

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 molnupiravir 투여가 표준치료에 비해 임상적 안전성 및 효능이 어떠한가?

○ PICO 요소

Population: 코로나19 확진자

Intervention: molnupiravir

Comparators: 표준 치료(Standard of Care, SOC) 혹은 대조군

Outcomes:

(1) 핵심적(critical): 입원, 사망

(2) 중요한(important): 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간), 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 입원 기간, 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응

Study design: 무작위 배정 임상 시험(Randomized Controlled Trial, RCT)

○ 권고문

18세 이상의 경증 또는 중등증의 코로나19 확진자 중 중증화 위험인자*를 가지고 있지만 다른 코로나19 치료제 사용**이 어려운 경우, molnupiravir 투약을 고려한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)

** Nirmatrelvir/ritonavir (팍슬로비드), remdesivir, 현재 유행 중인 변이주에 효과가 있는 단클론항체

임상적 고려사항	증상 발생 후 5일 이내 사용을 권장한다.
-------------	-------------------------

- 중증화 위험인자

코로나19 환자에서 중증 진행의 위험인자로 알려진 기저질환은 아래 표와 같다. 다만 목록은 중증 진행 위험인자로 알려진 모든 기저질환을 포함하는 것이 아니며, 이 목록에 없는 기저질환이더라도 진료하는 의사의 판단에 따라 투여를 고려할 수 있다.

**표 1. 코로나19 중증 진행의 위험이 높거나 예방접종의 효과가 낮다고 알려진 면역저하자
면역저하자**

- 중양으로 항암치료 중인 사람
- 장기 이식 후 면역억제제를 복용 중인 사람
- 최근 2년 이내에 조혈모세포 이식을 받고 면역억제제를 복용 중인 사람
- 중등도 혹은 중증의 일차성 면역결핍
- CD4 T 림프구 수가 200 개/mm³ 이하 혹은 치료받지 않고 있는 HIV 감염
- 고용량 스테로이드나 기타 면역억제제 치료를 받고 있는 사람

심한 면역저하자(면역저하자에게도 모두 공급이 불가능할 경우)

- 혈액학적 중양으로 치료 중인 사람
- 조혈모세포 이식을 받은 환자로서 만성이식편대숙주병 혹은 다른 이유로 면역억제제를 복용 중인 사람
- 1년 이내에 B-cell depleting therapy (rituximab, alemtuzumab 등)를 받은 사람
- Bruton tyrosine kinase 억제제를 투여 중인 사람
- Chimeric antigen receptor T cell 치료받은 사람
- 1년 이내에 고형장기 이식을 받은 사람(폐이식 제외)
- 모든 폐이식 환자
- 고형장기 이식을 받은 사람으로서 최근 급성 거부반응으로 치료받은 사람
- Severe combined immunodeficiency 가 있는 사람
- HIV 환자로서 CD4 T 림프구 수가 50 개/mm³ 미만인 사람

면역저하자의 정의를 보다 구체적으로 할 필요가 있을 때에는 아래 자료를 참고할 수 있다.

UK Health Security Agency. Chapter 14a – COVID-19 – SARS-CoV-2. In: The Green Book.

<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a>. 24 December 2021. Accessed on 10 Jan 2022.

표 2. 코로나 19 중증 진행 위험인자인 기저질환

우선 투여가 권고됨

- 만성 폐질환
 - 만성폐쇄성폐질환
 - 간질성 폐질환
 - 천식
 - 기관지확장증
 - 폐색전
 - 폐동맥 고혈압
 - 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia)
- 심장질환
- 만성 신장질환
- 당뇨
- 암
- 뇌혈관 질환
- 아래의 만성 간질환
 - 간경화
 - 비알코올성 지방간
 - 알코올성 간질환
 - 자가면역성 간질환
- 비만
- 임신 혹은 최근 임신력
- 남성성염증

우선 투여를 고려할 수 있음

- 흡연
- 결핵
- 아래의 정신질환
 - 기분 장애(우울증 포함)
 - 조현병 스펙트럼 장애
- 신경학적 질환(치매 포함)
- 고혈압
 - 물질사용장애(substance use disorder)

주의: 이 목록은 종종 진행 위험인자로 알려진 모든 기저질환을 포함하는 것이 아니며, 이 목록에 없는 기저질환이더라도 진료하는 의사의 판단에 따라 투여를 고려할 수 있다.

○ Molnupiravir 관련 기본 정보

Molnupiravir는 SARS-CoV-2의 복제를 억제하는 경구 항바이러스제이다. Molnupiravir는 체내에서 사이티딘(cytidine) 유사체인 β -D-N4-hydroxycytidine (NHC)으로 전환되고, 세포 내에서 활성 물질인 리보핵산 삼인산(NHC-TP)로 인산화된다. RNA 의존성 RNA 중합효소(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)가 NHC-TP를 바이러스의 RNA 합성에 사용하면 바이러스 유전체에 돌연변이가 누적되어 복제가 억제된다. 생화학 실험 및 세포 배양 실험, 그리고 동물 감염 실험에서 SARS-CoV-2에 대한 molnupiravir의 억제능이 증명되었다(1). 세포 배양 실험에서 NHC는 알파, 베타, 감마, 델타 변이주에 대해 비슷한 억제능(50% 유효농도[EC₅₀] 1.32–1.77 μ M)을 나타냈으며, remdesivir와 길항 작용이 관찰되지 않았다.

동물 실험에서 molnupiravir를 임신한 쥐에게 기관발생(organogenesis) 기간 중 투여하였을 때, 사람 투여에 해당하는 약물 노출의 8배에서 배아 및 태아의 사망이나 기형유발이 관찰되었다. 3배 용량에서는 태아 체중 감소와 골화의 지연이 관찰되었다. 임신한 토끼에 기관발생 기간 중 투여하였을 때에는 사람 투여에 해당하는 약물 노출의 18배에서 태아 체중 감소가 관찰되었으나 7배 이하에서는 발달 이상이 나타나지 않았다. 수유 중인 쥐에 투여하였을 때 새끼 쥐의 혈액에서 NHC가 검출되었다.

NHC는 일반적인 피리미딘 대사 경로를 통해 제거되므로 간이나 신장은 약물 제거에 유의미한 역할을 하지 않는다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색 전략을 통해 2022년 3월 10일 검색(580건) 후, 중복문헌을 제외하고 426건에 대해 제목과 초록을 검토하여 선별 후 총 75건의 원문을 1차 선정하였다. 사전에 정한 선택배제기준을 적용하여 문헌을 선별하였으며, 최종적으로 2편의 RCT 연구가 선택되었다(2, 3).

Fischer 등(2021)의 연구는 미국의 10개 기관에서 시행된 2상 임상시험이다. 예방접종을 받지 않은

만 18세 이상 성인으로 96시간 이내 코로나19 진단받고 치료시작 시점에 7일 이내 증상을 보인 환자 (202명)를 대상으로, molupiravir (200mg, 400mg, 800mg 5일) 투여와 대조군(placebo)을 비교하였다 (2). Bernal 등(2021; MOVE-OUT study)의 연구는 10개국 107개 기관에서 시행된 3상 임상시험이다. 5일 이내에 SARS CoV-2 검사가 양성이고 중증 질환으로 진행될 위험 요인이 하나 이상 존재하며, 최소 1개 이상의 증상을 보이는 경증 또는 중등도의 COVID-19 외래 성인 환자(1,433명)를 대상으로 molupiravir (800mg 5일) 투여와 대조군(placebo)을 비교하였다. 표준치료로 해열제(antipyretics), 항염증제(anti-inflammatory agents), 스테로이드제(glucocorticoids)가 포함되었다 (3).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

경증에서 중등도 COVID-19 환자를 대상 molnupiravir 치료에 대한 2편의 근거문헌에서, 28일 사망과 28일 사망(2편) 혹은 입원(1편)이 중재군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 개선됨이 확인되었다(사망, RR 0.11, 95%CI 0.01-0.86; 사망 혹은 입원, RR 0.70, 95%CI 0.49-0.99). 28일 입원(1편)과 중대한 이상반응(2편)은 중재군과 대조군간 유의한 차이가 없었다(입원, RR 0.69, 95%CI 0.48-1.00; SAE, RR 0.43, 95%CI 0.17-1.11).

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): molnupiravir

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with molnupiravir			
All-cause mortality at 28 days (Critical)	12 per 1,000	1 per 1,000 (0 to 10)	RR 0.11 (0.01 to 0.86)	1525 (2 studies)	⊕⊕○○ LOW ^a
COVID-19-related hospitalizations at 28 days (Critical)	92 per 1,000	63 per 1,000 (44 to 92)	RR 0.69 (0.48 to 1.00)	1408 (1 study)	⊕⊕○○ LOW ^a

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with molnupiravir			
COVID-19-related hospitalization or all-cause death at 28 days (Critical)	97 per 1,000	68 per 1,000 (48 to 96)	RR 0.70 (0.49 to 0.99)	1408 (1 study)	⊕⊕○○ LOW ^a
Serious adverse events (Important)	18 per 1,000	8 per 1,000 (3 to 21)	RR 0.43 (0.17 to 1.13)	1528 (2 studies)	⊕⊕○○ 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. 적은 event 수, 신뢰구간이 넓고 null effect 구간 포함

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

경증 혹은 중등도 COVID-19 환자 대상 molupiravir 치료의 핵심적 결과지표인 사망에 대한 근거문헌은 2편이었다. 권고 등급은, 이벤트 발생수가 적고 신뢰구간이 null effect 구간을 포함하고 있어, 비정밀성 항목에서 2단계 등급을 낮춰 '낮음'이며, 종합 근거수준도 '낮음'으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

두 건의 무작위 배정 임상연구에서 molnupiravir는 사망 예방에 있어서 우수한 효과를 보였으나 입원을 줄이는 데에는 다른 외래 환자 대상 치료제에 비하여 효과의 크기가 작았다. 따라서 다른 치료제의 투여가 불가능한 상황에서 투여를 고려하는 것이 적절하다. 다만 경구 약제이고 신기능 및 간기능 이상에 따라 용량 조절이 필요하지 않으며 약물 상호작용에서 자유로우므로, 이러한 고려 사항 때문에 다른 약제 투여가 어려울 때에는 적극적으로 사용을 고려하는 것이 좋겠다. 임상연구에서 치료 기간 중 발생한 이상 반응은 주로 설사나 오심과 같이 경미한 것이었고, 이상 반응이나 이로 인한 약제 중단 빈도도 유의미한 차이가 없었으므로 현재까지의 자료로 볼 때는 위해 가능성이 높지 않은 것으로 판단된다. 다만 아직 투여 초기이므로 향후 실제 임상에서의 자료를 검토할 필요가 있다.

3. 가치와 선호도

아직까지 코로나19 감염병과 관련하여 사용 가능한 약제는 주사제이기 때문에 의료기관을 방문하여 치료해야 하는 현실적인 제한이 있었다. Molnupiravir는 경구용 치료제이기 때문에 의료기관에서뿐만 아니라 격리 시설 또는 자가에서도 사용이 가능하기 때문에 임상적인 사용에 있어 의료진과 환자 모두에게 선호도가 높을 것으로 예상된다. 또한 신기능 및 간기능 이상이나 약물 상호작용에 대한 고려가 필요하지 않다는 장점이 있다. 다만 약의 작용 기전상 임신 가능한 사람에서의 안전성과 면역저하 환자에서의 바이러스 돌연변이 유발에 대한 우려가 있다. 현재까지의 자료 및 단기 투여하는 점을 감안하면 위해 가능성이 높지 않으나, 향후 임상에서의 투여 자료를 검토할 필요가 있다.

4. 자원(비용 포함)

아직까지 molnupiravir와 관련하여 비용-효과 분석은 없다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

세계보건기구 가이드라인(3 March 2022)에서는 아직 molnupiravir에 대한 권고는 없다. 미국 NIH (8

April 2022)의 치료지침에 따르면 중증 진행 인자를 가진 18세 이상의 입원하지 않은 환자에서 nirmatrelvir/ritonavir나 remdesivir 투여가 불가능한 경우 증상 발생 5일 이내에 사용하도록 권고하고 있다(CIIa). 미국감염학회(IDSA) 치료지침(28 Dec 2021)에서도 동일하게 권고하고 있다(조건부 권고, 근거 수준 낮음). 호주 가이드라인(13 April 2022)의 권고도 유사하다.

6. 투여와 관련된 고려사항

6.1. 용량과 용법

800 mg (200 mg 캡슐 4알)을 12시간 간격으로 1일 2회, 5일간 경구 투여하며, 음식 섭취와 관계없다.

6.2. 금기와 투여 주의

가. 금기

확립된 금기는 없으나, 3-2항에 기술된 것과 같은 사유로 아래 환자군에는 투여를 권고하지 않는다.

- 18세 미만
- 임신 중인 여성

나. 투여 주의(약물 상호작용 포함)

현재까지 자료가 매우 제한적이거나, 실험실 연구에서 molnupiravir와 NHC는 사이토크롬P, P-gp, BCRP의 기질이 아니고 이들의 활성화에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

6.3. 특별한 집단

가) 소아

Molnupiravir는 18세 미만 환자에게 사용을 권하지 않는다. 쥐를 대상으로 한 실험에서 고용량 투여시 뼈와 연골 독성이 나타났기 때문에, 소아에서 이 약의 안전성과 효과가 입증되어 있지 않다.

나) 임신한 사람

Molnupiravir는 임신한 사람에게 투여를 권하지 않는다. 동물 실험에서 기관발생 시기에 고용량 molnupiravir를 투여하였을 때 배아 혹은 태아의 사망이나 발달 이상이 관찰되었으며, 임신한 사람에서 안전성에 대한 자료가 없다.

다) 임신 가능한 사람

임신 가능한 여성은 molnupiravir 투여를 시작할 때부터 투여 종료 4일 뒤까지 적절한 방법으로 피임하여야 한다. 남성은 투여 시작부터 투여 종료 3개월 뒤까지 적절한 방법으로 피임하여야 한다. 실험동물 수컷에게 molnupiravir를 투여한 뒤 자손을 관찰하는 연구가 종료되면 권고 사항이 바뀔 수 있다.

라) 수유 중인 사람

수유 중인 여성은 molnupiravir 투여를 시작할 때부터 투여 종료 4일 뒤까지 수유를 중단해야 한다. 사람에 대한 자료는 없으나, 동물 실험에서 약물을 투여받은 어미 쥐가 수유하는 새끼 쥐의 혈액에서 약물이 검출되었다.

마) 신기능 장애

Molnupiravir는 신장을 통해 제거되지 않으므로 신기능에 따른 용량 조절은 필요 없다. 중증 신기능 저하, 말기신질환(ESRD), 투석 중인 환자에 대한 자료는 없으나 약물 농도에 영향이 없을 것으로 예상된다.

바) 간기능 장애

Molnupiravir는 간기능에 따른 용량 조절이 필요 없다.

6.4. 우선 투여대상자 선정

연령이 증가할수록 중증화의 위험도가 증가하는데 18-39세를 기준으로 분석해보면, 40-49세에는 2.2배, 50-64세에는 4.3배, 65-74세에는 6.7배, 75-84세에는 8.5배, 85세 이상에서는 10.6배 높아지는 것으로 보고되었다. 이는 면역노화 현상에 따른 결과일 수 있으나, 연령이 증가할수록 기저질환이 많아지는 영향도 있기 때문이다. 또한, 기저질환수가 많을수록 중증화 위험도도 비례하여 증가하는 경향을 보이고 있어 단순히 위험인자 종류만을 따져서 우선 투약 대상자를 비교 선정하는 것은 제한점이 많다. 따라서, 약제 공급이 불충분하여 우선 투약 대상자를 결정해야 한다면 기저질환별로 판단하기 보다는 중증화의 위험도가 반영되는 연령군을 기준으로 결정하는 것이 현실적인 방안이 된다. 그리고 백신접종을 하더라도 방어면역 형성이 미흡할 수 있는 면역저하자는 연령에 상관없이 최우선 순위로 투여하는 것이 필요하다. 백신 접종 유무가 중증화 위험도에 영향을 미칠 수 있기 때문에 백신 접종상태를 우선 투약 대상자 선정에서 고려할 수 있다. 그러나 백신접종자 중에도 중증화로 진행되는 사례가 있고, 현재 사용되고 있는 백신들이 변이와 관련하여 장단기적 예방효과가 떨어진다는 보고가 있으며, 미접종자를 대상으로 우선 투약을 할 경우 백신 접종에 대한 회피를 강화할 수 있는 문제가 있다. 따라서, 우선 투약대상자 선정과 관련하여 백신접종 상태를 고려하는 것은 백신

접종자들에게 대한 상대적인 건강 불평등이 될 수 있어 고려사항에서 제외하는 것이 필요하다.

우선순위를 결정하는 데 있어 중요도에 따라 중요도에 따라 ① 면역저하, ② 환자의 연령, ③ 중증 진행의 위험인자인 기저질환 유무, ④ 접종 여부 순서로 판단한다.

6.5. 진료 형태

국내에서 입원을 필요로 하지 않는 코로나19 환자는 재택에서 원격진료를 받거나, 생활치료센터로 입소하여 대면진료를 받고 있다. 재택치료의 경우 전화상으로 환자의 상태를 확인하고 필요하면 의료진 판단 하에 약을 처방하고 집으로 전달해주고 있다. 생활치료센터는 중증화 위험인자를 가지고 있거나, 재택치료가 어려운 환경에 있는 환자들을 대상으로 의료진이 상주하여 진료를 하고 있으며 약 처방 시 바로 환자에게 전달이 가능하다. 두 진료 형태 모두 의료진이 상담을 통해 투약 적응증을 확인하고 기저질환과 복용 중인 약을 검토할 수 있다. 그러나 환자의 의무기록에 기반한 진료 형태가 아니기 때문에 환자의 전언에 의존할 수밖에 없어 정보의 신뢰성이 낮은 문제가 있다. 따라서 이에 대한 보완책을 마련해야 molnupiravir 투약을 안전하게 결정할 수 있다. 또한 환자를 정확하게 평가하고 경구 치료제를 안전하게 처방할 수 있도록 적절한 감염관리가 이루어지는 대면진료를 확대하도록 권고한다.

Molnupiravir의 경우 18세 미만이나 임신한 여성이 주요 비권고 대상이므로 비대면 진료 후 처방하는 재택치료, 생활치료센터 환자의 경우 가임기 여성의 객관적 임신 여부 확인없이 투약 여부가 결정될 가능성이 있다. 따라서 진료 시 배아 독성과 피임의 교육에 대해 정확히 인지시키는 것이 중요하겠다.

6.6. 투여 전 평가

Molnupiravir는 동물실험에서 배아 독성과, 뼈 연골 독성이 나타났기 때문에 임신한 여성, 18세 미만 소아, 청소년에게 투여가 추천되지 않는다. 그리고 가임기 여성에게 투여할 경우 투여 중

료 4일 뒤까지는 피임하여야 하며, 수유부인 경우도 투여 종료 4일 뒤까지는 수유를 중단할 것을 권고한다. 남성의 경우 투여 종료 후 3개월까지 피임이 권고된다. 따라서, 안전한 투여를 위해서는 가임기 여성의 경우 임신 반응검사 후 투여하는 것이 필요할 수도 있다. 신기능, 간기능에 따른 용량 조절은 필요 없어 이에 대한 투여 전 평가가 반드시 필요한 것은 아니다. 신기능 eGFR 30mL/min/1.73m² 미만 또는 투석이 필요한 환자와 같이 중증 신기능 장애 환자에서 충분히 평가되지는 못했으나, 약동학적으로 약물 농도나 독성에 중요한 영향은 없을 것으로 예상된다.

참고문헌

1. Merck & Co. Inc. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR MOLNUPIRAVIR2021. Available from: <https://www.fda.gov/media/155054/download>.
2. Fischer WA, Eron Jr JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. A Phase 2a clinical trial of Molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Science translational medicine*. 2021;14(628):eabl7430.
3. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *New England Journal of Medicine*. 2021.