

약물사용에 대한 최신지견

C형 간염 II - Direct Acting Antivirals

저자 곽혜선
이화여자대학교 약학대학 교수
약학정보원 학술자문위원

개요

Direct acting antiviral (DAA)는 HCV 비구조(non-structural) 단백질의 특정부위에 직접 작용하여 C형 간염 바이러스 증식을 차단시켜 항바이러스 효과를 나타낸다. 약제의 작용부위에 따라 HCV NS3/4A 단백질분해효소억제제(protease inhibitor, PI), NS5A 억제제, NS5B 중합효소억제제 등이 있다.

키워드

C형 간염, direct acting antivirals (DAA), NS3/4A 단백질분해효소억제제, NS5A 억제제, NS5B 중합효소 억제제

1. 서론

기존의 C형 간염치료제로는 pegylated interferon α 와 ribavirin의 병합요법이 표준요법으로 사용되어 왔으나 주사제라는 불편함과 많은 부작용 그리고 치료기간이 길다는 점이 사용에 제한점이었다. 최근에 개발된 direct acting antivirals (DAA)는 이러한 문제점을 극복한 제제들로 2011년에 boceprevir와 telaprevir가 처음 개발된 이래 많은 DAA 약물들이 개발되어 왔다.

DAA는 HCV 비구조(non-structural) 단백질의 특정부위에 직접 작용하여 HCV 증식을 차단시켜 항바이러스 효과를 나타낸다. 약제의 작용부위에 따라 HCV NS3/4A 단백질분해효소억제제(protease inhibitor, PI), NS5A 억제제, NS5B 중합효소억제제 등이 있다.

NS3/4A PI는 HCV 증식에 필수적인 다단백 분해과정을 차단한다. 현재까지 개발된 약제로는 boceprevir, telaprevir, simeprevir, asunaprevir, paritaprevir 등이 있다. NS5A 억제제는 HCV 복제 및 조립을 억제하는 작용기전을 가지며 약제로는 daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir 등이 있다. NS5B 중합효소억제제는 뉴클레오시드 중합효소억제제(sofosbuvir)와 비뉴클레오시드 중합효소억제제(dasabuvir, beclabuvir)로 나뉜다.

2. DAA 제제

1) Simeprevir

Simeprevir는 150 mg의 용량을 식사와 함께 경구로 하루에 한 번 투여한다. Simeprevir는 간의 CYP3A에 의해 대사된 후, 담즙을 통해 배출되며, 신기능 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이상반응으로는 고빌리루빈혈증과 광과민성이 유의하게 높게 나타났고 기타 유의하지는 않지만 발진, 감기증상, 가려움, 구역이 나타날 수 있다.

CYP3A4를 유도 또는 억제하는 약제는 simeprevir의 혈중농도를 유의하게 낮추거나 높일 수 있어 함께 사용하지 않는 것을 권장한다. 금기되는 약제에는 항경련제(carbamazepine, phenobarbital, phenytoin), 항생제(erythromycin, clarithromycin), 항마이코박테리아제(rifampin, rifabutin, rifapentine), 항진균제(itraconazole, ketoconazole, fluconazole, voriconazole), dexamethasone, cisapride, 허브 제품(milk thistle, St John's wort), HIV 약제(cobicistat를 포함하는 항레트로바이러스제, efavirenz, etravirine, nevirapine, ritonavir) 등이 있다. 면역 억제제 중 cyclosporine은 simeprevir의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있어 병용 투여는 권장되지 않는다. 일부 항부정맥제, warfarin, calcium channel blockers, HMG Co-A reductase inhibitor 및 진정제, 항불안제 중 CYP3A4에 의해 대사되는 약물은 simeprevir와 함께 투여 시 각각의 약제 용량 조절이 필요하다.

2) Asunaprevir

Asunaprevir는 100 mg을 식사와 관계없이 경구로 하루에 두 번 투여한다. Asunaprevir는 CYP3A에 의해 대사되며, 대부분 대변을 통해 배출되고 소량이 소변으로 배출된다. Child-Pugh 분류 B와 C 환자에서는 혈중농도가 상승하므로 asunaprevir는 투여하지 않는다. 사구체 여과율이 30 mL/min미만인 심한 신기능 장애를 가진 환자에서 asunaprevir는 100 mg 하루 1회 복용으로 조정한다.

Daclatasvir와의 병용투여 연구에서 발생한 이상반응은 두통, 피로, 설사, 구역, ALT 상승으로 특히 ALT 또는 AST가 정상 상한치의 5배 이상 초과하여 상승한 빈도는 3-4%로 보고되었다.

CYP3A4에 영향을 주는 약제는 asunaprevir의 혈중농도를 변화시켜 함께 투여하지 않는 것이 좋다. 또한, asunaprevir가 CYP2D6를 억제하기 때문에 항부정맥 약제(flecainide, propafenone) 및 항정신병약제(thioridazine)를 병합투여하는 것은 부정맥을 일으킬 수 있어 금기이다. Organic anion transporting polypeptide(OATP) 1B1 또는 2B1을 억제하는 약제(rifampin, cyclosporine, sirolimus, gemfibrozil)는 asunaprevir의 치료 효과를 낮출 수 있어 병용 투여해서는 안 된다.

3) Daclatasvir

Daclatasvir는 60 mg을 식사와 관계없이 경구로 하루에 한 번 투여한다. Daclatasvir는 CYP3A에 의해 대사되며, 약 90%가 대변으로 배출되고 10% 미만이 소변으로 배출된다. 사구체 여과율이 30 mL/min 미만이거나 투석을 필요로 하는 말기 신장병 환자에서 안전성은 아직 평가되지 않았다. CYP3A4에 영향을 주는 약제는 daclatasvir의 혈중농도에 변화를 줄 수 있어 가능하면 함께 사용하지 않는 것이 좋다.

4) Sofosbuvir

Sofosbuvir는 400 mg을 식사와 관계없이 경구로 하루에 한 번 투여한다. Sofosbuvir는 간에서 human cathepsin A (CatA), carboxylesterase 1 (CES1), histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) 및 pyrimidine nucleotide biosynthesis pathway를 통하여 활성화되며, 약 80%는 소변, 14%는 대변으로 배출된다. 사구체 여과율이 30 mL/min 미만이거나 투석을 요하는 말기 신장병 환자에서는 이 약의 대사산물 노출이 최고 20배까지 증가될 수 있어 투여를 권고하지 않는다. Sofosbuvir와 pegylated interferon α 및 ribavirin 병용요법 시에는 피로, 두통, 구역, 불면, 가려움 등의 이상 반응이 있었다.

Sofosbuvir는 P-glycoprotein (P-gp)에 의해 운반되기 때문에 P-gp를 유도하는 약제(rifampin, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort)들은 sofosbuvir의 효과를 감소시킬 수 있다. Daclatasvir, simeprevir 또는 ledipasvir를 sofosbuvir와 병용투여하는 경우에 amiodarone을 추가로 투여하면 심각한 서

맥이 발생할 수 있어 금기이다.

5) Ledipasvir/Sofosbuvir

Ledipasvir/sofosbuvir는 ledipasvir 90 mg과 sofosbuvir 400 mg을 포함하는 고정용량 단일 정제로 식사와 관계없이 경구로 하루에 한 번 투여한다. Ledipasvir는 대부분 대변으로 배출된다. 사구체 여과율이 30 mL/min 미만이거나 투석을 필요로 하는 말기 신장병 환자에서 이 약의 안전성은 아직 평가되지 않았지만 sofosbuvir에 준하여 투여가 권고되지 않는다. Ledipasvir/sofosbuvir 투여 시 발생한 이상반응은 피로, 두통, 구역, 설사, 불면 등이다.

Ledipasvir/sofosbuvir 투여 시 P-gp의 기질이 되는 약제(digoxin, dabigatran)들과 P-gp에 의해 운반되는 약제(aliskrein, amlodipine, buprenorphine, carvedilol, cyclosporine)들의 병합투여에는 주의가 필요하다. Ledipasvir/sofosbuvir와 amiodarone (또는 dronedarone)의 병합투여는 서맥을 일으킬 수 있어 금기이다. Ledipasvir는 OATP를 억제하여 rosuvastatin의 혈중 농도가 증가할 수 있어 병합 투여는 권장되지 않으며, 그 외 statin 제제를 사용하는 경우에도 약물 관련 이상 반응에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요하다. Ledipasvir의 용해도는 pH가 증가함에 따라 감소하기 때문에, 위의 pH를 증가시키는 약물(제산제, H2 수용체 길항제, proton pump inhibitors)들은 ledipasvir의 농도를 감소시킬 수 있다. Ledipasvir/sofosbuvir는 tenofovir를 포함하는 anti-retrovirus제와 함께 투여 시 tenofovir 혈중 농도가 증가하여 신독성을 증가시킬 수 있으므로 신기능에 대한 모니터링과 같은 주의가 필요하다.

6) Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir

Ombitasvir는 NS5A 억제제이고 paritaprevir는 NS3/4A PI이며, 약동학적 증강제 역할을 하는 CYP3A4 억제제인 저용량의 ritonavir와 함께 투여한다. Dasabuvir는 NS5B 비뉴클레오시드 억제제이다

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir는 ombitasvir 12.5 mg, paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg을 포함하는 고정 용량 단일 정제로 음식과 함께 경구로 2정을 하루에 한번 투여하며, dasabuvir는 250 mg을 음식과 함께 경구로 하루 두 번 투여한다. Ombitasvir는 산화에 의한 amide 가수분해로 대사되고, paritaprevir는 CYP3A4, dasabuvir는 CYP2C8에 의해 대사된다. Ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir 모두 대사물의 대부분이 대변으로 배출된다. Child-Pugh 분류 B와 C 환자에서 paritaprevir, dasabuvir는 혈중농도가 많이 증가하여 투여해서는 안 된다. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 치료에서 발생한 이상반응은 무력감, 피로, 구역, 불면, 가려움, 피부반응 등이다.

CYP3A4에 의해 대사되는 약제(alfuzosin, amiodarone, astemizole, terfenadine, cisapride, ergot derivatives, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, oral midazolam, triazolam, quetiapine, quinidine, salmeterol, sildenafil)의 병용투여는 금기이다. 또한, CYP2C8을 유도 또는 억제하는 약제는 dasabuvir의 치료 효과를 감소시키거나 혈중농도를 증가시킬 수 있어 병합 투여하지 않는다.

약사 Point**복약정보 주의사항**

- 1) 새로운 C형 간염 치료제들인 DAA 제제들의 작용기전에 대해 설명한다.
- 2) 치료약물의 용량과 부작용 증상에 대해 교육한다.
- 3) 치료약물의 약물상호작용과 주의 및 금기에 대한 환자교육을 제공한다.

**■ 참고문헌 ■**

1. The Korean Association for the Study of the Liver. Chronic Hepatitis C: Clinical Practice Guideline, 2015
2. Back D, Else L. The importance of drug-drug interactions in the DAA era. Dig Liver Dis 2013;30:S343-348.
3. Rena K. Fox, MD, David H. Spach. Treatment of hepatitis C in patients with renal impairment. <http://www.hepatitisc.uw.edu>.
4. Hélène Fontaine, Arnaud Lazarus, Caroline Pecriaux, et al. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. N Engl J Med 2015;373:1886-1888