안내서 등록번호
안내서-1538-01

소규모 환자를 대상으로 한 임상시험 설계 가이드라인

- 세포 · 유전자치료제 중심으로 -

(민원인 안내서)

2026. 10.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원
바이오생약심사부 세포유전자치료제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭	소규모 환자를 대상으로 한 임상시험 설계 가이드라인 - 세포·유전자치료제 중심으로 - (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	□ 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다.	
	□ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서·안내서 구분	□ 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	□ 예(☞지침서) ■ 아니오
	□ 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	■ 예(☞안내서) □ 아니오
기타 확인 사항	□ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2026 년 10 월 29 일

담당자 최 미 경

확 인(부서장) 왕 소 영

이 안내서는 소규모 환자를 대상으로 하는 세포·유전자치료제 임상시험 설계에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

이 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 이 안내서는 26년 10월 29일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원 업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3537, 3539
팩스번호: 043-719-3530

제·개정 이력

연번	제·개정번호	발행일자	주요내용
1	안내서-1538-01	2026.10.29.	제정

목 차

1. 서론 ····· 1

1.1 배경 ····· 1

2. 시험대상자 선정 ····· 2

2.1 치료 환경에 대한 고려 ····· 2

2.2 증상 발현 단계에 대한 고려 ····· 3

2.3 환자 모집단을 고려한 시험대상자 선정 ····· 3

2.4 유병률 추정을 통한 시험대상자 선정 ····· 4

2.5 소아 환자 포함 시 고려사항 ····· 4

2.6 기타 고려사항 ····· 5

3. 혁신적 임상시험 설계 ····· 7

3.1 자기-대조 단일군 시험 ····· 7

3.2 질환 진행 모델링 ····· 9

3.3 외부 대조군 시험 ····· 11

3.4 적응적 임상시험 ····· 13

3.5 베이지안 임상시험 ····· 15

3.6 마스터 프로토콜 ····· 17

3.7 통계적 고려사항 ····· 19

4. 참고문헌 ····· 22

1. 서론

1.1. 배경

본 가이드라인은 대상 환자가 매우 적은 희귀질환 등의 치료를 목적으로 개발되는 세포치료제 및 유전자치료제의 주요 임상시험 설계에 대한 권고사항을 제시함으로써, 혁신적이고 효율적인 임상시험 설계를 통해 유효성 및 안전성에 관한 충분한 근거를 생성하도록 돕는 것을 목적으로 한다.

적용 대상은 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제2조제7호에 따른 '세포치료제'와 '유전자치료제'이며, 이하 본 가이드라인에서는 '세포·유전자치료제'로 통칭한다.

본 가이드라인에서는 세포·유전자치료제의 특수성으로 인해 다른 의약품과 구별되는 사항을 중점적으로 설명하며, 초기 단계 임상시험뿐만 아니라 소규모 환자 집단의 특성으로 인해 혁신적인 임상 설계 접근이 요구되는 후기 단계 임상시험에도 적용할 수 있다.

유효성 평가변수와 통계 분석 계획 등 임상시험 설계의 일반적인 원칙은 기존 가이드라인을 따르되, 소규모 환자를 대상으로 하는 세포·유전자치료제 임상시험에서 추가적으로 고려할 사항을 제시하고자 한다. 임상시험 설계의 일반사항을 포함하여 세포·유전자치료제의 초기 단계 임상시험 설계에 관한 권고사항은 「세포·유전자치료제의 초기 임상시험 디자인 가이드라인」 등을 참고한다. 아울러 본 가이드라인과 함께 참고할 수 있는 가이드라인으로「희귀질환등 소집단 대상 임상시험 가이드라인」, 「의약품 임상시험 대조군 설정 가이드라인」, 「의약품 임상시험 통계 가이드라인」이 있다.

소규모 환자를 대상으로 하는 세포·유전자치료제의 임상시험 설계는 일반적인 의약품의 임상시험 설계와 구별되는 고유한 특성을 지닌다. 구체적으로는 투여

가능한 시험대상자 수의 부족, 질환의 자연경과(natural history) 정보의 제한, 검증된 유효성 평가변수의 부재, 그리고 세포·유전자치료제 특유의 제조공정 복잡성 및 제품 특성이 이에 해당한다. 이로 인해 전통적인 임상시험 방법론을 소규모 환자 임상시험에 그대로 적용하는 데에는 현실적인 한계가 있으며, 특히 치료 대안이 없는 희귀질환 환자들의 미충족 의료수요를 충족시키기 위해서는 안전성을 확보하면서도 개발 기간을 단축할 수 있는 혁신적이고 효율적인 임상시험 설계의 도입이 필요하다. 다만 이러한 설계의 적용이 품목허가에 요구되는 근거 수준을 완화하는 것은 아니다. 따라서 새로운 설계를 적용하는 경우에도 자료 수집과 결과 해석의 엄밀성은 확보되어야 한다.

본 가이드라인의 적용 대상인 소규모 환자 집단에 해당하는지는 대상 질환의 유병률, 모집 가능한 시험대상자 수, 미충족 의료수요의 정도, 윤리적으로 수용 가능한 대조군 설정의 가능성을 종합하여 사례별로 판단한다.

2. 시험대상자 선정

소규모 환자를 대상으로 하는 임상시험 설계 시, 예상되는 위해성과 잠재적 유익성을 함께 고려하여 임상시험의 과학적 목적을 달성할 수 있도록 시험대상자를 선정하는 것이 바람직하다. 시험대상자 수가 제한적인 만큼 선정 및 제외 기준은 등록 대상 환자를 불필요하게 제한하지 않도록 설계되어야 하며, 실제 치료 대상 환자군을 대표할 수 있어야 한다.

2.1. 치료 환경에 대한 고려

희귀질환이나 치료법이 거의 없는 질환의 경우 기존 치료법이 임상적으로 유의한 효과를 나타내지 않는 경우가 많다. 이런 상황에서 임상시험 등록 기준을 모든 기존 치료법에 실패한 환자로 한정할 경우 불필요하게 참가자가 배제될 수

있으므로 반드시 이러한 조건을 적용할 필요는 없다. 따라서 의뢰자는 대상 질환의 치료 환경, 현재 활용 가능한 치료법의 유무와 유효성, 품목허가 시 임상시험 결과의 일반화 가능성을 충분히 고려하여야 한다.

2.2. 증상 발현 단계에 대한 고려

일부 유전질환은 환자별 증상 발현 여부, 발현 시점, 그리고 시간 경과에 따른 진행 및 변화 양상의 불확실성이 존재할 수 있다. 임상시험 의뢰자는 이러한 불확실성을 고려하여 증상 발현 전 단계의 환자(presymptomatic patient)를 시험대상자로 포함할 것인지를 신중히 검토할 필요가 있다. 증상 발현 전 단계의 환자를 포함하는 경우에는 측정 대상이 되는 임상 증상이 아직 나타나지 않았거나 의미 있는 변화가 관찰되기까지 장기간 소요되어 통상적인 임상적 평가변수로는 치료 효과를 확인하기 어려울 수 있다. 따라서 이러한 경우에는 임상적 유익성을 예측할 수 있는 대리평가변수(surrogate endpoint), 바이오마커(biomarker) 또는 증상 발현 전 단계에 적용 가능한 중간 임상 평가변수(intermediate clinical endpoint)의 활용을 검토할 수 있다. 바이오마커를 평가변수로 활용하는 경우에는 해당 바이오마커의 분석적·임상적 타당성과 임상적 유익성과의 관련성을 함께 고려하여야 한다. 시험대상자 선정 범위와 이에 따른 유효성 평가변수 선정 그리고 임상시험 분석계획에 대해서는 개발 초기에 규제기관과 사전에 협의할 것을 권고한다.

2.3. 환자 모집단을 고려한 시험대상자 선정

대부분의 세포·유전자치료제의 초기 단계 임상시험에서는 해당 질환의 영향을 받는 대표 인구집단(representative population)의 광범위한 등록을 허용하는 것이 적절하다. 이를 통해 안전성 평가를 위한 시험대상자 군의 참여 범위를 넓힐 수

있으며 후속 연구에 적합한 제품 용량을 파악하는 데도 도움이 된다. 또한, 치료적 확증 임상시험에 포함되지 않은 인구집단으로 결과를 외삽하는 데 활용할 수 있는 자료의 확보도 가능하다. 제품의 작용기전을 기준으로 적절하다고 판단되는 경우에는 흔하게 나타나는 유전변이(genetic variant) 및 표현형(phenotype)을 폭넓게 포함하여 등록을 허용하는 것이 바람직하다.

2.4. 유병률 추정을 통한 시험대상자 선정

소규모 환자를 대상으로 하는 임상시험에서의 등록 규모 설정은 정확한 유병률 추정에 기반하여야 한다. 의뢰자는 임상시험 수행을 검토중인 국가별로 유병률을 평가하고, 국가 간 유병률 차이가 발생할 가능성을 함께 검토하여야 한다. 많은 희귀질환은 유전적 원인에 기인하며 하나 이상의 표현형 아형(phenotypic subtype)을 동반하는 특성이 있다. 따라서 유병률 추정 시 개발중인 치료제에 반응할 것으로 예상되는 모든 표현형 아형을 포함하여야 한다. 또한 유병률 추정에 활용된 자료는 임의로 산출된 평균값이 아닌, 현재 공개되어 있는 개별 문헌의 명확한 출처 또는 공인된 통계 정보(예: 국가건강정보포털)를 제시하는 것이 바람직하며 해당 문헌의 전체 내용 또는 공인된 정보의 출처를 함께 제출하는 것이 권장된다.

2.5. 소아 환자 포함 시 고려사항

소아 대상 희귀질환을 치료하기 위한 의약품을 개발하는 경우 의뢰자는 소아 환자를 위한 추가적인 보호조치를 임상시험에서 어떻게 반영할 것인지를 검토하여야 한다. 세포·유전자치료제 임상시험은 최소한의 위해성을 다소 상회하는 수준의 위험을 수반하는 경우가 많으므로 원칙적으로 개별 소아 환자에게 직접적인 임상적 유익성이 합리적으로 기대되는 경우에 한하여 소아 환자 참여를 고려하여야 한다.

소아 환자를 임상시험에 포함할 것인지에 대한 판단을 뒷받침하기 위하여 의뢰자는 소아에서의 질환 양상이 성인과 다른지, 해당 질환의 연령 분포에 특이성이 있는지, 성인에서 확보된 자료가 소아 환자군에도 외삽하여 적용될 수 있는지, 그리고 비임상 및 임상 자료를 통해 소아에서의 임상적 유익성을 평가할 수 있는 근거가 무엇인지를 종합적으로 고려하여야 한다. 성인을 대상으로 한 사전 연구 없이 소아 환자를 임상시험에 등록하기 위해서는 과학적 필요성이 검증되고 적절한 안전성 모니터링 계획을 갖춘 임상시험 설계가 마련된 경우에 한하여 제한적으로 고려할 수 있으며, 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아야 한다. IRB는 시험절차의 위험 수준을 평가하고 필요 시 추가적인 절차의 적용을 요구할 수 있다. 특히 해당 질환이 소아에서 주로 발생하거나 소아에서 중대한 질환에 해당하는 경우에는 성인을 대상으로 한 선행 임상시험을 수행하는 것이 불가능하거나 적절하지 않을 수 있으므로 이러한 특수한 상황을 고려하여 판단하여야 한다.

소아 환자를 임상시험에 등록하는 경우에는 관련 법령 및 규정에 따라 법정 대리인의 동의(consent)를 받아야 하며, 이해 능력이 있는 소아 환자에게는 연구의 목적, 위해성 및 유익성을 연령과 발달 수준에 적합한 언어로 설명하고 참여 승낙(assent)을 받는 것이 권장된다. 아울러 반복적인 침습적 시술을 최소화하고 연령에 적합한 절차를 마련하는 등 소아 환자의 위해성을 최소화하기 위한 방안을 임상시험 설계 단계에서부터 반영하여야 한다. 소아 임상시험의 윤리적 고려사항에 관한 세부 사항은 「소아 대상 임상시험 가이드라인」을 따른다.

2.6. 기타 고려사항

일부 세포·유전자치료제의 경우에는 시험대상자 선정 시 다음 사항을 추가로 고려하여야 한다.

○ 세포·유전자치료제의 제품 특성상 유발될 수 있는 영구적 손상 및 침습적 시술에 따른 위해성을 고려할 때, 건강한 자원자를 시험대상자로 등록하는 것은 적절하지 않다.

○ 유전자치료제의 경우 모든 시험대상자에서 표적 유전자 결함에 대한 유전자 검사를 수행하는 것이 바람직하다. 또한 제품의 구성 성분에 대한 기존 항체(pre-existing antibody)는 안전성 문제를 야기하거나 치료 효과를 제한할 우려가 있으므로 시험대상자 선정 기준에 이에 대한 선별 검사를 포함하는 방안을 고려하여야 한다. 제품에 대한 항체를 검출하기 위한 체외 동반진단 의료기기(in vitro companion diagnostic devices, IVD)의 병행 개발이 필요한지 여부도 개발 초기 단계부터 검토하여야 한다.

○ 암 치료용 유전자치료제(예: CAR-T)의 경우 종양에서 표적 항원이 발현되는 환자를 대상으로 임상시험 등록 기준을 수립하는 것이 이상적이다. 표적 항원 등을 이용한 조직 불문(tissue-agnostic) 접근법 적용 시 종양 유형별 코호트 설정의 필요성과 용량-반응 및 독성 평가에 관한 세부 사항은 「키메라 항원 수용체(CAR) T 치료제 개발 시 고려사항」을 따른다. 또한 조직 불문 접근법의 한 형태로서, 특정 유전체 변이 또는 바이오마커를 기준으로 정의되는 암(genomically-defined cancer)을 적응증으로 세포·유전자치료제를 개발하는 경우에는 종양의 발생 부위(조직)와 무관하게 동일한 작용기전이 적용될 수 있다는 비임상적·기전적 근거를 제시하고, 가능한 범위 내에서 다양한 종양 조직형을 포함하여 평가하는 것이 권장된다. 특히 표준 치료에 모두 실패한 말기 또는 전이성 암 환자와 같이 미충족 의료수요가 큰 집단을 대상으로 하는 경우에는 객관적 반응률 및 반응지속기간을 핵심 평가변수로 하는 단일군 설계가 활용될 수 있다.

3. 혁신적 임상시험 설계

소규모 환자를 대상으로 하는 임상시험에서는 시험대상자 수의 제한, 대조군 설정의 어려움, 질환의 이질성 등으로 인해 전통적인 무작위배정 대조 임상시험을 그대로 적용하기 어려운 경우가 많다. 대상 환자군의 확보와 윤리적으로 수용 가능한 대조군 설정이 모두 가능한 경우에는 전통적인 무작위배정 대조 임상시험을 우선적으로 고려하는 것이 바람직하다. 다만, 소규모 환자군의 특성으로 인해 전통적인 임상시험 설계 적용이 어려운 경우에는 이러한 제약을 극복하면서도 충분한 유효성 및 안전성 근거를 생성할 수 있는 혁신적 임상시험 설계를 고려할 수 있다. 이 장에서는 혁신적 임상시험 설계 방법에 대한 정보를 제공하고자 한다.

각 설계 방법론의 적절성은 질환의 특성, 제품의 작용기전, 가용 자료 및 임상시험의 목적에 따라 달라지므로 사례별로 평가되어야 한다. 혁신적 임상시험 설계의 적용을 계획하는 경우에는 임상시험계획 승인 신청 전에 규제기관과 사전에 협의할 것을 권고한다.

3.1. 자기-대조 단일군 시험

자기-대조 단일군 시험(self-controlled single-arm trial)은 별도의 동시 대조군을 두지 않고, 각 시험대상자 자신의 기저 상태(baseline)를 내부 대조로 활용하는 설계이다. 시험대상자 간 변이(inter-subject variability)의 영향을 줄일 수 있어 소규모 환자군에서 설계 효율을 높일 수 있다는 장점이 있다.

3.1.1. 주요 유형

자기-대조 단일군 시험은 기저 상태를 확립하는 방식에 따라 다음과 같이 구분할 수 있다.

○ 전향적 도입기(lead-in period)를 활용하는 방식: 임상시험용의약품 투여 전 일정 기간 동안 관련 자료를 전향적으로 수집하여 기저 상태를 파악한다. 이를 통해 시험대상자별 기저치를 충분히 조사하고 치료 후 변화를 보다 정확하게 평가할 수 있다.

○ 후향적 기저자료를 활용하는 방식: 관련 평가변수에 관한 자료가 이미 확보되어 있고 그 신뢰성이 인정되는 경우에는 기저 상태에 관한 자료를 후향적으로 수집할 수 있다. 다만 후향적 자료는 수집 시점과 방식이 사전에 표준화되지 않았다는 한계가 있으므로 자료의 완전성과 신뢰성을 충분히 검토하여야 한다.

○ 환자 내 대조(intra-subject control) 방식: 동일 시험대상자의 신체 일부에 시험약을, 상응하는 반대쪽 부위에 대조 조건을 적용하는 방식이다. 시험약의 효과가 투여 부위에 국한될 것으로 예상되는 국소 적용 제품 등에서 활용될 수 있으며, 시험대상자 간 편차를 줄이면서 국소 효과를 비교할 수 있는 장점이 있다. 다만, 시험약의 전신적 효과 또는 투여 부위 간 영향을 고려하여 적절성을 검토하여야 한다.

3.1.2. 적용 시 고려사항

자기-대조 단일군 시험 설계는 다음과 같은 조건을 충족하는 경우에 특히 설득력 있는 근거를 제공할 수 있다.

○ 해당 질환이 모든 환자에서 보편적으로 퇴행성이고 중재를 통해 개선이 예상되는 경우

○ 질환의 자연경과가 잘 알려져 있어 기저 상태와의 비교를 통한 치료 효과 평가가 가능한 경우

○ 환자의 주관적 판단이나 노력에 따른 영향을 최소화하면서 객관적으로 측정

가능한 평가변수를 활용할 수 있는 경우

이러한 질환을 대상으로 자기-대조 단일군 시험 설계를 적용하는 경우에는 선정 기준으로 인하여 증상이 이례적으로 중증인 상태의 시험대상자가 임상시험에 진입하지 않도록 하는 것이 중요하다. 다수의 시험대상자가 치료 시작 시점에 중증도 증상의 최고조(peak)에 있는 경우 이후 관찰되는 증상 개선이 치료 효과에 기인한 것인지, 최고조 이후 안정적인 수준으로 돌아가려는 자연적 경향(regression to the mean)에 기인한 것인지 구분하기 어렵기 때문이다. 치료 효과가 제한적일수록 이러한 해석상의 어려움이 더욱 부각된다.

다음과 같은 경우에는 동시 대조군 없이 유효성을 입증하기 어려울 수 있다. 따라서 자기-대조 단일군 시험 설계를 적용할 때에는 이러한 한계를 인식하고, 객관적인 방법으로 측정이 가능한 평가변수를 선택하는 것이 결과 해석 시 중요하다.

○ 질환 경과가 호전과 악화를 반복하는 경우
○ 세포·유전자치료제의 투여 목적이 질환 개선이 아닌 진행 속도 지연인 경우

3.2. 질환 진행 모델링

질환 진행 모델링(disease progression modeling)은 바이오마커의 변화 추이, 임상적 평가변수, 환자 이질성 등의 요인을 통합하여 시간에 따른 질환의 자연 경과 및 궤적(trajectory)을 규명하는 정량적 접근법이다. 이는 모델 기반 신약 개발(model-informed drug development, MIDD)의 일환으로서 임상시험 설계와 규제기관의 의사결정을 지원하는 데 활용할 수 있다.

3.2.1. 주요 유형

질환 진행 모델링은 수학적 접근 방식과 생물학적 기전 반영 수준에 따라

세 가지로 분류된다.

○ 경험적 모델(Empirical Models) : 관찰 및 수집된 종단적(longitudinal) 임상 데이터를 바탕으로 통계적 경향을 파악하는 방식으로, 시간에 따른 증상 점수나 바이오마커 등의 임상적 변화 결과를 혼합효과 모델(mixed-effects models) 등의 통계적 기법을 사용하여 분석한다.

○ 반-기전적 모델(Semi-mechanistic Models) : 데이터 기반의 통계적 추정 방식과 생물학적 메커니즘을 결합한 하이브리드 형태의 모델로서 질병의 생물학적 특성과 치료 효과를 모델 내부에 함께 내재화하여 정량적으로 설명한다. 특히 질환 자체의 진행 속도와 약물 작용을 분리함으로써 약물이 단순 증상 완화 효과를 내는지, 혹은 질환의 근본적인 자연경과를 바꾸는 치료 효과를 내는지 판별하는 데 유용하다.

○ 기전적 / 시스템 생물학 모델(Mechanistic / Systems Biology Models) : 질환의 병태생리와 관련된 분자, 세포, 장기 등 다중 생물학적 척도(multiple biological scales)에서의 생체 내 경로와 생리적 네트워크를 정밀하게 표현하는 가장 고도화된 형태의 모델이다. 계량 시스템 약리학(Quantitative Systems Pharmacology, QSP) 모델이 대표적으로 인체 내 피드백 루프와 약물 표적 결합 기전을 실제와 가깝게 모사할 수 있어, 임상시험 전 가상 환자군(Virtual Population) 시뮬레이션 및 디지털 트윈 등을 생성하고 검증할 때 적극적으로 활용된다.

3.2.2. 적용 시 고려사항

질환 진행 모델링을 적용할 때에는 다음 사항을 고려하여야 한다.

○ 질환의 생리학적 특성 및 데이터 특성을 반영한 통계 모델 구조의 선택

○ 질환 진행과 상관관계가 있는 유의미한 임상적 평가변수 정의

○ 기저 질환의 중증도, 대상 환자의 특성, 병용 치료 등 진행 속도에 영향을 미칠 수 있는 공변량(covariates)을 반영하여 치료 효과 추정의 정확도 향상

질환 진행 모델링의 제한점과 고려해야 할 사항은 다음과 같다.

○ 환자 간 질환 진행의 변동성으로 인한 모델 예측 정확도의 제한
○ 유의미한 변화 포착에 요구되는 장기간의 관찰 기간 및 표준 치료법 발전에 따른 잠재적 교란 발생
○ 다양한 환자 집단 검증의 통계적 어려움 : 모델링에 사용된 데이터가 특정 환자군을 충분히 대변하지 못할 경우 해당 환자군으로 결과를 외삽(extrapolation)하면 예측의 정확도가 떨어질 수 있다. 특히 모델링에 사용되는 데이터셋에 소아 환자가 포함되지 않은 경우가 많으므로 소아 집단 대상의 외삽 시에는 이러한 데이터 대표성의 한계를 인식하여야 한다.

소아 임상시험 설계와 관련한 일반 원칙은 ICH E11(Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population)을 참고한다.

3.3. 외부 대조군 시험

대조군 선정의 일반 원칙(대조군 설정의 목적, 대조군 유형 선택 기준 등)은 「의약품 임상시험 대조군 설정 가이드라인」을 따른다. 외부 대조군(external control)은 예외적인 상황에서 허용될 수 있으며, 환자의 과거데이터 또는 실사용 데이터(real-world data, RWD)를 대조군으로 활용한다.

3.3.1. 주요 유형

과거 대조군(historical control)은 과거에 치료를 받았거나 받지 않은 환자군을 의미하고 실사용데이터 기반 대조군은 다른 임상시험이나 환자 등록자료, 전자

의무기록, 건강보험 청구자료 등에서 확보한 환자 수준의 자료를 의미하는데 이러한 외부 대조군은 시험군과 동일한 기간 동안 수집되는 동시 대조군(concurrent control)일 수도 있다.

3.3.2. 적용 시 고려사항

외부 대조군과 시험군의 비교 가능성 확보에 관한 일반 원칙은 「의약품 임상시험 대조군 설정 가이드라인」과 ICH E10(Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials)을 따른다. 외부 대조군 시험 설계를 선택하기 전에 해당 시험 설계가 결과에 영향을 미치는 다른 요인으로부터 약물의 효과를 구별해낼 수 있는지를 사전에 충분히 고려하여야 한다. 외부 대조군 설계의 적절성은 다음 요소를 바탕으로 사례별로 평가되어야 한다.

○ 질환의 자연경과가 잘 알려져 있고 예측 가능한 경우
○ 치료 효과가 크고 명확하여 다른 요인에 의한 변화와 구별이 용이한 경우
○ 현재 유용한 치료가 없는 경우 또는 미충족 의료수요가 매우 큰 경우

이와 함께 질병의 이질성(임상적 양상, 중증도, 예후 등), 시험약에 대해 기존에 수집된 근거, 관심 결과를 확인하는 접근법의 일치 여부를 종합적으로 고려해야 한다. 아울러 해당 임상시험의 목적이 우월성 또는 비열등성 입증인지 등도 함께 연계하여 평가가 이루어져야 한다.

외부 대조군은 동시 무작위배정(randomization)이 불가능하고 눈가림(blinding)을 적용할 수 없어 시험군과의 기저 특성 불일치 및 주관적 편향(bias)에 노출되기 쉬운 기술적 제한점이 존재한다. 이로 인해 치료 효과가 과대평가되거나 통계적 신뢰도가 저하될 수 있으므로, 외부 대조군을 활용하는 경우에는 아래의 사항을 사전에 평가하여야 한다.

○ 시공간적 이질성 분석 : 자료 수집 기간의 시간적 차이, 지역 및 의료체계에 따른 표준 치료의 차이, 진단 기준의 변화 가능성, 예후 인자의 측정 및 보정 가능 여부 등을 종합적으로 고려하여야 한다.

○ 시간 관련 편향 통제 : 결과 평가를 위한 관찰 기간의 기준 시점을 시험군과 외부 대조군에서 상호 비교 가능한 방식으로 설정하여야 한다. 그렇지 않을 경우, 불멸 시간 편향(immortal time bias) 등으로 인해 치료 효과가 과대 또는 과소 추정될 수 있으므로 유의하여야 한다.

○ 데이터의 불확실성 보완 : 외부 데이터 활용으로 인해 발생할 수 있는 결측 자료의 발생 양상 및 자료의 오분류(misclassification) 가능성을 검토하고 이에 대한 민감도 분석(sensitivity analysis)을 함께 제시하는 것이 바람직하다.

세부 고려사항은 「외부 대조군 임상시험의 설계 및 수행 시 고려 사항」을 참고한다.

3.4. 적응적 임상시험

적응적 임상시험(adaptive clinical trial) 설계는 시험대상자들로부터 축적되는 자료를 바탕으로 하나 이상의 측면에 대해 전향적으로 계획된 수정을 허용하는 설계이다. 소규모 환자군에서 제한된 자원을 효율적으로 활용하고 임상시험 도중 확보되는 정보를 설계에 반영하여 성공 가능성을 높이는 데 기여할 수 있다.

3.4.1. 주요 유형

다음과 같은 적응적 임상시험 설계를 다양한 상황에서 적절하게 활용할 수 있다.

○ 그룹 순차 설계(group sequential design) : 사전에 정의된 시점에서 중간분석을 실시하도록 계획하고, 유효성 또는 무용성에 대한 확실한 근거가 확보되는

경우 임상시험의 조기 종료를 허용한다. 다만, 임상시험의 조기 종료는 매우 민감한 사안으로 규제기관과 사전에 협의할 것을 권고한다.

○ 시험대상자 수 재산출 설계(sample size reassessment design) : 축적된 자료를 바탕으로 시험대상자 수를 재산출할 수 있다.

○ 적응적 강화 설계(adaptive enrichment design) : 사전에 정의된 중간 분석 결과를 바탕으로 시험대상자 등록을 수정함으로써 특정 개입으로부터 혜택을 받을 가능성이 가장 높은 하위집단에 집중할 수 있다.

○ 적응적 용량 선택 설계(adaptive dose-selection design) : 동일 연구 내에서 용량 선정과 해당 용량의 유효성 확인을 함께 수행할 수 있다.

3.4.2. 적용 시 고려사항

적응적 임상시험 설계를 적용할 때에는 다음 사항에 세심한 주의를 기울여야 한다.

○ 임상시험 설계 변경 절차는 사전에 구체적으로 정의되어야 하며, 철저한 계획, 신중한 실행, 포괄적 문서화를 통해 임상시험의 무결성을 유지하여야 한다.

○ 임상시험 설계 변경으로 인한 제1종 오류(type I error)의 증가, 치료 효과 추정의 편향 등 통계적 문제를 사전에 검토하고 적절히 통제하여야 한다.

○ 적응적 임상시험 설계 기법은 단일군 및 대조군 임상시험 모두에 적용할 수 있으나, 단일군 또는 공개 임상시험에서 적응 절차를 적용하는 경우에는 결과 해석의 오류 가능성을 방지하기 위해 해당 절차를 사전에 충분히 특정하는 것이 특히 중요하다.

○ 적응적 임상시험 설계의 구체적인 계획은 가능한 한 개발 초기에 규제기관과 사전 협의하는 것이 중요하다.

○ 적응적 임상시험 설계에서는 임상시험의 진행, 안전성 자료 및 주요 유효성

변수를 주기적으로 평가하고 임상시험의 지속, 변경 또는 종료에 대해 자문을 얻기 위하여 독립적 자료 모니터링 위원회(Independent Data Monitoring Committee, IDMC)의 구성을 고려할 수 있다. 중간분석 과정에서 눈가림이 해제되어 시험대상자를 모집하는 과정이나 치료 효과를 비교하는 과정에서 편향이 발생할 수 있으므로, 위원회의 구성과 역할, 검토 자료의 범위, 눈가림 해제 여부와 그 통제 절차를 사전에 문서화하여야 한다. 세부 사항은 「의약품 임상시험 통계 가이드라인」을 따른다.

3.4.3. 기타 대안적 설계 유형

교차설계(crossover design), 지연개시설계(delayed-start design), 무작위철회설계(randomized withdrawal design) 등은 적응적 설계와는 구분되는 별도의 설계 유형이나, 소규모 환자군에서 위약 노출을 최소화하면서 유효성과 안전성을 평가할 때 함께 활용될 수 있다.

지연개시설계는 대조군에 배정된 시험대상자가 1차 평가변수 확정 후 시험약을 투여받도록 하여 위약 노출을 최소화할 수 있으며, 1회 투여 제품에도 적용 가능하다. 교차설계 및 무작위철회설계는 반복 투여 또는 투여 중단이 가능하고 치료 효과가 가역적인 제품에 한하여 적용할 수 있으며, 이 경우에도 벡터에 대한 면역반응 등으로 인한 기간효과(period effect) 및 이월효과(carryover effect)의 가능성을 사전에 평가하여야 한다.

3.5. 베이지안 임상시험

베이지안 방법론(Bayesian approach)은 임상시험 전의 사전 정보와 실제 시험에서 수집된 데이터를 결합하여 약물의 유효성과 안전성에 대한 업데이트된 결론을 도출하는 통계적 접근 방식으로, 소규모 환자군에서 제한된 자료를 최대한

활용하는 데 도움이 된다.

3.5.1. 주요 유형

소규모 환자를 대상으로 하는 임상시험에서 베이지안 방법론이 독립적 혹은 중점적으로 적용되는 설계 유형은 다음과 같다.

○ 과거 임상자료 차용 설계(Information Borrowing Design) : 동일 약물의 이전 단계 임상시험(예: 초기 임상 또는 2상) 자료를 사전 분포로 공식 통합하는 유형이다. 이를 통해 현재 임상시험의 동시 대조군에 필요한 표본수를 줄이고 시험의 효율성을 극대화할 수 있다.

○ 소아 및 희귀질환 외삽 설계(Extrapolation Design) : 성인 등 참조 집단에서 이미 유효성이 입증된 자료를 사전 정보로 활용하는 유형이다. 환자 모집이 극도로 어려운 소아나 희귀질환 집단에서 최소한의 데이터만으로도 유효성을 확립할 수 있도록 돕는다.

3.5.2. 적용 시 고려사항

다음과 같은 방식으로 베이지안 방법론을 소규모 환자를 대상으로 하는 임상시험에 적용할 수 있다.

○ 초기 임상시험 자료 또는 질환의 자연경과 연구 자료를 사전 분포(prior distribution)로 통합하여 동시 대조군에 필요한 표본수를 줄이는 데 기여할 수 있으며, 경우에 따라 전체 표본수 감소로 이어질 수도 있다.

○ 복잡한 적응적 임상시험 설계의 수행을 용이하게 하는 데 활용할 수 있다.

○ 성인에서 유효성이 입증된 이후, 그 자료를 활용하여 소아 집단에서의 유효성 확립에 기여할 수 있다.

○ 하위집단에서의 치료 효과를 정확하게 추정하는 데에 기여할 수 있다.

○ 임상시험의 성공 판정 기준을 통상적인 통계적 유의성만으로 정하지 않고, 기대되는 임상적 유익성의 크기와 발생 가능성을 위해성 및 미충족 의료 수요와 함께 고려하여 설정할 수 있다.

베이지안 방법론을 적용할 때에는 사전 분포의 선택이 결과에 미치는 영향을 신중하게 검토하고 사전 분포의 설정 근거를 투명하게 제시하여야 한다. 또한 다양한 사전 분포 가정 하에서의 민감도 분석을 실시하여 결과의 강건성(robustness)을 평가하는 것이 바람직하다. 초기 임상설계 시 방법론, 사전 확률 및 타당성과 강건성을 입증하는 과정에 대해 규제기관과 사전에 협의할 것을 권고한다.

3.6. 마스터 프로토콜

마스터 프로토콜(master protocol)은 하나의 공통된 임상시험 구조 내에서 서로 다른 목적을 가진 여러 개의 하위 연구(substudy)를 포함하도록 설계된 임상시험계획이다. 여러 하위 연구 간의 유기적인 협력을 통해 하나 이상의 질환 또는 조건에서 하나 이상의 시험약을 동시에 평가하여 다수의 가설을 효율적으로 검증할 수 있도록 설계된 방식이다.

3.6.1. 주요 유형

마스터 프로토콜은 평가하고자 하는 대상 질환의 범위와 바이오마커, 시험약의 수에 따라 다음과 같은 유형으로 분류된다.

○ 플랫폼 설계(platform design) : 하나 이상의 질환 또는 아형을 대상으로 공통 대조군을 공유하면서 다수의 시험약을 지속적으로 평가하는 설계이다.

사전에 정의된 의사결정 규칙에 따라 시험약이 플랫폼에 추가되거나 평가가 중단되어 퇴출되는 유연성을 가진다.

○ 우산형 설계(umbrella design) : 단일 질환 또는 조건에서 바이오마커 등으로 정의된 하위 집단별로 다수의 시험약을 동시에 평가하는 설계이다.

○ 바스켓 설계(basket design) : 하나의 시험약을 다수의 질환, 조건 또는 질환 아형에서 동시에 평가하는 설계이다. 매우 이질적인 임상 양상을 보이는 환경에서 서로 다른 질환 양상의 코호트를 통합하여 치료 효과를 효율적으로 측정할 수 있다.

3.6.2. 적용 시 고려사항

소규모 환자를 대상으로 하는 세포·유전자치료제 개발에서 마스터 프로토콜은 다음과 같은 이점을 제공할 수 있다.

○ 여러 희귀질환 아형 또는 소아·성인 집단을 하나의 프로토콜로 연구하여 전체적인 자료 축적을 가속화할 수 있다.

○ 공통 위약군 또는 대조군을 여러 치료군과 공유하여 대조군에 배정되는 시험 대상자 수를 최소화할 수 있다.

○ 공통 평가변수 및 데이터 수집 절차를 통해 자료 품질과 비교 가능성을 향상시킬 수 있다.

마스터 프로토콜 설계의 적용을 계획하는 경우, 임상시험의 운영 복잡성과 통계적 고려사항(예: 다중 비교 보정)을 사전에 충분히 검토하고 규제기관과 사전에 협의할 것을 권고한다.

3.7. 통계적 고려사항

소규모 환자를 대상으로 하는 임상시험은 표본 크기의 한계로 인해 통계적 검정력이 저하되고 결과 추정의 정확도가 낮아질 수 있다. 특히 환자 간 변이성이 큰 경우 이러한 경향이 두드러지며, 비무작위(non-randomized) 자료에 기반한 결과 평가는 신뢰성 측면에서 근본적인 한계가 있음을 인식하여야 한다. 따라서 축적된 모든 자료를 효율적으로 활용하고 편향을 최소화하기 위한 통계적 분석 전략을 신중하게 설계하여야 한다.

3.7.1. 무작위배정 및 눈가림

임상 개발 초기 단계를 포함하여 등록된 모든 시험대상자를 무작위배정하면 공개·단일군·외부대조 임상시험에서 발생할 수 있는 잠재적 왜곡이나 오인 가능성을 방지할 수 있고 관찰된 치료 반응이 해당 약물의 효과에 의한 것인지 명확하게 해석할 수 있다. 무작위배정·눈가림·층화에 관한 일반 원칙은 「의약품 임상시험 대조군 설정 가이드라인」, 「의약품 임상시험 통계 가이드라인」, 「희귀질환등 소집단 대상 임상시험 가이드라인」을 참고할 수 있다. 다만 세포·유전자치료제의 특성상 눈가림이 어려운 경우가 존재하는데, 이러한 경우에는 눈가림된 독립적 평가자(blinded independent reviewer)를 활용하거나 객관적으로 측정 가능하고 환자나 평가자의 주관이 개입되지 않는(effort-independent) 평가변수를 선택하는 등의 대안적 접근을 통해 편향을 최소화하는 방안을 강구하여야 한다.

위약 노출에 따른 부담을 줄이면서 무작위배정의 장점을 유지하기 위하여 다음과 같은 설계 변형을 고려할 수 있다.

○ 불균등 배정(예: 시험군과 대조군을 2:1 비율로 배정) : 위약군 배정 확률을 낮추어 시험대상자 모집을 용이하게 하고, 시험군의 안전성 자료를 폭넓게

확보할 수 있다.

○ 3군 설계(위약군, 활성대조군, 시험군을 모두 포함) : 위약 대비 평가 민감도에 대한 내부적 근거를 확보함과 동시에 활성대조군을 통해 수용성을 높일 수 있다.

○ 무작위철회설계 또는 시험 초기 단기 위약 비교 기간의 결합 : 전체 관찰 기간 중 일부에만 무작위배정 위약 비교를 적용함으로써, 위약 노출 기간을 최소화하면서 평가 민감도를 보강할 수 있다.

3.7.2. 공변량 보정 및 반복 측정

공변량 보정 및 반복 측정에 관한 일반 원칙은 「의약품 임상시험 통계 가이드라인」 및 「희귀질환등 소집단 대상 임상시험 가이드라인」을 참고한다.

3.7.3. 평가변수 및 분석 계획

소규모 환자를 대상으로 하는 임상시험에서의 통계적 분석 전략 수립 시 다음 사항을 고려하여야 한다.

○ 연속형 변수 활용 및 신뢰구간 보고에 관한 일반 원칙은 「희귀질환등 소집단 대상 임상시험 가이드라인」 및 「의약품 임상시험 통계 가이드라인」을 참고한다.

○ 소량의 결측 자료도 결과의 신뢰성을 저하시킬 수 있으므로 결측 자료의 발생을 방지하기 위한 절차를 사전에 계획하여야 한다.

○ 제품의 제조·투여 특성에 따라 제조 실패, 투여 지연 또는 계획된 투여를 완료하지 못하는 상황이 발생할 수 있으므로, 해당 상황의 발생 사유와 대상자 현황을 구분하여 정리하고, 분석에서의 처리 방법을 사전에 계획하는 것이 바람직하다.

○ 데이터에 대해 서로 다른 가정을 적용하는 다양한 분석 및 모형에 기반한 민감도 분석을 제시하는 것이 바람직하다.

○ 개별 증례보고 또는 관찰연구의 통합분석(combined analysis)도 고려할 수 있다.

소규모 환자를 대상으로 하는 임상시험에서의 통계 분석 계획은 가능한 한 임상시험 착수 전에 수립하고, 주요 분석 방법의 선택 근거를 임상시험계획서에 명확히 기술하여야 한다.

4. 참고문헌

1) 외부 대조군 임상시험의 설계 및 수행 시 고려 사항 (식품의약품안전평가원, 2026)

2) 키메라 항원 수용체(CAR) T 치료제 개발 시 고려사항 (식품의약품안전평가원, 2024)

3) 소아 대상 임상시험 가이드라인 (식품의약품안전평가원, 2018)

4) 의약품 임상시험 대조군 설정 가이드라인 (식품의약품안전평가원, 2018)

5) 의약품 임상시험 통계 가이드라인 (식품의약품안전평가원, 2016)

6) 세포·유전자치료제의 초기 임상시험 디자인 가이드라인 (식품의약품안전평가원, 2015)

7) 희귀질환등 소집단 대상 임상시험 가이드라인 (식품의약품안전평가원, 2015)

8) ICH E6(R3): Good Clinical Practice (ICH, 2025)

9) ICH E11A: Pediatric Extrapolation (ICH, 2022)

10) ICH E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (ICH, 2000)

11) ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (ICH, 2000)

12) Master Protocols for Drug and Biological Product Development, Draft Guidance for Industry (FDA, 2026)

13) Use of Bayesian Methodology in Clinical Trials of Drug and Biological Products, Draft Guidance for Industry (FDA, 2026)

14) Innovative Designs for Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products in Small Populations, Draft Guidance for Industry (FDA, 2025)

15) Rare Diseases: Considerations for the Development of Drugs and Biological Products, Guidance for Industry (FDA, 2023)

16) Tissue Agnostic Drug Development in Oncology, Guidance for Industry (FDA, 2022)

17) Human Gene Therapy for Rare Diseases, Guidance for Industry (FDA, 2020)

18) Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products, Guidance for Industry (FDA, 2015)
19) Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials (EMA, 2025)
20) Reflection paper on establishing efficacy based on single-arm trials submitted as pivotal evidence in a marketing authorisation application (EMA, 2024)
21) Guideline on Clinical Trials in Small Populations (EMA, 2006)
22) Lindsay S. Kehoe, Shu Chin, Jiang Liu, Qi Liu, Herbert Pang, Bruce Burnett, Reem Yunis and Karthik Venkatakrishnan, Empowering Clinical Development With Disease Progression Modeling: Recommendations From the Clinical Trials Transformation Initiative, Clinical and Translational Science, 2026; 19:e70686

소규모 환자를 대상으로 한 임상시험 설계 가이드라인
- 세포·유전자치료제를 중심으로 -
[민원인 안내서]

발 행 일 2026년 10월 29일

발 행 인 식품의약품안전평가원장 강 석 연

편 집 위 원 장 바이오생약심사부장 최 영 주

편 집 위 원 (바이오생약심사부 세포유전자치료제과)
왕소영, 강진욱, 성수경, 백정희, 홍영기, 이가영, 박동현, 박나희,
문명숙, 허혜련, 최진실, 임지우, 최미경,
고효진, 김상희, 박상민, 서지연, 신정훈, 윤이서, 이유라, 이은영,
이정원, 이지영, 장서영, 정서율, 현승주, 박희영

도 움 주 신 분 식품의약품안전처 Early Bird 연구모임,
첨단 신기술 기반 바이오의약품 가이드라인 개발사업,
송윤경(가톨릭대), 고민오(대구가톨릭대), 이현경(차의과학대),
김준형(강북삼성병원), 홍창완(부산대), 장윤실(성균관대),
주지현(가톨릭대 서울성모병원), 최병현(인하대), 나혜정(차바이오텍),
김성일(비엑스플랜트), 이인자(메디포스트), 김하강(리제너스),
최보윤(차의과학대), 장하영(가천대), 김재현(전북대), 서혜선(경희대)

발 행 부 서 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과

[공직자 부조리 및 공익신고안내]

▶ **부패·공익 신고** : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 국민신문고·제안 > 부패·공익신고” 또는 국민권익위원회 청렴포털 부패공익신고(www.clean.go.kr) > 신고하기

“청렴한 식약처 국민 안심의 시작”

공익신고자 보호제도란?

-공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장**, **불이익보호조치**, **신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

♣ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호지원과

전화 044-200-7770, 7772~8 / 팩스 044-200-7949