

라게브리오[™] 캡슐

(몰누피라비르)

□ 원료약품 및 그 분량

이 약 1 캡슐(약 285.7 mg) 중,
 유효성분: 몰누피라비르(별규) ----- 200.0 밀리그램

□ 성상

상부에는 MSD, 하부에는 82가 흰색으로 표기된 백색에서 미백색의 분말이 든 주황색 캡슐

□ 효능·효과

중증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)로 진행될 위험이 높은 성인에서 경증 및 중등증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19). 단, 다른 코로나 19 치료제를 사용할 수 없거나 다른 코로나 치료제가 임상적으로 적절하지 않은 환자에 한하여 사용한다.

- 이 약은 임부와 만 18 세 미만 소아·청소년 환자에서 사용이 승인되지 않았음 ('4. 일반적 주의' 참조)
- 이 약은 코로나 19 로 인해 입원이 필요한 환자에서의 초기치료 목적으로 사용이 승인되지 않았음. 코로나 19 로 인해 입원한 후에 치료를 시작했을 때 이 약의 유익성이 관찰되지 않았음 (용법·용량 참조)
- 이 약은 코로나 19 의 예방을 위한 밀접접촉 전 또는 후 사용의 효과가 입증되지 않았음
- 이 약은 연속 5 일보다 긴 기간의 사용효과에 대해 입증되지 않았음

이 약의 치료를 시작하기 전에, 알려져 있거나 잠재적으로 발생할 수 있는 유익성과 위해성에 대해 신중히 고려해야 한다 ('4. 일반적 주의', '6. 임부, 수유부 및 가임기 여성과 남성에 대한 투여' 및 '12. 전문가를 위한 정보, 5) 독성시험 정보' 참조).

□ 용법·용량

1. 성인

- 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.
- 바이러스 제거를 극대화하고 코로나 19 의 전파를 최소화하기 위해 5 일간의 전체 치료 과정을 완료하고 공중보건지침에 따라 격리를 유지하는 것이 중요하다.
- 환자가 이 약으로 치료를 시작한 후 코로나 19 로 인한 입원이 필요할 경우에도 보건의료전문가의 판단에 따라 전체 5 일간의 치료 과정을 완료해야 한다.

2. 특수 환자군

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)

3. 코위관(Nasogastric, NG) 또는 입위관(Orogastric, OG)을 통한 투여 (12F 이상)

- 1) 이 약 캡슐 4 개를 열고 내용물을 뚜껑이 있는 깨끗한 용기에 담는다.
- 2) 40 mL 의 물을 용기에 넣는다.
- 3) 용기에 뚜껑을 덮고 흔들어 캡슐 내용물과 물을 3 분간 충분히 섞어준다.

- 참고: 캡슐 내용물이 완전히 용해되지 않을 수 있다.
- 조제된 혼합물은 용해되지 않은 입자가 있을 수 있으나 투여에 적합하다.

4) 투여하기 전에 코워관/입위관을 5 mL 의 물로 세척한다.

5) 카테터 팁 주사기를 사용하여 용기에서 전체 내용물을 꺼낸 후 코워관/입위관(12F 이상)을 통해 즉시 투여한다. 나중에 사용하기 위해 혼합물을 보관하지 않는다.

6) 용기에 캡슐 내용물의 일부가 남아 있는 경우 용기에 물 10 mL 를 넣고 혼합한 후 동일한 주사기로 용기 내용물 전체를 꺼내어 코워관/입위관(12F 이상)을 통해 투여한다. 용기나 주사기에 캡슐 내용물이 남지 않을 때까지 필요에 따라 반복한다.

7) 혼합물을 투여한 후 코워관/입위관을 5 mL 의 물로 2 회(총 10 mL) 세척한다.

복용을 놓친 경우

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.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

동물시험 결과, 랫드의 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 농도에서 태자 체중이 감소되었다.

이 약은 임신 중에는 투여하지 않으며, 가임 여성의 경우에는 이 약 투여 중 및 투여 후 4 일간 효과적인 피임을 실시하여야 한다(‘4. 일반적 주의’ 및 ‘6. 임부, 수유부 및 가임기 여성과 남성에 대한 투여’ 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약이나 첨가제에 과민반응이 있는 자
- 2) 임부(‘6. 임부, 수유부 및 가임기 여성과 남성에 대한 투여’ 참조)
- 3) 18 세 미만의 소아 및 청소년(‘7. 소아에 대한 투여’ 참조)

3. 이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상반응

이 약의 임상시험에서 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다. 이러한 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물에 대한 임상적 사용에서 관찰되는 이상반응의 비율과 직접적으로 비교할 수는 없으며 실제 임상 현장에서 관찰되는 발생률을 반영하지 못할 수도 있다. 이 약을 더 많은 사람들이 사용할 경우 추가적인 이상반응이 관찰될 수 있다.

여러 임상시험에서 총 900 명 이상의 환자가 이 약 800 mg 을 1 일 2 회 투여받았다.

이 약의 안전성은 입원하지 않은 코로나 19 환자를 대상으로 한 제 3 상 임상시험(MOVE-OUT)에서 시험대상자들을 제 29 일째까지 추적조사한 결과를 기반으로 하여 평가되었다.

이 약의 안전성은 비입원 코로나 19 성인 환자를 대상으로 한 무작위배정, 위약대조, 3 상 임상시험(MOVE-OUT)의 자료를 근거로 한다. 이 시험에서 1,411 명의 비입원 코로나 19 환자가 시험약(710 명) 또는 위약(701 명)을 최대 5 일간 복용하였고, 이상반응은 임상시험용의약품 투여 또는 중단 후 14 일간 수집된 안전성 정보를 바탕으로 작성되었다.

이상반응으로 인한 투여 중단은 시험군 1%, 위약군 3%에서 보고되었다. 중대한 이상반응은 시험군 7%, 위약군 10%에서 보고되었으며, 대부분 코로나 19 의 진행과 관련되었다. 이상반응으로 인한 사망은 시험군에서 2 건(<1%) 및 위약군에서 12 건(2%) 발생하였다.

시험군에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응을 표 1 에 기술하였고, 모두 1 등급(경증) 또는 2 등급(중등증)에 해당하였다.

표 1: MOVE-OUT 임상시험에서 시험약을 투여 받은 시험대상자의 1% 이상에서 발생한 약물이상반응

	시험군(N=710)	위약군(N=701)
설사	2%	2%
오심	1%	1%
어지럼증	1%	1%

*약물이상반응 빈도는 연구자가 임상시험의약품으로 인한 것이라고 판단한 모든 이상반응을 토대로 한다.

혈액화학검사(알라닌아미노전이효소, 아스파르트산아미노전이효소, 크레아티닌, 리파아제) 및 혈액학적 검사(헤모글로빈, 혈소판, 백혈구)에서 3등급 이상의 실험실적 검사치 이상은 모두 2% 이하였고 두 군에서 유사한 비율로 발생하였다.

2) 시판 후 경험

이 약의 시판 후 사용 중 확인된 약물이상반응은 다음과 같다.

- 면역계 장애: 과민반응, 아나필락시스, 혈관부종 ('4. 일반적 주의' 참조)
- 피부 및 피하조직 장애: 홍반, 발진, 두드러기

4. 일반적 주의

이 약의 임상시험 정보는 제한적이다. 이 약의 사용에 있어서 이전에 보고되지 않은 심각하고 예상하지 못한 이상반응이 발생할 수 있다.

1) 배태자 독성

비임상 생식발생독성시험에 근거할 때, 이 약은 임부에 투여하는 경우 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있다. 주요 선천성 결함, 유산 또는 산모나 태아의 이상에 대한 위해성을 평가하기 위하여 임부의 이 약 사용에 대해 확보된 자료는 없다. 따라서 이 약은 임신 중에는 투여하지 않는다. 가임기 여성에게는 태아에게 발생할 수 있는 위험에 대하여 안내하고, 이 약의 투여 중 및 마지막 투여 후 4 일 동안 효과적인 피임법을 정확하고 일관되게 사용하도록 한다. 가임기 여성에게 이 약을 투여할 때에는 이 약의 치료를 시작하기 전에 환자의 임신 여부를 평가해야 한다. 영구 피임술을 받았거나, 현재 자궁 내 장치 혹은 피임용 이식체를 사용하고 있거나, 임신이 불가능한 환자에게 임신 여부를 확인할 필요는 없다. 이를 제외한 모든 환자의 경우, 월경 주기가 규칙적인 환자의 마지막 월경 시작일을 기준으로 하여 임신 여부를 평가해야 하고 효과적인 피임법을 정확하고 일관되게 사용하거나 임신 진단 검사 상 음성이었는지 확인해야 한다. 월경 주기가 불규칙하거나, 마지막 월경 시작일이 불확실하거나, 효과적인 피임법을 정확하고 일관되게 사용하고 있지 않은 환자에게는 임신 진단 검사가 권장된다('6. 임부, 수유부 및 가임기 여성과 남성'에 대한 투여' 참조).

2) 아나필락시스를 포함한 과민반응

이 약의 사용 중 아나필락시스를 포함한 과민반응이 보고되었다. 임상적으로 의미있는 과민반응이나 아나필락시스의 증상 및 징후가 나타나는 경우, 이 약을 즉시 중단하고 적절한 약물 및/또는 보조 치료를 시작해야 한다.

3) 뼈 및 연골 독성

이 약은 뼈나 연골의 성장에 영향을 줄 수 있으므로 만 18 세 미만 환자에 대한 사용이 승인되지 않았다. 랫드에 반복 투여 시 뼈 및 연골 독성이 관찰되었다('12. 전문가를 위한 정보, 5) 독성시험 정보' 참조). 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다('7. 소아에 대한 투여' 참조).

5. 상호작용

경증 내지 중등증의 코로나 19 치료제를 포함하여, 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다('12. 전문가를 위한 정보, 3) 약동학 정보' 참조).

6. 임부, 수유부 및 가임기 여성과 남성에 대한 투여

1) 임부 및 가임 여성

(1) 위험성 요약

이 약을 임부에게 투여한 자료는 없다.

비임상 생식발생독성시험에서, 임신한 랫드에게 기관 형성 기간 동안 이 약을 경구 투여한 결과 임상 권장 용량의 NHC 노출도(NHC 임상 노출) 대비 8 배 수준에서 배태자 사망과 최기형성이 나타났고 NHC 임상 노출의 3 배 이상 수준에서 태자 성장이 저하되었다. 임신한 토끼에게 기관 형성 기간 동안 이 약을 경구 투여했을 때는 NHC 임상 노출의 18 배 수준에서 태자 체중이 감소하였다.

따라서, 이 약은 임신 중에는 투여하지 않으며, 가임 여성의 경우에는 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 4 일간 효과적인 피임을 실시하여야 한다.

(2) 임상적 고려사항(산모 또는 태아 위험)

임신 중 코로나 19는 자간전증, 자간증, 조산, 조기 양막 파열, 정맥 혈전 색전증 및 태아 사망을 포함하는 산모 및 태아의 이상과 관련이 있다.

(3) 동물시험자료

랫드를 이용한 배태자 발생 시험에서 임신한 랫드에게 수태 제 6일부터 제 17일까지 이 약 0, 100, 250 또는 500 mg/kg/day 을 경구투여 했다. 또, 예비 배태자 발생 시험에서 임신한 랫드에게 수태 제 6일부터 제 17일까지 이 약을 최대 1,000 mg/kg/day 까지 경구투여 했다.

발달독성 측면에서 1,000 mg/kg/day(NHC 임상 노출의 8 배 수준) 용량에서 착상 후 소실, 눈/신장/축 골격의 기형, 늑골 변형이 관찰되었고, 500 mg/kg/day(NHC 임상 노출의 3 배 수준) 이상 용량에서 태자 체중 감소 및 골화 지연이 관찰되었다. 250 mg/kg/day(NHC 임상 노출보다 작음) 이하 용량에서는 발달독성이 나타나지 않았다.

모체 독성 조건으로는 1,000 mg/kg/day 용량에서 16 마리 중 2 마리의 조기 치사를 초래한 사료섭취 감소와 체중 감소 그리고 500 mg/kg/day 용량에서의 체중 증가량 감소가 있었다.

토끼를 이용한 배태자 발생 시험에서 임신한 토끼에게 수태 제 7일부터 제 19일까지 이 약 10, 125, 400 또는 750 mg/kg/day 을 경구투여 했다.

발달독성 조건은 750 mg/kg/day(NHC 임상 노출의 18 배 수준) 용량에서의 태자 체중 감소에 국한되었다. 400 mg/kg/day(NHC 임상 노출의 7 배 수준) 이하 용량에서는 발달독성이 나타나지 않았다.

모체 독성 측면으로는 750 mg/kg/day 용량에서의 사료섭취 감소와 체중 증가량 감소 및 비정상적인 대변 배설이 있었다.

출생 전·후 발생 시험에서 암컷 랫드에게 수태 제 6일부터 수유 제 20일까지 이 약을 최대 500 mg/kg/day(NHC 임상 노출과 유사한 수준)까지 경구투여 하였다. 새끼에게서 어떠한 영향도 발견되지 않았다.

2) 수유부

(1) 위험성 요약

이 약 또는 대사체가 사람에서 유즙으로 분비되거나, 유즙 생성에 영향을 미치거나 또는 수유 중인 영아에게 영향을 미치는지 여부는 확인되지 않았다.

이 약을 투여한 랫드가 수유한 새끼의 혈장에서 NHC 가 검출되었다.

영아에게 이 약으로 인한 약물이상반응 발생 가능성을 고려하여 이 약의 투여 중 및 마지막 투여 후 4 일간은 수유가 권장되지 않는다. 수유를 하는 환자는 모유 수유를 중단하며, 이 약의 투여 중 및 최종 투여 후 4 일 동안 모유를 유축하여 버리는 것을 고려할 수 있다.

(2) 동물시험자료

출생 전·후 발생 시험에서 수유 중인 랫드에게 250 mg/kg/day 이상 투여하였을 때, 새끼의 혈장에서 NHC 가 검출되었다.

3) 가임기 여성과 남성

비임상시험자료에 근거할 때, 임부에게 투여 시 이 약은 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있다.

(1) 임신진단검사

이 약의 치료를 시작하기 전에 가임기 여성 환자의 임신 여부를 평가해야 한다.

(2) 피임

① 여성

가임기 환자에게는 이 약의 투여 중 및 마지막 투여 후 4 일 동안 효과적인 피임법을 정확하고 일관되게 사용하도록 한다.

②남성

비록 위험이 낮은 것으로 간주되지만, 이 약을 투여한 수컷의 새끼에게 이 약이 영향을 미칠 가능성을 평가하기 위한 비임상 연구가 아직 완료되지 않았다. 가임기 배우자와 성생활을 하는 환자에게 이 약의 투여 중 및 마지막 투여 후 3 개월 동안 효과적인 피임법을 정확하고 일관되게 사용하도록 한다. 이 약의 마지막 투여 후 3 개월을 초과했을 때의 위험은 알려지지 않았다. 3 개월 이후의 위험을 평가하기 위한 연구가 진행 중이다. 이 약은 골수의 조혈줄기세포에 대한 효과를 보기 위해 망상적혈구 및 적혈구를 사용하여 수행된 **in vivo** 변이원성 시험에서 모호한 (명확하게 양성도 음성도 아닌) 결과를 보였다. 두 번째 **in vivo** 시험에서 28 일간 이 약을 투여한 형질전환 랫드의 간(체세포)과 골수(체세포 및 줄기세포)에서 이 약은 돌연변이를 유발하지 않았다. 체세포와 달리, 생식세포(난자와 정자)는 유전 정보를 다음 세대로 전달한다. 형질전환 수컷 랫드의 고환 생식세포에 대한 연구가 계획되어 있으며 이 약으로 치료받은 수컷의 새끼에게 이 약이 영향을 미칠 가능성을 평가할 것이다('12. 전문가를 위한 정보, 5) 독성시험 정보' 참조).

7. 소아에 대한 투여

이 약은 만 18 세 미만 환자에서 사용이 승인되지 않았다.

랫드의 3 개월 반복투여 독성시험에서 뼈 및 연골 독성이 관찰되었다. 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다('4. 일반적 주의', '12. 전문가를 위한 정보, 5) 독성시험 정보' 참조).

8. 고령자에 대한 투여

MOVE-OUT 임상시험에서 이 약을 투여 받은 65 세 이상 환자와 젊은 성인 환자 간에 안전성 및 내약성의 차이가 없었다. 연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다. NHC의 약동학은 고령자와 젊은 성인 간에 유사했다('12. 전문가를 위한 정보, 3) 약동학 정보' 참조).

9. 신장에 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석에서 경증에서 중등증 신장장애가 NHC의 약동학에 의미있는 영향은 미치지 않았다. $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 또는 투석 중인 환자에서 NHC의 약동학은 평가되지 않았다.

신배설이 NHC의 주요 소실 경로는 아니므로, 신장장애가 NHC의 노출에 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 예상된다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에서 NHC의 약동학은 평가되지 않았다.

비임상 시험에서 간대사가 NHC의 주요 소실 경로는 아니었으므로, 간장애가 NHC의 노출에 영향을 미치지 않는 것으로 예상된다.

11. 과량 투여시의 처치

이 약을 과량 투여한 사례는 없다. 이 약을 과량 투여한 경우, 환자의 임상적 상태를 모니터링하면서 일반적인 지지요법을 실시한다. 혈액투석은 NHC를 제거하기 위한 적절한 방법으로 예상되지 않는다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

이 약은 SARS-CoV-2에 대한 항바이러스 활성을 가진 전구약물이다. 이 약은 체내에서 시티딘 뉴클레오시드 유사체인 NHC로 대사된 후 세포 내로 분포하고 NHC는 다시 약리학적 활성을 가진 리보뉴클레오시드 삼인산염(NHC-TP)으로 인산화된다. NHC-TP가 (NHC-일인산염[NHC-MP]의 형태로) 바이러스 RNA 중합효소에 의해 SARS-CoV-2의 RNA에 삽입되면 바이러스 유전자에 오류가 축적되어 바이러스 복제가 억제된다.

이 작용 기전(viral error catastrophe 혹은 viral lethal mutagenesis으로 알려져 있음)은 생화학 및 세포 배양 데이터, 동물 모델에서의 SARS-CoV-2 감염 연구, 그리고 이 약으로 치료된 환자에서의 SARS-CoV-2 유전자 서열 분석 결과를 기반으로 하고 있다.

2) 약력학 평가

NHC 및 세포내 NHC-TP와 항바이러스 유효성 사이의 관계는 임상적으로 평가되지 않았다.

3) 약동학 정보

이 약은 흡수 중과 흡수 후에 NHC 로 가수분해되는 5'-이소부티레이트 전구약물이다. 일차적인 혈중 분석대상물질인 NHC 는 세포에 유입된 뒤에 다시 NHC-TP 로 합성된다. NHC 는 내인성 피리미딘 대사에 관여하는 것과 동일한 경로를 거쳐 유리딘 및/또는 시티딘으로 대사되어 제거된다. 표 2 는 NHC 의 약동학을 정리한 것이다.

이 약을 코위관 또는 입위관을 통해 투여한 환자(N=5)의 혈장 NHC 농도는 동일한 용량을 캡슐로 경구투여한 환자의 혈장 NHC 농도 범위 내에 포함되었다.

표 2: NHC 의 약동학 정보

	NHC 기하평균 (%CV)
환자에서의 약동학	
AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL) [*]	8260 (41.0)
C _{max} (ng/mL) [*]	2330 (36.9)
C _{12hr} (ng/mL) [*]	31.1 (124)
건강한 지원자에서의 약동학	
AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	8330 (17.9)
C _{max} (ng/mL)	2970 (16.8)
C _{12hr} (ng/mL)	16.7 (42.8)
AUC Accumulation Ratio	1.09 (11.8)
흡수	
T _{max} (hr) [†]	1.50 [1.00 - 2.02]
음식의 영향	C _{max} 가 35% 감소, AUC 는 변화 없음
분포	
혈장단백결합(<i>in vitro</i>)	-
겉보기 분포용적 (L) [*]	142
배설	
유효 t _{1/2} (hr)	3.3
겉보기 제거율 (L/hr) [*]	76.9
0-12 시간 간격동안 소변으로 배설된 용량 분획	3% (81.6%)
<p>따로 명시되지 않은 한, 건강한 지원자 대상 제 1 상 임상시험에서 관찰된 수치임.</p> <p>* 집단 약동학 분석에서 도출된 값</p> <p>† 중앙값 [최소값 ~ 최대값]</p>	

(1) 특수 집단

집단 약동학 분석에 의하면 연령, 성별, 인종, 또는 질병 중증도가 NHC 의 약동학에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

① 소아 환자

소아를 대상으로 한 이 약의 연구는 수행된 바 없다.

② 신장애 환자

신장 배출은 NHC 의 의미 있는 제거 경로가 아니다. 집단 약동학 분석에 의하면 경증 내지 중등증 신장애가 NHC 의 약동학에 의미 있는 영향을 미치지 않았다. eGFR 이 30 mL/min/1.73m² 미만이거나 투석 중인 환자를 대상으로 이 약 및 NHC 의 약동학이 평가된 적은 없다.

③ 간장애 환자

중등증 및 중증 간장애 환자를 대상으로 이 약 및 NHC 의 약동학이 평가된 적은 없다. 비임상 데이터에 따르면 간 배출은 NHC 제거의 주 경로로 예상되지 않으므로, 간 장애가 NHC 노출에 영향을 줄 가능성은 거의 없다.

(2) 약물상호작용 연구

In vitro 연구 결과 이 약과 NHC는 CYP 효소나 사람 P-gp 및 BCRP 수송체의 기질이 아니었다. 또한 *In vitro* 연구 결과 이 약과 NHC는 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4의 저해제가 아니고, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MRP2, MDR1 및 BCRP의 저해제가 아니며, CYP1A2, 2B6 및 3A4의 유도제가 아니었다. 경증 내지 중등증의 코로나 19에 대한 다른 치료제를 포함한 병용약물과 이 약 간의 상호작용은 평가되지 않았다.

4) 미생물학

(1) 항바이러스 활성

이 약의 대사체인 뉴클레오시드 유사체 NHC는 세포배양 분석에서 SARS-CoV-2(USA-WA1/2020 분리체)에 대한 활성을 나타냈고, 최대 활성의 50% 효과를 내는 농도(EC₅₀) 값은 A-549 세포의 경우 0.67-2.7 µM, Vero E6 세포의 경우 0.32-2.03 µM 범위였다. NHC는 SARS-CoV-2 변이형 알파(B.1.1.7), 베타(B.1.351), 감마(P.1), 델타(B.1.617.2), 람다(C.37), 뮤(B.1.621) 및 오미크론(B.1.1.529/BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.4, BA.5)에 0.55-3.0 µM의 평균 EC₅₀ 값으로 서로 비슷한 항바이러스 활성을 나타냈다. NHC는 세포 배양 시 SARS-CoV-2에 대한 렘데시비르의 항바이러스 활성에 길항작용을 나타내지 않았다.

(2) 내성

코로나 19에 대한 치료효과를 평가하기 위한 2상 임상시험에서 NHC 내성과 관련된 아미노산 치환은 확인되지 않았다. NHC에 대한 내성 평가를 위한 세포 배양시험은 아직 완료되지 않았다.

다른 코로나바이러스(MHV, 메르스)에서 수행된 내성 획득 연구에서는 NHC 내성 발생 가능성은 낮은 것으로 확인되었다. 30 계대에 걸친 세포 배양 후 감수성은 2 배 감소하는 것으로 관찰되었고, NHC 내성 관련 아미노산 치환은 확인되지 않았다.

임상시험에서 암호화된 아미노산 변화(치환, 결실 또는 삽입)가 대조군에 비해 이 약 투여군의 바이러스 염기 서열에서 더 많이 검출되었다. 소수의 시험대상자에서 스파이크 단백질의 아미노산 변화가 단일클론항체와 백신이 표적으로 하는 위치에서 발생하였다. 이러한 변화의 임상적 및 공중 보건학적 중요성은 알려져 있지 않다.

(3) 교차 내성

NHC는 세포 배양 시험에서 렘데시비르의 감수성 감소와 관련된 중합효소(nsp12) 치환(예, F480L, V557L 및 E802D)을 가진 바이러스에 대하여 활성을 유지하였으므로 교차내성 가능성은 낮은 것으로 판단된다.

(4) 동물 모델에서 확인된 SARS-CoV-2에 대한 활성

이 약의 항바이러스 활성은 코로나 19 마우스, 햄스터, 페렛 모델에서 이 약을 바이러스 주입 전 혹은 주입 후 1-2 일 이내에 투여한 후 평가되었다. 페렛 모델에서 이 약 투여 시 상기도의 SARS-CoV-2 역가가 유의적으로 감소하고 비치료 접촉 개체들의 바이러스 전파가 완전히 억제되었다. 햄스터 모델에서 이 약 투여 시 바이러스 RNA 및 폐에서의 감염성 바이러스 역가가 감소되었다. 폐조직의 조직병리 검사에서 SARS-CoV-2 항원 수치가 유의하게 감소하고 폐병변이 더 적었다.

(5) *In vitro* 세포독성

이 약의 대사체인 뉴클레오시드 유사체 NHC는 3 일 노출 시험에서 서로 다른 포유류 세포주에 대해 CC₅₀ 값이 7.5 µM (사람 림프구 CEM 세포주)부터 >100 µM에 이르는 다양한 세포독성을 나타냈다. 이 약은 14 일 군집 형성 분석에서 적혈구성 및 골수성 전구체 증식에 대한 CC₅₀ 값이 각각 24.9 µM 및 7.7 µM로 사람 골수 전구세포의 증식을 억제하는 것으로 나타났다.

(6) 바이러스 RNA 반동(rebound)

제 3 상 MOVE-OUT 시험에서 이 약 및 위약의 투여 시작(Day 1)으로부터 10 일차(Day 10), 15 일차(Day 15) 및/또는 29 일차(Day 29) 시점에 채취한 비인두 검체 일부에서 SARS-CoV-2 RNA 배출 수치의 증가(즉, 바이러스 RNA 반동)가 관찰되었다. 이 약 또는 위약 투여군 중 약 1%는 비인두 검체의 바이러스 RNA 반동과 함께 코로나 19 증상의 재발이 관찰되었다.

이와 같은 치료 후 바이러스 RNA 반동과 이 약의 주요 임상 결과(이 약의 5일 치료과정부터 Day 29 까지 입원 또는 사망), 또는 비인두 검체의 세포 배양 시험에서 감염성 바이러스의 검출과의 연관성은 관찰되지 않았다.

5) 독성시험 정보

(1) 발암성, 변이원성, 생식능 장애

① 발암성

이 약은 RasH2 형질전환(Tg.RasH2) 마우스를 대상으로 한 6개월의 경우 발암성 연구 결과 모든 용량(30, 100 또는 300 mg/kg/일)에서 발암성이 없었다.

② 변이원성

이 약과 NHC는 대사 활성화 처리를 하거나 하지 않은 *in vitro* 박테리아 복귀돌연변이 분석(Ames 분석)에서 양성 결과를 나타냈다. 이 약은 2가지 *In vivo* 설치류 변이원성 모델에서 연구되었다. *In vivo* Pig-a 변이원성 시험은 모호한 결과를 나타냈다. 이 약은 *in vivo* Big Blue® (cII Locus) 형질전환 설치류 변이원성 시험에서 음성이었다. 이 약은 (대사 활성화 처리를 하거나 하지 않은) *in vitro* 소핵 시험과 *in vivo* 랫드 소핵 시험에서 염색체 손상 유도능이 음성이었다. 생식 세포에 대한 영향을 평가하기 위해 형질전환 수컷 설치류의 생식세포를 이용한 변이원성 시험이 계획되어 있다.

유전독성 데이터와 치료 기간(5일)을 종합적으로 고려하면, 이 약의 유전독성 위험성은 낮다.

③ 생식능 장애

RHD 투여 시 사람 NHC 노출량의 각각 약 2 배 수준과 약 6 배 수준으로 이 약을 암컷 또는 수컷 랫드에게 투여했을 때 생식능, 교미활동성, 혹은 초기배 발달에 영향이 없었다.

(2) 동물 독성학 및/또는 약리학

3개월 독성 연구에서 랫드에게 500 mg/kg/day(NHC 임상 노출의 5 배 수준) 이상 용량을 투여한 결과 대퇴골과 경골에서 성장 연골이 새로운 뼈로 전환되는 것이 손상되는 뼈 및 연골 독성이 관찰되었다.

랫드에게 최고 500 mg/kg/day(암컷 및 수컷 각각 NHC 임상 노출의 4 배 및 8 배 수준)까지 투여한 1개월 독성 연구, 개에게 최고 50 mg/kg/day(NHC 임상 노출과 비슷한 수준)까지 투여한 14일 독성 연구, 혹은 마우스에게 최고 2,000 mg/kg/day(NHC 임상 노출의 19 배 수준)까지 투여한 1개월 독성 연구에서는 뼈 혹은 연골 독성이 관찰되지 않았다.

성숙한 개체의 골격에는 성장 연골이 존재하지 않으므로 사람 성인 환자에게는 뼈와 연골 소견이 큰 중요성을 갖지 않지만 소아 환자와는 관련이 있을 수도 있다(‘4. 일반적 주의’ 및 ‘7. 소아에 대한 투여’ 참조).

모든 조혈세포에 영향을 미치는 가역적이고 용량 의존적인 골수독성이 비글겐 17 mg/kg/day(NHC 임상 노출보다 적은 수준) 이상에서 관찰되었다. 투여 7일 후 말초 혈구 수와 혈소판 수의 경미한 감소가 관찰되었고, 이는 투여 14일 후에는 더 심한 혈액학적 변화로 진행되었다.

마우스에게 최고 2,000 mg/kg/day(NHC 임상 노출의 19 배 수준)까지 투여한 1개월 독성 연구와 랫드에게 최고 1,000 mg/kg/day(암컷 및 수컷 각각 NHC 임상 노출의 9 배와 15 배 수준)까지 투여한 3개월 독성 연구에서는 골수 독성이나 혈액학적 독성이 관찰되지 않았다.

6) 임상시험 정보

이번 긴급사용승인을 뒷받침하는 임상 자료는 제 3 상 임상시험 MOVE-OUT(NCT04575597)에 무작위 배정된 시험대상자 1,433 명의 분석 결과를 바탕으로 한다. MOVE-OUT 시험은 중증 이환 및/또는 입원으로 진행될 위험 인자를 가진 경증에서 중등증의 비입원 코로나 19 환자에서의 치료 효과를 평가하기 위한 무작위배정, 위약 대조, 이중눈가림 시험이다. 선정기준은 18 세 이상으로 사전에 정의된 질병 진행에 대한 위험인자를 하나 이상 가진 자였다(위험인자: 60 세 이상, 당뇨, 비만(BMI \geq 30), 만성 신장질환, 중대한 심장 상태, 만성 폐쇄성폐질환, 활성 암). 이 시험은 백신 접종을 받지 않은 유증상 환자로서 코로나 19 감염을 실험실적으로 확인하였으며 등록일로부터 5 일 이내에 증상이 발현한 자를 포함하였다. 시험대상자는 1:1로 무작위배정되어 이 약 800 mg 또는 위약을 1 일 2 회, 5 일간 경구로 복용하였다.

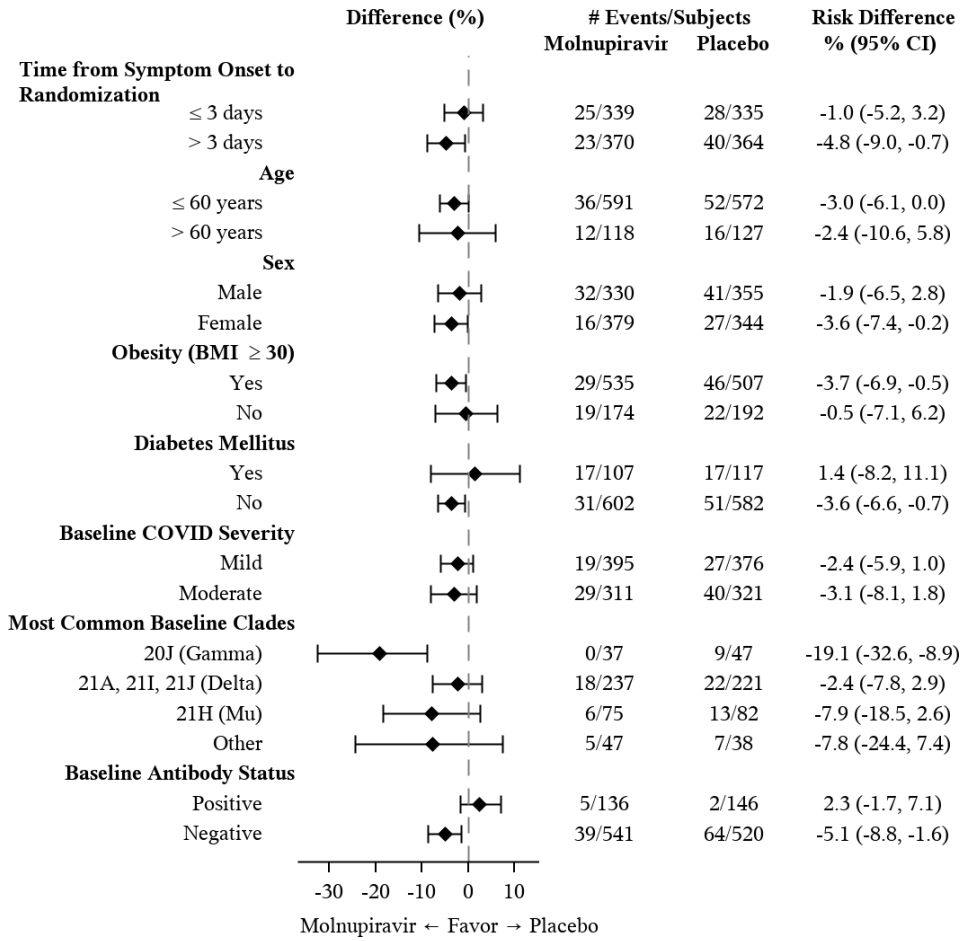
기저시점에서 무작위배정된 모든 시험대상자의 연령 중앙값은 43 세(18~90 세)였다; 60 세 이상 17%, 75 세 이상 3%; 남성 49%; 백인 57%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 5%, 아시아인 3%, 히스패닉 또는 라틴계 50%. 대부분의 시험대상자는 라틴 아메리카(46%)와 유럽(33%)에서 등록되었고; 12%가 아프리카, 6%가 북아메리카, 그리고 3%가 아시아에서 등록되었다. 시험대상자 48%는 증상 발현 3 일 이내에 시험약 또는

위약 투여를 시작하였다. 가장 흔한 위험인자는 비만(74%), >60 세(17%), 당뇨(16%)였다. 베이스라인의 SARS-CoV-2 변이형/계통 분석 결과가 있는 792 명(총 무작위배정 환자의 55%)의 환자들 중, 58%의 환자가 델타(B.1.617.2 및 AY 계통)에 감염되었고, 20%가 뮤(B.1.521), 11%가 감마(P.1), 그리고 나머지가 기타 변이형/계통에 감염되었다. 전체적으로, 베이스라인 인구통계학과 질병 특성이 치료군들 간에 균형을 이루었다. 표 3 은 1 차 평가변수(제 29 일까지 모든 원인의 입원 또는 사망이 발생한 시험대상자 비율)에 대한 결과를 정리한 것이다. 유효성 결과는 백신을 접종받지 않은 18 세의 이상의 성인 중 다음과 같이 질병진행과 관련된 사전 정의된 위험인자가 하나 이상 존재하는 환자를 대상으로 한다: >60 세, 당뇨, 비만(BMI ≥ 30), 만성 신장질환, 중대한 심장질환, 만성 폐쇄성폐질환, 또는 활성 암. 그림 1 은 특정 하위군에 따른 결과를 나타낸 것이다. 해당 하위군 분석은 탐색적 분석 결과이다. CDC 에 의해 정의된 중증 코로나 19 로의 진행 고위험군에 대한 특정 하위군 분석 데이터는 존재하지 않는다.

표 3. 비입원 코로나 19 성인 환자에서의 유효성 결과

이 약(N=709) n (%)	위약(N=699) n (%)	보정된 위험도 차이* (95% CI)
제 29 일까지 급성 치료를 위한 24 시간 이상 입원 혹은 사망 (모든 원인 포함)		
48 (6.8%)	68 (9.7%)	-3.0% (-5.9%, -0.1%)
제 29 일까지 모든 원인에 의한 사망		
1 (0.1%)	9 (1.3%)	-
<p>*1 차 유효성은 762 명의 시험대상자에 대한 계획된 중간 분석 결과를 기반으로 함. 중간 분석에서 제 29 일까지 입원하거나 사망한 환자는 이 약 투여군에서 7.3% (28/385 명), 위약 투여군에서 14.1% (53/377 명)이었음. 보정된 위험도 차이는 -6.8% 였음(95% 신뢰구간 -11.3%, -2.4% 및 양측검정 p-값 = 0.0024).</p> <p>전체 무작위배정 시험대상자를 대상으로 위약 대비 이 약의 보정된 상대위험도 감소는 30% (95% 신뢰구간: 1%, 51%) 였음.</p> <p>분석 결과는 코로나 19 증상 발현 시간 (≤ 3 일, >3 일(4~5 일))에 따라 층화되어 보정되었음.</p>		

그림 1. 입원하지 않은 코로나 19 감염 성인에서 하위군 유효성 분석 결과 - 전체 무작위배정 시험대상자



각 신뢰구간은 Miettinen & Nurminen 방법을 기반으로 산출됨

유효성 분석 집단은 수정된 치료의향 모집단(modified intent-to-treat)임.

베이스라인 혈청 샘플 내 SARS-CoV-2 뉴클레오캡시드 단백질에 대한 항체(IgM, IgG 및 IgA) 유무는 Roche Elecsys anti-N 분석을 통해 평가되었음.

해당 하위군 분석은 탐색적 분석 결과임.

○ 의약품 부작용 보고·신고

1) 해당 제품과 관련된 부작용이 발생한 경우, 환자·보호자, 의약전문가 등은 한국약품안전관리원에 온라인 또는 전화로 직접 보고·신고할 수 있다.

- 한국약품안전관리원 (KIDS) 전화: 1644-6223, 웹사이트: <https://nedrug.mfds.go.kr/>

2) 해당 제품과 관련된 부작용이 발생한 경우, 환자·보호자, 의약전문가 등은 한국엠에스디㈜에도 부작용을 신고할 수 있다(전화: 02-331-2000).

3) 보건의료전문가는 임신 중 약물 노출에 대해 한국엠에스디㈜ (전화: 02-331-2000)로 보고해야 한다. 임신 중 이 약에 노출된 환자도 한국엠에스디㈜ (전화: 02-331-2000)로 직접 보고할 수 있다.

○ 제품 관련 의학정보 문의

www.molnupiravir.com 또는 한국엠에스디㈜ (전화: 02-331-2000)

□ **저장방법**

기밀용기, 실온보관(15℃~30℃)

□ **포장단위**

40 캡슐/병

□ **사용기한**

제조일로부터 30 개월

수입자

한국엠에스디(주)

서울특별시 중구 한강대로 416 서울스퀘어 23층 (남대문로 5가)

전화 : (02) 331-2000

작성일자 2023년 7월 26일