

종 설(Review)

만성 C형 간염 치료의 최근 발전

¹이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실, ²인제대학교 일산백병원 내과김태헌¹ · 이준성²

Recent Advancement in the Treatment of Chronic Hepatitis C

Tae Hun Kim¹ and June Sung Lee²¹Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul;²Department of Internal Medicine, Ilsanpaik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Currently, the most widely prescribed standard therapy for chronic hepatitis C consists of pegylated-interferon combined with ribavirin. Although the response rate to interferon-based treatments has improved since interferon monotherapy was first combined with ribavirin, and then pegylated-interferon was adopted, patients eligible for this treatment are limited; the side effects are unbearable in some patients, and the response rates are still unsatisfactory for those who have unfavorable clinical features. Achievements in molecular research have led to the discovery of enormous molecules with anti-hepatitis C virus (HCV) activity. Telaprevir, boceprevir, simeprevir, and sofosbuvir have already been approved by the U.S. Food and Drug Administration and many new drugs are being evaluated in ongoing clinical trials. We review the clinical efficacy of approved new anti-HCV drugs, along with many promising treatment options under development. (Korean J Med 2014;86:563-569)

Keywords: Chronic hepatitis C; Treatment

서 론

만성 C형 간염에 대한 치료는 1989년 C형 간염바이러스 (HCV)가 분리되어 정확한 진단과 경과관찰이 가능해지면서 체계적으로 발전되었다[1]. 초기 인터페론 단독치료의 매우 낮은 치료율(< 10%)은 인터페론과 경구 항바이러스제인 리바비린의 병합치료가 시작되며 향상되었으나 여전히 많은 환자들이 치료에 실패하였다. 인터페론을 기본으로 한 치료는 치료 반응률이 낮을 뿐 아니라 비대상성 간경변증이 있

거나 정신신경학적 이상이 있는 경우, 혈구감소가 있는 경우 적용될 수 없어 치료 대상이 좁고, 치료 중에 나타나는 여러 가지 부작용으로 인하여 치료받는 환자의 약 10-15%가 치료를 끝까지 마칠 수 없는 단점이 있다. 이러한 단점을 보완하기 위하여 치료 반응률을 향상시키고 치료 반응을 조기에 예측할 수 있는 여러 가지 치료법들이 연구되었다[2].

치료에 대한 반응은 치료 종료 24주 후의 혈중 바이러스 소실을 기준으로 판정(sustained virological response 24: SVR24) 하는데 치료 반응률은 1 유전자형이 2, 3형에 비해 낮으며

Correspondence to June Sung Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Ilsanpaik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 411-706, Korea

Tel: +82-31-910-7823, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: jsleemd@paik.ac.kr

Copyright © 2014 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.

치료 전 혈중 바이러스 농도가 높은 경우, 치료 시작 후 혈중 바이러스 농도 감소가 조기에 나타나지 않은 경우 낮다. 또한 진행된 섬유화나 간경변증이 동반된 환자, 치료경험이 있는 환자는 치료율이 낮다[3].

2000년에 기존 인터페론보다 작용시간이 길어진 페그인터페론이 사용되면서 치료율이 다시 향상되어 현재 우리나라를 비롯한 많은 나라에서 페그인터페론과 리바비린 병합 치료가 표준 치료로 사용되고 있지만 인터페론 투여에 따른 문제점들은 그대로 가지고 있어 새로운 치료제가 요구되었다. 최근에는 그동안 축적된 분자 생물학적 연구를 통하여 밝혀진 HCV의 구조와 생활사(life cycle)를 기반으로 바이러스 증식 과정의 중요 단계에 직접 작용할 수 있는 다양한 약제들이 개발되어 만성 C형 간염 치료의 새로운 세대가 열리고 있다. 본고에서는 최근 개발되고 있는 새로운 치료제들의 특성을 검토하고 임상적 유용성을 살펴보고자 한다.

본 론

C형 간염바이러스의 구조와 증식

C형 간염바이러스는 1989년 분리되어 기존에 non-A, non-B 간염으로 알려졌던 수혈연관 간염의 주된 원인 바이러스임이 밝혀졌다[1]. 단일나선 RNA바이러스로 *Flaviviridae*과에 속하는 *hepacivirus*이다. 9.6 kb로 구성된 유전체는 양끝 부분에 5' and 3' 비전사 부위(untranslated regions)를 가지는 긴 개방형 해독틀(open reading frame)로 구성되어 있다. HCV는

복제과정에서 교정능력(proofreading ability)이 없기 때문에 돌연변이 발생 빈도가 높아 한 숙주 내에서도 염기서열이 다른 여러 변이형이 존재한다(quasispecies). HCV는 염기서열의 동일성 정도에 따라 일곱 가지의 유전형으로 구분되는데 1형이 우리나라를 포함하여 전 세계적으로 가장 많이 나타난다. HCV의 유전적 다양성은 RNA바이러스의 생존전략으로 효과적인 증식억제 약물 개발이 어려운 원인이다[4].

HCV는 숙주의 지단백과 붙어 이동하며 간세포 표면의 수용체를 매개로 하여 세포 내로 이동한다. 간세포 내로 들어간 바이러스 유전자는 소포체 막에서 중합효소(RNA dependent RNA polymerase)에 의해 복제되면서 전사, 번역되어 열 가지의 바이러스단백을 생성한다. 바이러스 유전자로부터 약 3,000개의 아미노산으로 구성된 하나의 다단백(polyprotein)이 형성되고 여기에서 숙주세포의 단백분해효소와 바이러스 자체의 단백분해효소(NS2/NS3, NS3/NS4A)들에 의해 3개의 구조단백(core, E1, E2)과 7개의 비구조단백(p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B)들이 잘려져 나온다. 구조단백들은 중합효소에 의해 복제된 바이러스 유전자와 골지체에서 조합되어 바이러스 완성체를 이루고 완성된 바이러스 개체는 이동하여 세포 밖으로 배출된다. 비구조단백 중 NS2단백과 NS3단백은 단백분해효소로 작용하며 NS4A는 NS3의 보조인자(cofactor)로 작용한다. NS4B와 NS5A단백의 기능은 아직 명확히 알려져 있지 않지만 세포질 내 소포체에서 RNA가 순조롭게 복제되고 바이러스 개체가 정상적으로 조립되는 데 관여한다. NS5B단백은 RNA 복제에서 가장 중요한 중합효소로

Table 1. Classification of direct acting antivirals

	Approved/Phase III	Phase II
NS4/NS4A protease inhibitors		
First generation	Telaprevir ^a , Beprevir ^a	
Second generation	Simeprevir ^a , Faldarevir Vaniprevir, Asunaprevir ABT-450	Danoprevir, Sovaprevir Vedroprevir, MK-5172 Neceprevir
NS5B polymerase inhibitors		
Nucleos(t)ide analogs	Sofosbuvira	Mericitabine, VX-135
Non-nucleos(t)ide analogs	ABT-333 BI207127	BMS-791325, Lomibuvir ABT-072, Setrobuvir
NS5A inhibitors	Daclatasvir, Ledipasvir ABT-267	ACH-3102, IDX-719 MK-8742

^aApproved by the U.S. FDA in 2011 (Telaprevir, Boceprevir) and 2013 (Simeprevir, Sofosbuvir).

작용한다[5].

새로운 치료제의 종류

페그인터페론과 리바비린 표준병합치료 이후 만성 C형 간염 치료제로 개발 중에 있거나 최근 임상에 도입된 약제들은 크게 바이러스에 직접 작용하는 약제와 바이러스 증식에 관여된 숙주 세포 내 요소를 표적으로 하는 약제로 구분할 수 있다[6]. 직접작용제(direct acting antivirals, DAA)는 바이러스 생활사의 여러 단계에 작용하여 진행을 차단하는 약제로서 바이러스 비구조단백의 특정 부위에 직접 작용하여 바이러스의 증식과 감염 과정을 중단시킨다. 직접작용제는 작용기전과 표적 부위를 기준으로 구분된다(Table 1).

NS3/NS4A단백분해효소억제제(NS3/NS4A protease inhibitor)는 가장 먼저 개발된 직접작용제이다. NS3/NS4A단백은 단백분해효소로 작용하여 다단백 분해를 시작하기 때문에 바이러스의 증식에 필수적이면서 코딩 유전자의 염기서열 변화가 비교적 적기 때문에 항바이러스제 개발의 좋은 표적이 된다. 이 부위를 표적으로 하여 처음으로 개발, 승인된 직접작용제가 telaprevir, boceprevir이고 이어서 simeprevir가 2013년 승인되었으며 faldaprevir, asunaprevir, ABT-450, vaniprevir, danoprevir 등이 개발되고 있다.

RNA 중합효소 기능을 가진 NS5B단백억제제는 구조에 따라 두 가지로 구분되어 뉴클레오시드 중합효소억제제(nucleoside polymerase inhibitors)와 비뉴클레오시드 중합효소억제제(nonnucleoside polymerase inhibitors)로 구분된다. 뉴클레오시드 중합효소억제제는 중합효소의 활성 부위와 결합하는 기질로 작용하여 RNA사슬에 들어가 염기사슬의 연장을 단절시킨다. NS5B 부위의 염기서열도 유전형에 상관없이 비교적 동일하게 유지되어 있어 이 부위에 작용하는 항바이러스제는 여러 유전형의 HCV에 억제 효과를 나타낼 수 있다. Sofosbuvir와 mericitabine 등이 속한다. 비뉴클레오시드 중합효소억제제는 중합효소의 활성부위 주변에 결합하여 단백질의 3차원적 구조변화를 일으켜 효소 기능을 억제한다. ABT-333, BI207127, BMS-791325, deleobuvir, ABT-072, setrobuvir 등의 약제가 속한다.

NS5A 억제제로 가장 먼저 개발된 daclatasvir는 바이러스 증식 억제 효과가 크고 여러 유전자형에 작용하며 다른 약제와 병합할 경우 상승 효과를 나타낸다. 그 외 ledipasvir, ABT-267, ACH-3102, IDX-719, MK-8742 등이 개발되고 있다[4].

숙주를 표적으로 하는 치료제는 내성바이러스 출현을 피하고 약제 간 약물 상호작용을 줄이기 위해 선택될 수 있다. Alisporvir는 숙주 세포 내 cyclophilin A와 NS5A의 상호작용을 방해하여 바이러스 증식을 억제한다. Miravirsen은 HCV 유전자 발현과 증식에 관여하는 마이크로RNA, miR-122를 표적으로 하는 약제이다[7].

최근 승인된 치료제

만성 C형 간염에 대한 페그인터페론/리바비린 병합치료의 치료 반응 판정은 치료 종료 24주째 혈중 HCV RNA의 소실(SVR24)을 기준으로 하였으나 최근 개발되고 있는 새로운 치료제에서는 치료 종료 12주째 혈중 HCV RNA소실(SVR12)이 치료 반응 판정의 기준이 되고 있다[8]. 치료 중 혈중 HCV RNA의 감소 정도는 치료 반응을 예측하는 중요 지표로서 혈중 HCV RNA 소실을 기준으로 4주(rapid virological response: RVR), 12주(early virologic response: EVR)째 판정한다.

Telaprevir/Boceprevir

Telaprevir와 boceprevir는 1형 HCV의 NS3/NS4A단백분해효소에 기질을 모방하여 결합함으로써 다단백의 분리를 억제하여 바이러스 증식 과정의 시작을 중단시킨다. 2011년 최초로 미국 식품의약품안전청의 승인을 얻어 1세대 단백분해효소 억제제라 한다. 1형 HCV에 감염된 환자를 대상으로 telaprevir 혹은 boceprevir를 페그인터페론/리바비린 병합치료와 함께 투여한 삼제치료(triple therapy)는 처음 치료받는 환자나 기존 치료에 실패한 환자, 간경변증이 있는 환자들에서 67-75%의 치료율(SVR24)을 나타내 페그인터페론/리바비린 병합치료(38-44%)보다 향상된 치료 성적을 나타냈다[9,10].

1세대 단백분해효소억제제는 페그인터페론/리바비린 병합치료의 치료율을 높이고 치료 기간을 줄였으나 새로운 부작용과 내성발생, 다른 약제와 약물 상호작용 등의 문제점을 나타냈다. Telaprevir/boceprevir와 페그인터페론/리바비린 병합치료에서 10-20%의 환자가 부작용으로 치료를 종결하지 못하고 36-45%의 환자에서 심한 빈혈이 나타난다. Telaprevir 사용 환자의 56%는 경미한 피부발진을 경험하지만 치명적인 스티븐-존슨 증후군도 보고되고 있다. 내성변이종(resistance associated variant)은 치료 전에 이미 낮은 농도로 존재하지만 약제에 의해 단기간 내에 선택되어 내성 발생위험이 높아진다. NS3 부위 변이로 Q80K, R155K, V36M/R155K, A156T,

D168A 등이 알려져 있다[11]. 내성변이의 발생빈도는 telaprevir/boceprevir를 단독으로 사용하는 것보다 페그인터페론/리바비린과 병합 투여하는 경우 낮아지므로 단독치료는 권장되지 않는다[12]. 두 약제 모두 CYP450 3A를 억제하여 함께 투여되는 다른 여러 가지 약물의 약효에 영향을 미칠 수 있다. 특히 면역억제제, 후천성면역결핍증, 고지혈증, 폐고혈압 치료제 등과 상호작용이 문제가 된다. 이러한 문제점들로 인하여 1세대 단백분해효소억제제는 개선의 여지가 많은 치료제이다[6].

Simeprevir

1형 HCV, 초치료 환자를 대상으로 simeprevir 혹은 위약을 처음 12주간 투여 후 치료 반응에 따라 페그인터페론/리바비린 병합치료를 더하여 모두 24주 혹은 48주간 치료한 QUEST-1과 QUEST-2 임상연구에서 치료율(SVR12)은 simeprevir군에서 각각 80%, 81%로 나타났으며 위약군에서는 두 연구 모두에서 50%로 나타났[13,14]. 같은 치료를 인터페론 치료 후 재발된 환자들을 대상으로 한 PROMISE 연구에서는 simeprevir군과 위약군에서 각각 79%, 36%의 환자가 치료되었다(SVR12). Simeprevir군 환자의 92.7%가 24주간 치료받았고 1a 유전형은 70%, 1b는 86%의 치료율을 나타냈다. 두통과 가려움, 감기증상, 고빌리루빈혈증 등의 부작용이 나타났으나 페그인터페론/리바비린군과 비교하여 차이를 보이는 부작용은 발진으로 대부분 경미하였다[15]. 1a형 HCV에서 NS3 부위 Q80K 변이가 있는 경우 simeprevir군과 위약군 간의 치료율의 차이는 나타나지 않았다. Simeprevir는 1세대 단백분해효소억제제에 비해 치료율이 높고 부작용이 적으며 초치료, 치료 경험 환자 모두에서 효과적인 장점이 있다. 1형 HCV 환자에 대한 페그인터페론/리바비린과 simeprevir 병합치료는 2013년 미국 식품의약품안전청의 승인을 얻었다.

Sofosbuvir

Sofosbuvir는 간 내에서 인산화되어 뉴클레오타이드와 경쟁적으로 NS5B 중합효소 부위에 결합하여 RNA 복제를 중단시킨다. NS5B 부위의 염기서열은 서로 다른 유전형 간에도 비교적 잘 보존되어 있어 sofosbuvir는 2상 임상시험에서 1, 2, 3, 4, 6형 HCV 모두에서 87% 이상의 치료율(SVR12)을 나타냈다[16,17].

1, 4, 5, 6형 HCV에 감염된 초치료 환자 327명을 대상으로 sofosbuvir와 페그인터페론/리바비린 병합치료를 12주간 한

NEUTRINO 임상연구에서 90% 환자들이 치료 반응(SVR12)을 나타냈다. 유전자형에 따라 1a형은 92%, 1b형은 82%, 4형은 96%, 5형과 6형은 100%로 나타났고 간경변증이 있는 경우 80% 치료율을 보였다. 2, 3형 초치료 환자들에게 sofosbuvir와 리바비린을 12주간 투여한 치료와 24주간 페그인터페론/리바비린 병합치료를 비교한 임상연구(FISSION)에서는 두 군 모두에서 67%의 치료 반응(SVR12)이 나타나 차이가 없었다. 치료 과정에 피로감, 두통, 불면증, 식욕부진, 빈혈 등의 부작용이 나타났으나 심각하지는 않았다[18]. 인터페론 투여가 불가능한 환자를 대상으로 한 위약 대조군 임상연구(POSITION)에서 sofosbuvir와 리바비린 12주 투여 환자에서 치료율(SVR12)은 78%로 나타났다. 제2유전자형에서 93%로 3형(61%)보다 높은 치료율을 나타냈으며 간경변증 유무에 따른 치료율의 차이는 2형에서는 나타나지 않았지만(92 vs. 94%) 3형에서는 간경변증이 있는 경우 낮은 치료율(21%)을 나타냈다. FUSION 임상연구에서는 치료 경험이 있는 2, 3형 환자를 대상으로 sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 혹은 16주 치료하였다. 2형 HCV 환자에서 12주 치료 시 간경변증이 없는 경우 치료율(SVR12)은 96%였고 간경변증이 동반된 경우 60%였다. 16주 치료한 경우 각각 100%, 78%의 치료율을 나타냈다. 반면에 3형에서는 12주간 치료 시 간경변증이 없는 경우 37%, 있는 경우 19%로 낮은 치료율을 보였고 16주간 치료 시 간경변증이 없는 경우 63%, 있는 경우 61%로 나타나 치료 기간 연장에 따라 치료율이 높아졌다[19]. Sofosbuvir와 리바비린 병합치료는 치료 경험이 있는 환자와 간경변증 환자가 포함된 유럽의 임상연구에서(VALANCE)도 평가되었다. 2형 HCV 환자에서는 간경변증, 치료 경험 유무에 무관하게 12주 치료 시 88-100%의 치료율(SVR12)을 보였으나 3형의 경우 24주간 치료 시 치료 경험이 없는 경우 92-94%, 치료 경험이 있었으나 간경변증이 없는 경우 87% 환자들이 치료되었으며 간경변증이 있으면서 치료 경험도 있는 환자에서는 60%의 치료율을 나타냈다[20].

3상 임상연구들의 결과를 종합하면 1형과 4형 HCV 환자에게 12주간 sofosbuvir와 페그인터페론/리바비린 병합치료를 할 경우 치료율은 각각 89%와 96%로 나타났으며 2형 HCV 환자에서 12주간 sofosbuvir와 리바비린 병합치료를 치료율은 초치료 환자에서 93-97%, 재치료 환자에서 82-90%로 나타났다. 3형 환자에게 sofosbuvir와 리바비린 병합 24주간 치료 시 초치료 환자의 93%, 재치료 환자의 77%가 치료 반응(SVR12)

을 나타냈다.

이상의 임상연구 결과를 근거로 미국 식품의약품안전청은 2013년 12월 sofosbuvir를 만성 C형 간염에 대한 네 번째 직접 치료제로 승인하였다. 제1, 2, 3, 4형 HCV에 감염된 환자들이 치료 대상이 되며 간세포암종으로 간이식을 기다리는 환자와 HIV와 복합감염된 만성 C형 간염 환자도 치료 대상에 포함되어 치료 범위를 넓혔다. 1, 4형에 감염된 경우 sofosbuvir와 페그인터페론/리바비린 병합치료를 12주, 2형에 감염된 경우 sofosbuvir와 리바비린 병합 12주, 3형에 감염된 경우 sofosbuvir와 리바비린 24주 병합치료를 승인하였다. Sofosbuvir는 치료 반응과 안정성을 향상시켜 단백분해 억제제의 문제점들을 많이 개선하였지만 치료에 실패한 1형 HCV 감염 환자에 대한 치료 효과가 명확하지 않고 간경변증 환자에서 재치료 효과는 만족스럽지 못하다.

새로운 병합치료

Simeprevir, faldaprevir, asunaprevir, MK-5172 등 2세대 단백분해효소억제제는 1세대 단백분해효소 억제제에 비해 복용이 용이하며 부작용이 적고 바이러스 증식 억제력이 더 강하다. 주로 1형 HCV를 효과적으로 억제하며 약제에 따라 내성변이 발생을 억제하기도 한다. 2세대 단백분해효소억제제를 중심으로 다양한 병합치료법들이 개발되고 있다.

처음 치료받거나 치료 경험이 있는 1형 HCV 환자를 대상으로 simeprevir와 sofosbuvir 병합치료 혹은 두 치료제에 리바비린을 더한 치료를 12주 혹은 24주 시행한 임상연구(COMOS)에서 79-96%의 환자가 치료 반응(SVR12)을 나타냈다. 치료 종료 후 재발이 나타난 3명의 환자는 모두 1a HCV로 NS3 Q80K 변이종이었다. 진행된 섬유화가 있는 환자들에서도 90% 이상의 중간 치료율이 나타났다[21].

Faldaprevir는 단독 투여 시 NS3/4A R155K, D168V 돌연변이와 함께 바이러스 돌파 현상이 나타나 페그인터페론/리바비린과 병합치료에 포함되어 평가되고 있다. 1형 HCV 초치료 환자와 치료 실패 환자를 대상으로 페그인터페론/리바비린과 faldaprevir 병합치료 결과 초치료 환자군에서는 치료율(SVR12)이 72-84%로 높게 나타났으나 이전 치료에 부분 반응을 보인 환자에서는 32-42% 이전 치료에 무반응이었던 환자에서는 21-35%로 나타났다[22,23]. 1형 초치료 환자들을 대상으로 faldaprevir와 deleobuvir, 리바비린을 4주간 병합 투여한 후 치료 반응에 따라 faldaprevir를 페그인터페론/리바

비린과 함께 24주는 48주간 투여한 SOUND-C1 임상연구에서 치료 4주째 혈중 HCV RNA 소실률(RVR)은 73-100%로 나타났다. 같은 조건의 환자 362명에게 인터페론 없이 faldaprevir와 deleobuvir, 리바비린을 용량과 기간을 다양하게 병합하여 투여한 SOUND-C2 임상연구에서는 59-69% 환자에서 치료 효과(SVR12)가 나타났다. 치료율은 1a형(11-47%)보다 1b형 HCV (57-85%)에서 높았고 리바비린이 포함되지 않은 경우 39%로 낮게 나타났다[24,25].

AVIATOR 임상연구에서는 1형 HCV 초치료 환자와 치료 실패 환자들을 대상으로 NS3/NS4A단백분해효소억제제 ABT-450와 비뉴클레오타이드NS5B중합효소억제제 ABT-333, NS5A 억제제 ABT-267 그리고 리바비린 4제 병합치료를 하였다. 각 약제의 다양한 조합을 초치료 환자에게는 8-24주간 투여하였고 치료 실패 환자에게는 12-24주간 투여하였다. 치료율(SVR24)은 초치료 환자에서는 4제 모두를 투여받은 경우 96%로 가장 높게 나타났고 치료 실패 환자에서도 24주간 4제 치료를 모두 받은 경우 96%로 나타났다. 성별, 유전자형, 섬유화 정도에 따른 치료 반응의 차이는 나타나지 않았고 2.4% 환자에서 담즙정체, 신기능장애에 등으로 치료가 중단되었다[26].

세 가지 이상의 서로 다른 종류의 치료제로 구성된 병합 치료법들이 다양한 환자들에서 평가되고 있어 환자의 특성에 따라 치료법 선택의 폭이 넓어질 것으로 기대된다. 특히, 진행된 섬유화가 있는 환자나 페그인터페론/리바비린 치료에 실패한 환자와 같이 치료가 어려운 환자에서도 다제병합 치료는 높은 치료율을 나타내고 있다.

새로운 치료 가이드라인

아직 대부분의 만성 C형 간염 환자에서 페그인터페론과 리바비린 병합치료가 표준 치료로 사용되고 있지만 최근 telaprevir, boceprevir, simeprevir와 sofosbuvir가 새로운 치료제로 승인되면서 만성 C형 간염 치료 가이드라인이 새롭게 개정되고 있다.

최근 미국간학회 가이드라인에서는 HCV유전자형과 기존 치료에 대한 반응에 따라 직접작용제가 포함된 새로운 치료법을 권장하고 있다. 치료 경험이 없거나 치료 후 재발된 환자의 경우 1형 HCV에 대하여는 sofosbuvir와 페그인터페론/리바비린 병합 12주 치료를 권장하고, 인터페론 사용이 불가능한 환자에게는 sofosbuvir와 simeprevir, 리바비린 병합 12주 치료를 권장하고 있다. 2형, 3형 HCV에 대해서는 sofosbuvir

와 리바비린 병합치료를 각각 12주, 24주간 진행할 것을 권장하고 있다. 페그인터페론/리바비린 병합치료를 실패한 환자의 경우, 1형에서는 sofosbuvir, simeprevir와 리바비린 병합 12주 치료를 권장하고 2, 3형 HCV 환자에게는 초치료 환자에서와 같은 치료를 권장하고 있다. 대상성 간경변증환자에 대한 치료는 간경변증이 동반되지 않은 환자에 준한 치료가 권장된다. 직접 작용제 단독치료와 1세대 단백분해효소억제제 포함 병합치료, 페그인터페론/리바비린 병합치료를 더 이상 권장되지 않는다[27]. 새로운 가이드라인에서 현재 진행 중인 임상 연구의 중간 결과를 근거로 한 일부 권장 내용은 연구의 최종 결과에 따라 수정, 보완될 것이며 비용-효과 분석 결과에 따라 권장사항이 변경될 수도 있다.

결 론

만성 C형 간염에 대한 이상적인 치료법은 치료 경험, 간경변증 유무와 유전자형에 상관없이 단기간에 최소한의 부작용으로 높은 치료 효과를 나타내는 치료로서 다수의 직접작용제로 구성된 병합치료가 될 것이다. 이상적인 병합치료를 구성하는 약제의 조합은 연구자 중심의 독립된 임상연구를 통하여 결정될 것이다. 새로운 치료제 개발 초기에 이루어지는 임상연구는 약제의 시장 점유율을 고려한 개발자의 결정에 의해 이루어지기 때문에 개발 당시의 임상적 유용성이 실제 환자에 적용된 후 시행되는 후속연구에서 줄어드는 경우가 많다. 그러므로 환자의 특성에 따라 가장 적합한 병합 치료법이 결정되기 위해서는 치료제로 승인된 이후에도 더 많은 시간과 연구가 필요하다.

새로운 약제의 치료 효과와 안전성이 입증되어 사용이 승인되더라도 높은 비용부담으로 인하여 실제 환자에게 처방되기 어려운 경우가 많다. 일반적으로 신약은 치료 효과가 좋을수록 투여 방법이 편하고, 부작용이 적을수록 비용은 증가된다. 특히 우리나라에서는 새로운 약제가 도입되더라도 높은 비용과 의료보험 적용 범위에 따라 기존치료에 적합한 대상이 되지 않거나 치료에 실패한 환자에게 선별적으로 사용될 수도 있다.

만성 C형 간염에 대한 치료는 최근 수년간 급격히 발전하여 기존 치료의 단점을 보완한 새로운 치료제들이 경쟁적으로 개발되고 있다. 임상에는 현재 사용 가능한 치료제들뿐 아니라 가까운 장래에 사용될 수 있는 약제들의 임상적 유

용성을 함께 고려하여 환자의 특성과 상황에 맞는 최적의 치료 시기와 방법을 선택하여야 한다.

중심 단어: 만성 C형 간염; 치료

REFERENCES

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne nonA, nonB viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362.
2. Kim TH, Kim KA, Lim YS, et al. Prediction of treatment outcome in chronic hepatitis C patients based on early viral dynamics during high-dose induction interferon and ribavirin therapy. *Intervirology* 2005;48:230-238.
3. Contedua V, Sansonno D, Russi S, Pavone F, Dammacco F. Therapy of chronic hepatitis C virus infection in the era of direct-acting and host-targeting antiviral agents. *J Infect* 2014;68:1-20.
4. Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med* 2013;19:837-849.
5. Bartenschlager R, Lohmann V, Penin F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:482-496.
6. Au JS, Pockros PJ. Novel therapeutic approaches for hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:78-88.
7. Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 2013;368:1685-1694.
8. Chen J, Florian J, Carter W, et al. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology* 2013;144:1450-1455.
9. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
10. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2405-2416.
11. Ali A, Aydin C, Gildemeister R, et al. Evaluating the role of macrocycles in the susceptibility of hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitors to drug resistance. *ACS Chem Biol* 2013; 8:1469-1478.
12. Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, et al. Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b. *J Clin Virol* 2012;54:352-354.
13. Jacobson I, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir (TMC435)

- with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a phase III trial. *J Hepatol* 2013;58:S574.
14. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a phase III trial. *J Hepatol* 2013;58:S568.
15. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir With Peginterferon and Ribavirin Leads to High Rates of SVR in Patients With HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: A Phase 3 Trial. *Gastroenterology* 2014 Mar 3. pii: S0016-5085 (14)00293-5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.051. [Epub]
16. 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.
17. 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.
18. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
19. 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.
20. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R. Sofosbuvir + ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial. *Hepatology* 2013;58:733A
21. Jacobson IM, Ghalib RH, Rodriguez-Torres M, et al. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: The COSMOS study. *Hepatology* 2013;58:1379A.
22. Sulkowski MS, Asselah T, Lalezari J, et al. Faldaprevir combined with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype 1 HCV: SILEN-C1 trial. *Hepatology* 2013;57:2143-2154.
23. Sulkowski MS, Bourlière M, Bronowicki JP, et al. Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial. *Hepatology* 2013;57:2155-2163.
24. Zeuzem S, Asselah T, Angus P, et al. Faldaprevir (BI 201335), deleobuvir (BI 207127) and ribavirin oral therapy for treatment-naïve HCV genotype 1: SOUND-C1 final results. *Antivir Ther* 2013;18:1015-1019.
25. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, et al. Faldaprevir and deleobuvir for HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2013;369:630-639.
26. Knowdley KV, Lawitz E, Poordad F, et al. Safety and efficacy of interferon-free regimens of ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 +/- ribavirin in patients with chronic HCV GT1 infection: results from the aviator study. *J Hepatol* 2013;58:S2.
27. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Internet]. Alexandria (VA): American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America, c2014 [cited 2014 Mar 12]. Available from: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>.