

# 임상시험 설계 및 운영 완벽 실무 가이드북 (Master Practical Handbook)

Clinical Trial Ops & Design

2026년 8월 (Version 4.0)

## 차 례

|           |                                             |          |
|-----------|---------------------------------------------|----------|
| <b>1</b>  | <b>임상시험 설계 개요 및 TPP 연계 전략</b>               | <b>2</b> |
| 1.1       | PICOT & FINER 프레임워크 상세                      | 2        |
| 1.2       | TPP (Target Product Profile) 기반 역산 설계 연계 구조 | 2        |
| <b>2</b>  | <b>개발 단계별(Phase 1~4) 상세 임상설계 전략</b>         | <b>3</b> |
| <b>3</b>  | <b>임상시험계획서(Protocol) 상세 작성 실무 및 템플릿</b>     | <b>3</b> |
| 3.1       | 권장 프로토콜 표준 목차 (ICH M11 구조)                  | 3        |
| 3.2       | 핵심 섹션 작성 예시 템플릿                             | 4        |
| <b>4</b>  | <b>주요 임상시험 디자인 유형 및 구체적인 선택 기준</b>          | <b>4</b> |
| <b>5</b>  | <b>통계적 설계, Estimand 프레임워크 및 샘플 사이즈 산출</b>   | <b>5</b> |
| 5.1       | ICH E9(R1) Estimand 프레임워크                   | 5        |
| 5.2       | 가설의 종류 및 수식                                 | 5        |
| 5.3       | 대표적 샘플 사이즈 산출 수식                            | 5        |
| 5.4       | R 코드를 활용한 Sample Size 산출 실무 예시              | 6        |
| <b>6</b>  | <b>질환군별 특수 임상설계 전략</b>                      | <b>6</b> |
| <b>7</b>  | <b>규제기관 IND 승인 및 심사 체크리스트</b>               | <b>6</b> |
| 7.1       | Common Technical Document (CTD) 5대 모듈 구조    | 6        |
| 7.2       | IRB 제출 서류 체크리스트                             | 6        |
| <b>8</b>  | <b>임상시험 운영 및 품질 관리 (ICH-GCP E6)</b>         | <b>7</b> |
| <b>9</b>  | <b>연차별 커리어 로드맵 및 주요 KPI</b>                 | <b>7</b> |
| <b>10</b> | <b>임상시험 현장 실무 표준 운영 매뉴얼 &amp; 서식 (SOP)</b>  | <b>7</b> |
| 10.1      | [SOP-03] 안전성 관리 및 SAE/SUSAR 신속 보고 템플릿       | 7        |
| 10.2      | [SOP-04] CAPA (시정 및 예방 조치) 5 Whys 작성 양식     | 8        |

# 1 임상시험 설계 개요 및 TPP 연계 전략

임상시험 설계는 단순한 학술 연구가 아닌, 상업화 및 규제기관 품목허가, 약가 등재(Market Access)를 목표로 하는 미션 중심의 과정입니다.

## 1.1 PICOT & FINER 프레임워크 상세

임상 질문을 명확히 정의하기 위해 아래 두 프레임워크를 기반으로 기획합니다.

- **P (Population):** 대상 환자군 (질환, 병기, 연령, 바이오마커 유무, 선행 치료 이력 등)
- **I (Intervention):** 시험약/치료법 (투여 경로, 제형, 투여 용량, 용법, 병용투여약)
- **C (Comparator):** 대조군 (위약 Placebo, 표준치료제 Standard of Care, 무치료, 용량 대조)
- **O (Outcome):** 평가변수 (Primary / Secondary / Exploratory Endpoints)
- **T (Timeframe):** 관찰 및 관찰 추적 기간 (Treatment & Follow-up Period)

### FINER 검증 프레임워크:

- **Feasible (실행 가능성):** 환자 모집, 예산, 기관 인프라, 기술적 수행 가능성
- **Interesting (흥미성):** 연구자 및 의학계의 관심 도출 여부
- **Novel (독창성):** 기존 연구 대비 독창적 기전 또는 치료 이점 제시
- **Ethical (윤리성):** Helsinki 선언 및 GCP 기준 윤리성 충족
- **Relevant (적절성):** 향후 임상 지침(Clinical Practice Guidelines) 개정에 기여 가능 여부

## 1.2 TPP (Target Product Profile) 기반 역산 설계 연계 구조

```
[ Target Product Profile ( ) ]
|-- Target Indication ( )
|-- Efficacy Profile ( )
|-- Safety Profile ( )
|-- Dosing & Administration ( )
|
v
[ Clinical Development Plan (CDP) ]
|
v
[ Target Endpoint Estimands (ICH E9(R1)) ]
|
v
[ (Superiority / Non-inferiority / Equivalence) ]
|
v
[ Phase Protocol ]
```

| 구분          | Phase 1 (1상)                            | Phase 2 (2상)                      | Phase 3 (3상)                       | Phase 4 (4상)                    |
|-------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 주 목적        | 안전성, 내약성, PK/PD, MTD, RP2D 산출           | 개념검증(PoC), 최적 용량/용법 선정            | 확증적 유효성 및 장기 안전성 검증                | 시판 후 실생활 데이터(RWD) 수집            |
| 대상자         | 건강한 성인 (20~80명)                         | 질환 환자 (50~300명)                   | 질환 환자 (300~3,000+명)                | 실제 시판 후 환자 (1,000+명)            |
| 디자인         | 단군, Open-label, Dose Escalation         | 무작위배정, 위약/표준약 대조, 이중맹검            | 무작위배정, 다기관, 글로벌 이중맹검               | 관찰연구, Registry, Pragmatic Trial |
| 주요 Endpoint | DLT, MTD, $C_{max}$ , $AUC$ , $t_{1/2}$ | ORR, PFS, 바이오마커 변화, Dose-Response | OS, Hard Endpoints, QoL, 주요 임상 사건  | AE 발생률, RWE, Health Economics   |
| 성공 기준       | 적정 안전성 범위 확보 및 권장 용량 확정                 | 통계적으로 유의미한 효능 시그널 확보              | 1차 평가변수의 통계적 유의성 달성 ( $p < 0.05$ ) | 안전성 프로파일 유지 및 경제성 입증            |

## 2 개발 단계별(Phase 1~4) 상세 임상설계 전략

## 3 임상시험계획서(Protocol) 상세 작성 실무 및 템플릿

### 3.1 권장 프로토콜 표준 목차 (ICH M11 구조)

1. Title Page & Administrative Structure
2. Synopsis & Schedule of Activities (SoA)
3. Background & Scientific Rationale
4. Objectives, Endpoints, and Estimands
5. Study Design
6. Study Population (Inclusion/Exclusion Criteria)
7. Treatments and Concomitant Medications
8. Discontinuation and Withdrawal Criteria
9. Study Assessments and Procedures (Efficacy, Safety, PK/PD)
10. Statistical Considerations
11. Quality Control and Quality Assurance
12. Ethical and Regulatory Considerations
13. Data Handling and Record Keeping
14. References & Appendices

### 3.2 핵심 섹션 작성 예시 템플릿

#### [템플릿 1] Primary Objective & Endpoint 정의 문구

##### Primary Objective:

"본 연구의 주 목적은 [전이성 비소세포폐암] 환자에서 [시험약 A]와 [표준치료제 B] 투여 시의 [무진행 생존기간(Progression-Free Survival, PFS)]을 비교하여 [시험약 A]의 우월성을 검증하는 것이다."

##### Primary Endpoint:

"무작위배정 시점부터 RECIST v1.1 기준에 따라 중앙 독립 영상 심사 위원회(BICR)가 판정한 최초의 질병 진행(PD) 또는 모든 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생한 시점까지의 기간(개월 수)."

#### [템플릿 2] 선정 및 제외 기준 (Inclusion / Exclusion Criteria) 작성 양식

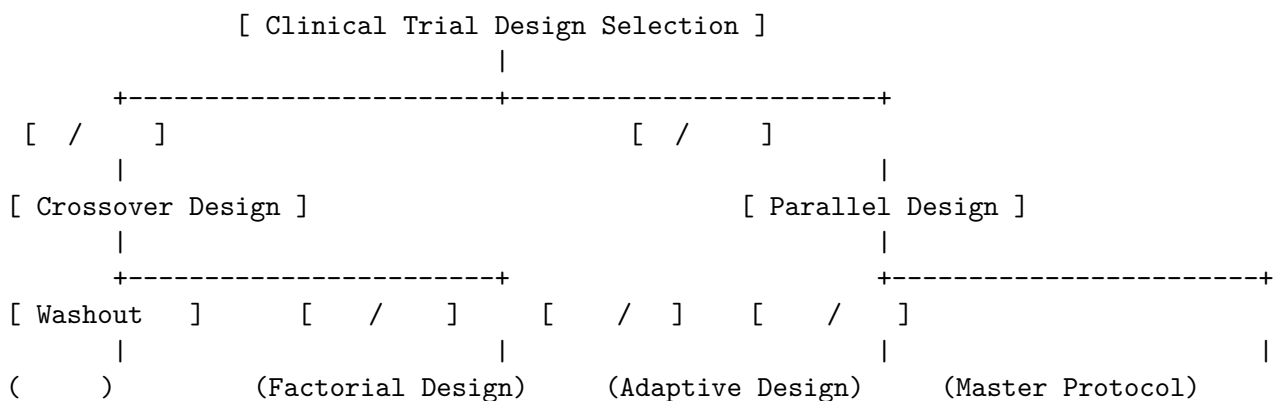
##### [선정 기준 (Inclusion Criteria)]

1. 서면동의서 작성 당시 만 19세 이상인 남성 또는 여성 피험자.
2. 조직학적 또는 세포학적으로 확진된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자.
3. ECOG Performance Status가 0 또는 1인 환자.
4. 최소 하나의 측정 가능한 병변(Measurable Lesion)을 보유한 환자 (RECIST v1.1 기준).
5. 적절한 장기 기능을 보유한 자 (스크리닝 전 14일 이내 측정 기준):
  - 절대 중성구 수(ANC)  $\geq 1,500/\mu\text{L}$
  - 혈소판 수(Platelet)  $\geq 100,000/\mu\text{L}$
  - 혈청 크레아티닌  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  또는  $\text{CrCl} \geq 50 \text{ mL/min}$
  - 총 빌리루빈(Total Bilirubin)  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
  - AST/ALT  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$  (간 전이가 있는 경우  $\leq 5.0 \times \text{ULN}$ )

##### [제외 기준 (Exclusion Criteria)]

1. 연구약물 투여 개시 전 4주 이내에 항암 화학요법, 방사선 치료 또는 타 임상시험용 의약품 투여받은 자.
2. 중추신경계(CNS) 활성 전이가 있는 환자.
3. 스크리닝 전 6개월 이내 심근경색, 울혈성 심부전(NYHA Class III/IV) 병력이 있는 환자.
4. 임부, 수유부 또는 적절한 피임법 사용에 동의하지 않는 피험자.

## 4 주요 임상시험 디자인 유형 및 구체적인 선택 기준



- **평행군 설계 (Parallel Group Design):** 무작위배정 후 각 군이 독립적으로 서로 다른 치료를 종료 시점까지 유지.
- **교차 설계 (Crossover Design):** 동일 환자가 순차적으로 A치료 → Washout → B치료를 시행함. 세척 기간은 약물 반감기( $t_{1/2}$ )의 최소 5배~7배 이상 설정 필수.
- **마스터 프로토콜 (Master Protocols):** 바스켓 임상(다중 질환, 단일 바이오마커), 엠브렐러 임상(단일 질환, 다중 바이오마커), 플랫폼 임상(지속 업데이트되는 약물).

## 5 통계적 설계, Estimand 프레임워크 및 샘플 사이즈 산출

### 5.1 ICH E9(R1) Estimand 프레임워크

1. **Treatment:** 비교하고자 하는 치료군 및 대조군
2. **Population:** 가설 검증 대상이 되는 환자 집단
3. **Variable (Endpoint):** 측정하고자 하는 관찰 지표
4. **Intercurrent Events (IE):** 약물 중단, 구제 치료 투여 등 평가를 방해하는 사건
5. **Population-level Summary:** 치료군 간 차이를 요약하는 통계량 (평균 차이, 위험비)

### 5.2 가설의 종류 및 수식

#### 1. 우월성 가설 (Superiority)

$$H_0 : \mu_T - \mu_C \leq 0 \quad \text{vs} \quad H_1 : \mu_T - \mu_C > 0$$

#### 2. 비열등성 가설 (Non-inferiority)

$$H_0 : \mu_T - \mu_C \leq -\delta \quad \text{vs} \quad H_1 : \mu_T - \mu_C > -\delta$$

(단,  $\delta > 0$  : 비열등성 한계, Non-inferiority Margin)

#### 3. 동등성 가설 (Equivalence)

$$H_0 : |\mu_T - \mu_C| \geq \delta \quad \text{vs} \quad H_1 : |\mu_T - \mu_C| < \delta$$

### 5.3 대표적 샘플 사이즈 산출 수식

#### 연속형 변수 (Continuous Outcome - Two Sample t-test, Superiority)

$$n = \frac{2 \cdot (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot \sigma^2}{\Delta^2}$$

#### 범주형 변수 (Binary Outcome - Two Proportions, Superiority)

$$n = \frac{\left[ Z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

(단,  $\bar{p} = (p_1 + p_2)/2$ )

#### 탈락률 반영 최종 인원 산출

$$N_{final} = \frac{N_{calculated}}{1 - d} \quad (d : \text{Drop-out Rate})$$

## 5.4 R 코드를 활용한 Sample Size 산출 실무 예시

```
# R      (Two-sample t-test)
install.packages("pwr")
library(pwr)

#      : Delta = 0.5, SD = 1.2, Alpha = 0.05, Power = 0.90
delta <- 0.5
sd <- 1.2
effect_size <- delta / sd # Cohen's d

result <- pwr.t.test(d = effect_size,
                     sig.level = 0.05,
                     power = 0.90,
                     type = "two.sample",
                     alternative = "two.sided")

cat("      ( ):", ceiling(result$n), "\n")

#      15%
dropout_rate <- 0.15
final_n_per_group <- ceiling(result$n / (1 - dropout_rate))
cat("      (15% ):", final_n_per_group, "\n")
cat("      (1:1 ):", final_n_per_group * 2, "\n")
```

## 6 질환군별 특수 임상설계 전략

- **항암제 (Oncology):** 3+3 Design, BOIN (Bayesian Optimal Interval), iRECIST 평가 적용. 주요 Endpoint는 ORR, PFS, OS 등.
- **희귀질환 및 CGT:** Natural History Study (자연사 연구) 활용, Single-Arm + Synthetic Control Arm (SCA) 구축, 최소 15년간 LTFU(장기 추적 관찰) 필수.
- **중추신경계 (CNS):** 높은 위약 효과를 통제하기 위한 Run-in Period 도입, 중앙화 평가자 시스템(Central Rating) 적용.

## 7 규제기관 IND 승인 및 심사 체크리스트

### 7.1 Common Technical Document (CTD) 5대 모듈 구조

```
[ Module 1:      (Regional Administrative Information) ]
[ Module 2: CTD   (Quality, Nonclinical, Clinical Overview) ]
[ Module 3:      (CMC - Drug Substance & Drug Product) ]
[ Module 4:      (Pharmacology, PK, Toxicology) ]
[ Module 5:      (CSR & Protocols) ]
```

### 7.2 IRB 제출 서류 체크리스트

- ☐ 임상시험계획서(Protocol) 및 국문 요약서
- ☐ 피험자 동의서(ICF) 및 설명서
- ☐ 임상시험자 자료집 (Investigator's Brochure, IB)

- ☐ 피험자 모집 공고문 (모집 배너, 카드뉴스 등)
- ☐ 연구자 이력서 (CV) 및 GCP 이수증
- ☐ eCOA / 피험자용 설문지

## 8 임상시험 운영 및 품질 관리 (ICH-GCP E6)

### ALCOA+ 원칙 핵심:

- **Attributable (출처 명확성):** 작성자 및 서명일시 식별 가능
- **Legible (판독 가능성):** 판독 및 이해 가능
- **Contemporaneous (동시성):** 데이터 발생 시점에 즉시 기록
- **Original (원본성):** 원본 기록 또는 인증된 복사본
- **Accurate (정확성):** 오류 없음 및 수정 시 사유 기록

## 9 연차별 커리어 로드맵 및 주요 KPI

|               |  |               |  |               |  |                  |  |
|---------------|--|---------------|--|---------------|--|------------------|--|
| +-----+       |  | +-----+       |  | +-----+       |  | +-----+          |  |
| 0 ~ 3         |  | 4 ~ 7         |  | 8 ~ 12        |  | 13 ~ 20 +        |  |
| [ ]           |  | [ ]           |  | [ ]           |  | [ /CMO/C-Level]  |  |
| CTA / Jr. CRA |  | Sr. CRA / CPM |  | Clinical Lead |  | Head of Clin Ops |  |
| +-----+       |  | +-----+       |  | +-----+       |  | +-----+          |  |

**[0~3년차] Junior CRA 핵심 KPI:** TMF 적시 탑재율 > 95%, 모니터링 보고서(IMV Report) 방문 후 5 영업일 내 완료율 > 90%.

**[4~7년차] CPM 핵심 KPI:** 프로젝트 타임라인(FPI, DB Lock) 준수율, 예산 이탈률(Budget Variance) ±5% 이내 제어.

**[8~12년차] Clinical Lead 핵심 KPI:** 글로벌 IND/CTA 승인 성공률 100%, 개발 비용 최적화.

## 10 임상시험 현장 실무 표준 운영 매뉴얼 & 서식 (SOP)

### 10.1 [SOP-03] 안전성 관리 및 SAE/SUSAR 신속 보고 템플릿

[ SAE (Serious Adverse Event) ]

1. \_\_\_\_\_

- Protocol No: \_\_\_\_\_ Site Name: \_\_\_\_\_ Subject ID: \_\_\_\_\_

2. (SAE)

- : \_\_\_\_\_

- : YYYY-MM-DD HH:MM

- : [ ] [ ] [ ] [ ]

3.

- : [ ] Definitely Related [ ] Unrelated

- : [ ] Expected [ ] Unexpected (SUSAR )

4. : \_\_\_\_\_ ( )

## 10.2 [SOP-04] CAPA (시정 및 예방 조치) 5 Whys 작성 양식

[ CAPA Plan & Action Report ]

1. : 00 , (10:00) (09:00) .
2. (5 Whys)
  - Why 1: ? -> .
  - Why 2: ? -> .
  - Why 3: ? -> CRC .
3. (Corrective): Deviation Log .
4. (Preventive): .