



코로나19 약물치료의 최신지견

김선빈¹ · 염준섭²¹고려대학교 의과대학 감염내과²연세대학교 의과대학 내과학교실

Current advances in pharmacological treatments for patients with COVID-19

Sun Bean Kim, MD¹ · Joon-Sup Yeom, MD²¹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea²Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Since the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak, more than 150 million people in over 200 countries have been infected, with over 3 million people dying due to it, as of May 1, 2021. Many researchers are working continuously to find effective drug treatments for COVID-19; however, the optimal treatment approach remains unclear. In this article, current advances in pharmacological treatments for patients with COVID-19 are discussed. Data obtained from recent studies indicate a mortality benefit with the administration of dexamethasone or adjunctive tocilizumab and potential clinical benefits with remdesivir (with or without baricitinib). Several monoclonal antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 have been developed. The US Food and Drug Administration issued two emergency use authorizations: one for bamlanivimab/etesevimab and another for casirivimab/imdevimab for patients with mild to moderate COVID-19, at high risk of progression to severe disease and/or hospitalization. The pathogenesis of COVID-19 indicates that antiviral treatments would be most beneficial in the early phase of the infection that is primarily driven by replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, whereas immunosuppressive/anti-inflammatory therapies are likely to be more beneficial during the late phase of the infection, when the disease is driven by an exaggerated immune/inflammatory response to the virus that causes tissue damage.

Key Words: COVID-19; Coronavirus infections; Antiviral agents; Immunomodulators; Monoclonal antibodies

서론

코로나바이러스감염증-19(코로나19)는 β -coronavirus

중 새롭게 발견된 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)에 의해 발생하는 급성 호흡기질환으로 무증상에서부터 발열, 피로감, 인후통, 마른 기침, 호흡곤란, 설사 등의 급성 증상 및 급성 호흡곤란증후군 양상의 폐렴, 다기관부전까지 다양한 임상양상과 치사율을 보이거나(Table 1) [1,2], 현재로서는 지지 치료 및 소수의 항바이러스제가 치료약제로서 투여되고 있다[3]. 현재까지 세계보건기구를 비롯한 미국, 영국, 호주 등 많은 국가에서 코로나19의 약물치료지침을 발표하였으며[3-7], 대한감염학회에서도 2020년 4월 23일 코로나19 항바이러스제 치료지

Received: March 18, 2021 Accepted: April 26, 2021

Corresponding author: Joon-Sup Yeom

E-mail: joonsup.yeom@yuhs.ac

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Classification of Severity illness referred by National Institute of Health

Severity of illness	Definition
1. Severity of illness Definition	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. Mild	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. Moderate	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. Severe	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. Critical	Individuals who have respiratory failure, septic shock, and/or multiple organ dysfunction

Adapted from National Institute of Health. Clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection [Internet]. Bethesda: National Institute of Health; 2021 [2]. SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; COVID-19, coronavirus disease 2019; SpO₂, saturation of percutaneous oxygen; PaO₂, partial pressure of oxygen; FiO₂, fraction of Inspired oxygen.

침을 발표 후[8], 2020년 12월 31일 한 차례 업데이트하였으며[9,10], 이후 living guideline 형태로 계속 업데이트해 나갈 예정이다. 이 논문에서는 2021년 5월 1일까지 보고된 자료들을 중심으로 현재 투여되고 있는 다양한 코로나19의 약물치료에 대해 알아보하고자 한다.

항바이러스제

1. 렘데시비르

렘데시비르(remdesivir; GS-5734, Veklury, Gilead Science, CA, USA)는 특정 뉴클레오타이드(아데노신) 유사체인 monophosphoramidate의 전구약물로 만들어진 항바이러스제로 다양한 리보핵산(ribonucleic acid, RNA) 바이러스의 RNA 의존형 중합효소역제제로서 작용한다[9]. 에볼라(Ebola)와 마르부르크바이러스병(Marburg virus disease) 치료제로 개발되었으나 이후 여러 실험에서 중동호흡기증후군(MERS-CoV)와 SARS-CoV를 포함한

coronavirus, respiratory syncytial virus, Junin virus, Lassa virus, henipavirus 등 다양한 단일 가닥 RNA 바이러스에서 강력한 항바이러스 효과를 보였다[11]. 기존의 시험관 내 항바이러스제 실험결과와 타 바이러스질환 대상 임상시험에서 확인된 안전성 자료를 바탕으로, 2020년 1월 26일에 코로나19 치료약물로는 최초로 코로나19 폐렴 환자에서 동정적 사용 목적으로 투여되었고, 특별한 부작용 없이 치료에 성공한 사례가 보고되었다[12]. 중국에서 가장 먼저 수행된 렘데시비르를 이용한 이중눈가림 위약대조 임상 연구는 237명의 중증 코로나19 감염자를 대상으로 진행되었고, 그 중 158명이 렘데시비르를, 79명이 위약을 투여받았다. 일차 평가변수로 28일 이내의 임상 회복까지의 시간을 비교하였고, 임상적 호전은 6점 순위척도에서 2점 감소나 퇴원으로 정의하였다. 이 연구에서 렘데시비르 치료군과 위약군에서 일차 평가변수로 산정한 회복 때까지 걸리는 시간이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못하였는데(렘데시비르군: 중앙값 21일, 사분범위 13.0-28.0 대 위약군: 중앙값 23일, 사분범위 15.0-28.0), 이 연구는 중국에서 임상 시험 시작 이후 코로나19 환자 수가 급격히 감소하여 목표했던 환자 수 453명 중, 절반 정도인 238명을 모집하는데 그쳐 효과를 제대로 평가하지 못하였다는 한계가 있다[11]. 이 약품의 제조사인 길리어드사가 지원하는 임상시험도 비슷한 시기에 미국에서 진행되었다. 이 임상시험의 디자인은 위약군을 두지 않고, 렘데시비르 5일 치료군과 10일 치료군을 비교하는 임상시험으로, 5일 치료군과 10일 치료군의 치료효과나 부작용은 서로 비슷한 것으로 나왔다[13]. 미국 국립보건연구원이 주도한 Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT) 임상시험은 코로나19 치료제에 대한 평가를 위한 다국가 위약대조 이중눈가림 임상시험으로, 우리나라를 비롯한 전 세계 10개 나라에서 73개 기관이 참여하였다. 2020년 2월 21일부터 4월 19일까지 진행된 ACTT-1은 코로나19 폐렴 환자 1,062명을 대상으로 렘데시비르 또는 위약을 10일간 투여하였는데, 위약군에 비해 렘데시비르 치료군에서 회복기간이 15일에서 11일로 31% 단축되었다[12]. 이 결과를 근거로 미국 식품의약국은 2020년 5월 렘데시비르를 중증 환자(산소포화도 94% 미만, 산소치료 필요)에게

긴급 사용허가를 승인하였고, 2020년 10월 입원 환자(12세 이상, 체중이 40 kg 이상의 환자)의 치료제로 정식 승인하였다[14]. 하지만 2020년 3월 25일부터 10월 4일까지 30개 국가의 405개 의료기관에서 코로나19로 입원한 환자 11,226명에 대해 렘데시비르, 하이드록시클로로퀸, 로피나비르, 인터페론 베타-1a의 치료효과를 평가한 세계보건기구 SOLIDARITY 연구의 중간 분석한 결과에 따르면 렘데시비르 치료군(2,743명)과 비투약군(2,708명)에서 28일째 병원 사망위험을 비교해 보았을 때, 렘데시비르 치료군의 사망위험도 값이 0.95 (0.81-1.11, $P=0.50$; 301/2,743 대 303/2,708)로, 표준 치료군과 비교해서 사망률에 차이가 없는 것으로 분석되었다[15]. 앞서 발표된 네 개의 무작위 배정 임상연구 자료를 바탕으로 세계보건기구에서는 체계적 문헌고찰과 메타분석 결과를 발표하였고, 렘데시비르 투여가 사망, 인공호흡기 사용, 7일째 바이러스 제거율, 급성 신손상 발생, 임상 호전까지의 시간, 재원기간 및 인공호흡기 사용기간에 효과가 없다고 보고하였고, 따라서 코로나19의 중증도와 관계없이 렘데시비르 투여를 조건부 권고 반대의 의견을 제시하였다[3]. 하지만 기존 연구들에서 병원 내 사망 위험을 낮출 수 없을지라도 생존자의 회복 및 입원기간을 줄였으며, SOLIDARITY 연구는 현재도 매달 약 2천명의 환자를 모집하고 있는 상황이므로 렘데시비르의 역할을 결론 내리기 위해서는 최종 연구결과를 확인해보는 것이 필요할 것으로 생각된다. 미국 국립보건연구원에서는 산소 치료가 요구되지만 고유량 산소, 비침습적/침습적 인공호흡기 사용, 체외막산소공급이 요구되지 않는 환자에 한해서 5일간 렘데시비르를 투약할 것을 권고하고 있으며, 고유량 산소 혹은 비침습적/침습적 인공호흡기 사용, 체외막산소공급이 필요한 상황일 때는, 렘데시비르 사용이 도움이 된다는 임상적 근거가 없기 때문에, 투여 혹은 비투여를 권고하지 않았다[7]. 미국감염학회에서는 중증의 입원 환자에서 다른 항바이러스 치료제보다는 렘데시비르 사용을 조건부 권고하였고, 산소치료가 필요하지만 인공호흡기 또는 체외막산소공급을 사용하지 않는 환자에서 렘데시비르를 10일 보다는 5일 투여할 것을 조건부로 권고하였다[6]. 호주에서는 산소치료가 요구되지만 인공호흡기 치료를 하지 않는

중등도에서 중증의 입원 환자에서 조건부로 권고하였다[4]. 2020년 6월 1일부터 7월 31일까지 국내에서 중증 코로나19로 입원한 환자 86명 중 렘데시비르를 투약 받은 48명과 일반적인 보존적 치료를 받은 38명을 후향적으로 분석한 연구에서 렘데시비르 투약군에서 인공호흡기 요구도를 낮추고, 바이러스 농도 감소에 효과를 보여 중증 코로나19 환자에서 이득이 있다는 것을 확인하였다[16]. 대한감염학회에서는 산소치료가 필요하지만, 인공호흡기나 체외막산소공급 치료까지는 필요하지 않은 코로나19 환자에게 렘데시비르를 사용할 수 있으나 이에 해당하지 않는 환자들에 대한 권고는 보류하였다[9,10].

2. 하이드록시클로로퀸

클로로퀸(chloroquine)의 아날로그 제형인 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine)은 오랜 시간 말라리아 및 *Coxiella burnetii*, *Tropheryma whipplei* 같은 세포 내 세균 감염의 치료약제로 쓰여졌으며, 험 중합효소억제제로서 시험관 내 실험 상 다식체의 수소이온 농도를 증가시키고, SARS-CoV의 세포 수용체의 당화를 억제하여 세포와 바이러스 간의 결합을 방해하는 것으로 알려져 있으며[17], 또한 한 연구에서도 SARS-CoV-2에 있어 하이드록시클로로퀸이 클로로퀸보다 항바이러스 효과가 훨씬 우수한 것으로 보고한 바 있다[17]. 코로나19 중증 환자의 혈장에서 고농도의 사이토카인들이 확인되고, 사이토카인 폭풍이 질병의 중증도와 관련 있는 것으로 알려져 있는데[18], 다른 항바이러스제들과 달리 하이드록시클로로퀸은 다양한 자가면역질환 등에서 투여된 안전하고 성공적인 항염증 약제로서 다양한 사이토카인들, 특히 친염증성 인자들의 생산을 유의하게 낮출 수 있을 것으로 생각되어 이에 대한 효과도 기대해 볼 수 있을 것으로 생각되었다[17]. 이런 연유로 하이드록시클로로퀸 단독 혹은 아지스로마이신과의 병합요법이 코로나19 환자의 치료로 시도되었으나 사망률 및 중증 상태로 진행되는 것에 대한 개선, 입원기간 단축, 바이러스 음전기간 단축 등에 대해 현재까지 보고된 여러 데이터들을 종합하면 효과가 없는 것으로 판단되나 약제 특성상 심전도에서 QT간격이 증가되어 부정맥이 유발되는 등 여러 부작용이 보고된 상

태로 현재는 코로나19에 대한 치료제로 권고되지 않고 있다 [17,19]. 대한감염학회에서도 하이드록시클로로퀸 단독 투여나 아지스로마이신과의 병합투여를 모두 권고하지 않고 있다[9,10].

3. 로피나비르/리토나비르

로피나비르(lopinavir)와 리토나비르(ritonavir)는 인체면역결핍바이러스 복제를 억제하는 단백질분해효소억제제로 2002년도 중증급성호흡기증후군 유행 당시에 코로나 바이러스에 임상적으로 효과가 있다는 연구결과가 있었으며[20], 2020년도 코로나19 유행 초기에 실험실 연구에서 SARS-CoV-2 바이러스를 억제하는 효과가 있다는 연구결과가 발표되어[21], 치료약제로 시도되었다. 하지만 현재까지 문헌에서 보고된 무작위배정 임상연구들에 의하면 로피나비르/리토나비르의 임상적 개선효과와 바이러스 배출기간, 사망률 감소와 같은 임상지표들의 결과를 볼 때 치료의 효과가 없는 것으로 결론을 내려 코로나19에 대한 치료제로 권고되지 않고 있으며[15,22], 대한감염학회에서도 투여를 권고하지 않고 있다[9,10].

면역조절제

1. 스테로이드

중증 코로나19 환자에서 유발되는 과염증 반응이 폐 손상과 다발성 장기부전의 발생을 악화시키는 것이 밝혀지면서, 스테로이드제제 같은 강력한 항염증 약제가 중증 코로나19 환자에서 과염증 반응에 의한 악화를 줄여 치료효과를 가져올 수 있다는 가설이 제기되었다. 이전 SARS-CoV, 중동호흡기증후군 감염 환자의 임상연구에서는 스테로이드 투여는 사망률을 개선시키지 못했고, 하기도에서 바이러스의 지속적인 배출 소견이 보여[23], 스테로이드의 일상적인 사용은 권고되지 않았다. 그러나 Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) 연구에서는 코로나19 입원 환자에게 텍사메타손 6 mg을 10일 동안 투여하였을 때, 텍사메타손을 투여 받은 환자에서 28일 사망률이 통상적

인 치료를 받은 환자들에 비해 유의하게 감소한 것을 확인할 수 있었다(482/2,104 [22.9%] 대 1,110/4,321 [25.7%]; 연령조절비율, 0.83, $P<0.001$). 이러한 사망률의 감소는 인공호흡기 치료를 받는 군(29.3% 대 41.4%, 비율비 0.64, 95% 신뢰구간 0.72-0.94)이나 산소치료가 필요한 군(23.3% 대 26.2%, 비율비 0.82, 95% 신뢰구간 0.72-0.94)에서 나타났으나, 산소치료가 필요하지 않은 환자에서는 사망률에 있어 유의한 차이는 보이지 않았다(17.8% 대 14.0%, 비율비 1.19, 95% 신뢰구간 0.62-0.95) [24]. 대한감염학회에서는 중증 또는 심각한 코로나19 환자에게 스테로이드 투여를 권고하고 있으나 중증이 아닌 환자에 대해서는 스테로이드 투여를 권고하고 있지 않다[9,10]. 세계보건기구 REACT (Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies)에서 발표한 코로나19 중증 환자 1,703명을 대상으로 한 메타분석에 따르면, 스테로이드 투여군이 대조군에 비해 28일 사망률이 더 낮음을 보고하여[25], 세계보건기구와 미국감염학회 가이드라인에서는 중증 환자 또는 치명적인 중환자에게 전신 스테로이드 사용을 추천하고 있으나, 심각하지 않은 코로나19 환자에 대해서는 스테로이드 투여를 권고하지 않고 있다[3,6]. 후주의 가이드라인에서는 인공호흡기 치료를 포함한 산소치료를 받는 코로나19 환자에서 텍사메타손(또는 수용 가능한 대체 스테로이드제제) 6 mg 정주 또는 경구 투여를 10일까지 권고하고 있으며[4], 미국 보건연구원 가이드라인에서도 텍사메타손 또는 다른 스테로이드 사용을 권고하고 있다[7].

2. 인터루킨-6 수용체 억제제

염증과다증후군 혹은 사이토카인폭풍증후군에 관여하는 다양한 사이토카인 등을 대상으로 하는 면역조절제들이 중증 코로나19 환자의 치료에 시도되고 있다. 인터루킨-6 수용체 억제제인 토실리주맙(tocilizumab)은 코로나19 유행 초기부터 중증 코로나19 환자의 치료제로 시도되고 있는 약제로 PaO₂/FiO₂가 200-300 mmHg인 중증 코로나19 환자에서 사망률 개선이나 인공호흡기 치료로의 진행을 막는 것에 대한 효과를 보이는 데 실패하였다고 발표한 연구가 있었다[7,26]. 하지만 2020년 4월 23일부터 2021년 1월

24일까지 진행된 RECOVERY 연구의 최종 결과에 따르면 산소 포화도 92% 미만 혹은 산소 치료를 요하는 환자와 C-반응 단백질 수치가 75 mg/L 이상인 4,116명의 코로나19 입원 환자들 중 2,022명이 토실리주맙군에 2,094명이 일반 치료군에 배정되었고, 전체 환자의 82% (3,385/4,116)에서 스테로이드 투여를 받았다. 본 연구에서 28일 사망률에 있어 토실리주맙군의 31% (621/2,022)가 일반 치료군의 35% (729/2,094)에 비해 낮은 소견을 보였으며(비율비 0.85, 95% 신뢰구간 0.76-0.94, $P=0.0028$), 등록 당시 인공 호흡기 치료를 받지 않았던 환자들 중 이후 인공 호흡기 치료를 받거나 사망하게 되는 경우도 토실리주맙군에서 35%로 일반 치료군의 42%에 비해 낮은 소견을 보였다 (비율비 0.84, 95% 신뢰구간 0.77-0.92, $P<0.0001$) [27]. 또한 중환자실에 입실하여 호흡기 혹은 심혈관 보조 치료를 받기 시작한 지 평균 24시간 이내에 등록된 위급한 코로나19 환자를 대상으로 한 REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) 임상시험은 총 865명의 환자를 토실리주맙(353명), 사릴루맙(sarilumab, 48명), 기본 치료군(402명)에 배정하였고, 이 중 토실리주맙 치료군의 92.7%, 기본 치료군의 93.9%에서 스테로이드를 함께 투여 받았다. 중간분석 결과상 호흡기 혹은 심혈관 보조 치료가 필요하지 않은 기간의 중간값이 토실리주맙 치료군에서 10일(사분범위 -1에서 16), 사릴루맙 치료군에서 11일(사분범위 0에서 16)인 반면 기본 치료군에서는 0일(사분범위 -1에서 15)이었다. 중앙값이 조정된 누적 교차비는 일반 치료군과 비교하여 토실리주맙 1.64 (95% 신뢰구간 1.25-2.14), 사릴루맙 1.76 (95% 신뢰구간 1.17-2.91)이었다. 원내 사망에 있어서도 일반 치료군이 36% (142/397)인 반면에 토실리주맙과 사릴루맙 치료군에서 27% (108/395)의 소견을 보였으며, 90일 동안의 생존율도 토실리주맙과 사릴루맙 치료군에서 더 증가된 소견을 보였으며, 일반 치료군과 비교하여 위험비가 1.61 (95% 신뢰구간 1.25-2.08)이었다[28]. 위 두 개의 대규모 무작위배정 임상연구의 중간분석 결과를 바탕으로 미국 보건연구원에서는 급속하게 호흡기능이 악화되는 경우 토실리주맙과 텍사메타손을 병합하여 투여하는 것을 권고하

고 있다[7]. 호주의 가이드라인에서는 산소치료가 필요한 입원 환자에서 명확한 전신 염증반응이 있을 경우에 토실리주맙을 투여할 것을 조건부 권고하고 있다[4]. 대한감염학회에서는 경증 환자에서 인터루킨-6 수용체 억제제 투여를 권고하고 있지 않으나 중증 환자에서는 임상시험 범위 내에서 사용할 수 있다고 하였다[9,10]. 하지만 현재 이와 관련한 많은 임상연구가 진행 중으로 최종 결과를 확인하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

3. 야누스인산화효소 억제제

야누스인산화효소(Janus kinase) 1과 2의 억제제인 바리시티닙(baricitinib)도 중증 코로나19 환자의 악화에 관여하는 여러 가지 사이토카인을 차단할 수 있어 치료제로 가능성이 제시되었고, ACTT-2 연구에서 바리시티닙과 렘데시비르를 병합한 경우와 렘데시비르 단독으로 치료한 경우를 비교하였는데, 바리시티닙과 렘데시비르를 병합 투여한 군에서 회복까지 평균 7일(95% 신뢰구간 6-8)로 렘데시비르 단독군의 평균 8일(95% 신뢰구간 7-9일)에 비해 단축된 소견을 보였고(회복 비율 1.16, 95% 신뢰구간 1.01-1.32, $P=0.03$), 15일 차에 임상상태 개선 확률이 30% 더 높았다(교차비 1.3, 95% 신뢰구간 1.0-1.6). 등록 당시 고유량 산소 또는 비침습적 인공호흡 치료를 받은 환자는 회복되는 시간이 병합 치료 시 10일, 렘데시비르 단독치료 시 18일로 확인되었다(회복 비율 1.51, 95% 신뢰구간 1.1-2.08). 28일째 사망률은 병용치료군에서 5.1%, 단독치료군에서 7.8%의 소견을 보였으나 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(사망위험률 0.65, 95% 신뢰구간 0.39-1.09) [29]. 현재 미국 보건연구원에서는 고유량 산소치료 혹은 인공호흡기 치료를 하지 않는 산소치료가 필요한 입원 환자에서 텍사메타손을 투여할 수 없는 경우에 한해 렘데시비르와 바리시티닙을 병용 투여하는 것을 권고하고 있다[7].

항체치료제

코로나19 환자 혈장 내의 중화 항체력은 SARS-CoV-2

의 스파이크 단백질 및 핵산을 둘러싸고 있는 단백질(nucleocapsid protein)에 대한 항체반응의 크기와 상관관계가 있는 것으로 밝혀져 스파이크 단백질의 수용체 결합 도메인에 대한 단일클론 항체가 치료 후보물질로 부상하였다. 이와 관련하여 미국 릴리사의 밤라니비맵(bamlanivimab, LY-CoV555/LY3819253), 에테세비맵(Etesevimab, LY-CoV016 and LY3832479), 리제네론사의 카시리비맵(casirivimab, REGN10933)과 임데비맵(imdevimab, REGN10987)의 복합 제형인 REGN-COV2가 개발되어 임상시험이 진행되었다.

밤라니비맵과 에테세비맵은 미국과 중국에서 코로나 19를 앓은 후 회복된 환자 두 명의 혈청으로부터 분리된 항스파이크 단백질을 중화시키는 단클론 항체이다. BLZAE-1은 미국의 49개 의료기관에서 SARS-CoV-2 양성반응을 보이면서 한 개 이상의 경미하거나 중등도의 증상을 보인 통원 치료가 가능한 환자를 포함한 613명의 환자를 대상으로 진행한 무작위 2/3상 연구이다. 연구 시작 초기인 2020년 6월 17일부터 8월 21일에는 밤라니비맵 단일요법 대 위약군 비교를 진행하였으나 이후 2020년 8월 22일 부터 9월 3일까지는 밤라니비맵에 에테세비맵을 추가한 복합제형 대 위약군과의 비교연구를 추가하여 진행하였다. 밤라니비맵 단일 치료군은 각각 700 mg (101명), 2,800 mg(107명), 7,000 mg(101명)으로 배정되었으며, 밤라니비맵 2,800 mg, 에테세비맵 2,800 mg의 복합제형 치료군은 112명, 위약군은 156명으로 배정되었다. 이 중 577명의 환자들이 투약을 받았으며, 92.4%인 533명에서 29일째 유효성 평가를 마쳤다. 위약군과 비교하였을 때 11일째 로그 바이러스 부하 변화 차이는 700 mg을 단일 투약한 경우 0.09 (95% 신뢰구간 -0.35에서 0.52, P=0.69), 2,800 mg을 단일투약한 경우 -0.27 (95% 신뢰구간 -0.71에서 0.16, P=0.21), 7,000 mg을 단일투약한 경우 0.31 (95% 신뢰구간 -0.13에서 0.76, P=0.16)을 보였으나 복합제형을 치료한 군에서는 -0.57 (95% 신뢰구간 -1.0에서 -0.14, P=0.01) 소견을 보여 단일 투약군에 비해 통계적으로 유의한 바이러스 부하 감소 소견을 보였다. 코로나19 관련 입원 혹은 응급실 방문 환자

의 비율은 위약의 경우 5.8% (9/156), 700 mg의 경우 1% (1/101), 2,800 mg의 경우 1.9% (2/107), 7,000 mg의 경우 2% (2/101)의 결과를 보였으나 복합제형 치료군의 경우 0.9% (1/112)의 결과를 보였다. 위약과 비교하였을 때 700 mg의 경우 -4.8% (95% 신뢰구간 -8.9%에서 -0.6%, P=0.09), 2,800 mg의 경우 -3.9% (95% 신뢰구간 -8.4%에서 0.6%, P=0.21), 7,000 mg의 경우 -3.8% (95% 신뢰구간 -8.3%에서 -0.8%, P=0.21)의 결과를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았으며, 복합제형 치료군의 경우만이 -4.9% (95% 신뢰구간 -8.9%에서 -0.8%, P=0.049)으로 통계적으로 유의한 소견을 보였다[30]. 하지만 별개로 진행 중이던 중증 환자를 대상으로 한 밤라니비맵 단일요법 3상연구 결과에서는 항체 치료효과가 부족한 것으로 나타나 2020년 10월 26일 조기에 종료되었다. 위의 복합제형에 대한 추가 결과를 바탕으로 2021년 2월 9일에는 밤라니비맵, 에테세비맵 복합 제형에 대한 긴급사용을 승인하였다[31]. 최근 릴리사에서 발표한 밤라니비맵 700 mg, 에테세비맵 1,400 mg 용량으로 복합 치료제 용량을 변경하여 진행한 BLAZE-1의 새로운 3상연구 결과에 따르면 총 등록된 769명의 중증질환으로 진행될 고위험군을 가진 경중등도 환자 중 511명이 치료군에, 258명이 위약군에 배정되었는데, 밤라니비맵 700 mg, 에테세비맵 1,400 mg 치료군에서 코로나19로 인한 입원 및 사망률을 위약군 대비 87% 낮춘 것으로 확인되었다[32]. 위의 임상 결과를 바탕으로 미국보건연구원과 미국 감염학회에서는 고위험군을 가진 입원을 요하지 않는 경중등도 코로나19 환자에서 밤라니비맵과 에테세비맵 복합제형의 투여를 권고하고 있다[6,7].

리제네론사의 REGN-COV2에서 진행한 입원 치료를 필요로 하지 않는 경중등도의 코로나19 환자 269명을 대상으로 한 1/2상 임상시험의 중간분석 결과에 따르면 전체 시험군에서 1일부터 7일까지 바이러스양의 시간 가중 평균 변화에서 최소 제곱 평균 차이가 REGN-COV2 복합제형군과 위약군을 비교하였을 경우 -0.41 log₁₀ copies/mL 소견을 보였으나 코로나19 항체 음성군에서는 -0.56 log₁₀ copies/mL 소견을 보였다. 또한 10⁷ copies/mL 이상의 바이러스양을 가진 환자군에서 7일째 바이러스양의 평균 감소는 로그

값 분석에서 위약군보다 REGN-COV2를 투여 받은 환자에 서 약 2로그 더 큰 것으로 보고되었다. 전체 시험군에서 한 번 이상의 병원 방문력에 있어 위약군은 6%, REGN-COV2 복합제형군은 3%에 해당하였으나 코로나19 항체 음성군으 로 한정하였을 때 위약군 15%, REGN-COV2 복합제형군 은 3%에 해당하였다[33]. 2020년 11월 21일 미국 식품의 약국은 고위험군을 가진 경증, 중등도의 코로나19 환자에서 의 긴급 사용을 승인하였다. 코로나19 고위험군 환자들에서 의 유증상 감염을 위약군(8/223) 대비 REGN-COV2을 투 여한 군(0/186)에서 100% 예방할 수 있었으며, 무증상을 포 함한 모든 감염에 있어 위약군(23/223) 대비 REGN-COV2 을 투여한 군(10/186)에서 약 50% 가량 낮추는 효과를 보였 다. 또한 REGN-COV2 투약군에서 발생했던 코로나 감염 인은 모두 무증상이었으며, 위약군 대비 바이러스 최고 농도 도 낮았으며, 바이러스 배출기간이 짧은 소견을 보였다[34].

2021년 1월 13일 대한약학회 학술대회에서 국내 셀트 리온사에서 개발한 코로나19 항체치료제인 레그단비맵 (regdanvimab, CT-P59)의 미국, 스페인, 루마니아 및 국 내에서 총 327명의 환자가 참여한 글로벌 임상2상 결과가 발표되었는데, 입원 치료가 필요한 중증 환자 발생률을 전 체 환자에서는 54%, 50세 이상 중등증 환자에서는 68% 감 소시키는 것으로 보고하였다. 또한 임상적 회복을 보이기까 지의 시간은 CT-P59 투여군에서 5.4일, 위약군 투여군에서 는 8.8일로 CT-P59 투여군에서 회복기간이 3.4일 단축되 었다고 발표하였으며(95% 신뢰구간, 5.35 [3.97, 6.78]에서 8.77 [6.72, 11.73]; log-rank $P=0.0097$) [35], 이 결과를 바탕으로 2021년 1월 코로나19 치료제/백신검증자문단 회 의 및 중앙약사심의위원회 회의를 거친 후 2021년 2월 5일 식품의약품안전처에서 임상3상의 결과 제출을 조건으로 60세 이상이거나 기저 질환(당뇨, 고혈압, 심혈관 및 만성 호 흡기 질환 등)을 가진 고위험군 경증 환자 및 18세 이상의 중 등증 환자를 대상으로 조건부 승인을 허가하였다[36]. 2021 년 3월 26일 유럽 식약처에서는 레그단비맵이 현재 보조 산 소요법이 필요하지 않으나 심각한 코로나19 로 진행될 위 험이 높은 성인 환자의 치료제로 사용될 수 있다고 발표하 였다[37].

혈장치료제

회복기 혈장은 항바이러스 중화 항체를 가지고 있을 수 있 으며 항체 의존 세포 독성, 보체 활성화, 식세포 활동과 같 은 면역반응을 통해 감염성질환의 치료 선택지 중 하나로 여 겨져 왔다. 코로나19 치료제로 많은 시도가 있으며, 국내에 서도 두 명의 급성 호흡부전 코로나19 폐렴 환자에서 스테 로이드와 혈장치료를 시행하여 예후가 좋았다는 증례보고가 있었으나[38], 무작위배정 임상연구들을 메타분석한 결과들 에 따르면 회복기 혈장치료와 대조군 사이에 사망률 감소(교 차비 0.79, 95% 신뢰구간 0.52-1.19, $I^2=28%$) 및 임상증상 개선(교차비 1.21, 95% 신뢰구간 0.68-2.16, $I^2=0%$) 측면 에서 유의한 차이가 없었다[39]. 그러나 미국에서 35,322명 의 중증 환자를 대상으로 진행한 관찰연구에서 진단 3일 이 내 회복기 혈장을 투여한 경우 7일째 사망률은 8.7% (95% 신뢰구간 8.3-9.2%)였던 반면 4일 이상 경과한 후에 투여 한 경우는 11.9% (95% 신뢰구간 11.4-12.2, $P<0.001$)였으 며, 30일째 사망률도 3일 이내 투여한 경우는 21.6%, 4일 이 후 투여한 경우에는 26.7%의 소견을 보였다($P<0.0001$). 이 연구에서 흥미로웠던 점은 높은 항체가를 가진 혈장을 투여 받은 환자의 상대적 누적 사망 위험이 낮은 항체가를 가진 혈장을 치료받은 환자에 비해 7일째 사망률이 0.65 (0.47-0.92), 30일째 사망률이 0.77 (0.63-0.94)이었다는 것이다 [40]. 위 연구는 관찰연구로 대조군이 없어 그 치료효과를 판 정하는데 제한이 있겠지만 가급적 진단 후 3일 이내인 질병 초기에 항체가가 높은 공여자의 혈장을 투여하는 것이 치료 에 효과가 있을 것으로 생각된다.

결론

항바이러스제인 램데시비르는 현재 미국 식품의약품에서 코로나19 치료제로 승인한 유일한 약물로, 산소치료가 필요 하지만 인공호흡기 또는 체외막산소공급을 사용하지 않는 코로나19 환자에게 램데시비르를 투여해 볼 수 있다. 최근 세계보건기구에서는 SOLIDARITY 연구 결과에 따라 코로

나19 치료에 있어 중증도와 관계없이 렘데시비르 투여를 조 건부로 권고 반대를 하였으나, 기존 연구들에서 병원 내 사망위험을 낮출 수 없을지라도 생존자의 회복 및 입원기간을 낮추었기 때문에 현재 대규모로 진행 중인 SOLIDARITY 연구의 최종 결과를 확인해보는 것이 필요할 것으로 생각된다. 텍사메타손은 산소치료가 필요한 입원 환자의 생존율을 향상시키는 것으로 밝혀졌으며, 인공호흡기 치료가 필요한 환자에서 가장 큰 효과가 확인되어 중증 환자에서의 치료제로 고려해볼 수 있다. 그 외 아직까지 연구결과가 많지 않으나 입원 치료가 필요하지 않은 고위험군의 경중증도 환자에서 초기에 복합 제형의 항체치료를 투여하는 것을 고려해 볼 수 있겠다. 현재도 전 세계적으로 많은 후보 물질들이 임상연구를 진행중으로 잘 고안된 연구계획에 따라 수행이 이루어진 임상연구의 결과를 지속적으로 주목해봐야 할 것으로 생각된다.

찾아보기말: 코로나19; 코로나바이러스감염; 항바이러스제; 면역조절제; 단일항체

ORCID

Sun Bean Kim, <https://orcid.org/0000-0002-9983-4392>
Joon-Sup Yeom, <https://orcid.org/0000-0001-8940-7170>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

- 1.da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcantara R, Monteiro Arnozo G, Rodrigues da Silva Filho E, Galdino Dos Santos AG, Oliveira da Cunha EJ, Salgueiro de Aquino SH, Freire de Souza CD. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr* 2020 Nov 26 [Epub]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-020-01760-4>.
- 2.National Institute of Health. Clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection [Internet]. Bethesda: National Institute of Health; 2021 [cited 2021 Apr 21]. Available from: [https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-](https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/)

- spectrum/.
- 3.World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>.
- 4.National COVID-19 Clinical Evidence Task Force. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. Melbourne: National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce; 2021 [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/4962>.
- 5.National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2020 [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/respiratory-conditions/covid19>.
- 6.Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 [Internet]. Arlington: Infectious Diseases Society of America; 2021 [cited 2021 Apr 14]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
- 7.National Institute of Health. COVID-19 treatment guidelines [Internet]. Bethesda: National Institute of Health; 2021 [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>.
- 8.Kim SB, Huh K, Heo JY, Joo EJ, Kim YJ, Choi WS, Kim YJ, Seo YB, Yoon YK, Ku NS, Jeong SJ, Kim SH, Peck KR, Yeom JS. Interim guidelines on antiviral therapy for COVID-19. *Infect Chemother* 2020;52:281-304.
- 9.Korean Society of Infectious Diseases. Revised KSID/NECA guidelines on the treatment of patients with COVID-19 [Internet]. Seoul: Korean Society of Infectious Diseases; 2020 [cited 2021 Mar 21]. Available from: https://www.ksid.or.kr/rang_board/list.html?num=4945&code=ncov_guide_do.
- 10.Kim SB, Ryoo S, Huh K, Joo EJ, Kim YJ, Choi WS, Kim YJ, Yoon YK, Heo JY, Seo YB, Jeong SJ, Park DA, Yu SY, Lee HJ, Kim J, Jin Y, Park J, Peck KR, Choi M, Yeom JS; Korean Society of Infectious Diseases (KSID). Revised Korean Society of Infectious Diseases/National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency Guidelines on the Treatment of Patients with COVID-19. *Infect Chemother* 2021;53:166-219.
- 11.Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-1578.
- 12.Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi

- G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19: final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-1826.
13. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, Spinner CD, Galli M, Ahn MY, Nahass RG, Chen YS, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wei X, Gaggar A, Brainard DM, Towner WJ, Muñoz J, Mullane KM, Marty FM, Tashima KT, Diaz G, Subramanian A; GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1827-1837.
14. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for COVID-19 [Internet]. Silver Spring: Food and Drug Administration; 2020 [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>.
15. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernandez Garcia C, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS, Roses Periago M, Abi Hanna P, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Bellani S, Branca M, Cappel-Porter HBC, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, Garcia PJ, Godbole S, Gotuzzo E, Griskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancoriene L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Mesa Rubio ML, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portoles A, Rasmin MR, Raza A, Rees H, Reges PPS, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KAO, Trelle S, Zaid H, Rottingen JA, Swaminathan S. Repurposed antiviral drugs for Covid-19: interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021;384:497-511.
16. Joo EJ, Ko JH, Kim SE, Kang SJ, Baek JH, Heo EY, Shi HJ, Eom JS, Choe PG, Bae S, Ra SH, Kim DY, Kim BN, Kang YM, Kim JY, Chung JW, Chang HH, Bae S, Cheon S, Park Y, Choi H, Lee E, Lee BY, Park JW, Sohn Y, Heo JY, Kim SH, Peck KR. Clinical and virologic effectiveness of remdesivir treatment for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Korea: a nationwide multicenter retrospective cohort study. *J Korean Med Sci* 2021;36:e83.
17. Huang HD, Jneid H, Aziz M, Ravi V, Sharma PS, Larsen T, Chatterjee N, Saour B, Aziz Z, Nayak H, Trohman RG, Krishnan K. Safety and effectiveness of hydroxychloroquine and azithromycin combination therapy for treatment of hospitalized patients with COVID-19: a propensity-matched study. *Cardiol Ther* 2020;9:523-534.
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
19. Chen CP, Lin YC, Chen TC, Tseng TY, Wong HL, Kuo CY, Lin WP, Huang SR, Wang WY, Liao JH, Liao CS, Hung YP, Lin TH, Chang TY, Hsiao CF, Huang YW, Chung WS, Cheng CY, Cheng SH; Taiwan HCQ Study Group. A multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *PLoS One* 2020;15:e0242763.
20. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, Tse MW, Que TL, Peiris JS, Sung J, Wong VC, Yuen KY. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003;9:399-406.
21. Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, Chu DKW, Chan MCW, Cheung PP, Huang X, Peiris M, Yen HL. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res* 2020;178:104786.
22. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020;396:1345-1352.
23. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, Liang Y. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia* 2020;34:1503-1511.
24. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
25. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, Cavalcanti AB, Dequin PF, Du B, Emberson J, Fisher D, Giraudeau B, Gordon AC, Granholm A, Green C, Haynes R, Heming N, Higgins JPT, Horby P, Juni P, Landray MJ, Le Gouge A, Leclerc M, Lim WS, Machado FR, McArthur C, Meziani F, Moller MH, Perner A, Petersen MW, Savovic J, Tomazini B, Veiga VC, Webb S, Marshall JC. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1330-1341.

26. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, Horick NK, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, Woolley AE, Nikiforow S, Lin N, Sagar M, Schrage H, Huckins DS, Axelrod M, Pincus MD, Fleisher J, Sacks CA, Dougan M, North CM, Halvorsen YD, Thurber TK, Dagher Z, Scherer A, Wallwork RS, Kim AY, Schoenfeld S, Sen P, Neilan TG, Perugino CA, Unizony SH, Collier DS, Matza MA, Vinh JM, Bowman KA, Meyerowitz E, Zafar A, Drobni ZD, Bolster MB, Kohler M, D'Silva KM, Dau J, Lockwood MM, Cubbison C, Weber BN, Mansour MK; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2333-2344.
27. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:1637-1645.
28. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, Annane D, Beane A, van Bentum-Puijk W, Berry LR, Bhimani Z, Bonten MJM, Bradbury CA, Brunkhorst FM, Buzgau A, Cheng AC, Detry MA, Duffy EJ, Estcourt LJ, Fitzgerald M, Goossens H, Haniffa R, Higgins AM, Hills TE, Horvat CM, Lamontagne F, Lawler PR, Leavis HL, Linstrum KM, Litton E, Lorenzi E, Marshall JC, Mayr FB, McAuley DF, McGlothlin A, McGuinness SP, McVerry BJ, Montgomery SK, Morpeth SC, Murthy S, Orr K, Parke RL, Parker JC, Patanwala AE, Pettilä V, Rademaker E, Santos MS, Saunders CT, Seymour CW, Shankar-Hari M, Sligl WI, Turgeon AF, Turner AM, van de Veerdonk FL, Zarychanski R, Green C, Lewis RJ, Angus DC, McArthur CJ, Berry S, Webb SA, Derde LPG. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021 Feb 25 [Epub]. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2100433>.
29. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, Marconi VC, Ruiz-Palacios GM, Hsieh L, Kline S, Tapon V, Iovine NM, Jain MK, Sweeney DA, El Sahly HM, Branche AR, Regalado Pineda J, Lye DC, Sandkovsky U, Luetkemeyer AF, Cohen SH, Finberg RW, Jackson PEH, Taiwo B, Paules CI, Arguinchona H, Erdmann N, Ahuja N, Frank M, Oh MD, Kim ES, Tan SY, Mularski RA, Nielsen H, Ponce PO, Taylor BS, Larson L, Roupheal NG, Saklawi Y, Cantos VD, Ko ER, Engemann JJ, Amin AN, Watanabe M, Billings J, Elie MC, Davey RT, Burgess TH, Ferreira J, Green M, Makowski M, Cardoso A, de Bono S, Bonnett T, Proschan M, Deye GA, Dempsey W, Nayak SU, Dodd LE, Beigel JH; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:795-807.
30. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V, Shawa I, Kumar P, Adams AC, Van Naarden J, Custer KL, Durante M, Oakley G, Schade AE, Holzer TR, Ebert PJ, Higgs RE, Kallewaard NL, Sabo J, Patel DR, Klekotka P, Shen L, Skovronsky DM. 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;325:632-644.
31. US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19 [Internet]. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2020 [cited 2021 Feb 9]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>.
32. Eli Lilly and Company. Lilly's neutralizing antibody bamlanivimab (LY-CoV555) prevented COVID-19 at nursing homes in the BLAZE-2 trial, reducing risk by up to 80 percent for residents [Internet]. [place unknown]: Eli Lilly and Company; 2021 [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/lillys-neutralizing-antibody-bamlanivimab-ly-cov555-prevented-covid-19-at-nursing-homes-in-the-blaze-2-trial-reducing-risk-by-up-to-80-percent-for-residents-301212159.html>.
33. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, Musser BJ, Soo Y, Rofail D, Im J, Perry C, Pan C, Hosain R, Mahmood A, Davis JD, Turner KC, Hooper AT, Hamilton JD, Baum A, Kyratsous CA, Kim Y, Cook A, Kampman W, Kohli A, Sachdeva Y, Graber X, Kowal B, DiCioccio T, Stahl N, Lipsich L, Braunstein N, Herman G, Yancopoulos GD; Trial Investigators. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:238-251.
34. Regeneron. Regeneron reports positive interim data with REGEN- COV antibody cocktail used as passive vaccine to prevent COVID-19 [Internet]. Tarrytown: Regeneron Pharmaceuticals Inc; 2021 [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-reports-positive-interim-data-regen-covtm-antibody/>.
35. 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 [Internet]. Incheon: Celltrion Healthcare Co.; 2021 Jan 13 [cited 2021 Mar 21]. Available from: https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=433.
36. Ministry of Food and Drug Safety. Central pharmacist review committee announced results: regdanvimab. Press release on February 5, 2021 [Internet]. Cheongju: Ministry of Food and Drug Safety; 2021 [cited 2021 Mar 21]. Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=45029&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=0&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&Data_stts_gubun=C1009&page=3.
37. European Medicines Agency. EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19 [Internet]. Amsterdam:

European Medicines Agency; 2021 [cited 2021 Mar 26]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19>.

38. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, Jeong SJ, Kim JH, Ku NS, Yeom JS, Roh J, Ahn MY, Chin BS, Kim YS, Lee H, Yong D, Kim HO, Kim S, Choi JY. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 2020;35:e149.
39. Wang Y, Huo P, Dai R, Lv X, Yuan S, Zhang Y, Guo Y, Li R, Yu Q, Zhu K. Convalescent plasma may be a possible treatment for COVID-19: a systematic review. *Int Immunopharmacol* 2021;91:107262.
40. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, Wiggins CC, Bruno KA, Klompas AM, Lesser ER, Kunze KL, Sexton MA, Diaz Soto JC, Baker SE, Shepherd JRA, van Helmond N, Paneth NS, Fairweather D, Wright RS, Carter RE, Casadevall A, the US EAP COVID-19 Plasma Consortium. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. *medRxiv* 2020.08.12.20169359 [Preprint]. 2020 Aug 12 [cited 2021 Mar 21]. <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>.

Peer Reviewers' Commentary

신종감염병인 코로나19는 1년 만에 많은 과학적 근거가 축적되면서 백신도 개발되어 사용되기 시작하였으나 효과적인 치료약제는 아직 제한적이다. 이 논문은 2021년 대한감염학회가 한국보건 의료연구원과 함께 개정 발표한 코로나19 임상 진료지침과 외국의 주요 치료지침 등을 포함해서 현재까지 발표된 연구 결과에 근거하여 임상에서 권고될 수 있는 치료약물을 정리하였다. 지금까지 사스 코로나바이러스-2 치료에 시도된 항바이러스제, 면역 기반 치료제, 항체치료제, 그리고 혈장 치료에 대한 각 치료제의 효과와 제한점을 임상 연구 결과를 기반으로 명확히 기술하고 있다. 코로나19는 아직도 불확실성이 많이 남아있는 감염병으로 새로운 연구 결과가 발표되면 적절한 치료법도 지속해서 업데이트될 것이므로 진료 시에 항상 최신 지침을 확인하는 것이 필요하다. 따라서, 약물 치료 관련 최신 정보를 제공하는 이 논문은 최근 4차 유행으로 환자가 증가하는 시점에 환자를 치료하는 의료진에게 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]