

코로나 19 (COVID-19) 약물 치료에 관한 전문가 권고안
(version 1.2-1)

2020-3-13

대한감염학회
대한항균요법학회
대한소아감염학회

KQ1. 코로나 19(COVID-19) 환자에게 항바이러스제 투여가 권고되는가?

- 현재 코로나 19 에 대해 지지치료 이외에 확립된 항바이러스제 표준 치료방법은 없다.
- 제한된 자료를 바탕으로 담당 의료진의 판단에 따라 항바이러스제 투여를 시도할 수 있다.

KQ2. 어떤 환자에게 항바이러스제 투여를 고려하는가?

- 코로나 19 가 확진 된 환자에게 항바이러스제 투여를 고려할 수 있다.
- 코로나 19 가 확진 된 환자 중 폐렴이 동반되는 등 중등도 이상의 중증도를 보이거나 임상경과가 악화되어 가는 환자, 중증으로 진행할 위험이 높은 환자(고령자, 만성질환자, 면역저하자 등)에게 항바이러스제 투여를 보다 적극적으로 고려한다.

KQ3. 항바이러스제는 언제 투여하는 것이 가장 적절한가?

- 항바이러스제는 진단 후 초기 또는 가능한 이른 시점에 투여한다.
- 코로나 19 가 강력히 의심되나 확진 검사가 시행 중인 중증환자는 검사 결과 확인 전에 항바이러스제 투여를 시작할 수 있다.

KQ4. 항바이러스제는 노출 후 예방적 목적으로 사용할 수 있는가?

- 요양원이나 요양병원에 재원 중인 환자나 중증면역저하자 등의 고위험군이 코로나 19 에 노출되는 경우, 발병 시 중증으로 진행될 가능성이 높고 환자의 상태로 인해 발병 초기에 다른 질환과 감별이 어려울 가능성이 있어서, 노출 후 예방적 목적의 약물 투여를 시도하기도 한다. 그러나 치료 목적의 투여와 마찬가지로 이러한 항바이러스제 사용이 효과적인지에 대한 근거는 매우 부족하다. 따라서 이러한 목적의 항바이러스제 사용을 일반적으로 적용할 수는 없다. 노출 후 예방적 목적의 사용을 시도하더라도, 위험이 매우 높을 것으로 판단되는 제한적인 상황에 한정해야 하며, 이상반응 발생 위험이 낮은 약물을 선택해야 하고, 철저한 임상적 평가와 함께 시도되어야 한다.

KQ5. 어떤 항바이러스제 요법을 사용할 수 있는가?

[1] Lopinavir/ritonavir (Kaletra®, LPV/r) 400 mg/100 mg 을 단독으로 하루 2 회 투여할 수

있다. 소아의 경우 시럽제를 사용한다 (소아는 소아 용량/용법을 참조한다).

[2] Chloroquine 은 기존의 코로나바이러스의 생체 내/외 연구상 바이러스 복제를 억제 시켰다는 연구가 있고, 코로나 19 관련하여 생체 외 실험에서 바이러스 복제를 효과적으로 억제 시켰다는 연구가 보고된 바 있다. 국내에는 chloroquine 이 유통되지 않으므로, 대신 hydroxychloroquine 400 mg을 단독으로 하루 1회 투여할 수 있다. 최근 CID에 Epub으로 발표된 자료에서, HCQ이 CQ보다 항바이러스 효과가 훨씬 우수하며, 첫날 400mg bid로 투여 후 200mg bid로 4일간 투여(총 5일 투여)하는 용법이 제시되어 있다.

[3] LPV/r에 interferon을 병합해서 투여할 수 있다. 다만 type I interferon 의 경우 다양한 병의 시기 (질환의 초기 또는 후기)에 따라 기대하는 효과가 다를 수 있어서 여기에 대한 고려가 필요하다.

[4] Remdesivir 는 2020년 2월 현재 외국에서 코로나 19 감염 환자를 대상으로 임상 시험중인 약물로서 식품의약품안전처로부터 허가를 득한 후에 사용이 가능하다. (단, 임상 시험에서만 사용 가능하다.)

[5] Ribavirin 은 이상반응이 많은 약제로 일차적으로 권고되지 않는다. 다만 일차적인 사용이 권고된 약제들을 사용하기 어렵거나 효과가 없다고 판단되면 LPV/r 또는 interferon 과의 병합 요법을 고려해 볼 수 있다 (Ribavirin 단독 요법은 권고되지 않는다).

KQ6. 항바이러스제 투여기간은?

- 항바이러스제 투여기간은 7-10 일을 권장하지만 환자 상태에 따라 단축 또는 연장될 수 있다.

- 약제마다 투여기간이 다를 수 있으며, 최신 업데이트 되는 자료에 근거하여 변경할 수 있다.

KQ7. 항바이러스제 이외에 적용할 수 있는 약물적 치료방법이 있는가?

[1] Interferon

Type I 인터페론 단독 요법은 코로나 19 환자에 사용을 권고하지 않는다. 만약 type I 인터페론을 사용을 고려한다면, 병합요법으로 사용하는 것을 권고하며 병합요법 중에는 type I 인터페론과 Kaletra (lopinavir/ritonavir) 사용을 추천한다. 여러가지 종류의 type I 인터페론 중에는 IFN-β1b를 코로나 19 환자에서 가장 선호하는 요법으로 추천한다.

[2] Steroid

스테로이드 사용이 환자 치료에 도움이 된다는 정립된 연구는 없으며, 장기간 노출 시 여러 부작용과 연관이 있어 일상적 사용은 권고되지 않는다. 다만, 천식의 악화나 승압제가 필요한 중증 패혈성 쇼크 등 다른 상태가 동반된 경우 스테로이드 투여를 고려해 볼 수 있다.

[3] Intravenous immunoglobulin (IVIG)

코로나바이러스 감염 환자의 치료나 예후에 도움이 된다는 연구가 없어 코로나 19 치료에 통상적으로 권고하지 않으나 패혈증 일 경우에는 의사의 판단에 따라 투여를 고려해볼 수 있다.

[4] Neuraminidase inhibitor

코로나 19의 치료를 위해 인플루엔자 항바이러스제인 neuraminidase inhibitor 의 일상적인 사용은 권고하지 않는다. 인플루엔자 감염이 합병되었거나 합병된 것으로 강하게 의심되는 경우에는 항바이러스제를 사용할 수 있다.

[5] Antibiotics

코로나 19의 치료를 위해 항생제의 일상적인 사용은 권고하지 않는다. 그러나 세균성 감염이 동반되어 있거나 의심되는 경우 항생제를 사용할 수 있다. 항생제의 종류는 환자의 임상 증상과 상태에 따라 의료진이 선택한다.

KQ8. 회복기 혈장 치료가 권고되는가?

대규모 연구 결과가 필요하기는 하나 환자의 예후와 병의 경과에 도움을 줄 수 있어 치료 약제로 언급할 수 있겠다. 다만 병의 위중도와 혈장 채취 시기에 따라 항체의 양은 다를 수 있어 공여자의 선택이 중요하겠다.

[References]

1. Chan KS, Lai ST et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003 Dec;9(6):399-406
2. Tsang K et al. SARS: pharmacotherapy. *Respirology*. 2003 Nov;8 Suppl:S25-30.
3. Yastag B. Old drugs for a new bug: influenza, HIV drugs enlisted to fight SARS. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1695-6.
4. Dahl H, Linde A, Strannegård O. In vitro inhibition of SARS virus replication by human interferons. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(11-12):829-31.
5. Tan EL, Ooi EE, Lin CY, Tan HC, Ling AE, Lim B, Stanton LW. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerg Infect Dis*. 2004 Apr;10(4):581-6.
6. Chu CM et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59(3): 252–56.
7. Yamamoto N, Yang R, Yoshinaka Y, Amari S, Nakano T, Cinatl J, *et al*. HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;318:719-25
8. Cheng VC et al. Medical treatment of viral pneumonia including SARS in immunocompetent adult. *J Infect*. 2004 Nov;49(4):262-73.
9. Chau TN et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology*. 2004 Feb;39(2):302-10.
10. Chen XP et al. Consideration of highly active antiretroviral therapy in the prevention and treatment of severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004 Apr 1;38(7):1030-2. Epub 2004 Mar 15.
11. Fujii T et al. Current concepts in SARS treatment. *J Infect Chemother*. 2004 Feb;10(1):1-7.
12. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, Chan P, Wong KC, Leung CB, Cheng G. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005, 24(1):44-6.

13. Shigeta S, Yamase T. Current status of anti-SARS agents. *Antivir Chem Chemother*. 2005;16(1):23-31.
14. Lin C, Tsai F, Tsai C, Lai C, Wan L, Ho T, *et al*. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds. *Antiviral Res*. 2005;68:36-42
15. Savarino A. Expanding the frontiers of existing antiviral drugs: possible effects of HIV-1 protease inhibitors against SARS and avian influenza. *J Clin Virol*. 2005 Nov;34(3):170-8
16. Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Sep;24(9):583-91.
17. Stockman LJ *et al*. SARS: systematic review of treatment effects *PLoS Med*. 2006 Sep;3(9):e343.
18. De Clercq E. Potential antivirals and antiviral strategies against SARS coronavirus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4:291-302. doi: 10.1586/14787210.4.2.291.
19. Tai DY. Pharmacologic treatment of SARS: current knowledge and recommendations. *Ann Acad Med Singapore*. 2007 Jun;36(6):438-43.
20. Wong SS *et al*. The management of coronavirus infections with particular reference to SARS. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Sep;62(3):437-41.
21. Chan JF, Chan KH, Kao RY, To KK, Zheng BJ, Li CP, Li PT, Dai J, Mok FK, Chen H, Hayden FG, Yuen KY. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect*. 2013 Dec;67(6):606-16.
22. de Wilde AH, Raj VS, Oudshoorn D, Bestebroer TM, van Nieuwkoop S *et al*. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- α treatment. *J Gen Virol*. 2013 Aug;94(Pt 8):1749-60.
23. Hui DS *et al*. Severe acute respiratory syndrome vs. the Middle East respiratory syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2014 May;20(3):233-41.
24. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, Makki S, Rooney KD, Nguyen-Van-Tam JS, Beck CR. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology:

a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015, 211(1):80-90.

25. Chan JF, Yao Y, Yeung ML et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset.

J Infect Dis. 2015 Dec 15;212(12):1904-13.

26. Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V, Hayashi Y, Jung S. An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors: Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy. *J Med Chem*. 2016;59:6595-628.

27. Al-Bari MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspect* 2017; 5:e00293. doi: 10.1002/prp2.293. eCollection 2017 Feb.

28. Choe PG, Perera R, Park WB, Song KH, Bang JH, Kim ES, Kim HB, Ko LWR, Park SW, Kim NJ *et al*. MERS-CoV Antibody Responses 1 Year after Symptom Onset, South Korea, 2015.

Emerg Infect Dis 2017, 23(7):1079-84.

29. Dyaer M et al. Lopinavir; A Potent Drug against Coronavirus Infection: Insight from Molecular Docking Study. *Arch Clin Infect Dis*. 2017 October; 12(4):e13823.

30. Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19: 81.

31. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, 3rd, Sims AC, Feng JY, Cihlar T, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res* 2019;169:104541.

32. Niu J, Shen L, Huang B, Ye F, Zhao L, Wang H, et al. Non-invasive bioluminescence imaging of HCoV-OC43 infection and therapy in the central nervous system of live mice. *Antiviral Res* 2020; 173:104646.:10.1016/j.antiviral.2019.104646. Epub 2019 Nov 6.

33. Momattin H, Al-Ali AY, Al-Tawfiq JA. A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Travel Med Infect*

Dis. 2019 Jul - Aug;30:9-18

34. Sheahan T, Sims A, Leist S, Schäfer A, Won J, Brown A, *et al*. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11:222
35. 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 Res* 2020; 4:020-0282.
36. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, *et al*. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020.
37. 上海药物所和上海科技大学联合发现一批可能对新型肺炎有治疗作用的老药和中药. People's Republic of China: Chinese Academy of Sciences. 2020년 1월 25일.
38. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):473-475.
39. Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 5;43(0):E002.
40. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Feb 19
41. Yao X, Ye F, Zhang M. *et al*. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]

표 1. 2019-nCoV 감염의 치료 용량

Medication	Normal renal function (CrCl >50 ml/min)	Impaired renal function (CrCl 25-50 ml/min)	Hemodialysis or CrCl <20 ml/min
Lopinavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg po q12h	Same dose	Same dose
Hydroxychloroquine*	Hydroxychloroquine 400mg po 24hr	Data not available	Data not available
Interferon-β1b	0.25-mg/mL SC injection qEOD	Data not available	Data not available
Remdesivir	200 mg loading dose on day 1 is given, followed by 100 mg iv once-daily maintenance doses	Same dose	Same dose

*Hydroxychloroquine (HQN): 본 전문가 권고안에서는 Hydroxychloroquine 400mg po 24hr 투여를 권고하였으나 현재 중국에서 다양한 용량을 적용한 임상 연구가 진행중이므로 향후 이 결과에 따라 권고 내용이 달라질 수 있다. HQN과 관련하여 현재 진행 중인 것으로 알려진 연구의 용량/용법을 다음과 같다. (연구 시간 순 배열)

- (1) HQN 100mg PO q12hr vs. 200mg q12hr PO (ChiCTR2000029559, 2020.2.4-): Wuhan, (<http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48880>)
- (2) HQN 400mg PO q24hr for 5days (2020.2.8-): Shanghai, (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261517>)
- (3) HQN 200mg PO q12hr (기간 명시 안됨) (ChiCTR2000029740, 2020.2.11-): Beijing, (<http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49317>)

- (4) Day 1 to day 3: HQN 400mg PO q8hr, Day 4 to day 14: HQN 400mg PO q12hr, (Hydroxychloroquine treating novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a multicenter, randomized controlled trial. 2020.2.15-): Shanghai, (<http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49524>)
- (5) Day1: first dose: 600mg PO, second dose: 600mg PO after 6h, Day2~10:200mg PO q24hr. Treating course: 10 days (ChiCTR2000029899, 2020.2.16-): Beijing (<http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49536>)
- (6) HQN 200mg PO q12hr for 14 days (ChiCTR2000029992, 2020.2.18-): Xiamen, (<http://www.chictr.org.cn/historyversionpuben.aspx?regno=ChiCTR2000029992>)
- (7) HQN 400mg PO q12hr for 10 days for patients diagnosed as mild, moderate and severe cases of novel coronavirus pneumonia and without contraindications to chloroquine. (Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Feb 20;43(0))
- (8) HQN 200mg PO for 14 days (ChiCTR2000030054, 2020.2.22-) : Wuhan (<http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49869>)
- (9) Day 1 : HQN 400mg bid, D2-5 : HQN 200mg bid
(In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: ciaa237.)

[References]

(1) Lopinavir/ritonavir :

1. Chan KS, Lai ST et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. Hong Kong Med J. 2003 Dec;9(6):399-406
2. Momattin H, Al-Ali AY, Al-Tawfiq JA. A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). Travel Med Infect Dis. 2019 Jul - Aug;30:9-18
3. 上海药物所和上海科技大学联合发现一批可能对新型肺炎有治疗作用的老药和中药.
People's Republic of China: Chinese Academy of Sciences. 2020년 1월 25일.

(2) Hydroxychloroquine :

1. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of Pneumonia Caused by 2019- nCoV (HC-nCoV). (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664>)
2. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: ciaa237.

(3) Interferon- β 1b :

Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19: 81.

(4) Remdesivir :

Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT
(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664>)