

CQ14

단백분해효소 억제제(protease inhibitor)

Camostat mesilate, Nafamostat mesilate

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 단백질분해효소 억제제(Camostat mesilate, Nafamostat mesilate)의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?

○ PICO 요소

Population: 코로나19 확진자

Intervention: Camostat mesilate, Nafamostat mesilate

Comparators: Standard of Care (SOC) or Placebo

Outcomes:

(1) 핵심적(critical): 사망, 기계 환기로의 진행

(2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 중환자실 치료로의 진행, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중대한 이상반응

Study design: RCT

○ 권고문

14-1. 코로나19 확진된 환자에게 camostat 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다 (근거수준: 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)

14-2. 코로나19 확진된 환자에게 nafamostat 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다 (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)

○ 단백질분해효소 억제제(protease inhibitor) 관련 기본 정보

Camostat mesilate와 nafamostat mesilate는 trypsin, plasmin, plasma kallikrein, thrombin을 억제하여 항응고, 항혈전효과를 보이는 세린 단백질분해효소 억제제(serine protease inhibitor)이다. Camostat는 경구용 약물로 만성췌장염의 증상 완화제로 사용되고 있으며 nafamostat는 주사제로 췌장염 외에도 파종성혈관내 응고증이나 혈액투석 환자에서 항응고제로 사용되는 약물이다. SARS-CoV-2는 숙주 세포에 침입하기 위해

ACE2 수용체에 결합하는 과정에서 TMPRSS2 단백분해효소가 필요하다. Camostat와 nafomostat는 TMPRSS2 억제제로 세포 실험에서 렘데시비르보다 우수한 항바이러스 효과를 보였으며 동물 실험에서도 바이러스 증식 억제 효과가 있었다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 6월 13일 최초 검색완료(총 367건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 7건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 311건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 41편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 2편의 RCT 연구가 선택되었다.

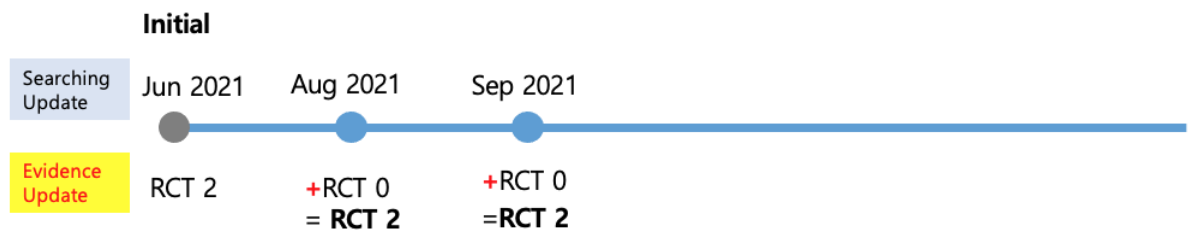


그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

Gunst 등(2021)의 연구는 덴마크와 스웨덴에서 시행된 2상 RCT로 코로나19로 진단받아 입원한 환자를 대상으로 camostat mesilate 200mg을 5일동안 1일 3회 복용과 대조군(위약)을 비교한 연구로 중재군 137명과 대조군 68명을 대상으로 포함하고 있다 (1). 다른 한편의 연구는 종근당이 러시아에서 수행한 2상 연구로 코로나19로 진단받아 입원한 환자를 대상으로 nafamostat mesilate 0.2mg/kg/hr을 10일동안 24시간 동안 정맥주사하는 것을 대조군(미치료)을 비교한 연구로 중재군 52명과 대조군 50명을 대상으로 포함하고 있다(2). 중재군과 대조군에는 러시아 코로나19 진료지침에 따라 표준치료가 병행되었다.

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

30일 사망과 심각한 이상반응 발생 인원수는 Camostat 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 0.99, 95%CI: 0.31, 3.18; 심각한 이상반응, RR 1.60, 95%CI: 0.80, 3.19). 임상 호전까지 걸리

는 시간과 입원기간도 Camostat 투여군과 대조군간 유의한 차이가 없었다(임상 호전 기간, Mean difference 0.0, 95%CI: -1.49, 1.49; 입원기간, Mean difference 0.5, 95%CI: -1.99, 0.99). 기계적 환기가 필요한 환자수도 Camostat 투여군과 대조군간 유의한 차이가 없었다(RR 0.81, 95%CI: 0.35, 1.85)

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Camostat

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with Camostat			
Mortality at 30 days (Critical)	59 per 1,000	58 per 1,000 (18 to 187)	RR 0.99 (0.31 to 3.18)	205 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a
Need for invasive mechanical ventilation during admission (Critical)	118 per 1,000	95 per 1,000 (41 to 218)	RR 0.81 (0.35 to 1.85)	205 (1 study)	⊕⊕○○ LOW ^a
Total serious adverse events (Important)	132 per 1,000	212 per 1,000 (106 to 422)	RR 1.60 (0.80 to 3.19)	205 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a
Time to clinical improvement (days) (Important)	The mean time to clinical improvement was 0	MD 0 (1.49 lower to 1.49 higher)	-	205 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a
Duration of hospitalization (days) (Important)	The mean duration of hospitalization was 0	MD 0.5 lower (1.99 lower to 0.99 higher)	-	205 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a
Intensive care unit admission (Important)	118 per 1,000	102 per 1,000 (45 to 232)	RR 0.87 (0.38 to 1.97)	205 (1 study)	⊕⊕○○ LOW ^a

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

a. 표본수가 많지 않고, 신뢰구간이 효과가 없으면서 이득 또는 위해 추정구간을 통과함.

28일 사망과 심각한 이상반응 발생 인원수는 Nafamostat 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 0.24, 95%CI: 0.03, 2.08; 심각한 이상반응, RR 0.25, 95%CI: 0.03, 2.12). 임상 호전까지 걸리는 시간과 입원기간도 Nafamostat 투여군과 대조군간 유의한 차이가 없었다(임상 호전 기간, Mean difference 0.0, 95%CI: -1.44, 1.44; 입원기간, Mean difference 0.1, 95%CI: -2.41, 2.21). 7일째 기계적 환기가 필요한 환자수도 Nafamostat 투여군과 대조군간 유의한 차이가 없었다(RR 0.64, 95%CI: 0.11, 3.68)

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Nafamostat

Outcomes (importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with Nafomostat			
Mortality (Critical)	80 per 1,000	19 per 1,000 (2 to 166)	RR 0.24 (0.03 to 2.08)	102 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
Hospitalization, requiring nasal high-flow oxygen therapy and/or noninvasive mechanical ventilation, day 7 (Critical)	60 per 1,000	38 per 1,000 (7 to 221)	RR 0.64 (0.11 to 3.68)	102 (1 study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
Serious adverse events at 28 days (Important)	78 per 1,000	20 per 1,000 (2 to 166)	RR 0.25 (0.03 to 2.12)	103 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
Time to clinical improvement (days) (Important)	The mean time to clinical improvement (days) was 0	MD 0 (1.44 lower to 1.44 higher)	-	102 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
Duration of hospitalization (days) (Important)	The mean duration of hospitalization (days) was 0	MD 0.1 lower (2.41 lower to 2.21 higher)	-	102 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Outcomes (importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with Nafomostat			

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- a. 무작위 배정 방법이 불확실하며 배정순서가 은폐되지 않았고, 연구자와 참여자에 대한 눈가림이 이루어지지 않은 공개임상시험임
- b. 표본수가 많지 않고, 신뢰구간이 효과가 없으면서 이득 또는 위해 추정구간을 통과함.

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

Camostat에 대한 근거수준은 모든 결과지표에서 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 2단계 등급을 낮춰 '낮음'이며, 종합 근거수준도 '낮음'으로 판정하였다.

Nafamostat에 대한 근거수준은 무작위 배정 방법의 불확실성 및 눈가림을 하지 않아 비뚤림 위험 항목에서 2단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서도 1등급을 낮춰 '매우 낮음'이며, 종합 근거수준도 '매우 낮음'으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

Camostat와 nafamostat의 효과에 대해서 각각 1편의 소규모 2상 RCT 결과가 있으나 모두 사망, 입원 기간의 단축에서는 효과가 없었다. Camostat는 기계 환기가 필요한 증증으로 진행 위험도를 낮추지 못했으나 nafamostat 연구에서는 7일 이후 nafamostat 투여군에서 기계 환기 치료의 위험도가 낮았다. 아직까지는 이 약물들에 대한 코로나19 임상연구가 적은 표본수를 대상으로 시행되었기 때문에 약물의 효과를 평가할 수 없다. 약물 부작용은 camostat와 nafamostat 모두 위약군과 차이를 보이지 않았으며 췌장염 치료나 항응고제로 사용시에 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약물로 알려져있다. Nafamostat의 경우 반감기가 짧아 출혈경향이 있는 혈액투석 환자의 항응고제로 사용되고 있다.

3. 가치와 선호도

코로나19 대유행에 대응하기 위해서는 예방효과가 우수한 백신 접종과 함께 치료제로 항바이러스제 사용이 필수적이다. 현재 국내에서 항바이러스제로 사용중인 렘데시비르는 주사제이며 높은 비용으로 인해 감염 초기에 적극적인 사용이 제한되어 있다. 따라서 바이러스 감염 초기에 낮은 비용으로 효과적이고 안전하게 사용될 수 있는 약물이 필요하다. Camostat와 nafamostat는 장기간 사용되던 약물로 안전성과 비용 측면에서 항바이러스제로 사용 중이거나 개발 중인 약물에 비해 장점이 있다. 그러나 약물의 효과를 평가하기 위한 추가 임상연구가 필요하며 현재 camostat와 nafamostat에 대한 여러 RCT가 국내외에서 진행되고 있다.

4. 자원(비용 포함)

Camostat와 nafamostat는 국내 제약회사가 생산중인 약물로 비교적 낮은 비용으로 취약계층 치료 및 항응고제로 사용되어 왔다. 이를 바탕으로 두 약물에 대한 의뢰자 주도 임상시험이 국내에서 진행되고 있다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

국의 임상진료지침에서 camostat와 nafamostat에 관한 언급은 아직까지 없다.

6. 기타 고려사항

참고문헌

1. Gunst JD, Staerke NB, Pahus MH, Kristensen LH, Bodilsen J, Lohse N, et al. Efficacy of the TMPRSS2 inhibitor camostat mesilate in patients hospitalized with Covid-19-a double-blind randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2021;35:100849.
2. Corporation CKDP. An open-label, randomized, multicenter, controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of CKD-314 in hospitalized adult patients diagnosed with COVID-19 pneumonia. 2021.