



COVID-19 COVID-19

코로나19 환자 치료를 위한

임상진료지침

한국보건 의료연구원 - 대한감염학회

Korean Society of Infectious Diseases - National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

COVID-19

CONTENTS

코로나19 환자 치료를 위한 임상진료지침	04
CQ1 항체치료제	
참고 문헌	33
부록. 지침개발 그룹 및 운영	38

코로나19 환자 치료를 위한 임상진료지침

2021년 권고문 요약 (2021.5.31.)

구분	CQ	권고문	근거수준	권고등급
antibody product	CQ12. 항체치료제	12-1. 중증으로 진행될 가능성이 높은 경증등도 코로나19 환자에게 항체 치료제를 투여할 수 있다.	낮음	B
		<u>임상적 고려사항</u> 1) 중증으로 진행될 가능성이 높은 환자군은 본문 <표 4> 참고 2) 항체치료제는 SARS-CoV 바이러스에 특이적인 결합반응으로 작용하므로, 향후 항체 치료제 선택에 있어 국내 변종 바이러스 유행 상황을 고려하여 신중하게 판단해야 한다.		
		12-2. 중증 내지 심각한 코로나19 환자에게 항체 치료제 투여는 권고되지 않으나 일반적인 산소 치료를 하는 중증 코로나19 환자에게 항체 치료제는 임상 시험 하에서는 투여를 고려해볼 수 있다	낮음	C

2020년 권고문 요약 (2020.12.31.)

구분	CQ	권고문	근거수준	권고등급
항바이러스제	CQ1. Remdesivir	1-1. 산소치료가 필요하지만 인공호흡기 또는 ECMO를 사용하지 않는 코로나19 환자에게 렘데시비르(Remdesivir)를 사용할 수 있다.	중등도	B
		1-2. 1번에 해당되지 않는 코로나19 환자들에게 렘데시비르의 투여에 대한 권고를 보류한다.	중등도	I
	CQ2. HCQ +/- azithromycin	코로나19 환자에게 하이드록시클로로퀸(Hydroxychloroquine, HCQ) 단독 요법 및 아지스로마이신(azithromycin, AZM)과의 병합 요법을 권고하지 않는다.	높음	C
	CQ3. LPV/r	코로나19 환자에게 로피나비르/리토나비르(lopinavir/ritonavir, LPV/r)의 투여를 권고하지 않는다.	높음	C
	CQ4. 기타 항바이러스제	코로나19 환자에게 파비피라비르(favipiravir), 리비비린(ribavirin), 우미페노비르(umifenovir), 발록사비르(baloxavir marboxil) 등 기타 바이러스 억제 효과가 있다고 알려진 약제 투여를 중증도와 상관없이 권고하지 않는다.	낮음	C
CQ5. 스테로이드	5-1. 코로나19로 인한 중증(severe) 또는 심각한(critical) 환자에게 스테로이드(Steroid) 투여를 권고한다.	중등도	A	
	<u>임상적 고려사항</u> : 스테로이드는 하루 텍사메타손 6mg을 7-10일간 투여하며, 이와 역가가 같은 스테로이드를 대체해 투여할 수 있다. (하이드코르티손 150-200 mg, 프레드니손 40 mg, 메틸프레드니솔론 32 mg)			

	5-2. 중증이 아닌 코로나19 환자 (non-severe)에 대해서는 스테로이드 투여를 권고하지 않는다.	중등도	C
CQ6. IL-6 억제제 (토실리주맙, 살리루맙, 사트라리주맙, 실투시맙)	6-1. 코로나19 중증 이상 환자에게 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) 억제제는 임상 시험 범위 내에서 사용할 수 있다.	중등도	B
	6-2. 코로나19 경증 환자에서는 인터루킨-6 억제제 투여를 권고하지 않는다.	중등도	C
CQ7. IL-1 억제제	코로나19 환자에게 인터루킨-1(Interleukin-1, IL-1) 억제제 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	낮음	I
CQ8. Interferon	코로나19 환자에게 인터페론(Interferon)은 임상 시험 범위 내에서 사용할 수 있다.	낮음	B
CQ9. 회복기 혈장	코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료에 대한 권고를 보류한다.	낮음	I
CQ10. Conventional IVIG	코로나19 환자에게 일반적인 정맥용 면역글로불린 (conventional intravenous immunoglobulin, IVIG) 투여는 권고하지 않는다. 다만 합병증 치료에서 적응증이 될 때에는 면역글로불린 사용을 배제하지 말아야 한다.	낮음	C

표 1. 중등도 분류 체계 및 정의 (NIH 중등도 분류 체계 참조)

중등도 분류	National Institutes of Health (미국)
1. 무증상	코로나19 검사에 대해 양성 반응은 보이지만 일치하는 증상이 없음 Individuals who test positive for SARS-CoV-2 using a virologic test (i.e., a nucleic acid amplification test or an antigen test), but who have no symptoms that are consistent with COVID-19.
2. 경증 (Mild)	코로나19의 다양한 징후와 증상을 가지고 있지만 호흡곤란, 기타 흉부촬영 검사상 이상 소견 없음 Individuals who have any of the various signs and symptoms of COVID-19 (e.g., fever, cough, sore throat, malaise, headache, muscle pain, nausea, vomiting, diarrhea, loss of taste and smell) but who do not have shortness of breath, dyspnea, or abnormal chest imaging.
3. 중등도 (Moderate)	임상적인 평가 또는 영상검사에서 호흡기질환 소견이면서 산소포화도 94% 이상 Individuals who show evidence of lower respiratory disease during clinical assessment or imaging and who have saturation of oxygen (SpO ₂) ≥94% on room air at sea level.
4. 중증 (Severe)	산소포화도 94%미만, (PaO ₂ /FiO ₂) <300 mmHg, 호흡빈도 분당 30회 초과 또는 폐실질 침투 50% 초과 Individuals who have SpO ₂ <94% on room air at sea level, a ratio of arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen (PaO ₂ /FiO ₂) <300 mmHg, respiratory frequency >30 breaths per minute, or lung infiltrates >50%.
5. 심각 (Critical)	호흡부전, 패혈성 쇼크 그리고/또는 다발성 기관 장애 Individuals who have respiratory failure, septic shock, and/or multiple organ dysfunction.

표 2. GRADE 근거수준과 의미

근거수준	정의
높음 (high)	효과의 추정치가 실제 효과에 가깝다는 것을 매우 확신할 수 있다.
중등도 (moderate)	효과의 추정치에 대한 확신을 중등도로 할 수 있다. 효과의 추정치는 실제 효과에 근접할 것으로 보이지만 상당히 다를 수도 있다.
낮음 (low)	효과의 추정치에 대한 확신이 제한적이다. 실제 효과는 효과 추정치와 상당히 다를 수 있다.
매우 낮음 (very low)	효과의 추정치에 대한 확신이 거의 없다. 실제 효과는 효과의 추정치와 상당히 다를 것이다.

표 3. GRADE 권고등급과 의미

권고등급		정의
근거 기반 권고	A	강하게 권고함 (Strong for recommend) 해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 대부분의 임상상황에서 강하게 권고한다.
	B	조건부 권고함 (Conditional recommend) 해당 치료의 사용은 임상상황 또는 환자/사회적 가치에 따라 달라질 수 있어, 선택적으로 사용하거나 조건부로 선택할 것을 제안한다.
	C	시행을 권고하지 않음 (against recommend) 해당 치료의 위해가 이득보다 더 클 수 있고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 시행을 권고하지 않는다.
	I	권고 보류(inconclusive) 해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 근거수준이 너무 낮거나, 이득/위해 저울질이 심각하게 불확실, 또는 변이가 커서 중재 시행여부를 결정하지 않는다. 이는 치료의 사용을 권하거나 반대할 수 없다는 의미로서, 임상주의 판단을 따르도록 한다
전문가 합의 권고 (Expert consensus)		임상적 근거문헌은 부족하나 해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 임상적 경험과 전문가의 합의에 따라 사용을 권고한다.

? 문장형 임상질문

- 12-1. 경증등도 코로나19 환자에서 항체치료제가 위약 대비 치료 효과가 있는가?
 12-2. 중증 코로나19 환자에서 항체치료제가 위약 대비 치료 효과가 있는가?

📄 권고문 (2021.5.31.)

12-1. 중증으로 진행될 가능성이 높은 경증등도 코로나19 환자에게 항체 치료제를 투여할 수 있다
 (근거 수준: 낮음, 권고 등급: B, 조건부 권고).

*임상적 고려사항

- 1) 중증으로 진행될 가능성이 높은 환자군은 본문 <표 4> 참고
- 2) 항체치료제는 SARS-CoV 바이러스에 특이적인 결합반응으로 작용하므로, 향후 항체 치료제 선택에 있어 국내 변종 바이러스 유행 상황을 고려하여 신중하게 판단해야 한다.

12-2. 중증 내지 심각한 코로나19 환자에게 항체 치료제 투여는 권고되지 않으나 일반적인 산소 치료를 하는 중증 코로나19 환자에게 항체 치료제는 임상 시험 하에서는 투여할 수 있다.
 (근거 수준: 낮음, 권고 등급: C, 시행을 권고하지 않음).

📖 항체치료제 관련 기본 정보

코로나바이러스 중화 항체는 발병 후 10일 후부터 생성되기 시작하며, 주로 숙주 세포로의 진입을 매개하는 바이러스 표면의 트리머 스파이크 당단백질을 목표로 한다. 스파이크 당단백질은 세포 부착(S1_A 부터 S1_D 까지 4개의 주 도메인을 형성하는 S1)과 바이러스 및 세포막의 융합(S2)을 매개하는 두 개의 기능적인 하위 단위를 가지고 있다[1]. 코로나19 환자 혈장 내의 중화 항체력은 SARS-CoV-2의 스파이크 당단백질 및 핵산을 둘러싸고 있는 단백질(nucleocapsid protein)에 대한 항체 반응의 크기와 상관 관계가 있는 것으로 밝혀져 스파이크 당단백질의 수용체 결합 도메인에 대한 단클론 항체를 질병 초기에 투여하는 것이 치료 후보 물질로 부상하였다[2]. 이와 관련하여 미국 릴리사의 밤라니비맵 (Bamlanivimab, LY-CoV555 and LY3819253), 에테세미맵 (Etesevimab, LY-CoV016 and LY3832479), 리제네론사의 카시리비맵(Casirivimab, REGN10933)과 임데미맵 (Imdevimab, REGN10987)의 복합 제형인 REGN-COV2, 국내 셀트리온사의 레그단비맵(Regdanvimab, CT-P59)이 개발되어 임상 시행이 진행되었다.

📄 근거 요약 (Evidence summary)

2020년 6월 이후부터 2021년 3월 5일까지 문헌검색 및 수기검색을 통해 총 372건의 문헌이 검색되었고, 4월 5일 검색 업데이트를 통해 3건의 문헌을 추가 반입했다. 중복제거 후 277건을 대상으로 제목 및 초록선별, 원문을 통한 선별을 통해 최종 4건의 원문과 2건의 초록(3건의 임상시험)을 확보했다. 2건의 초록의 경우는 각 군별 분모 값이 불확실하여 메타분석에 포함할 수 없었다.

3편의 Trial은 다음과 같다. 경증에서 중등도 코로나19 환자를 대상으로 한 BLAZE-1 임상시험에서 2편의 논문이 발간되었고[3,4], 중재군은 Bamlanivimab 단독요법 및 Bamlanivimab과 Etesevimab 병용 요법이었고 대조군은 위약이었다. Activ-TicoCoV555 임상시험 역시 LY_CoV555 단독을 중재군으로 하고 대조군은 위약이었으나, 대조군이 대체적으로 Remdesivir를 투여받고 있다는 특징이 있다. 코로나19 외래 환경에서의 임상 시험이 보고되었는데[5], 중재 약물은 각테일 요법 REGN-COV2였고 대조군은 위약이었다.

메타분석이 가능한 3편의 임상 시험의 분석 결과는 아래 표와 같다. 단독요법 대비 위약의 효과 비교에서 5가지 결과지표를 비교해 보았으나 비교된 문헌 수가 적고, 통계적으로 군간 유의한 차이가 나타난 결과가 없었다.

Table 1. 단독요법과 위약 비교

결과지표	연구수	연구(임상시험 또는 중재법)	대상자수	효과추정치
1.1 Viral load (Ct value) at 11 days	1	Gottlieb 2021 (BLAZE-1)	461	MD= 0.13 [-0.21, 0.47]
1.2 Clinical recovery	2	Activ-TicoCoV5552020 Gottlieb2021(BLAZE-1)	583	RR= 1.10 [0.93, 1.30]
1.3 All cause mortality	1	Activ-TicoCoV555 2020	314	RR= 1.67 [0.57, 4.86]
1.4 Hospitalization or Hospital visit in 29 days	1	Gottlieb 2021 (BLAZE-1)	461	RR= 0.27 [0.09, 0.80]
1.5 treatment-emergent adverse event	1	Gottlieb 2021 (BLAZE-1)	465	RR= 0.90 [0.65, 1.25]

* MD, mean difference; RR, risk ratio

* Ct, cycle threshold of the reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction assay

항체치료제 병용요법과 위약을 비교한 결과에서는 투약후 7일간 바이러스 양 평균 변화의 감소가 병용요법 쪽이 유의하게 줄어들었으나, 포함 문헌은 1편뿐이다. 임상적 회복, 병원 방문수, 부작용 등에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 2. 병용요법과 위약 비교

결과지표	연구수	연구(임상시험 또는 중재법)	대상자수	효과추정치
2.1 Time-weighted average change in viral load (in log ₁₀ copies per milliliter) during 1 st 7days	1	Weinreich 2021(REGN-COV2)	221	MD=-0.40 [-0.43, -0.37]*
2.2 Clinical recovery	1	Gottlieb 2021 (BLAZE-1)	229	RR=1.24 [0.98, 1.57]

2.3 Hospital visit in 29days	1	Weinreich 2021(REGN-COV2)	275	RR=0.51 [0.17, 1.54]
2.4 Treatment-emergent adverse event	1	Gottlieb 2021 (BLAZE-1)	268	RR=0.63 [0.39, 1.02]

* MD, mean difference; RR, risk ratio

위약 대비 바이러스양 변화를 병용요법 및 단독요법과 비교한 임상시험 BLAZE-1에서는 통계적으로 병용요법군에서 위약군 대비 감소효과가 단독요법군에 비해 크게 나타났다.

Table 3. 병용요법과 단독요법 비교

결과지표	연구수	연구(임상시험 또는 중재법)	대상자수	효과추정치
3.1 Viral load Change (Ct value) from baseline to day 11 vs placebo	1	Gottlieb2021(BLAZE-1) Bamlanivimab and etesevimab vs. Bamlanivimab	418	MD= -0.61 [-1.11, -0.11]*

* MD, mean difference; RR, risk ratio

* Ct, cycle threshold of the reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction assay

초록에서 발견된 자료는 국내 셀트리온그룹에서 발표한 CT-P59(Regdanvimab)에 대한 결과, 그리고 요양병원 종사자를 대상으로 한 BLAZE-2 임상시험 결과로, 셀트리온그룹에서는 위약 대비 임상 회복 기간이 유의하게 단축되었다고 했고, BLAZE-2에서는 유증상 코로나19 발생 빈도의 저하, 사망 건수의 감소가 중재군에서 더 있었다고 보고되었다.

근거 수준은 GRADE 방법론 적용 시 단일요법 대비 위약치료의 경우는 비정밀성 측면에서 낮은 발생률과 넓은 신뢰구간으로 한단계 낮추어 ‘중등도(Moderate)’, 복합요법 대비 위약 치료의 경우 역시 비정밀성 측면에서 넓은 신뢰구간과 표본 수 적음으로 인해 근거 수준은 ‘낮음(Low)’으로 평가하였다. 단일요법 대비 복합치료 효과는 근거 수준이 비정밀성 측면에서 1편으로 연구로 매우 넓은 신뢰구간으로 인해 ‘매우 낮음(Very Low)’으로 판정하였다. 종합근거 수준은 결과지표의 중요도를 고려하여 ‘낮음(Low)’으로 평가하였다[6].

☑ 권고 고려사항

미국 식품의약국 긴급 사용 허가 기준에 따른 중증 코로나19로 진행될 고위험군은 다음과 같으며[7,8], 본 권고안 1항의 중증으로 진행될 가능성이 높은 경중등도 코로나19 환자군 대상 선정에 이를 참고하였다.

Table 4. 미국 식품의약국 긴급 사용 허가 기준에 따른 중증 코로나19로 진행될 고위험군

[1] 체질량 지수가 35 이상인 환자
[2] 만성 신질환/당뇨 환자
[3] 면역 저하 질환을 가지고 있거나 현재 면역 억제제를 복용 중인 환자
[4] 65세 이상의 고령자
[5] 55세 이상이면서
- 심혈관 질환 혹은
- 고혈압 혹은
- 만성호흡기 질환을 가진 환자
[6] 12세에서 17세이면서

- 체질량 지수가 나이/성별 대비 85% 이상인 환자 혹은
- 겸상 적혈구 빈혈증 환자 혹은
- 선천성/후천성 심장병 환자 혹은
- 신경발달 장애가 있는 환자 혹은
- 기관절개술/ 위루형성술을 시행받은 환자 혹은
- 인공호흡기 치료를 받고 있는 환자 혹은
- 약물 복용이 필요한 천식/만성 호흡기 질환을 가진 환자

1. 이득과 위해

[1] 이득

- 입원을 요하지 않는 중증으로 진행될 위험이 높은 환자들을 대상으로 진행된 무작위 배정 임상 연구에서 위약을 투여받은 517명의 환자 중 10명이 사망한 것에 비해 29일까지 밤라니비맙/에테세비맙으로 치료된 518명의 환자에서 사망자가 나타나지 않았기 때문에 밤라니비맙/에세비맙은 1.9%의 절대적인 사망률 감소를 보여 주었으며, 29일까지 COVID-19 관련 입원의 상대적 위험이 낮았으며(RR: 0.30; 95% 신뢰 구간: 0.16~0.59), 밤라니비맙/에테세비맙 군은 위약군에 비해 7일째에도 지속적으로 높은 바이러스 부하가 발생할 위험이 낮았다(RR: 0.34, 95% 신뢰 구간: 0.25~0.46)[3].
- 입원을 요하지 않는 중증 질환으로 진행될 위험 요인이 하나 이상 있는 환자 중에서, 카시리비맙/임데비맙 군은 위약군에 비해 상대적으로 사망률이 낮은 것으로 나타났으며(RR: 0.28, 95% 신뢰 구간: 0.05~1.40), 입원할 상대적인 위험비도 낮았다 (RR:0.45; 95% 신뢰 구간: 0.30, 0.67)[5].
- 레그단비맙군은 입원 치료가 필요한 중증 환자 발생률을 전체 환자에서는 54%, 50세 이상 중등증 환자에서는 68% 감소시켰으며, 임상적 회복을 보이기까지의 시간은 CT-P59 투여군에서 회복 기간이 3.4일 단축되었다(95% 신뢰구간, 5.35(3.97, 6.78) - 8.77 (6.72, 11.73), log-rank p= 0.0097)[9].

[2] 위해

- 밤라니비맙/에테세비맙에 대한 미국 식품의약국 긴급 사용 승인의 팩트 시트에 따르면, 메스꺼움, 어지럼증, 발진, 프루염, 화농증 등의 부작용이 보고되었으며, BLAZE-1 3상 연구에서 참여자 중 1%가 주입 관련 반응, 발진, 염증 등 과민 반응을 경험했으나 모두 해결되었다고 보고하였다[8].
- 카시리비맙/임데비맙에 대한 미국 식품의약국 긴급 사용 승인의 팩트 시트에 따르면, R10933-10987-COV-2067 시험에서 카시리비맙/임데비맙을 투여받은 533명의 참가자 중 1명은 에피네프린으로 치료를 받아야 하는 아나필락시스 반응을 보였고, 이 중 4,000 mg를 투여받았던 4명은 2등급 이상의 주입 관련 반응을 보였으며, 이 중 두 케이스에서 약품 주입이 영구 중단되는 결과를 보고하였다[7].
- 325명의 경증 및 중등증 COVID-19 환자들을 대상으로 레그단비맙 또는 위약을 투여한 임상시험에서 이 약 투여군의 27%, 위약 투여군의 31%에게서 이상 사례가 확인되었다. 이 중 이 약과 관련된 것으로 보고된 이상 사례는 약 투여군의 5.6% 에게서 나타났으며, 중대한 이상사례, 사망 및 임상 시험 중지로 이어진 이상 사례는 보고되지 않았다[10].

2. 환자의 가치와 선호도

현재까지 코로나19 환자의 치료제의 선택은 매우 제한되어 있으며 치료 효과를 증명한 약제 또한 드물다. 2021년 올해부터 전 세계적으로 코로나19 백신 접종이 본격적으로 시작되었고, 국내도 2월부터 접종을 시작한 상태이나 백신 접종률이 일정 수준까지 도달하는 데는 좀 더 시일이 걸릴 것으로 예측되며, 2021년 2월 5일 국내 식품의약품안전처(식약처)에서 임상 3상의 결과 제출을 조건으로 60세 이상이거나 기저 질환(당뇨, 고혈압, 심혈관 및 만성 호흡기 질환 등)을 가진 고위험군 경증 환자 및 18세 이상의 중등증 환자를 대상으로 조건부 승인을 받은 상태로 투여 적응증에 해당하는 환자군에서 선호도는 당분간 높을 것으로 생각된다.

3. 자원(비용 포함)

릴리사와 리제네론 사의 항체 치료제는 2400 달러로 (원화 약 270만원) 알려져 있으며, 렉키로나 주의 국내 공급가는 원가에 가까운 약 60만원대로 알려져 있다. 중증으로 진행될 위험이 있는 환자들에 대한 선호도는 있으나, 상당히 고가로 형성되어 있어, 비용 측면에서 보험급여와 같은 국내 수용가능성 측면은 심도있는 논의가 필요해 보인다.

4. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

- 미국 식품의약국 가이드라인에서는 입원을 요하지 않으나 미국 식약처 긴급 사용 승인의 기준에 해당하는 중증 질환으로 진행될 위험성이 높은 경증등도 코로나19 환자에서 밤라니비맵 단독 치료는 권고하지 않고 있으며, 밤라니비맵 700mg/에테세비맵 1400mg 혹은 카시리비맵 1200mg/임데비맵 1200mg 복합 제형의 투여를 권고하고 있으나 코로나19로 인한 입원 치료를 요하는 환자에서는 임상 시험을 제외하고는 투여를 권고하지 않고 있다.

- 미국 감염학회 가이드라인에서는 입원을 요하지 않으나 중증 질환으로 진행될 위험성이 높은 경증등도의 코로나19 환자에서 밤라니비맵/에테세비맵 또는 카시리비맵/임데비맵 투여를 제안하고 있으나 입원을 요하는 중증 코로나19 환자에서 밤라니비맵 단독 치료는 권고하지 않고 있다.

호주 가이드라인에서는 적절한 윤리적인 승인을 받은 무작위 임상 시험 외에는 코로나19 치료에 밤라니비맵 단독 혹은 밤라니비맵/에테세비맵 투여를 권고하지 않고 있다.

5. 기타 고려사항

- 2021년 1월 13일 대한 약학회 학술 대회에서 국내 셀트리온사에서 개발한 코로나19 항체 치료제인 레그단비맵의 미국, 스페인, 루마니아 및 국내에서 총 327명의 환자가 참여한 글로벌 임상 2상 결과를 바탕으로 2021년 1월 코로나19 치료제/백신 검증 자문단 회의 및 중앙 약사심의위원회 회의를 거친 후 2021년 2월 5일 식약처에서 임상 3상의 결과 제출을 조건으로 60세 이상이거나 기저 질환을 가진 고위험군 경증 환자 및 18세 이상의 중등도 환자를 대상으로

조건부 승인을 허가하였다.

- 2021년 3월 26일 유럽식품의약처에서 레그단비맵이 보조 산소요법이 필요하지 않은 심각한 코로나19 로 진행될 위험이 높은 성인 환자의 치료제로 사용될 수 있다고 발표하였다[11].
 - 전 세계적으로 코로나19 변이 바이러스가 유행하고 있는 상황에서 각각의 항체 치료제가 변이 바이러스에 대해서도 효과가 있을지에 대해서 추가적인 임상 데이터 수집이 필요하다.
- 또한, 항체치료제는 특성상 코로나19 바이러스(SARS-CoV)에 상당히 특이적인 결합반응으로 작용하므로, 향후 항체 치료제 선택에 있어 국내 변종 바이러스 유행 상황을 고려하여 신중하게 판단해야 할 것으로 생각된다.

6. 개별 근거 문헌에 대한 설명

밤라니비맵과 에테세비맵은 미국과 중국에서 신종 코로나를 앓은 후 회복된 환자 두 명의 혈청으로부터 분리된 항스파이크 단백질을 중화시키는 단클론 항체이다. 2020년 6월 17일부터 8월 21일까지 미국의 41개 의료 기관에서 입원 치료가 필요하지 않은 경증증도의 코로나 19 환자 총 452명을 대상으로 밤라니비맵 치료군(309명)과 위약군(143명)을 비교한 2상 연구(BLAZE-1)를 진행하였다. 치료군은 각각 700mg (101명), 2800mg(107명), 7000mg(101명) 으로 배정되었는데, 이 중 위약군 대비 바이러스양이 가장 감소한 치료군은 밤라니비맵을 2800mg을 투여한 군이었으며, 위약군과 비교해 보았을 때 11일째 평균 로그 바이러스양 정도는 3.4배 감소한 것으로 보고되었다. 29일째 신종 코로나 관련 입원 혹은 응급실 방문 비율은 밤라니비맵 치료군이 1.6%, 위약군에서 6.3% 로 확인되었으며, 이 중 입원의 고위험군 환자에서의 입원 혹은 응급실 방문 비율은 밤라니비맵 치료군이 2.9%, 위약군에서 10.1% 로 확인되었다. 또한 증상 점수에서도 밤라니비맵 치료 2일에서 6일째 위약군 대비 호전되는 소견을 보였다 [4]. 2020년 11월 9일 미국 식품의약국에서는 위 분석 결과를 참고하여 고위험군에 속한 경증증도의 신종 코로나 환자에서의 긴급 사용을 승인하였다. 하지만 2020년 8월 22일 부터 9월 3일까지는 밤라니비맵에 에테세비맵을 추가한 복합 제형 대 위약군과의 비교 연구를 추가하여 분석한 최종 결과에서는 위약군과 비교하였을 때 11일째 로그 바이러스 부하 변화 차이는 복합 제형을 치료한 군에서 -0.57 (95% 신뢰 구간, $-1.0 \sim -0.14$; $p=0.01$) 으로 단일 투약군에 비해 통계적으로 유의한 바이러스 부하 감소 소견을 보였다. 신종 코로나 관련 입원 혹은 응급실 방문 환자의 비율은 위약과 비교하였을 경우 복합 제형 치료군의 경우만이 -4.9% (95% 신뢰 구간, $-8.9\% \sim -0.8\%$; $p=0.049$) 으로 통계적으로 유의한 소견을 보였다 [3]. 하지만 별개로 진행 중이던 중증 환자를 대상으로 한 밤라니비맵 단일 요법 3상 연구 결과에서는 항체 치료 효과가 부족한 것으로 나타나 2020년 10월 26일 조기에 종료되었다. 위의 복합 제형에 대한 추가 결과를 바탕으로 미국 식품의약국에서 2021년 2월 9일에 밤라니비맵, 에테세비맵 복합 제형에 대한 긴급 사용을 승인하였으며, 2021년 4월 16일에는 밤라니비맵 단독 치료에 대한 긴급 사용 승인을 취소하였다. 최근 릴리사에서 발표한 밤라니비맵 700mg, 에테세비맵 1400mg 용량으로 복합 치료제 용량을 변경하여 진행한 BLAZE-1의 새로운 3상 결과에 따르면 총 등록된 769 명의 중증 질환으로 진행될 고위험군을 가진 경증증도 환자 중 511명이 치료군에, 258명이 위약군에 배정되었는데, 밤라니비맵 700mg, 에테세비맵 1400mg 치료군에서 신종코로나로 인한 입원 및 사망률을 위약군 대비 87% 낮춘 것으로 확인되었다[12].

리제네론사의 REGN-COV2 에서 진행한 입원 치료를 필요로 하지 않는 경증증도의 신종 코로나 환자 269명을 대상으로 한 1/2상 임상 시험의 중간 분석 결과에 따르면 전체 시험군에서 1일부터 7일까지 바이러스 양의 시간 가중 평균 변화(time-weighted average change in viral load)에서 최소 제곱 평균 차이(the least-squares mean difference) 가 REGN-COV2 복합제형군과 위약군을 비교하였을 경우 $-0.41 \log_{10}$ copies/mL 소견을 보였으나 코로나19 항체 음성군에서는 $-0.56 \log_{10}$ copies/mL 소견을 보였다. 또한 107 copies/mL 이상의 바이러스 양을 가진 환자군에서 7일째 바이러스 양의 평균 감소는 로그값 분석에서 위약군보다 REGN-COV2 를 투여받은 환자에서 약 2로그 더 큰 것으로 보고되었다. 전체 시험군에서 1회 이상의 병원 방문력에 있어 위약군은 6%, REGN-COV2 복합제형군은 3%에 해당하였으나 코로나19 항체 음성군으로 한정하였을 때 위약군 15%, REGN-COV2 복합 제형군은 3%에 해당하였다[5]. 2020년 11월 21일 미국 식품의약국은 고위험군을 가진 경증, 중증도의 신종 코로나 환자에서의 긴급 사용을 승인하였다. 신종코로나 고위험군 환자들에서의 유증상 감염을 위약군 (8/223) 대비 REGN-COV2을 투여한 군(0/186) 에서 100% 예방할 수 있었으며, 무증상을 포함한 모든 감염에 있어 위약군 (23/223) 대비 REGN-COV2을 투여한 군(10/186)에서 약 50% 가량 낮추는 효과를 보였다. 또한 REGN-COV2 투약군에서 발생했던 코로나 감염인은 모두 무증상이었으며, 위약군 대비 바이러스 최고 농도도 낮았으며, 바이러스 배출 기간이 짧은 소견을 보였다[13].

2021년 1월 13일 대한 약학회 학술 대회에서 국내 셀트리온사에서 개발한 코로나19 항체 치료제인 레그단비맵(Regdanvimab, CT-P59)의 미국, 스페인, 루마니아 및 국내에서 총 327 명의 환자가 참여한 글로벌 임상 2상 결과가 발표되었는데, 입원 치료가 필요한 중증 환자 발생률을 전체 환자에서는 54%, 50세 이상 중등증 환자에서는 68% 감소시키는 것으로 보고하였다. 또한 임상적 회복을 보이기까지의 시간은 CT-P59 투여군에서 5.4일, 위약군 투여군에서는 8.8일로 CT-P59 투여군에서 회복기간이 3.4일 단축되었다고 발표하였다(95% 신뢰구간, 5.35(3.97, 6.78) - 8.77 (6.72, 11.73), log-rank $p= 0.0097$)[9].

[참고 문헌]

1. Wang C, Li W, Drabek D, Okba NM, van Haperen R, Osterhaus AD, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nature communications*. 2020;11(1):1-6.
2. Yang Y, Du L. SARS-CoV-2 spike protein: a key target for eliciting persistent neutralizing antibodies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6(1):1-3.
3. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*. 2021;325(7):632-44.
4. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(3):229-37.
5. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(3):238-51.
6. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE

- guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(2):151-7.
7. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration: Fact sheet for health care providers Emergency Use Authorization (EUA) of REGEN-COV2™ (casirivimab with imdevimab) [Internet; cited March 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/media/145611/download>. Accessed 10 May 2021.
 8. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration. Available at: <https://www.fda.gov/media/145802/download>. Accessed 10 May 2021.
 9. Celltrion Health Care. Celltrion Group announces positive top-line efficacy and safety data from global Phase II/III clinical trial of COVID-19 treatment candidate CT-P59. [cited 2021 January 13]. Available from: https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=433. Accessed 10 May 2021.
 10. Ministry of Food and Drug Safety. Drug information of regdanvimab [Internet; cited February 2 2021. Available from : <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=202101124>. Accessed 10 May 2021.
 11. European Medicines Agency. EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19 [internet] [cited March 26, 2021]. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19>. Accessed 4 May 2021.
 12. Eli Lilly and Company. Lilly's bamlanivimab and etesevimab together reduced hospitalizations and death in Phase 3 trial for early COVID-19. [cited 2021 March 10]. Available from : <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-bamlanivimab-and-etesevimab-together-reduced>. Accessed 10 May 2021.
 13. Regeneron. Regeneron reports positive interim data with REGEN-COV™ antibody cocktail used as passive vaccine to prevent COVID-19. [cited 2021 January 26]. Available from : <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-reports-positive-interim-data-regen-covtm-antibody/>. Accessed 10 May 2021.

부록. 지침개발 그룹 및 운영

☞ 개발 위원회(2021)

개발위원회는 크게 운영위원회, 실무위원회, 자문위원회로 구성된다.

운영위원회는 대한의학회 추천 연구책임자 1인과 한국보건의료연구원 공동연구책임자 1인 및 대한의학회 산하 전문학회 및 기관에서 각 1인씩 추천된 전문위원으로 구성한다. 운영위원회는 지침 기획과 개발 방향성과 지속성 검토, 핵심질문 우선순위 선정 및 권고문 검토 등 지침 개발의 전반적인 개발 운영을 담당한다. 정기적으로 화상 또는 대면회의를 통해서 개발단계에 따른 진행 방향과 문제점 및 해결방안 등을 전체회의에서 논의한다.

이름	소속기관	대표전문학회	지침 개발 시 역할
용환석	고려대학교 의과대학 영상의학과	대한의학회	기획 및 총괄
최미영	한국보건의료연구원	해당없음	공동기획 및 총괄
김예진	삼성서울병원 소아청소년과	대한소아감염학회	운영 및 권고문 검토
김재석	한림의대 진단검사의학과	대한진단검사의학회	운영 및 권고문 검토
백진희	인하대병원 응급의학과	대한응급의학회	운영 및 권고문 검토
염준섭	연세의대 감염내과	대한감염학회	운영 및 권고문 검토
조준성	국립중앙의료원 호흡기내과	대한결핵 및 호흡기학회	운영 및 권고문 검토
최치훈	충북대병원 영상의학과	대한영상의학회	운영 및 권고문 검토
홍석경	서울아산병원 외과	대한중환자의학회	운영 및 권고문 검토
박동아	한국보건의료연구원	해당없음	운영, 방법론 검토

*연구책임자 이하 가나다 순

☞ 실무위원회

실무위원회는 각 학회에서 추천된 전문가로 구성하여, 주제별로 핵심질문 개발 근거검토, 권고문 초안 작성 등의 실무를 담당한다. 임상질문별로 주 실무위원을 배정하였고, 한국보건의료연구원의 내부 연구진들도 같이 배치하여 임상질문별 문헌검색과 문헌선별, 질평가, 권고문 편집 등을 같이 담당한다. 또한 문헌정보검색을 위해 문헌정보전문가를 섭외하여 지침검색, 최신 문헌 검색전략 구성과 실행에 참여한다.

학회(이름순)	이름	소속기관	지침 개발 시 역할
대한감염학회	허경민	성균관대 의과대학 삼성서울병원 감염내과	지침개발 실무간사
	김선빈	고려대 의과대학 안암병원 감염내과	지침개발 실무
	허중연	아주대학교병원 감염내과	지침개발 실무
	주은정	강북삼성병원 감염내과	지침개발 실무
	윤영경	고려대학교 안암병원 감염내과	지침개발 실무
	김윤정	인천성모병원 감염내과	지침개발 실무
	정수진	연세대 의과대학 세브란스병원 감염내과	지침개발 실무
	서유빈	한림대 강남성심병원 감염내과	지침개발 실무
대한결핵 및 호흡기학회	김정현	국립중앙의료원	지침개발 실무간사
	김주혜	국립중앙의료원	지침개발 실무
대한소아감염학회	최수한	부산의대 소아과학교실	지침개발 실무간사
	안종균	연세의대 소아과학교실	지침개발 실무
	김동현	인하의대 소아과학교실	지침개발 실무
대한영상의학회	황성호	고려대병원	지침개발 실무간사
	진광남	서울대병원	지침개발 실무
	남보다	순천향대서울병원	지침개발 실무
	신재민	연세의대 강남세브란스병원	지침개발 실무
대한응급의학회	정유진	전남대병원 응급의학과	지침개발 실무
대한중환자의학회	이학재	울산의대 서울아산병원	지침개발 실무간사
	정인석	전남대병원	지침개발 실무
	정재승	고려의대 안암병원	지침개발 실무
	최원일	명지병원	지침개발 실무
대한진단검사의학회	김소연	국립중앙의료원 진단검사의학과	지침개발 실무간사
	이혁민	연세의대 진단검사의학과	지침개발 실무
	홍기호	연세의대 진단검사의학과	지침개발 실무
방법론그룹	유수연	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무(약물)
	이현정	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무(약물 외)
	김지민	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무(진단)
	박정은	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무(약물 외)
	류승은	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무총괄
	박찬미	한국보건의료연구원 빅데이터협력팀	통계분석 협력
	박경하	원스글로벌 (문헌정보검색전문가)	검색전략 및 문헌검색

☞ 자문위원회

자문위원은 방법론적 검토를 위해 대한의학회 임상진료지침 전문위원회에서 추천받았고, 추가적으로 내용적 전문성에 따라 각 임상 전문학회에 공식적으로 요청할 수 있다. 자문위원은 개발 방법론과 핵심질문 검토, 권고문 작성 방향에 대한 의견을 제안하고, 외부 검토 역할도 담당한다.

이름	소속	비고
염호기	인제대학교 서울백병원 호흡기내과	대한의학회 코로나19위원회 위원장
백경란	성균관대 의과대학 삼성서울병원 감염내과	대한감염학회
최원석	고려대 의과대학 안산병원 감염내과	대한감염학회
김현수	한림의대 진단검사의학과	대한진단검사의학회

