의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.09.27.</td><td>접수번호</td><td>20240179201</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국로슈</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">바비스모프리필드시린지주(파리시맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">파리시맙</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
1 프리필드시린지(0.175 밀리리터) 중 파리시맙 21.0 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.12.04.</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">• 미국 : 2024.07.03. 허가
• 유럽 : 2024.12.12. 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과 바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 방주연 심사원, 진미령 연구관, 김호정 과장
(기시) 이은선 심사원, 진미령 연구관, 김호정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>김해인 심사원, 문성은 사무관, 안광수 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

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료

○ 용법·용량

이 약은 유리체내 주사로 투여되어야 한다. 이 약은 유리체 내 주사의 경험이 있는 자격을 갖춘 의사에 의해 투여되어야 한다. 하나의 프리필드시린지는 한쪽 눈의 치료에만 사용해야 한다. 프리필드시린지에는 권장 용량인 파리시맙 6 mg(0.05mL) 보다 많은 양이 들어있다. 초과 용량은 주사 전에 배출해야 한다(사용상의 주의사항 12. 적용상의 주의 참조). 프리필드시린지와 주사침은 일회용이다. 이 약의 정확한 투여를 위해 사용상의 주의사항 12. 적용상의 주의를 참고한다. 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 이 약의 권장 용량인 6 mg(0.05mL)을 첫 4회 투여시 4주마다(매월) 유리체 내 주사로 투여한다. 이후 치료가 개별화 될 수 있도록 치료 시작 20주 및/또는 24주 후에 해부학적 및/또는 시력 검사 결과에 근거한 질병 활성도 평가가 권장된다. 질병 활성이 없는 환자의 경우 16주(4 개월)마다 이 약의 투여를 고려해야 한다. 질병 활성이 있는 환자의 경우, 매 8주(2 개월) 또는 12주(3 개월) 마다 투여를 고려해야 한다. 해부학적 및/또는 시력 검사 결과가 변경되면 그에 따라 치료 간격을 조정할 수 있으며, 해부학적 및/또는 시력 검사 결과가 악화되는 경우 간격을 축소할 수 있다. 8주 이하의 투여 간격에 대한 안전성 자료는 제한적이다. 투약 방문 사이의 모니터링은 환자의 상태와 의사의 판단에 근거하여 결정되어야 하지만, 투여 사이에 매월 모니터링을 할 필요는 없다. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 이 약의 권장 용량인 6 mg(0.05mL)을 첫 4회 투여시 4주마다(매월) 유리체 내 주사로

투여한다.
이후 치료는 치료 및 연장 접근법(treat-and-extend approach)을 사용하여 개별화된다. 환자의 해부학적 및/또는 시력 검사 결과에 대한 의사의 판단에 따라, 투여 간격을 4주 단위로 증가하여 최대 16주(4 개월)까지 연장할 수 있다. 해부학적 및/또는 시력 검사 결과가 변경되면 그에 따라 치료 간격을 조정해야 하며, 해부학적 및/또는 시력 검사 결과가 악화되는 경우 간격을 축소해야 한다. 4주 미만의 치료 간격은 연구되지 않았다. 투약 방문 사이의 모니터링은 환자의 상태와 의사의 판단에 근거하여 결정되어야 하지만, 투여 사이에 매월 모니터링을 할 필요는 없다.

망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료
이 약의 권장 용량인 6 mg(0.05mL)을 4주마다(매월) 유리체 내 주사로 투여한다. 3회 이상의 연속적인 월간 투여가 필요할 수 있다.
이후 치료는 의사의 판단에 따라 개인 맞춤형으로 시행되며, 치료 간격은 환자의 해부학적 및/또는 시력에 따라 최대 4주 단위로 연장할 수 있다. 해부학적 및/또는 시력이 변할 경우, 치료 간격을 조정하며 해부학적 및/또는 시력이 악화될 경우 간격을 줄여야 한다. 4주 미만 또는 4개월 이상 간격의 치료는 연구되지 않았다. 투약 방문 간 모니터링 일정은 환자의 상태와 의사의 판단에 근거하여 조정하되, 투약 방문 간의 월간 모니터링은 필수가 아니다.

투여방법
유리체 내 주사 직후에 환자의 안압 증가를 모니터링해야 한다. 적절한 모니터링은 시신경 유두의 관류 검사 또는 안압 측정으로 이루어질 수 있다. 필요시 무균 천자술 도구를 사용할 수 있어야 한다.
유리체 내 주사 후 환자에게 안구내염을 암시하는 모든 증상(예: 시력 상실, 눈 통증, 눈 충혈, 광선 공포증, 시야 흐림)이 있을 때 지체없이 보고하도록 안내하여야 한다.

치료기간
이 약은 장기 치료용이다. 해부학적 및/또는 시력 검사 결과에서 환자가 지속적인 치료로 이익을 얻지 못할 경우 이 약 치료를 중단해야 한다.

투약이 지연되거나 놓친 경우
투약이 지연되거나 놓친 경우, 환자는 다음 번의 가능한 일정에 의사를 방문하여 평가를 받아야 하며, 의사의 판단에 따라 투여를 계속해야 한다.

용량조절

이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 안구 또는 안구 주변 감염 환자

2) 활동성 안구 내 염증이 있는 환자

3) 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민성이 있는 환자. 과민성은 발진, 소양증, 두드러기, 홍반 또는 중증 안구 내 염증으로 나타날 수 있다.

2. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약

6건의 3상 임상시험에서 총 4,489명의 환자를 대상으로 안전성 군이 구성되었다(이 중, 2,567명의 환자가 이 약을 치료 받았다; nAMD 664명, DME 1,262명, RVO 641명).

가장 중대한 이상반응은 포도막염(0.5%), 안구내염(0.4%), 유리체염(0.4%), 망막 열상(0.2%), 열공 망막 박리(0.1%) 그리고 의인성 외상성 백내장(<0.1%)이었다.

이 약으로 치료받은 환자에서 가장 빈번하게 보고되는 이상 반응은 백내장(10%), 결막 출혈(7%), 유리체 박리(4%), 안압 증가(4%), 유리체 부유물(4%), 눈 통증(3%) 그리고 망막 색소 상피 열상(신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성에만 해당)(3%)이었다.

2) 임상시험에서의 약물이상반응에 대한 요약표

임상시험에서 보고된 약물이상반응을 MedDRA 시스템 기관 분류 및 다음의 기준에 따라 빈도를 결정하였다: 매우 흔하게(1/10 이상), 흔하게(1/100~1/10), 흔하지 않게(1/1,000~1/100), 드물게(1/10,000~1/1,000).

표 1. 약물이상반응 빈도

이상반응	빈도분류
눈장애	
백내장	흔하게
결막 출혈	흔하게
유리체 박리	흔하게
안압 증가	흔하게
유리체 부유물	흔하게
망막색소상피 열상 (신생혈관성 [습성] 연령관련 황반변성에만 해당)	흔하게
눈 통증	흔하게
각막 찰과상	흔하지 않게
눈 자극	흔하지 않게
눈물 분비 증가	흔하지 않게
눈 소양증	흔하지 않게

안 불편감	흔하지 않게
안 충혈	흔하지 않게
시야 흐림	흔하지 않게
홍채염	흔하지 않게
시력 저하	흔하지 않게
포도막염	흔하지 않게
안구내염	흔하지 않게
이물감	흔하지 않게
유리체 출혈	흔하지 않게
유리체염	흔하지 않게
홍채 섬모체염	흔하지 않게
결막 충혈	흔하지 않게
시술 관련 통증	흔하지 않게
망막 열상	흔하지 않게
열공 망막 박리	흔하지 않게
외상성 백내장	드물게
일시적 시력 저하	드물게
망막 혈관염*	알려지지 않음
망막 폐쇄 혈관염*	알려지지 않음

* 이 이상반응은 자발적으로 보고된 이상반응을 기반으로 하여 확인되었다. 불확실한 크기의 인구 집단에서 자발적으로 보고되므로, 빈도를 신뢰성 있게 추정하는 것은 어렵다.

3) 임상시험에서의 특정 약물이상반응에 대한 기술

혈관 내피 성장 인자(VEGF) 억제제의 유리체 내 사용 후 뇌졸중 및 심근 경색을 포함한 동맥 혈전 색전증 사례의 이론적 위험이 있다. 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서 동맥 혈전 색전증 사례의 낮은 발생률이 관찰되었다(3. 일반적 주의 3) 전신 효과 참조). 적응증 전반에 걸쳐 이 약 치료군과 비교군 사이에 눈에 띄는 차이는 관찰되지 않았다.

4) 면역원성

면역원성 분석 결과는 분석 민감도 및 특이도, 분석 방법론, 샘플 처리, 샘플 채취 시기, 병용 약물 및 기저 질환을 포함한 여러 인자에 매우 의존되기 때문에, 이 약에 대한 항체 발생률을 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성, 당뇨병성 황반부종 및 망막 정맥 폐색에 의한 황반부종의 연구에서, 투여를 시작한 후 항-파리시맙 항체는 시험 및 치료군 전체에 걸쳐 이 약으로 치료를 받은 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성, 당뇨병성 황반부종 및 망막 정맥 폐색에 의한 황반부종 환자에서 각각 약 13.8%, 9.6% 및 14.4% 검출되었다. 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 환자 및 당뇨병성 황반부종 환자 중 항-파리시맙 항체 양성 환자의 안구 내 염증 발생률은 각각12.2%, 11.7%였고, 항-파리시맙 항체 음성 환자의 안구 내 염증 발생률은 각각1.4%, 0.4%였다. 모든 치료용 단백질 약물처럼 이 약은 잠재적인 면역원성이 있다.

3. 일반적 주의

1) 유리체 내 투여 관련 반응

이 약을 포함하여 유리체 내 주사는 안구내염, 안구 내 염증, 열공 망막 박리, 망막 열상 및 의인성 외상성 백내장과 관련이 있다. 이 약의 투여시에는 항상 적절한 무균 주사 기술을 이용해야 한다. 신속하고 적절한 관리를 위해 환자에게 통증, 시력 상실, 광선 공포증, 시야 흐림, 부유물 또는 발적 증상이 나타나거나, 안구내염을 암시하거나, 또는 위에서 언급한 이상반응이 나타나는 경우 이를 지체없이 보고하도록 안내하여야 한다.

2) 안압 증가

이 약을 포함하여 유리체 내 주사 후 60분 이내에 안압(IOP)의 일시적 증가가 관찰되었다. 조절이 잘 되지 않는 녹내장 환자에게는 특별한 예방 조치가 필요하다(IOP가 30mmHg 이상일 때는 이 약을 주사하지 않는다). 모든 경우에 안압과 시신경 유두 관류 및/또는 시력을 적절하게 모니터링하고 관리하여야 한다.

3) 전신 효과

VEGF 억제제의 유리체 내 투여 후 동맥 혈전 색전증 사례를 포함한 전신 이상 사례가 보고되었으며 이는 VEGF 억제와 관련될 수 있는 이론적 위험이 있다. 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성, 당뇨병성 황반부종 및 망막 정맥 폐색에 의한 황반부종 환자를 대상으로 한 임상 연구에서 동맥 혈전 색전증 사례가 낮은 발생률로 관찰되었다. 고혈압(≥ 140/90 mmHg) 및 혈관 질환이 있는 당뇨병성 황반부종 환자 및 85세 이상의 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자에서 이 약에 대한 안전성 자료는 제한적이다.

4) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로 이 약에 대한 잠재적인 면역원성이 있다. 이 약에 대한 과민증으로 인한 임상 징후일 수 있는 시력 상실, 눈 통증, 빛에 대한 민감성 증가, 부유물 또는 눈 충혈 악화와 같은 안구 내 염증의 징후 또는 증상이 나타나는 경우, 이를 보고하도록 환자에게 안내하여야 한다.

5) 양안 치료

이 약을 양쪽 눈에 동시 투여하는 경우에 대한 안전성과 유효성은 연구되지 않았다. 양안 치료는 양측 안구 이상 반응을 일으킬 수 있으며 또는 잠재적으로 전신 노출을 증가시켜 전신 이상 반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 양안 사용에 대한 자료가 이용 가능할 때까지 양안 치료에 대한 이 약의 이론적 위험이 있다.

6) 다른 항-VEGF의 병용 사용

같은 눈에서의 항-VEGF 제제와 이 약의 병용 사용에 대한 이용 가능한 자료는 없다. 이 약은 다른 항-VEGF 제제(전신 또는 안과용)와 병용하여 투여하여서는 안 된

다.
7) 치료의 보류
다음 환자에서 치료는 보류 되어야 한다:
열공 망막 박리, 3, 4기의 황반 원공, 망막 열공; 적절하게 복구될 때까지 치료를 재개해서는 안된다.
최근 시력 평가와 비교 시 치료와 관련하여 30글자 이상의 최대 교정 시력(BCVA) 감소; 다음 예정된 치료보다 일찍 치료를 재개해서는 안된다.
30mmHg 이상의 안압 상승
중심와를 포함하는 망막하 출혈, 또는 출혈의 크기가 전체 병변 면적의 50% 이상인 경우
이전 또는 이후 28일 내에 안구 내 수술을 수행하였거나 계획한 경우; 다음 예정된 치료보다 일찍 치료를 재개해서는 안된다.
8) 망막 색소 상피 열상
신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 항-VEGF 치료 후 망막 색소 상피 열상의 발생과 관련된 위험인자에는 큰 그리고/또는 높은 색소 상피 박리가 포함된다. 이 약의 치료를 시작할 때, 이러한 망막 색소 상피 열상에 대한 위험 인자가 있는 환자는 주의해야 한다. 망막 색소 상피 열상은 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자에서의 색소 상피 박리 합병증이다. 망막 색소 상피 열상은 이 약을 포함한 유리체 내 항-VEGF 제제로 치료받은 색소 상피 박리가 있는 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자에서 흔하게 나타난다. 망막 색소 상피 열상의 비율이 애플리버셉트 치료군(1.4%) 대비 이 약 치료군(2.9%)에서 높았다. 대부분의 사례는 초기에 발생했으며, 경증에서 중등증이었고 시력에 영향이 없었다.
9) 한정된 자료의 환자군
HbA1c가 10% 이상인 당뇨병성 황반부종 환자, 고위험 증식성 당뇨성 망막 병증 환자, 고혈압(≥140/90mmHg) 및 혈관 질환, 또는 활동성 전신 감염이 있는 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성, 당뇨병성 황반부종 및 망막 정맥 폐색에 의한 황반부종 환자의 치료 경험은 제한적이다. 또한 조절되지 않는 고혈압을 가진 당뇨병, 망막 정맥 폐색에 의한 황반부종 환자에서 이 약의 치료 경험은 없다. 의사는 이러한 환자를 치료할 때 정보가 부족함을 고려해야 한다.
10) 약물 남용과 의존성
이 약이 약물 남용 및 의존 가능성이 있다는 근거는 없다.
11) 운전 및 기계조작
이 약은 유리체 내 주사 및 관련 눈 검사 후 일시적인 시각 장애로 인해 운전 및 기계 사용 능력에 경미한 영향을 미칠 수 있다. 환자는 시각 기능이 충분히 회복될 때까지 운전하거나 기계를 사용해서는 안 된다.

4. 상호작용
이 약에 대한 약물-약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
1) 수태능
생식 또는 수태능 연구는 수행되지 않았다. 작용기전에 근거하였을 때 이 약은 생식 능력에 잠재적 위험이 있다.
2) 가임여성
임신 가능성이 있는 여성 환자는 이 약의 치료 기간 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 3개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
3) 임부
이 약을 임부에게 사용한 자료는 없다. 안구 투여 후 전신 노출은 낮지만, 작용기전(즉, VEGF 억제제)에 근거했을 때 이 약은 최기형성 및 배·태자 독성이 있는 것으로 여겨져야 한다.
잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 초과하지 않는다면 임신 중 이 약을 투여해서는 안된다.
4) 수유부
이 약의 모유 내 존재, 모유수유 아동에 대한 약물의 영향 또는 모유 생성에 대한 약물의 영향과 관련된 정보는 없다. 많은 약물이 모유로 이동하며 모유수유 아동에서 흡수와 이상반응의 잠재성이 있다.
모유수유의 발달 및 건강상의 이점은 모체의 이 약에 대한 임상적 필요성 및 이 약이 모유수유 아동에게 미치는 잠재적인 부작용과 함께 고려되어야 한다.

6. 소아에 대한 투여
이 약의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
6건의 3상 임상시험에서, 이 약으로 치료하도록 무작위 배정된 환자의 약 58%(1,496/2,571)는 65세 이상이었다. 집단 약동학 분석에서 연령에 따라 이 약의 안구 약동학에 영향이 있음이 관찰되었다. 영향은 임상적으로 의미가 없는 것으로 간주되었다. 65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
이 약의 신장애 환자에 대한 특정 연구는 수행되지 않았다. 신장애 환자가 63% 포

함(경증 38%, 중등도 23% 및 중증 2%)된 전체 임상시험 내 환자의 약동학적 분석에서 이 약의 유리체 내 투여 후 파리시맙 전신 약동학에 있어서 차이가 없는 것으로 나타났다.
신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
이 약의 간장애 환자에 대한 특정 연구는 수행되지 않았다. 그러나 대사는 단백질 가수분해를 통해 일어나고 간 기능에 의존하지 않기 때문에 이 환자군에서 특별한 고려는 필요하지 않다.
간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 유효성 연구는 진행되지 않았으며, 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 기타 특수 환자군에 대한 투여
이 약의 전신 약동학은 인종의 영향을 받지 않는다. 성별은 이 약의 전신 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 나타내지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.

11. 과량 투여
권장 용량보다 높은 용량에 대해서는 연구되지 않았다. 권장 주입량보다 많은 양을 과량 투여시 안압이 증가할 수 있다.
과량 투여된 경우 안압(IOP)을 모니터링하고, 치료하는 의사가 필요하다고 판단하는 경우 적절한 치료를 시작해야 한다.

12. 적용상의 주의
1) 투여 준비
이 약은 밀봉된 트레이에 든 무균 상태의 프리필드시린지와 침기(hub)에 여과기(필터)가 부착된 무균 30G x ½ 인치, ETW(Extra Thin Wall) 주사침(여과기부착침)을 포함한다. 프리필드시린지와 주사침은 일회용이다.
이 약은 2~8℃에서 냉장 보관한다. 얼리지 않는다. 흔들지 않는다.
투여 준비에 앞서, 프리필드시린지를 포함하는 밀봉된 트레이가 실온(20-25℃)에 도달하도록 한다. 차광을 위하여 프리필드시린지를 포함하는 밀봉된 트레이를 원래의 상자에 보관한다.
사용하기 전에, 프리필드시린지를 포함하는 밀봉된 트레이는 원래의 상자에 담은 채로 20-25℃의 실온에서, 최대 24시간 동안 보관할 수 있다.
이 약은 냉장고에서 꺼낸 후 투여 전에 육안으로 검사해야 한다.
이 약은 무균이고, 보존제가 없으며, 투명하거나 유백광을 띄는, 무색 내지 황갈색의

용액이다. 미립자, 흐림 또는 변색이 보이는 경우 그 프리필드시린지를 사용하지 않는다. 포장, 프리필드시린지 및/또는 주사침이 파손, 손상되었거나 사용기한이 지난 경우 사용하지 않는다.
주사침이 누락된 경우 사용하지 않는다.
손가락 그립을 주사기에서 분리 하지 않는다.
주사기마개가 루어 락에서 분리되어 있는 경우 사용하지 않는다.
유리체 내 주사 준비는 무균 상태에서 실시되어야 한다.
하나의 프리필드시린지는 권장 용량인 6 mg(0.05 mL)을 전달하기 위하여, 0.175 mL 내 21 mg의 파리시맙을 함유한다.

2) 투여 방법

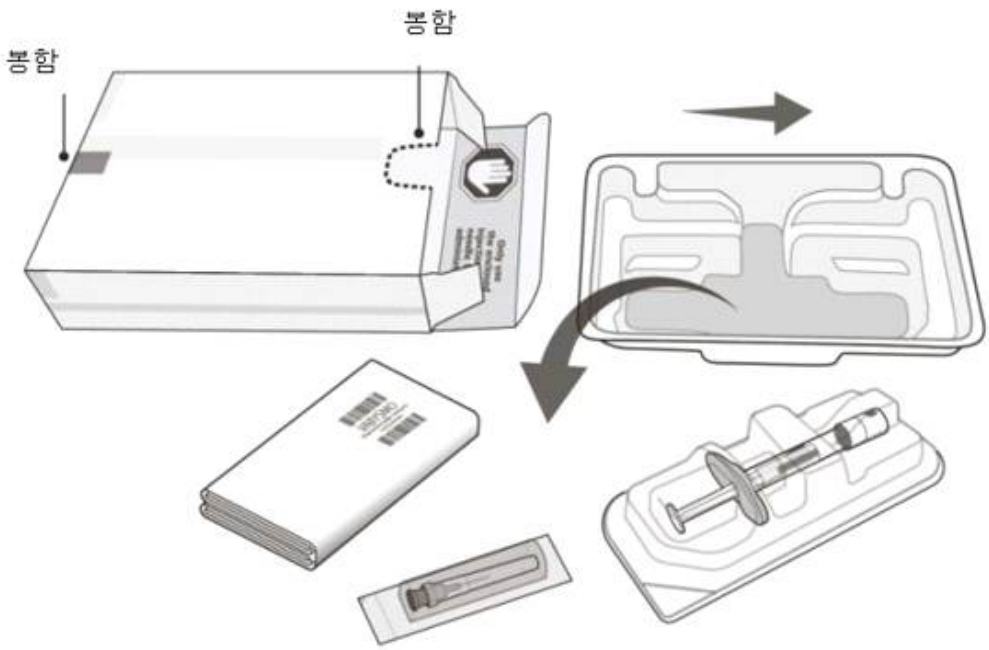
	구성품
	

그림 1

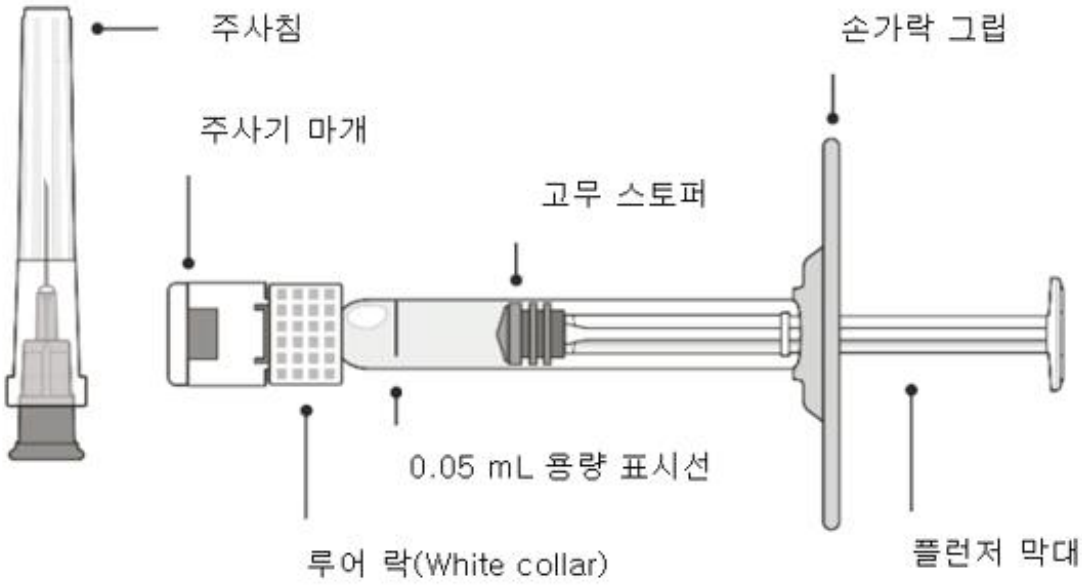


그림 2

트레이로부터 주사기를 꺼내는 단계(단계 1) 및 그 이후 모두 단계는 무균조작법을 사용하여 실시해야 한다.

참고: 용량은 반드시 0.05 mL 용량 표시선에 맞추어야 한다.

트레이 개봉 및 주사기 마개 제거	
1	주사기 트레이의 덮개를 벗겨내고 무균조작법을 사용하여 프리필드시린지를 꺼낸다.
2	주사기의 루어 락(White collar)을 잡고, 주사기 마개를 딴다(그림 3). 마개를 비틀어 따지 않는다.

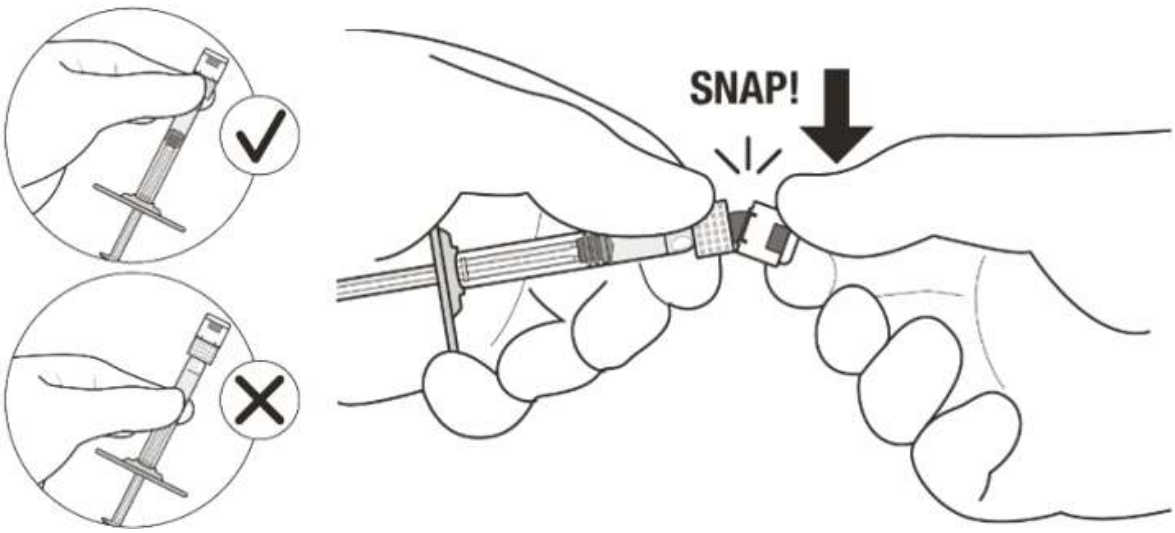


그림 3

주사침 부착	
3	무균조작법으로 주사침을 포장에서 꺼낸다.
4	무균조작법으로 주사침을 주사기의 루어 락(Luer lock)에 단단히 부착한다(그림 4)  그림4
5	주사침 마개를 똑바로 당겨 조심스럽게 제거한다.
기포(이동) 제거	
6	주사침이 위쪽을 향하도록 주사기를 잡고, 주사기에 기포가 있는지 확인한다.
7	기포가 있다면 기포가 위로 올라올 때까지 손가락으로 주사기를 가볍게 두드린다(그림 5)

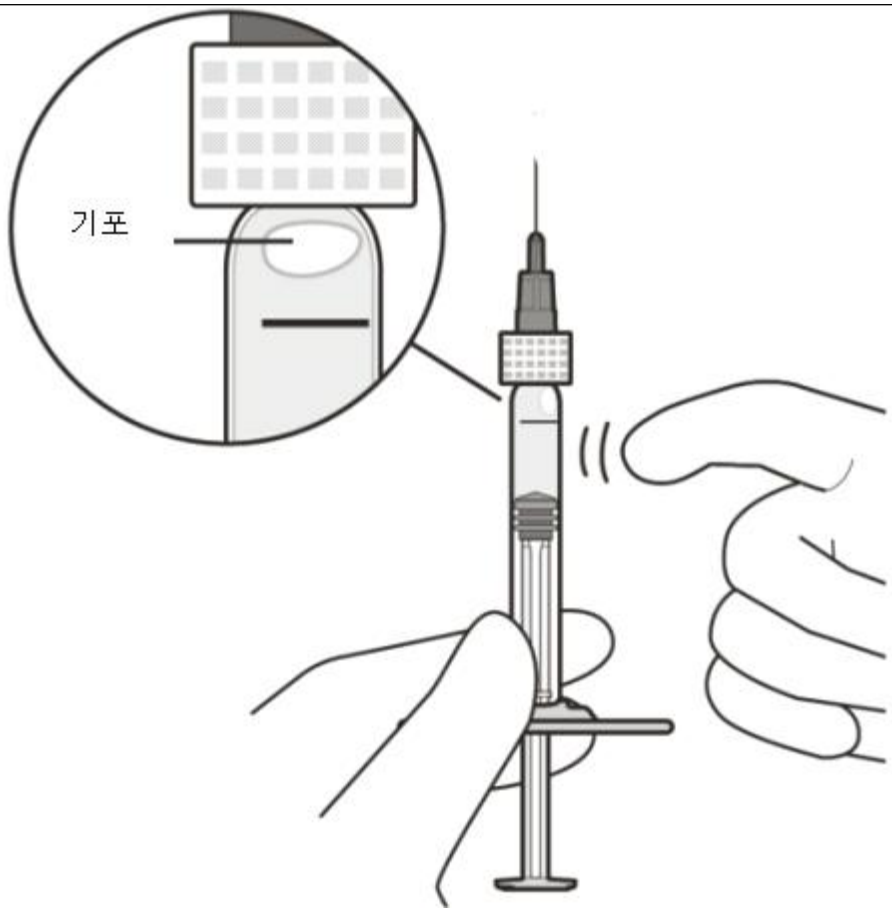


그림 5

기포 (배출) 제거 및 약물 용량 조절	
8	주사기를 눈높이로 들고 고무 스토퍼의 아래쪽 가장자리가 0.05 mL 용량 표시선과 일치될 때까지 플런저 막대를 천천히 민다(그림 6 참조). 이렇게 하면 공기와 여분의 용액이 배출되고 용량이 0.05 mL로 설정 된다. 초과 용량은 주사 전에 배출해야 한다. 과량투여를 피하기 위해 주사 용량은 0.05 mL 용량 표시선에 반드시 맞추어야 한다. 투여 준비 후 즉시 주사해야 한다.

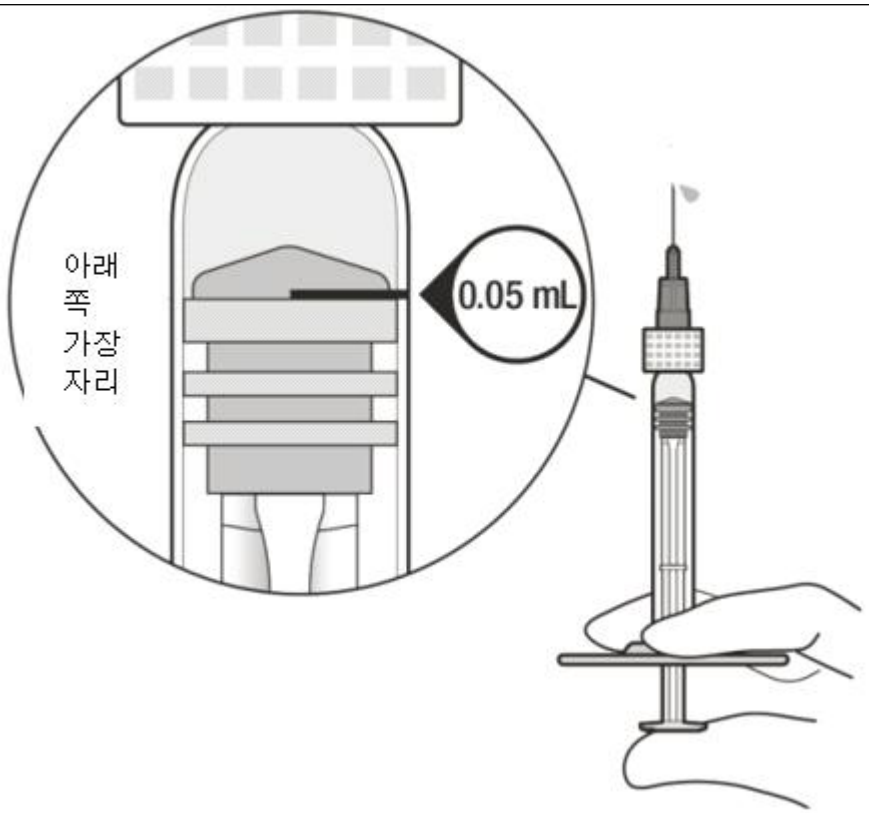


그림 6

주사 절차	
9	주사 절차는 무균 조건에서 실시해야 한다. 0.05 mL 용량이 주입되도록 고무 스토퍼가 주사기 끝에 도달할 때까지 천천히 주사한다. 주사침을 다시 마개로 덮거나 주사기에서 분리해서는 안 된다. 미사용 의약품이나 폐기물은 관련 절차에 따라 폐기한다.

3) 배합적합성

적합성 연구가 없는 경우, 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 2~8 ° C에서 냉장 보관한다. 얼리지 않는다. 흔들지 않는다.
2) 차광을 위하여 프리필드시린지를 포함하는 밀봉된 트레이를 원래의 상자에 보관한다.
3) 사용하기 전, 프리필드시린지를 포함하는 밀봉된 트레이는 원래의 상자에 담은

채로 20-25℃의 실온에서, 최대 24시간 동안 보관할 수 있다. 투여 준비 후 즉시 투여해야 한다.

4) 주사침과 주사기는 절대 재사용해서는 안된다.

5) 주사 후 사용하지 않은 의약품은 반드시 폐기한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 Ang-2 및 혈관내피성장인자 A(VEGF-A) 모두를 중화함으로써 두가지 다른 경로의 억제를 통해 작용하는 인간화 이중 특이성 면역글로불린 G1(IgG1) 항체이다. Ang-2는 내피의 불안정화, 혈관주위세포 소실, 그리고 병리학적 혈관형성을 촉진하여 혈관의 불안정을 일으키고 따라서 혈관의 누출 및 염증을 강화한다. 이는 VEGF-A의 활성에 대해 혈관을 민감하게 하여 추가적인 혈관의 불안정화를 초래하기도 한다. Ang-2 및 VEGF-A는 상승적으로 혈관의 투과도를 높이고 신생 혈관 증식을 자극한다.

Ang-2 및 VEGF-A에 대한 이중 억제로 이 약은 혈관의 투과도 및 염증을 줄이고 병리학적 혈관형성을 억제하며 혈관의 안정성을 복원한다.

약력학:

6건의 3상 임상시험에서 7일째부터 안구의 유리형 Ang-2 및 유리형 VEGF-A 농도가 베이스라인 중앙값 대비 감소한 것으로 관찰되었다.

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 한 3상 시험(TENAYA, LUCERNE)에서 질환 활성 평가 시점(20주째 및 24주째)에서의 치료 결정을 위해 객관적이고 미리 명시한 시각적 및 해부학적 기준과 치료하는 의사의 임상적 평가를 사용하였다.

이 약의 베이스라인 대비 48주째에서 평균 중심영역두께(CST)의 감소가 관찰되었으며 이는 애플리버셉트로 관찰된 것과 비슷하였다. 베이스라인부터 1차 평가변수 방문까지의 평균 CST 감소(40~48주째에 평균을 냄)는 각각 TENAYA 및 LUCERNE에서 매 16주(Q16W)까지 투여한 이 약의 경우 -137㎛와 -137㎛였고, 애플리버셉트의 경우 -129㎛ 및 -131㎛였다. 이러한 평균 CST 감소는 2년간 유지되었다.

망막내액(IRF), 망막하액(SRF), 그리고 색소상피박리(PED)의 감소에 대한 이 약 및 애플리버셉트의 효과는 비슷하였다. IRF, SRF 및 PED에서의 이러한 감소는 2년간(104~108주째) 유지되었다.

48주째에 치료군 전반에서 베이스라인 대비 총 CNV 병변 영역의 변화와 CNV 누출 영역의 감소는 비슷하였다.

당뇨병성 황반부종

당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 3상 시험(YOSEMITE 및 RHINE)에서 황반부종과 관련된 해부학적 매개변수가 치료 결정을 이끄는 질환 활성 평가의 일환이었다.
베이스라인부터 1차 평가변수 방문까지 CST의 평균 감소(48~56주째에 평균을 냄)는 YOSEMITE에서 이 약의 Q8W 및 Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여로 치료를 받은 환자에서 -207μm 및 -197μm였던 데 비해 애플리버셉트 Q8W 환자에서는 -170μm였으며 RHINE에서의 결과는 각각 -196μm, -188μm 및 -170μm였다. 이러한 평균 CST 감소는 2년간 유지되었다.
시험 2건 모두에서 2년간 애플리버셉트 군과 비교시 두 가지의 이 약 치료군에서 더 큰 환자 비율의 IRF의 부재 및 당뇨병성 황반부종의 부재(325μm 미만의 CST에 이르는 것이라고 정의함)를 나타냈다.
망막 정맥 폐색
망막분지 정맥 폐색(BALATON) 및 중심/절반 망막 정맥 폐색(COMINO) 환자를 대상으로 한 3상 시험에서, 이 약을 4주간격(Q4W)으로 투여 시 베이스라인부터 24주째까지 평균 CST가 감소하는 것으로 관찰되었다. 이는 애플리버셉트 4주간격 투여(Q4W)에서 관찰된 것과 비슷한 결과이다. BALATON에서 베이스라인부터 24주째까지의 평균 CST 감소는 이 약 투여군에서 311.4㎛이고, 애플리버셉트 투여군에서 304.4㎛이다. COMINO에서는 이 약 Q4W 투여군에서 461.6㎛이고, 애플리버셉트 Q4W 투여군에서 448.8㎛ 이었다.
최대 Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여 요법으로 전환 되었을 때, 환자의 CST는 72주째까지 감소가 유지되었다.
이 약 및 애플리버셉트 치료군에서 모두 비슷한 비율의 환자들이 24주에 걸쳐 IRF의 부재, SRF의 부재 및 황반부종의 부재(325μm 미만의 CST에 이르는 것으로 정의)를 나타냈다.
최대 Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여 요법으로 전환 되었을 때, 이러한 결과는 72주째까지 유지되었다.
2) 약동학적 정보
(1) 흡수
이 약은 눈에서 국소적인 효과를 발휘하기 위해 유리체 내(IVT) 투여한다. 다른 투여 경로로 수행한 임상시험은 없었다.
집단 약동학적 분석(신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 포함, 2,246명)을 근거로 최고 유리형(VEGF-A 및 Ang-2에 결합하지 않은) 파리시맙 혈장 농도(Cmax)는 투여한 지 2일가량 후에 나타날 것으로 추정된다. 평균(±표준편차) 혈장 Cmax는 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 환자에서 각각 0.23(0.07)μg/mL 및 0.22(0.07)μg/mL로 추정된다. 반복 투여한 후 평균 혈

장 유리형 파리시맙 최저 농도는 8주간격(Q8W) 투여의 경우에서 0.002~0.003μg/mL 일 것으로 예측된다.
이 약은 0.5mg~6mg의 용량 범위에 걸쳐 용량 비례적인 약동학(Cmax 및 AUC에 근거함)을 보였다. 월 1회 투여한 이후 유리체 또는 혈장에서 이 약의 축적은 명백하지 않았다.
신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성, 당뇨병성 황반부종 및 망막 정맥 폐색에 의한 황반부종 환자(N=2,977)의 약동학 분석 결과, 이 약의 약동학은 nAMD, DME 및 RVO 환자에서 비슷했다.
(2) 분포
최고 혈장 유리형 파리시맙 농도는 방수 및 유리체액보다 각각 약 600배 및 6,000배 더 낮을 것으로 예상된다. 따라서 전신적인 약력학적 효과 가능성은 낮으며, 이는 임상시험에서 이 약의 치료로 혈장의 유리형 VEGF 및 Ang-2 농도가 유의하게 달라지지 않는 것에 의해 더 뒷받침된다.
집단 약동학적 분석을 통해 이 약의 안구 또는 전신 약동학 각각에 미치는 나이 및 체중의 영향이 나타난 바 있다. 2가지 영향 모두 임상적으로 의미 있지 않다고 여겨졌으며 용량 조절은 필요하지 않다.
혈장에서 Ang-2 또는 VEGF-A의 명확한 억제는 관찰되지 않았다.
(3) 대사
단클론 항체는 주로 분해 대사에 의해 청소되기 때문에, 이 약의 대사는 직접적으로 연구되지 않았다.
(4) 제거
이 약의 추정된 평균 겉보기 전신 반감기는 유리체 내(IVT) 투여한 후 7.5일이다.
3) 임상시험 정보
신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료
이 약의 안전성 및 유효성은 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림, 활성 대조약 대조 시험 2건 TENAYA 및 LUCERNE에서 평가하였다. 총 1,329명의 환자가 이 시험에 등록되었고, 1,135명(85%)의 환자가 112주째까지 연구를 완료했다. 총 1,326명의 환자가 적어도 한 번의 투여를 받았다(이 약의 경우 664명). 환자 나이의 범위는 50세부터 99세까지였으며, 평균은 75.9세였다.
시험 2건 모두에서 환자는 다음과 같은 2가지 치료군 중 한 개의 군에 1:1의 비로 무작위 배정되었다:
- 초기 월 1회 투여 4번 후에 16주간격(Q16W)까지의 이 약 6mg
- 초기 월 1회 투여 3번 후에 8주간격(Q8W)의 애플리버셉트 2mg

첫 4번의 월 1회 투여(0주째, 4주째, 8주째 및 12주째) 후 이 약 치료군에 무작위 배

정된 환자는 객관적이고 미리 명시된 시각적 및 해부학적 기준과 치료하는 의사의 임상적 평가를 이용한 20주째 및 24주째의 질환 활성 평가를 근거로 Q16W, 12주간격(Q12W) 또는 Q8W의 투여를 받았다. 환자는 보조요법 없이 60주째까지 이러한 고정 투여 간격을 유지했다. 60주째부터 이 약 치료군의 환자들은 조절 가능한 투여 요법으로 전환되어, 미리 명시된 시각적 및 해부학적 질병 활성 기준의 자동화된 객관적 평가를 기반으로 투여 간격을 최대 4주 단위로 증가하거나(Q16W까지) 또는 최대 8주 단위(Q8W까지)로 줄일 수 있었다. 애플리버셉트 군의 환자들은 시험 기간 내내 Q8W 투여를 유지했다. 시험 2건 모두에서 기간은 112주였다.

일차 유효성 평가변수는 조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구(ETDRS) 글자 점수로 측정되는 40주째, 44주째, 그리고 48주째의 평균에 근거한 베이스라인 대비 최대 교정 시력(BCVA)의 변화였다. 시험 2건 모두에서 1년째에 이 약으로 Q16W까지의 치료를 받은 환자는 애플리버셉트 Q8W로 치료를 받은 환자와 비교하여 비열등한 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화를 나타냈다. 두 치료군에서 112주째까지 베이스라인 대비 의미있는 시력 향상이 나타났다. 두 시험의 자세한 결과는 아래의 표 2, 그림 7 및 그림 8에 기재되어 있다.

TENAYA 및 LUCERNE에서 48주째에 각기 다른 치료 간격의 환자 비율은 다음과 같았다:

- Q16W: 46%, 45%
- Q12W: 34%, 33%
- Q8W: 20%, 22%

TENAYA 및 LUCERNE에서 112주째에 각기 다른 치료 간격의 환자 비율은 다음과 같았다:

- Q16W: 59%, 67%
- Q12W: 15%, 14%
- Q8W: 26%, 19%

표 2. TENAYA 및 LUCERNE에서 일차 평가변수 방문[a] 및 2년[b]에서의 유효성 결과

유효성 결과	TENAYA				LUCERNE			
	1년		2년		1년		2년	
	이 약 Q16W까지 N=334	애플리버셉트 Q8W N=337	이 약 Q16W까지 N=334	애플리버셉트 Q8W N=337	이 약 Q16W까지 N=331	애플리버셉트 Q8W N=327	이 약 Q16W까지 N=331	애플리버셉트 Q8W N=327
베이스라인 대비	5.8 (4.6, 7.1)	5.1 (3.9, 6.4)	3.7 (2.1, 5.4)	3.3 (1.7, 4.9)	6.6 (5.3, 7.8)	6.6 (5.3, 7.8)	5.0 (3.4, 6.6)	5.2 (3.6, 6.8)

ETDRS 글자 점수로 측정된 BCVA의 평균 변화(95% CI)								
LS 평균의 차이 (95% CI)	0.7 (-1.1, 2.5)		0.4 (-1.9, 2.8)		0.0 (-1.7, 1.8)		-0.2 (-2.4, 2.1)	

[a]40주째, 44주째 및 48주째의 평균, [b]104주째, 108주째, 112주째의 평균

BCVA: Best Corrected Visual Acuity(최대교정시력)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구)

CI: Confidence Interval(신뢰 구간)

LS: Least Square(최소 제곱)

그림 7. TENAYA에서 베이스라인부터 112주째까지 시력의 평균 변화

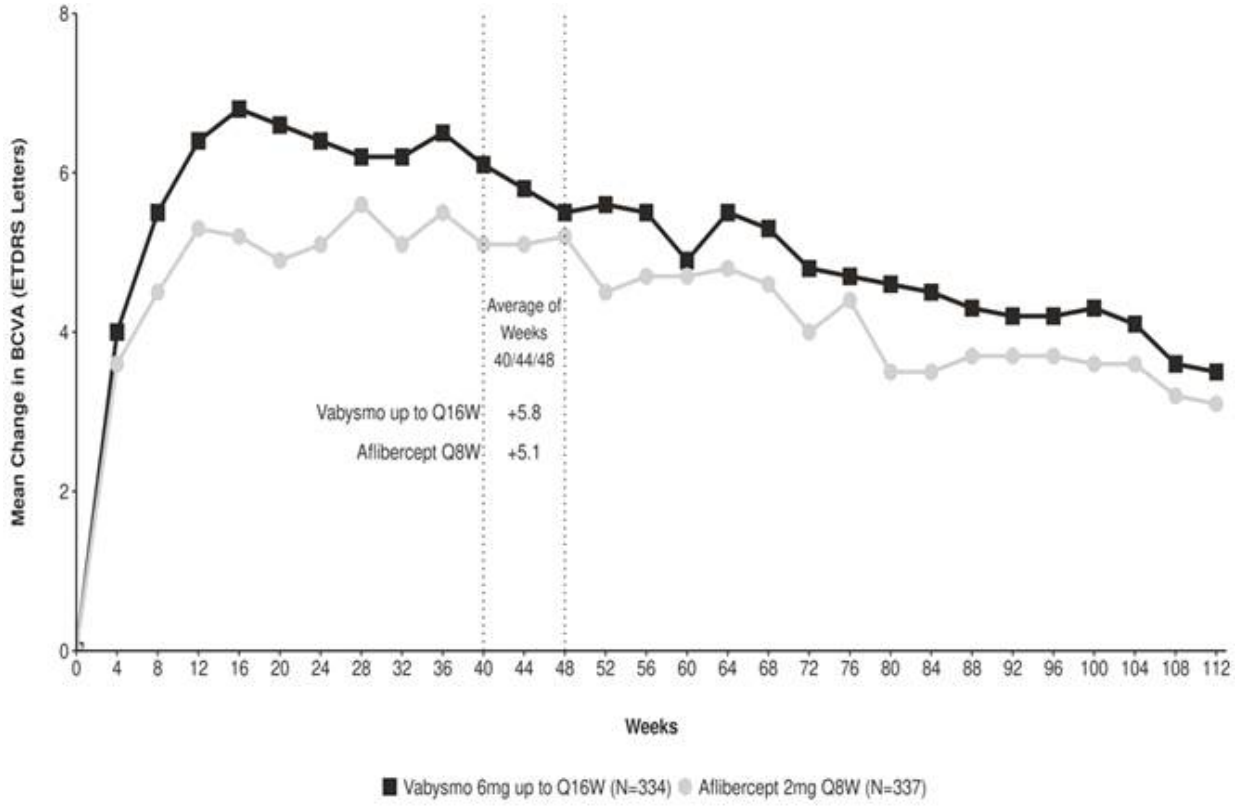
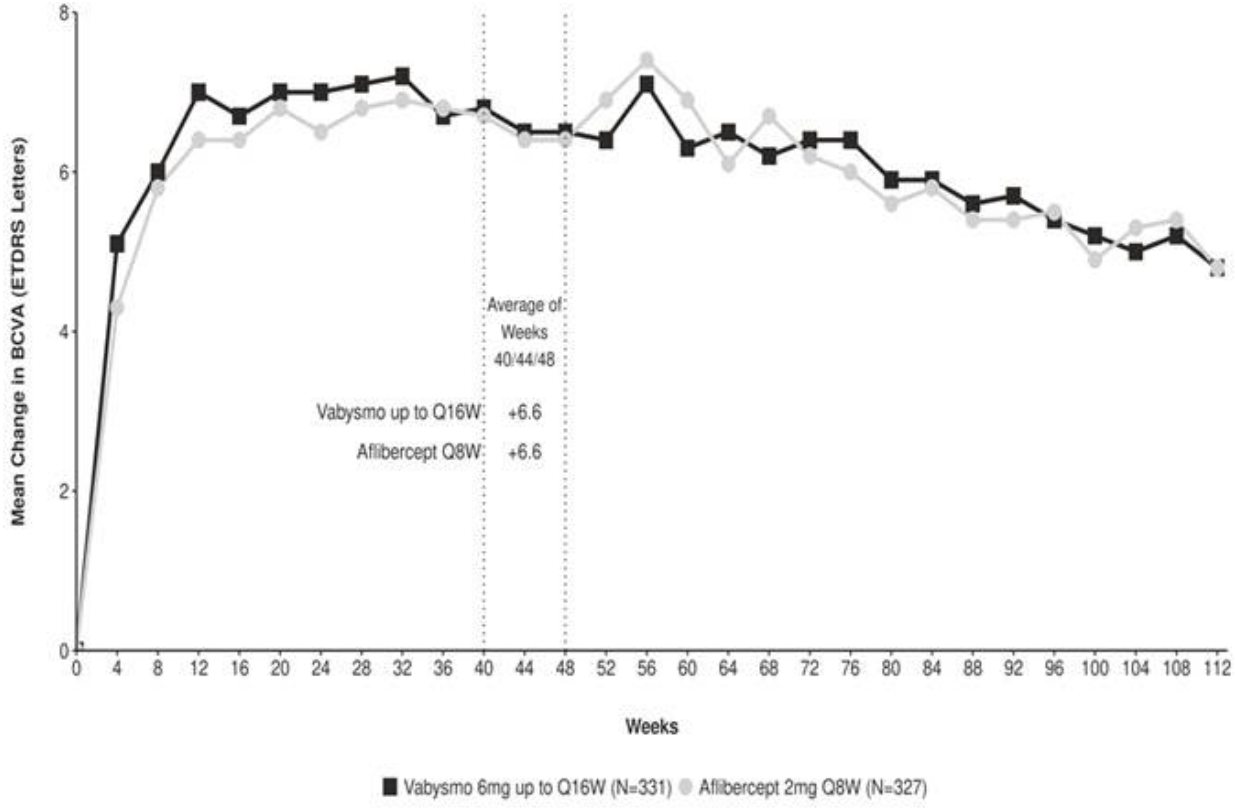


그림 8. LUCERNE에서 베이스라인 시부터 112주째까지 시력의 평균 변화



TENAYA 및 LUCERNE 모두에서 60주째의 베이스라인 BCVA 및 CST 대비 개선은 2가지 치료군 전체에 걸쳐 비슷했으며, 48주째에 보인 것과 일관되었다.

60주째에 TENAYA 및 LUCERNE 환자의 46%가 Q16W 간격이었다. 이 중 두 시험에서 69%의 환자가 간격 감소 없이 112주째까지 Q16W를 유지했다.

60주째에 TENAYA 및 LUCERNE 환자의 각각 80% 및 78%가 Q12W 이상의 간격(Q16W또는 Q12W)이었다. 이 중 각각 67% 및 75%의 환자가 Q12W 미만의 간격 감소 없이 112주째까지 Q12W 이상의 간격을 유지했다.

60주째에 TENAYA 및 LUCERNE 환자의 33%가 Q12W 간격이었다. 이 중 TENEYA와 LUCERNE의 환자는 각각 3.2%와 0%로 112주째까지 Q12W 간격을 유지했다.

60주째에 TENAYA와 LUCERNE 환자의 각각 20% 및 22%가 Q8W 간격을 유지했다. 이 중 TENAYA와 LUCERNE의 각각 34% 및 30%는 112주째까지 Q8W 요법을 유지했다.

각각의 시험에서 평가 가능한 모든 하위군(예: 나이, 성별, 인종, 베이스라인 시력, 병변 유형, 병변 크기), 그리고 통합 분석에서의 유효성 결과는 전체 집단의 결과와 일관되었다.

당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료

이 약의 안전성 및 유효성은 당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 2년간의 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림, 활성 대조약 대조 시험 2건(YOSEMITE 및 RHINE)에서

평가하였다. 총 1,891명의 환자가 이 2 건의 시험에 등록되었으며 1,622명(86%)의 환자가 100주차까지 연구를 완료했다. 총 1,887명의 환자가 56주째까지 적어도 한번의 투여 치료를 받았다(이 약의 경우 1,262명). 환자 나이는 24세부터 91세까지의 범위에 이르렀으며 평균은 62.2세였다. 전체 집단에는 항-VEGF 치료를 받은 적이 없는 환자(78%)와 시험에 참여하기 전 VEGF 억제제로 이전에 치료를 받았던 적이 있는 환자(22%)가 모두 포함되었다. 시험 2건 모두에서 환자는 다음과 같은 3가지 치료 요법군 중 한 가지 군에 1:1:1의 비로 무작위 배정되었다:

- 첫 6번의 월 1회 투여 후에 Q8W의 이 약 6mg
- 첫 4번의 월 1회 투여 후에 4주, 8주, 12주 또는 16주 간격으로 실시된 Q16W까지 조절 가능한 이 약 6mg
- 첫 5번의 월 1회 투여 후에 Q8W의 애플리버셉트 2mg

Q16W의 조절 가능한 투여군은 표준화된 치료 및 연장 접근법(treat-and-extend approach)에 따라 투여하였다. 투여 간격은 해부학적 및/또는 시력 검사 결과에 따라 4주 단위로 증가하거나 4주 또는 8주 단위로 줄일 수 있었다.

시험 2건 모두에서 ETDRS 글자 점수로 측정된 1년째의 베이스라인 대비 BCVA 변화(48주째, 52주째, 그리고 56주째 방문의 평균)로 정의된 일차 평가변수에 있어 유효성이 입증되었다. 시험 2건 모두에서 1년째에 Q16W까지의 이 약으로 치료를 받은 환자가 애플리버셉트 Q8W로 치료를 받은 환자와 비교하여 비열등한 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화를 나타냈고, 이러한 시력 향상은 2년간 유지되었다.

첫 4 번의 월 1회 투여 후, Q16W까지 조절 가능한 이 약 치료군의 환자는 96주째까지 총 투여를 최소 6회에서 최대 21회까지 받았다. YOSEMITE 및 RHINE에서 52주째에 Q16W까지 조절 가능한 이 약 치료군의 환자 중 각각 74% 및 71%가 Q16W 또는 Q12W 투여 간격을 이루었다(53% 및 51%는 Q16W, 21% 및 20%는 Q12W). YOSEMITE 및 RHINE에서 이 환자들 중 75% 및 84%는 96주째까지 Q12W 미만의 간격 감소 없이 ≥Q12W 투여를 유지했고, 52주째에 Q16W를 투여 받은 환자 중 70% 및 82%가 96주째까지 간격 감소 없이 Q16W 투여를 유지했다. 96주째에서 Q16W까지 조절 가능한 이 약 치료군의 환자 중 78%가 두 연구에서 Q16W 또는 Q12W 투여 간격을 유지했다(Q16W는 60% 및 64%, Q12W는 18% 및 14%). YOSEMITE 및 RHINE에서 환자 중 4% 및 6%는 Q8W로 연장되었고 96주째까지 ≤Q8W 투여 간격을 유지하였으며, 각각 3% 및 5%만 96주째까지 Q4W 투여를 받았다.

YOSEMITE 및 RHINE 시험에 대한 주요평가변수 결과는 아래 표 3과 그림 9 및 10에 기재되어 있다.

표 3. YOSEMITE 및 RHINE에서 1년에서의 일차 평가변수 방문[a] 시 및 2년[b]에서의 유효성 결과

유효성 결과	YOSEMITE	RHINE

	1년			2년			1년			2년		
	이 약 Q8W N=315	Q16W 까지 조절 가능한 이 약 투여 N=313	애플리 버셉트 Q8W N=312	이 약 Q8W N=315	Q16W 까 지 조 절 가능한 이 약 투여 N=313	애플리 버셉트 Q8W N=312	이 약 Q8W N=317	Q16W 까지 조절 가능한 이 약 투여 N=319	애플리 버셉트 Q8W N=315	애 플 리 버 셉 트 Q8W N=317	Q16W 까 지 조 절 가능한 이 약 투여 N=319	애플리 버셉트 Q8W N=315
베 이 스 라 인 대비 ETDRS 글자 점수로 측정된 BCVA 의 평균 변화 (1년 97.5% CI 및 2년 95% CI)	10.7 (9.4, 12.0)	11.6 (10.3, 12.9)	10.9 (9.6, 12.2)	10.7 (9.4, 12.1)	10.7 (9.4, 12.1)	11.4 (10.0, 12.7)	11.8 (10.6, 13.0)	10.8 (9.6, 11.9)	10.3 (9.1, 11.4)	10.9 (9.5, 12.3)	10.1 (8.7, 11.5)	9.4 (7.9, 10.8)
LS 평균의 차이(1년 97.5% 및 2년 95% CI)	-0.2 (-2.0, 1.6)	0.7 (-1.1, 2.5)		-0.7 (-2.6, 1.2)	-0.7 (-2.5, 1.2)		1.5 (-0.1, 3.2)	0.5 (-1.1, 2.1)		1.5 (-0.5, 3.6)	0.7 (-1.3, 2.7)	

[a]48주째, 52주째, 56주째의 평균, [b]92주째, 96주째, 100주째의 평균

BCVA: Best Corrected Visual Acuity(최대교정시력)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구)

CI: Confidence Interval(신뢰 구간)

LS: Least Square(최소 제곱)

그림 9. YOSEMITE에서 베이스라인 시부터 2년째(100주째)까지 시력의 평균 변화

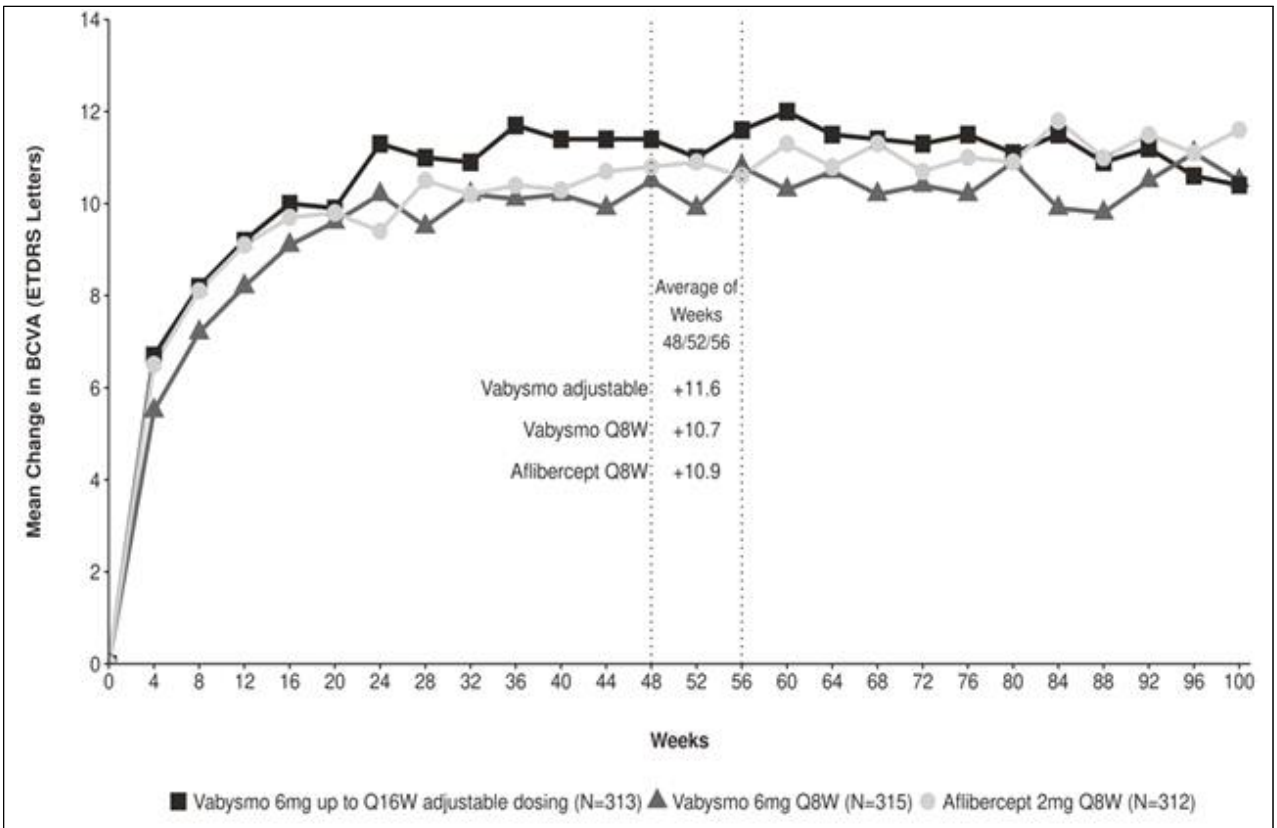
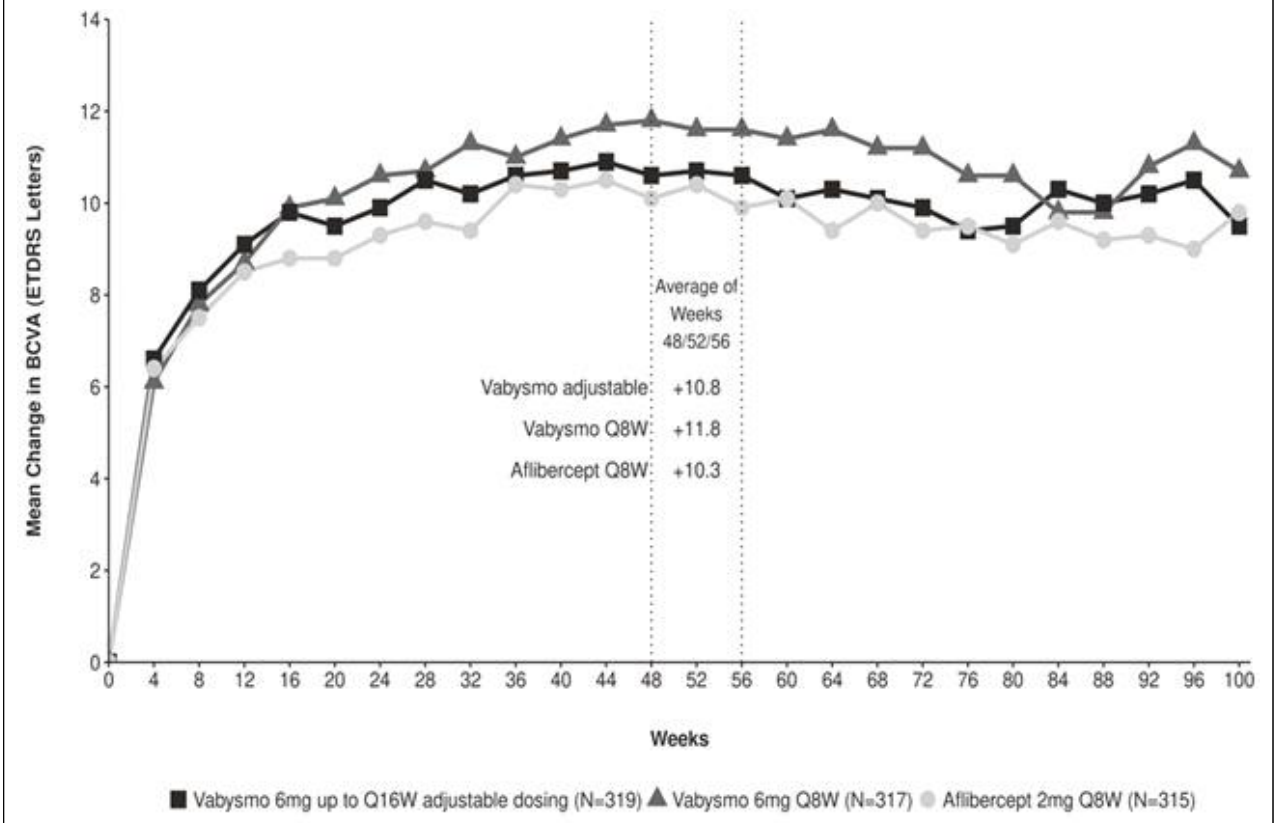


그림 10. RHINE에서 베이스라인 시부터 2년째(100주째)까지 시력의 평균 변화



각각의 시험에서 시험에 참여하기 전 항-VEGF 치료를 받은 적이 없었던 환자 및

나머지 평가 가능한 하위군 모두(예: 나이, 성별, 인종, 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 시력)의 유효성 결과는 전체 집단의 결과와 일관되었다.

당뇨병성 황반변성 시험에 있어 부가적인 핵심 유효성 결과는 베이스라인부터 52주째까지 조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구 당뇨병성 망막병증 중증도 척도(ETDRS-DRSS)의 변화였다. 시험 YOSEMITE 및 RHINE에 등록된 환자 1,891명 중 당뇨병성 망막병증 평가변수에 대해 각각 환자 708명 및 720명을 평가할 수 있었다.

베이스라인에서의 ETDRS-DRSS 점수는 10점부터 71점까지였다.

환자 중 대부분인 약 60%는 베이스라인에서 중등증 내지 중증의 비증식성 당뇨병성 망막병증(DRSS 43/47/53)을 나타냈다.

52주째 및 96주째에 베이스라인 대비 2단계 이상인 ETDRS-DRSS 개선 분석에서 나온 결과는 아래 표 4에 나타나 있다.

표 4. YOSEMITE 및 RHINE에서 52주째 및 96주째에 베이스라인 대비 ETDRS-DRSS 점수의 2단계 이상 개선을 이루었던 환자의 비율(당뇨병성 망막 병증 평가 가능 집단)

	YOSEMITE						RHINE					
	52주			96주			52주			96주		
	이 약 Q8W n=237	Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여 n=242	애플리버셉트 Q8W n=229	이 약 Q8W n=220	Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여 n=234	Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여 n=234	이 약 Q8W n=231	Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여 n=251	애플리버셉트 Q8W n=238	이 약 Q8W n=214	Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여 n=228	애플리버셉트 Q8W n=203
베이스라인 대비 ETDRS-DRSS 개선이 2단계 이상인 환자의 비율 (CMH 가중 비율)	46.0%	42.5%	35.8%	51.4%	42.8%	42.2%	44.2%	43.7%	46.8%	53.5%	44.3%	43.8%
가중 차이 (1년 97.5% CI, 2년 95% CI)	10.2% (0.3%, 20.0%)	6.1% (-3.6%, 15.8%)		9.1% (0.0%, 18.2%)	0.0% (-8.9%, 8.9%)		-2.6% (-12.6%, 7.4%)	-3.5% (-13.4%, 6.3%)		9.7% (0.4%, 19.1%)	0.3% (-8.9%, 9.5%)	

ETDRS-DRSS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale(조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구 당뇨병성 망막병증 중증도 척도)

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel method(코크란-맨텔-핸젤 방법), 즉 이원성 결과와의 연관성에 대한 추정치를 생성하며 범주형 변수를 평가하기 위해 사용되는 통계 검

정.
CI: Confidence Interval(신뢰 구간)
주: 애플리버셉트 군에 대한 CMH 가중 %는 이 약 Q8W 대 애플리버셉트 비교와 관련하여 제시되어 있지만, 조절 가능한 이 약 대 애플리버셉트 비교와 관련된 해당하는 CMH 가중 %는 위에 나타난 것과 유사하다.
망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료
이 약의 안전성 및 유효성은 망막분지 정맥 폐색 또는 중심/절반 망막 정맥 폐색에 의한 황반 부종 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림, 72주 장기 시험 2건(망막분지 정맥 폐색 [BALATON] 및 중심/절반 망막 정맥 폐색 [COMINO])에서 평가하였다. 활성 비교 가능한 데이터는 6개월까지이다.
총 1,282명의 환자(BALATON 553명, COMINO 729명)가 이 시험에 등록되었고, 1,276명의 환자가 24주째까지 적어도 한 번의 투여 치료를 받았다(이 약의 경우 641명).
시험 2건 모두에서, 환자들은 두 치료 요법군 중 한 가지 군에 1:1의 비로 무작위 배정되었다:
- 4주 간격(Q4W)으로 이 약 6mg 6개월 연속 투여
- 4주 간격(Q4W)으로 애플리버셉트 2mg 6개월 연속 투여

첫 6 번의 월 1회 투여 후, 처음에 2 mg 애플리버셉트 치료군에 무작위 배정된 환자는 이 약 6 mg 치료군으로 이동하여 최대 Q16W까지 조절 가능한 투여 요법을 받을 수 있었다. 투여 간격은 미리 명시한 시각적 및 해부학적 질환 활성 기준의 자동화된 객관적 평가에 근거하여, 최대 Q16W까지 4주 단위로 늘리거나 줄일 수 있었다(4주, 8주, 12주, 16주).
시험 2건 모두 일차 평가변수에서 유효성을 보여주었다. 일차 평가변수는 24주째에 베이스라인 대비 BCVA 변화(ETDRS 글자 점수로 측정)로 정의된다. 두 연구에서, 이 약을 4주 간격(Q4W)으로 투여받은 환자는 24주째 시점에서 애플리버셉트 Q4W 투여 환자와 비교하여 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화가 비열등하고, 이러한 시력 향상은 환자들이 이 약 Q16W 조절 가능한 투여 요법으로 전환한 72주째까지 유지되었다.
BALATON 및 COMINO에서, 이 약 6mg을 최대 Q16W까지 조절 가능한 투여 요법으로 투여 받은 환자의 81.5% 및 74.0%가 각각 Q16W 또는 Q12W 투여 간격을 달성했다. 이러한 환자 중 72.1%와 61.6%가 최소 1회 이상 Q12W 투여 간격을 완료했고, 68주째까지 Q12W 미만으로의 감소 없이 Q16W 또는 Q12W 투여 간격을 유지했다. BALATON 및 COMINO에서 1.2% 및 2.5%의 환자는 68주째까지 Q4W 투여만 받았다.
두 시험의 자세한 결과는 아래의 표 5, 그림 11 및 그림 12에 기재되어 있다.
표 5. BALATON과 COMINO에서 24주째 일차 평가변수 방문 및 연구 종료 시 유효성 결과

유효성 결과	BALATON				COMINO			
	24 주		72 주[a]		24 주		72 주[a]	
	이약 n=276	애플리버셉트 n=277	T&E 시점까지 이약 Q4W n=276	T&E 시점까지 애플리버셉트 Q4W n=277	이약 n=366	애플리버셉트 n=363	T&E 시점까지 이약 Q4W n=366	T&E 시점까지 애플리버셉트 Q4W n=363
베이스라인 대비 ETDRS 글자 점수로 측정된 BCVA의 평균 변화(95% CI)	16.9 (15.7, 18.1)	17.5 (16.3, 18.6)	18.1 (16.9, 19.4)	18.8 (17.5, 20.0)	16.9 (15.4, 18.3)	17.3 (15.9, 18.8)	16.9 (15.2, 18.6)	17.1 (15.4, 18.8)
LS 평균 차이 (95% CI)	-0.6 (-2.2, 1.1)				-0.4 (-2.5, 1.6)			
베이스라인 대비 15자 이상의 효과를 보인 환자의 비율(CMH 가중 비율, 95% CI)	56.1% (50.4%, 61.9%)	60.4% (54.7%, 66.0%)	61.5% (56.0%, 67.0%)	65.8% (60.3%, 71.2%)	56.6% (51.7%, 61.5%)	58.1% (53.3%, 62.9%)	57.6% (52.8%, 62.5%)	59.5 (54.7%, 64.3%)
CMH 가중치 차이%(95% CI)	-4.3% (-12.3%, 3.8%)				-1.5% (-8.4%, 5.3%)			

[a]64, 68, 72 주째의 평균

BCVA: Best Corrected Visual Acuity(최대교정시력)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구)

CI: Confidence Interval(신뢰 구간)

LS: Least Square(최소 제곱)

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel method; 이진 결과와의 연관성에 대한 추정치를 생성하고 범주형 변수의 평가에 사용되는 통계 시험법

그림 11. BALATON에서 베이스라인부터 72주째까지의 평균 시력 변화

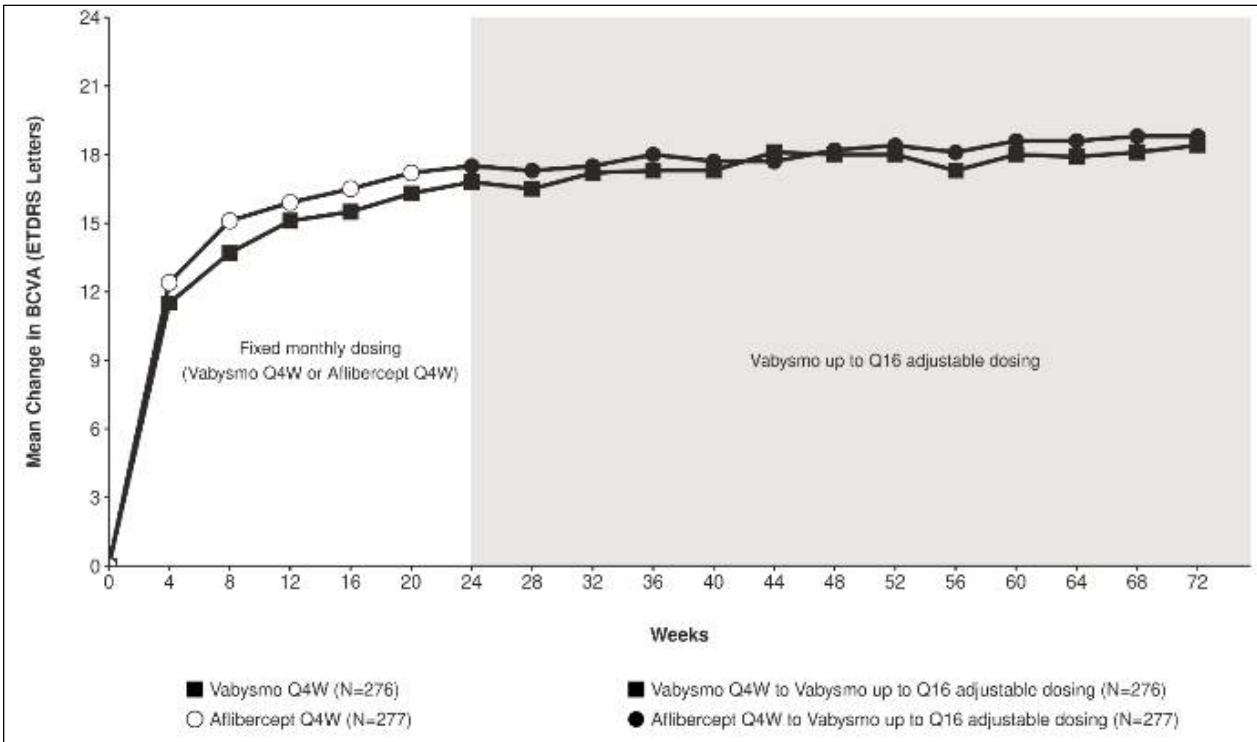
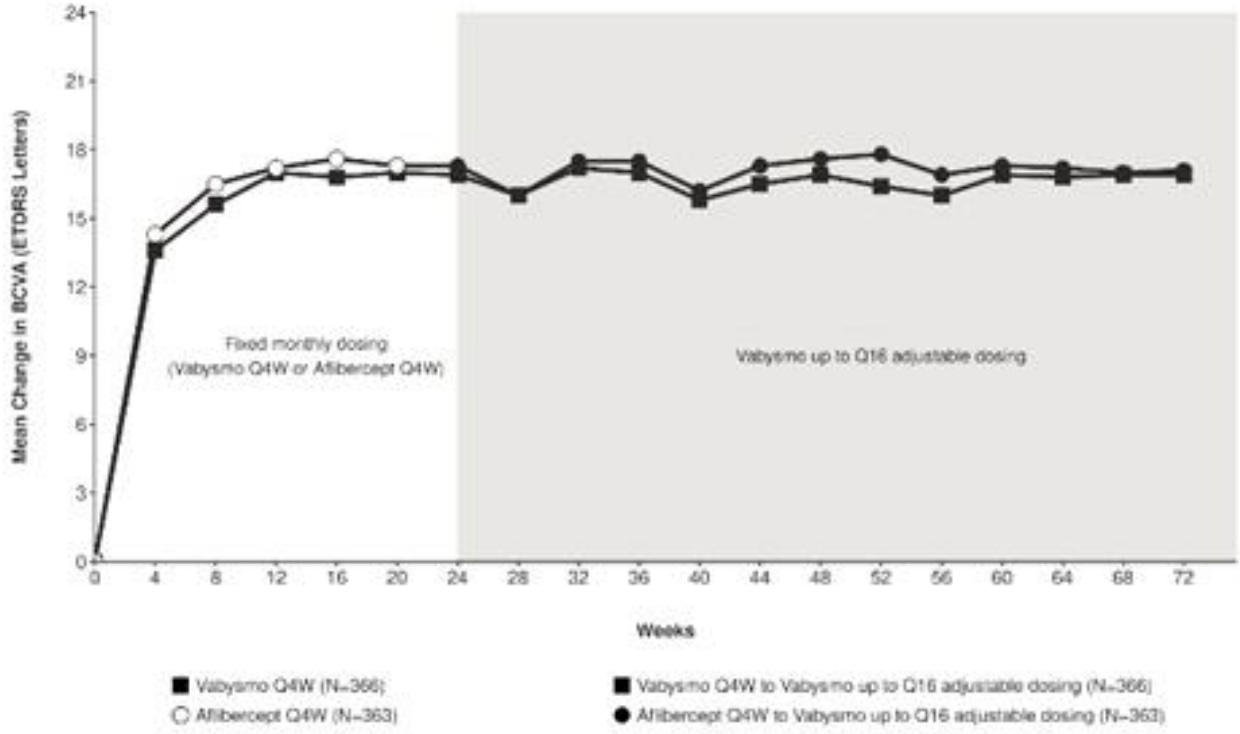


그림 12. COMINO에서 베이스라인부터 72주째까지의 평균 시력 변화



4) 비임상

(1) 발암성

이 약에 대한 발암성시험은 수행되지 않았다.

(2) 유전독성

이 약의 돌연변이 유발 가능성을 확립하기 위한 시험은 수행되지 않았다.
(3) 수태능 장애
이 약을 사용한 6개월의 사이노몰거스 원숭이 대상 시험에서 수태능에 미치는 영향이 관찰되지 않았다.
(4) 생식 독성
임신한 사이노몰거스 원숭이에서 최대 인체 노출의 500배 이상의 혈청 노출(Cmax)를 초래하는 이 약의 정맥주사는 발달 독성 또는 최기형성을 유발하지 않았으며, 태반의 무게 또는 구조에 영향을 미치지 않았으나, 약리학적 효과에 근거하여 이 약은 잠재적으로 최기형성 및 배/태자 독성이 있는 것으로 간주된다. 이 약을 눈에 투여한 후의 전신 노출은 매우 낮다.

○ 저장방법 및 사용기간

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

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	스위스	Grenzacherstrasse 124, CH-4058, Basel, Switzerland
일부공정위탁제조(제조자)	Roche Diagnostics GmbH	독일	Nonnenwald 2, D-82377 Penzberg, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH &Co. KG	독일	Schuetzenstrasse 87 and 99-101, 88212, Ravensburg, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	독일	Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	독일	Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	독일	Helmut-Vetter-Strasse 10, 88213 Ravensburg, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Sterigenics Belgium (Petit-Rechain)	벨기에	Avenue Andre Ernst 21, Verviers, 4800,

			Belgium
일부공정위탁제조(제조자)	F. Hoffmann-La Roche Ltd	스위스	Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland
수입(수입자)	(주)한국로슈	대한민국	서울특별시 서초구 서초대로 411 17층(서초동,지티타워(이스트)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

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

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)
신청일자	2024.09.27.	2024.09.27.	2024.09.27.	-	2024.09.27.	-
보완요청 일자	2025.01.15.	2025.01.08.	2025.06.27. 2025.10.29.	-	2025.01.13.	-
보완접수 일자	2025.06.30.	2025.07.01.	2025.08.26. 2025.11.10.	-	2025.07.01.	-
최종처리 일자	2025.12.04.	2025.08.28.	2025.12.01.	-	2025.08.13.	-

[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 : 생물학적제제등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시)

[별표 1] 제2부. II. 자료제출의약품 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품

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

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
2) 물리화학적 · 생물학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
4) 기준 및 시험방법
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내 · 외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이번 신청은 프리필드 제형인 '바비스모프리필드시린지주(파리시맙)'를 신규 품목허가 신청한 건으로 바이알 제형인 '바비스모주(파리시맙)'가 기허가 되어있음.
- 신청품목은 기허가된 '바비스모주(파리시맙)'과 효능효과, 용법용량이 동일하며, 비임상시험자료 및 임상시험자료는 '바비스모주(파리시맙)' 허가 시 제출된 자료와 동일함.

「생물학적제제등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시)」 [별표 1] 제2부. II. 자료제출의약품 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품에 해당하여 별도의 비임상시험 및 임상시험 자료는 요구되지 않음.

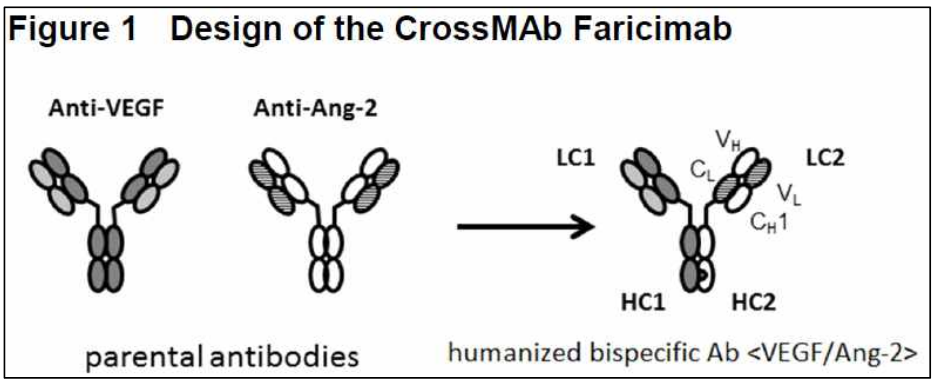
- 적용상의 주의, 보관 및 취급상의 주의사항 외 용법·용량 및 사용상의 주의사항은 기허가된 '바비스모주(파리시맙)'의 최신 허가사항과 일치함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 바비스모프리필드시린지주(파리시맙)
- 파리시맙 (faricimab ; RO6867461로도 알려짐), 이중항체 (anti-Ang-2, anti-VEGF-A), CrossMAb 구조
- 파리시맙은 안지오포이에틴-2 (angiopoietin-2; Ang-2) 및 혈관 내피 성장 인자 A (VEGF-A) 모두에 선택적으로 결합하고 중화시키는, CrossMAb 기술로 만들어진, 유리체강 내 투여용으로 개발된 인간화 이중특이적 면역글로불린 G1 (IgG1) 항체이다.
- Ang-2 및 VEGF는 신생혈관 연령관련 황반변성(nAMD), 당뇨병성 황반 부종(DME), 망막 정맥 폐색(RVO)의 발병에 있어 핵심적인 매개체이다.

Ang-2는 내피 불안정화, 혈관주위세포 손실 및 병리학적 혈관신생을 촉진시켜 혈관 불안정을 유발하고, 이를 통해 혈관 누출과 염증을 증가시킨다. 또한 혈관이 VEGF-A의 활성에 민감하도록 하여 추가적인 혈관 불안정화를 야기한다. Ang-2 및 VEGF-A는 상승작용으로 혈관 투과성을 증가시키고 신생혈관증식을 자극한다. 파리시맙은 ANG-2 및 VEGF-A를 이중 억제하여 혈관 투과성 및 염증을 감소시키고, 혈관형성을 억제하며, 혈관 안정성을 회복할 것으로 예상된다.



1.2. 기원 및 개발경위

- 신청 품목인 바비스모프리필드시린지주(파리시맙)는 기허가된 바비스모주(파리시맙)의 프리필드 제형으로, 동일한 효능효과, 용법용량으로 품목허가를 신청하였다. 바비스모프리필드시린지주(파리시맙)는 바비스모주(파리시맙)와 첨가제 및 조성이 동일한 원료의약품을 공유하며, 파리시맙 120 mg/mL을 포함한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가된 바비스모주(파리시맙) 참고

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청 적응증과 관련 국내 임상시험 승인 이력

임상시험 제목	국내 승인일자 (승인번호)
당뇨병성 황반 부종 환자에서 RO6867461의 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중-눈가림, 활성 대조약-대조 임상시험 (RHINE)	2018-10-11 (31856)
혈관신생 연령 관련 황반 변성 환자에서 파리시맙의 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조약 대조 임상시험(LUCERNE)	2019-01-30 (31856)
당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 파리시맙(FARICIMAB)의 장기 안전성과 내약성을 평가하기 위한 다기관, 라벨 공개 연장 임상시험	2020-07-13 (31856)
망막분지정맥폐쇄에 대한 이차성 황반부종 환자를 대상으로 파리시맙(FARICIMAB)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제Ⅲ상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조약 대조 임상시험	2020-12-04 (31856)
망막중심정맥폐쇄나 절반망막정맥폐쇄에 대한 이차성 황반부종 환자를 대상으로 파리시맙(FARICIMAB)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제Ⅲ상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조약 대조 임상시험	2020-12-09 (31856)
신생혈관 연령 관련 황반변성 환자를 대상으로 파리시맙(FARICIMAB)의 장기 안전성과 내약성을 평가하는 다기관, 공개 라벨 연장 임상시험 (AVONELLE-X)	2021-03-04 (31856)

- 바비스모주(파리시맙)는 신생혈관 (습성) 연령관련 황반 변성(nAMD) 및 당뇨병성 황반 부종(DME)에 의한 시력 손상의 치료에 기허가되었으며 여기에 최근 망막 정맥 폐색에 의한 황반부종 치료의 적응증이 추가 되었음 (허가변경일 : 2025.01.07).
  바비스모프리필드시린지주(파리시맙)의 허가사항에는 이 세 가지 적응증에 대한 효능·효과, 용법·용량이 포함된 바비스모주(파리시맙)의 최신 허가사항이 반영되었음.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 국제일반명(INN) : 파리시맙 (Faricimab)
- 코드명 : RO6867461
- CAS 등록번호 : 1607793-29-2
- 기타 명칭 : huMAb <VEGF/Ang2> VEGF Ang2 - ophtha 인간화 항-VEGF-A 및 항-Ang-2 이중특이적 항체 VA2

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 삼투압, 순도, 미생물한도, 폴리소르베이트20)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- L-히스티딘, L-메티오닌, 아세트산, 백당, 염화나트륨, 폴리소르베이트20

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 폴리소르베이트20, 기능시험)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- - 40 ℃, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	- 40 ℃, 36개월	bag / 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5 ℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40 ℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12주 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 24개월	프리필드시린지 / 완제의약품과	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃,60±5%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음

가혹시험	40 ℃	동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 8주 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효)기간 '밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 24개월'은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 바비스모주(파리시맙) 품목허가시와 동일한 독성시험자료를 제출하였음.
「생물학적제제등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시)」[별표 1] 제2부. II. 자료제출의약품 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품으로 비임상시험 자료는 자료제출 요건이 아님.

5. 약리작용에 관한 자료

- 바비스모주(파리시맙) 품목허가시와 동일한 약리시험자료를 제출하였음.
「생물학적제제등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시)」[별표 1] 제2부. II. 자료제출의약품 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품으로 비임상시험 자료는 자료제출 요건이 아님.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 바비스모주(파리시맙) 품목허가시와 동일한 임상시험자료를 제출하였음.
「생물학적제제등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시)」[별표 1] 제2부. II. 자료제출의약품 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품으로 임상시험 자료는 자료제출 요건이 아님.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : 바비스모주 2022.01.28. 허가, 바비스모프리필드시린지주 2024.07.03. 허가
- 유럽 : 바비스모주 2022.09.15. 허가, 바비스모프리필드시린지주 2024.12.12. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 바비스모주(파리시맙)과의 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국로슈	허가일	2025.12.04.
제품명	바비스모프리필드시린지주(파리시맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v6.0.0
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(0.175 밀리리터) 파리시맙 21.0 밀리그램		
효능·효과	신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
감염성 안구내염	일반적인 약물감시 활동 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서 환자용 사용설명서
안구 내 염증	일반적인 약물감시 활동 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
동맥혈전색전 사례 (ATE) 및 중추신경계 출혈 사례	일반적인 약물감시 활동 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
장기사용에 대한 안전성	일반적인 약물감시 활동 추가적인 의약품 감시활동	환자용 사용설명서
임부 사용	일반적인 약물감시 활동 추가적인 의약품 감시활동	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)