의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.08.10.	접수번호	20210207421
신청구분		신약(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)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(16 ml) 중 레그단비맙 960밀리그램		
신청 사항	효능효과	PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19가 확진된 성인 및 소아(12세 이상이며 체중 40kg 이상)환자로서, 다음 기준에 모두 해당하는 모든 경증에서 중등증 환자의 치료 1) 실내 공기에서 산소포화도가 94%를 초과하는 자 2) 보조적인 산소 공급이 필요하지 않은 자 3) 투여 전 7일 이내에 증상이 발현한 자		
	용법용량	성인(18세 이상) 및 소아(12세 이상이며 체중 40kg 이상) 이 약 40mg/kg을 60분(±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	기허가사항과 동일		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황				
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	김미애, 남주선, 정현철
심사부서		유전자재조합의약품과 (통계검토: 사전상담과) (위해성관리계획(RMP) 일부: 바이오의약품품질관리과)	심사담당자	최민정, 도희정, 정지원 (통계)박봉서, 김문신, 최영주 (RMP일부)황유리, 승호선, 김은주
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19 가 확진된 성인으로서, 다음 기준에 모두 해당하는 고위험군 경증*에서 모든 중등증 환자의 치료
1) 실내 공기에서 산소포화도가 94%를 초과하는 자
2) 보조적인 산소 공급이 필요하지 않은 자
3) 투여 전 7 일 이내에 증상이 발현한 자
* 고위험군 경증 : 고령자(50세 초과), 비만(체질량지수[BMI] 30kg/m^2 초과), 심혈관질환(고혈압 포함), 만성 폐질환(천식 포함), 당뇨, 만성 신장질환(투석 포함), 만성 간질환, 질환 또는 치료에 의한 면역 억제 상태(예: 암치료, 골수 또는 장기 이식, 면역결핍, HIV, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 그리고 면역 약화 약물의 장기간 복용) 중 하나 이상에 해당하는 경증 환자

○ 용법·용량

성인(18세 이상)
이 약 40mg/kg를 60분(±15분)간 정맥으로 단회 점적주입한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
1) 이전에 보고되지 않은 예상하지 못한 중대한 이상반응이 발생할 수 있으므로 이 약을 투여 받는 환자에 대한 임상적, 실험실적 모니터링을 주의 깊게 실시 해야한다.
2) 주입관련반응, 아나필락시스와 같은 과민반응이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 주의 깊게 모니터링하고, 이러한 증상이나 징후가 관찰될 경우에는 이 약을 즉시 중단하고 적절한 처치를 실시 해야한다. 일부 주입 관련 반응은 중증이거나 생명을 위협할 수 있다.

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 이상사례 정보는 경증 및 중등증의 COVID-19(코로나바이러스감염증-19, 이하 COVID-19) 환자들을 대상으로 한 임상시험(CT-P59 1.2, CT-P59 3.2) 및 시판 후 경험을 대상으로 기술되었다.

1) CT-P59 1.2 임상

18명의 경증 COVID-19 환자들을 대상으로 이 약 또는 위약을 투여한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 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 암협회 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/kg 투여군 3명, 위약 투여군 1명) 이 약과 관련된 이상 사례는 아닌 것으로 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 이 약 투여군에서는 설사(CT-P59 20mg/kg 투여군 2건[40%]) 및 알라닌 아미노 전이 효소(Alanine aminotransferase, ALT) 증가(CT-P59 40mg/kg, 80mg/kg 투여군 각각 1건[20%])이며, 위약 투여군에서는 COVID-19 폐렴, 고혈압(각각 1건[33.3%])인 것으로 나타났다. 이 약을 투여 받은 환자들 중 과민성 및 아나필락시스 반응을 포함하는 주입 관련 반응은 나타나지 않았다. CTCAE 버전 5.0에 따라 4등급에 해당하는 임상검사실 검사 결과는 CT-P59 20mg/kg 투여군에서 저칼슘 혈증 1명, CT-P59 40 mg/kg 투여군에서 고중성지방 혈증 1명이 보고되었다.

2) CT-P59 3.2 임상 파트 1 (2상)

327명의 경증 및 중등증 COVID-19 환자들을 대상으로 이 약 또는 위약을 투여한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 무작위 배정 이후 최종 325명의 환자가 이 약(CT-P59) 또는 위약을 투여 받았다. 제 28일까지 이 약 투여군의 27%(CT-P59 40mg/kg 투여군 34명 (29.5%), CT-P59 80mg/kg 투여군 27명(24.5%), 위약 투여군의 34명(30.9%)에게서 이상사례가 관찰되었다. 이 중 이 약과 관련된 것으로 보고된 이상사례는 이 약 투여군의 5.6%(CT-P59 40mg/kg 7명(6.7%), CT-P59 80mg/kg 5명(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 5명(4.8%), CT-P59 80mg/kg 투여군 4명(3.6%), 위약 투여군 2명(1.8%)), 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 고중성지방 혈증 6명(5.7%), CT-P59 80mg/kg 투여군에서는 백혈구 감소증, 염증성 표지자(inflammatory marker) 증가, 고칼륨 혈증 각 3명(2.7%), 위약

투여군에서는 고혈당증, 고중성지방 혈증, 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 1명(1.0%), CT-P59 80mg/kg 해당 없음, 위약 투여군의 2명(1.8%)에게서 나타났다.
임상 검사실 검사 결과 4등급에 해당하는 사례가 위약 투여군에서 고중성지방 혈증, 크레아틴 인산 활성 효소(Creatine phosphokinase, CPK) 증가가 각 1명(0.9%), CT-P59 80mg/kg 투여군에서 호중구 수 감소 2명, 저칼슘 혈증이 1명(0.9%)에서 보고되었다.

3) CT-P59 3.2 임상 파트 2 (3상)

본 임상은 무작위 배정, 이중 눈가림 임상시험으로, 총 1315명의 경증 또는 중등증 COVID-19 환자가 무작위 배정된 이후 최종 1302명의 환자가 이 약(CT-P59) 또는 위약을 투여 받았다. 투여 받은 환자 중 제 28일까지 CT-P59 40 mg/kg 투여군에서 198명(30.4%), 위약 투여군에서 202명(31.1%)이 이상사례를 보고하였다.
이 중 이 약과 관련된 것으로 보고된 이상사례는 CT-P59 40mg/kg 투여군에서 44명(6.7%), 위약 투여군에서 46명(7.1%)으로 나타났다. 투여 이후 발생한 중대한 이상사례는 CT-P59 40mg/kg 투여군에서 4명(0.6%), 위약 투여군에서 1명(0.2%)로 나타났으며, 이 중 이 약과 관련된 것으로 보고된 이상사례는 CT-P59 40mg/kg 투여군에서 1명(0.2%)에서 나타난 주입 관련 반응이 있었다.
중대한 이상사례로 보고된 사망 또는 중대한 이상사례의 결과로 보고된 사망은 없었으며, 임상시험 중지로 이어진 이상사례 또한 보고되지 않았다.
총 130명의 환자들에게서 CTCAE 버전 5.0에 따라 3등급 이상의 임상시험용의약품 투여 이후 발생한 이상사례(TEAE)가 발생하였으며(CT-P59 40mg/kg 투여군 61명(9.4%), 위약 투여군 69명(10.6%)), 이 중 CT-P59 40mg/kg 투여군에서 12명(1.8%), 위약 투여군에서 15명(2.3%)의 환자에게서 이 약과 관련된 이상사례로 보고되었다.
가장 빈번하게 보고된 이상사례는 고중성지방 혈증(CT-P59 40mg/kg 투여군에서 30명(4.6%), 위약 투여군에서 32명(4.9%)), 알라닌 아미노 전이효소(Alanine aminotransferase, ALT) 증가(CT-P59 40mg/kg 투여군에서 18명(2.8%), 위약 투여군에서 31명(4.8%)), 간 효소 수치 상승(CT-P59 40mg/kg 투여군에서 21명(3.2%), 위약 투여군에서 15명(2.3%)), 염증성 표지자(inflammatory marker) 증가(CT-P59 40mg/kg 투여군에서 14명(2.1%), 위약 투여군에서 17명(2.6%)), C-반응단백질(C-reactive protein, CRP) 증가(CT-P59 40mg/kg 투여군에서 19명(2.9%), 위약 투여군에서 10명(1.5%)), 감마-글루타밀 전이 효소(gamma-glutamyltransferase, GGT) 증가(CT-P59 40mg/kg 투여군에서 8명(1.2%), 위약 투여군에서 20명(3.1%))인 것으로 보고되었다.
이 약을 투여 받은 환자들 중 주입 관련 반응은 CT-P59 40mg/kg 투여군에서 4명(0.6%), 위약 투여군의 7명(1.1%)에게서 나타났다.
임상 검사실 검사 결과 4등급에 해당하는 사례가 위약 투여군에서 CPK 증가 4명, 고중성지방 혈증 5명, 저칼슘 혈증 1명, 호중구 수 감소 1명, CT-P59 40mg/kg 투여군에서 CPK 증가 5명, 고중성지방 혈증 3명, 저칼슘 혈증 4명, 호중구 수 감소 1명으로 보고되었다.

4) 시판 후 경험: 시판 후 경험에서 이 약을 투여한 이후 아나필락시스가 보고된 바 있다.

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 발열, 호흡 곤란, 산소 포화도 감소, 오한, 피로, 부정맥(예: 심방세동, 빈맥, 서맥, 두근거림), 흉통 또는 흉부 불편감, 쇠약, 정신 상태 변화, 오심, 두통, 기관지 연축, 저혈압, 고혈압, 혈관 부종, 인후 자극, 두드러기를 포함한 발진, 소양증, 근육통, 혈관 미주 신경 반응(예: 전실신, 실신), 어지러움, 발한 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 안된다.

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. 또는 수유부와 효과적인 피임에 동의하지 않은 가임 여성은 이 약의 임상시험에서 제외되었다.

일반적으로 인간의 면역글로불린G(IgG)는 태반을 통과하는 것으로 알려져 있으나 이 약의 임상 시험에서는 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

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장애, 신장애 환자에서의 투여

간장애, 신장애 환자들을 대상으로 이 약의 약동학을 평가한 자료는 없다. 이 약은 면역글로불린의 일반적인 분해 경로를 거쳐 제거되므로, 간장애 또는 신장애에 따른 영향은 없을 것으로 예측된다. 간장애, 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 임상시험에서 최대 8,000 mg의 용량으로 이 약이 단회 투여된 바 있으며, 임상시험 중단이나 사망을 초래하는 중대한 이상 사례는 보고되지 않았다. 이 약의 권장된 용법·용량보다 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 볼루스(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.

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

만일 환자의 체중이 200kg을 초과하는 경우, 투여 용량은 환자의 체중은 200 kg으로 계산되어야 한다. 최대 권장 투여 용량은 8,000 mg이다.

4) 정맥주입을 위하여 이 약은 무균적으로 0.9% 생리식염 주사액에 희석하여 250 mL가 되도록 조제한다.
- 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 주

입되고 있는 정맥 주입관에 이 약이 투여되지 않도록 주의한다.
6) 용법・용량에 명시된 투여 시간(60분(±15분))을 준수하고, 주입 관련 반응을 포함한 과민성 등이 나타날 수 있으므로 주입 완료 후 1시간 동안 환자를 주의 깊게 모니터링한다. 따라서 이 약은 정맥주사가 가능하고 이상반응을 면밀히 관찰 할 수 있는 곳에서 투여되어야 한다.

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 안된다.
4) 무균적으로 생리식염 주사액으로 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.

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.

변이주에 대한 정보

변이주에 대한 *in vitro* 중화능 약리시험 결과

변이 바이러스에 대한 in vitro 유효성은 플라크 감소 중화 분석 (Plaque reduction neutralization test, PRNT) 및 마이크로 중화 분석 (Microneutralization test)을 통하여 평가하였다. 먼저 Authentic SARS-CoV-2 변이 바이러스를 이용하여 PRNT를 수행한 결과, 이 약은 B.1.1.7(Alpha), P.2(Zeta), B.1.525(Eta) 및 B.1.526(Iota) 변이들에 대하여 활성이 유지되었으며, B.1.351(Beta), P.1(Gamma), B.1.617.2(Delta), B.1.617.1(Kappa) 및 B.1.427 및 B.1.429(Epsilon) 변이에 대해서는 민감도가 감소하였다. 다음으로, Authentic SARS-CoV-2 변이 바이러스를 이용한 마이크로 중화 분석 시에는 이 약이 Alpha 변이에 대해서는 활성이 유지되고, Beta 및 Gamma 변이에 대해서는 활성이 감소되는 것으로 나타났다.

유사 바이러스 입자(Pseudotyped virus-like particles) 평가는 이 약이 Alpha 변이에 대하

여 활성을 유지하는 것으로 나타났다. 또한, Beta, Gamma, Delta, AY.1(Delta plus), Epsilon, Zeta, Eta, Iota, Kappa, C.37(Lambda) 변이에 대한 민감도가 감소하는 것으로 나타났다.

표 1: 변이 바이러스에 대한 렉키로나주의 중화 자료

변이	주요 치환[a]	민감도 감소 배수 (Authentic Virus)[d]	민감도 감소 배수 (Pseudovirus)[e]
B.1.1.7 (Alpha)	N501Y/P681H	No change [b]	No change[b]
B.1.351 (Beta)	K417N/E484K/N501Y	310.06	184.29
P.1 (Gamma)	K417T/E484K/N501Y	167.90	61.42
B.1.617.2 (Delta)	L452R/T478K/P681R	182.99	27.70
AY.1 (Delta plus)	K417N/L452R/T478K	Not determined	63.65
B.1.427 (Epsilon)	L452R	73.89	34.97
B.1.429 (Epsilon)	L452R	54.08	34.97
P.2 (Zeta)	E484K	No change[b]	8.66
B.1.525 (Eta)	E484K/Q677H	No change[b]	6.84
B.1.526 (Iota)[c]	E484K/A701V	No change[b]	7.22
B.1.617.1 (Kappa)	L452R/E484Q/P681R	23.89	44.14
C.37 (Lambda)	L452Q/F490S	Not determined	15.50

[a] 우려 치환이 2개 이상인 경우, 활성에 가장 큰 영향이 있는 치환에 대해서만 나열됨.
[b] No change: 5배 미만의 민감도 감소
[c] 모든 B.1.526 분리주가 E484K 치환을 포함하지는 않음 (2021년 2월)
[d] 플라크 감소 중화 분석(plaque reduction neutralization test) 결과
[e] 유사바이러스 분석(pseudovirus assay) 결과

변이주에 대한 *in vivo* 약리 시험결과

In vivo 변이 바이러스에 대한 유효성은 페렛과 형질전환 마우스 모델에서 수행되었으며, 이들 동물 모델에서 임상적으로 관련된 이 약의 용량이 바이러스 부하를 효과적으로 감소시키고 Beta, P.1(Gamma), B.1.617.2(Delta) 변이에 대한 감염의 악화를 방지한다는 것을 보여주었다.

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 μg/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 다소 크게 증가하였다. 평균 최고혈중농도(Cmax)값은 경증 COVID-19 환자를 대상으로 각각 435, 978, 2318 μg/mL로 나타났으며, 최고혈중농도 도달시간(Tmax)의 중간값은 모든 CT-P59 투여군에서 2.5 시간으로 나타났다.

경증 및 중등증 COVID-19 환자를 대상으로 한 임상시험(CT-P59 3.2 파트 1)에서 이 약 40, 80mg/kg을 단회 투여하여 약동학을 평가한 결과, 평균 최고혈중농도(Cmax) 및 곡선하면적(AUC)은 약물의 용량에 비례하여 증가하였다. 평균 최고혈중농도(Cmax)값은 각각 1017, 2008 μg/mL로 나타났으며, 최고혈중농도 도달시간(Tmax)의 중간값은 모든 CT-P59 투여군에서 1.7 ~ 1.8 시간으로 나타났다.

② 분포

건강한 성인에게 이 약 10, 20, 40, 80mg/kg을 단회 투여하였을 때(CT-P59 1.1) 투여군별 소실기부피용적(Vz) 평균값은 9848.9, 8880.3, 10532.2, 12805.5mL로 나타났다.

경증 COVID-19 환자에게 이 약 20, 40, 80mg/kg을 단회 투여하였을 때(CT-P59 1.2) 투여군 별 소실기부피용적(Vz) 평균값은 8351.9, 9514.7, 11968.2 mL로 나타났다.

경증 및 중등증 COVID-19 환자에게 이 약 40, 80mg/kg을 단회 투여 시(CT-P59 3.2 파트 1) 투여군 별 소실기부피용적(Vz) 평균값은 87.2, 94.6 mL/kg로 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(t1/2)의 평균값은 약 16.6~22.0일이며, 평균 청소율은 약 15.0 ~ 18.5 mL/hr로 유사하였다.

경증 COVID-19 환자에게 이 약 20, 40, 80mg/kg을 단회 투여하였을 때(CT-P59 1.2), 90일동안 확인된 모든 용량에서 말단 소실 반감기(t1/2)의 평균값은 약 14.9 ~ 20.7일이며, 평균 청소율은 약 16.2 ~ 17.5 mL/hr로 유사하였다.

경증 및 중등증 COVID-19 환자에게 이 약 40, 80mg/kg을 단회 투여하였을 때(CT-P59 3.2 파트 1) 모든 용량에서 말단 소실 반감기(t1/2)의 평균값은 11.5 ~ 12.0일이며, 평균 청소율은 0.227 ~ 0.237 mL/hr/kg으로 유사하였다.

다만, 상기 사항은 제한된 시험대상자에서 수행된 결과이다.

④ 특정 집단에서의 약동학

고령자

65세 이상의 제한된 수의 고령자를 대상으로 약동학을 분석한 결과, 65세 미만에서의 약동학 결과와 차이가 없었다.

간장애 및 신장애 환자

간장애 및 신장애 환자들을 대상으로 수행한 약동학 자료는 없다. 이 약은 소변을 통해 그대로 제거되지 않으므로 신장애는 이 약의 노출에 영향을 미치지 않을 것으로 예측된다.

3) 임상시험 정보

CT-P59 1.1

32명의 건강한 시험대상자를 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 14일까지 이 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. 정량적 역전사 중합연쇄반응(reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction, 이하 RT-qPCR)로 분석한 바이러스 농도를 비교한 결과, 제28일까지 이 약 투여군의 평균 바이러스 농도 감소량은 전반적으로 위약 투여군보다 컸다. 환자들의 초기 바이러스 농도가 다양하여 환자별 최대 바이러스 농도에 따라 분류하여 바이러스 농도를 분석하였으며, 최대 바이러스 농도가 105 cp/mL 이상인 환자들에서 위약 투여군 대비 이 약 투여군의 바이러스 농도가 제 10일까지 크게 감소하는 것을 확인하였다. 또한 이 약 투여군에서 제 28일까지 질병이 악화되어 재입원하거나 보조적 산소 치료, 중환자실 전실 및 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 90 분간 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, 11.59)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/kg 투여군에서 12.75일(95% CI 9.00, 12.87), 위약군에서 12.94일(95% CI 12.69, 13.89)이 소요된 것으로 나타났으며 두 군 간 차이의 통계적 유의성은 없었다(p=0.0638).
경증에서 중등증 전체 환자 중 입원이나 산소 요법이 필요한 환자의 비율은 이 약 40mg/kg 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.

CT-P59 3.2 파트 2
CT-P59 3.2 파트 2 임상에서는 경증에서 중등증(WHO 2020 기준에 따르며 폐렴 여부에 따라 경증, 중등증 분류)의 COVID-19 환자들을 대상으로 위약 대비 CT-P59의 전반적인

안전성과 유효성을 평가하였다. 파트 2에서는 1315명의 환자 (고위험군 환자 880명 포함)들을 대상으로 무작위 배정하여 CT-P59 40mg/kg 또는 동일한 용량의 위약을 60 분간 정맥 투여하였으며, 이들을 대상으로 유효성을 평가하였다.

본 임상시험에 참여한 환자들의 연령은 평균 48세(범위 18~87세)였고 남성 51.3%, 여성 48.7% 였다. 인종은 대부분 백인(86.1%)이였고 환자들의 64%는 기저질환을 가지고 있었다. 참여한 COVID-19 환자 중 53% 경증, 46.4%는 중등증 환자였다. 환자들의 베이스라인 인구통계학적 특성은 CT-P59와 위약 두 군 간 균형적이었다.

CT-P59 3.2 파트 2의 일차 평가 변수는 고위험군 환자 중 제 28일까지 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염으로 인한 입원, 산소 치료를 요하거나 사망한 환자 비율로부터 이 약의 잠재적인 유효성을 평가하는 것이다.
일차 유효성 평가변수 분석군인 고위험군 환자 (중증 COVID-19 로 진행될 위험이 높은 자) 880명 중 SARS-CoV-2 감염으로 인한 입원, 산소 치료를 요하거나 사망한 환자는 총 62명이었다.
고위험군 환자의 경우, 제 28일까지 SARS-CoV-2 감염으로 인한 입원, 산소 치료를 요하거나 사망한 환자의 비율은 위약 투여군(11.1%)에 비해 CT-P59 40mg/kg 투여군(3.1%)에서 72% 감소하며 통계적으로 낮은 결과를 나타냈으며, 두 군간의 차이는 통계적으로 유의하였다($p<0.0001$).
CT-P59 3.2 파트 2의 주요 이차 평가 변수는 무작위 배정된 모든 환자 중 제 28일까지의 SARS-CoV-2 감염으로 인하여 입원, 산소 치료를 요하거나 사망한 환자의 비율, 고위험군 환자의 제 14일까지의 임상적 회복 기간 및 무작위 배정된 모든 환자의 제 14일까지의 임상적 회복 기간으로 이 약의 잠재적인 유효성을 평가하는 것이다.
모든 무작위 배정된 환자에서 제 28일까지 코로나-19바이러스(SARS-CoV-2) 감염으로 인하여 입원, 산소 치료를 요하거나 사망한 환자의 비율은 CT-P59 40mg/kg 투여군(2.4%)에서 위약 투여군(8.0%)에 비해 70% 감소하였으며, 두 군간의 차이는 통계적으로 유의하였다($p<0.0001$).
고위험군 환자의 제 14일까지 임상적 회복 기간의 경우 CT-P59 40 mg/kg 투여군에서 8.21일(95% CI 7.24, 9.25)로 나타났으며, 위약 투여군에서는 12.33일(95% CI 10.35, N.C.)로, CT-P59 투여군이 위약 투여군 대비 임상적 회복 기간을 4.12일 단축시킨 것으로 나타났으며, 두 군간의 차이는 통계적으로 유의하였다(<0.0001).
무작위 배정된 모든 환자의 제 14일까지의 임상적 회복 기간의 경우 CT-P59 40 mg/kg 투여군에서 7.33일(95% CI 6.33, 8.16), 위약 투여군에서 11.10일(95% CI 9.35, 12.35)로, CT-P59 투여군이 위약 투여군 대비 임상적 회복 기간을 3.77일 단축시킨 것으로 나타났으며, 두 군간의 차이는 통계적으로 유의하였다(<0.0001).

표 2. CT-P59 3.2 파트 2 주요 결과

		위약	CT-P59 40 mg/kg
제 28일까지 SARS-CoV-2 감염으로 인한 입원, 산소 치료를 요하거나 사망한 환자의 비율			

고위험군 환자 (ITT-High risk)	비율 (명; %)	48/434 (11.1%)	14/446 (3.1%)
	감소 비율(Reduction rate)	72%	
	차이 (95% CI)	-8.0 (-11.7, -4.5)	
	p-value	< 0.0001	
모든 무작위 배정 환자 (ITT)	비율 (명; %)	53/659 (8.0%)	16/656 (2.4%)
	감소 비율(Reduction rate)	70%	
	차이 (95% CI)	-5.9 (-8.5, -3.3)	
	p-value	< 0.0001	
제 14일까지의 임상적 회복 기간			
고위험군 환자 (ITT-High risk)	임상적 회복까지의 시간 (일) (중앙값, 95% CI)	12.33 (10.35, N.C.)	8.21 (7.24, 9.25)
	회복기간 단축 (일)	4.12	
	p-value	< 0.0001	
모든 무작위 배정 환자 (ITT)	임상적 회복까지의 시간 (일) (중앙값, 95% CI)	11.10 (9.35, 12.35)	7.33 (6.33, 8.16)
	회복기간 단축 (일)	3.77	
	p-value	< 0.0001	

CI: Confidence Interval
ITT: Intent-to-treat Set

4) 독성시험 정보

① 3주 반복독성 시험 (10주 회복기 포함) (1주에 1회, 총 3회 투여)

게먹이원숭이(cynomolgus monkey)를 대상으로 이 약 0, 100, 200, 400 mg/kg을 정맥 투여하는 3주 반복 독성 시험을 수행하였으며 시험 기간 동안 생존율, 임상증상, 체중 변화, 음식 섭취량, 안과학적 검사, 심전도 (ECG), 장기 무게, 임상병리학 검사, 조직병리 및 현미경적 검사를 수행하였다. 최대 400 mg/kg까지의 이 약 투여 시 내약성이 확인되었다. 시험 기간 동안 모든 동물이 생존하였으며, 대부분의 평가 항목에서 이 약과 관련된 변화가 확인되지 않았다. 그러나, 400 mg/kg를 투여 받은 10개체 중 2개체에서 일시적인 호중구 감소 및 혈액학적 수치 변화가 관찰되었다. 이는 약리학적 작용과는 관계가 없었고, 대개 일시적이어서 약물 투여 기간 중 대부분 정상으로 회복되었고 호중구의 감소 자체가 동반한 조직병리적인 변화는 없었지만, 감염의 가능성을 증가시킬 수 있는 점이 위해성(adversitiy)으로 판단되어(Ramaiah et al., 2017), NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)은 200 mg/kg로 정의되었다.

② 조직 교차반응 시험

인간과 게먹이원숭이(cynomolgus monkey)조직을 대상으로 이 약의 교차 반응을 평가하였을 때 인간과 게먹이원숭이의 뇌와 척추의 척수막의 지주막 모자 세포(meningeal arachnoid cap cell)에 미세 - 강한 결합력으로 결합하는 것으로 나타났다. 이 약의 결합 부위는 전반적으로 유사하게 나타났으며, 인간과 원숭이 조직간 나타난 결합의 차이와 항체 간의 연관성은 발견되지 않았다.

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 위해성관리계획을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

3. (2021.09.17. 삭제) 「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. 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 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

㈜셀트리온에서 ‘렉키로나주960mg(레그단비맙)’의 품목허가변경 신청을 위해 제출한 임상시험자료에 대한 안전성과 효과성 검토 결과 및 국내 코비드-19 대유행 상황, 코비드-19 치료제에 대한 환자 접근성과 의료진 선택권 등을 종합적으로 고려하였을 때,

❍ 사전에 계획된 대로 임상시험이 성공하였으므로, 3상 임상시험 제출에 대한 허가조건을 삭제하고 경증 및 중등증 환자까지 효과를 인정할 수는 있음

- 다만, ▲비고위험군 경증에 대해서는 중증 이환빈도가 낮아 유효성에 대한 확증이 부족하고, ▲생활치료센터에서의

투여의 어려움 등을 고려하여 비고위험군 경증을 제외하고 “고위험군 경증* 및 전체 중등증”으로 효능효과를 부여하는 것이 타당하다고 자문함

* 고위험군 경증: 고령자(연령>50세), 비만(BMI>30), 심혈관 질환(고혈압 포함), 당뇨, 만성 신장 질환(투석 포함), 만성 간질환, 면역 억제 환자(예: 암치료, 골수이식 등) 중 하나에 해당하는 경증 환자

- 또한, 의료진들이 참고할 수 있도록 사용상의 주의사항에 명기하도록 제안함
  - 투여시 정맥주사가 가능하고 이상반응을 면밀히 관찰할 수 있는 곳에서 투여될 수 있도록 주의사항을 명기할 것
  - 델타변이 등 변이바이러스에 대한 정보를 전문가용 사용상의 주의사항에 포함할 것

○ 소아(12세 이상 18세 미만 등)의 경우 임상시험 대상에 포함되지 않았으므로 임상 없이 시뮬레이션 결과만으로 허가는 타당하지 않다고 자문함

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2021.8.10.	2021.8.10.	-	-	-	-
보완요청 일자	-	2021.8.25.	-	-	-	-
보완접수 일자	-	2021.9.7.	-	-	-	-
최종처리 일자	2021.9.17	2021.9.16	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시)

[별표1] 제2부 Ⅲ. 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

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	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	O	x	x	x	x	○	x	x	x	○	x	○	○
면제사유	제5호가목 효력시험에 관한 자료, 다목 흡수, 분포, 대사 및 배설에 관한 자료는 기허가된 적응증과 유사한 질환 특성 및 약물의 동일한 작용기전을 고려하여 제출 면제																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료 : 변이주에 대한 중화능 및 치료 효과자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집 (3상시험결과 보고서, 소아에 대한 PK 모델링 결과)
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 코로나19 감염 환자 중 경증에서 ~ 중등증 환자를 대상으로 개발되었으며, 건강한 지원자 및 경증 환자에서 이 약 단회 투여 시의 안전성 평가 결과 전반적으로 양호한 내약성이 확인된 바 있음. 최초 허가 시 핵심임상시험 자료로 CT-P59 3.2 시험(2/3상)의 파트 1(2상) 결과가 제출되었으며, 이번 변경허가를 위해 CT-P59 3.2 시험(2/3상)의 파트 2(3상) 결과 및 소아에서의 PK 모델링 외삽 결과를 제출하였음. 변경 허가 신청사항은 허가조건 삭제, 효능효과 확대, 용법용량 변경, 사용상의 주의사항의 현행화임.

- 3상 시험에 대한 유효성 결과 및 의견은 다음과 같음

  ◦ 1차 평가변수인 경증에서 중등증 환자 중 고위험군 환자*에서 제28일까지 SARS-CoV-2 감염으로 인해 입원, 산소 치료 요법이 필요한 임상 증상이 있거나 사망한 환자의 비율은 위약군(11.1%) 대비 렉키로나군(3.1%)에서 유의하게 72% 감소시킴

  * 고위험군 환자: 고령자(50세 초과), 비만(BMI>30), 심혈관질환(고혈압 포함), 만성 폐질환(천식 포함),

당뇨, 만성 신장질환(투석 포함), 만성 간질환, 질환 또는 치료에 의한 면역 억제 상태(예: 암 치료, 골수 또는 장기 이식, 면역결핍, HIV, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 그리고 면역 약화 약물의 장기간 복용) 중 하나 이상에 해당하는 환자

◦ 무작위 배정된 전체 경증-중등증 환자들에서 제28일까지 SARS-CoV-2 감염으로 인해 입원, 산소 치료 요법이 필요한 임상 증상이 있거나 사망한 환자의 비율은 위약군(8.0%) 대비 렉키로나군(2.4%)에서 유의하게 70% 감소시킴

◦ 고위험군 환자에서 제14일까지 임상적 회복(24시간이상의 회복지속)까지의 시간은 위약군 대비 렉키로나군에서 유의하게 4.1일 단축함

◦ 무작위 배정된 전체 경증-중등증 환자들에서 제14일까지 임상적 회복까지의 시간은 위약군 대비 렉키로나군에서 3.8일 단축함

- 유효성에 대한 하위분석 결과는 다음과 같으며, 해당 평가항목에 대한 위약 대비 CT-P59 유효성 결과는 통계적 유의성이 사전정의되지 않아수치적 감소에 대한 경향성을 중심으로 검토함

  - 개별고위험 인자(고령, 비만, 심혈관질환(고혈압), 만성폐질환(폐질환), 1, 2형 당뇨, 만성 신장질환(투석), 만성 간질환, 면역 저하자(항암제투여 등), 비 고위험군, 질병중등도, 베이스라인 동반질환, 연령(50세 초과, 60세 초과), 인종, 성별에 따른 하위 분석 결과, 제28일까지 SARS-CoV-2 감염으로 인해 입원, 산소 치료 요법을 필요로 하는 임상 증상이 있거나 사망한 환자의 비율은 위약군과 비교하여 렉키로나군에서 더 낮았음

  - 비고위험군에 대한 추가분석(post hoc) 결과 전체 환자의 33%(435명/1,315명)가 비고위험군이였음. 비고위험군에 대한 하위군 분석은 사전에 계획되어 있지 않아 통계적 유의성을 논할 수는 없으나, 입원 등 중증 이환 환자 발생비율은 전체 발생 건수(69건)의 약 10%(위약에서는 5건 (2.2%), 렉키로나주 2건(1%))로 비고위험군에서의 중증 이환 발생이 적어 중증 이환 감소의 경향은 관찰되나 자료 해석에 한계가 있었음.

  - 또한 소아(12세 이상, 40 kg 이상)환자의 경우 PK simulation은 성인과 투여용량인 40mg/kg에서 유사한 프로파일을 보였으니 임상시험 경험이 전혀 없어 실제 유효성을 대리할 만한 결과나 무엇보다 안전성에 관한 결과가 없었음.

- 안전성 결과 및 의견은 다음과 같음

  - 전체적으로 5명(0.4%)(렉키로나군에서 4명[0.6%], 위약군에서 1명[0.2%])에서 5건의 TESAE(투여에 의한 심각한 이상반응)가 보고되었으며, 두 투여군에서 환자의 >1%에서 보고된 TESAE는 없었고 연구자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 판단된 TESAE는 렉키로나군의 IRR(1명[0.2%]의 환자, 2등급)이었고, 기타 모든 TESAE는 연구자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 판단되었음.

- 종합적 의견은 다음과 같음

- 허가 조건으로 제출된 CT-P59 3.2 파트 2(3상)의 임상시험 결과는 사전 계획된 1차 평가변수인 고험군 및 주요2차 평가변수인 전체 경증-중등증 환자에서 렉키로나주는 입원, 산소치료 또는 사망하는 등의 코로나19 중증 이환을 각각 72%, 70% 유의하게 감소시킴을 입증하였고, 고위험군 및 전체군의 임상적 증상 회복시간 역시 위약 대비 유의하게 단축시킴을 확인함
- 다만 비고위험군 환자는 중증 이환에 대한 감소경향은 보이나 중증 이환 발생 자체가 적어 해석에 한계가 있었음. 또한 소아에 대한 확대도 근거자료가 부족하였음.
- 전문가 자문 및 중앙약심 회의에서 위의 안건에 대해 논의한 결과 "제출된 3상 임상은 사전에 계획된 대로 임상시험이 성공하였으므로 3상 임상시험 제출에 대한 허가조건을 삭제하고 경증 및 중등증 환자까지 효과를 인정할 수는 있음. 다만 비고위험군 경증에 대해서는 중증 이환빈도가 낮아 유효성에 대한 확증이 부족하고 생활치료센터의 투여 어려움을 고려하여 비고위험군 경증을 제외하고 '고위험군 경증 및 전체 중등증'으로 효능효과를 부여하는 것이 타당" 하다고 자문함. 또한 소아의 경우 임상시험 대상에 포함되지 않았으므로 임상시험 없이 시뮬레이션 결과만으로 허가는 타당하지 않다고 자문받음.
- 결론적으로 제출 자료, 전문가 회의 및 중앙약심 자문 결과를 종합적으로 고려하여, 제출된 3상 임상시험 결과로 코로나 19 감염 환자 중 '고령자(50세 초과), 비만(BMI>30), 심혈관질환(고혈압 포함), 만성 폐질환(천식 포함), 당뇨, 만성 신장질환(투석 포함), 만성 간질환, 면역 억제 환자(예: 암치료, 골수이식 등)로 정의되는 고위험군의 경증' 및 모든 '중등증'의 성인(18세 이상) 환자에서 이 약의 사용이 타당하다고 판단됨.

[약어 및 정의]

- SARS-CoV-2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
- ACE2 : angiotensin-converting enzyme 2
- RBD : receptor binding protein
- 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 : 코로나19 바이러스 스파이크 (spike) 단백질의 인체 수용체 (ACE2)와의 결합부위를 표적으로 하는 단클론항체로 코로나19바이러스와 인체 수용체의 상호작용을 억제하여 바이러스 감염 치료

1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약은 코로나19 감염 환자의 치료제로 개발된 인간 재조합 단클론항체임.
- 최초 허가 시, ‘생물테러감염병 및 그 밖의 감염병의 대유행에 대한 예방 또는 치료효과를 기대하는 의약품’으로 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제41조제1항제3조에 따른 신속심사 대상이었으며, 조건부 3상 완료에 따라 허가조건 변경을 신청함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 코로나-19
  - 단일 가닥 RNA 바이러스인 코로나 바이러스 중 새로운 종류인 SARS-CoV-2(중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2)에 의해 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, 수막 뇌염, 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 보고됨. 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).
  - 코로나 바이러스의 숙주 세포에 침입하는 것이 바이러스의 감염력과 병인을 결정하는 중요한 요인이며, 때문에 숙주의 면역 감시와 치료 전략의 주요 목표임. 지금까지 확립된 바로,

코로나-19바이러스(SARS-CoV-2)는 앤지오텐신 전환효소 억제제2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)의 수용체를 통해 상피 혹은 내피 세포에 결합한다고 알려졌음.
표적 세포에 바이러스 침입을 매개하는 스파이크 단백질의 수용체 결합 부위(receptor binding dopmain, RBD)을 통해 바이러스가 앤지오텐신 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 코로나19 치료제로서 긴급사용승인(Emergency Use Authorization)을 받은 품목으로, 중증환자를 대상으로 렘데시비르와 바리시티닙의 병용요법이 있으며 경증 및 중등증 환자를 대상으로 밤라니비맙(bamlanivimab/에테세비맙(Estevimab), 일라이릴리)과 카시리비맙(casirivimab)/이미데비맙(imidevimab)(리제네론), 소트로비맙(sotrovimab)(GSK)이 있음.
국내에서는 렘데시비르가 중증 환자 대상으로 조건부허가를 받았음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주입관련 반응 모니터링 필요

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상승인 이력

승인일자	제 목
‘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, 이중눈가림, 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, 이중 눈가림 임상시험(CT-P59 3.3) : 해당임상은 조기 종료됨

4. 독성에 관한 자료

4.1 독성시험자료 개요

- **기존에 수행된 2건의 독성시험 외에 3주 투여 독성시험 1건을 추가수행**

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여 기간	용량	GLP 준수
반복투여독성시험 (독성동태시험 포함)	사이노몰거스 원숭이 (M/F) (3/sex/군)	IV	2주 (주1회. (1,8일)	0, 100, 200, 400 mg/kg	○
조직교차반응시험	인체 및 사이노몰거스 원숭이 조직 패널	in-vitro	-	0.5, 2 ug/mL	○
반복투여독성시험 (독성동태시험 포함)	사이노몰거스 원숭이 (M/F) (3/sex/군)	IV	3주 (주1회. (1, 8, 15일)	0, 100, 200, 400 mg/kg	○

4.2 독성에 대한 심사자 의견

- 이번에 추가로 제출된 회복군이 설정된 3주 반복투여 독성시험에서는 제출된 혈액검사 결과, 일부 투여군에서 경미~현저한 수준의 호중구 감소가 보였으나, 회복기에는 정상으로 회복되었음. 그러나 해당 반응은 감염치료제인 렉키로나주 투여 후 호중구 감소로 인한 감염에 대한 위험성을 높일수 있는 위해성이 우려되어, 현저한 감소를 보였던 400mg/kg이 아닌 아래의 200mg/kg군을 NOAEL로 판정하는 것이 타당하다 사료됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- *in-vitro* 및 *in-vivo* 약력학 시험 자료(1차 효력시험), 잠재적 ADE 평가 시험 자료(2차 효력시험), 약동학 자료 제출
- 안전성약리시험은 반복투여독성시험에서 평가
- 기존에 수행된 효력시험에 변이바이러스에 대한 약력학적 시험 4건 및 2차 효력시험 4건을 추가 수행

구분	시험항목	시험계
1차 효력시험	In-vitro 약력학시험 결합친화도(ELISA/SPR), 결합특이성, 중화능 SARS-CoV2와 hACE2의 결합저해효과	*in-vitro*
	In-vitro 약력학시험	*in-vitro*

구분	시험항목	시험계
	SARS-CoV-2 변이 바이러스에 대한 중화능	
	hACE 형질전환 마우스에서 SARS-CoV-2 감염 예방효과	hACE TG 마우스
	햄스터에서 SARS-CoV-2 감염 치료 효과	Golden Syrian 햄스터
	페렛에서 SARS-CoV-2 감염 치료효과	페렛
	비인간영장류(원숭이)에서 SARS-CoV-2 감염 치료효과	rhesus 원숭이
	남아프리카(베타) 변이 SARS-CoV-2 감염 페렛에서 치료효과	페렛
	hACE 형질전환 마우스에서 브라질변이(감마) 및 인도 변이주(델타)에 대한 SARS-CoV-2 감염 치료효과	hACE TG 마우스
2차 효력시험	잠재적 항체-의존성 면역증강(ADE) 가능성 평가	*in-vitro*
	잠재적 회피돌연변이(Escape mutants)에 대한 중화능 평가	*in-vitro*
	잠재적 회피돌연변이(Escape mutants)에 대한 평가	*in-vitro*
	약물 투여 후 잠재적 회피돌연변이(Escape mutants) 발생 평가	햄스터
	약물 투여 후 잠재적 회피돌연변이(Escape mutants) 발생 평가	rhesus 원숭이

5.2. 효력시험

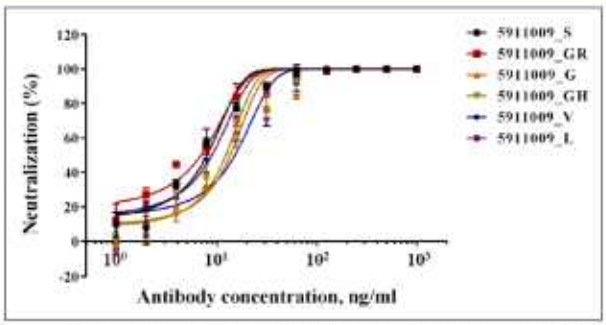
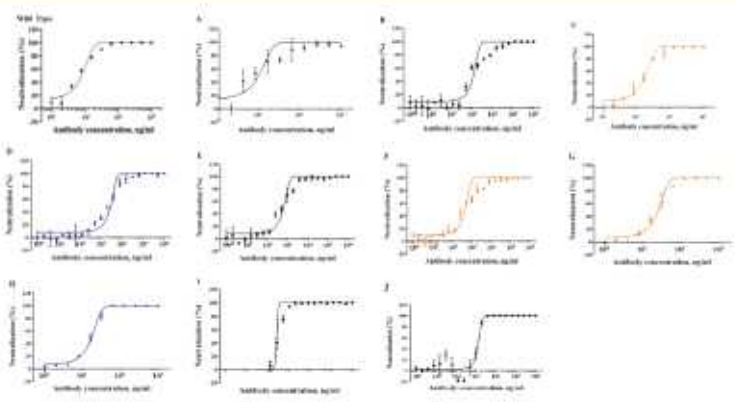
• 1차 약력학시험 : 추가시험*(노란색 추가)*

변이 바이러스에 대한 렉키로나주의 중화 자료는 다음과 같음

변이	주요 치환[a]	민감도 감소 배수 (Authentic Virus)[d]	민감도 감소 배수 (Pseudovirus)[e]
B.1.1.7 (Alpha)	N501Y/P681H	No change [b]	No change[b]
B.1.351 (Beta)	K417N/E484K/N501Y	310.06	184.29
P.1 (Gamma)	K417T/E484K/N501Y	167.90	61.42
B.1.617.2 (Delta)	L452R/T478K/P681R	182.99	27.70
AY.1 (Delta plus)	K417N/L452R/T478K	Not determined	63.65
B.1.427 (Epsilon)	L452R	73.89	34.97
B.1.429 (Epsilon)	L452R	54.08	34.97
P.2 (Zeta)	E484K	No change[b]	8.66
B.1.525 (Eta)	E484K/Q677H	No change[b]	6.84
B.1.526 (Iota)[c]	E484K/A701V	No change[b]	7.22
B.1.617.1 (Kappa)	L452R/E484Q/P681R	23.89	44.14
C.37 (Lambda)	L452Q/F490S	Not determined	15.50

[a] 우려 치환이 2개 이상인 경우, 활성에 가장 큰 영향이 있는 치환에 대해서만 나열됨.
[b] No change: 5배 미만의 민감도 감소
[c] 모든 B.1.526 분리주가 E484K 치환을 포함하지는 않음 (2021년 2월)
[d] 플라크 감소 중화 분석(plaque reduction neutralization test) 결과
[e] 유사바이러스 분석(pseudovirus assay) 결과

시험항목	시험계	시험방법	결과

중화능	in-vitro	PRNT (플라크 감소 중화능 시험)	• SARS-CoV-2 추가 변이 바이러스에 대한 중화능 확인 - wild type IC50 (IC 90) : 6.76 (28.09)ng/mL - 영국 변이(B.1.1.7) 분리 변이에 대한 **IC50 (IC90)은 3.77 ng/mL** (40.86 ng/mL)이었고, 브라질 변이(P.1)에 대한 IC50 (IC90)은 1,135 ng/mL (8272 ng/mL), 브라질 변이(P.2)에 대한 IC50 (IC90)은 14.62 ng/mL (62.29 ng/mL), **남아프리카 변이(B.1.351)에 대한 IC50 (IC90)은 2096 ng/mL (16,550 ng/mL),** 캘리포니아 변이(B.1.427 및 B.1.429)에 대한 IC50 (IC90)은 499.5 ng/mL (3,534 ng/mL) 및 365.6 ng/mL (4,324 ng/mL), 뉴욕 변이(B.1.526)에 대한 IC50 (IC90)은 22.55 ng/mL (76.01 ng/mL), 나이지리아 변이(B.1.525)에 대한 IC50 (IC90)은 16.02 (41.22ng/mL), 인도 변이(B.1.617.1) 에 대한 IC50 (IC90)은 161.5 ng/mL (648 ng/mL), 인도 변이(B.1.617.2)에 대한 IC50 (IC90)은 1,237 ng/mL(2,093 ng/mL)이었음.  ure 6: **Neutralizing Activity of CT-P59 (Lot No. 5911009) against SARS-CoV-2 by *In Vitro* PRNT** e neutralizing ability of CT-P59 against newly emerging variants of SARS-CoV-2 viruses was ermined by an *in vitro* plaque reduction neutralization test (PRNT) in Korea Centers for Control l Disease Control & Prevention (KCDC). The viruses including UK (B.1.1.7; N501Y/P681H), zil (P1; K417T/E484K/N501Y/H655Y and P.2; E484K), South African (B.1.351; 17N/E484K/N501Y/A701V), California (B.1.427 and B.1.429; L452R), New York (B.1.526; 84K/A701V), Nigeria (B.1.525; E484K/Q677H) and Indian (B.1.617.1; L452R/E484Q/P681R l B.1.617.2; L452R/T478K/P681R) variants were tested with three different batches of CT-P59. -P59 showed comparable neutralizing ability against UK, Brazil (P.2), New York and Nigeria iants compared to the wild type while reduced susceptibility against Brazil (P.1), SA, California l Indian (B.1.617.1 and B.1.617.2) variants were observed. It should be noted that the impact hese mutations on the clinical response to anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody is uncertain.  A) UK variant (B.1.1.7) B) Brazil variant (P.1) C) Brazil variant (P.2) D) South African variant (B.1.351) E) California variant (B.1.427) F) California variant (B.1.429) G) New York variant (B.1.526) H) Nigeria variant (B.1.525) I) Indian variant (B.1.617.1) J) Indian variant (B.1.617.2) **Figure 7: Neutralizing Activity of CT-P59 against SARS-CoV-2 by *In Vitro* PRNT**

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
Table 4: IC50 and IC90 Values of CT-P59 against Variants from Plaque Reduction Neutralization Test
<table>
<tr><th>No.</th><th>Virus</th><th>Clade</th><th>Lineage
RBD
mutation</th><th>IC50 (ng/mL)</th><th>Fold
Reduction</th><th>IC90 (ng/mL)</th><th>Fold
Reduction</th></tr>
<tr><td colspan="8">Wild Type (Lot No.9911009)</td></tr>
<tr><td></td><td>BetaCoV/Korea/KCDC03/2020*</td><td>S</td><td>n/a</td><td>6.76</td><td>n/a</td><td>28.09</td><td>n/a</td></tr>
<tr><td colspan="8">UK Variant (Lot No. 20100V001)</td></tr>
<tr><td>A</td><td>hCoV-19/South Korea/KDCA60838/2020</td><td>GR</td><td>B.1.1.7</td><td>5.77</td><td>0.86</td><td>40.86</td><td>1.45</td></tr>
<tr><td colspan="8">Brazil Variant (Lot No. 20100V001)</td></tr>
<tr><td>B</td><td>hCoV-19/Korea/KDCA91697/2021</td><td>GR</td><td>P.1</td><td>1103</td><td>167.90</td><td>8272</td><td>294.48</td></tr>
<tr><td>C</td><td>hCoV-19/Korea/KDCA71731/2021</td><td>GR</td><td>P.2</td><td>14.82</td><td>2.26</td><td>62.28</td><td>2.22</td></tr>
<tr><td colspan="8">South African Variant (Lot No. 20110V001)</td></tr>
<tr><td>D</td><td>hCoV-19/South Korea/KDCA60483/2020</td><td>GH</td><td>B.1.351</td><td>2096</td><td>310.06</td><td>10510</td><td>389.28</td></tr>
<tr><td colspan="8">California Variant (Lot No. 20110V001)</td></tr>
<tr><td>E</td><td>hCoV-19/Korea/KDCA69671/2021</td><td>GH</td><td>B.1.427</td><td>469.5</td><td>71.80</td><td>3534</td><td>130.81</td></tr>
<tr><td>F</td><td>hCoV-19/Korea/KDCA59777/2021</td><td>GH</td><td>B.1.429</td><td>365.8</td><td>54.08</td><td>4136</td><td>153.03</td></tr>
<tr><td colspan="8">New York Variant (Lot No. 20110V001)</td></tr>
<tr><td>G</td><td>hCoV-19/Korea/KDCA82430/2021</td><td>G</td><td>B.1.526</td><td>22.19</td><td>3.34</td><td>76.01</td><td>2.71</td></tr>
<tr><td colspan="8">Nigeria Variant (Lot No. 20110V001)</td></tr>
<tr><td>H</td><td>hCoV-19/Korea/KDCA70703/2021</td><td>G</td><td>B.1.525</td><td>10.81</td><td>1.37</td><td>41.22</td><td>1.47</td></tr>
<tr><td colspan="8">Indian Variant (Lot No. 20110V001)</td></tr>
<tr><td>I</td><td>hCoV-19/Korea/KDCA2910/2021</td><td>G</td><td>B.1.617.1</td><td>101.3</td><td>25.80</td><td>648</td><td>23.07</td></tr>
<tr><td>J</td><td>hCoV-19/Korea/110861/KDCA/2021</td><td>G</td><td>B.1.617.2</td><td>1237</td><td>183.99</td><td>2803</td><td>100.42</td></tr>
</table>
*IC50 and IC90 of the wild type, the same result presented in Table 3 was used to calculate fold reduction of each variant
n/a: not applicable
</td></tr>
<tr><td>중화능</td><td>in-vitro</td><td>Micro-neutralization</td><td>· SARS-CoV-2 추가 변이 바이러스에 대한 중화능 확인
야생형 SARS-CoV-2에 대한 CT-P59 (Lot No. 5962001)의 기하 평균 IC50은 2.0 ng/mL이었으며, 영국 변이(B.1.1.7) 및 SA 변이(B.1.351)에 대한 기하 평균 IC50은 각각 2.8 ng/mL 및 39.5 ng/mL임.</td></tr>
<tr><td>결합특이성</td><td>in-vitro</td><td>BLI
(생체층 간섭측정기)</td><td>· 총 71개의 RBD(수용체 결합 도메인) 돌연변이에 대한 렉키로나 결합력을 BLI 분석으로 확인했으며 mutant RBD는 UK (N501Y), South African (K417N, E484K and N501Y), Brazil (K417T, E484K and N501Y), Indian (L452R, E484Q and T478K), California (L452R)을 포함함

Table 6: Binding Affinity of CT-P59 to Wild Type and Mutant RBD by BLI
<table>
<tr><th>No.</th><th>RBD mutant[1]</th><th>KD (M)</th><th>No.</th><th>RBD mutant</th><th>KD (M)</th></tr>
<tr><td>1</td><td>P337S</td><td>7.68 E-11 (WT: 5.99 E-11)</td><td>2</td><td>G446S</td><td>6.11 E-11 (WT: 7.25 E-11)</td></tr>
<tr><td>3</td><td>F338L</td><td>6.04 E-11 (WT: 5.99 E-11)</td><td>4</td><td>L452R[2]</td><td>4.71 E-10 (WT: 5.10 E-11)</td></tr>
<tr><td>5</td><td>V341I</td><td>5.75 E-11 (WT: 3.95 E-11)</td><td>6</td><td>Y453F</td><td>7.24 E-11 (WT: 9.33 E-11)</td></tr>
<tr><td>7</td><td>F342L</td><td>5.76 E-11 (WT: 4.72 E-11)</td><td>8</td><td>F456L</td><td>7.57 E-11 (WT: 7.25 E-11)</td></tr>
<tr><td>9</td><td>A344S</td><td>7.43 E-11 (WT: 5.99 E-11)</td><td>10</td><td>K458R</td><td>4.25 E-11 (WT: 4.72 E-11)</td></tr>
<tr><td>11</td><td>A348S</td><td>6.24 E-11 (WT: 5.99 E-11)</td><td>12</td><td>E471Q</td><td>5.84 E-11 (WT: 3.95 E-11)</td></tr>
<tr><td>13</td><td>A352S</td><td>9.94E-11 (WT: 1.02 E-10)</td><td>14</td><td>I472V</td><td>4.97 E-11 (WT: 3.95 E-11)</td></tr>
<tr><td>15</td><td>N354D</td><td>5.33 E-11 (WT: 4.72 E-11)</td><td>16</td><td>G476S</td><td>4.60 E-11 (WT: 4.72 E-11)</td></tr>
<tr><td>17</td><td>S359N</td><td>6.42 E-11 (WT: 5.99 E-11)</td><td>18</td><td>S477I</td><td>5.63 E-11 (WT: 1.02 E-10)</td></tr>
<tr><td>19</td><td>V367F</td><td>4.10 E-11 (WT: 4.72 E-11)</td><td>20</td><td>S477N</td><td>4.89 E-11 (WT: 3.95 E-11)</td></tr>
<tr><td>21</td><td>N370S</td><td>5.07 E-11 (WT: 1.02 E-10)</td><td>22</td><td>S477R</td><td>4.78 E-11 (WT: 3.95 E-11)</td></tr>
<tr><td>23</td><td>A372S</td><td>4.25 E-11 (WT: 5.99 E-11)</td><td>24</td><td>T478I</td><td>4.25 E-11 (WT: 3.95 E-11)</td></tr>
<tr><td>25</td><td>A372T</td><td>5.65 E-11 (WT: 1.02 E-10)</td><td>26</td><td>P479S</td><td>4.11 E-11 (WT: 3.95 E-11)</td></tr>
<tr><td>27</td><td>F377L</td><td>5.35 E-11 (WT: 5.99 E-11)</td><td>28</td><td>N481D</td><td>5.18 E-11 (WT: 7.25 E-11)</td></tr>
<tr><td>29</td><td>K378R</td><td>4.88 E-11 (WT: 5.99 E-11)</td><td>30</td><td>G482S</td><td>5.69 E-11 (WT: 5.10 E-11)</td></tr>
<tr><td>31</td><td>K378N</td><td>6.08 E-11 (WT: 5.99 E-11)</td><td>32</td><td>V483A</td><td>4.64 E-11 (WT: 4.72 E-11)</td></tr>
<tr><td>33</td><td>P384L</td><td>4.97 E-11 (WT: 5.99 E-11)</td><td>34</td><td>V483I</td><td>6.17 E-11 (WT: 6.75 E-11)</td></tr>
<tr><td>35</td><td>T385A</td><td>6.79 E-11 (WT: 5.99 E-11)</td><td>36</td><td>G485S</td><td>7.47 E-11 (WT: 6.75 E-11)</td></tr>
<tr><td>37</td><td>T393P</td><td>6.24 E-11 (WT: 5.99 E-11)</td><td>38</td><td>F486S</td><td>6.58 E-11 (WT: 7.25 E-11)</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

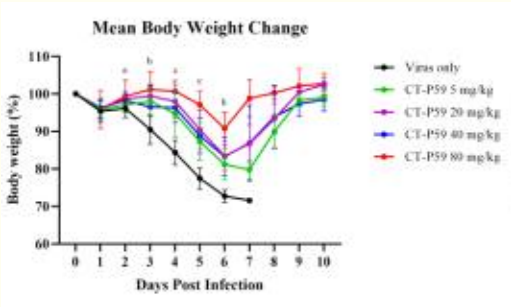
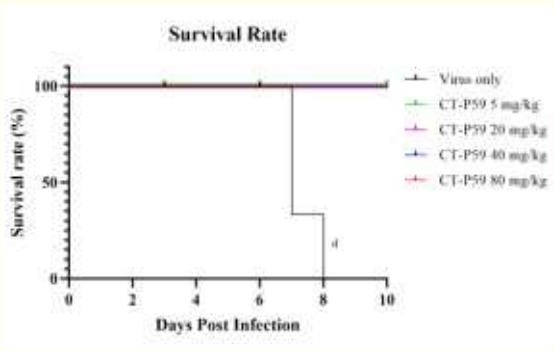
No.	RBD mutant[1]	Kd (M)	No.	RBD mutant	Kd (M)
39	V395I	7.01 E-11 (WT: 1.02 E-10)	40	F490S	6.89 E-11 (WT: 5.10 E-11)
41	E406Q	1.24 E-10 (WT: 3.95 E-11)	42	S494P	4.49 E-08 (WT: 6.75 E-11)
43	R408I	5.51 E-11 (WT: 3.95 E-11)	44	P499R	7.75 E-11 (WT: 7.25 E-11)
45	Q409E	6.83 E-11 (WT: 1.02 E-10)	46	V503F	4.91 E-11 (WT: 3.95 E-11)
47	D405V, Q414A	5.60 E-11 (WT: 5.99 E-11)	48	Y505C	7.16 E-11 (WT: 7.66 E-11)
49	Q414E	4.68 E-11 (WT: 5.99 E-11)	50	Y508H	4.28 E-11 (WT: 3.95 E-11)
51	Q414R	1.14 E-10 (WT: 1.02 E-10)	52	A520S	7.08 E-11 (WT: 5.99 E-11)
53	**K417N[2]**	5.14 E-11 (WT: 5.10 E-11)	54	A520V	5.42 E-11 (WT: 1.02 E-10)
55	A435S	5.52 E-11 (WT: 4.72 E-11)	56	P521S	5.59 E-11 (WT: 3.95 E-11)
57	W436R	3.98 E-11 (WT: 4.72 E-11)	58	P521R	5.85 E-11 (WT: 3.95 E-11)
59	N439K	6.93 E-11 (WT: 3.95 E-11)	60	A522V	5.31 E-11 (WT: 3.95 E-11)
61	N440K	5.88 E-11 (WT: 3.95 E-11)	62	A522S	5.97 E-11 (WT: 5.99 E-11)
63	K444R	9.29 E-11 (WT: 3.95 E-11)	64	K458Q	6.29 E-11 (WT: 6.41 E-11)
65	V445F	8.76 E-11 (WT: 7.25 E-11)	66	**E484K[2]**	1.10 E-10 (WT: 6.41 E-11)
67	G446V	7.48 E-11 (WT: 7.66 E-11)	68	**N501Y[2]**	9.30 E-11 (WT: 4.70 E-11)
69	F456E	4.47 E-10 (WT: 7.25 E-11)	70	**K417N/E484K /N501Y[2]**	9.41 E-10 (WT: 9.46 E-11)
71	**K417T/E484K /N501Y[2]**	7.69 E-10 (WT: 6.32 E-11)	72	**L452R/T478K[2]**	5.41 E-10 (WT: 5.56 E-11)
73	**L452R/E484Q[2]**	2.17 E-10 (WT: 5.56 E-11)			

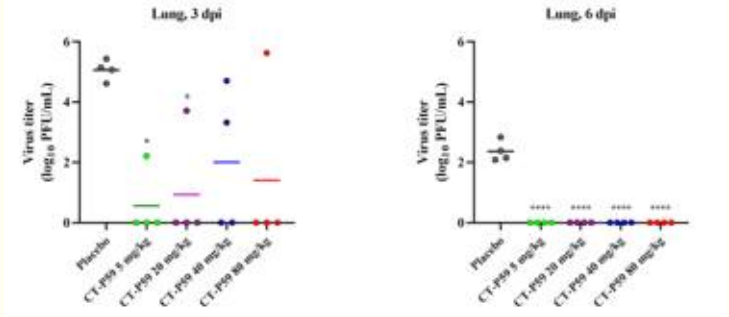
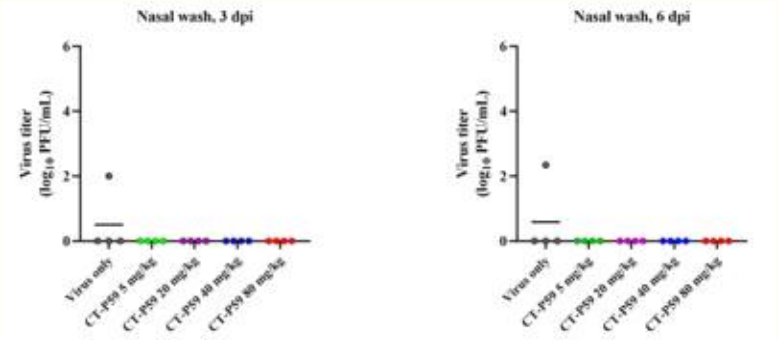
- 남아프리카(SA) 변이에 감염된 ferret에서 치료효과

· SA 변이의 경우,감염 24시간 뒤 CT-P59를 투여하였을 때, 2 dpi에서 비강 세척액(nasal wash)의 평균 바이러스 RNA 수치는 대조군과 비교하여 CT-P59 80 및 160 mg/kg 투여군에서 2.97 log-reduction 으로 감소함. 2 dpi에서 폐에서의 평균 바이러스 RNA는 대조군과 비교하여 CT-P59 80 및 160 mg/kg 투여군에서 각각 1.30 및 1.57 log-reduction으로 감소하였으며, 4 dpi에서는 모든 동물에서 바이러스 RNA가 검출되지 않음. 야생형 바이러스의 경우, 2 dpi에서 각 투여군에서 1개체의 동물을 제외하고는 비강 세척액에서 바이러스 RNA가 검출되지 않음. 2 dpi에서 비강 세척액에서의 바이러스 RNA는 대조군과 비교하여 3.45 및 3.60 log-reduction으로 감소함. 폐에서는 CT-P59를 투여한 모든 동물 동물에서 3 dpi에서 바이러스 RNA가 검출되지 않음. SA 변이 및 야생형 바이러스 모두에서, 2 dpi에서 비강 세척액 내 바이러스 역가(TCID50)는 각 바이러스에서 1개체의 동물을 제외하면 (160 mg/kg), 두 투여군 모두에서 검출되지 않음. (SA 변이의 경우, 2 dpi에서 CT-P59 80 및 160 mg/kg 투여군에서 각각 2.83 및 2.50 log-reduction으로 감소; 야생형 바이러스의 경우, 2 dpi에서 CT-P59 80 및 160 mg/kg 투여군에서 각각 2.50 및 2.12 log reduction으로 감소). 폐에서는 두 바이러스 모두에 대하여 CT-P59를 투여받은 모든 동물에서 2 dpi 및 3 dpi에서의 바이러스 역가(TCID50)는 검출되지 않음.

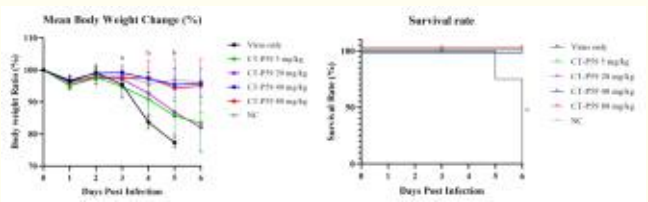
- hACE2 형질전환 마우스에서 SARS-CoV-2 브라질변이주(P.1) 감염 예방효과

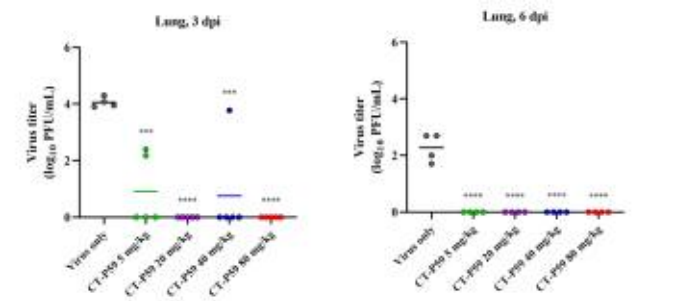
동물종 /계통	용량	투여 경로	시험방법 및 결과
hACE2 형질전환 C57BL/6 마우스, (n=11/군, 대조군 n=8)	5, 20, 40, 80mg/kg **dpi: Days post infection*	IP	<시험방법> · hACE2 형질전환 C57BL/6 마우스 : hACE2 발현 · 바이러스 감염: SARS-CoV-2 브라질변이주(P.1), 비강, $1x10^4$ PFU · 감염 8시간 후 시험약 또는 대조약(buffer) 투여

			・사망, 체중, 바이러스 역가(비강, 폐) 측정 <결과> ・시험군에서는 폐사 또는 30% 이상의 체중감소를 보이는 개체가 관찰되지 않음. 대조군에서는 7 dpi에 2개체 (66.6%)에서 30% 이상의 체중감소가 관찰되었으며, 8 dpi에 1개체 (33.3%)가 폐사함   ・바이러스 역가 - 폐: CT-P59 투여는 P.1 변이 바이러스를 접종한 동물의 폐 조직에서 바이러스 역가를 효과적으로 감소시킴. 폐 조직에서의 평균 바이러스 역가는 대조군의 경우, 3 dpi에 5.1 log_{10} PFU/mL에 달했으며 6 dpi에 2.4 log_{10} PFU/mL로 자연 감소함. - CT-P59 투여군 5, 20, 40 및 80 mg/kg 투여군에서 바이러스 역가는 3 dpi에서 대조군과 비교하여 각각 4.5, 4.1, 3.1 및 3.7 log 감소하였음. -6 dpi에서는 모든 CT-P59 투여군에서 바이러스 역가가 관찰되지 않아 감염성 바이러스가 완전히 박멸을 확인함 - 비강: CT-P59 투여는 P.1 변이 바이러스를 접종한 동물의 비강 조직에서 바이러스 역가를 효과적으로 감소시킴. 비강 조직에서의 평균 바이러스 역가는 대조군 (virus only group)의 경우, 3 dpi에 0.5 log_{10} PFU/mL에 달했으며 6 dpi에 0.6 log_{10} PFU/mL로 자연 감소함. 이해 반하여, 모든 CT-P59 투여군에서는 3 dpi와 6 dpi

			 모두에서 바이러스 역가가 관찰되지 않으며 감염성 바이러스가 완전히 박멸됨. 

- hACE2 형질전환 마우스에서 SARS-CoV-2 델타변이주(B.1.617.2) 감염 예방효과

동물종 /계통	용량	투여 경로	시험방법 및 결과
hACE2 형질전환 C57BL/6 마우스, (Sham군: n=5, 대조군: n=8, 투여군: n=9)	5, 20, 40, 80 mg/kg **dpi: Days post infection*	IP	<시험방법> ・형질전환 마우스(B.6Cg-Tg(K18-ACE2)2Prlmn/J) : hACE2 발현 ・바이러스 감염: SARS-CoV-2 델타변이주(B.1.617.2), 비강, $1x10^4$ PFU ・감염 8시간 후 시험약 또는 대조약(buffer) 투여 ・생존율, 체중, 바이러스 역가(폐) 측정 <결과> ・ Sham군과 시험군에서는 폐사 또는 25% 이상의 체중감소를 보이는 개체가 관찰되지 않음. 대조군에서는 5 dpi에 한 개체에서 25% 이상의 체중감소가 관찰되었으며, 6 dpi에 두 개체에서 25% 이상의 체중 감소가 나타났고 1 개체가 폐사함 (생존율 0%).  ・바이러스 역가

			폐: CT-P59 투여는 B.1.617.2 변이 바이러스를 접종(challenge)한 동물의 폐 조직에서 바이러스의 역가를 효과적으로 감소시킴. 폐 조직에서의 평균 바이러스 역가는 대조군(virus only group)의 경우, 3 dpi에 4.1 log_{10} PFU/mL에 달했으며 6 dpi에 2.3 log_{10} PFU/mL로 자연 감소함. 이에 반해, 3 dpi에서 감염 바이러스의 역가는 CT-P59 5 mg/kg 및 40 mg/kg 투여군에서 대조군 대비 각각 3.1 및 3.3 log 감소하였으며, CT-P59 20 mg/kg 및 80 mg/kg 투여군에서는 바이러스 역가가 관찰되지 않음. 6 dpi에서는 모든 CT-P59 투여군에서 바이러스 역가가 관찰되지 않아 감염성 바이러스가 완전히 박멸된 것을 확인함. 

- 2차 약력학시험 : **추가시험(노란색 추가)**

・ CT-P59 의 잠재적 항체의존적 감염증강(antibody-dependent enhancement, ADE) 효과

- SARS-CoV-2(BetaCoV/Korea/KCDC03/2020) 바이러스(0.05 MOI)를 CT-P59의 다양한 농도와 함께 증식허용세포(VeroE6 세포) 및 Fc-보유 세포(라지[Raji] 세포; Fc γ R Ⅱ, U937 세포; Fc γ R Ⅰ 및 Ⅱ)와 공배양 했으나, CTP59는 모든 농도에서 ADE 효과를 유도하지 않음

・ 약물(CT-P59)에 의한 SARS-CoV-2 회피돌연변이에 대한 중화능 확인

- 잠재적 회피돌연변이 및 in vitro에서 CT-P59 유도 탈출의 경우, Pseudovirus assay시험결과 대부분의 변이 바이러스주에는 활성이 유지된 반면 S494P, S494L, Q493R 및 Q493K에 대해서는 감소된 감수성(IC_{50}을 측정할 수 없었음)을 나타냄

・ 약물(CT-P59)에 의한 SARS-CoV-2 회피돌연변이 가능성

- *In vitro* 분석에서 S494P+R685H 이중 돌연변이(double mutant)가 CT-P59에 의한 회피 바이러스로 발견됨. 야생형 바이러스에 대한 CT-P59의 반수 최대 저해 농도(half-maximal effective concentration, EC50)는 7.4 ng/mL (5.0E-11 M에 상응)이었으며, 탈출 바이러스(S494P+R685H)에 대한 CT-P59의 IC50은 계산할 수 없었음 (>1 ug/mL). 야생형 RBD 및 돌연변이 RBD (S494P)에 대한 CT-P59의 KD (M) 값은 각각 2.94E-11 M 및 2.40E-8 M이었음.

・ In vivo에서 바이러스 내성을 생성할 위험을 평가하기 위하여, 아미노산 치환여부 확인

- 기존 in vivo 약리모델이었던 햄스터 및 원숭이에서 투여 전 및 약물 투여후의 시료로 잠재적인 탈출 바이러스에 대하여 스파이크 유전자의 유전형확인을 NGS(Next Generation Sequencing)로 평가 결과 햄스터에서는 CT-P59 치료 특이적 아미노산 치환이 확인되지 않 않았고 rhesus 원숭이에서는 16개의 아미노산 치환이 확인되었으니 CT-P59가 결합되는 에피토프 또는 그 근처는 아니므로 약물 내성은 확인되지 않음

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 해당없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

변경허가 신청시 추가 제출된 약리자료: 변이주 관련 효력

- 다양한 RBD 변이 바이러스가 출현하는 현 상황에 대응하기 위하여 야생형(wild type) 및 변이형 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 중화능 추가 평가됨
- (*in vitro* 효력: 3건) RBD 변이체를 대상으로 서로 다른 분석법(PRNT, micro neutralization, BLI)을 이용하여 변이에 대한 중화능 평가결과 CT-P59는 SARS-CoV-2는 RBD 변이들에 대하여 변이주별로 중화능 차이 컸음
- (*in vivo* 효력: 3건) 변이에 대한 시험결과, CT-P59가 페럿에서 임상적 투여 용량으로 투여 시, 남아프리카(South Africa, SA) 변이에 대해서도 중화 능력이 있음을 입증함. 또한, 형질전환마우스를 대상으로 수행한 브라질(Brazil) 및 인도(India) 변이에 대해서도 임상 투여 용량에서 바이러스 부하 감소가 확인됨
- 약물내성(resistance) 발생평가로 여러 계대 배양 후 탈출 돌연변이(escape mutants) 발생여부에 대해 *in vitro* 및 in vivo 평가 시 CT-P59에 대한 잠재적 탈출 돌연변이 발생이 확인되지 않음
- 해당 변이주 관련 정보를 ‘사용상의 주의사항중 전문가용 정보 1)약리작용’에 반영됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수 여부에 대한 실태조사 수행완료 (‘21.9.8~9, 의뢰자 및 임상시험 실시기관)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 1상 2건, 2/3상 1건
  - 1상시험으로 건강인 및 환자 대상 단회 투여 각 1건
  - 경증/중등증 환자 대상 2/3상 시험 1건
- 본 허가 변경을 위해 새로 제출된 자료는
  - 기제출된 2/3상이 part 1, 2로 분리되어 있으며, 현재 신청 적응증을 입증하는 임상시험은 CT-P59 3.2의 part 2 결과보고서

- 소아투여를 위한 집단 PK 모델은 기존에 수행된 3건의 임상 시험(Studies CT-P59 1.1, CT-P59 1.2 및 CT-P59 3.2 Part 1)에서 얻은 데이터를 기반으로 작성

6.3. 생물약제학시험

- 기제출

6.4. 임상약리시험

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

- 기제출되었으며, CT-P59 1.1(건강한 시험대상자), 시험 CT-P59 1.2(경증 COVID-19 환자 대상), 시험 CT-P59 3.2 파트 1(경증에서 중등증 COVID-19 환자 대상)에서 계산시, 허가 용량(40mg/kg)에서, PK 평가항목들은 건강한 시험대상자와 SARS-CoV-2 감염 환자 간 대체로 유사하였음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 연령 중 소아에 대한 PK 모델링을 통한 분석결과 제출

" POPULATION PK MODELING OF CT-P59 IN HEALTHY VOLUNTEERS AND PATIENTS WITH SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS (SARS-COV-2) INFECTION AND WEIGHT BASED SIMULATIONS OF EXPOSURE TO CT-P59" 보고서 제출

- **PK 시뮬레이션**

<u>청소년(Adolescent) 환자</u>

최종 집단 PK 모델을 사용하여 청소년 환자 (12 - < 18세)에 대한 시뮬레이션을 수행하였다. 각 집단에 대하여 1000명의 가상의 시험대상자를 포함하는 가상의 시험 집단(청소년) 및 대조 집단(성인)을 아래와 같은 체중 분포에 따라 생성하였다.

- 대조 집단 (성인): 집단 PK 모델 개발 분석의 데이터 세트(data set)에 포함된 환자로부터 체중을 대체하여 표본 추출하였다 (최소값 = 52.6kg; 중앙값: 79.4 kg; 최대값 = 112 kg): 임상에서

- 시험 집단 (청소년): 체중의 균일 분포로, 가장 어린 연령 (12세) 및 가장 나이가 많은 연령 (<18세)에 대한 CDC 성장 차트의 5번째 및 95번째 백분위수로 경계를 이룸 (최소값 = 30.6 kg; 최대값 = 91.8 kg).

모든 시뮬레이션은 고정 알로메트릭 지수 (청소율 및 분포 용적에 대하여 각각 0.75 및 1)를 사용하여 수행되었으며, 설명되지 않는 개별 간 변동성(inter-individual variability)이 포함되었다. 90일 간의 투여-후 및 20 mg/kg, 30 mg/kg 및 40 mg/kg을 60분 이상 IV 투여하는

용법・용량에 대한 농도-시간 프로파일을 시뮬레이션했다.

청소년 (12 - <18세) 시험대상자에게 CT-P59 40 mg/kg을 투여하는 것에 대하여 시뮬레이션된 농도-시간 프로파일은 동일한 용법・용량을 성인 시험대상자에게 투여했을 때 시뮬레이션된 농도-시간 프로파일과 동등했다. 청소년 시험대상자가 어른과 동일한 용량인 40 mg/kg을 투여받았을 때 AUC_{inf} 및 C_{max} 로 확인되는 약물 노출은 생물학적 동등성 허용 구간 (0.8 - 1.25) 안에서 유지되었다. CT-P59 40 mg/kg을 성인 시험대상자에 투여했을때와 비교하여, 청소년 시험대상자가 CT-P59 20 mg/kg 또는 30 mg/kg을 투여하였을 때 기하평균비(geometric mean ratio)는 용량에 비례하여 감소하였다 .

모델링 및 시뮬레이션 수행 시, 성인 환자에서 허가된 40 mg/kg의 용법・용량은 12세 이상의 청소년 환자에서 성인 환자와 가장 가까운 약물 노출 프로파일을 나타내는 것으로 예측된다. 이러한 결과는 대부분의 단클론 항체가 성인 및 소아 집단, 특히 신체 크기(body size)를 조정한 후의 12세 이상의 환자에서 동등한 값의 CL과 V를 보인다는 문헌의 내용과도 일치한다 (Zhang *et al.*, 2015).

6.4.3. 약리에 대한 심사자 의견: 시뮬레이션 자료의 타당성, 특히 40kg이상인 12세~18세 소아 및 청소년에서 혈중농도가 기존 성인에서와의 동일한 AUC, Cmax를 나타낸다고 해도, 유효성(PD)까지의 영향에 대한 결과를 확인 할 수 없음. 특히 안전성 관련하여 소아의 임상 투여경험이 없어 확인할 수 없었음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목
2/3상	CT-P59 3.2	무작위배정, 평행군, 위약 대조, 이중 눈가림	코로나19 감염 경증 또는 중등증 외래 환자 (파트 2 : 1315명)	파트2. 60분(±15분) 정맥주입 위약: 659명 CT-P59 40 mg/kg: 656명	단회 투여 180일 관찰	표준요법 (제외 : 항바이러스제 및/또는 SARS-CoV-2 활성 억제약물)	파트 2: 입원, 산소치료를 필요로 하거나 사망 환자의 비율

결과요약
〈유효성〉
- 1차 평가변수:
・ 고위험 환자에서 제28일까지 SARS-CoV-2 감염으로 인해 입원, 산소 치료 요법이 필요한 임상 증상 이 있거나 사망 한 환자의 비율 위약 11.1%, 약물투여군 3.1% (72%감소)
- 주요2차 평가변수:
・ 모든 경증~중등증의 환자에서, SARS-CoV-2 감염으로 인해 입원, 산소 치료 요법이 필요한 임상 증상 이 있거나 사망한 환자의 비율 위약 8.0%, 약물투여군 2.4% (70%감소)
・고위험 환자에서 제14일까지 임상적 회복시간(적어도 24시간 동안), 위약 12.3일, 약물투여군 8.2 (4.1일 감소)
・모든 경증~중등증의 환자에서 제14일까지 임상적 회복시간(적어도 24시간 동안), 위약 11.1일 소요, 약물투여군 7.3일 소요(3.8일 감소)

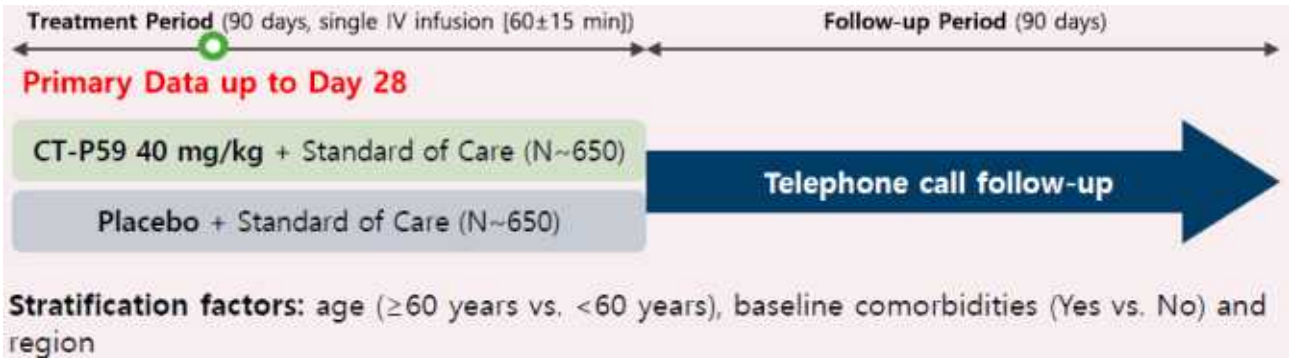
〈안전성〉

가장 흔히 보고된 TEAE(전체 환자에서의 발생률 > 2% 환자)는 고중성지방혈증, 알라닌 아미노전이효소 증가, 간효소수치 증가, 염증 표지자 증가, C-반응 단백질 증가, 감마-글루타밀전이효소 증가였지만, CT-P59 40 mg/kg군과 위약군 사이에 임상적으로 의미있는 차이는 없었고, 대부분의 TEAE는 강도가 CTCAE 1 또는 2등급. 사망 및 투여중단으로 이어진 사례 없었음
<면역원성>
시험 CT-P59 3.2 파트 2에서 제28일 방문까지 투여 후 방문에서 ADA 양성 전환을 보인 환자의 비율은 CT-P59 40 mg/kg 투여군에서는 10/635명(1.6%), 위약군에서는 15/619명(2.4%)임

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 2/3상 무작위 배정, 평행군, 위약 대조, 이중 눈가림 임상시험

- 등록 현황 : (파트 2) 13개국 58개 기관, 총 1,315명 등록 /고위험군 880명
- 설계
  - 치료종료 방문 제90일, 전체 임상시험기간은 대상자별 180일 소요



- **(샘플 수 산정) ; 1,300명**
  - (파트 2)일차 유효성 평가변수인 고위험군 환자 중 제 28일까지 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염으로 인해 입원, 산소 치료 요법을 겪거나 사망한 환자 비율로 위약 대비 CT-P59 40 mg/kg 의 유효성을 입증하기 위해, 위약 투여군의 비율을 7.1%, CT-P59 투여군의 비율을 2.9%로 가정했을 때 총 822명의 고위험군 환자(그룹 당 411명)가 5%의 유의수준(양측 검정)을 가지며 60% 감소를 감지할 수 있는 80%의 검정력을 제공할 것이다. 고위험군 환자가 전체 환자의 64%를 차지할 것으로 예상되므로, 약 1300명 (그룹 당 650명)의 환자 등재

- **Part 2 (3상) 대상 환자 및 수(1315명) : 위약(659명), CT-P59 40mg/kg(656명) /경증 또는 중등증 외래 환자**

- **용법·용량**

위약 : CT-P59 40 mg/kg 동일 용량으로 단회 정맥 주입 60분(±15분)

• 목적 및 평가변수

목적(파트2)	평가변수(파트2)
◦일차 목적 - 고위험군 환자 중 제28일까지의 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염으로 인하여 입원 또는 산소 치료 요법을 요하는 임상적 증상을 겪거나 사망한 시험 대상자의 비율로부터 CT-P59의 임상적으로 유의미한 치료적 유효성을 입증	◦일차 평가변수 파트 2에서의 유효성 - 고위험군 환자 중 제 28 일까지 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염으로 인해 입원, 산소 치료 요법을 요하거나 또는 사망한 시험 대상자 비율 “고위험군 환자”란 중증 COVID-19 또는 입원으로 질환이 악화될 위험이 있는 고위험군 환자이며, 다음 기준 중 하나 이상을 충족하는 경우로 정의된다: · 고령자(50세 초과) · 비만 (체질량지수 [BMI]>30 kg/m2) · 고혈압을 포함한 심혈관질환 · 천식을 포함한 만성 폐질환 · 제1형 또는 제2형 당뇨 · 투석을 요하는 질환을 포함한 만성 신장질환 · 만성 간질환 · 처방자의 평가에 따른 면역 억제 환자. *예시: 항암 치료, 골수 또는 장기 이식, 면역결핍, HIV (잘 통제되지 않거나 후천 면역 결핍 증후군의 증거), 겸상 적혈구 빈혈증, 지중해빈혈증, 면역 약화 약물의 장기 복용*
◦이차 목적 - 무작위 배정된 모든 환자 중 제28일까지의 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염으로 인하여 입원 또는 산소 치료 요법을 요하는 임상적 증상을 겪거나 사망한 시험 대상자의 비율로부터 CT-P59의 임상적으로 유의미한 치료적 유효성을 입증함 - 고위험군 환자의 제14일까지의 임상적 회복 기간으로부터 CT-P59의 치료적 유효성을 평가 - 무작위 배정된 모든 환자의 제14일까지의 임상적 회복 기간으로부터 CT-P59의 치료적 유효성을 평가 - CT-P59의 추가적인 유효성 평가 - 면역원성 및 항체 의존적 감염 촉진(ADE) 반응에 대한 잠재적인 영향을 포함한 CT-P59의 전반적인 안전성 평가	◦ 주요 이차 평가변수 - 무작위 배정된 모든 환자 중 제28일까지의 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염으로 인하여 입원 또는 산소 치료 요법을 요하는 임상적 증상을 겪거나 사망한 시험 대상자의 비율 - 고위험군 환자의 제14일까지의 임상적 회복* 기간 - 무작위 배정된 모든 환자의 제14일까지의 임상적 회복 기간 * 임상적 회복은 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염 증상 체크리스트 1 의 모든 증상의 강도가 최소 24 시간 동안 ‘없음(absent)’ 또는 ‘약함(mild)’으로 기록되는 것으로 정의함

◦실험적 목적 - 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) viral isolates의 viral efficacy, genotype 및 phenotype 평가 - 코로나-19 바이러스 항체의 혈청학(serololgy) 평가	(바이러스학) - 호흡기/비인두 검체의 RT-qPCR에서 viral shedding - 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) viral isolates의 genotyping 및 phenotyping - 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 항체를 위한 혈청학 검사(viral serology)
	(안전성) 이상반응, 특별 관심대상 이상반응(주입관련 반응(과민반응/아나필락시스 반응)), 항체의존적 감염 촉진(ADE) 발생에 대한 잠재적인 영향, 면역원성, 활력징후, 몸무게 및 체질량지수, 약물 과민반응 등

• 결과

<유효성>

▲ 1차 유효성 평가변수

○ 고위험군 환자에서 제28일까지 SARS-CoV-2 감염으로 인해 입원, 산소 치료 요법이 필요한 임상 증상이 있거나 사망[1]한 환자의 비율

	위약 (N=434)	렉키로나주 40mg/kg (N=446)	차이(P값)	중증 이환 감소율
고위험군 환자	**48/434 (11.1%)**	**14/446 (3.1%)**	**-8.0%(p<0.0001)**	**72%**
[1] 사망은 위약 2명(0,46%), 렉키로나군 1명(0.22%) 이였으며 원인은 모두 코로나19 악화임				

▲ 주요 2차 평가변수

① 무작위 배정된 모든 환자들에서 제28일까지 SARS-CoV-2 감염으로 인해 입원, 산소 치료 요법이 필요한 임상 증상이 있거나 사망한 환자의 비율

	위약 (N=659)	렉키로나주 40mg/kg (N=656)	차이(P값)	중증 이환 감소율
전체 배정환자 (경증~중등증)	**53/659 (8.0%)**	**16/656 (2.4%)**	**-5.9%(p<0.0001)**	**70%**

② 고위험군 환자에서 제14일까지 임상적 회복*까지의 시간 (중앙값)

* 임상적 회복: 감염 증상 체크리스트 1 내 모든 증상의 강도를 최소 24시간 동안 '없음' 또는 '약함'으로 기록한 첫번째 날

	위약 (N=434)	렉키로나주 40mg/kg (N=446)	단축 개선 시간
고위험군 환자	**12.3일**	**8.2일**	**4.1일**
임상회복 환자 비율(%)	217/406 (53.4%)	284/429 (66.2%)	임상 회복 비(Ratio) 1.46 (1.22, 1.75) (p<0.0001)

③ 무작위 배정된 모든 환자들에서 제14일까지 임상적 회복까지의 시간

	위약 (N=659)	렉키로나주 40mg/kg (N=656)	단축 개선 시간
전체 배정환자 (경증~중등증)	**11.1일**	**7.3일**	**3.8일**
임상회복 환자 비율(%)	354/618 (57.3%)	442/629 (70.3%)	임상 회복 비(Ratio) 1.48 (1.29, 1.71) (p<0.0001)

▲ 2차 유효성 평가변수

① SARS-CoV-2 감염으로 인해 보조적인 산소 공급을 필요로 하는 환자의 비율: 유의하게 낮음
② SARS-CoV-2 감염으로 인해 입원한 환자의 비율 : 유의하게 낮음
③ SARS-CoV-2 감염으로 인해 중환자실로 이송이 필요한 환자의 비율 : 유의하게 낮음
④ SARS-CoV-2 감염으로 인해 기계환기를 사용한 환자의 비율 : 위약군에서만 3명
⑤ SARS-CoV-2 감염으로 인해 구제 요법을 필요로 하는 환자의 비율 : 유의하게 낮음
⑥ 모든 원인으로 인해 사망한 환자의 비율 : 낮음(위약:2, 렉키로나주: 1)
⑦ SARS-CoV-2 감염으로 인해 고용량 산소(High-Flow Oxygen) 공급 또는 비침습적 기계환기 (Non-Invasive Ventilation, NIV)를 필요로 하는 환자의 비율 :유의하게 낮음
⑧ 발열 지속기간 : 위약 10.6일, 렉키로나주 9.6일
⑨ NEWS2 0점까지의 시간 :유의하게 짧음 위약: 4일(중앙값), 렉키로나주:2일
⑩ 제 28일까지 임상적 회복까지의 시간 : 유의하게 짧음 위약: 11.18일(중앙값), 렉키로나주: 7.33일
⑪ 제 28일까지 음성 전환까지의 시간 : 유의하게 짧음 위약: 12.19일(중앙값), 렉키로나주: 8.86일
⑫ 제 28일까지 음성 전환을 보인 환자의 비율: 유의하게 높음 위약: 90.5%, 렉키로나주: 94.1%
⑬ 기타 알려진 SARS-CoV-2 감염 증상의 점수: 대체로 유사

① SARS-CoV-2 감염으로 인해 보조적인 산소 공급을 필요로 하는 환자의 비율

: 전반적으로 위약군 대비 CT-P59 투여군이 유의하게 낮았음.

(위약군, CT-P59 40 mg/kg 군에서 각각 49/659 [7.4%], 15/656 [2.3%])

② SARS-CoV-2 감염으로 인해 입원한 환자의 비율

: 위약군 대비 CT-P59 투여군이 유의하게 낮았음.

(위약군 및 CT-P59 40 mg/kg 투여군에서 각각 52/659 [7.9%] 및 16/656 [2.4%])

③ SARS-CoV-2 감염으로 인해 중환자실로 이송이 필요한 환자의 비율

: 위약군 대비 CT-P59 투여군이 낮았음.

(위약군, CT-P59 40 mg/kg 투여군 각각 5/659 (0.8%), 0/656 (0%))

④ SARS-CoV-2 감염으로 인해 기계 환기를 사용한 환자의 비율

: 위약군 대비 CT-P59 투여군이 낮았음.

(위약군, CT-P59 40 mg/kg 투여군 각각 3/659 (0.5%), 0/656 (0%))

⑤ SARS-CoV-2 감염으로 인해 구제 요법을 필요로 하는 환자의 비율

: 위약군 대비 CT-P59 투여군이 낮았음.

(위약군, CT-P59 40 mg/kg 투여군 각각 84/659 (12.7%), 37/656 (5.6%))

⑥ 모든 원인으로 인해 사망한 환자의 비율

: 위약군 대비 CT-P59 투여군이 낮았음.

(위약군, CT-P59 40 mg/kg 투여군 각각 2/659 (0.3%), 1/656 (0.2%))

⑦ SARS-CoV-2 감염으로 인해 고용량 산소(High-Flow Oxygen) 공급 또는 비침습적 기계환기(Non-Invasive Ventilation, NIV)를 필요로 하는 환자의 비율

: 위약군 대비 CT-P59 투여군이 유의하게 낮았음.

(위약군, CT-P59 40 mg/kg 투여군 각각 5/659 (0.8%), 0/656 (0%))

⑧ 발열* 지속기간

제 28일까지 평균 발열 지속기간은 위약군과 대비 CT-P59 40 mg/kg 투여군에서 더 짧음.

(위약군, CT-P59 40 mg/kg 투여군 각각 10.6, 9.8일).

※CT-P59 3.2 Part 2 CSR Post-text Table 14.2.8에 상세자료 제시

⑨ NEWS2 0점까지의 시간

- 제28일까지 NEWS2 0점인 환자의 비율은 위약군 대비 CT-P59 40 mg/kg 투여군이 더 높음

(위약군, CT-P59 40 mg/kg 투여군 각각 224/304 [73.7%], 273/329 [83.0%])

⑩ 제 28일까지 임상적 회복까지의 시간

: 위약군 대비 CT-P59 투여군이 짧았음.

(위약군, CT-P59 40 mg/kg 투여군 각각 11.18일, 7.33일)

⑪ 제 28일까지 음성 전환*까지의 시간

*RT-qPCR로 확인한 바이러스 음성 전환 (<2.33 log_{10}cp/mL as negative)까지의 시간
: 위약군 대비 CT-P59 투여군이 유의하게 짧았음.
(위약군, CT-P59 40 mg/kg 투여군 각각 13.13일, 11.89일)

⑫ 제 28일까지 음성 전환을 보인 환자의 비율군
: 위약군 대비 CT-P59 40 mg/kg 투여군에서 더 높음,
(위약군, CT-P59 40 mg/kg 투여군 각각 90.5%, 94.1%)

⑬ 기타 알려진 SARS-CoV-2 감염 증상의 점수
: CT-P59 40 mg/kg 투여군과 위약군 간에 대체로 유사
구토 및 설사의 경우, 대부분의 환자는 임상시험에 걸쳐 점수가 없었다
(베이스라인에서 위약군과 CT-P59 40 mg/kg 투여군과 에서 평균 점수는 구토의 경우 각각 0.0 및 0.1이고 설사의 경우 각각 0.2임. 후각 및 미각의 점수는 베이스라인에서 각각 0.4 및 0.5였으며, 제 28일까지 점점 감소함)

<안전성>

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

	위약 (N=650)	렉키로나주 40 mg/kg (N=652)
전체 TEAEs 건수	442	430
1건 이상 TEAE 피험자수 (%)	202 (31.1)	198 (30.4)
- 약물관련 TEAEs 건수	46 (7.1)	44 (6.7)
3등급 이상의 TEAE 피험자수 (%)	69 (10.6)	61 (9.4)
- 약물관련 3등급 이상의 TEAE 피험자수 (%)	15 (2.3)	12 (1.8)
1건 이상 TESAE 피험자수 (%)	1 (0.2)	4 (0.6)
- 약물관련 TESAEs 건수	0	1 (0.2)
IRR(약물주입반응)으로 분류된 TEAE	7 (1.1)	4 (0.6)
약물관련 IRR(약물주입반응)으로 분류된 TEAE	7 (1.1)	4 (0.6)

- 경증에서 중등증 SARS-CoV-2 감염이 있는 외래환자를 대상으로 한 시험 CT-P59 3.2 파트 2에서, 투여군에서 최소 1건의 TEAE를 경험한 환자의 수는 위약군과 CT-P59 40 mg/kg군에서 각각 202명(31.1%), 198명(30.4%)이었음
- 전체적으로 5명(0.4%)(CT-P59 40 mg/kg 투여군에서 4명[0.6%], 위약군에서 1명[0.2%])에서 5건의 TESAE가 보고됨

  : 두 투여군에서 환자의 >1%에서 보고된 TESAE는 없었고 연구자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 판단된 TESAE는 CT-P59 40 mg/kg 투여군의 IRR(1명[0.2%]의 환자, 2등급)이었고, 기타 모든 TESAE는 연구자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 판단
- 시험약 투여 후 활력징후, 과민반응 모니터링, ECG, 신체검사를 포함한 기타 안전성 평가에서 임상적으로 주목할 만한 이상은 보고되지 않음
- 면역원성(ADA : 항-약물 항체) : 제28일까지의 ADA 발생 비율은 낮은 편

총 1302명 대상	위약군 (n=650)	CT-P59 40mg/kg (n=652)
ADA 양성 (Day 28)	15/619(2.4%)	10/635(1.6%)

*생물의약품 투여 전의 항체 존재 비율이 1~42%(평균 12.7%)까지 보고

6.6. 가교자료 : 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출 자료, 전문가 자문회의, 중앙약사심의위원회 권고사항을 종합적으로 판단하여 검토한 결과, PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19가 확진된 성인 환자로서, 다음 기준에 모두 해당하는 고위험군 경증(고령자(50세 초과), 비만(BMI>30), 심혈관질환(고혈압 포함), 만성 폐질환(천식 포함), 당뇨, 만성 신장질환(투석 포함), 만성 간질환, 질환 또는 치료에 의한 면역 억제 상태(예: 암치료, 골수 또는 장기 이식, 면역결핍, HIV, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 그리고 면역 약화 약물의 장기간 복용) 중 하나 이상에 해당하는 경증 환자

  중 하나 이상에 해당하는 경증 환자)* 및 모든 중등증 환자의 치료에 대해 이 약의 사용이 타당하다 판단됨

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

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 허가국가 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 유사제품 없음

붙임 3. 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜셀트리온	허가일	2021.2.5
제품명	렉키로나주960mg(레그단비맙)(단클론 항체, 유전자재조합)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver 3.0(2021.9.17.)
주성분 및 함량	1바이알(16ml) 중 레그단비맙 960밀리그램		
효능·효과	PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19 가 확진된 성인으로서, 다음 기준에 모두 해당하는 고위험군 경증*에서 모든 중등증 환자의 치료 1) 실내 공기에서 산소포화도가 94%를 초과하는 자 2) 보조적인 산소 공급이 필요하지 않은 자 3) 투여 전 7 일 이내에 증상이 발현한 자 * 고위험군 경증 : 고령자(50세 초과), 비만(체질량지수[BMI] 30kg/m^2 초과), 심혈관질환(고혈압 포함), 만성 폐질환(천식 포함), 당뇨, 만성 신장질환(투석 포함), 만성 간질환, 질환 또는 치료에 의한 면역 억제 상태(예: 암치료, 골수 또는 장기 이식, 면역결핍, HIV, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 그리고 면역 약화 약물의 장기간 복용) 중 하나 이상에 해당하는 경증 환자		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
주입관련반응을 포함하는 과민증	첨부문서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서 안전사용 보조장치 (환자용 동의서)	일반적 의약품 감시 활동 사용성적조사
항체의존면역증강	없음	일반적 의약품 감시 활동 사용성적조사
3. 부족 정보		
임신 중 이용	첨부문서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서 안전사용 보조장치 (환자용 동의서)	일반적 의약품 감시 활동 사용성적조사 추적 관찰 설문지
코로나-19 예방접종 반응에 미치는 영향	없음	일반적 의약품 감시 활동
장기 안전성 데이터	없음	일반적 의약품 감시 활동
면역 저하 환자에서의 사용	없음	일반적 의약품 감시 활동