



## 국산 1호 코로나19 치료제 렉키로나

저자 약학정보원 학술정보센터

### 머리말

식품의약품안전처(식약처)는 베클루리주(Veklury<sup>®</sup>, 성분명: 렘데시비르)에 이어 국내 두 번째 코로나바이러스 감염증-19(코로나19, coronavirus disease 2019, COVID-19) 치료제로 렉키로나주(Regkirona<sup>®</sup>)를 2021년 2월 5일에 조건부 허가 승인하였다.

3상 임상시험 결과 제출을 조건으로 허가된 렉키로나주는 레그단비맙(regdanvimab) 성분의 코로나19 중화 항체 치료제이다. 렉키로나주는 국내 제약사인 셀트리온(Celltrion)에서 개발하여 허가된 국산 1호 코로나19 신약으로서 의의를 가지며, 전 세계적으로는 규제 당국의 검증을 세 번째로 득한 코로나19 항체 치료제로 알려졌다.



그림 1. Regkirona<sup>®</sup> (자료: Celltrion 웹사이트)

현재 렉키로나주의 임상 3상이 진행 중에 있고 아직 임상 2상 결과에 대한 논문이 게재되지 않았으므로, 기발표된 비임상 시험 관련 문헌(Nat Commun, 2021)과 허가사항에 제시된 임상 결과와 중심으로 소개하고자 한다.

## 코로나바이러스감염증-19의 원인은 무엇이며 어떻게 전파되는가?

전 세계적으로 심각한 사회·경제적 영향을 미치고 있는 코로나19 팬데믹(pandemic)은 2019년 12월 중국의 우한(Wuhan) 지역에서 최초로 시작되어 거의 200개 국가에서 바이러스 감염과 사망을 유발하고 있다. 코로나19를 유발하는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스-2(severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2)은  $\beta$ -코로나바이러스( $\beta$ -coronavirus)에 속한다. 바이러스 표면에 스파이크 단백질(spike protein)을 가지고 있어서 현미경 상에서 왕관(corona) 모양의 외형을 나타내며, 인체의 안지오텐신 전환 효소 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 수용체와 결합에 사용된다. SARS-CoV-2는 단일 양성 가닥 RNA 바이러스(single-stranded positive-sense RNA virus)로 피막(envelope)에 싸여 있으며, 스파이크(Spike, S), 피막(Envelope, E) 단백질과 같은 당단백질이 함유되어 있다.

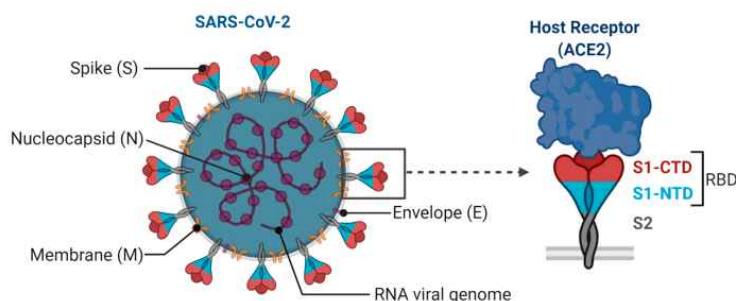


그림 2. SARS-CoV-2 바이러스의 구조와 ACE2와의 결합 (자료: Vaccines (Basel). 2020 Nov 3;8(4):649)

코로나19의 원인 바이러스인 SARS-CoV-2는 박쥐를 자연 숙주(nature reservoir)로 하며 아직 밝혀지지 않은 중간 숙주(intermediate host)를 통해 동물에서 사람으로 전파(zoonotic transmission)된 것으로 추정되고 있다. SARS-CoV-2는 사람 대 사람 전파를 통해 중국의 다른 지역을 넘어 전 세계에 전파되어 팬데믹이 선언된 후 현재까지도 계속 전파가 진행되고 있다.

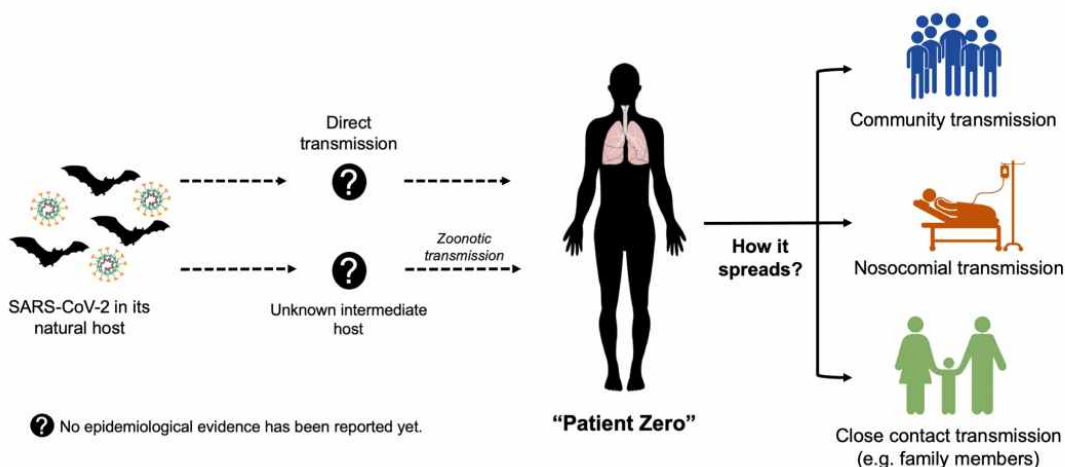


그림 3. SARS-CoV-2의 전파 경로 (자료: Rev Med Virol. 2020:e2168)

코로나19는 사람 사이에서 여러 전파 경로를 통해 다른 사람을 감염을 유발한다. 사람 대 사람 전파에서는 비말 전파(droplet transmission, > 5 μm)가 가장 빈번한 전파 경로로 알려졌으며, 그다음 전파 경로는 감염된 사람으로부터 비감염인으로 직접적인 접촉(direct contact)으로 제시되었다. 가정 내에서 특히 많이 일어나는 전파 경로로서 가족 구성원 간에 밀접 접촉(close interaction)이 해당된다. 접촉 매개체를 통한 전염성에 대해서는 연구 중에 있으나, 앞의 두 기전보다는 적게 관여하는 것으로 보고 있다. 공기(airborne) 및 대변-경구(fecal-oral) 사람 대 사람 전파는 이전에 보고된 적이 있었으나 현재에는 많이 관찰되지 않고 있다. 아래 그림에서 실선은 명확하게 확인된 전파 경로를 의미하며 굵기가 굵을수록 더 기여도가 높음을 의미한다. 점선은 아직 명확하게 확인되지 않았지만 가능성이 있는 전파 기전에 해당한다.

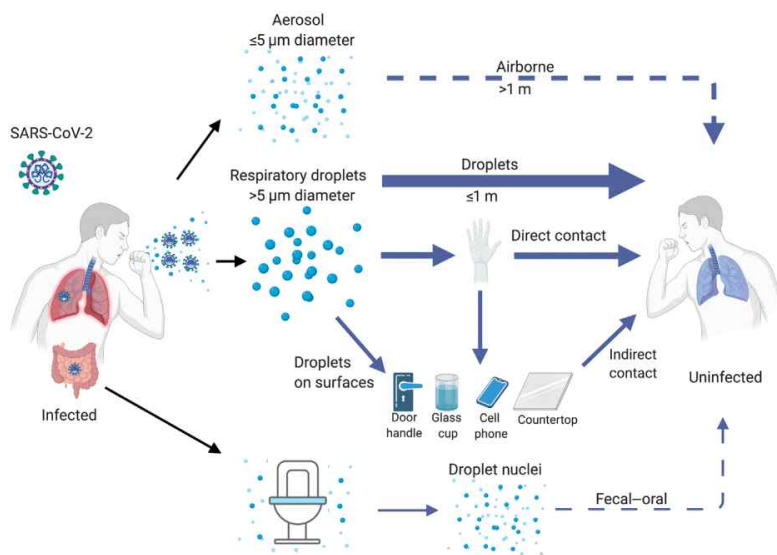


그림 4. SARS-CoV-2의 사람 대 사람 전파 기전 (자료: Trends Immunol. 2020 Dec;41(12):1100-1115)

## 코로나바이러스감염증-19의 증상과 경과는 어떠한가?

일반적인 감기를 유발하는 코로나바이러스(229E, NL63, OC43, HKU1)의 인체 감염은 주로 상부 호흡 기도에 영향을 준다. 그러나 SARS-CoV, MERS-CoV와 신종 코로나바이러스인 SARS-CoV-2는 주로 하부 호흡 기도에서 증식하여 폐렴 등을 유발하기 때문에 치명적일 수 있다. 이 바이러스는 하부 호흡 기도에 침범한 후 위장관, 심장, 신장, 간, 중추신경계 등에 영향을 미침으로써 다기관 손상을 유발할 수 있다.

SARS-CoV-2의 잠복기 중앙값(median incubation period)은 증상 발현 전 약 4~5일이며, 증상이 있는 환자의 97.5%에서는 11.5일 내에 증상이 발현된다. 병원 입원 시점에 환자는 전형적인 증상으로 열, 마른기침을 호소하며, 드물게는 호흡 곤란, 근육 및 관절의 통증, 두통·어지러움, 설사, 오심, 객혈 등을 보인다. 증상 발현 후 5~6일 이내에 SARS-CoV-2 바이러스량(viral load)이 최대치에 도달하며 중증 감염증의 경우 증상 발현 후 평균 8~9일 정도에 급성 호흡곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)으로 진행될 수 있다.

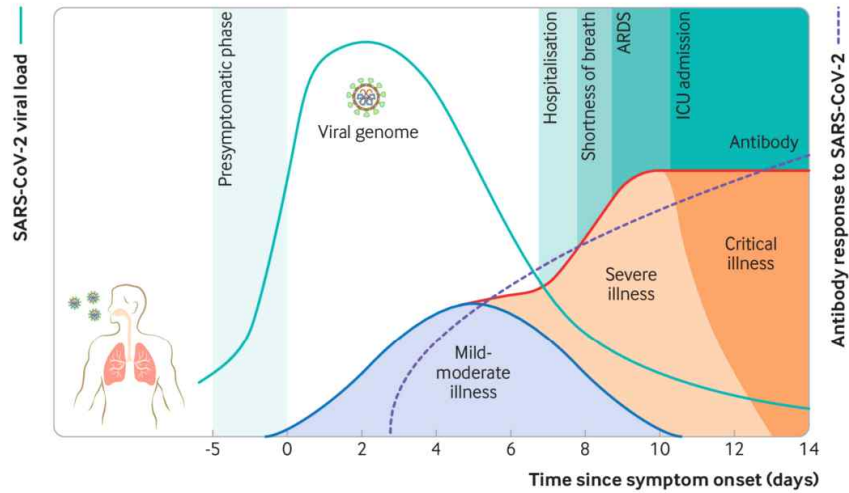


그림 5. 코로나바이러스감염증-19의 경과 (자료: BMJ. 2020 Oct 23;371:m386)

바이러스가 인체에 침입한 후에는 신속하게 증식하는데, 인체에서는 바이러스의 공격으로부터 세포를 보호하기 위해 면역계에서 작용하는 단백질인 사이토카인(cytokine)을 생성한다. 세포질의 선천 면역계와 엔도솜의 toll-like receptor (TLR)는 SARS-CoV-2 침입에 반응하여 제1형 및 제2형 인터페론(type I IFN, type II IFN)과 염증성 매개체를 생성하도록 한다. 과도한 염증성 사이토카인·케모카인(chemokine)은 내피세포의 손상과 혈관 이완을 통해 파괴성 조직 손상을 증폭시키고 면역 세포를 모집하도록 한다. 혈관 손상과 장벽 기능의 손상은 면역 세포를 축적시켜 염증 반응을 유발하여, 급속한 호흡 부전과 비가역적인 폐 손상을 유발한다. 전신성 염증 반응은 심장 등에도 손상을 유발할 수 있다.

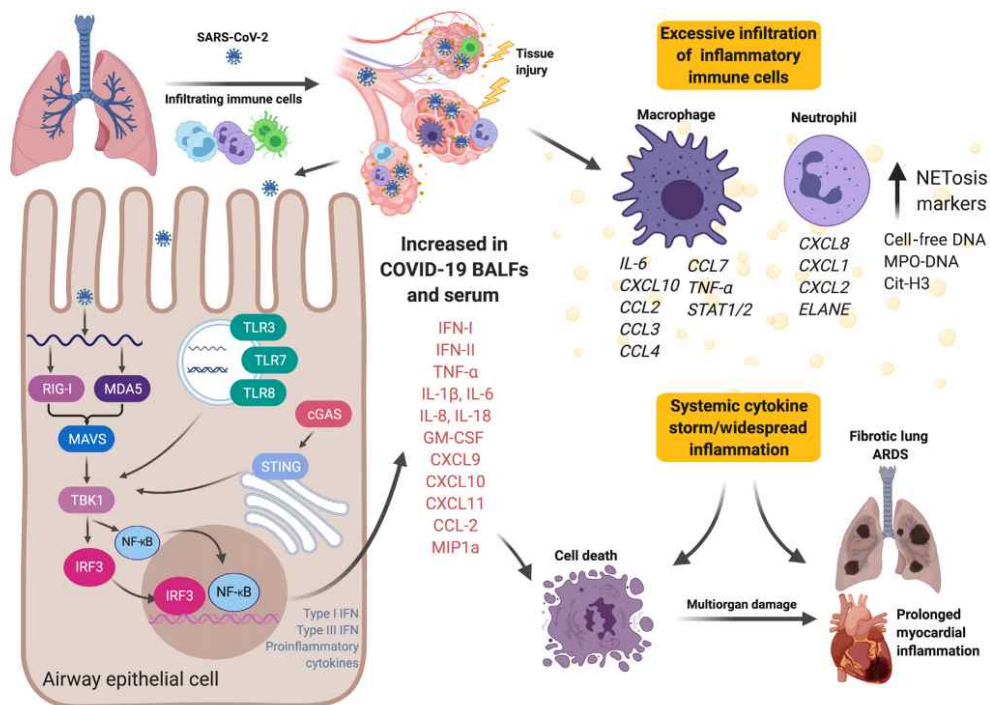


그림 6. 코로나바이러스감염증-19의 병태생리 (자료: Trends Immunol. 2020 Dec;41(12):1100-1115)

과도하게 생성된 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ 와 같은 염증성 사이토카인은 정상적인 세포와 조직에도 영향을 미치는데 이를 ‘사이토카인 폭풍(cytokine storm)’이라고 한다. 사이토카인 폭풍은 궁극적으로 급성 호흡곤란 증후군에 기여하며, 폐 조직을 손상시켜 인체에 산소 공급을 저해함으로써 다발성 장기 부전으로 사망에 이를 수 있다. 사이토카인은 주로 단핵구, 대식세포 등의 감염 초기 단계에 작용하는 선천 면역 세포에 의해 분비되지만 사이토카인 폭풍은 적응 면역 반응이 우세한 SARS-CoV-2 감염의 후기 단계에서 일어난다는 점에서 차이가 있다.

환자에서 코로나19의 중증도(severity)는 바이러스 감염뿐만 아니라 숙주의 반응에 의해서도 영향을 받는다. 중증 코로나19에서 보이는 급성 호흡곤란 증후군은 호흡 곤란과 낮은 혈중 산소 농도를 나타내며, 일부 환자에서 2차적인 세균 및 진균 감염이 발생하기도 한다. 바이러스 및 2차 감염으로 인한 면역 반응은 다량의 사이토카인을 유리하여 사이토카인 폭풍과 패혈증을 유발할 수 있다. 대한감염학회의 지침에 따르면 코로나19 감염증의 중증도는 National Institute of Health (NIH) 중증도 분류 체계에 따라 다음의 5단계로 분류될 수 있다.

표 1. 코로나19의 중증도 분류 체계 및 정의(NIH 중증도 분류 체계 참조)

구분	NIH 중증도 분류
1 무증상(asymptomatic)	코로나19 검사에 대해 양성 반응을 보이지만 일치하는 증상은 없음
2 경증(mild)	코로나19의 다양한 징후와 증상을 가지고 있으나 호흡 곤란, 기타 흉부 촬영 검사상 이상 소견이 없음
3 중등도(moderate)	임상적인 평가나 영상검사서 호흡기 질환 소견이면서 산소포화도 94% 이상
4 중증(severe)	산소포화도 94% 미만, (Pao2/Fio2) < 300 mmHg, 호흡 빈도 분당 30회 초과 또는 폐실질 침투 50% 초과
5 심각(critical)	호흡부전, 패혈성 쇼크 그리고/또는 다발성 기관 장애

(자료: 대한감염학회, 코로나바이러스 감염증-19 (COVID-19) 약물치료에 관한 대한감염학회 지침(요약본) V.2.0)

## SARS-CoV-2는 어떻게 인체 세포를 감염시키고 증식하는가?

코로나바이러스의 스파이크(S) 단백질은 호흡기 세포 표면의 수용체와 결합하여 숙주의 세포막과 바이러스의 융합을 매개하므로 항바이러스 항체의 중요한 타겟으로 여겨지고 있다. SARS-CoV-2의 스파이크 단백질의 구조는 S1과 S2 도메인으로 나뉜다. S1 도메인은 수용체 결합 도메인(RBD)을 함유하여 인체의 폐에서 주로 발견되는 호흡기 세포막 단백질인 ACE2와 결합하며, 바이러스의 부착과 진입에 사용된다. S2 도메인은 세포막에 결합하는 부위를 함유하며 바이러스 입자가 산성화된 엔도솜(endosome)에 진입한 후 숙주 세포막과 바이러스의 융합을 매개한다.

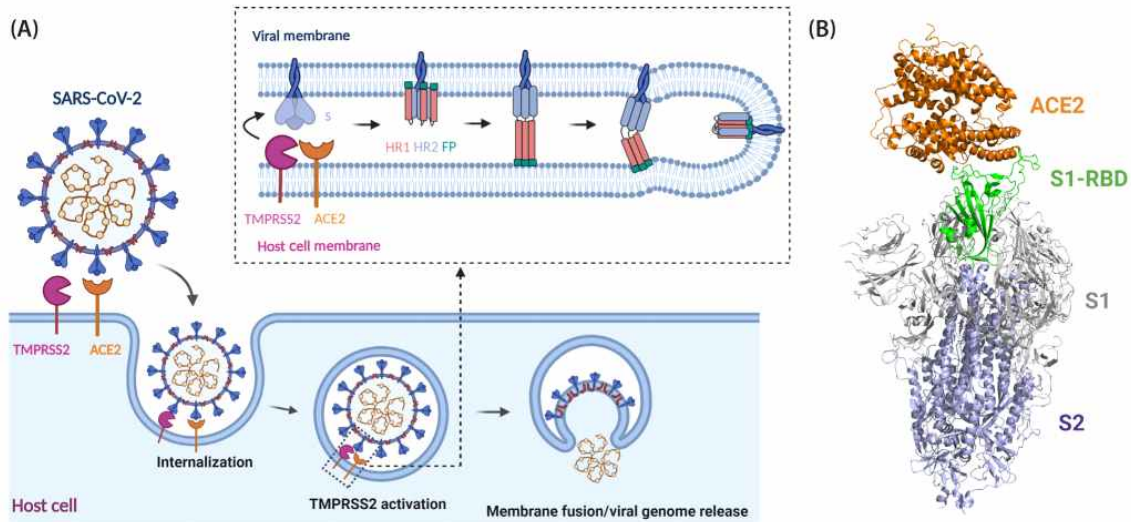


그림 7. 코로나19의 세포 침입 기전 (자료: Trends Pharmacol Sci. 2020 Nov;41(11):815-829)

코로나바이러스의 유전체에서는 변이가 빈번하게 발생하는데, 특히 스파이크 단백질의 변이는 바이러스의 감염력을 증가시킬 수 있다. 유럽과 미국 등에서 많이 전파되었던 D614G 돌연변이(614번째 아미노산이 D (Asp)에서 G (Gly)로 변경된 돌연변이)는 스파이크의 단백질을 변경시켜 바이러스의 세포 침입을 더 용이하게 하고 바이러스의 전파력을 증강시키는 것으로 제시되었다. 또한 이론적으로 스파이크 단백질에 변이가 발생하면 기존에 미변이형을 타겟으로 하여 개발되었던 항체 치료제가 결합하지 못하게 되어 무력화될 가능성이 있다.

스�파이크 단백질을 통해 세포로 침입한 바이러스는 단일 가닥 RNA 형태의 바이러스 유전체(viral genome)를 방출한다. 코로나바이러스의 유전체는 RNA-의존성 RNA 중합효소(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)에 의해 복제되어 더 많은 바이러스 유전체를 생성한다. 이후 사람의 유전자 번역 기구(translation machinery)를 사용하여 바이러스 유전체의 단백질 번역이 일어나고, 바이러스 단백 분해 효소에 의해 절단되어 기능을 가지는 단백질을 생성한다. 폐 조직에서 코로나바이러스의 증식이 진행되면서 염증과 폐렴이 유발되고 이로 인해 급성 호흡곤란 증후군이 유발될 수 있다.

## 코로나바이러스감염증-19의 치료제에는 어떤 것이 있는가?

국내에서 최초로 승인된 코로나19 치료제는 RNA 의존성 RNA 중합효소(RdRp) 억제제인 렘데시비르 성분의 베클루리주이다. 임상에서 렘데시비르와 더불어 스테로이드제, 사이토카인 억제제 등 다양한 약물 사용이 권고되고 있으며, 대한감염학회의 코로나19에 대한 약물치료 권고안은 다음과 같다.

표 2. COVID-19 약물치료에 관한 대한감염학회 지침

약제	권고문	근거 수준	권고 등급
Remdesivir	산소치료가 필요하지만 인공호흡기나 ECMO 치료까지 필요하지 않은 코로나19 환자에게 렘데시비르(remdesivir)를 사용할 수 있다.	중등도	B
	상기에 해당되지 않는 코로나19 환자들에게 렘데시비르의 투여에 대한 권고를 보류한다.	중등도	I
HCQ ± azithromycin	코로나19 환자에게 하이드록시클로로퀸(Hydroxychloroquine, HCQ) 단독 투여나 아지스로마이신(azithromycin, AZM)과의 병합 투여를 모두 권고하지 않는다.	높음	C
LPV/r	코로나19 환자에게 로피나비르/리토나비르(lopinavir/ritonavir, LPV/r)의 투여를 권고하지 않는다	높음	C
기타 항바이러스제	코로나19 환자에게 파비피라비르(favipiravir), 리바비린(ribavirin), 우미페노비르(umifenovir), 발록사비르(baloxavir marboxil) 등 기타 바이러스 억제 효과가 있다고 알려진 약제 투여는 임상시험 외에는 권고하지 않는다.	낮음	C
스테로이드	중증(severe) 또는 심각한(critical) 코로나19 환자에게 스테로이드(Steroid) 투여를 권고한다.	중등도	A
	임상적 고려사항: 스테로이드는 하루 덱사메타손 6 mg을 7~10일간 투여하며, 다른 스테로이드를 같은 역가로 대체 투여할 수 있다. (하이드로코티손 150~200 mg, 프레드니손 40 mg, 메틸프레드니솔론 32 mg)		
	중증이 아닌 코로나19 환자(non-severe)에 대해서는 스테로이드 투여를 권고하지 않는다.	중등도	C
IL-6 억제제	중증 코로나19 환자에게 인터루킨-6(Interleukin-6, IL-6) 억제제는 임상시험 범위 내에서 사용할 수 있다.	중등도	B
	경증 코로나19 환자에게 인터루킨-6 억제제 투여를 권고하지 않는다.	중등도	C
IL-1 억제제	코로나19 환자에게 인터루킨-1(Interleukin-1, IL-1) 억제제 투여에 대한 권고를 보류한다.	낮음	I
Interferon	코로나19 환자에게 인터페론(Interferon)은 임상시험 범위 내에서 사용할 수 있다.	낮음	B
회복기 혈장	코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료에 대한 권고를 보류한다.	낮음	I
Conventional IVIG	코로나19 환자에게 일반적인 정맥용 면역글로불린(conventional intravenous immunoglobulin, IVIG) 투여는 권고하지 않는다. 다만 합병증 치료에서 적응증이 될 때에는 면역글로불린 사용을 배제하지 말아야 한다.	낮음	C

(자료: 대한감염학회, 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19) 약물치료에 관한 대한감염학회 지침(요약본) V.2.0)

코로나19 치료제로서 SARS-CoV-2의 인체 침입과 증식을 막기 위한 다양한 약물 타겟이 개발되고 있으며, 일부 치료제와 백신은 허가되어 사용되고 있다. SARS-CoV-2의 ACE2 수용체 결합은 바이러스의 숙주 세포

진입에 필수적이므로, 이 결합을 억제하는 전략이 활용되고 있다. 또한 바이러스 복제와 번역에서 중요한 바이러스의 단백분해효소(main protease, papain-like protease)의 억제, 바이러스 유전체를 복제하는 RNA-의 존성 RNA 중합효소(RdRp)의 억제, 리보솜에 결합하여 숙주의 단백질 번역을 억제하고 유전자 발현을 막는 nsp1 단백질의 억제, 바이러스 복제와 병독성(virulence)을 매개하는 nsp9 단백질의 RNA 결합을 차단하는 전략, 비리온(virion) 합체에 관여하는 바이러스 단백질(M-protein, E-protein, N-protein) 등을 저해하고, 사이토카인 폭풍을 저해하는 전략 등이 연구되고 있다.

## 코로나바이러스감염증-19의 중화 항체 치료란 무엇인가?

앞서 기술한 코로나19 치료제 중 회복기 혈장(convalescent plasma)은 수동 면역 치료(passive immune therapy)에 해당한다. 회복기 혈장을 이용한 수동 면역은 감염으로부터 회복된 사람의 혈액에서 세포 부분을 제거한 혈장을 감염된 사람이나 감염 위험에 있는 사람에 수혈하는 과정이다. 이 혈장을 받은 사람에서는 감염원에 반응하여 효과적으로 항체가 발달될 수 있어 단기간에 면역(immunity)을 부여할 수 있다. 특히 중화 항체의 역가(titer, 체중 기준으로 조정된 용량)가 높은 회복기 혈장을 적절한 시점에 수혈하는 것이 효과적인 것으로 알려졌다.

회복기 혈장에는 바이러스를 중화하는 항체(neutralizing antibody)가 함유되어 있어 바이러스를 억제하여 임상 증상을 경감시키는 것으로 알려졌다. 그러나 회복기 혈장 치료는 확장성(scalability), 로트 간 변동성(lot-to-lot variation) 등에서 제한점을 가진다. 또한, 잠재적인 혈액 관련 병원성에 대한 스크리닝(예. 간염 바이러스, HIV, 기생충) 등도 필요하다. 따라서 회복기 혈장 치료의 대체 전략으로 항바이러스성 단일클론 항체(monoclonal antibody, mAb)가 사용될 수 있는데, SARS-CoV-2를 중화하는 항체 중 일부는 코로나19 환자의 회복기 혈장에서 분리되었다. 단일클론 항체는 대량화 과정을 거쳐 생산되며, 경우에 따라 두 가지 이상의 항체 콕테일(antibody cocktail) 요법이 치료에 사용되기도 한다.

일반적인 항체의 구조는 구분된 기능을 갖는 두 부위로 구성된다. Fab (fragment antibody binding)는 항원 결합 부위로 항원과 결합하며, Fc (fragment crystallizable) 도메인은 자연살해세포, 대식세포, 보체를 포함한 적응·선천 면역계와 상호작용에 관여한다. 중화항체의 Fab 부위는 바이러스의 스파이크 단백질에 결합함으로써 숙주 세포의 수용체(예. ACE2)와의 상호작용을 저해하거나 스파이크 단백질이 막 융합을 매개하는데 필요한 구조 변화를 억제함으로써 바이러스의 진입을 차단한다.

이러한 중화항체 치료와 관련하여 우려되고 있는 점은 일부 항체에서 ‘항체-의존적 면역 증강(antibody-dependent enhancement, ADE)’이 유발되어 면역 세포(단핵구, 대식세포, B 세포)의 바이러스 감염이 증가하거나 증상을 악화시킬 수 있다는 것이다. 코로나19 중화항체의 Fab 부위는 바이러스의 스파이



크 단백질에 결합하고 항체의 Fc 도메인은 Fc 수용체(FcR)에 결합함으로써 면역 세포로 바이러스의 진입을 촉진시킬 수 있기 때문이다. 따라서 항체-의존적 면역 증강을 피하기 위해 코로나바이러스 단백질에 대한 치료 항체 후보 선택 과정에서 항체-의존적 증강을 유발하는 항체를 제거하거나 Fc 도메인의 변형 등을 진행하기도 한다.

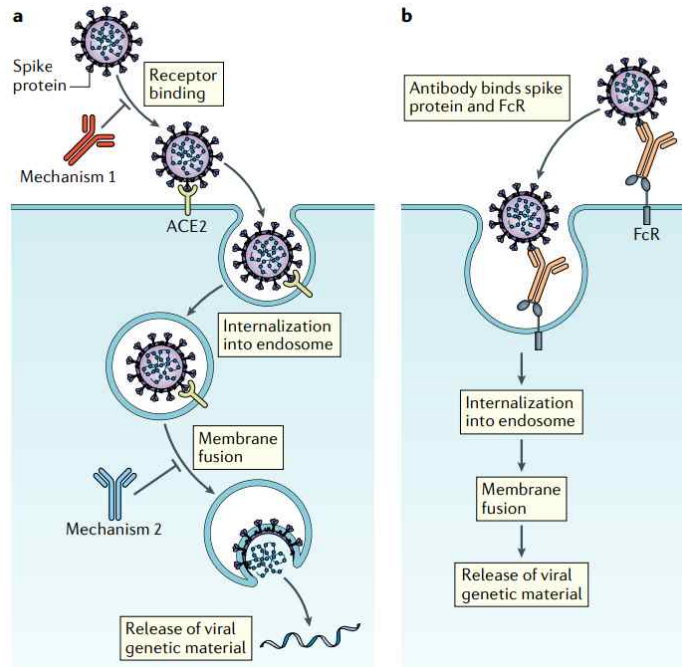


그림 8. 코로나바이러스의 항체 중화 및 항체-의존적 면역 증강 반응(ADE)  
(자료: Nat Rev Immunol. 2020 Jul;20(7):401-403)

## 렉키로나는 어떠한 약리 기전을 가지고 있는가?

렉키로나주(regdanvimab)는 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질을 표적으로 하는 인간 단클론 중화항체 치료제이다. 코로나19 완치자의 말초 혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)에서 구축한 항체 라이브러리를 통해 바이러스 스파이크의 수용체 결합 도메인(receptor binding domain, RBD)을 타겟으로 하는 단일 클론 항체를 스크리닝하여 선별하였다. 선별·채취 후 유전자를 대량 생산 가능한 숙주 세포에 삽입(재조합)하여 세포 배양 과정을 통해 대량 생산된다.

앞서 국내 허가된 베클루리주(remdesivir)는 세포 내에 감염된 코로나19 바이러스의 복제를 억제하여 작용하는 반면, 렉키로나주는 바이러스의 스파이크 단백질의 수용체 결합 부위(RBD)에 결합하여 ACE2 수용체와의 결합을 막아 바이러스의 감염을 막는다.

레그단비맵(CT-P59)의 비임상 시험에 관한 문헌(Nat Commun, 2021)에 따르면 레그단비맵은 SARS-CoV-2

의 스파이크 단백질의 수용체 결합 도메인(RBD)과 결합하여 ‘입체 구조적인 방해(steric hinderance)’를 통해 ACE2 수용체에 바이러스가 결합하지 못하게 하는 것으로 제시되었다.

X-선 결정학(X-ray crystallography)을 통해 결합된 형태인 CT-P59 Fab/SARS-CoV-2 RBD 복합체의 결정 구조를 규명한 결과, CT-P59는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 수용체 결합 도메인에서 수용체 결합 모티프(receptor binding motif, RBM)에 결합하는 것으로 밝혀졌다. CT-P59의 항원결정기(epitope)는 기존에 보고된 RBD를 타겟으로 하는 여타의 중화항체(REGN10933, P2B-2F6, CR3022 등)와는 다른 방향에서 결합하는 것으로 제시되었다.

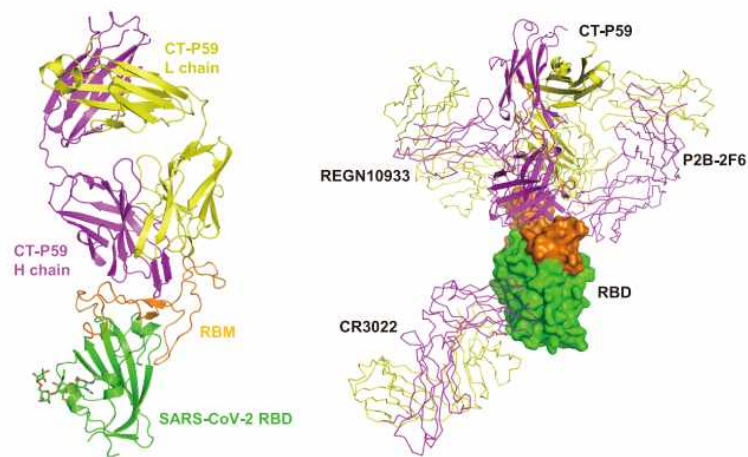


그림 9. SARS-CoV-2 RBD와 CT-P59 Fab 복합체의 구조 (자료: Nat Commun. 2021 Jan 12;12(1):288)

위와 같이 레그단비맵(CT-P59)이 SARS-CoV-2 바이러스의 스파이크 단백질과 결합함으로써, 실질적으로 바이러스에 대한 중화력을 가짐을 in vitro에서 평가하여 작용 기전을 확인하였다. VeroE6 세포에서 SARS-CoV-2 및 변이형 SARS-CoV-2 D614G에 대한 항체의 중화 활성(neutralization activity %)을 플라크감소중화시험법(plaque reduction neutralization test, PRNT)으로 평가한 결과, 레그단비맵은 바이러스 복제를 유의하게 낮추는 것으로 나타났다.

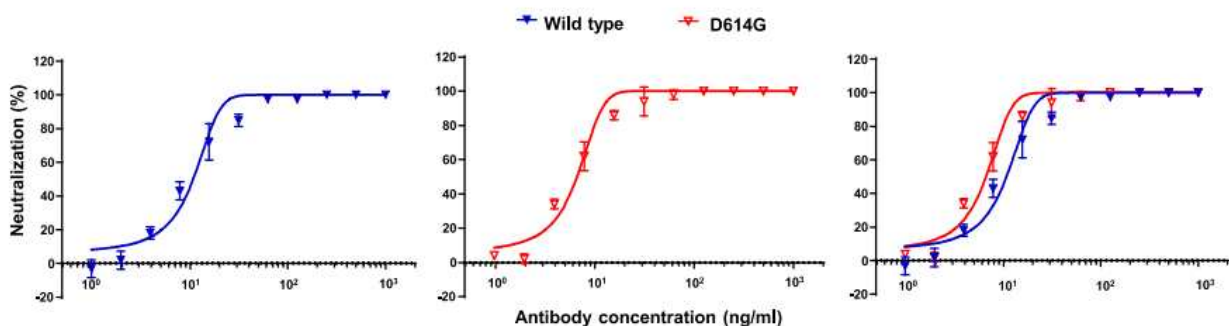


그림 10. 레그단비맵(CT-P59)의 항체 중화 활성 (자료: Nat Commun. 2021 Jan 12;12(1):288)

레그단비맵(CT-P59)이 중화항체로서 RBD-ACE2 간 결합을 저해하는지 확인하기 위해 생체층 간섭측정기(biolyer interferometry, BLI)로 경쟁적 결합 분석(competitive binding assay)을 시행한 결과, 레그단비맵이 RBD-ACE2의 결합을 저해함을 확인하였다. 레그단비맵은 SARS-CoV-2 돌연변이형에도 결합하여 ACE2와 변이형 RBD 간의 결합을 막는 것으로 제시되었다.

## 렉키로나는 어떻게 조건부 허가되었는가?

렉키로나는 2상과 3상을 동시에 승인받은 다국가 임상시험 중에서 2상을 완료하고 식약처에 허가 신청되었으며, 3상은 임상시험 계획에 따라 진행 중에 있다. 식약처는 안전성과 유효성을 검토하여 현재 진행 중인 3상 임상 결과를 허가 후 제출하는 것을 조건으로 렉키로나를 품목 허가하였다.

렉키로나주960mg은 바이알(vial)에 레그단비맵 960 mg(숙주: CHO-K1, 벡터: pCT621 및 pCT644)을 함유하며 18세 이상의 성인에서 40 mg/kg을 90분(±15분)간 정맥으로 단회 점적 주입한다. 적응증은 PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19가 확진된 성인 환자로 다음 기준에 모두 해당하는 고위험군 경증\*에서 중등증 환자의 임상 증상 개선에 승인되었다.

- ① 실내공기에서 산소포화도가 94%를 초과하는 자
- ② 보조적인 산소 공급이 필요하지 않은 자
- ③ 투여 전 7일 이내에 증상이 발현한 자

\* 고위험 경증: 60세 이상이거나 기저질환(심혈관계 질환, 만성호흡기계 질환, 당뇨병, 고혈압 중 하나 이상)을 가진 경증 환자

렉키로나의 임상 정보는 아직 제한적이기 때문에 이전에 보고되지 않은 예상하지 못한 중대한 이상반응이 발생할 수 있어 투여 환자에 대한 임상적, 실험실적 모니터링을 주의 깊게 실시해야 한다. 약제의 주입과 관련된 반응이나 아나필락시스(anaphylaxis)와 같은 과민반응이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 주의 깊게 모니터링하고, 이러한 증상이나 징후가 관찰될 경우에는 투여를 즉시 중단하고 적절한 처치를 실시한다.

## 렉키로나의 유효성은 어떠한가?

### ■ In vivo 효능

레그단비맵(CT-P59)의 비임상 연구에 대한 논문에서 in vivo 효능을 확인할 수 있다. 족제비(ferrets), 골든시리안 햄스터(golden Syrian hamster), 붉은털 원숭이(rhesus monkey)를 포함한 3종의 실험동물에서 SARS-CoV-2를 감염시킨 후 항바이러스 효능을 평가한 결과, CT-P59는 바이러스 역가(virus titer), 바이러스 복제 수(virus copy number) 등을 유의하게 감소시키는 것으로 제시되었다.

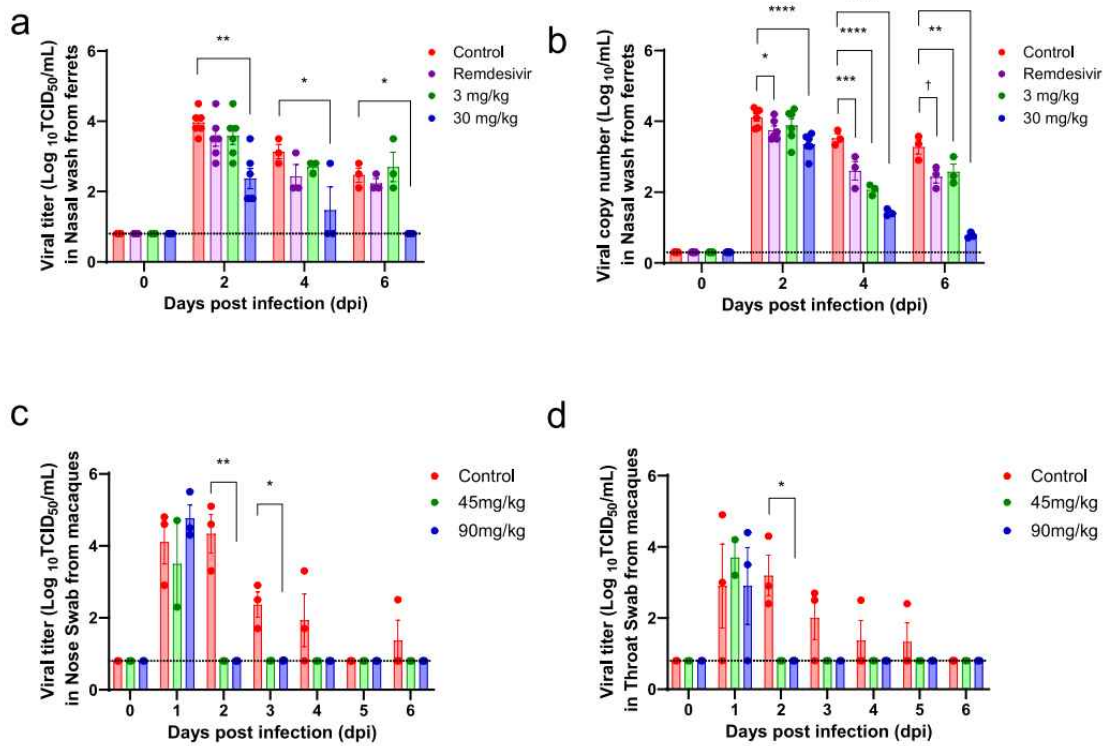


그림 11. 동물모델의 상기도에서 CT-P59의 in vivo 효능 (자료: Nat Commun. 2021 Jan 12;12(1):288)

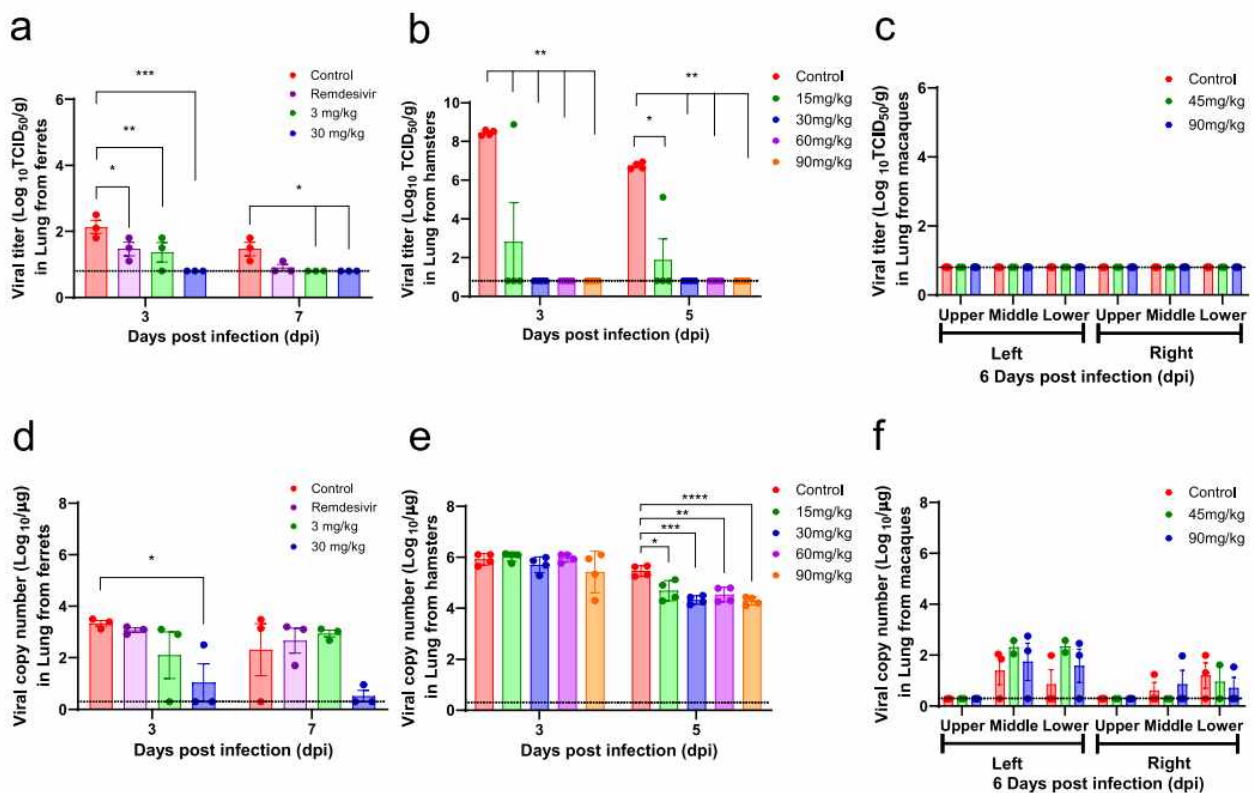


그림 12. 동물모델의 하기도에서 CT-P59의 in vivo 효능 (자료: Nat Commun. 2021 Jan 12;12(1):288)

추가적으로 중화항체에서 제기될 수 있는 잠재적인 부작용인 항체-의존적 면역 증강(ADE) 여부를 알아보기 위해 in vitro ADE 연구를 수행하였다. Fc-수용체를 함유하는 세포주(VeroE6, Raji, U937)에서 레그단비맵(CT-P59)에 의한 SARS-CoV-2 바이러스의 감염 증가가 관찰되지 않았다고 제시되었다.

### ■ 임상 효능

대규모 환자를 대상으로 하는 렉키로나의 3상 임상시험은 현재 진행 중에 있다. 임상 3상은 경증~중등증의 코로나19 환자 720명을 대상으로 산소치료가 필요하거나 입원하는 등의 증상이 악화되는 비율이 감소하는지 여부를 확인하는 것으로 계획되었다. 현재 완료된 임상 1상 및 2상의 경우, 아직 관련 논문이 발표되지 않아 현재 허가사항에 제시된 임상 정보를 중심으로 기술하였다. 추후 완료된 임상 결과에 대한 논문이 게재되거나 3상 임상 결과 발표에 따라 구체적인 임상 결과에 대한 확인이 가능할 것으로 보인다.

표 3. 레그단비맵의 국내 임상시험 승인 현황 및 진행 경과(국내 총 4건 진행\*)

단계	승인일자	대상 환자	진행 현황
1상	20.7.17	건강인(32명)	(8.8) 32명 완료 (국내 32명)
1상	20.8.25	경증 환자(18명)	(10.8) 18명 완료 (국내 9명, 영국 9명)
2/3상	20.9.17	경증-중등증 환자 (2상: 300명, 3상: 720명)	(11.24) 327명 완료 (국내 40명, 해외 287명)
3상	20.10.8	코로나19 감염 환자와 접촉한 대상자 (1,200명, 국내 700명)	-

\* 렉키로나주에 대한 임상 중에서 국내에서 승인된 임상시험에 해당함

(자료: 식약처 보도자료)

#### 1상 (CT-P59 1.1)

건강한 피험자를 32명을 대상으로 레그단비맵의 안전성 및 약동학을 전반적으로 평가하는 1상 임상시험이 진행되었다. 레그단비맵(CT-P59) 10, 20, 40, 80 mg/kg 또는 위약을 단회 투여하였으며 일차 평가변수는 시험 대상자의 제14일까지 레그단비맵의 안전성과 내약성으로 설정되었다. 시험 결과, 레그단비맵과 연관 있는 중대한 이상 사례나 주입 관련 반응은 나타나지 않았다.

#### 1상 (CT-P59 1.2)

경증 COVID-19 환자 18명을 대상으로 레그단비맵의 전반적인 안전성 및 유효성을 평가하는 1상 임상시험이 진행되었다. 레그단비맵(CT-P59) 20, 40, 80 mg/kg 또는 위약을 단회 정맥 투여하였으며, 일차 평가변수는 시험 대상자의 제14일까지 평가한 레그단비맵의 안전성과 내약성으로 설정되었다. 시험 결과, CT-P59 투여군에서 레그단비맵과 관련되는 중대한 이상 사례나 주입 관련 반응은 나타나지 않았다.

제7일까지 정량적 역전사 중합연쇄반응(reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction, 이

하 RT-qPCR)으로 분석한 바이러스 농도를 비교한 결과, 레그단비맵 투약 시 바이러스 농도의 전반적인 감소를 보였으며, 최대 바이러스 농도가 105 cp/mL 이상인 환자들의 바이러스 농도가 위약군 대비 레그단비맵 투약군에서 더욱 감소함을 확인하였다. 또한, 레그단비맵 투약군에서 제14일까지 질병이 악화되어 재입원하거나 타 항바이러스 치료가 필요한 환자는 없었으며, 모든 환자의 COVID-19 증상이 회복되었다.

### 2상1) (CT-P59 3.2 파트 1)

경증에서 중등증의 COVID-19 환자들을 대상으로 레그단비맵(CT-P59)의 전반적인 안전성과 유효성을 평가하는 임상 연구(CT-P59 3.2 파트 1)가 진행되었다. 이 임상은 327명의 환자들을 대상으로 무작위 배정하였고, 이 중 325명에 대해 CT-P59 40, 80 mg/kg 또는 동일한 용량의 위약을 90 분간 정맥 투여하였다. 이 중 유효성 분석은 RT-qPCR 검사로 코로나바이러스감염증-19 감염이 확인된 307명에 대해 평가하였다.

이 임상적 일차 평가변수는 제14일까지 임상적 회복에 걸린 시간과 제28일까지의 RT-qPCR 에 기반한 호흡기/비인두 검체의 결과가 음성으로 전환되기까지의 기간으로 설정하여, 레그단비맵의 잠재적인 유효성을 평가하였다.

레그단비맵 투여 후 제14일까지 임상적 회복을 보이기까지의 시간은 레그단비맵 40 mg/kg 투여군에서 5.34일 (95% CI 3.97, 6.78), 위약 투여군에서 8.78일 (95% CI 6.80, 11.50)로 나타났으며 시험군의 회복시간은 위약 투여군보다 통계적으로 더 짧은 것으로 나타났다( $p=0.0108$ ).

제28일까지 바이러스 음전에 걸리는 시간을 RT-qPCR로 평가한 결과 레그단비맵 40 mg/kg을 투여군에서 12.75일(95% CI 9.00, 12.87), 위약군에서 12.94일(95% CI 12.69, 13.89)이었으며 두 군 간의 통계적 유의성은 없었다( $p=0.0638$ ).

경증에서 중등증 전체 환자 중 입원이나 산소요법이 필요한 환자의 비율은 레그단비맵 투여군에서 4%, 위약 투여군에서 8.7%로 나타났다. 경증 환자 중에서는 입원이나 산소요법이 필요한 환자가 발생하지 않았으며, 이 임상에서 사망한 환자는 없었다.

## 렉키로나의 안전성은 어떠한가?

허가사항에 따르면 레그단비맵은 간장애, 신장애 환자에서 신중하게 투여해야 하며, 고령자의 경우 환자의 상태를 주의 깊게 모니터링하면서 사용해야 한다. 레그단비맵에 대한 소아를 대상으로 한 약동학, 안전성 및 유효성을 평가한 자료는 없으며, 소아에게 투여는 권장되지 않는다.

1) 렉키로나주는 2상과 3상을 동시에 승인받은 다국가 임상시험 중에 2상을 완료하고 식약처에 허가 신청되었으며, 3상은 임상시험 계획에 따라 진행 중에 있다.

레그단비맙 투여 중 또는 투여 후 과민성 및 아나필락시스 반응을 포함하는 주입 관련 반응이 나타날 수 있다. 이와 관련된 증상 및 징후로는 기관지 경련, 후두 자극, 인후 자극, 근긴장 저하, 실신, 실금, 현기증, 혈관성 두통, 전신 두드러기, 발진, 가려움증, 홍조, 입술 부종, 혀 부종, 구개수 부종, 혈관 부종, 복부 경련통, 오심, 구토, 저혈압, 고혈압, 빈맥, 서맥, 심계항진, 관절통, 근육통, 발열, 호흡곤란 등이 있다. 임상적으로 유의한 과민성의 증상 및 징후가 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중단하고 적절한 처치를 실시한다. 레그단비맙 사용 시 과민성을 보인 환자에게는 레그단비맙을 다시 투여해서는 안 된다.

레그단비맙에 대한 안전성 정보는 아직 제한적으로 허가사항에는 경증 및 중등증의 COVID-19 환자를 대상으로 한 임상시험(CT-P59 1.2, CT-P59 3.2 파트1)에 한하여 기술되었다.

### 1상 (CT-P59 1.2)

경증 COVID-19 환자 18명의 대상으로 레그단비맙 또는 위약을 투여한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 제14일까지 레그단비맙 투여군의 67%, 위약 투여군의 33%에서 이상사례가 관찰되었다. 이 중 레그단비맙과 관련된 것으로 보고된 이상사례는 없었으며 중대한 이상 사례, 임상시험 중지 및 사망으로 이어진 이상 사례는 나타나지 않았다.

총 4명의 환자들에게서 암 협회 이상 사례에 대한 공통 용어 분류(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, [NCI CTCAE]) 버전 5.0에 따라 3등급 이상의 임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상 사례(TEAE)가 발생하였으나(CT-P59 40 mg/kg 투여군 3명, 위약 투여군 1명) 레그단비맙과 관련된 이상 사례는 아닌 것으로 보고되었다.

가장 빈번하게 보고된 이상사례는 레그단비맙 투여군에서는 위장관 장애(2건[40%]), 위약 투여군에서는 임상검사(2건[40%], 각각 알라닌 아미노전이효소 증가, 혈중 크레아틴인산활성효소 증가)인 것으로 나타났다. 레그단비맙을 투여받은 환자들 중 과민성 및 아나필락시스 반응을 포함하는 주입 관련 반응은 나타나지 않았다.

### 2상 (CT-P59 3.2 파트 1)

경증 및 중등증 COVID-19 환자 325명을 대상으로 레그단비맙 또는 위약을 투여한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 레그단비맙 투여군의 27%(CT-P59 40 mg/kg 투여군 29.5%, CT-P59 80 mg/kg 투여군 24.5%), 위약 투여군의 31%에서 이상사례가 관찰되었다. 이 중 레그단비맙과 관련된 것으로 보고된 이상 사례는 레그단비맙 투여군의 5.6%(CT-P59 40 mg/kg 6.7%, CT-P59 80 mg/kg 4.5%)에게서 나타났다. 중대한 이상사례, 사망 및 임상시험 중지로 이어진 이상사례는 보고되지 않았다.

총 11명의 환자에서 CTCAE 버전 5.0에 따라 3등급 이상의 임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상사례

(TEAE)가 발생하였으며(CT-P59 40 mg/kg 투여군 4명, CT-P59 80 mg/kg 투여군 5명, 위약 투여군 2명), 이 중 CT-P59 40 mg/kg 투여군 1명(1.0%)의 환자에서 레그단비맵과 관련된 이상사례가 보고되었다.

가장 빈번하게 보고된 이상사례는 CT-P59 40 mg/kg 투여군에서는 고중성지방혈증 6명(5.7%), CT-P59 80 mg/kg 투여군에서는 백혈구감소증, 염증 마커 증가, 고칼륨혈증 각 3명(2.7%), 위약 투여군에서는 고혈당, 고중성지방혈증, 어지러움이 각 3명(2.7%)인 것으로 보고되었다.

레그단비맵을 투여받은 환자들 중 주입 관련 반응은 레그단비맵 투여군의 0.5%(CT-P59 40 mg/kg 투여군 1.0%, CT-P59 80 mg/kg 해당 없음), 위약 투여군의 1.8%에서 나타났다. 임상 검사실 검사 결과 4등급에 해당하는 사례가 위약 투여군에서 중성지방 증가, CPK 증가, 림프구 수 감소가 각 1명, CT-P59 80 mg/kg 투여군에서 호중구 수 감소 2명, 칼슘 감소 및 림프구 수 감소가 각 1명에서 보고되었다.

## 임부 및 수유부에서 렉키로나의 안전성은 어떠한가?

임신 중 레그단비맵의 노출에 대한 자료는 없으며, 레그단비맵이 인간 및 영장류에서 유즙을 통해 분비되는지, 유아에게 흡수되는지 여부에 대해 확인되지 않았다. 일반적으로 인간의 면역글로불린G(IgG)는 태반을 통과하는 것으로 알려져 있으나 레그단비맵의 임상 시험에서는 이와 관련된 데이터가 없다. IgG 단백질은 모유를 통해서 분비될 수 있으나 레그단비맵이 모유로 분비되는지, 모유를 통해 영아에게 경구로 노출될 경우 어떠한 영향이 있는지에 대해 아직 밝혀지지 않았다.

## 렉키로나의 약동학적 특성은 어떠한가?

### ■ 흡수

건강한 성인에게 레그단비맵 10, 20, 40, 80 mg/kg을 정맥 투여한 1상 임상시험(CT-P59 1.1) 결과, 레그단비맵의 최고혈중농도( $C_{max}$ ) 및 곡선하면적(AUC)은 약물의 용량에 비례하여 증가하였다. 평균 최고혈중농도( $C_{max}$ )값은 각각 233, 406, 1020, 1942  $\mu\text{g/mL}$ 로 나타났으며, 모든 용량에서 최고혈중농도 도달 시간( $T_{max}$ )의 중간값은 1.6~2.4시간으로 유사하였다.

경증 COVID-19 환자를 대상으로 한 임상시험(CT-P59 1.2)에서 레그단비맵 20, 40, 80 mg/kg까지의 용량을 단회 투여하여 약동학을 평가한 결과, 평균 최고혈중농도( $C_{max}$ )는 용량 비율보다 크게 증가하였다. 최고혈중농도 도달시간( $T_{max}$ )의 중간값은 모든 CT-P59 투여군에서 2.5시간으로 나타났다.



### ■ 분포

건강한 성인에게 이 약 10, 20, 40, 80 mg/kg을 단회 투여하였을 때(CT-P59 1.1), 투여군 별 소실기 부피 용적( $V_z$ ) 평균값은 9849, 8880, 10532, 12806 mL로 나타났다.

### ■ 소실

건강한 성인에게 이 약 10, 20, 40, 80 mg/kg을 단회 투여하였을 때(CT-P59 1.1), 90일 동안 확인된 모든 용량에서 말단 소실 반감기( $t_{1/2}$ )의 평균값은 약 16.6~22.0일이며, 평균 청소율은 약 15.0~18.5 mL/hr로 유사하였다.

### ■ 특정 집단에서의 약동학

#### 고령자

현재까지 확보된 고령자 대상의 약동학 결과는 아직 없다.

#### 소아

소아 집단을 대상으로 한 레그단비맙의 약동학 자료는 없으며, 레그단비맙은 소아 환자에게는 권장되지 않는다.

#### 간장애 및 신장애 환자

간장애 및 신장애 환자들을 대상으로 수행한 약동학 및 유효성 자료는 아직 없다.

## 렉키로나의 알려진 상호작용에는 어떤 것이 있는가?

렉키로나의 허가사항에 따르면 레그단비맙에 대한 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다. 레그단비맙의 대사 경로는 규명되지 않았으나 단클론항체로서 이화 반응 경로를 통해 작은 펩티드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상되었다.

레그단비맙은 신장을 통해 배출되거나 사이토크롬 P450 효소에 의해 대사되지 않는 것으로 제시되었다. 따라서 신장을 통해 배출되거나 사이토크롬 P450 효소의 기질, 유도체 또는 억제제인 병용 약물과의 상호작용 가능성이 낮은 것으로 제시되었다.

## 결론

현재 코로나19의 두 번째 신약인 렉키로나가 의료기관별로 공급되고 있으며, 개발사인 셀트리온에서는 해외 허가 절차를 진행과 더불어 글로벌 공급에도 대비하고 있는 것으로 보도되었다. 최근 셀트리온의 기자간담회(2021.2.18)에 따르면 렉키로나주의 3상 결과가 연내 도출될 것으로 예상하고 있으며, 코로나19 바이러스 변이와 관련하여 렉키로나와 후보 항체의 콕테일 요법에 대한 임상 계획도 제시되었다.

코로나19 치료제로 국내 최초 허가된 베클루리(렘데시비르)는 중증 환자에서 사용되는 반면 렉키로나는 고위험군 경증 및 중등증 환자의 치료에 사용 가능한 치료제이다. 또한, 바이러스 유전체의 복제를 억제하는 렘데시비르와 달리 렉키로나는 바이러스의 감염을 막는 항체 약물로 대상 환자군과 기전 상에서 차별점이 있다.

SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하는 중화항체로서 우려될 수 있는 항체-의존적 면역 증강(ADE) 반응과 관련하여, 렉키로나에 대한 비임상 문헌에서 *in vitro* 수준에서 ADE 영향이 없음을 제시한 바 있다. 또한 백신과 달리 단일클론 항체 치료제의 경우 타겟 결합 부위에 변이가 발생하면 단일클론 항체가 결합하지 못함으로써 치료 효과가 떨어질 수 있을 수 있다는 우려가 제기된 바 있다. 렉키로나의 비임상 문헌에서는 *in vitro*에서 변이형 바이러스(D614G)에 대해서도 중화 활성을 가지는 것으로 보고하였다. 이러한 점들에 대해서는 향후 렉키로나의 대규모 3상 임상과 SARS-CoV-2 변이종에 대한 임상 결과를 통해 임상 수준에서 확인 가능할 것으로 전망된다. 또한 렉키로나가 조건부 허가된 만큼 향후 발표될 3상 연구 결과를 통해 대규모 환자에서 유효성·안전성 정보를 얻을 수 있을 것으로 보인다.

코로나19 팬데믹의 종식을 위해 바이러스의 복제를 막거나 인체 내 진입을 막는 기전 이외에도 다양한 작용 기전을 가지는 신약 개발이 진행되고 있으며, 최근 식약처에서 코로나19 백신의 품목허가도 이루어졌다. 국산 1호 코로나19 신약인 렉키로나를 필두로 하여, 향후 경증에서 중등도 감염증에 효과적인 신약들이 임상에서 사용될 수 있기를 기대해본다.

## 참고자료

- 대한감염학회, 코로나바이러스 감염증-19 (COVID-19) 약물 치료에 관한 대한감염학회 지침(요약본)  
(V.2.0)
- 식품의약품안전처, 보도자료, 코로나19 치료제 ‘셀트리온 코로나19 치료제 허가·심사 착수(2020.12.29)
- BMJ. 2020 Oct 23;371:m386
- Chemical Physics Impact 2021;2:100011
- Nat Commun. 2021 Jan 12;12(1):288
- Nat Rev Immunol. 2020 Jul;20(7):401-403
- Nat Rev Immunol. 2020 Jun;20(6):363-374
- Rev Med Virol. 2020:e2168
- Trends Immunol. 2020 Dec;41(12):1100-1115
- Trends Pharmacol Sci. 2020 Nov;41(11):815-829
- Vaccines (Basel). 2020 Nov 3;8(4):649
- 셀트리온 웹사이트 (<https://www.celltrion.com/ko-kr/pr/newslist>)
- 약학정보원 (<http://www.health.kr/>)
- 의약품정보나라 (<https://nedrug.mfds.go.kr/index>)