



만성 B형 간염 치료제, 비리어드의 Version Upgrade 베밀리디

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

머리말

길리어드 사이언스(Gilead Science)의 베밀리디(Vemlidy[®], 성분명: 테노포비어 알라페나마이드, tenofovir alafenamide)는 acyclic phosphonate 계통의 nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (NARTI)로 2016년 11월 미 FDA에서 ‘대상성 간질환을 동반한 성인 만성 B형 바이러스간염 치료’에 승인받았으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.



Vemlidy[®] (tenofovir alafenamide)

현재 만성 B형 바이러스감염(chronic hepatitis B virus infection)에 사용하는 경구용 항바이러스제는 핵산유사체의 분류에 따라 nucleoside analog (뉴클레오시드 유사체)와 nucleotide analog (뉴클레오티드 유사체)로 나누는데, nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (NARTI)로 L-nucleoside analog 계통(lamivudine, telbivudine, clevudine), cyclopentane 계통(entecavir)과 nucleotide analog reverse transcriptase inhibitor (NtRTI)로는 acyclic phosphonate 계통(adefoviro, tenofovir disoproxil fumarate)이 있다.

그중 tenofovir disoproxil fumarate (TDF)는 길리어드 사이언스의 비리어드(Viread[®])로 2001년 미 FDA에서 HIV 감염(AIDS)에 승인받고, 2008년 만성 B형 간염(HBV)에 승인받은 약제이다. 비리어드는 그동안 신독

성 및 골독성 위험 등 부작용에 대한 문제점을 가지고 있었다.

베리디(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)는 비리어드의 용량을 10분의 1 수준(300 mg → 25 mg)으로 줄였고 혈청 HBV DNA 미검출률 등 항바이러스 효과가 비리어드와 비슷하며 신독성이나 골대사에 대한 영향이 현저히 낮아 비리어드를 대체할 수 있을 것으로 여겨진다.

현재 가장 선호되는 HBV 치료제는 비리어드와 바라크루드(Baraclude® 성분명: 엔테카비어, entecavir)인데, 비리어드가 베리디로 처방 변경이 이루어진다면 국내 HBV 치료제 시장 판도가 어떻게 변할지 귀추가 주목된다.

만성 B형 간염(Chronic B Hepatitis)는 무엇인가?

B형 간염 바이러스에 의한 감염은 급성기와 만성기(CBH)로 나눈다. 급성기의 경우 초기 감염 후 숙주의 면역기능이 정상이면 약 45~180일의 잠복기를 거쳐 황달, 전신 피로감, 구토, 간 기능 장애 등의 증상을 일시적으로 나타내고 바이러스의 항원을 인지하는 항체를 만들어 평생면역을 획득한다. 하지만 전체 감염 중 약 10% 정도는 만성으로 이어지는데 바이러스가 지속적으로 복제와 생존을 통해 간 조직에 서서히 염증이 생기고 합병증을 일으키며 B형 간염 표면 항원(hepatitis B surface antigen, HBsAg)이 6개월 이상 양성이면 CBH로 정의한다.

■ 만성 B형 간염(CBH)의 자연 경과 양상

▲ 면역관용기(Immune Tolerance Phase)

수직감염에 의한 경우 초기는 면역관용기(증식 HBV 보유시기)로, 바이러스 증식이 활발하여 B형 간염 envelope 항원(hepatitis B e antigen, HBeAg)이 양성이고 혈청 HBV DNA가 높지만 활동 간염의 증거는 없는 시기이다. 이 시기에는 증상이 없고 ALT (alanine aminotransferase)가 정상이며 간조직의 염증은 없거나 경미하다.

▲ 면역제거기(Immune Clearance Phase): HBeAg 양성 만성 간염

면역관용기가 10~20년이 지나 점차 면역반응이 일어나기 시작하면 면역세포에 의해 HBV에 감염된 간세포가 파괴되기 시작된다. 이 시기에는 HBV DNA 수치가 감소하고 ALT 수치가 상승하며 조직검사 결과에 따라 만성 간염으로 진단된다. 면역제거기의 가장 중요한 전환점은 혈청 HBeAg이 소실되고 anti-HBe (HBeAb)가 나타나는 HBeAg 혈청 전환이며 일반적으로 혈청 HBV DNA가 현저히 감소하고 ALT가 정상이다.

▲ 비증식기(Low Replicative Phase)

HBV DNA가 숙주세포 DNA로 통합되어 들어가면 HBeAg 혈청전환이 이루어지면서 비증식 HBV 보유시기로

들어간다. 이 시기에는 HBeAg이 음성이고 HBeAb가 양성이며 ALT가 지속적으로 정상이고 혈청 HBV DNA는 2,000 IU/mL (10^4 copies/mL) 미만이다. 조직 소견은 경미한 염증과 섬유화가 보통이지만 면역제거기에 간 손상이 심했던 경우 비활동 간경변증을 보이기도 한다. 비증식기는 장기간 지속되는 것이 보통이며 대부분 예후가 양호하지만, 일부에서는 HBV 증식이 자연적으로 재활성화되기도 한다.

▲ 재활성기(Reactivation Phase): HBeAg 음성 만성 간염

HBV 증식 재활성화기는 HBeAg 음성, HBeAb 양성, 혈청 HBV DNA 2,000 IU/mL (10^4 copies/mL) 이상, ALT 상승 및 조직 소견에서 활동성 염증 고사의 특징을 보인다. 대부분의 환자는 다양한 기간의 비증식기를 거친 뒤 재활성기로 이행하지만, 일부 환자는 면역제거기에서 재활성기로 바로 이행하기도 한다.

■ 간경변증(Cirrhosis)

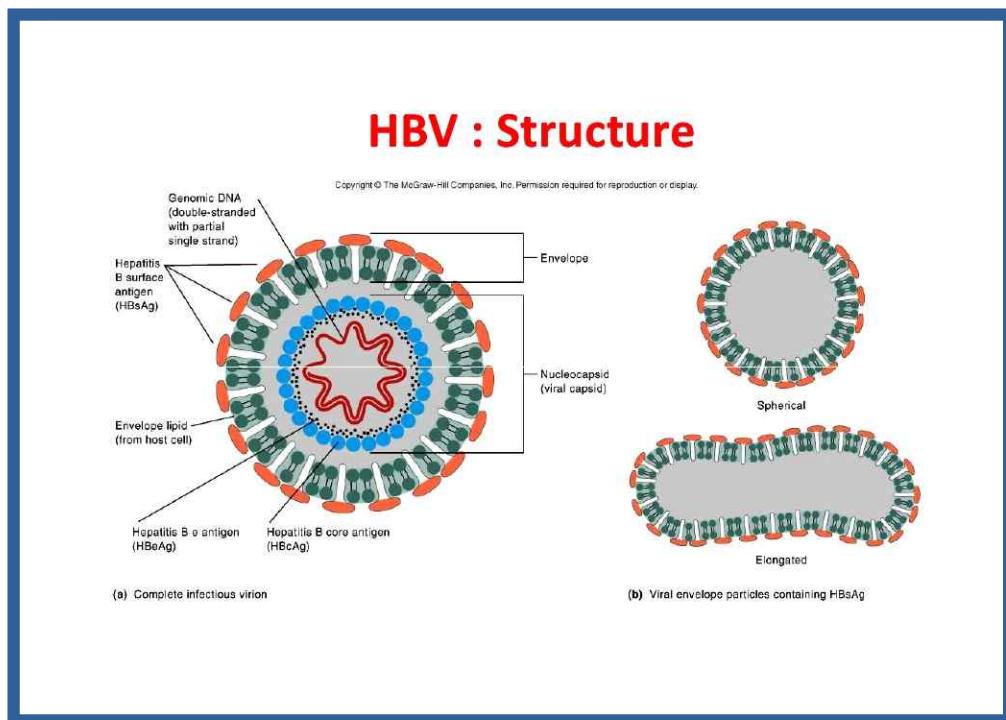
간경변증은 만성 간 손상(liver damage)에 의한 상처-회복 과정에서 발생하는 간 섬유화(hepatic fibrogenesis)가 진행되어 조직학적으로 섬유성 반흔으로 둘러싸이면서 재생 결절이 생긴 상태이다. 간 손상이 만성적으로 반복되면 손상된 간세포는 더 이상 재생하지 못하고 콜라겐과 같은 세포외 기질로 대체된다. 간 섬유화의 기전은 알코올, 간염바이러스, 담즙산 등 간 손상의 원인에 따라 차이는 있지만, 먼저 간세포가 손상된 뒤 손상된 간세포에서 활성 산소기와 염증성 물질들이 분비되며 이어 쿠퍼세포(Kupffer's cell)와 염증 세포들이 활성화되면서 모여들어 간성상세포(hepatic stellate cell)를 활성화시켜 일어난다. 간성상세포는 간 섬유화의 발생, 유지 및 진행과 섬유량을 조절하는 데 가장 핵심적인 역할을 하는 것으로 보고되어 있다

간경변증은 합병증(복수, 황달, 간뇌증 및 정맥류 출혈 등)의 병력이나 임상 증거가 없는 간경변증을 동반하지 않은 대상성(代償性) 간경변증(compensated cirrhosis)과 각종 합병증을 동반하는 진행된 상태의 비대상성(非代償性) 간경변증(decompensated cirrhosis)으로 나눈다.

B형 간염 바이러스(Hepatitis B Virus, HBV)는 무엇인가?

▲ HBV의 구조

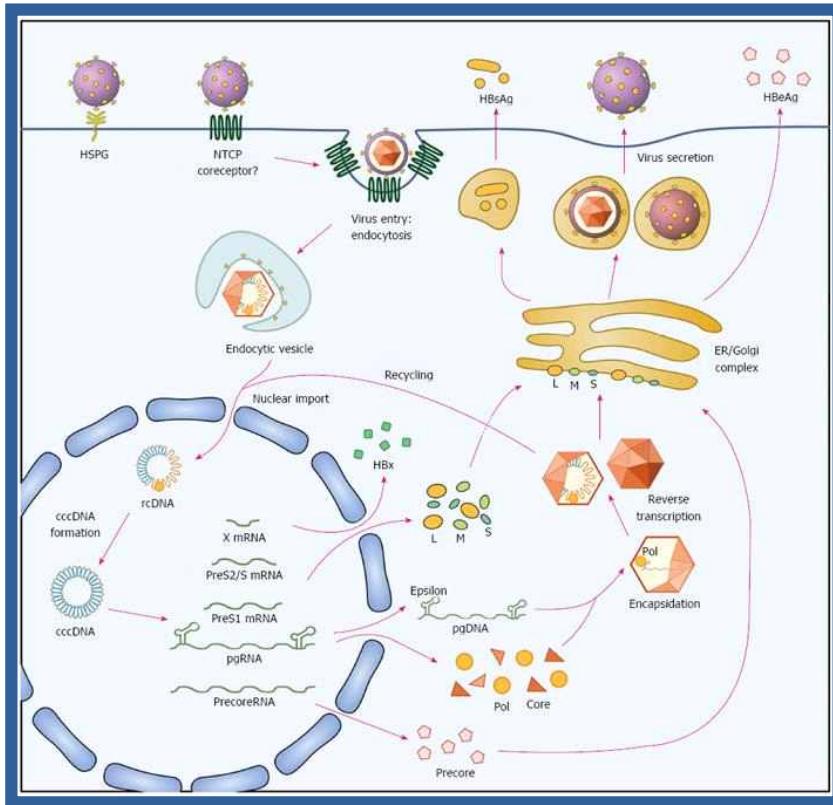
HBV는 Dane 입자(직경 42 nm)로서 DNA 바이러스 중 가장 작으며, 내부에는 원형의 DNA 캡시드(capsid)로 되어 있는 20면체의 외피(envelope)로 둘러싸여 있다. HBV 항원은 표면항원인 HBsAg (hepatitis B surface antigen)와 내부핵에 있는 핵원인 HBeAg (hepatitis B envelope antigen), 핵항원인 HBcAg (hepatitis B core antigen)가 있다. HBsAg는 단독으로 과잉 생산되면 말초혈액 내에서 핵이 없는 빙 원형(spherical)이나 튜브(elongated) 모양의 입자로도 발견된다. 내부에는 2가닥의 DNA 분자와 DNA 중합효소가 있는데, HBV가 복제될 때 유전정보를 전사한 후 해독하는 과정에서 4분자의 mRNA가 생산되며, 이들 mRNA에 의해 바이러스가 복제(replication)된다.



HBV Structure

▲ HBV의 Life Style

HBV가 체내에 들어온 후 간세포 표면에 달라붙어 세포 안으로 들어오는 침투과정, 세포질에서 껍질을 벗겨내고 핵 안으로 침입해 복제를 하는 증식과정, 세포질에서 껍질을 쓸어 완전한 바이러스 형태로 재조합하는 조립과정, 간세포 밖으로 빠져나가는 배출과정, 그리고 또다시 다른 간세포에 달라붙어 반복해서 증식하는 과정으로 이루어진다.

Life Cycle of Hepatitis B Virus (출처: www.wjgnet.com)

① 부착(attachment), 침투(penetration) 및 탈외피(uncoating)

HBV는 간세포 유동세포막(sinusoidal membrane)의 담즙산 수송단백질인 NTCP (sodium taurocholate cotransporting polypeptide) 수용체를 통해 endocytosis에 의해 간세포 내로 들어온다. 이어 외피(envelope) 단백질이 벗겨지면서 바이러스 유전자의 핵 진입(nuclear import)이 이루어진다.

② 복제(replication)

rcDNA (relaxed circular DNA)는 polymerase를 이용하여 cccDNA (covalently closed circular DNA)로 전환되는데, 이는 간세포 내에서 발견되는 viral DNA의 주된 형태로 모든 viral mRNA를 전사(transcription)하는 주형(template)으로 작용한다.

cccDNA는 간세포의 RNA polymerase II를 이용하여 pre-genomic RNA (pgRNA)와 3종류의 subgenomic RNA (preS1 mRNA, preS2 mRNA, X mRNA)를 전사하는데, pgRNA는 유전체(genome)를 복제할 주형(template)과 precore/core 및 polymerase를 만들며, subgenomic RNA는 각각 유전자 정보를 가지고 있다.

pgRNA는 핵에서 세포질로 나와 pgRNA를 중심으로 polymerase (pol), core와 함께 외피를 단백질로 둘러싸는 encapsidation 과정으로 진행되어 핵단백질(core protein), polymerase와 함께 core particle을 만든다. 이어 역전사효소(reverse transcriptase)의 기능을 가진 HBV DNA polymerase를 이용하여 pgRNA로부터

터 minus(-) strand를 만들고 이후 plus(+) strand가 합성되어 최종의 rcDNA가 형성된다. Subgenomic RNA들은 L (large) 단백, M (middle) 단백과 S (small) 단백, 그리고 X 단백이 합성된다. 일부 rcDNA는 재사용(recycling)된다.

③ 조립(assembly) 및 방출(release)

내형질 세망(endoplasmic reticulum, ER)에서 rcDNA와 HBsAg, HBcAg, HBeAg이 조립(합성)되어 골지체(Golgi apparatus)에서 저장되었다가 성숙 HCV (matured HCV, mHCV)로 된다. 세포질에서 pregenomic RNA를 중심으로 원래의 HBV DNA로 전환하는 조합과정을 거쳐 일부는 다시 핵 안으로 들어가거나 나머지는 껍질을 입혀서 완전한 형태의 바이러스(mHCV)를 만들어 세포 밖으로 출아(budding)되면서 방출한다(exocytosis). 이후 주변 간세포에 감염되거나 재감염이 되어 꾸준히 증식하게 되며, 하루에 약 10^{11} 개의 바이러스가 생성될 수 있다.

▲ HBV의 항원, 항체 및 DNA

• B형 간염 표면 항원 및 항체[HBsAg 및 HBsAb (anti-HBs)]

HBsAg은 HBV의 질량 대비 70% 정도를 차지하는 주요 구조 단백질로 HBV 감염을 판단하는 가장 중요한 혈청학적 표지자이다. 따라서 만성 B형 간염의 자연 경과 중 HBsAg 소실이 되는 경우 대부분 염증의 완쾌를 의미한다. 아울러 혈청 HBsAg 양은 항바이러스 치료 반응과 연관이 있는데 항바이러스 치료 중 혈청 HBsAg 감소는 간세포 내의 cccDNA 감소와 높은 관련성이 있음이 보고되었다.

HBsAb는 HBsAg이 소실되면서 생성되는데 대부분의 환자에서 평생 지속되어 방어 항체로서의 기능을 담당한다. 그러나 5~10%의 환자에서는 B형 간염에서 회복된 후에도 HBsAb가 생성되지 않으므로 B형 간염 핵심 항체(IgG HBcAb)의 유무를 검사하여 과거 감염 여부를 확인하는 것이 좋다. 또한 HBsAg과 HBsAb를 모두 가지고 있는 경우도 있는데 대부분 HBsAb가 혈중 바이러스를 중화시키는 능력이 없는 경우이며 HBV 보유자와 동일하게 관리하여야 한다.

• B형 간염 envelope 항원 및 항체[HBeAg 및 HBeAb (anti-HBe)]

HBeAg은 HBsAg이 나타난 경우에만 나타나고 감염력이 가장 강한 시기에 나타나는 지표로서 보통 3~6주 간 존재한다. HBeAg이 검출(양성)되면 HBV DNA의 복제 활동이 활발하고 전염성이 매우 높다는 것을 의미한다.

HBeAb의 존재(양성)는 HBV의 감염성이 낮음을 의미하지만 감염 예후를 판단하지는 못한다. 단지 HBeAg에서 HBeAb로 혈청 전환이 일어나면서 감염으로부터의 회복을 나타낸다.

• B형 간염 core 항원 및 항체[HBcAg 및 HBcAb (anti-HBc)]

HBcAg은 감염된 간세포 내에서 발현되며 혈중에서는 검출되지 않는다. HBcAb는 HBV 감염의 전 과정에서

나타나며 급성기 IgM HBcAb는 HBsAg이 소실되고 HBcAb가 나타나기 이전인 항체 미형성기(window period)에도 양성으로 나타나므로 이 시기에 HBV 감염을 진단할 수 있는 유일한 지표가 된다.

IgG HBcAb는 HBV 감염 후 회복에 관계없이 나타나므로 간염에 대한 현재 및 과거력의 증거가 된다. 따라서 감염 직후부터 나타나기 시작하여 일생동안 검출되며 B형 간염의 모든 사람에서 검출된다. 만약 HBsAg과 함께 검출되면 진행성인 감염이 있음을 나타내고, HBsAb와 함께 검출되면 감염되었다가 회복되었음을 나타낸다.

IgM HBcAb는 HBcAb가 처음 검출될 때부터 나타나며 일반적으로 증상이 나타나기 시작한 뒤로 6개월간 지속된다. 6개월 이내에 간염의 최근 감염 여부를 진단할 수 없을 정도로 역가가 내려가는 것이 보통이다.

- B형 간염 바이러스 DNA (HBV DNA)

치료 전 HBV DNA는 만성 B형 간염의 향후 치료 효과를 예측하는 가장 중요한 인자이며, 치료 중 HBV DNA 수치의 변화는 항바이러스 치료 효과 및 내성을 예측하는 가장 중요한 인자이다. 최근 대규모 임상연구에서 진단 시 HBV DNA 수치가 증가할수록 간경변증 및 간세포암의 위험도가 증가하고, 간질환에 의한 사망률도 증가한다는 보고가 있다. 따라서 항바이러스 치료 중 정기적인 HBV DNA를 1~3개월 간격으로 추적하는 것이 치료의 효과 및 내성을 예측하는 데 매우 유용하다.

HBV DNA 부하를 정확히 측정하는 검사로 1 mL 혈액당 카피(copies) 혹은 IU (international unit) 수치로 표시된다. 현재 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 방법을 이용한 여러 종류의 검사법들이 개발되어 있으며 검사법에 따라 약간 차이가 있지만 대략 50~200 IU/mL (250-1,000 copies/mL) 이상에서 검출 가능하다. 최근에 사용하고 있는 실시간 중합효소 연쇄반응법(real-time PCR)은 보다 예민한 검사법이다.

만성 B형 간염(CBH) 환자에서 항바이러스 치료의 목표는 무엇인가?

치료 목표는 HBV 증식을 억제하여 염증을 완화시키고 간섬유화를 방지하여 간경변증과 간세포암종 발생을 예방함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다. 아울러 HBsAg 소실을 위해 HBV DNA 불검출 상태를 지속적으로 유지하는 것이 이상적인 치료 목표이다. 따라서 HBeAg 양성 간염환자의 경우 정상 ALT 수치, HBV DNA 불검출, HBsAg 및 HBeAg의 혈청 소실 혹은 혈청 전환, HBeAg 음성 간염환자의 경우 정상 ALT 수치, HBV DNA 불검출, HBsAg 혈청 소실 혹은 전환이 최종 치료 목표이다.

항바이러스제는 어떤 기전을 가지고 있는가?

현재 모든 HBV 치료제는 핵산유도체[nucleot(s)ide analog]로서 pregenomic RNA (pgRNA)가 capsid 안에서 polymerase에 의해 DNA로 전환될 때 바이러스의 신생 DNA 가닥에 끼어 들어가 합성을 중단시켜 바이러스 증식을 억제시킨다. 하지만 이들 약제 등은 1년 이상 장기 투여하는 경우 다수의 경우에서 내성변이 바이러스가 발생하는 문제가 있다.

항바이러스제는 어떤 약제 내성 기전을 가지고 있는가?

HBV의 polymerase 중심부는 DNA 합성이 중심이 되는 활성 부위(active site)가 있는데, 이 부위에 약제마다 특징적인 아미노산의 변이가 생기면 입체장해(steric hindrance)가 생겨 약제가 끼어 들어갈 수 없게 되어 내성을 일으키게 된다. 결국 약제마다 장기 투약 시 생기는 내성의 특징 및 원인 돌연변이가 다르기 때문에 각 약제마다 투여 후 돌연변이 발생을 지속적으로 모니터링하여 최적의 항바이러스제를 선택하는 것이 치료에 있어 가장 중요하다. 또한 HBV가 한 약제에 대해 내성이 생기면 비슷한 원리로 작용하는 다른 약제에 대해서도 교차내성이 생길 수 있다.

HBV 약물요법 원칙은 무엇인가?

항바이러스 약제 중 lamivudine과 telbivudine은 장기 치료 시 내성 발생률이 높아서, 치료에 대한 반응이 좋으리라고 기대되거나 단기간의 치료가 계획된 경우를 제외하고는 선호하지 않으며, clevudine은 효과와 안전성에 관한 장기간 추적 관찰 데이터가 부족하여 선호되지 않는다. 또한 adefovir는 다른 경구용 항바이러스제에 비하여 항바이러스 효과가 약하고 1년 이상 사용 시 내성 발생이 증가하는 경향이 있다.

현재 만성 B형 간염의 경구 초기 치료 약제(initial therapy)는 entecavir, tenofovir이며, 이들 약제는 강력한 항바이러스 효과와 낮은 내성 발현율을 보이는, 상당히 안전한 프로파일이 보고되고 있다. 또한 주사제인 peginterferon- α 도 단독으로 사용하는 것을 우선적으로 고려한다.

2015 대한간학회 만성 B형 간염 진료 가이드라인은 어떻게 권고하고 있는가?

■ 진단 및 초기평가

1. 면밀한 병력 청취와 신체검사가 필요하며, 특히 다른 바이러스에 의한 중복감염, 음주력, 약물 복용력 및 HBV 감염과 간세포암종의 가족력에 중점을 두어야 한다. (A1)
2. Complete blood count (CBC), aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), bilirubin, albumin, creatinine, prothrombin time을 포함한 혈액검사가 필요하다. (A1)
3. HBV 증식 표지자로 HBeAg/anti-HBe, 혈청 HBV DNA 정량검사가 필요하다. 혈청 HBV DNA 정량검사

로 가장 추천되는 방법은 real-time PCR법이다. (A1)

4. HCV와의 중복 감염 유무를 확인하기 위해 anti-HCV 검사를 한다. (B1)
5. 50세 이하의 환자에서는 A형 간염 항체검사(IgG anti-HAV)를 한다. (A1)
6. 간의 염증괴사 정도 및 섬유화 정도를 간 생검을 통해 알 수 있다. (A1)
7. 섬유화 정도를 진단하기 위해 혈청표지자나 탄성도 검사와 같은 비침습적인 검사를 시행할 수 있다. (B1)
8. 간세포암종 선별검사로 복부 초음파검사, 혈청 알파태아단백검사를 시행한다. (A1)

■ 치료 대상 및 전략

▲ 면역관용기

만성 B형 간염 면역관용기는 HBeAg 양성, 높은 HBV DNA 농도를 보이지만 바이러스에 대한 면역반응이 거의 없고, ALT가 정상이며 간조직의 염증이 없거나 경미한 시기로 단기 예후가 양호하여 치료 대상이 되지 않는다. (B1)

▲ HBeAg 양성 만성 B형 간염

1. 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL인 경우, AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이거나 간 생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥 주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1)
자연적 HBeAg 혈청전환 가능성이 있으므로 3~6개월 경과관찰 후 치료 여부를 고려할 수 있다. (B2)
그러나, 황달, 프로트롬빈 시간의 연장, 간성 혼수, 복수 등 간부전이 발생하거나 우려되는 경우에는 즉각적인 치료를 고려한다. (B1)
2. 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL이고 AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 1~2배 사이인 경우, 추적 관찰하거나 간 생검을 시행하여 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥 주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1)
3. 초치료 약제로는 tenofovir, entecavir, peginterferon- α 중 하나의 사용을 권장한다. (A1)

▲ HBeAg 음성 만성 B형 간염

1. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL인 경우, AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이거나 간 생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥 주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1)
2. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL이고 AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 미만인 경우, 추적 관찰하거나 간 생검을 시행하여 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥 주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1)
3. 초치료 약제로는 tenofovir, entecavir, peginterferon- α 중 하나의 사용을 권장한다. (A1)

▲ 대상성 간경변증

1. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL인 경우, AST/ALT와 관계없이 치료를 권장한다. (A1)

2. 혈청 HBV DNA < 2,000 IU/mL라도 PCR 검사 양성인 경우, AST/ALT와 관계없이 치료를 고려할 수 있다. (C1)
3. 경구용 항바이러스제 치료를 권장하며, tenofovir, entecavir 중 하나의 사용을 우선적으로 권장한다. (A1)
4. 간기능이 좋은 경우에는 간기능 악화와 약물 부작용 등에 주의하며 신중하게 peginterferon- α 알파 사용을 고려할 수 있다. (B2)

▲ 비대상성 간경변증

1. 혈청 HBV DNA가 PCR 검사 양성인 경우, AST/ALT에 관계없이 신속히 경구용 항바이러스제 치료를 한다. (B1)
2. 경구용 항바이러스제 치료를 권장하며, tenofovir, entecavir 중 하나의 사용을 우선적으로 권장한다. (A1)
3. Peginterferon- α 치료는 간부전 위험성 때문에 금기이다. (A1)
4. 간이식을 고려한다. (B1)

■ 항바이러스 내성

▲ 항바이러스 내성 치료의 일반적인 원칙

1. 경구용 항바이러스 치료 중에 바이러스 돌파가 발생하면 환자의 약물 순응도 확인 및 약제내성 검사를 시행해야 한다. (A1)
2. 내성 치료는 바이러스 돌파가 관찰되고 유전자형 내성이 확인되면 가급적 빨리 시작한다. (A1)

▲ Lamivudine 내성

1. Tenofovir 단독 치료 또는 tenofovir와 뉴클레오시드 유사체의 병합치료를 권장한다. (A1)
2. Tenofovir를 사용할 수 없는 경우에는 adefovir와 뉴클레오시드 유사체의 병합 치료를 고려한다. (B1)
3. 대상성 간기능을 가진 환자에서는 lamivudine을 중단하고 peginterferon- α 투여를 고려할 수 있다. (B2)

▲ Telbivudine 내성/Clevudine 내성

Lamivudine 내성에 준하여 치료할 수 있다. (B2)

▲ Adefovir 내성

1. Tenofovir 단독 치료 또는 tenofovir와 entecavir의 병합 치료를 고려한다. (B1)
2. Tenofovir와 뉴클레오시드 유사체(entecavir 이외)의 병합 치료를 고려할 수 있다. (B2)
3. Tenofovir를 사용할 수 없는 경우에는 adefovir와 entecavir의 병합 치료를 고려할 수 있다. (B2)

▲ Entecavir 내성

1. Tenofovir 단독 치료 또는 tenofovir와 entecavir의 병합 치료를 고려한다. (B1)
- 2 Tenofovir를 사용할 수 없는 경우에는 adefovir와 entecavir의 병합 치료를 고려할 수 있다. (B2)

▲ 다약제 내성

1. Tenofovir 단독 치료 또는 tenofovir와 entecavir의 병합 치료를 고려한다. (B1)
- 2 Tenofovir를 사용할 수 없는 경우에는 adefovir와 entecavir 병합 치료를 고려할 수 있다. (B2)

(참고)

*2015 대한간학회 만성 B형 간염 진료 가이드라인 중 주요 부분만 발췌

**권장수준

- 임상근거의 질(quality of evidence): A (high), B (moderate) C (low)
- 권고 강도(strength of recommendations): 1 (strong), 2 (weak)

만성 B형 간염 환자에서 어떤 항바이러스제가 사용되는가?

현재 경구용 항바이러스제는 핵산 유사체의 분류에 따라 nucleoside analog (뉴클레오시드 유사체)와 nucleotide analog (뉴클레오티드 유사체)로 나누는데, nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (NARTI)로는 L-nucleoside analog 계통(lamivudine, telbivudine, clevudine), cyclopentane 계통(entecavir)과 nucleotide analog reverse transcriptase inhibitor (NtRTI)로는 acyclic phosphonate 계통(adefovir, tenofovir)이 있다. 주사용 항바이러스제는 peginterferon- α 등이 있다. 이들 약제들은 HBeAg 양성 및 음성 만성 B형 간염, 대상성 및 비대상성 간경변증에 사용한다.

■ Nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (NARTI)

▲ L-nucleoside analog 계통

- Lamivudine (LMV, 제품명: 제픽스, Zeffix[®])

LMV은 처음 HIV로부터 발생한 AIDS 치료제로 사용되던 약제였으나 HBV 억제에 큰 효과가 발견되어 1998년 만성 B형 간염 치료제로서 미 FDA 승인을 받았다.

LMV는 세포내 인산화효소에 의해 순차적으로 인산화되어 LMV triphosphate가 되고 이어 diphosphate group이 제거되면 LMV monophosphate는 HBV polymerase의 작용에 의해 신생 바이러스 DNA에 유입된다. LMV는 연쇄 중합을 위한 3'-OH기가 없는 핵산 유사체이므로 중합 합성의 중단을 유도하여 바이러스 복제를 억제시킨다.

LMV는 신기능이 정상인 경우 LMV를 1일 1회 100 mg 경구 투여한다. LMV는 경구 투여 후 70% 정도가 소변으로 배설되므로 신기능 저하가 있는 경우에는 감량 투여해야 하며, 간에서 거의 대사되지 않으므로 간부전 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

- Telbivudine (LdT, 제품명: 세비보, Sebivo[®])

LdT는 활성형인 LdT triphosphate form으로 LMV과는 달리 두 번째 가닥의 HBV DNA 합성을 특이하게 선택적으로 억제하며 HBV에 특이적인 항바이러스 효과를 나타낸다.

LdT는 신기능이 정상인 경우 1일 1회 600 mg을 경구 투여하며, 약물의 흡수가 음식물에 영향을 받지 않는다. LdT는 빠르게 흡수되어 0.75~3.13시간에 최대 약물 농도에 도달한다. LdT는 신장을 통해 배설되기 때문에 신기능이 저하된 경우에 LdT의 반감기가 길어지므로 중등도 및 중증 신기능 장애가 있는 경우에 LdT의 투여 간격을 조절한다.

- Clevudine (CLV, 제품명: 레보비르, Levovir[®])

CLV은 국내에서 개발된 약제로서 HBV polymerase에 대해서 DNA-dependent DNA activity를 억제할 뿐만 아니라 reverse transcription과 priming (시동)도 방해하여 항바이러스 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.

CLV는 신기능이 정상인 경우 1일 1회 30 mg을 경구 투여한다. 약물의 흡수가 식사 상태에서 감소하나 생체이용률은 일정하다. 주로 신장을 통해 소변으로 배설되는데, 사구체 여과율이 60 mL/min 미만인 경우의 용량에 대해서는 연구 결과가 없다.

▲ Cyclopentane 계통

- Entecavir (ETV, 제품명: 바라크루드, Baraclude[®])

ETV는 cyclopentyl guanosine nucleoside analog로서 3개의 인산기가 붙어 활성물질로 작용하며 다른 항바이러스제와 달리 생체 내에서 활성화 형태인 entecavir triphosphate로 빠르게 전환되어 HBV DNA polymerase의 priming, HBV DNA (-) strand 및 (+) strand 합성 등 세 단계에서 HBV 증식을 강하게 억제한다. ETV는 *in vitro*에서 야생형 및 LMV 내성 바이러스에 대해 LMV나 ADV보다 약 100~300배 이상의 바이러스 억제 효능을 나타냈다. 따라서 ETV는 LMV 내성 환자에서는 초치료 환자보다 치료 반응률이 낮고 내성 발현율의 빈도도 높아 현재 사용되지 않고 있다. 초치료 환자에게 사용 시 장기간에 걸친 조직 소견의 호전 및 항바이러스 효과가 우수하며 내성 발현율도 낮아 TDF와 함께 우선적으로 권고된다.

ETV의 흡수는 음식물에 의하여 영향을 받으므로 1일 1회 공복 시(식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 경구

로 투여한다. 신기능이 정상인 초치료 환자는 1일 0.5 mg을 사용하고 신기능이 저하된 경우에는 감량 투여 한다.

■ Nucleotide analog reverse transcriptase inhibitor (NtRTI)

▲ Adefovir dipivoxil (ADV, 제품명: 헵세라, Hepsera[®])

ADV는 adenosine monophosphate nucleotide analog인 adefovir의 prodrug으로 세포 내 인산화효소에 의해서 인산화되어 ADV diphosphate로 전환되고 HBV DNA polymerase와 결합하는 dATP (deoxyadenosine 5'-triphosphate)와 경쟁함으로써 polymerase 작용을 차단하여 바이러스 증식을 억제시킨다.

ADV는 신기능이 정상인 경우 1일 1회 10 mg을 경구 투여하고, 신기능이 저하된 경우에는 투여 간격을 조절한다. HBeAg 양성 만성 간염 환자는 HBeAg이 혈청 소실된 시점에서 1년 이상 추가로 투약한 후 중단을 고려할 수 있다. 반면, 혈청 HBV DNA는 지속적으로 억제되지만 HBeAg 혈청 전환이 되지 않는 환자는 계속 투약을 유지한다. HBeAg 음성인 환자는 치료반응을 유지하기 위해 장기간의 치료가 필요하나 현재까지 적절한 치료기간은 정해진 바 없다.

▲ Tenofovir disoproxil fumarate (TDF, 제품명: 비리어드, Viread[®])

TDF는 ADV의 methyl 유도체이며 tenofovir (TFV)의 prodrug이다. TDF는 미 FDA로부터 2001년에 HIV 치료제, 2009년 HBV 치료제로 승인되었으며 항바이러스 기전 및 내성 등의 특성이 ADV와 매우 유사하고 LMV에 내성을 갖는 HBV를 *in vivo*와 *in vitro* 모두에서 억제한다. 현재까지 임상적으로 내성이 잘 알려져 있지 않을 정도로 내성 발생빈도도 적다.

TDF는 세포내 인산화 효소에 의해 연속적으로 인산화되어 TFV diphosphate로 활성화된 후, HBV polymerase에 의해 내인성 nucleotide인 dATP와 경쟁적으로 복제 중인 신생 HBV DNA로 유입된다. 내인성 nucleotide 대신 유입된 TDF는 DNA 염기 사슬의 연장에 필수적인 3'-OH기가 없는 nucleotide 유사체 이므로 polymerase의 종결을 유도하고 바이러스 복제를 억제시킨다.

이러한 작용 기전은 ADV와 매우 비슷하지만 TDF의 항바이러스 효능은 ADV에 비해 훨씬 강력한데 ADV의 경우 신독성 발생을 줄이기 위해 제한된 용량(10 mg)을 사용하는 반면 TDF는 신독성이 적어 상대적으로 고용량인 300 mg으로 치료할 수 있는 점과 TDF가 ADV보다 HBV polymerase에 대한 결합 친화력(binding affinity)이 높다는 점도 TDF의 강력한 효능과 관련이 있을 것으로 추정된다.

TDF는 장기간 투여한 공개군 연장 연구에서 총 8년간의 치료기간 동안 TDF의 내성 변이는 발생하지 않았다 (0%). 또한, 실제 의료 환경의 코호트 연구에서도 바이러스 돌파현상(virologic breakthrough)이나 내성이

발생한 환자는 없었다.

TDF의 치료 용량은 1일 300 mg이며 TDF의 적정 유지 기간에 대해서는 확립되지 않았다. TDF는 약물 대사 효소인 CYP450과 임상적으로 유효한 상호작용이 없어 약물 간 상호작용의 위험성은 낮으며, 신장으로 대사되는 특성 때문에 신세뇨관으로 배설되는 약물을 같이 사용할 경우 TDF의 혈청 농도를 증가시키거나 또는 다른 약물의 농도를 높일 수 있다. 신기능이 저하된 환자가 TDF를 복용하는 경우 사구체 여과율에 따라 복용 간격을 조절해야 한다. 하지만 간기능이 저하된 환자에서 TDF의 용량조절은 특별히 필요하지 않다.

TDF는 ADV에 비해 신기능에 미치는 영향은 적지만, 이론적으로 TDF는 근위 신세관뿐 아니라 사구체 여과를 통해서도 배설되므로 신기능 저하를 동반한 신독성이 발생할 수 있다. 또한 현재까지 임상 연구에서 TDF 단독 치료가 골감소나 골다공증 유발에 직접 관여한다는 증거를 제시한 연구 결과는 없으며 임상적으로도 TDF로 인해 발생한 병적 골절의 예는 극히 드물다.

■ Peginterferon- α (peginterferon α -2a, 제품명: 페가시스, Pegasys[®])

Interferon- α 는 1970년대 이후 만성 B형 간염의 치료제에 효능이 입증된 최초의 약제로 항바이러스 효과, 항증식 효과 및 면역 조절기능이 있는 약제이다. Peginterferon- α (pegylated interferon- α)는 기존의 interferon- α 에 polyethylene glycol (PEG) 분자가 결합된 것으로 반감기가 길어서 투여 횟수가 주 1회로 줄어 사용이 수월하며, 치료효과는 기존의 interferon- α 에 비해 높아졌다. 현재 만성 B형 간염의 치료제로 이용되고 있다.

베리디는 언제, 어떻게 승인되었는가?

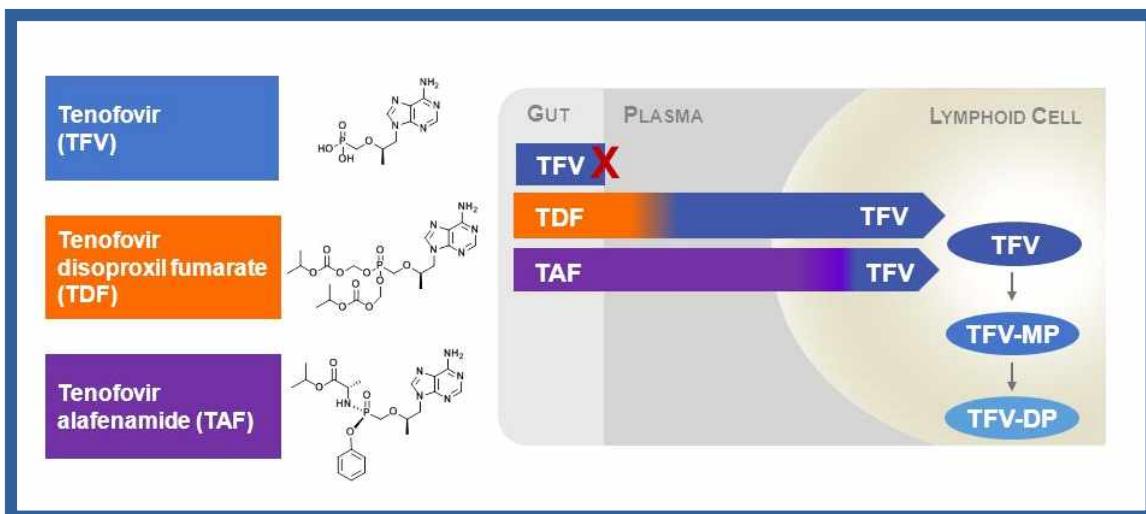
길리어드 사이언스(Gilead Science)의 베리디(Vemlidy[®], 성분명: 테노포비어 알라페나마이드, tenofovir alafenamide fumarate, TAF)는 nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (NARTI)로서 2016년 11월 미 FDA에서 ‘대상성 간질환을 동반한 성인 만성 B형 바이러스 간염(chronic hepatitis B virus infection in adults with compensated liver disease) 치료’로 승인 받았으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

베리디의 약리학적 기전은 무엇인가?

베리디는 tenofovir (TFV)의 phosphoramidate prodrug으로 HBV nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (NARTI)이며 생체 내에서 tenofovir로 전환되어 adenosine 5'-monophosphate를 함유한 acyclic nucleoside phosphonate (nucleotide) analog가 되고 nucleotide analog reverse

transcriptase inhibitor (NtRTIs)가 된다.

베리디는 지용성 세포-침투성 합성물질(lipophilic cell-permeant compound)로서 수동확산(passive diffusion)과 hepatic uptake transporter인 organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1, 1B3에 의해 일차 간세포(primary hepatocyte)로 들어간다. 이어 일차적으로 carboxylesterase 1 (CES1)에 의해 가수분해되어 TFV로 전환된다. 계속해서 세포 내 TFV는 세포 활성효소에 의해 활성 대사체인 TFV diphosphate (DP)로 인산화된다. TFV-DP는 HBV reverse transcriptase로 바이러스 DNA 안으로 편입되면서 HBV 복제를 억제하여 결국 DNA 사슬 종결(chain-termination)을 초래한다.



Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF)

베리디는 어떤 임상이 진행되었는가?

대상성 간질환(compensated liver disease)을 가진 만성 HBV 감염의 성인 환자를 대상으로 베리디의 유효성 및 안전성에 대한 두 임상연구가 48주간 진행되었다.

Study 108 (N=425)

HBeAg 음성이면서 치료 효과가 없거나 치료 경험이 없는 대상성 간질환(현재 복수, 간성 뇌병변 및 정맥류 출혈이 없고 INR <1.5 x ULN, total bilirubin <2.5 x ULN, albumin >3.0 mg/dL) 환자를 대상으로 베리디 25 mg (N=285) 1일 1회 투여군과 TDF 300 mg (N=140) 1일 1회 투여군을 2:1 무작위 배정하여 48주간 시행하였다.

Study 110 (N=873)

HBeAg 양성이면서 치료 경험에 관계없이 대상성 간질환 환자를 대상으로 베리디 25 mg (N=581) 1일 1회 투여군과 TDF 300 mg (N=292) 1일 1회 투여군을 2:1 무작위 배정하여 48주간 시행하였다.

두 임상연구 결과, HBeAg 양성 및 음성 환자 모두 베리디를 투여한지 48주째 혈중 B형 간염 DNA 수치 ≤ 29 IU/mL에 도달한 환자 비율이 TDF 투여군과 동일했다. 특히 베리디의 안전성을 대변할 수 있는 신장 및 골 관련 지표가 TDF 투여군보다 개선되었다. 또한 혈중 ALT 수치가 정상화된 환자 수는 TDF 투여군보다 많은 것으로 조사되었다.

Table 9 Studies 108 and 110: HBV DNA Virologic Outcome at Week 48^a in Patients with Chronic HBV Infection and Compensated Liver Disease

	Study 108 (HBeAg-Negative)	Study 110 (HBeAg-Positive)		
	VEMLIDY (N=285)	Tenofovir Disoproxil Fumarate (N=140)	VEMLIDY (N=581)	Tenofovir Disoproxil Fumarate (N=292)
HBV DNA <29 IU/mL	94%	93%	64%	67%
Treatment Difference ^b	1.8% (95% CI = -3.6% to 7.2%)		-3.6% (95% CI = -9.8% to 2.6%)	
HBV DNA ≥ 29 IU/mL	2%	3%	31%	30%
Baseline HBV DNA <7 log ₁₀ IU/mL	96% (221/230)	92% (107/116)	N/A	N/A
≥7 log ₁₀ IU/mL	85% (47/55)	96% (23/24)		
Baseline HBV DNA <8 log ₁₀ IU/mL	N/A	N/A	82% (254/309)	82% (123/150)
≥8 log ₁₀ IU/mL			43% (117/272)	51% (72/142)
Nucleoside Naïve ^c	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
Nucleoside Experienced	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
No Virologic Data at Week 48 ^d	4%	4%	5%	3%

a. Missing = failure analysis

b. Adjusted by baseline plasma HBV DNA categories and oral antiviral treatment status strata.

c. Treatment-naïve subjects received <12 weeks of oral antiviral treatment with any nucleoside or nucleotide analog including TDF or VEMLIDY.

d. Includes subjects who discontinued due to lack of efficacy, adverse event or death, for reasons other than an AE, death or lack or loss of efficacy, e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc., or missing data during Week 48 window but still on study drug.

Table 10 Additional Efficacy Parameters at Week 48^a

	Study 108 (HBeAg-Negative)	Study 110 (HBeAg-Positive)		
	VEMLIDY (N=285)	Tenofovir Disoproxil Fumarate (N=140)	VEMLIDY (N=581)	Tenofovir Disoproxil Fumarate (N=292)
ALT				
Normalized ALT (Central Lab) ^b	83%	75%	72%	67%
Normalized ALT (AASLD) ^c	50%	32%	45%	36%
Serology				
HBeAg Loss / Seroconversion ^d	N/A	N/A	14% / 10%	12% / 8%
HBsAg Loss / Seroconversion	0 / 0	0 / 0	1% / 1%	<1% / 0

N/A = not applicable

a. Missing = failure analysis

b. The population used for analysis of ALT normalization included only subjects with ALT above upper limit of normal (ULN) of the central laboratory range (>43 U/L for males aged 18 to <69 years and >35 U/L for males ≥69 years; >34 U/L for females 18 to <69 years and >32 U/L for females ≥69 years) at baseline.

c. The population used for analysis of ALT normalization included only subjects with ALT above ULN of the American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) criteria (>30 U/L males and >19 U/L females) at baseline.

d. The population used for serology analysis included only subjects with antigen (HBeAg) positive and antibody (HBeAb) negative or missing at baseline.



결론

현재 HBV 치료제로 인터페론 주사제와 경구용 뉴클레오시(티)드 약제가 있다. 인터페론 주사제는 바이러스 억제 효과 및 면역조절 작용이 있지만 일부 환자에서만 치료효과를 볼 수 있고 치료 반응도 낮게 유지된다. 아울러 주사제이기 때문에 사용이 불편하고 부작용도 문제가 된다. 또한 뉴클레오시(티)드 약제는 경구용이기 때문에 투여가 용이하지만, 바이러스를 제거하는 것이 아니고 바이러스 증식을 억제하기 때문에 투여를 중단하면 대부분에서 재발이 일어나 지속적인 투여가 필요하며 이에 따른 약제 내성 발생이 문제가 된다.

현재 엔테카비어(ETV)와 테노포비어(TDF)는 약제 내성 발생이 적거나 없다고 보고되고 있지만 장기 투여에 따른 내성 발생의 우려는 여전히 있으며 또한 약제의 안전성도 문제가 되고 있으므로 기존의 항바이러스 약제로는 B형 간염 치료에 한계점이 있어 새로운 형태의 항바이러스 제제의 개발이 필요한 상황이다. 특히 TDF (비리어드, Viread[®])는 부작용으로 미토콘드리아 손상, 근위 신세관 손상(proximal renal tubular damage), 골연화증(osteomalacia) 등이 있다.

베리디(Vemlidy[®], 성분명: tenofovir alafenamide fumarate, TAF)는 2016년 미 FDA에서 ‘대상성 간질환을 동반한 성인 만성 B형 바이러스 간염 치료’로 승인 받았으며 국내에 아직 소개되지는 않았지만 기존 비리어의 약점을 보완하여 신독성이나 골독성 위험이 높은 환자들에게 사용이 가능할 것으로 예상된다.

아울러 현재 항바이러스 약제들은 B형 간염 바이러스를 완전히 없애는 데에는 여전히 한계점을 가지고 있으므로 앞으로 HBV의 복제 정보가 결정하는 cccDNA 기능을 억제하는 약제, nucleocapsid assembly inhibitor 등 새로운 기전의 만성 B형 간염 치료제들의 성공적인 임상결과를 기대해 본다.

참고자료

미 FDA 허가

2015 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인

대한내과학회지: 제 85 권 제 3 호 2013

Korean J Gastroenterol, Vol. 57 No. 3, March 2011

J Korean Med Assoc 2009; 52(8): 831 - 837

The Korean Journal of Hepatology 2007 ; 13 : 447 - 488

Korean J Clin Microbiol 2003 ; 6(2) : 89-96

각종 인터넷 자료

