

2017 대한간학회  
**C형간염**  
진료 가이드라인

만성 C형간염의 치료

2017 대한간학회

C형간염 진료 가이드라인 - 만성 C형간염의 치료

대한간학회

 The Korean Association for the Study of the Liver (KASL)

 대한간학회

2017 대한간학회  
**C형간염**  
**진료 가이드라인**

만성 C형간염의 치료



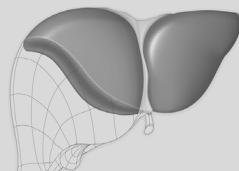


# 목 차

서 론	1
약제 소개(Direct acting antivirals, DAA)	5
HCV의 내성 관련 치환(resistance-associated substitution, RAS) 검사	25
유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료	28
유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료	53
유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료	60
유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료	67
유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료	72
비대상성 간경변증의 치료	76
간이식 및 간외 장기 이식 환자의 치료	81
특수 상황에서의 치료	88
Direct acting antivirals (DAA) 치료 실패	108
References	116
별첨 1. C형간염 치료 가이드라인 권고사항 및 치료법 정리표	135
별첨 2. 2017 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인 개정 경과	150
별첨 3. 개정위원회 위원들의 최근 2년의 이해관계 상충정보	152



# 서론



## 개정 취지

대한간학회 C형간염 진료 가이드라인은 2004년 제정 이후, 각각 2013년과 2015년 2차례의 개정을 거친 바 있다. 최근 수년간의 C형간염 치료의 방향은 인터페론 없이, 경구 투여약제인 direct acting antivirals (DAA)를 각 유전자형과 과거 치료 경험에 따라 병합 투약하는 방법으로 변하고 있다. DAA는 인터페론 치료와 달리 부작용은 적고, 치료 기간이 비교적 짧으며 치료 성공률이 90%를 상회할 정도로 매우 높아 C형간염 퇴치라는 이상적 목표에 한걸 근접하고 있다. 그러나, DAA 도입 이후에도 C형간염의 치료는 유전자형, 치료 경험의 여부, 간경변증의 유무에 따라 달라 다소 복잡하거나, 여전히 부족하고, 이미 DAA 치료를 경험하였으나 실패한 경우의 적절한 재치료 근거 자료는 부족한 실정이었다. 따라서 지난 가이드라인 개정 이후 축적된 국내외 연구 결과와 전문가 의견을 종합하여 근거 중심에 기반을 둔 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인을 개정하고자 하였다.

## 대상 집단 및 독자층

이 가이드라인의 대상 집단은 C형간염으로 새로 진단되거나 기존에 진단되어 치료 받고 있는 환자들이다. 만성 C형간염, 간경변증 및 간이식 환자뿐 아니라 만성 콩팥병 환자, human immunodeficiency virus (HIV)/hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV)/HCV 중복 감염된 환자 등을 포함하였다.

이 가이드라인의 독자층은 C형간염 환자의 진단과 치료를 담당하고 있는 진료의 및 의료 관련자이며, 수련과정 중인 전공의 및 전임의, 이들을 지도하는 교육자에게도 유용한 임상정보와 방향을 제공하고자 하였다.

## 개정위원, 개정 경과 및 기금에 관한 정보

대한간학회 이사회의 발의와 승인에 따라 구성된 C형간염 진료 가이드라인 개정위

위원회는 동 학회 소속의 간장학을 전공하는 소화기내과 전문의 10명으로 구성되어 개정 작업을 진행하였다. 각 위원은 각자 담당한 분야의 근거 자료 수집, 분석과 함께 원고 작성을 담당하였고 개정 경과는 별첨 2에, 각 위원의 이해관계 상충 정보는 별첨 3에 기술하였다. 이 가이드라인 개정과정에 소요된 모든 경비는 대한간학회가 지원하였다.

## 근거 수집을 위한 문헌 고찰

개정 위원회는 최신 연구 및 근거에 입각한 가이드라인 개정을 위하여 2017년 9월 까지 발표된 국내외 C형간염 관련 문헌을 PubMed, MEDLINE, KoreaMed 등을 통해 수집하고 체계적으로 분석하였다. 검색어는 ‘hepatitis C virus’, ‘hepatitis C’, ‘liver cirrhosis’, ‘liver cancer’ 및 해당 세부 주제의 특정한 검색어를 포함하였다.

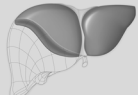
## 근거 수준과 권고 등급의 분류

근거의 수준(level of evidence)을 수정된 GRADE 체계(Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)을 이용하여 분류하였다(Table 1).

**Table 1.** Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Quality of evidence	Criteria
High (A)	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate (B)	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low (C)	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any change of estimate is uncertain.
Strength of recommendation	Criteria
Strong (1)	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost.
Weak (2)	Variability in preference and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption.

NOTE: Of the quality levels of evidence, we excluded “very low quality (D)” in our guideline for convenience, which was originally included in the GRADE system.



연구의 설계에 따라 무작위 대조군 연구는 높은 근거 수준에서, 관찰 연구는 낮은 근거 수준에서 분류를 시작한 후 연구의 질에 영향을 주는 요소를 고려하여 해당 연구의 근거 수준을 올리거나 내려 조정하는 방법을 이용하였다. 후속 연구를 통해 해당 결과 또는 결론이 바뀔 가능성에 따라 분류하였으며, 바뀔 가능성이 가장 낮은, 즉 가장 높은 근거 수준은 (A), 바뀔 가능성이 있는 중간 수준은 (B), 바뀔 가능성이 높은, 즉 가장 낮은 근거 수준은 (C)로 각각 정의하였다.

권고 등급(Strength of recommendation) 역시 GRADE 체계에 따라 제시하였다. 각 연구의 근거 수준 자체뿐 아니라 연구 결과의 임상적 파급 효과 및 비용이나 편이성과 같은 사회 경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 강한 권고 등급(1)과 약한 권고 등급(2)으로 분류하였다. 강한 권고란 특정 사항에 대해 권고를 따를 경우 바람직한 효과가 나타날 가능성이 그렇지 않을 가능성보다 높고 근거의 질이 높으며 다른 중재와 비교하여 효과, 비용적 측면, 선호도 및 순응도 등이 우수하기 때문에 대부분의 환자에서 시행할 것을 권하는 등급이다. 약한 권고란 그 근거의 질이 다소 약하지만 바람직한 효과가 있어 다수의 환자에서 시행되어도 좋을 것으로 판단되는 등급이다.

## 세부 주제 목록

개정위원회는 C형간염 진료 가이드라인 개정과 관련하여 다음과 같은 세부 주제를 선별하여 각 항목에 대한 근거와 권고안을 제시하고자 하였다.

1. 새로운 DAA의 종류와 특성 및 용법은 무엇인가?
2. 약물 상호 작용에 대한 최근 자료는 어떠한가?
3. Resistance associate substitution (RAS)의 의미와 검사법은 무엇이 있으며, 임상적으로 어떻게 적용할 것인가?
4. 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자를 어떻게 치료할 것인가?
5. 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자를 어떻게 치료할 것인가?
6. 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자를 어떻게 치료할 것인가?
7. 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자를 어떻게 치료할 것인가?
8. 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자를 어떻게 치료할 것인가?
9. 비대상성 간경변증 환자를 어떻게 치료할 것인가?



10. 간이식 및 간의 장기 이식 환자를 어떻게 치료할 것인가?
11. 특수 상황에서의 치료(주사용 약물 남용자, 만성 콩팥병 환자, HIV 또는 HBV 중복 감염자, 혈우병 및 지중해 빈혈증, 면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 환자)는 어떻게 하는가?
12. 과거 DAA 치료에 실패한 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자를 어떻게 치료할 것인가?

## 가이드라인의 내외부 검토 및 승인

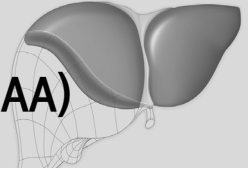
각 위원이 작성한 원고는 개정위원회의 회의를 통해 검토, 합의 및 승인되었다. 원고는 원고 내용의 충실성과 함께 Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II)의 기준에 따라 가이드라인의 질을 평가하였다. 원고 작성 시 감염내과 전문의 1인의 자문을 받았다. 대한간학회 소속의 간장학 분야 전문가 총 7명으로 구성된 자문위원회 및 전문가와 일반인이 참가하는 공청회를 통해 제시된 의견을 따라 수정 보완하였다. 이러한 과정을 통해 완성된 가이드라인은 대한간학회 이사회의 최종 승인을 받았다.

## 가이드라인 공표 및 향후 개정 계획

2017년 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인은 2017년 11월 23일 대한간학회 추계 학술대회에서 발표되었다. 이 가이드라인의 한글판은 대한간학회 웹사이트 (<http://www.kasl.org>)를 통하여 제공되며, 영문판은 대한간학회 공식 학술지 Clinical and Molecular Hepatology에 게재된다.

향후 C형간염과 관련된 새로운 검사 방법이나 치료법 등에 관한 연구 결과가 축적되어 우리나라 국민의 건강증진에 필요하다고 판단되면 대한간학회는 이 가이드라인을 개정할 계획이다.

## 약제 소개(Direct acting antivirals, DAA)



최근 새롭게 개발된 경구 항바이러스제인 DAA가 사용되면서 C형간염 치료의 틀이 빠르게 변하고 있다. DAA는 hepatitis C virus (HCV) 생활사에 직접 작용하여 항바이러스 효과를 나타낸다. DAA는 작용 부위에 따라 HCV nonstructural protein (NS) 3/4A 단백질분해효소 억제제(protease inhibitor, PI), NS5A 억제제, NS5B 중합효소 억제제 등으로 분류한다. NS3/4A PI는 가장 먼저 개발된 DAA로 HCV 증식에 필수적인 다단백 분해과정을 차단한다. 1세대 PI인 boceprevir와 telaprevir 이후 simeprevir, asunaprevir, paritaprevir, grazoprevir, voxilaprevir, glecaprevir 등이 개발되었다.<sup>1</sup> NS5A 억제제는 HCV 복제 및 조립을 억제하며 다른 약제와 병합할 경우 상승 효과를 나타낸다. 약제로는 daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir, pibrentasvir 등이 있다. NS5B 중합효소 억제제는 sofosbuvir와 dasabuvir가 있다.

2017년 현재까지 국내에서 승인된 DAA는 ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir, daclatasvir, asunaprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, elbasvir/grazoprevir가 있다(Table 2). 또한, 미국과 유럽에서는 2016년에 sofosbuvir/velpatasvir가 승인되어 사용되고 있으며, 2017년 하반기에 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir가 승인되었다.

새로운 DAA의 기본적인 특성, 용량 및 복용법의 차이를 이해하고 간기능 및 콩팥기능 장애를 동반한 환자에서 적절한 약제를 선택하고 사용할 수 있어야 한다. 또한, 함께 투약하는 여러 약제들과 약물상호작용을 유발할 수 있으므로, 치료 전에 반드시 사용하고 있는 모든 약제에 대하여 상호작용 여부를 확인하여야 한다(Table 3, 4). 약물상호작용에 대한 최신 정보는 웹사이트(예: [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org))나 해당 약제의 처방정보를 통해 확인하도록 한다.<sup>2-11</sup>

**「권고사항」**

1. DAA로 치료할 때 각 약제의 특성을 이해하고 간기능 및 콩팥기능 등을 고려하여 적절한 약제를 선택한다(A1).
2. DAA는 다양한 약제와 약물상호작용을 유발할 수 있으므로 반드시 치료 전 사용하고 있는 모든 약제에 대하여 상호작용 여부를 확인해야 한다(A1).

## Sofosbuvir

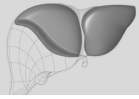
Sofosbuvir는 NS5B 중합효소 억제제이다.

### 1. 치료 용량 및 투약

Sofosbuvir는 400 mg (1정)을 식사와 관계없이 하루에 한 번 경구 투여한다.

### 2. 약동학

Sofosbuvir는 cathepsin A, carboxylesterase 1, histidine triad nucleotide-binding protein 1 및 pyrimidine nucleotide biosynthesis pathway를 통해 간에서 대사되어 GS-331007를 형성한다. GS-331007은 sofosbuvir의 주요 대사물질로 약 80%는 소변, 15%는 대변을 통해 제거된다. 간기능 장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 콩팥기능이 정상(사구체 여과율 >80 mL/min)인 사람과 비교하여 중증 콩팥기능 장애(사구체 여과율 <30 mL/min)를 가진 환자에서 sofosbuvir와 GS-331007의 혈장 노출량(area under the curve, AUC)은 각각 1.7배, 4.5배 높았고, 말기 콩팥병 환자에서는 GS-331007의 AUC가 20배까지 높았다. 따라서, 경증 또는 중등증 콩팥기능 장애(사구체 여과율 30-80 mL/min)에서는 약제 용량 조절이 필요하지 않으나, 중증 콩팥기능 장애(사구체 여과율 <30 mL/min)나 투석을 요하는 말기 콩팥병 환자에서는 투여를 권고하지 않는다.



### 3. 약물상호작용

Sofosbuvir는 P-glycoprotein (P-gp)과 breast cancer resistance protein (BCRP)의 기질이다. 강한 P-gp 유도제에 해당하는 항경련제(carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin), 항결핵제(rifampin, rifabutin, rifapentin), 천연물 보조제 (St John's wort)는 sofosbuvir의 혈중 농도를 현저히 떨어뜨려 효과를 감소시킬 수 있으므로 투여 금기이다. Amiodarone은 sofosbuvir와 함께 투여할 경우 심각한 서맥이 발생할 수 있어 금기이다.

### 4. 부작용 및 안전성

Sofosbuvir와 리바비린을 병합 투여할 때 발생한 흔한 이상반응은 피로와 두통, 구역, 불면, 가려움증, 빈혈 등이다.

## Ledipasvir/sofosbuvir

Ledipasvir는 NS5A 억제제이고 sofosbuvir는 NS5B 중합효소 억제제이다.

### 1. 치료 용량 및 투약

Ledipasvir/sofosbuvir는 ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg (1정)을 포함하는 고정 용량 단일정제로 1정을 식사와 관계없이 하루에 한 번 경구 투여한다.

### 2. 약동학

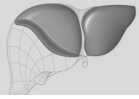
Ledipasvir는 아직 명확히 밝혀지지 않은 기전의 산화과정으로 대사되어 대부분 대변을 통해 배출되는 반면, sofosbuvir는 주로 콩팥을 통해 배출된다. 간기능 장애는 약제의 혈중 농도에 유의한 영향을 주지 않아 용량 조절이 필요하지 않다. 경증 또는 중등증 콩팥기능 장애(사구체 여과율 30-80 mL/min)인 경우에는 약제 용량 조절이 필요하지 않으나, 중증 콩팥기능 장애(사구체 여과율 < 30 mL/min)나 투석을 필요로 하는 말기 콩팥병 환자에서는 이 약의 안전성이 아직 확립되지 않았으며, sofosbuvir에 준하여 복합제제의 투여를 권고하지 않는다.

### 3. 약물상호작용

Ledipasvir와 sofosbuvir는 P-gp와 BCRP의 기질이다. 강한 P-gp 유도제인 항결핵제(rifampin, rifapentin, rifabutin), 항경련제(carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin), 천연물 보조제(St John's wort) 등은 ledipasvir/sofosbuvir의 혈중 농도를 현저히 떨어뜨려 치료 효과를 감소시킬 수 있으므로 투여 금기이다. Ledipasvir는 약물 수송체인 P-gp, BCRP, organic anion transporting polypeptide (OATP)의 억제제이다. Ledipasvir/sofosbuvir를 P-gp의 기질이 되는 약제들(digoxin, dabigatran)과 병합 투여할 경우 digoxin과 dabigatran의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으므로 약물 농도나 부작용에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요하다. Ledipasvir는 BCRP와 OATP를 억제하여 rosuvastatin의 혈중 농도를 현저히 증가시킬 수 있어 병합 투여는 금기이며, 그 외 HMG-CoA 환원효소 억제제(atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, simvastatin)를 사용하는 경우에도 감량이나 약물 관련 이상반응에 대한 주의가 필요하다. Ledipasvir/sofosbuvir와 amiodarone (또는 dronedarone)을 병합 투여할 경우 심각한 서맥이 발생할 수 있어서 금기이다. Ledipasvir의 용해도는 pH가 증가함에 따라 감소하기 때문에, 위의 pH를 증가시키는 약물들은 ledipasvir의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. 제산제는 4시간 이상의 투여 간격을 두도록 하고, H2 수용체 길항제는 동시 또는 12시간 정도 간격을 두고 투여할 수 있으나 famotidine 40 mg에 해당하는 용량을 초과하지 않도록 한다. 프로톤 펌프 억제제는 omeprazole 20 mg에 해당하는 용량으로 투여할 수 있으나, 고용량 프로톤 펌프 억제제는 ledipasvir/sofosbuvir의 효과를 감소시킬 수 있으므로 주의가 필요하다. Ledipasvir/sofosbuvir는 tenofovir를 포함하는 항레트로바이러스제와 병합 투여할 경우 tenofovir의 혈중 농도를 증가시켜 콩팥 독성의 위험이 있으므로 콩팥기능에 대한 모니터링이 필요하다.

### 4. 부작용 및 안전성

Ledipasvir/sofosbuvir를 투여할 때 발생한 흔한 이상반응은 피로, 두통, 구역, 설사, 불면 등이다.



## Daclatasvir

Daclatasvir는 NS5A 억제제이다.

### 1. 치료 용량 및 투약

Daclatasvir는 60 mg (1정)을 식사와 관계없이 하루에 한 번 경구 투여한다. CYP3A 억제제나 유도제와 병합 투여할 경우 daclatasvir의 용량 조절이 필요하다. 강한 CYP3A 억제제를 병합 투여할 때는 daclatasvir 용량을 30 mg 하루 한 번 투여로 감량하고, 중등도 CYP3A 유도제를 병합 투여할 때는 daclatasvir 용량을 90 mg 하루 한 번 투여로 증량하며, 강한 CYP3A 유도제의 병합 투여는 금기이다.

### 2. 약동학

Daclatasvir는 CYP3A에 의해 대사되며, 약 90%가 대변으로 배출되고 10% 미만은 소변으로 배출된다. 간기능 장애는 약제의 혈중 농도에 임상적으로 유의한 영향을 주지 않아 용량 조절이 필요하지 않으며, 콩팥기능 장애 시에도 약제 용량 조절은 필요하지 않다.

### 3. 약물상호작용

중등도 또는 강한 CYP3A 유도제나 강한 CYP3A 억제제는 daclatasvir의 혈중 농도를 변화시킬 수 있어 주의가 필요하다. 강한 CYP3A 유도제인 항경련제(carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin), 천연물 보조제(St John's wort), 항결핵제(rifampin)는 투여 금기이다. 강한 CYP3A 억제제인 human immunodeficiency virus (HIV) 항바이러스제(atazanavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir/cobicistat, elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate), 항진균제(itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole), 항생제(clarithromycin, telithromycin), 항우울증제(nefazodone), 칼슘채널 차단제(diltiazem, verapamil) 등은 daclatasvir의 혈중 농도를 증가시키므로 약제 용량을 감량하거나 병합 투여를 권고하지 않는다. 중등도 CYP3A 유도제인 항생제(nafcillin, rifampentine), 엔도텔린 수용체 길항제(bosentan), 전신 스테로이드(dexamethasone),

HIV 항바이러스제(efavirenz, etravirine, nevirapine), 각성제(modafinil) 등은 daclatasvir의 혈중 농도를 감소시키므로 약제 용량을 증량하거나 병합 투여를 권고하지 않는다. Daclatasvir는 P-gp, OATP1B1 또는 1B3, BCRP의 억제제이다. 따라서, daclatasvir를 P-gp의 기질 약물인 항부정맥제(digoxin)나 OATP1B1 또는 1B3, BCRP의 기질 약물인 HMG-CoA 환원효소 억제제(atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin)와 병합 투여할 때는 해당 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으므로 주의가 필요하다. Daclatasvir와 sofosbuvir를 투여하는 환자들에서 amiodarone을 추가할 경우 중증의 서맥이 발생할 수 있어 금기이다.

#### 4. 부작용 및 안전성

Daclatasvir와 asunaprevir를 투여할 때 발생한 흔한 이상반응은 두통, 피로, 설사, 오심, ALT 상승 등이다.

## Asunaprevir

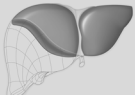
Asunaprevir는 NS3/4A PI이다.

### 1. 치료 용량 및 투약

Asunaprevir는 100 mg (1캡슐)을 식사와 관계없이 하루에 두 번 경구 투여한다.

### 2. 약동학

Asunaprevir는 CYP3A에 의해 간에서 대사되고 대부분 담즙을 통해 제거된다. 간 기능이 정상인 사람과 비교하여 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 분류 A 간경변증 환자에서 asunaprevir의 혈중 농도는 유의한 차이가 없으나, CTP 분류 B와 C 간경변증 환자에서는 혈중 농도가 5배와 23배 상승하므로 중등증 또는 중증 간기능 장애(CTP 분류 B 또는 C) 및 비대상성 간질환 환자에서는 투여 금기이다. 투석을 받고 있거나 경증 또는 중등증의 콩팥기능 장애(사구체 여과율 30-80 mL/min)를 가진 대다수의 환자에서 asunaprevir의 용량 조절은 필요하지 않다. 혈액투석을 받지 않는 중증의



콩팥기능 장애(사구체 여과율 <math>< 30 \text{ mL/min}</math>) 환자들은 정상 콩팥기능을 가진 사람들에 비해 AUC가 2배까지 상승하므로 asunaprevir를 100 mg 하루 1회 복용으로 조정한다.

### 3. 약물상호작용

Asunaprevir의 약물상호작용에 관한 정보는 약제 처방정보를 확인하여야 한다. Asunaprevir는 CYP2D6를 억제하므로 항부정맥제(flecainide, propafenone)나 항정신병제(thioridazine)를 병합 투여할 경우 심각한 부정맥을 유발할 수 있어 금기이다. 강한 또는 중등도 CYP3A 유도제인 항경련제(carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin), 항결핵제(rifampin, rifabutin), 엔도텔린 수용체 길항제(bosentan), 전신 스테로이드(dexamethasone), 천연물 보조제(St John's wort), HIV 항바이러스제(efavirenz, etravirine, nevirapine), 각성제(modafinil) 등은 asunaprevir의 혈중 농도를 감소시켜 효과가 소실될 가능성이 있으므로 투여 금기이다. 또한, OATP1B1 또는 2B1의 강한 억제제인 항결핵제(rifampin), 면역 억제제(cyclosporine), 지질저하제(gemfibrozil) 등은 asunaprevir의 간내 농도를 낮추고 치료 효과를 소실시킬 수 있어 투여 금기이다. 강한 또는 중등도 CYP3A 억제제인 항진균제(fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole), 항생제(clarithromycin, erythromycin), 칼슘채널 차단제(diltiazem, verapamil), HIV 항바이러스제(atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir), 약동학적 촉진제(cobicistat, ritonavir) 등은 asunaprevir의 혈중 농도를 증가시켜 심각한 부작용을 유발할 수 있으므로 투여 금기이다. Asunaprevir는 CYP2D6의 중등도 억제제이고, OATP 1B1/1B3, P-gp의 억제제이다. 따라서, asunaprevir를 이들 수송체들의 기질 약물들인 항응고제(dabigatran), 항부정맥제(digoxin, flecanide), HMG-CoA 환원효소 억제제(atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin), 항우울제(amitriptyline), 진해제(dextromethorphan) 등과 병합 투여할 경우 해당 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으므로 주의가 필요하다.



#### 4. 부작용 및 안전성

Asunaprevir를 daclatasvir와 병합 투여할 때 발생한 흔한 이상반응은 두통, 피로, 설사, 구역, ALT 상승 등이다. 특히, AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배 이상 초과하여 상승한 빈도는 3-4%, 빌리루빈이 정상 상한치의 2.6배 이상 상승한 경우는 1%였다. 따라서, asunaprevir를 포함한 병합요법으로 치료할 때는 잠재적 간독성의 가능성을 고려하여 간기능 검사 모니터링이 필요하다.

### Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir

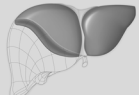
Ombitasvir는 NS5A 억제제이고, paritaprevir는 NS3/4A PI이며, ritonavir는 CYP3A4 억제제로 약동학적 증강제이다. Dasabuvir는 NS5B 중합효소 억제제이다.

#### 1. 치료 용량 및 투약

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir는 ombitasvir 12.5 mg/paritaprevir 75 mg/ritonavir 50 mg (1정)을 포함하는 고정 용량 단일정제로 2정을 하루에 한 번 식사와 함께 경구 투여하고, dasabuvir는 250 mg (1정)을 하루 두 번 식사와 함께 경구 투여한다.

#### 2. 약동학

Ombitasvir는 산화에 의한 amide 가수분해로 대사되고, paritaprevir는 CYP3A4, dasabuvir는 CYP2C8에 의해 대사된다. Ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir는 주로 대변으로 배출된다. 중등증 간기능 장애(CTP 분류 B) 환자에서 paritaprevir의 AUC는 1.6배 증가하고, 중증 간기능 장애(CTP 분류 C) 환자에서 paritaprevir와 dasabuvir의 AUC가 각각 9배, 3배 증가하였다. 따라서, 경도의 간기능 장애(CTP 분류 A) 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등증 또는 중증 간기능 장애(CTP 분류 B와 C) 환자에서는 투여 금기이다. 투석을 받고 있는 경우를 포함하여 콩팥기능 장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않으며, 투석에 의해 제거되는지 여부는 현재 밝혀져 있지 않다.



### 3. 약물상호작용

중등도 내지 강한 CYP3A4 유도제나 CYP2C8 유도제는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir의 혈중 농도를 감소시켜 치료 효과가 감소하므로 항경련제(carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin), 항결핵제(rifampin), 천연물 보조제(St John's wort), HIV 항바이러스제(efavirenz), 엔도텔린 수용체 길항제(bosentan) 등은 투여 금기이다. 강한 CYP2C8 억제제는 dasabuvir의 혈중 농도를 증가시키고 QT 연장이 발생할 위험이 있으므로 항진균제(itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole), 항생제(clarithromycin, telithromycin), 지질저하제(gemfibrozil) 등은 투여 금기이다. Ritonavir는 강한 CYP3A4 억제제이고, paritaprevir는 OATP1B1, OATP1B3, BCRP, P-gp를 억제하고, dasabuvir와 ritonavir는 P-gp와 BCRP를 억제하기 때문에 이러한 효소들에 의해 제거되는 약물들과 병합 투여할 경우 해당 약물들의 혈중 농도를 증가시켜 심각한 부작용을 초래할 수 있으므로 금기이다. 대표적인 약물들로는 안지오텐신 억제제(aliskiren), 알파-아드레노수용체 길항제(alfuzosin), 항협심증제(ranolazine), 항부정맥제(amiodarone, dronedarone), 항혈소판제(ticagrelor), HMG-CoA 환원효소 억제제(atorvastatin, lovastatin, simvastatin), 항정신병제(luracidone, pimozide, quetiapine), 위장관운동 촉진제(cisapride), 진정제(triazolam, midazolam), ergot 유도제(ergotamine) 등이 있다. 이들 약물들 이외에도 약물상호작용에 따른 용량 조절, 투여 시간 변경, 부작용에 대한 모니터링이 필요한 경우가 있으므로 주의가 필요하다. 한편, 경구피임제(ethinylestradiol)를 사용하는 여성의 경우 혈청 ALT 상승이 보다 빈번하게 발생할 수 있으므로 병합 투여 금기이다.

### 4. 부작용 및 안전성

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 투여할 때 발생한 흔한 이상반응은 구역, 가려움, 불면 등이고, 리바비린을 추가한 경우 발생한 흔한 이상반응은 피로, 구역, 가려움, 피부반응, 불면, 무력감 등이다. 진행된 간경변증 환자에서 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir로 치료 중 비대상 간부전이 발생하여 간이식이나 사망이 초래될 수 있으므로 이에 대한 임상 조건을 주의 깊게 모니터링해야 한다. 또한, 치료 4주째 혈청 ALT가 정상 상한치의 5배 이상 상승한 경우가 약 1%로 보고되어 간기능 검사 모니터링이 필요하다.

## Elbasvir/grazoprevir

Elbasvir는 NS5A 억제제이고 grazoprevir는 NS3/4API이다.

### 1. 치료 용량 및 투약

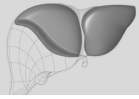
Elbasvir/grazoprevir는 elbasvir 50 mg/grazoprevir 100 mg (1정)을 포함하는 고정 용량 단일정제로 식사와 관계없이 1정을 하루에 한 번 경구 투여한다.

### 2. 약동학

Elbasvir와 grazoprevir는 CYP3A4에 의해 대사되며 주로 담즙을 통해 제거된다. 간기능 장애 환자에서 elbasvir의 AUC는 유의한 차이가 없었으나, 중등증 또는 중증 간기능 장애(CTP 분류 B, C) 환자에서 grazoprevir의 AUC는 각각 5배, 12배로 높았다. 따라서, 중등증 또는 중증 간기능 장애(CTP 분류 B와 C) 환자에서 elbasvir/grazoprevir는 투여 금기이다. 경증, 중등증, 투석 환자를 포함한 중증 콩팥기능 장애 환자에서 약제의 용량 조절은 필요하지 않다.

### 3. 약물상호작용

중등도 내지 강한 CYP3A 유도제인 항경련제(carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin), 항결핵제(rifampin), 천연물 보조제(St John's wort), HIV 항바이러스제(efavirenz, etravirine), 항생제(nafcillin), 엔도텔린 수용체 길항제(bosentan), 각성제(modafinil) 등은 elbasvir와 grazoprevir의 혈중 농도를 감소시킬 수 있으므로 투여 금기이다. CYP3A나 OATP1B1/3를 억제제인, HIV 항바이러스제(cobicistat 포함요법, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir), 면역억제제(cyclosporine) 등은 elbasvir와 grazoprevir의 혈중 농도를 상승시킬 수 있으므로 투여 금기이다. 한편, grazoprevir는 약한 CYP3A 억제제이고 elbasvir는 약한 P-gp의 억제제로 elbasvir/grazoprevir가 다른 약제의 농도에 영향을 미칠 가능성은 상대적으로 낮은 편이다. 그러나, CYP3A나 P-gp를 기질로 사용하는 약제들(tacrolimus, statins, dabigatran, ticagrelor 등)과 병합 투여할 때는 약물상호작용에 대한 주의가 필요하다.



#### 4. 부작용 및 안전성

Elbasvir/grazoprevir를 투여할 때 발생한 흔한 이상반응은 피로감, 두통, 오심 등이다. 치료 8주째 혈청 ALT가 정상 상한치의 5배 이상 상승한 경우가 약 1%였으며, 간기능 검사 모니터링이 필요하다.

### Glecaprevir/pibrentasvir

Glecaprevir는 NS3/4A PI이고, pibrentasvir는 NS5A 억제제이다.

#### 1. 치료 용량 및 투약

Glecaprevir/pibrentasvir는 glecaprevir100 mg/pibrentasvir 40 mg (1정)을 포함하는 고정 용량 단일정제로 3정을 식사와 함께 하루에 한 번 경구 투여한다.

#### 2. 약동학

Glecaprevir/pibrentasvir는 CYP3A에 의해 대사되어 주로 담즙을 통해 제거되고 1% 미만에서 소변으로 배출된다. 정상 간기능을 가진 사람과 비교하여 중등증 간기능 장애(Child 분류 B) 환자들에서 glecaprevir의 AUC는 2배 높았고, 중증 간기능 장애(Child 분류 C) 환자들에서 glecaprevir와 pibrentasvir의 AUC는 각각 11배, 2배 높았다. 따라서, 중증 간기능 장애(Child 분류 C)를 가진 비대상 간경변증 환자들은 투여 금기이고 중등증 간기능 장애(Child 분류 B)를 가진 환자들에서도 투여를 권고하지 않는다. 경증, 중등증, 투석 환자를 포함한 중증 콩팥기능 장애 환자에서 약제의 용량 조절은 필요하지 않다.

#### 3. 약물상호작용

강한 또는 중등도 P-gp, CYP 유도제들은 glecaprevir/pibrentasvir의 AUC를 유의하게 감소시켜 치료 효과가 소실되므로, 항경련제(carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin), 항결핵제(rifampin, rifapentin, rifabutin), 천연물 보조제(St John's wort), HIV 항바이러스제(efavirenz), 엔도텔린 수용체 길항제(bosentan)

등은 투여 금기이다. Glecaprevir와 pibrentasvir는 P-gp와 BCRP의 기질이고, glecaprevir는 OATP 1B1/3의 기질이다. 따라서, P-gp, BCRP, OATP 1B1/3 억제제들은 glecaprevir와 pibrentasvir의 AUC를 증가시키므로, HIV 항바이러스제(atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir)는 투여 금기이고, 면역 억제제인 cyclosporine의 용량이 1일 100 mg을 초과하는 경우 glecaprevir와 pibrentasvir의 병합 투여를 권고하지 않는다.

Glecaprevir와 pibrentasvir는 P-gp, BCRP, OATP 1B1/3의 억제제이며, 이들 수송체들을 기질로 하는 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 안지오텐신 억제제(aliskiren), 항응고제(dabigatran), HMG-CoA 환원효소 억제제(atorvastatin, lovastatin, simvastatin) 등은 투여 금기이며, 기타 HMG-CoA 환원효소 억제제(fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin), 항부정맥제(digoxin), 면역 억제제(everolimus, sirolimus, tacrolimus) 등을 병합 투여할 때는 각 약제의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으므로 용량 조절이나 부작용에 대한 모니터링이 필요하다. 한편, 경구피임제(ethinylestradiol)를 사용하는 여성의 경우 혈청 ALT 상승이 보다 빈번하게 발생할 수 있으므로 병합 투여 금기이다.

#### 4. 부작용 및 안전성

Glecaprevir/pibrentasvir 투여할 때 발생한 흔한 부작용은 두통, 피로감 등이다.

## Sofosbuvir/velpatasvir

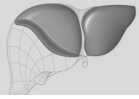
Velpatasvir는 NS5A 억제제이고 sofosbuvir는 NS5B 중합효소 억제제이다.

### 1. 치료 용량 및 투약

Sofosbuvir/velpatasvir는 sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg (1정)을 포함하는 고정 용량 단일정제로 식사와 관계없이 1정을 하루에 한 번 경구 투여한다.

### 2. 약동학

Velpatasvir는 CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4에 의해 대사되며 주로 담즙을 통해서 제



거된다. 중등증 또는 중증의 간기능 장애를 가진 환자들에서 velpatasvir의 AUC는 정상 간기능을 가진 사람과 비슷하며, 비대상 간경변증을 포함한 간경변증 동반 여부에 따른 약제의 용량 조절은 필요하지 않다. 경증 또는 중등증 콩팥기능 장애(사구체 여과율 30-80 mL/min) 환자에서 약제의 용량 조절은 필요하지 않으나, 중증 콩팥기능 장애(사구체 여과율 < 30 mL/min) 또는 혈액투석을 필요로 하는 말기 콩팥병 환자들에서 sofosbuvir의 대사물질인 GS-331007의 AUC가 현저히 증가하므로 투여 금기이다.

### 3. 약물상호작용

강한 또는 중등도의 P-gp, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4 유도제들은 sofosbuvir와 velpatasvir의 혈중농도를 감소시켜 효과가 소실되므로 항경련제(carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin), 항결핵제(rifampin, rifapentin, rifabutin), 천연물 보조제(St John's wort), HIV 항바이러스제(efavirenz), 각성제(modafinil), 엔도텔린 수용체 길항제(bosentan) 등은 투여 금기이다. 위내 pH를 증가시키는 약제들은 sofosbuvir/velpatasvir의 용해도를 감소시키므로 제산제, H<sub>2</sub> 수용체 길항제, 프로톤 펌프 억제제를 병합 투여할 때는 주의가 필요하다.

Velpatasvir는 P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OATP2B1의 억제제이다. Sofosbuvir/velpatasvir를 이러한 수송체들의 기질 약물들과 함께 투여할 경우 해당 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. Sofosbuvir/velpatasvir는 항암제인 topotecan의 혈중 농도를 증가시키므로 병합 투여를 권고하지 않으며, HIV 항바이러스제 중 tenofovir를 포함하는 요법과 HMG-CoA 환원효소 억제제(atorvastatin, rosuvastatin)와 병합 투여할 경우 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있어서 용량 조절이나 부작용에 대한 모니터링이 필요하다. Sofosbuvir/velpatasvir와 amiodarone을 병합 투여할 경우 심각한 서맥이 발생할 수 있으므로 금기이고, digoxin을 투여할 경우 digoxin의 농도를 증가시킬 수 있으므로 모니터링이 필요하다.

### 4. 부작용 및 안전성

Sofosbuvir/velpatasvir를 투여할 때 발생한 흔한 부작용은 두통, 피로감 등이고, 리바비린을 추가한 경우에는 피로감, 빈혈, 오심, 두통, 불면증, 설사 등이 있다.

## Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Voxilaprevir는 NS3/4A PI이고, velpatasvir는 NS5A 억제제이고, sofosbuvir는 NS5B 중합효소 억제제이다.

### 1. 치료 용량 및 투약

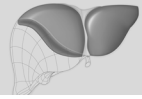
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir는 sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voxilaprevir 100 mg (1정)을 포함하는 고정 용량 단일정제로 1정을 식사와 함께 하루에 한 번 경구 투여한다.

### 2. 약동학

Voxilaprevir는 CYP3A4에 의해 대사되며 주로 담즙을 통해 제거된다. 정상 간기능을 가진 사람과 비교하여 경증 간기능 장애(Child 분류 A)를 가진 환자들에서 voxilaprevir의 AUC는 1.7배였으나, 중등증 또는 중증 간기능 장애(Child 분류 B 또는 C)를 가진 환자들에서 voxilaprevir의 AUC는 3배, 5배로 높았다. 따라서, 중등증 또는 중증 간기능 장애(Child 분류 B 또는 C)를 가진 비대상 간경변증 환자들은 투여 금기이다. 경증 또는 중등증 콩팥기능 장애(사구체 여과율 30-80 mL/min) 환자에서 약제의 용량 조절은 필요하지 않으나, 중증의 콩팥기능 장애(사구체 여과율 <30 mL/min) 또는 혈액투석을 필요로 하는 말기 콩팥병 환자들에서는 sofosbuvir의 대사물질인 GS-331007의 AUC가 현저히 증가하므로 투여 금기이다.

### 3. 약물상호작용

Sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir는 P-gp, BCRP의 기질이고, voxilaprevir는 OATP1B1/1B3의 기질이다. 강한 또는 중등도 P-gp, CYP 유도제들은 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir의 AUC를 유의하게 감소시켜 치료 효과가 소실되므로, 항경련제(carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin), 항결핵제(rifampin, rifapentin, rifabutin), 천연물 보조제(St John's wort), HIV 항바이러스제(efavirenz), 엔도텔린 수용체 길항제(bosentan) 등은 투여 금기이다. 한편, OATP 억제제는 voxilaprevir의 혈중 농도를 현저히 증가시킬 수 있으므로 HIV 항바이러스제(atazanavir,



lopinavir), 면역 억제제(cyclosporine) 등은 투여 금기이다. 위내 pH를 증가시키는 약제들은 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir의 용해도를 감소시키므로 제산제, H2 수용체 길항제, 프로톤펌프 억제제를 병합 투여할 경우 주의가 필요하다.

Velpatasvir와 voxilaprevir는 P-gp, BCRP, OATP 1B1/1B3의 억제제이고, velpatasvir는 OATP 2B1의 억제제이다. 따라서, 이들 약물 수송체의 기질에 해당하는 약물과 병합 투여할 경우 각 약물의 혈중 농도를 변화시킬 수 있다. HMG-CoA 환원효소 억제제(atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, rosuvastatin, simvastatin), 항암제(methotrexate, mitoxantrone, imatinib, irinotecan, lapatinib, topotecan), 항응고제(dabigatran) 등은 투여 금기이다. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir와 amiodarone을 같이 투여할 경우 심각한 서맥이 발생할 수 있으므로 금기이고, digoxin을 투여할 경우 digoxin의 농도를 증가시킬 수 있으므로 주의 깊은 모니터링이 필요하다. HIV 항바이러스제 중 tenofovir를 포함하는 요법이나 지질저하제(ezetimibe, pravastatin)와 병합 투여할 경우 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있어서 용량 조절이나 부작용에 대한 모니터링이 필요하다. 한편, 경구피임제(ethinylestradiol)를 사용하는 여성의 경우 혈청 ALT 상승이 보다 빈번하게 발생할 수 있으므로 병합 투여 금기이다.

#### 4. 부작용 및 안전성

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir를 투여할 때 발생한 흔한 부작용은 두통, 피로감, 설사, 오심 등이다.

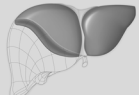


**Table 2.** DAAs and ribavirin for HCV treatment

Product	Brand Name	Presentation	Posology
Sofosbuvir*	SOVALDI®	Sofosbuvir 400 mg (1 tablet)	One tablet once daily with or without food
Ledipasvir/sofosbuvir*	HARVONI®	Ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg (1 tablet)	One tablet once daily with or without food
Daclatasvir*	DAKLINZA®	Daclatasvir 60 or 30 mg (1 tablet)	One tablet once daily with or without food
Asunaprevir*	SUNVEPRA®	Asunaprevir 100 mg (1 capsule)	One capsule twice daily with or without food
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir*	VIEKIRAX®	Ombitasvir 12.5 mg/paritaprevir 75 mg/ritonavir 50 mg (1 tablet)	Two tablets once daily with food
Dasabuvir*	EXVIERA®	Dasabuvir 250 mg (1 tablet)	One tablet twice daily with food
Elbasvir/grazoprevir*	ZEPATIER®	Elbasvir 50 mg/grazoprevir 100 mg (1 tablet)	One tablet once daily with or without food
Glecaprevir/pibrentasvir	MAVYRET®	Glecaprevir 100 mg/pibrentasvir 40 mg (1 tablet)	Three tablets once daily with food
Sofosbuvir/velpatasvir	EPCLUSA®	Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg (1 tablet)	One tablet once daily with or without food
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	VOSEVI®	Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voxilaprevir 100 mg (1 tablet)	One tablet once daily with food
Ribavirin*	VIRAMID®, RIBAVIRIN®	Ribavirin 200 mg (1 capsule)	If body weight <75 kg; 1,000 mg/day, If body weight ≥75 kg; 1,200 mg/day

DAA, direct acting antiviral; HCV, hepatitis C virus.

\*Approved by the Korean Ministry of Food and Drug Safety.

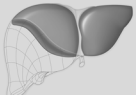


**Table 3.** Drug interactions between HCV DAAs and selected cardiovascular or metabolic drugs

Co-medications	SOF	LDV/ SOF	DCV	ASV	OPr-D	EBR/ GZR	G/P	SOF/ VEL	SOF/ VEL/ VOX
Angiotensin inhibitors									
Aliskiren	O	△	△	NA	X	O	X	O	△
Enalapril	O	O	O	O	△	O	△	O	△
Candesartan	O	O	O	NA	O	△	△	O	△
Losartan	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Telmisartan	O	O	O	NA	△	O	△	O	△
Anti-arrhythmics									
Amiodarone	X	X	X	O	X	△	△	X	X
Digoxin	O	△	△	△	△	O	△	△	△
Dronedarone	X	X	X	NA	X	△	△	X	X
Flecainide	O	O	O	X	△	O	O	O	O
Anti-platelets or anti-coagulants									
Aspirin	O	O	O	NA	O	O	O	O	O
Clopidogrel	O	O	O	NA	△	O	O	O	O
Dabigatran	O	△	△	△	△	△	X	△	X
Ticagrelor	O	△	O	NA	X	△	△	△	△
Warfarin	O	O	O	O	△	O	△	O	△
Beta blockers									
Atenolol	O	O	O	NA	O	O	O	O	O
Carvedilol	O	△	△	NA	△	O	△	△	△
Propranolol	O	O	O	NA	△	O	O	O	O
Calcium channel blockers									
Amlodipine	O	△	△	NA	△	△	O	△	O
Diltiazem	O	△	△	X	△	O	△	△	△
Nifedipine	O	O	△	NA	△	O	O	O	O
Diuretics									
Furosemide	O	O	O	NA	△	O	O	O	O
Hydrochlorothiazide	O	O	O	NA	O	O	O	O	O
Glucose lowering drugs									
Metformin	O	O	O	NA	O	O	O	O	O
Gliclazide	O	O	O	NA	△	O	O	O	O
Glimepiride	O	O	O	NA	O	O	O	O	O
Sitagliptin	O	O	O	NA	O	O	O	O	O
Lipid lowering drugs									
Atorvastatin	O	△	△	△	X	△	X	△	X
Bezafibrate	O	O	O	NA	O	O	O	O	O

Co-medications	SOF	LDV/ SOF	DCV	ASV	OPr-D	EBR/ GZR	G/P	SOF/ VEL	SOF/ VEL/ VOX
Ezetimibe	O	O	O	NA	△	O	△	O	△
Fenofibrate	O	O	O	NA	O	O	△	O	O
Fluvastatin	O	△	△	△	△	△	△	△	X
Gemfibrozil	O	O	O	X	X	△	△	O	O
Lovastatin	O	△	△	NA	X	△	X	△	X
Pitavastatin	O	△	△	△	△	O	△	△	X
Pravastatin	O	△	△	△	△	O	△	O	△
Rosuvastatin	O	X	△	△	△	△	△	△	X
Simvastatin	O	△	△	△	X	△	X	△	X

HCV, hepatitis C virus; DAA, direct acting antiviral; SOF, sofosbuvir; LDV, ledipasvir; DCV, daclatasvir; ASV, asunaprevir; OPr-D, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir; EBR/GZR, elbasvir/grazoprevir; G/P, glecaprevir/pibrentasvir; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir; O, no clinical significant interaction expected; △, potential interaction which may require a dose adjustment, altered timing of administration or additional monitoring; NA, not available; X, these drugs should not be co-administrated.



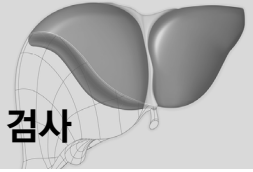
**Table 4.** Drug interactions between HCV DAAs and other selected co-medications

Co-medications	SOF	LDV/ SOF	DCV	ASV	OPr-D	EBR/ GZR	G/P	SOF/ VEL	SOF/ VEL/ VOX
<b>Anti-convulsants</b>									
Carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Anti-depressants</b>									
Amitriptyline	O	O	O	△	O	O	O	O	O
Citalopram, escitalopram	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Duloxetine	O	O	O	NA	O	O	O	O	O
Fluoxetine	O	O	O	NA	O	O	O	O	O
Sertraline	O	O	O	O	△	O	O	O	O
Trazodone	O	O	O	NA	△	O	O	O	O
Venlafaxine	O	O	O	NA	△	O	O	O	O
<b>Anti-fungals</b>									
Fluconazole	O	O	O	X	O	O	O	O	O
Itraconazole	O	O	△	X	X	O	O	O	O
Ketoconazole	O	O	△	X	X	△	△	O	O
Posaconazole	O	O	△	X	X	O	△	O	O
Voriconazole	O	O	△	X	X	O	O	O	O
<b>Anti-psychotics</b>									
Amisulpride	O	O	O	NA	O	O	O	O	O
Aripiprazole	O	O	O	△	△	△	△	O	O
Chlorpromazine	O	O	O	NA	△	O	O	O	O
Clozapine	O	O	O	△	△	O	△	O	O
Haloperidol	O	O	O	NA	△	O	O	O	O
Olanzapine	O	O	O	NA	△	O	O	O	O
Paliperidone	O	△	△	NA	O	O	△	O	△
Quetiapine	O	O	O	NA	X	△	△	O	O
Risperidone	O	O	O	NA	△	O	O	O	O
<b>Anti-tuberculosis drugs</b>									
Rifampin	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Gastric acid lowering drugs</b>									
Famotidine	O	△	O	O	O	O	△	△	△
Omeprazole	O	△	O	O	△	O	△	△	△
<b>Herbal products</b>									
St John's wort	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Immunosuppressive drugs</b>									
Azathioprine	O	O	O	NA	O	O	O	O	O
Cyclosporine	O	O	O	X	△	X	△	O	X
Etanercept	△	△	△	NA	△	△	△	△	△
Everolimus	O	△	△	NA	△	△	△	△	△
Mycophenolate	O	O	O	NA	△	O	O	O	O

Co-medications	SOF	LDV/ SOF	DCV	ASV	OPr-D	EBR/ GZR	G/P	SOF/ VEL	SOF/ VEL/ VOX
Sirolimus	O	O	O	X	△	△	△	O	△
Tacrolimus	O	O	O	NA	△	△	△	O	△
Macrolides									
Azithromycin	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Clarithromycin	O	O	△	X	X	O	△	O	△
Erythromycin	O	O	△	X	△	O	△	O	△
Telithromycin	O	O	△	NA	X	△	△	O	△
Opioids									
Buprenorphine	O	△	O	O	△	O	O	O	△
Methadone	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Sedatives									
Midazolam (oral)	O	△	O	△	X	△	O	O	O
Midazolam (parenteral)	O	△	O	NA	△	△	O	O	O
Triazolam	O	O	O	NA	X	O	O	O	O
Systemic steroids									
Dexamethasone	O	O	X	X	△	△	△	O	△
Prednisone	O	O	O	NA	△	O	O	O	O
Others									
Bosentan	O	O	△	X	X	X	X	X	X
Colchicine	O	△	△	NA	△	△	△	△	△
Ergotamine	O	△	O	NA	X	△	△	O	O
Ethinylestradiol	O	O	O	△	X	O	X	O	X
Sildenafil (erectile dysfunction)	O	O	O	O	△	O	O	O	O

HCV, hepatitis C virus; DAA, direct acting antiviral; SOF, sofosbuvir; LDV, ledipasvir; DCV, daclatasvir; ASV, asunaprevir; OPr-D, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir; EBR/GZR, elbasvir/grazoprevir; G/P, glecaprevir/pibrentasvir; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir; X, these drugs should not be co-administered; O, no clinical significant interaction expected; △, potential interaction which may require a dose adjustment, altered timing of administration or additional monitoring; NA, not available.

## HCV의 내성 관련 치환 (resistance-associated substitution, RAS) 검사



다양한 종류의 DAA가 치료에 이용되면서 C형간염의 치료성적은 비약적으로 향상되었으나 이와 더불어 DAA에 내성을 보이는 아미노산 변이도 발견되어<sup>12</sup>(Table 5) 일부 약제를 사용하는 경우 치료 전 RAS 검사가 필요하다.

Hepatitis C virus (HCV) RAS는 DAA 투약력 없이도 HCV 자연사 과정에서 발생할 수 있다. 자연발생 RAS의 빈도는 HCV 유전자형 별로 차이를 보여, NS3 RAS의 경우 유전자형 1a형과 1b형에서 각각 75.0%와 2.0%에서, 그리고 NS5A RAS의 경우 각각 3.5%와 14.1%에서 보고되었다.<sup>13</sup> 이에 반해 NS5B RAS의 자연발생 빈도는 매우 낮아서 sofosbuvir를 투여한 2상 및 3상 임상 시험에 참여한 8,598명의 환자에서 1% 민감도의 deep sequencing 방법으로 분석하였을 때 S282T는 검출되지 않았다.<sup>14</sup> RAS 발생 후 지속 기간은 발생 부위에 따라 달라서, 치료 중 발생한 RAS는 NS3와 NS5B RAS의 경우에는 약제가 중단된 후 수주 내지 수개월 내에 소실되나 NS5A RAS의 경우에는 수년간 검출될 수도 있다.<sup>12</sup>

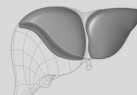
RAS 검출 방법으로는 population sequencing, clonal sequencing 및 deep sequencing 등이 있는데 각 방법의 검출 민감도는 각각 10-25%, 5%, 0.5-1%이다. RAS 검출 민감도의 적절성에 대해서는, 치료 전 낮은 비율(15% 미만)로 존재하는 RAS는 바이러스 반응에 유의한 영향을 미치지 않으며 15% 민감도가 치료 실패를 가장 잘 예측하는 것으로 알려져 현재로서는 15% 민감도를 기준으로 한다.<sup>12</sup>

치료 전 RAS 검사를 시행하여야 하는 경우는 RAS 유무가 치료 반응에 결정적인 영향을 미치는 때로, 이에 따라 치료 약제의 종류와 투약 기간 혹은 리바비린 추가 여부를 결정한다. 치료 전 RAS 검사는 과거 DAA 치료 실패의 원인이 약제 순응도 때문이 아니었을 때 다시 DAA로 치료를 계획하는 경우에도 필요하다. 모든 약제에서 치료 전 RAS 검사가 필요하지는 않으며, 아직까지는 RAS 검사의 표준화가 이루어지지 않았으므로, 신뢰성 있는 RAS 검사가 가능하고 RAS 여부에 따라 치료 방향이 달라지는 경우에 한하여 RAS 검사 시행을 고려한다. 예를 들어, 유전자형 1b형에서 daclatasvir와 asunaprevir 병합요법을 고려할 때 NS5A 부위 L31 또는 Y93 위치에 변

이가 있으면 sustained virological response (SVR)률이 유의하게 감소하므로 이 경우에는 반드시 치료 전 해당 위치의 RAS 검사를 시행하여야 하며 RAS 양성인 경우에는 다른 약제를 선택하도록 한다. 또한 유전자형 1a형에서 elbasvir/grazoprevir 치료를 고려할 때 elbasvir에 대한 RAS (M28, Q30, L31, Y93 변이)가 있는 경우 SVR률이 유의하게 감소하므로 치료 전 이 위치의 RAS 검사를 하고 양성이면 리바비린을 추가하여 치료 기간을 16주로 연장할 것을 권고한다.<sup>15</sup> 때로 RAS 검사 결과가 ‘미판정’으로 보고되기도 하는데 이의 원인으로는 해당 유전자형에 대한 PCR primer가 적절히 사용되었다면, 혈중 바이러스 농도가 매우 낮거나, 혹은 primer가 결합되는 유전자의 위치에 변이가 발생하여 PCR이 제대로 이루어지지 않은 경우이다. 따라서 결합 위치를 달리하는 primer를 재설계하여 PCR을 시행하여야 하나 현실적으로 어려움이 있다. 따라서 RAS 검사 결과가 ‘미판정’으로 보고되는 경우에는 RAS가 존재하는 경우에 준하여 치료 방침을 결정하는 것이 바람직하다.

**「권고사항」**

1. 유전자형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 daclatasvir와 asunaprevir 병합치료 전 반드시 NS5A의 RAS 검사를 시행하고, RAS가 검출되는 경우 다른 약제로 치료한다(A1).
2. 유전자형 1a형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 elbasvir/grazoprevir 치료 전 NS5A의 RAS 검사를 시행하고 그 결과에 따라 치료 기간과 리바비린 병합 여부를 결정한다(A1).

**Table 5.** Lists of reported RASs in genotype 1 HCV

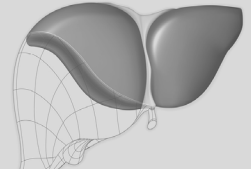
DAA	HCV subtypes	RAS*
NS3/4A protease inhibitors	1a	V36A/C/G/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56H, Q80H/K/L/R, S122R, R155G/M/K/M/S/T/W, <b>A156S/T/V</b> , V158I, <b>D168A/C/E/G/H/K/N/T/V/Y</b> , W170F/T/V
	1b	V36A/C/G/L/M, Q41R, F43I/S/V, T54A/C/G/S, V55A, Y56H/L, Q80H/K/L/R, S122R, R155C/G/M/K/Q/M/S/T/W, <b>A156G/F/S/T/V</b> , V158I, <b>D168A/C/E/F/G/H/K/N/T/V/Y</b> , W170A/L/T, M175L
NS5A inhibitors	1a	K24G/N/R, K26E, <b>M28A/G/T/S/V</b> , <b>Q30C/D/E/G/H/I/L/K/R/S/T/Y</b> , <b>L31I/F/M/V</b> , <b>P32L/S</b> , S38F, <b>H58D/L/R</b> , A92K/T, <b>Y93C/F/H/L/N/R/S/T/W</b>
	1b	<b>L28M/T</b> , P29S, R30G/H/P/Q, <b>L31I/F/M/V</b> , <b>P32L/S</b> , <b>P58D/S</b> , E62D, A92K, <b>Y93C/H/N/S</b>
Nucleotide analogue inhibitors of NS5B RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) (sofosbuvir)	1a	L159F, S282T/R, L320F
	1b	L159F, S282T
Non-nucleoside inhibitors of NS5B RdRp (dasabuvir)	1a	<b>L314H</b> , <b>C316Y</b> , M414T/V, E446K/Q, <b>Y448C/H</b> , C451R, <b>A553T</b> , <b>G554S</b> , Y555H, <b>S556G/R</b> , G557R, G558R, <b>D559G/N</b> , Y561H/N
	1b	<b>C316H/N/Y/W</b> , <b>S368T</b> , N411S, M414I/T/V, C445F/Y, <b>Y448C/H</b> , <b>A553V</b> , <b>G554S</b> , S556G, G558R, <b>D559G/N</b>

RAS, resistance-associated substitution; HCV, hepatitis C virus; DAA, direct acting antiviral.

\*RASs that confer high-level resistance in the replicon model (in bold).



# 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료



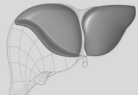
유전자형 1형에 권고되는 치료요법은 유전자 아형에 따라 차이 나는 경우가 있는데 이는 대부분 유전자형 1a형에서 1b형에 비해 치료 실패율이 더 높기 때문이며, 이에 따라 유전자형 1형이지만 아형이 구분되지 않는 경우에는 1a형에 준해서 치료한다. 본 가이드라인에서 “치료 경험이 있는” 이라 함은 이전에 DAA를 포함하지 않고 인터페론 혹은 페그인터페론 알파로 단독 또는 리바비린과 병합하여 치료받은 경험을 지칭한다. 이들은 과거 치료를 시작하였으나 다양한 요인(치료 무반응 또는 부분 반응, 재발, 바이러스 돌파현상 및 약제 부작용이나 낮은 순응도 등)에 의해 SVR에 도달하지 못한 환자들이 모두 포함된다.

## 치료 경험이 없는 유전자형 1b형 치료

### 1. Ledipasvir/sofosbuvir

치료 경험이 없는 유전자형 1형 환자(n=865, 유전자형 1b형 33%, 간경변증 16%)를 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료하였을 때 SVR률은 99%(211/214)였다.<sup>16</sup> 이 때 리바비린을 병합하거나 치료 기간을 24주로 연장해도 추가적인 이득은 없었다. 또한 간경변증이 동반된 치료 경험이 없는 유전자형 1형 환자 161명에 대한 연구를 종합하여 분석한 결과에서도 리바비린 병합이나 치료 기간의 연장은 SVR률에 영향이 없었다.<sup>17</sup>

간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1형 환자에서 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만인 경우 ledipasvir/sofosbuvir로 8주 치료하였을 때 SVR률은 94%(202/215)였고 ledipasvir/sofosbuvir에 리바비린을 추가하여 8주 치료하였을 때는 93%(201/216)를 보여, ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료의 SVR률인 95%(205/216)와 통계학적인 차이를 보이지 않았다.<sup>18</sup> 이 연구에서 간염유화 정도는 간조직 검사로



확인하여 간경변 환자는 포함되지 않도록 하였다. 또 다른 코호트 연구에서도 간경변증이 없고 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만이었던 환자의 경우 ledipasvir/sofosbuvir 8주 치료의 SVR률은 12주 치료에 비해 열등하지 않아서 이러한 특정 환자들에서 치료 기간 단축에 대한 가능성을 보여주었다.<sup>19</sup> 최근 유전자형 1b형 환자를 대상으로 한 관찰 연구에서도 간조음과, 복부 단층촬영 및 간섬유화 스캔 중 두 개의 검사에서 간경변증이 없음이 증명된 환자에서 ledipasvir/sofosbuvir 8주 치료의 SVR률은 97%(62/64)로 12주 치료의 97%(61/63)와 대등하였다.<sup>20</sup> 한편 real life 코호트 관찰 연구에서는 간경변증이 없고 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만이었던 치료 경험이 없는 환자에서 ledipasvir/sofosbuvir 8주 치료 SVR률이 93%(1,020/1,094)로 12주 치료의 97%(875/906)에 비해 낮았다는 보고가 있다.<sup>21</sup> 그러나 이 연구에서는 간경변증 유무를 혈액학적 검사를 종합한 평가 방법인 FIB-4 및 APRI 점수로 판단하여 실제 진행된 간섬유화나 간경변증 환자가 포함되었을 가능성을 배제할 수 없었다. 최근 ledipasvir/sofosbuvir 8주 치료 결과를 보고한 3개의 real life 코호트 자료를 통합하여 분석한 연구에서는 총 634명의 대상 환자(유전자형 1b형 32%(202/634)) 중 유전자형 1b형의 SVR률은 99%(200/202)였다.<sup>22</sup> 이 연구에서는 간조직 검사 또는 간섬유화 스캔을 시행하여 간경변이 없음을 확인하였다. 또한, 이 연구에서는 총 5,637명의 환자를 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir를 8주 혹은 12주 치료한 6개 연구를 메타분석하였는데, 유전자형 1형에서 8주 혹은 12주 치료 후 재발률은 차이가 없었다(상대위험도 0.99, 95% 신뢰구간 0.98-1.00).

Ledipasvir/sofosbuvir로 치료받은 환자를 대상으로 하는 2상 및 3상 임상시험에 참여한 1,886명의 유전자형 1b형 환자를 분석한 결과, 치료 경험이 없는 유전자형 1b형 환자에서 치료 전 NS5A RAS 존재 유무와 상관없이 SVR률은 99%를 보였고, 이는 간경변증 동반 유무와도 관계 없었다.<sup>23</sup> 그러나 최근에 한 코호트 관찰 연구에서는 유전자형 1b형에서도 간경변증이 있는 경우에는 치료 전 NS5A RAS 존재 여부가 SVR 달성에 영향을 미친다고 보고하였는데, RAS가 음성인 경우 SVR률은 100%(405/405), RAS가 양성이지만 간경변증이 없는 경우의 SVR률 99%(154/155)와 비교하여 RAS가 양성이면서 간경변증이 있는 경우의 SVR률은 88%(49/56)로 낮았다.<sup>24</sup> 이는 치료 경험 유무와는 관계가 없어서 치료 경험이 없는 유전자형 1b형 환자라 하더라도 간경

변증이 있는 경우에는 NS5A RAS 검사가 필요할 수도 있음을 시사하였으나 추가적인 연구가 필요하다.

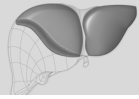
## 2. Elbasvir/grazoprevir

치료 경험이 없는 유전자형 1b형 환자 131명을 elbasvir/grazoprevir로 12주 치료 하였을 때 SVR률은 99%(129/131)였고 간경변증 동반 유무는 SVR 달성에 영향이 없었다.<sup>25</sup> 유전자형 1형과 4형 환자를 대상으로 elbasvir/grazoprevir 12주 치료와 sofosbuvir, 페그인테페론, 리바비린 12주 병합치료를 비교한 3상 연구에서 elbasvir/grazoprevir 12주 치료는 129명 중 128명(99%)에서 SVR을 달성하였다(유전자형 1a형[18/18], 유전자형 1b형[104/105], 치료 경험자 22% 포함).<sup>26</sup> 또한 일본에서 시행한 연구에서 elbasvir/grazoprevir 12주 치료 후 227명의 간경변증이 없는 유전자형 1형 환자(유전자형 1b형 98%(223/227)) 중 219명(97%)에서 SVR을 달성하였다.<sup>27</sup> 동일한 연구에서 간경변증이 동반된 35명(유전자형 1b형 97%(34/35))에서의 SVR률도 97%(34/35)였다.

앞에서 소개한 연구에서 유전자형 1b형 환자 중 RAS 음성 환자에서의 SVR률은 100%(112/112)였고, NS5A RAS가 검출된 환자에서의 SVR률은 94%(17/18)였다.<sup>25</sup> 또 다른 연구에서는 유전자형 1b형 환자 103명 중 11%(11/103)에서 RAS가 검출되었으나 모두 100%의 SVR률을 보였다.<sup>26</sup> Elbasvir/grazoprevir가 포함된 6개의 연구를 종합하여 NS5A RAS가 SVR에 미치는 영향을 분석하였을 때, 유전자형 1b형에서 NS5A RAS가 있는 경우 SVR률은 94%(48/51)였고 RAS가 없는 경우에는 99%(247/248)였다 ( $P=0.017$ ).<sup>28</sup>

## 3. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 병합요법

치료 경험이 없고 간경변증이 동반되지 않은 유전자형 1b형 환자 209명을 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 12주 병합요법으로 치료한 결과 SVR률은 99%(207/209)였고, 리바비린을 추가한 210명에서의 SVR률도 99%(209/210)였다.<sup>29</sup> 치료 경험이 없고 간경변증이 동반되지 않은 유전자형 1b형 환자를 대상으로 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 12주 병합요법의 효과를 보고한 또 다른 연구에서도 리바비린을 추가한 경우 SVR률은 99%(83/84), 추가하지 않은 경우 SVR률



은 98%(81/83)로 리바비린의 추가가 SVR률에 의미 있는 영향을 미치지 않았다.<sup>30</sup> 간경변증이 동반된 치료 경험이 없는 유전자형 1b형에서 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 12주 병합요법에 리바비린을 추가한 경우 SVR률은 100%(22/22)였고,<sup>31</sup> 또 다른 연구에서 리바비린 없이 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 12주 병합요법을 시행한 경우에도 SVR률은 100%(60/60)였다.<sup>32</sup>

#### 4. Daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법

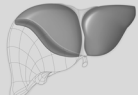
총 101명의 human immunodeficiency virus (HIV)/HCV 중복 감염 환자에서 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료하였을 때, 이 중 12명이 치료 경험이 없는 유전자형 1b형 환자였으며 100%(12/12)의 SVR률을 보였다.<sup>33,34</sup> 그러나 이 연구의 유전자형 1b형 환자는 모두 간경변증이 없는 환자로 간경변증 동반 여부에 따른 SVR률의 차이를 볼 수는 없었다. HIV가 동반되지 않은 치료 경험이 없는 유전자형 1형 환자에서 daclatasvir와 sofosbuvir 24주 치료 결과는 리바비린 추가 여부와 상관없이 100%(29/29)의 SVR률을 보였고, 12주 치료 결과는 리바비린 없이 100%(41/41), 리바비린을 추가한 경우에는 95%(39/41)의 SVR률을 보였다.<sup>35</sup> 이 연구에서 24주 치료 군에는 10%(3/29)의 간경변증 환자가 포함되어 있었고, 리바비린이 포함되지 않은 12주 치료군에서는 15%(6/41), 리바비린이 포함된 12주 치료군에서는 12%(5/41)의 간경변증 환자가 포함되어 있어서, 간경변증 동반 여부의 SVR 달성에 대한 영향력을 보기에는 포함된 환자의 수가 충분치 않았다.<sup>35</sup> 최근 총 768명의 유전자형 1형 환자(유전자형 1b형 46%, 치료 경험이 없는 환자 16%, 간경변증 73%)를 대상으로, daclatasvir와 sofosbuvir 병합 12주 혹은 24주 치료에 리바비린을 추가 혹은 추가하지 않은 네 군으로 나누어 시행한 코호트 관찰 연구에서 간경변증이 동반된 경우 daclatasvir와 sofosbuvir 병합 12주 치료의 SVR률은 87%(82/94), 리바비린을 추가한 12주 치료 92%(23/25), 24주 치료 94%(323/342) 및 리바비린을 병합한 24주 치료 98%(100/102)였다( $P=0.0152$ ).<sup>36</sup> 이 연구에서 SVR률에 영향을 미치는 요소로는 간경변증과 이전 치료 경험이 중요하였다. 한편, 유전자형 1b형 비대상성 간경변증 환자를 대상으로 한 3상 연구에서 daclatasvir, sofosbuvir 및 리바비린 병합 12주 치료 SVR률은 100%(11/11)였다.<sup>37</sup>

## 5. Daclatasvir와 asunaprevir 병합요법

치료 경험이 없는 유전자형 1b형 203명에서 daclatasvir와 asunaprevir 병합 24주 요법은 90%의 SVR를 보였다.<sup>15</sup> 이 연구에서 SVR률은 성별, 인종, IL28B 유전자 다형성, 간경변증 유무 등에 따라 차이가 없었다. 그러나 치료 전 NS5A RAS (L31 혹은 Y93 변이)가 존재하면 SVR률이 유의하게 낮았다. Daclatasvir와 asunaprevir 병합 24주 요법으로 진행된 5개의 2상 혹은 3상 연구를 통합 분석한 결과(979명, 치료 경험 없는 환자 30%, 간경변증 22%), 치료 전 NS5A RAS가 동반된 경우 SVR률(39%)과 RAS가 없는 경우 SVR률(94%)은 유의하게 차이가 있었다.<sup>38</sup> 이 연구에서 치료 성적에 영향을 미치는 NS5A RAS는 전체 환자의 13-14%에서 검출되었다. 아시아 유전자형 1b형 환자에서 daclatasvir와 asunaprevir 병합요법의 효과를 분석한 3상 연구에서 총 747명의 환자 중 78명의 한국인 환자가 포함되었는데, 치료 경험이 없는 유전자형 1b형 환자의 SVR률은 92%였고, 고령, 간경변증 동반 여부, 치료 전 HCV RNA 농도는 SVR률에 유의한 영향을 미치지 않았다.<sup>39</sup> 이 연구에서도 역시 치료 전 NS5A RAS는 SVR률에 의미 있는 영향을 미치는 것이 확인되었다(odds ratio [OR] 19.64, 95% 신뢰구간 4.72-81.75).

## 6. Glecaprevir/pibrentasvir

DAA 치료 경험이 없고 간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1-6형 만성 C형간염 환자를 대상으로 glecaprevir와 pibrentasvir 8주 혹은 12주 치료 성적을 평가한 2상 연구에서 유전자형 1형(113명, 인터페론 기반 치료 경험자 30%)에 대한 glecaprevir 200 mg과 pibrentasvir 120 mg 12주 치료의 SVR률은 100%, glecaprevir 200 mg과 pibrentasvir 40 mg 12주 치료의 SVR률은 97%, glecaprevir 300 mg과 pibrentasvir 120 mg 8주 치료의 SVR률은 97%였다.<sup>40</sup> 간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1형 단독 또는 HIV 중복 감염자(703명, 인터페론 기반 치료 경험자 28%, sofosbuvir 기반 치료 경험자 0.4%, 유전자형 1b형 64%)를 대상으로 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg을 8주 또는 12주 투여한 3상 연구에서 SVR률은 각각 99%와 99.7%였다.<sup>41</sup> 한편, 간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1-6형 만성 C형간염 환자(인터페론 기반 치료 경험자 23%, sofosbuvir 기반 치료 경험자 1%)를 대상으로 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg 8주 또는 12주 치료한 2상 및 3상 연구를 통합하여 분석한 연구에



서, 유전자형 1형(n=387, 유전자형 1b형 64%)의 SVR률은 8주 치료시 99%, 12주 치료시 100%였다.<sup>42</sup>

DAA 치료 경험이 없고 대상성 간경변증을 동반한 유전자형 1형 만성 C형간염 환자(n=27, 유전자형 1b형 26%, 치료 경험자 22%)를 대상으로 한 2상 연구에서 glecaprevir 200 mg과 pibrentasvir 120 mg 12주 치료의 SVR률은 96%였다.<sup>43</sup> 또한 대상성 간경변증을 동반한 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 만성 C형간염 환자(n=146, 인터페론 기반 치료 경험자 17%, sofosbuvir 기반 치료 경험자 8%)를 대상으로 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg을 12주 투여한 3상 연구에서 유전자형 1a형은 48명, 유전자형 1b형은 39명이 포함되었는데, 이들의 SVR률은 각각 99%, 100%였다.<sup>44</sup>

DAA 치료 경험이 없는 유전자형 1형 만성 C형간염 환자를 대상으로 일본에서 시행된 3상 연구에서 간경변증이 없는 환자(n=129, 유전자형 1b형 97%, 치료 경험자 27%)를 대상으로 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg을 8주 치료하였을 때 SVR률은 99%였고, 대상성 간경변증을 동반한 환자(n=38, 유전자형 1b형 100%, 치료 경험자 32%)에서 12주 치료하였을 때 SVR률은 100%였다.<sup>45</sup>

## 7. Sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir/velpatasvir를 12주 투여하는 3상 연구에서 유전자형 1b형 환자 118명(간경변증 20%)에서의 SVR률은 99%(117/118)였고 이 중 이전 치료 경험이 없는 유전자형 1b형 환자의 SVR률도 100%(86/86)였다.<sup>46</sup> 이 연구에서 간경변증 환자에서의 SVR률은 96%(23/24)였고 간경변증이 동반되지 않은 경우에는 100%(94/94)였다.

## 8. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

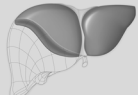
DAA 치료 경험이 없는 유전자형 1-6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자(n=941, 인터페론 혹은 페그인터페론 치료 경험자 23%)를 대상으로 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료를 비교한 3상 연구에서 전체적인 SVR률은 각각 95%(476/501)와 98%(432/440)로 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료가 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료에 비해 열등하였다.<sup>47</sup> 그러나 유전자형 1a형의 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료의 SVR률이 각각 92%(155/169)와 99%(170/172)인

반면, 유전자형 1b형에서는 각각 97%(61/63)와 97%(57/59)였다. 간경변증이 동반되지 않은 환자에서 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료의 SVR률은 각각 96%(395/411)와 98%(349/356)였고, 간경변증이 동반된 경우에는 각각 91%(82/90)와 99%(83/84)였다. 바이러스 재발은 유전자형 1b형 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료군에서 각각 3%(2/63), 2%(1/59)였다.<sup>47</sup> 또한 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료군의 50%(250/501) 환자들에서 치료 전 NS3 혹은 NS5A RAS가 발견되었는데, 이들 중 94%(234/250)가 SVR에 도달하였다. Sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료군은 50%(220/440)의 환자에서 치료 전 NS3 혹은 NS5A RAS가 발견되었고, 이들 중 99%(217/220)가 SVR에 도달하였다.<sup>47</sup>

## 치료 경험이 있는 유전자형 1b형 치료

### 1. Ledipasvir/sofosbuvir

치료 경험이 있는 유전자형 1형 환자(440명, 유전자형 1b형 21%, 간경변증 20%)를 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir 12주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 12주, ledipasvir/sofosbuvir 24주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 24주 치료 성적을 비교한 연구에서 유전자형 1b형의 SVR률은 각각 87%(20/23), 100%(23/23), 100%(24/24), 100%(23/23)였다.<sup>48</sup> 치료 전 바이러스 농도, 연령, IL28B 유전자 다형성 및 유전자 아형 등은 치료 반응에 유의한 영향을 주지 않았다. 간경변증을 동반한 경우 ledipasvir/sofosbuvir 12주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 12주, ledipasvir/sofosbuvir 24주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 24주 치료의 유전자형 1형 전체의 SVR률은 각각 86%(19/22), 82%(18/22), 100%(22/22), 100%(22/22)로 24주 치료의 SVR률이 유의하게 높았다( $P=0.007$ ). 또한 ledipasvir/sofosbuvir로 치료한 2상 및 3상 임상시험에 참여한 환자들 중 간경변증이 동반된 유전자형 1형 환자들을 분석한 결과에 따르면, 치료 경험이 있었던 환자(352명, 유전자형 1b형 37%)에서 ledipasvir/sofosbuvir 12주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 12주, ledi-



pasvir/sofosbuvir 24주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 24주의 SVR률은 각각 90%(64/71), 96%(152/159), 98%(98/100), 100%(22/22)였다.<sup>17</sup> 즉, 리바비린을 추가하거나 치료 기간을 24주로 연장한 경우 치료 효과가 더 우수하였다. 한편 PI 치료 경험이 있는 간경변증 환자 155명(유전자형 1b형 55%)을 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 12주 병합치료를 24주 병합치료와 비교한 2상 연구에서 12주 치료의 SVR률은 96%(74/77)로 24주 치료의 97%(75/77)와 비슷하였다.<sup>49</sup> 그러나 일본에서 시행된 3상 연구에는 총 341명의 유전자형 1형 환자(유전자형 1b형 97%, 간경변증 22%) 중 51%(175/341)에서 치료 경험이 있었는데, ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료의 SVR률은 100%(171/171), 리바비린을 추가한 12주 치료의 SVR률은 98%(167/170)로, 유전자형 1b형의 경우 치료 경험이 있거나 간경변증이 동반되어 있어도 리바비린을 포함하지 않은 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료시 높은 SVR률을 보였다.<sup>50</sup> 치료 경험이 있는 우리나라 유전자형 1형 환자 47명(1b형 98%, 간경변증 28%)을 대상으로 한 3상 연구에서도 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료의 SVR률은 98%(46/47)였다.<sup>51</sup>

치료 전 RAS의 영향에 관한 현재까지의 연구에 따르면, 유전자형 1b형에서는 치료 전 NS5A에 대한 RAS의 존재는 SVR 달성에 영향이 없었다.<sup>50,52</sup> 그러나 최근 한 연구에서 유전자형 1b형에서도 치료 전 NS5A RAS 존재 여부가 SVR 달성에 영향을 미친다는 보고가 있었고,<sup>24</sup> 특히 치료 경험이 있는 환자에서는 NS5A RAS가 있는 경우 SVR률이 89%(41/46), RAS가 없는 환자에서의 98%(267/272)였다.<sup>23</sup>

## 2. Elbasvir/grazoprevir

치료 경험이 있는 유전자형 1형 환자 377명을 대상으로 리바비린을 추가하거나 혹은 추가하지 않고 12주 또는 16주 동안 elbasvir/grazoprevir로 치료하는 것에 대한 3상 연구(유전자형 1b형 35%, 간경변증 35%)에서, 유전자형 1b형을 elbasvir/grazoprevir로 12주 치료할 때 SVR률은 100%(34/34), 리바비린 추가할 때 97%(28/29), 리바비린 없이 16주 치료할 때 98%(46/47), 리바비린 추가할 때 100%(36/36)였다.<sup>53</sup> 이 연구에서 유전자형 1b형의 경우 elbasvir/grazoprevir로 12주 치료하였을 때 RAS 존재 유무는 SVR 달성에 영향이 없었다. Elbasvir/grazoprevir가 포함된 6개의 연구를 종합하여 NS5A RAS가 SVR에 미치는 영향을 분석한 다른 연구에서는 유전자형 1b형에서 NS5A RAS가 있는 경우 SVR률은 94%(48/51)였고



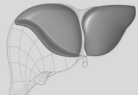
RAS가 없는 경우에는 99%(247/248)였다( $P=0.017$ ).<sup>28</sup>

### 3. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 병합요법

치료 경험이 있고 간경변증이 없는 297명의 만성 C형간염 환자에서 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 12주 병합치료하였을 때 유전자형 1b형에서의 SVR률은 97%(119/123)였다.<sup>54</sup> 다른 연구에서 이전 치료 경험이 있는 유전자형 1b형 환자를 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir에 리바비린을 병합치료하면 SVR률이 97%(85/88)였고, 리바비린을 추가하지 않은 경우에도 SVR률이 100%(91/91)를 보여서 유전자형 1b형에서는 리바비린 병합에 따른 추가적 이득이 없었다.<sup>55</sup> 간경변증이 동반된 유전자형 1형 환자에서 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 12주 또는 24주 치료한 3상 연구에서, 이전 치료 경험이 있는 환자는 12주 치료군에 59%(122/208), 24주 치료군에 57%(98/172)가 포함되어 있었는데, 유전자형 1b형의 경우 12와 24주 치료에서 SVR률이 각각 99%와 100%였다.<sup>31</sup> 또 다른 연구에서는 간경변증이 동반된 유전자형 1b형 환자 60명(치료 경험자 55%)에서 리바비린을 추가하지 않고 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 12주 병합치료하였을 때 SVR률이 100%(60/60)였다.<sup>32</sup>

### 4. Daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법

치료 경험이 있는 HIV/HCV 유전자형 1형 중복 감염 환자를 대상으로 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 병합치료하였을 때 유전자형 1b형 환자에서의 SVR률은 98%(43/44)였다.<sup>34</sup> 이 연구에서 유전자형 1형 환자들 중 29%(15/52)에서 간경변증이 동반되었으나, 유전자 아형에 따른 분석이 되지 않아서 유전자형 1b형 환자 중 간경변증 동반 환자 포함 여부는 알 수 없다. 치료 경험이 있는 21명의 유전자형 1형 환자(유전자형 1b형 24%, 간경변증 14%)를 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir 24주 치료하였을 때 SVR률은 100%(21/21)였고, 리바비린을 추가하여 24주 치료한 20명의 유전자형 1형 환자(유전자형 1b형 15%, 간경변증 30%)에서의 SVR률은 95%(19/20)였다.<sup>35</sup> 최근 총 768명의 유전자형 1형 환자(유전자형 1b형 46%, 치료 경험이 있는 환자 84%, 간경변증 73%)를 대상으로, daclatasvir와 sofosbuvir 병합 12주 혹은 24주 치료에 리바비린을 추가 혹은 추가하지 않은 네 군으로 나누어 시행한 코호트 관찰



연구에서 간경변증이 동반된 경우 daclatasvir와 sofosbuvir 병합 12주 치료의 SVR률은 87%(82/94), 리바비린을 추가한 12주 치료 92%(23/25), 24주 치료 94%(323/342) 및 리바비린을 병합한 24주 치료 98%(100/102)였다( $P=0.0152$ ).<sup>36</sup> 이 연구에서 SVR률에 영향을 미치는 요소로는 간경변증과 이전 치료 경험이 중요하였다. 한편, 유전자형 1b형 비대상성 간경변증 환자를 대상으로 한 3상 연구에서 daclatasvir, sofosbuvir 및 리바비린 병합 12주 치료 SVR률은 100%(11/11)였다.<sup>37</sup>

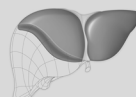
### 5. Daclatasvir와 asunaprevir 병합요법

Daclatasvir와 asunaprevir 24주 병합치료에 대한 3상 연구에서 이전 치료에 무반응자 및 인터페론 부적합/불내성 환자에서의 SVR률은 각각 82%(168/205), 82%(192/235)였고, 치료 경험이 없는 초치료군에서 SVR률은 90%(182/203)였다.<sup>15</sup> 이 연구에 포함된 한국인 44명을 따로 분석한 연구에서 이전 치료에 무반응자 및 인터페론 부적합/불내성 환자들은 각각 70%(16/23)와 86%(15/21)의 SVR률을 보였다.<sup>39</sup> 이들 연구에서 SVR 달성에 의미 있는 영향을 미치는 인자는 NS5A RAS였다. 일본에서 진행된 3상 연구에서는 이전 치료에 무반응을 보인 87명과 인터페론 부적합/불내성 환자 135명에서 daclatasvir와 asunaprevir 24주 병합요법으로 전체 85%(188/222)에서 SVR을 보였다.<sup>56</sup> 이전 치료에 무반응이었던 환자군에서는 SVR률 81%(70/87), 인터페론 부적합/불내성 환자군에서는 87%(118/135)였으며, 간경변증 동반 유무는 SVR률에 영향이 없었다. 그러나 이 연구에서는 치료 전 NS5A RAS 검사를 진행하지 않았다. 최근 9개의 임상시험에 포함된 총 1,690명 환자의 치료 결과를 메타분석한 연구에 따르면, 치료 경험이 없는 환자의 SVR률은 90%(336/374)였고 무반응 환자에서의 SVR률은 82%(316/386), 인터페론 부적합/불내성 환자에서의 SVR률은 85%(514/607)였다.<sup>57</sup> 그러나 이 연구에서도 치료 전 NS5A RAS에 대한 분석은 되어 있지 않아서 대상 환자 중에 RAS 양성 환자들이 포함되어 있을 가능성을 배제할 수 없다. 최근 국내에서 유전자형 1형 환자 474명 중 RAS 음성 환자 290명(치료 경험자 25%, 간경변증 29%)을 daclatasvir와 asunaprevir로 24주 치료하였을 때 간경변증이 없는 환자에서의 SVR률은 98%(102/104), 간경변증이 동반된 환자에서의 SVR률은 92%(44/48) ( $P=0.080$ )였다.<sup>58</sup> 또 다른 국내에서 RAS 음성인 유전자형 1b형 251명(치료 경험자 36%, 간경변증 22%)에서 전체 SVR률은 98%(246/251)였고, 간경변증이 동반된 환자에서의 SVR

률은 96%(49/51)였다.<sup>39</sup>

## 6. Glecaprevir/pibrentasvir

DAA 치료 경험이 없고 간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1-6형 만성 C형간염 환자를 대상으로 glecaprevir와 pibrentasvir 8 또는 12주 치료 성적을 평가한 2상 연구에서 유전자형 1형(n=113명, 치료 경험자 30%)에 대한 glecaprevir 200 mg과 pibrentasvir 120 mg 12주 치료의 SVR률은 100%, glecaprevir 200 mg과 pibrentasvir 40 mg 12주 치료의 SVR률은 97%, glecaprevir 300 mg과 pibrentasvir 120 mg 8주 치료의 SVR률은 97%였다.<sup>40</sup> 간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1형 단독 또는 HIV 중복 감염자(n=703, 인터페론 기반 치료 경험자 28%, sofosbuvir 기반 치료 경험자 0.4%, 유전자형 1b형 64%)를 대상으로 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg을 8주 또는 12주 투여한 3상 연구에서 SVR률은 각각 99%와 99.7%였다.<sup>41</sup> 한편, 간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1-6형 만성 C형간염 환자(인터페론 기반 치료 경험자 23%, sofosbuvir 기반 치료 경험자 1%)를 대상으로 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg을 8주 또는 12주 치료한 2상 및 3상 연구를 통합하여 분석한 연구에서 유전자형 1형(n=387, 유전자형 1b형 64%)의 SVR률은 8주 치료시 99%, 12주 치료시 100%였다.<sup>42</sup> DAA 치료 경험이 없고 대상성 간경변증을 동반한 유전자형 1형 만성 C형간염 환자(n=27, 유전자형 1b형 26%, 치료 경험자 22%)를 대상으로 한 2상 연구에서 glecaprevir 200 mg과 pibrentasvir 120 mg 12주 치료의 SVR률은 96%였다.<sup>43</sup> 또한, 대상성 간경변증을 동반한 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 만성 C형간염 환자(n=146, 인터페론 기반 치료 경험자 17%, sofosbuvir 기반 치료 경험자 8%)를 대상으로 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg을 12주 투여한 3상 연구에서 유전자형 1a형은 48명, 유전자형 1b형은 39명이 포함되었는데, 이들의 SVR률은 각각 99%, 100%였다.<sup>44</sup> DAA 치료 경험이 없는 유전자형 1형 만성 C형 간염을 대상으로 일본에서 시행된 3상 연구에서 간경변증이 없는 환자(n=129, 유전자형 1b형 97%, 치료 경험자 27%)에서 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg으로 8주 치료하였을 때 SVR률은 99%였고, 대상성 간경변증을 동반한 환자(n=38, 유전자형 1b형 100%, 치료 경험자 32%)에서 12주 치료 후 SVR률은 100%였다.<sup>45</sup>



## 7. Sofosbuvir/velpatasvir

치료 경험이 있는 유전자형 1형 환자에서 sofosbuvir와 velpatasvir 25 mg 또는 100 mg를 리바비린을 추가하거나 추가하지 않고 12주간 치료한 연구에서 sofosbuvir, velpatasvir 100 mg, 리바비린군과 sofosbuvir, velpatasvir 100 mg군의 SVR률은 각각 100%(27/27), 96%(27/28)였다.<sup>60</sup>

유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 만성 C형간염 환자들을 대상으로 sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg으로 12주 치료하는 3상 연구에서 유전자형 1형 환자 328명 중 치료 경험이 있는 환자는 110명이었으며 이 중 유전자형 1b형 환자는 32명이었는데 이들에게서 SVR률은 97%(31/32)였다.<sup>46</sup>

## 8. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

DAA 치료 경험이 없는 유전자형 1-6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자(n=941, 인터페론 혹은 페그인터페론 치료 경험자 23%)를 대상으로 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료를 비교한 3상 연구에서 전체적인 SVR률은 각각 95%(476/501)와 98%(432/440)로 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료가 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료에 비해 열등하였다.<sup>47</sup> 그러나 유전자형 1a형의 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료의 SVR률이 각각 92%(155/169)와 99%(170/172)인 반면, 유전자형 1b형에서는 각각 97%(61/63)와 97%(57/59)였다. 간경변증이 동반되지 않은 환자에서 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료의 SVR률은 각각 96%(395/411)와 98%(349/356)였고, 간경변증이 동반된 경우에는 각각 91%(82/90)와 99%(83/84)였다. 바이러스 재발은 유전자형 1b형 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료군에서 각각 3%(2/63), 2%(1/59)였다.<sup>47</sup>

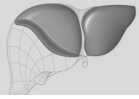
### 「권고사항」 (표 6)

#### 치료 경험이 없는 유전자형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 없고, HIV 중복 감염이 없으며, 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만인 경우 8주 치료할 수 있다(B1).
2. Elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1).
3. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 리바비린을 추가하여 12주 치료하거나 리바비린 없이 24주 치료할 수 있다(B1).
5. 치료 전 NS5A RAS가 검출되지 않으면 daclatasvir와 asunaprevir를 병합하여 24주 치료하고(A2), NS5A RAS가 검출되면 다른 약제로 치료한다(A1).
6. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
7. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

#### 치료 경험이 있는 유전자형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. 간경변증이 없으면 ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 리바비린을 추가하여 12주 치료하거나, 리바비린 없이 24주 치료할 수 있다(B1).
2. Elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1).
3. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 리바비린을 추가하여 12주 치료하거나 리바비린 없이 24주 치료할 수 있다(B1).
5. 치료 전 NS5A RAS가 검출되지 않으면 daclatasvir와 asunaprevir를 병합하여 24주 치료하고(A2), NS5A RAS가 검출되면 다른 약제로 치료한다(A1).
6. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
7. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).



**Table 6.** Treatment of HCV genotype 1b infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naive		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk (8 wk*)	12 wk	12 wk	12 wk+R/24 wk
Elbasvir/grazoprevir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +dasabuvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk	12 wk+R/24 wk	12 wk	12 wk+R/24 wk
Daclatasvir+asunaprevir	24 wk	24 wk	24 wk	24 wk
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk

HCV, hepatitis C virus; PR, pegylated interferon alpha+ribavirin; R, weight-based ribavirin

\*Without liver cirrhosis, without HIV co-infection, and HCV RNA <6×10<sup>6</sup> IU/mL.

## 치료 경험이 없는 유전자형 1a형 치료

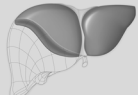
### 1. Ledipasvir/sofosbuvir

치료 경험이 없는 유전자형 1형 환자들을 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir 12주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 12주, ledipasvir/sofosbuvir 24주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 24주 치료 성적을 비교한 연구(n=865, 유전자형 1a형 67%, 간경변증 16% 포함)에서 SVR률은 각각 99%(211/214), 97%(211/217), 98%(212/217), 99%(215/217)였다.<sup>16</sup> 그리고 연령, 치료 전 HCV RNA 농도, 간경변증 동반 여부, IL28B 유전자 다형성, 유전자 아형(1a형 vs. 1b형)에 따른 SVR률의 차이는 없었다.

Ledipasvir/sofosbuvir 2상 및 3상 임상시험에 참여한 환자들 중 간경변증이 동반된 유전자형 1형 환자들을 분석하였을 때, 치료 경험이 없었던 환자들(n=161, 유전자형 1a형 53% 포함)에서 ledipasvir/sofosbuvir 12주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 12주, ledipasvir/sofosbuvir 24주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 24주 치료의 SVR률은 각각 96%(45/47), 98%(44/45), 97%(32/33), 100%(36/36)였다.<sup>61</sup> 치료 기간 12주(97%(89/92)) vs. 24주(99%(68/69)), 리바비린 병합 유무(99%(80/81) vs. 96%(77/80)), 유전자 아형 1a형(98%(84/86)) vs. 유전자 아형 1b형(97%(72/74)), IL28B 유전자 다형성 CC (98%(56/57)) vs. non-CC (97%(101/104))에 따른 차이는 없었다.

Ledipasvir/sofosbuvir 2상 및 3상 임상시험에 참여한 환자들을 분석하였을 때, 치료 경험이 없는 유전자형 1a형 환자에서 치료 전 ledipasvir 특이 RAS (NS5A positions 24, 28, 30, 31, 32, 38, 58, 92, 93 변이)가 있었던 경우 ledipasvir/sofosbuvir (±리바비린) 12주 또는 24주 치료의 SVR률은 91%(42/46)였고, ledipasvir 특이 RAS가 없었던 경우는 99%(539/546)였다.<sup>23</sup> 간경변증이 있는 경우에는 ledipasvir 특이 RAS가 있었던 경우 SVR률은 86%(6/7), 없었던 경우는 99%(71/73)였다.

치료 경험이 없는 유전자형 1형 환자들을 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir 8주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 8주, ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료 효과를 비교한 연구(n=647, 유전자형 1a형 80%, 간경변증 미포함) SVR률은 각 군에서



94%(202/215), 93%(201/216), 95%(206/216)로 차이가 없었으나, 바이러스 재발률은 8주 치료군에서 5%(20/431)로 12주 치료군에서의 1%(3/216)보다 높았다.<sup>18</sup> 그러나 *post hoc* 분석에서 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만인 경우에는 ledipasvir/sofosbuvir 8주 치료와 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료의 바이러스 재발률이 각각 2%(2/123), 2%(2/131)로 두 군 간 차이가 없었다.

한 real life 연구에서는 간경변증이 없고(FIB-4  $\leq$ 3.25) 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만이었던 치료 경험이 없는 유전자형 1형 환자(70% 이상이 1a형)에서 ledipasvir/sofosbuvir 8주 치료시 SVR률은 93%(1,020/1,094)로 12주 치료의 SVR률 97%(875/906)에 비해 낮았다.<sup>21</sup>

그러나 유전자형 1형 환자들(HIV/HCV 중복 감염 3% 포함)을 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir 8주 치료 성적을 보고한 다른 real life 연구에서 치료 경험이 없고 간경변증이 동반되어 있지 않으며 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만인 경우 유전자형 1a형의 SVR률은 98%(372/381)에 달하였다.<sup>22</sup>

## 2. Elbasvir/grazoprevir

치료 경험이 없는 유전자형 1a형 환자 157명을 대상으로 elbasvir/grazoprevir 12주 치료를 시행한 3상 임상연구에서 SVR률은 92%였다.<sup>25</sup> 대상성 간경변증을 동반한 환자의 SVR률은 97%로 간경변증을 동반하지 않은 만성 간염 환자의 SVR률과 유의한 차이가 없었다.<sup>25,62</sup> 연령, 성별, 인종, IL28B 유전적 다형성에 따른 SVR률의 차이는 없었으나, 치료 전 HCV RNA 농도가 800,000 IU/mL 이하인 군의 SVR률이 100%로 800,000 IU/mL 초과군의 92%보다 유의하게 높았다. 이 연구에서 유전자형 1a형의 12%에서 치료 전 NS5A RAS가 검출되었는데, RAS (M28, Q30, L31, H58, Y93 변이)가 존재하는 군의 SVR률이 존재하지 않는 군에 비해 현저히 낮았다(58% vs. 99%). 그러나, 치료 전 RAS가 검출되더라도 HCV RNA 농도가 800,000 IU/mL 이하인 경우에는 SVR률이 100%(17/17)였다. Elbasvir/grazoprevir 2상 및 3상 연구를 통합 분석하였을 때 치료 전 RAS 양성인 경우 elbasvir/grazoprevir와 리마비린을 병합하여 16주 또는 18주 치료하였을 때 SVR률은 모두 100%(8/8, 4/4)였다.<sup>63,64</sup> DAA 치료 경험이 없는 환자들을 대상으로 시행된 elbasvir/grazoprevir 2상 및 3상 연구를 통합 분석한 또 다른 연구에서 유전자형 1a형의 11%(92/825)에서 NS5A에 대한 RAS



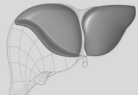
(M29, Q30, L31, Y93 변이)가 검출되었다. 치료 경험이 없는 유전자형 1a형 환자들에서 elbasvir/grazoprevir 12주 치료의 SVR률은 치료 전 RAS가 검출되었던 군에서 73%(33/45)로 RAS가 검출되지 않았던 군의 98%(364/371)에 비해 현저히 낮았으며, 리바비린을 병합하여 16주 또는 18주간 치료한 SVR률은 100%(6/6)였다.<sup>28</sup>

### 3. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 병합요법

치료 경험이 없고 간경변증을 동반하지 않은 322명의 유전자형 1a형 만성 C형간염에서 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린 12주 병합요법의 SVR률은 95%였다.<sup>65</sup> 치료 경험이 없고 간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1형 환자들을 대상으로 리바비린을 추가하거나 추가하지 않은 연구에서 리바비린을 추가하지 않았을 경우 유전자형 1b형에서는 SVR률이 99%였으나, 유전자형 1a형에서는 90%로 다소 감소하였다.<sup>29</sup> 치료 경험이 없는 경우와 있는 경우를 모두 포함한 대상성 간경변증에서 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린 12주와 24주 병합요법을 비교하였을 때, 유전자형 1a형의 SVR률은 각각 89%(124/140)와 94%(114/121)였다.<sup>31</sup>

### 4. Daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법

치료 경험이 없는 HIV/HCV 중복 감염자를 대상으로 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료한 3상 연구에서 치료 경험이 없는 유전자형 1형(유전자형 1a형 71명, 유전자형 1b형 12명) 환자의 SVR률은 96%였다.<sup>34</sup> 이 연구에는 대상성 간경변증 환자 9명이 포함되었으나 유전자 아형은 불분명하였다. 치료 경험이 없는 유전자형 1형 환자 126명(유전자형 1a형 99명, 유전자형 1b형 27명)을 포함한 2상 임상연구에서 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 또는 24주 치료하였을 때 SVR률은 각각 100%(41/41)와 100%(29/29)였고 리바비린을 추가하여 12주와 24주 병합치료하였을 때 SVR률은 각각 95%(39/41)와 100%(15/15)로 리바비린 추가와 치료 기간에 따른 유의한 차이는 없었다.<sup>35</sup> 그러나 이 연구에서 유전자형 1형 대상성 간경변증 환자는 14명에 불과하였다. 유전자형 1형 환자 768명(간경변증 73%, CTP 분류 B 또는 C의 비대상성 간경변증 8%, 유전자형 1a형 50%, 치료 경험 없는 환자 16%)을 대상으로 한 코호트 연구에서 daclatasvir와 sofosbuvir 12주와 24주 병합치료의 SVR률은 각각



92%(147/160)와 95%(417/439)였고 리바비린을 추가하여 12주와 24주 치료한 SVR률은 각각 94%(32/34)와 99%(133/135)으로 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으나, 간경변증이 있는 경우 12주 치료의 SVR률이 88%(105/119)로 24주 치료의 SVR률 95%(423/444)보다 낮았다( $P=0.0054$ ).<sup>36</sup> 치료 경험이 없는 유전자형 1a형 대상성 간경변증에 대한 연구는 아직 부족하나, 간경변증을 동반할 경우 치료 성적이 나빠므로 치료 실패시 NS5A RAS 발생의 위험을 고려하여 리바비린을 추가하여 12주 치료하거나 또는 추가하지 않고 24주 연장 치료를 고려할 수 있겠다.

### 5. Glecaprevir/pibrentasvir

DAA 치료 경험이 없고 간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1-6형 만성 C형간염 환자를 대상으로 glecaprevir와 pibrentasvir 8-12주 치료 성적을 평가한 2상 연구에서 유전자형 1형( $n=113$ , 치료 경험자 30% 포함)에 대한 glecaprevir 200 mg과 pibrentasvir 120 mg 12주 병합치료, glecaprevir 200 mg과 pibrentasvir 40 mg 12주 병합치료, glecaprevir 300 mg과 pibrentasvir 120 mg 8주 병합치료를 SVR률은 각각 100%, 97%, 97%였다.<sup>40</sup>

간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1형 단독 또는 HIV 중독 감염자( $n=703$ , 인터페론 기반 치료 경험자 28%, sofosbuvir 기반 치료 경험자 0.4%, 유전자형 1a형 43% 포함)를 대상으로 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg을 8주 또는 12주 투여한 3상 연구에서 SVR률은 각각 99%와 99.7%였다.<sup>41</sup>

간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1-6형 만성 C형간염 환자(인터페론 기반 치료 경험자 23%, sofosbuvir 기반 치료 경험자 1% 포함)를 대상으로 glecaprevir 300 mg과 pibrentasvir 120 mg를 8주 또는 12주 치료한 2상 및 3상 연구를 통합 분석하였을 때 유전자형 1형( $n=788$ , 유전자형 1a형 46%)의 SVR률은 8주 치료와 12주 치료에서 각각 99%와 100%였다.<sup>42</sup>

DAA 치료 경험이 없고 대상성 간경변증 동반한 유전자형 1형 만성 C형간염 환자( $n=27$ , 인터페론 기반 치료 경험자 22% 포함)를 대상으로 한 2상 연구에서 glecaprevir 200 mg과 pibrentasvir 120 mg 12주 병합치료를 SVR률은 96%였다.<sup>43</sup>

대상성 간경변증을 동반한 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 만성 C형간염 환자( $n=146$ , 인터페론 기반 치료 경험자 17%, sofosbuvir 기반 치료 경험자 8% 포함)를 대상으로

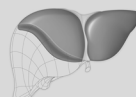
한 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg 12주 치료 3상 연구에서 유전자형 1a형은 48명, 유전자형 1b형은 39명이 포함되었는데, 이들의 SVR률은 각각 99%, 100%였다.<sup>44</sup>

## 6. Sofosbuvir/velpatasvir

과거 치료 경험이 없거나 있는 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자들을 대상으로 sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg 12주 치료 3상 연구에서,<sup>46</sup> 유전자형 1a형의 SVR률은 만성 C형간염 환자에서 98%(157/161), 대상성 간경변증 환자에서 100%(49/49)였다. 이전에 치료 경험이 없는 환자에서의 SVR률은 97%(128/132)였다.

## 7. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

과거 DAA 치료 경험이 없는 유전자형 1-6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자들을 대상으로 sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voxilaprevir 100 mg 8주 치료와 sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg 12주 치료를 비교한 3상 연구(n=941, 과거 인터페론 혹은 페그인터페론 치료력이 있는 환자 23% 포함)에서, 유전자형 1a형의 SVR률은 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료에서 각각 92%(155/169)와 99%(170/172)였다.<sup>47</sup> 유전자형 1a형 환자에서 바이러스 재발률은 간경변증이 동반되지 않은 경우 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료군과 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료군에서 각각 8%와 0%였고, 간경변증이 동반된 경우에는 각각 10%와 2%였다. 즉, 유전자형 1a형에서 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료는 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료에 비해 열등하였다. 또한 유전자형 1a형 환자에서 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료의 SVR률은 치료 전 NS3 혹은 NS5A RAS를 보유하고 있는 경우는 89%, 보유하고 있지 않은 경우는 95%였다.



## 치료 경험이 있는 유전자형 1a형 치료

### 1. Ledipasvir/sofosbuvir

치료 경험이 있는 유전자형 1형 환자들을 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir 12주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 12주, ledipasvir/sofosbuvir 24주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 24주 치료 성적을 비교한 연구(n=440, 1a형 79%, 간경변증 20%, 단백분해효소 억제제 포함 치료 경험자 53% 포함)에서 SVR률은 각각 94%(102/109), 96%(107/111), 99%(108/109), 99%(110/111)였다.<sup>48</sup> 치료 종료 후 바이러스 재발률은 각각 6%(7/109), 4%(4/111), 0%(0/109), 0%(0/111)였다. 치료 시작 전 바이러스 농도, 연령, IL28B 유전자 다형성 및 유전자 아형 등은 치료 반응에 유의한 영향을 주지 않았다. 간경변증을 동반한 경우 ledipasvir/sofosbuvir 12주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 12주, ledipasvir/sofosbuvir 24주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 24주 치료의 SVR률은 각각 86%(19/22), 82%(18/22), 100%(22/22), 100%(22/22)였다.

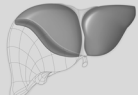
Ledipasvir/sofosbuvir 2상 및 3상 임상 시험에 참여한 환자들 중 간경변증이 동반된 유전자형 1형 환자들을 분석한 결과, 치료 경험이 있었던 환자들(n=352, 유전자형 1a형 63%, 단백분해효소 억제제 포함 치료 경험자 68% 포함)에서 ledipasvir/sofosbuvir 12주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 12주, ledipasvir/sofosbuvir 24주, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합 24주 치료의 SVR률은 각각 90%(64/71), 96%(152/159), 98%(98/100), 100%(22/22)로,<sup>61</sup> 리바비린을 추가하거나 치료 기간을 24주로 연장한 경우 치료 효과가 더 우수하였다.

Ledipasvir/sofosbuvir 2상 및 3상 임상 시험에 참여한 환자들을 분석하였을 때, 치료 경험이 있는 유전자형 1a형 환자에서 치료 전 ledipasvir 특이 RAS (K24G/N/R, M28T/A/G, Q30L/T/E/G/H/K, L31F/I/M/V, P32L, S38F, H58D, A92T/K, Y93F/C/H/N/S)가 있었던 경우 ledipasvir/sofosbuvir (±리바비린) 12주 또는 24주 치료의 SVR률은 76%(22/29)였고, 없었던 경우는 97%(409/420)였다.<sup>23</sup> 간경변증이 있는 경우에는 ledipasvir 특이 RAS가 있었던 경우 SVR률은 77%(10/13), 없었던 경우는 96%(216/224)였다. 간경변증이 없는 경우에는 ledipasvir 특이 RAS가 있었던 경우

SVR률은 75%(12/16), 없었던 경우는 98%(193/196)였다. 즉, 치료 경험이 있는 유전자형 1a형은 치료 전 ledipasvir 특이 RAS가 있는 경우 간경변증 유무와 무관하게 치료 성적이 낮았다.

## 2. Elbasvir/grazoprevir

치료 경험이 있는 환자를 대상으로 한 3상 연구에서 elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한 유전자형 1a형 환자의 SVR률은 92%(55/60)였다.<sup>53</sup> 리바비린을 병합하여 12주 치료한 군의 SVR률은 93%(56/60)였고, 리바비린 병합 없이 16주 치료한 군은 94%(45/48), 리바비린 병합하여 16주 치료한 군은 100%(55/55)로 16주 연장이나 리바비린 추가에 따른 SVR률의 유의한 차이는 없었다. 이 연구에서 elbasvir/grazoprevir를 리바비린과 병합 또는 병합하지 않고 12주 또는 16주 치료하였을 때 대상성 간경변증 환자(유전자형 1a형 77명, 유전자형 1b형 50명, 유전자형 4형 17명, 유전자형 6형 3명)의 SVR률은 94%(135/144)로 간경변증을 동반하지 않은 환자들의 SVR률 97%(255/264)와 유의한 차이가 없었다. 치료 전 NS5A RAS 유무가 치료 반응 예측인자였으며, M28, Q30, L31, Y93 변이가 치료 효과 감소와 연관되었다. Elbasvir/grazoprevir 치료시 RAS가 검출되지 않은 유전자형 1a형 환자의 SVR률은 99%였으나, RAS가 검출된 유전자형 1a형 환자의 SVR률은 68%(21/31)였으며, 리바비린을 추가하여 16주 연장 치료하였을 때 SVR률은 100%(6/6)였다.<sup>53</sup> 또 다른 연구에서 유전자형 1a형 환자의 21%에서 치료 전 RAS가 검출되었는데, elbasvir/grazoprevir 12주 치료시 RAS 양성 환자의 SVR률은 64%(9/14)로 RAS 음성 환자의 96%(52/54)에 비해 현저히 낮았다.<sup>63</sup> 이 연구에서 리바비린을 추가하여 치료 기간을 16주 또는 18주로 연장하였을 때 치료 경험이 있는 유전자형 1a형 환자의 SVR률은 RAS 양성인 경우에도 100%(8/8)였다. DAA 치료 경험이 없는 환자들을 대상으로 한 elbasvir/grazoprevir 2상 및 3상 연구를 통합 분석하였을 때 인터페론 기반 치료 경험이 있는 유전자형 1a형 환자들에서 elbasvir/grazoprevir 12주 치료의 SVR률은 치료 전 RAS가 검출되었던 군이 55%(6/11)로 RAS가 검출되지 않았던 군의 97%(77/79)에 비해 현저히 낮았으며, 리바비린을 병합하여 16주 또는 18주간 치료한 군의 SVR률은 100%(6/6)였다.<sup>28</sup> 따라서, 유전자형 1a형 환자에서 elbasvir/grazoprevir 치료 전 RAS 검사를 추천하며, 치료 전 elbasvir에 대한 RAS 존재시 리바비린을 추가하여 16주 연장 치료할



것을 권고한다.

### 3. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 병합요법

치료 경험이 있고 간경변증을 동반하지 않은 173명의 유전자형 1a형 만성 C형간염 환자에서 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린 12주 병합요법의 SVR률은 96%였다.<sup>54</sup> 치료 경험이 있는 유전자형 1형 대상성 간경변증 환자(유전자형 1a형 262명, 유전자형 1b형 119명)에서 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 12주와 24주로 치료하였을 때 SVR률은 각각 90%(110/122)와 97%(95/98)로 통계적으로 유의한 차이는 없었으나( $P=0.09$ ), 유전자형 1a형(OR 0.12,  $P=0.04$ )과 이전 치료 무반응의 경우(OR 0.39,  $P=0.04$ ) SVR률이 유의하게 낮았다.<sup>31</sup>

### 4. Daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법

치료 경험이 있는 유전자형 1형 41명(유전자형 1a형 33명, 유전자형 1b형 8명, 간경변증 9명)을 포함한 2상 연구에서 daclatasvir와 sofosbuvir 24주 병합요법의 SVR률은 100%(21/21)였고 리바비린을 추가하여 24주 치료한 SVR률은 95%(19/20)였다.<sup>35</sup> 유전자형 1형 환자 768명(유전자형 1a형 50%, 간경변증 78%, 페그인터페론 알파와 리바비린 병합치료 경험자 41%, 1세대 단백분해 효소 억제제와 페그인터페론 알파 및 리바비린 병합치료 경험자 43% 포함)을 대상으로 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 리바비린 추가하거나 추가하지 않고 12주 또는 24주간 치료하였던 관찰 연구에서, 페그인터페론 알파와 리바비린 병합치료 경험이 있는 환자군의 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 또는 24주 병합치료의 SVR률은 각각 96%(65/68)와 97%(166/172)였다. 리바비린을 추가하여 12주 또는 24주 치료한 군의 SVR률은 각각 89%(8/9) 및 98%(63/64)로 치료군 간에 유의한 차이는 없었다.<sup>36</sup> 이 연구에서 간경변증 환자들의 SVR률은 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 병합치료군에서 88%(55/64), 24주 치료군에서 94%(323/342), 리바비린을 추가하여 12주 또는 24주 치료한 군에서 각각 92%(23/25) 및 98%(100/102)로 치료군 간에 유의한 차이가 있었다.

## 5. Glecaprevir/pibrentasvir

간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1형 단독 또는 HIV 중복 감염자(n=703, 인터페론 기반 치료 경험자 28%, sofosbuvir 기반 치료 경험자 0.4%, 유전자형 1a형 43% 포함)를 대상으로 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg 8주 또는 12주 치료 3상 연구에서 8주와 12주 치료의 SVR률은 각각 99%와 99.7%였다.<sup>41</sup>

간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1-6형 만성 C형간염 환자(인터페론 기반 치료 경험자 23%, sofosbuvir 기반 치료 경험자 1% 포함)를 대상으로 glecaprevir 300 mg과 pibrentasvir 120 mg으로 8주 또는 12주 치료한 2상 및 3상 연구를 통합 분석하였을 때 유전자형 1형(n=788, 유전자형 1a형 46% 포함)의 SVR률은 8주 치료와 12주 치료에서 각각 99%와 100%였다.<sup>42</sup>

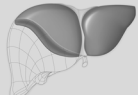
대상성 간경변증을 동반한 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 만성 C형간염 환자(n=146, 인터페론 기반 치료 경험자 17%, sofosbuvir 기반 치료 경험자 8% 포함)를 대상으로 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg 12주 치료 3상 연구에서 유전자형 1a형은 48명, 유전자형 1b형은 39명이 포함되었는데, 이들의 SVR률은 각각 99%, 100%였다.<sup>44</sup>

## 6. Sofosbuvir/velpatasvir

과거 치료 경험이 없거나 있는 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자들을 대상으로 sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg 12주 투약 3상 연구에서,<sup>46</sup> 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 1a형 환자에서 SVR률은 100%(78/78)였다.

## 7. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

과거 DAA 치료 경험이 없는 유전자형 1-6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자들을 대상으로 sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voxilaprevir 100 mg 8주 치료와 sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg 12주 치료를 비교한 3상 연구(n=941, 과거 인터페론 혹은 페그인터페론 치료력이 있는 환자 23% 포함)에서 유전자형 1a형의 SVR률은 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료에서 각각 92%(155/169)와 99%(170/172)였다.<sup>47</sup> 유전자형 1a형 환자에서



바이러스 재발률은 간경변증이 동반되지 않은 경우 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료군과 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료군에서 각각 8%와 0%였고, 간경변증이 동반된 경우에는 각각 10%와 2%였다. 즉, 유전자형 1a형에서 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료는 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료에 비해 열등하였다. 또한 유전자형 1a형 환자에서 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료의 SVR률은 치료 전 NS3 혹은 NS5A RAS를 보유하고 있는 경우는 89%, 보유하고 있지 않은 경우는 95%였다.

**「권고사항」 (표 7)**

**치료 경험이 없는 유전자형 1a형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료**

1. Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 없고, HIV 중복 감염이 없으며, 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만인 경우 8주 치료할 수 있다(B1).
2. 치료 전 elbasvir에 대한 RAS가 검출되지 않으면 elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1). RAS가 검출되면 리바비린을 추가하여 16주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 24주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 치료 기간을 24주로 연장하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).
5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료한다(A1).
6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

**치료 경험이 있는 유전자형 1a형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료**

1. Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나, ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료한다(A1).



2. 치료 전 elbasvir에 대한 RAS가 검출되지 않으면 elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1). RAS가 검출되면 리바비린을 추가하여 16주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 24주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우는 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 24주 치료하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).
5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료한다(A1).
6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

**Table 7.** Treatment of HCV genotype 1a infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

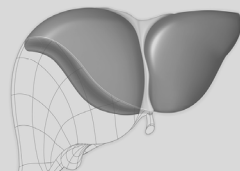
	Treatment naive		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Ledipasvir/sofosbuvir	12wk (8wk*)	12 wk	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk
Elbasvir/grazoprevir	12 wk (16 wk+R if RAS**+)	12 wk (16 wk+R if RAS**+)	12 wk (16 wk+R if RAS**+)	12 wk (16 wk+R if RAS**+)
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir+dasabuvir	12 wk+R	24 wk+R	12 wk+R	24 wk+R
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk	24 wk/12 wk+R	12 wk	24 wk/12 wk+R
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk

HCV, hepatitis C virus; PR, pegylated interferon alpha+ribavirin; wk, weeks; R, weight-based ribavirin; RAS, resistance-associated substitution.

\*Without liver cirrhosis, without HIV co-infection, and HCV RNA <6×10<sup>6</sup> IU/mL.

\*\*NS5A RAS.

# 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료



## 치료 경험이 없는 유전자형 2형 치료

### 1. Sofosbuvir와 리바비린 병합요법

치료 경험이 없는 유전자형 2형 만성 C형간염 환자를 대상으로 sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법을 기존의 페그인터페론 알파와 리바비린의 24주 병합요법과 비교한 연구에 따르면 SVR률은 각각 97%(68/70)와 78%(52/67)였으며, 간경변증 동반 유무에 따른 sofosbuvir와 리바비린의 12주 병합요법 SVR률은 각각 91%(10/11)와 98%(58/59)였다.<sup>66</sup>

인터페론 치료가 부적합한 환자(인터페론 치료 중 부작용으로 중단한 환자 8% 포함)를 대상으로 한 3상 연구에서 sofosbuvir와 리바비린의 12주 병합요법 SVR률은 93%(101/109)였고, 간경변증 유무에 따른 SVR률은 각각 94%(16/17)와 92%(85/92)였다.<sup>67</sup>

국내 환자를 대상으로 한 3상 연구에서는 sofosbuvir와 리바비린의 12주 병합요법 SVR률이 96%(101/105)였으며 간경변증을 동반한 6명 모두 SVR을 보였다.<sup>68</sup> 일본에서 시행된 sofosbuvir와 리바비린의 12주 병합요법에서는 치료 경험이 없는 환자의 SVR률이 98%(88/90)였고 그 중 8명의 간경변증을 동반한 환자도 모두 SVR을 보였다.<sup>69</sup>

Sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법을 시행한 3상 연구에서<sup>70</sup> 치료 경험이 없는 환자의 SVR률은 97%(31/32)였고, 간경변증 유무에 따른 SVR률은 각각 100%(2/2)와 97%(29/30)였다.

치료 경험이 없는 만성 C형간염에서 간경변증이 동반된 경우 sofosbuvir와 리바비린 병합요법의 적절한 치료 기간에 대한 연구는 매우 제한적이다.

간경변증이 없는 경우 sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법을, 간경변증이 동반된 경우 16주 병합요법을 시행한 국내의 real life 연구에서 치료 경험이 없는 환자에서

SVR률은 98%(177/181)였고 치료 경험 유무를 구분할 수는 없지만 간경변증이 동반된 환자의 SVR률은 96%(50/52)였다.<sup>71</sup>

Sofosbuvir와 리바비린 12주 또는 16주 병합요법을 시행한 real life 연구에서 치료 경험이 없는 환자는 간경변증 유무에 따른 SVR률이 12주 치료에 각각 72%(23/32)와 92%(159/173)였고 16주 치료에 각각 100%(7/7)와 91%(10/11)였다.<sup>72</sup>

진행된 섬유화가 있는 경우 sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법(n=123)을, 간경변증이 있는 환자(n=168, CTP 분류 A 89%)에서는 sofosbuvir와 리바비린 16주 또는 20주 병합요법을 시행한 real life 연구(치료 경험이 없는 환자 56%, 간경변증 환자 58%)에서 치료 경험이 없는 환자에서 SVR률은 98%였다. 치료 경험 유무를 구분할 순 없지만 간경변증이 있는 환자에서 16주 치료와 20주 치료의 SVR률은 각각 95%(86/91)와 91%(75/82)였다.<sup>73</sup>

## 2. Daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법

유전자형 2형 환자에서 daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법에 대한 연구는 많지 않다.

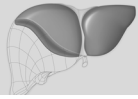
치료 경험이 없는 환자에서 daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법을 시행한 2상 연구에서 SVR률은 92%(24/26)였다. 이 연구는 병합요법을 23주(1주 sofosbuvir 단독 후 23주 병합) 또는 24주를 사용하였고 리바비린을 병용한 환자도 있었으며 40%의 간경변증 환자가 포함되어 있었다.<sup>35</sup>

HIV/HCV 중복 감염된 환자를 대상으로 daclatasvir와 sofosbuvir 8주 또는 12주 병합요법을 시행한 연구에서 치료 경험이 없고 간경변증이 없는 환자의 SVR률은 각각 83%(5/6)와 100%(11/11)였다.<sup>34</sup>

유전자형 1-4형 만성 C형간염 환자를 대상으로 한 real-life 연구(n=2,612, 치료 경험이 없는 환자 47%)에서 유전자형 2형 환자의 분석에 따르면 치료 경험 유무에 따른 구분은 알 수 없으나 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 병합요법은 간경변증이 없는 환자 17명 모두와 간경변증이 있는 환자 29명 모두에서 SVR을 보였다.<sup>74</sup>

## 3. Glecaprevir/pibrentasvir

간경변증이 없는 유전자형 1-6형 환자를 대상으로 glecaprevir/pibrentasvir 8주 또는 12주 치료를 시행한 7개의 2상 또는 3상 연구를 통합 분석한 연구(치료 경험이



없는 환자 각각 79%와 74%)에서 유전자형 2형 환자의 SVR률은 각각 99%(193/195)와 100%(232/232)였다.<sup>42</sup>

간경변증이 있는 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 환자를 대상으로 glecaprevir/pibrentasvir 12주 치료를 시행한 3상 연구(치료 경험이 없는 환자 75%)에서 유전자형 2형 환자의 SVR률은 100%(31/31)였다.<sup>44</sup>

#### 4. Sofosbuvir/velpatasvir

유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 환자에서 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료를 위약과 비교한 3상 연구에서 유전자형 2형 환자(치료 경험이 없는 환자 24%, 간경변증 동반 환자 10%)의 SVR률은 100%(104/104)였다.<sup>46</sup>

Sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료와 sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법을 비교한 3상 연구에 따르면(치료 경험이 없는 환자 85%, 간경변증 동반 환자 14%)에 따르면,<sup>75</sup> 각각의 SVR률이 99%(133/134)와 94%(124/132)였다( $P=0.02$ ).

Sofosbuvir/velpatasvir 임상연구를 통합 분석하였을 때 유전자형 2형 만성 C형간염 환자에서 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료는 치료 경험이 없는 환자에서 99%(193/194)의 SVR률을 보였고 치료 경험 유무를 구분할 수는 없지만 간경변증이 동반된 환자에서 100%(29/29)의 SVR률을 보였다.<sup>76</sup>

#### 5. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

유전자형 1-6형 환자에서 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료를 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료와 비교한 3상 연구(치료 경험이 없는 환자 77%, 간경변증 환자가 18%)에서 치료 경험 여부가 간경변증 유무로 구분되지 않았으나 유전자형 2형에서의 SVR률은 각각 97%(61/63)와 100%(53/53)였다.<sup>47</sup>

#### 6. 페그인터페론 알파 및 리바비린 병합요법

우리나라 유전자형 2형 만성 C형간염 환자들에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합치료 후 SVR률은 80% 이상이다.<sup>77,78</sup> 페그인터페론 알파-2a는 환자의 체중에 관계없이 180 µg을 주 1회 피하주사하며, 페그인터페론 알파-2b는 환자의 체중에 따라 1.5 µg/kg를 주 1회 피하주사한다. 리바비린 용량은 사용하는 페그인터페론 알파 중

류에 관계없이 800 mg의 고정된 용량을 매일 투여한다.<sup>79-84</sup>

## 치료 경험이 있는 유전자형 2형 치료

### 1. Sofosbuvir와 리바비린 병합요법

Sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법을 시행한 3상 연구에서<sup>70</sup> 치료 경험이 있는 환자의 SVR률은 90%(37/41)였으며 간경변증 유무에 따른 SVR률은 각각 78%(7/9)와 94%(30/32)였다.

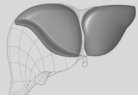
간경변증이 없는 경우 sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법을, 간경변증이 동반된 경우 16주 병합요법을 시행한 국내의 real life 연구에서 치료 경험이 있는 환자의 SVR률은 97%(32/33)였고 치료 경험 유무를 구분할 수는 없지만 간경변증이 동반된 환자의 SVR률은 96%(50/52)였다.<sup>71</sup>

치료 경험이 있는 유전자형 2형 만성 C형간염 환자를 대상으로 한 sofosbuvir와 리바비린 병합요법 12주 또는 16주 치료를 시행한 연구에서 SVR률은 각각 86%(31/36)와 94%(30/32)였으며 간경변증 유무에 따른 SVR률이 12주 치료에서 60%(6/10)와 96%(25/26)였고, 16주 치료에서 78%(7/9)와 100%(23/23)였다.<sup>67</sup>

Sofosbuvir와 리바비린 12주와 16주 병합요법을 시행한 real life 연구에서 치료 경험이 있는 환자는 간경변증 유무에 따른 SVR률이 12주 치료에서 각각 87%(26/30)와 88%(42/48), 16주 치료에서 각각 77%(13/17)와 100%(3/3)였다.<sup>72</sup>

Sofosbuvir와 리바비린 병합요법 16주와 24주를 비교한 연구에서 치료 경험이 있고 간경변증을 동반한 환자에서 SVR률은 16주 치료에서 87%(13/15), 24주 치료에서 100%(17/17)였다.<sup>85</sup>

한국과 대만 환자를 대상으로 시행되었던 3상 연구(간경변증 29%)에서 sofosbuvir와 리바비린 12주 병합치료를 받은 치료 경험이 있는 유전자형 2형 환자의 SVR률은 100%(24/24)였다.<sup>68</sup> 일본에서 시행된 sofosbuvir와 리바비린 12주 병합치료에서 치료 경험이 있는 환자의 SVR률은 95%(60/63)였고 그중 간경변증이 있는 환자들의 SVR률은 89%(8/9)였다.<sup>69</sup>



간경변증이 있는 환자에서 sofosbuvir와 리바비린 16주 또는 20주 병합요법을 시행한 real life 연구(치료 경험이 있는 환자 51%)에서 이전 치료 반응이 무반응이었던 군과 재발군의 SVR률은 각각 91%와 100%였다. 치료 경험 유무를 구분할 수는 없지만 간경변증이 있는 환자의 16주 치료와 20주 치료의 SVR률은 각각 95%(86/91)와 91%(75/82)였다.<sup>73</sup>

## 2. Daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법

HIV/HCV 중복 감염된 환자를 대상으로 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 병합요법을 시행한 연구에서 치료 경험이 있는 두 명의 환자는 모두 SVR에 도달하였고 그중 한 명은 간경변증을 동반한 환자였다.<sup>34</sup>

유전자형 1-4형 만성 C형간염 환자를 대상으로 한 real-life 연구(n=2,612, 치료 경험이 있는 환자 53%)에서 유전자형 2형 환자의 분석에 따르면 치료 경험 유무에 따른 구분은 알 수 없으나 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 병합요법은 간경변증이 없는 환자 17명 모두와 간경변증이 있는 환자 29명 모두에서 SVR을 보였다.<sup>74</sup>

## 3. Glecaprevir/pibrentasvir

간경변증이 없는 유전자형 1-6형 환자를 대상으로 glecaprevir/pibrentasvir 8주 또는 12주 치료를 시행한 7개의 2상 또는 3상 연구를 통합 분석한 연구(치료 경험이 있는 환자 각각 21%와 26%)에서 유전자형 2형 환자의 SVR률은 99%(193/195)와 100%(232/232)였다.<sup>42</sup>

간경변증이 있는 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 환자를 대상으로 glecaprevir/pibrentasvir 12주 치료를 시행한 3상 연구(치료 경험이 있는 환자 25%)에서 유전자형 2형 환자의 SVR률은 100%(31/31)였다.<sup>44</sup>

## 4. Sofosbuvir/velpatasvir

유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 환자를 대상으로 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료를 위약과 비교한 3상 연구에서 유전자형 2형 환자 (치료 경험이 있는 환자 24%, 간경변증 동반 환자 10%)의 SVR률은 100%(104/104)였다.<sup>46</sup>

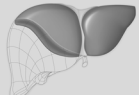
Sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료와 sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법을 비교

한 3상 연구(치료 경험이 있는 환자 15%, 간경변증 동반 환자 14%)에 따르면,<sup>75</sup> 각각의 SVR률이 99%(133/134)와 94%(124/132)였다( $P=0.02$ ).

Sofosbuvir/velpatasvir 임상연구를 통합 분석하였을 때 유전자형 2형 만성 C형간염 환자에서 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료는 치료 경험이 있는 환자에서 100%(44/44)의 SVR률을 보였고 치료 경험 유무를 구분할 수는 없지만 간경변증이 동반된 환자에서 100%(29/29)의 SVR률을 보였다.<sup>76</sup>

### 5. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

유전자형 1-6형 환자를 대상으로 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료를 비교한 3상 연구(치료 경험이 있는 환자 23%, 간경변증 환자 18%)에서 치료 경험 여부나 간경변증 유무로 구분되지 않았으나 유전자형 2형에서의 SVR률은 각각 97%(61/63)와 100%(53/53)였다.<sup>47</sup>



**「권고사항」 (표 8)**

**치료 경험이 없는 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료**

1. 간경변증이 없으면 sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 16주 치료할 수 있다(B1).
2. Daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).
5. 페그인터페론 알파 및 리바비린을 병합하여 24주 치료할 수 있다(A2).

**치료 경험이 있는 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료**

1. 간경변증이 없으면 sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 16-24주 치료할 수 있다(B1).
2. Daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

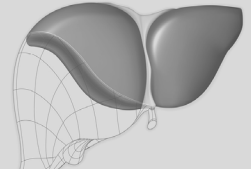
**Table 8.** Treatment of HCV genotype 2 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naïve		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Sofosbuvir+R	12 wk	16 wk	12 wk	16-24 wk
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
PR	24 wk	24 wk		

HCV, hepatitis C virus; PR, pegylated interferon alpha+ribavirin 800 mg; R, weight-based ribavirin; wk, weeks.



# 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료



## 치료 경험이 없는 유전자형 3형 치료

### 1. Daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법

유전자형 3형을 대상으로 한 약물 역동학적 연구에서 daclatasvir의 바이러스 증식 억제 능력은 ledipasvir에 비해 우수하게 나타나지만,<sup>86,87</sup> daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법에 대한 연구는 제한적이다.

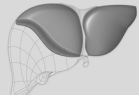
Daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법을 12주 시행한 3상 연구에서 치료 경험이 없는 환자의 SVR률은 90%(91/101)였고, 간경변증 유무에 따른 SVR률은 각각 58%(11/19)와 97%(73/75)였다.<sup>88</sup>

유전자형 1-4형 만성 C형간염 환자를 대상으로 한 real-life 연구(n=2,612, 치료 경험이 없는 환자 47%)에서 유전자형 3형 환자의 분석에 따르면 치료 경험 유무에 따른 구분은 알 수 없으나 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 병합요법은 간경변증이 없는 환자에서 95%(18/19)의 SVR률을 보였으며 daclatasvir와 sofosbuvir에 리바비린을 병합한 12주 요법을 시행한 간경변증 환자에서는 92%(121/131)의 SVR률을 보였다.<sup>74</sup>

유전자형 3형 만성 C형간염에서 daclatasvir와 sofosbuvir에 리바비린을 병합하여 12주 또는 16주 사용한 연구(치료 경험이 없는 환자 26%, 간경변증 동반 환자 72%)에서 전체적인 SVR률은 각각 88%(21/24)와 92%(24/26)였고, 치료 경험이 없는 환자에서는 각각 83%(5/6)와 100%(7/7)였다.<sup>89</sup>

치료 경험이 없는 환자에서 daclatasvir와 sofosbuvir에 리바비린을 추가하거나 추가하지 않고 24주 치료한 2상 연구에서 SVR률은 89%(16/18)였으며 이 연구에는 적은 수의 간경변증 환자가 포함되어 있다.<sup>35</sup>

간경변증을 동반한 환자에서 daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법을 12주 또는 24주 시행한 real life 연구에서 리바비린을 병용한 환자가 각각 86%와 78%였는데 12주와 24주의 SVR률은 각각 92%(34/37)와 95%(89/94)였고 치료 경험이 없는 환자에서 전



체적인 SVR률은 93%(68/73)였다.<sup>90</sup>

Daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법을 24주 시행하며 리바비린을 추가한 경우와 추가하지 않은 경우의 real life 연구(간경변증 27%)에서<sup>91</sup> 간경변증 유무로 구분할 수는 없지만 치료 경험이 없는 환자의 SVR률은 각각 100%(12/12)와 92%(23/25)였다.

Daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법에서 RAS의 영향은 daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법을 12주 시행한 3상 연구에서 보고 되었으며, 치료 경험 유무에 대한 추가 분석은 없으나 RAS가 있는 환자에서 간경변증 동반 유무에 따른 SVR률이 각각 30%(3/10)와 83%(15/18)였다.<sup>88</sup>

## 2. Glecaprevir/pibrentasvir

치료 경험이 없으며 간경변증이 없는 유전자형 3형 환자에서 glecaprevir/pibrentasvir 8주, 12주 치료와 sofosbuvir와 daclatasvir 12주 병합요법을 비교한 3상 연구에서 SVR률은 각각 95%(149/157), 95%(222/233), 97%(111/115)였다.<sup>92</sup>

치료 경험이 없으며 간경변증이 없는 유전자형 1-6형 환자에서 glecaprevir/pibrentasvir 8주 또는 12주 치료를 시행한 7개의 2상 또는 3상 연구를 통합 분석한 연구에서 유전자형 3형 환자의 SVR률은 각각 97%(177/183)와 98%(258/262)였다.<sup>42</sup>

간경변증을 동반한 유전자형 3형 환자에서 glecaprevir 300 mg과 pibrentasvir 120 mg 12주 병합요법과 glecaprevir 300 mg, pibrentasvir 120 mg과 리바비린 800 mg 병합요법을 비교한 2상 연구에서 치료 경험이 없는 환자의 SVR률은 각각 100%(24/24)와 100%(24/24)였다.<sup>43</sup>

## 3. Sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료와 sofosbuvir와 리바비린 24주 병합요법을 비교한 3상 연구에 따르면,<sup>75</sup> 치료 경험이 없는 환자에서 SVR률은 각각 97%(200/206)와 87%(174/201)였다. Sofosbuvir와 리바비린 24주 병합요법에서 간경변증 동반 유무에 따른 SVR률은 각각 73%(33/45)와 90%(141/156)로 차이가 있는 반면 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료에서는 각각 93%(40/43)와 98%(160/163)로 차이가 없었다. 치료 경험에 따라 나누어 분석되지는 않았으나, NS5A RAS가 동반된 환자(16%)에서 SVR률은 88%(38/43)로 NS5A RAS가 없었던 환자의 97%(225/231)에 비해 낮았다. 특

히, Y93H를 동반한 경우에는 SVR률이 84%(21/25)였다.

RAS 검사를 시행할 수 없는 국내 현실에서는 간경변증이 동반된 경우에는 리바비린을 병합 투여하는 것이 권고된다.

#### 4. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

유전자형 1-6형 환자를 대상으로 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료를 비교한 3상 연구(치료 경험이 없는 환자 77%)에서 유전자형 3형은 간경변증 환자가 포함되지 않았고 치료 경험 여부에 따른 구분은 없으나 SVR률은 각각 99%(91/92)와 97%(86/89)였다.<sup>47</sup>

간경변증을 동반한 유전자형 3형 환자를 대상으로 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료를 비교한 3상 연구(치료 경험이 없는 환자 69%)에서 치료 경험 여부에 따른 구분은 없으나 SVR률은 각각 96%(106/110)와 96%(105/109)였다.<sup>47</sup>

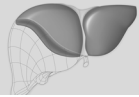
#### 5. Sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 리바비린 병합요법

치료 경험이 없고 간경변증이 없는 환자를 대상으로 sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 리바비린을 12주 병합한 2상 연구에서 SVR률은 92-100%로 나타났다.<sup>93,94</sup> Sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 리바비린을 12주 병합한 3상 연구에서<sup>85</sup> 치료 경험이 없는 환자의 SVR률은 95%(89/94)였으며 간경변증 동반 유무에 따른 SVR률은 각각 91%(21/23)와 96%(68/71)였다.

#### 6. 페그인터페론 알파 및 리바비린 병합요법

유전자형 3형 만성 C형간염은 국내에 매우 드물어 치료 성적에 대한 보고가 없으나, 서구에서의 보고에 따르면 페그인터페론과 리바비린 24주 병합 치료의 SVR률은 대체로 60-70% 정도로 유전자형 2형 만성 C형간염보다 약 10-20% 정도 더 낮다.<sup>95-97</sup>

페그인터페론 알파-2a는 환자의 체중에 관계없이 180 µg을 주 1회 피하주사하며, 페그인터페론 알파-2b는 환자의 체중에 따라 1.5 µg/kg를 주 1회 피하주사한다. 리바비린 용량은 사용하는 페그인터페론 알파 종류에 관계없이 800 mg의 고정된 용량을 매일 투여한다.<sup>80,82</sup>



## 치료 경험이 있는 유전자형 3형 치료

### 1. Daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법

Daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법을 12주 시행한 3상 연구에서 치료 경험이 있는 환자의 SVR률은 86%(44/51)였고, 간경변증 동반 유무로 구분하는 경우 SVR률은 각각 69%(9/13)와 94%(32/34)였다.<sup>88</sup>

유전자형 1-4형 만성 C형간염 환자를 대상으로 한 real-life 연구(n=2,612, 치료 경험이 있는 환자 53%)에서 유전자형 3형 환자의 분석에 따르면 치료 경험 유무에 따른 구분은 알 수 없으나 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 병합요법은 간경변증이 없는 환자에서 95%(18/19)의 SVR률을 보였으며 daclatasvir와 sofosbuvir에 리바비린을 병합한 12주 요법을 시행한 간경변증 환자에서는 92%(121/131)의 SVR률을 보였다.<sup>74</sup>

유전자형 3형 만성 C형간염 환자를 대상으로 daclatasvir와 sofosbuvir에 리바비린을 병합하여 12주 또는 16주 사용한 연구(치료 경험이 있는 환자 74%, 간경변증 동반 환자 72%)에서 치료 경험이 있는 환자의 SVR률은 88%(14/16)와 86%(12/14)였으며 치료 경험이 없는 환자를 포함한 간경변증 동반 유무에 따른 SVR률은 83%(15/18)와 89%(16/18)였다.<sup>89</sup>

간경변증을 동반한 환자에서 daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법을 12주 또는 24주 시행한 real life 연구에서 리바비린을 병용한 환자가 각각 86%, 78%였는데 12주와 24주의 SVR률은 각각 92%(34/37)와 95%(89/94)였고 치료 경험이 있는 환자에서 전체적인 SVR률은 94%(55/58)였다.<sup>90</sup>

Daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법을 24주 시행하며 리바비린을 추가한 경우와 추가하지 않은 경우의 real life 연구에서<sup>91</sup> 치료 경험이 있는 환자의 SVR률은 각각 84%(21/25)와 84%(26/31)였다. 치료 경험이 없는 환자를 포함한 간경변증 유무에 따른 SVR률은 리바비린 추가시 간경변증이 있는 환자에서 88%(29/33)였고 간경변증이 없는 1명은 SVR를 보였다.

간경변증, 이식 전후의 환자에게 동정적 사용으로 daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법을 12주, 24주 투여하면서 리바비린을 추가하거나 추가하지 않은 환자를 대상으로 시행한 연구(치료 경험 환자 72%, 간경변증 동반된 환자 77%)에서 daclatasvir와

sofosbuvir 병합요법 12주, daclatasvir와 sofosbuvir, 리바비린 병합요법 12주, daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법 24주, daclatasvir와 sofosbuvir, 리바비린 병합요법 24주의 SVR률은 각각 73%(48/66), 60%(6/10), 89%(174/196), 82%(50/61)였다.<sup>98</sup>

## 2. Elbasvir/grazoprevir와 sofosbuvir 병합요법

간경변증을 동반한 유전자형 3형 환자를 대상으로 elbasvir/grazoprevir와 sofosbuvir 12주, elbasvir/grazoprevir와 sofosbuvir에 리바비린을 추가하여 12주 그리고 elbasvir/grazoprevir와 sofosbuvir 16주 병합요법을 비교한 2상 연구에서 치료 경험이 있는 환자의 SVR률은 각각 100%(17/17), 94%(17/18), 94%(17/18)였다.<sup>99</sup>

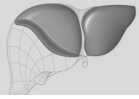
## 3. Glecaprevir/pibrentasvir

치료 경험이 있는 유전자형 3형 환자(페그인티페론과 리바비린 병합 54%, sofosbuvir와 리바비린±페그인티페론 46%)에서, 간경변증이 없는 환자는 glecaprevir/pibrentasvir 12주와 16주를 비교하고 치료 경험이 있고 간경변증이 동반된 경우에는 glecaprevir/pibrentasvir 16주 치료를 시행한 2상 연구에서 SVR률은 각각 91%(20/22), 96%(21/22), 96%(45/47)였다.<sup>100</sup>

간경변증을 동반한 유전자형 3형 환자에서 glecaprevir 300 mg과 pibrentasvir 120 mg 12주 병합치료와 glecaprevir 300 mg, pibrentasvir 120 mg과 리바비린 800 mg 병합요법을 비교한 2상 연구에서 치료 경험이 있는 환자의 SVR률은 75%(3/4)와 100%(3/3)였다.<sup>43</sup>

## 4. Sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료와 sofosbuvir와 리바비린 24주 병합요법을 비교한 3상 연구에 따르면,<sup>75</sup> 치료 경험이 있는 환자에서 SVR률은 각각 90%(64/71)와 64%(44/69)로 유의한 차이가 있었다( $P < 0.001$ ). Sofosbuvir와 리바비린 24주 병합요법에서 간경변증 동반 유무에 따른 SVR률은 각각 58%(22/38)와 71%(22/31)였고 sofosbuvir/velpatasvir 12주에서는 각각 89%(33/37)와 91%(31/34)였다.



## 5. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

유전자형 1-6형 환자를 대상으로 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료를 비교한 3상 연구(치료 경험이 있는 환자 23%)에서 유전자형 3형은 간경변증 환자가 포함되지 않았고 치료 경험 여부에 따른 차이를 알 수는 없으나 SVR률은 각각 99%(91/92)와 97%(86/89)였다.<sup>47</sup>

간경변증을 동반한 유전자형 3형 환자에서 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료를 비교한 3상 연구(치료 경험이 있는 환자 31%)에서 치료 경험 여부에 따른 구분은 없으나 SVR률은 각각 96%(106/110)와 96%(105/109)였다.<sup>47</sup>

## 6. Sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 리바비린 병합요법

치료 경험이 있는 유전자형 3형 만성 C형간염의 3상 임상연구에서<sup>85</sup>, sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 리바비린 12주 병합요법의 SVR률은 93%(166/181)였고 간경변증 유무에 따른 SVR률은 각각 86%(30/35)와 94%(49/52)였다.

「권고사항」 (표 9)

**치료 경험이 없는 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료**

1. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우에는 리바비린을 추가하여 24주 병합치료할 수 있다(B1).
2. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우에는 glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우에는 리바비린을 추가하여 12주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 동반된 경우 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 8주 치료한다(A1).
5. 페그인터페론 알파 및 리바비린을 병합하여 24주 치료할 수 있다(A2).

**치료 경험이 있는 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료**

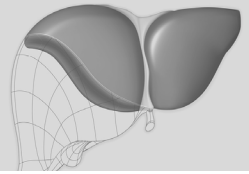
1. 간경변증이 없으면 daclatasvir, sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우에는 24주 치료할 수 있다(B1).
2. 간경변증이 동반된 경우 elbasvir/grazoprevir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).
3. Glecaprevir/pibrentasvir로 16주 치료할 수 있다(B1).
4. Sofosbuvir/velpatasvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1).
5. 간경변증이 동반된 경우 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 8주 치료한다(A1).

**Table 9.** Treatment of HCV genotype 3 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naive		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk	24 wk+R	12 wk+R	24 wk+R
Elbasvir/grazoprevir+sofosbuvir				12 wk
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	16 wk	16 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk+R	12 wk+R	12 wk+R
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir		8 wk		8 wk
PR	24 wk	24 wk		

HCV, hepatitis C virus; PR, pegylated interferon alpha+ribavirin 800 mg; wk, weeks; R, weight-based ribavirin.

# 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료



유전자형 4형 만성 C형간염 환자는 주로 사하라사막 남부 아프리카와 중동에 분포하며 전 세계 만성 C형간염 환자의 20%에 달하지만 국내에는 유전자형 4형의 빈도가 매우 낮아 이에 대한 국내의 치료 성적 보고는 없다.

## 1. Ledipasvir/sofosbuvir

DAA 제제를 사용한 외국의 연구를 보면 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료를 21명의 환자(간경변증 7명, 치료 경험 환자 8명 포함)에서 시행한 2상 연구에서 95%(20명)의 SVR를 보였으며,<sup>101</sup> 44명의 환자(간경변증 10명, 치료 경험 환자 22명)에서 같은 치료를 시행한 다른 2상 연구에서는 SVR율이 93%(41명)였다.<sup>102</sup> Ledipasvir/sofosbuvir를 사용한 기존 연구에서 대상 환자 수가 적었던 치료 경험이 있는 유전자형 4형 환자에서는 근거는 부족하지만 유전자형 1형의 치료에 준하여 치료 기간을 24주로 늘리거나, 치료 기간은 12주로 하면서 리바비린을 추가하여 SVR를 높이려는 치료 전략을 차용할 수 있다.

## 2. Elbasvir/grazoprevir

Elbasvir/grazoprevir 12주 치료는 이전 치료 경험이 없는 유전자형 4형 환자에서 100%(18/18)의 SVR를 보였으며,<sup>25</sup> 이전 치료 경험이 있는 환자의 연구에서는 리바비린과 병합 없이 12주 치료에서 78%(7/9), 리바비린과 12주 병합치료에서 100%(15/15)의 SVR를 보였다.<sup>53</sup> Elbasvir/grazoprevir 치료를 연구한 2상과 3상 연구 중 유전자형 4형 환자만을 골라 분석한 pooled analysis에서 이전 치료 경험이 없는 66명과 이전 치료 경험이 있는 37명의 환자를 분석하였을 때, 이전 치료 경험이 없는 환자와 치료 후 재발(relapse)을 보인 환자에서는 리바비린과 병합 없이 elbasvir/grazoprevir 12주 치료로 각각 96%(54/56)와 100%(2/2)의 SVR를 보였으나 이전 치료에서 치료 중 실패(on-treatment failure: failure to suppress와 break-



through 포함)를 경험한 환자에서는 리바비린을 병합하여 16주 치료한 경우에서 SVR률이 높은 경향을 보였다(12주: 71%(5/7), 16주: 60%(3/5), 12주+리바비린: 91%(10/11), 16주+리바비린: 100%(5/5)).<sup>103</sup> Human immunodeficiency virus (HIV) 중복 감염 환자를 대상으로 한 다른 3상 연구에서 elbasvir/grazoprevir 12주 치료는 유전자형 1, 4, 6형 환자를 모두 함께 보았을 때 96%(210/218)의 SVR률을 보였다.<sup>104</sup>

### 3. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 리바비린 병합요법

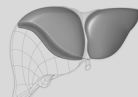
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 리바비린 12주 병합요법은 간경변증이 없는 유전자형 4형 환자를 대상으로 시행한 2상 연구에서 이전 치료 경험이 없는 경우 100%(42/42), 이전 치료 경험이 있는 경우에도 100%(49/49)의 SVR률을 보였으며,<sup>105</sup> 대상성 간경변증을 동반하는 유전자형 4형 환자 120명을 대상으로 12주 혹은 16주 치료를 시행한 3상 연구에서는 12주 치료시 97%(57/59), 16주 치료시 98%(60/61)의 SVR률을 보였다.<sup>106</sup>

### 4. Daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법

Daclatasvir와 sofosbuvir를 유전자형 4형에서 병합치료한 연구는 HIV/HCV 중복 감염자를 대상으로 한 연구에서 12주 치료로 대상 환자 6명 모두가 SVR에 도달하였다.<sup>33</sup> 비교적 많은 수(47명)의 환자를 대상으로 한 후향적 관찰 연구에서는 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 병합치료는 100%(32/32)의 SVR률을 보였고, 리바비린을 추가하는 12주 치료와 24주 치료에서 추가 이익은 없었다.<sup>107</sup> 179명(84%)의 치료 경험 환자를 포함하는 유전자형 4형 환자(215명)에서 daclatasvir와 sofosbuvir를 리바비린과 병합하거나 하지 않고 12주 또는 24주 치료한 후향적 분석 연구에서 전체 환자의 SVR률은 91%(195/215)였으나, 간경변증을 동반한 환자에서는 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 치료의 SVR률이 84%(53/63)였고 치료 기간을 24주로 하거나 리바비린을 추가한 경우의 SVR률은 각각 93%(102/110) 및 88%(7/8)였다.<sup>108</sup>

### 5. Glecaprevir/pibrentasvir

Glecaprevir/pibrentasvir를 DAA 치료 경험이 없고 간경변증을 동반하지 않은 유



전자형 4-6형 만성 C형간염 환자(치료 경험 환자 15%)를 대상으로 12주 투여한 2상 연구에서 SVR률은 100%(유전자형 4형 22/22)였으며,<sup>40</sup> 3상 연구에서는 SVR률이 99%(유전자형 4형 75/76, 유전자형 5형 26/26, 유전자형 6형 19/19)였고 SVR에 도달하지 못한 유전자형 4형 환자 1명도 연구 12일째 치료를 중단한 경우였다.<sup>109</sup> 대상성 간경변증이 동반된 유전자형 1-6형 환자(치료 경험 환자 25%: 인터페론 기반 치료 17%, sofosbuvir 기반 치료 8%)에게 glecaprevir/pibrentasvir를 12주 투여한 3상 연구에서 유전자형 4형(16명) 환자의 SVR률은 100%였다.<sup>44</sup> 간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1-6형 만성 C형간염 환자를 대상으로 glecaprevir/pibrentasvir를 투여한 2상과 3상 연구를 통합하여 분석한 연구에서 8주 또는 12주 치료시 SVR률은 유전자형 4형에서 각각 93%(43/46), 99%(111/112)였다.<sup>42</sup>

## 6. Sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료를 시행한 3상 연구에서 116명의 유전자형 4형 환자(간경변증 20%, 치료 경험 환자 45%)는 모두에서 SVR을 달성하였고(100%)<sup>46</sup> HIV/HCV 중복 감염자를 대상으로 한 다른 3상 연구에서도 4명의 유전자형 4형 환자 모두에서 SVR을 달성하였다.<sup>110</sup>

## 7. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

DAA 치료 경험이 없는 유전자형 1-6형 만성 C형간염 환자(간경변증 18%, 치료 경험 환자 23%)를 대상으로 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 투여와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 투여를 비교한 3상 연구에서, 유전자형 4형 환자의 SVR률은 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 투여와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 투여군에서 각각 94%(59/63)와 98%(56/57)였다.<sup>47</sup>

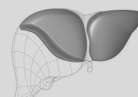
**「권고사항」 (표 10)**

**치료 경험이 없는 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료**

1. Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1).
2. Elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1).
3. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우는 daclatasvir와 sofosbuvir로 24주 치료하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).
5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

**치료 경험이 있는 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료**

1. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 리바비린을 추가하여 12주 치료한다(A1).
2. Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나 ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).
3. Elbasvir/grazoprevir로 치료시 이전 페그인터페론 알파와 리바비린 치료 반응이 재발이었던 경우 12주 치료하고, 치료 중 실패(무반응, 부분 반응 및 바이러스 돌파)였던 경우 리바비린을 추가하여 16주 치료할 수 있다(B1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우는 daclatasvir와 sofosbuvir로 24주 치료하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).
5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

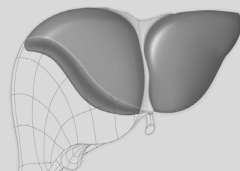


**Table 10.** Treatment of HCV genotype 4 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naive		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk	12 wk	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk
Elbasvir/grazoprevir	12 wk	12 wk	12 wk (relapse), 16 wk+R (on-treatment failure)	12 wk (relapse), 16 wk+R (on-treatment failure)
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir	12 wk+R	12 wk+R	12 wk+R	12 wk+R
Sofosbuvir+daclatasvir	12 wk	24 wk/12 wk+R	12 wk	24 wk/12 wk+R
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk

HCV, hepatitis C virus; PR, pegylated interferon+ribavirin; wk, weeks; R, weight-based ribavirin; on-treatment failure, including failure to suppress and breakthrough.

# 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료



C형간염 바이러스 유전자형 5형은 주로 남아프리카에 분포하고 우리나라에서는 발견되지 않았으며, 유전자형 6형 환자는 대부분 동남아와 중국의 남부, 홍콩, 마카오 등에 국한되어 있고 우리나라 만성 C형간염 환자의 약 1%를 차지하고 있다.<sup>111</sup> 유전자형 5형과 6형 만성 C형간염은 빈도가 매우 낮아 이를 대상으로 한 연구는 제한적이다.

## 1. Ledipasvir/sofosbuvir

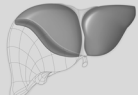
DAA 제제를 포함한 치료로서 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료를 41명의 유전자형 5형 환자(간경변증 9명, 치료 경험 환자 20명)를 대상으로 시행하였을 때 95%(39/41)의 SVR률을 보였으며,<sup>112</sup> 25명의 유전자형 6형 환자(간경변증 2명, 치료 경험 환자 2명)를 대상으로 한 다른 연구에서는 96%(24/25)의 SVR률을 보였다.<sup>86</sup> 지역 사회를 기반으로 한 후향적 연구에서 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료는 65명의 유전자형 6형 아시아 환자에서 95%(62/65)의 SVR률을 보였다.<sup>113</sup>

## 2. Elbasvir/grazoprevir

Elbasvir/grazoprevir 12주 치료는 이전 치료 경험이 없는 유전자형 6형 환자에서 80%(8/10)의 SVR률을 보였으며,<sup>25</sup> 이전 치료 경험이 있는 환자의 연구에서는 리마비린과 병합 없이 16주 치료에서 75%(3/4), 리마비린과 16주 병합치료에서 100%(2/2)의 SVR률을 보였다.<sup>53</sup>

## 3. Daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법

Daclatasvir와 sofosbuvir를 유전자형 5형과 6형에서 병합치료한 전향적 임상연구는 없으나 후향적 분석에서 리마비린을 병합하거나 하지 않고 12주 혹은 24주 치료하였을 때 유전자형 5형과 6형 모두에서 100%의 SVR률(각각 25/25, 5/5)을 보였다.<sup>108</sup>



Ledipasvir/sofosbuvir나 daclatasvir와 sofosbuvir를 사용한 기존 연구에서 대상 환자 수가 적었던 치료 경험이 있는 유전자형 5형과 6형 환자에서, 근거는 부족하지만 유전자형 1형의 치료에 준하여 치료 기간을 24주로 늘리거나, 치료 기간은 12주로 하면서 리바비린을 추가하여 SVR률을 높이려는 치료 전략을 차용할 수 있다.

#### 4. Glecaprevir/pibrentasvir

Glecaprevir/pibrentasvir를 DAA 치료 경험이 없고 간경변증을 동반하지 않은 유전자형 4-6형 만성 C형간염 환자(치료 경험 환자 15%)를 대상으로 12주 투여한 2상 연구에서 SVR률은 100%(유전자형 5형 1/1, 유전자형 6형 11/11)였으며, 3상 연구에서는 SVR률이 99%(유전자형 4형 75/76, 유전자형 5형 26/26, 유전자형 6형 19/19)였다.<sup>109</sup> 대상성 간경변증이 동반된 유전자형 1-6형 환자(치료 경험 환자 25%, 인터페론 기반 치료 17%, sofosbuvir 기반 치료 8%)를 대상으로 glecaprevir/pibrentasvir로 12주 투여한 3상 연구에서 유전자형 5형(2명) 및 유전자형 6형(7명) 환자의 SVR률은 모두 100%였다.<sup>44</sup> 간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1-6형 만성 C형간염 환자를 대상으로 glecaprevir/pibrentasvir를 투여한 2상 및 3상 연구를 통합하여 분석한 연구에서 8주 또는 12주 치료시 SVR률은 유전자형 5형에서 각각 100%(2/2), 100%(28/28), 유전자형 6형에서 90%(9/10), 100%(31/31)였다.<sup>42</sup>

#### 5. Sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료를 시행한 3상 연구에서는 35명의 유전자형 5형 환자(간경변증 14%, 치료 경험 환자 31%)와 41명의 유전자형 6형 환자(간경변증 15%, 치료 경험 환자 7%)에서 각각 97%(34/35)와 100%(41/41)의 SVR률을 보였다.<sup>46</sup>

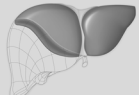
#### 6. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

DAA 치료 경험이 없는 유전자형 1-6형 만성 C형간염 환자(간경변증 18%, 치료 경험 환자 23%)를 대상으로 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 투여와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 투여를 비교한 3상 연구에서 유전자형 5형 환자의 SVR률은 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 투여에 94%(17/18)였으며, 유전자형 6형의 SVR률은 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8주 투여와 sofosbuvir/velpatasvir 12주

투여에 각각 100%(30/30), 100%(9/9)였다.<sup>47</sup>

## 7. 페그인터페론 알파 및 리바비린 병합요법

이전 치료 경험이 없는 유전자형 5형 및 6형 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린 24주 병합요법을 시행하였을 때 SVR률이 70-86%로 유전자형 3형과 비슷하고 유전자형 1형보다 높았으며<sup>114-116</sup> DAA 제제를 사용할 수 없는 경우에는 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 24주 치료를 고려할 수 있다.



**「권고사항」 (표 11)**

**치료 경험이 없는 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료**

1. Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1).
2. Daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).
5. 페그인터페론 알파와 리바비린으로 24주 치료할 수 있다(A2).

**치료 경험이 있는 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료**

1. Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나 ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).
2. Daclatasvir, sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나 daclatasvir와 sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

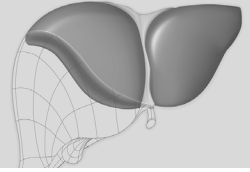
**Table 11.** Treatment of HCV genotype 5 or 6 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naive		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk	12 wk	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk
Sofosbuvir+daclatasvir	12 wk	12 wk	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
PR	24 wk	24 wk		

HCV, hepatitis C virus; PR, pegylated interferon+ribavirin; wk, weeks; R, weight-based ribavirin.



## 비대상성 간경변증의 치료

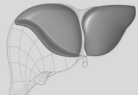


간이식은 말기 간질환 환자의 유일한 치료 선택이지만 이식 후 흔히 이식편 감염으로 인해 C형간염이 재발하며 이는 간이식 환자들의 이환율과 사망률 증가의 주된 원인이 된다. 비대상성 간경변증 환자에서 항바이러스 치료를 이식 전에 할 것인지 혹은 이식 후 재발하면 할 것인지에 대해서는 아직까지 이견이 많다. 이식 전에 치료하여 SVR을 유지할 경우 간기능이 호전되어 간이식을 피할 수 있게 되는 장점이 있는 반면, 이식 전에 치료할 경우 이식 후 치료하는 것보다 치료 반응이 나쁘고 간이식을 통한 질환을 완치할 기회를 놓칠 수 있기 때문이다.<sup>117</sup> 그러므로 간기능이 저하된 환자들에서 C형간염의 치료는 간이식의 적응증 및 이용 가능한 이식편의 유무, 간이식 수행 가능성의 여건에 따라 치료 시기를 결정할 수 있다. 일반적으로 비대상성 간경변증 환자의 치료 약제는 sofosbuvir와 NS5A 억제제(즉, ledipasvir, daclatasvir, velpatasvir)의 병합요법이 추천된다.

CTP 점수 12점 이하의 108명의 유전자형 1형과 4형의 비대상성 간경변증(CTP 분류 B 59명, C 49명) 환자들을 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir와 리마비린(초기 용량 600 mg에서 시작하여 증량)을 12주 또는 24주 투약하였을 때 SVR률은 CTP 분류 B에서 각각 87%와 89%, CTP 분류 C에서 각각 86%와 87%였다. 그리고 치료 후 50% 이상에서 CTP 점수와 MELD 점수의 향상을 보였으나 일부는 악화를 보인 경우도 있었고 5%의 환자들은 치료 기간 중 정맥류 출혈로 사망하였다. Grade 3 이상의 약제 부작용은 각각 15%와 34%에서 발생하였다.<sup>118</sup>

대부분이 CTP 분류 B와 C인 60명의 환자들(유전자형 1형 45명; 유전자형 3형 6명; 유전자형 2, 4, 6형 9명)에서 daclatasvir와 sofosbuvir 및 리마비린(초기 용량 600 mg에서 시작하여 증량) 12주 병합요법의 SVR률은 83%였다.<sup>37</sup> 이를 유전자 아형별, CTP 분류로 구분하면, SVR률은 유전자형 1a형에서는 76%, 유전자형 1b형에서는 100%였고, 유전자형 1형의 CTP 분류 B에서는 92%, C에서는 50%였다. 유전자형 2, 4, 6형에서는 89%, 유전자형 3형에서는 83%였다.

276명의 비대상성 간경변증(CTP 분류 B) 환자들(유전자형 1a형 159명, 유전자형



1b형 48명, 유전자형 2형 12명, 유전자형 3형 39명, 유전자형 4형 8명)을 무작위로 sofosbuvir/velpatasvir로 12주, sofosbuvir/velpatasvir와 리바비린으로 12주, sofosbuvir/velpatasvir으로 24주 치료하였을 때 SVR률은 유전자형 1a형에서 각각 88%, 94%, 93%, 유전자형 1b형에서 각각 89%, 100%, 88%, 유전자형 2형에서 각각 100%, 100%, 75%, 유전자형 3형에서 각각 50%, 85%, 50%, 유전자형 4형에서 각각 100%, 100%, 100%였다.<sup>119</sup>

비대상성 간경변증 환자 409명의 DAA 치료 성적에 대한 후향적 real life 연구 결과에 따르면 SVR률은 유전자형 1형에서 ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료시 85%(11/13), ledipasvir/sofosbuvir에 리바비린을 추가하여 12주 치료시 91%(136/149), daclatasvir와 sofosbuvir로 12주간 치료시 50%(2/4), daclatasvir와 sofosbuvir에 리바비린을 추가하여 12주간 치료시 88%(30/34)였다. 유전자형 3형에서는 daclatasvir와 sofosbuvir로 12주간 치료시 60%(3/5), daclatasvir와 sofosbuvir에 리바비린을 추가하여 12주간 치료시 71%(75/105)였다.<sup>120</sup> MELD 점수의 호전은 비치료군보다 치료군에서 더 흔하였고 치료전 저알부민혈증(<3.5 g/dL), 고령(>65세), 저나트륨혈증(<135 mmol/L)인 경우 DAA 치료로 얻는 이득이 적었다.

165명의 비대상성 간경변증(CTP 분류 B 143명, C 22명; 유전자형 1형 73%, 유전자형 3형 21%, 유전자형 4형 4%) 환자들을 대상으로 daclatasvir와 sofosbuvir (±리바비린) 24주 병합요법에 대한 유럽환자들의 real life 연구에서 SVR률은 CTP 분류 B에서 86%(115/134), C에서 76%(16/21)였다. 특히, 유전자형 3형일 경우 daclatasvir, sofosbuvir, 리바비린 24주 병합요법시 SVR률은 CTP 분류 B에서 87%(13/15), C에서 100%(2/2)였다. 전체적인 치료 반응률은 기저 간기능에 따라 다르게 나타났는데 CTP 분류 C 또는 MELD 점수 16점 이상일 때 SVR률이 낮았다.<sup>91</sup>

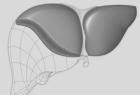
이와 같은 연구 결과들을 종합해 볼 때 비대상성 간경변증이더라도 DAA를 통해 약 50-80%의 환자에서 간기능의 호전을 기대해 볼 수 있다. 그러나 간경변증이 진행된 환자들 중 DAA로 치료하여도 간기능이 호전되지 않거나 오히려 진행되는 경우가 있는데 기저 잔존 간기능 정도에 따라 간기능 회복이 불가능한 불가역점이 존재할 가능성을 시사한다. 호주에서 시행된 한 연구에서 비대상성 간경변증이며 MELD 15점 이상인 환자 92명에게 리바비린 사용 없이 daclatasvir와 sofosbuvir를 24주간 병합치

료하였을 때 간기능 호전(MELD 점수 2점 이상 감소)을 보인 경우는 전체 환자 중 50%로 치료 전 MELD 20 미만인 환자에서만 이러한 간기능의 호전이 관찰되었다. 이는 기저 MELD 점수가 20점 이상이면 항바이러스 치료 후에도 간기능 호전을 기대할 수 없음을 시사한다.<sup>121</sup>

비대상성 간경변증 환자들에서 PI (asunaprevir, paritaprevir, grazoprevir)와 dasabuvir는 약제의 혈중농도가 증가하여 독성을 일으킬 수 있으므로 일반적으로 중등증 또는 중증 간기능 장애(Child 분류 B 또는 C)를 가진 환자에서는 사용하지 말아야 하고 이전에 비대상성 합병증의 병력이 있었던 경우도 금기이다. 최근 개발된 DAA 인 glecaprevir와 voxilaprevir도 Child 분류 B 또는 C의 비대상성 간경변증에서 혈중 농도가 유의하게 변하므로 사용 금기이고, 대상성 간경변증 환자 중에서 paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir 투여 초기 1-4주째 간부전 및 사망예가 보고되었다.<sup>122</sup>

비대상성 간경변증 환자 중 CTP 분류 C의 경우 DAA 치료의 임상연구 정보는 매우 제한적이다. 특히 CTP 13점 이상인 환자에서는 항바이러스 치료 효과에 대해서는 연구된 바가 거의 없으므로 심한 간기능 저하를 보이는 간경변증 환자에서 DAA의 효과와 안전성은 추가 검증이 필요하다. 환자들에게 항바이러스 치료로 지속적인 바이러스 반응을 얻었다 하더라도 간암 발생의 위험과 간기능 악화의 가능성은 여전히 존재하므로 간이식을 염두에 두면서 꾸준히 정기적으로 모니터링 하여야 한다.<sup>123</sup>

DAA 도입으로 비대상성 간경변증 환자에서도 항바이러스 치료를 고려할 수 있게 되었지만 반응률은 간이식 후 C형간염 재발 초기에 치료를 시행한 경우보다 낮다.<sup>117</sup> 그러므로 비대상성 간경변증 환자에서 C형간염의 치료결정은 이식 대기 시간 및 간이식의 가능성을 검토하면서 치료 전략을 개별화하여야 한다.



## 「권고사항」 (표 12)

### 일반적 권고사항

1. C형간염 바이러스 혈증이 있는 모든 비대상성 간경변증(CTP 분류 B 또는 C) 환자는 전문가 또는 간이식 기관에게 의뢰한다(C1).
2. 간이식 대기 시간이 6개월을 초과하거나 간이식이 가능하지 않은 경우는 치료를 할 수 있다(B1).
3. 간이식 대기자 또는 심한 간기능 저하를 보이는 환자를 치료할 경우 약제 부작용, 독성 등에 대하여 면밀히 모니터링한다(B1).
4. 단백분해효소 억제제(PI)는 부작용 때문에 비대상성 간경변증 환자에게 사용하지 않는다(A1).

### DAA 병합요법

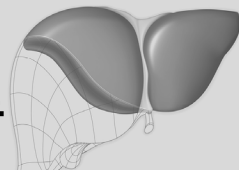
1. 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증 환자의 치료
  - (1) Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).
  - (2) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).
  - (3) Sofosbuvir/velpatasvir와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), sofosbuvir/velpatasvir로 24주 치료할 수 있다(B1).
2. 유전자형 2, 3형 비대상성 간경변증 환자의 치료
  - (1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).
  - (2) Sofosbuvir/velpatasvir와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), sofosbuvir/velpatasvir로 24주 치료할 수 있다(B1).

**Table 12.** Treatment of decompensated cirrhosis

	Genotype 1, 4, 5, 6	Genotype 2, 3
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk+R*/24 wk	
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk+R*/24 wk	12 wk+R*/24 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk

wk, weeks; R\*, ribavirin started from 600 mg/d; R, weight-based ribavirin.

# 간이식 및 간외 장기 이식 환자의 치료



## 간이식 전 치료

간이식 당시 HCV RNA가 검출된 환자의 거의 대부분에서는 이식 후 수시간 이내에 HCV 재감염이 일어난다.<sup>124</sup> 따라서 간이식 당시 HCV 감염이 있는 환자들은 감염이 없는 환자들에 비해 간이식 후 이식편 소실률(hazard ratio [HR], 1.30; 95% confidence interval [CI], 1.21-1.39)과 사망률(HR, 1.23; 95% CI, 1.12-1.35)이 유의하게 높다.<sup>125</sup> HCV 관련 간질환은 간이식 후 악화 속도가 더욱 빨라져 약 21%의 환자들이 이식 후 5년 이내에 간경변증으로 진행된다.<sup>126</sup> 그리하여 이식 전 혹은 후에 HCV를 박멸하는 것은 이식편과 환자의 예후 향상에 있어 매우 중요하다.

이식 전 치료는 이식 후 이식편의 HCV 재발을 예방한다는 본연의 목적 이외에, 비대상성 간경변증 환자들에서 간기능을 개선하여 일부 환자에서는 이식 필요성을 없애거나 이식 시기를 늦출 가능성이 있다.<sup>117</sup> 다만 뇌사자 간이식을 대기하고 있는 환자의 경우 이식 시기를 예측할 수 없어 이식 전 투약 기간이 충분하지 못할 수 있다.

유전자형 1, 2, 3, 4형의 이식 전 환자 61명을 대상으로 하여 48주 혹은 이식 시점까지 sofosbuvir와 리바비린으로 치료한 연구에서 총 46명이 간이식을 받았고 이식 시점에서 HCV RNA 농도가 25 IU/mL 이하인 사람은 43명이었는데, 이 중 30명(70%)이 이식 후 SVR에 도달하였으며 이식 전 HCV RNA 음성 유지 기간이 치료 반응을 좌우하였다. 이식 전 HCV RNA 음성 유지 기간이 30일 미만이었다면 경우 64%(9/14)에서 C형간염이 재발한 반면, 30일 이상이었다면 경우는 4%(1/26)에서만 재발하였다.<sup>127</sup>

지금까지 보고된 간이식 대상자의 DAA 치료 성적에 대한 연구 결과들을 종합하여 분석한 전문가 합의에 의하면 MELD 16-20점 미만인 경우 DAA 치료로 간기능이 호전되어 약 12-35%의 이식 대기자가 간이식 대기 명단에서 제외될 수 있는 데 반하여 MELD 25점 이상은 DAA의 효능이 입증되지 않았고, 흔히 약제 독성 등의 문제점이 보고되었으므로 이식 전 치료는 권고되지 않는다.<sup>128</sup> 실제로 간이식 환자에서 재발한

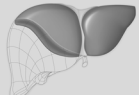
C형간염을 다양한 DAA 요법으로 치료하였을 때 SVR률을 종합해보면 전체적으로 85% 이상이며,<sup>117</sup> 이식 후 재발 초기에 일찍 DAA 치료를 하면 SVR률은 약 91-100%로 보고되므로 간기능 저하가 심한 경우는 이식 전 보다 이식 후에 치료하는 것이 유리하다.<sup>37,118</sup> 한편 MELD 20-25점 사이의 환자들의 경우 치료 효과가 있을 것으로 예상되는 환자들을 선별하여 DAA 치료를 결정하는 것이 추천된다.<sup>128</sup>

## 간이식 후 치료

간이식 후 C형간염이 재발한 환자들은 항바이러스 치료의 우선 대상이다. 특히 섬유화 담즙 정체성 간염이 발생하였거나 진행된 간섬유화나 문맥압 항진증이 발생하면 간질환의 급격한 진행과 이식편 손실이 예측되므로 신속히 항바이러스 치료를 시작하여야 한다.

간이식 후 C형간염이 재발한 229명의 유전자형 1, 4형의 환자들을 ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린으로 각각 12주와 24주 치료하였을 때 SVR률은 간경변증이 없는(F0-F3 섬유화) 환자에서는 각각 96%(53/55)와 98%(5/56)였고, 대상성 간경변증 환자에서는 양 군 모두 96%(각각 25/26, 24/25)였다. CTP 분류 B에서는 각각 85%(22/26)와 88%(23/26)였고, C에서는 60%(3/5)와 75%(3/4)였다.<sup>118</sup> 다른 연구에서도 비슷한 결과를 보였는데 간이식 후 C형간염이 재발 환자들을 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린으로 각각 12주와 24주 치료하였을 때 유전자형 1형의 경우 간경변증이 없을 때 SVR률은 각각 93%(42/45), 100%(44/44)였고, CTP 분류 A에서 각각 100%(30/30), 96%(27/28), CTP 분류 B에서 각각 95%(19/20), 100%(20/20), CTP 분류 C에서 각각 50%(1/2), 80%(4/5)였다.<sup>129</sup>

한편, 이식 후 C형간염이 재발한 환자 53명(유전자형 1형 41명, 유전자형 3형 11명, 유전자형 6형 1명)을 daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg에서 시작하여 증량)으로 12주 병합치료 하였을 때 SVR률은 94%였다. 유전자형 별로는 유전자형 1형 95%(39/41), 유전자형 3형 91%(10/11), 유전자형 6형 100%(1/1)였다.<sup>37</sup> 간이식 환자들의 리바비린 투여량의 중앙값은 480 mg/d였고 약제 관련 부작용은 없었다.



간이식(80명) 및 콩팥이식(20명) 후 재발한 다양한 섬유화 단계(F0-1 [80%], F2 [6%], F3 [14% 포함]의 C형간염 환자 100명(유전자형 1형 57%, 유전자형 2형 13%, 유전자형 3형 24%, 유전자형 4-6형 6%)을 glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료하여 통합 분석한 결과 SVR률은 98%였다.<sup>130</sup> 간이식 후 C형간염이 재발한 환자에서 sofosbuvir/velpatasvir 치료는 현재 연구가 진행되고 있다.

이식 후 진행되지 않은 간섬유화 상태(F0-F2)의 유전자형 1형 환자 34명(유전자형 1a형 29명 포함)에게 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 24주 병합 투여하였을 때 SVR률은 97%(33/34)였다. 흔한 합병증은 피로감, 두통, 기침 등이었고, 6%의 환자들이 심한 약제 부작용을 경험하였으나 사망에는 없었다. 리바비린 투여 용량은 대부분 600-800 mg/d였고 56%의 환자에서 리바비린 용량 조절이 필요하였으며 15%는 빈혈로 erythropoietin을 사용하였다. 면역 억제제인 tacrolimus와 cyclosporine은 ritonavir와 paritaprevir와의 약물상호작용 때문에 용량 감량이 필요하였다.<sup>131</sup> Elbasvir/grazoprevir도 간이식 후 약제 감량을 요하는 약물상호작용이 보고되어 이 약제는 cyclosporine을 복용하고 있는 경우 금기이다. 간이식 후 재발한 C형간염의 치료로 실제로 PI가 들어간 요법이 많으므로 간이식 후 재발한 C형간염의 치료시 DAA 약제들과 calcineurin 억제제의 약물상호작용은 아래 표 13에 요약하였다.



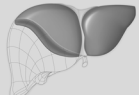
**Table 13.** DAA interactions with calcineurin inhibitors

	Cyclosporine	Tacrolimus
Daclatasvir	No clinically significant DDI observed	No clinically significant DDI observed
Sofosbuvir	An increase (4.5-fold) in SOF AUC, but no a priori dose adjustment required	No clinically significant DDI observed
Ledipasvir/sofosbuvir	No clinically significant DDI observed	No clinically significant DDI observed
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +dasabuvir	An increase (5.8-fold) in CSA AUC; suggest using 1/5 of CSA dose during OPrD therapy with monitoring of CSA levels and titration of CSA dose	An increase (57-fold) in TAC AUC; suggest using TAC 0.5 mg every 7 days during OPrD therapy with monitoring of TAC levels and titration of TAC dose
Elbasvir/grazoprevir	15-fold increase in GZR AUC and 2-fold increase in EBR AUC; not recommended	An increase (43%) in TAC, but no a priori dose adjustment required
Sofosbuvir/velpatasvir	No clinically significant DDI observed	No clinically significant DDI observed
Glecaprevir/pibrentasvir	An increase in G/P AUC; not recommended in patients requiring stable CSA doses > 100 mg per day	Potential DDI requiring a dose adjustment expected

DAA, direct acting antiviral; DDI, drug-drug interaction; SOF, sofosbuvir; AUC, the area under the plasma concentration curve; CSA, cyclosporine; OPrD, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir; TAC, tacrolimus; GZR, grazoprevir; EBR, elbasvir; G/P, glecaprevir/pibrentasvir.

## 간외 장기이식 후 치료

HCV 감염이 있는 콩팥이식 환자들은 간섬유화의 진행이 빨라지고 간 관련 사망률이 증가하므로 과거에는 콩팥이식 전에 HCV에 대한 치료를 먼저 할 것을 권고하였다.<sup>132</sup> 하지만 DAA의 도입 후 콩팥 이식 후에도 효과적인 HCV 치료를 기대할 수 있어 콩팥이식 후 HCV 치료를 계획하고 콩팥이식을 먼저 시행하는 전략이 등장하였으며 이에 대해서는 추후 검증이 필요하다. 콩팥이식 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합치료를 하게 되면 반응률이 낮고(SVR를 18%) 이식편 기능저하로 치료 중단율이 높아(35%) 이식편 손실과 생존율 감소로 이어질 수 있으므로 DAA를 이용한 치료를 우선적으로 고려한다.<sup>133,134</sup>



총 333명의 콩팥이식 환자(유전자형 1형 88%, 초치료 환자 63%, 간경변증 25%)에서 12-24주간 DAA 치료를 시행한 10개의 연구를 종합하여 살펴보면, 대부분이 sofosbuvir 기반치료를 시행하였으며, 이들의 SVR률은 94.2%로, sofosbuvir와 리바비린 병합요법에서 67%(10/15), sofosbuvir와 daclatasvir 병합요법에서 75%(3/4), ledipasvir/sofosbuvir (±리바비린) 병합요법에서 98%(158/161)였다. 콩팥이식 환자들에서 DAA 치료의 내약성은 비교적 우수하여 약제 중단 예는 약 2%에서 보고되었으며 DAA 치료 중 콩팥기능 및 간기능은 안정적으로 유지되었다.<sup>134</sup> 그러므로 콩팥이식 후 치료로 sofosbuvir를 기반으로 한 병합요법이 내약성과 안전성이 우수하므로 일차적으로 추천된다. 최근 간이식 및 콩팥이식을 받은 환자 100명을 통합 분석한 연구에서 glecaprevir/pibrentasvir 12주 치료로 98%의 SVR률을 보고하였고 이 약제와 관련된 특별한 부작용은 없었다.<sup>130</sup>

현재 사용이 허가되어 있는 DAA 중 sofosbuvir, daclatasvir, ledipasvir는 이식 후 사용되는 면역 억제제와 약물상호작용이 없고 약제 감량도 필요하지 않기 때문에 이식 환자에서 추천될 수 있다.<sup>134</sup> 그 외에 심장, 폐, 췌장이나 소장, 각막이식 환자에서 C형간염 치료에 대한 자료는 아직까지 거의 없으나 치료가 필요한 경우 DAA를 우선적으로 고려할 수 있다.

### 「권고사항」 (표 14)

#### 일반적 권고사항

1. 간이식 전 항바이러스 치료로 이식 후 재발을 예방할 수 있으며 치료 약제와 용법은 간기능과 HCV 유전자형에 의해 분류된 권고안을 따른다(A1).
2. 간이식이 가능한 MELD 점수 20-25점 이하의 비대상성 간경변증 환자는 간이식 전에 가능한 한 빨리 치료하고, MELD 점수 20-25점을 초과하는 비대상성 간경변증 환자는 간이식을 먼저 시행하고 이식 후 C형간염이 재발하면 치료할 수 있다(B1).
3. 간이식 후 C형 간염이 재발한 환자는 항바이러스 치료의 우선 고려대상이다(A1).
4. 항바이러스 치료는 간이식 후 수개월내 임상경과가 안정화되면 가능한 한 빨리 시작한다(A1). 특히 섬유화 담즙정체성 간염이 발생하였거나 진행된 간염유화나 문맥압 항진증이 발생하면 간질환의 급격한 진행과 이식편 손실이 예측되므로 신속히 항바이러스 치료를 시작한다(A1).

## DAA 병합요법

### 1. 유전자형 1, 4, 5, 6형의 간이식 후 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

- (1) Ledipasvir/sofosbuvir과 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).
- (2) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(B1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).
- (3) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).
- (4) 유전자형 1형의 간이식 후 환자에서 간염유화가 F0-F2일때 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).

### 2. 유전자형 1, 4, 5, 6형의 간이식 후 비대상성 간경변증의 치료

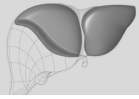
- (1) Ledipasvir/sofosbuvir과 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적으로 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).
- (2) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(B1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).

### 3. 유전자형 2형의 간이식 후 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

- (1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(C1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).
- (2) Sofosbuvir와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).
- (3) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).

### 4. 유전자형 2형의 간이식 후 비대상성 간경변증의 치료

- (1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(C1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).



(2) Sofosbuvir와 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).

5. 유전자형 3형의 간이식 후 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

(1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(B1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).

(2) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).

6. 유전자형 3형의 간이식 후 비대상성 간경변증의 치료

(1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(B1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).

7. 간이식 후 환자에서 DAA를 투약할 때에는 면역 억제제들과 약물상호작용을 신중히 고려하여야 한다(A1).

8. 간 이외의 장기 이식을 받은 환자에서 C형간염 치료가 필요한 경우에는 DAA 투여를 고려한다(A1).

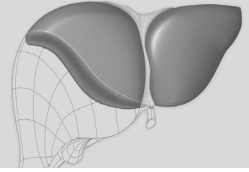
**Table 14.** Treatment after liver transplantation

	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4, 5, 6
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk+R/24 wk			12 wk+R/24 wk
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk+R*/24 wk	12 wk+R*/24 wk	12 wk+R*/24 wk	12 wk+R*/24 wk
Glecaprevir/pibrentasvir**	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
Sofosbuvir		24 wk+R		
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir+dasabuvir	24 wk+R (F0-F2)			

wk, weeks; R, weight-based ribavirin in chronic hepatitis and compensated cirrhosis, ribavirin started from 600 mg/d in decompensated cirrhosis; R\*, ribavirin started from 600 mg/d.

\*\*Not indicated in decompensated cirrhosis.

## 특수 상황에서의 치료



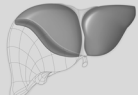
특수 상황의 환자들을 대상으로 시행된 임상연구들은 상당히 제한점이 많으므로 이들에게서 HCV 항바이러스 치료를 적용할 때에는 각 환자의 개별적 상황을 충분히 고려하여야 한다.

### 주사용 약물남용자

주사용 약물남용은 HCV 전파의 주된 경로로서 정맥주사 약물남용자는 약물 사용력이 없는 사람에 비하여 유의하게 높은 HCV 감염률을 보인다.<sup>135</sup> 우리나라에서 주사용 약물남용자의 HCV 항체 양성률은 48.4-79.2%로 보고되었다.<sup>136,137</sup>

2015년 마약류 범죄백서(대검찰청)에 따르면 '마약'은 향정신성 의약품(메트암페타민 등 포함), 대마, 좁은 의미의 마약(헤로인, 코카인 등 포함)을 총칭하는데, 이 중에서 향정신성 약품이 80.7%를 차지하며 2011년 이후 지속적으로 증가 추세를 보이고 있다. 이들에게 만성 C형간염 치료는 환자의 간 관련 합병증을 감소시키고 타인에 대한 HCV 전파를 줄이는데 중요한 역할을 한다. 하지만 약물남용에 대한 적절한 개입이 이루어지지 않을 경우 치료 실패율이 높고 HCV 재감염의 위험도 지속된다. 따라서 이들에게서 만성 C형간염을 치료할 때에는 환자의 치료 의지를 확인하고 주사용 약물남용에 관한 정신과적 상담과 사회적 환경 개선에 관하여 다른 전문가들과 협조하는 것이 항바이러스 치료의 순응도를 높일 수 있다.

2,800명 이상의 정맥주사 약물남용자 자료를 메타분석한 결과를 보면, 38.2%의 환자가 정맥주사 약물남용을 계속하고 있는 상황에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법을 하였을 때 SVR률은 유전자형 1형에서 45%, 유전자형 2형과 3형에서 70%였다.<sup>138</sup> 주사용 약물남용 중인 환자에서 DAA의 효과에 관한 연구는 아직 부족하며, DAA 개발시 시행되었던 임상연구에서도 현재 주사용 약물남용을 하고 있는 환자의 등록을 배제하였다. 그러나, opioid 대체 치료를 받는 환자들이 포함되어 있는 연구



는 있는데, C형간염 치료 경험이 없고 간경변증이 동반되지 않는 유전자형 1형으로 methadone이나 buprenorphine으로 대체 치료를 받는 주사용 약물남용 환자에서 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 12주 치료는 97%(37/38)의 SVR률을 보였다.<sup>139</sup> 또한 C형간염 치료 경험이 없는 유전자형 1형으로 opioid 대체 치료를 받는 환자를 elbasvir/grazoprevir로 12주 치료하였을 때, 유전자형 1a형의 SVR률은 93%(144/154), 유전자형 1b형의 SVR률도 93%(28/30)였다.<sup>30</sup>

DAA와 opioid 대체 약물과의 약물 상호 작용에 대한 보고에서 sofosbuvir는 opioid 대체 약물인 methadone, buprenorphine와 임상적으로 유의한 약제 간 상호 작용은 없었고,<sup>92,140</sup> daclatasvir<sup>141</sup> 및 elbasvir/grazoprevir<sup>139,142</sup>도 methadone, buprenorphine와 유의한 약제 간 상호작용은 없었다. 그러나, ledipasvir/sofosbuvir는 ledipasvir에 의한 P-gp의 억제로 buprenorphine 농도를 증가시킬 수 있고 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir는 buprenorphine과 naloxone을 병용 투여하는 경우 이들의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으므로 주의를 요한다. 또한 opioid 대체 치료를 할 경우 항우울제, 항정신병제, 진정제 등도 같이 사용될 수 있는데, 약동학 실험을 통해 escitalopram과 citalopram은 DAA와 약물상호작용이 없는 것으로 알려졌다, 다른 항정신성 약물들에 대해서는 약동학 자료가 없다.<sup>92,143</sup> CYP3A4를 억제하는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir가 이러한 약물들과 상호작용을 일으킬 가능성이 있으므로 주의를 요한다.

**「권고사항」**

1. 현재 주사용 약물을 사용 중인 C형간염 환자의 치료는 일반 환자의 기준에 따르되 약물상호작용에 유의한다(B1).
2. 현재 주사용 약물을 사용 중인 환자의 경우 약물남용에 관한 정신과적인 상담과 사회적 환경 개선에 관하여 다른 전문가들과의 협조로 항바이러스 치료의 순응도를 높일 수 있다 (A1).

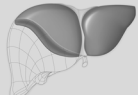
## 만성 콩팥병 환자

혈액투석을 받는 환자들에서의 HCV 유병률은 지역에 따라 3%에서 80%까지 다양하게 보고되는데,<sup>144</sup> 1990년대 후반에서 2000년대 초반 조사된 국내 유병률은 5.9-14.7%로 보고되었고<sup>145-147</sup> 2016년 대한신장학회 신장부전 말기 환자 등록사업 결과에 따르면 HCV 항체 양성률이 4%로 보고되었다.<sup>148</sup>

만성 콩팥병 환자에서 HCV의 감염률은 일반인에 비하여 높으나 모든 환자에게 HCV 항체 검사를 시행하지는 않으며, 혈뇨나 단백뇨 또는 한랭글로불린혈증 등 HCV 감염과 관련된 사구체신염의 존재를 의심할 경우에 선별적으로 시행한다. 그러나 유지혈액투석을 처음 시행하려는 환자나 다른 투석병원에서 전원되는 환자에서는 HCV 항체 검사를 반드시 시행하여야 한다. 또한 기존의 투석 환자의 경우에도 설명되지 않는 ALT 이상이 확인되거나 HCV에 노출이 의심될 때는 HCV 항체 검사를 시행하여야 하고, 항체 음성이더라도 임상적으로 의심되면 HCV RNA 검사를 해야 한다.<sup>149</sup> HCV 항체 검사가 음성인 환자의 추적검사 간격은 환자가 속한 투석병원의 HCV 감염률을 고려하여야 하며 통상 6-12개월 간격으로 시행할 것을 추천한다.

만성 콩팥병 환자에서 HCV 감염이 동반된 경우 감염이 없는 환자와 비교할 때 말기신부전으로의 진행률이 더 높고, 혈액투석을 받는 환자에서도 HCV 감염이 동반된 경우 사망률이 더 높은 것으로 보고되었다.<sup>150,151</sup> HCV에 의한 간 손상은 면역 억제에 의해 가속화될 수 있으므로 콩팥이식을 예정하고 있는 환자에서는 HCV 항체 검사를 반드시 시행하여야 하고 HCV 환자에서는 항바이러스 치료를 고려하여야 한다.<sup>147</sup> 이는 HCV 감염자가 콩팥이식을 받는 경우 비감염자에 비해 생존율이 낮고, 이식 후 당뇨와 사구체신염의 발생도 증가하기 때문이다. 콩팥이식 후 인터페론 치료는 이식콩팥에 대한 거부반응을 유발할 수 있으므로 금기이지만,<sup>152-155</sup> DAA 사용으로 이식 후에도 안전한 C형간염 치료가 가능하게 되었다.

만성 콩팥병 환자에서 C형간염 치료는 일반환자와 마찬가지로 간질환의 상태 및 치료의 부작용 등을 고려하여 결정한다. 사구체 여과율 30-80 mL/min에 해당하는 콩팥기능 장애를 가진 환자에서 sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir, elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir, daclatasvir, asunaprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir의 사용



시 약제 용량 조절은 필요하지 않다.

사구체 여과율 <30 mL/min의 환자에서 sofosbuvir가 포함된 요법의 안전성과 효과에 대한 자료는 충분하지 않아서, 투석을 받거나 사구체 여과율 <30 mL/min으로 콩팥기능이 저하된 환자에 sofosbuvir 치료는 권장되지 않는다. 사구체 여과율 <30 mL/min의 만성 콩팥병으로 투석을 받거나 받지 않는 유전자형 1형 환자(n=20, 유전자형 1a형 65%)에서 ombistavir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir에 리바비린(200 mg/d)을 병합하거나(유전자형 1a형), 병합하지 않고(유전자형 1b형) 약제 감량 없이 12주 치료할 때, SVR률은 90%(18/20)였다.<sup>156</sup> 사구체 여과율 <30 mL/min의 만성 콩팥병으로 투석을 받거나 받지 않는 유전자형 1형 환자(n=235, 유전자형 1b형 48%, 치료 경험이 없는 환자 80%, 간경변증 6%)에서 elbasvir/grazoprevir를 감량 없이 12주 치료할 때 SVR률은 99%로 보고되었다.<sup>157</sup> 사구체 여과율 <30 mL/min인 콩팥기능 저하 환자에서 투석하지 않는 경우에 asunaprevir는 100 mg 하루 1회 복용으로 감량한다. 다양한 정도의 콩팥기능 저하가 있는 유전자형 1-6형의 환자를 대상으로 glecaprevir/pibrentasvir를 감량 없이 8주 또는 12주 투여하였을 때, SVR률은 98%였다.<sup>158</sup>

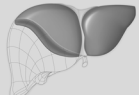
만성 콩팥병이 있는 유전자형 1b형에서 daclatasvir와 asunaprevir의 24주 병합치료의 안전성과 효과에 대한 전향적 연구결과는 없으며, 최근 일본에서 보고한 후향적 연구에서 혈액투석을 받는 유전자형 1b형의 환자 10명을 대상으로 daclatasvir와 asunaprevir를 감량 없이 24주 치료시 모든 환자에서 SVR을 얻었고 유의한 부작용은 없었다.<sup>159</sup>

페그인터페론 알파와 리바비린은 콩팥기능 장애가 있으면 약제 배설 장애가 발생하므로 두 약제 모두 콩팥기능의 장애 정도에 따라 용량을 조절해야 한다. 아울러 리바비린은 혈액투석을 통하여 제거되지 않기 때문에 만성 콩팥병 환자들에서는 심한 용혈성 빈혈을 유발할 수 있어 사구체 여과율이 50 mL/min 이하인 경우에는 리바비린 사용시에 주의를 요한다.<sup>160</sup> 사구체 여과율  $\geq 60$  mL/min인 환자에서는 콩팥질환이 없는 경우와 동일하게 투약하도록 하며, 투석 전단계의 콩팥기능 장애를 가진 경우(사구체 여과율 15-59 mL/min)에는 페그인터페론 알파-2a 135  $\mu$ g와 함께 리바비린 200-800 mg/d를 하루 두 번으로 나누어서 투여하되 소량에서 점차 증량해 가는 방법이 권고된다.<sup>145</sup> 투석을 받는 환자에서는 페그인터페론 알파를 투여할 수 있으며, 리



바비린 병합은 일반적으로 권장되지 않는다. 투석 중인 환자에서 페그인터페론 알파-2a (135 µg/wk)와 저용량의 리바비린(200 mg/d) 병합요법을 시도해 본 연구 결과 SVR률이 7-97%로 다양하며 치료 중단율이 높았다.

HCV 감염과 연관된 한랭글로불린혈증이나 사구체신염 등이 있는 환자에서는 HCV 항바이러스치료를 시행한다. 이 환자 중 신증후군이나 급격한 콩팥기능의 감소 및 혈관염의 심한 전신적 소견이 있는 환자에서는 면역 억제제 투여나 혈장교환 등의 치료를 HCV 항바이러스 치료에 선행하여 시행할 수 있다.<sup>161,162</sup> 41명의 한랭글로불린혈증으로 인한 혈관염이 있는 HCV 환자에게 sofosbuvir와 daclatasvir를 12주 또는 24주 투여하여 치료 전, 후의 면역학적 검사 결과를 비교하였을 때, 모든 환자가 SVR을 보였고, 치료 후 37명(90.2%)의 환자에서 자반증, 관절통, 피부 궤양 등의 증상이 완전 관해되었다. 또한, 평균 혈중 한랭글로불린 양이 치료 전  $0.56 \pm 0.18$  g/dL에서 36주째(SVR 12-24)에는  $0.21 \pm 0.14$  g/dL로 줄었으며 절반의 환자에서는 한랭글로불린이 검출되지 않았다.<sup>163</sup> 다른 연구로, 한랭글로불린혈증이 있으면서 전신 혈관염을 동반한 12명의 만성 C형간염 환자가 sofosbuvir 기반의 DAA 치료를 받았는데(4명은 rituximab 치료를 병행), SVR률은 83%였고, SVR을 이룬 사구체신염을 동반한 환자에서는 크레아티닌의 호전과 단백뇨의 감소가 있었다. 89%의 환자에서 DAA 치료 후 혈중 한랭글로불린 양이 감소하였다.<sup>164</sup>



**「권고사항」**

1. 혈액투석이나 콩팥 이식 등의 콩팥 대체 치료를 준비하는 만성 콩팥병 환자에서는 향후 치료와 관리를 계획하기 위하여 HCV 항체 검사를 시행한다(B1).
2. HCV 항체 양성인 경우, 또는 항체는 음성이지만 원인 불명의 간질환을 가진 만성 콩팥병 환자에서는 HCV 감염을 확인하기 위하여 혈중 HCV RNA를 검사한다(B1).
3. 사구체 여과율 30-80 mL/min의 콩팥 기능을 보이는 환자에서 sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir, elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir, daclatasvir, asunaprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir를 이용한 치료에서 약제 용량 조절은 필요하지 않다(B1).
4. 사구체 여과율 30 mL/min 미만의 만성 콩팥병을 가진 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자에서는,
  - (1) Elbasvir/grazoprevir로 감량없이 12주 치료할 수 있다(B1).
  - (2) Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir로 감량 없이 치료할 수 있다. 단, 유전자형 1a형에서는 리바비린(200 mg/d)을 추가한다(B1).
  - (3) Glecaprevir/pibrentasvir로 치료할 수 있으며, 치료 기간은 사구체 여과율이 정상인 환자와 같다(B1).
  - (4) 유전자형 1b형은 daclatasvir와 asunaprevir로 24주 치료를 고려할 수 있다. 단, 투석을 받지 않는다면 asunaprevir을 100 mg으로 감량한다(C1).
5. 사구체 여과율 30 mL/min 미만의 만성 콩팥병을 가진 유전자형 2-6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자에서, glecaprevir/pibrentasvir로 치료할 수 있으며, 치료 기간은 사구체 여과율이 정상인 환자와 같다(B1).
6. 사구체 여과율 30 mL/min 미만인 만성 콩팥병을 가진 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자에서, elbasvir/grazoprevir 12주 또는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 ribavirin 200 mg로 12주 치료를 고려할 수 있다(C1).
7. 사구체 여과율 30 mL/min 미만인 만성 콩팥병을 가진 환자에서 유전자형 2, 3, 5, 6형인 경우 감량된 페그인터페론 알파(2a, 135 g/wk)와 리바비린(200-800 mg/d) 병합요법으로 치료할 수 있다(B1). 투석 중인 환자에서는 감량된 페그인터페론 알파(2a, 135 g/wk) 단독 치료를 고려할 수 있다(C2).

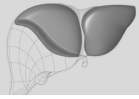
## 중복 감염 환자

### 1. Human immunodeficiency virus (HIV) 중복 감염 환자

서구 HIV 감염자에서는 약 25%,<sup>165</sup> 국내 HIV 감염자의 5.0-6.6%가 HCV에 중복 감염되어 있는 것으로 보고되었다.<sup>166,167</sup> HIV와 HCV의 중복 감염 빈도가 비교적 높기 때문에 모든 HIV 감염자에서는 HCV에 대한 검사를 시행하여야 하는데 일차적으로는 HCV 항체 검사를 시행한다. 그러나 HIV 감염자의 약 6%에서는 HCV 항체가 생성되지 않을 수 있으므로 HCV 항체 음성이지만 원인 불명의 간질환을 가진 HIV 감염자에서는 HCV RNA 검사를 시행하여야 한다.<sup>168</sup> HCV 감염자에서 HIV에 대한 위험인자를 가진 사람은 HIV 검사를 시행한다.

HIV/HCV 중복 감염자는 단독 감염자에 비하여 간섬유화의 진행이 흔하고 사망률도 높으며 일반적으로 혈중 HCV RNA 농도가 높다.<sup>169-172</sup> 특히 CD4 양성 림프구 수가 낮고 면역 기능의 장애가 심할수록 간질환의 진행 속도가 빨라진다.<sup>173</sup> 한편, 항레트로바이러스 치료는 면역기능을 회복하고 HIV에 의한 면역 활성과 염증반응을 감소시킴으로써 간질환의 진행을 늦출 수 있으므로<sup>174-176</sup> 일반적으로 HIV 감염자에서는 CD4 양성 림프구 수와 상관없이 항레트로바이러스 치료를 권유하지만, HIV/HCV 중복 감염자에서 항레트로바이러스 약제와 DAA 사이에 약물상호작용으로 인한 간독성의 발생위험이 높고, 특히 진행된 간질환 환자에서 이러한 위험성이 더 높으므로<sup>177,178</sup> CD4 림프구 수가  $500/\text{mm}^3$ 를 초과하는 경우 약물상호작용을 피하기 위해 HCV 치료가 완료될 때까지 항레트로바이러스 치료를 연기할 수 있다. CD4 림프구 수가  $200/\text{mm}^3$  미만인 경우 항레트로바이러스 치료는 즉시 시작하여야 하며, 심한 면역 억제 상태에서 DAA 치료 효과에 대한 데이터가 없으므로 환자가 HIV 치료에 안정화될 때까지 HCV 치료는 연기될 수 있다.<sup>178,180</sup>

HIV 중복 감염자에서 HCV 단독 감염자와 동일하게 치료하되 인터페론기반 치료 성적이 낮게 보고되었으므로 DAA 치료를 우선적으로 시도한다. 이때, 항레트로바이러스 치료제와의 약물상호작용을 반드시 고려하여야 하고(Table 15), 이전 치료의 경험, 항레트로바이러스 치료에 대한 약제 순응도 등도 고려하여 HIV 감염치료 전문가와 협진이 필요하다.<sup>181</sup>



**Table 15.** Concomitant Use of HIV and HCV drugs\*

Co-medications	SOF	LDV/SOF	DCV	ASV	EBR/GZR	Opr-D	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GP
<b>NRTIs</b>									
Abacavir	O	O	O	NA	O	O	O	NA	O
Emtricitabine	O	O	O	NA	O	O	O	O	O
Lamivudine	O	O	O	NA	O	O	O	NA	O
Stavudine	O	O	O	NA	O	O	O	NA	O
TDF	O	Δ <sup>†</sup>	O	NA	O	O	Δ <sup>†</sup>	Δ <sup>†</sup>	O
Zidovudine	O	O	O	NA	O	O	O	NA	O
<b>NNRTIs</b>									
Efavirenz	O	Δ <sup>†</sup>	Δ <sup>  </sup>	X	X	X	X	X	X
Etravirine	O	O	Δ	X	X	X	X	NA	X
Nevirapine	O	O	Δ	X	X	X	X	NA	X
Rilpivirine	O	O	O	O	O	Δ	O	O	O
<b>PIs</b>									
Atazanavir	O	O	Δ <sup>¶</sup>	X	X	Δ <sup>**</sup>	O	X	X
Darunavir	O	O	O	X	X	X	O	O	X
Fosamprenavir	O	O	Δ <sup>¶</sup>	X	X	Δ	O	NA	X
Lopinavir	O	Δ <sup>§</sup>	O	X	X	X	O	X	X
Saquinavir	O	O	Δ <sup>¶</sup>	X	X	X	O	NA	X
Tipranavir	X	X	Δ <sup>¶</sup>	X	X	X	X	X	X
<b>Pharmacokinetic enhancers</b>									
Ritonavir	O	Δ	O	X	X	X	O	O	X
Cobicistat (with darunavir)	O	Δ	Δ	X	X	X	O	O	Δ <sup>**</sup>
Cobicistat (with atazanavir)							X		
<b>Integrase inhibitors</b>									
Dolutegravir	O	O	O	NA	O	O	O	O	O
Raltegravir	O	O	O	NA	O	O	O	O	O

Co-medications	SOF	LDV/SOF	DCV	ASV	EBR/GZR	Opr-D	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GP
Entry inhibitor									
Maraviroc	O	△	O	NA	O	△	O	NA	O
Combinations									
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/TDF	O	△	△ <sup>†</sup>	NA	X	X	△	△	O
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/TAF	O	O	△ <sup>†</sup>	NA	X	X	O	O	O

SOF, sofosbuvir; LED, ledipasvir; DCV, daclatasvir; ASV, asunaprevir; EBR, elbasvir; GZR, grazoprevir; Opr-D, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir, VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir, G, glecaprevir; P, pibrentasvir; NRTIs, nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs, non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors; PIs, Protease inhibitors; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TAF, tenofovir alafenamide; O, no clinical significant interaction expected; NA, not available; △, potential interaction, may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration; X, these drugs should not be coadministered.

\*Presenting information is based on the data available until August 2017.

<sup>†</sup>Monitor for TDF toxicity.

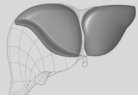
<sup>‡</sup>If PI/r (or atazanavir/r, darunavir/c) is used with TDF, increase of TDF concentrations are expected. If coadministration necessary, monitor for TDF-associated toxicities.

<sup>§</sup>If efavirenz used with TDF/emtricitabine, monitor for TDF toxicity due to increase of TDF concentrations.

<sup>||</sup>Reduce atazanavir dose to 300 mg and take in morning at same time as ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir. If ritonavir cannot be used, choose an alternative HCV regimen.

<sup>\*</sup>Take atazanavir 300 mg in morning at same time as ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir; discontinue ritonavir or cobicistat in HIV regimen until HCV therapy completed.

\*\*Coadministration of glecaprevir/pibrentasvir and cobicistat (with elvitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide) increased glecaprevir C<sub>max</sub>, AUC and C<sub>min</sub> by 2.50-fold, 3.05-fold and 4.58-fold, respectively. However these increases were deemed to be within safety limits. Coadministration with cobicistat-boosted HIV integrase inhibitors were allowed in clinical studies, however, cobicistat-boosted HIV protease inhibitors are not recommended (see individual HIV protease inhibitors for recommendations).



## 1) 치료 약제

**리바비린:** HIV 중복 감염자의 치료는 단독 감염자와 비교하여 리바비린과 연관된 빈혈이 중요한 문제로 대두되는데, 특히 zidovudine (AZT)을 복용하는 환자에서 빈혈이 더 흔하고 심하게 나타나므로 피하는 것이 좋다.<sup>182</sup> 리바비린은 inosine-5-monophosphate dehydrogenase를 억제하여 didanosine (ddI) 독성을 더 악화시킬 수 있고, 리바비린과 ddI를 같이 복용하는 환자들에서 심한 젓산증, 지방증, 췌장염 등이 보고되어 이 두 가지 약제의 동시 사용은 금기이다.<sup>182-184</sup> 따라서, HCV와 중복 감염된 HIV 환자에서 리바비린을 포함하여 투약하는 경우는 AZT와 ddI를 피하여 다른 항레트로바이러스제들을 선택하는 것이 좋다.

**Sofosbuvir:** 항레트로바이러스 치료제(efavirenz, tenofovir dipivoxil fumarate [TDF], emtricitabine, rilpivirine, ritonavir-boosted darunavir 및 raltegravir)와 임상적으로 유의한 약제 간 상호작용은 없으나, tipranavir와는 동시 사용이 권고되지 않는다.

**Ledipasvir/sofosbuvir:** 항레트로바이러스 치료제로 rilpivirine이나 efavirenz를 TDF와 같이 사용하는 환자에서 HCV 중복 감염을 치료하기 위해 ledipasvir/sofosbuvir를 선택하게 될 경우 rilpivirine이나 efavirenz의 존재 하에서 ledipasvir/sofosbuvir는 TDF의 혈중 농도를 높여 콩팥 독성의 위험이 커질 수 있다. 콩팥 독성의 위험이 큰 경우(사구체 여과율이 30-60 mL/min이거나 이전 판코니 증후군의 병력이 있었던 경우) 또는 TDF와 ritonavir boosted PI가 포함된 항레트로바이러스 치료를 받는 환자에서 ledipasvir/sofosbuvir를 사용할 경우에 2-4주 간격으로 콩팥 기능에 대한 모니터링이 필요하다.<sup>122,185</sup>

**Daclatasvir:** Ritonavir boosted darunavir 또는 ritonavir boosted lopinavir 치료 시에는 daclatasvir의 용량 조절이 필요하지 않다. 그러나 ritonavir boosted atazanavir와 cobicistat를 포함한 항레트로바이러스 치료할 경우 daclatasvir를 하루 30 mg로 감량해야 하는 반면 efavirenz 또는 etravirine 치료할 경우에는 daclatasvir 하루 90 mg으로 증량이 필요하다.

**Asunaprevir:** 항레트로바이러스 치료제 중 PI는 asunaprevir의 혈중 농도를 증가시킬 수 있어 병합 투여를 권고하지 않으며, rilpivirine을 제외한 non-nucleoside re-

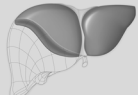
verse transcriptase inhibitor (NNRTI)도 asunaprevir 치료 효과를 낮추기 때문에 동시 사용이 권고되지 않는다.

**Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir:** Paritaprevir는 OATP1B1 빌리루빈 전달체 억제 효과를 가지므로 간접 빌리루빈을 증가시킬 수 있다. 이 조합은 약물 간 상호작용이 없는 raltegravir, enfuvirtide, TDF, emtricitabine, lamivudine, atazanavir, dolutegravir와 사용이 권고된다. Ritonavir는 항레트로바이러스 효과가 있으므로 HIV 중복 감염자에게 HIV에 대한 치료 없이 HCV 치료만 하는 경우 ritonavir에 의한 HIV PI에 대한 저항이 발생할 수 있으므로 HIV 중복 감염자에서 이 조합의 약물 치료를 할 경우 치료 시작 전에 반드시 HIV RNA의 역제가 선행되어야 한다. 특히 이 조합에는 100 mg의 ritonavir가 포함되어 있으므로 ritonavir를 포함한 HIV 치료제를 선택할 경우 ritonavir의 총 용량을 고려해야 하는데, 용량의 조절 후 HCV 치료가 종료되고 나면 다시 원용량으로 투여한다. Efavirenz, rilpivirine, darunavir, ritonavir boosted lopinavir와의 사용은 권고되지 않는다. 그리고 이 조합의 약물과 리바비린의 병합은 unboosted HIV PI, rilpivirine, efavirenz와 같이 사용하지 않는다. 이 조합의 약물을 efavirenz, emtricitabine, TDF와 같이 쓸 경우 위장관, 신경학적 부작용과 ALT 증가가 발생할 수 있다.<sup>122,186</sup>

**Elbasvir/Grazoprevir:** Elbasvir/grazoprevir는 모든 ritonavir boosted HIV PI, efavirenz와의 병용 투여가 권장되지 않는다. Etravirine 또는 cobicistat boosted elvitegravir와의 상호작용이 연구된 바는 없으나 병용 투여를 피해야 한다. Elbasvir/grazoprevir는 raltegravir, dolutegravir, rilpivirine 그리고 HIV 뉴클레오사이드 유도체 (nucleoside analogue, NA)와 병용 투여할 수 있다.

**Glecaprevir/Pibrentasvir:** Glecaprevir/pibrentasvir는 모든 protease inhibitor, efavirenz와의 병용 투여가 권장되지 않는다. Etravirine 또는 nevirapine과의 약물상호작용이 연구된 바는 없으나 병용 투여를 피해야 한다. Glecaprevir/pibrentasvir는 모든 NRTIs, integrase inhibitor와 복합제인 elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/TDF, elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (TAF) 그리고 rilpivirine 과 병용 투여할 수 있다.

**Sofosbuvir/Velpatasvir:** Ledipasvir/sofosbuvir에서와 마찬가지로 sofosbuvir/velpa-



tasvir는 혈중 tenofovir를 높이므로, 사구체 여과율이 60 mL/min 미만이거나 ritonavir 또는 cobistat을 포함한 항레트로바이러스제와 함께 TDF를 복용하는 환자에서는 문제가 될 수 있다. TAF를 TDF 대신 사용하는 것이 바람직하며, TDF를 사용하는 경우에는 콩팥 기능을 모니터링해야 한다. Efavirenz는 혈중 velpatasvir 농도를 낮추므로 사용을 피해야 하며 etravirine과 sofosbuvir/velpatasvir와의 상호 작용은 밝혀진 바가 없으나 역시 병용 투여를 하지 않는 것이 좋다. Atazanavir/ritonavir와 sofosbuvir/velpatasvir를 병용 투여하면 간접 빌리루빈이 상승한다는 보고가 있으나, 임상적 유의성이 명확하지 않다.

**Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir:** Atazanavir는 voxilaprevir의 혈중 농도가 상승시키므로 병용 투여를 피해야 한다. Tipranavir 는 sofosbuvir와 velpatasvir의 혈중 농도를 낮추고 efavirenz는 velpatasvir와 voxilaprevir의 혈중 농도를 낮추므로 병용 투여를 피해야 한다. TDF가 포함된 HIV 약제와 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir를 병용 투여할 때는 TDF로 인한 콩팥 기능을 모니터링해야 한다.

## 2) 치료성적

HIV/HCV 중복 감염된 간경변증이 없는 유전자형 1형 환자 50명에서 초치료로 12주간 ledipasvir/sofosbuvir 치료를 시행하였을 때 98%의 SVR를 보였다.<sup>185</sup> 20%의 간경변증 환자를 포함한 유전자형 1형 또는 4형 C형간염의 초치료 또는 재치료를 12주 ledipasvir/sofosbuvir 치료를 HIV 중복 감염자 335명에서 시행하였을 때 96%의 SVR를 보였다.<sup>187</sup> HIV 중복 감염된 간경변증 환자를 포함한 유전자형 1형 환자 63명에게 초치료 또는 재치료를 12주 또는 24주의 ombistavir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 리바비린과 함께 사용하였을 때 91-94%의 SVR를 보였다.<sup>186</sup> 간경변증 환자를 포함한 153명의 HCV(유전자형 1-4형)와 HIV 중복 감염자에서 초치료 또는 재치료 약제로 12주 동안 daclatasvir와 sofosbuvir를 사용하였을 때 97-98%의 SVR를 보였다.<sup>34</sup> 간경변증이 없는 59명의 유전자형 1형에서 elbasvir/grazoprevir를 리바비린 없이 또는 리바비린과 함께 12주 투여하였을 때 SVR률은 각각 87%와 97%였다.<sup>188</sup> 유전자형 1-4형의 106명(간경변증 18%) HIV 중복 감염자를 대상으로 한 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료 공개, 3상 시험에서 SVR률은 95%(101/106)였고, 유전

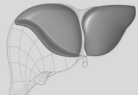


자형별로는 1형에서 95%(74/78), 2형에서 100%(11/11), 3형에서 92%(11/12), 4형에서 100%(5/5)였다.<sup>189</sup> 간경변증이 없는 137명의 유전자형 1-6형의 중복 감염자에게 glecaprevir/pibrentasvir를 8주 투여하였을 때 SVR률은 100%였고, 간경변증이 있는 16명의 유전자형 1-6형에서 12주간 투여하였을 때 SVR률은 93%였다.<sup>190</sup> 간경변증 환자를 포함한 HCV 유전자형 2형 또는 3형 68명에서 초치료로 12주, 2형 또는 3형 41명에서 재치료로 24주의 sofosbuvir와 체중에 따른 리마비린을 사용하였을 때 유전자형 2형에서 88%, 유전자형 3형에서 67%의 SVR률을 보여주었다.<sup>191</sup> 동일한 용법으로 간경변증 환자를 포함한 163명의 HIV/HCV 중복 감염자 중 초치료를 받는 유전자형 2형 환자는 12주, 유전자형 3형과 4형 그리고 재치료를 받는 유전자형 2형 환자에서는 24주 치료를 시행하였을 때 유전자형 2형에서 88%, 유전자형 3형에서 89%, 유전자형 4형에서 84%의 SVR률을 보였다.<sup>192</sup>

HIV 중복 감염자에서의 재치료, 또는 sofosbuvir를 경험한 환자에서 재치료를 관한 자료들은 아직 충분하지 않다.

#### 「권고사항」

1. 모든 HIV 감염자는 HCV 항체 검사를 시행한다(B1).
2. HCV 항체 양성인 경우, 또는 음성이지만 원인 불명의 간질환을 가진 HIV 감염자에서는 HCV 감염을 확인하기 위하여 혈중 HCV RNA를 검사한다(B1).
3. HCV 치료를 위해 항레트로바이러스 치료를 중단하지 않는다(B1).
4. HIV 중복 감염자의 치료는 인터페론을 사용하지 않는 DAA 요법을 우선 고려하며, 항레트로바이러스 치료 약제와의 상호작용 여부가 알려진 DAA를 이용하여 HCV 단독 감염자와 동일한 용법으로 치료한다(B1).
5. HIV 중복 감염자에서 DAA를 이용한 HCV 치료시에는 약물상호작용을 반드시 고려하고, 항레트로바이러스 치료제를 변경할 경우 HIV 감염치료 전문가와 협진한다(A1).



## 2. HBV 중복 감염 환자

HBV/HCV 중복 감염자는 전 세계적으로 약 1천 5백만 명 가량으로 추산되는데,<sup>193</sup> 국내에서는 HCV 항체 양성자의 2.37%에서 HBV 중복 감염이 있는 것으로 보고되었다.<sup>194</sup>

10년 이상의 추적관찰을 통한 자료에서 HCV 단독 감염자에서의 간세포암종 발생률은 28%, HBV/HCV 중복 감염자에서의 간세포암종 발생률은 45%로, 중복 감염자에서 간세포암종의 발생률이 유의하게 높았다.<sup>195</sup> 또한 HBV 감염자에서도 HCV 중복 감염이 있으면 HBV 단독 감염에 비해 중증 간염과 급성 간부전의 위험도가 증가하고, 간경변증 및 간세포암종의 발생률이 높아진다.<sup>196,197</sup>

HBV 중복 감염자에서는 HBV와 HCV의 증식 상태를 각각 평가하고, HCV 감염이 간질환의 주 원인이라면 HCV 단독 감염의 경우와 동일하게 치료를 권하며, 페그인터페론과 리바비린 병합요법의 경우 SVR은 HCV 단독 감염자에서의 성적과 유사하다.<sup>198,199</sup> HBV 중복 감염자에서 C형간염 치료는 HCV 단독 감염자에서와 동일하며, 자료가 부족한 asunaprevir를 제외한 DAA 사용시에 B형간염 치료제와의 약제 간 상호작용의 위험은 낮지만, ledipasvir는 TDF와 같이 사용할 때 콩팥 독성을 증가시킬 수 있으므로 콩팥기능에 대한 모니터링이 필요하다(Table 16). HCV의 치료 중, 또는 치료 후 HCV RNA가 제거된 이후에 HBV의 재활성화가 일어날 수 있으며,<sup>194,200</sup> HBV의 유의한 증식이 확인되면 이에 대한 경구용 항바이러스제를 투약할 수 있다.<sup>201</sup> 미국에서 시행된 후향적 연구에서 DAA 치료 중 또는 치료 후의 HBV 재활성화는 혈중 HBV DNA 농도가 1,000 IU/mL 이상 상승하거나 치료 전 HBsAg이 음성에서 양성으로 전환된 경우로 정의하였는데, 62,290명의 DAA 치료를 받은 환자 중 9명에서 HBV 재활성화를 보였다. 이 중 8명은 치료 전 HBsAg 양성이었다고, 1명은 anti-HBc만 양성인 환자였다. 9명 중 3명에서 ALT가 정상 상한의 2배 이상 상승하였다. 또다른 17명에서 HBV DNA의 상승이 있었으나 유의한 수준은 아니었다.<sup>202</sup> 미국 식품의약품 안전처에 보고된 이상반응 사례에는 DAA 치료 후 심각하게 HBV가 재활성화된 예가 포함되어 있다. 즉, 2013년 11월부터 2016년 10월까지 DAA 치료를 받은 환자들 중 29명의 HBV 재활성화 예가 보고되었는데 여기에는 사망 1예와 간이식 1예가 포함되었다. HCV 유전자형이나 DAA 종류, HBV 특성은 다양하였고 DAA 치료 전 9명에서

는 HBV DNA가 검출되었다. 7명에서는 HBsAg 양성이었으나 HBV DNA는 검출되지 않았고, 3명에서는 HBsAg 음성이었다. 나머지 10명에서는 HBV에 대한 치료 전 검사 결과가 없거나 해석이 불가능하였다. 아직까지 DAA 치료와 관련된 HBV 재활성화의 위험요인이 알려지지 않았으므로 주의를 요한다.<sup>203</sup> 따라서, HBV 중복 감염을 확인하기 위해 DAA 치료 전에 HBsAg, anti-HBc, anti-HBs 등의 HBV 혈청학적 표지자 검사를 시행하는 것이 권고된다.<sup>204</sup>

**Table 16. Concomitant Use of HBV and HCV Drugs\***

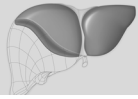
HBV drugs	HCV drugs										
	SOF	LDV/SOF	DCV	ASV	EBR/GZR	OPr-D	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLP/PBT	PEG-IFN	RBV
Adefovir	O	O	O	NA	O	O	O	NA	O	△	NA
Entecavir	O	O	O	NA	O	O	O	NA	O	NA	NA
Lamivudine	O	O	O	NA	O	O	O	NA	O	△	△
Telbivudine	O	O	O	NA	O	O	O	NA	O	X	NA
Tenofovir	O	△	O	NA	O	O	△	△	O	△	△

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; SOF, sofosbuvir; LDV, ledipasvir; DCV, daclatasvir; ASV, asunaprevir; EBR, elbasvir; GZR, grazoprevir; OPr-D, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir; GLP, glecaprevir; PBT, pibrentasvir; PEG-INF, pegylated interferon; RBV, ribavirin; O, no clinical significant interaction expected; NA, not available; △, potential interaction, may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration; X, these drugs should not be coadministered.

\*Presenting information is based on the data available until August 2017.

**「권고사항」**

1. HBV/HCV 중복 감염자에서는 어떤 바이러스가 간질환의 원인이 되는지를 확인한 후 단독 감염과 동일한 기준에 의하여 치료를 권고하며, C형간염의 치료 중 또는 후에 주기적으로 HBV DNA 정량검사를 한다(B1).
2. HBV/HCV 중복 감염자에서 C형간염에 대한 항바이러스 치료 중 또는 후에 HBV의 유익한 증식이 확인되면 HBV에 대한 경구용 항바이러스제의 투약을 고려한다(B1).



### 3. 혈우병/지중해빈혈증(hemophilia/thalassemia) 환자

혈우병이나 지중해빈혈증 환자들에서 HCV 감염이 동반되면 HCV 감염이 없는 경우에 비하여 사망률과 이환율이 유의하게 높다.<sup>205-208</sup> 따라서 이들에게도 HCV 치료를 적극적으로 고려하여야 한다.

혈액응고인자 VIII 또는 IX가 부족한 혈우병 A와 B는 자발적 출혈 또는 외상 후 출혈의 문제로 인해 여러 번에 걸친 과거 수혈로 HCV에 대한 노출이 많을 수 있다. 혈우병 환자에서 HIV의 중복 감염 여부는 간이식의 금기가 아니며 간이식의 적응증은 일반적인 상황과 동일하다.<sup>92</sup>

159명의 겸상적혈구빈혈증, 지중해빈혈증, 혈우병 A/B, 또는 von Willebrand병을 동반한 만성 C형간염 환자를 대상으로 한 무작위, 위약 대조, 3상 연구에서 elbasvir/grazoprevir 12주 치료의 효과와 안전성이 평가되었다. 시험군의 107명 중 100명(93.5%)이 SVR을 달성하였고 6명이 재발하였으며 1명은 추적이 중단되었다. 질환별 SVR률을 보면, 겸상적혈구빈혈증에서 94.7%(18/19), 지중해빈혈증에서 97.6%(40/41), 혈우병 A/B 또는 von Willebrand병에서 89.4%(42/47)였다. 치료 중 혈색소 수치와 프로트롬빈 시간은 시험군과 대조군 사이에 차이가 없었고, 혈색소병증 환자에서 평균 혈색소 수치의 변화도 시험군과 대조군 사이에 비슷하였다.<sup>209</sup>

혈우병을 동반한 유전자형 1-4형 만성 C형간염 환자 120명에서 ledipasvir/sofosbuvir 또는 sofosbuvir와 리바비린 치료의 효과와 안전성이 평가되었다. 유전자형 1형 또는 4형에서는 ledipasvir/sofosbuvir가 12주 투여되었고, 치료력이 있는 유전자형 1형의 간경변증 환자에서는 12-24주 투여되었다. 유전자형 2형 또는 3형에서는 sofosbuvir와 리바비린이 12-24주 투여되었다. 대상 환자 중 65%의 환자는 혈우병 A를 동반하였고 22%는 HIV 중복 감염자였다. 유전자형별 SVR률은 1형 또는 4형에서 99%(98/99), 치료력이 있는 유전자형 1형의 간경변증 환자에서 100%(5/5), 유전자형 2형에서 100%(10/10), 유전자형 3형에서 83%(5/6)였다. 이상반응으로 인한 약물 중단은 없었고, 출혈의 이상반응이 22명에서 나타났으나 1명에서만 약물과의 연관성이 있었다.<sup>210</sup>

지중해빈혈증 환자에서는 리바비린에 의해 심한 빈혈이 발생할 수 있어 수혈을 요하는 경우가 30-40%에 달하며 혈색소치를 9-10 g/dL로 유지하기 위해 3-4주마다 수

혈이 필요하다는 보고가 있다. 따라서 치료 중 혈액학적 부작용을 확인하기 위한 주의 깊은 모니터링이 필요하지만, 실제로 치료 중단이나 다른 주요 부작용이 더 증가되지는 않았다.<sup>205</sup>

**「권고사항」**

1. 혈우병 환자에서 HCV 치료는 혈액응고장애가 없는 HCV 감염자에서와 동일하다(A1).
2. 지중해빈혈증 환자에서의 HCV 치료는 리바비린을 포함하지 않은 DAA를 이용한 치료로 권고되며 치료방법은 혈색소병증이 없는 환자와 동일하다(B1).

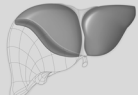
**4. 면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 환자**

HCV의 재활성화는 일부 연구에서 HCV RNA의 재출현, 혹은 상승과 함께 ALT의 3배 이상 상승이 있는 경우로 정의한 바 있으나,<sup>211</sup> 아직 공통적으로 마련된 기준은 없으며 대개 혈중 ALT와 HCV RNA 상승을 기준으로 하고 있다.

면역 억제제 또는 항암화학요법을 받는 환자에서 HCV의 재활성화는 HBV에 비하여 그 빈도가 매우 낮다고 알려져 있다.<sup>211-214</sup> 예를 들어, 한 연구에서는 B세포 비호치킨 림프종 환자 98명에서 항암치료를 하였을 때 HBV 재활성화율은 38%(3/8)였던 것과 비교해, HCV 재활성화율은 0%(0/11)였다.<sup>215</sup> 그러나, 다른 B세포 비호치킨 림프종 환자 연구에서는, 만성 HCV 감염 환자에서 ALT 상승 빈도가 HCV 감염이 없는 환자에서보다 유의하게 높아(26.3% vs. 2.1%) HCV 재활성화가 실제로 일어나며 임상적으로 유의한 합병증을 일으킬 수 있음을 시사하였다.<sup>216</sup>

HCV 재활성화는 혈액암 환자에서 더 흔하게 발생하는 것으로 보고되었으나<sup>212,217</sup> 고형암이나 조혈모세포 이식 환자에서도 발생하며,<sup>218,219</sup> 아직까지 HCV 재활성화를 예측할 수 있는 위험인자는 알려지지 않았다. HCV 재활성화와 관련되어 보고된 사망률은 매우 적으나<sup>220</sup> 일단 HCV의 재활성화에 의하여 심한 간염이 발생하면 그로 인한 사망률은 HBV의 경우와 유사하였다.<sup>221,222</sup>

면역 억제제 또는 항암화학요법 중에 HCV 재활성화를 예방할 수 있는 방법은 아직까지 밝혀지지 않았고, 일단 면역 억제제 또는 항암화학요법 도중에 HCV 재활성화



가 발생하면 해당 약제 중단에 따른 불이익과 HCV 재활성화에 따른 위험성을 개별적으로 평가하여 신중하게 약제 중단을 고려한다. DAA 치료가 면역 억제제 또는 항암화학요법 중 HCV 재활성화 예방과 치료에 이득이 되는지에 대한 결과가 없으므로 이에 대한 연구가 필요하다.

## 5. 소아

1996년 6-11세 소아 2,080명을 대상으로 시행한 국내 연구에서 HCV 항체 양성률은 0.82%였다.<sup>223</sup> 소아에서의 HCV 감염은 수혈이나 수직감염에 의한 경우가 가장 흔한 원인으로,<sup>224</sup> 수혈 후 발생하는 C형간염 환자는 1991년 선별 검사 도입 이후 국내 소아 연령에서는 거의 보고되지 않았다. 산모에서 HCV 감염률은 0.49-1.7%이며,<sup>225,226</sup> 국내에서 각각 5천 명과 2만 명 이상의 산모를 대상으로 한 연구에서 HCV 항체 양성률은 0.42-0.44%로, HCV 항체 양성인 산모의 57-60%에서 HCV RNA 양성이었다.<sup>227,228</sup>

주산기 동안 HCV 전파는 1-6.2%로 보고되었는데,<sup>229,230</sup> 제왕절개법으로 분만을 해도 HCV 전파의 위험성이 낮아진다는 근거는 약하다.<sup>231</sup> HCV 감염 산모의 모유에서 HCV가 확인되기는 하지만 모유를 통해서 HCV가 전파된다는 근거는 없기 때문에 HCV 감염 산모에서의 모유 수유는 금지되지 않으며, 소아에서 소아로의 수평 감염은 드물어 학교생활이나 운동 등의 일상적인 활동을 제한할 필요는 없다.<sup>231</sup>

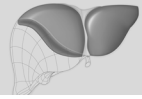
산모에서 생성된 항체가 신생아에게 전달될 수 있으므로, 소아에서의 항체 검사는 18개월이 넘어서 하도록 권고된다.<sup>231,232</sup> 조기 진단을 원하는 경우에는 출생 후 1-2개월이 지난 후에 HCV RNA 검사를 시행할 수 있으나 출생시 HCV RNA 검사의 민감도는 22%로 낮으므로 민감도가 85%되는 생후 6개월 이후에 검사하는 것이 바람직하다.<sup>232,233</sup>

소아에서의 HCV 감염의 자연 경과에 성인에 비하여 좀 더 높은 빈도로 자연적 완화가 이루어지고, 정상 ALT를 보이는 경향이 높으며,<sup>234</sup> 섬유화 진행 속도도 느리고 심한 형태의 간 손상을 보이는 경우도 드물다. 하지만, 소아 환자들은 성인에 비해 비교적 규칙적인 일과를 보내고 치료 순응도가 높은 경향을 보이므로 성인이 될 때까지 기다리지 않고 적극적으로 치료를 하지는 의견도 있다. 지속적으로 혈청 AST 또는 ALT가 높거나 간생검에서 진행된 간섬유화로 평가된 경우 치료를 적극적으로 고

려하고, 혈청 AST 또는 ALT가 정상이거나 간생검에서 섬유화가 경하더라도 소아에서는 질병의 진행을 예측할 수 있는 수단이 충분하지 못하므로 치료를 고려할 수 있다.<sup>235</sup>

소아에서의 DAA 사용 성적은 아직 충분하지 못하는데, 한 연구에서 12-17세의 유전자형 1형인 100명에게 ledipasvir/sofosbuvir를 성인 용량으로 12주 투여하였다. 평균 연령은 15세였고, 80%에서 이전 치료력이 없었으며 84%의 환자는 주산기에 감염되었다. 98명에서 SVR을 달성하였고, 나머지 2명은 치료 중 또는 후에 추적 관찰되지 않았다. 가장 흔한 이상반응은 두통(27%), 설사(14%), 피로감(13%)였으며 심각한 이상 반응은 관찰되지 않았다. 약동학 실험에서 ledipasvir, sofosbuvir, GS-331007의 AUC와 최대농도가 성인에서와 다르지 않았다.<sup>236</sup> 소아에서의 치료에 관한 과거 연구에서는 리바비린의 기형발생 잠재력 때문에 인터페론 알파 단독 치료에 국한되어 있었지만, 리바비린을 추가하였을 때 인터페론 알파 단독 치료와 비교하여 더 높은 SVR률이 보고되었고,<sup>237-239</sup> 성인에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법이 표준 치료법이 된 후 소아에서도 대부분의 연구에서 페그인터페론 알파와 리바비린을 사용하고 있다. 북미와 유럽에서는 3세 이상의 소아에서도 페그인터페론 알파의 사용이 허용되었다.<sup>235</sup>

소아에서 페그인터페론 알파는 2b는  $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{wk}$ 의 용량으로, 2a는  $180 \mu\text{g}/1.73\text{m}^2/\text{wk}$ 의 용량으로 사용되며, 리바비린은  $15 \text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ 의 용량으로 하루 2회 나누어 복용하도록 한다. 성인에서와 마찬가지로 유전자형 1형과 4형에서는 48주 동안, 유전자형 2형과 3형에서 24주 동안 투약한다.<sup>235</sup> 소아에서의 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 후 SVR은 인터페론 알파와 리바비린 병합요법의 결과보다 우수하여 유전자형 1형에서 47-53%, 유전자형 2형과 3형에서 80-100%로 보고되었다.<sup>237-239</sup> 좋은 SVR을 예측할 수 있는 인자는 유전자형 2형과 3형과 HCV RNA 농도  $<600,000 \text{ IU}/\text{mL}$ 이다.<sup>238,239</sup>



**「권고사항」**

1. HCV 감염이 의심되는 소아에서의 진단 및 평가는 성인에서와 동일하게 진행한다(B1).
2. 신생아에서 HCV 감염을 확인하기 위한 HCV 항체 검사는 산모에서 생성된 항체가 신생아에게로 전달될 수 있으므로 생후 18개월 이상 지난 이후에 시행할 것을 권고한다. 조기 진단을 원하는 경우 출생 후 6개월이 지난 후에 HCV RNA 검사를 시행할 수 있다(B2).
3. HCV에 감염된 3세 이상 소아에서 치료대상 여부 평가는 성인과 동일한 기준을 따른다(B1).
4. 소아에서의 치료는 페그인터페론 알파-2a, 180  $\mu\text{g}/1.73\text{m}^2/\text{wk}$ 와 리바비린 15 mg/kg/d를 유전자형 1, 4형에서는 48주간, 유전자형 2, 3형에서는 24주간 투여한다(B1).



## Direct acting antivirals (DAA) 치료 실패



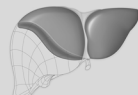
DAA 치료 실패 환자를 대상으로 현재까지 몇몇 임상 결과들이 보고된 바 있으며 향후 더욱 효과적인 DAA의 출시와 새로운 임상연구 결과에 따라 권고되는 재치료법이 변경될 수 있다.

Daclatasvir와 asunaprevir 24주 병합치료에 실패한 유전자형 1b형 만성 C형간염 환자 54명에서 ledipasvir/sofosbuvir로 12주 재치료시 SVR률은 70%(38/54)였다.<sup>240</sup> 이전 치료 실패의 종류에 따른 SVR률은 치료 무반응, 바이러스 돌파, 재발, 조기 치료 중단인 경우 각각 18%(2/11), 69%(11/16), 94%(15/16), 100%(7/7)로 이전 치료 무반응군에서 유의하게 낮았으며, 특히, FIB4값이 3.25 이상이면서 이전 치료에 무반응이었던 군의 SVR률은 0%(0/8)로 다른 군의 SVR률 83%(35/42)보다 유의하게 낮았다.

Ledipasvir/sofosbuvir 8주 또는 12주 치료에 실패한 유전자형 1형 환자 41명(유전자형 1a형 34명, 유전자형 1b형 7명, 간경변증 19명 포함)에서 ledipasvir/sofosbuvir로 24주 재치료하였을 때 SVR률은 71%였다.<sup>241</sup> 8주 치료에 실패하였던 환자의 SVR률은 80%(24/30)로 12주 치료에 실패하였던 환자의 SVR률 45%(5/11)보다 높았다. 기저에 RAS가 있었던 환자 30명의 SVR률은 60%(18/30)였으며, RAS가 없었던 환자 11명의 SVR률은 100%(11/11)였다. 한 개의 RAS를 가진 경우 SVR률은 69%였으며, 두 개 이상의 RAS를 가진 경우 SVR률은 50%였다. NS5A RAS(예, Y93H/N)가 동반된 환자의 SVR률은 33%(2/6)였으며, NS5B RAS(예, S282T)가 동반된 환자의 SVR률은 25%(3/12)였다.

Sofosbuvir와 elbasvir/grazoprevir의 4주, 6주 또는 8주 단기 병합치료에 실패한 유전자형 1형 환자 25명(유전자형 1a형 22명, 유전자형 1b형 3명, 간경변증 5명 포함)에서 sofosbuvir, elbasvir/grazoprevir 및 리바비린 12주 병합치료의 SVR률은 100%(25/25)였다.<sup>242</sup> 기저에 NS3 RAS (17명)와 NS5A RAS (14명)를 동반하였던 환자 모두 SVR을 획득하였다.

이전 DAA 치료(ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 14명, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 2명 포함)에 실패한 유전자형 1형 만성 C형간염 환자 22명(유



전자형 1a형 20명, 유전자형 1b형 2명, 간경변증 6명 포함)에서 sofosbuvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir 및 리바비린을 포함하거나 포함하지 않는 병합치료의 SVR률은 95%(21/22)였다.<sup>243</sup> 간경변증이 없는 유전자형 1a형 환자에서 sofosbuvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir 및 리바비린 12주 병합치료의 SVR률은 92%(13/14), 간경변증이 있는 유전자형 1a형 환자에서 sofosbuvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir 및 리바비린 24주 병합치료의 SVR률은 100%(7/7)였고, 유전자형 1b형 환자에서 sofosbuvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 및 dasabuvir 12주 병합치료의 SVR률은 100%(2/2)였다. 기저에 RAS를 동반하였던 환자 18명은 모두 SVR을 획득하였다.

NS5A 억제제를 포함한 이전 DAA 치료(NS5A와 NS5B 억제제 161명, NS5A와 NS3 억제제 83명, NS5A 억제제 18명)에 실패한 만성 C형간염 환자 263명(유전자형 1a형 101명, 유전자형 1b형 45명, 기타 유전자형 1형 4명, 유전자형 2형 5명, 유전자형 3형 78명, 유전자형 4형 22명, 유전자형 5형 1명, 유전자형 6형 6명, 미상 1명, 간경변증 121명 포함)에서 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 12주 치료의 SVR률은 96%(253/263)였다.<sup>244</sup> 유전자형 1a형과 1b형의 SVR률은 각각 96%(97/101), 100%(45/45)였다. 유전자형 2형의 SVR률은 100%(5/5)였고, 유전자형 3형의 SVR률은 96%(74/78)였다. 유전자형 4형과 숫자는 적지만 유전자형 5형과 6형의 SVR률은 각각 91%(20/22), 100%(1/1), 100%(6/6)였다. 기저에 RAS를 동반하지 않은 환자의 SVR률은 98%(42/43)였으며, 동반한 환자의 SVR률은 97%(199/205)였다. 간경변증을 동반한 환자 121명의 SVR률은 93%(113/121)였다.

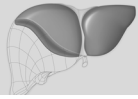
NS5A 억제제를 포함하지 않은 이전 DAA 치료(NS5B 억제제 243명, NS5B와 NS3 억제제 84명, NS3 억제제 5명)에 실패한 만성 C형간염 환자 333명(유전자형 1a형 98명, 유전자형 1b형 46명, 유전자형 2형 64명, 유전자형 3형 106명, 유전자형 4형 19명, 간경변증 153명 포함)에서 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 12주 치료와 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료를 비교한 연구에서 SVR률은 양 군에서 각각 98%(178/182), 90%(136/151)였다.<sup>244</sup> 유전자형별로 살펴보면 유전자형 1a형에서는 각각 98%(53/54), 89%(39/44), 유전자형 1b형에서는 96%(23/24), 95%(21/22)였다. 유전자형 2형에서는 각각 100%(31/31), 97%(32/33)였으며 유전자형 3형에서는 각각 96%(52/54), 85%(44/52)

였다. 유전자형 4형 환자 19명은 모두 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 12주 치료를 받았으며 SVR률은 100%(19/19)였다. Sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료군에서 기저에 NS3 또는 NS5A RAS를 동반하지 않은 환자의 SVR률은 89%(67/75)였으며 NS3 또는 NS5A RAS를 동반한 환자의 SVR률은 90%(63/70)였고, NS3와 NS5A RAS를 모두 동반한 환자의 SVR률은 50%(2/4)였다. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 12주 치료군에서 기저에 NS3 또는 NS5A RAS를 동반한 환자 83명은 모두 SVR을 획득하였다.

12주 이하의 sofosbuvir/velpatasvir 포함치료(sofosbuvir/velpatasvir 27명, sofosbuvir/velpatasvir와 리마비린 14명, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 28명)에 실패한 만성 C형간염 환자 69명(유전자형 1a형 32명, 유전자형 1b형 5명, 유전자형 2형 14명, 유전자형 3형 18명, 간경변증 18명 포함)에서 sofosbuvir/velpatasvir와 리마비린 24주 병합치료의 SVR률은 91%(63/69)였다.<sup>245</sup> 유전자형에 따른 SVR률은 1a형 97%(31/32), 1b형 100%(5/5), 2형 93%(13/14), 3형 78%(14/18)였으며, 간경변증을 동반한 환자의 SVR률은 78%(14/18)였다. 기저에 NS5A RAS를 동반한 환자의 SVR률은 유전자형 1형 100%(5/5), 유전자형 2형 89%(8/9), 유전자형 3형 77%(10/13)였다.

이전 DAA 치료(NS3 억제제 25명, NS5A 억제제 8명, NS3와 NS5A 억제제 17명)에 실패하고 간경변증이 없는 유전자형 1형 만성 C형간염 환자 50명(유전자형 1a형 42명, 유전자형 1b형 8명)에서 glecaprevir/pibrentasvir에 리마비린을 포함하거나 포함하지 않는 12주 치료의 SVR률은 92%(46/50)였다.<sup>246</sup> Glecaprevir/pibrentasvir 용량에 따라 각각 200/80 mg, 300/120 mg과 리마비린 병합, 300/120 mg으로 나누어 12주 치료한 효과를 보면 SVR률은 각각 100%(6/6), 95%(21/22), 86%(19/22)였다. 1명은 바이러스 돌파(glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg 12주 치료), 1명은 재발(glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg과 리마비린 12주 병합치료), 2명은 추적 실패(glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg 12주 치료)로 SVR을 획득하지 못하였다.

이전 DAA 치료(NS5A 억제제 34명, NS3 억제제 27명, NS3와 NS5A 억제제 30명)에 실패한 만성 C형간염 환자 91명(유전자형 1a형 67명, 유전자형 1b형 18명, 기타 유전자형 1형 2명, 유전자형 4형 4명, 간경변증 27명 포함)에서 glecaprevir/pibrentasvir 12주 치료의 SVR률은 89%(39/44), 16주 치료의 SVR률은 92%(43/47)였



다.<sup>247</sup> 이 연구를 자세히 분석하면 이전 NS3 억제제 치료에 실패한 환자에서 glecaprevir/pibrentasvir 12주와 16주 치료의 SVR률은 각각 100%(14/14), 100%(13/13)였고, NS5A 억제제에 실패한 환자에서 glecaprevir/pibrentasvir 12주와 16주 치료의 SVR률은 각각 88%(14/16), 94%(17/18)였으며, NS3와 NS5A 억제제에 실패한 환자에서 glecaprevir/pibrentasvir 12주와 16주 치료의 SVR률은 각각 79%(11/14), 81%(13/16)였다. 기저에 RAS를 동반하지 않은 환자에서 glecaprevir/pibrentasvir 12주와 16주 치료의 SVR률은 각각 100%(13/13), 100%(13/13)였고, NS3 RAS를 동반한 환자의 SVR률은 각각 100%(2/2), 100%(4/4)였으나, NS5A RAS를 동반한 환자의 SVR률은 각각 83%(20/24), 96%(22/23)였고,<sup>248</sup> NS3와 NS5A 모두 RAS를 동반한 환자의 SVR률은 각각 80%(4/5), 25%(1/4)였다. 따라서 현재까지의 임상 결과를 바탕으로 glecaprevir/pibrentasvir는 NS3/4A와 NS5A 두 가지 모두에 RAS가 있거나, 이를 경험한 환자에서는 제한적 효과를 보임을 알 수 있다.

Sofosbuvir와 리마비린 24주 병합치료에 실패한 유전자형 1형 만성 C형간염 환자 14명(유전자형 1a형 8명, 유전자형 1b형 6명)에서 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료의 SVR률은 100%였다.<sup>249</sup> Sofosbuvir 기반 임상연구 중 이전 치료(sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 리마비린 병합치료 25명, sofosbuvir와 리마비린 병합치료 20명, sofosbuvir 미포함 치료 6명)에 실패한 환자 51명(유전자형 1a형 30명, 유전자형 1b형 20명, 유전자형 3a형 1명, 간경변증 14명 포함)에서 ledipasvir/sofosbuvir와 리마비린 12주 병합치료의 SVR률은 98%(50/51)였다.<sup>250</sup>

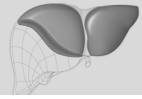
이전 치료 경험이 있는 만성 C형간염 환자 52명(유전자형 1형 44명, 유전자형 2형 2명, 유전자형 3형 4명, 유전자형 4형 3명)을 대상으로 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 병합치료를 시행한 연구에서 SVR률은 98%(51/52)였으나, 유전자형 2형과 3형 환자가 매우 제한적으로 포함되어 있었다.<sup>34</sup> 유전자형 3형 환자를 대상으로 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 병합치료를 시행한 연구에 일부 포함되었던 sofosbuvir와 리마비린 병합치료 또는 sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 리마비린 병합치료에 실패하였던 이전 치료 경험이 있는 환자는 만족할 만한 SVR률(71%, 5/7)을 보이지 못하였으며, 제한적이지만 리마비린을 포함한 daclatasvir와 sofosbuvir 24주 병합치료를 고려한다.<sup>88</sup>

간경변증을 동반한 유전자형 3형 환자를 대상으로 elbasvir/grazoprevir와 sofosbu-

vir 12주, elbasvir/grazoprevir와 sofosbuvir에 리바비린을 추가하여 12주 그리고 elbasvir/grazoprevir와 sofosbuvir 16주 병합치료를 시행한 연구에서 치료 경험이 있는 환자(sofosbuvir와 리바비린 병용치료 2명 포함)의 SVR률은 각각 100%(17/17), 94%(17/18), 94%(17/18)였다.<sup>251</sup>

간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 만성 C형간염 환자를 대상으로 glecaprevir/pibrentasvir 8주 또는 12주 치료를 시행한 연구들에 sofosbuvir 기반 치료 경험자가 일부(1-6명) 포함되어 있었으며 8주 치료의 SVR률은 97-99%, 12주 치료의 SVR률 99-100%였다.<sup>252,253</sup> 대상성 간경변증을 동반한 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 만성 C형간염 환자 146명을 대상으로 glecaprevir/pibrentasvir 12주 치료를 시행한 연구에 36명의 치료 경험자(sofosbuvir 기반 치료 경험자가 11명 포함)가 포함되어 있었으며 SVR률은 99%였다.<sup>44</sup> 유전자형 3형 만성 C형간염 환자 131명을 대상으로 glecaprevir/pibrentasvir 12주 또는 16주 치료를 시행한 연구에 91명의 치료 경험자(sofosbuvir 기반 치료 경험자 42명 포함)가 포함되어 있었으며 간경변증이 없는 환자 12주 치료, 간경변증이 없는 환자 16주 치료, 간경변증이 있는 환자 16주 치료의 SVR률은 각각 91%(20/22), 96%(21/22), 96%(45/47)였다.<sup>106</sup>

현재까지 DAA 치료 실패 환자에서 페그인터페론의 효과를 살펴본 연구는 없으나 페그인터페론이 여러 종류의 RAS에 대해서도 항바이러스 효과를 유지할 것으로 생각되어 향후 DAA 치료 실패 환자에서 치료 약제로서 가능성이 있을 것으로 생각된다.



## 「권고사항」 (표 17)

### 일반적 권고사항

이전 DAA 치료에 실패한 만성 C형간염 환자는 이전에 투약한 치료제의 종류, 유전자형, 간경변증의 유무, RAS 유무 등을 고려하여 현재 사용 가능한 약제 중 효과가 확인된 치료를 시행할 수 있다(B1).

### NS5A 억제제를 포함한 DAA 치료 실패

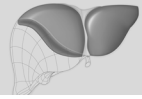
1. 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증
  - (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).
  - (2) Sofosbuvir, elbasvir/grazoprevir와 리바비린을 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).
  - (3) Sofosbuvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 병합하여 유전자형 1b형에서는 12주 치료할 수 있으며(B1), 유전자형 1a형에서는 리바비린을 병합하여 간경변증이 없으면 12주, 간경변증이 동반된 경우는 24주 치료할 수 있다(B1).
  - (4) Glecaprevir/pibrentasvir로 16주 치료할 수 있다(B1).
2. 유전자형 2, 3, 4, 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증
  - (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).

### NS5A 억제제를 포함하지 않은 DAA 치료 실패

1. 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증
  - (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).
  - (2) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).
  - (3) 유전자형 1b형에서는 sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).
2. 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증
  - (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).
  - (2) Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).
3. 유전자형 3, 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증
  - (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).

**Sofosbuvir 기반 치료(sofosbuvir, sofosbuvir와 리바비린, sofosbuvir와 페그인터페론 및 리바비린) 실패**

1. 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증
  - (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).
  - (2) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).
  - (3) Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 간경변증이 없으면 12주 간경변증이 동반되면 24주 치료할 수 있다(B1).
2. 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증
  - (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).
  - (2) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).
  - (3) Daclatasvir, sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).
3. 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증
  - (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).
  - (2) Glecaprevir/pibrentasvir로 16주 치료할 수 있다(B1).
  - (3) Elbasvir/grazoprevir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).
  - (4) Daclatasvir, sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).
4. 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증
  - (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).
  - (2) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).
- 5 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증
  - (1) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).

**Table 17.** Treatment of direct-acting antiviral agent failures

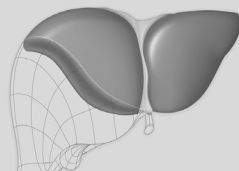
DAA failure	Geno-type	SOF/ VEL/ VOX	GLE/PIB*	SOF+ EBR/ GZR	SOF+ OPr+D	SOF/ VEL	LDV/SOF	DCV+ SOF
NS5A inhibitor experienced	1a	12 wk	16 wk	12 wk+R	12 wk+R (CH) 24 wk+R (LC)			
	1b	12 wk	16 wk	12 wk +R	12 wk			
	2	12 wk						
	3	12 wk						
	4	12 wk						
	5	12 wk						
	6	12 wk						
Non-NS5A inhibitor experienced	1a	12 wk	12 wk					
	1b	12 wk	12 wk			12 wk		
	2	12 wk				12 wk		
	3	12 wk						
	4	12 wk						
SOF, SOF+RBV, SOF+PR experienced	1	12 wk	12 wk				12 wk+R (CH) 24 wk+R (LC)	
	2	12 wk	12 wk					24 wk+R
	3	12 wk	16 wk	12 wk				24 wk+R
	4	12 wk	12 wk					
	5, 6		12 wk					

SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir; EBR, elbasvir; GZR, grazoprevir; OPr, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; D, dasabuvir; GLE, glecaprevir; PIB, pibrentasvir; R, ribavirin; PR, peginterferon alpha+ribavirin; LDV, ledipasvir; DCV, daclatasvir; CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis.

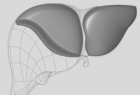
\*Indicated in patients who have been treated with regimens containing NS5A or NS3/4A inhibitors, not both.



# References

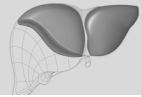


1. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166:637-648.
2. University of Liverpool. Liverpool HEP interaction. University of Liverpool web site, <<http://hep-druginteractions.org/>>. Accessed 2017.Sep.
3. Gilead Sciences. Sovaldi® (sofosbuvir), prescribing information. Gilead web site, <[http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi\\_pi.pdf](http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf)>. Accessed 2017.Sep.
4. Gilead Sciences. Harvoni® (ledipasvir/sofosbuvir), prescribing information. Gilead web site, <[https://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/harvoni/harvoni\\_pi.pdf](https://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/harvoni/harvoni_pi.pdf)>. Accessed 2017.Sep.
5. Bristol-Myers Squibb. Daklinza™ (daclatasvir), prescribing information. Bristol-Myers Squibb web site, <[http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_daklinza.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_daklinza.pdf)>. Accessed 2017.Sep.
6. Sunvepra® (asunaprevir), prescribing information. <<http://www.guildlinkcomau/gc/ws/bms/picfm?product=bqpsunve10715>>. Accessed 2017.Sep.
7. AbbVie. Viekira® (dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir), prescribing information. AbbVie web site, <[http://www.rxabbvie.com/pdf/viekirapak\\_pi.pdf](http://www.rxabbvie.com/pdf/viekirapak_pi.pdf)>. Accessed 2017.Sep.
8. Merck Sharp & Dohme (MSD). Zepatier® (elbasvir and grazoprevir), prescribing information. MSD web site, <[https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/z/zepatier/zepatier\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zepatier/zepatier_pi.pdf)>. Accessed 2017.Sep.
9. AbbVie. Mavyret® (glecaprevir and pibrentasvir), prescribing information. AbbVie web site, <[http://www.rxabbvie.com/pdf/mavyret\\_pi.pdf](http://www.rxabbvie.com/pdf/mavyret_pi.pdf)>. Accessed 2017.Sep.
10. Gilead Sciences. Epclusa® (sofosbuvir and velpatasvir), prescribing information. Gilead web site, <[http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/epclusa/epclusa\\_pi.pdf](http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/epclusa/epclusa_pi.pdf)>. Accessed 2017.Sep.
11. Gilead Sciences. Vosevi® (sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir), prescribing information. Gilead web site, <[http://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/liver-disease/vosevi/vosevi\\_pi.pdf?la=en](http://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/liver-disease/vosevi/vosevi_pi.pdf?la=en)>. Accessed 2017.Sep.
12. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology* 2016;151:70-86.
13. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol* 2016;64:486-504.
14. Gane EJ, Abergel A, Metivier S, Nahass R, Ryan M, Stedman CA, et al. The emergence of



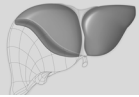
- NS5B resistant associated variant S282T after sofosbuvir-based treatment [Abstract]. *Hepatology* 2015;62:322A.
15. Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014;384:1597-1605.
  16. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-1898.
  17. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015;62:79-86.
  18. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-1888.
  19. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, et al. Sofosbuvir and ledipasvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) Infection in HCV-monoinfected and HIV-HCV-coinfected individuals: results from the german hepatitis C cohort (GECCO-01). *Clin Infect Dis* 2016;63:1320-1324.
  20. Zeng QL, Xu GH, Zhang JY, Li W, Zhang DW, Li ZQ, et al. Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients with chronic hepatitis C: a real-life observational study. *J Hepatol* 2017;66:1123-1129.
  21. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in 4,365 treatment-naive, genotype 1 hepatitis C-infected patients. *Hepatology* 2016;64:405-414.
  22. Kowdley KV, Sundaram V, Jeon CY, Qureshi K, Latt NL, Sahota A, et al. Eight weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2017;65:1094-1103.
  23. Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, Mangia A, Han KH, Martin R, et al. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: prevalence and effect on treatment outcome. *J Hepatol* 2017;66:910-918.
  24. Ogawa E, Furusyo N, Nomura H, Dohmen K, Higashi N, Takahashi K, et al. NS5A resistance-associated variants undermine the effectiveness of ledipasvir and sofosbuvir for cirrhotic patients infected with HCV genotype 1b. *J Gastroenterol* 2017;52:845-854.
  25. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1-13.
  26. Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: a phase III randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016;65:1112-1119.
  27. Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, Chayama K, Kawada N, Okanou T, et al. The combination of

- elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *J Gastroenterol* 2017;52:520-533.
28. Komatsu TE, Boyd S, Sherwat A, Tracy L, Naeger LK, O'Rear JJ, et al. Regulatory analysis of effects of hepatitis C virus NS5A polymorphisms on efficacy of elbasvir and grazoprevir. *Gastroenterology* 2017;152:586-597.
  29. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983-1992.
  30. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, et al. Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:625-634.
  31. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973-1982.
  32. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. *J Hepatol* 2016;64:301-307.
  33. Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhore R, Ackerman P, et al. 12 Weeks of daclatasvir in combination with sofosbuvir for HIV-HCV coinfection (ALLY-2 Study): efficacy and safety by HIV combination antiretroviral regimens. *Clin Infect Dis* 2016;62:1489-1496.
  34. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:714-725.
  35. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-221.
  36. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol* 2017;66:39-47.
  37. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63:1493-1505.
  38. McPhee F, Suzuki Y, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, et al. High sustained virologic response to daclatasvir plus asunaprevir in elderly and cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1b without baseline NS5A polymorphisms. *Adv Ther* 2015;32:637-649.
  39. Kao JH, Lee YJ, Heo J, Ahn SH, Lim YS, Peng CY, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1b infection: a sub-analysis in Asian patients from the HALLMARK DUAL study. *Liver Int* 2016;36:1433-1441.
  40. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol* 2017;67:263-271.



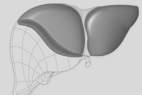
41. Zeuzem S, Feld JJ, Wang S, Bourlière M, Wedemeyer H, Gane EJ, et al. ENDURANCE-1: Efficacy and safety of 8-versus 12-week treatment with ABT-493/ABT-530 in patients with chronic HCV genotype 1 infection [Abstract]. *Hepatology* 2016;64:132A-133A.
42. Puoti M, Foster G, Wang S, Mutimer D, Gane E, Moreno C, et al. SAT-233-High SVR rates with eight and twelve weeks of pangenotypic glecaprevir/pibrentasvir: integrated efficacy and safety analysis of genotype 1-6 patients without cirrhosis [Abstract]. *J Hepatol* 2017;66:S721.
43. Gane E, Poordad F, Wang S, Asatryan A, Kwo PY, Lalezari J, et al. High efficacy of ABT-493 and ABT-530 treatment in patients with HCV genotype 1 or 3 infection and compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;151:651-659.
44. Fornis X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1062-1068.
45. Chayama K, Suzuki F, Karino Y, Kawakami, Y., Sato, K., Atarashi, T, et al. CERTAIN-1: efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis [Abstract]. *J Hepatol* 2017;1:S527.
46. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599-2607.
47. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials. *Gastroenterology* 2017;153:113-122.
48. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-1493.
49. Bourlière M, Bronowicki JP, De Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015;15:397-404.
50. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:645-653.
51. Lim YS, Ahn SH, Lee KS, Paik SW, Lee YJ, Jeong SH, et al. A phase IIIb study of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination tablet in treatment-naïve and treatment-experienced Korean patients chronically infected with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatol Int* 2016;10:947-955.
52. Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, Doehle BP, Pang PS, Chuang SM, et al. Prevalence of resistance-associated substitutions in HCV NS5A, NS5B, or NS3 and outcomes of treatment with ledipasvir and sofosbuvir. *Gastroenterology* 2016;151:501-512.
53. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman, B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of elbasvir

- and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2017;152:164-175.
54. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604-1614.
  55. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014;147:359-365.
  56. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014;59:2083-2091.
  57. Wang HL, Lu X, Yang X, Xu N. Effectiveness and safety of daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:45-52.
  58. Shin S, Kwon O, Yoon C, et al. Efficacy of daclatasvir and asunaprevir treatment in genotype 1b HCV infected patients: A real life and multicenter study [Abstract]. *Clin Mol Hepatol* 2017;23(Suppl 2):59-60.
  59. Lee H, Jung H, Kim B, et al. The real-life data of daclatasvir and asunaprevir treatment in Korean patients with hepatitis C genotype 1b infection [Abstract]. *Clin Mol Hepatol* 2017;23(Supple 2):63.
  60. Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, et al. Sofosbuvir plus velpatasvir combination therapy for treatment-experienced patients with genotype 1 or 3 hepatitis C virus infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:809-817.
  61. Alqahtani SA, Afdhal N, Zeuzem S, Gordon SC, Mangia A, Kwo P, et al. Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: analysis of phase III ION trials. *Hepatology* 2015;62:25-30.
  62. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2015;385:1075-1086.
  63. Jacobson IM, Asante-Appiah E, Wong P, Black TA, Howe AY, Wahl J, et al. Prevalence and impact of baseline NSA resistance associated variants (RAVs) on the efficacy of elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) against GT1a infection [Abstract]. *Hepatology* 2015;62:1393A-1394A.
  64. Thompson AJ, Zeuzum S, Rockstroh JK, Kwo PY, Roth D, Lawitz E, et al. The combination of grazoprevir and elbasvir±RBV Is highly effective for the treatment of GT1a-infected patients [Abstract]. *Hepatology* 2015;62:556A-557A.
  65. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-1603.
  66. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir



- for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
67. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-1877.
  68. Ahn SH, Lim YS, Lee KS, Paik SW, Lee YJ, Jeong SH, et al. A phase 3b study of sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced Korean patients chronically infected with genotype 2 hepatitis C virus. *J Viral Hepat* 2016;23:358-365.
  69. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014;21:762-768.
  70. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993-2001.
  71. Lee SW LH, Han NI, Kim HY, Kim CW, You CR, Choi SW, et al. Real-life experience of sofosbuvir and ribavirin for genotype 2 HCV infected Korean patients: A multicenter cohort study [Abstract]. *Clin Mol Hepatol* 2017;23(Suppl 2):62-63.
  72. Welzel TM, Nelson DR, Morelli G, Di Bisceglie A, Reddy RK, Kuo A, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 2 infection: results of the real-world, clinical practice HCV-TARGET study. *Gut* 2016;66:1844-1852.
  73. Mangia A, Susser S, Piazzolla V, Agostinacchio E, De Stefano G, Palmieri V, et al. Sofosbuvir and ribavirin for genotype 2 HCV infected patients with cirrhosis: a real life experience. *J Hepatol* 2017;66:711-717.
  74. Ippolito AM, Milella M, Messina V, Conti F, Cozzolongo R, Morisco F, et al. HCV clearance after direct-acting antivirals in patients with cirrhosis by stages of liver impairment: The ITAL-C network study. *Dig Liver Dis* 2017;49:1022-1028.
  75. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608-2617.
  76. Agarwal K, Patel K, Samuel D, Bourliere M, Younes Z, Morgan T, et al. SOF/VEL for 12 weeks results in high SVR12 rates in subjects with negative predictors of response to treatment: an integrated analysis of efficacy from the Astral-1, Astral-2 and Astral-3 studies [Abstract]. *J Hepatol* 2016;64:S787-S788.
  77. Park SH, Park CK, Lee JW, Kim YS, Jeong SH, Kim YS, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Korea: a multi-center, retrospective observational study. *Gut Liver* 2012;6:98-106.
  78. Lee S, Kim IH, Kim SH, Kim SW, Lee SO, Lee ST, et al. Efficacy and tolerability of pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin versus pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin in treatment-naïve chronic hepatitis C patients. *Intervirol* 2010;53:146-153.
  79. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
  80. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of

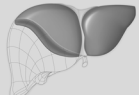
- treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
81. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
  82. Ferenci P, Brunner H, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Strasser M, et al. A randomized, prospective trial of ribavirin 400 mg/day versus 800 mg/day in combination with peginterferon alfa-2a in hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Hepatology* 2008;47:1816-1823.
  83. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007;46:971-981.
  84. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993-999.
  85. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology* 2015;149:1462-1470.
  86. 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.
  87. Gao M, Nettles RE, Belema M, Snyder LB, Nguyen VN, Fridell RA, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010;465:96-100.
  88. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127-1135.
  89. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: a randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016;63:1430-1441.
  90. Alonso S, Riveiro-Barciela M, Fernandez I, Rincón D, Real Y, Llerena S, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir-based regimens plus an NS5A inhibitor for patients with HCV genotype 3 infection and cirrhosis. Results of a multicenter real-life cohort. *J Viral Hepat* 2017;24:304-311.
  91. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut* 2016;65:1861-1870.
  92. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153-194.
  93. 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 pa-



- tients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:401-408.
94. 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.
  95. Dalgard O, Bjørø K, Ring-Larsen H, Bjornsson, E, Holberg-Petersen, M, Skovlund, E, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008;47:35-42.
  96. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352:2609-2617.
  97. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-134.
  98. Hézode C, Lebray P, De Ledinghen V, Zoulim F, Di Martino V, Boyer N, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme. *Liver Int* 2017;37:1314-1324.
  99. Foster GR, Agarwal K, Cramp ME, Moreea S, Barclay S, Collier J, et al. Elbasvir/grazoprevir plus sofosbuvir in treatment-naïve and treatment-experienced cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 3 infection treated for 8, 12, or 16 weeks: final results of the C-ISLE study [Abstract]. *J Hepatol* 2017(Suppl);66:S503-S504.
  100. Wyles DL, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. SURVEYOR-II, Part 3: Efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection with prior treatment experience and/or cirrhosis [Abstract]. *Hepatology* 2016;63:62A-63A.
  101. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1049-1054.
  102. Abergel A, Metivier S, Samuel D, Jiang D, Kersey K, Pang PS, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology* 2016;64:1049-1056.
  103. Asselah T, Reesink HW, Gerstoft J, de Ledinghen V, Pockros PJ, Robertson M, et al. High efficacy of grazoprevir and elbasvir with or without ribavirin in 103 treatment-naïve and experienced patients with HCV genotype 4 infection: a pooled analysis [Abstract]. *Hepatology* 2015;62:340A.
  104. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015;2:e319-e327.
  105. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniowska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015;385:2502-2509.

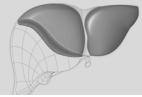


106. Asselah T, Hézode C, Qaqish RB, ElKhashab M, Hassanein T, Papatheodoridis G, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-1): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:25-35.
107. Fontaine H, Hezode C, Zoulim F, Samuel D, Bourliere M, Haour G, et al. Efficacy of the oral sofosbuvir-based combinations in HCV genotype 4-mono-infected patients from the french observational cohort anrs CO22 hepather [Abstract]. *J Hepatol* 2015;62(Suppl 2):S278-S279.
108. Hézode C, Abergel A, Chas J, Conti F, Cotte L, Tateo M, et al. Sustained Virologic Response to Daclatasvir and Sofosbuvir, with or without ribavirin, among patients in the French daclatasvir ATU Programme Infected with HCV genotypes 4, 5 and 6 [Abstract]. *J Hepatol* 2016;64:S755.
109. Asselah T, Hezode C, Zadeikis N, ElKhashab M, Colombo M, Marinho RT, et al. Endurance-4: efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 treatment in patients with chronic HCV genotype 4, 5, or 6 infection [Abstract]. *Hepatology* 2016;63:63A.
110. Wyles D, Brau N, Kottlil S, Daar E, Workowski K., Luetkemeyer A, et al. Sofosbuvir/velpatasvir fixed dose combination for 12 Weeks in patients coinfectd with HCV and HIV-1: the Phase 3 ASTRAL-5 study [Abstract]. *J Hepatol* 2016;64:S188-S189.
111. Nguyen MH, Keeffe EB. Chronic hepatitis C: genotypes 4 to 9. *Clin Liver Dis* 2005;9:411-426.
112. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:459-464.
113. Wong RJ, Nguyen MT, Trinh HN, Huynh A, Ly MT, Nguyen HA, et al. Community-based real-world treatment outcomes of sofosbuvir/ledipasvir in Asians with chronic hepatitis C virus genotype 6 in the United States. *J Viral Hepat* 2017;24:17-21.
114. Yuen MF, Lai CL. Response to combined interferon and ribavirin is better in patients infected with hepatitis C virus genotype 6 than genotype 1 in Hong Kong. *Intervirology* 2006;49:96-98.
115. Tsang OT, Zee JS, Chan JM, Li RS, Kan YM, Li FT, et al. Chronic hepatitis C genotype 6 responds better to pegylated interferon and ribavirin combination therapy than genotype 1. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:766-771.
116. Nguyen NH, VuTien P, Garcia RT, Trinh H, Nguyen H, Nguyen K, et al. Response to pegylated interferon and ribavirin in Asian American patients with chronic hepatitis C genotypes 1 vs 2/3 vs 6. *J Viral Hepat* 2010;17:691-697.
117. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Treat chronic hepatitis C virus infection in decompensated cirrhosis - pre- or post-liver transplantation? the ironic conundrum in the era of effective and well-tolerated therapy. *J Viral Hepat* 2016;23:408-418.
118. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-659.



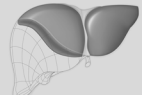
119. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618-2628.
120. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224-1231.
121. McCaughan G, Roberts SK, Strasser SI, Gow P, Wigg AJ, Tallis C, et al. The TOSCAR study: sofosbuvir and daclatasvir therapy for decompensated HCV cirrhosis with MELD score  $\geq$  15: what is the point of no return? [Abstract] *Hepatology* 2015;62:738A.
122. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. AASLD web site, <<http://www.hcvguidelines.org>>. Accessed.2017.Apr.
123. Terrault NA, Hassanein TI. Management of the patient with SVR [Abstract]. *J Hepatol* 2016;65(1 Suppl):S120-S129.
124. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680-687.
125. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-896.
126. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996;334:815-820.
127. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown R Jr, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148:100-107.
128. Belli LS, Duvoux C, Berenguer M, Berg T, Coilly A, Colle I, et al. ELITA consensus statements on use of DAAs in liver transplant candidates and recipients. *J Hepatol* 2017;67:585-602.
129. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:685-697.
130. Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Agarwal K, Angus P, et al. MAGELLAN-2: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis C genotype 1-6 infection [Abstract]. *J Hepatol* 2017;66:S90-S91.
131. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014;371:2375-2382.
132. Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008;49:613-624.
133. Fabrizi F, Lunghi G, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1413-1422.

134. Cholongitas E, Pipili C, Papatheodoridis GV. Interferon-free regimens in patients with hepatitis C infection and renal dysfunction or kidney transplantation. *World J Hepatol* 2017;9:180-190.
135. Bravo MJ, Vallejo F, Barrio G, Brugal MT, Molist G, Pulido J, et al. HCV seroconversion among never-injecting heroin users at baseline: no predictors identified other than starting injection. *Int J Drug Policy* 2012;23:415-419.
136. Min JA, Yoon Y, Lee HJ, Choi J, Kwon M, Kim K, et al. Prevalence and associated clinical characteristics of hepatitis B, C, and HIV infections among injecting drug users in Korea. *J Med Virol* 2013;85:575-582.
137. Yun H, Kim D, Kim S, Kang S, Jeong S, Cheon Y, et al. High prevalence of HBV and HCV infection among intravenous drug users in Korea. *J Med Virol* 2008;80:1570-1575.
138. Dimova RB, Zeremski M, Jacobson IM, Hagan H, Des Jarlais DC, Talal AH. Determinants of hepatitis C virus treatment completion and efficacy in drug users assessed by meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56:806-816.
139. Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, Galen E, Kowdley KV, Rustgi V, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol* 2015;63:364-369.
140. Grebely J, Robaey G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy* 2015;26:1028-1038.
141. Garimella T, Wang R, Luo WL, Wastall P, Kandoussi H, Demicco M, et al. Assessment of drug-drug interactions between daclatasvir and methadone or buprenorphine-naloxone. *Antimicrob agents chemother* 2015;59:5503-5510.
142. Menon RM, Badri PS, Wang T, Polepally AR, Zha J, Khatri A, et al. Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. *J Hepatol* 2015;63:20-29.
143. Smolders EJ, de Kanter CT, de Knegt RJ, van der Valk M, Drenth JP, Burger DM. Drug-drug interactions between direct-acting antivirals and psychoactive medications. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:1471-1494.
144. Liu CH, Kao JH. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:228-239.
145. Bang BK, Choi BS, Kim HW, Kim SK, Yang CW, Kim YS, et al. Retrospective study on the impact of hepatitis B and hepatitis C virus infection on renal transplant recipients over 15 years. *Korean J Nephrol* 2002;21:423-434.
146. Kim H, Kim KT, Yoo JH, Kim BI, Lee SJ, Lee EJ, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients (multi-center study). *Korean J Med* 1997;52:833-840.
147. Shin YH, Kim HK, Choi SD, Kim YS, Shin HS, Won YJ, et al. Prevalence of anti-HCV in hemodialysis patients in Taegu and Kyeonbuk, Korea. *Korean J Med* 1998;54:640-646.
148. Jin DC, Yun SR, Lee SW, Han SW, Kim W, Park J. Current characteristics of dialysis therapy



- in Korea: 2015 registry data focusing on elderly patients. *Kidney Res Clin Pract* 2016;35:204-211.
149. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008;(109):S1-S99.
  150. Lee JJ, Lin MY, Chang JS, Hung CC, Chang JM, Chen HC, et al. Hepatitis C virus infection increases risk of developing end-stage renal disease using competing risk analysis. *PLoS One* 2014;9:e100790.
  151. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat* 2012;19:601-607.
  152. Aroldi A, Lampertico P, Montagnino G, Passerini P, Villa M, Campise MR, et al. Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients. *Transplantation* 2005;79:1132-1136.
  153. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78:745-750.
  154. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:2535-2542.
  155. Kamar N, Mariat C, Delahousse M, Dantal J, Al Najjar A, Cassuto E, et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation: a French multicentre observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1986-1993.
  156. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016;150:1590-1598.
  157. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537-1545.
  158. Pol S, Pockros PJ, Pugatch D, Brau N, Landis C, Elkhatab M, et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus infection genotype 1-6 and chronic kidney disease: an integrated analysis [Abstract]. *Gastroenterology* 2017;152:S1062-S1063.
  159. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, et al. Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol* 2016;51:741-747.
  160. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R. Pegylated interferon and ribavirin in treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006;13:316-321.
  161. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, Donada C, Di Gennaro G, Maso LD, et al. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol* 2005;42:632-638.
  162. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piette JC, Cacoub P. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study. *Arthritis*

- Rheum 2006;54:3696-3706.
163. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology* 2017;153:49-52.
  164. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology* 2016;63:408-417.
  165. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS clinical trials group. *Clin Infect Dis* 2002;34:831-837.
  166. Lee SH, Kim KH, Lee SG, Chen DH, Jung DS, Moon CS, et al. Trends of mortality and cause of death among HIV-infected patients in Korea, 1990-2011. *J Korean Med Sci* 2013;28:67-73.
  167. Lee SH, Kim KH, Lee SG, Cho H, Chen DH, Chung JS, et al. Causes of death and risk factors for mortality among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Korea. *J Korean Med Sci* 2013;28:990-997.
  168. Bonacini M, Lin HJ, Hollinger FB. Effect of coexisting HIV-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:340-344.
  169. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-497.
  170. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000;284:450-456.
  171. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-450.
  172. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166:1632-1641.
  173. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708-1713.
  174. Avidan NU, Goldstein D, Rozenberg L, McLaughlin M, Ferenci P, Masur H, et al. Hepatitis C viral kinetics during treatment with peg IFN-alpha-2b in HIV/HCV coinfecting patients as a function of baseline CD4+ T-cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52:452-458.
  175. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, Higgins Y, Brinkley SC, de Oca RM, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS* 2007;21:2209-2216.
  176. Tien PC, Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program; National Hepatitis C Program Office. Management and treatment of hepatitis C virus infection in HIV-infected



- adults: recommendations from the Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2338-2354.
177. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JE, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006;44:47-55.
  178. Macías J, Berenguer J, Japón MA, Girón JA, Rivero A, López-Cortés LF, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfected with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;50:1056-1063.
  179. The Korean Society for AIDS. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of HIV/AIDS in HIV-infected Koreans. *Infect Chemother* 2011;43:89-128.
  180. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. AIDSinfo web site, <<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>>. Accessed 2017.Aug.
  181. Sulkowski MS. Management of acute and chronic HCV infection in persons with HIV co-infection [Abstract]. *J Hepatol* 2014;61(Suppl 1):S108-S119.
  182. Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, Moorehead L, Ball L, Sulkowski MS. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat* 2006;13:683-689.
  183. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;357:280-281.
  184. Salmon-Céron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001;357:1803-1804.
  185. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA* 2015;313:1232-1239.
  186. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA* 2015;313:1223-1231.
  187. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:705-713.
  188. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2015;385:1087-1097.
  189. Wyles D, Bräu N, Kottitil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of HCV in patients coinfected with HIV-1: an open-label, phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2017;65:6-12.
  190. Rockstroh J, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer A, et al. Efficacy and

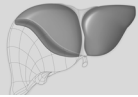
- safety of glecaprevir/pirentasvir in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: the EXPEDITION-2 study [Abstract]. *J Hepatol* 2017;66(Suppl 1):S102-S103.
191. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 2014;312:353-361.
  192. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet* 2015;385:1098-1106.
  193. Fernández-Montero JV, Soriano V. Management of hepatitis C in HIV and/or HBV co-infected patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:517-530.
  194. Kim YJ, Lee JW, Kim YS, Jeong SH, Kim YS, Yim HJ, et al. Clinical features and treatment efficacy of peginterferon alfa plus ribavirin in chronic hepatitis C patients coinfecting with hepatitis B virus. *Korean J Hepatol* 2011;17:199-205.
  195. Chiamonte M, Stroffolini T, Vian A, Stazi MA, Floreani A, Lorenzoni U, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999;85:2132-2137.
  196. Lee LP, Dai CY, Chuang WL, Chang WY, Hou NJ, Hsieh MY, et al. Comparison of liver histopathology between chronic hepatitis C patients and chronic hepatitis B and C-coinfected patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:515-517.
  197. Sagnelli E, Pasquale G, Coppola N, Scarano F, Marrocco C, Scolastico C, et al. Influence of chronic coinfection with hepatitis B and C virus on liver histology. *Infection* 2004;32:144-148.
  198. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, Yu ML, Lu SN, Wu SS, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009;136:496-504.
  199. Potthoff A, Wędemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49:688-694.
  200. Collins JM, Raphael KL, Terry C, Cartwright EJ, Pillai A, Anania FA, et al. Hepatitis B virus reactivation during successful treatment of hepatitis C virus with sofosbuvir and simeprevir. *Clin Infect Dis* 2015;61:1304-1306.
  201. Potthoff A, Berg T, Wędemeyer H; HEP-NET B/C Coinfection Study Group. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1487-1490.
  202. Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, Backus LI. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatology* 2017;66:27-36.
  203. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones SC, Meyer T, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a re-



- view of cases reported to the U.S. Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Ann Intern Med* 2017;166:792-798.
204. Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:13-26.
  205. Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, Chuang WL, Ibrahim A, et al. APASL consensus statements and recommendations for hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing. *Hepatology Int* 2016;10:681-701.
  206. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede-Bolder A, Heijnen L, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2006;4:510-516.
  207. Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *Lancet Infect Dis* 2006;6:226-233.
  208. Zhang M, Rosenberg PS, Brown DL, Preiss L, Konkle BA, Eyster ME, et al. Correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among people with hemophilia. *Blood* 2006;107:892-897.
  209. Hézode C, Colombo M, Bourlière M, Spengler U, Ben-Ari Z, Strasser SI, et al. Elbasvir/grazoprevir for patients with hepatitis C virus infection and inherited blood disorders: a phase III study. *Hepatology* 2017;66:736-745.
  210. Walsh CE, Workowski K, Terrault NA, Sax PE, Cohen A, Bowlus CL, et al. Ledipasvir-sofosbuvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bleeding disorders. *Haemophilia* 2017;23:198-206.
  211. Ozguroglu M, Bilici A, Turna H, Serdengecti S. Reactivation of hepatitis B virus infection with cytotoxic therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 2004;21:67-72.
  212. Kawatani T, Suou T, Tajima F, Ishiga K, Omura H, Endo A, et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2001;67:45-50.
  213. Markovic S, Drozina G, Vovk M, Fidler-Jenko M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2925-2930.
  214. Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol* 2002;3:333-340.
  215. Faggioli P, De Paschale M, Tocci A, Luoni M, Fava S, De Paoli A, et al. Acute hepatic toxicity during cyclic chemotherapy in non Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 1997;82:38-42.
  216. Nosotti L, D'Andrea M, Pitidis A, Pimpinelli F, Dessanti ML, Pisani F, et al. Hepatitis C virus infection prevalence and liver dysfunction in a cohort of B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Scand J Infect Dis* 2012;44:70-73.
  217. Takai S, Tsurumi H, Ando K, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in hematological malignancies and liver injury following chemotherapy. *Eur J Haematol* 2005;74:158-165.
  218. Fan FS, Tzeng CH, Hsiao KI, Hu ST, Liu WT, Chen PM. Withdrawal of immunosuppressive



- therapy in allogeneic bone marrow transplantation reactivates chronic viral hepatitis C. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:417-420.
219. Melisko ME, Fox R, Venook A. Reactivation of hepatitis C virus after chemotherapy for colon cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004;16:204-205.
  220. Vento S, Cainelli F, Mirandola F, Cosco L, Di Perri G, Solbiati M, et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet* 1996;347:92-93.
  221. Hamaguchi M, Yamada H, Gondo H, Takemoto Y, Morishima Y, Kodera Y. Retrospective study on the impact of hepatitis B and hepatitis C virus infection on hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Int J Hematol* 2002;75:324-331.
  222. Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, Meloni G, Arcese W, Bandini G, et al. Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:295-300.
  223. Lee JM, Lee JM, Yoo HS, Jang UK, Kim DJ, Kim YB, et al. The prevalence of anti - HCV positivity in healthy Korean children. *Clin Mol Hepatol* 1996;2:160-165.
  224. Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, Molleston JP, Gonzalez-Peralta RP, Rosenthal P, et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study. *Hepatology* 2013;58:1580-1586.
  225. Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Kaji S, Iitsuka T, Hoshika T, et al. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000;182:1511-1514.
  226. Claret G, Noguera A, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Sánchez E, Fortuny C. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection in Barcelona, Spain: a prospective study. *Eur J Pediatr* 2007;166:1297-1299.
  227. Kang MJ, Kim HJ, Park KJ, Kang KH, Ahn HS. Prevalence of HCV infection in pregnant women and vertical transmission. *Korean J Obstet Gynecol* 2004;47:2045-2050.
  228. Kim YW, Lee JM, Kim GJ, Lee HM, Kim SY, Lee JS, et al. Hepatitis C virus infection in pregnancy. *Korean J Obstet Gynecol* 2000;43:597-603.
  229. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex--but not elective cesarean section-effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005;192:1872-1879.
  230. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA; EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J Hepatol* 2005;43:515-525.
  231. Hepatitis C virus infection. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1998;101(3 Pt 1):481-485.
  232. Mast EE, Hwang IY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005;192:1880-1889.
  233. Polywka S, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis

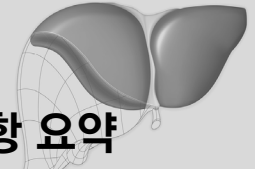


- or exclusion of vertically acquired HCV infection. *J Med Virol* 2006;78:305-310.
234. Guido M, Ruge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J, et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998;115:1525-1529.
  235. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:838-855.
  236. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017;66:371-378.
  237. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013-1018.
  238. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010;52:501-507.
  239. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, Haber BA, Jonas MM, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:450-458.
  240. Akuta N, Sezaki H, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Hosaka T, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir as salvage therapy for HCV genotype 1 failures to prior NS5A inhibitors regimens. *J Med Virol* 2017;89:1248-1254.
  241. Lawitz E, Flamm SL, Yang JC, Pang PS, Zhu Y, Svarovskaia E, et al. Retreatment of patients who failed 8 or 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir-based regimens with ledipasvir/sofosbuvir for 24 weeks [Abstract]. *J Hepatol* 2015;62(Suppl 2):S192.
  242. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, Wells JT, Landaverde CE, Evans B, et al. Short-duration treatment with elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology* 2017;65:439-450.
  243. Poordad F, Bennett M, Sepe TE, Cohen E, Reindollar RW, Everson G, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r, dasabuvir, and sofosbuvir treatment of patients with HCV genotype 1-infection who failed a prior course of DAA therapy: the quartz-I study [Abstract]. *J Hepatol* 2016;64(Suppl 2):S767-S768.
  244. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017;376:2134-2146.
  245. Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, Morelli G, Stedman C, Davis MN, et al. Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in HCV patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology* 2017;66:1083-1089.
  246. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology* 2017;66:389-397.

247. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw DR, Hezode C, et al. MAGELLAN-1, part 2: glecaprevir and pibrentasvir for 12 or 16 weeks in patients with chronic HCV genotype 1 or 4 and prior direct-acting antiviral treatment failure [Abstract]. *Gastroenterology* 2017;66(5 Suppl 1):S1057.
248. Pilot-Matis T, Krishnan P, Schnell G, Tripathi R, Beyer J, Reisch T, et al. Resistance analysis in the MAGELLAN-1 Study (Part 2): glecaprevir/pibrentasvir therapy in HCV-infected patients who had failed prior DAA regimens containing NS3/4A protease and/or NS5A inhibitors [Abstract]. *J Hepatol* 2017;66:S708-S709.
249. Osinusi A, Kohli A, Marti MM, Nelson A, Zhang X, Meissner EG, et al. Re-treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection after relapse: an open-label pilot study. *Ann Intern Med* 2014;161:634-638.
250. Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology* 2015;61:1793-1797.
251. Foster GR, Agarwal K, Cramp ME, et al. Elbasvir/grazoprevir plus sofosbuvir in treatment-naïve and treatment-experienced cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 3 infection treated for 8, 12, or 16 weeks: final results of the C-ISLE study [Abstract]. *J Hepatol* 2017;66(Suppl 1):S503.
252. Kowdley KV, Colombo M, Zadeikis N, Mantry PS, Calinas F, Aguilar HI, et al. ENDURANCE-2: Safety and efficacy of ABT-493/ABT-530 in Hepatitis C virus Genotype 2-infected patients without cirrhosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [Abstract]. *Hepatology* 2016;64(Suppl 1):39A.
253. Hassanein T, Wyles D, Wang S, et al. SURVEYOR-II, Part 4: Glecaprevir/Pibrentasvir Demonstrates high SVR rates in patients with HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis following an 8-week treatment duration [Abstract]. *Hepatology* 2016;64:1128A.

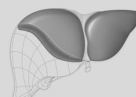
# 별첨 1. C형간염 진료 가이드라인:

## 만성 C형간염의 치료 권고사항 요약



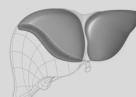
주제	권고사항
약제 소개	<ol style="list-style-type: none"> <li>DAA로 치료할 때 각 약제의 특성을 이해하고 간기능 및 콩팥기능 등을 고려하여 적절한 약제를 선택한다(A1).</li> <li>DAA는 다양한 약제와 약물상호작용을 유발할 수 있으므로 반드시 치료 전 사용하고 있는 모든 약제에 대하여 상호작용 여부를 확인해야 한다(A1).</li> </ol>
HCV의 내성 관련 치환	<ol style="list-style-type: none"> <li>유전자형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 daclatasvir와 asunaprevir 병합치료 전 반드시 NS5A의 RAS 검사를 시행하고, RAS가 검출되는 경우 다른 약제로 치료한다(A1).</li> <li>유전자형 1a형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 elbasvir/grazoprevir 치료 전 NS5A의 RAS 검사를 시행하고 그 결과에 따라 치료 기간과 리바비린 병합 여부를 결정한다(A1).</li> </ol>
유전자형 1형 1b형	<p><i>치료 경험이 없는 유전자형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 없고, HIV 중복 감염이 없으며, 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만인 경우 8주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>Elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1).</li> <li>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1).</li> <li>간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 리바비린을 추가하여 12주 치료하거나 리바비린 없이 24주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>치료 전 NS5A RAS가 검출되지 않으면 daclatasvir와 asunaprevir를 병합하여 24주 치료하고(A2), NS5A RAS가 검출되면 다른 약제로 치료한다(A1).</li> <li>간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).</li> <li>Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).</li> </ol> <p><i>치료 경험이 있는 유전자형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>간경변증이 없으면 ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 리바비린을 추가하여 12주 치료하거나, 리바비린 없이 24주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>Elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1).</li> <li>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1).</li> </ol>

주제	권고사항
	<ol style="list-style-type: none"> <li>4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 리바비린을 추가하여 12주 치료하거나 리바비린 없이 24주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>5. 치료 전 NS5A RAS가 검출되지 않으면 daclatasvir와 asunaprevir를 병합하여 24주 치료하고(A2), NS5A RAS가 검출되면 다른 약제로 치료한다(A1).</li> <li>6. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).</li> <li>7. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).</li> </ol>
1a형	<p><i>치료 경험이 없는 유전자형 1a형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 없고, HIV 중독 감염이 없으며, 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만인 경우 8주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>2. 치료 전 elbasvir에 대한 RAS가 검출되지 않으면 elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1). RAS가 검출되면 리바비린을 추가하여 16주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>3. 간경변증이 없으면 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 24주 치료한다(A1).</li> <li>4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 치료 기간을 24주로 연장하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료한다(A1).</li> <li>6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).</li> </ol> <p><i>치료 경험이 있는 유전자형 1a형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나, ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료한다(A1).</li> <li>2. 치료 전 elbasvir에 대한 RAS가 검출되지 않으면 elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1). RAS가 검출되면 리바비린을 추가하여 16주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>3. 간경변증이 없으면 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 24주 치료한다(A1).</li> <li>4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우는 dadatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 24주 치료하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료한다(A1).</li> <li>6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).</li> </ol>



주제	권고사항
유전자형 2형	<p><i>치료 경험이 없는 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 간경변증이 없으면 sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 16주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>2. Daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).</li> <li>4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).</li> <li>5. 페그인터페론 알파 및 리바비린을 병합하여 24주 치료할 수 있다(A2).</li> </ol> <p><i>치료 경험이 있는 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 간경변증이 없으면 sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 16-24주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>2. Daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).</li> <li>4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).</li> </ol>
유전자형 3형	<p><i>치료 경험이 없는 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우에는 리바비린을 추가하여 24주 병합치료할 수 있다(B1).</li> <li>2. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우에는 glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>3. 간경변증이 없으면 sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우에는 리바비린을 추가하여 12주 치료한다(A1).</li> <li>4. 간경변증이 동반된 경우 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 8주 치료한다(A1).</li> <li>5. 페그인터페론 알파 및 리바비린을 병합하여 24주 치료할 수 있다(A2).</li> </ol> <p><i>치료 경험이 있는 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 간경변증이 없으면 daclatasvir, sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우에는 24주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>2. 간경변증이 동반된 경우 elbasvir/grazoprevir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>3. Glecaprevir/pibrentasvir로 16주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>4. Sofosbuvir/velpatasvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1).</li> <li>5. 간경변증이 동반된 경우 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 8주 치료한다(A1).</li> </ol>
유전자형 4형	<p><i>치료 경험이 없는 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1).</li> <li>2. Elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1).</li> <li>3. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1).</li> </ol>

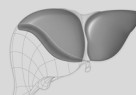
주제	권고사항
	<p>4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다 (B1). 간경변증이 동반된 경우는 daclatasvir와 sofosbuvir로 24주 치료하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).</p> <p>6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).</p> <p><i>치료 경험이 있는 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료</i></p> <p>1. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 리바비린을 추가하여 12주 치료한다(A1).</p> <p>2. Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나 ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>3. Elbasvir/grazoprevir로 치료시 이전 페그인터페론 알파와 리바비린 치료 반응이 재발이었던 경우 12주 치료하고, 치료 중 실패(무반응, 부분 반응 및 바이러스 돌파)였던 경우 리바비린을 추가하여 16주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다 (B1). 간경변증이 동반된 경우는 daclatasvir와 sofosbuvir로 24주 치료하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).</p> <p>6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).</p>
유전자형 5, 6형	<p><i>치료 경험이 없는 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료</i></p> <p>1. Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1).</p> <p>2. Daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).</p> <p>4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).</p> <p>5. 페그인터페론 알파와 리바비린으로 24주 치료할 수 있다(A2).</p> <p><i>치료 경험이 있는 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료</i></p> <p>1. Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나 ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>2. Daclatasvir, sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나 daclatasvir와 sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).</p> <p>4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).</p>



주제	권고사항
비대상성 간경변증	<p><i>일반적 권고사항</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. C형간염 바이러스 혈증이 있는 모든 비대상성 간경변증(CTP 분류 B 또는 C) 환자는 전문가 또는 간이식 기관에게 의뢰한다(C1).</li> <li>2. 간이식 대기 시간이 6개월을 초과하거나 간이식이 가능하지 않은 경우는 치료를 할 수 있다(B1).</li> <li>3. 간이식 대기자 또는 심한 간기능 저하를 보이는 환자를 치료할 경우 약제 부작용, 독성 등에 대하여 면밀히 모니터링한다(B1).</li> <li>4. 단백분해효소 억제제(P)는 부작용 때문에 비대상성 간경변증 환자에게 사용하지 않는다(A1).</li> </ol> <p><i>DAA 병합요법</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증 환자의 치료                     <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>(2) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>(3) Sofosbuvir/velpatasvir와 리바비린(체중 ≥75 kg이면 1,200 mg, 체중 &lt;75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), sofosbuvir/velpatasvir로 24주 치료할 수 있다(B1).</li> </ol> </li> <li>2. 유전자형 2, 3형 비대상성 간경변증 환자의 치료                     <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>(2) Sofosbuvir/velpatasvir와 리바비린(체중 ≥75 kg이면 1,200 mg, 체중 &lt;75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), sofosbuvir/velpatasvir로 24주 치료할 수 있다(B1).</li> </ol> </li> </ol>
간이식 및 간외 장기 이식	<p><i>일반적 권고사항</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 간이식 전 환자들은 항바이러스 치료로 이식 후 재발을 예방할 수 있으며 치료 약제와 용법은 간기능과 HCV 유전자형에 의해 분류된 권고안을 따른다(A1).</li> <li>2. 간이식이 가능한 MELD 점수 20-25점 이하의 비대상성 간경변증 환자는 간이식 전에 가능한 한 빨리 치료하고, MELD 점수 20-25점을 초과하는 비대상성 간경변증 환자는 간이식을 먼저 시행하고 이식 후 C형간염이 재발하면 치료할 수 있다(B1).</li> <li>3. 간이식 후 C형 간염이 재발한 모든 환자들은 항바이러스 치료의 우선 고려대상이다(A1).</li> <li>4. 항바이러스 치료는 간이식 후 수개월 내 임상경과가 안정화되면 가능한 한 빨리 시작한다(A1). 특히 섬유화 담즙정체성 간염이 발생하였거나 진행된 간섬유화나 문맥압 항진증이 발생하면 간질환의 급격한 진행과 이식편 손실이 예측되므로 신속히 항바이러스 치료를 시작한다(A1).</li> </ol>

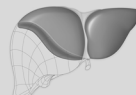


주제	권고사항
	<p><i>DAA 병합요법</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 유전자형 1, 4, 5, 6형의 간이식 후 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린(체중 <math>\geq 75</math> kg이면 1,200 mg, 체중 <math>&lt; 75</math> kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>(2) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(B1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>(3) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>(4) 유전자형 1형의 간이식 후 환자에서 간염유화가 F0-F2일때 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린(체중 <math>\geq 75</math> kg이면 1,200 mg, 체중 <math>&lt; 75</math> kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).</li> </ol> </li> <li>2. 유전자형 1, 4, 5, 6형의 간이식 후 비대상성 간경변증의 치료             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적으로 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).</li> <li>(2) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(B1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).</li> </ol> </li> <li>3. 유전자형 2형의 간이식 후 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(C1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).</li> <li>(2) Sofosbuvir와 리바비린(체중 <math>\geq 75</math> kg이면 1,200 mg, 체중 <math>&lt; 75</math> kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).</li> <li>(3) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).</li> </ol> </li> <li>4. 유전자형 2형의 간이식 후 비대상성 간경변증의 치료             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(C1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).</li> <li>(2) Sofosbuvir와 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).</li> </ol> </li> <li>5. 유전자형 3형의 간이식 후 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(B1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).</li> <li>(2) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).</li> </ol> </li> <li>6. 유전자형 3형의 간이식 후 비대상성 간경변증의 치료             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(B1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).</li> </ol> </li> </ol>



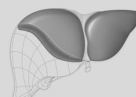
주제	권고사항
	7. 간이식 후 환자에서 DAA를 투약할 때에는 면역 억제제들과 약물상호작용을 신중히 고려하여야 한다(A1). 8. 간이외 장기 이식을 받은 환자에서 C형간염 치료가 필요한 경우에는 DAA 투여를 고려한다(A1).
특수 상황에서의 치료 주사용 약물남용자	1. 현재 주사용 약물을 사용 중인 C형간염 환자의 치료는 일반 환자의 기준에 따르되 약물 상호작용에 유의한다(B1). 2. 현재 주사용 약물을 사용 중인 환자의 경우 약물남용에 관한 정신과적인 상담과 사회회 환경 개선에 관하여 다른 전문가들과의 협조로 항바이러스 치료의 순응도를 높일 수 있다(A1).
만성 공팔병	1. 혈액 투석이나 공팔 이식 등의 공팔 대체 치료를 준비하는 만성 공팔병 환자에서는 항후 치료와 관리를 계획하기 위하여 HCV 항체 검사를 시행한다(B1). 2. HCV 항체 양성인 경우, 또는 항체는 음성이지만 원인 불명의 간질환을 가진 만성 공팔병 환자에서는 HCV 감염을 확인하기 위하여 혈중 HCV RNA를 검사한다(B1). 3. 사구체 여과율 30-80 mL/min의 공팔 기능을 보이는 환자에서 sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir, elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir, daclatasvir, asunaprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir를 이용한 치료에서 약제 용량 조절은 필요하지 않다(B1). 4. 사구체 여과율 30 mL/min 미만의 만성 공팔병을 가진 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자에서는, (1) Elbasvir/grazoprevir로 감량없이 12주 치료할 수 있다(B1). (2) Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir로 감량 없이 치료할 수 있다. 단, 유전자형 1a형에서는 리바비린(200 mg/d)을 추가한다(B1). (3) Glecaprevir/pibrentasvir로 치료할 수 있으며, 치료 기간은 사구체 여과율이 정상인 환자와 같다(B1). (4) 유전자형 1b형은 daclatasvir와 asunaprevir로 24주 치료를 고려할 수 있다. 단, 투석을 받지 않는다면 asunaprevir을 100 mg으로 감량한다(C1). 5. 사구체 여과율 30 mL/min 미만의 만성 공팔병을 가진 유전자형 2-6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자에서, glecaprevir/pibrentasvir로 치료할 수 있으며, 치료 기간은 사구체 여과율이 정상인 환자와 같다(B1). 6. 사구체 여과율 30 mL/min 미만인 만성 공팔병을 가진 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자에서, elbasvir/grazoprevir 12주 또는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 ribavirin 200 mg로 12주 치료를 고려할 수 있다(C1). 7. 사구체 여과율 30 mL/min 미만인 만성 공팔병을 가진 환자에서 유전자형 2, 3, 5, 6형인 경우 감량된 페그인터페론 알파(2a, 135 g/wk)와 리바비린(200-800 mg/d) 병합요법으로 치료할 수 있다(B1). 투석 중인 환자에서는 감량된 페그인터페론 알파(2a, 135 g/wk) 단독 치료를 고려할 수 있다(C2).

주제	권고사항
HIV 중복 감염	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 모든 HIV 감염자는 HCV 항체 검사를 시행한다(B1).</li> <li>2. HCV 항체 양성인 경우, 또는 음성이지만 원인 불명의 간질환을 가진 HIV 감염자에서는 HCV 감염을 확인하기 위하여 혈중 HCV RNA를 검사한다(B1).</li> <li>3. HCV 치료를 위해 항레트로바이러스 치료를 중단하지 않는다(B1).</li> <li>4. HIV 중복 감염자의 치료는 인터페론을 사용하지 않는 DAA 요법을 우선 고려하며, 항레트로바이러스 치료 약제와의 상호작용 여부가 알려진 DAA를 이용하여 HCV 단독 감염자와 동일한 용법으로 치료한다(B1).</li> <li>5. HIV 중복 감염자에서 DAA를 이용한 HCV 치료시에는 약물상호작용을 반드시 고려하고, 항레트로바이러스 치료제를 변경할 경우 HIV 감염치료 전문가와 협진한다(A1).</li> </ol>
HBV 중복 감염	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. HBV/HCV 중복 감염자에서는 어떤 바이러스가 간질환의 원인이 되는지를 확인한 후 단독 감염과 동일한 기준에 의하여 치료를 권고하며, C형간염의 치료 중 또는 후에 주기적으로 HBV DNA 정량검사를 한다(B1).</li> <li>2. HBV/HCV 중복 감염자에서 C형간염에 대한 항바이러스 치료 중 또는 후에 HBV의 유의한 증식이 확인되면 HBV에 대한 경구용 항바이러스제의 투약을 고려한다(B1).</li> </ol>
혈우병/지중해빈혈증	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 혈우병 환자에서 HCV 치료는 혈액응고장애가 없는 HCV 감염자에서와 동일하다(A1).</li> <li>2. 지중해빈혈증 환자에서의 HCV 치료는 리바비린을 포함하지 않은 DAA를 이용한 치료가 권고되며 치료방법은 혈액소병증이 없는 환자와 동일하다(B1).</li> </ol>
소아	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. HCV 감염이 의심되는 소아에서의 진단 및 평가는 성인에서와 동일하게 진행한다(B1).</li> <li>2. 신생아에서 HCV 감염을 확인하기 위한 HCV 항체 검사는 산모에서 생성된 항체가 신생아에게로 전달될 수 있으므로 생후 18개월 이상 지난 이후에 시행할 것을 권고한다. 조기 진단을 원하는 경우 출생 후 6개월이 지난 후에 HCV RNA 검사를 시행할 수 있다(B2).</li> <li>3. HCV에 감염된 3세 이상 소아에서 치료대상 여부 평가는 성인과 동일한 기준을 따른다(B1).</li> <li>4. 소아에서의 치료는 페그인터페론 알파-2a, 180 µg/1.73m<sup>2</sup>/wk와 리바비린 15 mg/kg/d를 유전자형 1, 4형에서는 48주간, 유전자형 2, 3형에서는 24주간 투여한다(B1).</li> </ol>
DAA 치료실패	<p><i>일반적 권고사항</i></p> <p>이전 DAA 치료에 실패한 만성 C형간염 환자는 이전에 투약한 치료제의 종류, 유전자형, 간경변증의 유무, RAS 유무 등을 고려하여 현재 사용 가능한 약제 중 효과가 확인된 치료를 시행할 수 있다(B1).</p> <p><i>NS5A 억제제를 포함한 DAA 치료 실패</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증</li> </ol>



주제	권고사항
	<p>(1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).</p> <p>(2) Sofosbuvir, elbasvir/grazoprevir와 리바비린을 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>(3) Sofosbuvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 병합하여 유전자형 1b형에서는 12주 치료할 수 있으며(B1), 유전자형 1a형에서는 리바비린을 병합하여 간경변증이 없으면 12주, 간경변증이 동반된 경우는 24주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>(4) Glecaprevir/pibrentasvir로 16주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>2. 유전자형 2, 3, 4, 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증</p> <p>(1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).</p> <p><i>NS5A 억제제를 포함하지 않은 DAA 치료 실패</i></p> <p>1. 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증</p> <p>(1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).</p> <p>(2) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>(3) 유전자형 1b형에서는 sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>2. 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증</p> <p>(1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).</p> <p>(2) Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>3. 유전자형 3, 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증</p> <p>(1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).</p> <p><i>Sofosbuvir 기반 치료(sofosbuvir, sofosbuvir와 리바비린, sofosbuvir와 페그인터페론 및 리바비린) 실패</i></p> <p>1. 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증</p> <p>(1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).</p> <p>(2) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>(3) Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 간경변증이 없으면 12주 간경변증이 동반되면 24주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>2. 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증</p> <p>(1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).</p> <p>(2) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>(3) Daclatasvir, sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).</p> <p>3. 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증</p> <p>(1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).</p> <p>(2) Glecaprevir/pibrentasvir로 16주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>(3) Elbasvir/grazoprevir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).</p>

주제	권고사항
	<p>(4) Daclatasvir, sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다 (C2).</p> <p>4. 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증                      (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).                      (2) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).</p> <p>5. 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증                      (1) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).</p>



**Table.** Treatment of HCV genotype 1b infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naïve		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk (8 wk*)	12 wk	12 wk	12 wk+R/24 wk
Elbasvir/grazoprevir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +dasabuvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk	12 wk+R/24 wk	12 wk	12 wk+R/24 wk
Daclatasvir+asunaprevir	24 wk	24 wk	24 wk	24 wk
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk

HCV, hepatitis C virus; PR, Pegylated Interferon alpha+ribavirin; wk, weeks; R, weight-based ribavirin.  
 \*Without liver cirrhosis, without HIV co-infection, and HCV RNA <6×10<sup>6</sup> IU/mL.

**Table.** Treatment of HCV genotype 1a infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naïve		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk (8 wk*)	12 wk	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk
Elbasvir/grazoprevir	12 wk (16 wk+R if RAS**+)	12 wk (16 wk+R if RAS**+)	12 wk (16 wk+R if RAS**+)	12 wk (16 wk+R if RAS**+)
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir	12 wk+R	24 wk+R	12 wk+R	24 wk+R
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk	24 wk/12 wk+R	12 wk	24 wk/12 wk+R
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk

HCV, hepatitis C virus; PR, pegylated interferon alpha+ribavirin; wk, weeks; R, weight-based ribavirin; RAS, resistance-associated substitution.

\*Without liver cirrhosis, without HIV co-infection, and HCV RNA <6×10<sup>6</sup> IU/mL.

\*\*NSSA RAS.

**Table.** Treatment of HCV genotype 2 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

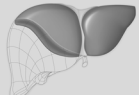
	Treatment naive		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Sofosbuvir+R	12 wk	16 wk	12 wk	16-24 wk
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
PR	24 wk	24 wk		

HCV, hepatitis c virus; PR, pegylated interferon alpha+ribavirin 800 mg; R, weight-based ribavirin; wk, weeks.

**Table.** Treatment of HCV genotype 3 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naive		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk	24 wk+R	12 wk+R	24 wk+R
Elbasvir/grazoprevir+sofosbuvir				12 wk
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	16 wk	16 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk+R	12 wk+R	12 wk+R
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir		8 wk		8 wk
PR	24 wk	24 wk		

HCV, hepatitis c virus; PR, pegylated interferon alpha+ribavirin 800 mg; wk, weeks; R, weight-based ribavirin.



**Table.** Treatment of HCV genotype 4 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naive		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk	12 wk	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk
Elbasvir/grazoprevir	12 wk	12 wk	12 wk (relapse), 16 wk+R (on-treatment failure)	12 wk (relapse), 16 wk+R (on-treatment failure)
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir	12 wk+R	12 wk+R	12 wk+R	12 wk+R
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk	24 wk/12 wk+R	12 wk	24 wk/12 wk+R
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk

HCV, hepatitis C virus; wk, weeks; PR, pegylated interferon+ribavirin; R, weight-based ribavirin; on-treatment failure, including failure to suppress and breakthrough.

**Table.** Treatment of HCV genotype 5 or 6 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naive		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk	12 wk	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk	12 wk	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
PR	24 wk	24 wk		

HCV, hepatitis c virus; PR, pegylated interferon+ribavirin; wk, weeks; R, weight-based ribavirin.



**Table.** Treatment of decompensated cirrhosis

	Genotype 1, 4, 5, 6	Genotype 2, 3
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk+R*/24 wk	
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk+R*/24 wk	12 wk+R*/24 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk

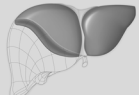
wk, weeks; R\*, ribavirin started from 600 mg/d; R, weight-based ribavirin.

**Table.** Treatment after liver transplantation

	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4, 5, 6
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk+R/24 wk			12 wk+R/24 wk
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk+R*/24 wk	12 wk+R*/24 wk	12 wk+R*/24 wk	12 wk+R*/24 wk
Glecaprevir/pibrentasvir**	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
Sofosbuvir		24 wk+R		
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir+dasabuvir	24 wk+R (F0-F2)			

wk, weeks; R, weight-based ribavirin in chronic hepatitis and compensated cirrhosis, ribavirin started from 600 mg/d in decompensated cirrhosis; R\*, ribavirin started from 600 mg/d.

\*\*Not indicated in decompensated cirrhosis.



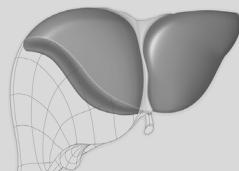
**Table.** Treatment of direct-acting antiviral agent failures

DAA failure	Geno-type	SOF/ VEL/ VOX	GLE/PIB*	SOF+ EBR/ GZR	SOF+ OPr+D	SOF/VEL	LDV/SOF	DCV+ SOF
NS5A inhibitor experienced	1a	12 wk	16 wk	12 wk+R	12 wk+R (CH) 24 wk+R (LC)			
	1b	12 wk	16 wk	12 wk +R	12 wk			
	2	12 wk						
	3	12 wk						
	4	12 wk						
	5	12 wk						
	6	12 wk						
Non-NS5A inhibitor experienced	1a	12 wk	12 wk					
	1b	12 wk	12 wk			12 wk		
	2	12 wk				12 wk		
	3	12 wk						
	4	12 wk						
SOF, SOF+RBV, SOF+PR experienced	1	12 wk	12 wk				12 wk+R (CH) 24 wk+R (LC)	
	2	12 wk	12 wk					24 wk+R
	3	12 wk	16 wk	12 wk				24 wk+R
	4	12 wk	12 wk					
	5, 6		12 wk					

SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir; EBR, elbasvir; GZR, grazoprevir; OPr, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; D, dasabuvir; GLE, glecaprevir; PIB, pibrentasvir; R, ribavirin; PR, peginterferon alpha+ribavirin; LDV, ledipasvir; DCV, daclatasvir; CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis.

\*Indicated in patients who have been treated with regimens containing NS5A or NS3/4A inhibitors, not both.

## 별첨 2. 2017 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인 개정 경과



### 2017년 1월 17일 2017 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인 개정위원 구성

개정위원장 연중은(고려의대)

#### 개정위원

김인희(전북의대): 약제 소개, 약물상호작용

이정일(연세의대): 유전자형 1b형

곽금연(성균관대의대): 내성 관련 치환, 유전자형 1a형

김경아(인제의대): 유전자형 1a형

김지훈(고려의대): 유전자형 2, 3형

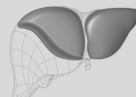
김강모(울산의대): 유전자형 4, 5, 6형

장정원(카톨릭의대): 비대상성 간경변증, 간이식

김도영(연세의대): 특수상황에서의 치료

윤기태(부산의대), 연중은(고려의대): DAA failure

최준용(연세의대 감염내과): 자문

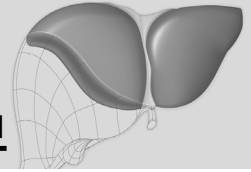


- 2017년 1월 17일 1차 개정위원회(탑클라우드23)
- 2017년 2월 7일 2차 개정위원회(대한간학회 사무실)
- 2017년 3월 8일 3차 개정위원회(대한간학회 사무실)
- 2017년 3월 17일 4차 개정위원회(대한간학회 사무실)
- 2017년 4월 7일 5차 개정위원회(대한간학회 사무실)
- 2017년 5월 19일 6차 개정위원회(대한간학회 사무실)
- 2017년 6월 14일 7차 개정위원회(대한간학회 사무실)
- 2017년 7월 7일 8차 개정위원회(그랜드 하얏트 서울)
- 2017년 7월 8일 9차 개정위원회(그랜드 하얏트 서울)
- 2017년 8월 5일 10차 개정위원회(대한간학회 사무실)
- 2017년 8월 25일 11차 개정위원회(대한간학회 사무실)
- 2017년 9월 9일 12차 개정위원회(대한간학회 사무실)
- 2017년 9월 19일 대한간학회 자문위원회 개최(밀레니엄서울힐튼호텔)

**자문위원:** 백승운(성균관의대), 이명석(한림의대), 이준성(인제의대), 정숙향(서울의대),  
최성규(전남의대), 탁원영(경북의대), 황성규(차의과대)

- 2017년 10월 11일 13차 개정위원회(대한간학회 사무실)
- 2017년 10월 16일 대한간학회 공청회 개최(서울아산병원 서관 3층 강당)
- 2017년 11월 6일 대한간학회 이사회 승인
- 2017년 11월 23일 대한간학회 추계학술대회에서 발표

### 별첨 3. 개정위원회 위원들의 최근 2년의 이해관계 상충정보



- 연종은:** 파마킹, 바이엘, 한국 BMS제약, 동아에스티, 녹십자랩셀 후원 연구
- 김인희:** 한국 MSD, 한국 애브비, 유한양행 강의, 한국 BMS, 동아제약 후원 연구
- 곽금연:** 한국 BMS 후원 강의, 한국 Gilead, 한국 BMS, KOWA, SillaJen, Biocompatibles, GSK, Altimmune, Abbvie 후원 연구
- 이정일:** BMS, Gilead 후원 강의, MSD, BMS, Gilead, Bayer, KOWA Pharmaceutical Company, Eisai Pharmaceutical Company, 노보텍아시아코리아, EPS International Korea, 일동제약, Medigen Biotechnology 후원 연구
- 김경아:** 한국 Gilead, 한국 BMS, 한국 MSD 후원 연구
- 김지훈:** Gilead, BMS, MSD, Abbvie, 종근당, 유한양행, 동아 ST, 한국 메라리니, 대웅, 한국테바 후원강의, Gilead, AbbVie, 종근당, 동아 ST 자문, Gilead, BMS, MSD, Abbvie, 종근당, 유한양행, 동아 ST, 대웅, KOWA 후원연구
- 김강모:** 종근당, 동아ST, Abbvie, Bayer 강의, Bayer, MSD, 종근당, GSK자문, Bayer, 동아ST, 중외크레아젠, 유한양행, MSD 후원연구
- 장정원:** 셀트리온, MSD, Abbvie, BMS, Bayer 강의, GSK, Altimmune, Sillagen, Spring Bank, 유한양행, 종근당, 동아 ST 후원연구
- 김도영:** Abbvie, BMS, Gilead, MSD, Bayer, Eisai, SIRTEX, BTG, 유한양행 강의, Bayer, SIRTEX, ONO 자문, Giead, BMS 후원 연구
- 윤기태:** Abbvie, Bayer, BMS, Gilead 후원 연구
- 최준용:** 해당사항 없음

## 2017 대한간학회

### C형간염 진료 가이드라인: 만성 C형간염의 치료

발행인    변 관 수  
편집인    연 중 은

인쇄일    2017년 11월 20일  
발행일    2017년 11월 23일

발행처    대한간학회  
              서울시 마포구 마포대로 53, A동 1210호  
              Tel : (02) 703-0051                      Fax : (02) 703-0071  
              E-mail : kasl@kams.or.kr              Homepage : <http://www.kasl.org>

인쇄처    도서출판 진기 획  
              서울시 중구 충무로 49-2(을지로 3가) 동주빌딩 5층  
              Tel : (02) 2266-7078 (代) Fax : (02) 2277-5194  
              E-mail : jin@ijpnc.com                Homepage : [www.ijpnc.co.kr](http://www.ijpnc.co.kr)