바이러스 간염(Viral Hepatitis) (3)

저자 **최병철**
약학정보원 학술자문위원

요약

현재까지 간염을 일으키는 바이러스에는 A, B, C, D, E 및 F형이 알려져 있으며 이외에도 간염의 원인이 되는 새로운 바이러스들이 계속 발견되고 있다. 이들 바이러스 중 B, C, D형은 만성 간 질환을 일으키며, 특히 B형 간염바이러스는 국내 만성 간 질환의 가장 흔한 원인이며, 성인의 3~5% 정도는 B형 간염바이러스 보유자로 알려져 있다. C형 간염바이러스의 경우에도 1% 정도가 항체 보유자이며, D형은 국내에서는 매우 드물다.

간염 바이러스 B, C, D형은 주로 혈액을 매개로 감염되고, A, E형은 주로 수인성 경로로 전파되며 A형 간염의 경우 드물게 혈액 매개로 전파가 가능하다. A, B형 간염 바이러스의 경우 백신이 개발되어 있어 예방이 가능하다.

만성 B형 간염 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 disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide fumarate, besifovir dipivoxil maleate)이 있다. 주사용 항바이러스제는 peginterferon-α 등이 있다.

이들 약제들은 다시 높은 유전자 장벽(high genetic barrier)의 약제와 낮은 유전자 장벽(low genetic barrier)의 약제로 분류하며, 이 중 높은 유전자 장벽의 약제가 임상적 선호된다. 높은 유전자 장벽의 약제에는 entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide fumarate, besifovir dipivoxil maleate가 있고 HBeAg 양성 및 음성 만성 B형간염 환자의 1차 치료약제로 권고된다. 특히 entecavir, tenofovir disoproxil fumarate는 장기간 사용으로 효과와 장기간의 안전성이 검증되었다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

이 중 Tenofovir alafenamide fumarate(제품명: 베믈리디 정, Vemlidy®)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 2017년 국내에서 '성인의 만성 B형 간염 치료'에 승인되었다. 이 약제는 성인에서 1일 1회 1정을 식사와 함께 투여하며 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 말기 신장애 환자(크레아티닌 청소율 추정치 15mL/min 미만)에서의 사용은 권장되지 않는다.

또한 Besifovir dipivoxil maleate(제품명: 베시보 정, Besivo®)는 acyclic nucleotide phosphonate로서 2017년 '성인에서의 만성 B형 간염 치료'에 승인된 28번째 국내 개발 신약이다. 이 약제는 성인에서 1일 1회 1정 경구투여하며 이 약 복용 시 혈청 L-카르니틴의 저하를 막기 위해 L-carnitine 660 mg을 함께 투여한다.

만성 C형 간염 경구용 항바이러스제의 경우, 직접 항바이러스제(direct antiviral agent, DAA)는 페그인터페론·리바비린 치료에 병합함으로써 항바이러스 효과를 높이고 바이러스 저항과 페그인터페론의 사용량을 낮출 목적으로 처음 개발되었다. 특히 페그인터페론 관련 부작용은 간경변 환자 또는 간 이식 환자에서의 HCV의 치료에 많은 지장을 주었으나 DAA와의 리바비린과의 병합요법으로 인터페론을 사용하지 않는 '인터페론을 포함하지 않는 치료법(interferon free regimen)'이 가능하게 되었다.

이에 따라 2013년 미 FDA로 부터 기존 항바이러스의 기전과 달리 바이러스가 증식되는 과정 중 한 곳에 직접 작용해 바이러스 증식을 억제하는 기전의 DAA가 신약으로 승인되면서 만성 HCV 치료에 새로운 전기를 마련하게 되었다.

DAA는 NS3/NS4A 단백분해효소 억제제, NS5A 억제제 및 NS5B 중합효소 억제제의 단일제와 복합제로 구분할 수 있다. DAA 단일제에는 NS3/NS4A 단백분해효소 억제제로서 asunaprevir(제품명: 순베프라 캡슐, Sunvepra®) 등이 있고, NS5A 억제제로서 daclatasvir(제품명: 다클린자 정, Daklinza®) 등이 있으며, NS5B 중합효소 억제제로서 sofosbuvir(제품명: 소발디 정, Sovaldi®), dasabuvir(제품명: 엑스비라 정, Exviera®) 등이 있다.

또한 DAA 복합제에는 sofosbuvir+ledispasvir(제품명: 하보니 정, Harvoni®), elbasvir+grazoprevir(제품명: 제파티어 정, Zepatier®) 또는 pibrentasvir+Glecaprevir(제품명: 마비렛 정, Maviret®), ombitasvir+paritaprevir+ritonavir(제품명: 비키라, Viera®) 등이 있다.

이와같이 최근 만성 바이러스 간염 치료제들이 속속 개발되면서 치료 성적의 만족도가 증가하고 만성 간

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

경변 및 간암으로 진행이 대폭 줄어 들었고 치료약제 선택의 폭이 매우 넓어질 것으로 예상해 본다.

▣ [일반원칙] 경구용 만성 B형 간염 치료제

요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(약제)과 심사지침(2018)

[일반원칙] 경구용 만성 B형간염 치료제

1. 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. 다만, 시럽제의 경우는 시럽제의 투여가 반드시 필요한 경우에 한함.

- 아 래 -

가. 초치료 시

1) 대상환자

가) HBeAg(+)로서 HBV-DNA≥20,000IU/mL이거나 또는, HBeAg(-)로서 HBV-DNA≥2,000IU/mL인 만성활동성 B형간염 환자에서 AST(Aspartate Transaminase) 또는 ALT(Alanine Transaminase)가 80단위 이상인 환자

나) 대상성 간경변을 동반한 만성활동성 B형간염 환자: HBV-DNA≥2,000IU/mL인 경우

다) 비대상성 간경변, 간암을 동반한 만성활동성 B형간염 환자: HBV-DNA 양성인 경우

2) 투여방법

가) Lamivudine, Clevudine, Telbivudine, Entecavir 0.5mg, Adefovir, Tenofovir 경구제 중 1종

나) 단, Lamivudine 경구제는 만성 B형간염 치료를 처음으로 시작하는 환자로서 Lamivudine 제제보다 높은 유전적 장벽(genetic barrier)이 있는 다른 항바이러스제를 사용할 수 없거나 적절하지 않은 경우에 한하며, 투여소견서를 첨부하여야 함.

나. 내성 발현 시

1) 대상환자Lamivudine, Clevudine, Telbivudine, Entecavir, Adefovir 경구제 사용 후 다음과 같은 기준을 충족하는 내성 변이종 출현 환자

- 다 음 -

가) 바이러스돌파현상(Viral Breakthrough)※의 발현과 B형간염 바이러스 약제내성 돌연변이가 발현된 경우 또는

나) B형간염 바이러스 약제내성 돌연변이가 발현된 경우(사례별로 인정)

※ 바이러스돌파현상(Viral Breakthrough): 항바이러스 치료 중 HBV-DNA가 100배 이상 감소하는 바이러스 반응에 도달했다가 이후 혈청 HBV-DNA가 최저치에서 10배 이상 증가한 경우

2) 투여방법

내성 약제		치료약제				
		단독요법		병용요법		
		entecavir 1mg	tenofovir	(lamivudine 또는 clevudine 또는 telbivudine) + (adefovir 또는 tenofovir)	entecavir 0.5mg + (adefovir 또는 tenofovir)	entecavir 1mg + (adefovir 또는 tenofovir)
단독내성	lamivudine	인정	인정	인정		
	clevudine	인정	인정	인정		
	telbivudine	인정	인정	인정		
	adefovir	인정	인정	인정		인정
다약제내성	entecavir 0.5mg		인정		인정	
	entecavir 1mg		인정			인정
	adefovir		인정	인정주		인정

주) lamivudine(또는 clevudine 또는 telbivudine) 내성 이후 발현한 순차내성에 한해 tenofovir 병용요법을 인정함.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

다. 투여연령 및 금기사항

1) Telbivudine: 만 16세 이상

2) Clevudine: 만 18세 이상. 크레아티닌 클리어런스가 60mL/분 미만인 환자는 금기임

3) Entecavir: 만 2세 이상

4) Adefovir: 만 18세 이상

5) Tenofovir: 만 12세 이상

라. 인터페론과 병용투여시에는 인터페론만 인정함.

마. Hepatotonics(Carduus marianus ext., Ursodeoxycholic acid 등) 병용투여시, 항바이러스제를 요양급여(본인일부부담)하는 경우는 Hepatotonics 약값 전액을 환자가 부담토록 하고, 항바이러스제 약값 전액을 환자가 본인 부담하는 경우는 Hepatotonics를 요양급여(본인일부부담)토록 함.

2. 허가사항 범위를 초과하여 아래와 같이 투여한 경우에도 요양급여를 인정함.

- 아 래 -

가. B형간염으로 간이식을 받은 환자: Lamivudine, Clevudine, Telbivudine, Entecavir 0.5mg, Adefovir, Tenofovir 경구제 중 1종(단, Lamivudine 경구제는 만성 B형간염 치료를 처음으로 시작하는 환자로서 Lamivudine 제제보다 높은 유전적 장벽(genetic barrier)이 있는 다른 항바이러스제를 사용할 수 없거나 적절하지 않은 경우에 한하며, 투여소견서를 첨부하여야 함)

나. 간이식 전에 Entecavir 1mg, Adefovir 또는 Tenofovir를 투여 받은 환자로서 B형간염으로 간이식을 받은 환자: Entecavir 1mg, Adefovir, Tenofovir 경구제 중 1종

다. 소아환자

1) 초치료시

가) 대상환자: 만 12세 이상 18세 미만 환자

나) 투여방법: Adefovir 경구제

2) 내성 발현시

가) 대상환자: Lamivudine에 내성변이종이 출현한 만 18세 미만 만성 B형간염 소아환자

나) 투여방법

○ Lamivudine과 Adefovir의 병용투여

3. 허가사항 범위를 초과하여 아래와 같은 경우에 투여시 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

- 아 래 -

○ 항암화학요법 또는 면역억제요법을 받는 B형간염 보균자가 B형간염 예방목적으로 투여시

4. 교체투여는 내성, 치료반응 불충분 및 무반응, 임신, 객관적으로 증명된 심한 부작용에는 급여인정하며, 복약 순응도 개선 필요, 비용효과성 개선 등은 의학적 타당성을 감안하여 사례별로 급여인정함. (고시 제2016-66호, '16.5.1.)

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

▣ 주요 경구용 만성 C형 간염 치료제

요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(약제)과 심사지침(2018)

Sofosbuvir 경구제 (품명: 소발디정)

허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

- 아 래 –

가. 대상 환자 및 투여 방법·기간

대상 환자: 성인 만성 C형 간염 환자 중		투여 방법·기간
유전자형 1b형을 제외한 1형 - 단, 이전 치료에 실패한 환자는 인정하지 아니함		이 약+리바비린+ 페그인터페론 알파 12주
「유전자형 1b형을 제외한 1형」 또는 「유전자형 1b형 중 Daclatasvir와 Asunaprevir 병용요법을 투여할 수 없는 경우(예: 비대상성 간경변, 간이식 후 재발, 부작용, NS5A L31/Y93 유전자 돌연변이 검사 결과 L31 또는 Y93 위치에 내성관련 돌연변이가 있는 경우 등)」로 - 이전 치료경험이 없는 환자 또는 - 이전 치료 경험에 실패한 환자(페그인터페론 알파/리바비린 또는 HCV 프로테아제 저해제+페그인터페론/리바비린 요법 포함)	간경변 없음	이 약+Daclatasvir 12주
	대상성 간경변 있음	
	비대상성 간경변 있음	이 약+Daclatasvir+ 리바비린 12주
	간 이식 후 환자	
유전자형 2형 - 이전 치료 경험이 없는 환자 또는 - 다른 HCV 프로테아제 저해제 치료 경험이 없고 이전 페그인터페론 알파 치료에 실패한 환자 또는 - 간 이식 후 환자 또는 - 간 이식 대기 중인 환자	간경변 없음	이 약+리바비린 12주
	간경변 있음(대상성 또는 비대상성)	이 약+리바비린 16주
유전자형 3형 - 이전 치료경험이 없는 환자 또는 - 페그인터페론 알파/리바비린 또는 HCV 프로테아제 저해제 치료에 실패한 환자	간경변 없음	이 약+Daclatasvir 12주 또는 이 약+리바비린 24주*
	간경변 있음(대상성 또는 비대상성)	이 약+Daclatasvir+ 리바비린 12주
	간 이식 후 환자	
유전자형 4형 - 단, 이전 치료에 실패한 환자는 인정하지 아니함		이 약+리바비린+ 페그인터페론 알파 12주 또는 이 약+리바비린 24주

* 이전 치료 경험이 없는 환자 또는 다른 HCV 프로테아제 저해제 치료 경험이 없고 이전 페그인터페론 알파 치료에 실패한 환자

※ 페그인터페론 알파 치료 실패: 부작용이나 낮은 순응도로 인한 사용중지, 치료 무반응 또는 부분반응, 재발, 바이러스 돌파현상

나. 혈중 ALT(Alanine Transaminase) 수치 증가 등 환자상태에 따라 Hepatotonics(Carduus marianus ext., Ursodeoxycholic acid, DDB 함유 제제 등)와의 병용투여는 인정 가능하나, 동 약제와 Hepatotonics 중 1종의 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

Ledipasvir + Sofosbuvir 경구제(품명: 하보니정)

허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

- 아 래 -

가. 대상 환자: 성인 만성 C형 간염환자 중 「유전자형 1b형을 제외한 1형」 또는 「유전자형 1b형 중 Daclatasvir와 Asunaprevir 병용요법을 투여할 수 없는 경우(예: 비대상성 간경변, 간이식 후 재발, 부작용, NS5A L31/Y93 유전자 돌연변이 검사 결과 L31 또는 Y93 위치에 내성관련 돌연변이가 있는 경우 등)」로

- 이전 치료 경험이 없는 환자 또는

- 이전 치료 경험에 실패한 환자(페그인터페론 알파/리바비린 또는 HCV 프로테아제 저해제+페그인터페론/리바비린 요법 포함)

※ 페그인터페론 알파 치료 실패: 부작용이나 낮은 순응도로 인한 사용중지, 치료 무반응 또는 부분반응, 재발, 바이러스 돌파현상

나. 투여 방법 및 기간환자군

환자군		치료기간
이전 치료경험이 없는 환자	간경변 없음	이 약 12주
	대상성 간경변 있음	이 약 12주
이전 치료경험이 있는 환자	간경변 없음	이 약 12주 또는 이 약+리바비린 12주
	대상성 간경변 있음	이 약 24주 또는 이 약+리바비린 12주
간 이식 후 환자	간경변이 없거나 대상성 간경변 있음	이 약+리바비린 12주
간이식 상태와 관계없이 비대상성 간경변 환자		이 약+리바비린 12주

다. 혈중 ALT(Alanine Transaminase) 수치 증가 등 환자상태에 따라 Hepatotonics(Carduus marianus ext., Ursodeoxycholic acid, DDB 함유 제제 등)와의 병용투여는 인정 가능하나, 동 약제와 Hepatotonics 중 1종의 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

Elbasvir + Grazoprevir 경구제(품명: 제파티어정)

허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

- 아 래 -

가. 대상환자 및 투여방법·기간

대상 환자: 성인 만성 C형 간염 환자 중		투여방법·기간
유전자형1a형	이전 치료 경험이 없는 환자 또는 페그인터페론 알파/리바비린 치료에 실패한 환자	이 약 12주
	이전 페그인터페론 알파/리바비린+HCV NS3/4A 단백분해효소억제제 치료에 실패한 환자	이 약+리바비린 12주
유전자형1b형	이전 치료 경험이 없는 환자 또는 페그인터페론 알파/리바비린 치료에 실패한 환자	이 약 12주
	이전 페그인터페론알파/리바비린+HCV NS3/4A 단백분해효소억제제 치료에 실패한 환자	이 약+리바비린 12주
유전자형 4형	이전 치료 경험이 없는 환자	이 약 12주
	페그인터페론 알파/리바비린 치료에 실패한 환자	이 약+리바비린 16주

※ 페그인터페론 알파 치료 실패: 부작용이나 낮은 순응도로 인한 사용중지, 치료 무반응 또는 부분반응, 재발, 바이러스 돌파현상

나. 혈중 ALT(Alanine Transaminase) 수치 증가 등 환자상태에 따라 Hepatotonics(Carduus marianus ext., Ursodeoxycholic acid, DDB 함유 제제 등)와의 병용투여는 인정 가능하나, 동 약제와 Hepatotonics 중 1종의 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir 경구제(품명: 비키라정)

허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

- 아 래 -

가. 대상환자: 성인 만성 C형 간염환자 중 「유전자형 1형」 또는 「유전자형 4형」으로

- 이전 치료경험이 없는 환자 또는
- 다른 HCV 프로테아제 저해제 치료경험이 없고 이전 페그인터페론 치료에 실패한 환자

※ 페그인터페론 치료에 실패: 부작용이나 낮은 순응도로 인한 사용중지, 치료 무반응 또는 부분반응, 재발, 바이러스 돌파현상

나. 투여 방법·기간

환자군		투여 방법·기간
유전자형 1a형(유전자형 1형의 아형이 알려져 있지 않거나 혼합 유전자형 1형에 감염된 환자포함)	간경변 없음	이 약+Dasabuvir+리바비린 12주
	대상성 간경변 있음	이 약+Dasabuvir+리바비린 24주
유전자형 1b형	간경변 없음	이 약+Dasabuvir 12주
	대상성 간경변 있음	
유전자형 1형에 감염된 정상 간기능 또는 경증의 섬유화(메타비르 섬유화 점수 2 이하)가 있는 간 이식 후 환자		이 약+Dasabuvir+리바비린 24주
간경변이 없는 유전자형 4형인 경우		이 약+리바비린 12주

다. 혈중 ALT(Alanine Transaminase) 수치 증가 등 환자상태에 따라 Hepatotonics (Carduus marianus ext., Ursodeoxycholic acid, DDB 함유 제제 등)와의 병용투여는 인정 가능하나, 동 약제와 Hepatotonics 중 1종의 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

Glecaprevir +Pibrentasvir 경구제(품명: 마비렛정)

허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

- 아 래 -

가. 대상 환자 및 투여 방법·기간

대상 환자: 성인 만성 C형 간염 환자 중			투여 방법·기간
유전자형 1,2,3,4,5,6형	이전 치료 경험이 없는 환자	간경변 없음	이 약 8주
		대상성 간경변 있음	이 약 12주
유전자형 1형	인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르 치료에 실패한 환자	간경변 없음	이 약 8주
		대상성 간경변 있음	이 약 12주
	이전 NS5A 저해제 치료경험이 없고, NS3/4A 단백분해효소 저해제[주1] 치료에 실패한 환자	간경변이 없거나 대상성 간경변 있음	이 약 12주
	이전 NS3/4A 단백분해효소 저해제 치료경험이 없고, NS5A 저해제[주2] 치료에 실패한 환자	간경변이 없거나 대상성 간경변 있음	이 약 16주
유전자형 2,4,5,6형	인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르 치료에 실패한 환자	간경변이 없음	이 약 8주
		대상성 간경변 있음	이 약 12주
유전자형 3형	인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르 치료에 실패한 환자	간경변이 없거나 대상성 간경변 있음	이 약 16주

주1: 시메프레비르 및 소포스부비르 또는 시메프레비르, 보세프레비르 또는 텔라프레비르와 페그인터페론 및 리바비린의 병용요법
주2: 레디파스비르 및 소포스부비르 또는 다클라타스비르와 페그인터페론 및 리바비린의 병용요법

※ 이전 치료에 실패: 부작용이나 낮은 순응도로 인한 사용중지, 치료 무반응 또는 부분반응, 재발바이러스 돌파현상

나. 혈중 ALT(Alanine Transaminase) 수치 증가 등 환자상태에 따라 Hepatotonics(Carduus marianus ext., Ursodeoxycholic acid, DDB 함유 제제 등)와의 병용투여는 인정 가능하나, 동 약제와 Hepatotonics 중 1종의 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

치료약제

▣ 만성 B형 간염 치료제

현재 경구용 항바이러스제는 핵산유사체의 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 disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide fumarate, besifovir dipivoxil maleate)이 있다. 주사용 항바이러스제는 peginterferon-α 등이 있다.

이들 약제들은 다시 높은 유전자 장벽(high genetic barrier)의 약제와 낮은 유전자 장벽(low genetic barrier)의 약제로 분류하며, 이 중 높은 유전자 장벽의 약제가 임상적 선호된다.

높은 유전자 장벽의 약제에는 entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide fumarate, besifovir dipivoxil maleate가 있고 HBeAg 양성 및 음성 만성 B형간염 환자의 1차 치료약제로 권고된다. 특히 entecavir, tenofovir disoproxil fumarate는 장기간 사용으로 효과와 장기간의 안전성이 검증되었다.

또한 낮은 유전자 장벽의 약제로는 lamivudine, telbivudine, clevudineadefovir 가 있고 HBeAg 양성 및 음성 만성 B형간염 환자의 1차 치료약제로 권고되지 않고 있다.

국내 만성 B형 간염 치료제 현황

분류	성분명	제품명	적응증	용법용량
Nucleoside analog	Lamivudine 100 mg	제픽스 정	만성 활동성 B형간염 바이러스 감염증 환자(혈중 HBV-DNA 양성환자에 한함)의 바이러스 증식억제(더 높은 유전적 장벽 이 있는 항바이러스제를 사용 못 할 경우)	1일 1회 100 mg
	Telbivudine 600 mg	세비보 정	바이러스의 복제와 활성 간염의 징후가 있는 만성 B형간염 환자의 치료	1일 1회 600 mg 경구투여

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

	Clevudine 10, 30 mg	레보비르 캡슐	활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아미노전이효소의 상승이 확인된 만성 B형간염 바이러스감염증 환자의 바이러스 증식 억제	1일 1회 30 mg 경구투여
	Entecavir 0.5 mg, 1 mg	바라크루드 정	활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아미노전이효소의 지속적 상승 또는 조직학적으로 활동성 질환이 확인된 성인(16세 이상)과 2세 이상의 소아 환자의 만성 B형 간염 바이러스 감염의 치료	공복시 복용 1. 성인(16세 이상) 1일 1회 0.5 mg 복용 라미부딘 저항성 환자는 1 mg 2. 소아(2세 이상) 체중당 시럽 용량조절
Nucleotide analog	Adefovir dipivoxil 10 mg	헵세라 정	혈청 아미노전이효소가 지속적으로 상승되거나 조직학적 활성 질환을 나타내는 만성 활동성 B형 간염 바이러스 감염증 환자의 치료	1일 1회 10 mg
	Besifovir dipivoxil 150 mg	베시보 정	성인에서의 만성 B형간염 치료	1일 1회 1정 복용 혈청 L-카르니틴의 저하를 막기 위해 L-카르니틴 660 mg을 함께 투여
	Tenofovir disoproxil 300 mg	비리어드 정	1. HIV-1 감염 2. 만성 B형간염 성인 및 12세 이상 소아(35 kg 이상)의 만성 B형간염	1일 1회 1정 복용
	Tenofovir alafenamide fumarate	베믈리디 정	성인의 만성 B형간염 치료'에 승인되었다.	이 약제는 성인에서 1일 1회 1정을 식사와 함께 투여

■ Nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor(NARTI)

▲ L-nucleoside analog 계통

1. Lamivudine(LMV, 제품명: 제픽스 정, Zeffix®)

제픽스는 처음 HIV로부터 발생한 AIDS 치료제로 사용되던 약제이었으나 HBV 억제에 큰 효과가 발견

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

되어 1998년 만성 B형 간염 치료제로서 미 FDA 승인을 받았다.

이 약제는 세포 내 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'-OH 기가 없는 핵산유사체이므로 중합 합성의 중단을 유도하여 바이러스복제를 억제시킨다.

이 약제는 신기능이 정상인 경우 LMV을 1일 1회 100 mg을 경구 투여한다. LMV은 경구 투여 후 70% 정도가 소변으로 배설되므로 신기능 저하가 있는 경우는 감량 투여하여야 하며, 간에서 거의 대사되지 않으므로 간부전 환자에서 용량 조절은 필요치 않다.

2. Telbivudine(LdT, 제품명: 세비보 정, Sebivo®)

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

이 약제는 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.

3. Clevudine(CLV, 제품명: 레보비르 캡슐, Levovir®)

레보비르는 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.

이 약제는 신기능이 정상인 경우 1일 1회 30 mg을 경구 투여한다. 약물의 흡수가 식사상태에서 감소하나 생체이용률은 일정하다. 주로 신장을 통해 소변으로 배설되는데, 사구체여과율이 60 mL/mim 미만인 경우의 용량에 대해선 연구 결과가 없다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

▲ Cyclopentane 계통

• Entecavir(ETV, 제품명: 바라크루드 정, 0.5 mg, 0.1 mg, 시럽 Baraclude®)

바라크루드는 cyclopentyl guanosine nucleoside analogue로서 세 개의 인산기가 붙어 활성 물질로 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 억제시킨다.

이 약제는 정상인 초치료 환자는 1일 0.5 mg을 사용하고, LMV 저항성 환자 즉 LMV 치료에도 불구하고 B형 간염 바이러스의 지속적 증식을 경험하였거나 LMV 저항성 변이가 있는 16세 이상의 환자에서는 1일 1회 1.0 mg 사용한다. 특히 음식물에 의하여 영향을 받으므로 공복 시(식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전)에 투여한다. 이 약제는 주로 신장으로 배설되기 때문에 신기능이 저하된 경우는 감량 투여하며 신기능을 감소시키거나 능동적인 세뇨관 분비에 경쟁적인 약물과의 병용투여는 이들 약물의 혈중농도를 상승시킬 수 있다.

이 약제는 in vitro에서 야생형 및 LMV 내성 바이러스에 대해 LMV이나 ADV보다 약 100~300배 이상의 바이러스 억제 효능을 나타낸다. 따라서 이 약제는 LMV 내성 환자에서는 초치료 환자보다 치료반응률이 낮고 내성 발현율의 빈도도 높아 현재 사용되지 않고 있다. 초치료 환자에게 사용시에는 장기간에 걸친 조직 소견의 호전 및 항바이러스 효과가 우수하며 내성발현율도 낮아 TDF와 함께 우선적으로 권고된다.

▣ Nucleotide analog reverse transcriptase inhibitor(NtRTI)

최근에 소개된 tenofovir alafenamide fumarate(TAF)는 기존의 tenofovir disoproxil fumarate(TDF)와 동일 기전을 가진 약제로서 혈장에서 안정적인 농도로 유지되고 간세포 내에서 효과적으로 대사되어 적은 용량으로도 유사한 항바이러스 효과를 보이며 전신에 노출되는 양이 적어 신장과 뼈에 미치는 영향이 적다. 또한 besifovir는 adefovir, tenofovir와 유사한 기전의 약제로서 국내에서 개발되었으며 비록 임상 자료데이터가 많지는 않지만 신장과 뼈에 미치는 영향이 적으며 TDF와 유사한 효과를 보이고 있다.

1. Adefovir dipivoxil(ADV, 제품명: 헵세라 정, Hepsera®)

헵세라는 adenosine monophosphate nucleotide analog인 adefovir의 prodrug로 세포내 인산화 효소에

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

의해서 인산화되어 ADV diphosphate로 전환되어 HBV DNA polymerase와 결합하는 dATP(deoxyadenosine 5'-triphosphate)와 경쟁함으로써 polymerase 작용을 차단하여 바이러스 증식을 억제시킨다.

이 약제는 신기능이 정상인 경우 1일 1회 10 mg을 경구 투여하고, 신기능이 저하된 경우는 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 혈청전환이 되지 않는 환자는 계속 투약을 유지한다. HBeAg 음성인 환자는 치료반응을 유지하기 위해 장기간의 치료가 필요하나 현재까지 적절한 치료 기간은 정해진 바 없다.

2. Tenofovir disoproxil fumarate(TDF, 제품명: 비리어드 정, Viread®)

비리어드는 ADV의 methyl 유도체이며 TFV의 전구물질로서 미 FDA로부터 2001년에 HIV 치료제, 2008년 HBV 치료제로 승인되었으며 항바이러스 기전 및 내성 등의 특성이 ADV와 매우 유사하고 LMV에 내성을 갖는 HBV를 in vivo와 in vitro 모두에서 억제한다. 현재까지 임상적으로 내성이 잘 알려져 있지 않을 정도로 내성 발생 빈도도 적다

이 약제는 세포 내 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 유사체이므로 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 mg로 치료할 수 있는 점과 TDF가 ADV보다 HBV polymerase에 대한 결합 친화력(binding affinity)이 높다는 점도 TDF의 강력한 효능과 관련이 있을 것으로 추정한다.

이 약제는 장기간 투여한 공개군 연장 연구에서 총 8년간의 치료 기간 동안 TDF의 내성 변이는 발생하지 않았다(0%). 또한, 실제 의료환경의 코호트 연구에서도 바이러스 돌파현상(virologic breakthrough)이나 내성이 발생한 환자는 없었다.

이 약제의 치료용량은 1일 300 mg이며 TDF의 적정 유지 기간에 대해서는 확립되지 않았다. 이 약제는 약물 대사 효소인 CYP450과 임상적으로 유효한 상호작용이 없어 약물 간 상호 작용의 위험성은 낮으며, 신

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

장으로 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 사구체여과율에 따라 복용 간격을 조절해야 한다. 하지만, 간기능이 저하된 환자에서 TDF의 용량조절은 특별히 필요하지 않다.

이 약제는 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.

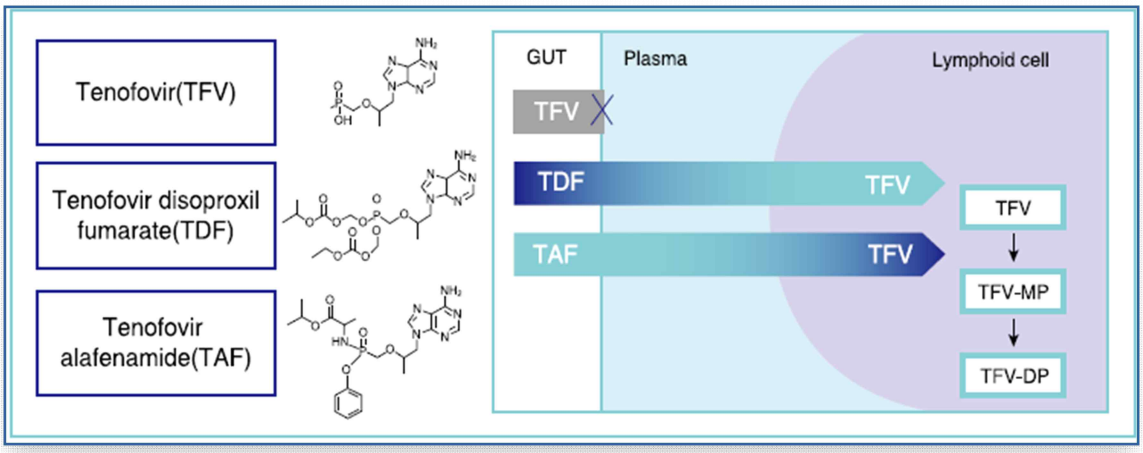
3. Tenofovir alafenamide fumarate(TAF, 제품명: 베믈리디 정, Vemlidy®)

베믈리디는 acyclic nucleoside phosphonate로서 2017년 국내에서 '성인의 만성 B형 간염 치료'에 승인되었다. 이 약제는 성인에서 1일 1회 1정을 식사와 함께 투여하며 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 말기 신장애 환자(크레아티닌 청소율 추정치 15 mL/min 미만)에서의 사용은 권장되지 않는다.

이 약제는 생체에서 이용되는 tenofovir의 phosphonamidate 전구물질로서 pregenomic RNA에서 DNA로의 역전사를 억제한다. 즉 생체 내에서 tenofovir로 전환되어 adenosine 5′-monophosphate를 함유한 acyclic nucleoside phosphonate(nucleotide) analog가 되어 nucleotide analog reverse transcriptase를 억제한다.

이 약제는 지용성 세포-침투성 합성물질(lipophilic cell-permeant compound)로서 수동확산(passive diffusion)과 hepatic uptake transporter인 organic anion-transporting polypeptide(OATP) 1B1과 1B3. 에 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-MP(mono phosphate)에 이어 TFV-DP(diphosphate)로 인산화된다. TFV-DP는 HBV reverse transcriptase로 바이러스 DNA 안으로 편입되면서 HBV 복제를 억제하여 결국 DNA 사슬 종결(chain-termination)을 초래한다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000



Metabolism of Tenofovir Series

이 약제는 전체 용량 28 mg 중 25 mg이 푸마르산을 제외한 TAF의 용량이다. TAF는 TDF보다 혈장에서 더 안정적으로, 반감기가 길어 간세포까지 활동성대사물이 효과적으로 도달할 수 있어서, FDF 1일 300 mg보다 더 적은 용량(25 mg/일)으로도 유사한 항바이러스 효과를 나타내면서 전신 노출을 더 감소시켜, 결과적으로 신장과 골 대사에 대한 독성이 감소한다.

이 약제는 FDF와 동일한 유전자 장벽을 보일 것으로 예상하며 변이 바이러스의 출현과 이의 영향에 대해서는 추가적인 연구와 부작용 등 임상자료의 축적이 필요하다.

4. Besifovir dipivoxil maleate(BSV, 제품명: 베시보 정, Besivo®)

베시보는 acyclic nucleotide phosphonate로서 2017년 '성인에서의 만성 B형 간염 치료'에 승인된 28번째 국내 개발 신약이다. 이 약제는 성인에서 1일 1회 1정 경구투여하며 이 약 복용 시 혈청 L-카르니틴의 저하를 막기 위해 L-카르니틴 660 mg을 함께 투여한다.

이 약제는 guanosine triphosphate의 전구 약물로서 장에서 흡수되어 장과 간에서 esterase에 의하여 중간 대사물로 탈아세틸화된 후 oxidase(aldehyde oxidase 또는 xanthine oxidase)에 의하여 활성 대사물로 산화된다. 간세포 내에서 diphosphate, triphosphate 형태로 인산화 과정을 거친 후 HBV DNA polymerase와 결합하는 dGTP와 경쟁함으로써 polymerase 작용을 차단하여 바이러스 증식을 억제한다.

이 약제는 인상과정에서 내성과 관련된 바이러스 변이는 관찰되지 않았으며, 용량에 따른 의미 있는 임

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

상적 부작용, 혈액검사의 이상 소견이 관찰되지 않았다.

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

인터페론(Interferon)은 바이러스나 여러 가지 cytokine(IL-1, IL-2, TNF-α)과 같은 다양한 자극에 반응하여 면역세포에서 합성되는 작은 단백 물질로서 바이러스의 복제를 억제하고, T 임파구의 면역반응을 증진시키는 역할을 한다. 즉 세포막의 인터페론 수용체에 결합해서 여러 가지 단백질의 생산을 유도하며 이들에 의해 항바이러스 작용, 세포증식 억제 작용, 면역 조절 작용을 나타낸다. Interferon은 α, β, γ의 세 종류가 있고, α는 바이러스에 감염된 백혈구에서, β는 바이러스에 감염된 섬유아세포나 상피세포, γ는 활성화된 T 세포에서 만들어진다.

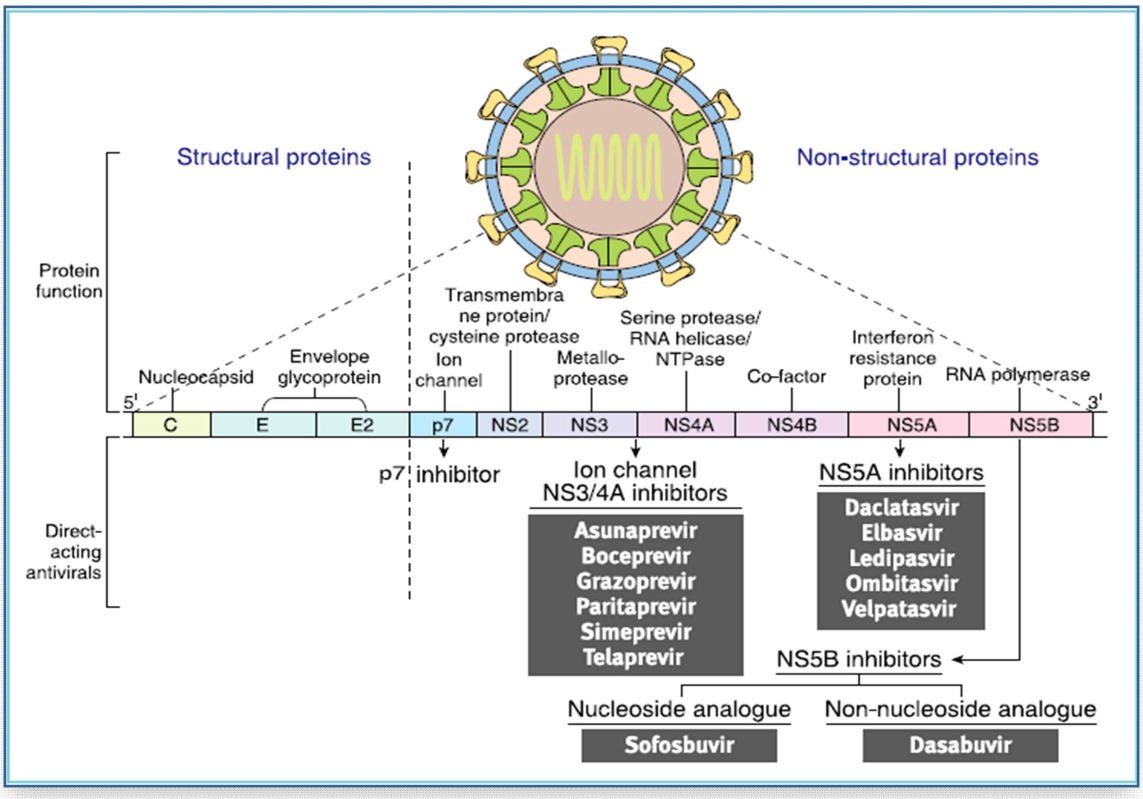
Interferon-α는 1970년대 이후 만성 B형 간염의 치료제에 효능이 입증된 최초의 약제로 항바이러스 효과, 항증식 효과 및 면역 조절기능이 있는 약제이다. Peginterferon-α(pegylated interferon-α)는 기존의 interferon α에 polyethylene glycol(PEG) 분자가 결합된 것으로 반감기가 길어서 투여 횟수가 주 1회로 줄어 사용이 수월하며, 치료 효과는 기존의 interferon α에 비해 높아졌다. PEG 분자량에 따라 peginterferon-α 2a와 2b로 구분하는데, 두 약제 간의 효과 차이는 거의 없으나, peginterferon-α 2a가 임상에서 상대적으로 더 많이 사용되고 있다.

▣ 만성 C형 간염 치료제

■ Direct antiviral agent(DAA)

DAA는 항바이러스 작용기전에 따라 NS3/4A 단백분해효소 억제제[Protease Inhibitors(PI), ~previr, Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir, Faldaprevir, Asunaprevir], NS5A 복제복합체 억제제(~asvir, Daclatasvir, Ledipasvir), NS5B 뉴클레오사이드 중합효소 억제제[Nucleoside Inhibitors(NI), ~buvir, Sofosbuvir] 및 NS5B 비뉴클레오사이드 중합효소 억제제[Non-nucleoside Inhibitors(NNI), ~buvir, Setrobuvir, Tegobuvir] 등으로 분류하고 있다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000



Hepatitis C Virus Protein Function and Direct-Acting Agents

▲ NS3/NS4A 단백분해효소 억제제(NS3/NS4A protease inhibitors)

NS3/NS4A 단백은 다단백을 절단하여 바이러스의 증식에 필수적인 NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B 단백들이 성숙한 형태로 변화시킨다. NS3/NS4A 단백분해효소 억제제는 단백분해효소를 억제하여 바이러스 복제를 차단한다. 이는 코딩 유전자의 염기서열 변화가 비교적 적기 때문에 항바이러스제 개발의 좋은 표적이 된다. 해당하는 약제에는 boceprevir, simeprevir, asunaprevir 등이 있다.

Boceprevir는 기존의 peginterferon과 ribavirin과 병용하여 3제 병용요법으로 사용되어 유전자 1형의 C형 간염 치료 성공률을 증가시킬 수 있었다. 그러나 여전히 interferon이 필요한 치료 방법일 뿐만 아니라 빈혈이나 발진 등의 약제 부작용이 심하고 고가라는 점에서 일부 환자에서만 제한적으로 시도되고 있다.

▲ NS5A 억제제(NS5A inhibitors)

NS5A 억제제는 바이러스 증식 억제 효과가 크고 여러 유전자형에 작용하며 다른 약제와 병합할 경우

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

상승효과를 나타낸다. 숙주를 표적으로 하는 치료제는 내성 바이러스 출현을 피하고 약제 간 약물 상호작용을 줄이기 위해 선택될 수 있다. 해당하는 약제에는 ledipasvir, ombitasvir, elbasvir, daclatasvir 등이 있다.

Daclatasvir는 최초의 HCV NS5A를 억제하는 약제로 매우 강력한 항바이러스 효과가 있을 뿐 아니라 여러 HCV 유전자형에 사용이 가능하다. 특별한 부작용이 없는 것 역시 장점이고 1일 1회 복용이 가능하다. 하지만 약제 내성에 대한 유전적 장벽이 낮은 단점이 있어서 daclatasvir는 다른 NS3/4A 억제제 혹은 NS5B 억제제와 병용요법이 권고된다.

▲ **NS5B 중합효소 억제제**(NS5B polymerase inhibitors)

NS5B 단백은 RNA 복제에서 가장 중요한 중합효소로 바이러스에 직접 작용하는 약제와 바이러스 증식에 관여된 숙주 세포 내 요소를 표적으로 하는 약제로 구분할 수 있다. 5B 중합효소 억제제는 RNA 중합효소 기능을 가지며 구조에 따라 뉴클레오시드 중합효소 억제제와 비뉴클레오시드 중합효소 억제제가 있다.

• **뉴클레오시드 중합효소 억제제**(Nucleoside polymerase inhibitor)

뉴클레오시드 중합효소 억제제는 중합효소의 활성 부위와 결합하는 기질로 작용하여 RNA 사슬에 들어가 염기 사슬의 연장을 단절시킨다. NS5B 부위의 염기서열도 유전형에 상관없이 비교적 동일하게 유지되어 있어 이 부위에 작용하는 항바이러스제는 여러 유전형의 HCV에 억제 효과를 나타낼 수 있다. 해당하는 약제에는 sofosbuvir 등이 있다.

Sofosbuvir는 미 FDA에서 CHC에 대한 네 번째 DAA로 승인받았다. 이 약제는 NS5B 중합효소 억제제로 간세포 내에서 인산화되어 뉴클레오타이드와 경쟁적으로 NS5B 중합효소 부위에 결합하여 HCV RNA의 복제를 중단시킨다. 이 약제는 HCV 유전자 1, 2, 3, 4형 환자들이 치료 대상이며 간세포암으로 간이식을 기다리고 있는 경우와 HIV에 동시 감염된 경우에도 치료가 가능하다.

• **비뉴클레오시드 중합효소 억제제**(Non-nucleoside polymerase inhibitor)

비뉴클레오시드 중합효소 억제제는 중합효소의 활성부위 주변에 결합하여 단백질의 3차원적 구조변화를 일으켜 효소 기능을 억제한다. 해당하는 약제에는 dasabuvir 등이 있다.

Dasabuvir는 미 FDA에서 2014년 처음 승인되어 2017년 3월 수정 승인되었으며, 국내에서는 2017년 3

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

월 '다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1형 만성 C형 간염 치료'에 승인되었다. 이 약제는 ombitasvir+paritaprevir+ritonavir(OPR)와 병용요법으로 사용한다.

▲복합제제

NS5B 단백 억제제와 NS5A 억제제 복합제에는 sofosbuvir+ledispasvir, NS5A 억제제와 단백분해효소 억제제 복합제에는 elbasvir+grazoprevir 또는 pibrentasvir+glecaprevir, NS5A 억제제, 단백분해효소 억제제와 CYP3A 억제제 복합제에는 ombitasvir+paritaprevir+ritonavir 등이 있다.

국내 경구용 만성 C형 간염 치료제(DAA) 현황

제품명 (회사)	성분별 기전				적응증
	NS5A	NS5B	PI	기타	
다클린자 정, Daklinza®, 비엠에스	daclatasvir				다른 약제와 병용, 성인 환자 HCV 치료
순베프라 캡슐, Sunvepra®, 비엠에스			Asunaprevir		대상성 간질환 성인 다클린자 병용 유전자형 1b형 HCV 치료
엑스비라 정, Exviera®, 애브비		Dasabuvir			다른 약물과 병용, 성인의 유전자형 1형 HCV 치료
소발디 정 Sovaldi®, 유한		Sofosbuvir			다른 약물과 병용, 성인의 유전자형1/2/3/4형 HCV 치료
하보니 정 Harvoni®, 유한	Ledipasvir	Sofosbuvir			단독/다른약물 병용, 성인의 유전자형 1/4/5/6형 HCV 치료
비키라 정 Viekirax®, 애브비	Ombitasvir		Paritaprevir	Ritonavir	다른 약물과 병용, 성인의 유전자형 1/4형 HCV 치료
제파티어 정 Zepatier®, 엠에스디	Elbasvir		Grazoprevir		성인에서 유전자형 1/4형 HCV 치료
마비렛 정 Maviret®, 애브비	Pibrentasvir		Glecaprevir		HCV 유전자형 1/2/3/4/5/6형에 감염된 성인 환자의 치료

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

1. Daclatasvir(제품명: 다클린자 정, Daklinza®)와 Asunaprevir(제품명: 순베프라 캡슐, Sunvepra®)

다클린자와 순베프라는 각각 2015년 국내에서 승인되면서 처음으로 interferon-free therapy(인터페론 없는 치료법)인 경구 daclatasvir·asunaprevir 병합요법(닥순요법)이 탄생하였다. 이는 치료 경험이 없는 환자에서 SVR12(치료 종료 후 12주째 지속되는 바이러스 반응률, 기능적 완치)이 90%에 이르렀다. 기존 치료에 무반응이거나, 불내약성 혹은 부적합한 환자에서는 SVR12이 82%였고, 이러한 효과는 환자의 연령, 성별, 인종, 간경변 유무에 상관없이 비슷하게 나타났다. 전반적으로 중대한 이상반응 발생률은 5~7%, 이상반응으로 인한 시험중단율은 1~3%이었다. 무엇보다도 peginterferon과 ribavirin 없이 경구 약제로만 이루어진 치료법이라는 점에서 의미가 있다.

2. Sofosbuvir(제품명: 소발디 정, Sovaldi®)

소발디는 2013년 미 FDA 승인 후 2014년 1월 유럽 EMA, 국내는 2015년 '다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1, 2, 3, 4형 만성 HCV 치료'에 승인되면서 국내에서 만성 C형 간염에 대한 네 번째 DAA이다.

이 약제는 바이러스 복제에 필요한 HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase 억제제로서 약리학적으로 활성을 가지는 uridine analog triphosphate을 형성하기 위한 nucleotide prodrug이다. 이 성분은 NS5B polymerase에 의해 HCV 안으로 들어가서 chain terminator로 작용하여 생화학적 검사에서 HCV 유전자형 1b, 2a,3a, 4a로부터 재조합 NS5B의 polymerase 활성을 억제한다. Uridine analog triphosphate는 인간의 DNA와 RNA polymerase를 억제하지 않으며 미토콘드리아 RNA polymerase를 억제하지도 않는다.

이 약제는 HCV 유전자 1, 2, 3, 4형 환자들이 치료 대상이며 간세포암으로 간이식을 기다리고 있는 경우와 HIV에 동시 감염된 경우에도 치료가 가능하다. 유전자 2형, 3형 및 4형에서 인터페론을 포함하지 않는 치료법이 가능하다. 1일 1회 경구 복용, 짧은 치료 기간(12주), 좋은 내약성이 있고 peginterferon을 포함하지 않는 치료법을 통한 이상반응 발생에 따른 중단율 저하 등은 환자의 복약 순응도를 향상시킬 수 있다. 또한 간장애, 신장애, 간이식전 환자에게 사용 가능하고 약물상호작용이 적다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

3. Sofosbuvir+ledispasvir(제품명: 하보니 정, Harvoni®)

하보니는 sofosbuvir+ledispasvir 복합제로 미 FDA에서 2014년 10월 승인 후 유럽 EMA에서는 2014년 11월에 승인되었으며 국내서는 2015년 9월 '이 약 또는 이 약을 다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1형 만성 C형 간염 치료'에 승인되었다.

이후 2018년 성인의 유전자형 2형 및 만 12세 이상 청소년의 만성 C형 간염 치료에 대한 적응증을 확대 승인되었다. 이로써 이 약제는 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형에서 사용 가능하며 특히 청소년 C형간염 환자에 현재 국내에서 유일하다.

이 약제는 식사와 관계없이 1일 1회 1정 경구 복용의 편리성과 더불어 8주~24주간의 짧은 치료 기간, 좋은 내약성은 환자의 복약 순응도를 향상시킬 수 있다. 또한 중등도의 신기능 장애 및 중증의 간기능 장애 환자에서도 용량조절 없이 투여할 수 있다. 즉 프로테아제 억제제(protease inhibitor) 성분이 포함되지 않아, Child-Pugh B 또는 C 등급의 간경변 및 간이식 후 성인 환자 등의 중증 간질환 환자에서도 사용이 가능하다.

4. Elbasvir+grazoprevir(제품명: 제파티어 정, Zepatier®)

제파티어는 elbasvir+grazoprevir 복합제로 미 FDA에서 2016년 1월 승인 후 유럽 EMA에서는 2016년 8월에 승인되었으며 국내서는 2016년 11월 '성인에서 유전자형 1형 및 4 만성 C형 간염 치료'에 승인되었다.

이 약제는 C형 간염 유전자 1형 감염 환자에서 12주 단독 혹은 ribavirin 12주 병용요법으로 사용하고, 유전자 4형에서는 이전 치료 경험에 따라 12주 단독 혹은 ribavirin 16주 병용요법으로 사용한다.

5. Ombitasvir+paritaprevir+ritonavir(제품명: 비키라 정, Viekira®)

비키라는 ombitasvir+paritaprevir+ritonavir 복합제로 미 FDA에서 2014년 처음 승인되어 2017년 3월 수정 승인되었으며, 국내에서는 2017년 3월 '다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1형 및 유전자형 4형 만성 C형 간염 치료'에 승인되었다.

또한 Dasabuvir는 '다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1형 만성 C형 간염 치료'에 승인되었다. 두 약

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

제는 대상성 간경변증을 동반한 환자를 포함한 유전자형 1형 만성 C형 간염 치료제로 승인되었으며, 유전자형에 따라서 ribavirin을 병용하거나 병용하지 않을 수 있다.

6. Glecaprevir+pibrentasvir(제품명: 마비렛 정, Maviret®)

마비렛은 Glecaprevir+pibrentasvir 복합제로 미 FDA에서 2017년에 승인되었으며, 국내에서는 2018년 '만성 C형 간염 바이러스유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6형에 감염된 성인 환자의 치료'에 승인되었다.

이 약제는 유전자형 1형 및 2형에 대하여 매우 높은 SVR12 비율을 달성하였으며, 치료가 어렵고 옵션이 거의 없는 유전자형 3형, 4형 뿐만 아니라 현재 국내에서 치료 옵션이 없는 유전자형 5형, 6형에 대해서도 높은 SVR12 비율을 가지고 있다. 또한 현재 sofosbuvir레 실패할 경우 마땅한 치료 옵션이 없는 현실에서 기존 치료에 실패한 환자에 사용될 수 있도록 허가된 최초의 치료제이다.

7. Sofosbuvir+velpatasvir(제품명: 엡클루사 정, Epclusa®)

엡클루사는 sofosbuvir+velpatasvir와 의 복합제로서 2016년 미 FDA에서 '만성 HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6에 감염된 성인 환자'에 승인되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다.

이 약제는 만성 HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6에 감염된 성인 환자에서 간경변이 없거나 혹은 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 있는 경우 12주간 사용한다. 또한 비대상성 간경변(Child-Pugh B)이 있는 경우 ribavirin과 병용하여 12주간 사용한다.

8. Sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir(제품명: 볼세비 정, Volsevi®)

볼세비는 sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir 복합제로 미 FDA에서 2017년 'NS5A 억제제 포함 요법으로 치료를 받은 적이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 성인 만성 C형 간염 환자 또는 NS5A 억제제 없이 소포스부비르 포함 요법으로 치료를 받은 적이 있는 유전자형 1a, 3형 만성 C형 간염 환자의 재치료를 위한 단일정복합제'로 승인되었으나 국내에는 아직 소개되지 않았다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

결론

현재 경구 만성 B형 간염 항바이러스제인 entecavir와 tenofovir는 약제 내성 발생이 적거나 없다고 보고되고 있다. 하지만 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(제품명: 비리어드 정, Viread®)은 부작용으로 미토콘드리아 손상, 근위 신세관 손상(proximal renal tubular damage), 골연화증(osteomalacia) 등이 있다. 이에 베믈리디 정(Vemlidy®, 성분명: tenofovir alafenamide fumarate, TAF)은 기존의 비리어의 약점을 보완하여 신독성이나 골독성 위험이 높은 환자들에게 사용이 가능하게 될 것으로 예상한다.

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 임상 결과를 기대해 본다.

만성 C형 간염에 대한 치료는 최근 수년간 급격히 발전하여 기존 치료의 단점을 보완한 새로운 치료제(DAA)들이 경쟁적으로 개발되고 있다. 특히 DAA는 기존치료제에 비해 첫째 유의하게 높은 치료 반응률과 짧은 기간 동안의 치료를 가능하게 했다는 점, 둘째 내성을 줄였다는 점과 치료에 제한적이었던 환자들에서 좀 더 자유로운 접근을 가능하게 되었다는 점, 셋째 경구제로 복약순응도가 높이고 투여 중단율이 적어 치료성적을 높였다는 점 등에서 큰 역할을 하였다고 볼 수 있다. 아울러 HIV, 소아 등 특수상황으로 분류된 환자들에게 완벽한 치료는 아니더라도 제한적이던 치료 영역을 좀 더 확대했다는 점에서 유의적인 의미를 갖는다고 볼 수 있다.

국내에서는 최근 소개된 마비렛 정(Maviret®, 성분명: glecaprevir+pibrentasvir)은 '만성 C형 간염 바이러스유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6형에 감염된 성인 환자의 치료'에 승인되면서 기존의 DAA를 압도하고 있고 이에 맞서 하보니 정(Harvoni®, 성분명: sofosbuvir+ledispasvir)이 적응증을 확대하면서 대응하고 있다.

국내에는 아직 소개되지 않은 두 약제가 있다.

하나는 엡클루사 정(Epclusa®, 성분명: sofosbuvir+velpatasvir)로 2016년 미 FDA에서 '만성 HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6에 감염된 성인 환자'에 승인되었고, 또 하나는 볼세비 정(Volsevi®, 성분명: sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir)으로 엡클루사에 단백질분해효소 억제제인 voxilaprevir를 추가한 약제이

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

며 미 FDA에서 2017년 'NS5A 억제제 포함 요법으로 치료를 받은 적이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 성인 만성 C형 간염 환자 또는 NS5A 억제제 없이 소포스부비르 포함 요법으로 치료를 받은 적이 있는 유전자형 1a, 3형 만성 C형 간염 환자의 재치료를 위한 단일정복합제'로 승인되었다.

이 중 엡클루사는 만성 HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6에 감염된 성인 환자에서 간경변이 없거나 혹은 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 있는 경우 12주간 사용한다. 또한 비대상성 간경변(Child-Pugh B)이 있는 경우 ribavirin과 병용하여 12주간 사용한다. 특히 이 약제는 국내 가이드라인에서도 이미 언급하고 있다.

그동안 소발디와 하보니가 소개되면서 기존 표준치료의 제한점으로 알려진 비대상성 간경변증, 인터페론 부적합, 과거치료 실패, 만성 신부전, 간이식 후, 비만, 인슐린 저항성 등의 경우에 새로운 치료 방법의 역할을 기대했고 간암과 간이식의 주요 원인으로 꼽히는 만성 HCV를 치료하여 삶의 질을 높이는 큰 역할도 기대한 바 있다.

이제 새로운 약제들이 소개되면서 DAA와 마약 등 주사제를 남용한 경우 마약과의 약물상호작용, HIV 중복 감염자에서 항레트로바이러스제와의 약물상호작용 등에 따른 안전성과 유효성에 대한 자료가 필요하다. 또한 사구체 여과율 30 mL/min 이하의 심한 콩팥 기능 장애 환자에서는 DAA 효과와 안전성 자료도 아직 충분치 못한 편이다. 따라서 특수상황의 환자들을 대상으로 한 임상연구들이 더 진행되어야 할 것으로 사료된다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

참고자료

국내 식약처 허가사항
미 FDA 허가사한
요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(약제)과 심사지침(2018)
대한간학회 만성B형간염 진료 가이드라인(2018)
대한 간학회 C형 간염 가이드라인(2017)
Korean J Clin Microbiol 2003 ; 6(2) : 89-96
The Korean Journal of Hepatology 2007 ; 13 : 447 - 488
대한내과학회지: 제 76 권 제 2 호 2009
J Korean Med Assoc 2009; 52(8): 831 - 837
Korean J Gastroenterol, Vol. 57 No. 3, March 2011
대한내과학회지: 제 85 권 제 3 호 2013
Korean J Gastroenterol Vol. 62 No. 1, 78-81, 2013
대한내과학회지: 제 86 권 제 5 호 2014
2014년 대한간학회 춘계 Single Topic Symposium
대한내과학회지: 제 88 권 제 6 호 2015
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016
대한내과학회지: 제 88 권 제 6 호 2015
각종 인터넷 자료

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000