

전문의약품

의약품 분류번호 629

베클루리주 정맥주사용 동결건조분말

원료약품 및 분량

이 약 1바이알(3251 mg) 중

렘데시비르(별규).....100 mg (5% 과량 충전)

첨가제: 설포부틸에테르-베타-사이클로덱스트린 나트륨, 수산화나트륨, 염산

성상

흰색 내지 미백색 내지 황색의 동결건조분말이 투명한 유리바이알에 든 주사제

효능효과

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

용법용량

1. 투여 전 및 투여기간 중 검사

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

2. 투여 용량

- 1) 성인 및 체중 40 kg 이상의 소아
이 약의 권장 용량은 첫째 날 단회 부하용량으로 200 mg 점적 정맥 투여 후, 둘째 날부터 1 일 1 회 유지용량으로 100 mg 점적 정맥 투여이다.
- 2) 생후 28 일 이상이고 체중 3 kg 이상 40 kg 미만인 소아
이 약의 권장 용량은 첫째 날 단회 부하용량으로 5 mg/kg 점적 정맥 투여 후, 둘째 날부터 1 일 1 회 유지용량으로 2.5 mg/kg 점적 정맥 투여이다.

3. 투여 기간

- 1) 효능효과에서 명시된 증상 중 하나 이상에 해당하는 입원 환자
 - 이 약은 코로나19 양성 진단을 받고 가능한 빨리 투여가 시작되어야 한다.
 - 권장 투여 기간은 5일이다. 5일 투여 후 임상 증상이 개선되지 않는 경우 추가로 최대 5일간 투여(유지용량)할 수 있으며, 전체 투여 기간은 10일 이내로 한다.
- 2) 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증의 코로나바이러스 감염증-19 환자
 - 이 약은 코로나19 양성 진단을 받고 가능한 빨리, 그리고 증상 발현 후 7일 이내에 투여가 시작되어야 한다.
 - 권장 투여 기간은 3일이다.

4. 투여 방법

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

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

5. 신장장애 환자

이 약은 eGFR 30 mL/min 미만인 환자에게는 투여가 권장되지 않는다.

6. 약물 조제 및 주입

1) 재구성 지침

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

- 바이알 당 적절한 크기의 주사기와 바늘을 사용해 19 mL의 멸균 주사용수를 첨가하여 동결건조 분말을 무균 상태에서 재구성한다.
- 멸균 주사용수를 넣을 때 진공상태가 유지되지 않은 경우 바이알을 폐기한다.
- 즉시 30 초 동안 바이알을 흔들어준다.
- 2 ~ 3 분 동안 바이알의 내용물이 가라앉도록 놓아둔다. 재구성된 결과물은 맑은 용액이어야 한다.

- 바이알의 내용물이 완전히 용해되지 않은 경우, 30 초 동안 다시 바이알을 흔들고 2 ~ 3 분 동안 내용물이 가라 앉도록 놓아둔다. 바이알의 내용물이 완전히 용해될 때까지 필요한 경우 이 절차를 반복한다.
- 재구성 후, 각 바이알에는 100 mg/20 mL (5 mg/mL) 렘데시비르 용액이 들어 있다.
- 용액과 용기에서 가능할 때마다, 투여 전 용액 내 미립자 물질 및 변색 여부를 육안 검사를 통해 확인한다.
- 재구성된 바이알은 희석 용액 준비를 위해 즉시 사용한다.

2) 희석 지침

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

- 재구성된 주사용 렘데시비르 동결건조분말은 0.9% 주사용 생리식염수 100 mL 또는 250 mL 주입 백에 추가로 희석해야 한다.
- 표 1 을 사용하여 주입 백에서 빼낼 0.9% 주사용 생리식염수의 용적을 결정한다.

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

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

- 적절한 크기의 주사기와 바늘을 사용하여 표 1 에 따라 백에서 필요한 용적의 0.9% 주사용 생리식염수를 빼내고, 빼낸 0.9% 주사용 생리식염수는 폐기한다.
- 표 1 에 따라 적절한 크기의 주사기를 사용하여 바이알에서 필요한 용적의 재구성한 주사 용액을 빼내고, 바이알에 남은 미사용 용액은 폐기한다.
- 필요한 용적의 재구성한 주사 용액을 주입 백에 옮겨 담는다.
- 백을 20 회 가량 살살 뒤집어 백 안의 용액을 혼합한다. 백을 흔들지 않는다.

- 조제한 희석 용액은 실온(20 ~ 25°C)에서 최대 24 시간 또는 2 ~ 8°C의 냉장고에서 48 시간 동안 안정하다.

3) 투여 지침

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

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

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

- 희석 용액을 표 2 에 기술된 주입 속도로 투여한다.

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

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

7. 생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상 40 kg 미만 소아에서의 약물 조제 및 주입

1) 재구성 지침

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

- 바이알 당 적절한 크기의 주사기와 바늘을 사용해 19 mL의 멸균 주사용수를 첨가하여 동결건조 분말을 무균 상태에서 재구성한다.

- 멸균 주사용수를 넣을 때 진공상태가 유지되지 않은 경우 바이알을 폐기한다.
- 즉시 30 초 동안 바이알을 흔들어준다.
- 2 ~ 3 분 동안 바이알의 내용물이 가라앉도록 놓아둔다. 재구성된 결과물은 맑은 용액이어야 한다.
- 바이알의 내용물이 완전히 용해되지 않은 경우, 30 초 동안 다시 바이알을 흔들고 2 ~ 3 분 동안 내용물이 가라 앉도록 놓아둔다. 바이알의 내용물이 완전히 용해될 때까지 필요한 경우 이 절차를 반복한다.
- 재구성 후, 각 바이알에는 100 mg/20 mL (5 mg/mL)의 렘데시비르 용액이 들어 있다.
- 용액과 용기에서 가능할 때마다, 투여 전 용액 내 미립자 물질 및 변색 여부를 육안 검사를 통해 확인한다.
- 재구성된 바이알은 희석 용액 준비를 위해 즉시 사용한다.

2) 희석 지침

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

IV 백을 통한 주입

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

- 적절한 크기의 주사기로 렘데시비르 바이알에서 필요한 용적의 재구성한 렘데시비르를 빼낸다.
- 필요한 용적의 재구성한 렘데시비르를 0.9% 주사용 생리식염수 주입 백에 옮겨 담는다.
- 백을 20 회 살살 뒤집어 백 안의 용액을 혼합한다. 흔들지 않아야 한다.
- 비어 있는 주입 백을 사용하는 경우, 렘데시비르 희석 용액의 1.25 mg/mL 로 최종 농도를 맞추는데 충분한 양의 0.9% 주사용 생리식염수를 빼낸 후, 필요한 용적의 재구성 용액을 옮겨 담는다.
- 조제한 희석 용액은 실온(20 ~ 25°C)에서 최대 24 시간 또는 2 ~ 8°C의 냉장고에서 48 시간 동안 안정하다.

주사기를 통한 주입

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

3) 투여 지침

조제한 희석액은 다른 약물과 동시에 투여하지 않는다.

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

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

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

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

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 주입 관련 반응 및 아나필락시스 반응을 포함한 과민증

주입 관련 반응 및 아나필락시스 반응을 포함한 과민반응이 이 약 투여 중 및 투여 후 나타날 수 있다. 증상 및 징후로 저혈압, 고혈압, 빈맥, 서맥, 저산소증, 발열, 호흡곤란, 쉼쉼거림, 혈관부종, 발진, 구역, 발한, 오한 등이 나타날 수 있다. 최대 120 분까지 느린 주입 속도가 이러한 증상 및 징후를 예방할 수 있을 것으로 생각된다. 임상적으로 유의한 과민반응의 증상 및 징후가 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중단하고 적절한 처치를 실시한다. 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민반응을 보인 환자에게는 이 약을 투여하지 말아야 한다.

2) 아미노기전이효소 상승의 위험 증가

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

- 모든 환자에게 이 약 투여 시작 전과 투여 받는 동안 임상적으로 적절하도록 간에 대한 실험실적 검사를 수행해야 한다(사용상의 주의사항 '1. 경고 2) 아미노기전이효소 상승의 위험 증가', '9. 간장애 환자에서의 투여' 참조). ALT 수치가 정상 상한치의 10 배 이상으로 증가하면 이 약 투여를 중단하는 것을 고려해야 한다.
- ALT 상승이 감염의 징후나 증상을 동반할 경우 이 약 투여를 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 경우

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간장애 환자('5. 일반적 주의', '9. 간장애 환자에서의 투여' 참조)
- 2) 신장애 환자('5. 일반적 주의', '10. 신장애 환자에서의 투여' 참조)

4. 이상반응

- 1) 다음의 이상반응은 첨부문서의 다른 항에서 언급되었다.
 - 주입 관련 반응 및 아나필락시스 반응을 포함한 과민증 (사용상의 주의사항 '1. 경고' 참조)
 - 아미노기전이효소 증가의 위험 증가 (사용상의 주의사항 '1. 경고' 참조)

2) 임상시험에서의 경험

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

(1) 성인 대상 임상시험

NIAID ACTT-1 임상시험은 코로나바이러스 감염증-19 입원환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험으로 시험약(n=532) 또는 위약(n=516)을 최대 10 일간 투여하였다.

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

표 1. ACTT-1 임상시험에서 보고된 이상반응 요약

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

GS-US-540-5773 임상시험은 중증 코로나바이러스 감염증-19 입원 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 임상시험으로, 시험약을 5 일(n=200) 또는 10 일(n=197) 투여하였다. 약물이상반응은 5 일 투여군 33 명(17%), 10 일 투여군 40 명(20%)에서 보고되었고, 두 군에서 5% 이상 보고된 이상반응은 구역(5 일 투여군 5%, 10 일 투여군 3%), AST 증가(5 일 투여군 3%, 10 일 투여군 6%), ALT 증가(5 일 투여군 2%, 10 일 투여군 7%)였다.

표 2. 5773 임상시험에서 보고된 이상반응 요약

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

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

표 3. 5774 임상시험에서 보고된 이상반응^a 요약

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

GS-US-540-9012 임상시험은 코로나바이러스 감염증-19 증상 발현이 7 일 이내이고, SARS-CoV-2 감염이 확진되었으며 입원으로 이어질 위험인자를 한가지 이상 가진 비입원 대상자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험으로, 시험약 (n=279, 성인 276 명, 체중 40 kg 이상인 12 세 이상 소아 대상자 3 명) 또는 위약(n=283, 성인 278 명, 12 세 이상이고 체중 40 kg 이상인 소아 대상자 5 명)을 3 일간 투여하였다. 시험약을 투여한 279 명의 대상자 중 227 명은 외래 환경에서 시험약을 1 회 이상 투여 받았고, 44 명의 대상자는 가정 의료 환경에서 시험약을 1 회 이상 투여 받았고, 8 명의 대상자는 전문 요양 시설에서 시험약을 1 회 이상 투여 받았다. 약물이상반응(모든 등급)은 시험군 34 명(12%)과 위약군 25 명(9%)에서 보고되었다. 시험군에서 5% 이상 보고된 약물이상반응은 오심(6%)였다. 두 군 모두에서 치료 중단을 야기한 중대한 약물이상반응이나 약물이상반응은 보고되지 않았다. 가정 의료 환경에서 이 시험약 투여군의 안전성은 GS-US-540-9012 임상시험의 전체 연구 집단에서 관찰된 것과 유사했지만, 이러한 데이터의 결과는 제한적이다.

임상시험 중 성인에서 보고된 흔하지 않은 이상반응

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

- 과민 반응
- 대발작
- 발진

실험실수치 이상

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

ACTT-1, 5773, 5774 시험에서 이 약을 투여 받은 코로나바이러스 감염증-19 환자에서 3% 이상 보고된 실험실수치 이상(3~4 등급)은 각각 표 4~6 에 제시되었다.

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

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

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

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

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

실험실수치 이상 ^a , (%)	5 일 투여군 (N=191)	10 일 투여군 (N=193)	표준치료군 (N=200)
-----------------------------	--------------------	---------------------	------------------

ALT 증가	2%	3%	8%
크레아티닌 클리어런스 감소 ^b	2%	5%	8%
글루코오즈 증가	4%	3%	2%
헤모글로빈 감소	3%	1%	6%
a. 투여 후 발생한 실험실수치 이상으로, 등급은 DAIDS Ver 2.1 을 따름. b. Cockcroft-Gault 식에 근거함.			

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

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

실험실수치 이상 ^a	3 일 투여군 (N=279)	위약군 (N=283)
크레아티닌 클리어런스 감소 ^b	6%	2%
크레아티닌 증가	3%	1%
글루코오즈 증가	6%	6%
림프구 감소	2%	1%
프로트롬빈 시간 증가	1%	2%
a. 투여 후 발생한 실험실수치 이상으로, 등급은 DAIDS Ver 2.1 (2017 년 7 월)을 따름. b. Cockcroft-Gault 식에 근거함.		

(2) 소아 대상자를 대상으로 한 임상시험

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

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

kg 이상 12 kg 미만인 대상자(n=12): 1 일차에는 5 mg/kg 투여, 이후에는 1 일 1 회 2.5 mg/kg 을 투여 받았다.

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

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

(3) 긴급사용승인 경험

다음과 같은 약물이상반응이 긴급사용승인에 하에서 보고되었다.

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

5. 일반적 주의

1) 신장 독성

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

이 약은 베타텍스셀포부틸에테르나트륨(SBECD)을 함유하고 있다. 이 부형제는 신장으로 배설되며 신기능 장애 환자에서 이 성분이 축적되어 독성을 나타낼 수 있다.

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

2) 히드록시클로로퀸(또는 클로로퀸)과의 병용투여

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

3) 동성서맥(sinus bradycardia)

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

4) 프로트롬빈 시간 연장

코로나바이러스 감염증-19 환자를 대상으로 한 ACTT-1 시험에서 프로트롬빈 시간 또는 INR의 연장이 위약군에 비하여 더 빈번히 발생하였다. 출혈 사건 발생률에서는 군간 차이가 관찰되지 않았다. 임상적으로 필요한 경우, 이 약을 투여 받는 동안 프로트롬빈 시간을 모니터링 한다.

6. 상호작용

- 1) 이 약에 대한 약물상호작용시험은 사람에서 수행되지 않았다.
- 2) 이 약과 히드록시클로로퀸(또는 클로로퀸)과의 병용투여는 권장되지 않는다. (‘5. 일반적 주의’항 참고)
- 3) 시험관 내 시험 결과, 이 약은 CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4의 기질이다. 또한, OATP1B1과 P-gp의 기질이며 CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3의 저해제이다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약의 임신 중 노출에 대한 임상 자료는 없다. 임신 중에는 치료의 유익성이 임부 및 태아의 위해성을 상회하는 경우에만 이 약을 투여한다.

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

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

2) 수유부

사람에서 이 약이 모유를 통해 배출되는지 여부는 확인되지 않았다.

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

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

8. 소아 및 고령자에서의 투여

1) 소아

이 약은 생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상인 소아 환자 53명에서 안전성 및 유효성이 평가되었다.

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

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

2) 고령자

ACTT-1에서 무작위 배정된 1,062명의 입원한 대상자 중 36%가 65세 이상이었다. GS-US-540-5773 임상시험에서 무작위 배정된 397명의 입원한 대상자 중 42%가 65세 이상이었다. GS-US-540-5774 임상시험에서 무작위 배정된 584명의 입원한 대상자 중 27%가 65세 이상이었다. GS-US-540-9012 임상시험에서 무작위 배정된 562명의 비입원 대상자 중 17%가

65세 이상이었다. 보고된 임상적 경험에서 고령자와 젊은 대상자 간에 차이는 확인되지 않았다. 65세 이상의 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다.

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

9. 간장애 환자에서의 투여

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

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

10. 신장애 환자에서의 투여

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

11. 과량투여시의 처치

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

12. 적용상의 주의

이 약은 정맥 주입 전에 희석해야 한다.

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

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

13. 보관 및 취급상의 주의사항

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

14. 전문가용 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

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

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

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

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

(2) 생체 외 항바이러스 활성

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

사람 폐 상피세포인 Calu-3 세포 및 A549-hACE2 세포에서는 투여 후 72시간 및 48시간에 EC50는 280 nM 및 115 nM이었다.

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

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

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

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

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

a 변화 없음: 2.5배 미만의 감수성 감소

(3) 내성

이 약의 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)에 대한 내성 발생과 관련된 임상 자료는 없다.

세포 배양에서는 렘데시비르에 대한 감수성이 감소한 SARS-CoV-2 분리주가 선택되었다. 렘데시비르의 모체 뉴클레오시드인 GS-441524를 이용하여, 바이러스 풀은 RNA 의존적 RNA 중합효소(nsp12)의 V166A, N198S, S759A, V792I, C799F 및 C799R에서 아미노산 치환을 발현하는 것으로 나타났다. 특정 부위-지정 돌연변이 유도에 의해 이러한 치환이 야생형 재조합 바이러스에 개별적으로 도입되었을 때, 렘데시비르에 대한 감수성이 1.7~ 3.5배 감소하는 것으로 관찰되었다. 렘데시비르의 세포 배양 내성 선별 실험에서 nsp12의 아미노산에 E802D 치환이 나타났고, 그 결과 렘데시비르에 대한 감수성이 2.5배 감소되었다. 바이러스 중합효소에 P323L 치환을 포함하는 SARS-CoV-2 분리주를 이용한 렘데시비르의 또 다른 선별에서 V166L에서 단일 아미노산 치환이 나타났다. P323L 단독 또는 P323L+V166L이 조합된 치환이 있는 재조합 SARS-CoV-2는 렘데시비르에 대한 감수성이 각각 1.3배 및 1.5배 감소했다.

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

돌연변이 바이러스는 세포 배양에서 바이러스 적합성 감소를 보였고 SARS-CoV에 상응하는 치환(F480L 및 V557L)을 도입한 결과, 세포 배양에서 렘데시비르에 대한 감수성이 6배 감소했고 마우스 모델에서 SARS-CoV 발병기전이 약화되었다. SARS-CoV-2 재조합 바이러스에 F480L과 V557L에 대한 치환이 개별적으로 도입되었을 때 렘데시비르에 대한 감수성이 각각 2배 감소했다.

(4) 동물 모델에서의 치료 효과

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

2) 약동학적 정보

(1) 약동학 평가

렘데시비르와 대사체에 대한 약동학 파라미터는 다음 표 9과 같다. 코로나바이러스 감염증-19 환자에게 이 약을 반복투여하였을 때의 렘데시비르와 대사체에 대한 약동학 파라미터를 표 10에 제시하였다.

표 9. 렘데시비르와 대사체(GS-441524, GS-704277)의 약동학 특성

	렘데시비르	GS-441524	GS-704277
흡수			
Tmax(hr) ^a	0.67-0.68	1.51-2.00	0.75-0.75
분포			
인간 혈장단백 결합율(%)	88-93.6 ^b	2	1
혈액/혈장 비	0.68-1.0	1.19	0.56
배설			
t1/2(hr) ^c	1	27	1.3
대사			
대사경로	CES1(80%) Cathepsin A(10%) CYP3A(10%)	-	HINT1
소실			
주요 소실 경로	대사	사구체 여과, active tubular secretion	대사
노배설율(%) ^d	10	49	2.9
변배설율(%) ^d	ND	0.5	ND
a 렘데시비르를 30분간 IV inf.(GS-US-399-5505)			
b 두 건의 별도 시험에서 농도 의존적 단백질결합의 근거는 확인되지 않음			
c 중앙값(GS-US-399-4231)			
d 평균(GS-US-399-4231)			

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

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

Ctrough(ng/mL)	ND	61.5 (56.5, 66.8)	ND
CI: 신뢰구간, ND: 불검출(투여 후 24시간)			
a) 3일 동안 렘데시비르 30분간 IV 주입에 대한 모집단의 약동학적 추정치 (GS-US-540-9012, n=147).			
b) 기하 평균 추정치			

(2) 특수 환자군

① 소아 환자

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

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

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

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

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

CI=신뢰구간

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

② 신장장애

렘데시비르의 약동학은 신장장애 환자에서 평가되지 않았다.

③ 간장장애

렘데시비르의 약동학은 간장장애 환자에서 평가되지 않았다.

(3) 약물상호작용

이 약을 이용한 약물상호작용 평가를 위한 임상시험은 수행되지 않았다.

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

렘데시비르는 CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19 또는 OATP1B3 의 기질은 아니며, GS-704277 과 GS441524 는 CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 또는 3A5 의 기질이 아니다. GS-441524 는 또한 CYP2C19 또는 3A4 의 기질이 아니다. GS-704277 과 GS-441524 는 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 또는 MATE2k 의 기질이 아니다. GS-441524 역시 OATP1B1 또는 OATP1B3 의 기질이 아니다.

3) 임상시험 정보

(1) NIAID ACTT-1 임상시험

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

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

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

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

1차 평가변수는 투여 후 29일 이내에 임상적 회복까지의 시간으로, 회복은 퇴원 또는 보조 산소가 요구되지 않고 더 이상 의학적 처치가 불필요한 입원으로 정의되었다. 회복까지의 시간은 시험군 10일, 위약군 15일(회복율 비 1.29; 95% CI 1.12, 1.49, p <0.001)이었다. 회복까지의 시간 중앙값은 경증/중등증 환자(105명)에서 시험군 및 위약군에서 모두

5일이었고(회복율 비 1.22, 95% CI 0.82, 1.81), 중증 환자(957명)에서 시험군 11일, 위약군 18일(회복율 비 1.31; 95% CI 1.12, 1.52)였다.

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

1. 비입원, 활동 제한 없음
2. 비입원, 활동 제한 및/또는 자가산소 필요
3. 입원, 산소치료 불필요, 의학적 처치 불필요
4. 입원, 산소치료 불필요, 의학적 처치 필요
5. 입원, 보조산소 필요
6. 입원, 비침습적 환기 또는 고유량 산소 필요
7. 입원, 침습적 기계환기 또는 ECMO
8. 사망

전반적으로 시험군에서 15일째 순위척도가 더 개선되었다(오즈비 1.54; 95% CI 1.25, 1.91).

29일까지의 사망률은 시험군 11%, 위약군 15%였다(HR 0.73; 95% CI 0.52, 1.03).

(2) GS-US-540-5773 임상시험

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

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

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

1. 사망
2. 입원, 침습적 기계환기 또는 ECMO 필요

3. 입원, 비침습적 환기 또는 고유량 산소 필요
4. 입원, 저유량 산소 필요
5. 입원, 보조산소 불필요, 의학적 처치 필요
6. 입원, 보조산소 및 의학적 처치 불필요
7. 비입원

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

(3) GS-US-540-5774 임상시험

코로나바이러스 감염증-19에 확진된 실내공기 조건에서 산소포화도 >94%이고 폐 침윤의 방사선학적 증거가 있는 12세 이상의 입원 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 다기관 임상시험에서 이 약 5일 투여(n=191), 10일 투여(n=193) 요법 및 표준치료(n=200)을 비교하였다. 모든 대상자는 표준치료와 함께 첫째 날 렘데시비르 200 mg를 투여 받았고, 그 이후 100 mg을 1일 1회 투여 받았다. 시험대상자가 퇴원하는 경우 투여가 중단되었다.

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

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

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

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

(4) GS-US-540-9012 임상시험

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

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

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

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

(5) GS-US-540-5823 임상시험

단일군, 공개, 2/3상 임상시험(GS-US-540-5823)의 일차목적은 이 약으로 최대 10일 간 치료받은 소아 대상자의 약동학 및 안전성을 평가하는 것이었다. SARS-CoV-2 감염이 확진된, 생후 28일 이상이고 체중이 최소 3 kg 이상인 경증, 중등도 및 중증의 코로나바이러스 감염증-19 소아 환자 총 53명이 5개의 코호트에서 평가되었다; 12세 이상이고 체중 40 kg 이상인 소아 (n=12); 12세 미만이고 체중인 40 kg 이상인 소아 (n=5); 생후 28일 이상이고 체중 20 ~ 40 kg 미만인 소아 (n=12); 생후 28일 이상이고 체중 12 ~ 20 kg 미만인 소아 (n=12); 그리고, 생후 28일 이상이고 체중 3 ~ 12 kg 미만인 소아 (n=12). 체중이 40 kg 이상인 대상자는 첫째 날 이 약 200 mg을 투여 받고 다음 날부터 1일 1회 이 약 100 mg을 투여 받았다; 체중 3 ~ 40 kg 미만인 소아는 첫째 날 이 약 5 mg/kg를 투여 받고 다음 날부터 1일 1회 이 약 2.5 mg/kg를 투여 받았다. 평가는 다음과 같은 간격으로 진행되었다; 스크리닝; 1일째(베이스라인); 2~10일째 또는 퇴원 둘 중 먼저 해당되는 때까지; 30일째 추적관찰 (±5일). 10일 간의 치료가 종료되기 전에 퇴원한 대상자는 이 약의 치료를 중단했다.

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

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

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

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

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

4) 독성시험 정보

(1) 일반독성

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

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

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

(2) 발암성 및 유전독성

이 약은 단기투여하는 약이므로 장기 투여에 따른 발암성시험은 수행되지 않았다.

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

(3) 수태능 장애

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

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

저장방법

밀봉용기, 실온(1 - 30°C) 보관

포장 단위

자사포장단위 (1 바이알)

[수입자] 길리어드사이언스코리아(유), 서울특별시 중구 을지로5길 26 센터원빌딩 서관 15층
(대표전화: 02-6030-3300, 제품관련문의: 0079-814-800-9172(수신자부담))

[문안작성년월일] 2023. 01. 26

제품의 사용기한은 외부포장에 표기

본 첨부문서의 최근 변경된 내용은 홈페이지(www.gilead.co.kr) 또는 식품의약품안전처 온라인 의약도서관(nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

KR-DECJAN23-US-APR22-EUsub-MAY22-CCDS10