

Special Issue

팍스로비드와 COVID-19

약학정보원 학술정보센터

개요

팍스로비드(Paxlovid™)는 국내에 최초로 도입된 경구용 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 치료제이다. 팍스로비드는 SARS-CoV-2의 복제에 필수적인 3CL 프로테아제를 저해하는 항바이러스제인 니르마트렐비르와 CYP3A에 의한 니르마트렐비르의 간 대사를 억제하는 리토나비르로 구성된다. 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증 코로나19 환자를 대상으로 한 팍스로비드의 2/3상 임상(EPIC-HR) 결과, 증상 발현 5일 이내에 투약하면 입원 및 사망 위험을 88% 낮추는 것으로 나타났다. 팍스로비드에 포함된 리토나비르는 CYP3A 등 약물 대사 효소에 영향을 미치므로 상호작용에 따른 다수의 병용금기가 존재하여 주의가 필요하다. 이 약의 약효가 입증된 경증·중등증 코로나19 환자에만 사용해야 하며, 증상 발현 5일 이내에 투약을 시작하고 12시간마다 5일간 복용을 완료하는 것이 중요하다. 앞으로 팍스로비드의 실제 임상 사용 경험에서 유효성·안전성 정보가 축적될 것으로 보이며, 향후 이와 관련하여 지속적인 관심을 기울이는 것이 필요할 것이다.

키워드

코로나바이러스감염증-19, 코로나19, 긴급사용승인, 팍스로비드, 니르마트렐비르, 리토나비르, 3CL 프로테아제, 메인 프로테아제, COVID-19, SARS-CoV-2, Paxlovid™, nirmatrelvir, PF-07321332, 3CL protease inhibitor, 3CL^{pro}, main protease, M^{pro}, ritonavir, protease inhibitor

팍스로비드란?

코로나바이러스감염증(COVID-19, 코로나19) 확진자 및 위중증 환자 수가 증가하고 오미크론 변이종

이 확산되는 상황에서 환자 스스로 복용 가능한 경구용 치료제의 필요성이 제기되어 왔다. 이에 따라 2021년 12월 27일, 식품의약품안전처에서는 팍스로비드(Paxlovid™)에 대한 긴급사용승인¹⁾을 발표하였다. 팍스로비드는 니르마트렐비르(nirmatrelvir, PF-07321332) 2정(150 mg/정)과, 리토나비르(ritonavir) 1정(100 mg/정)이 함께 포장된 제품이다.

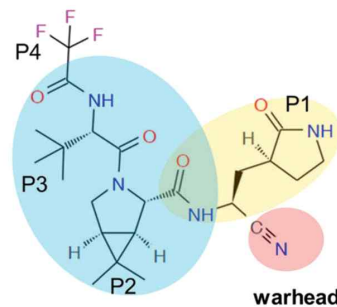


그림 1. 니르마트렐비르의 화학구조

(출처: Acta Pharmacol Sin. 2022 Jan 20. doi: 10.1038/s41401-021-00851-w)

화이자社에서는 2003년 사스(SARS, 중증급성호흡기증후군)를 유발하는 코로나바이러스의 단백분해효소(프로테아제, protease)를 저해하기 위해 개발했던 후보 약물을 근간으로 하여, 코로나19 경구용 치료제인 니르마트렐비르를 개발하였다. 니르마트렐비르는 SARS-CoV-2에서 주요한 단백분해 작용을 하여 메인 프로테아제(main protease, M^{pro})라고도 불리는 3CL 프로테아제(3C-like protease, 3CL^{pro}, nsp5)의 활성을 억제하는 펩티도미메틱 저해제이다. HIV-1 단백분해효소 억제제인 리토나비르는 SARS-CoV-2 3CL 프로테아제에 활성을 나타내는 것이 아니라, CYP3A 저해제로서 CYP3A에 의한 니르마트렐비르의 간 대사를 억제하여 혈중 농도를 증가시킨다.

1. 작용 기전

SARS-CoV-2의 RNA 유전체는 2종의 다단백질(polyprotein)인 pp1a, pp1ab와 4종의 구조 단백질(S, E, M, N)을 암호화한다. SARS-CoV-2는 숙주세포로 침입한 후 숙주의 리보솜을 이용하여 pp1a, pp1ab를 합성하고, 이는 단백분해효소인 파파인 유사 프로테아제(papain-like protease, PL^{pro})와 3CL 프로테아제(3CL^{pro})에 의해 절단된다. 두 효소 중에서 3CL 프로테아제가 대부분의 다단백질을 절단하는데, 11개 부위에서 절단이 일어나 바이러스 복제에 필수적인 더 짧은 비구조 단백질을 생산한다. 반면 구조 단백질은 하위 유전체 번역(sub-genome translation) 과정을 통해 합성된다.

1) 긴급사용승인은 공중보건 위기 상황에 대처하기 위해 필요한 경우 국내 허가받지 않은 의약품에 대한 사용을 허가하는 제도이다.

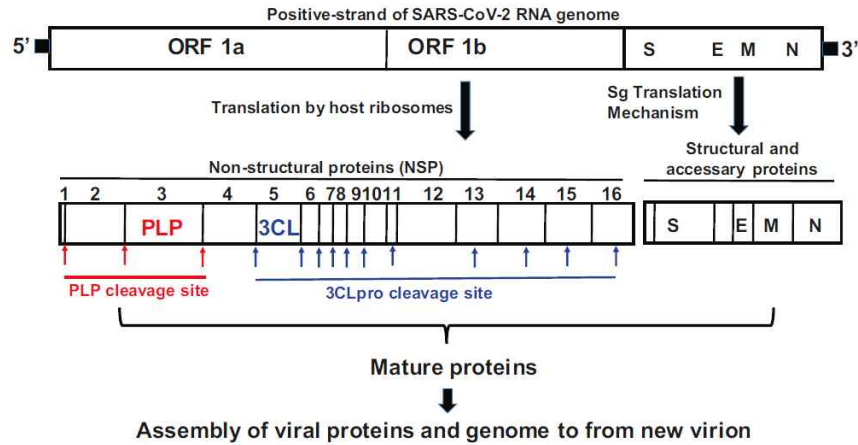


그림 2. SARS-CoV-2 유전체 및 단백질분해효소 절단 부위 (출처: Commun Biol. 2021 Jan 20;4(1):93)

일반적으로 바이러스의 단백질분해효소는 HIV, HCV 등의 소분자 경구 약물 개발에서 유용한 타겟이 되어 왔다. SARS-CoV-2의 3CL 프로테아제도 마찬가지로 바이러스의 복제에서 핵심적인 작용을 하며, 작용기전 상 스파이크 단백질의 돌연변이로 인한 저항성 획득 우려가 거의 없어 유망한 약물 타겟으로 연구되었다.

팍스로비드의 니르마트렐비르는 바이러스의 RNA 복제 이전에 일어나는 단백질 분해(proteolysis) 단계에서 주요 단백질분해효소인 3CL 프로테아제와 결합하여 활성을 차단한다. 이를 통해 바이러스의 복제에 필요한 비구조 단백질의 생성을 막아 바이러스의 증식을 억제한다.

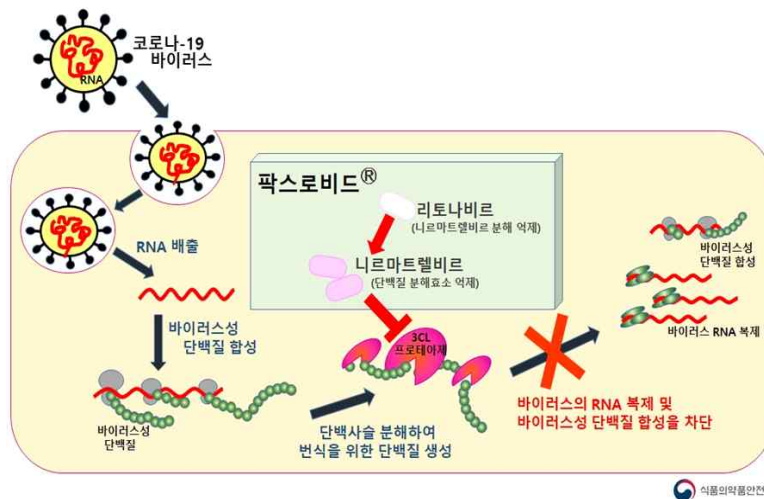


그림 3. 팍스로비드의 작용기전 모식도 (출처: 식품의약품안전처. 2021.12.27. 보도자료)

시험관 실험에서 니르마트렐비르는 재조합 SARS-CoV-2 3CL 프로테아제의 활성을 저해하였으며,

X-ray 결정학 연구에서 3CL 프로테아제의 활성 부위에 직접적으로 결합하는 것으로 확인되었다.

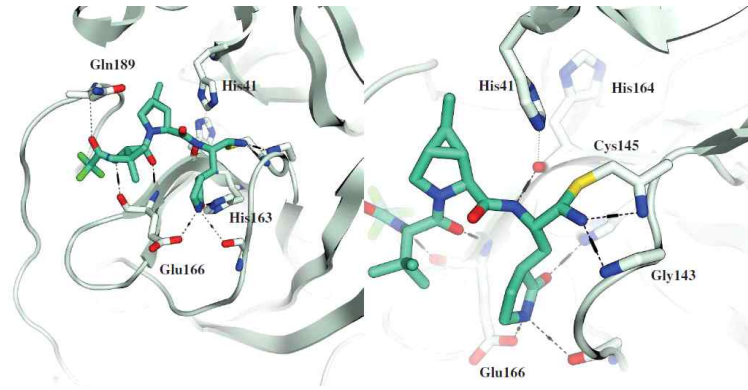


그림 4. 니르마트렐비르와 SARS-CoV-2 3CL^{pro}의 결합 모식도
(출처: Science. 2021 Dec 24;374(6575):1586-1593)

2. 약동학적 특성

팍스로비드에는 니르마트렐비르의 전신 농도를 증가시키고 반감기를 연장하기 위한 약동학적 증강제로서 리토나비르를 함께 포함한다. 건강한 대상자에서 니르마트렐비르/리토나비르의 경구 투여 시, 전신 노출의 증가는 단회 투여로 최대 750 mg 및 다회 투여로 1일 2회 최대 500 mg까지 용량 비례 보다 적은 것으로 나타났다. 10일 동안 1일 2회 투여한 경우, 약 2배 축적으로 2일차에 항정 상태에 도달하였다. 니르마트렐비르/리토나비르의 약동학적 특성은 다음과 같다.

표 1. 건강한 대상자에서 니르마트렐비르 및 리토나비르의 약동학적 특성 (출처: 의약품안전나라)

	니르마트렐비르 (리토나비르와 함께 투여 시)	리토나비르
흡수		
T _{max} (h), 중앙값	3.00 ^a	3.98 ^a
분포		
% 사람 혈장 단백질 결합	69%	98-99%
혈액-혈장비	0.60	0.14 ^c
V _z /F (L), 평균	104.7 ^b	112.4 ^b
제거		
주요 제거 경로	신 제거 ^d	간 대사
반감기(t _{1/2}) (hr), 평균	6.05 ^a	6.15 ^a
경구 청소율 (CL/F), 평균	8.99 ^b	13.92 ^b
대사		
대사 경로	최소 ^d	주요 CYP3A4, 경미 CYP2D6

분비		
% 분변 내 약물 관련 물질	49.6% ^e	86.4% ^f
% 소변 내 약물 관련 물질	35.3% ^e	11.3% ^f

- a. 건강한 대상자에서 100 mg 리토나비르정과 함께 300 mg 니르마트렐비르(2정 x 150 mg)를 단회 투여한 후의 자료
- b. 300 mg 니르마트렐비르(경구 현탁액제) 및 100 mg 리토나비르(정)를 3일간 1일 2회 병용투여
- c. 적혈구 대 혈장 비율
- d. 니르마트렐비르는 CYP3A4 기질이지만 리토나비르와 병용투여하면 대사 제거율이 최소화 됨
- e. -12시간, 0시간, 12시간 및 24시간에 100 mg 리토나비르로 증강한 300 mg 경구 현탁액 처리 후 ¹⁹F-NMR 분석으로 확인
- f. 리토나비르 경구용액 600 mg 처리 후 ¹⁴C 분석으로 결정

팍스로비드의 유효성

1. 경증·중등증 고위험 코로나19 환자에서의 유효성

팍스로비드는 경증에서 중등증의 고위험 비입원 환자 2,246명 대상으로 한 2/3상 임상시험(EPIC-HR) 결과를 근거로 하여 긴급 사용이 승인되었다. 이 임상은 SARS-CoV-2 감염이 확진되었으며 입원하지 않은 유증상 성인 대상자를 대상으로 한 무작위, 이중맹검, 위약 대조 임상이다.

EPIC-HR 임상에서는 시험약 투약 시작 이전 5일 이내에 코로나19 증상이 발현된 환자를 대상으로 포함하였다. 대상자는 위약군(1,046명)과 팍스로비드 투여군(1,039명)으로 무작위 배정하여 5일 동안 매 12시간마다 니르마트렐비르 300 mg/리토나비르 100 mg 또는 위약을 경구 투약했다. 임상 결과는 다음의 분석군을 대상으로 분석을 수행하였다.

mITT 분석군	베이스라인에서 코로나19 치료 mAb 치료를 받지 않았거나 받을 것으로 예상되는 ≤3일의 증상 발병을 가진 모든 치료 대상자
mITT1 분석군	베이스라인에서 코로나19 치료 mAb 치료를 받지 않았거나 받을 것으로 예상되는 ≤5일의 증상 발병을 가진 모든 치료 대상자
mITT2 분석군	증상 발병 ≤5일의 모든 치료 대상자

2. mITT1 분석군

mITT1 분석군(베이스라인에서 코로나19 단일클론항체 치료를 받지 않았으며, 코로나19 감염으로 입원하지 않고 증상 발병 후 5일 이내에 이 약을 투여한 성인)에 대한 유효성 분석 결과, 28일 차까지 코로나19 관련 입원 또는 모든 원인의 사망은 팍스로비드 투여군(8명)에서 위약군(66명) 대비 88%(95%

CI: 75%, 94%)의 상대적 위험 감소가 나타났다. 팩스로비드 투여군에서는 사망자가 없었으나 위약군에서는 12명이 사망하였다.

표 2. 베이스라인에서 코로나19 단일클론항체 치료를 받지 않았으며, 코로나19 감염으로 입원하지 않고 증상 발병 후 5일 이내에 이 약을 투여한 성인의 효능 결과(miTT1 분석군) (출처: 의약품안전나라)

	팍스로비드 (N=1,039)	위약 (N=1,046)
28일 차까지 코로나19 관련 입원 또는 모든 원인의 사망		
n (%)	8 (0.8%)	66 (6.3%)
위약 대비 감소 ^a [95% CI], %	-5.62 (-7.21, -4.03)	
28일 차까지 모든 원인의 사망, %	0	12 (1.1%)

a 1차 효능 측정은 miTT 모집단에서 대상자 780명에 대해 계획된 중간 분석을 기반으로 한다. 추정 위험 감소율은 95% CI(-9.0%, -3.6%) 및 양측 p-값 <0.0001에서 -6.3%였다. 제28일까지 입원 또는 사망한 참가자의 추정 누적 비율은 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 각 치료군에 대해 계산했으며, 여기서 제28일까지의 입원 및 사망 상태가 아닌 대상자는 시험 중단 시점에 제외했다.

이처럼 고위험 경증 및 중등도 코로나19 환자에서 증상 발현 5일 이내에 팩스로비드 투여 시 입원 또는 사망 환자 비율이 위약군 대비 88% 감소한 것으로 확인되었다. 대상자 하위 집단에서도 유사한 경향이 관찰되었는데, 특히 고령의 환자군(60세 초과)에서 위약군(29/225명) 대비 팩스로비드군(1/194명)의 입원 및 사망 위험이 큰 폭으로 감소하였다.

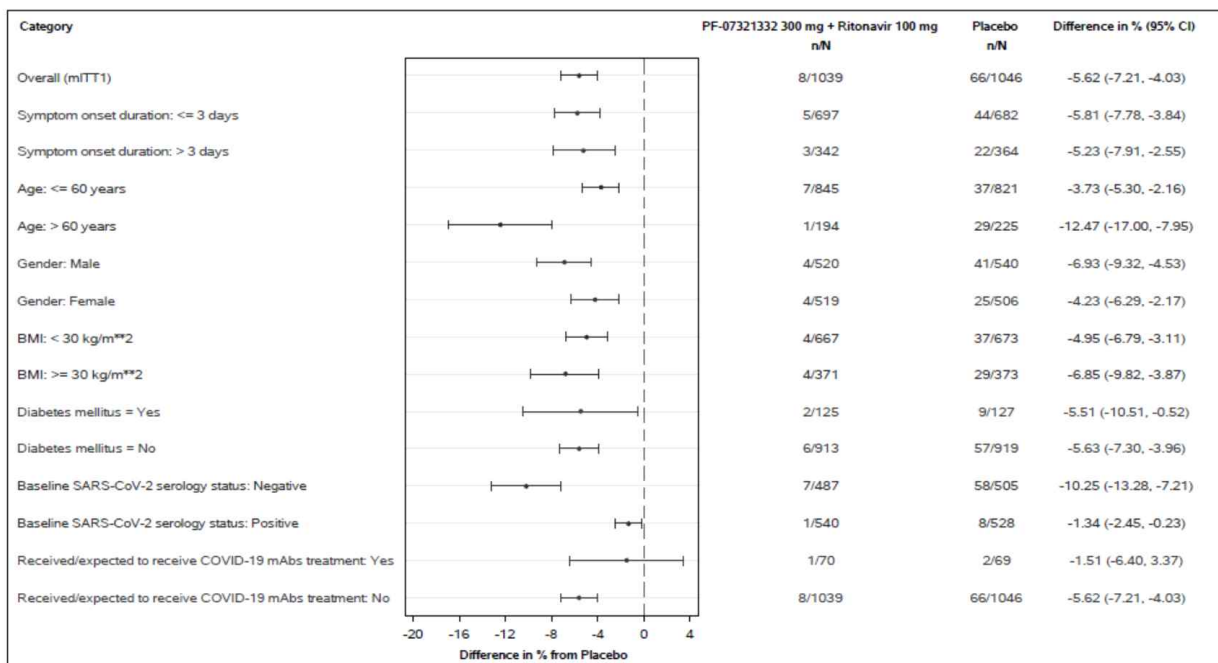


그림 5. 팩스로비드 임상(EPIC-HR) miTT1 분석군 결과에 대한 하위 집단 분석 (출처: 의약품안전나라)

3. mITT 및 mITT2 분석군

mITT 및 mITT2 분석군에서도 일관된 결과가 나타났다. mITT 분석 모집단에는 총 1,379명의 대상자가 포함되었으며, 사례 발생률은 팩스로비드 투여군은 5/697(0.72%), 위약군은 44/682(6.45%)였다. 두 치료군에 걸쳐 있는 1차 SARS-CoV-2 변이체는 21J, 21A 및 21I 계통군을 포함하여 델타형(98%)이 대부분에 해당하였다.

한편 이 임상시험에서는 일부 대상자의 비인두 검체에서 SARS-CoV-2 바이러스 배출량을 분석하였다. 위약 대비 팩스로비드 투약 시에는 5일차까지 비인두 검체에서 바이러스 RNA 수준이 약 0.9 log₁₀ copy/mL 더 많이 감소하였으며 mITT, mITT1, mITT2 분석집단에서 유사한 결과가 나타났다.

4. 오미크론 변이종에 대한 유효성

2019년 말 SARS-CoV-2 바이러스가 출현한 이후, 지속적으로 RNA 유전체의 돌연변이가 발생하여 새로운 변이종이 출현하고 있다. 이는 내인적으로 오류가 쉽게 발생하는 바이러스 중합효소(polymerase)의 작용과 숙주 면역계에 대한 회피 기전이 작동하기 때문으로 보고 있다. 최근 확산 중인 B.1.1.529(오미크론)는 기존 변이종보다 더 많은 돌연변이를 가지는데 대부분 스파이크(S) 단백질의 수용체 결합 부위(receptor binding domain, RBD)에 집중되어 있다. 따라서 바이러스의 스파이크(S) 단백질을 타겟으로 하는 치료 전략의 경우 오미크론 변이종에서의 유효성에 대한 우려가 제시되고 있다.

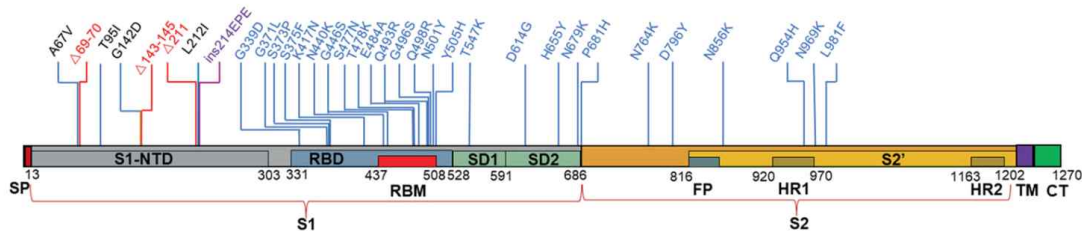


그림 6. 오미크론 변이종 스파이크(S) 단백질의 아미노산 돌연변이
(출처: Acta Pharmacol Sin. 2022 Jan 20. doi: 10.1038/s41401-021-00851-w)

팩스로비드의 경우, 3CL 프로테아제를 타겟으로 하는 작용기전 등을 고려할 때 오미크론 변이종에도 효과적일 것이라고 기대되고 있다. 화이자사의 보도자료(2022.1.18)에 따르면 in vitro 실험에서 니르마트렐비르가 SARS-CoV-2 기존 변이종뿐만 아니라 오미크론 변이종의 3CL 프로테아제를 저해하여 바이러스 복제를 억제하고, 세포주에서 오미크론 변이종에 대한 감염을 억제함을 제시하였다(해당 결과는 온라인 프리프린트 플랫폼인 bioRxiv에 게재됨). 또한 최근 한 연구팀이 진행한 세포주 및 인체 기도 장기 유

사체(human airway organoid) 실험에서 니르마트렐비르가 SARS-CoV-2 오미크론 변이종에 대한 감염을 효과적으로 억제한다는 연구 결과가 보고되었다.

팍스로비드의 안전성

팍스로비드의 부작용으로는 간 이상이 있으며, 식욕부진, 피부 및 눈 흰자위의 황변(황달), 짙은 색 소변, 창백한 색의 변 및 피부 가려움, 위(복부) 통증 등이 나타날 수 있다. 리토나비르를 투여 받은 환자에서 간 트랜스아미나제의 상승, 임상적 감염, 황달이 보고되었으므로 기존에 간 질환, 간 효소 이상, 감염이 있는 환자에게 투약 시 주의해야 한다.

니르마트렐비르는 리토나비르와 병용하여 투여되므로 조절되지 않거나 진단되지 않은 HIV-1 감염이 있는 사람에서 HIV 프로테아제 억제제에 대한 내성이 발생할 위험이 있다. 치료하지 않은 HIV 감염이 있는 경우 팍스로비드는 향후 일부 HIV 치료제가 제대로 작동하지 못하도록 유도할 수 있다.

팍스로비드에 대한 임상시험(EPIC-HR) 결과, 시험군에서 빈번하게 보고된 이상반응($\geq 1\%$) 중 위약군 대비 더 높은 빈도(≥ 5 명 이상 차이)로 보고된 이상반응(인과성에 관계없이 모든 등급 포함)은 미각 이상(시험군 6%, 위약군 $< 1\%$), 설사(시험군 3%, 위약군 2%), 고혈압(시험군 1%, 위약군 $< 1\%$) 및 근육통(시험군 1%, 위약군 $< 1\%$)이었다. 이상반응으로 인해 투약을 중단한 환자의 비율은 시험군에서는 2%, 위약군에서는 4%에 해당하였다.

한편 니르마트렐비드에 대한 in vitro 및 in vivo 분석에서 돌연변이 또는 염색체 이상 활성화에 대해서는 음성인 것으로 제시되었다.

처방 및 복약 관련 사항

1. 복용 대상

팍스로비드는 PCR 검사 등을 통해서 코로나19가 확진된 환자로서, 중증으로 진행될 위험이 높은 경증

및 중등증의 성인 및 소아(12세 이상이고 체중 40 kg 이상) 환자의 치료에 승인되었다. 따라서 중증 또는 치명적인 코로나19로 입원이 필요한 환자에 대한 이 약의 약효는 입증되지 않았다. 코로나19의 노출 전 또는 노출 후 예방 효과 및 연속 5일보다 장기간 사용에 대해서도 입증되지 않아 모두 승인 범위에 해당하지 않는다. 대상 환자군과 관련하여 소아, 임부 및 수유부, 신장애 또는 간장애 환자, HIV-1 감염자, 백신 접종력이 있는 환자 등에 대한 전문가 의견 등은 다음을 참조할 수 있다.

표 3. 대상 환자군 설정에 대한 전문가 의견 (식약처 승인 사항 및 보도자료(2021.12.27.) 참고)

소아		40 kg 이상의 12세 이상 소아에 투여 가능
임부 및 수유부		임부는 유익성이 위해성을 상회하는 경우 투여 수유부는 투여 중 수유 중단
신장애	중등도 (eGFR≥30~(60)	니르마트렐비르 150 mg로 감량+리토나비르100 mg을 1일 2회 5일간 투여
	중증 (eGFR(30)	투여를 권장하지 않음
간장애	중등도	용량 조정이 필요하지 않음
	중증 (Child-Pugh C등급)	투여를 권장하지 않음(니르마트렐비르 또는 리토나비르 사용과 관련된 약동학적 또는 안전성 자료가 없음)
HIV-1 감염자		리토나비르 병용투여로 HIV 프로테아제 저해제에 대한 내성 발현 위험 존재 기존 HIV 치료제(리토나비르 또는 코비시타트 함유제제) 투여 환자의 경우 지속적으로 투여해야 함
백신 접종력이 있는 환자		투여 가능

2. 복용법 및 유의사항

팍스로비드는 니르마트렐비르 300 mg(150 mg 2정)과 리토나비르 100 mg(100 mg 1정)을 함께 복용하며, 1일 2회(12시간마다) 5일 동안 복용한다. 식사와 관계없이 복용 가능하며, 니르마트렐비르가 리토나비르와 동시에 병용투여 되지 않는 경우 니르마트렐비르의 치료 효과에 필요한 혈중 농도에 충분히 도달하지 못할 수 있다.



그림 7. 팩스로비드 복용 안내 (출처: 보건복지부·질병관리청, 코로나19 경구용 치료제 사용자 교육)

이 약은 코로나19 양성 판정을 받고 증상 발현 후 5일 이내에 투여를 시작해야 하며, 복용 후 증상이 완화되더라도 정해진 5일분을 지정된 용법·용량에 따라 복용하는 것이 중요하다. 만약 복용을 잊은 경우, 복용할 시간을 기준으로 8시간이 지나지 않았으면 가능한 빨리 복용하고, 다음 번 약은 다음 번 복용시간에 맞춰 복용한다. 그러나 복용 시간 기준으로 8시간 이상이 지난 경우, 다음 번 복용시간에 1회 용량을 복용하며, 누락분의 보충을 위해 2회 용량을 복용해서는 안 된다. 이 약 복용 후 이상반응 등의 증상 발생에 따른 투약 중지 시, 잔여 치료제는 원칙적으로 반납·폐기해야 한다.

□ 복용 시 유의사항

- ① 정제를 씹거나 부수지 말고, 통째로 삼키세요.
- ② 식사 여부에 관계없이 팩스로비드를 복용하세요
- ③ 상태가 좋다고 느껴더라도, 의료전문가와 상의 없이 팩스로비드의 복용을 중단하지 마세요.
- ④ 팩스로비드 복용을 잊은 경우, 기존 복용 시간에서 8시간이 지나지 않았다면 기억나는 즉시 복용하세요. 8시간 이상 복용을 잊은 경우에는 놓친 용량을 건너뛰고 다음 회차 용량을 정해진 시간에 복용하세요. 한꺼번에 두 배의 용량을 복용하지 마세요.
- ⑤ C형 간염 또는 인간 면역결핍 바이러스(HIV)를 치료하기 위해 리토나비르 또는 코비시스타트가 함유된 의약품 복용하는 경우 의료전문가가 처방한 대로 계속 복용을 유지해야 합니다.
- ⑥ 5일 후에 상태가 악화되거나 상태가 좋지 않다고 느낀다면 의료전문가와 상의하세요.

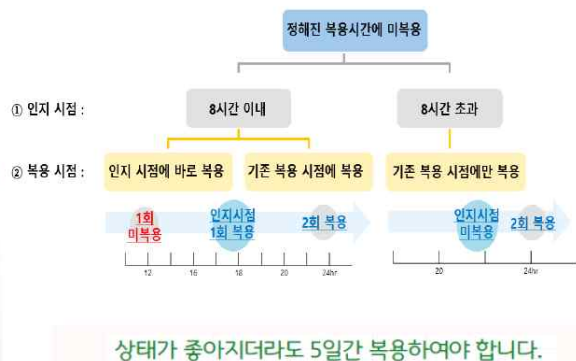


그림 8. 팩스로비드 복용 시 유의사항 (출처: 보건복지부·질병관리청, 코로나19 경구용 치료제 사용자 교육)

3. 병용금지 약물

팍스로비드의 병용금지 약물에 해당하는 전체 28개 성분 중에서 국내에 허가된 성분(복합제 포함)은 총 23종이다. ‘코로나19 경구용 치료제 사용자 교육(화이자社 팍스로비드)’ 자료에 따르면, 환자가 복용하고 있는 모든 의약품을 확인하여 국내 허가된 병용금지 23종 성분에 해당하는지 확인한 후 처방해야 한다.

먼저 CYP3A 기질로서 리토나비르 병용 시 해당 약물의 체내 노출이 증가하여 생명을 위협하는 반응이 있는 성분은 22종(국내 허가 17종)에 해당한다. 병용금지 약물의 중단이나 대체 처방으로 인해 환자의 기저질환 악화가 우려되는 경우 입원을 고려하는 것이 권고된다.

표 4. 팍스로비드 병용금지 성분-1 (22종) (출처: 의약품안전나라)

계열	성분	농도에의 영향	임상적 견해
알파1-아드레날린 수용체 길항제	알푸조신	↑알푸조신	저혈압의 가능성으로 인해 병용투여 금지
진통제	페티딘 피록시캄 프로폭시펜*	↑페티딘 ↑피록시캄 ↑프로폭시펜	심각한 호흡 억제 또는 혈액학적 이상의 가능성으로 병용투여 금지
항협심증약	라놀라진	↑라놀라진	중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응의 가능성으로 병용투여 금지
항부정맥약	아미오다론, 드로네다론, 플레카이니드, 프로파페논, 퀴니딘*	↑항부정맥약	심장 부정맥의 가능성으로 인해 병용투여 금지
항통풍약	콜키신	↑콜키신	신장 및/또는 간 장애가 있는 환자에서 중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응의 가능성으로 병용투여 금지
항정신병약	루라시돈* 피모자이드 클로자핀	↑루라시돈 ↑피모자이드 ↑클로자핀	심장 부정맥과 같은 중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응으로 병용투여 금지
맥각 유도제	디히드로에르고타민* 에르고타민 메틸에르고노빈	↑디히드로에르고타민 ↑에르고타민 ↑메틸에르고노빈	사지 및 중추신경계를 포함하는 기타 조직의 혈관 경련 및 허혈을 특징으로 하는 급성 맥각 독성의 잠재적인 가능성으로 인해 병용투여 금지
HMG-CoA 환원효소 억제제	로바스타틴 심바스타틴	↑로바스타틴 ↑심바스타틴	횡문근융해증을 포함하는 근육병증의 잠재적인 가능성으로 인해 병용투여 금지 이 약의 투여 시작으로부터 최소 12시간 전에 로바스타틴 및 심바스타틴의 사용을 중단할 것

PDE5 억제제	폐동맥 고혈압 치료용 실데나필(레바티오®)	↑실데나필	시각 이상, 저혈압, 발기 시간 지연 및 실신을 포함한 실데나필 관련 이상반응의 가능성으로 인해 병용투여 금지
진정제/수면제	트리아졸람 미다졸람(경구용)*	↑트리아졸람 ↑미다졸람	과도한 진정 및 호흡 억제의 가능성으로 인해 병용투여 금지

* 국내 미허가 성분(5종)

다음으로 강력한 CYP3A 유도제인 약물과의 병용은 니르마트렐비르/리토나비르의 혈장 농도를 현저히 감소시켜 바이러스 반응의 손실이나 내성(resistance) 발생 가능성이 있다. 이에 해당하는 약물 6종(국내 허가 6종)도 병용금지이다. 최근에 CYP3A 유도제의 복용을 중단했다고 하더라도 지연된 효과(offset)가 나타날 수 있으므로, 이 6종의 약물 중 하나의 투약을 중단한 직후에는 팩스로비드 투여를 시작할 수 없다.

표 5. 팩스로비드 병용금지 성분-2 (6종) (출처: 의약품안전나라)

계열	성분	농도에의 영향	임상적 견해
항암제	아팔루타미드	↓ 니르마트렐비르/리토나비르	바이러스 반응의 손실 및 내성 발현의 잠재적인 가능성으로 인해 병용투여 금지
항경련제	카르바마제핀 페노바르비탈 페니토인	↓ 니르마트렐비르/리토나비르 ↑ 카르바마제핀 ↓ 페노바르비탈 ↓ 페니토인	바이러스 반응의 손실 및 내성 발현의 잠재적인 가능성으로 인해 병용투여 금지
항진균제	리팜핀	↓ 니르마트렐비르/리토나비르	바이러스 반응의 손실 및 내성 발현의 잠재적인 가능성으로 인해 병용투여 금지 리파부틴과 같은 다른 항진균제로의 대체를 고려할 것
생약 제제	세인트 존스 워트 (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ 니르마트렐비르/리토나비르	바이러스 반응의 손실 및 내성 발현의 잠재적인 가능성으로 인해 병용투여 금지

4. 의료진 문진 및 처방 절차

‘코로나19 경구용 치료제 사용자 교육(화이자社 팩스로비드)’에 따르면, 의료기관에서는 증상, 연령 기준 등 팩스로비드의 투여 대상 범위에 해당하는지 확인해야 하며, 신장장애, 간장애 환자의 경우 정도에 따라 투여 여부 및 용량을 결정해야 한다. 투여가 가능한 환자에서는 복용 중인 의약품의 병용금지 해당 여부를 확인한 후 처방해야 한다.

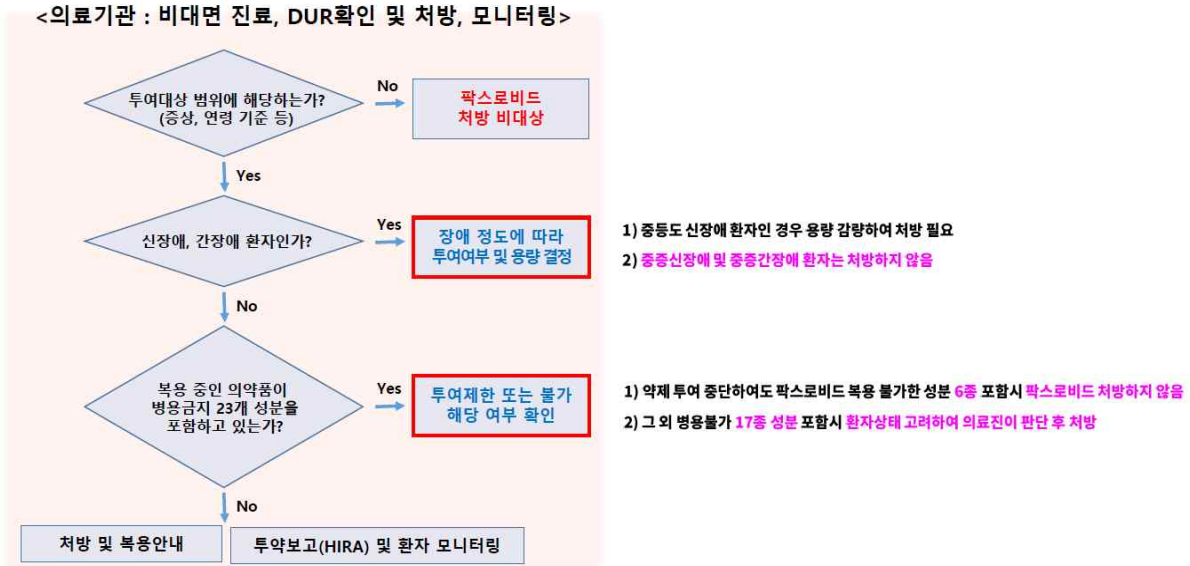


그림 9. 의료진 문진 및 처방 절차 (출처: 보건복지부·질병관리청, 코로나19 경구용 치료제 사용자 교육)

따라서 문진 과정에서 환자는 알레르기, 간/신질환이 있는 경우, 수유 중이거나 임신 및 임신 예정인 경우, 중대한 질환이 있는 경우, 의료전문가에게 알려야 한다. 병용금지 약물을 확인하기 위해 전문의약품 및 일반의약품, 비타민, 생약 보조제를 포함하여 현재 사용 중인 모든 의약품 등에 대해 알리도록 한다. 의료전문가에게 알리지 않은 상태에서 새로운 의약품을 복용하지 않아야 하며, 팍스로비드가 경구 피임제의 작용에 영향을 미칠 수 있으므로 복합 호르몬 피임제를 복용하는 경우 의료전문가에게 알려야 한다.

결론

현재 국내에서 코로나19 치료제로 허가된 제품에는 렉키로나주(레그단비맵), 베클루리주(렘데시비르)가 있다. 팍스로비드는 기존에 허가된 렉키로나주와 대상 환자군(고위험 경증 및 중등증 환자)이 유사하나 경구 투약이 가능하여 재택 치료 시 환자가 자가 복용할 수 있다. 또한 렉키로나주는 냉장보관이 필요하나 팍스로비드는 실온 보관이 가능한 장점이 있다. 현재 코로나19 환자가 증가하고 새로운 오미크론 변이종이 우세해지는 상황에서 경구 투여 가능한 팍스로비드는 경증·중등증 고위험군 환자의 입원 또는 사망 위험 감소에 기여할 것으로 기대되고 있다. 향후 관련 논문이 게재되거나 실제 임상 사용 경험이 축적되면서 추가적인 안전성·유효성 정보가 제시될 것으로 보인다.

약사 Point

- DUR 상에 병용금지 약물 정보가 탑재되어 있으므로 조제 시 병용금지 약물 복용력을 확인하여 해당하는 경우 처방 의료 기관에 확인이 필요하다.
- 병용금기에 해당하는 일부 약제(예. 세인트존스워트)의 경우 일반의약품이나 건강기능식품으로 취급되고 있어 환자에게 별도의 확인이 필요하다.
- 팩스로비드는 중증의 간장애, 신장애 환자에게는 사용하지 않아야 하며, 중등도 신장애 환자의 경우 용량 감량을 해야 하는 등 특수 환자군에 대한 사항을 숙지한다.
- 팩스로비드의 과용·오용은 임상에서 약제 저항성 획득을 유도할 가능성이 있고 최적의 치료를 저해할 수 있으므로 용법·용량 및 유의사항을 준수하도록 당부한다.

(※참고: 첨부 1. 대한약사회 환자안전약물관리본부-팩스로비드 환자용 설명서)

참고문헌

1. 보건복지부·질병관리청. 코로나19 경구용 치료제 사용자 교육(화이자社 팩스로비드) (2022.1.10.~11)
2. Acta Pharmacol Sin. 2022 Jan 20. doi: 10.1038/s41401-021-00851-w
3. Bioorg Med Chem Lett. 2021 Oct 15;50:128333
4. Cell Res. 2022 Jan 20. doi: 10.1038/s41422-022-00618-w
5. Commun Biol. 2021 Jan 20;4(1):93
6. Drug Resist Updat. 2021 Dec 9;100794
7. J Med Virol. 2021 Dec 22. doi: 10.1002/jmv.27540
8. Lancet. 2022 Jan 1;399(10319):21-22
9. Science. 2021 Nov 12;374(6569):799-800
10. Science. 2021 Dec 24;374(6575):1586-1593
11. 대한약사회 환자안전약물관리본부. 팩스로비드 환자용 설명서:
https://www.safepharm.or.kr/board_notice_detail.do?category=510&seq=68&curPage=&title=&search=
12. 식품의약품안전처. 의약품안전나라 (<https://nedrug.mfds.go.kr/index>)

13. 식품의약품안전처. ‘먹는 코로나19 치료제’ ‘팍스로비드’ 긴급사용승인(보도자료 2021.12.27.):
https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=46032&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
14. BioRxiv. <https://www.biorxiv.org/>
15. Pfizer Labeling (PAXLOVID): <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=16474>
16. Pfizer News (Pfizer Announces Additional Phase 2/3 Study Results Confirming Robust Efficacy of Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate in Reducing Risk of Hospitalization or Death. Dec/14, 2021):
<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additional-phase-23-study-results>
17. Pfizer News (Pfizer Shares In Vitro Efficacy of Novel COVID-19 Oral Treatment Against Omicron Variant. Jan/18, 2021):
<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-vitro-efficacy-novel-covid-19-oral-treatment>

첨부

대한약사회 환자안전약물관리본부 - 팍스로비드 환자용 설명서

경구용 코로나19 치료제 '팍스로비드' 복용설명서



QR코드를 찍으면 자세한
[본문 및 보조지침 설명서]
를 확인할 수 있습니다.

제품명	팍스로비드정	
성분 / 함량	니르마트렐비르 150mg (1정당)	리토나비르 100mg
성상	니르마트렐비르 2정과 리토나비르 1정이 함께 포장된 제품	
	● 니르마트렐비르 분홍색 정제 2개	● 리토나비르 흰색 정제 1개
용법 / 용량	<ul style="list-style-type: none"> ● 니르마트렐비르 2정과 리토나비르 1정을 함께 1일 2회 5일간 총 10회 복용 ● 코로나19 양성판정을 받고 증상발현 후 5일 이내에 투여 시작 * 중등도 신장에 환자의 경우 니르마트렐비르 1정 + 리토나비르 1정으로 감량 할 수 있습니다.	
효능 / 효과	PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19가 확진된 환자로서 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증 성인 및 소아 (12세 이상, 체중 40kg이상) 환자의 치료	
저장방법	15°C - 30°C 실온 보관	

'팍스로비드' 어떻게 복용하나요?



니르마트렐비르 리토나비르

한번에 정제 3개를 모두 복용



1일 2회 총 10회분 중단 없이 복용

- 식사와 관계없이 복용 가능, 5일간 총 10회분 복용 중단 없이 치료과정을 완료하는 것이 중요합니다.
- 12시간 간격으로 복용해야 하므로 첫 회차 복용 시간을 생활 습관 상 잊지 않고 복용하기 편한 시간으로 정해주세요. 예) 오전 9시 / 오후 9시

유의사항

약 복용을 잊은 경우

조제약사 혹은 의사(관리의료기관)에게 연락하시고 아래와 같이 복용하세요.

- | | |
|--|---|
| <p>① 복용을 잊은지 8시간 이내인 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> - 인지한 시점에 바로 복용하고 다음 회차는 원래 정해진 시간에 복용 - 이후 복용 시간 원래대로 유지 | <p>② 복용을 잊은지 8시간 초과인 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> - 인지한 시점에는 약을 먹지 않고 예정된 다음 회차에 복용 - 이후 복용 시간 원래대로 유지 |
|--|---|

한꺼번에 두 배의 용량을 복용하지 마세요