

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022.12.16	접수번호	20220242948
신청구분	신약		
신청인 (회사명)	한국화이자제약(주)		
제품명	팍스로비드정(니르마트렐비르, 리토나비르)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	니르마트렐비르(수87-33-ND, 수87-34-ND, 수87-35-ND) 리토나비르(수87-36-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	필름코팅정 1정(772.500mg) 중 니르마트렐비르 150밀리그램 1정(700.075mg) 중 리토나비르 100밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2023.7.14	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	미국 허가 (2023.5.25.)		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	박종숙, 이근아, 김은주, 강석연, 권오상
심사부서	신속심사과(혁신제품심사팀) 의약품안전평가과	심사담당자	(안유, 기사) 윤나영, 김지예, 박지영, 김지현, 정주연, 박재현, 김미정, 박윤주 (위해성) 김보라, 박선임, 이인선
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	김종민, 정수경, 김춘래

* 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

입원이나 사망을 포함한 중증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)로 진행될 위험이 높은 성인에서 경증 및 중등증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)

<사용 제한>

이 약은 COVID-19의 노출 전 또는 노출 후 예방효과에 대해 허가되지 않았음

○ 용법·용량

1. 중요 용법·용량 정보

이 약은 니르마트렐비르 정과 리토나비르 정이 함께 포장되어 있다.

니르마트렐비르는 리토나비르와 함께 투여되어야 한다. 만약 리토나비르와 동시에 병용투여되지 않을 경우, 니르마트렐비르의 치료적 효과를 위해 필요한 혈중 농도에 충분히 도달하지 못한다.

처방 시 이 약 각 유효성분의 복용 용량이 명시되어야 한다('2. 권장 용량' 및 '3. 특수 환자군' 항 참조). 바이러스 제거를 최대화하고 SARS-CoV-2의 전파를 최소화하기 위해 5일 간의 전체 치료 과정을 완료하고 공중 보건 권고에 따라 격리를 유지하는 것이 중요하다.

이 약은 코로나-19 양성 진단을 받고 가능한 빨리, 그리고 베이스라인에서 코로나-19 증상이 경증이더라도 증상 발현 후 5일 이내에 투여가 시작되어야 한다. 환자가 이 약으로 치료를 시작한 후 중증 또는 치명적인 코로나-19로 인한 입원이 필요한 경우에도 전체 5일 간의 치료 과정을 완료해야 한다.

이 약의 복용을 잊은 경우, 복용 해야 할 시간으로부터 8시간이 경과하지 않았다면 즉시 예정된 용량을 복용하고 정상투여 일정을 재개한다. 만약 복용 해야 할 시간으로부터 8시간이 경과한 경우 놓친 용량은 복용하지 않고, 그 다음번의 복용 예정 시간에 정해진 용량을 복용한다. 잊은 복용량을 보충하기 위해 예정된 복용량을 두 배로 늘려서 복용하지 않아야 한다.

이 약(니르마트렐비르 및 리토나비르 정제 모두)은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

이 약은 통째로 삼켜야 하며 씹거나, 깨트리거나, 부수지 않아야 한다.

2. 권장 용량

이 약은 니르마트렐비르 300 mg(150 mg 2정)과 리토나비르 100 mg(100 mg 1정) 총 3정을 함께 1일 2회로 5일 동안 경구투여한다.

3. 특수 환자군

1) 신장에 환자 용량

경증의 신장애 환자(eGFR ≥ 60 - < 90 mL/min)에서 용량조절은 필요하지 않다.

중등도의 신장애 환자(eGFR ≥ 30 - < 60 mL/min)에서, 이 약의 용량은 니르마트렐비르 150 mg(150 mg 1정)과 리토나비르 100 mg(100 mg 1정)의 총2정을 동시 복용하며, 1일 2회 5일 간 투여한다. 처방 시에는 이 약 각 유효성분의 복용량을 명확히 해야 한다. 의료전문인은 환자에게 신장애 관련 투여방법에 대해 설명을 해야 한다.

이 약은 향후 충분한 자료가 확보될 때까지 중증 신장애(eGFR < 30 mL/min) 환자에게 권장되지 않는다. 중증 신장애 환자에서 적절한 투여용량은 확립되지 않았다.

2) 간장애 환자

경증(Child-Pugh A등급) 또는 중등도(Child-Pugh B등급) 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다.

중증(Child-Pugh C등급) 간장애 환자에서 니르마트렐비르 또는 리토나비르의 사용과 관련한 약동학적 자료나 안전성 자료는 없다. 따라서 이 약은 중증 간장애 환자에게 사용이 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약과의 중대한 약물 상호작용

이 약은 강력한 CYP3A 억제제인 리토나비르가 포함되어 있어, 특정 병용약물의 체내 노출을 증가시켜 잠재적으로 심각하거나, 생명을 위협하거나, 치명적인 사례를 초래할 수 있다(‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것’, ‘4. 일반적 주의’, ‘5. 약물 상호작용’ 참조).

이 약을 처방하기 전에: 1) 환자가 복용하는 모든 약물을 검토하고 이 약과 같은 강력한 CYP3A 억제제와의 잠재적인 약물-약물 상호작용을 평가하여 2) 병용약물의 용량 조절, 중단 및/또는 추가 모니터링이 필요한지 결정한다(‘5. 약물 상호작용’ 참조).

입원 및 사망 감소에 있어 이 약 투여의 이점과 개별 환자에서 잠재적인 약물-약물 상호작용 위험을 적절히 관리할 수 있는지 고려한다(‘4. 일반적 주의’, ‘5. 약물 상호작용’, ‘11. 전문가를 위한 정보’ 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 유효성분(니르마트렐비르 또는 리토나비르)이나 첨가제에 임상적으로 중대한 과민반응(예: 독성 표피 괴사 용해(TEN), 스티븐스-존슨 증후군)의 병력이 있는 자

2) 이 약은 주로 CYP3A에 의해 대사되고 약물 농도가 크게 상승할 경우 중대하거나 생명을 위협하는 반응과 관련이 있는 약물과 니르마트렐비르 또는 리토나비르의 혈장 농도를 현저히 감소시켜 바이러스 반응의 손실

및 내성(resistance)이 생길 가능성이 있는 강력한 CYP3A 유도제인 약물과의 투여는 금기이다. 이 약과 병용 투여를 피해야 하거나, 병용투여 시 용량 조절, 중단 또는 치료 모니터링이 권장되는 특정 다른 약물이 있다. 아래에 제시된 약물은 예시(guide)로서 이 약과의 병용투여 금기인 모든 약물로 간주되면 안 된다. 이 약과 같은 강력한 CYP3A 억제제와의 병용투여 또는 모니터링에 대한 전체적인 정보를 위해, 약물상호작용에 대한 처방정보와 같은 다른 적절한 자료를 참고해야 한다(‘5. 약물 상호작용’ 항 참조).

3) 주로 CYP3A에 의해 대사되고 약물농도가 높아지면 중대하거나 및/또는 생명을 위협하는 반응과 관련된 약물(‘5. 약물 상호작용’ 참조):

알파1-아드레날린 수용체 길항제: 알푸조신

항협심증약: 라놀라진

항부정맥약: 아미오다론, 드로니다론, 플레카이니드, 프로파페논, 퀴니딘

항통풍약: 콜키신(신장에 및/또는 간장에 환자의 경우(표 1, ‘5. 약물 상호작용’ 참조))

항정신병약: 루라시돈, 피모짓

양성 전립선 비대증약: 실로도신

심혈관계약: 에플레레논, 이바브라딘

맥각 유도제: 디히드로에르고타민, 에르고타민, 메틸에르고노빈

HMG-CoA 환원효소 억제제: 로바스타틴, 심바스타틴(팍스로비드 사용을 위해 일시적으로 이러한 약물을 중단 할 수 있다(표 1, ‘5. 약물 상호작용’ 참조))

면역 억제제: 보클로스포린

마이크로솜 중성지방 전달 단백질 억제제: 로미타피드

편두통약: 엘레트립탄, 우브로게판트

미네랄 코르티코이드 수용체 길항제: 피네레논

아편유사제 길항제: 날록세골

PDE5 억제제: 폐동맥 고혈압 치료에 사용되는 실테나필(레바티오®)

진정제/수면제: 트리아졸람, 경구용 미다졸람

세로토닌 수용체 1A 작용제/세로토닌 수용체 2A 길항제: 플리반세린

바소프레신 수용체 길항제: 톨밧탄

4) 니르마트렐비르/리토나비르의 혈장 농도가 현저히 감소하여 바이러스 반응의 손실 및 내성(resistance)의 가능성이 있는 강력한 CYP3A 유도제인 약물. 이 약은 최근 중단된 CYP3A 유도제의 지연된 효과(offset)로 인해 다음 약물 중 하나를 중단한 직후에는 시작할 수 없다.

항암제: 아팔루타마이드

항경련제: 카르바마제핀, 페노바르비탈, 프리미돈, 페니토인

항진균제: 리팜피신, 리파펜틴

남성 섬유증 막관통 전도도 조절제 강화제: 루마카프토/이바카프토

생약 제제: 세인트 존스 워트(hypericum perforatum)

5) 유당

이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상반응

1) 임상시험 경험

임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에, 한 임상시험에서 관찰된 이상반응의 비율은 다른 임상시

험에서 관찰된 이상반응 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며, 실제 관찰된 비율을 반영하지 않을 수 있다. 이 약의 안전성은 실험실적으로 SARS-CoV-2 감염이 진단된 만 18세 이상 유증상 성인을 대상으로 한 2건의 제2/3상 무작위 배정, 위약대조 시험에 기반한다. 두 시험의 대상자는 증상 발병 후 5일 내에 경증 및 중등증의 코로나-19 치료를 위해 이 약(니르마트렐비르/리토나비르 300 mg/100 mg) 또는 위약을 5일 동안 매 12시간마다 투여 받았다.

임상시험 C4671005(EPIC-HR)에는 중증 질환으로 진행될 고위험 대상자가 등록되었다.

임상시험 C4671002(EPIC-SR)에는 중증 질환으로 진행될 표준 위험 대상자가 등록되었다(이전에 백신을 미접종한 표준 위험 대상자 또는 백신접종을 완전히 완료했으며 중증 질환으로 진행될 위험인자가 최소 1개 이상인 대상자)

이상반응은 대상자가 시험약물을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 28일까지 보고된 것이다.

임상시험 C4671005(EPIC-HR)에서 1,038명의 대상자가 이 약을 투여 받았고, 1,053명의 대상자가 위약을 투여 받았다. 가장 흔한 이상반응(이 약 투여군에서 1% 이상 발생하고, 위약군보다 더 높은 빈도로 발생)은 미각이상(시험군 5%, 위약군 1% 미만) 및 설사(시험군 3%, 위약군 2%)이었다.

임상시험 C4671002(EPIC-SR)에서 백신접종을 완료했거나 미접종한 표준 위험 대상자 또는 완전히 백신접종을 완료했고 중증 질환으로 진행될 위험인자가 1개 이상인 대상자 중에서, 654명이 이 약을 투여 받았고 634명이 위약을 투여 받았다. 관찰된 이상반응은 EPIC-HR에서 관찰된 것과 일치했다.

2) 코로나-19 감염 대상자의 긴급사용승인 후 경험

이 약의 긴급사용승인 후 사용에서 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 아래 이상반응 목록은 ‘3. 이상반응 1) 임상시험 경험’ 항목에서 포함되지 않았던 이상반응을 포함한다.

면역계: 아나필락시스, 과민반응(‘4. 일반적 주의’ 항 참조)

피부 및 피하 조직: 독성 표피 괴사, 스티븐스-존슨 증후군(‘4. 일반적 주의’ 참조)

신경계: 두통

혈관: 고혈압

위장관: 복통, 구역, 구토

전신 및 투여 부위: 권태

4. 일반적 주의

1) 약물 상호작용으로 인한 중대한 이상반응의 위험

CYP3A에 의해 대사되는 약물을 투여받는 환자에서 강력한 CYP3A 억제제인 리토나비르가 포함된 이 약의 사용을 시작할 경우, 또는 이미 이 약을 투여하고 있는 환자에서 CYP3A에 의해 대사되는 약물의 사용을 시작할 경우에는 CYP3A에 의해 대사되는 약물의 혈장 농도가 증가할 수 있다.

CYP3A를 유도하는 약물은 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 이와 같은 상호작용은 아래의 결과를 유발할 수 있다.

병용약물의 체내 노출의 증가로 인한 잠재적으로 심각하거나, 생명을 위협하거나 또는 치명적인 임상적으로 중대한(Significant) 이상반응

이 약의 치료 효과의 상실 및 바이러스 내성(viral resistance)의 가능성

이 약을 투여받은 환자에서 약물 상호작용으로 인한 중증, 생명을 위협하는 및/또는 치명적인 이상반응이 보고되었다. 중대한 이상반응을 초래하는 가장 흔하게 보고된 병용약물은 칼시뉴린 억제제(예: 타크로리무스, 사이클로스포린)였으며, 그 다음으로는 칼슘채널 차단제였다.

이 약을 처방하기 전에, 환자가 복용하는 모든 약물을 검토하여 잠재적인 약물 간 상호작용을 평가하고 병용약물의 용량 조절, 중단 및/또는 추가 모니터링(예: 칼시뉴린 억제제)이 필요한지 판단한다(‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것’ 및 ‘5. 약물 상호작용’ 참조). 급기 약물을 포함하여 임상적으로 중대한 약물 상호작용은

표 1을 참조한다. 표 1의 약물목록은 예시로서(guide) 이 약과 상호작용할 수 있는 가능성이 있는 모든 약물로 간주되면 안 된다.

입원과 사망 감소에 있어 이 약 투여의 이점과 개별 환자에서 잠재적인 약물-약물 상호작용 위험이 적절히 관리될 수 있는지 고려한다(‘5. 약물 상호작용’, ‘11. 전문가를 위한 정보’ 참조).

2) 과민반응

이 약에서 아나필락시스, 중대한 피부반응(독성 표피 괴사용해 및 스티븐스-존슨 증후군 포함) 및 기타 과민반응이 보고되었다(‘3. 이상반응’ 참조). 임상적으로 중대한 과민반응 또는 아나필락시스의 증상 및 징후가 발생하는 경우, 즉시 이 약을 중단하고 적절한 약물 및/또는 지지요법을 시작한다.

3) 간 독성

리토나비르를 투여 받은 환자에서 간 트랜스아미나제의 상승, 임상적 간염(clinical hepatitis) 및 황달이 발생했다. 따라서 기존에 간 질환, 간 효소 이상 또는 간염이 있는 환자에게 이 약을 투여할 때에는 주의해야 한다.

4) HIV-1 내성 발현의 위험

니르마트렐비르는 리토나비르와 병용하여 투여되기 때문에 조절되지 않거나 진단되지 않은 HIV-1 감염이 있는 사람에서 HIV 프로테아제 억제제에 대한 내성이 발생할 위험이 있다(‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것’ 및 ‘5. 약물 상호작용’ 항 참조).

5. 약물 상호작용

1) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

이 약(니르마트렐비르/리토나비르)은 CYP3A의 강력한 억제제이며 CYP2D6, P-gp 및 OATP1B1의 억제제이다. CYP3A와 CYP2D6에 의해 주로 대사되거나 P-gp 또는 OATP1B1에 의해 수송되는 약물과 이 약을 병용 투여하면, 해당 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있고 이상반응 위험이 증가할 수 있다. 체내 제거 시 CYP3A에 크게 의존하고, CYP3A에 의해 약물 농도가 크게 상승할 경우 중대하거나 생명을 위협하는 반응이 있는 약물은 이 약과 병용 금기이다(‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것’ 및 ‘5. 약물 상호작용’ 항 표 1 참조). CYP3A의 기질과의 병용투여시에는 표 1과 같이 용량 조절 또는 추가적인 모니터링이 필요할 수 있다.

2) 다른 약물이 이 약에 영향을 미칠 가능성

이 약(니르마트렐비르/리토나비르)은 CYP3A의 기질이다. 따라서 CYP3A를 유도하는 약물은 이 약의 혈장 농도와 치료 효과를 감소시킬 수 있다(‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것’ 및 ‘5. 약물 상호작용’ 항 표 1 참조).

3) 확립된 및 기타 잠재적으로 중대한 약물 상호작용

표 1은 병용투여 금기약물(‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것’ 및 ‘4. 일반적 주의’ 항 참조)을 포함하여 임상적으로 중대한 약물 상호작용을 포함한다. 표 1에 제시된 약물 목록은 예시로서 이 약과 상호작용할 수 있는 모든 약물로 간주되면 안 된다. 의료전문인은 처방 정보 등 다른 적절한 자료를 통해 리토나비르와 같은 강력한 CYP3A 억제제와의 병용투여 또는 모니터링에 대한 전체적인 상호작용 약물 정보를 확인해야 한다.

표 1: 확립된 상호작용 및 기타 잠재적으로 중대한 약물 상호작용

약물 계열	성분명	농도에의 영향	임상적 견해(Clinical Comments)
알파1-아드레날린 수용체길항제	알푸조신	↑알푸조신	· 저혈압의가능성으로인해 병용투여금지
	탐스로신	↑탐스로신	· 이약과병용투여를피할것
항협심증약	라놀라진	↑라놀라진	· 중대한및/또는생명을위협하는반응의가능성으로병

			용투여금지
항부정맥약	아미오다론 드로네다론 플레카이니드 프로파페논 퀴니딘	↑ 항부정맥약	· 심장부정맥의가능성으로 인해병용투여금지
	리도카인(전신투여) 디소피라미드	↑ 항부정맥약	· 주의하여투여해야하며, 가능한경우항부정맥약의치 료농도모니터링이권장됨
항암제	아팔루타마이드	↓ 니르마트렐비르/ 리토나비르	· 바이러스반응의손실및 내성발현의잠재적인가능 성으로인해병용투여금지
	아베마시클립 세리티닙 다사티닙 엔코라페닙 아이보시데닙 네라티닙 닐로티닙 베네토클락스 빈블라스틴 빈크리스틴	↑ 항암제	· 엔코라페닙또는아이보시 데닙은QT 간격연장과같은 중대한이상반응의잠재적위 험으로인해병용투여는권장 되지않음 · 네라티닙, 베네토클락스 또는이브루티닙의병용투여 는권장되지않음 · 빈블라스틴과빈크리스틴 의병용은중대한혈액학적또 는위장관부작용을유발할수 있음 · 추가적인정보는해당항암 제의허가사항을참고할것
항응고제	와파린	↑ ↓ 와파린	· 와파린과의병용투여가필 요한경우국제표준화비율 (INR)을모니터링할것
	리바록사반	↑ 리바록사반	· 출혈위험의증가로인해병 용투여를피할것
	다비가트란 ^a	↑ 다비가트란	· 다비가트란과병용투여 시출혈위험증가가가능 이있음. 다비가트란적 응증및신기능에따라다 비가트란투여용량을감 소시키거나병용투여를 피할것. 추가적인정보 는다비가트란의허가사 항을참고할것
	아픽사반	↑ 아픽사반	· P-gp와강력한CYP3A 억 제제병용투여시아픽사반 혈중농도를증가시키고출 혈위험을증가시킨다. 이약 과아픽사반 병용투여의 권장용량은아픽사반투 여용량에따른다. 추가적인정보는아픽사반 의허가사항을참고할것
항경련제	카르바마제핀 ^a 페노바르비탈	↓ 니르마트렐비르/ 리토나비르	· 바이러스반응의손실및 내성발현의잠재적인가능

	프리미돈 페니토인		성으로인해병용투여금지
항경련제	클로나제팜	↑항경련제	· 이약과병용투여시클로 나제팜의용량감소가필요 할수있으며임상모니터링 이권장됨
항우울제	부프로피온	↓부프로피온및활성대사체 인히드록시-부프로피온	· 병용투여시부프로피온에 대한임상적반응을모니터링 할것
	트라조돈	↑트라조돈	· 트라조돈을리토나비르와 병용투여할때오심, 현기증, 저혈압및실신의이상반응이 관찰된바, 트라조돈의용량 을낮추는것을고려해야함 · 추가적인정보는트라조돈 의허가사항을참고할것
항진균제	보리코나졸	↓보리코나졸	· 보리코나졸과의병용투여 는피할것
	케토코나졸 이사부코나조늄황산염 이트라코나졸 ^a	↑케토코나졸 ↑이사부코나조늄황산염 ↑이트라코나졸 ↑니르마트렐비르/ 리토나비르	· 추가적인정보는해당항 진균제의허가사항을참고 할것 · 니르마트렐비르/리토 나비르의용량감소는필요 하지않음
항통풍약	콜키신	↑콜키신	· 신장및/또는간장애가있 는환자에서중대한및/또는 생명을위협하는반응의가능 성으로병용투여금지
항-HIV 프로테아제 억제제	아타자나비르 다루나비르 티프라나비르	↑프로테아제억제제	· 추가적인정보는해당프로 테아제억제제의허가사항을 참고할것 · 리토나비르또는코비시 스타트-함유HIV요법을투 여중인환자는처방에따른 투여를지속할것. 이약또는 프로테아제억제제의이상반 응증가여부를모니터링할 것
항-HIV 약물	에파비렌즈 마라비록 네비라핀 지도부딘 빅테그라비르/엠티리시 타빈/테노포비르	↑에파비렌즈 ↑마라비록 ↑네비라핀 ↓지도부딘 ↑빅테그라비르/↔엠티리시 타빈/↑테노포비르	· 추가적인정보는해당항 -HIV 약물의허가사항을참 고할것
항생제 (Anti-infective)	클래리스로마이신 에리스로마이신	↑클래리스로마이신 ↑에리스로마이신	· 항생제의용량조절은해당 항생제의허가사항을참고할 것
항균제 (Antimycobacterial)	리팜피신 리파펜틴	↓니르마트렐비르/ 리토나비르	· 바이러스반응의손실및 내성발현의잠재적인가능 성으로인해병용투여금지 · 리파부틴과같은다른항균

			제로의대체를고려할것
	베다퀼린	↑ 베다퀼린	· 추가적인정보는베다퀼린의허가사항을참고할것
	리파부틴	↑ 리파부틴	· 리파부틴의용량감량은리파부틴의허가사항을참고할것
항정신병약	루라시돈 피모짓	↑ 루라시돈 ↑ 피모짓	· 심장부정맥과같은중대한및/또는생명을위협하는반응으로병용투여금지
	쿠에티아핀	↑ 쿠에티아핀	· 병용투여가필요한경우, 쿠에티아핀의용량을감량하고관련이상반응을모니터링할것 · 추가적인정보는쿠에티아핀의허가사항을참고할것
	클로자핀	↑ 클로자핀	· 병용투여가필요한경우, 클로자핀의용량감소를고려하고이상반응을모니터링할것
양성전립선비대증약	실로도신	↑ 실로도신	· 기립성저혈압의가능성으로병용투여금지(‘2. 다음환자에는투여하지말것’ 항참조)
칼슘채널차단제	암로디핀 딜티아젬 펠로디핀 니카르디핀 니페디핀 베라파밀	↑ 칼슘채널차단제	· 주의하여투여해야하며, 환자에대한임상모니터링이권장됨 · 병용투여시칼슘채널차단제의용량감량이필요할수있음 · 추가적인정보는해당칼슘채널차단제의허가사항을참고할것
심장배당체	디곡신	↑ 디곡신	· 병용투여시혈청디곡신수치를모니터링하며주의하여투여할것 · 추가적인정보는디곡신의허가사항을참고할것
심혈관계약물	에플레레논	↑ 에플레레논	· 고칼륨혈증의가능성으로인해, 에플레레논과병용투여금지(‘2. 다음환자에는투여하지말것’ 항참조)
	이바브라딘	↑ 이바브라딘	· 서맥또는전도장애의가능성으로이바브라딘과병용투여금지(‘2. 다음환자에는투여하지말것’ 항참조)
	알리스키렌 티카그렐러 보라팍사 클로피도그렐	↑ 알리스키렌 ↑ 티카그렐러 ↑ 보라팍사 ↓ 클로피도그렐활성대사	· 이약과병용투여를피할것

	체		
	실로스타졸	↑실로스타졸	
			<ul style="list-style-type: none"> · 실로스타졸의 용량 조절이 권장됨 · 추가적인 정보는 실로스타졸의 허가사항을 참고할 것
주요 CYP3A로 대사되는 코르티코스테로이드	베타메타손 부테소니드 시클레소니드 텍사메타손 플루티카손 메틸프레드니솔론 모메타손 트리암시놀론	↑코르티코스테로이드	<ul style="list-style-type: none"> · 강력한 CYP3A 억제제에 의해 노출이 유의하게 증가하는 코르티코스테로이드(모든 투여 경로)와의 병용 투여는 쿠싱증후군 및 부신억제의 위험을 증가시킬 수 있음. 그러나, 강력한 CYP3A 억제제의 단기 사용과 관련된 쿠싱증후군 및 부신억제의 위험은 낮다. · 베클로메타손, 프레드니손, 프레드니솔론 같은 대체 코르티코스테로이드를 고려해야 한다.
당성섬유증 막관통전도도 조절제 강화제	루마카프토/이바카프토	↓니르마트렐비르/ 리토나비르	<ul style="list-style-type: none"> · 바이러스 반응의 소실 및 내성의 가능성으로 인해 병용 투여 금지 ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조) · 이 약과 병용 투여 시 용량을 감량할 것 · 추가적인 정보는 해당 품목의 허가사항을 참고할 것
	이바카프토 엘렉사카프토/테자카프토/이바카프토 테자카프토/이바카프토	↑이바카프토 ↑엘렉사카프토/테자카프토/이바카프토 ↑테자카프토/이바카프토	
디펩티딜펩티다제 4(DPP4) 억제제	삭사글립틴	↑삭사글립틴	<ul style="list-style-type: none"> · 삭사글립틴의 용량 조절이 권장됨 · 추가적인 정보는 삭사글립틴의 허가사항을 참고할 것
엔도텔린 수용체 길항제	보센탄	↑보센탄 ↓니르마트렐비르/ 리토나비르	<ul style="list-style-type: none"> · 이 약의 투여 시작으로부터 최소 36시간 전에 보센탄의 사용을 중단할 것 · 추가적인 정보는 보센탄의 허가사항을 참고할 것
맥각유도체	디히드로에르고타민 에르고타민 메틸에르고노빈	↑디히드로에르고타민 ↑에르고타민 ↑메틸에르고노빈	<ul style="list-style-type: none"> · 사지 및 중추신경계를 포함하는 기타 조직의 혈관 경련 및 허혈을 특징으로 하는 급성 맥각독성의 잠재적인 가능성으로 인해 병용 투여 금지
직접 작용-HCV 항바이러스제	엘바스비르/그라조프레비르 글레카프레비르/피브렌타스비르	↑항바이러스제	<ul style="list-style-type: none"> · 증가된 그라조프레비르 농도는 알라닌 아미노전달 효소 (ALT) 상승을 유발할 수 있음 · 이 약과 글레카프레비르/피브렌타스비르와의 병용

			투여를 피할 것
	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르		· 추가적인 정보는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르의 허가사항을 참고할 것
	소포스부비르/벨파타스비르/복실라프레비르		· 추가적인 정보는 소포스부비르/벨파타스비르/복실라프레비르의 허가사항을 참고할 것
			· 리토나비르-함유 HCV 요법을 투여 중인 환자는 처방에 따른 투여를 지속할 것. 병용 투여 시 이 약 또는 HCV 의 이상 반응 증가 여부를 모니터링 할 것
생약제제	세인트존스 스위트 (<i>hypericum perforatum</i>)	↓ 니르마트렐비르/ 리토나비르	· 바이러스 반응의 손실 및 내성 발현의 잠재적인 가능성으로 인해 병용 투여 금기
HMG-CoA 환원 효소억제제	로바스타틴 심바스타틴	↑ 로바스타틴 ↑ 심바스타틴	· 횡문근 용해증을 포함하는 근육병증의 잠재적인 가능성으로 인해 병용 투여 금기 · 이 약 투여가 의학적으로 필요할 경우, 이 약 투여 시작의 최소 12 시간 전, 이 약 투여 중 5 일 동안 및 이 약 투여 완료 후 5 일 동안 로바스타틴 및 심바스타틴의 사용을 중단할 것
	아토르바스타틴 로수바스타틴	↑ 아토르바스타틴 ↑ 로수바스타틴	· 이 약을 투여 하는 동안 아토르바스타틴 과 로수바스타틴 의 일시적인 중단을 고려할 것 · 이 약의 투여 전 또는 완료 후 아토르바스타틴 과 로수바스타틴 을 일시 중단 할 필요 없음
호르몬피임제	에티닐에스트라디올	↓ 에티닐에스트라디올	· 이 약 투여 5 일 동안 및 이 약 중단 후 한 번의 월경 주기 까지 추가적인 비호르몬 피임법을 고려할 것
면역억제제	보클로스포린	↑ 보클로스포린	· 급성 및 / 또는 만성 신독성 가능성으로 인해 병용 투여 금기('2. 다음 환자에게는 투여 하지 말 것' 항목 참조)
	칼시뉴린억제제: 사이클로스포린 타크로리무스	↑ 사이클로스포린 ↑ 타크로리무스	· 면역억제제 농도를 면밀히 모니터링 할 수 없는 경우, 이 약 과 칼시뉴린억제제의 병용 투여를 피할 것. 병용 투여 할 경우, 이 약 으로 치료 하는 동안 및 치료 후 면역억제제의 용량을 조절 하고, 면역억제제 농도 및 이상 반응에 대한 면밀하고 정기적인 모니터링 이 권장됨. 이러한 병용 투여 의 복잡성을 적절하게 관리 하기 위

			해전문가의자문을받을것 (‘4. 일반적주의’ 참조)
	mTOR 억제제: 에베로리무스 시롤리무스	↑에베로리무스 ↑시롤리무스	· 이약과에베로리무스및 시롤리무스와의병용투여 를피할것 · 추가적인정보는개별면역 억제제허가사항및최신가이 드라인을참고할것
야누스키나제 (JAK) 억제제	토파시티닙	↑토파시티닙	· 토파시티닙의용량조절 이권장됨. 추가적인정보 는토파시티닙의허가사항 을참고할것
	유파다시티닙	↑유파다시티닙	· 이약과유파다시티닙병 용투여시권장용량은유파 다시티닙의적응중에따 름. 추가적인정보는유파 다시티닙의허가사항을참 고할것
지속형베타-아드 레날린수용제작용 제	살메테롤	↑살메테롤	· 이약과병용투여를피할 것. QT 연장, 심계항진, 동 성빈맥(sinus tachycardia) 을포함하여살메테롤과관련 된심혈관부작용의위험을증 가시킬수있음
마이크로솜중성지 방전달단백질 (MTTP) 억제제	로미타피드	↑로미타피드	· 간독성및위장관이상반 응의가능성으로인해병용 투여금지(‘2. 다음환자 에는투여하지말것’ 항 참조)
편두통약	엘레트립탄	↑엘레트립탄	· 심혈관및뇌혈관사례를 포함하는중대한이상반응 가능성으로, 이약투여후 적어도72시간동안엘레트 립탄과병용투여금지 (‘2. 다음환자에는투여 하지말것’ 항참조)
	우브로게판트	↑우브로게판트	· 중대한이상반응가능성 으로이약과우브로게판트 병용투여금지(‘2. 다음 환자에는투여하지말것’ 항참조)
	리메게판트	↑리메게판트	· 이약과병용투여를피할 것
미네랄코르티코 이드수용체길항 제	피네레논	↑피네레논	· 고칼륨혈증, 저혈압및 저나트륨혈증을포함한중 대한이상반응의가능성으 로병용투여금지(‘2. 다 음환자에는투여하지말 것’ 항참조)
무스카린수용체길 항제	다리페나신	↑다리페나신	· 이약과병용투여시다리 페나신의1일용량은7.5

			mg을초과하지말것. 추가적인정보는다리페나신의허가사항을참고할것
마약성진통제	펜타닐 히드로코돈 옥시코돈 페티딘(메페리딘)	↑펜타닐 ↑히드로코돈 ↑옥시코돈 ↑페티딘(메페리딘)	· 이약과펜타닐, 히드로코돈, 옥시코돈, 페티딘(메페리딘) 병용투여시치료및이상반응(치명적일수있는호흡억제포함)에대한모니터링이권장됨. 이약과병용투여가필요한경우, 마약성진통제의용량감소를고려하고, 빈번한간격으로환자를면밀하게모니터링할것. 추가적인정보는개별마약성진통제의허가사항을참고할것
	메타돈	↓메타돈	· 메타돈을투여받고있는환자를모니터링하여메타돈금단효과의여부를확인하고그에따라메타돈용량조절을고려할것
신경정신과약물	수보렉산트	↑수보렉산트	· 이약과수보렉산트병용투여를피할것
	아리피프라졸 브렉스피프라졸 카리프라진 일로페리돈 루마테페론 피마반세린	↑아리피프라졸 ↑브렉스피프라졸 ↑카리프라진 ↑일로페리돈 ↑루마테페론 ↑피마반세린	· 아리피프라졸, 브렉스피프라졸, 카리프라진, 일로페리돈, 루마테페론, 피마반세린의용량조절이권장됨. 추가적인정보는개별신경정신과약물의허가사항을참고할것
아편유사제길항제	날록세골	↑날록세골	· 아편유사제금단증상가능성으로병용투여금지(‘2. 다음환자에는투여하지말것’항참조)
폐고혈압약 (PDE5 억제제)	실테나필(레바티오®)	↑실테나필	· 시각이상, 저혈압, 발기시간지연및실신을포함한실테나필관련이상반응의가능성으로인해폐고혈압치료에사용시, 이약과실테나필병용투여금지
	타다라필(에드서카®)	↑타다라필	· 폐고혈압에이약과타다라필병용투여를피할것
폐고혈압약 (sGC 자극제)	리오시구앗	↑리오시구앗	· 폐고혈압에사용하는경우리오시구앗의용량조절이권장됨. 추가적인정보는리오시구앗의허가사항을참고할것
발기부전약 (PDE5 억제제)	아바나필	↑아바나필	· 안전하고효과적인아바나필투여요법이확립되지않았으므로이약과아바나필을병용투여하지말것

	실데나필 타다라필 바데나필	↑실데나필 ↑타다라필 ↑바데나필	· 발기부전에 사용하는 경우, 이약과 병용투여되는 실데나필, 타다라필 또는 바데나필의 용량조절이 권장됨. 추가적인 정보는 개별 약물의 허가사항을 참고할 것
진정제/수면제	트리아졸람 미다졸람(경구용) ^a	↑트리아졸람 ↑미다졸람	· 과도한 진정 및 호흡억제의 가능성으로 인해 병용투여 금지
	부스피론 클로라제페이트 디아제팜 에스타졸람 플루라제팜 졸피뎀	↑진정제/수면제	· 이약과 병용투여 시 진정제/수면제의 용량감량이 필요할 수 있으며 이상반응을 모니터링할 것
	미다졸람(비경구용)	↑미다졸람	· 호흡억제 및/또는 진정의 지연에 대한 임상 모니터링이 가능하고 적절한 의학적 관리가 가능한 환경에서만 병용투여 가능함 · 1회 이상의 미다졸람 투여가 필요한 경우, 미다졸람의 용량감량을 고려할 것 · 추가적인 정보는 미다졸람의 허가사항을 참고할 것
세로토닌 수용체 1A 작용제/세로토닌 수용체 2A 길항제	플리반세린	↑플리반세린	· 저혈압, 실신 및 CNS 저하 가능성으로 병용투여 금지('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)
바소프레신 수용체 길항제	톨밥탄	↑톨밥탄	· 탈수, 저혈량증 및 고칼륨혈증 가능성으로 병용투여 금지('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)

a. '11. 전문가를 위한 정보 3) 약동학적 정보 (3) 임상 약물 상호작용 시험' 항 참조

6. 임부 및 수유부에서의 투여

1) 임부

(1) 니르마트렐비르를 임부에게 투여한 후 약물과 관련된 주요 선천적 기형, 유산, 산모 또는 태아에 대한 이상반응을 관찰한 자료는 충분하지 않다. 리토나비르를 임부에게 사용한 관찰 연구에서 리토나비르에 의한 주요 선천적 기형의 위험 증가는 관찰되지 않았다. 리토나비르의 투여와 관련하여 유산의 위험을 확인할 수 있는 충분한 문헌은 없다. 임신 중 치료되지 않은 코로나-19는 산모 및 태아에 위험이 있다.

임신한 토끼에게 니르마트렐비르를 경구투여한 후 관찰한 배태자 발달 독성시험 결과, 이 약의 승인된 사람 용량에서의 인체 노출도 대비 약 11배 이상의 전신 노출(AUC)에 해당하는 동물 용량 투여군에서 감소된 태자 체중이 관찰되었다. 이 약의 승인된 사람 용량에서의 인체 노출도 대비 약 3배 이상의 전신 노출(AUC)에 해당하는 용량이 투여된 동물 생식독성시험에서 니르마트렐비르의 투여와 관련된 발달 독성이 관찰되지 않았다.

리토나비르에 대한 배태자 발달 시험에서, 임신한 랫드 및 토끼에게 리토나비르를 이 약의 승인된 사람 용량에서의 인체 노출도 대비 5배(랫드) 또는 8배(토끼) 더 높은 전신노출(AUC)로 경구투여한 후 발달 독성은 관

찰되지 않았다.

이 약의 신청 적응증에 대하여 예상되는 주요 선천적 기형 및 유산의 배경 위험은 알려져 있지 않다. 모든 임신에는 선천적 결함, 유산 또는 기타 불리한 결과의 위험이 있다. 미국의 전체 인구에서 임상적으로 인정되는 임신 중 주요 선천적 기형과 유산의 추정 위험은 각각 2-4% 및 15-20%이다.

(2) 임상적 고려사항(질환 관련 산모 또는 태아 위험)

임신 중 코로나-19의 감염은 자간전증, 자간증, 조산, 조기 양막 파열, 정맥 혈전 색전증 및 태아 사망을 포함하는 산모 및 태아 이상반응과 관련이 있다.

(3) 사람에 대한 자료

<리토나비르>

리토나비르-함유 약물에 노출된 출생아(임신 제1분기에 노출된 3,500명 이상, 임신 제2/3분기에 노출된 3,500명 이상 포함)에 대한 항레트로바이러스 임신 레지스트리(Antiretroviral Pregnancy Registry, APR)의 전향적(prospective) 보고서에 따르면, 미국 메트로폴리탄 애틀랜타 선천적 결함 프로그램(MACDP)의 미국기준 인구에서 2.7%의 배경 선천적 결함률과 비교했을 때, 리토나비르의 전체 선천성기형의 비율에는 차이가 없었다. 임신 제1분기에 리토나비르-함유 약물에 노출된 후 출생결함의 유병률은 2.4%(95% 신뢰구간(CI): 1.9%-2.9%)였고, 리토나비르 함유요법에 두번째 및 세번째 삼분기 노출 후 2.9%(95% CI: 2.4%-3.5%)이었다. 리토나비르의 태반전달 및 태아에서의 리토나비르 농도는 일반적으로 낮지만, 제대혈 샘플과 신생아 모발에서 검출가능한 수준이 관찰되었다.

(4) 비임상 시험자료

<니르마트렐비르>

배태자 발달 독성시험(EFD)은 기관형성기에 최대 1,000 mg/kg/day의 경구 니르마트렐비르를 투여한 임신한 랫드와 토끼에서 수행되었다[랫드 임신일(GD) 6-17일, 토끼 GD 7-19일]. 랫드 EFD 연구에서 생물학적으로 유의한 발달관련 영향은 관찰되지 않았다. 최고 용량인 1,000 mg/kg/day에서 랫드의 전신 니르마트렐비르 노출(AUC24)은 인체에 승인된 이 약 용량의 임상노출보다 약 9배 더 높았다. 토끼 EFD 시험에서 1,000 mg/kg/day에서 유의미한 모체 독성 소견 없이 태자 체중 감소(9% 감소)가 관찰되었다. 1,000 mg/kg/day에서 토끼의 전신노출(AUC24)은 인체에 승인된 이 약 용량의 임상노출보다 약 11배 더 높았다. 시험된 최고용량인 1,000 mg/kg/day에서 다른 유의한 발달독성(기형 및 배태자 치사율)은 관찰되지 않았다. 인체에 승인된 이 약 용량에서의 임상노출 보다 약 3배 높은 전신노출(AUC24) 수준인 300 mg/kg/day를 토끼에게 투여 시 발달 관련 영향이 관찰되지 않았다. GD 6일부터 수유일(LD) 20일까지 최대 1,000 mg/kg/day의 니르마트렐비르를 경구 투여한 임신한 랫드에 대한 산전/산후 발달(PPND) 시험에서 이상 소견은 없었다. 니르마트렐비르를 투여한 동물과 대조군 동물 태자를 비교하면 출생 시 체중의 차이가 나타나지 않았지만 모체독성 없이 출생 후(PND) 17일(8% 감소) 및 PND 21일(최대 7% 감소)에 태자의 체중감소가 관찰되었다. PND 28-56일까지 관찰된 태자 체중에는 유의한 차이가 없었다. 1,000 mg/kg/day에서 모체의 전신노출(AUC24)은 인체에서 승인된 이 약 용량의 임상노출보다 약 9배 더 높았다. 300 mg/kg/day에서는 태자의 체중변화가 관찰되지 않았으며, 결과적으로 모체 전신노출(AUC24)은 인체에 승인된 이 약 용량에서의 임상노출보다 약 6배 더 높았다.

<리토나비르>

리토나비르는 기관형성 동안(랫드에서 GD 6-17일과 토끼에서 GD 6-19일)에 임신한 랫드(0, 15, 35 및 75 mg/kg/day용량)와 토끼(0, 25, 50 및 110 mg/kg/day용량)에 경구투여되었다. 인체에 승인된 이 약 용량 보다 약 5배(랫드) 또는 8배(토끼) 더 높은 전신노출(AUC)시 랫드와 토끼에서 리토나비르로 인한 기형발생의 증거는 없었다. 인체에 승인된 이 약 용량 보다 10배 더 높은 전신노출(AUC) 시 랫드에서의 모체독성은 조기 재흡수, 골화지연 및 발달변이의 발생률 증가와, 태자 체중감소로 관찰되었다. 토끼의 경우 인체에 승인된 이 약 용량의 노출보다 8배 높은 전신 노출의 모체독성 용량에서 재흡수, 한배새끼의 크기 감소 및 태자 체중감소가 관찰되었다. 랫드를 대상으로 한 PPND 시험에서, 인체에 승인된 이 약 용량의 노출보다 10배 높은 리토

나비르 전신 노출로 GD 6일부터 PND 20일까지 0, 15, 35 및 60 mg/kg/day 리토나비르를 투여한 결과 발달독성이 나타나지 않았다.

2) 수유부

(1) 니르마트렐비르가 사람 또는 동물 모유에 존재하는지, 수유받는 유아 또는 모유생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 니르마트렐비르를 투여한 랫드의 수유 중인 태자에서 일시적인 체중감소가 관찰되었다. 제한적인 발표자료에서 사람 모유에 리토나비르가 존재하는 것으로 보고되었다. 리토나비르가 모유수유한 유아나 모유생산에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 모유 수유가 주는 발달 및 건강상 이점과 모체에서 이 약의 임상적 필요성 및 이 약 또는 모체의 기저상태로 인해 모유수유 중인 유아에 미칠 수 있는 잠재적인 이상반응을 함께 고려해야 한다. 코로나-19에 감염된 모유 수유자는 유아가 코로나-19에 노출되지 않도록 임상지침에 따라야 한다.

(2) 자료

PPND 시험에서 니르마트렐비르를 투여한 임신한 랫드의 모체 전신노출(AUC₂₄)이 인체에서 승인된 이 약 용량의 임상노출보다 약 9배 더 높을 때, 태자의 일시적으로 더 낮은 체중(최대 8%)이 관찰되었다. 인체에 승인된 이 약 용량에서 임상노출 보다 모체의 전신노출(AUC₂₄) 수준이 약 6배 더 높은 수준에서는 태자의 체중 변화가 관찰되지 않았다.

3) 여성 및 남성에서의 수태능(피임)

리토나비르의 사용은 복합 호르몬 피임제의 유효성을 감소시킬 수 있다. 복합 호르몬 피임제를 사용하는 환자에게 효과적인 대체 피임법 또는 추가적인 차단 피임법을 사용하도록 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 최적용량은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 만 65세 이상 대상자를 포함하며, 이들 자료는 전체 안전성 및 유효성 평가에 기여한다. 이 약에 무작위 배정된 EPIC-HR 및 EPIC-SR로 구성된 통합자료의 총 대상자(N=1,578) 중, 165명(10%)이 만 65세 이상이었으며 39명(2%)이 만 75세 이상이었다. 이들 대상자와 젊은 대상자 간의 전반적인 안전성 차이는 관찰되지 않았으며, 그 외 보고된 임상경험에서 고령자와 젊은 환자 간의 안전성 차이는 확인되지 않았으나, 일부 고령자에서 더 큰 민감도를 배제할 수 없다.

9. 과량투여시의 처치

이 약 과량투여에 대한 처치는 환자의 활력징후 모니터링과 임상상태 관찰을 포함한 일반적 지지요법으로 이루어져야 한다. 이 약 과량투여에 대한 특정 해독제는 없다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

니르마트렐비르는 중증 급성 호흡기증후군 코로나바이러스-2(SARS-CoV-2) 항바이러스제이다(‘4) 미생물학’ 참조).

리토나비르는 HIV-1 단백질분해효소 억제제이지만 SARS-CoV-2 Mpro에 대해서는 활성이 아니다. 리토나비르는 니르마트렐비르의 CYP3A 매개대사를 억제한 결과 니르마트렐비르의 혈장 농도를 증가시킨다.

2) 약력학적 정보

(1) 심장 전기생리학

권장 용량에 따른 항정상태 최대 혈장 농도(Cmax)의 3배에서 니르마트렐비르는 QTc간격을 임상적으로 관련된 정도로 연장하지 않는다.

3) 약동학적 정보

니르마트렐비르/리토나비르의 약동학은 건강한 대상자와 경증에서 중등증 코로나-19 대상자에서 유사했다. 리토나비르 100 mg과 병용투여 시, 니르마트렐비르의 AUC는 250 mg-750 mg(승인된 권장용량의 0.83-2.5배)의 단회투여 범위와 75 mg-500 mg(승인된 권장용량의 0.25-1.67배)의 다회투여 범위에서 용량비례 방식보다 적게 증가했다. 니르마트렐비르 항정상태는 승인된 권장용량 투여 후 2일째에 도달했으며, 평균 축적비율은 약 2배였다.

니르마트렐비르/리토나비르의 약동학적 특성은 표 2에 있다.

표 2: 건강한 대상자에서 니르마트렐비르 및 리토나비르의 약동학적 특성

	니르마트렐비르 (리토나비르와함께투여시)	리토나비르
흡수		
T _{max} (hr), 중앙값 ^a	3.00	3.98
음식물의 영향	니르마트렐비르의보정된기하평균AUC _{inf} 및C _{max} 의시험약/대조약(식후/공복) 비율(90% CI)은각각119.67(108.75, 131.68) 및 161.01(139.05, 186.44)이었다. ^b	
분포		
% 사람혈장단백질결합	69%	98-99%
혈액-혈장비 ^d	0.60	0.14 ^d
V _z /F(L), 평균 ^c	104.7	112.4
소실		
주요소실경로	신제거	간대사
반감기(T _{1/2})(hr), 평균 ^a	6.05	6.15
경구청소율(CL/F)(L/hr), 평균 ^c	8.99	13.92
대사		
대사경로	니르마트렐비르는CYP3A 기질이지만리토나비르와함께투여하면, 대사청소율이최소화된 다.	주요CYP3A, 경미CYP2D6
배설		
% 분변내약물관련물질	35.3% ^e	86.4% ^f
% 분변으로배설되는총량(대사되지않은약물)	27.5% ^e	33.8% ^f
% 소변내약물관련물질	49.6% ^e	11.3% ^f
% 소변으로배설되는총량(대사되지않은약물)	55.0% ^e	3.5% ^f

CL/F=겉보기청소율; hr=시간;L/hr=시간당리터;T_{1/2}=최종소실반감기; T_{max}=C_{max}에 도달시간;V_z/F=겉보기분포용적.

a. 건강한대상자에서리토나비르정100 mg과함께니르마트렐비르300 mg(2정x 150 mg)를단회투여한후의자료.

b. 식후(고지방및고칼로리음식) 또는공복상태에서니르마트렐비르300 mg의1회경구투여의-12시간, 0시간및12시간시점에리토나비르100 mg의추가투여.

c. 니르마트렐비르300 mg(경구현탁액제)를리토나비르100 mg(정제)와함께3일동안1일2회로투여.

d. 적혈구대혈장비율.

e. -12시간, 0시간, 12시간및24시간에리토나비르100 mg으로증강하고0시간에니르마트렐비르300 mg 경구현탁액투여후¹⁹F-NMR 분석으로확인

f. ¹⁴C리토나비르경구용액600 mg 처리후¹⁴C 분석으로결정(승인된리토나비르용량의6배).

EPIC-HR에서 이 약으로 치료받은 경증에서 중등증 코로나-19 성인 대상자의 예측된 5일 차 니르마트렐비르 노출 매개변수는 표 3에 나와 있다.

표 3: 경증에서 중등증 코로나-19환자에게 니르마트렐비르/리토나비르 300 mg/100 mg 1일 2회 투여 후 예측된 5일 차 니르마트렐비르 노출 매개변수

약동학적매개변수(단위) ^a	니르마트렐비르 ^b
C _{max} (µg/mL)	3.43(2.59, 4.52)
AUC _{tau} (µg*hr/mL) ^c	30.4(22.9, 39.8)
C _{min} (µg/mL)	1.57(1.16, 2.10)

C_{max}=예측최대농도; C_{min}=예측최소농도(C_{trough}).
a. 자료는기하평균(10번째및90번째백분위수)으로표시됨.
b. 사후PK 매개변수가있는1,016명의대상자에기반함.
c. AUC_{tau}=1일2회투여시0에서12시간까지의예측된AUC.

(1) 음식물의 영향

건강한 대상자에게 고지방 음식(800-1000 칼로리, 50% 지방)을 투여한 후, 니르마트렐비르의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

(2) 특수 집단

연령(만 18-86세), 성별 또는 인종/민족에 따른 니르마트렐비르의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

<소아 환자>

만 18세 미만 환자에 대한 니르마트렐비르/리토나비르의 약동학은 확립되지 않았다.

<신장장애 환자>

니르마트렐비르 100 mg(승인된 권장용량의 0.33배) 단회 경구용량과 리토나비르 100 mg을 병용투여한 후 신장장애 환자에서의 약동학은 표 4와 같다. 신장장애가 없는 건강한 대조군에 비해, 경증 신장장애 환자에서 니르마트렐비르의 C_{max}와 AUC는 30% 및 24% 더 높았으며, 중등도 신장장애 환자에서는 38% 및 87% 더 높았고, 중증 신장장애 환자에서는 각각 48% 및 205% 더 높았다.

표4: 신장장애가 니르마트렐비르/리토나비르 약동학에 미치는 영향

	정상신기능 (n=10)	경증신장장애 (n=8)	중등도신장장애 (n=8)	중증신장장애 (n=8)
C _{max} (µg/mL)	1.60(31)	2.08(29)	2.21(17)	2.37(38)
AUC _{inf} (µg*hr/mL)	14.46(20)	17.91(30)	27.11(27)	44.04(33)
T _{max} (hr)	2.0(1.0 - 4.0)	2.0(1.0 - 3.0)	2.50(1.0 - 6.0)	3.0(1.0 - 6.1)
T _{1/2} (hr)	7.73 ± 1.82	6.61 ± 1.53	9.95 ± 3.42	13.37 ± 3.32

AUC_{inf}=시간 0에서 무한대 시간까지의 외삽된 AUC; C_{max}=관찰된 최대 농도; CV=변동계수; SD=표준편차; T_{1/2}=최종소실 반감기; T_{max}=C_{max}에 도달 시간.

낮은 T_{max}에 대한 중앙값(범위)과 T_{1/2}에 대한 산술평균 ± SD이외에는 기하평균(기하학적 % CV)으로 나타냄.

<간장애 환자>

중등도(Child-Pugh B등급) 간장애 환자에서 니르마트렐비르의 약동학은 리토나비르 100 mg과 니르마트렐비르 100 mg(승인된 권장용량의 0.33배)을 단회 경구투여한 후 건강한 대상자와 비교하여 유사했다. 중증 간장애(Child-Pugh C등급)환자의 니르마트렐비르 또는 리토나비르의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

(3) 임상 약물상호작용 시험

표 5는 다른 약물이 니르마트렐비르의 C_{max} 및 AUC에 미치는 영향이 기술되어 있다.

표 5: 다른 약물이 니르마트렐비르의 약동학 매개변수에 미치는 영향

병용약물	용량(투여계획)		N	니르마트렐비르약동학매개변수의백분율 (병용약물과병용투여/단독투여) (90% CI) 무영향=100	
	병용약물	니르마트렐비르/ 리토나비르			
C_{max}	AUC^a				
카르바마제핀 ^b	300 mg 1일 2회 (16회투여)	300/100 mg 1일1회 (2회투여)	10	56.82 (47.04, 68.62)	44.50 (33.77, 58.65)
이트라코나졸	200 mg 1일 1회 (8회투여)	300/100 mg 1일2회 (5회투여)	11	118.57 (112.50, 124.97)	138.82 (129.25, 149.11)

AUC_{tau}=투여간격인시간0에서시간tau(τ)까지의AUC

a. 카르바마제핀의경우AUC=AUC_{inf}, 이트라코나졸의경우AUC=AUC_{tau}.

b. 카르바마제핀은8일에서15일까지1일2회최대300 mg까지적정되었다(예: 1일부터3일까지100 mg을1일2회, 4일부터7일까지200 mg을1일2회).

표 6에는 니르마트렐비르/리토나비르가 다른 약물의 C_{max} 및 AUC에 미치는 영향이 기술되어 있다.

표 6: 니르마트렐비르/리토나비르가 다른 약물의 약동학에 미치는 영향

병용약물	용량(투여계획)		N	기하평균의시험약/대조약백분율(90% CI); 무영향=100	
	병용약물	니르마트렐비르/리토나비르		C _{max}	AUC ^a
미다졸람 ^b	2 mg (1회투여)	300 mg/100 mg 1일2회 (9회투여)	10	368.33 (318.91, 425.41)	1430.02 (1204.54, 1697.71)
다비가트란 ^b	75 mg (1회투여)	300 mg/100 mg 1일2회 (4회투여) ^b	24	233.06 (172.14, 315.54)	194.47 (155.29, 243.55)

a. 미다졸람및다비가트란모두에대한AUC=AUC_{inf}.

b. 미다졸람의경우, 시험=니르마트렐비르/리토나비르+미다졸람,
미다졸람은CYP3A의지표기질이다.

시험=니르마트렐비르/리토나비르+다비가트란,
다비가트란은P-gp(p-glycoprotein)의지표기질이다.

대조=미다졸람.
다비가트란의경우,
대조=다비가트란.

<In Vitro 시험>

시토크롬 P450(CYP) 효소:

- 니르마트렐비르는 CYP3A의 가역적이고 시간 의존적인 억제제이지만, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2D6 억제제는 아니다. 니르마트렐비르는 CYP2B6, 2C8, 2C9 및 3A4의 유도제이지만, 제안된 치료 용량에서 이러한 CYP효소의 유도로 인해 발생하는 약동학적 상호작용의 위험은 최소 수준이다.
- 리토나비르는 CYP2D6 및 CYP3A의 기질이다. 리토나비르는 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 및 CYP3A의 유도제이다.

<운반체>

니르마트렐비르는 P-gp 및 OATP1B1의 억제제이다. 니르마트렐비르는 P-gp의 기질이지만, BCRP, MATE1, MATE2K, NTCP, OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, PEPT1, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 또는 OATP4C1의

기질은 아니다.

4) 미생물학

(1) 작용기전

니르마트렐비르는 SARS-CoV-2 주요 단백질분해효소(Mpro)의 펩타이드모방분자 억제제이며, 3C 유사 단백질 분해효소(Mpro) 또는 비구조단백질5(nsp5) 단백질분해효소로도 지칭된다. SARS-CoV-2 Mpro가 억제되면 바이러스 다단백질 pp1a 및 pp1ab를 처리할 수 없게 되어 바이러스 복제가 방지된다. 니르마트렐비르는 Ki 값 3.1 nM, IC50값 19.2 nM으로 생화학적 분석에서 재조합체 SARS-CoV-2 Mpro의 활성을 억제했다. X선 결정학에서 니르마트렐비르는 SARS-CoV-2 Mpro 활성부위에 직접 결합하는 것으로 나타났다.

(2) 항바이러스 활성

<세포배양 항바이러스 활성>

니르마트렐비르는 약물 노출 3일 이후, 분화된 정상 사람 기관지 상피세포인 dNHBE 세포의 SARS-CoV-2(USA-WA1/2020 분리주) 감염에 대해 항바이러스 활성 각각 EC50 및 EC90 값 62 nM(31 ng/mL) 및 181 nM(90 ng/mL)을 나타냈다.

오미크론 하위 변이체 BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.11 및 XBB.1.5에 대한 니르마트렐비르의 항바이러스 활성이 P-gp 억제제가 있는 Vero E6-TMPRSS2 세포에서 평가되었다. 오미크론 하위 변이체에 대한 니르마트렐비르의 EC50의 중앙값은 83 nM(범위: 39-146 nM)였으며, 이는 USA-WA1/2020 분리주에 비해 EC50 값의 ≤ 1.5 배 변화를 반영한다.

또한 Vero E6 P-gp 녹아웃 세포(knockout cells)에서 SARS-CoV-2 알파, 베타, 감마, 델타, 람다, 뮤 및 오미크론 BA.1 변이체에 대한 니르마트렐비르의 항바이러스 활성이 평가되었다. 니르마트렐비르의 EC50의 중앙값은 25 nM(범위: 16-141 nM)이었다. 베타 변이체는 USA-WA1/2020에 비해 EC50 값 변화가 3.7배로 가장 감소성이 낮은 시험 변종이었다. 다른 변이체의 EC50 값은 USA-WA1/2020에 비해 ≤ 1.1 배 변화를 보였다.

(3) 임상 항바이러스 활성

임상시험 EPIC-HR에서 SARS-CoV-2 델타 변이에 주로 감염된 대상자가 등록되었으며, 이 약의 치료는 5일까지 비인두 샘플에서 바이러스 RNA 배출 수치 중앙값 0.83 log₁₀ copies/mL의 더 큰 감소와 관련이 있었다 (mITT1 분석군, 베이스라인에서 코로나-19 치료용 단클론항체(mAb) 투여를 받지 않았거나 받을 것으로 예상되지 않았으며, 증상 발현이 5일 이내인 모든 치료 대상자). 유사한 결과가 mITT2 분석군에서도 관찰되었다 (증상 발현이 5일 이내인 모든 치료 대상자). EPIC-SR 임상시험에서, SARS-CoV-2 델타(79%) 또는 오미크론 (19%) 변이에 감염된 대상자가 포함되었으며, 이 약의 치료는 5일까지 비인두 샘플에서 바이러스 RNA 배출 수치 중앙값 1.05 log₁₀ copies/mL의 더 큰 감소와 관련이 있었고, 유사한 감소가 델타 또는 오미크론 변이에 감염된 대상자에서도 관찰되었다. 이 약 투여 5일 후 위약에 비해 바이러스RNA 수준의 감소 정도는 EPIC-HR에서 백신 미접종 고위험군과 EPIC-SR에서 백신접종 고위험군 간에 유사했다.

(4) 항바이러스 내성

<세포배양 및 생화학적 분석>

SARS-CoV-2 내성 선별, Mpro치환이 있는 재조합 SARS-CoV-2에 대한 바이러스 시험, 아미노산 치환을 포함하는 재조합 SARS-CoV-2 Mpro에 대한 생화학적 분석을 포함한 다양한 방법을 사용하여 니르마트렐비르 내성과 잠재적으로 관련된 SARS-CoV-2 Mpro 잔기를 확인했다. 표 7은 세포배양에서 니르마트렐비르 선별 SARS-CoV-2에서 관찰된 Mpro 치환 및 Mpro 치환의 조합을 나타낸다. 단독으로 발생했는지 또는 다른 Mpro 치환과 함께 발생했는지 여부에 상관없이, 개별 Mpro 치환이 나열되어 있다. 참고로 Mpro S301P 및 T304I 치환은 Mpro의 C-말단에 위치한 nsp5/nsp6 절단부위의 P6 및 P3 위치와 겹친다. 다른 Mpro 절단부위에서의 치환은 세포배양 내 니르마트렐비르 내성과 연관되지 않았다. 이러한 치환의 임상적 중요성은 알려져 있지 않다.

표 7: 세포배양 내 니르마트렐비르 선별 SARS-CoV-2 Mpro 아미노산 치환

단일치환 (EC ₅₀ 값배수변화)	T21I(1.1-4.6), L50F(1.5-4.2), P108S(ND), T135I(ND), F140L(4.1), S144A(2.2-5.3), C160F(ND), E166A(3.3), E166V(25-288), L167F(ND), T169I(ND), H172Y(ND), A173V(0.9-1.7), V186A(ND), R188G(ND), A191V(ND), A193P(ND), P252L(5.9), S301P(ND) 및 T304I(1.4-5.5).
2개이상치환 (EC ₅₀ 값배수변화)	T21I+S144A(9.4), T21I+E166V(83), T21I+A173V(3.1), T21I+T304I(3.0-7.9), L50F+E166V(34-175), L50F+T304I(5.9), T135I+T304I(3.8), F140L+A173V(10.1), H172Y+P252L(ND), A173V+T304I(20.2), T21I+L50F+A193P+S301P(28.8), T21I+S144A+T304I(27.8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I(28.5), T21I+A173V+T304I(15) 및 L50F+F140L+L167F+T304I(54.7).

ND=자료없음.

아미노산 치환을 포함하는 재조합 SARS-CoV-2 Mpro를 사용한 생화학적 분석에서, 다음의 SARS-CoV-2 Mpro 치환은 니르마트렐비르의 활성을 3배 이상 감소(Ki 값 기준 배수 변화)시켰다: Y54A(25), F140A(21), F140L(7.6), F140S(260), G143S(3.6), S144A(46), S144E(480), S144T(170), H164N(6.7), E166A(35), E166G(6.2), E166V(7,700), H172Y(250), A173S(4.1), A173V(16), R188G(38), Q192L(29), Q192P(7.8), V297A(3.0). 또한 다음 Mpro 치환 조합은 니르마트렐비르 활성을 3배 이상 감소시켰다: T21I+S144A(20), T21I+E166V(11,000), T21I+A173V(15), L50F+E166V(4,500), T135I+T304I(5.1), F140L+A173V(95), H172Y+P252L(180), A173V+T304I(28), T21I+S144A+T304I(51), T21I+A173V+T304I(55), L50F+E166A+L167F(210), T21I+L50F+A193P+S301P(7.3), L50F+F140L+L167F+T304I(190), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I(28). 다음과 같은 치환 및 치환 조합이 세포배양에서 나타났지만 생화학적 분석에서 니르마트렐비르 활성은 3배 미만으로 감소했다: T21I(1.6), L50F(0.2), P108S(2.9), T135I(2.2), C160F(0.6), L167F(0.9), T169I(1.4), V186A(0.8), A191V(0.8), A193P(0.9), P252L(0.9), S301P(0.2), T304I(1.0), T21I+T304I(1.8), L50F+T304I(1.3). 이러한 치환의 임상적 중요성은 알려져 있지 않다.

<임상시험>

임상시험 EPIC-HR/SR에서, 베이스라인 및 베이스라인 후 방문의 이용가능한 서열데이터를 사용하여 대상자(이 약 투여군 n=907, 위약군 n=946)에서 투여 후 발현된 치환이 평가되었다. SARS-CoV-2 Mpro 아미노산 변화가 위약군과 비교하여 3명 이상의 이 약 투여군에서 동일한 아미노산 위치에서 발생했고, 2.5배 이상 더 흔한 경우 SARS-CoV-2 Mpro 아미노산 변화는 이 약 투여 후 발현된 치환으로 분류되었다. 이 약 투여 후 발현된 Mpro 치환이 다음과 같이 관찰되었다: T98I/R/del(n=4), E166V(n=3), W207L/R/del(n=4). Mpro 절단부위 내에서, 이 약 투여 후 발현된 치환은 A5328S/V(n=7) 및 S6799A/P/Y(n=4)였다. 해당 절단부위 치환은 특정 Mpro 치환의 동시 발생과 관련되지 않았다.

Mpro 또는 Mpro 절단부위에서 위에 나열된 투여 후 발현된 치환은 입원을 경험한 이 약 투여 대상자에서 발생하지 않았다. 따라서 이 치환의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

(5) 바이러스 RNA 반동(코로나-19 증상 유무와 상관없이) 및 투여 후 발현된 치환

EPIC-HR 및 EPIC-SR은 코로나-19 반동을 평가하도록 설계되지 않았다. 이 약의 사용과 바이러스 RNA 배출 수준의 반동 또는 자가보고된 코로나-19 증상 간의 관계를 평가하기 위해 탐색적 분석을 수행했다.

임상시험 EPIC-HR 및 EPIC-SR에서, 코로나-19 증상과 관계없이 투여 후 이 약 및 위약 투여의 하위군에서 10일 및/또는 14일 시점에서 채취한 비인두 샘플에서 SARS-CoV-2 RNA 배출 수치의 증가가 관찰되었다. 투여 후 바이러스 RNA 반동의 검출빈도는 평가 기준에 따라 다양했으나, 전반적으로 이 약 및 위약 투여군에서 유사하게 관찰되었다. 모든 시점(치료 및 치료 후 기간을 포함)의 비인두 샘플에서 정량 한계 하한 미만(LLOQ)의 바이러스 RNA 결과는 이 약 투여군 대비 위약 투여군에서 유사하거나 더 낮게 관찰되었다.

EPIC-HR에서 투여 후 바이러스 RNA 반동과 이용 가능한 바이러스 서열 자료로 확인된 59명의 이 약 투여군 중, Mpro에서 잠재적으로 니르마트렐비르 활성을 감소시키는 투여 후 발현된 치환이 2명(3%) 대상자에서 검

출되었으며, E166V 1명과 T304I 대상자 1명이 포함되었다. 두 대상자 모두 14일까지 바이러스 RNA 배출수준이 LLOQ 미만이었다.

투여 후 바이러스 RNA 반동과 주요 임상결과(이 약의 단일 5일 치료과정부터 28일 차까지 코로나-19 관련 입원 또는 모든 원인에 의한 사망)의 연관성은 관찰되지 않았다. 이 약 또는 위약 투여 후 관찰된 바이러스 RNA 증가의 임상적 연관성은 알려져 있지 않다.

바이러스 RNA 결과와 상관없이, 28일까지 증상 반동의 빈도는 이 약과 위약 투여군 간에 유사했다. 바이러스 RNA 반동과 증상 반동의 통합 빈도는 대부분의 증상 반동 에피소드가 14일(SARS-CoV-2 RNA 수준이 일상적으로 평가된 마지막 날) 이후에 발생했기 때문에 완전히 평가할 수 없었다.

(6) 교차 내성

니르마트렐비르와 렘데시비르 또는 다른 항SARS-CoV-2 제제는 작용기전에 차이가 있으므로 교차 내성은 예상되지 않는다(즉, Mpro 억제제가 아닌 제제).

5) 임상시험

(1) 중증 코로나-19로 진행될 위험이 높은 대상자에서의 유효성(EPIC-HR)

EPIC-HR(NCT04960202)은 SARS-CoV-2 감염이 확진된 입원하지 않은 유증상 성인 대상자를 대상으로 한 제 2/3상, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 임상시험이었다. 임상시험 대상자는 당뇨병, 과체중(BMI >25), 만성 폐질환(천식 포함), 만성 신장질환, 현재 흡연자, 면역억제성 질환 또는 면역억제 치료, 심혈관계 질환, 고혈압, 겸상적혈구 질환, 신경발달 장애, 활동성 암, 의학관련 기술의존성 상태 등의 중증 질환으로의 진행 가능성 위험인자를 한가지 이상 가지고 있는 만 18세 이상의 성인이거나, 이런 동반 질환에 관계없는 만 60세 이상의 고령 환자이었다. 코로나-19 증상 발병 후 5일 이내 대상자가 시험에 포함되었다. 대상자는 무작위 배정되어(1:1) 5일 동안 매 12시간마다 이 약(니르마트렐비르 300 mg/리토나비르 100 mg) 또는 위약을 경구투여했다. 이전 코로나-19 감염 또는 백신접종의 이력이 있는 사람은 이 임상시험에서 제외되었고 이 약과 임상적으로 중대한 약물 상호작용이 있는 약물을 복용하는 대상자도 제외되었다. 1차 유효성 평가변수는 제28일까지의 코로나-19 관련 입원 또는 사망(원인 불분) 환자의 비율이었다. mITT 분석군(베이스라인에서 코로나-19 치료용 단클론 항체(mAb) 치료를 받지 않았거나 받을 것으로 예상되지 않는 증상 발병 후 3일 내에 모든 치료 대상자), mITT1 분석군(베이스라인에서 코로나-19 치료용 단클론 항체 치료를 받지 않았거나 받을 것으로 예상되지 않는 증상 발병 후 5일 내에 모든 치료 대상자) 및 mITT2 분석 세트(증상 발병 후 5일 내에 모든 치료 대상자)를 대상으로 분석을 수행하였다.

총 2,113명의 대상자가 이 약 또는 위약에 무작위 배정되었다. 베이스라인에서 평균 연령은 만 45세였으며, 51%는 남성, 71%는 백인, 15%는 아시아인, 9%는 아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민, 4%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 그리고 1%는 누락 또는 모름이었고, 41%는 히스패닉계 또는 라틴계이었다. 대상자 중 67%는 시험약 투여시작 이전 3일 이내에 증상 발현이 있었으며, 대상자 중 49%는 베이스라인의 혈청학적 검사에서 음성이었다. 비인두 샘플에서 평균(SD) 베이스라인 바이러스 RNA는 4.71 log₁₀ copies/mL(2.89)이었고, 대상자 중 27%는 베이스라인에서 바이러스 RNA가 ≥7 log₁₀ copies/mL이었다. 대상자 중 6%는 무작위 배정시 코로나-19 치료용 단클론항체 치료를 받고 있거나 받을 것으로 예상되었으며, mITT 및 mITT1 분석에서 제외되었다.

베이스라인에서의 인구학적 특성과 질병특성은 이 약 투여군과 위약군 간에 균형을 이루었다.

이상반응으로 인해 투여를 중단한 대상자의 비율은 이 약에서 2.0%, 위약군에서 4.3%였다.

표 8은 mITT1 분석 모집단의 1차 평가변수 결과이다. 1차 평가변수의 경우 위약에 비해 이 약에 대한 mITT1 분석 모집단의 상대적 위험감소는 86%(95% CI: 72%, 93%)이었다.

표 8: 코로나-19감염으로 입원하지 않은 성인의 28일까지 코로나-19관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망 (mITT1 분석 세트): EPIC-HR

	이약(N=977)	위약(N=989)
--	-----------	-----------

28일차까지코로나-19 관련입원또는모든원인의사망		
n(%)	9(0.9%)	64(6.5%)
위약대비감소 ^a (95% CI), %		
	-5.6(-7.3, -4.0)	
28일차까지코로나-19 관련입원, %	9(0.9%)	63(6.4%)
28일차까지모든원인의사망, % ^b	0	12(1.2%)

mITT1=수정된intent-to-treat1(베이스라인에서코로나-19 치료용단클론항체투여를받지않았거나받을것으로예상되는증상발병의5일이내에모든치료대상자).

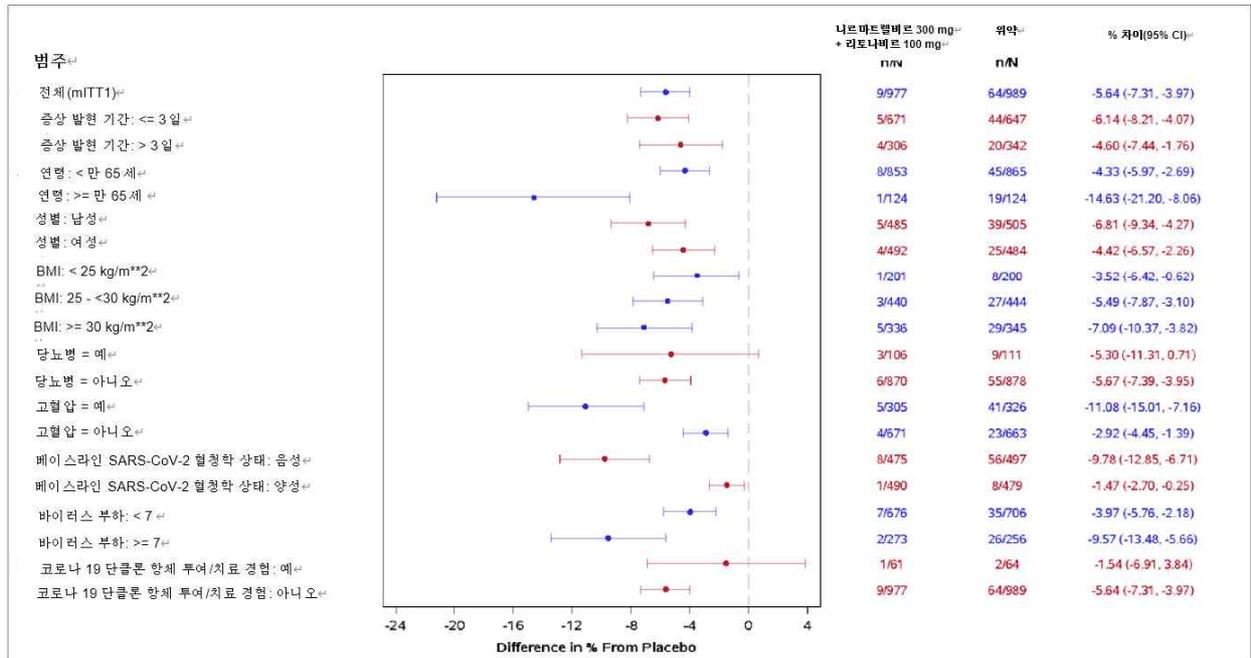
a. 제28일까지입원또는사망한대상자의추정누적비율은Kaplan-Meier 방법을사용하여각치료군에대해계산했으며, 여기서제28일까지의입원및사망상태가아닌대상자는시험중단시점에제외했다.

b. 24주까지모든원인으로인한사망의2차평가변수의경우, 이약과위약군에서각각0건및15건(1%)의사례가있었다.

mITT 및 mITT2 분석 모집단에서 일관된 결과가 관찰되었다.

대상자 하위집단에서 유사한 경향이 관찰되었다(그림 1 참조).

그림 1: 성인에서 코로나-19 증상 발병 후 5일 이내에 이 약을 투여 했을 때, 28일차까지의 코로나-19 관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망의 하위군 분석: EPIC-HR



BMI=체질량 지수; mITT=수정된 intent-to-treat; SARS-CoV-2=중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 N=분석 세트 범주의 대상자 수.

모든 범주는 mITT2 모집단을 기반으로 하는 코로나-19 mAb 치료를 제외한 mITT1 모집단을 기반으로 한다. Elecsys 항SARS-CoV-2 S 또는 Elecsys 항SARS-CoV-2(N) 분석 결과가 양성인 경우 혈청반응 양성으로 정의했다.

자료의 정규근사를 기반으로 하는 2개의 치료군 및 95% 신뢰 구간의 비율 차이를 표시했다.

베이스라인에서 SARS-CoV-2 혈청 양성반응이었던 대상자 중, 8/479명(1.7%)의 위약군 대비 1/490명(0.2%)의 이 약 투여군이 28일차까지 코로나-19 관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망의 일차 평가변수를 충족했다 [위약 대비 -1.47% 감소(-2.70%, -0.25%)].

(2) 중증 코로나-19로 진행될 위험인자가 없는 백신접종을 받지 않은 대상자 또는 중증 코로나-19로 진행될 인자가 1개 이상 있는 백신접종을 완료한 대상자에서의 시험(EPIC-SR)

이 약은 중증 코로나-19로 진행될 위험 인자가 없는 환자의 코로나-19 치료에 사용되지 않는다.

EPIC-SR(NCT05011513)은 실험실에서 SARS-CoV-2 감염이 진단된 입원하지 않은 유증상 성인을 대상으로 한 제2/3상, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 시험이다. 임상시험 대상자는 만 18세 이상의 코로나-19 증상이 발

병 후 5일 이내이며, 중증 질환으로 진행될 표준 위험이 있었다. 이 시험에는 중증 질환으로 진행될 위험인자가 없고 이전에 백신을 접종하지 않은 대상자 또는 EPIC-HR에 정의된 중증 질환으로 진행될 위험인자가 1개 이상인 코로나-19 백신접종을 완료한 대상자(즉, 기초접종 완료)가 포함되었다. 총 1,296명이 무작위 배정되어 (1:1) 이 약 또는 위약을 5일 동안 매 12시간마다 경구투여했다. 이 중 56.9%는 백신접종을 완전히 완료한 고 위험군이었다.

이 임상시험의 일차 평가변수인 이 약 대 위약 투여군 사이에 28일까지 모든 표적 코로나-19 징후 및 증상의 지속적 완화까지의 시간 차이는 충족되지 않았다.

중증 질환으로 진행될 위험인자가 1개 이상 있는 백신접종을 완전히 완료한 하위군의 탐색적 분석에서, 28일까지 코로나-19 관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망의 이차 평가변수에 대해 위약 대비 통계적으로 유의미하지 않은 수치상 감소가 관찰되었다.

6) 독성시험정보

(1) 발암성, 변이원성, 수태능 장애

<니르마트렐비르>

니르마트렐비르는 발암성에 대해 평가되지 않았다.

니르마트렐비르는 *S. typhimurium* 및 *E. coli*를 사용한 Ames 박테리아 복귀돌연변이시험, 인간 림프모구 TK6 세포를 사용한 in vitro 소핵시험 및 in vivo 랫드 소핵시험에서 돌연변이 또는 염색체 이상 활성화에 대해 음성이 나왔다.

수태능 및 초기 배아발달 연구에서, 교미 14일 전부터 짝짓기 단계 전반에 걸쳐 니르마트렐비르 60, 200 또는 1,000 mg/kg/day 용량이 수컷 및 암컷 랫드에게 경구 투여되었으며, 암컷은 임신 제6일까지, 수컷은 총 32회 투여되었다. 이 약의 승인된 사람 용량에서의 노출보다 약 5배 더 높은 전신노출(AUC₂₄)인 최대 1,000 mg/kg/day 용량까지 수태능, 생식능력 또는 초기 배자발달에 미치는 영향은 없었다.

<리토나비르>

리토나비르에 대한 마우스와 랫드 발암성 시험이 수행되었다. 수컷 마우스의 50, 100 또는 200 mg/kg/day 수준에서 간에서의 샘종과 결합 샘종 및 암종의 발병률이 용량 의존적으로 증가했다. AUC 측정치를 기준으로, 고용량에서의 노출은 인체에 승인된 이 약 용량에서의 사람 노출보다 약 25배 더 높았다. 암컷에서는 시험된 최고 용량까지 발암성이 관찰되지 않았으며, 그 결과 전신노출(AUC₂₄)은 인체에 승인된 이 약 용량에서의 사람 노출보다 약 25배 더 높았다. 7, 15 또는 30 mg/kg/day 수준으로 랫드에서 발암성이 없었다. 이 시험에서 고용량의 노출은 인체에 승인된 이 약 용량에서의 사람 노출보다 약 5배 더 높았다.

리토나비르는 *S. typhimurium* 및 *E. coli*를 이용한 Ames 박테리아 복귀돌연변이시험, 마우스 림포마시험, 마우스 소핵시험 및 사람 림프구 내 염색체이상시험 등 다양한 in vitro 및 in vivo 시험에서 변이성 또는 염색체이상유발성에 음성으로 확인되었다.

리토나비르는 이 약의 인체에 승인된 용량에서 사람 노출보다 약 18배(수컷) 및 27배(암컷) 더 높은 약물 노출 시 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 저장방법: 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관
- 사용기간: 제조일로부터 24 개월

○ 제조원

수입(수입자)	한국화이자제약(주), 서울특별시 중구 퇴계로 100 , 5층, 6층
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Paine 17, 1050 Brussels, Belgium
일부공정위탁제조(제조자)	Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg Mooswaldallee 1 79090 Freiburg, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Pfizer Italia S.r.L, Localita Marino Del Tronto, Ascoli Piceno, 63100, Italy
일부공정위탁제조(제조자)	Hetero Drugs Limited, Unit-IX Plot No.1, Hetero Infrastructure Ltd.-SEZ, N. Narasapuram Village, Nakkapalli (Mandal), Anakapalli District-531081, Andhra Pradesh, India
일부공정위탁제조(제조자)	Hetero Labs Limited, Unit-III 22-110, Industrial Development Area, Jeedimetla, Hyderabad-500055, Telangana, India

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 리토나비르(수87-36-ND) : Hetero Drugs Limited / Unit-IX, Plot No.1, Hetero Infrastructure Ltd.- SEZ, N. Narasapuram Village, Nakkapalli (Mandal), Anakapalli District-531081, Andhra Pradesh, India
- 니르마트렐비르(수87-33-ND) : Changzhou SynTheAll Pharmaceutical Co., Ltd / No. 589 North Yulong Road, Xinbei District Changzhou, CH213127, China
- 니르마트렐비르(수87-34-ND) : Jilin Asymchem Laboratories Co., Ltd / No.99, Hongda Road, Economic Development Zone, Dunhua, Jilin, 133700, China
- 니르마트렐비르(수87-35-ND) : Pfizer Ireland Pharmaceuticals / Ringaskiddy Active Pharmaceutical Ingredient Plant, P.O. Box 140, Ringaskiddy, County Cork, Ireland

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목 신약에 따른 재심사대상 의약품임

- 재심사기간 : 2023.07.14 ~ 2029.07.13(6년)
- 재심사신청기간: 2029.07.14 ~ 2029.10.13

- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2, [별표 6의2] <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험 방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료	위해성 평가 관련 자료
신청일자	2022.12.16.				2022.12.16.	2022.12.16.
보완요청 일자	2023.03.07.	2023.02.21.	2023.02.21.	2023.04.12. 2023.06.16.	2023.03.07.	2023.02.23.
보완접수 일자	2023.06.23.			2023.06.12. 2023.06.16.	2023.06.23.	
최종처리 일자	2023.07.14	2023.07.03.	2023.07.03.	2023.06.23.	2023.07.03.	2023.07.12.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

4. 독성에 관한 자료

- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 마. 발암성시험자료
- 바. 기타독성시험자료
- 1) 불순물

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
- 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
- 나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 민원은 '입원이나 사망을 포함한 중증 코로나 바이러스 감염증-19로 진행될 위험이 높은 경증 및 코로나-19(COVI-19) 성인의 치료'에 대한 효능효과로 신청된 COVID-19 치료제 팍스로비드정의 품목허가를 위해 신청된 민원으로 (2021년 12월 27일 국내 긴급사용승인)
 - 중증 COVID-19로 진행될 가능성이 높은 고위험군 대상으로 핵심임상(C4671005) 1편, 저위험군 대상으로 비핵심임상(C4671002) 1편, 가정내 밀접접촉자를 대상으로 예방효과 확인을 위한 기타임상(C4671006) 1편이 제출됨(1상 임상시험 9편 포함)
 - 1차 보완답변서 GCP noncompliance Site 삭제로 인한 전체 대상자수 변경(FDA briefing document 참고)으로 CSR이 재분석되어 제출되었으나, 전체 대상자수에 비해 미미한 대상자수 삭제로 전체적인 임상결과에는 영향을 미치지 않았으므로 최종 제출된 CSR을 근거로 하여 이 약의 유효성·안전성을 평가함(주요 핵심임상 C4671005)
 - 유효성 결과 계획된 1차 및 2차 유효성 평가변수를 통계적으로 유의하게 충족하였으며, 임상적 유의성(사망/입원)을 유의하게 감소시킴
 - 안전성 결과는 위약대비 유사한 발생빈도를 보였으며, 중대한 이상반응 사례의 빈도가 낮았음
- ⇒ 동시 제출된 저위험군 대상 임상시험(C4671002)과 가족 내 밀접접촉자에 대한 예방효과 확인 임상시험(C4671006)은 임상 유효성을 입증하지 못하였으나, 핵심임상으로 제출된 고위험군 대상 임상시험(C4671005)은 위약대비 유의미한 입원·사망 감소 및 증상완화효과를 보여주었으며, 제출된 1상~2/3상 임상자료에서 해당 품목의 용량 적용시 중증·심각한 이상사례 발생빈도는 낮았으며, 팍스로비드의 위해성 대비 이익성이 상대적으로 클 것으로 판단됨
- ⇒ 긴급사용승인시 효능·효과는 12세 이상($\geq 40\text{kg}$)으로 승인되었으나, 본 허가시 청소년 및 소아에 관한 임상정보가 미제출 되었으므로(예측 PK자료가 있으나, 소아·청소년임상(C4671026)은 현재 진행중) 18세 이상의 고위험 성인 대상으로 신청된 효능·효과는 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 팍스로비드정(니르마트렐비르, 리토나비르)
- 용법용량: 이 약의 권장 용량은 니르마트렐비르 300mg(150mg 2정)과 리토나비르 100mg (100mg 1정) 총 3정을 함께 1일 2회로 5일 동안 경구투여한다.
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항바이러스제
- 약리작용 기전: Mpro protease 억제제
 - 리토나비르는 CYP3A4 저해제로 니르마트렐비르의 혈중농도를 유지하기 위하여 병용투여

1.2. 기원 및 개발경위

- 니르마트렐비르는 Mpro의 선택적 억제제로 바이러스의 복제를 억제하며, spike protein을 타겟으로

하지 않는다는 점에 있어서 변이종에 대하여 효과를 유지할 수 있다는 장점이 있음

- 니르마트렐비르는 리토나비르와 병용투여하여 CYP3A에 의한 니르마트렐비르 대사를 억제함으로써, 궁극적으로 체내 혈중 농도를 투여 기간 동안 생체 외 EC₉₀보다 높게 유지

* Mpro : 바이러스 복제에 필수적인 효소

- 미국 2023.5.25.에 허가를 득함

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 신장에 및 심장장애를 포함한 다기관 기능부전의 합병증을 유발하는 위중한 상태로 진행됨
- 위험인자로 고령, 당뇨, 고혈압, 심장질환, 만성 폐질환, 암 등이 있으며, 섬망, 뇌염, 초조, 뇌졸중, 수막 뇌염, 후각 또는 미각 이상 등 신경정신과적 증상을 포함하는 것으로 알려짐

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- CYP3A에 의해 대사되는 성분으로, CYP3A의 억제제 또는 CYP3A의 유도제의 병용투여금지 또는 주의가 필요

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 긴급사용승인(2021.12.27.)

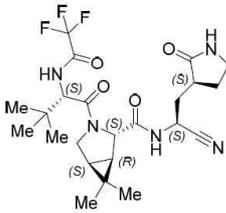
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

【니르마트렐비르정】

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 니르마트렐비르
- 일반명: 니르마트렐비르
- 분자식: $C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$ (MW : 499.54)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타)
<input type="checkbox"/> 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질	<input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험	<input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타)
<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분	<input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분	
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input checked="" type="checkbox"/> 기타시험	<input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액

*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타)
<input type="checkbox"/> 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타)	<input type="checkbox"/> 건조감량/수분	
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	<input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액

*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.

제제시험
<input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험
<input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험
<input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험
<input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험

*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

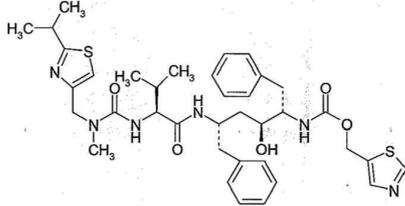
* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

【리토나비르정】

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 리토나비르
- 일반명 Ritonavir
- 분자식 $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>
--

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>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	25°C/60% RH	기밀용기/LDPE	유의적인 변화 없음
가속시험	40°C/75% RH	기밀용기/LDPE	유의적인 변화 없음
가혹시험	산, 염기, 산화, 온도, 광선 조건에서 실시	-	유의적인 변화 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	foil foil 블리스터	유의적인 변화 없음
가속시험	40°C/75% RH	foil foil 블리스터	유의적인 변화 없음
가혹시험	1,200,000 lux	의약품등의 안정성시험 기준 [별표6] 조건 1	유의적인 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법: 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관
- 신청 사용기간: 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 원료약품 및 그 분량, 성질, 제조방법, 기준 및 시험방법 등을 검토하여 저장방법과 사용기간의 기재사항이 적절한지 검토한 결과 적합함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
반복 투여 독성 시험	랫드 (Wistar Han)	경구	4일 (매일)	0, 30, 100, 1,000	×	변화 없음
			14일 (매일)	0, 15 MTBE, 60, 200, 1,000 ¹⁾	○	체중 변화, 혈액학 및 혈액응고 관련 매개변수의 변화, 간 및 심장 무게의 변화, 간, 갑상선 및 신장의 현미경적 변화가 관찰되었으며 회복
			28일 (매일)	0, 60, 200, 1,000 ¹⁾	○	≥200mg/kg/day에서 타액 분비 (모든 용량) 및 무른변이 관찰되었으며, ≥200mg/kg/day에서 PT 연장 및 PLT수 증가가 관찰되었으며, 암컷 1,000mg/kg/day에서 낮은 SG 및 증가된 소변량이 관찰. 또한, 간의 비대, 무게 증가 및 간세포 공포형성이 관찰
	원숭이 (사이노몰 구스)	경구	4일 (매일 2회)	0, 30, 300, 1,000(15, 150, 500 BID)	×	암수컷 1,000mg/kg/day에서 약간의 체중감소, 암수컷 ≥300mg/kg/day에서 구토, 수컷 1,000mg/kg/day에서 일시적 활

시험종류	종 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과	
			15일 (매일 2회)	0, 15 MTBE, 40, 100, 600 ¹⁾ (20, 100, 300 BID)	○	동 감소 및 굽은 자세가 관찰되었으며, $\geq 300\text{mg/kg/day}$ 에서 피브리노겐 수치 증가 및 혈액학적 변화가 관찰	
						암수컷 600mg/kg/day에서 약간의 체중감소. 수컷 $\geq 600\text{mg/kg/day}$ 및 암컷 $\geq 100\text{mg/kg/day}$ 에서 구토가 관찰되었으며, 점액성 대변, 굽은 자세, 활동 감소 등 다양한 임상 증상이 관찰	
						암수컷 600mg/kg/day에서 구토가 관찰되었으며, 점액성 대변, 변색, 명, 부종 등 다양한 임상 증상이 관찰. 600mg/kg/day에서 ALT 및 AST 증가, 피브리노겐 수치 증가	
유전독성시험	복귀돌연 변이 시험	Ames	48~72시간	15.0 ~ 5,000 $\mu\text{g/plate}$	○	음성	
	소핵시험	TK6	4 및 27시간	125, 250, 500 $\mu\text{g/mL}$	○	음성	
		랫드	14일 (매일 1회)	0, 60, 200, 1,000	○	음성	
생식·발생 독성시험	Seg I	랫드	경구	1회/일	M: 교배 32일 전 ~ /F: 교배 14일 전 ~ 임신 6일	○	변화 없음
	Seg II	랫드	경구	1회/일	0, 60, 200, 1,000 ¹⁾	○	변화 없음
		토끼	경구	1회/일	임신 6~17일	○	1,000mg/kg/day군에서 일시적인 태자 체중 감소
	Seg III	랫드	경구	1회/일	임신 7~19일	○	1,000mg/kg/day군에서 일시적인 태자 체중 감소
기타 독성시험	불순물	랫드	경구	14일 (매일 1회)-	0(30 MTBE), 200 ¹⁾	○	변화 없음
		복귀돌연 변이 시험	Ames	48시간	PF-07336591-02 - 농도: 1.7 ~ 5,000 $\mu\text{g/plate}$	○	음성

¹⁾ NOAEL 값

²⁾ 태자의 NOAEL 값

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 의약품등 독성시험기준에 따라, 비설치류의 경우 반복투여독성시험의 적정용량 설정을 위하여 실시하는 예비 실험을 단회 투여 독성 시험으로 인정할 수 있음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1. 랫드에서 니르마트렐비르를 4일 경구 투여한 독성 시험

- 암수컷 Wistar Han 랫드에 니르마트렐비르 0, 30, 100, 1,000mg/kg의 용량으로 4일 동안 매일 경구 투여함. 임상 관찰, 체중, 혈액학 및 임상화학 매개변수에 대한 영향, 육안 소견은 변화 없음. 흉골 골수에서 현미경상 변화 없음. 1,000mg/kg/day 투여 수컷 1마리에서 시험 과정 중(4일)에 좌측 부고환의 크기 이상(작음) 및 좌측 고환 부재가 관찰되었으나, 약물과 관련이 없는 발달성으로 간주되었음. 30 및 1,000mg/kg/day군에서 4일째

수컷에 비해 암컷에서 높은 노출을 보였으며, 용량 의존적으로 증가였으며, 4일 C_{max} 값은 1일 값과 비교하여 용량이 증가함에 따라 감소함.

4.2.2.2. 랫드에서 니르마트렐비르를 14일 경구 투여한 독성 시험

- 암수컷 Wistar Han 랫드에 니르마트렐비르 0, 60, 200, 1,000mg/kg의 용량으로 14일 동안 매일 경구 투여함. 사료섭취량, 임상 안과 매개변수는 변화 없음, 암컷에서 평균 체중은 투여 단계의 제14일에 $\geq 200\text{mg/kg/day}$ 에서 약간 더 높았고, 이는 투여 단계의 제1~14일까지 지속됨. 이는 회복 단계의 제8일에 $\geq 600\text{mg/kg/day}$ 에서 높은 평균 체중이 지속됨. 수컷의 경우 변화 없음. 대조군에 비해 제15일에 수컷의 경우 $\geq 60\text{mg/kg/day}$ 및 암컷의 경우 1,000mg/kg/day에서 더 높은 PT, 수컷의 경우 $\geq 200\text{mg/kg/day}$ 및 암컷의 경우 1,000mg/kg/day에서 더 높은 APTT, 1,000mg/kg/day에서 더 높은 PLT, 1,000mg/kg/day에서 더 낮은 RBC 질량 매개변수(HGB, HCT, RBC)와 더 높은 RIB가 포함됨. 1,000mg/kg/day에서 제15일에 대조군에 비해 더 높은 GLOB, 암컷의 경우 더 낮은 A/G, ALP 및 더 높은 CHOL이 관찰되었으나, 회복기에 회복됨. 또한, 1,000mg/kg/day에서 소변검사 소견은 제15일에 대조군에 비해 수컷에서 더 낮은 pH가 관찰되었으나 회복기에 회복됨. 장기 무게 변화는 제15일에 암수 모두에서 간 무게 증가, 암컷에서 심장 무게 감소가 관찰됨. 1,000mg/kg/day의 암수컷에서 절대/상대적 간 무게 평균이 증가함. 1,000mg/kg/day의 암컷에게만 절대/상대 심장 중량의 평균 감소가 관찰됨. 1,000mg/kg/day에서 암수컷의 간에서 약물 관련 육안 소견(이상 크기, 비대)이 발생했으나 회복기에 완전히 회복됨. 1,000mg/kg/day의 수컷과 $\geq 200\text{mg/kg/day}$ 의 암컷에게 문맥주위 간세포 비대가 관찰되었으나 회복기에 완전히 회복됨. 1,000mg/kg/day의 암수컷에서 갑상선 난포 세포 비대가 관찰되었으나 회복기에 완전히 회복됨. 수컷의 세뇨관 상피에서 MTBE 관련 유리방울(hyaline droplet)에 대한 신장 소견은 부형제 대조군과 MTBE를 투여한 수컷에서 유사한 중증도로 나타났으나 회복기에 회복함. 모든 약물 투여군의 암수컷에서 랫드의 말초 혈액 RET에 소핵을 유도하지 않았음. 용량군 전반에 걸쳐 전신 노출에서 암수컷 차이는 없었으며, 수컷/암컷 AUC₂₄ 비율은 제1일에 0.84~1.5, 제14일에 0.49~0.95 범위임. 평균 전신 노출은 제1일과 제14일에 용량 증가에 따라 암수컷 모두 증가함. 평균 AUC₂₄값을 기반으로 했을 때, 전신 노출은 시험군 전반에서 수컷과 암컷에 대해 제1일에 비해 제14일에 더 낮았고 평균 누적율(AUC₂₄, 제14일/제1일) 범위는 투여군 전반에서 0.18~0.74였음.

4.2.2.3. 랫드에서 니르마트렐비르를 1개월 경구 투여한 독성 시험

- 암수컷 Wistar Han 랫드에 니르마트렐비르 0, 60, 200, 1,000mg/kg(50% SDD 제형 사용)의 용량으로 1개월 동안 매일 경구 투여후 2주간 회복기를 둠. 사망례는 없고, 체중, 사료 섭취량 또는 안과 매개변수는 변화 없음. 200 및 1,000mg/kg/day에서 투여 22-29일차에 타액 분비(모든 용량) 및 무른변이 산발적으로 관찰되었으나, 이는 임상 또는 해부학적 병리학 후유증과 관련이 없음. $\geq 200\text{mg/kg/day}$ 의 암수컷에서 PLT 수 증가 및 PT 연장이 관찰되었으나, 모든 혈액학 및 혈액응고 매개변수 소견은 회복기에 완전히 회복됨. 1,000mg/kg/day의 암컷에서 투여 단계 종료 시와 회복 단계 종료 시 각각 소변 SG(Specific gravity urine)가 더 낮았고(대조군의 0.97x 및 0.97x)와 소변량이 증가함(대조군의 5.02x 및 3.76x). 이러한 차이는 용량 반응 부족, 수컷에서 유사한 소견의 부재, 현미경적 상관관계 또는 노출 차이의 부재, 이러한 매개변수의 과거 변동성으로 인해 실험 물품과 관련이 없는 것으로 확인됨. $\geq 60\text{mg/kg/day}$ 의 암컷에서 절대/상대 간 무게 평균이 증가하였는데 이는 암컷의 경우 모든 용량에서, 수컷의 경우 60 및 200mg/kg/day에서 완전히 회복됨. 수컷의 경우, 2주 회복 단계 종료 시 1,000mg/kg/day에서 대조군에 비해 여전히 높은 절대 및 상대 간 무게 평균이 확인되었으나, 그 정도는 투여 단계에서 관찰된 것보다 낮아 부분 회복을 시사함. 1,000mg/kg/day의 암수컷에서 비대와 암컷 1마리에서 얼룩

덜룩함이 발생하는 등, 간의 변화가 관찰되었으나, 모두 완전히 회복함. 수컷의 경우 $\geq 60\text{mg/kg/day}$ 에서 뇌하수체의 전방(원위)에 갑상선 난포 세포 비대와 내분비 세포의 공포형성이 관찰됨. $\geq 200\text{mg/kg/day}$ 의 암수컷에서 문맥주위 간세포 비대와 암컷의 갑상선 난포 세포 비대가 관찰됨. $1,000\text{mg/kg/day}$ 의 암컷에서 간 내 간세포 공포형성의 중증도가 증가함. 수컷의 경우, $\geq 60\text{mg/kg/day}$ 에서 투여 단계 종료 시 나타난 간, 갑상선, 뇌하수체의 현미경적 변화는 60 및 200mg/kg/day 의 회복 단계에서 회복됨. $1,000\text{mg/kg/day}$ 에서 회복 단계 종료 시 이러한 소견이 여전히 존재했으나 투여 단계에 비해 발생률/중증도는 더 낮았음. $1,000\text{mg/kg/day}$ 에서 간의 간세포 비대는 높은 간 평균 중량과 상관관계가 있었음. 암컷의 경우, 약물 관련 투여 단계 현미경적 변화가 완전히 회복됨. 투여군 전반에 걸쳐 전신 노출에서 암수컷의 차이는 없었으며, 평균 전신 노출은 용량 관련 방식으로 증가함. 평균 AUC_{24} 값을 기반으로 했을 때, 평균 누적용(AUC₂₄, 제25일/제1일) 범위는 투여군 전반에서 0.38~0.56임.

4.2.2.4. 사이노몰구스 원숭이에 니르마트렐비르를 4일 BID 경구 투여한 독성 시험

- 암수컷 사이노몰구스 원숭이에 니르마트렐비르 0, 30(15 BID), 300(150 BID), 1,000(500 BID)mg/kg의 용량으로 4일 동안 매일 2회 경구 투여함. $\geq 300\text{mg/kg/day}$ 의 암수컷에게 구토가 관찰됨. 제1일 및 제2일에는 300 및 $1,000\text{mg/kg/day}$ 로 첫 번째 및 두 번째 매일 용량 투여 후 암컷에서 다수의 구토가 관찰되었고 수컷 2마리에서 1~2회의 구토가 관찰됨. 또한 $\geq 300\text{mg/kg/day}$ 에서 일반적으로 두 번째 매일 용량 약 1시간 후 또는 제3일과 제4일 야간에 1~2회의 구토가 관찰됨. 제4일에는 두 번째 매일 용량 투여 후 수컷 $1,000\text{mg/kg/day}$ 에서 일시적 활동 감소 및 굵은 자세의 단독 사례가 발생함. 이 변화는 탈수 및 전해질 손실을 나타내는 제5일 임상화학 변화와의 상관관계로 인해 약물 관련 변화임. 암컷 $1,000\text{mg/kg/day}$ 은 제1일 투여 전에 피부 긴장도가 감소한 것으로 나타났으며, 이는 제4일까지 변하지 않고 유지되었음. 제1일 투여 전에 피부 긴장도가 감소한 것으로 볼 때, 이 소견에 기여하는 기존 상태가 존재했을 수 있음. $1,000\text{mg/kg/day}$ 에서 수컷(0.96x) 및 암컷(0.94x) 모두에게 제4일에 제1일 투여 전 체중에 비해 체중이 감소됨. 피브리노겐 및 단핵구는 $\geq 300\text{mg/kg/day}$ 에서 증가됨. 암수컷 $1,000\text{mg/kg/day}$ 에서 호중구 증가, 망상적혈구수 감소함. 헤모글로빈, 빌리루빈, 트리글리세라이드, 포도당, 총 단백질(알부민과 글로불린증가로 인함), 혈중요소질소, 크레아티닌이 암컷 $1,000\text{mg/kg/day}$ 에서 증가, 나트륨, 칼륨 및 염화물이 암컷 $1,000\text{mg/kg/day}$ 에서 감소함. 300mg/kg/day 에서 제5일에 암컷에게 FIB(2.10x)와 단핵구(2.02x)가 약물과 관련하여 증가함. 알부민과 GLOB 감소로 인한 총단백질 감소뿐만 아니라, 적혈구 질량 매개변수(RBC, HCT, HGB) 또한 감소함. $1,000\text{mg/kg/day}$ 수컷에서는 제5일에 약물과 관련하여 호중구(3.45x)로 인해 FIB(1.76x), 백혈구(2.03x)가 증가하고, RET(0.37x)가 감소함. $1,000\text{mg/kg/day}$ 암컷에서 제5일에 약물과 관련하여 호중구(4.15x), 단핵구(2.45x), RBC(1.06x), HGB(1.04x)로 인해 FIB(2.05x), 백혈구(2.12x)가 증가하고 RET가 감소(0.21x)함. 알부민(1.10x)과 GLOB(1.11x), 혈중요소질소(3.0x), 크레아티닌(1.57x) 증가로 인해 빌리루빈(3.0x), 트리글리세라이드(2.67x), 포도당(1.60x), 총단백질(1.11x)이 증가하고 나트륨(0.93x), 칼륨(0.80x), 염화물(0.77x)이 감소함. 평균 전신 노출은 용량 증가에 따라 함께 증가함. 평균 AUC_{24} 값을 기반으로 했을 때, 제1일과 제4일에 누적된 증거는 없었고 평균 누적용(AUC₂₄, 제4일/제1일)은 투여군 전반에서 0.97~1.75임. 투여군 전체에서 전신 노출에서 암수 관련 차이는 없음.

4.2.2.5 사이노몰구스 원숭이에 니르마트렐비르를 15일 BID 경구 투여한 독성 시험

- 암수컷 사이노몰구스 원숭이에 니르마트렐비르 0, MTBE, 40(20 BID), 100(50 BID), 600(300 BID)mg/kg의 용량으로 15일 동안 매일 2회(6시간 간격) 경구 투여함. 사망례는 없음, 600mg/kg/day 의 수컷과 $\geq 100\text{mg/kg/day}$

의 암컷에서 약물 관련 구토가 관찰됨. 부형제 및 MTBE 대조군 모두에서, 암수컷 3마리 중 1마리에서 각각 구토 1건이 관찰됨. 묽은 대변, 굽은 자세, 활동 감소, 반응 저하, 타액 분비, 분비물, 변색, 명, 흉터, 모발 손실, 야원 외형 및 병변을 비롯한 기타 임상 관찰이 드물게 일시적이었거나, 대조군과 유사하거나 감소된 발생률이 나타남. 따라서 이는 약물과 관련이 없는 것으로 간주됨, 제15일에 600mg/kg/day에서 1마리의 수컷 동물 13(0.91x 제1일)에서 약물 관련 체중이 감소됨. 부형제 대조군 및 MTBE 대조군을 포함한 다른 동물에서 미미한 체중 변화가 관찰되었는데, 이는 실험실에 수용된 원숭이의 정상 변동 범위 이내에 해당되었고 약물과 관련된 것으로 간주되지 않음. 600mg/kg/day의 수컷 2마리와 암컷 1마리에서 약물 관련된 베이스라인 대비 FIB가 증가(1.72x~2.09x)됨. 베이스라인 대비 약물 관련 나트륨(0.96x) 및 염화물(0.93x) 감소를 포함한 혈청화학 소견이 600mg/kg/day를 투여한 1마리의 동물에서 관찰됨. 소변검사 소견은 600mg/kg/day의 암수컷에서 낮은 pH(대조군의 0.73x~0.80x)가 관찰됨. 이 변화는 변화 정도가 경미하고, 현미경상 관련성이 부족하여 이상 소견에 해당하지 않음. HR 또는 RR-, PR-, QRS-, QT-또는 QTc 간격에 약물 관련 변화는 없음. ECG 형태에 약물 관련 변화는 없음. 600mg/kg/day에서 PR 간격(-2msec) 및 QRS 간격(-0.3msec)에 통계적으로 유의성 있는 변화가 관찰됨. 투여군 전체에서 일관되게 나타난 암수 관련 전신 노출 차이는 없음. 일반적으로 제1일과 제15일에 암수컷에서 용량 비례적 방식보다 높은 수준으로 용량을 증가시키면 평균 전신 노출이 증가함. 평균 AUC₂₄ 값을 기반으로 했을 때, 투여군 전반에서 수컷의 평균 누적(AUC₂₄, 제15일/제1일) 범위는 0.83~1.7이었고 암컷의 경우 0.56~1.6임. 제15일에 C_{max}는 106µg/mL 및 AUC₂₄는 1,220µg·h/mL임.

4.2.2.6 사이노플구스 원숭이에 니르마트렐비르를 1개월 BID 경구 투여한 독성 시험

- 암수컷 사이노플구스 원숭이에 니르마트렐비르 0, 40(20 BID), 100(50 BID), 600(300 BID)mg/kg의 용량으로 1개월 동안 매일 2회(6시간의 간격) 경구 투여함. 사망례는 없음, 600mg/kg/day의 암수컷에서는 산발적으로 약물 관련 구토가 관찰됨. 구토는 일반적으로 먹이 유사 물질 또는 투명/흰색 거품 액체로 기술되었고 투여 약 1시간 후 또는 야간 시간 이후에 관찰됨. 투여 단계 중 최소 1~5일 동안 600mg/kg/day군의 10마리 중 9마리에서 구토(1~4회)가 관찰되었고, 이는 제1일에 시작되어 제23일까지 지속됨. 부형제 대조군, 40 및 100mg/kg/day군에서 수컷 2/5마리, 암컷 1/3마리, 수컷 1/3마리에서 각각 단독 구토가 관찰됨. 암수컷 ≤100mg/kg/day 투여 시 약물 관련 임상 징후 없음. 설사, 타액 분비, 배출, 변색, 명, 부종, 흉터, 모발 손실 및 병변을 비롯한 기타 임상 관찰은 드물게 나타났고, 일시적이었으며, 대조군과 유사하거나 감소된 발생률이 나타남. 따라서 이러한 임상 관찰은 약물과 관련이 없는 것으로 간주됨. 응고 소견은 600mg/kg/day의 암수컷에서 베이스라인 대비 FIB가 증가됨. 대조군에서도 베이스라인 대비 FIB 증가가 관찰되었으나 그 정도는 약물로 치료한 동물에서 약간 더 높았음. FIB 값은 회복 단계 종료 시 베이스라인과 유사했고, 이는 이 소견의 완전한 가역성을 나타냄. 600mg/kg/day에서 수컷 2마리와 암컷 1마리에게 나타난 ALT 및 AST가 증가되었으나 회복됨. ECG 매개변수 변화는 약물 관련 효과 없음. 전신 노출은 투여군 전반에서 암수컷이 유사함. 투여 단계 제1일과 제28일에 용량 비례적 방식보다 높은 수준으로 용량을 증가시키면 평균 전신 노출이 증가함. AUC₂₄ 값을 기반으로 했을 때, 투여 단계 제28일과 제1일 사이에 최소 수준의 누적이 발생했고, 평균 누적(AUC₂₄, 제28일/제1일) 범위는 투여군 전반에서 1.12~1.55으로 나타남. 제28일에 C_{max}는 87.5µg/mL 및 AUC₂₄는 991µg·h/mL임.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.3.1. 세균을 이용한 복귀돌연변이시험

- 니르마트렐비르는 in vitro 복귀돌연변이 시험에서 음성으로 변이원성을 나타내지 않음

4.2.3.2. 배양된 TK6 세포의 소핵 분석 시험

- 니르마트렐비르는 TK6 세포를 이용한 시험관 내 포유류 소핵 검사에서 비활성 및 S9 활성 검사 시스템에서의 소핵 유도에 대해 음성으로 나타남.

4.2.3.3. 랫드의 생체 내 소핵시험

- 암수컷 Wistar Han 랫드에 니르마트렐비르의 in vivo에서 염색체 이상 유발을 평가하기 위해 0, 60, 200, 1,000mg/kg/day의 용량으로 14일 동안 매일 1회 경구투여한 결과, 말초혈액 RET에 소핵을 유도하지 않음.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. (Segment I) 랫드의 수태능 및 착상까지의 초기 배자 발생에 관한 시험(신약만 해당)

- Wistar Han 랫드에 니르마트렐비르를 0, 60, 200, 1,000mg/kg/day 용량으로 반복 경구투여하여, 암수컷의 수태능 및 초기배자 발생에 대한 영향을 평가함(수컷은 교배 32일전부터 교배 기간~부검전날까지(총 32회) 투여, 암컷은 교배 약 14일전~임신 6일까지 투여하고, 임신 14일째에 제왕절개함). 수컷 관찰/측정한 결과, 임상 징후, 체중 변화는 변화 없음. 사료섭취량은 교미 전 단계 1~14 간격 중 1,000mg/kg/day에서 관찰된 유의성 있게 감소함. 모든군의 수컷 각각 1, 0, 4, 3마리의 신장에서 신우 확장 육안 소견이 관찰됨. 모든군의 수컷 각각 0, 1, 0, 1마리의 소정낭(small seminal vesicles)이 관찰되었으나, 용량 반응 관계가 부족하여 약물과 관련된 것으로 간주되지 않음. 암컷에서는 임상 징후 및 사료섭취량은 변화 없음. 1,000mg/kg/day에서 교미 전 단계 전체 기간 동안 약물과 관련된 통계적으로 더 높은 체중 변화가 관찰되었으며, 이로 인해 교미 전 제14일에 약물 관련 체중이 경미하게 증가함. 1,000mg/kg/day에서 임신 단계 중 낮은 체중 변화는 해당 변화가 투여 후 단계로 제한되었고 이 투여군의 임신 종료 시 체중에 대한 전반적인 영향이 없었기 때문에 약물과 관련된 사례로 간주되지 않음. 60 및 200mg/kg/day에서는 평균 체중 또는 체중 변화에 대한 약물 관련 영향이 없음. 모체에서 육안 관찰소견은 없으며, 평균 발정주기 수 또는 평균 주기 길이, 교미일 또는 생식 지수(교미, 수명 및 수태능) 또는 자궁 내 매개변수(배자의 수 및 생존력 포함)에 미치는 약물 관련 영향은 뚜렷하지 않음. 투여 단계 19 제10일에 1,000mg/kg/day 투여 후 약 0.5 시간 시점의 전신 노출은 수컷과 암컷에서 각각 19,100 및 46,700ng/mL임.

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2.1. (Segment II) 랫드의 배·태자 발달 독성 시험

- Wistar Han 랫드에 니르마트렐비르를 0, 100, 300, 1,000mg/kg/day 용량 임신 6~17일(12일 동안)에 반복 경구 투여하고 임신 21일째에 제왕절개하여 모체 및 배·태자 발생에 대한 영향을 평가함. 모체에서 100mg/kg/day의 1마리는 예정된 제왕절개 전에 한배새끼를 출산한 후 안락사됨. 이러한 조기 분만은 단일 발생했거나, 용량 반응 관계가 부족하거나, 랫드의 경우 GD 21일에 분만하는 것이 드문 일이 아니므로 약물과 관련된 것으로 간주되지 않음. 체중 변화 및 사료 섭취량은 변화 없음. 태자에서 외적 기형 또는 변이는 관찰되지 않았음. GD 17일에 1,000mg/kg/day 투여 시 C_{max} 및 AUC_{24} 는 각각 65,400ng/mL 및 535,000ng·h/mL임.

4.2.4.2.2. (Segment II) 토끼의 배·태자 발달 독성 시험

- 임신한 New Zealand White 토끼에 니르마트렐비르를 0, 100, 300, 1,000mg/kg/day 용량으로 배·태자의 착상부

터 경구개 폐쇄까지의 기간(임신 7일째~임신 19일째), 1일 1회 반복 경구투여하고 임신 29일째에 제왕절개하여 모체 및 배·태자 발생에 대한 영향을 평가함. 모체에서 300mg/kg/day군에서 다리 부상으로 인해 첫 번째 투여 전에 안락사됨. 모든 투여군에서 관찰된 변량 감소, 묶은 변, 결여 및 물변이 관찰되었고, 귀의 타박상과 병변은 혈액 채취에 기인함. 1,000mg/kg/day군에서 GD 7~20일에 체중에 영향을 미치지 않은 약물 관련 낮은 평균 체중 변화(대조군의 0.58x)가 확인됨. 이는 GD 20일과 29일의 평균 체중은 각각 대조군의 0.99x 및 0.98x임. 사료 섭취량은 1,000mg/kg/day 투여 시 GD 7~20일 간격에 감소됨(대조군의 0.83x). 태자에서 1,000mg/kg/day에서 약물과 관련된 낮은 평균 태자 체중(대조군의 0.91x)이 관찰됨. 태자의 외부 관찰 사항, 태자의 내장 관찰 사항, 태자의 골격 관찰은 이상 없음. GD 19일에 300mg/kg/day 투여 시 C_{max} 및 AUC_{24} 는 각각 42,900ng/mL 및 195,000ng·h/mL임.

4.2.4.3. (Segment III) 랫드의 출생 전 및 출생 후의 발생 및 모체의 기능에 관한 시험 (신약만 해당)

- 임신한 Wistar Han 랫드에 니르마트렐비르를 0, 100, 300, 1,000mg/kg/day 용량으로 반복(임신 6일~출산 후 20일) 경구투여한 결과, 모체의 사망률, 사료섭취량 및 임상 관찰은 변화 없음. 대조군, 100, 1,000mg/kg/day군에서 각각 암컷 1마리가 분만하지 못했으나, 예외적으로 100mg/kg/day 투여군의 암컷 1마리는 완전히 재흡수된 한배새끼를 가짐. 100mg/kg/day군의 암컷 1마리는 LD 0일에 모든 새끼 손실이 관찰됨. 임신 중 100 및 300mg/kg/day 투여 시 체중 증가에 대한 약물 관련 영향은 관찰되지 않았음. 투여 시작 후 1,000mg/kg/day에서 약물과 관련하여 일시적으로 평균 체중 증체율이 감소함. 차이는 통계적으로 유의성이 있었지만, 이 변화는 GD 7일에 대조군의 1.00x에 해당하는 체중의 절대 평균에 영향을 미치지 않음. 나머지 임신 투여 기간 평가 시에 약물 관련 더 높은 평균 체중 증가가 나타남. 차이는 GD 8~9일, 19~20일 및 6~20일 동안 통계적 유의성을 보임. 이러한 변화는 GD 20일에 대조군의 1.07x였던 체중의 절대 평균에 영향을 미치지 않음. 100 및 300mg/kg/day 투여 시 수유 기간 동안 모체의 체중 증가에 대한 약물 관련 영향은 없음. 수유 중, 1,000mg/kg/day군에서 약물 관련 약간 더 높은 평균 체중 증가량이 초기에 나타났지만(LD 1~7일 동안 대조군의 1.12~1.18x) 수유 종료 시까지 정상화됨. 이러한 차이는 LD 1일에 대조군의 1.06x 및 LD 21일에 대조군의 1.07x였던 평균 절대 무게에는 영향을 미치지 않았으며 비이상 소견으로 간주됨. F1 세대에서 대조군, 100, 300 및 1,000mg/kg/day군에서 각각 6(4), 11(2), 14(5), 및 8(4)마리의 새끼(한배새끼)가 사망한 상태로 발견되거나 사망 시점에 안락사됨. F1 세대의 평균 수 및 한배 새끼당 수컷 비율에 대한 약물 관련 영향은 발견되지 않음. 체중은 100 및 300mg/kg/day에서 변화 없으며, PND 10~17일 동안 1,000mg/kg/day군의 암수컷에서 약물과 관련된 평균 체중 증가가 관찰됨. 이로 인해 PND 17에 암수 모두에서 절대 체중이 대조군의 0.92x인 것으로 나타남. 1,000mg/kg/day 투여군에서는 PND 17~21일 동안 평균 체중 증가가 대조군과 전반적으로 유사했지만, PND 21일에 평균 암수컷 새끼 체중은 낮은 상태로 유지됨. 평균 체중 증가에 대한 이러한 영향은 대조군 대비 변화 정도가 작았으므로 이상 소견으로 간주되지 않음. 1,000mg/kg/day군의 암수컷 새끼의 평균 체중 증가량은 PND 1~10일 동안 대조군과 일반적으로 유사함. 죽은 채로 발견되거나 사망 시점에 안락사된 새끼에 대해 F0 모체의 약물과 관련된 육안 소견은 확인되지 않음. 이유기 후 F1 세대의 사망률은 없으며, 특이사항은 관찰되지 않았음.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 본 약제는 사용 기간이 5일이며, 유전독성 시험결과 음성이므로 면제가 가능함.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.6.1. 불순물 평가

- 암수컷 Wistar Han 랫드에 니르마트렐비르 0(30 MTBE), 200mg/kg/day의 용량으로 2주 동안 매일 1회 경구 투여한 결과, 체중, 사료 섭취량 또는 안과 매개변수는 변화 없음. 니르마트렐비르를 투여한 모든 치료군에서 제 14일 용량 투여 전에 타액 분비가 관찰됨. 간헐적인 털 얇아짐, 피부 병변 또는 꼬리 변색 관찰은 실험 종에서 단회 발생했거나 흔하게 관찰되었으므로 실험 물품과 관련이 없음. 부형제 대조군에 비해 추가 불순물 없이 니르마트렐비르를 투여받은 수컷 랫드와 추가 불순물과 함께 니르마트렐비르를 투여받은 수컷 랫드는 평균 PT와 APTT가 연장됨. 부형제 대조군에 비해 추가 불순물 없이 니르마트렐비르를 투여받은 수컷 랫드와 추가 불순물과 함께 니르마트렐비르를 투여받은 수컷 랫드는 평균 GLOB이 더 높았고, 이로 인해 총단백질이 더 높았음. 또한 수컷 랫드에서는 GLOB가 높을수록 평균 A/G 비가 더 낮음. 암컷에서 대조군에 비해 평균 절대/상대 간 무게가 증가함. 200mg/kg/day가 NOAEL로 확인되었으며, 불순물의 존재는 니르마트렐비르의 안전성 프로파일을 변경하지 않았음.

4.2.7.2. PF-07336591-02의 Ames 시험

- PF-07336591-02는 in vitro 복귀돌연변이 시험에서 음성으로 변이원성을 나타내지 않음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험은 랫드 및 원숭이로 3건(4일, 2주 및 28일)을 수행하였음.
- 랫드에 4일, 14일 및 1개월 반복으로 경구투여한 결과, 1개월보다 14일 투여 시험에서 다양한 변화가 나타났으며, 수컷 신장 세뇨관 상피에서 MTBE 관련 유리방울에 대한 신장 소견이 관찰되었으나, 이는 랫드 종 특이적이며, 사람과의 연관성은 없음. 랫드에서의 표적 장기로는 간 및 갑상선이며, 혈액 응고인자에 영향을 미침. 암컷 1,000mg/kg/day에서 대조군에 비해 더 낮은 평균의 절대/상대적 심장 무게가 관찰되었으나 이는 현미경적 상관관계가 없었고, 회복기에 완전히 회복되었으며, 1개월 시험에서는 관찰되지 않았음. 또한, 2주 및 1개월에서 대조군에 비해 더 높은 평균 간 무게가 관찰되었으나, 이는 완전 또는 부분적으로 가역적이고, 현미경적 소견에서 최고에서 경증의 간(문맥주위 간세포 비대 및 공포형성), 갑상선(소포세포 비대) 및 뇌하수체(전방부 내분비 세포의 세포질 공포형성)와 상관관계가 없었음. 랫드에서 1,000mg/kg/day의 AUC는 인간용량에서의 노출보다 약 9배 높았음.
- 원숭이에 1개월(매일 2회) 동안 최대 600mg/kg/day의 용량으로 경구투여한 결과, 암수컷 600mg/kg/day에서 구토가 관찰되었으며, 점액성 대변, 변색, 명, 부종 등 다양한 임상 증상이 관찰되었음. 600mg/kg/day에서 ALT 및 AST 증가, 피브리노겐 수치 증가가 관찰되었으나 회복됨. 원숭이에서 600mg/kg/day의 AUC는 인간용량에서의 노출보다 약 16배 높았음.
- 유전독성은 세균을 이용한 복귀돌연변이시험과 TK6 세포를 이용한 소핵 분석시험을 수행한 결과 모두 음성으로 나타남.
- 랫드로 Segment I~III(수태능 및 착상까지의 초기배자 발생, 배·태자 발생, 출생전·후의 발생 및 모체기능시험), 토끼로 Segment II(배·태자 발생시험)을 수행하였음. 배·태자 독성시험의 경우, 보통 2중 설치류 및 비설치류로 실험을 해야하며, 본 실험은 적절히 수행되었으며, 생식발생독성은 관찰되지 않음
- 불순물 시험을 최대 200mg/kg/day로 암수컷 랫드에 14일 동안 경구투여한 결과 니르마트렐비르의 안전성에 변화를 보이지 않았으며, PF-07336591-02를 Ames 시험 한 결과 음성으로 나타남.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약리학				
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
In vitro				
니르마트렐비르와 SARS-CoV-2 Mpro 결합 및 접촉 잔기 분석	GISAID EpiCoV databae	in vitro	·Mpro에 결합된 니르마트렐비르의 공결정 구조에서 6개 주요 접촉 잔기 및 9개 잠재적 주요 잔기가 규명됨 ·총 15개 잔기 변이율은 < 0.015%	×
니르마트렐비르의 특이성 평가	SARS-CoV-1 MERS HCoV-229E NL63 OC43 HKU1	in vitro	·SARS-CoV-1, MERS, HCoV-229E, NL63, OC43, HKU1 protease대해 각각 IC ₅₀ 28.9 nM, 402 nM, 113 nM, 479 nM, 77.7 nM, 39.1 nM	×
코로나19 바이러스에 대한 니르마트렐비르의 항바이러스 활성	SARS-CoV-2 VeroE6 dNHBE VeroE6/p-gp K.O VeroE6/TMR PSS2	in vitro	·니르마트렐비르 및 PF-07329268(M4)은 SARS-CoV-2에 대해 각각 IC ₅₀ 값은 19.2, 17.5 nM로 유사 ·Vero E6 세포에서 P-gp 저해제 유무에 따른 항바이러스 활성 평가 - P-gp 억제제 부재 시: 니르마트렐비르 EC ₅₀ 4.48 μM - P-gp 억제제 존재 시: 니르마트렐비르 EC ₅₀ 0.0745 μM, CC ₅₀ >10 μM(TI > 1250 μM) ·dNHBE 세포에 바이러스 감염 후 항바이러스 활성 평가 - 감염 후 3일차: 니르마트렐비르 EC ₉₀ 0.181 μM - 감염 후 5일차: 니르마트렐비르 EC ₉₀ 0.0561 μM ·USA-WA-1 및 변이주(알파, 베타, 감마, 람다, 델타, 뮤)에 대한 항바이러스 활성 평가(CPE 분석) - Vero E6 P-gp 결손 세포 EC ₅₀ 59.5 ~ 171 nM - Vero E6 TMRPSS2 세포 EC ₅₀ 71.2 ~ 217 nM ·USA-WA-1 및 변이주(알파, 베타(K90R+P25L), 감마, 람다, 델타, 뮤, 오미크론 BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, 베타(K90R), BF.7(P252L+F294L), BF.7(T243T), BQ.1.11, BQ.1, XBB.1.5)에 대한 항바이러스 활성 평가(qPCR 분석) - Vero E6 P-gp 결손 세포 및 Vero E6 TMRPSS2 세포: EC ₅₀ 15.9 nM ~ 146 nM ·코로나19 변이주(알파, 베타, 델타, 오미크론)에 대	×

			<p>한 니르마트렐비르, 렘데시비르, EIDD1931의 항바이러스 활성 평가(MTT 분석)</p> <ul style="list-style-type: none"> - HeLa-ACE2 alc Vero-TMPRSS2 세포에서 각각 70 ~ 225 nM 및 17 ~ 121 nM의 IC₅₀값을 보이며, CC50은 >10 μM 	
기타 바이러스에 대한 항바이러스 활성 평가	VeroE6 MRC-5 Vero81	in vitro	<p>·기타 바이러스(사스, 인플루엔자, 메르스)에 대한 니르마트렐비르 항바이러스 활성 평가(CPE 분석)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 사스 바이러스(SARS-CoV-1): EC50 12.3 μM, CC50 > 100 μM(TI > 8.95), P-gp 저해제 처리 시 EC50 0.151 μM, CC50 > 100 μM(TI > 756) - 사람코로나바이러스(HCoV229E): EC50 0.190 μM, CC50 > 100 μM(TI > 567) - 메르스 바이러스(MERS-CoV): EC50 5.41 μM, CC50 > 100 μM(TI > 18.7), P-gp 저해제 처리 시 EC50 0.166 μM, CC50 > 100 μM(TI > 623) 	×
SARS-CoV-2 Mpro 돌연변이에 대한 활성 평가	SARS-CoV-2 Mpro 돌연변이	in vitro	<p>·SARS-CoV-2 Mpro 돌연변이에 대한 니르마트렐비르의 항바이러스 활성 평가(FRET 분석)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 16개 변이(Y54A, F140A, F140L, S144A, S144E, S144T, S144A & E55L, H164N, E166A, E166G, H172Y, A173V, V186G, Q189K, Q192L, Q192P)에서 >5배 Ki 감소 - 5옹스트롬 이내에 발견된 30개 변이주에서 Ki <4.55~9710 nM, 88.7~7810 kcat/Km로 효소 활성 및 촉매 효율성 감소 <p>·재조합체 변이의 EC₅₀ 값 변화: G15S(0.7x), E55L(1.8x), L89F(1.3x), K90R(1.5x), P132H(0.5x), S144A(2.5x) E166A(3.3x), Q189K(0.2x), H164N(1.9x)</p> <p>·내성 MHV에서 항바이러스 활성 평가(CPE 분석)</p> <ul style="list-style-type: none"> - MHV 감염 L929 세포에 니르마트렐비르를 EC₅₀의 최대 30~40배 높은 농도 처리 시 P55L 및 S144A 변이 유발됨. 비변이주에 비해 EC₅₀ 값 4.4~4.9배 증가. 	×
임상에서 분리된 델타 변이주에 대한 항바이러스 활성 평가	VeroE6/TMR PSS2	in vitro	<p>·임상에서 분리된 4개 델타 변이주에 대한 항바이러스 활성 평가(CPE 분석)</p> <ul style="list-style-type: none"> - P-gp 억제제와 함께 처리시: USA-WA1(103.2 nM), CVD198(221.1 nM), CVD202(157.4 nM), CVD204(147.9 nM), CVD205(111.2 nM), WT 대비 약 2배 이내 	×
니르마트렐비르의 내성 선택	VeroE6 P-gp KO A549-ACE2	in vitro	<p>·VeroE6 P-gp knockout 세포에서 니르마트렐비르의 내성 선택</p> <ul style="list-style-type: none"> - 단일 돌연변이 T304I(3.4x), 이중 돌연변이 T21I+T304I(7.9x), L50F+T304I(5.9), T135I+T304I(3.8x) 및 T304I+A173V(20.2x), 및 삼중 돌연변이 T21I+T304I+S144A(27.8x)가 발견되었으며, WT 대비 최대 28배 증가 	×

			·A549-ACE2 세포에서 니르마트렐비르의 내성 선택 - A173V(0.9x)와 A173V-F140L(10x) 발견	
In vivo				
코로나19 감염 마우스 모델에서 활성 평가	BALB/c or 129 마우스 (1×10 ⁵ CCID50 MASARS-CoV 2 비강 감염)	경구 투여 BID	·감염 후 4h 후부터 4일 후까지(300 또는 1000 mg/kg) 경구 투여 - 폐 바이러스 양 유의적으로 감소 및 체중감소 억제됨 - 조직병리 검사에서 폐조직 손상 억제 및 가초점 폐 병변 감소	×
		경구 투여 BID	·감염 후 4h 후부터 4일 후까지(300 또는 1000 mg/kg) 경구 투여 또는 감염 후 12h 후부터 4일 후 까지(1000 mg/kg) 경구 투여 - 니르마트렐비르 투여군에서 폐 바이러스 양 감소 및 체중 감소 억제됨 - 조직병리 검사에서 니르마트렐비르 투여시 폐 병변 감소	×
		경구 투여 BID	·니르마트렐비르 감염 후 4h 후부터 4일 후까지 리토나비르(50 mg/kg), 니르마트렐비르(300 mg/kg), 리토나비르(50 mg/kg)+니르마트렐비르(300 mg/kg) 1일 2회 투여 - 니르마트렐비르 단독 또는 리토나비르와 병용투여는 대조군 대비 체중 감소가 개선됨 - 리토나비르 단독 투여는 바이러스 값 및 폐 조직병리 결과에서 개선되지 않음 - 니르마트렐비르 단독 또는 리토나비르와 병용투여는 유의한 수준으로 바이러스 값 감소함 - 리토나비르와 니르마트렐비르 병용투여 그룹이 폐 병리학적 점수 유의하게 감소됨 - 리토나비르와 니르마트렐비르 병용 투여시 니르마트렐비르의 혈장 노출 수준이 증가함	×
(2) 2차 약력학				
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
off-target 가능성	수용체, 이온채널, 수송체, 효소 총 82개	in vitro	·모든 수용체, 이온채널, 수송체 효소에서 억제능이 50% 미만	×
PDE 1-11에 대한 니르마트렐비르 억제능 평가	PDE enzyme subtype 종류: 1B1, 2A1, 3A1, 4D3, 5A1, Bovine 6, 7B, 8B, 9A1, 10A1, 11A4	in vitro	·모든 enzyme subtype에서 IC ₅₀ > 200 μM	×
NAV1.5 및 CAV1.2 이온채널에 대한 니르마트렐비르 억제능	NAV1.5 나트륨 채널 및 CAV1.2	in vitro	·NAV1.5 나트륨 및 CAV1.2 칼슘채널에 대한 IC ₅₀ 값은 >300 μM	×

평가	칼슘 채널이 발현되어 있는 CHO 세포			
(3) 안전성 약리학				
시험항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
중추신경계	WH 랫드 (n=6/group)	경구	· 0, 60, 1000 mg/kg 경구 단회 투여 - FOB 시험: 음성(랫드, NOEL 1000 mg/kg) - locomoter 평가: 1000 mg/kg 투여시 초기 5분간 수평운동 감소(-36%), 마지막 30분간 수평운동 (+298%) 및 수직운동(+838%) 증가, 60(NOEL) 및 1000mg/kg 투여시의 노출은 임상용량 투여 시 예측 농도의 각 4.1 및 27배	○
심혈관계	hERG assay	in vitro	· 30 μ M, 300 μ M 농도 처리시, IC50 > 300 μ M - 임상용량 투여시 노출의 117배	○
	원숭이	경구	· 0, 40, 150 mg/kg/day(BID) 투여 - 고용량에서 HR 감소, BP 증가, RR 증가, HR 감 소, PR 및 QT 간격 증가, QTc 감소(모두 24 hr 이내 회복) - 40(NOEL) 및 150 mg/kg/day 투여시 노출은 임 상용량 투여시 예측 농도의 0.58 및 5.0배	○
	기니피그 랑겐도르프 관류 심장 모델	in vitro	· 기니피그 적출 심장 랑겐도르프 시험 - 모든 농도에서 심장 기능(+dP/dT, LVP, CPP) 또 는 심장전도계(PR, QRS, QT간격)에 영향 없음	×
	랫드 대동맥 조직	in vitro	· 랫드 박리 대동맥 조직 시험 - 혈관 수축에는 영향을 미치지 않으며, 농도 의 존적 혈관 이완에는 33.3 ~ 100 μ M에서 용량 의존적 영향을 보임	×
호흡계	WH 랫드 (n=6/group)	경구	· 1000 mg/kg 투여시 호흡율이 44% 증가하고 minute volume이 38% 증가 · 60(NOEL) 및 1000mg/kg 투여시의 노출은 임상용 량 투여시 예측 농도의 각 4.1 및 27배	○
(4) 약력학적 약물상호작용				
시험항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
- 수행하지 않음				

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 약력학 (CTD 2.6.2)

5.2.1.1 시험관 내 시험 (CTD 2.6.2)

5.2.1.1.1 코로나19 바이러스 Mpro에 결합된 니르마트렐비르의 공결정 구조에서 접촉 잔기 규명

- Mpro에 결합된 니르마트렐비르의 공결정 구조에서 6개의 접촉 잔기가 Mpro 활성 부위에서 규명되어 Mpro와 니르마트렐비르사이에 공유결합 또는 수소 결합을 형성하였고, 9개의 잠재적 주요 잔기가 추가로 규명됨(X-ray crystallography)
- 총 15개 잔기 변이율은 < 0.015%(22년 11월 30일 기준 산출, GISAID database)

5.2.1.1.2 PF-07321322의 특이성 평가

- SARS-CoV-1, MERS, HCoV-229E, NL63, OC43, HKU1 프로테아제에 대해 IC₅₀ 각각 28.9 nM, 402 nM, 113 nM, 479 nM, 77.7 nM, 39.1 nM(FRET assay)
- 포유류 프로타아제 Cathepsin B, D, L, Caspase 2, Chymotrypsin bovine, Elastase, HIV-1, Thrombin a IC₅₀ >100 μM, Chymotrypsin human IC₅₀ >10 μM(FRET assay)

5.2.1.1.3 PF07321332 및 1차 산화 대사체인 PF-07329268에 대한 항바이러스 활성 평가

- SARS-CoV-2 Mpro 프로테아제에 대한 니르마트렐비르 IC₅₀은 19.2 nM, Ki는 3.11 nM, PF-07329268(M4) IC₅₀은 17.5 nM, Ki는 3.15 nM(FRET assay)

5.2.1.1.4 P-gp 저해제 존재 유무에 따른 VeroE6 세포에서 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 항바이러스 활성 평가

- 니르마트렐비르: Vero E6 세포에서 P-gp 억제제 부재시 EC₅₀ 4.48 μM, CC₅₀ >10 μM(TI >21.5), P-gp 억제제 존재시 EC₅₀ 0.0745 μM, CC₅₀ >10 μM(TI >1250)(CPE, Cytotoxicity assay)
- PF-07329268: Vero E6 세포에서 P-gp 억제제 부재시 EC₅₀ > 3 μM, CC₅₀ >3 μM(TI ND), P-gp 억제제 존재시 EC₅₀ 0.690 μM, CC₅₀ > 3 μM(TI >5.08)(CPE, Cytotoxicity assay)

5.2.1.1.5 SARS-CoV-2 바이러스 접종 후 3일차 및 5일차 dNHBE 세포에서 항바이러스 활성 평가

- 니르마트렐비르: 3일차 EC₅₀ 0.0618 μM, EC₉₀ 0.181 μM, 5일차 EC₅₀ 0.0326 μM, EC₉₀ 0.0561 μM(CPE assay)
- 렘데시비르: 3일차 EC₅₀ 0.00297 μM, EC₉₀ 0.0111 μM, 5일차 EC₅₀ 0.00545 μM, EC₉₀ 0.0156 μM(CPE assay)

5.2.1.1.6 SARS-CoV-1에 대한 항바이러스 활성 평가

- Vero E6 세포에 P-gp 억제제(CP-100356) 부재 시 EC₅₀ 12.3 μM, CC₅₀ >100 μM(TI >8.98)(CPE assay)
- Vero E6 세포에 P-gp 억제제(CP-100356) 존재 시 EC₅₀ 0.151 μM, CC₅₀ >100 μM(TI >756)(CPE assay)

5.2.1.1.7 사람코로나바이러스(HCoV229E)에 대한 항바이러스 활성 평가

- MRC-5 세포에서 EC₅₀ 0.190 μM, CC₅₀ >100 μM(TI >567)(CPE assay)

5.2.1.1.8 메르스 바이러스(MERS-CoV)에 대한 항바이러스 활성 평가

- Vero81 세포에서 P-gp 억제제(CP-100356) 부재 시 EC₅₀ 5.41 μM, CC₅₀ >100 μM(TI >18.7)(CPE assay)
- Vero81 세포에서 P-gp 억제제(CP-100356) 존재 시 EC₅₀ 0.351 μM, CC₅₀ >100 μM(TI >623)(CPE assay)

5.2.1.1.9 코로나19 변이주에 대한 항바이러스 활성 평가

(CPE CellTiter-Glo Luminescent cell 분석 기반)

- Vero E6 P-gp 결손 세포에서 USA-WA1, 알파, 베타, 감마, 람다, 뮤에 대한 니르마트렐비르 EC₅₀은 각각 96.3 nM, 75.3 nM, 171 nM, 87.7 nM, 59.5 nM, 65.1 nM
- Vero E6 TMPRSS 세포에서 USA-WA1, 알파, 베타, 감마, 람다, 델타, 뮤, 오미크론 BA.2에 대한 니르마트렐비

르 EC₅₀은 각각 71.2 nM, 170 nM, 217 nM, 204 nM, 93.0 nM, 82.2 nM, 138 nM, 79 nM

(RT-qPCR 분석 기반)

- Vero E6 P-gp 결손 세포에서 USA-WA1, 알파, 베타(K90R+P252L, K90R), 감마, 람다, 델타, 뮤, 오미크론 BA.1에 대한 니르마트렐비르 EC₅₀은 각각 38 nM, 41.0 nM, 127.2 nM, 141 nM, 24.9 nM, 21.2 nM, 15.9 nM, 25.7 nM, 16.2 nM
- Vero E6 TMPRSS 세포에서 USA-WA1, 오미크론 BA.4, BA.2, BA.2.12.1, BA.5, BA.4.6, BF.7(P252L+F294L, T243I), BQ.1.11, BQ.1, XBB.1.5에 대한 니르마트렐비르 EC₅₀은 각각 98.8 nM, 39 nM, 65 nM, 40 nM, 44 nM, 146 nM, 108 nM, 76.4 nM, 89.8 nM, 104 nM, 113 nM

(MTT 분석 기반)

- HeLa-ACE2 세포에서 USA-WA1, MA-SARS-CoV-2, 알파(B.1.1.7), 베타(B.1.351), 델타(B.1.617.2), 오미크론(B.1.1.529)에 대한 니르마트렐비르 IC₅₀은 각각 207 nM, 128 nM, 118 nM, 225 nM, 169 nM, 70 nM, CC₅₀ > 10 μM
- Vero E6 TMPRSS 세포에서 USA-WA1, MA-SARS-CoV-2, 알파(B.1.1.7), 베타(B.1.351), 델타(B.1.617.2), 오미크론(B.1.1.529)에 대한 니르마트렐비르 IC₅₀은 각각 38 nM, 17 nM, 22 nM, 121 nM, 73 nM, 23 nM, CC₅₀ > 10 μM

(SARS-CoV-2 델타 변이 임상 분리주 4개_CPE 분석 기반)

- Vero E6 TMPRSS 세포(2μM P-gp 억제제 존재)에서 USA-WA1, CVD 198, CVD 202, CVD 204, CVD 205에 대한 니르마트렐비르 EC₅₀은 각각 103.2 nM, 221.1 nM, 157.4 nM, 147.9 nM, 111.2 nM

5.2.1.1.10 코로나19 바이러스 Mpro 돌연변이에 대한 니르마트렐비르 활성 평가

- 효소 활성(K_i) 및 촉매 효율성(k_{cat}/K_mM⁻¹S⁻¹) 감소 돌연변이: G15S, T45I, Y54A, P108S, T135I, F140A, F140L, S144A, S144E, S144T, S144A&E55L, H164N, E166A, E166G, H172Y, A173V, Q189K, Q192P, Q192L, A234V, D248E, 총 21개 돌연변이에서 효소활성 2.0 ~ 470배 감소, 촉매 효율성 0.86 ~ 340배 감소(FRET assay)

5.2.1.1.11 역설계된 SARS-CoV-2 재조합체 바이러스에 대한 항바이러스 활성 평가

- 5 옹스트롬이내에 있는 접촉 잔기 중 M^{pro} 활성에 영향을 준 돌연변이 G15S, E55L, L89F, K90R, P132H, S144A, E166A, Q189K, H164N에 대해 wild type과 비교시 EC₅₀ 배수 변화가 각각 0.7배, 1.8배, 1.3배, 1.5배, 0.5배, 2.5배, 3.3배, 0.2배, 1.9배의 변화를 보임

5.2.1.1.12 마우스 간염 바이러스(MHV)를 사용한 니르마트렐비르 내성 선별 시험

- MHV가 감염된 L292 세포에 니르마트렐비르 EC₅₀의 최대 30배(25.4 μM), 40배(33.9 μM) 농도까지 계대배양 시 P55L, S144A, T129M, T50K, P15A가 선별되었으며, 50배 EC₅₀ 농도에서는 미검출됨. 선별된 변이주에 대한 니르마트렐비르에 대한 EC₅₀ wild type 대비 4.4 ~ 4.9배 변화가 나타남(CPE, RT-qPCR)

5.2.1.1.13 Vero E6 P-gp 결손 세포 및 A549-ACE 세포에서 니르마트렐비르 내성 선별 시험

(Vero E6 P-gp 결손 세포)

- Vero E6 P-gp 결손 세포에서 니르마트렐비르 1배 EC₅₀ 농도를 시작으로 서서히 증가시켜 계대배양 시 T304I, T21I+T304I, L50F+T304I, T135I+T304I, T304I+A173V, T21I+T304I+S144A 돌연변이가 선별되었으며, wild type 대비 EC₅₀ 변화는 각각 3.4배, 7.9배, 5.9배, 3.8배, 20배, 28배 변화가 나타남(RT-qPCR)

(A549-ACE 세포)

- A549-ACE 세포에서 니르마트렐비르 6배 EC₅₀ 농도를 시작으로 최대 50배 EC₅₀ 농도로 계대배양 시 A173V, A173V+F140L 돌연변이가 선별되었으며, 선별된 변이주는 Vero E6 TMPRSS2 세포(P-gp 억제제 존재)에서 니르마트렐비르 항바이러스 활성 평가 결과 wild type 대비 EC₅₀ 변화는 각각 0.9배, 10배 변화가 나타남(RT-qPCR)

5.2.1.2 생체 내 시험 (CTD 2.6.2.2)

- (SARS-CoV-2-MA10 BALB/c 마우스 모델) 니르마트렐비르 300 mg/kg 또는 1000 mg/kg 단독 투여시 폐 바이러스 양 감소 및 체중 감소 개선, 폐 조직 손상 감소 및 폐 병변 감소
- (SARS-CoV-2-MA10 BALB/c 마우스 모델) 니르마트렐비르 300 mg/kg와 리토나비르 50 mg/kg 병용 투여시 니르마트렐비르 단독 투여 대비 체중감소 개선, 조직병리 점수 및 폐 바이러스 역가 감소를 보임. 리토나비르 병용 투여는 니르마트렐비르의 혈장중 약물 노출량을 증가 시킴
- (SARS-CoV-2-MA10 AG-129 마우스 모델) 니르마트렐비르 300 mg/kg 또는 1000 mg/kg 단독 투여시 체중 감소 개선 및 폐 바이러스 역가 감소

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 총 82개의 수용체, 이온채널, 수송체 효소에 대한 억제능 50% 미만, Nav1.5 나트륨 및 Cav1.2 칼슘 채널 전류에 대한 IC₅₀ >300 μ M, 11개 PDE 하위 유형에 대한 IC₅₀ >200 μ M
- 심혈관계, 호흡기계, 중추신경계의 생리학적 기능에 임상적으로 유의미한 영향을 초래하지 않음.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 2.6.4.3)

- 랫드 및 원숭이에서, 니르마트렐비르는 단일 투여 후 빠르게 흡수되었고 경구 투여 후 생체 이용률은 랫드에서는 중등도, 원숭이에서는 낮았음
- 랫드, 토끼, 원숭이에서 반복독성 시험 시, 니르마트렐비르 노출(C_{max}와 AUC₂₄)은 용량 증가에 따라 증가함. 랫드와 원숭이에서 성별 관련한 차이나 축적은 관찰되지 않음.
- In vitro에서 니르마트렐비르는 낮은 투과도를 보였고, MDR1(p-gp)의 기질이었음

5.4.2. 분포(CTD 2.6.4.4)

- 랫드, 원숭이, 사람에서 혈장 단백 결합(0.3 ~ 10 μ M)은 중등도 수준이었고 토끼에서 농도의존적으로 결합이 관찰됨
- 1 μ M 니르마트렐비르에서 C_b/C_p 비율이 랫드 0.83, 원숭이 0.68, 사람 0.60으로 혈장에 우선적으로 분배

- 1000 mg/kg 단회 투여 후 방사능 분포는 0.5 시간까지 광범위하게 분포 및 간, 장, 신장 제외한 대부분 조직의 혈장 AUCt 비율은 <1.0. Cmax가 가장 높은 조직은 간, 신장, 췌장, 부신에서 관찰. 14C-니르마트렐비르 유래 방사능은 정량화 할 수 있을 정도로 혈액뇌장벽(BBB)을 통과하지는 못함

5.4.3. 대사(CTD 2.6.4.5)

- 니르마트렐비르는 주로 CYP3A4에 의해 대사됨
- 임상적으로 리토나비르(CYP3A4 억제제)는 니르마트렐비르의 혈장 농도를 증가시키기 위해 병용투여
- 사람 혈장에서 미변화된 니르마트렐비르가 지배적인 순환 약물 관련 물질임

5.4.4. 배설(CTD 2.6.4.6)

- 랫드와 원숭이에 소변, 담즙, 대변으로의 배설은 낮았음(<20%). 사람에서 니르마트렐비르와 리토나비르 병용 투여 시 대사되지 않은 니르마트렐비르의 소변 및 대변 배설은 주요 배설 경로임.
- 전반적으로 니르마트렐비르와 리토나비르를 병용 투여한 후 인간에게 정량적 [19F]NMR 및 LC-MS 방법을 통해 니르마트렐비르 관련 물질의 85% 질량 균형을 얻었음.

5.5. 약동학적 약물상호작용(CTD 2.6.4.7)

- In vitro에서 니르마트렐비르는 CYP3A4를 제외한 주요 인간 CYP 효소의 경쟁적 또는 시간 의존적 억제제가 아님. 니르마트렐비르는 CYP2B6, 2C8, 2C9 및 3A4를 유도할 가능성이 있으나 정적 기계론적 모델링은 이들 효소에 대한 임상적 DDI 위험이 낮다는 것을 나타냄.
- CYP3A 기질인 midazolam을 사용하여 임상 DDI 연구가 수행되었음. 니르마트렐비르/리토나비르와 병용투여 시 미다졸람 AUCinf 및 Cmax가 증가한 것으로 나타났으나, 니르마트렐비르/리토나비르 병용요법은 리토나비르 단독 투여에 비해 더 큰 DDI를 나타내지 않음.
- 시험관 내에서 니르마트렐비르는 주요 인간 UGT 효소의 억제제가 아니었음.
- 시험관 내에서 니르마트렐비르는 BCRP, MATE1, MATE2K, NTCP, OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, PEPT1, OATP 1B1, 1B3, 2B1 또는 4C1의 기질이 아님.
- 니르마트렐비르는 P-gp 및 OATP1B1을 억제할 가능성이 있지만 정적 메커니즘 모델링에서는 이러한 수송체 단백질에 대한 임상적 DDI 위험이 낮다는 것을 나타냄.
- P-gp 기질인 dabigatran을 사용하여 임상 DDI 연구 수행함. 니르마트렐비르/리토나비르와의 병용투여는 AUCinf 및 Cmax의 증가를 보여주었지만, 니르마트렐비르 /리토나비르의 병용은 리토나비르 단독 투여에 비해 DDI에 대한 증분 효과가 거의 또는 전혀 없었음.

5.6. 약리에 대한 심사자 의견

- 니르마트렐비르는 선택적인 SARS-CoV-2 Mpro 억제제로 USA-WA1외에 알파, 베타, 감마, 람다, 델타, 뮤 및 오미크론 변이주에 대한 항바이러스 활성을 보이며, 마우스 동물 모델에서 니르마트렐비르 단독 또는 리토나비르와 병용시 유효성을 확인함
- 안전성 약리시험을 통해 니르마트렐비르가 심혈관계, 중추신경계 및 호흡기계에 미치는 영향이 없으며, 최대 1개월 원숭이 시험에서도 ECG 매개변수 또는 ECG 형태에 미치는 영향이 없음
- 니르마트렐비르는 우선적으로 혈장에 분배되고, P-gp의 기질이며 주로 CYP3A4에 의해 대사됨. 경구 투여된

니르마트렐비르는 미변화체로 소변(55%), 대변(28%)으로 배설됨

- 사람 혈장에서 미변화된 니르마트렐비르가 지배적인 순환 약물 관련 물질임

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- UK-TOC 제출됨(CTD 1.9 참고)
- GCP compliance*
- * GCP noncompliance site가 삭제되어 재분석된 CSR이 제출됨

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 유효성·안전성 입증을 위한 2/3상 3편(C4671002, C4671005, C4671006)
- * 국내 긴급사용승인(2021.12.27.)시 제출된 자료는 C4671005의 중간분석결과가 제출되었으며, 품목허가를 위해 C4671005 최종 임상결과보고서가 제출됨
- 1상 임상시험으로 9편(임상약리시험, 생물약제학시험, 특수환자군 시험, 약물상호작용 등)

6.3. 생물약제학시험

시험번호	시험제목	대상환자	진행현황
C4671008 (P1)	A Phase 1, open-label, randomized, single-dose, crossover study to estimate the relative bioavailability of nirmatrelvir following oral administration of 4 different formulations relative to the commercial tablet formulation in healthy adult participants under fasted conditions	건강한 성인	완료
C4671019 (P1)	A Phase 1, open-label, randomized, single dose, 2-Sequence, 2-period crossover study to evaluate the effect of high-fat meal on the relative bioavailability of nirmatrelvir boosted with ritonavir in healthy adult participants	건강한 성인 (FE)	완료

6.4. 임상약리시험

시험번호	시험제목	대상환자	진행현황
C4671001 (P1)	A Phase 1, randomized double-blind, sponsor-open, controlled, single-and multiple-dose escalation study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of 니르마트렐비르 in healthy adult participants - 파트 1: SAD - single dose - 파트 2: MAD - 10일투여 - 파트 3: BA/Food Effect - single dose - 파트 4: 대사/배설 - single dose - 파트 5: 고용량투여시 안전성평가(단회)	건강한 성인	완료
C4671010 (P1)	A phase 1, non-randomized, open-label study to assess the pharmacokinetics, safety and tolerability of 니르마트렐비르 boosted with ritonavir in adult participants with moderate hepatic impairment	간장애 환자	완료

	and healthy participants with normal hepatic function		
C4671011 (P1)	A phase 1, non-randomized, open-label study to assess the pharmacokinetics, safety and tolerability of 니르마트렐비르 boosted with ritonavir in adult participants with renal impairment and healthy participants with normal renal function	신장애 환자	완료
C4671012 (P1)	A Phase 1, open-label, 3-treatment, 6-sequence, 3-period cross-over study to estimate the effect of nirmatrelvir /ritonavir and ritonavir on the pharmacokinetics of dabigatran in healthy participants	건강한 성인 (DDI)	완료
C4671013 (P1)	A Phase 1, open-label, 3-treatment, 6-sequence, 3-period crossover study to estimate the effect of nirmatrelvir /ritonavir and ritonavir on the pharmacokinetics of midazolam in healthy participants	건강한 성인 (DDI)	완료
C4671014 (P1)	A phase 1, open-label, fixed sequence, 2-period crossover study to estimate the effect of carbamazepine on the PK of 니르마트렐비르 boosted with ritonavir in healthy participants	건강한 성인 (DDI)	완료
C4671015 (P1)	A phase 1, open-label, fixed sequence, 2-period crossover study to estimate the effect of itraconazole on the PK of 니르마트렐비르 /ritonavir in healthy participants	건강한 성인 (DDI)	완료

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

- [C4671001, Part 1] SAD, 현탁액 투여
 - 단회투여시 혈중 니르마트렐비르 농도는 150, 500, 1500 mg 범위에서 용량 비례 이하로 증가
 - 리토나비르 병용투여시 단회투여에 비하여 니르마트렐비르 노출이 증가됨
 - 식후 투여시에는 공복투여 대비 C_{max} 15% 증가
- [C4671001, Part 2] MAD, 현탁액 투여(리토나비르 100mg 병용)
 - 반복투여시 혈중 니르마트렐비르 농도는 75, 250, 500 mg 범위에서 용량 비례 이하로 증가(리토나비르 병용)
 - T_{max} 0.75~2.75 hr, 2일 시점에 항정상태 도달, 5일 및 10일 시점에 AUC가 약 1.8~2.1배 증가
투여 용량이 증가함에 따라 뇨 중 미변화체 회수율 감소하였으나 renal clearance는 유사함
 - 일본인 코호트의 경우 dose normalized시 AUC_τ 및 C_{max}가 약 30% 및 21~26% 감소
- [C4671001, Part 4] 대사/배설, 현탁액 투여(리토나비르 100mg 병용)
 - 공복투여시 니르마트렐비르의 PK 파라미터는 다음과 같음

Parameter (Unit) ^a	PF-07321332 300 mg (Suspension)/ ritonavir 100 mg, Fasted (N=6)
N1, N2	6, 6
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	33470 (22)
AUC _{inf} (dn) (ng·hr/mL/mg)	111.5 (22)
AUC _{last} (ng·hr/mL)	32960 (23)
AUC _{last} (dn) (ng·hr/mL/mg)	109.8 (23)
CL/F (L/hr)	8.968 (22)
C _{max} (ng/mL)	4068 (14)
C _{max} (dn) (ng/mL/mg)	13.57 (14)
t _{1/2} (hr)	9.485 ± 3.1833
T _{max} (hr)	2.00 (1.00 - 2.00)
V _d /F (L)	115.8 (48)

- 뇨와 변에서 확인한 니르마트렐비르 및 대사체의 누적 배설량은 ¹⁹F-NMR로 평가시(¹⁹F-NMR로 분석되지 않은 M8 포함) 84.9±8.9%(모체 80.7±8.0%, M8 4.2±1.3%)임. 뇨 및 변으로의 배설된 양은 각각 49.6% 및 35.3%
 - 뇨와 변에서 확인한 니르마트렐비르와 M5(주요 대사체)의 누적 배설량은 75.6±9.7%이고, 뇨 및 변으로의 배설된 양은 각각 40.6% 및 35.0%임
 - 미변화체인 니르마트렐비르가 82.5%로 뇨 및 변으로 각각 55.0% 및 27.5%이고, 수산화물인 M5가 변에서 12.1% 회수됨. M8이 4.2%이고 나머지는 모두 1% 미만임
- [C4671001, Part 5] 과량투여, 현탁액 투여(리토나비르 100mg 병용)
 - 치료 용량 이상(2,250 mg/day; 750 mg을 0, 2, 4 hr에 투여)으로 노출시킨 결과 T_{max}는 첫 번째 투여 후 5.0 hr, t_{1/2} 7.5 hr

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- [C4671010] 간장애 환자에서의 내약성 및 약동학 평가, 정제 투여(리토나비르 병용)

- 중등도 간장애 환자[Child-Pugh 등급 B] 8명과 연령, 체중이 일치하는 정상 간기능 대상자 8명에서 단회 투여된 니르마트렐비르 100mg의 혈장 PK, 안전성 및 내약성 평가
- 1일차에 니르마트렐비르 투여 12시간 전 상온의 물과 리토나비르 100mg 복용. 야간(또는 최소 6시간 공복 후)에 니르마트렐비르와 리토나비르 100mg을 복용. 니르마트렐비르 투여 후 12시간/24시간이 지난 시점에 리토나비르 100mg을 추가로 2회 복용
- 중등도 간장애를 가진 경우 정상 간기능 대상자와 비교한 보정된 기하평균 비율(90% CI)은 전신노출도 AUCinf 98.78%(70.65-138.12%), Cmax 101.96%(74.2-140.11%)로 거의 유사하였음
- 중등증 간장애환자와 정상 간기능 대상자를 비교시,
 - AUCinf 15.06ug.hr/mL vs. 15.24ug.hr/mL
 - Cmax 1.923ug.hr/mL vs. 1.886ug/mL
- 경증[Child-Pugh 등급 A] 또는 중등증[Child-Pugh 등급 B]의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않음
 - 이상반응은 총 7명/11건으로, 중등증 간장애환자에서 4명/8건이 보고되었으며(미각상실 2건, 졸음, 구토 요로 감염, 등통증, 색뇨증, 접촉성 피부염 1건씩), 정상 간기능 대상자에서는 총 3명/3건으로 주사부위소양증, 현기증, 반상출혈이 보고됨
 - 약물이상반응은 중등증 간장애환자에서 3건(미각상실 2건, 졸음 1건)이 확인되었으며, 정상 간기능 대상자에서는 없었음
 - SAE 사례는 없었음
 - 베이스라인 대비 ECG변화(심박동수, PR, QRS, QT, QTc, QTcF)는 Day1과 Day3에 평가되었음. 임상적으로 유의미한 변화가 관찰되지 않음 (1010 report body, Table 14.3.6.2 참고)
 - 임상적으로 의미있는 실험실적 수치, 활력징후 변화는 관찰되지 않음
- **[C4671011]** 신장애 환자에서의 내약성 및 약동학 평가, 정제 투여(리토나비르 병용)
 - 건강한 성인, 경증~중증 신장애 환자에서 PK 평가
 - 코호트1: (경증) eGFR 60 ≤, < 90 mL/min
 - 코호트2: (중등증) eGFR 30 ≤, < 60 mL/min
 - 코호트3: (건강한 성인) eGFR > 90 mL/min
 - 코호트4: (중증) eGFR < 30 mL/min이고 혈액 투석을 받지 않는 자
 - 신장애가 악화될수록 전신 노출도가 증가하였고, Cmax도 약간 증가함. 중등증 이상에서 반감기가 지연되고 신 클리어런스가 감소됨
 - Tmax: 경증 2.0 hr, 중등증 2.5 hr, 중증 3.0 hr(건강성인 2.0 hr)
 - 반감기: 경증 6.6 hr, 중등증 10 hr, 중증 13.4 hr(건강성인 7.7 hr)
 - AUCinf 비(신장애 환자/건강성인 %): 경증 123.8, 중등증 187.4, 중증 304.6
 - Cmax 비(신장애 환자/건강성인 %): 경증 129.8, 중등증 138.1, 중증 148.0
 - 신클리어런스 감소율: 중등증 47%, 중증 80%
 - 뇨 중 미변화체 회수율: 경증 42.7%, 중등증 30.8%, 중증 18.5%(건강성인 31.2%)
 - SAE 3건 보고: 중증 신장애 환자 1명에서 3건의 SAE(폐부종, 급성 신손상, 폐렴)가 보고되었고, 약물과의 관련성은 없다고 평가됨. 급성 신손상으로 투여 중단
 - 베이스라인 대비 ECG의 변화로 서맥이 이전에 3건의 SAEs를 보고한 중증 신장애 환자에서 관찰되었으나

(Day 2-3), 이는 고칼륨혈증에 의한 것으로 약물에 의한 AE로 평가되지 않음

· 임상적으로 의미있는 실험실적 수치, 활력징후 변화는 관찰되지 않음

⇒ 신장에 환자에서 관찰된 결과를 근거로 하여 경증의 신장에 환자에서 용량조절이 필요없음을 확인하였으며, 중등증 신장에 환자에서는 동량 투여시 노출이 증가됨을 통해 용량 조절이 필요함이 확인됨. 신청허가시 제출된 특수환자(신장애)에서의 용량조절 기입사항은 타당함. 중증의 신장애 환자에서 안전성 문제가 확인됨에 따라 중등 신장애환자에서 투여는 권장되지 않음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- [C4671012] 다비가트란(P-gp substrate) 리토나비르: P-gp inhibitor와의 약물상호작용, 정제 투여(리토나비르 병용)
 - 건강한 성인 24명으로 (6-sequence, 3 period), 미국 1개 기관
 - 투여군1(T1): 다비가트란 75mg 단회경구 투여 후 3일의 휴약기
 - 투여군2(T2): 12시간마다 니르마트렐비르/리토나비르 300/100 mg 2일 동안 다회투여. 제 2일 아침에 다비가트란 75mg 단회 경구로 니르마트렐비르/리토나비르와 병용투여 진행. 3일의 휴약기
 - 투여군3(T3): 리토나비르 100mg을 2일동안 12시간마다 다회투여. 제 2일 아침에 다비가트란 75mg 단회 경구로 리토나비르와 병용투여 진행. 3일의 휴약기
 - 다비가트란의 혈장 노출은 다비가트란 단독투여와 비교하여 니르마트렐비르/리토나비르와 병용투여시 AUCinf 1.9배, Cmax 2.3배 증가. 리토나비르와 병용투여시 1.7배씩 증가하였음
 - 니르마트렐비르/리토나비르를 병용투여한 경우와 리토나비르를 병용투여한 경우 PK 평가변수는 차이가 없었음 (니르마트렐비르가 미치는 영향X)
 - 니르마트렐비르/리토나비르 및 리토나비르 병용투여시 AUCinf 증가(미병용 625.6 ng.hr/mL → 1177 및 1079 ng.hr/mL)
 - 니르마트렐비르/리토나비르 및 리토나비르 병용투여시 Cmax 증가(미병용 71.87 ng/mL → 154.1 및 117.9 ng/mL)
 - 니르마트렐비르/리토나비르 및 리토나비르 병용투여시 Tmax 동일, T1/2 유사(미병용 1.48시간 → 9.636시간, 10.16 시간)
 - 다비가트란 단독투여와 비교하여 리토나비르의 병용투여는 AUCinf, Cmax가 통계적으로 유의하게 증가하였으며. 이는 리토나비르가 P-gp를 유도할 가능성을 시사함.
- ⇒ P-gp substrate인 다비가트란 사용에 있어 P-gp의 억제제인 리토나비르를 병용투여하는 경우, 다비가트란의 노출도가 증가되는 것이 확인됨. 팍스로비드 처방시 다비가트란의 병용주의가 필요함(허가라벨에 출혈위험 증가 가능성에 대하여 언급되어 있고 병용투여를 피할 것으로 작성됨. 해당 사항은 타당함)
- 사망례, SAE, 중증 AE, 용량감소 또는 임상약투여를 중단시킨 이상반응은 없었음
 - 이상반응은 총 10명/10건 (T1 3명, T2 5명, T3 2명)으로, 대부분 경증에서 중등도였음. 가장 빈번하게 보고된 AE는 두통(T2+T3 3명)이었으며, 설사, 소화불량, 비인두염, 요도감염, 타박상, 등통증은 1건씩이었음.
 - 약물이상반응은 총 3명으로 모두 경증이었음. T2 2명(두통, 설사), T3 1명(두통)이 보고됨
- C4671012 1001 10011078 대상자는 3주기에 니르마트렐비르/리토나비르 병용군으로 배정되었으나, 1회투여 후 남은 용량을 접종하지 않음 (Table 16.2.1.2.1, 16.2.5.1); 해당 대상자의 AE 상세자료는 없으나(Withdrawal by subject), 발생된 이상사례는 대부분 경증-중등증으로 심각한 사례가 없었음

- **[C4671013]** 미다졸람(CYP3A substrate)와의 약물상호작용, 정제 투여(리토나비르 병용)

- 건강한 성인 12명으로 (6-sequence, 3 period), 브뤼셀 1개 기관
 - 투여군A (10명): 미다졸람 2mg 단회 경구투여
 - 투여군B (11명): 미다졸람 2mg + 니르마트렐비르/리토나비르 300/100 mg (12시간마다, 1일-5일 오전까지 투여 후 5일에 미다졸람과 병용투여)
 - 투여군C (11명): 미다졸람 2mg + 리토나비르 100 mg (12시간마다, 1일-5일 오전까지 투여 후 5일에 미다졸람과 병용투여)
 - 미다졸람 단독투여시보다 리토나비르 병용투여시 AUCinf는 1645% 증가, Cmax는 387.2% 증가하였으며, 니르마트렐비르/리토나비르 병용투여시 AUCinf는 1430% 증가, Cmax는 368.3% 증가하였음
 - 니르마트렐비르/리토나비르를 병용투여한 경우와 리토나비르를 병용투여한 경우 PK 평가변수는 유의미한 차이가 없었음 (니르마트렐비르가 미치는 영향X)
 - 니르마트렐비르/리토나비르 및 리토나비르 병용투여시 AUCinf 증가(미병용 26.13 ng.hr/mL → 363.9 및 418.6 ng.hr/mL)
 - 니르마트렐비르/리토나비르 및 리토나비르 병용투여시 Cmax 증가(미병용 9.812 ng/mL → 36.18 및 38.03 ng/mL)
 - 니르마트렐비르/리토나비르 및 리토나비르 병용투여시 T1/2 증가(미병용 4.99 ng/mL → 10.47 및 11.54 ng/mL)
 - 니르마트렐비르/리토나비르 및 리토나비르 병용투여시 CL/F와 Vz/F는 AUC에 영향을 받는 인자로, 해당 수치 값도 변동됨
- ⇒ 유사기전으로 CYP3A에 의해 분해되는 리토나비르를 병용투여하는 경우 미다졸람의 노출도가 증가하므로, 팩스로비드 처방에 있어 미다졸람의 병용주의가 필요
- 사망례, SAE, 중증 AE, 용량감소사례는 없었으며, 2명의 대상자(투여군B, C)에서 임상약투여를 중단시킨 이상반응이 보고됨
 - 이상반응은 총 20명/41건 (투여군A 4명, 투여군B 9명, 투여군C 7명)으로, 대부분 경증이었으나, 중등증이 3명 보고됨(투여군B 방실결절리듬, 투여군C 황반성발진, 등통증)
 - 가장 빈번하게 보고된 AE는 두통(T2+T3 3명)이었으며, 설사, 소화불량, 비인두염, 요도감염, 타박상, 등통증은 1건씩이었음.
 - 약물이상반응은 총 20명 보고되었으며, 이중 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 투여군B에서 미각이상 6명 (54.5%)(투여군A 0명, 투여군C 1명(9.1%))이었고, 투여군C에서는 졸림(somnolence) 3명이 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응이었음.
 - 중등증 3사례중 2건(투여군B 방실결절리듬, 투여군C 황반성발진)으로 임상약 투여를 중단시킨 약물이상반응이었음
 - vital signs, ECGs, or other observations 등에서 투여군A 5명, 투여군B 5명, 투여군C 8명에서 실험실 검사이상 이 보고되었으나, 임상적으로 유의성 있는 것으로 간주되지 않음
 - 실험실 검사이상: urine hemoglobin(혈색소) 6명, monocyte/leukocytes(>1.2x ULN) 4명이 가장 빈번하게 보고되었음. 대상자수가 적어 통계적 유의성을 확인하기에는 어려움

- **[C4671014]** 카르바마제핀(강력한 CYP3A4 유도제)와의 약물상호작용, 정제 투여(리토나비르 병용)

- 니르마트렐비르/리토나비르 300/100 mg을 공복시 투여하거나, 카르바마제핀 300 mg을 14일간 BID로 투여(용

량증량단계 포함)하고 니르마트렐비르/리토나비르 300/100 mg을 병용하여 약동학 평가

- 니르마트렐비르의 약동학 평가 결과

- 카르바마제핀 병용투여시 미투여시에 비하여 니르마트렐비르의 Cmax 감소(미병용 2210 ng/mL → 병용 1300 ng/mL) * 카르바마제핀의 장 및/또는 간 CYP3A 유도로 인한 것으로 판단
- 카르바마제핀 병용투여시 니르마트렐비르의 Tmax 감소(미병용 3.0 hr → 병용 1.5 hr)
- 카르바마제핀 병용투여시 니르마트렐비르의 반감기 감소(미병용 6.05 hr → 병용 3.85 hr)
- 카르바마제핀 병용투여시 니르마트렐비르의 AUC 및 Cmax를 각각 약 55% 및 43% 감소

- 리토나비르의 약동학 평가 결과

- 카르바마제핀 병용투여시 미투여시에 비하여 리토나비르의 Cmax 감소(미병용 359.3 ng/mL → 병용 96.07 ng/mL) * 카르바마제핀의 장 및/또는 간 CYP3A 유도로 인한 것으로 판단
- 카르바마제핀 병용투여시 리토나비르의 Tmax 감소(미병용 3.98 hr → 병용 1.98 hr)
- 카르바마제핀 병용투여시 리토나비르의 AUC 및 Cmax를 각각 약 83% 및 74% 감소
- 사망례, SAE, 중증 AE 또는 용량 감소 또는 일시 투약 중지의 원인이 된 AE는 없었음
- 이상반응은 총 13명, 22건 보고

Period 1 중 4명에서 보고된 4건의 AEs는 모두 경증이었으며, TEAE로 확인된 1건의 경우 미각이상이었음

- Period 2 중 9명에서 보고된 18건의 AEs의 대부분은 경증이었으며 1건의 중등증 TEAE가 있었음(항이뇨 호르몬 부적절 분비 증후군(저나트륨혈증/SIADH), 동 AE로 Period 2에서 투여 중단). 6명에서 보고된 8건의 TEAEs 중 가장 빈번한 PT는 트랜스아미나제 증가(5명, 41.7%)이고, 그 외 구갈, 미각이상도 보고됨
- 약물이상반응은 총 7명, 9건 보고: 카르바마제핀 미투여군 1건(미각이상)
- 실험실적 검사에서 Period 1 중 호산구/백혈구(%) >1.2×ULN, 단핵구/백혈구(%) >1.2×ULN가 각각 1명에서 관찰되었음. Period 2 중 가장 빈번하게 보고된 검사 이상은 단핵구/백혈구(%) >1.2×ULN(5명), 호산구/백혈구(%) >1.2×ULN 및 ALT >3.0×ULN(각 4명)이었음
- 혈압 검사 결과 Period 1에서 수축기 혈압 <90mmHg 1건, Period 2에서 수축기 혈압이 ≥20mmHg 증가한 사례 1건이 보고됨
- 베이스라인 대비 ECG의 변화는 관찰되지 않음

⇒ 카르바마제핀과의 병용투여시 안전성 프로파일은 양호하나, 이 약의 혈장노출도를 상당히 감소시키므로 이 약의 치료효과를 감소시킬 것으로 유추됨

• [C4671014] 이트라코나졸(강력한 CYP3A4 저해제)과의 약물상호작용, 현탁액 투여(리토나비르 병용)

- 니르마트렐비르/리토나비르 300/100 mg을 5회 반복 투여(BID, 공복)하거나, 이트라코나졸 200 mg을 4일간 반복 투여(QD, 공복)한 후 4일간 병용 투여하고 니르마트렐비르/리토나비르의 약동학 평가

- 니르마트렐비르의 약동학 평가 결과

- 이트라코나졸 병용투여시 미투여시에 비하여 니르마트렐비르의 Cmax 증가(미병용 4678 ng/mL → 병용 5546 ng/mL)
- 카르바마제핀 병용투여시 니르마트렐비르의 Tmax 증가(미병용 1.02 hr → 병용 1.70 hr)
- 카르바마제핀 병용투여시 니르마트렐비르의 반감기 감소(미병용 8.26 hr → 병용 7.79 hr)
- 카르바마제핀 병용투여시 니르마트렐비르의 AUC 및 Cmax를 각각 약 39% 및 19% 증가

- 리토나비르의 약동학 평가 결과

- 이트라코나졸 병용투여시 미투여시에 비하여 리토나비르의 Cmax 증가(미병용 1,440 ng/mL → 병용 1,653 ng/mL)
- 카르바마제핀 병용투여시 리토나비르의 Tmax 감소(미병용 1.57 hr → 병용 1.98 hr)
- 카르바마제핀 병용투여시 리토나비르의 AUC 및 Cmax는 각각 약 21% 및 15% 증가

· 사망례 없음

- 이상반응은 총 17명, 74건 보고

Period 1에서 26건의 AEs 중 22건은 경증, 4건은 중등증으로, Period 2에서 48건의 AEs 중 43건은 경증, 5건은 중등증으로 확인됨. 가장 빈번하게 보고된 SOC는 GI와 신경계였으며 중증 AEs 또는 SAEs는 보고되지 않았음

- 약물이상반응은 총 14명, 67건 보고: 이트라코나졸 미투여군 24건

Period 1에서 24건의 TEAEs 중 21건은 경증, 3건은 중등증(구토, 두통)으로, Period 2에서 43건의 TEAEs 중 38건은 경증, 5건은 중등증(항문직장 불편감, 변비, 설사, 위장 운동 장애)으로 확인됨. 가장 빈번하게 보고된 SOC는 GI와 신경계였으며 SAEs는 보고되지 않았음

- 모든 AEs는 마지막 보고 시점에 해소되었으며, 변비 1건을 제외하고 연구 종료 전 해결되었음
- 실험실적 검사 중 임상적으로 유의적인 결과는 관찰되지 않았음
- 1명의 참가자에서 연구 Day 10(Period 2, Day 6) 시점, 투여 후 1시간 및 1.5시간 시점에서 임상적으로 유의적인 ECG 변화가 관찰되었으며, 방실 차단 AE가 보고되었음(경증). 해당 ECG 변화는 임상시험 계획 시 사전에 정의된 ECG 이상 값에 충족되지 않았음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

• [poppk]

- 시험방법

- DDI 분석을 포함한 7건의 1상 임상시험의 건강한 성인 참여자 150명 및 2/3상의 C4671005 임상에서 COVID-19 양성의 입원하지 않은 중후성 성인 참여자 1087명을 대상으로 혈장 내 니르마트렐비르의 농도 측정 (총 5149 혈장농도 측정)

• 시험방법

- 1/2/3상의 1237명(1상 150명, 2/3상 1087명)에서 총 5149개의 혈장 니르마트렐비르 농도(1161명에서 4404개의 이용가능한 샘플, 485명에서 745 BLQ샘플)를 측정하여 니르마트렐비르/리토나비르의 popPK 분석·평가 (post-hoc analysis)

• 시험결과

- 임상에서 확인된 대상자의 인구학적 특성은 유사하였으며, 신기능에 따른 정상, 경증, 중등증, 중증으로 다양한 정도의 신기능을 가진 대상자에서의 약동학 평가변수의 결과는 1011 신장애 PK에서 보였던 결과와 유사하였음.
- 경증의 신장애를 가진 경우 용량조절 없이 PK평가되었으며, 정상신기능 대상자와 유사한 결과값을 보였음
- 중등증 및 중증의 신장애를 가진 경우 용량조절(300mg→150mg 니르마트렐비르)되었으며, 용량조절된 중등증 신장애환자는 정상 신기능 및 경증신장애 대상자와 유사한 결과를 보였으나, 중증의 신장애를 가진 대상자는 AUC 및 Cmax가 높게 확인되었음
- 12세 이상의 40kg이상인 대상자의 경우 성인과 크게 다르지 않은 예측 PK결과값을 보였으며, 40kg미만의 대상

자에서는 용량조절 150mg을 진행하였을 때도 성인의 결과를 상회하는 결과를 보임

⇒ 11세 이하 연령에서 용량별 약동학결과를 관찰하였으나, 소아환자에 대한 최적용량은 확립되지 않음

⇒ 중등증의 신장에 환자에서 니르마트렐비르의 용량조절이 필요하며, 중증의 신장에 대상자에서는 이 약의 사용이 적합하지 않은 것으로 판단됨.

⇒ 12세 이상의 40kg이상의 대상자에서 이 약의 사용은 약동학적 예측결과는 허용범위안에 포함되어있으나, 실질적인 임상결과가 없어 품목허가에 적용하기 어려움

● 바이러스 부하의 투여-반응 분석(C4671005 2/3상 유효성 임상

● 시험방법

- C4671005 2/3상의 1474명(시험군 734명, 위약군 740명)에서 베이스라인 및 치료기간 전반에 걸친 SARS-CoV-2 바이러스양 변화에 따른 투여-반응을 분석
- 풀링된 Pop PK PMAR에서 추정된 사후 실증적 베이스 추정치에 기초한 개별 Pop PK 파생 5일차 Cmin 값을 관심 노출 매개변수로 사용. 이러한 시뮬레이션 노출 추정치는 5일간의 치료 기간 동안 표준 투여 요법인 니르마트렐비르 300mg과 리토나비르 100mg을 BID 복용을 가정 (log₁₀ (copies/mL)으로 변환)
- 베이스라인에서 NP swab의 RT-PCR로 SACS-CoV-2 감염 확인, 이후 NP of nasal swab은 Day 1, 3, 5, 10, 14일에 수집됨
- 바이러스 부하(viral load, VL)는 변환된 log₁₀ (copies/mL)로 보고

● 시험결과

- 임상시험 1005의 위약군과 시험군에서의 ER 분석의 median(range) 베이스라인 VL 값은 다음과 같음: 각각 5.90(1.70 to 9.15) 및 5.99(1.70 to 9.16) log₁₀ copies/mL
- 위약군과 시험군에서의 VL의 median(range) 5일차 CFB 값은 다음과 같음: 각각 -2.13(-8.19 to 5.10) 및 -2.94(-8.42 to 3.56) log₁₀ copies/mL
- 대부분의 니르마트렐비르 농도는 $\geq 3.5 \times EC_{90}$ 로 관찰
- 5일차의 베이스라인 대비 바이러스부하 변화는 분석모집단에서 관찰된 노출 범위 전반에 걸쳐 니르마트렐비르 노출에 대한 일반적인 경향을 나타내지 않았음

● Population Pharmacokinetics of 니르마트렐비르 in Healthy Adult Participants in Study C4671001

- 시험방법

- C4671001시험에서 수집된 혈액샘플 중 니르마트렐비르와 리토나비르 병용투여군의 PK 자료를 활용하여, first-order 흡수 및 배설 양상을 가진 1- 또는 2-컴파트먼트 모델에 대해 평가하여 최적의 포털 선정
- 니르마트렐비르 100~500 mg을 리토나비르 100 mg과 병용투여하여 BID로 5일간 투여시, D1과 D5의 1 hr 혈장농도를 바탕으로 C_{12hr}가 IC₉₀ 대비 몇 퍼센트가 되는지 계산

- 시험결과

- 36명에서 971개의 니르마트렐비르 혈장농도 중, 리토나비르와 병용투여한 20명의 536개의 혈장농도가 pop-PK분석에 사용되었고, 니르마트렐비르를 리토나비르와 함께 경구투여시 약동학은 first-order absorption의 2-컴파트먼트 분포의 특징을 가지고, Ka와 F1에 대한 별도의 함수로 설명되는 용량 의존적 흡수 양상을 보임
- 구축된 모델로 시뮬레이션한 결과 니르마트렐비르 300 mg과 리토나비르를 병용하여 BID 투여시, 90%를 초과하는 시험대상자에서 C_{12hr}가 IC₉₀인 292 ng/mL 이상으로 설정한 용법용량(니르마트렐비르 300

mg과 리토나비르 병용투여, BID)을 뒷받침함

• Population Pharmacokinetics Evaluation of 니르마트렐비르 Data from Study C4671005 Using a Predictive Check(Simulation) Approach

- 시험방법

- 건강한 성인에서의 혈중농도를 바탕으로 구축된 모델에서 예측된 노출이 실제 환자에서의 노출 (C4671005)과 유사한지 여부를 평가
- C4671005시험에서의 Cmin이 IC_{90} 이상인 환자의 분율 계산

- 시험결과

- D10을 완료한 초기 60명 자료(sentinel cohort) 대신, 중간분석에 포함된 약 45%의 시험대상자의 자료가 포함되어 601명의 시험대상자에서 혈중 농도 확인(단, 46명은 모두 BLQ)
- 코로나19 환자에서의 혈중농도는 건강한 성인에서 측정된 혈중 농도와 유사하며, 니르마트렐비르/리토나비르 300/100 mg을 12시간 간격으로 5일간 투여받은 코로나19 환자의 80% 이상이 D5의 Cmin 농도가 EC_{90} 인 292 ng/mL 이상임

• 청소년에 대한 PK 시뮬레이션

- 시험방법

- C4671005 시험의 체중 분포와 CDC National Center for Health Statistics growth chart를 이용
- 성인과 청소년 각 5,000명에게 니르마트렐비르/리토나비르 300/100 mg을 12시간 간격으로 5일간(총 9회) 투여하고, D1 및 D5의 마지막 투여 후 0~12 hr동안 매 시간 혈중농도를 측정된 것으로 가정하여 시뮬레이션 실시(AUC, Cmax, Cmin 산출)
- Cmin 수치가 EC_{90} 을 초과하는지 여부에 따른 용량 설정에 초점을 두고 평가

- 시험결과

- 청소년에서의 AUC, Cmax 및 Cmin은 성인에 비하여 각각 32%, 37% 및 25% 증가
- 청소년에서의 Cmin 값은 성인과 유사하였고, EC_{90} 인 292 ng/mL를 초과함. 12세 이상에서 연령 및 체중과 무관하게 일관된 결과를 보였으나, 40 kg 미만에서는 노출이 다소 증가함
- * CDC chart상 연령별 평균체중(남아): 12세 40.67kg, 14세 51.23 kg, 16세 61.09 kg, 18세 67.28 kg

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- Exposure-QT Analysis of 니르마트렐비르 in Healthy Volunteers

- 시험방법

- C4671001시험의 SAD 코호트에서 수집된 자료를 바탕으로, 니르마트렐비르 150 ~ 2,250 mg을 단회 경구투여시 QTcF, HR, PR, SBP, DBP의 변화 평가
(수집된 자료에서 미리 정해진 기준을 초과하는 경우 임상적으로 의미있는 결과라고 판단)

- 시험결과

- 2250 mg 투여시(Cmax 15,944 ng/mL), SBP 변화의 95% CI가 10 mmHg를 초과하였으나, 그 외 인자에서는 미리 설정된 기준을 초과하는 경우는 발생하지 않음

6.5. 유효성 · 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

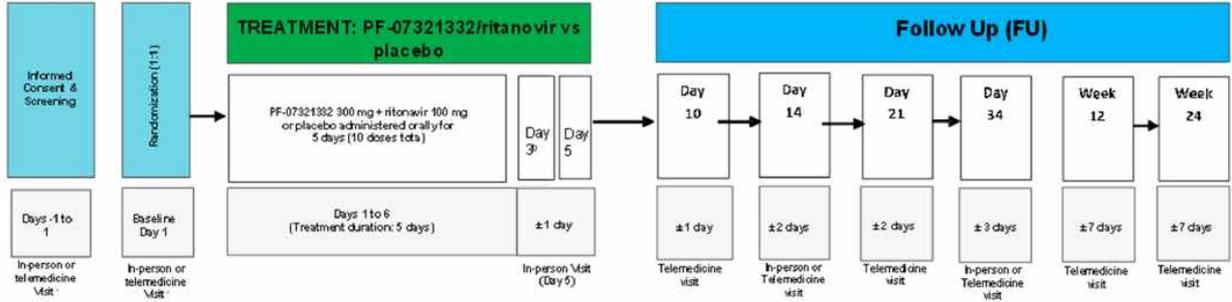
단계	대상환자	주요 평가변수
EPIC-HR [C4671005]		
중증 질환으로의 진행 위험이 높은 COVID-19 감염증이 있는 비입원 유증상 성인 참여자를 대상으로 위약과 비교한 경구 투여 니르마트렐비르/리토나비르를 조사하는 증재적 유효성 및 안전성, 2/3상, 이중눈가림, 위약 대조 시험		
2/3상	백신을 접종하지 않은 고위험군 18세 이상 성인	1. 유효성(입원/사망) 2. 안전성
EPIC-SR [C4671002]		
중증 질병으로의 진행 위험성이 낮은 COVID-19를 앓고 있는 비입원 증후성 성인 참여자를 대상으로 위약과 비교하여 경구 투여된 니르마트렐비르/리토나비르를 연구하기 위한 임상시험용 의약품 유효성 및 안전성, 2/3상, 이중맹검, 위약 대조 시험		
2/3상	중증 질환으로 진행될 위험요소가 없거나 COVID-19에 대해 백신을 접종하였으며(즉, 완전한 일차 백신 접종) 중증 질환으로 진행될 적어도 1개의 위험요소를 지닌 18세 이상의 성인	1. 유효성(증상개선) 2. 안전성
EPIC-PEP [C4671006]		
유증상 COVID-19 감염증이 있는 사람과 가구 내 접촉한 성인에서 유증상 SARS-CoV-2 감염의 예방에 대한 경구 투여 니르마트렐비르/리토나비르 2가지 요법의 유효성 및 안전성을 평가하는 2/3상 무작위 배정, 이중맹검, 이중 위약, 위약 대조 시험		
2/3상	밀접 접촉한(가족) 18세 이상의 성인	1. 유효성(감염자) 2. 안전성
EPIC-Peds [C4671026] - 진행중		
COVID-19 감염증이 있는 비입원 유증상 소아·청소년 참여자를 대상으로 위약과 비교한 경구 투여 니르마트렐비르/리토나비르를 조사하는 증재적 유효성 및 안전성, 2/3상, 이중눈가림, 위약 대조 시험		
2/3상	중증 COVID-19 위험요소가 있는 1개월 초과 ~18세 미만의 소아·청소년	1. 안전성

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 시험개요

- 디자인

- 층화인자: 지역, 코로나19 mAb 투여 여부(투여받았거나 받을 것으로 예상)
- 유효성 평가: 28일 시점, 안전성 추적관찰 기간: 34일 → 장기 추적관찰 12주 및 24주



a. The baseline and screening visits may be a combination of in-person and telemedicine visits.
 b. The Day 3 visit must be conducted in-person for the first 60 participants (sentinel cohort) and thereafter only if a PK sample (not using Tasso) is collected by an HCP or if ECG is required.

- 시험대상자: 무작위배정 시점에 증상발현 5일 이내인 고위험군 환자
- 용법 · 용량
 - 시험군: 니르마트렐비르 300 mg과 리토나비르 100 mg을 5일간 12시간마다(BID) 투여
 니르마트렐비르 투여: (P2) 100 mg × 3T, (P3) 150 mg × 2T
 - 위약군: 대응 위약을 5일간 12시간마다(BID) 투여

<용량설정 근거>

- 반복투여, 임상 1상(1001)의 안전성 및 PK 프로파일 및 비임상 효력자료에 근거함
 - 1001 임상시험 결과를 바탕으로 한 pop-PK에서 니르마트렐비르 300mg과 리토나비르 100mg을 12시간간격으로 반복투여시 비결합 니르마트렐비르의 Ctrough 중앙값은 약 289ng/mL으로 예상됨
 - 이는 *in vitro* 효력시험 중 dNHBE 세포에서 측정된 EC₉₀(90.4ng/mL; 181 nM)보다 약 3배 더 높은 수치임

시험제목	An Interventional Efficacy and Safety, Phase 2/3, Double-Blind, 2-Arm Study to Investigate Orally Administered 니르마트렐비르/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized Symptomatic Adult Participants With COVID-19 Who are at Increased Risk of Progressing to Severe Illness
시험대상자	무작위배정 시점에 증상발현 5일 이내인 고위험군 환자
투여용량	니르마트렐비르/리토나비르(300/100mg) twice daily, 5일
시험기간	2021.07.16.(initiation) ~ 2022.04.26.(completion(LPLV)) Final CSR (data cutoff 2022.04.29.)
시험계획	중증 COVID-19 질환으로의 진행 위험성이 높은 개인을 대상으로 한 경증 내지 중등도 COVID-19치료
참여국가	Argentina, Brazil, Bulgaria, Colombia, Czech Republic, Hungary, India*, Japan, Korea Republic of, Malaysia, Mexico, Poland, Puerto Rico, Russian Federation, South Africa, Spain, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine, US

*India site 중 일부는 GCP noncompliance로 인하여 site 삭제되어 대상자수 변경으로 재분석하여 Final CSR이 1차 보완자료로서 제출됨

2) 시험목적 및 평가변수

	평가항목	시험목적	평가변수
Primary	유효성	중증으로 발전될 수 있는 고위험군 비입원 증상성 COVID-19환자에서 니르마트렐비르/리토나비르의 위약대비 유효성 비교	<ul style="list-style-type: none"> 투약 후 28일까지 모든 원인에 의한 입원 또는 사망이 발생한 대상자비율(mITT)
Secondary	안전성	니르마트렐비르/리토나비르의 위약대비 안전성 및 내약성 평가	<ul style="list-style-type: none"> TEAE 시험약 중단을 야기하는 SAE, AEs
	유효성	니르마트렐비르/리토나비르의 위약대비 유효성 비교	<ul style="list-style-type: none"> 투약 후 28일까지 COVID-19에 의한 입원 또는 사망이 발생한 대상자비율(mITT1)
	유효성	니르마트렐비르/리토나비르의 위약대비 지속기간, 증상의 심각도, 비입원 증상 등의 유효성 비교	<ul style="list-style-type: none"> 증상/징후 관련 평가(개선까지의 시간, 개선율, 모든 증상/징후 개선까지의 시간, 증상/징후 지속기간, 산소포화도 등) 24주까지의 사망률 니르마트렐비르의 약동학 평가 시간경과에 따른 비인두 검체에서 RT-PCR로 평가한 viral titer D28까지의 의료기관 방문 횟수 입원 및 ICU 치료 일수

3) 대상환자

<p><주요 선정기준></p> <ul style="list-style-type: none"> 18세 이상 성인 하나 이상의 질병 진행 위험인자*를 가진 자 <ul style="list-style-type: none"> ① 60세 이상 고령자 ② 비만(BMI≥25) ③ 만성 신장병 ④ 당뇨 ⑤ 만성 폐질환 ⑥ 심혈관계 질환 ⑦ 면역억제 질환 ⑧ 고혈압 ⑨ 겸상적혈구 질환 ⑩ 신경발달 장애 ⑪ 활동성 암 ⑫ 흡연자 및 최소 100회의 흡연 과거력 COVID-19 증상이 나타난 자로서 백신을 접종받지 않은 자 무작위 배정 5일 이내의 실험실 검사(RT-PCR 등)에서 코로나19 확인
<p><주요 제외기준></p> <ul style="list-style-type: none"> 코로나19 감염으로 인해 입원하고 있는 환자 또는 무작위배정 후 48시간 이내에 입원할 가능성이 있는 환자 또는 코로나19 감염 치료를 위한 입원 이력이 있는 자 COVID-19 백신을 투여받았거나 제 34일 방문 전까지 받을 것으로 예상되는 자 검체의 분자 검사로 확인할 때(항원 또는 핵산) 현재 질병 에피소드 이전에 확진된 코로나19 감염이 있는 자 회복기 코로나 혈장을 받았거나 받을 것으로 예상되는 자 만성 또는 활성 B형, C형 간염 감염 등 간질환 병력이 있는 자 투석을 받고 있거나 추정 사구체 여과율(eGFR) 45mL/min/1.73m² 미만인 자

- 임상 시험실 검사에서 AST 또는 ALT $\geq 2.5 \times \text{ULN}$, 총 빌리루빈 $\geq 2.5 \times \text{ULN}$ (길버트 증후군의 경우 $\geq 3 \times \text{ULN}$), 절대 호중구 수 $< 1000/\text{mm}^3$, eGFR $42 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 중 하나 이상의 과거력이 있는 자
- COVID-19 외 동시에 활성 전신 감염이 의심되거나 확진된 자

4) 주요 분석집단

① 주요 분석군

분석군	설명	시험군	위약군	합계
FAS (Full Analysis Set)	무작위 배정된 모든 시험대상자	1,049명	1,064명	2,113명
SAS (Safety Analysis Set)	무작위 배정되고, 임상약을 1회이상 투여받은 모든대상자 (임상약을 투여받지 않은 대상자는 분석군에서 제외)	1,038명	1,053명	2,091명
mITT (modified intent-to-treat)	무작위화되어 임상약을 1회이상 투여받은 대상자 중 mAb 치료를 받지않고 증상발현 3일내 치료를 시작한 자	671명	647명	1,379명
mITT1	무작위화되어 임상약을 1회이상 투여받은 대상자 중 mAb 치료를 받지않고 증상발현 5일내 치료를 시작한 자	977명	989명	1,966명

② 인구학적 특성(FAS)

정보	분류	시험군 N=1,049 (%)	위약 N=1,064 (%)
성별	남성	526 (50.1)	543 (51.0)
	여성	523 (49.9)	521 (49.0)
연령	중앙값	44.00 (18.00, 86.00)	46.00 (18.00, 88.00)
몸무게 (kg)	중앙값	79.50 (42.00, 158.3)	79.50 (42.00, 166.0)
인종	백인	736 (70.2)	760 (71.4)
민족성	비 히스페닉/라틴	615 (58.6)	614 (57.7)
BMI	중앙값	28.12 (16.58, 58.07)	28.26 (16.05, 59.07)
위험인자 개수	0	1 (<0.1)	0
	1	440 (41.9)	409 (38.4)
	2	368 (35.1)	387 (36.4)
	3	162 (15.4)	180 (16.9)
	4	65 (6.2)	65 (6.1)
	>4	13 (1.2)	23 (2.2)
동반질환	심혈관 질환	39 (3.7)	48 (4.5)

	만성신장질환	5 (0.5)	7 (0.7)
	만성폐질환	60 (5.7)	40 (3.8)
	흡연	402 (38.3)	424 (39.8)
	당뇨병	109 (10.4)	119 (11.2)
	고혈압	319 (30.4)	352 (33.1)
	면역저하자	6 (0.6)	7 (0.7)
	암	5 (0.5)	6 (0.6)
혈청학적 상태	양성	523 (49.9)	514 (48.3)
	음성	505 (48.1)	529 (49.7)
바이러스 부하 (log ₁₀ copies/mL)	중앙값	5.52 (0.00, 9.16)	5.39 (0.00, 9.15)

• 동반질환 정보

대부분 Risk factor*를 적어도 1가지 이상 가지고 있었으며, 흡연(39.0%) > 고혈압(31.8%) > 당뇨병(10.8%) > 만성폐질환(4.7%) > 심혈관질환(4.1%) 순서였음.

[참고] *Risk factors

- ① ≥60세
- ② BMI >25
- ③ 현재 흡연자(지난 30일 내에 흡연) 및 평생 최소 100회의 흡연 과거력
- ④ 면역억제 질환이 있는 자(예: 골수 또는 장기 이식 또는 원발성 면역 결핍) 또는 면역 약화 약물의 장기간 사용이 확인되는 자(예: 이전 30일 이내 연속 14일 이상 프레드니솔론 ≥20mg 또는 동량의 코르티코스테로이드 투여, 이전 90일 이내 생물학적제제 또는 면역조절제 또는 암 화학요법 치료 이력이 있는 자, CD4 세포 수 <200mm³ 및 바이러스 부하 400copies/mL 미만인 HIV 감염이 있는 자)
- ⑤ 만성 폐 질환(천식의 경우 매일 처방 요법이 필요한 자)
- ⑥ 고혈압
- ⑦ 하나 이상의 과거력으로 정의되는 심혈관계 질환(CVD): 심근경색증, 뇌졸중, 일과성 허혈 발작(TIA), 심부전(HF), 니트로글리세린 처방이 있는 협심증, 관상동맥우회술(CABG), 경피적 관상동맥 중재술(PCI), 경동맥내막절제술 및 대동맥 혈관우회술
- ⑧ 당뇨병 환자(1형 또는 2형)
- ⑨ 만성 신장애(CKD)(단, eGFR ≥ 45mL/min/1.73 m²로서 경증에 해당)
- ⑩ 겸상적혈구 질환
- ⑪ 신경발달 장애(예: 뇌성마비, 다운 증후군) 또는 의학적 복잡성을 부여하는 기타 상태(예: 유전적 또는 대사 증후군 및 중증 선천성 기형)
- ⑫ 활성 상태 암(국소 피부암 제외)
- ⑬ 의학 관련 기술적 의존성(예: 지속적 양압술(CPAP))

③ 이전치료/동반치료

• 이전치료

- 4명(0.2%) 대상자가 COVID-19치료를 위해 mAb(casirivimab, imdevimab, and regdanvimab)를 치료받음(3명 시험군, 1명 위약군). 40명(1.9%) 시험대상자가 favipiravir 치료받음(시험군 18명(1.6%), 위약군 22명(2.0%))

- 병용치료
 - 40명(1.9%)의 대상자가 mAb 치료(이는 베이스라인의 무작위화 당시 6.2%보다는 낮음)
 - 61명(2.9%) 파비피라비르 favipiravir (시험군 27명, 위약군 34명)
 - 20명(1.0%) 렘데시비르(시험군 3명, 위약군 17명)
 - 185명(8.8%) 코르티코스테로이드(시험군 69명, 위약군 116명)
- 치료기간

5) 유효성 평가결과

□ 1차 유효성 평가변수(mITT)

mITT	시험군	위약군
시험대상자	671명	647명
COVID-19로 인한 입원 또는 모든 원인에 의한 사망	5명(0.75%)	44명(6.80%)
입원	5명(0.75%)	44명(6.80%)
사망	-	9명(1.39%)
위약군 대비 감소(95% CI)	-6.137 (-8.208, -4.066)	
p-value	<0.0001	

- 위약군과 비교하여 1차유효성 평가변수에 대한 상대적 감소율은 **89.1%**임
- COVID-19 연관된 입원대상자에서 사망으로 이어진 대상자는 없었음.
- 28일까지 확인된 사망자는 안전성분석군의 시험군 0명, 위약군 12명(mITT군에서 9명)

• Sensitivity Analyses (mITT2) 입력변수들의 결과변수에 대한 영향 확인

- mAb 치료와 상관없이 5일 이내 임상약 치료를 시작한 mITT2군에서 투약 후 28일까지 COVID-19 연관된 입원 또는 모든 원인에 의한 사망에 대한 발생률은 시험군 10명/1,038명(0.963%), 위약군 66명 /1,053명(6.268%)
- 위약군 대비 시험군의 1차 평가변수에 대한 절대감소율은 -5.389%
- 28일 시점에서 사망은 위약군에서 12명이 발생하였으며, 시험군에서 보고되지 않음

- 하위분석군에서 1차 평가변수 비교

1차 평가변수 (COVID-19로 인한 입원 또는 모든 원인에 의한 사망자 비율)		시험군 (%)	위약군 (%)	차이(%) / p-value
mITT		5/664 (0.753)	44/643 (6.84)	-6.172 / <0.0001
연령	≥65세	1/91	16/91	-16.484 / <0.0001
성별	남성	3/338	31/337	-8.418 / <0.0001
인종	백인	5/484	37/491	-6.592 / <0.0001
	아시아인	0/89	4/83	-4.850 / 0.0404
	기타	0/67	3/58	-5.172 / 0.0753
BMI	≥ 30kg/m ²	2/237	17/219	-7.054 / 0.0003
Viral load	< 7	3/428	21/425	-4.296 / 0.0002
	≥ 7	2/224	20/204	-9.042 / <0.0001
SARS-CoV-2	Negative	5/339	40/338	-10.560 / <0.0001

serology status	Positive	0/327	4/301	-1.337 / 0.0441
Number of comorbidities	2-3	3/134	18/149	-9.83 / 0.0009
흡연	Yes	3/272	13/277	-3.629 / <0.0001
당뇨병	Yes	0/75	7/77	-9.091 / 0.0057
만성폐질환	No	5/633	43/621	-6.212 / <0.0001
고혈압	Yes	4/217	29/224	-11.191 / <0.0001
심혈관질환	Yes	5/644	35/614	-4.996 / <0.0001

- 면역저하자, 만성신장질환, 의학 관련 기술적 의존자, 신경발달 장애, 암 등의 위험인자를 가진 대상자에서는 사례가 발생하지 않아 분석이 수행되지 않음
- 위약대비 시험군에서 1차 유효성 평가변수에 대한 유사한 경향성으로 관찰됨

□ 2차 유효성 평가변수

• (주요) COVID-19로 인한 입원 또는 모든 원인에 의한 사망 (mITT1)

mITT1	시험군	위약군
시험대상자	977명	989명
COVID-19로 인한 입원 또는 모든 원인에 의한 사망	9명(0.921%)	64명(6.471%)
입원	9명(0.921%)	63명(6.370%)
사망	-	12명(1.213%)
위약군 대비 감소(95% CI)	-5.638 (-7.31, -3.97)	
p-value	<0.0001	

- 위약군과 비교하여 주요 2차 유효성 평가변수(mITT1)에 대한 상대적 감소율은 **85.8%**임
- 일부 사이트를 제외한 mITT군의 결과는 시험군 5명/688명(0.727%), 위약군 44명/675명(6.519%)으로 위약군 대비 시험군의 1차 평가변수에 대한 절대감소율은 -5.866%임
- 일부 사이트를 제외한 mITT1군의 결과는 시험군 9명/1,017명(0.885%), 위약군 64명/1,031명(6.208%)으로 위약군 대비 시험군의 1차 평가변수에 대한 절대감소율은 -5.403%임
- 민감도 분석진행 결과, 유효성 분석군 mITT와 일치하는 결과를 보임. mAb투여 여부 및 치료 시작시기(증상발현 3일 이내, 5일 이내)에 상관없이 팩스로비드의 치료적효과를 보임

cf) 분석군간 비교

COVID-19로 인한 입원 또는 모든 원인에 의한 사망자 비율	시험군 (%)	위약군 (%)	차이(%) / p-value
mITT (1차 유효성 평가변수)	5/664 (0.75)	44/643 (6.84)	-6.172 / <0.0001
mITT2 (민감도 분석)	10/1,038 (0.96)	66/1,053 (6.27)	-5.389 / <0.0001
mITT1 (2차 유효성 평가변수)	9/977 (0.92)	64/989 (6.47)	-5.638 / <0.0001
Per-Protocol analysis set	5/646 (0.77)	39/616 (6.33)	-5.622 / <0.0001

- 민감도분석 및 2차 유효성평가변수를 통해 확인된 COVID-19로 인한 입원 또는 모든 원인에 의한 사망에 대한 대상자 비율은 위약군 대비 시험군에서 유의하게 감소되는 것으로 확인되었으며, mAb 치료 여부 및 치료시작기한 (3일 이내, 5일 이내)에 상관없이 분석군 간 유사한 경향으로 관찰됨

• (주요) 28일까지 모든 표적 징후/증상이 지속적으로 완화되는데 소요된 기간 (mITT)

완화	시험군	위약군
N1	666	645

완화 대상자수	507	436
중양값	12.0 (12.0, 13.0)	15.0 (13.0, 16.0)
위약군 대비 HR(95% CI)	1.294 (1.136, 1.476)	
p-value	0.0001	

- 28일까지 모든 표적화된 징후/증상이 완화된 대상자는 시험군 76.2%, 위약군 67.6%
- 표적 증상의 완화까지 소요된 시간의 중양값은 **시험군 12일, 위약군 15일**
- 증상 완화에 소요된 기간에 대한 위험비는 HR=1.294 days(1.136, 1.476; p=0.0001)였음
- 2차 유효성 평가변수에 대한 분석시, mITT군과 mITT1, mITT2군간 유사한 경향으로 확인됨

● 28일까지 모든 표적 징후/증상이 지속적으로 해소되는데 소요된 기간 (mITT)

해소	시험군	위약군
N1	666	645
완화 대상자수	445	388
중양값	16.0 (14.0, 17.0)	18.0 (17.0, 20.0)
위약군 대비 HR(95% CI)	1.219 (1.061, 1.401)	
p-value	0.0053	

- 표적 증상의 해소까지 소요된 시간의 중양값은 시험군 16일, 위약군 18일로 2일의 증상해소기간 차이가 있었음
- 28일까지 모든 표적화된 징후/증상이 해결된 대상자는 시험군 66.817%, 위약군 60.155%
- 중양값은 시험군 16일, 위약군 18일
- 증상 완화에 소요된 기간에 대한 위험비는 HR=1.219 days(1.061, 1.401; p=0.0053)였음

Alleviation	전체	시험군 N=977 (mITT1)				전체	위약군 N=989 (mITT1)			
		Yes		No			Yes		No	
		n	%	n	%		n	%	n	%
근육통	528	460	87.1	68	12.9	506	408	80.6	98	19.4
숨가쁨	277	230	83	47	17.0	290	227	78.3	63	21.7
오한	412	370	89.8	42	10.2	376	309	82.2	67	17.8
기침	539	458	85.0	81	15.0	525	408	77.7	117	22.3
설사	165	142	86.1	23	13.9	143	120	83.9	23	16.1
열감	420	384	91.4	36	8.6	398	327	82.2	71	17.8
두통	494	438	88.7	56	11.3	453	373	82.3	80	17.7
오심	221	191	86.4	30	13.6	220	178	80.9	42	19.1
코흘림	466	419	89.9	47	10.1	440	361	82.0	79	18.0
인후통	373	339	90.9	34	9.1	347	288	83.0	59	17.0
구토	69	59	85.5	10	14.5	70	59	84.3	11	15.7

● 2차 유효성 평가변수 - Day 1과 Day 5에 산소포화도가 95%이상인 대상자 비율(mITT)

- 베이스라인 시점에서 산소포화도 $\geq 95\%$ 시험대상자에서 Day 5에 산소포화도가 감소한 대상자의 비율이 위약군에서 상대적으로 높게 확인되었으나, 시험군과 위약군간의 유의미한 차이는 없었음
 - 시험군에서 기계적 환기를 받은 대상자는 없었으며, 위약군에서 4명의 환자가 기계적 환기를 받음
- cf) FAS군(시험군 1,049명/위약군 1,064명, 총 2,113명)을 기준으로 하여, 위약군에서 53명의 대상자가 COVID-19 치료를 위해 산소치료를 받았으며, 4명의 대상자가 기계적환기를 받음. 시험군에서 10명의 대상자가 산소치료를 받았으며, 기계적 환기를 받은 대상자는 없음

Resolution	전체	시험군 N=977				전체	위약군 N=989			
		Yes		No			Yes		No	
		n	%	n	%		n	%	n	%
근육통	528	410	77.7	118	22.3	506	361	71.3	145	28.7
숨가쁨	277	215	77.6	62	22.4	290	198	68.3	92	31.7
오한	412	360	87.4	52	12.6	376	290	77.1	86	22.9
기침	539	415	77.0	124	23.0	525	348	66.3	177	33.7
설사	165	138	83.6	27	16.4	143	111	77.6	32	22.4
열감	420	374	89.0	46	11.0	398	308	77.4	90	22.6
두통	494	405	82.0	89	18.0	453	334	73.7	119	26.3
오심	221	184	83.3	37	16.7	220	163	74.1	57	25.9
코흐림	466	383	82.2	83	17.8	440	325	73.9	115	26.1
인후통	373	316	84.7	57	15.3	347	266	76.7	81	23.3
구토	69	59	85.5	10	14.5	70	59	84.3	11	15.7

<기타 2차 유효성 평가변수>

• COVID-19로 인한 입원환자 중 입원/ICU 입원일수(mITT)

(day/입상참여자)	시험군 (n=671)	위약군 (n=647)
입원 방문 기간		
평균(SD)	0.088(1.049)	0.844(4.535)
중앙값(Range)	0.000(0.0, 16.0)	0.000(0.0, 63.0)
ICU 입원 방문 기간		
평균(SD)	0.000(0.000)	0.179(2.389)
중앙값(Range)	0.000(0.0, 0.0)	0.000(0.0, 55.0)

- 병원입원일수: 시험군 0.088일 vs 위약군 0.844일

- 시험군에서 ICU에 입원한 대상자는 없었으며, 위약군에서 평균 0.179일 ICU에 입원하였음

• 28일까지 중증의 COVID-19 징후/증상을 보인 대상자 비율(mITT)

- 베이스라인에서 위약군에서 중증 징후/증상을 가진 시험대상자의 비율이 낮았으며, 28일까지 확인된 중증의 징후/증상을 가진 시험대상자의 비율은 시험군에서 수치적으로 낮았으나 유의미한 차이는 없었음(18.168% vs 20.775%, p=0.3473)

• 베이스라인 대비 5일차의 바이러스 부하 변화량(mITT)

Virus load [log ₁₀ copies/mL]	시험군 (n=671)	위약군 (n=647)
베이스라인	6.029 (n=531)	5.942 (n=525)
Day 5, 바이러스 변화량(SE)	-3.362(0.099)	-2.478(0.100)

위약대비 감소량(95% CI)	-0.884 (-1.090, -0.677)
p-value	<.0001

- 바이러스 부하를 측정된 기간 Day 3, 5, 10, 14 중 5일차의 바이러스 부하감소가 가장 크게 감소되는 것으로 관찰됨
- mITT군에서 측정된 모든 기간 (Day 3, 5, 10, 14)동안 시험군이 위약군에 비해 virus 부하가 상대적으로 더 감소되었으며, Day14를 제외한 모든 기간동안 해당 수치차이는 유효하게 확인됨. mITT1군에서도 유사한 경향으로 확인되었음
- * Day 3(-0.577), Day 5(-0.884), Day 10(-0.465), Day 14(-0.162)
- 베이스라인 혈청학적 상태가 음성인 경우, 베이스라인의 바이러스 부하가 높은 경우 바이러스 부하 감소가 분명하게 관찰됨
- mITT군과 mITT1군의 경향은 유사하게 관찰됨

• 2차 유효성 평가변수 - COVID-19와 연관된 의료기관 방문

- mITT군, 시험군 10명(1.490%)/22건, 위약군 52명(8.037%)/81건의 대상자가 COVID-19와 연관되어 병원을 방문하였음

• 2차 유효성 평가변수 - 24주까지 확인된 모든 원인에 의한 사망

- mITT군(시험군 671명, 위약군 647명), 24주까지 위약군에서 11명이 사망
- 9명이 유효성 평가기간(D28)안에 사망하였고, 2명(D67, D96)이 장기 추적관찰기간 동안 사망함

• 표적 COVID-19 징후 및 증상별 지속기간

mITT (증상별 소요시간)	완화 (Alleviation)		해결 (Resolution)	
	시험군 (n=671)	위약군 (n=647)	시험군 (n=671)	위약군 (n=647)
근육통 또는 전신통증	528	526	528	526
완화/해결된 대상자	460(87.1)	408(80.6)	410(77.7)	361(71.3)
중앙값(95% CI)	6(5.0, 7.0)	7(6.0, 8.0)	9(8.0, 11.0)	12(11.0, 13.0)
숨가쁨	277	290	277	290
완화/해결된 대상자	230(83.0)	227(78.3)	215(77.6)	198(68.3)
중앙값(95% CI)	6(5.0, 7.0)	8(6.0, 9.0)	8(7.0, 9.0)	11(10.0, 14.0)
오한	412	376	412	376
완화/해결된 대상자	370(89.8)	309(82.2)	360(87.4)	290(77.1)
중앙값(95% CI)	3(3.0, 4.0)	5(4.0, 5.0)	5(4.0, 5.0)	7(6.0, 8.0)
기침	539	525	539	525
완화/해결된 대상자	458(85.0)	408(77.7)	415(77.0)	348(66.3)
중앙값(95% CI)	8(8.0, 9.0)	10(9.0, 11.0)	13(12.0, 13.0)	15(14.0, 16.0)
설사	165	143	165	143
완화/해결된 대상자	142(86.1)	120(83.9)	138(83.6)	111(77.6)
중앙값(95% CI)	4(3.0, 6.0)	4(3.0, 6.0)	6(5.0, 8.0)	6(4.0, 9.0)

열감	420	398	420	398
완화/해결된 대상자	384(91.4)	327(82.2)	374(89.0)	308(77.4)
중앙값(95% CI)	3(3.0, 4.0)	5(4.0, 5.0)	5(4.0, 5.0)	7(6.0, 8.0)
두통	494	453	494	453
완화/해결된 대상자	438(88.7)	373(82.3)	405(82.0)	334(73.7)
중앙값(95% CI)	5(4.0, 5.0)	7(6.0, 8.0)	8(8.0, 9.0)	11(9.0, 12.0)
오심	221	220	221	220
완화/해결된 대상자	191(86.4)	178(80.9)	184(83.3)	163(74.1)
중앙값(95% CI)	4(3.0, 5.0)	5(4.0, 7.0)	5(4.0, 7.0)	7(6.0, 10.0)
코홀림	466	440	466	440
완화/해결된 대상자	419(89.9)	361(82.0)	383(82.2)	325(73.9)
중앙값(95% CI)	6(5.0, 7.0)	7(7.0, 8.0)	9(9.0, 10.0)	10(9.0, 11.0)
인후통	373	347	373	347
완화/해결된 대상자	339(90.9)	288(83.0)	316(84.7)	266(76.7)
중앙값(95% CI)	5(4.0, 5.0)	6(5.0, 7.0)	7(6.0, 7.0)	9(8.0, 10.0)
구토	69	70	69	70
완화/해결된 대상자	59(85.5)	59(84.3)	59(85.5)	59(84.3)
중앙값(95% CI)	3(2.0, 4.0)	3(2.0, 5.0)	3(2.0, 5.0)	3(2.0, 5.0)

6) 안전성 평가결과

① 이상반응 요약

- 모든 인과관계에 의한 TEAE는 대부분 경증에서 중등증이었음(Grade 1-2)
- 전체 이상사례는 시험군 445건/228명(22.0%)이며, 위약군 512건/256명(24.3%)이며, Grade 3-4사례는 시험군 42명(4.0%), 위약군 90명(8.5%)로 위약군과 시험군이 유의미한 차이가 없음
- Grade 3-4의 시험대상자 및 모든 인과관계에 의한 SAE 사례는 시험군에서 상대적으로 낮은 빈도로 확인됨
- 사망(Grade 5) 대상자는 위약군에서만 발생하였으며, 안전성 추적기간(34일)동안 위약군에서 13명(1.2%) 확인됨
- AE로 인해 임상시험을 중단한 경우는 시험군 0명, 위약군 13명
- AE로 인해 임상시험약 투여가 중단(임상시험지속)된 대상자는 시험군 23명(2.1%), 위약군 47명(4.2%)였으며, 임상시험약 일시중단 사례는 각각 4명(0.4%)이었음

② TEAE

이상사례(TEAE) n, (%)	시험군 (n=1038)	위약군 (n=1053)
전체 TEAE 대상자 수	228(22.0%)	256(24.3%)
전체 TEAE 건 수	445	512
Grade 1	118(11.4%)	82(7.8%)
Grade 2	68(6.6%)	71(6.7%)
Grade 3	33(3.2%)	73(6.9%)
Grade 4	9(0.9%)	17(1.6%)
Grade 5	0	13(1.2%)
임상약 투여를 중단시킨 TEAE 건 수	21(2.0%)	45(4.3%)

- 가장 빈번하게 보고된 이상사례($\geq 1\%$)는 미각이상(4.6%), 설사(3.0%), 피브리 D dimer증가(2.1%), ALT 증가(1.6%), 오심(1.4%), 크레아티닌 신장청소율 감소(1.3%), 두통(1.2%), 구토(1.2%), AST 증가(1.0%), C-반응성 단백질 증가(1.0%)
- 위약군보다 빈번하게 발생한 이상사례는 미각이상, 설사, 구토였으며, 대부분 Grade 1-2 사례로 임상에서 관찰된 이상반응의 중대성은 낮음
- 시험약 투여후 발생한 이상사례(TEAE)는 시험군과 위약군에서 비슷한 수의 대상자가 발생됨(시험군 228명(22.0%), 위약군 256명(24.3%))

③ 약물과 연관된 시험약 투여 후 발생한 이상사례(약물이상반응)

이상사례(TEAE) n, (%)	시험군 (n=1038)	위약군 (n=1053)
전체 약물이상반응 대상자 수	67(6.5%)	39(3.7%)
전체 약물이상반응 건 수	102	49
Grade 1-2	62(6.0%)	34(3.2%)
Grade 3	5(0.5%)	4(0.4%)
Grade 4	0	1(<0.1%)
Grade 5	0	0
약물이상반응으로 인해 시험약을 중단한 대상자 수	9(0.9%)	7(0.7%)
임상약 투여를 중단시킨 TEAE 건 수	21(2.0%)	45(4.3%)

- 약물과 연관된 이상반응은 시험군 102건/67명(6.5%), 위약군 49건/39명(3.7%)로 이상사례는 시험군에서 높은 비율로 확인되었으나 Grade 3-4사례 발현비율은 유사함(0.5%)
- 가장 빈번하게 발생한 약물관련 이상사례는 미각이상으로 시험군에서 36명(3.5%), 설사 11명(1.1%)으로 보고됨. 두 PT는 대부분 심각하지 않았고 Grade 1-2사례가 대부분이었으며, 미각이상 1사례(G3)가 포함됨.
- Grade 3 사례는 시험군에서 5명(ALT증가 2건, 두근거림, AST증가, 미각이상, 황반성발진 각 1건씩), 위약군에서 4명(오심 2건, 간효소증가, 발진 1건씩)
- Grade 4 사례는 위약군에서 1명(혈당증가)으로, 안전성 분석기간동안 회복됨
- 임상약 투여를 중단시킨 약물이상반응은 시험군 9명(0.9%), 위약군 7명(0.7%)이며, Grade 3이상 사례는 시험군 2건(두근거림, 황반성발진), 위약군 4건(오심 2, 발진 1, 혈당증가(G4))으로 보고되었으며 모두 회복됨
- 일시적 약물중단을 야기한 AE는 시험군 2명, 위약군 3명이었음
- 약물과 연관된 SAE는 시험군에서 1명으로 두근거림, 흉부불편감, 호흡곤란이 보고됨. 리토나비르에 연관된 것으로 예측. 시험약 투여를 중단하였으며 이후 증상 해결
- 사망을 유발시킨 약물관련 이상사례는 없음

④ AE로 인한 약물투여 또는 임상시험 중단

- 시험군 21명(2.0%), 위약군 45명(4.3%)의 시험대상자가 AE로 인해 약물투여를 중단함.
- 시험군에서 다빈도로 확인된 중단 AE사례($\geq 0.2\%$)는 오심 5명(0.5%), 구토 4명(0.4%), 크레아티닌 신장청소율 감소 2명(0.2%), 사구체 여과율감소 2명(0.2%), 백혈구수 감소 2명(0.2%), 미각이상 2명(0.2%)였으며,

- 이 중 위약군에 비해 높은 빈도로 확인된 AE는 구토, 백혈구수 감소, 미각이상이었음.

⑤ 심각한 이상반응(SAE)

- SAE는 34일까지 집계되었으며, 시험군 18명(1.7%), 위약군 71명(6.7%)로 확인됨
- 시험군에서 COVID-19 폐렴 7명(0.7%), COVID-19 2명(0.2%)이 빈번하게 보고되었으나, 위약군에 비해 낮은 빈도로 확인됨
- 약물과 연관된 SAE는 시험군에서 1명으로 두근거림, 흉부불편감, 호흡곤란이 보고됨. 보고된 증상들은 투여 2일차에 보고되어 5일차에 종료되었음(21.08.28-21.08.31.)

⑥ 사망

- 안전성 관찰기간(34일) 동안 위약군에서 사망자 13명 발생(시험약과 연관된 사망사례 없었음)
- 28일 이내 12명 발생하였으며, 34일 이내 1명((3일차 입원-32일차에 사망)
- 장기 추적관찰기간 동안 위약군에서 2명(Day67, Day96) 사망함

⑦ 특별관심이상사례(AESI)

특별관심이상사례(AESI) n, (%)	시험군 (n=1038)	위약군 (n=1053)
혈류역학 이상사례 (Hemodynamic events)	7(0.7%)	11(1.0%)
염증 이상사례 (Inflammatory events)	42(4.0%)	45(4.3%)
갑상선관련 이상사례 (Thyroid-related events)	6(0.6%)	7(0.7%)

- 특별관심이상사례중 시험군에서 발생된 AESI사례는 위약군과 유사하게 확인됨

● 임상실험실평가

- 임상화학 실험실 평가결과에서 시험군과 위약군 사이에 임상적으로 유의미한 차이가 확인되지 않았으며, 34일시점까지 베이스라인의 비이상 상태유무와 상관 없이 전체적인 비이상사례 발생율은 유사함

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

● [C4671002]

1) 시험개요

- 디자인
 - 층화인자: 지역, 백신 접종 상태 및 COVID-19 증상 시작(≤3일, >3일-5일)
 - 유효성 평가: 28일 시점, 안전성 추적관찰 기간: 34일 → 장기 추적관찰 최대 24주(1005임상시험과 동일)
- 시험대상자: 중증 COVID-19로 진행될 위험요소가 없는 백신미접종 환자거나 COVID-19에 대해 백신을 접종하였으며 중증 COVID-19로 진행될 적어도 1개의 위험요소를 지닌 환자
- 용법 · 용량
 - 시험군: 니르마트렐비르 300 mg과 리토나비르 100 mg을 5일간 12시간마다(BID) 투여

니르마트렐비르 투여: (P2) 100 mg × 3T, (P3) 150 mg × 2T

- 위약군: 대응 위약을 5일간 12시간마다(BID) 투여
- 중간분석 Interim CSR data cutoff 2021.12.19. (조기종료)
- 최종분석 CSR data cutoff 2022.8.11.

2) 시험목적 및 평가변수

	평가항목	시험목적	평가변수
Primary	유효성	중증으로 발전될 수 있는 저위험군 비입원 증상성 COVID-19환자에서 니르마트렐비르/리토나비르의 위약대비 유효성 비교	<ul style="list-style-type: none"> · 투약 후 28일까지 모든 표적 COVID-19 증상/징후 완화하는데 걸리는 시간(mITT1)
Secondary	안전성	니르마트렐비르/리토나비르의 위약대비 안전성 및 내약성 평가	<ul style="list-style-type: none"> · TEAE · 시험약 중단을 야기하는 SAE, AEs
	유효성	니르마트렐비르/리토나비르의 위약대비 유효성 비교	<p>(주요)</p> <ul style="list-style-type: none"> · 투약 후 28일까지 COVID-19에 의한 입원 또는 사망이 발생한 대상자비율(mITT1) · 24주까지의 사망률 · D28까지의 의료기관 방문 횟수 · 입원 및 ICU 치료 일수 · 증상/징후 관련 평가(중증 징후/증상, 개선까지의 시간, COVID-19 증상/징후 지속시간, 증상악화, 산소포화도 등) · 니르마트렐비르의 약동학 평가 · 시간경과에 따른 비인두 검체에서 RT-PCR로 평가한 viral titer

3) 대상환자

- 주요 선정/제외기준
- 무작위배정 전 5일 이내 수집된 RT-PCR결과, 5일 이내 COVID-10 징후/증상이 시작된 대상자
- SARS-CoV-2 백신을 투여받거나 투여받을 것으로 예상되는 자 (34일 방문 사이에 추가접종 허용X)

4) 주요 분석집단

① 주요 분석군

분석군	설명	시험군	위약군	합계
FAS (Full Analysis Set)	무작위 배정된 모든 시험대상자	658명	638명	1,296명
SAS (Safety Analysis Set)	무작위 배정되고, 임상약을 1회이상 투여받은 모든대상자 (임상약을 투여받지 않은 대상자는 분석군에서 제외)	645명	634명	1,288명
mITT	무작위화되어 임상약을 1회이상 투	470명	459명	929명

(modified intent-to-treat)	여받은 대상자 증상발현 3일이내 치료를 시작한 자 중 베이스라인 이후 28일 이내 적어도 1회이상 방문한 자			
mITT1	무작위화되어 임상약을 1회이상 투여받은 대상자	654명	634명	1,288명
Per-Protocol	중요한 계획서 이탈없는 모든 mITT 군 시험대상자	617명	601명	1,218명

② 인구학적 특성(mITT1)

- 대부분의 인구학적 특성은 위약군과 시험군이 유사함. 절반이상이 여성(54.0%)으로, 대부분 백인(78.4%), 히스패닉/라틴계 (41.4%), 중앙값 연령은 41세로 무작위배정일을 기준으로 만 60세 이상인 대상자는 10.2%였음
- 참여자의 56.9%가 COVID-19 백신을 접종받았으며, 74.2%가 혈청학적 SARS-CoV-2 양성(virus에 노출된 전적이 있는)이었음
- 평균 베이스라인 바이러스 부하는 위약군(4.73 Log₁₀copies/mL) > 시험군(5.06 Log₁₀copies/mL)이었음(참여자 중 66.2%가 ≤4, 30.0%가 ≥7)
- 베이스라인의 표적 징후.증상의 중증도는 대부분 중등증(47.7%)였으며, 중증은 18.9%였음
- 고위험 대상자는 49.0%, 표준위험 대상자는 50.2%임
- 중대한 계획서 위반은 위약군과 시험군에서 유사한 경향으로 확인되었으며, 잘못된 계층화 무작위화(14.5%), 일일복용량일지 미완료(11.9%), 임상약투여시간 >±4시간(2.9%), 34일전 SARS-CoV-2 백신접종(2.3%) 등이었음
- 대부분의 참여자(96.6%)가 최소 5일동안 임상시험약을 투여받았음

• 동반질환 정보

- 참여자 중 40%는 위험요소가 없었으며, 가장 일반적인 동반이환은 흡연(13.2%), 고혈압(12.4%), 당뇨(5.1%) 순서였음

③ 이전치료/동반치료

• 병용치료

- 가장 빈번하게 보고된 병용치료는 paracetamol이었으며, 시험군 128명(19.6%), 위약군 177명(27.9%)였음

• 치료기간

- 시험대상자 84.5%가 임상약 투약을 완료함

5) 유효성 평가결과

- 1차 유효성 평가변수(mITT1)

- 시험대상자: 시험군 654명, 위약군 634명(총 1,288명)

COVID-19 증상 완화	시험군	위약군
N1	654	634
중앙값	12.0 (11.0, 13.0)	13.0 (12.0, 14.0)
평균값	13.818	14.130
p-value	0.6027	

- 증상/징후가 완화되는데 소요되는 시간(중앙값)은 시험군 12일, 위약군 13일로 1일의 시간차이를 보였으나, 통계적으로 유의미하지 않음
- 1차 유효성 평가목표 미달성

- 주요 2차 유효성 평가변수(mITT1)

- COVID-19에 의한 입원 또는 모든 원인에 의한 사망에 대한 평가시 시험군에서 입원 5명(0.765%), 위약군에서 입원 10명(1.577), 사망 1명(0.158)으로 상대적인 감소율은 51.2%였으나, 임상적으로 유의미하지 않음. 2차 주요 유효성 평가목적 달성하지 못함
- (하위분석, 백신접종유무) 백신을 접종하지 않은 경우보다 백신을 완료한 경우 상대적인 감소율이 더 높았으나, 임상적으로 유의미한 결과는 아님
- (하위분석, 위험도) 고위험군과 표준위험 대상자로 분류하여 하위분석한 경우 상대적 위험감소율은 고위험군(57.6%), 표준위험(35.9%)로 이 약이 고위험군에서 상대적으로 높은 유효성을 보임이 확인되며, 고위험 요인이 없는 대상자에서 이 약의 사용은 적합하지 않음

6) 안전성 평가결과

① 이상반응 요약

- 34일 시점을 기준으로 평가된 안전성평가결과,
- 모든 인과관계의 TEAE가 보고된 시험군 (25.8%), 위약군(24.1%)였으며, 대부분의 중증도는 경증 내지 중등증이었음
- 위약군보다 빈번하게 보고된 TEAE사례(≥2%)는, 미각이상, 설사, 오심, AST증가로 보고됨
- 모든 인과관계의 중증(G3) 또는 잠재적 생명위험(G4)에 해당하는 비율은 시험군 3.1%, 위약군 3.7%으로 발생빈도가 유사함.
- 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 미각이상(6.7% vs 0.5%), 설사(4.0% vs 3.0%), 소화불량(1.2% vs 0.3%), 오심(3.1% vs 2.7%), ALT 증가(2.1% vs 1.3%), AST 증가(1.4% vs 0.6%)순이었음
- 사망사례는 위약군에서 1명(COVID-19 폐렴)보고됨
- 임상약 투여중단을 발생시킨 이상사례는 시험군 16명(2.4%), 위약군 5명(0.8%)로 시험군에서 비교적 높은 빈도로 확인되었음.
- 임상약 용량감소 또는 일시적투여중단을 발생시킨 이상사례는 시험군 1명, 위약군 2명임
- 중대한 이상사례(SAE) 시험군(1.2%), 위약군(1.9%)간에 유사하였으며, 시험군에서 가장 빈번하게 보고된 SAE는 COVID-19 폐렴과 폐렴이었음

② TEAE

- 위약군에 비해 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 미각이상(6.7% vs 0.5%), 설사(4.0% vs 3.0%), 소화불량(1.2% vs 0.3%), 오심(3.1% vs 2.7%), ALT 증가(2.1% vs 1.3%), AST 증가(1.4% vs 0.6%)이었음

③ 약물과 연관된 시험약 투여 후 발생한 약물이상반응

- 약물이상반응은 시험약군에서 위약군보다 빈번하게 보고됨 (시험군 12.7% vs. 위약군 4.9%)
- 위약군보다 빈번하게 보고된 약물이상반응은 미각이상(5.85% vs. 0.2%), 설사(2.1% vs. 1.3%), 오심(1.2% vs. 1.6%)임
- 약물과 연관된 심각한 이상사례는 없었으며, 중증/잠재적 생명위험의 중등도(G3/G4)를 보인 이상사례는 두 군에서 유사하였음. 약물과 연관된 G3/G4사례는 시험군 3명(G4 ALT증가, G3 미각이상, 전실신), 위약군 2명(G3 구토, 혈중 크레아티닌 증가)임
- 임상시험중단을 발생시킨 이상사례는 위약군에서 1명으로 COVID-19 폐렴(G5)이었으며, 해당 사례는

사망으로 이어짐

- 용량감소 또는 일시적 투여중단을 일으킨 이상반응은 위약군에서 1명(0.2%)보고
- 위험요인인자에 따른 이상반응에 대한 유의미한 차이는 확인되지 않음

④ AE로 인한 약물투여 또는 임상시험 중단

- 임상약 투여중단을 발생시킨 이상사례는 시험군 11명(1.7%), 위약군 2명(0.3%)로 시험군에서 비교적 높은 빈도로 확인되었으나 대부분 대부분은 G1-G2 사례였음

⑤ 심각한 이상반응(SAE)

- 시험군 8명(1.2%), 위약군 12명(1.9%)에서 SAE사례가 보고되었으며, 2명이상 빈번하게 보고된 사례는 COVID-19 폐렴(3명(0.5%) vs 8명(1.3%))이었음
- 약물과 연관된 심각한 이상사례 없었음

⑥ 사망

- 위약군 SAE (COVID-19 폐렴) 대상자에서 1명의 사망사례가 보고되었으며, 시험군 사례는 없었음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

• [C4671006]

1) 시험개요

- 디자인
 - 유효성 평가: 14일 시점, 안전성 추적관찰 기간: 38일 → 총 시험기간 최대 42일
- 시험대상자: SARS-CoV-2 신속 항원 검사 결과가 음성이며, 최근 SARS-CoV-2 검사 결과가 양성으로 나온 유증상자의 무증상 가정 내 접촉자(동일 거주)
- 용법 · 용량
 - 시험군: 니르마트렐비르 300 mg과 리토나비르 100 mg을 5일 또는 10일간 12시간마다(BID) 투여
 - 위약군: 대응 위약을 10일간 12시간마다(BID) 투여
- 시험완료(LPLV) 2022.04.12.

2) 시험목적 및 평가변수

	평가항목	시험목적	평가변수
Primary	유효성	니르마트렐비르/리토나비르 5일 및 10일 치료의 위약대비 유효성 비교	· 가정접촉을 통해 바이러스에 노출된 성인에서 시험약 치료 5일/10일에 의한 SARS-CoV-2감염에 대한 14일 시점의 SARS-CoV-2감염자 비율(mITT)
Secondary	안전성	니르마트렐비르/리토나비르의 위약대비 안전성 및 내약성 평가	· TEAE · 시험약 중단을 야기하는 SAE, AEs
	유효성	니르마트렐비르/리토나비르 5일 및 10일 치료의 위약대비 유효성 비교	(주요) · (5일/10일) 투약 후 28일까지 COVID-19에 의한 입원 또는 사망이 발생한 대상자비율(mITT2) · (5일/10일) 투약 5일후 SARS-CoV-2 바이러스 RNA농도(mITT1)

3) 대상환자

- 주요 선정/제외기준
- 스크리닝 방문당시 18세 이상
- SARS-CoV-2 신속 항원 검사 결과가 음성이며, 최근 SARS-CoV-2 검사 결과가 양성으로 나온 유증상자의 무증상 가정 내 접촉자(동일 거주)
- 스크리닝 6개월 이내 백신을 투여받거나, 시험 시작 후 38일까지 백신·치료제 투여자/투여예상자 제외

4) 주요 분석집단

① 주요 분석군

분석군	설명	시험군	시험군	위약군	합계
		5일차	10일차		
FAS (Full Analysis Set)	무작위 배정된 모든 시험대상자	821명	802명	790명	1,892명
SAS (Safety Analysis Set)	무작위 배정되고, 임상약을 1회이상 투여받은 모든대상자 (임상약을 투여받지 않은 대상자는 분석군에서 제외)	912명	911명	898명	2,721명
mITT (modified intent-to-treat)	베이스라인에서 RT-PCR 음성으로, 무작위화되어 임상약을 1회이상 투여받은 대상자 주요 유효성분석군	844명	830명	840명	2,514명
mITT1	베이스라인에서 RT-PCR 양성으로, 무작위화되어 임상약을 1회이상 투여받은 대상자	38명	48명	29명	115명
mITT2	베이스라인에서 RT-PCR 음성으로, 무작위화되어 임상약을 1회이상 투여받은, 중증 COVID-19 위험성이 있는 대상자	644명	623명	624명	1,891명
mITT3	베이스라인에서 RT-PCR 결과(양성,음성,missing)를 포함한, 무작위화되어 임상약을 1회이상 투여받은 대상자	913명	911명	897명	2,721명
Per-Protocol	중요한 계획서 이탈없는 모든 mITT군 시험대상자 (PP제외 기준은 눈가림이 깨지기	724명	723명	720명	2,167명

② 인구학적 특성

- 위약군과 시험군의 인구학적 특성은 유사함
- 시험대상자의 평균연령은 43.06세로, 여성 53.2%로 대부분의 참여자(87.0%)는 COVID-19백신을 투여받지 않거나 정보 없음
- 베이스라인에서 대부분의 참여자(94.7%)는 SARS-CoV-2 음성(RT-PCR)이었으며, 혈청학적 항체 양성자

90.7%였음. 중증 COVID-19 위험요소 1개 이상 가진 대상자는 72.6%임

5) 유효성 평가결과

• 1차 유효성 평가변수

- 제 14일까지 SARS-CoV-2 감염확진률(RT-PCR, RAT)을 확인한 결과, 5일 치료시 2.6%(22명), 2.4%(20명)으로 위약군 3.9%(33명)보다 낮음. 위약대비 위험감소율은 각각 29.8%, 35.5%로 5일차와 10일차의 위약대비 시험군의 유효성차이는 유사하였음
- 1차 유효성 평가변수(14일 시점의 감염자비율)에 대한 위약대비 시험군의 유효성평가는 임상통계학적으로 유효성을 달성하지 못하였음
- 시험약 투여가 가정 내 밀접접촉자에 대한 증상성 SARS-CoV-2 감염에 대한 효과를 나타내지 않음

• 주요 2차 유효성 평가변수

- 베이스라인 RT-PCR 음성이고 중증 COVID-19 위험성이 높은 환자(mITT2)에서 14일까지 증상성 SARS-CoV-2 감염 대상자 비율은 시험군 5일에 2.9%(18명), 10일에 2.6%(16명), 위약군에서 3.5%(21명)이었으며, 위약대비 확진위험 감소율은 각각 12.0%, 19.1%였음
- 시험약 투여가 가정 내 밀접접촉자(위험요소를 가진 대상자)에서 증상성 SARS-CoV-2 감염에 대한 효과를 나타내지 않음. 2차 유효성평가 조건도 충족되지 않음

6) 안전성 평가결과

① 이상반응 요약

- 모든 인과관계에 의한 TEAE는 대부분 경증에서 중등증(Grade 1-2)이었으며, 모든 인과관계에 의한 TEAE는 위약군과 시험군에서 비슷한 빈도로 보고됨
- Grade 3-4의 시험대상자(중증 및 잠재적으로 생명이 위협되는 AE) 및 모든 인과관계에 의한 SAE 사례는 위약군과 유사하거나 상대적으로 낮은 빈도로 확인됨
- 사망(Grade 5) 대상자는 발생하지 않음
- AE로 인해 임상시험을 중단한 경우는 두 군에서 모두 보고되지 않았음
- AE로 인해 임상시험약 투여가 중단된 대상자는 5일차 시험군 10명(1.1%), 10일차 시험군 11명(1.2%), 위약군 14명(1.6%)으로 확인됨

② TEAE

- 대부분 경증-중등증 사례로 5일차 시험군에서 가장 빈번하게 보고된 이상사례($\geq 1\%$)는 미각이상 5.9%, 설사 2.5%, 상기도 감염 2.2%, 피브리노겐 증가 2.0%, 오심 1.8%, 두통 1.6%, 비인두염 1.4%, 혈액 크레아닌 포스포카이네이즈 증가 1.3%, 기침 1.1%임
- 10일차 시험군은 5일차 시험군과 유사한 빈도로 이상사례가 보고되었으며, 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 미각이상 6.8%, 혈액 크레아닌 포스포카이네이즈 증가 1.6%였음
- 5일차 시험군에서 위약군보다 빈번하게 발생한 이상사례($\geq 1\%$)는 설사, 피브리노겐 증가, 미각이상으로 대부분 Grade 1-2 사례임

③ 약물과 연관된 시험약 투여 후 발생한 약물이상반응

- 약물과 연관된 TEAE는 시험군에서 이상사례가 상대적으로 빈번하게 보고됨
- 가장 빈번하게 발생한 약물관련 이상사례는 미각이상으로 5일차 시험군에서 5.9%(10일차 시험군에서 6.8%, 위약군에서 0.7%), 오심 1.3%, 설사 1.2%으로 보고됨. 대부분 심각하지 않았고 Grade 1-2사례가 대부분이었으며, 약물과 연관된 SAE로 분류된 사례는 없었음

- 약물과 연관된 Grade 3-4사례는 5일차 시험군에서 3명(0.3%), 10일차 시험군 4명(0.4%), 위약군 1명(0.1%)으로 보고됨.
- 5일차 시험군 3명 모두 G3으로 오심·미각이상 1명, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 지연 1명, 혈액 칼슘 감소 1명임
- 10일차 시험군 4명(G3 2명, G4 2명)은 G3사례는 오심·미각이상 1명, 혈액 피브리노겐 감소 1명, G4 사례는 AST증가·혈액 크레아틴 포스포카이네이즈 증가 1명, ALT증가 1명이었음(약물과 연관된 이상 사례의 중증도 분류는 Table 14.3.1.3.5 p287 참고)
- 사망 또는 임상시험을 중단시킨 약물관련 이상사례는 없음

④ 심각한 이상반응(SAE)

- 5일차 시험군에서 3명(0.3%, 급성 담낭염, COVID-19 폐렴, 도로 교통사고·경골골절), 10일차 시험군에서 1명(COVID-19 폐렴), 위약군에서 3명(0.3%, COVID-19폐렴, 중독, 크레아티닌 신장 청소율 감소)보고됨
- SAE사례 중 G4등급은 없었으며, G3은 10일차 시험군의 COVID-19 폐렴 1사례였음
- 임상약과 연관된 SAE는 모든 시험군 및 위약군에서 보고되지 않음

⑤ 사망

- 안전성 관찰기간(36일) 동안 사망사례 없음(COVID-19와 연관된 입원사례는 위약군에서 1명 보고됨, mITT2)

● [C4671026]

- 청소년(≥12세)을 대상으로 임상약의 안전성 확인결과가 일부 제출됨
- 최소 2주의 시험참여를 완료한 3명의 시험대상자 중 1명의 17세 여아에서 2건의 이상사례가 보고되었으며, 약물이상반응 설사 1건, TEAE 기침 1건 보고되었음
- 중증도에 관한 정보 미제출

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 별도로 제출된 긴급사용승인 이후 최신 업데이트된 시판후 안전성자료가 제출됨
- (2023년 5월 31일 기준) 글로벌 37,594건의 이상사례가 보고되었으며, 약 90%의 사례가 심각하지 않은 사례임. 이중 국내 사례는 782건(2.1%)
- 빈번하게 보고된 이상사례는 미각이상(19.5%), 설사(9.9%)로 임상시험에서 확인된 이상사례 프로파일과 유사함
- 국내 사례중 33건의 사망이 보고되었으나, 제한된 정보로 사망 원인은 명확히 보고되지 않음
- 시판후 관찰된 이상반응은 허가라벨에 반영됨

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

● [C4671005]

- GCP noncompliance Site 삭제로 인한 전체 대상자수 변경으로 CSR이 재분석되어 제출되었으나, 전체 대상자수에 비해 미미한 대상자수 삭제로 전체적인 임상결과에는 영향을 미치지 않음

- 팩스로비드(니르마트렐비르/리토나비르)치료는 중증 질환으로 진행될 위험이 높은 비입원, 유증상 성인 환자에서 28일까지 COVID-19관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망의 발생을 유의하게 감소시킴
- 증상 발생 3일 이내에 치료를 받은 참가자(mITT)에서 시험약은 위약대비 COVID-19관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망을 89% 감소시킴($p<0.0001$)
- 증상 발생 5일 이내에 치료를 받은 참가자(mITT1)에서 시험약은 위약대비 COVID-19관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망을 86% 감소시킴($p<0.0001$)
- 일차 평가변수의 민감도 분석(mAb치료 여부와 상관없는 mITT2군 포함) 및 하위분석(연령, 성별, 인종, BMI, viral load, 혈청학적상태 등)에서도 위약군 대비 시험군에서 COVID-19관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망의 발생을 감소시키는 경향으로 일관된 결과를 보임
- 증상 발생 3일 이내에 치료를 받은 참가자(mITT)에서 28일까지 모든 표적 COVID-19 관련 증상을 지속적으로 완화하는데 소요되는 시간을 15일에서 12일로 유의하게 단축시켰으며, 그 외 분석군(mITT1, mITT2)에서도 일치된 결과를 보임
- 증상이 지속적으로 완화되는데 소요된 시간은 위약군 15일에서 시험군 12일로 3일의 유의미한 완화기간 단축을 보였음($HR=1.294, p<0.0001$)
- 시험군은 위약에 비해 COVID-19 징후/증상의 지속기간 및 중증도를 유의하게 감소, 증상이 지속적으로 해소되는데 소요된 시간은 위약군 18일에서 시험군 16일로 유의미하게 단축($HR=1.219, p<0.0001$)
- 시험군에서 COVID-19 관련 의료방문 빈도는 시험군에서 평균 1명당 0.088일이었고 위약군에서 1명당 0.844일이었으며, ICU 입원일은 위약군에서 1명당 0.179일이었음(시험군 ICU사례없음)
- 베이스라인에 심각한 COVID-19 징후/증상을 가진 대상자는 시험군 21.6%, 위약군 17.1%였으며, D28일시점까지 확인된 심각한 징후/증상을 가진 대상자는 시험군 18.2%, 위약군 20.8%으로 시험군에서, 중증증상자 비율이 상대적으로 유의하게 감소비율이 상대적으로 높았음($OR=0.871, p=0.3473$)
- COVID-19 증상별 지속기간은 일부 증상을 제외하고(동일한 지속기간), 위약군 대비 시험군에서 지속기간 감소를 보임
- 베이스라인 대비 Day 5일차의 바이러스 부하감소는 시험군(-3.160)에서 위약(-2.240)대비 0.884 $Log_{10}copies/mL$ (mITT, $p<0.001$)의 감소를 보임. 관찰시점(Day 3, 5, 10, 14)에서 위약군 대비 시험군의 바이러스 부하 감소율이 높았으나, 5일차에 바이러스 부하 감소비율이 가장 높음. mITT1군에서도 유사한 감소결과가 확인됨

• [C4671002]

- 증상/징후가 완화되는데 소요되는 시간(중앙값)은 시험군 12일, 위약군 13일로 1일의 시간차이를 보였으나, 통계적으로 유의미하지 않음
- COVID-19에 의한 입원 또는 모든 원인에 의한 사망에 대한 평가시 시험군에서 입원 5명(0.765%), 위약군에서 입원 10명(1.577), 사망 1명(0.158)으로 상대적인 감소율은 51.2%였으나, 임상적으로 유의미하지 않음. 2차 주요 유효성 평가목적을 달성하지 못함
- 고위험군과 표준위험 대상자로 분류하여 하위분석한 경우 상대적 위험감소율은 고위험군(57.6%), 표준위험(35.9%)로 이 약이 고위험군에서 상대적으로 높은 유효성을 보임
- 계획된 임상통계적 유의성을 달성하지 못하였으며, 임상적 유의성 또한 없는 것으로 판단되며, 저위험군대상(표준위험 또는 고위험-백신접종자)에서 이 약의 유효성은 낮은 것으로 판단됨

• [C4671006]

- 가정 내 밀접접촉자에 대한 감염예방효과 확인을 위한 2/3상 임상시험으로
- 1차 유효성 평가변수인 14일 시점의 감염자비율에 대한 위약대비 시험군의 감염예방효과는 임상통계학적으로 유효성을 달성하지 못하였음

- 2차 유효성 평가변수인 베이스라인 RT-PCR 음성이고 중증 COVID-19 위험성이 높은 환자(mITT2)에서 14일까지 SARS-CoV-2 감염 대상자 비율에 대한 위약대비 유효성을 충족하지 않음
- 시험약 투여가 증상성 SARS-CoV-2 감염에 대한 효과를 나타내지 않음
- 계획된 임상통계적 유의성을 달성하지 못하였으며, 해당 품목의 감염예방효과는 매우 낮은 것으로 판단됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• [C4671005]

- 시험군에서 사망자는 발생하지 않았으며, 위약군에서는 총 15건의 사망이 발생함(28일까지 12건, 안전성 추적조사(34일) 기간에 1건, 장기추적조사(24주) 기간에 2건)
- 전체 이상사례 발생빈도(~D34)는 두 군에서 유사하게 보고되었으며(22.0% vs. 24.3%), 심각한 이상사례(SAE; 시험군 1.7%, 위약군 6.7%)와 중증-잠재적생명위협사례(Grade 3-4; 시험군 4.0%, 위약군 8.5%)는 위약군에서 빈번하게 보고됨
- 심각한 이상사례 시험군 1.7%(19명), 위약군 6.6%(74명)으로 COVID-19 폐렴사례가 가장 빈번하게 보고됨
- 안전성 추적기간(~34일)까지 확인된 가장 빈번하게 보고된 이상사례($\geq 1\%$)는 미각이상(4.6%), 설사(3.0%), 피브리 D dimer 증가(2.1%), ALT 증가(1.6%), 오심(1.4%), 크레아티닌 신장청소율 감소(1.3%), 두통(1.2%), 구토(1.2%), AST 증가(1.0%) 순이었으며, 대부분 경증-중등증 사례였음
- 위약군보다 빈번하게 발생한 이상사례는 미각이상소화불량(4.6% vs. 0.1%), 설사소화불량(3.0% vs. 1.5%), 구토소화불량(1.2% vs. 0.9%), 두통(1.2% 동일)이었으며, 대부분 Grade 1-2 사례임
- 약물이상반응 발생빈도는 시험군 6.5%, 위약군 3.7%였으며, 약물과 연관된 SAE 사례는 시험군 1명(가슴불편감, 호흡곤란, 두근거림), 중증-잠재적생명위협사례(Grade 3-4) 두 군 모두 0.5%로 보고됨
- 약물이상반응 Grade 3 사례는 시험군(5명/6건)에서 두근거림 1건, ALT 증가 2건, AST 증가 1건, 미각이상 1건, 반상-구진 발진 1건이었으며, 위약군 Grade 3 사례는 (4명/4건)으로 오심 2건, 간효소증가 1건, 발진 1건이었으며 Grade 4 사례는 발진 1건이었음
- 사망사례는 위약군에서 발생하였으며, 안전성 추적관찰기간(D34)까지 13명, 장기 추적관찰기간(~24주)까지 총 15명의 사망자(D67, D96추가)가 확인되었으며, 약물과 연관된 사망사례는 없었음
- 약물이상반응은 시험군 7.8%(86명), 위약군 3.9%(43명)으로 시험군에서 미각이상 4.5%(50명), 설사 1.3%(14명) 순으로 위약군보다 빈번하게 보고되었음. 대부분 경증-중등증 사례(G3 미각이상 1 사례는 발생 6일차에 해결되었음)였음
- 약물과 연관된 심각한 이상반응(SAE) 사례는 시험군 1명(두근거림, 흉부불편감, 호흡곤란)이었음
- 약물과 연관된 Grade 3-4 사례는 시험군 5명(모두 G3; 두근거림 1건, ALT 증가 2건, AST 증가 1건, 미각이상 1건, 황반성 발진 1건), 위약군 5명(G3는 4명(오심 2건, 간효소증가, 발진 각 1건), G4는 혈당증가 1명)이었음
- 안전성 프로파일 결과는 전체적으로 양호하였으며, 글로벌 및 국내 긴급사용승인 이후 보고된 시판후 안전성자료에서 아나필락시스, 과민성 등 이상반응이 확인된 바 이 약의 지속적인 모니터링이 필요할 것으로 사료됨

• [C4671002]

- 모든 인과관계의 TEAE가 보고된 시험군 (25.8%), 위약군(24.1%)였으며, 대부분의 중증도는 경증 내지 중등증이었음
- 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 미각이상(6.7% vs 0.5%), 설사(4.0% vs 3.0%), 소화불량(1.2% vs 0.3%), 오심(3.1% vs 2.7%), ALT 증가(2.1% vs 1.3%), AST 증가(1.4% vs 0.6%)순이었음

- 사망사례는 위약군에서 1명(COVID-19 폐렴)보고됨
- C4671002 임상시험의 안전성 프로파일은 핵심임상과 유사한 경향으로 관찰되었으며, 중증·심각한 이상사례는 거의 없었음

• [C4671006]

- 모든 인과관계에 의한 TEAE는 대부분 경증에서 중등증(Grade 1-2)이었으며, 모든 인과관계에 의한 TEAE는 위약군과 시험군에서 비슷한 빈도로 보고됨
- Grade 3-4의 시험대상자(중증 및 잠재적으로 생명이 위협되는 AE) 및 모든 인과관계에 의한 SAE 사례는 위약군과 유사하거나 상대적으로 낮은 빈도로 확인됨
- 사망사례는 없었음
- C4671006 임상시험의 안전성 프로파일은 핵심임상과 유사한 경향으로 관찰되었으며, 중증·심각한 이상사례는 거의 없었음

6.5.9. 유의성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유효성 결과 계획된 1차 및 2차 유효성 평가변수를 통계적으로 유의하게 충족하였으며, (사망/입원)을 유의하게 감소시켜 고위험군 COVID-19감염대상자에 대한 임상적 유의성을 보임
- 안전성 결과는 위약대비 유사한 발생빈도를 보였으며, 중대한 이상반응 사례의 빈도가 낮았음
- 제출된 RWE 결과를 바탕으로 드물지만 심각한 이상반응(아나필락시스 등)이 확인되었으나, 현재까지 임상약과 직접적으로 연관된 사례로 평가된 이상반응 건수는 소수로 발견됨
- 안전성 모니터링은 추후 지속적으로 진행되어야 하나, 제출된 1상~2/3상 임상자료에서 해당 품목의 용량적용시 중증·심각한 이상사례 발생빈도는 낮았으며, 핵심임상으로 제출된 고위험군 대상 임상시험(C4671005)임상시험은 위약대비 유의미한 유효성 결과(입원·사망 감소 및 증상완화효과)를 보이므로 팍스로비드의 위해성대비 이익성이 큰 것으로 판단됨

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

• [C4671005]

- 아시아인 전체 하위 모집단(일본, 한국, 태국, 말레이시아, 인도 등)
- 총 2246명의 비입원 유증상 참여자 중 위약군 12명, 시험군 7명의 한국인 대상자가 포함됨. 시험군 중 1명이 참여를 중단하였으며, 시험군 6명과 위약군 12명이 시험을 완료함
- 추적관찰시 시험군에서 2명이 제외되었으며(해당 사유도 피험자의 참여중단으로 인함), 유효성 분석기간은 28일, 안전성 분석기간은 34일, 장기추적관찰기간 12개월/24개월로 동일함
- (mITT) 한국인 하위모집단에서 시험군 4명, 위약군 5명으로, 평균 추적관찰일은 각각 25.75일, 28일이었으며, 시험군에서 0명, 위약군에서 1명(20%)이 COVID-19로 입원하였음
- (mITT) 아시아 하위모집단에서 시험군 86명 중 0명, 위약군 81명 중 4명(4.928%)이 입원 또는 사망자가 확인 되었으며, 28일까지 사망자는 두 군에서 모두 확인되지 않음
- 한국인 하위분석군의 mITT군에서 28일까지 COVID-19와 관련한 입원 또는 모든 원인에 의한 사망자는 위약군 대비 발생자 비율은 낮았으나, 시험 대상자수가 적어 통계적 유의성은 확인되지 않음
- 아시아에서 위약대비 차이(사망사례 비율 추정치) -4.971, 전세계에서 위약대비 차이 -5.980으로 통계적으로 유의하게 입원 또는 사망자 비율이 감소됨
- (민감도분석, mITT2) 한국인 하위분석군에서 시험군 7명 중 0명, 위약군 12명중 2명(16.667%)이었으나, 일차 평가변수 사례비율차이는 -16.667이었음.

- 아시아 하위분석군에서 시험군 148명 중 1명(0.676%), 위약군 152명 중 6명(3.947%)이 COVID-19관련 입원하였으며, 일차 평가변수 사례 비율은 위약대비 -3.294였음. 28일까지 사망사례는 발생하지 않음
- 아시아 하위분석군(시험군 86명, 위약군 81명)에서 베이스라인 SARS-CoV-2 음성자 중에서 시험군 26명중 0명, 위약군 24명 중 4명(16.667%)의 COVID-19에 의한 입원자가 확인되었으며, 베이스라인 SARS-CoV-2 양성자에서는 입원 또는 사망자는 보고되지 않음
- 아시아 하위분석군에서 베이스라인 바이러스 부하상태가 <4인 경우, 위약군 대비 시험군의 %차이는 -0.46, ≥7인 경우, 위약군 대비 시험군의 %차이는 -9.05였음
- 아시아 하위분석군에서 SARS-CoV-2 혈청학적 상태 및 바이러스 부하 <4 및 베이스라인 동반질환 수에 따른 유효성은 대상자가 없어 분석되지 못함
- 아시아 하위분석군에서도 전 세계의 유효성결과와 마찬가지로 베이스라인 바이러스부하가 높은 경우 (≥7) 위약군 대비 시험군의 일차 유효성 평가변수에 관한 유효성이 상대적으로 높은 경향이 확인되었으나, 대상자 수가 적어 통계적인 유의성을 확인하기 어려움
- 2차 주요 유효성 평가변수(mITT1군)에 대한 유효성 하위분석에서 동반질환 대상자 중 흡연자, 당뇨병, 면역억제자, 만성 폐질환, 암 대상자에서 입원 또는 사망사례는 두군에서 모두 확인되지 않음. 고혈압을 가진 대상자에서 입원/사망 대상자 비율에 대한 차이가 더 크게 관찰되었으며(-9.09 vs. -4.33), 이는 전세계 대상자에 관한 하위 유효성 경향(-10.51 vs. -3.21)과 일치함

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 니르마트렐비르 단독투여 및 니르마트렐비르와 리토나비르의 병용투여시 약물은 신장을 통해 배설되므로 한국인/아시아 모집단과 서구인에서 큰 차이가 없을 것으로 판단됨(신장청소율)
- 다수의 1상 임상시험을 통해 (최대 750mg까지 단회투여, 10일동안 500mg 1일 2회투여 시험) 넓은 치료용량범위, 중간정도의 단백결합률, 50%정도의 생체 이용률, 낮은 식사유무 상관성, 전신 작용기전 등이 확인됨
- 결과적으로, 이 약의 민족적 감수성은 낮을 것으로 예측됨

6.6.3. 가교자료평가

분석군	mITT (1차 유효성)						mITT1 (2차 유효성)						mITT2 (민감도분석)					
	한국인		아시아		전세계		한국인		아시아		전세계		한국인		아시아		전세계	
시험대상자 (명)	시 군	위 군	시 군	위 군	시 군	위 군	시 군	위 군	시 군	위 군	시 군	위 군	시 군	위 군	시 군	위 군	시 군	위 군
	4	5	86	81	697	682	5	12	141	145	1039	1046	7	12	148	152	1109	1115
입원 또는 사망	-	1	-	4	5	44/ 9*	-	2명	1	6	9	65/ 12*	-	2명	1	6	10	67/ 12*
비율차이	-20.000		-4.971		-5.807		-20.000		-3.454		-5.522		-16.667		-3.294		-5.273	
p-value	0.2636		0.0402		<0.0001		0.1138		0.0566		<0.0001		0.1213		0.0567		<0.0001	

*사망자수

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- E5 Appendix D(A medicine's sensitivity to ethnic factors; 민족적 감수성)를 근거로 하여 이 약은 민족적 감수성이 높지 않은 약물로 판단되며, 미국 외 일본, 베트남 등 타 아시아국가

에서도 허가되어 사용중이며 글로벌 시판후 이상사례 수집결과 약 90%는 심각하지 않은 경증-중등증의 사례였음. 또한, 회사답변으로 RWE 결과(국내에서 긴급사용승인 후 조사된 약 42만명의 자료)에서 약물과 연관된 심각한 사례 또는 사망이 발견되지 않았으므로 외국의 허가사항을 한국인(고위험군 대상)에서 용량조절 없이 적용가능하다고 사료됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	<p>입원이나 사망을 포함한 중증 코로나 바이러스 감염증-19로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증 코로나-19(COVID-19) 성인의 치료.</p> <p><사용 제한></p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약은 코로나-19(COVID-19)의 노출 전 또는 노출 후 예방 효과에 대해 허가되지 않았음 	<p>입원이나 사망을 포함한 중증 코로나 바이러스 감염증-19(COVID-19)로 진행될 위험이 높은 성인에서 경증 및 중등증 코로나-19(COVID-19) 코로나 바이러스 감염증-19(COVID-19) 성인의 치료.</p> <p><사용 제한></p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약은 COVID-19의 노출 전 또는 노출 후 예방 효과에 대해 허가되지 않았음 	<ul style="list-style-type: none"> COVID-19에 대한 국내 표기사항에 대한 정정 기허가된 치료제의 효능효과 작성방법을 준용하여 수정
용법용량	<p>1. 중요 용법·용량 정보</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약은 니르마트렐비르 정과 리토나비르정이 함께 포장되어 있다. 니르마트렐비르는 리토나비르와 함께 투여되어야 한다. 만약 리토나비르와 동시에 병용 투여되지 않을 경우, 니르마트렐비르의 치료적 효과를 위해 필요한 혈중 농도에 충분히 도달하지 못한다. 처방 시 이 약 각 주성분의 복용 용량이 명시되어야 한다(2. 권장 용량' 및 '3. 특수 환자군' 항 참조). 바이러스 제거를 최대화하고 SARS-CoV-2의 전파를 최소화하기 위해 5일 간의 전체 치료 과정을 완료하고 공중 보건 권고에 따라 격리를 유지하는 것이 중요하다. 이 약은 코로나-19 양성 진단을 받고 가능한 빨리, 그리고 베이 	<p>1. 중요 용법·용량 정보</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약은 니르마트렐비르 정과 리토나비르정이 함께 포장되어 있다. 니르마트렐비르는 리토나비르와 함께 투여되어야 한다. 만약 리토나비르와 동시에 병용 투여되지 않을 경우, 니르마트렐비르의 치료적 효과를 위해 필요한 혈중 농도에 충분히 도달하지 못한다. 처방 시 이 약 각 유효 성분의 복용 용량이 명시되어야 한다(2. 권장 용량' 및 '3. 특수 환자군' 항 참조). 바이러스 제거를 최대화하고 SARS-CoV-2의 전파를 최소화하기 위해 5일 간의 전체 치료 과정을 완료하고 공중 보건 권고에 따라 격리를 유지하는 것이 중요하다. 이 약은 코로나-19 양성 진단을 받고 가능한 빨리, 그리고 베이 	<ul style="list-style-type: none"> 규정집 작성기준에 따라 '유효성분'으로 기입사항 정정 복용시간에 대한 해석오류를 방지하기 위하여 상세하게 기술

	<p>스라인에서 코로나-19 증상이 경증이라도 증상 발현 후 5일 이내에 투여가 시작되어야 한다. 환자가 이 약으로 치료를 시작한 후 중증 또는 치명적인 코로나-19로 인한 입원이 필요한 경우에도 전체 5일 간의 치료 과정을 완료해야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약의 복용을 잊은 경우, 복용 예정 시간으로부터 8시간을 경과하지 않았다면 즉시 예정된 용량을 복용하고 정상투여 일정을 재개한다. 만약 복용 예정 시간으로부터 8시간을 경과한 경우라면 그 다음번의 복용 예정 시간에 정해진 용량을 복용한다. 잊은 복용량을 보충하기 위해 예정된 복용량을 두 배로 늘려서 복용하지 않아야 한다. 이 약(니르마트렐비르 및 리토나비르 정제 모두)은 식사와 관계 없이 복용할 수 있다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 씹거나, 깨트리거나, 부수지 않아야 한다. <p>2. 권장 용량</p> <p>이 약의 권장 용량은 니르마트렐비르 300 mg(150 mg 2정)와 리토나비르 100 mg(100 mg 1정)의 3정을 모두 함께 5일 동안 1일 2회로 경구투여한다.</p> <p>3. 특수 환자군</p> <p>1) 신장애 환자 용량</p> <p>경증의 신장애 환자 (eGFR ≥60 - <90</p>	<p>스라인에서 코로나-19 증상이 경증이라도 증상 발현 후 5일 이내에 투여가 시작되어야 한다. 환자가 이 약으로 치료를 시작한 후 중증 또는 치명적인 코로나-19로 인한 입원이 필요한 경우에도 전체 5일 간의 치료 과정을 완료해야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약의 복용을 잊은 경우, 복용 해야 할 시간으로부터 8시간이 경과하지 않았다면 즉시 예정된 용량을 복용하고 정상투여 일정을 재개한다. 만약 복용 해야 할 시간으로부터 8시간이 경과한 경우라면 놓친 용량은 복용하지 않고, 그 다음번의 복용 예정 시간에 정해진 용량을 복용한다. 잊은 복용량을 보충하기 위해 예정된 복용량을 두 배로 늘려서 복용하지 않아야 한다. 이 약(니르마트렐비르 및 리토나비르 정제 모두)은 식사와 관계 없이 복용할 수 있다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 씹거나, 깨트리거나, 부수지 않아야 한다. <p>2. 권장 용량</p> <p>이 약의 권장 용량은 니르마트렐비르 300 mg(150 mg 2정)와 리토나비르 100 mg(100 mg 1정)와 총 3정을 모두 함께 1일 2회로 5일 동안 경구투여한다.</p> <p>3. 특수 환자군</p> <p>1) 신장애 환자 용량</p> <p>경증의 신장애 환자 (eGFR ≥60 - <90</p>	
--	---	--	--

	<p>mL/min)에서 용량조절은 권장되지 않는다.</p> <p>중등도의 신장애 환자 (eGFR ≥ 30 - < 60 mL/min)에서, 이 약의 용량은 니르마트렐비르 150 mg(150 mg 1정)과 리토나비르 100 mg(100 mg 1정)의 총 2정을 동시 복용하며, 1일 2회 5일 간 투여로 감량한다. 처방 시에는 이 약 각 활성성분의 복용량을 명확히 해야 한다. 의료전문인은 환자에게 신장에 관한 투여방법에 대해 설명을 해야 한다.</p> <p>향후 충분한 자료가 확보될 때까지 중증 신장애(eGFR < 30 mL/min) 환자에게 이 약은 권장되지 않는다. 중증 신장애 환자에서 적절한 투여용량은 확립되지 않았다.</p> <p>2) 간장애 환자</p> <p>경증(Child-Pugh A등급) 또는 중등도(Child-Pugh B등급) 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다.</p> <p>중증(Child-Pugh C등급) 간장애 환자에서 니르마트렐비르 또는 리토나비르의 사용과 관련한 약동학적 자료나 안전성 자료는 없다. 따라서 이 약은 중증 간장애 환자에게 사용이 권장되지 않는다.</p>	<p>mL/min)에서 용량조절은 필요하지 않다.</p> <p>중등도의 신장애 환자 (eGFR ≥ 30 - < 60 mL/min)에서, 이 약의 용량은 니르마트렐비르 150 mg(150 mg 1정)과 리토나비르 100 mg(100 mg 1정)의 총 2정을 동시 복용하며, 1일 2회 5일 간 투여로 감량한다. 처방 시에는 이 약 각 유효성분의 복용량을 명확히 해야 한다. 의료전문인은 환자에게 신장에 관한 투여방법에 대해 설명을 해야 한다.</p> <p>이 약은 향후 충분한 자료가 확보될 때까지 중증 신장애(eGFR < 30 mL/min) 환자에게 이 약은 권장되지 않는다. 중증 신장애 환자에서 적절한 투여용량은 확립되지 않았다.</p> <p>2) 간장애 환자</p> <p>경증(Child-Pugh A등급) 또는 중등도(Child-Pugh B등급) 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다.</p> <p>중증(Child-Pugh C등급) 간장애 환자에서 니르마트렐비르 또는 리토나비르의 사용과 관련한 약동학적 자료나 안전성 자료는 없다. 따라서 이 약은 중증 간장애 환자에게 사용이 권장되지 않는다.</p>	
--	--	---	--

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가(2023.05.25.) 등

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	팍스로비드정	베를투리주	라게브리오캡슐
허가권자	한국화이자제약주	길리어드사이언스코리아	한국엘에스티
주성분	니르마트렐비르, 리토나비르	렘데시비르	몰누피라비르
효능효과	<p>PCR 검사 등을 통해 코로나 바이러스 감염증-19가 확진된 환자로서, 입원이나 사망을 포함한 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증 성인 및 소아(만 12세 이상이고 체중 40kg 이상) 환자의 치료.</p> <p><사용 제한></p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약은 코로나 19(COVID-19)의 노출 전 또는 노출 후 예방효과에 대해 허가되지 않았음 이 약은 연속 5 일보다 긴 기간의 사용효과에 대해 	<p>1. PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19가 확진된 환자로서, 다음 중 어느 하나 이상에 해당하는 소아(12세 미만 또는 40kg 미만) 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> 폐렴 실내공기(room air)에서 산소포화도(SpO₂) 94% 이하인 환자 보조산소 치료가 필요한 환자 비침습적 또는 침습적 기계환기나 체외막산소요법(ECMO)이 필요한 환자 <p>2. PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19가 확진된</p>	<p>SARS-CoV-2 바이러스 검사를 통해 코로나바이러스감염증-19(이하 코로나 19)가 확진된 환자로서, 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증 성인 환자의 치료. 단, 다른 코로나 19 치료제를 사용할 수 없거나 다른 코로나 치료제가 임상적으로 적절하지 않은 환자에 한하여 사용한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약은 임부와 만 18세 미만 소아·청소년 환자에게 사용이 승인되지 않았음('4. 일반적 주의' 참조) 이 약은 코로나 19로 인해 입원이 필요한 환자에서의 초기 치료 목적으로 사용이 승인되지 않았음. 코로나 19로 인해 입원한 후에
	허가되지 않았음	환자로서, 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증 성인 및 소아(12세 이상이고, 체중 40kg 이상) 환자	<p>치료를 시작했을 때 이 약의 유효성이 관찰되지 않았음(용법·용량 참조)</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약은 코로나 19의 예방을 위한 밀접접촉 전 또는 후 사용의 효과가 입증되지 않았음 이 약은 연속 5 일보다 긴 기간의 사용효과에 대해 입증되지 않았음 <p>이 약의 치료를 시작하기 전에, 알려져 있거나 잠재적으로 발생할 수 있는 유효성과 위해성에 대해 신중히 고려해야 한다('3. 일반적 주의', '5. 임부 및 수유부에 대한 투여' 및 '12. 전문가용정보, 5) 독성시험 정보' 참조)</p>
용법용량	<p>1. 권장 용량</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약은 니르마트렐비르 정과 리토나비르 정이 함께 포장되어 있다. 니르마트렐비르는 리토나비르와 함께 투여되어야 한다. 만약 리토나비르와 동시에 병용투여되지 않을 경우, 니르마트렐비르의 치료적 효과를 위해 필요한 혈중 농도에 충분히 도달하지 못한다. 니르마트렐비르 300 mg(150 mg 2 정)와 리토나비르 100 mg(100 mg 1 정)의 총 3 정을 동시에 복용하며 1 일 2 회로 5 일 동안 경구투여한다. 처방 시 이 약 각 주성분의 복용 	<p>1. 투여 전 및 투여기간 중 검사</p> <p>1) 이 약을 투여하기 전에 간기능 및 신기능(eGFR 또는 혈청 크레아티닌) 검사를 실시하여 투여 여부를 판단한다. 이 약 투여 기간 중에도 매일 간기능 및 신기능을 모니터링하여, 이 약의 투여 지속 여부를 평가한다.</p> <p>2) eGFR 이 30 mL/min/1.73 m² 미만(생후 7 일 이상 28 일 이하의 만삭신생아의 경우 혈청 크레아티닌 1 mg/dL 이상)이거나 ALT 가 정상상한치의 5 배 이상인 경우에는 투여가 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 '5. 일반적 주의'항 참조).</p> <p>2. 권장 투여 용량</p> <p>1) '효능·효과 1.'에 해당하는 환자 소아에서의 권장 용량은 건강한</p>	<p>1. 성인</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약은 800 mg(200 mg 4 캡슐)을 12 시간마다 식사와 관계없이 5 일간 경구 투여한다. 5 일 이상 투여에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이 약은 증상 발현 후 5 일 이내에 코로나 19 양성 진단을 받은 후 가능한 빨리 투여해야 한다. 캡슐 전체를 삼켜야 하며 캡슐을 열거나, 부수거나, 으개서는 안 된다. 바이러스 제거를 극대화하고 코로나 19의 전파를 최소화하기 위해 5 일간의 전체 치료 과정을 완료하고 공중보건 지침에 따라 격리를 유지하는 것이 중요하다. 환자가 이 약으로 치료를 시작한 후
	<p>용량이 명시되어야 한다. 바이러스 제거를 최대화하고 SARS-CoV-2 의 전파를 최소화하기 위해 5 일간의 전체 치료 과정을 완료하고 공중 보건 권고에 따라 격리를 유지하는 것이 중요하다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약은 코로나 19 양성 진단을 받고 가능한 빨리, 그리고 증상 발현 후 5 일 이내에 투여가 시작되어야 한다. 환자가 이 약으로 치료를 시작한 후 중증 또는 치명적인 코로나 19로 인한 입원이 필요한 경우에도 전체 5 일간의 치료 과정을 완료해야 한다. 이 약의 복용을 잊은 경우, 복용 예정 시간으로부터 8 시간을 경과하지 않았다면 즉시 예정된 용량을 복용하고 정상투여 일정을 재개한다. 만약 복용 예정 시간으로부터 8 시간을 경과한 경우라면 그 다음번의 복용 예정 시간에 정해진 용량을 복용한다. 잊은 복용량을 보충하기 위해 예정된 복용량을 두 배로 늘려서 복용하지 않아야 한다. 이 약(니르마트렐비르 및 리토나비르 정제 모두)은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 씹거나, 깨뜨리거나, 부수지 않아야 	<p>성인에서의 약동학 정보를 바탕으로 생리학 기반 약물동태(PBPK; Physiologically Based pharmacokinetic) 모델링을 통해 산출되었다. 이 약을 투여하여 기대되는 임상적 유효성이 위해성을 상회하는 경우에만 이 약을 투여한다(사용상의 주의사항 '8. 소아 및 고령자에 대한 투여'항 참조).</p> <ul style="list-style-type: none"> 체중 40 kg 이상의 소아: 이 약의 권장용량은 첫째 날 200 mg 투여(부하용량) 후, 둘째 날부터 100 mg 투여(유지용량)이다. 체중 3.5 kg 이상 40 kg 미만의 소아: 이 약의 권장용량은 첫째 날 5 mg/kg 투여(부하용량) 후, 둘째 날부터 2.5 mg/kg(유지용량) 투여이다. <p>(이하 각 투여권장용량 표 생략)</p> <p>3. 투여 기간</p> <p>1) '효능·효과 1.'에 해당하는 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> 권장 투여기간을 5 일로 하고, 5 일 투여 후 임상 증상이 개선되지 않는 경우 추가로 5 일간 투여(유지용량) 할 수 있다. 전체 투여기간은 10 일 이내로 한다. <p>2) '효능·효과 2.'에 해당하는 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약은 코로나 19 양성 진단을 받고 가능한 빨리, 그리고 증상 	<p>코로나 19로 인한 입원이 필요할 경우에도 보건의료전문가의 판단에 따라 전체 5 일간의 치료 과정을 완료해야 한다.</p> <p>2. 특수 환자군</p> <p>간장애, 신장애 환자 및 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. ('8. 고령자에 대한 투여', '9. 신장애 환자에 대한 투여' 및 '10. 간장애 환자에 대한 투여' 참조)</p> <p>복용을 놓친 경우</p> <p>복용 예정 시간으로부터 10 시간을 경과하지 않았다면 즉시 예정된 용량을 복용하고 이후 정상적인 투여 일정을 재개해야 한다. 만약 복용을 잊은지 10 시간 이상 경과한 경우라면, 해당 용량은 생략하고 다음 복용 예정 시간에 평소 용량을 복용해야 한다. 잊은 복용량을 보충하기 위해 예정된 복용량을 두 배로 늘려서 복용하지 않아야 한다.</p>

	<p>한다.</p> <p>2. 특수 환자군</p> <p>1) 신장장애 환자 - 중요 투여 정보</p> <p>경증의 신장장애 환자(eGFR ≥ 60 - < 90 mL/min)에서 용량조절은 필요하지 않다.</p> <p>중등도의 신장장애 환자(eGFR ≥ 30 - < 60 mL/min)에서, 이 약의 용량은 니르마트렐비르 150 mg(150 mg 1정)과 리토나비르 100 mg(100 mg 1정)의 총2정을 동시 복용하며, 1일 2회 5일간투여로 권장한다. 처방 시에는 이 약 각 활성성분의 복용량을 명확히 해야 한다. 의료전문인은 환자에게 신장장애 관련 투여방법에 대해 설명을 해야 한다. 향후 충분한 자료가 확보될 때까지 중증 신장장애(eGFR < 30 mL/min) 환자에게 이 약은 권장되지 않는다. 중증 신장장애환자에서 적절한 투여용량은 확립되지 않았다.</p> <p>2) 간장애 환자</p> <p>경증(Child-Pugh 등급A) 또는 중등도(Child-Pugh 등급B) 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 중증(Child-Pugh C등급) 간장애 환자에서 니르마트렐비르 또는 리토나비르의 사용과 관련한 약동학적</p>	<p>발현 후 7일 이내에 투여가 시작되어야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 권장 투여기간은 3일이다. <p><i>(투여방법 생략)</i></p> <p>5. 신장장애 환자</p> <p>1) 이 약 투여 전 및 투여기간 동안 매일 eGFR 또는 혈청 크레아티닌(생후 7일 이상 28 일 이하의 만삭신생아)을 측정한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 소아 (28 일 이상 1 세 미만) - eGFR: $0.45 \times (\text{신장}(\text{cm})) / \text{혈청 크레아티닌}(\text{mg/dL})$ • 소아 (1 세 이상 12 세 미만) - eGFR = $0.413 \times (\text{신장}(\text{cm}))/\text{Scr}$ 또는 $41.3 \times (\text{신장}(\text{m}))/\text{Scr}$ <p>2) 이 약에 포함된 부형제 베타덱스설포부틸에테르나트륨(sulphobutyl Ether β-cyclodextrin sodium; SBED)은 신장을 통해 제거되고 신기능이 저하된 환자들에서 축적되므로, 잠재적 이익이 잠재적 위험을 상회하지 않는 한 eGFR 이 30 mL/min 미만인 소아 환자(생후 28 일 초과) 또는 혈청 크레아티닌 농소율이 1 mg/dL 이상인 만삭신생아(생후 7 일 이상 28 일 이하)에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.</p> <p>6. 간장애 환자</p> <p>1) 간장애 환자에서 용량 조절의 필요성 여부는 확인되지 않았다. 잠재적 이익이</p>	
	<p>자료나 안전성 자료는 없다. 따라서 이 약은 중증 간장애 환자에게 사용이 권장되지 않는다.</p> <p>3) 이 약과의 중요 약물 상호작용</p> <p>리토나비르 또는 코비시스타트(cobicistat)를 함유하는 다른 의약품과 병용투여 시 용량조절은 필요하지 않다.</p> <p>사람 면역 결핍 바이러스(HIV) 또는 C형 간염 바이러스(HCV) 감염 진단을 받고 리토나비르 또는 코비시스타트-함유 요법을 투여 중인 환자는 필요에 따라 투여를 지속한다.</p> <p>이 약과의 중요한 약물 상호작용에 대해서는 '1. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 3. 일반적 주의 및 4. 약물 상호작용'항을 참조한다. 이 약 투여 전 및 투여 중 약물 상호작용의 가능성을 고려하고, 이 약 투여 중 병용약물을 검토한다.</p>	<p>잠재적 위험을 상회하는 경우에만 이 약을 사용한다.(사용상의 주의사항 '1. 경고', '3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것' 및 '9. 간장애 환자에서의 사용' 참조)</p> <p>2) 이 약 투여 전 및 투여기간 동안 매일 간기능 검사(실험실적 검사)를 실시한다.</p> <p><i>(약물조제 및 주입 생략)</i></p>	
<p>사용상의 주의사항</p>	<p>1. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <p>1) 이 약의 주성분(니르마트렐비르 또는 리토나비르)이나 첨가제에 임상적으로 중대한 과민반응(예: 독성 표피 괴사(TEN), 스티븐스-존슨 증후군)의 병력이 있는 자</p> <p>2) 체내 청소율이 CYP3A 에 매우</p>	<p>1. 경고</p> <p>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).</p>	<p>1. 경고</p> <p>동물시험 결과, 렛드의 배태자 발생 시험에서 NHC(N-hydroxycytidine) 임상노출의 약 3 배 노출시 태자 성장이 저하되었고, 약 8 배 노출시 태자 손실 및 최기형성이 관찰되었으며, 토끼의 배태자 발생 시험에서 NHC 임상노출의 약 18 배</p>

<p>의존적이고 CYP3A 에 의해 약물 농도가 크게 상승할 경우 중대하거나 생명을 위협하는 반응이 있는 약물과의 병용투여</p> <ul style="list-style-type: none"> 알파 1-아드레날린 수용체 길항제: 알푸조신 진통제: 페티딘 항협심증약: 라놀라진 항부정맥약: 아미오다론, 드로네다론, 플레카이니드, 프로파페논, 퀴니딘 항통풍약: 콜키신 항정신병약: 루라시돈, 피모짓, 클로자핀 맥각 유도제: 디히드로에르고타민, 에르고타민, 메틸에르고노빈 HMG-CoA 환원효소 억제제: 로바스타틴, 심바스타틴 PDE5 억제제: 폐동맥 고혈압 치료에 사용되는 실데나필(레바티오[®]) 진정제/수면제: 트리아졸람, 경구용 미다졸람 <p>3) 니르마트렐비르/리토나비르의 혈장 농도가 현저히 감소하여 바이러스 반응의 손실 및 내성(resistance)의</p>	<p>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).</p> <p>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.</p> <p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <p>1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 경우</p> <p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</p> <p>1) 간장애 환자('5. 일반적 주의', '9. 간장애 환자에서의 투여' 참조)</p> <p>2) 신장애 환자('5. 일반적 주의', '10. 신장애 환자에서의 투여' 참조)</p> <p>(이하 생략)</p>	<p>농도에서 태자 체중이 감소되었다.이 약은 임신 중에는 투여하지 않으며, 가임 여성의 경우에는 이 약 투여 중 및 투여 후 4일간 효과적인 피임을 실시하여야 한다('4. 일반적 주의' 및 '6. 임부, 수유부 및 가임여성과 남성에 대한 투여' 참조).</p> <p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <p>1) 이 약이나 첨가제에 과민반응이 있는 자</p> <p>2) 임부('6. 임부, 수유부 및 가임여성과 남성에 대한 투여' 참조)</p> <p>3) 만 18 세 미만의 소아 및 청소년('7. 소아에 대한 투여' 참조)</p> <p>(이하 생략)</p>
<p>가능성이 있는 강력한 CYP3A 유도제 약물과 이 약의 병용투여는 금기된다. 이 약은 최근 중단된 CYP3A 유도제의 지연된 효과(offset)로 인해 다음 약물 중 하나를 중단한 직후에는 시작할 수 없다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 항암제: 아팔루타마이드 항경련제: 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인 항진균제: 리팜피신 생약 제제: 세인트 존스 워트(<i>hypericum perforatum</i>) <p>4) 유당</p> <p>이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.</p> <p>(이하 생략)</p>		

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	허가일	2023.07.
제품명	팍스로비드정(니르마트렐비르, 리토나비르)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.2, 2023.6.28
주성분 및 함량	1정(772.500mg) 중 니르마트렐비르 150밀리그램 1정(700.075mg) 중 리토나비르 100밀리그램		
효능·효과	<p>입원이나 사망을 포함한 중증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)로 진행될 위험이 높은 성인에서 경증 및 중등증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)</p> <p><사용 제한></p> <p>이 약은 COVID-19의 노출 전 또는 노출 후 예방효과에 대해 허가되지 않았음</p>		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 없음	해당없음	해당없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 없음	해당없음	해당없음
3. 중요한 부족정보		
- 간장애 환자에서의 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - PASS	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
- 신장애 환자에서의	- 시판 후 조사	- 첨부문서

안전성		- 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
- 임부 및 수유부에 대한 투여 중 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - PASS - 시험 C4671039 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서

- * 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)