 임부와 수유부에 대한 사용 | 상동 | **일반적인 위해성 완화 조치방법**<br>. 첨부문서 사용상의 주의사항 5항<br>**추가적인 위해성 완화 조치방법**<br>. (환자용 사용설명서) 2항에서 설명<br>전문의약품으로만 사용 |
| 3세 미만 소아에 대한 사용 | 상동 | **일반적인 위해성 완화 조치방법**<br>. 첨부문서 사용상의 주의사항 5항<br>**추가적인 위해성 완화 조치방법**<br>. (환자용 사용설명서) 2항에서 설명<br>전문의약품으로만 사용 |
| 장기 안전성(>9년) | 상동 | 전문의약품으로만 사용 |