

발간등록번호

11-1790423-000105-01



---

# 원숭이두창[monkeypox] 치료지침

Version No.	Published on	Updated on
1.0	2022.06.22	-



## 참 고 사 항

√ (미국 CDC 치료지침)

<https://cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinitians/treatment.html>

√ (국내 원숭이두창 감염병 정보)

<https://www.kdca.go.kr/contents.es?mid=a20108010000>

## 권고 수준과 의미

권고수준 등급		근거수준 등급	
A	강하게 권고	I	하나 이상의 무작위 배정시험에서 효과 증명
B	중등도 권고	II	무작위배정시험의 subgroup 분석 혹은 관찰연구에서 효과 증명
C	조건부 권고	III	전문가 의견

\* 본지침에서 사용된 권고수준은 미국 NIH 지침을 참고로 하여 개정함

# 목 차

## I. 지침개요

1. 치료제 선택 시 고려할 사항
2. 누구에게 치료제를 투여할 것인가?
3. 어떤 약제를 선택할 것인가?

## II. 치료제

1. 테코비리마트
2. 브린시도포비어
3. 시도포비어
4. 백시니아 면역글로불린(주)

## III. 참고문헌

# I. 지침 개요

## 1. 치료제 선택 시 고려할 사항

- 원숭이두창 사람감염 증례에 대해서 치료효과가 증명된 약제는 없다(III).
- 동물실험과 세포실험에서 테코비리마트, 시도포비어, 브린시도포비어는 효능을 보이는 것으로 알려져 있다.
- 테코비리마트와 브린시도포비어는 시도포비어에 비해 신기능저하 등 부작용이 적다.
- 백시니아 면역글로불린은 두창이나 원숭이두창 합병증에 대한 치료 효과가 증명된 바가 없기 때문에, 생명을 위협하는 중증 원숭이두창이 발생한 환자에게 다른 약제가 이용 불가능한 경우 실험적으로 투여를 고려할 수 있다(IIIc).

## 2. 누구에게 치료제를 투여할 것인가?

- 원숭이두창 바이러스 감염은 바이러스주 및 감염국가의 의료수준에 따라 병독성 및 치명률에 차이를 보일 수 있다. 2022년 6월 20일까지 2,549명의 원숭이두창 환자가 발생하였으나, 2022년 유행 시기에 사망자는 아직까지 발생하지 않는 상태로, 이 유행을 일으킨 서아프리카형 원숭이두창 바이러스의 치명률은 낮은 것으로 보인다. 백신 투여나 치료가 치명률에 영향을 미쳤는지에 대해서는 아직 정밀하게 연구된 바가 없다.
- 사람에서 치료효과가 증명된 약제가 없기 때문에, 중등도가 어느 정도 이상인 환자에게 투여해야 하는지에 대해서도 알려진 바가

없다. 따라서 진료를 담당하는 전문의사의 판단에 따라 위험도에 따른 이득과 손해를 고려하여 치료제 투여 여부를 결정한다.

- 사망 위험도를 고려할 때, 아래에 해당하는 경우 치료제 투여를 우선적으로 고려할 수 있다(IIIB)<sup>[1]</sup>.

- 중증(출혈, 패혈증, 뇌염, 융합된 병변 등)
- 합병증(이차세균감염, 심한 위염, 설사, 탈수, 기관지폐렴 등)
- 눈, 입, 성기, 항문 등 비전형적인 위험부위 감염
- 중증 진행 고위험군

√ 면역저하자

- 진행성 HIV-1 감염자
- 악성 종양(백혈병, 림프종, 전신 악성종양 등) 환자
- 고형장기 이식을 받은 자
- 면역억제제(알킬화제, 항대사물질, 방사선 요법, 종양괴사인자 억제제, 고용량 코르티코스테로이드) 투여 중인 자
- 조혈모세포 이식 후 24개월 미만의 수혜자, 또는 조혈모세포 이식 후 24개월 이상이지만 이식편대숙주 질환 발생 또는 재발한 자
- 자가면역 질환을 가진 자 등

√ 소아(특히 8세 미만)

√ 임신부, 수유부

√ 기저질환자

### 3. 어떤 약제를 선택할 것인가?

- 천연두 치료 목적의 동물 모델 연구 및 건강한 성인에 대한 용량 연구가 수행된 일부 항바이러스제들이 인간 원숭이두창에 대해서도 동일한 활성을 가질 것으로 예상된다.
- 효과와 부작용 측면에서 테코비리마트와 브린시도포비어를 으뜸 치료제로 추천하고(IIIB), 일부 전문가들은 중증환자에게 있어

두 약제의 병합치료를 제안한다(III C).

- 국내에서는 현재 희귀필수의약품센터를 통해 시도포비어만 사용 가능한 상태이기 때문에, 다른 약제가 추가적으로 도입되기 전까지는 시도포비어를 사용할 수 있다(III C). 단 신기능장애가 주요 부작용이기 때문에, 신기능장애 환자에서는 이득과 손해를 고려하여 투여 여부를 신중히 결정해야 한다.
- **백시니아 면역글로불린**은 생명을 위협하는 중증 원숭이두창이 발생한 환자에게 다른 약제가 이용 불가능한 경우 전문의사의 판단에 따라 임상시험의 형태로 투여를 고려할 수 있다(III C).

## II. 치료제

### ※ 치료제(4종) 개요

성분명	테코비리마트*	브린시도포비어	시도포비어	백시니아 면역글로불린(주)
기전	항바이러스제	항바이러스제	항바이러스제	두창백신 접종자의 회복기 혈장
대상자 (적응증)	두창치료	두창치료	거대세포바이러스(CMV) 감염 아데노바이러스중증폐렴	두창백신** 접종으로 인한 부작용치료
국내	· 미허가	· 미허가	· 국가필수의약품 (아데노바이러스중증폐렴) · 미허가	· 국가필수의약품 (두창백신 부작용) · 미허가
미국	· 허가('18.7) · 전략적 국가비축품	· 허가('21.6)	· 허가('96.6, 현재중단) · 전략적 국가비축품	· 허가('05.2) · 전략적 국가비축품

\* 유럽에서는 두창뿐 아니라 원숭이두창 및 우두 치료제로도 허가

\*\* 두창백신: 두창과 유사한 백시니아 바이러스를 이용한 생백신

1

**테코비리마트<sup>[2-4]</sup>**

□ **약물 개요**

- (상품명, 개발사) 티폭스(성분명 테코비리마트), 시가 테크놀로지스
- (작용기전) 올소폭스바이러스(orthopoxvirus)\* 표면 단백질(VP37)에 작용하여 바이러스의 증식 및 확산 억제

\* 두창, 원숭이두창, 우두 바이러스 등

□ **美 FDA 허가사항**

- (대상자) 두창바이러스에 감염된 성인 및 소아(체중 3kg 이상)
- (용법용량)

<경구(캡슐)>

- 성인 및 소아(체중 40 ~120kg) : 14일간 12시간마다 3캡슐(200mg×3)
- 성인 및 소아(체중 120kg 이상) : 14일간 8시간마다 3캡슐(200mg×3)
- 소아(체중 13~25kg) : 14일간 12시간마다 1캡슐(200mg×1)
- 소아(체중 25~40kg) : 14일간 12시간마다 2캡슐(200mg×2)

\* 경구(캡슐)은 중등도-고지방 식사 후 30분 이내 투여

<정맥>

- 성인 및 소아(체중 3~35kg) : 14일간 12시간마다 체중당 6mg
- 성인 및 소아(체중 35~120kg) : 14일간 12시간마다 200mg
- 성인 및 소아(체중 120kg 이상) : 14일간 12시간마다 300mg

- (임상결과) 윤리적인 문제로 사람에서 효능평가를 위한 임상시험이 가능하지 않으므로, 동물에서의 효능평가와 사람 및 동물에서 약동학 자료 바탕으로 평가

- (연구 디자인) 사이노몰구스 원숭이에 바이러스 챌린지(원숭이두창 바이러스  $5 \times 10^7$  PFU, IV) 후 4, 5, 6일째부터 테코비리마트 14일간 경구투여(10mg/kg) 또는, 뉴질랜드 토끼에 바이러스 챌린지(토끼두창 바이러스 1,000 PFU, ID) 후 4일째부터 14일간 경구투여(40mg/kg)
- \* 바이러스 감염에 의한 임상징후는 일부에서는 2-3일째부터, 모든 동물에서 4일째 발현
- (1차 유효성 평가변수) 동물의 생존율이 대조군에 비해 유의하게 개선됨 (4, 5일째부터 치료시작시 80~100%까지 유의적으로 개선, 원숭이에서 6일째부터 치료시작시 50% 개선되었으나 유의성 없음)

<올소폭스바이러스 감염 영장류 및 토끼에서 테코비리마트에 의한 생존율 개선>

	Treatment Initiation	Survival Percentage (No. survived/n)		p-value	Survival Rate Difference (95% CI)
		Placebo	Tecovirimat		
<b>Cynomolgus Macaques</b>					
Study 1	Day 4	0%(0/7)	80%(4/5)	0.0038	80%(20.8%, 99.5%)
Study 2	Day 4	0%(0/6)	100%(6/6)	0.0002	100%(47.1%, 100%)
Study 3	Day 4	0%(0/3)	83%(5/6)	0.0151	83%(7.5%, 99.6%)
	Day 5		83%(5/6)	0.0151	83%(7.5%, 99.6%)
	Day 6		50%(3/6)	0.1231	50%(-28.3%, 90.2%)
<b>NZW Rabbits</b>					
Study 4	Day 4	0%(0/10)	90%(9/10)	<0.0001	90%(50.3%, 99.8%)
Study 5	Day 4	NA	88%(7/8)	NA	

- (안전성) 두창 환자에서 안전성은 평가되지 않았으며, 건강한 대상자에서 평가
  - (경구) 건강한 성인 359명 대상 3상 임상시험\*에서 흔한 이상반응은 두통, 메스꺼움, 복통, 구토였으며 이 중 두통이 가장 흔함
  - \* 14일간 1일 2회 600 mg 투여(경구투여)
  - (정맥) 건강한 성인 26명 대상 임상시험에서 가장 빈번한 이상반응 (4% 이상)은 주로 주사 부위의 통증, 부기, 홍반, 유출 및 두통으로 보고
- (비임상 항바이러스 활성) 세포배양모델에서 세포병변(cytopathic effects) 억제
  - 효능(EC<sub>50</sub>) : 0.009~0.039 uM(바리올라, 원숭이, 토끼두창, 백시니아 바이러스)

## □ 참고사항(국외 허가 등)

- 美 FDA : 캡슐제('18.7.13), 주사제('22.5.18)
  - \* 생물테러 대비, 전략적 국가비축품(strategic national stockpile)으로 170만 도즈 확보
- 유럽 EMA : 캡슐제('22.1.6), 캐나다 : 캡슐제('21.11.29)

## 2 | 브린시도포비어<sup>[5-8]</sup>

### □ 약물 개요

- (상품명, 개발사) 텀벡사(성분명 브린시도포비어), 키메릭스
  - (작용기전) 올소폭스바이러스 뉴클레오티드 유사체로서 DNA 중합효소 억제제
- \* 브린시도포비어 → 시도포비어 → 시도포비어 2인산(항바이러스활성)

### □ 美 FDA 허가사항

- (대상자) 두창바이러스에 감염된 성인 및 소아(체중 3kg 이상)
  - (용법용량)
    - <경구(정제)> : 체중 (48kg 이상) : 주 2회 200mg(100mg×1)
    - <경구(현탁제)>
      - 체중 (10kg 미만) : 주 2회 6mg/kg
      - 체중 (10~48kg 미만) : 주 2회 4mg/kg
      - 체중 (48kg 이상) : 주 2회 200mg
  - (임상결과) 윤리적인 문제로 사람에서 효능평가를 위한 임상시험이 가능하지 않으므로, 동물에서의 효능평가와 사람 및 동물에서 약동학 자료를 바탕으로 평가함
    - (연구 디자인) 뉴질랜드 토끼에 바이러스 챌린지(토끼두창 바이러스 600 PFU, ID) 후 3~6일째부터 브린시도포비어(20/5/5mg/kg. 48시간마다, 3회, 경구) 투여 또는 마우스에 바이러스 챌린지(마우스두창 바이러스 600 PFU, IN) 후 3~7일째부터 브린시도포비어 투여 (20/5/5mg/kg 또는 10/5/5mg/kg. 48시간마다, 3회, 경구)
- \* (토끼두창) 감염 임상징후는 일부에서 3일째부터, 모든 동물에서 4일째 발현
- \* (마우스두창) 모든 동물이 4일째 바이러스혈증 보였으나, 임상적 징후는 없었음

- (1차 유효성 평가변수) 동물의 생존율이 대조군에 비해 유의하게 개선됨 (4~5일째부터 치료시작 시 40~66%까지 유의적으로 개선, 마우스에서 6일째부터 치료시작 시 22% 개선되었으나 유의성 없음)

<토끼 및 마우스 두창모델에서 브린시도포비어에 의한 생존율 개선 >

Dose Regiment (mg/KG)	Treatment Initiation Day	Survival %(# survived/n)		Survival Rate Difference (95% CI)	p-value
		Placebo	Brincidofovir		
<b>Rabbitpox</b>					
Study 1	Day 4	29%(8/28)	90%(26/29)	61%(36%, 79%)	<0.0001
	Day 5		69%(20/29)	40%(12%, 63%)	0.0014
	Day 6		69%(20/29)	40%(12%, 63%)	0.0014
<b>Mousepox</b>					
Study 2	Day 4	13%(4/32)	78%(25/32)	66%(44%, 82%)	<0.0001
	Day 5		66%(21/32)	53%(29%, 72%)	<0.0001
	Day 6		34%(11/32)	22%(1%, 43%)	0.0233

- (안전성) 두창 환자에서 안전성은 평가되지 않았음
  - (경구) 성인 392명을 대상으로 2상 및 3상 위약대조 임상시험에서 가장 흔한 이상반응은 설사, 메스꺼움, 구토, 복통이었으며 이중 설사가 가장 흔함
    - \* 12주간 주당 200 mg 투여
  - 한 케이스 시리즈 연구에서는 3명의 원숭이 두창 환자가 브린시도포비어 (200mg, 주 1회, 경구)를 복용한 뒤 3명의 환자 모두 간 효소 수치가 상승하여 치료를 중단함<sup>[9]</sup>
  - 다른 질병에 대한 임상시험시 3상 임상시험에서 사망률의 증가가 나타남. 따라서, 권장용량보다 더 장기간 투여시 사망위험의 증가가 나타날 수 있음
- (비임상 항바이러스 활성) DNA 중합효소억제
  - 효능(EC<sub>50</sub>) : 0.074~1.1 uM(바리올라, 원숭이, 마우스, 토끼두창, 백시니아 바이러스)

□ 참고사항 (국외 허가 등)

- 美 FDA : 경구 정제 및 현탁제(21.6.4)

3

시도포비어<sup>[10-12]</sup>

□ 약물 개요

- (상품명, 개발사) 시도비스(성분명 시도포비어), 이더젠(Ideogen) AG社
- (작용기전) 올소폭스바이러스 뉴클레오티드 유사체로서 DNA 중합효소 억제제
  - \* 시도포비어 → 시도포비어 2인산(항바이러스활성)

□ 스위스 허가사항[한국희귀필수의약품 센터 홈페이지]

- (대상자) AIDS가 있고 신부전이 없는 거대세포망막염 성인
  - \* 실험실 연구에서 두창바이러스에 효과가 있으나, 바리올라 바이러스 치료에 대해 FDA 승인을 받지 않았으므로 두창에 대해서는 적절한 규제 절차(임상시험승인, 긴급사용승인)에 따라 사용가능(CDC 홈페이지)
- (용법용량)
  - <정맥>
  - (초치료) 2주간 주 1회 5mg/kg
  - (유지치료) 2주마다 5mg/kg
  - ※신독성위험 최소화를 위해 프로베네시드가 국내 이용이 가능한 경우(현재 희귀 필수의약품센터 보유중) 프로베네시드 경구투여와 함께 투여(투여 전 후 복용), 적절한 수액공급, 다른 신독성 약제 피하기 등 예방 조치
- (안전성) 용량증가에 따라 신독성이 나타나므로 신장애 환자 투여 금지 및 신장독성에 대한 모니터링 필요

□ 참고사항 [국외 허가 등]

- 美 FDA : 상품명 VISTIDE, 길리어드사('96.6.26, 현재 판매중단)
- 유럽 : 스위스(상품명 시도비스, Ideogen AG社) 등

## 4 | 백시니아 면역글로불린(주)

### □ 약물 개요

- (상품명, 개발사) CNJ-016(백시니아 면역글로불린), Cangene社
- (작용기전) 두창백신 접종자의 회복기 혈장

### □ 美 FDA 허가사항

- (대상자) 두창백신으로 인한 부작용\* 발생 시 치료
    - \* eczema vaccinatum, progressive vaccinia, severe generalized vaccinia, 그 외 백시니아로 인한 피부병변 및 기타 이상병변
  - (용법용량)
    - 증상발현 즉시 6,000 U/kg 정맥 투여
    - 초기에 반응하지 않는 경우, 고용량(9,000 U/kg) 투여 고려
  - (주의사항) 말토즈 함유하고 있어 고혈당으로 오인가능함. Glucose-specific 혈당측정 필요(인슐린의 오용으로 인한 저혈당 쇼크 주의)
  - (안전성)
    - 가장 흔한 부작용은 두통 오심 어지럼증 오한
    - 그 외, 과민반응, 신장손상, 혈당측정오류, 혈전관련 이벤트, 무균성 뇌수막염증후군, 용혈, 혈장을 통한 감염성질환 전파가능성 등
- \* 소수의 건강인(60명)을 통해 연구가 진행되어 정보가 제한적

### □ 참고사항 (국외 허가 등)

- 美 FDA : CNJ-016, Cangene社('05.2)
- 캐나다 : CNJ-016, Cangene社('08.4)

### III. 참고문헌

1. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for the treatment of monkeypox. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/treatment.html> (Accessed on May 27, 2022).
2. Huggins J, Goff A, Hensley L, et al. Nonhuman primates are protected from smallpoxvirus or monkeypox virus challenges by the antiviral drug ST-246. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2620.
3. FDA approves the first drug with an indication for treatment of smallpox. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm613496.htm> (Accessed on July 18, 2018).
4. Grose DW, Honeychurch K, Rose EA, et al. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *N Engl J Med* 2018; 379:44.
5. US Food and Drug Administration: FDA approves drug to treat smallpox. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-drug-treat-smallpox> (Accessed on July 07, 2021).
6. Hutson CL, Kondas AV, Mauldin MR, et al. Pharmacokinetics and Efficacy of a Potential Smallpox Therapeutic, Brincidofovir, in a Lethal Monkeypox Virus Animal Model. *mSphere* 2021; 6.

7. Rice AD, Adams MM, Wallace G, et al. Efficacy of CMX001 as a post exposure antiviral in New Zealand White rabbits infected with rabbitpox virus, a model for orthopoxvirus infections of humans. *Viruses* 2011; 3:47.
8. Parker S, Chen NG, Foster S, et al. Evaluation of disease and viral biomarkers as triggers for therapeutic intervention in respiratory mousepox - an animal model of smallpox. *Antiviral Res* 2012; 94:44.
9. Adler H, Gould S, Hine P, et al.. Clinical features and management of human monkeypox: *Lancet Infect Dis* 2022. 10.1016/S1473-3099(22)00228-6 (Accessed on May 27, 2022).
10. Baker RO, Bray M, Huggins JW. Potential antiviral therapeutics for smallpox, monkeypox and other orthopoxvirus infections. *Antiviral Res* 2003; 57:13.
11. Smee DF. Progress in the discovery of compounds inhibiting orthopoxviruses in animal models. *Antivir Chem Chemother* 2008; 19:115.
12. Stittelaar KJ, Neyts J, Naesens L, et al. Antiviral treatment is more effective than smallpox vaccination upon lethal monkeypox virus infection. *Nature* 2006; 439:745.

## 원숭이두창 [monkeypox] 치료지침

발행일 2022년 6월  
펴낸곳 대한감염학회 · 국립감염병연구소 공동  
펴낸이 김남중, 정용필, 서준원 (이상 대한감염학회)  
장희창, 이주연, 이소영, 강미선, 박병권 (이상 국립감염병연구소)