❑ 긴급사용승인 내용

○ 효능효과

1. PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19가 확진된 환자로서, 다음 중 어느 하나 이상에 해당하는 소아(12세 미만 또는 40kg 미만) 환자
   - 폐렴
   - 실내공기(room air)에서 산소포화도(SpO2) 94% 이하인 환자
   - 보조산소 치료가 필요한 환자
   - 비침습적 또는 침습적 기계환기나 체외막산소요법(ECMO)이 필요한 환자
2. PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19가 확진된 환자로서, 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증 성인 및 소아(12세 이상이고, 체중 40 kg 이상) 환자

○ 용법용량

1. 투여 전 및 투여기간 중 검사

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.
2) eGFR이 30 mL/min/1.73m2 미만(생후 7일 이상 28일 이하의 만삭신생아의 경우 혈청 크레아티닌 1 mg/dL 이상)이거나 ALT가 정상상한치의 5배 이상인 경우에는 투여가 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 '5. 일반적 주의'항 참조).

2. 권장 투여 용량

1) '효능·효과 1.'에 해당하는 환자

소아에서의 권장 용량은 건강한 성인에서의 약동학 정보를 바탕으로 생리학 기반 약물동태(PBPK; Physiologically Based pharmacokinetic) 모델링을 통해 산출되었다. 이 약을 투여하여 기대되는 임상적 유익성이 위해성을 상회하는 경우에만 이 약을 투여한다(사용상의 주의사항 '8. 소아 및 고령자에 대한 투여'항 참조).

· 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.

표1. 소아 환자에서의 권장 용량

체중	부하용량 (1일차)	유지용량 (2일차 이후)
소아(3.5 kg 이상, 40 kg 미만)	5 mg/kg	2.5 mg/kg
소아(40 kg 이상)	200 mg	100 mg

2) ‘효능·효과 2.’에 해당하는 환자

· 이 약의 권장용량은 첫째 날 200 mg 투여(부하용량) 후, 둘째 및 셋째 날은 각 100 mg 씩 투여(유지용량) 이다.

표2. 경증 및 중등증 환자에서의 권장 용량

대상	부하용량 (1일차)	유지용량 (2일차 및 3일차)
성인 및 소아(12세 이상이고 40 kg 이상)	200 mg	100 mg

3. 투여 기간

1) ‘효능·효과 1.’에 해당하는 환자

· 권장 투여기간을 5일로 하고, 5일 투여 후 임상 증상이 개선되지 않는 경우 추가로 5일간 투여(유지용량) 할 수 있다.

· 전체 투여기간은 10일 이내로 한다.

2) ‘효능·효과 2.’에 해당하는 환자

· 이 약은 코로나19 양성 진단을 받고 가능한 빨리, 그리고 증상 발현 후 7일 이내에 투여가 시작되어야 한다.

· 권장 투여기간은 3일이다.

4. 투여 방법

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

이 약은 보존제를 함유하지 않는다. 단회 용량 바이알의 미사용 부분은 희석 용액을 조제한 후 폐기하여야 한다(사용상의 주의사항 ‘12. 보관 및 취급상의 주의사항’ 참조).

5. 신장애 환자

1) 이 약 투여 전 및 투여기간 동안 매일 eGFR 또는 혈청 크레아티닌(생후 7일 이상 28일 이하의 만삭신생아)을 측정한다.

· 소아 (28일 이상 1세 미만)

- eGFR: 0.45 × (신장(cm)) / 혈청 크레아티닌(mg/dL)

· 소아 (1세 이상 12세 미만)

- eGFR = 0.413 x (신장(cm))/Scr) 또는 41.3 x (신장(m))/Scr)

2) 이 약에 포함된 부형제 베타덱스설포부틸에테르나트륨(sulphobutyl Ether β-cyclodextrin sodium; SBECD)은 신장을 통해 제거되고 신기능이 저하된 환자들에서 축적되므로, 잠재적 이익이 잠재적 위험을 상회하지 않는 한 eGFR이 30 mL/min 미만인 소아 환자(생후 28일 초과) 또는 혈청 크레아티닌 청소율이 1 mg/dL 이상인 만삭신생아(생후 7일 이상 28일 이하)에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

6. 간장애 환자

1) 간장애 환자에서 용량 조절의 필요성 여부는 확인되지 않았다. 잠재적 이익이 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 이 약을 사용한다.(사용상의 주의사항 '1. 경고', '3. 다음 환자에게는 신중하게 투여할 것' 및 '9. 간장애 환자에서의 사용' 참조)
2) 이 약 투여 전 및 투여기간 동안 매일 간기능 검사(실험실적 검사)를 실시한다.

7. 약물 조제 및 주입

1) 성인 및 40 kg 이상의 소아

(1) 재구성 지침

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

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

(2) 희석 지침

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

· 재구성된 주사용 렘데시비르 동결건조분말은 0.9% 주사용생리식염수 100 mL 또는 250 mL 주입 백에 추가로 희석해야 한다.
· 표3을 사용하여 주입 백에서 빼낼 0.9% 주사용생리식염수의 용적을 결정한다.

표3. 성인 및 체중 40 kg 이상의 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	40mL(2 × 20 mL)
	100 mL	40 mL	40mL(2 × 20 mL)
100 mg (바이알 1개)	250 mL	20 mL	20 mL
	100 mL	20 mL	20 mL

· 적절한 크기의 주사기와 바늘을 사용하여 표4에 따라 백에서 필요한 용적의 0.9% 주사용생리식염수를 빼내고, 빼낸 0.9% 주사용생리식염수는 폐기한다.
· 표2에 따라 적절한 크기의 주사기를 사용하여 바이알에서 필요한 용적의 재구성한 주사용액을 빼내고, 바이알에 남은 미사용 용액은 폐기한다.
· 필요한 용적의 재구성한 주사 용액을 주입 백에 옮겨 담는다.
· 백을 20회 가량 살살 뒤집어 백 안의 용액을 혼합한다. 백을 흔들지 않는다.
· 조제한 희석 용액은 실온(20 ~ 25℃)에서 최대 24시간 또는 2 ~ 8℃의 냉장고에서 48시간 동안 안정하다.

(3) 투여 지침

조제한 희석액은 다른 정맥주사 약물과 동시에 투여하지 않는다. 이 약과 0.9% 주사용생리식염수 이외의 다른 정맥투여 용액과의 적합성은 확인되지 않았다.
· 희석 용액을 표4에 기술된 주입 속도로 투여한다.

표4. 성인 및 체중 40 kg 이상의 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

2) 40 kg 미만의 소아

(1) 재구성 지침

보관소에서 필요한 수의 단회 용량 바이알을 꺼낸다. 각 바이알에 대해:
· 바이알 당 적절한 크기의 주사기와 바늘을 사용해 19 mL의 멸균 주사용수를 첨가하여 동결건조 분말을 무균 상태에서 재구성한다.
· 멸균 주사용수를 넣을 때 진공상태가 유지되지 않은 경우 바이알을 폐기한다.
· 즉시 30초 동안 바이알을 흔들어준다.
· 2 ~ 3분 동안 바이알의 내용물이 가라앉도록 놓아둔다. 재구성된 결과물은 맑은 용액이

어야 한다.
· 바이알의 내용물이 완전히 용해되지 않은 경우, 30초 동안 다시 바이알을 흔들고 2 ~ 3분 동안 내용물이 가라앉도록 놓아둔다. 바이알의 내용물이 완전히 용해될 때까지 필요한 경우 이 절차를 반복한다.
· 재구성 후, 각 바이알에는 100 mg/20 mL(5 mg/mL)의 렘데시비르 용액이 들어 있다.
· 용액과 용기에서 가능할 때마다, 투여 전 용액 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 약에는 보존제 를 포함하지 않으므로 최종 투여액을 조제하는 동안 무균 조작을 실시하며, 가능한 조제 직후 약물을 투여한다. 위 지침에 따라 재구성한 후, 각 바이알은 100mg/20mL(5mg/mL)의 렘데시비르 농축액을 포함한다. 이 농축액은 0.9% 주사용생리식염수를 사용하여 최종 농도 1.25mg/mL로 희석되어야 한다.
· 1.25 mg/mL 주사용 용액의 총 요구되는 주입량은 체중 기반의 5 mg/kg 부하 용량 및 2.5 mg/kg 유지 용량에 따라 계산된다.
· 작은 0.9% 주사용생리식염수 주입 백(예: 25, 50, 100 mL) 또는 적절한 크기의 주사기가 소아 용량에 사용될 수 있다. 권장 용량은 1.25 mg/mL의 표적 농도를 맞추기 위한 용량에 따른 총 용적으로 IV 주입을 통해 투여된다.
· 주사기는 50 mL 미만의 용량을 주입할 때 사용할 수 있다.
· 조제한 희석 용액은 실온(20 ~ 25℃)에서 최대 24시간 또는 2 ~ 8℃의 냉장고에서 48시간 동안 안정하다.

<u>IV 백을 통한 주입</u>
· 1.25 mg/mL로 최종 희석되도록 총 주입 용적에서 재구성된 렘데시비르 용액만큼을 빼낸 용적의 0.9% 주사용생리식염수 IV 백을 준비한다.
· 적절한 크기의 주사기로 렘데시비르 바이알에서 필요한 용적의 재구성한 주사용 렘데시비르를 빼낸다.
· 필요한 용적의 재구성한 주사용 렘데시비르를 0.9% 주사용생리식염수 주입 백에 옮겨 담는다.
· 백을 20회 살살 뒤집어 백 안의 용액을 혼합한다. 흔들지 않아야 한다.

<u>주사기를 통한 주입</u>
· 1.25 mg/mL 렘데시비르 용액의 계산된 총 주입 용적과 동일하거나 더 큰 적절한 크기의 주사기를 선정한다.
· 바이알에서 필요한 용적의 재구성한 100 mg/mL (5 mg/mL) 렘데시비르 용액을 주사기

로 빼내고, 0.9% 주사용생리식염수 필요량을 빼내어 최종 농도 1.25 mg/mL 렘데시비르 용액이 되도록 한다.

· 주사기를 20회 뒤집어 혼합한다.

(3) 투여 지침

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

· 희석 용액을 표5에 기술된 주입 속도로 투여한다.

표5. 체중 3.5 kg 이상, 40 kg 미만의 소아 환자에서 권장되는 주사용 동결건조 분말 희석 용액의 권장 주입 속도

주입 백 용적	주입 시간	주입 속도
100 mL	30분	3.33 mL/분
	60분	1.67 mL/분
	120분	0.83 mL/분
50 mL	30분	1.67 mL/분
	60분	0.83 mL/분
	120분	0.42 mL/분
25 mL	30분	0.83 mL/분
	60분	0.42 mL/분
	120분	0.21 mL/분

* 참고: 주입 속도는 주입할 총 용적에 기반하여 조정할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약을 투여 받는 동안 다음의 실험실적 검사를 매일 실시한다:
혈청화학검사(serum chemistry), 혈액학검사(hematology), ALT, AST, 빌리루빈, ALP, 신기능 검사(크레아티닌, 크레아티닌 청소율).

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

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

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 경우

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

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

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

4. 이상반응

1) 임상적으로 유의한 이상반응

(1) 급성 신손상 ('5. 일반적 주의' 참고)

(2) 간 장애 ('5. 일반적 주의' 참고)
: ALT 상승과 함께 간장애의 징후 또는 실험실적 검사 이상 (결합 빌리루빈, ALP 또는 INR의 이상)을 보이는 경우 치료를 중단한다.

(3) 과민증 (주입관련 반응 및 아나필락시스 반응 포함)
: 저혈압, 혈압 상승, 빈맥, 서맥, 저산소증, 발열, 호흡곤란, 쌕쌕거림, 혈관부종, 발진, 구역, 구토, 발한, 오한 등이 나타날 수 있다.

2) 이 약의 안전성은 4건의 3상 임상시험(코로나19 입원 환자 1,313명, 고위험 비입원 환자 279명), 4건의 1상 임상시험(건강한 성인 131명) 및 긴급사용승인 또는 동정적 사용 프로그램에서 이 약을 투여받은 환자에서 평가되었다.

(1) 환자 대상 임상시험

① NIAID ACTT-1 임상시험은 코로나19 입원환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험으로 시험약(n=532) 또는 위약(n=516)을 10일간 투여하였다.
이 임상시험에서 이상반응의 수집은 중증(3등급) 또는 잠재적으로 생명을 위협하는(4등급) 이상반응, 중대한 이상반응, 임상시험용의약품의 중단을 야기한 이상반응, 중등증(2등급) 이상의 과민반응으로 제한되었다.

표 1. ACTT-1 임상시험에서 보고된 이상반응 요약

이상반응의 종류, n (%)	시험군 (N=532)	위약군 (N=516)
약물이상반응(3등급 이상)	41 (8%)	46 (9%)
중대한 약물이상반응	2 (0.4%)a	3 (0.6%)
투여 중단을 야기한 약물이상반응	11 (2%)b	15 (3%)

a. 발작(n=1), 투여 관련 반응(n=1)
b. 발작(n=1), 투여관련 반응(n=1), 아미노기전이효소 증가(n=3), ALT와 AST 증가(n=1), GFR 감소(n=2), 급성 신손상(n=3)

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

표 2. 5773 임상시험에서 보고된 이상반응 요약

이상반응의 종류, n (%)	5일 투여군 (N=200)	10일 투여군 (N=197)
약물이상반응(모든 등급)	33 (17%)	40 (20%)
중대한 약물이상반응	3 (2%)[a]	4 (2%)[a]
투여 중단을 야기한 약물이상반응	5 (3%)[b]	9 (5%)[b]

a. 아미노기전이효소 증가(n=5), 간효소 증가(n=1), 고아미노전이효소 혈증(n=1)
b. 아미노기전이효소 증가(n=4), 간효소 증가(n=2), 간수치 증가(n=2), 고아미노전이효소 혈증(n=1), ALT 증가(n=1), ALT와 AST 증가(n=2), 투여부위 부종(n=1), 발진(n=1)

③ GS-US-540-5774 임상시험은 중등증 코로나19 입원 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 임상시험으로, 시험약을 5일(n=191), 10일(n=193) 투여하거나 표준치료만을 수행(n=200)하였다. 약물이상반응은 5일 투여군 36명(19%), 10일 투여군 25명(13%)에서 보고되었고, 두 군에서 5% 이상 보고된 이상반응은 구역(5일 투여군 7%, 10일 투여군 4%)이었다.

표 3. 5774 임상시험에서 보고된 이상반응 요약

이상반응의 종류, n (%)	5일 투여군 (N=191)	10일 투여군 (N=193)
약물이상반응(모든 등급)	36 (19%)	25 (13%)
중대한 약물이상반응	1 (<1%)[b]	0
투여 중단을 야기한 약물이상반응	4 (2%)[c]	4 (2%)[c]

a. 약물에 의한 이상사례는 표준치료군에서 평가되지 않았다.
b. 심박수 감소
c. ALT 증가(n=2), ALT와 AST 증가(n=1), 고아미노전이효소 혈증(n=1), 혈중 ALP 증가(n=1), 발진(n=2), 심박수 감소(n=1)

④ GS-US-540-9012 임상시험은 중증 진행 위험이 높은 경증에서 중등증 코로나19 비입원 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험으로 시험약(n=279) 또는 위약(n=283)을 3일간 투여하였다.
약물이상반응은 시험군 34명(12%), 위약군 25명(9%)에서 보고되었다. 시험군에서 5% 이상 보고된 약물이상반응은 오심(6%)였다. 두 군 모두에서 치료 중단을 야기한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

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

· 과민반응
· 대발작
· 발진

(2) 긴급사용승인 상태에서 투여된 환자

다음과 같은 약물이상반응이 긴급사용승인 하에서 보고되었다.

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

(3) 실험실수치 이상

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

② '효능·효과 1.'에 해당하는 환자를 대상으로 한 ACTT-1, 5773, 5774 시험에서 이 약을 투여받은 코로나19 환자 중 3% 이상 보고된 실험실수치 이상(3~4등급)은 각각 표4~6에 제시되었다.

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

실험실수치 이상[a], (%)	시험군 (N=532)	위약군 (N=516)
ALT 증가	3	6
AST 증가	6	8
빌리루빈 증가	2	5
크레아티닌 클리어런스 감소b	18	20

크레아티닌 증가	15	16
eGFR 감소	18	24
글루코오즈 증가	12	13
헤모글로빈 감소	15	22
림프구 감소	11	18
프로트롬빈시간 증가	9	4
a. 투여 후 발생한 실험실수치 이상으로, 등급은 DAIDS Ver 2.1을 따름 b. Cockcroft-Gault 식에 근거함		

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

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

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

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

③ '효능·효과 2.'에 해당하는 환자를 대상으로 한 9012시험에서 이 약을 투여받은 코로나19 환자 중 2% 이상에서 보고된 실험실수치 이상(3등급 이상)을 표7에 제시하였다.

표 7. 9012 시험에서 2% 이상으로 보고된 실험실수치 이상(3등급 이상)

실험실수치 이상[a], (%)	시험군 (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 2.1을 따름 b. Cockcroft-Gault 식에 근거함		

5. 일반적 주의

1) 투여부위 반응 및 아나필락시스 반응을 포함한 과민증

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

2) 간기능 수치 증가

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

간기능 검사를 이 약 투여 전과 투여기간 중 매일 실시하여야 한다.

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

· 투여 기간 중 ALT가 정상상한치의 5배 이상(ALT가 정상상한치의 5배 미만으로 회복되었을 때 이 약을 재개할 수 있음)

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

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

3) 신장 독성

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

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

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

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

5) 동성서맥(sinus bradycardia)
시판 후에 동성서맥이 보고되었으며, 대부분 마지막 투여 후 4일 이내 회복되었다.

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

6. 상호작용
1) 이 약에 대한 약물상호작용시험은 수행되지 않았다.
2) 이 약과 히드록시클로로퀸(또는 클로로퀸)과의 병용투여는 권장되지 않는다.('5. 일반적 주의'항 참고)
3) 시험관 내 시험 결과, 이 약은 CYP2C8, 2D6, 3A4의 기질이며 CYP3A4의 저해제이다. 또한, OATP1B1과 P-gp의 기질이며 OATP1B1, 1B3, BSEP, MRP4, NTCP의 저해제이다.

7. 임부, 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 20mg/kg(대사체의 AUC 기반으로 평가시 임상 권장용량의 4배 해당량) 투여시까지 독성이 관찰되지 않았다.
랫드를 이용한 수태능 및 초기배 발생시험에서 이 약 10mg/kg(대사체의 AUC 기반으로 평가시 임상 권장용량의 1.3배 해당량) 투여시, 황체수, 배아의 착상 및 생존 배아의 감소가 관찰되었다.

2) 수유부
사람에서 이 약이 모유를 통해 배출되는지 여부는 확인되지 않았다.
동물에서는 이 약을 투여받은 모체로부터 수유를 받은 새끼에서 이 약 및 대사체가 검출되었으며, 이는 이 약이 모유로 이행했기 때문일 가능성이 높다.

코로나19 바이러스 음성인 영아에게 발생할 수 있는 바이러스 전파와 이 약 투여로 인한 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 12세 이상이고 40 kg 이상인 소아 환자에서 안전성 및 유효성이 평가되었다.
동정적 사용으로 39명의 12세 이상이고 40 kg 이상인 환자에게 이 약이 투여된 바 있으나, 이 환자들에 대한 임상자료는 제한적이다.
12세 미만이거나 40 kg 미만인 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

2) 고령자

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

9. 간장애 환자에서의 투여

간장애 환자에서의 약동학 정보는 없다. 간장애 환자에서 용량 조절 필요 여부는 확인되지 않았다.
간장애 환자에서는 유익성이 위해성을 상회하는 경우에만 투여하며, 간기능 검사를 이 약 투여 전과 투여기간 중 매일 실시하여야 한다.

10. 신장애 환자에서의 투여

신장애 환자에서의 약동학 정보는 없다. 잠재적 유익성이 위해성을 상회하지 않는 한, eGFR가 30 mL/min 미만인 환자에는 투여가 권장되지 않는다.

11. 과량투여시의 처치

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

12. 적용상의 주의

이 약은 다른 약물과 동시에 투약해서는 안된다. 주사용생리식염수 이외의 다른 용액과의 적합성은 확인되지 않았다.
이 약은 보존제를 함유하지 않으므로 조제 후 사용되지 않았거나 남은 재구성 용액은 폐기하여야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

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

14. 전문가용 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

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

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

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

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

(2) 생체 외 항바이러스 활성

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

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

Vero 세포에서 SARS-CoV-2에 대한 렘데시비르의 EC_{50} 값은 투여 후 24시간 시점에 137 nM, 48시간 시점에 750 nM이었다.

RSV에 감염된 HEp-2세포에 임상 노출 농도의 렘데시비르와 클로로퀸인산염을 병용 처리시, 렘데시비르의 항바이러스 활성은 클로로퀸인산염에 의해 용량 의존적으로 저해되었다. 클로로퀸인산염의 농도가 증가함에 따라 렘데시비르의 EC_{50}가 증가하였고, A549-hACE2, HEp-2 및 인간 기도 상피세포에서 클로로퀸인산염의 농도가 증가함에 따라 렘데시비르 삼인산의 생성이 감소하였다.

(3) 내성

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

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

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

(4) 동물 모델에서의 치료 효과

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

2) 약동학적 정보

(1) 약동학 평가

렘데시비르와 대사체에 대한 약동학 파라미터는 다음 표 6과 같다. 건강한 성인에게 이 약을 반복투여하였을 때의 렘데시비르와 대사체에 대한 약동학 파라미터를 표 8에 제시하였다.

표 8. 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(%)	88-93.6b	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
뇨배설율(%)d	10	49	2.9

변배설율(%)d	ND	0.5	ND
a 렘데시비르를 30분간 IV inf.(GS-US-399-5505) b 두 건의 별도 시험에서 농도 의존적 단백결합의 근거는 확인되지 않음 c 중앙값(GS-US-399-4231) d 평균(GS-US-399-4231)			

표 9. 이 약 100 mg을 건강한 성인에게 반복 정맥투여시 렘데시비르 및 대사체 (GS-441524, GS-704277)의 약동학 파라미터

파라미터, 평균(CV%)	렘데시비르	GS-441524	GS-704277
Cmax(ng/mL)	2229(19.2)	145(19.3)	246(33.9)
AUC(ng.hr/mL)	1585(16.6)	2229(18.4)	462(31.4)
Ctrough(ng/mL)	ND	69.2(18.2)	ND
CV: 변동계수, ND: 불검출(투여 후 24 hr) a) 렘데시비르는 30분간 IV inf.			

(2) 특수 환자군

① 소아 환자

소아에서의 렘데시비르의 약동학 평가는 수행되지 않았다.

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

② 신장애

렘데시비르의 약동학은 신장애 환자에서 평가되지 않았다.

③ 간장애

렘데시비르의 약동학은 간장애 환자에서 평가되지 않았다.

(3) 약물상호작용

이 약을 이용한 약물상호작용 평가를 위한 임상시험은 수행되지 않았다.

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

GS-704277은 OATP1B1과 OATP1B3의 기질이었다.

3) 임상시험 정보

(1) NIAID ACTT-1 임상시험

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

10일 전에 퇴원하는 경우 투여가 중단되었다.
이 시험에서는 SpO2 94% 이하, 호흡율 24회/분 이상, 산소치료 필요 또는 기계환기 필요한 환자가 중증으로 정의되었다.
다음 중 하나에 해당하는 환자가 참여 가능하였다: 방사선학적 침습, SpO2 94% 이하, 보조산소 필요, 기계환기 필요.

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

1차 평가변수는 투여 후 29일 이내에 임상적 회복까지의 시간으로, 회복은 퇴원 또는 보조 산소가 요구되지 않고 더 이상 의학적 처치가 불필요한 입원으로 정의되었다. 회복까지의 시간은 시험군 10일, 위약군 15일(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
코로나19 확진자로 실내공기 조건에서 산소포화도 94% 이하이고 폐 침윤의 방사선학적 증거가 있는 12세 이상의 입원 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 다기관 임상시험에서 이 약 5일 투여(n=200)와 10일 투여(n=197) 요법을 비교하였다. 모든 대상자는

표준치료와 함께 첫째날 렘데시비르 200 mg를 투여받았고, 그 이후 100 mg을 1일 1회 투여받았다. 시험대상자가 퇴원하는 경우 투여가 중단되었다.

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

1차 평가변수는 14일째에 7점 순위척도로 평가한 임상적 상태로, 다음 분류에 따라 평가되었다.
1. 사망
2. 입원, 침습적 기계환기 또는 ECMO 필요
3. 입원, 비침습적 환기 또는 고유량 산소 필요
4. 입원, 저유량 산소 필요
5. 입원, 보조산소 불필요, 의학적 처치 필요
6. 입원, 보조산소 및 의학적 처치 불필요
7. 비입원

베이스라인에서의 차이를 보정하였을 때, 14일에서의 임상상태는 10일 투여군과 5일 투여군에서 유사하였다(임상상태 개선에 대한 오즈비 0.75; [95% CI 0.51, 1.12]). 베이스라인에서의 차이를 보정하였을 때, 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
코로나19 확진자로 실내공기 조건에서 산소포화도 > 94%이고 폐 침윤의 방사선학적 증거가 있는 12세 이상의 입원 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 다기관 임상시험에서 이 약 5일 투여(n=191), 10일 투여(n=193) 요법 및 표준치료(n=200)을 비교하였다. 모든 대상자는 표준치료와 함께 첫째날 렘데시비르 200 mg를 투여받았고, 그 이후 100 mg을 1일 1회 투여받았다. 시험대상자가 퇴원하는 경우 투여가 중단되었다.

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

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

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

11일에서의 임상상태는 5일 투여군에서 표준치료군에 비하여 개선되었다(임상상태 개선에 대한 오즈비 1.65; [95% CI 1.09, 2.48], p=0.017). 10일 투여군에서는 표준치료군과 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(베이스라인에서의 차이를 보정하였을 때, 회복율 비나 사망률에서도 5일 투여군과 10일 투여군에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(임상상태 개선에 대한 오즈비 1.31; [95% CI 0.88, 1.95], p=0.018). 28일째 모든 원인에 의한 사망은 모든 군에서 2% 이하였다.

(4) GS-US-540-9012 임상시험

코로나19 감염이 확인되고 1가지 이상의 중증으로 진행될 위험인자를 가진 12세 이상(40kg 이상)의 비입원 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 평행군 시험이 수행되었다. 중증 이환 위험인자로는 연령(60세 이상), 만성 폐질환, 고혈압, 심혈관계 또는 뇌혈관 질환, 당뇨, 비만(BMI ≥ 30 kg/m^2), 면역 억제 상태, 만성 신장애(경증/중등증), 만성 간장애, 활동성 암, 겸상세포 질환이 포함되었다. 백신접종자는 제외되었다.

시험대상자는 1:1로 무작위배정되어 시험약(279명) 또는 위약(283명)을 3일간(첫째 날 200mg, 둘째 및 셋째 날 100 mg) 표준치료와 함께 투여 받았다. 시험대상자는 전문간호 시설 상주 여부, 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 중앙값 30.7 kg/m^2. 가장 빈번한 동반질환은 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 $\log_{10}$ copies/mL였다. 기저치의 인구학적 특징 및 동반질환은 두 군에서 유사하였다.

1차 평가변수는 28일까지의 코로나19로 인한 입원 또는 모든 원인에 의한 사망한 환자 비율(이하 28일까지의 입원/사망률로 기재)로, 입원은 코로나19로 인한 급성 치료를 위하여 병원에 24시간 이상 머무르는 경우로 정의되었다. 28일까지의 입원/사망률은 시험군 0.7%(2명), 시험군 5.3%(15명)로 시험군에서 위약군에 비하여 입원/사망률이 87% 감소되었다(HR 0.134; 95% CI 0.031, 0.586; p-0.0076). 28일까지 사망례는 보고되지 않았다.

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.