의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2017.06.05.</td><td>접수번호</td><td>20170121317</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제5호 희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)사이넥스</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">스핀라자주(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">이 약 1바이알(5mL) 중,
뉴시너센나트륨 12.63밀리그램(뉴시너센으로 12밀리그램)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">척수성 근위축증의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 요추천자 시술경험이 있는 의료인이 투여하여야 한다. 요추천자로 경막내 투여한다.

<u>투여 요법</u>
이 약의 권장용량은 1회 12 mg (5 mL)이다. 척수성 근위축증으로 진단 후 가능한 빨리 0일, 14일, 28일, 63일에 4회 도입 용량(loading dose)으로 투여를 시작하며, 이후에는 4개월마다 유지용량으로 투여한다.

<u>투여 지연</u>
도입용량의 투여가 지연되거나 누락된 경우에는 가능한 빨리 이 약을 투여하여야 한다. 투약 사이는 적어도 14일 간격이어야 하고, 처방된 투여 빈도에 따라 투여를 지속하여야 한다.
유지용량 투여 기간 중 계획된 투여가 지연 또는 누락된 경우 가능한 한 빨리 투여를 재개하여야하며, 4개월마다 투여를 지속하여야 한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2017.12.29.</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>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">• 미국: SPINRAZA(nusinersen) injection, BIOGEN IDEC, 2016.12.23. 허가
• EMA: SPINRAZA(nusinersen) injection, BIOGEN IDEC, 2017.5.30. 허가</td></tr>
</table>

	• 캐나다: SPINRAZA(nusinersen) injection, BIOGEN, 2017.6.29. 허가 • 일본: SPINRAZA(nusinersen) injection, BIOGEN, 2017.7.3. 허가		
허가부서	의약품심사조정과	**허가담당자**	김수지, 고용석, 최영주
심사부서	순환계약품과	**심사담당자**	(안유) 김지명, 김미조, 장정윤 (기시) 박은혜, 박재현, 장정윤
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	윤하나, 서진주 정명훈

* 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 근위축증의 치료

○ **용법·용량**

이 약은 척수성 근위축증 치료 경험이 있는 의사에 의해서만 투여하여야 한다. 요추천자로 경막내 투여한다. 투여 요법 이 약의 권장용량은 1회 12 mg (5 mL)이다. 척수성 근위축증으로 진단 후 가능한 빨리 0일, 14일, 28일, 63일에 4회 도입 용량(loading dose)으로 투여를 시작하며, 이후에는 4개월마다 유지용량으로 투여한다. 투여 기간 이 약의 장기간 유효성에 대한 정보는 없다. 치료의 지속에 대한 필요성은 환자의 임상 증상 및 치료에 대한 반응에 따라 정기적으로 검토되어야 하며 개별적으로 고려되어야 한다. 투여 지연 도입용량의 투여가 지연되거나 누락된 경우에는 가능한 빨리 이 약을 투여하여야 한다. 투약 사이는 적어도 14일 간격이어야 하고, 처방된 투여 빈도에 따라 투여를 지속하여야 한다. 유지용량 투여 기간 중 계획된 투여가 지연 또는 누락된 경우 가능한 한 빨리 투여를 재개하여야하며, 4개월마다 투여를 지속하여야 한다.

○ **사용상의 주의사항**

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자 **2. 이상반응**

임상시험

이 약의 안전성은 척수성 근위축증의 영아 및 소아를 대상으로 한 2건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조군 3상 임상시험 (Study CS3B 및 Study CS4), 증상이 있는 영아에서의 공개라벨 2상 임상시험 (Study CS3A), 유전적으로 척수성 근위축증이 진단된 증상발현 전 영아에서의 공개라벨 임상시험 (Study SM201) 및 2 ~ 15세 (첫 투여 시 연령)인 환자들에서의 공개라벨 임상시험 4건 (Study CS2, Study CS12, Study CS1, Study CS10)의 통합 분석으로 평가되었다. 총 260명의 척수성 근위축증 환자들에서 평가하였으며, 임상시험의 총 시험기간은 6 ~ 1,538일 (중간값 449일)이었다.

Study CS3B에서 약물을 투여 받은 121명의 환자 중 80명은 이 약을 투여 받았고 (노출 중간값 280일), 41명은 위약을 투여 받았다 (노출 중간값 187일).

Study CS4에서 약물을 투여 받은 126명의 환자 중 84명은 이 약을 투여 받았고 (노출 중간값 451일), 42명은 위약을 투여 받았다 (노출 중간값 450일).

Study CS3B 및 Study CS4에서 위약 대비 이 약을 투여한 환자에서 발생률이 5 % 이상 높게 보고된 이상반응은 각각 표1 및 표2에 요약하였다.

이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 MedDRA 우선용어를 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.

표1. Study CS3B에서 위약 대비 이 약을 투여한 환자에서 발생률이 5 % 이상 높게 보고된 이상반응

기관계 분류	이상반응	이 약 n=80	위 약 대 조 (Sham-control) n=41	빈도	
				매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)
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
	상기도충혈	6 (8%)	1 (2%)		흔하게
	바이러스성 기관지염	5 (6%)	0 (0%)		흔하게
	인플루엔자	5 (6%)	0 (0%)		흔하게
위장관계	변비	28 (35%)	9 (22%)	매우 흔하게	
	생치	14 (18%)	3 (7%)	매우 흔하게	

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

표2. Study CS4에서 위약 대비 이 약을 투여한 환자에서 발생률이 5 % 이상 높게 보고된 이상반응

기관계 분류	이상반응	이 약 n=84	위약대조 (Sham-control) n=42	빈도	
				매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)
전신이상 및 투여부위	발열	36 (43%)	15 (36%)	매우 흔하게	
신경계	두통*	24 (29%)	3 (7%)	매우 흔하게	

위장관계	구토*	24 (29%)	5 (12%)	매우 흔하게	
호흡기계, 흉부 및 종격동	코피	6 (7%)	0		흔하게
근골격계 및 결합조직	요통*	21 (25%)	0	매우 흔하게	

* 요추천자 시술과 관련된 것으로 판단되는 이상반응.

요추천자 관련 이상반응
요추천자로 이 약을 투여 시 두통, 요통, 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
229명의 환자에서 베이스라인 및 베이스라인 이후 혈장 검체에서 항-약물 항체 (ADAs)를 평가하여 이 약에 대한 면역원성 반응을 검사하였다. 전체적으로, ADAs 의 발생률은 낮았다. 13명 (6 %)의 환자에서 치료 관련 ADAs가 발생하였으며, 이 중 2명은 일시적이었고, 5명은 지속될 것으로 판단되었으며, 6명은 마지막 데이터 수집 시점까지 확인되지 않았다. ADAs 발생은 이 약의 임상적 반응, 이상반응 또는 약동학적 프로파일에 뚜렷한 영향이 없었다.

시판 후 경험
요추천자로 이 약을 투여 시 발생하는 심각한 감염 및 수두증의 이상반응이 시판 후 경험에서 보고되었다.

3. 일반적 주의
1) 이 약의 운전과 기계사용 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았다.
2) 요추천자시술: 요추천자시술로 인한 이상반응(예, 두통, 요통, 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.
3) 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.
4) 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.

4. 상호작용
in vitro 연구 결과에 따르면 이 약은 CYP450 매개 대사의 유도체 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

1) 임부 및 가임여성 : 이 약을 임부에게 사용한 임상시험 자료는 없다.

2) 수유부 : 이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 이 약은 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 수유부에 사용해야 한다.

3) 수태능 : 동물에서의 독성 연구에서 생식기관, 수컷 또는 암컷의 생식력 또는 배태아 발달에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

이 약은 신생아에서 17세 까지의 환자에서 연구되었다.

7. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령 환자에서의 이 약 사용에 대한 자료는 없다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 이 약에 대한 연구는 수행되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에서 이 약에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이 약은 간에서 사이토크롬 P450 효소 시스템을 통해 대사되지 않으므로, 간장애 환자에 대한 용량조절은 필요 하지 않다.

10. 과량투여시의 처치

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

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 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 14일간 보관 가능하다.

2) 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.

12. 적용상의 주의

치료는 치료상의 유익성과 잠재적인 위험성을 고려한 전문가의 평가에 근거해서 결정되어야 한다. 심한 저산소증과 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 열 장치를 이용하지 않고 실온 (25 ℃/77 °F)에서 온열한다.
④ 바이알을 개봉하지 않고 용액을 사용하지 않은 경우에는 다시 냉장보관 하여야 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 6시간 내에 사용하지 못할 경우에는 이 약을 버려야 한다.
⑦ 시간 내에 사용하지 못한 제품이나 사용하고 남은 잔액은 폐기 처리한다.

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 임상상태에 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 이 약과 동일한 용량의 뇌척수액 제거를 권장한다.
⑬ 이 약은 척수 마취 바늘을 이용하여 1 ~ 3분에 걸쳐 경막 내 투여한다. 감염 또는 염증이 있는 피부 부위에는 투여하지 않는다.
⑭ 바이알 내에 사용하지 않은 잔액은 버린다.

13. 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-mRNA의 intron 7에서 발견되는 ISS-N1에 결합하여 SMN2 mRNA 전사체 내 exon 7의 비율을 증가시킨다. 이 약은 ISS-N1에 결합을 통해 스플라이싱(splicing)을 억제하는 스플라이싱 인자를 대체하고, 이는 SMN2 mRNA exon 7이 유지되는 결과로 이어진다. SMN2 mRNA가 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 0형~IV형)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 7을 포함하는 SMN2 mRNA의 수치가 더 높았다.

2) 약동학적 정보
이 약의 약동학은 단회 또는 반복 경막 내 투여를 받은 척수성 근위축증 소아(2~15세) 환자를 통해 연구하였다.
(1) 흡수
이 약을 경막 내 투여 시, 이 약은 뇌척수액으로부터 표적 중추신경계 조직으로 완전히 분포된다.
이 약의 평균 CSF 최저농도는 반복적인 도입용량 및 유지용량 투여 후 약 1.4 ~ 3배로 축적되었고, 약 24개월 내에 항정 상태에 도달하였다. 경막 내 투여 후 이약의 최저 혈장 농도는 최저 뇌척수액 농도에 비해 상대적으로 낮았다. 혈장 Tmax중간값은 1.7 ~ 6.0 시간이다. 혈장 Cmax중간값 및 AUC 중간값은 평가된 용량 범위에 비례하여 증가하였다. 반복투여 후 혈장 노출 척도 (Cmax및 AUC)에 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, CYP450효소의 기질, 저해제 또는 유도제가 아니다.
(4) 배설
뇌척수액에서 평균 최종 배설 반감기는 135 ~ 177일로 추정된다. 이 약 및 대사 산물은 주로 소변을 통해 배설된다.

3) 임상시험 정보
증상이 있는 환자
영아기-발현 척수성 근위축증 환자
Study CS3B
이 임상시험은 척수성 근위축증으로 진단된 (생후 6개월 이전에 증상 발현) 생후 7개월 이하의 증상이 나타나는 영아 121명에서 실시된 무작위 배정, 이중눈가림, 위약 대조 3상 임상시험이다. 환자들은 시험약 투여군 또는 위약 대조군에 2:1로 무작위 배정 되었으며, 투여기간은 6일~ 442일 (중간값 258일)이었다.
임상적 징후와 SMA 증상이 발현된 연령의 중간값은 시험약 투여군 대 위약 대조군에서 각각 6.5주 (2~18주) 및 8주 (1~20주)였고, 99 %의 환자들은 2개의 SMN2 유전자 카피를 가지고 있었다. 이 임상

시험에 참여한 환자들은 I 형 SMA일 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 시험약 투여군에서 164.5일 (52~242일), 위약 투여군에서 205일 (30~262일) 이었다.

시험약 투여군과 위약 투여군 환자들의 베이스라인 질병 특징은 시험약 투여 환자들이 위약 투여 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, 시험약 투여군 (51 %)에서 위약 대조군 (0 %)보다 통계적으로 유의하게 더 많은 환자들이 중요 운동 발달단계 반응자의 정의에 부합하였다 (p<0.0001). 일차 평가변수로 사망까지의 시간 또는 영구적인 호흡 보조장치 사용 (급성 가역적인 사례 또는 기관 절개술 없이 하루 16시간 이상씩 연속해서 21일을 초과하는 보조장치 사용)이 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 시험약 투여군에서 위약군보다 통계적으로 유의한 효과가 관찰되었다 (표3).

ITT 분석군에서 사망 또는 영구적인 호흡 보조장치의 위험이 47 % 감소하였다 (p=0.0046). 사망까지의 시간 또는 호흡 보조장치의 사용에 대하여 시험약 투여군은 중간값에 도달하지 않았으며 위약 투여군의 중간값은 22.6주였다. 사망 위험 역시 통계적으로 유의하게 62.8 % 감소하였다 (p=0.0041).

표 3. 최종 분석에서 일차 및 이차 평가변수 – Study CS3B

유효성 평가변수	시험약 투여군	위약 대조군
생존		
무사고 생존[1] 사망하거나 영구적인 호흡 보조장치를 사용한 환자 수	31 (39%)	28 (68%)
위험비 (95% CI)	0.53 (0.32 – 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 – 0.77)	
p-값[2]	p=0.0041	
운동기능		
중요 운동 발달단계[3] 사전에 정의된 중요 운동 발달단계 반응자 기준 달성 비율 (HINE 섹션 2)[4,5]	37 (51%) P<0.0001	0 (0%)

183일[6] 302일[6] 394일[6]	41% 45% 54%	5% 0% 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] 4포인트 향상을 달성한 환자들의 비율	52 (71%) P<0.0001	1 (3%)
4포인트 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 평가되었다 (ITT 시험약 n=80; 위약 대조군 n=41).

2 질병 기간에 따라 층화된 로그순위검정에 근거함

3 최종 분석에서 CHOP-INTEND 및 중요 운동 발달단계 분석이 유효성 분석군에서 실시되었다. (시험약 투여군 n=73; 위약 대조군 n=37).

4 183일, 302일, 및 394일 임상시험 방문 시점에 평가

5 HINE 섹션 2에 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 183일, 302일, 및 394일에서 중요 운동 단계 반응자의 비율은 이 방문시점들에서 평가 가능한 분석군에 근거하고 있다.

Study CS3A

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

계획된 중간분석 기간의 중간값은 670일 (62~988일)이었다. 중간 분석 시 일차 유효성 평가변수는 한 개 또는 그 이상의 중요 운동 발달단계 기능 (HINE section 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 20명 중 13명 (65 %)은 일

차 유효성 평가변수에 도달하였으며 이 시간 이후에도 평균적 중요 운동 발달단계 기능의 향상을 유지하였다. CHOP INTEND 평균 점수의 지속적 향상은 베이스라인에서 694일 (평균변화 16.90일)까지 관찰되었다. 전체적으로 환자 20명 중 11명 (55 %)은 데이터 수집일 이전 마지막 방문 시점에 총 CHOP INTEND 점수 4 포인트 이상의 증가를 달성했다.

후기-발현 척수성 근위축증 환자

Study CS4

이 임상시험은 척수성 근위축증으로 진단된 (생후 6개월 이후에 증상 발현) 126명의 소아 후기-발현 척수성 근위축증 환자들에서 실시된 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조군, 3상 임상시험이다. 환자들은 시험약 투여군 또는 위약 대조군에 2:1로 무작위 배정 되었으며, 3회 도입 용량 및 6개월 간격의 유지용량으로 투여하였으며, 투여 기간은 324일~482일이었다(중간값 450일). 두 투여군 모두 치료를 중단한 환자가 없었다.

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

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

최종분석에서, 위약 대조군 환자들과 비교하여 시험약 투여 환자들의 HFMSE 점수가 베이스라인부터 15개월까지 통계적으로 유의하게 향상되었다 (표 4). ITT 분석군 (시험약 n=84, 위약 대조군 n=42)에서 분석이 실시되었으며, 15개월 방문이 없는 환자들의 베이스라인 후 HFMSE 자료는 다중 대체법을 이용하였다. 15개월의 결과를 관찰한 ITT 분석군의 하위집단 분석에서도 일관되게 통계적으로 유의한 결과가 입증되었다. 15개월의 결과에서 총 HFMSE 점수는 시험약을 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 2차 평가 변수는 공식적, 통계적으로 측정되었으며, 표 4에 제시하였다.

표4. 최종 분석에서 사용된 일차 및 이차 평가변수 - Study CS4

	시험약 투여군	위약 대조군
HFMSE 점수 15개월 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 15개월까지 최소 3점 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 15개월까지 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 15개월 시점에서 새로운 중요 운동 발달단계를 달성한 환자 비율[4]	19.7% (95% CI: 10.9, 31.3) p=0.0811	5.9% (95% CI: 0.7, 19.7)
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 (ISIS 396443 n=84; 위약 대조군 n=42); 15개월 방문이 없는 환자들의 자료는 다중 대체법을 이용함

2 최소자승법

3 음의 값은 악화, 양의 값은 향상을 나타냄

4 유효성 분석군의 15개월 결과를 사용하여 평가함 (ISIS 396443 n=66; 위약 대조군 n=42); 결측치가 있을 경우 대체된 정보에 근거하여 분석이 실시됨.

5 치료효과와 스크리닝에서 개별 환자의 나이 및 베이스라인에서의 HFMSE점수의 조정의 로지스틱 회귀분석에 기초함.

6 nominal p-value

증상발현 전 영아

Study SM201

이 임상시험은 척수성 근위축증으로 진단된 증상발현 전 영아를 대상으로 하는 공개 라벨 임상시험으로 생후 6주 또는 그 이전에 임상시험에 등록되었다. 임상시험에 참여한 환자들은 I형 및 II형 SMA로 발달될 확률이 높았다. 첫 투여 시점의 연령 중간값은 생후 19일 (3~42일) 이었다. 베이스라인에서 달성된 운동 중요 발달단계 수의 중간값은 3 (0~7), CHOP-INTEND 총 점수의 중간값은 54 (25~60), 그리고 척골 CMAP 진폭의 중간값은 2.5 mV (1.0~6.7)이었다. 연구 기간의 중간값은 317.5일 (2~524일) 이었다.

중간 분석에서 20명 중 18명이 64일째 방문을 완료하여 유효성 분석군에 포함되었다 (2개의 SMN2 유전자 카피, n=13; 3개의 SMN2 유전자 카피, n=5). 중간 분석에서 평가된 일차 평가변수는 사망까지의 시간 또는 호흡 중재 (1일 6시간 이상 지속적으로 연속 7일 이상 침습적 또는 비침습적 호흡 보조기 사용 또는 기관절개술)이었다. 계획된 중간 분석에서 사망 또는 호흡 중재의 일차 평가변수를 만족한 환자는 없었다.

환자들은 I형 또는 II형 SMA에서 예상하지 못한 중요 발달단계를 달성하였을 뿐만 아니라, 정상적인 발달과 더 가까워졌다. 중간 분석에서 유효성 분석군 환자 16명 (89 %)이 베이스라인과 비교하여 HINE 중요 운동 발달단계가 향상되었다. 12명의 환자들이 혼자 앉았으며, 9명이 도움을 받거나 받지 않고 일어섰고, 6명이 도움을 받거나 받지 않고 걸었다. 16명 (89 %)의 환자들이 CHOP INTEND 총

점수에서 4포인트 이상의 향상을 나타냈고, 이 중 7명은 최대 CHOP INTEND 총 점수가 64점이었다. 1명 (6 %)의 환자가 CHOP INTEND 총 점수에서 4 포인트 이상 감소하였다.

365일째 방문에 도달한 환자들 (n=9) 중 임상적으로 SMA가 발현된 환자들의 비율을 평가하였다. 계획서에 정의된 임상적으로 발현된 SMA의 기준은 연령-조정된 체중이 5번째 WHO 백분위수 이하, 주요 체중 증가 곡선 백분위수에서 2 또는 그 이상 감소, 경피적 위관 삽입 및/또는 연령에 따른 예상 WHO 중요 발달단계 (혼자 앉기, 도움 받고 서기 및 손과 무릎으로 기기)를 달성할 수 없음이 해당된다. 5명 (56 %)의 환자들이 정상 발달과 일치하게 체중이 증가하였고, WHO 중요단계를 달성하였다. 비록 4명 (44 %)의 환자들 (각각 2개의 SMN2 유전자 카피)이 계획서에 정의된 임상적으로 발현된 SMA의 기준을 만족하였지만, I형 SMA의 자연경과와 달리 이 환자들은 체중이 증가하였고 혼자 앉기를 포함하는 WHO 중요 발달단계들을 달성하였다.

그림 1에서 증상발현 전 척수성 근위축증 영아 환자와 영아기-발현 척수성 근위축증 환자에서의 운동 중요 발달단계의 변화를 비교하였다.

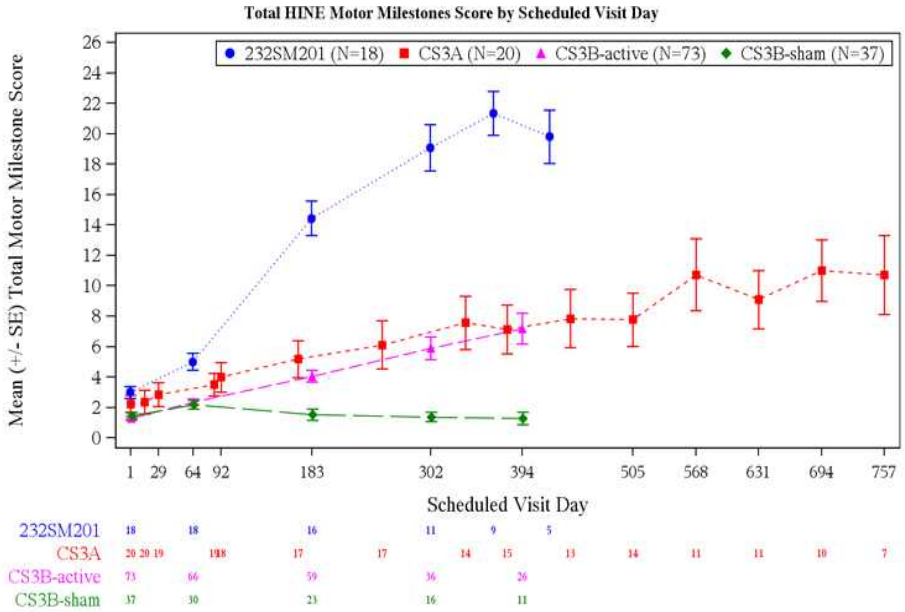


그림 1. Study SM201, CS3A, CS3B (시험약 및 위약대조군)에서 시험 참여 일자 대비 운동 중요 발달단계의 변화

4) 독성시험 정보

(1) 발암성, 유전독성, 수태능

① 이 약의 발암성 시험은 실시되지 않았다.

② 이 약은 복귀돌연변이 시험(Ames test), CHO 세포를 이용한 체외 염색체이상시험, 마우스 체내 소핵시험에서 유전독성을 나타나지 않았다.

③ 마우스와 토끼에게 이 약을 피하주사 하여 생식독성 연구를 수행하였고 암컷과 수컷의 수태능, 배태아 발달 또는 출생 전/후 발달에 영향을 미치지 않음이 관찰되었다.

(2) 독성

어린 cynomolgus 원숭이에게 경막 내 투여를 하여 수행한 반복투여 독성연구 (14 및 53주)에서 이 약의 우수한 내약성을 확인하였다. 각 연구 (용량 당 3 또는 4 mg; 환자에게 경막 내 30 또는 40 mg 투

여량과 동일)에서 고용량 투여 시 발생하는 낮은 척수 반사에서의 급성, 일시적 결핍은 예외이다. 이러한 효과는 투여 후 수 시간 내에 관찰되었고 일반적으로 48시간 내에 회복되었다. 53주 경막 내 투여 연구에서 cynomolgus 원숭이는 권장하는 연간 임상 유지용량의 14배까지 독성 효과가 없음을 보였다.

○ **저장방법 및 사용기간**

밀봉용기, 2~8 ℃, 차광보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사, 재심사 기간(10년)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조의2제1항제2호 <붙임 2 참조>

1. 희귀의약품 2. 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제22조제5항에 의한 재심사대상 의약품임 - 재심사기간 : 2017.12.29 ~ 2027.12.28. (10년) - 재심사신청기간: 2027.12.29 ~ 2028.03.28. (3개월) 3. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것 4. 위해성관리계획을 승인받은(의약품심사조정과-8723, 2017.12.29) 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것 5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2017.06.05.				
보완요청 일자		2017.09.11. 2017.12.20.	2017.09.11. 2017.12.20.	2017.08.31. 2017.11.29.	
보완접수 일자		2017.11.07. 2017.12.26.	2017.11.07. 2017.12.26.	2017.11.01. 2017.12.18.	
최종처리 일자	2017.12.29.				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항, 제2조제7호

[별표1] Ⅰ. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							가		나															
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	

면제여부 : 제7조제6호가목 및 [별표6]에 따라 가교자료 면제, 제28조제1항에 따라 독성시험자료를 단회투여독성, 1~3개월 반복투여독성시험자료로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험 또는 임상시험자료로 갈음

○ 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

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(제품명: 스핀라자주, 성분명: 뉴시너센, 코드명: ISIS 396443)은 척수성 근위축증 치료 목적으로 개발된 anti-sense oligonucleotide 임.
- SNP2 mRNA에 결합해서 엑손 7이 누락되지 않은 안정적인 SNP2 단백질이 생성되도록 함

- 독성

- 임상적으로 의미가 있는 투여경로인 IT 투여가 가능한 원숭이로 단회 및 반복투여독성시험을 실시하였으며, 동 시험에서 관찰된 부정적인 영향으로 뇌의 해마에서 공포화가 발생하였으나, 경미한 정도라는 점과 동물에 대한 신경행동 평가에 미친 영향이 없었다는 점을 고려할 때, 동물의 정상적인 기능에 악영향을 미칠 가능성은 매우 낮은 것으로 판단됨
- 전신노출을 높이기 위해 SC로 투여한 마우스의 13주 반복투여독성시험의 결과에서 이환율, 사망률, 임상 소견, 체중, 음식 섭취량, 안과 검사, 혈액, 임상 화학, 전반적 소견에 미친 영향은 없었다. 성장이나 발생에 미치는 명백한 영향 또한 나타나지 않았으며, NOAEL이 투여한 최고 용량인 50 mg/kg인 것으로 간주된 점을 고려할 때, 독성이 높지 않을 것으로 사료됨
- 유전독성의 위험은 나타나지 않았으며,
- 생식독성에서도 큰 부작용은 없고 태반은 통과하지 못하며, 유즙에서는 매우 낮은 수준으로 검출되는 것이 확인됨.
- 기타 독성으로 불순물의 영향을 확인하였을 때, 큰 영향이 없는 것으로 관찰됨

- 약리

1) 효력시험

- 인간 SMN2 유전자를 이식한 마우스(2~3 개월령)에 ISIS 396443를 7일간 ICV(뇌실투여) 투여 시 마우스의 뇌와 척수에서 엑손 7 봉입이 용량의존적으로 증가하였고, 중증 SMA 마우스(Δ7)에게 ISIS 396443을 ICV 주사하였을 때 체중이 증가하고 정위 반사, 악력 및 뒷다리 벌리기 등 운동기능이 현저하게 개선되며, 용량 비례적으로 생존율이 증가하는 것을 확인할 수 있었음

2) 안전성약리시험

- 필수시험(중추신경계, 호흡기계, 심혈관계) 시험 결과, 원숭이 및 마우스에서 신경행동 또는 호흡 파라미터에 대한 투여의 영향은 없었음. 일반 감각, 운동 기능 및 뇌/척추 반사 매개 변수로 평가한 신경기능에 미치는 효과는 낮은 척추 반사에서 발생하는 급성 일과성 장애로 제한되었다. 피부, 꼬리, 뒷다리 자기 수용, 발 악력 및/또는 감각 발 반사 등의 변화가 있었다. 이러한 임상 징후는 산발적으로 나타났고 축적 효과는 없었다.

3) ADME

- ISIS 396443 3mg 을 단회 IT 볼루스 주사 후, 최대 CSF 농도는 투여 후 30 분 내에 관찰되었으며 CNS 조직으로의 분산 및 전신 순환으로의 전이(CSF 순환)로 인하여 그 다음 24-48 시간에 걸쳐 급격하게 감소하며,
- 원숭이에서 척수, 뇌피질, 간으로의 분포가 높게 나타났고,
- 대부분(총 ASO의 95% 이상) 대사되지 않은 온전한 형태의 ISIS 396443로 검출되었음. 혈장에서 검출된 유일한 약물 관련 성분은 17-mer 올리고뉴클레오타이드(3'말단의 N-1)였다.
- ISIS 396443은 CNS 조직에서 천천히 제거되었으며, 뇌와 척수에서의 말단 소실 반감기는 74일에서 275일로 다양했고, 중간값은 116일이었다.

• 임상

- 스핀라자주(뉴시너센)은 SMA 치료를 위해 개발된 ASO로 영아기 발현(Type I)과 후기 발현(Type II & III) SMA 환자에서 유효성(SMA 환자에서 운동중요발달단계 달성, 운동기능 개선, 생존율 증가)을 입증하였으며, 증상 발현 전에 ISIS 396443를 투여한 군(SM201)에서 가장 많은 효과가 관찰되었다.
- 임상시험동안 발생한 이상반응을 분석하였을 때, 가장 흔하게 보고된 이상반응은 호흡기/또는 감염과 관련된 이상반응으로 주로 SMA 질환에서 관찰되는 이상반응이었으며, 위-시술 대조군에 비해 5% 이상 발생한 이상반응은 두통, 구토, 요통 등으로 요추 천자 시술에 의한 이상반응인 것으로 확인됨
- ISIS 396443의 투여용량은 엑손 7이 mRNA에 포함되고 FL-SMN 단백질이 충분히 생산될 수 있는 농도로 설정하였음 ('중증의 영아 발병 SMA 환자의 경우에는 제 64일까지 4회 투여, 이후에 4개월 간격 투여'로 설정하였으며, '좀 더 증상이 완화된 후기 발병 SMA 환자의 경우에는 제 85일까지 3회 투여, 이후에는 6개월 간격 투여'로 설정)
- SMA 형질전환 마우스에서의 약리학 및 약동학 결과를 바탕으로, 50~90% SMN2 엑손 7 포함을 생성하기 위한 표적 조직 농도는 1~10μg/g 척수 조직일 것으로 추정된다. ISIS 396443 을 IT 로 투여받은 어린 원숭이에 대한 비임상시험을 통해 척수에서 ISIS 396443 의 분포가 다르다는 것이 밝혀졌다(요추 척수 농도 평균이 흉부 척수 및 경추 척수 수준보다 각각 1.6~2.3 배, 2.0~3.5 배 높음). 본 반복 투여 임상시험을 위해 선정된 용량 수준(12mg ISIS 396443)은 첫 투여 이후 이러한 범위 내 높은 수준에 도달하게 할 것으로 예상된다(약 10 μg/g 요추 및 3 ug/g 경추 척수 조직 농도). 부하 용량 투여 간격은 반복 LP 척수강 내 주사와 관련한 시험대상자의 안전 및 편의를 고려하는 동시에 ISIS 396443 척수 조직 수준을 보다 중증의 영아 발병 SMA 표현형을 가진 환자의 경우 제 64 일까지, 덜 중증의 후기 발병 SMA 표현형을 가진 환자에서 제 85 일까지 약리학적 활성 범위 내에서 높은 수준(약 24μg/g 요추, 8μg/g 경추 조직 농도 예상)에 도달하게 하고 이 수준으로 유지하기 위해 비임상 약동학 및 약리학 데이터를 근거로 선정되었다. 유사하게, 유지 용량 투여 간격(보다 중증의 영아 발병 SMA 표현형을 가진 환자에서 4 개월에 한 번, 덜 중증의 후기 발병 SMA 표현형을 가진 환자에서 6 개월에 한 번)은, ISIS 396443 의 척수 조직 수준을 예상되는 약리학적 활성 범위 내에서 안정적으로 유지하는 것을 목표로 예상 척수 조직 및 CSF 약물 반감기(4~6 개월)를 근거로 선정되었다.

[약어 및 정의]

- SMA : 척수성 근위축(Spinal muscular atrophy)
- SMN : 생존 운동 신경원(Survival motor neuron)
- 6MWT : 6 분 걷기 검사(6 minute walking test)
- ACEND : 신경근육계 질환 관련 간병인 경험 평가(ACEND)
- CGI : 변화에 대한 전반적 임상 인상 평가 척도(Clinical Global Impressions of Change Rating Scale)
- CGI-I : 전반적 임상 인상 척도-호전도(Clinical Global Impressions Improvement Scale)
- CHOP-INTEND : 필라델피아 아동 병원 영아 신경근 장애 검사(Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease)
- CMAP : 복합 근육 활동 전위(Compound Muscle Action Potential)
- HFMSE : Hammersmith 기능적 운동 척도 - 확장판(Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded)
- HINE : Hammersmith 영아 신경학적 검사(Hammersmith Infant Neurological Examination)
- MUNE : 운동 단위수 추정(Multipoint Motor Unit Number Estimation)

• PedsQL : 소아용 삶의 질 척도(Pediatric Quality of Life Inventory)
• ULMT : 상지 모듈 검사(Upper Limb Module Test)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 스핀라자주(뉴시너센나트륨)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 중추신경용약 (119)
- 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 : 2′-MOE ASO (2-메톡시에틸 안티센스 올리고뉴클레오티드)로 생존운동세포 2(SMN2)의 pre-mRNA의 전사과정의 스플라이싱에 있어 Exon 7 의 특정 시퀀스에 결합하여, Full length SMN2 의 생성을 촉진함
- 당해 의약품의 간단한 특장점 : 국내에서 척수성 근위축증 치료를 위해 허가받은 첫 번째 의약품임. 척수성 근위축증은 5q11-q13 염색체에서 SMN 1 유전자 결손에 의해 발병하는 희귀질환임

1.2. 기원 및 개발경위

- 스핀라자주(ISIS 396443, 뉴시너센)은 Biogen사에서 척수성 근위축증 치료목적으로 개발한 균일하게 변형된 2′-MOE ASO (2-메톡시에틸 안티센스 올리고뉴클레오티드)로 생존운동세포 2(SMN2)의 pre-mRNA의 전사과정의 스플라이싱에 있어 Exon 7 의 특정 시퀀스에 결합하여, Full length SMN2 의 생성을 촉진시킴
- 척수성 근위축증 치료목적으로 개발한 최초 치료제로 영아기-발현 척수성 근위축증 환자(ISIS 396443-CS3B) 및 후기-발현 척수성 근위축증(SMA) 환자(ISIS 396443-CS4)를 대상으로 ISIS 396443를 경막 내 투여했을 때 임상적 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 임상 3상, 무작위 배정, 이중 눈가림. 위약대조 시험을 실시하였으며, 유전적으로 진단된 증상발현 전(presymtomatic) 척수성 근위축증(SMA) 환자에게 ISIS 396443를 경막내 반복 투여했을 때 유효성, 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 공개라벨 임상시험(232SM201)하였으며, 이전에 ISIS 396443 임상시험에 참여한 척수성 근위축 환자를 대상으로 한 공개 연장 시험(ISIS 396443-CS11)이 진행중임

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 대상질환의 치료를 위해 국내 허가된 치료제는 없으며, 합병증의 예방, 관리 및 재활에 대한 치료가 주가 된다. 현재 치료법은 호흡에 대하 보조, 영양지원, 보조기, 물리치료 및 수술을 통한 근건구축 및 신경근육성 척추측만증의 관리에 초점을 둔 보조적 치료수단이 이용되고 있다.
- 중요한 합병증으로는 제한성 폐 질환, 영양 결핍, 골격계의 변형 등이 있다.
- 현재 스핀라자(뉴시너센)는 미국에서만 허가되어 있으며, SMN2 pre-mRNA의 인트론 7에 결합하여 FL SMN2 mRNA를 생성하고 FL SMN 단백질 농도를 증가시키는 스플라이싱 패턴을 가능하도록 설계되었다.
- ISIS396443의 치료적 접근법은 척수의 운동신경세포 및 다른 종류의 세포 내 FL-SMN 단백질 농도를 증가시키는 것이다. ASO는 혈관뇌장벽을 통과하지 않기 때문에 병원에서 표준 요추천자(LP) 기술을 사용하여 경막내 투여(IT) 해야 한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 없음.

- 임상시험 결과에서 흔하게 보고된 이상사례는 자연적인 호흡기 및/또는 감염으로 이는 척수성 근위축증 질병과 관련된 이상사례로 약물과는 관련성이 적었으며,

· 위약 대비 발생률이 5% 이상 높게 보고된 이상사례로 두통(위약대조 3건(7%), 시험약 23건(27%), 구토(위약대조 4건(10%), 시험약 21건(25%), 요통(위약대조 0건(0%), 시험약 21건(25%), 코피(위약대조 0건(0%), 시험약 6건(7%)가 있으나, 두통, 구토, 요통의 경우에는 요추 천자 투여 과정에서 발생된 이상사례로 약물과의 관련성이 적고, 코피의 경우에도 교란인자를 함유하고 있어 약물과의 관련성은 적은 것으로 판단됨

· 해당 의약품과 인과관계가 있다고 인정된 이상사례는 없었음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인: 임상제도과-281호(2015.1.19)

  [ISIS 396443-CS3B] 영아기 발병 척수성 근위축 환자에서 척수강 내에 투여한 ISIS 396443의 임상적 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위요법 대조시험 (ver. 2.0_2014.6.20, 3상)

- 계획서 추가: 임상제도과-778호(2015.7.3)

  [ISIS 396443-CS4] 후기 발병 척수성 근위축 환자를 대상으로 척수강 내 투여된 ISIS 396443의 임상적 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위 배정, 이중눈가림, 위요법 대조시험 (개정 1_2014.9.26, 3상)

- 계획서 추가: 임상제도과-2707호(2016.5.12)

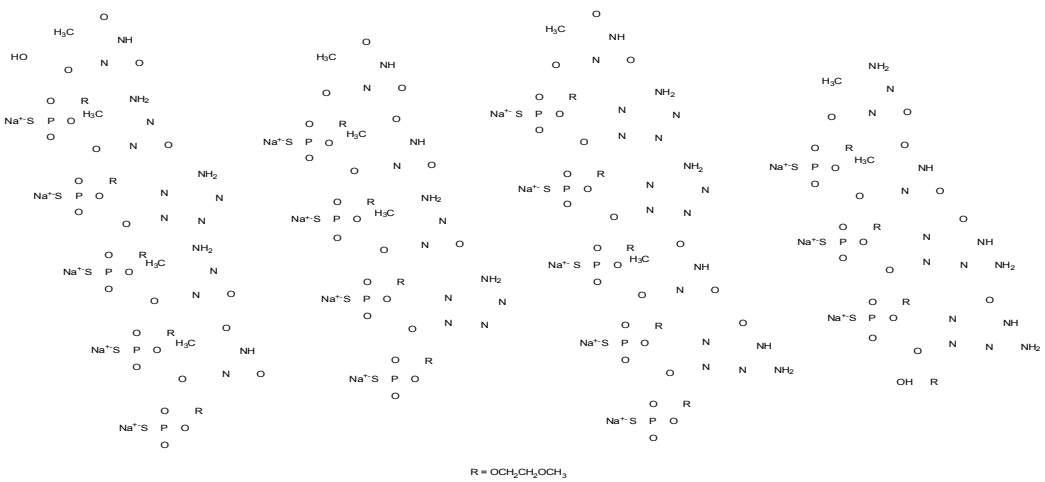
  [ISIS 396443-CS11] 이전에 ISIS 396443 임상시험에 참여한 척수성 근위축 환자를 대상으로 한 공개 연장 시험 (ver.1.0_2015.11.2, 3상)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 뉴시너센나트륨(Nusinersen Sodium)
- 분자식 : $C_{234}H_{323}N_{61}O_{128}P_{17}S_{17}Na_17$ (MW 7500.93)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 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)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5 ± 3°C	유리바이알, 고무마개	기준내 적합하며, 유의한 변화 없음.
가속시험	25 ± 2°C/ 60% ± 5% RH		
가혹시험	25 ℃/60%RH, 6 × 106 lux h CWL, 1050 Wh/m2 near UVA1		유연물질 증가(약 2.5%) 함량 감소(4%) (Confirm 연구에서는 서서히 감소)
	80℃		함량 약 6% 감소, 유연물질 1.6%정도 증가

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 2-8℃ 차광보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 반복 투여에 관한 핵심적인 독성 연구는 cynomolgus 원숭이에게 IT 투여를 실시하여 수행하였다. 이 약물은 영아와 유아를 치료하기 위한 것이므로, 아만성 독성 및 만성 독성 평가를 위해 어린 원숭이를 사용하였다. 원숭이에 대한 만성 독성 연구는 면역 체계의 성장이나 발생, 학습에 어떠한 영향을 미치는지 평가하기 위해 1년 간의 연구로 고안하였다. 전신 노출을 최대로 하고 아동 환자 치료를 추가적으로 뒷받침하기 위해 어린 마우스에 대한 13주의 SC 독성 연구를 수행하였다. 불순물이 다량 함유된 ASO 시험 약물을 마우스에게 사용한 13주의 SC 연구를 추가적으로 수행하였다. 안전성 약리 연구에서는 지속적인 IT 주입 방법을 사용하여 랫드에서 폐와 심혈관계에 미치는 영향을 평가하였다(2.6.2절 약리학 요약). 생식 연구는 전신 노출을 최대로 하기 위해 SC 투여 방법을 사용하여 마우스와 토끼에 대해 수행하였다.

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	GLP 준수
단회투여 독성시험		Cynomolgus 원숭이 (성체/ M17, F17)	IT-L bolus	단회	O
반복투여 독성시험		Cynomolgus 원숭이 (유년기/ M35, F31)	IT-L bolus	**14주** (4주 부검)	O
		Cynomolgus 원숭이 (유년기/ M24, F24)	IT-L bolus	**53주** (26주 회복기)	O
		CD-1 마우스 (M10, F10)	SC	13주	O
유전독성 시험	복귀돌연변이	*S typhimurium E coli*	*in vitro*	48hr~72hr	O
	염색체 이상	중국 햄스터 난소 세포주 (CHO)	*in vitro*	4hr	O
	소핵	CD1 마우스 (M6, F6)	경구	단회	O
생식· 발생 독성시험	Seg I	CD1 마우스 · 주시험 : M25, F25 · PK시험 : M6, F6	SC	10주 (M), 4~6주(F)	O
	Seg II	NZW 토끼 · 주시험 : F22 · PK시험 : F3	SC	GD 6-18	O
	Seg III	CD1 마우스	SC	GD6-LD18 (5주)/ 주1회	O
기타	불순물	Cynomolgus 원숭이 (성체/ M6, F6)	IT-L bolus	6주, 주1회	X

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 임상적으로 의미가 있는 투여경로인 IT 투여가 가능한 원숭이로 단회 및 반복투여독성시험을 실시하였으며, 동 시험에서 관찰된 부정적인 영향으로 뇌의 해마에서 공포화가 발생하였으나, 가벼운 정도에서 경미한 정도라는 점과 동물에 대한 신경행동 평가에 미친 영향이 없었다는 점을 고려할 때, 동물의 정상적인 기능에 악영향을 미칠 가능성은 매우 낮은 것으로 판단됨
- 전신노출을 높이기 위해 SC로 투여한 마우스의 13주 반복투여독성시험의 결과에서 이환율, 사망률, 임상 소견, 체중, 음식 섭취량, 안과 검사, 혈액, 임상 화학, 전반적 소견에 미친 영향은 없었다. 성장이나 발생에 미치는 명백한 영향 또한 나타나지 않았으며, NOAEL이 투여한 최고 용량인 50 mg/kg인 것으로 간주된 점을 고려할 때, 독성이 높지 않을 것으로 사료됨
- 유전독성의 위험은 나타나지 않았으며,
- 생식독성에서도 큰 부작용은 없고 태반은 통과하지 못하며, 유즙에서는 매우 낮은 수준으로 검출되는 것이 확인됨.
- 기타 독성으로 불순물의 영향을 확인하였을 때, 큰 영향이 없는 것으로 관찰됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 약리작용시험에서는 시험관 내 및 생체 내 연구를 통해 SMN2 유전자에서 전장 SMN 단백질의 양을 증가시키는 ISIS 396443의 효과를 평가하였다. 시험관 내 연구에서는 SMA 환자의 섬유아세포를 사용하였으며, 생체 내 연구에서는 인간 SMN2 유전자가 발현하도록 조작된 4가지의 상이한 마우스 모델을 사용하였다. 이들 약리 연구에서는 목표로 하는 약물을 달성할 수 있는 ISIS 396443의 CNS 조직 농도의 최소 및 최적 수준을 결정하였다.

5.2. 효력시험

1) 1차 약력학

시험 종류	시험시스템	투여방법	시험기관	시험번호	CTD
SMN2의 인트론6 및 7 내 목표지점 SMN2 스플라이싱 조절 안티센스 올리고뉴클레오티드의 스크리닝	In vitro: SMA 환자 섬유아세포	해당없음	Isis Pharmaceuticals	ISIS 396443-NP01	4.2.1.1
SMA환자 섬유아세포에서 Gems 생산에 영향을 미치는 ISIS 396443의 효과	In vitro: SMA 환자 섬유아세포	해당없음	Isis Pharmaceuticals	ISIS 396443-NP02	4.2.1.1
ISIS 396443 작용기전	In vitro: 비-SMA 환자세포 (HeLa세포), SMA환자 섬유아세포 및 무세포계	해당없음	Isis Pharmaceuticals	ISIS 396443-NP03	4.2.1.1
인간 SMN2 형질전환 마우스에서 ISIS 396443의 약력학 및 약동학	종/계통: 마우스/인간 SMN2 형질전환	뇌실 내 투여	Isis Pharmaceuticals	ISIS 396443-NP04	4.2.1.1
인간 SMN2 형질전환 마우스에서 ISS-N1을 타켓팅하는 2′-OMe 및 Morpholino ASOs와 ISIS 396443의 역가 비교	종/계통: SMA 환자 섬유아세포 마우스/인간 SMN2 형질전환	뇌실 내 투여	Isis Pharmaceuticals	ISIS 396443-NP05	4.2.1.1

시험 종류	시험시스템	투여방법	시험기관	시험번호	CTD
인간 SMN2 형질전환 마우에서 채취한 뇌척수액에서 SMN 단백질 수준에서의 ASO 투여 효과	종/계통: 마우스/인간 SMN2 형질전환	뇌실 내 투여	Isis Pharmaceuticals	ISIS 396443-NP06	4.2.1.1

2) 2차 약력학 : 동 품목에 대해서는 2차 약력학 시험 연구는 수행되지 않음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

1) 호흡기계 및 심혈관계

- 마우스에게 척추강내 주사로 최대 28일까지 투여하였을 때 0.2mg/일 용량까지 호흡률, 일회 호흡량, 분당 호흡량의 변화, 심박수나 혈압의 변화는 관찰되지 않았다.
- 원숭이에서의 반복투여독성시험(14주 및 53주)에서도 ECG, 심박수, 호흡 속도에서 최대 3mg/주(14주), 4mg/주(53주) 용량까지 영향이 나타나지 않았다.

2) 중추신경계

- 원숭이에서의 반복투여독성시험(4주)에서 지속적인 치료관련 임상 징후나 이상행동은 관찰되지 않았다. 일반 감각, 운동 기능 및 뇌/척추 반사 매개 변수로 평가한 신경기능에 미치는 효과는 낮은 척추 반사에서 발생하는 급성 일과성 장애로 제한되었다. 피부, 꼬리, 뒷다리 자기 수용, 발 악력 및/또는 감각 발반사 부존 등의 변화가 있었다. 이러한 임상 징후는 산발적으로 나타났고 축적 효과는 없었다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험
  - 인간 SMN2 유전자를 이식한 마우스(2~3 개월령)에 ISIS 396443를 7일간 ICV 투여시 마우스의 뇌와 척수에서 엑손 7 봉입이 용량의존적으로 증가하였고, 중증 SMA 마우스(Δ7)에게 ISIS 396443을 ICV 주사하였을 때 체중이 증가하고 정위 반사, 악력 및 뒷다리 벌리기 등 운동기능이 현저하게 개선되며, 용량 비례적으로 생존률이 증가하는 것을 확인할 수 있었음

- 안전성약리시험

- 필수시험(중추신경계, 호흡기계, 심혈관계) 시험 결과, 원숭이 및 마우스에서 신경행동 또는 호흡 파라미터에 대한 투여의 영향은 없었음. 일반 감각, 운동 기능 및 뇌/척추 반사 매개 변수로 평가한 신경기능에 미치는 효과는 낮은 척추 반사에서 발생하는 급성 일과성 장애로 제한되었다. 피부, 꼬리, 뒷다리 자기 수용, 발 악력 및/또는 감각 발반사 부존 등의 변화가 있었다. 이러한 임상 징후는 산발적으로 나타났고 축적 효과는 없었다.

- ADME

- ISIS 396443 3mg 을 단회 IT 볼루스 주사 후, 최대 CSF 농도는 투여 후 30 분 내에 관찰되었으며 CNS 조직으로의 분산 및 전신 순환으로의 전이(CSF 순환)로 인하여 그 다음 24-48 시간에 걸쳐 급격하게 감소하며,
- 원숭이에서 척수, 뇌피질, 간으로의 분포가 높게 나타났고,
- 대부분(총 ASO의 95% 이상) 대사되지 않은 온전한 형태의 ISIS 396443로 검출되었음. 혈장에서 검출된 유일한 약물 관련 성분은 17-mer 올리고뉴클레오타이드(3'말단의 N-1)였다.
- ISIS 396443은 CNS 조직에서 천천히 제거되었으며, 뇌와 척수에서의 말단 소실 반감기는 74일에서 275일로 다양했고, 중간값은 116일이었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 허가 당시 자료제출 증명서(TOC): 2017.5.10.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 10건, 1상 3건, 1상/2a상 1건, 2상 2건, 3상 4건

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	최소 1회 투여 환자수	투여용량(mg/kg)*	평가항목
§ Clinical Pharmacology				
1상	**ISIS 396443-CS1 <완료>** SMA 환자에서 ISIS 396443의 안전성, 내약성, 약동학 평가를 위한 공개, 단회투여 용량증량시험(SAD)	SMA 환자 (2~14세) 28명	1, 3, 6, 9mg (단회투여)	·안전성 및 내약성 ·약동학
1상	**ISIS 396443-CS10 <완료>** 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 및 내약성 ·약동학
1상	**ISIS 396443-CS12 <완료>** ISIS 396443-CS2 또는 CS10에 참여했던 SMA 환자를 대상으로 ISIS 396443 12mg 단회투여에 대한 안전성, 내약성 평가를 위한 공개시험	SMA 환자 (2~14세) 47명	12mg - 6개월 간격으로 4회 투여	·안전성 및 내약성 ·약동학
1/2상	**ISIS 396443-CS2 <완료>** SMA 환자에서 ISIS 396443의 안전성, 내약성, 약동학 평가를 위한 공개, 반복투여 용량증량시험(MAD)	SMA 환자 (2~15세) 34명	3, 6, 12mg (총 3회; 1, 29, 85일) 9mg (총 2회; 1, 85일)	·안전성 및 내약성 ·약동학
2상	**ISIS 396443-CS3A <진행중>** 영아에서 발생하는 SMA 환자에게 ISIS 396443의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 공개, 반복투여시험	SMA 환자 (7개월 이하) 20명	Day1~Day1261 동안 총 12회 <부하용량> 코호트 1 : 6mg 코호트 2 : 12mg <유지용량> 코호트 1 : 12mg 코호트 2 : 12mg	·안전성 및 내약성 ·약동학
2상	**232SM201 <진행중>** 유전적으로 진단된 증상발현 전 SMA 환자에게 ISIS	SMA 환자 (첫 투여시 연령 3	- 12mg - 약 2.5년(Day 889) 동안 10회	·유효성 ·안전성 및

	396443를 경막 내 반복 투여 했을 때, 유효성, 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 공개 임상시험	일~42일) 20명	- Day 1, 15, 29, 64, 183, 302, 421, 540, 659, 778	내약성 ·약동학
3상	**ISIS 396443-CS3B <완료>** 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
3상	**ISIS 396443-CS4 <완료>** 후기 발병 SMA 환자에게 ISIS 396443의 임상적 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	SMA 환자 (2세~9세) 126명	- 12mg (9개월) - Day 1, 29, 85, 271	·유효성 ·안전성
3상	**232SM202 <진행중>** ISIS 396443-CS3B 또는 ISIS 396443-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 - 파트 1 - 10개월 (Day 1, 15, 29, 64, 183, 302) - 파트 2 - 24개월 (Day 1, 120, 239, 358, 477, 596, 715) - 2017년 2월 10일 기준으로 등록은 완료	·안전성 및 내약성 ·유효성
3상	**ISIS 396443-CS11 <진행중>** 이전에 ISIS 396443 임상시험에 참여한 SMA 환자의 공개 연장 시험	이전에 ISIS 396443 임상시험에 참여한 SMA 환자 207명	-1A군 : 4회 부하용량(Day 1, 15, 29, 64)+6회 유지용량(Day 184, 304, 424, 544, 644, 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 : 4개월 마다 8회 투여	·안전성
* 투여방법은 모두 IT bolus				

6.3. 생물약제학시험

- 실시하지 않음
- 임상개발기간 동안 IT 투여가 가능한 2가지 제형과 동일한 원료의약품을 사용함. 초기 제형으로는 2개 바이알로 1개의 바이알에 인공 뇌척수액(aCSF)이 들어있고, 1개의 바이알에 농축된 ISIS 396443 (20mg/mL)로 구성되어 있으며, 사용 전에 희석해서 사용하는 제형이었음. 그 이후 핵심 3상 임상연구 및 상업적 사용을 위해 aCSF에 2.4mg/mL의 ISIS 396443로 희석된 제형으로 즉시 사용 가능(RTU, ready-to-use)한 제형으로 개발되었다. 제형 및 IT 투여 경로에 근거하여 생체이용률, 생물약제학, 식이영향에 관한 연구는 수행되지 않음.

6.4. 임상약리시험

- 임상약리시험은 건강한 성인을 대상으로 실시한 1상은 없으며, SMA 환자(SMA II/III)로 실시함(CS1, CS10, CS12)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
1상	ISIS 396443-CS1	SMA 환자에서 ISIS 396443의 안전성, 내약성, 약동학 평가를 위한 공개, 단회투여 용량증량시험 (SAD)	공개, 단회, 용량 증량	SMA 환자 (2~14세) 28명	[redacted]	단회투여	[redacted]	**<약동학>** - CSF : Day 8에 용량 비례적으로 증가 - 혈장 : 투여 후 2시간에 피크 도달, 20시간까지 천천히 감소 **<안전성>** 28명 중 25명(89.3%, 72건)의 AE 발생, 2건의 약물관련AE 발생 (1mg; 왼발 내측 족저의 감각 이상, 3mg; 심계항진) **<탐색적>** - 9mg에서 HFMSE 점수 개선

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							[redacted]	관찰(평균 3.1점 또는 17.6% 증가) - 6mg, 9mg에서 PedsQL의 경미한 개선 관찰
1상	ISIS 396443-CS10	ISIS 396443-CS1에 참여했던 SMA 환자(3, 6, 9mg 투여군)에게 ISIS 396443를 재투여 하였을 때의 안전성, 내약성 평가를 위한 공개, 단회 투여시험	공개, 단회	SMA 환자 (2~14세) 18명	[redacted]	단회투여	[redacted]	**<약동학>** - CSF : 투여 7일 후 CS1 농도와 CS10 투여 전 농도를 통해 예상 반감기를 산출 **(농도별 135일~ 177일)** **<안전성>** 18명 중 16명(88.9%, 46건)의 AE 발생, 약물관련 AE 없고 대부분 경증 **<탐색적>** - 9mg에서 HFMSE 점수 개선은 CS10 BL에도 지속적이고 유의한 결과를 보임 - 9mg에서 PedsQL에도 유의적 변화 보임
1상	ISIS 396443-CS12	ISIS 396443-CS2 또는 CS10에 참여했던 SMA 환자를 대상으로 ISIS 396443 12mg 반복투여에 대한 안전성, 내약성 평가를 위한 공개시험	공개, 반복	47명	[redacted]	이전시험 종료 후 6개월, 13개월 지난 시점에서 시험대상자를 모집, 6개월 간격으로 4회 투여	[redacted]	**<약동학>** - CSF : 각 투여일 전에 측정한 predose Conc.에서 농도가 유지됨이 확인됨 **<안전성>** 가장 흔한 TEAE는 상부 호흡기 감염(21명(44.7%), 요통(12명, 25.5%), 두통(15명, 31.9%)이며, SAE는 6명(12.8%) 발생하였고 약물과 관련은 없었음 **<유효성>** - HFMSE 총 점수는 일반적으로 시험기간 동안 안정적이었음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 치료적 탐색 임상시험은 SMA 환자(II/III)로 실시한 반복투여에서의 용량 범위 탐색시험(CS2), 영아기 환자(SMA I, CS3A) 및 유전적으로 진단된 증상발현 전 SMA 환자(SM201)에서 공개, 반복시험임

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	치료적 탐색 임상시험							
1/2상	ISIS 396443-CS2	SMA 환자에서 ISIS 396443의 반복 투여의 안전성, 내약성 및 용량 범위 탐색을 위한 공개, 용량증량시험(SAD)	공개, 반복, 용량 증량	SMA 환자 (2~15세) 34명	[redacted]	반복투여 - 9mg 투여군은 Day 1, 85일 투여 (2회) - 나머지 투여군은 Day 1, 29, 85일 투여 (3회)	[redacted]	**<약동학>** - CSF : 반복투여에 따라 농도 축적(1.4~1.5배) - 혈장 : 투여 후 빠르게 증가, 168시간에 1% 미만으로 감소 **<안전성>** 34명 중 32명(94.1%)의 AE 발생, 3건의 SAE 발생(펜타닐 약물 과민증, 폐렴 및 요추천자 증후군), TEAE는 잠재적으로 시험약과 관련이 없음 **<탐색적>** - HFMSE : 모든 용량에서 시간 의존적으로 증가 - PedsQL : 부모가 보고한 총 점수는 모든 용량에서 약간 증가

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
2상	ISIS 396443-CS3A	영아기-발현 SMA 환자들에 ISIS 396443를 경막내 투여했을 때 유효성, 안전성, 약동학을 평가하기 위한 공개 임상시험	공개, 반복,	SMA 환자 (36~210일) 20명	[redacted]	반복투여 - 추적관찰까지 약 3.7년, 1261일까지 12회 투여 (부하용량 3회 + 유지용량 9회)	[redacted]	**<유효성>** - HINE : 지속적이고 유의한 개선, 약 2년 투여 후 운동 증요 발달단계를 잃지 않음을 확인함 - CHOP INTEND : 유의한 개선 - 생존률 : 20명 중 15명(75%) **<약동학>** - 이전 결과와 유사 **<약력학>** - SMN 단백질 농도에 대한 약물의 효과는 결론내리지 못함 **<안전성>** 20명 모두 AE 발생, 경증(63%), 중등증(26.8%)가 대부분, 16명(80%, 77건)이 SAE 경험, 약물관련 SAE는 없음, 가장 흔한 AE는 발열 14명(70%, 37건), 상기도감염 12명(60%, 23건), 폐렴 7명(35%, 17건)임
2상	232SM201	유전적으로 진단된 증상 발현 전 SMA 환자에게 ISIS 396443 반복투여에 대한 유효성, 안전성, 약동학을 평가하기 위한 공개 임상시험	공개, 반복	SMA 환자 (3~42일) 20명	[redacted]	반복투여 - 추적관찰까지 약 2.5년, 778일까지 10회 투여 (부하용량 4회+유지용량 6회)	[redacted]	**<유효성>** - HINE : 악화보다는 개선됨 - CHOP INTEND : 유의한 개선 - 생존률 : 20명 중 20명(100%) **<약동학>** - 이전 결과와 유사 **<약력학>** - SMN2 복제수와 CSF 또는 혈장 농도와 상관관계는 없음 **<안전성>** 20명 중 16명(80%) AE 발생, 경증(25%), 중등증(45%)가 대부분, 2명(10%, 3건)이 SAE 경험, 치료와 관련있는 AE 3명(15%), 기관지염, 질식, 폐렴을 포함한 SAE 1명, 요로감염 1명, 성장장애 1명, 발열 1명

- 치료적 확증 임상시험은 영아기 환자(SMA I, CS3A), 후기 발병(SMA II/III, CS4), 그 외 SMA 환자(232SM202)에서 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험임

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	치료적 확증 임상시험							
3상	ISIS 396443-CS3B	영아기-발현 SMA 환자들에 ISIS 396443를 경막내 투여했을 때 임상적 유효성, 안전성을 평가하기 위한 임상3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 연구	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조	SMA 환자 (36~42주) 121명 위약(n=41), 시험약 투여(n=80)	[redacted]	- 치료기간 10개월(6회 투여(부하용량 4회 +유지용량 2회)), 추적관찰 3개월까지 **총 13개월**	[redacted]	**<유효성>** - HINE : 반응자 비율에서 유의한 결과를 보임, 시험약 투여군 16명(22%)이 완전한 고개 가누기, 6명(8%) 혼자 앉기 달성 - 사망 또는 영구적인 호흡 보조장치 사용까지의 기간 연장 - CHOP INTEND : 유의한 개선 - 절대적 키, 몸무게 개선 **<약동학>** - 이전 결과와 유사 **<안전성>** - AE 발생률 유사(시험약 96%, 위약군 98%)하지만, SAE는 시험약(56%)이 위약군(80%)보다

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								덜 발생 - 흔한 AE는 호흡기 및/또는 감염(SMA에서 많이 발생 - 발생한 AE 대부분은 약물과 관련없는 것으로 결론 내림
3상	ISIS 396443-CS4	후기-발병 SMA 환자들에 ISIS 396443를 경막내 투여했을 때 임상적 유효성, 안전성을 평가하기 위한 임상3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 연구)	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조	SMA 환자 (2~9세) 126명 위약(n=42), 시험약 투여(n=84)	[redacted]	- 치료기간 9개월(4회 투여(부하 용량 3회 +유지용량 1회)), 추적관찰 6개월까지 **총 15개월**	[redacted]	**<유효성>** - HFMSE : 15개월 평가시험에서 시험약(3.9)과 위약(-1.0)에서 유의한 차이를 보임 - WHO 운동중요발달단계 : 시험약(19.7)과 위약(5.9) - RULM : 시험약(4.2), 위약(0.5) - CGI : 시험약군 개선됨 **<약동학>** - 이전 결과와 유사 **<안전성>** - AE 발생률 유사(시험약 93%, 위약군 100%)하지만, SAE는 시험약(17%)이 위약군(29%)보다 덜 발생 - 5% 이상 발생한 AE는 발열, 두통, 구토, 요통, 코피임
2상	232SM202 **- Cut off : 2017. 1.4.**	ISIS 396443-CS3B 또는 ISIS 396443-CS4 임상시험에 참여할 자격이 없는 SMA 환자에서 경막 내 투여된 ISIS 396443의 안전성과 내약성을 평가하고 유효성을 탐색하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조시험	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조	SMA 환자 (7~53개월) 21명	[redacted]	- 파트 1 : 치료기간 10개월(6회 투여(부하 용량 4회 +유지용량 2회)), 추적관찰 4개월까지 **14개월** - 파트 2 : 치료기간 24개월 + 추적관찰 4개월까지 **28개월** **- 총 42개월**	[redacted]	**<시험대상자>** **- cut off 기준(2017.1.4.) 21명 중 20명이 파트 1 완료** **<안전성>** - 사망 : 1명(뇌사), 시험약과 관련 없음 - SAE : 9명에서 50건, 흔하게 보고된 SAE는 폐렴(9건), 호흡곤란(6건), 호흡기감염(4건), 라이노 바이러스감염(4건), 급성 호흡부전(4건), 호흡기 합병증 바이러스 감염(3건), 호흡부전(3건), 모든 SAE는 시험약 투여와 관련 없고 SMA에서 관찰되는 AE인 것으로 판단함
3상	ISIS 396443-CS11	이전에 ISIS 396443 임상시험에 참여했던 SMA 환자의 공개 연장 시험	공개, 반복 투여	207명	[redacted]	- 1군 (CS3B 참여) : 31개월 - 2군 (CS4 참여) : 34개월 - 3군 (CS12 참여) : 31개월 - 4군 (CS3A 참여) : 33개월	[redacted]	**<시험대상자>** **- cut off 기준(2017.1.4.) 시험대상자 등록 중** **<안전성>** - 사망 : 3명 (모두 CS3B), 질병 진행, 폐렴 및 급성 호흡부전으로 시험약과 관련 없음 - SAE : 38명에서 71건, 흔하게 보고된 SAE는 폐렴(9건), 급성 호흡부전(8건), 상기도 감염(4건), 라이노 바이러스감염(4건), 무호흡(4건), 폐렴 바이러스 감염(3건), 모든 SAE는 시험약 투여와 관련 없고 SMA에서 관찰되는 AE인 것으로 판단함

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- SMA 치료를 위한 ISIS 396443의 유효성은 SMA 증상이 아직 나타나지 않았거나, 증상이 나타난 환자를 포함한 광범위한 SMA 질병 단계 및 표현형에 걸쳐 입증되었다.
  - 5q SMA 환자 중 Type I, II, III인 것으로 사료되어 효능효과를'5q 척수성 근위축증의 치료'로 수정함
  - Type 0, IV에서는 유효성을 입증하지 못하여, 임상시험에 포함되지 않은 시험대상자 군(Type 0, Type IV)의 용법·용량을 설정에 대한 타당성을 설명하는 사유서 및 근거문헌을 제출함.
    · Type 0, Type IV SMA 환자에 대한 유효성을 확인하지는 않았으나, 뉴시너센의 작용기전을 고려할 때 Type I~III과 마찬가지로 근력의 증가를 보일 것으로 예측됨.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- ISIS 396443의 긴 반감기를 고려할 때, 첫 번째 투여시점부터 추적 관찰 기간의 마지막 날까지 노출된 것으로 간주할 때, 총 260명의 시험대상자가 IT 주사를 통해 ISIS 396443을 투여 받았음
- ISIS 396443은 2016년 12 월23일 미국에서 승인되었다. 시판 후 환경에서, 요추천자시술의 전형적인 합병증(예: 두통, 요통, 구토)이 관찰되었다. 또한, 뇌수막염과 같은 심각한 합병증이 요추천자시술의 맥락에서 관찰되었다.
- ISIS 396443의 안전성은 총 260명의 증상 발현 전 SMA 임상시험대상자 및 영아기발현 및 후기발현SMA 임상시험대상자에 대한 2건의 무작위대조연구 및 공개연구를 통해 규명되었다.
  - 시장에 출시된 다른 IT 투여 ASO는 없으며, 투여경로와 관련하여 알려진 부류효과도 없다. 현재 시장에 출시되거나 후기 개발단계에 있는, SC 또는 IV 경로를 통해 투여되는 다른 ASO는 더 많은 투여량과 빈도로 투여되기 때문에, 전신노출도가 높고 이에 따른 독성을 유발한다. 지금까지 ISIS 396443에 대한 비임상 및 임상인 전성데이터에 따르면, 이러한 다른 SC 및IV 투여 ASO에서 보고된 독성(예: 중증혈소판감소증, 신장독성)에 대한 징후를 나타내는 증거는 없다.
  - 급성 독성 및 치료를 제한하는 ADR, 치료와 관련된 SAE은 ISIS 396443에서 관찰되지 않았다. SMA를 보유한 증상발현 전 영유아에게 다양한 투여처방을 적용한 결과, 가장 빈번한 AE는 본질적으로 호흡과 관련한 것이었고, 그 중 SOC의 감염 및 침입과 호흡기장애가 있었으며, 보고된 모든 AE는 SMA의 맥락에서 보고된 AE와 일치한다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 스핀라자주(뉴시너센)은 SMA 치료를 위해 개발된 ASO로 영아기 발현(Type I)과 후기 발현(Type II & III) SMA 환자에서 유효성(SMA 환자에서 운동중요발달단계 달성, 운동기능 개선, 생존율 증가)을 입증하였으며,
  - 임상시험동안 발생한 이상반응을 분석하였을 때, 가장 흔하게 보고된 이상반응은 호흡기/또는 감염과 관련된 이상반응으로 주로 SMA 질환에서 관찰되는 이상반응이었으며, 위-시술 대조군에 비해 5% 이상 발생한 이상반응은 두통, 구토, 요통 등으로 요추 천자 시술에 의한 이상반응인 것으로 확인됨

- ISIS 396443의 투여용량은 엑손 7이 mRNA에 포함되고 FL-SMN 단백질이 충분히 생산될 수 있는 농도로 설정하였음 ('중증의 영아 발병 SMA 환자의 경우에는 제 64일까지 4회 투여, 이후에 4개월 간격 투여'로 설정하였으며, '좀 더 증상이 완화된 후기 발병 SMA 환자의 경우에는 제 85일까지 3회 투여, 이후에는 6개월 간격 투여'로 설정)
  - SMA 형질전환 마우스에서의 약리학 및 약동학 결과를 바탕으로, 50~90% SMN2 엑손 7 포함을 생성하기 위한 표적 조직 농도는 1~10μg/g 척수 조직일 것으로 추정된다. ISIS 396443 을 IT 로 투여받은 어린 원숭이에 대한 비임상시험을 통해 척수에서 ISIS 396443 의 분포가 다르다는 것이 밝혀졌다(요추 척수 농도 평균이 흉부 척수 및 경추 척수 수준보다 각각 1.6~2.3 배, 2.0~3.5 배 높음). 본 반복 투여 임상시험을 위해 선정된 용량 수준(12mg ISIS 396443)은 첫 투여 이후 이러한 범위 내 높은 수준에 도달하게 할 것으로 예상된다(약 10 μg/g 요추 및 3 ug/g 경추 척수 조직 농도). 부하 용량 투여 간격은 반복 LP 척수강 내 주사와 관련한 시험 대상자의 안전 및 편의를 고려하는 동시에 ISIS 396443 척수 조직 수준을 보다 중증의 영아 발병 SMA 표현형을 가진 환자의 경우 제 64 일까지, 덜 중증의 후기 발병 SMA 표현형을 가진 환자에서 제 85 일까지 약리학적 활성 범위 내에서 높은 수준(약 24μg/g 요추, 8μg/g 경추 조직 농도 예상)에 도달하게 하고 이 수준으로 유지하기 위해 비임상 약동학 및 약리학 데이터를 근거로 선정되었다. 유사하게, 유지 용량 투여 간격(보다 중증의 영아 발병 SMA 표현형을 가진 환자에서 4 개월에 한 번, 덜 중증의 후기 발병 SMA 표현형을 가진 환자에서 6 개월에 한 번)은, ISIS 396443 의 척수 조직 수준을 예상되는 약리학적 활성 범위 내에서 안정함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: SPINRAZA(nusinersen) injection, BIOGEN IDEC, 2016.12.23. 허가
- EMA: SPINRAZA(nusinersen) injection, BIOGEN IDEC, 2017.5.30. 허가
- 캐나다: SPINRAZA(nusinersen) injection, BIOGEN, 2017.6.29. 허가
- 일본: SPINRAZA(nusinersen) injection, BIOGEN, 2017.7.3. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)사이넥스	**허가일**	2017.12.29.
제품명	스핀라자주(뉴시너센나트륨)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver. 1.0, 2017.5.25.
주성분 및 함량	이 약 1바이알(5ml) 중 뉴시너센나트륨 12.63밀리그램(뉴시너센으로 12mg)		
효능·효과	5q 척수성 근위축증의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
요추천자로 인한 심각한 감염	일반적인 의약품 감시 활동	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
없음		
3. 중요한 부족정보		
1. >18세 환자들의 안전성 프로파일 2. 심각한 진행성 척추측만증을 가진 환자들의 안전성 프로파일 3. 반복적으로 요추천자를 받은 환자들의 안전성 프로파일 4. 뉴시너센에 장기간 노출된 환자들의 안전성 프로파일 5. 임부 또는 수유부의 안전성 프로파일 6. 뉴시너센 임상 프로그램에 참여한 대부분의 환자들보다 SMN2 복제수가 높거나 낮은 환자들 및/또는 질병 중증도가 다른 (예, 0형 및 IV형 SMA) 환자들의 안전성 프로파일	일반적인 의약품 감시 활동	첨부문서

* **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)**