

## Review



# 소아청소년 코로나바이러스감염증-19의 치료: 치료 약제를 중심으로

최수한 ,<sup>1</sup> 최재홍 ,<sup>2</sup> 윤기욱 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>부산대학교병원 소아청소년과

<sup>2</sup>제주대학교병원 소아청소년과

<sup>3</sup>서울대학교병원 소아청소년과

## Therapeutics in the Treatment of COVID-19 for Children and Adolescents

Soo-Han Choi ,<sup>1</sup> Jae Hong Choi ,<sup>2</sup> Ki Wook Yun <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Pusan National University Hospital, Busan, the Republic of Korea

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Jeju National University School of Medicine, Jeju, the Republic of Korea

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea



Received: Feb 4, 2022

Revised: Mar 2, 2022

Accepted: Mar 4, 2022

Published online: Apr 11, 2022

### Correspondence to

Ki Wook Yun

Department of Pediatrics, Seoul National  
University College of Medicine, 101 Daehak-  
ro, Jongno-gu, Seoul 03080, the Republic of  
Korea.

Email: pedwilly@snu.ac.kr

Copyright © 2022 The Korean Society of  
Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed  
under the terms of the Creative Commons  
Attribution Non-Commercial License ([https://  
creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/))  
which permits unrestricted non-commercial  
use, distribution, and reproduction in any  
medium, provided the original work is properly  
cited.

### ORCID iDs

Soo-Han Choi

<https://orcid.org/0000-0003-2449-3025>

Jae Hong Choi

<https://orcid.org/0000-0003-3284-9407>

Ki Wook Yun

<https://orcid.org/0000-0002-0798-6779>

### Conflict of Interest

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

### Author Contributions

Conceptualization: Yun KW, Choi SH; Data  
curation: Choi SH, Choi JH, Yun KW; Formal

## ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) presents as a mild-to-moderate respiratory illness in most children. However, a small proportion of children with COVID-19 develop severe or critical illnesses. Although pediatric clinical trials for the treatment of COVID-19 are sparse, some drugs are available for children and adolescents with severe COVID-19. This review summarizes clinical data focusing on antiviral agents and immunomodulators for use in treating COVID-19. In addition, current recommendations for therapeutics for children and adolescents with COVID-19 are discussed.

**Keywords:** COVID-19; Therapeutics; Child; Adolescent

## 서론

소아청소년의 코로나바이러스감염증-19 (coronavirus disease 2019 [COVID-19])는 일반적으로 성인보다 중증도가 낮고 경한 임상 경과를 보여 특별한 치료가 필요하지 않는 경우가 대부분이다.<sup>1)</sup> 하지만 일부 소아청소년 COVID-19 환자는 심각한 임상 경과를 가지며 사망에까지 이를 수 있다.<sup>2-4)</sup> 소아청소년 COVID-19 환자에서 치료제에 대한 임상연구는 매우 제한적이며 현재까지 국외에서 발표된 소아청소년 대상 지침은 성인 연구 결과를 바탕으로 하고 있다.<sup>1,5-9)</sup>

본 중설은 현재 여러 국외 가이드라인에서 권고하고 있는 COVID-19 치료약제 중 항바이러스제와 면역조절제를 중심으로 이에 대한 임상 데이터 및 소아청소년 권고 사항 등을 정리하여 COVID-19 소아청소년 환자 치료에 도움을 주고자 하였다.

analysis: Choi SH, Choi JH; Methodology: Choi SH, Yun KW; Validation: Choi SH, Choi JH, Yun KW; Writing - original draft: Choi SH. Writing - review & editing: Choi SH, Choi JH, Yun KW.

### 질병 중증도 분류

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 감염증은 무증상부터 심각한 질환까지 다양한 임상적 양상을 보인다. COVID-19 치료 약제를 평가하기 위한 임상 시험들에서 질병의 중증도 범주를 정의하기 위한 도구로 호흡기 보조 요구도 (respiratory support requirement)가 주로 사용되었다. 대다수의 가이드라인에서 산소 포화도, 보조적 산소 또는 기계 환기 필요 여부로 COVID-19의 중증도를 구분한다. 또한 임상적 상태의 급속한 악화, 혈액학적 불안정, 패혈성 쇼크, 다기관 기능부전 동반 등도 중증도에서 고려해야 할 사항이다. 세계보건기구(World Health Organization [WHO]),<sup>9)</sup> 미국감염병학회,<sup>10)</sup> 북미 소아 감염병 전문가 패널<sup>5)</sup> 및 호주 국립 COVID-19 임상근거 대책위<sup>11)</sup>에서 제시하는 COVID-19 질병 중증도 분류를 Table 1에 정리하였다.

국외의 여러 가이드라인과 국내 상황을 고려하여 국내 소아청소년 COVID-19 중증도를 분류하였다 (Fig. 1). 경증 (mild)은 상기도에 국한된 임상 증상을 보이면서 산소 요구도가 없는 경우, 중등증 (moderate)은 산소 요구도가 없으면서 하기도 감염과 관련된 증상 또는 영상학적 이상 소견이 있는 경우이다. 중증 (severe)은 산소 요구도가 있으나 비강 캐놀라 (nasal prong) 또는 마스크 (mask)를 통한 산소 공급, 고유량 비강 캐놀라 (high flow nasal canula [HFNC])를 통하여 2 L/kg/분 이하의 산소로 산소 포화도가 유지되는 경우이다. 위중증 (critical)은 침습성 기계 환기 (HFNC를 통한 2 L/kg/분 초과하는 산소 공급 포함), 침습성 기계 환기 또는 체외막산소요법 (extracorporeal membrane oxygenation [ECMO])가 필요하거나 패혈성 쇼크 또는 다기관 기능부전이 동반되는 경우이다.

**Table 1.** Definition of disease severity in patients with COVID-19

| Organizations/Country  | Mild   | Moderate  | Severe   | Critical   |
|--|--|---|--|--|
| WHO <sup>9)</sup> (children/adolescents/adults)                          | • Non-severe: absence of signs of severe or critical disease   |   | • SpO <sub>2</sub> <90% on room air<br>• Respiratory rate >30 in adults<br>• Raised respiratory rate in children*<br>• Signs of severe respiratory distress            | • Requires life-sustaining treatment<br>• Acute respiratory distress syndrome<br>• Sepsis<br>• Septic shock  |
| IDSAS <sup>10)</sup> (adults)  | • Non-severe: patients with SpO <sub>2</sub> >94% not requiring supplemental oxygen                        |   | • Patients with SpO <sub>2</sub> ≤94% on room air, including patients on supplemental oxygen   | • Patients on mechanical ventilation and ECMO<br>• End organ dysfunction in sepsis/septic shock  |
| North American Pediatric Infectious Diseases Experts Panel <sup>5)</sup> | • No new or increased supplemental oxygen requirement with symptoms limited to the upper respiratory tract | • No new or increased supplemental oxygen requirement with symptoms involving the lower respiratory tract or radiographic findings on chest X-ray | • New or increase from baseline supplemental oxygen requirement without need for new or increase in baseline noninvasive <sup>†</sup> /invasive mechanical ventilation | • New or increased requirement for invasive or noninvasive mechanical ventilation, sepsis, or multiorgan failure<br>• Or rapidly worsening clinical trajectory that does not yet meet these criteria   |
| Australia <sup>11)</sup> (children/adolescents)                          | • No supplemental oxygen required to maintain SpO <sub>2</sub> >92%  | • Requires low-flow oxygen (nasal prongs or mask) to maintain SpO <sub>2</sub> > 92%  | • Requires high-flow oxygen at 2 L/kg/min to maintain SpO <sub>2</sub> > 92%   | • Hemodynamically unstable without inotropic or vasopressor support<br>• Other organ failure<br>• Requires advanced modes of support to maintain oxygenation: high-flow nasal oxygen at > 2 L/kg/min, <sup>‡</sup> noninvasive ventilation, intubation and mechanical ventilation, or ECMO |

Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; WHO, World Health Organization; IDSA, Infectious Disease Society of America; SpO<sub>2</sub>, peripheral oxygen saturation; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

\*Respiratory rate: <2 months, ≥60/min; 2–11 months, ≥50/min; 1–5 years, ≥40/min; †Noninvasive mechanical ventilation: high-flow nasal cannula, continuous positive airway pressure, or bilevel airway pressure; ‡Infants and neonates < 4 kg may be managed on high-flow nasal cannula oxygen at 2–8 L/min irrespective of weight.

| Category                        | Mild  | Moderate  | Severe  | Critical   |
|---------------------------------|---|---|---|--|
| Respiratory support requirement | Not requiring oxygen WITHOUT lower respiratory tract disease  | Not requiring oxygen WITH lower respiratory tract disease   | Requiring oxygen via nasal prong, mask, or high flow nasal cannula at $\leq 2$ L/kg/min   | Requiring noninvasive* or invasive mechanical ventilation<br>Sepsis/Septic shock<br>Multiorgan failure |
| Treatment Recommendations       |   |   | <b>Hyperinflammatory state</b><br>↑ CRP, LDH, D-dimer, and/or ferritin ↓fibrinogen<br>↑ serum IL-6 or other proinflammatory cytokines |  |
|                                 | <b>Nirmatrelvir/ritonavir</b><br>In patients aged 12 years and older weighing at least 40 kg & with high risk for progression to severe COVID-19 & within 5 days of symptoms onset    |   |   |  |
|                                 | <b>Remdesivir (3-day course)</b><br>In patients aged 12 years and older weighing at least 40 kg & with high risk for progression to severe COVID-19 & within 7 days of symptoms onset |   | <b>Remdesivir (5-day course)<sup>†</sup></b>  |  |
|                                 |   |   | <b>Dexamethasone</b><br>0.15 mg/kg daily intravenous or orally for 10 days (or equivalent corticosteroid dose)                        |  |
|                                 |   | <b>Tocilizumab</b><br>in patients with hyperinflammatory state<br>use of combined tocilizumab and dexamethasone |   |  |

**Fig. 1.** Disease severity and treatment recommendations for children and adolescents with COVID-19. Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; CRP, C-reactive protein; LDH, lactate dehydrogenase; IL, interleukin. \*Noninvasive mechanical ventilation: high-flow nasal cannula at  $>2$  L/kg/min oxygen, continuous positive airway pressure, or bilevel positive airway pressure. <sup>†</sup>In patients with pneumonia or receiving supplemental oxygen but not on mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation.

## 항바이러스제 (ANTIVIRAL AGENTS)

- Remdesivir는 기계 환기 없이 보조적 산소가 필요한 중증 또는 폐렴이 동반된 COVID-19 소아청소년 환자에게 투여를 고려할 수 있다.
- Nirmatrelvir/ritonavir는 중증 질환으로 진행될 수 있는 위험 요인을 가진 경증 및 중등증 COVID-19 소아청소년 환자 중에서 12세 이상이면서 체중 40 kg 이상 경우에 증상 발생 5일 이내 투여를 고려할 수 있다.

### 1. Remdesivir

렘데시비르 (remdesivir)는 세포 내에서 아데노신 뉴클레오타이드 (adenosine nucleotide) 유사체를 방해하는 포스포라미데이트 (phosphoramidate) 전구약물이다.<sup>11)</sup> 렘데시비르는 바이러스의 RNA-의존형 중합효소 (RNA-dependent RNA polymerase [RdRp])에 결합하여 RNA 전사 (transcription)를 조기에 종료함으로써 바이러스 복제를 억제한다. COVID-19 대유행 이전 in vitro 연구에서 다양한 RNA 바이러스에 항바이러스 효과를 보이는 것으로 알려졌고, 에볼라 바이러스 치료 임상시험에서는 안전성이 입증되었다.

#### 임상 데이터

COVID-19에서 렘데시비르 치료에 대한 무작위 임상시험 (randomized clinical trial [RCT]) 연구는 성인 환자를 대상으로 한 것이 대부분이며 소아청소년 연령이 포함된 연구는 제한적이다.

WHO Solidarity Therapeutics Trial은 다국적 비눈가림 RCT로 COVID-19 성인 입원 환자를 대상으로 2,743명의 렘데시비르 10일 치료군과 2,708명의 일반 치료군이 분석되었다.<sup>12)</sup> 두 군에서 입원 중 사망률은 각각 11.0%, 11.2%로 유의한 차이가 없었다 (rate ratio, 0.95; 95% 신뢰구간, 0.81-1.11;  $P=0.50$ ). 기계환기가 필요하지 않았던 환자에서 이후 기계환기가 요구되었던 비율은 각각 11.9% (295/2,489), 11.5% (284/2,475)이었다.

Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-1)은 폐렴을 동반한 COVID-19 성인 입원 환자를 대상으로 시행된 다국적 위약대조군 이중 눈가림 RCT로 렘데시비르와 위약 투여군에 각각 541명, 521명이 배정되어 렘데시비르 또는 위약을 최대 10일까지 투여하였다.<sup>13)</sup> 렘데시비르 투여는 COVID-19로부터 회복되는 시간을 유의하게 단축시켰다 (10일 vs. 15일; rate ratio, 1.29; 95% 신뢰구간, 1.12-1.49;  $P<0.001$ ). 렘데시비르의 임상적 이득은 증상 발생 후 첫 10일 이내 무작위 배정된 환자 (recovery RR, 1.37; 95% 신뢰구간, 1.14-1.64)와 임상시험 등록 당시 보조적 산소 치료가 필요했던 환자 (recovery rate ratio, 1.45; 95% 신뢰구간, 1.18-1.79)에서 가장 컸다. 하지만 고유량 산소 치료, 비침습성 기계환기, 기계환기 또는 ECMO가 필요했던 환자의 회복 시간에는 유의한 차이가 없었다. 렘데시비르 투약군은 15일째 임상적 호전을 보일 가능성이 위약군보다 더 높았다 (odds ratio [OR], 1.5; 95% 신뢰구간, 1.2-1.9;  $P<0.001$ ). 두 군에서 29일째까지 추정 사망률은 각각 11.4%, 15.2%로 유의한 차이가 없었으나 (hazard ratio [HR], 0.73; 95% 신뢰구간, 0.52-1.03), 보조적 산소 치료가 필요했던 환자군에서만 시행한 하위분석에서는 각각 4.0%, 12.7%로 유의하게 감소하였다 (HR, 0.30; 95% 신뢰구간, 0.14-0.64). 중대한 이상반응의 비율은 두군에서 유사하였다 (25% vs. 32%).

중등도의 COVID-19 폐렴으로 입원한 성인 환자를 대상으로 렘데시비르 5일 또는 10일 투여군과 일반 치료군을 비교한 비눈가림 RCT 연구에서 렘데시비르 5일 투여군이 일반 치료군보다 치료 11일째 유의하게 더 나은 임상 상태 분포를 보였지만 (OR, 1.65; 95% 신뢰구간, 1.09-2.48;  $P=0.02$ ), 렘데시비르 10일 투여군과 일반 치료군에서는 차이가 없었다.<sup>14)</sup> 중증 이상의 COVID-19 폐렴 성인 환자를 대상으로 시행한 비눈가림 RCT 연구에서 렘데시비르 5일 투여군과 10일 투여군의 14일째까지 임상적 호전은 각각 64%, 54%이었고, 기준점의 임상 상태를 보정하였을 때 두 군의 14일째 임상 상태 분포의 유의한 차이는 없었다. 이 연구는 기계환기 또는 ECMO 치료를 받지 않는 중증 COVID-19 성인 폐렴 환자에서 렘데시비르 5일 투여와 10일 투여는 유의한 차이가 없음을 보여주었다.<sup>15)</sup>

한 개 이상의 COVID-19 중증 진행의 위험 인자 (60세 이상, 비만 또는 특정 기저질환 존재)가 있으면서 증상 발생 7일 이내의 COVID-19 외래 환자를 대상으로 시행한 위약대조군 이중 눈가림 RCT에서 사망 또는 COVID-19 관련 입원은 렘데시비르 3일 투여군에서 0.7% (2/279), 위약 투여군에서 5.3% (15/283)으로 유의한 차이를 보였다 (HR, 0.13; 95% 신뢰구간, 0.03-0.59;  $P=0.008$ ).<sup>16)</sup>

2022년 1월 현재 소아청소년 환자에서 COVID-19에 대한 렘데시비르의 효능 또는 안전성을 평가하는 비교 임상 데이터는 없다. 18세 이하 소아청소년 COVID-19 환자에서 렘데시비르의 안전성, 약동학 및 효능 평가를 위한 임상시험이 현재 진행 중이다 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT04431453).<sup>17)</sup> 대유행 초기 소아청소년 환자를 대상으로 한 렘데시비르 동정적 사용 (compassionate use) 연구들이 있다.<sup>18,19)</sup> Goldman 등<sup>18)</sup>은 2020년 3월 21일부터 4월 22일까지

동정적 사용 프로그램을 통해 렘데시비르를 투여 받은 6개국 77명의 데이터를 분석하였다. 대상자의 79% (61명)에서 1개 이상의 기저질환이 있었고 중간 연령은 14세 (사분위수 범위, 7-16세), 12세 미만 환자가 47% (36명)로 생후 2개월 미만 환자도 4명 있었다. 대상 환자 전체의 90% (69명)에서 보조적 산소가 필요하였고 51% (39명)는 침습적 환기요법이 필요한 상태였으며, 렘데시비르 치료 시작 후 28일째까지 전체 대상자의 83% (64명)가 회복되었고 73% (56명)가 퇴원하였다. 침습적 환기요법 환자에서 치료 시작 후 28일 시점의 퇴원은 67% (26/39), 산소가 불필요하거나 저유량 산소가 필요한 경우는 각각 13% (5/39), 5% (2/39)이었다. 전체 77명 중 중대한 이상반응이 있었던 환자는 16% (12명)이었고, 혈청 크레아티닌 또는 간수치 (transaminase) 상승이 정상범위 상한의 각각 1.8배, 5배 초과된 경우가 34% (26명)에서 관찰되었다.

### 국외 임상진료지침 권고

국외 여러 임상진료지침의 주대상자는 성인 COVID-19 환자이지만 일부에서는 소아청소년 환자에 대한 권고를 포함하고 있다. WHO 가이드라인에서는 중증도와 나이에 관계없이 COVID-19 환자에서 렘데시비르를 사용하지 않도록 조건부로 권고하고 있다.<sup>9)</sup> 호주 가이드라인에서는 산소치료가 요구되지만 기계환기가 필요치 않는 성인 COVID-19 환자에서 렘데시비르 사용을 조건부 권고하고 있다.<sup>20)</sup> 하지만 소아청소년 (16세 이하) 환자에게 렘데시비르 사용은 일상적으로 고려되어서는 안 되는 것으로 조건부 반대 권고를 제시하고 있다.<sup>1)</sup> 반면 영국과 미국에서는 COVID-19의 중증도 및 중증 진행 위험군을 고려하여 3일 또는 5일 렘데시비르 요법을 권고하고 있다.

영국 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 가이드라인에서는 저유량 보조 산소치료 (단순 마스크 또는 비강 캐놀라를 통하여 최대 유속 15 L/분 정도의 산소 공급)가 필요한 체중 40 kg 이상의 12세 이상 연령의 COVID-19 폐렴 환자에서 최대 5일 간의 렘데시비르 사용을 조건부 권고하고 있다. 렘데시비르 3일 요법은 12세 이상이면서 체중 40 kg 이상 COVID-19 환자 중 보조적 산소가 필요하지 않고 증상 발생 7일 이내이면서 중증 COVID-19로 진행될 수 있는 위험군에서 권고하고 있다.<sup>7)</sup>

미국 Infectious Diseases Society of America (IDSA) 가이드라인에서는 중증 COVID-19 성인 입원 환자에서 항바이러스제 치료를 하지 않는 것보다는 렘데시비르를 사용할 것을 제안한다. 산소치료가 필요하지만 인공호흡기 또는 ECMO를 사용하지 않는 환자에서 렘데시비르 10일 보다는 5일 투여할 것을 조건부 권고하고 있다.<sup>10)</sup> 산소치료가 필요하지 않는 COVID-19 입원 환자에서 렘데시비르의 통상적인 사용과 인공호흡기 또는 ECMO 환자에서 렘데시비르의 통상적인 시작은 하지 않을 것을 권고한다. 경증 또는 중등증의 COVID-19 외래 환자 중에서 중증 질환으로 진행될 위험이 높고 증상 발생 7일 이내인 경우에 렘데시비르 3일 요법 (첫째 날 200 mg 한번, 둘째 및 셋째 날 100 mg 하루 한번) 시작을 제안하는 조건부 권고가 2021년 12월에 추가되었고, 2022년 1월 21일 미국 Food and Drug Administration (FDA)는 이 경우까지 렘데시비르 사용 승인을 확대하였다.<sup>21)</sup> 하지만 IDSA 가이드라인에서는 별도의 소아청소년에 대한 권고는 제시되어 있지 않다. 미국 National Institutes of Health (NIH) 가이드라인에서는 소아청소년 COVID-19 입원 환자 중 중증 질환의 위험 인자가 있고 응급 상황 또는 산소 요구도가 증가하는 12세 이상과 중증 질환 위험 인자 유무와 관계없이 응급 상황 또는 산소 요구도가 증가하는 16세 이상에서 렘데시비르 사용을 권고하고 있다.<sup>8)</sup> 또한 응급 상황이거나 산소

요구도가 증가하는 모든 소아청소년 연령의 COVID-19 입원 환자에 대해 소아 감염 전문가와 상의하여 렘데시비르 투여가 고려될 수 있음을 명시하고 있다.<sup>8)</sup>

**투여 시 고려사항**

렘데시비르는 용액 (solution)과 저온살균 분말 (lyophilized power) 형태의 두 가지 제형이 있으며, 12세 미만의 소아 또는 체중 40 kg 미만 환자에서는 저온살균 분말 제형을 사용해야 한다. 렘데시비르는 sulfobutylether beta-cyclodextrin sodium를 포함하고 있어 예측 사구체 여과율 (estimated glomerular filtration rate [eGFR])이 30 mL/min 미만인 환자에게는 투여하지 않는다. 투여 중에는 간기능 및 신기능, 프로트롬빈 시간 등의 모니터링이 필요하다. 렘데시비르는 정맥 내로 30-120분에 걸쳐 투여한다. 권장 용량은 체중 3.5 kg 이상 40 kg 미만에서는 첫째 날 5 mg/kg 1회 투여 후 2.5 mg/kg 하루 한번, 체중 40 kg 이상에서는 첫째 날 200 mg 투여 후 100 mg 하루 한번 투여한다. 렘데시비르 치료 기간은 5일이 권고된다.<sup>23)</sup>

2022년 2월 현재 국내 소아청소년에서 렘데시비르 투여가 가능한 경우는 다음과 같다.<sup>23)</sup> (1) 보조적 산소치료가 필요한 중증 또는 폐렴이 동반된 COVID-19 입원 환자 (인공호흡기, ECMO 치료를 받는 환자 제외); (2) 12세 이상이면서 체중 40 kg 이상이고, 증상 발생 후 7일 이내인 경증 또는 중등증 COVID-19에서 중증으로 진행될 위험이 높은 기저질환 (만성 폐질환, 고혈압, 심혈관계 또는 뇌혈관계 질환, 당뇨, 비만, 면역 억제 상태, 만성 신장장애, 만성 간장애, 활동성 암, 겸상적혈구 질환)을 가진 환자.

국내 식품의약품안전처 (식약처)는 2020년 7월에 처음으로 ‘COVID-19 확진자 중 영상의학적 검사에서 폐렴 소견이 있고 대기 중 산소 포화도 94% 이하로 산소치료 중인 체중 3.5 kg 이상인 환자’에게 렘데시비르를 허가하였다. 렘데시비르에 대한 국외 임상 시험 데이터를 바탕으로 이후 식약처는 투약 범위를 ‘성인 및 12세 이상이면서 체중이 40 kg 이상인 소아청소년에서 보조적 산소치료가 필요한 중증 또는 폐렴이 있는 COVID-19 입원 환자’로 2022년 1월 7일에 변경 허가하였다. 하지만 국내에서 12세 미만 또는 체중 40 kg 미만의 소아 COVID-19 환자에게 사용할 수 있는 치료제가 없는 점을 고려하여 이들 환자들에게도 긴급사용승인을 통해 렘데시비르를 사용할 수 있게 하였다.<sup>24)</sup> 식약처는 2022년 1월 20일에 렘데시비르 긴급사용승인에 ‘중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증의 성인과 소아 (12세 이상이고 40 kg 이상) 환자 중 증상 발생 후 7일 이내’ 항목을 추가하였고 이 경우 3일 요법을 권고한다.<sup>25)</sup>

**2. Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid™)**

Nirmatrelvir은 SARS-CoV-2의 시스테인 단백질분해효소 (cysteine protease)인 main protease (Mpro)를 억제하여 바이러스 복제를 차단하는 기전을 가지며 cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)의 기질로 작용한다. HIV-1 protease 억제제인 ritonavir는 SARS-CoV-2 Mpro에 대해서는 활성이 없는 약동학적 강화제로 nirmatrelvir의 CYP3A4 매개 대사를 억제하여 nirmatrelvir의 혈장 농도를 증가시킨다. Paxlovid™는 nirmatrelvir와 ritonavir 두 약물의 복합제로 nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg으로 구성되어 있다.<sup>26)</sup>

중증 질환으로 진행 위험요인이 있는 18세 이상의 경증-중등증 COVID-19 환자를 대상으로 증상 발생 5일 이내 경구로 nirmatrelvir/ritonavir를 투여한 군과 위약 투여군을 비교한 RCT에서 치료 시작 후 28일째까지 COVID-19 관련 입원 또는 사망은 각각 0.8% (8/1,039), 6.3%

(66/1,046)으로 nirmatrelvir/ritonavir 투여군에서 유의하게 낮았다 (risk ratio, 0.12; 95% 신뢰구간, 0.06–0.25).<sup>26)</sup>

2021년 12월 22일 미국 FDA는 입원 또는 사망을 포함하여 중증 COVID-19로 진행될 위험요인이 있는 경증–중등증 COVID-19 성인 및 소아 (12세 이상이면서 체중 40 kg 이상) 환자에 대한 치료제로 Paxlovid의 긴급사용승인을 허가하였다.<sup>26)</sup> 미국 IDSA 가이드라인에서는 중증 질환으로 진행될 위험이 높은 경증–중등증의 COVID-19 외래 환자에서 증상 발생 5일 이내 nirmatrelvir/ritonavir를 시작하는 것을 제안하였다 (조건부 권고).<sup>10)</sup>

Nirmatrelvir/ritonavir는 12시간마다 5일간 경구 투여하며 1회 용량은 신기능에 따라 eGFR >60 mL/min에서는 300 mg/100 mg, eGFR 30–60 mL/min에서는 150 mg/100 mg로 투여하며, eGFR <30 mL/min에서는 투여가 권장되지 않는다.<sup>26)</sup> Nirmatrelvir/ritonavir와 상호작용이 있는 약물들이 많아 투약 전 반드시 기존에 복용 중인 약물을 확인해야 한다. CYP3A 대사에 관여하는 약물들과 병용해서는 안 된다.

국내 식약처는 2021년 12월 27일에 nirmatrelvir/ritonavir의 긴급사용승인을 결정하였고 중증 COVID-19로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증 (증상 발생 후 5일 이내 및 산소 치료가 필요하지 않는 경우)의 성인 및 소아 (12세 이상, 체중 40 kg 이상) 환자를 대상으로 허가하였다. 2022년 1월 14일 국내 사용이 시작되었고 투여대상자는 긴급사용승인 기준에 따라 의료진이 판단하여 결정할 수 있으나 국내 의약품 수급 상황 및 환자 발생 양상에 따라 우선 대상자의 범위가 변경될 수 있다. 우선 투여 대상자 범위, 병용 금기 의약품 중 국내 허가 의약품 및 St John's-wort가 포함된 일반 의약품 목록 등은 중앙방역대책본부 ‘코로나바이러스감염증-19 치료제 사용 안내’ 자료를 통해 확인할 수 있다.<sup>23)</sup>

### 3. Molnupiravir

Molnupiravir는 RdRp의 기질로 작용하는 β-D-N4-hydroxycytidine의 전구약물로 바이러스 RNA에 끼어들어가 바이러스 유전자 오류 (RNA mutagenesis)가 발생하고 이후 복제가 억제된다.<sup>11,27)</sup>

중증 질환으로 진행될 위험요인이 있고 백신 미접종 성인 중에서 경증–중등도 COVID-19 환자를 대상으로 증상 발생 5일 이내 molnupiravir 투여군과 위약 투여군을 비교한 RCT에서 치료 시작 후 29일째까지 모든 입원 또는 사망은 각각 6.8% (48/709), 9.7% (68/699)으로 molnupiravir 투여군에서 낮았다. 29일까지 입원 또는 사망 비율은 위약 투여군보다 molnupiravir 투여군에서 낮았다(HR, 0.69; 95% 신뢰구간, 0.48–1.01).<sup>28)</sup>

미국 FDA는 2021년 12월 23일 입원 또는 사망을 포함하여 중증 COVID-19로 진행될 위험요인이 있는 경증–중등도 COVID-19 성인 (18세 이상) 환자에 대한 치료제로 molnupiravir의 긴급사용승인을 허가하였다.<sup>29)</sup> 미국 IDSA 가이드라인에서는 다른 치료 방법이 없는 중증 질환으로 진행될 위험이 높은 경증–중등도의 COVID-19 외래 성인 환자에서 증상 발생 5일 이내 molnupiravir를 시작하는 것을 제안하였다 (조건부 권고).<sup>10)</sup> Molnupiravir는 800 mg을 12시간마다 5일간 경구 투여하며 간기능 및 신기능에 따른 용량 조절은 필요하지 않다. Molnupiravir는 임신 중에는 권장되지 않으며, 뱃속 연골 성장에 영향을 줄 수 있어 18세 미만

소아청소년에서는 사용이 승인되지 않았다.<sup>29)</sup> 현재는 국내에서 사용 가능하지 않으나 향후 도입될 예정이다.

## 면역조절제 (IMMUNOMODULATORS)

- 경증 및 중등증 COVID-19 소아청소년 환자에서 corticosteroids 사용은 권장되지 않는다.
- 보조적 산소 치료가 필요한 중증 및 위중증 COVID-19 소아청소년 환자에서 corticosteroids 투여가 권고되며 dexamethasone 0.15 mg/kg (최대 6 mg) 하루 한번 10일간 경구 또는 정맥 투여가 권고된다.
- 전신 염증 반응 지표들의 상승을 보이는 진행성 중증 및 위중증 COVID-19 소아청소년 환자에서 dexamethasone 투여와 함께 tocilizumab 사용을 고려해 볼 수 있다.

### 1. Corticosteroids

다른 중증 바이러스 폐렴과 마찬가지로 COVID-19의 악화 요인에는 감염자의 과도한 면역반응이 중요한 병태생리로 알려져 있다.<sup>30)</sup> 따라서 강력한 항염증작용 및 면역 억제 효과를 가지고 있는 스테로이드는 COVID-19 대유행 초기부터 중증 COVID-19 치료제 중 하나로 거론되었다.

#### 임상 데이터

소아청소년 COVID-19 환자만을 대상으로 코티코스테로이드 (corticosteroids) 치료에 대한 임상 데이터는 현재까지 없다. 하지만 성인을 주대상으로 한 여러 RCT에서 보조적 산소치료가 필요한 COVID-19 입원 환자에서 전신적 코티코스테로이드 치료가 임상 결과를 개선하고 사망률을 감소시키는 것을 보여주었다.<sup>31-36)</sup> 가장 규모가 큰 임상시험인 RECOVERY Trial은 6,425 명의 입원 환자를 무작위 배정하여 최대 10일 동안 덱사메타손(dexamethasone) 6 mg 정맥 또는 경구 투여 및 일반 치료를 받은 군과 일반 치료군을 비교한 영국의 다기관 비능가림 RCT이다.<sup>35)</sup> 28일째 전체 사망률은 덱사메타손 투여군과 일반 치료군에서 각각 22.9% 및 25.7%으로 연령을 보정했을 때 덱사메타손 투여군이 0.83배 낮았다 (age-adjusted rate ratio, 0.83; 95% 신뢰구간, 0.75-0.93;  $P < 0.001$ ). 임상적 중증도에 따른 사망률의 차이는 중증 COVID-19 환자의 덱사메타손 투여 군에서 유의하게 낮았다 (침습적 기계 환기 또는 ECMO 치료 환자 [29.3% vs. 41.4%; rate ratio, 0.64; 95% 신뢰구간, 0.51-0.81]; 기계 환기가 필요하지 않는 산소 치료 환자 [23.3% vs. 26.2%; rate ratio, 0.82; 95% 신뢰구간, 0.72-0.94]). 하지만 보조적 산소 치료가 필요하지 않은 환자에서는 덱사메타손 투여의 이득이 없었다 (28일째 사망률, 17.8% vs. 14.0%; rate ratio, 1.19; 95% 신뢰구간, 0.92-1.55). CoDEX Trial은 COVID-19에 의한 급성호흡곤란증후군 (acute respiratory distress syndrome)로 기계 환기를 받는 환자에서 고용량 덱사메타손 (5일 동안 20 mg, 이후 5일 동안 10 mg) 투여군 (151명)과 일반 치료군 (148명)을 비교한 브라질의 다기관 비능가림 RCT이다.<sup>34)</sup> CoDEX Trial은 RECOVERY Trial의 데이터 발표 후 조기 종료되었으나 28일 동안 기계 환기 없이 생존한 평균 일수가 덱사메타손 투여군에서 유의하게 긴 것으로 확인되었다 (6.6일 vs. 4.0일;  $P = 0.04$ ). 중증 COVID-19에서 하이드로코티손 (hydrocortisone)<sup>31)</sup> 또는 메틸프레드니솔론 (methylprednisolone)<sup>36)</sup> 치료에 대한 몇몇 RCT에서 치료 실패율 또는 사망률에서 임상적 이득을 확인할 수 있었으나 RECOVERY Trial 데이터 발표 이후 피험자 등록 부족으로 조기 중단되어 효능을 평가하기에 불충분하였다.



### 국외 임상진료지침 권고

WHO, IDSA, NIH, NICE 및 호주 가이드라인에서는 보조적 산소가 필요한 중증 및 위중증 COVID-19 성인 환자에서 코티코스테로이드를 투여할 것을 강력히 권고한다.<sup>740,20)</sup> COVID-19 폐렴을 동반하더라도 산소가 필요하지 않는 환자에게 일상적인 코티코스테로이드 투여는 하지 말 것을 권고하고 있다.

중증 COVID-19 소아청소년 환자에서 코티코스테로이드 사용에 대한 근거는 부족하지만 여러 국외 가이드라인에서 성인 임상 데이터를 기반으로 사용 권고를 제시하고 있다. NIH 가이드라인에서는 고유량 산소 치료, 비침습성 호흡기, 침습성 기계 환기 또는 ECMO 치료가 필요한 COVID-19 소아청소년 환자에서 덱사메타손 사용을 권고하고 있다.<sup>22)</sup> 호주 가이드라인에서도 기계 환기가 필요한 경우를 포함하여 산소 치료를 받는 COVID-19 소아청소년 환자에게 덱사메타손 투여를 조건부 권고하고 있다.<sup>1)</sup>

### 투여 시 고려 사항

산소 치료가 필요한 COVID-19 소아청소년 환자에서 코티코스테로이드 투여를 고려할 수 있으나 저유량 산소 치료로 충분한 소아청소년 환자에게 일상적으로 투여하는 것은 권장되지 않으며, 환자의 상태에 따라 사례별로 고려가 필요하다.<sup>6)</sup> 코티코스테로이드를 투여하는 경우에는 덱사메타손이 우선적으로 고려되며 용량은 0.15 mg/kg (최대 6 mg)으로 하루 한번 10일간 경구 또는 정맥 투여한다. 덱사메타손을 사용할 수 없는 경우에는 동일한 역가의 다른 코티코스테로이드 제제를 투여할 수 있다(덱사메타손 6 mg = 프레드니손 40 mg = 메틸프레드니솔론 32 mg = 하이드로코티손 160 mg). 전신적인 코티코스테로이드 투여 시 고혈당, 이차적인 감염증, 진균 기회 감염의 위험성 등에 대해서 모니터링이 필요하다.

## 2. Tocilizumab

인터루킨-6 (interleukin-6 [IL-6])는 다면발현성 사이토카인 (pleiotropic cytokine)으로 감염 및 조직손상에 반응하여 생성된다. 일부 COVID-19 환자에서 전염증성 사이토카인의 상승과 다기관 기능부전을 동반하는 과염증 증후군 (hyperinflammatory syndrome)이 발생한다.<sup>6)</sup> 혈중 IL-6, C-반응 단백 (C-reactive protein [CRP]), D-dimer 및 ferritin 상승 소견은 COVID-19 관련 전신 염증 반응의 지표로 알려져 있다. 토실리주맙 (tocilizumab)은 IL-6 수용체 차단 단일클론 항체 (IL-6 receptor-inhibiting monoclonal antibody)로 COVID-19와 관련된 과염증을 완화하기 위한 치료제로 제안되었다. 토실리주맙은 다양한 류마티스 질환과 기타 면역질환의 치료제로 허가되어 2세 이상의 소아 연령에서 사용되고 있으며 키메릭 항원 수용체 T 세포 (chimeric antigen receptor T-cell) 치료에 의해 야기된 중증 사이토카인 방출 증후군 (cytokine release syndrome)에서도 사용되고 있다.<sup>37)</sup>

### 임상 데이터

현재까지 소아청소년 COVID-19 환자를 대상으로 토실리주맙 투여에 대한 임상 데이터는 없다. RECOVERY Trial에서는 대기 중 산소포화도가 92% 미만이거나 보조적 산소치료를 받으면서 CRP가 75 mg/L 이상인 중증 COVID-19 환자를 대상으로 토실리주맙 투여군 (2,022명)과 일반 치료군 (2,094명)을 비교하였는데 토실리주맙 투여군에서 28일째 사망률이 유의하게 낮았고 (31% vs. 35%; rate ratio, 0.85; 95% 신뢰구간, 0.76–0.94;  $P=0.003$ ), 28일 이내 생존하여 퇴원하는 비율이 유의하게 높았다 (57% vs. 50%; rate ratio, 1.22; 95% 신뢰구간, 1.12–

1.33;  $P < 0.0001$ ).<sup>38)</sup> WHO COVID-19 치료제 신속 근거 평가 실무단 (the WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies [REACT] Working Group)에서 시행한 메타분석연구에서는 19개의 RCT가 포함되었고 토실리주맙 투여군 (4,299명)과 일반 치료 또는 위약 투여군 (3,749명)의 28일째 사망률을 비교하였을 때 토실리주맙 투여군에서 유의하게 낮았다 (22.3% vs. 27.3%; OR, 0.83; 95% 신뢰구간, 0.74–0.92;  $P < 0.001$ ).<sup>39)</sup> 토실리주맙과 코티코스테로이드를 병용 투여한 경우 28일째 사망률 (OR, 0.77; 95% 신뢰구간, 0.68–0.87), 28일째 침습적 기계 환기, ECMO, 사망으로 진행 (OR, 0.69; 95% 신뢰구간, 0.61–0.78)이 유의하게 낮았다. 28일째까지 이차적인 감염 발생은 일반 치료군 또는 위약군에서 19.2%, 토실리주맙 투여군에서 21.8% 이었다 (OR, 0.95; 95% 신뢰구간, 0.77–1.16).<sup>39)</sup>

**국외 임상진료지침 권고**

WHO 가이드라인에서는 중증 및 위중증 COVID-19 성인 환자에서 토실리주맙과 같은 IL-6 수용체 차단제를 사용할 것을 강력히 권고하고 있으며 IL-6 수용체 차단제와 코티코스테로이드를 같이 투여할 것을 권고하고 있다.<sup>9)</sup> IDSA 가이드라인에서는 전신 염증 반응 지표들의 상승을 보이는 진행성 중증 및 위중증 COVID-19 성인 환자에서 코티코스테로이드와 함께 토실리주맙을 사용하는 것을 조건부로 권고하고 있다.<sup>10)</sup>

NIH 가이드라인에서 소아청소년 COVID-19에서 토실리주맙 사용은 찬성 또는 반대할 만한 데이터가 부족하여 권고 결정을 유보하고 있다.<sup>22)</sup> 호주 가이드라인에서는 산소를 필요로 하고 전신적인 염증의 소견이 있는 소아청소년에서 토실리주맙의 사용을 조건부로 권고하고 있으며 토실리주맙과 코티코스테로이드 병용 사용을 고려할 것을 명시하고 있다.<sup>1)</sup>

**투여 시 고려 사항**

토실리주맙을 투여 받는 환자에서 심각하고 치명적인 감염증 (활동성 결핵, 침습성 진균감염, 세균, 바이러스, 원충 등 기회 감염)이 발생할 수 있는데 대부분 다른 면역억제제를 동시에 투여받는 경우 발생한다. 토실리주맙을 투여하기 전에 만성 또는 재발 감염증의 기왕력이 있는 환자에서는 치료에 따른 득실을 고려해야 한다.<sup>10)</sup>

미국 FDA는 코티코스테로이드를 투여받고 보조적 산소, 기계적 환기 요법 또는 ECMO가 필요한 2세 이상의 COVID-19 환자에서 토실리주맙 투여를 긴급사용승인 허가하였다.<sup>37)</sup> 권고되는 용량 및 용법은 체중 30 kg 미만인 경우 12 mg/kg, 체중 30 kg 이상인 경우 8 mg/kg (최대 800 mg)으로 60분에 걸쳐 1회 정맥 주입한다. 첫 투여 후 임상적 호전이 없으면 8시간 이후 한번 더 반복 투여해볼 수 있다. 절대호중구수  $< 1,000/mm^3$ , 혈소판  $< 50,000/mm^3$ , 활동성 간질환 또는 간기능 부전이 있는 환자에서는 사용이 추천되지 않는다.<sup>37)</sup>

**3. Baricitinib: Janus kinase (JAK) inhibitor**

JAK 억제제는 세포 내 신호 전달 및 세포의 성장 및 생존을 포함한 중요한 기능에 관여하는 신호 변환기 및 전사 활성화제 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 단백질의 인산화를 방해한다. JAK 억제제는 면역 활성화 및 염증을 유발하는 신호 전달에 관여하는 주요 단백질의 인산화를 방지할 수 있기 때문에 COVID-19 치료제로 제안되었다.<sup>8)</sup>

바리시티닙(baricitinib)은 JAK1과 JAK2에 선택적인 경구 JAK 억제제로 현재 류마티스 관절염 등에서 사용 중이다. COVID-19 성인 입원 환자에서 렘데시비르와 함께 바리시티닙 또는 위약을 투여한 ACTT-2 Trial에서 바리시티닙 투여군이 위약군보다 회복 기간이 유의하게 짧았다(7일 vs. 8일; rate ratio for recovery, 1.16; 95% 신뢰구간, 1.01-1.32;  $P=0.03$ ).<sup>40)</sup> COV-BARRIER Trial에서는 코티코스테로이드 또는 렘데시비르 치료를 받는 COVID-19 성인 입원 환자에서 바리시티닙 또는 위약군을 비교하였다.<sup>41)</sup> 전체적으로 질병 진행 빈도가 크게 감소하지는 않았지만(odds ratio, 0.85; 95% 신뢰구간, 0.67-1.08), 28일째 사망률에서는 유의하였다(8% vs. 13%; hazard ratio, 0.57; 95% 신뢰구간, 0.41-0.78). 안전성은 바리시티닙 투여군과 위약군에서 유사하였다.

다수의 가이드라인에서 중증 또는 위중증 COVID-19 성인 환자에서 바리시티닙 투여를 권고하고 있으나 소아청소년에 대한 권고 사항은 없다. 하지만 미국 FDA는 보조적 산소, 기계 환기 또는 ECMO가 필요한 2세 이상의 소아 및 성인 COVID-19 입원 환자에서 바리시티닙 긴급 사용승인을 허가하였다. 권장 용량은 9세 이상에서 4 mg 하루 한번, 2-8세에서는 2 mg 하루 한 번으로 14일 또는 퇴원 시까지 투여하도록 권고하고 있다.<sup>42)</sup> 바리시티닙은 사망이나 입원을 요하는 심각한 감염증 발생의 위험을 증가시킬 수 있다. 활동성 결핵 및 말기 신부전(eGFR <15 mL/min) 환자에서는 바리시티닙 사용이 추천되지 않으며, 절대림프구수 <200/mm<sup>3</sup> 또는 절대호중구수 <500/mm<sup>3</sup> 경우에는 회복이 될 때까지 사용을 중단한다.<sup>42)</sup>

## SARS-COV-2 항체치료제 (ANTI-SARS-COV-2 MONOCLONAL ANTIBODIES)

SARS-CoV-2 단클론항체는 바이러스의 스파이크 단백질의 수용체 결합 도메인 (receptor-binding domain)에 결합하여 효과를 나타낸다. SARS-CoV-2 단클론항체 임상 연구들에서 중증으로 진행할 위험 요인을 가진 경증 및 중등증 COVID-19 환자의 입원률과 사망률을 낮추는 것으로 확인되었다.<sup>43-46)</sup> Mak 등<sup>47)</sup>은 일부 소아 COVID-19 환자에서 단클론항체 치료가 안전하고 효과가 있었음을 보고하였다.

국내에서 현재 사용 가능한 단클론항체는 regdanvimab (렉키로나주)가 유일하며 증상 발생 후 7일 이내의 산소 치료가 필요하지 않은 COVID-19 환자 중 일부에서 사용이 가능하다. 투여 대상자 조건은 50세 초과, 기저 질환 (체질량지수 30 kg/m<sup>2</sup> 초과, 고혈압 포함 심혈관 질환, 천식 포함 만성 폐질환, 당뇨, 만성 신장 질환, 만성 간질환, 면역 억제 상태)을 하나 이상 가진 환자 또는 영상의학적 검사에서 폐렴 소견 중 한가지 이상 해당되는 경우이다. 하지만 2022년 2월 현재 SARS-CoV-2 오미크론 (Omicron) 변이주 국내 유행으로 델타변이 바이러스로 확인된 경우에 한하여 제한적으로 사용 권고되고 있다.<sup>23)</sup>

미국 FDA에서 사용 승인한 SARS-CoV-2 단클론항체 중 소아청소년에게 치료제로 투여 가능한 약제는 bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab 및 sotrovimab이 있다 (Supplementary Table 1).<sup>48)</sup> Bamlanivimab/etesevimab은 12세 미만 소아에서 사용 가능한 유일한 SARS-CoV-2 단클론항체이다.<sup>49)</sup> 하지만 최근 연구에서 SARS-CoV-2 오미크론 (Omicron) 변이주에 대해 여러 단클론항체의 활성이 떨어지는 것으로 보고되었고,<sup>50)</sup>

오미크론 변이가 현재 COVID-19 원인의 대부분을 차지하고 있어 미국 FDA는 COVID-19 치료에서 bamlanivimab/etesevimab과 casirivimab/imdevimab 사용을 제한하고 있다.<sup>51)</sup>

## 결론

소아청소년 COVID-19 환자에서 중증 및 위중증으로 진행되는 경우는 성인에 비해 드물다. 하지만 위험 요인을 가지고 있는 소아청소년 환자들 중 일부는 중증 및 위중증으로 진행할 수 있다. 소아청소년 중증 진행 고위험군에 대해서 사전에 인지하고 적절한 감시를 통해 환자의 상태에 따른 시의적절한 치료 약제가 투여되어야 한다. 국내에서 소아청소년 COVID-19 환자에서 사용 가능한 치료제는 중증 질환으로 진행될 위험 요인이 있는 경증-중등증에서 remdesivir 또는 nirmatrelvir/ritonavir, 기계 환기 없이 보조적 산소치료가 필요한 중증 및 폐렴 환자에서는 remdesivir, 중증 및 위중증에서는 dexamethasone, tocilizumab을 고려해 볼 수 있다 (Fig. 1).

현재 소아청소년에서 COVID-19 약물 치료에 대한 임상 데이터는 매우 제한적으로 국외 가이드 라인과 본 종설에서의 약제 사용 권고는 대부분 성인 연구 결과들을 바탕으로 제시되었다. 소아청소년에서도 COVID-19 치료 약제에 대한 근거 기반 권고가 요구되며, 향후 갱신되는 소아청소년 COVID-19 치료와 관련된 데이터에 대한 지속적인 습득과 포괄적인 분석이 필요하다.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Professor Yae-Jean Kim for her advice and consideration in creating this review.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

### Supplementary Table 1

SARS-CoV-2 monoclonal antibodies authorized for COVID-19 treatment in children and adolescents<sup>48)</sup>

[Click here to view](#)

## REFERENCES

1. Fraile Navarro D, Tendal B, Tingay D, Vasilunas N, Anderson L, Best J, et al. Clinical care of children and adolescents with COVID-19: recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. *Med J Aust* 2021;mja2.51305.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. Lee H, Choi S, Park JY, Jo DS, Choi UY, Lee H, et al. Analysis of critical COVID-19 cases among children in Korea. *J Korean Med Sci* 2022;37:e13.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

3. Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, Chai SJ, Kawasaki B, Meek J, et al. Risk factors for severe COVID-19 in children. *Pediatrics* 2021;e2021053418.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B, et al. Underlying medical conditions associated with severe COVID-19 illness among children. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2111182.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter interim guidance on use of antivirals for children with coronavirus disease 2019/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021;10:34-48.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Dulek DE, Fuhlbrigge RC, Tribble AC, Connelly JA, Loi MM, El Chebib H, et al. Multidisciplinary guidance regarding the use of immunomodulatory therapies for acute coronavirus disease 2019 in pediatric patients. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:716-37.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 [Internet]. London: NICE; 2021 [cited 2022 Feb 27]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations>
8. National Institutes of Health (NIH). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines [Internet]. Bethesda: NIH; 2022 [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/>.
9. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3>.
10. Infectious Diseases Society of America (IDSA). IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 [Internet]. Arlington: IDSA; 2022 [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
11. Hall MD, Anderson JM, Anderson A, Baker D, Bradner J, Brimacombe KR, et al. Report of the National Institutes of Health SARS-CoV-2 antiviral therapeutics summit. *J Infect Dis* 2021;224:S1-21.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - Interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med* 2021;384:497-511.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1048-57.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Goldman JD, Lye DC, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:1827-37.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients. *N Engl J Med* 2022;386:305-15.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Gilead Sciences. Study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of remdesivir (GS-5734™) in participants from birth to < 18 years of age with coronavirus disease 2019 (COVID-19) (CARAVAN) [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health (NIH); 2021 [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04431453?term=remdesivir&cond=COVID-19&age=0&draw=2&rank=1>.
18. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SH, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, et al. Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. *Pediatrics* 2021;147:e2020047803.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Méndez-Echevarría A, Pérez-Martínez A, Gonzalez Del Valle L, Ara MF, Melendo S, Ruiz de Valbuena M, et al. Compassionate use of remdesivir in children with COVID-19. *Eur J Pediatr* 2021;180:1317-22.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce (AU). Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. Melbourne: National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce; 2022 [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines>.

21. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA takes actions to expand use of treatment for outpatients with mild-to-moderate COVID-19 [Internet]. Silver Spring: FDA; 2022 [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-actions-expand-use-treatment-outpatients-mild-moderate-covid-19>.
22. National Institutes of Health (NIH). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Special considerations in children [Internet]. Bethesda: NIH; 2021 [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/children/>.
23. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Guidance on the use of COVID-19 treatment [Internet]. Cheongju: KDCA; 2022 [cited 2022 Feb 27]. Available from: <http://ncov.mohw.go.kr/shBoardView.do?brdId=2&brdGubun=24&ncvContSeq=5314>.
24. Korea Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). Changes in the approval of remdesivir [Internet]. Cheongju: MFDS; 2022 [cited 2022 Jan 14]. Available from: [https://www.mfds.go.kr/brd/m\\_99/view.do?seq=46060](https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=46060).
25. Korea Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). Approval for additional emergency use of remdesivir [Internet]. Cheongju: MFDS; 2022 [cited 2022 Jan 25]. Available from: [https://www.mfds.go.kr/brd/m\\_99/view.do?seq=46086](https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=46086).
26. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for paxlovid [Internet]. Silver Spring: FDA; 2021 [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.fda.gov/media/155050/download>.
27. Pourkarim F, Pourtaghi-Anvarian S, Rezaee H. Molnupiravir: a new candidate for COVID-19 treatment. *Pharmacol Res Perspect* 2022;10:e00909.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
28. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 2022;386:509-20.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
29. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for molnupiravir [Internet]. Silver Spring: FDA; 2021 [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.fda.gov/media/155054/download>.
30. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
31. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1317-29.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
32. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1298-306.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
33. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1330-41.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
34. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1307-16.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
35. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
36. Jeronimo CM, Farias ME, Val FF, Sampaio VS, Alexandre MA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a randomized, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2021;72:e373-81.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
37. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Actemra (tocilizumab) [Internet]. Silver Spring: FDA; 2021 [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://www.fda.gov/media/150321/download>.
38. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:1637-45.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

39. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JP, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2021;326:499-518.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
40. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:795-807.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
41. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:1407-18.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
42. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization of baricitinib [Internet]. Silver Spring: FDA; 2021 [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://www.fda.gov/media/143823/download>.
43. Dougan M, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, Hebert C, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of bamlanivimab and etesevimab together in high-risk ambulatory patients with COVID-19 and validation of the prognostic value of persistently high viral load. *Clin Infect Dis* 2021;ciab912.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
44. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med* 2021;385:1382-92.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
45. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med* 2021;385:1941-50.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
46. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhole R, et al. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;385:e81.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
47. Mak G, Dassner AM, Hammer BM, Hanisch BR. Safety and tolerability of monoclonal antibody therapies for treatment of COVID-19 in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40:e507-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
48. American Academy of Pediatrics (AAP). Management of strategies in children and adolescents with mild to moderate COVID-19 [Internet]. Itasca: AAP; 2022 [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/outpatient-covid-19-management-strategies-in-children-and-adolescents/>.
49. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization of bamlanivimab and etesevimab [Internet]. Silver Spring: FDA; 2021 [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.fda.gov/media/145802/download>.
50. Cameroni E, Bowen JE, Rosen LE, Saliba C, Zepeda SK, Culp K, et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature* 2022;602:664-70.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
51. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Coronavirus (COVID-19) update: FDA limits use of certain monoclonal antibodies to treat COVID-19 due to the Omicron variant [Internet]. Silver Spring: FDA; 2022 [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-certain-monoclonal-antibodies-treat-covid-19-due-omicron>.

## 요약

소아청소년에서 코로나바이러스감염증-19 (coronavirus disease 2019 [COVID-19])은 대부분 경증이며 특별한 치료없이 호전될 수 있다. 하지만 일부 소아청소년 COVID-19 환자에서는 중증 또는 위중증으로 진행할 수 있다. 소아청소년 COVID-19 치료 약제에 대한 임상 데이터는 제한적이지만, 중증 및 위중증 COVID-19 소아청소년 환자에서 사용 가능한 약제들은 있다. 본 종설에서는 COVID-19 치료 약제 중 항바이러스제와 면역조절제에 중점을 두고 임상 데이터와 소아청소년에 대한 권고 사항들을 논의하였다.