Biogen

Sofia
age 2.5
Infantile-onset (Type 1) SMA
treated with SPINRAZA®

UNLOCK

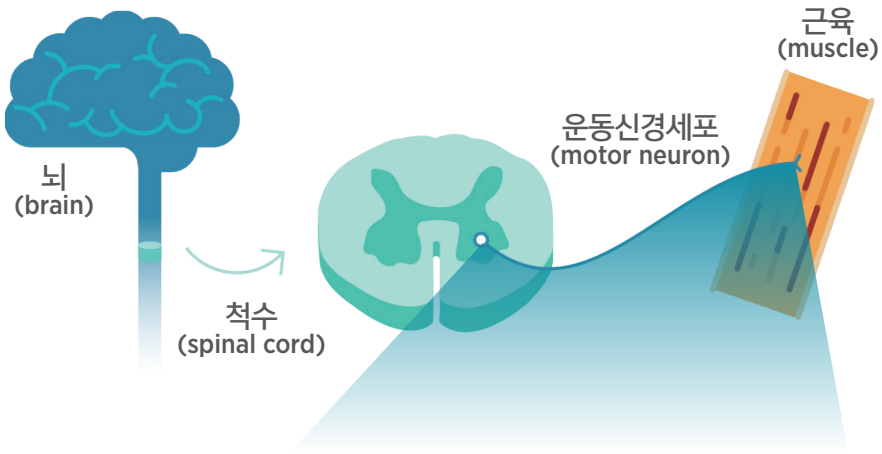
SPINAL MUSCULAR ATROPHY

척수성 근위축증

SPINRAZA®
(nusinersen) injection 12 mg/5 mL

What is SMA?

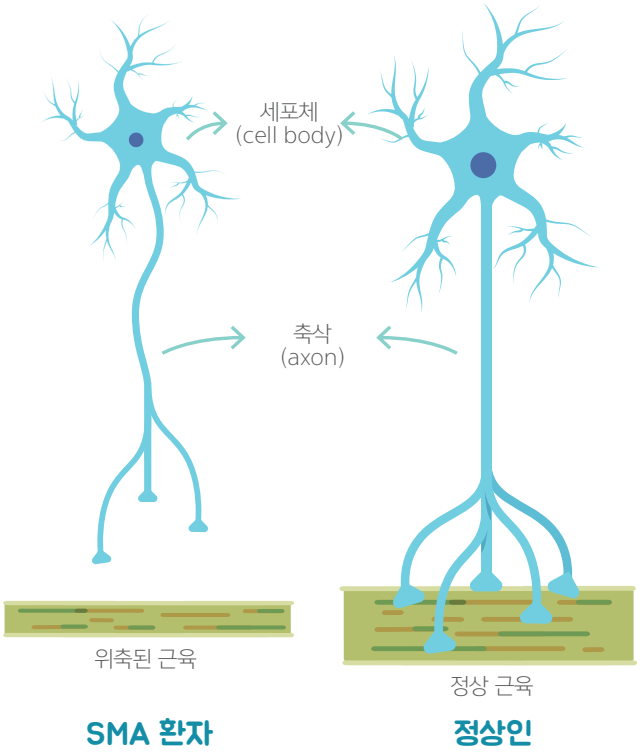
척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA)은 척수 내 운동신경세포가 퇴화되어 근육 위축과 근력 감소를 일으키는 상염색체 열성 신경근육 질환입니다.[1,2]



SMN 단백질이 충분히 만들어지지 않음[2]

운동신경세포가 퇴화하게 됨[2]

근력 약화·근위축이 일어남[1,2]



SMN, survival motor neuron

Signs & Symptoms of SMA

SMA의 임상 증상은 발병 시기와 심각도에 따라 다를 수 있지만 근긴장저하, 근력 약화 및 근위축이 흔하게 나타납니다.[3]

주로 어깨, 엉덩이, 허벅지 등 **몸통 가까이에서부터** 근육 약화가 진행됩니다.[3,4]

경우에 따라 **연수 기능 및 호흡 기능**도 약해질 수 있습니다.[2,5]

인지 기능은 정상이며, 약한 근력과 대조적으로 표현 능력은 좋게 나타납니다.[6]

대칭적[3]

비대칭적

근위부[3]

원위부

다리에서 더 심각[3]

팔에서 더 심각

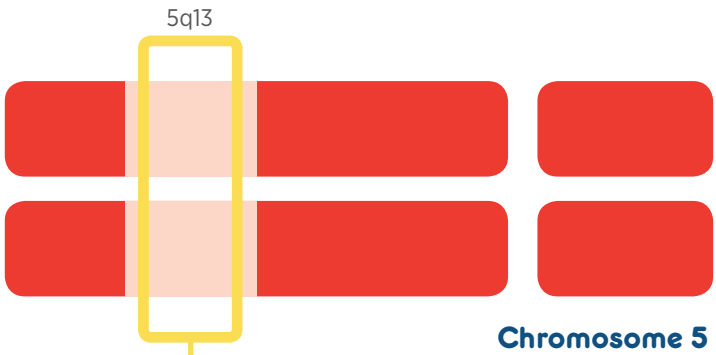
심한 정도는 보통 발병 연령과 연관됨[3]

심한 정도는 발병 연령과 무관함

SMA, Spinal Muscular Atrophy

Biology of SMA

SMA는 근본적인 유전적 원인이 잘 규명된 질환입니다.[1]
SMA는 운동신경세포의 생존에 필요한 SMN (survival motor neuron) 단백질을 생산하는 *SMN1* 유전자의 결손 또는 변이에 의해 발생합니다.[1,2,5]



SMN1 유전자[2,7]

- 정상적인 SMN 단백질을 생성하는 주요한 공급원
- 5q 염색체에 위치
- 대부분의 SMN 환자에서 결손, 재배열, 변이 등에 의한 동형접합성 (homozygous) 결함
  ➜ SMN 단백질 생성 불가

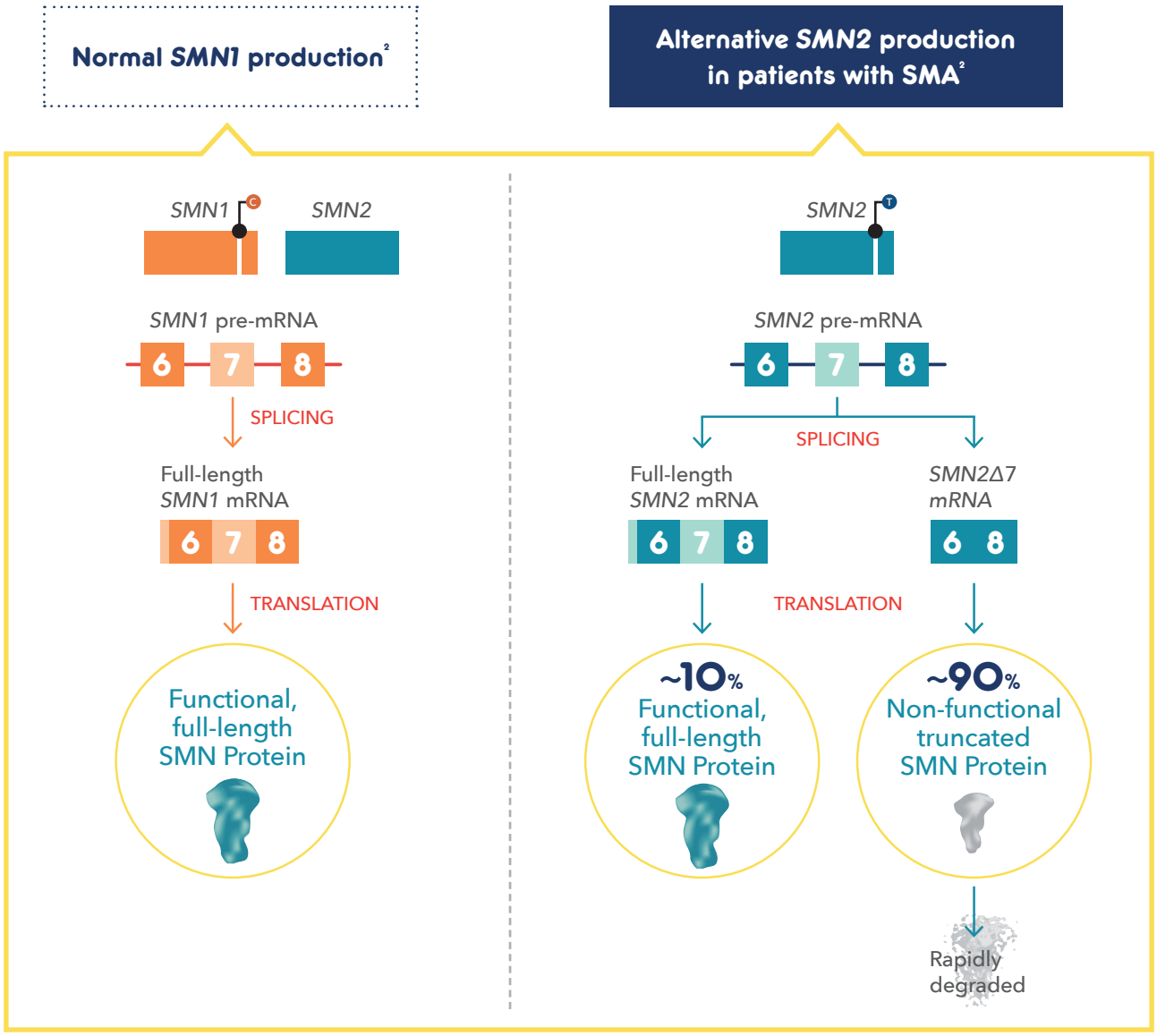
SMN2 복제 유전자[2,7,8]

- *SMN1*의 백업 유전자로, 유사한 염기 서열을 가짐
- SMA 환자에서 *SMN1* 유전자를 대신하여 SMN 단백질 생성

SMA, Spinal Muscular Atrophy

SMA 환자에서는 *SMN1* 유전자를 대신하여 *SMN2* 유전자가 유일한 SMN 단백질 공급원이 됩니다.[7]

하지만 *SMN2* 유전자가 생산하는 SMN 단백질의 양은 운동신경세포의 생존을 유지하기에 부족한 양입니다.[7]



Characteristics of SMA

SMA는 대부분 동일한 유전자의 변이에 의해 발생하나, 임상 양상은 매우 다양합니다.
동일한 유형에서도 환자들은 서로 다른 증상을 경험할 수 있습니다.[5]

Classification and subtypes of SMA[5,9]

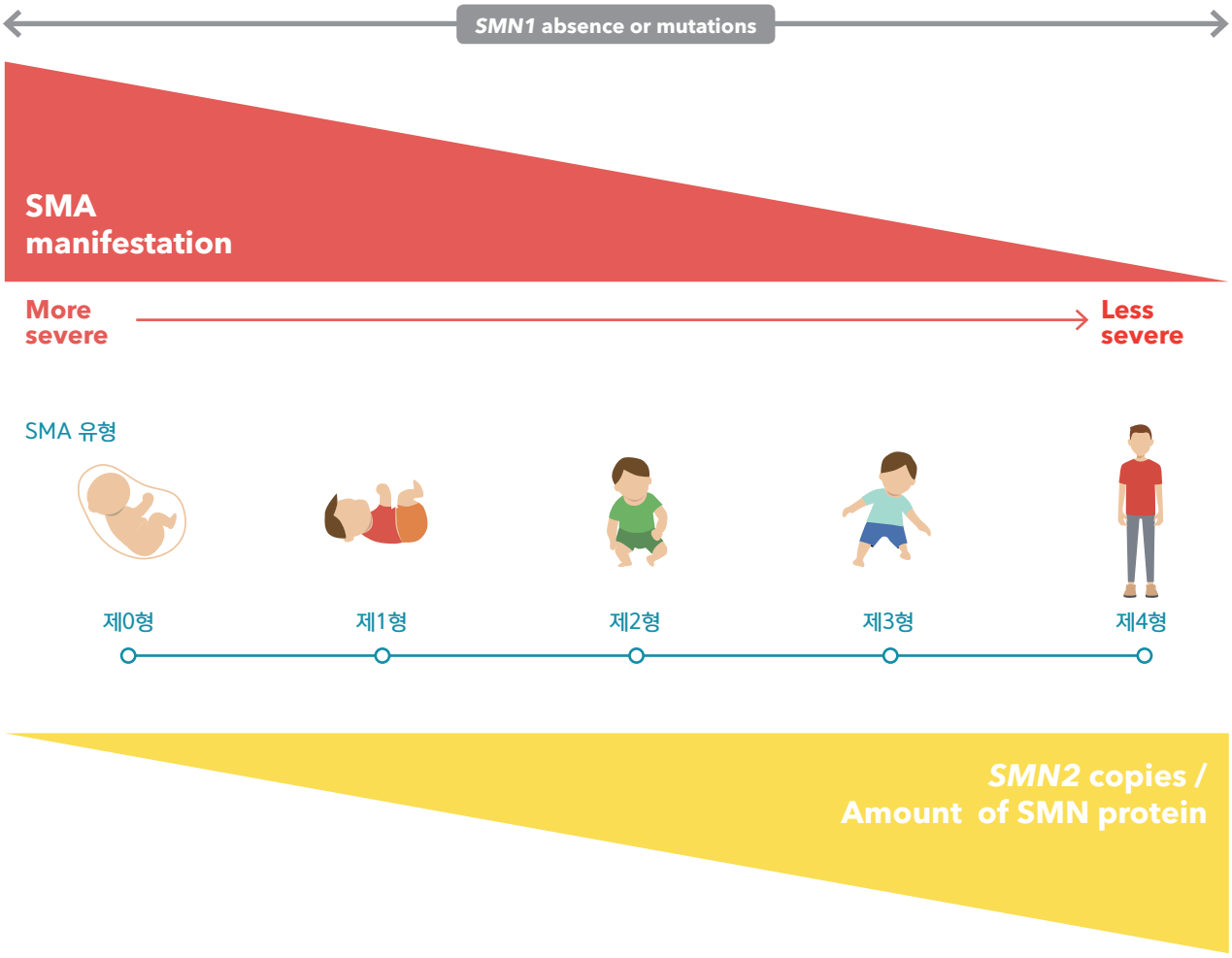
SMA 유형 및 달성 가능한 최대 운동 기능			발병 연령	운동 능력 및 증상	예후 및 기대여명[3]
영아형 Infantile-onset	 제0형	해당 없음	출생 전	• 심각한 근력 약화 • 호흡 기능 부전 • 안면 양측마비 • 근긴장저하 • 무반사 • 관절 구축	• 출생 시 호흡 곤란을 겪음 • 6개월 내 사망
	 제1형	혼자 앉지 못함	0-6개월령	• 근력 약화 • '개구리 다리' 자세, 근긴장저하 • 혀의 다발수축(fasciculation) • 반사 저하, 무반사 • 빨거나 삼키는 데 어려움 • 호흡 기능 약화	• 호흡 보조를 하지 않을 시 2년 내 사망
후기 발병형 Later-onset	 제2형	스스로 앉을 수 있음	6-18개월령	• 근위부 근력 약화, 근긴장저하 • 손떨림 • 반사 저하 • 척추측만증 • 청소년기까지 평균 이상의 지적 능력	• 약 70%에서 25세까지 생존
	 제3형	일어서서 걸을 수 있음	18개월령 이후	• 근긴장저하 • 근력 약화 • 손떨림 • 근이영양증과 유사한 증상	• 정상에 가까운 수명
	 제4형	정상적인 활동 가능	21세 이후	• 질병 진행이 안정적이고 경함 • 근긴장저하 • 근육 연축 • 심근 반사 감소	• 정상적인 수명

According to the International SMA Consortium (ISMAC) system

SMA, Spinal Muscular Atrophy

SMA의 증상은 *SMN2* 유전자의 복제수와 상관관계를 보입니다. *SMN2* 유전자의 복제수가 적을수록 SMN 단백질 생성량이 적으며, SMA의 증상이 더 심각하게 나타나는 경향을 보입니다.[10]

Continuous spectrum of phenotypes, symptoms, and genetics of SMA[10]



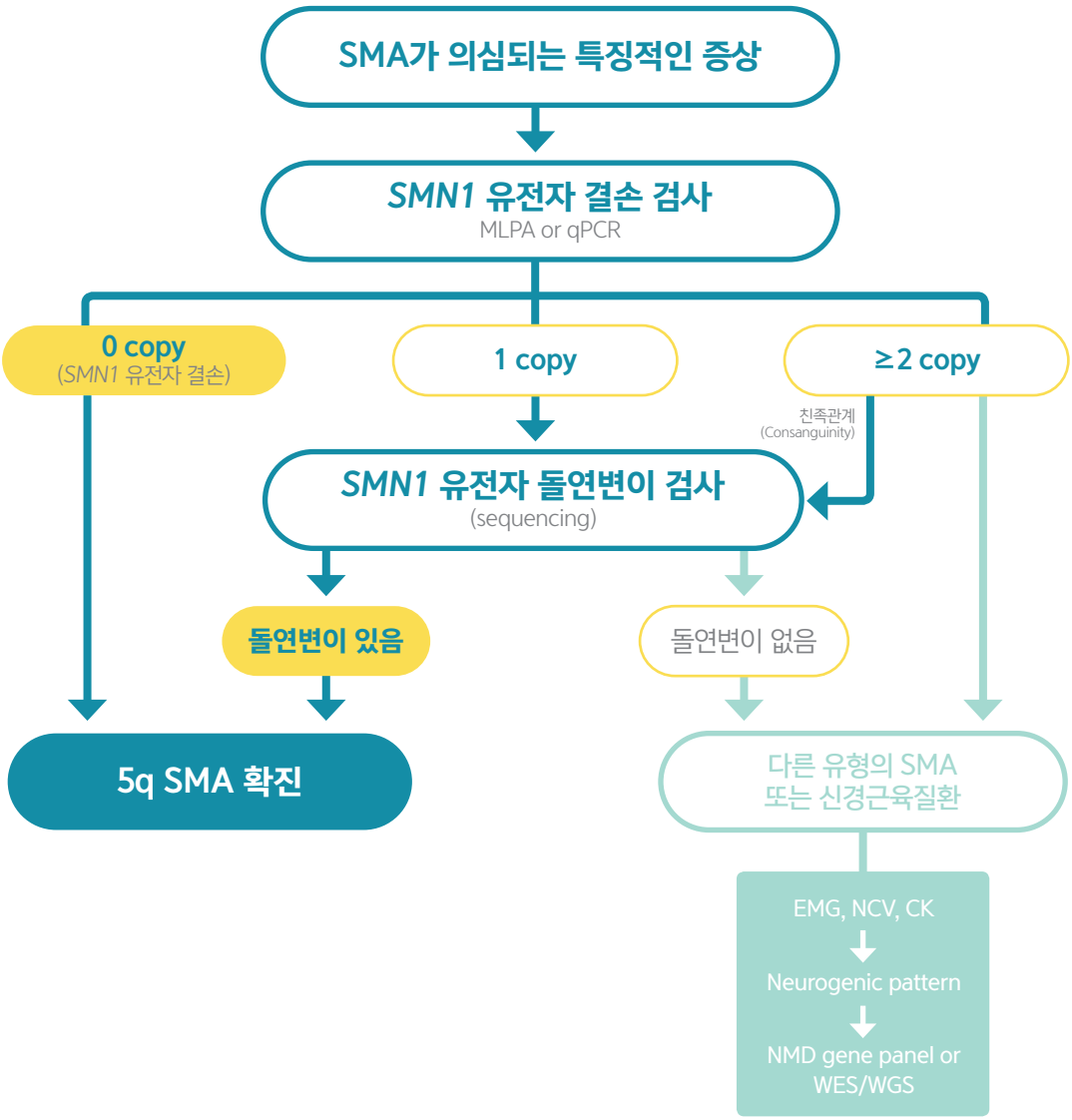
According to Talbot and Tizzano, *Gene therapy*, 2017

SMA, Spinal Muscular Atrophy; SMN, survival motor neuron

Diagnosis of SMA

SMA가 의심되는 특징적인 증상이 나타난다면, 확진을 위해 *SMN1* 유전자 결손 검사가 우선적으로 권장됩니다.[11]

Diagnostic algorithm for SMA[11]



According to Diagnosis and Management of SMA Part 1 (2018)

SMN2 유전자 복제수 검사: SMA 환자의 중증도를 예측하고 치료 접근법을 결정하는 데 참고 가능

SMA, Spinal Muscular Atrophy; *SMN1*, survival motor neuron 1; *SMN2*, survival motor neuron 2;MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; qPCR, quantitative polymerase chain reaction; EMG, electromyography; NCV, nerve conduction velocity; CK, creatine kinase levels; NMD, neuromuscular disorders; WES, whole exome sequencing; WGS, whole genome sequencing

SMA는 진단이 늦어지는 경우가 많습니다. 체계적 문헌 고찰 연구에서, SMA의 진단 시기가 증상 발현 시기보다 수개월에서 수년까지도 지연되는 것으로 나타났습니다[*,12]

Age of onset and diagnosis by type of SMA[12]

SMA 유형	SMA 발병 시기 (weighted mean, SD)	SMA 확진 시기 (weighted mean, SD)
제1형	**2.5개월**(0.6) (n=420)	**6.3개월**(2.2) (n=271)
제2형	**8.3개월**(1.6) (n=357)	**20.7개월**(2.6) (n=219)
제3형	**39.0개월**(32.6) (n=63)	**50.3개월**(12.9) (n=60)

Number of studies used to determine weighted mean age of diagnosis was 4, 4, and 3 for Type I, II, and III SMA, respectively.
SMA 발병 시기와 확진 시기가 모두 보고된 환자군에서의 진단 지연 기간은 제1형에서 3.6개월(n=264), 제2형에서 14.3개월(n=105), 제3형에서 43.6개월(n=25)로 나타남

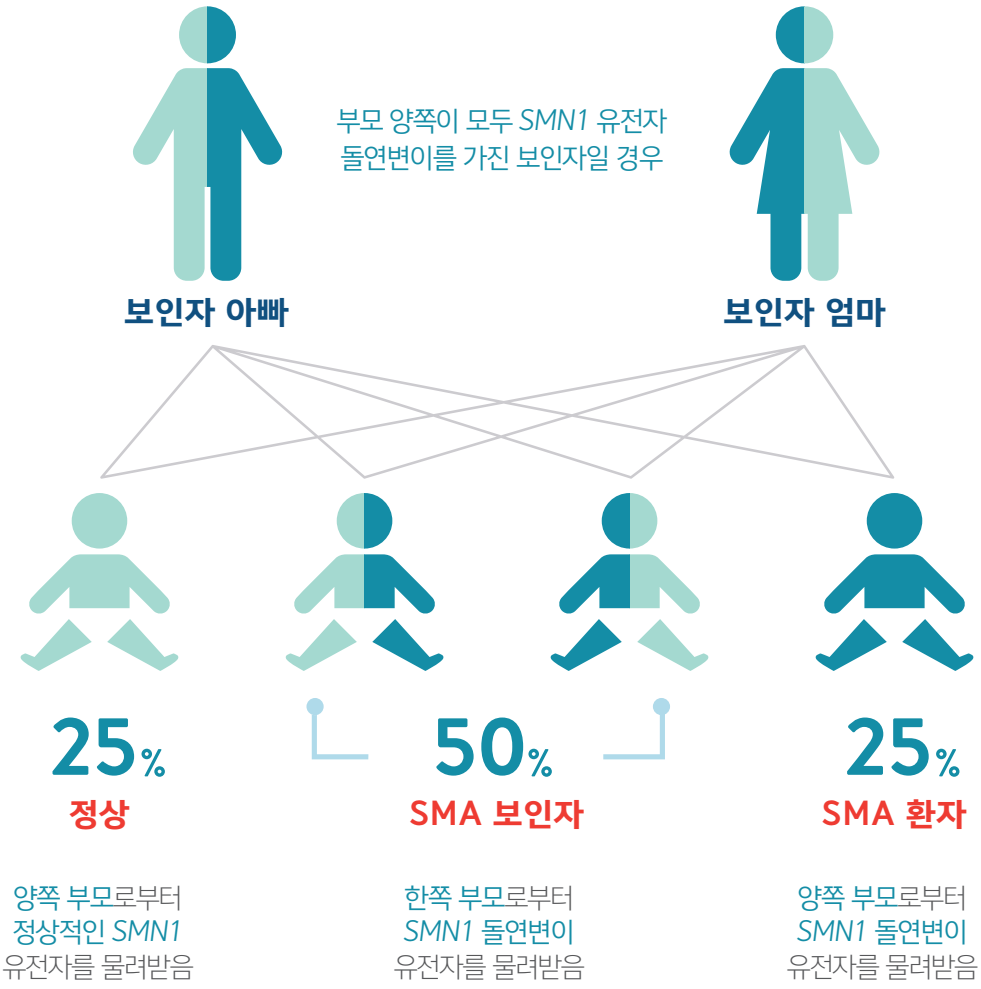
SMA를 조기에 진단하여 빠르게 치료를 시작할수록
더 나은 예후를 기대할 수 있으며 최적의 질병 관리가 가능해집니다[12]

SMA, Spinal Muscular Atrophy; SD, standard deviation

Genetics of SMA

대부분의 SMA 유형은 상염색체 열성으로 유전되는 질환*으로, 양쪽 부모로부터 각각 변이 또는 결손된 *SMN1* 유전자를 모두 물려받은 경우 나타납니다.[5,9]

Genetics of SMA[5,9]



부모 자신이 보인자인지 알기 위해서는 유전자 검사가 필요합니다.[9]

SMA, Spinal Muscular Atrophy
* 약 2%의 환자는 de novo로 발생하는 것으로 보고됨[11]

How to Care SMA

SMA는 임상 양상이 매우 다양하여 다학제적 치료 관리가 필요합니다.[13]

약물 치료

SPINRAZA® (nusinersen) injection 12 mg/5 mL

최초이자 유일하게 승인된
SMA 치료제[14]

종합적 치료

- 증상 관리를 위해 다학제적 접근 필요[3]
- SMA 환자를 위한 중재적 지지 치료[3]

ex) 급식 튜브 장착, 호흡 지지요법 강화, 기관지 절개술

완화 치료

- 삶의 질 향상, 스트레스 및 불편감 완화를 위함[15]

ex) 통증의 조기 예방 및 완화, 다른 신체적, 정신적, 사회적 문제 해결을 도움[15]

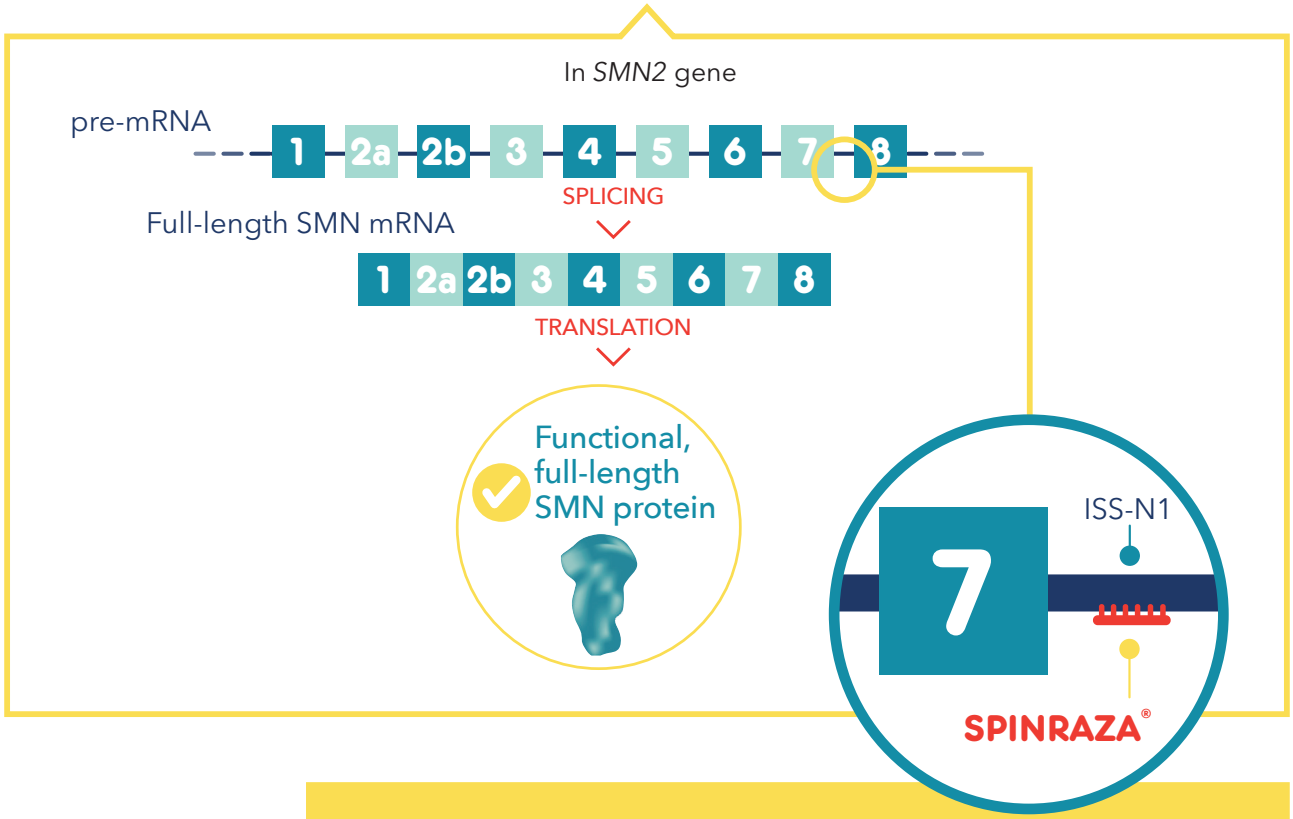
**SMA는 진행성 질환이므로 시기에 따라 적절한 치료가 필요하며,
조기에 치료할수록 더 나은 예후를 기대할 수 있습니다[16]**

SMA, Spinal Muscular Atrophy

About SPINRAZA®

SPINRAZA®는 *SMN2* splicing을 타겟하여, *SMN2* 유전자의 정상 SMN 단백질 생성을 촉진함으로써 운동신경세포의 생존을 유지하여 주는 antisense oligonucleotide입니다.[17]

SPINRAZA® Mechanism of Action[17]



SPINRAZA® Mechanism of Action[17]:

SMN2 pre-mRNA intron 7의 ISS-N1에 결합[17] → Splicing factor인 hnRNPA1의 부착을 막아 *SMN2* mRNA가 exon 7 손실 없이 full-length mRNA가 되도록 도움[17]

ISS-N1, intronic splice-silencing site
SMA, spinal muscular atrophy; SMN, survival motor neuron; mRNA, messenger RNA

SPINRAZA®는 무균 기법을 이용하여 요추천자로 경막 내 투여하는 무색투명한 주사제입니다.[18]

- 1 바이알(5 mL) 중 뉴시너센 12 mg이 포함된 용액

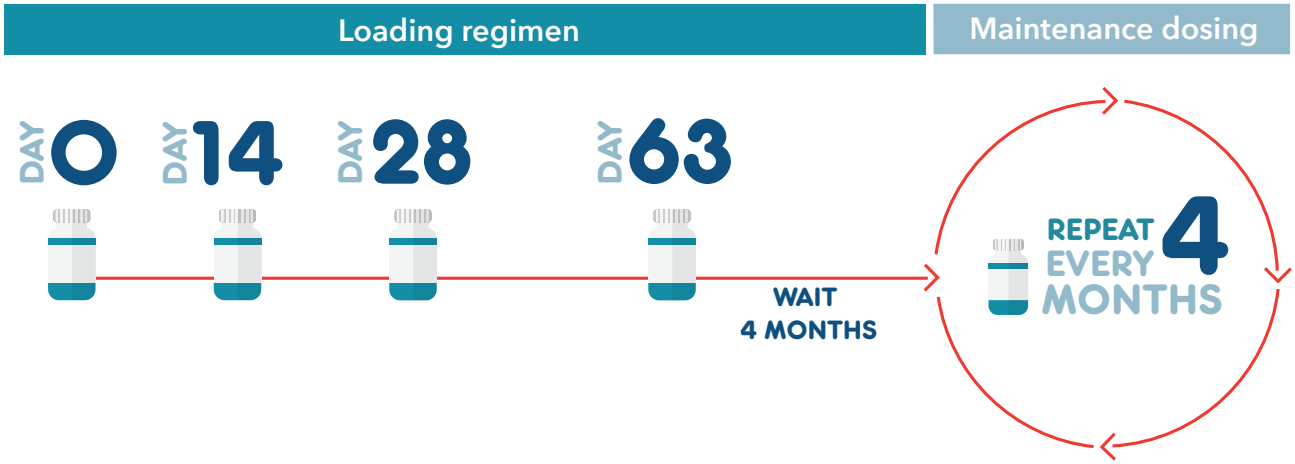
- **성상:**
  무색투명한 액이 무색투명한 유리 바이알에 든 주사제

SPINRAZA® Dosing Schedule[18]

SPINRAZA®는 첫 4회의 도입 용량 이후 4개월마다 유지 용량으로 척수강 내 투여합니다[18]

- SPINRAZA®는 척수성 근위축증 치료 경험이 있는 의사에 의해서만 투여하여야 합니다.
- 요추천자로 경막 내 투여합니다.

SPINRAZA®의 권장 용량은 1회 12 mg (5 mL)입니다.



스핀라자주
(뉴시너센나트륨)

전문 · 희귀
분류번호 119

[원료약품 및 그 분량] 1 바이알(5 mL) 중, 주성분: 뉴시너센나트륨 (별규) 12.63 mg (뉴시너센으로서 12 mg) 첨가제: 인산이수소나트륨이수화물, 인산이나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘이수화물, 염화마그네슘육수화물, 수산화나트륨, 염산, 주사용수

[성상] 무색투명한 액이 무색투명한 유리 바이알에 든 주사제

[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 재개하여야 하며, 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	위약대조 (Sham-control) n=41	빈도	
				매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)
감염	상기도 감염	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
	상기도출혈	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=80	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 (0%)		흔하게
근골격계 및 결합조직	요통	21 (25%)	0 (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, ADAs의 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 경막내 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. 5) 수두증: 이 약을 투여한 환자의 시판 후 조사에서 뇌수막염 또는 출혈과 관련 없는 교통수두증이 보고되었다. 일부 환자는 뇌실복강션트를 시행 받았다. 의식이 저하된 환자는 수두증에 대한 평가를 하여야 한다. 뇌실복강션트를 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 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 사용하야 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 ℉)에서 온열 한다. 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 이 약의 최저 혈장 농도는 최저 뇌척수액 농도에 비해 상대적으로 낮았다. 혈장 Tmax 중간값은 1.7 ~ 6.0 시간이다. 혈장 Cmax 중간값 및 AUC 중간값은 평가된 용량 범위에 비례하여 증가하였다. 반복투여 후 혈장 노출 척도 (Cmax 및 AUC)에 축적은 없었다. (2) 분포 환자의 부검 자료(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 임상시험에 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 사망하거나 영구적인 호흡 보조장치를 사용한 환자 수	31 (39%)	28 (68%)
위험비 (95% CI) p-값[6]	0.53 (0.31–0.89) p =0.0046	
전체 생존 사망한 환자 수	13 (16%)	16 (39%)
위험비 (95% CI) p-값[6]	0.37 (0.18–0.77) p =0.0041	

유효성 평가변수	시험약 투여군	위약 대조군
운동기능		
중요 운동 발달단계[1] 사전에 정의된 중요 운동 발달단계 반응자 기준 달성 비율 (HINE 섹션 2)[4]	37 (51%) p <0.0001	0 (0%)
183일	41%	5%
302일	45%	0%
394일	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%)

유효성 평가변수	시험약 투여군	위약 대조군
CHOP-INTEND		
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 일차 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 카피 수를 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

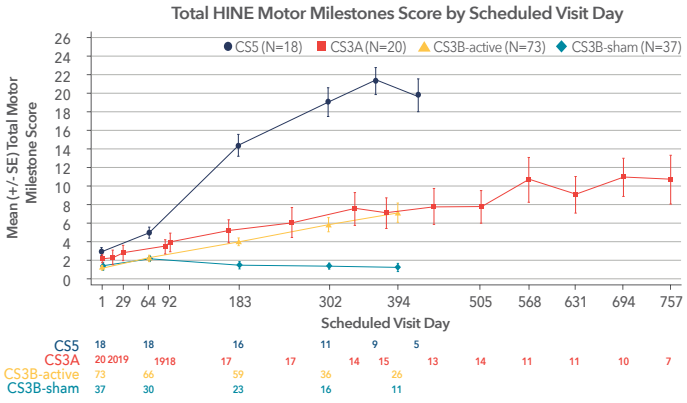
유효성 평가변수	시험약 투여군	위약 대조군
HFMSE 점수		
15개월 시점에서 총 HFMSE 점수의 베이스라인부터 변화[1]	3.9 (95% CI: 3.0, 4.9) p=0.0000001	−1.0 (95% CI: −2.5, 0.5)
베이스라인부터 15개월까지 최소 3점 향상을 달성한 환자 비율	56.8% (95% CI: 45.6, 68.1) p=0.0006	26.3% (95% CI: 12.4, 40.2)
RULM	13 (16%)	16 (39%)
총 RULM 점수에서 베이스라인부터 15개월까지 평균 변화[1]	4.2 (95% CI: 3.4, 5.0) p=0.0000001	0.5 (95% CI: −0.6, 1.6)

유효성 평가변수	시험약 투여군	위약 대조군
WHO 중요 운동 발달단계		
15개월 시점에서 새로운 중요 운동 발달단계를 달성한 환자 비율	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[1,5]	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)[6]

[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 투여량과 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.

[저장조건] 밀봉용기, 2~8 ℃, 차광보관

[포장단위] (5 mL/바이알) x 1/팩

[유효기간] 제조일로부터 36개월

[제조의뢰자]

Biogen Idec Limited

Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire SL6, 4AY, 영국

[제조자]

Patheon Italia S.p.A.

2" Trav. SX. Via Morolense 5, Ferentino, Frosinone 03013, 이탈리아 (원료칭량~무균충전)

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Eisenbahnstrasse 2-4, Langenargen, Baden-Wuerttemberg, 88085, 독일 (원료칭량~무균충전)

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

Biogen Alle 1, DK-3400 Hillerod, Region Hovedstaden, 덴마크 (완제의약품 2차포장)

[수입자]

(주) 사이넥스

서울특별시 강남구 논현로 430, 10층 (역삼동, 아세아타워)

※ 유효기한이 지난 제품은 사용하지 마십시오.

※ 첨부문서를 읽은 후 사용 하시고, 첨부문서는 제품과 함께 보관하십시오.

※ 공정거래위원회가 고시한 소비자 분쟁해결기준에 의거하여 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.

※ 유효기간이 지났거나 변질・변패・오염되었거나 손상된 의약품은 구입처에서 교환하실 수 있습니다.

※ 제품에 대한 문의는 (주) 사이넥스(02-6202-3300)로 연락 하시기 바랍니다.

※ 최신 제품 정보는 식품의약품안전처 홈페이지(http://drug.mfds.go.kr) 에서 확인하실 수 있습니다.

Summary

척수성 근위축증은

SMN1 유전자 결함으로 인해 근육 위축과 근력 감소가 나타나는 신경근육 질환입니다.[1,2]

증상 발현 시기와 심각도에 따라 5가지 유형으로 분류할 수 있으며, 임상 양상이 매우 다양합니다.[5]

대부분 양쪽 부모로부터 돌연변이 유전자를 모두 물려받은 경우 나타나는 상염색체 열성 유전 질환이며, 확진을 위해 *SMN1* 유전자 결손 검사가 권장됩니다.[11]

진단이 늦어지는 경우가 많으며, 조기에 진단하여 빠르게 치료를 시작할수록 더 나은 예후를 기대할 수 있습니다.[12]

SPINRAZA®는 Antisense Oligonucleotide로서 *SMN2* Pre-mRNA에 작용하는 세계 최초의 SMA 치료제입니다.[17]

References 1. Butchbach ME. Front Mol Biosci. 2016;3:7. **2.** Lunn MR and Wang CH. Lancet. 2008;371:2120–33. **3.** Wang CH, et al. J Child Neurol. 2007;22:1027–49. **4.** Muscular Dystrophy Association. Spinal Muscular Atrophy. https://www.mda.org/disease/spinal-muscular-atrophy (Accessed at: 17 Dec, 2018) **5.** Faravelli I, et al. Nat. Rev. Neurol 2015;11:351–59. **6.** von Gontard A, et al. Neuromuscular Disorders. 2002;12:130–6. **7.** Kolb S and Kissel T. Neuro Clin 2015;33:831–46. **8.** Tizzano EF, et al. Neuromuscular Disorders. 2017;27:883–9. **9.** Markowitz JA, et al. Pediatr Neurol. 2012;46:1–12. **10.** Talbot K and Tizzano EF. Gene Therapy. 2017;24:529–33. **11.** Mercuri E, et al. Neuromuscular Disorders. 2018;28:103–15. **12.** Lin CS, et al. Pediatr Neurol. 2015;53:293–300. **13.** Paganoni S, et al. Muscle & Nerve. 2017;56:848–58. **14.** Ottesen EW. Transl Neurosci. 2017;8:1–6. **15.** World Health Organization. WHO definition of palliative care. http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/. Accessed October 17, 2018. **16.** Lemoine TJ, et al. Pediatr Crit Care Med. 2012;13:e161–5. **17.** Shorrock HK, et al. Drug. 2018;78:293–305. **18.** SPINRAZA® 제품설명서(2018년 1월 19일)

Biogen

바이오젠 코리아 유한회사 07326 서울시 영등포구 국제금융로 10, Two IFC 23층
TEL 02-6138-3457 **www.biogen.com**

[제조의뢰자] **Biogen Idec Limited** Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire SL6, 4AY, 영국
[제조자] **Patheon Italia S.p.A.** 2" Trav. SX. Via Morolense 5, Ferentino, Frosinone 03013, 이탈리아(원료칭량~무균충전)
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG Eisenbahnstrasse 2-4, Langenargen, Baden-Wuerttemberg, 88085, 독일(원료칭량~무균충전)
Biogen (Denmark) Manufacturing ApS Biogen Alle 1, DK-3400 Hillerod, Region Hovedstaden, 덴마크(완제의약품 2차포장)
[수입자] **(주) 사이넥스** 서울특별시 강남구 논현로 430, 10층(역삼동, 아세아타워)

SP-KR-0108-12/2018