



## 세상에서 가장 비싼 알약 만성 C형 간염치료제 ‘소발디’와 ‘하보니’

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

### 머리말

2013년 12월 미 FDA는 길리어드 사이언스(Gilead Sciences)의 소발디(Sovaldi)와 하보니(Harvoni)를 만성 C형 바이러스 간염(Hepatitis C Virus, HCV) 치료제로 승인하였다.



그림 1. Sovaldi™ (Sofosbuvir) Tablets and Harvoni™(Ledipasvir, Sofosbuvir) Tablets

그간 페그인터페론(Peginterferon)을 기반으로 하여 만성 HCV를 치료하였다. 특히 리바비린(Ribavirin)과의 병합요법이 만성 HCV 치료성적을 향상시켰으나 여전히 30-50% 환자에서 실패하였고 약제 독성 등으로 진행성 간질환 환자 및 일부 환자에서는 매우 제한적으로 사용하였다.

최근 바이러스 타겟에 직접 작용하는 여러 DAA(Direct-Acting Antiviral agent)가 개발되면서 만성 HCV 치료에 성공률을 향상시켰으며, 향후 페그인터페론을 기반으로 하는 항바이러스 치료법을 대체할 것으로 기

대하고 있다.

그런데 가격이 문제다. 미국에서 12주 요법 기준, 소발디와 하보니의 가격은 약 9487만8000원(8만4000달러), 약1억673만원(9만4500달러)으로 1정 당 약 100만원이 넘는다. 국내는 각각 3800만원, 4600만원으로 1정 당 45만원 수준으로 미국의 40% 정도 예상된다고 제약사가 밝혔다.

2014년 9월, 길리어드사는 비싼 약값 때문에 개발도상국의 환자들이 소발디를 복용할 수 없자 7개 인도 제약회사와 소발디의 제네릭 생산·판매 허가 계약을 맺었다. 이들 제약사들은 길리어드에 로열티를 내고 91개국에 1알당 약 10달러에 판매할 수 있게 되었다.

## HCV 는 어떤 바이러스인가?

HCV는 단일 나선 RNA 바이러스로, 간세포 내로 들어간 바이러스 유전자로부터 약 3,000개의 아미노산으로 구성된 다단백이 형성되고 이 다단백으로부터 숙주 세포와 바이러스 자체의 단백분해효소(Proteases: NS2/3, NS3/NS4A)들에 의해 구조단백(Structural proteins)과 비구조단백(Non-structural proteins)들이 잘려져 나온다. 비구조단백 중 NS2단백과 NS3단백은 단백분해효소로 작용하며 NS4A와 NS5A단백의 기능은 아직 명확하게 알려지지 않았으며 NS5B단백은 RNA 복제에서 가장 중요한 중합효소이다. 따라서 대부분의 약제 개발은 이러한 비구조단백질을 표적으로 이루어지고 있다.

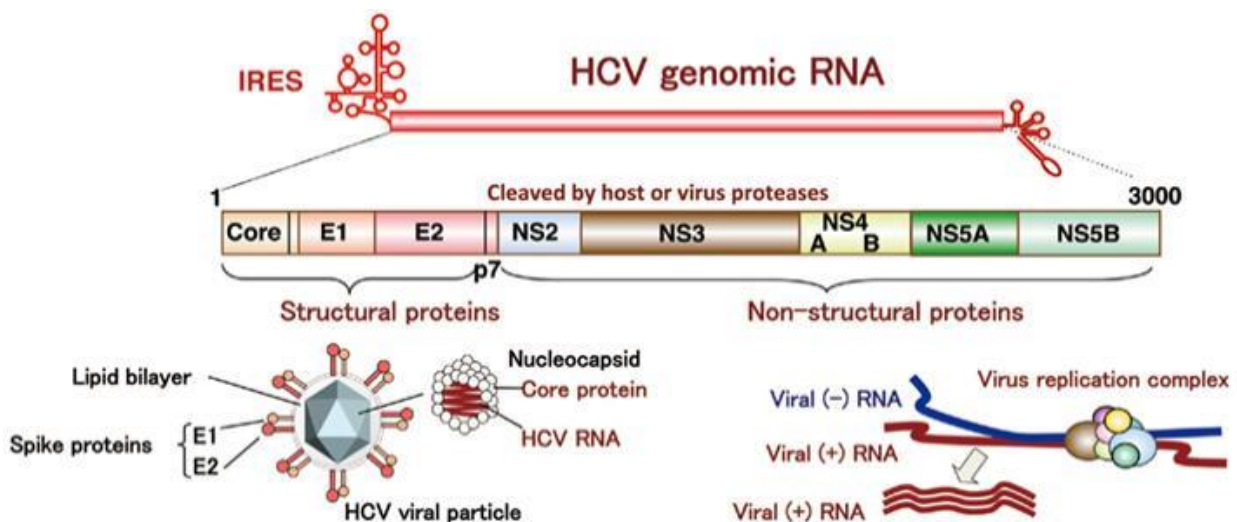


그림 2. HCV structure(출처: www.maguzz.com)

## 국내 만성 HCV 환자는 어떤 유전형을 많이 가지고 있는가?

HCV 의 염기서열의 동일성 정도에 따라 일곱 가지의 유전형으로 분류하는데 보통 1 형이 가장 많다. 대한간학회에 따르면 국내 만성 HCV 환자는 1b 형(45%~59%)과 2a 형(26%~51%) 유전자형이 95% 이상을 차지하고 기타 1a 형, 2b 형, 3 형, 4 형, 6 형 등이다.

## 현재 국내 만성 HCV간염에 대한 치료 성적은 어떤가?

표준치료로 페그인터페론 · 리바비린 병합요법은 체내의 면역 활성을 유도하여 HCV 를 제거하는 기전이나 인체의 모든 세포들의 면역 활성을 유도하는 것으로 만성 HCV 의 특이적 치료제라고 보기는 힘들다.

페그인터페론 · 리바비린에 보세프레비르(Boseprevir)를 병합하는 3 제요법도 고려할 수 있다. 하지만 표준요법에 실패 또는 무반응자에서 바이러스 반응율을 25%가량 높일 수 있으나, 표준 치료요법보다 빈혈, 호중구감소증 등의 이상반응이 많이 보고되었고, 시토크롬 P450 시스템에 의해 간 대사되는 약제를 복용하는 환자에서는 사용이 제한적이다.

대한간학회에 따르면, 페그인터페론 · 리바비린 병합요법은 모든 HCV 유전자형에 표준 치료로 사용하고 있는데, 2 형과 3 형에서 70~80%의 지속적 바이러스 반응(Sustained Virologic Response, SVR)을 보이고 1 형과 4 형에서는 45~75%의 SVR 을 보인다고 한다.

특히 치료 경험이 없는 1 형에서 페그인터페론 · 리바비린 병합요법의 SVR 은 53.6~69.5%이었지만 표준치료 초치료 후 재발한 경우와 무반응을 보인 경우, 표준치료 재치료의 SVR 은 각각 23%, 4~8%에 불과하므로 재치료를 권장하지 않는다.

## 페그인터페론과 리바비린은 어떤 약제인가?

인터페론(Interferon)은 바이러스나 여러 가지 cytokine(IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ )과 같은 다양한 자극에 반응하여 면역세포에서 합성 되는 작은 단백질로서 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. 인터페론은  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ 의 세 종류가 있고,  $\alpha$ 는 바이러스에 감염된 백혈구에서,  $\beta$ 는 바이러스에 감염된 섬유 아세포나 상피세포,  $\gamma$ 는 활성화된 T 임파구에서 만들어 진다.

페그인터페론은 인터페론에 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol, PEG)를 결합시켜 반감기를 길게 하여 장시간 혈중 농도를 유지시키는 약제이다. PEG 분자량에 따라 페그인터페론 알파-2a 와 2b 로 구분하는데, 두 약제간의 효과 차이는 거의 없으나, 페그인터페론 알파 2a 가 임상에서 상대적으로 더 많이 사용되고 있다.

리바비린은 guanosine(ribonucleic) 유사체로서, 대사되어 purin RNA nucleotide 와 유사해지는 prodrug 이며 이로서 바이러스 복제에 필요한 RNA 대사를 방해하는 항바이러스 기전을 가진다. 즉 RNA 바이러스의 합성과 mRNA 바이러스의 capping 을 중지시키는 nucleoside 합성억제제이다.

## 현재 HCV 치료약제의 문제점이 무엇인가?

페그인터페론의 경우, 거의 1 년간 매주 피하주사를 하여야 하므로 환자들이 주사에 대한 부담감이 있고, 주사부위반응 등의 이상반응도 보고되고 있다. 리바비린의 경우, 투약하는 환자에서 빈혈의 이상반응이 자주 보고되어 헤모글로빈 수치 모니터링이 권장되고 이에 따라 환자를 지속적으로 모니터링해야 하는 번거로움이 있다. 따라서 페그인터페론 · 리바비린 병합요법시 많은 부작용 발생으로 전체 치료환자의 약 10-20%가 치료를 중단하고 있다.

페그인터페론 · 리바비린 병합요법에서 나타나는 흔한 부작용은 두통, 발열, 근육통, 근육경직, 관절통, 오심, 식욕부진, 체중 감소, 설사, 탈모, 피부발진, 가려움증, 주사부위 염증, 호흡곤란, 피로감, 불면증, 자극과민성, 우울증 등이다.

## DAA는 어떤 경위로 개발되었나?

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 HCV 의 치료에 많은 지장을 주었으나 DAA 과의 리바비린과의 병합요법으로 인터페론을 사용하지 않는 '인터페론을 포함하지 않는 치료법(interferon free regimen)'이 가능하게 되었다.

## DAA는 어떤 약제인가?

DAA 는 항바이러스 작용기전에 따라 NS3/4A 단백질해효소 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[Nonnucleoside Inhibitors(NNI), ~buvir, Setrobuvir, Tegobuvir] 등으로 분류하고 있다.

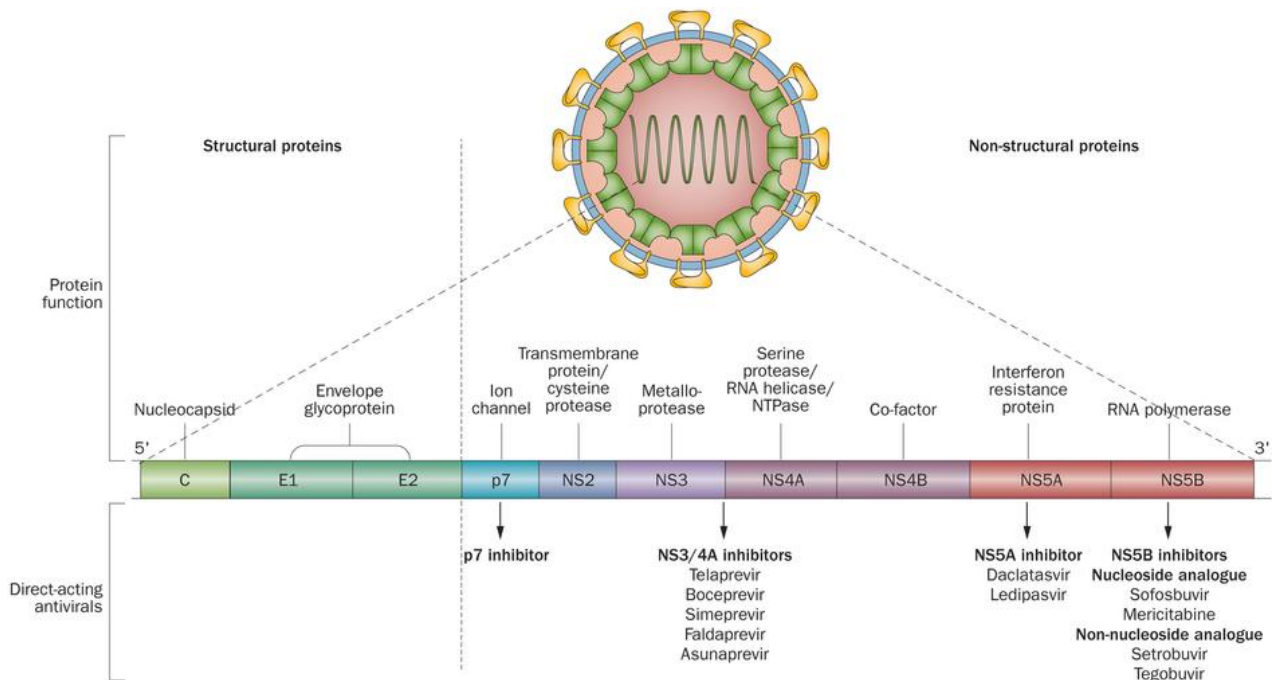


그림 3. Hepatitis C virus protein function and direct-acting antivirals(출처: www.nature.com)

우선 NS3/4A 단백질분해효소 억제제와 NS5A 억제제는 강력한 항바이러스 효과를 보이지만, 비교적 내성 장벽은 낮은 편이다. 이 중에서도 NS3/4A 단백질분해효소 억제제는 유전자형 범위가 제한적이지만, NS5A 억제제는 유전자형 범위는 넓어 다른 약제와 병용 시 시너지 효과를 보인다.

반면 NS5B 뉴클레오사이드 중합효소 억제제는 다른 약제에 비해 중간 정도의 효능을 보이지만 내성 장벽은 높은 편이다. 또 NS5B 부위의 염기서열은 유전자형에 상관없이 비교적 동일해 여러 유전자형의 HCV 억제 효과를 나타낼 수 있다. NS5B 비뉴클레오사이드 중합효소 억제제의 경우에는 중간 정도의 효능, 제한적인 유전자형 범위, 낮은 내성장벽 등 비교적 단점이 많다.

## 국내 어떤 DAA가 승인되었나?

2014년 말, 국내 처음으로 경구 치료제인 보세프레비르(Boceprevir)가 소개되었다. 보세프레비르는 NS3/4A 단백질분해효소 억제제로서 기존의 페그인터페론·리바비린과 병합하여 3제 요법으로 사용되어 유전자 1형의 HCV 치료 성공률을 증가시킬 수 있었다. 하지만 여전히 페그인터페론이 필요한 치료방법일 뿐만 아니라 빈혈이나 발진 등의 약제 부작용이 심해 일부 환자에서만 제한적으로 시도되고 있다.

2015년 4월, 범 유전자형 NS5A 복제 복합체 억제제인 다클라타스비르(Daclatasvir, 제품명: 다클린자)와 NS3/4A 단백질분해효소 억제제인 아수나프레비르(Asunaprevir, 제품명: 순베프라)가 승인되면서 국내 처음으로



로 인터페론 없는 경구 치료법인 다클라타스비르·아수나프레비르 병합요법이 탄생하였다. 이는 치료경험이 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(SAE) 발생률은 5~7%, 이상반응(AE)으로 인한 시험중단율은 1~3%이었다. 무엇보다도 페그인터페론과 리바비린 없이 경구 약물로만 이루어진 치료법이라는 점에서 의미가 있다.

## 소발디는 언제 어떻게 승인되었나?

소발디는 성분명 소포스부비르(Sofosbuvir)로 2013년 12월 최초로 미 FDA 승인후 2014년 1월 유럽연합 승인을 받았으며 국내는 2015년 9월 10일 '다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1, 2, 3, 4형 만성 HCV 치료'에 승인받았다. 이로써 국내에서 만성 C형 간염에 대한 네 번째 DAA로 승인 받았다.

## 소발디의 병용요법에 권장되는 병용 투여 약물 및 치료기간은 어떤가?

환자군*	치료		기간
유전자형 1형 및 4형 만성 C형 간염 환자	HCV 단독감염	이 약 + 리바비린 <sup>㉔</sup> + 페그인터페론 알파	12주 <sup>㉔,㉕</sup>
		이 약 + 리바비린 <sup>㉔</sup> 페그인터페론 알파를 투여하기에 부적격 또는 내약성이 없는 환자에 한해 사용 (‘사용상의 주의사항 3.다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 참조)	24주 <sup>㉔</sup>
	HIV 동시감염	이 약 + 리바비린 <sup>㉔</sup>	24주
유전자 2형 만성 C형 간염 환자	이 약 + 리바비린 <sup>㉔</sup>		12주 <sup>㉕,㉖</sup>
유전자 3형 만성 C형 간염 환자	이 약 + 리바비린 <sup>㉔</sup>		24주 <sup>㉖</sup>
간이식 대기 중인	이 약 + 리바비린 <sup>㉔</sup>		48주 또는

만성 C형 간염 환자		간이식 시점 중 빠른 시 점까지 <sup>㉔</sup>
※ 임상시험에서는 혈장 HCV-RNA를 검출한계는 10IU/mL이고 정량한계는 25IU/mL인 Roche의 COBAS® TaqMan®으로 측정하였다.		

\* 사람면역결핍바이러스(HIV)에 동시 감염 환자 및 대상성 간경변 환자 포함

㉓ 이전 치료에 실패한 유전자형 1형 및 4형 C형 간염 바이러스 감염 환자에 있어 이 약의 병용요법에 대한 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

㉔ 치료 기간을 12주 이상 최대 24 주로 연장할 가능성에 대하여 고려해야 한다. 특히 이전에 인터페론 기반 요법에 대한 낮은 반응률과 연관된 요인(예: 진행성 섬유화/간경변, 높은 기저 바이러스 수치, IL28B 비CC 유전자형, 과거 페그인터페론 알파 및 리바비린 요법에 대한 완전무반응)을 1가지 이상 가지고 있는 환자의 경우 치료 기간 연장이 고려되어야 한다.

㉕ 이전 치료 경험이 없거나, 다른 HCV 프로테아제 저해제 치료 경험이 없고 이전 페그인터페론 알파 치료에 실패한 환자

㉖ 아래의 '특수 환자군 - 간이식 대기 환자'를 참조한다.

㉗ 리바비린과 병용시 리바비린은 1일 2회 체중에 따라 용량을 조절하여 투여한다. 1일 투여용량은 <75kg인 경우 1000mg, ≥75kg인 경우 1200mg이며 식사와 함께 투여한다.

## 소발디의 작용기전은 무엇인가?

소발디는 바이러스 복제에 필요한 HCV NS5B 뉴클레오사이드 중합효소를 억제하는 피리미딘 뉴클레오사이드 유사체(pyrimidine nucleoside analogue)이다. 즉 간 내에서 인산화되어 뉴클레오사이드와 경쟁적으로 NS5B 중합효소 부위에 결합하여 HCV RNA 복제를 중단시키는 기전이다.

## 소발디는 어떤 특징이 있나?

소발디는 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 페그인터페론을 포함하지 않는 치료법을 통한 이상반응 발생에 따른 중단률 저하 등은 환자의 복약 순응도를 향상시킬 수 있다. 또한 간장애, 신장애, 간이식전 환자에게 사용 가능하고 약물상호작용이 적다.

## 소발디의 임상성적은 어떤가?

소발디는 주로 페그인터페론 혹은 다른 DAA와의 병합요법으로서 연구되었으며, HCV 유전자 1, 2, 3, 4, 6형 모두를 포함한 2상 임상시험에서 87% 이상의 좋은 SVR12를 나타냈다.

**NEUTRINO study** : 소발디·페그인터페론·리바비린과의 3제 병합치료 연구 결과, HCV 유전자 1, 4, 5, 6형의 초치료 환자 327명을 대상으로 12주간 시행하였으며, 90%의 환자에서 SVR12를 확인하였다. 유전자형에 따라 1a형은 92%, 1b형은 82%, 4형은 96%, 5형과 6형은 100%로 나타났고, 간경변증이 동반된 환자에서는 80%의 환자에서 SVR12를 보였다. 이와 같은 결과는 기존 인터페론 치료에 실패한 HCV 유전자 1형의 간경변증 환자에서 소발디 병합치료가 효과적일 수 있음을 의미한다.

**FISSION study** : HCV 유전자 2, 3형 환자에서 12주간의 소발디·리바비린 2제 병합치료와 24주간의 페그인터페론·리바비린 병합 치료 성적을 비교하였다. 두 치료군에서 모두 67%의 SVR12를 보였으나 유전자형에 따라 다른 성적을 보여 HCV 유전자 2형의 경우 소발디·리바비린 2제 병합 치료가 페그인터페론·리바비린 병합 치료보다 SVR12이 높았으며 HCV 유전자 3형에서는 더 낮았다. 간경변증이 있는 환자에서는 소발디·리바비린 병합 치료가 47%의 SVR을 보여, 페그인터페론·리바비린 병합 치료 결과인 38%보다 좋은 성적을 보였다. 이와 같은 결과들은 HCV 유전자 2, 3형 환자에서 인터페론이 포함되지 않는 경구치료가 가능하고 HCV 유전자형에 맞추어 DAA 사용이 개별화 되어야 한다는 것을 의미한다.

**POSITION study** : 인터페론 치료 경험자 혹은 불응자에 대한 소발디·리바비린 2제 병합 치료에서 SVR12이 78%로 나타났다.

**FUSION study**: 치료경험이 있는 HCV 유전자 2, 3형 환자를 대상으로 소발디·리바비린을 2제 병합하여 12주 또는 16주간 치료하였다. HCV 유전자 2형 환자에서 12주 치료 시 간경변증이 없는 경우는 SVR12이 96%였고 간경변증이 있는 경우는 60%였다. 16주 치료한 경우에는 각각 100%, 78%의 SVR을 보여 주어진 치료 기간이 길수록 높은 완치율을 보였다.



## 하보니는 언제 어떻게 승인되었나?

하보니(Harvoni)는 NS5B 뉴클레오사이드 중합효소 억제제 소포스부비르(Sofosbuvir, 소발디)와 HCV NS5A 복제복합체 억제제인 레디파스비르(Ledipasvir)가 함유된 복합제로 미 FDA에서 2014년 10월 승인후 유럽연합에서는 2014년 11월에 승인되었으며 국내서는 2015년 9월 '이 약 또는 이 약을 다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1형 만성 C형 간염 치료'에 승인되었다.

## 하보니는 어떤 특징이 있나?

하보니는 페그인터페론·리바비린 병합요법 치료 시 SVR이 높지 않았던 유전자형 1형의 치료에 있어 높은 SVR 도달률을 보인다. 하보니는 식사와 관계없이 1일 1회 1정 경구 복용의 편리성과 더불어 8주~24주간의 짧은 치료 기간, 좋은 내약성은 환자의 복약 순응도를 향상시켜 줄 수 있다. 또한 중등도의 신기능장애 및 중증의 간기능 장애 환자에서도 용량조절 없이 투여 가능하다.

## 하보니에 권장되는 환자군과 치료 기간은 어떤가?

환자군		치료	기간
유전자 1형 만성 C형 간염환자*			
이전 치료 경험이 없는 환자	간경변 없음	이 약	12주 • 이전 치료 경험이 없는 환자에서 기저치점의 HCV RNA $\leq 6,000,000$ IU/mL인 경우 8주 치료기간이 고려될 수 있음
	간경변 있음	이 약	12주
이전 치료 경험이 있는 환자	간경변 없음	이 약	12주 • 임상적인 질환 진행 위험이 높고 이후 사용할 재치료법이 명확하지 않은 환자에게는 24주 치료기간이 고려될 수 있음.

	간경변 있음	이 약	24주 • 임상적인 질환 진행 위험이 낮고 이후 사용할 재치료법이 있는 환자에게는 12주 치료 기간이 고려될 수 있음
비대상성 간경변 환자 또는 간 이식 전/후 환자		이 약 + 리바비린 <sup>㉠</sup>	24주
※ 임상시험에서는 혈장 HCV-RNA를 검출한계는 10IU/mL이고 정량한계는 25IU/mL인 Roche의 COBAS® TaqMan®으로 측정하였다.			

\* 이전 치료 경험이 없는 환자 및 이전 치료경험에 실패한 환자(페그인터페론 알파/리바비린 또는 HCV 프로테아제 저해제 + 페그인터페론/리바비린 요법 포함)

㉠ 비대상성 간경변 환자에서 리바비린과 병용시 리바비린의 초회 투여용량은 600mg을 1일 2회 나누어 투여하고, 내약성이 좋을 경우 체중에 따라 용량을 조절하여 1일 투여용량은 <75kg인 경우 1000mg, ≥ 75kg인 경우 1200mg 투여한다. 초회 투여 용량에 내약성이 좋지 않을 경우 헤모글로빈 농도 및 기타 리바비린 이상반응에 따라 감량한다. 리바비린은 식사와 함께 투여한다.

## 하보니의 임상성적은 어떤가?

ION study 등을 통해 하보니의 고정용량으로 하루 한 알씩 투여하며, 간경화가 없는 환자는 리바비린 없이 12주간 병합약제로 치료하고, 대상성 간경화를 동반한 환자는 하보니를 24주간 투여해야 한다고 하였다. 유럽의 경우 미국과 달리 체중에 따른 용량의 리바비린을 12주간 병용투여할 수 있도록 인정하고 있고, 치료경험이 있고 대상성 간경화를 동반한 환자는 하보니·리바비린 병합요법을 24주로 연장할 수 있다.

**SIRIUS study** : 무작위 배정 2상으로 진행된 연구에서 HCV 유전자 1형 대상성 간경변증이 있는 치료 무반응 환자들에서 하보니·리바비린 3제 요법과 하보니 2제 요법을 12주, 24주 SVR을 비교하였다. 결과적으로 두 군에서 모두 90% 이상의 높은 SVR을 보임을 확인 할 수 있었다.

**ELECTRON study** : 하보니·리바비린 3제 요법을 각각 6주, 12주 투여한 것을 비교하였는데 SVR12는 각각 100%, 92%였다. 하지만 6주 투여한 경우에는 치료 성공률은 68%로 감소하였다. 간경변증이 동반되지 않은

기존 치료 무반응자에게는 하보니·리바비린 3제 요법은 100%의 치료성공을 보였으며, 간경변증이 동반된 경우에도 100%의 성적을 보였으나 리바비린이 제외된 경우 70%의 감소된 치료 성적을 보였다. 또한, HCV 유전자 1형 초치료 환자 647명을 대상으로 한 임상시험을 통해서 하보니 8주 치료, 하보니·리바비린 3제 요법 8주 치료, 하보니 12주 치료를 비교하였을 때, 각각 SVR은 94%, 93%, 95%로 확인되어 초치료인 HCV 유전자 1형 환자의 경우 8주 치료도 가능성이 제시되고 있다.

## 최근 2015년 HCV 가이드라인은 2013과 비교하여 어떤 부분이 개정되었나?

첫째, 표준치료인 '페그인터페론' 및 '리바비린'은 초치료 약제로 남겨 놓고 권고수준을 낮춘 채 재치료 약제로는 삭제되었다.

둘째, DAA 약제에 대한 내용이 자세히 추가되었고, 국내에 승인되지 않은 '오비타스비르+파리타프레비르+리토나비르(OPR)' 등이 포함되었다.

셋째, 선별검사 부분에서 고위험군뿐 아니라 HCV 유병률이 증가하는 40대 이상의 인구에서도 시행할 것을 고려해야한다는 점과 유전자 아형 검사가 필요하다는 점이 추가되었다.

기타 일부 약제를 사용하는 경우엔 치료 전 약제내성검사가 필요하다는 점 등이 추가되었다.

## 유전자 1형 HCV의 DAA 병합요법 가이드라인은 어떤가?

		Genotype 1b		Genotype 1a	
		Chronic hepatitis	Compensated Cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated Cirrhosis
Treatment Naïve	Ledipasvir/sofosbuvir	12wk		12wk	
	Opr+D	12wk		12wk+R	
	Daclatasvir+Asunaprevir	24wk		24wk+R	
	Sofosbuvir+Simeprevir	12wk	12wk+R/24wk	12wk	12wk+R/24wk
	Daclatasvir+Sofosbuvir	12wk	12wk+R/24wk	12wk	12wk+R/24wk
	Sofosbuvir+PR	12wk		12wk	
PR experienced	Ledipasvir/Sofosbuvir	12wk		12wk	
	Opr+D	12wk+R/24wk		12wk+R	
	Daclatasvir+Asunaprevir	24wk		24wk+R	
	Sofosbuvir+Simeprevir	12wk	12wk+R/24wk	12wk	12wk+R/24wk
	Daclatasvir+Sofosbuvir	12wk	12wk+R/24wk	12wk	12wk+R/24wk
	PR	24~48wk		24~48wk	

Opr+D, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir;

R, weight-based ribavirin; PR, pegylated interferon+ribavirin therapy

## 유전자 1형 HCV의 DAA 병합요법 가이드라인은 어떤가?

	Treatment Naïve		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated Cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated Cirrhosis
Sofosbuvir+R	12wk	16wk	12wk	16~24wk
Daclatasvir+Sofosbuvir	12wk		12wk	
Sofosbuvir+PR			12wk	
PR	16~24wk	24wk		

PR, pegylated interferon alpha+ribavirin 800mg therapy; R, weight-based ribavirin

### 결론

지금까지 만성 HCV 치료는 페그인터페론과 리바비린 병합요법을 근간으로 하였다. 하지만 상대적으로 치료 반응이 차이가 있었고, 비교적 긴 치료기간, 그리고 약물 치료 중 동반되는 부작용 등의 문제점이 있어왔다. 또한 약제 독성 등으로 인해 진행성 간질환 환자 및 일부 환자에서는 매우 제한적 사용할 수 밖에 없었다.

2013년 미 FDA로부터 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. 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 복용순응도가 높이고 투여 중단률이 적어 치료성적을 높였다는 점 등이다.

더군다나 DAA는 HIV, 소아 등 특수상황으로 분류된 환자들에게 완벽한 치료는 아니더라도 제한적이었던 치료 영역을 좀 더 확대했다는 점에서 유의적인 의미를 갖는다고 볼 수 있다.

그 중 소발디와 하보니는 기존 표준치료의 제한점으로 알려진 비대상성 간경변증, 인터페론 부적합, 과거 치료 실패, 만성 신부전, 간이식 후, 비만, 인슐린 저항성 등의 경우에 새로운 치료방법의 역할이 기대된다. 또한 간암과 간이식의 주요 원인으로 꼽히는 만성 HCV를 치료하여 삶의 질을 높이는 큰 역할도 기대된다.

두 약제는 높은 완치율을 기대할 수 있고 내성장벽이 높으며 부작용 등을 대폭 개선했다는 점이 가장 획기적이라 평가할 수 있다. 앞으로 리바비린 병용이 없는 요법과 치료기간을 좀 더 단축시키는 약제가 개발될 것을 예상된다.

그러나 DAA와 마약 등 주사제를 남용한 경우 마약과의 약물상호작용, HIV 중복 감염자에서 항레트로바

이러스제와의 약물상호작용 등에 따른 안전성과 유효성에 대한 자료는 아직 충분치 못한 편이다. 또한 사구체 여과율 30 mL/min이하의 심한 콩팥기능 장애 환자에서는 DAA 효과와 안전성 자료도 아직 충분치 못한 편이다. 따라서 특수상황의 환자들을 대상으로 한 임상연구들이 더 진행되어야 할 것이다.

소발디와 하보니는 현재 91개국에 제네릭(1정 10달러) 판매를 허용했지만, 많은 비판을 받고 있다. 91개국에 포함되지 않는 국가들과 10달러도 그 나라 여건에선 여전히 비싸기 때문이다.

우리나라의 경우에도 급여적정성을 평가해 임상적 유용성과 비용효과성을 고려한 정부와 제약사간의 협상을 통해 가장 합리적인 가격이 책정되기를 기대한다.

## 참고자료

식약처 허가사항

Korean J Gastroenterol Vol. 62 No. 1, 78-81, 2013

2014년 대한간학회 춘계 Single Topic Symposium

대한내과학회지: 제 88 권 제 6 호 2015

기타 국내·외 인터넷 자료