



코로나19 경구용 항바이러스제 몰누피라비르와 팩스로비드

저자 약학정보원 학술정보센터

머리말

현재(2021년 11월말 기준) 국내에 허가 승인된 코로나바이러스감염증-19(코로나19, coronavirus disease 2019, COVID-19) 치료제는 베클루리주®(성분명: remdesivir)와 렉키로나주®(성분명: regdanvimab)로 모두 주사 투여가 필요하다. 코로나19 팬데믹의 판도를 바꿀 '게임 체인저(game changer)'로서 감염 초기에 중증으로 악화를 막고 감염 전파를 억제할 수 있는 외래처방 가능한 경구 치료제가 도입되길 고대하고 있다.

전 세계적으로 경구용 코로나19 치료제의 개발이 진행되는 가운데 개발 단계의 선두에 있어 조만간 국내 도입이 예상되는 두 약물이 있다. 11월 4일 세계 최초의 코로나19 경구 치료제로 영국에서 조건부 허가된 MSD社의 molnupinavir(상품명: Lagevrio®)와 현재 여러 국가에서 긴급사용승인 심사 중에 있는 화이자社의 paxlovid (PF-07321332+ritonavir)로 우리나라 정부에서도 공급 계약을 체결한 바 있다.



Copyright © 2009-2021 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, U.S.A. All rights reserved.

그림 1. Lagevrio® (출처: <https://www.merck.com>)

코로나바이러스감염증-19의 현황은 어떠한가?

코로나19의 원인 바이러스인 SARS-CoV-2(severe acute respiratory syndrome coronavirus-2)는 베타코로나바이러스(betacoronavirus) 속에 속하며 단일 양성 가닥(positive-sense)의 RNA 유전체(genome)가 외피(envelop)에 싸여 있는 RNA 바이러스이다. 이 바이러스의 감염 전파는 2019년 12월 중국에서 시작하여 거의 2년 동안 세계적인 코로나19 범유행을 일으켰으며 주로 비말(droplet) 감염을 통해 전파된다고 알려졌다. 코로나19의 임상 양상은 무증상 감염에서 치명적인 사망에 이르기까지 매우 다양하며, 고령자, 면역억제자, 고혈압, 당뇨병, 암, 심혈관 질환, 만성 폐질환 환자 등에서 중증으로 이행할 가능성이 높아진다.

현재 우리나라 정부에서는 최근 이른바 ‘단계적 일상 회복’ 방안을 시행하여 주로 중증 환자 관리에 초점을 맞추고 사회적 거리 두기와 같은 규제를 단계적으로 조정하고 있다. 전문가들은 향후 코로나19 발생이 지속적으로 반복될 것으로 보고 있으며 주기적인 백신 투여가 필요할 것으로 내다보고 있다.

코로나19 대유행을 종식시키기 위해서는 백신 접종을 통한 집단 면역과 함께 SARS-CoV-2를 특이적으로 억제할 수 있는 항바이러스제의 도입이 매우 중요하다. 특히 백신 접종이 불가능하거나 백신에 적절히 반응하지 않는 면역저하자 등의 경우 경구 투여 가능한 항바이러스제가 매우 유용할 것이다. 최근 확산되고 있는 면역 회피 변이체(immune escape variant)의 경우 면역 체계가 정상인 사람에서도 백신의 효과를 떨어뜨릴 수 있으므로, 변이가 적어 보존도가 높은 타겟을 겨냥한 약물 개발이 요구되고 있다.

현재 국내에 허가된 코로나19 치료제는 중증 환자를 대상으로 하거나 고가의 주사 제제에 해당하여 주요 감염 대상자에 대한 접근성이 떨어지므로, 중증으로 악화될 가능성이 높은 환자에서 바이러스 노출 후 사용 가능한 경구 약물의 도입이 필요하다. 이러한 관점에서 코로나19 경구 치료제 개발 단계에서 선두에 있는 화이자사와 MSD사의 경구용 항바이러스제가 큰 관심을 받고 있다.

코로나19의 원인 바이러스는 어떻게 복제되어 증식하는가?

SARS-CoV-2 감염은 숙주 세포의 수용체인 angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) 또는 CD147과 바이러스의 스파이크 당단백질(spike glycoprotein)이 결합하면서 개시된다. 바이러스는 엔도시토시스(endocytosis, 이하 그림 2 참조, 1a)를 통해 엔도솜(endosome)에 싸여 단백질분해효소(endosomal protease)에 의해 가공된 후 엔도솜으로부터 유리되거나, transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2)에 의해 세포막과 직접적으로 융합함으로써 숙주 세포 내부로 진입한다(1b).

다음 단계에서는 바이러스의 유전체가 세포질로 유리되며(2), 번역 과정을 통해 polyprotein 1ab (pp1ab) 및 polyprotein 1a (pp1a)를 생성한다(3). 이 pp1a 및 pp1ab는 이후 바이러스의 papain like protease (PLpro, nsp3) 및 3C-like protease (3CLpro, nsp5)에 의해 16개의 비구조 단백질*(nonstructural protein, nsp1~16)로 절단된다(4). 바이러스의 복제는 소포체(endoplasmic reticulum, ER)에서 복제 복합체(replication complex, nsp12~14) 및 RNA 메틸전이효소(RNA methyltransferase, nsp14 & nsp16)에 의해 개시된다(5). 새로운 바이러스 입자는 소포체-골지체 중간구획(ERGIC)에서 조립되며(6), 골지체(Golgi)에서 스파이크 단백질의 당 부착(glycosylation) 및 성숙이 진행된다(7). 최종적으로 자손 바이러스 입자(progeny virion)는 엑소시토시스(exocytosis)를 통해 숙주 세포로부터 유리된다.

* 바이러스의 유전자는 번역 과정을 통해 바이러스의 형태 유지와 관련된 구조 단백질(structural protein)과 바이러스의 복제나 단백질 합성에 관여하는 비구조 단백질(nonstructural protein)을 생성한다.

이러한 SARS-CoV-2 생활사(life cycle)의 주요 단계인 바이러스의 인체 감염부터 바이러스 입자(virion) 배출에 이르는 여러 과정을 타겟으로 하는 후보 약물들이 개발되고 있다. 코로나19 항바이러스제는 세포 내 바이러스의 복제와 방출을 저해함으로써 바이러스 부하량(viral load)과 전파를 감소시켜 질병의 중증도, 입원, 사망을 낮추는데 기여할 수 있다.

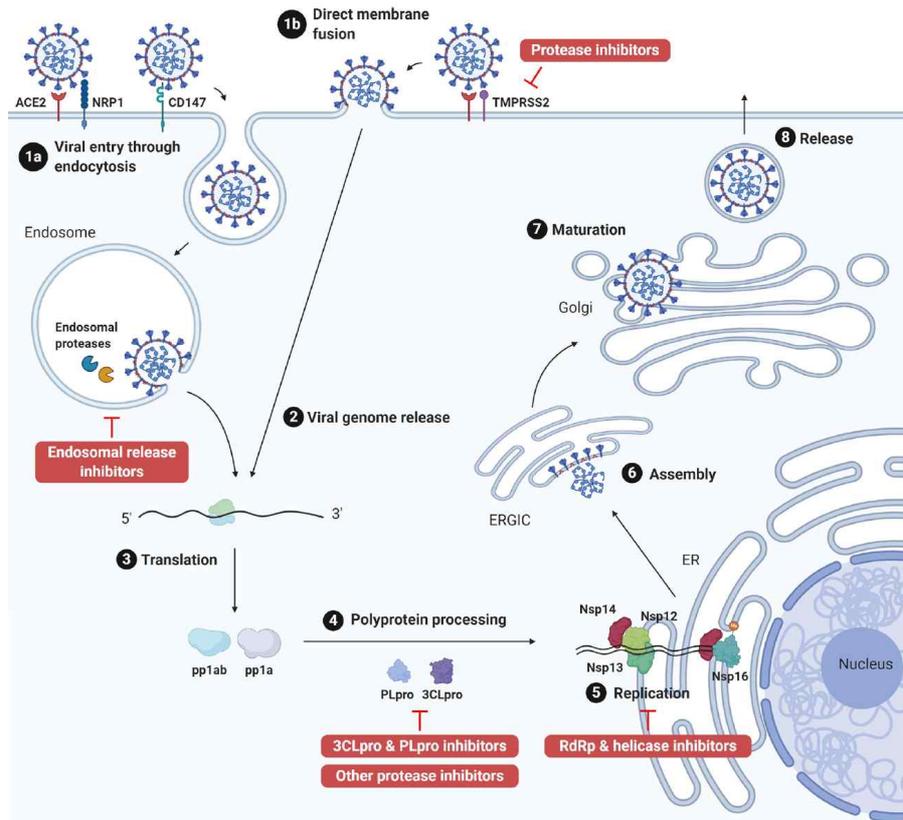


그림 2. SARS-CoV-2 생활사와 항바이러스제의 타겟 (출처: Front Immunol. 2021 Feb 5;11:616595)

코로나19 항바이러스제로 어떠한 약물이 개발되고 있는가?

현재 개발 중인 SARS-CoV-2 항바이러스제는 크게 복제 억제제, 단백질분해효소 억제제, 침입 억제제, 숙주를 타겟으로 하는 항바이러스제 등으로 구분될 수 있다.

복제 억제제(Replication inhibitor)

RNA 바이러스의 RNA-의존성 RNA 중합효소(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)가 RNA를 주형으로 하여 유전자를 복제하는데, RdRp는 여러 RNA 바이러스 중에서 고도로 보존되어 있다. RdRp를 저해하는 코로나19 항바이러스제는 주로 뉴클레오시드(nucleoside) 및 뉴클레오티드(nucleotide)의 유도체로 remdesivir, molnupinavir, favipiravir, sofosbuvir 등이 있다. 이러한 항바이러스제는 대부분 RNA 사슬에 대신 삽입되어 사슬 종결(chain termination)이나 돌연변이 발생(mutagenesis)을 유도한다.

RdRp 억제제로 국내에도 승인된 remdesivir(제품명: 베클루리주[®])는 1'-cyano-substituted adenine C-nucleoside analog이며, 구조에 3'-OH기를 함유하여 다른 뉴클레오시드 유도체와 달리 즉각적인 사슬 종결이 일어나지 않고 3개의 뉴클레오시드가 더 추가된 후 지연되어 종결된다. 이와 달리 molnupiravir는 바이러스 유전체에 대신 삽입되어 복제를 거듭하면서 돌연변이를 축적시킴으로써 항바이러스 활성을 나타낸다.

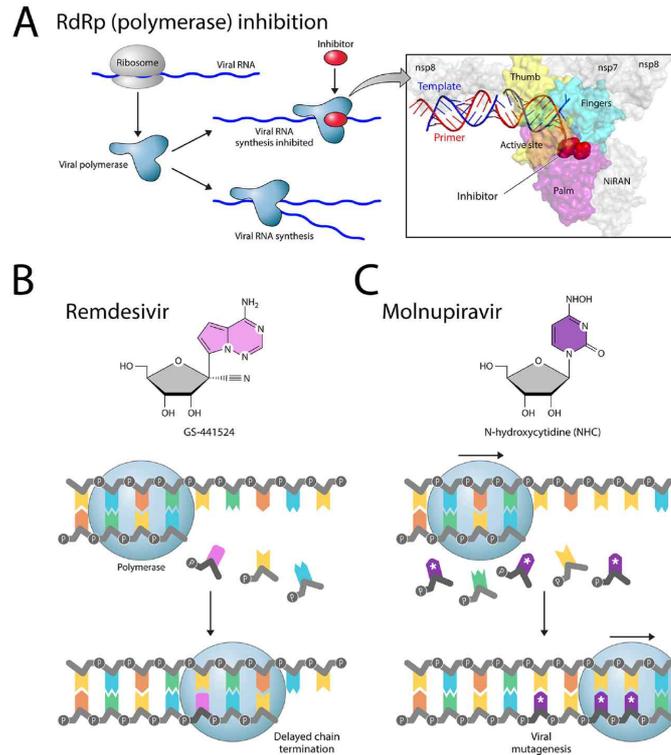


그림 3. RdRp 저해제의 작용 기전 (출처: Clin Microbiol Rev. 2021 Jul 28;34(4):e0010921)

한편 코로나바이러스의 핵산말단가수분해효소(exonuclease, ExoN, nsp14)는 RNA 복제 과정 중에 잘못 짝지어져 삽입된 뉴클레오티드를 RNA 가닥의 3'-말단부터 제거하여 오류를 수정함으로써 유전자 복제의 정확도(fidelity)에 중요한 역할을 한다. 특정 RdRp 저해제에 의해 유도된 바이러스 RNA의 돌연변이가 ExoN에 의해 수선될 수 있는데 이는 항바이러스제에 대한 저항성을 획득하는 기전으로 작용할 수 있다고 알려졌다.

단백질분해효소 억제제(Protease inhibitor)

SARS-CoV-2는 핵심적인 단백질분해효소(protease)로서 main protease (Mpro)인 3 chymotrypsin-like cysteine protease(3CL protease, 3CLpro, nsp5)와 papain-like serine protease (PLpro, nsp3)를 가진다. PLpro 보다 Mpro를 타겟으로 하는 약물이 더 많이 개발되고 있는데, 이는 다른 바이러스 종에서도 Mpro의 보존도가 높고 PLpro 보다 단백질 크기가 작고 덜 복잡하며 개발 과정에서 더 유리하기 때문으로 보고 있다. Polyprotein 1a/b를 절단하는 SARS-CoV-2 Mpro를 저해하는 약물로는 PF-00835231, GC-376 등이 있으며, paxlovid의 PF-07321332는 경구용 Mpro 억제제에 해당한다.

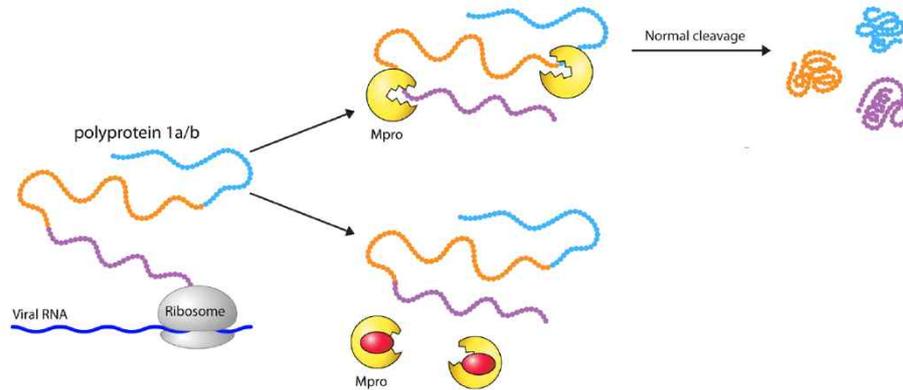


그림 4. Protease 저해제의 작용 기전 (출처: adapted from Clin Microbiol Rev. 2021 Jul 28;34(4):e0010921)

침입 억제제(Viral entry inhibitor)

항바이러스제의 가장 기본적인 전략은 인체 세포로의 바이러스의 침입을 차단하는 것이다. SARS-CoV-2의 스파이크 당단백질에 결합하는 단클론항체는 세포 침입에 필요한 ACE2와의 결합을 차단하여 바이러스의 진입을 막을 뿐만 아니라, 항체 의존성 세포 세포독성(ADCC), 보체 의존성 세포독성(CDC), 항체 의존성 세포 포식작용(ADCP) 등 항체 Fc 부위의 효과기 기능을 통해 면역 반응을 유도한다고 알려졌다.

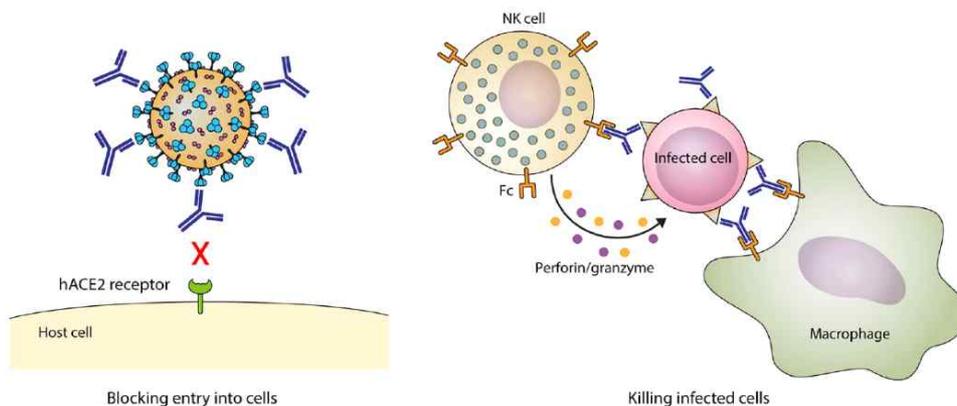


그림 5. 침입 억제제 단클론항체의 작용기전 (출처: adapted from Clin Microbiol Rev. 2021 Jul 28;34(4):e0010921)

이러한 침입 억제제 단클론항체로는 regdanvimab(제품명: 렉키로나주[®])이 국내에 허가되어 사용되고 있으며, sotrovimab이나 항체 병용 요법(casirivimab+imdevimab, bamlanivimab+etesevimab, cilgavimab+tixagevimab, BRII-196+BRII-198) 등이 있다.

이외에도 단일 도메인 항체(single-domain antibody, sdAbs), 회복기 혈장(convalescent plasma), 다클론항체(polyclonal antibody), 세포 융합 억제제(fusion inhibitor), soluble recombinant human ACE2 (rhACE2), 글리코사미노글리칸 부착 저해제(glycosaminoglycan attachment inhibitors) 등이 침입 억제제로 연구되고 있다.

숙주 단백질을 타겟으로 하는 항바이러스제(Antivirals targeting host proteins)

항바이러스제의 개발에 있어서 기존의 바이러스 표적에서 나아가 SARS-CoV-2의 복제 시 사용되는 숙주의 경로나 타겟을 저해하는 약물이 개발 중에 있다. 숙주를 타겟으로 하는 약물은 여러 종류의 바이러스를 저해할 수 있는데 이는 다른 종류의 바이러스들도 유사한 숙주 인자와 경로를 이용하기 때문이다. 바이러스 인자를 타겟으로 하는 약제에 대해서는 바이러스가 돌연변이를 통해 저항성을 획득할 수 있으나, 숙주 단백질은 그렇지 않으므로 이 점은 숙주 단백질을 타겟으로 하는 전략의 장점이 될 수 있다. 반면 숙주 단백질에 약물이 작용하기 때문에 잠재적인 독성에 대한 우려가 있을 수 있으나, 항바이러스제가 급성 감염에서 상대적으로 단기간 투여하기 때문에 내약 가능한 것으로 제시되고 있다.

숙주의 단백분해효소 억제제(host protease inhibitor)에 속하는 TMPRSS2 저해제인 camostat는 S2' 부위의 절단을 저해하여 바이러스-세포 융합을 저해하는 약물이다. 숙주 경로를 타겟으로 하는 dihydroorotate dehydrogenase 억제제(DHODH inhibitor)는 바이러스 복제에 필요한 피리미딘 염기(C, T, U)를 감소시켜 RNA 합성을 방해한다. Plitidepsin은 숙주의 번역 연장 인자(eEF1A)를 저해하여 초기 유전자 번역 단계를 차단한다. 숙주의 PIKfyve를 저해하는 apilimod는 엔도솜 이동 억제제(endosomal trafficking inhibitor)로 바이러스 복제의 초기 단계를 억제한다.

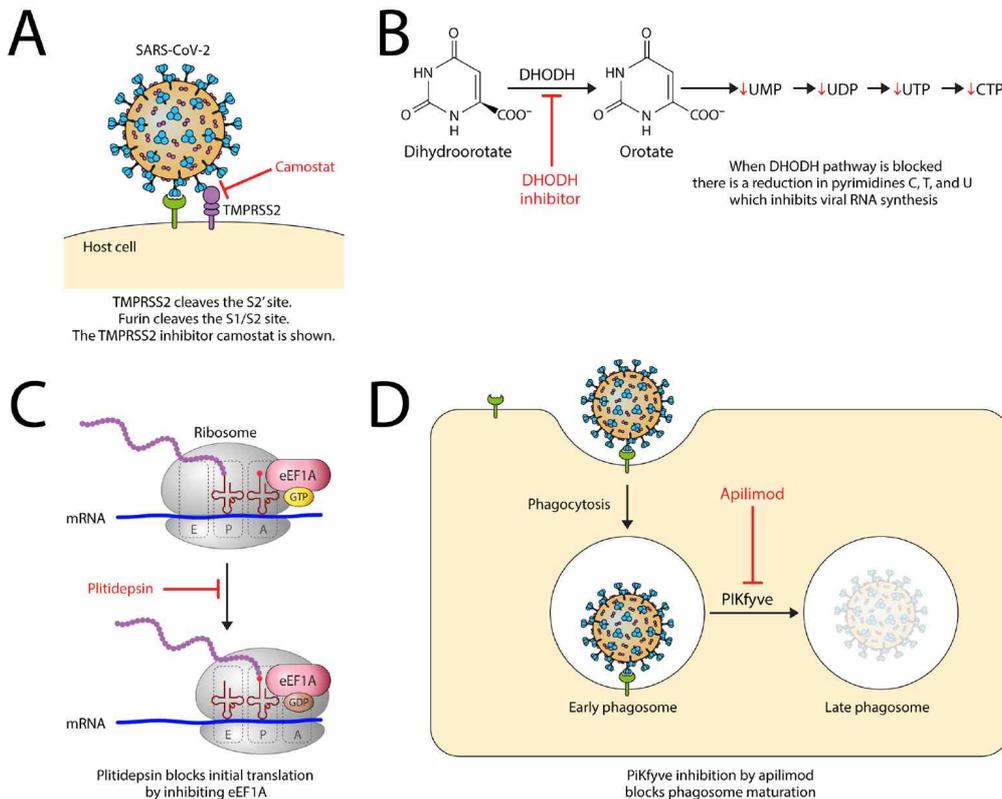


그림 6. 숙주 경로를 타겟으로 하는 약물 (출처: adapted from Clin Microbiol Rev. 2021 Jul 28;34(4):e0010921)

몰누피라비르의 국내외 승인 현황은 어떠한가?

Molnupiravir (MK-4482, EIDD-2801)는 천둥의 신 토르(Thor)의 해머인 'Mjölnir'를 따서 명명된 항바이러스제이다. Molnupiravir는 미국 Emory 대학이 운영하는 Drug Innovation Ventures at Emory (DRIVE)에서 연구된 약물로 머크(Merck & Co)와 Ridgeback Biotherapeutics의 협력으로 개발되었다. Molnupiravir는 11월 4일 영국 의약품청(MHRA)에서 긴급사용에 대해 조건부 승인되었으며(제품명: Lagevrio®) 현재 우리나라를 포함하여 미국, 유럽, 일본 등에서도 긴급사용 승인에 대한 신청이나 검토가 진행 중으로 알려졌다.

Lagevrio®의 영국 허가 사항에 따르면 이 제품은 molnupiravir 200 mg을 함유하는 경질캡슐로, SARS-CoV-2 진단 검사 양성으로 최소 한 가지 이상의 위험 인자를 보유하여 중증으로 악화될 수 있는 경증에서 중등도 코로나19 성인 환자의 치료에 승인되었다. Lagevrio®는 코로나19 확진 후 가능한 신속하게 증상 발현 5일 이내에 투여해야 한다. 권장 복용량은 800 mg(4캡슐)으로 매 12시간 마다 5일간 경구 투여하며, 더 장기간 투여에 대한 유효성 및 안전성은 아직 확립되지 않았다. 식사와 함께 또는 식사와 별도로 경구 투여하며, 충분한 액체와 함께 통째로 삼켜야 한다.

이 약은 연령에 따른 용량 조절이나 신장장애, 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지는 않으나, 18세 미만에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이 약은 전신 순환에 이르기 전에 n-hydroxycytidine (NHC)로 가수분해되며 NHC의 흡수 및 ribonucleoside triphosphate (NHC-TP)로의 대사는 내인성 피리미딘 대사와 동일한 경로에 의해 이루어진다. NHC의 경우 신장을 통한 배설이 주요 경로에 해당하지 않으며, 비임상 연구에서 간을 통한 제거도 주요한 경로가 아닌 것으로 보고되었다.

이 약의 투여 금기 대상은 활성 물질이나 부형제에 대한 과민증이 있는 경우이다. 약물 상호작용에 대한 자료가 아직 제한적이며 현재까지 확인된 상호작용은 없다. NHC는 주요 약물 대사 효소나 수송체의 기질에 해당하지는 않으며, in vitro 연구에 의하면 molnupiravir 및 NHC 모두 주요 약물 수송체의 억제제 혹은 주요 약물 대사 효소의 억제제/유도제가 아닌 것으로 제시되었다. 따라서 NHC 또는 molnupiravir와 병용 약물의 상호작용 가능성은 낮은 것으로 제시되었다.

임부 안전성과 관련하여 임부에서 Lagevrio® 사용과 관련된 정보가 없으며, 동물 연구에서 생식 독성이 관찰된 바 있다. 따라서 임신 중에 투약이 권고되지 않으며, 임신 가능성이 있는 여성의 경우 치료 중 그리고 마지막 투약 후 4일 동안 효과적인 피임법을 시행해야 한다. 사람의 유즙에서 molnupiravir 또는 molnupiravir의 구성 성분의 존재, 유즙 생성에 대한 영향, 수유 중인 영아에 대한 영향 여부에 대해서는 알려지지 않았다. Lagevrio®의 영아에 대한 잠재적 부작용에 의거하여 치료 중 및 마지막 투약 후 4일 동안 모유 수유는 권고되지 않는다.

몰누피라비르는 어떤 약리 기전을 가지고 있는가?

직접 작용 항바이러스제인 molnupiravir (β -D-N4-hydroxycytidine-5'-isopropyl ester, EDID-2801, MK-4482)는 β -D-N4-hydroxycytidine (NHC, EDID-1931)의 전구 약물이다. Molnupiravir는 혈장에서 숙주의 에스테라아제(esterase)에 의해 리보뉴클레오시드 유사체(ribonucleoside analog)인 NHC로 변환되며, 세포 내에서 인산화 되어 리보뉴클레오시드 삼인산(NHC-TP, MTP)으로 활성화된다.

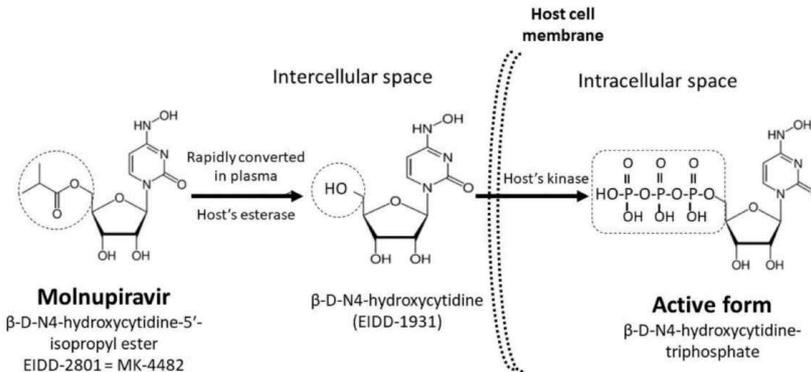


그림 7. 전구약물인 molnupiravir의 활성화 과정 (출처: Antibiotics 2021;10:1294)

활성형인 NHC-TP (MTP)는 hydroxycytidine이므로 정상적으로는 G와 결합해야 하나(M:G), 구조적 특성으로 인해 A와도 결합할 수 있다(M:A). Molnupiravir는 말단 종결 인자로 작용하지는 않으므로, 코로나바이러스 ExoN의 수선 작용을 회피하면서 RNA 중합효소(RdRp)에 의해 C나 U 대신 삽입될 수 있다. 이 가닥을 주형으로 하는 다음 번 복제 주기에서 RNA 가닥에 추가 돌연변이가 발생하고, 복제 시마다 돌연변이가 축적되면서 제대로 기능하지 못하는 RNA를 생성하게 된다('viral error catastrophe'). 실제 생화학적인 유전자 서열 분석 결과, 바이러스 돌연변이 발생이 molnupiravir의 주요한 코로나바이러스 억제 기전으로 확인되었다.

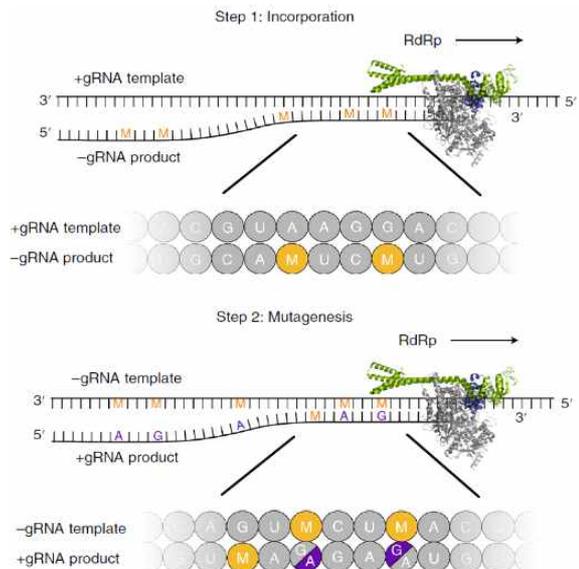


그림 8. Molnupiravir의 작용에 대한 모델 (출처: Nat Struct Mol Biol. 2021 Sep;28(9):740-746)

Molnupiravir는 세포 실험에서 SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2를 포함한 광범위한 항바이러스 활성을 나타냈으며, SARS-CoV, MERS-CoV의 마우스 모델과 SARS-CoV-2의 햄스터, 페럿(ferret) 모델에서 바이러스 수준 및 폐 손상을 감소시켰다. NHC는 SARS-CoV-2의 변이형인 알파(B.1.1.7), 베타(B.1351), 감마(P.1), 델타(B.1.617.2)에 대해서도 유사한 in vitro 항바이러스 활성을 나타내는 것으로 나타났다.

몰누피라비르의 임상 연구는 어떻게 진행되었나?

영국의 Lagevrio® 허가 정보에 따르면 775명의 무작위 배정된 MOVE-OUT 3상 임상의 중간 분석(interim analysis) 데이터에 근거하여 조건부 승인되었다. 이에 앞서 병원 입원 환자를 대상으로 진행되었던 MOVE-IN 임상은 유효성 부족으로 중단된 바 있다. MOVE-OUT 임상은 중증 코로나19/입원으로 진행할 위험성이 있는 경증에서 중등도 코로나19 외래 환자에서 molnupiravir의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 이 임상에서 긍정적인 결과가 도출되면서 독립적인 기관인 데이터 모니터링 위원회(Data Monitoring Committee)의 권고에 따라 피험자 모집을 중단하고 긴급사용 승인이 진행되었다.

MOVE-OUT 임상의 대상자 선정 기준은 18세 이상이면서 하나 이상의 질병 악화에 대한 위험 인자(60세 이상 연령, 당뇨병, 비만(BMI>30), 만성 신질환, 중증 심장 상태, 만성 폐쇄성 폐질환, 활동성 암)를 가진 코로나19 환자이다. 임상 대상자는 유증상 환자로 모집일 5일 이내에 증상 발현 및 진단검사 상 SARS-CoV-2 감염이 확인된 경우이다. 대상자를 1:1로 무작위 배정하여 Lagevrio® 800 mg 또는 위약군을 1일 2회, 5일간 투약하였다.

중간 분석 결과 도출된 일차 평가변수(어떤 원인으로 인해 제 29일까지 입원하거나 사망한 환자의 비율)는 다음 표와 같으며, 증상 발현 5일 이내에 Lagevrio® 투약은 입원 및 사망 위험을 6.8% 낮추는 것으로 나타났다(상대 위험감소율은 약 50%에 해당). 제 29일까지 사망한 환자 8명은 모두 위약군에 해당하였으며 사망 전 입원한 상태였다. 유효성에 대한 결과는 연령(>60세), 의학적 위험 상태(예. 비만, 당뇨병), SARS-CoV-2 변이형에 대한 하위군 분석에서도 일관성 있게 나타났다.

표 1. 코로나19 성인 외래 환자에서 MOVE-OUT 임상의 유효성 평가 중간 결과 (출처: Lagevrio® 영국 허가사항)

	Lagevrio® (N=385) n (%)	Placebo (N=377) n (%)	Risk difference (95% CI)	p-value
All-cause hospitalization or death through Day 29	28 (7.3%)	53 (14.1%)	-6.8 (-11.3, -2.4)	0.0012
Hospitalization	28 (7.3%)	52 (13.8%)		
Death	0 (0%)	8 (2.1%)		
Unknown	0 (0%)	1(0.3%)		

Molnupiravir의 안전성과 관련하여 MOVE-OUT 3상 임상의 중간 분석 결과(n=386), 치료 중 및 마지막 투약 후 14일 동안 가장 흔히 보고된 이상사례(≥1%)은 설사(3%), 오심(2%), 어지러움(1%), 두통(1%)이었으며 경도 또는 중등도에 해당하였다. 흔치 않은 빈도(uncommon, ≥1/1,000 to <1/100)로 발생한 이상사례

로는 구토, 발진, 두드러기 등이 보고되었다. Merck社의 발표에 따르면 이상 사례 발생률은 molnupiravir 투여군과 위약군에서 각각 35%, 40%로 유사했으며, 약물 관련 이상 사례(drug-related adverse event)도 각각 12%, 11%로 유사하였다. 이상 사례로 인한 임상 중단 건은 molnupiravir 투여군(1.3%)이 위약군(3.4%)보다 더 적은 것으로 보고하였다.

한편 전구약물인 molnupiravir는 전신 순환에 도달하기 전에 NHC로 가수분해되며, NHC의 약동학적 특성은 코로나19 환자와 건강한 사람에서 유사한 것으로 나타났다. 약동학적 특성을 평가하기 위하여 molnupiravir 800 mg을 12시간마다 투여한 후 항정 상태(steady-state)에서 측정된 NHC의 약동학적 프로파일은 다음 표와 같다.

표 2. Lagevrio® 800 mg 12시간마다 투여 후 NHC의 약동학적 프로파일 (출처: Lagevrio® 영국 허가사항)

NHC Geometric Mean (%CV)		
AUC _{0-12hr} (ng×hr/mL)*	C _{max} (ng/mL) [†]	C _{12hr} (ng/mL)*
8260 (41.0)	2970 (16.8)	31.1 (124)

%CV: Geometric coefficient of variation.

* Values were obtained from population PK analysis.

† Values were obtained from a Phase 1 study of healthy subjects.

Molnupiravir를 1일 2회 800 mg 경구 투여 시, 최고 혈장 NHC 농도 도달 시간(T_{max})은 1.5시간으로 나타났다. 건강한 사람에서 molnupiravir 200 mg을 고지방 식이와 함께 단회 투여 시 NHC 최대 농도(C_{max})는 35% 감소하였으며, AUC에 대한 유의한 영향은 없었다. NHC는 혈장 단백질과 결합하지 않는 것으로 보고되었다. NHC의 유효 반감기(effective half-life)는 약 3.3시간이며, 건강한 사람에서 소변에서 NHC로 배설되는 용량 분율(fraction of dose)는 3% 이하로 제시되었다.

팩스로비드의 국내외 승인 현황은 어떠한가?

현재 미국, 영국, 유럽 등 여러 국가에서 paxlovid (PF-07321332+ritonavir)의 긴급사용승인에 대해 검토 중인 것으로 알려졌다. 우리나라 식약처에서는 paxlovid의 품질, 비임상 자료에 대한 사전 검토를 진행 중이며 질병관리청의 긴급사용 승인 요청 시 승인 절차를 진행할 예정으로 알려졌다. 화이자社의 발표에 따르면 현재 미국, 영국, 유럽, 뉴질랜드, 호주 등에 승인 신청을 진행한 것으로 보인다. 이번 승인 신청은 중증 질환으로 진행될 위험이 높은 18세 이상의 코로나19 확진자를 대상으로 하는 2/3상 EPIC-HR 중간 분석 결과에 근거하여 진행되었다.

Paxlovid는 PF-07321332와 ritonavir의 복합 제제로 승인 시 용법·용량은 paxlovid 300 mg(150 mg 정제 2정)을 100 mg ritonavir 1정과 함께 1일 2회, 5일간 투약하는 것으로 예상되고 있다. Ritonavir는 HIV 항레트로바이러스 요법에서 병용 약물의 간 대사를 억제하기 위해 단백질분해효소 억제제(tease inhibitor)와 병용되던 약물로 이미 안전성이 확립되어 있다. Paxlovid의 허가가 승인되는 경우 SARS-CoV-2에 대한 최초의 3CL protease 억제제 계열의 항바이러스제로서 의의를 갖는다.

팩스로비드는 어떤 약리 기전을 가지고 있는가?

숙주 세포에 침입하여 유리된 SARS-CoV-2 유전체는 2종의 polyprotein (pp1a, pp1b)과 4종의 구조 단백질을 암호화한다. 이 polyprotein는 SARS-CoV-2의 main protease (Mpro, CLpro)에 의해 절단되어 비구조 단백질(nsp)을 생성한다. Mpro는 시스테인 단백질분해효소(cysteine protease)로 바이러스 복제에 필수적인 nsp 생성에 관여하므로 바이러스의 증식에서 매우 중요하다. Mpro 억제제는 Mpro 구조 중에서 기질 결합 부위에 결합하여 효소의 작용을 저해함으로써 항바이러스 활성을 나타낸다.

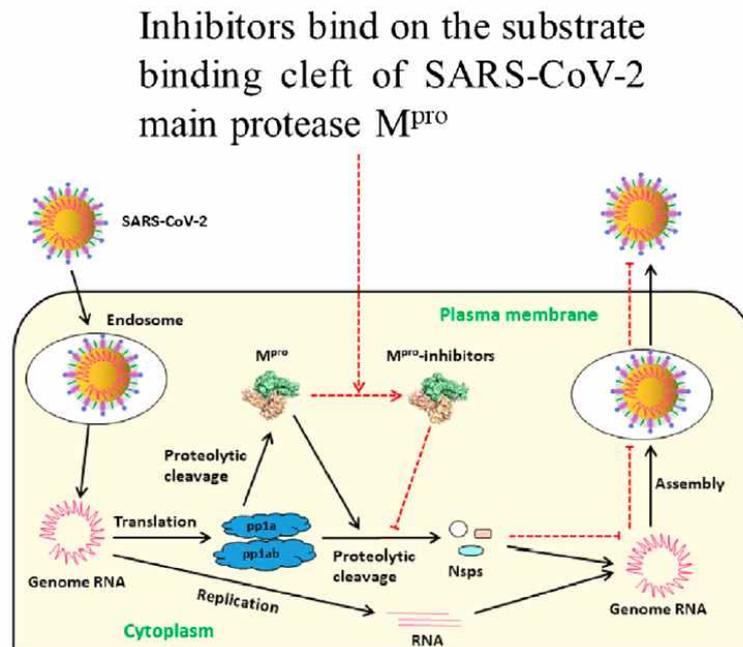


그림 9. Mpro 억제제의 작용 기전 (출처: Front Pharmacol. 2021 Feb 1;11:630500)

Mpro는 바이러스의 스파이크 단백질 변형에 따른 약제 저항성 획득 우려가 적고 활성 부위가 상대적으로 보존(conservation)되어 있어 유용한 타겟으로 연구되어 왔다. 1세대 Mpro 억제제인 PF-07304814, GC-376, CDI-45205는 경구 생체 이용률이 낮아서 주사나 흡입제로 개발되고 있으며 paxlovid에 해당하는 PF-07321332는 경구 투여 가능한 2세대 약물로 개발되었다.

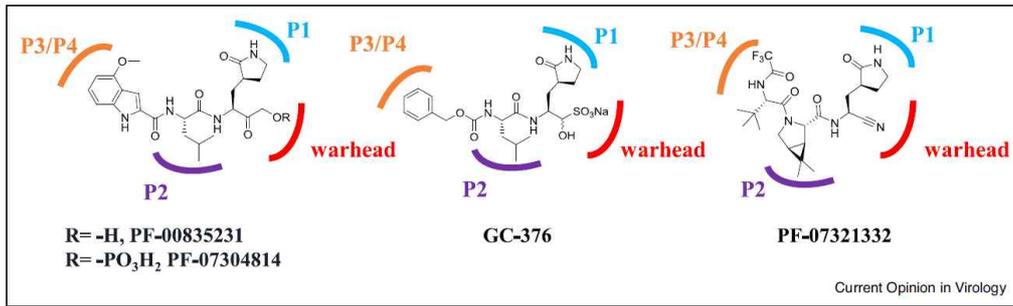


그림 10. Mpro 억제제의 구조 (출처: Curr Opin Virol. 2021 Aug;49:36-40)

PF-07321332는 SARS-CoV-2를 포함한 베타코로나바이러스 및 알파코로나바이러스 등 거의 모든 코로나바이러스의 Mpro를 억제하는 것으로 나타났다. 반면 포유동물의 시스테인 단백질분해효소(caspase 2, cathepsin B, cathepsin L), 세린 단백질분해효소(chymotrypsin, elastase, thrombin), 아스파틸 단백질분해효소(cathepsin D)의 활성은 저해하지 않는 것으로 보고되었다.

PF-07321332의 대사에 관여하는 주요 약물 대사 효소로 CYP3A4가 제시되었으며, 이는 강력한 CYP3A4 불활성화제인 ritonavir와 임상에서 병용함으로써 PF-07321332의 유효 농도를 증가시킬 수 있음을 알 수 있다. PF-07321332는 in vitro genetic study에서 돌연변이나 염색체의 구조적 이상을 유발하지 않았으며, 래트에서 in vivo 소핵실험(rat micronucleus assay) 결과 음성으로 나타났다.

팍스로비드의 임상 연구는 어떻게 진행되었나?

현재 paxlovid (PF-0721332+ritonavir)에 대한 1상 임상은 완료되었으며 2상 및 3상 연구는 진행 중에 있다. 화이자社 발표에 따르면 코로나19 고위험군 대상에서 paxlovid의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 2/3상 EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients) 임상이 2021년 7월 개시된 바 있다. 이 임상에서 긍정적인 결과가 도출되면서 데이터 모니터링 위원회(DMC)의 권고에 따라 2021년 11월 초 조기 종료 후 중간 분석을 실시하였으며 이 데이터를 근거로 허가 서류가 제출되었다.

EPIC-HR 임상에 2021년 9월 29일까지 등록된 1,219명의 데이터 세트를 대상으로 중간 분석이 이루어졌다. 대상자는 SARS-CoV-2 감염된 확진자로 코로나19로 인한 중증 위험성 증가와 관련된 하나 이상의 기저 의학 적 상태나 인자를 가진 경우이다. 임상 대상자는 1:1로 무작위 배정되어 paxlovid 또는 위약군을 매 12시간 마다 5일간 복용하였다.

11월 5일 화이자社에서 발표한 중간 분석 결과에 따르면, 증상 발현 3일 이내에 paxlovid를 투여한 환자에서 어떤 원인으로 인한 코로나19 관련 입원 및 사망(1차 평가변수)이 위약군 대비 89% 감소한 것으로 나타났다 ($p < 0.0001$). 즉, 무작위 배정 후 28일간 paxlovid 투여군의 0.8%가 입원한 반면(3/389, 입원 후 사망 없

음), 위약 투여군의 경우 7.0%에서 입원 또는 사망이 발생하였다(27/385, 입원 후 7명 사망).

이와 유사하게 증상 발현 5일 이내에 paxlovid를 투여한 경우에서도 코로나19 관련 입원 및 사망에서 유의한 감소가 나타났다. 무작위 배정 후 28일간 paxlovid 투여군의 1.0%가 입원하였으나(6/607, 입원 후 사망 없음), 위약군에서는 6.7% 환자가 입원하거나 사망하였다(41/612, 입원 후 10명 사망)($p < 0.0001$).

관련 발표에 따르면 EPIC-HR 임상에 대한 안전성 평가는 분석 시점에 가능한 1,881명의 대규모 코호트를 대상으로 진행되었다. 치료로 인한 이상 사례(treatment-emergent adverse event, TEAE)는 paxlovid 투여군(19%) 및 위약군(21%)에서 서로 유사했으며, 대부분은 경미하였다. 또한 paxlovid 투여군에서 위약군보다 중증 이상 사례가 더 적었으며(1.7% vs. 6.6%), 이상 사례로 인한 연구 중단율(2.1% vs. 4.1%)도 더 낮은 것으로 나타났다.

EPIC-HR 임상 외에도 표준 위험군 대상 코로나19 확진자를 대상으로 하는 2/3상 EPIC-SR (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients) 임상, 가정 구성원으로부터 SARS-CoV-2에 노출된 성인의 예방적 평가를 위한 2/3상 EPIC-PEP (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Post-Exposure Prophylaxis) 임상이 각각 2021년 8월, 9월부터 진행 중에 있다.

결론

현재 국내에 승인된 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질을 타겟으로 하는 단클론항체(regdanvimab)는 고위험군 경증에서 모든 중등증 환자를 대상으로 하며, 바이러스 복제를 저해하는 뉴클레오시드 유사체(remdesivir)는 특정 조건의 중증의 입원 환자를 대상으로 하고 있다. 이 약물들은 모두 주사제에 해당하므로, 효과적인 코로나19 치료를 위한 경구용 치료제 확보가 필요하다. 이에 정부에서는 최근 molnupiravir와 paxlovid의 선구매 계약을 체결하였으며, 내년 초 국내에 도입될 것으로 예상되고 있다.

이 두 신약은 큰 관심과 기대를 받고 있으나 아직 임상 결과가 저널에 게재되지 않았고 paxlovid는 아직 승인된 국가가 없는 관계로 입수 가능한 정보가 제한적인 상황이다. 현재 두 약물의 임상 중간분석 결과를 단순 비교하여 보면 paxlovid가 molnupiravir보다 입원 및 사망 감소 효과가 더 높은 것으로 보인다. 그러나 이 결과는 중간 분석에 의한 것이고 구체적인 임상 연구 디자인이나 평가 지표 등에서 차이가 있으므로 직접적인 단순 비교는 신중해야 한다고 제시되고 있다.

한편 일각에서는 molnupiravir의 임부 투여에 대한 잠재적 위험성이나 내성 발생 가능성 등 안전성에 대한 우려가 제기된 바 있다. Molnupiravir의 작용기전 상 숙주의 DNA에 돌연변이를 유발하거나 바이러스의 돌

연변이로 인해 백신이나 항바이러스제에 저항성을 갖는 변이체가 생성될 가능성이 있다는 것이다. 향후 이러한 우려점에 대해 확인할 수 있는 충분한 연구 결과와 진행 중인 임상시험의 최종 결과를 통해 추가적인 안전성, 유효성에 대한 정보를 얻을 수 있을 것이다. 또한 항바이러스제의 특성 상 직접 작용 항바이러스제와 다른 작용 기전을 갖는 항바이러스제의 병용 요법에 대한 연구도 추후 진행되어야 할 것이다.

구분	Molnupiravir (Lagevrio®)	Paxlovid	
업체	MSD (Merck)	Pfizer	
성분	Molnupiravir	PF-07321332 + Ritonavir	
제형	경질캡슐제	정제*	
계열	RdRp 저해제	Mpro (3CLpro) 저해제	
작용 기전	뉴클레오시드 유사체로 바이러스의 RNA-의존성 RNA 중합효소(RdRp)에 의해 RNA 복제 중 삽입되어, 유전체의 돌연변이를 축적시킴	필수적인 단백질분해효소인 Mpro (3CLpro) 억제제로 nsp 생성을 차단하여 바이러스 복제 및 비리온 성숙을 억제함	
용법·용량	800 mg(200 mgX4캡슐)을 1일 2회, 5일간 투여	PF-07321332 300 mg(150 mgX2정) 및 Ritonavir 100 mg(1정)을 1일 2회, 5일간 투여	
임상결과**	[MOVE-OUT 임상 중간분석]	[EPIC-HR 임상 중간분석]	
유효성	증상 발현 5일 이내 복용 시 제29일까지 입원 및 사망 약 50% 감소	증상 발현 3일 이내 복용 시 28일간 입원 및 사망 89% 감소 증상 발현 5일 이내 복용 시 28일간 입원 및 사망 85% 감소	
	안전성	• 위약군과 이상사례 발생을 유사	• 위약군과 이상사례 발생을 유사
승인 현황	국내	긴급 사용 승인 검토 중	사전 검토 중
	국외	영국 긴급 사용 승인 미국, 유럽, 일본 등 승인 신청	미국, 영국, 유럽, 뉴질랜드, 호주 등 승인 신청

* 임상시험 정보에서 참고한 약물의 제형임

** 임상시험 중간 분석 결과로 구체적인 임상 디자인이나 평가 지표 등에 차이가 있을 수 있어 단순 비교는 어려울 수 있음

이 약물들은 중증으로 악화된 이후에 복용하는 경우 약효가 감소될 수 있으므로, 비교적 감염 초기(예. 증상 발현 3~5일 이내)에 복용함으로써 코로나19로 인한 입원 및 사망 위험을 감소시킬 수 있을 것으로 기대되고 있다. 특히 코로나19 감염의 첫 징후가 발생한 고위험 환자군에 외래 처방을 통해 경구 복용하도록 하여 코로나19 환자 관리에 큰 도움을 줄 수 있을 것이다. 향후 이 두 약물의 임상 결과와 허가 승인 현황에 대해 업데이트될 것으로 예상되므로 관련 동향에 대한 지속적인 관심이 필요할 것이다.

참고자료

Antibiotics. 2021;10(11):1294

BMJ. 2021 Oct 4;375:n2422

BMJ. 2021 Oct 28;375:n2611

BMJ. 2021 Nov 4;375:n2663

BMJ. 2021 Nov 8;375:n2713

Clin Microbiol Rev. 2021 Jul 28;34(4):e0010921

Diabetes Metab Syndr. 2021 Oct 30;15(6):102329

Drugs Ther Perspect. 2021 Nov 5;1-2

Front Immunol. 2021 Feb 5;11:616595

J Infect Dis. 2021 Aug 2;224(3):415-419

J Korean Med Sci. 2021 Nov 1;36(42):e298

Science. 2021 Nov 2:eabl4784

Turk J Med Sci. 2021 Aug 15. doi: 10.3906/sag-2106-250

식품의약품안전처, 보도 참고 자료 (2021.11.17), '식약처, 해외 코로나19 경구용 치료제 2개 제품 검토 중'

ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/>

EMC (Lagevrio 200 mg hard capsule):<https://www.medicines.org.uk/emc/product/13044/smpc#gref>

MERCK NEWS: <https://www.merck.com/media/our-investigational-covid-19-antiviral/>

<https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-announce-japanese-government-to-purchase-1-6-million-courses-of-molnupiravir-an-investigational-oral-covid-19-antiviral-medicine-upon-authorization-or-approval/>

<https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderate/>

PFIZER NEWS: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-seeks-emergency-use-authorization-novel-covid-19>