의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020.12.29	접수번호	20200276893
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		㈜셀트리온		
제 품 명		렉키로나주960mg(레그단비맙)(단클론항체,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		레그단비맙		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 용액주사 함량 : 1 바이알(16mL) 중 레그단비맙 960밀리그램		
신청 사항	효능효과	PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19(COVID-19)가 확진된 환자로서, 다음 기준에 해당하는 경증에서 중등증의 환자 1) 실내 공기에서 산소포화도가 94%를 초과하는 자 2) 보조적인 산소 공급을 요하지 않는 자		
	용법용량	이 약은 정맥 주입용으로 개발된 단클론항체 치료제로, 정맥으로만 투여한다. 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으므로 단회 투여 이후, 사용되고 남은 의약품은 폐기하여야 한다. 1) 성인 이 약 40mg/kg를 90분(±15분)간 정맥으로 단회 점적주입한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2021.02.05		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		해당사항 없음		
허가부서		첨단제품허가담당관 (코로나19위기대응지원본부 허가전담반)	허가담당자	김미애, 남주선, 정현철
심사부서		코로나19위기대응지원본부 바이오치료제심사반 등	심사담당자	(총괄검토) 오상연, 홍지영, 김소희, 최영주 (안유) 송현, 박봉서, 주혜진, 도희정, 정지원 (위해성관리계획 일부) 황유리, 승호

			선, 문은희 (기시) 김진아, 백대현, 오일웅 (시험법) 우정남, 전형옥, 이광문
GMP* 평가부서	경인청 의료제품실사과	**GMP 담당자**	박동일, 조철호, 김은희

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준및시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19가 확진된 성인 환자로서, 다음 기준에 모두 해당하는 고위험군 경증*에서 중등증 환자의 임상 증상 개선 1) 실내 공기에서 산소포화도가 94%를 초과하는 자 2) 보조적인 산소 공급이 필요하지 않은 자 3) 투여 전 7일 이내에 증상이 발현한 자 * 고위험군 경증 : 60세 이상이거나 기저질환(심혈관계 질환, 만성호흡기계 질환, 당뇨병, 고혈압 중 하나 이상)을 가진 경증 환자

○ 용법·용량

성인(18세 이상) 이 약 40mg/kg을 90분(±15분)간 정맥으로 단회 점적주입한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 이 약의 임상정보는 제한적이다. 이전에 보고되지 않은 예상하지 못한 중대한 이상반응이 발생할 수 있으므로 이 약을 투여 받는 환자에 대한 임상적, 실험실적 모니터링을 주의 깊게 실시한다. 주입관련반응, 아나필락시스와 같은 과민반응이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 주의 깊게 모니터링하고, 이러한 증상이나 징후가 관찰될 경우에는 이 약을 즉시 중단하고 적절한 처치를 실시한다. **2. 다음 환자에는 투여하지 말 것** 이 약의 구성성분에 과민성(hypersensitivity)이 있는 경우 **3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 간장애, 신장애 환자('9. 간장애, 신장애 환자에서의 투여' 참조) **4. 약물이상반응** 이 약에 대한 안전성 정보는 제한적이다. 이 약에 대한 이상사례 정보는 경증 및 중등증의 COVID-19 환자들을 대상으로 한 임상시험(CT-P59 1.2, CT-P59 3.2 파트 1)에 한하여 기술되었다. **1) CT-P59 1.2 임상** 18명의 경증 COVID-19 환자들을 대상으로 이 약 또는 위약을 투여한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 제 14일까지 이 약 투여군의 67%, 위약 투여군의 33%에서 이상사례가 관찰되었다. 이 중 이 약과 관련된 것으로 보고된 이상사례는 없었으며 중대한 이상 사례, 임상시험 중지 및 사망으로 이어진 이상사례는 나타나지 않았다. 총 4명의 환자들에게서 암 협회 이상 사례에 대한 공통 용어 분류(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, [NCI CTCAE]) 버전 5.0에 따라 3등급 이상의 임상시험용의약품 투여 이후 발생한 이상 사례(TEAE)가 발생하였으나(CT-P59 40mg 투여군 3명, 위약 투여군 1명) 이 약과 관련된 이상 사례는 아닌 것으로 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 이 약 투여군에서는 위장관장애(2건[40%]), 위약 투여군에서는 임

상검사(2건[40%], 각각 알라닌 아미노전이효소 증가, 혈중 크레아틴인산활성효소 증가)인 것으로 나타났다. 이 약을 투여 받은 환자들 중 과민성 및 아나필락시스 반응을 포함하는 주입 관련 반응은 나타나지 않았다.

2) CT-P59 3.2 임상 파트 1

325명의 경증 및 중등증 COVID-19 환자들을 대상으로 이 약 또는 위약을 투여한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 이 약 투여군의 27%(CT-P59 40mg/kg 투여군 29.5%, CT-P59 80mg/kg 투여군 24.5%), 위약 투여군의 31%에게서 이상사례가 관찰되었다. 이 중 이 약과 관련된 것으로 보고된 이상사례는 이 약 투여군의 5.6%(CT-P59 40mg/kg 6.7%, CT-P59 80mg/kg 4.5%)에게서 나타났다. 중대한 이상사례, 사망 및 임상시험 중지로 이어진 이상사례는 보고되지 않았다. 총 11명의 환자들에게서 CTCAE 버전 5.0에 따라 3등급 이상의 임상시험용의약품 투여 이후 발생한 이상사례(TEAE)가 발생하였으며(CT-P59 40mg/kg 투여군 4명, CT-P59 80mg/kg 투여군 5명, 위약 투여군 2명), 이 중 CT-P59 40mg/kg 투여군 1명(1.0%)의 환자에게서 이 약과 관련된 이상사례가 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 CT-P59 40mg/kg 투여군에서는 고중성지방혈증 6명(5.7%), CT-P59 80mg/kg 투여군에서는 백혈구감소증, 염증 마커 증가, 고칼륨혈증 각 3명(2.7%), 위약 투여군에서는 고혈당, 고중성지방혈증, 어지러움이 각 3명(2.7%)인 것으로 보고되었다.

이 약을 투여 받은 환자들 중 주입 관련 반응은 이 약 투여군의 0.5%(CT-P59 40mg/kg 투여군 1.0%, CT-P59 80mg/kg 해당 없음), 위약 투여군의 1.8%에게서 나타났다.

임상 검사실 검사 결과 4등급에 해당하는 사례가 위약 투여군에서 중성지방 증가, CPK 증가, 림프구 수 감소가 각 1명, CT-P59 80mg/kg 투여군에서 호중구 수 감소 2명, 칼슘 감소 및 림프구 수 감소가 각 1명에서 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 과민성 및 아나필락시스 반응을 포함하는 주입 관련 반응

과민성 및 아나필락시스 반응을 포함하는 주입 관련 반응이 이 약 투여 중 또는 투여 후 나타날 수 있다. 증상 및 징후로 기관지 경련, 후두 자극, 인후 자극, 근긴장 저하, 실신, 실금, 현기증, 혈관성 두통, 전신 두드러기, 발진, 가려움증, 홍조, 입술 부종, 혀 부종, 구개수 부종, 혈관 부종, 복부 경련통, 오심, 구토, 저혈압, 고혈압, 빈맥, 서맥, 심계항진, 관절통, 근육통, 발열, 호흡곤란 등이 나타날 수 있다. 임상적으로 유의한 과민성의 증상 및 징후가 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중단하고 적절한 처치를 실시한다. 이 약 사용 시 과민성을 보인 환자에게는 이 약을 다시 투여해서는 안 된다.

6. 상호작용

1) 이 약에 대한 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다. 레그단비맙의 대사 경로는 규명되지 않았다. 단클론항체로서, 레그단비맙은 이화 반응경로를 통해 작은 펩티드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다. 레그단비맙은 신장을 통해 배출되거나 사이토크롬 P450 효소에 의해 대사 되지 않는다. 따라서, 신장을 통해 배출되거나 사이토크롬 P450 효소의 기질, 유도체 또는 억제제인 병용약물과의 상호작용 가능성이 낮다.

7. 임부 및 수유부에서의 투여

1) 임부 및 수유부

이 약의 임신 중 노출에 대한 자료는 없다. 이 약이 인간 및 영장류에서 유즙을 통해 분비되는지,

유아에게 흡수되는지 여부는 확인되지 않았다. 임부 또는 수유부와 효과적인 피임에 동의하지 않은 가임 여성은 이 약의 임상시험에서 제외되었다.

일반적으로 인간의 면역글로불린G(IgG)는 태반을 통과하는 것으로 알려져 있으나 이 약의 임상시험에서는 이와 관련된 데이터가 없다. IgG 단백질은 모유를 통해서 분비될 수 있으나, 레그단비맙이 모유로 분비되는지, 모유를 통해 영아에게 경구로 노출될 경우 어떠한 영향이 있는지는 밝혀지지 않았다.

8. 소아 및 고령자에서의 투여

1) 소아

소아에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 소아를 대상으로 이 약의 약동학, 안전성 및 유효성을 평가한 자료는 없다.

2) 고령자

환자의 상태를 주의 깊게 모니터링하면서 사용한다.

9. 간장애, 신장애 환자에서의 투여

간장애, 신장애 환자들을 대상으로 이 약의 약동학, 안전성 및 유효성을 평가한 자료는 없다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 임상시험(CT-P59 3.2)에서 경증 및 중등증의 COVID-19 환자를 대상으로 100 kg 미만의 환자에서는 80mg/kg까지, 100 kg 이상의 환자에서는 8,000 mg의 용량으로 이 약이 투여된 바 있으며, 임상시험 중단이나 사망을 초래하는 중대한 이상 사례는 보고되지 않았다. 이 약의 권장된 용법용량보다 더 많은 양을 투여 할 시에는 활력징후 모니터링, 임상상태 관찰 등 일반적인 지지 요법을 실시한다.

11. 적용상의 주의사항

1) 이 약을 희석하지 않은 채로 바이알 자체를 정맥주사하거나 점적투여용액으로 조제한 상태에서 bolus 주입해서는 안 된다.
2) 이 약은 보존제가 함유되지 않은 정맥주사용 멸균 용액으로 단회 투여용 의약품이다. 주사용 의약품을 투여하기에 앞서 이 약의 성상을 확인하여 이물 또는 변색이 있는지 육안으로 검사하여야 한다.
3) 40mg/kg의 용법・용량을 근거로 하여 투여 용량은 다음과 같이 계산한다.

$$\text{바이알에서 추출 필요한 용량}(mL) = \frac{\text{환자의 체중}(kg) \times \text{권장 용량}(mg/kg)}{\text{렉키로나주의 함량}(60mg/mL)}$$

상기 공식에 따라 체중 70kg의 환자에 40mg/kg의 권장 용량으로 투여하고자 하는 경우, 적정 갯수의 바이알에서 46.7mL의 이 약을 추출해 4)와 같이 희석해야 한다.

$$\frac{70(kg) \times 40(mg/kg)}{60(mg/mL)} = 46.7\,mL$$

4) 정맥주입을 위하여 무균조건 하에서 이 약을 0.9% 생리식염 주사액에 희석하여 250 mL가 되도록 한다.

- 위의 예시와 같이 46.7 mL의 렉키로나주 투약이 필요한 경우, 203.3 mL의 0.9% 생리식염 주사액 준비가 필요하며, 250 mL 이상의 생리식염 주사액 주입백으로부터 필요한 주사액을 제외한 용량을 빼내어 버린다.

- 투여 용량만큼을 멸균 주사기를 사용하여 이 약의 적정 개수의 바이알에서 빼내고 생리식염 주입백에 서서히 주입한다.
- 조제액은 거품이 생기는 것을 방지하기 위하여 부드럽게 혼합해야 한다. 만일 불투명한 입자, 변색 도는 그 밖의 이물질이 존재하면 사용해서는 안 된다. 사용하지 않은 바이알의 잔량은 폐기한다.

5) 주입 용액은 일렬의(in-line), 멸균성 비발열성 단백결합이 적게 되는 필터(구멍 크기 1.2 ㎛ 이하)를 가진 주입세트를 사용한다. 이 약은 다른 약물과 병용 투여 하였을 때의 물리적, 생화학적 배합적합성에 대한 연구는 수행된 바 없으므로, 다른 약물이 주입되고 있는 정맥 주입관에 이 약이 투여되지 않도록 주의한다.
6) 용법·용량에 명시된 투여 시간(90분(±15분))을 준수하고, 주입 관련 반응을 포함한 과민성 등이 나타날 수 있으므로 주입 완료 후 1시간 동안 환자를 주의 깊게 모니터링한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 바이알은 냉장 보관(2 - 8° C)한다.
2) 빛으로부터 보호하기 위해 외부포장 그대로 보관하며, 포장된 의약품이 흔들리지 않도록 주의한다.
3) 이 약이 무색투명 또는 연한 노란색이 아니거나 이물질이 발견될 경우, 사용해서는 안 된다.
4) 생리식염 주사액으로 무균 조제되어 폴리프로필렌(PP) 백에 담긴 주입액은 주입 전까지 상온에서 4시간동안 또는 5 ± 3 ℃에서 144시간까지 보관될 수 있다. 이 약은 보존제를 포함하고 있지 않으므로 일단 조제된 주입액은 즉시 사용하는 것을 권고한다.
5) 사용하지 않는 약이나 폐기물은 관련 규정에 따라 폐기하여야 한다.

○ 사용상의 주의사항(전문가를 위한 정보)

전문가용 정보

1) 약리작용

이 약은 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2)의 스파이크 단백질을 표적으로 하는 인간 단클론항체 의약품으로, 중국 햄스터 난소 세포주(Chinese Hamster Ovary cell line)에서 DNA 재조합 기술을 통해 개발되었다. 이 약은 코로나-19 바이러스 스파이크 단백질의 수용체 결합 도메인(Receptor Binding Domain)에 결합하여 사람 안지오텐신 전환 효소 2(ACE2) 수용체와의 결합을 차단함으로써, COVID-19를 유발하는 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2)의 감염을 억제한다.

2) 약동학적 정보

① 흡수

건강한 성인에게 이 약 10, 20, 40, 80mg/kg을 단회 정맥 투여한 임상시험에서(CT-P59 1.1) 이 약의 최고혈중농도(Cmax)및 곡선하면적(AUC)은 약물의 용량에 비례하여 증가하였다. 평균 최고혈중농도(Cmax)값은 건강한 성인을 대상으로 각각 233, 406, 1020, 1942 ㎍/mL로 나타났으며, 모든 용량에서 최고혈중농도 도달 시간(Tmax)의 중간값은 1.6 ~ 2.4 시간으로 유사하였다.

경증 COVID-19 환자를 대상으로 한 임상시험(CT-P59 1.2)에서 이 약 20, 40, 80mg/kg까지의 용량을 단회 투여하여 약동학을 평가한 결과, 평균 최고혈중농도(Cmax)는 용량 비율보다 크게 증가하였다. 최고혈중농도 도달시간(Tmax)의 중간값은 모든 CT-P59 투여군에서 2.5 시간으로 나타났다.

② 분포

건강한 성인에게 이 약 10, 20, 40, 80mg/kg을 단회 투여하였을 때(CT-P59 1.1) 투여군 별 소실기

부피용적(Vz) 평균값은 9849, 8880, 10532, 12806 mL로 나타났다.

③ 소실

건강한 성인에게 이 약 10, 20, 40, 80mg/kg을 단회 투여하였을 때(CT-P59 1.1), 90일 동안 확인된 모든 용량에서 말단 소실 반감기($t_{1/2}$)의 평균값은 약 16.6~22.0일이며, 평균 청소율은 약 15.0 ~ 18.5 ml/hr로 유사하였다.

④ 특정 집단에서의 약동학

고령자

현재까지 확보된 고령자 대상의 약동학 결과는 없다.

소아

소아 집단을 대상으로 한 이 약의 약동학 자료는 없다. 이 약은 소아 환자에게는 권장되지 않는다.

간장애 및 신장애 환자

간장애 및 신장애 환자들을 대상으로 수행한 약동학 및 유효성 자료는 없다.

3) 임상시험 정보

CT-P59 1.1

32명의 건강한 피험자를 대상으로 이 약 10mg/kg, 20mg/kg, 40mg/kg, 80mg/kg, 또는 위약을 단회 투여하는 1상 임상시험에서 위약 대비 이 약의 전반적인 안전성 및 약동학을 평가하였다. 일차 평가변수는 시험 대상자의 제 14일까지이 약의 안전성과 내약성으로, 이 약과 연관이 있는 중대한 이상 사례나 주입 관련 반응은 나타나지 않았다.

CT-P59 1.2

18명의 경증 COVID-19 환자들을 대상으로 이 약 20mg/kg, 40mg/kg, 80mg/kg 또는 위약을 단회 정맥 투여하는 1상 임상시험에서 위약 대비 이 약의 전반적인 안전성 및 유효성을 평가하였다. 일차 평가변수는 시험 대상자의 제 14일까지 평가한 이 약의 안전성과 내약성으로, CT-P59 투여군에서 이 약과 연관이 있는 중대한 이상 사례나 주입 관련 반응은 나타나지 않았다. 제 7일까지 정량적 역전사 중합연쇄반응(reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction, 이하 RT-qPCR)로 분석한 바이러스 농도를 비교한 결과, 전반적으로 이 약 투약 시 바이러스 농도 감소를 보였으며 최대 바이러스 농도가 10^5 cp/mL 이상인 환자들의 바이러스 농도가 위약군 대비 이 약 투약군에서 더욱 감소하는 것을 확인하였다. 또한 이 약 투약군에서 제 14일까지 질병이 악화되어 재입원하거나 타 항바이러스 치료가 필요한 환자는 없었으며, 모든 환자들의 COVID-19 증상이 회복되었다.

CT-P59 3.2 파트 1

CT-P59 3.2 파트 1 임상에서는 경증에서 중등증의 COVID-19 환자들을 대상으로 위약 대비 CT-P59의 전반적인 안전성과 유효성을 평가하였다. 파트 1에서는 327명의 환자들을 대상으로 무작위 배정하고, 이중 325명에 대해 CT-P59 40mg/kg, 80mg/kg 또는 동일한 용량의 위약을 90분간 정맥 투여하였다. 유효성 분석은 무작위 배정된 환자 중 RT-qPCR 검사로 코로나 바이러스감염증-19 감염이 확인된 307명에 대해 평가하였다.

CT-P59 3.2 파트 1의 일차 평가 변수는 제14일까지 임상적 회복에 걸린 시간과 제28일까지의 RT-qPCR 에 기반한 호흡기/비인두 검체의 결과가 음성으로 전환되기까지의 기간으로부터 이 약의 잠재적인 유효성을 평가하는 것이다.

이 약 투여 후 제14일까지 임상적 회복을 보이기까지의 시간은 이 약 40 mg/kg 투여군에서 5.34일(95% CI 3.97, 6.78), 위약 투여군에서 8.78일(95% CI 6.80, 11.50)로 나타났으며 시험군의 회복시간은 위약 투여군보다 통계적으로 더 짧았다 (p=0.0108).

제28일 까지 바이러스 음전에 걸리는 시간을 RT-qPCR로 조사한 결과 이 약 40 mg/kg을 투여군에서 12.75일(95% CI 9.00, 12.87), 위약군에서 12.94일(95% CI 12.69, 13.89)이였으며 두 군간의 통계적 유의성은 없었다(p=0.0638).
경증에서 중등증 전체 환자 중 입원이나 산소 요법이 필요한 환자의 비율은 이 약 투여군에서 4 %, 위약 투여군에서 8.7 %로 나타났다. 경증 환자 중에서는 입원이나 산소 요법이 필요한 환자가 발생하지 않았으며, 이 임상(CT-P59 3.2 파트 1)에서 사망한 환자는 없었다.

4) 독성시험 정보

① 2주 반복독성 시험(1주에 1회, 총 2회 투여)
게먹이원숭이(cynomolgus monkey)를 대상으로 0, 100, 200, 400 mg/kg를 정맥 투여하는 2주간의 반복 독성 시험을 수행하였으며 시험 기간 동안 생존률, 활력징후, 체중, 음식섭취, 검안 검사, ECG, 임상병리학 검사, 해부병리학 검사를 수행하였다. 그 결과 이 약과 관련된 독성학적 변화는 발견되지 않았으며 임상징후, 임상병리학, 장기 무게, 육안 관찰 및 현미경적 관찰 측면에서의 유의미한 변화도 발견되지 않았다. 이를 통해 이 약의 NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)은 400mg/kg까지로 보고되었다.

② 조직 교차반응 시험
인간과 게먹이원숭이(cynomolgus monkey)의 조직을 대상으로 이 약의 교차 반응을 평가하였을 때 인간과 게먹이원숭이의 뇌와 척추의 척수막의 지주막 모자 세포(meningeal arachnoid cap cell)에 결합하는 것으로 나타났다. 이 약의 결합 부위는 전반적으로 유사하게 나타났으며, 인간 조직과 원숭이 조직간 나타난 미세한 결합의 차이와 항체 간의 연관성은 발견되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(5 ± 3 ° C) 보관 사용(유효)기간 : 제조일로부터 6개월

1.3 허가조건

1. 「약사법」 제32조 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
 - 재심사기간 : 2021.02.05. ~ 2027.02.04.(6년)
 - 재심사신청기간 : 2027.02.05. ~ 2027.05.04.

2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.5)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것

3. 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제24조제3항 및 제41조제1항에 의거, 다음의 치료적 확증 임상시험 결과보고서를 2021.12.31.까지 제출할 것. 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음
 - 경증 또는 중등증 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염환자를 대상으로 표준치료와 병행하여 CT-P59의 유효성 및 안전성을 평가하는 제2/3상 무작위배정, 평행군, 위약대조, 이중 눈가림 임상시험(계획서 번호 CT-P59 3.2, 승인번호 33062)

4. 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제41조제1항에 의거, 다음의 자료를 제출할 것
 가. 생산종결세포의 특성분석 및 세포은행의 유전적 안정성 평가 자료를 2021.3.31.까지 제출할 것
 나. 용기 적합성 자료 중 원료의약품과 완제의약품의 침출물 3개월 시점 결과를 2021.5.31.까지 제출할 것
 다. 완제의약품의 장기보존시험에 대하여 6개월까지의 평가 자료만을 제출한 바, 12개월까지의 평가 자료를 2021.8.31.까지 제출할 것

5. 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우 관련 규정에 의거 행정처분할 수 있음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

□ 중앙약사심의위원회는 셀트리온(주)에서 ‘렉키로나주960mg(레그단비맙)’의 품목허가 신청을 위해 제출한 자료에 대한 안전성과 효과성 검토 결과 및 국내 코비드-19 대유행 상황, 코비드-19치료제에 대한 환자 접근성과 의료진 선택권 등을 종합적으로 고려하였을 때,

○ 신청 품목의 국내 환자에 대한 필요성이 인정되어 3상 임상시험결과를 제출하는 것을 조건으로 품목허가 할 수 있을 것으로 자문함

○ 다만 경증 환자에 대한 결과는 임상적 의미에 대한 결론을 내리기 어려우므로 일부 제한된 환자군에서 사용하는 것을 권고함

- 대상 환자군은 중등증 환자 및 경증의 고위험군 환자로 함

* 경증의 고위험군 환자는 추가분석 결과를 근거로 식약처에서 결정할 것

○ 안전성에 대해서는 현재 수준에서 생명을 위협하는 중대한 이상사례는 발생하지 않았으나 충분한 환자 수를 대상으로 3상 임상 및 시판 후 지속적인 안전성 평가가 필요한 것으로 판단됨

○ (소수의견) 일부 위원들의 경우 품목허가보다는 특례 제조승인 등의 방법으로 사용하는 것이 바람직하다는 의견이 있었음

< 권고 효능·효과 >

다음 기준에 해당하는 고위험군 경증 및 중등증 코로나바이러스감염증-19 성인(만 18세 이상) 환자의 임상 증상 개선

1) 실내 공기에서 산소포화도가 94%를 초과하는 자
2) 보조적인 산소 공급이 필요하지 않는 자
3) 투여 전 7일 이내에 증상이 발현한 자

1.5 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	’20.12.29.	’20.12.29.	’20.12.29.	’20.12.29.	해당없음
보완요청일자	-	’21.1.20.	’21.1.20.	-	해당없음
보완접수일자	-	’21.2.1.	’21.2.1.	-	해당없음
최종처리일자	’21.2.5.	’21.2.4.	’21.2.4.	’21.1.26.	해당없음

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준및시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약, 1. 유전자재조합의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	X	O	X	X	X	O	O	O	O	X	O	O	O	○
면제사유	▪ 제4조가목. 단회투여독성시험은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음 ▪ 제4조다목, 라목, 마목은 ICH S6 가이드라인 및 단클론항체의약품의 특성과 동 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제 ▪ 제5조라목(기타 약리작용에 관한 자료)은 제5조가목, 나목, 다목으로 약리작용에 관한 근거로 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요																																				

주 : 1. 자료번호 1부터 8까지는「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제6조제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말함

○ 제출자료 목록

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

나. 반복투여독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

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]

- 전체적으로 CT-P59 3.2 파트 1(2상)의 결과는 사전 계획된 공동 1차 평가변수 중 제14일까지의 임상적 회복에 소요되는 시간에 대해 통계적 유의성을 입증하였으며 제28일까지의 바이러스 음전 소요 시간 감소는 통계적 유의성을 입증하지 못하였음
- 제14일까지의 임상적 회복에 소요되는 시간은 임상적 의미가 더 큰 평가지표로서 CT-P59 40mg/kg군이 통계적으로 유의하게 위약군 대비 약3.4일(중간값 기준)을 단축시키는 효과를 확인하였으며 이 임상적 회복 소요 시간 단축 효과는 중등도 환자에서 뚜렷이 나타났음
- 제28일까지의 바이러스 음전 소요 시간 감소에 대한 결과는 이 약의 임상적 유익성을 고려했을 때 유의미한 영향은 아니라고 판단됨
- 중앙약사심의위원회에서 제안된 경증 환자 중 고위험 환자에 대한 분석 결과 60세 이상 또는 기저질환(심혈관 질환, 당뇨, 만성 호흡기계 질환, 고혈압 중 하나 이상에 해당)이 있는 경우 위약 대비 CT-P59 40mg/kg이 임상적 회복에 대한 수치적 개선이 있음을 확인하였음
- 신청 용량인 40mg/kg의 선정과 관련하여 약동학 결과에서 40mg/kg 보다 80mg/kg 투여 후의 약물 농도가 비례적으로 높았으나, 유효성이나 안전성 측면에서의 용량 의존성은 확인하지 못했고 전반적인 결과가 40mg/kg이 우수하였으며, 안전성 측면에서는 투여 관련 심각한 이상사례는 관찰되지 않았으며, 주입관련반응도 위약군과 유사한 수준이었음
- 코로나-19 대유행 상황의 시급성을 고려하여, 치료적 확증 임상시험과 목적 및 설계가 유사한 2상 임상시험(파트 1)의 결과를 기반으로 이 약의 유익성 및 위해성을 판단하였음. 제출 자료, 검증 자문단 회의 및 중앙약심 자문 결과를 종합적으로 검토한 결과, 3상 임상시험 결과를 제출하는 것을 조건으로 코로나 19 감염 환자 중 '60세 이상 또는 기저질환(심혈관 질환, 당뇨, 만성 호흡기 질환, 고혈압 중 하나 이상에 해당)을 가진 고위험군의 경증' 및 '중등증'의 성인(18세 이상) 환자에서 이 약의 사용이 타당하다고 판단됨

[약어 및 정의]

- CT-P59 = 레그단비맙 = 렉키로나주
- SARS-CoV-2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
- ACE2 : angiotensin-converting enzyme 2
- RBD : receptor binding domain
- RT-qPCR : reverse transcription quantitative polymerase chain reaction
- ADE : antibody-dependent enhancement
- cp/ml : copies/ml

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항바이러스제
- 약리작용 기전 : 코로나바이러스의 Spike 단백질의 인체내 수용체 단백질(ACE2)과 결합영역을 표적으로 하는 단클론항체로 코로나바이러스와 ACE2 상호작용을 억제하여 바이러스 감염 차단

1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약은 코로나19 감염 환자의 치료제로 개발된 인간 재조합 단클론항체임
- 고강도 신속 제품화 촉진 프로그램(고(GO)·신속 프로그램)을 신청하였으며, '생물테러감염병 및 그 밖의 감염병의 대유행에 대한 예방 또는 치료효과를 기대하는 의약품'으로 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제41조제1항제3조에 따른 신속심사 대상임

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 코로나 19

- 단일 가닥 RNA 바이러스인 코로나바이러스 중 새로운 종류인 SARS-CoV-2(중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2)에 발생하는 감염병임. 대부분의 사람들은 코로나-19바이러스(SARS-CoV-2)에 감염되면 경증(40%) 혹은 중증도(40%)의 질병을 앓게 됨. 그러나 약 15%의 감염자는 산소 공급이 필요한 심각한 질병을 앓으며, 5%는 호흡 부전, 급성 호흡 곤란 증후군, 패혈증 및 패혈증성 쇼크, 혈전 색전증 및/또는 급성 신장 혹은 심장 장애와 같은 다발성 장기 부전과 같은 합병증을 동반하는 위중한 질병을 앓게 됨
- 고연령, 흡연, 당뇨, 고혈압, 심장 질환, 만성 폐 질환, 암과 같은 비 전염성 기저 질환 등이 이러한 심각한 질병 및 사망의 위험 요인으로 보고되었음
- 코로나-19바이러스(SARS-CoV-2) 감염은 정신 착란 또는 뇌증, 홍분, 허혈성 및 출혈성 뇌졸중, 수막뇌염, 후각이나 미각 장애, 불안, 우울증 및 수면 장애를 포함한 정신 및 신경학적 증상과도 관련이 있음. 대부분의 경우, 신경학적 증상들은 호흡기 증상 없이 보고되고 있음. 코로나-19바이러스(SARS-CoV-2) 감염 환자에서 길랑바레 증후군과 수막 뇌염 증례 또한 보고되었음. 코로나-19바이러스(SARS-CoV-2) 감염의 임상 증상은 일반적으로 성인에 비해 소아에서 가볍게 보고되었으며, 확진 사례 중 유아 사례는 비교적 소수로 보고되었음. 그러나 최근에는 어린이 및 청소년의 SARS-CoV-2 감염과 다기관염증증후군의 관련 증례가 보고되기도 하였음(WHO Guidelines, 2020)
- 코로나바이러스가 숙주 세포에 침입하는 것이 바이러스의 감염력과 병인을 결정하는 중요한 요인이며, 때문에 숙주의 면역 감시와 치료 전략의 주요 목표이기도 함. 지금까지 확립된 바로, 코로나-19바이러스(SARS-CoV-2)는 안지오텐신 전환효소 억제제2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)의 수용체를 통해 상피 혹은 내피 세포에 결합한다고 알려져 있음. 표적 세포에 바이러스 침입을 매개하는 스파이크 단백질의 수용체 결합 단백질(receptor binding protein, RBD)을 통해 바이러스가 안지오텐신 전환효소 억제제2(ACE2)에 결합함으로써 코로나-19바이러스(SARS-CoV-2) 감염이 시작됨
- 바이러스는 변이하기에 병원성과 감염력이 시간에 따라 변화할 것이며, 주요 감염 매개 표면 단백질의 다양성이 존재함

- 치료제

- 현재까지 중증 환자를 대상으로 렘데시비르가 미국, 유럽 등에서 허가 받음. 미국에서 코로나 19 치료제로서 긴급사용승인(Emergency Use Authorization)을 받은 품목으로, 중증환자를 대상으로 렘데시비르와 바리시티닙의 병용요법이 있으며 경증 및 중등증 환자를 대상으로 밤라니비맙(bamlanivimab, 일라이릴리)과 카시리비맙(casirivimab)/이미데비맙(imidevimab)(리제네론)이 있음. 국내에서는 렘데시비르가 중증 환자 대상으로 조건부 허가를 받았음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주입관련 반응 모니터링 필요

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상승인 이력

승인일자	제목
'20.7.17	건강한 시험대상자를 대상으로 CT-P59의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하는 제1상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조군, 평행군, 단회 투여 용량 증량 임상시험(CT-P59 1.1)
'20.8.25	코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염 경증 증상이 있는 시험 대상자에서 CT-P59의 안전성, 내약성 및 바이러스학을 평가하는 제 1상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 단일용량상승 투여 예비 연구(CT-P59 1.2)
'20.9.17	경증 또는 중등증 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염환자를 대상으로 표준치료와 병행하여 CT-P59의 유효성 및 안전성을 평가하는 제2/3상 무작위배정, 평행군, 위약대조, 이중눈가림 임상시험(CT-P59 3.2)
'20.10.8	코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염 환자와 접촉한 시험 대상자에서 CT-P59의 예방적 유효성, 바이러스학 및 안전성을 평가하는 제 3상, 무작위 배정, 평행군, 위약 대조, 이중눈가림 임상시험(CT-P59 3.3)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 레그단비맙
- 일반명 : 레그단비맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상(탁도/색도), 당 프로파일, 순도, 미생물한도)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, L-아르기닌염산염, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(성상(탁도/색도), 순도, 삼투압, Polysorbate80 함량, 용기밀봉시험) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한 : -45 ~ -35 ℃, 제조일로부터 6개월까지 차광하여 보관

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	-40±5℃, 48개월	병/폴리카보네이트	기준에 적합함
중간보관조건	5±3℃, 6개월		
가속시험	25±2℃/60±5%RH, 6개월		
가혹시험	40±2℃/75±5%RH, 3개월		
광안정성시험	ICH Q1B 조건		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(5±3 ℃) 보관, 제조일로부터 6개월

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 15개월(임상용) 5±3℃, 48개월(상업용)	바이알/유리	기준에 적합함
가속시험	25±2℃/60±5%RH, 3개월(임상용) 25±2℃/60±5%RH, 6개월(상업용)		
가혹시험	40±2℃/75±5%RH, 3개월		
광안정성	ICH Q1B 조건		
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션		

3.3. 신청사항

- 원료의약품 : -45 ~ -35 ℃, 제조일로부터 6개월까지 차광하여 보관
- 완제의약품 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(5±3 ℃) 보관, 제조일로부터 6개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 사용(유효)기간을 원료의약품의 경우 6개월, 완제의약품의 경우 6개월로 신청하였으며,「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제3호 및 제출된 장기안정성 자료 등에 따라 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	GLP	용량	결과
반복투여 독성시험 (독성동태 포함)	사이노몰거스 원숭이 (M/F) (3마리/sex/군)	IV	2주 (주1회) (1, 8일)	Y	0, 100, 200, 400 mg/kg	• NOAEL 400mg/kg • 이 약과 관련된 체중감소, 혈액학적 이상, 장기무게 변화 등의 소견에 대해 현미경 검사 결과에서 독성학적 상관성을 보이지 않았음
기타 독성시험 (조직교차 반응시험)	인체 및 사이노몰거스 원숭이 조직 패널	(in vitro)	-	Y	0.5, 2 μg/mL	• 소뇌와 척수 조직에서의 CT-P59와 지주막 모자세포와의 결합과 상관성이 있는 이상 소견이 나타나지 않았음

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험 및 조직교차반응시험 자료가 제출되었으며, 두 시험은 모두 GLP 기관에서 실시되었음. 반복투여독성시험 수행 시 독성동태평가가 포함되었으며, 독성동태시험자료(non-GLP) 제출되었음. 국소내성 및 안전성약리시험은 반복투여독성시험에서 평가되었음
- 신청품목은 외인성 표적(바이러스성 항원)에 대한 단클론항체 의약품으로서 유전독성시험, 발암성 및 생식발생 독성시험자료는 면제 가능함
- 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 조직 패널을 이용한 조직교차반응시험에서 소뇌와 척수 조직의 지주막모자세포와의 결합이 관찰되었으나, 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 2주 반복투여독성시험에서 독성학적 결과와 관련성이 없었으므로 인체에서의 임상적 상관성이 적은 것으로 판단됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

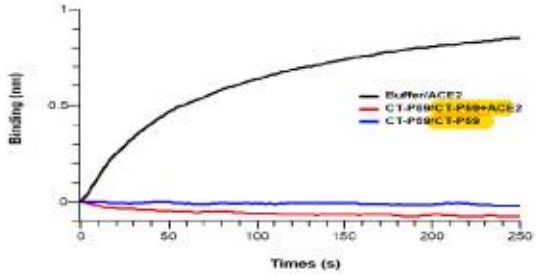
- *In vitro* 타겟 결합 친화도, 결합 특이성, 바이러스 중화능 확인 및 *In vivo* SARS-CoV-2 감염 모델에서의 바이러스 역가 감소, 염증 개선을 확인(안전성약리시험은 반복투여독성시험에서 평가)

5.2. 효력시험

- ***In vitro test* : 타겟 결합 친화도, 결합 특이성, 바이러스 중화능 확인**

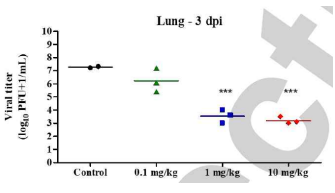
시험내용	시험결과
타겟 결합 친화도 및 결합	·SARS-CoV-2 RBD에 대해 높은 결합 친화도 확인

<table>
<tr><td>특이성</td><td>
<table>
<tr><td>SPR assay</td><td>K_D(M) 27pM</td></tr>
</table>
・SARS-CoV-2 RBD에만 결합 특이성을 보이며 다른 베타 코로나바이러스 군 (SARS-CoV, HCoV-HKU1, MERS-CoV)은 반응하지 않았음
</td></tr>
<tr><td>활성 평가
(바이러스 중화능/hACE2 상호작용)</td><td>
・SARS-CoV-2 Wild type 및 G, GR, GH, L, V 변이체에 대한 plaque 감소 확인을 통한 중화능 입증

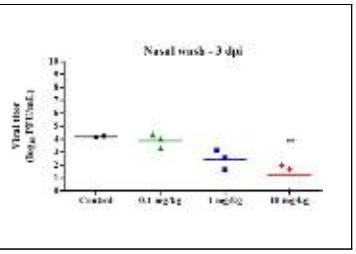
・SARS-CoV-2와 hACE2간 상호작용을 억제
- CT-P59가 hACE2와 SARS-CoV-2 RBD와의 결합 저해


</td></tr>
</table>

- ***In vivo test*** **: SARS-CoV-2 감염 모델에서의 바이러스 역가 감소, 염증 개선 확인**

<table>
<tr><th>시험내용</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>SARS-CoV-2 감염
원숭이 모델</td><td>
・바이러스 감염 1일 후 CT-P59 0, 45, 90mg/kg iv 투여
- 체온, 체중, 호흡수 : 유의한 변화 없었음
- 바이러스 역가(TCID50)
: (대조군) 비강, 인후, 직장에서 viral load가 2dpi에 최대치 도달했다가 6dpi까지 자연적으로 감소한 것에 비해
: (시험군) 45, 90mg/kg 투여군은 2dpi부터 바이러스 불검출
<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>대조군 대비 감소</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>2dpi</td></tr>
<tr><td>코</td><td>45, 90mg/kg</td><td>21402배 감소(4.3 log 감소)</td></tr>
<tr><td>인후</td><td>45, 90mg/kg</td><td>345배 감소(2.3 log 감소)</td></tr>
<tr><td>직장</td><td>45, 90mg/kg</td><td>시험 기간 동안 검출되지 않았음</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>SARS-CoV-2 감염
hACE2 발현 형질전환
마우스 모델(예방효과)</td><td>
・바이러스 감염 1일 전 CT-P59 0, 0.1, 1, 10mg/kg 투여
- 체중 : 1, 10mg/kg군에서 체중 감소 뚜렷하게 개선
- 폐의 바이러스 역가(PFU assay)
: 모든 시험군에서 3dpi, 6dpi에 바이러스 부하량 감소 확인
<table>
<tr><td rowspan="2">mg/kg</td><td colspan="2">대조군 대비 감소</td></tr>
<tr><td>3dpi</td><td>6dpi</td></tr>
<tr><td>0.1</td><td>9배 감소
(1.1 log 감소)</td><td>25배 감소
(1.4 log 감소)</td></tr>
<tr><td>1</td><td>4079배 감소
(3.8 log 감소)</td><td>478배 감소
(2.6 log 감소)</td></tr>
<tr><td>10</td><td>9007배감소
(4.1 log 감소)</td><td>29배 감소
(1.4 log 감소)</td></tr>
</table>


- 비 세척액(nasal wash) 내 바이러스 역가(PFU assay)
: 모든 CT-P59 투여군은 3dpi, 6dpi에 효과적으로 바이러스 역가 감소
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td rowspan="2">mg/kg</td><td colspan="2">대조군 대비 감소</td></tr>
<tr><td>3dpi</td><td>6dpi</td></tr>
<tr><td>0.1</td><td>2배 감소
(0.3 log 감소)</td><td>2배 감소
(0.2 log 감소)</td></tr>
<tr><td>1</td><td>57배 감소
(1.8 log 감소)</td><td>7.9배 감소
(1.9 log 감소)</td></tr>
<tr><td>10</td><td>909배감소
(3.0 log 감소)</td><td>13배 감소
(1.1 log 감소)</td></tr>
</table>


</td></tr>
<tr><td>SARS-CoV-2 감염
페렛 모델</td><td>・바이러스 감염 1일 후 CT-P59 0, 3, 30mg/kg 투여
- 체온, 체중 : 유의한 변화 없었음
- 임상 증상(콧물, 기침, 움직임 감소)
: CT-P59 용량 관련 없이 대조군 대비 임상 증상 개선 확인
- 바이러스 역가(TCID50)
: 상부 및 하부 호흡기계에서 대조군 대비 유의한 바이러스 역가 감소 확인
- 조직병리
: 대조군 대비 염증 반응 감소</td></tr>
<tr><td>SARS-CoV-2 감염
햄스터 모델</td><td>・ CT-P59 0, 15, 30, 60, 90 mg/kg 투여
- 바이러스 역가
: 호흡기계(폐, 비갑개) 및 장관에서 대조군 대비 모든 용량에서 바이러스 역가 감소
- 감염성 바이러스 역가 평가(TCID50 assay)
: (대조군) 2dpi에 바이러스 역가가 최고치에 도달했다가 5dpi에는 약간 감소
(시험군) 30mg/kg, 60mg/kg, 90mg/kg에서 3dpi, 5dpi에 역가 미검출
- 폐 부검시 육안 소견
: 대조군은 중증도의 육안 소견이 지속되었으나, CT-P59는 90mg/kg 투여군에서 염증 소견의 확연한 감소 확인</td></tr>
</table>

- ***In vitro test*** **: 잠재적 항체의존성 면역증강(ADE) 가능성 평가**

잠재적 항체의존성 면역증강(ADE) 가능성 평가	・Fc 수용체 발현세포(Raji cells[Fc γ R Ⅱ 발현], U937 cells[Fc γ R Ⅰ & Ⅱ 발현]) 및 허용세포(permissive cell : Vero cell)에서 CT-P59의 잠재적인 ADE 효과 평가 시 - 허용세포(VeroE6)에서, CT-P59는 고농도에서 바이러스를 중화하였으며, 저농도에서 대조물질과 비교하여 바이러스의 세포내 감염을 증가시키지 않았음 - FcR 발현세포(Raji, U937)에서 CT-P59 및 대조물질 모두 바이러스의 세포내 감염 나타나지 않았음

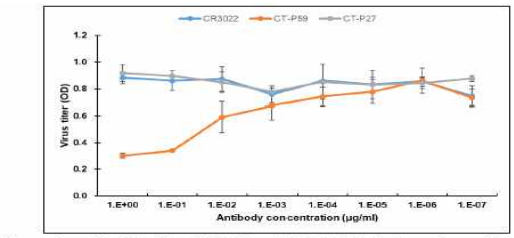


Figure 6 No ADE effect of CT-P59 on SARS-CoV-2 infection as detected by VeroE6 cells

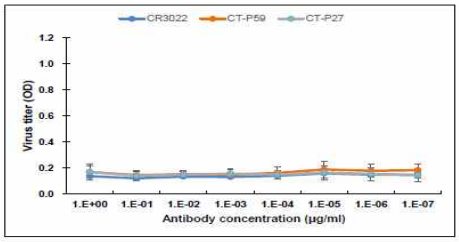


Figure 7 No ADE effect of CT-P59 on SARS-CoV-2 infection as detected by Raji cells

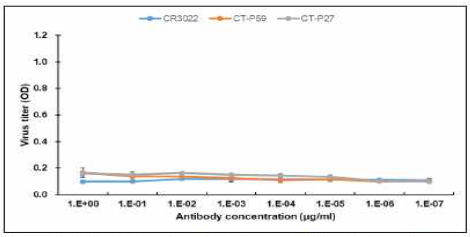


Figure 8 No ADE effect of CT-P59 on SARS-CoV-2 infection as detected by U937 cells

5.3. 안전성약리시험

- 별도의 안전성약리시험 미실시. 2주 반복투여독성시험에서 평가

- 심혈관계 : 심전도 측정(심박수, PR, QRS, QT, QTc)
  : 모든 용량군에서 QT 연장의 징후는 나타나지 않았음. 200mg/kg 용량군에서 시험약 투여 전과 투여 후 14일째에 심박수가 유의하게 낮게 나타났으나, 용량 의존성은 관찰되지 않았고, 투여 전에도 나타난 것으로 시험약 관련성은 없는 것으로 판단됨
- 호흡기계 및 중추신경계 : 임상징후 관찰. 시험약과 관련된 이상 징후 없었음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 햄스터에서 IP 단회 투여 후 약동학 시험과 사이노몰거스 원숭이에서의 반복투여독성시험에서 독성동태 분석
- 노출(Cmax, AUC)은 용량 비례적으로 증가하였으며. IP 투여 후 약 8~24시간 사이에 최고농도에 도달. 반감기는 용량이 증가함에 따라 증가하였음(2.7일~6.4일)
- 임상적용 경로와 동일한 IV로 투여하였을 때 투여 후 0.5~1.0시간에 최고혈중농도에 도달했음. 노출(Cmax와 AUC)은 용량비례적이었고 성별에 의한 차이는 없었으며, 반감기는 약 3.5일~5일이었음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- In-vitro 특성 분석 자료에서 CT-P59의 결합친화도, 특이성, 중화능 및 결합저해 효과를 평가하였으며, 햄스터, 페렛, 히말라야 원숭에서의 SARS-CoV-2 감염 치료효과에 관한 자료를 제출하였음

- SARS-CoV-2 RBD에 대한 결합 친화도는 EC50는 4.4ng/mL, KD는 0.027nM 이었음
  SARS-CoV-2 wild-type 및 G, GR, GH, L, V 변이체에 대한 중화능 입증이 확인되었음

- hACE 형질전환 마우스에서 CT-P59(1, 10mg/kg)를 감염 1일 전 투여 시, 바이러스 감염 3일 후에 대조군 대비 바이러스 역가를 낮추었음
- 햄스터에서 SARS-CoV-2 감염 1일 후 CT-P59 투여(15~90mg/kg) 시 감염 5일 후에 폐, 비강, 소장에서 바이러스 역가를 대조군 대비 유의하게 낮추었음
- 페렛에서 SARS-CoV-2 감염 1일 후 CT-P59 투여(3, 30mg/kg) 시 감염 6일까지 기침, 활동감소 등의 임상징후가 개선되었으며, 바이러스 수치가 유의하게 감소하였고 폐의 염증반응에 대한 병리학적 개선이 확인되었음

  비인간 영장류(히말라야 원숭이)에서 SARS-CoV-2 감염 1일 후 CT-P59 투여(45, 90mg/kg) 시 감염 후 2일째 비강 및 인후의 바이러스 감소가 확인되었으나, 4일 이후에는 대조군에서의 자연 감소량과 비교하여 유의한 차이는 없었음

- 항체의존 면역증강(ADE) 가능성 평가 결과, CT-P59는 FcR 발현 세포(Raji, U937) 및 FcR 발현하지 않는 허용세포(VeroE6)에서 바이러스의 세포내 감염을 증가시키지 않았음
- 별도의 안전성 약리시험은 수행되지 않았으나, 2주 반복투여독성시험에서 심전도 측정 및 임상징후 관찰에서 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계의 이상여부 평가결과, 치료약과 관련된 이상 소견은 없었음
- 햄스터에서 복강 내 단회 투여 노출은 용량에 비례하여 증가하였음. 원숭이에서 임상적용 경로와 동일한 투여경로(IV)로 단회 투여 후 0.5~1시간 이내에 최고농도에 도달했음. 노출(Cmax 및 AUC)은 용량 비례적으로 증가하였고 성별의 차이는 없었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수 여부에 대한 실태조사 실시(2021.1.12~15)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 1상 2건, 2/3상 1건
  - 1상 시험으로 건강인 및 환자 대상 단회 투여 각 1건
  - 경증/중등증 환자 대상 2/3상 시험 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 CT-P59 3.2임

6.3. 생물약제학시험

- 밸리데이션 보고서 제출

제목
Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Method for the Quantitation of CT-P59 in Human Serum
Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-CT-P59 Antibodies in Human Serum Conducted
Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-CT-P59 Neutralizing Antibodies in Human Serum
Quantitation of CT-P59 in Human Serum using an Electrochemiluminescence Method
Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-CT-P59 Antibodies in Human Serum
Quantitation of CT-P59 in Human Serum using an Electrochemiluminescence Method
Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-CT-P59 Antibodies in Human Serum

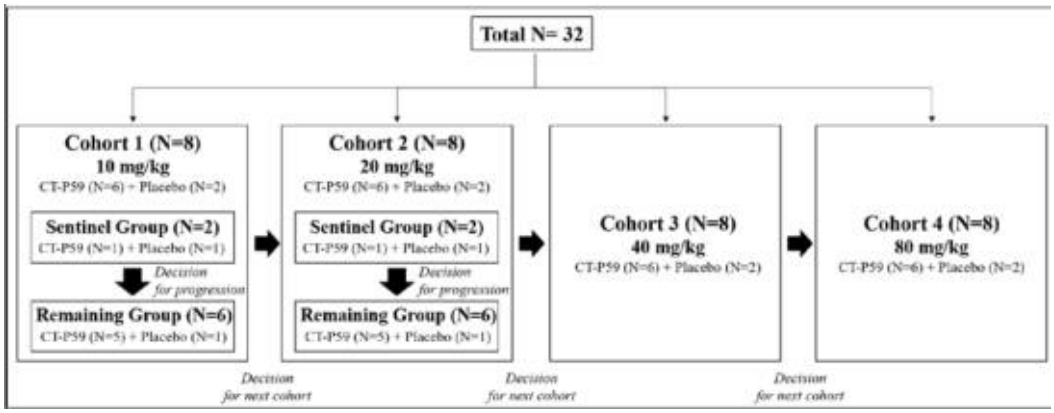
● RT-qPCR 밸리데이션 보고서 제출

제목
Validation Report SARS-CoV-2 quantitative RT-PCR, Reference code VCVAL142_RPT

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

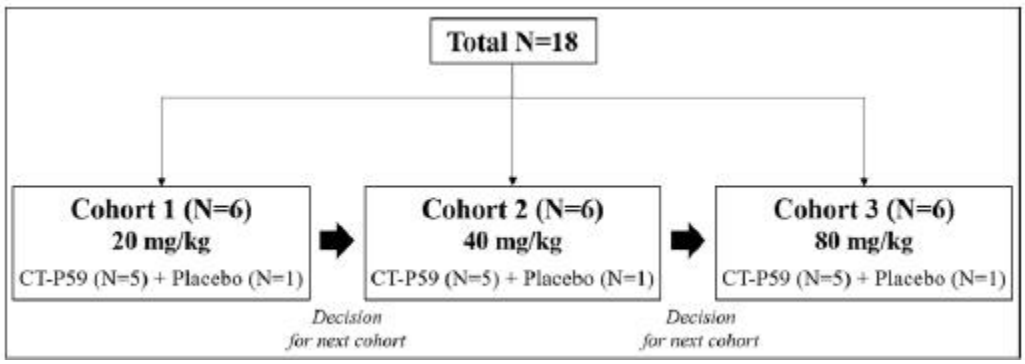
1) (CT-P59 1.1) 건강한 지원자 32명을 대상으로 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 단회 투여, 용량 증량을 통해 CT-P59의 안전성, 내약성, 약동학을 평가



- 대상자 및 대상자수 : 건강한 자원자 남녀 32명
- 용법·용량 : 각 코호트별 8명(위약 : CT-P59 = 2:6)에게 10mg/kg, 20mg/kg, 40mg/kg, 80mg/kg을 90분(±15분) 간 단회 정맥 투여하고 90일까지 관찰
- 결과

- 1차 평가변수인 제14일까지 이 약을 투여받은 시험대상자 중 TEAEs, TESAEs등 안전성 평가 결과, 9건(7명, 29.2%)의 TEAE가 보고되었고 CT-P59 10mg/kg, 80mg/kg 군에서는 TEAE가 보고되지 않았음 대부분 1등급 또는 2등급이었고, 약물과 관련된 3등급 이상의 TEAE는 없었음
  전반적으로 실험실 수치도 정상 범위 내였으며, 대부분의 TEAE는 약물과 관련성이 없었고 회복되었음 종료방문인 제90일째까지 항-약물 항체 양성은 없었음
- 용량 의존적인 약동학(Cmax, AUC0-last, AUC0-inf)을 보였음. 반감기는 398.6~526.8시간(약 16일~22일)이었고 10~80mg/kg 선형의 PK 프로파일 보였음. 반감기를 고려했을 때 5배의 시간인 약 95일까지는 이 약이 체내에 존재할 것으로 예상됨

2) (CT-P59 1.2) 코로나 19 감염의 경증 증상을 보이는 환자 18명을 대상으로 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 단회 투여, 용량 증량을 통해 CT-P59의 안전성, 내약성, 약동학을 평가



- 대상자 및 대상자수 : 코로나19 경증 증상 환자 18명 등록
- 용법·용량 : 각 코호트별 6명(위약 : CT-P59 = 1:5)에게 20mg/kg, 40mg/kg, 80mg/kg을 90분(±15분) 간 단회 정맥 투여하고 180일까지 관찰
- 결과

- 바이러스 결과는 제7일째까지, 약동학 및 면역원성 결과는 제14일까지, 마지막 등록 환자의 제14일째까지의 기타 안전성 자료 분석 제출
- 40mg/kg, 80mg/kg, 위약군 각각 1명씩 구제요법 받았음

(안전성) SARS-CoV-2 감염에 의한 이상사례 외에 CT-P59에 의한 임상적으로 유의한 안전성 신호는 관찰되지 않았음

- 시험약과 관련된 TEAE는 없었고, 보고된 TEAE는 대부분 1등급 또는 2등급이었음
- 마지막 환자 등록 후 제14일까지 보고된 TESAE, 투여중단과 관련된 TEAE는 없었음
  · CT-P59 40mg/kg 군에서 3등급의 ALT 수치 증가가 관찰된 환자가 2명 있었으나, SARS-CoV-2 감염에 의한 것으로 판단. CT-P59 40mg/kg 군에서 4등급의 이상지질혈증 1명 관찰되었으나, 기저질환(비만)의 악화로 판단
- CT-P59 투여 환자 중 과민반응/아나필락틱 반응을 포함한 주입 관련 반응은 관찰되지 않았음. ECG(Electrocardiogram) 평가 결과도 임상적으로 의미 있는 경향성은 관찰되지 않았음
- 투여 후 발생한 면역원성 양성 결과는 관찰되지 않았음
- 항체의존적 감염 촉진(ADE : Antibody-dependent Enhancement)으로 의심되는 환자는 없었음

(바이러스학)

- 환자별 바이러스 양이 다양하여, 바이러스 양의 큰 감소를 관찰하기 어려웠음. 베이스라인에서 바이러스 부하량 별로 분석한 결과, 바이러스 부하량이 많았던(>7 log10cp/mL) 9명에서 위약 대비 CT-P59 투여군이 큰 감소를 보였음. 다만, 대상자 수의 한계로 인해 사후 분석으로 인한 명확한 결론을 내리기는 어려움
- 비인두 검체에서의 viral shedding(바이러스 배출) 역가 변화(qPCR)

: 소수의 환자가 참여했고, 베이스라인의 환자별 viral shedding이 다양하여, 각 환자의 최대 바이러스 역가를 기반으로 하여 사후 분석(post-hoc analysis)을 별도로 실시했음

: 사후 분석 결과

- 최대 역가 >5 log10cp/mL인 환자들(12명/18명)만 선별하여 분석
  위약 대비 CT-P59 투여군의 바이러스 역가 감소가 관찰됨

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK : 해당 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK : 해당 없음

6.4.4. 집단 약동학시험 : 해당 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) : 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
2/3상	CT-P59 3.2	무작위 배정, 평행군, 위약 대조, 이중 눈가림	코로나19 감염 경증 또는 중등도 외래 환자 약 1472명 파트 1 : 327명 파트 2 : 약 1172명(예정)	위약 CT-P59 40mg/kg CT-P59 80mg/kg 90분(±15분) 정맥주입	단회 투여 180일 관찰	표준요법 (제외 : 항바이러스제 및/또는 SARS-CoV-2 활성 억제약물)	파트 1 : 바이러스 음전까지의 시간 그리고 임상적 회복까지의 시간 등 파트 2 : 입원, 산소치료를 필요로 하거나 사망 환자의 비율	파트 1 마지막 환자 28일째 방문 완료까지 결과 제28일까지의 바이러스 음전까지의 시간을 통계적으로 유의하게 개선시키지 못했음 제14일까지의 임상적 회복까지 걸리는 시간을 통계적으로 유의하게 단축하였음 코로나19로 인한 입원 또는 보조적 산소공급 또는 사망 비율은 CT-P59 투여군에서 개선되는 경향을 보였음(사망례는 어느 투여군도 없음)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(CT-P59 3.2) 경증 또는 중등증 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염 환자를 대상으로 표준 치료와 병행하여 CT-P59의 유효성 및 안전성을 평가하는 제 2/β상 무작위 배정, 평행군, 위약 대조, 이중 눈가림 임상시험

- **목적**

(1차)(파트 1)

- 제28일까지의 RT-qPCR 또는 세포배양검사에 기반한 호흡기/비인두 검체의 결과가 음성으로 전환되기까지의 기간으로부터 CT-P59의 잠재적인 치료적 유효성 평가 그리고
- 제14일까지의 임상적 회복 기간으로부터 CT-P59의 잠재적인 치료적 유효성 평가

(2차)(파트 1)

- CT-P59의 추가적인 유효성 평가
- 면역원성 및 항체 의존적 감염 촉진(ADE) 반응에 대한 잠재적인 영향을 포함한 CT-P59의 전반적인 안전성 평가

- **설계**

- 2/3상, 무작위배정, 평행군, 위약대조, 이중 눈가림
- (파트1) 327명 등록
- 치료종료 방문 제90일, 전체 임상시험기간은 대상자별 180일 소요



- **용법·용량**

(파트 1, 327명) 위약 : CT-P59 40mg/kg : CT-P59 80mg/kg 1:1:1 비율로 단회 정맥 주입 90분(±15분)

(파트 2, 1172명) 위약 : CT-P59 80mg/kg(또는 40mg/kg) 1:1 비율로 단회 정맥 주입 최소 60분

- **평가변수**

<유효성> (파트 1)

- (1차) 제28일까지의 RT-qPCR 또는 세포배양검사에 기반한 호흡기/비인두 검체 결과가 음성으로 전환되기까지의 시간 그리고 제14일까지 임상적 회복*에 걸린 시간

* 코로나19 감염 증상 체크리스트1의 모든 증상 강도가 최소 24시간 동안 없음 또는 약함으로 기록

- (2차)
  · 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2)로 인해 보조적 산소 공급이 요구되는 시험 대상자의 비율
  · 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2)로 인해 중환자실 이동이 필요한 시험 대상자의 비율
  · 모든 원인에 의한 사망한 시험 대상자의 비율
  · 임상적 회복까지의 시간
  · 시험 대상자 일지 내에서 체온이 38 ℃(100.4 °F)를 넘는 것으로 기록되었거나 잠재적으로 해열제(아세트아미노펜 또는 이부프로펜)를 복용한 마지막 날짜로 정의된 발열 기간
  · 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2)로 인해 입원한 시험 대상자의 비율 등
  · 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2)로 인해 인공호흡기 사용한 시험 대상자의 비율
  · 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2)로 인해 구제 치료(rescue therapy)가 요구되는 시험 대상자의 비율
  · 각 방문마다 RT-qPCR 또는 세포배양검사에 기반한 호흡기/비인두 검체(Nasopharyngeal swab)의 결과가 음성으로 전환된 시험 대상자의 비율
  · RT-qPCR 또는 세포배양검사에 기반한 호흡기/비인두 검체(Nasopharyngeal swab)의 결과가 음성으로 전환되기까지의 시간
  · NEWS2 점수가 0으로 평가되기까지의 시간
  · 구토, 설사, 미각 또는 후각 상실과 같은 기타 알려진 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염 증상의 점수

<안전성>

- 이상반응, 특별관심대상 이상반응(주입관련 반응(과민반응/아나필락시스 반응)), 항체의존적 감염 촉진(ADE) 발생에 대한 잠재적인 영향, 면역원성, 활력징후, 몸무게 및 체질량지수, 약물 과민반응 등

• **결과**

<유효성>

1. 1차 평가변수

1) 제28일까지의 RT-qPCR 또는 세포배양검사에 기반한 호흡기/비인두 검체의 결과가 음성으로 전환되기까지의 기간

- RT-qPCR에 의한 음전까지의 시간 확인 시 위약군 대비 CT-P59 40mg/kg군은 12.94일 vs. 12.75일(로그 순위 검정 p=0.0638)로 유의한 차이를 입증하지 못했음. CT-P59 80mg/kg 군도 마찬가지로 위약군과 유의한 차이를 입증하지 못했음

	위약군 (N=104)	CT-P59 40mg/kg (N=100)	CT-P59 80mg/kg (N=103)
음전까지의 시간(days) median[95% CI]	12.94 [12.69, 13.89]	12.75 [9.00, 12.87]	11.89 [8.94, 12.91]
p-value (로그순위검정)		0.0638	0.2123
p-value (윌콕슨검정)		0.0620	0.1177

* 바이러스 음전 기준 : 중앙실험실의 RT-qPCR 키트의 검출한계(LOD)인 2.33log10cp/mL

- Day28일 이내 모든 군에서 80% 이상 음전을 확인했음

	위약군 (N=104)	CT-P59 40mg/kg (N=100)	CT-P59 80mg/kg (N=103)
28일 이내 음전율	83.7%	92.0%	87.4%

- (질환 중증도에 따른 평가) 질환 중증도(경증 vs. 중등도)에 따른 제28일까지 바이러스 음전까지의 기간을 하위분석한 결과, 경증 및 중등도 환자에서 유의미한 차이는 없었으며 경증 환자 중 CT-P59 40mg/kg 투여군에서 로그검정 순위만 유의한 차이를 보였음

ITTi		위약군	CT-P59 40mg/kg	CT-P59 80mg/kg
경증	대상자 수	N=46	N=38	N=40
	음전까지의 시간(days) median[95% CI]	12.95[8.96, 15.84]	12.72[8.90, 12.89]	9.05[8.85, 12.92]
	p-value (로그순위검정)	-	0.0249	0.6864
	p-value (윌콕슨검정)	-	0.3219	0.2995
중등도	대상자 수	N=57	N=62	N=63
	음전까지의 시간(days) median[95% CI]	12.87[10.83, 15.83]	12.75[8.84, 15.78]	12.72[8.89, 13.82]
	p-value (로그순위검정)	-	0.1296	0.1694
	p-value (윌콕슨검정)	-	0.1700	0.2723

2) 제14일까지의 임상적 회복 기간

- 임상적 회복까지의 시간은 위약군 대비 CT-P59 군이 약 2~3일 정도 유의하게 단축시켰음

	위약군 (N=104)	CT-P59 40mg/kg (N=100)	CT-P59 80mg/kg (N=103)
임상적 회복까지의 시간(days) median[95% CI]	8.78[6.80, 11.50]	5.34[3.97, 6.78]	6.23[5.53, 7.85]
p-value (로그순위검정)		0.0108	0.0441
p-value (윌콕슨검정)		0.0054	0.1426

- (질환 중증도에 따른 평가) 질환 중증도(경증 vs. 중등도)에 따른 제14일까지 임상적 회복까지의 시간을 하위분석한 결과, 중등도 환자군에서 유의한 차이를 보였음. 경증 환자군은 수치적 개선만 보임

ITTi		위약군	CT-P59 40mg/kg	CT-P59 80mg/kg
경증	대상자 수	N=46	N=38	N=40
	임상적 회복까지의 시간(days) median[95% CI]	6.88[4.80, 8.78]	4.37[2.15, 7.67]	5.49[3.15, 7.60]
	p-value (로그순위검정)	-	0.1152	0.0267
	p-value (윌콕슨검정)	-	0.0602	0.1047
중등도	대상자 수	N=57	N=62	N=63
	임상적 회복까지의 시간(days) median[95% CI]	10.81[6.81, n.c]	5.73[4.13, 7.33]	7.30[5.58, 10.72]
	p-value (로그순위검정)	-	0.0261	0.2245
	p-value (윌콕슨검정)	-	0.0192	0.3295

※ 중앙약사심의위원회 권고에 따른 고위험군(60세 이상 또는 기저질환이 있음) 경증 환자 하위 분석 결과

제28일까지 바이러스 음전 소요시간 및 제14일까지 임상적 회복 시간 모두 CT-P59 투여군에서 수치적 개선이 확인됨. 다만 대상자 수가 적어 통계적인 의미는 부여하기 어려움

60세 이상 또는 기저질환 있는 경우(N=51)				
ITTi		위약군	CT-P59 40mg/kg	CT-P59 80mg/kg
		N=23	N=14	N=14
제28일까지 바이러스 음전 소요 시간	median(일) [95% CI]	13.79[8.96, 15.95]	12.80[4.94, 13.83]	11.03[5.95, 16.05]
	p-value (로그순위검정)		0.0148	0.8247
	p-value (윌콕슨검정)		0.0302	0.3568
제14일까지 임상회복 시간	median(일) [95% CI]	5.89[3.79, 11.81]	2.73[0.66, 8.04]	3.75[1.87, 9.19]
	p-value (로그순위검정)		0.2062	0.1103
	p-value (윌콕슨검정)		0.1378	0.2436

2. 2차 평가변수

1) 제28일까지 코로나19 감염으로 인해 입원, 산소 치료를 필요로 하거나 사망한 환자 비율

- 전반적으로 위약군 대비 CT-P59 투여군이 감소되는 경향을 보였음
- 특히 중등증 환자(총 182명)에서 위약군 대비 CT-P59의 제28일까지 코로나19 감염으로 인해 입원, 산소 치료를 필요로 하거나 사망한 환자 비율은 위약군 : CT-P59 40mg/kg군이 15.8% vs. 6.5%

	위약군 (N=104)	CT-P59 40mg/kg (N=100)	CT-P59 80mg/kg (N=103)
코로나19로 인한 입원, 산소치료 요구 또는 사망 환자 비율(전체 환자)	8.7%(9명/104명)	4.0%(4명/100명)	4.9%(5명/103명)
경증 환자	0%(0명/46명)	0%(0명/38명)	0%(0명/40명)
중등증 환자	15.8%(9명/57명)	6.5%(4명/62명)	7.9%(5명/63명)

2) 제14일까지의 각 방문시점에서의 비인두 검체에서의 음전 환자 비율

- 제7일째까지는 위약 대비 CT-P59 40mg/kg, 80mg/kg 모두 RT-qPCR로 평가한 바이러스 음전 비율이 높지만, 이후로는 위약군과의 음전율 차이가 감소 * 제28일까지 분석 시에도 유사 경향

	위약군 (N=104)	CT-P59 40mg/kg (N=100)	CT-P59 80mg/kg (N=103)
Day2	0	0	1.0%
(중략)	(중략)	(중략)	(중략)
Day7	6.7%	8%	11.7%
Day10	18.3%	19%	17.5%
Day14	22.1%	23%	18.4%

3) 제14일까지 동안의 비인두 검체에서 음전까지의 시간

- 제14일까지 평가한 음전까지의 시간 : 위약 대비 뚜렷한 개선을 보이지 못하였음

	위약군 (N=104)	CT-P59 40mg/kg (N=100)	CT-P59 80mg/kg (N=103)
음전까지의 시간(days) median	12.94	12.75	11.89

4) 제28일까지 각 방문 시점에서 비인두 검체에서의 음전 환자 비율

- 제7일째까지는 위약 대비 CT-P59 40mg/kg, 80mg/kg 모두 RT-qPCR로 평가한 바이러스 음전 비율이 높지만, 이후로는 위약군과의 음전율 차이가 감소

5) 제28일까지 질환 상태 모니터링(* 1가지 이상의 질환 상태 보고한 환자 비율)

(* 보조 산소 공급 필요, 입원, ICU 이동, 기계적 환기 사용 또는 구제 치료 중 1가지 이상)

제28일까지 평가	위약(N=104)	CT-P59 40mg/kg(N=100)	CT-P59 80mg/kg(N=103)
	14.4%(15명)	7.0%(7명)	10.7%(11명)

- 입원 환자 비율 : CT-P59 투여군이 위약 대비 28일째까지의 입원 환자 비율이 낮았음

제28일까지 평가	위약(N=104)	CT-P59 40mg/kg(N=100)	CT-P59 80mg/kg(N=103)
	8.7%(9명)	4.0%(4명)	4.9%(5명)

- 보조적 산소 공급 필요 : CT-P59 투여군이 위약 대비 28일째까지의 보조적 산소 필요 환자 비율이 낮았음

제28일까지 평가	위약(N=104)	CT-P59 40mg/kg(N=100)	CT-P59 80mg/kg(N=103)
	8.7%(9명)	4.0%(4명)	3.9%(4명)

- 기계적 환기(인공호흡기) 사용

제28일까지 평가	위약(N=104)	CT-P59 40mg/kg(N=100)	CT-P59 80mg/kg(N=103)
	0%	0%	1.0%(1명)

- 구제 치료 : CT-P59 투여군이 위약 대비 구제 치료 환자 비율이 적었음

제28일까지 평가	위약(N=104)	CT-P59 40mg/kg(N=100)	CT-P59 80mg/kg(N=103)
	14.4%(15명)	7.0%(7명)	10.7%(11명)

- 중환자실(ICU) 이동 : 모든 투여군 0명
- 모든 원인에 의한 사망 : 모든 투여군 0명

6) 제28일까지 평가 시 임상적 회복에 걸리는 시간

- median 값만 비교 시, 14일째까지의 분석 결과처럼 위약 대비 임상적 회복에 대해 개선을 보였음

	위약군 (N=104)	CT-P59 40mg/kg (N=100)	CT-P59 80mg/kg (N=103)
임상적 회복 환자 비율(%)	71.7%(71/99)	87.2%(82/94)	85.9%(79/92)
임상적 회복까지의 시간(days)(median)	8.78	5.34	6.23

7) NEWS2가 0이 되기까지 걸리는 시간

- 임상적으로 의미 있는 결과로 간주할 수 있는 정도의 결과값이 나오지 않았음

(평가항목이 입원 정도의 환자 대상)

* NEWS2 0은 모니터링 중인 입원 환자(중증환자)를 위한 평가 항목으로 본 시험에서는 SpO2>94%이고 보조산소가 필요없는 환자를 분석 대상으로 포함. 분석 숫자 적음

	위약군 (N=104)	CT-P59 40mg/kg (N=100)	CT-P59 80mg/kg (N=103)
제28일까지 NEWS2가 0이 된 환자 비율	90.9%(40/44)	89.7%(26/29)	87.2%(34/39)
제28일까지 NEWS2가 0이 되기까지의 시간(days) median	1.00	1.00	2.00

8) 발열 기간

- min, max 값은 3군 모두 0, 27일. 평균 및 median 값 비교 시 위약군 보다 발열 기간이 2~3일 정도 감소하나, 발열 환자가 전체 환자의 절반 정도여서 참고할 정도임

제28일까지	위약군 (N=104)	CT-P59 40mg/kg (N=100)	CT-P59 80mg/kg (N=103)
발열 발생 분석 대상자 수	68	65	71
발열 평균 기간(평균(SD))	8.1(9.15)	6.8(9.35)	7.5(9.77)
발열 기간(days)(median)	5.0	2.0	3.0

9) 기타 코로나19 감염 증상

- 구토, 설사, 후각, 미각 및 환자 자각 강도 평가
- 구토 및 설사의 경우 환자 대부분이 시험기간 내내 0점
  후각 및 미각 상실의 경우 위약군 대비 CT-P59군이 제9일째부터 덜 감소됨

<안전성>

CT-P59는 앞서 평가된 임상시험에서 관찰된 것과 유사하게 양호한 내약성 및 안전성 프로파일을 보였으며, 예상치 못한 안전성 이슈는 관찰되지 않았음

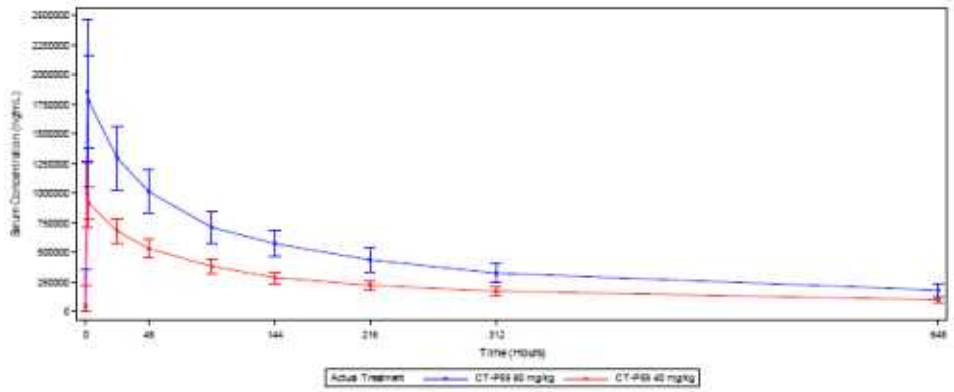
총 325명 대상	위약군 (N=110)	CT-P59 40mg/kg (N=105)	CT-P59 80mg/kg (N=110)
시험약 관련 TEAE	4.5%(5명)	6.7%(7명)	4.5%(5명)
시험약 관련 TESAE	0	0	0
주입관련 반응	1.8%(2명)	1.0%(1명)	0%(0명)

- 위약군과 CT-P59 40mg/kg, 80mg/kg 세 투여군 모두 유사하게 투여 후 이상사례(TEAE)를 경험
: 총 182건의 TEAE, 1건 이상의 TEAE 경험은 각각 30.9%(위약), 29.5%(CT-P59 40mg/kg), 24.5%(CT-P59 80mg/kg)
: 이 중 이 약과 관련된 것으로 보고된 이상사례는 이 약 투여군의 5.6%(CT-P59 40mg/kg 6.7%, CT-P59 80mg/kg 4.5%)
: 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 40mg/kg 투여군에서는 고중성지방혈증 6명(5.7%), CT-P59 80mg/kg 투여군에서는 백혈구감소증, 염증 마커 증가, 고칼륨혈증 각 3명(2.7%)이었음.
: 3등급 이상의 임상시험용의약품 투여 이후 발생한 이상사례(TEAE)가 발생하였으며(CT-P59 40mg/kg 투여군 4명, CT-P59 80mg/kg 투여군 5명, 위약 투여군 2명), 이 중 CT-P59 40mg/kg 투여군 1명(1.0%)의 환자에게서 CT-P59와 관련된 이상사례 보고
- 투여 후 관찰된 SAE(TESAE) 및 영구 투여 중단 관련 TEAE는 보고되지 않았음
- 주입관련 반응(IRR)은 CT-P59 투여군이 위약군 보다 많이 발생하지 않았으며, 모두 1등급 또는 2등급(호흡곤란, 고혈압, 가려움, 발열, 발진)
: 주입관련 반응은 이 약 투여군의 0.5%(CT-P59 40mg/kg 투여군 1.0%, CT-P59 80mg/kg 해당없음), 위약 투여군의 1.8%에게서 나타났음.
: 2명은 약물 투여 없이 회복. CT-P59 40mg/kg군 1명은 발열(2등급), 호흡곤란(1명)을 약물 투여 40분 후 경험 했으나, 파라세타몰과 산소 공급 후 회복
- 실험실 평가(혈액학, 임상 화학 파라미터)도 대부분 양호. 뇨검사 결과도 대부분 정상치 유지
* 임상 검사실 검사 결과 4등급에 해당하는 사례가 위약 투여군에서 중성지방 증가, CPK 증가, 림프구 수 감소가 각 1명, CT-P59 80mg/kg 투여군에서 호중구 수 감소 2명, 칼슘 감소 및 림프구 수 감소가 각 1명에서 보고되었음. 이 사례들은 CT-P59 투여 직후 나타나지는 않았으며 연구자가 TEAE로 보고하지 않았음

<약동학>

- CT-P59의 약물 농도는 농도 의존적이었음
· CT-P59 투여 후 모든 평가 시점에서 80mg/kg 투여군의 혈청 중 CT-P59 농도는 40mg/kg 보다 높았음

Figure 13-1 **Mean (±SD) Serum Concentration of CT-P59 (ng/mL) - Pharmacokinetic Set**



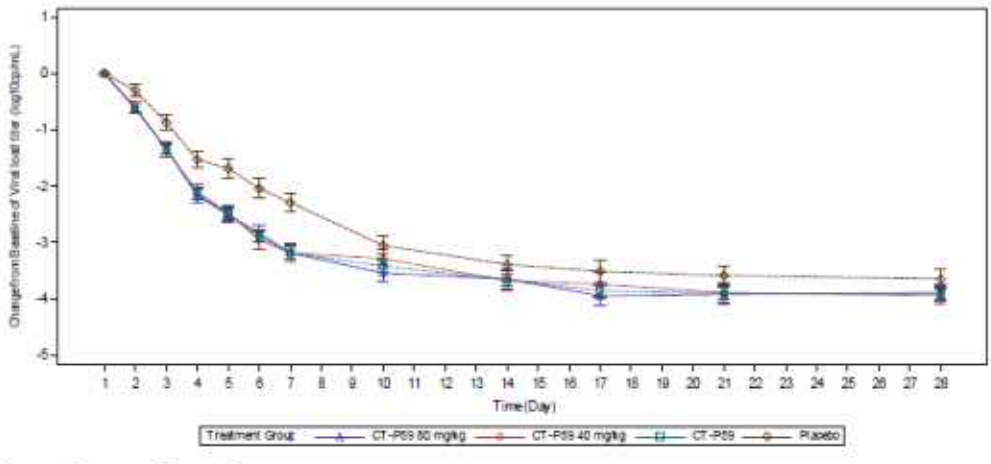
<바이러스학>

- IgM과 IgG의 양성률 평가 결과, CT-P59는 면역 관련 항체 형성에 영향을 주지 않았음
- 바이러스 부하량(viral load) : 위약군 대비 CT-P59 투여군에서 더 많이 감소했으며, 특히 제10일째까지 바이러스 양 감소 관찰

mean(SD) (log10 cp/mL)		위약군 (N=104)	CT-P59 40mg/kg (N=100)	CT-P59 80mg/kg (N=103)
베이스라인		5.958(1.6968)	6.280(1.5328)	6.288(1.5223)
베이스라인 대비 변화 [평균(SD)]	Day7	-2.290(1.7090)	-3.183(1.5787)	-3.184(1.4226)
	Day10	-3.051(1.6268)	-3.288(1.6806)	-3.542(1.5601)
	Day28	-3.623(1.7069)	-3.943(1.5445)	-3.935(1.5272)

- CT-P59 투여 이후, 바이러스 양은 위약군 대비 CT-P59 투여군에서 감소했으며 감소속도는 CT-P59 투여군이 10일째까지 빨랐음

Figure 13-2 **Mean (±SE) Change from Baseline of Viral Load Titers (log_{10}cp/mL) – Intent-to-Treat Infected Set**



- 베이스라인 대비 시간-가중 viral shedding의 평균 변화

	위약군	CT-P59 40mg/kg	CT-P59 80mg/kg
베이스라인 대비 변화 제7일째 시간-가중 viral shedding의 평균 변화(log10 cp/ml)			
N	103	96	101
Least Square Mean(SE)	-1.33(0.082)	-1.72(0.084)	-1.75(0.082)
95% CI	-1.49, -1.16	-1.89, -1.56	-1.91, -1.59
제7일째 위약 대비 차이			
Least Square Mean(SE)		-0.40(0.104)	-0.43(0.103)
95% CI		-0.60, -0.19	-0.63, -0.22
p-value		0.0002	<0.0001
베이스라인 대비 변화 제10일째 시간-가중 viral shedding의 평균 변화(log10 cp/ml)			
N	103	96	101
Least Square Mean(SE)	-1.78(0.083)	-2.13(0.085)	-2.21(0.083)
95% CI	-1.94, -1.62	-2.30, -1.96	-2.37, -2.04
제10일째 위약 대비 차이			
Least Square Mean(SE)		-0.35(0.105)	-0.43(0.103)
95% CI		-0.56, -0.15	-0.63, -0.22
p-value		0.0009	<0.0001

- viral shedding 기간 : 위약군과 CT-P59군 간의 차이는 없음

투여시점 ~ 마지막 양성 샘플 나온 시점(day)	위약군 (N=104)	CT-P59 40mg/kg (N=100)	CT-P59 80mg/kg (N=103)
평균(SD)	9.875(6.0398)	8.832(5.1932)	9.975(6.5257)
Median(day)	8.823	8.767	8.799
Min, Max	0.81, 27.88	0.72, 24.84	0.82, 29.92

- 바이러스 혈청학 결과 : 베이스라인에서는 낮은 수준을 보이던 IgG, IgM 양성 수치는 위약 및 CT-P59 투여군 모두 평가 시점에서 점점 증가하였음. IgM과 IgG의 형성에 대해 CT-P59가 미치는 유의한 영향은 없는 것으로 보임

		위약군 (N=104)	CT-P59 40mg/kg (N=100)	CT-P59 80mg/kg (N=103)
베이스라인	IgG 양성	2.9%	0%	5.8%
	IgM 양성	4.8%	1%	5.8%
Day 28	IgG 양성	88.5%	83%	91.3%
	IgM 양성	63.5%	58%	74.8%

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) : 해당 사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) : 해당 사항 없음

6.5.5. 가교자료

(인구학적 정보) ITTi 포함 유효성 평가 한국인 환자는 총 40명

위약	CT-P59 40mg/kg	CT-P59 80mg/kg
14명	11명	15명

(유효성)

1) 제28일까지 RT-qPCR에 기반한 호흡기/비인두 검체의 결과가 음전되기까지의 시간

	위약(N=14)	CT-P59 40mg/kg(N=11)	CT-P59 80mg/kg(N=15)
median(일)[95% CI]	14.92[8.82, 28.64]	13.83[8.80, 19.10]	11.71[8.80, 16.81]
로그순위검정		0.7634	0.7637
윌콕슨검정		0.9466	0.8432

2) 제14일까지 임상적 회복에 걸린 시간

	위약(N=14)	CT-P59 40mg/kg(N=11)	CT-P59 80mg/kg(N=15)
median(일)[95% CI]	6.93[3.58, N.C.]	4.18[0.83, 8.04]	4.75[2.15, 6.55]
로그순위검정		0.1931	0.2778
윌콕슨검정		0.2661	0.3381

(안전성)

- 안전성 분석 대상 : 40명
- 1회 이상 TEAE 경험 환자 수는 CT-P59군이 위약군보다 적었음
  위약 : 40mg/kg : 80mg/kg = 78.6% : 63.6% : 46.7%
- 시험약 관련 TEAE
  위약 : 40mg/kg : 80mg/kg = 21.4% : 9.1% : 0%
- TEAE 중 Grade3 이상 보고된 것은 CT-P59군에서는 없었고, 위약군에서 1건(7.1%, GGT 증가)
- 주입관련 반응 : CT-P59 40mg/kg 1건(9.1%. Grade2, related)
- 한국인 환자에서 SAE 발생하지 않았고, AE로 인해 임상 중단 사례도 없었음. CT-P59 투여군에서의 특이적인 안전성 관련 사항 없었음

* 한국인 환자에서의 TEAE

	CT-P59 40 mg/kg (N=11)	CT-P59 80 mg/kg (N=15)	Placebo (N=14)	Total (N=40)
	Number (%) of patients			
Total number of TEAEs	**14**	**16**	**28**	**58**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE	7 (63.6)	7 (46.7)	11 (78.6)	25 (62.5)
Related to the study drug	1 (9.1)	0	3 (21.4)	4 (10)
Unrelated to the study drug	6 (54.5)	7 (46.7)	9 (64.3)	22 (55)
Total number of TEAEs classified as IRR	**1**	**0**	**2**	**3**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as IRR	1 (9.1)	0	2 (14.3)	3 (7.5)

Abbreviations: IRR, infusion-related reaction; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Note: Percentages were calculated by using the number of patients in the Safety Set as the denominator. The event was considered to be related to the study drug by the investigator if the relationship was defined as "possible", "probable", or "definite".

Source: Post-hoc Table 41

6.6. 임상에 대한 심사자 의견

- 코로나 19 대유행 상황의 시급성을 고려했을 때 3상 임상 확증 시험과 목적 및 설계가 유사한 2상(파트 1)의 결과를 기반으로 이 약의 유익성 및 위해성을 고려하였음
- 제출 자료, 검증 자문단 회의, 중앙약사심의위원회 권고사항을 종합적으로 검토한 결과, 코로나 19 감염 환자 중 '60세 이상 또는 기저질환(심혈관계 질환, 만성호흡기계 질환, 당뇨병, 고혈압 중 하나 이상에 해당)을 가진 고위험군의 경증'에서 '중등증'의 성인(18세 이상) 환자에서 3상 임상시험 결과를 조속히 제출하는 것을 조건으로 이 약의 사용이 타당하다고 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 허가국가 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 유사제품 없음

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜셀트리온	**허가일**	2021.02.05.
제품명	렉키로나주960mg(레그단비맙)(단클론 항체,유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver 1.5 (2021.2.)
주성분 및 함량	1바이알(16ml) 중 레그단비맙 960밀리그램		
효능·효과	PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19가 확진된 성인 환자로서, 다음 기준에 모두 해당하는 고위험군 경증*에서 중등증 환자의 임상 증상 개선 1) 실내 공기에서 산소포화도가 94%를 초과하는 자 2) 보조적인 산소 공급이 필요하지 않은 자 3) 투여 전 7일 이내에 증상이 발현한 자 * 고위험군 경증 : 60세 이상이거나 기저질환(심혈관계 질환, 만성호흡기계 질환, 당뇨병, 고혈압 중 하나 이상)을 가진 경증 환자		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
주입관련을 포함하는 과민증	일반적인 약물감시	첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
임신 및 수유 중 이용	일반적인 약물감시 사용성적조사	첨부문서(안)