

What are the new medications?: evolution of IFN, DAA and vaccine

중앙대학교 의과대학 내과학교실

김 형 준

Hyung Joon Kim

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University

A large number of new therapies are in development for chronic hepatitis C including direct-acting antiviral drugs (DAA), which target specific hepatitis C virus enzymes. Two of these compounds have already advanced into phase 3 development in the USA and EU, and many more are in phase 2 trials and likely to advance. In this review, the results of recent studies on ribavirin analogues, nonstructural (NS) 3/4 serine protease inhibitors, NS5B polymerase inhibitors, cyclophilin inhibitors, silimarin components, and thiazolidines have been updated. Each compound includes a brief summary of its proposed mechanism of action, results of early clinical trials, and more advanced trial data where available. These compounds are likely to be the first approved in the USA and EU and will initially be used in combination with the current standard of care. It is possible that future treatment paradigms with these agents will offer the potential of interferon-free regimens. It is most likely that patients for these new therapies will be selected carefully by identifying and treating first those who have excellent sustained virologic response rates with 24 weeks of pegylated interferon and ribavirin, the current standard of care. It is also likely that there will be a need to identify those patients who are not likely to have a sustained virologic response with the addition of a protease inhibitor to the current standard of care and delaying their therapy until combination viral suppression therapy becomes an option. The cost and side effects of the DAA will be important considerations for treating physicians. Published clinical trial data on these therapies are summarized in this paper. Vaccines in clinical trials now include recombinant proteins, synthetic peptides, virosome based vaccines, tarmogens, modified vaccinia Ankara based vaccines, and DNA based vaccines. Several preclinical vaccine strategies are also under development and include recombinant adenoviral vaccines, virus like particles, and synthetic peptide vaccines. Published clinical trial data on these therapies are summarized in this paper. A new era of hepatitis C virus treatment is beginning, the ultimate goals of which will be directly targeting the virus, shortening the length of therapy, improving sustained virologic response rates, and minimizing side effects.

Keywords: Hepatitis C, Chronic; Interferon; Sustained virologic response; Durability; Carcinoma, Hepatocellular

서 론

Pegylated Interferon alfa(PEG INF-alfa)와 리바비린 병합요법(PR)은 2001년 이래 만성 C형 간염의 표준치료법으로 자리잡아왔다. 하지만 유전자형 1형에서 치료지속반응(sustained virologic response, SVR)은 40-50%밖에 되지 않아서 치료 받은 적이 없는 환자에서 SVR을 향상시키고 이전에 치료에 실패한 환자들을 위한 새로운 치료법이 필요하게 되었다. HCV의 life cycle이 보다 구체적으로 규명되고, HCV replicon system이 도입되면서 새로운 항바이러스약제들이 개발되어지고 있다. Direct-acting antiviral (DAA) 약제를 대표로 하는 많은 수의 다양한 신약들이 현재 개발중에 있으며, 이는 C형 간염바이러스(hepatitis C virus, HCV)의 특정 효소를 표적으로 하고 있다. 현재 가장 유망한 약제는 NS3/4a protease inhibitor (PI)이다. 이 중 대표적으로 알려진 Telaprevir (TLR)와 Boceprevir (BOC)는 이미 미국과 유럽에서 3상 임상 연구결과가 발표되었으며, 이 외 많은 약제들이 현재 1상 혹은 2상 연구 중이고 향후 더 많은 약제들이 3상 임상 연구가 개시될 것으로 예상된다. 즉, 리바비린 유도체, 비구조단백질인 NS3/4 protease inhibitor (PI), NS5B polymerase inhibitor, cyclophilinbitor, silimarin 유도체 및 thiazolidinones 등의 연구들이 활발하게 진행 중이다(Table 1). 본고에서는 각 약제들의 약리기전, 초기 및 진행 중인 임상 연구결과들을 바탕으로 요약하고자 한다. DAA와는 별도로 기존의 PR요법을 보완할 수 있는 신형 인터페론과 치료백신(therapeutic vaccine)에 대해서도 소개하고자 한다.

1. 바이러스 life cycle

C형 간염바이러스는 9.6 kb single-stranded RNA genome 으로, Hepacivirus 속, Flaviviridae 과의 외피를 가진 바이러스이다. 유전자의 양쪽 끝은 5'과 3' 비전사영역(non-translated region, NTR)이며, 약 3000여개의 아미노산에 관련된 다양한 전구 단백질 정보를 담고있다. 바이러스의 생활주기를 보면 우선 바이러스입자가 간세포막의 수용체에 부착되고나면, 바이러스와 세포막과의 융합이 일어난다. 이 후 수용체매개에 의한 세포내 이동이 일어나서, 핵외피단백이세포내로 이동하면, 이 속의 HCV RNA 유전자는 바이러스 복제를 위해 template를, 바이러스 생산을 위한 messenger RNA 을 제공한다. Polyprotein으로의 전사는 5'-NTR에 위치한 internal ribosome entry site (IRES)에 의해서 일어나며, 이 후 단백질분해효소(protease)에 의해서 구조단백질인 core, envelope 1 (E1), envelope 2 (E2)와 비구조단백질인 p7, NS2, NS3, NS4A, NS5B로 쪼개진다(전사 후 과정, post translational processing). 전사 후 과정에 이어 바이러스의 증식 및 조합 및 유리가 일어나게 된다. 이 생활주기의 각 단계가 잠재적인 개발

Table 1. Telaprevir vs. boceprevir

	SVR (GT1)			SVR (GT1/Naive)			Safety Profile		
	Naive	Relapsers	Non-responder	CC	CT	TT	Relapse	Related Resistance	Main AEs
Telaprevir	75%	88%	41%	90%	71%	73%	6-9%	5%	Anemia 37% Rash 37% (PBO: 24%)
Boceprevir	66%	75%	52%	80%	71%	59%	9%	17%	Anemia 49% Dysguesia 43% (PBO: 18%)

SVR, sustained viral response [HCV RNA (< 25 IU/mL) at follow-up]; AEs, adverse events.

Major comparison studies: Naive (TLV/BOC=ADVANCE/SPRINT-2), Treatment Failure (TLV/BOC=REALIZE/RESPOND-2).

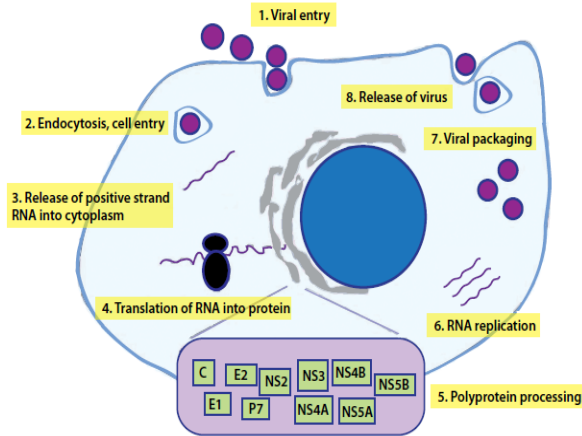


Figure 1. Hepatitis C viral life cycle.

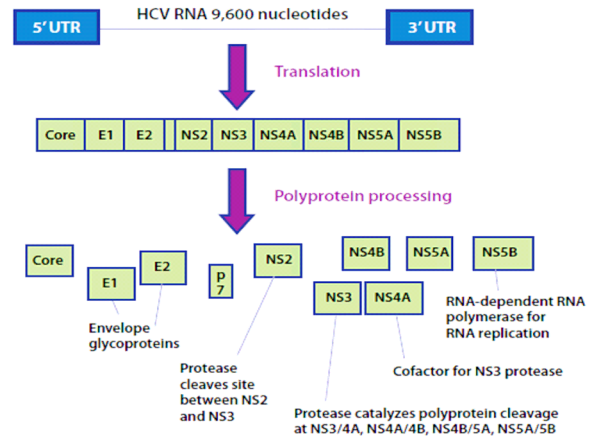


Figure 2. Hepatitis C virus protein processing. HCV, hepatitis C virus; UTR, untranslated region.

약물의 표적이다(Fig. 1). HCV 효소-NS2-3, NS3-4A proteases, NS3 helicase, NS5B RdRp-는 모두 HCV 복제에 필수적이며 따라서 새롭게 개발 중인 약물들의 표적대상이다. 이 중 HCV protease와 HCV polymerase 의 구조를 파악하는 것은 현재 개발 중인 각 효소들에 대한 억제제를 이해하는데 무엇보다 중요하다(Fig. 2)

참고로, HCV는 증식과정 중에 DNA가 생성되지 않아 숙주의 DNA로 끼어드는 일이 일어나지 않으므로 B형 간염바이러스와는 달리 바이러스를 지속적으로 혈청에서 제거할 수 있는 독특한 점이 있다.

1) Viral Entry

바이러스와 세포막에 위치한 단백질이 세포내 이동에 중요한 역할을 하며, 바이러스의 E1, E2 단백질은 다양한 세포막의 수용체와 상호작용을 하게 된다. 수용체와의 결합은 바이러스의 RNA dependent RNA polymerase (RdRp)와 NS3에 의해서 조절된다. 이 과정을 차단하는 단클론항체와 다클론 항체가 현재 개발단계에 있다 [(3 단클론항체(HCV AB68, HCV AB6865, Bavituximab, 1 다클론항체(Civacir)].¹

2) Translation

HCV의 전사는 5'-NTR에 위치한 IRES에 의해서 조절되며, 숙주의 리보솜에 부착하여 전사를 개시한다. HCV core단백인 NS4A, NS5B에 의해서 제어되며 과정을 차단할 수 있는 물질로는 anti-sense oligonucleotides와 mRNA와 상보적으로 결합하여 차단할 수 있는 si-RNA등이 있으며, 초기 단계의 연구가 진행 중이다. HCV IRES기능역할을 억제할 수 있는 리보자임과 HCV의 small molecule 억제제들이 잠재적인 차단역할을 할 수 있을 것으로 생각되어졌으나, 독성과 낮은 항바이러스 효과때문에 실제 실험결과는 실망스럽다.¹

3) Post-translational Processing

바이러스 유전자가 전사된 후 다양한 단백질이 합성되는 과정으로 NS2-3 protease와 NS2/4A protease가 관여한다. HCV protease는 catalytic 부위, NS4A 결합부위와 NS2/NS3 proteinase 기질 인식부위, helicase의 single-strand RNA결합부위 그리고 아연 결합부위를 갖는 serine proteinase이다. 효소의 이런 다양한 부위를 억제하면 HCV의 전사 후 과정을 차단시킬 수 있다. 이 중 NS3/4A protease inhibitor(PI)들이 제일 많이 연구되어진 DAA이다. 가장 많이 알려진 Telaprevir (TLR), Boceprevir (BOC)와 SCH900518은 화학구조상 선형의 tetrapeptidketoamid유도체인

반면에 Ciuprevir, Danoprevir (R7227/ITMN-191), TMC 435350, MK 7009와 BI201335는 macrocyclic계열이다. 다양한 종류의 NS3/4A PI등이 현재 제1상, 2상 및 3상 연구 중이다.

2. NS3/4A Protease Inhibitors

NS3/4A protease의 구조는 각 유전자형마다 차이가 있기때문에 protease inhibitor (PI)들의 항바이러스 효과는 유전자형마다 다르다. 가장 효과적인 것은 유전자 1형으로 보고되고 있다. 이에 현재까지의 NS3 PI의 항바이러스 효과는 대부분 유전자 1형 환자를 대상으로 이루어졌기 때문에 향후 다른 유전자형에서의 치료효과는 연구 결과를 추시해보아야 할 것이다.^{2,3}

1) Boceprevir

(1) SPRINT-1 study

BOC는 NS3/4 protease에 대한 가역적인 공유결합 억제제로 *in vitro* 연구에서 강력한 항바이러스 효과를 보였고 PEG IFN과 병합시 부가효과가 있음이 밝혀졌다. 이전 치료에 반응을 보이지 않은 유전자 1형에 대한 1상 연구에서 PEG IFN과 BOC를 병용하였을 때 강력한 항바이러스 효과를 나타냈으나, BOC단독 치료에서는 NS3 protease에 대한 내성변이가 일어났다. 무작위, 위약대조, 2상연구(SPRINT 1)는 초치료의 유전자 1형 환자를 대상으로 BOC 800 mg t.i.d와 PEG IFN alfa-2b를 사용하였다(리바비린은 사용한 군과 그렇지 않은 군이 있었음). 연구의 목적은 BOC의 항바이러스효과뿐만 아니라, 치료 초기 유도기간(lead-inperiod)에 PR을 사용하여 바이러스돌파현상을 줄일 수 있는지 알아보기 위함이었다. 연구의 처음 부분에서는 모든 환자가 리바비린의 표준용량을 투여받고 난 후, 4 치료군으로 나누어 두 군은 BOC/PR을 24주 혹은 48주간 투여받았다(PR28, PR48). 나머지 2군은 PR을 이용한 4주간의 유도기간후에 24주 혹은 44주간의 삼제요법을시행하였다(PR4/PR24, PR4/PR44). 대조군은 PR을 48주간 투여하였다. PR28과 PR48의 SVR은 각각 54%, 67%였으며, PR4/PR24와 PR4/PR44의 유도기간 치료군의 SVR은 56%, 75%였다. 대조군인 PR48의 SVR은 38%였다. SPRINT-1 연구의 2번째 부분은 저용량의 리바비린을 이용한 PR48 연구였으며, SVR은 36%에 그쳤으며, 바이러스 돌파현상이 27%에서 관찰되어 다른 치료 군(4-12%)보다 월등히 높은 내성 변이를 보였다.⁴

(2) RESPOND 2 연구

기존 치료 무반응군과 재발군에서 BOC와 P/R의 삼제요법연구(RESPOND-2)이며, 403명을 대상으로 이중 맹검, 위약 대조군연구를 시행하였다. 치료군 1군은 PR을 사용하였으며 4주간의 PR을 사용한 후 반응여부에 따라서 PI/PR를 병용한 2군 혹은 PR을 4주간 사용한 후 나머지 44주간 PI/PR 삼제요법을 시행한 3군으로 나누어 비교하였으며, 치료 12주차에 HCV RNA가 검출되면 치료를 중단하였다. 연구의 일차목표는 지속바이러스 반응(SVR)이었다. 대조군에 비교하여 BOC군에서 의미있게 SVR이 높았으며, 가장 높은 SVR은 PR 치료 4주차에 1 log₁₀이상 감소한 환자에게 BOC 800 mg t.i.d를 44주간 추가 투여한 환자에서 도달하였다. 또한, BOC를 투여 받은 2군과 3군에서 1군보다 월등히 높은 SVR (21%, 1군 vs. 59% vs. 2군, 66%, 3군)을 보였다. 치료 8주에 바이러스가 음전된 환자들의 38주간의 치료 후 SVR은 86%였으며, 44주간의 치료 후 SVR은 88%로 치료기간연장은 SVR에 영향을 미치지 않았다. 빈혈은 BOC군의 43-47%에서 나타났고, 대조군에서는 20%였지만, 빈혈로 인한 치료 중단은 3군에서만 단지 3.1%에서 보였다. BOC단독의 유일한 부작용은 미각장애였으며 이는 미미한 정도였다.⁵

(3) SPRINT 2 study

치료를 받지 않은 총 1079명의 초치료 환자를 대상으로 한 3상 연구로, 유전자 1형을 대상으로 하였다. 대조군 모두 4주간의 PR을 이용한 유도기간을 가진 후, 치료군의 배정은 1군은 대조군으로 PR 44주, 2군은 BOC/PR 24주였으며, 2군에서 치료 8주와 24주사이에 HCV RNA가 혈청에서 검출되면 PR을 추가로 20주간 투여하였다. 3군은 BOC/PR 44주였다. 비흑인에서 SVR은 1군에서 40%였으며 2군은 67%, 3군은 68%로 의미있게 BOC/PR군에서 PR대조군보다 높은 SVR을 보였다. 흑인환자군에서는 각 군의 SVR은 23%, 42% 그리고 53%였다. 대조군에서는 빈혈로 인한 감량이 13%, BOC군에서는 21%였으며, 이로 인한 치료 중단은 각각 1%, 2%로 별다른 차이가 없었다. 결론적으로, BOC/PR요법은 PR요법보다 초치료의 유전자1형에서 의미있게 높은 SVR을 보였으며, BOC 치료기간 24주와 44주간에는 차이가 없었다. 이 연구의 제한점으로는 상대적으로 적은 수의 간경변 및 흑인 환자를 포함한 점이었다.⁶

(4) Boceprevir의 문제점

대체적으로 약물 순응도는 좋은 것으로 보고되고 있으며, BOC/PR의 가장 흔한 부작용은 감기양 증세, 피로감과 오심이다. SPRINT-1연구에서 BOC군이 대조군보다 빈혈의 빈도가 높게 나타났으며, 이로 인한 erythropoietin의 투여빈도도 BOC군이 높았다 (RESPOND-2, 41-46% vs. 21%).

2) Telaprevir

DAA 중 가장 많이 연구된 약제는 NS3/4a PI인 TVR이다. 1상 연구에서 14일간 단독 치료로 빠르고 강력한 항바이러스 효과를 보였으나 적지 않은 수에서 내성변이종의 출현에 따른 바이러스 돌파현상이 관찰되었다. 이에 1상 임상연구에서 NS3 PI는 첫 1-2주안에 4-5 log₁₀ 정도로 HCV RNA 급격하게 감소시키지만, HCV의 높은 증식능력과 HCV 중합효소에 대한 적합능력이 나쁘기 때문에, 많은 변이종들이 HCV 증식동안에 지속적으로 발생한다. 사실상, NS3 PI 단독 치료는 치료를 계속함에도 불구하고 HCV RNA가 지속적으로 증가하는 내성 변이종의 선택현상이 발생함이 관찰 되었다.

(1) PROVE 연구

PROVE 1연구는 PEG IFN alfa-2a와 RBV을 TVR과 12주간 병용 투여한 후 PR을 0, 12 및 36주간 유지한 군 (T12PR12, T12PR24, T12PR48)을 비교한 2상연구이다. 대조군은 위약과 PR을 12주간 사용한 후 PR을 48주간 유지하였다(PR48). 각 군간의 SVR은 PR48, T12PR12, T12PR24, T12PR48군이 각각 41%, 35%, 61%, 67%로 T12PR24 혹은 48군이 의미있게 높았다. PROVE 2연구는 T12P12, P12PR12, T12PR24로 나누어 비교하였으며, SVR은 각각 36%, 60%, 69%였다. PR 48의 SVR은 46%였다. 재발율은 T12P12에서 제일 높았으며(48%), 다음으로 T12PR12 (30%), PR48 (22%), T12PR24 (14%) 순이었다. 이 연구에서는 SVR을 높이고, 재발을 방지하기위해서는 반드시 RBV을 병용투여해야함을 보여주었다. 그리고 12주간 동안만의 삼제 병용요법은 높은 재발율을 보였다.^{7,8} 한편, PR과 더불어서 TVR 750 mg을 t.i.d 투여한 군과 1,124 mg을 b.i.d 투여한 군을 비교한 투약횟수에 관한 C208연구에서는 SVR이 두 군사이에 차이가 없어(81-85%) 하루 2회 복용으로도 충분하다는 근거를 제공하였다.⁹ PROVE 3연구는 이전 치료에 무반응이거나 재발한 유전자 1형을 대상으로 한 연구로서, T12PR24, T24PR48, T24P24군과 PR48의 대조군을 비교하였다. SVR은 T24PR48군과 T12PR24군에서 제일 높았으며(53%, 51%), T24P24군과 PR 48군은 24%와 14%에 불과하였다. 이 연구도 PROVE 2연구와 마찬가지로 높은 SVR을

획득하고 재발율을 낮추기 위해서는 RBV의 투여가 필요하다는 것을 확인하였다. 또한, T24PR48군에서 치료 무반응군보다는 재발군에서 높은 SVR을 보였다는 것을 알 수 있었다(76% vs. 38%).¹⁰

(2) ILLUMINATE 연구

이 연구는 extended rapid viral response(eRVR) 즉, 치료 4주와 12주에 바이러스가 검출되지 않는 바이러스반응에 대한 임상적 유용성을 평가한 연구로 T/PR을 투여한 후, eRVR에 도달한 경우, 치료 20주에 무작위로 총 치료 기간을 24주와 48주로 배정하였다. 24주치료군과 48주 치료군의 SVR과 재발율은 각각 92% vs. 88%, 5.7% vs. 1.9%로 유사하게 나타나 eRVR 을 보인 경우 치료기간을 24주로 단축시킬 수 있다는 근거를 제공하였다.

(3) ADVANCE 연구

초치료 환자를 대상으로 이중맹검, 무작위, 위약 대조군을 이용한 3상 임상연구가 진행되었으며, 치료군은 8주간의 T/PR 후에 PR을 투여한 군(T8PR48), 12주간의 T/PR을 사용한 후 PR을 유지한 군(T12PR48), 48주간의 PR 48군 (대조군)이었다. eRVR(치료 4주와 12주에 HCV RNA가 음전된 경우)을 보인 경우는 24주간만 치료하였다. HCV RNA 혈중 농도 (<800,000 IU/mL, >800,000IU/mL)와 유전자형에 따라서 나누어서 비교분석하였으며 주요 연구 목표는 SVR이었다. 1088명의 환자중에서 77%가 HCV RNA가 800,000 IU/mL 이상이었으며, 631명(58%)는 유전자 1a형이었다. 231명(21%)가 가교 섬유화 소견을 보이는 대상성 간경변증이었다. T8PR48군, T12PR48군 그리고 PR48군에서 SVR은 각각 74%, 69%, 44%로 TVR군에서 의미있게 높았으며, 가장 흔한 부작용은 피로감, 소양감, 오심, 두통, 빈혈, 발진, 감기양 증세, 불면증과 설사였다. 부작용으로 인한 치료 중단은 T8PR48, T12PR48 그리고 PR48군에서 8%, 7%, 4%였으며 발진은 0.5%,1.4%,0.0%였다. 빈혈로 인한 중단은 각각 3.3, 0.8, 0.6%였다.¹¹

(4) REALIZE 연구

이전 치료에 반응하지 않거나 재발한 유전자 1형에 대한 TVR과 PR의 삼제 병용요법에 대한 3상 임상연구이다. 무작위, 가국가, 다기관, 이중맹검, 위약 대조군 연구이며, TVR 750 mg t.i.d와 P (PEG INF alfa-2a 180mcg) /R(1,000-1200 mg) 삼제요법과 PR 요법을 비교분석하였다. 치료군은 이전 치료 반응여부와 바이러스 농도에 따라서 T12PR48 (T/PR을 12주 투여한 후 36주간 PR유지)과 T12 (T delayed start, DS)/PR48 (4주간의 PR 후 12주를 T/PR사용한 후 나머지 32주간 PR을 유지) T12/PR48과 대조군인PR48 (48주간 PR을 사용)로 나누어 비교하였다. 일차 연구 목표는 치료 무반응군과 재발군에서 T/PR의 효과이며, 부가적으로 T DS의 효과와 이전 치료에 전혀 반응이 없었던(null responder)와 부분 반응군에서의 효과를 보고자 하였다. 662명을 대상으로 하였다. 부작용은 TVR 군에서 발진, 소양감, 설사, 항문 직장질환과 빈혈이 빈번하게 관찰되었으며 T/PR군의 13%에서 부작용으로 인해 TLR을 중단하였고, 발진(4%)과 빈혈(3%)이 TVR을 중단하게 되는 주된 이유였다. 이상의 결과로 T/PR 투여군의 SVR이 치료 무반응군과 부분 반응군을 포함한 이전 치료 실패군에서 공히 PR보다 우세하였으며, TVR의 지연 투여시작은 별다른 효과가 없다는 것을 확인할 수 있었다.¹²

(5) TVR의 문제점

TVR 14일간의 단독요법치료에서 내성 발현이 관찰되었으며, 치료 전 및 치료 도중 추가적인 내성변이가 관찰되었다. TVR의 내성변이종은 증식적합능력이 낮은 것으로 알려져 있지만, 두 곳 이상의변이종은 높은 내성발

현율과 더불어 증식적합능이 회복되는 것으로 알려져 있다. TVR의 치료 종결시 야생형 바이러스가 첫 7-10일 이내에 급속하게 증가하여, 우세종이 된다. 하지만, 일부 환자에서는 치료 종결 3년후에도 낮은 정도의 변이 바이러스가 검출될 수 있다. 그러므로, BOC와 마찬가지로 TVR 기반 치료는 내성발현을 줄이고 성공적인 치료 효과를 얻기 위해서는 PR의 병용요법이 반드시 필요하다.

BOC와 마찬가지로 가장 흔한 부작용은 주로 PEG IFN- α 에 의해서 일어난다. TVR은 대조군에 비교해서 0.5-1.0 g/dL 정도 낮은 빈혈을 유발하며, 더 많은 빈도의 발진, 소양증, 오심과 설사가 관찰되기도 한다. PROVE 1 연구에서는 발진이 제일 흔한 부작용이었다. (대조군 vs. TVR = 40% vs. 53-61%). 정도의 발진이 37%의 환자에서 관찰되었으며, 발진의 양상은 팽진구진양상이었고, PR요법에서 보이는 발진과는 감별이 어려웠다. PROVE 1 연구에 따르면, 발진의 정도별로 중등도 및 중증의 발진이 TVR군에서 15%, 7%였으며, PR군에서 8%, 1%로 TVR군에서 중등도 이상의 발진이 더 빈번하게 관찰되었다. 발진으로 인한 치료 중단은 TVR군에서 7%였고, PR군에서 1%였다. 요약컨대, T/PR삼제요법이 치료 효과가 가장 높았으며 바이러스 돌파현상은 TVR 단독으로 초기 치료한 군에서만 일어나므로, 초기부터 T/PR 병용요법을 시작해야 할 것으로 생각된다.

3) BI 201335

NS3/4A protease 억제제로 초기치료의 유전자 1형 환자에서 2주간 투여시 최고 용량 투여군에서 4 log의 바이러스 감소를 보였으나, 대부분 단독 치료 도중 바이러스 돌파가 일어났으며, 고용량군에서 두통, 위장관 증상 및 고빌리루빈혈증의 부작용이 빈번하였다. 이전 치료경험이 있는 환자군에서는 28일간 BI 201335와 PR을 병용투여시에는 240 mg군에서 5.3 log의 바이러스 감소가 일어났으며 바이러스 돌파현상은 관찰되지 않았다. 하지만, 저용량군에서는 바이러스 돌파현상이 33%, 14%에서 발생하였다. 치료 무반응환자를 대상으로 한 1상 연구에서는 치료 4주차에 5log의 HCV RNA 감소가 있었으며, 바이러스 돌파현상은 없었다. 이중 맹검, 무작위 연구에서 PR에 반응하지 않은 유전자 1형의 환자들을 BI201335 단독 투여, PR을 3일간 유도치료한 후(lead-in Phase) 240 mg을 하루 1회 투여하거나 2회 투여한 군으로 나누었으며 모든 군에서 PR(PEG IFN α 2a와 리바비린 (1,000-1,200 mg))을 24주간 병용투여하였다. 총 288명을 대상으로 하였으며 BI201335 병합요법에 대한 순응도는 좋았으며 BI 201335 두 용량군 모두에서 강력한 항바이러스 효과를 보여주었다. 즉, 8%의 환자가 부작용으로 치료가 중단되었으며, 흔한 부작용은 위장관 이상, 황달, 발진 등이었다. 결론적으로, BI 201335도 2상연구에서 PR 병합요법시 강력한 항바이러스 효과와 좋은 순응도 및 안전성을 나타냈다.

4) R7227 (ITNM-191)

ITMN-191도 강력한 항바이러스 효과를 *in vitro*에서 관찰되었으며 PEG IFN과 병용시 효과가 증대되고, HCV polymerase에 대한 nucleotide 유도체 억제제인 RG7128과 병용시 항바이러스효과가 증가되었으며 ITMN-191에 대한 내성변이의 발생이 줄어들어 보고되었다. 그리고 저용량의 ritonavir 추가는 RG7227과 ITNM-191과의 병용요법시 RG7227의 용량 및 투약간격을 감소시킬 수 있을 것으로 생각되어지고 있다.¹³

5) MK-5172

문제시되고 있는 HCV의 내성변이종에도 항바이러스 효과를 나타내는 약제로 *in vitro*에서 NS3/4a의 내성변이인 R155K, D168V, A156T에도 강력한 항바이러스 효과를 보였다. 이는 다른 PI에 내성을 보이는 변이종에 대해 강력한 효과를 보이며 경구투여로 우수한 약역동학적 특징을 보였으며 현재 임상연구가 진행 중에 있다.¹⁴

3. NS5A Protease Inhibitors

NS5A는 인산단백질로 기능과 활성도등이 잘 알려져 있지 않다. NS5A를 표적으로 하여 HCV를 억제할 수 있는 약제가 개발되었으며, 다양한 유전자형들에 대해서 효과적이고 내성발생에 있어서도 높은 유전자 장벽을 가질 것으로 알려져 있다.

1) BMS-790052

In vitro 연구에서 다양한 유전자형에서 강력한 항바이러스 효과를 보이며 PEG IFN 혹은 다른 PI와 병용투여시 부가작용이 있음이 알려져있다. 유전자 1형 환자를 대상으로한 무작위, 이중맹검, 위약대조 1상연구에서 우수한 순응도와 안전성이 입증되었으며 하루 1회만 투여하여도 24시간내 1.8-3.3 log의 바이러스 감소가 관찰되었다. 2상연구에서는 초치료의 48명의 환자를 대상으로 PR 대조군, BMS-790052 3 mg/PR, 10 mg/PR, 60 mg/PR 4군으로 나누어 치료 4주 및 12주 모두에서 HCV RNA가 혈청에서 음전되는 것으로 정의되는 extended rapid virologic response (eRVR)을 확인하였다. eRVR의 빈도는 위약군이 8%였으며, 용량별로 각각 42%, 83% 및 75%였다 부작용은 PR치료시와 비슷하였으며 치료 12주간 바이러스 돌파현상은 관찰되지 않았다.¹⁵

2) PPI-461

PPI-461도 NS5A PI로서 *in vitro* 및 동물연구에서 충분한 항바이러스효과와 적은 내성 발현가능성이 밝혀져 향후 임상연구에 중요한 근거가 마련되었다.¹⁶

결론적으로 HCV 증식에 중요한 역할을 하는 NS5A PI도 항바이러스 치료에 주요 표적이 될 것으로 생각된다.

4. Protease Resistance

HCV의 높은 증식능력과 polymerase의 낮은 fidelity때문에 바이러스 전반에 걸쳐 변이종이 잘 생겨 quasispecies와 같은 바이러스의 뚜렷한 유전자 서열변이가 관찰된다. 이는 표적 단백질의 아미노산 변화를 일으켜서 바이러스에 대한 DAA의 감수성을 떨어뜨리는 바이러스 변이종은 DAA의 효능을 제한시킨다. 높은 유전자 변이에 의해서, DAA에 대한 낮은 감수성을 보이는 변이종이 비록 미미한 농도이지만, 치료 전부터 존재할 수 있으므로 바이러스 돌파현상이 일어나거나, DAA에 반응을 보이지 않는 환자들에게서 변이종이 선택되어 지게 된다. *In vitro* 혹은 *in vivo* 에서 NS3 HCV protease 에 위치한 6개의 주요 부위 변이개(36, 54, 155, 156, 168, and 170) 각각 다른 내성정도를 보인다고 알려져 있다. 몇몇 약제 내성 부위에서 아미노산 조성은 HCV 유전자형/아형사이에서 다를 수 있어서 감소된 DAA 감수성과 더불어서 증식 적합능의 감소를 유발하는 아미노산 종류가 서로 다른 것으로 알려져 있다.

1) Replication

바이러스가 전사되고 난 후, 바이러스 증식이 일어나게 된다. 이는 NS5B RdRp에 의해서 매개되고 RdRp는 새로운 치료의 주요 표적이다. 정확한 역할은 아직 알려져 있지 않지만, NS5A는 바이러스 증식의 중요한 요소이다. NS5BRNA polymerase inhibitor는 2가지 형태가 있는데, 첫번째는 nucleoside analog inhibitor(NI)이다. 이는 중합효소의 기질과 유사하여서 성장하고 있는 RNA사슬에 끼어들어 바이러스 유전자 복제를 종결시킨다. NS5B의 활성영역은 매우 잘 보존된 부위이므로, 이론적으로는 모든 유전자형에 공히 유사한 효과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 그리고, 활성 영역의 단일 아미노산 치환은 효소를 불활성화시킬 수 있기 때문에 바이러스 내성발생에 높은 유전자 장벽을 가질 수 있다. 두번째는 non-nucleoside inhibitor로 효소에 직접 결합하여 구조적

인 변화를 야기하여 불활화시킨다.

5. Nucleoside Inhibitors

1) RG7128

RG 7128은 이전 치료에 반응하지 않은 유전자 2,3 형에서 효과가 있다고 보고되었다. 20명의 환자를 대상으로 한 위약 대조군 연구에 의하면 처음 4주간 RG 7128과 PR을 치료하고 20-44주간 PR을 유지하였다. 90%에서 RVR에 도달하였으며, 65%는 SVR에 도달하였다. 약제 내성은 보이지 않았다.¹⁷

2) Filibuvir

Filibuvir는 NS5B RnA-dependent RNA 중합효소 억제제로 PR과 병용하여 60-75%가 RVR에 도달하였다. 첫 4주간 PR(PEG IFN alfa-2a, RBV 1000-1200mg)과 위약, Filibuvir 200mg, 300mg, 500mg b.i.d 4군으로 무작위 배정 투여한 후 44주간 PR을 유지한 연구에 의하면, FLV군의 75%에서 RVR에 도달하였고 대부분 치료 도중 HCV RNA가 음전상태를 유지하였다. FLV군의 63-88%, 60-70%에서 치료 12주와 48주에 HCV RNA가 음전상태를 유지하였으나 ETVR이 있었던 환자의 20-50%에서 60주에 재발하였다. 60주째의 치료 반응율은 위약군과 FLV군 사이에 차이는 없었다. FLV는 좋은 순응도와 치료 기간 도중 바이러스 음전율이 더 좋았으나 치료 후 재발을 줄이기 위해서는 보다 긴 기간의 병용투여가 필요할 것으로 사료되며, 현재 24주간의 삼제 병용요법 연구가 진행 중이다. 또다른 연구에 의하면 FLV/PR 삼제병용요법으로 RVR이 17/26에서 보였으며 치료 4주차에 HCV RNA가 양성이었던 9명 중 6명에서 M423위치에 돌연변이가 발생하였다. 이 중 5명은 치료 전에도 관찰되지 않았기 때문에 M423 변이가 FLV의 주요 돌연변이로 생각되어지고 있다.¹⁸

6. Non-nucleoside Inhibitors (NNI)

HCV polymerase의 활성부위를 표적으로 하는 nucleoside analogue와는 반대로 non-nucleoside inhibitors는 HCV polymerase의 몇개의 분리된 부위에 작용한다. HCV 활성영역 외측에 보존이 덜 되는 부위에 결합하는 allosteric inhibitor로 기전은 효소 자체에 결합한 후, 구조적인 변화를 초래하여 효소의 활성도를 잃게 만들며 현재 polymerase의 thumb domain 혹은 palm domain부위 등 4 곳의 효소 부위를 표적으로 하는 약제들이 초기 개발 단계 중이다. NNI's는 활성 장소와는 떨어진 다양한 영역을 표적으로 하며, 적어도 4곳 이상의 결합장소를 가지므로 병용요법으로 각기 다른 영역을 표적할 수 있을 것으로 생각된다. 약물 활성의 위치 때문에 NNI's는 바이러스 내성이 빈번하게 일어날 것으로 예측되고 있다. 한편, nucleoside analogues, non-nucleoside inhibitors 와 protease inhibitors 의 내성발현양상은 서로 다르므로, 이들 약제간 병합은 치료의 효과를 증가시키고 내성 발생을 막는데 상호 보완적인 역할을 할 것으로 기대된다.

1) VX-222

다기관, 무작위, 이중맹검, 위약 대조 1상연구에서 초치료의 유전자 1형에서 250mg b.i.d, 500mg b.i.d, 750mg b.i.d, 1500mg QD, 위약군으로 배정하여 3일간 투여하였다. PR은 48주간 치료하였으며, 치료 12주에 2 log 이상 감소하지 않으면 치료를 중단하였다. 치료 4일째 HCV RNA감소는 위약군에 비교하여 약 3 log감소가 관찰 되었으며, 좋은 순응도를보였다.¹⁹

7. Host cell Targeting Inhibitors

HCV 감염과 증식에 필요한 숙주의 세포단백질이 새로운 표적으로 알려지고 있으며, 장점은 내성발생이 위험이 상대적으로 적다는 점이다. 하지만, 숙주에 대한 부작용이 있을 수 있다는 단점이 있다.

1) SCY-635 (Cyclophilin)

Cyclophilin은 인체내 장기에 다량 존재하는 물질로 HCV 복제에 필수적이며, cyclosporine A는 cyclophilin에 결합하여 cis-tranpeptidyl-prolylisomerase활성도를 억제한다. SCY-635는 면역 억제효과가 없는cyclosporin의 유도체로 *in vitro* 연구에서 바이러스 억제효과 및 PR 병용투여시 상승작용이 있음이 알려졌다. 2주간 단독 치료시 HCV혈중 농도가 2.3log 감소하였으며 내성이 발생하지 않았다. 소규모의 바이러스 내성에 관한 임상연구에서 치료 2주째 및 종결 후 7일째 NS5A와 관련된 변이는 관찰되지 않았으나 NS5B 내 변이가 관찰되었다 (I4232V, S556G). 치료 중 바이러스 반동은 없었다.²⁰

2) Nitazoxanide (NTZ)

NTZ는 항균 및 항바이러스 효과를 가지고 있으며 HIV/HCV 동시감염환자에서 cryptosporidiosis치료제 개발 도중 HCV에 대한 항바이러스 효과가 관찰되었다. 효과적인 항바이러스 효과와 더불어서 내성변이 발생이 없는 것으로 알려졌으며, 이전 치료에 반응하지 않는 유전자 1형에서 PR과 병용요법을 한 이중맹검, 위약대조연구결과(첫 4주간 NTZ 단독투여 후 48주간 PR유지) 병용요법군과 위약군의 RVR/EVR/SVR비율은 5%/38%/7%, 0%/29%/0%로 병용요법군에서 높은 항바이러스 효과를 보였다. 초치료의 유전자 1형에 대한 이중맹검, 위약대조 연구에서도 4주간의 유도기간(Lead-in phase) 후 NTZ/PR 혹은 PR 48주간 치료하였으며, SVR12는 각각 44%, 32%였으며, 부작용은 서로 유사하였다.^{21,22}

3) Silibinin

Silibinin은 silymarin의 주성분으로서 강력한 항산화 및 항섬유화 효과를 가져 간보호제로 많이 이용되고 있다. 이전 연구에서 silibinin을 경구로 투여하였을 때 항바이러스효과는 관찰되지 않았으나 고용량으로 정맥내 투여한 경우에는 특별한 부작용없이 3 log 정도의 바이러스 감소를 보임이 보고된 바있다. 한편, HCV에 대한 표준 항바이러스 치료시 환자의 상당수에서는 치료초기에 바이러스수치의 상당한 감소에도 불구하고 치료 종료 후 완전한 바이러스반응을 보이지 않으며, 이와 같은 미세바이러스 혈증은 바이러스 비반응을 의미하므로 치료 중단이 필요함을 암시할 수 있다.이에대해 치료 중 고용량 정맥내 silibinin 투여추가가 이러한 바이러스부분반응 환자에 도움이되는지 알아보기 위한 연구가 보고되었다. 2008년 12월부터 2009년 9월까지 IFN-기본 항바이러스 요법을 받고 구조요법이 필요할 것으로 판단된 11명의 환자들에서 silibinin을 투여하였다. 이 환자들은 모두 이전 치료로서 PegIFN/RBV 치료를 받았으며 4명의 환자는 추가적으로 치료 첫 4주간 HCV 특이적 protease 억제제를 투여받았다. 11명 중 9명에서는 치료기간 동안(총치료기간 16-30주) 적어도 8주동안 검출되거나 정량화되지 않는 정도부터 2,015 IU/mL까지 범위의 HCV RNA치외고조기(plateau)를 보였다. 나머지 두 명의 환자는 protease inhibitor 종료 후 바이러스반동을 경험하였다(한 명은 6주에 HCV RNA 484 IU/mL였고 다른 환자에서는 5주에 HCV RNA 6,890IU/mL). 연구결과, 11명중 8명에서 silibinin투여 후 처음 1주이내에 바이러스 복제가 감도미만으로 완전히 억제되었다. 3명은 처음에는 silibinin에 반응하지 않았으며, 바이러스반응자들 중 2명에서 바이러스돌파현상이 발생하여(표준치료 중 silibinin투여시작 후 8주 및 14주) silibinin투여 8-40주동안 6명에서 바이러스가 검출되지 않는 상태로 유지되었다. Silibinin투여의 순응도는 좋았다. 모든 환자에서 일시적 열감을 호소하였고,

Table 2. Direct acting antivirals in clinical development

NS3 Protease	NS5B Polymerase		NS5A	Cyclophilin
	Nucleoside (NPOL)	Non-nucleoside (NNI)		
Telaprevir Boceprevir	Mericitabine	Tegobuvir Filibuvir	BMS	Alisporivir
Danoprevir	IDX184	ANA598	790052	SCY-465
TMC435 (350)	PSI-7977	BI207127	BMS	
BI201335	PSI-938	ABT-333	824393	
Narlaprevir		VX-222	CF102	
BMS-650032		ABT-072		
ABT-450		BMS-791325		
GS-9451				
GS9256				
MK-5172				

세명은 보통, 두 명은 한 차례의 구토가 있었다. 결론적으로 IFN-기본치료동안 미세바이러스혈증이 지속되는 환자에서 구조요법으로서 2일간의 고용량 silibinin 정맥내투여가 유용하였으며, 이러한 반응이 장기간 지속되고 SVR에 도달하도록 하는지를 확인하기위한 추가적 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.²³ 표 2는 현재 개발중이 DAA에 대한 요약이다.

8. Interferon-Free Drug Combo

PR요법의 부작용으로 인한 여러 제한점 때문에 PR을 제외한 각기 다른 종류의 DAA간의 병용요법에 대한 연구가 활발히 진행 중이다. DAA 병용의 목표는 항바이러스의 효과를 높여, 내성과 기존의 PR제제의 부작용을 줄이기 위함에 있다.

1) INFORM-1 연구

2009년 EASL에서 발표된 INFORM-1연구는 처음으로 시도된 연구로 무작위, 이중 맹검 제 1상 임상 연구로 총 57명의초치료 환자를 대상으로 하였다. 이 연구에 따르면, PI와 polymerase inhibitor를 병용 투여하면 좋은 내약성을 띄며 바이러스 돌파현상을 보이지 않으면서 의미있는 바이러스의 감소가 첫 2주간에 관찰되는 흥미로운 결과를 보여주었다. 즉, R7227과 ITMN-191의 PI와 R7128의 polymerase inhibitor를 병용하여 2주간 치료시 3.9-5.3 log의 바이러스 감소를 나타냈으며, 88%의 환자에서 2주만에 바이러스가 혈중에서 음전되었다.²⁴

현재 몇몇의 DDA의 병용요법 연구가 진행 중이다. 모든 연구는 NS3/4A PI를 포함하고 있고, non-nucleoside NS5B, nucleoside NS5B or NS5A inhibitor 등 HCV polymerase complex를 표적으로 하는 약제들과 조합되어있다. 다음은 현재 2상 연구중인 약제들이다:

- GS9256 (NS3/4A inhibitor) and GS9190 (non-nucleoside polymerase inhibitor) (Gilead, Foster City, CA, USA)
- BI201335 (NS3/4A inhibitor) and BI297127 (no nucleoside polymerase inhibitor) (Boehringer, Ridgefield, CT, USA) (27)
- BMS-650032 (NS3/4A inhibitor) and BMS-790052 (NS5a inhibitor) (BMS) (28)
- Telaprevir (NS3/4A inhibitor) with VX-222 (no nucleoside polymerase inhibitor)(Vertex)
- RG7227 (NS3/4A inhibitor)/ritonavir and RG7128 (nucleoside polymerase inhibitor) (Roche)
- ABT-450 (NS3/4A inhibitor)/ritonavir and ABT-072 (non-nucleoside polymerase inhibitor) (Abbott)

- IDX320 (NS3/4A inhibitor) and IDX184 (nucleoside polymerase inhibitor) (Idenix)

9. Novel Interferon

PEG IFN보다 효과적이고 투약빈도 및 부작용을 줄이기 위한 새로운 IFN제재들이 연구 중에 있다. Albinterferon은 반감기를 증가시킨 제제이며 locteron은 controlled release delivery하도록 개발된 인터페론이다.

1) Albinterferon

알부민과 IFN alfa-2a를 결합시켜서 PEG IFN보다 반감기를 길어진 제형이다. 2011년 EASL에서 발표된 458명을 대상으로 한 무작위, 다기관, 2상 연구의 중간연구결과를 살펴보면, Albuferon을 900mcg 2주간격 피하주사, 1200mcg을 2주간격 피하주사, 1200mcg을 4주간격 피하주사한 군으로 나누었다. 2주간격으로 주사한 albuferon 900mcg과 주 1회주사한 PEG IFN alfa-2a의 치료종결 12주째의 SVR은 각각 59%, 54%로 비슷하였다 (ITT 분석). 치료순응군에서의 SVR은 albuferon군과 PEG IFN군의 SVR은 74%, 63%였으며, 흥미로운 것은 75kg이상의 과체중군 중 치료순응군에서의 SVR은 albuferon과 PEG IFN군의 SVR은 81%, 57%였다. SF-36에 따른 삶의 질 측면에서도 치료기간 내내 albuferon이 의미있게 더 나은결과를 보여주었으며, 1주일이상의 근로일수손실도 albuferon군이 PEG IFN군보다 더 적은 것으로 나타났다 (치료 12주: 4% for Albuferon 900 Q2 vs. 17% for PEG IFN alfa-2a; 치료 24주: 5% for Albuferon 900 Q2, vs. 22% for PEG IFN alfa-2a). 부작용으로 인한 치료중단은 두 군이 유사하였다 (9%, Albuferon 900 Q2 treatment group, vs. 6% PEG IFN alfa-2a). Albuferon 1200mcg과 PEG IFN alfa-2a와의 비교 연구에서는 SVR 12가 각각 56%, 54%로 비슷하였으며, 치료순응군에서의 SVR 12도 각각 72%, 63%로 albuferon 900 mcg군과 유사하였다. ITT 분석에서 albuferon이 조기바이러스 감소효과가 PEG IFN alfa-2a보다 큰 것으로 나타났다(치료 12주째, HCV RNA 음전율, 75% for Albuferon 1200, vs. 66% for PEG IFN alfa-2a). 주목할 점은 부작용으로 인한 치료중단은 albuferon 1200mcg군이 19%, PEG IFN alfa-2a군이 6%로 albuferon군에서 높게 나타났다.²⁵

2) ACHIEVE-1 and-2 연구

2상 연구 결과를 토대로 유전자 1형과 2,3형 환자군을 대상으로 무작위, 다기관 3상 연구가 진행되었다. albIFN alfa-2b를 2주간격으로 각각 48주, 24주간 주사를 하였으며, 본 연구의 목적은 PEG IFN alfa-2a에 대한 비열등성 검증이었다. ITT분석에서 PEG IFN alfa-2a, albIFN alfa-2a 900mcg과 1,200 mcg군의 유전자 1형에서 SVR은 51%, 48%, 47%였으며, 유전자 2, 3형에서는 85%, 80%, 80%로 유사하였다. 전체적인 부작용 및 중증의 부작용 빈도는 치료군 사이에 차이가 없어서 albIFN alfa-2a가 PEG IFN alfa-2a보다 순응도가 나아보이지는 않는다.

3) Locteron

매 2주 간격으로 주사하며, 일정하게 IFN alfa-2b를 유리하는 제형이다. 이전 치료력이 없는 유전자 1형 환자에서 2주간격의 locteron480 µg의 효과 및 안전성을 기존의 Peg-IFN α-2b와 비교한 연구결과가 보고되었다. 12주 동안의 연구는 두개의 패널(A 및 B)로 이루어져있다. A패널의 경우 42명의 유전자 1형환자들이 RBV와 함께 2주간격의 locteron(19명) 또는 1주간격의 PegIFN(23명)을받도록 무작위로 배정되었다. 첫 3주간은 매주 HCV RNA를 측정하였으며 그 후로는 2주간격으로 측정하였다. 12주동안 독감유사증상을 포함한 부작용에 대한 자료를 매주 조사하였다. 치료 전과 비교한 HCV RNA 평균 감소가 더 큰 것으로 나타났다. 처음 4주동안 독감유사증상(관절통, 오한, 발열, 두통, 또는근육통)은 CR2b군 및 PegIFN군 각각에서 35회및 94회에서 발생하였다. 단기간

의 연구이기는 하지만 PEG INF alfa-2b보다 적은 감기양 증세를 보여 더 나은 순응도를 보일 수 있을 것으로 생각되어진다.²⁶

4) PEG-interferon λ

PEG-IFN- λ (IL-29)는 HCV 치료를 위해 개발된 새로운 IFN이다. PEGIFN- λ 는 제3형 IFN- λ 중하나이며, IL-28A와 IL-28B, IL-29 (각각 IFN- λ 와 2, 3, 1로 알려진)를 포함하고있다. 원래 인체 내 존재하는 IFN- λ 단백질은 바이러스 감염에 대한 면역에 의해 생성된다. 제3형 IFN들의 신호는 INF-alfa와 같은 제1형 IFN들과는 다른 수용체를 통해 전달된다. lamda수용체는 alfa 수용체보다 적은 수의 한정된 세포들에만 존재하여 IFN치료시 보다 효과적인 표적 치료를 할 수 있을 것으로 알려져 있다.

5) EMERGE 연구

무작위, 다기관, 대조군 2상 연구에서 유전자 1, 2, 3, 4형을 가진 526명의 초치료 환자가 포함되었다. (ZymoGenetics, Seattle, WA, USA and BMS). 이연구는 PEG-IFN- λ 와 PEG-IFNa2a 안정성과항바이러스제의효능을비교평가하였다. 526명의 환자들은 무작위로, PEG-IFN- λ 240 mcg, 180 mcg, 120 mcg 세 군과 대조군이 PR군으로 나누어서 유전자 1,4 형은 48주간, 유전자 2, 3형은 24주간 RBV과 같이 매주 피하 주사하였다. 2b 임상 연구의 일차목표는 cEVR (complete early virologic response)이었다. 유전자 1, 4형에서의 치료 12주간의 항바이러스 효과는 다음과 같았다. 모든 용량군의 PEG-IFN- λ 군에서 대조군 보다 유의하게 높은 cEVR에 도달하였으며 [lambda 240 μ g: 56.3% (n=103), lambda 180 μ g: 55.9% (n=102), lambda 120 μ g: 55.0% (n=100) vs. alfa: 37.9% (n=103)], 고용량의 PEG-IFN- λ 군에서 RVR이 저용량 혹은 대조군보다 높은 RVR에 도달하였다 (lambda 240 μ g: 16.5%, lambda 180 μ g: 14.7%, lambda 120 μ g: 6.0% vs. alfa: 5.8%). 유전자 2, 3형에서도 모든 용량군의 PEG-IFN- λ 군에서 대조군과 유사하게 높은 cEVR에 도달하였으며 [lambda 240 μ g: 83.3% (n=30), lambda 180 μ g: 96.6% (n=29), lambda 120 μ g: 90% (n=30), and alfa: 86.2%, (n=29)],고용량의PEG-IFN- λ 군에서 RVR이 저용량 혹은 대조군보다 높은 RVR에 도달하였다(lambda 240 μ g: 66.7%, lambda 180 μ g: 75.9%, lambda 120 μ g: 43.3% vs. alfa: 31%). 안전도 측면에서는 PEG-IFN- λ 군에서 PEG INF alfa보다 적은 부작용이 관찰되었으며 부작용으로는 감기양 증세(lambda 240 μ g: 9.7%; lambda 180 μ g: 9.9%; lambda 120 μ g: 12.5%; alfa: 42.9%),근골격계 증세 (lambda 240 μ g: 14.2%; lambda 180 μ g: 14.5%; lambda 120 μ g: 18.0%; alfa: 46.6%), 호중구감소증(<750/mm³) (lambda 240 μ g: 0.0%; lambda 180 μ g: 0.8%; lambda 120 μ g: 0.0%; alfa: 15.2%)이었으며, 그 외 빈혈, 혈소판 감소증도 PEG-IFN- λ 군에서 의미있게 낮았다. 치료 도중 IFN 과 RBV의 용량감소도 PEG-IFN- λ 에서 의미있게 낮아서 보다 좋은 안전도를 나타내었으며, 우울증과 다른 흔한 부작용의 빈도는 두 군사이에 비슷하였다. 일시적인 빌리루빈 및 ALT의 상승이 관찰되었으나, 저절로 호전되었다. 요약하면, 보다 안전한 약제로 초치료의 만성 C형 간염환자에서 유전자 1,2,3,4형 전부에서 대조군인 PR군보다 PEG-IFN- λ 에서 보다 높은 RVR을 얻었으며, 유전자 1형 및 4형에서의 cEVR도 대조군보다의미있게 높았다. 이 중간 결과를 토대로 향후 고무적인 결과가 기대해볼 수 있을 것 같다.²⁷

10. Therapeutic Vaccine

HCV는 다양한 방법으로 감염의 지속을 위하여 숙주의 면역체계를 회피한다. 즉, 유전자적으로 다양한 quasispecies를 가지면서 세포내항바이러스 IFN의 신호체계를 억제하여 숙주의 항바이러스사이토카인 반응을 조절한다. HCV는 수지상 세포의 기능저해는 아직 논쟁이 있으나, CD8, CD4 T세포는 HCV에 의해서 기능이 저해

된다. HCV는 말초와 간내에서 T세포의 소모를 유발하는 PD-1의 발현을 증가시킨다. PD-1의 차단은 HCV 감염에서 CD8 T세포의 기능을 회복시키는 것으로 알려져 있다. 바이러스에 특이적인 CD8 T세포에 대한 다른 자극 혹은 억제성 수용체의 발현이 T세포반응에 관여하며, 이에 CTLA-4, 2B4, CD80/86 있다. 이들은 이미 T세포 이상기능이 있는 만성 간염환자에게서 효과적인 치료 백신적용에 사용되어질 수 있을 것이다. 숙주의 면역반응을 회피하는 다른 기전으로는 CD8 T세포의 중요 항원 결정기에 돌연변이가 생기거나 T세포 수용체가 반응을 하지 못해 바이러스에 대한 CD8 T세포의 반응을 차단하는 것이다. 세포면역을 회피하는 기전 말고 체액면역반응을 회피하는 기전도 제시되고 있으며, 이는 중화항체가 HCV에 결합하는 것을 방해하는 HDL과 HCV의 상호작용을 통해서이다. HDL에 의해서 중화항체 결합이 방해되는 것은 세포막의 Scavenger Receptor-B1 (SR-B1)과의 복잡한 상호작용에 의해서 바이러스의 세포내 침투가 억제된다. 바이러스의 외피는 매우 잘 glycosylation되어 있어서 이는 중화항체의 결합을 저해한다. 마지막으로 HCV의 과변이영역(HVR1, amino acids 434-446)의 특정부위가 중화항체의 기능을 저해하는 것으로 알려져 있다. 결론적으로, HCV는 다양한 유전자형, 제한된 동물모델과 복잡한 면역반응으로 인해서 백신개발에 어려움이 있다. 그러므로, HCV의 제거를 위해서는 강력하고 광범위한 CD4, CD8세포와의 교차반응과 중화항체의 역할이 공히 필요하다

치료 백신은 세포 면역반응을 향상시켜서 SVR을 올릴 수 있을 것으로 생각되어진다. 치료백신은 3가지 전략으로 분류할 수 있다. 우선, 항바이러스제와 치료백신을 병용하여서 HCV에 대한 면역을 증대시키며 이를 통해서 항바이러스제 중단 후의 재발을 막는 방법, 두 번째는 먼저 치료백신을 사용하여 HCV 특이 면역반응을 유발한 후, 항바이러스제를 사용함으로써 바이러스 억제를 극대화시켜서 SVR을 증가시키는 전략, 마지막으로 HCV의 제거없이 HCV의 감염을 부분적으로 제어하는 전략이다. 일부 치료백신 전략들이 연구되어지고 있고 일부 희망적인 결과들이 보고되고 있기는 하지만, 감염자체를 제거하는데는 제한적인 것으로 알려져 있다. 이상의 기전을 통해서 현재 시도되고 있는 치료 백신들은 표...에 기술하였다.²⁸

1) IC41 (Intercell)

CTL 항원결정기에 해당하는 5개의 합성펩타이드를 포함하고 있으며 poly-L-arginine과 결합하여 사용하면 Th1/Tc1반응을 증가시킨다고 알려져 있다. 이 부위는 유전자 1,2형에서 잘 보존되는 영역에 위치한다. 무작위, 위약 연구에서 절반의 환자들이 주사부위 부작용을 호소하였지만, 좋은 순응도를 보였다. 용량의존적 CD4 및 CD8세포반응을 관찰하였으며, poly-L-arginine의 결합이 IFN gamma를 분비하는 T세포의 생성에 중요함을 보고하였다. 이어서 이전에 PR치료를 실패한 60명의 환자를 대상으로 무작위 이중 맹검 2상 연구가 진행되었다. 치료 순응도는 좋았으며, 대부분의 부작용은 국소반응과 독감양 증세였다. 2/3이상의 환자에서 Th1/Tc1반응이 유발되었고 1/3의 환자에서 치료종결 6개월 후에도 T세포반응이 유지되었다. 하지만, 반응의 정도는 약하여서 바이러스 혈증이 지속되었으며, 단지 1명의 환자만 1 log₁₀ 정도의 바이러스 감소가 관찰되었다. IC41 단독연구의 고무적인 결과를 토대로 PR과의 병용요법 2상 연구가 개시되었다. 1 유전자 1형에 감염된 35명의 환자가 24주에서 48주간의 PR투여기간 동안에 IC41을 총 6차례 투여받았으며, 마지막 투여 후 6개월까지 관찰하였다. 비록 SVR에 도달한 군에서는 강력한 HCV 특이 반응이 관찰되었으나, 실망스럽게도 재발율을 줄이지는 못했다.

적절한 예방접종 일정에 대해서 건강 자원자를 통한 연구가 진행되었으며, 2주간격의 진피주사가 매달 간격의 피하주사보다 강력한 T세포반응을 유발하였다. 이를 50명의 환자들에게서 시험하였으며, 치료 접종 4개월 후 의미있는 바이러스 감소가 관찰되었다. HCV 특이 T세포반응을 유발하는 치료백신이 바이러스 농도를 감소시킬 수 있었던 이 연구의 결과는 바이러스 제어에도 역할을 할 수 있다는 근거가 되었다.²⁹

최근 일본에서 25명의 환자를 대상으로 HCV core펩타이드 YLLPRRGPR에 대한 용량증량 1상연구가 진행 중이며, 모든 환자에서 치료 순응도가 좋았으며, 25명 중 15명에서 HCV core특이 CTL반응이 말초혈액에서 관찰되었다. 향후 2상 연구가 시작될 것으로 예상되어진다.³⁰

2) Virosome-based HCV vaccine

2006년도에 Pevison Biotech사가 1상연구를 발표하였으며, HCV 펩타이드항원을 이용하는 PeviPRO와 PeviTER platform을 병용한 방법이다. 1상 단독맹검, 무작위, 위약대조군 연구에서, 한 개의 Virosome의 CD4와 2개의 virosome의 CD8 HCV 백신 성분에 대한 용량 증량연구이며 현재 진행 중이다.

3) Tarmogenes: globeImmune GI-5005

새로운 치료백신제제로 한 개 이상의 바이러스 단백질을 포함하는 표적단백을 발현하게끔 유전자조작을 한 열처리한 재조합 *Saccharomyces cerevisiae* 효모균으로 만들어 졌다. Tarmogen은 수지상세포로 들어가서 세포면역반응을 유발한다. 이 기법은 현재 core-NS3결합단백을 포함하고 있는 치료백신의 개발에 적용되어 쥐에서 HCV NS3와 core단백 특이 T세포 면역을 유발하였다. 이중 맹검, 위약대조, 용량증량 1상 연구에서 단독치료로 7회의 피하주사에 대한 효과를 평가하였다. 용량과 관련된 부작용은 없었으며, 위약군에 비해 높은 바이러스 혈중 감소를 보였다(1.4 log vs. < 0.75 log). 대조군에서는 0%, 최하용량군에서는 11%만이 ALT가 정상화 되었으나 최고 용량의 Tarmogen군에서는 절반에서 ALT의 정상화되었다. HCV 특이 CD8 T세포반응은 치료군에서는 관찰되었으나 대조군에서는 없었다. 유전자 1형 환자군을 대상으로 PR과 병용한 군과 병용하지 않은 군을 비교하는 2상 연구가 진행 중이며, 3제요법을 시행한 군에서는 대조군에 비교하여 12%이상 EVR을 더 얻었으며, 이어서 진행된 유전자 1형의 초치료환자를 대상으로 한 연구에서 ETVR이 59%에서 74%로, SVR은 48%에서 58%의 향상된 효과를 얻었다.^{31,32}

4) Vaccination with HCV E1 protein (innogenetics/genImmune)

2003년에 개발되었으며 E1단백을 이용한 치료백신으로 바이러스 농도의 감소없이 간염유화를 늦출 수 있는 제제로 2개의 위약대조, 다기관 연구에서 세포 및 체액면역이 유발되었으나, 섬유화 진행이 치료군과 대조군이 차이가 없어서 2007년 연구가 중단되었다.

5) Vaccination with HCV E1E2/MF59 (Chiron Corp)

HCV E1/E2/MF59백신은 이전치료에 반응을 보이지 않은 환자들을 대상으로 PR요법과 더불어서 1상 연구 중에 있다. 안전도면에서 우수하였으며, 1단계에서 항바이러스 효과를 보였던 환자군에서 2단계에서 부가적인 바이러스 제거효과가 증대되었다. 역시 PR요법의 보조요법으로 기대가 되는 약제이다.

6) Modified vaccinia Ankara virus(MVA)-based HCV vaccines: TG4040

TG4040은 HCV NS3, NS4와 NS5B 단백을 포함한 변형된 vacciniaAnkara virus(MVA)로 만든 재조합 다항원성 T세포백신이다. 다기관, 용량증량 1상연구에서 15명의 초치료 환자를 대상으로 안전도와 효과를 평가하였다. 15명중 6명에서 주 3회 주사하였으며 다는 9명은 치료 6개월째 4번째 주사를 맞았다. HCV특이 T세포반응이 모두에서 관찰되었으며 6개월간의 추적기간동안 유지되었다. HCV 바이러스 혈중 농도를 1.5 log₁₀까지 감소시켰으며, 가장 높은 바이러스 감소를 보인 환자에서 가장 강력한 HCV 특이 T세포반응이 관찰되었다.³³

7) DNA based vaccines: ChronVac-C, Tripep AB, Sweden

바이러스 혈중농도가 800,000 IU/mL이하인 유전자 1형환자를 대상으로 1상 및 2상 연구가 진행중이다. 심각한 부작용은 관찰되지 않았으며, 2명의 환자들에서 바이러스 혈중 농도가 1.2 log10, 2.4 log10 감소와 더불어 HCV 특이 T세포반응이 관찰되었다. 이는 Cgd간염치료에 DNA기반 백신개발에 근거를 제공하였으며, 향후 PR 병용요법의 효과에 대한 임상적인 연구가 기대된다.³⁴

결론적으로, HCV 치료백신은 HCV 특이 세포면역반응을 향상시켜서 SVR의 가능성을 증대시키는 새로운 전략이 될 수있다. 특히 유전자 1형, HCV/HIV 동시감염, 재발자, 이전치료에 무반응군이거나 IL28B의 SNP중 치료에 반응을 잘 하지 않는 T/T혹은 C/T를 가진 환자군과 같이 치료효과를 기대하기 어려운 환자들에게서 유용할 것으로 생각되어진다. CD8 T세포와 CD4 T세포가 반응하는 core 및 비구조단백질의 항원결정기와 poly-L-arginine 보조물의 합성펩타이드, 재조합 E1단백, 재조합 E1/E2단백, 비구조단백을 포함하고 있는 DNA나 vaccinia Ankara virus등이 HCV 특이 T세포 반응을 유발하고 혈중 바이러스 농도를 줄일 수 있다는 고무적인 보고들이 있다. 특히 HCV core-NS3 결합단백을 포함하고 있는 재조합 S.cerevisiae에 대한 연구 결과가 주목을 받고 있으며, 이 백신은 강력한 HCV 특이 CD8 T세포의 반응을 유발하는 것으로 알려져 있다. 더 나아가서 PR과 병용하였을 때, 대조군에 비교하여 SVR을 향상시킴이 입증되었다. 현재 PR과 병용하는 다양한 치료백신들이 연구 중이고 향후 DAA와의 병용도 그 효과를 기대해볼수 있을 것으로 예상된다.

결 론

Telaprevir (TVR)과 Boceprevir (BOC)등의 protease inhibitor (PI)와 PEG IFN alfa 및 리바비린의 병용요법과의 삼제요법은 SVR을 향상시키고, 치료기간을 단축시켜서 2011/12년에 표준 치료가 될 것으로 예상된다. 하지만, 인터페론이나 리바비린 치료에 금기증이 있거나 제한된 내약성 문제는 해결해야 할 문제이다. 그리고, PEG IFN alfa 및 리바비린 병용요법의 치료 무반응군(null responder)이나 최근 이슈화되고 있는 unfavorable한 IL-28B 유전자형을 보인 경우는 제한된 효과를 보인다. 인터페론을 사용하지 않고 다양한 HCV 증식단계를 표적으로 하며 교차내성이 없는 여러 개의 direct-acting antiviral (DAA)약제를 조합하는 치료법의 개발이 이 난제를 해결하여 줄 것으로 기대된다. 하지만, 어떤 종류의 DAA를 얼마나 많이, 그리고 얼마나 오랜 기간 사용할 것인가에 대한 숙제가 남아있다. BOC와 TVR을 기반으로한 삼제요법은 초치료군과 재발군에서 70%에 이르는 SVR을 보여주었으며, 치료 무반응군에서도 SVR이 30-40%에 이르렀다. 여기서 치료 무반응군에 대한 치료 효과에 주목할 필요가 있다. 향후 PI관련 약제들이 이전 PEG IFN과 리바비린 치료에 실패한 유전자 1형 환자들에게서 치료약제로 사용되어 질 수 있기때문이다. 1세대 PI인 TVR과 BOC는3상 임상 연구가 종결되었으며, 향후 이 삼제요법이 2011년 말이나 2012년 초에 초치료환자군에서 새로운 표준치료가 될 것으로 기대되어지고 있다. 더 나아가서 이전 치료 실패군에서도 표준 치료요법으로 자리를 잡을 것으로 예상된다. 3상 임상 연구에서 삼제 요법의 초치료환자군에서의 SVR이 70%에 다다르며, 치료 후 재발군에서도 역시 70%에 육박하는 높은 SVR을 보여주었다. BOC를 기반으로한 삼제요법에서는 첫 4주간 PEG IFN과 리바비린을 BOC 투여전에 lead in phase로 사용하였으며, PEG IFN은 alfa 2b를 사용하였다. 반면, TVR를 기반으로 한 삼제요법에서는 alfa-2a를 사용하였다. PI 기반 삼제요법에서는 치료 4주차 HCV RNA가 음전되는 급속바이러스반응(Rapid virologic response, RVR)이 SVR을 예측하는 강력한 예측 인자이며, BOC의 부작용으로는 빈혈과 dysgeusia가 있으며, TVR은 발진과 같은 피부병변이 있다. BOC와 TVR은 하루 3회 복용하는 단점이 있다. 현재 2세대 PI들은 제 1상 및 2상 임상 연구 개발 중이며

SYMPOSIUM 1

(MK 7009, BI201335, ITMN 191, TMC 435, BMS 등) 이들은 TVR과 유사한 강력한 항바이러스 효과를 보이지만, 부작용 측면은 서로간에 다르다. 일부는 고빌리루빈혈증을 유발하기도 하지만, 전반적으로 내약성이 더 우수하고 약물 역동학적으로도 하루에 2회 혹은 1회만 복용하여도 되며, 초기 2상 임상연구에서 SVR이 약 80%인 것으로 보고되고 있다. 1세대, 2세대 PI의 내성은 서로 유사하며, 교차내성을 보인다. HCV 유전자형 1a형과 1b형은 서로 다른 항바이러스효과와 내성을 나타낸다. 아마도 향후 5-10년 이내 PI기반 치료가 표준 치료로 자리를 잡을 것으로 예상되며, 더 나아가서 1형이외의 유전자형에서도 효과가 있을 것으로 생각되며, IFN을 배제한 경구용 약제들의 병용요법으로도 SVR을 기대할 수 있을 것이다. DAA이 외에도, 세포 면역반응을 증강시켜 PR효과를 증대시킬 수 있는 치료백신의 개발 및 연구 결과도 기대된다.

참고문헌

1. Mir HM, Birerdinc A, Younossi ZM. Monoclonal and polyclonal antibodies against the HCV envelope proteins. *Clin Liver Dis.* 2009;13:477-486.
2. Benahamou Y, Moussalli J, Ratzu V. Results of a prove of concept study (C210) of telaprevir monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive genotype 4 HCV patients. *J Hepatol.* 2009;50(suppl):S6.
3. Foster G, Hezode C, Bronowicki J-P. Activity of telaprevir alone or in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 2 and 3 hepatitis C patients: interim results of study C209. *J Hepatol.* 2009;50(suppl):S22.
4. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2010;376:705-716.
5. F. Poordad, B. Bacon, S. Gordon, E. Lawitz, P. Marcellin, J. Vierling et al. Boceprevir combined with peginterferon alfa-2b for treatment experienced patients with hepatitis C virus genotype-1: RESPOND-2 Final Results. *Hepatol Int.* 2011;5(suppl):S13
6. F Poordad, J McCone, BR Bacon, et al. Boceprevir (BOC) Combined with Peginterferon alfa-2b/Ribavirin (P/R) for Treatment-Naive Patients with Hepatitis C Virus (HCV) Genotype (G) 1: SPRINT-2 Final Results. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2010). Abstract LB-4.
7. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1827-1838.
8. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1839-1850.
9. Marcellin P, Forns X, Goeser T. Virologic analysis of patients receiving telaprevir administered q8h or q12h with peginterferon-alfa 2a or -alfa 2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C: study C208. *Hepatology.* 2009;50(suppl):395A.
10. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2009;362:1292-1303.
11. R. Reddy, P. Marcellin, A.M. Di Bisceglie, S. Zeuzem, N.H. Bzowej, G.M. Dusheiko, et al. Telaprevir combination with peginterferon alfa-2a in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: Final Results of Phase 3 ADVANCE study. *Hepatol Int.* 2011;5(suppl): S13
12. G.R. Foster, S. Zeuzem, P. Androne, S. Pol, E. Lawitz, M. Diago, et al. Telaprevir based therapy in G1 HCV patients with prior null response, partial response or relapse to peginterferon/ribavirin: REALIZE trial final Results. *Hepato Int.* 2011;5(suppl):S14

13. Gane E, Rouzier R, Stedman C, Wiercinska-Drapalo A, Horban A, Chang L, et al. Ritonavir boosting of low dose RG7227/ITMN-191, HCV NS3/4A protease inhibitor, results in robust reduction in HCV RNA at lower exposure than provided by unboosted regimens [Abstract]. *J Hepatol* 2010;52(Suppl 1):S16-S17.
14. Carroll S, McCauley J, Ludmerer S, Harper S, Summa V, Rowley M, et al. MK-5172: a novel HCV NS3/4A protease inhibitor with potent activity against known resistance mutants [Abstract]. *J Hepatol* 2010;52(Suppl 1):S17.
15. Pol S, Everson G, Ghalib R, Rustgi V, Martorell C, Tatum HA, et al. Once-daily NS5A inhibitor (BMS-790052) plus peginterferon-alpha-2a and ribavirin produces high rates of extended rapid virologic response in treatment-naïve HCV-genotype 1 subjects: phase 2A trial [Abstract]. *J Hepatol* 2010;52(Suppl 1):S462.
16. Colonna R, Peng E, Bencsik M, Huang N, Zhong M, Huq A, et al. Identification and characterization of PPI-461, a potent and selective HCV NS5A inhibitor with activity against all HCV genotypes [Abstract]. *J Hepatol* 2010;52(Suppl 1):S14-S15.
17. Gane EJ, Rodriguez-Torres M, Nelson DE, Jacobson IM, McHutchison JG, Duca A, et al. Sustained virologic response (SVR) following RG7128 1500 mg BID/PEGIFN/RBV for 28 days in HCV genotype 2/3 prior non-responders [Abstract]. *J Hepatol* 2010;52(Suppl 1):S16.
18. Jacobson I, Pockros PJ, Lalezari J, Lawitz E, Rodriguez-Torres M, DeJesus E, et al. Virologic response rates following 4 weeks of fildabivir in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in chronically-infected HCV genotype-1 patients [Abstract]. *J Hepatol* 2010;52(Suppl 1):S465.
19. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Conway B, Kaita K, Sheikh AM, Ghalib R, et al. Safety and antiviral activity of the HCV non-nucleoside polymerase inhibitor VX-222 in treatment-naïve genotype 1 HCV-infected patients [Abstract]. *J Hepatol* 2010;52(Suppl 1):S14.
20. Hopkins S, Mosier S, Harris R, Kowalczyk P, Huang Z. Resistance selection following 15 days of monotherapy with SCY-635 a non-immunosuppressive cyclophilin inhibitor with potent anti-HCV activity [Abstract]. *J Hepatol* 2010;52(Suppl 1):S15.
21. Shiffman ML, Ahmed A, Jacobson IM, Pruitt RE, Keeffe. Phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide with peginterferon alfa-2a and ribavirin in nonresponders (NR) with chronic hepatitis C genotype 1: final report [Abstract]. *J Hepatol* 2010;52(Suppl 1):S461.
22. Bacon BR, Shiffman ML, Lim JK, Berman A, Rustgi VK, Keeffe EB. Phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide plus peginterferon and ribavirin in HCV genotype 1 naïve patients: week 12 sustained virologic response rate [Abstract]. *J Hepatol* 2010;52(Suppl 1):S463.
23. Biermer M, Stoehr L, Schlosser B, Fulop B, van Bommel F, Berg T. Silibinin as a rescue treatment for HCV-infected patients showing suboptimal virologic response to standard combination therapy [Abstract]. *J Hepatol* 2010;52(Suppl 1):S16.
24. Zeuzem S, Sulkowski MS, Lawitz EJ, Rustgi VK, Rodriguez-Torres M, Bacon BR, Grigorescu M, et al. Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon- α in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *Gastroenterology* 2010;139(4):1257-66.
25. Zeuzem S, Sulkowski MS, Lawitz EJ, Rustgi VK, Rodriguez-Torres M, Bacon BR, et al. Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon- α in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *Gastroenterology* 2010;139(4):1257-66.
26. De Leede LG, Humphries JE, Bechet AC, Van Hoogdalem EJ, Verrijck R, Spencer DG. Novel controlled-release Lemna-derived IFN-alpha2b (Locteron): pharmacokinetics pharmacodynamics, and tolerability in a phase I clinical trial. *J Interferon Cytokine Res.* 2008;28(2):113-22.
27. Barth H. *J Hepatol.* Insights into the role of interferon lambda in hepatitis C virus infection 2011;54(5):844-7.
28. Torresi J, Johnson D, Wedemeyer H. Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus *J Hepatol.* 2011 Jan 12. [Epub ahead of print]
29. H. Wedemeyer, E. Schuller, V. Schlaphoff, R.E. Stauber, J. Wiegand, I. Schiefke et al. Therapeutic vaccine IC41 as late add-on to standard treatment in patients with chronic hepatitis C, *Vaccine* 2009;27:5142-5151

SYMPOSIUM 1. A Present and Future in Treatment Options of Chronic Viral Hepatitis C

30. S. Yutani, N. Komatsu, S. Shichijo, K. Yoshida, H. Takedatsu, M. Itou et al., Phase I clinical study of a peptide vaccination for hepatitis C virus-infected patients with different human leukocyte antigen-class I-A alleles, *Cancer Sci* 2009;:1935-1942.
31. I.M. Jacobson, J.G. McHutchison, T.D. Boyer, E.R. Schiff, G.T. Everson, P.J. Pockros et al. GI-5005 therapeutic vaccine plus PEG-IFN/ribavirin significantly improve virological response and ALT normalization at end-of-treatment and improves SVR24 compared to PEG-IFN/RIBAVIRIN in genotype 1 chronic HCV patients, *J Hepatol*2010;A2006.
32. J.G. McHutchison, I.M. Jacobson, T.D. Boyer, E.R. Schiff, G.T. Everson, W.M. Lee et al. GI-5005 therapeutic vaccine plus pegIFN/ ribavirin improves end of treatment response at 48 weeks versus pegIFN/ ribavirin in naive genotype 1 chronic HCV patients, *Hepatology*2009;229A.
33. G. Honnet, L. Veron, D. Olivier, B. Grellier, B. Marie-Bastien, E. Bonfilset et al. Phase 1 clinical trial with a novel HCV therapeutic vaccine TG4040: interim results of biomarker and immunomonitoring analyzes, *Hepatology* 2009;:413A.
34. M. Sallberg, L. Frelin, H.M. Diepolder, M.-C.Jung, I. Mathiesen and M. Fonset et al. A first clinical trial of therapeutic vaccination using naked DNA delivered by in vivo electroporation shows antiviral effects in patients with chronic hepatitis C, *J Hepatol* 2009;S18.