

등록번호

안내서- -



## 세포치료제 조건부 허가를 위한 임상시험 설계 및 분석 시 고려 사항 [안]

2018. 12.



식품의약품안전처



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

**명칭**

세포치료제 조건부 허가를 위한 임상시험 설계 및 분석 시 고려 사항 (안)

**아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.**

<b>등록대상 여부</b>	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 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. (사유 : )	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
<b>지침서·안내서 구분</b>	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
<b>기타 확인 사항</b>	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

**상기 사항에 대하여 확인하였음.**

2018 년 12 월 일

담당자  
확 인(부서장)

이 정 은  
정 호 상

## 개정 이력서

세포치료제 조건부 허가를 위한 임상시험 설계 및 분석 시 고려 사항

제 · 개정번호	승인일자	주요 내용
	2018.12. <span style="color:red">00</span>	「세포치료제 조건부 허가를 위한 임상시험 설계 및 분석 시 고려 사항」 제정

이 안내서는 세포치료제 조건부 허가를 위한 임상시험 설계 및 분석 시 고려 사항을 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2018년 12월 00일 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 안내서란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

－ 전화번호 : 043-719-3537

－ 팩스번호 : 043-719-3530



# 목 차

I. 세포치료제 조건부 허가 제도 개요 .....	1
II. 조건부 허가를 위한 치료적 탐색(2상) 임상시험 설계 시 고려 사항 .....	4
1. 임상시험 설계의 기본원칙 및 고려사항 .....	4
2. 대리평가변수 설정 고려사항 .....	6
3. 통계분석 시 고려사항 .....	7
4. 조건부 허가를 위한 치료적 탐색 임상시험 결과 평가 시 고려사항 .....	9
III. 허가 후 조건부 3상 임상시험의 고려 사항 .....	10
1. 임상시험 설계 시 기본원칙 및 고려사항 .....	10
2. 조건부 3상 임상시험 결과 평가 시 고려사항 .....	10
IV. 맺음말 .....	11

## I. 세포치료제 조건부 허가 제도의 개요

세포치료제의 조건부 허가 확대는 2016년 7월 28일 『생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정』의 개정을 통해 이루어졌으며, “안전성이 확인되고 치료 효과가 탐색된 세포치료제에 대하여 조건부 허가 대상을 확대” 하여 환자의 치료 기회를 제공하는 것을 목적으로 한다.

개정된 『생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정』(이하 생허심)의 제 24조 4항에 따르면 “생명을 위협하거나 중증의 비가역적 질환에 사용하는 세포치료제로서 치료적 탐색 임상시험의 형태와 목적이 치료적 확증 임상시험과 유사한 경우에는 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 치료적 탐색 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험 자료로 갈음할 수 있다.” 고 명시하고 있다.

생허심 제24조 4항에 따른 자료제출 면제를 통한 세포치료제의 조건부 허가(이하 세포치료제 조건부 허가)를 위해서는 두 개의 요건을 만족해야 하는 데, 질환요건과 임상시험 요건이다.

세포치료제 조건부 허가 규정에 따라 자료제출을 면제받고자 하는 세포치료제는 생명을 위협하는 질환 또는 중증의 비가역적 질환에 사용을 목적으로 해야 한다. 생명을 위협하는 질환이란 적절한 치료가 수반되지 않는 경우 사망할 가능성이 높은 질환으로 치료대안이 존재하지 않는 질환으로 정의하며, 중증의 비가역적 질환이란 적절한 치료가 수반되지 않는 경우 일상생활에 필요한 기능에 비가역적인 병적 상태가 악화되는 질환 또는 상태로 정의한다. 일반적으로 비가역적인 질환이라 하더라도 해당 질환의 중증도에 따라 세포치료제 조건부 허가의 대상여부가 달라질 수 있다.

또한, 추가적으로 세포치료제 조건부 허가를 위해서는 치료적 탐색 임상시험(2상)의 형태와 목적이 치료적 확증 임상시험(3상)과 유사할 것을 요구하고 있다. 형태적 유사성은 대조군 존재 여부, 무작위 배정 여부, 이중맹검 실시 여부, 가설검증 여부 등을 종합해 판단할 수 있으며, 일반적으로 대조군을 둔 무

작위 배정 이중맹검 비교 임상시험의 설계를 기본으로 한다.

세포치료제 조건부 허가를 위해서는 치료적 탐색(2상) 임상 시험까지의 결과로 의약품의 안전성이 확인되고 아울러 유효성에 대한 탐색적인 결과를 제시할 수 있어야 한다. 치료 효과를 탐색하기 위한 유효성 평가변수로는 필요시 대리평가변수 (Surrogate Endpoint) 혹은 확증적 평가변수의 중간평가결과 (Intermediate clinical point)를 사용할 수 있다. 대리평가변수 등의 선정에 있어서는 생물학적 기전에 대한 상관성이 있고, 기존의 임상시험 결과에서 대리평가 변수로서의 가치가 증명되었으며, 해당 대리평가변수가 확증적인 치료 효과를 대변할 수 있다는 증거가 있어야 한다.

세포치료제 조건부 허가 신청을 위해 초기임상시험(1상 또는 2a상) 완료 후에 조건부 허가용 임상결과를 얻을 수 있는 2상 임상시험계획서를 마련하여, 질환의 적절성과 임상시험 형태와 목적에 대한 사전검토를 식약처에 요청할 수 있다. 다만 본 허가 규정 개정 당시 이미 2상 임상시험을 진행하고 있거나 완료한 경우라 하더라도, 대상질환과 임상시험 설계가 적합한 경우에는 조건부 허가 신청이 가능하다. 조건부 허가 신청 및 절차에 대한 자세한 사항은 [세포치료제 조건부 허가 운영 지침]을 참고하도록 한다.

조건부 허가 대상 세포치료제는 생허심 제 7조의 2에 따라 위해성 관리 계획을 제출하여야 하고, 특별한 사유가 없는 한 시판일로부터 최소 2년간 모든 사용자에게 대한 전수조사를 실시하여야 한다. 또한 줄기세포 등 체내 잔존의 가능성이 있는 세포치료제의 경우, 규정 [별표 9의 2]에 따라 최종임상시험 종료 후에도 계속하여 종양발생 등 장기적으로 발생가능한 중대한 이상사례를 확인할 수 있는 장기추적조사계획을 제출하고 그 수행한 결과를 보고하여야 한다.

조건부 허가 세포치료제를 적용하는 의료기관은 해당질환의 전문의가 상시 근무하고 응급실 등이 비치된 병원급 이상으로 제한하여 사용하는 것을 위해성 관리계획에 포함하는 것을 권고한다. 또한 특수 기술이 필요한 세포치료제 투여는 훈련받고 경험 있는 전문의에 의해 시행되어야 한다. 덧붙여 조건부 허가 세포치료제를 환자에게 적용하기 전에, 허가된 적응증 외의 사용을 엄금하고 허가 시 승인 받은 환자용 사용설명서를 이용하여 환자에게 위험성에 대해 상

세하고 자세히 설명하고 동의를 획득해야 한다.

이러한 조건부 허가 제도를 통해, 조건부 허가와 동시에 시판이 가능해지면서 개발자/기업의 입장에서는 조기에 투자비용을 환수할 수 있다는 장점이 있으며, 시판까지의 시간 단축 / 비용 절감 효과를 기대 할 수 있다. 또한, 환자는 생명이 위태롭거나 중증의 비가역 질환 상태에서 유효성이 어느 정도 확보된 세포치료제로 좀 더 빠르게 치료 기회를 얻는 이점이 있다.

DRAFT



## II. 세포치료제 조건부 허가를 위한 치료적 탐색(2상) 임상시험 설계 시 고려 사항

### 1. 임상시험 설계 시 기본원칙 및 고려사항

조건부 허가 제도는 기본적으로 생명을 위협하거나 중증의 비가역적 질환에 사용되는 세포치료제에 한해 적용된다.

치료적 확증임상시험과 유사한 설계로 수행하여 유효성을 입증한 세포치료제가 조건부 허가 대상이며, 탐색적 2상 시험의 결과로 유효성을 인정받기 위해서는 임상시험디자인이 상당부분 확증적 3상 디자인과 유사해야 한다. 이 때 확증적 3상 임상 디자인과 유사한 디자인으로 “가설검정이 반영된 대조군을 둔 무작위배정 이중맹검 비교임상시험”이 기본적으로 요구된다.

#### ● 동시대조군 설정 및 무작위배정 이중맹검 설계

유효성을 보이기 위한 임상시험에는 적절한 대조군이 있어야 하는데, 대조군이 없는 시험약의 효과를 과학적이고 객관적으로 평가하기 어렵기 때문이다. 따라서 유효성을 인정받기 위해서는 대조군 비교 임상연구가 필요하다. 이때의 대조군은 위약군이나 활성대조군 등을 사용할 수 있으며, 대조군 설정의 타당성을 제시할 수 있어야 한다.

맹검과 무작위배정 조건은 대조군과 시험군간의 비뚤림(Bias)을 억제하는 최선의 방법으로, 확증적 유효성에 대한 가능성을 제시하기 위해서 가능한 유지되어야 한다.

만약 대조군 설정이나 이중맹검이 불가능하여, 불가피한 상황에서 단일 맹검이나 Open-label 임상시험을 하였을 경우 임상시험에 참여하지 않은 독립 평가자가 1차 유효성 평가변수를 평가해야한다.

## ● 선정기준 및 제외기준

앞서 언급한 바와 같이 생허심 제24조 4항에 따른 조건부 허가 규정에 따라 자료제출을 면제받고자 하는 세포치료제는 생명을 위협하는 질환 또는 중증의 비가역적 질환에 사용을 목적으로 해야 한다.

중증의 비가역적인 질환을 대상으로 하는 경우, 예를 들어 퇴행성 질환에 사용되는 등 비가역적인 질환을 대상으로 하는 세포치료제라 하더라도 해당 질환의 중증도에 따라 세포치료제 조건부 허가의 대상여부가 달라지게 된다.

따라서, 임상시험계획의 선정기준 및 제외기준에 대상질환의 중증기준을 구체적으로 반영하여 해당 임상시험이 중증의 비가역적인 질환을 대상으로 함을 명확히 하는 것이 중요하다. 이 때 선정기준 및 제외기준에 제시되는 대상질환의 중증기준은 일반적으로 확립되고 인정된 기준을 제시하도록 한다.

## ● 1차 유효성 평가변수

일반적으로 변수는 이분형 변수(범주형 자료), 연속형 변수, 시간형 변수(생존분석 등)으로 나눌 수 있는데, 각각의 변수의 형태에 적절한 통계 분석 방법이 확증적 성격을 갖는 임상시험 이전에는 이미 결정되어 임상시험 계획서에 명시되어야 한다.

이 중, 1차 유효성 평가변수는 임상시험의 성공과 실패를 판단하는 데 결정적인 변수로서 이전 임상시험이나 다른 문헌들에서 널리 사용되어 변수에 대한 경험과 신뢰성이 확보된 것을 선택해야 한다. 이는 조건부 허가를 위한 치료적 탐색 임상시험에서 유효성에 관련된 일차 평가변수의 선택 시에도 동일하게 적용되며 사전에 제출된 통계분석계획서에 의거한 방법으로 평가되어 어느 정도 확증적 유효성을 제시할 수 있어야 한다.

그러나, 조건부 허가를 위한 2상 임상시험에서 평가변수가 최종 데이터를 얻는 데 까지 걸리는 시간이 너무 오래 걸리는 등의 경우, 대리평가변수를 사용할 수 있으며, 이 때 선택한 대리평가변수가 실제 유효성 변수를 대변할 수 있는 지에 대한 전문가의 사전 검토와 동의가 필요하다.

## ● 가설검정 및 표본크기 설정

임상시험에서 표본크기, 즉, 임상시험에 참여할 대상자수를 결정하는 것은 유효성을 입증하는데 있어서 매우 중요하다. 표본크기는 1차 유효성 평가변수에 대한 가설검정을 이용하여 결정되는데, 이 외 표본크기 결정에 영향을 미치는 요소들은 통계적 검정방법, 약효의 크기, 제 1종 오류 확률, 제 2종 오류 확률, 모분산 등이 있다.

이 중, ‘효과크기’는 조건부 허가를 위한 임상시험의 표본크기를 산정하는데 있어 매우 큰 영향을 미치는 요인임에도 아직 모집단의 특성이 파악되어 있지 않은 경우가 생길 수 있으며, 이러한 경우 설계 상 / 분석 상에서 주관적 개입이 발생할 수 있으므로 전문가 회의를 통해서 결정하는 것이 바람직할 수 있다.

유의수준의 경우 세포치료제 조건부 허가를 위한 2상 임상시험에서 유효성 평가변수의 유의수준은 대체적으로 엄격하게 설정하는 것을 권장하지만, 대상 질환의 빈도, 사회적 중요도 또는 질병부담에 따른 재정영향에 따라서 다소 유연성 있는 접근법을 고려할 수 있다.

## 2. 대리평가변수 설정 시 기본원칙 및 고려사항

1차 유효성 평가변수 설정 시 참가자의 생존여부, 질병발생 여부, 질병으로부터 회복이나 완치여부 등 명확한 평가항목으로 설정해야 하지만, 조건부 허가를 위한 2상 임상시험의 경우 평가변수가 최종 데이터를 얻는 데까지 걸리는 시간이 너무 오래 걸리는 등(생존기간, 무병생존기간 등)의 사유로 불가피하게 대리평가변수를 사용해야 할 수 있다. 대리평가변수란 대상 질환에 대해 임상적으로 의미 있는 치료효과를 예측할 수 있는 평가변수로서 대리평가변수는 확증적 평가변수와 서로 인과관계를 가지며, 전구체로 간주된다.

특히 조건부 허가를 위한 2상 임상 시험에서 유효성을 평가하기 위한 1차 유효성 평가변수로 불가피하게 대리평가변수를 사용할 때에는 그에 대한 타당성을 제시할 수 있어야 하고, 학계에서 통설로서 널리 인정받거나 저명한

학술지 등 기존의 문헌에서 흔히 사용되는 대리평가변수를 사용하는 것이 바람직하다. 만약 세포치료제의 유효성을 평가하기 위해 새로운 대리평가변수를 1차 유효성 평가변수로 사용하고자 할 때에는 조건부 허가용 2상 임상시험계획서를 제출하기 전 그 타당성이 전문가 집단으로부터 충분하고 광범위하게 검토되고 입증될 필요가 있다. 그러나 일반적으로 새로운 대리평가변수의 타당성이 검토되고 인정되는 데에는 상당한 시간이 소요되므로 조건부 허가를 위한 2상 임상시험에 사용될 대리평가변수로서 새로운 것을 사용하는 것은 심사기간을 줄이고자 하는 조건부 허가 제도의 취지와 장점에 맞지 않을 수 있다.

1차 유효성 평가변수로서 복합평가변수를 사용하는 경우 다중검정의 문제를 해결할 수 있는 장점이 있는데, 복합변수를 사용할 때에도 일반적인 원칙에 따라 널리 사용되고 인정되는 이해되는 변수를 사용하는 것이 바람직하다.

환자의 상태나 그 변화에 대한 객관적인 변수와 연구자의 전반적인 의견을 통합하는 종합변수의 경우는 가급적 사용을 지양하는 것이 권고된다.

### 3. 통계분석 시 기본원칙 및 고려사항

통계학의 기본 원칙 중 하나는 연구를 계획하는 단계에서 먼저 검정할 가설을 세워야 한다는 점이며, 이는 연구를 수행한 후에 가설을 세우면, 상당한 결과조작이 가능하기 때문이다. 즉, 연구를 계획하는 단계에서 연구목표, 평가변수, 검정할 가설, 사용할 통계방법 등을 먼저 계획을 세워 정해야 하는 원칙을 지키지 않으면 손쉽게 결과가 뒤바뀔 수 있으며, 이로 인해 임상시험의 신뢰성을 잃게 되는 결과를 초래한다.

통계의 기본 원칙에 따라 확증적 임상시험에서는 임상시험을 수행하기 전 작성하는 임상시험 계획서에 대상 환자군, 시험디자인, 평가변수 및 측정방법, 측정시기, 분석방법 등을 명기해야 하고, 이렇게 작성된 임상시험계획서는 임상시험을 실시하기 전에 심사기관 및 임상시험심의위원회에 제출하여 승인을 받아야 하며, 임상시험이 종료된 후에는 임상시험계획서에 적혀진 가설을 사전에 정해진 통계분석방법으로 분석하여 가설을 검정함으로써, 도출된 결과에 대한

객관성 및 신뢰성을 보증하게 된다(ICH E9 1998).

이러한 임상시험의 기본 원칙은 조건부허가를 위한 치료적 탐색(2상) 임상시험에서도 동일하게 적용된다. 조건부허가를 위한 탐색적 임상시험에서 어느 정도의 확증적 유효성을 보이기 위해서는 시험계획서 개발 단계에 일차평가 변수를 기록하고 이후 가능한 한 변경하지 않도록 한다. 즉 일반적인 2상 임상 시험처럼 임상시험 종료 후의 데이터에 대해서 임의대로 여러 분석법을 시도하면서 유의성이 발생할 만한 통계법을 찾는다는 하는 탐색적 분석방법을 적용하는 것은 바람직하지 않다.

간혹 탐색적 임상시험에서 연구를 하기 전에 연구목표, 평가변수, 검정할 가설, 사용할 통계방법 등을 먼저 계획을 세우지 않고, 자료를 얻은 후, 여러 가지 가설과 모형을 다 조합시켜 분석해보는 경우가 있는데, 이러한 분석을 단지 탐색적 결과로만 해석한다면 잘못되었다고 할 수는 없지만, 탐색적 결과란 말 그대로 자료의 특성을 이런 저런 방법으로 탐색을 해 본 것이기 때문에 그 결과에 확증적 의미를 부여해서는 안 된다.

임상시험이란 모든 것이 사전에 임상시험계획서에 사전에 계획된 대로 수행되어야 하는 것이 원칙이며, 임상시험의 통계분석방법도 같은 원칙이 적용되는데, 즉 분석방법을 임상시험계획서에 미리 기술해야 한다. 하지만 사실상 임상시험 계획서를 작성할 단계에서는 아직 자료를 관측하지 않은 상태이므로, 이 때 결정한 통계방법은 나중에 자료를 다 모으고 나서 보면, 적절하지 않을 수도 있다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 SAP(Statistical Analysis Plan, 통계분석계획)과 Blind review(맹검상태에서의 검토)가 사용되는데, SAP란 자료를 어떻게 분석하겠다는 구체적인 계획을 적은 별개의 문서로서, 흔히 임상시험계획서에 쓴 내용보다 좀 더 자세한 통계적 내용을 기술하도록 되어 있다. 이 과정에서 지켜야 할 중요한 사항 중 하나는 맹검을 해제하기 전에 SAP를 확정지어야 하며 여기에 대해 공식 기록을 보관해 두어야 한다는 것이다. Blind review란 자료가 다 모아지면 맹검을 해제하기 전에 치료제를 표시하는 변수가 아예 없는 상태에서 자료를 검토하는 것으로, SAP과 Blind review는 통계분석자가 의도하는 방향으로 인위적으로 결론을 바꿀 가능성을 막는 역할을 한다.

유효성을 보기위한 임상시험에서 중요한 요소 중 하나가 바로 검정력이다. 검정력은 임상시험의 성공과 실패에 결정적인 역할을 할 수 있으며, 따라서 수행하는 임상시험이 높은 검정력을 갖도록 설계하는 것은 매우 중요하다. ICH E9에서는 확증적 임상시험의 검정력이 80~90% 가 되도록 할 것을 권고하고 있으며, 제 1종 오류 확률  $\alpha$ 는 대부분 0.05로 고정된 값을 사용한다. 조건부허가를 위한 임상시험의 경우에도 이 범위에서 설계하는 것이 권고된다. 즉 조건부허가를 위한 탐색적 임상시험에서 제 1종 오류 확률  $\alpha$ 는 가능한 한 양측검정 0.05로 고정된 값을 사용하고, 검정력의 경우 대상질환의 특이성에 따라 80~90% 범위 내에서 조정하는 것을 권고한다.

#### 4. 조건부 허가를 위한 치료적 탐색 임상시험 결과 평가 시 고려사항

모든 임상시험의 운영상 목표점은 비뚤림(Bias)의 발생을 최대한 줄이는 것이다. 따라서 임상시험 설계 시 뿐만 아니라 분석 시에도 교란요인과 비뚤림(Bias)을 최대한 줄일 수 있는 전략이 필요하다.

확증적 임상시험에서 통계적 유의성이란 우월성 임상시험의 경우 시험약과 대조약의 약효가 동일하다는 귀무가설을 임상시험계획서에 사전에 명기된 통계 방법을 사용하여 정해진 유의 수준 (보통 양측 5%)에서 기각해야 함을 의미하고, 이는 상당히 객관적인 기준에 해당된다.

조건부허가를 위한 탐색 임상시험에서 요구하는 대조군을 둔 비교 연구에서는 두 그룹간의 비교를 통한 1차 유효성 평가변수의 통계적 유의성을 제시할 수 있어야 한다.

또한, 본 가이드라인에서 안내한 2.1항 및 2.2 항의 기술된 원칙에 따라 임상시험계획서 상에 평가변수 및 분석방법에 대한 계획을 명확히 설정하고, 임상시험 결과는 임상시험계획서에 명시한 방법에 따라 분석, 평가되어야 하며, 그 평가 결과는 치료적 확증과 유사한 유효성을 제시할 수 있어야 한다.

### Ⅲ. 허가후 조건부 3상 임상시험의 고려 사항

#### 1. 임상시험 설계 시 기본원칙 및 고려사항

조건부 허가 후 3상 임상 시험의 설계는 기본적인 일반적인 3상 임상시험의 설계와 동일하다. 다만, 조건부 허가 후 3상 임상 시험에서는 이미 조건부 허가로 인해 판매 승인이 난 상태이므로 의사 또는 환자가 가지는 시험약에 대한 기대치로 인해 비뚤림(Bias) 발생의 가능성이 높기 때문에 무작위 배정과 맹검이 엄정히 준수되는 설계가 요구된다.

또한, 조건부 허가 후 3상 임상 시험은 확증적 평가변수를 이용하여 통계적 유효성과 임상적 유효성 유무를 확인하는 데 충분한 수의 대상자 수를 갖춘 임상시험으로 설계되어야 한다.

조건부 허가 후 3상의 경우 3상 시험의 승인 과정에서 질환의 특성을 고려한 기한을 부여하여 기간 내에 적절한 자료제출을 하지 못할 경우 허가가 취소될 수 있다.

#### 2. 조건부 3상 임상시험 결과 평가 시 고려사항

조건부 허가 후 3상 임상 시험의 결과 평가는 기본적으로 일반적인 3상 임상시험의 경우와 동일하다. 설계상 이중맹검이 권고되나, 불가피한 상황에서 단일맹검이나 Open-label 임상시험을 하였을 경우 임상시험에 참여하지 않은 독립평가자가 1차 유효성을 평가해야한다.

임상시험의 결과 평가에 있어서 통계적 유의성과 임상적 유의성이 동시에 만족되어야 하며, 다기관 임상시험을 실시했을 경우는 기관효과(시험약의 약효크기에 대한 기관의 효과)가 기저치 공변량으로 있을 가능성이 있으므로 이에 대한 보정이 필요할 수 있다.

## IV. 맺음말

본 가이드라인에서는 개정된 『생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정』의 제 24조 4항에 따른 세포치료제의 조건부허가를 위한 임상시험계획의 설계에 대해 안내하고 있다. 세포치료제의 조건부허가는 “생명을 위협”하거나 “중증의 비가역적 질환”에 사용하는 세포치료제로서 치료적 탐색 임상시험의 형태와 목적이 치료적 확증 임상시험과 유사한 경우에는 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하는 것을 조건으로 치료적 탐색 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험 자료로 갈음하는 형태로 이루어져 있다. 따라서 조건부허가를 위한 탐색 임상시험에 대상 질환이 명확히 제시되어야 하며, 확증 임상시험과 유사한 형태와 목적을 갖기 위해 기본적으로 가설검증, 무작위배정, 이중맹검, 대조군 비교 임상시험이 요구된다.

조건부허가를 위한 임상이라는 측면, 그리고 대상질환의 특성상 확증적인 유효성 평가변수 설정이 어려운 경우에는 대리평가변수를 설정할 수 있으며 이때의 대리평가변수는 유효성 변수를 대변할 수 있음이 인정된 대리평가변수로 설정하는 것이 중요하다.

임상시험 설계시 통계의 기본 원칙에 따라 임상시험을 수행하기 전 임상시험 계획서에 대상 환자군, 시험디자인, 평가변수 및 측정방법, 측정시기, 분석방법 등을 명확히 기재하고, 임상시험이 종료된 후에는 임상시험계획서에 적혀진 가설을 사전에 정해진 통계분석방법으로 분석하여 가설을 검정하여 유효성을 확인한다. 이 때, 조건부허가를 위한 탐색적 임상시험에서는 제 1종 오류 확률  $\alpha$ 는 가능한 한 0.05로 고정된 값을 사용하고, 검정력의 경우 대상 질환의 특이성에 따라 80~90% 범위 내에서 조정하는 것을 권고하고 있다.

이러한 대상 질환의 선정 및 임상시험 설계에 따라 2상 임상시험 후 조건부 허가 제도를 통해 시판이 가능해지면서 개발자의 입장에서는 조기에 투자비용을 환수할 수 있다는 장점과 시판까지의 시간 단축 및 비용 절감 효과를 기대할 수 있으며, 환자는 유효성이 어느 정도 확보된 세포치료제로 좀 더 빠르게 치료 기회를 얻는 이점을 기대할 수 있다.



DRAFT

## 세포치료제 조건부 허가를 위한 임상시험 설계 및 분석 시 고려 사항 (민원인 안내서)

---

발행일 2018년 12월

발행인 이선희

편집위원장 정호상

편집위원 정호상 이정은 이영숙 김자은 최경숙 박송희 이소영 김동윤 장미희 조안나  
김영민

도움주신분

발행처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과



식품의약품안전처  
식품의약품안전평가원

28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운  
식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 세포유전자치료제과

TEL : 043) 719-3537 FAX : 043) 719-3530

<http://www.mfds.go.kr> (식품의약품안전처)

<http://nifds.go.kr> (식품의약품안전평가원)

“내가 지킨 청렴실천 모아지면 청렴사회”