

약물사용에 대한 최신지견

C형 간염 III - 유전형에 따른 약물치료

저자 곽혜선
이화여자대학교 약학대학 교수
약학정보원 학술자문위원

개요

만성 C형 간염은 유전형에 따른 약물요법이 각각 다르고 대상성 및 비대상성 간경변증 유무에 따라 약제의 선택이 달라진다. 유전자형은 1~6형까지 6개로 나뉘는데 국내에서 주로 보고되는 유전자형은 1b와 2a이다. 각 유전자형에 따라 direct acting antiviral(DAA)와 pegylated interferon α 및 ribavirin 등이 사용된다.

키워드

C형 간염, 유전자형, direct acting antivirals (DAA), pegylated interferon α , ribavirin

1. 서론

C형간염 바이러스 (hepatitis C virus, HCV) 유전자형은 세계적으로 1, 2, 3형이 흔하며 4, 5, 6형은 일부 지역에 국한되어 있다. 우리나라에서 흔한 HCV 유전자형은 1b형(45-59%)과 2a형(26-51%)이고 기타 1a형, 2b형, 3형, 4형, 6형 등이 보고되었다. 유전자형은 간경변이나 간세포암종 발생의 위험인자이므로 항바이러스 치료결정에 우선적으로 고려되어야 한다.

2. 만성 C형간염의 약물요법

만성 C형 간염의 치료는 유전자형과 간경변증의 유무를 기준으로 결정된다. 또한 이전에 치료를 했으나 지속 바이러스반응(sustained virological response, SVR)에 도달하지 않은 경우는 치료경험이 있는 환자로 구분하여 치료를 따로 권고하고 있다. 여기서 이전치료라 함은 이전에 direct acting antivirals (DAA)를 포함하지 않고 interferon 또는 peg-interferon- α 단독 및 ribavirin 치료 경험을 지칭하고 유전자형 1형이지만 그 아형이 구분되지 않는 경우에는 1a형에 준해서 치료하며, 유전자아형에 관계없는 약제 사용이 추천된다. 아래 약물치료의 용량은 C형 간염 I과 II에 자세히 기술되어 있다.

1) 유전자형 1형 만성 C형간염 및 간경변증의 치료

치료경험이 없는 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 치료를 위한 권고사항은 다음과 같다. Ledipasvir/sofosbuvir 고정복합제를 12주간 매일 경구 투여하거나 sofosbuvir와 simeprevir 또는 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주간 매일 경구 투여하되 대상성 간경변증이 있으면 ribavirin을 추가하여 12주간 매일 경구 투여한다. 대상성 간경변증에서 ribavirin 부작용이 우려되는 경우에는 ribavirin 추

가대신 병합요법의 기간을 24주로 연장한다. Interferon을 포함하는 권고요법으로는 sofosbuvir와 pegylated interferon α 및 ribavirin을 12주간 투여하거나 pegylated interferon α 와 ribavirin을 48주간 투여한다.

치료경험이 없는 유전자아형 1a형 만성 C형간염 환자에게는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 고정복합제와 dasabuvir 및 ribavirin을 병용하여 12주간 매일 경구 투여하고 대상성 간경변증이 있으면 24주간 매일 경구 투여한다. 유전자아형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자에게는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 고정복합제와 dasabuvir를 12주간 투여하거나 daclatasvir와 asunaprevir를 24주간 경구투여 하되 치료전 내성변이 검사를 시행하여 변이가 있으면 다른 약물로 치료한다.

이전에 치료 경험이 있는 경우에는 다음과 같은 치료가 권고된다. 유전자형 1형 만성 C형간염에서는 ledipasvir/sofosbuvir 고정복합제나 sofosbuvir와 simeprevir의 병용투여 혹은 daclatasvir와 sofosbuvir의 12주간의 병용투여가 권장된다. 대상성 간경변증이 있으면 치료기간을 24주로 연장하거나, ribavirin을 추가하여 12주간 매일 경구 투여한다.

치료경험이 있는 유전자아형 1a형 만성 C형간염 환자에게는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 고정복합제와 dasabuvir 및 ribavirin을 12주간 매일 경구로 병용투여 하되 대상성 간경변증이 있으면 치료기간을 24주로 연장한다. 유전자아형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자에게는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 와 dasabuvir를 12주간 매일 경구 투여하거나 daclatasvir와 asunaprevir를 24주간 매일 경구로 병용투여한다. Daclatasvir와 asunaprevir 사용에 있어서는 치료 전 내성관련변이 검사를 시행하고 변이가 있으면 다른 약제로 치료한다.

유전자형 1형 비대대상성 간경변증 환자치료를 위해서는 다음의 3가지 요법이 권고된다. Ledipasvir/sofosbuvir 고정복합제와 ribavirin을 12주간 매일 경구 투여하되 ribavirin 부작용이 우려되는 경우 ledipasvir/sofosbuvir를 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. Daclatasvir와 sofosbuvir 및 ribavirin을 12주간 매일 경구 투여하되 ribavirin 부작용이 우려되는 경우 daclatasvir와 sofosbuvir를 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. 또한, sofosbuvir와 simeprevir를 12주간 매일 경구 투여할 수 있다.

2) 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

치료경험이 없는 유전자형 2형 만성 C형간염에서의 약물치료는 다음과 같다. Sofosbuvir와 ribavirin을 12주간 매일 경구로 병용투여 하되 대상성 간경변증이 있으면 치료기간을 16주로 연장할 수 있다. 또한, daclatasvir와 sofosbuvir를 병용하여 12주간 매일 경구 투여하거나 pegylated interferon α 와 ribavirin을 24주간 투여한다. Pegylated interferon α -2a는 180 μ g을, pegylated interferon α -2b는 1.5 μ g/kg을 주 1회 피하 주사한다. Ribavirin은 체중에 관계없이 800 mg을 매일 경구 투여한다.

이전에 pegylated interferon α 와 ribavirin 치료 경험이 있는 유전자형 2형 만성 C형간염의 경우에는 sofosbuvir와 ribavirin을 12주간 매일 경구 투여하되 대상성 간경변증이 있으면 치료기간을 16-24주로 연장한다. 또한, daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주간 매일 경구 투여하거나 sofosbuvir와 pegylated interferon α 및 ribavirin을 12주간 치료한다.

유전자형 2형 비대대상성 간경변증에서 sofosbuvir와 ribavirin을 16-24주간 매일 경구 투여하거나 daclatasvir와 sofosbuvir 및 ribavirin을 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. Ribavirin의 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다.

3) 유전자형 3형 만성 C형간염 및 간경변증의 치료

치료 경험이 없는 유전자형 3형 만성 C형간염에서는 대상성 간염 유무와 상관없이 sofosbuvir와 ribavirin

을 24주간 매일 경구 투여한다. 또한, daclatasvir와 sofosbuvir를 12주간 매일 경구 투여하되 대상성 간경변증이 있으면 ribavirin을 추가하거나 추가하지 않고 24주간 연장 투여할 수 있다. Sofosbuvir와 pegylated interferon α 및 ribavirin의 12주 요법도 대상성 간경변증 유무와 상관없이 사용된다. Pegylated interferon α 와 ribavirin 요법으로서는 24주간 투여하되 간경변증이 없으면 16주로 단축할 수 있다. Pegylated interferon α -2a는 180 μ g을, pegylated interferon α -2b는 1.5 μ g/kg을 주 1회 피하 주사한다. Ribavirin은 체중에 관계없이 800 mg을 매일 경구투여한다.

이전에 치료 경험이 있는 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 경우에는 sofosbuvir와 pegylated interferon α 및 ribavirin으로 12주간 치료한다. 또한, daclatasvir와 sofosbuvir를 12주간 매일 경구 투여하되 대상성 간경변증이 있으면 치료기간을 24주로 연장하거나 ribavirin을 추가한다. Sofosbuvir와 ribavirin의 24주간 병용요법도 가능하나 대상성 간경변증에서는 추천되지 않는다.

유전자형 3형 비대대상성 간경변증에서 daclatasvir를 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. 또한 sofosbuvir와 ribavirin을 24-48주간 매일 경구투여할 수 있다.

4) 유전자형 4형 만성 C형간염 및 간경변증의 치료

유전자형 4형 만성 C형간염의 경우에는 ledipasvir/sofosbuvir를 12주간 매일 경구 투여하되 대상성 간경변증이 있으면 치료기간을 24주로 연장하거나, ribavirin을 추가하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. 또한, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 ribavirin을 12주간 매일 경구 투여할 수 있고 대상성 간경변증이 있으면 치료기간을 24주로 연장하는 것을 고려할 수 있다. Sofosbuvir와 ribavirin의 24주간 병용요법도 추천된다. 유전자형 4형 만성 C형간염과 더불어 대상성 간경변증이 있는 경우에는 sofosbuvir와 pegylated interferon α 및 ribavirin의 12주간 병용요법과 sofosbuvir를 뺀 pegylated interferon α 와 ribavirin의 구제요법만으로 48주간 투여하는 것이 권고된다. 유전자형 4형 비대대상성 간경변증 환자치료는 유전자형 1형과 동일한 약물요법이 추천된다.

5) 유전자형 5형 또는 6형 만성 C형간염 및 간경변증의 치료

유전자형 5, 6형 만성 C형간염의 경우에는 ledipasvir/sofosbuvir를 12주간 매일 경구 투여하되 대상성 간경변증이 있으면 치료기간을 24주로 연장하거나, ribavirin을 병합하여 12주간 매일 경구 투여를 고려할 수 있다. 또한, sofosbuvir와 pegylated interferon α 및 ribavirin을 12주간 투여한다. Pegylated interferon α 와 ribavirin의 24주간 요법도 권고된다. 유전자형 5형 또는 6형 비대대상성 간경변증 환자치료는 유전자형 1형과 동일한 약물요법이 추천된다.

약사 Point**복약정보 주의사항**

- 1) 치료 전 환자에게 치료 순응도의 중요성을 주지시킨다.
- 2) 새로운 약제를 사용하게 되는 경우 의사나 약사에게 알려 약제간 상호작용을 반드시 확인하도록 한다
- 3) 간세포암종 감시검진과 간경변증의 일반 합병증 관리에 대해 교육한다.

**■ 참고문헌 ■**

1. The Korean Association for the Study of the Liver. Chronic Hepatitis C: Clinical Practice Guideline, 2015
2. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. Gastroenterology 2015;149:1454-1461,e1.
3. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Infect Dis 2013;13:401-408.
4. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44.
5. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. Hepatology 2015;61:769-775.