의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.6.20.</td><td>접수번호</td><td>(50mg)20250094462
(28mg)20250092718</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">바이오젠코리아유한회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">스핀라자주50밀리그램(뉴시너센나트륨)
스핀라자주28밀리그램(뉴시너센나트륨)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">뉴시너센나트륨</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">(용액주사제)
1바이알(5밀리리터) 중 뉴시너센나트륨 52.6밀리그램(뉴시너센으로서 50밀리그램)
1바이알(5밀리리터) 중 뉴시너센나트륨 29.5밀리그램(뉴시너센으로서 28밀리그램)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.4.20.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">일본(2025), 유럽(2026)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>최지연 주무관, 우나리 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과
의약품허가총괄과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 이혜원 심사원, 주정흔 연구관, 김소희 과장
(기시) 김미소 심사원, 이찬미 전문관, 고용석 과장
(RMP) 정희금 심사원, 김지애 사무관, 최희정 과장
(특허) 김해진 심사원, 이인선 사무관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>김혜린 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장</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

5q 척수성 근위축증의치료

○ 용법·용량

이 약은 척수성 근위축증 치료 경험이 있는 의사에 의해서만 투여하여야 한다.
요추천자로 경막내 투여한다.
척수성 근위축증으로 진단 후 가능한 빨리 투여를 시작한다.

권장 투여요법(50/28mg 투여요법)

이 약의 투여 경험이 없는 환자
- 0일 및14일에 도입용량으로50mg을 각각 투여한다(도입용량 총2회 투여).
- 이후4개월마다 유지용량으로28mg을 반복 투여한다.

이 약12mg 투여요법을 받고 있으며, 50/28mg 투여요법으로 전환하고자 하는 환자
- 12mg의 마지막 투여일로부터 최소4개월(±14일) 후 도입용량으로50mg을1회 투여한다.
- 이 후4개월마다 유지용량으로28mg을 반복투여한다.

대체 투여요법(12mg 투여요법)
의사의 판단에 따라12mg 투여요법을 사용할 수 있다. 이 요법은12mg을 도입용량으로0일, 14일, 28일, 63일에 총4회 투여하고, 이후에는4개월마다12mg을 유지용량으로 반복투여한다.

투여 지연
50/28mg 또는12mg 투여요법 중 도입용량 혹은 유지용량의 투여가 지연되거나 누락되는 경우에는 아래 표1 및 표2에 제시된 일정에 따라 이 약을 투여한다.

표1. 50/28mg 투여요법의 투여지연 또는 누락 시 투여 지침

투여 지연 또는 누락	투여 일정
두 번째 도입용량	
	• 마지막 투여일로부터 경과기간이 4.5 개월 미만인 경우, 누락된 50 mg 도입용량을 최대한 신속하게 투여한다. 이후 원래 예정된 투여일에 28 mg 유지용량을 투여하되, 직전 투여일과 최소 14 일의 간격을 두고 투여한다. 이후 마지막 투여일로부터 4 개월마다 28 mg 유지용량을 투여한다. • 마지막 투여일로부터 경과기간이 4.5 개월 이상 8.5 개월 미만인 경우, 누락된 50 mg 도입용량을 최대한 신속하게 투여하고, 14 일 후 28 mg 유지용량을 투여한다. 이후 마지막 투여일로부터 4 개월마다 유지용량(28 mg)을 투여한다.

• 마지막 투여일로부터 경과기간이 8.5 개월 이상인 경우, 50/28mg 투여요법을 처음부터 다시 시작한다.	
유지용량	
마지막 투여일로부터 경과기간: 8 개월 미만	• 누락된 유지용량(28 mg)을 최대한 신속하게 투여한다; 이후에는 • 원래 예정된 투여일에 다음 유지용량(28 mg)을 투여하되, 직전 투여일과 최소 14 일의 간격을 두고 투여한다; 이후에는 • 마지막 투여일로부터 4 개월마다 유지용량(28 mg)을 투여한다.
마지막 투여일로부터 경과기간: 8 개월 이상~ 12 개월 미만	• 누락된 유지용량(28 mg)을 최대한 신속하게 투여한다. • 14 일 후 다음 유지용량(28 mg)을 투여한다; 이후에는 • 마지막 투여일로부터 4 개월마다 유지용량(28 mg)을 투여한다.
마지막 투여일로부터 경과기간: 12 개월 이상	- 50/28 mg 투여요법을 처음부터 다시 시작한다.

표2. 12mg 투여요법의 투여 지연 또는 누락 시 투여 지침

투여 지연 또는 누락	투여 일정
도입용량	
• 투여 간 최소14일의 간격을 두고 최대한 신속하게 지연 혹은 누락된 도입용량(12 mg)을 투여한다. 후속 투여 용량은 마지막 투여 후 지정된 간격으로 계속 투여한다. 예를 들어, 세 번째 도입용량을 원래 예정된 투여일인 '28일(Day 28)' 로부터30일이 지연된 '58일(Day 58)' 에 투여하게 된 경우, 이후 네 번째 도입용량은 세 번째 도입용량의 실제 투여일('58일(Day 58)')로부터35일이 경과된 '93일(Day 93)' 에 투여하고(원래 예정된 투여일인 '63일(Day 63)' 이 아님), 마지막 투여일로부터4개월마다 유지용량(12 mg)을 투여한다.	
유지용량	
마지막 투여일로부터 경과 기간: 4개월 초과~8개월 미만	• 지연된 유지용량(12 mg)을 최대한 신속하게 투여한다; 이후에는 • 원래 예정된 투여 일정에 따라 다음 유지용량(12 mg)을 투여하되, 지연된 유지용량과 원래 예정된 일정에 따른 다음 유지용량 사이에 최소14일 간격을 두고 투여한다. • 마지막 투여 후4개월에 유지용량(12 mg)을 투여하고4개월마다 반복 투여한다.
마지막 투여일로부터 경과 기간: 8개월 이상~16개월 미만	• 누락된 용량(12 mg)은 최대한 신속하게 투여하고, 14일 후 다음 용량(12 mg)을 투여한다(0일, 14일); 이후에는 • 마지막 투여 후4개월에 유지용량(12 mg)을 투여하고4개월마다 반복 투여한다.
마지막 투여일로부터 경과 기간: 16개월 이상~40개월 미만	• 누락된 용량(12 mg)을 최대한 신속하게 투여하고, 14일 후 다음 용량(12 mg)을 투여한 후, 그로부터14일 후 세 번째 용량(12 mg)을 투여한다(0일, 14일, 28일); 이후에는 • 마지막 투여 후4개월에 유지용량(12 mg)을 투여하고4개월마다 반복 투여한다.
마지막 투여일로부터 경과 기간: 40개월 이상	• 전체 도입용량(12 mg)을 지정된 간격으로 투여한다(0일, 14일, 28일, 63일); 이후에는 마지막 투여 후4개월에 유지용량(12 mg)을 투여하고4개월마다 반복 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 이상반응

임상시험

척수성 근위축증의 영아 및 소아에서의 이 약 12 mg 의 안전성은 3 건의 무작위배정, 이중눈가림, sham-대조군 시험(3 상 임상시험 2 건(Study CS3B 및 CS4) 및 2 상 임상시험 1 건(Study 232SM202)), 증상이 있는 영아에서의 공개 라벨 2 상 임상시험(Study CS3A), 유전적으로 척수성 근위축증이 진단된 증상 발현 전 영아에서의 공개 라벨 임상시험(Study 232SM201) 및 2 ~ 15 세(첫 투여 시 연령)인 환자들에서의 공개 라벨 임상시험 4 건(Study CS2, CS12, CS1, CS10)의 통합 분석으로 평가되었다. Study CS11 에는 Study CS3B, CS4 및 CS12 를 완료한 영아기 및 후기 발현 환자들이 등록되었다.

232SM203 의 파트 B 는 이중눈가림, 무작위 대조 임상시험으로, 12 mg 요법을 투여받은 33 명의 환자 코호트(영아기 발현 25 명, 후기발현 8 명)가 포함되어 있다.

Study CS3B 에서 약물을 투여 받은 121 명의 환자 중 80 명은 이 약을 투여 받았고(노출 중간값 280 일), 41 명은 sham-대조약을 투여 받았다(노출 중간값 187 일).

Study CS4 에서 약물을 투여 받은 126 명의 환자 중 84 명은 이 약을 투여 받았고(노출 중간값 451 일), 42 명은 sham-대조약을 투여 받았다(노출 중간값 450 일).

총 385 명의 척수성 근위축증 환자가 이 약 12 mg 또는 그 이하 용량을 투여 받았으며 임상시험 총 참여 기간은 1~ 3,940 일이었다(중간값 2,388 일).

이상사례(이 약 12 mg)

Study CS3B 및 CS4 에서 sham-대조군 대비 이 약 12 mg 을 투여한 환자에서 발생률이 5% 이상 높게 보고된 이상반응은 각각 표 3 및 표 4 에 요약하였다.

이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 MedDRA 권장용어(Preferred Term)를 사용하여 나타내었다. 기관계 분류 및 다음의 빈도기준에 따라 기재하였다: 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). 각 동일 빈도 그룹 내에서 중증도가 높은 이상반응부터 순서대로 기재하였다.

표 3. Study CS3B 에서 sham-대조군 대비 이 약 투여군에서 발생률이 5% 이상 높게 보고된 이상반응

기관계 분류	이상반응	이 약 12 mg n=80	Sham-대조군 n=41	빈도	
				매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)
감염 및 기생충 감염	상기도감염	24 (30%)	9 (22%)	매우 흔하게	
	폐렴	23 (29%)	7 (17%)	매우 흔하게	
	비인두염	15 (19%)	4 (10%)	매우 흔하게	
	기도감염	9 (11%)	2 (5%)	매우 흔하게	
	요로감염	7 (9%)	0 (0%)		흔하게
	기관지염	6 (8%)	1 (2%)		흔하게
	상기도울혈	6 (8%)	1 (2%)		흔하게
	바이러스 기관지염	5 (6%)	0 (0%)		흔하게
	인플루엔자	5 (6%)	0 (0%)		흔하게
각종 위장관 장애	변비	28 (35%)	9 (22%)	매우 흔하게	
	생치	14 (18%)	3 (7%)	매우 흔하게	

*시험대상자가 영아이기 때문에 요추천자 시술 시 흔히 발생하는 두통, 등허리 통증 등의 이상반응은 구두로 보고되기 때문에 평가할 수 없었다.

표 4. Study CS4 에서 sham-대조군 대비 이 약을 투여한 환자에서 발생률이 5% 이상 높게 보고된 이상반응

기관계 분류	이상반응	이 약 12 mg n=84	Sham-대조군 n=42	빈도	
				매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)
전신장애 및 투여 부위 병태	발열	36 (43%)	15 (36%)	매우 흔하게	
각종 신경계 장애	두통*	24 (29%)	3 (7%)	매우 흔하게	
각종 위장관 장애	구토*	24 (29%)	5 (12%)	매우 흔하게	
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	비출혈	6 (7%)	0		흔하게
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증*	21 (25%)	0	매우 흔하게	

* 요추천자 시술과 관련된 것으로 판단되는 이상반응.

약물이상반응(이 약 50/28mg)

영아, 소아 및 성인 척수성 근위축증 환자에서의 이 약 50/28 mg 용량의 안전성은 증상이 발현된 환자들을 대상으로 한 2 개의 임상시험(232SM203 및 232SM302)에서 평가되었다. 해당 환자들은 첫 투여 시점에 생후 14 일에서 65 세까지였다. 232SM302 는 232SM203 을 완료한 환자들에 대한 공개 라벨 연장 시험이다.

총 128 명의 척수성 근위축증 환자가 50 mg 또는 28 mg 용량을 투여받았다. 임상시험 총 참여기간은 13 ~ 1521 일이었다(중간값 740.5 일).

232SM203 파트 B 의 영아기 발현 환자군에서 보고된 이상반응 중, 과거 sham-대조군(historic matched sham-control)* 대비 이 약 50/28 mg 용량을 투여받은 환자에서 발생률이 5% 이상 높고, 전체 환자의 10% 이상에서 관찰된 이상반응은 표 5 에 요약되어 있다. 해당 이상반응은 모두 중대한 이상반응으로 보고되었다.

이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 MedDRA 권장용어를 사용하여 나타내었다(MedDRA 버전 26.1). 기관계 분류 및 다음의 빈도기준에 따라 기재하였다: 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).

표 5. 232SM203 파트 B 의 영아기 발현 환자군에서 보고된 이상반응 중, 과거 sham-대조군* 대비 이 약 50/28 mg 을 투여받은 환자 중에서 발생률이 5% 이상 높고, 전체 환자의 10% 이상에서 관찰된 이상반응

기관계 분류	이상반응	이 약 50/28 mg n=50	sham-대조군 n=20	빈도
감염 및 기생충 감염	흡인성 폐렴	7 (14%)	1 (5%)	매우 흔하게

* 사전에 지정된 매칭 알고리즘을 사용하여, 232SM203 시험의 50/28 mg 투여군과 기저 CHOP-INTEND 점수 및 질병 지속 기간이 매칭되는 20 명의 sham-환자를 CS3B 시험에서 선정하였다.

요추천자 관련 이상반응

요추천자로 이 약을 투여 시 두통, 등허리 통증, 구토 등의 이상반응들이 관찰되었다. 이러한 이상반응 발생률과 중증도는 요추천자에 의해 발생할 것으로 예상되는 이상반응과 일치하였다. 요추천자로 인한 중대한 감염과 같은 중대한 합병증은 임상시험에서 관찰되지 않았다.

면역원성
이 약 12 mg 또는 그 이하 용량에 대한 면역원성 반응은 항-약물 항체(anti-drug antibody, ADA) 분석을 위해 혈장 샘플이 채취된 367 명의 환자에서 평가되었다. 전체적으로 이 약 치료를 받은 환자 38 명(10.4%)이 치료 중 발생 ADA (treatment-emergent ADA)를 생성하였으며, 이 중 16 명(4.4%)은 일시적이었고, 22 명(6.0%)은 지속적이었다.

이 약 50/28 mg 에 대한 면역원성 반응은 ADA 분석을 위해 혈장 샘플을 채취한 117 명의 환자에서 평가되었다. 이 약을 투여받은 환자 중 11 명(9.4%)이 치료 중 발생 ADA 를 생성하였으며, 이 중 5 명(4.3%)은 일시적이고 6 명(5.1%)은 지속적인 ADA 반응을 보였다.
ADA 의 존재는 이 약의 혈장 청소율을 감소시키는 것으로 나타났다. ADA 가 혈장 NF-L 이나 임상적 기능의 수치에 미치는 뚜렷한 영향은 관찰되지 않았다. 또한 ADA 가 안전성(과민성, 아나필락시스 반응, 혈관부종을 포함한 이상사례의 발생률)에 미치는 영향도 명확히 관찰되지 않았다.

시판 후 경험
이 약 12 mg 과 관련된 이상반응이 시판 후 경험에서 보고되었다. 중대한 이상반응으로는 무균 수막염, 요추천자와 연관된 중대한 감염(예, 수막염, 거미막염)이 포함된다. 반복적인 요추천자는 거미막염의 위험인자이며 교란변수이다.
시판 후 경험에서 수두증과 같은 중대한 이상사례도 보고되었다.
중대하지 않은 이상반응으로는 발열 및 과민반응이 포함된다.
이러한 반응들은 불특정 규모의 인구에서 자발적으로 보고된 것으로, 그 빈도를 항상 추정할 수 있는 것은 아니다.

3. 일반적 주의
이 약의 운전과 기계사용 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았다.
요추천자시술: 요추천자시술로 인한 이상반응(예, 거미막염, 두통, 등허리 통증, 구토; '2. 이상반응' 항 참조)이 보고되어 있다. 이러한 투여방법은 매우 어린 환자 및 척추 측만증 환자에게 잠재적 어려움이 있을 것으로 보인다. 의사의 판단 하에 이 약의 경막 내 투여를 보조하기 위한 초음파 또는 다른 영상기법의 사용을 고려할 수 있다. 거미막염이 의심될 경우 거미막염 확진 및 염증 정도 확인을 위해 MRI 검사를 실시해야 한다. 거미막염이 확인되면 국소 염증이 사라지는 것이 확인될 때까지 해당 주사 부위를 사용하지 않아야 한다.
혈소판감소증 및 응고장애: 급성 중증 혈소판감소증을 포함한 혈소판감소증 및 응고장애가 기타 안티센스 올리고뉴클레오티드의 피하주사 또는 정맥주사 후에 관찰되었다. 임상적으로 필요한 경우, 이 약의 투여 전에 혈소판 및 응고 검사가 권고된다.
신장독성: 신장독성이 기타 안티센스 올리고뉴클레오티드의 피하주사 및 정맥주사 후에 관찰되었다. 임상적으로 필요한 경우, 요단백 검사(기상 후 첫 소변을 이용하는 것이 좋음)가 권고된다. 요단백이 지속적으로 증가하는 경우 추가적인 평가를 고려하여야 한다.
수두증: 이 약을 투여한 환자의 시판 후 조사에서 수막염 또는 출혈과 관련 없는 교통성 수두증이 보고되었다. 일부 환자는 뇌실-복강 션트를 시행받았다. 의식이 저하된 환자는 수두증에 대한 평가를 하여야 한다. 뇌실-복강 션트를 시행한 환자에서 이 약의 투여에 대한 위해성-유익성은 현재 알려지지 않았으며, 투여 유지는 신중히 고려되어야 한다.

4. 상호작용
in vitro 연구 결과에 따르면 이 약은 CYP450 매개 대사의 유도제 또는 저해제가 아니다.

in vitro 연구 결과에 따르면 이 약은 혈장 단백질의 결합에 대한 경쟁 또는 운반체와의 경쟁 또는 저해로 인한 상호작용 가능성이 낮다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여
임부 및 가임여성: 이 약을 임부에게 사용한 임상시험 자료는 없다.
수유부: 이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 마우스에서 뉴시너센을 피하주사로 투여 시 뉴시너센이 모유에 검출되었다. 이 약은 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 수유부에 사용해야 한다.
수태능: 임신 및 수유기간 동안 마우스에게 뉴시너센을 피하주사로 투여 시 모든 시험 용량에서 발달독성(장기 신경행동장애)이 관찰되었다. 뉴시너센(1.4, 5.8 또는 17.2 mg/kg)을 임신한 마우스에게 기관형성 기간 동안 격일로 1 번 그리고 수유기간 동안 6 일에 1 번씩 피하투여한 경우, 젖땐 후 또는 성체가 된 자손 마우스 시험 시 신경행동 유해효과(운동능력 변화, 학습 및 기억 결함)가 관찰되었다. 신경행동장애에 대한 무해용량(no-effect level)은 확립되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여
이 약은 신생아에서 17 세까지의 환자에서 연구되었다.

7. 성인에 대한 투여
실제 임상 상황(real world clinical findings)에서 이 약 12 mg 의 치료를 추적 관찰한 문헌들의 결과는 일부 제 2 형 및 제 3 형 척수성 근위축증 성인 환자에서 운동기능을 개선 또는 안정화 시키는 것으로 확인되었다. 치료 14 개월 동안 베이스라인보다 임상적으로 의미있는 개선을 보인 환자의 수는 HFMSE(3 점≥기준선 점수)에서 129 명 중 53 명, RULM(2 점≥기준선 점수)에서 70 명 중 28 명, 6MWT(30 미터≥기준선 미터)에서 49 명 중 25 명이었다.
Study 232SM203 파트 C 에는 만 18 세 이상의 환자 24 명이 포함되었다.
성인 집단의 안전성 자료는 이 약의 알려진 안전성 프로파일 및 척수성 근위축증의 기저 질환과 관련된 동반이환과 일치한다.

8. 고령자에 대한 투여
65 세 이상 고령 환자에서의 이 약 사용에 대한 자료는 제한적이다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자에서 이 약에 대한 연구는 수행되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여
간장애 환자에서 이 약에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이 약은 간에서 CYP450 효소 시스템을 통해 대사되지 않으므로, 간장애 환자에 대한 용량조절은 필요 하지 않다.

11. 과량투여시의 처치
과량투여와 관련된 이상사례는 임상시험에서 보고되지 않았다. 이 약을 과량 투여한 경우 이상 징후나 이상반응이 나타난다면 적절한 치료를 받아야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2 ~ 8℃에서 냉장보관 하여야 하며 얼리지 않아야 한다. 이 약은 차광하여 원래의 포장 상태로 보관한다. 만약 냉장보관이 어렵다면 차광하여 원래의 포장 상태로 30℃ 이하에서 최대 14 일간 보관 가능하다.
투여 전 냉장고에서 꺼낸 바이알은 개봉하지 않았다면 열지 않은 상태에서 다시 냉장 보관할 수 있다. 냉장고에서 꺼내어 포장을 제거한 상태에서는 25℃를 초과하지 않는 온도에서 총 30 시간까지 보관 가능하다.

13. 적용상의 주의
치료는 치료상의 유익성과 잠재적인 위험성을 고려한 전문가의 평가에 근거해서 결정되어야 한다. 심한 근긴장 저하증과 출생 시 호흡 부전이 있는 환자는 연구되지 않았으나, 중증의 SMN 단백질 결핍으로 인해 임상적으로 의미 있는 효과를 경험하지 못할 수 있다.
이 약은 경막 내 투여로만 사용한다.
무균 기법을 이용하여 다음 단계에 따라 이 약을 준비하여 사용한다. 각 바이알은 일회 투여용이다.
주사 준비
① 투여 전 바이알의 입자 검사를 실시한다. 만약 입자가 관찰되거나 바이알 내 용액이 무색투명하지 않다면 해당 바이알은 사용하지 않는다.
② 경막 내 투여를 위한 이 약의 용액 준비 시에 무균기법을 이용하여야 한다.
③ 투여 전 바이알을 냉장고에서 꺼내어 외부 열원을 사용하지 않고 실온(25℃)에 두어 사용한다.
④ 바이알을 개봉하지 않고 용액을 사용하지 않은 경우에는 다시 냉장보관하여야 한다.
⑤ 투여 직전 주사바늘을 바이알의 오버-씰 중앙에 삽입하여 적정 용량을 시린지로 옮긴다. 이 약은 희석해서 사용하면 안 된다.
⑥ 용액을 시린지로 옮긴 후 6 시간 내에 사용하지 못할 경우에는 이 약을 버려야 한다.
⑦ 시간 내에 사용하지 못한 제품이나 사용하고 남은 잔액은 재사용하지 않고 폐기 하여야 한다.
투여
⑧ 투여 전 이 약의 용액을 육안으로 검사한다. 무색투명하고 이물이 없는 경우에만 사용한다. 외부 필터의 사용은 필요하지 않다.
⑨ 이 약의 준비 및 투여 시 무균기법을 이용한다.
⑩ 환자의 임상 상태에 따라 이 약의 투여를 위해 진정제 투여가 필요할 수 있다.
⑪ 특히 어린 환자와 척추 측만증 환자의 경우에는 이 약을 경막 내 투여하기 위하여 초음파 또는 다른 영상기법이 고려될 수 있다.
⑫ 이 약 투여 전에 환자로부터 이 약과 동일한 용량의 뇌척수액 제거를 권장한다.
⑬ 이 약은 척수 마취 바늘을 이용하여 1 ~ 3 분에 걸쳐 경막 내 투여한다. 감염 또는 염증이 있는 피부 부위에는 투여하지 않는다.
⑭ 각 환자당 1 개의 바이알을 희석하지 않고 사용한다.
⑮ 바이알 내에 사용하지 않은 잔액은 버린다.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
작용기전
이 약은 5q 염색체 내 돌연변이에 의해 만들어진 열성으로 유전되는 신경근질환인 척수성 근위축증 치료를 위하여 특별히 고안된 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)이다. 이 돌연변이는 생존 운동 신경세포(SMN1) 유전자의 기능 상실을 유도하고 SMN 단백질의 결핍을 초래한다. SMN2 유전자에서도 SMN 단백질을 생산하지만 매우 낮은 수준이다.

이 약은 SMN2 pre-mRNA 의 intron 7 에서 발견되는 ISS-N1 에 결합하여 SMN2 mRNA 전사체 내 exon 7 의 비율을 증가시킨다. 이 약은 ISS-N1 에 결합을 통해 스플라이싱(splicing)을 억제하는 스플라이싱 인자를 대체하고, 이는 SMN2 mRNA exon 7 이 유지되는 결과로 이어진다. SMN2 mRNA 가 생산되면, 기능을 가진 전체 길이 SMN 단백질로 전사될 수 있다.

척수성 근위축증은 SMN 단백질 결핍에 의하여 척수 전각 세포의 퇴행성 변화로 근위부 근력이 저하되는 질병(Type 제 0 형~제 4 형)이다. 질병 중증도는 SMN2 유전자의 복제 수가 적고 발병 연령이 어릴수록 증가한다.

약력학 효과

약력학 효과는 이 약의 생물학적 효과와 일치한다. 이 약으로 치료를 받은 척수성 근위축증 영아의 부검 샘플은 이 약으로 치료받지 않은 척수성 근위축증 영아와 비교하였을 때, 흉부 척수에서 exon 7 을 포함하는 SMN2 mRNA 의 수치가 더 높았다.

혈장 NF-L (neurofilament-light chain) 바이오마커

혈장 NF-L 은 축삭 손상 및 신경 퇴행의 혈액 기반 바이오마커이다. Study 232SM203 에서, 영아기 발현 척수성 근위축증 환자들 중 50/28 mg 투여군에서 183 일째 혈장 NF-L 수치는 베이스라인으로부터 94% 감소(베이스라인 대비 기하 평균 비율)하였으며, 이는 매치된 sham-대조군에서의 30% 감소와 비교된다(50/28 mg 투여군과 sham-대조군 간 기하 평균 비율 차이: 92%, p<0.0001). 또한, 50/28 mg 투여군에서는 12 mg 투여군보다 혈장 NF-L 수치가 더 빠르게 감소하였는데, 64 일째 50/28 mg 군에서는 88% 감소, 12 mg 군에서는 77% 감소가 나타났다(50/28 mg 군과 12 mg 군 간 기하 평균 비율 차이: 49%, p = 0.0020).

유사하게, Study 232SM203 파트 B 의 후기 발현 척수성 근위축증 환자들에서도 혈장 NF-L 수치는 50/28 mg 군에서 더 빠르게 감소하였고, 64 일째 66% 감소가 관찰되었으며, 이는 12 mg 군의 42% 감소보다 큰 수치였다(50/28 mg 군과 12 mg 군 간기하 평균 비율 차이: 42%, p=0.0495)[그림 1].

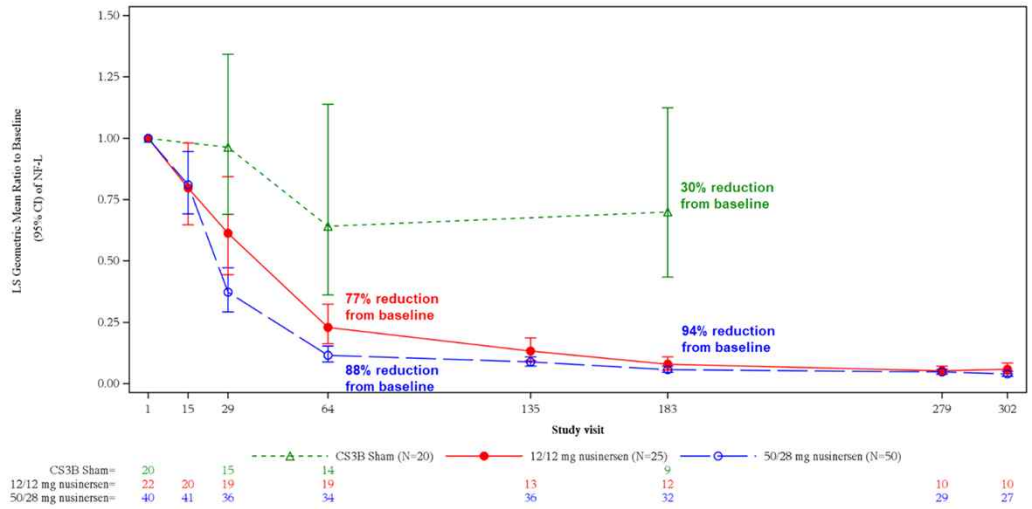

그림 1. 232SM203 파트 B, 영아기 발현 척수성 근위축증 혈장 NF-L: MI 를 이용한 ANCOVA 분석에서 방문 시점별 베이스라인 대비 LS(최소 제곱)평균 비율(95% 신뢰구간), 50/28 mg 대 12 mg 및 50/28 mg 대 sham 비교로부터의 추정치: ITT, 매치된 sham 세트.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학은 단회 또는 반복 경막 내 투여를 받은 척수성 근위축증 소아(2~15 세)와 성인 환자를 통해 연구하였다.

(1) 흡수

이 약을 경막 내 투여 시, 이 약은 뇌척수액으로부터 표적 중추신경계 조직으로 완전히 분포된다.

장기 노출 연구(Study CS11)에서 12 mg 요법으로 평가된 누적 뇌척수액 내 약동학(cumulative CSF PK) 자료에 따르면, 영아기 발현 및 후기 발현 환자에서 뇌척수액 내 농도는 9 년 동안 지속적으로 축적되는 것으로 나타났다.
뇌척수액 농도 축적 경향은 50/28 mg 요법(Study 232SM203 및 232SM302)의 전 기간 수집된 뇌척수액 약물동태(CSF-PK) 자료를 통해서도 동일하게 확인되었다.
경막 내 투여 후 이약의 혈장 최저농도는 뇌척수액 최저농도에 비해 상대적으로 낮았다. 혈장 T_{max} 중간값은 1.7 ~ 6.0 시간이다. 혈장 C_{max} 및 AUC 평균값은 평가된 용량 범위에 비례하여 증가하였다. 반복투여 후 혈장 노출 척도(C_{max} 및 AUC)의 축적은 없었다.
(2) 분포
환자의 부검자료(n=3)는 경막 내 투여된 이 약이 중추신경계 내에 넓게 분포하며 표적 기관인 척수 조직에서 치료 농도에 달성함을 보여준다. 또한 이 약은 신경세포 및 척수, 뇌 및 골격근, 간, 신장과 같은 말초 조직의 세포에서도 확인 되었다.
(3) 대사
이 약은 엑소뉴클레아제(3’ - 및 5’)-매개 가수분해를 통하여 천천히 대사되며, CYP450 효소의 기질, 저해제 또는 유도제가 아니다.
(4) 배설
뇌척수액에서 평균 최종 배설 반감기는 대략 20 개월로 추정된다. 이 약 및 대사 산물은 주로 소변을 통해 배설된다.
3) 임상시험 정보
증상이 발현된 환자에서 이 약 12 mg 투여
영아기-발현 척수성 근위축증 환자
Study CS3B (ENDEAR)
이 임상시험은 생후 6 개월 이전에 증상이 발현되고, 척수성 근위축증으로 진단된 생후 7 개월 이하의 증상이 나타나는 영아 121 명에서 실시된 무작위 배정, 이중눈가림, sham-대조 3 상 임상시험이다. 환자들은 이 약 투여군 또는 sham-대조군에 2:1 로 무작위 배정 되었으며, 투여기간은 6 일~ 442 일(중간값 258 일) 이었다.
임상적 징후와 SMA 증상이 발현된 연령의 중간값은 이 약 투여군 대 sham-대조군에서 각각 6.5 주(2~18 주) 및 8 주(1~20 주)였고, 99%의 환자들은 2 개의 SMN2 유전자 복제수를 가지고 있었다. 이 임상시험에 참여한 환자들은 제 1 형 SMA 일 확률이 높았다. 베이스라인에서 총 중요 운동 발달 단계 점수는 평균 1.37 (0~6), CHOP INTEND 점수의 중간값은 28 (8~50.5), 그리고 척골 신경과 비골 신경의 CMAP 진폭 중간값은 각각 0.20 (0.00~0.87) 및 0.30 (0.00~1.50) 이었다. 첫 투여를 받은 환자의 연령 중간값은 이 약 투여군에서 164.5 일(52~242 일), sham-대조군에서 205 일(30~262 일) 이었다.
이 약 투여군과 sham-대조군 환자들의 베이스라인 질병 특징은 이 약 투여 환자들이 sham-대조군 환자들보다 역설호흡(paradoxical breathing) (89% vs. 66%), 폐렴 또는 호흡기 증상(35% vs. 22%), 연하 또는 섭식 장애(51% vs. 29%) 및 호흡보조기 필요(26% vs. 15%)가 더 높았다는 점을 제외하면 대부분 유사하였다.
최종 분석에서, 이 약 투여군(51%)에서 sham-대조군(0%)보다 통계적으로 유의하게 더 많은 환자들이 중요 운동 발달단계 반응자의 정의에 부합하였다($p<0.0001$). 일차 평가변수로 사망 또는 영구적인 호흡 보조장치 사용(급성 가역적인 사례 또는 기관 절개술 없이 하루 16 시간 이상씩 연속해서 21 일을 초과하는 보조장치 사용)까지의 시간이 평가되었다. 무사고(event-free) 생존율, 전체 생존율, 중요 운동 발달단계 반응자의 정의를 달성한 환자의 비율 및 CHOP-INTEND 점수가 베이스라인부터 최소 4 포인트 향상한 환자의 비율은 이 약 투여군에서 sham-대조군보다 통계적으로 유의한 효과가 관찰되었다(표 6).

ITT 분석군에서 사망 또는 영구적인 호흡 보조장치의 위험이 47% 감소하였다(p=0.0046). 사망 또는 영구적인 호흡 보조장치 사용까지의 시간에 대하여 이 약 투여군은 중간값에 도달하지 않았으며 sham-대조군의 중간값은 22.6 주였다. 사망 위험 역시 통계적으로 유의하게 62.8 % 감소하였다 (p=0.0041).

표 6. 최종 분석에서 일차 및 이차 평가변수– Study CS3B

유효성 평가변수	이 약12mg 투여군	sham-대조군
생존		
무사고 생존[1]		
사망하거나 영구적인 호흡 보조장치를 사용한 환자 수	31 (39%)	28 (68%)
위험비(95% CI)	0.53 (0.32 to 0.89)	
p-값[2]	p = 0.0046	
전체 생존[1]		
사망한 환자 수	13 (16%)	16 (39%)
위험비(95% CI)	0.37 (0.18 to 0.77)	
p-값[2]	p=0.0041	
운동기능		
중요 운동 발달단계[3]		
사전에 정의된 중요 운동 발달단계 반응자 기준 달성 비율(HINE 섹션2)[4,5]	37 (51%) p<0.0001	0 (0%)
Day 183[6]	41%	5%
Day 302[6]	45%	0%
Day 394[6]	54%	0%
총 중요 운동 발달단계 점수가 향상한 환자들의 비율	49 (67%)	5 (14%)
총 중요 운동 발달단계 점수가 감소한 환자들의 비율	1 (1%)	8 (22%)
CHOP-INTEND[3]		
4 포인트 향상을 달성한 환자들의 비율	52 (71%) p<0.0001	1 (3%)
4 포인트 감소를 달성한 환자들의 비율	2 (3%)	17 (46%)
향상한 환자들의 비율	53 (73%)	1 (3%)
감소한 환자들의 비율	5 (7%)	18 (49%)

[1] 최종 분석에서 무사고(event-free) 생존과 전체 생존은 Intent to Treat (ITT) 투여군에서 평가됨(ITT 이 약 n=80; sham-대조군 n=41).

[2] 질병 기간에 따라 층화된 로그순위검정에 근거함

[3] 최종 분석에서 CHOP-INTEND 및 중요 운동 발달단계 분석이 유효성 분석군에서 실시됨(이 약 투여군 n=73; sham-대조군 n=37).

[4] 183 일, 302 일, 및 394 일 임상시험 방문 시점에 평가

[5] HINE 섹션 2 에 근거: 일차 분석에서 정의된 반응자 기준에 따름(차기 능력에서≥2 포인트 상승[또는 최고 점수] 또는 머리 가누기, 구르기, 앉기, 기기, 서기 또는 걷기의 운동 중요단계에서≥1 포인트 상승, 및 운동 중요단계에서 악화한 범주보다 향상된 범주가 더 많음)

[6] 183 일, 302 일, 및 394 일에서 중요 운동 단계 반응자의 비율은 이 방문시점들에서 평가 가능한 분석군에 근거함

Study CS11(SHINE)은 Study CS3B 에 참여한 121 명 환자(이 약 투여군 80 명, sham-대조군 41 명) 중에서, 89 명의 환자(이 약 투여군 65 명, sham-대조군 24 명)가 등록된 공개 라벨 연장 시험이다. Study CS3B 에서 이 약 투여군에 무작위 배정되었고 이후 Study CS11 의 연장 치료에 포함된 환자들은 총 6~3,043 일(중간값 2443 일) 동안 이 약을 투여받았다. Study CS3B 에서 sham-대조군에 배정되었고 이후 Study CS11 에서 이 약 투여를 시작한 환자들은 총 65~2,520 일(중간값 2,090 일) 동안 이 약을 투여받았다. 운동 기능의 향상은 CS3B 연구부터 이 약 투여를 계속한 환자들과 Study CS11 에서 이 약을 새롭게 시작한 환자들 모두에서 관찰되었으며[그림 2], 치료 시작 시점이 빠른 환자에게서 더 크게 나타났다. 대부분의 환자들은 Study CS3B 또는 CS11 에서 이 약으로 치료 시작 이후 마지막 방문 시점까지 생존해 있었다.

Study CS3B 에서 이 약 치료를 시작한 환자들의 연령 중간값은 5.4 개월(1.7 개월~ 14.9 개월)이었다. Study CS11 의 연장 치료를 포함하여 이 약의 투여 시작 시점부터, 사망 또는 영구적인 호흡 보조장치 사용까지 시간의 중간값은 1.4 년이었다. Study CS11 의 종료 시점에서 81 명 중 60 명(74%)이 생존하였으며 41 명(51%)은 Study CS11 의 영구적인 호흡 보조장치 사용 기준을 충족하지 않고 생존해 있었다. 이 약 투여 시작부터 각각의 추적 방문 시점인 394 일 및 2,198 일까지 HINE-2 총 운동 발달 단계 점수는 평균 5.3 점(표준편차 4.6, n=53) 증가하였고, CHOP-INTEND 점수는 평균 18.4 점(표준편차 14.7, n=38) 증가하였다.

Study CS3B 에서 sham-대조군에 무작위 배정되었고, Study CS11 에서 이 약의 투여를 시작한 환자들의 연령 중간값은 17.8 개월(10.1~23.0 개월)이었다. 이 약 치료를 시작하기 전, 24 명 중 12 명(50%)의 환자들은 Study CS11 에서 정의된 영구적인 호흡 보조장치 사용 기준을 충족하지 않았다. 이 약 투여 후 사망 또는 영구적인 호흡 보조장치에 이르는 시간의 중간값은 2.76 년이었다. Study CS11 연구 종료 시점에서, 24 명 중 19 명(79%)이 생존해 있었고, 12 명 중 6 명(50%)은 영구적인 호흡 보조장치 없이 생존해 있었다. Study CS11 의 베이스라인으로부터 각각 394 일 및 2,198 일 추적 관찰 시점까지 총 운동 발달단계 점수는 평균 1.4 점 향상(표준편차 1.8; n=12), CHOP INTEND 점수는 평균 11.5 점 향상(표준편차 12.2; n=10)이 관찰되었다.

Study CS3A

이 임상시험은 SMA 로 진단된 증상이 있는 환자들에서 실시된 공개 라벨 2 상 임상시험이다. 임상적 징후 및 증상이 발현된 연령의 중간값은 56 일(21~154 일)이고, 환자들은 2 개의 SMN2 유전자 복제수(n=17) 또는 3 개의 SMN2 유전자 복제수(n=2)를 가지고 있었다(환자 1 명의 SMN2 유전자 복제수는 알려지지 않음). 이 임상시험에 참여한 환자들은 제 1 형 SMA 일 확률이 높았다. 첫 투여 시점의 연령 중간값은 생후 162 일(37~223 일) 이었다.

시험 종료일 기준으로, 20 명 중 15 명(75%)이 생존하였고, 5 명(25%, 연령 5.13~36.28 개월)은 사망하였다.11 명(55%)은 영구적인 호흡 보조장치 없이 생존하였으며, 4 명(20%)은 영구적인 호흡 보조장치가 필요하였다. 생존한 15 명 전원은 14 개월 이상 생존하였으며(중간값 43.5 개월, 14.1~54 개월), 이 중 6 명은 45 개월 이상, 2 명은 50 개월 이상 생존하였다.

일차 평가변수는 한 개 또는 그 이상의 중요 운동 발달단계 기능(HINE 섹션 2: 차기 또는 자발적 쥐기 능력에서 2 포인트 이상 상승[또는 최고 점수] 또는 머리 가누기, 구르기, 앉기, 기기, 서기 또는 걷기의 중요 운동 발달단계에서 1 포인트 이상 상승)이 향상된 환자의 비율이었다. 이때 환자 20 명

중 12 명(60%)은 일차 유효성 평가변수에 도달하였으며 이 시간 이후에도 평균적 중요 운동 발달단계 기능의 향상을 유지하였다.

CHOP INTEND 평균 점수의 지속적 향상은 베이스라인에서 1,072 일(평균 변화량 21.30 일)까지 관찰되었다. 전체적으로 환자 20 명 중 11 명(55%)은 데이터 cut-off 이전 마지막 방문 시점에 총 CHOP INTEND 점수 4 포인트 이상의 증가를 달성했다.

후기 발현 척수성 근위축증 환자

Study CS4 (CHERISH)

이 임상시험은 생후 6 개월 이후에 증상이 발혀되고, 척수성 근위축증으로 진단된 126 명의 소아 후기-발현 척수성 근위축증 환자들에서 실시된 무작위 배정, 이중 눈가림, sham-대조군, 3 상 임상시험이다. 환자들은 이 약 투여군 또는 sham-대조군에 2:1 로 무작위 배정 되었으며, 3 회 도입용량 및 6 개월 간격의 유지용량으로 투여하였으며, 투여 기간은 324 일~482 일(중간값 450 일)이었다.

스크리닝 시점에서 연령 중간값은 3 세(2~9 세)이고, 척수성 근위축증의 임상적 징후 및 증상 발현 연령의 중간값은 11 개월(6~20 개월) 이었다. 환자들 대부분(88%)이 3 개의 SMN2 복제수를 가지고 있었다(8%는 2 개 복제수, 2%는 4 개 복제수, 및 2%는 복제수를 알 수 없음). 베이스라인에서 환자의 평균 HFMSE 점수는 21.6 이었고, 평균 RULM 점수는 19.1 이었으며, 모두 도움 없이 앉기를 달성하였으며, 도움 없이 걷기를 달성한 환자는 없었다. 임상시험에 참여한 환자들은 제 2 형 또는 제 3 형 척수성 근위축증일 확률이 높았다.

베이스라인의 질병 특징은 도움 없이 서기(이 약 투여군의 13% 및 sham-대조군의 29%) 또는 도움 받고 걷기(이 약 투여군의 24% 및 sham-대조군의 33%)를 달성한 환자 비율의 불균형을 제외하면 일반적으로 유사하였다.

최종분석에서, sham-대조군 환자들과 비교하여 이 약 투여 환자들의 HFMSE 점수가 베이스라인부터 15 개월까지 통계적으로 유의하게 향상되었다(표 7). ITT 분석군(이 약 n=84, sham-대조군 n=42)에서 분석이 실시되었으며, 15 개월 방문이 없는 환자들의 베이스라인 후 HFMSE 자료는 다중 대체법을 이용하였다. 15 개월의 결과를 관찰한 ITT 분석군의 하위집단 분석에서도 일관되게 통계적으로 유의한 결과가 입증되었다. 15 개월의 결과에서 총 HFMSE 점수는 이 약을 투여 받은 환자들에서 더 높은 비율로 향상 되었고(73% vs. 41%), 더 낮은 비율로 악화가 관찰되었다(23% vs. 44%). 기능 측정 및 WHO 중요 운동 발달단계 달성을 포함하는 2 차 평가 변수는 공식적, 통계적으로 측정되었으며, 표 7 에 제시하였다.

표 7. 최종 분석에서 사용된 일차 및 이차 평가변수- Study CS4

	이 약 투여군	sham-대조군
HFMSE 점수		
15 개월 시점에서 총 HFMSE 점수의 베이스라인부터 변화 [1,2,3]	3.9 (95% CI: 3.0, 4.9) p=0.0000001	-1.0 (95% CI: -2.5, 0.5)
베이스라인부터 15 개월까지 최소 3 점 향상을 달성한 환자 비율 [1]	56.8% (95% CI: 45.6, 68.1) p=0.0006[5]	26.3% (95% CI: 12.4, 40.2)
RULM		
총 RULM 점수에서 베이스라인부터 15 개월까지 평균 변화 [1,2,3]	4.2(95% CI: 3.4, 5.0) p=0.0000001[6]	0.5 (95% CI: -0.6, 1.6)
WHO 중요 운동 발달단계		
15 개월 시점에서 새로운 중요 운동 발달단계를 달성한 환자	19.7% (95% CI: 10.9, 31.3) p=0.0811	5.9% (95% CI: 0.7, 19.7)

비율[4]		
새로 달성한 중요 운동 발달단계 수의 평균[2,3,4]	0.2 (범위: -1~2, 95% CI: 0.1, 0.3) p=0.0001[6]	-0.2 (범위: -1~1, 95% CI: -0.4, 0.0)[3]

[1] 평가는 ITT 분석군을 사용하여 평가함(이 약 n=84; sham-대조군 n=42);
15 개월 방문이 없는 환자들의 자료는 다중 대체법을 이용함
[2] 최소자승법
[3] 음의 값은 악화, 양의 값은 향상을 나타냄
[4] 유효성 분석군의 15 개월 결과를 사용하여 평가함(이 약 n=66; sham-대조군 n=42); 결측치가 있을 경우 대체된 정보에 근거하여 분석이 실시됨.
[5] 치료효과와 스크리닝에서 개별 환자의 나이 및 베이스라인에서의 HFMSE 점수의 조정의 로지스틱 회귀분석에 기초함.
[6]nominal p-value

Study CS11 은 Study CS4 에 등록된 125 명의 환자(이 약 투여군 83 명, sham-대조군 42 명)가 계속 추적된 공개 라벨 연장 시험이다. Study CS4 에서 이 약에 배정되었고 Study CS11 에서 치료를 연장한 환자들은 중간값 7.2 년(1.3~8.4 년) 동안 이 약을 투여 받았다. Study CS4 에서 sham-대조군에 배정되고 Study CS11 에서 이 약 치료를 시작한 환자들은 중간값 5.8 년(2.7~6.7 년) 동안 이 약을 투여 받았다. 이 약으로 치료받은 많은 환자들은 추적 방문일 2,070 일까지 측정된 두 가지 운동 기능 검사 중, 하나 이상에서 기능 향상을 이루었으며, 가장 큰 효과는 가장 어린 나이에 치료를 시작한 환자에서 관찰되었다.
Study CS4 에서부터 이 약 치료를 시작한 환자들의 중간 연령은 4.1 세(2.1~9.2 세)였다. Study CS11 의 연장 치료를 포함한 이 약 치료 시작부터 추적 방문일 2,070 일 째, HFMSE 점수는 평균 1.3 점(표준편차 9.4; n=54), RULM 점수는 평균 6.4 점(표준편차 6.5; n=54) 증가하였다. Study CS4 에서 sham-대조군에 배정되고 Study CS11 에서 이 약치료를 시작한 환자들의 중간 연령은 4.9 세(3.3~8.9 세)였다. 이들에게서 추적 방문일 2,070 일 째 HFMSE 점수는 평균 1.3 점(표준편차 9.3; n=22) 감소하였고, RULM 점수는 평균 4.2 점(표준편차 4.4; n=23) 증가하였다.
반면, 비슷한 연령 및 임상 특성을 가진 치료받지 않은 환자에서는 시간이 지남에 따라 운동 기능이 점진적으로 저하되었으며, 약 5 년 동안 HFMSE 점수가 평균 약 5.4 점 감소하는 것으로 보고되었다.
영아기 발현 또는 후기 발현 척수성 근위축증 환자

Study 232SM202 (EMBRACE)
이 임상시험은 두 개의 파트로 구성된 2 상 임상시험으로, 파트 1 은 무작위 배정, 이중 눈가림, sham-대조군 시험이고, 파트 2 는 공개 라벨 연장시험이다. 이 시험에는 스크리닝 시 연령 또는 SMN2 복제수 때문에 Study CS3B 또는 Study CS4 참여가 적합하지 않았던 환자 중 영아기(생후 6 개월 이하) 또는 후기(생후 6 개월 이후)-발현 척수성 근위축증으로 진단된, 증상이 발현되었으며 SMN2 복제수가 2 또는 3 인 환자들이 등록되었다. 파트 1 에서 환자들은 302 일(중간값) 동안 추적관찰되었다.
파트 1 의 조기 종료 시점에서 이 약을 투여받은 모든 환자들은 생존한 반면, 대조군에서는 289 일에 1 명이 사망하였다. 이 약 투여군 및 sham-대조군 모두에서 영구적인 호흡 보조장치가 필요한 환자는 없었다. 영아기 발현 척수성 근위축증 환자 13 명 중 이 약을 투여받은 9 명 중 7 명(78%; 95% CI:45, 94)이 중요 운동 발달단계 평가기준(HINE 섹션 2)을 만족한 반면(78%; 95% CI: 45, 94), sham-대조군 4 명 중 이를 만족한 환자는 없었다(0%; 95% CI: 0, 60). 후기-발현 척수성 근위축증 환자 8 명 중 이

약을 투여 받은 5 명 중 4 명(80%; 95% CI: 38, 96), sham-대조군 3 명 중 2 명(67%; 95% CI: 21, 94)이 위의 기준을 만족하였다.

증상 발현 전 영아

Study 232SM201 (NURTURE)

이 임상시험은 척수성 근위축증으로 진단된 증상발현 전 영아를 대상으로 하는 공개 라벨 임상시험으로 생후 6 주 또는 그 이전의 영아가 등록되었다. 임상시험에 참여한 환자들은 제 1 형 및 제 2 형 SMA 로 진행될 확률이 높았다. 첫 투여 시점의 연령 중간값은 생후 22 일(3~42 일) 이었다. 베이스라인에서 달성된 운동 중요 발달단계 수의 중간값은 3 (0~7), CHOP-INTEND 총 점수의 중간값은 50.0 (25~60), 그리고 척골 CMAP 진폭의 중간값은 2.65 mV (1.0~6.7)이었다.

중간분석(cut-off 일자: 2020 년 2 월 19 일)은 환자들이 본 임상시험에 참여한 기간의 중간값이 48.3 개월(36.6~57.1 개월), 마지막 방문 시 연령 중간값이 46.0 개월(34.0~57.0 개월)인 시점에서 이루어졌다. 중간분석 시점에서 25 명(SMN2 유전자 복제수 2 인 환자, n=15; SMN2 유전자 복제수 3 인 환자, n=10) 전원이 영구적인 호흡 보조장치 없이 생존하였다. 사망 또는 호흡 중재(1 일 6 시간 이상 지속적으로 연속 7 일 이상 침습적 또는 비침습적 호흡 보조장치 사용 또는 기관 절개술로 정의)까지의 시간을 일차 평가변수로 설정하였으나, 사건 발생 수가 적어 평가할 수 없었다. 4 명의 환자(SMN2 복제수 2)가 1 일 6 시간 이상 지속적으로 연속 7 일 이상 호흡 중재가 필요하였으며, 이들은 급성 가역적 질환 중 호흡 보조장치를 사용하였던 환자들이었다.

환자들은 제 1 형 또는 제 2 형 SMA 에서 예상하지 못한 중요 발달단계를 달성하였을 뿐만 아니라, 정상적인 발달과 더 가까워졌다. 중간분석에서 25 명 전원(100%)이 WHO 중요 운동 발달단계 중 보조 없이 앉기를 달성하였고, 23 명(92%)이 도움받고 걷기를 달성하였고, 22 명(88%)이 혼자 걷기를 달성하였다. 21 명(84%)은 획득가능한 CHOP-INTEND 최고 점수의 최고치인 64 점에 도달하였다. 모든 환자는 마지막 방문일(778 일)에 빨기 및 삼키기 능력을 달성하였으며 25 명 중 22 명(88%)의 영아는 HINE 섹션 1 의 최고 점수를 획득하였다.

중간분석 시점에서 Day 700 방문에 도달한 환자(n=25) 중 임상적으로 SMA 가 발현된 환자들의 비율을 평가하였다. 계획서에 정의된 임상적으로 발현된 SMA 의 기준은 연령-조정된 체중이 5 번째 WHO 백분위수 이하, 주요 체중 증가 곡선 백분위수에서 2 또는 그 이상 감소, 경피적 위관 삽입 및/또는 연령에 따른 예상 WHO 중요 발달단계(보조 없이 앉기, 도움 받고 서기 및 손과 무릎으로 기기, 도움받고 걷기, 혼자 서기 및 혼자 걷기)를 달성할 수 없음이 해당된다. Day 700 시점에서 SMN2 복제수 2 인 15 명 중 7 명(47%), SMN 복제수 3 인 10 명 중 0 명이 계획서에 정의된 임상적으로 발현된 SMA 의 기준을 만족하였다. 그러나, 제 1 형 SMA 의 자연 경과와 달리 이 환자들은 체중이 증가하였고 중요 발달 단계들을 달성하였다.

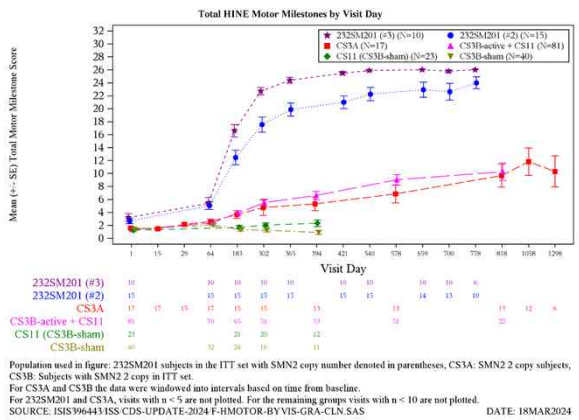

그림 2. Study CS3B (이 약 및 sham-대조군), CS3A, SM201, CS11 에서 방문일 대비 중요 운동 발달단계의 변화: ITT 군

증상이 발현된 환자에서 이 약 50/28 mg 투여

232SM203 파트 B 임상시험은 치료 경험이 없는 영아기 발현 및 후기 발현 환자들을 대상으로 50/28 mg 요법의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림 임상시험이다. 파트 B 는 영아기 발현 환자에서 50/28 mg 군과 Study CS3B 에서 사전에 정의된 sham-대조군 간의 유효성을 평가하기 위한 검정력을 갖추고 있었다. Study 232SM203 파트 B 의 12 mg 요법은 보조적 증거를 제공했지만 무작위 배정된 50/28 mg 군과 12 mg 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 있을 만큼 충분한 검정력을 갖고 있지 않았다. 파트 C 는 12 mg 요법에서 50/28 mg 요법으로 전환된 영아기 발현 또는 후기 발현 척수성 근위축증을 가진 소아 및 성인들을 대상으로 한 공개 라벨 안전성 및 유효성 평가 시험이었다.

Study 232SM203 파트 B, 영아기 발현 핵심 코호트

영아기 발현 척수성 근위축증 환자(2 개의 SMN2 복제수; 6 개월 이내 증상 발현)가 2:1 비율로 50/28 mg 요법 또는 12 mg 요법을 받도록 무작위 배정되었다. 분석은 Study CS3B 의 37 명의 sham-대조군 중 20 명을 베이스라인 질병 기간과 CHOP-INTEND 점수의 유사성을 기준으로 매치하도록 사전에 계획되었다. 1 차 평가변수는 50/28 mg 군의 영아기 발현 환자에서 183 일째의 CHOP-INTEND 점수 변화였으며, 해당 군은 Study CS3B 에서 매칭된 sham-대조군과 비교되었다.

Study CS3B 의 영아기 발현 환자들에 비해 Study 232SM203 에 등록된 환자들은 증상 발현에서 스크리닝까지의 질병 기간이 짧고, 베이스라인 CHOP-INTEND 점수가 더 낮아서 질병진행 경과가 더 빠르고 심함을 추정할 수 있었다. 매칭된 Study CS3B sham-대조군은 이러한 불균형을 최소화하도록 설계되었으나, Study 232SM203 의 50/28 mg 군과 12 mg 군은 여전히 매칭된 sham-대조군에 비해 베이스라인 질병 기간이 더 짧고 CHOP-INTEND 가 더 낮았다(표 8). 기타 주요 베이스라인 인구학적 특성(최초 투여 시 연령, 스크리닝 시 연령, 증상 발현 시 연령, SMN2 복제수, 기본 운동 기능)은 50/28 mg 군, 12 mg 군, 및 매칭된 sham-대조군 간에 균형을 이루었다.

표 8. Study 232SM203 파트 B 의 베이스라인 환자 특성

환자 특성	이 약 50/28 mg 투여군 (n=50)	이 약 12 mg 투여군 (n=25)	CS3B 으로부터 매칭된 sham-대조군 (n=20)
첫 투여 시 평균 연령(범위) (주)	18.4 (2~33)	15.9 (3~31)	22.2 (4~34)
증상 발현 시 평균(SD) 연령(주)	7.5 (5.26)	5.8 (4.4)	8.8 (5.11)
베이스라인 평균(SD) 질병 기간(증상 발현부터 스크리닝까지의 시간) (주)	9.6 (5.29)	9.2 (6.11)	11.1 (4.92)
베이스라인 평균(SD) CHOP-INTEND(점수))	20.9 (10.23)	19.9 (9.63)	23.6 (5.84)
베이스라인 평균(SD) 혈장 NF-L 농도(pg/mL)	304.7 (283.9)	329.4 (175.9)	287.3 (140.4)

Study 232SM203 파트 B 영아기 발현 코호트에서 50/28mg 군과 12mg 군 및 매칭된 sham-대조군 간의 운동 기능 결과를 표 9 및 그림 3 에 제시하였다.

표 9. Study 232SM203 파트 B 영아기 발현: 운동 기능 결과– 50/28 mg 군 vs 매칭된 Sham-대조군 및 50/28 mg 군 vs 12mg 군

유효성 파라미터	이 약 50/28 mg 투여군 (n=50)	이 약 12 mg 투여군 (n=25)	Study CS3B 로부터 매칭된 sham-대조군 (n=20)	그룹 간 차이 (95% CI)
50/28 mg 군 vs 매칭된 sham-대조군				
CHOP-INTEND 베이스라인에서 183 일까지의 변화의 순위 점수의 LS 평균(95% CI)	42.9 (38.7, 47.2)	-	16.9 (10.1, 23.7)	26.06 (17.94, 34.17) p<0.0001[3]
베이스라인에서 183 일까지의 LS 평균 변화(95% CI 간)[1,2]	15.1 (12.4, 17.8)		-11.1 (-15.9, -6.2)	26.2 (20.7, 31.7)[2]
HINE-2 반응자[5] 183 일째 중요 운동 발달 단계 반응자 기준을 달성한 비율	29 (58%)	-	0 (0%)	58% (39.5, 71.8)[4] p<0.0001
HINE-2 총점 베이스라인에서 183 일까지의 변화의 순위 점수의 LS 평균(95% CI)	43.1 (39.0, 47.2)		16.5 (9.9, 23.0)	26.67 (18.81, 34.53) p<0.0001[3]
베이스라인에서 183 일까지의 LS 평균 변화(95% CI)[1,2]	3.7 (3.0, 4.4)		-0.2 (-1.5, 1.0)	3.94 (2.46, 5.42)[2]
50/28 mg 군 vs 12 mg 군				
CHOP-INTEND 베이스라인에서 302 일까지의 변화의 순위 점수의 LS 평균(95% CI)	38.3 (32.7, 44.0)	37.3 (29.1, 45.5)	-	1.0 (-9.29, 11.30) p=0.848[3]
베이스라인에서 302 일까지의 LS 평균 변화(95% CI)[1,2]	19.6 (16.5, 22.8)	21.6 (16.6, 26.6)		-1.9 (7.8, 3.9)[2]
HINE-2 반응자[5] 302 일째에 중요 운동 발달 단계 반응자 기준을 달성한 비율	30 (60%)	11 (44%)	-	16% (-7.73, 39.73) P=0.225

HINE-2 총점 베이스라인에서 302 일까지의 변화의 순위 점수의 LS 평균(95% CI)	40.0 (35.1, 44.9)	33.9 (26.9, 41.0)		6.12 (-2.69, 14.94) p=0.173[3]
베이스라인 대비 183 일까지의 LS 평균 변화(95% 신뢰구간)[1,2]	5.9 (4.6, 7.4)	5.3 (3.3, 7.4)		0.58 (-1.89, 3.04)

[1]ANCOVA 및 다중 대체법 적용

[2] 최소자승 평균 차이

[3] 공동 순위 검정(Joint Rank Test)

[4] 피셔의 정확도 검정(Fisher Exact Test)

[5] 반응자의 정의: 발차기 능력에서 2 점 이상 증가(또는 최대 점수) 또는 머리 가누기, 구르기, 앉기, 기기, 서기 또는 걷기의 중요 운동 발달 단계에서 1 점 이상 증가 및 개선된 항목이 악화된 항목보다 많은 경우를 본 1 차 분석의 반응자로 정의함

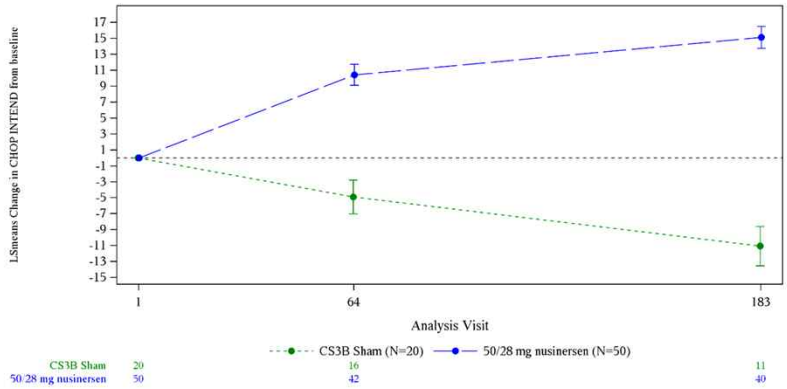

그림 3. Study 232SM203 파트 B 영아기 발현: CHOP-INTEND: 방문 시점별 베이스라인 대비 LS 평균 변화(SE) , ANCOVA 분석(MI 적용): 50/28 mg 군 및 매칭된 sham 군

Study 232SM203 파트 B 영아기 발현 코호트에서 주요 이차 평가변수인 혈장 NF-L 수치의 변화를 표 10 에 제시하였다.

표 10. Study 232SM203 – 파트 B 영아기 발현: NF-L 기하 평균비: 183 일의 50/28 mg 군 vs 매칭된 sham-대조군, 그리고 64 일 째 50/28 mg 군 vs 12 mg 군

혈장 NF-L	이 약 50/28 mg 투여군 (n=50)	이 약 12 mg 투여군 (n=25)	Study CS3B 로부터 매칭된 sham- 대조군 (n=20)	LS 평균 비율 비교군: 50/28 mg 군 (95% CI)
보정된 기하 평균 비율 베이스라인: 183 일째 [1,2]	0.06		0.70	0.08 (0.05, 0.14) p<0.0001[3]
보정된 기하 평균 비율 베이스라인 64 일째 [1,2]	0.12	0.23		0.51 (0.33, 0.78) p<0.0050[+3]

+ 명목상 통계적으로 유의한 p 값

1 ANCOVA 및 다중 대체법 적용

2 최소제곱평균 차이

3 공동 순위 검정(Joint Rank Test)

50/28 mg 군은 sham-대조군 대비 사망 또는 영구적인 호흡보조장치 사용 위험이 통계적으로 유의하게 68% 감소하였으며(p=0.0006), 12 mg 군 대비 29.9% 감소하였다(p=0.2775). 사망 또는 영구적인 호흡보조장치 사용까지의 중간값 시점은 50/28 mg 군에서는 도달하지 않았고, 12 mg 군에서는 24.7 주, 매칭된 sham-대조군에서는 19.1 주였다. 전체 생존율에 대해서도 유사한 경향이 관찰되었다(표 11).

표 11. Study 232SM203 – 파트 B 영아 발현: 무사건 생존율 및 전체 생존율: 50/28 mg 군 vs 매칭된 sham 대조군, 그리고 50/28 mg 군 vs 12 mg 군

유효성 파라미터	이 약 50/28 mg 투여군 (n=50)	이 약 12 mg 투여군 (n=25)	CS3B 로부터 매칭된 sham 대조군 (n=20)	위험비 (95% CI)
생존				
무사건 생존율 사망했거나 영구적인 호흡보조장치를 받은 환자 수	19 (38%)	12 (48%)	17 (85%)	50/28: MS 0.322 (0.158, 0.657) p<0.0006[+1]
				50/28: 12 0.701 (0.338, 1.452) p=0.2775[1]
전체 생존율 사망한 환자 수	10 (20%)	6 (24%)	11 (55%)	50/28: MS 0.279 (0.112, 0.696) p<0.0012[+1]
				50/28: 12 0.730 (0.264, 2.015) p=0.4821[1]

+ 명목상 통계적으로 유의한 p 값

1 Log 순위 검정에 도출된 p 값

Study 232SM203 파트 B: 후기 발현 코호트

후기 발현 척수성 근위축증 환자 24 명(대부분 SMN2 복제수 3 개, 증상 시작은 생후 6 개월 이후)이 2:1 비율로 무작위 배정되어 50/28 mg 요법(n=16), 또는 12 mg 요법(n=8)을 투여받았다. 분석은 50/28 mg 요법을 Study CS4 로부터 매칭된 하위군, 즉 매칭된 12 mg 군(도입용량 3 회 투여 이후 6 개월마다 유지용량 투여, n=32) 및 매칭된 sham-대조군(n=16)과 비교하기로 사전에 계획되었다. 이 분석은 치료군 간의 유의한 차이를 검출할 수 있는 검정력을 갖고 있지 않았다.

50/28 mg 요법군, 매칭된 12 mg 군, 매칭된 sham-대조군 간의 베이스라인 인구통계학적 특성은 최초 투약시 연령을 제외하고 일반적으로 균형을 이루었다. 첫 투약 시 평균 연령은 50/28 mg 요법군 6.1 세(표준편차 3.0), 12 mg 요법군 5.7 세(표준편차 3.0), 매칭된 12 mg 군 5.47 세(표준편차 1.8), 매칭된 위약군 5.13 세(표준편차 1.8)이었다.

베이스라인부터 302 일차까지의 HFMSE 점수 변화는 50/28mg 군에서 12mg 군보다 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.70). 279 일차까지의 분석에서 HFMSE 점수 변화는 50/28mg 군이 매칭된 Sham-대조군보다 통계적으로 유의하게 높았다(p=0.037)..

베이스라인부터 302 일차까지의 RULM 점수 변화 또한 50/28mg 군에서 12mg 군보다 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.66). 279 일차까지의 분석에서도 50/28mg 군은 매칭된 12mg 군(p=0.55) 및 매칭된 sham-대조군(p=0.076)보다 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

Study 232SM203 파트 C

Study 232SM203 파트 C 는 12 mg 요법에서 50/28 mg 요법으로 전환한 4~65 세의 SMN2 유전자 복제수 1~4 개를 가진 척수성 근위축증 환자 40 명을 등록한 공개 라벨 코호트이다. 환자는 50 mg 을 도입용량을 1 회 투여 후,28 mg 유지용량을 4 개월 간격으로 2 회 투여받았다.
2 명(5%)은 영아기 발현이었고, 38 명(95%)은 후기 발현이었다. 16 명은 18 세 미만이었고, 24 명은 50 mg 도입용량을 받을 당시 18 세 이상이었다. 척수성 근위축증 증상 발현 시점의 중앙 연령(범위)은 24 개월(4 ~ 192 개월), 12 mg 요법 기간의 중앙값(범위):은 3.9 년(1 ~ 5 년)이었고 21 명(53%)은 베이스라인 시점에서 독립적으로 15 걸음 이상 보행이 가능했다.
12 mg 에서 50/28 mg 요법으로 전환 후 302 일차까지의 HFMSE 평균 1.8 점 향상(표준편차 3.99) 및 RULM 평균 1.2 점(표준편차 2.14)이 관찰되었다. 성인 환자(18 세 이상, n=24)의 경우: HFMSE 평균 2.3 점 향상(표준편차 3.95) 및 RULM 평균 0.9 점 향상(표준편차 1.89)을 보였다(그림 4, 그림 5).

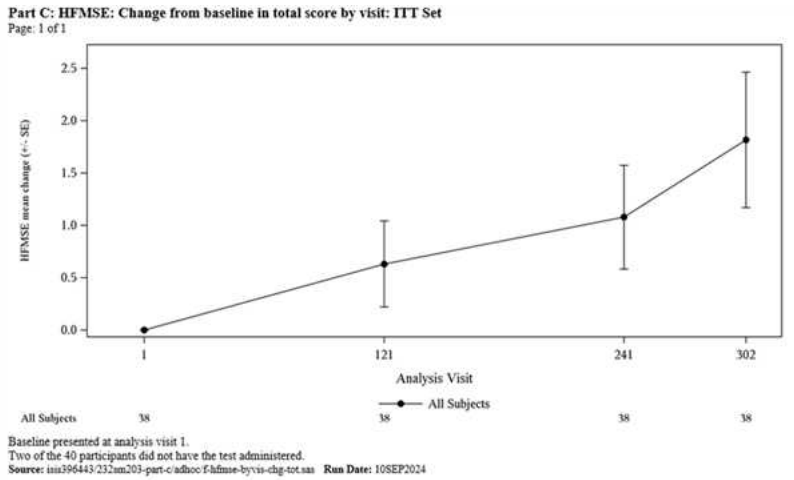

그림 4. Study 232SM203 파트 C: HFMSE: 방문 시점별 총점의 평균 변화량(SE): ITT 군

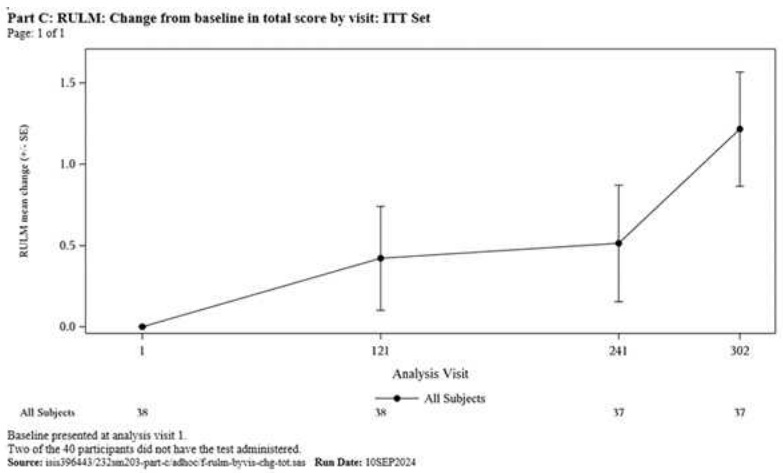

그림 5. Study 232SM203 파트 C: RULM: 방문 시점별 총점의 평균 변화량(SE): ITT 군

4) 독성시험 정보
(1) 발암성, 유전독성, 수태능
발암성 연구에서, 수컷 및 암컷 마우스에게 피하 주사로 이 약 0, 5, 15, 또는 50 mg/kg 용량으로 2 주마다 한 번씩, 2 년 동안 투여되었다. 혈관 종양(혈관종과 혈관육종의 합산)의 발생률 증가가 50

mg/kg 용량에서 관찰되었으며, 이는 각각 28 mg 및 12 mg 유지용량(연간 용량 기준)에서의 임상 혈청 노출 대비 각각 156 배 및 284 배 노출에 해당하는 AUC_{0-2_4} 와 관련이 있었다.
이 약은 복귀돌연변이 시험(Ames test), CHO 세포를 이용한 체외 염색체이상시험, 마우스 체내 소핵시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.
마우스와 토끼에게 이 약을 피하주사 하여 생식독성 연구를 수행하였고 암컷과 수컷의 수태능, 배태자 발달 또는 출생 전/후 발달에 영향을 미치지 않음이 관찰되었다.

(2) 독성
이 약은 유년기 반복 투여(통합 6 주 및 13 주, 14 주, 53 주) 독성 시험에서 시노몰구스 원숭이에게 척수강내 투여 시, 평가된 용량에서 어떠한 유해한 독성 효과도 유발하지 않았다.
일부 개체에서는 하부 척수 반사의 급성의 일시적 결함, 사지 사용의 제한, 및/또는 운동 조정 능력의 이상이 발생하였다. 이러한 효과는 투여 후 수 시간 이내에 관찰되었으며, 일반적으로 48 시간 이내에 회복되었고, 유해한 것으로 간주되지 않았다.
53 주 유년기 시노몰구스 원숭이 독성 시험은 이 약의 장기적 투여의 안전성을 뒷받침하며, 12 mg 및 28 mg 의 임상 유지용량(연간 3 회 유지용량 기준)보다 각각 14 배 및 6.2 배 높은 용량 수준에서 유해한 독성은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 2~8℃, 차광보관 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	바이오젠코리아유한회사	대한민국	서울특별시 중구 한강대로 416 14층 149호 (남대문로5가)
전공정위탁제조 (제조의뢰자)	Biogen Netherlands B.V.	네덜란드	Prins Mauritslaan 13, Badhoevedorp, 1171 LP, Netherlands
일부공정위탁제조(제조자)	Patheon Italia S.p.A	이탈리아	2'' Trav. SX. Via Morolense 5 Ferentino, 03013, Italy
일부공정위탁제조(제조자)	FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS	덴마크	Biotek Allé 1, DK-3400, Hillerød, Denmark

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건

1. 희귀의약품
2. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것
3. 이 의약품은 등재의약품 '스핀라자주(뉴시너센나트륨)'에 관한 특허 제1965868호의 특허권등재자와 등재특허권자등이 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임
4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2025.6.20.	-	-	-
보완요청일자	2025.9.10.	2025.8.29.	2025.9.1.	2025.8.29.(1차) 2026.03.04.(2차)
보완접수일자	2026.2.9.	2026.2.9.	2026.2.9.	2026.2.9.(1차) 2026.03.16.(2차)
최종처리일자	2026.4.20.	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3				4								5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제)	○	×	×	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	×	×	○	×	×	○	×	○	○	
5. 새로운 용법·용량	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○	
면제사유																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 생식발생독성시험자료
마. 발암성시험자료
바. 기타독성시험자료
1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
2) 의존성
3) 항원성 및 면역독성
4) 작용기전독성
5) 대사물
6) 불순물
7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설
라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록
나. 가교자료
다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(제품명: 스핀라자주50, 28밀리그램, 성분명: 뉴시너센나트륨)은 5q 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA) 치료 목적으로 개발된 ASO(anti-sense oligonucleotide)임
- *SMN2* pre-mRNA에 결합하여 엑손 7이 누락되지 않은 기능적 SMN 단백질의 생성을 증가시켜 질병의 진행을 완화하는 약리기전을 가짐
- 현재 허가된 투여요법은 12mg 도입용량 4회 이후 4개월마다 유지용량 투여로 구성되어 있으나, 질병의 진행을 보다 효과적으로 지연시키기 위해 고용량 치료 전략(50mg 도입용량 2회 이후 4개월마다 28mg 유지용량 투여)을 개발하였음
  - 12mg 허가 일자: 국내(2017.12.29.), 미국(2016.12.23.), 유럽(2017.05.30.), 캐나다(2017.06.29.), 일본(2017.07.03.)
  - 50, 28mg 허가 일자: 일본(2025.09.19.), 유럽(2026.01.29.)
- 비임상시험 자료로써 2건의 유년기 Cynomolgus 원숭이 반복투여 IT 독성시험 자료를 제출하여 고용량 투여요법에 대한 안전역을 확인함
- 임상시험 자료로써 총 4건(12mg 장기투여 2건, 고용량 IT 뉴시너센(50, 28mg) 투여 2건)을 제출하였으며, 핵심 임상시험인 232SM203 part B(2/3상)에서 신청품목의 유효성 및 안전성을 확인함

[약어 및 정의]

6MWT	6-Minute walk test 6분 보행 시험
ACEND	Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease 신경근 질환에 대한 간병인 경험의 평가
AE	Adverse event 이상사례
AUC	Area under the plasma concentration-time curve 혈장농도-시간 곡선 아래 면적
BIIB058	Nusinersen 뉴시너센
BSA	Body surface area 체표면적
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease 신경근 장애에 대한 소아 병원 필라델피아 영유아 시험
CI	Confidence interval 신뢰 구간
Cmax	Maximum concentration 최대 농도
CNS	Central nervous system 중추 신경계
GCP	Good Clinical Practice 의약품 임상시험 관리기준
ISIS 396443	Nusinersen 뉴시너센
ISS	Integrated Summary of Safety 안전성 통합 요약
IT	Intrathecal 경막 내
ITT	Intent-to-treat 배정의도 분석
LP	Lumbar puncture 요추 천자
LTE	Long-term extension 장기 연장
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities 국제의약용어
MMDR	Monthly modified dosing regimen 월간 수정 용량 요법
MTD	Maximum Tolerated Dose, 최대 내약용량
NA	Not applicable 해당 없음
NF-L	Neurofilament light chain 신경필라멘트 경쇄
OLE	Open-label extension 오픈라벨 연장시험
PK	Pharmacokinetic(s) 약물동태학

pNF-H	phosphorylated neurofilament heavy chain 인산화 신경잔섬유 중쇄
PT	Preferred term 대표용어
SAE	Serious adverse event 중대한 이상사례
SMA	Spinal muscular atrophy 척수성 근위축증
SMN	Survival motor neuron 생존 운동 신경세포
CGI	Clinical Global Impressions of Change Rating Scale 변화에 대한 전반적 임상 인상 평가 척도
CGI-I	Clinical Global Impressions Improvement Scale 전반적 임상 인상 척도-호전도
CMAP	Compound Muscle Action Potential 복합 근육 활동 전위
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded 해머스미스 기능적 운동 척도 - 확장판
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination 해머스미스 영아 신경학적 검사
MUNE	Multipoint Motor Unit Number Estimation 운동 단위수 추정
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory 소아용 삶의 질 척도
ULMT	Upper Limb Module Test 상지 모듈 검사

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 스핀라자주50밀리그램, 스핀라자주28밀리그램(뉴시너센나트륨)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : [119] 기타의 중추신경용약
- 약리작용 기전 : *SMN2* pre-mRNA의 인트론 7에 결합하여 FL *SMN2* mRNA를 생성하고 FL SMN 단백질 농도를 증가시킴 (*SMN2* gene을 target으로 하는 ASO)
- 기타 약물의 간단한 설명 : 요추 천자로 척수강 내 주사하는 SMA 치료제
- 당해 의약품의 간단한 특장점 : 국내에서 척수성 근위축증 치료를 위해 허가받은 첫 번째 의약품으로, 고용량 투여 요법을 허가받고자 함

1.2. 기원 및 개발경위

- 스핀라자주(뉴시너센나트륨)는 Biogen사에서 척수성 근위축증 치료를 목적으로 개발한 균일하게 변형된 2'-MOE ASO(2-메톡시에틸 안티센스 올리고뉴클레오티드)로 생존운동세포 2(*SMN2*)의 pre-mRNA 전사과정의 splicing에 있어 Exon 7의 특정 sequence에 결합하여, Full length SMN2의 생성을 촉진함
- **(스핀라자주 허가정보)** 12mg 도입용량 4회, 이후 4개월마다 유지용량 투여로 구성되어 있으며, SMA의 다양한 표현형(영아기발현, 후기발현, 전증상성)과 전 연령군(영아, 소아, 청소년, 성인)을 대상으로 한 임상시험을 수행하여 허가됨
- **(신청품목(스핀라자주50,28밀리그램) 정보)** 질병의 진행을 보다 효과적으로 지연시키기 위해 고용량 투여 요법이 고려되었으며, 고용량 임상시험(Study 232SM203)에서 28mg(격주 3회 도입 후 4개월 간격 유지) 및 50mg(격주 2회 도입 후 4개월 간격 유지) 요법에 대한 안전성·유효성이 평가됨. 최종적으로 50mg 도입용량 격주 2회, 이후 4개월마다 28mg 유지용량 투여 요법으로 허가 신청함
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 일본 허가(2025.09.19.), 유럽 허가(2026.01.29.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 척수성 근위축증(SMA) 개요
  - SMA는 척수의 전각에서 운동 신경세포의 퇴행을 특징으로 하는 상염색체 열성 신경근 질환으로, 사지 및 몸통 수의근의 위축 및 신경근의 쇠약을 초래하며, 대부분 염색체 5q에 위치한 *SMN1* 유전자의 결손 및 돌연변이에 의해 유발됨. EU 기반 희귀질환 데이터베이스인 Orphanet에 따르면, 척수성 근위축증(SMA)은 출생 시 약 10,000명당 1명 수준으로 발생하며, 유병률은 약 10만 명당 1~9명 수준으로 보고되는 희귀질환임
  - *SMN1* 유전자 근처에 위치한 두 번째 유전자 *SMN2*는 소량의 SMN 단백질이 생성되는 원인이 되며, *SMN2* 복제수는 SMA 표현형의 가장 잘 알려진 예측인자임. 선진적 분자 의학 기술 개발 전, SMA는 임상적 발현에 기반하여 진단되었고, 달성된 최대 운동 발달단계 및 증상 발현 시 연령에 기반하여 후향적으로 분류됨(Type Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ)
- 치료법
  - SMA 적응증 의약품은 스핀라자주(뉴시너센나트륨), 에브리스디건조시럽0.75mg/ml 및 에브리스디정 5밀리그램(리스디플람), 졸겐스마주(오나셈노진 아베파르보벡)이 있음

SMA 적응증 의약품	효능효과	허가
스핀라자주(뉴시너센나트륨)	5q 척수성 근위축증의 치료	한국('17.12), 미국('16.12), 유럽('17.05), 일본('17.07)
에브리스디건조시럽0.75mg/ml	5q 척수성 근위축증의 치료	한국('20.11), 미국('20.08), 유럽('21.03), 일본('21.06)
에브리스디정5밀리그램(리스디플람)		한국('25.06), 미국('25.02), 유럽('25.06), 일본('25.03)
졸겐스마주(오나셈노진 아베파르보벡)	만 2세 미만 소아의 척수성 근위축증	한국('21.05), 미국('19.05), 유럽('20.03), 일본('20.03)

- 의약품이 허가되지 않은 지역에서는 증상발현 이후 지지적 치료가 주가 되며, 호흡 및 영양 보조(기관 절개술, 위관 영양), 물리치료 및 통증 관리 등이 포함됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 의약품 수입품목 허가: 스핀라자주(뉴시너센나트륨) (2017.12.29.)
- 국내 임상시험 (변경)승인 이력 : 총 2건(232SM203, ISIS396443-CS11)

- [232SM203] 척수근육위축증이 있는 시험대상자에서 뉴시너센(BIIB058)의 용량 증대, 무작위배정, 대조 임상시험 (2/3상); EudraCT: 2019-002663-10, clinicaltrials.gov: NCT04089566 ** 임상시험용의약품 : 뉴시너센 50/28mg*
  - (승인) 임상정책과-4981호(2020.11.04.)
  - (변경) 임상정책과-5335호(2022.03.21.), 임상정책과-12107호(2022.11.07.)
- [ISIS 396443-CS11] 전에 ISIS 396443 임상시험에 참여한 척수성 근위축 환자를 대상으로 한 공개 연장 시험 (3상); EudraCT: 2015-001870-16, clinicaltrials.gov: NCT02594124 ** 임상시험용의약품 : 뉴시너센 12mg*
  - (승인) 임상제도과-MFDS-2707 (2016.05.12.)
  - (변경) 임상정책과-12806호(2021.10.21.), 임상정책과-5768호(2022.04.01.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
뉴시너센나트륨	nusinersen	$C_{234}H_{323}ON_{61}O_{128}P_{17}S_{17}ONa_{17}$ 7501.0 g/mol	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 뉴시너센나트륨 (별규)

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 인산이수소나트륨이수화물, 인산이나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘이수화물, 염화마그네슘육수화물, 수산화나트륨, 염산, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 뉴시너센나트륨

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20℃/5%RH	double LDPE bag, HDPE drum	기준 내 적합
가속시험	5℃ ±3℃		기준 내 적합 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5 ± 3℃	유리바이알, 고무마개	기준 내 적합
가속시험	25 ± 2℃ / 60% ± 5% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 2-8℃, 차광보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 반복투여 IT 독성시험에서 Cynomolgus 원숭이는 사람과 유사한 ASO 약물에 대한 반응성 및 신경해부학적 특성을 보유하고 있어, 적절한 비임상 동물모델로 판단됨. 사람과 원숭이 간의 뇌척수액(CSF) 용적 차이(약 10배)와 총 투여량을 고려하여, 사람 대상 IT 투여 시의 안전역(safety margin)이 판단됨
- 유년기 Cynomolgus 원숭이(10~11개월령)를 대상으로 수행된 13주 반복투여 IT 독성시험에서, 임상시험에서 더 높은 도입용량의 내약성을 다루기 위해 2가지 투여 용법을 진행함(3회 격주 반복 IT 투여, 4회 매월 반복 IT 투여). ≥5 mg 용량에서 해마 및 림프절에서 공포성 변화(거대수포, 미세수포, 공포성 대식세포)가 관찰되었으나, 이는 리소좀 내 ASO 축적에 따른 비특이적 형태학적 변화로 판단되며 독성학적 유해성은 낮은 것으로 평가됨. 3회 격주 반복투여 조건에서 NOAEL은 15 mg으로 확인되었으며, 이에 따른 임상 도입용량 대비 안전역은 28 mg×3(격주 1회) 투여 대비 약 5.4배, 50 mg×2(격주 1회) 투여 대비 약 4.5배로 확인됨
- 유년기 Cynomolgus 원숭이(10~11개월령)를 대상으로 수행된 53주 반복투여 IT 독성시험에서, 4 mg 용량에서 하부 척수 반사(슬개골 반사, 악력 반사)의 감소 및 소실이 관찰되었으나 투여 후 48시간 이내에 회복되어 가역적인 변화로 판단됨. ≥1 mg 용량에서 공포성 변화가 관찰되었으나, 병변의 기원이 명확하지 않고 신경세포 기원이 아님이 확인되어 독성학적 유해성은 낮은 것으로 평가됨. 6주 간격 반복투여 조건에서 NOAEL은 4 mg으로 확인되었으며, 이에 따른 임상 유지용량(28 mg) 대비 안전역은 단회투여 기준 약 1.4배, 연간 누적투여량 기준 약 6.2배로 확인됨

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP
반복투여독성시험	Cynomolgus 원숭이 (유년기/M20, F20)	IT-L bolus	13주 (43일, 99일 희생)	0, 5, 10, 15mg(D1, 15, 29) 0, 10mg (D1, 29, 57, 85)	○
	Cynomolgus 원숭이 (유년기/M24, F24)	IT-L bolus	53주 (26주 회복기)	0, 0.3, 1, 4mg (첫 4주간 주1회(5회) 투여, 이후 48주간 6주 간격으로 투여(총 13회))	○

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- IT 투여가 가능한 Cynomolgus 원숭이를 대상으로 수행된 13주 및 53주 반복투여 독성시험에서, 해마 및 림프절에서 세포질 공포화(vacuolation)가 관찰되었으나, 해당 소견은 리소좀 내 ASO 축적에 따른 변화로, 신경세포 변성, 염증 또는 신경행동학적 영향이 동반되지 않아 독성학적 유해성은 낮은 것으로 판단됨
- 53주 시험의 일부 개체에서 관찰된 괴사세포 및 세포 파편은 Fluoro-Jade B 음성으로 신경세포 기원이 아닌 것으로 확인되었으며, 대조군에서도 유사한 빈도로 관찰된 점을 고려할 때 투여와의 관련성은 낮은 비특이적 변화로 평가됨
- 고용량 IT 투여요법에 대한 안전성 평가에서, 13주 시험에서는 도입용량(28 mg×3, 50 mg×2) 대비 각각 약 5.4배 및 3배의 HED 기반 안전역이 확보되었고, 53주 시험에서는 유지용량(28 mg, 연 3회) 대비 최소 1.4배의 HED 및 노출 기반 안전역이 확인됨. CSF 및 조직 노출 기준으로 각각 약 3.4배 및 최대 9.4배의 안전역이 확인됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당사항 없음

5.2. 효력시험

- 해당사항 없음

5.3. 안전성약리시험

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 자료 제출 증명서(TOC): 2025.11.18.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 13건, 1상 3건, 1/2상 1건, 2상 3건, 2/3상 1건, 3상 5건
  - 제출 CSR: 장기투여 시험(CS11, SM201), 고용량 IT 뉴시너센 투여 시험(SM203, SM302)

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	최소 1회 투여 환자수	투여용량(mg/kg)*	평가항목
§ 증상성 SMA 환자에 대한 시험				
영아기 발현				

3상	**ISIS 396443-CS3B <완료(2017.02.10.)>** 영아기 발현 SMA 환자에게 ISIS 396443의 임상적 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	SMA 환자 (36~42주) 121명	- 12mg (최대 10개월) - Day 1, 15, 29, 64, 183, 302	• 유효성 • 안전성 • 약동학
2상	**ISIS 396443-CS3A <완료(2017.12.01.)>** 영아에서 발생하는 SMA 환자에게 ISIS 396443의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 공개, 반복투여 시험	SMA 환자 (7개월 이하) 20명	Day1~Day1261 동안 총 12회 (최대 3.5년) <부하용량> 코호트 1 : 6mg 코호트 2 : 12mg <유지용량> 코호트 1 : 12mg 코호트 2 : 12mg	• 유효성 • 안전성 • 약동학
후기 발현				
3상	**ISIS 396443-CS4 <완료(2018.06.05.)>** 후기 발병 SMA 환자에게 ISIS 396443의 임상적 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	SMA 환자 (2세~12세) 126명	- 12mg (9개월) - Day 1, 29, 85, 274	• 유효성 • 안전성 • 약동학
1상	**ISIS 396443-CS1 <완료(2015.03.31.)>** SMA 환자에서 ISIS 396443의 안전성, 내약성, 약동학 평가를 위한 공개, 단회투여 용량증량시험(SAD)	SMA 환자 (2~14세) 28명	1, 3, 6, 9mg (단회투여)	• 안전성 • 약동학
1/2a상	**ISIS 396443-CS2 <완료(2015.09.14.)>** SMA 환자에서 ISIS 396443의 안전성, 내약성, 약동학 평가를 위한 공개, 반복투여 용량증량시험(MAD)	SMA 환자 (2~15세) 34명	3, 6, 12mg (총 3회; Day 1, 29, 85) 9mg (총 2회; Day 1, 85)	• 안전성 • 약동학
1상	**ISIS 396443-CS10 <완료(2015.05.15.)>** ISIS 396443-CS1에 참여했던 SMA 환자(3, 6, 9mg 투여군)에게 ISIS 396443를 재투여하였을 때의 안전성, 내약성 평가를 위한 공개, 단회투여시험	SMA 환자 (2~12세) 18명	6, 9mg (단회투여) 22명 등록자 중 18명 투여 - 6mg: 4명 - 9mg: 14명	• 안전성 • 약동학
1상	**ISIS 396443-CS12 <완료(2017.06.08.)>** ISIS 396443-CS2 또는 CS10에 참여했던 SMA 환자를 대상으로 ISIS 396443 12mg 단회투여에 대한 안전성, 내약성 평가를 위한 공개시험	SMA 환자 (2~14세) 47명 추적관찰 완료 45명	12mg - 6개월 간격으로 4회 투여	• 안전성 • 약동학
3b상	**232SM303 <진행중(보고서 2024.10.18./데이터 cut-off 2024.05.15.)>** 리스디플람(risdiplam)*으로 치료받은 SMA 환자를 대상으로 뉴시너센(시판 제품)의 임상적 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 공개시험 * 경구 투여 SMA 치료제	SMA 환자 29명	- 부하용량(Day 1, 15): 50mg - 유지용량(4개월마다): 28mg Pivotal 최대 2.5년/LTE 최대 2년	• 유효성 • 안전성 • 약동학
영아기 발현 또는 후기 발현				
2/3상	**232SM203 <완료(파트A 2022.05.15./파트B 2024.10.25./파트C 2024.09.30.)>** CS3B 대조군과 비교하여 232SM203 50/28mg군 SMA 환자를 대상으로 고용량 IT 뉴시너센의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림 시험	SMA 환자 파트A 6명 파트B 99명 (영아기발현 75명/ 후기발현 24명) 파트C 40명 (영아기발현 2명/ 후기발현 38명)	파트A: 공개시험 (최대 323-410일) - 부하용량(Day 1, 15, 29): 28mg - 유지용량(Day 149, 269): 28mg 파트B: 이중눈가림 (최대 323-420일) - 부하용량 ·대조군(Day 1, 15, 29, 64): 12mg ·50/28mg군(Day1, 15): 50mg - 유지용량 ·대조군(Day 183, 279): 12mg ·50/28mg군(Day 135, 279): 28mg 파트C: 공개시험 (최대 323-382일) - 부하용량(Day 1): 50mg - 유지용량(Day 121, 241): 28mg	• 유효성 • 안전성 • 약동학

3상	232SM302 <진행중(보고서 2024.10.22./데이터 cut-off 2024.05.30.)> Study SM203에 참여한 SMA 환자에게 고용량 IT 뉴시너센의 장기 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 장기 연장 시험	Study SM203에서 Day 302 방문을 완료한 SMA 환자 113명	(치료기간 최대 2~5년) Study SM203 유지용량 12mg군 - 부하용량(Day 1): 50mg - 유지용량(4개월마다): 28mg Study SM203 유지용량: 28mg군 - 부하용량: X - 유지용량(4개월마다): 28mg	• 안전성 • 유효성 • 약동학
2상	232SM202 <완료(파트1 2017.08.10./파트2 2019.03.06.)> ISIS 396443-CS3B 또는 CS4 임상시험에 참여할 자격이 없는 SMA 환자에게 ISIS 396443의 안전성과 내약성을 평가하고 유효성을 탐색하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	SMA 환자 (7~53개월) 21명 (SMA 6개월 이내 13명, 이후 8명)	- 12mg - 파트1 (최대 14개월) (Day 1, 15, 29, 64, 183, 302) - 파트2 (최대 24개월) (Day 1, 120, 239, 358, 477, 596, 715, 779) - 2017년 2월 10일 기준으로 등록은 완료	• 유효성 • 안전성 • 약동학
3상	ISIS 396443-CS11 <완료(2024.03.20.)> 이전에 ISIS 396443 임상시험에 참여한 SMA 환자의 공개 연장 시험 - CS3B 완료: 1A군(위약), 1B군(ISIS396443) - CS4 완료: 2A군(위약), 2B군(ISIS396443) - CS12 완료: 3군 - CS3A 완료: 4군 - 232SM202 완료: 5군	이전에 ISIS 396443 임상시험에 참여한 SMA 환자 292명 (영아기발현 114명/ 후기발현 178명)	(치료기간 최대 5.4~5.9년) -1A군 : 4회 부하용량(Day 1, 15, 29, 64)+6회 유지용량(Day 184, 304, 424, 544, 664, 784) -1B군 : 3회 위약(Day 1, 15, 64), 7회 투여(Day 29, 184, 304, 424, 544, 664, 784) -2A군 : 3회 부하용량(Day 1, 29, 85)+4회 유지용량(Day 265, 445, 625, 805 -2B군 : 1회 위약(Day 29), 6회 투여(Day 1, 85, 265, 445, 625, 805) -3군 : 5회 투여(Day 1, 181, 361, 541, 721) -4군·5군 : 4개월 마다 8회 투여(Day 1, 120, 240, 360, 480, 600, 720, 840)	• 유효성 • 안전성 • 약동학
§ 전증상성 SMA 환자에 대한 시험				
2상	232SM201 <진행중(보고서 2020.11.05.)> 유전적으로 진단된 증상발현 전 SMA 환자에게 ISIS 396443를 경막 내 반복 투여 했을 때, 유효성, 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 공개 임상시험		- 12mg - 최대 48개월 동안 10회 - Day 1, 15, 29, 64, 183, 302, 421, 540, 659, 778	• 유효성 • 안전성 • 약동학
* 투여방법은 모두 IT bolus				

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 치료적 탐색 임상시험은 전증상성 SMA 환자로 실시한 공개, 다회투여 시험임

- 치료적 확증 임상시험은 이전에 뉴시너센 임상시험에 참여했던 SMA 환자(CS11), 고용량으로 IT 투여하는 SMA

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
치료적 탐색 임상시험								
2상	232SM201 (SM201) **진행 중** **중간 CSR ('20.11.05)**	유전적 진단을 받은 증상 발현 전 SMA 영아에서 IT로 다회 투여한 ISIS396443의 (일차) 호흡기 중재 필요 또는 사망 발생에 대한 예방 및 지연 효과를 평가 (이차) 임상적으로 발현된 SMA 발생, 성장 및 기능 발달, 안전성, 내약성, 약동학에 미치는 영향 평가	공개, 다회투여	**전증상성 SMA** (*SMN2* 2~3개, 생후 6주 이하 무증상 영아) 25명 등록 및 진행 중 (Cut-off '20.02.19)	**ISIS396443 12mg IT** **부하용량 4회** (D1,15,29,64) + **유지용량 (1회/4개월**; (D183, 302, 421, 540, 659, 778) ** 임상시험계획서 ver6.0('17.03.20) 전에 CSF 용적에 기반한 연령 보정 12mg 등가 용량 투여, ver6.0 실행 후에는 12mg (5mL) 용량 투여*	~8년 (총27회 투여) ** '20.02.19. 기준 25명 모두 최소 12회 용량 투여*	**<유효성>** (일차) 사망 또는 호흡 중재까지 시간 (이차)WHO/HINE 운동 마일스톤, CHOP-INTEND, HFMSE, 영양 및 성장 매개변수, SMA 증상 발현 **<안전성>** AE, 임상실험실 평가, 활력징후, 신체검사, 신경학적 검사, 심전도, 병용약물 **<약동학>** 혈장 및 CSF PK 측정	**<유효성>** (일차) 호흡중재/사망 환자 없음 (이차) ·*SMN2* 3개군에서 WHO/HINE/CHOP-INTEND 전 항목에서 정상 발달에 근접·상회 ·*SMN2* 2개군에서도 무치료군 대비 개선, 장기간 호흡 중재, 영구 인공호흡, 기관절개술 필요 X, 성장 부진 사례는 있었으나 회복하여 발달 궤도 유지함. **<안전성>** ·전반적으로 안전성이 양호하며, 새로운 안전성 신호는 없음. ·가장 흔한 AE: 상기도 감염, 발열, 비인두염, 기침 ·12명(48%) ≧1건 SAE (*SMN2* 2개군에서 더 자주 발생(60% vs 30%) **<약동학>** ·혈장과 CSF에서 평균 기저 pNF-H 농도 유사, *SMN2* 복제수와 상관관계

환자(SM203, SM302)에서 수행한 시험임

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
치료적 확증 임상시험								
3상	ISIS396443-CS11 (CS11) **완료** **CSR ('24.03.20)**	이전 임상시험에 참여했던 SMA 대상으로 ISIS396443의 (일차) 장기 안전성 ·내약성 평가 (이차) 장기 효능 및 CSF PK 조사	공개, 다회투여, 연장시험 (부하단계 눈가림), 비대조군	이전 임상시험 완료한 **영아기 및 후기발현 SMA** 등록 292명, 완료 169명 **• 영아기** 114명 (CS3B 89명, CS3A	**ISIS 396443 12mg IT** **1A (CS3B 완료)** **:부하용량 4회** (D1, 15, 29, 64) + **유지용량 6회** (D184, 304, 424, 544, 664, 784) **1B (CS3B 완료)** **:Sham 3회** (D1, 15, 64) + **ISIS396443 7회** (D29, 184, 304, 424, 544, 664, 784)	~5.4-5.9년	**<유효성>** ·운동기능: (영아기) HINE-2, CHOP-INTEND (후기) HFMSE, RULM. ULM, 6MWT ·생존 (전체 및 무사례생존률 포함) 및 성장 ·전기생리학 (CMAP) **<안전성>**	**<유효성>** ·CHOP-INTEND : 장기 추적 결과(2558일) 임상적으로 유의한 개선 (≧4점)을 나타냄 (조기-시작 83%, 지연-시작 27%) ·HFMSE : 모든 참가자에서 치료 초기에 증가 (~1710일), 2430일부터는 베이스라인 미만으로 지속 감소. ·RULM : 첫 투여 시 연령이 어릴수록 더 큰 개선을 나타냄 **<안전성>**

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
치료적 확증 임상시험								
				13명, SM202 12명) **• 후기** 178명 (CS4 125명, CS12 45명, SM202 8명)	**2A (CS4 완료)** **: 부하용량 3회** (D1, 29, 85) **+ 유지용량 4회** (D265, 445, 625, 805) **2B (CS4 완료)** **:Sham 1회(D29)** **+ ISIS396443 6회** (D1, 85, 265, 445, 625, 805) **3 (CS12 완료)** :ISIS396443 **5회** (D1, 181, 361, 541, 721) **4 (CS3A 완료)** :ISIS396443 **8회** (D1, 120, 240, 360, 480, 600, 720, 840) **5,4(SM202 완료)** :ISIS396443 **8회** (D1, 120, 240, 360, 480, 600, 720, 840)		AE, 임상실험실 평가, 활력징후, 신체검사, 신경학적 검사, 심전도, 병용약물 **<약동학>** 혈장 및 CSF PK 측정	·장기 뉴시너센 투여는 안전하고 내약성이 우수했으며, 조기 및 지연-시작군 간 유의한 차이를 보이지 않음. ·보고된 AE는 SMA의 기저 합병증 또는 LP 시술에서 발생하는 사례와 일치 **<약동학>** ·혈장 C_{trough} : 영아기 및 후기발현 SMA에서 부하용량 기간에 더 높게 관찰됨 ·CSF C_{trough} : 조기 및 지연-시작에서 유사했으며, 유지용량 요법 시작부터 마지막 관찰까지 지속적으로 증가함
2/3상	**232SM203 (SM203)** **완료 CSR ('24.03.20)** Part A CSR ('22.05.15) Part B CSR ('24.10.25) Part C CSR ('24.09.30) **PartB = Pivotal*	고용량(50/28 mg) 투여 SMA에서 뉴시너센의 (Part B) 임상적 효능 평가 (Part A/C) 안전성·내약성 평가	3-part, 용량증량, 무작위, 이중맹검, 대조시험 (Part B) 및 공개시험 (PartA/C)	**Part A** 2~15세의 **후기발현 SMA** 6명 등록, 6명 완료 **Part B** 1주~7개월 **영아기발현 및 후기발현 SMA** (2~<10세) 99명 등록 (영아기75명 /후기24명) 71명 완료 (영아기48명 /후기23명) **Part C** 연구 참여 전 최소	Nusinersen IT **Part A** :부하 28mg 3회 (D1, 15, 29) + 유지 28mg 2회 (D149, 269) **Part B** **-대조군(12mg)** **:부하 12mg 4회** (D1, 15, 29, 64) **+ 유지 12mg 2회** (D183, 279) *Sham: D135 **-50/28mg군** **:부하 50mg 2회** (D1, 15) **+ 유지 28mg 2회** (D135, 279) *Sham: D29,64,183	Part A: ~323-410일 Part B: ~323-420일 Part C: ~323-382일	**<유효성>** (일차)Part B CHOP-INTEND (이차/탐색) 파트별 상이한 유효성평가 진행 -운동기능 CHOP-INTEND, HINE-2, HFMSE, WHO criteria, 6MWT -생존/환기 사망 또는 영구적 환기까지 시간, 생존율, 호흡 보조장치 사용 -QoL ACEND, PedsQL -신경병성 NF-L(혈장,	**<유효성>** ·CHOP INTEND :(D183) sham 대비 유의한 개선을 나타냄 (LS차이 +26.19, p<0.0001) ·HINE-2 :(D183) sham 대비 높은 반응자 비율을 나타냄 (58%, p<0.0001) ·NF-L : 50/28mg군에서 sham 및 12mg군 대비 낮은 혈장 NF-L 농도가 관찰됨 (LS차이=+29.58, p<0.0001) ·사망/영구 호흡보조까지 시간: 50/28mg군에서 sham 대비 유의하게 길었음. ·입원률/시간: 50/28mg군에서 더 짧고 낮은 입원을을 보임 **<안전성>** ·1건 이상의 SAE는 12mg 군에서 63.6%, 50/28mg 군에서 45.5%로 나타남

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
치료적 확증 임상시험								
				1년 동안 뉴시너센 치료 받은 SMA (코호트1) 모든 연령대의 환자 (18세 이상 보행 가능) (코호트2) 18세 이상 (보행가능 or 보행불가) 40명 등록 (영아기2명 /후기38명) 40명 완료 ***18세 초과 23명*** **모든 참가자는 5q SMA 유전자를 보유함*	**** 위약군*** *: CS3B sham-대조 위약군* Part C **:부하 50mg 1회** (D1) **+ 유지 28mg 2회** (D121, 241)		CSF) -기타 입원, CGIC, 중대한 호흡기 사례수, PASA **<안전성>** AE, 임상실험실 평가, 활력징후, 신체검사, 신경학적 검사, 심전도, 병용약물 **<약동학>** 혈장 및 CSF PK 측정	·SOC별 SAE (12mg, 50/28mg):감염 및 기생충 감염(48.5%, 36.4%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(33.3%, 15.2%), 심장 장애(9.1%, 4.5%) ·PT별 SAE (12mg, 50/28mg): 폐렴(15.2%, 10.6%), 호흡 부전(각 9.1%), 급성 호흡 부전(9.1%, 3.0%), 흡인성 폐렴(6.1%, 10.6%), 심정지(6.1%, 4.5%) **<약동학>** ·50/28mg군이 CSF Ctrough 농도를 더 신속히 달성함 (50mg 1회 투여 vs 12mg 3회 투여)
3상	**232SM302 (SM302)** **진행중 중간 CSR ('24.10.22, Cut-off '24.05.30.)**	SM203 참여 SMA에서 고용량(50/28 mg) 투여 뉴시너센의 (일차) 장기 안전성 및 내약성 평가 (이차) 장기 효능 및 혈장 내 신생혈관(NF) 수치에 미치는 영향 조사	장기 연장, 비대조군	SM203의 302일차 방문을 완료한 참가자 등록 113명 Cut-off ('24.05.30)	**Nusinersen IT** **SM203 유지용량** **-12mg 투여군** **:부하 50mg 1회** (D1) **+ 유지 28mg** (1회/4개월) **-28mg 투여군** **:유지 28mg** (1회/4개월)	약 2~5년 (~1921일)	**<안전성>** AE, 임상실험실 평가, 활력징후, 신체검사, 신경학적 검사, 심전도, 병용약물 **<유효성>** WHO 운동 마일스톤, 인공호흡기 사용, 사망까지 걸리는 시간 및 SM203 평가변수 **<약동학>** 혈장 및 CSF PK 측정	**<안전성>** ·감염 및 기생충 감염이 가장 흔한 AE (통합군 69.7%, SMA 특성에 기인) ·**SAE 발생률:** 12mg군(63.6%)>50/28mg군 (45.5%) -고용량풀 영아기발현군에서 높음(69.3%) ·**철회 AE** -감염/기생충 감염 -용량군 간 유사 ·**노출-보정 발생률:** -고용량군에서 감염성 폐렴 위험 ↓, 흡인성 폐렴은 고용량군 관련성 시사 (Serious ADR) **<유효성>** ·**50/28mg > 12mg** : 운동기능(HFMSE, RULM), 생존, NF-L, QoL 등 다수 지표에서 긍정적 경향 ·WHO 발달단계 유지, 기능 향상 뚜렷 ·**연장시험** : HINE, CHOP-INTEND, NF-L 감소, 생존/호흡보조 감소 등

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
치료적 확증 임상시험								
								일관된 임상적 추세

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. CS3B 대조군과 비교하여 고용량 IT 뉴시너센의 유효성 및 안전성 평가[Study 232SM203 Part B]

1) 시험 설계

- 영아기발현 및 후기발현 SMA 환자에서 고용량 뉴시너센을 투여할 때, 베이스라인과 비교하여 운동기능 및 생존 개선 효과, 신경병성 지표(Nf-L) 등을 개선시키는 효과를 평가하고자 함
- 동 임상은 ①21일 스크리닝, ②64일 도입용량 투여(50mg 2회; D1, 15), ③215일 유지용량 투여(28mg 2회; D135, 279), ④23~120일 추적관찰로 구성됨

2) 시험 모집단

- 영아기발현 SMA 환자 99명, 후기발현 SMA 환자 29명을 screening 하였으며, 이 중 선정기준을 만족하는 환자 각각 75명, 24명을 2:1로 무작위배정(50/28mg 투여군: 영아기 50명, 후기 16명; 12mg 투여군: 영아기 25명, 후기 8명), 71명 완료, 58명 232SM302 참여(영아기 35명, 후기 23명)
- 영아기발현 SMA 환자들의 인구학적 특성(첫 투여 시점의 연령, 성별, 민족, 인종) 및 기저 질환 특성(SMA 진단 시 연령, SMA 진단부터 첫 약물 투여까지의 기간, *SMN2* 유전자 복제수, 베이스라인 HINE-2 점수)은 50/28mg 투여군, 12mg 투여군, 매칭된 CS3B sham-대조군 간 유사한 수준으로 나타남
- 후기발현 SMA 환자들의 인구학적 특성 및 기저 질환 특성(증상 발현 시 연령, 증상 발현부터 등록까지의 기간, *SMN2* 유전자 복제수)은 50/28mg 투여군과 12mg 투여군에서 대부분 유사했으나, HFMSE 점수, RULM 점수, WHO 운동 발달 단계는 12mg 투여군에서 더 낮은 수치를 보임

3) 유효성 결과

- 일차 평가변수: 영아기발현 SMA 환자에서 CHOP INTEND 총 점수의 베이스라인부터 183일까지의 변화는 50/28mg 투여군(+15.1점)이 sham-대조군(-11.1점) 대비 유의한 개선을 나타냄(LS 평균 차이 +26.19점, $p<0.0001$)
- 이차 평가변수: 영아기발현 SMA 환자에서 50/28mg은 sham 및 12mg군 대비 운동기능 개선(CHOP INTEND, HINE-2)과 신경병성 지표(Nf-L)의 감소, 생존 개선 효과를 보임. 후기발현 SMA 환자에서 일부 기능적 지표 및 임상 지표에서 개선 효과가 관찰되었으며, 신경병성 지표(Nf-L; $p=0.0495$) 및 삶의 질 평가(PedsQL; $p=0.0029$)에서 통계적으로 유의한 개선이 확인됨

4) 안전성 결과

- 뉴시너센 고용량군(50/28mg)의 안전성 프로파일은 영아기 및 후기발현 SMA 환자에서 기존 뉴시너센 12mg과 일관된 양상을 나타냈으며, 새로운 이상사례 유형이나 주요 안전성 우려는 발견되지 않음
- 12mg 투여군 및 50/28mg 투여군에서 가장 흔한 SOC 별 AE(≧5%)는 감염 및 기생충 감염(각각 69.7%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(각각 39.4%)이었음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 고함량 뉴시너센(50/28 mg)의 유효성은 영아기 및 후기발현 SMA 환자에서 입증됨(sham 및 12mg 투여군 대비)
  - 50/28 mg은 운동기능, 생존, 신경변성 지표 및 삶의 질 등 다수의 평가 항목에서 일관된 개선 경향을 나타냄. 일부 평가 변수에서 통계적 유의성은 제한적이었으나, 연장 시험에서도 운동발달(HINE), CHOP-INTEND, Nf-L 감소, 생존 및 호흡 보조장치 필요 감소 등에서 임상적으로 의미 있는 개선 경향이 관찰됨

- 연령 및 투여 시점에 따른 하위 분석 결과, 영아기발현 SMA 환자에서 최초 투여 연령이 6주 미만인 경우가 6주 이상 대비 주요 지표(CHOP-INTEND, HINE-2, EFS, OS, Nf-L)에서 더 우수한 결과를 보였으며, 발현 연령에 따른 유효성 차이는 뚜렷하지 않음
- 후기발현 SMA 환자에서는 초기 투여 연령이 낮을수록 운동기능 개선 효과가 더 크게 나타남

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 고용량 뉴시너센의 안전성은 통합 분석군(Pool G, Pool J 등)을 통해 평가됨
  - Pool G(SM203 Part B)에서 ≥1건의 이상반응 발생률은 군 간 유사하였으며, 중대한 이상반응(SAE)은 12 mg군에서 더 높은 비율로 관찰됨
  - 전체 통합 분석에서 가장 흔한 이상반응은 감염 및 기생충 감염(SOC)이었으며, 이는 기저질환(SMA) 특성과 관련된 것으로 판단됨. 영아기발현 SMA 대상 지지적 분석군에서 주요 SAE는 폐렴으로 확인됨
  - 영아기발현 SMA에서 노출-보정 발생률 분석 결과, 흡인성 폐렴(Pneumonia aspiration)은 고용량 뉴시너센과의 관련성이 시사되어 중대한 약물이상반응으로 분류되었으며, 허가사항에 반영됨
  - 면역원성 평가 결과, ADA 양성 사례는 대부분 경증~중등도였으며 임상적으로 의미 있는 영향은 확인되지 않음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 스핀라자주(뉴시너센)는 SMA 치료를 위한 ASO로 영아기 발현(Type I)과 후기 발현(Type II & III) SMA 환자에서 유효성(SMA 환자에서 운동중요발달단계 달성, 운동기능 개선, 생존율 증가)을 입증하였으며, 50/28mg 용량은 사람 외 영장류에서 수행된 반복 IT 투여 독성시험을 통해 안전성이 확인되었고, 임상시험에서도 내약성과 유효성이 확인됨
  - 임상시험에서 확인된 이상반응은 기존 12 mg 제제와 유사하게 주로 호흡기 감염 관련 이상반응이었으며, 이는 질환 특성과 관련된 것으로 판단됨. 또한 두통, 구토, 등허리 통증 등은 요추 천자 시술과 관련된 반응으로 확인됨
- 기존 PK/PD 모델링 및 비임상 독성시험 자료를 바탕으로 고용량 뉴시너센의 적절한 투여 용법 설정을 위한 시뮬레이션 결과, 28 mg 및 50 mg 요법이 평가되었으며, 기존 12 mg 요법 대비 목표 CSF C_{trough} 농도에 보다 신속하게 도달하고 유지단계에서도 더 높은 노출 수준을 확보할 수 있음이 확인됨
  - 이후 노출-반응 분석에서, 50mg 도입 시 CSF 노출 증가와 함께 신경손상 지표인 Nf-L의 보다 빠른 감소가 관찰됨. 또한, 영아기 발현 SMA 환자를 대상으로 한 고용량 통합 분석(SM203 Part B + SM302) 결과, 초기 50/28mg 투여군은 12mg에서 전환한 군 대비 사망 및 영구 호흡 보조장치 필요 위험 감소 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 확보되지 않았음
- 종합적으로, 신청품목은 기존 12 mg 제제와 유사한 안전성 프로파일을 보이면서도, 운동기능 및 생존 관련 지표에서 추가적인 개선 가능성이 확인됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA) : Spinraza 28, 50mg for injection(nusinersen sodium), Biogen, 2026.01.29. 허가
- 일본 : SPINRAZA® Intrathecal Injection 28, 50mg(Nusinersen sodium), Biogen, 2025.09.19. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- **스핀라자주50,28밀리그램(뉴시너센나트륨)[신청품목]** vs 스핀라자주(뉴시너센나트륨) ** 12mg 기허가품목*
  - 고용량 투여 요법 추가에 따라 용법·용량 및 사용상의 주의사항(전문가) 항에 임상시험 결과를 반영하여 업데이트됨

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	바이오젠코리아유한회사	**허가일**	2026-04-20
제품명	스핀라자주 스핀라자주28밀리그램 스핀라자주50밀리그램 (뉴시너센나트륨)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	위해성관리계획 (Ver 3.0, -)
주성분 및 함량	이 약 1 바이알 (5mL; 1회 용량) 중, · 스핀라자주: 뉴시너센나트륨 12.63mg(뉴시너센으로 12mg) · 스핀라자주28밀리그램: 뉴시너센나트륨 29.5mg(뉴시너센으로 28mg) · 스핀라자주50밀리그램: 뉴시너센나트륨 52.63mg(뉴시너센으로 50mg)		
효능·효과	5q 척수성 근위축증의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치 방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 수두증	· 일반적인 약물감시 · 사용성적조사	· 첨부문서
3. 부족정보		
· 18세 초과 환자들의 안전성 프로파일	· 일반적인 약물감시 · 사용성적조사	· 첨부문서
· 중증 및 진행성 척추측만증 환자들의 안전성 프로파일		-
· 반복적으로 요추천자를 받은 환자들의 안전성 프로파일		-
· 약물에 장기 치료를 받는 환자들의 안전성 프로파일		-
· 임부 또는 수유부의 안전성 프로파일		· 첨부문서
· 뉴시너센 임상 프로그램에 참여한 대부분의 환자들보다 *SMN2* 복제수가 높거나 낮은 환자들 및/또는 질병 중증도가 다른 (예, 0형 및 Ⅳ형 SMA) 환자들의 안전성 프로파일		-

*** 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)**