

만성 C형 간염 치료제의 임상시험 평가 가이드라인

2015. 1



임상시험은 여러 상황에서 다른 자료가 얻어지는 복잡한 시험이므로, 각 시험을 위한 구체적인 사항을 본 가이드라인에서 모두 규정할 수는 없습니다. 이 가이드라인은 임상시험 수행의 일반적인 원칙을 제시한 것입니다.

이 원칙은 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거한 일반적인 해석을 기술하고 있는 것으로서 법적 효력이 있는 사항이 아니며, 개별 사항에 따라 다르게 해석할 수 있음을 알려드립니다. 또한, 새로운 과학적 근거가 있을 경우 언제든지 개정될 수 있으며, 이러한 사항이 있을 경우 식품의약품안전처에 의견을 제시하여 주시기 바랍니다.

※ 본 가이드라인에 대하여 의견이 있을 경우 아래로 문의하시기 바랍니다.

담당부서	식품의약품안전평가원 의약품심사부 중앙약품과
연락처	주소: 충청북도 청원군 오송읍 오송생명2로 식품의약품안전처 전화: 043-719-3061 팩스: 043-719-3050

목 차

1. 서론	1	6. 특수집단 대상 임상시험 설계 시 고려사항	15
1.1. 목적	1	6.1. 간부전 환자	15
1.2. 정의 및 배경	1	6.2. 비대상성 간 질환 및/또는 이식 전 환자	15
1.3. 만성 C형 간염의 치료	2	6.3. 이식 후 치료	17
2. 치료제 개발 고려사항	4	6.4. HIV/HCV 동시 감염 환자	17
2.1. 직접 작용형 항바이러스제(DAA)	4	6.5. 페그인터페론과 리바비린 불내성 환자	18
2.2. 숙주 표적 항바이러스제(HTA)	4	6.6. 직접 작용형 항바이러스제(DAA) 투여 치료력이 있는 환자	18
3. 대상자 선정	4	6.7. 소아 환자	19
3.1. 임상시험 배경 및 특성	4	7. 안전성 평가	20
3.2. 대상환자	5	8. 참고문헌	21
3.2.1. 대상자 구분 기준	5		
3.2.2. 바이러스 유전형 고려사항	6		
3.2.3. 숙주 IL28B 관련 고려사항	7		
3.3. 간 조직 평가	7		
4. 유효성 평가	8		
4.1. 1차 유효성 평가 변수	8		
4.2. 2차 유효성 평가 변수	9		
5. 임상시험 설계	9		
5.1. 용량 선정 단일 약제 연구	10		
5.2. 초기 병용요법 용량범위 연구(phase 2a)	10		
5.3. 페그인터페론과 리바비린에 1개 DAA 또는 HTA 병용요법 연구	11		
5.4. 페그인터페론과 리바비린에 2개 DAA 또는 HTA 병용요법 연구	13		
5.5. 페그인터페론 비사용, 리바비린 병용 또는 비사용 시 2개 이상의 DAA 또는 HTA 병용요법 연구	13		

만성 C형 간염 치료제의 임상시험 평가 가이드라인

1. 서론

1.1 목적

이 가이드라인은 만성 C형 간염을 치료하기 위한 의약품 개발에 있어 임상시험 대상, 시험계획 및 평가방법 등 임상시험의 수행기준을 마련하여 만성 C형 간염치료제의 안전성·유효성을 높이고 나아가 새로운 치료제의 개발을 촉진하는데 그 목적이 있다.

1.2 정의 및 배경

간염이란 간세포 및 간 조직의 염증을 의미하며 바이러스, 알코올, 약물 및 자가면역 등에 의해 발생한다. 이 중 바이러스성 간염은 원인 바이러스 유형에 따라 A, B, C, D, E형으로 구분하며, 지속기간에 따라 급성 및 만성으로 구분한다. 이 중 C형 간염 바이러스(Hepatitis C virus, 이하 HCV)는 간경변증과 간세포암(hepatocellular carcinoma)을 발생시키는 주요 원인 중 하나로 세계 인구의 약 3%가 감염된 것으로 추정되며, 국내 인구의 약 1%(약 50만 명~60만 명)이 감염된 것으로 추정된다.

HCV의 잠복기는 평균 6~24주이다. 최초 감염이후 약 80%의 사람들은 어떠한 증상도 나타나지 않는데, 증상이 있는 환자의 경우 식욕부진, 복통, 오심, 구토, 발열, 피로감, 황달 등의 증상이 나타난다.¹⁾ HCV에 감염되면, 15~45%의 환자는 급성 간염을 앓고 회복된다. 그러나 50~80%의 환자들은 만성 간염으로 진행하게 된다. 만성 C형 간염환자들 중 15~56%는 20~25년의 기간을 거치면서 간경변증으로 진행할 수 있으며, 간경변증으로 진행된 환자의 1~5%는 간세포암이 발생할 수 있다.²⁾ 간암환자의 25%는 기저원인이 C형 간염으로 알려져 있다.¹⁾

HCV는 플라비비리과(Flaviviridae)과 바이러스로, 여러 가지 바이러스 유전자형이 확인되었다. 일부 유전자형은 다시 여러 개의 아형으로 나뉜다(예, 유전자형 1형의 아형 1a, 1b). 한국의 경우 유전자형 1b형, 2a형 HCV 감염이 가장 흔한 것으로 알려져 있으나

이는 국가별로 다르게 나타난다.²⁾ 간질환 발병에 대한 바이러스 유전자형의 영향은 논란이 많지만, 항바이러스 치료에 대한 반응을 예측하는데 있어 유전자형 확인은 매우 중요하다.

1.3 만성 C형 간염의 치료

만성 C형 간염(Chronic hepatitis C, CHC)의 치료의 목표는 HCV를 박멸하여 간경변증의 합병증과 간세포암의 발생을 막고 궁극적으로 이로 인한 사망을 예방하는 것이다. 그러나 만성 C형 간염은 몇 십 년에 걸쳐 천천히 진행되기 때문에 치료법이 합병증을 예방하는 것을 확인하기 어렵다. 따라서 치료 반응은 임상적 평가변수(clinical endpoint) 보다 바이러스학적 대리변수(surrogate virological parameter)를 지표로 삼는 것을 권고한다.

치료에 대한 단기 결과는 생화학적(혈청 ALT치의 정상화), 바이러스학적(PCR assay로 HCV RNA 미검출), 조직학적(섬유화 점수가 악화되지 않고 괴사염증 점수가 2점 이상 향상) 방법으로도 측정할 수 있다. 바이러스학적 반응은 표1과 같이 몇 가지 종류로 나타날 수 있는데, 가장 중요한 것은 SVR (sustained viral response) 상태를 달성하는 것이다. SVR은 예정된 치료의 종료 이후에 HCV RNA가 검출되지 않는 상태 (<10~15 IU/mL)를 의미한다.³⁾ SVR에 도달한 환자의 90% 이상에서 조직학적 간염유화가 호전되거나 최소한 악화되지 않으며, 간경변증의 합병증 발생률이 SVR이 없는 군에 비하여 유의하게 감소하며 간세포암의 발생이 감소하고 생존율이 향상된다 하지만 감염으로 인해 간이 상당히 손상된 환자인 경우에는 SVR 단계에도 불구하고 간세포암을 포함하여 간경변 관련 합병증 위험이 여전히 존재한다.

표1. 바이러스학적 반응

바이러스학적 반응	정의	임상적 유용성
급속 바이러스 반응 (Rapid virological response : RVR)	치료 4주차에 HCV RNA가 검출되지 않는 것	유전자형 2, 3형과 낮은 바이러스 부하를 가지는 유전자형 1형 환자에서 치료 기간 단축을 고려할 수 있다.
조기 바이러스 반응 (Early virological response : EVR)	치료 12주차에 HCV RNA가 치료 전 기저값 대비 2 log 이상 감소 하거나 검출되지 않는 것	EVR은 SVR의 중요한 예측 인자이다.

치료 종료 반응 (End-of-treatment response : ETR)	치료 종료 시점에 HCV RNA가 검출되지 않는 것	
지속적 바이러스 반응 (Sustained virological response : SVR)	치료 종료 후 24주차에 HCV RNA가 검출되지 않는 것	가장 좋은 치료 장기 반응을 예측 인자
바이러스 돌파 현상 (Virological Breakthrough)	치료 중 소실되었던 HCV RNA가 재출현 되는 것	
재발 (Relapse)	치료 종료 후 소실되었던 HCV RNA가 재출현	
무반응 (Non response)	치료 12주 후 HCV RNA를 소실 시키는데 실패한 경우	
치료무반응 (Null response)	치료 12주 시점에 HCV RNA가 2log10 미만으로 감소하는 경우	
부분 반응 (Partial response)	치료 12주 시점에 HCV RNA가 2 log10이상 감소하지만 HCV RNA 미검출 상태에 도달하지 못한 경우	

현재 국내의 만성 HCV 감염에 대한 표준치료법(Standard of care, 이하 표준치료법)은 페그인터페론 알파(Pegylated interferon alfa, PegIFN)와 리바비린(RBV)의 병용요법이다. 표준치료법 기준으로 HCV 유전자형 1형, 4형의 경우는 약 48주, 유전자형 2, 3의 경우는 약 24주간 정도의 투약기간이 필요하다. 유전자형 1, 4형의 경우 SVR 비율이 다른 유전자형에 비해 낮다. 일반적으로 HCV 1형 또는 4형 바이러스에 감염된 초 치료 환자에게 페그인터페론 알파, 리바비린을 병용하여 48주간 치료할 경우 24주째 SVR 반응 비율은 약 40~50%이며, HCV 2형 또는 3형 바이러스에 감염된 초 치료 환자의 경우 24주째 SVR 반응 비율은 약 70~85%이다.

페그인터페론 알파와 리바비린은 환자가 견디기 어렵고 다양한 이상반응을 유발하여 모든 환자에 적용할 수 없다는 문제가 있다. 그러므로 새롭게 개발되는 의약품은 현 치료제에 추가로 사용하여 SVR 비율을 높이거나, 인터페론 기반 치료 기간을 단축시키거나, 인터페론이나 리바비린을 견디지 못하는 환자에게 현 치료제를 대체할 수 있어야 한다. 또한 간 이식을 받은 환자 및 비대상성 간경변 환자를 위한 치료제로 사용될 수 있는 새로운 의약품에 대한 개발이 필요하다.

2. 치료제 개발 고려사항

2.1 직접 작용형 항바이러스제 (DAA)

HCV의 생활사 중 저해제가 작용할 수 있는 몇몇 분자 표적들이 알려져, 최근 다양한 직접 작용형 항바이러스제(Direct Acting Antivirals, DAA)가 개발되고 있다. DAA는 페그인터페론과 리바비린의 병용치료에 함께 사용할 때 SVR 비율을 높일 수 있음이 확인되어 치료제 개발에 대한 관심이 크게 증가하고 있다.

HCV는 돌연변이율이 높은 RNA 바이러스로, 특정 돌연변이를 지닌 변종은 DAA에 의해 감수성이 감소된다. DAA는 서로 다른 표적에 작용하는 항바이러스제에 의해 교차 내성이 발생할 수 있으며, 이러한 내성 바이러스의 출현이 이후 치료에 미치는 영향은 아직 알려져 있지 않지만, 내성 발현은 유해한 것으로 간주된다. 따라서 내성 발현은 임상시험 디자인과 및 유익성-위험성 평가에 고려되어야 하며, 임상시험계획에는 내성 위험성을 최소화하기 위한 전략을 포함하여 제시해야 한다.

2.2 숙주 표적 항바이러스제(HTA)

DAA 외에 많은 숙주 표적 항바이러스제(Host Targeting Antivirals, HTA)도 개발 중에 있다. HTA는 각기 작용 기전이 다르며 인터페론 램다류, 사이클로필린 저해제, toll-like 수용체 작용제 등이 있다. HTA는 바이러스 표적 부위에 직접 결합하지 않으므로, 바이러스의 약물 내성획득에 대한 장벽이 DAA 보다 높다.

3. 대상자 선정

3.1 임상시험 배경 및 특성

항바이러스제의 특성을 감안하여 대상자의 범위는 다양한 집단을 포함할 수 있다. 즉, HCV 유전형이나 아형에 따라 DAA의 활성이 다를 수 있으므로, 특정 유전형을 대상으로 치료제 개발 및 임상시험을 진행하는 것이 가능하다. 1세대 DAA는 페그인터페론과 리바비린에 병용하여 사용하도록 개발 되는 것이 일반적이었으나, 근래 임상시험에서는 DAA나 HTA를 페그인터페론과 리바비린에 추가하는 조합이 아닌 치료제의 다양한 병용요법으로 임상시험을 진행하는 사례가 늘고 있는 추세이다.

3.2. 대상환자

임상시험에 참여할 대상자는 다음과 같은 검사 결과를 통해 만성 C형 간염(Chronic hepatitis C, CHC) 진단을 받은 상태여야 한다.

- 스크리닝을 하기 최소 6개월 전에 실시한 항-HCV 항체, HCV RNA, 또는 HCV 유전형 검사 결과가 양성이고 스크리닝 시점에 실시한 항-HCV 항체와 HCV RNA 검사 결과가 양성

또는

- 간생검 결과가 만성 C형 간염에 적합하고(또는 등록하기 전에 간생검을 실시하여 만성C형간염 증거 발견) 스크리닝을 할 시점에 HCV RNA와 항-HCV 항체 검사 결과가 양성

CHC의 진단 이외에도 치료 경험이 있는 환자는, 이전 치료 내역(이전 치료의 준수 여부와 치료 중단 이유 포함)을 고려해야 한다. 이런 요소가 재 치료 결과에 영향을 줄 수 있기 때문이다.

3.2.1. 대상자 구분 기준

다음 대상자 구분은 페그인터페론/리바비린 치료에 대한 반응을 중심으로 구분하였다.

- 치료 경험이 없는 환자(Naïve) : HCV 치료를 받은 적이 없는 환자(인터페론이나 페그인터페론 단일 치료 포함)
- 치료 무반응자 (Null Responder)¹⁾: 페그인터페론/리바비린 치료 12주 시점에서 HCV RNA가 2log₁₀ 미만의 감소를 보인 환자.
- 부분 반응자 (Partial Responder): 치료 12주 시점에서 HCV RNA가 2log₁₀ 이상 감소하지만, 페그인터페론/리바비린 치료 종료 시점에 HCV RNA 미검출 상태를

1) “치료 4주째 HCV RNA 감소율이 1 log₁₀ IU/mL 미만”과 같이 치료무반응자에 대한 다른 기준도 있다. 하지만 12주째에 2 log₁₀ IU/mL보다 큰 HCV RNA 감소를 달성하지 못한 경우를 치료 실패 기준으로 삼았으며, 4주째에 1 log₁₀ IU/mL 미만의 바이러스 감소라는 치료무반응에 대한 정의를 활용하게 되면, 4주째에 1 log₁₀보다 큰 바이러스 부하 감소를 나타냈으나 12주째에 2 log₁₀ 미만의 감소를 보인 환자를 분류할 때는 문제가 발생할 수 있다.

달성하지 못한 환자

- 반응-재발자 (Responder Relapser): 페그인터페론 기반 치료 종료 시에 HCV RNA 미검출 상태가 되었으나, HCV RNA가 다시 검출된 환자.

3.2.2. 바이러스 유전형 고려사항

많은 DAA들의 활성 패턴은 유전자형에 따라 달라지고, 일부 DAA제제는 특정 유전자형에 대해서 in vitro 및 임상적 활성을 나타내기도 한다. 또한, 페그인터페론과 마찬가지로 HTA의 활성도 유전자형에 따라 다양하다. 더욱이 특정 제제에 대한 역가 및 내성장벽은 HCV 유전자형 1형의 아형인 1a 형과 1b형 간에도 다를 수 있고 아마 다른 HCV 유전자형의 아형에서도 다르게 나타날 것이다.

일반적으로 유전자형 2형이나 유전자형 3형 환자에서의 페그인터페론과 리바비린의 유효성이 유전자형 1형이나 유전자형 4형 환자보다 좋다. 따라서 임상시험 설계 및 평가 시에는 유전자형 1/4형 환자와 유전자형 2/3형을 구분하여 고려할 필요가 있다.

유전자형 2형 및 유전자형 3형과 관련하여, 일반적으로 보다 부작용이 적고 치료기간이 짧은 치료법이 요구되지만, 이전 치료에 실패한 환자와 페그인터페론/리바비린에 불내성인 환자를 위한 치료가 가장 시급하다. 몇몇의 의약품은 유전자형 2/3형 모두에 대하여 활성을 갖지 않기 때문에, 두 유전자형 (몇몇의 경우에는 아형이 될 수도 있음) 모두 포함하여 적절성 및 타당성을 각각의 경우별로 평가하는 것이 바람직하다. 치료 경험이 있는 유전자형 2형 및 유전자형 3형 환자를 대상으로 페그인터페론/리바비린 치료 방법과 비교하는 무작위 배정 임상 시험이 수행될 수 있다. 만일, 다른 접근을 고려한다면(예, 단일군 임상시험) 심사 부서와 의논해야 한다. 페그인터페론 불내성 유전자형 2형 및 3형 환자에 있어 허가된 치료방법이 없고, 타당한 수준으로 안전하고 유효한 용량이 확인된 경우라면 단일군 임상시험이 적절할 수 있다. (6.6. 페그인터페론과 리바비린 불내성 환자 참조).

유전자형 4형에 대한 페그인터페론+리바비린의 활성은 유전자형 1형과 유사한 경향을 나타낼 것으로 여겨진다. 시험약물의 in vitro 활성이 이들 유전자형에서 대체적으로 유사하다면 유전자형 4형과 유전자형 1형을 임상시험에 함께 포함시킬 수 있다.

HCV 유전형 분석을 위한 방법은 인증을 받았거나 밸리데이션을 거쳐 자체적으로 개발한 직접 서열 분석 방법을 사용한다. 이 방법을 사용할 때는 NS5B 유전자 가운데

충분히 넓은 부분의 서열을 분석했음을 입증할 필요가 있다. 서열 분석을 한 다음에 계통 분석을 실시한다. 적어도 아형 1a와 1b, 바람직하게는 다른 아형까지 포함하여 아형을 정확히 분석할 수 있음을 확인하고 밸리데이션한 방법을 사용한다. 아니면 인증을 받은 2세대 Line Probe 분석 방법을 사용할 수 있다. 다른 방법을 사용하는 경우에는 그 타당성을 충분히 입증한다. 5' 비암호부위 (5' non coding region) 분석을 바탕으로 하는 기법은 권장되지 않는다. 아형을 제대로 분석하지 못할 가능성이 매우 큰 것으로 보고되었기 때문이다.

3.2.3. 숙주 IL28B 관련 고려사항

숙주 IL28B 유전적 다형성이 적어도 유전자형 1형에서 페그인터페론 반응을 결정하는 중요한 요소인 것으로 최근 부각되었으며, 이는 임상 시험을 위한 대상자 집단의 정의에도 영향을 주고 있다. 예후가 좋거나/좋지 않은 유전형(예, rs12979860 C/C vs C/T, T/T)에 근거하여 유전자형 1형 환자의 카테고리를 분류하는 것은, 의약품 개발에 있어서 중요하다. 페그인터페론을 포함하는 병용 치료에서 DAA나 HTA의 용량을 설정할 때는, IL28B 유전형에 따라 환자를 층화 하는 것이 권장된다. IL28B 유전형에 따라 최적의 치료 기간이 영향을 받기도 하므로, 용량 반응시험 및 치료적 확증 임상시험 시, 환자를 층화하는 것이 바람직하다.

단일군 임상 시험을 실시할 때는 IL28B 유전형을 고려해야 한다. 임상 시험에 참여할 대상자를 모집할 때, 특정 IL28B 유전형이 부적절하게 선정되지 않도록 한다. 다만, 국내 약 90% 환자가 IL28B CC형이므로 국내 환자를 대상으로 임상시험을 수행 시 IL28B 유전형에 따른 층화는 선택적으로 고려할 수 있다.

3.3 간 조직 평가

임상 시험에서 간 조직 평가는 섬유증/간경변이 상당히 진행된 환자를 초기 임상 시험에서 배제하거나, 간경변 환자에서 의약품 효과를 분석할 때 환자를 층화하여 세부 그룹별 분석을 추진하려는데 그 목적이 있다. 근래에는 바이러스 RNA 제거(즉, SVR)를 목적으로 하는 임상 시험이 대부분이며, 간생검을 요구하지 않는 추세이다.

따라서 간생검 대신 비침습성 방법으로 간생검을 대체하여 간 조직을 평가할 수 있는 다양한 기법에 대한 특성을 검토하고, 가장 적당한 방법을 선택하도록 한다.

4. 유효성 평가

4.1. 1차 유효성 평가변수

임상 시험의 권장 1차 유효성 평가변수는 지속성 바이러스 반응 (sustained virological response: SVR)이다. 이는 치료 기간에 상관없이, '치료 종료 이후 C형 간염 바이러스가 24주간 검출되지 않은 상태'로 정의하는 지속성 바이러스 반응 (sustained virological response; SVR24)을 의미한다.

일반적으로 임상시험에서의 치료 결과는 치료 기간과 무관하게 모든 치료군에 포함된 모든 환자에 대해 동일한 시점에 측정하는 것을 원칙으로 하지만, C형 간염 치료제 개발을 위한 임상시험의 경우, 치료기간과 무관하게 치료 완료 후 C형 간염 바이러스가 24주간 검출되지 않은 상태로 정의하는 지속성 바이러스 반응인 SVR24를 1차 유효성 평가변수로 하는 것을 권장한다. 이때 치료적 확증 임상시험에 있어 1차 유효성 평가 시 SVR24가 결측치인 경우 모두 무반응(non-response)으로 간주한다.

또한 해당 임상시험에서 가장 긴 치료기간을 갖는 군의 치료가 끝난 후 C형 간염 바이러스가 24주간 검출되지 않은 상태로 정의하는 지속성 바이러스 반응인 SVR24 역시 1차 유효성 평가 변수로 고려 가능하다. 그 이유는 C형 간염 치료는 바이러스 반응에 따라 치료 기간이 6개월 또는 그 이상이 될 가능성이 있기 때문에 간혹 치료기간이 짧은 군에서는 충분한 예후를 추적하는데 한계가 있기 때문이다.

추가로 고려되는 1차 유효성 평가변수는 이러한 지속성 바이러스 반응을 12주째에 측정하는 것(SVR12)이다. 최근에는 SVR24와 SVR12 사이의 상관성이 있음이 밝혀짐에 따라 SVR12를 일차 유효성 평가변수로 사용할 수 있다. 따라서 SVR12는 인터페론의 사용과 상관없이 허가용 임상시험의 일차 유효성 평가변수로 고려될 수 있다. 그러나 여전히 SVR12와 더불어 SVR24 역시 평가한다. 그리고 허가 신청시에는 모든 SVR12 및 SVR24 결과의 상관성을 분석 및 평가하고 제출 한다.

한편, 페그인터페론을 포함하지 않는 치료법에서 치료 종료 후 재발 양상은 현재 알려져 있지 않다. 따라서 이에 해당하는 환자군에 대해서 장기적인 추적관찰이 필요하다. 이때, 1차 유효성 평가변수인 SVR24는 장기적인 치료 결과를 예측할 수 있는 지표로

타당하다.

또한, 모든 일차 유효성 평가 변수 분석은 베이스라인 HCV 유전자형, 스크리닝 HCV RNA 또는 IL-28B 다형성을 고려하여 분석되어야 한다.

4.2. 2차 유효성 평가변수

2차 유효성 평가변수로는 치료 중(치료 4주, 치료 12주, 치료 24주) 혹은 종료 후의 바이러스 반응을 고려한 RVR(치료 4주차) 환자의 비율, EVR(치료 12주차) 환자의 비율, 치료 종료 시 또는 12주 후 C형 간염 바이러스가 검출되지 않은 환자의 비율 및 치료 종료 12주 또는 24주 후의 재발률, ALT 수준의 정상화 등을 포함할 수 있다.

C형 간염 바이러스의 측정을 위해 권고되는 시점은 치료 중에는 4주, 12주, 24주 및 48주이고 치료 후에는 통상 24주 또는 48주이다. 페그인터페론과 리바비린 조합의 치료 경험을 바탕으로 일반적으로 치료 중에는 SVR을 예측할 수 있는 4주와 12주째에 바이러스 반응을 검사하나, 새로운 의약품 조합의 경우에는 이 시점이 달라질 수 있으며, 따라서 치료 중 바이러스 반응 동태를 면밀히 조사하고 보고하여야 한다. 이는 특히 초기 임상시험에서 중요한데, 효과가 없는 치료와 바이러스를 억제하지 못하는 치료 요법에 지속적으로 노출됨에 따른 내성 변이가 생기는 것을 방지하기 위해 후기 대규모 임상시험에 대한 적절한 중단 규칙을 정의해야 하기 때문이다. 측정 가능한 가장 빠른 시점의 바이러스 반응동태를 바탕으로 한 중단 규칙을 정하고 따를 것을 권고하며, 개발 단계에서 EVR을 치료에 필요한 기간과 연관시켜 조사하여야 한다. 기본적으로 시험계획서에는 1차 평가변수의 결과가 유의함을 확인한 이후 다중성 보정을 위해 2차 평가변수의 다중 검정 전략을 제안하여야 한다.

5. 임상시험 설계

개발 중인 DAA들은 현재의 표준치료법에 근거하여 처음에는 페그인터페론과 리바비린에 병용하여 사용하도록 개발하고, 이후에는 이를 바탕으로 이들 치료제와 DAA 또는 HTA의 병용에 대한 연구를 통해, 다음과 같이 매우 다양한 다른 의약품과의 조합이 가능하다.

예, 페그인터페론 + 리바비린 + DAA/HTA

페그인터페론 + 리바비린 + DAA/HTA + DAA/HTA

리바비린 + DAA/HTA + DAA/HTA

DAA/HTA + DAA/HTA

비교 임상 시험은 무작위 배정하고 가능하다면 이중맹검으로 하는 것이 바람직하다. 일부 경우에는 과거대조군 이용, 단일군 시험이 정당화될 수도 있다. 임상시험에서는 환자의 순응도가 치료 결과에 미치는 영향이 크므로, 환자관리에 주의를 기울이도록 한다.

또한 임상시험 수행시 엄격한 중단 기준이 적용되어야 하며, 바이러스 변화(viral kinetics), 약동학, 그리고 내성의 발현 가능성 등을 적절히 평가할 수 있도록 검체는 충분히 자주 채취되어야 한다. 그리고 임상시험계획서에는 중단 기준과 반응에 따른 치료 알고리즘이 바이러스 변화를 바탕으로 타당하게 기술되어 있어야 한다.

5.1. 용량 선정 단일 약제 연구

in-vitro IC₅₀값(단백 결합을 보정한)과 PK 자료에 근거하여 적절한 용량 선정 연구가 진행되어야 한다. 야생형 바이러스와 in vitro에서 약물로 인해 생성된 변이형 바이러스(단일 혹은 다중)의 IC₅₀값을 고려해야 하고, 병용요법 연구 시 이 용량이 감수성이 떨어지는 변이형 바이러스에 사용되어도 약리활성을 나타낼 수 있어야 한다.

단일 치료요법은 3일 정도로 충분하며, 이보다 긴 치료는 약물 획득 내성의 위험을 증가시킬 수 있다. 그러나 단일 치료를 보다 오래 진행할 강력한 과학적 증거가 있다면, 더 오랜 기간 동안 연구를 진행할 수 있다. 이러한 결정을 할 때는 치료제의 내성 장벽이 고려되어야 한다.

단일치료 연구는 처음에는 섬유화가 많이 진행되지 않고 내성이 발현한다 하더라도 기존의 표준치료법으로 구제될 가능성이 높은 환자를 대상으로 진행하는 것이 바람직하다. (예, 예후가 좋은 IL28B를 갖고 있는 환자)

5.2. 초기 병용요법 용량범위 연구(Phase 2a)

초기 임상 2상 시험 단계에서는 다른 치료제와 함께 조합하여 추가적인 용량범위 연구를 진행하는 것이 바람직하다. 페그인터페론을 포함한 병용요법의 연구에서 일반적으로 12주째의 안전성 및 유효성 정보와 함께 4주째의 바이러스 반응을 통해 SVR 비율 측정, 적절한 치료 기간의 결정, 그리고 반응/필요한 치료기간에 대한 예측인자 확인을 목표로 하는 후기 임상 2상 연구를 위한 용량 선정에 대한 정보를 얻을 수 있다. 시험군 간에 바이러스 돌파현상(breakthrough)의 상대적인 위험을 평가하기 위해서 4주 이상의 기간이 필요할 수도 있다.

만약 치료제 병용요법에 대한 개념증명(proof-of concept) 시험이 없다면, 초기 약물 병용요법은 비록 해당 요법의 최종 목표 집단이 아니라 할지라도 치료 실패시 구제요법을 쓸 수 있는 환자(예, 간경변이 없고 예후가 좋은 IL28B 유전형질을 가진 치료 경험 없는 환자)들을 대상으로 진행하여야 한다.

5.3. 페그인터페론과 리바비린에 1개 DAA 또는 HTA 병용요법 연구

페그인터페론과 리바비린에 DAA 혹은 HTA를 조합하여 병용하는 후기 임상 2상(phase 2b) 연구는 한 가지 또는 몇 가지 선정된 용량으로 진행하며 SVR을 1차 유효성 평가변수로 설정하는 것을 권장한다. 또한, 대조군은 타당한 근거에 따라 제시되어야 한다. 후기 임상 2상(phase 2b) 연구는 페그인터페론/리바비린과 DAA 혹은 HTA의 적절한 치료기간을 정하는 것을 목표로 한다. 만약 DAA를 개발 중 이라면 감수성이 있는 바이러스 유사종(sensitive viral quasispecies)에서의 자료에 근거하여 DAA의 최대 투여기간을 타당성 있게 추정할 수 있다. 또한, 기저 특징(baseline characteristics)들과 초기 바이러스 반응 파라미터(4주 이전의 반응들도)는 치료요법에 따른 궁극적인 반응을 목표로 조사하도록 한다.

가능하다면, 유전자형 1형을 대상으로 한 연구에 아형 1a와 1b 환자를 포함하는 것이 바람직하다. 한편, 유전자형 4형 환자들은 유전자형 1형 환자와 동일한 집단으로 구분하여 임상시험을 진행할 수 있다. 유전자형 2형과 유전자형 3형은 근거에 따라 동일한 집단으로 임상시험을 진행할 수도 있고, 구분하여 진행할 수도 있다. 치료적 확증 임상시험에서는 환자를 유전자형 및 아형에 따라 층화하여 분석하여 결과를 제시하는 것이 바람직하다.

치료 받은 적이 없는 환자에 대한 임상시험과 페그인터페론 + 리바비린 치료에 반응이 없는 환자들에 대한 임상시험은 별도로 진행되어야 한다. 재발한 환자의 경우, 예상되는 치료 반응 및 치료기간에 근거하여, 치료경험이 없는 환자들과 별도로 진행하거나 포함하는 방법 중 타당한 방법을 선택할 수 있다. 후자의 방법을 선택하는 경우, 치료 경험과 이전의 반응에 따라 층화되어야 하며, 각 범주에 해당하는 충분한 환자들이 포함되어야 한다.

페그인터페론/리바비린에 반응이 없는 치료 무반응 환자(null responder)들은 이와 같은 치료 방법에 무작위 배정되어 치료를 반복해서는 안 된다. 그러나 치료에 대한 반응의 특징을 보기 위하여 임상시험 초기 일부 기간(약 한 달 간)의 페그인터페론/리바비린 치료를 도입부로 임상시험을 디자인 할 수 있다.

치료 무반응 환자를 대상으로 승인된 치료 방법이 없는 경우에는, 대조군 없이 DAA/HTA + 페그인터페론 + 리바비린 단독군으로 연구를 진행하는 것이 적절할 수 있다.

페그인터페론/리바비린 도입부(lead in phase)는 한 가지 혹은 여러 치료군에서 연구될 수 있다. 이러한 연구의 바이러스학적 장점은 DAA 내성 변이의 바이러스 돌파를 예방하는데 있으며 DAA 혹은 페그인터페론 사용에 따라 달라질 수 있다.

치료적 확증 임상시험은 환자군과 관련하여 위에 언급한 사항들을 고려하여 설계되어야 한다. 이러한 연구에서 표준 치료(reference treatment)는 가장 최신 가이드라인을 근거로 하여 해당 환자군에 1차 치료로 사용되는 치료방법이어야 한다. 새로운 DAA/HTA가 페그인터페론과 리바비린에 병용 조합으로 승인받기 위해서는 대부분의 경우 가장 최신의 치료와 비교하는 연구가 필요할 것이다.

치료적 확증 임상시험에서 1차 평가변수는 SVR이어야 하며, DAA를 복용하였으나 SVR에 도달하지 못한 환자는 무반응(non-response)으로 기록한 후 이후 일정 기간 동안(예, 3년간) HCV-RNA 샘플링을 자주(예, 3개월 마다)하고 유전자형에 따른 내성을 평가하면서 모니터링 해야 한다. 이로 인해 바이러스가 야생형(wild-type)으로 복귀하는지 또는 억제 투약 중단 이후에도 억제내성 변종이 장기간 지속되는지 등의 변화를 이해할 수 있다. 무반응자(non-responder)에 대한 추적 관찰 결과는 허가 신청 시점 이후에라도 보고하는 것을 권장한다. 이러한 장기간 관찰 프로그램에 참여한 환자들은 적절한

경우 재치료(re-treatment) 연구에 참여할 수 있다.

5.4. 페그인터페론과 리바비린에 2개 DAA 또는 HTA 병용요법 연구

페그인터페론에 충분한 반응을 보이지 않는 환자(예, 이전 치료 시 부분 반응자(partial-responder) 및 치료무반응자(null-responder), 또는 예후가 나쁜 IL28B 유전형을 가진 경우)에서 두 개 이상의 DAA/HTA를 페그인터페론과 리바비린과 함께 사용함으로써 SVR을 추가적으로 높이는 것을 기대해 볼 수 있을 것이다.

이러한 병용요법의 유효성을 입증하려면 두 DAA/HTA 중 적어도 한 약물에 대해서는 phase 2a를 통해 용량 범위에 대한 연구가 되어 있어야 하고, 나머지 약물에 대해서는 최소한 예비적 단일요법에 대한 연구가 진행되어 있어야 한다. 또한 적절한 약물상호작용 연구가 이루어져야 한다.

페그인터페론과 리바비린에 2가지 DAA/HTA를 병용하는 요법에서의 대조군은 2가지 DAA/HTA의 약물 추가가 위험성 보다는 유효성 등에서 긍정적인 효과가 더 크다는 것을 입증하기에 적합하도록 설정해야 한다. 즉, 페그인터페론과 리바비린 또는 페그인터페론과 리바비린, 그리고 DAA/HTA 중 하나를 병용하는 요법을 대조군으로 설정할 수 있다. 그러나 임상적으로 추천되는 다른 DAA/페그인터페론/리바비린 요법이 있다면 이를 대조군 요법으로 사용하는 것도 고려될 수 있다(예, 초기 임상시험에서 단독 DAA가 해당 환자 군에서 충분한 효과를 보이지 못한 경우).

5.5. 페그인터페론 비사용, 리바비린 병용 또는 비사용 시 2개 이상의 DAA 또는 HTA 병용요법연구

페그인터페론과 리바비린은 모두 중대한 부작용을 유발할 수 있어 일부 환자에서는 투여 금기이다. 또한 상당수의 환자는 페그인터페론에 전혀 반응하지 않기도 한다. 따라서 페그인터페론 또는 리바비린을 사용하지 않는 치료방법에 대한 개발이 필요하다. 그러나 이러한 치료방법을 위한 약물 개발에 있어 중요한 문제는 치료 실패 시의 dual class 내성 위험이다. 따라서 이와 같은 요법에 대한 임상시험에 있어서는 병용에 사용되는 최소한 한 가지 약물은 내성에 대한 장벽이 높은 DAA(예, 뉴클레오시드 유사체) 또는 HTA여야 하며 적절한 중단 기준과 바이러스 돌파에 대한 충분한 모니터링이 중

요하게 고려되어야 한다.

병용요법에 대한 연구를 시작하기 전에, 각 약물은 단독요법 시험을 통해 용량 범위가 확인되어야 하고, 적절한 약물상호작용 시험 결과가 있어야 한다. 임상시험에 있어 가장 신중해야 하는 경우는 허가된 치료법으로 쉽게 치료 가능한 환자군(예를 들어, 진행된 간 손상이 없고 치료 경험이 없는 환자, 예후가 좋은 IL28B 유전형을 가진 환자)을 대상으로 신약이 포함된 병용요법에 대한 최초 용량 범위 확인 시험을 진행하는 경우이다. 이러한 임상시험의 초기 기간은 단기간이 될 것이며(2-4주) 이후 허가된 치료 대안으로 치료를 지속하거나 페그인터페론과 리바비린을 추가할 수 있도록 하는 기회가 제공된다. 그러나 바이러스 돌파 위험을 측정하기 위해서는 초기 임상시험 단계에서 보다 긴 시험기간이 필요할 수 있다. 따라서 실시간 모니터링을 강력히 한다는 전제 하에, 일정 기간(예: 12주)으로 진행되는 초기 임상(2a)을 고려해 볼 수도 있다. 이러한 치료 기간을 갖는 프로토콜에서는, 치료 종료 시점 반응을 확인한 환자에 대해 치료 종료 후 바이러스 모니터링을 진행하고 이전에 바이러스가 측정되지 않다가 다시 측정되는 경우에만 후속 치료를 시작하는 것으로 할 수 있다. 이로써 추정 상의 SVR(putative SVR)을 추측할 수 있다. 마지막으로, 초기 임상시험의 투여기간에 있어, 프로토콜은 중간 분석 결과에 따라 치료기간을 늘리는 등의 적응된 형태도 고려할 수 있다.

치료 실패 시 약제 내성 위험이 있어 개념 증명(proof-of-concept)이 확보되기 전에는 실험적인 치료방법을 적용해서는 안 되는 대상자 집단은 허가된 치료제에 반응하지 않으면서, 즉각적인 치료가 불필요한 환자(예를 들어, 진행된 섬유화가 없는 페그인터페론 치료 무반응 환자(null responder))이다.

일반적으로 리바비린을 사용하지 않는 치료요법에서 재발률 및 바이러스 돌파 비율이 높다. 따라서 페그인터페론을 사용하지 않는 치료요법의 개념 증명 (proof-of-concept)을 위한 시험 설계 시, 적어도 하나의 치료군은 시험하고자 하는 병용요법에 리바비린을 추가하도록 권고되며, 그렇지 않은 경우 명확히 타당한 이유가 설명되어야 한다(예를 들어, 상호작용이 있는 뉴클레오시드 유사체를 사용하는 경우).

페그인터페론을 사용하지 않는 치료요법에 대한 치료적 확증 임상시험에 있어, 그 대상 환자군만 적절하다면 허가된 치료제가 가장 타당한 대조약이 될 것이다. 대상으로 하는 환자군에 있어 허가된 치료방법이 적절치 않거나 투여 금기인 경우에는, 다른 대조군

또는 단일군 임상시험이 적절할 수 있다 ('특수집단 대상 임상시험 설계시 고려사항' 참고). 아직까지 페그인터페론에 내약성이 없거나 투여금지인 환자에게 이용 가능한 허가된 치료법이 없는 것으로 인식되고 있으며 페그인터페론을 사용하지 않는 요법의 허가를 위해 요구되는 유효성(SVR 비율)에 있어서도 이러한 사실이 고려될 것이다.

3가지 DAA/HTA 병용요법에 대한 임상적 유효성을 입증할 때, 최소한 한 가지 의약품은 현재 안전성·유효성이 입증된 약물과 병용했을 때의 활성에 대한 특성 평가를 제시하는 것을 권고한다. 또한 유효성을 증강시키기 위한 목적으로 다른 의약품을 추가하기 전에, 개념 증명 (proof-of-concept) 또는 최소한, 두 가지 DAA/HTA에 리바비린 병용 여부에 따른 SVR 반응에 대한 특성화 분석 결과를 제시해야 한다.

6. 특수집단 대상 임상시험 설계시 고려사항

동 가이드라인에서 정의하는 특수집단은 일반적인 C형 간염 임상시험에서 특별히 고려해야 하는 환자로, 간부전 환자 또는 이식 전/후의 환자, HIV와 HCV에 동시 감염된 환자, 비대상성 간경변(decompensated cirrhosis) 환자, 및 소아환자 등이 이에 해당되며, 이들에 대한 치료법은 아직 부족한 상황이다. 따라서 특수집단을 대상으로 하는 임상시험은 고려사항 및 적절한 수행시점을 충분히 검토해야 한다.

6.1. 간부전 환자

간부전 환자를 대상으로 용량 조절의 필요성을 확인하기 위해 수행하는 임상시험은 개발 초기에 수행하여 가능하면 간부전 환자들이 임상 2상 또는 3상 시험에 참여할 수 있도록 한다. 이러한 실험 결과는 이식 전/후의 환자들에 대한 사용 근거로 사용할 수 있다.

6.2. 비대상성 간 질환 및/또는 이식 전환자

페그인터페론과 리바비린은 비대상성 간 질환을 가진 환자에게 금기이다. 따라서 비대상성 간질환 환자 집단에서는 DAA 및/또는 HTA를 이용한 병용요법이 사용될 수 있다. 임상시험에 앞서, 정상 기능 범위를 초과하는 환자군(예, Child-Pugh B 및 C)에서의 약동학과 단기 안전성을 확인해야 한다.

대부분의 경우 비대상성 환자에 대한 임상시험에서 가장 적절한 평가변수는 SVR이다. 그러나 이식 전 환자 하위그룹에서는 치료 중 바이러스 반응(on-treatment virological response)과 이식편 재감염(graft reinfection)의 빈도가 더 적절한 평가변수가 될 수 있다.

개념 증명(proof-of-concept)이 없는 새로운 병용요법의 최초 단기 임상시험은 치료가 실패하더라도 재치료가 가능할 것으로 판단되는 대상성 간질환 환자를 대상으로 진행해야 한다. 경우에 따라, 대상성 간질환 환자에서 SVR을 이용한 개념 증명 (proof-of-concept)을 확인하기 전이라도 대상성 간질환 환자를 대상으로, 병용요법의 단일군 임상시험을 수행하는 것이 가능하다. 예를 들어, 병용요법 치료를 통해 SVR을 유도하지 못하더라도 안전성 자료를 얻을 수 있고 이식편 재감염의 예방을 통해 명백한 임상적 개선이 추정되는 이식 전 환자군을 대상으로 새로운 병용요법에 대한 시험을 진행하는 것이 가능하다. 또는 환자가 현재 이용 가능한 치료법을 사용할 수 없는 진행된 간 질환을 가지고 있어 SVR의 개선이 불충분 하거나 독성이 있을 수 있는 치료요법의 위험성을 상회하는 진행된 간 질환의 경우 단일군 임상시험을 수행하는 것이 가능하다.

비대상성 간경변이 있는 환자라 할지라도 모니터링이 잘 수행되는 조건이라면 DAA/HTA 만으로 이루어지는 병용요법 이외에 리바비린의 실험적 사용 또는 지금보다 저용량 또는 단기간 페그인터페론을 사용하는 DAA/HTA 병용요법에 대한 임상시험을 일부 환자에서 진행할 수 있다.

또한, 내성 장벽이 높은 HTA 및/또는 DAA를 단독 또는 병용 요법의 임상시험도 가능하며, 이때 일차 유효성 평가변수는 간 기능 개선 (예를 들어 Child Pugh 등급, MELD 점수) 뿐 아니라 사망까지의 시간 및/또는 간 이식 등이 될 수 있다. 이 경우 SVR과 같은 바이러스학적 평가변수는 이차 유효성 평가변수로 가능하다. 이차 유효성 평가 변수로 SVR 뿐 아니라, 기능적 개선이나 이식/사망에 이르는 시간과 같은 지표도 이차 유효성 평가 변수로 가능하다. 이 경우, 임상시험은 위약 대조군이 있는 비교임상이어야 한다.

이식편(graft)의 HCV 재감염은 이식 후 거의 보편적이므로, 이식편 감염 예방을 일차 목표로 하여 이식에 앞서 치료 중 바이러스 반응을 보기 위한 연구가 권장된다. 이 경우 단일군 임상시험이 가능하다.

비대상성 간질환 환자군에 사용하기 위해 개발되는 DAA/HTA는 비대상성 간질환이 없는 환자군에서의 사용을 위해서도 개발이 가능하나, 비대상성 간질환 환자만의 사용을 위해 개발하는 경우에는 충분히 고려사항을 파악하여 진행하도록 한다.

6.3. 이식 후 치료

이식 전에 HCV-RNA가 검출되는 환자의 경우, 간 이식편 재감염은 거의 확실하다. 이러한 환자들은 간경변으로 진행이 빠르며, HCV로 인해 간이식을 받은 환자의 예후는 다른 많은 질환으로 인해 이식을 받은 경우에 비해 좋지 않다. 이런 환자집단에서는 페그인터페론과 리바비린 요법은 내약성을 제대로 나타내지 못하고 유효성이 낮다. (특히 유전자형 1형 감염 환자인 경우 낮다.) 따라서 이들 환자에서는 페그인터페론/리바비린에 새로운 치료제를 추가하던지 페그인터페론/리바비린을 사용하지 않는 등, 새로운 치료법에 대한 필요성이 시급하다.

임상시험에 앞서 비이식 환자를 통해 약물 병용에 대한 개념증명(proof-of-concept)을 확인해한다. 또한 면역억제제와 이들 환자에 사용되는 다른 의약품들과의 상호작용 또한 고려되어야 한다. 일부 면역억제제는 건강한 지원자를 대상으로 약물 상호작용 시험을 진행하는 것이 쉽지 않고, 시험을 진행하는 동안 약물동태에 대한 상세한 모니터링이 필요하다. 현재로서는 단일군 시험이 예상되지만, 이식 후 치료에 병용요법이 허가되어 비교임상시험이 보다 적절할 것이다.

6.4. HIV/HCV 동시 감염 환자

HIV 환자 중 서구에서는 약 25%가, 국내에서는 약 5~7%가 HCV에 동시 감염된 것으로 보고된다.²⁾ HIV/HCV 동시 감염 환자들은 HCV 단독 감염된 환자들에 비해 간질환이 더욱 빨리 진행될 위험성이 높으며, 표준치료법에 따른 치료 반응이 HCV 단독 감염보다 일반적으로 낮다.

HIV/HCV 동시 감염 환자 대상 임상시험의 수행 전에 HCV 치료제와 HIV 치료제의 약물 상호작용 시험을 실시하여, 이들 치료제의 병용투여 근거를 제공하여야 한다.

몇몇 경우에, HCV 단일 감염군을 대상으로 한 임상시험에서 표준치료법에 새로운 DAA제제를 추가하여 강력하고 실질적인 유효성을 보인 경우, 동시 감염된 환자군을 대상으로 수행하는 임상시험은 과거 대조군(historical control)을 이용한 단일군 전향적 임상시험(single-arm prospective trial)이 적절할 수도 있다. 동시 감염된 환자들을 대상으로 수행하는 임상시험에서는 치료 종료 24주 이후의 SVR(또는, 적절한 경우 치료 종료 12주 후 SVR)을 1차 유효성 평가변수로 평가하여야 한다. 안전성 평가의 일부분으로서, HIV 유효성의 상실(HIV 바이러스성 RNA의 재발)을 평가하여야 한다.

6.5. 페그인터페론과 리바비린 불내성 환자

불내성 환자의 범위는 페그인터페론이나 리바비린의 부작용으로 해당 치료제 투여를 중단한 적이 있거나 금기인 환자, 또는 해당 치료제에 대한 치료를 견디내기 힘들 것으로 의사가 판단한 환자가 포함된다. 현재로서는 페그인터페론 불내성 환자에 허가된 치료법이 없기 때문에 새로운 치료방법의 개발이 시급하다.

페그인터페론을 사용할 수 없거나 치료가 복잡한 다양한 동반질환이 있고, 페그인터페론 치료를 견디지 못할 환자들에게는(예: 혈액학적, 자가면역, 내분비계 또는 정신과적 부작용이 있는 환자) 페그인터페론을 사용하지 않는 연구가 권장된다.

페그인터페론 불내성에 해당하는 대상 연구에 사용되는 의약품은 부작용과 안전성 우려가 유사할 것으로 추정되는 의약품(예를 들어, 램다인터페론, 다른 면역조절제)이 주로 포함된다. 페그인터페론 불내성 환자를 대상으로 임상시험 수행 시, 허가받은 대조약(치료제)이 없는 경우, 단일군 시험이 적절할 수 있다. 그러나, 허가 전에 새로운 면역조절제의 안전성 전체 평가에서 페그인터페론과의 직접적(head-to-head) 비교가 요구될 수 있다.

6.6. DAA 투여 치료력이 있는 환자

DAA 투여 치료력이 있는 환자집단 범위는 상당히 이질적이다. 그 이유는 다음과 같다. 첫째, 투여 받았던 DAA의 계열과 성분이 다양하다. 둘째, DAA 치료가 성공하지 못한 이유가 바이러스학적 실패일 수도 있고 약물 내성일 수도 있다. 셋째, 이전에 바이러스학적 실패를 겪은 환자에서 사용된 치료법이 적절할 수도, 적절하지 않을 수도(예를 들어 단독요법 또는 충분히 많은 용량을 사용하는 등), 지속적인 바이러스 내성 증거

가 있을 수도, 내성 증거가 없을 수도 있으며, 치료 실패 원인이 내약성 부족이었다면 문제의 원인이 DAA였을 수도 있고, 또는 동반 치료(background therapy)에 기인한 것일 수도 있다.

부분적으로 교차내성이 있는 약물, 이전에 사용했던 약물을 포함하여 한 가지 이상의 DAA/HTA, 또는 동일 DAA를 더 적절한 용량으로 사용하여 후속치료를 하는 경우에 약제 내성의 발현에 어떤 영향이 있는지 현재로서는 많은 것이 알려지지 않았다. 페그인터페론과 리바비린에 DAA를 병용하여 치료 시, 바이러스학적 실패를 겪는 대부분의 환자는 페그인터페론에 반응이 낮은 경우이다. 이러한 바이러스학적 실패를 경험한 환자를 대상으로 하는 연구 설계 시에는 이를 고려해야 한다. 앞서 DAA 치료에 실패한 환자의 재치료에 대한 연구에 사용되는 병용요법에 대해서는 바이러스학적 타당성(예, 연구에 사용된 약제의 예상 역가(potency) 및 내성 장벽)이 주의 깊게 고려되어야 한다. 베이스라인에서의 약제 내성은 그것이 치료 반응에 미치는 영향에 대해 명확한 결론을 내릴 수 있도록 사전에 철저히 조사되어야 한다.

치료 중 내성균이 생겼다가 이후 야생형(wild-type)으로 전환된 환자에 대한 재치료에 있어서는, 발생한 약제내성의 영향에 대한 이해가 특히 중요하다. 이 경우 단일군 시험 수행이 가능하며, 두 가지 이상의 DAA/HTA 병용요법을 고려한다면 비교 임상시험이 적절할 수도 있다.

내약성 문제로 DAA 기반 병용요법 치료에 실패했고 약제 내성이 없는 환자에 대한 치료는 개별 경우를 고려하여 평가되어야 하며, 이러한 환자들은 잘 정의된 임상시험 대상군으로 보기는 어렵다.

6.7. 소아 환자

현재로서는 소아를 대상으로 한 안전성·유효성 시험은 성인에 대한 포괄적인 안전성·유효성 자료가 축적될 때까지는 진행되기 어렵다. 그러나 성인 결과가 확실하다면 소아 환자에서 허가초과(off-label) 사용이 있을 것으로 생각되므로, 새로운 치료제에 대하여 성인 대상 3상 임상시험이 완료된 후, 소아에 있어서의 적정용량, 바이러스 반응 및 안전성 탐색을 위한 임상시험을 고려할 수 있다.

소아 환자에 새로운 치료제를 투여하는 첫 연구는, 페그인터페론/리바비린에 DAA를 병용하는 시험이 될 것이다. 임상시험대상으로 3세 미만의 소아(이들에서 자연적인 바이러스 소실 가능성이 알려져 있기 때문) 및 급 성장기인 사춘기는 일반적으로 해당되지 않을 것으로 보인다. 성인 환자집단에서의 임상시험 결과를 토대로 치료를 받은 경험이 있는 환자의 페그인터페론/리바비린에 대한 반응을 볼 때 환자에 이익이 있을 것으로 예상되면, 이전에 치료를 받은 환자를 주요 치료적 확증 임상시험(pivotal study)에 포함시킬 수도 있다. 바이러스학적으로 타당하다면 동일 임상에서 서로 다른 유전자형을 가진 환자집단을 포함할 수도 있으나, 유전자형을 고려한 층화(stratification)를 하는 것이 타당하며, 이는 환자의 IL28B 유전형에 있어서도 마찬가지이다. 간생검은 아직까지는 소아 HCV 감염에 대한 정기적 관리의 일부이므로 이들 자료가 베이스라인에서 수집되어야 한다.

일반적으로, 성인에서 유효성과 수용할 안전성이 확실히 입증되었다면, 소아 환자를 대상으로 DAA/HTA 병용 요법의 임상시험 수행 방법은 단일군 소아 임상 시험이 타당할 것으로 보인다. 이때, 치료 효과에 있어 기존 데이터 대비 상대적인 증가 정도가 성인에서 확인된 것과 일관되게 나타나야 하며, 소아에 대한 새로운 치료제가 허가된 후에는 치료적 확증 임상시험으로 새로운 치료제와 비교임상시험 설계가 타당하다.

소아 환자의 안전성과 관련하여, 치료 중 성장에 대한 평가 및 치료 후 최소 5년 간 추적 관찰을 해야 한다. 치료가 성인이 되었을 때의 키에 미칠 수 있는 모든 영향을 총체적으로 평가할 수 있도록 사춘기 성장 및 부모의 키에 대한 기록도 남겨야 한다.

7. 안전성 평가

충분한 기간 및 충분한 환자수로 설계되고 통제된 안전성 자료를 제출하도록 한다. 만성 C형 간염 환자에게 DAA를 개발 시 고려해야 할 안전성 관련 우려사항으로는 베이스라인에서의 간기능 손상, 현재 허가를 받은 치료제에 대한 알려진 독성 및 약동학적 상호작용과 약제내성발현 등이 있다. 또한 약리기전과 관련된 독성(예, 뉴클레오시드 유사체에서의 미토콘드리아 독성)의 발현가능성을 비임상과 임상시험에서 고려할 필요가 있다. 또한 두 가지 이상의 DAA/HTA를 병용하는 경우, 각 약물 개개의 안전성 프로파일에서 이전에 확인되지 않았던 문제가 발생할 수 있으므로 이를 고려해야 한다.

의약품평가지침 간행물 목록

8. 참고문헌

1. WHO Fact sheet No.164 Hepatitis C
2. 대한간학회 2013 C형간염 진료 가이드라인 ; 2013 Practice Guideline for Management of Hepatitis C by the Korean Association for the Study of the Liver (KASL)
3. AASLD PRACTICE GUIDELINES, Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update, HEPATOLOGY, April 2009
4. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C.(Draft) (EMA guideline, 2011)
5. Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment(Draft) (FDA guideline, 2013)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
1	의약품 잔류용매 기준 가이드라인	2003	- (의약품평가지침 1)	B1-2012-2-002	의약품안전국
		2012	- (의약품평가지침 1-1)	B1-2012-2-002	의약품안전국 (의약품기준과)
2	의약품 명명법 가이드라인	2003	- (의약품평가지침 2)	B1-2010-2-007	의약품본부 (의약품규격팀)
		2010	(의약품평가지침 2-1)		의약품안전국 (의약품기준과)
3	의약품등 분석법의 밸리테이션에 대한 가이드라인 의약품등 시험방법의 밸리테이션 가이드라인	2010	11-1470000-000519-14 (의약품평가지침 3)	B1-2010-2-006	의약품안전국 (소화계약품과)
		2012	(의약품평가지침 3-1)	B1-2012-2-013	의약품안전국 (소화계약품과)
4	마약류진단키트의 기준 및 시험방법 작성 가이드라인	2004	11-1470000-000533-14 (의약품평가지침 4)	-	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
5	경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인	2005	11-1470000-000843-14 (의약품평가지침 5)	B1-2012-2-001	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
6	의약품의 성장표기에 대한 가이드라인	2006	11-1470000-0000929-01 (의약품평가지침 6)	B1-2005-2-001	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
7	피임제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 7)	B1-2010-2-014	의약품본부 (기관계용의약품팀)
8	호르몬대체요법에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 8)	B1-2011-2-007	의약품본부 (기관계용의약품팀)
9	가교시험 질의 및 응답 [해설서]	2006	- (의약품평가지침 9)	CO-2011-2-001	의약품본부 (기관계용의약품팀)
10	체중조절약의 임상 평가지침 [가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 10)	B1-2010-2-001	의약품본부 (기관계용의약품팀)
11	항암제 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 11)	B1-2006-2-001	의약품본부 (항생항암의약품팀)
12	우울증치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2006	11-1470000-001230-01 (의약품평가지침 12)	B1-2006-2-002	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
13	알츠하이머형 치매 치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2007	11-1470000-001231-01 (의약품평가지침 13)	B1-2007-2-006	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
14	간질치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2007	11-1470000-001232-01 (의약품평가지침 14)	B1-2007-2-007	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
15	범불안장애치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2007	11-1470000-001233-01 (의약품평가지침 15)	B1-2007-2-002	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
16	서방성진통제 개발 및 심사에 대한 질의응답집 [해설서]	2007	11-1470000-001422-01 (의약품평가지침 16)	CO-2007-2-002	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
17	서방성진통제 평가가이드라인	2007	11-1470000-001423-01 (의약품평가지침 17)	B1-2008-2-003	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
18	의약품첨가제 평가가이드라인	2007	11-1470000-001424-01 (의약품평가지침 18)	B1-2007-2-008	의약품본부 (마약신경계의약품팀)

번호	행정간행물 제목	발행 연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
19	의약품 국제공통기술문서 작성 가이드라인-III. 품질	2007	11-1470000-001430-01 (의약품평가지침 19)	BI-2007-2-001	의약품본부, 생물 의약품본부 (마약신경계 의약품팀)
	의약품 국제공통기술문서 가이드라인 해설서-III. 품질 [가이드라인]	2008	11-1470000-001696-01 (의약품평가지침 19-1)	BI-2011-2-001	의약품안전국 (마약신경계 의약품과)
20	소아를 대상으로 하는 임상 시험 평가지침 [가이드라인]	2007	- (의약품평가지침 20)	BI-2007-2-004	의약품본부 (기관계용 의약품팀)
		2013	- (의약품평가지침 20-1)	BI-2013-2-002	(허가초과 의약품평가 TF팀)
21	경구용 혈당강하제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2007	- (의약품평가지침 21)	BI-2011-2-015	의약품본부 (기관계용 의약품팀)
	경구 혈당강하제에 대한 임상시험 평가 가이드라인 개정	2014	- (의약품평가지침 21-1)	BI-2014-2-005	의약품심사부 (소화계약품과)
22	임상시험에 사용되는 의약품의 품질평가 가이드라인	2007	- (의약품평가지침 22)	BI-2011-2-020	의약품본부 (기관계용 의약품팀)
23	소아용 의약품의 비임상 안전성 평가지침 [가이드라인]	2007	11-1470000-001606-01 (의약품평가지침 23)	BI-2007-2-003	의약품본부, 국립독성과학원 (마약신경계 의약품팀)
24	고지혈증치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2007	11-1470000-001612-01 (의약품평가지침 24)	BI-2008-2-002	의약품본부 (의약품규격팀)
25	2007 의약품우수심사기준	2007	11-1470000-001631-01 (의약품평가지침 25)	-	의약품본부 (의약품규격팀)
	2008 의약품우수심사기준	2008	- (의약품평가지침 25-1)	-	의약품안전국 (의약품기준과)
	2010 의약품우수심사기준	2010	11-1470000-2510-4 (의약품평가지침 25-2)	-	의약품안전국 (허가심사조정과)
	2011 의약품우수심사기준	2011	11-1470000-2510-14 (의약품평가지침 25-3)	-	의약품안전국 (허가심사조정과)
	2013 의약품우수심사기준	2014	(의약품평가지침 25-4)	A0-2013-2-002	의약품심사부 (의약품심사조정과)
	2014년 의약품 우수심사기준 (Good Review Practice) 표준작업지침서 [지침]	2014	(의약품평가지침 25-5)	A0-2014-2-001	의약품심사부 (의약품심사조정과)
26	항생제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2007	11-1470000-001636-01 (의약품평가지침 26)	BI-2010-2-015	의약품본부 (항생항암 의약품팀)
		2010	11-1470000-002440-01 (의약품평가지침 26-1)	BI-2010-2-015	의약품안전국 (중양약품과)
		2012	- (의약품평가지침 26-2)	BI-2012-2-016	의약품안전국 (중양약품과)
27	의약품등의 안전성·유효성심사에 관한 규정 해설서	2007	11-1470000-001637-01 (의약품평가지침 27)	CO-2009-2-001	의약품본부 (항생항암 의약품팀)
	의약품등의 품목허가·신고·심사규정 중 의약품등의 안전성·유효성 심사 관련 해설서 [해설서]	2009	- (의약품평가지침 27-1)	CO-2009-2-001	의약품안전국 (순환계약품과)
28	정신분열병치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2008	11-1470000-001644-01 (의약품평가지침 28)	BI-2008-2-001	의약품안전국 (마약신경계 의약품과)

번호	행정간행물 제목	발행 연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
29	폐경후여성 골다공증의 예방 및 치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2008	11-1470000-001665-01 (의약품평가지침 29)	BI-2011-2-021	의약품안전국 (기관계용 의약품과)
30	신장에 환자를 대상으로 하는 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2008	11-1470000-001710-01 (의약품평가지침 30)	BI-2008-2-005	의약품안전국 (기관계용 의약품과)
31	의약품 등 시험방법 밸리데이션에 대한 가이드라인 적용을 위한 해설서	2008	11-1470000-001693-01 (의약품평가지침 31)	CO-2011-2-007	의약품안전국 (마약신경계 의약품과)
		2012	- (의약품평가지침 31-1)	CO-2012-2-005	의약품안전국 (소화계약품과)
32	의약품등의 의존성 평가지침 [가이드라인]	2008	11-1470000-001715-01 (의약품평가지침 32)	BI-2008-2-004	의약품안전국 (마약신경계 의약품과)
33	가교자료 평가가이드라인	2008	11-1470000-001719-01 (의약품평가지침 33)	BI-2011-2-009	의약품안전국 (마약신경계 의약품과)
34	용량-반응시험의 설계 및 평가를 위한 가이드라인	2008	11-1470000-001750-01 (의약품평가지침 34)	BI-2009-2-006	의약품안전국 (기관계용 의약품과)
35	우수 의약품 개발 가이드라인	2008	11-1470000-001694-01 (의약품평가지침 35)	BI-2011-2-033	의약품안전국 (마약신경계 의약품과)
36	의약품 품질 위해관리 가이드라인	2008	11-1470000-001695-01 (의약품평가지침 36)	BI-2010-2-002	의약품안전국 (마약신경계 의약품과)
37	항암제의 임상시험계획 승인신청(IND) 및 품목허가승인신청(NDA)을 위한 비임상시험자료 심사지침 항암제 임상시험계획(IND) 및 품목허가(NDA) 승인을 위한 비임상시험자료 심사지침 (개정판) [가이드라인]	2008	- (의약품평가지침 37)	-	의약품안전국 (항생항암 의약품과)
		2010	- (의약품평가지침 37-1)	BI-2010-2-019	의약품안전국 (중양약품과)
38	의약품동등성심사 해설서	2008	- (의약품평가지침 38)	CO-2008-2-002	의약품안전국 (품질동등성평가팀)
39	생물학적동등성시험기준 해설서	2008	11-1470000-001741-01 (의약품평가지침 39)	CO-2008-2-003	의약품안전국 (생물학적동등성평가과)
40	의약품 국제공통기술문서(CTD) 작성 해설서	2009	11-1470000-002410-01 (의약품평가지침 40)	CO-2009-2-002	의약품안전국 (소화계약품과)
41	고혈압치료제에 대한 임상 시험 평가지침 [가이드라인]	2009	11-1470000-002419-01 (의약품평가지침 41)	BI-2009-2-007	의약품안전국 (순환계약품과)
42	복합제 개발시 고려해야할 사항 -고혈압복합제를 중심으로 [가이드라인]	2009	11-1470000-001889-14 (의약품평가지침 42)	BI-2009-2-005	의약품안전국 (순환계약품과)
43	비교용출시험 결과보고서 작성을 위한 길라잡이 [가이드라인]	2009	- (의약품평가지침 43)	BI-2009-2-004	의약품안전국 (약효동등성과)
44	소화성궤양 치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 44)	BI-2012-2-004	의약품안전국 (소화계약품과)
45	이화학적동등성시험 결과보고서 작성을 위한 길라잡이 [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 45)	BI-2010-2-003	의약품안전국 (약효동등성과)

번호	행정간행물 제목	발행 연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
46	위염 치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 46)	BI-2011-2-003	의약품안전국 (사회계약품과)
47	제조방법 변경에 따른 의약품 동등성시험 가이드라인	2010	- (의약품평가지침 47)	BI-2010-2-017	의약품안전국 (약효동등성과)
48	발모제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 48)	BI-2010-2-018	의약품안전국 (사회계약품과)
49	치아미백제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 49)	BI-2010-2-020	의약품안전국 (사회계약품과)
50	경구용고형제제의 다회투여용 용기분류지침 [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 50)	BI-2010-2-021	의약품안전국 (사회계약품과)
51	신규서방성제제 안전성유효성 심사기준 [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 51)	BI-2010-2-022	의약품안전국 (순환계약품과)
52	순환계약약품 복합제 심사지침 [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 52)	BI-2011-2-027	의약품안전국 (순환계약품과)
53	의약품품목허가신청길라잡이	2010	- (의약품평가지침 53)	-	의약품안전국 (허가심사조정과)
54	당뇨병 치료목적 복합제 심사지침 [가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 54)	BI-2011-2-028	의약품안전국 (사회계약품과)
55	약물상호작용연구 및 표시기재 가이드라인	2011	- (의약품평가지침 55)	BI-2011-2-029	의약품안전국 (사회계약품과)
56	의약품 용기 및 포장에 대한 적합성평가를 위한 가이드라인	2011	- (의약품평가지침 56)	BI-2011-2-030	의약품안전국 (사회계약품과)
57	「대한민국약전」 개정안 작성지침 [가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 57)	BI-2011-2-031	의약품안전국 (의약품기준과)
58	내인성 물질의 생동성시험 권고사항 [가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 58)	BI-2011-2-024	의약품안전국 (약효동등성과)
59	생체시료분석법 밸리데이션 해설서 [가이드라인]	2011	11-1470000-002487-14 (의약품평가지침 59)	BI-2010-2-016	의약품안전국 (약효동등성과)
	검체검증 분석 가이드라인	2013	(의약품평가지침 59-1)	BI-2013-2-004	의약품안전국 (약효동등성과)
	생체시료분석법 밸리데이션 가이드라인	2013	11-1471000-000028-01 (의약품평가지침 59-2)	BI-2013-2-007	의약품안전국 (약효동등성과)
60	항암제 성분별 생동성시험 권고사항 [가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 60)	BI-2011-2-004	의약품안전국 (약효동등성과)
61	허가초과약품평가 및 관리 운영지침	2011	- (의약품평가지침 61)	A0-2011-2-002	의약품안전국 (허가심사조정과)
62	항암제가교시험면제를 위한 세부지침	2010	- (의약품평가지침 62)	-	의약품안전국 (중앙약품과)
		2011.3	- (의약품평가지침 62-1)	-	의약품안전국 (중앙약품과)
		2011.9	- (의약품평가지침 62-2)	-	의약품안전국 (중앙약품과)
		2012	- (의약품평가지침 62-3)	BI-2012-2-014	의약품안전국 (중앙약품과)
63	임상약리시험지침 [가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 63)	BI-2011-2-023	의약품안전국 (순환계약품과)

번호	행정간행물 제목	발행 연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
64	알레르기비염치료제의 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 64)	BI-2011-2-032	의약품안전국 (중앙약품과)
65	신약개발 제품화지원 안내서	2011	- (의약품평가지침 65)	BI-2011-2-025	제품화지원센터
66	구강 봉쇄정 · 구강 용해필름 개발 시 자주 묻는 질문(FAQ)	2011	- (의약품평가지침 66)	CO-2011-2-005	제품화지원센터
67	의약품 안전성약리시험 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 67)	BI-2012-2-006	의약품안전국 (순환계약품과)
68	평핵이성질체 의약품의 안전성유효성 평가 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 68)	BI-2012-2-011	의약품안전국 (사회계약품과)
69	폐양성대장염 치료제의 임상시험 평가가이드라인	2012	- (의약품평가지침 69)	BI-2012-2-012	의약품안전국 (사회계약품과)
70	제네릭의약품 품목허가 및 신고 해설서	2012	- (의약품평가지침 70)	-	의약품안전국 (허가심사조정과)
71	의약품등의 임상시험 수행과 품목허가를 위한 비임상시험 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 71)	BI-2012-2-007	의약품안전국 (중앙약품과)
72	고령자를 대상으로 하는 임상시험 평가 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 72)	BI-2012-2-015	의약품안전국 (순환계약품과)
73	플관절염치료제에 대한 임상시험 평가 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 73)	BI-2012-2-017	의약품안전국 (순환계약품과)
74	이상지질혈증 치료목적 복합제 심사지침	2012	- (의약품평가지침 74)	A0-2012-2-003	의약품안전국 (순환계약품과)
75	원료의약품 등록제도(DMF) 해설서 제2개정판	2012	- (의약품평가지침 75)	CO-2012-2-006	의약품안전국 (허가심사조정과)
76	의약품 독성시험흐름도	2012	- (의약품평가지침 76)	CO-2012-2-009	식품의약품안전평가원 (제품화지원센터)
77	PET용 방사성의약품 평가 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 77)	-	의약품안전국 (중앙약품과)
78	희귀의약품 관련 자주묻는 질의응답집	2012	- (의약품평가지침 78)	CO-2012-2-004	식품의약품안전평가원 (제품화지원센터)
79	성공적인 신약 개발 제품화를 위한 길라잡이	2012	- (의약품평가지침 79)	BI-2012-2-005	식품의약품안전평가원 (제품화지원센터)
80	「의약품 제품화, 이것만은 알아두세요」	2012	- (의약품평가지침 80)	CO-2012-2-010	식품의약품안전평가원 (제품화지원센터)
81	의약품 용기 및 포장에 대한 적합성평가 해설서	2013	- (의약품평가지침 81)	CO-2013-2-002	의약품심사부 (사회계약품과)
82	의약품의 면역독성 평가 가이드라인	2013	- (의약품평가지침 82)	BI-2013-2-005	의약품심사부 (순환계약품과)
83	신생아 및 미숙아를 대상으로 하는 임상시험 평가 가이드라인	2013	- (의약품평가지침 83)	BI-2013-2-001	의약품심사부 (허가초과약품평가 TF팀)
84	위식도역류질환 치료제의 임상시험 평가 가이드라인	2014	- (의약품평가지침 84)	BI-2014-2-003	의약품심사부 (사회계약품과)
85	질의 응답식 품질심사(QoR) 가이드라인	2014	- (의약품평가지침 85)	BI-2014-2-004	의약품심사부 (사회계약품과)
86	의약품 임상시험 시 성별 고려사항 [가이드라인]	2014	- (의약품평가지침 86)	BI-2014-2-006	의약품심사부 (중앙약품과)

번호	행정간행물 제목	발행 연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
87	복합제 임상시험 가이드라인	2014	(의약품평가지침 87)	B1-2014-2-008	의약품심사부 (순환계약품과)
88	의약품의 평안전성 평가 가이드라인	2014	(의약품평가지침 88)	B1-2014-2-007	의약품심사부 (중앙약품과)
89	과민성장증후군 치료제의 임상시험 평가 가이드라인	2014	(의약품평가지침 89)	B1-2014-2-009	의약품심사부 (소화계약품과)
90	장기투여 의약품의 임상적 안전성 평가 가이드라인	2014	(의약품평가지침 90)	B1-2014-2-011	의약품심사부 (중앙약품과)
91	의약품의 유익성-위해성 평가 작성 가이드라인	2014	(의약품평가지침 91)	B1-2014-2-012	의약품심사부 (순환계약품과)
92	만성 C형 간염 치료제의 임상시험 평가 가이드라인	2015	(의약품평가지침 92)	B1-2015-2-001	의약품심사부 (중앙약품과)

의약품 평가지침
만성 C형 간염 치료제 임상시험 평가 가이드라인

발행일 2015년 1월

발행인 의약품심사부장 이선희

발행위원 한의식, 김소희, 이경신, 우선욱, 엄정윤, 박소라, 김동환, 전설희, 김미지

발행처 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 중앙약품과

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 중앙약품과
Tel : 043-719-3061, Fax : 043-719-3050



- 【공직자 부조리 및 공익신고안내】** ** 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.
- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 "국민신문고 > 공직자 부조리 신고" 코너
 - ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패·공익신고 상담" 코너