

의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자	2021-02-25	접수번호	20210034102
신청구분	신약(변경허가)		
신 청 인 (회사명)	길리어드사이언스코리아(유)		
제 품 명	베클루리주정맥주사용동결건조분말(렘데시비르)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	렘데시비르 (DMF등록번호 수205-19-ND)		
제 조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제 형/함량	1바이알 중 렘데시비르 100mg		
신 청 사 항	효능효과	SARS-CoV-2 감염. 임상시험에서 이 약이 사용된 대부분의 경우를 고려해 이 약은 SARS-CoV-2에 감염되고 폐렴이 있는 환자에 사용되어야 한다.	
	용법용량	성인 및 체중 40 kg 이상의 소아에서의 권장 용량은 첫째 날 렘데시비르 200 mg 정맥 주사 후 둘째 날부터 렘데시비르 100 mg 1 일 1 회 정맥 주사이다. 체중 3.5 kg 이상 40 kg 미만 소아에서의 권장 용량은 투여 첫째 날 5 mg/kg 투여 후 둘째 날부터 2.5 mg/kg 1 일 1 회 정맥 주사이다. 전체 투여 기간은 10 일 이내로 한다. <용법용량 상 주의사항> · 이 약은 생리식염수를 가해 30분에서 120분에 걸쳐 점적 정맥 투여한다. · 기준 기간으로 5일째까지 투여하고, 개선이 없는 경우 10일째까지 투여한다. · 소아에서의 약동학 정보는 없다. 소아에 대한 용법용량은 생리학 기반 약물동태 모델(Physiologically-based pharmacokinetic model)을 이용한 시뮬레이션에 근거해 결정되었다. <약물 조제 시 주의사항> 1) 바이알에 19 mL의 주사용수를 첨가하고 즉시 30초간 흔들어준다. 2~3분 간 방치한 후, 바이알 내 용액이 맑은지 확인한다 (농도: 5 mg/mL). 바이알의 내용물이 다 용해되지 않은 경우 흔들고 방치하는 절차를 반복한다. 2) 바이알 용기에 결함이 없고 용액 중에 미립자가 없는지 육안으로 확인한다. 결함이나 미립자가 발견된 경우에는 사용하지 않도록 한다.	

- 3) 재구성 후에는 희석 용액 준비를 위해 즉시 사용한다.
- 4) 성인 및 체중 40 kg 이상인 소아의 경우, 첫째 날 투여에는(렘데시비르 200 mg) 2 바이알을 사용하여 (렘데시비르 200 mg) 각 바이알에서 20 mL 씩을 취하고 (총 40 mL) 주사용생리식염수에 넣어 총 용적이 100 mL 또는 250 mL가 되게 한다. 둘째 날 이후 투여에는 (렘데시비르 100 mg) 1 바이알에서 20 mL를 취하고 주사용생리식염수에 넣어 총 용적이 100 mL 또는 250 mL가 되게 한다. 체중 3.5 kg 이상 40 kg 미만인 소아에 대해서는 표1 및 표2에 따라 용량을 조절해야 한다.
- 5) 주입용 백을 20회 가량 살살 뒤집어 혼합하고 백을 흔들지 않는다.
- 6) 조제한 희석용액은 20~25 ℃에서 24시간 또는 2~8 ℃에서 48시간 안정하다.
- 표 1. 첫째 날 투여 (체중 3.5kg 이상 40kg 미만인 소아)

체중 (kg)	첫째날 투여량(mg)	바이알수	바이알에서 제거할 용적 (mL)	0.9% 주사용생리식염수에 추가 후 총 용적 (mL)
3.5	17.5	1	3.5	25
4	20	1	4	
5	25	1	5	
7.5	37.5	1	7.5	50
10	50	1	10	
15	75	1	15	
20	100	1	20	100
25	125	2	25 (20+5)	
30	150	2	30 (20+10)	
35	175	2	35 (20+15)	250

표 2. 둘째 날 이후 투여 (체중 3.5kg 이상 40kg 미만인 소아)

체중 (kg)	체중 40kg 미만의 소아에서 유지 용량(mg)	바이알수	바이알에서 제거할 용적 (mL)	0.9% 주사용생리식염수에 추가 후 총 용적 (mL)
3.5	8.8	1	1.8	25
4	10	1	2	
5	12.5	1	2.5	
7.5	18.8	1	3.8	50
10	25	1	5	
15	37.5	1	7.5	
20	50	1	10	
25	62.5	1	12.5	100
30	75	1	15	
35	87.5	1	17.5	

최종 허가	허가일자	2020.7.24. (변경허가일 2022.1.7.)
	효능·효과	붙임 참조

사 항	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		미국("20.10.22), 유럽("20.7.3), 일본("20.5.7)	
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정
심사부서	종양항생약품과 침단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 서현옥, 최경숙, 김영림 (품질) 이희진, 이경신, 손경훈
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19가 확진된 환자로서, 다음 중 어느 하나 이상에 해당하는 성인 및 소아(12세 이상이고 40 kg 이상)의 입원 환자

- 폐렴
- 실내공기(room air)에서 산소포화도(SpO₂) 94% 이하인 환자
- 보조산소 치료가 필요한 환자
- 비침습적 또는 침습적 기계환기나 체외막산소요법(ECMO)이 필요한 환자

○ 용법·용량

1. 투여 전 및 투여기간 중 검사

- 1) 이 약을 투여하기 전에 간기능 및 신기능(eGFR 또는 혈청 크레아티닌) 검사를 실시하고 프로트롬빈 시간을 측정하여 투여 여부를 판단한다. 이 약 투여 기간 중에도 매일 간기능, 신기능 및 프로트롬빈 시간을 모니터링하여, 이 약의 투여 지속 여부를 평가한다.
- 2) eGFR이 30 mL/min 미만이거나 ALT가 정상상한치의 5배 이상인 경우에는 투여가 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 '5. 일반적 주의'항 참조).

2. 투여 용량

- 성인 및 소아(12세 이상이고 40kg 이상)
- 이 약의 권장용량은 첫째 날 200 mg 투여(부하용량) 후, 둘째 날부터 100 mg 투여(유지용량)이다.

3. 투여 기간

- 권장 투여기간을 5일로 하고, 5일 투여 후 임상 증상이 개선되지 않는 경우 추가로 5일간 투여(유지용량)할 수 있다.
- 전체 투여기간은 10일 이내로 한다.

4. 투여 방법

이 약은 30분에서 120분에 걸쳐 1일 1회 점적 정맥 투여(IV infusion)한다. 이 약은 근육주사(IM)

하지 않는다.

이 약은 보존제를 함유하지 않는다. 단위 용량 바이알의 미사용 부분은 희석 용액을 조제한 후 폐기하여야 한다(사용상의 주의사항 '13. 보관 및 취급상의 주의사항' 참조).

5. 신장에 환자

이 약은 eGFR 30 mL/min미만인 환자에게는 투여가 권장되지 않는다.

6. 약물 조제 및 주입

1) 재구성 지침

보관소에서 필요한 수의 단위 용량 바이알을 꺼낸다. 각 바이알에 대해:

- 바이알 당 적절한 크기의 주사기와 바늘을 사용해 19 mL의 멸균 주사용수를 첨가하여 동결건조 분말을 무균 상태에서 재구성한다.
- 멸균 주사용수를 넣을 때 진공상태가 유지되지 않은 경우 바이알을 폐기한다.
- 즉시 30초 동안 바이알을 흔들어준다.
- 2 ~ 3분 동안 바이알의 내용물이 가라앉도록 놓아둔다. 재구성된 결과물은 맑은 용액이어야 한다.
- 바이알의 내용물이 완전히 용해되지 않은 경우, 30초 동안 다시 바이알을 흔들고 2 ~ 3분 동안 내용물이 가라 앉도록 놓아둔다. 바이알의 내용물이 완전히 용해될 때까지 필요한 경우 이 절차를 반복한다.
- 재구성 후, 각 바이알에는 100 mg/20 mL(5 mg/mL) 램데시비르 용액이 들어 있다.
- 용액과 용기에서 가능할 때마다, 투여 전용액 내 미립자 물질 및 변색 여부를 육안 검사를 통해 확인한다.
- 재구성된 바이알은 희석 용액 준비를 위해 즉시 사용한다.

2) 희석 지침

부주의로 인한 미생물 오염을 방지하기 위하여 주의해야 한다. 이 약은 보존제를 포함하지 않으므로 최종 투여액을 조제하는 동안 무균 조작을 실시하며, 가능한 조제 직후 약물을 투여한다.

· 재구성된 주사용 램데시비르 동결건조분말은 0.9% 주사용생리식염수 100 mL 또는 250 mL 주입 백에 추가로 희석해야 한다.

· 표 1을 사용하여 주입 백에서 빼낼 0.9% 주사용생리식염수의 용적을 결정한다.

표 1. 체중 40 kg 이상의 성인과 소아 환자에서 권장되는 주사용 동결건조분말의 희석 지침

램데시비르 용량	사용할 0.9% 주사용생리식염수 주입 백 용적	0.9% 주사용생리식염수 주입 백에서 제거할 식염수 용적	재구성한 주사 용액의 필요 용적
200 mg (바이알 2개)	250 mL	40 mL	40mL(2 × 20 mL)
	100 mL	40 mL	40mL(2 × 20 mL)
100 mg (바이알 1개)	250 mL	20 mL	20 mL
	100 mL	20 mL	20 mL

- 적절한 크기의 주사기와 바늘을 사용하여 표1에 따라 백에서 필요한 용적의 0.9% 주사용생리식염수를 빼내고, 빼낸 0.9% 주사용생리식염수는 폐기한다.
- 표1에 따라 적절한 크기의 주사기를 사용하여 바이알에서 필요한 용적의 재구성한 주사 용액을 빼내고, 바이알에 남은 미사용 용액은 폐기한다.
- 필요한 용적의 재구성한 주사 용액을 주입 백에 옮겨 담는다.
- 백을 20회 가량 살살 뒤집어 백 안의 용액을 혼합한다. 백을 흔들지 않는다.
- 조제한 희석 용액은 실온(20 ~ 25℃)에서 최대 24시간 또는 2 ~ 8℃의 냉장고에서 48시간 동안 안정하다.

3) 투여 지침

조제한 희석액은 다른 정맥주사 약물과 동시에 투여하지 않는다. 이 약과 0.9% 주사용생리식염수 이외의 다른 정맥투여 용액과의 적합성은 확인되지 않았다.

- 희석 용액을 표 2에 기술된 주입 속도로 투여한다.

표 2. 체중 40 kg 이상의 성인과 소아 환자에서 권장되는 주사용 동결건조 분말 희석 용액의 주입 속도

주입 백 용적	주입 시간	주입 속도
250 mL	30분	8.33 mL/분
	60분	4.17 mL/분
	120분	2.08 mL/분
100 mL	30분	3.33 mL/분
	60분	1.67 mL/분
	120분	0.83 mL/분

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 이 약을 투여 받는 동안 다음의 실험실적 검사를 매일 실시한다: 혈청화학검사(serum

chemistry), 혈액학검사(hematology), ALT, AST, 빌리루빈, ALP, 신기능 검사(크레아티닌, 크레아티닌 청소율).

2) 이 약은 급성 신장애 및 간장애를 유발할 수 있으므로, 투여 전 및 투여 기간 중 신기능 및 간기능을 면밀히 모니터링한다('5. 일반적 주의'항 참조).

3) 주입연관반응(저혈압, 구역, 구토, 발한, 진전 등)이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 주의 깊게 모니터링하고, 이러한 증상이나 징후가 관찰되는 경우에는 이 약을 즉시 중단하고 적절한 처치를 실시한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 경우

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자('5. 일반적 주의', '9. 간장애 환자에서의 투여' 참조)

2) 신장애 환자('5. 일반적 주의', '10. 신장애 환자에서의 투여' 참조)

4. 이상반응

1) 임상적으로 유의한 이상반응

(1) 급성 신손상 ('5. 일반적 주의' 참고)

(2) 간 장애 ('5. 일반적 주의' 참고)

: ALT 상승과 함께 간장애의 징후 또는 실험실적 검사 이상 (결합 빌리루빈, ALP 또는 INR의 이상)을 보이는 경우 치료를 중단한다.

(3) 과민증 (주입관련 반응 및 아나필락시스 반응 포함)

: 저혈압, 혈압 상승, 빈맥, 서맥, 저산소증, 발열, 호흡곤란, 쉼쉼거림, 혈관부종, 발진, 구역, 구토, 발한, 오한 등이 나타날 수 있다.

2) 이 약의 안전성은 3건의 3상 임상시험(코로나19 입원 환자 1,313명) 및 4건의 1상 임상시험(건강한 성인 131명) 및 긴급사용승인 또는 동정적 사용 프로그램에서 이 약을 투여받은 환자에서 평가되었다.

(1) 환자 대상 임상시험

NIAID ACTT-1 임상시험은 코로나19 입원환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험으로 시험약(n=532) 또는 위약(n=516)을 10일간 투여하였다.

이 임상시험에서 이상반응의 수집은 중증(3등급) 또는 잠재적으로 생명을 위협하는(4등급) 이상반응, 중대한 이상반응, 임상시험용의약품의 중단을 야기한 이상반응, 중등증(2등급) 이상의 과민반응으로 제한되었다.

표 1. ACTT-1 임상시험에서 보고된 이상반응 요약

이상반응의 종류, n (%)	시험군	위약군
-----------------	-----	-----

	(N=532)	(N=516)
약물이상반응(3등급 이상)	41 (8%)	46 (9%)
중대한 약물이상반응	2 (0.4%) ^a	3 (0.6%)
투여 중단을 야기한 약물이상반응	11 (2%) ^b	15 (3%)
a. 발작(n=1), 투여 관련 반응(n=1)		
b. 발작(n=1), 투여관련 반응(n=1), 아미노기전이효소 증가(n=3), ALT와 AST 증가(n=1), GFR 감소(n=2), 급성 신손상(n=3)		

GS-US-540-5773 임상시험은 중증 코로나19 입원 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 임상시험으로, 시험약을 5일(n=200) 또는 10일(n=197) 투여하였다. 약물이상반응은 5일 투여군 33명(17%), 10일 투여군 40명(20%)에서 보고되었고, 두 군에서 5% 이상 보고된 이상반응은 구역(5일 투여군 5%, 10일 투여군 3%), AST 증가(5일 투여군 3%, 10일 투여군 6%), ALT 증가(5일 투여군 2%, 10일 투여군 7%)였다.

표 2. 5773 임상시험에서 보고된 이상반응 요약

이상반응의 종류, n (%)	5일 투여군 (N=200)	10일 투여군 (N=197)
약물이상반응(모든 등급)	33 (17%)	40 (20%)
중대한 약물이상반응	3 (2%) ^a	4 (2%) ^a
투여 중단을 야기한 약물이상반응	5 (3%) ^b	9 (5%) ^b
a. 아미노기전이효소 증가(n=5), 간효소 증가(n=1), 고아미노전이효소 혈증(n=1)		
b. 아미노기전이효소 증가(n=4), 간효소 증가(n=2), 간수치 증가(n=2), 고아미노전이효소 혈증(n=1), ALT 증가(n=1), ALT와 AST 증가(n=2), 투여부위 부종(n=1), 발진(n=1)		

GS-US-540-5774 임상시험은 중등증 코로나19 입원 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 임상시험으로, 시험약을 5일(n=191), 10일(n=193) 투여하거나 표준치료만을 수행(n=200)하였다. 약물이상반응은 5일 투여군 36명(19%), 10일 투여군 25명(13%)에서 보고되었고, 두 군에서 5% 이상 보고된 이상반응은 구역(5일 투여군 7%, 10일 투여군 4%)이었다.

표 3. 5774 임상시험에서 보고된 이상반응 요약

이상반응의 종류, n (%)	5일 투여군 (N=191)	10일 투여군 (N=193)
약물이상반응(모든 등급)	36 (19%)	25 (13%)
중대한 약물이상반응	1 (<1%) ^b	0
투여 중단을 야기한 약물이상반응	4 (2%) ^c	4 (2%) ^c
a. 약물에 의한 이상사례는 표준치료군에서 평가되지 않았다.		
b. 심박수 감소		
c. ALT 증가(n=2), ALT와 AST 증가(n=1), 고아미노전이효소 혈증(n=1), 혈중 ALP 증가(n=1), 발진(n=2), 심박수 감소(n=1)		

임상시험 중 이 약 투여군에서 2% 미만으로 보고되었으나 임상적으로 의미있는 이상반응은 다음과 같다.

- 과민반응
- 대발작
- 발진

(2) 긴급사용승인 상태에서 투여된 환자

다음과 같은 약물이상반응이 긴급사용승인 하에서 보고되었다.

- 투여부위 혈관 외 유출
- 발진
- 아나필락시스, 혈관부종, 투여부위 반응, 과민반응
- 아미노기전이효소 증가

(3) 실험실수치 이상

건강한 성인을 대상으로 하는 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 1상 임상시험인 GS-US-399-5505에서 시험대상자는 이 약을 5일 또는 10일간 투여받았다. 10일 투여군에서 경증(1등급, n=8)에서 중등증(2등급, n=1)의 ALT 상승이 20명 중 9명에서 보고되었고 투여 중단 후 해소되었다. 5일 투여군(n=9)에서는 ALT 증가가 보고되지 않았다.

ACTT-1, 5773, 5774 시험에서 이 약을 투여받은 코로나19 환자에서 3% 이상 보고된 실험실수치 이상(3~4등급)은 각각 표4~6에 제시되었다.

표 4. ACTT-1 시험에서 3% 이상으로 보고된 실험실수치 이상(3등급 이상)

실험실수치 이상 ^a , (%)	시험군 (N=532)	위약군 (N=516)
ALT 증가	3	6
AST 증가	6	8
빌리루빈 증가	2	5
크레아티닌 클리어런스 감소 ^b	18	20
크레아티닌 증가	15	16
eGFR 감소	18	24
글루코오스 증가	12	13
헤모글로빈 감소	15	22
림프구 감소	11	18
프로트롬빈시간 증가	9	4
a. 투여 후 발생한 실험실수치 이상으로, 등급은 DAIDS Ver 2.1을 따름		
b. Cockcroft-Gault 식에 근거함		

표 5. 5773 시험에서 3% 이상으로 보고된 실험실수치 이상(3등급 이상)

실험실수치 이상 ^a , (%)	5일 투여군 (N=200)	10일 투여군 (N=197)
ALT 증가	6	8
AST 증가	7	6
크레아티닌 클리어런스 감소 ^b	10	19
크레아티닌 증가	5	15
글루코오즈 증가	11	8
헤모글로빈 감소	6	8
a. 투여 후 발생한 실험실수치 이상으로, 등급은 DAIDS Ver 2.1을 따름 b. Cockcroft-Gault 식에 근거함		

표 6. 5774 시험에서 3% 이상으로 보고된 실험실수치 이상(3등급 이상)

실험실수치 이상 ^a , (%)	5일 투여군 (N=191)	10일 투여군 (N=193)	표준치료군 (N=200)
ALT 증가	2	3	8
크레아티닌 클리어런스 감소 ^b	2	5	8
글루코오즈 증가	4	3	2
헤모글로빈 감소	3	1	6
a. 투여 후 발생한 실험실수치 이상으로, 등급은 DAIDS Ver 2.1을 따름 b. Cockcroft-Gault 식에 근거함			

5. 일반적 주의

1) 투여부위 반응 및 아나필락시스 반응을 포함한 과민증

투여부위 반응 및 아나필락시스 반응을 포함한 과민반응이 이 약 투여 중 또는 투여 후 나타날 수 있다. 증상 및 징후로 저혈압, 빈맥, 서맥, 호흡곤란, 쉼쉼거림, 혈관부종, 발진, 구역, 구토, 발한, 오한 등이 나타날 수 있다. 최대 120분까지의 느린 주입 속도가 이러한 증상 및 징후를 예방할 수 있을 것으로 생각된다. 임상적으로 유의한 과민반응의 증상 및 징후가 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중단하고 적절한 처치를 실시한다. 이 약 사용시 과민반응을 보인 환자에게는 이 약을 다시 투여해서는 안된다.

2) 간기능 수치 증가

아미노전이효소 증가가 건강한 성인 및 코로나19 환자를 대상으로 한 임상시험에서 관찰되었다.

간기능 검사를 이 약 투여 전과 투여기간 중 매일 실시하여야 한다.

투여 전 ALT값이 정상상한치의 5배 이상인 경우에는 이 약의 투여를 시작하지 않도록 하며, 다음의 경우에는 이 약의 투여를 중단한다.

· 투여 기간 중 ALT가 정상상한치의 5배 이상(ALT가 정상상한치의 5배 미만으로 회복되었을 때

이 약을 재개할 수 있음)

·ALT 상승과 함께 결합빌리루빈, ALP, INR의 상승이 동반되거나, 간염의 증상 또는 징후를 보이는 경우

ALT가 정상상한치의 5배 미만이라고 하더라도, 간장장애를 악화시킬 가능성이 있으므로, 유익성이 위해성을 상회하는 경우에만 투여한다.

3) 신장 독성

랫드와 원숭이를 이용한 비임상시험에서 중증의 신장독성이 관찰되었다. 신독성에 대한 작용기전은 명확히 밝혀지지 않았으나, 사람에서의 신독성 가능성을 배제할 수는 없다.

이 약은 SBECD를 함유하고 있다. 이 부형제는 신장으로 배설되며 신기능 장애 환자에서 이 성분이 축적되어 독성을 나타낼 수 있다.

이 약 투여 전 및 투여 기간 중 eGFR 검사를 실시하고, eGFR < 30 mL/min인 환자에게는 투여하지 않는다.

4) 히드록시클로로퀸(또는 클로로퀸)과의 병용투여

시험관내 시험에서 클로로퀸이 이 약의 세포 내 대사 및 항바이러스 활성을 저해하는 효과가 관찰되었다. 이 약과 히드록시클로로퀸(또는 클로로퀸)과의 병용투여는 권장되지 않는다.

5) 동성서맥(sinus bradycardia)

시판 후에 동성서맥이 보고되었으며, 대부분 마지막 투여 후 4일 이내 회복되었다.

6) 프로트롬빈 시간 연장

코로나19 환자를 대상으로 한 ACTT-1 시험에서 프로트롬빈 시간 또는 INR의 연장이 위약군에 비하여 더 빈번히 발생하였다. 출혈 사건 발생률에서는 군간 차이가 관찰되지 않았다. 임상적으로 필요한 경우, 이 약을 투여받는 동안 프로트롬빈 시간을 모니터링 한다.

6. 상호작용

1) 이 약에 대한 약물상호작용시험은 수행되지 않았다.

2) 이 약과 히드록시클로로퀸(또는 클로로퀸)과의 병용투여는 권장되지 않는다.(‘5. 일반적 주의’항 참고)

3) 시험관 내 시험 결과, 이 약은 CYP2C8, 2D6, 3A4의 기질이며 CYP3A4의 저해제이다. 또한, OATP1B1과 P-gp의 기질이며 OATP1B1, 1B3, BSEP, MRP4, NTCP의 저해제이다.

7. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부

이 약의 임신 중 노출에 대한 임상 자료는 없다. 임신 중에는 치료의 유익성이 임부 및 태아의

위해성을 상회하는 경우에만 이 약을 투여한다.

랫드 및 토끼를 이용한 배태자독성시험에서 이 약 20mg/kg(대사체의 AUC 기반으로 평가시 임상 권장용량의 4배 해당량) 투여시까지 독성이 관찰되지 않았다.

랫드를 이용한 수태능 및 초기배 발생시험에서 이 약 10mg/kg(대사체의 AUC 기반으로 평가시 임상 권장용량의 1.3배 해당량) 투여시, 황체수, 배아의 착상 및 생존 배아의 감소가 관찰되었다.

2) 수유부

사람에서 이 약이 모유를 통해 배출되는지 여부는 확인되지 않았다.

동물에서는 이 약을 투여받은 모체로부터 수유를 받은 새끼에서 이 약 및 대사체가 검출되었으며, 이는 이 약이 모유로 이행했기 때문일 가능성이 높다.

코로나19 바이러스 음성인 영아에게 발생할 수 있는 바이러스 전파와 이 약 투여로 인한 약물이 상반응을 고려하면, 영아가 모유 수유로부터 얻을 수 있는 발달 및 건강상의 이익은 산모에게 이 약의 임상적 필요성과 이 약 또는 산모의 기저 상태가 아기에게 미칠 수 있는 위해성과 함께 검토되어야 한다.

8. 소아 및 고령자에서의 투여

1) 소아

이 약은 12세 이상이고 40 kg 이상인 소아 환자에서 안전성 및 유효성이 평가되었다.

동정적 사용으로 39명의 12세 이상이고 40 kg 이상인 환자에게 이 약이 투여된 바 있으나, 이 환자들에 대한 임상자료는 제한적이다.

12세 미만이거나 40 kg 미만인 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

2) 고령자

이 약은 환자의 상태를 모니터링하면서 주의깊게 사용한다. 일반적으로 고령자는 간, 신장, 심장 등 생리기능이 저하되어 있고, 동반질환이나 기왕력이 더 빈번하다. 65세 이상의 환자에서 이 약의 약동학 정보는 확인되지 않았다.

9. 간장애 환자에서의 투여

간장애 환자에서의 약동학 정보는 없다. 간장애 환자에서 용량 조절 필요 여부는 확인되지 않았다.

간장애 환자에서는 유익성이 위해성을 상회하는 경우에만 투여하며, 간기능 검사를 이 약 투여 전과 투여기간 중 매일 실시하여야 한다.

10. 신장애 환자에서의 투여

신장애 환자에서의 약동학 정보는 없다. 잠재적 유익성이 위해성을 상회하지 않는 한, eGFR가 30

mL/min 미만인 환자에는 투여가 권장되지 않는다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여 경험은 없다. 과량투여시에는 활력징후 모니터링, 임상상태 관찰 등 일반적인 지지 요법을 실시한다. 이 약의 과량투여에 대한 해독제는 없다.

12. 적용상의 주의

이 약은 다른 약물과 동시에 투약해서는 안된다. 주사용생리식염수 이외의 다른 용액과의 적합성은 확인되지 않았다.

이 약은 보존제를 함유하지 않으므로 조제 후 사용되지 않았거나 남은 재구성 용액은 폐기하여야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 주사용 동결건조분말 : 재구성 후 바이알은 희석 용액 준비를 위해 즉시 사용한다.
- 2) 희석한 주입 용액: 준비된 주입 용액은 20~25℃에서 24시간, 2~8℃에서 48시간 안정하다.

14. 전문가용 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

렘데시비르는 뉴클레오시드 리보핵산(ribonucleic acid; RNA) 중합효소 억제제이다.

·렘데시비르는 아데노신 뉴클레오티드 전구약물로, 세포 내에서 대사되어 약리학적으로 활성인 뉴클레오시드 삼인산 대사체를 형성한다.

·렘데시비르 삼인산은 아데노신 삼인산(adenosine triphosphate, ATP)의 유사체로 작용한다. 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2) RNA 의존적 RNA 중합효소(RdRP; RNA dependant RNA Polymerase)에 의해 신생 RNA 사슬에 편입하기 위해 자연 ATP 기질과 경쟁하며, 이는 바이러스 RNA 복제 중 사슬 형성 종료를 지연시킨다.

·추가적인 작용기전으로 렘데시비르 삼인산은 뉴클레오티드 농도가 높을 때 발생하는 바이러스 중합효소의 read-through 결과로 바이러스 RNA의 주형에 혼입되어 RNA 합성을 억제할 수 있다. 바이러스 RNA의 주형에 렘데시비르 뉴클레오티드가 존재할 때, 상보적인 뉴클레오티드의 결합 효과가 감소되어 바이러스의 RNA 합성을 저해한다.

(2) 생체 외 항바이러스 활성

렘데시비르는 일차 인간 기도 상피(HAE) 세포에서 SARS-CoV-2의 임상 분리주에 대해 세포 배양 항바이러스 활성을 보였으며, 투여 후 48시간에 50% 유효 농도(EC50)는 9.9 nM이었다.

사람 폐 상피세포인 Calu-3 세포 및 A549-hACE2 세포에서는 투여 후 72 시간 및 48시간에

EC50는 280 nM alc 115 nM 이었다.

Vero 세포에서 SARS-CoV-2에 대한 렘데시비르의 EC50 값은 투여 후 24시간 시점에 137 nM, 48 시간 시점에 750 nM이었다.

RSV에 감염된 HEp-2세포에 임상 노출 농도의 렘데시비르와 클로로퀸인산염을 병용처리시, 렘데시비르의 항바이러스 활성은 클로로퀸인산염에 의해 용량 의존적으로 저해되었다. 클로로퀸인산염의 농도가 증가함에 따라 렘데시비르의 EC50가 증가하였고, A549-hACE2, HEp-2 및 인간 기도 상피세포에서 클로로퀸인산염의 농도가 증가함에 따라 렘데시비르 삼인산의 생성이 감소하였다.

(3) 내성

이 약의 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)에 대한 내성 발생과 관련된 임상 자료는 없다. 현재까지 이 약에 대한 세포 배양 코로나19 바이러스 내성 발생은 평가되지 않았다.

설치류 CoV 뮤린 간염 바이러스를 사용한 렘데시비르의 세포 배양 내성 프로파일링은 렘데시비르에 대해 5.6배 감소된 감수성을 부여하는 CoV 전반에 걸쳐 보존된 잔기에서 바이러스 RNA 의존적 RNA 중합효소의 2가지 치환(F476L 및 V553L)을 식별했다.

돌연변이 바이러스는 세포 배양에서 바이러스 적합성 감소를 보였고 SARS-CoV에 상응하는 치환(F480L 및 V557L)을 도입한 결과, 세포 배양에서 렘데시비르에 대한 감수성이 6배 감소했고 마우스 모델에서 SARS-CoV 발병기전이 약화되었다.

(4) 동물 모델에서의 치료 효과

이 약은 붉은털 원숭이 코로나19 감염 모델에서 항바이러스 활성을 보였다. 코로나19 바이러스 접종 12시간 후에 10 mg/kg를, 이후 1일 1회 5mg/kg를 IV bolus로 투여하였을 때, 위약군(부형제 투여군)에 비하여 호흡기 질환의 임상 징후, 폐 병리 및 육안적 폐 병변, 폐 바이러스 RNA 수치가 감소되었다.

2) 약동학적 정보

(1) 약동학 평가

렘데시비르와 대사체에 대한 약동학 파라미터는 다음 표 7과 같다. 건강한 성인에게 이 약을 반복투여하였을 때의 렘데시비르와 대사체에 대한 약동학 파라미터를 표 8에 제시하였다.

표 7. 렘데시비르와 대사체(GS-441524, GS-704277)의 약동학 특성

	렘데시비르	GS-441524	GS-704277
흡수			
Tmax(hr) ^a	0.67-0.68	1.51-2.00	0.75-0.75
분포			
인간 혈장단백 결합율(%)	88-93.6 ^b	2	1

혈액/혈장 비	0.68-1.0	1.19	0.56
배설			
t _{1/2} (hr) ^c	1	27	1.3
대사			
대사경로	CES1(80%) Cathepsin A(10%) CYP3A(10%)	-	HINT1
소실			
주요 소실 경로	대사	사구체 여과, active tubular secretion	대사
노배설율(%) ^d	10	49	2.9
변배설율(%) ^d	ND	0.5	ND
a 램데시비르를 30분간 IV inf.(GS-US-399-5505) b 두 건의 별도 시험에서 농도 의존적 단백결합의 근거는 확인되지 않음 c 중앙값(GS-US-399-4231) d 평균(GS-US-399-4231)			

표 8. 이 약 100 mg을 건강한 성인에게 반복 정맥투여시 램데시비르 및 대사체(GS-441524, GS-704277)의 약동학 파라미터

파라미터, 평균(CV%)	램데시비르	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/mL)	2229(19.2)	145(19.3)	246(33.9)
AUC(ng.hr/mL)	1585(16.6)	2229(18.4)	462(31.4)
C _{trough} (ng/mL)	ND	69.2(18.2)	ND
CV: 변동계수, ND: 불검출(투여 후 24 hr)			
a) 램데시비르는 30분간 IV inf.			

(2) 특수 환자군

① 소아 환자

소아에서의 램데시비르의 약동학 평가는 수행되지 않았다.

소아에 대한 권장 용법용량은 생리학적 약동학 모델을 근거로 한 시뮬레이션을 이용하여 결정되었다. 12세 이상이고 40 kg 이상인 소아에서 램데시비르 및 대사체의 정상상태에서의 농도는 건강한 성인에서 관찰된 것과 유사할 것으로 예측된다.

② 신장애

램데시비르의 약동학은 신장애 환자에서 평가되지 않았다.

③ 간장애

램데시비르의 약동학은 간장애 환자에서 평가되지 않았다.

(3) 약물상호작용

이 약을 이용한 약물상호작용 평가를 위한 임상시험은 수행되지 않았다.

시험관내 시험에서 램데시비르는 CYP3A4, OATP1B1과 P-gp의 기질이고, CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3, MATE1의 억제제였다.

GS-704277은 OATP1B1과 OATP1B3의 기질이었다.

3) 임상시험 정보

(1) NIAID ACTT-1 임상시험

코로나19 감염이 확인된 성인 입원환자의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 평행군 시험이 수행되었다(1,062명). 시험대상자들은 시험약 또는 위약을 1일 1회, 10일간 투여받았고, 제 1일에 200 mg을, 제2~10일에 100 mg을 IV inf. 으로 투여하였다. 시험대상자가 10일 전에 퇴원하는 경우 투여가 중단되었다.

이 시험에서는 SpO₂ 94% 이하, 호흡율 24회/분 이상, 산소치료 필요 또는 기계환기 필요한 환자가 중증으로 정의되었다.

다음 중 하나에 해당하는 환자가 참여 가능하였다: 방사선학적 침습, SpO₂ 94% 이하, 보조산소 필요, 기계환기 필요.

베이스라인에서의 시험대상자 특성은 다음과 같다: 평균 연령 59세(65세 이상 36%); 남성 64%; 백인 53%, 흑인 21%, 아시아인 13%, 히스패닉 또는 라틴계 24%; 경증/중등증 환자 105명. 전체 환자 중 중증 환자가 957명(전체 환자군의 90%), 285명(27%)이 기계환기 또는 ECMO를 필요로 하는 환자였다. 가장 빈번한 동반질환은 고혈압(51%), 비만(45%), 2형 당뇨병(31%)였고, 동반질환의 분포는 두 군에서 유사하였다.

1차 평가변수는 투여 후 29일 이내에 임상적 회복까지의 시간으로, 회복은 퇴원 또는 보조 산소가 요구되지 않고 더 이상 의학적 처치가 불필요한 입원으로 정의되었다. 회복까지의 시간은 시험군 10일, 위약군 15일(회복을 비 1.29; 95% CI 1.12, 1.49, $p < 0.001$)이었다. 회복까지의 시간 중 양값은 경증/중등증 환자(105명)에서 시험군 및 위약군에서 모두 5일이었고(회복을 비 1.22, 95% CI 0.82, 1.81), 중증 환자(957명)에서 시험군 11일, 위약군 18일(회복을 비 1.31; 95%CI 1.12, 1.52)였다.

주요 2차 평가변수는 15일째 8점 순위척도로 평가한 임상적 상태로, 다음 분류에 따라 평가되었다.

1. 비입원, 활동 제한 없음
2. 비입원, 활동 제한 및/또는 자가산소 필요
3. 입원, 산소치료 불필요, 의학적 처치 불필요

4. 입원, 산소치료 불필요, 의학적 처치 필요
5. 입원, 보조산소 필요
6. 입원, 비침습적 환기 또는 고유량 산소 필요
7. 입원, 침습적 기계환기 또는 ECMO
8. 사망

전반적으로 시험군에서 15일째 순위척도가 더 개선되었다(오즈비 1.54; 95%CI 1.25, 1.91). 29일까지의 사망률은 시험군 11%, 위약군 15%였다(HR 0.73; 95% CI 0.52, 1.03).

(2) GS-US-540-5773 임상시험

코로나19 확진자로 실내공기 조건에서 산소포화도 94% 이하이고 폐 침윤의 방사선학적 증거가 있는 12세 이상의 입원 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 다기관 임상시험에서 이 약 5일 투여(n=200)와 10일 투여(n=197) 요법을 비교하였다. 모든 대상자는 표준치료와 함께 첫째날 렘데시비르 200 mg를 투여받았고, 그 이후 100 mg을 1일 1회 투여받았다. 시험대상자가 퇴원하는 경우 투여가 중단되었다.

베이스라인에서의 시험대상자 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값 61세(범위 20~98세); 남성 64%; 백인 75%, 흑인 12%, 아시아인 12%, 히스페닉 또는 라틴계 22%; 기계환기 또는 ECMO가 요구되는 환자는 10일 투여군에 5%, 5일 투여군에 2%였고, 고유량 산소가 요구되는 환자는 10일 투여군에 30%, 5일 투여군에 25% 였다. 첫 투여 전 증상 발현기간 및 입원기간 중앙값은 두 군에서 유사하였다.

1차 평가변수는 14일째에 7점 순위척도로 평가한 임상적 상태로, 다음 분류에 따라 평가되었다.

1. 사망
2. 입원, 침습적 기계환기 또는 ECMO 필요
3. 입원, 비침습적 환기 또는 고유량 산소 필요
4. 입원, 저유량 산소 필요
5. 입원, 보조산소 불필요, 의학적 처치 필요
6. 입원, 보조산소 및 의학적 처치 불필요
7. 비입원

베이스라인에서의 차이를 보정하였을 때, 14일에서의 임상상태는 10일 투여군과 5일 투여군에서 유사하였다(임상상태 개선에 대한 오즈비 0.75; [95% CI 0.51, 1.12]). 베이스라인에서의 차이를 보정하였을 때, 회복을 비나 사망률에서도 5일 투여군과 10일 투여군에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 28일째 모든 원인에 의한 사망은 5일 투여군 및 10일 투여군에서 각각 12%

및 14%였다.

(3) GS-US-540-5774 임상시험

코로나19 확진자로 실내공기 조건에서 산소포화도 > 94%이고 폐 침윤의 방사선학적 증거가 있는 12세 이상의 입원 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 다기관 임상시험에서 이 약 5일 투여 (n=191), 10일 투여(n=193) 요법 및 표준치료(n=200)을 비교하였다. 모든 대상자는 표준치료와 함께 첫째날 렘데시비르 200 mg를 투여받았고, 그 이후 100 mg을 1일 1회 투여받았다. 시험대상자가 퇴원하는 경우 투여가 중단되었다.

베이스라인에서의 시험대상자 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값 57세(범위 12~95세); 남성 61%; 백인 61%, 흑인 19%, 아시아인 19%, 히스패닉 또는 라틴계 18%; 임상적 상태, 보조산소 상태, 첫 투여 전 증상 발현기간 및 입원기간 중앙값은 두 군에서 유사하였다.

1차 평가변수는 11일째에 7점 순위척도로 평가한 임상적 상태로, 다음 분류에 따라 평가되었다.

1. 사망
2. 입원, 침습적 기계환기 또는 ECMO 필요
3. 입원, 비침습적 환기 또는 고유량 산소 필요
4. 입원, 저유량 산소 필요
5. 입원, 보조산소 불필요, 의학적 처치 필요
6. 입원, 보조산소 및 의학적 처치 불필요
7. 비입원

11일에서의 임상상태는 5일 투여군에서 표준치료군에 비하여 개선되었다(임상상태 개선에 대한 오즈비 1.65; [95% CI 1.09, 2.48], $p=0.017$). 10일 투여군에서는 표준치료군과 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(베이스라인에서의 차이를 보정하였을 때, 회복율 비나 사망률에서도 5일 투여군과 10일 투여군에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(임상상태 개선에 대한 오즈비 1.31; [95% CI 0.88, 1.95], $p=0.18$). 28일째 모든 원인에 의한 사망은 모든 군에서 2% 이하였다.

4) 독성시험 정보

(1) 일반독성

수컷 붉은털 원숭이에게 7일 동안 5, 10, 20 mg/kg/일을 정맥내 투여(느린 볼루스)하였을 때 모든 용량 수준에서 평균 요소 질소 증가, 평균 크레아티닌 증가, 신세뇨관 위축, 호염기구증가, 원주를 야기했다.

이 약을 랫드에게 최대 4주간 IV(느린 볼루스) 투여시, 3 mg/kg/day 이상에서 신장 손상 및/또

는 기능장애가 관찰되었다.

랫드와 원숭이에서 관찰된 신장 관련 영향은 임상 권장 용량 노출보다 낮은 대사체(GS-441524) 노출에서 관찰되었다.

(2) 발암성 및 유전독성

이 약은 단기투여하는 약이므로 장기 투여에 따른 발암성시험은 수행되지 않았다.

이 약은 복귀돌연변이 시험, 사람 말초 혈액 림프구를 이용한 염색체 이상시험, 랫드의 소핵시험에서 유전독성이 확인되지 않았다.

(3) 수태능 장애

랫드를 대상으로 한 독성 시험 결과, 사람 권장용량 노출의 약 2배에 해당하는 주요 대사체(GS-441524) 농도에서 수컷 수태능에 미치는 영향은 없었다.

교미 전 14일과 수태 중 암컷 랫드에 이 약 10 mg/kg를 매일 정맥투여시, 황체, 착상 부위 수 및 생존 배아의 감소를 포함한 생식 독성이 관찰되었으며, 이 때, 주요 대사체(GS-441524)의 노출은 사람 권장용량 노출의 1.3배였다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온보관(1 - 30°C), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 램데시비르

등록번호 : 수205-19-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Cambrex Charles City, Inc, 1205 11th Street - Charles City,
IA 50616, USA

1.4 허가조건

○ (신약)

○ (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목

○ (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항 제1호

- (자료제출조건) 「약사법 제31조제12항, 제42조, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제6호제거목, 「의약품 품목허가·신고·심사규정」(식약처 고시) 제5조에 따른 자료 제출

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

(자문 안전명) 코로나19 치료제 변경허가 타당성 자문 (자문결과)
· 제출된 안전성·유효성 자료를 근거로 상정된 안전의 변경허가는 타당함 - 다만, 적용 대상(12세 이상이면서 40 kg 이상)에 대한 기술을 명확화 필요
· (추가 의견) 향후 동 변경허가로 인해 사용 제한이 우려되는 소아환자(12세 미만 또는 40kg 미만)에 대한 긴급사용승인 등 사용 지원방안 마련 필요

1.7 사전검토

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가 변경	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021-02-25	-	-	-	-
보완요청 일자	2021-04-29	2021-04-29	2021-04-29	-	-
보완접수 일자	2021-10-27	2021-10-27	2021-10-27	-	-
최종처리 일자	2022-01-07	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																		
		1	2														3				4				5				6		7	8	비 고			
			가							나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라				가	나	
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다				라	가	나
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	주2	
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																																				

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 허가 신청사항이 제출된 임상시험자료보다 넓어, 효능효과 및 용법용량을 시정함
- 전문가 자문회의(21.11.12) 및 중앙약사심의위원회(21.12.7.) 개최

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 베클루리주정맥주사용동결건조분말(렘데시비르)
- 약리작용에 따른 분류: 기타 화학요법제(629)
- 약리작용 기전 : RdRP 저해제로 바이러스 복제 억제
- 신청사항(효능효과)
 - SARS-CoV-2 감염. 임상시험에서 이 약이 사용된 대부분의 경우를 고려해 이 약은 SARS-CoV-2에 감염되고 폐렴이 있는 환자에 사용되어야 한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 2020.5.2. 미국 FDA에서 긴급사용승인(EUA)되었고, 2020.5.6. PMDA 특례승인, 2020.7.3. EMA에서 조건부 허가된 바 있음. 우리나라에서는 2020.6.3. 특례수입, 2020.7.24. 조건부 허가됨.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 코로나바이러스감염증-19
 - 감염시 발열, 기침, 숨가쁨, 호흡곤란 및 기타 호흡기 증상을 나타내며, 중증인 경우에는 폐렴, 중증의 급성 호흡기 증후군, 신부전 및 사망을 초래함
 - 대부분은 경증에서 중등증에 해당하나, 약 15%의 환자에서 보조산소 치료가 필요한 중증으로 진행하고 5%는 호흡부전, 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 패혈증, 패혈성 쇼크, 혈전색전증, 급성 신장장애 및 심장장애를 포함한 다기관 기능부전의 합병증을 유발하는 위중한 상태로 진행됨
 - 위험인자로 고령, 당뇨, 고혈압, 심장질환, 만성 폐질환, 암 등이 있으며, 섬막, 뇌염, 초조, 뇌졸중, 수막뇌염, 후각 또는 미각 이상 등 신경정신과적 증상을 포함하는 것으로 알려짐

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

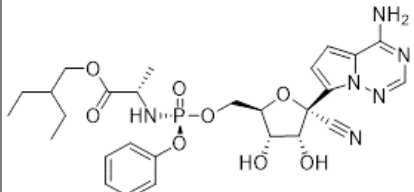
- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
렘데시비르	Remdesivir	$C_{27}H_{35}N_6O_8P$ (MW 602.6)	

2.1.2. 원료의약품 시험항목

☒ 성상 ☒ 확인시험 시정치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 잔류용매시험 ☐ 중금속 ☒ 기타) ☒ 건조감량/강열감량/수분 ☐ 강열잔분/회분/산불용성회분 ☐ 특수시험 ☒ 기타시험 ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 설포부틸에테르-베타-사이클로텍스트린 나트륨, 염산, 수산화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	이중 PE 백	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

- 가속시험(온도, 습도, 광): 제출 (수용액 상태에서의 시험조건-광, 온도, pH 등 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	유리바이알	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH	고무마개	

- 가속시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간:
- 밀봉용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 24개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(36개월) 설정 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

Table 2. Overview of Remdesivir Toxicology Program

Study Type	Study Number	Concentration or Dose (mg/kg/day)	GLP Status	Tabulated Summary
Repeat-Dose Toxicity				
Non-Pivotal Studies				
1-week IV study in Rhesus Monkeys	TX-399-2021	0, 5, 10, 20	Non-GLP	2.6.7.6
Pivotal Studies				
2-Week IV study in Rats	TX-399-2003	0, 0, 5, 20, 50	GLP	2.6.7.7.1
4-week IV study in Rats	TX-399-2016	0, 1, 3, 10	GLP	2.6.7.7.2
2-Week IV study in Cynomolgus Monkeys	TX-399-2004	0, 0, 1, 3, 10	GLP	2.6.7.7.3
4-week IV study in Cynomolgus Monkeys	TX-399-2017	0, 1, 3, 10	GLP	2.6.7.7.4
Genotoxicity				
In Vitro Studies				
Bacterial reverse mutation assay	TX-399-2005	5 – 5000 µg/plate	GLP	2.6.7.8.1
In Vitro Cytogenetics	TX-399-2006	Without S9: 3 h: 117 - 171 µg/mL 24 h: 41.2 - 84.0 µg/mL With S9: 3 h: 120 - 245 µg/mL	GLP	2.6.7.8.2
In Vivo Studies				
Rat bone marrow micronucleus	TX-399-2003	0, 0, 5, 20, 50	GLP	2.6.7.9.1
Other Toxicity Studies				
Mechanistic Studies				
Human 3D Liver Tissue (GS-5734 and Metabolites GS-704277, and GS-441524)	TX-399-3022	GS-5734: 0.3 - 7.5 µM; GS-704277: 0.3 - 3 µM; GS-441524: 0.3 - 3 µM	Non-GLP	2.6.7.16
Rat, Monkey, and Human Hepatocytes (GS-5734 and Metabolites GS-704277, and GS-441524)	PC-399-2027	GS-5734: 30-0.12 µM GS-704277: 100-0.4 µM GS-441524: 300-1.2 µM	Non-GLP	2.6.7.16
Impurities				
2-Week impurity qualification IV study in Cynomolgus Monkeys	TX-399-2015	0, 0, 5, 5, 10, 10, 10	GLP	2.6.7.16
Bacterial reverse mutation assay with GS-709200	TX-399-2020	5 – 5000 µg/plate	GLP	2.6.7.16
Other Studies				
1-Week IV study in Rats	TX-399-2009	0, 0, 20, 50	Non-GLP	2.6.7.16
1-Week IV study in Rabbits	TX-399-2010	0, 5, 15, 50	Non-GLP	2.6.7.16
1-Week SC study in Mice	TX-399-2019	10, 50	Non-GLP	2.6.7.16
1-Week IM study in Cynomolgus monkeys with GS-466547	TX-399-2001	0, 2.5, 7.5, 15	Non-GLP	2.6.7.16
Hemolytic Potential and Plasma Compatibility (Rat, Monkey and Human whole blood and plasma)	TX-399-2008	0, 1, 3, 10 mg/mL	GLP	2.6.7.16

4.2. 독성시험자료 개별 요약

- 반복투여독성시험
 - 랫드 4주 반복독성 : 표적기관 신장
 - 임상증상: BUN, 크레아티닌 증가, urine creatinine ratio: total protein , NAG, cystatin C, beta-2-microglobulin, kidney injury molecule-1(KIM-1), urine sodium potassium, chloride 증가 등이 관찰되었고, 3 mg/kg/day이상 투여군에서 용량 비례적으로 관찰됨
 - 신피질에서 현미경적 소견: spectrum of degenerative, necrotic, and regenerative changes of the renal tubular epithelium in the cortex
 - 50 mg/kg/day 투여군(2주)에서 관찰된 이상반응은 4주 회복기간 동안 Hemoglobin, Hematocrit 감소(M), cholesterol 감소(F), urine Cl 배설 증가(F), 뇨단백 증가(M)를 제외하고는 대부분 회복
 - 원숭이 4주 반복독성
 - 10mg/kg/day 투여군에서 콜레스테롤 감소가 관찰되었으나 경증으로 회복됨
 - NOAEL 10 mg/kg/day
- 유전독성 음성
- 생식발생독성
 - 생식능 NOAEL 3(F), 10(M) mg/kg/day
 - * 10mg/kg/day 투여군에서 난소, 자궁, 골반, 난관 중량 감소, 황체수의 유의적 감소
 - 최기형성 음성(태자독성 NOEL 랫드 및 토끼 모두 20 mg/kg/day)
 - 출생전후 및 모체기능시험: NOAEL 10mg/kg/day
- 기타독성
 - 국소내성시험은 반복투여독성시험에서 수행한 주사부위 독성평가로 같음(음성)
 - 용혈성시험 음성
 - 신장독성의 원인 탐색을 위해 OAT와 렘데시비르, GS-441524, GS-704277의 상호작용 평가
 - 랫드의 OAT3 발현으로 인해 GS-704277의 세포독성이 약 15배 증가(OAT3 발현시 GS-443902의 세포내 축적이 증가되어 GS-704277의 노출이 증가됨)
 - 랫드의 OAT1, 사람의 OAT1, OAT3 발현시에는 GS-704277의 세포독성이 2배 미만의 증가를 보임
 - 따라서, 비임상시험에서 관찰된 신장독성은 GS-704277로 인한 것인데 GS-704277은 사람 OAT의 기질이 아니므로 사람에서 GS-704277의 신장 축적에 의한 독성은 동물시험에 비하여 낮을 것으로 유추됨
- 첨가제(SBECD) 독성
 - SBECD(12%, pH 3.5±0.1) 투여시 신장에서 diffuse tubule cell vacuolation, focal/multifocal tubule cell hypertrophy 현미경적 소견이 관찰되었으나 임상적 의미는 없다고 판단
 - 베타덱스설포부틸에테르나트륨(sulphobutyl Ether β-cyclodextrin sodium; SBECD) : 해당 부형제를 포함하여 독성시험을 수행(단회, 반복, 생식, 기타독성)하였고 FDA 홈페이지에서 SBECD의 주사제 사용례(용액 40%, 동결건조분말 27%)가 확인됨

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성 표적기관 신장: NOAEL(4주)은 랫드 3 mg/kg/day, 원숭이 10 mg/kg/day
- 동 규정 제28조제2항에 따라 독성, 약리 면제 가능

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 작용기전
 - 렘데시비르는 monophosphate nucleoside analog인 GS-441524를 세포 내로 전달하고, GS-441524는 세포 내에서 활성체인 GS-443902(nucleoside triphosphate form)로 빠르게 전환
 - GS-443902가 ATP 유사체로 작용하여 RNA-dependent RNA polymerase를 선택적으로 억제

5.2. 효력시험

- in vitro
 - HAE cell에서 EC_{50} 0.0099 μ M
- in vivo
 - 붉은털 원숭이에서 코로나19 감염 12시간 후 렘데시비르 10 mg/kg을 투여하고 이후 5 mg/kg를 1일 1회 총 6일간 투여하였을 때 임상증상 및 폐침습이 감소됨

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- CNS
 - Irwin 테스트 음성: 0, 5, 20, 50 mg/kg의 렘데시비르를 IV inj.(slow bolus)
- 순환기계
 - hERG assay: IC_{20} 및 IC_{50} 은 각각 7.5 및 28.9 μ M(200mg 투여시 C_{max} 기준 각 6배 및 26배)
 - 원숭이를 이용한 텔레메트리시험에서 음성(NOEL 10 mg/kg; 200mg 투여시 C_{max} 기준 2.5배)
- 호흡기계
 - 랫드에서 20, 50mg/kg 투여시 호흡률이 각 21 및 27% 증가
 - NOEL 5 mg/kg(200mg 투여시 C_{max} 기준 2배)

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 흡수·배설
 - IV 단회투여

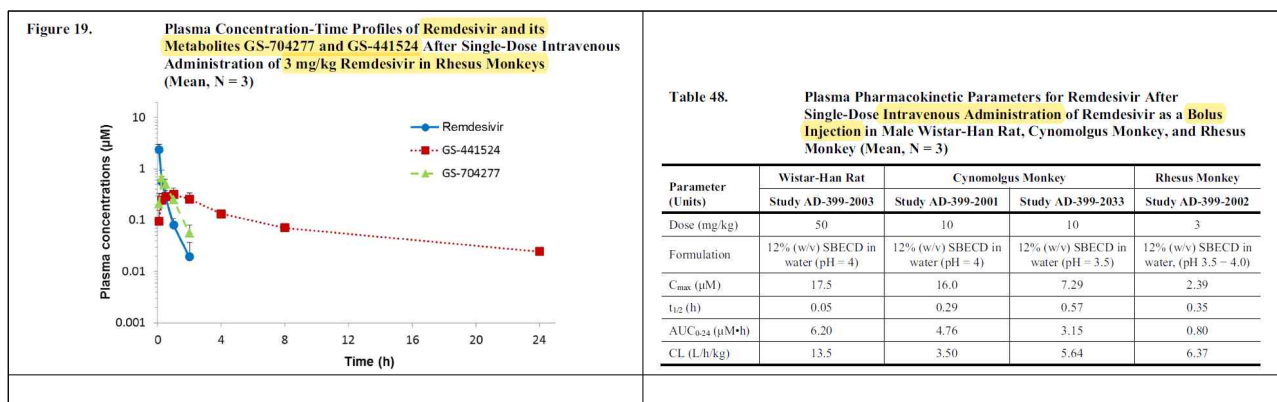


Table 49. Plasma Pharmacokinetic Parameters for the Metabolite GS-704277 After Single-Dose Intravenous Administration of Remdesivir as a Bolus Injection in Male Wistar-Han Rat, Cynomolgus Monkey, and Rhesus Monkey (Mean, N = 3)				
Parameter (Units)	Wistar-Han Rat	Cynomolgus Monkey		Rhesus Monkey
	Study AD-399-2003	Study AD-399-2001	Study AD-399-2033	Study AD-399-2002
Dose (mg/kg)	50	10	10	3
Formulation	12% (w/v) SBECD in water (pH = 4)	12% (w/v) SBECD in water (pH = 4)	12% (w/v) SBECD in water (pH = 3.5)	12% (w/v) SBECD in water, (pH 3.5 – 4.0)
T _{max} (h)	0.48	0.08	0.39	0.33
C _{max} (μM)	40.6	3.43	0.80	0.71
t _{1/2} (h)	0.25	0.84	1.30	3.59
AUC ₀₋₂₄ (μM•h)	25.1	2.73	1.36	0.84

Table 50. Plasma Pharmacokinetic Parameters for the Metabolite GS-441524 After Single-Dose Intravenous Administration of Remdesivir as a Bolus Injection in Male Wistar-Han Rat, Cynomolgus Monkey, and Rhesus Monkey (Mean, N = 3)				
Parameter (Units)	Wistar-Han Rat	Cynomolgus Monkey		Rhesus Monkey
	Study AD-399-2003	Study AD-399-2001	Study AD-399-2033	Study AD-399-2002
Dose (mg/kg)	50	10	10	3
Formulation	12% (w/v) SBECD in water (pH = 4)	12% (w/v) SBECD in water (pH = 4)	12% (w/v) SBECD in water (pH = 3.5)	12% (w/v) SBECD in water, (pH 3.5 – 4.0)
T _{max} (h)	1.25	1.33	2.08	0.50
C _{max} (μM)	7.82	1.15	0.68	0.33
t _{1/2} (h)	6.21	7.16	6.42	8.71
AUC ₀₋₂₄ (μM•h)	63.7	8.23	7.02	2.11

- IV 반복투여 : 5mg/kg를 7일간 IV slow bolus inj. 또는 30분간 IV inf.

Table 49. Plasma Pharmacokinetic Parameters of Remdesivir and its Metabolites on Day 1 Following Intravenous Administration of 5 mg/kg Remdesivir as a Bolus Injection in Rhesus Monkeys (Mean ± SD, N = 8)					Table 51. Plasma Pharmacokinetic Parameters of Remdesivir and its Metabolites on Day 1 Following Intravenous Administration of 5 mg/kg Remdesivir as a 30-Minute Infusion in Rhesus Monkeys (Mean ± SD, N = 8)				
Parameter (Units)	Analyte				Parameter (Units)	Analyte			
	Remdesivir	GS-704277	GS-441524			Remdesivir	GS-704277	GS-441524	
C _{max} (μM)	4.35 ± 0.53	0.656 ± 0.172	0.601 ± 0.137		C _{max} (μM)	6.07 ± 0.66	0.373 ± 0.057	0.436 ± 0.096	
T _{max} (h)	0.083 ± 0	0.083 ± 0	0.38 ± 0.13		T _{max} (h)	0.28 ± 0.08	0.48 ± 0	0.91 ± 0.13	
AUC ₀₋₂₄ (μM·h)	0.928 ± 0.148	0.416 ± 0.109	3.09 ± 0.88		AUC ₀₋₂₄ (μM·h)	2.46 ± 0.40	0.310 ± 0.077	2.87 ± 0.67	
t _{1/2} (h)	0.33 ± 0.03	0.40 ± 0.10	6.23 ± 0.60		t _{1/2} (h)	0.31 ± 0.05	0.38 ± 0.07	7.34 ± 1.90	
CL (L/h/kg)	9.05 ± 1.37	NA	NA		CL (L/h/kg)	3.43 ± 5.65	NA	NA	
NA = not applicable					NA = not applicable				
Table 50. Plasma Pharmacokinetic Parameters of Remdesivir and its Metabolites on Day 7 Following Daily Intravenous Administration of 5 mg/kg Remdesivir as a Bolus Injection in Rhesus Monkeys (Mean ± SD, N = 8)					Table 52. Plasma Pharmacokinetic Parameters of Remdesivir and its Metabolites on Day 7 Following Intravenous Administration of 5 mg/kg Remdesivir as a 30-Minute Infusion in Rhesus Monkeys (Mean ± SD, N = 8)				
Parameter (Units)	Analyte				Parameter (Units)	Analyte			
	Remdesivir	GS-704277	GS-441524			Remdesivir	GS-704277	GS-441524	
C _{max} (μM)	5.11 ± 1.44	0.665 ± 0.097	0.663 ± 0.161		C _{max} (μM)	5.56 ± 0.65	0.350 ± 0.041	0.481 ± 0.124	
T _{max} (h)	0.083 ± 0	0.10 ± 0.06	0.44 ± 0.12		T _{max} (h)	0.25 ± 0	0.48 ± 0	0.83 ± 0.19	
AUC ₀₋₂₄ (μM·h)	1.15 ± 0.29	0.463 ± 0.102	4.26 ± 1.24		AUC ₀₋₂₄ (μM·h)	2.37 ± 0.38	0.323 ± 0.061	3.64 ± 0.82	
t _{1/2} (h)	0.38 ± 0.02	0.44 ± 0.08	7.41 ± 0.90		t _{1/2} (h)	0.50 ± 0.10	0.51 ± 0.09	7.58 ± 0.88	
CL (L/h/kg)	7.58 ± 2.04	NA	NA		CL (L/h/kg)	3.57 ± 0.62	NA	NA	
NA = not applicable					NA = not applicable				

• 분포

- 모체는 중등도의 혈장단백결합율을 가짐(사람 혈장에서 free fraction 12.1%), GS-704277과 GS-441524sms 매우 낮은 결합율을 보임(free fraction 85~127%)
- 랫드를 이용한 QWBA 연구(10mg/kg/day, IV)
 - kidney cortex, kidney, kidney medulla, liver, cecum, urinary bladder, arterial wall, skin에 많이 분포
 - testes에서는 적은 양이지만 렘데시비르가 분포하였고, 멜라닌에는 결합하지 않음
- 원숭이를 이용한 QWBA 연구(10mg/kg/day, IV)
 - 투여 후 4시간에 GI track을 제외하고 가장 높은 분포를 보인 곳은 gall bladder, kidney, liver, prostate gland, salivary gland, pancreas, seminal vesicle
 - 투여 168시간 후에도 대부분의 조직에서 방사능이 측정되었고, 간과 신장에서 높게 나타남

• 대사

- esterase 활성이 높은 설치류의 혈장에서는 불안정(랫드 혈장 중 반감기 ≤ 0.9분)하였으나, 비설치류에서는 안정(사람 및 개 혈장 중 반감기 각각 68.5분 및 630분)
- 종에 관계없이 intestinal extract에서는 중등도(반감기 40.3~114.1분)의 안정성을 보였으나, hepatic extract에서는 불안정(반감기 < 3.9분)

- 배설
 - SD 랫드에 방사선 표지된 램테시비르 10 mg/kg을 IV 투여시 48 hr 후 대부분 배설. intact 랫드에서 168 hr 후 투여량의 63.0%와 27.8%가 각각 뇨와 변으로 배설(총 회수율 95.1%)되었고, BDC 랫드에서는 168 hr 후 뇨, 담즙, 변으로 각각 63.4%, 22.7%, 3.26%가 배설됨(총 회수율 95.3%)
 - 원숭이에서는 10 mg/kg 투여시 168 hr gn 뇨와 변에서 각각 33.6%, 25.6% 회수됨(총 회수율 78.8%)
- 약물 상호작용시험
 - 램테시비르
 - CYP2C8, 2D6, 3A4(CYP3A4 대사율은 심바스타틴의 42.1%), OATP1B1, P-gp의 기질
 - CYP1A2, 2B6 유도, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MRP3, NTCP 유도
 - GS-441524, GS-704277
 - CYP 효소를 유도하지 않으며, 효소 및 수송체 유도 가능성을 보이지 않음
 - BSEP, MRP2, MRP4, NTCP 수송체를 유도하지 않음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 램테시비르는 GS-443902로 전환되는 GS-441524의 전구체로서, GS-443902가 RNA-dependent RNA polymerase를 선택적으로 억제하여 바이러스 복제를 억제함
- 코로나19 바이러스에 대하여 효력을 입증하였고, SAS-CoV, MERS-CoV, human CoV OC43 등 사람에서 병원성을 가지는 베타코로나바이러스에서도 효력을 입증함
- 안전성약리시험에서 최대 투여량까지 CNS(50mg/kg), 심혈관계(10mg/kg)에서 이상징후는 관찰되지 않음. 랫드에서 20mg/kg 이상 투여시 약 20%의 호흡률 증가
- 원숭이에서 반복투여시(7일, IV inj.) 축적은 관찰되지 않았고, GS-441524의 AUC는 slow bolus(1~2분)와 30분 inf.에서 유사하게 나타남
 - 임상약리시험: 모체의 혈장 반감기는 약 1hr, GS-441524의 혈장 반감기는 약 24.3h [GS-US-399-5505], 단회투여 용량증량시험에서 모체 및 GS-441524의 노출은 3~225mg 범위에서 용량 비례적으로 증가[GS-US-399-1812]
- 램테시비르는 CYP2C8, 2D6, 3A4의 기질이며 CYP1A2, 2B6, OATP1B1, 1B3, BSEP, MRP3, NTCP를 유도하나, 램테시비르가 esterase에 의해 빠르게 대사되므로 약물상호작용 가능성은 높지 않다고 판단됨
- 동 규정 제28조제2항에 따라 독성, 약리 면제 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- PMDA 허가당시 제출자료증명

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Healthy Subject PK and Initial Tolerability	GS-US-399-1812	• To evaluate the safety and tolerability of single-ascending IV doses of RDV (solution formulation or lyophilized formulation) compared with placebo in healthy participants • To evaluate the PK of RDV and its metabolites, GS-704277 and/or GS-441524, following single ascending IV doses of RDV in healthy participants	Phase 1, blinded, randomized, placebo-controlled, first-in-human, single-ascending dose study	• Cohort 1: RDV 3 mg or placebo solution formulation over 2 hours as an IV infusion • Cohort 2: RDV 10 mg or placebo solution formulation over 2 hours as an IV infusion • Cohort 3: RDV 30 mg or placebo solution formulation over 2 hours as an IV infusion • Cohort 4: RDV 75 mg or placebo solution formulation over 2 hours as an IV infusion • Cohort 5: RDV 150 mg or placebo solution formulation over 2 hours as an IV infusion • Cohort 6: RDV 225 mg solution formulation or placebo over 2 hours as an IV infusion • Cohort 7: RDV 75 mg or placebo lyophilized formulation over 2 hours as an IV infusion • Cohort 8: RDV 150 mg or placebo lyophilized formulation over 2 hours as an IV infusion • Cohort 9: RDV 75 mg or placebo lyophilized formulation over 30 minutes as an IV infusion	1 day	Enrolled: 96 Completed: 96	Healthy adults	Study completed; Final CSR
Healthy Subject PK and Initial Tolerability	GS-US-399-1954	• To evaluate the safety and tolerability of multiple IV doses of RDV compared with placebo • To evaluate the PK of RDV and its metabolites following multiple IV doses of RDV	Phase 1, blinded, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study	• Cohort 1: IV RDV 150 mg or placebo administered, QD • Cohort 2: IV RDV 150 mg or placebo administered, QD	Cohort 1: 7 days Cohort 2: 14 days	Enrolled: 24 Completed: 22	Healthy adults	Study completed; Final CSR
Healthy Subject PK and Initial Tolerability	GS-US-399-4231	To determine the mass balance of remdesivir following administration of a single, IV dose of radiolabeled [¹⁴ C]-RDV	Phase 1, single-center, open-label, mass balance study	Single dose of RDV 150 mg containing a mixture of both unlabeled and radiolabeled [¹⁴ C]-RDV administered via IV infusion over 0.5 hour on the morning of Day 1	1 day	Enrolled: 8 Completed: 8	Healthy male adults	Study completed; Final CSR
Healthy Subject PK and Initial Tolerability	GS-US-399-5505	• To evaluate the safety and tolerability of multiple IV doses of RDV compared with placebo • To evaluate the PK of RDV and its metabolites following multiple IV doses of RDV	Phase 1, blinded, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study	• Cohort 1: IV RDV 200 mg or placebo administered QD for the first day, followed by IV RDV 100 mg or placebo administered QD, for 4 days • Cohort 2: IV RDV 200 mg or placebo administered, QD for the first day, followed by IV RDV 100 mg or placebo administered QD for 9 days • Cohort 3 (optional): IV RDV 200 mg or placebo administered QD for the first day, followed by IV RDV 100 mg or placebo administered QD for up to 13 days. Cohort 3 was not enrolled	Cohort 1: 5 days Cohort 2: 10 days Cohort 3: up to 14 days (not enrolled)	Enrolled: 36 Completed: 30	Healthy adults	Study completed; Final CSR

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Compassionate Use Data	IN-US-540-5755	To provide RDV for single-patient compassionate use for the treatment of COVID-19	Single-patient compassionate use	Single loading dose of IV RDV 200 mg on Day 1 followed by QD maintenance doses of IV RDV 100 mg for up to 9 days	Up to 10 days	163	Patients with PCR confirmed COVID-19 who were hospitalized with substantial clinical symptoms where the benefits of treatment with an investigational agent outweighed the risks	Study ongoing; Interim 1 Summary Report
Uncontrolled Clinical Studies	GS-US-540-5773	To evaluate the efficacy of 2 RDV regimens with respect to clinical status assessed by a 7-point ordinal scale on Day 14	Phase 3, randomized study	Part A - Treatment Group 1: continued SOC therapy together with IV RDV 200 mg on Day 1 followed by IV RDV 100 mg on Days 2, 3, 4, and 5 - Treatment Group 2: continued SOC therapy together with IV RDV 200 mg on Day 1 followed by IV RDV 100 mg on Days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10 Part B - Mechanically Ventilated Treatment Group: continued SOC therapy together with IV RDV 200 mg on Day 1 followed by IV RDV 100 mg on Days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10 - Extension Treatment Group: continued SOC therapy together with IV RDV 200 mg on Day 1 followed by IV RDV on Days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10 unless the 5-day dosing regimen used in Treatment Group 1 of Part A is selected	Part A: - Treatment Group 1: 5 days - Treatment Group 2: 10 days Part B - Mechanically Ventilated Treatment Group: 10 days - Extension Treatment Group: either 5 or 10 days	Randomized: 401 Completed: 332	Adults with confirmed severe COVID-19	Study ongoing; Interim (Final Part A) CSR
Uncontrolled Clinical Studies	GS-US-540-5774	To evaluate the efficacy of 2 RDV regimens compared with SOC, with respect to clinical status assessed by a 7-point ordinal scale on Day 11	Phase 3, open-label, randomized, multicenter study	Part A - Treatment Group 1: continued SOC therapy together with IV RDV 200 mg on Day 1 followed by IV RDV 100 mg on Days 2, 3, 4, and 5 - Treatment Group 2: continued SOC therapy together with IV RDV 200 mg on Day 1 followed by IV RDV 100 mg on Days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10 - Treatment Group 3: continued SOC therapy Part B - Extension Treatment Group: continued SOC therapy together with IV RDV 200 mg on Day 1 followed by IV RDV on Days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10 unless the 5-day dosing regimen used in Treatment Group 1 of Part A is selected	Up to 10 days	Randomized: 596 Completed: 228	Adults with confirmed moderate COVID-19	Study ongoing; Interim 1 (Part A Day 11) CSR
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	CO-US-540-5776 (ACTT-1)	To evaluate the safety and efficacy of novel therapeutic agents in hospitalized adults diagnosed with COVID-19	Phase 3, multicenter, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled study	Single loading dose of IV RDV 200 mg on Day 1, followed by QD maintenance doses of IV RDV 100 mg for the duration of the hospitalization for up to 10 days	Up to 10 days	Randomized: 1062 Completed: 774	Hospitalized adults with COVID-19	Study ongoing; Preliminary CSR
Active Controlled Study for Ebola Virus Disease	CO-US-399-5366 (PALM)	To assess the safety and effectiveness of 4 drugs for people with Ebola virus	Phase 2/3, multicenter, multi outbreak, randomized, controlled study	- ZMapp group: SOC therapy together with IV ZMapp 50 mg/kg every third day beginning on Day 1 - RDV group: SOC therapy together with a loading dose of IV RDV 200 mg on Day 1 (adjusted for body weight in pediatric participants) followed by QD maintenance doses of IV RDV 100 mg (in adults, adjusted for body weight in pediatric participants) starting on Day 2 and for 9 or 13 days. - MAB114 group: SOC therapy together with IV MAB114 50 mg/kg IV on Day 1 administered as a single infusion - REGN-EB3 group: SOC therapy together with IV REGN-EB3 150 mg/kg on Day 1 administered as a single infusion	Up to 13 days	Enrolled: 681 Included in the primary analysis: 673	Participants of any age, including pregnant women, with RT-PCR confirmed Ebola who did not receive other investigational agents (except experimental vaccines)	RDV group stopped; {Mulangu 2019}

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Uncontrolled Clinical Studies	CO-US-540-5758	To assess time to clinical improvement up to Day 28, defined as time from randomization to the point of a decline of 2 levels on a 6-point ordinal scale of clinical status	Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study	IV RDV 200 mg or placebo on Day 1, followed by IV RDV 100 mg or placebo on Days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10	10 days	Enrolled: 237 ITT population: 236	Adults admitted to hospital with RT-PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection and radiologically confirmed pneumonia	Study completed; {Wang 2020}

ACTT = Adaptive COVID-19 Treatment Trial; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CSR = clinical study report; ITT = intent-to-treat; IV = intravenous; MAb114 = single human monoclonal antibody derived from an Ebola survivor; PCR = polymerase chain reaction; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; RDV = remdesivir (GS-5734™); REGN-EB3 = a coformulated mixture of 3 human IgG1 monoclonal antibodies; RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SOC = standard of care; ZMapp = triple monoclonal antibody agent
Completed = number of subjects who completed the study

6.3. 생물약제학시험

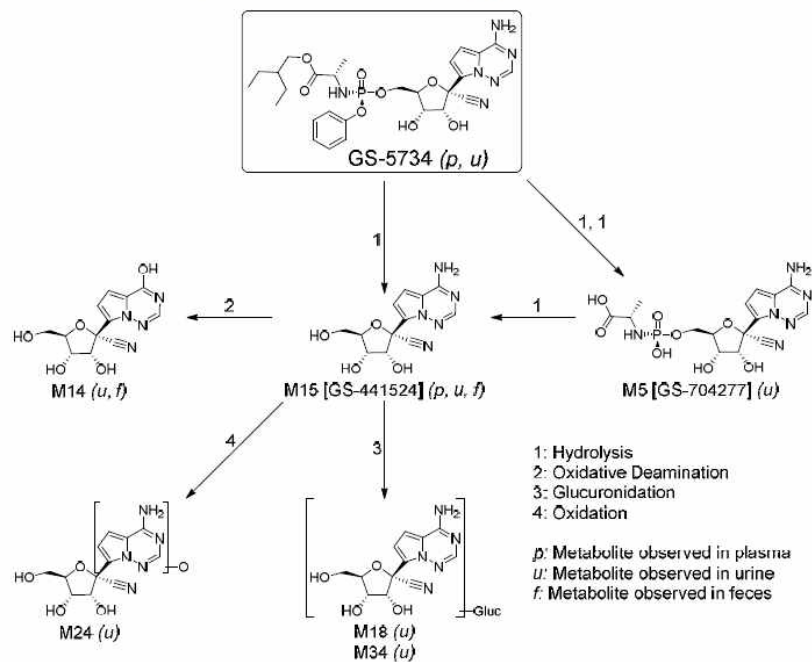
- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- [GS-US-399-1812] 건강한 성인에서 안전성, 내약성 및 약동학 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 단회투여 용량증량시험
 - 램데시비르 액제 3 ~ 225 mg을 공복시 2 hr IV inf. 또는 동결건조 제제 75 및 150 mg을 공복시 2 hr 또는 0.5 hr IV inf.
 - 225 mg 투여까지 내약성이 확인됨. G3 이상의 이상반응, SAE, 투여 중단을 야기한 AE는 보고되지 않았고, 1명 이상에서 보고된 이상반응은 변비로 시험약 투여군 중 3명에서 보고됨
 - ALT, AST 증가 또는 신장독성 관련 이상은 관찰되지 않음
 - 약동학
 - 액제를 2 hr IV inf. 하였을 때 3 ~ 225 mg 범위에서 선형적 PK 양상을 보임
 - 동결건조 제제를 2 hr IV inf. 하였을 때 노출은 액제 투여시와 유사함
 - 동결건조 제제 75mg을 0.5 hr IV inf. 하였을 때 GS-443902의 PBMC 노출은 150 mg을 2 hr IV inf. 하였을 때와 유사함
- [GS-US-399-1954] 건강한 성인에서 안전성, 내약성 및 약동학 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 반복투여시험
 - 램데시비르 액제 150 mg을 7일(코호트 1) 또는 14일(코호트 2) 동안 1 hr IV inf.
 - 전반적으로 내약성이 좋음. G3 이상의 이상반응, SAE는 보고되지 않았고, 시험군에서 이상반응(구토)로 인한 시험 중단 1명 발생
 - ALT 증가(8명, 50%), AST 증가(7명, 88%), 프로트롬빈 시간 연장(7명, 88%)
 - 신장독성 관련 이상은 관찰되지 않음
 - PK 양상: 반복투여시 램데시비르는 축적되지 않으나, 대사체인 GS-441524 및 GS-704277은 약 1.9배로 축적됨
- [GS-US-399-5505] 건강한 성인에서 안전성, 내약성 및 약동학 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 반복투여시험
 - 램데시비르 동결건조 제제를 5일(코호트 1) 또는 10일(코호트 2) 동안 0.5 hr IV inf.
 - D1: 200 mg, D2~5 또는 D2~10: 100 mg

- 전반적으로 내약성이 좋음. G3 이상의 이상반응, SAE는 보고되지 않았고, 시험군에서 이상반응(코호트 1: 구역, 정맥염)로 인한 시험 중단 1명 발생
 - ALT 증가(코호트 2: 9/20명, 45%), AST 증가(코호트 1: 1/9명, 11.1%, 코호트 2: 4/20명, 20.0%)
 - G1의 INR 연장이 다수 보고되었으나(위약 포함) 대부분 F/U 기간 중 회복
 - 신장독성 관련 이상은 관찰되지 않음
- PK 양상: 5일 투여시와 10일 투여시의 PK 양상은 유사함
- [GS-US-399-4231] 건강한 남성에서 렘데시비르의 흡수, 분포, 대사, 배설 시험
 - 렘데시비르 150 mg(방사선 표지된 렘데시비르 1.2 mg 포함)을 0.5 hr IV inf.
 - 방사능 평가
 - 총 회수율 > 92%: 뇨 74.2%, 변 18.1%
 - 뇨 중 미변화체는 10.3%로 낮고, GS-441524가 48.6%로 높음
 - 혈액/혈장 비: 0.68(0.25 hr), 1.0(5 hr), 1.1(48 hr)
 - 대사경로

Figure 10. GS-US-399-4231: Proposed Biotransformation Pathways for Metabolism of Remdesivir in Humans



Source: Appendix 16.1.10

6.5. 유효성 및 안전성

- 임상시험성적에 관한 자료 :총 6건(코로나19 5편, 에볼라 1편)

Studies/Programs in Individuals with COVID-19			
CO-US-540-5776 (ACTT-1) ^a	Completed part of a Phase 3, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate available investigational treatments for COVID-19, including RDV (sponsored by NIAID)	CO-US-540-5776 Final CSR; {Beigel 2020a, Beigel 2020b}	m2.7.3, Section 2.1.1
GS-US-540-5773	Completed, Phase 3, randomized, open-label, multicenter study conducted in 2 parts: Part A, a randomized, open-label, multicenter part; Part B, a 2-group, multicenter study (sponsored by Gilead)	GS-US-540-5773 Interim (Final Part A) CSR and Final (Part B) CSR {Goldman 2020}	m2.7.3, Section 2.1.2
GS-US-540-5774	Completed, Phase 3, randomized, open-label, multicenter study conducted in 2 parts: Part A, a randomized, open-label, multicenter part; Part B, a single-group, multicenter study (sponsored by Gilead)	GS-US-540-5774 Interim 2 (Final Part A) CSR and Final (Part B) CSR; {Spinner 2020}	m2.7.3, Section 2.1.3
IN-US-540-5755 ^b	Ongoing adult single-patient compassionate use program (sponsored by Gilead)	IN-US-540-5755 Interim 1 Summary Report	m2.7.3, Section 2.2.2.1
IN-US-540-5755 ^b	Ongoing pediatric single-patient compassionate use program (sponsored by Gilead)	IN-US-540-5755 Interim 2 Summary Report	m2.7.3, Section 2.2.2.2
CO-US-540-5758	Completed, Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study in China to evaluate the efficacy and safety of RDV in hospitalized adult patients with severe COVID-19 (sponsored by investigator)	{Wang 2020}	m2.7.3, Section 2.2.1
Study in Participants with Ebola Virus Disease			
CO-US-399-5366 (PALM)	Phase 2/3, open-label, randomized, parallel-group study to assess the safety and efficacy of investigational treatments, including RDV (RDV arm completed)	{Mulangu 2019}	m2.7.4, Section 1.2.2.1

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- [GS-US-540-5776; ACTT-1] 코로나19로 인한 입원환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험(NIAID 임상)
- [GS-US-540-5773] 중증 코로나19 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개, 평행군 시험
- [GS-US-540-5774] 중등증 코로나19 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개, 평행군 시험

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [GS-US-540-5776; ACTT-1] 코로나19로 인한 입원환자를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험(2020.2.21.~5.21.)

1) 시험대상자

- 선정기준: 코로나19 감염환자로서 다음 중 하나에 해당하는 자(방사선학적 소견, 산소포화도 94% 이하, 보조산소 필요, 기계환기 필요)
- 총 1062명 무작위배정, 1025명 완료, 이 중 957명(90.1%)가 중증 환자에 해당
- * 중증 환자: 기계환기 또는 보조산소 또는 산소포화도 94% 이하 또는 호흡수 24회/분 이상

- 인구학적 정보

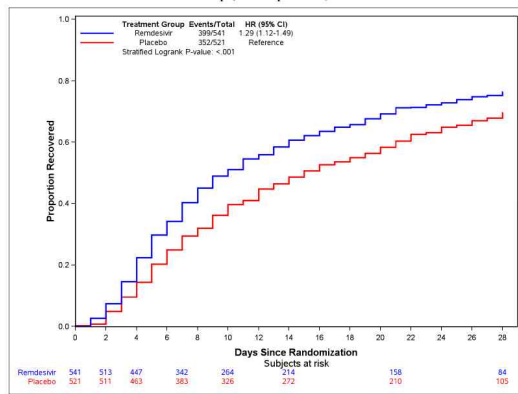
- 남성 64%, 연령 평균 58.9세, BMI 60.6
- 지리적 특성: 북아메리카 847명(80%), 유럽 163명(15%), 아시아 52명(5%)
- 아시아인은 총 135/1062명(13%) 포함: 시험군 79/541명(15%), 대조군 56/521명(11%)
- 순위척도: 4점 138명(13%; 시험군 75명, 대조군 63명), 5점 435명(41%; 시험군 232명, 대조군 203명)
6점 193명(18%; 시험군 95명, 대조군 98명), 7점 285명(27%; 시험군 131명, 대조군 154명)

2) 유효성

- 1차 평가변수인 임상적 개선(recovery)까지의 시간 단축(시험군 10일 vs 대조군 15일, $p < 0.001$)

* 다음 중 하나에 해당하는 경우를 Recovery로 정의: ① 보조산소 및 의학적 치료가 요구되지 않는 입원 ② 활동의 제한 및/또는 자가 산소가 필요한 퇴원 ③ 활동의 제한이 없는 퇴원(8점 순위척도 3점 이하)

Figure 3. CO-US-540-5776: Kaplan-Meier Curves of Time to Recovery by Treatment Group (ITT Population)



Source: Section 15.1, Figure 2

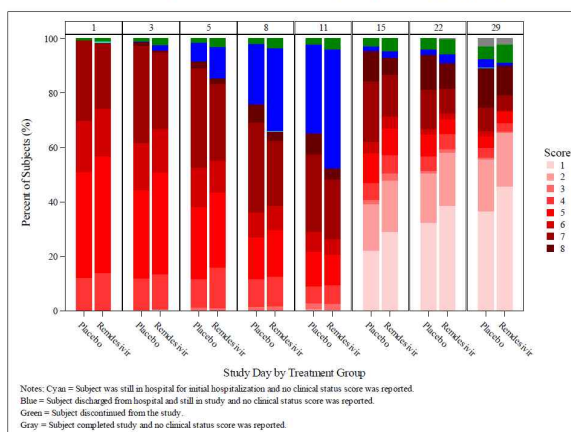
- 주요 2차 평가변수

- 순위척도 개선에 대한 오즈비 1.6(95% CI 1.3, 1.9; $p < 0.001$)로 시험군에서 위약대비 유의적 개선을 보임
- 순위척도 개선까지의 시간(일)

	시험군	대조군	HR	p값
1점 이상 개선	7.0(6.0, 8.0)	9.0(8.0, 11.0)	1.23(1.08, 1.41)	0.002
2점 이상 개선	11.0(10.0, 13.0)	14.0(13.0, 15.0)	1.29(1.12, 1.48)	< 0.001

· 순위척도 분포

Figure 13: Distribution of Clinical Status Scores By Day by Treatment Group - ITT Population



- D15에서의 사망률은 시험군에서 유의적으로 감소하였고(HR 0.55; 95% CI 0.36, 0.83; $p=0.004$), D29에서도 감소양상을 보임(HR 0.73; 95% CI 0.52, 1.02; $p=0.066$)

3) 안전성

- 이상반응 양상 및 발생율은 두 군에서 유사하였고, 시험군에서 가장 빈번한 이상반응은 GFR 감소, Hg 감소, 림프구 감소였으며, 5% 이상에서 보고된 SAE는 호흡부전임
- 간기능 관련 이상반응은 주로 실험실 검사치 이상이었고, 시험군에서 SAE 및 시험 중단을 야기한 이상반응은 보고되지 않음. 간효소 상승이 보고되었고, 이는 hepatic tropism으로 설명될 수 있음
- 급성 신장장애가 가장 흔한 신기능 관련 이상반응으로 두 군에서 유사한 비율로 투여 중단을 야기하였으나, 급성 신장장애는 코로나19 환자에서 5~28% 범위로 빈번하게 발생하는 것으로 알려져 있음
- 가장 빈번하게 보고된 G3 이상의 실험실 검사수치 이상: 크레아티닌 청소율 감소, Hg 감소

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- [GS-US-540-5773] 중증 코로나19 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 공개, 평행군 시험

1) 시험대상자

- 선정기준: 코로나19 폐렴 입원환자(18세 이상 성인 또는 12세 이상 18세 미만이고 40 kg 이상인 청소년, 산소포화도 94%이하이거나 보조산소가 필요한 환자)
- Part A: 총 401명 무작위배정, 397명 임상약 투여(5일: 201명, 10일: 200명)
- Part B: 총 4,490명 모집, 4,441명 임상약 투여(침습적 기계환기 844명, 연장군 3,597명)

2) 유효성(Part A)

- 1차 평가변수(D14에서 임상적 상태 개선): 군간 중증도 차이를 보정한 경우, 5일 투여군 대비 10일 투여군의 순위척도 개선에 대한 오즈비는 0.75(95% CI: 0.507, 1.115, p=0.1563)로 군간 차이가 없음. 베이스라인을 보정하지 않은 경우 오즈비 0.67(95% CI: 0.458, 0.976, p=0.0368)로 5일 투여군에서 개선율이 더 높게 나타남
- 5일 투여군에서 군간 사망률은 더 낮고, 퇴원율은 더 높음. 입원기간에는 차이 없음

3) 안전성

- 이상반응 발생률: (Part A) 5일 투여군 71.5%, 10일 투여군 75.1% (Part B) 기계환기군 84.7%, 연장군 61.7%
- 빈번하게 보고된 이상반응

(Part A)

Table 23. GS-US-540-5773: Adverse Events by Preferred Term Reported for $\geq 5\%$ of Participants in Either Treatment Group (Safety Analysis Set)

	RDV 5 Days (N=200)	RDV 10 Days (N=197)	Total (N=397)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent AE	143 (71.5%)	148 (75.1%)	291 (73.3%)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent AE by Preferred Term			
Nausea	20 (10.0%)	17 (8.6%)	37 (9.3%)
Acute respiratory failure	12 (6.0%)	21 (10.7%)	33 (8.3%)
Constipation	13 (6.5%)	13 (6.6%)	26 (6.5%)
Alanine aminotransferase increased	10 (5.0%)	15 (7.6%)	25 (6.3%)
Respiratory failure	8 (4.0%)	15 (7.6%)	23 (5.8%)
Hypokalaemia	10 (5.0%)	12 (6.1%)	22 (5.5%)
Aspartate aminotransferase increased	8 (4.0%)	13 (6.6%)	21 (5.3%)
Hypotension	9 (4.5%)	12 (6.1%)	21 (5.3%)
Insomnia	10 (5.0%)	11 (5.6%)	21 (5.3%)
Acute kidney injury	4 (2.0%)	16 (8.1%)	20 (5.0%)
Corona virus infection	9 (4.5%)	10 (5.1%)	19 (4.8%)
Diarrhoea	10 (5.0%)	9 (4.6%)	19 (4.8%)

Adverse events were coded using MedDRA 22.1.
Preferred terms are presented by descending order of the total frequencies.
Multiple AEs were counted only once per subject per preferred term.
Source: Table 15.11.2.1.3 v9.4 Output file: t-ae-ot-otdf 27MAY2020:16:12

(Part B)

Table 17. GS-US-540-5773: Adverse Events by Preferred Term Reported for $\geq 5\%$ of Participants in Either Treatment Group (Expanded RDV-Treated Analysis Set)

	Mechanically Ventilated Group (N=844)	Extension Group (N=3597)	Total (N=4441)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	715 (84.7%)	2219 (61.7%)	2934 (66.1%)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event by Preferred Term			
Respiratory failure	74 (8.8%)	296 (8.2%)	370 (8.3%)
Hypotension	121 (14.3%)	216 (6.0%)	337 (7.6%)
Acute kidney injury	155 (18.4%)	177 (4.9%)	332 (7.5%)
Constipation	78 (9.2%)	237 (6.6%)	315 (7.1%)
Hypokalaemia	78 (9.2%)	190 (5.3%)	268 (6.0%)
Nausea	28 (3.3%)	220 (6.1%)	248 (5.6%)
Alanine aminotransferase increased	54 (6.4%)	167 (4.6%)	221 (5.0%)
Anaemia	91 (10.8%)	113 (3.1%)	204 (4.6%)
Aspartate aminotransferase increased	67 (7.9%)	128 (3.6%)	195 (4.4%)
Diarrhoea	54 (6.4%)	128 (3.6%)	182 (4.1%)
Pyrexia	68 (8.1%)	105 (2.9%)	173 (3.9%)
Hypertension	93 (11.0%)	68 (1.9%)	161 (3.6%)
Hyperglycaemia	62 (7.3%)	93 (2.6%)	155 (3.5%)
Hyponatraemia	93 (11.0%)	60 (1.7%)	153 (3.4%)
Transaminases increased	46 (5.5%)	96 (2.7%)	142 (3.2%)
Pneumonia	54 (6.4%)	71 (2.0%)	125 (2.8%)
Agitation	74 (8.8%)	47 (1.3%)	121 (2.7%)
Atrial fibrillation	49 (5.8%)	65 (1.8%)	114 (2.6%)
Deep vein thrombosis	56 (6.6%)	58 (1.6%)	114 (2.6%)
Delirium	62 (7.3%)	40 (1.1%)	102 (2.3%)
Leukocytosis	47 (5.6%)	43 (1.2%)	90 (2.0%)

Adverse events were coded using MedDRA 22.1.
Preferred terms are presented by descending order of the total frequencies.
Multiple AEs were counted only once per participant per preferred term.
Source: Table 15.11.2.1.3

- [GS-US-540-5774] 중등증 코로나19 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 공개, 평행군 시험

1) 시험대상자

- 선정기준: 코로나19 폐렴 입원환자(18세 이상 성인 또는 12세 이상 18세 미만이고 40 kg 이상인 청소년, 산소포화도 94%미만인 환자)
- Part A: 총 596명 무작위배정, 384명 임상시험용의약품 투여(5일: 191명, 10일: 193명) 및 SOC 200명 참여, 533명 완료(5일: 179명, 10일: 176명, SOC: 178명)
 - 중증도에 따른 층화 무작위배정이 계획되지 않아 베이스라인에서 순위척도에 대한 군간 차이가 나타남(10일 투여군과 SOC군)
- Part B: 총 517명 모집, 503명 임상약 투여, 159명 완료

2) 유효성(Part A)

- 1차 평가변수(D11에서 임상적 상태 개선): 5일 투여군에서는 SOC 대비 오즈비가 1.65(95% CI: 1.092, 2.483, $p=0.0174$)로 렘데시비르 투여군에서 개선된 효과를 보였고, 10일 투여군에서는 오즈비 1.31(95% CI: 0.880, 1.952, $p=0.1826$)로 개선 경향을 보임. 단, D14에서의 임상적 상태 개선에 대한 오즈비는 5일 투여군 및 10일 투여군 모두 SOC 투여군에 비하여 개선됨을 확인
- 사망률은 모든 군에서 유사하고, 퇴원율은 렘데시비르 투여군에서 더 높음

3) 안전성

- 이상반응 발생률: (Part A) 5일 투여군 51.3%, 10일 투여군 58.5%, 대조군 46.5% (Part B) 56.1%
- 빈번하게 보고된 이상반응

(Part A)

Table 22. GS-US-540-5774: Adverse Events by Preferred Term Reported for $\geq 2\%$ of Participants in Any Treatment Group (Safety Analysis Set)

	RDV 5 Days (N = 191)	RDV 10 Days (N = 193)	SOC (N = 200)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	98 (51.3%)	113 (58.5%)	93 (46.5%)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event by Preferred Term			
Nausea	19 (9.9%)	18 (9.3%)	6 (3.0%)
Diarhoea	12 (6.3%)	10 (5.2%)	14 (7.0%)
Hypokalaemia	10 (5.2%)	13 (6.7%)	4 (2.0%)
Headache	10 (5.2%)	10 (5.2%)	5 (2.5%)
Constipation	8 (4.2%)	5 (2.6%)	9 (4.5%)
Alanine aminotransferase increased	8 (4.2%)	7 (3.6%)	5 (2.5%)
Phlebitis	7 (3.7%)	7 (3.6%)	5 (2.5%)
Insomnia	7 (3.7%)	3 (1.6%)	7 (3.5%)
Pyrexia	2 (1.0%)	8 (4.1%)	7 (3.5%)
Rash	7 (3.7%)	4 (2.1%)	6 (3.0%)
Aspartate aminotransferase increased	5 (2.6%)	6 (3.1%)	5 (2.5%)
Hypotension	6 (3.1%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)
Vomiting	5 (2.6%)	5 (2.6%)	3 (1.5%)
Hypertransaminasaemia	3 (1.6%)	6 (3.1%)	3 (1.5%)
Hypocalcaemia	6 (3.1%)	6 (3.1%)	0
Anaemia	3 (1.6%)	3 (1.6%)	4 (2.0%)
Dyspnoea	4 (2.1%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)
Acute respiratory failure	1 (0.5%)	2 (1.0%)	5 (2.5%)
Chest pain	1 (0.5%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)
Cough	2 (1.0%)	1 (0.5%)	5 (2.5%)
Transaminases increased	3 (1.6%)	4 (2.1%)	0

Adverse events were coded using MedDRA 22.1.
Preferred terms are presented by descending order of the total frequencies.
Multiple AEs were counted only once per subject per preferred term.
Source: Table 15.11.2.1.3

(Part B)

Table 15. GS-US-540-5774: Adverse Events by Preferred Term Reported for $\geq 2\%$ of Participants in Any Treatment Group (Expanded RDV-Treated Analysis Set)

	Extension Treatment Group (N = 503)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	282 (56.1%)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event by Preferred Term	
Nausea	41 (8.2%)
Diarhoea	28 (5.6%)
Headache	27 (5.4%)
Constipation	26 (5.2%)
Pyrexia	24 (4.8%)
Hypokalaemia	23 (4.6%)
Alanine aminotransferase increased	18 (3.6%)
Aspartate aminotransferase increased	16 (3.2%)
Transaminases increased	16 (3.2%)
Phlebitis	13 (2.6%)
Vomiting	13 (2.6%)
Anxiety	12 (2.4%)
Insomnia	12 (2.4%)
Hyperglycaemia	11 (2.2%)
Urinary tract infection	11 (2.2%)
Asthenia	10 (2.0%)
Rash	10 (2.0%)

Adverse events were coded using MedDRA 22.1.
Preferred terms are presented by descending order of the total frequencies.
Multiple AEs were counted only once per participant per preferred term.
Source: Table 15.11.2.1.3

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- [IN-US-540-5755] Summary of single-patient compassionate use : Remdesivir for the treatment of selected coronavirus infection single patient protocol(interim 1, 2020.4.14.) *동정적 사용

1) 유효성

- 임상적 개선

Table 3. IN-US-540-5755: Clinical Improvement by Country Subgroup and Baseline Oxygen Support Status – All Patients (Compassionate Use Analysis Set)

	Italy			Outside Italy			All Countries		
	Invasive (N = 48)	Non- invasive (N = 35)	Overall (N = 84)	Invasive (N = 56)	Non- invasive (N = 23)	Overall (N = 79)	Invasive (N = 104)	Non- invasive (N = 58)	Overall (N = 163)
Any clinical improvement	11 (22.9%)	19 (54.3%)	30 (35.7%)	27 (48.2%)	20 (87.0%)	47 (59.5%)	38 (36.5%)	39 (67.2%)	77 (47.2%)
≥ 2-point clinical improvement	7 (14.6%)	17 (48.6%)	25 (29.8%)	23 (41.1%)	19 (82.6%)	42 (53.2%)	30 (28.8%)	36 (62.1%)	67 (41.1%)
Hospital discharge	5 (10.4%)	17 (48.6%)	23 (27.4%)	7 (12.5%)	19 (82.6%)	26 (32.9%)	12 (11.5%)	36 (62.1%)	49 (30.1%)

ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; eCRF = electronic case report form; NIPPV = noninvasive positive pressure ventilation; PDT = Pacific Daylight Time; RDV = remdesivir (GS-5734™)

Patient 45633 (Italy) had no record on oxygen support status at baseline or postbaseline, and hence was excluded from the analysis by baseline oxygen support status.

Compassionate Use Analysis Set included all patients who received the first dose of RDV on or prior to 14 March 2020, per data entered in eCRFs as of 27 March 2020 10:00 AM PDT.

Two-point clinical improvement was defined as improvement of ≥ 2 points (from baseline) on the ordinal scale (defined in the Statistical Analysis Specification [Appendix 7]) or live discharge from the hospital, whichever came first.

Any clinical improvement was defined as improvement of ≥ 1 points (from baseline) on the ordinal scale (defined in the Statistical Analysis Specification [Appendix 7]) or live discharge from the hospital, whichever came first. The following were considered no change for this analysis: NIPPV to high-flow oxygen and ECMO to invasive mechanical ventilation.

Source: Table 5.2 to Table 5.4 and Table 6.1.2 to Table 6.1.4

2) 안전성

- 이상반응 발생률 50.3%
- 빈번한 이상반응 및 SAE

Table 10. IN-US-540-5755: Treatment-Emergent Adverse Events Reported in ≥ 2% of Patients Overall by Baseline Oxygen Support Status – All Patients (Compassionate Use Analysis Set)

	Invasive (N = 104)	Noninvasive (N = 58)	Overall (N = 163)
Investigations	21 (20.2%)	7 (12.1%)	28 (17.2%)
Transaminases increased	5 (4.8%)	3 (5.2%)	8 (4.9%)
Alanine aminotransferase increased	3 (2.9%)	2 (3.4%)	5 (3.1%)
Aspartate aminotransferase increased	3 (2.9%)	2 (3.4%)	5 (3.1%)
Hepatic enzyme increased	3 (2.9%)	2 (3.4%)	5 (3.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	18 (17.3%)	5 (8.6%)	23 (14.1%)
Respiratory failure	10 (9.6%)	1 (1.7%)	11 (6.7%)
Acute respiratory distress syndrome	4 (3.8%)	1 (1.7%)	5 (3.1%)
Infections and infestations	16 (15.4%)	3 (5.2%)	19 (11.7%)
Corona virus infection	6 (5.8%)	1 (1.7%)	7 (4.3%)
Septic shock	3 (2.9%)	1 (1.7%)	4 (2.5%)
Renal and urinary disorders	16 (15.4%)	2 (3.4%)	18 (11.0%)
Acute kidney injury	7 (6.7%)	1 (1.7%)	8 (4.9%)
Renal failure	4 (3.8%)	1 (1.7%)	5 (3.1%)
Renal impairment	5 (4.8%)	0	5 (3.1%)
Gastrointestinal disorders	2 (1.9%)	10 (17.2%)	12 (7.4%)
Diarrhoea	1 (1.0%)	6 (10.3%)	7 (4.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (7.7%)	4 (6.9%)	12 (7.4%)
Rash	3 (2.9%)	2 (3.4%)	5 (3.1%)
Vascular disorders	9 (8.7%)	2 (3.4%)	11 (6.7%)
Hypotension	7 (6.7%)	1 (1.7%)	8 (4.9%)
General disorders and administration site conditions	7 (6.7%)	3 (5.2%)	10 (6.1%)
Multiple organ dysfunction syndrome	5 (4.8%)	0	5 (3.1%)
Pyrexia	2 (1.9%)	2 (3.4%)	4 (2.5%)

AE = adverse event; eCRF = electronic case report form; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;

PDT = Pacific Daylight Time; RDV = remdesivir (GS-5734™); TEAE = treatment-emergent adverse event

Patient 45633 (Italy) had no record on oxygen support status at baseline or postbaseline, and hence was excluded from the analysis by baseline oxygen support status.

Compassionate Use Analysis Set included all patients who received the first dose of RDV on or prior to 14 March 2020, per data entered in eCRFs as of 27 March 2020 10:00 AM PDT.

Treatment-emergent AEs were coded using MedDRA 22.1.

System organ classes are presented by descending order of the total frequencies, and preferred terms within the system organ class are presented by descending order of the total frequencies.

Multiple TEAEs were counted only once per patient for each system organ class and preferred term, respectively.

Source: Table 7.2.4

Table 11. IN-US-540-5755: Treatment-Emergent Serious Adverse Events Reported in ≥ 2 Patients Overall by Baseline Oxygen Support Status – All Patients (Compassionate Use Analysis Set)

	Invasive (N = 104)	Noninvasive (N = 58)	Overall (N = 163)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (12.5%)	5 (8.6%)	18 (11.0%)
Respiratory failure	9 (8.7%)	1 (1.7%)	10 (6.1%)
Acute respiratory distress syndrome	2 (1.9%)	1 (1.7%)	3 (1.8%)
Respiratory distress	0	2 (3.4%)	2 (1.2%)
Infections and infestations	10 (9.6%)	2 (3.4%)	12 (7.4%)
Corona virus infection	5 (4.8%)	0	5 (3.1%)
Septic shock	2 (1.9%)	1 (1.7%)	3 (1.8%)
Pneumonia	2 (1.9%)	0	2 (1.2%)
Sepsis	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (1.2%)
Renal and urinary disorders	7 (6.7%)	1 (1.7%)	8 (4.9%)
Acute kidney injury	6 (5.8%)	0	6 (3.7%)
Renal failure	3 (2.9%)	1 (1.7%)	4 (2.5%)
Vascular disorders	6 (5.8%)	0	6 (3.7%)
Hypotension	6 (5.8%)	0	6 (3.7%)
General disorders and administration site conditions	5 (4.8%)	0	5 (3.1%)
Multiple organ dysfunction syndrome	3 (2.9%)	0	3 (1.8%)

eCRF = electronic case report form; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PDT = Pacific Daylight Time;

RDV = remdesivir (GS-5734™); SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent serious adverse event

Patient 45633 (Italy) had no record on oxygen support status at baseline or postbaseline, and hence was excluded from the analysis by baseline oxygen support status.

Compassionate Use Analysis Set included all patients who received the first dose of RDV on or prior to 14 March 2020, per data entered in eCRFs as of 27 March 2020 10:00 AM PDT.

Treatment-emergent SAEs were coded using MedDRA 22.1.

System organ classes are presented by descending order of the total frequencies, and preferred terms within the system organ class are presented by descending order of the total frequencies.

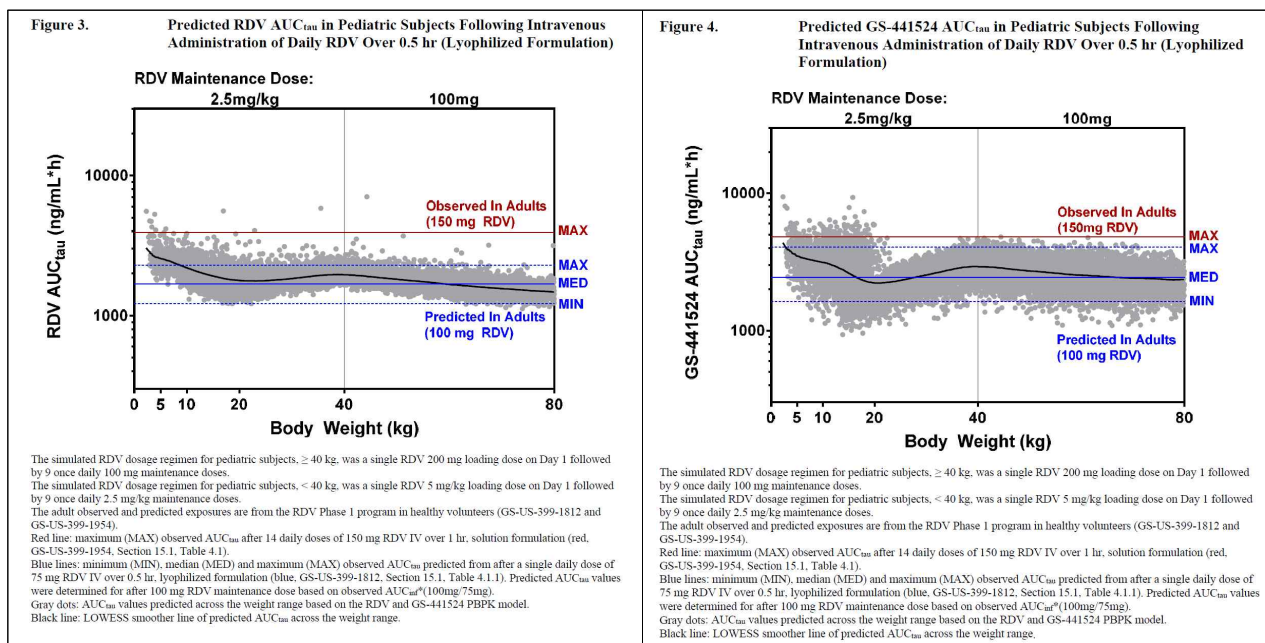
Multiple TEAEs were counted only once per patient for each system organ class and preferred term, respectively.

Source: Table 7.3.4

- [CO-US-540-5758] 중증 코로나19 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험
 - 렘데시비르(D1 200 mg → D2~10 100 mg): 위약 = 2:1 무작위배정
 - 총 237명(시험군 158명, 대조군 79명) 무작위배정, 233명(시험군 155명, 대조군 78명) 완료
 - 1차 평가변수인 D28에서의 임상적 개선(6점 순위척도 2점 이상의 개선)까지의 시간에서 유의적인 차이를 보이지 않음(시험군 21일 vs 대조군 23일, HR 1.27; 95% CI 0.89, 1.80)
 - 28일까지의 사망률도 두 군에서 유사하게 관찰됨(시험군 14% vs 대조군 13%)
- * 환자 감소로 시험대상자 모집이 어려워 조기중단, power 58%

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- Remdesivir(GS-5734) Nucleoside Inhibitor for the treatment of Ebola Virus Disease(EVD) Module 1.11.3 - PBPK Modeling and Simulation Methods and Results for Remdesivir Dosing Regimen(2018.11.21.)
 - 건강한 성인에게 렘데시비르 75mg을 30분간 IV inf.한 결과[GS-US-399-1812]를 바탕으로 렘데시비르와 그 대사체 GS-441524의 AUC_{tau}에 대한 PBPK 모델 개발
 - 개발된 모델을 바탕으로 소아에서의 렘데시비르와 GS-441524의 정상상태 노출 예측시, 40 kg 이상인 소아의 경우 성인과 노출도가 유사하며 40 kg 미만인 경우에는 체중에 따른 투여(D1 5mg/kg → D2~10 2.5 mg/kg)가 적절함



6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- Pregnancy Report for IN-US-540-5755 and GS-US-540-5821(2020.10.23.) 제출

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 중등증~중증 코로나19 입원 환자에 대한 유효성 입증
 - ACTT-1 시험에서 코로나19 입원환자에서 렘데시비르 10일 투여가 임상적 개선까지의 시간을 위약대비 단축시켰음
 - ACTT-1 시험에서의 시험대상자는 대부분 중증 환자였으나, 5774 임상시험에서 중등증 환자에 대한 렘데시비르의 유효성을 확인함

- 특수환자군
 - 핵심 임상시험 미포함
 - 임부 및 수유부, 중증 신장애평자 및 말기신장애 환자($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min}$, 투석환자 포함), 간장애 환자($\text{AST, ALT} > 5 \times \text{ULN}$)는 포함되지 않음
 - 소아: 핵심 임상시험에는 포함되지 않았으나, 비핵심 임상시험에서 12세 이상의 소아를 포함
 - 고령자(65세 이상) 총 384명(36%) 참여

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출된 핵심 임상시험에서 보고된 SAE나 3등급 이상의 이상반응의 경우, 대부분 대조군과 유사하였음
- 반복투여독성시험에서 확인된 독성표적기관은 신장이며, 부형제로 사용되는 베타텍스셀포부틸에테르나트륨도 신장으로 배설되어 신기능 장애 환자에서 축적될 수 있음
- 1상 임상시험에서 간수치 증가가 관찰됨
- 임상시험의 선정제외기준 고려 시, 안전성 정보가 결여된 집단
 - 소아, 임부 및 수유부, 신장애 환자($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$), 간장애 환자($\text{ALT, AST} > 5 \times \text{ULN}$)

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 램데시비르의 치료효과는 3편의 3상 임상시험(ACIT-1, GS-US-540-5773, CO-US-540-5774)에서 확인됨
- 핵심 임상시험(ACIT-1)에서 임상적 개선까지의 시간을 단축시켰음. 핵심 임상시험의 시험대상자는 다음 중 하나 이상에 해당하는 입원 환자임: ① 방사선허적 침습 ② 실내공기에서 산소포화도 94% 이하 ③ 보조산소 치료 필요 ④ 호흡율 ≥ 24 회/분
- 제출된 ACIT-1 및 5773, 5774 임상시험자료를 검토한 결과
 - 5774 임상시험 결과에 따라 코로나19 폐렴으로 인한 입원 환자(중등증 포함)에서도 램데시비르의 치료효과가 인정되므로, ACIT-1의 시험대상자 전체로 대상 환자를 확대하고, 12세 미만, 40 kg 미만 소아에 대한 임상시험자료가 제출되지 않았으므로 대상 연령은 임상시험에 근거하여 성인 및 12세 이상이고 40kg 이상인 소아로 제한하도록 함(전문가 자문회의 및 중앙약사심의위원회 결과)
 - * 최초허가시에는 ACIT-1에 대한 문헌과 해외 긴급사용승인사항을 근거로 하여, 소아를 포함하여 중증 환자에 대하여 허가됨
 - 침습적 기계 환기/체외막산소요법(ECMO) 환자의 경우에는 5773 임상시험에 참여한 환자 수는 적으나, 환자의 상태를 관찰하며 투여 지속/중단 여부를 결정하게 되는 임상 현장에서 변경사항이 실제 투여에 영향을 미치지 않아 인정 가능함(전문가 자문회의 및 중앙약사심의위원회 결과)
- 안전성
 - 램데시비르의 독성 표적기관은 신장이며 주사용 액제의 경우 신장 배설되는 첨가제를 포함하고 있으므로 신장애 환자의 경우 주의가 필요함. 급성 신손상이 3상 임상시험에서 보고됨
 - 건강한 성인에서 간수치 이상이 관찰되었으며, 간장애 환자(간수치 5배 초과)는 임상시험에서 제외되었고 간장애 환자에 대한 임상약리시험도 수행된 바 없어 간장애 환자의 경우 주의가 필요함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- PMDA:
 - VEKLURY® for Intravenous Injection(ベクルリ一点滴静注液100mg), Gilead Science(2020.5.7.)
 - VEKLURY® for Intravenous Injection(ベクルリ一点滴静注用100mg), Gilead Science(2020.5.7.)
- EMA
 - Veklury® 100mg powder for concentrate for solution for infusion, Gilead Science Ireland UC(2020.7.3.)
- FDA
 - VEKLURY®(remdesivir) for injection, for intravenous use, Gilead Science INC.(2020.10.22.)
 - VEKLURY®(remdesivir) injection, for intravenous use, Gilead Science INC. (2020.10.22.)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 렉키로나주(레그단비맵), (주)셀트리온: 2021.2.5. 허가