

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 기타 항바이러스제(other antivirals) 투여가 표준치료 혹은 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

○ PICO 요소

Population: 코로나19 확진자

Intervention: 기타 항바이러스제(remdesivir와 lopinavir+ritonavir 제외)

Comparators: Standard of Care (SOC), Placebo

Outcomes

(1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간), 입원

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

Study design: RCT

○ 권고문

2-1. 코로나19 환자에게 favipiravir는 임상시험을 제외하면 투여를 권고하지 않는다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: C, 조건부 시행 반대).

2-2. 코로나19 환자에게 umifenovir는 임상시험을 제외하면 투여를 권고하지 않는다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: C, 조건부 시행 반대).

2-3. 코로나19 환자에게 baloxavir marboxil 투여는 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: I, 권고 보류).

[권고문 개정 관련 정보]

기존 권고문은 근거불충분으로 모든 성분에 대해 조건부 시행 반대(권고등급 C)를 했으나, 개정하면서 확인된 근거에 따라 성분을 구분하여 권고문을 개정함

○ 항바이러스제(antivirals) 관련 기본 정보

Favipiravir (Avigan[®], T-705)는 다양한 RNA 바이러스에 대해 효과가 있는 것으로 알려진 약제로서, 그 기전이 확실치 않으나 아마도 퓨린 유사체로 작용하여 바이러스의 RNA 의존성 RNA 중합효소의 작용을 억제하는 것으로 생각된다(1, 2). SARS-CoV-2에 대해서는 억제 실험 결과 비교적 높은 농도 (half-maximal effective concentration, $EC_{50}=61.88 \mu\text{M}$, selectivity index >6.46)에서 바이러스 감염을 억제하는 것으로 보고된 바 있다(3).

Ribavirin은 몇몇 *in vitro* 연구에서 고농도에서 SARS-CoV나 MERS-CoV의 증식을 억제하였다(4-7). 그러나 임상에서 사용하는 일반적인 농도로는 SARS-CoV나 MERS-CoV 증식이 억제되지 않고, 인체에 독성이 나타날 정도의 농도에서야 억제가 되었다. Ribavirin과 interferon의 병합요법의 경우 몇몇 *in vitro* 연구에서 SARS-CoV에 대해 사용할 경우 ribavirin의 필요 농도를 낮추고 상승 효과가 나타나는 것이 확인되었다(8-10).

Umifenovir (Arbidol[®])는 러시아에서 개발된 항바이러스제로서, 러시아와 중국에서 인플루엔자 감염의 예방과 치료 목적으로 승인되어 있다. 이 약제는 indole 유도체로서 바이러스와 숙주 세포의 막융합을 억제하는 것을 포함하여 다양한 기전을 통해 광범위한 항바이러스 효과를 가진다고 알려져 있다(11). Vero E6 세포를 이용한 실험에서는 SARS-CoV-2에 대해서도 바이러스의 부착과 내복소체(endolysosome)로부터의 방출을 방해하여 감염을 억제하는 것으로 보고된 바 있다(12).

Baloxavir marboxil (Xofluza[®])의 대사 산물인 baloxavir는 인플루엔자 바이러스의 중합효소 complex 중 polymerase acidic (PA) 단백질 서브유닛의 억제제로서, 이 단백질에 의한 cap-의존형 핵산내부핵산분해효소(endonuclease) 활성을 억제하여 인플루엔자 바이러스의 복제를 막는다(13). 세포 실험(Vero E6)에서 baloxavir가 SARS-CoV-2에 대한 항바이러스 효과가 있다고 보고된 바 있으나(14), 반대로 그렇지 않다는 보고도 있다(12).

○ 근거 요약 (Evidence summary)

본 임상질문은 2020년 10월~12월까지 이전 권고문에서 검색된 바 있고, 수정된 문헌검색전략을 통

해 2020년 12월 최초 검색완료(총 3,614건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 112건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 3,120건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 143편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 6편의 RCT 연구가 선택되었다.

최종 선택한 연구에서 항바이러스제 중재군으로 favipiravir, umifenovir, baloxavir가 포함되었고 ribavirin은 포함되지 않았다.

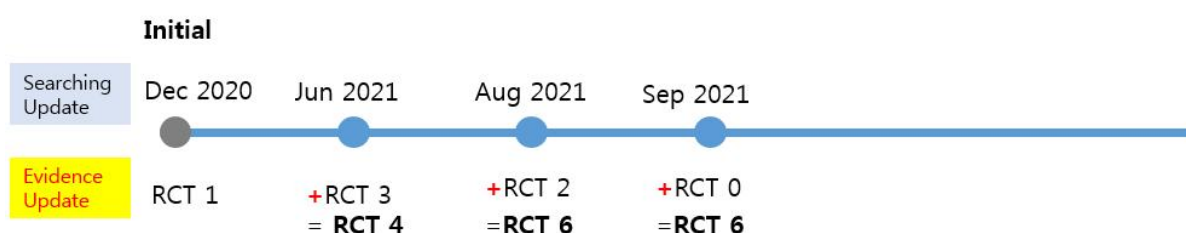


그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

Udwadia 등(2020)의 연구는 코로나19로 진단받은 경증 및 중등도 성인 환자를 대상으로 favipiravir를 투여하는 것을 대조군(미치료)과 비교한 연구로 중재군 72명과 대조군 75명을 대상자로 포함하고 있다(15).

Ivashchenko 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 중등도 및 중증 성인 환자를 대상으로 favipiravir 1600/600mg(20명)과 1800/800mg(20명)을 표준치료(20명)와 함께 경구 투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교하였다(16).

Khodashahi 등(2020)의 연구는 코로나19로 진단받고 입원한 중증 성인 환자를 대상으로 표준치료(hydroxychloroquine)와 함께 umifenovir를 투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교한 연구로 중재군 50명과 대조군 50명을 대상자로 포함하고 있다(17)

AlaviDarazam 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 중등도 및 중증 성인 환자를 대상으로 umifenovir를 표준치료(hydroxychloroquine + LPV/r + IFN-b1a)와 함께 투여하는 것과 대조군(표준치료)을 비교한 연구로 중재군 51명과 대조군 50명을 대상자로 포함하고 있다(18).

Li 등(2020)의 연구에서는 코로나19로 진단받고 입원한 경증 및 중등도 성인 환자를 대상으로

umifenovir(35명) 혹은 lopinavir+ritonavir(34명)를 투여하는 것을 대조군(미투여, 17명)과 비교하였다(19).

Lou 등(2021)의 연구에서는 코로나19로 진단받은 환자를 대상으로 baloxavir marboxil(10명) 혹은 favipiravir(9명)를 투여하는 것을 대조군(미투여, 10명)과 비교하였다(20).

종합된 근거 합성 결과는 성분별(favipiravir, umifenovir, baloxavir)로 구분하여 제시하였다.

Favipiravir에 대한 근거 문헌은 3편이었고, 사망 발생 환자수(3편), 기계적 환기가 필요한 환자수(3편), 심각한 이상반응 발생 환자수(2편), 중환자실 치료 환자수(2편), 퇴원 환자수(2편)는 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 1.00, 95%CI: 0.11, 8.82; 기계적 환기, RR 1.14, 95%CI: 0.44, 2.93; 심각한 이상반응, RR 0.99, 95%CI: 0.36, 2.69; 중환자실, RR 3.79, 95%CI: 0.47, 30.55; 퇴원, RR 1.00, 95%CI: 0.82, 1.23). 임상적 호전에 걸린 시간(2편)은 favipiravir 투여군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 짧았다(임상적 호전, Mean difference -2.00, 95%CI: -3.00, -0.99).

■ **결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): favipiravir**

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with favipiravir			
Mortality (Critical)	10 per 1,000	10 per 1,000 (1 to 84)	RR 1.00 (0.11 to 8.82)	227 (3 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
Invasive mechanical ventilation (Critical)	67 per 1,000	76 per 1,000 (29 to 195)	RR 1.14 (0.44 to 2.93)	226 (3 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
Discharge from Hospital (Important)	895 per 1,000	895 per 1,000 (734 to 1,000)	RR 1.00 (0.82 to 1.23)	207 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Transferred to ICU (Important)	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 3.79 (0.47 to 30.55)	79 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
Serious Adverse Events (Important)	59 per 1,000	58 per 1,000 (21 to 158)	RR 0.99 (0.36 to 2.69)	167 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}

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 favipiravir			
Time to Clinical improvement, days (Important)	The mean time to Clinical improvement was 0	MD 2 lower (3 lower to 0.99 lower)	-	181 (3 RCTs)	⊕⊕○○○ 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

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. risk of bias concern (blinding)

b. 적은 표본수

c. 넓은 신뢰구간 및 null effect 구간 포함

Umifenovir에 대한 근거 문헌은 3편이었고, 사망 발생 환자수(3편)와 기계적 환기(1편)는 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었고(사망, RR 0.62, 95%CI: 0.15, 2.63; 기계적 환기 RR 1.19, 95%CI: 0.66, 2.15), 심각한 이상반응(2편)은 두 군에서 발생하지 않았다. 입원기간(2편)은 중재군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 짧았고(Mean difference -3.46, 95%CI: -4.64, -2.28), 중환자실 치료 환자수(1편)은 중재군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 적었으며(RR 0.05, 95%CI: 0.00, 0.88), 임상적 호전까지 기간(1편)은 중재군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 길었다(Mean difference 2.00, 95%CI: 0.56, 3.44).

■ **결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): umifenovir**

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 umifenovir			
Mortality (Critical)	188 per 1,000	117 per 1,000 (28 to 495)	RR 0.62 (0.15 to 2.63)	253 (3 RCTs)	⊕○○○○ Very low ^{a,b,c}

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 umifenovir			
Invasive mechanical ventilation (Important)	280 per 1,000	333 per 1,000 (185 to 602)	RR 1.19 (0.66 to 2.15)	101 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
Length of hospital stay, days (Important)	The mean length of hospital stay, days was 0	MD 1.28 lower (2.19 lower to 0.37 lower)	-	201 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Transferred to ICU (Important)	180 per 1,000	9 per 1,000 (0 to 158)	RR 0.05 (0.00 to 0.88)	100 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b}
Serious Adverse Events (Important)	not pooled	not pooled	not pooled	153 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Time to Clinical improvement, days (Important)	The mean time to Clinical improvement (days) was 0	MD 2 higher (0.27 higher to 3.73 higher)	-	101 (1 RCT)	⊕⊕○○ 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

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. risk of bias concern (blinding)

b. 적은 표본수

c. 넓은 신뢰구간 및 null effect 구간 포함

Baloxavir marboxil에 대한 근거 문헌은 1편이었고, 기계적 환기가 필요한 환자수, 중환자실 전원 환자수, 입원기간은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(기계적 환기, RR 3.00, 95%CI: 0.14, 65.90; 중환자실, RR 3.00, 95%CI: 0.14, 65.90; 입원기간, Mean difference -1.00, 95%CI: -22.4, 20.4).

■ **결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): baloxavir marboxi**

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with umifenovir			
Invasive mechanical ventilation (Important)	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 3.00 (0.14 to 65.90)	20 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
Transfer to ICU in Day 14	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 3.00 (0.14 to 65.90)	20 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
Time to Clinical improvement	The mean time to Clinical improvement was 0	MD 1 lower (22.4 lower to 20.4 higher)	-	20 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}

*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. risk of bias concern (blinding)

b. 적은 표본수

c. 넓은 신뢰구간 및 null effect 구간 포함

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

코로나19 환자에서 favipirivir 치료에 대한 핵심적 결과변수의 근거수준(사망, 기계환기)은 눈가림을 하지 않아 비플립 위험 항목에서 1단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수, 넓은 신뢰구간, null effect 구간 포함으로 인해 비정밀성 항목에서 2단계 등급을 낮춰 ‘매우 낮음’이므로, 종합 근거수준은 ‘매우 낮음’로 판정하였다.

코로나19 환자에서 umifenovir 치료에 대한 핵심적 결과변수의 근거수준(사망, 기계환기)은 눈가림을 하지 않아 비플립 위험 항목에서 1단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수, 넓은 신뢰구간, null effect 구간 포함으로

로 인해 비정밀성 항목에서 2단계 등급을 낮춰 ‘매우 낮음’이므로, 종합 근거수준은 ‘매우 낮음’로 판정하였다.

코로나19 환자에서 baloxavir marboxil 치료에 대한 핵심적 결과변수의 근거수준(사망)은 눈가림을 하지 않아 비틀림 위험 항목에서 1단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수와 null effect 구간 포함으로 인해 비정밀성 항목에서 2단계 등급을 낮춰 ‘매우 낮음’이므로, 종합 근거수준은 ‘매우 낮음’로 판정하였다.

2. 이득과 위해

Favipiravir, ribavirin, umifenovir, baloxavir marboxil의 효과에 대해서는 각각 3개 미만의 RCT가 보고되어 있으며, 개별 연구의 표본수가 작고 방법론적인 제한점이 많아서 이득과 위해에 대한 높은 수준의 근거를 도출하기 어려웠다. 다만, favipiravir와 umifenovir는 각 3건씩의 연구 결과를 분석한 결과 비록 신뢰구간이 넓기는 하지만 중요한 임상 지표에 유의한 차이가 관찰되지 않았기 때문에 사망이나 중증 경과와 빈도를 줄일 가능성이 낮다고 판단된다. 마찬가지로 위해에 대해서도 근거 수준이 높지는 않으나 분석한 문헌의 범위에서는 상기 약제의 투여에 의한 중대한 부작용의 증가가 관찰되지 않았다.

3. 가치와 선호도

코로나 19의 치료에 있어 이미 환자의 중증도에 따라 단계별로 효과가 입증된 치료 전략이 존재한다. 따라서, favipiravir, ribavirin, umifenovir, baloxavir marboxil과 같이 효과가 불분명한 약제를 투여하는 것은 대부분의 경우 환자나 의사 모두 선호하지 않을 것으로 생각된다.

4. 자원(비용 포함)

Favipiravir와 umifenovir는 국내에서 사용 승인이 되어있지 않아 임상시험 외의 경로로는 사용이 불가능하다. Ribavirin은 사용이 승인되어 있고 가격도 전체 입원 비용에 비해 적은 편이다. Baloxavir marboxil은 비급여 약제이고 코로나19 환자에 투여한 연구에서 2~3회 투여하였으므로 비용 부담이 큰 편이다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

WHO, 미국 국립보건원(NIH) 지침에서는 이들 약제에 대해 언급하지 않고 있다. 호주 지침에서는 favipiravir, umifenovir, baloxavir marboxil에 대해 적절한 윤리적 검토를 거친 임상 연구 외에는 사용하지 않도록 권고하고 있다. 미국감염학회(IDSA) 지침에서는 ribavirin, favipiravir에 대해서 연구 중인 약물로 권고 없이 언급하고 있다.

참고문헌

1. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020;107512.
2. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Research.* 2013;100(2):446-54.
3. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research.* 2020;30(3):269-71.
4. Ströher U, DiCaro A, Li Y, Strong JE, Aoki F, Plummer F, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus is inhibited by interferon- α . *Journal of Infectious Diseases.* 2004;189(7):1164-7.
5. Chu C, Cheng V, Hung I, Wong M, Chan K, Chan K, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-6.
6. Tan EL, Ooi EE, Lin C-Y, Tan HC, Ling AE, Lim B, et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerging infectious diseases.* 2004;10(4):581.
7. Chan JF, Chan K-H, Kao RY, To KK, Zheng B-J, Li CP, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Infection.* 2013;67(6):606-16.
8. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS medicine.* 2006;3(9).
9. Chen F, Chan K, Jiang Y, Kao R, Lu H, Fan K, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *Journal of Clinical Virology.* 2004;31(1):69-75.
10. Morgenstern B, Michaelis M, Baer PC, Doerr HW, Cinatl Jr J. Ribavirin and interferon- β synergistically inhibit SARS-associated coronavirus replication in animal and human cell lines. *Biochemical and biophysical research communications.* 2005;326(4):905-8.
11. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res.* 2014;107:84-94.
12. Wang X, Cao R, Zhang H, Liu J, Xu M, Hu H, et al. The anti-influenza virus drug, arbidol is

an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:28.

13. Shirley M. Baloxavir Marboxil: A Review in Acute Uncomplicated Influenza. *Drugs.* 2020;80(11):1109-18.
14. Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, et al. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial. *Eur J Pharm Sci.* 2020:105631.
15. Udhwadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, et al. Efficacy and Safety of Favipiravir, an Oral RNA-Dependent RNA Polymerase Inhibitor, in Mild-to-Moderate COVID-19: A Randomized, Comparative, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Clinical Trial. *Int J Infect Dis.* 2020.
16. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2021;73(3):531-4.
17. Khodashahi R, Naderi H, Bojdy A, Heydari AA, Sani AT, Ghabouli MJ, et al. Comparison the effect of arbidol plus hydroxychloroquine vs hydroxychloroquine alone in treatment of COVID-19 disease: a randomized clinical trial. *Current Respiratory Medicine Reviews.* 2020;16(4):252-62.
18. Alavi Darazam I, Shokouhi S, Mardani M, Pourhoseingholi MA, Rabiei MM, Hatami F, et al. Umifenovir in hospitalized moderate to severe COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *International Immunopharmacology.* 2021;99:107969.
19. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med (N Y).* 2020;1(1):105-13.e4.
20. Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, et al. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2021;157:105631.