C형 간염 치료제의 개발 현황

김 명 화

1. 질환 개요

C형간바이러스(Hepatitis C virus, HCV)는 급, 만성 간염, 간경변증 및 간세포 암종의 주요 원인 중 하나이다. HCV는 혈액을 통해 우리 몸속으로 들어온 뒤 간세포 내에서 주로 존재하게 되는데 이때 C형간염 바이러스를 제거하기 위한 면역 반응으로 인해 간세포들이 파괴되면서 간 염증이 생기게 된다. 감염은 주로 환자의 혈액을 통해서 일어나고 그 외 혈액투석, 문신, 귀를 뚫는 행위, 비위생적인 침술 행위, 칫솔질 등으로 전염되는 것으로 알려져 있다. 그러나 C형 간염으로 진단 받은 환자의 약 50% 에서는 수혈이나 침 등을 맞은 병력이 없는 점으로 보아, 아직까지 밝혀지지 않은 다른 중요한 전염 경로가 있는 것으로 추정되고 있다.

2. HCV의 유병률

HCV에 감염되면 약 15%에서는 대부분 초기에 증상이 없이 완쾌되며 나머지 85% 감염자들은 만성 간염으로 진행한다. 이 중 20~30%가 간경변으로, 또한 1~2%에서 간암이 생긴다.
HCV 유병률은 지역에 따라 다양한데 유병률이 3.5% 이상으로 높은 지역은 몽골을 포함하는 중앙아시아와 중국, 파키스탄, 태국 등지의 동남아시아, 이집트를 위시한 북아프리카 등이다. HCV 유병률이 1.5% 미만인 지역은 우리나라와 일본을 포함하는 아시아, 미국을 포함하는 북미 국가, 그리고 남미지역이다.
최근 미국 질병통제예방센터 자료에 따르면 HCV는 전 세계적으로 약 1억7000만 명이 감염됐으며 매년 300만~400만 명의 새로운 감염자가 발생하는 것으로 보고되고 있다. 국내 HCV의 유병률은 전 국민의 1.2%, 약 60만 명이 감염돼 있는 것으로 추정되며 또한 해마다 증가하는 비율도 높다. HCV 감염의 고위험군으로 알려진 혈우병 환자에서는 42.3%, 나병환자는 67.7%, 혈액투석을 받고 있는 말기 신부전 환자에서는 13.7%로 높은 유병률을 보이고 있다.

3. HCV 유전자형 분포 및 진단적 검사

HCV 유전자형 (genotype)에는 genotype 1, 2, 3, 4, 5, 6형이 알려져 있으며 subtype은 소문자로 표시한다 (예 1a, 1b, 1c). 세계적으로 볼 때 1, 2, 3형이 광범위하게 흔하며 4, 5, 6형은 일부 지역에 국한되어 있다. 유전자형 1a형은 북유럽과 북미에 가장 흔하며 1b형은 극동아시아, 유럽에 흔하다. 유전자형 2형은 일반적으로 1형보다 적게 발견된다. 3형은 동남아시아에 흔하며 4형은 중동지역, 이집트, 중앙아프리카, 5형은 남아프리카, 6형은 홍콩, 마카오, 베트남에서 주로 발견된다. 우리나라에서 흔한 HCV 유전자형은 1b형(45-59%)과 2a형

(26-51%)이고 기타 1a형, 2b형, 3형, 4형, 6형 등이 보고되었다.
HCV 유전자형은 항바이러스 치료반응을 예측하는 주요인자이며, 항 바이러스의 치료기간과 약물의 용량을 결정하는데 중요한 정보를 제공하므로 항바이러스 치요 전에 반드시 시행하여야 한다.

4. HCV의 진단적 검사

HCV 감염여부 확인을 위해 생화학적 검사, 혈청검사 및 HCV RNA 검사가 필요하며, 질병의 감염경로 파악과 감염의 차단을 위해 면밀한 병력청취를 하고 신체검사를 시행한다.

1) 혈청검사

- HCV 항체 검사

혈청이나 혈장에서 HCV 항체(anti-HCV)를 검출하는 것으로 HCV 감염의 고위험군에 대한 선별검사, 그리고 급성 및 만성 C형간염의 진단을 위한 일차검사로 HCV의 core, NS3, NS4, NS5 재조합항원을 사용하여 HCV 항체를 검출하는 3세대 효소면역분석법(enzyme immunoassay, EIA)으로 검사한다. 최근에는 EIA 보다 항원-항체 반응을 더 민감하게 검출하는 증강화학발광면역분석법(enhanced chemiluminescent immunoassay, CLIA)이나 전기화학발광면역분석법 (electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)의 사용이 늘고 있다. 한편 특별한 장비 없이 타액이나 천자침 채혈(fingerstick blood)을 이용하여 20분이내 신속하게 HCV 항체유무를 진단할 수 있는 현장검사(point-of-care test)도 있다.

- 면역탁본법(recombinant immunoblot assay, RIBA)

RIBA는 4개의 HCV 항원이 코팅된 니트로셀룰로스띠(nitrocellulose strip)를 이용하여 혈청 내 HCV 특이항체를 검출한다. EIA나 CLIA를 이용한 HCV 항체검사가 양성인 경우 HCV 항체검사의 위양성 여부를 확인하기 위해 특이도가 높은 RIBA를 시행할 수 있으나 민감도가 낮다.

2) 바이러스검사

- HCV RNA 검사

HCV RNA 검사는 실시간 중합효소 연쇄반응법(real-time PCR)과 transcription-mediated amplication (TMA)이 사용되고, HCV RNA 정량한 값이 12-15 IU/mL 로 매우 예민하고 정량 상한값도 7-8 log IU/mL에 이를 정도로 측정범위가 넓으며 유전자형에 무관하게 98-99%의 진단 특이도를 보이므로 최근에는 단 및 치료반응 평가에 정량 HCV RNA 검사가 널리 사용된다.

HCV에 감염된 후 2주가 경과하면 혈액에서 HCV RNA가 검출되기 시작하고 이후 빠르게 증가하여 정점지속(plateau)을 이루지만, ALT가 최고로 상승된 시점 이후에 HCV RNA는 ALT와 거의 같이 감소하기 시작한다. 만성간염으로 진행되면 혈중 HCV RNA는 항정상태(steady state)를 유지한다. 혈중 HCV RNA의 양은 간의 염증이나 섬유화 정도와 유의한 상관관계가 없고 항바이러스 치료를 하지 않은 상태에서는 시간이 경과하여도 거의 변화가 없다.

- HCV 유전자형 검사

HCV 유전자형 검사는 직접염기서열분석(direct sequence analysis), 역교잡법(reverse hybridization)과 제한절편질량다형성분석(restriction fragment mass polymorphism, RFMP) 등을 이용하여 유전자형과 아형을 구분한다. 인터페론 제제와 리바비린을 투여하는 병용요법에서는 유전자 아형에 따라 치료의 선택이 달라지지 않으나 바이러스에 직접 작용하는 direct acting antiviral agents (DAA)의 투여 시에는 유전자아형의 확인이 필요할 수 있다.

표 1 Interpretation of HCV Assays

Anti-HCV	HCV RNA	Interpretation	Further evaluation
Positive	Positive	Acute hepatitis C Chronic hepatitis C	
Negative	Negative	Resolution of HCV infection Acute HCV infection during period of low level viremia. False positive anti-HCV test False negative HCV RNA test	Recheck anti HCV & HCV RNA, 3-6 months later
Negative	Negative	Early acute HCV infection Chronic HCV infection in setting of immunosuppressed state False positive HCV RNA test	Recheck anti HCV & HCV RNA, 3-6 months later

5. C형 간염의 항바이러스 치료

만성 C형간염 치료의 궁극적 목표는 HCV를 박멸하여 HCV 감염으로 인한 간경변증의 합병증과 간세포암종의 발생 및 이로 인한 사망을 예방하는 것이다. 실제 항바이러스 치료의 구체적 목표는 치료 종료 후 24주에 검출 한계 50 IU/mL 이하의 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태인 지속바이러스반응(sustained virological response, SVR)

에 도달하는 것이다. SVR에 도달하면 99% 이상의 환자에서 혈중 HCV가 지속적으로 검출되지 않아, SVR은 실질적 HCV 박멸로 간주된다.

HCV의 치료는 interferon 단독치료로부터 최근의 peginterferon과 rivavirin의 병용요법이 적용되는데 상당한 부작용과 비용이 동반한다. 현재 표준 치료로 사용되고 있는 peginterferon과 rivavirin 병용은 모든 HCV 유전자형에 사용되는데, HCV 2형과 3형 감염자에서는 70~80%의 지속적 바이러스 반응 (SVR: sustained virologic response)을 보이고 다른 유전자형 감염자에서는 45~75%의 SVR을 보인다고 보고되고 있다.
HCV 1형 감염자에서는 위의 표준요법에 protease inhibitor인 미국 머크사의 boceprevor 와 미국 Virtex사의 telaprevir가 개발된 후 triple 용법으로 사용하고 있다 (그림 1 참조).

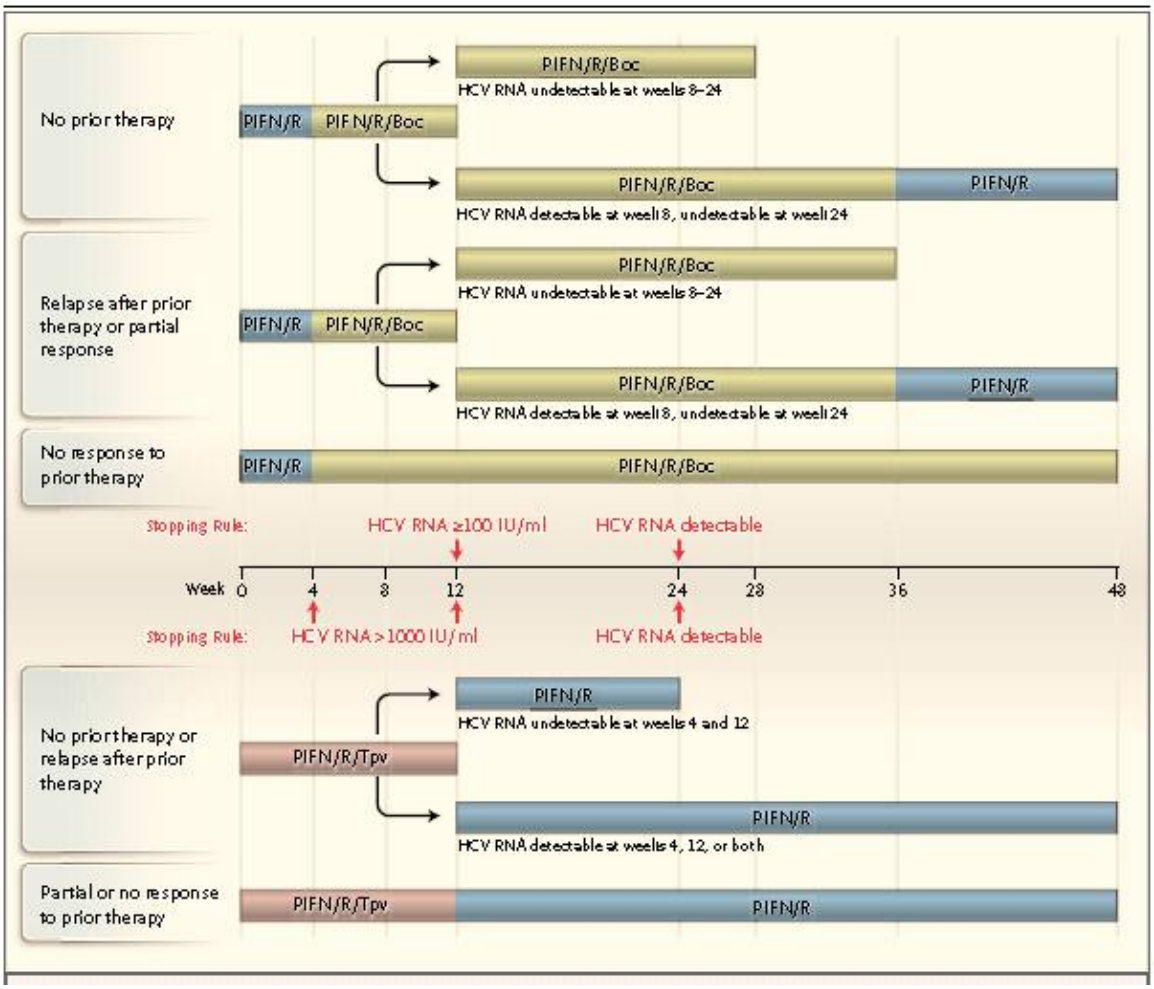


그림 1: Boceprevor 또는 Telaprevir 3중 병용 투약요법 [1]
PIFN: peginterferon, R: Rivavirin, Boc: Boceprevor, Tpr: Telaprevir

현재 사용되고 있는 약물들은 HCV를 치료하는데 단일약제로 사용하는 것 보다 다른 mechanism을 갖는 약물과 병용 투여함으로서 좋은 임상결과를 나타내고 있고 주사제인 peg interferon 은 사용이 불편하며 부작용이 다른 약제보다 심각함으로 점차 모든 약물들을 경구투여제로 개발해 나가도 있는 추세이다.

6. C형 감염치료제의 개발 pipeline

HCV는 positive-strand RNA virus로 구조적 단백질 (structural protein)인 envelop glycoprotein E1 과 E2 그리고 비구조적 단백질 (non-structural protein)인 NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B 등으로 구성되어 있다.

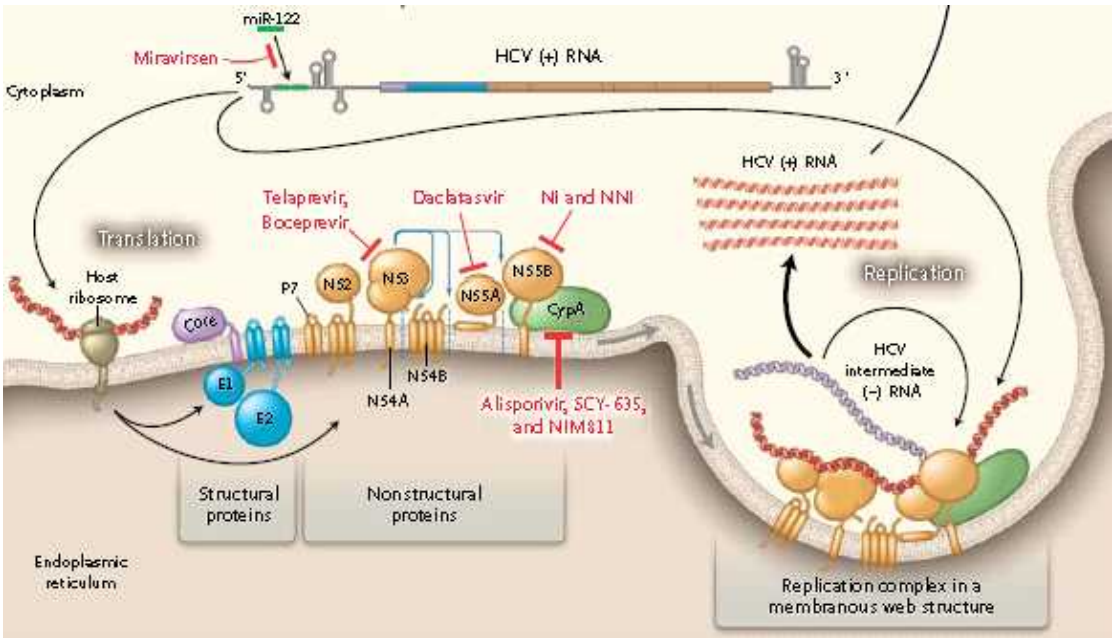


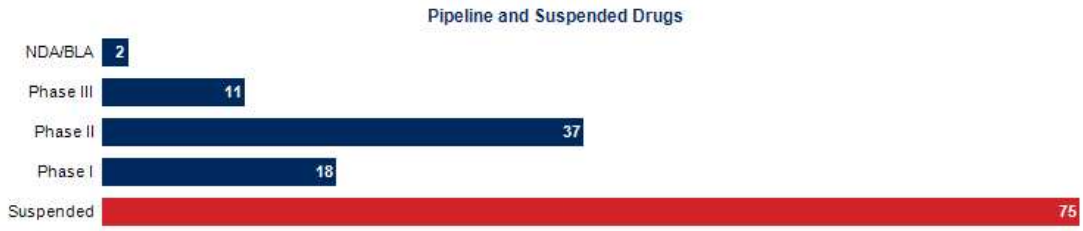
그림 2: Targeting of HCV therapy [1]

차세대 C형 감염 치료제는 viral target에 직접 작용하는 direct acting antiviral agents (DAA)와 host cell 에 작용하는 host-targeting antiviral agents가 개발되고 있는데 Virus target에 직접 작용하는 치료제가 돌연변이 생성으로 인해 내성이 대두되는 반면 host에 작용하는 약물은 내성이 상대적으로 적게 생성되는 것으로 보고되고 있다.

DAA는 바이러스 생활사의 특정부위에 작용하는데 그 작용 부위에 따라 NS3/4A 단백분해효소억제제, NS5A 억제제, NS5B 중합효소억제제 등이 있고, 숙주에 작용하는 약제 (host-targeting antiviral agents)에는 cyclophylline A 억제제, miR-122 억제제 등 다양한 약물들이 개발되고 있으며 기존의 표준 치료에 추가하여 3제 또는 4제 요법으로 치료하거나 페그인터페론 알파가 포함되지 않고 경구약제들만의 병합요법도 가능할 것으로 예상된다. 아직 충분한 연구결과가 보고되지 않았으나 일부 연구들은 90%에 가까운 SVR률을 보고하고 있고 치료기간도 단축될 것으로 예상되나 높은 가격, 약제 내성, 약물 상호작용 및 새로운 부작용 등의 문제점도 고려하여야 한다.

최근 C형 간염 치료를 위해 개발된 2가지 실험약물이 임상시험에서 경이적인 효과를 냈는데 `소포스부비르(sofosbuvir)`와 `레디파스비르(ledipasvir)`라고 불리는 2가지 새로운 항바이

러스제를 C형 간염 환자에게 투여했을 때 97%가 12주만에 완치됐다는 임상시험 결과가 발표됐다. 이 두 가지 항바이러스제는 C형 간염 바이러스의 생명주기를 직접적으로 방해하는 표적치료제로 임상시험을 진행한 텍사스 대학 보건과학센터의 에릭 로위츠 박사는 C형 간염 바이러스 중에서도 치료가 어려운 제 1유전자형 바이러스에 감염된 환자 100명에게 이 2가지 항바이러스제를 함께 투여한 결과 97명이 12주 후 완치에 해당하는 `지속적 반응`을 보였다고 보고한바 있다.



출처: Datamonitor Healthcare

표2: HCV polymerase-Allosteric binding sites

Compound	Compound	Clinical phase	Drug types	비고
ABT-333	AbbVie	Phase Ⅲ	Small Molecule	GT 1 infection, 2015 1Q launch
Deleobuvir	Boeringer Ingelheim	Phase Ⅲ	Small Molecule	GT 1a, 1b infection
ABT-072	AbbVie	Phase Ⅱ	Small Molecule	GT 1 infection
BMS-791325	BMS	Phase Ⅱ	Small Molecule	GT1 infection, daclastavir + asunaprevir 병용
GS 9669	Gilead Science, Inc.	Phase Ⅱ	Small Molecule	sofosbuvir + ledipasvir 병용
Setrobuvir	Roche	Phase Ⅱ	Small Molecule	GT1 infection, Pg interferon + rivavirin
Tegobuvir	Gilead Science, Inc.	Phase Ⅱ	Small Molecule	GT 1a, 1b infection, GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribovirin
TMC647055	Johnson & Jhonson	Phase Ⅱ	Small Molecule	Samatasvir + Simeprevir 병용
GSK2878175	GSK	Phase Ⅰ	Small Molecule	
PPI-383	Presidio Pharmaceuticals, Inc.	Phase Ⅰ	Protein	

GT: genotype

표3: HCV polymerase-Nucleoside binding sites

Compound	Company	Clinical phase	Drug types	비고
Sofosbuvir	Gilead Science, Inc.	NDA/BLA	Small Molecule	GT 2, 3 infection ribavirin 병용
Sofosbuvir/ Ledipasvir FDC	Gilead Science, Inc.	Phase Ⅲ	Small Molecule	
VX-135	Vertex Pharmaceuticals	Phase Ⅱ	Small Molecule	
Mericitabine	Roche	Phase Ⅱ	Small Molecule	GT1/4 infection, Peg-IFN Alpha-2a/RBV 병용

표4: HCV protease

Compound	Company	Clinical phase	Drug types	비고
Faldaprevir	Boehringer Ingelheim	Phase Ⅲ	Small Molecule	peg interferon + ribavirin 병용
Asunaprevir	BMS	Phase Ⅲ	Small Molecule	peg interferon + ribavirin 병용
ABT-450	AbbVie	Phase Ⅲ	Small Molecule	GT 1 infection, ritonavir and ABT-267 병용
Danoprevir	Roche	Phase Ⅱ	Small Molecule	GT 1 infection, HCV polymerase inhibitor prodrug RO5024048 병용
GS 9266	Gilead Sciences	Phase Ⅱ	Small Molecule	
Vedroprevir (GS-9451)	Gilead Sciences	Phase Ⅱ	Small Molecule	GT 1 infection, Peg interferon Alfa + Ribavirin 병용
Grazoprevir (MK-5172)	Merck & Co	Phase Ⅱ	Small Molecule	GT 2 infection, MK-5172 + MK-8742 + Ribavirin 병용
Sovaprevir	Achillion Pharmaceuticals	Phase Ⅱ	Small Molecule	GT 1 infection, ACH-3102+ Ribavirin 병용
MK-2748	Merck & Co	Phase Ⅰ	Small Molecule	
MK-6235	Merck & Co	Phase Ⅰ	Small Molecule	
ABT-493	AbbVie	Phase Ⅰ	Small Molecule	
ACH-2684	Achillion Pharmaceuticals	Phase Ⅰ	Small Molecule	

표5: Interferon receptor

Compound	Company	Clinical phase	Drug types	비고
Hanferon	HanAll Biopharma Co.	Phase Ⅱ	protein	
INF-alpha-XL	Flamel Technologies	Phase Ⅱ	protein	
Infradure	Medgenics Inc/	Phase Ⅱ	protein	
Interferon Alpha 5	Digna Biotech	Phase Ⅱ	protein	
Locteron	Biolex Therapeutics	Phase Ⅱ	protein	interferon alfa-2b 병용

표6: Non-structure 4A protein (NS4A)

Compound	Company	Clinical phase	Drug types	비고
ABT-267	AbbVie	Phase Ⅲ	Small Molecule	Compared with Telaprevir
Daclatasvir	BMS	Phase Ⅲ	Small Molecule	peg interferon + ribavirin 병용
ACH-3102	Achillion Pharmaceuticals	Phase Ⅱ	Small Molecule	Sovaprevir, ACH-3102 and Ribavirin in GT-1
MK-8742	Merck & Co	Phase Ⅱ	Small Molecule	MK-5172 + MK-8742 + Ribavirin in Genotype 2
PPI-668	Presidio Pharmaceuticals	Phase Ⅱ	Small Molecule	PPI-668, BI 207127 and Faldaprevir, with and without Ribavirin
ABT-530	AbbVie	Phase Ⅰ	Small Molecule	
GSK2336805	Johnson & Johnson	Phase Ⅰ	Small Molecule	

표 7: 기타

Compound	Company	Target	Clinical phase	Drug types
Civacir	Biotest AG	Hepatitis C/HCV	Phase Ⅲ	Polyclonal antibody
PEG Interferon lambda	BMS	IL-10 and IL-10 Receptor, IL-28	Phase Ⅲ	Protein
Viramidine	Kadmon Pharmaceuticals	IMPDH 1 RNA synthesis	Phase Ⅱ	Small Molecule
Alinia	Lupin Limited	PKR	Phase Ⅱ	Small Molecule
Pidilizumab	Cure Tech, Ltd.	PD-L1 and PD-L2	Phase Ⅱ	Monoclonal antibody
Miravisen	Santaris Pharma A/S	miR-122	Phase Ⅱ	Antisense
Climizole	Eiger BioPharmaceuticals	NS4B	Phase Ⅰ	Small Molecule
GS-9620	Gilead Sciences	TLR7	Phase Ⅰ	not specified
TerCvax	GSK	Immune system	Phase Ⅰ	Vaccine

숙주에 작용하는 약제에는 cyclophylline A 억제제, miR-122 억제제(miravirsen) 등이 임상시험 중이다. 이들은 복용이 간편하고(단, miravirsen은 주사제), 부작용은 적으며, 항바이러스 효과도 더 강력하다.

표 8: 숙주에 작용하는 약물

Compound	Host factor targeted	HCV life cycle phase targeted	Current clinical phase
CD81 antibodies	CD81	Entry	Preclinical
ITX 5061 (iTher X)	SCARB1	Entry	Phase Ib
Ezetimibe	NPC1L1	Entry	Preclinical
Erotinib	EGF-R	Entry	Preclinical
Alisporivir	CypA	RNA replication	Phase Ⅲ holding
Miravirsen	miR122	RNA replication	Phase Ⅱ

출처 VON HAHN et al, 2011; HERKER et al, 2010; SAINZ et al, 2012
TROTARD et al, 2009; LUPBERGER et al, 2011

표 9: Monoclonal antibody

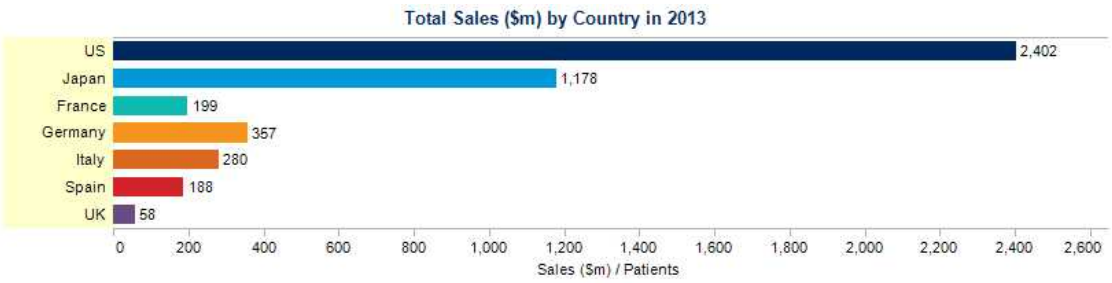
Drug	Company	Target	Drug type	Clinical phase
HCV1	Mass Biologies		mAb	Phase Ⅱ
Pidilizumab	Cure Tech, Ltd	Programmed death-1 receptor	mAb	Phase Ⅱ
Nivolumab	BMS	Programmed death-1 receptor	mAb	Phase Ⅱ
Bavituximab	Peregine Pharma.	Phosphatidylserine	mAb	Suspended

mAB: monoclonal antibody

7. 시장전망

Evaluate Pharma의 분석에 의하면 인터페론 제제인 Pegasys는 현재 가장 많이 사용되고 있는 피하주사제이지만 2012년 17억 5천만 달러의 판매를 정점으로 하여 점차 그 판매액이 줄어들어 2016년에는 15억달러의 매출을 예상하고 있다. 이것은 주사제로의 불편함과 돌연변이 간염바이러스에 대한 치유효과 감소 및 탁월한 효과를 갖는 경구투여 C형간염 치료신약 출시에 의한 상대적 의존도 감소로부터 예상되고 있다.
Datemonitor Healthcare의 보고에 의하면 2013년 미국 및 일본의 시장규모가 각각 2,402와 1,178 million dollar로 예측되고 있고, Bell Potter Securities Limited 에 의하면 HCV 치료약은 시장 규모가 2013년에 43억3천만달러에서 2018년에는 110억달러로 거대시장을 형성할 것이라는 예측이 있다.

Hepatities C Market Forecasts



출처: Datamonitor Healthcare

[참고문헌]
1. N Engl J Med. 2013 May 16;368(20):1907-17
2. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Hepatology 2009;49:1335-1374.
3. Datamonitor 2013

4. Pharma eTrack
5. Thomson Integrity
6. 2013년 대한간학회 C형 간염 진료 가이드라인