

의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자		2022.06.14.	접수번호		20220115270
신청구분		신약(변경허가)			
신청인 (회사명)		길리어드사이언스코리아(유)			
제품명		베클루리주정맥주사용동결건조분말(렘데시비르)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)		렘데시비르(DMF등록번호 수205-19-ND)			
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반		☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량		1바이알 중 렘데시비르 100mg			
신청 사항	효능효과	PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19가 확진된 성인 및 소아 (생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상) 환자의 치료 1) 다음 중 어느 하나 이상에 해당하는 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 2) 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증의 코로나바이러스감염증-19 환자			
	용법용량	1. 투여 시작 전 및 투여기간 중 검사 1) 이 약을 투여하기 전에 모든 환자에서 eGFR을 측정하고 이 약을 투여 받는 동안 임상적으로 적절하게 모니터링한다(용법용량 ‘5. 신장에 환자’, 사용상의 주의사항 ‘10. 신장에 환자에서의 투여’ 참조). 2) 이 약을 투여하기 전과 투여 받는 동안 모든 환자에서 임상적으로 적절하게 간기능 검사를 수행한다(사용상의 주의사항 ‘1. 경고 2) 아미노기전이효소 증가의 위험 증가’, ‘9. 간장에 환자에서의 투여’ 참조). 3) 이 약을 투여하기 전에 모든 환자에서 프로트롬빈 시간을 측정하고 이 약을 투여 받는 동안 임상적으로 적절하게 모니터링한다(사용상의 주의사항 ‘4. 이상반응’ 참조). 2. 투여 용량 1) 성인 및 체중 40 kg 이상의 소아 이 약의 권장 용량은 첫째 날 단회 부하용량으로 200 mg 점적 정맥 투여 후, 둘째 날부터 1일 1회 유지용량으로 100 mg 점적 정맥 투여이다. 2) 생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상 40 kg 미만인 소아 이 약의 권장용량은 첫째 날 단회 부하용량으로 5 mg/kg 점적 정맥 투여 후,			

	둘째 날부터 1일 1회 유지용량으로 2.5 mg/kg 점적 정맥 투여이다. 3. 투여 기간 1) 효능효과에서 명시된 증상 중 하나 이상에 해당하는 입원 환자 • 이 약은 코로나19 양성 진단을 받고 가능한 빨리 투여가 시작되어야 한다. • 권장 투여 기간은 5일이다. 5일 투여 후 임상 증상이 개선되지 않는 경우 추가로 최대 5일간 투여(유지용량)할 수 있으며, 전체 투여 기간은 10일 이내로 한다. 2) 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증의 코로나바이러스감염증-19 환자 • 이 약은 코로나19 양성 진단을 받고 가능한 빨리, 그리고 증상 발현 후 7일 이내에 투여가 시작되어야 한다. • 권장 투여 기간은 3일이다. 4. 투여 방법 이 약은 30분에서 120분에 걸쳐 1일 1회 점적 정맥 투여(IV infusion)한다. 이 약은 다른 경로로 투여하지 않는다. 이 약은 보존제를 함유하지 않는다. 단회 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. 성인 및 40 kg 이상의 소아에서의 약물 조제 및 주입 1) 재구성 지침 보관소에서 필요한 수의 단회 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) 렘데시비르 용액이 들어 있다. • 용액과 용기에서 가능할 때마다, 투여 전 용액 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 렘데시비르 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

렘데시비르 용량	사용할 0.9% 멸균생리식염수 주입 백 용적	0.9% 멸균생리식염수 주입 백에서 제거할 식염수 용적	재구성한 주사 용액의 필요 용적
200 mg (바이알 2개)	250 mL	40 mL	40 mL(2 × 20 mL)
	100 mL	40 mL	40 mL(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.
- 표 1에 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.

이 약을 투여 받는 동안 환자는 모니터링되어야 한다(사용상의 주의사항 ‘1. 경고, 1) 주입 관련 반응 및 아나필락시스 반응을 포함한 과민증’ 참조).

외래 환경에서 이 약을 투여 받는 환자는 국내 의료 관행에 따라 모니터링되어야 한다. 아나필락시스 반응을 포함한 중증의 과민증의 치료가 가능한 환경에서 사용해야 한다.

- 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

7. 생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상 40 kg 미만 소아에서의 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)의 렘데시비르 용액이 들어 있다.
- 용액과 용기에서 가능할 때마다, 투여 전 용액 내 미립자 물질 및 변색 여부를 육안 검사를 통해 확인한다.
- 재구성된 바이알은 희석 용액 준비를 위해 즉시 사용한다.

2) 희석 지침

- 생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상 40 kg 미만의 소아 환자에게는 100 mg/20 mL (5 mg/mL)의 렘데시비르 재구성 용액이 0.9 % 주사용생리식염수를 사용하여 최종 농도 1.25 mg/mL로 더 희석되어야 한다.
- 1.25 mg/mL의 렘데시비르 희석 용액의 총 요구되는 주입량은 소아 체중 기반의 5 mg/kg 부하용량 및 2.5 mg/kg 유지용량을 기준으로 한다.
- 작은 0.9 % 주사용생리식염수 주입 백(예: 25, 50, 100 mL) 또는 적절한 크기의 주사기가 소아 용량에 사용될 수 있다. 권장 용량은 1.25 mg/mL의 표적 농도를 맞추기 위한 용량에 따른 총 용적으로 IV 주입을 통해 투여된다.
- 주사기 및 주사기 펌프는 50 mL 미만의 용량을 주입할 때 사용할 수 있다.

	IV 백을 통한 주입 - 환자에 맞게 계산된 용량에 기반하여 램데시비르 희석 용액의 1.25 mg/mL로 최종 희석되도록 총 주입 용적을 결정한다. - 희석 용액을 준비하기 위하여 적절한 크기의 주입 백(0.9% 주사용생리식염수 프리필드 백 또는 비어 있는 백)를 선택한다. 0.9% 주사용생리식염수 프리필드 백을 사용하는 경우, 환자 용량당 필요한 재구성 용액 용량에 해당하는 희석 용액과 램데시비르 희석 용액의 1.25 mg/mL로 최종 농도를 맞추는데 충분한 양의 희석 용액을 빼내고 폐기한다. - 적절한 크기의 주사기로 램데시비르 바이알에서 필요한 용적의 재구성한 램데시비르를 빼낸다. - 필요한 용적의 재구성한 램데시비르를 0.9 % 주사용생리식염수 주입 백에 옮겨 담는다. - 백을 20회 살살 뒤집어 백 안의 용액을 혼합한다. 흔들지 않아야 한다. - 비어 있는 주입 백을 사용하는 경우, 램데시비르 희석 용액의 1.25 mg/mL로 최종 농도를 맞추는데 충분한 양의 0.9 % 주사용생리식염수를 빼낸 후, 필요한 용적의 재구성 용액을 옮겨 담는다. - 조제한 희석 용액은 실온(20 ~ 25℃)에서 최대 24시간 또는 2 ~ 8℃의 냉장고에서 48시간 동안 안정하다. 주사기를 통한 주입 - 환자에 맞게 계산된 용량에 기반하여 램데시비르 희석 용액의 1.25 mg/mL로 최종 희석되도록 총 주입 용적을 결정한다. 1.25 mg/mL 램데시비르 용액의 계산된 총 주입 용적과 동일하거나 더 큰 적절한 크기의 주사기를 선정한다. - 바이알에서 환자 용량당 필요한 재구성 용액 용량에 해당하는 희석 용액을 주사기로 빼내고, 0.9 % 주사용생리식염수 필요량을 빼내어 최종 농도 1.25 mg/mL 램데시비르 희석 용액이 되도록 한다. - 주사기를 20회 살살 뒤집어 주사기 안의 용액을 혼합한다. 흔들지 않아야 한다. - 조제한 희석 용액은 즉시 사용해야 한다. 3) 투여 지침 조제한 희석액은 다른 약물과 동시에 투여하지 않는다. 이 약과 0.9 % 주사용생리식염수 이외의 다른 정맥투여 용액과의 적합성은 확인되지 않았다. 약은 30분에서 120분에 걸쳐 정맥 투여해야 한다. 주입 속도(mL/min)는 총 주입 용적과 총 주입 시간을 기준으로 계산해야 한다. 이 약을 투여 받는 동안 환자는 모니터링되어야 한다(사용상의 주의사항 ‘1. 경고, 1) 주입 관련 반응 및 아나필락시스 반응을 포함한 과민증’ 참조).
--	---

		외래 환경에서 이 약을 투여 받는 환자는 국내 의료 관행에 따라 모니터링되어야 한다. 아나필락시스 반응을 포함한 중증의 과민증의 치료가 가능한 환경에서 사용해야 한다. 8. 조제된 용량의 보관 재구성 후 바이알은 희석 용액 준비를 위해 즉시 사용한다. 준비된 주입 백의 희석 용액은 투여 전 20° C ~ 25° C에서 최대 24시간, 2° C ~ 8° C의 냉장고에서 최대 48시간까지 보관할 수 있다.	
최종 허가 사항	(변경)허가 일자	2023.01.26.	
	효능·효과	붙임 참조	
	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, 이근아, 이수정
심사부서		종양항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자 (안유) 서정원, 백주현, 김영립 (RMP) 박예정, 박선임, 신경승
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

- 1) PCR 검사 등을 통해 확진된, 다음 중 어느 하나 이상에 해당하는 입원한 성인 및 소아(생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상) 코로나바이러스 감염증-19 환자의 치료:
 - 폐렴
 - 실내공기(room air)에서 산소포화도(SpO2) 94% 이하인 환자
 - 보조산소 치료가 필요한 환자
 - 기계환기나 체외막산소요법(ECMO)이 필요한 환자
- 2) PCR 검사 등을 통해 확진된, 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증의 성인 및 소아(체중 40 kg 이상) 코로나바이러스 감염증-19 환자의 치료

○ 용법·용량

1. 투여 시작 전 및 투여기간 중 검사

- 1) 이 약을 투여하기 전에 모든 환자에서 eGFR을 측정하고 이 약을 투여 받는 동안 임상적으로 적절하게 모니터링한다(용법용량 ‘5. 신장에 환자’, 사용상의 주의사항 ‘10. 신장에 환자에서의 투여’ 참조).
- 2) 이 약을 투여하기 전과 투여 받는 동안 모든 환자에서 임상적으로 적절하게 간기능 검사를 수행한다(사용상의 주의사항 ‘1. 경고 2) 아미노기전이효소 증가의 위험 증가’, ‘9. 간장에 환자에서의 투여’ 참조).
- 3) 이 약을 투여하기 전에 모든 환자에서 프로트롬빈 시간을 측정하고 이 약을 투여 받는 동안 임상적으로 적절하게 모니터링한다(사용상의 주의사항 ‘4. 이상반응’ 참조).

2. 투여 용량

- 1) 성인 및 체중 40 kg 이상의 소아

이 약의 권장 용량은 첫째 날 단회 부하용량으로 200 mg 점적 정맥 투여 후, 둘째 날부터 1일 1회 유지용량으로 100 mg 점적 정맥 투여이다.

- 2) 생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상 40 kg 미만인 소아

이 약의 권장 용량은 첫째 날 단회 부하용량으로 5 mg/kg 점적 정맥 투여 후, 둘째 날부터 1일 1회 유지용량으로 2.5 mg/kg 점적 정맥 투여이다.

3. 투여 기간

1) 효능효과에서 명시된 증상 중 하나 이상에 해당하는 입원 환자

- 이 약은 코로나19 양성 진단을 받고 가능한 빨리 투여가 시작되어야 한다.
- 권장 투여 기간은 5일이다. 5일 투여 후 임상 증상이 개선되지 않는 경우 추가로 최대 5일간 투여(유지용량)할 수 있으며, 전체 투여 기간은 10일 이내로 한다.

2) 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증의 코로나바이러스 감염증-19 환자

- 이 약은 코로나19 양성 진단을 받고 가능한 빨리, 그리고 증상 발현 후 7일 이내에 투여가 시작되어야 한다.
- 권장 투여 기간은 3일이다.

4. 투여 방법

이 약은 30분에서 120분에 걸쳐 1일 1회 점적 정맥 투여(IV infusion)한다. 이 약은 다른 경로로 투여하지 않는다.

이 약은 보존제를 함유하지 않는다. 단회 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. 성인 및 40 kg 이상의 소아에서의 약물 조제 및 주입

1) 재구성 지침

보관소에서 필요한 수의 단회 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 전 용액 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% 주사용 생리식염수 100 mL 또는 250 mL

주입 백에 추가로 희석해야 한다.

- 표 1을 사용하여 주입 백에서 빼낼 0.9% 주사용 생리식염수의 용적을 결정한다.

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

램데시비르 용량	사용할 0.9% 멸균생리식염수 주입 백 용적	0.9% 멸균생리식염수 주입 백에서 제거할 식염수 용적	재구성한 주사 용액의 필요 용적
200 mg (바이알 2개)	250 mL	40 mL	40 mL(2 × 20 mL)
	100 mL	40 mL	40 mL(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 % 주사용 생리식염수를 빼내고, 빼낸 0.9 % 주사용 생리식염수는 폐기한다.
- 표 1에 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 % 주사용 생리식염수 이외의 다른 정맥투여 용액과의 적합성은 확인되지 않았다.

이 약을 투여 받는 동안 환자는 모니터링되어야 한다(사용상의 주의사항 ‘1. 경고, 1) 주입 관련 반응 및 아나필락시스 반응을 포함한 과민증’ 참조).

외래 환경에서 이 약을 투여 받는 환자는 국내 의료 관행에 따라 모니터링되어야 한다. 아나필락시스 반응을 포함한 중증의 과민증의 치료가 가능한 환경에서 사용해야 한다.

- 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

7. 생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상 40 kg 미만의 소아에서의 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 가라앉도록 놓아둔다. 바이알의 내용물이 완전히 용해될 때까지 필요한 경우 이 절차를 반복한다.
- 재구성 후, 각 바이알에는 100 mg/20 mL (5 mg/mL)의 렘데시비르 용액이 들어 있다.
- 용액과 용기에서 가능할 때마다, 투여 전 용액 내미립자 물질 및 변색 여부를 육안 검사를 통해 확인한다.
- 재구성된 바이알은 희석 용액 준비를 위해 즉시 사용한다.

2) 희석 지침

- 생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상 40 kg 미만의 소아 환자에게는 100 mg/20 mL (5 mg/mL)의 렘데시비르 재구성 용액이 0.9 % 주사용 생리식염수를 사용하여 최종 농도 1.25 mg/mL로 더 희석되어야 한다.
- 1.25 mg/mL의 렘데시비르 희석 용액의 총 요구되는 주입량은 소아 체중 기반의 5 mg/kg 부하용량 및 2.5 mg/kg 유지용량을 기준으로 한다.
- 작은 0.9 % 주사용 생리식염수 주입 백(예: 25, 50, 100 mL) 또는 적절한 크기의 주사기가 소아 용량에 사용될 수 있다. 권장 용량은 1.25 mg/mL의 표적 농도를 맞추기 위한 용량에 따른 총 용적으로 IV 주입을 통해 투여된다.
- 주사기 및 주사기 펌프는 50 mL 미만의 용량을 주입할 때 사용할 수 있다.

IV 백을 통한 주입

- 환자에 맞게 계산된 용량에 기반하여 렘데시비르 희석 용액의 1.25 mg/mL로 최종 희석되도록 총 주입 용적을 결정한다.
- 희석 용액을 준비하기 위하여 적절한 크기의 주입 백(0.9% 주사용 생리식염수 프리필드 백 또는 비어 있는 백)를 선택한다.
- 0.9% 주사용 생리식염수 프리필드 백을 사용하는 경우, 환자 용량당 필요한 재구성 용액 용량에 해당하는 희석 용액과 렘데시비르 희석 용액의 1.25 mg/mL로 최종 농도를 맞추는데 충분한 양의 희석 용액을 빼내고 폐기한다.
- 적절한 크기의 주사기로 렘데시비르 바이알에서 필요한 용적의 재구성한 렘데시비르를 빼낸다.

- 필요한 용적의 재구성한 램데시비르를 0.9 % 주사용 생리식염수 주입 백에 옮겨 담는다.
- 백을 20회 살살 뒤집어 백 안의 용액을 혼합한다. 흔들지 않아야 한다.
- 비어 있는 주입 백을 사용하는 경우, 램데시비르 희석 용액의 1.25 mg/mL로 최종 농도를 맞추는데 충분한 양의 0.9 % 주사용 생리식염수를 빼낸 후, 필요한 용적의 재구성 용액을 옮겨 담는다.
- 조제한 희석 용액은 실온(20 ~ 25℃)에서 최대 24시간 또는 2 ~ 8℃의 냉장고에서 48시간 동안 안정하다.

주사기를 통한 주입

- 환자에 맞게 계산된 용량에 기반하여 램데시비르 희석 용액의 1.25 mg/mL로 최종 희석 되도록 총 주입 용적을 결정한다.
- 1.25 mg/mL 램데시비르 용액의 계산된 총 주입 용적과 동일하거나 더 큰 적절한 크기의 주사기를 선정한다.
- 바이알에서 환자 용량당 필요한 재구성 용액 용량에 해당하는 희석 용액을 주사기로 빼내고, 0.9 % 주사용 생리식염수 필요량을 빼내어 최종 농도 1.25 mg/mL 램데시비르 희석 용액이 되도록 한다.
- 주사기를 20회 살살 뒤집어 주사기 안의 용액을 혼합한다. 흔들지 않아야 한다.
- 조제한 희석 용액은 즉시 사용해야 한다.

3) 투여 지침

조제한 희석액은 다른 약물과 동시에 투여하지 않는다.

이 약과 0.9 % 주사용 생리식염수 이외의 다른 정맥투여 용액과의 적합성은 확인되지 않았다. 약은 30분에서 120분에 걸쳐 정맥 투여해야 한다.

주입 속도(mL/min)는 총 주입 용적과 총 주입 시간을 기준으로 계산해야 한다.

이 약을 투여 받는 동안 환자는 모니터링되어야 한다(사용상의 주의사항 ‘1. 경고, 1) 주입 관련 반응 및 아나필락시스 반응을 포함한 과민증’ 참조).

외래 환경에서 이 약을 투여 받는 환자는 국내 의료 관행에 따라 모니터링되어야 한다. 아나필락시스 반응을 포함한 중증의 과민증의 치료가 가능한 환경에서 사용해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 주입 관련 반응 및 아나필락시스 반응을 포함한 과민증

주입 관련 반응 및 아나필락시스 반응을 포함한 과민반응이 이 약 투여 중 및 투여 후 나타날 수 있다. 증상 및 징후로 저혈압, 고혈압, 빈맥, 서맥, 저산소증, 발열, 호흡곤란, 쉼쉼거림, 혈관부종, 발진, 구역, 발한, 오한 등이 나타날 수 있다. 최대 120분까지 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 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민반응을 보인 환자에게는 이 약을

투여하지 말아야 한다.

2) 아미노기전이효소 상승의 위험 증가

아미노기전이효소 상승은 이 약 200 mg용량을 투여 받고 이어 100 mg 용량을 최대 10일간 투여 받은 건강한 대상자들에게서 관찰되었다. 아미노기전이효소 상승의 중증도는 경증(1등급)에서 중등증(2등급)이었고, 이 약의 투여 중단에 따라 회복되었다. 아미노기전이효소 상승은 이 약을 투여 받은 코로나바이러스 감염증-19 환자에서도 보고되었다(사용상의 주의사항 ‘4. 이상반응’ 참조). 아미노기전이효소 상승은 코로나바이러스 감염증-19의 임상적 특징으로 보고되었으며, 임상시험에서 위약과 연구 약물을 투여 받는 환자 사이에서 발병률이 유사하기 때문에, 코로나바이러스 감염증-19 환자의 아미노기전이효소 상승에 대한 이 약의 기여도를 식별하기는 어렵다.

모든 환자에게 이 약 투여 시작 전과 투여 받는 동안 임상적으로 적절하도록 간에 대한 실험실적 검사를 수행해야 한다(사용상의 주의사항 ‘1. 경고 2) 아미노기전이효소 상승의 위험 증가’, ‘9. 간장애 환자에서의 투여’ 참조).

- ALT 수치가 정상 상한치의 10배 이상으로 증가하면 이 약 투여를 중단하는 것을 고려해야 한다.
- ALT 상승이 간염의 징후나 증상을 동반할 경우 이 약 투여를 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

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) 다음의 이상반응은 첨부문서의 다른 항에서 언급되었다.

- 주입 관련 반응 및 아나필락시스 반응을 포함한 과민증 (사용상의 주의사항 ‘1. 경고’ 참조)
- 아미노기전이효소 증가의 위험 증가 (사용상의 주의사항 ‘1. 경고’ 참조)

2) 임상시험에서의 경험

이 약의 안전성은 코로나바이러스 감염증-19 입원 성인 환자 1,313명을 대상으로 한 3건의 3상 임상시험, 경증에서 중등증의 코로나바이러스 감염증-19 비입원 성인과 소아 환자 279명(12세 이상이고 체중 40 kg 이상)을 대상으로 1건의 3상 임상시험, 건강한 성인 131명을 대상으로 한 4건의 1상 임상시험 및 긴급사용승인 또는 동정적 사용 프로그램에서 이 약을 투여 받은 코로나바이러스 감염증-19 환자에서 평가되었다.

(1) 성인 대상 임상시험

NIAID ACTT-1 임상시험은 코로나바이러스 감염증-19 입원환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험으로 시험약(n=532) 또는 위약(n=516)을 최대 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 (N=532)	위약군 (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), 투여 관련 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 코로나바이러스 감염증-19 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 혈중(n=1)		
b. 아미노기전이효소 증가(n=4), 간효소 증가(n=2), 간수치 증가(n=2), 고아미노전이효소 혈중(n=1), ALT 증가(n=1), ALT와 AST 증가(n=2), 투여부위 부종(n=1), 발진(n=1)		

GS-US-540-5774 임상시험은 중등증 코로나바이러스 감염증-19 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^a 요약

이상반응의 종류, n (%)	5일 투여군	10일 투여군
-----------------	--------	---------

	(N=191)	(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 혈중(n=1), 혈중 ALP 증가(n=1), 발진(n=2), 심박수 감소(n=1)		

GS-US-540-9012 임상시험은 코로나바이러스 감염증-19 증상 발현이 7일 이내이고, SARS-CoV-2 감염이 확진되었으며 입원으로 이어질 위험인자를 한가지 이상 가진 비입원 대상자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험으로, 시험약 (n=279, 성인 276명, 체중 40 kg 이상인 12세 이상 소아 대상자 3명) 또는 위약 (n=283, 성인 278명, 12세 이상이고 체중 40 kg 이상인 소아 대상자 5명)을 3일간 투여하였다. 시험약을 투여한 279명의 대상자 중 227명은 외래 환경에서 시험약을 1회 이상 투여 받았고, 44명의 대상자는 가정 의료 환경에서 시험약을 1회 이상 투여 받았고, 8명의 대상자는 전문 요양 시설에서 시험약을 1회 이상 투여 받았다.

약물이상반응(모든 등급)은 시험군 34명(12%)과 위약군 25명(9%)에서 보고되었다. 시험군에서 5% 이상 보고된 약물이상반응은 오심(6%)였다. 두 군 모두에서 치료 중단을 야기한 중대한 약물이상반응이나 약물이상반응은 보고되지 않았다. 가정 의료 환경에서 이 시험약 투여군의 안전성은 GS-US-540-9012 임상시험의 전체 연구 집단에서 관찰된 것과 유사했지만, 이러한 데이터의 결과는 제한적이다.

임상시험 중 성인에서 보고된 흔하지 않은 이상반응

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

- 과민 반응
- 대발작
- 발진

실험실수치 이상

건강한 성인을 대상으로 하는 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 1상 임상시험인 GS-US-399-5505에서 시험대상자는 이 약을 5일 또는 10일간 투여 받았다. 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 투여 받은 코로나바이러스 감염증-19 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%
글루코오즈 증가	12%	13%
헤모글로빈 감소	15%	22%
림프구 감소	11%	18%
프로트롬빈 시간 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.			

GS-US-540-9012 임상시험에서 이 약을 투여 받은 코로나바이러스 감염증-19 환자 중 2% 이상에서 보고된 실험실수치 이상(3-4등급)의 빈도를 표 7에 제시하였다.

표 7. 9012 시험의 비입원 대상자에서 2% 이상으로 보고된 실험실수치 이상(3-4등급)

실험실수치 이상 ^a	3 일 투여군 (N=279)	위약군 (N=283)
-----------------------	--------------------	----------------

크레아티닌 클리어런스 감소 ^b	6%	2%
크레아티닌 증가	3%	1%
글루코오스 증가	6%	6%
림프구 감소	2%	1%
프로트롬빈 시간 증가	1%	2%
a. 투여 후 발생한 실험실수치 이상으로, 등급은 DAIDS Ver 2.1 (2017년 7월)을 따름.		
b. Cockcroft-Gault 식에 근거함.		

(2) 소아 대상자를 대상으로 한 임상시험

GS-US-540-5823 임상시험은 생후 28일 이상, 체중 3 kg 이상의 경증, 중등증 및 중증의 코로나바이러스 감염증-19입원 대상자를 대상으로 한 2/3상 단일군, 공개 임상시험으로, 체중에 따라 이 약을 최대 10일간 투여하였다(n=53).

- 12세 이상이고 체중 40 kg 이상인 대상자(n=12), 12세 미만이고 체중 40 kg 이상인 대상자(n=5): 1일차에 200 mg을 투여 받았고 다음 날에는 100 mg을 1일 1회 투여 받았다.
- 생후 28일 이상이고 체중 20 kg 이상 40 kg 미만인 대상자 (n=12); 생후 28일 이상이고 체중 12 kg 이상 20 kg 미만인 대상자(n=12), 생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상 12 kg 미만인 대상자(n=12): 1일차에는 5 mg/kg 투여, 이후에는 1일 1회 2.5 mg/kg을 투여 받았다.

소아를 대상으로 한 임상시험에서 관찰된 이상반응은 성인을 대상으로 한 임상시험에서 관찰된 약물이상반응과 일치했다. 약물이상반응(모든 등급)은 8명의 대상자(15%)에서 보고되었다. 대상자에서 5% 이상 보고된 약물이상반응은 ALT 증가(6%)였다. 중대한 약물이상반응을 경험한 대상자는 없었다. 2명의 대상자(4%)가 이상반응(ALT 증가[n=1], ALT 증가 및 AST 증가 및 고빌리루빈 혈증[n=1])으로 인해 영구적으로 치료를 중단했다.

5823임상시험에서 이 약을 투여 받고 지정된 검사에 대한 기준선 이후 값이 한 개 이상인 코로나바이러스 감염증-19 환자 중 3% 이상 보고된 실험실수치 이상(3-4등급)은 헤모글로빈 감소(18%, 9/51), eGFR 감소(18%, 7/40), 크레아티닌 증가(10%, 5/52), 직접 빌리루빈 증가(9%, 2/23), 프로트롬빈 시간 증가(7%, 3/46), APTT 증가 (7%, 3/45), 림프구 감소(6% 2/33), 단백뇨(6%, 2/36), 백혈구 감소(4%, 2/51), ALT 증가(4%, 2/51), 글루코오스 증가(4%, 2/52), 당뇨(4%, 2/46), 칼륨 감소(4%, 2/52)였다.

(3) 긴급사용승인 경험

다음과 같은 약물이상반응이 긴급사용승인에 하에서 보고되었다.

- 투여부위 혈관 외 유출
- 발진
- 아나필락시스, 혈관부종, 주입 관련 반응, 과민반응
- 아미노기전이효소 상승

5. 일반적 주의

1) 신장 독성

랫드와 원숭이를 이용한 비임상시험에서 중증의 신장독성이 관찰되었다. 신독성에 대한 작용기전은 명확히 밝혀지지 않았으나, 사람에서의 신독성 가능성을 배제할 수는 없다. 이 약은 베타텍스설포부틸에테르나트륨(SBECD)을 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.

2) 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.

3) 동성서맥(sinus bradycardia)

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

4) 프로트롬빈 시간 연장

코로나바이러스 감염증-19 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 투여 받는 동안 프로트롬빈 시간을 모니터링 한다.

6. 상호작용

1) 이 약에 대한 약물상호작용시험은 사람에서 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, CYP2D6, CYP3A4의 기질이다. 또한, OATP1B1과 P-gp의 기질이며 CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3의 저해제이다.

7. 임부 및 수유부에 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 최대 투여용량인 20 mg/kg(대사체의 AUC 기반으로 평가시 임상 권장 용량의 4배 해당량) 투여시까지 독성이 관찰되지 않았다.

랫드를 이용한 수태능 및 초기배 발생시험에서 이 약 10 mg/kg(대사체의 AUC 기반으로 평가시 임상 권장 용량의 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 투여 받은 모체로부터 수유를 받은 새끼에서 이 약 및 대사체가 검

출되었으며, 이는 이 약이 모유로 이행했기 때문일 가능성이 높다.

코로나19 바이러스 음성인 영아에게 발생할 수 있는 바이러스 전파와 이 약 투여로 인한 약물이상반응을 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 생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상인 소아 환자 53명에서 안전성 및 유효성이 평가되었다.

생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상인 모든 소아 환자들은 이 약을 투여하기 전에 임상적으로 적절하게 eGFR을 측정해야 한다(용법용량 1, 5, 사용상의 주의사항 ' 4. 이상반응, 2)', ' 10. 신장애 환자에서의 투여' 참조).

생후 28일 미만 또는 체중 3 kg 미만인 소아 환자에게서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

2) 고령자

ACTT-1에서 무작위 배정된 1,062명의 입원한 대상자 중 36%가 65세 이상이었다. GS-US-540-5773 임상시험에서 무작위 배정된 397명의 입원한 대상자 중 42%가 65세 이상이었다. GS-US-540-5774 임상시험에서 무작위 배정된 584명의 입원한 대상자 중 27%가 65세 이상이었다. GS-US-540-9012 임상시험에서 무작위 배정된 562명의 비입원 대상자 중 17%가 65세 이상이었다. 보고된 임상적 경험에서 고령자와 젊은 대상자 간에 차이는 확인되지 않았다. 65세 이상의 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다.

일반적으로 간, 신장 또는 심장 기능의 감소와 동반 질환 또는 다른 약물 치료의 빈도가 더 크다는 것을 반영하여, 고령의 환자에서 이 약의 투여 및 모니터링에 적절한 주의가 필요하다.

9. 간장애 환자에서의 투여

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

간장애 환자에서는 유익성이 위해성을 상회하는 경우에만 투여한다. 이 약을 투여하기 전과 투여 받는 동안 모든 환자에서 임상적으로 적절하게 간기능 검사를 수행한다.

10. 신장애 환자에서의 투여

신장애 환자에서의 약동학 정보는 없다. 잠재적 유익성이 위해성을 상회하지 않는 한, eGFR가 30 mL/min 미만인 환자에는 투여가 권장되지 않는다. 이 약을 투여하기 전과 투여 받는 동안 모든 환자에서 임상적으로 적절하게 eGFR을 측정해야 한다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여 경험은 없다. 과량투여시에는 활력징후 모니터링, 임상상태 관찰 등 일반

적인 지지 요법을 실시한다. 이 약의 과량투여에 대한 해독제는 없다.

12. 적용상의 주의

이 약은 정맥 주입 전에 희석해야 한다.

이 약은 다른 약물과 동시에 투약해서는 안된다. 주사용 생리식염수 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 dependent 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 72시간 및 48시간에 EC50는 280 nM 및 115 nM이었다.

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

RSV에 감염된 HEp-2세포에 임상 노출 농도의 렘데시비르와 클로로퀸인산염을 병용처리 시, 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.

표 8에 제시된 시험관 내 시험에서, 렘데시비르는 알파 (B.1.1.7), 베타 (B.1.351), 감마 (P.1), 엡실론 (B.1.429), 카파 (B.1.617.1), 람다 (C.37), 이오타 (B.1.526) 및 제타 (P.2) 변종을 포함해 바이러스 중합효소의 P323L 치환이 있는 SARS-CoV-2 변이의 임상 분리주에 대해 이전 계통 SARS-CoV-2 (계통 A) 분리주에서와 유사한 항바이러스 활성을 유지했다(2.5배 미만의 변화). 렘데시비르는 델타 (B.1.617.2) 및 오미크론 (B.1.1.529 sub-lineages BA.1 and BA.248) 변이의 임상 분리주에 대해서도 계통 A SARS-CoV-2 분리주에 대한 강한 항바이러스 활성 (0.6배 미만의 변화)를 유지했다.

표 8. SARS-CoV-2 변이 임상 분리주에 대한 렘데시비르의 항바이러스 활성

SARS-CoV-2 계통	처음 확인된 국가	WHO 명명법	주요 치환	감수성 변화율	감수성 변화
B.1.1.7	영국	알파	P323L	1.58	변화 없음 ^a
B.1.351	남아프리카	베타	P323L	1.19	변화 없음 ^a
P.1	브라질	감마	P323L	0.82	변화 없음 ^a
B.1.617.2	인도	델타	P323L, G671S	0.59	변화 없음 ^a
B.1.429	미국	엡실론	P323L	1.94	변화 없음 ^a
P.2	브라질	제타	P323L	1.17	변화 없음 ^a
B.1.526	미국	이오타	P323L	2.33	변화 없음 ^a
B.1.617.1	인도	카파	P323L	0.63	변화 없음 ^a
C.37	페루	람다	P323L	1.37	변화 없음 ^a
B.1.1.529 BA.1	남아프리카	오미크론	P323L	0.45	변화 없음 ^a
BA.2			P323L	0.23	

a 변화 없음: 2.5배 미만의 감수성 감소

(3) 내성

이 약의 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)에 대한 내성 발생과 관련된 임상 자료는 없다. 세포 배양에서는 렘데시비르에 대한 감수성이 감소한 SARS-CoV-2 분리주가 선택되었다. 렘데시비르의 모체 뉴클레오시드인 GS-441524를 이용하여, 바이러스 풀은 RNA 의존적 RNA 중합효소(nsp12)의 V166A, N198S, S759A, V792I, C799F 및 C799R에서 아미노산 치환을 발현하는 것으로 나타났다. 특정 부위-지정 돌연변이 유도에 의해 이러한 치환이 야생형 재조합 바이러스에 개별적으로 도입되었을 때, 렘데시비르에 대한 감수성이 1.7~ 3.5배 감소하는 것으로 관찰되었다. 렘데시비르의 세포 배양 내성 선별 실험에서 nsp12의 아미노산에 E802D 치환이 나타났고, 그 결과 렘데시비르에 대한 감수성이 2.5배 감소되었다. 바이러스 중합효소에 P323L 치환을 포함하는 SARS-CoV-2 분리주를 이용한 렘데시비르의 또 다른 선별에서 V166L에서 단일 아미노산 치환이 나타났다.

P323L 단독 또는 P323L+V166L이 조합된 치환이 있는 재조합 SARS-CoV-2는 렘데시비르에 대한 감수성이 각각 1.3배 및 1.5배 감소했다.

설치류 CoV 무린 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. SARS-CoV-2 재조합 바이러스에 F480L과 V557L에 대한 치환이 개별적으로 도입되었을 때 렘데시비르에 대한 감수성이 각각 2배 감소했다.

(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 5 mg/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 9과 같다. 코로나바이러스 감염증-19 환자에게 이 약을 반복투여하였을 때의 렘데시비르와 대사체에 대한 약동학 파라미터를 표 10에 제시하였다.

표 9. 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			
t1/2(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 렘데시비르를 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 10. 이 약 100 mg을 코로나바이러스 감염증-19 환자에게 반복 정맥투여시 렘데시비르 및 대사체(GS-441524, GS-704277)의 약동학 파라미터^a

파라미터, 평균 ^b (95% CI)	렘데시비르	GS-441524	GS-704277
Cmax(ng/mL)	2700 (2400, 2990)	143 (135, 152)	198 (180, 218)
AUC(ng•hr/mL)	1710 (1480, 1980)	2410 (2250, 2580)	392 (348, 442)
Ctrough(ng/mL)	ND	61.5 (56.5, 66.8)	ND

CI: 신뢰구간, ND: 불검출(투여 후 24시간)

a) 3일 동안 렘데시비르 30분간 IV 주입에 대한 모집단의 약동학적 추정치 (GS-US-540-9012, n=147).

b) 기하 평균 추정치

(2) 특수 환자군

① 소아 환자

렘데시비르와 렘데시비르 순환 대사체 (GS-704277, GS-441524)에 대한 집단 약동학 모델은 건강한 대상자와 성인 및 소아 코로나바이러스 감염증-19 환자를 대상으로 한 연구의 통합 데이터를 이용해 개발되었고 이는 생후 28일 이상 18세 미만이고 체중 3 kg 이상인 소아 환자의 약동학적인 노출을 추정하는 데 사용되었다(5823 임상시험). 투여된 용량에서 이들 환자에서의 노출(AUCtau, Cmax, and Ctau) 기하평균 추정치는 코로나바이러스 감염증-19 성인 환자에서의 값에 비해 렘데시비르(33% ~ 129%), GS-441524(0% ~ 60%) 및 GS-704277(37% ~ 37%)에 있어 더 높았다; 그러나, 이러한 증가는 임상적으로 유의한 수준으로 간주되지 않았다(사용상의 주의사항, ‘8. 소아 및 고령자에서의 투여’ 참조).

코로나바이러스 감염증-19 소아 환자의 렘데시비르 및 대사 산물의 다회 투여 약동학 파라미터는 표 11에서 제공한다.

표 11. 코로나바이러스 감염증-19 소아 환자에게 렘데시비르 100 mg 정맥 투여 (코호트 1~8) 및 2.5 mg/kg 정맥 투여(코호트 2~4) 시의 렘데시비르와 대사체 (GS-441524, GS-704277)의 다회 투여 약동학 파라미터^a

	코호트 1	코호트 8	코호트 2	코호트 3	코호트 4
파라미터, 평균 ^b (95% CI)	12 ~ 18세 미만이고, 체중 40 kg 이상 (N=12)	12세 이상이고 체중 40 kg 이상 (N=5)	생후 28일 ~ 18세 미만이고, 체중 20 kg 이상 40 kg 미만 (N=12)	생후 28일 ~ 18세 미만이고, 체중 12 kg 이상 20 kg 미만 (N=11)	생후 28일 ~ 18세 미만이고, 체중 3 kg 이상 12 kg 미만 (N=10)
렘데시비르					

C _{max} (ng/mL)	3910 (3140, 4870)	3920 (2270, 6790)	5680 (4660, 6930)	5530 (4240, 7210)	4900 (3790, 6340)
AUC _{tau} (ng•hr/mL)	2470 (1940, 3150)	2280 (1200, 4300)	3500 (2570, 4780)	3910 (2140, 7160)	2930 (1900, 4520)
GS-441524					
C _{max} (ng/mL)	197 (123, 316)	162 (57.4, 458)	181 (132, 248)	158 (116, 215)	202 (171, 238)
AUC _{tau} (ng•hr/mL)	3460 (2010, 5960)	2640 (772, 9030)	2870 (2020, 4080)	2400 (1740, 3320)	2770 (2230, 3450)
C _{tau} (ng/mL)	98.3 (59.0, 164)	76.2 (24.0, 242)	73.8 (49.9, 109)	69.4 (48.1, 100)	78.4 (58.5, 105)
GS-704277					
C _{max} (ng/mL)	307 (212, 443)	278 (145, 532)	423 (309, 578)	444 (336, 585)	390 (305, 500)
AUC _{tau} (ng•hr/mL)	815 (474, 1400)	537 (203, 1420)	754 (547, 1040)	734 (513, 1050)	691 (494, 966)

CI=신뢰구간

- 최대 10일간 렘데시비르 30분간 IV 주입에 대한 집단약동학 추정치 (GS-US-540-9823).
- 기하 평균 추정치

② 신장애

렘데시비르의 약동학은 신장애 환자에서 평가되지 않았다.

③ 간장애

렘데시비르의 약동학은 간장애 환자에서 평가되지 않았다.

(3) 약물상호작용

이 약을 이용한 약물상호작용 평가를 위한 임상시험은 수행되지 않았다.

시험관 내 시험에서 렘데시비르는 약물 대사 효소인 CYP3A4의 기질이고, 유기 음이온 수송 폴리펩타이드 1B1 (OATP1B1)과 P-당단백질 (P-gp) 수송체의 기질이다. 시험관 내 시험에서 렘데시비르는 CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3 및 MATE1 억제제이다. GS-704277는 OATP1B1와 OATP1B3의 기질이다. 이러한 시험관 내 시험의 임상적 관련성은 확립되지 않았다.

렘데시비르는 CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19 또는 OATP1B3의 기질은 아니며, GS-704277과 GS441524는 CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 또는 3A5의 기질이 아니다. GS-441524는 또한 CYP2C19 또는 3A4의 기질이 아니다. GS-704277과 GS-441524는 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 또는 MATE2k의 기질이 아니다. GS-441524 역시 OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질이 아니다.

3) 임상시험 정보

(1) NIAID ACTT-1 임상시험

코로나바이러스 감염증-19에 확진된 성인 입원환자의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조
평행군 시험이 수행되었다(1,062명). 시험대상자들은 시험약 또는 위약을 1일 1회, 10일
간 투여 받았고, 제1일에 200 mg을, 제2~10일에 100 mg을 IV inf. 으로 투여하였다. 시
험대상자가 10일 전에 퇴원하는 경우 투여가 중단되었다.

이 시험에서는 SpO2 94% 이하, 호흡율 24회/분 이상, 산소치료 필요 또는 기계환기 필
요한 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%); 남
성 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 기계환
기 또는 ECMO가 필요한 환자였다. 가장 빈번한 동반 질환은 고혈압(51%), 비만(45%), 2
형 당뇨병(31%)였고, 동반 질환의 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. 회
복까지의 시간은 시험군 10일, 위약군 15일(회복을 비 1.29; 95% CI 1.12, 1.49, $p < 0.001$)
이었다. 회복까지의 시간 중앙값은 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

코로나바이러스 감염증-19에 확진된 실내공기 조건에서 산소포화도 94% 이하이고 폐
침윤의 방사선학적 증거가 있는 12세 이상의 입원 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공
개 다기관 임상시험에서 이 약 5일 투여($n=200$)와 10일 투여($n=197$) 요법을 비교하였다.
모든 대상자는 표준치료와 함께 첫째 날 렘데시비르 200 mg를 투여 받았고, 그 이후
100 mg을 1일 1회 투여 받았다. 시험대상자가 퇴원하는 경우 투여가 중단되었다.

베이스라인에서의 시험대상자 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값 61세(범위 20~98세); 남성 64%; 백인 75%, 흑인 12%, 아시아인 12%, 히스패닉 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

코로나바이러스 감염증-19에 확진된 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 첫째 날 렘데시비르 200 mg를 투여 받았고, 그 이후 100 mg을 1일 1회 투여 받았다. 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, 회복을 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) GS-US-540-9012 임상시험

SARS-CoV-2 감염이 확인되고 입원으로 이어질 수 있는 위험인자를 1가지 이상 가진 12세 이상(체중 40 kg 이상)의 비입원 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험이 수행되었다. 입원으로 이어질 수 있는 위험인자는 연령(60세 이상), 만성 폐질환, 고혈압, 심혈관 질환 또는 뇌혈관 질환, 당뇨, 비만(BMI 30 kg/m² 이상), 면역 억제 상태, 만성 신질환(경증/중등증), 만성 간질환, 활동성 암 및 겸상적혈구 질환이 포함되었다. 대상자들은 백신 미접종 상태였다.

시험대상자는 1:1로 무작위배정되어 시험약($n=279$) 또는 위약($n=283$)을 3일간(첫째 날 200 mg, 둘째 및 셋째 날 100 mg) 표준치료와 함께 투여 받았다. 시험대상자는 전문 간호 시설 상주 여부(예/아니오), 연령(60세 미만 또는 60세 이상), 지역(미국 또는 미국 외 지역)에 따라 층화되었다.

베이스라인에서의 시험대상자 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값 50세(60세 이상 시험대상자 30%); 남성 52%, 백인 80%, 흑인 8%, 아시아인 2%; 히스패닉 또는 라틴계 44%; BMI 중앙값은 30.7 kg/m². 가장 빈번한 동반 질환은 당뇨(62%), 비만(56%), 고혈압(48%)였다. 증상 발현에서 투약까지의 기간에 대한 중앙값 (Q1, Q3) 은 5(3, 6)일이었고, 기저치의 바이러스 양 중앙값은 6.3 log₁₀ copies/mL였다. 기저치의 인구학적 특성 및 동반 질환은 두 군에서 유사하였다.

1차 평가변수는 28일째까지의 코로나바이러스 감염증-19로 인한 입원 또는 모든 원인에 의해 사망한 환자 비율(이하 28일까지의 입원/사망률로 기재)로, 입원은 코로나바이러스 감염증-19로 인한 급성 치료를 위하여 병원에 24시간 이상 머무르는 경우로 정의되었다. 28일까지의 입원/사망률은 시험군 2명(0.7%), 위약군 15명(5.3%)으로 시험군에서 위약군에 비하여 입원/사망률이 87% 감소되었다(HR 0.134; 95% CI 0.031, 0.586; $p=0.0076$). 28일까지 사망례는 보고되지 않았다.

(5) GS-US-540-5823 임상시험

단일군, 공개, 2/3상 임상시험(GS-US-540-5823)의 일차목적은 이 약으로 최대 10일 간 치료받은 소아 대상자의 약동학 및 안전성을 평가하는 것이었다. SARS-CoV-2 감염이 확진된, 생후 28일 이상이고 체중이 최소 3 kg 이상인 경증, 중등도 및 중증의 코로나바이러스 감염증-19 소아 환자 총 53명이 5개의 코호트에서 평가되었다; 12세 이상이고 체중 40 kg 이상인 소아 ($n=12$); 12세 미만이고 체중인 40 kg 이상인 소아 ($n=5$); 생후 28

일 이상이고 체중 20 ~ 40 kg 미만인 소아 (n=12); 생후 28일 이상이고 체중 12 ~ 20 kg 미만인 소아 (n=12); 그리고, 생후 28일 이상이고 체중 3 ~ 12 kg 미만인 소아 (n=12). 체중이 40 kg 이상인 대상자는 첫째 날 이 약 200 mg을 투여 받고 다음 날부터 1일 1회 이 약 100 mg을 투여 받았다; 체중 3 ~40 kg 미만인 소아는 첫째 날 이 약 5 mg/kg를 투여 받고 다음 날부터 1일 1회 이 약 2.5 mg/kg를 투여 받았다. 평가는 다음과 같은 간격으로 진행되었다; 스크리닝; 1일째(베이스라인); 2~10일째 또는 퇴원 둘 중 먼저 해당되는 때까지; 30일째 추적관찰 (± 5 일). 10일 간의 치료가 종료되기 전에 퇴원한 대상자는 이 약의 치료를 중단했다.

베이스라인에서의 연령 중앙값은 7세 (Q1, Q3: 2세, 12세)였다; 여성 57%, 백인 70%, 흑인 30%, 히스패닉 또는 라틴계 44%; 체중 중앙값은 25 kg (범위: 4 ~ 192 kg). 대상자들은 백신 미접종 상태였다. 총 12명의 대상자(23%)가 침습적 기계 환기를 받았고, 18명(34%)은 비침습적 기계 환기 또는 고유량 산소를 받았다; 대상자 10명(19%)은 저유량 산소를 받고 있었다; 13명(25%)은 베이스라인에서 실내 공기 흡입 상태였다. 이 약의 첫 투여 이전에 증상 및 입원의 전체 지속 기간에 대한 중앙값 (Q1, Q3)은 각각 5(3, 7)일 및 1(1, 3)일이었다.

기술적인 결과 분석에 따르면 이 약으로 최대 10일간 치료한 결과, 임상 상태 (사망(1점), 인공호흡기 지원 및 산소 수준 감소, 퇴원(7점)에 걸쳐 서수 척도로 평가)의 베이스라인 대비 변화의 전체 중앙값 (Q1, Q3)이 10일째에 +2.0 (1.0, 4.0) 점인 것으로 나타났다.

10일째에 62%의 대상자에서 회복(임상 상태가 베이스라인 2~5점에서 6 또는 7점으로, 또는 베이스라인 6점에서 7점으로 호전되는 것으로 정의함)이 보고되었고 회복까지의 시간의 중앙값 (Q1, Q3)은 7(5, 16)일이었다.

기계환기 또는 ECMO가 필요한 환자(순위척도 2점)에서의 회복율은 16.7% (2/12명)이었고, 베이스라인 순위척도 3~6점의 환자에서의 회복율은 66.7%~84.6% 범위였다.

전반적으로, 10일째까지 60%의 대상자가 퇴원하였고, 30일째까지 83%의 대상자가 퇴원하였다. 3명(6%)의 대상자는 이 임상시험동안 사망하였다.

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/또는 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 권장 용량 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 권장 용량 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

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목 변경허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.06.14.	-	2022.06.14.	-	-
보완요청 일자	2022.07.28.	-	2022.07.28.	-	-
보완접수 일자	2022.11.25.	-	2022.11.25.	-	-
최종처리 일자	2023.01.26.	-	2023.01.11.	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : ‘의약품의 품목허가신고심사에 관한 규정’ (식품의약품안전처 고시) 제25조제2항 제7호에 따라 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항을 변경하고자 하는 경우

[심사자 종합의견]

- 신청사항은 대상환자군 확대를 위한 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항 변경으로, 최초에는 대상환자군을 소아(생후 28일 이후, 3kg 이상) 및 경증~중등증의 비입원환자로 확대 신청하였으나, 2차보완 후 제출된 임상시험자료에 근거하여 폐렴 동반한(중등증~중증) 소아 및 성인환자 및 경증~중등증의 체중 40kg 이상(만12세 이상) 소아 및 성인 환자로 대상군을 변경하였음.
- 유효성
 - 기제출된 핵심 임상시험에서 12세 이상이고 40 kg 이상인 환자가 포함되었으므로 대상 환자는 성인 및 12세 이상(40kg 이상) 소아로 하였고, 전문가 자문회의 및 중앙약사심의위원회 논의 결과에 따라 12세 미만(40kg 미만) 환자 및 경증~중등증의 12세 이상 비입원 환자에 대해서는 현재 긴급 사용승인하여 대상환자군에서 이 약의 사용이 가능함
 - 12세 미만 중증 및 폐렴 동반 중등증에 소아 연령 확대에 대한 근거자료로 5823 임상시험의 12세 미만(3-40 kg), 산소치료가 필요한 27명의 약동학 결과, 안전성 및 유효성(기타) 평가 결과를 제출 하였음. 약동학 결과에서 소아 노출은 성인 대비 2배 정도로 예측되었고, 일부 코호트에서 예측된 노출량이 용량증량시험의 최대 용량 노출을 상회하는 것으로 보이나, 렘데시비르 및 GS-704277 대사체에 대한 PK 노출 증가는 일시적이었고, GS-441524 대사체의 농도가 상대적으로 유사하였으며, 노출 및 AE와 체중, 연령 간의 명확한 상관관계는 없기 때문에 **임상적인 유효성 및 안전성은 렘데시비르보다 대사체 GS-441524의 성인과 소아에서 유사한 노출의 측면에서 고려되어야 할 것으로 사료됨.**
 - **최초 신청시 소아 대상 임상시험의 디자인이 단일군, 공개 시험이며, 사전에 계획된 가설이 없으며, 모든 중등도의 통합 결과만 제시됨. 2차보완 후 베이스라인 7점 순위척도를 기준으로 개선여부에 대한 분석자료가 추가제출되었고, 소아 핵심 임상시험인 5823 시험에 포함된 중등증~중증의 환자(순위척도 5점 미만, 산소치료 필요)는 40명(약 75%)에 해당함. 중등증 이상에 해당하는 대부분의 소아환자에서 회복률 55%(22/40명)를 보였음.**
 - 또한 동정적 사용 프로그램 등 추가적인 소아연구 결과에서 추가적인 안전성 문제는 발생하지 않았고, 5823 시험과 유사한 유효성을 확인하였음.
 - 결론적으로, 생후 28일 이상, 체중 3 kg 이상인 코로나바이러스 감염증 **소아 환자에 대한 다른 치료 대안이 없고, 현재 긴급사용 승인으로 사용되고 있었던 중등증~중증의 소아 환자를 대상으로 한 임상시험에서 성인과 유사한 PK를 확인하였고, 단일군 임상시험이지만 유효성이 확인되었으며, 안전성에서도 성인 환자와 차이가 발생하지 않았으므로 소아환자에 대한 효능효과 확대를 위한 근거자료로 인정 가능한 것으로 판단됨.**
 - 다만, 제출된 추가분석 자료에 근거하여 신청사항 중 임상시험 정보에 침습적 기계환기 또

는 ECMO 환자(7점 순위척도 중 2점)에 해당하는 환자에서는 회복된 환자 비율이 다른 환자군 대비 낮았다는 정보를 추가제공하는 것이 바람직할 것으로 사료됨.

- 또한 고위험 경증 및 중등증 환자에 대해서 12세 이상(체중 40 kg 이상) 청소년 및 성인을 포함한 치료적 확증 임상시험인 9012 시험의 결과가 제출됨. 이 시험은 위약대조, 무작위배정, 이중맹검 임상시험이었으며, 해당 임상결과는 긴급사용승인 변경신청 시(2022.1.) 제출되어 검토된 바 있음. 코로나19 환자 및 위중증 환자가 폭발적으로 증가하는 당시 상황을 고려하여 투여의 유익성이 위해성보다 높은 것으로 판단되어 변경 승인이 인정됨.

- 안전성

- 경증~중등증 코로나19 비입원 환자에서 새롭게 확인된 안전성 문제는 없었으며, 안전성 프로파일은 이전에 제출된 임상시험자료에서와 마찬가지로 SAE나 3등급 이상의 이상반응의 경우, 대부분 대조군과 유사하였음.
- 소아에 대한 임상시험에서는 렘데시비르의 노출이 성인에서보다 높았지만 약리활성을 가지는 대사체의 농도는 성인과 유사하였고, 안전성 측면에서도 소아에서 특이적으로 높은 비율로 관찰된 이상반응은 나타나지 않았음. 소아대상 임상시험의 결과는 부족하지만, 안전성 측면에서 우려할만한 이상반응이 관찰되지 않았고, 긴급사용승인으로 이미 소아에서 많이 사용이 이루어진 점 및 신청품목의 특성상 단기 투여되는 점을 고려할 때, 자료가 제한적임에도 불구하고 적응증 확대를 인정 가능함.

- 전문가 자문회의 개최

- 회의 개요: 2022.7.12.(화), 14:00~16:00 (영상회의)
- 자문요청사항
 - 1) 중증 및 폐렴 동반 중등증 환자에 소아 연령 확대(생후 28일 ~12세 미만) 허가변경 타당성
 - 2) 고위험 경증 및 중등증 환자로 확대 허가변경 타당성
- 참석자
 - 외부: 임상 전문의 6명
 - 내부: 중앙항생약품과 과장, 연구관, 담당자

[약어 및 정의]

RDV 렘데시비르

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

1.2. 기원 및 개발경위

- 렘데시비르는 뉴클레오사이드(아데노신) 아날로그인 GS-441524의 부분이성질체(diastereomer)

mono-phosphoramidate prodrug으로 에볼라 치료제로 개발되던 약물이었으나, 코로나19 바이러스에 대한 in vitro 효과가 확인되어 ‘20.2.부터 미국 NIAID 및 길리어드유한회사에서 코로나19에 대한 임상시험을 수행하였음

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

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 발육기 독성자료 관련하여 1차 및 2차 보완요청됨

<2차보완 답변>

렘데시비르는 변형된 아데닌 뉴클레오시드 유사체의 전구약물로 약리학적 활성 삼인산염 GS-443902로의 효율적인 세포내 전환이 진행된다. 일차 억제 기전은 GS-443902가 RNA 의존성 RNA 중합효소(RdRp)에 의해 신생 RNA 사슬과 통합되어 바이러스 복제 도중 지연된 RNA 사슬연쇄 종료를 유발한다. 중요한 점은, GS-443902가 200 μ M의 높은 농도에서 미토콘드리아 중합효소를 포함한 숙주 RNA 및 DNA 중합효소를 억제하지 않아 바이러스 중합효소에 대한 선택성이 높다는 것을 입증했다는 것이다.

길리어드는 안전성 약리학 시험, 반복 투여 독성, 돌연변이 유발성 및 전체 생식 독성 시험을 포함하여 RDV를 사용한 종합적인 비임상 안전성 프로그램을 수행하였다. 안전성 약리학, 돌연변이 유발성, 생식독성 시험에서는 주목할 만한 결과가 도출되지 않았다. 하지만 반복 투여 시험으로 신장이 일차 표적 기관인 것이 드러났으며 랫드와 시노폴구스 원숭이에서 모니터링이 가능하고 가역적인 변화가 있다는 것이 입증되었다. 성인 및 소아 환자를 대상으로 한 RDV 임상시험에서 확보한 증거를 토대로 했을 때, 비임상 종에서의 이 같은 신장 변화의 관련성은 의심의 여지가 있다. 단기간 RDV 치료와 RDV에 대한 기존의 위해성 완화 전략은 소아 사용을 뒷받침하는 데 충분하다고 여겨진다. ICH S11에서 지적한 것처럼, “추가적인 비임상시험의 필요성 여부를 판단할 때 확립된 임상 안전성 프로파일이 가장 먼저 고려해야 할 요소”이며, 질문 2.1.1에서 요약한 것처럼 Gilead는 시험 GS-US-540-5823의 소아 참여자 데이터가 RDV의 유효성(안전성 및 PK)가 성인에게서 관찰된 것과 유사하다는 증거를 제시하고 있다고 믿고 있다. 또한 ICH S11에서는 “발육기 동물 시험(JAS)은 독성에 대한 민감도가 성인 및 소아 환자 간에 다를 것이라고 예상되지 않는 표적 기관에서 독성을 확인하는 것이 필요하지 않다.”고 지적하고 있다.

요약하자면, RDV에 노출된 소아 하위군과 성인의 안전성, 유효성 및 PK 데이터, 단기 치료, 강력하며 선택적인 바이러스 약리적 표적, 비표적 약리적 활성의 부재, 비임상 안전성 데이터를 포함한 증거를 근거로 하였을 때, RDV에 대한 성인 및 소아 임상 데이터가 우세하다는 측면에서, RDV를 사용한 발육기 동물 시험(JAS)은 필요하지 않다.

추가 임상 정보

신장에 임상시험

신장 기능이 중증으로 감소한 성인 환자 대상 최근 임상시험 결과 제출:

- Study GS-US-540-9015: 정상 신장 기능의 대상자와 신장에 대상자의 RDV 및 대사체 약동학을 평가하는 1상, 공개, 평행군, 단일 투여 시험 (Annex 4, 최종 임상시험 보고서 참고).
- Study GS-US-540-5912: COVID-19로 입원했으며 신장 기능이 중증으로 감소한 대상자의 RDV 유효성 및 안정성을 평가하는 3상 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 시험 (Annex 5, 최종 임상시험 보고서 참고).

(결과요약) 시험 GS-US-540-5912 및 GS-US-540-9015에서 생성된 PK 및 안전성에 대한 전체 데이터는 정상 신장 기능의 대상자와 경증 신장장애가 있는 대상자, 중등증 신장장애가 있는 대상자, 중증 신장장애가 있는 대상자 및 투석을 받거나 받지 않는 신부전 대상자에서 대체로 안전하며 **내약성이 우수하였다**. RDV 대사체인 GS-441524와 부형제인 SBECD의 전신 수준은 신장 기능 약화에 따라 높아졌지만, 어느 임상시험에서도 새롭게 확인된 안전성 실마리정보는 없었다. 신장 기능이 저조한 2세 미만 소아는 SBECD의 신장 독성에 비교적 취약하지 않을 수 있어 신장장애가 있는 소아 환자의 치료에 RDV 사용이 안전하다는 것을 시사하고 있다 {Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2014}

<검토의견>

렘데시비르 및 대사체는 숙주 RNA 및 DNA 중합효소를 높은 농도에서도 억제하지 않으며, 바이러스 중합효소에 대한 선택성이 높기 때문에 **표적/비표적 약리활성이 없을 것으로** 설명하였으며, 인정 가능함.

랫트와 원숭이에서 반복투여 독성시험 결과, 표적기관으로 신장독성이 확인되었으나, 모니터링 가능하고 가역적인 변화가 나타났으며, 임상시험에서 일부 급성 신장 손상이 보고되었으나, 의약품과 관련이 없는 것으로 판단하였으며, 추가로 제출된 신장에 환자 대상 임상연구에서도 새롭게 확인된 안전성 정보는 없었음.

안전성 약리시험, 유전독성 시험, 생식독성 시험에서 다른 독성이 확인되지 않았음.

소아에 대한 임상시험에서는 렘데시비르의 노출이 성인에서보다 높았지만 약리활성을 가지는 대사체의 농도는 성인과 유사하였고, 안전성 측면에서도 소아에서 특이적으로 높은 비율로 관찰된 이상반응은 나타나지 않았음. 소아대상 **임상시험의 결과는 부족하지만, 안전성 측면에서 우려할만한 이상반응이 관찰되지 않았고, 긴급사용승인으로 이미 소아에서 많이 사용이 이루어진 점 및 신청품목의 특성상 단기 투여되는 점을 고려할 때, 자료가 제한적임에도 불구하고 적응증 확대를 인정 가능함.** 참고로, 렘데시비르는 RMP에서 투여환자 전수를 대상으로 안전성 정보 모니터링을 실시하고 있으므로, 대상환자 확대 후 소아에서 수집된 안전성 정보가 성인과 차이가 있는 경우 조치가 가능할 것으로 사료됨.(필요시 추가적인 조치가 필요함)

5. 약리작용에 관한 자료

• 1차 약리학 - In vitro 효력시험

RdRp/Nsp12 F694Y 치환 발생/미발생 SARS-CoV-2 오미크론 재조합 바이러스에 대한 RDV의 작용을 PC-540-2034에서 평가하였다.

<결론>

A549-ACE2-TMPRSS2 세포의 PFA 및 anti-N ELISA에서 램데시비르는 SARS-CoV-2 알파, 베타, 감마, 델타, 엡실론, 카파, 람다, 이오타, 제타, 오미크론 변종에 대해 완전한 항바이러스 작용을 유지했다. 그뿐만 아니라, RDV는 RdRp/Nsp12에서 F694Y 변이가 발생/미발생한 재조합 SARS-CoV-2 오미크론 변종에 대해서도 완전한 항바이러스 작용을 유지했다. 본 문서에서 제시된 데이터는 두 가지 개별 항바이러스 검사 방법을 사용하여 평가했을 때 RDV의 항바이러스 작용이 모든 변종에 대해 일관되게 유지된다는 것을 보여주었다.

<검토의견>

인정가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서(ToC) 제출: 미국, 2022.7.12.(추가제출)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 2건 (3상(경증~중등도 고위험군) 1건, 소아임상 1건)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 긴급승인시 기검토된 경증~중등증 비입원환자 대상 임상시험 결과(9012)를 재제출하였고, 소아대상 임상시험(5823) 최종보고서 제출함

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

[GS-US-540-9012 연구]

- 임상약리 결과: 새로운 정보는 포함되지 않았음

[GS-US-540-5823 연구] - 소아

1) 바이러스학 결과 요약

- GS-US-540-5823 연구에서 53명의 참가자 중 30명(56.6%)의 베이스라인 염기서열분석 데이터를 얻었고, 27명(50.9%)에 대한 후속 베이스라인 데이터를 얻었다. 그 중 참가자 23명이 두 개의 데이터를 모두 가지고 있었다. 베이스라인에서, 최소 3명의 참가자에게서 확인된 유일한 아미노산 치환은 P323L이었으며 30명의 참가자 모두에게서 관찰되었고, 이는 현재 유행 중인 SARS-CoV-2 변이와 일치한다. P323L은 생체의 RDV에 대한 감수성을 감소시키지 않았다(PC-540-2024). 베이스라인 및 후속 베이스라인 염기서열분석 데이터를 모두 갖고 있는 참가자 중, RDV를 투여받은 23명 중 1명에게서 nsp12의 치환이 관찰되었다. 이 참가자는 5일간 RDV를 투여받은 후 5일 차를 기점으로 SARS-CoV-2 RNA 음성이었다. 임상적 호전은 순위척도를 기준으로 했으며, 15일 차에 퇴원한 이 환자는 3일 차에 RDV 투여 중 A656P와

G670V라는 2가지 치환이 발생했다. 두 가지 치환 모두 야생형과의 혼합으로 발생하였다. 베이스라인 및 후속 베이스라인에서 채집한 임상분리균주에서 표현형 분석을 시도했으나, 어느 시점에서도 생존 가능한 바이러스가 배양되지 않았다. 이러한 치환은 이전에 RDV에 대한 저항성과 관련없었다. 결론적으로, 새로운 nsp12 치환은 임상시험 GS-US-540-5823에서 RDV를 투여받았고 사용 가능한 염기서열분석 데이터가 있는 참가자 23명 중 1명에게서만 관찰되었다.

2) 내인성 인자의 영향

집단 약동학(PopPK) 분석을 사용하여 임상시험 GS-US-540-5823에서 생후 28일~18세 미만이고 체중 3kg 이상인 소아 참가자를 대상으로 RDV, GS-704277, GS-441524의 약동학(PK)에 대해 관심 내인성 인자(예: 체중, 체질량지수[BMI], 연령, 신장 기능, 간기능, 인종/민족)가 미치는 영향을 조사하였다.

- 체중: 체중에 따라 투여용량이 결정되는 소아환자의 경우, 다양한 체중 값 전반에 걸쳐 노출량이 대체로 비슷함
- 연령: 집단약동학 모델에서 연령은 유의미한 공변량이 아닌 것으로 확인됨
- 신장손상: 베이스라인 추정사구체여과율(eGFR) 및 혈청 크레아티닌은 유의미한 공변량이 아님. 다만, 베이스라인 혈청 크레아티닌 수치가 낮은 참가자에서 RDV 노출량이 상승하는 경향이 나타났고, 베이스라인 혈청 크레아티닌 수치가 높고 eGFR이 낮은 환자에서 대사체(GS-441524) 노출량이 더 높은 경향이 나타났으며, 이 대사체의 신장제거율과 일치함
- 간기능: ALT 및 AST는 유의미한 공변량이 아님. 베이스라인 빌리루빈은 최종 PopPK 모델에서 대사체(GS-441524) 청소율(CL)에 대하여 통계적으로 유의미한 공변량으로 확인되었음. 빌리루빈 수치가 증가한 경우, GS-441524 노출량이 증가하는 경향을 보이긴 했으나, 증가폭이 적었고 임상적 의미가 없었음.
- 인구통계학적 인자:
 - 체질량지수: 체중에 따라 투여용량이 결정되는 소아환자의 경우, BMI값 전반에 걸쳐 노출량이 대체로 유사함. 고정용량을 투여받은 소아환자의 경우 BMI가 높은 참가자의 노출량이 대체로 더 낮았음.
 - 성별: 집단약동학 모델에서 성별은 유의미한 공변량이 아닌 것으로 확인됨
 - 인종: 집단약동학 모델에서 인종은 유의미한 공변량이 아닌 것으로 확인됨
 - 민족: 집단약동학 모델에서 민족은 유의미한 공변량이 아닌 것으로 확인됨
 - 베이스라인에서 질환 관련 증상:

3) 임상 약동/약력학

<임상시험 GS-US-540-5823>

RDV 및 해당 대사체에 대해 광범위한 약동학(PK) 혈장 노출량이 관찰되었으며 이는 임상시험 GS-US-540-5823에 참여한 소아 모집단의 다양한 베이스라인 특징, COVID-19 질환 증상, 기저 질환과 일치합니다(m2.7.4, 섹션 1.2.1). 최종 PopPK 모델을 기준으로 했을 때, RDV 및 GS-704277에 대해 시뮬레이션된 소아의 평균 노출량(AUC_{tau})은 성인에 비해 약간 증가(RDV는 약 2배, GS-704277는 약 1.5배)했으나, 노출량의 범위는 성인 대상 제3상 임상시험 COVID-19 모집단의 범위와 크게 겹쳐졌습니다. RDV와 GS-704277의 짧은 혈장 반감기를 기준으로 했을 때, 증가는 일시적이었으며 GS-441524 대사체 수치(세포 내에서 형성됨)는 증가

하지 않은 것으로 관찰되었습니다.

체중은 RDV와 해당 대사체의 약동학(PK)에 영향을 미치는 가장 중대한 공변량으로 확인되었습니다. 페리틴과 빌리루빈의 베이스라인 수치는 소아 모집단 내에서 GS-704277 및 GS-441524 노출량에 가장 큰 영향을 미쳤습니다. 이러한 공변량은 이 분석에서 소아 모집단에서만 평가하였으므로, 임상적 유의성은 알려지지 않았습니다. 신장 기능 저하(예: eGFR 저하, 혈청 크레아티닌 증가, 급성 신손상)는 신장에서 제거된 대사체인 GS-441524의 높은 혈장 노출량과 상관관계가 있었습니다.

코로나19에 감염된 생후 28일 이상~18세 미만, 체중 3kg 이상인 소아 참가자를 대상으로 평가한 RDV, GS-704277, GS-441524의 약동학(PK) 노출량과 효능 평가변수(endpoint) 간에는 특정한 경향이 확인되지 않았습니다.

임상시험 GS-US-540-5823에서 RDV를 투여받은 18세 미만 소아 모집단에서 관찰한 안전성 및 효능 결과를 고려했을 때, RDV 및 GS-704277 노출량의 일시적인 증가는 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않습니다.

요약하자면, 이러한 데이터는 다음과 같은 소아 모집단을 대상으로 한 RDV의 임상적 투여 요법을 뒷받침합니다.

- 12세 미만, 체중 40kg 초과인 COVID-19 감염 환자에게 1일 차에 IV RDV 용량 200mg을 단일 투여한 후 최대 9일간 유지용량 IV RDV 100mg을 하루에 한 번 투여
- 생후 28일 이상, 체중 3kg 이상 40kg 미만인 COVID-19 감염 환자에게 1일 차에 IV RDV 용량 5mg/kg을 단일 투여한 후 최대 9일간 유지용량 IV RDV 2.5mg/kg을 하루에 한 번 투여

<임상시험 GS-US-540-9012>

청소년 참가자 8명에 대한 약동학(PK) 데이터는 수집되지 않았다. 본 임상시험에 참여한 성인 참가자의 RDV 및 해당 대사체의 약동학(PK) 혈장 노출량 범위는 임상시험 GS-US-540-5823의 소아 참가자 및 CO-US-540-5844의 입원한 성인 참가자와 유사하였다. 안전성 및 유효성 결과 외에도 노출 유사성은 결과의 외삽을 뒷받침한다.

[집단약동학 분석]

PopPK 분석 데이터셋에는 임상시험 GS-US-540-5823, GS-US-399-1812, GS-US-399-1954, GS-US-399-5505, GS-US-540-9012, CO-US-540-5844에서 통합한(pooled) RDV, GS-704277, GS-441524 농도가 포함되었습니다. 모든 제외사항 적용 후, 건강한 자원자를 대상으로 한 제1상 임상시험 3건(임상시험 GS-US-399-1812 [n = 78], GS-US-399-1954 [n = 16], GS-US-399-5505 [n = 29])의 참가자 123명, 임상시험 GS-US-540-5823의 소아 참가자 51명, 임상시험 GS-US-540-9012의 참가자 148명, 임상시험 CO-US-540-5844의 참가자 289명을 포함하여 총 참가자 611명이 PopPK에 포함되었습니다. PopPK 분석 데이터셋에 대한 자세한 추가 내용은 PopPK 보고서(CTRA-2021-1055 RDV PopPK)의 섹션 4.1.1에 요약되어 있습니다.

성인 및 소아 환자 모집단 내에서 체중은 고정 상대성장 계수로서 RDV, GS-704277, GS-441524 노출량(AUC_{tau} 및 C_{max})에 가장 많은 영향을 미치는 것으로 확인되었습니다. 체중의 영향 외에도, 베이스라인 페리틴은 소아 환자 모집단 내에서 GS-704277 노출량에 가장

큰 영향을 미쳤으며 베이스라인 빌리루빈은 소아 환자 집단 내에서 GS-441524 노출량에 가장 큰 영향을 미쳤습니다.

결론적으로, 건강한 성인 참가자, COVID-19에 감염된 성인 참가자, COVID-19에 감염된 소아 참가자를 대상으로 RDV, GS-704277, GS-441524의 PK를 효과적으로 기술한 강력한 모델을 확인했습니다.

결론:

개발된 최종 PopPK 모델을 보면 RDV, GS-704277, GS-441524의 혈장 농도는 RDV 및 GS-704277의 경우 순차적인 2구획 모델을 통해 그리고, GS-441524의 경우 일차 제거를 적용한 3구획 모델을 통해 가장 잘 기술되었습니다. 소아 참가자에서 RDV 및 GS-704277 데이터에 대한 청소율의 연령 관련 변화를 기술하기 위하여 성숙도 함수를 포함하였습니다. 청소율에 대한 고정 상대성장 계수(0.75) 및 모든 분석물에 대한 분포용적 계수(1.0)를 사용하여 베이스라인 체중의 영향을 포함했습니다. 고령 참가자(연령 ≥ 60 세)는 GS-704277에 대한 V_c 가 더 낮았고(32.4% 감소), GS-441524에 대한 청소율이 더 낮았습니다(CL, 34.1% 감소). COVID-19로 입원한 성인 및 소아 참가자는 GS-704277에 대한 CL이 더 낮았습니다(28.1% 감소). COVID-19로 입원하지 않은 소아 환자에 대한 데이터 부족을 고려했을 때, 입원이 미치는 영향은 성인 환자와 소아 환자 간에 동일한 것으로 추정되었습니다. 소아 모집단 내에서 베이스라인 페리틴은 소아의 GS-704277 CL에 영향을 미치고, 베이스라인 빌리루빈은 소아의 GS-441524 CL에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌습니다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

표 1. 본 제출 서류에 포함된 임상시험의 개요

임상시험	임상시험에 대한 설명	치료 요법	치료 요법을 받은 참가자 수	데이터 상호 참조
GS-US-540-9012	질병 진행 위험이 높은 COVID-19 확진 참가자를 대상으로 외래환자 환경에서 RDV의 효과와 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조군, 다기관 임상시험(완료됨)	- 투여군 A: 1일 차에 RDV 200mg IV 투여 후, 2일 차와 3일 차에 RDV 100mg IV 투여 - 투여군 B: 1일~3일 차에 PTM RDV IV 투여	RDV 3일간 IV 투여: N = 279 위약 투여: N = 283	GS-US-540-9012 최종; {Hill 2021}

COVID-19 = 코로나바이러스 질환 2019, IV = 정맥주사, PTM = 대용위약(placebo-to-match), RDV = 렘데시비르

a 시험 투여를 1회 용량 이상 투여받은 참가자.

표 1. 소아 모집단(생후 28일 이상~18세 미만의 참가자)에서의 RDV 프로그램에 대한 데이터를 제공하는 임상시험

임상시험 번호	임상시험 설계	참가자 모집단		치료 요법	N	요약 위치
		코호트	연령/체중 그룹			
GS-US-540-5823 ^a	실험실 검사로 COVID-19 확진 판정을 받은 18세 미만 참가자를 대상으로 RDV를 평가하기 위한 제2상/제3상 단일군, 공개 임상시험	1	12세 이상~18세 미만, 체중 40kg 이상	1일 차에 IV RDV 200mg 투여 후 최대 10일간 매일 IV RDV 100mg 투여	12	CSR: GS-US-540-5823 잠정적 CSR 서술기록: m2.7.4, 섹션 1.2.1
		2	생후 28일 이상~18세 미만, 체중 20kg 이상~40kg 미만	1일 차에 IV RDV 5mg/kg 투여 후 최대 10일간 매일 IV RDV 2.5mg/kg 투여	12	
		3	생후 28일 이상~18세 미만, 체중 12kg 이상~20kg 미만		12	
		4	생후 28일 이상~18세 미만, 체중 3kg 이상~12kg 미만		12	
		8	12세 미만, 체중 40kg 이상	1일 차에 IV RDV 200mg 투여 후 최대 10일간 매일 IV RDV 100mg 투여	5	
GS-US-540-9012 ^b	외래환자를 대상으로 한 코로나19의 RDV 치료를 평가하기 위한 제3상 무작위 배정, 이중맹검 위약대조군 임상시험	-	12세 이상~18세 미만, 체중 40kg 이상	1일 차에 IV RDV 200mg 투여 후 2일 차와 3일 차에 IV RDV 100mg 투여	3	CSR: GS-US-540-9012 최종 CSR 서술기록: m2.7.4, 섹션 1.2.2

COVID-19 = 코로나바이러스 질환 2019; CSR = 임상시험 보고서; IV = 정맥주사; RDV = 렘데시비르
a 본 임상시험은 계속 진행 중이며, 코호트 5, 6, 7의 데이터는 본 제출 서류에 포함되지 않았습니다.
b 18세 이상 참가자의 데이터는 본 제출 서류에 포함되지 않았습니다.

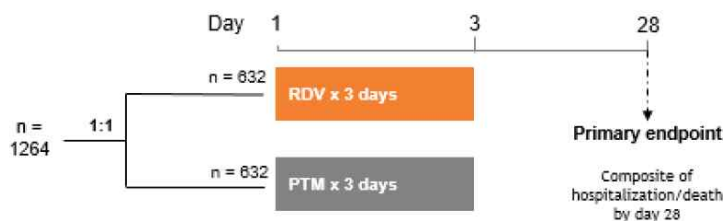
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [GS-US-540-9012] 비입원 코로나19 환자에서 렘데시비르의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 3상 임상시험

1) 시험개요

- 시험디자인: 다국가, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험
- * 층화인자: 요양기관 거주 여부, 연령(<60세, ≥60세), 지역(미국, 비-미국)

Figure 1. Study Schema



- 시험대상자: 무작위배정 시점에 증상발현 7일 이내인 고위험군 환자

* 고위험군: 60세 초과, 만성 폐질환, 고혈압, 심혈관계/뇌혈관 질환, 당뇨, 비만(BMI $\geq$ 30), 면역 억제 상태, 만성 신장애(경증/중등증), 만성 간장애, 활동성 암, 겸상적혈구 질환

- 투여용량: (D1) 200 mg → (D2~3) 100 mg
1일 1회 점적정맥주사(30~120분)

- 평가변수

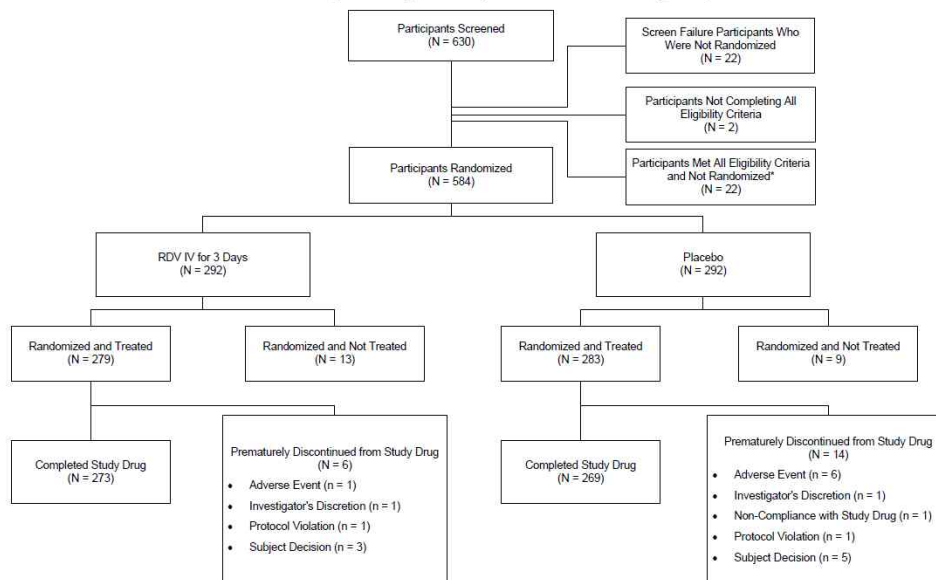
.1차 유효성 평가: D28에 평가한 입원 및/또는 사망률

2) 시험결과

(1) 시험대상자

- 총 584명 무작위배정, 562명 투약, 542명 완료

Figure 1. GS-US-540-9012: Participant Disposition (All Screened Participants)



IV = intravenous; RDV = remdesivir (GS-5734™)

Screen failures were participants who did not meet all eligibility criteria.

* Among 22 participants who met all eligibility criteria and were not randomized, the reasons (N) were: withdrew consent (14); lost to follow-up (2); investigator's discretion (1); outside of visit window (3); other (2).

Source: Figure 15.8.1

- 시험대상자의 평균 연령은 50 ± 15.1 세(13~98세)로, 18세 이상이고 60세 미만인 환자가 68.3%, 60세 이상인 환자가 30.2%, 18세 미만인 환자가 1.4%임
- 시험대상자는 주로 백인(82.3%)이었고, BMI 중앙값은 30.7 kg/m^2 임
- 대부분 참가자가 베이스라인 위험인자를 갖고 있었으며, 투여군간 유사하였음. 가장 일반적인 위험인자는 당뇨(346명, 61.6%), 비만(310명, 55.5%), 고혈압(268명, 47.7%) 순임
- 증상발현에서 첫 투여까지의 기간 중앙값은 두 군 모두 5일이었고, 코로나19 검사 후 첫 투여까지의 기간 중앙값은 시험군 2일, 위약군 3일임
- 시험군 및 위약군 모두 약 50%에서 viral load $\geq 6.26 \log_{10} \text{ copies/mL}$ 이었음

※ 청소년 시험대상자(8명)

- 위험인자: 6명은 만성 폐질환, 2명은 당뇨, 2명은 비만
- 증상발현에서 첫 투여까지의 기간 중앙값은 시험군 2일, 위약군 4일

(2) 분석군

Table 11. GS-US-540-9012: Analysis Sets (All Randomized Analysis Set)

Analysis Set, n (%)	RDV IV for 3 Days	Placebo	Total
All Randomized Analysis Set	292	292	584
Safety Analysis Set	279 (95.5%)	283 (96.9%)	562 (96.2%)
Full Analysis Set (FAS)	279 (95.5%)	283 (96.9%)	562 (96.2%)
Modified Full Analysis Set (mFAS)	246 (84.2%)	252 (86.3%)	498 (85.3%)

IV = intravenous; PK = pharmacokinetic; RDV = remdesivir (GS-5734™)

The denominator for percentage was the number of participants in the All Randomized Analysis Set.

Participants in the Safety Analysis Set were summarized according to actual treatment received.

Source: Table 15.8.4

- mFAS군 : protocol amendment 2 이전에 모집된 환자 64명(시험군 33명, 위약군 31명) 제외
- * protocol amendment 2 이전에는 내원 관련 정보가 수집되지 않아, 2차 평가변수 중 내원/사망률에 대해서만 mFAS군으로 분석

(3) 유효성 평가

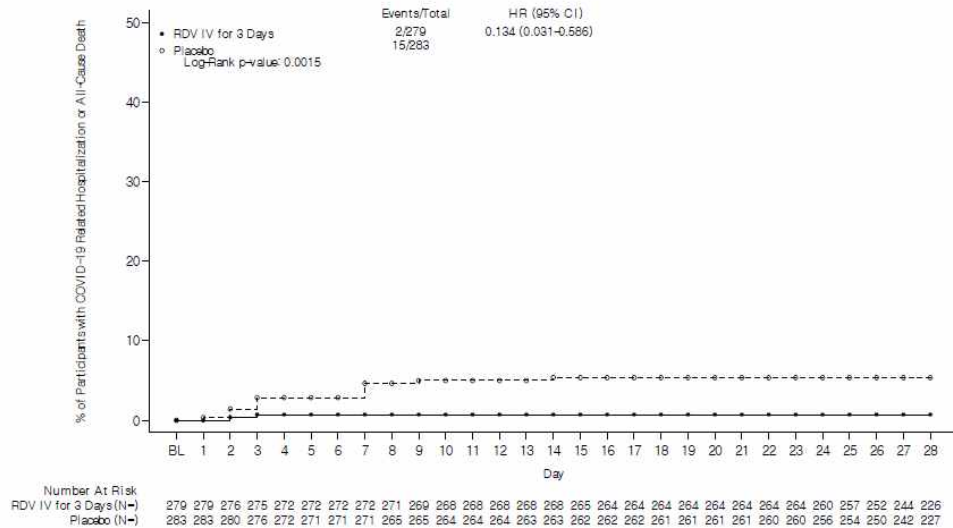
- (1차 평가변수) D28까지의 입원 또는 사망률: 시험군 0.7%, 위약군 5.3%로 우월성 입증(RR 0.134; 95% CI: 0.031, 0.586, $p=0.0015$). HR 0.134($p=0.0076$)로 입원 또는 사망 위험 87% 감소
- 두 군 모두에서 사망례는 보고되지 않음

표 2. GS-US-540-9012: 28일 차까지 COVID-19와 관련된 입원 또는 전 원인 사망(Full Analysis Set, 전체 분석대상군)의 비율 분석

	3일간 RDV IV 투여 (N = 279)	위약 (N = 283)
COVID-19와 관련된 입원 또는 전 원인 사망이 발생한 총 참가자 수, n(%)	2명(0.7%)	15명(5.3%)
Kaplan-Meier 추정치로 계산한 COVID-19와 관련된 입원 또는 전 원인 사망이 발생한 참가자의 비율, %	0.7%	5.4%
RDV 대 위약의 위험 비율	0.134	
위험 비율의 95% CI	(0.031, 0.586)	
위험 비율의 P 값	0.0076	

CI = 신뢰 구간, COVID-19 = 코로나바이러스 질환 2019, IV = 정맥주사, RDV = 렘데시비르
 베이스라인 층화 인자를 공변량으로 한 Cox 회귀분석을 사용하여 위험 비율, 양쪽 95% CI, P 값을 추정했습니다.
 베이스라인 층화 인자에 대해 위험 비율이 조정되었습니다.
 출처: GS-US-540-9012 최종, 표 15.9.1.1

그림 1. GS-US-540-9012: COVID-19와 관련된 입원 또는 전 원인 사망(전체 분석대상군)에 도달하는 시간에 대한 Kaplan-Meier 추정치



BL= 베이스라인, CI = 신뢰 구간, COVID-19 = 코로나바이러스 질환 2019, IV = 정맥주사, RDV = 렘데시비르
 사망하지 않았거나, 입원 상태가 없거나 누락된 참가자는 마지막 임상시험일 또는 28일 차 중 어느 쪽이든 더 빠른
 시기에 중도절단되었습니다.
 N은 구간 시작 시 위험한 상태였던 참가자 수를 나타냅니다.
 P 값은 베이스라인 층화 인자를 계층으로 한 층화 로그순위 검정을 기준으로 하였습니다.
 출처: GS-US-540-9012 최종, 그림 15.9.1.1

Results from the sensitivity analysis of the primary endpoint using CMH analysis confirmed the results of the primary analysis ($P = 0.0015$; CMH analysis using FAS) (Table 13).

Table 13. GS-US-540-9012: Analysis of Proportion of COVID-19-related Hospitalization or All-Cause Death by Day 28 Using Cochran-Mantel-Haenszel Analysis (Full Analysis Set)

	RDV IV for 3 Days (N = 279)	Placebo (N = 283)	Relative Risk (95% CI)	RDV IV for 3 Days vs. Placebo Pvalue
Number and percentage of participants with COVID-19-related hospitalization or all-cause death by Day 28, n (%)	2 (0.7%)	15 (5.3%)	0.14 (0.032 - 0.590)	0.0015

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19 = coronavirus disease 2019; IV = intravenous; RDV = remdesivir (GS-5734™)
The denominator for percentage was the number of participants in the Full Analysis Set.
Overall relative risk and P value were from CMH estimate including baseline stratification factor in the analysis.
Source: Table 15.9.1.16

- 하위분석에서 대부분 유사한 경향이 나타났으나, 일부 하위분석군에서는 시험대상자 수가 적어 비교가 어려움
 - 하위군: 지역, 연령, 전문 요양 시설 입소 여부, 성별, 인종, 베이스라인 위험 인자, 민족에 대한 하위군 분석 실시하였고, 연령(60세 이상), 남성, 미국내 참가자 및 당뇨, 고혈압, 비만이 있는 고위험군 환자에서 28일 입원/사망을 발생이 통계적으로 유의미하게 감소하였음

• 연령 60세 이상: RDV IV 3일 투여군의 참가자 83명 중 1명(1.2%), 위약군의 참가자 87명 중 9명(10.3%)($P = 0.0358$) • 남성 참가자: RDV IV 3일 투여군의 참가자 148명 중 1명(0.7%), 위약군의 참가자 145명 중 9명(6.4%)($P = 0.0339$) • 미국 내 임상시험 참가자: RDV IV 3일 투여군의 참가자 264명 중 2명(0.8%), 위약군의 참가자 267명 중 12명(4.6%)($P = 0.0202$) • 다음과 같은 베이스라인 위험 인자가 있는 참가자(표 4): ▣ 진성 당뇨병: RDV IV 3일 투여군의 참가자 173명 중 2명(1.2%), 위약군의 참가자 173명 중 14명(8.1%)($P = 0.0099$) ▣ 고혈압: RDV IV 3일 투여군의 참가자 138명 중 2명(1.4%), 위약군의 참가자 130명 중 10명(7.7%)($P = 0.0208$) ▣ 비만: RDV IV 3일 투여군의 참가자 154명 중 1명(0.6%), 위약군의 참가자 156명 중 9명(5.8%)($P = 0.0376$)

- 미국 외 임상시험 참가자, 청소년 참가자(12세~18세 미만), 전문 요양 시설 입소자, 백인 및 아시아인 참가자, 히스패닉 또는 라틴계 참가자, 베이스라인 위험 인자(만성 폐질환, 심혈관 또는 뇌혈관 질환, 현행 암 등)가 있는 참가자로 구성된 하위군 중 3일간 RDV를 IV 투여받은 하위군은 28일 입원/사망이 발생하지 않았음

<이전 검토 내용> 변경허가 신청 (접수번호: 20220008168호(2022.1.13.)) 및 Full CSR

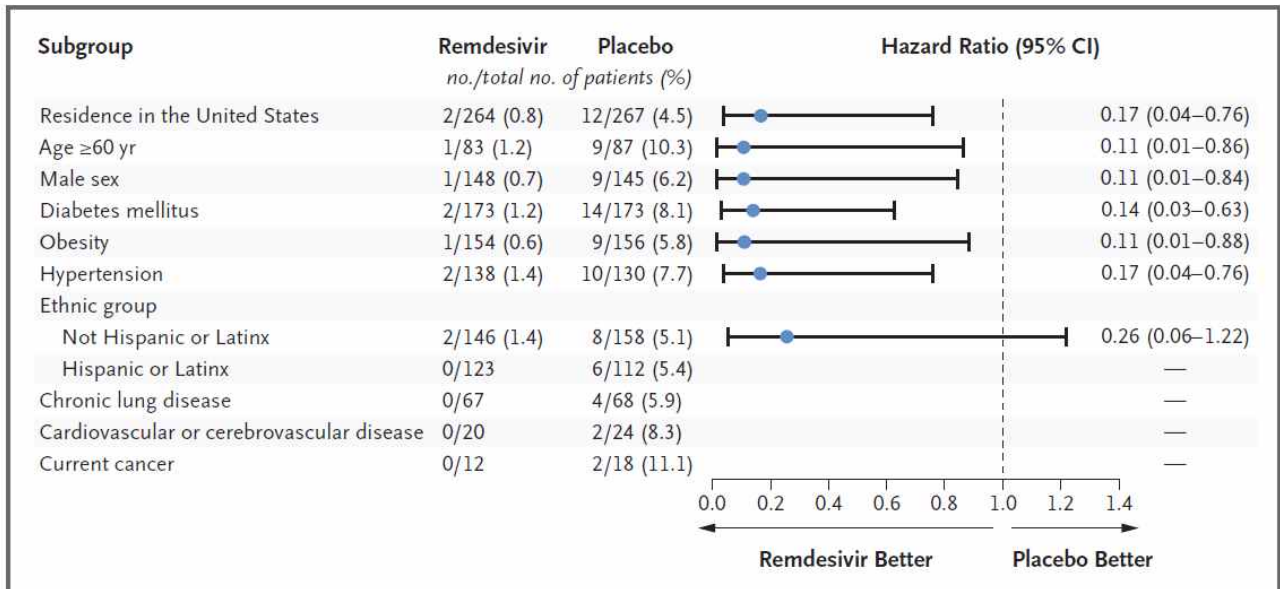


Figure 2. Covid-19–Related Hospitalization or Death from Any Cause at Day 28 in More Than 5% of the Trial Population, According to Demographic and Clinical Characteristics at Baseline.

Hazard ratios and two-sided 95% confidence intervals (I bars) were estimated with the use of Cox regression with the baseline stratification factors as covariates: residence in a skilled nursing facility (yes or no), age (<60 years or ≥60 years), and country (United States or outside the United States). Analyses with stratification according to Hispanic or Latinx ethnic group were conducted post hoc. Hazard ratios and 95% confidence intervals for subgroups with no events in the remdesivir group could not be accurately calculated and are therefore omitted. The dashed line indicates a hazard ratio of 1.0.

* Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients (*R.L. Gottlieb et al., NEJM, doi: 10.1056/NEJMoa2116846*) 발췌

- (2차 및 탐색적 평가변수)

① 환자 상태와 관련된 평가변수

·(2차) 입원 및/또는 사망률

FAS군	시험군 (N=279)	위약군 (N=283)	HR (95% CI)	p값
D28까지의 입원/사망률(1차)	0.7%(2명)	5.4%(15명)	0.134 (0.031, 0.586)	0.0076
D28까지의 사망률	-	-	-	-
D28까지의 입원을	0.7%(2명)	5.4%(15명)	0.134 (0.031, 0.586)	0.0076
D14까지의 입원/사망률	0.7%(2명)	5.4%(15명)	0.134 (0.031, 0.586)	0.0076
D14까지의 사망률	-	-	-	-
D14까지의 입원을	0.7%(2명)	5.4%(15명)	0.134 (0.031, 0.586)	0.0076

·(2차) 내원 및/또는 사망률

mFAS군	시험군 (N=246)	위약군 (N=252)	HR (95% CI)	p값
D28까지의 내원/사망률	1.7%(4명)	8.5%(21명)	0.191 (0.065, 0.555)	0.0024
D14까지의 내원/사망률	0.8%(2명)	8.0%(20명)	0.100 (0.023, 0.430)	0.0019

·(2차) D28까지 산소치료 필요 환자 비율

FAS군	시험군 (N=279)	위약군 (N=283)	p값
D28까지의 산소치료 비율	0.4%(1명)	1.8%(5명)	0.2163

·(탐색) ICU 입원(D28): 시험군 3/279명(1.1%), 위약군 3/283명(1.1%)

·(탐색) 기계환기 환자(D28): 위약군 1/283명(0.4%)

·(탐색) 모든 원인에 의한 입원(D28)

FAS군	시험군 (N=279)	위약군 (N=283)	HR (95% CI)	p값
모든 원인에 의한 입원(D28)	1.8%(5명)	6.5%(18명)	0.279 (0.104, 0.752)	0.0116

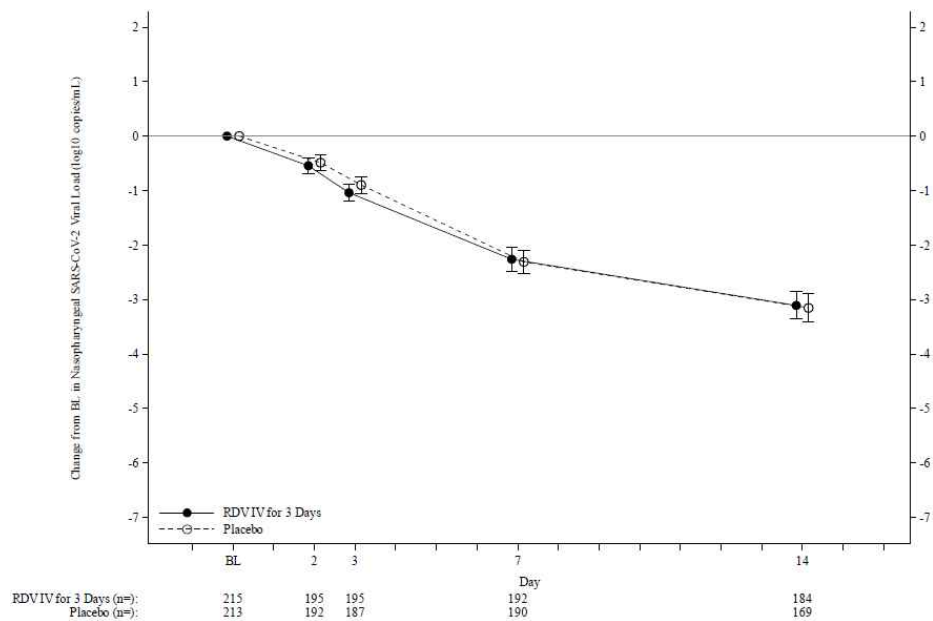
② 바이러스 관련 평가변수

·(2차) D7까지의 시간을 보정한 바이러스 양 변화(DAVG7): (베이스라인 이후 첫 번째 값에서 D7까지 측정된 마지막 값까지의 바이러스 양 평균) - (베이스라인의 바이러스 양)

Table 18. GS-US-540-9012: Time-Weighted Average Change From Baseline to Day 7 (DAVG₇) in Nasopharyngeal SARS-CoV-2 Viral Load (Virology Analysis Set)

	RDV IV for 3 Days (N = 217)	Placebo (N = 214)
Time-weighted average change from baseline to Day 7 (log ₁₀ copies/mL)		
N	211	208
Mean (SD)	-1.24 (1.123)	-1.14 (1.099)
Median	-1.15	-1.11
Q1, Q3	-2.01, -0.54	-1.82, -0.41
Min, max	-4.60, 1.96	-3.56, 2.81
LS mean (SE)	-1.22 (0.06)	-1.16 (0.06)
95% CI	(-1.35, -1.10)	(-1.28, -1.03)
Difference by Day 7 (log ₁₀ copies/mL)		
LS mean (SE)	0.07 (0.09)	
95% CI	(-0.10, 0.24)	
P value	0.4318	

Figure 3. GS-US-540-9012: Mean (95% CI) Change From Baseline in Nasopharyngeal SARS-CoV-2 Viral Load by Visit (Virology Analysis Set)



BL = baseline; IV = intravenous; RDV = remdesivir (GS-5734™); SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

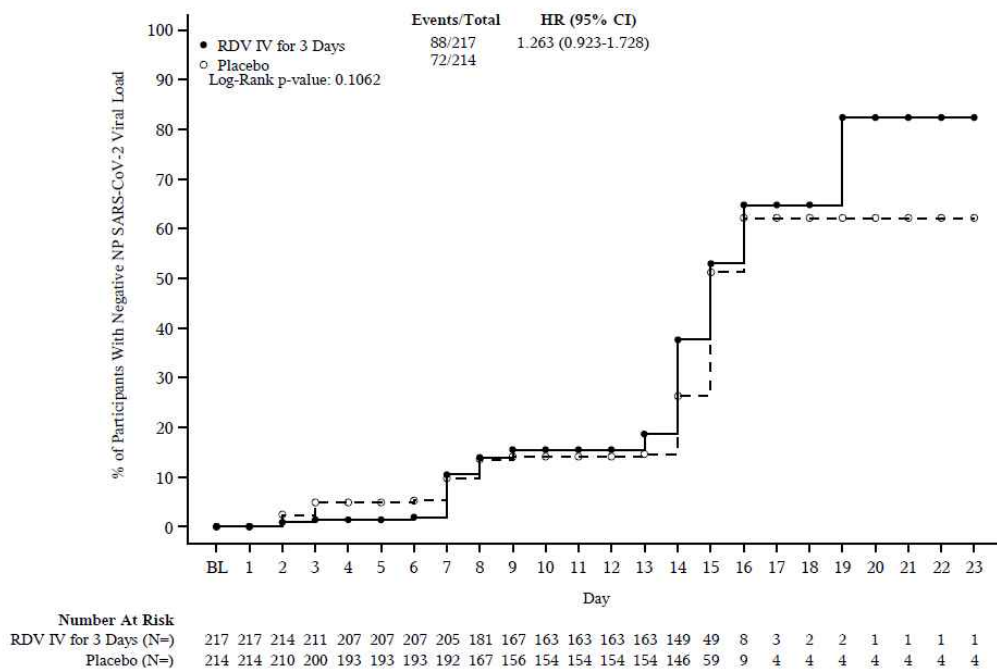
Source: Figure 15.9.5

·(탐색) D14까지의 시간을 보정한 바이러스 양 변화(DAVG14): (베이스라인 이후 첫 번째 값에서 D14까지 측정된 마지막 값까지의 바이러스 양 평균) - (베이스라인의 바이러스 양)

·(탐색) PCR 음전까지의 시간

VA군	시험군 (N=217)	위약군 (N=214)	HR (95% CI)	p값
PCR 음전까지의 시간(일) 중앙값(95% CI)	15.0 (14.0, 19.0)	15.0 (14.0, 45.0)	1.263 (0.923, 1.728)	0.1062

Figure 15.9.6: Kaplan-Meier Estimate of Time to Negative Nasopharyngeal SARS-CoV-2 Viral Load
Virology Analysis Set



·(탐색) PCR 음전을

VA군	시험군	위약군	p값
베이스라인	0/217명(0.0%)	0/214명(0.0%)	-
D2	2/196명(1.0%)	5/193명(2.6%)	0.2815
D3	2/199명(1.0%)	8/191명(4.2%)	0.0575
D7	31/201명(15.4%)	25/195명(12.8%)	0.4744
D14	85/191명(44.5%)	67/178명(37.6%)	0.2043

·(탐색) 각 방문 시점에서 viral load 값 및 변화량

VA군		시험군	위약군
베이스라인	N	215	213
	측정값	6.61 (5.07, 7.65)	6.44 (4.77, 7.61)
	변화량	-	-
D2	N	195	193

	측정값	5.91 (4.46, 7.06)	5.96 (4.37, 6.97)
	변화량	-0.46 (-1.07, 0.00)	-0.41 (-1.15, 0.07)
D3	N	197	188
	측정값	5.31 (4.17, 6.40)	5.62 (4.04, 6.87)
	변화량	-1.02 (-1.82, -0.24)	-0.96 (-1.63, -0.17)
D7	N	194	191
	측정값	3.66 (3.05, 4.99)	3.71 (3.05, 5.02)
	변화량	-2.37 (-3.40, -1.10)	-2.40 (-3.36, -1.26)
D14	N	185	170
	측정값	3.05 (2.87, 3.05)	3.05 (2.87, 3.05)
	변화량	-3.35 (-4.32, -2.19)	-3.39 (-4.53, -1.75)
* 바이러스 양: log ₁₀ copies/mL(비인두검체, RT-PCR), 중앙값(Q1, Q3)			

·(탐색) 바이러스 내성 관련 분석은 사후 별도 보고서로 제공할 예정임

③ 코로나19 증상 평가

·(2차) 증상 개선 평가

FAS군	시험군	위약군	HR (95% CI)	p값
증상 개선(D14)	23/66명	15/60명	1.405 (0.733, 2.693)	0.2987
개선까지의 시간(일) 중앙값(Q1, Q3)	NA (10.0, NA)	NA (NA, NA)	-	-
* 첫 번째 투여 전 증상 관련 정보 수집된 환자 총 126명(시험군 66명, 위약군 60명)				
* 첫 번째 투여 전 또는 첫 번째 투여일에 증상 관련 정보 수집된 환자 총 334명(시험군 169명, 위약군 165명)				

·(2차) 증상 개선 후 악화된 환자: 시험군 7/23명(30.4%), 위약군 2/15명(13.3%)

④ 약동학 분석: 7명의 임상시험대상자에서 평가되어 매우 제한된 정보가 수집되어, pop-PK 모델링을 이용한 분석 결과가 별도 보고서로 제출됨

(4) 안전성 평가

- 노출기간

Table 22

GS-US-540-9012: Exposure to Study Drug (Safety Analysis Set)

	RDV IV for 3 Days (N = 279)	Placebo (N = 283)	Total (N = 562)
Number of doses received			
N	279	283	562
Mean (SD)	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)
Median	3	3	3
Q1, Q3	3, 3	3, 3	3, 3
Min, max	1, 3	1, 3	1, 3
Number of doses received			
1 dose	4 (1.4%)	5 (1.8%)	9 (1.6%)
2 doses	2 (0.7%)	8 (2.8%)	10 (1.8%)
3 doses	273 (97.8%)	270 (95.4%)	543 (96.6%)

max = maximum; min = minimum; IV = intravenous; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; RDV = remdesivir (GS-5734™)

Source: Table 15.11.1

- 이상반응 개요

- 이상반응 발생률: 시험군 42.3%, 위약군 46.3%로 군간 유사함
- SAE 발생률: 시험군 1.8%(5명), 위약군 6.7%(19명)
- 투여 중단을 야기한 이상반응: 시험군 0.7%(2명), 위약군 1.8%(5명)
- 사망례: 위약군 1례(D59, 코로나19 악화)

표 6. GS-US-540-9012: 이상 사례 종합 요약(안전성 분석군)

	3일간 RDV IV 투여 (N = 279)	위약 (N = 283)
약물 투여 후 발생한 이상 사례를 경험한 참가자	118명(42.3%)	131명(46.3%)
약물 투여 후 발생한 3등급 이상의 이상 사례를 경험한 참가자	10명(3.6%)	20명(7.1%)
약물 투여 후 발생한 시험약물과 관련된 이상 사례를 경험한 참가자	34명(12.2%)	25명(8.8%)
약물 투여 후 발생한 시험약물과 관련된 3등급 이상의 이상 사례를 경험한 참가자	1명(0.4%)	0
약물 투여 후 발생한 중대한 이상 사례를 경험한 참가자	5명(1.8%)	19명(6.7%)
약물 투여 후 발생한 시험약물과 관련된 중대한 이상 사례를 경험한 참가자	0	0
약물 투여 후 발생한 이상 사례를 경험하여 시험약물을 조기에 투여중단한 참가자	2명(0.7%)	5명(1.8%)
약물 투여 후 사망한 참가자	0	0

AE = 이상 사례, IV = 정맥주사, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities(규제업무용 의학사전).

RDV = 렘데시비르

a RDV IV 3일 투여군의 참가자 1명이 시험약물 조기 투여중단으로 이어지는 AE를 경험했으나, 해당 참가자는 총 3일간의 투여를 완료했습니다. 위약군의 참가자 1명이 시험약물을 조기에 투여중단하였으며 1일 차 임상시험에서 시험약물 투여중단으로 이어지는 AE는 보고되지 않았습니다.

이상 사례는 MedDRA 버전 24.0을 사용하여 부호화되었습니다.

출처: GS-US-540-9012 최종, 표 15.11.2.1.1

- 빈번하게 보고된 이상반응
- 5% 이상에서 보고된 이상반응

시험군	메스꺼움(30명, 10.8%), 두통(16명, 5.7%)
위약군	메스꺼움(21명, 7.4%), 기침(18명, 6.4%), 두통(17명, 6.0%), 호흡 곤란(15명, 5.3%)

- 2% 이상에서 보고된 이상반응

표 7. GS-US-540-9012: 양쪽 투여군(안전성 분석군)의 참가자 2% 이상에게서 보고된 대표 용어별 이상 사례

	3일간 RDV IV 투여 (N = 279)	위약 (N = 283)	합계 (N = 562)
약물 투여 후 발생한 이상 사례를 경험한 참가자 수	118명(42.3%)	131명(46.3%)	249명(44.3%)
메스꺼움	30명(10.8%)	21명(7.4%)	51명(9.1%)
두통	16명(5.7%)	17명(6.0%)	33명(5.9%)
기침	10명(3.6%)	18명(6.4%)	28명(5.0%)
설사	11명(3.9%)	11명(3.9%)	22명(3.9%)
호흡곤란	7명(2.5%)	15명(5.3%)	22명(3.9%)
피로감	10명(3.6%)	11명(3.9%)	21명(3.7%)
미각소실	8명(2.9%)	7명(2.5%)	15명(2.7%)
후각소실	9명(3.2%)	6명(2.1%)	15명(2.7%)
현기증	5명(1.8%)	10명(3.5%)	15명(2.7%)
오한	6명(2.2%)	8명(2.8%)	14명(2.5%)
발열	1명(0.4%)	11명(3.9%)	12명(2.1%)
COVID-19 폐렴	2명(0.7%)	8명(2.8%)	10명(1.8%)
폐렴	2명(0.7%)	6명(2.1%)	8명(1.4%)

COVID-19 = 코로나바이러스 질환 2019, IV = 정맥주사, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities(규제업무용 의학사전), RDV = 렬메시비르
 이상 사례는 MedDRA 버전 24.0을 사용하여 부호화되었습니다.
 대표 용어는 총 빈도의 내림차순으로 표시되었습니다.
 다중 이상 사례는 대표 용어별로 참가자당 1회만 산정되었습니다.
 출처: GS-US-540-9012 최종, 표 15.11.2.1.4

- 3등급 이상의 이상반응: 시험군 10명(3.6%), 위약군 20명(7.1%)
- 빈번하게 보고된 3등급 이상의 이상반응

시험군	폐렴(2명; 0.7%), 코로나19(1명; 0.4%)
위약군	코로나19 폐렴(6명; 2.1%), 폐렴(2명; 0.7%), 코로나19(2명; 0.7%), 호흡 곤란(3명; 1.1%)

- 3등급 이상반응: 시험군 9명(3.2%), 위약군 12명(4.2%)

시험군	코로나19/폐렴(2명), 심근경색, 심실빈맥, 유허성심부전, 상복부 통증, 설사, 피로, 주사부위 혈전증, 치아 감염, 바이러스성 심근염, ALT 증가, AST 증가, 고칼륨혈 증, 호흡부전, 부적절한 혈압 조절(각 1명)
------------	---

- * 시험약물과 관련있음으로 평가된 3등급 이상반응은 투여 9일차에 1명의 ALT 및 AST 증가였음. 이 대상자는 알칼리성 인산분해효소 수준이 증가되어 있었고, 중대한 것으로 간주되지 않았으며, 추가적인 중재 없이 해소됨.

·4등급 이상반응: 시험군 1명(0.4%), 위약군 7명(2.5%)

시험군	폐렴(1명)
위약군	코로나19 폐렴 및/또는 폐렴, 급성 심근경색, 요추골절, 호흡곤란, 호흡부전, 저산소증

- ADR: 시험군 34명(12.2%), 위약군 25명(8.8%)

·2% 이상에서 보고된 약물이상반응: 메스꺼움(시험군 18명; 6.5%, 위약군 10명; 3.5%),
오한(시험군 6명; 2.2%, 위약군 6명; 2.1%)

- SAE: 시험군 5명(1.8%), 위약군 19명(6.7%)

·시험군에서 2명 이상 보고된 SAE: 폐렴(시험군 2명, 위약군 3명)
심실성 빈맥(시험군 2명)

Table 25 GS-US-540-9012: Serious Adverse Events by Preferred Term (Safety Analysis Set)

	RDV IV for 3 Days (N = 279)	Placebo (N = 283)	Total (N = 562)
Number of participants experiencing any SAE	5 (1.8%)	19 (6.7%)	24 (4.3%)
COVID-19 pneumonia	0	7 (2.5%)	7 (1.2%)
Pneumonia	2 (0.7%)	3 (1.1%)	5 (0.9%)
COVID-19	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
Hypoxia	0	3 (1.1%)	3 (0.5%)
Angina pectoris	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Atrial fibrillation	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
Respiratory failure	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Acute myocardial infarction	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Acute respiratory failure	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Blood pressure inadequately controlled	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Cardiac failure congestive	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Dyspnoea	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Fibrin D dimer increased	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Lumbar vertebral fracture	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Mitral valve prolapse	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Musculoskeletal chest pain	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Pulmonary embolism	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Road traffic accident	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Viral myocarditis	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

- 투여 중단을 야기한 이상반응: 시험군 2명(0.7%), 위약군 5명(1.8%)

Table 26**GS-US-540-9012: Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment by Preferred Term (Safety Analysis Set)**

	RDV IV for 3 Days (N = 279)	Placebo (N = 283)	Total (N = 562)
Number of participants experiencing any AE leading to premature study drug discontinuation ^a	2 (0.7%)	5 (1.8%)	7 (1.2%)
COVID-19	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Pneumonia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
COVID-19 pneumonia	0	2 (0.7%)	2 (0.4%)
Respiratory failure	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Hypoxia	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Dyspnoea	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

- 임상검사 이상소견: 3~4등급 검사 이상소견은 두 군에서 유사하였음(시험군 29명(10.5%), 위약군 23명(8.3%)).

- [GS-US-540-5823] 실험실 검사로 COVID-19 확진 판정을 받은 18세 미만 참가자를 대상으로 RDV를 평가하기 위한 제2상/제3상 단일군, 공개 임상시험

1) 시험개요

- 시험디자인: 단일투여군, 공개 임상시험
- 시험대상자: 실험실 검사로 COVID-19 확진 판정을 받은 18세 미만 참가자로 계획된 참가자 수는 코호트 1~4의 경우 각 12명, 코호트5의 경우 최소 4명, 코호트 6~8은 최소 인원수 없음
- 투여용량: 표 참조

코호트	설명	용량
생후 28 일 이상~18 세 미만의 소아 참가자		
1	12 세 이상~18 세 미만, 체중 40kg 이상	1 일 차에 RDV 200mg IV 투여 후 최대 10 일간 매일 RDV 100mg IV 투여
2	생후 28 일 이상~18 세 미만, 체중 20kg 이상~40kg 미만	1 일 차에 IV 로 RDV5mg/kg 투여 후 최대 10 일간 매일 IV 로 RDV 2.5 mg/kg 투여
3	생후 28 일 이상~18 세 미만, 체중 12kg 이상~20kg 미만	
4	생후 28 일 이상~18 세 미만, 체중 3kg 이상~12kg 미만	
생후 0 일~생후 28 일 미만의 신생아기 참가자		
5	생후 14 일 이상~28 일 미만, 임신주수 37 주 초과, 스크리닝 검사 당시 체중 2.5kg 이상	1 일 차에 IV 로 RDV5mg/kg 투여 후 최대 10 일간 매일 IV 로 RDV 2.5 mg/kg 투여
6	생후 0 일~14 일 미만, 임신주수 37 주 초과, 출생 체중 2.5kg 이상	RDV 1 회 투여량(추후 결정) 최대 10 간
생후 0 일~생후 56 일 미만의 조산 신생아 및 유아		
7	생후 0 일~56 일 미만, 임신주수 37 주 이하, 출생 체중 1.5kg 이상	RDV 1 회 투여량(추후 결정) 최대 10 간
12 세 미만 소아 참가자에 대한 탐색적 코호트		
8	12 세 미만, 체중 40kg 이상	1 일 차에 RDV 200mg IV 투여 후 최대 10 일간 매일 RDV 100mg IV 투여

IV = 정맥주사, RDV = 렘데시비르

- 평가변수
 - 안전성 및 내약성 평가
 - PK 평가

2) 시험결과

(1) 시험대상자

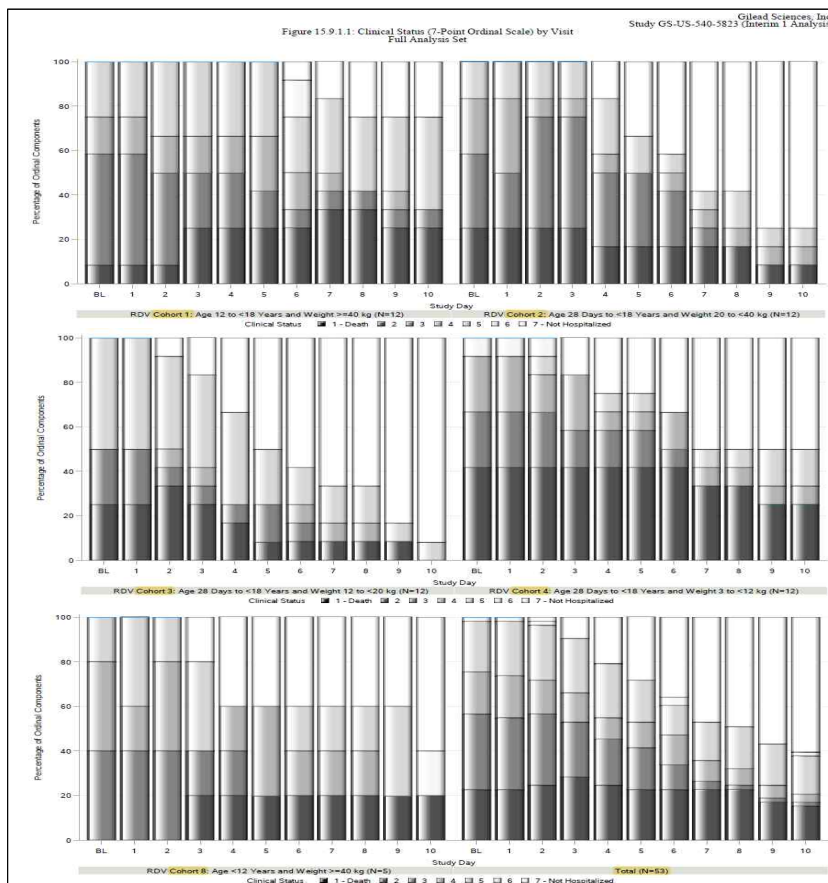
- 코호트 1~4 및 8에서 총 53명 등록 및 투약, 13명 완료
- 53명 중 40명(75.0%)가 투약 중단. 일반적 사유는 퇴원 22명(41.5%), 시험자 재량(13명, 24.5%), AE로 인한 투약중단 2명(3.8%), 부모/보호자 결정 2명(3.8%), 참가자 결정 1명(1.9%)
- 시험대상자의 평균 연령은 코호트1 15.0세(12.0~17.0세), 코호트2 9.0세(4.0~16.0세), 코호트3

3.5세(1.9~7.0세), 코호트4 0.5세(0.1~0.9세), 코호트8 11.0세(8.0~11.0세)였음.

- 시험대상자는 주로 여성(56.6%), 백인(70.2%)이었고, 체중 중앙값은 코호트1 83.5kg, 코호트2 26.5kg, 코호트3 14.6kg, 코호트4 5.0 kg, 코호트8 73.0kg이었으며, BMI 중앙값은 코호트1 33.8 kg/m², 코호트2 17.8 kg/m², 코호트3 16.2 kg/m², 코호트4 16.3 kg/m², 코호트8 28.0 kg/m²이었음
- 최초 투여 전 입원기간의 전체 중위값은 1일이었고, 증상지속기간은 5일이었음
- 총 12명(22.6%)이 침습적 기계환기 치료를 받았고, 18명(34.0%)이 고유량 산소치료를 받았으며, 10명(18.9%)가 저유량 산소치료를 받았고, 13명(24.5%)이 실내공기에서 치료를 받았음
- 대다수(55.3%)는 심전도(ECG)가 정상이었고, 3명은 임상적으로 비정상
- 비강 면봉, 비인두 면봉, 기관내관(ET) 흡인물의 viral load는 각각 4.79 ± 2.055 , 5.68 ± 1.862 , $5.87 \pm 2.357 \log_{10}$ copies/mL이었음

(2) 유효성 평가

- 7점 순위척도 점수기준 임상적 호전
- 방문별 임상적 상태



·임상적 상태의 베이스라인 대비 변화: 총 대상자에서 10일차 2.0점(1.0, 4.0), 마지막 평가 당시 3.0점(2.0, 4.0)이었음

10일차: 코호트 1: 0.5(0, 2.0)점, 코호트 2: 3.0(2.0, 4.0)점, 코호트 3: 2.5(2.0, 4.0)점, 코호트 4: 3.0(0, 3.5)점, 코호트 8: 2.0(2.0, 3.0)점

·베이스라인 순위점수 5점 이하인 상태에서 임상적 상태가 2점 이상 향상된 참가자:

10일차 75.0%(39/52명), 최종평가 시 84.6%(44/52명), 각 코호트의 최소 70% 참가자가 2점 이상 향상됨. 2점 이상 향상되기까지 걸린 기간은 7일(5,10)이었음.

10일차: 코호트 1: 41.7%(5/12명), 코호트 2: 91.7%(11/12명), 코호트 3: 100.0%(12/12명), 코호트 4: 63.6%(7/11명), 코호트 8: 80.0%(4/5명)

·임상적 상태가 1점 이상 향상된 참가자:

10일차 77.4%(41/53명), 최종평가 시 84.9%(45/53명)로 증가함. 총 대상자에서 1점 이상 향상되기까지 걸린 기간은 6일(4,9)이었음.

10일차: 코호트 1: 50.0%(6/12명), 코호트 2: 91.7%(11/12명), 코호트 3: 100.0%(12/12명), 코호트 4: 66.7%(8/12명), 코호트 8: 80.0%(4/5명)

·회복한 참가자: 베이스라인 점수 2~5→6~7 또는 6→7로 회복된 참가자는

10일차 62.3%(33/53명), 마지막 평가 당시 83.0%(44/53명)로 증가하였고, 각 코호트에서 최소 75% 참가자가 회복됨. 회복 소요시간은 7일(5,16)이었음

10일차: 코호트 1: 25.0%(3/12명), 코호트 2: 75.0%(9/12명), 코호트 3: 91.7%(11/12명), 코호트 4: 50.0%(6/12명), 코호트 8: 80.0%(4/5명)

- 퇴원까지 걸린 시간: 입원기간의 중위값은 7일(5, 12)이었음(코호트1: 12일, 코호트2: 7일, 코호트3: 6일, 코호트4: 7일, 코호트8: 7일).

·총 참가자의 60.4%(32/53명)가 10일차까지 생존하여 퇴원했으며, 이 시점까지 사망하거나, 다른 시설로 이송되거나, 퇴원하여 완화치료 병동으로 옮긴 참가자는 없었음.

·총 참가자의 83.0%(44/53명)가 30일차까지 생존하여 퇴원하였음. 7명은 입원상태였고(코호트1과 2 각각 2명, 코호트4 3명), 2명은 사망하였음(코호트1 및 코호트8 각각 1명)

- PCR 검사 결과 최초 음성으로 확정(연속 2회)되기까지 걸린 시간

·PCR 검사 결과 음성 확정: 추정 불가능

- 비강/구강인두(OP) 검체를 사용한 총 참가자의 42.1%(8명/19명)

- NP/OP 검체를 사용한 총 참가자의 21.4%(6명/28명)

- ET 흡입물을 사용한 총 참가자의 22.2%(2명/9명)

- 10일까지 또는 PCR 음성(둘 중 먼저 발생 시점)까지 viral load의 베이스라인 대비 변동

·베이스라인 대비 viral load 변화

- 비강/OP: 베이스라인 18명 $4.79 \pm 2.055 \log_{10}$ copies/mL, 10일차 3명 $-1.59 \pm 1.514 \log_{10}$ copies/mL, 퇴원일 3명 $-2.59 \pm 1.982 \log_{10}$ copies/mL

- 비인두/OP: 베이스라인 23명 $5.72 \pm 1.898 \log_{10}$ copies/mL, 10일차 5명 $-1.59 \pm 1.697 \log_{10}$ copies/mL, 퇴원일 8명 $-0.53 \pm 1.555 \log_{10}$ copies/mL

- 기관내관 흡입물: 베이스라인 8명 $5.93 \pm 2.511 \log_{10}$ copies/mL, 10일차 1명 $-5.94 \log_{10}$ copies/mL, 퇴원일 0명

- 산소사용, 환기 양상 및 설정: 생존 퇴원 참가자 중 산소공급이 필요했던 참가자 32명의 치료일수

·침습적 기계 환기 치료: 참가자 3명(코호트 3의 전원) - 3(2, 10)일간

·고유량 산소 치료: 5개 코호트에 걸쳐서 참가자 14명 - 4(2, 5)일간

·저유량 산소 치료: 5개 코호트에 걸쳐서 참가자 15명 - 2(1, 4)일간

- PEWS(소아 조기 경고 점수) 척도 기준 임상적 호전

·행동: 10일차까지 24명 중 20명 호전

- 심혈관계: 10일차까지 17명 중 14명 호전
- 호흡기: 10일차까지 25명 중 22명 증상 호전
- 총점수: 베이스라인에서 0점 22.6%(12/53명), 1~3점 37.3%(20명), 4~6점 24.5%(13명), 7~9점 15.1%(8명)이었고, PEWS 총점수 향상은 1~3점 감소 37.7%(20명), 4~6점 감소: 15.1%(8명), 7~9점 감소: 5.7%(3명), 10일차까지 호전되지 않은 참가자는 32.1%(17명), 7.6%(4명)은 총점수가 증가함.

(3) 약동학 분석: 6.4. 임상약리요약 참고

(4) 안전성 평가

- 종합적인 노출정도

표 2. GS-US-540-5823: 시험약물 노출량(안전성 분석군)

	코호트 1: 12 세 ~ < 18 세, ≥ 40kg (N = 12)	코호트 2: 생후 28 일 ~ < 18 세, 20 ~ < 40kg (N = 12)	코호트 3: 생후 28 일 ~ < 18 세, 12 ~ < 20kg (N = 12)	코호트 4: 생후 28 일 ~ < 18 세, 3 ~ < 12kg (N = 12)	코호트 8: < 12 세, ≥ 40kg(N = 5)	합계 (N = 53)
용량을 투여받은 횟수						
N	12	12	12	12	5	53
평균(SD)	7(2.4)	6(2.3)	5(2.5)	6(3.5)	6(3.6)	6(2.8)
중위값	5	5	5	5	5	5
Q1, Q3	5, 9	4, 7	4, 5	3, 10	3, 10	4, 8
최소, 최대	3, 10	3, 10	2, 10	1, 10	3, 10	1, 10
용량을 투여받은 횟수						
1 회 용량	0	0	0	1(8.3%)	0	1(1.9%)
2 회 용량	0	0	1(8.3%)	2(16.7%)	0	3(5.7%)
3 회 용량	1(8.3%)	1(8.3%)	2(16.7%)	1(8.3%)	2(40.0%)	7(13.2%)
4 회 용량	0	3(25.0%)	2(16.7%)	1(8.3%)	0	6(11.3%)
5 회 용량	6(50.0%)	4(33.3%)	5(41.7%)	3(25.0%)	1(20.0%)	19(35.8%)
6 회 용량	0	1(8.3%)	0	0	0	1(1.9%)
7 회 용량	1(8.3%)	0	0	0	0	1(1.9%)
8 회 용량	1(8.3%)	1(8.3%)	0	0	0	2(3.8%)
9 회 용량	0	0	0	0	0	0
10 회 용량	3(25.0%)	2(16.7%)	2(16.7%)	4(33.3%)	2(40.0%)	13(24.5%)

max = 최대, min = 최소, Q1 = 1 사분위수, Q3 = 3 사분위수, SD = 표준 편차
출처: GS-US-540-5823 임상적 CSR, 표 15.8.4.1.1

- 이상반응 개요

- 이상반응 발생률: 38명(71.7%)에서 최소 1건의 AE 발생, 대다수는 시험약물과 관련없음
코호트1: 11명(91.7%), 코호트2: 7명(58.3%), 코호트3: 9명(75.0%), 코호트4: 7명(58.3%), 코호트8: 4명(80.0%)
- SAE 발생률: 11명(20.8%), 시험약물과 관련있는 SAE 없었음
코호트1: 5명(41.7%), 코호트2: 2명(16.7%), 코호트3: 0명, 코호트4: 3명(25.0%), 코호트8: 1명(20.0%)
- 3등급 이상 AE 15명(28.3%)
코호트1: 6명(50.0%), 코호트2: 2명(16.7%), 코호트3: 1명(8.3%), 코호트4: 4명(33.3%), 코호트8: 2명(40.0%)
- 투여 중단을 야기한 이상반응: 2명(3.8%), 모두 코호트1(16.7%)
- 사망례: 3건(5.7%, 코호트 1, 2, 8에 각 1명),
약물투여와 관련 없는 사망 1건(RDV 투여 32일 후 사망)

표 5. GS-US-540-5823: 이상 사례 종합 요약
(안전성 분석군)

	코호트 1: 12 세 ~ < 18 세, ≥ 40kg (N = 12)	코호트 2: 생후 28 일 ~ < 18 세, 20 ~ < 40kg (N = 12)	코호트 3: 생후 28 일 ~ < 18 세, 12 ~ < 20kg (N = 12)	코호트 4: 생후 28 일 ~ < 18 세, 3 ~ < 12kg (N = 12)	코호트 8: < 12 세, ≥ 40kg(N = 5)	합계 (N = 53)
AE	11(91.7%)	7(58.3%)	9(75.0%)	7(58.3%)	4(80.0%)	38(71.7%)
3 등급 이상의 AE	6(50.0%)	2(16.7%)	1(8.3%)	4(33.3%)	2(40.0%)	15(28.3%)
시험약물과 관련된 AE	4(33.3%)	1(8.3%)	0	1(8.3%)	2(40.0%)	8(15.1%)
시험약물과 관련된 3 등급 이상의 AE	3(25.0%)	0	0	0	0	3(5.7%)
SAE	5(41.7%)	2(16.7%)	0	3(25.0%)	1(20.0%)	11(20.8%)
시험약물과 관련된 SAE	0	0	0	0	0	0
시험약물 조기 투여중단으로 이어진 AE	2(16.7%)	0	0	0	0	2(3.8%)
약물 투여 후 발생한 사망	1(8.3%)	1(8.3%)	0	0	1(20.0%)	3(5.7%)

AE = 이상 사례, DAIDS = AIDS 분과, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities(규제업무용 의학사전)
이상 사례는 MedDRA 버전 24.0 을 사용하여 부호화되었습니다.
중증도 등급은 '성인 및 소아 이상 사례에 대한 DAIDS 중증도 등급 표'(버전 2.1, 2017 년 7 월)를 기준으로 정해졌습니다.
약물 투여 후 발생한 사망은 최초 투여일과 마지막 투여일 + 30 일(포함) 사이에 발생한 사망을 지칭합니다.
마지막 투여일로부터 32 일 후에 참가자 1 명이 사망했으며 약물 투여 후 발생한 사망으로 집계되지 않았습니다.
출처: GS-US-540-5823 감경적 CSR 표 15.11.1.1.1

- 일반적인 이상사례

- 코호트 1: 급성 신손상(참가자 4명, 33.3%), 변비(참가자 3명, 25.0%), ALT 증가(참가자 2명, 16.7%), 고혈압(참가자 2명, 16.7%)
 - 코호트 2: 발열, 서맥, 정맥주입 부위 일혈(참가자 2명, 각각 16.7%)
 - 코호트 3: 초조감(참가자 2명, 각각 16.7%)
 - 코호트 4: 고혈당(참가자 2명, 각각 16.7%)
 - 코호트 8: 변비(참가자 3명, 60.0%) 및 저마그네슘혈증(참가자 2명, 40.0%)
- * 급성 신손상은 시험약물과 관련 없는 것으로 평가되었고, 이 중 4건은 1등급이었으며, 2건(코호트1과 코호트 8 각 1건)은 4등급이었고, 그 중 1건은 SAE였음.

표 6. GS-US-540-5823: 모든 코호트(안전성 분석군)에서 최소 2 명의 참가자에게서 보고된 이상 사례

	코호트 1: 12 세 ~ < 18 세, ≥ 40kg (N = 12)	코호트 2: 생후 28 일 ~ < 18 세, 20 ~ < 40kg (N = 12)	코호트 3: 생후 28 일 ~ < 18 세, 12 ~ < 20kg (N = 12)	코호트 4: 생후 28 일 ~ < 18 세, 3 ~ < 12kg (N = 12)	코호트 8: < 12 세, ≥ 40kg(N = 5)	합계 (N = 53)
일체의 AE를 경험한 참가자의 수	11(91.7%)	7(58.3%)	9(75.0%)	7(58.3%)	4(80.0%)	38(71.7%)
PT 별 AE를 경험한 참가자의 수						
변비	3(25.0%)	1(8.3%)	1(8.3%)	1(8.3%)	3(60.0%)	9(17.0%)
급성 신손상	4(33.3%)	0	0	1(8.3%)	1(20.0%)	6(11.3%)
고혈당	1(8.3%)	1(8.3%)	1(8.3%)	2(16.7%)	0	5(9.4%)
발열	1(8.3%)	2(16.7%)	1(8.3%)	1(8.3%)	0	5(9.4%)
알라닌 아미노전달효소 증가	2(16.7%)	0	0	1(8.3%)	1(20.0%)	4(7.5%)
고혈압	2(16.7%)	1(8.3%)	0	0	1(20.0%)	4(7.5%)
저마그네슘혈증	0	1(8.3%)	0	1(8.3%)	2(40.0%)	4(7.5%)
초조감	0	1(8.3%)	2(16.7%)	0	0	3(5.7%)
서맥	0	2(16.7%)	0	1(8.3%)	0	3(5.7%)
정맥주입 부위 일혈	0	2(16.7%)	0	0	0	2(3.8%)

AE = 이상 사례, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities(규제업무용 의학사전), PT = 대표 용어
이상 사례는 MedDRA 버전 24.0 을 사용하여 부호화되었습니다.
대표 용어는 총 빈도의 내림차순으로 표시되었습니다.

- 3등급 이상의 이상반응: 15명(28.3%), SAE는 없었음

코호트1: 6명(50.0%), 코호트2: 2명(16.7%), 코호트3: 1명(8.3%), 코호트4: 4명(33.3%), 코호트8: 2명(40.0%)

·시험약물과 관련있음으로 평가된 3등급 이상반응: 3명(5.7%, 코호트1)

·시험약물 관련된 3등급 이상의 ALT 증가: 2명(16.7%, 코호트1), 베이스라인 ALT 증가 있었음

·4등급 고빌리루빈혈증, 3등급 ALT 증가, 3등급 AST 증가는 모두 시험약물과 관련이 있었고, 시험약물 조기 투여중단으로 이어졌으며, 환자 1명에게서 발생하여 다발성 장기부전으로 사망하였음

·베이스라인에서 ALT 및 AST 증가가 있었던 환자 1명은 시험약물과 관련된 3등급 ALT 증가 AE를 경험했으며, 시험약물 조기 투여중단으로 이어짐

- ADR: 8명(15.1%), SAE는 없었음

코호트1: 4명(33.3%), 코호트2: 1명(8.3%), 코호트3: 0명, 코호트4: 1명(8.3%), 코호트8: 2명(40.0%)

·ALT 증가(전체 참가자 중 3명[5.7%], 코호트 1의 2명[16.7%], 코호트 4의 1명[8.3%]) 및 AST 증가(전체 참가자 중 2명[3.8%], 코호트 1의 1명[8.3%], 코호트 4의 1명[8.3%])

·코호트1의 1명 약물 관련 3등급 ALT 증가, 또 1명에서 3등급 ALT 및 AST 증가 발생하여 투여중단

·코호트4의 1명 약물 관련 2등급 ALT 증가 및 1등급 AST 증가

- 사망: 3건

- 코호트1의 1명 다발성 장기부전으로 사망(14일차), ALT 및 AST 증가, 고빌리루빈혈증
- 코호트2의 1명 생명유지장치 제거에 이차적인 호흡부전(SAE)으로 사망
- 코호트8의 1명 호흡부전, 심부전, 신부전, 복부의 급성 실혈로 사망
- 약물과 관련없는 사망사례 1건(코호트1): RDV 투여 32일 후 발생, 패혈증 쇼크, 치명적 폐출혈, 전신 홍반성 루프스 및 홍반성 신염 상태에서 COVID-19 급성호흡곤란증후군 및 거대세포바이러스 간질성 폐렴에 따른 혈중산소 감소 및 고이산화탄소성 호흡부전으로 사망
- SAE: 총 11명(20.8%), 시험약물과 관련된 SAE는 보고되지 않았음
 - 코호트1: 5명(41.7%), 코호트2: 2명(16.7%), 코호트3: 0명, 코호트4: 3명(25.0%), 코호트8: 1명(20.0%)
- 심폐 정지, 다발성 장기부전 증후군, 발열, 호흡 곤란, 패혈증 쇼크, 혈전증과 같은 SAE가 참가자 2명에게서 각각 발생

표 7. GS-US-540-5823: 중대한 이상 사례(안전성 분석군)

	코호트 1: 12 세 ~ < 18 세, ≥ 40kg (N = 12)	코호트 2: 생후 28 일 ~ < 18 세, 20 ~ < 40kg (N = 12)	코호트 3: 생후 28 일 ~ < 18 세, 12 ~ < 20kg (N = 12)	코호트 4: 생후 28 일 ~ < 18 세, 3 ~ < 12kg (N = 12)	코호트 8: < 12 세, ≥ 40kg(N = 5)	합계 (N = 53)
일체의 SAE 를 경험한 참가자의 수	5(41.7%)	2(16.7%)	0	3(25.0%)	1(20.0%)	11(20.8%)
PT 별 SAE 를 경험한 참가자의 수						
심폐 정지	0	1(8.3%)	0	1(8.3%)	0	2(3.8%)
다발성 장기부전 증후군	1(8.3%)	0	0	0	1(20.0%)	2(3.8%)
발열	1(8.3%)	0	0	1(8.3%)	0	2(3.8%)
호흡 곤란	1(8.3%)	0	0	0	1(20.0%)	2(3.8%)
패혈증 쇼크	1(8.3%)	0	0	1(8.3%)	0	2(3.8%)
혈전증	1(8.3%)	0	0	1(8.3%)	0	2(3.8%)
급성 신손상	1(8.3%)	0	0	0	0	1(1.9%)
심부전	0	0	0	0	1(20.0%)	1(1.9%)
심장성 쇼크	0	1(8.3%)	0	0	0	1(1.9%)
붕와괴열	0	1(8.3%)	0	0	0	1(1.9%)
농흉	1(8.3%)	0	0	0	0	1(1.9%)
징구균성 세균혈증	0	0	0	1(8.3%)	0	1(1.9%)
위장관 피사	0	0	0	0	1(20.0%)	1(1.9%)
혈역학적 불안정	0	0	0	0	1(20.0%)	1(1.9%)
고칼륨혈증	0	0	0	1(8.3%)	0	1(1.9%)
저칼륨혈증	0	0	0	1(8.3%)	0	1(1.9%)
저혈압	0	1(8.3%)	0	0	0	1(1.9%)
음압성 폐부종	1(8.3%)	0	0	0	0	1(1.9%)
기복증	0	0	0	0	1(20.0%)	1(1.9%)
폐출혈	1(8.3%)	0	0	0	0	1(1.9%)
호흡 부전	0	1(8.3%)	0	0	0	1(1.9%)
심실상성 빈맥	0	0	0	1(8.3%)	0	1(1.9%)
구토	1(8.3%)	0	0	0	0	1(1.9%)

AE = 이상 사례, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities(규제업무용 의학사전), PT = 대표 용어, SAE = 중대한 이상 사례

이상 사례는 MedDRA 버전 24.0 을 사용하여 부호화되었습니다.

대표 용어는 총 빈도의 내림차순으로 표시되었습니다.

다중 AE 는 PT 별로 참가자당 1 회만 산정되었습니다.

출처: GS-US-540-5823 감정적 CSR, 표 15.11.2.4.2

- 투여중단: 코호트1에 속한 2명(3.8%)가 AE로 인해 조기에 투여중단함. SAE는 없음.
- 3등급 ALT 증가, 3등급 AST 증가, 4등급 혈중 나트륨 증가 및 4등급 고빌리루빈혈증 발생한 1명이 시험약 5회 투여 후 중단, 등록시 아미노기 전이효소 증가, 고빌리루빈 혈증 있었고, 14일차에 다발성 장기부전으로 사망. 시험약과 관련 없음으로 판단(혈중 나트륨 증가 제외)
- 3등급 ALT 증가로 1명이 시험약 3회 투여 후 조기중단, 시험약물과 관련없음으로 판단
- 임상검사
 - 혈액학 매개변수는 임상적으로 유의한 변화 없었고, 기준치 범위내에 속함
 - 임상화학 매개변수는 대체로 기준치 범위내 속함. ALT는 RDV 투여동안 증가하였고, 30일 차에 베이스라인 수준으로 돌아왔음. 이러한 변화는 기저질환 및 COVID-19 질환 중증도에 따른 결과로 간주되었고, 임상적으로 유의하지 않았음. AST는 특정 경향 나타내지 않았음. 총 빌리루빈의 변화는 뚜렷한 경향이 없었고, 혈청 크레아티닌은 대체로 안정된 상태로 유지되었고, 임상적으로 유의한 베이스라인 대비 변화는 없었음
- 활력징후의 변화에 뚜렷한 경향은 없었고, 심박수와 호흡수가 베이스라인에서 증가되었으며 임상시험동안 정상화되는 경향을 보여 참가자의 급성질환과 일치함
- 병용약물: 대부분의 참가자(49명, 92.5%)가 최소 1개 이상의 병용약물을 투여받았음.
- 면역억제제 병용 46명(86.8%), 소염제 병용 46명(86.8%), 다른 COVID-19치료제 병용 29명(54.7%), 실험중인 항바이러스제 병용 6명(11.3%) 항바이러스제 항체요법 병용 8명(15.1%)

표 9. GS-US-540-5823: 모든 코호트(안전성 분석군)에서 최소 20%의 참가자에게서 보고된 COVID-19 치료를 위한 RDV 이외의 약물 병용

	코호트 1: 12 세 ~ < 18 세, ≥ 40kg (N = 12)	코호트 2: 생후 28 일 ~ < 18 세, 20 ~ < 40kg (N = 12)	코호트 3: 생후 28 일 ~ < 18 세, 12 ~ < 20kg (N = 12)	코호트 4: 생후 28 일 ~ < 18 세, 3 ~ < 12kg (N = 12)	코호트 8: < 12 세, ≥ 40kg(N = 5)	합계 (N = 53)
시험약물 이외의 COVID-19 병용 치료제를 최소 1 개 투여받은 참가자 수	12(100.0%)	12(100.0%)	10(83.3%)	10(83.3%)	5(100.0%)	49(92.5%)
RDV + 실험 중인 항바이러스제	3(25.0%)	2(16.7%)	1(8.3%)	0	0	6(11.3%)
RDV + 면역조절제	12(100.0%)	11(91.7%)	9(75.0%)	10(83.3%)	4(80.0%)	46(86.8%)
덱사메타손(Dexamethasone)	9(75.0%)	7(58.3%)	4(33.3%)	8(66.7%)	4(80.0%)	32(60.4%)
메틸프레드니솔론(Methylprednisolone)	3(25.0%)	5(41.7%)	4(33.3%)	1(8.3%)	0	13(24.5%)
사람의 정상 면역글로블린	1(8.3%)	1(8.3%)	3(25.0%)	1(8.3%)	0	6(11.3%)
아나킨라(Anakinra)	0	3(25.0%)	0	0	0	3(5.7%)
히드로코르티손(Hydrocortisone)	0	2(16.7%)	0	0	1(20.0%)	3(5.7%)
토실리주맙(Tocilizumab)	0	0	0	0	1(20.0%)	1(1.9%)
RDV + 소염제	12(100.0%)	11(91.7%)	9(75.0%)	10(83.3%)	4(80.0%)	46(86.8%)
덱사메타손(Dexamethasone)	9(75.0%)	7(58.3%)	4(33.3%)	8(66.7%)	4(80.0%)	32(60.4%)
메틸프레드니솔론(Methylprednisolone)	3(25.0%)	5(41.7%)	4(33.3%)	1(8.3%)	0	13(24.5%)
아나킨라(Anakinra)	0	3(25.0%)	0	0	0	3(5.7%)
히드로코르티손(Hydrocortisone)	0	2(16.7%)	0	0	1(20.0%)	3(5.7%)
토실리주맙(Tocilizumab)	0	0	0	0	1(20.0%)	1(1.9%)
RDV + 항바이러스 항체 요법	0	3(25.0%)	3(25.0%)	2(16.7%)	0	8(15.1%)
혈장	0	3(25.0%)	3(25.0%)	2(16.7%)	0	8(15.1%)
RDV + 기타 약물	11(91.7%)	7(58.3%)	3(25.0%)	3(25.0%)	5(100.0%)	29(54.7%)
에녹사파린(Enoxaparin)	9(75.0%)	5(41.7%)	0	1(8.3%)	3(60.0%)	18(34.0%)
온단세트론(Ondansetron)	4(33.3%)	2(16.7%)	3(25.0%)	1(8.3%)	1(20.0%)	11(20.8%)
에녹사파린 나트륨(Enoxaparin sodium)	1(8.3%)	0	0	1(8.3%)	1(20.0%)	3(5.7%)

※ 소아 환자에서의 유효성 및 안전성 관련 보완 제출자료

① 유효성 관련:

1) [1차보완] [5823 시험]의 약동학 결과를 통해 이 약에 대한 소아(전체 및 중증도별)의 안전성, 유효성을 성인의 정보로 외삽할 수 있다고 판단한 타당한 설명 자료 및 [5823 시험]은 단일군, 공개 임상시험이므로, 소아(전체 및 중증도별)에게 유효성 결과를 판단할 수 있는 타당한 설명자료

<답변>

길리어드는 5823 시험에서 소아 대상자의 데이터가 이 모집단에서 렘데시비르의 안전성과 유효성에 대한 증거를 제공하고, 렘데시비르 및 대사체의 PK 프로파일이 성인과 유사한 것으로 판단하므로 길리어드의 접근은 ICH E11A 가이드라인(2022.4., step 2)에 부합합니다.

<검토의견>

성인 대비 소아에서 2배 이상의 렘데시비르 및 대사체 노출을 보임에도 불구하고 중증의 입원환자를 대상으로 한 5844 임상시험 및 경증~중등증 비입원환자 대상 9012 임상시험 결과와 비교할 때, 노출도가 그 범위 이내였다고 주장함. 그 근거로서 렘데시비르 및 GS-704277 대사체에 대한 PK 노출 증가는 일시적이었고, GS-441524 대사체의 농도가 상대적으로 유사하였으며, 노출 및 AE와 체중, 연령 간의 명확한 상관관계는 없기 때문에 **임상적인 유효성 및 안전성은 렘데시비르보다 대사체 GS-441524의 성인과 소아에서 유사한 노출의 측면에서 고려되어야 할 것으로 사료됨**. 참고로 활성대사체인 GS-441524의 경우, 세포막 투과율이 낮아 prodrug인 렘데시비르의 형태로 투여되며, 세포내로 들어가서 esterase, phosphoramidase, nucleoside-phosphate kinase에 의한 대사 과정을 거쳐 nucleoside triphosphate (active metabolite)로 전환되어 약리작용을 나타냄. 유효성의 경우 7점 순위척도 점수 기준 임상적 호전이 10일째에 관찰되었으나, 성인 대상 임상시험의 유효성 평가 변수와 상이하여 직접 비교할 수는 없고, 근거 임상시험이 **단일군, 공개 시험이므로** 회사 주장대로 ICH E11 가이드라인 적용 가능하더라도 소아의 유효성을 평가하는 것은 주의해야 함. 추가 보완자료 요청됨

2) [2차보완] [9012 시험] 및 [5823 시험]에서 중증도별 대상 환자에 대한 유효성 결과를 판단할 수 있는 하위분석 결과 또는 설명한 자료와 제출자료 근거로 수정된 효능효과

<답변>

연구 설계 제약에 관계없이, 7점 순위 척도에서의 베이스라인 임상 상태와 베이스라인 산소 유지 상태를 베이스라인 중증도 지표로 사용한 Day 10일의 회복률에 대한 하위군 분석이 수행되었다

추가적인 비핵심 임상시험 결과(CSR) 제출(요약)

시험번호	대상자	결과 요약
GS-US-540-5773	중증 COVID-19로 입원한 청소년 12명 침습적 기계호흡/ECMO 4명 비침습적 호흡보조/고유량산소공급 6명 저유량산소보충 2명	사망 1명, 침습적 기계호흡/ECMO 4명, 비침습적 호흡보조/고유량산소공급 1명, 산소보충 필요없는 입원 2명, 4명 퇴원
GS-US-540-5774	중등증COVID-19로 입원한 청소년 4명 저유량 산소공급 입원(4점) 1명 산소보충 필요없음(5점) 3명	모든 환자가 Day10까지 퇴원함
GS-US-540-9012	비 입원 청소년 8명	Day28까지 COVID-19 관련 입원, 의료목적 내원환자 없고, 사망자 없음
IN-US-540-5755 동정적 사용 프로그램	소아 77명(중앙값 15.0세) 침습적 기계호흡/ECMO 39명, 비침습적	83.1%(64/77명) 회복 72.7% 퇴원

	호흡보조(NIPPV 또는 고유량 또는 저유량 산소공급 또는 실내공기) 38명	83.1% 순위척도에서 2점 이상의 임상개선을 입증함 베이스라인에서 침습적 산소공급을 받았던 대상자의 79.5%(31/39)가 회복, 회복까지 중앙값(Q1, Q3) 16일(11, 28), 퇴원까지 중앙값(Q1, Q3) 20일(17, NA) 비침습적 산소공급을 받았던 대상자 86.8%(33/38) 회복, 회복까지 중앙값(Q1, Q3) 7일(5, 15), 퇴원까지 중앙값(Q1, Q3) 13일(7, 22)
--	--	---

* 청소년: 12~18세 미만

<검토의견>

시험대상자 모집 당시 중증도 별 유효성 평가는 별도로 이루어지지 않았으나, 베이스라인 7점 순위척도를 기준으로 개선여부에 대한 분석자료가 추가제출되었음. 소아 핵심 임상시험인 5823 시험에 포함된 중등증~중증의 환자(순위척도 5점 미만, 산소치료 필요)는 40명(약 75%)에 해당함.

유효성 측면에서 침습적 기계환기 또는 ECMO 환자에 해당하는 순위척도 2점에 해당하는 12명의 환자에서는 회복된 환자 비율이 16.7%(2명)으로 다른 환자군(고용량 또는 저용량 산소치료, 산소보조치료 필요없는 환자군)에서 치료율(66.7%~84.6%)보다 훨씬 낮았음. 이러한 현상은 이전 허가시 검토되었던 핵심임상시험(ACTT-1) 시험에서도 유사한 결과를 보였음. 두 임상시험 모두 기저상태에 따른 하위분석 결과는 다중 비교를 위하여 보정되지 않았고, 이러한 하위군에 포함된 환자 수가 매우 적기 때문에 해석에 주의해야 함. 중등증 이상에 해당하는 대부분의 소아환자에서 회복률 55%(22/40명)를 보였으며, 무엇보다도 이 시험은 단일군 연구로, 비교군이 없어 개선 여부는 판단할 수 없음.

또한 동정적 사용 프로그램 등 추가적인 소아연구 결과에서 추가적인 안전성 문제는 발생하지 않았고, 5823 시험과 유사한 유효성을 확인하였음.

결론적으로, 생후 28일 이상, 체중 3 kg 이상인 코로나바이러스 감염증 소아 환자에 대한 다른 치료 대안이 없고, 현재 긴급사용 승인으로 사용되고 있었던 중등증~중증의 소아 환자를 대상으로 한 임상시험에서 성인과 유사한 PK를 확인하였고, 단일군 임상시험이지만 유효성이 확인되었으며, 안전성에서도 성인 환자와 차이가 발생하지 않았으므로 소아환자에 대한 효능 효과 확대를 위한 근거자료로 인정 가능한 것으로 판단됨.

다만, 제출된 추가분석 자료에 근거하여 신청사항 중 임상시험 정보에 침습적 기계환기 또는 ECMO 환자(7점 순위척도 중 2점)에 해당하는 환자에서는 회복된 환자 비율이 다른 환자군 대비 낮았다는 정보를 추가제공하는 것이 바람직할 것으로 사료됨.

② 안전성 관련:

- 1) [1차보완] 발육기 동물에 대한 독성시험자료를 제출하거나, 기 제출된 독성시험자료 및 임상시험의 안전성 결과를 통해 함께 발육기 독성시험을 면제할 수 있는 타당한 사유

<검토의견>

비임상시험 결과, 임상 권장용량 투여시 램테시비르 및 대사체(441524) 노출보다 낮은 농도에서 표적기관인 신장 독성이 관찰되었음에도 불구하고 임상시험에서 AE 발생과의 명확한

관련성은 규명되지 않았으며, 신장독성이 있는 첨가제인 SBECD에 대한 기여도와 구분되지 않음. 5823 시험에서 발생한 AKI는 코호트1(12~18세, 체중 40kg 이상)에서 4명, 코호트8(12세 미만, 체중 40kg 이상)에서 1명, 코호트4(체중 3~12kg)에서 1명이 발생하였으나, 램데시비르 및 GS-704277의 노출은 코호트 2, 3, 4 대비 코호트 1 및 8에서 더 낮았고, GS-441524의 경우에는 코호트 1에서 약간 높았으나, 성인과 비교할때나 코호트 간 유사하였음. 따라서 AKI 발생한 환자에서 램데시비르 및 대사체의 노출 정도와 AE와의 경향성은 확인되지 않았으며, 연령이나 체중에 따라 위험도가 증가하는 것으로 보이지는 않고, AKI가 코호트 1에서 더 많이 발생한 사유는 베이스라인 질병 특성인 크레아티닌 중앙값이 높고, eGFR이 낮은 특성의 영향일 수 있음. 소아를 포함한 모든 대상자에서 약물 관련 신독성의 가능성은 임상실험실검사 수치로 모니터링 가능할 것으로 보이나, 소아의 성장에 미치는 이 약의 영향에 대하여 발육기독성 시험 자료 등을 통하여 추가 설명이 필요함. 추가 보완자료 요청됨

2) [1차보완] [5823 시험]에서 성인의 최대용량 노출도 및 급성 신장손상 발생 환자의 약동학 결과를 고려하여 소아(전체 및 중증도별)에서 안전성이 확보되었음을 타당하게 설명한 자료 <답변>

RDV와 그 대사체(GS-704277 및 GS-441524)의 PK 노출은 소아 임상시험 GS-US-540-5823(코호트 1-4 및 코호트 8)을 포함한 RDV 임상시험 전반에 걸쳐 가변적이었습니다. 중요한 것은, 연령이나 체중에 따라 노출이 증가하거나 감소하는 경향이 없었으며, 이는 3 kg 이상 및 40 kg 미만의 경우 5 mg/kg 부하 용량에 이어 2.5 mg/kg 유지 용량의 체중 기반 투여 요법으로, ≥ 40 kg인 경우 성인 투여 요법으로 사용하는 것이 적절함을 뒷받침합니다.

안전성과 관련하여, GS-US-540-5823시험의 소아 환자에서 성인에 비해 새로 확인된 안전성 우려는 없었습니다. 전반적으로 RDV는 내약성이 우수하였습니다. 대상자의 71.7%에 이상사례가 있었으나 대부분의 이상반응은 중증도가 경증 또는 중등증이었으며 3명(5.7%)만이 3등급 이상의 치료 관련 이상사례를 겪었고 2명(3.8%)의 만이 이상사례로 인해 치료를 중단하였습니다. 11명(20.8%)의 대상자가 중대한 이상사례(SAEs)를 경험하였으나, 치료와 관련된 것으로 간주된 건은 없었으며, 3명(5.7%)은 치료 중 사망하였습니다. SAE 및 사망은 COVID-19 및/또는 환자의 기저질환과 일치하였습니다.

전반적으로, 관찰된 이상사례는 RDV로 치료받은 중등증 내지 중증 COVID-19 성인의 비율과 일치하였습니다. GS-US-540-5774 연구의 파트 A에서, RDV 5일 군 및 RDV 10일 군 각각에서 중등증 COVID-19 환자의 51.3%(n = 98/191) 및 58.5% (n=113/193)가 이상사례를 보였습니다. GS-US-540-5773 연구의 파트 A에서, RDV 5일 군 및 RDV 10일 군 각각에서 중증 COVID-19 대상자의 71.5%(n = 143/200) 및 75.1%(n = 148/197)가 이상사례를 나타냈습니다. 또한 RDV 및 대사체의 PK 노출과 GS-US-540-5823시험 에서 보고된 가장 일반적인 이상사례(Annex 1 참조) 간에 경향이 확인되지 않는 사실도 신청한 소아 투여 요법의 안전성을 추가로 뒷받침합니다.

<검토의견>

신장기능이 미숙한 소아에서 독성을 예측하기 위한 발육기 독성시험 자료는 미제출하였음. AKI 발생은 의약품과 관련 없는 것으로 판단하였고, AKI 발생 소아환자에서 램데시비르 및 대사체의 노출이 증가하는 것이 확인되었으나, 약리작용을 나타내는 주 대사체인 GS-441524

의 소아에서의 노출은 성인과 유사한 수준이었음. 5823 시험에서 발생한 AKI는 코호트 1(12~18세, 체중 40kg 이상)에서 4명, 코호트8(12세 미만, 체중 40kg 이상)에서 1명, 코호트4(체중 3~12kg)에서 1명이 발생하였으며, 렘데시비르 노출은 코호트 3에서 가장 높았음. 따라서 AKI 발생한 환자군에서 렘데시비르 및 대사체의 노출 정도와 AE와의 경향성이 없고, 연령이나 체중에 따라 AKI의 위험도가 증가하는 것으로 보이지 않음. 다만, 소아를 포함한 모든 대상자에서 약물 관련 신독성의 가능성은 임상실험실검사 수치로 모니터링 가능하므로 소아에서의 추가적인 안전성 문제는 발생하지 않을 것으로 사료됨.

2) [2차보완] 발육기 독성시험자료 또는 면제 가능한 사유: 3. 독성시험자료 검토의견 참고

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 경증~중등증 코로나19 비입원 환자에 대한 유효성 입증
 - 9012 시험에서 코로나19 비입원환자에서 렘데시비르 3일 투여시 28일차의 COVID-19 관련 입원 또는 모든 원인의 사망을 위약대비 87% 감소시켰음($p=0.0076$)
 -
- 경증, 중등증 및 중증의 소아(생후 28일~, 체중 3kg 이상) 환자에 대한 유효성 입증
 - 소아 대상 5823 시험에서 10일차에 총 대상자의 62.3% 환자가 회복되었고, 마지막 평가 시점에서 83.0%가 회복되었음
 - 10일차와 30일차까지 생존하여 퇴원한 총 대상자 비율은 각각 60.4% 및 83.0%이었음
 - viral load, 산소사용 및 환기 양상, PEWS 척도 등을 평가하였을 때, 호전을 나타냄
 - 9012 시험에 포함된 12세 이상 청소년 환자에 대해서는 유효성 평가 별도 실시되지 않았으나, 28일차까지 입원, 사망한 환자는 없었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 종합적으로, 5일동안 렘데시비르를 투여받은 18세 미만 모집단에서 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았음. 대상자 대다수(71.7%)에서 이상사례가 보고되었으며, AE 발생 정도와 유형은 기존 질환을 비롯한 대상자의 의학적 상태에서 기인한 것으로 보임. 이전에 제출된 핵심 임상시험에서 보고된 SAE나 3등급 이상의 이상반응의 경우, 대부분 대조군과 유사하였음
- 반복투여독성시험에서 확인된 독성표적기관은 신장이며, 부형제로 사용되는 베타텍스셀포부틸 에테르나트륨도 신장으로 배설되어 신기능 장애 환자에서 축적될 수 있음. 소아 대상 임상시험에서도 가장 빈번하게 발생한 AE 중 급성 신손상이 있었으나 시험약물과 관련된 SAE로

보고된 사례는 없었음

- 중대한 AE 및 사망사례는 기저질환과 관련 있는 것으로 시험약물과 관련된 것으로 간주되지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

• 현재의 치료법과 미충족 의료수요

현재 RDV는 소아 모집단에서 COVID-19 치료를 위해 사용할 수 있는 소수의 승인된 치료제 중 하나로, 입원이 필요한 또는 보조 산소 치료가 필요한 폐렴이 있는 12세 이상~18세 미만, 체중 40kg 이상인 청소년에게 사용 가능합니다. 미국에서 2020년 5월에 COVID-19 중증 입원 환자의 치료를 위한 RDV 긴급 사용에 대해 긴급사용승인(EUA)을 발급하였으며, 2020년 8월에 해당 약품의 용도를 더 이상 중증 질환 환자의 치료에만 국한하지 않고 RDV 공식 사용을 확대하도록 하는 사용 승인을 다시 발표하였습니다. 2020년 10월에 FDA에서 RDV를 승인한 이후, RDV 사용이 승인되지 않은 모집단(12세 이하 또는 체중 3.5kg~40kg 이하 환자 포함)의 COVID-19 치료에 RDV 긴급 사용을 제한하도록 EUA가 개정되었습니다.

FDA는 12세 이상, 체중 40kg 이상이고 실험실 검사로 SARS-CoV--2 감염 확진 판정을 받았으며 중증 코로나19 및/또는 입원으로 진행될 위험이 높은 성인 및 아동 환자의 경증-중등증 코로나19 치료를 위한 단일클론 항체 요법에 대해 EUA를 발급했습니다. 이러한 단일클론항체 요법에는 bamlanivimab, 카시리비맵(casirivimab)과 인데비맵(imdevimab) 병용 투여, bamlanivimab(bamlanivimab)과 에테세비맵(etesevimab) 병용 투여, 소트로비맵(sotrovimab)이 포함됩니다.

EMA(유럽의약품청)는 보조 산소 치료가 필요하지 않으면서 질환이 중증으로 악화될 위험이 높은 성인 및 소아 환자(12세 이상, 체중 40kg 이상)의 코로나19 치료를 위해 소트로비맵(sotrovimab), 카시리비맵(casirivimab), 임데비맵(imdevimab) 병용 투약에 대한 판매 승인을 발급했습니다.

코로나19 예방을 위해 2021년 5월부터 12세 이상을 대상으로 화이자-바이오엔텍(Pfizer-BioNTech) COVID-19 백신 사용이 공식 승인되었으며, 미국에서는 2021년 10월 29일자로 5세 이상~12세 미만 아동에게 공식 승인이 확대되었습니다. 미국과 유럽연합에서 5세 이상~12세 미만 연령군에 COVID-19 백신이 최근해야 공식 승인되었고, 5세 미만 연령대를 위한 백신은 전 세계적으로 제공되지 않고 있기 때문에 생후 0일~12세 미만 아동에 속하는 대규모 모집단이 코로나19에 취약한 상태로 남아 있습니다.

• 유익성

<소아 COVID-19 감염증 환자에 대한 유익성>

임상시험 GS-US-540-5823에서 생후 28일 이상이고 체중 3kg 이상이면서 실험실 검사로 COVID-19 확진 판정을 받은 아동들의 임상적 상태 호전이 관찰되었으며, 여기에는 7점 순위척도와 PEWS 척도, 퇴원율, 바이러스 부하, RDV 투여 후 산소 사용을 기준으로 한 임상적 호전이 포함됩니다. 특히 임상적 상태에 대한 7점 순위척도로 측정된 높은 회복율(10일 차까지 62.3%, 마지막 평가 당시 83.0%) 및 퇴원율(10일 차까지 60.4%, 30일 차까지 83.0%)이 관찰되었습니다.

12세 이상~18세 미만, 체중 40kg 이상이고 실험실 검사로 코로나19 확진 판정을 받았으며 최소 1개의 프로토콜에서 규정된 입원으로 진행될 가능성이 있는 기존 위험 인자를 보유한 청소년 환자 중에서 RDV 투여 후 코로나19와 관련하여 입원을 하거나 MAV를 한 청소년 참가자는 없었습니다. 임상시험 동안 사망한 청소년 참가자는 없었습니다.

- **위해성**

<소아 COVID-19 감염증 환자에 대한 위해성>

임상시험 GS-US-540-5823에서 생후 28일 이상~18세 미만, 체중 3kg 이상이고 실험실 검사로 COVID-19 확진 판정을 받은 참가자들의 RDV 안전성 및 내약성 평가 결과 새로운 안전성 문제가 확인되지 않았습니다.

임상시험 GS-US-540-9012에서 12세 이상~18세 미만, 체중 40kg 이상이고 실험실 검사로 코로나19 확진 판정을 받았으며 최소 1개의 프로토콜에서 규정된 입원으로 진행될 가능성이 있는 기존 위험 인자를 보유한 참가자들의 RDV 안전성 및 내약성 평가 결과 새로운 안전성 문제가 확인되지 않았습니다.

- **유익성-위해성 균형에 대한 고찰**

임상시험 GS-US-540-5823의 생후 28일 이상~18세 미만, 체중 3kg 이상인 소아 참가자에 대한 현재 제출 데이터에는 높은 회복률과 퇴원율이 제시되어 있으며 새로운 안전성 문제는 없었습니다. 그 외에도 임상 시험 GS-US-540-9012의 12세 이상~18세 미만, 체중 40kg 이상인 소아 참가자에 대한 데이터에는 코로나 19와 관련된 입원, MAV 또는 사망 사례가 없었으며 새로운 안전성 문제도 나타나지 않았습니다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청사항은 대상환자군 확대를 위한 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항 변경으로, 최초에는 대상환자군을 소아(생후 28일 이후, 3kg 이상) 및 경증~중등증의 비입원환자로 확대 신청하였으나, 2차보완 후 제출된 임상시험자료에 근거하여 폐렴 동반한(중등증~중증) 소아 및 성인환자 및 경증~중등증의 체중 40kg 이상(만12세 이상) 소아 및 성인 환자로 대상군을 변경하였음.
- 유효성
 - 기제출된 핵심 임상시험에서 12세 이상이고 40 kg 이상인 환자가 포함되었으므로 대상 환자는 성인 및 12세 이상(40kg 이상) 소아로 하였고, 전문가 자문회의 및 중앙약사심의위원회 논의 결과에 따라 12세 미만(40kg 미만) 환자 및 경증~중등증의 12세 이상 비입원 환자에 대해서는 현재 긴급 사용승인하여 대상환자군에서 이 약의 사용이 가능함
 - 12세 미만 중증 및 폐렴 동반 중등증에 소아 연령 확대에 대한 근거자료로 5823 임상시험의 12세 미만(3~40 kg), 산소치료가 필요한 27명의 약동학 결과, 안전성 및 유효성(기타) 평가 결과를 제출 하였음. 약동학 결과에서 소아 노출은 성인 대비 2배 정도로 예측되었고, 일부 코호트에서 예측된 노출량이 용량증량시험의 최대 용량 노출을 상회하는 것으로 보이나, 렘데시비르 및 GS-704277 대사체에 대한 PK 노출 증가는 일시적이었고, GS-441524 대사체의 농도가 상대적으로 유사하였으며, 노출 및 AE와 체중, 연령 간의 명확한 상관관계는 없기 때문에 **임상적인 유효성 및 안전성은 렘데시비르보다 대사체 GS-441524의 성인과 소아에서 유사한 노출의 측면에서 고려되어야 할 것으로 사료됨.**
 - **최초 신청시 소아 대상** 임상시험의 디자인이 단일군, 공개 시험이며, 사전에 계획된 가설이 없어 효능효과를 입증하였다고 판단하기 어렵고, 중증도에 따른 약동학, 안전성 및 유효성 분석이 실시되지 않아 해당 중증도가 아닌 모든 중증도의 통합 결과만 제시되었으나, 2차보완 후 **베이스**

라인 7점 순위척도를 기준으로 개선여부에 대한 분석자료가 추가제출되었음. 소아 핵심 임상시험인 5823 시험에 포함된 중등증~중증의 환자(순위척도 5점 미만, 산소치료 필요)는 40명(약 75%)에 해당함. 분석 결과, 침습적 기계환기 또는 ECMO 환자에 해당하는 순위척도 2점에 해당하는 12명의 환자에서는 회복된 환자 비율이 16.7%(2명)으로 다른 환자군(고용량 또는 저용량 산소치료, 산소보조치료 필요없는 환자군)에서 치료율(66.7%~84.6%)보다 훨씬 낮았음. 이러한 현상은 이전 허가시 검토되었던 핵심임상시험(ACTT-1) 시험에서도 유사한 결과를 보였음. 두 임상시험 모두 기저상태에 따른 하위분석 결과는 다중 비교를 위하여 보정되지 않았고, 이러한 하위군에 포함된 환자 수가 매우 적기 때문에 해석에 주의해야 함. 중등증 이상에 해당하는 대부분의 소아환자에서 회복률 55%(22/40명)를 보였으며, 무엇보다도 이 시험은 단일군 연구로, 비교군이 없어 개선 여부는 판단할 수 없음.

- 또한 동정적 사용 프로그램 등 추가적인 소아연구 결과에서 추가적인 안전성 문제는 발생하지 않았고, 5823 시험과 유사한 유효성을 확인하였음.
- 결론적으로, 생후 28일 이상, 체중 3 kg 이상인 코로나바이러스 감염증 소아 환자에 대한 다른 치료 대안이 없고, 현재 긴급사용 승인으로 사용되고 있었던 중등증~중증의 소아 환자를 대상으로 한 임상시험에서 성인과 유사한 PK를 확인하였고, 단일군 임상시험이지만 유효성이 확인되었으며, 안전성에서도 성인 환자와 차이가 발생하지 않았으므로 소아환자에 대한 효능효과 확대를 위한 근거자료로 인정 가능한 것으로 판단됨.
- 다만, 제출된 추가분석 자료에 근거하여 신청사항 중 임상시험 정보에 침습적 기계환기 또는 ECMO 환자(7점 순위척도 중 2점)에 해당하는 환자에서는 회복된 환자 비율이 다른 환자군 대비 낮았다는 정보를 추가제공하는 것이 바람직할 것으로 사료됨.
- 또한 고위험 경증 및 중등증 환자에 대해서 12세 이상(체중 40 kg 이상) 청소년 및 성인을 포함한 치료적 확증 임상시험인 9012 시험의 결과가 제출됨. 이 시험은 위약대조, 무작위배정, 이중맹검 임상시험이었으며, 해당 임상결과는 긴급사용승인 변경신청 시(2022.1.) 제출되어 검토된 바 있음. 코로나19 환자 및 위중증 환자가 폭발적으로 증가하는 당시 상황을 고려하여 투여의 유익성이 위해성보다 높은 것으로 판단되어 변경 승인이 인정됨. 해당 환자군에 대한 검토는 통합분석 결과로 제시되었으며, 이 때 12~18세 환자는 시험군 3명, 위약군 5명이었고, 별도의 약동학 결과는 제출되지 않았음. 동 민원신청 시 제출된 5823 임상시험에도 일부 해당 환자군이 포함되어있으며(12세~18세 3명), 생후 28일~12세 미만 경증~중등증으로 예상되는 환자는 9명임. 다만, 12세~18세 환자의 경우, 5823시험 결과는 중등도에 따라 평가되지 않아 약동학을 통한 성인 환자 결과의 외삽 및 안전성·유효성 평가가 되지 않았고, 12세 미만의 경우 근거자료로 제출된 5823 임상시험은 전문가 자문회의(2022.7.12.) 결과, 품목허가의 관점에서 충분하지 않은 것으로 판단됨.

● 안전성

- 경증~중등증 코로나19 비입원 환자에서 새롭게 확인된 안전성 문제는 없었으며, 안전성 프로파일은 이전에 제출된 임상시험자료에서와 마찬가지로 SAE나 3등급 이상의 이상반응의 경우, 대부분 대조군과 유사하였음.
- 소아에 대한 임상시험에서는 렘데시비르의 노출이 성인에서보다 높았지만 약리활성을 가지는 대사체의 농도는 성인과 유사하였고, 안전성 측면에서도 소아에서 특이적으로 높은 비율로 관찰된 이상반응은 나타나지 않았음. 소아대상 임상시험의 결과는 부족하지만, 안전성 측면에서 우려할만한 이상반응이 관찰되지 않았고, 긴급사용승인으로 이미 소아에서 많이 사용이 이루어진 점 및 신청품목의 특성상 단기 투여되는 점을 고려할 때, 자료가 제한

적임에도 불구하고 적응증 확대를 인정 가능함. 참고로, 렘데시비르는 RMP에서 투여환자 전수를 대상으로 안전성 정보 모니터링을 실시하고 있으므로, 대상환자 확대 후 소아에서 수집된 안전성 정보가 성인과의 차이가 있는 경우 조치가 가능할 것으로 사료됨. (필요시, 추가적인 조치가 가능함)

- [5823 시험]에서 성인의 최대용량 노출도 및 급성 신장손상 발생 환자의 약동학 결과를 고려하였을 때, AKI 발생 소아환자에서 렘데시비르 및 대사체의 노출이 증가하는 것이 확인되었으나, AKI 발생한 환자군에서 렘데시비르 및 대사체의 노출 정도와 AE와의 경향성이 없고, 연령이나 체중에 따라 AKI의 위험도가 증가하는 것으로 보이지 않음. 다만, 소아를 포함한 모든 대상자에서 약물 관련 신독성의 가능성은 임상실험실검사 수치로 모니터링 가능하므로 소아에서의 추가적인 안전성 문제는 발생하지 않을 것으로 사료됨.
- 렘데시비르 및 대사체는 숙주 RNA 및 DNA 중합효소를 높은 농도에서도 억제하지 않으며, 바이러스 중합효소에 대한 선택성이 높기 때문에 표적/비표적 약리활성이 없을 것으로 설명하였으며, 인정 가능함.
- 랫트와 원숭이에서 반복투여 독성시험 결과, 표적기관으로 신장독성이 확인되었으나, 모니터링 가능하고 가역적인 변화가 나타났으며, 임상시험에서 일부 급성 신장 손상이 보고되었으나, 의약품과 관련이 없는 것으로 판단하였으며, 추가로 제출된 신장에 환자 대상 임상 연구에서도 새롭게 확인된 안전성 정보는 없었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 허가(2020.7.3.), 미국 품목허가(2020.10.22.) 등

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 렉키로나주(레그단비맵), (주)셀트리온: 2021.2.5. 허가

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	길리어드사이언스코리아(유)	(변경)허가일	2023.01.26.
제품명	베클루리주정맥주사용동결건조분말 (렘데시비르)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	RMP V2.0 (2022.11.17.)
주성분 및 함량	1바이알 중 렘데시비르 100mg		
효능·효과	1) PCR 검사 등을 통해 확진된, 다음 중 어느 하나 이상에 해당하는 입원한 성인 및 소아(생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상) 코로나바이러스 감염증-19 환자의 치료 · 폐렴 · 실내공기(room air)에서 산소포화도(SpO2) 94% 이하인 환자 · 보조산소 치료가 필요한 환자 · 기계환기나 체외막산소요법(ECMO)이 필요한 환자 2) PCR 검사 등을 통해 확진된, 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증의 성인 및 소아(체중 40 kg 이상) 코로나바이러스 감염증-19 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
· 간장애 환자에서의 안전성 · 중증 신장애 환자에서의 안전성 · 임신 및 수유부에서의 안전성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서 · 의료전문가 가이드

끝.