

## 한국인 만성 B형간염 환자에 대한 텔비부딘의 효능 및 안전성

관동대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 포천중문의과대학 내과학교실<sup>2</sup>, 순천향대학교 의과대학 내과학교실<sup>3</sup>,  
부산대학교 의과대학 내과학교실<sup>4</sup>, 한림대학교 의과대학 내과학교실<sup>5</sup>, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실<sup>6</sup>,  
한양대학교 의과대학 내과학교실<sup>7</sup>, 연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>8</sup>

문영명<sup>1</sup> · 황성규<sup>2</sup> · 김부성<sup>3</sup> · 임규성<sup>2</sup> · 조 몽<sup>4</sup>  
김동준<sup>5</sup> · 한준열<sup>6</sup> · 김영석<sup>3</sup> · 최호순<sup>7</sup> · 안상훈<sup>8</sup>

### Abstract

#### The Efficacy and Safety of Telbivudine in Korean Patients with Chronic Hepatitis B

Young-Myoung Moon, M.D.<sup>1</sup>, Seong-Gyu Hwang, M.D.<sup>2</sup>, Boo-Sung Kim, M.D.<sup>3</sup>,  
Kyu-Sung Rim, M.D.<sup>2</sup>, Mong Cho, M.D.<sup>4</sup>, Dong-Joon Kim, M.D.<sup>5</sup>, Joon-Yeol Han, M.D.<sup>6</sup>,  
Young-Seok Kim, M.D.<sup>3</sup>, Ho-Soon Choi, M.D.<sup>7</sup>, Sang-Hoon Ahn, M.D.<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Kwandong University College of Medicine, Gangneung, Korea

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Pochon CHA University College of Medicine, Seongnam, Korea

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Sooncheonhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

<sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Catholic University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>7</sup>Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>8</sup>Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Telbivudine is an L-nucleoside analogue with potent antiviral activity against hepatitis B virus (HBV). Clinical trials have shown that telbivudine is more potent than lamivudine for suppressing virus. **Methods:** A total 101 Korean patients among 1,367 patients who participated in the phase III GLOBE trial were randomized in this study. All 101 HBeAg positive or HBeAg negative patients were assigned to treatment with 600 mg of telbivudine or 100 mg of lamivudine once daily. The primary efficacy endpoint (the “therapeutic response”) was defined as suppression of the serum HBV DNA to less than 5 log<sub>10</sub> copies/mL coupled with either normalization of the serum alanine aminotransferase level or loss of HBeAg. The secondary endpoints included the histologic response, serum HBV DNA reduction, serum alanine aminotransferase normalization and HBeAg loss for the HBeAg positive patients. This analysis includes the data collected at 52 weeks of treatment. **Results:** Fifty four of 101 patients were assigned to telbivudine treatment and 47 patients were assigned to lamivudine treatment. At week 52, significantly more patients who were treated with telbivudine than those treated with lamivudine had a therapeutic response (83% vs 62%, respectively,  $P=0.017$ ), their mean serum HBV DNA levels were more reduced (6.6 vs 5.6 log<sub>10</sub> copies/mL, respectively,  $P=0.027$ ), and they more often achieved PCR-undetectable levels of serum HBV DNA (74% vs 34%,  $P<0.0001$ ). No virologic resistance to telbivudine was detected (0% vs 18%, respectively,  $P=0.001$ ). Telbivudine was well tolerated and it had a safety profile comparable to lamivudine. **Conclusions:** Patients treated with telbivudine achieved earlier and more profound viral suppression than those treated with lamivudine. (Korean J Hepatol 2007;13:503-512)

**Key Words:** Hepatitis B, chronic; Telbivudine; Treatment outcome; Adverse effect; Korean

- ◇ Received March 22, 2007; revised August 2, 2007; accepted August 22, 2007
- ◇ Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; HBeAg, hepatitis B e antigen; anti-HBe, antibody to hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; ITT, intent-to-treat
- ◇ Corresponding author: Seong-Gyu Hwang, E-mail: sghwang@cha.ac.kr; Phone: 031) 780-5213; Fax: 031) 780-5246  
주소: 경기도 성남시 분당구 야탑동 351 포천중문의과대학 내과학교실 (우) 463-712

\* 재정지원: Idenix Pharmaceuticals, Inc.

## 서 론

세계보건기구(WHO)는 B형간염바이러스(HBV) 감염을 전세계적으로 10대 사망원인 중의 하나로 규정하고 있다. 3억 5천명에서 4억명에 달할 것으로 추정되는 B형간염바이러스 보유자 중 최소 20-30%는 간경변증과 간세포암종과 같은 합병증으로 사망하게 된다.<sup>1</sup> 이러한 말기 간질환 합병증의 위험은 HBV 복제 정도와 관련되어 있다.<sup>2-4</sup> 최근 대만에서 대규모 환자를 대상으로 한 연구에 따르면, HBeAg 양성 환자는 HBeAg 음성인 경우에 비해 간세포암종의 상대위험도가 60배 높은 것으로 알려졌다.<sup>4</sup> 따라서 효과적인 항바이러스 제제로 HBV의 복제를 지속적으로 억제함으로써 질병의 진행 위험을 감소시킬 수 있다.<sup>5-6</sup>

한국에서는 20세 이상 인구의 약 5.4%가 만성적으로 HBV에 감염된 것으로 조사되었고, 만성 B형간염 환자는 2.5-3.0백만 명으로 추정된다. B형간염 예방접종과 수직감염 예방사업으로 HBV 감염률은 점차 감소하고 있지만 아직까지 한국은 감염률이 높은 지역으로 간주된다.<sup>7</sup>

텔비부딘은 두 번째 가닥의 HBV DNA 합성을 선택적으로 저해하는 뉴클레오사이드 유사체이다.<sup>8</sup> 2상 임상시험을 통해 텔비부딘은 라미부딘에 비해 낮은 내성률과 우수한 바이러스 억제 능력을 보여주었다.<sup>9</sup> 또한 전 임상시험을 통해 유전독성, 생식독성, 발암성을 보이지 않아 장기간 치료가 필요할 수 있는 가임기 환자들에게 보다 더 적합할 것으로 생각한다.<sup>10</sup>

GLOBE™는 텔비부딘의 다국가 3상 임상시험으로 이전에 항바이러스제 치료 경험이 없는 만성 B형간염 환자를 대상으로 텔비부딘 1일 600 mg과 라미부딘 1일 100 mg의 효능과 안전성을 비교하

였다. GLOBE는 현재까지 만성 B형간염 환자를 대상으로 한 가장 대규모 임상시험으로 HBeAg 양성 및 음성 간염 환자를 모두 포함하였다. 101명의 한국인 환자가 이 임상시험에 참가하였고, 본 연구에서는 텔비부딘의 한국인 환자에 대한 효능 및 안전성을 살펴보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

본 연구는 전세계적으로 실시한 3상 임상시험이었던 GLOBE 시험에 참여했던 1,367명의 환자 중 한국인 환자 101명의 52주 결과를 분석하였다.

GLOBE 시험은 전향 이중맹검 무작위배정 비교 연구를 통해 텔비부딘 600 mg과 라미부딘 100 mg의 효능과 안전성을 비교하였다. 각 치료군은 ALT 수치 및 HBeAg유무에 따라 층화하였다. 각 피험자는 대상자 선정 시, 기준값 측정 시, 2주, 4주, 8주, 12주, 16주, 24주, 32주, 40주, 48주, 52주째 각각 혈청검사를 위해 혈액을 채취하였고, 생체징후, 일반실험실검사를 실시하였다. HBV DNA는 COBAS Amplicor HBV Monitor™ 분석법(Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ, USA)으로 측정하였고, 측정 가능한 최소값은 300 copies/mL였다. HBV 유전자형 분석은 염기서열분석에 의하였고, 조직검사 표본은 독립적인 전문가가 판독하였다.

GLOBE 시험 참여자의 선정기준은 18세 이상 남자 또는 여자로 대상 만성 B형간염의 진단기준에 맞는 임상 병력을 가지고 있으며, 스크리닝 방문 시 혈청 HBsAg이 검출되고, HBeAg 양성 또는 음성이며, 혈청 ALT치가 정상 상한치의 1.3배 이상 10배 이하로 상승되어 있고, COBAS Amplicor HBV Monitor™ 분석법에 의해 측정된 HBV

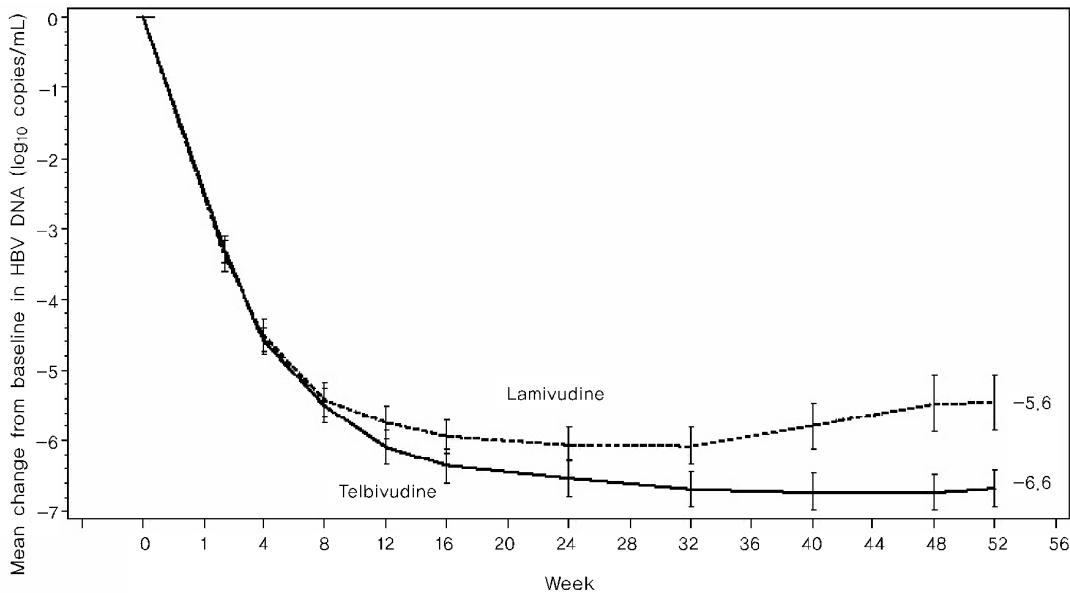


Figure 1. Mean change from baseline in serum HBV DNA to week 52.

DNA치가 6 log<sub>10</sub> copies/mL 이상인 환자를 대상으로 하였다. C형간염바이러스(HCV), D형간염바이러스(HDV), 인체면역결핍바이러스(HIV)에 동시 감염된 경우, 비대상 간질환의 임상 징후 및 소견을 보이는 경우, 이전에 B형간염 치료를 위하여 뉴클레오사이드 유사체 혹은 뉴클레오타이드 유사체를 사용한 경험이 있는 경우, 췌장염 또는 간세포암종의 병력 혹은 징후가 있는 경우 그리고 기타 다른 간질환을 가진 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

## 2. 방법

### 1) 유효성 평가

1차 유효성 평가 변수로 치료반응(therapeutic response)을 52주에 혈청 HBV DNA가 5 log<sub>10</sub> copies/mL 미만으로 억제되면서, ALT정상화를 보이고, HBeAg 양성 환자에서는 HBeAg 소실이 일어나는 경우로 정의하였다. 2차 유효성 평가 변수로 조직 반응을 살펴보고, 이는 Knodell 섬유증 수치가 악화되지 않고 Knodell 괴사염증(necroinflammatory) 점수가 최소한 2점 또는 그 이상 감소한 경우로 정의하였다. 또한 혈청검사를 통해

HBeAg, anti-HBe, HBsAg, ALT 수치 및 HBV DNA를 측정하여 변화에 따른 유효성을 평가하였고, 간생검 분석을 통해 Ishak 섬유증 수치를 측정하였다.

### 2) 바이러스 돌파현상, 내성 및 치료 실패

바이러스 돌파현상은 다음과 같이 정의하였다. 치료 도중 두 번 연속 방문에서 HBV DNA < 5 log<sub>10</sub> copies/mL에 도달한 피험자의 경우, 이후 연속 두 번의 방문에서 HBV DNA > 5 log<sub>10</sub> copies/mL이고 5 log<sub>10</sub> copies/mL 미만의 값이 1회를 초과하지 않는 경우로 정의하였다. 마지막 방문 시 반드시 HBV DNA ≥ 5 log<sub>10</sub> copies/mL여야 하였다.

최소 두 번 연속적으로 HBV DNA < 5 log<sub>10</sub> copies/mL를 달성하지 못한 피험자의 경우는, 연속 두 번 방문에서 기저치(baseline level)에 비해 최소 2 log<sub>10</sub> copies/mL 이상의 혈청 HBV DNA가 감소하였을 때 이후 두 번 연속 방문에서 HBV DNA 수치가 기저치의 1 log<sub>10</sub> copies/mL 범위 내에 들어오고, 그 후 마지막 방문 시까지 기저치에서부터 1 log<sub>10</sub> copies/mL 이상 낮은 수치가

1회를 초과하지 않은 것으로 정의하였다. 혈청 HBV DNA가 마지막 방문에서 기저치의 1 log<sub>10</sub> copies/mL 범위 이내로 증가한다면, 이 결과 역시 바이러스 돌파현상에 포함하였다.

HBV 유전자형 내성은 기저치에서 그리고 바이러스 돌파현상이 생긴 후 전체 HBV 중합효소와 역전사효소에 대한 염기서열 분석을 하였다. 약제 내성은 바이러스반응의 완전 혹은 부분 소실 또는 최저값(nadir)으로부터 1 log<sub>10</sub> copies/mL 이상 증가한 경우 유전형 변이가 확인된 것으로 정의하였다.

일차치료 실패는 치료에도 불구하고 HBV DNA가 5 log<sub>10</sub> copies/mL 미만으로 감소하지 않는 경우로 정의하였다.

3) 안전성

모든 이상 반응과 중대한 이상 반응을 수집하였으며 이들의 중증도와 약물과의 관계를 평가하였다. 혈액검사 변수 및 혈청화학의 모니터링을 위해 혈액을 채취하였으며 소변검사도 실시하였다. 또한 환자의 활력징후, 진찰 소견, 몸무게 등도 평가하였다. 이상 반응 및 중대한 이상 반응을 경험한

환자의 비율을 구하였고, 검사실 소견이 grade 3/4 이상 소견을 보인 환자의 비율을 살펴보았다. 각 grade는 RCC (Regulatory Compliance Center)에 명시된 Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences의 분류기준([http://rcc.tech-res.com/tox\\_tables.htm](http://rcc.tech-res.com/tox_tables.htm))에 따랐다.

3. 통계 분석

임상시험 약을 한 번이라도 복용한 피험자는 모두 ITT (Intent-to-treat)군에 포함되었다. 통계 수치는 평균, 표준편차(SDs), 중간값, 25째 백분위수, 75째 백분위수, 최대, 최소, 환자 수 등을 포함하였다. 계속되는 변수의 목표점은 초기값부터 방문 시의 변화를 요약하였다. 만약 초기 실험실검사 수치가 없을 경우 스크리닝 변수가 사용되었다. 두 군 사이의 기저치 비교를 위하여 T 검정 및 Chi-square를 이용하였다. 연속변수, 예를 들어 HBV DNA 감소의 분석을 위해 분산분석(ANOVA)을 시행하였다. 이번 연구에서는 제한된 환자 수 때문에 HBeAg 음성 환자에서 텔비부딘군(8명)과 라미부딘군(12명) 사이의 치료 효과 차이 분석은 실시하지 않았다. SAS 8.2 (SAS Institute, Cary, NC)

Table 1. Baseline Characteristics of Patients

Characteristics	Telbivudine (n=54)	Lamivudine (n=47)	P-value
Mean age, years (range)	34.9 (18-59)	35.9 (20-56)	0.628
Male sex, no. (%)	44.0 (81)	32.0 (68)	0.120
HBeAg positive, no. (%)	47.0 (87)	35.0 (75)	0.729
Serum alanine aminotransferase			0.612
Mean (SD)	184.5 (177.4)	203.0 (193.0)	
Median (range)	120.0 (34-1137)	135.0 (40-821)	
Serum HBV DNA, log <sub>10</sub> copies/mL			0.470
Mean (SD)	9.31 (2.19)	9.62 (2.21)	
Median (range)	9.37 (4.1-16.0)	9.42 (5.5-16.1)	
Liver histology (mean values)			
Total Knodell HAI score	10	10	0.865
Knodell necroinflammatory score	8.5	8.4	0.948
Ishak fibrosis score	2.4	2.5	0.708

HBeAg, hepatitis B e antigen; SD, standard deviation; HAI, histologic activity index  
T test for continuous variables and Chi-square for categorical variables.

를 이용하여 통계 분석을 실시하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상 특징 및 검사 소견

총 한국인 ITT (Intent-to-treat)군 101명 중 54명은 텔비부딘군에 47명은 라미부딘군에 무작위로 배정되었다. 두 치료군 사이의 나이, 남성 환자의 비율 및 ALT, HBV DNA 등은 유의한 차이를 보이지 않았다(표 1).

HBV의 유전자형 분석 결과 모든 환자가 HBV 유전자형 C형으로 나타났다.

텔비부딘군에서 2명, 라미부딘군에서 2명 등 총 4명의 환자가 52주 이전에 시험약 복용을 중단하였다. 텔비부딘군에서는 순응도 부족 및 환자 또는 연구자의 요청에 의해, 라미부딘군에서는 간염의 진행과 임상시험과 관련없는 사망으로 각각 1명씩 중도 탈락하였다. 이상 반응으로 인한 중도탈락자는 없었다.

### 2. 일차 유효성

#### 1) 치료반응

전체 한국인 피험자 중 52주 시점에 텔비부딘군(82.7%)이 라미부딘군(62.2%)보다 더 많이 치료반응에 도달하였다( $P=0.017$ , 표 2). 초기값 이후의 각 시험 방문에서 치료반응에 도달한 피험자 백분율은 텔비부딘이 라미부딘보다 높았다. HBeAg 양성 및 음성으로 나누어 살펴보았을 때, 텔비부딘 투여군은 각각 78.9%와 100%, 라미부딘 투여군은 각각 59.2%와 75.0%에서 치료반응에 도달하였다(표 3, 4).

### 3. 이차 유효성

#### 1) 조직 소견

이차 유효성 결과로 조직 개선 소견을 비교해 보았을 때, 52주 시점에서 조직 반응을 보인 피험자 비율은 텔비부딘군이 81.0%, 라미부딘군이 65.7%였다( $P=0.071$ , 표 2).

#### 2) 혈청 DNA 수치

그림 1은 52주 시점까지 치료기간 동안 평균 HBV DNA 수치의 감소를 나타내고 있다. 12주 시점부터 명확하게 구분되듯이, 12주 시점 이후의 방문 시마다 텔비부딘 피험자가 라미부딘 피험자보

**Table 2.** Efficacy of the Antiviral Treatment at Week 52

Parameters	Telbivudine (n=54)	Lamivudine (n=47)	P-value
Therapeutic response (%)	82.7	62.2	0.017
Histologic response (%)	81.0	65.7	0.071
Serum HBV DNA (mean log <sub>10</sub> reduction from baseline (SD))	-6.58 (1.88)	-5.55 (2.66)	0.027
Serum HBV DNA (% PCR negative)	74.1	34.0	<0.001
ALT normalization (%)	83.6	73.3	0.213
Virologic breakthrough (%)	0.0	18.1	0.001
Virologic resistance (%)	0.0	18.1	0.001
Treatment failure (%)	1.8	14.0	0.024
Primary*	1.9	11.8	
Secondary†	0.0	6.8	

\*Primary treatment failure: Serum HBV DNA levels never below 5 logs.

† Secondary treatment failure: Resistance with persistently elevated ALTs, clinical disease progression, discontinuation for drug-attributed adverse event.

HBV, hepatitis B virus; PCR, polymerase chain reaction; ALT, alanine aminotransferase  
T test for continuous variables and Chi-square for categorical variables.

**Table 3.** Efficacy of the Antiviral Treatment in HBeAg Positive Patients at Weeks 52

Parameters	Telbivudine (n=47)	Lamivudine (n=35)	P-value
Therapeutic response (%)	78.9	59.2	0.051
Histologic response (%)	80.1	63.7	0.078
Serum HBV DNA (mean log <sub>10</sub> reduction from baseline (SD))	-6.83 (1.87)	-5.86 (2.63)	0.059
Serum HBV DNA (% PCR negative)	70.8	25.3	<0.001
ALT normalization (%)	80.3	71.4	0.213
HBeAg loss (%)	18.3	8.2	0.172
HBeAg seroconversion (%)	13.5	8.2	0.449
Virologic breakthrough (%)	0.0	20.3	0.003
Virologic resistance (%)	0.0	20.3	0.003
Treatment failure (%)	2.2	17.1	0.027
Primary*	2.3	14.3	
Secondary†	0.0	6.8	

\*Primary treatment failure: Serum HBV DNA levels never below 5 logs.

†Secondary treatment failure: Resistance with persistently elevated ALTs, clinical disease progression, discontinuation for drug-attributed adverse event.

HBV, hepatitis B virus; PCR, polymerase chain reaction; ALT, alanine aminotransferase; HBeAg, hepatitis B e antigen

T test for continuous variables and Chi-square for categorical variables.

**Table 4.** Efficacy of the Antiviral Treatment in HBeAg Negative Patients at Weeks 52

Parameters	Telbivudine (n=7)	Lamivudine (n=12)
Therapeutic response (%)	100	75.0
Serum HBV DNA (mean log <sub>10</sub> reduction from baseline (SD))	-5.59 (1.66)	-4.26 (2.47)
Serum HBV DNA (% PCR negative)	100	58.4
ALT normalization (%)	100	83.4

\*Primary treatment failure: Serum HBV DNA levels never below 5 log<sub>10</sub> copies/mL.

†Secondary treatment failure: Resistance with persistently elevated ALTs, clinical disease progression, discontinuation for drug-attributed adverse event.

ANOVA for continuous variables, difference between proportions for categorical variables.

다 평균 HBV DNA 수치가 더 낮았다. 32주 시점부터 라미부딘 치료군의 HBV DNA 수치가 증가하기 시작했다.

바이러스 양(viral load)의 감소도 텔비부딘군은 기저치로부터 평균 6.58 log<sub>10</sub> copies/mL 감소하여 라미부딘군의 5.55 log<sub>10</sub> copies/mL와 비교하여 유의한 차이를 보였다( $P=0.027$ , 표 2)

24주 및 52주 시점에 PCR 음성에 도달한 피험자의 비율은 텔비부딘군이 라미부딘군보다 의미있게 높았

으며, 52주에는 두 배 이상 높았다( $P<0.001$ , 표 5).

### 3) HBeAg 소실

HBeAg 양성이었던 피험자 중 52주 시점에 HBe-Ag이 소실된 피험자의 비율은 텔비부딘군이 18.3%, 라미부딘군이 8.2%였다( $P=0.172$ , 표 3).

### 4) ALT 정상화

텔비부딘과 라미부딘 복용군 모두 치료 경과에

**Table 5.** Percent of Patients according to HBV DNA Level at Week 24 and Week 52

Serum HBV DNA (copies/mL)	Telbivudine (%)	Lamivudine (%)	<i>P</i> -value
Week 24			
PCR-negative	61.1	31.9	<0.001
<3 log <sub>10</sub>	71.7	42.6	0.003
<4 log <sub>10</sub>	88.7	66.0	0.006
<5 log <sub>10</sub>	96.2	85.1	0.053
≥5 log <sub>10</sub>	3.8	14.9	0.053
Week 52			
PCR-negative	74.1	34.0	<0.001
<3 log <sub>10</sub>	78.8	44.4	0.001
<4 log <sub>10</sub>	88.5	57.8	0.001
<5 log <sub>10</sub>	98.1	73.3	<0.001
≥5 log <sub>10</sub>	1.9	26.7	<0.001

ANOVA for continuous variables, difference between proportions for categorical variables.

**Table 6.** Adverse Events and Laboratory Abnormalities through Week 52**6a.** Adverse Events Occurring in at Least 5 Percent of Patients in Either Treatment Group

	Telbivudine (n=54)	Lamivudine (n=47)	Total (n=101)	<i>P</i> -value
	N (%)	N (%)	N (%)	
Total patients with AE (%)	42 (77.8)	43 (91.5)	85 (84.2)	0.060
URI	17 (31.5)	14 (29.8)	31 (30.7)	0.854
Fatigue	15 (27.8)	13 (27.7)	28 (27.7)	0.989
Headache	8 (14.8)	14 (29.8)	22 (21.8)	0.069
Rash	8 (14.8)	4 (8.5)	12 (11.9)	0.329
Rhinorrhea	5 (9.3)	5 (10.6)	10 (9.9)	0.817
Dizziness	3 (5.6)	5 (10.6)	8 (7.9)	0.346
Nausea	4 (7.4)	4 (8.5)	8 (7.9)	0.838
Cough	4 (7.4)	4 (8.5)	8 (7.9)	0.838
Pharyngolaryngeal pain	6 (11.1)	2 (4.3)	8 (7.9)	0.203
Upper abdominal pain	2 (3.7)	5 (10.6)	7 (6.9)	0.171
Dyspepsia	3 (5.6)	4 (8.5)	7 (6.9)	0.560
Weakness	3 (5.6)	4 (8.5)	7 (6.9)	0.560
Nasopharyngitis	3 (5.6)	4 (8.5)	7 (6.9)	0.560
Back pain	4 (7.4)	3 (6.4)	7 (6.9)	0.840
Post procedural pain	1 (1.9)	4 (8.5)	5 (5.0)	0.124
Pruritus	2 (3.7)	3 (6.4)	5 (5.0)	0.536
Upper abdominal discomfort	4 (7.4)	1 (2.1)	5 (5.0)	0.222
Diarrhea	1 (1.9)	3 (6.4)	4 (4.0)	0.244
Pain	3 (5.6)	1 (2.1)	4 (4.0)	0.378
Weight loss	4 (7.4)	0	4 (4.0)	0.057

**6b. Grade 3 or 4 Laboratory Abnormalities\***

	Telbivudine (n=54) N (%)	Lamivudine (n=47) N (%)	Total (n=101) N (%)	P-value
ALT	3 (5.6)	5 (10.6)	8 (7.9)	0.346
AST	1 (1.9)	4 (8.5)	5 (5.0)	0.124
Creatine kinase (CK)	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0.281
Lipase	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0.281
Absolute neutrophils	1 (1.9)	1 (2.1)	2 (2.0)	0.921
Total bilirubin	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0.281

ANOVA for continuous variables, difference between proportions for categorical variables.

\*Adapted from Division of AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences©, August,1992.

따라 피험자의 혈청 ALT 수치가 감소하여 52주째 ALT 정상화에 도달한 피험자의 비율은 텔비부딘군이 83.6%, 라미부딘군은 73.3%였다( $P=0.213$ , 표 2).

간 동안 ALT flare를 나타내지 않았다.

**고 찰**

5) 바이러스 돌파현상 및 약제 내성 HBV 유전자형

48주 시점에서 바이러스 돌파현상 및 내성은 텔비부딘군에서는 관찰되지 않은 반면 라미부딘군에서는 18.1%에서 보였다( $P=0.001$ , 표 2). 라미부딘 내성은 모두 YMDD 돌연변이(rtM204I 7예, rtM204V 1예)로 확인되었다.

뉴클레오사이드 유사체인 라미부딘은 만성 B형 간염의 치료에 널리 사용되고 있다. 라미부딘의 치료 효과는 혈청 ALT치의 정상화와 혈청 HBV DNA치의 유의한 감소, HBeAg의 혈청전환으로 판단한다. HBeAg의 혈청전환은 라미부딘의 사용 기간에 따라 증가하여 1년에 17%를 보이고 2년, 3년, 4년, 5년에 각각 27%, 40%, 47%, 50%에 이른다.<sup>11-14</sup> 그러나 라미부딘 내성 또한 치료기간에 따라 증가하여 1년에 14%로부터 5년에는 69%에 이른다.<sup>15</sup> 내성 발생 시 초기 반응이 소실되며 종종 간염의 악화를 초래하기도 한다. 이러한 이유로 라미부딘은 미국에서 HBeAg 양성 환자에 대한 일차 치료제로 더 이상 추천하지 않는다.<sup>16</sup>

**5. 안전성 결과**

보고된 이상 반응의 빈도는 텔비부딘과 라미부딘군에서 유사하였다. 대부분 경증이었으며 특별한 치료를 요하지 않았다. 시험에 참여한 모든 피험자 중, 84%는 적어도 하나 이상의 이상 반응을 경험하였다(표 6a). 이상 반응을 보고한 피험자의 백분율은 텔비부딘군이 77.8%였고 라미부딘군은 91.5%였다. 가장 흔하게 보고된 이상 반응으로는 상기도 감염, 피로 그리고 두통이었다.

국내 연구에서는 HBeAg 혈청전환율은 1년에 26.7%, 2년에 36.9%, 3년에 46.5%였고, 라미부딘 치료 중 바이러스 돌파현상은 1년에 11.3%, 2년에 35.7%, 3년에 53.9%에서 나타났다.<sup>17</sup> 라미부딘의 치료 효과에도 불구하고 높은 내성률과 치료 후 재발률로 인해 새로운 치료제가 필요하다.

라미부딘군의 피험자 한 명이 치료의 일시 중단이 필요한 이상 반응 즉 간기능상실의 임상 및 생화학 징후를 경험하였다. 텔비부딘군 4명, 라미부딘군 9명에서 각각 grade 3/4 ALT 또는 AST상승이 관찰되었다(표 6b). 라미부딘군 6명과 달리 텔비부딘 피험자는 24주에서 52주 시점까지 치료기

텔비부딘에 대한 다국가 임상시험인 GLOBE 시험 52주 결과 HBeAg 양성 환자 중 텔비부딘군은 치료반응 및 PCR 음성에 도달한 비율이 각각 75%, 60%로 라미부딘군의 67%, 40%에 비하여 유



의하게 높았다( $P<0.01$ ). HBeAg 음성 환자에서도 PCR 음성에 도달한 환자의 비율이 텔비부딘군에서 88%로 라미부딘군의 71%에 비해 유의한 차이를 보였다( $P<0.01$ ).<sup>18</sup>

이번 연구를 통해 한국인 환자에서 텔비부딘은 라미부딘에 비해 높은 바이러스 억제 능력을 보여주었다. 이는 평균 바이러스 양의 감소뿐만 아니라 PCR 분석에서 음성화의 비율 또한 두 배 가량 높게 나타나는 것으로 알 수 있다. 이러한 항바이러스 효과는 치료 시작 후 12주째부터 분명한 차이를 나타냈다. 또한 낮은 치료 실패율 및 내성률 또한 텔비부딘의 항바이러스 작용이 지속됨을 보여주었다. 텔비부딘군에서 바이러스 돌과현상 및 내성을 보인 환자가 관찰되지 않았다. 이는 바이러스 돌과현상을 보인 환자에 대해서만 유전자 분석을 실시한 것으로 해석에 제한이 될 수 있을 것으로 생각한다. 또한 GLOBE 2년 임상 결과 관찰된 내성률이 HBeAg 양성 및 음성 환자에서 각각 21.6%와 8.6%로 나타나 한국인 환자에 대한 장기간 임상 결과를 살펴보아야 할 것이다.<sup>19</sup>

결론으로 라미부딘 투여군과 비교하여 텔비부딘으로 치료한 만성 B형간염 한국인 피험자는 우수한 항바이러스 작용 및 유효성을 나타냈다. 52주까지 텔비부딘의 약물 내약성은 우수하였으며 라미부딘 피험자와 비교하여 이상 반응이 낮게 보고되었다. ALT치의 현저한 상승과 grade 3/4 creatinine phosphokinase 상승은 텔비부딘군에서 더 낮았다.

텔비부딘은 향후 국내 만성 B형간염 환자들이 안전하고 효과적인 일차 치료제로 사용할 수 있을 것으로 기대되고, 이러한 효과는 한국인에 대한 대규모 임상시험을 통해 다시 한 번 확인해 볼 필요가 있을 것이다.

## 요 약

**배경:** 텔비부딘은 L-nucleoside 유사체로 HBV에 대하여 강력한 억제 효과를 보인다. 임상시험을 통해 텔비부딘은 라미부딘에 비하여 유의하게 강

력한 항바이러스 효과를 보여주었다. 이번 연구를 통해 3상 임상시험에 참여하였던 한국인 환자에 대한 텔비부딘의 효능과 안전성을 알아보려고 하였다. **방법:** 다국가 3상 임상시험에 참여했던 1,367명의 만성 B형간염 환자 중 한국인 환자 101명의 52주 결과를 분석하였다. 101명의 환자들은 HBeAg 유무에 관계없이 텔비부딘 일일 600 mg 복용군 또는 라미부딘 일일 100 mg 복용군에 무작위로 배정되었다. 5 log<sub>10</sub> copies/mL 미만으로 혈청 HBV DNA 억제가 있으면서 ALT 정상화 또는 HBeAg 양성 환자의 경우 HBeAg 소실로 정의되는 치료 반응(therapeutic response)을 1차 효능 결과 변수로 정의하였다. 이차 효능 변수로 조직 반응(histologic response), HBV DNA의 감소, ALT 정상화, HBeAg 양성 환자의 경우 HBeAg의 소실을 살펴 보았다. **결과:** 총 101명의 환자 중 54명이 텔비부딘 복용군에 배정되었고, 47명이 라미부딘 복용군에 포함되었다. 52주 투여 결과 텔비부딘 복용군에서 라미부딘에 비하여 유의하게 많은 환자들이 치료 반응에 도달하였고(83% 대 62%,  $P=0.017$ ), 혈청 HBV DNA 감소(6.6 대 5.6 log<sub>10</sub> copies/mL,  $P=0.027$ )와 HBV DNA의 PCR 불검출률(74% 대 34%,  $P<0.0001$ )에서도 유의한 차이를 보였다. 또한 텔비부딘 복용군은 바이러스 내성(0% 대 18%,  $P=0.001$ )이 52주까지 관찰되지 않았다. 텔비부딘의 내약성은 우수하였고 라미부딘과 유사한 안전성을 보였다. **결론:** 한국인 만성 B형간염 환자 중 텔비부딘을 복용한 환자들이 라미부딘 복용군에 비하여 유의하게 신속하고 강력한 항바이러스 효과를 보여주었다. 텔비부딘 복용군에서 바이러스 돌과현상은 관찰되지 않았고 두 약제의 안전성은 동등하였다.

**색인단어:** 만성 B형간염, 텔비부딘, 치료반응, 이상 반응

## 참고문헌

1. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of

- hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005;25(Suppl):3-8.
2. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991;32:294-298.
  3. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Ishikawa H, Nakao K, Eguchi K. High viral load is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:670-675.
  4. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295:65-73.
  5. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.
  6. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Haussinger D, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-1427.
  7. Shin BM, Yoo HM, Lee AS, Park SK. Seroprevalence of hepatitis B virus among health care workers in Korea. *J Korean Med Sci* 2006;21:58-62.
  8. Strandberg DN, Bridges EG, Placidi L, Faraj A, Loi AG, Pierra C, et al. Antiviral beta-L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antivir Chem Chemother* 2001; 12(Suppl):119-129.
  9. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:528-536.
  10. Bridges E. Telbivudine preclinical safety studies suggest minimal risk of chronic toxicity, reproductive toxicity or carcinogenicity. *J Hepatol* 2006;44(Suppl):147.
  11. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-68.
  12. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 2000;119:172-180.
  13. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532.
  14. Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1276-1282.
  15. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722.
  16. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936-962.
  17. Choi JY. The efficacy of lamivudine in Korean patients with chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2005;11:25-30.
  18. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, et al. Telbivudine(LDT) vs. lamivudine for chronic hepatitis B: first-year results from the international phase III GLOBE trial [Abstract]. *Hepatology* 2005;42(Suppl): 748A.
  19. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-538.