

경구 C형 간염 치료제를 이용한 만성 C형 간염의 치료

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²소화기병연구소, ³두뇌한국21 플러스 사업

이혜원¹ · 정규식¹ · 안상훈^{1,2,3}

Treatment of Chronic Hepatitis C Using Newly Developed Oral Antiviral Agents

Hye Won Lee¹, Kyu Sik Jung¹, and Sang Hoon Ahn^{1,2,3}

¹Department of Internal Medicine, ²Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul;

³Brain Korea 21 Project of Medical Science, Seoul, Korea

Standard care for chronic hepatitis C has been a combination of pegylated interferon-alpha and ribavirin, although this treatment has suboptimal antiviral efficacy and significant adverse events. The hepatitis C virus treatment landscape has been transformed recently by the development of direct-acting antiviral agents (DAAs) that target NS3 protease, NS5A protein, and NS5B polymerase. Several DAAs showed potent antiviral activity leading to increased rates of sustained virological response (SVR), even in difficult-to-treat patients such as older patients and those with advanced liver disease and prior failed peg-interferon/ribavirin treatment. Use of multiple DAAs without pegylated interferon has shown dramatically high SVR rates (up to nearly 100%) with negligible side effects. Interferon-free regimens are close to becoming the new standard of care for patients with chronic hepatitis C in USA and Europe. Similarly, several DAAs are near clinical use in Korea. This review discusses DAAs that have been approved or are under investigation for approval in Korea. (Korean J Med 2015;88:635-642)

Keywords: Chronic hepatitis C; Direct acting antivirals; Peginterferon

서 론

만성 C형 간염은 서구에서 가장 흔한 만성 간질환으로 간경변증, 간문맥 항진증, 간세포암의 주요 위험인자로 알려져 있다. 만성 C형 간염의 치료는 페그인터페론과 리바비린 병합치료가 주된 치료법으로 오랫동안 사용되어 왔다. 하지만 고령 환자나 비대상성 간경변증이 동반되어 있는 경우는 사용하기 어렵고 약제의 부작용, 주사 투약의 복잡함, 48주라는 긴 치료기간 등 여러 제한점이 존재한다.

최근 C형 간염 바이러스의 구조와 생활사를 기반으로 직접 바이러스에 작용하는 경구용 항바이러스제의 개발로, 인터페론 주사 없이도 만성 C형 간염을 치료할 수 있는 경구용 약물들이 개발되면서 만성 C형 간염의 새로운 시대가 열리게 되었다. 인터페론을 사용하지 않는 새로운 경구용 항바이러스제는 높은 치료 효과와 안전성 외에도 짧은 치료기간과 간편한 복용법 등 많은 장점을 가진다. 현재 개발 중인 대부분의 경구 치료제(direct-acting antiviral agents, DAA)의 경우 처음에는 페그인터페론/리바비린 치료에 추가함으로써

Correspondence to Sang Hoon Ahn, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-393-6884, Fax: +82-2-2228-1936, E-mail: ahnsh@yuhs.ac

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

항바이러스 효과를 높이고, 바이러스 저항을 낮추는 동시에 페그인터페론의 용량을 낮출 목적으로 개발되었다. 특히 인터페론 관련 부작용으로 인한 간경변증 또는 이식 환자의 경우 C형 간염의 치료에 여러 어려움이 있었는데, DAA의 경우 높은 항바이러스효과를 가지며 전신 부작용이 적어 바로 인터페론을 사용하지 않는 경구 항바이러스 시대가 열리게 되었다.

국내에는 2014년 말에 처음으로 경구 치료제인 boceprevir (NS3 protease inhibitor)가 소개되었다. Boceprevir는 기존의 페그인터페론/리바비린과 병합하여 3제 병합요법으로 사용되어 유전자 1형의 C형 간염 치료 성공률을 증가시킬 수 있었다. 그러나, 여전히 인터페론이 필요한 치료방법일 뿐만 아니라 빈혈이나 발진 등의 약제 부작용이 심하고 치료비용이 매우 비싸서 boceprevir/페그인터페론/리바비린의 3제 병합요법은 일부 환자에서만 제한적으로 시도되고 있다.

2015년 4월 말에는 국내 처음으로 인터페론 없는 경구 치료법인 daclatasvir와 asunaprevir 병합요법이 승인되어 주목을 받고 있고 10월경에는 sofosbuvir/ledipasvir와 sofosbuvir가 추가 승인 받을 것으로 기대된다. 따라서 인터페론 없는 다양한 경구 치료제 병합은 향후 국내 만성 C형 간염 치료의 주 치료법으로 자리 잡을 것이다.

본고에서는 국내 승인되었거나 승인 예정인 경구 C형 간염 치료제들에 대해 소개하고 임상적 유용성을 살펴보고자 한다.

본 론

C형 간염바이러스(hepatitis C virus, HCV)의 구조와 기능

경구 치료제들을 분류하려면 C형 간염바이러스의 구조와

기능을 이해하여야 한다. C형 간염바이러스는 단일나선 RNA 바이러스로 염기서열의 동일성 정도에 따라 일곱 가지의 유전형으로 분류되며 1형이 일반적으로 가장 많이 나타난다. 간세포 내로 들어간 바이러스 유전자로부터 약 3,000개의 아미노산으로 구성된 다단백이 형성되고 이 다단백으로부터 숙주세포와 바이러스 자체의 단백질분해효소(proteases: NS2/3, NS3/NS4A)들에 의해 구조단백과 비구조단백들이 잘려져 나온다. 비구조단백 중 NS2단백과 NS3단백은 단백질분해효소로 작용하며 NS4A와 NS5A단백의 기능은 아직 명확하게 알려지지 않았으며 NS5B단백은 RNA 복제에서 가장 중요한 중합효소이다.

경구 C형 간염 치료제들(DAAs)

DAA는 작용 기전과 표적 부위를 기준으로 구분되는데 NS3/NS4A단백분해효소억제제 (NS3/NS4A protease inhibitor)는 가장 먼저 개발된 약제이다(Table 1). 이 부위를 표적으로 한 약제로는 telaprevir, boceprevir가 있고 이 두 약제는 미국과 유럽에서 유전자 1형의 만성 C형 간염 치료제로 이미 승인을 받았다. 이어서 simeprevir가 승인되었으며 이외에도 asunaprevir, faldaprevir, ABT-450, vaniprevir, danoprevir 등이 현재 개발 중이다.

NS5A억제제로는 daclatasvir가 가장 먼저 개발되었고 ledipasvir, ABT-267, ACH-3102, IDX-719, MK-8742 등이 개발 중이다[1]. NS5B 억제제는 구조에 따라 뉴클레오시드 중합효소억제제와 비뉴클레오시드 중합효소억제제 두 가지로 구분되며 HCV 유전형에 상관없이 비교적 동일한 염기서열을 가지고 있어 다양한 HCV 유전형에 항바이러스 효과를 보인다. 뉴클레오시드 중합효소억제제로는 sofosbuvir와 mercitabine

Table 1. Classification of direct-acting antiviral agents

Target structure	Drug			
NS3/4A protease	Telaprevir ^a	Boceprevir ^a	Simeprevir ^a	Faldaprevir
	Asunaprevir	Vaniprevir	ABT-450	Danoprevir
	Sovaprevir	Vedroprevir	MK-5172	Neceprevir
NS4B	Clemizole			
NS5A	Daclatasvir	ABT-267	Ledipasvir	PPI-461
	ACH-3102	IDX-719	MK-8742	
NS5B polymerase	Sofosbuvir ^a	Mercitabine,	VX-135	ABT-333
	BI207127	BMS-791325	Lomibuvir	ABT-072
	Setrobuvir	PSI-7977	Tegobuvir	Filibuvir
	VX-222		ANA598	

^aTelaprevir, boceprevir, simeprevir and sofosbuvir were approved by the U.S. Food and Drug Administration.

등이 대표적이며, 비뉴클레오시드 중합효소억제제에는 BMS-791325, ABT-333, BI207127, deleobuvir, ABT-072, setrobuvir 등이 속한다.

국내 사용 승인을 받았거나 준비 중인 경구 치료제들

기존 페그인터페론/리바비린 병합치료의 경우 치료에 대한 반응은 치료를 종료한 24주 후의 혈중 바이러스 소실 (sustained virological response, SVR24)을 기준으로 평가하였으나 최근 신약들은 치료 종료 12주째 혈중 HCV RNA의 소실 (SVR12)을 기준으로 한다. 2015년 개정된 미국간학회와 유럽간학회 HCV 진료 가이드라인의 치료 권고사항을 표 2와 표 3에 간략하게 정리하였다.

Boceprevir (Victrelis®)

Boceprevir는 HCV 비구조단백(nonstructural protein, NS) 중 NS3/4A를 억제함으로써 다단백의 분리를 억제하여 바이러스 증식을 중단시킨다. 1세대 단백질분해효소 억제제로서는 최초로 2011년 미국 Food and Drug Administration (FDA)의 승인

을 받았다. 이후 수년간 미국간학회 진료 가이드라인에서 HCV 유전자 1형의 경우 페그인터페론/리바비린 병합요법에 boceprevir를 추가하는 치료가 권고되었었다. 국내에서는 2014년 말에 소개되어 일부 병원에서는 이미 사용되고 있다. 그러나 단독으로 사용하는 경우에는 내성이 매우 쉽게 발생하기 때문에 단독치료는 권장되지 않고 페그인터페론, 리바비린과 병용하여 투여해야 한다. HCV 유전자 1형 서양인 환자에서 4주간의 페그인터페론/리바비린 선행 치료 이후에 boceprevir를 병합시킨 3제 요법으로 44주간 치료하였을 때 지속 바이러스 반응(SVR)이 75%에서 나타나 기존의 표준요법인 페그인터페론/리바비린 48주 치료와 비교하여 월등히 높은 치료 성공률을 보여주었다[2]. 이전의 페그인터페론/리바비린 치료에 반응이 없었던 환자들에서도 boceprevir를 포함한 3제 요법으로 41%의 지속바이러스 반응이 유도됨을 확인하였다. 하지만, 약제가 추가됨으로 인해서 발생하는 문제점, 특히 면역억제제, 후천성면역결핍증, 고지혈증, 폐고혈압 치료제 등과 같은 약물 상호작용에 영향을 끼칠 수 있으며 발진

Table 2. AASLD guideline (2015) recommendations for patients initiating therapy for chronic hepatitis C infection

HCV genotyping	Regimens	Duration (wk)	Rating
1a	Ledipasvir/sofosbuvir	12	Class I, level A
	Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir and RBV	12 or 24 ^a	Class I, level A
	Sofosbuvir/simeprevir ± RBV	12 or 24 ^a	Class IIa, level B
1b	Ledipasvir/sofosbuvir	12	Class I, level A
	Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir	12	Class I, level A
	Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir + RBV (cirrhosis)	12	Class I, level A
	Sofosbuvir/simeprevir	12 or 24 ^a	Class IIa, level B
2	Sofosbuvir/RBV	12	Class I, level A
	Sofosbuvir/RBV (cirrhosis)	16	Class IIb, level C
3	Sofosbuvir/RBV	24	Class I, level B
	Sofosbuvir/RBV/peg-IFN	12	Class IIa, level A
4	Ledipasvir/sofosbuvir	12	Class IIb, level B
	Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/RBV	12	Class I, level B
	Sofosbuvir/RBV	24	Class IIa, level B
	Sofosbuvir/RBV/peg-IFN	12	Class II, level B
	Sofosbuvir/simeprevir ± RBV	12	Class IIb, level B
5	Sofosbuvir/RBV/peg-IFN	12	Class IIa, level B
	Peg-IFN/RBV	48	Class IIb, level A
6	Ledipasvir/sofosbuvir	12	Class IIa, level B
	Sofosbuvir/RBV/peg-IFN	12	Class IIa, level B

AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; HCV, hepatitis C virus; RBV, ribavirin; Peg-IFN, pegylated-interferon.

^aDuration for the patients with cirrhosis.

Table 3. EASL guideline (2015) recommendations for patients initiating therapy for chronic hepatitis C infection

HCV genotyping	Regimens	Duration (wk)	Recommendation
1	Peg-IFN/RBV/sofosbuvir	12	A1
	Peg-IFN/RBV/simeprevir + additional peg-IFN/RBV	12 + additional 12 ^a or 36 ^a	A1
	Sofosbuvir/ledipasvir	12	A1
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir ± RBV	12 or 24 ^a	A1
	Sofosbuvir/simeprevir	12	A1
	Sofosbuvir/daclatasvir	12	A1
2	RBV/sofosbuvir	12	A1
	Peg-IFN/RBV/sofosbuvir	12 ^a	B1
	Sofosbuvir/daclatasvir	12 ^a	B1
3	Peg-IFN/RBV/sofosbuvir	12	B1
	RBV/sofosbuvir	24	A1
	Sofosbuvir/daclatasvir	12	A1
4	Peg-IFN/RBV/sofosbuvir	12	B1
	Peg-IFN/RBV/simeprevir + additional peg-IFN/RBV	12 + additional 12 ^a or 36 ^a	B1
	Sofosbuvir/ledipasvir	12 or 24 ^a	A1/B1
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV	12 or 24 ^a	B1
	Sofosbuvir/simeprevir	12	B2
	Sofosbuvir/daclatasvir	12 or 24 ^a	B2
5 or 6	Peg-IFN/RBV/sofosbuvir	12	B1
	Sofosbuvir/ledipasvir	12 or 24 ^a	B1
	Sofosbuvir/daclatasvir	12	B1

EASL, European Association for the Study of the Liver; HCV, hepatitis C virus; RBV, ribavirin; Peg-IFN, pegylated-interferon.
^aDuration for the patients with cirrhosis.

이나 심한 빈혈 등으로 치료를 종결하지 못하는 경우가 발생하기도 하여 현재 미국이나 유럽에서는 권장되지 않는다.

Simeprevir (Olysio®)

Simeprevir는 boceprevir 이후에 개발되어 현재 미국과 일본에서 승인되어 사용 중인 2세대 단백분해효소억제제(NS3/4A억제제)이다. HCV 유전자 1형 초치료 환자에서 이 약물을 포함하여 페그인터페론/리바비린의 3제 요법으로 24주 또는 48주간 치료한 QUEST-1과 QUEST-2 임상연구에서 치료 종료 후 12주째 혈중 HCV RNA 소실(SVR12)이 80%, 81%로 위약군의 50%에 비해 유의하게 높았다[3,4]. 이전의 인터페론 치료에 실패한 환자에서 simeprevir 포함의 3제 요법으로 치료한 PROMISE 임상 연구에서는 무반응이었던 환자의 경우 38-59%, 부분반응이었던 환자에서는 48-86%, 재발된 환자에서는 77-89%의 SVR12를 달성하였다[5]. 부작용으로 두통과 가려움, 감기증상, 가역적인 고빌리루빈혈증, 광과민성 등이 있으며 1세대 단백분해효소억제제에 비해 치료율이 높고 부

작용이 적으며 초치료와 치료경험 환자에서 모두 효과적인 것으로 알려져 있다.

Asunaprevir (Sunvepra®)

Asunaprevir는 NS3 단백분해효소억제제로서 페그인터페론/리바비린 병합 시 HCV 유전자 1형에서 강력한 항바이러스 효과를 보인다. 우선 치료병력이 없는 유전자 1형 환자에서 초치료 성적을 살펴보면, 페그인터페론/리바비린와 병용하여 asunaprevir 600 mg 2회 투여 시 92%, 200 mg 하루 2회 투여 시 83%의 SVR을 보였다[6]. 이 연구에서 asunaprevir 600 mg 2회 투여 시 transaminase의 증가와 같은 부작용이 빈번하여, 적절한 용량은 200 mg 2회 투여로 결정되어 현재 대부분의 연구들에서는 200 mg 2회 혹은 100 mg 2회 투여 용량으로 연구되고 있다[6]. 치료병력이 없는 환자에서 asunaprevir/페그인터페론/리바비린의 3제 요법 사용 시 HCV 유전자 1형에서 64%, HCV 유전자 4형에서 89%의 SVR이 확인되어 페그인터페론/리바비린 2제 치료보다 우월한 성적을 보였다. 최

근에는 NS5A억제제인 daclatasvir와 asunaprevir 병합치료에 관한 연구가 많은 주목을 받고 있다. Lok 등[7]은 페그인터페론/리바비린 치료에 불응하는 유전자 1형 환자를 대상으로 asunaprevir/daclatasvir/페그인터페론/리바비린 4제 요법으로 치료 종료 24주에 90%의 SVR을 확인하였다. 그리고 일본에서 진행된 2상 연구에서는 페그인터페론/리바비린 치료에 불응하는 유전자 1b형 환자 10명을 대상으로 인터페론 치료 없이 asunaprevir/daclatasvir 병용요법을 6개월 유지하였을 때 치료를 끝까지 진행한 9명의 환자 모두에서 SVR이 획득되는 것을 확인하였다[8]. 이후 HCV 유전자 1b형이면서 페그인터페론/리바비린 치료 무반응환자와 치료 부적합 환자를 대상으로 하여 24주간 asunaprevir/daclatasvir의 병합치료를 시행한 2개의 연구에서, 각각 무반응자의 90.5%, 87.4%의 환자에서, 치료 부적합 환자의 63.6%, 84.0%의 환자에서 SVR이 확인되었다[9,10]. 다른 연구들에서도 이전 페그인터페론/리바비린에 무반응이었던 유전자 1a형 혹은 4형 환자에서 asunaprevir/daclatasvir/페그인터페론/리바비린의 4제 요법은 거의 모든 환자에서 효과적이었다[11]. 이와 같은 연구 결과는 페그인터페론 치료에 불응하거나 부작용 등으로 치료 중단을 한 사람에게 페그인터페론/리바비린과 병합 혹은 병합하지 않은 asunaprevir/daclatasvir 투여 치료가 좋은 치료 대안이 될 수 있음을 시사한다. 최근 진행된 HALLMARK-DUAL study에서는 대규모 HCV 유전자형 1b 환자에서 asunaprevir/daclatasvir 병합 요법으로 초치료 환자의 경우에는 90%, 이전 치료 불응자에게는 82%, 치료 부적합자에게는 82% SVR을 보여줘서 앞선 선행 연구의 결과들을 다시 한 번 확인시켜 주었다[12]. 최근 인터페론 없이 경구약으로만 구성된 asunaprevir/daclatasvir/beclabuvir (BMS-791325, NS5B inhibitor) 3제 요법의 12주 또는 24주 치료로 간경변증이 없는 HCV 유전자 1형 환자의 92%에서 SVR이 달성되어 향후 interferon-free regimen으로 기대된다[13]. 약제의 부작용으로는 설사, 인후두염, 두통, 고빌리루빈혈증과 transaminase 상승 등이 보고되었다. asunaprevir 200 mg 2회 투여로 심각한 부작용은 흔하게 보고 되지 않는 것으로 되어 있으나, 최근 asunaprevir/daclatasvir 병합 치료 후 immunoallergic hepatitis로 생각되는 증례가 보고된 바 있다[14].

Daclatasvir (Daklinza®)

Daclatasvir는 HCV NS5A를 억제하는 최초의 경구 약제로서 매우 강력한 항바이러스 효과가 있을 뿐 아니라 여러 HCV 유전자형에 사용이 가능하다. 특별한 부작용이 없는 것 역시 장점이고 하루 1회 복용이 가능하다. 하지만 약제 내성에 대

한 유전적 장벽이 낮은 단점이 있어서 daclatasvir는 다른 NS3/4A나 페그인터페론/리바비린, 또는 NS5B 억제제와 병합하여 사용하는 것이 추천된다[15]. 우선 페그인터페론/리바비린 치료와의 병합요법에 대한 성적을 확인하면, 유전자 1형 환자에서 daclatasvir 60 mg/페그인터페론 알파-2a/리바비린을 24주 또는 48주 치료한 치료 성적에서 초치료 환자의 90%의 환자에서 daclatasvir 60 mg/페그인터페론 알파-2b/리바비린을 3제 요법을 시행한 100%에서 SVR이 관찰되었다[16,17]. 최근 발표된 COMMAND-1 연구에서는 daclatasvir 60 mg/페그인터페론/리바비린의 3제 병합치료 시 HCV 유전자 1형의 경우 59.6%, HCV 유전자 4형의 경우 100%의 SVR을 보여 페그인터페론/리바비린 치료군보다 유의하게 높은 SVR을 보여주었다[18]. HCV 유전자 2형과 3형에서 daclatasvir와 페그인터페론/리바비린 3제 요법으로 12주 또는 16주 치료한 경우 (early virological response가 없는 경우 24주까지 연장 치료), 유전자 2형의 경우 12주, 16주 치료 군에서 모두 83%, 유전자 3형의 경우 69%, 67%에서 SVR이 관찰되었다. 이는 24주간 치료하는 페그인터페론/리바비린 치료의 SVR (HCV 유전자 2형 63%, HCV 유전자 3형 59%)에 비해 높아, daclatasvir를 추가함으로써 전체 치료 기간을 줄일 수 있음을 시사하였다[19]. Daclatasvir는 인터페론 치료와의 병합 이외에도 NS5B 억제제인 sofosbuvir 등과 병합요법에 대해 많이 연구되고 있다. HCV 유전자형 1, 2, 3형 환자 211명을 대상으로 daclatasvir/sofosbuvir의 병합 요법을 시행한 결과, HCV 유전자 1형에서는 초치료 환자와 치료 무반응자 모두에서 98%의 환자에서 HCV 유전자 2형에서는 92%, 3형에서는 89%의 SVR이 확인되었다. 리바비린의 병합 유무는 SVR과 무관하여 병합요법에서 반드시 리바비린을 사용할 필요는 없다는 것을 시사하였다[20]. ALLY-3 연구에서는 HCV 유전자형 3형 환자 152명을 대상으로 daclatasvir/sofosbuvir 병합 요법을 투여하였을 때, SVR12는 초치료 환자에서 90%, 이전치료실패환자에서 86%였다[21]. 이와 같은 연구 결과를 토대로 유럽 간학회 진료 가이드라인에서는 HCV 유전자형 1형의 경우 daclatasvir/sofosbuvir를 optimal treatment option으로 권고하였다[22]. 이외에도 daclatasvir와 simeprevir, asunaprevir 등의 NS3 억제제와의 병용 요법에 대한 연구들도 현재 진행 중이다.

Sofosbuvir (Sovaldi®)

Sofosbuvir는 NS5B polymerase 억제제로 간 내에서 인산화되어 뉴클레오타이드와 경쟁적으로 NS5B 중합효소 부위에 결합하여 HCV RNA 복제를 중단시키는 약물로서 미국 FDA

에서 만성 C형 간염에 대한 네 번째 DAA로 승인 받았다. HCV 유전자 1, 2, 3, 4형 환자들이 치료 대상이며 간세포암으로 간이식을 기다리고 있는 경우, HIV에 동시 감염된 경우에도 치료가 가능하다. Sofosbuvir는 주로 인터페론 혹은 다른 DAA와의 병합요법으로서 연구되었으며, HCV 유전자 1, 2, 3, 4, 6형 모두를 포함한 2상 임상시험에서 87% 이상의 좋은 SVR12를 나타냈다[23,24]. Sofosbuvir와 페그인터페론/리바비린과의 병합치료를 연구한 대표적인 연구로는 NEUTRINO study가 있다. 이 연구에서는 HCV 유전자 1, 4, 5, 6형의 초치료 환자 327명을 대상으로 sofosbuvir/페그인터페론/리바비린 3제 치료를 12주간 시행하였으며, 90%의 환자에서 SVR12를 확인하였다. 유전자형에 따라 1a형은 92%, 1b형은 82%, 4형은 96%, 5형과 6형은 100%로 나타났고, 간경변증이 동반된 환자에서는 80%의 환자에서 SVR12를 보였다. 이와 같은 결과는 기존 인터페론 치료에 실패한 HCV 유전자 1형의 간경변증 환자에서 sofosbuvir 병합치료가 효과적일 수 있음을 시사한다[25]. 또한 FISSION 연구에서는 HCV 유전자 2, 3형 환자에서 12주간의 sofosbuvir/리바비린 병합치료와 24주간의 페그인터페론/리바비린 치료성적을 비교하였다. 양 치료군에서 모두 67%의 SVR12를 보였으나 유전자형에 따라 다른 성적을 보여 HCV 유전자 2형의 경우 sofosbuvir/리바비린 병합 치료가 페그인터페론/리바비린 치료보다 SVR12이 높았으며 HCV 유전자 3형에서는 더 낮았다. 간경변증이 있는 환자에서는 sofosbuvir/리바비린 병합 치료가 47%의 SVR을 보여, 페그인터페론/리바비린 치료 결과인 38%보다 좋은 성적을 보였다[25]. 이와 같은 결과들은 HCV 유전자 2, 3형 환자에서 인터페론이 포함되지 않는 경구치료가 가능함을 시사하며 HCV 유전자형에 맞추어 DAA 사용이 개별화 되어야 한다는 것을 시사한다. 인터페론 치료 경험자 혹은 불응자에 대한 sofosbuvir/리바비린 병합 치료의 효능에 대한 연구도 진행되었는데, 대표적으로는 POSITION 연구, FUSION 연구, VALENCE 연구가 있다. 인터페론 투여가 불가능한 환자를 대상으로 한 위약 대조군 임상연구(POSITION)에서 sofosbuvir/리바비린 SVR12는 78%로 나타났다. FUSION 임상연구에서는 치료경험이 있는 HCV 유전자 2, 3형 환자를 대상으로 sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 또는 16주간 치료하였다. HCV 유전자 2형 환자에서 12주 치료 시 간경변증이 없는 경우는 SVR12이 96%였고 간경변증이 있는 경우는 60%였다. 16주 치료한 경우에는 각각 100%, 78%의 SVR을 보여 주어 치료 기간이 길수록 높은 완치율을 보였다[26].

최근에는 sofosbuvir와 리바비린 병합치료를 다른 DAA를

병합한 3제요법에 대한 연구도 나오고 있다. COSMOS 연구에서는 sofosbuvir와 NS3/4A 단백질효소 저해제인 simeprevir의 2제 요법과 sofosbuvir/simeprevir/리바비린 3제 요법을 각각 12주, 24주 투여한 군에서 치료 성적을 비교하였다. 12주 치료군에서는 simeprevir의 2제 요법 시 SVR12이 94%, sofosbuvir/simeprevir/리바비린 3제 요법 시 SVR12는 90%였으며, 24주 투여 시 양군에서 SVR12는 모두 93%로 보고되었다[27]. 또한 NS5A 억제제인 ledipasvir 혹은 NS5B 억제제인 GS-9669와의 병합 요법에 대한 연구도 보고되고 있다. Ledipasvir는 NS5A 억제제로서 HCV 유전자 1형에 높은 활성을 보이지만 HCV 유전자 4, 5, 6형에는 활성이 떨어지고, HCV 유전자 2, 3형에 대해서는 활성이 매우 제한적이다. Ledipasvir는 slow oxidation 과정을 거쳐 대사되며, sofosbuvir와 함께 식사와 관계없이 1일 1회 경구투여 복합제형으로 개발되었으며 중증도의 신기능장애 및 중증의 간기능 장애 환자에서도 용량조절 없이 투여 가능하다. 무작위 배정 2상으로 진행된 SIRIUS 연구에서는 HCV 유전자 1형 대상성 간경변증이 있는 치료 무반응 환자들에서 sofosbuvir/ledipasvir/리바비린 3제 요법과 sofosbuvir/ledipasvir 2제 요법을 12주, 24주 SVR을 비교하였다. 결과적으로 두 군에서 모두 90% 이상의 높은 SVR을 보임을 확인할 수 있었다[28]. ELECTRON 연구에서는 sofosbuvir/ledipasvir/리바비린 3제 요법과 sofosbuvir/GS-9669/리바비린 3제 요법을 각각 6주, 12주 투여한 것을 비교하였는데 SVR12는 각각 100%, 92%였다. 하지만 sofosbuvir/ledipasvir/리바비린 3제 요법을 6주 투여한 경우에는 치료 성공률은 68%로 감소하였다. 간경변증이 동반되지 않은 기존 치료 무반응자에게는 sofosbuvir/ledipasvir/리바비린 3제 요법과 sofosbuvir/GS-9669/리바비린 3제 요법 모두 100%의 치료성공을 보였으며, 간경변증이 동반된 경우에는 sofosbuvir/ledipasvir/리바비린 3제 요법시 100%의 성적을 보였으나 리바비린이 제외된 경우 70%의 감소된 치료 성적을 보였다[29]. 또한, HCV 유전자 1형 초치료 환자 647명을 대상으로 한 임상시험을 통해서 sofosbuvir/ledipasvir 8주 치료, sofosbuvir/ledipasvir/리바비린 8주 치료, sofosbuvir/ledipasvir 12주 치료를 비교하였을 때, 각각 SVR은 94%, 93%, 95%로 확인되어 초치료인 HCV 유전자 1형 환자의 경우 8주 치료도 가능성이 제시되고 있다[30].

기타 개발 중인 경구 치료제들

위에 소개한 경구 약제들 외에도 Merck (MSD)사의 경구용 C형 간염 치료제인 MK series (MK-5172/MK-8742)는 바이러스 증식 억제가 높은 약물들로 현재 3상 임상 시험 중이며, 향후 sofosbuvir나 asunaprevir/daclatasvir 등과 함께 각각

받을 것으로 생각된다. Abbvie사의 경구 약제도 활발하게 임상 시험 중으로 그 효과가 기대되는 바이다. 이와 같이 다양한 경구 치료제들이 개발되고 있어 향후 HCV 치료 선택의 폭은 넓어질 것으로 기대된다.

결론

만성 C형 간염 치료에서 인터페론 없는 경구 치료법은 치료가 시간이 짧고 복용이 간편하며 부작용이 없는 장점뿐만 아니라 거의 100%에 가까운 완치율을 보여준다는 점에서 크게 기대된다.

국내에서도 수년 내 인터페론이 포함된 치료법은 경구 치료제로 바뀔 것이다. 하지만 진행성 간경변증, HIV와 HCV의 동시감염, 신부전이나 이식 후 환자들에서는 추가 연구 결과들이 필요하다.

무엇보다도 고가의 치료 비용은 새로운 경구 치료제에 대한 기대감보다는 실제 임상 적용의 어려움과 걱정을 앞서게 한다. 국내에 도입될 경구 치료제들이 현실적인 가격으로 많은 국내 만성 C형 간염 환자들에게 완치의 기쁨을 안겨주길 기대한다.

중심 단어: 만성 C형 간염; 경구 치료제; 페그인터페론

REFERENCES

1. Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med* 2013;19:837-849.
2. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010;376:705-716.
3. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403-413.
4. Manns M, Marcellin P, Poordaf F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:414-426.
5. Zeuzem S, Berg T, Gane E, et al. Simeprevir increases rate of

- sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology* 2014;146:430-441.e6.
6. Bronowicki JP, Pol S, Thuluvath PJ, et al. Randomized study of asunaprevir plus pegylated interferon- α and ribavirin for previously untreated genotype 1 chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2013;18:885-893.
7. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012;366:216-224.
8. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2012;55:742-748.
9. Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *J Hepatol* 2013; 58:655-662.
10. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014;59:2083-2091.
11. Lok AS, Gardiner DF, Hézode C, et al. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders. *J Hepatol* 2014;60:490-499.
12. Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014;384:1597-1605.
13. Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, et al. Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naive patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2014;146: 420-429.
14. Fujii Y, Uchida Y, Mochida S. Drug-induced immunoallergic hepatitis during combination therapy with daclatasvir and asunaprevir. *Hepatology* 2015;61:400-401.
15. Aghemo A, De Francesco R. Daclatasvir: a team player rather than a prima donna in the treatment of hepatitis C. *Gut* 2014.
16. Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, et al. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1. *Antivir Ther* 2014;19:501-510.
17. Suzuki F, Toyota J, Ikeda K, et al. A randomized trial of daclatasvir with peginterferon alfa-2b and ribavirin for HCV genotype 1 infection. *Antivir Ther* 2014;19:491-499.
18. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chron-

- ic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2014.
19. Dore GJ, Lawitz E, Hézode C, et al. Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. *Gastroenterology* 2015;148:355-366.e1.
 20. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-221.
 21. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127-1135.
 22. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392-420.
 23. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:401-408.
 24. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013;381:2100-2107.
 25. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
 26. Koff RS. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:478-487.
 27. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756-1765.
 28. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015;15:397-404.
 29. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2014;146:736-743.e1.
 30. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-1888.