

의료기기 임상시험 프로토콜 개발

Development of Medical Device Clinical Trial Protocol

주관연구기관 : 삼성서울병원 이 종 철

식품의약품안전청

[별지 제15호서식]

용역연구사업 연구결과보고서			
과제번호	07112기타사791		
단위과제명	의료기기임상시험인프라구축		
과제명	국문	의료기기 임상시험 프로토콜 개발	
	영문	Development of Medical Device Clinical Trial Protocol	
주관 연구기관	기관명	소재지	대표
	삼성서울병원	강남구 일원동	이종철
주관 연구책임자	성명	소속 및 부서	전공
	홍성화	임상시험부	의학(이비인후과)
총연구기간	2007년 2월 28일 - 2007년 11월 30일(9개월)		
총 연구비	90,000 천원		
연구년차	연구기간	연구비	
1차년도	2007. 2. 28 - 2007. 11. 30	90,000천원	
총참여연구원	31명 (책임연구원: 4명, 연구원: 13명, 연구보조원: 13명 보조원: 1명)		
년도 용역연구개발사업에 의하여 수행중인 연구과제의 연구결과보고서를 붙임과 같이 제출합니다. 붙임 : 1. 연구결과보고서 35부 2007년 11월 8일 주관연구책임자 홍성화 (인 또는 서명) 주관연구기관장 이종철 (직인) 식품의약품안전청장 귀하			

제 출 문

식품의약품안전청장 귀하

이 보고서를 “ 의료기기 임상시험 프로토콜 개발(삼성서울병원/홍성화) ” 과제의 연구결과보고서로 제출합니다.

2007. 11. 1.

주관연구기관명 : 삼성서울병원

주관연구책임자 : 홍 성 화

제 1세부과제명 : 의료기기 임상시험 프로토콜 개발

(제1세부연구기관/세부과제책임자): 삼성서울병원/홍성화 교수

제 2세부과제명 : 관상동맥 질환에서 약물용출 스텐트의 안전성과 치료 효과를
평가하기 위한 임상시험 프로토콜 개발

(제2세부연구기관/세부과제책임자): 삼성서울병원/권현철 교수

제 3세부과제명 : 생체적합성 치과용 수복재(치과용 골이식재)의 임상시험
프로토콜 개발

(제3세부연구기관/세부과제책임자): 서울대학교치과병원/홍삼표 교수

제 4세부과제명 : 조기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기의 임상시험
프로토콜 및 평가지침 개발

(제4세부연구기관/세부과제책임자): 삼성서울병원/정성수 교수

목 차

I. 연구개발결과 요약문

(한글)-----	9
(영문)-----	11

II. 총괄연구개발과제 연구결과

제1장 총괄연구개발과제의 최종 연구개발 목표

1절 총괄연구개발과제의 목표 -----	14
1. 연구의 목표-----	14
2. 연구의 필요성 -----	14
2절 총괄연구개발과제의 목표달성도-----	15
3절 국내·외 기술개발 현황 -----	15
1. 약물용출 스텐트에 대한 기술 현황 -----	15
2. 생체적합성 치과용 수복재(골이식재)에 대한 기술개발 현황 -----	16
3. 조기 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기의 기술 개발 현황-----	18

제2장 총괄연구개발과제의 최종 연구개발 내용 및 방법

1절 연구 내용-----	19
2절 연구방법 -----	20
3절 연구추진체계 -----	21

제3장 총괄연구개발과제의 최종 연구개발 결과

1절 의료기기 임상시험 가이드라인 개발대상 제품 우선순위조사-----	23
1. 연구의 배경 및 필요성-----	23
2. 연구의 내용 및 방법 -----	26

3. 연구결과 -----	31
2절 약물용출 스텐트 임상시험 계획서 -----	56
3절 생체적합성 치과용 수복재(골이식재)의 임상시험 계획서 -----	60
4절 조기 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기의 임상시험 계획서 -----	63

제4장 총괄연구개발과제의 연구결과 고찰 및 결론

1절 의료기기 임상시험 가이드라인 개발대상 제품 우선순위조사 -----	67
2절 약물용출 스텐트 -----	79
3절 생체적합성 치과용 수복재(골이식재) -----	81
4절 조기 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기 -----	83
5절 연구결과 결론 및 고찰 -----	86

제5장 총괄연구개발과제의 연구성과

1절 활용성과 -----	87
2절 활용계획 -----	88

제6장 기타 중요변경사항-----89

제7장 참고문헌 -----90

제8장 첨부서류 -----100

Ⅲ. 제 2 세부연구개발과제 연구결과

제1장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 목표

1절 세부연구개발과제의 목표	251
1. 연구의 필요성	251
2. 연구의 목표	251
2절 세부연구개발과제의 목표달성도	252
1. 연구 목표의 달성도	252
2. 관련 분야 연구에의 기여도	252
3절 국내·외 기술개발 현황	252

제2장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 내용 및 방법

1절 연구 내용	254
2절 연구방법	254
3절 연구추진체계	255

제3장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 결과

1절 국외 약물용출 스텐트에 대한 임상시험 현황 조사	256
2절 국내 약물용출 스텐트에 대한 임상시험 현황 조사	258
3절 약물용출 스텐트에 대한 임상시험 프로토콜 개발	259
1. 피험자 선정 시 고려 사항	259
2. 시험 방법	261
3. 유효성 평가	263

제4장 세부연구개발과제의 연구결과 고찰 및 결론

1절 연구결과 고찰	265
2절 연구결과 결론	267

제5장 세부연구개발과제의 연구성과

1절 활용성과	268
2절 활용계획	269

제6장 기타 중요변경사항

제7장 참고문헌

제8장 첨부서류

IV. 제 3 세부연구개발과제 연구결과

제1장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 목표

1절 세부연구개발과제의 목표	278
1. 연구의 필요성	278
2. 최종 연구 목표	279
2절 세부연구개발과제의 목표달성도	279
1. 연구 목표의 달성도	279
2. 관련 분야 연구에의 기여도	279
3절 국내·외 기술개발 현황	280

제2장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 내용 및 방법

1절 연구 내용	281
2절 연구방법	281
3절 연구추진체계	282

제3장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 결과

1절 국외 치과용 골이식재에 대한 임상시험 현황 조사	283
2절 국내 치과용 골이식재에 대한 임상시험 현황 조사	285
3절 치과용 골이식재에 대한 임상시험 프로토콜 개발	286
1. 피험자 선정 시 고려 사항	286
2. 시험 방법	288
3. 유효성 평가	293

제4장 세부연구개발과제의 연구결과 고찰 및 결론

1절 연구결과 고찰	295
2절 연구결과 결론	297

제5장 세부연구개발과제의 연구성과

1절 활용성과	298
2절 활용계획	299

제6장 기타 중요변경사항

제7장 참고문헌

제8장 첨부서류

V. 제 4 세부연구개발과제 연구결과

제1장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 목표

1절 세부연구개발과제의 목표	304
1. 연구의 배경	304
2. 연구의 필요성	304
3. 연구의 목표	305
2절 세부연구개발과제의 목표달성도	305
1. 연구 목표의 달성도	305
2. 관련 분야 연구에의 기여도	306
3절 국내·외 기술개발 현황	306
1. 국내 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기 개발 회사	306
2. 국외 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기에 대한 임상시험 현황조사	306

제2장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 내용 및 방법

1절 연구 내용	308
2절 연구방법	308
3절 연구추진체계	309

제3장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 결과

1절 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기에 대한 임상시험 프로토콜 개발	310
1. 기기에 대한 대략적 개요	310
2. 피험자 선정 시 고려 사항	312

제4장 세부연구개발과제의 연구결과 고찰 및 결론

1절 연구결과 고찰	341
2절 연구결과 결론	344

제5장 세부연구개발과제의 연구성과

1절 활용성과	345
2절 활용계획	346

제6장 기타 중요변경사항

제7장 참고문헌

제8장 첨부서류

[표]

표 1. 국외 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기에 대한 개발 회사 현황	18
표 2. 의료기기 임상시험승인 신청 건수와 승인 건수 및 승인율	23
표 3. 식약청에서 개발 완료 또는 진행 중인 임상시험가이드라인 대상 품목	24
표 4. 조사대상 표본추출기준 및 추출 기업/기관수	28
표 5. 전문가 자문회의에 참여한 의료기기 제조사/개발기관	29
표 6. 개별 방문 면접 실시 회사	30
표 7. 의료기기 임상시험계획 승인(2001-2007.7.23 기준)	31
표 8. 분야별 수행정부 과제 수	33
표 9. 전화설문조사 결과	33
표 10. 의료기기 개발 중인 기관의 응답자에 대한 소속부서의 분포	34
표 11. 응답자의 근무 년 수	34
표 12. 현 제조사/기관이 개발 중인 의료기기 품목수	35
표 13. 회사/기관별 3,4 등급 개발 품목수	36
표 14. 현재 개발중인 의료기기 품목현황(전화설문결과)	36
표 15. 개발 중인 3,4 등급 의료기기 품목현황(영역별)	38
표 16. 개발단계에 해당하는 품목목록	39
표 17. 개발중인 3,4 등급 의료기기 중 임상시험실시시기를 예측할 수 없는 품목과 개발단계	42
표 18. 3년 후에 임상시험을 실시할 것으로 예상되는 의료기기 품목과 개발단계	42
표 19. 2년 후에 임상시험을 실시할 것으로 예상되는 의료기기 품목 및 개발단계	43
표 20. 1년 후에 임상시험을 실시할 것으로 예상되는 의료기기 품목 및 개발단계	43
표 21. 임상시험계획 승인의 신청을 계획하고 있는 품목(전문가 추가 확인)	44
표 22. 프로토콜 개발을 희망하는지의 여부(1, 2등급)	46
표 23. 프로토콜 개발을 희망하는지의 여부(3,4 등급)	46
표 24. 임상시험 가이드라인 개발 대상 품목의 최종 기준 및 고려항목	67
표 25. 임상시험 가이드라인 개발 우선대상품목 선정 단계	68
표 26. 임상시험 가이드라인 개발 대상 초기후보품목 목록	69
표 27. 임상시험 승인을 받았거나 앞으로 승인 신청이 예상되는 품목	70
표 28. 인공뼈와 경쟁품목의 수입규모(2005년 기준)	71
표 29. 인공뼈의 경쟁품목에 대한 국내 제조규모(2005년 기준)	72
표 30. 골밀도 측정기의 수입규모(2005년 기준)	72
표 31. 골밀도 측정기의 제조규모(2005년 기준)	72
표 32. 임상시험 가이드라인 우선개발대상품목 최종 제안품목	73
표 33. 2004~2006년까지 소프트 콘택트렌즈의 생산, 수출, 수입금액 비교	74
표 34. 추간체 고정 보형재의 각 해당년도의 생산량, 수출량, 수입량비교	75
표 35. 국외 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기의 개발 회사	307
표 36. 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기 기기에 따른 파형과 조직에 미치는 효과	311
표 37. 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기 기계 사용에서 다양한 치료 방법-1	318
표 38. 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기 기계 사용에서 다양한 치료 방법-2	319
표 39. 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기 기계 사용에서 다양한 치료 방법-3	319
표 40. 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기 기계 사용에서 다양한 치료 방법-4	320
표 41. 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기 기계 사용에서 다양한 치료 방법-5	320
표 42. 골유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-1	321

표 43. 골유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-2	322
표 44. 골유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-3	322
표 45. 골유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-4	323
표 46. 골유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-5	323
표 47. 골유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-6	324
표 48. 골유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-7	324
표 49. 골유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-8	325
표 50. 전기자극기의 형태, 기계 제조 회사, 산출 파형 변수 및 치료 방법	327
표 51. 척추 유합 수술의 비 침습적 골 유합 자극의 효율성을 결정하는 중요한 요소-1	329
표 52. 척추 유합 수술의 비 침습적 골 유합 자극의 효율성을 결정하는 중요한 요소-2	330
표 53. 척추 유합 수술의 비 침습적 골 유합 자극의 효율성을 결정하는 중요한 요소-3	331
표 54. 척추 유합 수술의 비 침습적 골 유합 자극의 효율성을 결정하는 중요한 요소-4	331

[그림]

그림 1. 연구추진체계-1(총괄)	22
그림 2. 연구추진체계-2(총괄)	22
그림 3. 의료기기 임상시험 가이드라인 개발대상 제품 우선순위조사의 진행 흐름도	31
그림 4. 임상시험 프로토콜 개발 대상품목의 선정을 위한 기준안	47
그림 5. 임상시험 계획 시 고려해야 할 사항에 대한 예예(좌담회)	53
그림 6. 연구추진체계-약물방출 스텐트	255
그림 7. 연구추진체계-생체적합성 치과용 수복재	282
그림 8. 연구추진체계-골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기	309

[첨부]

첨부 1. 의료기기와 관련하여 수행된 연구사업 목록	102
첨부 2. 임상시험 가이드라인 개발대상 제품 우선순위조사 설문지	105
첨부 3. 임상시험 가이드라인 개발대상 제품 우선순위조사 전화설문조사결과표	112
첨부 4. 임상시험 가이드라인 개발대상 제품 우선순위조사 좌담회/개별 방문면담 결과	133
첨부 5. 약물용축 스텐트 임상시험 프로토콜	135
첨부 6. 생체적합성 치과용 골이식재의 임상시험 프로토콜	172
첨부 7. 조기 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기의 임상시험 프로토콜	208

연구결과보고서 요약문

과 제 명	의료기기 임상시험 프로토콜 개발		
중심단어	임상시험계획서, 관상동맥 질환, 약물용출 스텐트, 생체적합성 치과용수복재, 골유착 및 골밀도 증진, 전기 자극기		
주관연구기관	삼성서울병원	주관연구책임자	홍 성 화
연구기간	2007. 2. 28 ~ 2007. 11. 30		
국내 의료기기 산업은 최근의 고령화, 웰빙추세 등 의료기기 시장 수요의 확대 예상과 선진국 대비 기술 경쟁이 가능한 IT, BT, NT 분야에서의 기술접목을 통한 신기술 의료기기 제품개발과 연계될 경우, 2015년 세계5위 수준의 의료기기 강국으로의 진입도 예상할 수 있을것으로 생각한다. 이러한 국내 의료기기 산업 성장 예측이 실현되기 위하여 반드시 필요한 의료기기 임상시험이나 의료기기로써 제품화되기 위하여 반드시 거쳐야 하는 안전성 및 유효성 평가에 따른 국내의 제도적, 인적, 물적 인프라가 취약한 실정이다. 현재 의약품의 평가체계는 다년간의 시행착오를 거쳐 절차 수립이 정착화 되어가지만, 의료기기는 분야가 방대하고 다양하므로 효과적인 임상시험 수행을 위한 임상시험 절차 수립이 요구된다. 본 연구의 목적은 의료기기 특성을 감안한 질환별(약물용출스텐트, 생체적합성 치과용 수복재, 조기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기) 임상시험 프로토콜 개발 및 통계학적 기법을 적용한 평가지침 마련으로 국내임상시험의 국제적 신뢰성을 높이고 신개발 의료기기 제품화를 지원하는데 목적이 있다. 국내외 시장 현황 및 의료기기 특성을 감안한 임상시험 프로트콜을 개발하기 위하여 각 질환별 유효성·안전성 평가기준 제시, 대상 피험자 선정 및 제외기준 확보, 통계학적 기법을 적용한 피험자 수 산출 및 평가기준 수립, 동의서 취득 방법과 피험자 보호에 대한 가이드라인 제시 및 임상시험 수정 내용, 절차에 대한 가이드라인을제시하였다. 또한, 의료기기 임상시험 가이드라인 개발 대상 제품 우선 순위조사 목적으로 수요조사의 대상이 될 표본을 추출하여 총 183개사를 대상으로 개발 중인 의료기기 현황 및 임상시험 실시 요구 여부, 임상시험 가이드라인 개발 내용에 대한 항목별 의견 조사를 실시한 바, 전화설문에서 가이드라인이 규제적 요소로 작용할 것에대한 우려와 이미 임상시험의 경험이 있어서 노하우(Know-how)를 내부적으로 가지고 싶어 하는 경우가 혼합되어 개발하지 않기를 바라는 응답이 75% 이상인 점은 예상외의 응답이었다. 향후 임상시험계획 승인이 신청될 가능성이 비교적 높고 예상신청시기가 빠른 품목을 선별하여 완급도 및 활용도를 평가한 결과 콘택트렌즈의 가중점수가 독보적으로 높았으며, 추간체고정보형제가 두 번째로 높았다. 결론적으로 각 질환별 특성에 따라 임상시험 전문가들의 의견수렴을 반영하였으며, 적절한 피험자 수와 평가방법을 통계학적인 기술을 적용하여 제시하고 임상시험 프로토콜 표준화 작업시행으로 시험계획서 작성의 표본을 최종 결과보고서로 제출한다.			

주관연구책임자 의견	
연구의 범위	○ 국내·외 의료기기 기술개발 현황 ○ 국내·외 임상시험 및 프로토콜 개발 현황 ○ 국내 의료기기 임상시험프로토콜 개발필요의 우선순위 조사 ○ 의료기기의 특성에 적합한 질환별(약물용출스텐트, 생체적합성 치과용 수복재, 조기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기) 유효성·평가 기준 및 방법, 통계학적 기법을 적용한 피험자 수 산출 등 임상시험프로토콜 개발 가이드라인 제시
연구의 한계점	○ 임상시험 프로토콜 개발은 유효성 또는 안전성을 평가하기 위한 1차 목표를 어떤 지표로 정할 것인지가 우선이며 그에 따라 피험자 수, 선정/제외 기준 등의 개발이 뒤따른다. 그러나 의료기기의 다양성, 개발 방법의 변화 등이 빈번하므로 획일화된 프로토콜 제시는 한계가 있다. 그러므로 본 연구에서는 해당 의료기기 임상시험을 수행할 때 기본적으로 고려하여야 할 사항들을 기술하는 것에 중점을 두었다.
인용시 주의사항	○ 인용 시 의료기기 개발 분야, 목적에 적합한지를 참조하여 피험자 수 산출 근거, 피험자 선정/제외 기준 등의 변경을 고려할 필요가 있겠다.
주관부서 연락처	식품의약품안전청 ○○○○ 팀 (☎ ○○○○ ~ ○○○○)

Summary

Title of Project	Development of Medical Device Clinical Trial Protocol		
Key Words	Clinical Protocol, Coronary Artery Disease, Drug Eluting Stents, Biocompatible Dental Restorative Material, Osteointegration and Bone Density Improvement, Electrical Stimulation		
Institute	Samsung Medical Center	Project Leader	Sung Hwa Hong
Project Period	February 28, 2007 ~ November 30, 2007		
Current Korean medical device industry would encounter its brighter future ahead when it is converged with competitive IT, BT, NT industries compared to other developed countries and increase of consumer market of medical device, triggered by the increase of old age generations , well-being trends. This industrial sector is expected to enter into the level of world 5th medical device competitor by the year of 2015. In order to make this goal in practice, it is critical to amend the deficiencies in current domestic infrastructure of system, human resource and material which is followed by the safety and effectiveness assessment in commercializing medical device. Although, the evaluation system of investigational drug is stabilized through continuing tryouts, that of medical device is tremendously diversified, it is vital for us to establish the standard in operating procedure in this sector. The purpose of this project(research) is to develop clinical trial protocol based on the different categories of disease(Drug eluting stent, Biocompatible dental Restorative Material, Osteointegration and bone density improvement for electrical stimulation) and evaluation guidance(policies) according to the statistical method, so as to enhance the credibility of domestic clinical trials internationally and support the commercializing the newly developed medical device. Considering the present domestic and international market and special characteristic of medical device, we proposed the guidelines on effectiveness and safety assessment criteria in individual diseases, securement of subject inclusion and exclusion criteria, establishment of evaluation criteria for total subject number based on the statistical method, procedure for informed consent form, effective human research protection program and amendment procedure for clinical trial process. Moreover, we have selected the samples in the priority order of developing medical device guidelines and surveyed total of 183 companies. We have researched the list of currently developing medical devices, needs of clinical trials and opinions on the clinical research guidelines. On the survey, we gathered unexpected response that over 75% of correspondence were against the development of guideline due to the worries over its role as regulatory factors and wants to keep their know-how to themselves. Percentage of contact lenses were significantly high in the efficiency test of most prevalent of government approval in near future, followed by Spinal interlaminar fixation orthosis. In conclusion, we are submitting this final report in the standard operating procedure of protocol, based on the opinion from experts from different categories of disease and proposes adequate subject number and assessment procedure according to the statistical method.			

Opinion of Project Manager	
Scope	- Current domestic and international status of medical device development - Current domestic and international status of clinical trial and protocol development - Investigate the priority order of developing medical device research protocol - Guidance to develop clinical trial protocol based on the different categories of disease(Drug eluting stent, Biocompatible dental Restorative Material, Osteointegration and bone density improvement for electrical stimulation) and evaluation guidance(policies) according to the statistical method
Limitation	- Firstly, development of clinical research protocol must consider which target is the first goal of evaluating efficacy or safety. The following goal would be the development of total participating subject number and subject inclusion/exclusion criteria. - However, there are limitation in giving uniformed protocol due to the frequent changes of development methodologies and diversity of medical devices. - Therefore, this project is mainly focused on the essential factors in conducting medical device research in clinical trials.
Direction For Citation	- Consider following factorswhen applying the guidance; modify the basis of total participating subject number and subject inclusion/exclusion criteria according to the field and objective of medical device development.
Supervisory Office	KFDA ○○○○ Team (☎ ○○○ ~ ○○○○)

제 1세부 연구개발과제 연구결과-총괄

총괄(주관)연구기관 :	삼성서울병원 임상시험부
총괄(주관)연구책임자 :	홍 성 화 교수

제1장 총괄연구개발과제의 최종 연구개발 목표

1절 총괄연구개발과제의 목표

1. 연구의 목표

- 가. 의료기기의 효능효과 등을 고려한 임상시험프로토콜 개발
- 나. 질환별 (약물방출 스텐트, 생체적합성 치과용 수복재, 조기 골유착 및 골밀도 증진 전기자극기) 의료기기 특성을 감안한 임상시험프로토콜 개발 및 통계학적 기법 등을 감안한 평가지침 마련
- 다. 국내 의료기기 임상시험 프로토콜 설계에 대한 가이드라인 제시

2. 연구의 필요성

- 가. 국내 의료기기 임상시험의 질적 양상을 위해서는 신기술 의료기기 등에 대한 국제적으로 인정된 임상시험 계획서의 개발이 필요하다.
- 나. 현재 진행되고 있는 의료기기 임상시험 평가 체계는 미흡한 상태이며 의료기기 분야가 방대하고 다양하므로 효능 효과 등을 고려한 임상시험프로토콜 개발이 필요하다.
- 다. 약물방출 스텐트는 여러 연구에서 일반스텐트(bare metal stent)에 비해 재협착과 혈관 재개통술을 획기적으로 줄이는 것으로 보고되어 그 사용이 급속도로 늘어나고 있으며, 관상동맥 중재술의 범위를 점점 넓혀나가고 있다. 하지만, 국내적으로 약물방출 스텐트를 이용한 관상동맥 중재술에 대한 임상시험 가이드라인과 프로토콜의 부재로 인해 뚜렷한 기준이 없이 개별적으로 적용이 되고 있으며 이에 따라 시술 후에 적절한 평가 또한 이루어지지 못하고 있다.
- 라. 생체적합성 치과용 수복재는 전치부, 구치부에 다양한 시술부위별 수복용도 및 라이너, 코어 등의 용도로 세분화되어 가고 있다. 또한, 고도의 표면처리 및 고충진 기술이 요구되는 제품으로 기술력을 갖춘 제조업체가 많지 않다.
- 마. 국외에서는 전기 자극기를 이용한 골유합, 골유착 및 골밀도 증진등에 대한 연구가 매우 활발하며, 이미 유전공학적인 분야에 까지 연구 범위를 확장하고 있고, 임상 연구도 매우 활발한 실정임. 국내에서는 과거 전기자극을 이용하여 골유합을 촉진시키고, 불유합을 치료하는 등의 동물 실험 및 임상 연구가 시행되었으

며 최근에는 치과 영역에서 골유착과 골밀도 증진을 위해 미세 전기자극을 하는 연구가 시행되고 있다. 그러나 이러한 임상 연구를 위한 프로토콜이 표준화 되지 않고, 이에 대한 평가 지침도 마련되어 있지 않아 연구들의 표준화가 되지 않았으며, 따라서 이러한 연구들이 적절한 평가를 받지 못하고 있는 실정이다.

바. 따라서 본 연구에서는 질환별(약물방출스텐트, 생체적합성 치과용 수복재, 조기 골유착 및 골밀도 증진 전기자극기) 등에 대한 질환별 유효성·안전성 평가기준 제시, 피험자 선정·제외기준 확보, 통계학적 기법을 적용한 피험자 수 산출 및 평가기준 수립 등 의료기기 임상시험 프로토콜의 개발로 선진국 및 국내 의료기기의 효능효과별 임상시험계획서 작성 및 수행, 평가에 대한 가이드라인을 제시한다.

2절 총괄연구개발과제의 목표달성도

목 표	달 성
질환별 신개발 의료기기에 대한 임상시험 표준 프로토콜 개발	의료기기의 효능·효과 등을 고려한 임상시험프로토콜 개발
	약물방출 스텐트, 생체적합성 치과용 수복재, 조기 골유착 및 골밀도 증진 전기자극기 의료기기 특성을 감안한 임상시험프로토콜 개발 및 통계학적 기법 등을 감안한 평가지침 마련
	국내 의료기기 임상시험 프로토콜 설계에 대한 가이드라인 제시
	전문가 의견수렴 과정을 통한 표준 프로토콜 완성
국내 의료기기 임상시험 프로토콜 개발 필요의 우선순위조사	국내에서 개발중인 주요 임상시험대상 의료기기 품목현황 조사
	제품별 개발진도 현황 및 예상 임상시험계획승인 신청 시기
	임상시험 가이드라인 개발대상품목 우선순위제안
	가이드라인 중 임상시험계획서 항목별 내용에 대한 수요조사

3절 국내·외 기술개발 현황

1. 약물용출 스텐트에 대한 기술현황

가. 국외 약물용출 스텐트에 대한 기술개발 현황

현재 미국 FDA의 공인을 받은 제품은 2가지이며, 국내에서 시판되고 있는 제품은 4가지이다. 이외에도 수종의 새로운 약물용출 스텐트가 개발되고 있으며 일부는 시판 직전 단계에 이르고 있다.

(1) Sirolimus-eluting stent (Cypher®, Cordis)

: FDA 승인을 받은 제품으로 우리나라를 비롯하여 세계 각국에서 널리 사용되고 있다.

(2) Paclitaxel-eluting stent (TAXUS®, Boston Scientific Corp.)

: FDA 승인을 받은 제품으로 우리나라를 비롯하여 세계 각국에서 널리 사용되고 있다.

(3) Zotarolimus-eluting stent (Endeavor®, Medtronic)

: KFDA 승인을 받은 제품으로 우리나라와 유럽에서 널리 사용되고 있다.

(4) Paclitaxel-eluting stent (Pico-Elite®, AMG)

: KFDA 승인을 받은 제품으로 우리나라에서 시판을 막 시작하였다.

(5) Everolimus-eluting stent (Xience®, Abbott)

: 아직 시판되고 있지는 않지만, 임상 시험에서 매우 우수한 성적을 보여 주었으며 곧 국내에 도입될 예정이다.

(6) Biolimus A9-eluting stent (Nobori®, Terumo)

: 아직 시판되고 있지는 않지만, 임상 시험에서 우수한 성적을 보여 주었다.

나. 국내 약물용출 스텐트에 대한 기술개발 현황

(1) 국내에서 약물용출 스텐트의 개발에 착수한 회사는 2개로 파악되고 있으나 아직 성공한 사례는 없다.

(2) 약물용출 스텐트의 개발에는 스텐트 플랫폼 자체, 약물을 입히기 위한 중합체(polymer), 그리고 새로운 약물의 개발이 가장 핵심되는 기술이다. 현재 새로운 약물용출 스텐트를 개발하기 위한 다양한 시도가 진행 중에 있으며 향후 이에 대한 임상시험의 수요가 증가할 것으로 예상된다.

2. 생체적합성 치과용 수복재(치과용 골이식재)에 대한 기술개발 현황

가. 국외 치과용 골이식재에 대한 기술개발 현황

(1) 미국 FDA의 치과용 골이식재 승인 체계

현재 미국 FDA의 치과용 골이식재의 승인 체계는 2가지로 구분되어 있다.

(가) Class II Special Controls

- FDA의 전반적인 지침에 따른 Premarket Notification이 필요로 하지만, 임상 시험이 요구되지 않는 범주의 치과용 골이식재
- 치주 결손이나 구강악안면부 골 결손에 사용되는 Hydroxyapatite, Tricalcium Phosphate, Polylactic/Polyglycolic Acids, Collagen 등의 치과용 골이식재

(나) Class III

- FDA의 지침에 따른 임상 시험이 요구되는 치과용 골이식재
- Bone Morphogenic Proteins (BMPs) 등의 생물학적 활성 물질이 포함된 치과용 골이식재
- Minimal Manipulation되거나 (21 CFR 872.10 참조) 첨가제로 변형시킨 인간 탈회 골 (Human Demineralized Bone) 성분 의 치과용 골이식재

(2) 미국 FDA의 치과용 골이식재 승인 제품

현재 미국 FDA의 치과용 골이식재의 승인을 받은 제품은 Class II Special Controls에 해당하는 경우와 Class III에 해당하는 경우 각각 아래와 같다.

(가) Class II Special Controls 제품

- Bio-OSS®: bovine bone powder의 이종 골이식재로 10년 이상 임상에서 사용된 제품
- MBCP®: β -Tricalcium phosphate 성분과 Hydroxyapatite성분이 혼합된 합성 골이식재

(나) Class III 제품

- GEM 21S™ (Growth Factor Enhanced Matrix) : β -Tricalcium Phosphate에 합성 PDGF가 첨가된 제품
- InFuse Bone Graft : absorbable collagen sponges와 합성 BMP-2가 첨가된 제품

나. 국내 치과용 골이식재에 대한 기술개발 현황

- 국내 치과용 골이식재 회사는 현재 5개 정도로 파악되고 있다.

(주)오스코텍

BBP®: bovine bone powder

Biocera™: bovine bone powder에 Calcium phosphate를 Coating

Syncera®: β -Tricalcium phosphate 성분의 합성 골이식재

(주)한스바이오메드

SureFuse™: 지질층 및 미네랄 성분을 제거한 탈회 골 기질

SureOss™: 동결건조 동종골 (Freeze Dried Bone Allograft)

(주)나이백

OCS-B®: bovine bone powder, 이종 골이식재

(주)PURGO (외산 제품 수입)

MBCP®: β -Tricalcium phosphate 성분과 Hydroxyapatite 성분이 혼합된 합성 골 이식재

ICB®: Irradiated Cancellous Bone and Marrow, 동종골이식재

OraGRAFT™: 동결 건조 및 탈회 골 기질

NuOss™: Deproteinized Bovine Bone, 이종 골이식재 정산 바이오메드

(외산 제품 수입)

Bio-OSS®: bovine bone powder, 이중 골이식재

- 현재 치과용 골이식재 개발에 있어 골유도가 자가골의 효과에 근접한 제품을 개발하는데 주력하고 있다. 따라서, 향후에는 골이식재 내에 우수한 골유도 효과가 있는 성장 인자나 활성 물질을 첨가시키는 방향으로 개발될 전망이다.

3. 조기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기의 기술 개발 현황

가. 국내 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기에 대한 개발 회사 현황 조사

현재까지의 조사로는 국내 골밀도 증진을 위한 전기 자극기의 개발 회사는 없는 것으로 알려져 있다. 다만 외국에서 수입 예정인 회사는 다음과 같다.

- Biomet Korea 사 : OrthoPak, EBI
- OrthoFix Korea 사 : Physiostim

등 식약청에서 허가할 경우 수입 예정이며, 현재 구체적인 계획은 없는 것으로 조사 되었다.

나. 국외 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기에 대한 개발 회사 현황 조사

[표 1] 국외 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기에 대한 개발 회사 현황

Table 2: Summary of the Non-invasive Bone Growth Stimulators for Reclassification

Manufacturer	Trade Name	Intended Use	Stimulation Type	Output Waveform Parameters	Duration of Use
Bioelectron	OrthoPak® Bone Growth Stimulator	Treatment of an established nonunion secondary to trauma	Capacitive Coupling	60 kHz, 3 to 6.3 Volts (V) peak to peak	24 hours per day (hrs/day) Up to 200 days
Bioelectron	SpinalPak® Fusion Stimulator	Adjunct electrical treatment to primary lumbar spinal fusion surgery at one or two levels	Capacitive Coupling	60 kHz, 3 to 6.3 V peak to peak	24 hrs/day Up to 270 days
Electro-Biology (EBI), L.P.	EBI Bone Healing System®	Treatment of fracture nonunions, failed fusion and congenital pseudarthroses	PEMF	2.5 msec long bursts of 250 to 400 µsec 20 G pulses repeated at 5-20 Hz	10 hrs/day Up to healing
Orthofix	Physio-Stim® Lite	Treatment of established nonunion acquired secondary to trauma	PEMF	260 µsec, 20 G pulses repeated at 15 Hz	Minimum of 3 hrs/day Up to 180 days
Orthofix	Spinal-Stim® Lite	Fusion adjunct to increase the probability of fusion success and as a nonoperative treatment of failed fusion surgery	PEMF	260 µsec, 20 G pulses repeated at 15 Hz	Minimum of 2 hrs/day Up to 270 days
OrthoLogic	OrthoLogic™ 1000	Treatment of an established nonunion secondary to trauma	Combined Magnetic Fields	76.6 Hz sinusoidal 40 µT (400 mG) peak to peak AC magnetic field superimposed on 20 µT DC magnetic field	30 minutes per day (min/day) Up to 270 days
OrthoLogic	SpinaLogic™	Adjunct treatment to primary lumbar spinal fusion surgery for one or two levels	Combined Magnetic Fields	76.6 Hz sinusoidal 40 µT (400 mG) peak to peak AC magnetic field superimposed on 20 µT DC magnetic field	30 min/day Up to 270 days
RS Medical	To be determined	Treatment of established nonunion fractures acquired secondary to trauma and as an adjunct to the treatment of lumbar spinal fusion surgery	Capacitive Coupling	60 kHz, 3 to 6.3 V peak to peak	24 hrs/day Up to 270 days

제2장 총괄연구개발과제의 최종 연구개발 내용 및 방법

1절 연구내용

1. 선진국 및 국내 의료기기의 효능효과별 임상시험계획서 작성 및 수행, 평가에 대한 가이드라인 제시

「약물방출 스텐트」

「생체적합성 치과용 수복재」

「조기 골유착 및 골밀도 증진 전기자극기」

가. 국내 의료기기 연구 종사자 및 기관 자료 조사

나. 국내 의료기기 회사 시장 현황 조사 및 분석

다. 국내외 임상시험 사례에 대한 조사 및 분석

2. 각 의료기기 특성을 감안한 임상시험디자인, 피험자 산출·평가방법 등을 감안한 임상시험프로토콜 마련

가. 적절한 피험자 수에 대한 가이드라인 제시

나. 피험자 선정에 관한 내용 및 피험자 동의 취득 방법과 피험자 보호에 관한 가이드라인 제시

다. 임상시험시 기술 내용 및 절차에 대한 가이드라인 제시

라. 임상시험 후 평가에 대한 가이드라인 제시

3. 국내 의료기기 임상시험프로토콜 개발 필요의 우선순위 조사

[임상시험가이드라인 개발대상 제품 우선순위 조사]-(주)사이넥스

가. 조사대상 표본에 포함된 의료기기 제조사/개발기관에서 개발 중인 의료기기의 현황

- 주요 의료기기 제조사 및 연구 개발 기관 명단 파악
- 개발 중인 품목의 수
- 개발 중인 의료기기의 품목 명, 등급
- 개발 중인 의료기기의 구체적인 개발 단계

나. 현재 개발 중인 의료기기에 대한 임상시험실시 요구 여부 또는 향후 전망

- 개발 중인 품목에 대한 임상시험시행 실시요구 여부
- 임상시험계획승인신청 예상 시기
- 개발 중인 품목에 대한 임상시험가이드라인 개발 희망 여부

다. 조사결과의 분석을 통한 임상시험 가이드라인 개발품목의 선정

- 의료기기 해외시장 현황에 대한 조사

- 개발 중인 품목에 대한 국내 시장규모 파악
- 개발 중인 품목에 대한 특허 출원/등록 현황 파악
- 개발현황 및 시장규모, 특허현황 등의 종합적 분석을 통하여 임상시험 가이드라인 개발 품목 선정
- 식약청이 임상시험가이드라인에 제시해주기를 희망하는 사항

라. 임상시험과 관련된 업계의 주요 애로사항 및 임상시험가이드라인의 내용에 대한 항목별 의견 조사

- 임상시험가이드라인 개발 대상 품목에 대한 우선순위 평가항목에 대한 확인
- 임상시험계획수립 및 실시상의 어려움
- 임상시험가이드라인에 포함시켜주기를 희망하는 항목별 의견

4. 임상시험심사위원회(IRB) 검토 시 평가지침 마련 및 네트워킹

2절 연구방법

본 연구는 다음과 같이 4개의 세부과제를 구성하여 수행하였다.

제1세부기관(총괄) : 삼성서울병원 임상시험센터(연구책임자 : 홍성화)

제2세부기관(스텐트) : 삼성서울병원 순환기내과(연구책임자 : 권현철)

제3세부기관(치과용 수복재) : 서울대치과병원 (연구책임자 : 홍삼표)

제4세부기관(골유착 및 골밀도 증진 전기자극기) : 삼성서울병원 정형외과(연구책임자 : 정성수)

1. 국내·외 기술 개발 현황

가. 미국 FDA 및 선진국의 해당 의료기기 기술 개발 현황을 조사하였다.

나. KFDA 및 의료기기 개발 회사를 통하여 국내 의료기기 기술 개발 현황을 조사하였다.

2. 문헌 및 사례 조사

가. 국내·외 의료기기 임상시험과 관련된 문헌 및 인터넷 정보 검색으로 각 세부 기관에 정보 제공 및 자료 분석하였다.

나. 미국 FDA 및 선진국의 해당 임상시험프로토콜 가이드라인을 조사 및 분석하였다.

3. 의료기기 임상시험 가이드라인 개발 대상 제품 우선순위조사 :(주)사이넥스

가. 의료기기 시장 및 개발현황에 대한 통계자료조사 및 기타 문헌검색을 통하여 조사 표본을 추출하였다.

나. 의료기기 개발 중인 제조사 및 개발기관을 대상으로 전화 설문 조사를 실시하였다.

다. 전화 설문 조사를 통하여 임상시험가이드라인 개발을 희망하는 응답자 임상시험 경험이 보다 많거나 조사에 대하여 적극적인 기관을 선정하여 전문가 자문회의를 실시하였다.

4. 전문가 자문

- 각 세부 과제별 전문가 자문단을 구성하여 표준 프로토콜에 대한 의견 수렴 과정을 거쳐 보다 효과적인 프로토콜을 개발 하였다.

5. 의료기기 특성을 감안한 임상시험 프로토콜 개발

가. 각 의료기기별로 식약청, 스폰서, 임상시험 실시기관 모두에게 합리적이고, 과학에 근거한, 실용적인 임상시험계획서 가이드라인을 개발하였다.

나. 선진국 및 국내 의료기기의 효능·효과별 임상시험계획서 작성 및 수행, 평가에 대한 가이드라인을 제시하였다.

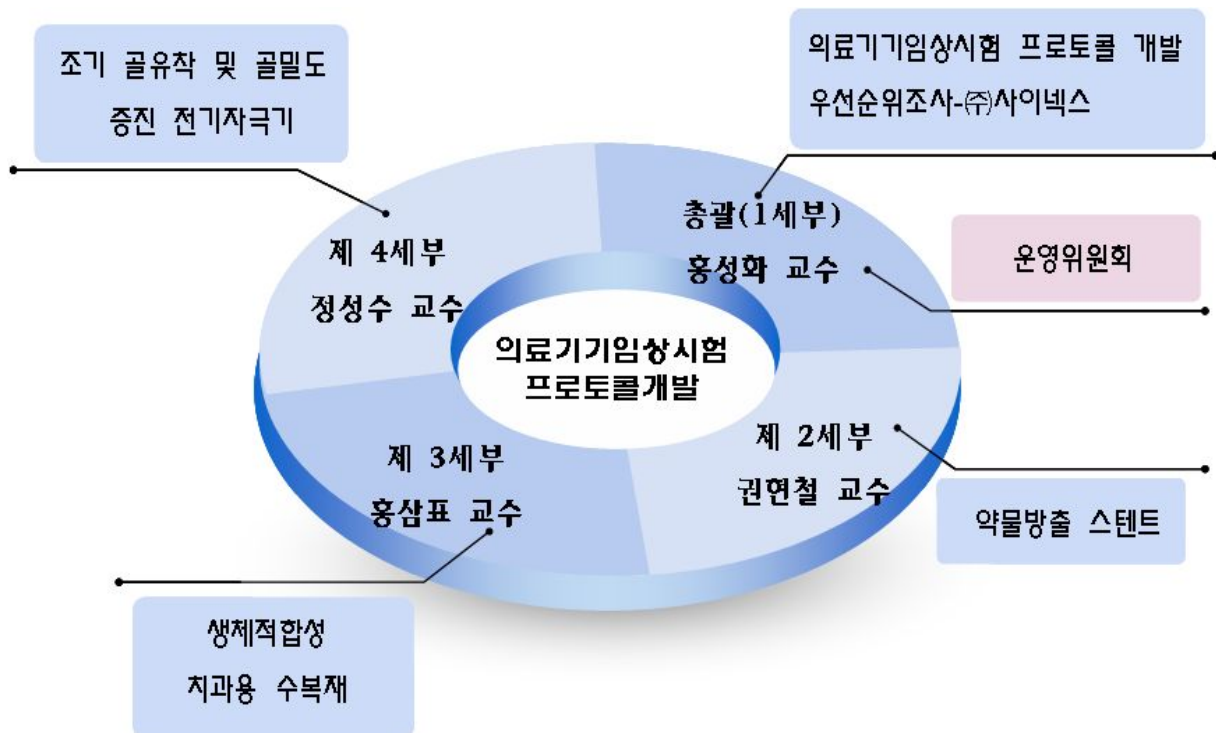
다. 각 의료기기 특성을 감안한 임상시험디자인, 피험자 산출·평가방법 등을 감안한 임상시험프로토콜을 개발하였다.

3절 연구추진체계

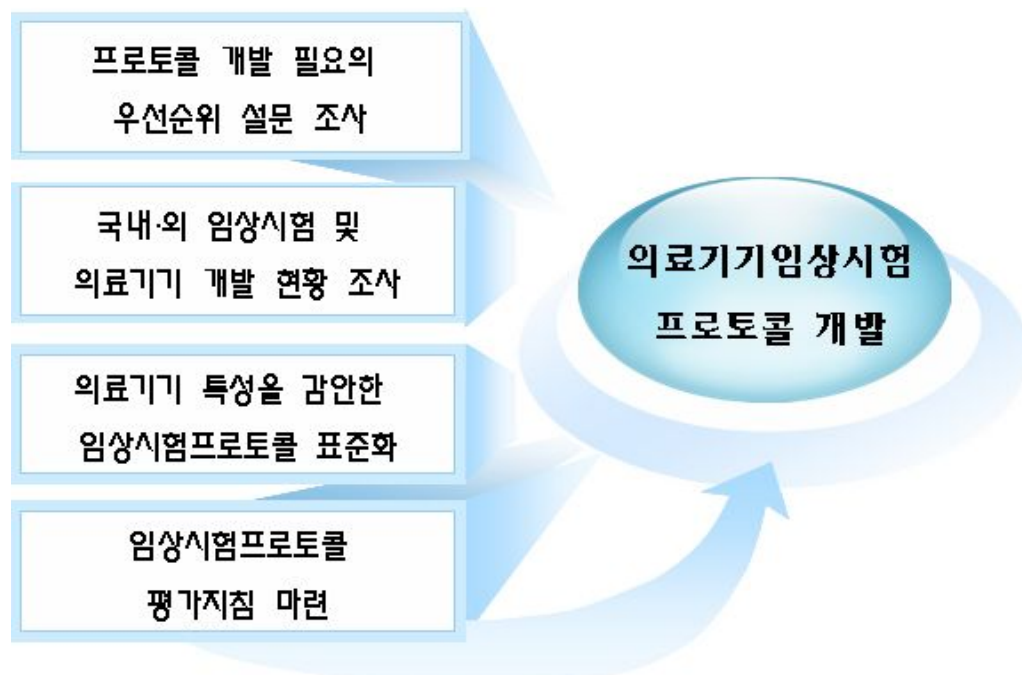
1. 임상시험 프로토콜 개발

- (1) 임상시험센터 운영위원회 : 임상시험 프로토콜개발 진행 감독, 감사, 프로토콜 개발에 관한 자문, 방향 설정 및 조정. 예산 수립 등
- (2) 행정지원실 : 설문조사, 우선순위 조사 및 예산 집행, 행정 지원 등

3. 연구 추진체계



[그림 1] 연구 추진체계-1



[그림 2] 연구 추진체계-2

제3장 총괄연구개발과제의 최종 연구개발 결과 [첨부 참조]

1절 의료기기 임상시험 가이드라인 개발대상 제품 우선순위조사

1. 연구의 배경 및 필요성

가. 연구배경

최근 국내의 의료기기산업은 빠른 성장을 지속하고 있다. 2001년 이후 의료기기 시장규모는 연평균 10.3% 수준의 높은 성장률을 기록하며 2001년 약 1조 8천억 원에서 2005년에는 약 2조 5천억 원의 규모에 이르렀다. 의료기기 시장의 성장과 함께 국내 의료기기 제조업소의 수도 2005년 약 1,500개 업소로 증가하였고, 국내 생산 의료기기의 시장점유율도 증가하여 의료기기의 수입의존도가 2003년 65.6%에서 2005년 61.0%로 감소하였다.

국내 생산 의료기기의 품목도 다양해졌다. 이전에는 주로 등급이 낮은 단순한 품목을 중점적으로 생산하였으나 최근에는 보다 높은 등급의 인체에 대한 잠재적 위험이 높은 의료기기로 그 영역을 넓혀가고 있다.

국내기업에 의하여 의료기기 국산화 및 국내 개발이 증가하면서 국내제조사의 국내 임상시험 실시에 대한 필요성도 함께 증가하고 있다. 식약청의 품목허가 전 의료기기의 안전성, 유효성 확인을 위한 입증자료로 임상시험결과보고서가 요구되고 있기 때문이다. 식약청의 자료에 따르면 2001년~2007년 7월 사이 식약청이 승인한 임상시험계획서는 총 67건으로 아직 건수는 미미하며, 임상시험에 대한 승인율도 비교적 높지 않은 수준을 기록하고 있다.

표 2. 의료기기 임상시험승인 신청 건수와 승인 건수 및 승인율

연도	접수	승인	변경승인	승인율(%)
2001	20	3	2	25.0%
2002	34	6	2	23.5%
2003	23	8	—	39.1%
2004	33	13	10	69.7%
2005	24	8	4	50.0%
2006	44	14	10	54.5%

자료원 : 국내의료기기 임상시험 현황. 한국보건산업진흥원 강태건 2007년 6월 28일.

2007 Medical Device Clinical Trial Symposium for FDA Approval

이러한 시대적 요구에 부응하여 식약청은 이미 2004년부터 ‘의료기기임상계획승인지침’, ‘의료기기임상시험실시기준’ 등 국내 제조사가 식약청으로부터 임상시험계획승인을 받기 위한 요건과 임상시험실시과정에서 준수해야할 기준을 제시하였다. 2007년에는 임상시험활성화를 위한 인력양성 및 의료기관 임상시험기반 형성 지원 정책을 적극적으로 실행하고 있다. 2006년 12월 14일 고시된 ‘의료기기 임상시험 실시기관에 관한 규정’을 고시함으로써 의료기관이 필수적이고 기본적인 요건을 갖춘 후 임상시험을 실시하도록 제도를 정비하였다. 그 결과 2007년 8월 대학병원을 중심으로 33개의 의료기관이 의료기기임상시험실시기관으로 지정되었다.

식약청에서는 국내 임상시험경험이 희박하여 모든 임상시험 관계자가 임상시험계획 및 실시에 어려움을 겪고 있음을 간파하고 2006년부터 총 9개 품목에 대한 임상시험 가이드라인 개발을 위한 준비를 활발히 진행하여 왔다. 그 결과 이미 1개 품목에 대한 임상시험 가이드라인은 이미 완성되어 공지되었고, 나머지 8개 품목에 대한 가이드라인이 식약청 또는 비교적 임상시험에 대한 경험이 풍부한 주요 의과대학 부속병원에서 용역연구사업을 통하여 현재 개발 진행 중인데, 이에 대한 현황은 다음과 같다.

표 3. 식약청에서 개발 완료 또는 진행중인 임상시험가이드라인 대상 품목

(2007년 10월 말 현재)

번호	식약청 임상시험가이드라인 개발대상 품목	현황
1	치과용 임플란트	식약청 공지
2	봉합사 및 결찰사(주름제거용)	개발 중
3	의료용 저주파 자극기(비만치료용)	개발 중
4	약물방출 스텐트	개발 중
5	생체적합성 치과용 수복재	개발 중
6	조기골 유착 및 골밀도 증진 전기자극기	개발 중
7	인공유방	개발 중
8	심자계	개발 중
9	창상피복재	개발 중

식약청은 이미 공지한 치과용 임플란트의 임상시험가이드라인에서 임상시험계획승인 신청서상에 포함되어야 할 모든 항목들에 대한 가이드라인을 제시하고 있으며, 주요 내용은 다음과 같다.

- 임상시험이 필요한 치과용 임플란트의 범위
- 피험자 포함기준/제외기준
- 관찰항목별 임상검사항목 ; 구강 외 검사, 구강 내 검사, 피험자의 만족도 조사
- 중지기준/탈락기준에 포함되는 일반적인 예
- 성능평가기준, 평가방법 및 통계분석에 의한 해석방법

- 주 평가변수에 대한 평가기준 예시
- 성능평가방법
- 안정성, 유효성의 평가; 임플란트의 성공률 평가(Life table analysis 또는 Kapla Meier analysis추천), 치조골의 변화
- 통계적 분석에 의한 평가방법; ITT분석, PP분석(유의수준 5%), 95%신뢰구간

한편, 의료기기는 그 종류가 매우 다양하여 현재 식약청에서 지정고시한 품목만도 1천여 개가 넘고, 주로 임상시험대상이 될 3,4 등급의료기만도 약 270 품목에 이른다. 식약청이 품목분류를 세계적인 추세에 맞추어 2천여 개 이상으로 세분화할 것을 추진 중인 것을 고려하면 향후 임상시험가이드라인을 필요로 하는 품목수는 더욱 많아질 전망이다. 즉, 식약청은 한정된 자원으로 다양한 의료기기품목에 대한 임상시험가이드라인을 제공해야하는 것이다.

따라서, 식약청이 추후 품목별 임상시험가이드라인을 지속적으로 개발하기 위한 대상 제품과 개발 전략을 세우기 위하여 의료기기 제조사 및 개발사를 대상으로 어떤 품목에 대한 임상시험 가이드라인을 절실히 요구하고 있으며, 식약청이 어떤 측면에서 가이드라인을 제시해주기를 바라는지를 파악하기 위한 조사를 실시하는 것은 매우 시기적절하며 반드시 필요한 과정이라고 판단된다. 즉, 현재 국내에서 개발 중인 의료기기의 품목 및 개발진도 현황을 파악하고 이를 고려하여 임상시험가이드라인 개발대상 품목의 우선 순위와 추진 시기를 결정한다면 보다 개발된 가이드라인의 활용도가 더욱 높아질 것이다.

또한, 품목별 임상시험 가이드라인은 신청자와 식약청의 검토자가 공유되어 임상시험계획승인신청서를 작성할 때에 고려할 수 있는 내용을 제시하고, 식약청 검토자에게는 제출된 신청서의 검토 및 평가 시 고려할 내용으로 공평하게 제시되어야 한다. 그래서 임상시험자와 식약청 검토자에게 모두 도움이 되는 내용으로 개발되어 임상시험계획서를 승인절차를 원활히 진행하는 데에 기여해야 그 진정한 가치를 발휘할 수 있을 것이다. 따라서 이 기회를 통하여 의료기기 임상시험계획의 잠재적 신청자가 임상시험계획 중 식약청과의 검토과정에서 어려움을 느끼는 항목과 그 사유 등을 파악해본다면 식약청 고객의 입장에서 보다 유용한 양질의 임상시험 가이드라인을 개발하는 데에 많은 도움이 될 것으로 기대된다.

나. 연구목적

본 조사는 현재 국내기업이나 연구기관(대학을 포함)이 개발 중인 의료기기 중에서 향후 식약청의 허가용 임상시험승인 대상이 될 가능성이 높은 품목 및 임상시험승인 신청예상시기를 조사하여 앞으로 식약청이 임상시험가이드라인을 개발함에 있어 그 대상이 되는 제품의 우선순위를 제시하는 것을 이 연구

의 궁극적인 목표로 하였다.

이 궁극적인 목표를 달성하기 위한 연구수행과정에서 다음과 같은 구체적인 결과물을 생산하고, 이를 근거로 제시할 것을 이 연구의 구체적인 목표로 하였다.

- 국내에서 개발중인 임상시험대상 주요 의료기기 품목현황
(3,4 등급, 신개발의료기기 중심)
- 제품별 개발진도 현황 및 예상 임상시험계획승인 신청 시기 파악
- 임상시험 가이드라인 개발대상품목 우선순위제안
- 가이드라인 중 임상시험계획서 항목별 내용에 대한 수요 조사

다. 연구개발 목표와 달성도

목 표	달성도
국내에서 개발중인 주요 임상시험대상 의료기기 품목현황 (3,4 등급, 신개발 의료기기 중심)	식약청, 의료기기 협회 등에서 발표된 통계자료와 문헌조사, 전화설문을 통한 표본조사를 통하여 국내 개발 중인 다양한 품목의 의료기기가 확인되었다.
제품별 개발진도 현황 및 예상 임상시험계획승인 신청 시기	현재 3,4 등급 의료기기를 개발 중인 개발사를 대상으로 하여 품목별 개발진도 현황 및 임상시험계획서 승인신청시기를 확인하였으며 우선순위제안에 반영하였다.
임상시험 가이드라인 개발대상품목 우선순위제안	문헌조사, 전화설문, 좌담회, 개별 방문면담 등을 통해 얻어진 자료를 바탕으로 임상시험가이드라인 개발이 우선적으로 이루어져야 할 품목을 제시하였다.
가이드라인 중 임상시험계획서 항목별 내용에 대한 수요 조사	임상시험승인을 위한 준비작업의 원활한 진행을 위하여 제조사들이 임상시험계획승인 신청서 상에 포함되어야 할 주요 항목 중 특별히 식약청의 가이드라인을 요구하는 항목, 가이드라인 방향, 개선 요청 사항 등을 확인하였다.

2. 우선순위조사 연구내용 및 방법

가. 연구내용

품목별 임상시험가이드라인의 최종 수요자는 주로 현재 또는 미래의 의료기기 제조사이다. 현재 식약청에 의료기기 제조사로 등록된 회사는 약 1,600여개 기업으로 이 회사를 대상으로 전수조사를 하는 것은 시간과 예산 상 물리적으로 불가능하여 표본조사를 실시하였다.

임상시험은 의료기기개발의 마지막 단계이면서 가장 비용이 많이 소요되는 과정이다. 따라서 현재 개발 중인 의료기기라고 하더라도 앞으로 개발 과정 중에 회사의 자금력 등에 따라 식약청에 임상시험승인 신청단계까지 이르지 못하고 중단되는 경우도 허다하다. 따라서 식약청에 임상시험승인신청까지 진행될 가능성이 있음을 예측하는 가장 중요한 변수로서 자체 연구자금력을 간접적으로 보여주는 회사의 규모와 외부 연구자금 지원 여부, 식약청에 이미 임상시험계획을 승인받은 경험이 있는지의 여부를 주요 선정기준으로 선택하였다.

우선 의료기기생산실적 등 문헌조사를 통하여 이번 수요조사의 대상이 될 표본을 추출하였다. 의료기기를 개발 중인 회사 또는 연구기관 중 규모가 크고 안정적인 조직기반을 가지고 있어서 꾸준히 연구활동을 지속할 가능성이 높아 보이는 회사를 일정한 기준에 따라 선발하였다. 단계별 연구 활동의 내역은 다음 연구방법에서 자세히 기술하기로 한다.

이렇게 선발된 회사 또는 연구기관에서 임상시험담당자를 대상으로 전화면접, 전문가 좌담회, 개별방문면접 등을 통하여 다음의 구체적인 사항에 대한 의견을 수집하였다.

- 조사대상 표본에 포함된 의료기기 제조사/개발기관에서 개발 중인 의료기기의 현황
 - 주요 의료기기 제조사 및 연구개발기관 명단 파악
 - 개발 중인 품목의 수
 - 개발 중인 의료기기의 품목명, 등급
 - 개발 중인 의료기기의 구체적인 개발 단계
- 현재 개발 중인 의료기기에 대한 임상시험실시 요구 여부 또는 향후 전망
 - 개발 중인 품목에 대한 임상시험시행 실시요구 여부
 - 임상시험계획승인신청 예상 시기
 - 개발 중인 품목에 대한 임상시험가이드라인 개발 희망 여부
- 조사결과의 분석을 통한 임상시험 가이드라인 개발품목의 선정
 - 의료기기 해외시장 현황에 대한 조사
 - 개발 중인 품목에 대한 국내 시장규모 파악
 - 개발 중인 품목에 대한 특허 출원/등록 현황 파악
 - 개발현황 및 시장규모, 특허현황 등의 종합적 분석을 통하여 임상시험 가이드라인 개발 품목 선정
 - 식약청이 임상시험가이드라인에 제시해주기를 희망하는 사항

- 임상시험과 관련된 업계의 주요 애로사항 및 임상시험가이드라인의 내용에 대한 항목별 의견 조사
 - 임상시험가이드라인 개발 대상 품목에 대한 우선순위 평가항목에 대한 확인
 - 임상시험계획수립 및 실시상의 어려움
 - 임상시험가이드라인에 포함시켜주기를 희망하는 항목별 의견

나. 연구방법

본 연구는 단계별로 다음과 같은 방법을 활용하여 진행되었다.

1) 1단계: 문헌조사(의료기기 개발현황 조사를 통한 전화설문대상 파악)

먼저 다음과 같은 기준에 따라 의료기기 시장 및 개발현황에 대한 통계자료조사 및 기타 문헌검색을 통하여 조사 표본을 추출하였다. 앞서 언급한 바와 같이, 식약청에 임상시험승인신청까지 진행될 가능성이 있음을 예측하는 가장 중요한 변수로서 자체 연구개발 자금력을 간접적으로 보여주는 회사의 규모와 외부 연구자금 지원 여부, 식약청에 이미 임상시험계획을 승인받은 경험이 있는지의 여부를 주요 선정기준으로 선택하였다. 이러한 기준에 따라 선정된 표본 183개 제조사/연구개발기관을 전화설문대상으로 하였다.

표 4. 조사대상 표본추출기준 및 추출 기업/기관수

선정기준	선정된 회사 또는 기관의 수
2005년 의료기기 제조실적 상위 100대 기업	100
정부 R&D 사업에 참여하는 업체, 학교, 연구기관, 바이오벤처	72
기사검색을 통하여 2001년부터 2007년 7월까지 임상시험승인을 받은 제조사/연구기관	18
전 체 ^{주1)}	183

주1) 중복된 경우는 이를 1개사로 보정함.

1차 설문조사의 대상으로, 의료기기 제조실적 기준으로 상위 100대 기업만 포함시킨 이유는 실제 제조실적이 100위라 하여도 그 제조실적금액이 2005년도에 37억원으로 그 규모가 매우 영세하여, 기술수준이 높고 가지고 있는 위험도가 높아 허가 시에 임상시험을 필요로 하는 의료기기를 개발할 능력이 없다고 판단하였기 때문이다.

정부 R&D 사업에 참여하는 업체, 학교, 연구기관, 바이오벤처의 목록은 보건복지부 행정자료실에서 보건복지부나 산업자원부 등에서 지원을 받은 의료기기 관련 개발사업의 보고서 목록을 추출하여 명단을 작성하였으며, 이러한 작업을 통하여 확인된 연구 목록은 부록 ()에 포함되어 있다.

2) 2단계: 전화설문조사(의료기기 개발 중인 제조사 및 개발기관 대상 전화인터뷰)

우선 전화설문지의 초안이 작성되었고 이의 실효성을 확인하기 위해 2개사를 대상으로 pilot interview (시범인터뷰)를 실시하였다. 실효성을 확인한 후 10개 항목의 질문이 담긴 설문지가 확정되었으며 이 설문지는 semi-structured 형식(단답식 질문과 서술식 답이 혼합된 형태)으로 개발되었다. 전화설문조사는 문헌조사 등을 통해 이번 연구조사에 적합하다고 파악된 총 183개사를 대상으로 실시하였다. 면접대상은 회사/기관의 의료기기제조 허가/개발 실무자 또는 직접관리자로 임상시험 관련 업무에 적극적으로 관여가 있는 임직원으로 하였다.

3) 3단계: 전문가 자문회의(Focus Group Interview)

임상시험 가이드라인에 대한 산업계의 구체적인 의견 및 제안사항 등을 파악하기 위하여 전문가 자문회의를 실시하였다. 초청대상은 전화설문 조사를 통하여 임상시험가이드라인 개발을 희망하는 응답자 중 임상시험경험이 보다 많거나 조사에 대하여 의견을 적극적으로 개진하는 8개 회사를 선정하여 초청하였고, 최종 회의에 참석한 5개 의료기기제조사/개발기관의 명단은 아래 표 5과 같다.

표 5. 전문가 자문회의에 참여한 의료기기 제조사/개발기관

제조업체명	참석인원수
재활 공학연구소	1
오스테오시스	1
에스엔지바이오텍	1
인트로메딕	2
휴메드	1
총 5개사	6인

참석한 전문가의 임상시험경험의 정도를 파악하기 위하여 간단한 설문지를 작성하도록 하였으며, 이 설문지는 제8장 첨부서류에 첨부되어 있다. 토론의 moderator는 이 조사의 책임연구자가 담당하였으며, 좌담회 초기에 이 조사의 목적, 범위, 결과물에 대한 활용방안 등을 참석자에게 설명하였다. 참석자의 경험을 토대로 임상시험실시에서의 경험과 소감, 시행착오에 대하여 각자 간단하게 소개할 수 있는 기회가 주어졌다. 의견을 묻는 단계에서 임상시험가이드라인 대상 품목 선정기준과 한 가이드라인이 포괄하는 품목의 범위, 가이드라인에서 신중하게 제시되어야 할 내용과 가이드라인에서 강조되어야 할 항목, 항목별로 가이드라인에서 기술되어야 할 내용, 우선순위 선정 시 고려되어야 할 내용 등 구체적 사항들이 파악되었다. 각 주제에 대한 질문에 대하여 복수의 응답이 나오도록 유도하였다. 회의는 약2시

간30분 동안 진행되었으며 실제 토론된 내용은 모두 속기록으로 작성되었다.

4) 4단계: 개별 방문면접

개별 방문면접은 전문가회의에 초청하였으나 불참한 3개사의 임상시험책임자를 대상으로 직접 방문하여 실시하였다. 현재 의료기기 개발과 임상시험에 활발한 활동을 하고 있는 3개사를 대상으로 하였으며, 최종 면접을 실시한 회사는 다음과 같다.

표 6. 개별 방문 면접 실시 회사

제조업체명	면접인원수
(주)솔고바이오메디칼	1
(주)유엔아이	1
(주)인터로조	1
총 3개사	3명

면접대상은 이 3개사에 근무하고 있는 개발 책임자를 대상으로 하였다. 면접방식은 전문가 자문회의에서 사용되었던 동일한 설문지와 설명 자료를 사용하여 동일한 순서와 방식으로 진행하였으며 면접은 1시간 30분에서 2시간 정도 진행되었다.

5) 5단계: 결과 분석/보고서 작성

각 단계별로 진행된 연구 내용을 바탕으로 다각적인 접근에서 결과를 분석하여 앞으로 식약청에서 임상시험을 개발해야 할 품목의 선정과 그 외 임상시험과 관련된 개선사항을 도출하였다.

다. 연구진행 흐름도

앞서 기술한 단계에 따라 진행된 연구의 흐름을 도식화하면 다음과 같다.

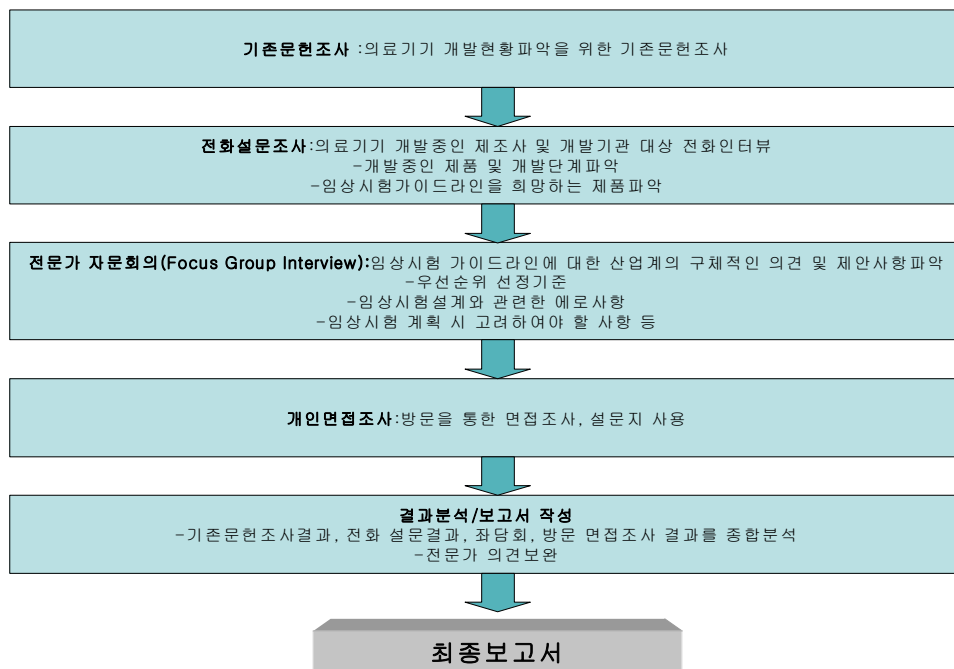


그림 3. 의료기기 임상시험 가이드라인 개발대상 제품 우선순위조사의 진행 흐름도

3. 연구결과

가. 임상시험 가이드라인 개발 수요 조사 결과

(1) 의료기기 임상시험계획 승인 최근 현황

의료기기는 한 회사가 특정 품목에 전문화하여 제품개발을 지속하기 마련이다. 따라서 최근에 국내에서 개발되어 임상시험계획을 승인받은 적이 있는 제품은 향후 동일한 품목에 차세대기술을 적용한 제품을 개발하여 임상시험계획승인을 신청할 가능성이 높다. 따라서, 식약청의 최근 임상시험의 승인실적을 파악하였다. 그 현황은 아래 표 7과 같다.

표 7. 의료기기 임상시험계획 승인(2001~2007.7.23기준)

분류코드	품목명	건	등급
A83010	개인용저주파자극기	1	2
A83080	개인용조합자극기	2	2,3,4
A57210	뇌척수용카테터기구	1	2
A65020	대장세척장치	1	2
A22510	마이크로레이칩분석장치	2	2
B02000	봉합사 및 결찰사	1	2,3,4

A18050	비이식형 전기배뇨곤란조절기	4	3
A16190	성기동맥혈류충전기	2	4
A77030	소프트콘택트렌즈	1	3
B03300	스텐트	5	3,4
A26340	심자계	1	2
A09110	심폐용혈액펌프	1	4
B04040	윤상성형용고리	1	4
A31090	의료내시경	1	2
A37020	의료용레이저조사기	6	3
A85020	의료용전자기발생기	2	2
A16270	의료용조합자극기	1	2,3,4
B03040	인공고관절	1	3,4
A09320	인공달팽이관장치	1	4
B03040	인공영덩이뼈관절	1	3,4
A12010	자기공명전산화단층촬영기	2	3
A16020	자외선조사기	1	2
A16010	저주파자극기	3	2
B04230	조직수복용생체재료	5	4
B07070	창상피복재	6	2,4
A16090	초음파자극기	2	3
B03160	추간체고정보형재	2	3,4
A64000	측정 및 유도용 기구	1	1
C12070	치과용골이식재	1	3,4
C12050	치과용임플란트	3	3,4
C12080	치주조직재생유도재	2	3,4
A77020	하드콘택트렌즈	1	3
A22030	혈당측정기	1	1
A09250	혈액관류장치	1	4
합계		67	

위의 표 7에서 보여주는 바와 같이 2001년부터 2007년 7월 현재까지 6년이 넘는 기간동안 식약청의 임상시험계획 승인이 난 경우는 67건이었다. 이는 의약품의 경우 2004년부터 2006년 8월까지 2년 8개월동안 450건¹⁾의 임상시험승인계획을 받은 것에 비할 때 매우 적은 승인 건수이다.

2001년 이후 임상시험승인계획의 건수가 가장 많았던 품목은 창상피복재와 의료용레이저조사기로 6건이었으며, 그 다음으로 스텐트와 조직수복용생체재료가 5건이었다.

(2) 의료기기 관련 정부지원 연구사업에 대한 동향

1) 이 통계치는 식약청 의약품 본부 임상관리팀이 2006년 10월 10일 식약청 홈페이지를 통하여 공개한 국회 노회찬위원장실-임상시험현황 자료에 따른 건수이다.

본 연구에서는 의료기기 제품 개발 및 연구를 진행하고 있는 기관에 대한 설문조사의 대상을 추출하기 위하여 보건복지부 행정자료실에서 보유하고 있는 연구과제 보고서 72개에 대한 목록을 작성하여 설문 조사대상으로 하였을 뿐만 아니라 수행된 과제들을 의료기기의 분야별로 분류하여 보았다. 그 결과, 아래 표 8와 같은 결과를 얻게 되었다.

분야	연구과제수
정형외과	21
일반외과	14
전자의료기기	9
신경외과	7
진단영상	7
성형외과	6
치과	3
재활의학	2
흉부외과	2
중앙공급실용제품	1

표 8. 분야별 수행정부과제 수(보건복지부 행정자료실 보고서 중심으로)

본 연구에서 확인한 72개의 연구과제 중 21개는 정형외과 용품인 인공뼈나 인공관절, 뼈의 신연장치 등에 대한 과제들이었으며, 두 번째는 일반외과재료로, 봉합사, 담관스텐트 등에 대한 과제들이었고, 전자의료기기에 관련된 과제도 9편 정도 되었다.

(3) 의료기기 제조사/개발기관에서 개발 중인 의료기기의 현황

의료기기 제조사/개발기관에서 개발 중인 의료기기의 현황에 대한 조사는 전화설문조사를 통하여 얻어졌다. 이 전화설문에 사용된 설문지는 제 8장 첨부 문서와 같다.

표본으로 추출된 183개소 중 이 설문조사에 참여하여 응답한 제조사/개발기관은 64개사(전체 대상목록 중 35%) 이고, 설문에 대한 배경 설명 후 현재 취급하고 있는 의료기기가 임상시험의 대상이 아니라는 이유로 응답을 거절한 경우가(전체 대상목록 중 26%)이었으며, 나머지는 거절 혹은 휴가, 전화번호 등의 부재로 연락되지 않는 곳이었다. 총 64개 응답자 중 1-2등급을 개발하고 있다고 응답한 경우가 32예(50%), 3-4등급을 개발하고 있다고 응답한 경우가 32예(50%)였다.

표 9. 전화설문조사 결과

응답현황	응답자수 (N=183)	비율(%)	등급	품목수	비율(%)
설문조사 참여	64	35%	1-2등급	32	50%
			3-4등급	32	50%
				64	100%

임상시험의 대상이 되는 제품을 개발하고 있지 않아 거절함	47	26%			
응답 거절, 담당자 휴가 등 부재, 소재불명	72	39%			
합계	183	100%			

(가) 전화설문의 응답자 소속기관 및 소속부서

64예의 응답자 중 27예는 의료기기제조사이며 2곳은 연구기관(대학)이었다. 응답자의 소속부서비율은 아래와 같다.

표 10. 의료기기 개발 중인 기관의 응답자에 대한 소속부서의 분포

소속부서	응답자수(N=64)	비율(%)
회사의 생산/품질관리부서	26	41%
회사의 개발 및 대관부서	15	23%
민간연구기관(회사 연구기관)	18	28%
대학	2	3%
연구개발(전체업무총괄)	1	2%
영업관리	1	2%
대표라 해당부서없다	1	2%
합계	64	100%

위의 표 9에서 보여주는 바와 같이, 전화설문조사에 참여한 응답자는 의료기기 개발 직접 책임자가 대부분이었으며, 대학이나 연구기관 소속의 응답자도 관련된 개발업무를 책임지고 있는 교수였다. 1명의 응답자는 해당 제조사의 대표이사였으나, 의료기기 개발과 관련하여 임상시험 부분은 대표이사가 직접 참여하여 업무를 진행하였기 때문에 본 설문에 참여하였다.

(나) 전화설문 응답자의 소속회사 근무 연수

응답자의 소속회사 근무 연수는 아래 표 11과 같다. 대다수의 응답자들은 1년 이상 현재의 소속회사/기관에 근무하고 있어 의료기기의 개발현황을 일정 수준이상 파악하고 있다고 판단된다.

표 11. 응답자의 근무 년 수

근무 년 수	응답자수(N=64)	비율(%)
--------	------------	-------

1년미만	8	13%
1년-5년	26	41%
5년-10년	24	38%
10년이상	6	9%
합계	64	100%

(다) 현재 개발 중인 품목의 수 및 개발 중인 3-4등급 의료기기의 수

한 제조사가 개발하고 있는 의료기기 전체 품목 수에 대하여 전화설문에 답한 64예 중(1,2,3,4등급 모두 포함) 한 개 회사에서 3품목이하 의료기기를 개발하고 있는 경우가 71%로서 대다수의 의료기기 제조사가 적은 품목의 의료기기를 개발하고 있음을 알 수 있었다. 이중 개발 중인 제품의 수가 1개인 경우가 26예로 41%를 나타냈으며 3,4등급을 개발 중인 32예에서도 그 개발 개수가 1품목인 경우는 11예, 34%로 높게 나타났음을 알 수 있다. 10품목 이상 25, 30품목까지 개발하고 있다고 대답한 회사도 12% 있었다.

표 12. 한 제조사 /기관이 개발 중인 의료기기 품목수

개발중인 의료기기 품목 수	응답자수	비율(%)
1품목	26	41%
2품목	9	14%
3품목	10	16%
4품목	6	9%
5품목	2	3%
6품목	1	2%
7품목	2	3%
8품목	1	2%
10품목	3	5%
25품목	1	2%
30품목	3	5%
합계	64	100%

등급별로 볼 때에 3-4등급을 개발하고 있는 의료기기 회사/기관의 수는 전체 64개사 중 32개사로 대부분의 제조사/기관은 적은 수의 의료기기를 개발하고 있었다. 이중 3품목이하의 3,4 등급 의료기기를 개발 중이라고 응답한 회사는 78%로서 대부분을 차지하였다. 한편, 3,4등급 10품목이상을 개발하고

있다고 대답한 비율이 15%에 이르렀다.

표 13. 회사/기관별 3,4 등급 개발품목수

3,4등급 의료기기 품목 수	응답자수	비율(%)
1품목	16	50%
2품목	3	9%
3품목	6	19%
4품목	2	6%
6품목	1	3%
7품목	1	3%
8품목	1	3%
10품목	1	3%
25품목	1	3%
30품목	3	9%
합계	32	100%

(라) 현재 개발 중인 의료기기 품목 현황

전화설문에 참여한 64개 제조사/개발기관 중 3,4 등급을 개발한다고 한 응답자가 현재 개발하고 있다고 한 의료기기 품목현황은 다음 표14과 같다.

표 14. 현재 개발중인 의료기기 품목현황(전화설문결과)

번호	품목명	응답수
1	렌즈(안경렌즈 포함)	5
2	콘택트렌즈(하드, 소프트, 실리콘하이드로젤 제 포함)	4
3	임플란트종류(정형용품)	3
4	개인용 조합자극기	3
5	의료영상저장전송시스템(PACS)	2
6	추간체 고정 보형재	2
7	치과용 귀금속 합금	2
8	치과용 유니트체어	2
9	1회용 안전주사기	1

번호	품목명	응답수
10	고주파 자극기	1
11	골 이식재	1
12	골접합용 스크류	1
13	골접합용 판	1
14	공압식 분사연삭기	1
15	금속 골 고정재	1
16	디지털 엑스레이 촬영장치	1
17	맛사지기	1
18	봉합사(수술용)	1
19	비금속치과합금	1
20	사지압박순환치료기	1
21	산소공급장치	1
22	소프트렌즈	1
23	숏 임플란트 (치과용)	1
24	수액세트	1
25	스텐트	1
26	신경정신과 우울증등 치료장비	1
27	안저카메라	1
28	앵글(임플란트의 일종)	1
29	온열기	1
30	외과용 드레이프	1
31	유착 방지막	1
32	의료용 가스공급장치	1
33	의료용 레이저 수술기	1
34	의료용 물질생성기	1
35	의료용 산소포화도측정기	1
36	의료용 안마기	1
37	의료용 진동기	1
38	이온수기	1
39	의료용 이온도입기	1
40	인공관절	1
41	인공디스크	1
42	임플란트	1
43	임플란트장비	1

번호	품목명	응답수
44	저주파 초음파 치료기	1
45	저주파치료기	1
46	전기수술기	1
47	정형외과용 시멘트	1
48	조직수복용 재료	1
49	창상피복재	1
50	초음파 영상진단 장치	1
51	치과용 시멘트	1
52	치과용 임플란트	1
53	치과용 차단막	1
54	치아신경치료기구	1
55	카테터류	1
56	콘돔(의약품)	1
57	피부개선시스템	1
58	피부과용 레이저	1
59	혈관접속용기구	1
60	혈당측정기	1
61	환자감시장치	1
62	X-ray	1

위의 설문결과, 렌즈(안경렌즈포함), 콘택트렌즈, 정형외과용 임플란트, 개인용 조합자극기 정도만이 2개 이상의 회사에서 중복하여 개발하고 있었고, 나머지 품목들은 회사들이 대부분 서로 다른 품목들이 산재되어 개발되고 있는 것으로 조사되었다.

위의 표 13에서 제시된 품목 중 3, 4등급인 의료기기를 별도로 추출하여 영역별로 구분하여 보았다. 그렇게 영역별로 구분된 3,4등급의료기기에 대한 개발 현황은 다음 표 15과 같다.

표 15. 개발 중인 3,4등급 의료기기 품목현황(영역별)

분류	세부품목
정형외과	골이식재, 인공관절, 인공디스크, 본시멘트, 추간체고정보형재 금속골고정재, 골접합용판, 골 접합용 스크류
안과	시력보정용 렌즈, 실리콘 하이드로겔 콘택트렌즈, 시력보정용 하드렌즈
치과	치과용 임플란트, 치과용시멘트, 치과용 차단막

분류	세부품목
영상의학과	디지털 엑스레이 촬영장치, PACS 시스템, 초음파 영상진단장치, 엑스레이
전자의료기기	전기 수술기, 피부과용 레이저, 개인용 조합자극기, 고주파자극기, 레이저수술기, 유발성응답용 자극기(우울증 치료 장비)
기타	공압식 절삭기, 유착방지막, 창상피복재, 조직수복용재료, 봉합사

위의 결과는 실제 정부연구사업으로 진행된 과제에서도 정형외과나 신경외과 용품, 전자의료기기 등에 대한 비중이 컸던 결과와 상당히 유사한 결과를 보여주는 것이다.

(마) 품목별 개발 단계

본 연구에서는 의료기기의 개발단계를 구체적으로 나누어 개발하고 있는 품목이 현재 어느 단계에 있는지를 조사하였다.

각 개발단계에 대하여 어떤 품목이 해당되는지에 대한 설문결과는 다음과 같다.

표 16. 개발단계에 해당하는 품목목록

번호	개발단계	해당 품목
1	안전성시험 및 시제품 생산완료	골절합용 판, 골절합용 스크류, 스텐트, 시력 보정용 렌즈, 사지압박순환치료기, 임플란트, 인공관절, 의료용 레이저 수술기, 유착 방지막, 신경정신과 우울증등 치료장비, 추간체 고정 보형재, 창상피복재, 치과용 시멘트, 카테터류, 치아신경치료기구, X-ray, 임플란트장비, 앵글(임플란트)
2	성능시험 완료	골 이식재, 개인용 조합자극기, 금속 골 고정재, 골절합용 판, 골절합용 스크류, 비금속치과합금, 조직수복용 재료, 정형외과용 시멘트, 추간체 고정 보형재, 콘택트 렌즈, 소프트렌즈, 하드렌즈, X-ray
3	설계완료	골절합용 판, 골절합용 스크류, 디지털 엑스레이 촬영장치, 맛사지기, 실리콘 하이드로겔 콘택트렌즈, 유착 방지막, 신경정신과 우울증등 치료장비, 추간체 고정 보형재, 창상피복재, 온열기, 1회용 안전주사기, X-ray
4	생물학적 안전성/전기적 안전성 시험 완료	금속 골 고정재, 고주파 자극기, 전기수술기, 치과용 차단막, 혈관접속용기구, 의료용 안마기, 의료용 진동기, 안경렌즈
5	최종제품설계 및 분류확정단계	금속 골 고정재, 저주파치료기, 추간체 고정 보형재, 안경렌즈, X-ray
6	임상시험계획서개발	수액세트

번호	개발단계	해당 품목
7	GMP에 따른 품질시스템 정비중	숏 임플란트(치과용), 진단용 팩스시스템, 추간체 고정 보형재, 치과용 임플란트
8	디자인단계	임플란트종류(정형용품)
9	개발도중/전임상실험검 토중	피부개선 시스템, 의료용 이온도입기
10	식약청에 기술문서 접수 중	치과용 귀금속 합금
11	개발완료	의료용 가스공급장치
12	허가용 자료준비중/계획중	개인용 조합자극기, 안저카메라
13	임상시험계획 승인 신청중	혈당측정기
14	CE마크 인증만 받으면 되는 단계	콘돔(의약품 포함된 경우)
15	허가 완료	공압식 분사연삭기

(3) 현재 개발중인 의료기기에 대한 임상시험추진 향후 전망

(가) 의료기기 임상시험실시 경험

본 연구를 위하여 표본으로 선정된 회사의 임상시험실시 경험은 매우 제한적이어서 제조사/개발기관 당 1개 품목에 대하여 임상시험을 실시한 경우가 대부분이었다. 표본에 포함된 회사들이 비교적 규모가 큰 회사이고 앞서서 의료기기를 개발하고 있음에도 임상시험의 경험이 매우 제한적임을 고려하면 국내 제조사 전반에 걸친 임상시험의 경험은 매우 빈약하다고 판단된다.

전화설문에서 3,4 등급의료기기 제조사 32개사를 대상으로 임상시험실시경험에 대하여 조사하였다. 그 결과, 5개사만이 식약청으로부터 임상시험승인계획서를 승인받은 경험을 가지고 있었고 해당품목은 아래와 같다.

- 임플란트 상부 구조물(치과용)
- 임플란트 하부 구조물(치과용)
- 인공뼈
- 손,팔,다리등 절단부위 뼈연결 임플란트
- 신경정신과 우울증등 치료장비

이들 중 임플란트 상부 구조물을 제외한 4개 품목은 현재 임상시험을 진행 중이거나 완료한 것으로 확인되었으며, 이들 중 식약청이 임상시험 프로토콜을 미리 개발하여 업계에 제공하기를 희망하는 품목으로 손, 팔 다리 등 절단 부위의 뼈 연결 임플란트와 신경정신과 우울증 등 치료장비가 언급되었다. .

또한, 전문가 자문회의 및 방문을 통한 심층면접조사에서도 설문지를 통하여 추가적으로 임상시험승인 경험 및 실시현황을 추가 확인하였다. 이 설문에서 임상시험승인을 받아 임상시험을 진행하고 있거나 완료한 것으로 추가확인된 품목은 다음과 같다.

- Multifocal soft contact lens
- 골연령측정기
- 스텐트(2회 중복응답, 심혈관용 스텐트 1건, 흉부대동맥 스텐트 그래프트 1건)

이 외에도 2등급 의료기기로서 임상시험을 실시한 적이 있는 제품으로 의료용 내시경 1건이 조사되었다.

(나) 개발중인 3,4등급 의료기기 임상시험계획 승인 신청의 전망

① 개발중인 3,4 등급의료기기 중에서 품목허가를 위하여 임상시험을 실시할 필요가 없는 품목

전화설문을 통하여 임상시험 승인계획의 경험이 없는 의료기기 제조사/개발기관을 대상으로 앞으로의 의료기기 임상시험승인 신청 계획 시기가 조사되었다. 개발 중인 3,4등급 의료기기 중 다음의 품목들에 대해서는 임상시험이 필요 없는 것으로 이해하고 있다고 답변하였다.

- 콘돔(의약품 포함)
- 공압식분사연삭기
- 금속 골 고정재
- 진단용 PACS 시스템
- 혈당측정기
- 조직수복용 재료
- 피부과용 레이저
- 초음파 영상진단 장치
- X-ray
- 치과용 유니트체어
- 임플란트종류(정형용품)-2회 중복응답

- 봉합사(수술용)

즉, 위의 13개(중복응답을 2회로 함)는 현재 3,4등급의료기기를 개발 중이라는 답변을 받은 42개 품목 중 31%에 해당하였다.

② 임상시험실시 시기에 대한 전망이 불투명한 품목

다음 품목은 개발 중인 3,4등급 의료기기 중 임상시험이 필요하나 언제 임상시험을 실시할 수 있을 지 예상할 수 없다는 답변을 받은 품목 및 해당 품목에 대한 개발 단계이다.

표 17. 개발중인 3,4등급 의료기기 중 임상시험실시시기를 예측할 수 없는 품목과 개발단계

품목명	개발단계
골 이식재	성능시험완료
개인용 조합자극기	성능시험완료
숏 임플란트	GMP에 따른 품질시스템 정비 중
전기수술기	생물학적 안전성/전기적 안전성 시험 완료
콘택트 렌즈	성능시험완료
스텐트	안정성 시험 및 시제품 생산 완료
유착 방지막	설계완료, 안정성 시험 및 시제품 생산완료
정형외과용 시멘트	성능시험완료
고주파 자극기	생물학적 안전성/전기적 안전성 시험완료
소프트렌즈	성능시험완료
카테터류	안정성 시험 및 시제품 생산 완료
치과용 차단막	생물학적 안전성/전기적 안전성 시험 완료
하드렌즈	성능시험완료

③ 제조사/개발기관이 2010년 경 임상시험승인을 신청할 수 있을 것으로 전망하는 품목

다음 품목은 개발 중인 3,4 등급 의료기기 중 3년 후에 임상시험을 실시할 수 있을 것이라고 예상되는 품목 및 그에 대한 개발 단계이다.

표 18. 3년 후에 임상시험을 실시할 것으로 예상되는 의료기기 품목 및 개발단계

품목명	개발단계
임플란트	안정성 시험 및 시제품 생산 완료
창상피복재	설계완료, 안정성시험 및 시제품 생산완료
치과용 시멘트	안정성 시험 및 시제품 생산 완료
신경정신과 우울증등 치료장비	설계완료, 안정성 시험 및 시제품 생산 완료

④ 제조사/개발기관이 2009년 경 임상시험승인을 신청할 수 있을 것으로 전망하는 품목

아래 표 19는 현재 개발 중인 3,4 등급 의료기기 중 2년 후에 임상시험을 실시할 수 있을 것이라고 예상되는 품목 및 그에 대한 개발 단계이다.

표 19. 2년 후에 임상시험을 실시할 것으로 예상되는 의료기기 품목 및 개발단계

품목명	개발단계
시력 보정용 렌즈	안정성 시험 및 시제품 생산 완료
디지털 엑스레이 촬영장치	설계완료
인공관절	안정성 시험 및 시제품 생산 완료

⑤ 제조사/개발기관이 2008년 경 임상시험승인을 신청할 수 있을 것으로 전망하는 품목

다음 표 20은 현재 개발 중인 3,4 등급 의료기기 중 1년 후에 임상시험을 실시할 수 있을 것으로 예상되는 품목 및 그에 대한 개발 단계이다. 표 19에 포함된 품목을 보면 7건의 응답 중 무려 5개 제품이 신경외과/정형외과에서 척추치료에 사용되는 품목이며, 특히 추간체고정보형제는 2건이나 되었다. 개발 단계 측면에서 뚜렷하게 다른 점이 보이지 않음에도 불구하고, 이러한 제품군의 개발 담당자가 1년 후에 임상시험을 시작할 수 있다고 예상하고 있었다. 이는 이러한 제품의 개발소요기간이나 개발 주기가 다른 제품군에 비하여 빠르고 개발사가 가지고 있는 기술적 수준이 이미 일정한 수준 이상이기 때문인 것으로 사료된다.

표 20. 1년 후에 임상시험을 실시할 것으로 예상되는 의료기기품목 및 개발단계

품목명	개발단계
치과용 임플란트	GMP에 따른 품질시스템 정비 중
실리콘 하이드로겔 콘택트렌즈	설계완료
추간체 고정 보형재(1)	설계완료, 안정성시험 및 시제품생산완료, 성능시험완료

추간체 고정 보형재(2)	최종제품설계(적응증, 효과등) 및 분류확정단계
골접합용 판	설계완료, 안정성시험 및 시제품생산완료, 성능시험완료
골접합용 스크류	설계완료, 안정성시험 및 시제품생산완료, 성능시험완료
인공디스크	답변 거절함

⑥ 전문가 자문회의 및 방문면접을 통하여 조사된 임상시험승인신청 예상 시기

본 연구에서 실시한 전문가 자문회의 및 방문을 통한 추가 설문조사에서 앞으로 임상시험을 실시할 계획인 있는 품목과 그 임상시험계획 승인 신청의 시기를 조사하였다. 그 결과, 이 설문에서 임상시험승인을 받아 임상시험을 진행하고 있거나 완료한 것으로 추가확인된 품목은 표 21과 같다.

표 21. 임상시험계획 승인의 신청을 계획하고 있는 품목(전문가 추가 확인)

품목명	임상시험승인신청예상시기
Soft contact lens	2008년
Hard contact lens	2008년
스텐트(2개사 중복 답변)	2008년
PLD (Plasma Nodeeplasty)	2008년
슬관절	2009년
감마 Ray 진단기	2009년
bone substitute(biological material)	2010년

이외 심폐소생기의 경우는 해외에서 임상시험에서 실시할 것을 계획하고 있었다.

(다) 현재 개발중인 3,4등급 의료기기 중 임상시험 가이드라인을 식약청에서 제시해주기를 희망하는 품목

현재 임상시험 계획승인을 받았거나 개발 중인 제품에 대하여 식약청에서 임상시험 프로토콜에 대한 가이드라인을 미리 개발하여 제시하여 주길 희망하는 제품이 있는가에 대한 질문에 대하여, 3,4 등급 품목으로 임상시험계획 승인의 경험이 있는 5명의 응답자중 2명이 있다고 응답하였으며, 2명은 필요하지 않다고 대답하였으며 1명은 답변을 거절하였다. 이미 임상시험계획 승인을 받은 경험이 있는 회사가 식약청이 임상시험 프로토콜을 개발하여 주길 희망하는 제품은 다음의 2 품목이었다.

- 손,팔,다리등 절단부위 뼈연결 임플란트
- 신경정신과 우울증등 치료장비(유발성 응답자극기)

현재 개발 중이며 본 조사에 참여한 응답자나 전문가들이 임상시험계획승인에 대한 경험이 없다고 응답한 품목 중에 임상시험 프로토콜을 식약청에서 개발하여 업계에 제공하여주기를 희망하는 품목으로 언급된 품목은 다음과 같은 것들이었다.

- 인공관절.
- 창상피복재
- 골 이식재
- 치과용 시멘트
- 치과용 임플란트.
- 정형외과용 시멘트.
- 유착 방지막.
- 시력 보정용 렌즈.
- 스텐트
- 카테터류
- 실리콘 하이드로겔 콘택트렌즈.
- 인공디스크

이외 추가로 인공피부에 대한 임상시험 프로토콜의 개발도 원한다는 응답이 있었다.

식약청에서 임상시험 가이드라인을 제시해주기를 희망하는 품목을 살펴보면 모두 멸균 의료기기로서 대부분 인체에 이식되거나, 안점막이나 혈관계 등 인체의 중요부위에 적용되는 품목들이다. 결론적으로, 개발하고자 하는 품목의 위험도가 높고 개발된 의료기기가 잘못 사용되거나 실패가 일어났을 경우 환자의 건강에 치명적인 영향을 미칠 수 있는 품목들이 많은 품목들에 대하여 식약청에서 임상시험프로토콜을 개발하여주길 원하고 있었다.

(라) 임상시험 가이드라인 개발에 대한 수요

현재 임상시험 계획승인을 받았거나 개발 중인 제품에 대하여 식약청에서 임상시험 프로토콜에 대한 가이드라인을 미리 개발하여 제시하여 주길 희망하는 제품이 있는가에 대한 질문에 대하여는 등급과 상관없이 개발 중인 의료기기로 임상시험승인을 받은 9개 제조사중 프로토콜의 개발을 원하는 곳은 3개사, 원하지 않는 곳은 5개사였다. 또한 3,4 등급 품목으로 임상시험계획 승인의 경험이 있는 5명의 응답자 중 2명이 있다고 응답하였으며, 2명은 없다고 대답하였다.

가이드라인이 제조사에 도움이 될 것이라고 한 처음 예상과 다르게 식약청으로부터 가이드라인을 원하

지 않는다고 응답에 대하여 그 이유를 가이드라인이 오히려 임상시험계획 승인심사 시 규제항목으로 작용할 수 있다는 우려 때문인 것으로 풀이된다. 그러나 제조사의 입장을 충분히 고려하여 개발된 가이드라인이라면 어떤 형식으로 개발되든 제조사에 도움이 될 것이라는 것이 최종적인 의견의 결과였다.

**표 22. 프로토콜개발을 희망하는지의 여부
(1,2등급을 포함해 임상시험계획서를 승인받은
경험이 있는 경우)**

응답	응답자수(N=55)	비율(%)
희망한다	14	25%
희망하지 않는다.	41	75%
합계	55	100%

**표 23. 프로토콜 개발을 희망하는지의 여부
(3,4등급 의료기기로 승인을 받은 경우)**

응답	응답자수(N=5)
희망한다.	2
희망하지 않는다.	2

(4) 임상시험 관련 업계의 애로사항 및 임상시험가이드라인의 개발 방향

본 연구에서는 전문가 자문회의와 방문을 통한 심층면접조사를 통하여 임상시험과 관련된 업계의 애로사항 및 임상시험 가이드라인의 개발 방향에 대한 의견 조사가 추가로 함께 이루어졌다.

연구진행 흐름도에서 제시한 바와 같이, 전문가 자문회의는 의료기기 전화설문결과 현재 3-4등급의 의료기기를 개발하고 있으면서 식약청에서 임상시험 프로토콜 및 그에 대한 가이드라인을 미리 제시하여 주길 희망한 응답자와 그 외 의료기기 임상시험에 대한 경험이 풍부한 전문가를 대상으로 실시되었다. 이러한 좌담회와 개별심층면접조사는 임상시험가이드라인 개발대상품목에 대한 우선순위와 가이드라인의 내용의 범위와 방향을 수요자의 요구사항을 충분히 반영하여 정함으로서 가이드라인의 활용도와 고객만족도를 높이하고자 함이다. 특히, 전문가 자문회의와 개별방문심층면접의 대상은 식약청에서 임상시험승인과정을 경험하였거나 이 분야에서의 개인적 자질도 비교적 우수한 전문가를 대상으로 하여 양질의 의견을 수집하고자 의도하였다.

먼저 5개 제조사/기관에 대한 전문가를 초청하여 좌담회를 실시하였고, 3개사의 전문가를 개별적으로 방문, 면접을 통하여 전문가 회의에서의 결과를 다시 검증하고 의견이 수렴되지 않은 부분에 대하여 부분에 대한 추가 의견 수렴을 위하여 추가적인 의견을 수집하고 보완하기 위하여 3개사를 대상으로 방문면접조사가 실시되었다. 개별방문 면접에서도 전문가 좌담회와 동일한 자료를 사용하여 동일한 순서와 형식에 따라 질문을 진행하여, 총 임상시험실시의 경험이 있는 8개사의 전문가 의견을 취합하였다.

(가) 우선순위 선정기준에 대한 의견

임상시험가이드라인 개발대상제품의 우선순위를 정하기 위하여 선정기준에 대한 전문가의 의견을 청취하였다. 다음 그림 5과 같이 6가지 우선 순위 선정기준(안)을 제시하고 선정기준으로 우선적으로 적용되어야 할 항목에 대한 의견을 청취하였다.

프로토콜 개발 대상 품목의 주요 선정기준 (안)	
1. 활용도: 개발중이거나 임상시험 중인 기업/연구소의 수	- 동일한 품목을 개발하고 있는 기업/연구소가 많을수록 가이드라인 활용기업이 많을 것으로 예상하여 높은 우선순위를 줌.
2. 완급도: 개발 중인 제품에 대한 개발 진도	- 임상시험신청시기가 빠를수록 우선순위가 높은 것으로 간주
3. 위험도: 품목 등급	- 등급이 높은 경우 인체에 대한 위험성이 높을수록 우선 순위가 높은 것으로 평가.
4. 수입대체도: 국내제조량/수입량	- 수입량이 많을수록 높은 우선 순위를 줌.
5. 수출기여도: 세계시장 규모	- 세계시장규모가 클수록 높은 우선 순위
6. 진보성: 국제 특허 출원 여부	- 특허 출원을 한 경우 상품화할 의지가 높은 것으로 간주하여 높은 우선 순위를 줌.

그림 4. 임상시험 프로토콜 개발 대상품목의 선정을 위한 기준안

결론적으로 의료기기제조사/개발기관들은 1) 보다 많은 수의 회사들에게 활용될 수 있는 품목을 우선개발대상으로 하되 (활용도가 높을 것으로 예상되는 품목), 2) 임상시험신청 예상시기가 가장 빨리 도래할 것으로 전망되는 품목 중에서 (완급도에서 긴급성이 높은 품목), 3) 인체에 대한 잠재적 위험성이 높은 품목 (위험도가 높은 품목)에 대하여 임상시험가이드라인 개발대상 선정기준으로 추천하였다. 그러나 상대적으로 수입 대체도는 활용도나 완급도, 의료기기의 위험도에 비하여 우선적인 선정기준으로 추천하지는 않았다. 또한 수출기여도, 기술의 진보성 등은 임상시험가이드라인의 개발품목에 대한 선정기준으로 언급하지 않았다. 수출기여도의 경우, 아직 국내 기술의 수준이 수출을 목표로 할 만큼 높지 않아서 대부분의 제조사들이 수입대체를 우선 목표로 하고 있기 때문에 이 기준은 크게 고려하지 않아도 좋다는 의견이 있었다.

선정기준 항목별로 제시된 의견은 다음과 같다.

<활용도>

활용도가 많을 것으로 예상되는 품목(많은 업체가 개발 중이거나 임상시험이 진행 중인 품목)은 동일한 품목을 개발하고 있는 기업이나 연구소가 많을수록 이 품목에 대한 임상시험 가이드라인이 개발되었을 때에 보다 많은 기업이나 기관이 활용할 가능성이 높을 것이므로 가장 우선적인 선정기준이 되어야 한다는 것에는 대부분의 참석자가 이에 동의하였다.

이와 관련하여 회의 진행자가 대부분의 연구기관이나 제조사가 각각 다른 1-2품목을 개발하는 것으로 조사되어 동일품목을 2개 이상의 기업이 개발하고 있는 경우는 거의 없는 전화설문조사결과는 이런 측면에서 변별력이 없음을 설명하였다. 이에 대하여 전문가들은 품목을 너무 구체화하는 것보다 임상시험 계획서에서 고려되어야 할 사항이 유사한 품목을 묶어 공통 임상시험가이드라인을 개발하되 (예. 추간판 탈출증 치료관련 제품, 인공관절군, 골절치료용 재료 등), 세부 품목군 별로 달리 적용될 수 있는 측면은 항목별로 세부사항을 구별하여 별도로 가이드라인을 세분화하는 것 (예. 추간판탈출증 관련 제품 중 fusion cage 와 같은 고정형 제품과 dynamic disc 와 같은 이동형 제품은 유효성평가기준이 달라진다.)을 추천하였다.

그러나, 하나의 임상시험가이드라인에 품목의 영역을 지나치게 광범위하게 포함하는 것 (예. 정형외과용 임플란트 제품) 도 추천하지 않았는데, 이는 이렇게 할 경우, 가이드라인의 내용이 지나치게 일반적인 내용만을 담게 될 가능성이 높고, 이럴 경우 어느 누구에게도 그다지 도움이 되지 않을 것에 대한 우려 때문이었다. 따라서 하나의 가이드라인에 품목의 범위를 지나치게 좁거나 지나치게 넓게 포함하지 않도록 해줄 것을 당부했다. 이러한 양극단에 대한 우려를 보완하기 위해서 각 품목의 세부사항에 대한 가이드라인이 부록처럼 추가로 첨부되는 것이 바람직하다는 의견이 제시되었다.

또, 임상시험 가이드라인의 내용적인 측면에서 너무 자세하지도, 너무 포괄적이지도 않은 중간정도 수준의 가이드라인을 만드는 것이 좋겠다는 의견이 제시되었다. 이러한 의견이 제시된 이유는, 1) 식약청이 개발할 수 있는 품목별 임상시험 가이드라인의 숫자는 한계가 있을 것이고, 2) 같은 품목 군에 속하는 의료기기들 간에 수평적으로 공유될 수 있는 공통 사항이 있어서, 3) 품목 내부에서 또는 유사한 품목 간에 공통적으로 적용될 수 있는 것은 가이드라인에 제시되어도 좋으나, 4) 품목별 또는 제품별 특기사항은 회사가 유연하게 적용하거나 적용하지 않을 수 있는 자율권을 가질 수 있기를 원하기 때문이었다.

또한 이러 한 품목군에 대한 임상시험 가이드라인이 만들어진다면, 개발 초기단계에 있는 의료기기제조사/개발기관에서도 적극적으로 참고할 수 있고 같은 계통 제품을 개발하는 업체들에게 도움이 될 수 있어 활용도가 높을 것이라는 의견도 언급되었다.

<개발 대상 품목의 등급>

동일한 품목이 2개 이상의 등급에 속하는 경우, 등급이 높은 품목(위험도가 높은 품목) 혹은 더 복잡한 품목을 기준으로 가이드라인이 우선 개발되어야한다는 의견도 제시되었다. 이러한 의견을 제시한 이유로는 등급이 높거나 아니면 더 어렵고 복잡한 제품에 대한 임상시험 가이드라인은 동일한 품목에 해당되더라도 낮은 등급의 제품보다 포함되어야 하는 내용이 훨씬 많고 복잡해서 회사의 입장에서 임상시험 계획서 작성 상에 애로사항을 훨씬 많이 느끼고 있기 때문이었다. 일반적으로, 이렇게 내용이 깊고 복잡한 가이드라인이 기존에 확립되어 있는 경우, 유사하지만 등급이 낮거나 단순한 제품은 가이드라인을 기준으로 적절하게 항목을 줄여서 임상시험에 활용할 수 있으나, 내용의 깊이가 깊지 않고 단순한 가이드라인만 있는 경우 실제 임상시험을 실시할 때 크게 참고할 가치가 없다. 따라서, 전문가들은 동일한 품목에 해당하는 제품들 중에서 더 어려운 것, 예를 들어 Bare metal stent보다는 Drug eluting stent의 임상시험 프로토콜을 개발하는 것이 산업계에 도움이 된다고 의견을 제시하였다.

<공통사항에 대한 가이드라인 개발>

의료기기 임상시험 가이드라인 개발에 대한 우선순위와 관련하여, 의료기기에 자주 적용되는 기술적 속성에 대한 공통사항 (예, 같은 재질을 사용하였거나 - 예. 타타늄을 이용한 모든 임플란트, 같은 방식 - 레이저를 사용하는 의료기기, 소프트웨어를 내장시킨 의료기기 -을 찾아 가이드라인을 만들자는 의견도 제시되었다. 이는 각 품목의 세세한 적응 증 등은 임상시험을 담당하는 병원이나 책임연구자가 결정하므로, 여러 가지 서로 다른 품목이지만 공통된 사항을 가지고 있는 품목들을 묶어 가이드라인이 제시되면 효율적이라는 의견이었다. 실제로 처음 임상시험계획 승인을 준비하는 제조사에서는 준비의 첫 단계로, 비슷한 방식으로 제조된 혹은 같은 재질로 만들어진 유사품목의 경우를 찾아 참고한다는 것이 좌담회에 참석한 전문가들의 의견이었다.

<수입대체도, 수출기여도, 기술의 진보성>

전문가들은 시장의 규모, 수입대체효과, 수출입과 같은 상업적 이유는 임상시험 가이드라인 개발 대상 품목선정기준으로 고려해야할 우선적인 기준은 아니라고 답하였다. 그러나, 국내의 시장이 규모가 큰 것은 그만큼 해당 품목에 노출되는 환자의 숫자가 많음을 의미하는 지표가 될 수 있으므로 국민건강에 영향을 끼칠 수 있는 가능성이 높다는 차원에서 고려될 수 있을 것이라고 의견을 제시하였다. 국내 시장 기여라는 측면에서, 수입대체도가 고려되어야 한다는 의견도 있었는데 이는 현재 국내 의료기기 시장이 70%정도 수입에 의존하고 있으며 국내제조사들이 주로 주력하는 부분이 이 수입품을 대체할 목적, 즉 국산화에 있기 때문에 수입량이 많은 품목에 우선적으로 임상시험 가이드라인을 개발하는 것이

적절하다는 의견이 제시되었다.

(나) 허가용 임상시험의 요구에 대한 의견

임상시험의 필요성에 대하여 국내에 유통되고 있던 의료기기와는 근본적으로 다른 사용목적과 작용기전, 재질 등을 적용된 신개발의료기기에 대한 임상시험의 필요성에 대해서는 모두가 공감하나 이미 여러 회사에서 수입하고 있던 품목을 국산화했을 때에 요구되는 임상시험에 대한 불만이 가장 많았다. 특히 국내에서 개발되는 제품 중 대부분은 이미 국내외에서 수년간 널리 사용되어 임상시험결과가 잘 축적되어 있고, 동일한 사용목적과 디자인, 재질 등을 이용하여 국내 제조사에 의하여 생산되는 경우가 대부분이다. 같은 품목으로 원리나 기전은 동등하나 원자재가 바뀐 경우(원자재의 안전성이 이미 확보되어있고 그 유효성이 기존의 원자재보다 우월한 경우)등은 제조사에서는 임상시험이 필요하지 않다고 생각하고 있었으나, 식약청에서는 국내 최초이거나 원자재가 다르다는(우월하고 안전한 원자재임에도 불구하고) 원칙만 강조하여 임상시험을 요구하는 경우가 있다고 언급되었다. 특히, 그러한 제품이 수입품으로 품목허가가 신청되는 경우 임상시험자료가 요구되지 않았을 것이 분명한데도, 국내제조품이라 하여 임상시험이 요구되는 경향이 있다고 인식하고 있었고, 이에 대하여 식약청이 국내제조사에게 더 가혹한 허가 요건을 부과하고 있다고 생각하고 있었다.

이와는 대조적으로 식약청에서 임상시험을 요구하지 않으나 제조사에서 필요에 의해 임상시험을 실시하는 경우도 있었는데, 그 예로는 의료기기가 3,4등급이 아니어서 임상시험 없이 허가는 받았으나 실제적으로 그 기기가 인체에 미치는 안전성이나 유효성에 관한 자료가 없어 자체적으로 임상시험을 실시하는 경우가 이에 해당하였다. 또한, 이미 유사, 혹은 동등한 제품이 있어 임상시험 없이 허가를 받았으나 그 제품에 대한 임상데이터가 없어 광고, 판매 등 마케팅이나 수출에 문제가 있는 경우에 자체적으로 임상시험을 실시하고 있었다.

아직까지 수입에 많이 의존하고 있는 현실에서 대부분이 세계최초의 신개발의료기기라기보다는 수입품의 국산화로의 대체나 유사품목개발 등이 주를 이루고 있으며 이런 현실적 상황에서는 동등성 입증차원에서 ‘임상평가’, 즉, 보다 간단한 형태의 임상시험을 허용하는 제도가 필요하다는 의견이 상당수 제시되었다. 예를 들면, 인체에 대한 위험도가 보다 낮은 1, 2 등급 의료기기에 대해서는 보다 넓은 기준에서의 임상시험자료를 인정하고, 3, 4등급의 의료기기에 대한 임상자료인정기준을 보다 엄격히 하는 등 융통성 있는 임상자료 인정기준을 식약청에서 적용하기를 바라고 있었다.

결론적으로 식약청이 품목허가를 위한 임상자료제출여부를 결정함에 있어서 수입품과 제조품에 대하여 형평성 있는 기준을 적용하고, 임상자료의 요건에서도 보다 융통성있게 평가해줄 것을 희망하고 있었다. 특히, 아직까지는 많은 의료기기 업체들이 영세하고 이제 시작하는 단계이므로 시간적, 재정적으로

많은 부담이 되는 임상시험은 꼭 필요한 경우에만 요구되어야 한다는 것이 제조사들의 바람이었다.

(다) 의료기기 임상시험 설계단계에서의 애로사항

전문가들이 임상시험 설계 또는 실행 단계에서 가장 힘들었거나 어렵다고 느끼는 항목으로 대부분 공감하는 항목은 유효성 평가항목 설정이었다. 임상시험의 대상 의료기기에 대한 유효성 평가항목을 어떻게 정해야하는지(특히 객관적 수치로 평가가 어려운 경우 예. 강직환자에 있어 물리치료기기의 유효성 평가), 피험자 수, 예수를 어느 정도로 예상해야 하는지, 어느 시점에서 유효하다고 판단해야 하는지 등 여러 다양한 측면에서 여러 가지 어려움을 겪고 있었다.

특히, 새로운 품목을 개발하는 경우에는 이미 개발된 유사품의 유효성 평가항목을 참고할 수는 있으나, 구체적인 기준, 즉 어느 정도가 되어야 유효하다고 할 수 있는가에 대한 기준을 세우기가 가장 어렵다고 언급되었다.

임상시험 가이드라인이 광범위한 품목에 대한 것일 경우, 특히 이 유효성 평가기준을 제시하기가 어렵지 않느냐는 의견이 있었다. 이에 대한 보완방안으로 기본 가이드라인과는 별도로 유효성평가부분은 세분화해서 따로 제시하자는 제안도 언급되었다. 이에 대한 다른 시각을 가진 의견으로, 실제 유효성부분은 관련된 특정전문분야의 몫이기 때문에, 임상시험연구자 또는 IRB에 위탁하는 것이 적절하고, 식약청은 절차나 법규 쪽에 더 중점을 두는 것이 바람직하다는 것이 제시되었다.

유효성 평가부분과 관련된 전문가들의 공통된 의견으로 임상이나 통계학자의 전문적 지식이 요구되는 단계이므로 업체나 식약청이 많이 간섭할 수 있는 부분이 아니라는 의견이 전반적이었다. 또한, 이 조사에 참여한 전문가들은 이들의 어려운 점들을 해결하는데 식약청이 도움을 줄 수 있도록, 증례보고서나 관련 서류양식들에 대한 예시의 제시와 데이터처리에 관한 예시를 제공하여 주기를 희망하였다.

임상시험 설계단계에서 겪는 어려움중의 하나가 임상시험기관별로 설치된 IRB 사이에 임상시험계획승인에 대한 기준의 차이가 존재한다는 것이다. 여러 시험기관에서 임상시험을 실시하는 경우 반드시 동일한 임상시험계획에 의해 실시되어야 하는데, 각 임상시험기관에 설치된 임상시험위원회가 심의과정에서 서로 다른 보완사항을 요청하여 여러 번에 걸쳐 임상시험계획을 수정해야 하는 일이 발생되고 있었으며 참여하는 임상시험실시기관간에 이를 조정하기 위하여 많은 시간을 소요하고 있어, 임상시험을 개시할 때까지의 기간이 상당히 지연되는 원인이 되는 것으로 나타났다.

(라) 의료기기 임상시험 실시와 관련된 애로사항

의료기기 임상시험의 진행과 관련된 애로사항으로 언급된 부분은 피험자모집, 증례보고서 및 관련 서류 양식개발, 데이터처리 등이었다. 이중, 좌담회에 참여한 관계자들 대부분은 피험자모집에 가장 큰 어려움을 느끼고 있었다. 특히, 국내 제조의료기기에 대한 부정적인 인식으로 피험자 모집이 어려워 예상보다 임상시험실시기간이 계획보다 연장된 경우가 많았다고 응답하였다. 특히 의료기기의 특성상 국내대상 환자군이 매우 적거나 피험자 발생 시기에 대한 예측이 불가능한 경우(예. 응급환자에 사용되는 의료기기들)는 피험자모집에 더 많은 어려움을 겪고 있었다.

환자모집에 도움이 되는 방법들도 논의되었으며 환자모집에 적절한 보상과 환자모집을 도와주는 제3자 기관의 이용도 언급되었는데 이에 대한 우려사항으로 제시된 것이 피험자 모집과정이 의료기관 또는 의뢰자의 윤리성 문제이다. 특히, 환자에게 제공되는 보상이 과연 어느 정도까지가 사회적으로 또는 윤리적으로 받아들여질 수 있는가에 대한 기준이 사회적으로 공유되고 있지 않아 회사들이 이에 대한 판단에 어려움을 겪고 있었다.

임상시험 의뢰자 입장에서 실제 임상시험을 진행하면서 겪는 문제점 중 하나는 임상시험기관별로 동일한 목적에 대한 문서에 대해 서로 다른 양식을 적용한다는 것이었다. 이러한 행정적인 문제로 자료를 취합한다거나 하는 부분에서 문제가 발생하는 것으로 파악되었다. 본 조사에 참여한 전문가들은 이러한 문제점을 해결하기 위하여 임상시험과 관련된 부분에 대해서는 식약청이 공통적인 양식을 개발하여 각 임상시험기관에 공급하는 것이 적절하다는 의견을 제시하였다.

이 외에 임상시험 시 경험되는 다른 어려운 사항으로는 모니터링에 관한 것으로 실제 임상시험에 관여하고 있는 수련의들이 현실적으로 너무 바쁘고, 잦은 교체로 인해 일관성 있는 모니터링이 어렵다는 의견이었다.

(마) 임상시험가이드라인에서 자세히 기술되기를 희망하는 항목

전문가를 대상으로 한 자문회의 및 전문가 면접조사에서 임상시험가이드라인에서 자세히 기술되기를 희망하는 항목을 도출하기 위해 아래 그림 6에서 보여지는 바와 같이 임상시험을 계획할 단계에서 고려하는 여러 사항들을 참여한 전문가에게 먼저 제시하였다.

임상시험계획 시 고려하여야 할 사항에 대한 토론

임상시험 계획 시 고려되어야 할 주요사항

- 피험자의 선정기준/제외기준
- 피험자 수 및 그에 따른 임상시험 기간
- 사용량/사용방법, 병용요법 등
- 관찰항목, 임상검사항목 및 방법 등
- 예측 부작용, 사용시 주의사항, 중지 및 탈락기준 등
- 성능 및 유효성에 대한 평가 항목 및 방법(통계적 분석 등)
- 부작용을 포함한 안전성에 대한 평가 항목 및 방법(통계적 분석 등)
- 임상시험 실행가능성 연구 (feasibility study) / 중간분석

Q. 임상시험에 대한 가이드라인에서 **특히 자세히 기술되기**를 희망하는 항목은 ?
- 그 이유
- 강조되어야 할 고려요소 (성능과 기대효과(가설)와의 관계, 통계적 분석, 역학적 근거 등)

SAMSUNG 삼성서울병원

Synex
consulting korea

그림 5. 임상시험 계획 시 고려해야 할 사항에 대한 예제(좌담회)

본 조사에서는 위의 항목에 대하여 전문가들이 임상시험가이드라인에서 자세히 제시되기를 희망하는 항목을 선택하도록 하였으며 많은 전문가들이 임상시험 가이드라인에 자세히 기술되기를 희망한다고 선택한 항목은 다음과 같다.

- 성능 및 유효성에대한 평가항목 및 방법(통계적분석 등) - 6명 선택
- 부작용을 포함한 안전성에 대한 평가항목 및 방법(통계적분석 등) - 5명 선택
- 관찰항목, 임상검사항목 및 방법 - 4명 선택

위에 제시된 세 가지 항목 중 특히 성능 및 유효성에대한 평가항목 및 방법(통계적분석 등)이 임상시험 가이드라인에서 자세히 기술되어지기를 바라는 첫 번째 항목으로 선택된 이유는 1) 해당 품목에 적용되고 있는 국제적인 유효성 평가기준에 대한 정보가 부족하여 어떤 객관적인 평가기준이 이미 존재하는지 알지 못하였고, 2) 주관적인 평가를 불가피하게 하는 경우 평가기준을 새로이 만들어야 하기 때문이라고 응답하였다. 따라서 식약청의 임상시험 가이드라인에는 적용할 수 있는 객관적인 평가기준을 제시해주면 회사에 유용한 정보가 될 것이라고 응답하였다.

특히, 통계적 분석방법에 대하여 모든 통계방법이 설명될 수는 없겠으나 이런 연구에서는 이런 통계방

법이 사용된다는 등의 예시가 유형화되어 많은 도움이 될 것이라는 의견이 많이 있었다.

준비자료에서 먼저 제시되지는 않았으나, 이 조사에 참여한 전문가들은 임상시험 가이드라인에서 품목 허가를 위하여 임상시험이 필요하지 않은 제품의 범위와 임상시험이 필요한 제품의 범위를 뚜렷하게 제시하고 그와 관련된 예시도 기술하여 줄 것을 희망하였다.

또한 임상시험초기에 feasibility study 단계를 두는 것에 대하여 제조사들은 필요성을 인정하나 이로 인하여 임상시험실시기간이 전체적으로 연장될 것에 대한 우려가 매우 커서 아직 우리나라에 도입되지 않기를 희망하는 의견이 대부분이었다. 즉, 최초로 수립된 임상시험계획이 현실적으로 실행하는 과정에서 문제점을 파악하고 성공적인 임상시험결과를 최종적으로 가져올 수 있을 것에 대한 확신을 가지기 위하여 제조사 입장에서는 feasibility study 과정이 필요하나, 이것을 식약청의 공식 절차로 만들어 이를 강제한다면 이로 인하여 임상시험실시기간이 연장될 것이 명백하여 당분간은 회사의 내부적인 과정으로 남겨두기를 바라고 있었다.

(바) 임상시험에 대한 가이드라인에서 자세히 기술되지 않기를 희망하는 항목

자문회의 및 방문면접조사에 참여한 전문가들은 피험자 수나 시험기간, 사용량 등 제조자의 자율에 맡겨져야 하는 부분은 자세히 기술되지 않기를 바라고 있었다. 이유는 가이드라인이 도움을 주는 지침으로 사용되는 것이 그 당초 취지이나, 오히려 너무 자세하게 기술됨으로 해서 가이드라인에 기술된 사항들이 도움을 주기보다 규제항목이 되지 않을까 하는 우려 때문이었으며, 가이드라인의 잘못된 적용으로 인하여, 실행가능성에 대한 사전조사가 의무화된다면 의료기기제조사에 너무나 큰 부담을 지게 된다는 의견이 지배적이었다..

1. 피험자 수 결정
2. 시험기간 결정
3. 유효율 판단기준
4. 대조군 선정 여부 (단독 vs. 비교연구) 및 대조군 제품 선정

(사) 기타 건의 사항

전문가 자문회의와 심층면접조사를 통하여 제시된 기타 건의사항은 다음과 같다.

- 나라마다 인구특성이 달라 달리 적용되는 항목들에 대하여 (예. 골밀도의 정상범주, 비만의 기준, 등) 외국의 기준을 국내 환경에 맞도록 기준을 수정하여 적용할 수 있도록 해야 한다.
- 가이드라인을 외국의 기준에 맞추다보면 국내기업에서 어려운 점이 많지만 또 이를 고려해 기준을

너무 완화하다보면 국내에서 개발되고 인정된 제품이 외국으로 수출될 때 인정 못 받는 경우가 있다. 또한 너무 완화된 기준에 의해 무분별하게 복제된 저가의 제품들이 쉽게 들어올 수 있는 위험도 있어 형평성을 고려한 적절한 기준의 설정이 필요하다.

- 상담이나 검토 중 식약청의 담당자가 바뀌면 임상시험의 방향까지 달라져야 하는 경우가 있는데 일정한 기준에 따라 일관성 있게 일이 진행될 수 있었으면 한다. 담당자가 바뀌어도 계속적으로 일이 일관성 있게 진행될 수 있는 방안이 모색되어야 한다.
- 가이드라인이 정해져도 병원 시험 책임자나 통계학자에 의해 많이 달라질 수 있다. IRB에 대한 심사 가이드라인이 필요하다.
- 식약청에서 임상시험계획승인을 받는 절차가 한 관할 부서아래 단일화 되어있지 않고 산재되어있어 (검사기관과 식약청, 식약청 내에서도 기술문서 심사하는 부서와 행정부서등) 체계적이지 못하고 책임의 경계가 불분명하여 임상시험승인기간이 불필요하게 길어진다. 식약청 부서간의 기준에 대한 합의가 필요하다.
- 사전 상담에서 식약청에서 더 많은 의견을 주어야 한다. 현재에는 사전 상담이나 조율 과정에서 식약청이 제시해주는 의견이 거의 없고, 신청서를 제출한 다음부터 실질적인 의견을 주고 보완을 요청하여 제조사가 임상시험계획을 효율적으로 할 수 없다.
- 희귀질환(예. 소아에 있어 골형성 부전증)에 사용되는 의료기기는 임상시험의 예수를 잡기가 굉장히 힘든 경우로 이와 같이 특별한 경우에는 현실적으로 가능한 수의 임상시험을 우선적으로 실시하여 허가하고 허가 후 재심사를 통하여 추가 임상자료제출을 요구하는 등 임상시험제도가 보다 융통성 있게 적용되어야 한다.

2절 약물용출 스텐트 임상시험 계획서

[임상시험 계획서 개요]

제 목	관상동맥 질환에서 약물용출 스텐트의 안전성과 치료 효과를 평가하기 위한 임상시험
목적	관상동맥 질환에서 약물용출 스텐트의 안전성과 치료 효과를 평가하기 위함
연구자	
의뢰자/담당자	
연구기관	
대상 피험자	○ 관상동맥질환을 가진 환자 (임상시험 목적에 맞게 세부적인 진단으로 정할 수 있다. 예: 안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군 등)
의료기기 정보	○ 약물용출 스텐트의 멸균포장의 이상 유무를 확인한다. ○ 외관상 색상 변화 및 형태학적 이상 유무를 확인한다.
피험자 선정 및 제외 기준	선정기준 ○ 20-80세 사이의 성인으로, 임상 시험에 자발적으로 동의하고 제외 기준에 속하지 않은 자 ○ 임상적으로 의미있는 관상동맥 질환을 가진 환자 - 관상동맥 조영술에서 75% 이상의 협착을 보이는 경우 혹은 - 관상동맥 조영술에서 50% 이상의 협착을 보이면서 협심증 증상이나 객관적인 심근 허혈의 증거가 있는 경우 ○ 시험 목적에 맞게 대상 병변의 위치, 길이 및 기준 혈관의 직경 등을 정의 제외기준 1) 임상 특성 ① 심인성 죽 ② 증상 발현 48시간 이내의 ST절 상승 급성 심근경색 ③ 이전에 약물 방출 스텐트를 삽입한 환자 ④ 좌심기능 부전 (심초음파 검사로 평가한 좌심실 구출율 <25%) 2) 병변 특성 ① 주혈관과 측부 혈관 모두 스텐트를 삽입한 분지 병변 ② 좌주간부 병변 ③ 이식편 혈관 3) 환자 특성 ① 다른 질환으로 인해 clopidogrel을 복용해야만 하는 환자 ② Warfarin, cilostazol 혹은 다른 항혈소판 제제를 복용해야만 하는 환자 ③ Clopidogrel이나 aspirin에 과민증이 있는 환자

	④ 다른 동반된 질환으로 생존 기간이 1년 미만으로 예상되는 환자 ⑤ 임신할 계획이 있거나, 임신 또는 수유 중인 여성 ⑥ 출혈 경향이 있는 환자 (혈액응고 장애, 혈소판 감소증, 혈소판 기능 이상 3개월 이내에 위장관 혹은 비뇨생식계 출혈이 있었던 환자) ⑦ 다른 임상 시험에 참여하고 있는 환자 ⑧ 만성 신기능 장애 (혈청 크레아티닌 >2.0 mg/dl) * 임상 시험 목적에 맞게 일부 기준은 변경할 수 있다.
시험방법	(1) 연구설계 ○ 시험 대상이 되는 약물용출 스텐트를 일반스텐트 혹은 기준에 공인을 받고 시판이 되고 있는 약물용출 스텐트와 비교한다. 경피적 관상동맥 중재시술을 시행하고 환자를 임상 추적하여 미리 정해진 endpoint를 평가한다. 필요시 추적 관상동맥 조영술을 시행한다. (2) 시술 방법 1) 모든 선정기준을 만족시키고 제외기준에 해당하지 않는 환자를 대상으로 서면 동의를 얻는다. 관상동맥 중재술은 표준적인 방법에 의해 시행한다. 2) 모든 환자에게 시술 전 aspirin과 clopidogrel이 투여되어야 한다. 용량은 각 기관의 표준적인 방법을 따르도록 하지만, 시술 5일 이전부터 clopidogrel을 복용하지 않던 환자에게는 clopidogrel 300~600 mg을 loading하는 것이 추천된다. 경피적 관상동맥 중재술 이후 출혈의 위험이 크지 않은 환자에서는 aspirin 100~200 mg/day와 clopidogrel 75 mg/day을 최소 1년 투여하고 이후부터는 aspirin 100~200 mg/day을 평생 투여한다. 3) 병변의 충분한 coverage(스텐트 길이가 병변 길이를 넘어서도록 시술)가 권고된다. 4) 다음의 사항은 시술자의 판단에 따른다. -- 직접 스텐트 삽입 대 풍선으로 확장한 후 스텐트 삽입 -- Debulking device의 사용 여부 -- 시술 동안의 항응고제 사용 -- Glycoprotein IIb/IIIa 억제제의 사용 -- 혈관내 초음파의 사용여부
평가방법 및 기준	(1) 평가 기준 ○ 약물용출 스텐트의 임상 시험에 이용되고 있는 지표는 크게 치료 효과를 평가하는 지표와 안전성을 평가하는 지표로 나누어 볼 수 있다. 치료 효과를 평가하는 지표에는 후기 감소(late loss), 신생내막 부피(neointimal volume), 재협착(restenosis), 목표병변 재시술(target lesion revascularization), 목표혈관 재시술(target vessel revascularization), 목표혈관 실패(target vessel failure) 등이

있으며, 안정성을 평가하는 지표에는 사망, 심근경색, 스텐트 혈전증 등이 있다. 두 가지 지표를 혼합하여 평가하기도 하는데 이때는 주요 심혈관계 사건(major cardiovascular adverse event, MACE)이라 하여 흔히 사망, 비치명적 심근경색, 목표혈관 재시술의 발생빈도를 합하여 비교한다. 주요 심혈관계 사건의 정의는 연구마다 조금씩 다를 수 있다.

(2) 평가 방법

○ 임상 추적

시술 후 1, 3, 6, 12 개월 째 (필요시 이후 1년 단위로 추적)

주요임상사건

○ 추적 관동맥 조영술

필수적인 사항은 아니나 시술 후 6-9개월 째에 시행하는 것을 추천함.

[FLOW CHART]

방문	시험기간					
	Screening	무작위배정	Visit 1(1M)	Visit 2(3M)	Visit 3(6M)	Visit 4(12M)
시험설명 및 동의서	X					
선정/제외 기준 여부 판정	X					
시술 설명 및 관상동맥 중재 시술		X				
동의서 취득	X					
인구학적조사 ¹⁾	X					X
활력증후 ²⁾	X					
병력 조사 ³⁾	X					
검사 ⁴⁾	X		X	X	X	X
기타 ⁵⁾	X					
추적 관상동맥 조영술 ⁶⁾					X	
이상반응검사			X	X	X	X

1) 인구학적조사 : 성명, 주민등록번호, 나이, 교육수준, 직업,

2) 활력 증후 : 혈압, 맥박수

3) 병력 : 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 뇌졸중, 말초혈액 질환, 등

4) 검사 : 혈액 검사, 심장 초음파 검사 및 부하 검사, 매 방문마다 필수적인 것은 아님.

필요한 시점에 필요한 항목을 미리 정해놓도록 함.

5) 기타 : 약물 복용 유무, 흡연력, 음주력

6) 추적 관상동맥 조영술 : 6-9 개월 쯤

3절 생체적합성 치과용 수복재의 임상시험 계획서

[임상시험 계획서 개요]

제 목	치조골 결손 환자를 대상으로 ‘가’ 치과용 골이식재의 안전성 및 유효성 평가를 위하여 현재 시판되어 임상에 적용되고 있는 ‘나’ 치과용 골이식재를 시술한 경우와 비교하는 비열등성 임상시험
목적	치조골 결손 환자를 대상으로 치과용 골이식재의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 임상시험
연구자	
의뢰자/담당자	
연구기관	
대상 피험자	○ 25~75세 사이의 성인 ○ Localized aggressive Periodontitis에 이환되지 않은 자 ○ 다음과 같은 특징을 모두 보이는 치료 부위를 가진 - Probing Pocket Depth가 기저부에서 7mm 이상 - Surgical Debridement 후 적어도 하나의 Bony Wall에서 수직 골 소실이 4mm 이상 - 수술시 완전한 연조직 피개에 충분한 각화 조직을 가진 자 - 방사선상에서 골 소실의 기저부가 치근 침부에서 3mm 이상 ○ 임상시험에 자발적으로 동의하고 Follow-up 방문이 가능한 자
의료기기 정보	골내 치주 결손, 치아 이개부 치주 결손, 치주 결손과 관련된 치은 퇴축 등을 보이는 환자의 치조골 회복을 위해 결손부에 이식되는 치과용 의료기기
피험자 선정 및 제외 기준	선정기준 ☐ 25~75세 사이의 성인 ☐ Localized aggressive Periodontitis에 이환되지 않은 자 ☐ 다음과 같은 특징을 모두 보이는 치료 부위를 가진 자 - Probing Pocket Depth가 기저부에서 7mm 이상 - Surgical Debridement 후 적어도 하나의 Bony Wall에서 수직 골 소실이 4mm 이상 - 수술시 완전한 연조직 피개에 충분한 각화 조직을 가진 자 - 방사선상에서 골 소실의 기저부가 치근 침부에서 3mm 이상 ☐ 임상시험에 자발적으로 동의하고 Follow-up 방문이 가능한 자 제외기준 ☐ 적절한 구강 위생을 유지하지 못하는 경우 ☐ 임신부나 혹은 임신 계획을 가진 경우 ☐ 최근 6개월에 구강암 혹은 HIV 병력을 가진 경우 ☐ 최근 1년 내에 대상 치아에 치주 수술을 받은 경우 ☐ 대상 치아가 2등급 이상의 동요도를 보이는 경우

	☐ 대상 치아가 3급 치아이개부 결손을 보이는 경우 ☐ 임상적으로 또는 방사선상으로 수술 부위에 급성 염증, 치근단 병소, 치근 파절, 심한 치근 외형, 백악-상아 경계부의 과도한 돌출, 백악-상아 경계부나 치근면에 치아우식증, 혹은 백악-상아 경계부나 하방에 수복물이 있는 경우 ☐ 최근 6개월 동안 하루 한갑 이상 흡연하는 경우 ☐ 골이식재에 포함되는 성분에 알러지 반응을 보이는 경우
시험방법	☐ 피험자 선정 후 필요하면 시술 2-3개월 전에 Scaling과 Root Planning을 시행한다. ☐ 수술전 14일에 Pocket depth, Vertical Bone Defect, Base of Defect 정도 등의 치주 상태에 대한 Baseline Evaluation을 시행한다. ☐ 치조골 결손 부위에 치과용 골이식재의 이식은 표준적인 방법에 의해 시행한다. ☐ 수술후 3-5일, 6-9일, 12-15일, 19-24일에 각각 수술 부위 치유 정도와 동통 정도를 측정한다. ☐ 수술후 6주, 12주, 18주 24주에 임상적 평가와 방사선 촬영 평가를 시행한다.
평가방법 및 기준	[평가방법] 1) Clinical Attachment Level (CAL) 치아의 백악법랑경계에서 치주낭 기저부까지의 거리를 측정한다. 2) Pocket Depth 변연치은에서 상피부착부위까지의 거리를 측정한다. 3) Gingival Recession 생리적 또는 병적으로 치은변연의 근단 이동이 일어나 치근면의 일부가 노출된 상태를 측정한다. 4) Linear Bone Growth (LBG) 방사선 사진상에서 기존치조골연에서 신생골 치조골연까지의 길이를 측정한다. 5) Percent of Bone Filling (%BF) 방사선 사진 상에서 골 결손부의 전체 면적에 대한 신생골 생성 면적 비율을 산출한다. [평가기준] - Clinical Attachment Level의 변화가 1.5mm이상이고, Linear Bone Growth가 0.5mm이상 혹은 Percent of Bone Filling가 15% 이상인 경우에 시험을 성공으로 평가

[FLOW CHART]

방문	시 험 기 간									
	Screening	무작위배정	Visit 1 (D3-5)	Visit 2 (D6-9)	Visit 3 (D12-15)	Visit 4 (D19-24)	Visit 5-6 (6W)	Visit 7-8 (12W)	Visit 9-10 (18W)	Visit 11-12 (24W)
시험설명	X									
선정/제외기준 여부판정	X									
동의서 취득	X									
인구학적조사 ¹⁾	X									
활력증후 ²⁾	X									
병력조사 ³⁾	X									
시술전처치 ⁴⁾			X	X						
치주 상태 측정 ⁵⁾	X				X					
치주 수술 및 기기 식립		X				X				
치유 상태 평가 ⁶⁾							X	X		
임상적 평가 ⁷⁾									X	X
방사선촬영 ⁸⁾	X								X	X
기타 ⁹⁾	X									
이상반응검사							X	X	X	X

1) 인구학적 조사 : 성명, 주민등록번호, 나이, 교육수준, 직업, 주소, 연락처

2) 활력증후 : 혈압, 맥박수

3) 병력 : 당뇨병, 고혈압, 뇌졸중, 허혈성심질환, 악성 종양, 급성 감염증, 알러지 치과 치료 등

4) 시술전처치 : Scaling, Root Planning

5) 치주 상태 측정: Pocket depth, Gingival Recession, Vertical Bone Defect, Base of Defect정도 등
의 치주 상태에 대한 Baseline Evaluation

6) 치유 상태 검사 : 수술 부위 치유 평가, 동통 평가

7) 임상적 평가: Clinical Attachment Level 변화, Pocket depth 변화, Gingival Recession 변화,
Linear Bone Growth, Percent of Original Bone Defect filled with new Bone

8) 방사선 촬영 : 치근단 방사선 사진 촬영

9) 기타 : 약물 복용 유무, 흡연력, 음주력, 임신 유무 및 계획

4절 조기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기의 임상시험 계획서

[임상시험 계획서 개요]

제 목	전기자극에 의해 조기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 이중맹검, 무작위배정, 플라시보 임상시험
목적	전기자극기를 통한 조기 골유합 및 골밀도 증진을 목적으로 한 이중맹검, 무작위배정, Placebo-Controlled 임상시험을 하기 위함
연구자	
의뢰자/담당자	
연구기관	
대상 피험자	1) 장관골 골절 불유합 골에 따라 유합의 속도, 불유합을 진단할 수 있는 기간 등이 다르므로 실험군, 대조군 간에 골의 종류를 같게 해야 한다. 그 외 영향을 미칠 수 있는 요소들로 수술 유무, 고정방법(삽입 금속물), 골이식의 유무, 골이식의 재료(자가골, 동종골, 골유합 촉진제 등) 및 술 후 고정 기간 등이 있다. 2) 척추 유합 수술자 최초 진단명에 관계없이 유합을 시도한 수술적 치료를 한 경우로 정의되며 여기에는 다양한 종류의 유합 수술을 포함한다. 영향을 미칠 수 있는 요소로 유합 수술의 종류, 골의 고정 방법(사용한 기구), 이식재료(자가골, 동종골, 골유합 촉진제), 유합 분절 수, 유합 범위(단, 경흉추, 흉요추, 요천추 이행부는 stress가 많이 부하되어 불유합의 가능성이 증가하므로 특히 고려 대상이 된다.), 술 후 고정 등이 있다.
의료기기 정보	기계들은 전기적 그리고/혹은 자기장을 몸속에 일으켜 골 형성과 치유를 촉진시키는 역할을 한다. 이 기계들은 전기적 그리고/혹은 자기장을 만드는데 3가지 기전에 근거하고 있다. 1) capacitive coupling,(CC)- 조직 속의 전극들 사이에 전기장(electrical field)을 일으켜 골형성을 촉진 시킨다. 2) pulsed electromagnetic fields(PEMF)- 이 기계는 몸 속에 2개의 치료 코일들 사이에서 magnetic coils을 사용하여 전기파(electrical pulse)를 시간에 따라 변화하는(time varying) 전기자장(magnetic and electrical fields)으로 변환 시킨다. 3) combined magnetic fields(CMF)- 동적, 정적 저 에너지 자기장(magnetic field)으로 골 성숙(bone growth)을 유도하는 것으로 정적 자기장위에 동적 자기장이 더하여지는 방식이다.

피험자 선정 및 제외 기준	선정기준 1) 만 18세 이상 75세 미만의 남자 또는 여자. 2) 장관골 골절 불유합 환자 또는 척추 유합 수술자(상기의 대상 피험자 참조). 제외기준 1) 전기적 삽입물(cardiac pacemakers, cardiac defibrillators, neuron stimulators 등)을 한 환자 2) 임신, 수유기 여성 3) 악성 종양 4) 심각한 정신과적 질환 5) 불유합부 골의 직경의 1.5배 이상의 골 간격이 있는 자 6) 심각한 자가 면역질환, 대사성 질환(특히 당뇨) 7) 심한 경련, 발작성 질환 등으로 임상 시험에 부적합하다고 생각되는 경우
시험방법	1) 임상 연구 책임자는 선정 기준에 합당하며 임상 시험에 자발적으로 동의한 적절한 피험자를 선정한다. 2) 피험자에게 임상 시험의 목적 및 방법, 기기의 안정성 및 유해성, 시술 방법 등을 설명한다. 3) 임상 연구에 필요한 피험자 동의서, 방사선 촬영 동의서를 작성 한다. 4) 시술 후 발생 할 수 있는 합병증을 설명한다. 5) 시술 전 방사선 사진과 임상적 평가를 한다. 6) 규정된 사용 방법과 기간 동안 지속적인 전기 자극을 시행하며 정해진 기간마다 추시하여 이상 반응 발생 유무를 관찰하며 경과 관찰 항목표를 작성한다. 7) 경과 관찰 기간동안 주기적으로 환자의 만족도와 시술 효과 정도, 이상반응 발생 여부를 파악한다. 8) 임상 연구 종료 후, 시술 전- 후 촬영한 방사선 사진과 임상적 평가를 비교하며, 경과 관찰 항목표를 참조하여 시술의 효과 유무를 최종적으로 판단 기록한다.
평가방법 및 기준	* 평가 방법 [일반적 불유합 환자를 대상으로 한 임상시험 일 경우] 1) 방사선적 평가 - 방사선과 전문의 판독 평가 - 정형외과 전문의 판독 평가

2) 임상적 평가

통증의 호전(pain relief)

골절부 움직임 소실(lack of movement at the fracture site)

골절부 통증 소실(lack of pain at fracture site)

[요추 유합 환자를 대상으로 한 임상시험 일 경우]

1) 방사선적 평가

골 희소 부분이 없음(no radiolucency)

두 부위 연결(two-point bridging)

양쪽에 연속적으로 성숙된 이식골의 연결

(bilateral mature uninterrupted bony mass)

이식골 융합 (graft assimilation)

2) 임상적 평가

환자의 통증 정도(subject's level of pain)

육체적 활동 정도(physical activity) 혹은 일할 수 있는 정도(work level)

진통제 복용 유무(use of medication)

*** 평가 기준**

- 3명의 정형외과 전문의 또는 3명의 방사선과 전문의가 각각 독립적으로 판독하여 2인 이상이 판정기준(14.1 참조)에 따라 유합을 판정

[FLOW CHART]

	시험기간							
방문	Screening	무작위배정	Visit 1 (1M)	Visit 2 (2M)	Visit 3 (3M)	Visit 4 (4M)	Visit 5 (6M)	Visit 6 (9M)
시험설명	X							
선정/제외기준 여부 판정	X							
기기(시술)설 명 및 시술		X						
동의서 취득	X							
인구학적조사 ¹⁾	X							X
활력증후 및 신체계측 ²⁾	X		X	X	X	X	X	X
병력조사 ³⁾	X							
실험실적검사 ⁴⁾	X		X			X		X
방사선 촬영 ⁵⁾	X		X	X	X	X	X	X
임상적 평가	X		X	X	X	X	X	X
기타 ⁵⁾	X		X	X	X	X	X	X
이상반응검사			X	X	X	X	X	X

- 1) 인구학적 조사 : 성명, 성별, 나이, 주민등록 번호, 교육수준, 직업, 병용 약물 조사
- 2) 활력 증후 및 신체 계측 : 체중 및 신장, 혈압, 맥박수
- 3) 병력 : 당뇨병, 고혈압, 뇌졸중, 허혈성 심질환, 골관절염, 통풍 또는 고요산 혈증, 담낭 질환, 유합 필요부의 전반적 병력 및 가족력, 지속적으로 복용중인 약물(특히 steroids), 이전에 골유합을 위하여 시도 하였던 치료 경력, 흡연력, 음주력, 영양 상태, cooperation정도(체중부하, 외부 보조기 착용등),
- 4) 실험실적 검사 : 일반혈액검사, ESR, CRP
혈액 화학 검사, 혈액응고 검사, 전해질 검사, 뇨검사
- 5) 방사선 촬영 : 병변부 방사선 사진촬영(전 후면, 측면, 사면 촬영)
- 6) 임상적 평가 : 병변부 유합에 대한 임상적 평가를 한다.
- 6) 기타 : 흡연력, 음주력, 영양 상태, 복용 약물, cooperation정도(체중부하, 외부보조기 착용등), 전기 자극기와 관련된 사항 등

제4장 총괄연구개발과제의 연구결과 고찰 및 결론

1절 의료기기 임상시험 가이드라인 개발 대상 제품 우선순위조사

이번 연구는 다음과 같은 두 가지 목적을 가지고 실시되었다.

(1) 국내에서 개발 중인 의료기기의 현황을 파악하고 이 중 식약청에 임상시험계획 승인 신청될 품목을 예측하여 식약청의 품목별 임상시험 가이드라인 개발대상품목의 우선순위를 제안하는 것

(2) 식약청 임상시험 가이드라인에 포함될 내용의 범위와 방향에 대한 전문가 의견 청취

이를 위하여 국내의 제조사는 2006년만 현재 약 1,600여개사에서 일정한 기준을 정하여 추출된 183개사를 대상으로 표본 조사를 실시하고 전문가 면접을 자료와 의견을 수집하였다. 조사 결과에 대한 주요 고찰은 다음과 같다.

가. 의료기기 임상시험 가이드라인 개발 대상 품목의 우선순위 제안

표본조사와 전문가면접을 통하여 우선순위 선정기준은 다음과 같은 순서로 수립되었다.

- 1순위 - 활용도: 보다 많은 수의 회사들에게 활용될 수 있는 품목 우선 개발
- 2순위 - 완급도: 임상시험신청 예상시기가 가장 빨리 도래할 것으로 전망되는 품목 우선 개발.
- 3순위 - 위험도: 인체에 대한 위험도가 높은 3,4 등급의료기기 우선 개발.
- 4순위 - 수입대체도: 국내시장규모

전문가가 제시한 순위를 적절히 반영하기 위하여 위의 선정기준에 대하여 반영항목을 정하고 품목별로 점수를 매긴 다음 보다 많은 점수를 받는 품목에 높은 우선순위를 정하는 방식을 적용하였다.

표24. 임상시험라이드라인 개발 대상 품목의 최종 기준 및 고려항목

순위	기준	고려 항목
1	활용도	1) 표본조사에서 현재 국내에서 개발 중인 것으로 조사된 품목 2) 식약청에서 최근 임상시험 승인된 품목 3) 1)과 2)에서 조사된 품목의 국내 전체 제조사 수

2	완급도	임상시험승인 신청 시기 (연도)
3	위험도	등급
4	수입대체도	국내시장규모

우선 전문가가 제시한 우선 순위 선정기준별 항목에 해당되는 기준에 따라 후보제품목록을 확인하기 위하여 이번 조사에서 (1) 최근 임상시험승인을 받아 임상시험을 진행하고 있거나 완료한 제품 (2) 임상시험승인 신청 가능성이 있는 품목에 대한 응답을 취합하였다. 그리고 식약청 의료기기 분류명에 따라 분류하고, 임상시험 완료 또는 승인신청 예상시기, 등급을 확인하였다. 취합된 이 품목에는 기존에 임상시험 가이드라인이 있거나, 그 개발을 위해 식약청에서 이미 가이드라인이 개발되고 있는 품목은 제외하였다. 이 결과물은 표 25와 같다.

1순위로 꼽혀진 선정기준인 활용도는 이 표본추출조사의 결과가 현재 개발되고 있는 의료기기의 품목이 다양한 품목에 분산되어 있고 빈도의 변별력이 없었고, 위험도는 당초에 표본조사를 3,4 등급 의료기에 제한하여 실시하였으므로 조사된 의료기기는 모두 3,4 등급으로 고위험 의료기기로서 임상시험차원에서 이 두 등급 간에는 의미 있는 차이를 둘 필요가 없다고 판단하였다. 결과적으로 다음과 같은 단계를 거쳐 가이드라인 개발대상 우선제품을 선정하였다.

표 25. 임상시험가이드라인 개발 우선대상품목 선정 단계

단계	선정기준	방법	결과물
1	완급도	-임상시험완료품목 5점 * 임상시험이 이미 실시된 품목은 차세대기술예로의 발전 가능성이 높다고 판단함.) -2008년 신청예상 품목 3점 -2009년 신청예상 품목 1점 -2010년 또는 시기가 불투명한 품목 0점	향후 임상시험계획승인이 신청될 가능성이 비교적 높고, 예상신청시기가 빠른 품목을 선별
2	활용도	1단계에서 결과된 품목 중에서 유사한 품목으로 묶어 정리한 다음, 정리된 품목별로 국내에서 개발중인 품목으로 응답된 빈도에 완급도 척도를 곱하여 합산	1단계 결과물에서 임상시험승인신청건수가 많은 품목에 대한 우선 순위 결정
3	수입대체도	2단계에서 선정된 후보 품목의 연간수입물량을 파악하여 수입대체기여도 예측	수입대체도 확인
4	활용도 최종 검증	3단계에서의 확인된 품목의 국내전체 제조자수를 조사하여 해당 품목에 대한 가이드라인이 개발되었을 때에 이것을 활용할 잠재적 기업의 수 확인하여 최종 검증.	활용도 검증 후 최종 품목 결정

나. 단계별 결과물

(1) 1단계 결과물: 완급도 확인, 가이드라인 기개발/개발중 품목 확인

표 26. 임상시험가이드라인 개발 대상 초기후보품목 목록

번호	품목명	임상시험 가이드라인 개발대상분류 (안)	완급도					위험도	가이드라인 개발 여부
			임상시험실시 /계획승인신청예상시기						
			완료	2008년	2009년	2010년	시기 불확실	등급	
1	치과용 임플란트 (상부구조물, 하부구조물)	치과용 임플란트	○	○				4	완료
2	인공뼈 (조직수복용재료)	인공뼈	○	○				4	
3	손,팔,다리등 절단부위 뼈연결 임플란트	인공관절	○					3,4	
4	신경정신과 우울증등 치료장비		○						
5	Multifocal soft contact lens	콘택트렌즈	○					3	
6	골연령측정기 (골밀도측정기) X선, 감마선, 초음파, 정량적전산화단층촬영골밀도측정기	골연령측정기	○					3	
7	심혈관 스텐트	스텐트	○					4	
8	말초혈관스텐트(흉부대동맥용)	스텐트	○					4	
9	소프트 콘택트렌즈 (개인별 지형도에 따른 주문형 렌즈)	콘택트렌즈		○			○	3	
10	Hard contact lens (근시교정용 야간착용)	콘택트렌즈		○			○	3	
11	PLD (Plasma Nucleoplasty)			○					
12	슬관절	인공관절		○				3,4	
13	감마 Ray 진단기	감마 Ray 진단기		○				3	
14	골대체제	조직수복용재료 조직수복용생체재료		○			○	4	
15	실리콘 하이드로겔 콘택트렌즈	콘택트렌즈		○			○	3	
16	추간체 고정 보형재(1)	추간체고정보형재		○				3,4	
17	추간체 고정 보형재(2)	추간체고정보형재		○				3,4	
18	골접합용 판	골접합용 판 & 스크류		○				3,4	
19	골접합용 스크류 (골접합용나사))	골접합용 판 & 스크류		○				3,4	
20	인공디스크	인공디스크 (추간체고정보형재)		○				3,4	
21	시력 보정용 렌즈	콘택트렌즈			○			3	

번호	품목명	임상시험 가이드라인 개발대상분류 (안)	완급도					위험도	가이드라인 개발 여부
			임상시험실시 /계획승인신청예상시기						
			완료	2008년	2009년	2010년	시기 불확실	등급	
22	디지털 엑스레이 촬영장치	엑스레이			○			3	
23	인공관절	인공관절			○	○		3,4	
24	창상피복재	창상피복재				○		2,4	개발중
25	치과용 시멘트	치과용 수복재				○		2	
26	개인용 조합자극기						○		
27	췌장 임플란트 (치과용)	치과용임플란트					○	3 (상부 구조물)	완료
28	전기수술기	전기수술기					○	3	
29	스텐트						○	3,4등급	개발중 (약물방출 스텐트)
30	유착 방지막	창상피복재, 조직수복용					○		
31	정형외과용 시멘트						○		
32	고주파 자극기	고주파자극기					○	3	
33	카테터류						○		
34	치과용 차단막						○		

(2) 2 단계: 활용도 적용 결과

위의 표26에 제시된 응답을 유사하거나 동일한 품목별로 묶어 보면 다음과 같은 결과를 얻을 수 있다.
표 27 현재 임상시험 승인을 받았거나 앞으로 승인 신청이 예상되는 품목에 대한 응답 빈도와 시기에 대한 가중점수

[표 27] 현재 임상시험 승인을 받았거나 앞으로 승인 신청이 예상되는 품목

번호	의료기기 품목분류명	응답수	응답별 가중점수				총점수
			응답1	응답2	응답3	응답4	
1	콘택트렌즈	4개	5	3	3	3	14
2	추간체고정보형재	2개	3	3			6
3	인공관절	2개	1	1			2
4	인공뼈	1개	5				5
5	손가락임플란트	1개	5				5
6	골 연령 측정기	1개	5				5
7	신경정신과 우울증 등 치료장비	1개	5				5
8	골접합용 판 & 스크류	1개	3				3
9	인공디스크	1개	3				3
10	시력보정용 렌즈	1개	1				1
11	디지털엑스레이 촬영장치	1개	1				1
12	감마 ray 진단기	1개	1				1

13	PLD (Plasma Nucleoplasty)	1개	3				3
----	---------------------------	----	---	--	--	--	---

주 : 골접합용 판과 스크류는 동일한 제조사에서 개발되고 있다고 응답하였으며 별도 개발할 수 없는 품목이므로 이를 하나의 응답으로 간주하였다.

위의 표 26에서 제시한 바와 같이, 개발 빈도수, 그리고 실제 임상시험 실시시기를 고려한 가중치를 계산하였을 때, 콘택트렌즈의 가중점수가 14점으로 독보적으로 높았다. 이를 근거로 하여 본 조사에서는 콘택트 렌즈를 임상시험가이드라인이 개발되어야 할 첫 번째 품목으로 선정하였다.

그 다음 순위를 정하기 위하여 우선적으로 위의 표 26에서 제시한 가중치를 참고하였다. 콘택트렌즈의 점수인 14점, 다음으로 가장 높은 점수는 6점이었으며 해당품목은 추간체고정보형재였다.

그 뒤로, 5점을 기록한 품목이 여러 개 있었는데 이들은 모두 1개의 응답을 받은 것들로 임상시험이 완료된 것들이었다.

(3) 3 단계: 잠재적 수입대체도 확인

앞 선 단계에서 후보로 올라온 품목간에 우선순위를 정하기 위하여 해당 품목에 대한 제조 수입현황을 파악하여 의 국내 시장 규모 및 수입대체도를 측정하였다.

인공뼈의 경우, 이러한 제품과 경쟁이 될 수 있는 품목군을 선정하여 이에 대한 수입규모와 제조규모를 파악하여 보았다.

인공뼈는 이종 이식뼈, 조직수복용 생체 재료, 조직수복용 재료, 합성 폴리머 재료와 경쟁하는 제품으로 이들 품목에 대한 수입규모를 파악하였다. 인공뼈와 경쟁품목에 대한 수입규모는 아래 표 28과 같다.

표 28. 인공뼈와 경쟁품목의 수입규모(2005년 기준)

품목군	품목군명	분류번호	한글품명	수입량	수입액(USD)
33	정형용품	B03380	합성폴리머재료	50,494	3,898,745
34	인체조직 및 기능대치품	B04220	이종이식용뼈	569	93,028
34	인체조직 및 기능대치품	B04230	조직수복용생체재료	48,893	4,659,409
34	인체조직 및 기능대치품	B04235	조직수복용재료	32,845	2,860,536

이에 비하여 위의 경쟁품목에 대한 제조규모는 매우 적어 수입규모의 8%정도 수준밖에 되지 않는다. 2005년 기준으로 국내에서 생산된 인공뼈의 경쟁품목에 대한 제조현황은 아래 표 29와 같다.

표 29. 인공뼈의 경쟁품목에 대한 국내 제조규모(2005년 기준)

품목군	품목군명	분류번호	한글품명	제조량	제조액(천원)
33	정형용품	B03380	합성폴리머재료	8,123	122,756
34	인체조직 및 기능대치품	B04235	조직수복용재료	974	741,103

인공뼈의 수입금액과 제조금액의 총액은 12,375,577,000 원으로 무려 124억원에 달하였으며 제조금액이 차지하는 비율은 전체 총액금액의 7%밖에 차지하지 않았다.

다음 골연령 측정기는 기술적 유사성을 고려하여 골밀도 측정기의 수입 및 제조 규모를 파악하였다. 2005년 기준으로 골밀도 측정기의 수입규모는 총 3,699,525,000원으로 파악되었으며 제조규모는 6,587,829,000원 이었으며, 오히려 제조규모가 수입규모를 초과하고 있었다. 제조와 수입을 합친 금액은 10,287,354,000원으로 100억원을 조금 초과하였다.

골밀도 측정기에 대한 구체적인 수입규모와 제조규모는 표 30과 표 31에 나타나 있다.

표 30. 골밀도 측정기의 수입규모(2005년 기준)

품목군	품목군명	분류번호	한글품명	수입량	수입액(USD)
6	방사선진료장 치	A11100	엑스선골밀도측정기	130	2,854,789
6	방사선진료장 치	A13160	감마선골밀도측정기	23	442,687
16	생체현상측정 기기	A26370	초음파골밀도측정기	51	402,049

표 31. 골밀도 측정기의 제조규모(2005년 기준)

품목군	품목군명	분류번호	한글품명	제조량	제조액(천원)
6	방사선진료장 치	A11100	엑스선골밀도측정기	328	3,629,840
16	생체현상측정 기기	A26370	초음파골밀도측정기	697	2,957,989

유발성 응답기의 경우 수입액은 2005년 기준으로 745,067,000원이었으며, 제조액은 60,000,000원의

로 그 제조 및 수입규모는 미미하였다.

5점을 차지한 제품 중 손가락 임플란트가 제조 수입규모 중 가장 작은 품목이었다. 관련 품목으로는 인공족지관절이 있었으며 이 품목은 국내에서 제조되지 않는 것으로 전량 수입되는 것이었으나 수입규모는 13,343,000원으로 아주 미미하였다.

따라서, 응답빈도와 임상시험 실시를 고려한 가중점수에서 5점을 차지한 인공뼈, 골연령측정기, 유발성 응답기, 손가락 임플란트 중 시장 규모 및 국산화를 고려할 때, 인공뼈에 대한 임상시험 가이드라인을 가장먼저 개발해야 할 것으로 판단된다.

(4) 4단계: 활용도 검증

마지막으로 3단계까지에서 결과로 도출된 4가지 품목의 잠재적 활용도를 검증하기 위하여 2006년 기준 제조실적을 신고한 제조사를 기준으로 해당품목의 전제 국내제조사수를 확인하였다. 결과적으로 아래의 4개 품목은 비교적 활용도가 높을 것으로 예측되었다. 활용 본 연구에서 제안하는 임상시험 가이드라인 개발 대상 품목의 우선순위는 다음과 같다.

표 32. 임상시험 가이드라인 우선개발대상품목 최종 제안품목

순위	품목	국내제조사수	개발중인 주요 제품
1순위	콘택트렌즈	소프트렌즈-24개 하드렌즈-13개사	-실리콘 하이드로젤 소프트렌즈 -시력보정용 하드렌즈 -개인별지형도에 따른 맞춤형 렌즈 -다초점렌즈
2순위	추간체고정보형재	14개사	-Fusion Cage -인공디스크 -추간판 탈출로 인한 통증완화를 위한 다양한 장비 및 재료
3순위	인공뼈	조직수복용재료-2개사 조직수복용생체재료- 1개사	-합성 재질, 생체 재질, 사람뼈 등을 포함한 다양한 재질을 활용한 인공뼈 대체물
4순위	골밀도 측정기	엑스선 - 7개 초음파 - 4개	X선, 감마선, 초음파, 정량적전산화단층촬영 등을 이용한 골밀도 측정

(5) 품목별 시장 현황

본 연구에서 파악된 시장규모를 고려할 때 콘택트렌즈와 추간체고정보형재에 대한 시장 잠재력이 상당히 하므로 식약청에서 이들 품목에 대하여 임상시험가이드라인을 개발하는 것을 전향적으로 고려해야 한다고 사료된다..

<콘택트렌즈>

다음으로 제안할 수 있는 것은 안과 영역의 콘택트렌즈이다. 현재까지는 시력교정을 위해서 안경을 쓰는 것이 일반적이고 대중적이거나, 안경착용에 따른 불편감을 해소하는 콘택트렌즈의 편리성이나 실용성, 그리고 현재 문화흐름의 중요한 부분을 차지하고 있는 ‘미용’이라는 새로운 관심에 의한 신규수요의 증가로 인해 그 관련시장은 매년 10% 씩 성장하고 있는 실정이다. 이 관련시장의 규모는 연간 8000-1조원에 이르고 있으며 이중 콘택트렌즈시장은 2000억 원을 넘어서고 있고 제조업체와 수입업체의 수도 각각 20여 곳으로 꾸준히 증가하고 있다. 통계에 따르면 우리나라 국민 중 시력교정이 필요한 사람은 49%이며 이 중 콘택트렌즈를 착용하고 있는 사람은 17%로 보고되고 있는데 아직까지 안경에 비해 그 비율은 높지 않으나 실제적으로 안경시장은 성장정체 양상을 보이고 있고 그 대체재라고 할 수 있는 콘택트렌즈시장은 꾸준한 성장세를 보이고 있다. 콘택트렌즈는 하드렌즈와 소프트렌즈로 대표되나 근래에는 그 기능과 소재에 대한 개발이 활발하여 다양한 종류의 렌즈가 개발되고 있다.

아래의 표는 지난 3년간 소프트 콘택트렌즈의 생산, 수출, 수입 금액이다.

표 33. 2004-2006년까지 소프트 콘택트렌즈의 생산, 수출, 수입금액 비교

년도	생산금액(천원)	수출금액(USD)	수입금액(USD)
2004	20,159,909	7,692,577	19,111,936
2005	28,563,000	15,469,000	27,406,000
2006	31,182,000	18,846,000	32,221,000

각각의 금액에 따른 순위를 살펴보면 생산 금액에 있어 지난 2004년 16위에서 2006년 12위로, 수출액에 있어서는 10위에서 7위로 많은 단계가 상승했음을 알 수 있는데 이는 국내 개발, 생산의 증가와 국내제품이 세계시장에서도 경쟁력을 가질 수 있는 가능성을 보여주는 것이다. 아직까지 국내 콘택트렌즈 시장은 60%를 외국산에 의지하고 있는 실정이나 이 증가추세를 유지한다면 멀지 않아 국내 콘택트렌즈시장의 국산화를 기대할 수도 있을 것이다. 또한, 현재 국내 제조사들로부터 개발되고 있는 콘택트렌즈는 하드렌즈, 실리콘하이드로겔 소프트렌즈, 다초점렌즈, 시력보정용 하드렌즈 (취침중 착용을 통한 근시보정), 등 여러 가지 세분류의 제품을 모두 포함하고 있어, 이 품목에 대한 임상시험 가이드라인이 개발된다면 국내의 이러한 콘택트렌즈 개발에 크게 기여할 수 있을 것이다.

<추간체 고정 보형재>

정형외과 부분에서 또 주목해야 할 부분은 ‘추간체고정보형재’류이다. 역시 3,4 등급으로 분류되는 이들은 보통 척추의 뼈 이식 또는 척추 이탈 및 만곡증의 고정에 사용되는 것으로 후크, 로드, 여러 형태

의 척추 플레이트와 스크류, 케이블 등으로 구성된다. 흔히 얘기하는 '척추수술'에 사용되는 기기들로 국민건강 보험공단 건강보험연구센터의 2002년1월부터 2005년 9월까지의 요양급여 명목상 척추수술 입원건수에 따른 국내 척추수술의 현황을 살펴보면 수술은 해마다 두 자리 수의 증가세를 보이고 특히 2002년에서 2004년까지 2년 사이에는 무려 61%의 증가를 보였다. 이제 척추센터, 척추 전문병원이라는 이름들이 낯설지 않고 가까워서 많이 볼 수 있는 이유도 여기에 있다하겠다. 정형외과 영역에서 시행되는 주 4가지 의료기기 사업영역을 보면 인공관절과 관련된 영역, 척추수술과 관련된 영역, 골절에 사용되는 체내, 체외 고정과 관련된 영역, 그리고 인공뼈 등의 조직수복용 생체재료와 관련된 영역으로 나눌 수 있으며 이중 인공관절과 척추수술 영역이 가장 크게 진행되고 있는 사업 분야라고 할 수 있다.

표 34. 추간체 고정 보형재의 각 해당년도의 생산량, 수출량, 수입량비교

년도	생산금액(천원)	수출금액(USD)	수입금액(USD)
2005	23,390	4,780,128	20,423,158
2006	29,458	10,126,000	21,018,000

위의 표에서 보여주고 있는 것은 척추수술에 주로 이용되는 추간체 고정 보형재 들의 지난 2년간의 생산금액, 수출금액, 수입금액으로 매해년도 각 항목이 20위안에 들고 있으며 지금까지의 증가추세는 계속될 전망이다.

다. 품목별 임상시험가이드라인에 포함되는 내용의 개발 방향

(1) 가이드라인의 “법적 구속력 없음” 천명

전화설문에서 식약청이 가이드라인을 개발하지 않기를 바라는 응답이 75%%나 나온 것은 주목할 만한 일이다. 사유로서 응답자는 1) 가이드라인이 규제적 요소로 작용할 것에 대한 우려와 2) 이미 임상시험의 경험이 있어서 노하우(Know-how)를 내부적으로 가지고 싶어하는 경우가 혼합되어 있었다. 규제적 작용에 대한 부작용을 우려하는 회사의 입장에서는 가이드라인이 식약청의 검토과정에서 “해당되지 않음”을 설득해야하는 부담이 있는 것으로 판단된다.

따라서 가이드라인에 서두에 가이드라인의 취지와 식약청과 민원인 양측에 “법적, 규정적 구속력이 없음”과 “해당항목별 적용상의 융통성” 을 천명한다면 민원인들의 우려를 불식시키는 데에 도움이 될 것으로 사료된다.

(2) 하나의 가이드라인에 포함되는 품목의 범위

이번 조사의 결과 한 품목에 대하여 2개 이상의 회사가 개발하고 있는 품목이 매우 제한적이며, 대부분의 품목이 1개 회사에서 개발되고 다양한 품목에 분포되어 있음이 드러났다. 이러한 상황에서 임상시험 가이드라인을 개발할 때에 매우 구체적인 제품에 국한하는 것 보다는 범위를 조금 넓혀 몇 개의 품목에 공통적으로 적용되는 가이드라인으로 개발하는 것이 적은 수의 가이드라인으로 보다 많은 회사들에게 도움이 될 것으로 판단된다.

가이드라인을 구체적인 제품에 한정할수록 가이드라인의 밀도는 향상될 수 있으나 고작 1-2개 회사에서 활용될 가능성이 높아 자칫 국가예산의 낭비가 우려된다. 반면에, 대상 제품의 범위를 넓힐 경우, 가이드라인의 내용이 지나치게 일반화되어 정작 어느 한 회사에도 도움이 되지 않을 수 있는 우려가 있다. 따라서 적응증이 큰 범주에서 동일한 의료기기에 속하고 선택적으로 사용되는 재료를 복수 품목군의 묶어 하나의 가이드라인에 포함시켜 개발하는 것을 고려해볼만한 것으로 사료된다. 그리고 내용 중에 품목별로 항목별로 특별히 고려되어야 할 내용 (예. 유효율 평가 항목에서 품목별로 해당될 수 있는 것과 그렇지 않은 것을 구분하는 방식) 이 있다면 가이드라인 내에 구별되어 기술되는 것이 반드시 필요할 것으로 사료된다.

예를 들어 정형외과제품의 경우 제품의 영역을 다음 4개 분야로 나눌 수 있는데 분야별로 가이드라인을 개발하고 각 분야별로 국내 시장에서 특히 관심 있게 개발되고 있는 품목에 대한 특별 주의 사항 등이 언급되면 좋을 것으로 판단된다.

- 추간판 탈출증용 (cage류, 인공디스크류)
- 인공뼈
- 인공관절
- 골절 고정용 제품

(3) 임상시험계획서상에 항목별 내용의 개발 방향

조사 결과 국내 제조사의 임상시험경험은 전반적으로 매우 초보적인 수준이어서 향후 3년이내에 식약청에 임상시험승인신청을 계획하고 있는 회사 중 임상시험의 경험이 없거나, 경험이 있다고 하더라도 1회 정도의 경험을 가지고 있는 정도이었다. 따라서 식약청의 품목별 임상시험 가이드라인에는 항목별로 기초적인 개념과 목적, 취지에 대한 해설이 자세히 포함된다면 제조사들에게 보다 유용하고 활용도가 높은 참고서가 될 수 있을 것으로 기대된다.

임상시험계획서에 포함되어야 할 항목 중 제조사가 특히 가이드라인에 가능한 구체적으로 기술되기를 원하는 항목은 다음과 같으며, 특히 구체적인 예시를 제시해주기를 희망하고 있었다.

1. 품목허가를 위하여 임상시험이 필요하지 않은 제품의 범위와 임상시험이 필요한 제품의 예시
2. 성능 및 유효성에 대한 평가항목 및 방법(통계적분석 등)
3. 부작용을 포함한 안전성에 대한 평가항목 및 방법(통계적분석 등)
4. 관찰항목, 임상검사항목 및 방법

특히 제조사는 품목허가를 위하여 임상시험이 필요치 않다고 판단하고 있으나 식약청이 임상시험을 요구하는 경우로 이에 대한 견해 차이로 업계 불만의 요인이 되고 있다. 따라서

임상시험가이드라인에는 동일한 품목 내에서도 이미 국내외적으로 많이 허가된 선례가 있고 안전성 유효성이 확보된 제품의 형태, 범위 등에 대하여 기술해준다면 회사의 제품개발계획수립에 많은 도움이 될 것으로 사료된다.

또한 품목별 유효성 평가항목을 위하여 의학계에서 국제적으로나 임상적으로 공유되고 있는 평가도구(예. Harris Hip Score 등), 가 있는지의 여부와 이에 대한 소개, 적용범위, 상세한 정보 구입처 등에 대한 안내를 가장 절실히 원하고 있었다.

특히, 통계적 분석방법에 대하여 모든 통계방법이 설명될 수는 없겠으나 이런 연구에서는 이런 통계방법이 사용되었다는 식의 구체적인 예시가 유형화되어 많은 도움이 될 것이라는 의견이 많이 있었다.

(4) 품목별 가이드라인 융통성 유보 희망 항목

반면, 의료기기제조사들은 특정 항목에 대해서는 가이드라인에 상세하게 제시되는 것을 희망하는 않고 있었다. 이유는 가이드라인이 도움을 주는 지침으로 사용되는 것이 그 당초 취지이나, 오히려 너무 자세하게 기술됨으로 해서 가이드라인에 기술된 사항들이 도움을 주기보다 규제항목이 되지 않을까 하는 우려 때문이었으며, 가이드라인의 잘못된 적용으로 인하여, 실행가능성에 대한 사전조사가 의무화된다면 의료기기제조사에 너무나 큰 부담을 지게 된다는 의견이 지배적이었다. 이러한 우려를 불식시키기 위하여 해당 항목들에 대해서는 가이드라인 상에 과거의 예를 들어 이런 경우가 있었다는 정도로 언급하고 “제품에 따라 해당되지 않거나 응용하여 적용할 수 있음”을 명백히 하는 것이 필요하다고 판단된다. 다음과 같은 항목들이 해당된다.

1. 피험자 수 결정
2. 시험기간 결정

3. 유효율 판단기준

4. 대조군 선정 여부 (단독 vs. 비교 연구) 및 대조군 제품 선정

라. 의료기기 임상시험의 발전을 위한 추가제안사항

(1) 가교시험 개념의 도입

이번 조사를 통하여 국내업체와 식약청과 품목허가 전 임상시험실시 필요성에 대한 이견이 있고 이것이 국내제조사의 입장에서는 국내제조사에게만 부당하게 요구되고 있는 것으로 인식되어 잠재적 민원으로 조사되었다.

국내에서 개발되고 있는 제품은 이미 수입되고 있던 동일한 제품을 국산화하거나 일부 개량한 것이 대부분이다. 즉, 이미 국내외에서 수년간 널리 사용되어 임상시험결과가 잘 축적되어 있고, 동일한 사용목적과 디자인, 재질 등을 이용하여 국내 제조회사에 의하여 생산되는 경우가 대부분이다. 제조회사에서는 임상시험이 필요하지 않다고 생각하고 있었으나, 식약청에서는 국내 최초 제조되거나 원자재가 약간 다르다는 것에 주목하여 임상시험을 요구하는 경우가 있다고 언급되었다. 이것이 수입품이었더라면 임상시험자료가 요구되지 않았을 것이 분명하다고 판단하고 있는 경우에는 식약청에 대한 국산품 과다 규제에 대한 불만의 목소리가 높았다.

따라서 이러한 경우에는 국내임상시험을 ‘가교시험’의 개념을 적용하여 외국의 선발회사의 발표된 임상논문을 근거로 ‘임상적 동등성 입증’을 목표로 하는 단독임상시험허용을 고려해볼만한 것으로 사료된다. 이렇게 할 경우, 단독임상시험이므로 필요한 피험자수가 보다 감소할 가능성이 있어 국내 제조사의 비용과 시간의 부담이 합리적으로 줄어들 것으로 예상된다. 한편, 이러한 가교시험의 개념을 도입하여 어떻게 실행할 것인가는 별도의 연구가 필요한 영역으로 통계적 입증 방식 등에서 신중히 검토되어야 할 것이다.

(2) 식약청의 사전상담기능 강화

이번 조사를 통하여 제조사는 식약청의 사전상담기능을 전문성, 일관성 측면에서 강화해줄 것을 강력하게 희망하고 있었다. 즉, 신청서 접수 전 상담과정이 체계화되어있지 못하여 민원인 입장에서는 장기간 소요되었으나 식약청의 실효성 있는 안내를 받을 수 없었고, 실제 검토과정에서 사전상담의 내용이 반영되지 않거나 기술문서 검토부서와 행정부서와의 의견 차이로 민원인이 양쪽 부서를 조율해야하는 어려움 등 임상시험승인이 효율적으로 이루어지지 못했다고 판단하고 있었다. 또한, 이러한 것이 원인이 되어 임상시험실시 중에 임상시험계획변경을 해야 했고 결과적으로 임상시험실시시간이 연장되었다고

판단하고 있었다.

식약청에서 사전상담과 실제검토와의 방향성을 일치시키기 위하여 희망하는 회사에 한하여 임상시험신청 전 신청자가 예정 담당자 (기술부서, 행정부서) 와 기타 자문위원을 모시고 임상시험계획서를 설명하고 사전에 토의할 수 기회를 부여한다면 이러한 민원인의 불만을 줄이고 검토의 일관성도 높일 수 있을 것으로 사료된다.

(3) 의료기기 임상시험 실시기관의 IRB승인 신청양식의 통일

현재 임상시험실시기관은 기관별로 IRB 승인신청서 양식을 각기 다른 것을 사용하고 있다. 다기관임상시험으로 실시할 경우 기본적으로 동일한 내용을 서로 다른 양식을 사용하여 작성, 출력 등에 회사들에게 업무 부담이 가중되고 있다. 따라서 식약청에서 임상시험실시기관간에 양식을 통일할 수 있도록 조정해준다면 소규모의 국내의료기기개발회사에게 업무 부담을 줄여주는 현실적인 도움이 될 것으로 사료된다.

(4) 의료기기임상시험에 대한 대국민 교육

이 연구를 통하여 국내의료기기개발회사들이 임상시험실시에 있어서 피험자 모집에 가장 어려움을 느끼고 있는 것으로 조사되었다. 아직 국내개발의료기기에 대한 국민의 인식이 낮아 임상시험에의 참여를 꺼리는 것이다. 식약청이 이러한 문제 해결에 도움을 주기 위하여 식약청 홈페이지 등에 “의료기기 임상시험 바로알기” 교육 사이트를 개설하여 국민들이 의료기기임상시험에 대하여 바른 인식을 가지고 판단하여 참여할 수 있도록 지원한다면 장기적으로 의료기기의 임상시험제도 발전에 많은 도움이 될 것으로 기대된다.

2절 약물방출 스텐트

1. 피험자 선정과 관련된 사항

가. 대상자 선정

- (1) 대상자 선정에서 고려할 사항 중에서 가장 기본적인 사항은 임상적으로 의미있는 관상동맥 질환을 가진 환자를 대상으로 해야 한다는 점이다. 여러 가지 정의가 있을 수 있겠지만 관상동맥 조영술 소견을 고려해서 1) 관상동맥 조영술에서 75% 이상의 협착을 보이는 경우 혹은 2) 관상

동맥 조영술에서 50% 이상의 협착을 보이면서 협심증 증상이나 객관적인 심근 허혈의 증거가 있는 경우로 하는 것이 가장 일반적이다.

- (2) 시험 목적에 맞게 환자의 진단명이나 대상 병변의 위치, 길이 및 기준 혈관의 직경 등을 고려할 수 있다. 약물용출 스텐트가 새롭게 개발되어 나오면 초기에는 안정적인 환자(안정형 협심증)에 대해, 그리고 비교적 단순 병변을 대상으로 임상 시험을 진행하는 것이 원칙이고 점점 자료가 축적되면 보다 불안정한 환자(급성 관상동맥 증후군 환자, ST절 상승 급성심근경색)나 복잡 병변(기준직경이 작은 혈관, 긴 병변, 분지 병변, 만성폐쇄 병변, 좌주간 병변 등)으로 대상을 넓혀나가는 것이 합리적이다.
- (3) 미성년자나 아주 고령 환자는 제외하는 것이 일반적이다. 하지만, 연령 제한이 꼭 필요한 것은 아니다.
- (4) 연구가 무작위 연구가 아닌 경우(예: 등록 연구)에는 특별히 선정 기준이나 제외 기준을 두지 않고 가능한 모든 환자를 참여시키는 것이 일반적이다.

나. 피험자 수

- (1) 피험자 수는 연구의 일차 목표(primary endpoint)를 어떤 지표로 하는지에 따라 달라진다. 또, 개발된 약물용출 스텐트의 기대치가 어느 정도인지(예: 새로 개발된 약물용출 스텐트의 예상 재협착율은 5% 혹은 7.5%), 비교 대상이 무엇인지(기존에 시판되고 있는 다른 약물용출 스텐트인지 일반 스텐트인지), 비교 방법(우위성 검정 혹은 비열등성 검정) 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서 각 연구마다 필요한 피험자 수는 크게 차이가 날 수 있다.
- (2) 연구의 일차 목표를 혈관조영술 소견(예: 스텐트 내 혈관직경의 후기 감소나 재협착 등)으로 하면 피험자 수가 작는데 비해, 일차 목표를 임상 사건(예: 목표병변 재시술, 사망 등)으로 하면 필요 피험자 수가 커지게 된다. 특히, 발생 빈도가 낮은 사건(예: 스텐트 혈전증)을 일차 목표로 하면 필요 피험자 수가 매우 커지게 된다.

2. 시험 방법

가. 연구설계

- 시험 대상이 되는 약물용출 스텐트를 일반스텐트 혹은 기존에 공인을 받고 시판이 되고 있는 약물용출 스텐트와 비교한다. 경피적 관상동맥 중재시술을 시행하고 환자를 임상 추적하여 미리 정해진 endpoint를 평가한다. 연구 목표는 가급적 임상 사건으로 하는 것이 바람직하고 연구 기간은 연구 목표에 따라 달라질 수 있지만, 충분한 기간을 설정하는 것이 좋다.

나. 관찰항목 및 관찰검사 방법

- 환자를 임상적으로 추적하여 주요 임상사건을 기록하는 것이 중요하다. 추적 관상동맥 조영술을 시행한 경우에는 후기 감소나 재협착 등의 여부를 판정할 수 있다.

다. 중지 및 탈락 기준

- 환자가 선정 기준을 만족하고 관상동맥 중재시술을 성공적으로 받은 경우라면 이후 특별히 추가로 시행되는 검사나 시술이 없기 때문에 중지 및 탈락이 되는 경우는 거의 없을 것으로 판단된다.

3. 유효성 평가

가. 평가 기준 및 방법

- 약물용출 스텐트의 임상 시험에 이용되고 있는 지표는 크게 치료 효과를 평가하는 지표와 안전성을 평가하는 지표로 나누어 볼 수 있다. 치료 효과를 평가하는 지표에는 후기 감소(late loss), 신생내막 부피(neointimal volume), 재협착(restenosis), 목표병변 재시술(target lesion revascularization), 목표혈관 재시술(target vessel revascularization), 목표혈관 실패(target vessel failure) 등이 있으며, 안전성을 평가하는 지표에는 사망, 심근경색, 스텐트 혈전증 등이 있다. 두 가지 지표를 혼합하여 평가하기도 하는데 이때는 주요 심혈관계 사건(major cardiovascular adverse event, MACE)이라 하여 흔히 사망, 비치명적 심근경색, 목표혈관 재시술의 발생빈도를 합하여 비교한다. 주요 심혈관계 사건의 정의는 연구마다 조금씩 다를 수 있다. 환자의 follow-up이 대단히 중요하며 환자의 탈락율이 높으면 연구의 가치가 줄어들게 된다. 추적 관상동맥 조영술을 시행하는 것이 필수적인 것은 아니지만, 많은 연구에서 시행하고 있으며 시기는 6-9개월이 일반적이다.

3절 생체적합성 치과용 수복재

1. 피험자 선정

가. 대상자 선정

- 대상자 선정에서 고려할 사항 중에서 가장 기본적인 사항은 임상 시험에 적합한 치조골 상태를 가진 환자를 대상으로 해야 한다는 점이다. 임상 시험에 적합한 치조골 상태는 미국 FDA 승인 치과용 골이식재의 임상 시험 대상자는 다음과 같은 조건을 만족시켜야 하며, 이러한 조건은 국내 임

상 시험에도 적용할 수 있다.

- Probing Pocket Depth가 기저부에서 7mm 이상
 - Surgical Debridement 후 적어도 하나의 Bony Wall에서 수직 골 소실이 4mm 이상
 - 수술시 완전한 연조직 피개에 충분한 각화 조직을 가진 자
 - 방사선상에서 골 소실의 기저부가 치근 침부에서 3mm 이상
- 치조골 소실이 관찰되더라도 Localized Aggressive Periodontitis 환자는 제외시켜야 한다. Localized Aggressive Periodontitis는 주로 건강한 청소년에서 국소적으로 수직적 치조골 소실이 나타나는 치주염으로, 과거에는 Localized Juvenile Periodontitis로 불리었다. 이러한 환자는 지속적으로 골 파괴가 진행되므로 임상 시험의 효과를 기대할 수 없다.
- 또한, 본 임상 시험은 십여차례 내원하여 상태 점검이 필요하므로, 임상시험에 자발적으로 동의하고 Follow-up 방문이 가능하여야 한다.
- 미성년자나 아주 고령인 자는 제외하는 것이 일반적이다. 보통 25세에서 75세 정도의 연령자를 대상으로 한다.

나. 피험자 수

- 피험자 수는 임상 시험에서 치과용 골이식재의 기대되는 성공률의 정도, 비교 방법 (우위성 검정 혹은 비열등성 검정) 등에 따라 차이가 날 수 있다. 따라서 각 연구마다 필요한 피험자 수는 크게 달라질 수 있다.

2. 시험 방법

가. 연구 설계

- 시험 대상이 되는 치과용 골이식재를 기존에 시판되고 있는 혹은 미국 FDA 임상 시험을 통해 승인된 제품과 비교한다. 연구 목적에 맞게 우위성 검정 혹은 비열등성 검정을 하도록 설계한다. 연구 목표 중 중요한 지표는 Clinical Attachment Level, Linear Bone Growth, Percent of Bone Filling 등이며, 임상 시험시 치과용 골이식재 식립 후 6개월이 적당하다.

나. 관찰 항목과 관찰 검사 방법

- 치과용 골이식재 식립 전에 치주 상태에 따라 Scaling과 Root Planing을 실시하는 것이 임상 시험의 유효성을 위하여 중요하다.
- 또한, 치과용 골이식재 식립 후 초기 3개월 동안은 수술 부위의 치유 상태를 염증의 정도와 각화 점막 조직으로의 피개 등으로 분석하는 것이 필요하다.

다. 중지 및 탈락 기준

- 치과용 골이식재의 시술 중 감염으로 인하여 중지 혹은 탈락이 되지 않도록 시술 중 Infection Control에 유의한다.

3. 유효성 평가

가. 평가 기준 및 방법

- 치과용 골이식재의 임상 시험에 이용되는 지표는 다음의 다섯 가지가 대표적이다. 이 중에서 유효성 검증에 가장 중요한 지표는 Clinical Attachment Level, Linear Bone Growth, Percent of Bone Filling 등이다.

- Clinical Attachment Level (CAL) : 백악법랑경계에서 치주낭 기저부까지의 거리
- Pocket Depth : 변연치은에서 상피부착부위까지의 거리
- Gingival Recession : 생리적 또는 병적으로 치은변연의 근단이동이 일어나 치근면의 일부가 노출된 상태
- Linear Bone Growth (LBG) : 기존 치조골연에서 신생골 치조골연까지의 길이
- Percent of Bone Filling (%BF) : 골 결손부의 전체 면적에 대한 신생골 생성 면적 비율
- Linear Bone Growth, Percent of Bone Filling 등의 지표는 방사선 촬영 방법을 정확히 지키는 것이 매우 중요하다. 수술 후 Rinn centering device 를 이용하여 평행법으로 x-ray 촬영하여 평가해야 한다.
- 환자의 follow-up이 중요하며 환자의 탈락률이 높으면 연구의 가치가 줄어들게 된다.

4절 조기 골유착 및 골밀도 증진 전기자극기

1. 대상 피험자 선정 관련

- 조기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기 자극기의 개발에 대한 임상 시험 평가시 골절 치유에의 영향 인자로 유전적 인자, 전신성 인자(연령, 내분비 인자-부갑상선 호르몬, 부신피질 호르몬, 인슐린, 칼시토닌, 성장 호르몬, 갑상선 호르몬, 비타민 A,C,D, 산소, 영양상태), 국소적 인자(골절된 위치, 국소 손상의 정도, 골 결손 정도, 연부 조직의 개재, 골절의 안정성, 혈종)등이며, 유합 수술을 한 경우에도 수술부의 안정성, 골이식의 정도, 술 후 감염 여부, 수술 시간등도 고려 대상이 된다.

하지만 현실적으로 이 모든 조건을 맞게 설정한다는 것은 불가능하여 Randomized controlled study로 시행하였다. 다만, 골유합에 중대한 영향을 미치는 것으로 알려진 최소한의 조건을 동일하게 짝지어(matched pairs design) 무작위적으로 배정하는 것은 필요할 것으로 생각된다. 여기서 최소한의 조건은 진단명, 수술 유무, 고정방법(삽입 금속물 종류), 골이식의 유무, 골이식의 재료(자가골, 동종골, 골유합 촉진제 등), 술 후 고정 기간 등을 의미한다.

2. 연구 설계 관련

- 독립적인 효과의 인정을 위한 randomized controlled trial이 시행되어야 하고, 특히 치료군과 대조군 간에 기기 사용에 대한 환자 협조(cooperation), 골절부 보호(protection)정도 등의 통상적으로 골유합에 영향을 미치는 요소에 있어서 동일한 조건이 되도록 통제하여야 하며, 이에 대해 충분히 통제되었음을 보여주거나, 또는 통계적으로 이를 보정하여야 하며, 그 이후에도 기기에 의한 통계적으로 의미 있는 독립적인 효과가 인정되어야 할 것으로 생각된다.
 - 노인 (65세 이상)에 대해서는 별도의 고려가 필요할 것으로 생각된다.

3. 조기 골유합 및 골밀도 증진과 전기 자극기와의 상관관계

가. 골의 치유는 어떠한 반흔 조직도 남기지 않고 완벽하게 치유되는 조직이다. 그러나 골 치유의 특성상 이 기간이 비교적 길며, 이 기간 동안 외고정(석고 붕대나 보조기를 말함.) 혹은 내고정이 필수적이다. 외고정 방법은 장기간 시행할 경우 인접 관절에 구축이나 골절병 등을 초래 할 수 있으며, 내고정 방법은 수술적 치료를 요한다.

나. 골 치유의 촉진 방법들은 주로 지연 유합이나 불유합 그리고 감염이나 기타 합병증이 발생하여 골절의 치유가 매우 지연되거나 불가능할 것으로 생각되는 경우에 한하여 사용되어 왔다. 촉진 방법으로 현재까지 사용되어 온 가장 믿을 만한 방법은 골이식술이다.

다. 그러나 생활 수준의 향상과 기능 뿐만 아니라 미용적인 측면도 중요하게 생각하는 현재의 사람들의 관심으로 골절 치유의 촉진과 치유 기간 단축을 위해 기존의 관혈적인 치료 방법(골이식술)에 대하여 최소 침습적인 시술을 받으려는 성향이 늘어남에 따라 전기 자극, 초음파 등의 비관혈적인 치료 방법의 중요성이 대두되었다.

라. 골에 긴장력(stress)이 주어질 때 그 골에 있는 세포의 생사와는 관계없이 압전기(piezoelectricity) 현상이 있는데 이 때 압축력이 주어지는 곳에 전기적 음성이 발생한다는 사실은 잘 알려져 있다. 그리고 활발하게 자라고 있는 골과 치유되고 있는 골에서 전기적 음성을 보이

는 생전기 전압(bioelectrical potential)이 발생 한다는 사실도 보고 된 바 있다. 그런데 실험적으로 적당한 세기의 전류와 적당한 전압의 전기를 골에 투여하면 그 음극의 주변에 신생골 형성이 대조군에 비해서 의미있게 증가한다는 것도 여러 저자들에 의해 주장되고 또한 확인되어 왔다. 어떻게 하여 음극 주변에서의 신생골 형성이 형성될 것인가에 대하여는 아직 이렇다 할 만한 해답을 얻지 못하고 있다. 현재까지는 소량의 전기를 골에 주면, 그 음극쪽이 알카리성쪽으로 되며, cyclic AMP의 농도가 높아 진다는 사실이 알려져 있다. 이러한 현상들이 전기 자극의 직접적인 결과인지, 또는 신생골 형성의 결과인지에 대하여는 이렇다할 만한 대답을 얻을 수 없는 실정에 있다. 현재 전기 자극은 골절의 치유뿐만이 아니라 인대나 연골 그리고 근육의 치유에도 기여한다는 연구가 진행되고 있으며 어느 정도 실용화 단계에 와있다.

마. 전기 자극의 방법은 주어진 전기의 형태에 따라서 직류 전류 자극(direct current stimulation), 전기장(electric field)에 의한 자극, 그리고 전기자장(electro-magnetic field)에 의한 자극의 세 형태로 나눌 수 있다. 그 사용 방법에 의해서는 전원과 자극기 및 자극침을 전부 조직속에 집어 넣은 침습적 방법(invasive method), 전원과 자극기는 몸 밖에 두고 자극 핀만을 몸속에 삽입한 반 침습적 방법(semi-invasive method), 그리고 전기 자장 자극이나 전기장 자극에서와 같이 전원과 전기 자극기 및 전기 자극대(cuff)가 모두 몸 밖에 있는 비침습적 방법(non-invasive method)의 세가지 방법으로 대별할 수 있다. 침습적 및 반침습적 방법은 직류 전기를 이용하고 있으며 직류 전기를 이용한 전기 자극은 대략 전압차가 1V, 전류의 세기가 5-20mA일 때 신생골이 발생한다고 한다. 전장 또는 자장을 이용한 전기 자극시에도 자극에 가장 효과적으로 생각되는 파장의 형태와 파의 세기에 대한 연구가 계속되었으며 몇 가지 적당한 형태가 채택되어 현재 사용되고 있다.

바. 이러한 전기 자극이 골절의 치유를 확실하게 촉진시키는데도 불구하고 널리 사용되지는 못하고 있다. 그 이유는 우선 골절의 치유 기간이 전기 자극에 의해 팔목할 만큼 짧아지지 않는다는 것이다. 두 번째 이유는 전기 자극 방법에 의해서만 단독으로 골절이 치유되는 것이 아니며, 전기 자극과 더불어 골절 부를 안정화 시켜야 한다는 것이다. 세 번째 이유는 전기 자극기들의 구성이 복잡하여, 사용할 때 여러 가지 제약이 있고 용이하지 못하다는 것이다. 따라서 석고 붕대만을 착용시키거나 금속 정만을 삽입하여 치료 될 수 있는 골절에 전기 자극기까지 부착시키는 것은 비용과 효과 문제가 맞지 않는다. 불유합의 경우에도 거의 대부분 견고한 내고정과 골이식술로 치료가 될 수 있으며, 이러한 방법으로 일단 시술하면 골절이 붙을 때까지 2-4주에 한 번씩 추시만 하면 그 만이다. 그러나 전기 자극을 하려면 거의 매일 기구를 점검하고 거의 매주 추시가 필요하므로, 환자와 의사를 모두 번거롭게 한다는 단점을 가지고 있다.

사. 전기 자극기 및 초음파는 기존의 관혈적인 치료 방법으로 가기 이전의 좀 더 적극적인 보존적 치

로 방법의 하나로 그 의미가 있으며 전기 자극 강도, 사용시간, 사용빈도, 사용기간에 대해서는 연구마다 차이가 있으므로 주의가 요구된다.

5절 연구결과 결론 및 고찰

1. 의료기기 임상시험 프로토콜 개발 우선 순위 조사 결과 개발하고자 하는 품목의 위험도가 높고 개발된 의료기기가 잘못 사용되거나 실패가 일어났을 경우 환자의 건강에 치명적인 영향을 미칠 수 있는 품목들의 개발이 우선이었다. 다만 가이드라인 조사에 도움이 될 것이라고 예상했던 것과 달리 가이드라인이 오히려 임상시험계획 승인 심사 시 규제 항목으로 작용할 수 있다는 우려는 제조사의 입장을 충분히 고려한 가이드라인이라면 결과적으로는 도움이 될 수 있다는 의견이다.

2. 각 질환별(약물용출 스텐트, 생체적합성 치과용 수복재, 조기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기 자극기)프로토콜 개발 특성에 따라 전문가 의견 수렴을 반영하였으며 적절한 피험자 수와 평가 방법을 통계학적인 기법을 적용하여 제시하였다. 향후 인용 시 의료기기 개발 분야·목적에 적합한지를 참조하여 피험자 수 산출근거, 피험자 선정 및 제외기준 등의 변경을 고려할 필요가 있다.

3. 다국적 의료기기 회사의 임상시험 프로토콜은 비밀유지 차원에서 비공개의 원칙을 준수하므로 직접적인 프로토콜 비교 분석은 현실상 불가능 하였다.

그러나, 각 질환별 세부책임자는 분야별 국제 회의체 또는 conference 회원으로 충분한 네트워킹을 토대로 국제 의료기기 임상시험의 동향과 길라잡이가 반영된 결과물을 게시하였으므로 국내 제조사 입장에서 충분히 도움이 될것으로 사료된다.

제5장 총괄연구개발과제의 연구성과

1절 활용성과

총괄과제명	의료기기 임상시험 프로토콜 개발
총괄과제책임자	홍성화 / 삼성서울병원 / 이비인후과

가. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI여부
1								
2								

나. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/국제
1							
2							

다. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
1						
2						

라. 정책활용

- 연구 결과를 의료기기 임상시험 평가 지침서로 활용

마. 타연구/차기연구에 활용

- 의료기기 임상시험 수행 시 기초 자료로 활용
--

바. 언론홍보 및 대국민교육

※ 언론홍보 및 대국민교육 내용, 일자 등을 간략히 기술함.

사. 기타

※ 임상시험 , 관련 DB구축, 워크샵 또는 심포지움 개최 등의 경우 구체적으로 기술함.

2절 활용계획

1. 본 연구개발을 통한 임상시험 프로토콜 개발로 의료기기에 대한 평가의 정확성 및 표준화를 기대할 수 있다.
2. 임상시험센터 및 연구자들에게 의료기기에 대한 임상시험 프로토콜 보급을 기대할 수 있다.
3. 의료기기에 대한 임상시험에 대한 IRB 검토 시 평가 지침으로 활용할 수 있다.
4. 의료기기에 대한 과학적인 임상 데이터를 축적할 수 있다.
5. 본 연구개발을 통한 우선순위조사 결과(시급한 개발 대상은 콘택트 렌즈, 중간체고정보형재 등)를 반영하여 향후 개발 과제를 선정할 수 있을 것이다.

제6장 기타 중요변경사항

1절 연구원 변경

세부	변경 전	변경 후	비고
1세부	-	김선우	통계박사 추가
	최보영	이성은	
	정선미	고봉숙	
2세	-	한주용	전문의 추가
	정미영	서보람	
	이민희	김동희	
4세부	-	최성우	전문의 추가

제7장 참고문헌

- Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356:998-1008.
- Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583-591.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drugeluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-1521.
- Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C; BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2584-2591.
- Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Juni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369:667-678.
- Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabate M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schomig A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1030-1039.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-2351.
- Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1020-1029.
- Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, Kim SW, Bui A, Gevorkian N, Xue Z, Smith K, Fournadjieva J, Suddath WO, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Waksman R. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113:1108-1113.
- Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*. 2007;115:1440-1455.

- Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007;356:1009–1019.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnár F, Falotico R; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773–1780
- Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38–42.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004.350.221–231
- Smith L. Ceramic plastic material as bone substitute. *Arch Surg* 1963;87:653–61.
- Baldock WT, Hutchens LH Jr, McFall WT Jr, Simpson DM. An evaluation of tricalcium phosphate implants in human periodontal osseous defects of two patients. *J Periodontol*. 1985 Jan;56(1):1–7.
- Snyder AJ, Levin MP, Cutright DE. Alloplastic implants of tricalcium phosphate ceramic in human periodontal osseous defects. *J Periodontol*. 1984 May;55(5):273–7.
- Mathai JK, Chandra S, Nair KV, Nambiar KK. Tricalcium phosphate ceramic as immediate root implants for the maintenance of alveolar bone in partially edentulous mandibular jaws. A clinical study. *Aust Dent J*. 1989 Oct;34(5):421–6.
- Bhaskar SN, Cutright DE, Knapp MJ, Beasley JD, Perez B, Driskell TD. Tissue reaction to intrabony ceramic implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1971 Feb;31(2):282–9.
- Hammer WB, Topazian RG, McKinney RV Jr, Hulbert SF. Alveolar ridge augmentation with ceramics. *J Dent Res*. 1973 Mar–Apr;52(2):356–61.
- Walter C, Brunt PB. Tricalciumphosphate as an implant material: preliminary report. *Br J Plast Surg*. 1982 Oct;35(4):510–6.
- Cutright DE, Bhaskar SN, Brady JM, Getter L, Posey WR. Reaction of bone to tricalcium phosphate ceramic pellets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1972 May;33(5):850–6.
- Metsger DS, Driskell TD, Paulsrud JR. Tricalcium phosphate ceramic—a resorbable bone implant: review and current status. *J Am Dent Assoc*. 1982 Dec;105(6):1035–8.
- Tuinzing DB, Swart JG. Correction of mandibular asymmetry with porous calciumphosphate implants. *J*

- Maxillofac Surg. 1981 Feb;9(1):45–9.
- Levin MP, Getter L, Cutright DE, Bhaskar SN. Biodegradable ceramic inperiodontal defects. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1974 Sep;38(3):344–51.
- Lobene RR, Weatherford T, Ross NM, Lamm RA, Menaker L. A modifiedgingival index for use in clinical trials. Clin Prev Dent. 1986 Jan–Feb;8(1):3–6.
- Newman et al. Clinical periodontology 10th ed. Saunders2006,pp582.
- Listgarten MA. Periodontal probing: what does it mean? J Clin Periodontol. 1980 Jun;7(3):165–76.
- Miller PD Jr. A classification of marginal tissue recession. Int J Periodontics Restorative Dent. 1985;5(2):8–13.
- Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of humaninfrabony defects. II. Re–entry procedures and bone measures. J Periodontol. 1993 Apr;64(4):261–8.
- Viljanen VV, Lindholm TC, Gao TJ, Lindholm TS. Low dosage of nativeallogeneic bone morphogenetic protein in repair of sheep calvarial defects. Int JOral Maxillofac Surg. 1997 Oct;26(5):389–93.
- Carl T. Brighton, Solomon R. Pollack. Treatment of Recalcitrant Non–Union with a Capacitively Coupled Electrical Field. J Bone Joint Surg Am 1985 Apr No4. vol 67–A p. 577–585
- Charles Jervey, Richard J. Friedman. Electrical Stimulation: Current Concepts and Indications. Contemporary Orthopaedics. 1990 Jan Vol 20. p61–65
- Deborah McK. Ciombor, Roy K. Aaron, The Role of Electrical Stimulation in Bone Repair, Foot Ankle Clin N Am. 2005 p579–593
- Francesco Benazzo, Mario Mosconi, Giovanni Beccarisi, Umberto Galli. Use of Capacitive Coupled Electric Fields in Stress Fractures in Athletes. Clin Orthop Relat Res. 1995 Jan(310) p. 145–149
- G. Borsalino, M. Bagnacani, E. Bettati, F. Fornaciari, R. Rocchi, S.Uluhogian, G. Ceccherelli, R. Cadossi, G.C. Traina, Electrical Stimulatio of Human Femoral Intertrochanteric Ostotomies. Clin Orthop Relat Res. 1988 Dec 237 p.256–263
- Gino Isadoro Mammi, Rodolfo Rocchi, Ruggero Cadossi, Leo Massari, Gian Carlo Traina, The Electrical Stimulation of Tibial Ostotomies. Clin Orthop Relat Res. 1993 Mar 288 p.246–253
- Masaki Oishi, Stephen T. Onesti, Electrical Bone Graft Stimulation for Spinal Fusion: A Review Nerosurgery, Vol 47, No.5, Nov 2000 p. 1041–1056
- P.J. Cundy, D.C. Pateroso, A Ten–Year Review of Treatment of Delayed Union and Nonunion With an Implanted Bone Growth Stimulator. Clin Orthop Relat Res. 1990 Oct 259 p. 216–222
- Wahlstrom O, Knutsson H, A device for generation of electromagnetic fields of extremely low frequency. J Biomed Eng. 1984 Oct;6(4) p. 293–296

Guidance Document For Industry And CDRH Staff For Preparation Of Investigational Device Exemptions And Premarket Approval Applications For Bone Growth Stimulator Device. FDA 1998.4.28 p. 1–20

FDA Executive Summary – Orthopaedic and Rehabilitation Devices Panel FDA 2006 Jun 2 p. 1–29

Reclassification Petition – Non-invasive Bone Growth Stimulator. FDA. 2005.Feb 2 p.1–101

Appendix D. Detailed Study Summaries: Studies form RS Medical's Petition(Part I) and Studies from the BGS Group's Literature Search(Part II). FDA. 2005. Aug 29 p.1–109

Myung-Sang Moon, Young-Kyun Woo, Kee-Young Ha, Dong-Hyuk Lee, Treatment of Failed Nonunion with Invasive Direct Current. J of Korean Orthop. Assoc. Vol.4, No.1, Sep, 1989 p 34–41

L.G. Jenis, H.S. An, R. Stein, and B. Young. Prospective Comparison of Effect of Direct Current Electrical Stimulation and Pulsed Electromagnetic Fields on Instrumented Porsterolateral Lumbar Arthrodesis. Journal of Spinal Disorders, 13(4): 290–296, 2000

R.J. Linovitz, M. Pathria, M. Bernhardt et al. Combined Magnetic Fields Accelerate and Increase Spine Fusion. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Spine 27(13): 1382–1389, 2002

V. Mooney. A Randomized Double-Blind Prospective Study of the Efficacy of Pulsed Electromagnetic Fields for Interbody Lumbar Fusions. Spine 15(7):708–712, 1990

J.W. Simmons. Treatment of Failed Posterior Lumbar Interbody Fustion(PLIF) of the Spine with Pulsing Electromagnetic Fields. Clinical Orthopedics and Related Research No. 193, March 1985, pp 127–132

J.W. Simmons, V. Mooney, and I. Thacker. Pseudarthrosis After Lumbar Spine Fusion: Nonoperative Salvage with Pulsed Electromagnetic fields. American Journal of Orthopedics, pp. 27–30, January 2004

R.I. Abeed, M. Naseer, and E.W. Abel. Capacitively Coupled Electrical Stimulation Treatment: Results from Patients with Failed Long Bone Fracture Unions. Journal of Orthopedic Treatment 12(7): 510–513, 1998

B.D. Adams, G.K. Frykman, and J. Taleisnik. Treatment of Scaphoid Nonunion with Casting and Pulsed Electromagnetic Fields: A Study Continuation. J Hand Surg., 17A: 910–914, 1992

C.A.L. Bassett, S.N. Mitchell, and S.R. Gaston. Treatment of Ununited Tibial Diaphyseal Fractures with Pulsing Electromagnetic Fields. The Journal of Bone and Joint Surgery, 63-A: 511–523, 1981

F. Benazzo, M. Mosconi, G. Beccarisi, and U. Galli. Use of Capacitive Coupled Electric Fields in

- Stress Fractures in Athletes. *Clinical Orthopedics and Related Research*, 310: 145–149, 1995
- C.T. Brighton and S.R. Pollack. Treatment of Recalcitrant Non-Union with a Capacitively Coupled Electric Field. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 67-A: 577–585, 1985
- C.T. Brighton, P. Shaman, R.B. Heppenstall, J.L. Esterhai, Jr., S.R. pollack, and Z.B. Friedenbergr. Tibial Nonunion Treated with Direct Current, Capacitive Coupling, or Bone Graft. *Clinical Orthopaedics and Related Reserch*, 321:223–234, 1995
- D.E. Garland, B. Moses, and W. Salyer. Long-term Follow-up of Fracture Nonunions Treated with PEMFs. *Contemporary Orthopaedics*, 22(3): 295–302, 1991
- C.A.L. Bassett, A.A. Pilla, and R.J. Pawluk. A Non-Operative Salvage of Surgically-Resistant Pseudarthroses and Non-Unions by Pulsing Electromagnetic Fields; a Preliminary Report. *Clinical Orthopaedics and Related Research* No. 124, May 1977, pp. 128–143
- N. Cheng, H. Van Hoof, P.H. Delport, M.J. Hoogmartens, and J.C. Mulier. Treatment of Non-Union, Congenital Pseudarthroses and Benign Cystic Lesions Using Pulsed Electromagnetic Filds. Department of Orthopaedic Surgery, University Hospital, Pellenberg, Belgium, *Reconstruct. Surg. Traumat.* 19: 118–122(1985)
- W.J.W. Sharrard. A Double-Blind Trial of Pulsed Electromagnetic Fields for Delayed Union of Tibial Fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 72-B, No. 3, May 1990
- W.J.W Sharrard, M.L. Sutcliffe, M.J. Robson, and A.G. Maceachern. The Treatment of Fibrous Non-Union of Fractures by Pulsing Electromagnetic Stimulation. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 64-B, No. 2, 1982
- D.F. Delima and D.D Tanno. Role of Pulsed Electromagnetic Fields in Recalcitrant Non-Unions. *Journal of Postgraduate Medicine*, 1989, 35(1)
- H. Ito and Y. Shirai. The Efficacy of Ununited Tibial Fracture Treatment Using Pulsing Electromagnetic Fields. *J. Nippon Med. Sch.* 2001: 68(2)
- I.P. Madronero and F.J. Manso. Pulsed Electomagnetic Field Treatment Failure in Radius Non-United Fracture Healing. *J. Biomed. Eng.*, 1988, Vol. 10
- M. Marcer, G. Musatti, and C.A.L. Bassett. Results of Pulses Electromagnetic Fields(PEMFs) in Ununited Fractures after External Skeleton Fixation. *Clin. Orthop.* 190–260–65(1984)
- M.W.A. Meskens, J.A.E. Stuyck, H. Feys, and J.C. Mulier. Treatment of Nonunion Using Pulsed Electromagnetic Fields: A Retrospective Follow-up Study. *Acta Orthopedica Belgica* Vol. 56, 2, 1990
- J.M. Caullay and T.S. Mann. Pulsing Electromagnetic Fields in the Treatment of Non-union of Fractures. *Journal of the Royal College of Surgeons in Edinburgh*, 27(2): 102–107, 1982

- W.G. De Haas, A. Beaupre, H. Cameron, and E. English. The Canadian Experience with Pulsed Magnetic Fields in the Treatment of Ununited Tibial Fractures. *Clin Orthop Relat Res*, 208: 55–58, 1986
- C.T. Brighton, J. Black, A.B. Friedenberg, J.L. Esterhai, L.J. Day, and J.F. Connolly. A Multicenter Study of the Treatment of Non–Union with Constant Direct Current. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 63–A: 2–13, 1981
- G.B. Holmes. Jr. Treatment of Delayed Unions and Nonunions of the Proximal Fifth Metatarsal with Pulsed Electromagnetic Fields. *Foot & Ankle International*, 15(10): 552–556, 1994
- R.D. Beckenbaugh. Noninvasive Pulsed Electromagnetic Stimulation in the Treatment of Scaphoid Nonunion. *Orthopedic Transactions* 9: 444(Fall 1985)
- D.J. Colson, J.P. Browett, N.J. Fiddian, and B. Watson. Treatment of Delay and Non–Union of Fractures Using Pulsed Electromagnetic Fields. *J. Biomed. Eng.* Vol. 10, 1988
- D. Beigler, et al.(17 investigators or institutions). Multicenter Nonunion Clinical Investigation of the Regentek OL1000 Bone Growth Stimulator. White Paper, 1994
- M.E. Muller and R.J. Thomas. Treatment of Non–Union in Fractures of Long Bones. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, No. 138, 1979
- F.R.T. Nelson, C.T. Brighton, J. Ryaby, B.J. Simon, J.H. Nielson, D.G. Lorch, M. Bolander and J. Seelig. Use of Physical Forces in Bone Healing. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, Vol. 11, No. 5, 2003
- B.T. O'Connor. Treatment of Surgically Resistant Non–Unions with Pulsed Electromagnetic Fields. *Reconstr. Surg. Traumat.*, Vol. 19, 1985
- G. Scott and J.B. King. A Prospective, Double–Blind Trial of Electrical Capacitive Coupling in the Treatment of Non–Union of Long Bones. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 76–A, No. 6, June 1994
- L. Sedel, P. Christel, J. Duriez, R. Duriez, J. Evrard, C. Ficat, J. Caauchoux and J. Witvoet. Results of Non–Unions Treatment by Pulsed Electromagnetic Field Stimulation. *Acta Orthop., Scand. Suppl.* 196: 81–91(1982)
- R.B. Simonis, C. Good, and T.K. Cowell. The Treatment of Non–Union by Pulsed Electromagnetic Fields Combined with a Denham External Fixator. *Inquiry*, 13(4): 255–60, 1984
- S.K. Dhawan, S.F. Conti, J. Towers, N.A. Abidi, and M. Vogt. The Effect of Pulsed Electromagnetic Fields on Hindfoot Arthrodesis: A Prospective Study. *The Journal of Foot & Ankle Surgery*, 43(2): 93–96, 2004
- G.K. Frykman, J. Taleisnik, G. Peters, R. Kaufman, B. Helal, V.E. Wood and R.S. Unsell. Treatment of Nonunited Scaphoid Fractures by PEMF and Cast. *J. Hand Surg(Am)* 1986 May

11(3): 344–9

- J.D. Heckman, A.J. Ingram, R.D. Loyd, J.V. Luck, Jr., and P.W. Mayer. Nonunion Treatment with Pulsed Electromagnetic Fields. *Clin Orthop Relat Res*. 1981 Nov–Dec;(161) : 58–66
- H.R. Gossling, R.A. Bernstein, and J. Abbott. Treatment of Ununited Tibial Fractures: A Comparison of Surgery and Pulsed Electromagnetic Fields(PEMF). *Orthopedics* 1992 Jun; 15(6): 711–9
- C.B. Goodwin et al. Double–Blind Study of Capacitively Coupled Electrical Stimulation as an Adjunct to Lumbar Spine Fusions. *Spine*, Vol. 24, No. 13, 1999
- M.W.A. Meskens, J.A.E. Stuyck, J.C. Mulier. Treatment of Delayed Union and Nonunion of the Tibia by Pulsed Electromagnetic Fields. A Retrospective Follow–Up. *Bull. Hosp. Joint Dis. Orthoped. Inst.*, 48(2): 170–175, 1988
- F. Fontanesi, F. Gianceschi, R. Rotini(Reggio Emilia), and R. Cadossi(Modena). Treatment of Delayed Union and Pseudarthrosis by Low Frequency Pulsing Electromagnetic Stimulation. *Italian Journal of Orthopedics and Traumatology* 9(3): 305–318, 1983
- M. Hinsenkamp, J. Ryaby, and F. Burny. Treatment of Non–Union by Pulsing Electromagnetic Field: European Multicenter Study of 308 Cases. *Reconstr. Surg. Traumat.*, 19: 147–151, 1985
- C.A.L. Bassett, S.N. Mitchell, L. Norton, and A.A. Pilla. Repair of Non–Unions by Pulsing Electromagnetic fields. *Acta Orthop. Belg.*, 44(5): 706–724, 1978
- H.B. Boyd, S.W. Lipinski, and J.H. Wiley. Observations on Non–Union of the Shafts of the Long Bones, with a Statistical Analysis of 842 Patients. *the Journal of Bone and Joint Surgery*, 43–A(2): 159–168, 1961
- C.A.L. Bassett, R.J. Pawluk, and A.A. Pilla. Augmentation of Bone Repair by Inductively Coupled Electromagnetic Fields. *Science* 184: 575–577, May 1974
- J.L. ZumBrunnen and H.H. Brindley. Nonunion of the Shafts of the Long Bones – A Review and Analysis of 140 Cases. *JAMA*, 203(9): 121–124, 1968
- C.A.L. Bassett, S.N. Mitchell, and S.R. Gaston. Pulsing Electromagnetic Field Treatment in Ununited Fractures and Failed Arthrodeses. *JAMA*, 247(5): 623–628, 1982
- C.A. Bassett and R.O. Becker. Generation of Electric Potentials by Bone in Response to Mechanical Stress. *Science*, 137: 1063–1064, 1968
- C.A.L. Bassett, S.N. Mitchell, and M.M. Schink. Treatment of Therapeutically Resistant Non–Unions with Bone Grafts and Pulsing Electromagnetic Fields. *J Bone Joint Surg. Am*, 64(8): 1214–1220, 1982
- B. Bose. Outcomes After Posterolateral Lumbar Fusion with Instrumentation in Patients Treated

- with Adjunctive Pulses Electromagnetic Field Stimulation. *Adv. Ther.* 18(1): 12–20, 2001
- D.R. Godley. Nonunited Carpal Scaphoid Fracture in a Child: Treatment with Pulsed Electromagnetic Field Stimulation. *Orthopedics*, 1997 Aug.: 20(8); 718–9
- A.T. Barker, R.A. Dixon., W.J. Sharrard. and M.J. Sutcliffe. Pulsed Magnetic Field Therapy for Tibial Non–Union. *Lancet* 1984 May 5; 1(8384): 994–6
- C.T. Brighton and S.R. Pollack. Treatment of Nonunion of the Tibial with a Capacitively Coupled Electrical Field. *Journal of Trauma*, 24(2): 153–55(Feb. 1984)
- P.J. Cundy and D.C. Patterson. A Ten–Year Review of Treatment of Delayed Union and Nonunion with an Implanted Bone Growth Stimulator. *Clinical Orthopedics and Related Research*, (259): 216–22(Oct. 1990)
- Summarized in G. Scott and J.B. King, A Prospective, Double–Blind Trial of Electrical Capacitive Coupling in the Treatment of Non–Union of Long Bones, *Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 76–A: 820–26(1994)
- A. Rogozinski and C. Rogozinski. Efficacy of Implanted Bone Growth Stimulation in Instrumented Lumbosacral Spinal Fusion. *Spine*. 21(21): 2479–83(Nov. 1996)
- J. Zoltan and T. Ryaby. Combined Magnetic Fields for Non–Union Treatment. Paper Presented at International Society for Fracture Repair, Hong Kong, September 2000
- O. Wahlstrom. Stimulation of Fracture Healing with Electromagnetic Fields of Extremely Low Frequency(EMF of ELF). *Clinical Orthopaedics and Related Research*(186): 293–301(June 1989)
- J. Sharrard. A Double–Blind Trial of PEMFs for Delayed Tibial Union: Clinical Follow–up. Paper, 16th Annual Meeting of the Bioelectromagnetics Society, Copenhagen, 1994
- C. William and G.A. Rush III. Electrical Stimulation in Treatment of Delayed Union and Nonunion of Fractures and Osteotomies. *Southern Medical J.* 77(12):1530–34 (Dec. 1984)
- D.C. Paterson, G.N. Lewis, and C.A. Cass. Treatment of Delayed Union and Nonunion with and Implanted Direct Current Stimulator. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 148: 117–127, 1980
- Z.B. Friedenberg, M.C. Harlow, and C.T. Brighton. Healing of Nonunion of the Medial Malleolus by Means of Direct Current: A Case Report. *J Trauma*, 11(10): 883–885, 1971
- J.A. Longo, III. Successful Treatment of Recalcitrant Nonunions with Combined Magnetic Field Stimulation. *Surgical Technology International VI*, 2000:397–403
- S. Comorsan, R. Vasilco, M. Arghiropol, L. Pasteru, V. Jieanu, and S. Stelea, The Effect of Diapulse Therapy on the Healing of Decubitus Ulcer, *Rom. J. Physiol.* 1993 Jan–Jun; 30(1–2): 41–5

- F. Tabrah, M. Hoffmeier, F. Gilbert, S. Batkin, and C.A.L. Bassett. Bone Density Changes In Osteoporosis-Prone Women Exposed to Pulsed Electromagnetic Fields(PEMFs). *Journal of Bone and Mineral Research* 5(5):437-442, 1990
- F.P. Rispoli et al. The Use of Low Frequency Pulsing Electromagnetic Fields in Patients with Painful Hip Prostheses. *J Bioelectricity* 7(2) 1988-89
- M. Steinberg et al. Osteonecrosis of the Femoral Head; Results of Core Decompression and Grafting with and without Electrical Stimulation. *Clinical Orthopedics and Related Research*(249); 199-208(Dec. 1989)
- C.T. Brighton et al. A Multicenter Study of the Treatment of Non-Union with Constant Direct Current. *J Bone and Joint Surgery*, 63-A; 2-13(1981)
- J.M. Byers, K.F. Clark, and G.C. Thompson. Effect of Pulsed Electromagnetic Stimulation on Facial Nerve Regeneration. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Apr; 124(4): 383-9
- M.A. Darendeliler, A. Darendeliler, and P.M. Sinclair. Effects of Static Magnetic and Pulsed Electromagnetic Fields on Bone Healing. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg.* 1997; 12(1): 43-53
- M. Otter, Effects of Electromagnetic Fields in Experimental Fracture Repair. *Clinical Orthopaedics and Related Reserch* No 355S, October 1998
- A. Emani, M. Petren-Mallmin, and S. Larsson. No effect of Low-Intensity Ultrasound on Healing Time of Intramedullary Fixed Tibial Fractures. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 13(4): 257-57(May 1999)
- J.D. Heckman MD et al. Acceleration of Tibial Fracture Healing by Non-Invasive, Low-Intensity Pulsed Ultrasound. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 76(1): 26-34(1994)
- S.F. Albert and E. Wong. Electrical Stimulation of Bone Repair. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, Vol. 8, No. 4, 1991
- C.T. Brighton. Advanced Clinical Applications of Electromagnetic-Field Effects:Bone and Cartilage. In *Electromagnetics in Biology and Medicine*, San Francisco Press, Inc., 1991
- C.J. Gudas and J.E. Cann. Nonunions and Related Disorders. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 8(2); 321-39(Apr. 1991)
- R.J. Fitzsimmons, J.T. Ryaby, F.P. Magee, and D.J. Baylink. Combined Magnetic Fields Increased Net Calcium Flux in Bone Cells. *Calcified Tissue International*, 55: 376-380, 1994
- C.T. Brighton, W. Wang, R. Seldes, G. Zhang, and S.R. Pollack. Signal Transduction in Electrically Stimulated Bone Cells. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 83-A(10): 1514-1522, 2001
- P. Simonian and T. Trumble. Scaphoid Nonunion. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2(4): 185-91(Jul. 1994)

- C. Andrew, and L. Bassett. Fundamental and Practical Aspects of Therapeutic Uses of Pulsed Electromagnetic Fields(PEMFs). *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 17(5): 451–529(1989)
- D. Gershuni et al. Symposium: Recent Advances in Electrical Stimulation. *Contemporary Orthopedics* 26(6): 609(1993)
- H. Cole. Diagnostic and Therapeutic Technology Assessment(DATTA). *JAMA* 261(6) (1989)
- T. Bodamyali, B. Bhatt, F.J. Hughes, V.R. Winrow, J.M. Kanezler, B. Simon, J. Abbott, D.R. Blake, and C.R. Stevens. Pulsed Electromagnetic Fields Simultaneously Induce Osteogenesis and Upregulate Transcription of Bone Morphogenetic Proteins 2 and 4 in Rat Osteoblasts in Vitro. *Biochem Biophys Res Comm* 250, 458–461(1998)
- S.D. Cook, L.S. Salkeld, J.P. Ryaby, and T.S. Whitecloud. Acceleration of Spine Fusions with a Low Intensity Pulsed Ultrasound Device. *Spine* 1:246–54(Jul–Aug. 2001)
- P.A. Glazer, M.R. Heilmann, J.C. Lotz, and D.S. Bradford. Use of Electromagnetic Fields in a Spinal Fusion: A Rabbit Model. *ISSLS* June 2–6, 1997
- W.J. Sharrard. Treatment of Congenital and Infantile Pseudarthrosis of the Tibia with Pulsing Electromagnetic Fields. *Orthopedic Clinics of North America*, 15(1) 143–162(1984)
- J.A. Turner, M. Ersek, L. Herron, J. Haselkorn, D. Kent, M.A. Ciol, and R. Deyo. Patient Outcomes After Lumbar Spinal Fusions. *JAMA*, 268(7): 907–11(Aug. 19, 1992)
- H. Zhuang, W. Wang., R.M. Seldes, A.D. Tahernia, H. Fan, and C.T. Brighton. Electrical Stimulation Induces the Level of TGF- β 1 mRNA in Osteoblastic Cells by a Mechanism Involving Calcium/Calmodulin Pathway. *Bioch Biophys Res Comm* 237: 225–229(1997)
- K. Yonemori, S. Matsunaga, Y. Ishidou, S. Maeda, and H. Yoshida. Early Effects of Electrical Stimulation on Osteogenesis. *Bone*, 19(2): 173–180(1996)
- C. Jervy and R.J. Friedman. Electrical Stimulation: Current Concepts and Indications. *Contemporary Orthopaedics*, 20(1): 61–65, 1990
- J.T. Ryaby. Clinical Effects of Electromagnetic and Electric Fields on Fracture Healing. *Clin Orthop Relat Res*, 355 Suppl: S205–15, 1998
- R. Fitzsimmons, J. Ryaby, S. Mohan, F.P. Magee, and D.J. Baylink. Combined Magnetic Fields Increase Insulin-like Growth Factor-II in TE-85 Human Osteosarcoma Bone Cell Cultures. *Endocrinology* 136(7): 3100–106(1995)
- R.J. Fitzsimmons, and J.T. Ryaby, et al. Combined Magnetic Fields Increased Net Calcium Flux in Bone Cells. *Calcif. Tissue Int.* 55(5): 376–80(Nov. 1994)

제8장 첨부서류

- [첨부 1] 의료기기와 관련하여 수행된 연구사업 목록
(보건복지부 행정자료실 보유 보고서를 기초로 함)
- [첨부 2] 임상시험 가이드라인 개발대상 제품 우선순위조사 설문지
- [첨부 3] 임상시험 가이드라인 개발대상 제품 우선순위조사 전화설문조사결과표
- [첨부 4] 임상시험 가이드라인 개발대상 제품 우선순위조사
좌담회/개별 방문면담 결과
- [첨부 5] 약물용출 스텐트 임상시험 프로토콜
- [첨부 6] 생체적합성 치과용 골이식재의 임상시험 프로토콜
- [첨부 7] 초기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기의 임상시험 프로토콜

[첨부 1]

의료기기와 관련하여 수행된
연구사업 목록

(보건복지부 행정자료실
보유 보고서를 기초로 함)

번호	연구과제명	분야
1	가상관절경의 개발	전자의료기기
2	각막곡률 지형도 측정기능을 갖는 자동 시 굴절력 측정기기 개발	신경외과
3	경추 및 흉요추의 전후방 내고정 시스템의 개발	전자의료기기
4	고관절 시뮬레이터 연구개발	전자의료기기
5	골막세포 (periosteal cell)을 이용한 골형성의 유도	정형외과
6	골절 치료를 위한 외고정 장치 및 interlocking nail의 개발 및 제품화	정형외과
7	기계식인공심장판막의 내구성증진을 위한 평면형과 곡면형 인공심장판막의 구조해석 비교연구	흉부외과
8	내시경하 봉합재료의 개발	일반외과
9	높이 조절이 가능한 추체간 유합용 고정기기의 상품화	신경외과
10	뇌경막 봉합을 위한 외과용 클립 개발	신경외과
11	뇌경막 봉합을 위한 외과용 클립 개발	신경외과
12	담도 및 식도 종양의 치료를 위한 고주파 스텐트 개발	흉부외과
13	디스포저블 관절경 수술기의 개발	전자의료기기
14	멜라닌 세포가 포함된 인공 피부 모델의 광독성 시험	일반외과
15	범용 골절 정복 시스템의 개발	정형외과
16	병원성 미생물의 고감도 검출을 위한 반도체 광지시형 전위차계 센서 시스템(BioLAPS) 상품화	전자의료기기
17	보행분석 방법에 의한 선천성 만곡족의 정기적인 치료 결과 : 족부 및 족관절 운동 기능을 중심으로	정형외과
18	생분해성 온도자극응답성 고분자를 이용한 액상 지지체의 개발	일반외과
19	생체 역학에 기반한 3차원 얼굴기형 수술 예측 시스템 개발	전자의료기기
20	생체적합성이 뛰어난 이중골수재의 개발	정형외과
21	생체조직봉합용 순간접착제의 개발	일반외과
22	세포조직배양공학을 이용한 인공연골의 개발	정형외과
23	수술용 롤러 펌프의 개발	일반외과
24	슬관절 전방십자인대 재건술을 위한 자동 Notchplasty 기술 및 수술기기 개발	전자의료기기
25	슬관절 퇴행성 관절염 환자의 치료를 위한 2차원 슬관절 보조기의 개발	정형외과
26	신경계 기능을 대체하는 bionics 기술 개발 연구	신경외과
27	안면골 신연후 조기 골경화를 위한 주사형 골 대체물의 개발	성형외과

번호	연구과제명	분야
28	안면비대칭 진단을 위한 영상분석 시스템 개발	성형외과
29	에오신 형광 검경 및 디지털 영상분석에 의한 새로운 피부 병리조직 판독법의 개발	진단영상
30	에틸렌 옥사이드 가스 멸균 감시 테이프 개발	중앙공급실용제품
31	연골세포의 기계적 물성치 및 부착력 평가	정형외과
32	영상정합을 사용한 다리부분의 CT영상으로부터 단면 컬러영상 재구성	진단영상
33	위내 체류용 고탄성 대 다공성 하이드로겔의 제조 및 특성	일반외과
34	의공학적 생체소재로서의 스스로 박동하는 폴리머 겔 시스템 및 그 응용에 관한 연구	일반외과
35	이식 치료용 근육모세포 대량생산 조건화 연구	일반외과
36	인공관절 대치 수술 전 전자적 시뮬레이션을 위한 정형외과 의료영상정보 시스템 개발	진단영상
37	인공무릎관절 개발	정형외과
38	인공체액내에서 인공뼈 재료로서의 수산아파타이트 합성에 관한 연구	정형외과
39	인공피부와 인공피부모델의 개발	일반외과
40	인산칼슘 (Ca-Phosphate)에 골재생(성장)촉진물질인 인중합체를 첨가한 생체적합적인 골대체 및 재생소재의 개발	정형외과
41	인중합체를 도입한 인산칼슘계 골 대체재 개발	정형외과
42	인체장기 및 조직보존액 개발과 활용시스템 확립	일반외과
43	자연골 재생유도 인공골의 조직공학적 개발	정형외과
44	재활의료용 전위구동 인공근육의 개발	정형외과
45	재활의료용 체압분산 기능 우레탄 소재의 개발	재활의학과
46	저가의 주사형 레이저 검안경 개발	전자의료기기
47	전기적 자극을 통한 조기 골형성을 동반하는 치조골 신장장치의 개발	치과
48	전자제어 골수내 이식형 신연장치	정형외과
49	정형외과용 보행분석 소프트웨어의 개발	정형외과
50	정형외과용 회전 수술기의 개발	정형외과
51	조직공학을 이용한 귀연골의 재생	성형외과
52	주름살의 발생기전, 치료제 탐색기술의 확립 및 개발	성형외과

번호	연구과제명	분야
53	척추경 나사못 삽입술을 위한 치료계획 수립 및 나사못 가이드용 RP(Rapid Prototyping)템플릿 디자인 시스템 개발	신경외과
54	척추협착증 치료를 위한 최소 침습술용 내고정기기 및 수술기구 개발	신경외과
55	초고속통신망을 이용한 입체 의료 영상정보 기반 정형외과 기형진단 시스템 개발	진단영상
56	치아회분말을 이용한 골이식재 개발에 대한 연구	치과
57	치주조직 재생용 칼슘 포스페이트 글라스의 개발	치과
58	칼슘포스페이트 결정에 의한 뼈조직 재생 기전 연구 : 뼈조직 재생을 매개하는 칼슘포스페이트 결정-흡착	정형외과
59	퍼지제어를 이용한 동력보행보조장치(PGO)의 균형제어에 관한 연구	재활의학과
60	프로테오믹스와 DNA칩을 이용한 뼈흡수 조절 기전 연구	정형외과
61	피부 독성시험을 위한 인공피부 모델의 개발	일반외과
62	피부 영상.종합 진단 및 피부 개선 시스템	진단영상
63	피부질환 진단 시스템 개발	진단영상
64	한국형 인공고관절 개발	정형외과
65	해부학적 3차원 얼굴 모델링을 이용한 악안면 기형수술 예측 시스템	성형외과
66	혈관 수술 계획용 시뮬레이션 프로그램 개발	일반외과
67	협착 소화기 내시경용 인공도관 삽입기의 개발	전자의료기기
68	후복막강 수술의 수술기 및 기구개발에 대한 연구	일반외과
69	흡수성 봉합사의 성능 평가에 관한 연구	일반외과
70	MMP 활성화제 및 발현억제의 이중 작용을 가지는 주름개선 신소재의 개발	성형외과
71	Pencil beam 방식의 전 신형 DXA 골밀도측정기 개발	진단영상
72	Poly(p-dioxanone)/Poly(L-lactide) 직물복합체로 이루어진 생체분해성 뼈의료용구개발	정형외과

[첨부 2]

임상시험 가이드라인
개발대상 제품 우선순위조사
설문지

Screening Questionnaire

조사명 : 국내 의료기기 제조자 및 개발자에 대한 임상시험 개발대상 품목 우선순위조사

응답자 성명 : _____

응답자 소속회사/기관명 : _____ 회사코드 : _____

응답자 부서명 : 1. 연구부서 ☐ 2. 허가담당부서 ☐ 2. 연구개발, 허가 모두 담당 ☐

응답자 전화번호 : _____

조사 대상 : 기준 1. 의료기기를 개발하고 있거나 제조하고 있는 회사

대상 부서 : 의료기기 연구 개발 / 인허가 담당부서

QS 1. 귀하께서 근무하시는 회사는 의료기기를 개발하고 있거나 제조하고 계십니까 ?

1. 예 ☐ → QS2으로 갈 것 2. 아니오 ☐ → 중단할 것

QS2. 귀하께서는 의료기기의 개발이나 식약청 인허가 업무를 담당하고 계십니까 ?

1. 예 ☐ → QS3으로 갈 것 2. 아니오 ☐ → 중단할 것

QS3. 귀하께서는 현재 근무하는 회사에서 6개월 이상 근무하십니까 ?

1. 예 ☐ → recruit할 것 2. 아니오 ☐ → 중단할 것

조사의 목적에 관한 설명 : 사이넥스에서는 2007년도에 삼성서울병원이 식약청으로부터 연구용역을 받은 과제 '의료기기임상시험 프로토콜 개발'에 대한 연구 중 에서 국내 의료기기 제조자 및 개발자에 대한 임상시험개발대상 품목우선순위조사를 맡아 진행하고 있습니다. 이 조사의 목적은 의료기기에 대한 개발을 촉진하기 위하여, 현재 우리나라의 의료기기 제조자 또는 개발자들을 대상으로 임상시험에 대한 수요를 파악하여 현재 가장 시급히 임상시험 프로토콜이 개발되어야 할 제품을 파악하는데 있습니다. 이 조사와 관련하여 사이넥스에서는 현재 의료기기를 개발하거나 제조하고 계시는 분들께 의료기기 개발 현황 및 임상시험 수요에 대한 몇 가지 사항을 질문드리고자 하오니, 응답하여 주시면 대단히 감사하겠습니다.

귀하께서 제공해 주신 정보는 통계법 제 13조에 따라 오직 통계처리를 위해서만사용될 것이며, 여타의 목적에 사용되거나 유출되지 않을 것임을 약속드립니다.

응답자 코드번호 → Recruit되었을 경우 부여할 것

국내 의료기기 제조자 및 개발자에 대한 임상시험 개발대상 품목 우선순위조사

안녕하십니까? 귀사가 날로 번창하심을 기원합니다.

(주)사이넥스는 의약품, 의료기기에 대한 신제품 도입 및 신규사업개발을 위한 전문적인 서비스를 제공하는 전문적인 컨설팅 회사로서, 저희 회사에 관한 상세한 사항은 홈페이지 www.synex.co.kr 에서 보실 수 있습니다.

사이넥스에서는 2007년도에 삼성서울병원이 식약청으로부터 연구용역을 받은 과제 '의료기기 임상시험 프로토콜 개발'에 대한 연구 중 에서 국내 의료기기 제조자 및 개발자에 대한 임상시험 개발대상 제품우선순위조사를 맡아 진행하고 있습니다. 이 조사의 목적은 의료기기에 대한 개발을 촉진하기 위하여, 현재 우리나라의 의료기기 제조자 또는 개발자들을 대상으로 임상시험에 대한 수요를 파악하여 현재 가장 시급히 임상시험 프로토콜이 개발되어야 할 제품을 파악하는데 있습니다. 이 조사와 관련하여 사이넥스에서는 현재 의료기기를 개발하거나 제조하고 계시는 분들께 의료기기 개발 현황 및 임상시험 수요에 대한 몇 가지 사항을 질문드리고자 하오니, 응답하여 주시면 대단히 감사하겠습니다.

귀하께서 제공해 주신 정보는 통계법 제 13조에 따라 오직 통계처리를 위해서만 사용될 것이며, 여타의 목적에 사용되거나 유출되지 않을 것임을 약속드립니다.

이 설문을 종료하신 후 궁금하신 점이 있으시다면 아래의 연락처로 문의하시길 바랍니다.

귀중한 시간을 내어 이 설문에 응해 주심에 깊이 감사드립니다.

(주) 사이넥스

주소 : 서울시 강남구 수서동 721번지 현대벤처빌 1827호

전화번호 : 02-2040-6240/6253

전송 : 02-2040-6250

전자우편 : pacific.hw@synex.co.kr / webmaster@synex.co.kr

담당자 : 정해원 부장/약사

[응답자 기본사항]

응답자 성명 :

응답자의 회사명 :

응답자의 전화번호 :

응답자의 전자우편주소 :

*** 다음 질문에 대한 귀하의 응답을 해당 항목에 V 표시 하여 주십시오.**

A. 기본사항

QA1. 귀하께서 근무하시는 회사는 의료기기 제조사에 근무하십니까 ?

아니면 개발자 혹은 개발기관에 소속되어 계십니까 ?

1. 의료기기 제조사입니다.

☐

2. 의료기기 개발자/ 개발기관소속입니다.

☐

QA2. 귀하께서 소속되어 있는 부서는 무엇입니까 ? (이미 알고 있는 경우는 질문하지 말 것)

1. 회사의 개발 및 대관(품목허가/보험등재) 부서

☐

2. 회사의 생산/품질관리 부서

☐

3. 대학

☐

4. 민간 연구기관(회사 연구소 포함)

☐

QA3. 귀하께서 현재 개발하고 계시는 의료기기는 총 몇 품목입니까 ?

() 품목

QA4. 귀하께서 개발하고 계시는 의료기기 중 3등급 내지 4등급 의료기기인 제품은 몇 품목입니까

() 품목

QA5. 귀하께서 개발하고 계시는 3,4등급 의료기기 중 현재 임상시험계획 승인을 받은 의료기기가 있습니까

1. 있다.

☐

→ **QB1**

2. 없다.

☐

→ **QC1**

**B. 현재 개발하고 있는 3,4등급 의료기기 중 임상시험계획을 승인받은 품목이 있다고
응답하신 분만 답변하여 주십시오.**

QB1. 현재 임상시험승인을 받은 의료기기의 품목명을 말씀하여 주십시오.

여기서의 품목명이란 의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정에 기재된 품목명을 말합니다

1) _____

2) _____

3) _____

QB2. 임상시험계획 승인을 받은 제품 중 현재 임상시험을 진행하고 있거나 임상시험을
완료한 품목은 무엇입니까 ?

QB3. 현재 개발중인 3,4 등급 의료기기 중 대하여 식약청에서 임상시험 프로토콜을 미리 개발하여
업체에 제공하기를 희망하시는 품목이 있으십니까 ? 있다면 어떤 제품입니까 ?

1. 예 ☐ (_____) → **QD1**

2. 아니오 ☐ → **QD1**

**C. 현재 개발하고 있는 3,4등급 의료기기 중 임상시험계획을 승인받은 품목이 없다고
응답하신 분만 답변하여 주십시오.**

QC1. 현재 개발중에 있는 3, 4등급 의료기기에 대한 품목명을 말씀하여 주십시오.

1) _____

2) _____

3) _____

QC2. 현재 개발 중인 3,4등급 의료기기가 현재 어느 단계에 와 있습니까 ? 제품별로 해당되는 단
아래 항목 중 선택하여 주십시오. 복수로 표시하실 수 있습니다.

* 표시항의 1), 2), 3)은 QC1의 답변항에 있는 1,2,3번과 동일합니다.

1)

2)

3)

1단계:	설계완료	☐	☐	☐
2단계:	안정성시험 및 시제품 생산 완료	☐	☐	☐
3단계:	생물학적 안전성/전기적 안전성 시험 완료	☐	☐	☐
4단계:	성능시험 완료	☐	☐	☐
5단계:	최종제품설계(적응증, 효과등) 및 분류확정단계	☐	☐	☐
6단계:	임상시험계획서 (protocol) 개발	☐	☐	☐
7단계:	GMP에 따른 품질시스템 정비 중	☐	☐	☐
8단계:	임상시험계획 승인 신청 중	☐	☐	☐

QC3. 현재 개발중인 3,4등급 의료기기에 대하여 귀하께서는 몇 년 후에 임상시험을 실시하게 될 것으로 예상하십니까?
예상하십니까? 임상시험의 가능 성이 가장 큰 품목에 대하여 답변하여 주십시오.

_____ 년

QC4. 현재 개발중인 3,4 등급 의료기기 중 대하여 식약청에서 임상시험 프로토콜을 미리 개발하여
업계에 제공하기를 희망하시는 제품이 있으십니까? 있다면 어떤 제품입니까?

1. 예 ☐ (_____) → QD1으로

2. 아니오 ☐ → QD1으로

D. 배경질문

QD1. 귀하께서는 현재 근무하고 계시는 회사/기관에서 몇년동안 일하고 계십니까? _____ 년

QD2. 귀하께서는 현재 근무하고 계시는 부서에서 몇년동안 일하고 계십니까? _____ 년

2007년도 식약청 용역과제

임상시험가이드라인 개발대상 제품 우선순위 조사 전문가 자문회의

본 자문회의의 원활한 진행을 위하여 다음의 질문에 답하여 주시면 감사하겠습니다.
본 질문의 답변은 이번 조사를 위해서만 사용될 것이며 비밀보장을 약속드립니다.

F1. 현재 선생님께서 근무하고 계시는 회사에서 최근 5년 이내에 식약청으로부터 의료기기 임상시험계획서에 대한 승인을 받은 적이 있으십니까?

1. 있다 건
2. 없다
3. 품목 (종류) _____
4. 임상 시험실시상태 (해당되는 것에 모두 표시해 주십시오.)

제 품의 품목명	개시준비중	실시중	완료
1 _____			
2 _____			
3 _____			

F2. 임상시험실시 중 임상시험계획서변경승인을 받으신 적이 있으십니까?

1. 있다 사유 _____
2. 없다

F3. 향후 2년 이내에 식약청에 임상시험승인신청서를 제출할 계획이 있습니까 ?

1. 있다 건
2. 없다

F4. 임상시험을 계획하고 있는 의료기기가 있다면 향후 언제쯤 식약청에 임상시험승인신청서를 제출하실 것으로 예상하십니까 ?

제 품의 품목명	2008년	2009년	2010년	2011년
1 _____				
2 _____				
3 _____				
4 _____				

F5. 현재 임상시험을 실시하고 있거나 계획하고 있는 제품 중 특허를 보유하고 있는 것이 있습니까 ? 있다면 다음 표의 해당 사항에 V 표시 하여 주십시오.

제 품의 품목명	국내특허			외국/국제 특허	
	출원중	등록		출원중	등록
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

[첨부 3]

임상시험 가이드라인
개발대상 제품 우선순위조사
전화설문조사결과표

응답자 Profile

	전 체	부서명					
		연구부서	허가담당 부서	연구개발, 허가 모두담당	전체총괄 업무	영업 관리	대표라 해당부서 없다
BASE FOR %	64	14	21	26	1	1	1
부 서 명	연구부서	14	14				
		21.90%	100.00%				
	허가담당부서	21		21			
		32.80%		100.00%			
	연구개발, 허가 모두담당	26		26			
		40.60%		100.00%			
	전체총괄업무	1			1		
		1.60%			100.00%		
	영업관리	1				1	
		1.60%				100.00%	
	대표라 해당부서 없다	1					1
		1.60%					100.00%

QA1. 근무하시는 회사는 의료기기 회사입니까?

	전 체	부서명					
		연구부서	허가담당 부서	연구개발, 허가 모두담당	전체총괄 업무	영업관리	대표라 해당부서 없다
BASE FOR %	64	14	21	26	1	1	1
의료기기 제조사	60	12	20	25	1	1	1
	93.8%	85.7%	95.2%	96.2%	100.0%	100.0%	100.0%
의료기기개발자 /개발기관소속	3	2	1				
	4.7%	14.3%	4.8%				
제조+개발	1			1			
	1.6%			3.8%			

QA2.소속되어 있는 부서는 무엇입니까?

	전 체	부서명					
		연구부서	허가담당 부서	연구개발, 허가 모두담당	전체총괄 업무	영업관리	대표라 해당부서 없다
BASE FOR %	64	14	21	26	1	1	1
회사의 생산/품질관리 부서	26	2	14	10			
	40.6%	14.3%	66.7%	38.5%			
민간 연구기관	18	7	3	7	1		
	28.1%	50.0%	14.3%	26.9%	100.0%		
회사의 개발 및 대관 부서	15	3	4	8			
	23.4%	21.4%	19.0%	30.8%			
대학	2	2					
	3.1%	14.3%					
전체총괄업무	1			1			
	1.6%			3.8%			
영업관리	1					1	
	1.6%					100.0%	
대표라 해당부서 없다	1						1
	1.6%						100.0%

QA3. 현재 개발하고 있는 의료기기는 총 몇 품목입니까?

	전 체	부서명					
		연구부서	허가담당 부서	연구개발, 허가 모두담당	전체총괄 업무	영업관리	대표라 해당부서 없다
BASE FOR%	64	14	21	26	1	1	1
1 품목	26	3	10	13			
	40.6%	21.4%	47.6%	50.0%			
2 품목	9		3	4	1		1
	14.1%		14.3%	15.4%	100.0%		100.0%
3 품목	10	4	1	4		1	
	15.6%	28.6%	4.8%	15.4%		100.0%	
4 품목	6	3	2	1			
	9.4%	21.4%	9.5%	3.8%			
5 품목	2		1	1			
	3.1%		4.8%	3.8%			
6 품목	1	1					
	1.6%	7.1%					
7 품목	2	1		1			
	3.1%	7.1%		3.8%			
8 품목	1	1					
	1.6%	7.1%					
10 품목	3		2	1			
	4.7%		9.5%	3.8%			
25 품목	1			1			
	1.6%			3.8%			
30 품목	3	1	2				
	4.7%	7.1%	9.5%				

QA4. 개발하고 있는 의료기기 중 3등급 내지 4등급 의료기기제품은 몇 품목입니까?

	전 체	부서명					
		연구부서	허가담당 부서	연구개발, 허가 모두담당	전체총괄 업무	영업관리	대표라 해당부서 없다
BASE FOR %	64	14	21	26	1	1	1
1품목	31	4	12	14			1
	48.4%	28.6%	57.1%	53.8%			100.0%
2품목	11		5	5	1		
	17.2%		23.8%	19.2%	100.0%		
3품목	9	4		4		1	
	14.1%	28.6%		15.4%		100.0%	
4품목	5	3	2				
	7.8%	21.4%	9.5%				
5품목	1		1				
	1.6%		4.8%				
6품목	2	2					
	3.1%	14.3%					
7품목	1			1			
	1.6%			3.8%			
8품목	1	1					
	1.6%	7.1%					
10품목	2		1	1			
	3.1%		4.8%	3.8%			
25품목	1			1			
	1.6%			3.8%			

QA5. 개발하고 있는 3,4등급 의료기기 중 현재 임상시험계획 승인을 받은 의료기기가 있습니까?

	전 체	부서명					
		연구부서	허가담당부서	연구개발, 허가 모두담당	전체총괄 업무	영업관리	대표라 해당부서 없다
BASE FOR %	64	14	21	26	1	1	1
있다	9	3		5			1
	14.1%	21.4%		19.2%			100.0%
없다	55	11	21	21	1	1	
	85.9%	78.6%	100.0%	80.8%	100.0%	100.0%	

QB1. 현재 임상시험승인을 받은 의료기기의 품목명

	전 체	부서명		
		연구부서	연구개발, 허가 모두담당	대표라 해당부서 없다
BASE FOR %	9	3	5	1
개인용 조합 자극기	1		1	
	11.1%		20.0%	
비이식형전기배뇨억제기	1		1	
	11.1%		20.0%	
수술용 장갑류	1	1		
	11.1%	33.3%		
치과용 임플란트 상부 구조물	1		1	
	11.1%		20.0%	
치과용 임플란트 하부구조물	1		1	
	11.1%		20.0%	
인공뼈	1			1
	11.1%			100.0%
유발성 응답 자극기 (신경정신과 우울증등 치료장비)	1	1		
	11.1%	33.3%		
콘돔(의약품포함)	1	1		
	11.1%	33.3%		
의료내시경	1		1	
	11.1%		20.0%	
손,팔,다리등 절단부위 뼈연결 임플란트	1	1		
	11.1%	33.3%		

QB2. 임상시험계획승인을 받은 제품 중 현재 임상시험을 진행하고 있거나 임상시험을 완료한 품목은 무엇입니까?

	전 체	부서명		
		연구부서	연구개발, 허가 모두담당	대표라 해당부서 없다
BASE FOR %	9	3	5	1
없다	2		2	
	22.2%		40.0%	
비이식형전기배뇨억제기	1		1	
	11.1%		20.0%	
수술용 장갑류	1	1		
	11.1%	33.3%		
치과용 임플란트 하부 구조물	1		1	
	11.1%		20.0%	
인공뼈	1			1
	11.1%			100.0%
유발성 응답자극기 (신경정신과 우울증등 치료장비)	1	1		
	11.1%	33.3%		
콘돔(의약품포함)	1	1		
	11.1%	33.3%		
손,팔,다리등 절단부위 뼈연결 임플란트	1	1		
	11.1%	33.3%		

QB3. 현재 개발중인 3,4등급 의료기기 중 식약청에서 임상시험 프로토콜을 미리 개발하여 업계에 제공하기를 바라는 품목이 있으십니까?

	전 체	부서명		
		연구부서	연구개발, 허가 모두담당	대표라 해당부서 없다
BASE FOR %	9	3	5	1
있다	3	2	1	
	33.3%	66.7%	20.0%	
없다	5	1	3	1
	55.6%	33.3%	60.0%	100.0%

QB3. 현재 개발중인 3,4등급 의료기기(임상시험계획을 승인받은 품목) 중 식약청에서 임상시험 프로토콜을 미리 개발하여 업계에 제공하기를 바라는 품목명

	전 체	부서명	
		연구부서	연구개발, 허가 모두담당
BASE FOR %	3	2	1
유발성 응답자극기 (신경정신과 우울증 등 치료 장비)	1 33.3%	1 50.0%	
의료내시경	1 33.3%		1 100.0%
손,팔,다리 등 절단부위 뼈 연결 임플란트	1 33.3%	1 50.0%	

QC1. 현재 개발중에 있는 3,4 등급 의료기기의 품목명

	전 체	부서명				영업관리
		연구부서	허가담당 부서	연구개발, 허가모두담당	전체총괄 업무	
BASE FOR %	55	11	21	21	1	1
개인용 조합자극기	3		2	1		
	5.5%		9.5%	4.8%		
안경렌즈	3		2	1		
	5.5%		9.5%	4.8%		
임플란트종류 (정형용품)	3					3
	5.5%					300.0%
추간체 고정 보형재	2	1		1		
	3.6%	9.1%		4.8%		
치과용 귀금속 합금	2	2				
	3.6%	18.2%				
치과용 유니트체어	2	1		1		
	3.6%	9.1%		4.8%		
골 이식재	1	1				
	1.8%	9.1%				
금속 골 고정재	1	1				
	1.8%	9.1%				
고주파 자극기	1		1			
	1.8%		4.8%			
골접합용 판	1			1		
	1.8%			4.8%		
골접합용 스크류	1			1		
	1.8%			4.8%		
디지털 엑스레이 촬영장치	1		1			
	1.8%		4.8%			
렌즈	1	1				
	1.8%	9.1%				
맛사지기	1			1		
	1.8%			4.8%		
봉합사(수술용)	1	1				
	1.8%	9.1%				
비금속치과합금	1		1			
	1.8%		4.8%			
스텐트	1		1			
	1.8%		4.8%			
시력 보정용 렌즈	1			1		
	1.8%			4.8%		
실리콘 하이드로겔 콘택트렌즈	1			1		
	1.8%			4.8%		

	전 체	부서명				
		연구부서	허가담당 부서	연구개발, 허가 모두담당	전체총괄 업무	영업관리
BASE FOR %	55	11	21	21	1	1
치과용 임플란트	1			1		
	1.8%			4.8%		
수액세트	1			1		
	1.8%			4.8%		
사지압박순환치료기	1	1				
	1.8%	9.1%				
산소공급 장치	1		1			
	1.8%		4.8%			
임플란트	1		1			
	1.8%		4.8%			
인공관절	1	1				
	1.8%	9.1%				
의료용 레이저 수술기	1			1		
	1.8%			4.8%		
유착 방지막	1	1				
	1.8%	9.1%				
유발성 응답 자극기(신경정신과 우울증 등 치료장비)	1	1				
	1.8%	9.1%				
공압식분사연삭기	1		1			
	1.8%		4.8%			
진단용 팩스시스템	1			1		
	1.8%			4.8%		
저주파 초음파 치료기	1			1		
	1.8%			4.8%		
저주파치료기	1			1		
	1.8%			4.8%		
전기수술기	1		1			
	1.8%		4.8%			
조직수복용 재료	1	1				
	1.8%	9.1%				
정형외과용 시멘트	1	1				
	1.8%	9.1%				
창상피복재	1	1				
	1.8%	9.1%				
치과용 시멘트	1	1				
	1.8%	9.1%				
치과용 차단막	1	1				
	1.8%	9.1%				
초음파 영상진단 장치	1		1			
	1.8%		4.8%			
콘돔(의약품포함)	1			1		
	1.8%			4.8%		

	전 체	부서명				
		연구부서	허가담당 부서	연구개발, 허가모두담당	전체총괄 업무	영업관리
BASE FOR %	55	11	21	21	1	1
카테터	1		1			
	1.8%		4.8%			
콘택트 렌즈 관련	1			1		
	1.8%			4.8%		
소프트렌즈	1			1		
	1.8%			4.8%		
하드렌즈	1			1		
	1.8%			4.8%		
피부과용 레이저	1	1				
	1.8%	9.1%				
안저 카메라	1		1			
	1.8%		4.8%			
피부개선시스템	1				1	
	1.8%				100.0%	
환자감시 장치	1			1		
	1.8%			4.8%		
혈관접속용 기구	1		1			
	1.8%		4.8%			
혈당측정기	1			1		
	1.8%			4.8%		
이온수기	1	1				
	1.8%	9.1%				
의료용 가스공급장치	1		1			
	1.8%		4.8%			
의료용 안마기	1			1		
	1.8%			4.8%		
의료용 진동기	1			1		
	1.8%			4.8%		
의료영상저장전송시스템 (PACS)	1			1		
	1.8%			4.8%		
온열기	1			1		
	1.8%			4.8%		
외과용 드레이프	1		1			
	1.8%		4.8%			
1회용 안전주사기	1		1			
	1.8%		4.8%			
엔도(치아신경치료)	1		1			
	1.8%		4.8%			
의료용 물질생성기	1			1		
	1.8%			4.8%		
의료용 이온도입기	1				1	
	1.8%				100.0%	

	전 체	부서명				
		연구부서	허가담당부서	연구개발, 허가모두담당	전체총괄업무	영업관리
BASE FOR %	55	11	21	21	1	1
X-ray	1			1		
	1.8%			4.8%		
인조디스크	1			1		
	1.8%			4.8%		
치과용 임플란트	1		1			
	1.8%		4.8%			
임플란트장비	1		1			
	1.8%		4.8%			
앵글(임플란트)	1		1			
	1.8%		4.8%			
의료용 산소포화도측정기	1			1		
	1.8%			4.8%		

QC2. 현재 개발 중인 3,4등급 의료기기가 현재 어느 단계에 와있습니까?

품목	현재 개발 단계
골 이식재	성능시험 완료
개인용 조합 자극기	성능시험 완료, 자료 준비 중/ 계획 중
금속 골 고정제	성능시험완료, 생물학적 안전성/전기적 안전성 시험완료, 최종 제품설계 및 분류 확정단계
고주파 자극기	생물학적 안전성/전기적 안전성 시험 완료
골접합용 판	안정성시험 및 시제품 생산완료, 성능시험 완료, 설계완료
골접합용 스크류	안정성시험 및 시제품 생산완료, 성능시험 완료, 설계완료
디지털 엑스레이 촬영장치	설계완료
렌즈	단계가 특별히 없다
맞사지기	설계완료
봉합사(수술용)	단계가 특별히 없다
비금속치과합금	성능시험 완료
스텐트	안정성시험 및 시제품 생산완료
시력 보정용 렌즈	안정성시험 및 시제품 생산완료
실리콘 하이드로겔 콘택트렌즈	설계완료
치과용 임플란트	GMP에 따른 품질시스템 정비 중
수액세트	임상시험계획서개발
사지압박순환치료기	안정성시험 및 시제품 생산완료
임플란트	안정성시험 및 시제품 생산완료
인공관절	안정성시험 및 시제품 생산완료
의료용 레이저 수술기	안정성시험 및 시제품 생산완료
유착 방지막	안정성시험 및 시제품 생산완료, 설계완료
유발성 응답 자극기	안정성시험 및 시제품 생산완료, 설계완료
공압식 분사연삭기	허가났음
진단용 팩스시스템	GMP에 따른 품질시스템 정비 중
저주파치료기	최종제품설계 및 분류확정단계
전기 수술기	생물학적 안전성/전기적 안전성 시험 완료
조직수복용 재료	성능시험 완료
정형외과용 시멘트	성능시험 완료
추간체 고정 보형재	안정성시험 및 시제품 생산완료, 성능시험 완료, 설계완료, 최종제품 설계 및 분류확정단계, GMP에 따른 품질시스템 정비 중

품목	현재 개발 단계
창상치료	안정성시험 및 시제품 생산완료, 설계완료
치과용 귀금속 합금	식약청에서 문서가 접수 중
치과용 유니트체어	식약청에서 문서가 접수 중
치과용 시멘트	안정성시험 및 시제품 생산완료
치과용 차단막	생물학적 안전성/전기적 안전성 시험 완료
콘돔(의약품포함)	개발완료단계(CE마크 인증만 받으면 되는 단계)
카테터	안정성시험 및 시제품 생산완료
콘택트 렌즈 관련	성능시험 완료
소프트렌즈	성능시험 완료
하드렌즈	성능시험 완료
안저 카메라	자료준비 중/계획 중
피부개선시스템	개발도중/전 임상실험 검토 중
혈관접속용 기구	생물학적 안전성/전기적 안전성 시험 완료
혈당측정기	임상시험계획 승인 신청 중
의료용 가스공급 장치	개발완료
의료용 안마기	생물학적 안전성/전기적 안전성 시험 완료
의료용 진동기	생물학적 안전성/전기적 안전성 시험 완료
의료영상저장전송시스템(PACS)	개발완료
온열기	설계완료
1회용 안전주사기	설계완료
엔도(치아신경치료)	안정성시험 및 시제품 생산완료
안경렌즈	생물학적 안전성/전기적 안전성 시험 완료, 최종제품설계 및 분류확정단계
의료용 이온도입기	개발도중/전 임상실험 검토 중
X-ray	안정성시험 및 시제품 생산완료, 성능시험 완료, 설계완료, 최종제품설계 및 분류확정단계
임플란트 장비	안정성시험 및 시제품 생산완료
임플란트 종류(정형용품)	디자인단계
앵글(임플란트)	안정성시험 및 시제품 생산완료

QC3. 현재 개발 중인 3,4등급 의료기기에 대하여 몇 년 후에 임상시험을 실시할 것으로 예상하십니까?

	BASE FOR%	1년		2년		3년		올해만		임상시험이 필요 없다		정확히 알 수 없다	
현재 개발 중인 의료기기 품목명	87	8	9.2%	3	3.4%	5	5.7%	1	1.1%	40	46.0%	30	34.5%
골 이식재	1											1	100.0%
개인용 조합자극기	3									2	66.7%	1	33.3%
금속 골 고정재	1									1	100.0%		
고주파 자극기	1											1	100.0%
골접합용 판	1	1	100.0%										
골접합용 스크류	1	1	100.0%										
디지털 엑스레이 촬영장치	1			1	100.0%								
렌즈	1											1	100.0%
맞사지기	1											1	100.0%
봉합사(수술용)	1									1	100.0%		
비금속치과합금	1	1	100.0%										
스텐트	1											1	100.0%
시력 보정용 렌즈	1			1	100.0%								
실리콘 하이드로겔 콘택트렌즈	1	1	100.0%										
치과용 임플란트	1											1	100.0%
수액세트	1									1	100.0%		
사지압박 순환치료기	1					1	100.0%						
산소 공급 장치	1											1	100.0%
임플란트	1					1	100.0%						
인공관절	1			1	100.0%								
의료용 레이저 수술기	1									1	100.0%		

	BASE FOR %	1년		2년		3년		올해만		임상시험이 필요 없다		정확히 알수 없다	
현재 개발 중인 의료기기품목명	87	8	9.2%	3	3.4%	5	5.7%	1	1.1%	40	46.0%	30	34.5%
유착 방지막	1											1	100.0%
유발성 응답 자극기	1					1	100.0%						
공압식 분사연삭기	1									1	100.0%		
진단용 팩스시스템	1									1	100.0%		
저주파 초음파 치료기	1									1	100.0%		
저주파치료기	1											1	100.0%
전기 수술기	1											1	100.0%
조직수복용 재료	1									1	100.0%		
정형외과용 시멘트	1											1	100.0%
추간체 고정 보형재	2	2	100.0%										
창상치료	1					1	100.0%						
치과용 귀금속 합금	2									2	100.0%		
치과용 유니트체어	2									2	100.0%		
치과용 시멘트	1					1	100.0%						
치과용 차단막	1											1	100.0%
초음파 영상진단 장치	1									1	100.0%		
콘돔(의약품포함)	1									1	100.0%		
카테터	1											1	100.0%
콘택트 렌즈 관련	1											1	100.0%
소프트렌즈	1											1	100.0%
하드렌즈	1											1	100.0%
피부과용 레이저	1									1	100.0%		
안저 카메라	1											1	100.0%
피부개선시스템	1									1	100.0%		

	BASE FOR %	1년		2년		3년		올해만		임상시험이 필요 없다		정확히 알수 없다	
현재 개발 중인 의료기기 품목명	87	8	9.2%	3	3.4%	5	5.7%	1	1.1%	40	46.0%	30	34.5%
환자감시 장치	1									1	100.0%		
혈관접속용 기구	1									1	100.0%		
혈당측정기	1									1	100.0%		
이온수기	1									1	100.0%		
의료용 가스공급 장치	1											1	100.0%
의료용 안마기	1											1	100.0%
의료용 진동기	1											1	100.0%
의료영상저장전송시스템 (PACS)	1									1	100.0%		
온열기	1											1	100.0%
외과용 드레이프	1									1	100.0%		
1회용 안전주사기	1									1	100.0%		
엔도(치아신경치료)	1									1	100.0%		
의료용 물질생성기	1											1	100.0%
안경렌즈	3									3	100.0%		
의료용 이온도입기	1									1	100.0%		
X-ray	1									1	100.0%		
인조디스크	1	1	100.0%										
치과용 임플란트	1	1	100.0%										
임플란트 장비	1									1	100.0%		
임플란트 종류(정형용품)	3							1	33.3%	2	66.7%		
앵글(임플란트)	1									1	100.0%		
의료용 산소포화도측정기	1									1	100.0%		

QC4. 현재 개발 중인 3,4등급 의료기기 중 식약청에서 임상시험프로토콜을 미리 개발하여 주기를 희망하는 제품이 있으십니까?

	전 체	부서명				
		연구부서	허가담당부서	연구개발, 허가 모두담당	전체총괄 업무	영업관리
BASE FOR %	55	11	21	21	1	1
있다	14	4	4	5	1	
	25.5%	36.4%	19.0%	23.8%	100.0%	
없다	41	7	17	16		1
	74.5%	63.6%	81.0%	76.2%		100.0%

QC4. 현재 개발중인 3,4등급 의료기기 중 식약청에서 임상시험프로토콜을 미리 개발하여주기를 희망하는 제품의 품목명

	전 체	부서명			
		연구부서	허가담당부서	연구개발, 허가 모두담당	전체총괄업무
BASE FOR %	14	4	4	5	1
콜 이식재	1	1			
	7.1%	25.0%			
스텐트	1		1		
	7.1%		25.0%		
시력 보정용 렌즈	1			1	
	7.1%			20.0%	
실리콘 하이드로겔 콘택트렌즈	1			1	
	7.1%			20.0%	
인공관절	1	1			
	7.1%	25.0%			
저주파 초음파 치료기	1			1	
	7.1%			20.0%	
정형외과용 시멘트	1	1			
	7.1%	25.0%			
창상치료	1	1			
	7.1%	25.0%			
치아신경치료기구	1		1		
	7.1%		25.0%		
의료용 물질생성기	1			1	
	7.1%			20.0%	
의료용 이온도입기	1				1
	7.1%				100.0%
인조디스크	1			1	
	7.1%			20.0%	
치과용 임플란트	1		1		
	7.1%		25.0%		

QD1. 귀하께서는 현재 근무하고 계시는 회사/기관에서 몇 년 동안 일하고 계십니까?

	전 체	부서명					
		연구부서	허가담당 부서	연구개발, 허가모두담당	전체총괄 업무	영업관리	대표라 해당부서 없다
BASE FOR %	64	14	21	26	1	1	1
6개월	4		3	1			
	6.3%		14.3%	3.8%			
1년	4		2	2			
	6.3%		9.5%	7.7%			
1년3개월	1			1			
	1.6%			3.8%			
1년5개월	1	1					
	1.6%	7.1%					
1년6개월	1			1			
	1.6%			3.8%			
2년	6		3	3			
	9.4%		14.3%	11.5%			
2년6개월	1		1				
	1.6%		4.8%				
2년7개월	1		1				
	1.6%		4.8%				
3년	4	1	2	1			
	6.3%	7.1%	9.5%	3.8%			
3년6개월	1		1				
	1.6%		4.8%				
4년	3	1	2				
	4.7%	7.1%	9.5%				
5년	7	2	1	2	1	1	
	10.9%	14.3%	4.8%	7.7%	100.0%	100.0%	
5년5개월	1			1			
	1.6%			3.8%			
6년	6	1	1	4			
	9.4%	7.1%	4.8%	15.4%			
7년	8	4		4			
	12.5%	28.6%		15.4%			
8년	3	1		2			
	4.7%	7.1%		7.7%			
9년	2	1	1				
	3.1%	7.1%	4.8%				
10년	4		1	2			1
	6.3%		4.8%	7.7%			100.0%
12년	1		1				
	1.6%		4.8%				
13년	2	2					
	3.1%	14.3%					
15년	1			1			
	1.6%			3.8%			
20년	1		1				
	1.6%		4.8%				
26년	1			1			
	1.6%			3.8%			

QD2. 귀하께서는 현재 근무하고 계시는 부서에서 몇 년 동안 일하고 계십니까?

	전 체	부서명					
		연구부서	허가담당 부서	연구개발, 허가 모두담당	전체총괄 업무	영업관리	대표라 해당부서없다
BASE FOR %	64	14	21	26	1	1	1
6개월	4		3	1			
	6.3%		14.3%	3.8%			
1년	7		4	3			
	10.9%		19.0%	11.5%			
1년3개월	1			1			
	1.6%			3.8%			
1년5개월	1	1					
	1.6%	7.1%					
1년6개월	2		1	1			
	3.1%		4.8%	3.8%			
2년	4		1	3			
	6.3%		4.8%	11.5%			
2년6개월	1		1				
	1.6%		4.8%				
2년7개월	1		1				
	1.6%		4.8%				
3년	5	1	3	1			
	7.8%	7.1%	14.3%	3.8%			
4년	3	1	2				
	4.7%	7.1%	9.5%				
5년	6	2	1	1	1	1	
	9.4%	14.3%	4.8%	3.8%	100.0%	100.0%	
5년5개월	1			1			
	1.6%			3.8%			
6년	6	1	1	4			
	9.4%	7.1%	4.8%	15.4%			
7년	9	5		4			
	14.1%	35.7%		15.4%			
8년	4	1	1	2			
	6.3%	7.1%	4.8%	7.7%			
9년	2	1	1				
	3.1%	7.1%	4.8%				
10년	3			2			1
	4.7%			7.7%			100.0%
13년	1	1					
	1.6%	7.1%					
15년	2			2			
	3.1%			7.7%			
20년	1		1				
	1.6%		4.8%				

★ 전화 설문 결과 중 의료기기 개발자/개발기관이 대학이나 연구소인 경우

	대학1	대학2 (치과대학)	연구소
개발 중인 의료기기 총 품목수	3	4	30
개발 중인 의료기기 중 3,4 등급 품목 수	3	4	1
개발 중인 3,4등급 중 임상시험 승인받은 경험	없다	없다	있다
임상시험승인을 받은 의료기기 품목명			손,팔,다리등 절단부위 뼈연결 임플란트
승인 받은 제품 중 현재 진행 중이거나 완료한 품목			손,팔,다리등 절단부위 뼈연결 임플란트
임상시험승인 받은 의료기기중 프로토타입개발을 희망하는 품목			손,팔,다리등 절단부위 뼈연결 임플란트
현재 개발 중인 3,4등급 의료기기 품목명	• 창상치료 • 유착 방지막 • 유발성 응답자극기 (신경정신과 우울증 등 치료 장비)	• 골이식재 • 치과용시멘트 • 치과용차단막	
현재 개발 중인 3,4 등급 의료기기의 임상시험실시 예상시기	• 창상치료-3년 • 유착 방지막 • -정확히 알수 없다 • 유발성 • 응답자극기-3년	• 골이식재-정확히 알 수 없다 • 치과용시멘트 -3년 • 치과용차단막-정 확히알수없다	
현재 개발 중인 3,4 등급 의료기기중 프로토타입이 미리 개발되기를 희망하는 품목	• 창상치료, • 유착 방지막, • 인공피부	• 골이식재 • 치과용시멘트	
응답자의 소속기관 근무 년 수	7년	9년	13년

[첨부 4]

임상시험 가이드라인
개발대상 제품 우선순위조사
좌담회/개별 방문면담 결과

★ 좌담회/개별방문면담 참석 8기업/기관의 해당 특허 보유상황

품목명	임상시험승인신청 제출시기	국내특허		외국/국제특허	
		출원	등록	출원	등록
슬관절	2009년	2	0	0	0
PLD	2008년말	2	0	0	0
인공디스크	2008년	1	0	0	0
하드 콘택트렌즈	2008년	0	1	0	0
소프트 콘택트렌즈	2008년	0	1	0	0
골연령 측정기	개시준비 중	1	0	1	0
스텐트	2008년	0	1	0	1
손가락 임플란트	완료	1			
스텐트	2008년		1		1
스텐트	임상시험 완료		1		1
의료용 내시경 (캡슐내시경)-Mirocam	임상시험 완료	1	1	1	1
심폐소생기	해외임상시험 계획 중		1	1	1

약물용출 스텐트 임상시험

1. 임상시험의 명칭

관상동맥 질환에서 약물용출 스텐트의 안전성과 치료 효과를 평가하기 위한 임상시험

2. 임상시험실시기관의 명칭 및 소재지

기관명	소재지	전화	팩스

3. 임상시험의 책임자·담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

3.1 시험책임자

성명	소속 기관명	전공	직위	전화

3.2 시험담당자

성명	소속 기관명	전공	직위	전화

3.3 공동연구자

성명	소속 기관명	전공	직위	전화

4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

4.1 의료기기 관리자

성명	소속기관명	전공	직위	전화

5. 임상시험의뢰자의 성명 및 주소

5.1 시험책임자

회사명	대표이사	소재지	전화

5.2 모니터요원

회사명	성명	소재지	전화

6. 임상시험의 목적 및 배경

6.1 임상시험의 목적

☐ 유효성 평가

- (1) 후기 감소(Late loss)
- (2) 신생내막 부피(Neointimal volume)
- (3) 재협착(Restenosis)
- (4) 목표병변 재시술(Target lesion revascularization)
- (5) 목표혈관 재시술(Target vessel revascularization)
- (6) 목표혈관 실패(Target vessel failure)
- (7) 사망
- (8) 심근경색(Myocardial infarction)
- (9) 스텐트 혈전증(Stent thrombosis)

☐ 안전성 평가(부작용)

6.2 임상시험의 배경

☐ 임상시험을 실시하게 된 동기 등을 기재

7. 임상시험용 의료기기의 사용목적

☐ 해당 의료기기의 사용목적과 그 사용범위를 구체적으로 기재
(대상질환 또는 적응증을 포함).

8. 피험자의 선정기준 · 제외기준 · 인원 및 근거

8.1 대상자

☐ 관상동맥질환을 가진 환자 (임상시험 목적에 맞게 세부적인 진단으로 정할 수 있다. 예: 안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군 등)

8.2 선정 기준

☐ 20-80세 사이의 성인으로, 임상 시험에 자발적으로 동의하고 제외 기준에 속하지 않은 자

☐ 임상적으로 의미있는 관상동맥 질환을 가진 환자

- 관상동맥 조영술에서 75% 이상의 협착을 보이는 경우 혹은

- 관상동맥 조영술에서 50% 이상의 협착을 보이면서 협심증 증상이나 객관적인 심근 허혈의 증거가 있는 경우

☐ 시험 목적에 맞게 대상 병변의 위치, 길이 및 기준 혈관의 직경 등을 정의할 수 있다(예: 기준혈관의 직경이 3.0 mm 이상, 병변의 길이가 30 mm 미만 등)

8.3 제외 기준

1) 임상 특성

① 심인성 속

- ② 증상 발현 48시간 이내의 ST절 상승 급성 심근경색
- ③ 이전에 약물 방출 스텐트를 삽입한 환자
- ④ 좌심기능 부전 (심초음파 검사로 평가한 좌심실 구출율 <25%)

2) 병변 특성

- ① 주혈관과 측부 혈관 모두 스텐트를 삽입한 분지 병변
- ② 좌주간부 병변
- ③ 이식편 혈관

3) 환자 특성

- ① 다른 질환으로 인해 clopidogrel을 복용해야만 하는 환자
- ② Warfarin, cilostazol 혹은 다른 항혈소판 제제를 복용해야만 하는 환자
- ③ Clopidogrel이나 aspirin에 과민증이 있는 환자
- ④ 다른 동반된 질환으로 생존 기간이 1년 미만으로 예상되는 환자
- ⑤ 임신할 계획이 있거나, 임신 또는 수유 중인 여성
- ⑥ 출혈 경향이 있는 환자 (혈액응고 장애, 혈소판 감소증, 혈소판 기능 이상 및 3개월 이내에 위장관 혹은 비뇨생식계 출혈이 있었던 환자)
- ⑦ 다른 임상 시험에 참여하고 있는 환자
- ⑧ 만성 신기능 장애 (혈청 크레아티닌 >2.0 mg/dl)

* 임상 시험 목적에 맞게 일부 기준은 변경할 수 있다. 예를 들어 ST절 상승 급성 심근경색 환자를 대상으로 연구를 진행할 수도 있으며 주혈관과 측부 혈관 모두 스텐트를 삽입한 분지 병변을 대상으로 약물용출 스텐트의 치료 효과를 연구할 수도 있다.

하지만, 약물용출 스텐트가 개발되어 시판된 후 초기에 시행되는 연구에서는 가급적 불안정한 환자나 복잡한 병변을 제외하는 것이 안전하며 자료가 축적된 후 연구 대상을 넓혀나가는 것이 합리적일 것으로 판단된다.

8.4 피험자 수

- ☐ 피험자 수는 유의수준을 5% 이하로, 검정력을 80% 이상으로 하여 계산한다. 이전 연구가 있을 시 그 결과 값에 따른 그룹간 차이 및 표준편차로 sample size를 산정한다. 이전 연구가 없을 경우에는 합리적인 가정 하에 추산한다.
- ☐ 피험자 수는 연구의 일차 목표(primary endpoint)를 어떤 지표로 하는지에 따라 달라진다. 또, 개발된 약물용출 스텐트의 기대치가 어느 정도인지(예: 새로 개발된 약물용출 스텐트의 예상 재협착율은 5% 혹은 7.5%), 비교 대상이 무엇인지(기존에 시판되고 있는 다른 약물용출 스텐트인지 일반 스텐트인지), 비교 방법(우위성 검정 혹은 비열등성 검정) 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서 각 연구마다 필요한 피험

자 수는 크게 차이가 날 수 있다.

- 이런 이유로 피험자 수를 일괄적으로 정하는 것은 대단히 어려운 사항이지만, 기존의 연구 결과를 고찰해 보면 약물용출 스텐트가 처음 개발되었을 때 어떤 형식의 연구를 수행했고 어느 정도의 피험자 수를 연구에 참여시켰는지를 참고할 수 있다.
- 현재 가장 널리 사용되고 있고 미국 FDA의 승인을 받은 약물용출 스텐트인 sirolimus-eluting stent (Cypher®, Cordis)의 첫 임상시험인 RAVEL 연구는 Cypher®와 일반 스텐트인 BX-velocity®(Cordis)를 비교하였다.¹² 연구의 일차목표를 스텐트 내의 혈관 직경 후기 감소(in-stent luminal late loss)로 하였고, 양 군에서의 스텐트 내의 혈관 직경 후기 감소 차이를 0.25 mm, 표준편차는 0.55 mm로 가정하였다. 이 연구에서는 유의수준을 5%로, 검정력을 90%로 하여 필요한 환자 수를 207명으로 계산하였고 추적시 탈락(follow-up loss)을 고려하여 각 군당 120명씩 총 240명을 대상으로 하였다. 미국 FDA의 승인을 받은 또 다른 약물용출 스텐트인 Paclitaxel-eluting stent (TAXUS®, Boston Scientific Corp.)의 경우 첫 임상시험인 TAXUS I 연구에서는 비교적 소수인 61명의 환자를 대상으로 TAXUS 스텐트의 feasibility를 평가하였다.¹³ TAXUS 스텐트의 핵심 임상시험은 TAXUS IV 연구였는데, 이 연구에서는 TAXUS®와 일반 스텐트인 EXPRESS® (Boston Scientific Corp.) 스텐트를 비교하였다.¹⁴ 연구의 일차목표를 9개월째의 허혈 기준 목표혈관 재시술(ischemia-driven Target vessel revascularization)로 하였는데, TAXUS 군에서는 9%로 EXPRESS 군에서는 15%로 가정하였다(상대위험도 40% 감소). 이 연구에서는 유의수준을 5%로, 검정력을 85%로 하였고 추적시 탈락(follow-up loss)을 10%로 고려하여 총 1172명을 필요 피험자 수로 계산하였다.

8.5 산출근거 (예시)

- 두 군(두 종류의 stent)간 비교시 검정의 종류는 우월성검정과 비열등성 검정, primary endpoint는 연속형 변수와 이분변수 두가지 경우에 대해 고려하며, 각각의 경우 예를들어 산출한다.
- 유의수준과 검정력은 각각 α 와 $1-\beta$ 로 하고, z_α 와 z_β 는 각각 표준정규분포의 우측 상위 (100) α 퍼센트, (100) β 퍼센트 되는 값이다.
그룹1과 그룹2의 피험자 수의 비는 $n_1:n_2 = 1:k$ 로 한다.

1. 우월성 검정일 경우

(1) primary endpoint가 연속형일 경우

일차가설: 새로운 스텐트의 late loss(mm)가 기존의 스텐트보다 적다.

기존 스텐트의 평균 late loss가 0.8mm이고, 새로운 스텐트의 평균 late loss가 0.4mm 이하로 감소되는 것을 기대할 때,

late loss의 표준편차가 0.6mm이면,

유의수준 5%, 검정력 80%하에서 아래 공식에 의거하여

각 군당 28명이 필요하다. (각 군당 피험자 수를 동일하게 할 때)

$$n_1 = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/k)(z_\alpha + z_\beta)^2}{\delta^2}$$

$$n_2 = \frac{(k\sigma_1^2 + \sigma_2^2)(z_\alpha + z_\beta)^2}{\delta^2},$$

σ_1 과 σ_2 는 각각 그룹1과 그룹2에서 primary endpoint의 표준편차,
 δ 는 기대하는 두 군간 평균의 차이

이 때 탈락율을 10%로 예상하면 각 군당 31명이 필요하다.

(2) primary endpoint가 이분변수일 경우

일차가설: 새로운 스텐트의 재협착율이 기존 스텐트보다 낮다.

기존 스텐트의 재협착율이 10%이고, 새로운 스텐트의 재협착율이 5%이하로 기대할 때,

유의수준 5%, 검정력 80%하에서 아래의 공식에 의거하여

각 군당 343명이 필요하다.

$$n_1 = \frac{(z_\alpha \sqrt{p(1-p)(1+1/k)} + z_\beta \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)/k})^2}{\delta^2}$$

$$n_2 = kn_1$$

여기서 p_1 과 p_2 는 각각 그룹1, 그룹2의 비율, $\bar{p}$ 는 $\frac{p_1 + kp_2}{1+k}$, δ 는 기대하는 두 비율의 차이

이 때 탈락율을 10%로 예상하면 각 군당 381명이 필요하다.

2. 비열등성검정일 경우

(1) primary endpoint가 연속형일 경우

일차가설: 새로운 스텐트의 late loss가 기존의 스텐트보다 높지 않다.

기존 스텐트의 평균 late loss가 0.8mm이고, 새로운 스텐트의 평균 late loss가 1.0mm 이하면 비열등하다고 할 때 (non-inferiority margin=0.2mm), late loss의 표준편차가 과거연구로부터 0.6mm이면, 유의수준 5%, 검정력 80%하에서 다음 공식에 의거하여 각 군당 112명이 필요하다.

$$n_1 = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/k)(z_\alpha + z_\beta)^2}{(|\mu_1 - \mu_2| - \delta)^2}$$

$$n_2 = \frac{(k\sigma_1^2 + \sigma_2^2)(z_\alpha + z_\beta)^2}{(|\mu_1 - \mu_2| - \delta)^2}$$

여기서 $\mu_1 - \mu_2$ 는 각각 그룹1과 그룹2간 기대하는 평균의 차이, δ 는 non-inferiority margin

이 때 탈락율을 10%로 예상하면 각 군당 124명이 필요하다.

(2) primary endpoint가 이분변수일 경우

일차가설: 새로운 스텐트의 재협착율이 기존 스텐트보다 높지 않다.

기존 스텐트의 재협착율이 10%이고, 새로운 스텐트의 재협착율이 15%이하면 비열등하다고 할 때 (non-inferiority margin=5%), 유의수준 5%, 검정력 80%하에서 아래 공식에 의거하여 각 군당 541명이 필요하다.

$$n_1 = \frac{(z_\alpha \sqrt{p(1-p)(1+1/k)} + z_\beta \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)/k})^2}{(|p_1 - p_2| - \delta)^2}$$

$$n_2 = kn_1$$

여기서 p_1 과 p_2 는 각각 그룹1, 그룹2의 비율, $\bar{p}$ 는 $\frac{p_1 + kp_2}{1+k}$, $p_1 - p_2$ 는 두 그룹간 기대

하는 비율의 차이, δ 는 non-inferiority margin

이 때 탈락율을 10%로 예상하면 각 군당 601명이 필요하다.

9. 임상시험 기간

☐ 연구의 일차목표에 따라 달라질 수 있다. 재협착이나 재시술에 중점을 둘 경우 6개월 이상 1년 정도의 기간만 연구를 진행하여도 무방하지만, 사망이나 심근경색을 포함한 주요임상사건이나 스텐트 혈전증 등을 일차목표로 정한 경우에는 좀 더 긴 기간(1년 이상)이 필요하고 장기간 자료가 축적될수록 연구의 중요도를 높일 수 있다.

10. 임상시험 방법 (사용량 · 사용방법 · 사용기간 · 병용요법 등을 포함한다.)

10.1 임상시험 디자인

- ☐ 임상시험용 의료기기(시험군) :
- ☐ 대조시험용 의료기기(대조군) :

10.2 임상시험용 의료기기

- ☐ 품목허가번호 :
- ☐ 품목명 :
- ☐ 형명(모델명) :
- ☐ 제조회사 :
- ☐ 원자재
 - 임상시험용 의료기기 원자재에 대한 특성을 기술한다.
- ☐ 형상 · 구조 및 치수
 - 임상시험용 의료기기의 형상 · 구조 및 치수에 대해서 기술한다.

10.3 대조시험용 의료기기

- ☐ 품목허가번호 :
- ☐ 품목명 :

- ☐ 형명(모델명) :
- ☐ 제조회사 :
- ☐ 원자재
 - 대조시험용 의료기기 원자재에 대한 특성을 기술한다.
- ☐ 형상·구조 및 치수
 - 대조시험용 의료기기의 형상·구조 및 치수에 대해서 기술한다.

10.4 시험방법

(1) 연구설계

- 시험 대상이 되는 약물용출 스텐트를 일반스텐트 혹은 기존에 공인을 받고 시판이 되고 있는 약물용출 스텐트와 비교한다. 경피적 관상동맥 중재시술을 시행하고 환자를 임상 추적하여 미리 정해진 endpoint를 평가한다. 필요시 추적 관상동맥 조영술을 시행한다.

(2) 시술 방법

- ☐ 모든 선정기준을 만족시키고 제외기준에 해당하지 않는 환자를 대상으로 서면 동의를 얻는다. 관상동맥 중재술은 표준적인 방법에 의해 시행한다.
- ☐ 모든 환자에게 시술 전 aspirin과 clopidogrel이 투여되어야 한다. 용량은 각 기관의 표준적인 방법을 따르도록 하지만, 시술 5일 이전부터 clopidogrel을 복용하지 않던 환자에게는 clopidogrel 300~600 mg을 loading하는 것이 추천된다. 경피적 관상동맥 중재술 이후 출혈의 위험이 크지 않은 환자에서는 aspirin 100-200 mg/day와 clopidogrel 75 mg/day을 최소 1년 투여하고 이후부터는 aspirin 100-200 mg/day을 평생 투여한다.
- ☐ 병변의 충분한 coverage(스텐트 길이가 병변 길이를 넘어서도록 시술)가 권고된다.
- ☐ 다음의 사항은 시술자의 판단에 따른다.
 - 직접 스텐트 삽입 대 풍선으로 확장한 후 스텐트 삽입
 - Debulking device의 사용 여부
 - 시술 동안의 항응고제 사용
 - Glycoprotein IIb/IIIa 억제제의 사용

-- 혈관내 초음파의 사용여부

(3) 중지 및 탈락 기준

- ☐ 제외 기준에 해당되는 사항이 있는 것을 피검사자가 알리지 않고 임상시험에 포함된 경우
- ☐ 예상 가능한 합병증이 심하게 나타나거나 예상하지 못했던 합병증을 동반한 경우
- ☐ 필요한 관찰 검사를 하지 않아 평가가 곤란한 경우
- ☐ 경과 관찰이 되지 않는 경우

11. 관찰항목 · 임상검사항목 및 관찰검사방법

11.1 관찰항목 및 임상검사항목

방문	시험기간					
	Screening	무작위배정	Visit 1(1M)	Visit 2(3M)	Visit 3(6M)	Visit 4(12M)
시험설명 및 동의서	X					
선정/제외 기준 여부 판정	X					
시술 설명 및 관상동맥 중재 시술		X				
동의서 취득	X					
인구학적조사 ¹⁾	X					X
활력증후 ²⁾	X					
병력 조사 ³⁾	X					
검사 ⁴⁾	X		X	X	X	X
기타 ⁵⁾	X					
추적 관상동맥 조영술 ⁶⁾					X	
이상반응검사			X	X	X	X

1) 인구학적조사 : 성명, 주민등록번호, 나이, 교육수준, 직업,

2) 활력 증후 : 혈압, 맥박수

3) 병력 : 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 뇌졸중, 말초혈액 질환, 등

4) 검사 : 혈액 검사, 심장초음파 검사 및 부하 검사, 매방문마다 필수적인 것은 아님.

필요한 시점에 필요한 항목을 미리 정해놓도록 함.

5) 기타 : 약물 복용 유무, 흡연력, 음주력

6) 추적 관상동맥 조영술 : 6-9 개월 쯤

11.2 관찰 검사방법

11.2.1 피험자 동의서 서명

본 임상시험을 실시하기 전에, 시험자는 '피험자를 위한 설명서'에 관한 내용을 피험자 본인 및 대리인에게 설명하고, 피험자 및 대리인이 내용을 잘 이해한 것을 확인한 다음, 자유의사에 따른 임상시험 참가의 동의를 문서로 받는다. 또한 동의를 서명한 연월일을 증례기록서에 기록한다.

11.2.2 인구학적 조사, 병력 기타 조사

임상시험에 들어가기 전에 피험자의 인구학적 조사 및 병력 등에 대하여 면담, 차트 확인 및 질문 등을 통하여 다음 사항 등을 점검하고 증례기록서에 기록한다.

- ☐ 인구학적조사 : 성명, 주민등록번호, 나이, 교육수준, 직업,
- ☐ 활력 증후 : 혈압, 맥박수
- ☐ 병력 : 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 뇌졸중, 말초혈액 질환, 등
- ☐ 검사 : 혈액 검사, 심장초음파 검사 및 부하 검사, 매방문마다 필수적인 것은 아님.
필요한 시점에 필요한 항목을 미리 정해놓도록 함.
- ☐ 기타 : 약물 복용 유무, 흡연력, 음주력

11.2.3 피험자 적합성 평가

피험자 선정 및 제외기준에 적합한지 평가한다.

11.2.4 피험자 식별코드 부여

임상시험 참여에 동의 하고, 인구학적 조사, 병력 문진 등을 통하여 피험자 선정 및 제외기준에 적합한 피험자에 한하여 피험자 식별코드를 부여한다.

피험자 식별코드는 아래의 방법에 따라 기입한다.

실시기관 코드 :

피험자 식별코드 :

11.2.5 시험군 및 대조군으로의 무작위 배정 방법

피험자가 최종 선정되면 시험군 또는 대조군에 피험자를 무작위 배정하고 배정표에 피험자 식별코드를 부여한다.

11.2.6 이상반응 조사

시험자는 임상시험에 사용되는 의료기기 사용 후 나타나는 이상반응 여부를 방문일마다 피험자에 대한 진찰로서 관찰하여 임상시험용 의료기기와의 인관관계에 대하여 증례기록서에 기록한다.

12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

임상시험을 실시하는 동안 발생할 수 있는 부작용 및 사용 시 주의사항을 기재

12.1 예측되는 부작용

그 정도에 따라 3단계로 표시한다.

- ☐ 경증(mild) : 부작용의 정도가 경미한 경우
- ☐ 중증도(moderate) : 부작용의 정도가 중증도인 경우
- ☐ 중증(severe) : 부작용의 정도가 심한 경우

예측되는 부작용이 발생하였을 때 시험자는 부작용명 및 그 정도를 증례기록서에 기록하여 한다.

12.2 사용시 주의사항

해당 의료기기의 금기사항, 부작용, 합병증, 경고 사항, 주의사항, 유효기간 등을 기재

13. 중지 · 탈락 기준

13.1 중지 기준

- ☐ 임상시험 진행 중 관찰되는 상황이 임상시험을 계속 진행하는 것에 무리가 있다고 판단되는 경우에는 임상시험책임자는 임상시험심사위원회에 임상시험 중지 요청을 하여야 하고, 임상시험심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있다.
- ☐ 임상시험의뢰자는 임상시험용 의료기기의 안전성 등의 사유로 임상시험을 중지하고자 할 경우 임상시험심사위원회에 임상시험 중지요청을 하여 임상심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있다.
- ☐ 발생한 이상반응 처치를 위하여 일시적으로 중지되는 경우
- ☐ 발생한 이상반응 처치를 위하여 사용된 의료기기를 제거하여 중지한 경우
- ☐ 심각한 이상반응/이상의료기기반응의 발생으로 중지되는 경우

13.2 중지의 처리

- ☐ 임상시험이 중지된 경우 임상시험책임자는 중지된 시점까지 진행된 피험자에 대한 증례기록서, 임상시험 진행현황 및 결과를 정리하여 임상시험 의뢰자에게 전달하여야 한다.
- ☐ 임상시험이 중지된 경우 임상시험책임자는 시험 중지 사실과 함께 IRB에 서면으로 통보하여야 한다.

13.3 탈락 기준

- ☐ 피험자 또는 법적 대리권자가 임상시험 참여 중단을 요청한 경우
- ☐ 안전성, 유효성 평가에 영향을 줄 수 있는 수술, 약물 또는 다른 의료기기를 병행하여 사용한 경우
- ☐ 심각한 부작용이 발생한 경우
- ☐ 치료방법을 제대로 수행하지 않는 경우
- ☐ 피험자의 불참으로 지속적으로 관찰할 수 없는 경우
- ☐ 기타 임상시험담당자가 임상시험 진행에 문제가 있다고 판단되는 경우

13.4 탈락의 처리

- ☐ 피험자가 중도 탈락된 경우 탈락사유 및 탈락 전까지 진행된 임상시험관련 자료를 기록, 보관한다.
- ☐ 시험도중에 피험자가 내원하지 못한 경우 피험자간의 존재 여부를 확인하고 그 이유를 분명하게 하여야 한다.
- ☐ 중도 탈락된 자는 안전성·유효성평가 통계 처리 시 제외한다.

14. 유효성 평가

14.1 데이터베이스의 구축

- ☐ 피검자의 기초 자료와 질병 유무, 관찰 검사의 결과 등의 자료를 구축

14.2 평가 기준

약물용출 스텐트의 임상 시험에 이용되고 있는 지표는 크게 치료 효과를 평가하는 지표와 안전성을 평가하는 지표로 나누어 볼 수 있다. 치료 효과를 평가하는 지표에는 후기 감소(late loss), 신생내막 부피(neointimal volume), 재협착(restenosis), 목표병변 재시술(target lesion revascularization), 목표혈관 재시술(target vessel revascularization), 목표혈관 실패(target vessel failure) 등이 있으며, 안정성을 평가하는 지표에는 사망, 심근경색, 스텐트 혈전증 등이 있다. 두 가지 지표를 혼합하여 평가하기도 하는데 이때는 주요 심혈관계 사건(major cardiovascular adverse event, MACE)이라 하여 흔히 사망, 비치명적 심근경색, 목표혈관 재시술의 발생빈도를 합하여 비교한다. 주요 심혈관계 사건의 정의는 연구마다 조금씩 다를 수 있다.

☐ 후기 감소 (Late loss)

관상동맥 중재시술 직후의 관상동맥 조영술 영상과 추적 관상동맥 조영술 영상에서의 최소혈관직경의 차로 약물용출 스텐트 삽입 후 신생혈관내막(neointimal growth)의 증식 정도를 정량적 관상동맥 조영술 분석(quantitative coronary analysis)으로

측정한다.

□ 신생내막 부피 (Neointimal volume)

관상동맥 조영술만으로 신생혈관내막의 증식 정도를 평가하기 어렵기 때문에 혈관 내 초음파(intravascular ultrasound) 장치를 이용하여 측정한다. 각 단면의 면적을 구한 뒤 분석장치를 이용하여 부피를 구한다.

□ 재협착 (Restenosis)

추적 관상동맥 조영술에서 혈관 협착의 정도가 50% 이상일 때로 정의한다. 혈관 협착의 정도는 $100 \times [\text{기준 혈관직경}(\text{refence diameter}) - \text{최소직경}(\text{minimal luminal diameter})] / \text{기준 혈관직경}$ 의 공식으로 구할 수 있다.

□ 목표병변 재시술(Target lesion revascularization)

목표병변 재개통술은 스텐트 삽입 부위(스텐트 내부와 스텐트 양 끝에서 5 mm 이내)에 의미 있는 재협착이 있어 다시 중재시술 혹은 관상동맥 우회수술을 시행하는 경우를 뜻한다. 재시술은 허혈 기준으로 시행하는데(ischemia-driven target lesion revascularization), 재시술의 기준이 되는 허혈은 협착율이 70% 이상이거나 협착율이 50% 이상이면서 객관적인 심근허혈의 증거가 있는 것으로 정의한다.

□ 목표혈관 재시술(Target vessel revascularization)

스텐트를 삽입한 혈관에 다시 중재시술 혹은 관상동맥 우회수술을 시행하는 경우를 뜻하며 목표 병변과 이의 근위부 혹은 원위부를 모두 포함한다.

□ 목표혈관 실패(target vessel failure)

목표혈관 연관 사망이나 심근경색 및 목표혈관 재시술의 합(composite).

□ 사망

약물용출 스텐트와 관련된 임상연구에서는 심장사만을 따지는 것이 더 정확할 수 있겠으나 실제 연구에서는 심장사인지 비심장사인지 구분하기 어려운 경우가 많

으므로 전체 사망률을 따지는 경우가 더 많다.

☐ 심근경색(Myocardial infarction)

약물용출 스텐트 삽입 후 추적 기간 중에 발생하는 심근경색의 진단은 심근효소의 상승에 기초한다. 심근효소 상승의 기준은 각 연구마다 다른데 과거 CK-MB 혹은 cardiac troponin이 정상범위 상한의 3배 이상 상승하였을 때를 심근경색으로 진단 하던 것에 비해 최근에는 상한을 초과하거나 2배 이상 상승할 때로 정의하여 좀 더 엄격하게 심근경색을 진단하는 경향이 관찰된다.

☐ 스텐트 혈전증(Stent thrombosis)

최근 발표된 ARC 정의를 사용한다.

- definite: 급성 관상동맥 증후군 and 혈관 조영술 또는 부검에서 확인된 경우
- probable: 시술혈관과 관계된 부위의 MI 또는 비심장성 원인이 확실하지 않은 30일 이내의 돌연사
- possible: 비심장성 원인이 확실하지 않은 30일 이후의 돌연사

14.3 평가 방법

☐ 임상 추적

시술 후 1, 3, 6, 12 개월 쯤 (필요시 이후 1년 단위로 추적)

주요임상사건 (사망, 심근경색, 목표혈관 재시술의 합 -- 연구마다 목적에 맞게 달리 설정할 수 있음.)

☐ 추적 관동맥 조영술

필수적인 사항은 아니나 시술 후 6-9개월 쯤에 시행하는 것을 추천함.

☐ 추가적인 방법

이외에 혈관내 초음파 등을 시행하여 정밀 평가를 하는 방법이 있음.

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준 · 평가방법 및 보고방법

15.1 이상반응의 정의

- ☐ 이상반응(Adverse Event)이라 함은 임상시험 중 피험자에게 발생하는 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후, 증상, 질병을 말하며, 해당 임상시험에 사용되는 의료기기와 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.
- ☐ 이상의료기기반응(Adverse Device Effect, ADE)이라 함은 의료기기와 관련된 이상반응을 말한다.

15.2 심각한 이상반응/이상의료기기 반응 정의

- ☐ 심각한 이상반응(Serious Adverse Event)이라 함은 임상시험에 사용되는 의료기기로 인하여 발생하는 이상반응 중에서 다음 사항의 1에 해당하는 경우를 말한다.
 - 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
 - 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우
 - 지속적 또는 의미 있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우
 - 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우

15.3 이상반응의 평가

15.3.1 중증도 평가

이상반응이 발생하면 다음의 중증도(Severity) 평가기준에 의해 보고하여야 한다.

- ☐ 경증(mild)
피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 저해하지 않고, 최소한의 불편을 야기하며 피험자가 쉽게 견딜 수 있는 경우
- ☐ 중증도(moderate)
피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 유의하게 저해하는 불편을 야기하는 경우
- ☐ 중증(severe)

피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 불가능하게 하는 경우

15.3.2 임상시험용 의료기기와의 인과관계 평가

이상반응 발현 시 임상시험용 의료기기와의 관련성 여부는 시험자가 다음 기준에 의하여 평가하며, 시험자의 의견을 기술한다.

☐ 관련성이 명백함(Definitely related)

- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 어떤 이유보다 임상시험용 의료기기의 사용에 의해 가장 개연성이 있게 설명되는 경우
- 사용 중단으로 이상반응이 없어지는 경우
- 재사용(재사용이 가능한 경우에만 실시)결과가 양성인 경우
- 이상반응이 임상시험용 의료기기 또는 동일 계열의 의료기기에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우

☐ 관련성이 많음(Probably related)

- 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 원인보다 임상시험용 의료기기의 사용에 의해 더욱 개연성이 있게 설명되는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용 중단으로 이상반응이 사라지는 경우

☐ 관련성이 의심됨(Possibly related)

- 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 가능성이 있는 원인들과 같은 수준으로 임상시험용 의료기기의 사용에 기인한다고 판단되는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용의 중단으로(실시된 경우) 이상반응이 사라지는 경우

☐ 관련성이 적음(Probably not related)

- 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 원인이 있는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용 중단결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우
- 임상시험용 의료기기의 재사용(실시된 경우) 결과가 음성이거나 모호한 경우

☐ 관련성이 없음(Definitely not related)

- 피험자가 임상시험용 의료기기를 사용하지 않은 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현과의 시간적 순서가 타당하지 않은 경우
- 이상반응에 대해 다른 명백한 원인이 있는 경우

☐ 평가 불가능(Unknown)

- 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

15.4 안전성의 평가기준 및 평가방법

15.5 이상반응 보고방법

15.5.1 이상반응 교육

- ☐ 시험책임자는 시험담당자 및 피험자 또는 대리인에게 임상시험용 의료기기 사용 후 나타날 수 있는 모든 이상반응에 대하여 교육을 실시하고 사용 후 나타나는 모든 현상에 대하여 보고하도록 교육을 실시한다.

15.5.2 심각한 이상반응/이상의료기기반응 보고

- ☐ 시험자는 임상시험 기간 중 발생한 모든 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 임상시험용 의료기기 사용의 관련성 여부와 상관없이 24시간 즉시 식품의약품안전청장 및 모니터에게 보고하여야 하며, 늦어도 다음 근무일까지 보고하여야 한다.
- ☐ 이외에도 시험자가 중대하다고 간주하거나, 임상시험용 의료기기와의 사용과 연관 지을 수 있는 유의한 위험, 금기, 부작용, 주의사항을 시사하는 사건 등도 심각한 이상반응/이상의료기기반응으로 기록하고 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고 하여야 한다. 그 밖의 중대하거나 예상하지 못한 모든 이상반응이 나타난 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내 보고한다.
- ☐ 임상시험계획서에 기술한 기일 내에 상세한 내용이 포함된 추가 보고를 문서로 하

여야 한다. 이 경우 피험자의 신원을 보호하기 위하여 피험자의 성명, 주민등록번호 및 주소를 기재하는 대신 피험자식별코드를 사용하여야 하며, 심각한 이상반응/이상의료기기반응의 보고에 관한 관련 지침이 있는 경우 시험책임자는 이에 따라야 한다.

☐ 시험책임자는 안전성 평가에 매우 중요하고 임상시험계획서에 명시된 이상반응 이상의료기기반응이나 실험실검사치의 이상 등에 대하여 임상시험계획서에 정한 기간 및 보고 방법에 따라 의뢰자에게 보고한다.

☐ 사망 예를 보고하는 경우 시험책임자는 의뢰자와 심사위원회에 부검보고서(부검을 실시한 경우에 한함)와 사망진단서 등의 추가정보를 제공한다.

☐ 최종 보고시에는 가능하다면 다음의 정보가 제공되어야 한다.

- 발생시간, 정도, 처치, 경과, 임상시험용 의료기기와의 인과관계 등에 대한 정보를 증례기록서에 기록하여야 한다.

15.5.3 이상반응 발생시 조치사항

본 임상시험 기간 중 시험책임자, 시험담당자는 환자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 예측되지 않은 심각한 이상반응/이상의료기기반응 발생시에는 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상반응을 최소화하여야 한다.

임상시험 중 ‘심각한 이상반응/이상의료기기반응’ 발생시 각 담당자의 의무는 다음과 같다

☐ 시험책임자의 의무

시험책임자는 임상시험 중 심각한 이상반응/이상의료기기반응이 발생한 때에는 즉시 임상시험심사위원회 및 의뢰자에게 보고하고 별도의 지시가 있을 때까지 해당 임상시험용 의료기기에 대한 임상시험의 일부 또는 전부를 중지해야 한다.

☐ 시험담당자의 의무

시험담당자는 임상시험 실시 중에 심각한 이상반응/이상의료기기반응 등이 발생한 경우

에는 즉시 시험책임자 및 의뢰자에게 보고하여야 한다.

☐ 임상시험심사위원회의 의무

임상시험심사위원회는 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 보고받은 경우 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 시험책임자에게 중지 명령 등 필요한 조치를 하여야 한다.

☐ 의뢰자의 의무

의뢰자는 시험책임자 또는 시험담당자로부터 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 보고받은 경우 시험책임자 또는 시험담당자로부터 제출 받은 보고서를 첨부하여 즉시 식품의약품안전청장에게 제출하여야 하며, 복수의 임상시험실시기관에서 임상시험을 실시하는 경우에는 해당 임상시험실시기관에 즉시 통보하여야 한다.

☐ 아래의 정한 기한 내에 신속히 보고한다.

- 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로 부터 8일 이내에 추가로 보고하여야 한다.
- 다른 모든 중대하고 예상하지 못한 이상반응의 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내

15.5.4 이상반응의 추적관찰

☐ 시험자는 이상반응이 나타난 피험자에 대해 증상이 소실되고 상태가 안정될 때 까지 피험자를 추적 관찰해야 하며, 의뢰자가 요청하는 경우 이상반응의 이후 진행 경과에 대한 보고서를 제출하여야 한다.

16. 피험자동의서 서식

연구과제 피험자 동의서

연구 제목 :	관상동맥 질환에서 약물용출 스텐트의 안전성과 치료 효과를 평가하기 위한 임상시험					
연구책임자:	(성명)		(소속)		(연락처)	
공동연구자:	(성명)		(소속)		(연락처)	
	(성명)		(소속)		(연락처)	
코디네이터:	(성명)		(소속)		(연락처)	
모 니 터:	(성명)		(소속)		(연락처)	

* 만일 본 연구에 문의사항이 있으시거나, 위험이나 불편 또는 손상이 발생할 경우, 상기 연구자에게 연락하여 주시기 바랍니다.

1 임상시험의 목적과 배경

- ☐ 본 임상시험은 관상동맥 질환에서 약물용출 스텐트의 안전성과 치료 효과를 평가하기 위한 임상시험을 하는데 그 목적이 있다.

2 임상시험에 사용되는 의료기기에 관한 정보

- ☐ 의료기기의 가가 구성품에 대한 형상·구조, 성능, 사용 목적 등의 내용을 기술한다.

3 침습적 시술(Invasive procedure)을 포함하여 임상시험에서 피험자가 받게 될 각종 절차나 검사

- ☐ 본 연구는 12개월 동안 진행되며 총 4회 병원에 방문하여야 합니다. 각 방문시마다 시험책임자로부터 적절한 상담을 받으시게 됩니다.
- ☐ 연구시작 시 인구학적 조사, 활력증후 및 신체계측, 병력조사, 혈액검사, 심장초음파 및 부하 검사를 실시합니다. 매 방문마다 활력증후 및 신체계측, 혈액검사, 심장초

음파 및 부하 검사 등을 증례기록서에 기록하게 됩니다.

4 피험자가 준수하여 할 사항

- ☐ 귀하는 임상시험 제반사항을 충분히 숙지하고, 관련 규정에 따라 성실히 임상시험을 수행해야 합니다.

5 검증되지 않은 임상시험의 실험적인 측면에 관한 사항

- ☐ 본 연구는 임상시험용 의료기기의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 목적으로 수술 법에 대한 안전성과 유효성은 이미 입증되었습니다. 본 임상시험용 의료기기는 국산화된 제품으로서 전임상 시험을 통해 성능이 검증되었으며, 부담감 없이 시험에 참가할 수 있다는 점입니다.

6 피험자(대상이 임부이면 태아를 포함하고, 대상이 수유분이면 영유아를 포함한다)에게 미칠 것으로 예견되는 위험이나 불편에 대한 사항

- ☐ 사망, 심근경색, 스텐트 혈전증 등이 일어날 수 있습니다.

7 기대되는 이익이 없을 경우 해당 사실(피험자의 이익을 포함한다)

- ☐ 귀하가 본 임상 연구에 참여함으로써 귀하에게 의학적 혜택이 보장되는 것은 아닙니다. 그러나 이 연구에서 얻은 정보는 유사한 질환을 가진 환자의 더 나은 치료에 도움이 될 수 있습니다.

8 피험자가 선택할 수 있는 다른 치료방법이나 종류 및 이러한 치료의 잠재적 위험과 이익에 대한 사항

- ☐ 귀하가 본 임상연구에 참여하기를 원하지 않는다면, 귀하의 임상시험책임자는 귀하에게 적절한 치료법에 대해 설명 할 수 있으며 다른 수술적 치료를 받으실 수 있습니다.

9 임상시험과 관련된 손상이 발생하였을 경우 피험자를 대상으로 한 보상이나 치료

방법에 대한 사항

- ☐ 본 임상시험 기간동안 동 의료기기 또는 임상시험 절차상의 문제로 인하여 피험자에게 이상반응이 발생한 경우 임상시험책임자에게 알려야 하며, 이상반응에 대한 적절한 치료를 무상으로 받을 수 있습니다.

10 피험자가 임상시험에 참여함으로써 받게 될 금전적 보상이 있는 경우 예상 금액 및 이 금액이 임상시험 참여의 정도나 기간에 따라 조정될 것이라고 하는 사항

- ☐ 귀하는 임상시험에 참가하는 것에 대한 금전적 보상을 받지 않습니다. 하지만 귀하께서 임상시험을 위한 임상시험 실시기관 방문시 교통비와 주차비는 방문 후 환급 받을 수 있습니다.

11 임상시험에 참여함으로써 피험자에게 발생할 수 있는 예상 비용에 대한 사항

- ☐ “17장 피험자 보상에 관한 규약”에 대한 내용을 기술한다.

12 피험자의 임상시험 참여 여부 결정은 자의에 따른 것이며, 피험자가 원래 받을 수 있는 이익에 손실이 없이도 임상시험에의 참여를 거부하거나 임상시험 도중 언제라도 중도에 참여를 포기할 수 있다는 사실

- ☐ 본 임상시험에 참여하시는 것은 귀하에게 달려 있습니다. 귀하는 언제든지 시험에 참여하지 않기로 결정할 수 있고 또한 시험을 그만 둘 수 있습니다. 귀하가 본 연구에 참여하지 않아도 아무런 불이익을 받지 않으며 귀하의 결정은 향후 귀하가 진료를 받는 것에 영향을 미치지 않습니다.

13 모니터 요원, 심사위원회 및 청장은 피험자의 비밀보장을 침해하지 않고 관련규정이 정하는 범위 안에서 임상시험의 실시 절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위하여 피험자의 의무기록을 직접 열람할 수 있다는 사실과 피험자 또는 대리인이 동의서 서식에 서명함으로써 이를 허용함을 의미한다는 사실

- ☐ 임상시험의 일부로 여러분의 개인기록, 의료기록, 검사결과, 건강정보 등이 수집 됩니다. 이러한 정보는 임상시험 담당의사, 연구담당 직원이 이러한 정보를 사용할 수 있으며, 임상시험의 절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위해서 본 연구를

감독하는 정부기관과 병원 내 임상시험심사위원회도 여러분의 정보를 열람할 수 있습니다. 무엇보다 동의서에 여러분이 동의를 한다는 것은 이러한 정보의 사용을 허락한다는 뜻입니다.

14 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과와 관련된 출판물 등에서 피험자의 신원은 비밀 상태로 유지될 것이라는 사실

- ☐ 본 임상시험과 관련되는 모든 기록을 엄격하게 관리함으로써 피험자의 비밀이 보장되며, 임상시험결과의 발표 또는 출판 시에는 모든 피험자의 자료가 익명으로 다루어지며, 사진이 실리는 경우에는 신원을 확인할 수 없도록 편집되어 집니다. 다만, 식품의약품안전청 또는 임상시험심사위원회의 요구가 있을 때에는 피험자의 기록이 제공될 수 있습니다.

15 피험자가 임상시험에 지속적으로 참여하려는 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 수집되면 피험자 또는 대리인에게 즉시 알려 줄 것이라는 사실

- ☐ 귀하는 본 임상시험에 참여함으로써 임상시험과 관련된 어떤 의문점이라도 질문을 하셔서 의료진으로부터 이에 대한 충분한 설명을 들을 권리가 있습니다. 또한 임상연구 중에 귀하의 임상시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 어떠한 새로운 정보라도 본 의료진은 즉시 본인 또는 대리인에게 상기 정보에 대한 내용을 알려 드리겠습니다.

16 임상시험과 피험자의 권익에 관해 추가정보를 얻고자 하거나 임상시험과 관련이 있는 손상이 발생한 경우에 접촉해야 하는 사람에 대한 정보

- ☐ 만일 귀하께서 이 연구에 피험자로서 귀하의 권리에 관하여 문의하실 것이 있거나 또는 연구 진행 중 어떠한 문제가 발생하였을 경우, 추가적인 정보를 얻고자 할 경우에는 임상시험책임자(전화 : 000-0000-0000)에게 즉시 연락하여 주십시오.

17 임상시험 도중 피험자의 임상시험 참여가 중지되는 경우 및 해당 사유

- ☐ 임상시험 진행 중 관찰되는 상황이 임상시험을 계속 진행하는 것에 무리가 있다고 판단되는 경우에는 임상시험책임자는 임상시험심사위원회에 임상시험 중지 요청을 하여야 하고, 임상시험심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있습니다.
- ☐ 임상시험의뢰자는 임상시험용 의료기기의 안전성 등의 사유로 임상시험을 중지하고자 할 경우 임상시험심사위원회에 임상시험 중지요청을 하여 임상심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있습니다.

18 피험자의 임상시험 예상 참여 기간

- ☐ 피험자의 임상시험 예상 참여기간은 총 12개월 정도이며, 이 기간 동안에는 임상시험 실시기관을 방문하여 관찰 항목에 따른 검사를 받게 됩니다.

19 임상시험에 참여하는 대략의 피험자 수

- ☐ 본 임상시험에 참여하는 피험자 수는 O개의 임상시험 실시기관에서 총 OO명이 참여하게 됩니다.

본인은 본 동의서의 내용에 대해 설명을 들었고, 동의서 내용을 읽고 이해하였으며 본인이 궁금해 하는 모든 질문에 대한 답변을 들었습니다.

본인은 자발적으로 본 연구에 참여하는 것에 동의하므로 동의서에 서명하며 동의 후에 동의서 사본을 제공받을 것임을 알고 있습니다.

주 소 :

연 락 처 :

피험자 : (성명) (서명) (서명일)

동의서를 설명한 사람: (성명) (서명) (서명일)

대리인 (필요 시) : (성명) (서명) (서명일)

입회인 (필요 시) : (성명) (서명) (서명일)

연구책임자/공동연구자: (성명) (서명) (서명일)

17. 피해자 보상에 대한 규약

본 피해자 보상에 대한 규약은 ○○○○가 의뢰하는 모든 임상시험에 참여하여 임상시험에 사용되는 피험자에 대하여 적용되는 보상규약입니다.

17.1 피험자 보상 사유

○○○○은 의료기기 임상시험관리기준에 따라 이루어진 임상시험에 있어서 임상 의 료기기로 인하여 피험자에게 발생한 유해하고 의도되지 않은 반응에 의한 피험자의 신체상의 손상에 대하여, 다음의 경우에 본 보상규약 및 관련 법률의 규정에 따라 이 를 보상합니다.

- (1) 일시적 통증 또는 쉽게 치료될 수 있는 정도의 손상으로서 시험기관이 이에 대 한 치료가 필요하다고 판단하는 경우(보상범위는 필요한 치료비에 한정함)
- (2) 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우
- (3) 지속적 또는 의미있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우
- (4) 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
- (5) 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우

17.2 보상요건

본 보상규약에 따른 피험자 보상은 다음의 요건 하에 이루어집니다.

- (1) 본 임상시험용 의약품으로 인하여 발생한 신체상의 손상일 것.
- (2) 시험자가 식품의약품안전청장의 승인을 받은 임상시험계획서의 제반내용을 준수하였을 것.
- (3) 시험자의 명백한 과실이나 의무태만에 기인하지 아니하였을 것.
- (4) 피험자가 시험책임자 또는 시험담당자의 제반 지시사항을 모두 준수하였을 것.
- (5) 피험자가 당해 신체상의 손상으로 인한 손해의 발생을 최소화하기 위하여 조 치를 취하였을 것.

17.3 보상 제외사유

전 2조의 규정에 불구하고, 다음의 각 경우에는 본 보상규약에 따른 보상범위에서 제외됩니다.

- (1) 임상의료기기로부터 기대된 효과, 효능의 불충분으로 인한 손상(피험자의 기왕증의 진행 및 악화로 인한 경우를 포함합니다)
- (2) 피험자의 부주의로 인하여 발생한 손상

17.4 보상기준

- (1) 예상된 의료기기 이상반응에 대하여 당사자들간에 미리 합의한 보상액 또는 조치가 있는 경우, 당해 기준에 따라 이를 보상합니다.
- (2) 그 외의 경우에는 신체손상의 정도, 성격, 지속기간, 유사사례 등을 종합적으로 고려하여 당사자들간에 합의한 보상방법에 따라 이를 보상합니다.
- (3) 당사자들간에 전항의 합의가 이루어지지 아니한 경우에는, 법원의 판결 및 이에 준하는 결정의 확정내용에 따라 보상합니다.

17.5 보상절차

- (1) 본 보상규약에 따른 신체상의 손상을 입은 피험자는 임상시험의 시험책임자나 시험기관에 먼저 필요한 의료조치를 요청하여야 합니다.
- (2) 시험책임자나 시험기관의 조치에도 불구하고 신체상의 손상이 완치되지 아니한 피험자는 의뢰기관에 대하여 이에 대한 보상을 요청할 수 있습니다.
- (3) 의뢰기관은 위 보상요청을 받은 후 지체없이 보상대상 해당여부 및 보상기준에 대한 조사를 마치고 이에 관한 내용을 피험자에게 통보합니다.
- (4) 피험자는 위 통보내용에 대하여 이의가 있는 경우, 위 통보를 받은 날로부터 영업일[5] 이내에 이에 대한 이의내용을 의뢰기관에 통보하여야 합니다.
- (5) 피험자가 제(3)항의 통보를 받고도 이에 대한 이의를 통보하지 아니한 경우,

양 당사자는 위 통보내용에 따른 보상에 합의한 것으로 양해합니다.

- (6) 피험자가 제(4)항의 규정에 따라 이의를 통보한 경우, 의뢰기관은 피험자에게 위 보상대상 해당여부 및 보상기준에 관하여 판단할 객관적인 전문가를 복수로 추천하고, 피험자를 위 추천일로부터 영업일[3] 내에 추천인 중 1명을 지명합니다(피험자가 지명하지 않을 경우 의뢰자가 임의 택일합니다).

17.6 적용범위

- (1) 본 보상규약은 의뢰기관이 의뢰하는 모든 임상시험에 참여하는 피험자에 대하여 의뢰기관과 피험자간에 다른 약정이 없는 한 그 범위 내에서 일반적으로 적용됩니다.
- (2) 피험자가 임상시험에 관한 보상에 대하여 의뢰기관의 승인을 받지 아니하고 임상시험과 관련된 다른 제3자와 체결한 일체의 합의내용은 의뢰기관에 대하여 효력이 없습니다.

폐사는 위의 여러 제반 내용을 참고하여 피험자가 본 임상시험에 의해 어떠한 불이익이라도 받지 않도록 주의하며, 만약 본 임상시험에 의해 문제점이 발생한 경우 피해자 보상규약에 의거하여 책임질 것을 서약합니다.

2007년 월 일

의뢰회사 :

직 명 :

성 명 :

18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

- ☐ 본 임상시험이 종료된 후 피험자는 이후의 진료에 관하여 해당 병원의 치료절차에 따르며, 이후의 치료비는 피험자가 지불하여야 한다. 다만 부작용 발생시 임상시험에 사용된 의료기기와의 인과관계 유무를 확인한 후, 본 임상시험에 사용된 의료기기로 인하여 부작용이 발생한 경우 (주)OO 에서 치료에 관한 부작용이 소실될 때까지 치료비를 지불한다.

19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

19.1 임상시험실시기관

- ☐ 임상시험실시기관의 장은 해당 임상시험의 실시예 필요한 임상시험실, 설비와 전문 인력을 갖추어야 하고, 긴급 시 필요한 조치를 취할 수 있도록 하는 등 해당 임상시험을 적절하게 실시할 수 있도록 하여야 한다.

19.2 임상시험심사위원회

- ☐ 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)는 국내 법규/관례에 따라 구성되어 있어야 한다. IRB는 피험자의 권리·안전·복지를 보호해야 하며, 취약한 환경에 있는 피험자가 임상시험에 참여하는 경우에는 그 이유의 타당성을 면밀히 검토하여야 한다.
- ☐ 임상시험심사위원회는 임무를 수행함에 있어 피험자의 시험참가 동의가 적절하게 얻어지지 않았거나 임상시험이 임상시험계획서에 따라 진행되지 않은 경우 또는 심각한 이상반응/이상의료기기반응이 나타난 경우에는 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 중지 명령 등 필요한 조치를 시험책임자에게 하여야 한다.

19.3 시험자

- ☐ 시험자(Investigator)라 함은 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 말한다. 시험자는 의뢰자와 합의되고 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전청장의 승인을 득한 임상시험계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다.
- ☐ 임상시험 중 또는 임상시험 이후에도, 시험자는 임상적으로 의미 있는 실험실적 검사치의 이상을 포함하여 임상시험에서 발생한 모든 이상반응에 대해 피험자가 적절한 의학적 처치를 받을 수 있도록 조치하여야 하고, 시험자가 알게 된 피험자의 병발질환에 대해 의학적 처치가 필요한 경우 이를 피험자에게 알려주어야 한다.
- ☐ 시험자는 임상시험계획을 정확히 분석 및 숙지하고, 대상 피험자의 문제점을 적극적으로 대응한다.

19.4 의뢰자

- ☐ 임상연구의 계획·관리·재정 등에 관련된 책임을 갖고 있는 자로 통상 의료기기 임상시험의 경우 의료기기 제조업자(수입자를 포함한다)를 말한다.
- ☐ 임상시험대상, 시험방법, 증례보고서의 서식과 내용 등이 임상시험계획서의 절차에 따라 이루어지도록 하여야 한다.
- ☐ 의뢰자의 점검 계획과 절차는 임상시험의 중요도, 피험자 수, 임상시험의 종류와 복잡성, 피험자에게 미칠 수 있는 잠재적인 위험의 정도 및 이미 확인된 임상시험 실시상의 문제점 등에 따라 결정되어야 한다.

19.5 모니터링

- ☐ 모니터링(Monitoring)이라 함은 임상시험 진행 과정을 감독하고, 해당 임상시험이

임상시험계획서, 표준작업지침서, 임상시험관리기준 및 관련 규정에 따라 실시·기록 되는지 여부를 검토·확인하는 활동을 말한다.

- 임상시험에 대한 모니터링은 임상시험모니터요원의 정기적인 임상시험실시기관 방문과 전화 등을 통해서 이루어 질 것이다. 방문 시 모니터는 환자기록 원본, 임상시험용 의료기기 관리 기록, 자료보관(연구과일) 등을 확인한다.
- 또한, 임상시험모니터 요원은 임상시험 진행과정을 잘 살피고, 문제가 있을 경우 시험자와 상의한다.

19.6 임상시험계획서의 변경

- 임상시험계획서를 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전청장으로부터 승인 받은 후, 시험절차가 광범위해지거나 위험도가 높아지거나 피험자 선정기준에 변화가 있거나 추가적인 안전성 정보로 인해 임상시험계획서를 변경하는 경우에는 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전청장의 승인을 받아야 한다.
- 임상시험계획서를 수정할 때에는 개정 일자, 개정 이유, 개정 내용 등을 기록하여 보관하여야 한다.
- 시험자는 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는, IRB 및 식품의약품안전청장의 변경승인 이전에는 계획서와 다르게 임상시험을 실시하여서는 안된다. 만일 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소를 제거하기 위해 IRB의 승인을 얻기 전에 이러한 임상시험계획서의 변경을 적용하게 되는 경우, 가능한 한 빨리 변경에 대하여 IRB(사후 검토 승인을 위하여), 의뢰자, 식품의약품안전청장에게 제출하여야 한다. 그리고 IRB위원장이나 간사가 승인한 문서를 의뢰자에게 보내야 한다.
- 임상시험에 영향을 주지 않는 사소한 수정이나 명시는 승인이 반드시 필요한 것은 아니며 행정상 변경이 필요하다.

19.7 피험자 동의

- 피험자 동의(Informed Consent)라 함은 피험자가 임상시험 참여 유무를 결정하기 전에 피험자를 위한 설명서를 통해 해당 임상시험과 관련된 모든 정보를 제공받고, 서명과 서명 날씨가 포함된 문서를 통해 본인이 자발적으로 임상시험에 참여함을 확인하는 절차를 말한다.
- 피험자 본인 또는 대리인이 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보를 읽을 수 없는 경우에는 공정한 입회자가 동의를 얻는 전 과정에 참석하여야 한다.
- 동의를 얻기 전에 시험자는 피험자 또는 대리인이 임상시험의 세부 사항에 대해 질문하고 해당 임상시험의 참여 여부를 결정할 수 있도록 충분한 시간과 기회를 주어야 하며, 모든 임상시험 관련 질문에 대해 피험자 또는 대리인이 만족할 수 있도록 대답해 주어야 한다.

19.8 피험자 기록의 비밀보장

- 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 피험자의 신원을 비밀상태로 유지한다.
- 본 임상시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 임상시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 피험자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험계획서에 서명함으로써, 국내의 법규와 윤리적 측면에서 임상시험 의뢰자 또는 모니터 및 점검자가 피험자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 검토하거나 복사할 수도 있음을 인정한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 한다.
- 증례기록서 등 임상 시험에 관련된 모든 서류에는 피험자 이름이 아니 피험자 식별코드(일반적으로 피험자 이니셜)로 기록하고 구분한다.

19.9 기록의 보존

- 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록을 잘 보존하도록 하여야 하며 보안을 유지하도록 한다. 임상시험결과보고서 작성 완료 이후에는 임상시험 관련 문서를 임상시험 종료일로부터 10년간 보존하도록 한다.

20. 그 밖의 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

20.1 임상시험용 의료기기의 사용 및 관리

- ☐ 임상시험용 의료기기는 해당 임상시험실시기관의 장이 지정한 자가 관리한다. 임상시험용 의료기기는 기재사항에 기술되어 있는 대로 취급, 저장하며 “임상시험용”이라는 문구가 있어야 한다. 임상시험용 의료기기 관리자는 임상시험에 사용되는 의료기기에 대해 인수, 재고관리, 반납 등의 업무를 수행하고 관련 기록을 유지하여야 한다.

20.2 임상시험용 의료기기의 공급과 취급

- ☐ 의뢰자는 임상시험계획서에 대한 심사위원회와 청장의 승인을 얻기 이전에는 임상시험용 의료기기를 관리자 등에게 공급해서는 아니 된다.
- ☐ 의뢰자는 관리자들이 임상시험용 의료기기를 취급하고 보관하는 방법에 대해 문서화된 절차를 가지고 있어야 하며, 이 절차에는 적절하고 안전한 인수, 취급, 보관, 미사용 임상시험용 의료기기의 피험자로부터의 반납 및 의뢰자에 대한 반납 등에 대한 방법이 포함 된다.
- ☐ 임상시험용 의료기기를 적시에 공급하여야 하며, 임상시험기관으로의 공급, 임상시험기관의 인수, 임상시험기관으로부터의 반납 및 폐기에 관한 기록을 유지하여야 한다.
- ☐ 의뢰자는 임상시험용 의료기기에 고장 등 문제가 발생하거나 임상시험의 종료 또는 사용기간의 만료 등에 의한 임상시험용 의료기기의 회수체계를 확립하고 이를 문서화하여야 한다.

[첨부 6] 치조골 결손 환자를 대상으로 치과용 골이식재의 유효성 및 안전성 평가를 위한 임상시험 프로토콜

치조골 결손 환자를 대상으로 치과용
골이식재의 유효성 및 안전성 평가를 위한
임상시험

1. 임상시험의 명칭

치조골 결손 환자를 대상으로 '가' 치과용 골이식재의 안전성 및 유효성 평가를 위하여 현재 시판되어 임상에 적용되고 있는 '나' 치과용 골이식재를 시술한 경우와 비교하는 비열등성 임상시험

2. 임상시험실시기관의 명칭 및 소재지

기관명	소재지	전화	팩스

3. 임상시험의 책임자·담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

3.1 시험책임자

성명	소속 기관명	전공	직위	전화

3.2 시험담당자

성명	소속 기관명	전공	직위	전화

3.3 공동연구자

성명	소속 기관명	전공	직위	전화

4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

4.1 의료기기 관리자

성명	소속기관명	전공	직위	전화

5. 임상시험의뢰자의 성명 및 주소

5.1 시험책임자

회사명	대표이사	소재지	전화

5.2 모니터요원

회사명	성명	소재지	전화

6. 임상시험의 목적 및 배경

6.1 임상시험의 목적

- ☐ 본 임상시험은 치조골 결손 환자를 대상으로 치과용 골이식재의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 임상시험을 하는데 그 목적이 있다.

6.2 임상시험의 배경

- ☐ 임상시험을 실시하게 된 동기 등을 기재

7. 임상시험용 의료기기의 사용목적

- ☐ 골내 치주 결손, 치아 이개부 치주 결손, 치주 결손과 관련된 치은 퇴축 등을 보이는 환자의 치조골 회복을 위해 결손부에 이식되는 치과용 의료기기

8. 피험자의 선정기준 · 제외기준 · 인원 및 근거

8.1 선정기준

다음 사항에 모두 해당하는 피험자는 임상시험에 적합한 자로 선정한다.

- ☐ 25~75세 사이의 성인
- ☐ Localized aggressive Periodontitis에 이환되지 않은 자
- ☐ 다음과 같은 특징을 모두 보이는 치료 부위를 가진 자
 - Probing Pocket Depth가 기저부에서 7mm 이상
 - Surgical Debridement 후 적어도 하나의 Bony Wall에서 수직 골 소실이 4mm 이상
 - 수술시 완전한 연조직 피개에 충분한 각화 조직을 가진 자
 - 방사선상에서 골 소실의 기저부가 치근 침부에서 3mm 이상
- ☐ 임상시험에 자발적으로 동의하고 Follow-up 방문이 가능한 자

8.2 제외기준

다음 사항에 해당하는 피험자는 임상시험에 부적절한 자로 제외한다.

- ☐ 적절한 구강 위생을 유지하지 못하는 경우
- ☐ 임신부나 혹은 임신 계획을 가진 경우
- ☐ 최근 6개월에 구강암 혹은 HIV 병력을 가진 경우
- ☐ 최근 1년 내에 대상 치아에 치주 수술을 받은 경우
- ☐ 대상 치아가 2등급 이상의 동요도를 보이는 경우
- ☐ 대상 치아가 3급 치아이개부 결손을 보이는 경우

- ☐ 임상적으로 또는 방사선상으로 수술 부위에 급성 염증, 치근단 병소, 치근 파절, 심한 치근 외형, 백악-상아 경계부의 과도한 돌출, 백악-상아 경계부나 치근면에 치아우식증, 혹은 백악-상아 경계부나 하방에 수복물이 있는 경우
- ☐ 최근 6개월 동안 하루 한갑 이상 흡연하는 경우
- ☐ 골이식재에 포함되는 성분에 알러지 반응을 보이는 경우

8.3 피험자 수

- ☐ 최종 시험군의 유효성 평가 피험자 수 : 54명
- ☐ 최종 대조군의 유효성 평가 피험자 수 : 27명
- ☐ 탈락율 (10%)을 감안한 군별 배정 피험자 수 : 60명/시험군, 30명/대조군
- ☐ A기관 총 피험자 수 : 90명(시험군 : 60명, 대조군 : 30명)
- ☐ B기관 부속병원 총 피험자 수 : 90명(시험군 : 60명, 대조군 : 30명)

8.4 산출근거

- ☐ 대립가설(alternative hypothesis)
 - ‘가’ 치과용 골이식재를 시술했을 때의 성공률을 ‘나’ 치과용 골이식재 시술에서의 그것과 비교하였을 때 비 열등성을 만족한다.”임
- ☐ 유의수준 : 5%
 - 즉, 두 군간 성공률의 차이(시험군 성공률-대조군 성공률)에 대한 95% 단측 신뢰구간의 하한값을 사용하여 시험의료기기의 비열등성을 평가함
- ☐ 검정력 : 80%,
- ☐ 군 간 무작위 배정비율 : $\lambda = \text{시험군}(N_t) / \text{대조군}(N_c) = 2$
- ☐ 예상되는 성공확률 : $p_t = p_c = p = 0.97$
- ☐ 두 군 간 임상적으로 차이가 없다고 인정되는 최대 허용한계 $D = 0.1$
- ☐ 예상 탈락률 : 10%
- ☐ 대조군의 유효성 평가 피험자 수(N_c)는

$$\begin{aligned}
N_c &= \frac{[(1+\lambda)p(1-p)(z_\alpha + z_\beta)^2]}{\lambda D^2} \\
&= \frac{[(1+2)0.97(1-0.97)(1.645+0.842)^2]}{2 \times 0.1^2} \\
&= 26.99 \simeq \text{약 } 27\text{명}
\end{aligned}$$

시험군의 표본크기 $N_t=2 \times 27=54$ 명 (시험군과 대조군의 배정비 2:1)

☐ 탈락율(10%)을 감안한 실제 필요한 피험자 수(N^*)는

- 시험군 : $N_t^*=54/(1-0.1)=60$ (명)
- 대조군 : $N_c^*=27/(1-0.1)=30$ (명)
- 전체 피험자 수 $N^*=N_t+N_c=60+30=90$ (명)

9. 임상시험 기간

식품의약품안전청장의 임상시험계획서 승인일로부터 24개월

- ☐ 피험자 모집기간 : 약 6개월
- ☐ 유효성 관찰기간 (시술전 전처치 기간 포함) : 약 12개월
- ☐ 통계처리 기간 : 약 2개월
- ☐ 결과보고서 작성기간 : 약 2개월
- ☐ 임상시험심사위원회(IRB) 심사기간 : 약 2개월

10. 임상시험 방법

10.1 임상시험 디자인

- ☐ 전향적, 공개, 다기관, 비열등성 시험
- ☐ 임상시험용 의료기기(시험군) : ‘가’
- ☐ 대조시험용 의료기기(대조군) : ‘나’

본 임상시험은 대조군을 설정하여 공개, 다기관, 비열등성 시험으로 디자인 하였으며,

수술 전 선정/제외 기준을 만족하는 피험자에 한하여 관찰시기에 따라 임상 검사항목을 실시하여 시험군과 대조군의 임상시험 결과를 비교 평가하는 비열등성 시험으로 실시한다.

10.2 임상시험용 의료기기

- ☐ 품목허가번호 :
- ☐ 품목명 : 치과용골이식재
- ☐ 형명(모델명) :
- ☐ 제조회사 :
- ☐ 원자재
 - 임상시험용 의료기기 원자재에 대한 특성을 기술한다.
- ☐ 형상·구조 및 치수
 - 임상시험용 의료기기의 형상·구조 및 치수에 대해서 기술한다.

10.3 대조시험용 의료기기

- ☐ 품목허가번호 :
- ☐ 품목명 : 치과용골이식재
- ☐ 형명(모델명) :
- ☐ 제조회사 :
- ☐ 원자재
 - 대조시험용 의료기기 원자재에 대한 특성을 기술한다.
- ☐ 형상·구조 및 치수
 - 대조시험용 의료기기의 형상·구조 및 치수에 대해서 기술한다.

10.4 시험방법

- ☐ 피험자 선정 후 필요하면 시술 2-3개월 전에 Scaling과 Root Planning을 시행한다.
- ☐ 수술전 14일에 Pocket depth, Vertical Bone Defect, Base of Defect 정도 등의 치주 상태에 대한 Baseline Evaluation을 시행한다.
- ☐ 치조골 결손 부위에 치과용 골이식재의 이식은 표준적인 방법에 의해 시행한다.
- ☐ 수술후 3-5일, 6-9일, 12-15일, 19-24일에 각각 수술 부위 치유 정도와 동통 정도를 측정한다.
- ☐ 수술후 6주, 12주, 18주 24주에 임상적 평가와 방사선 촬영 평가를 시행한다.

10.5 사용기간

10.6 병용요법

11. 관찰항목 · 임상검사항목 및 관찰검사방법

11.1 관찰항목 및 임상검사항목

방문	시 험 기 간									
	Screening	무작위배정	Visit 1 (D3-5)	Visit 2 (D6-9)	Visit 3 (D12-15)	Visit 4 (D19-24)	Visit 5-6 (6W)	Visit 7-8 (12W)	Visit 9-10 (18W)	Visit 11-12 (24W)
시험설명	X									
선정/제외기준 여부판정	X									
동의서 취득	X									
인구학적조사 ¹⁾	X									
활력증후 ²⁾	X									
병력조사 ³⁾	X									
시술전처치 ⁴⁾			X	X						
치주 상태 측정 ⁵⁾	X				X					
치주 수술 및 기기 식립		X				X				
치유 상태 평가 ⁶⁾							X	X		
임상적 평가 ⁷⁾									X	X
방사선촬영 ⁸⁾	X								X	X
기타 ⁹⁾	X									
이상반응검사							X	X	X	X

1) 인구학적 조사 : 성명, 주민등록번호, 나이, 교육수준, 직업, 주소, 연락처

2) 활력증후 : 혈압, 맥박수

3) 병력 : 당뇨병, 고혈압, 뇌졸중, 허혈성심질환, 악성 종양, 급성 감염증, 알러지 치과 치료 등

4) 시술전처치 : Scaling, Root Planning

5) 치주 상태 측정: Pocket depth, Gingival Recession, Vertical Bone Defect, Base of Defect 정도 등의 치주 상태에 대한 Baseline Evaluation

6) 치유 상태 검사 : 수술 부위 치유 평가, 동통 평가

7) 임상적 평가: Clinical Attachment Level 변화, Pocket depth 변화, Gingival Recession 변화, Linear Bone Growth, Percent of Original Bone Defect filled with new Bone

- 8) 방사선 촬영 : 치근단 방사선 사진 촬영
- 9) 기타 : 약물 복용 유무, 흡연력, 음주력, 임신 유무 및 계획

11.2 관찰 검사방법

11.2.1 피험자 동의서 서명

본 임상시험을 실시하기 전에 앞서, 시험자는 '피험자를 위한 설명서'에 관한 내용을 피험자 본인 및 대리인에게 설명하고, 피험자 및 대리인이 내용을 잘 이해한 것을 확인한 다음, 자유의사에 따른 임상시험 참가의 동의를 문서로 받는다. 또한 동의를 서명한 연월일을 증례기록서에 기록한다.

11.2.2 인구학적 조사, 병력/치과력 기타 조사

임상시험에 들어가기 전에 피험자의 인구학적 조사 및 병력/치과력 등에 대하여 면담, 차트 확인 및 질문 등을 통하여 다음 사항 등을 점검하고 증례기록서에 기록한다.

- ☐ 인구학적 조사 : 성명, 주민등록번호, 나이, 교육수준, 직업, 주소, 연락처
- ☐ 병력/치과력 조사 : 당뇨병, 고혈압, 뇌졸중, 허혈성심질환, 악성 종양, 급성 감염증, 알러지 치과 치료 등
- ☐ 기타 : 약물 복용 유무, 흡연력, 음주력, 임신 유무 및 계획

11.2.3 피험자 적합성 평가

인구학적 조사, 병력/치과력 조사, 과거 임상기록(차트)과 문진 등을 통하여 피험자 선정 및 제외기준에 적합한지 평가한다.

11.2.4 피험자 식별코드 부여

임상시험 참여에 동의 하고, 인구학적 조사, 병력/치과력 조사 문진 등을 통하여 피험자 선정 및 제외기준에 적합한 피험자에 한하여 피험자 식별코드를 부여한다.

피험자 식별코드는 아래의 방법에 따라 기입한다.

실시기관 코드 :

피험자 식별코드 :

11.2.5 시험군 및 대조군으로의 무작위 배정 방법

피험자가 최종 선정되면 시험군 또는 대조군에 피험자를 무작위 배정하고 배정표에 피험자 식별코드를 부여한다.

11.2.6 수술 전 치주 상태 측정

수술전 14일에 치주상태에 대한 Baseline Evaluation을 시행한다.

- ☐ Pocket Depth Measurement
- ☐ Gingival Recession Measurement
- ☐ Vertical Bone Defect Measurement
- ☐ Base of Defect Measurement

11.2.7 치유 상태 평가

수술후 3-5일, 6-9일, 12-15일, 19-24일에 각각 수술 부위 치유 정도를 5등급으로 평가한다.

- ☐ Grade 0 : absence of inflammation
- ☐ Grade 1 : mild inflammation (partial involvement)
- ☐ Grade 2 : mild inflammation (entire involvement)
- ☐ Grade 3 : modeate inflammation
- ☐ Grade 4 : severe inflammation

ref) Lobene et al. A modified gingival index for use in clinical trials. Clin Prev Dent 1986;8(1):3-6

11.2.8 임상적 평가

임상적 평가는 아래의 5가지 항목으로 구분하여 평가한다.

1. Clinical Attachment Level (CAL)

치아의 백악법랑경계에서 치주낭 기저부까지의 거리를 측정한다.

2. Pocket Depth

변연치은에서 상피부착부위까지의 거리를 측정한다.

3. Gingival Recession

생리적 또는 병적으로 치은변연의 근단 이동이 일어나 치근면의 일부가 노출된 상태를 측정한다.

4. Linear Bone Growth (LBG)

방사선 사진 상에서 기존 치조골연에서 신생골 치조골연까지의 길이를 측정한다.

5. Percent of Bone Filling (%BF)

방사선 사진 상에서 골 결손부의 전체 면적에 대한 신생골 생성 면적 비율을 산출한다.

11.2.9 이상반응 조사

시험자는 임상시험에 사용되는 의료기기 수술 후 나타나는 이상반응 여부를 방문일마다 피험자에 대한 진찰로서 관찰하여 임상시험용 의료기기와의 인관관계에 대하여 증례기록서에 기록한다.

12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

12.1 예측되는 부작용

본 임상시험용 의료기기 수술 후 아래와 같은 부작용이 발생할 수 있다.

- ☐ 통증, 출혈, 피하출혈, 부종, 알러지 반응, 치주 농양

그 정도에 따라 3단계로 표시한다.

- ☐ 경증(mild) : 부작용의 정도가 경미한 경우
- ☐ 중증도(moderate) : 부작용의 정도가 중증도인 경우
- ☐ 중증(severe) : 부작용의 정도가 심한 경우

예측되는 부작용이 발생하였을 때 시험자는 부작용명 및 그 정도를 증례기록서에 기록하여 한다.

12.2 사용시 주의사항

해당 의료기기의 금기사항, 부작용, 합병증, 경고사항, 주의사항, 유효기간 등을 기재

13. 중지 · 탈락 기준

13.1 중지 기준

- ☐ 임상시험 진행 중 관찰되는 상황이 임상시험을 계속 진행하는 것에 무리가 있다고 판단되는 경우에는 임상시험책임자는 임상시험심사위원회에 임상시험 중지 요청을 하여야 하고, 임상시험심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있다.
- ☐ 임상시험의뢰자는 임상시험용 의료기기의 안전성 등의 사유로 임상시험을 중지하고자 할 경우 임상시험심사위원회에 임상시험 중지요청을 하여 임상심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있다.
- ☐ 발생된 이상반응 처치를 위하여 일시적으로 중지되는 경우

- ☐ 발생한 이상반응 처치를 위하여 사용된 의료기기를 제거하여 중지한 경우
- ☐ 심각한 이상반응/이상의료기기반응의 발생으로 중지되는 경우

13.2 중지의 처리

- ☐ 임상시험이 중지된 경우 임상시험책임자는 중지된 시점까지 진행된 피험자에 대한 증례기록서, 임상시험 진행현황 및 결과를 정리하여 임상시험 의뢰자에게 전달하며 모든 시험관련 자료(증례기록서 및 임상시험의료기기, investigator's brochure)를 임상시험의뢰자에게 반납하여야 한다.
- ☐ 임상시험이 중지된 경우 임상시험책임자는 시험 중지 사실과 함께 IRB에 서면으로 통보하여야 한다.

13.3 탈락 기준

- ☐ 피험자 또는 법적 대리권자가 임상시험 참여 중단을 요청한 경우
- ☐ 안전성, 유효성 평가에 영향을 줄 수 있는 수술, 약물 또는 다른 의료기기를 병행하여 사용한 경우
- ☐ 심각한 부작용이 발생한 경우
- ☐ 치료방법을 제대로 수행하지 않는 경우
- ☐ 피험자의 불참으로 지속적으로 관찰할 수 없는 경우
- ☐ 기타 임상시험담당자가 임상시험 진행에 문제가 있다고 판단되는 경우

13.4 탈락의 처리

- ☐ 피험자가 중도 탈락된 경우 탈락사유 및 탈락 전까지 진행된 임상시험관련 자료를 기록, 보관한다.
- ☐ 시험도중에 피험자가 내원하지 못한 경우 피험자간의 건재 여부를 확인하고 그 이유를 분명하게 하여야 한다.
- ☐ 중도 탈락된 자는 안전성·유효성평가 통계 처리 시 제외한다.

14. 성능의 평가기준, 평가방법 및 해석방법

14.1 성능 평가기준

- 치과용 골이식재를 치조골 결손부에 이식하고 6개월 후에 아래 평가 방법에 따라 Clinical Attachment Level의 변화가 1.5mm이상이고, Linear Bone Growth가 0.5mm이상 혹은 Percent of Bone Filling가 15% 이상인 경우에 시험을 성공으로 평가한다.

14.2 성능 평가방법

임상적 성능 평가는 아래의 5가지 항목으로 평가한다.

1. Clinical Attachment Level (CAL)

- 정의 : 백악법랑경계에서 치주낭 기저부까지의 거리
- 측정법 : 치주낭 깊이를 측정할 때와 같으며, 변연치은이 아닌 치아의 특정 지점 (백악법랑경계) 에서 치주낭 기저부까지의 거리를 측정한다.
- 평가 방법 : 대조군에서 baseline에 대한 6개월 후의 CAL 변화와 실험군에서 변화를 t-test 또는 Mann-Whitney test를 이용하여 평가한다.

2. Pocket Depth

- 정의 : 변연치은에서 상피부착부위까지의 거리
- 측정법 : 치주낭측정기를 치아장축에 평행으로 치주낭내에 삽입한다. 25 g (또는 0.25 N) 의 힘을 가하여, 치주낭 기저부에 치주낭측정기의 끝이 닿았을 때 변연치은 으로부터 치주낭기저부 까지의 길이를 측정한다.
- 평가 방법 : 대조군과 실험군의 6개월 후의 Pocket Depth 변화 비교를 t-test 또는 Mann-Whitney test를 이용하여 평가한다.

3. Gingival Recession

- 정의 : 생리적 또는 병적으로 치은변연의 근단이동이 일어나 치근면의 일부가 노출된 상태
- 측정법 : 퇴축 치은부위가 치간치은 및 치은점막경계 (MGJ) 를 침범하였는지에 따라, 육안으로 4가지로 분류한다. (Miller 의 분류)
- 평가 방법 : 대조군과 실험군의 6개월 후의 Gingival Recession 변화를 평가한다.

4. Linear Bone Growth (LBG)

- 정의 : 기존 치조골연에서 신생골 치조골연까지의 길이
- 측정법 : 수술 후 Rinn centering device 를 이용하여 평행법으로 x-ray 촬영 후, 디지털 영상으로 저장한다. 치아의 기준점 (백악법랑경계) 에서 치조골연까지의 거리를 측정한다. 술 전 수치와 술 후 수치의 차이를 비교하여 신생골 높이를 구한다.
- 평가 방법 : 방사선 사진 상에서 대조군과 실험군의 6개월 후의 Linear Bone Growth 차이를 t-test 또는 Mann-Whitney test를 이용하여 평가한다.

5. Percent of Bone Filling (%BF)

- 정의 : 골 결손부의 전체 면적에 대한 신생골 생성 면적 비율
- 측정법 : 디지털 영상으로 저장된 방사선 사진상에서 컴퓨터 측정 프로그램을 이용하여 수술 전 결손부의 면적을 구한다음, 술 후 신생골 면적을 구하여 백분율을 구한다.
- 평가 방법 : 방사선 사진 상에서 대조군과 실험군의 6개월 후의 Original Bone Defect를 채우는 New Bone의 양을 백분율을 구하여 t-test 또는 Mann-Whitney test를 이용하여 비교한다.

14.3 통계분석에 의한 평가방법

- ☐ 시술 전 • 후의 방사선 촬영(치근단 방사선 사진 촬영), 임상적 평가(치주 조직 및 치조골), 관찰 항목표의 점검 등을 통합하여 최종적으로 그 유효성의 유무를 평가한다.
- ☐ 객관적인 평가를 위해서는 시술자 외 관련 전문의 또는 참여 연구자의 평가도 시행한다.
- ☐ 시험군의 유효성에 대한 비열등성은 시험군과 대조군간 성공률의 차이의 95% 단측 신뢰구간을 산출하여 평가한다.
- ☐ 임상시험 종료 후, 쉽게 교정할 수 있는 부작용 외에 일상생활에 지장을 초래할 만한 중대한 합병증이 발생하지 않고 전체 피험자 중 2/3이상(66.7%)에서 시술의 효과가 인정되는 경우에는 최종적으로 유효성이 있다고 판단한다.

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준 · 평가방법 및 보고방법

15.1 이상반응의 정의

- ☐ 이상반응(Adverse Event)이라 함은 임상시험 중 피험자에게 발생하는 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후, 증상, 질병을 말하며, 해당 임상시험에 사용되는 의료기기와 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.
- ☐ 이상의료기기반응(Adverse Device Effect, ADE)이라 함은 의료기기와 관련된 이상반응을 말한다.

15.2 심각한 이상반응/이상의료기기 반응 정의

- ☐ 심각한 이상반응(Serious Adverse Event)이라 함은 임상시험에 사용되는 의료기기로 인하여 발생하는 이상반응 중에서 다음 사항의 1에 해당하는 경우를 말한다.
 - 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
 - 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우
 - 지속적 또는 의미 있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우
 - 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우

15.3 이상반응의 평가

15.3.1 중증도 평가

이상반응이 발생하면 다음의 중증도(Severity) 평가기준에 의해 보고하여야 한다.

- ☐ 경증(mild)
피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 저해하지 않고, 최소한의 불편을 야기하며 피험자가 쉽게 견딜 수 있는 경우
- ☐ 중증도(moderate)
피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 유의하게 저해하는 불편을 야기하는 경우
- ☐ 중증(severe)

피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 불가능하게 하는 경우

15.3.2 임상시험용 의료기기와의 인과관계 평가

이상반응 발현 시 임상시험용 의료기기와의 관련성 여부는 시험자가 다음 기준에 의하여 평가하며, 시험자의 의견을 기술한다.

☐ 관련성이 명백함(Definitely related)

- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 어떤 이유보다 임상시험용 의료기기의 사용에 의해 가장 개연성이 있게 설명되는 경우
- 사용 중단으로 이상반응이 없어지는 경우
- 재사용(재사용이 가능한 경우에만 실시)결과가 양성인 경우
- 이상반응이 임상시험용 의료기기 또는 동일 계열의 의료기기에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우

☐ 관련성이 많음(Probably related)

- 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 원인보다 임상시험용 의료기기의 사용에 의해 더욱 개연성이 있게 설명되는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용 중단으로 이상반응이 사라지는 경우

☐ 관련성이 의심됨(Possibly related)

- 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 가능성이 있는 원인들과 같은 수준으로 임상시험용 의료기기의 사용에 기인한다고 판단되는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용의 중단으로(실시된 경우) 이상반응이 사라지는 경우

☐ 관련성이 적음(Probably not related)

- 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 원인이 있는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용 중단결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우
- 임상시험용 의료기기의 재사용(실시된 경우) 결과가 음성이거나 모호한 경우

☐ 관련성이 없음(Definitely not related)

- 피험자가 임상시험용 의료기기를 사용하지 않은 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현과의 시간적 순서가 타당하지 않은 경우
- 이상반응에 대해 다른 명백한 원인이 있는 경우

☐ 평가 불가능(Unknown)

- 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

15.4 안전성의 평가기준

- ☐ 본 임상시험에서 이상반응은 임상시험 시작 전에 관찰되지 않은 증상이 발생하는 모든 바람직하지 않은 의학적 소견을 이상반응으로 분류한다. 예측되는 부작용도 이상반응으로 분류하며 이상반응의 정도를 경증, 중증도, 중증으로 분류한다.

예측되는 부작용 항목 별 판정기준, 판정방법, 대응방법

예측되는 부작용 항목	판정기준	판정방법	대응
통증	시술부위가 아픔	사용자의 감각	약물치료 재수술
염증 (부종)	상처부위가 따뜻해지며 피부가 붉게 변하고 부어오름	육안으로 판별	약물치료
출혈	피가 나옴	육안으로 판별	지혈 및 수술
치주 농양	농 배출	육안 및 방사선 사진	약물치료 시험 중단
알러지 반응	광범위한 홍반	육안으로 판별	약물치료 시험 중단

15.5 안전성 평가방법(통계분석방법)

- ☐ 발현된 모든 예측되는 부작용 및 이상반응은 자세한 설명과 함께 나열한다. 임상

시험용 의료기기와 연관성이 있는 이상반응과 연관성이 없는 이상반응의 빈도를 기록한다.

□ 임상시험용 의료기기와 연관성이 있는 이상반응 발현건수의 시험군별 비교

- 이상반응에 대한 안전성을 측정하기 위해서 이상반응 항목에 대하여 초기 측정치와 24주째 측정치를 시험군과 대조군 간에 t-test로 비교한다.
- 각 집단에서 임상적 평가 분석의 초기와 24주째 평균치 차이를 paired t-test로 전·후 차이를 비교한다.
- 시험군과 대조군 간에 대상자가 호소하는 부작용의 분율에 차이가 있는지를 chi-square test로 분석한다.

15.6 이상반응 보고방법

15.6.1 이상반응 교육

□ 시험책임자는 시험담당자 및 피험자 또는 대리인에게 임상시험용 의료기기 사용 후 나타날 수 있는 모든 이상반응에 대하여 교육을 실시하고 사용 후 나타나는 모든 현상에 대하여 보고하도록 교육을 실시한다.

15.6.2 심각한 이상반응/이상의료기기반응 보고

□ 시험자는 임상시험 기간 중 발생한 모든 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 임상시험용 의료기기 사용의 관련성 여부와 상관없이 24시간 즉시 식품의약품안전청장 및 모니터에게 보고하여야 하며, 늦어도 다음 근무일까지 보고하여야 한다.

□ 이외에도 시험자가 중대하다고 간주하거나, 임상시험용 의료기기와의 사용과 연관 지을 수 있는 유의한 위험, 금기, 부작용, 주의사항을 시사하는 사건 등도 심각한 이상반응/이상의료기기반응으로 기록하고 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고 하여야 한다. 그 밖의 중대하거나 예상하지 못한 모든 이상반응이 나타난 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내 보고한다.

□ 임상시험계획서에 기술한 기일 내에 상세한 내용이 포함된 추가 보고를 문서로 하여야 한다. 이 경우 피험자의 신원을 보호하기 위하여 피험자의 성명, 주민등록번호

호 및 주소를 기재하는 대신 피험자식별코드를 사용하여야 하며, 심각한 이상 반응/이상의료기기반응의 보고에 관한 관련 지침이 있는 경우 시험책임자는 이에 따라야 한다.

☐ 시험책임자는 안전성 평가에 매우 중요하고 임상시험계획서에 명시된 이상반응 이상의료기기반응이나 실험실검사치의 이상 등에 대하여 임상시험계획서에 정한 기간 및 보고 방법에 따라 의뢰자에게 보고한다.

☐ 사망 예를 보고하는 경우 시험책임자는 의뢰자와 심사위원회에 부검보고서(부검을 실시한 경우에 한함)와 사망진단서 등의 추가정보를 제공한다.

☐ 최종 보고시에는 가능하다면 다음의 정보가 제공되어야 한다.

- 발생시간, 정도, 처치, 경과, 임상시험용 의료기기와의 인과관계 등에 대한 정보를 증례기록서에 기록하여야 한다.

15.6.3 이상반응 발생시 조치사항

본 임상시험 기간 중 시험책임자, 시험담당자는 환자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 예측되지 않은 심각한 이상반응/이상의료기기반응 발생시에는 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상반응을 최소화하여야 한다.

임상시험 중 ‘심각한 이상반응/이상의료기기반응’ 발생시 각 담당자의 의무는 다음과 같다

☐ 시험책임자의 의무

시험책임자는 임상시험 중 심각한 이상반응/이상의료기기반응이 발생한 때에는 즉시 임상시험심사위원회 및 의뢰자에게 보고하고 별도의 지시가 있을 때까지 해당 임상시험용 의료기기에 대한 임상시험의 일부 또는 전부를 중지해야 한다.

☐ 시험담당자의 의무

시험담당자는 임상시험 실시 중에 심각한 이상반응/이상의료기기반응 등이 발생한 경우에는 즉시 시험책임자 및 의뢰자에게 보고하여야 한다.

☐ 임상시험심사위원회의 의무

임상시험심사위원회는 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 보고받은 경우 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 시험책임자에게 중지 명령 등 필요한 조치를 하여야 한다.

☐ 의뢰자의 의무

의뢰자는 시험책임자 또는 시험담당자로부터 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 보고받은 경우 시험책임자 또는 시험담당자로부터 제출 받은 보고서를 첨부하여 즉시 식품의약품안전청장에게 제출하여야 하며, 복수의 임상시험실시기관에서 임상시험을 실시하는 경우에는 해당 임상시험실시기관에 즉시 통보하여야 한다.

☐ 아래의 정한 기한 내에 신속히 보고한다.

- 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로 부터 8일 이내에 추가로 보고하여야 한다.
- 다른 모든 중대하고 예상하지 못한 이상반응의 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내

15.6.4 이상반응의 추적관찰

☐ 시험자는 이상반응이 나타난 피험자에 대해 증상이 소실되고 상태가 안정될 때 까지 피험자를 추적 관찰해야 하며, 의뢰자가 요청하는 경우 이상반응의 이후 진행 경과에 대한 보고서를 제출하여야 한다.

16. 피험자동의서 서식

연구과제 피험자 동의서

연구 제목 :	치조골 결손 환자를 대상으로 치과용 골이식재의 안전성 및 유효성 평가를 위한 임상시험					
연구책임자:	(성명)		(소속)		(연락처)	
공동연구자:	(성명)		(소속)		(연락처)	
	(성명)		(소속)		(연락처)	
코디네이터:	(성명)		(소속)		(연락처)	
모 니 터:	(성명)		(소속)		(연락처)	

* 만일 본 연구에 문의사항이 있으시거나, 위험이나 불편 또는 손상이 발생할 경우, 상기 연구자에게 연락하여 주시기 바랍니다.

1 임상시험의 목적과 배경

- ☐ 본 임상시험은 치조골 결손 환자를 대상으로 ‘가’ 치과용 골이식재의 안전성 및 유효성 평가를 위하여 현재 시판되어 임상에 적용되고 있는 ‘나’ 치과용 골이식재를 시술한 경우와 비교하는 비열등성 임상시험을 하는데 그 목적이 있다.

2 임상시험에 사용되는 의료기기에 관한 정보

- ☐ 골내 치주 결손, 치아 이개부 치주 결손, 치주 결손과 관련된 치은 퇴축 등을 보이는 환자의 치조골 회복을 위해 결손부에 이식되는 치과용 의료기기

3 침습적 시술(Invasive procedure)을 포함하여 임상시험에서 피험자가 받게 될 각종 절차나 검사

- ☐ 본 연구는 12개월 동안 진행되며 총 13회 병원에 방문하여야 합니다. 각 방문시마다 시험책임자로부터 적절한 상담을 받으시게 됩니다.
- ☐ 연구시작 시 인구학적 조사, 활력증후 및 신체계측, 병력조사, 생화학적 검사, 방사선 촬영을 실시합니다. 매 방문마다 활력증후 및 신체계측, 생화학적 검사, 방사선

촬영, 공명주파수분석 등을 증례기록서에 기록하게 됩니다.

- ☐ 총 연구기간 동안 피험자, 보호자께서 궁금하신 임상시험 절차에 대해서는 ‘언제든지’ 설명해드리며, 주 1회 정도는 시험담당자가 직접 개별적으로 전화를 드려 임상시험에 이상반응 유무를 확인할 수도 있습니다.

4 피험자가 준수하여 할 사항

- ☐ 귀하는 임상시험 제반사항을 충분히 숙지하고, 관련 규정에 따라 성실히 임상시험을 수행해야 합니다.

5 검증되지 않은 임상시험의 실험적인 측면에 관한 사항

- ☐ 본 연구는 임상시험용 의료기기의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 목적으로 수술 법에 대한 안전성과 유효성은 이미 입증되었습니다. 본 임상시험용 의료기기는 국산화된 제품으로서 전임상 시험을 통해 성능이 검증되었으며, 부담감 없이 시험에 참가할 수 있다는 점입니다.

6 피험자(대상이 임부이면 태아를 포함하고, 대상이 수유부이면 영유아를 포함한다)에게 미칠 것으로 예견되는 위험이나 불편에 대한 사항

- ☐ 통증, 출혈, 피하출혈, 부종, 알러지 반응, 치주 농양 등이 일어날 수 있습니다.

7 기대되는 이익이 없을 경우 해당 사실(피험자의 이익을 포함한다)

- ☐ 귀하가 본 임상 연구에 참여함으로써 귀하에게 의학적 혜택이 보장되는 것은 아닙니다. 그러나 이 연구에서 얻은 정보는 유사한 질환을 가진 환자의 더 나은 치료에 도움이 될 수 있습니다.

8 피험자가 선택할 수 있는 다른 치료방법이나 종류 및 이러한 치료의 잠재적 위험과 이익에 대한 사항

- ☐ 귀하가 본 임상연구에 참여하기를 원하지 않는다면, 귀하의 임상시험책임자는 귀

하에게 적절한 치료법에 대해 설명 할 수 있으며 다른 수술적 치료를 받으실 수 있습니다.

9 임상시험과 관련된 손상이 발생하였을 경우 피험자를 대상으로 한 보상이나 치료 방법에 대한 사항

- ☐ 본 임상시험 기간동안 동 의료기기 또는 임상시험 절차상의 문제로 인하여 피험자에게 이상반응이 발생한 경우 임상시험책임자에게 알려야 하며, 이상반응에 대한 적절한 치료를 무상으로 받을 수 있습니다.

10 피험자가 임상시험에 참여함으로써 받게 될 금전적 보상이 있는 경우 예상 금액 및 이 금액이 임상시험 참여의 정도나 기간에 따라 조정될 것이라고 하는 사항

- ☐ 귀하는 임상시험에 참가하는 것에 대한 금전적 보상을 받지 않습니다. 하지만 귀하께서 임상시험을 위한 임상시험 실시기관 방문시 교통비와 주차비는 방문 후 환급 받을 수 있습니다.

11 임상시험에 참여함으로써 피험자에게 발생할 수 있는 예상 비용에 대한 사항

- ☐ “17장 피험자 보상에 관한 규약”에 대한 내용을 기술한다.

12 피험자의 임상시험 참여 여부 결정은 자의에 따른 것이며, 피험자가 원래 받을 수 있는 이익에 손실이 없이도 임상시험에의 참여를 거부하거나 임상시험 도중 언제라도 중도에 참여를 포기할 수 있다는 사실

- ☐ 본 임상시험에 참여하시는 것은 귀하에게 달려 있습니다. 귀하는 언제든지 시험에 참여하지 않기로 결정할 수 있고 또한 시험을 그만 둘 수 있습니다. 귀하가 본 연구에 참여하지 않아도 아무런 불이익을 받지 않으며 귀하의 결정은 향후 귀하가 진료를 받는 것에 영향을 미치지 않습니다.

13 모니터 요원, 심사위원회 및 청장은 피험자의 비밀보장을 침해하지 않고 관련규정이 정하는 범위 안에서 임상시험의 실시 절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위하여 피험자의 의무기록을 직접 열람할 수 있다는 사실과 피험자 또는 대리인이 동의서 서식에 서명함으로써 이를 허용함을 의미한다는 사실

- ☐ 임상시험의 일부로 여러분의 개인기록, 의료기록, 검사결과, 건강정보 등이 수집 되게 됩니다. 이러한 정보는 임상시험 담당의사, 연구담당 직원이 이러한 정보를 사용할 수 있으며, 임상시험의 절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위해서 본 연구를 감독하는 정부기관과 병원 내 임상시험심사위원회도 여러분의 정보를 열람할 수 있습니다. 무엇보다 동의서에 여러분이 동의를 한다는 것은 이러한 정보의 사용을 허락한다는 뜻입니다.

14 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과와 관련된 출판물 등에서 피험자의 신원은 비밀 상태로 유지될 것이라는 사실

- ☐ 본 임상시험과 관련되는 모든 기록을 엄격하게 관리함으로써 피험자의 비밀이 보장되며, 임상시험결과의 발표 또는 출판 시에는 모든 피험자의 자료가 익명으로 다루어지며, 사진이 실리는 경우에는 신원을 확인할 수 없도록 편집되어 집니다. 다만, 식품의약품안전청 또는 임상시험심사위원회의 요구가 있을 때에는 피험자의 기록이 제공될 수 있습니다.

15 피험자가 임상시험에 지속적으로 참여하려는 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 수집되면 피험자 또는 대리인에게 즉시 알려 줄 것이라는 사실

- ☐ 귀하는 본 임상시험에 참여함으로써 임상시험과 관련된 어떤 의문점이라도 질문을 하셔서 의료진으로부터 이에 대한 충분한 설명을 들을 권리가 있습니다. 또한 임상연구 중에 귀하의 임상시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 어떠한 새로운 정보라도 본 의료진은 즉시 본인 또는 대리인에게 상기 정보에 대한 내용을 알려 드리겠습니다.

16 임상시험과 피험자의 권익에 관해 추가정보를 얻고자 하거나 임상시험과 관련이 있는 손상이 발생한 경우에 접촉해야 하는 사람에 대한 정보

- ☐ 만일 귀하께서 이 연구에 피험자로서 귀하의 권리에 관하여 문의하실 것이 있거나 또는 연구 진행 중 어떠한 문제가 발생하였을 경우, 추가적인 정보를 얻고자 할

경우에는 임상시험책임자(전화 : 000-0000-0000)에게 즉시 연락하여 주십시오.

17 임상시험 도중 피험자의 임상시험 참여가 중지되는 경우 및 해당 사유

- ☐ 임상시험 진행 중 관찰되는 상황이 임상시험을 계속 진행하는 것에 무리가 있다고 판단되는 경우에는 임상시험책임자는 임상시험심사위원회에 임상시험 중지 요청을 하여야 하고, 임상시험심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있습니다.
- ☐ 임상시험의뢰자는 임상시험용 의료기기의 안전성 등의 사유로 임상시험을 중지하고자 할 경우 임상시험심사위원회에 임상시험 중지요청을 하여 임상심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있습니다.

18 피험자의 임상시험 예상 참여 기간

- ☐ 피험자의 임상시험 예상 참여기간은 총 12개월 정도이며, 이 기간 동안에는 임상시험 실시기관을 방문하여 관찰 항목에 따른 검사를 받게 됩니다.

19 임상시험에 참여하는 대략의 피험자 수

- ☐ 본 임상시험에 참여하는 피험자 수는 2개의 임상시험 실시기관에서 총 180명이 참여하게 됩니다.

본인은 본 동의서의 내용에 대해 설명을 들었고, 동의서 내용을 읽고 이해하였으며 본인이 궁금해 하는 모든 질문에 대한 답변을 들었습니다.

본인은 자발적으로 본 연구에 참여하는 것에 동의하므로 동의서에 서명하며 동의 후에 동의서 사본을 제공받을 것임을 알고 있습니다.

주 소 :

연 락 처 :

피험자 : (성명) (서명) (서명일)

동의서를 설명한 사람: (성명) (서명) (서명일)

대 리 인 (필요 시) :	(성명)	(서명)	(서명일)
입 회 인 (필요 시) :	(성명)	(서명)	(서명일)
연구책임자/ 공동연구자:	(성명)	(서명)	(서명일)

17. 피해자 보상에 대한 규약

본 피험자 보상에 대한 규약은 ○○○○가 의뢰하는 모든 임상시험에 참여하여 임상시험에 사용되는 피험자에 대하여 적용되는 보상규약입니다.

17.1 피험자 보상 사유

○○○○은 의료기기 임상시험관리기준에 따라 이루어진 임상시험에 있어서 임상 의료기기로 인하여 피험자에게 발생한 유해하고 의도되지 않은 반응에 의한 피험자의 신체상의 손상에 대하여, 다음의 경우에 본 보상규약 및 관련 법률의 규정에 따라 이를 보상합니다.

- (1) 일시적 통증 또는 쉽게 치료될 수 있는 정도의 손상으로서 시험기관이 이에 대한 치료가 필요하다고 판단하는 경우(보상범위는 필요한 치료비에 한정함)
- (2) 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우
- (3) 지속적 또는 의미있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우
- (4) 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
- (5) 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우

17.2 보상요건

본 보상규약에 따른 피험자 보상은 다음의 요건 하에 이루어집니다.

- (1) 본 임상시험용 의약품으로 인하여 발생한 신체상의 손상일 것.
- (2) 시험자가 식품의약품안전청장의 승인을 받은 임상시험계획서의 제반내용을 준수하였을 것.
- (3) 시험자의 명백한 과실이나 의무태만에 기인하지 아니하였을 것.
- (4) 피험자가 시험책임자 또는 시험담당자의 제반 지시사항을 모두 준수하였을 것.
- (5) 피험자가 당해 신체상의 손상으로 인한 손해의 발생을 최소화하기 위하여 조치를 취하였을 것.

17.3 보상 제외사유

전 2조의 규정에 불구하고, 다음의 각 경우에는 본 보상규약에 따른 보상범위에서 제외됩니다.

- (1) 임상의료기기로부터 기대된 효과, 효능의 불충분으로 인한 손상(피험자의 기왕증의 진행 및 악화로 인한 경우를 포함합니다)
- (2) 피험자의 부주의로 인하여 발생한 손상

17.4 보상기준

- (1) 예상된 의료기기 이상반응에 대하여 당사자들간에 미리 합의한 보상액 또는 조치가 있는 경우, 당해 기준에 따라 이를 보상합니다.
- (2) 그 외의 경우에는 신체손상의 정도, 성격, 지속기간, 유사사례 등을 종합적으로 고려하여 당사자들간에 합의한 보상방법에 따라 이를 보상합니다.
- (3) 당사자들간에 전항의 합의가 이루어지지 아니한 경우에는, 법원의 판결 및 이에 준하는 결정의 확정내용에 따라 보상합니다.

17.5 보상절차

- (1) 본 보상규약에 따른 신체상의 손상을 입은 피험자는 임상시험의 시험책임자나 시험기관에 먼저 필요한 의료조치를 요청하여야 합니다.
- (2) 시험책임자나 시험기관의 조치에도 불구하고 신체상의 손상이 완치되지 아니한 피험자는 의뢰기관에 대하여 이에 대한 보상을 요청할 수 있습니다.
- (3) 의뢰기관은 위 보상요청을 받은 후 지체없이 보상대상 해당여부 및 보상기준에 대한 조사를 마치고 이에 관한 내용을 피험자에게 통보합니다.
- (4) 피험자는 위 통보내용에 대하여 이의가 있는 경우, 위 통보를 받은 날로부터 영업일[5] 이내에 이에 대한 이의내용을 의뢰기관에 통보하여야 합니다.
- (5) 피험자가 제(3)항의 통보를 받고도 이에 대한 이의를 통보하지 아니한 경우,

양 당사자는 위 통보내용에 따른 보상에 합의한 것으로 양해합니다.

- (6) 피험자가 제(4)항의 규정에 따라 이의를 통보한 경우, 의뢰기관은 피험자에게 위 보상대상 해당여부 및 보상기준에 관하여 판단할 객관적인 전문가를 복수로 추천하고, 피험자를 위 추천일로부터 영업일[3] 내에 추천인 중 1명을 지명합니다(피험자가 지명하지 않을 경우 의뢰자가 임의 택일합니다).

17.6 적용범위

- (1) 본 보상규약은 의뢰기관이 의뢰하는 모든 임상시험에 참여하는 피험자에 대하여 의뢰기관과 피험자간에 다른 약정이 없는 한 그 범위 내에서 일반적으로 적용됩니다.
- (2) 피험자가 임상시험에 관한 보상에 대하여 의뢰기관의 승인을 받지 아니하고 임상시험과 관련된 다른 제3자와 체결한 일체의 합의내용은 의뢰기관에 대하여 효력이 없습니다.

폐사는 위의 여러 제반 내용을 참고하여 피험자가 본 임상시험에 의해 어떠한 불이익이라도 받지 않도록 주의하며, 만약 본 임상시험에 의해 문제점이 발생한 경우 피해자 보상규약에 의거하여 책임질 것을 서약합니다.

2007년 월 일

의뢰회사 :

직 명 :

성 명 :

18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

- ☐ 본 임상시험이 종료된 후 피험자는 이후의 진료에 관하여 해당 병원의 치료절차에 따르며, 이후의 치료비는 피험자가 지불하여야 한다. 다만 부작용 발생시 임상시험에 사용된 의료기기와의 인과관계 유무를 확인한 후, 본 임상시험에 사용된 의료기기로 인하여 부작용이 발생한 경우 (주)OO 에서 치료에 관한 부작용이 소실될 때까지 치료비를 지불한다.

19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

19.1 임상시험실시기관

- ☐ 임상시험실시기관의 장은 해당 임상시험의 실시에 필요한 임상시험실, 설비와 전문 인력을 갖추어야 하고, 긴급 시 필요한 조치를 취할 수 있도록 하는 등 해당 임상시험을 적절하게 실시할 수 있도록 하여야 한다.

19.2 임상시험심사위원회

- ☐ 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)는 국내 법규/관례에 따라 구성되어 있어야 한다. IRB는 피험자의 권리·안전·복지를 보호해야 하며, 취약한 환경에 있는 피험자가 임상시험에 참여하는 경우에는 그 이유의 타당성을 면밀히 검토하여야 한다.
- ☐ 임상시험심사위원회는 임무를 수행함에 있어 피험자의 시험참가 동의가 적절하게 얻어지지 않았거나 임상시험이 임상시험계획서에 따라 진행되지 않은 경우 또는 심각한 이상반응/이상의료기기반응이 나타난 경우에는 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 중지 명령 등 필요한 조치를 시험책임자에게 하여야 한다.

19.3 시험자

- 시험자(Investigator)라 함은 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 말한다. 시험자는 의뢰자와 합의되고 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전청장의 승인을 득한 임상시험계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다.
- 임상시험 중 또는 임상시험 이후에도, 시험자는 임상적으로 의미 있는 실험실적 검사치의 이상을 포함하여 임상시험에서 발생한 모든 이상반응에 대해 피험자가 적절한 의학적 처치를 받을 수 있도록 조치하여야 하고, 시험자가 알게 된 피험자의 병발질환에 대해 의학적 처치가 필요한 경우 이를 피험자에게 알려주어야 한다.
- 시험자는 임상시험계획을 정확히 분석 및 숙지하고, 대상 피험자의 문제점을 적극적으로 대응한다.

19.4 의뢰자

- 임상연구의 계획·관리·재정 등에 관련된 책임을 갖고 있는 자로 통상 의료기기 임상시험의 경우 의료기기 제조업자(수입자를 포함한다)를 말한다.
- 임상시험대상, 시험방법, 증례보고서의 서식과 내용 등이 임상시험계획서의 절차에 따라 이루어지도록 하여야 한다.
- 의뢰자의 점검 계획과 절차는 임상시험의 중요도, 피험자 수, 임상시험의 종류와 복잡성, 피험자에게 미칠 수 있는 잠재적인 위험의 정도 및 이미 확인된 임상시험 실시상의 문제점 등에 따라 결정되어야 한다.

19.5 모니터링

- 모니터링(Monitoring)이라 함은 임상시험 진행 과정을 감독하고, 해당 임상시험이 임상시험계획서, 표준작업지침서, 임상시험관리기준 및 관련 규정에 따라 실시·기

록 되는지 여부를 검토·확인하는 활동을 말한다.

- ☐ 임상시험에 대한 모니터링은 임상시험모니터요원의 정기적인 임상시험실시기관 방문과 전화 등을 통해서 이루어 질 것이다. 방문 시 모니터는 환자기록 원본, 임상시험용 의료기기 관리 기록, 자료보관(연구과일) 등을 확인한다.
- ☐ 또한, 임상시험모니터 요원은 임상시험 진행과정을 잘 살피고, 문제가 있을 경우 시험자와 상의한다.

19.6 임상시험계획서의 변경

- ☐ 임상시험계획서를 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전청장으로부터 승인 받은 후, 시험절차가 광범위해지거나 위험도가 높아지거나 피험자 선정기준에 변화가 있거나 추가적인 안전성 정보로 인해 임상시험계획서를 변경하는 경우에는 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전청장의 승인을 받아야 한다.
- ☐ 임상시험계획서를 수정할 때에는 개정 일자, 개정 이유, 개정 내용 등을 기록하여 보관하여야 한다.
- ☐ 시험자는 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는, IRB 및 식품의약품안전청장의 변경승인 이전에는 계획서와 다르게 임상시험을 실시하여서는 안된다. 만일 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소를 제거하기 위해 IRB의 승인을 얻기 전에 이러한 임상시험계획서의 변경을 적용하게 되는 경우, 가능한 한 빨리 변경에 대하여 IRB(사후 검토 승인을 위하여), 의뢰자, 식품의약품안전청장에게 제출하여야 한다. 그리고 IRB위원장이나 간사가 승인한 문서를 의뢰자에게 보내야 한다.
- ☐ 임상시험에 영향을 주지 않는 사소한 수정이나 명시는 승인이 반드시 필요한 것은 아니며 행정상 변경이 필요하다.

19.7 피험자 동의

- ☐ 피험자 동의(Informed Consent)라 함은 피험자가 임상시험 참여 유무를 결정하기

전에 피험자를 위한 설명서를 통해 해당 임상시험과 관련된 모든 정보를 제공받고, 서명과 서명 날씨가 포함된 문서를 통해 본인이 자발적으로 임상시험에 참여함을 확인하는 절차를 말한다.

- ☐ 피험자 본인 또는 대리인이 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보를 읽을 수 없는 경우에는 공정한 입회자가 동의를 얻는 전 과정에 참석하여야 한다.
- ☐ 동의를 얻기 전에 시험자는 피험자 또는 대리인이 임상시험의 세부 사항에 대해 질문하고 해당 임상시험의 참여 여부를 결정할 수 있도록 충분한 시간과 기회를 주어야 하며, 모든 임상시험 관련 질문에 대해 피험자 또는 대리인이 만족할 수 있도록 대답해 주어야 한다.

19.8 피험자 기록의 비밀보장

- ☐ 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 피험자의 신원을 비밀상태로 유지한다.
- ☐ 본 임상시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 임상시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 피험자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험계획서에 서명함으로써, 국내의 법규와 윤리적 측면에서 임상시험 의뢰자 또는 모니터 및 점검자가 피험자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 검토하거나 복사할 수도 있음을 인정한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 한다.
- ☐ 증례기록서 등 임상 시험에 관련된 모든 서류에는 피험자 이름이 아니 피험자 식별코드(일반적으로 피험자 이니셜)로 기록하고 구분한다.

19.9 기록의 보존

- ☐ 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록을 잘 보존하도록 하여야 하며 보안을 유지하도록 한다. 임상시험결과보고서 작성 완료 이후에는 임상시험 관련 문서를 임상시험 종료일로부터 10년간 보존하도록 한다.

20. 그 밖의 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

20.1 임상시험용 의료기기의 사용 및 관리

- ☐ 임상시험용 의료기기는 해당 임상시험실시기관의 장이 지정한 자가 관리한다. 임상시험용 의료기기는 기재사항에 기술되어 있는 대로 취급, 저장하며 “임상시험용”이라는 문구가 있어야 한다. 임상시험용 의료기기 관리자는 임상시험에 사용되는 의료기기에 대해 인수, 재고관리, 반납 등의 업무를 수행하고 관련 기록을 유지하여야 한다.

20.2 임상시험용 의료기기의 공급과 취급

- ☐ 의뢰자는 임상시험계획서에 대한 심사위원회와 청장의 승인을 얻기 이전에는 임상시험용 의료기기를 관리자 등에게 공급해서는 아니 된다.
- ☐ 의뢰자는 관리자들이 임상시험용 의료기기를 취급하고 보관하는 방법에 대해 문서화된 절차를 가지고 있어야 하며, 이 절차에는 적절하고 안전한 인수, 취급, 보관, 미사용 임상시험용 의료기기의 피험자로부터의 반납 및 의뢰자에 대한 반납 등에 대한 방법이 포함 된다.
- ☐ 임상시험용 의료기기를 적시에 공급하여야 하며, 임상시험기관으로의 공급, 임상시험기관의 인수, 임상시험기관으로부터의 반납 및 폐기에 관한 기록을 유지하여야 한다.
- ☐ 의뢰자는 임상시험용 의료기기에 고장 등 문제가 발생하거나 임상시험의 종료 또는 사용기간의 만료 등에 의한 임상시험용 의료기기의 회수체계를 확립하고 이를 문서화하여야 한다.

전기자극에 의해 조기 골유착 및 골밀도 증진을
위한 이중맹검, 무작위배정, 플라시보 임상시험

1. 임상시험의 명칭

전기자극에 의해 조기 골유합 및 골밀도 증진을 위한 이중맹검, 무작위배정, 플라시보 임상시험

2. 임상시험실시기관의 명칭 및 소재지

기관명	소재지	전화	팩스

3. 임상시험의 책임자·담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

3.1 시험책임자

성명	소속 기관명	전공	직위	전화

3.2 시험담당자

성명	소속 기관명	전공	직위	전화

3.3 공동연구자

성명	소속 기관명	전공	직위	전화

4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

4.1 의료기기 관리자

성명	소속 기관명	전공	직위	전화

5. 임상시험의뢰자의 성명 및 주소

5.1 시험책임자

회사명	대표이사	소재지	전화

5.2 모니터요원

회사명	성명	소재지	전화

6. 임상시험의 목적 및 배경

6.1 임상시험의 목적

☐ 1차 유효성 평가

방사선적 평가(X-ray 검사) 후 골유합 비율을 평가한다.

☐ 2차 유효성 평가

유합의 임상적인 평가는 설문지를 통한 통증의 소실, 골절부 움직임 소실, 진통제 복용의 감소등을 조사하며 BMD, CT 측정으로 골유합 정도 및 골밀도 증진 여부를 평가한다.

☐ 안전성 평가

- (1) electrical shock
- (2) 화상
- (3) 피부자극 및 알러지 반응
- (4) adverse interaction electrical implants

6.2 임상시험의 배경

- ☐ 임상시험을 실시하게 된 동기 등을 기재

7. 임상시험용 의료기기의 사용목적

- ☐ 해당 의료기기의 사용목적과 그 사용범위를 구체적으로 기재
(대상질환 또는 적응증을 포함).

8. 피험자의 선정기준 · 제외기준 · 인원 및 근거

8.1 대상자

- ☐ 장관골 골절 불유합
골에 따라 유합의 속도, 불유합을 진단할 수 있는 기간 등이 다르므로 실험군, 대조군 간에 골의 종류를 같게 해야 한다. 그 외 영향을 미칠 수 있는 요소들로 수술 유무, 고정방법(삽입 금속물), 골이식의 유무, 골이식의 재료(자가골, 동종골, 골유합 촉진제 등) 및 술 후 고정 기간 등이 있다.
- ☐ 척추 유합 수술자
최초 진단명에 관계없이 유합을 시도한 수술적 치료를 한 경우로 정의되며 여기에는 다양한 종류의 유합 수술을 포함한다. 영향을 미칠 수 있는 요소로 유합 수술의 종류, 골의 고정 방법(사용한 기구), 이식재료(자가골, 동종골, 골유합 촉진제등), 유합 분절 수, 유합 범위(단, 경흉추, 흉요추, 요천추 이행부는 stress가 많이 부하되어 불유합의 가능성이 증가하므로 특히 고려 대상이 된다.), 술 후 고정등이 있다.

8.2 선정기준

- ☐ 만 18세 이상 75세 미만의 남자 또는 여자.
- ☐ 장관골 골절 불유합 환자, 또는 척추 유합 수술자(8.1 대상자에 언급 하였듯이 유합에 영향을 미칠 수 있는 인자들이 동일할 수 있도록 하여야 한다).

8.3 제외기준

- ☐ 전기적 삽입물(cardiac pacemakers, cardiac defibrillators, neuron stimulators등)을 한 환자
- ☐ 임신, 수유기 여성
- ☐ 악성 종양
- ☐ 심각한 정신과적 질환
- ☐ 불유합부 골의 직경의 1.5배 이상의 골 간격이 있는 자
- ☐ 심각한 자가 면역질환, 대사성 질환(특히 당뇨)
- ☐ 심한 경련, 발작성 질환 등으로 임상 시험에 부적합하다고 생각되는 경우

8.4 고려 사항

- ☐ 가족 병력
- ☐ 지속적으로 복용중인 약물(특히 steroids)
- ☐ 이전에 골유합을 위하여 시도하였던 치료 경력,
- ☐ 흡연력(nicotine)
- ☐ 음주력,
- ☐ 영양 상태
- ☐ cooperation정도(체중부하, 외부 보조기 착용 등)

8.5 피험자 수

- ☐ 최종 시험군의 유효성 평가 피험자 수 : 95명
- ☐ 최종 대조군의 유효성 평가 피험자 수 : 95명
- ☐ 탈락율 (10%)을 감안한 군별 배정 피험자 수 : 105명/시험군, 105명/대조군

8.6 산출근거

일차가설:

방사선적 평가(X-ray 검사) 후 Placebo군과 시험군간 유합 비율이 차이가 있을 것이다.

방사선적 평가후 placebo군의 통상 유합 비율이 43%이고, 시험군의 유합 비율이 최소 20%이상 높음을 기대 할 때(최소 63%), 유의수준 5%, 검정력 80%하에서 필요한 피험자 수는 placebo군과 시험군간 피험자의 비($n_1:n_2$)를 1:k로 할 때 다음과 같이 산출된다.

$$n_1 = \frac{[z_{\alpha/2} \sqrt{(1+\frac{1}{k}) p_1 q_1} + z_{\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{k}}]^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

$$n_2 = k n_1$$

여기서 p_1 은 placebo군의 유합 비율, p_2 는 시험군에서 기대하는 유합 비율,

$$q_1 = 1 - p_1, \quad q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + k p_2}{1 + k}, \quad \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

따라서 두 군의 피험자 수를 동일하게 할 때, 각 군당 95명이 필요하다.

9. 임상시험 기간

□ 연구의 일차목표에 따라 달라질 수 있다. 피험자의 모집기간, 임상관찰 기간, 통계 처리기간, 결과보고서 작성기간, 임상시험심사위원회 심사기간 등을 고려해야 한다.

10. 임상시험 방법 (사용량 · 사용방법 · 사용기간 · 병용요법 등을 포함한다.)

10.1 임상시험 디자인

□ 임상시험용 의료기기(시험군) :

□ 대조시험용 의료기기(대조군) :

10.2 임상시험용 의료기기

- ☐ 품목허가번호 :
- ☐ 품목명 :
- ☐ 형명(모델명) :
- ☐ 제조회사 :
- ☐ 원자재
 - 임상시험용 의료기기 원자재에 대한 특성을 기술한다.
- ☐ 형상·구조 및 치수
 - 임상시험용 의료기기의 형상·구조 및 치수에 대해서 기술한다.

10.3 대조시험용 의료기기

- ☐ 품목허가번호 :
- ☐ 품목명 :
- ☐ 형명(모델명) :
- ☐ 제조회사 :
- ☐ 원자재
 - 대조시험용 의료기기 원자재에 대한 특성을 기술한다.
- ☐ 형상·구조 및 치수
 - 대조시험용 의료기기의 형상·구조 및 치수에 대해서 기술한다.

10.4 시험방법

10.4.1 임상시험 방법

- ☐ 임상 연구 책임자는 선정 기준에 합당하며 임상 시험에 자발적으로 동의한 적절한 피험자를 선정한다.
- ☐ 피험자에게 임상 시험의 목적 및 방법, 기기의 안정성 및 유해성, 시술 방법 등을 설명한다.
- ☐ 임상 연구에 필요한 피험자 동의서, 방사선 촬영 동의서를 작성 한다.
- ☐ 시술 후 발생 할 수 있는 합병증을 설명한다.
- ☐ 시술 전 방사선 사진과 임상적 평가를 한다.
- ☐ 규정된 사용 방법과 기간 동안 지속적인 전기 자극을 시행하며 정해진 기간 마다

추시하여 이상 반응 발생 유무를 관찰하며 경과 관찰 항목표를 작성한다.

- ☐ 경과 관찰 기간동안 주기적으로 환자의 만족도와 시술 효과 정도, 이상반응 발생 여부를 파악한다.
- ☐ 임상 연구 종료 후, 시술 전- 후 촬영한 방사선 사진과 임상적 평가를 비교 하며, 경과 관찰 항목표를 참조하여 시술의 효과 유무를 최종적으로 판단 기록한다.

10.4.2 임상시험 시 고려 사항

- ☐ 독립적인 효과가 인정되려면, randomized controlled trial이 시행되어야 하고, 특히 치료군과 대조군 간에 영양상태, 흡연 유무 등의 통상적으로 불유합에 영향을 미치는 요소에 있어서 동일한 조건이 되도록 통제하여야 하며, 이에 대해 아래에 논할 방법 등을 통하여 충분히 통제되었음을 보여주거나, 또는 통계적으로 이를 보정하여야 하며, 그 이후에도 기기에 의한 통계적으로 의미 있는 독립적인 효과가 인정되어야 할 것으로 생각됨.
- ☐ 수술적 치료 후의 경우에도 마찬가지로 양군 간에 조건에 차이가 없도록 통제되어야 하며, 혼란변수를 최대한 배제하기 위해서는 wash-out을 설정하여 수술에 의한 효과를 배제한 후 임상시험을 하는 것이 보다 바람직할 것으로 보임.

10.4.3 피험자의 중간 탈락

- ☐ 피험자가 자의적으로 임상연구를 중단하고자 한 경우
- ☐ 경과 관찰 도중 임상연구의 지속적인 수행이 어려울 정도의 이상반응이 나타난 경우
- ☐ 경과 관찰 도중 타질환이 동반되어 치료를 필요로 하는 경우
- ☐ 시술 후 경과 관찰이 되지 않는 피험자
- ☐ 피험자 본인의 중요 질환을 알리지 않은 상태로 임상 시험에 참여한 경우
- ☐ 임상연구 책임자가 피험자로서 적절하지 않다고 판단되는 경우

11. 관찰항목 · 임상검사항목 및 관찰검사방법

11.1 관찰항목 및 임상검사항목

방문	시험기간							
	Screening	무작위배정	Visit 1 (1M)	Visit 2 (2M)	Visit 3 (3M)	Visit 4 (4M)	Visit 5 (6M)	Visit 6 (9M)
시험설명	X							
선정/제외기준 여부 판정	X							
기기(기술)설 명 및 기술		X						
동의서 취득	X							
인구학적조사 ¹⁾	X							X
활력증후 및 신체계측 ²⁾	X		X	X	X	X	X	X
병력조사 ³⁾	X							
실험실적검사 ⁴⁾	X		X			X		X
방사선 촬영 ⁵⁾	X		X	X	X	X	X	X
임상적 평가	X		X	X	X	X	X	X
기타 ⁵⁾	X		X	X	X	X	X	X
이상반응검사			X	X	X	X	X	X

- 1) 인구학적 조사 : 성명, 성별, 나이, 주민등록 번호, 교육수준, 직업, 병용 약물 조사
- 2) 활력 증후 및 신체 계측 : 체중 및 신장, 혈압, 맥박수
- 3) 병력 : 당뇨병, 고혈압, 뇌졸중, 허혈성 심질환, 골관절염, 통풍 또는 고요산 혈증, 담낭 질환, 유합 필요부의 전반적 병력 및 가족력, 지속적으로 복용중인 약물(특히 steroids), 이전에 골유합을 위하여 시도 하였던 치료 경력, 흡연력, 음주력, 영양 상태, cooperation 정도(체중부하, 외부 보조기 착용등)
- 4) 실험실적 검사 : 일반혈액검사, ESR, CRP, 혈액 화학 검사, 혈액응고 검사, 전해질 검사, 뇨검사
- 5) 방사선 촬영 : 병변부 방사선 사진촬영(전 후면, 측면, 사면 촬영)
- 6) 임상적 평가 : 병변부 유합에 대한 임상적 평가를 한다.

7) 기타 : 흡연력, 음주력, 영양 상태, 복용 약물, cooperation 정도

(체중부하, 외부보조기 착용등), 전기 자극기와 관련된 사항 등

[실험실적 검사 항목]

- ☐ 일반 혈액 검사 : Hematocrit, Hemoglobin, MCV, MCH, MCHC, RBC, WBC, Platelet, Differential count(Neutro, Eosino, Baso, Lympho, Mono), ESR
- ☐ 혈액화학 검사 : GOT(AST), GPT(ALT), Alkaline Phosphatase, glucose, BUN, Creatinine, Direct bilirubin, CK, LDH, Uric acid, Albumin, Total Protein, CRP
- ☐ 혈액응고 검사 : PT, aPTT
- ☐ 전해질 검사 : Sodium, Potassium, Chloride
- ☐ 뇨 검사 : Color, Specific gravity, pH, Leucocytes, Nitrite, Protein, Glucose, Ketone, Urobilinogen, Bilirubin, RBC, Microscopy

[유합 필요부의 전반적 병력]

골절부 불유합에 대한 임상시험이라면 골절의 수상 기전, 수상 원인, 골절부 위치, 골절의 정도, 골절의 방향, 골절 편의 수, 골절 편의 전위 정도, 골절의 안정성 정도, 개방창 동반 유무(개방성, 폐쇄성)에 대하여 조사 되어야 한다. 위의 모든 항목을 포함하여 특히 연부 조직의 손상 정도등은 유합에 많은 영향을 미친다. 그리고 불유합의 형태(비후성, 무혈성, 위축성, 가관절증), 이전 수술 방법(수술 종류 및 삽입물등), 이전 재활 방법(보조기 착용 유무, 관절 운동 시작 시기등)등도 임상 시험의 결과에 영향을 미칠 수 있으므로 조사하여야 한다.

[전기 자극기와 관련된 사항]

전기 자극 시간, 전극-피부 부착부(elctrod-skin contact), 전압(voltage), 전류(current)등 기계가 정상적으로 작동하고 있는가 확인한다.

11.2 관찰 검사방법

11.2.1 피험자 동의서 서명

본 임상시험을 실시하기 전에, 시험자는 '피험자를 위한 설명서'에 관한 내용을 피험자 본인 및 대리인에게 설명하고, 피험자 및 대리인이 내용을 잘 이해한 것을 확인한 다음, 자유의사에 따른 임상시험 참가의 동의를 문서로 받는다. 또한 동의를 서명한 연월일을 증례기록서에 기록한다.

11.2.2 인구학적 조사, 병력 기타 조사

임상시험에 들어가기 전에 피험자의 인구학적 조사 및 병력 등에 대하여 면담, 차트 확인 및 질문 등을 통하여 다음 사항 등을 점검하고 증례기록서에 기록한다.

11.2.3 피험자 적합성 평가

피험자 선정 및 제외기준에 적합한지 평가한다.

11.2.4 피험자 식별코드 부여

임상시험 참여에 동의 하고, 인구학적 조사, 병력 문진 등을 통하여 피험자 선정 및 제외기준에 적합한 피험자에 한하여 피험자 식별코드를 부여한다.

피험자 식별코드는 아래의 방법에 따라 기입한다.

실시기관 코드 :

피험자 식별코드 :

11.2.5 시험군 및 대조군으로의 무작위 배정 방법

피험자가 최종 선정되면 시험군 또는 대조군에 피험자를 무작위 배정하고 배정표에 피험자 식별코드를 부여한다.

11.2.6 시험 방법

□ Visit 1 (전기 자극 시작 후 1개월째 방문)

- 1) 활력 증후 및 신체계측을 시행한다.
- 2) 안전성 평가를 위하여 실험실적 검사(일반 혈액, 혈액 화학, 혈액 응고, 전해질, 뇨 검사 및 기타 검사)를 시행한다.
- 3) 병변부 방사선 촬영 : 해당 부위의 유합의 정도를 잘 평가할 수 있는 방사선 사진 촬영(일반적으로 장골의 경우 총 4장(정면, 측면, 사면촬영 2장)을 요추부 유합술의 경우는 정면, 측면 사진을 촬영한다.)
- 4) 임상적 평가
- 5) 기타 : 흡연력, 음주력, 영양 상태, cooperation 정도(체중부하, 외부보조기 착용등), 전기 자극기와 관련된 사항 등
 - (가) 장관골 불유합의 경우 - 보조기 사용, 부목 고정 혹은 제거, 체중 부하, 관절 운동 근력 운동등의 시작 시기 방법 정도에 대한 평가 및 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 체중 부하는 일반적으로 유합의 징후가 보일 때 시작한다.
 - (나) 요추부 유합 수술의 경우 - 보조기 착용 및 제거, 허리 관절 운동, 스포츠 활동(앉기, 서기, 달리기, 접촉성 운동등)에 대한 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 체중 부하는 수술 후 바로 시작하고, 보조기는 약 3개월 동안 착용하며, 이 후 점차적으로 허리 관절 운동과 가벼운 운동(조깅, 달리기등)을 하며 접촉성 운동은 유합의 징후가 보일 때 시작 한다.)
- 6) 이상반응 모니터링 : 이상반응은 피험자의 자발적인 보고 이외에 투여 후 다음과 같은 시점에 시험담당자의 문진 등을 통하여 확인하며, 발현 및 소실 날짜/시간, 결과, 반응 경과, 강도(최대), 취해진 조치 등에 대하여 상세히 기록한다.
- 7) 지난 방문 이후 다른 병용약물의 복용 여부를 확인한 후 그 복용량, 복용기간, 복용사유를 조사한다.
- 8) 시험일정표에 따라 다음 방문일을 정한다.

□ Visit 2 (전기 자극 시작 후 2개월째 방문)

- 1) 활력 증후 및 신체계측을 시행한다.
- 2) 병변부 방사선 촬영 : 해당 부위의 유합의 정도를 잘 평가할 수 있는 방사선 사진 촬영(일반적으로 장골의 경우 총 4장(정면, 측면, 사면촬영 2장)을 요추부 유합술의 경우는 정면, 측면 사진을 촬영한다.)
- 3) 임상적 평가 : 별책 III, IV 효율성 부분 참조
- 4) 기타 : 흡연력, 음주력, 영양 상태, cooperation 정도(체중부하, 외부보조기 착용등), 전기 자극기와 관련된 사항등
 - (가) 장관골 불유합의 경우 - 보조기 사용, 부목 고정 혹은 제거, 체중 부하, 관절 운동, 근력 운동등의 시작 시기 방법 정도에 대한 평가 및 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 체중 부하는 일반적으로 유합의 징후가 보일 때 시작한다.
 - (나) 요추부 유합 수술의 경우 - 보조기 착용 및 제거, 허리 관절 운동, 스포츠 활동(앉기, 서기, 달리기, 접촉성 운동등)에 대한 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 체중 부하는 수술 후 바로 시작하고, 보조기는 약 3개월 동안 착용하며, 이 후 점차적으로 허리 관절 운동과 벼운 운동(조깅, 달리기등)을 하며 접촉성 운동은 유합의 징후가 보일 때 시작 한다.
- 5) 이상반응 모니터링 : 이상반응은 피험자의 자발적인 보고 이외에 투여 후 다음 같은 시점에 시험담당자의 문진 등을 통하여 확인하며, 발현 및 소실 날짜/시간, 결과, 반응 경과, 강도(최대), 취해진 조치 등에 대하여 상세히 기록한다.
- 6) 지난 방문 이후 다른 병용약물의 복용 여부를 확인한 후 그 복용량, 복용기간, 복용 사유를 조사한다.
- 7) 시험일정표에 따라 다음 방문일을 정한다.

□ Visit 3 (전기 자극 시작 후 3개월째 방문)

- 1) 활력 증후 및 신체계측을 시행한다.
- 2) 병변부 방사선 촬영 : 해당 부위의 유합의 정도를 잘 평가할 수 있는 방사선 사진 촬영(일반적으로 장골의 경우 총 4장(정면, 측면, 사면촬영 2장)을 요추부 유합술의 경우는 정면, 측면 사진을 촬영한다.)
- 3) 임상적 평가
- 4) 기타 : 흡연력, 음주력, 영양 상태, cooperation 정도(체중부하, 외부보조기 착용등), 전기 자극기와 관련된 사항등
 - (가) 장관골 불유합의 경우 - 보조기 사용, 부목 고정 혹은 제거, 체중 부하, 관절 운동 근력 운동등의 시작 시기 방법 정도에 대한 평가 및 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 체중 부하는 일반적으로 유합의 징후가 보일 때 시작한다.
 - (나) 요추부 유합 수술의 경우 - 보조기 착용 및 제거, 허리 관절 운동, 스포츠 활동(앉기, 서기, 달리기, 접촉성 운동등)에 대한 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 체중 부하는 수술 후 바로 시작하고, 보조기는 약 3개월 동안 착용하며, 이 후 점차적으로 허리 관절 운동과 가벼운 운동(조깅, 달리기등)을 하며 접촉성 운동은 유합의 징후가 보일 때 시작 한다.
- 5) 이상반응 모니터링 : 이상반응은 피험자의 자발적인 보고 이외에 투여 후 다음과 같은 시점에 시험담당자의 문진 등을 통하여 확인하며, 발현 및 소실 날짜/시간, 결과, 반응 경과, 강도(최대), 취해진 조치 등에 대하여 상세히 기록한다.
- 6) 지난 방문 이후 다른 병용약물의 복용 여부를 확인한 후 그 복용량, 복용기간, 복용 사유를 조사한다.
- 7) 시험일정표에 따라 다음 방문일을 정한다.

□ Visit 4 (전기 자극 시작 후 4개월째 방문)

- 1) 활력 증후 및 신체계측을 시행한다.
- 2) 안전성 평가를 위하여 실험실적 검사(일반 혈액, 혈액 화학, 혈액 응고, 전해질, 뇨 검사 및 기타 검사)를 시행한다.
- 3) 병변부 방사선 촬영 : 해당 부위의 유합의 정도를 잘 평가할 수 있는 방사선 사진 촬영(일반적으로 장골의 경우 총 4장(정면, 측면, 사면촬영 2장)을 요추부 유합술의 경우는 정면, 측면 사진을 촬영한다.)
- 4) 임상적 평가 : 별책 III, IV 효율성 부분 참조
- 5) 기타 : 흡연력, 음주력, 영양 상태, cooperation 정도(체중부하, 외부보조기 착용등), 전기 자극기와 관련된 사항등
 - (가) 장관골 불유합의 경우 - 보조기 사용, 부목 고정 혹은 제거, 체중 부하, 관절 운동 근력 운동등의 시작 시기 방법 정도에 대한 평가 및 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 체중 부하는 일반적으로 유합의 징후가 보일 때 시작한다.
 - (나) 요추부 유합 수술의 경우 - 보조기 착용 및 제거, 허리 관절 운동, 스포츠 활동(앉기, 서기, 달리기, 접촉성 운동등)에 대한 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 체중 부하는 수술 후 바로 시작하고, 보조기는 약 3개월 동안 착용하며, 이 후 점차적으로 허리 관절 운동과 가벼운 운동(조깅, 달리기등)을 하며 접촉성 운동은 유합의 징후가 보일 때 시작 한다.
- 6) 이상반응 모니터링 : 이상반응은 피험자의 자발적인 보고 이외에 투여 후 다음과 같은 시점에 시험담당자의 문진 등을 통하여 확인하며, 발현 및 소실 날짜/시간, 결과, 반응 경과, 강도(최대), 취해진 조치 등에 대하여 상세히 기록한다.
- 7) 지난 방문 이후 다른 병용약물의 복용 여부를 확인한 후 그 복용량, 복용기간, 복용 사유를 조사한다.
- 8) 시험일정표에 따라 다음 방문일을 정한다.

□ Visit 5 (전기 자극 시작 후 6개월째 방문)

- 1) 활력 증후 및 신체계측을 시행한다.
- 2) 병변부 방사선 촬영 : 해당 부위의 유합의 정도를 잘 평가할 수 있는 방사선 사진 촬영(일반적으로 장골의 경우 총 4장(정면, 측면, 사면촬영 2장)을 요추부 유합술의 경우는 정면, 측면 사진을 촬영한다.)
- 3) 임상적 평가 : 별책 III, IV 효율성 부분 참조
- 4) 기타 : 흡연력, 음주력, 영양 상태, cooperation 정도(체중부하, 외부보조기 착용등), 전기 자극기와 관련된 사항등
 - (가) 장관골 불유합의 경우 - 보조기 사용, 부목 고정 혹은 제거, 체중 부하, 관절 운동, 근력 운동등의 시작 시기 방법 정도에 대한 평가 및 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 체중 부하는 일반적으로 유합의 징후가 보일 때 시작한다.
 - (나) 요추부 유합 수술의 경우 - 보조기 착용 및 제거, 허리 관절 운동, 스포츠 활동(앉기, 서기, 달리기, 접촉성 운동등)에 대한 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 체중 부하는 수술 후 바로 시작하고, 보조기는 약 3개월 동안 착용하며, 이 후 점차적으로 허리 관절 운동과 가벼운 운동(조깅, 달리기등)을 하며 접촉성 운동은 유합의 징후가 보일 때 시작 한다.
- 5) 이상반응 모니터링 : 이상반응은 피험자의 자발적인 보고 이외에 투여 후 다음과 같은 시점에 시험담당자의 문진 등을 통하여 확인하며, 발현 및 소실 날짜/시간, 결과, 반응 경과, 강도(최대), 취해진 조치 등에 대하여 상세히 기록한다.
- 6) 지난 방문 이후 다른 병용약물의 복용 여부를 확인한 후 그 복용량, 복용기간, 복용 사유를 조사한다.
- 7) 시험일정표에 따라 다음 방문일을 정한다.

□ **Visit 6** (전기 자극 시작 후 9개월째 방문 - 마지막 평가)

- 1) 인구학적 조사를 확인한다.
- 2) 활력 증후 및 신체계측을 시행한다.
- 3) 안전성 평가를 위하여 실험실적 검사(일반 혈액, 혈액 화학, 혈액 응고, 전해질, 뇨 검사 및 기타 검사)를 시행한다.
- 4) 병변부 방사선 촬영 : 해당 부위의 유합의 정도를 잘 평가할 수 있는 방사선 사진 촬영(일반적으로 장골의 경우 총 4장(정면, 측면, 사면촬영 2장)을 요추부 유합술의 경우는 정면, 측면 사진을 촬영한다.)
- 5) 임상적 평가 : 별책 III, IV 효율성 부분 참조
- 6) 기타 : 흡연력, 음주력, 영양 상태, cooperation 정도(체중부하, 외부보조기 착용등), 전기 자극기와 관련된 사항등
 - (1) 장관골 불유합의 경우 - 보조기 사용, 부목 고정 혹은 제거, 체중 부하, 관절 운동 근력 운동등의 시작 시기 방법 정도에 대한 평가 및 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 체중 부하는 일반적으로 유합의 징후가 보일 때 시작한다.
 - (2) 요추부 유합 수술의 경우 - 보조기 착용 및 제거, 허리 관절 운동, 스포츠 활동(앉기, 서기, 달리기, 접촉성 운동등)에 대한 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 체중 부하는 수술 후 바로 시작하고, 보조기는 약 3개월 동안 착용하며, 이 후 점차적으로 허리 관절 운동과 가벼운 운동(조깅, 달리기등)을 하며 접촉성 운동은 유합의 징후가 보일 때 시작 한다.
- 7) 이상반응 모니터링 : 이상반응은 피험자의 자발적인 보고 이외에 투여 후 다음과 같은 시점에 시험담당자의 문진 등을 통하여 확인하며, 발현 및 소실 날짜/시간, 결과, 반응 경과, 강도(최대), 취해진 조치 등에 대하여 상세히 기록한다.
- 8) 지난 방문 이후 다른 병용약물의 복용 여부를 확인한 후 그 복용량, 복용기간, 복용 사유를 조사한다.
- 9) 이 기간 동안 유합의 징후가 없으면 불유합으로 판정한다.

11.2.7 이상반응 조사

시험자는 임상시험에 사용되는 의료기기 사용 후 나타나는 이상반응 여부를 방문일마다 피험자에 대한 진찰로서 관찰하여 임상시험용 의료기기와의 인관관계에 대하여 증례기록서에 기록한다.

12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

임상시험을 실시하는 동안 발생할 수 있는 부작용 및 사용 시 주의사항을 기재

12.1 예측되는 부작용

예측되는 부작용은 아래와 같다.

- (1) electrical shock
- (2) 화상
- (3) 피부자극 및 알러지 반응
- (4) adverse interaction electrical implants

그 정도에 따라 3단계로 표시한다.

- ☐ 경증(mild) : 부작용의 정도가 경미한 경우
- ☐ 중증도(moderate) : 부작용의 정도가 중증도인 경우
- ☐ 중증(severe) : 부작용의 정도가 심한 경우

예측되는 부작용이 발생하였을 때 시험자는 부작용명 및 그 정도를 증례기록서에 기록하여 한다.

12.2 사용시 주의사항

해당 의료기기의 금기사항, 부작용, 합병증, 경고 사항, 주의사항, 유효기간 등을 기재

13. 중지 · 탈락 기준

13.1 중지 기준

- ☐ 임상시험 진행 중 관찰되는 상황이 임상시험을 계속 진행하는 것에 무리가 있다고 판단되는 경우에는 임상시험책임자는 임상시험심사위원회에 임상시험 중지 요청을 하여야 하고, 임상시험심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있다.
- ☐ 임상시험의뢰자는 임상시험용 의료기기의 안전성 등의 사유로 임상시험을 중지하고자 할 경우 임상시험심사위원회에 임상시험 중지요청을 하여 임상심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있다.
- ☐ 발생한 이상반응 처치를 위하여 일시적으로 중지되는 경우
- ☐ 발생한 이상반응 처치를 위하여 사용된 의료기기를 제거하여 중지한 경우
- ☐ 심각한 이상반응/이상의료기기반응의 발생으로 중지되는 경우

13.2 중지의 처리

- ☐ 임상시험이 중지된 경우 임상시험책임자는 중지된 시점까지 진행된 피험자에 대한 증례기록서, 임상시험 진행현황 및 결과를 정리하여 임상시험 의뢰자에게 전달하여야 한다.
- ☐ 임상시험이 중지된 경우 임상시험책임자는 시험 중지 사실과 함께 IRB에 서면으로 통보하여야 한다.

13.3 탈락 기준

- ☐ 피험자 또는 법적 대리권자가 임상시험 참여 중단을 요청한 경우
- ☐ 안전성, 유효성 평가에 영향을 줄 수 있는 수술, 약물 또는 다른 의료기기를 병행하여 사용한 경우
- ☐ 심각한 부작용이 발생한 경우
- ☐ 치료방법을 제대로 수행하지 않는 경우
- ☐ 피험자의 불참으로 지속적으로 관찰할 수 없는 경우
- ☐ 기타 임상시험담당자가 임상시험 진행에 문제가 있다고 판단되는 경우

13.4 탈락의 처리

- ☐ 피험자가 중도 탈락된 경우 탈락사유 및 탈락 전까지 진행된 임상시험관련 자료를 기록, 보관한다.
- ☐ 시험도중에 피험자가 내원하지 못한 경우 피험자간의 존재 여부를 확인하고 그 이유를 분명하게 하여야 한다.
- ☐ 중도 탈락된 자는 안전성·유효성평가 통계 처리 시 제외한다.

14. 성능의 평가기준, 평가방법 및 해석 방법

14.1 유효성 평가

유합을 촉진시키기 위하여 사용한 부분에 따라서 유효성 평가의 기준이 다르다. 다만 공통적인 기준은 골 유합의 방사선적 증거가 있어야 하며 이에 따른 임상적 호전이 있어야 한다. 따라서 임상적인 평가와 방사선적인 평가가 모두 이루어지는 것이 적절하다. 골유합의 평가는 3명의 정형외과 전문의 또는 3명의 방사선과 전문의가 각각 독립적으로 판독하여 2인 이상이 판정기준(14.1 참조)에 따라 유합을 판정한다.

[방사선적 평가]

시술 후 1, 2, 3, 4, 5, 6개월 쯤

[임상적 평가]

시술 후 1, 2, 3, 4, 5, 6개월 쯤

14.2 평가기준

[일반적 불유합 환자를 대상으로 한 임상시험 일 경우]

- ☐ 방사선과 전문의 판독 시 판정 기준

1. No progress - No Change from the appearances at enrolment in the trial

임상 연구 시작 시기의 모습에서 변화가 없는 경우

2. Progress to union - A definite change from the earlier films, either with new subperiosteal bone, fuzziness across the fracture site or new bone peripherally across the fracture site. In any case of doubt, a rating of no progress was given.(이전 필름에 비해 명백한 변화, 새 골막하 골, 골절부를 연결하는 뿌연 모습 또는 골절부를 연결하는 가장자리에 신생골 형성이 있는 경우)

- 상기 소견이 의심스러운 경우, no progress로 판정하였다.

3. Probable union - A marked change with thicker denser bone across at least two cortices and fuzziness across the fracture site. Union was thought to be present. (더 두껍고 더 단단한 뼈가 적어도 2피질 골을 연결하고 골절부를 연결하는 뿌연 모습의 두드러진 변화가 있는 경우. 유합이 될 것으로 생각되는 경우)

4. Full union - Dense and extensive new bone formation union across involving the fracture site and at least three of the four cortices visible on the two films.(골절부를 연결하는 단단하고 광범위한 신생골 형성과 적어도 4피질골 중 3피질골이 2장의 방사선 사진에서 보이는 경우)

☐ 정형외과 전문의 판독 시 판정 기준

1. No progress - No Change from the appearances at enrolment in the trial

임상 연구 시작 시기의 모습에서 변화가 없는 경우

2. Improved but not yet united - Some change in the region of the fracture line with increased density visible, but either insufficient to be considered as full cancellous healing or across an insufficient width of bone (밀도 증가가 골절선에 보이는 변화가 있으나, 완전한 망상골 치유가 부족하거나 혹은 골절부를

건너 가기에는 부족한 경우)

3. United - Evidence of bony continuity across at least half the width of the fracture confirmed on at least two views. (적어도 2장의 방사선 사진에서 골절부의 반이상을 건너가는 골의 연속성의 증거가 있는 경우)

☐ 임상적 평가

통증의 호전(pain relief)

골절부 움직임 소실(lack of movement at the fracture site)

골절부 통증 소실(lack of pain at fracture site)

[요추 유합 환자를 대상으로 한 임상시험일 경우]

☐ 방사선적 평가

골 희소 부분이 없음(no radiolucency)

두 부위 연결(two-point bridging)

양쪽에 연속적으로 성숙된 이식골의 연결(bilateral mature uninterrupted bony mass)

이식골 융합 (graft assimilation)

☐ 임상적 평가

환자의 통증 정도(subject's level of pain)

육체적 활동 정도(physical activity) 혹은 일할 수 있는 정도(work level)

진통제 복용 유무(use of medication)

위의 항목들로 최상(excellent) 우수(good) fair(보통) poor(열등)으로 평가한다.

최상(Excellent)- 완전한 술 전 활동 혹은 일로의 복귀(return to full pre-operative activities or work), 진통제 복용하지 않음(no analgesics), 심한 통증

이 없음(absence of significant pain).

우수(good) - 대부분의 술 전 활동 혹은 일로의 복귀(return to most pre-operative activities or work), 최소한의 진통제 복용(minimal analgesics), 최소한의 통증(minimal pain).

보통(fair) - 약간의 술 전 활동 혹은 일로의 복귀(inability to perform some pre-operative activities or work), 중등도의 진통제 복용(moderate analgesics), 중등도의 통증(moderate pain).

열등(poor) - 어떠한 술 전 활동 혹은 일도 할 수 없음(inability to perform any pre-operative activities or work), 다량의 진통제 복용(heavy analgesics), 상당한 통증(significant pain).

14.3 평가방법(통계분석 방법)

☐ 일차 유효성 평가

두 군간 골유합 비율의 차이는 카이자승검정법을 이용하여 평가한다.

골유합 비율에 영향을 미칠 수 있는 변수들 중 두 군간 차이가 있는 변수들에 대해서는 이를 보정하여 평가하기 위해 다중로지스틱회귀분석법을 이용한다.

☐ 이차유효성 평가

두 군간 범주형 변수의 차이는 카이자승검정법 또는 Fisher의 정확검정법을 이용하고, 다른 변수들의 영향을 보정하여 평가시에는 다중로지스틱회귀분석법을 적용한다.

두 군간 연속형 변수의 차이는 t-test 또는 Mann-Whitney test를 이용하고, 다른 변수들의 영향을 보정하여 평가시에는 선형회귀분석법을 적용한다.

필요시 반복측정자료에 대한 분석법을 수행한다.

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준 · 평가방법 및 보고방법

15.1 이상반응의 정의

- ☐ 이상반응(Adverse Event)이라 함은 임상시험 중 피험자에게 발생하는 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후, 증상, 질병을 말하며, 해당 임상시험에 사용되는 의료기기와 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.
- ☐ 이상의료기기반응(Adverse Device Effect, ADE)이라 함은 의료기기와 관련된 이상반응을 말한다.

15.2 심각한 이상반응/이상의료기기 반응 정의

- ☐ 심각한 이상반응(Serious Adverse Event)이라 함은 임상시험에 사용되는 의료기기로 인하여 발생하는 이상반응 중에서 다음 사항의 1에 해당하는 경우를 말한다.
 - 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
 - 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우
 - 지속적 또는 의미 있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우
 - 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우

15.3 이상반응의 평가

15.3.1 중증도 평가

이상반응이 발생하면 다음의 중증도(Severity) 평가기준에 의해 보고하여야 한다.

- ☐ 경증(mild)
피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 저해하지 않고, 최소한의 불편을 야기하며 피험자가 쉽게 견딜 수 있는 경우
- ☐ 중증도(moderate)
피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 유의하게 저해하는 불편을 야기하는 경우

☐ 중증(severe)

피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 불가능하게 하는 경우

15.3.2 임상시험용 의료기기와의 인과관계 평가

이상반응 발현 시 임상시험용 의료기기와의 관련성 여부는 시험자가 다음 기준에 의하여 평가하며, 시험자의 의견을 기술한다.

☐ 관련성이 명백함(Definitely related)

- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 어떤 이유보다 임상시험용 의료기기의 사용에 의해 가장 개연성이 있게 설명되는 경우
- 사용 중단으로 이상반응이 없어지는 경우
- 재사용(재사용이 가능한 경우에만 실시)결과가 양성인 경우
- 이상반응이 임상시험용 의료기기 또는 동일 계열의 의료기기에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우

☐ 관련성이 많음(Probably related)

- 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 원인보다 임상시험용 의료기기의 사용에 의해 더욱 개연성이 있게 설명되는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용 중단으로 이상반응이 사라지는 경우

☐ 관련성이 의심됨(Possibly related)

- 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 가능성이 있는 원인들과 같은 수준으로 임상시험용 의료기기의 사용에 기인한다고 판단되는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용의 중단으로(실시된 경우) 이상반응이 사라지는 경우

☐ 관련성이 적음(Probably not related)

- 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 원인이 있는 경우

- 임상시험용 의료기기의 사용 중단결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우
- 임상시험용 의료기기의 재사용(실시된 경우) 결과가 음성이나가 모호한 경우

☐ 관련성이 없음(Definitely not related)

- 피험자가 임상시험용 의료기기를 사용하지 않은 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현과의 시간적 순서가 타당하지 않은 경우
- 이상반응에 대해 다른 명백한 원인이 있는 경우

☐ 평가 불가능(Unknown)

- 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

15.4 안전성의 평가기준

- ☐ 본 임상시험에서 이상반응은 임상시험 시작 전에 관찰되지 않은 증상이 발생하는 모든 바람직하지 않은 의학적 소견을 이상반응으로 분류한다. 예측되는 부작용도 이상반응으로 분류하며 이상반응의 정도를 경증, 중증도, 중증으로 분류한다.

15.5 안전성 평가방법(통계분석방법)

- ☐ 발현된 모든 예측되는 부작용 및 이상반응은 자세한 설명과 함께 나열한다. 임상시험용 의료기기와 연관성이 있는 이상반응과 연관성이 없는 이상반응의 빈도를 기록한다.

15.6 이상반응 보고방법

15.6.1 이상반응 교육

- ☐ 시험책임자는 시험담당자 및 피험자 또는 대리인에게 임상시험용 의료기기 사용 후 나타날 수 있는 모든 이상반응에 대하여 교육을 실시하고 사용 후 나타나는 모든 현상에 대하여 보고하도록 교육을 실시한다.

15.6.2 심각한 이상반응/이상의료기기반응 보고

- 시험자는 임상시험 기간 중 발생한 모든 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 임상시험용 의료기기 사용의 관련성 여부와 상관없이 24시간 즉시 식품의약품안전청장 및 모니터에게 보고하여야 하며, 늦어도 다음 근무일까지 보고하여야 한다.
- 이외에도 시험자가 중대하다고 간주하거나, 임상시험용 의료기기와의 사용과 연관이 있을 수 있는 유의한 위험, 금기, 부작용, 주의사항을 시사하는 사건 등도 심각한 이상반응/이상의료기기반응으로 기록하고 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고 하여야 한다. 그 밖의 중대하거나 예상하지 못한 모든 이상반응이 나타난 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내 보고한다.
- 임상시험계획서에 기술한 기일 내에 상세한 내용이 포함된 추가 보고를 문서로 하여야 한다. 이 경우 피험자의 신원을 보호하기 위하여 피험자의 성명, 주민등록번호 및 주소를 기재하는 대신 피험자식별코드를 사용하여야 하며, 심각한 이상반응/이상의료기기반응의 보고에 관한 관련 지침이 있는 경우 시험책임자는 이에 따라야 한다.
- 시험책임자는 안전성 평가에 매우 중요하고 임상시험계획서에 명시된 이상반응 이상의료기기반응이나 실험실검사치의 이상 등에 대하여 임상시험계획서에 정한 기간 및 보고 방법에 따라 의뢰자에게 보고한다.
- 사망 예를 보고하는 경우 시험책임자는 의뢰자와 심사위원회에 부검보고서(부검을 실시한 경우에 한함)와 사망진단서 등의 추가정보를 제공한다.
- 최종 보고시에는 가능하다면 다음의 정보가 제공되어야 한다.
 - 발생시간, 정도, 처치, 경과, 임상시험용 의료기기와의 인과관계 등에 대한 정보를 증례기록서에 기록하여야 한다.

15.6.3 이상반응 발생시 조치사항

본 임상시험 기간 중 시험책임자, 시험담당자는 환자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 예측되지 않은 심각한 이상반응/이상의료기기반응 발생시에는 신속하고 적절한 조치

를 취하여 이상반응을 최소화하여야 한다.

임상시험 중 ‘심각한 이상반응/이상의료기기반응’ 발생시 각 담당자의 의무는 다음과 같다

□ 시험책임자의 의무

시험책임자는 임상시험 중 심각한 이상반응/이상의료기기반응이 발생한 때에는 즉시 임상시험심사위원회 및 의뢰자에게 보고하고 별도의 지시가 있을 때까지 해당 임상시험용 의료기기에 대한 임상시험의 일부 또는 전부를 중지해야 한다.

□ 시험담당자의 의무

시험담당자는 임상시험 실시 중에 심각한 이상반응/이상의료기기반응 등이 발생한 경우에는 즉시 시험책임자 및 의뢰자에게 보고하여야 한다.

□ 임상시험심사위원회의 의무

임상시험심사위원회는 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 보고받은 경우 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 시험책임자에게 중지 명령 등 필요한 조치를 하여야 한다.

□ 의뢰자의 의무

의뢰자는 시험책임자 또는 시험담당자로부터 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 보고받은 경우 시험책임자 또는 시험담당자로부터 제출 받은 보고서를 첨부하여 즉시 식품의약품안전청장에게 제출하여야 하며, 복수의 임상시험실시기관에서 임상시험을 실시하는 경우에는 해당 임상시험실시기관에 즉시 통보하여야 한다.

□ 아래의 정한 기한 내에 신속히 보고한다.

- 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로 부터 8일 이내에 추가로 보고하여야 한다.
- 다른 모든 중대하고 예상하지 못한 이상반응의 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내

15.6.4 이상반응의 추적관찰

- 시험자는 이상반응이 나타난 피험자에 대해 증상이 소실되고 상태가 안정될 때 까지 피험자를 추적 관찰해야 하며, 의뢰자가 요청하는 경우 이상반응의 이후 진행 경과에 대한 보고서를 제출하여야 한다.

16. 피험자동의서 서식

연구과제 피험자 동의서

연구 제목 :	전기자극에 의해 조기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 이중맹검, 무작위배정, 플라시보 임상시험					
연구책임자:	(성명)		(소속)		(연락처)	
공동연구자:	(성명)		(소속)		(연락처)	
	(성명)		(소속)		(연락처)	
코디네이터:	(성명)		(소속)		(연락처)	
모 니 터:	(성명)		(소속)		(연락처)	

* 만일 본 연구에 문의사항이 있으시거나, 위험이나 불편 또는 손상이 발생할 경우, 상기 연구자에게 연락하여 주시기 바랍니다.

1 임상시험의 목적과 배경

- ☐ 본 임상시험은 전기자극기를 통한 조기 골유합 및 골밀도 증진을 목적으로 한 이중맹검, 무작위배정, Placebo-Controlled 임상시험을 하는데 그 목적이 있다.

2 임상시험에 사용되는 의료기기에 관한 정보

- ☐ 의료기기의 가가 구성품에 대한 형상·구조, 성능, 사용 목적 등의 내용을 기술한다.

3 침습적 시술(Invasive procedure)을 포함하여 임상시험에서 피험자가 받게 될 각종 절차나 검사

- ☐ 본 연구는 9개월 동안 진행되며 총 6회 병원에 방문하여야 합니다. 각 방문시마다 시험책임자로부터 적절한 상담을 받으시게 됩니다.
- ☐ 연구시작 시 인구학적 조사, 활력증후 및 신체계측, 병력조사, 실험실적 검사, 방사선 촬영을 실시합니다. 매 방문마다 활력증후 및 신체계측, 실험실적 검사, 방사선 촬영 등을 증례기록서에 기록하게 됩니다.

4 피험자가 준수하여 할 사항

- ☐ 귀하는 임상시험 제반사항을 충분히 숙지하고, 관련 규정에 따라 성실히 임상시험을 수행해야 합니다.

5 검증되지 않은 임상시험의 실험적인 측면에 관한 사항

- ☐ 본 연구는 임상시험용 의료기기의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 목적으로 수술 법에 대한 안전성과 유효성은 이미 입증되었습니다. 본 임상시험용 의료기기는 국산화된 제품으로서 전임상 시험을 통해 성능이 검증되었으며, 부담감 없이 시험에 참가할 수 있다는 점입니다.

6 피험자(대상이 임부이면 태아를 포함하고, 대상이 수유부이면 영유아를 포함한다)에게 미칠 것으로 예견되는 위험이나 불편에 대한 사항

- ☐ Electrical shock, 화상, 피부자극 및 알러지 반응, Adverse interaction electrical implanta 등이 일어날 수 있습니다.

7 기대되는 이익이 없을 경우 해당 사실(피험자의 이익을 포함한다)

- ☐ 귀하가 본 임상 연구에 참여함으로써 귀하에게 의학적 혜택이 보장되는 것은 아닙니다. 그러나 이 연구에서 얻은 정보는 유사한 질환을 가진 환자의 더 나은 치료에 도움이 될 수 있습니다.

8 피험자가 선택할 수 있는 다른 치료방법이나 종류 및 이러한 치료의 잠재적 위험과 이익에 대한 사항

- ☐ 귀하가 본 임상연구에 참여하기를 원하지 않는다면, 귀하의 임상시험책임자는 귀하에게 적절한 치료법에 대해 설명 할 수 있으며 다른 수술적 치료를 받으실 수 있습니다.

9 임상시험과 관련된 손상이 발생하였을 경우 피험자를 대상으로 한 보상이나 치료 방법에 대한 사항

- ☐ 본 임상시험 기간동안 동 의료기기 또는 임상시험 절차상의 문제로 인하여 피험자에게 이상반응이 발생한 경우 임상시험책임자에게 알려야 하며, 이상반응에 대한 적절한 치료를 무상으로 받을 수 있습니다.

10 피험자가 임상시험에 참여함으로써 받게 될 금전적 보상이 있는 경우 예상 금액 및 이 금액이 임상시험 참여의 정도나 기간에 따라 조정될 것이라고 하는 사항

- ☐ 귀하는 임상시험에 참가하는 것에 대한 금전적 보상을 받지 않습니다. 하지만 귀하께서 임상시험을 위한 임상시험 실시기관 방문시 교통비와 주차비는 방문 후 환급 받을 수 있습니다.

11 임상시험에 참여함으로써 피험자에게 발생할 수 있는 예상 비용에 대한 사항

- ☐ “17장 피험자 보상에 관한 규약”에 대한 내용을 기술한다.

12 피험자의 임상시험 참여 여부 결정은 자의에 따른 것이며, 피험자가 원래 받을 수 있는 이익에 손실이 없이도 임상시험에의 참여를 거부하거나 임상시험 도중 언제라도 중도에 참여를 포기할 수 있다는 사실

- ☐ 본 임상시험에 참여하시는 것은 귀하에게 달려 있습니다. 귀하는 언제든지 시험에 참여하지 않기로 결정할 수 있고 또한 시험을 그만 둘 수 있습니다. 귀하가 본 연구에 참여하지 않아도 아무런 불이익을 받지 않으며 귀하의 결정은 향후 귀하가 진료를 받는 것에 영향을 미치지 않습니다.

13 모니터 요원, 심사위원회 및 청장은 피험자의 비밀보장을 침해하지 않고 관련규정이 정하는 범위 안에서 임상시험의 실시 절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위하여 피험자의 의무기록을 직접 열람할 수 있다는 사실과 피험자 또는 대리인이 동의서 서식에 서명함으로써 이를 허용함을 의미한다는 사실

- ☐ 임상시험의 일부로 여러분의 개인기록, 의료기록, 검사결과, 건강정보 등이 수집 되게 됩니다. 이러한 정보는 임상시험 담당의사, 연구담당 직원이 이러한 정보를

사용할 수 있으며, 임상시험의 절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위해서 본 연구를 감독하는 정부기관과 병원 내 임상시험심사위원회도 여러분의 정보를 열람할 수 있습니다. 무엇보다 동의서에 여러분이 동의를 한다는 것은 이러한 정보의 사용을 허락한다는 뜻입니다.

14 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과와 관련된 출판물 등에서 피험자의 신원은 비밀 상태로 유지될 것이라는 사실

- ☐ 본 임상시험과 관련되는 모든 기록을 엄격하게 관리함으로써 피험자의 비밀이 보장되며, 임상시험결과의 발표 또는 출판 시에는 모든 피험자의 자료가 익명으로 다루어지며, 사진이 실리는 경우에는 신원을 확인할 수 없도록 편집되어 집니다. 다만, 식품의약품안전청 또는 임상시험심사위원회의 요구가 있을 때에는 피험자의 기록이 제공될 수 있습니다.

15 피험자가 임상시험에 지속적으로 참여하려는 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 수집되면 피험자 또는 대리인에게 즉시 알려 줄 것이라는 사실

- ☐ 귀하는 본 임상시험에 참여함으로써 임상시험과 관련된 어떤 의문점이라도 질문을 하셔서 의료진으로부터 이에 대한 충분한 설명을 들을 권리가 있습니다. 또한 임상연구 중에 귀하의 임상시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 어떠한 새로운 정보라도 본 의료진은 즉시 본인 또는 대리인에게 상기 정보에 대한 내용을 알려 드리겠습니다.

16 임상시험과 피험자의 권익에 관해 추가정보를 얻고자 하거나 임상시험과 관련이 있는 손상이 발생한 경우에 접촉해야 하는 사람에 대한 정보

- ☐ 만일 귀하께서 이 연구에 피험자로서 귀하의 권리에 관하여 문의하실 것이 있거나 또는 연구 진행 중 어떠한 문제가 발생하였을 경우, 추가적인 정보를 얻고자 할 경우에는 임상시험책임자(전화 : 000-0000-0000)에게 즉시 연락하여 주십시오.

17 임상시험 도중 피험자의 임상시험 참여가 중지되는 경우 및 해당 사유

- ☐ 임상시험 진행 중 관찰되는 상황이 임상시험을 계속 진행하는 것에 무리가 있다고 판단되는 경우에는 임상시험책임자는 임상시험심사위원회에 임상시험 중지 요청을 하여야 하고, 임상시험심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있습니다.
- ☐ 임상시험의뢰자는 임상시험용 의료기기의 안전성 등의 사유로 임상시험을 중지하고자 할 경우 임상시험심사위원회에 임상시험 중지요청을 하여 임상심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있습니다.

18 피험자의 임상시험 예상 참여 기간

- ☐ 피험자의 임상시험 예상 참여기간은 총 9개월 정도이며, 이 기간 동안에는 임상시험 실시기관을 방문하여 관찰 항목에 따른 검사를 받게 됩니다.

19 임상시험에 참여하는 대략의 피험자 수

- ☐ 본 임상시험에 참여하는 피험자 수는 O개의 임상시험 실시기관에서 총 OO명이 참여하게 됩니다.

본인은 본 동의서의 내용에 대해 설명을 들었고, 동의서 내용을 읽고 이해하였으며 본인이 궁금해 하는 모든 질문에 대한 답변을 들었습니다.

본인은 자발적으로 본 연구에 참여하는 것에 동의하므로 동의서에 서명하며 동의 후에 동의서 사본을 제공받을 것임을 알고 있습니다.

주 소 :

연 락 처 :

피험자 :	(성명)	(서명)	(서명일)
동의서를 설명한 사람:	(성명)	(서명)	(서명일)
대리인 (필요 시) :	(성명)	(서명)	(서명일)
입회인 (필요 시) :	(성명)	(서명)	(서명일)
연구책임자/공동연구자:	(성명)	(서명)	(서명일)

17. 피해자 보상에 대한 규약

본 피해자 보상에 대한 규약은 ○○○○가 의뢰하는 모든 임상시험에 참여하여 임상시험에 사용되는 피해자에 대하여 적용되는 보상규약입니다.

17.1 피해자 보상 사유

○○○○은 의료기기 임상시험관리기준에 따라 이루어진 임상시험에 있어서 임상 의료기기로 인하여 피해자에게 발생한 유해하고 의도되지 않은 반응에 의한 피해자의 신체상의 손상에 대하여, 다음의 경우에 본 보상규약 및 관련 법률의 규정에 따라 이를 보상합니다.

- (1) 일시적 통증 또는 쉽게 치료될 수 있는 정도의 손상으로서 시험기관이 이에 대한 치료가 필요하다고 판단하는 경우(보상범위는 필요한 치료비에 한정함)
- (2) 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우
- (3) 지속적 또는 의미있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우
- (4) 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
- (5) 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우

17.2 보상요건

본 보상규약에 따른 피해자 보상은 다음의 요건 하에 이루어집니다.

- (1) 본 임상시험용 의약품으로 인하여 발생한 신체상의 손상일 것.
- (2) 시험자가 식품의약품안전청장의 승인을 받은 임상시험계획서의 제반내용을 준수하였을 것.
- (3) 시험자의 명백한 과실이나 의무태만에 기인하지 아니하였을 것.
- (4) 피해자가 시험책임자 또는 시험담당자의 제반 지시사항을 모두 준수하였을 것.
- (5) 피해자가 당해 신체상의 손상으로 인한 손해의 발생을 최소화하기 위하여 조치를 취하였을 것.

17.3 보상 제외사유

전 2조의 규정에 불구하고, 다음의 각 경우에는 본 보상규약에 따른 보상범위에서 제외됩니다.

- (1) 임상의료기기로부터 기대된 효과, 효능의 불충분으로 인한 손상(피험자의 기왕증의 진행 및 악화로 인한 경우를 포함합니다)
- (2) 피험자의 부주의로 인하여 발생한 손상

17.4 보상기준

- (1) 예상된 의료기기 이상반응에 대하여 당사자들간에 미리 합의한 보상액 또는 조치가 있는 경우, 당해 기준에 따라 이를 보상합니다.
- (2) 그 외의 경우에는 신체손상의 정도, 성격, 지속기간, 유사사례 등을 종합적으로 고려하여 당사자들간에 합의한 보상방법에 따라 이를 보상합니다.
- (3) 당사자들간에 전항의 합의가 이루어지지 아니한 경우에는, 법원의 판결 및 이에 준하는 결정의 확정내용에 따라 보상합니다.

17.5 보상절차

- (1) 본 보상규약에 따른 신체상의 손상을 입은 피험자는 임상시험의 시험책임자나 시험기관에 먼저 필요한 의료조치를 요청하여야 합니다.
- (2) 시험책임자나 시험기관의 조치에도 불구하고 신체상의 손상이 완치되지 아니한 피험자는 의뢰기관에 대하여 이에 대한 보상을 요청할 수 있습니다.
- (3) 의뢰기관은 위 보상요청을 받은 후 지체없이 보상대상 해당여부 및 보상기준에 대한 조사를 마치고 이에 관한 내용을 피험자에게 통보합니다.
- (4) 피험자는 위 통보내용에 대하여 이의가 있는 경우, 위 통보를 받은 날로부터 영업일[5] 이내에 이에 대한 이의내용을 의뢰기관에 통보하여야 합니다.
- (5) 피험자가 제(3)항의 통보를 받고도 이에 대한 이의를 통보하지 아니한 경우,

양 당사자는 위 통보내용에 따른 보상에 합의한 것으로 양해합니다.

- (6) 피험자가 제(4)항의 규정에 따라 이의를 통보한 경우, 의뢰기관은 피험자에게 위 보상대상 해당여부 및 보상기준에 관하여 판단할 객관적인 전문가를 복수로 추천하고, 피험자를 위 추천일로부터 영업일[3] 내에 추천인 중 1명을 지명합니다(피험자가 지명하지 않을 경우 의뢰자가 임의 택일합니다).

17.6 적용범위

- (1) 본 보상규약은 의뢰기관이 의뢰하는 모든 임상시험에 참여하는 피험자에 대하여 의뢰기관과 피험자간에 다른 약정이 없는 한 그 범위 내에서 일반적으로 적용됩니다.
- (2) 피험자가 임상시험에 관한 보상에 대하여 의뢰기관의 승인을 받지 아니하고 임상시험과 관련된 다른 제3자와 체결한 일체의 합의내용은 의뢰기관에 대하여 효력이 없습니다.

폐사는 위의 여러 제반 내용을 참고하여 피험자가 본 임상시험에 의해 어떠한 불이익이라도 받지 않도록 주의하며, 만약 본 임상시험에 의해 문제점이 발생한 경우 피해자 보상규약에 의거하여 책임질 것을 서약합니다.

2007년 월 일

의뢰회사 :

직 명 :

성 명 :

18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

- ☐ 본 임상시험이 종료된 후 피험자는 이후의 진료에 관하여 해당 병원의 치료절차에 따르며, 이후의 치료비는 피험자가 지불하여야 한다. 다만 부작용 발생시 임상시험에 사용된 의료기기와의 인과관계 유무를 확인한 후, 본 임상시험에 사용된 의료기기로 인하여 부작용이 발생한 경우 (주)OO 에서 치료에 관한 부작용이 소실될 때까지 치료비를 지불한다.

19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

19.1 임상시험실시기관

- ☐ 임상시험실시기관의 장은 해당 임상시험의 실시에 필요한 임상시험실, 설비와 전문 인력을 갖추어야 하고, 긴급 시 필요한 조치를 취할 수 있도록 하는 등 해당 임상시험을 적절하게 실시할 수 있도록 하여야 한다.

19.2 임상시험심사위원회

- ☐ 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)는 국내 법규/관례에 따라 구성되어 있어야 한다. IRB는 피험자의 권리·안전·복지를 보호해야 하며, 취약한 환경에 있는 피험자가 임상시험에 참여하는 경우에는 그 이유의 타당성을 면밀히 검토하여야 한다.
- ☐ 임상시험심사위원회는 임무를 수행함에 있어 피험자의 시험참가 동의가 적절하게 얻어지지 않았거나 임상시험이 임상시험계획서에 따라 진행되지 않은 경우 또는 심각한 이상반응/이상의료기기반응이 나타난 경우에는 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 중지 명령 등 필요한 조치를 시험책임자에게 하여야 한다.

19.3 시험자

- ☐ 시험자(Investigator)라 함은 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 말한다. 시험자는 의뢰자와 합의되고 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전청장의 승인을 득한 임상시험계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다.
- ☐ 임상시험 중 또는 임상시험 이후에도, 시험자는 임상적으로 의미 있는 실험실적 검사치의 이상을 포함하여 임상시험에서 발생한 모든 이상반응에 대해 피험자가 적절한 의학적 처치를 받을 수 있도록 조치하여야 하고, 시험자가 알게 된 피험자의 병발질환에 대해 의학적 처치가 필요한 경우 이를 피험자에게 알려주어야 한다.
- ☐ 시험자는 임상시험계획을 정확히 분석 및 숙지하고, 대상 피험자의 문제점을 적극적으로 대응한다.

19.4 의뢰자

- ☐ 임상연구의 계획·관리·재정 등에 관련된 책임을 갖고 있는 자로 통상 의료기기 임상시험의 경우 의료기기 제조업자(수입자를 포함한다)를 말한다.
- ☐ 임상시험대상, 시험방법, 증례보고서의 서식과 내용 등이 임상시험계획서의 절차에 따라 이루어지도록 하여야 한다.
- ☐ 의뢰자의 점검 계획과 절차는 임상시험의 중요도, 피험자 수, 임상시험의 종류와 복잡성, 피험자에게 미칠 수 있는 잠재적인 위험의 정도 및 이미 확인된 임상시험 실시상의 문제점 등에 따라 결정되어야 한다.

19.5 모니터링

- ☐ 모니터링(Monitoring)이라 함은 임상시험 진행 과정을 감독하고, 해당 임상시험이

임상시험계획서, 표준작업지침서, 임상시험관리기준 및 관련 규정에 따라 실시·기록 되는지 여부를 검토·확인하는 활동을 말한다.

- 임상시험에 대한 모니터링은 임상시험모니터요원의 정기적인 임상시험실시기관 방문과 전화 등을 통해서 이루어 질 것이다. 방문 시 모니터는 환자기록 원본, 임상시험용 의료기기 관리 기록, 자료보관(연구과일) 등을 확인한다.
- 또한, 임상시험모니터 요원은 임상시험 진행과정을 잘 살피고, 문제가 있을 경우 시험자와 상의한다.

19.6 임상시험계획서의 변경

- 임상시험계획서를 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전청장으로부터 승인 받은 후, 시험절차가 광범위해지거나 위험도가 높아지거나 피험자 선정기준에 변화가 있거나 추가적인 안전성 정보로 인해 임상시험계획서를 변경하는 경우에는 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전청장의 승인을 받아야 한다.
- 임상시험계획서를 수정할 때에는 개정 일자, 개정 이유, 개정 내용 등을 기록하여 보관하여야 한다.
- 시험자는 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는, IRB 및 식품의약품안전청장의 변경승인 이전에는 계획서와 다르게 임상시험을 실시하여서는 안된다. 만일 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소를 제거하기 위해 IRB의 승인을 얻기 전에 이러한 임상시험계획서의 변경을 적용하게 되는 경우, 가능한 한 빨리 변경에 대하여 IRB(사후 검토 승인을 위하여), 의뢰자, 식품의약품안전청장에게 제출하여야 한다. 그리고 IRB위원장이나 간사가 승인한 문서를 의뢰자에게 보내야 한다.
- 임상시험에 영향을 주지 않는 사소한 수정이나 명시는 승인이 반드시 필요한 것은 아니며 행정상 변경이 필요하다.

19.7 피험자 동의

- ☐ 피험자 동의(Informed Consent)라 함은 피험자가 임상시험 참여 유무를 결정하기 전에 피험자를 위한 설명서를 통해 해당 임상시험과 관련된 모든 정보를 제공받고, 서명과 서명 날짜가 포함된 문서를 통해 본인이 자발적으로 임상시험에 참여함을 확인하는 절차를 말한다.
- ☐ 피험자 본인 또는 대리인이 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보를 읽을 수 없는 경우에는 공정한 입회자가 동의를 얻는 전 과정에 참석하여야 한다.
- ☐ 동의를 얻기 전에 시험자는 피험자 또는 대리인이 임상시험의 세부 사항에 대해 질문하고 해당 임상시험의 참여 여부를 결정할 수 있도록 충분한 시간과 기회를 주어야 하며, 모든 임상시험 관련 질문에 대해 피험자 또는 대리인이 만족할 수 있도록 대답해 주어야 한다.

19.8 피험자 기록의 비밀보장

- ☐ 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 피험자의 신원을 비밀상태로 유지한다.
- ☐ 본 임상시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 임상시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 피험자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험계획서에 서명함으로써, 국내의 법규와 윤리적 측면에서 임상시험 의뢰자 또는 모니터 및 점검자가 피험자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 검토하거나 복사할 수도 있음을 인정한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 한다.
- ☐ 증례기록서 등 임상 시험에 관련된 모든 서류에는 피험자 이름이 아니 피험자 식별코드(일반적으로 피험자 이니셜)로 기록하고 구분한다.

19.9 기록의 보존

- ☐ 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록을 잘 보존하도록 하여야 하며 보안을 유지하도록 한다. 임상시험결과보고서 작성 완료 이후에는 임상시험 관련 문서를 임상시험 종료일로부터 10년간 보존하도록 한다.

20. 그 밖의 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

20.1 임상시험용 의료기기의 사용 및 관리

- ☐ 임상시험용 의료기기는 해당 임상시험실시기관의 장이 지정한 자가 관리한다. 임상시험용 의료기기는 기재사항에 기술되어 있는 대로 취급, 저장하며 “임상시험용”이라는 문구가 있어야 한다. 임상시험용 의료기기 관리자는 임상시험에 사용되는 의료기기에 대해 인수, 재고관리, 반납 등의 업무를 수행하고 관련 기록을 유지하여야 한다.

20.2 임상시험용 의료기기의 공급과 취급

- ☐ 의뢰자는 임상시험계획서에 대한 심사위원회와 청장의 승인을 얻기 이전에는 임상시험용 의료기기를 관리자 등에게 공급해서는 아니 된다.
- ☐ 의뢰자는 관리자들이 임상시험용 의료기기를 취급하고 보관하는 방법에 대해 문서화된 절차를 가지고 있어야 하며, 이 절차에는 적절하고 안전한 인수, 취급, 보관, 미사용 임상시험용 의료기기의 피험자로부터의 반납 및 의뢰자에 대한 반납 등에 대한 방법이 포함 된다.
- ☐ 임상시험용 의료기기를 적시에 공급하여야 하며, 임상시험기관으로의 공급, 임상시험기관의 인수, 임상시험기관으로부터의 반납 및 폐기에 관한 기록을 유지하여야 한다.
- ☐ 의뢰자는 임상시험용 의료기기에 고장 등 문제가 발생하거나 임상시험의 종료 또는 사용기간의 만료 등에 의한 임상시험용 의료기기의 회수체계를 확립하고 이를 문서화하여야 한다.

제 2세부연구개발과제 연구결과

세부과제명 : 약물용출 스텐트 임상시험 프로토콜 개발

세부과제책임자 : 권현철/삼성서울병원 순환기내과

제1장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 목표

1절 세부연구개발과제의 목표

1. 연구의 필요성

- 가. 허혈성 심질환은 한국인의 주요 사망원인 중의 하나이며 빠른 속도로 증가하는 추세이다. 이에 따라 스텐트를 이용한 관상동맥 중재술을 시행 받는 환자 수도 매우 빠르게 증가하고 있다.
- 나. 약물용출 스텐트(drug-eluting stent, DES)는 여러 연구에서 일반스텐트(bare metal stent)에 비해 재협착과 혈관 재개통술을 획기적으로 줄이는 것으로 보고되어 그 사용이 급속도로 늘어나고 있으며, 관상동맥 중재술의 범위를 점점 넓혀나가고 있다.
- 다. 하지만, 국내적으로 약물용출 스텐트를 이용한 관상동맥 중재술에 대한 임상시험 가이드라인과 프로토콜의 부재로 인해 뚜렷한 기준이 없이 개별적으로 적용이 되고 있으며 이에 따라 시술 후에 적절한 평가 또한 이루어지지 못하고 있다.
- 라. 현재 국내외적으로 다양한 재료와 약물을 이용한 약물용출 스텐트의 개발이 추진되고 있는 상황으로 임상시험 가이드라인과 프로토콜의 고안이 절실히 필요하다.
- 마. 약물용출 스텐트의 안전성과 치료효과를 합리적이고 객관적으로 평가 가능한 임상 시험 프로토콜 고안과 가이드라인을 제시하는 것이 시급한 과제로 판단된다.

2. 최종 연구 목표

- 본 세부과제의 최종 목표는 관상동맥 질환에서 약물용출 스텐트의 안정성과 치료 효과를 합리적이고 객관적으로 평가하기 위한 임상 시험 프로토콜을 고안하는 것이다.

2절 세부연구개발과제의 목표달성도

1. 연구목표의 달성도

목 표	달 성
관산동맥 질환에서 약물용출 스텐트(drug-eluting stent, DES)의 안전성과 치료 효과를 합리적이고 객관적으로 평가하기 위한 임상시험 프로토콜 고안	시험 대상 선정, 피험자 수 산출, 평가 방법, 안전성과 치료 효과 지표 등에 대해 합리적이고 객관적으로 평가하기 위한 임상시험 프로토콜을 개발
	국내외 약물용출 스텐트에 대한 임상시험 현황 조사 - 국내외 문헌 조사를 중심으로 하였고 현재 국내에서 시행되고 있는 약물용출 스텐트 관련 임상시험 자료를 참고하였으며 필요한 경우 약물용출 스텐트 개발 회사에 자료를 요청하는 등의 방법으로 국내 상황에 적합한 임상시험 프로토콜 개발에 사용하는 기초 자료를 수집
	국내 상황에 적합한 임상시험 프로토콜 개발

2. 관련 분야 연구에의 기여도

가. 본 연구개발을 통한 임상시험 프로토콜 개발로 약물용출 스텐트의 안정성과 치료 효과에 대한 합리적이고 객관적인 평가와 표준화를 기대할 수 있다.

나. 임상시험센터 및 연구자들에게 약물용출 스텐트에 대한 임상시험 프로토콜 보급을 기대할 수 있다.

다. 약물용출 스텐트에 대한 임상시험에 대한 IRB 검토시 평가 지침으로 활용할 수 있다.

라. 약물용출 스텐트에 대한 과학적인 임상 데이터를 축적할 수 있다.

마. 과학적인 임상 시험을 통하여 국제적으로 인정받을 수 있는 국산 약물용출 스텐트의 개발을 촉진시킬 수 있다.

3절 국내·외 기술개발 현황

○ 인구 고령화와 생활 수준의 향상에 따라 약물용출 스텐트의 수요가 증가하고 있는데, 2006년도 기준으로 세계시장 규모는 5조 300억원, 국내 시장 규모는 1020억원으로 추산되며 이는 2005년 680억원에 대해 1.5배 정도 늘어난 수치이다. 따라서 향후 시장의 규모는 더욱 커질 전망이다. 이에 따라 전세계적으로 새로운 약물용출 스텐트 개발이 활발히 이루어지고 있는데 약물용출 스텐트를 개발하기 위해서는 새로운 약물과 약물을 입히기 위한 표면재질(중합체, polymer), 약물의 용출 속도를 조절하기 위한 coating 기술 등 고급의 기술이 많이 요구되는바 개발된 약물용출 스텐트의 안전성과 치료 효과를 평가하는 것이 매우 중요하다. 또한 현재 사용되고 있는 약물용출 스텐트가 전량 수입품인 점을 고려한다면 국내 기술에 의한 새로운 약물용출 스텐트의 개발이 시급하고 이를 위해서는 객관적이고 표준적인 약물용출 스텐트에 대한 임상 시험이 매우 중요할 것으로 판단된다.

○ 미국이나 유럽 등의 선진국에서는 약물용출 스텐트에 대한 임상 시험에 관한 사항들에 대한 기준이나 절차의 표준화가 상당히 진척된 상태이나, 국내적으로는 뚜렷한 기준없이 개별적으로 적용되고 있어 이에 대한 가이드라인의 제시가 시급한 실정이다. 또한 약물용출 스텐트는 신기술의 도입으로 인하여 지속적으로 새로운 스텐트가 개발되고 있어 더더욱 임상 시험에 대한 적절한 프로토콜의 필요성이 높아지고 있다. 따라서 약물용출 스텐트의 특성을 감안하고 통계적 기법을 바탕으로 한 임상시험 디자인, 피험자 산출, 평가 방법 등에 대한 임상시험 프로토콜의 개발이 무척 시급한 과제로 판단된다.

○ 약물용출 스텐트에 대한 임상 시험에 대한 프로토콜의 개발이 이루어지면 과학적이고 정확한 평가를 통하여 의학적인 측면이나 경제적인 측면에 크게 기여하게 될 것으로 보인다.

제2장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 내용 및 방법

1절 연구내용

1. 국외 약물용출 스텐트에 대한 임상시험 현황 조사

- 약물용출 스텐트에 대한 문헌보고와 임상 시험에 대한 국외 현황을 조사한다.
 - (1) 국외에서 진행되고 있는 약물용출 스텐트의 임상 시험에 이용되고 있는 임상시험 프로토콜 분석
 - (2) 국외에서 발표된 약물용출 스텐트의 안정성과 치료 효과에 대한 문헌 보고 분석

2. 국내 약물용출 스텐트에 대한 임상시험 현황 조사

- 가. 국내에서 발표된 약물용출 스텐트의 안정성과 효과에 대한 문헌을 조사
- 나. 현재 국내에서 진행되고 있는 임상시험의 현황을 조사

3. 약물 용출 스텐트 삽입 후 안정성과 치료 효과를 합리적으로 평가하기 위한 항목 개발

- 가. 약물 용출 스텐트의 안정성을 평가하기 위한 스텐트 혈전증의 합리적인 정의
- 나. 약물 용출 스텐트의 치료 효과를 평가하기 위한 주요 뇌-심장 사건의 합리적인 정의

4. 국내 상황에 적합한 임상시험 프로토콜 고안

- 가. 약물용출 스텐트의 안정성과 치료 효과를 평가할 수 있는 합리적이고 객관적인 방법 제시
- 나. 약물용출 스텐트 삽입 후 주의 사항과 후속 약물 요법에 대한 가이드라인 제시

2절 연구방법

1. 문헌 고찰

- 국내, 외 약물용출 스텐트의 안전성과 치료 효과에 대한 문헌 조사

2. 국내 임상시험 현황 조사

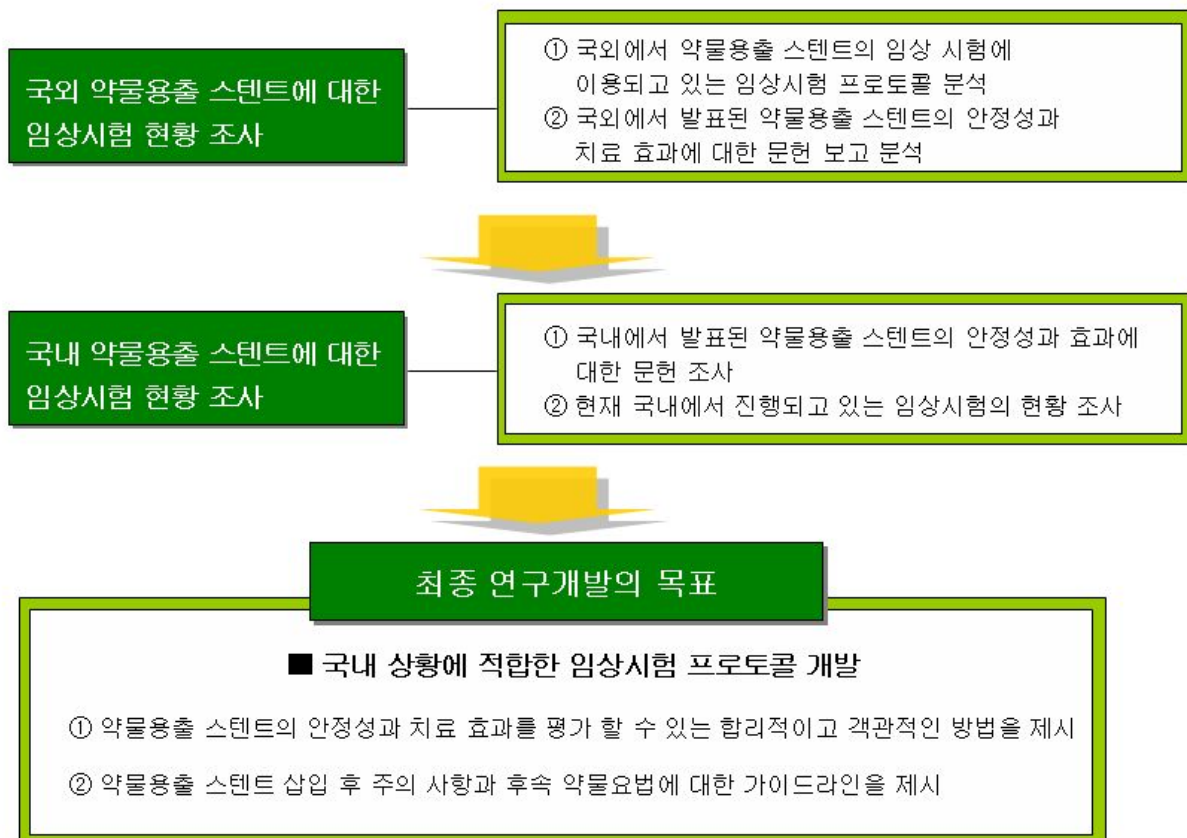
- 현재 국내에서 약물용출 스텐트와 관련하여 진행되고 있는 임상 시험 조사

3. 전문가 자문

- 개발된 임상시험 프로토콜을 국내 약물용출 스텐트의 임상시험에 관한 전문가에게 자문하여 보다 효과적인 임상시험 프로토콜을 개발

3절 연구추진체계

연구추진체계



[그림 6] 연구 추진체계-약물방출 스텐트

제3장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 결과

1절 국외 약물용출 스텐트에 대한 임상시험 현황 조사

1. 기술개발 현황

현재 미국 FDA의 공인을 받은 제품은 2가지이며, 국내에서 시판되고 있는 제품은 4가지이다. 이외에도 현재 수종의 새로운 약물용출 스텐트가 개발되고 있으며 일부는 시판 직전 단계에 이르고 있다.

- ① Sirolimus-eluting stent (Cypher®, Cordis)
: FDA 승인을 받은 제품으로 우리나라를 비롯하여 세계 각국에서 널리 사용되고 있음.
- ② Paclitaxel-eluting stent (TAXUS®, Boston Scientific Corp.)
: FDA 승인을 받은 제품으로 우리나라를 비롯하여 세계 각국에서 널리 사용되고 있음.
- ③ Zotarolimus-eluting stent (Endeavor®, Medtronic)
: KFDA 승인을 받은 제품으로 우리나라와 유럽에서 널리 사용되고 있음.
- ④ Paclitaxel-eluting stent (Pico-Elite®, AMG)
: KFDA 승인을 받은 제품으로 우리나라에서 시판을 막 시작하였음.
- ⑤ Everolimus-eluting stent (Xience®, Abbott)
: 아직 시판되고 있지는 않지만, 임상 시험에서 매우 우수한 성적을 보여 주었으며 곧 국내에 도입될 예정임.
- ⑥ Biolimus A9-eluting stent (Nobori®, Terumo)
: 아직 시판되고 있지는 않지만, 임상 시험에서 우수한 성적을 보여 주었음.

2. 약물용출 스텐트의 치료 효과와 안전성에 대한 국외 문헌 보고 분석

이제까지 약물용출 스텐트와 일반 스텐트를 비교한 여러 연구가 있었지만, 장기 성적이 나와 있고 FDA 공인을 받은 sirolimus-eluting stent와 paclitaxel-eluting stent에 대한 연구결과를 분석함.

가. 치료효과

약물용출 스텐트와 일반스텐트를 비교한 연구 중에서 4년까지의 성적을 비교한 것이 가장 장기 성적을 보고한 연구이다. 먼저, sirolimus-eluting stent를 살펴보면, 기존에 시행되었던 무작위, 전향적 연구를 합친 자료에서 4년 목표병변 재개통술의 발생빈도가 sirolimus-eluting stent 군에서 7.8%, 일반스텐트 군에서 23.6%로 목표병변 재개통술을 획기적으로 감소시켰다.¹ 또한, paclitaxel-eluting stent도 4년 목표병변 재개통술의 발생빈도가 10.1%로 일반스텐트 군의

20.0%비해 매우 우수한 치료효과를 보고하였다.

나. 안전성

위에서 살펴본 것과 같이 약물용출 스텐트가 일반 스텐트에 비해 재협착과 혈관 재개통술을 획기적으로 줄이는 것으로 보고되어 그 사용이 급속도로 늘어나고 있으며, 관상동맥 중재시술의 범위를 점점 넓혀나가고 있다.² 하지만, 최근 약물용출 스텐트 삽입 후에 스텐트 혈전증의 발생빈도가 일반 스텐트에 비해 높다는 주장이 제기되면서 약물용출 스텐트의 안전성에 대한 우려가 확산되고 있다. 약물용출 스텐트 삽입 후 스텐트 혈전증이 주목을 받게 된 것은, 시술 후 매우 늦은 시기(수 년)까지 스텐트 혈전증의 증례가 보고되면서 시작되었다.³ 이후 BASKET-LATE 연구에서 6개월 이후에 발생하는 스텐트 혈전증의 발생빈도가 약물용출 스텐트 군에서 일반 스텐트 군의 2배에 달한다고 보고가 되었으며,⁴ 또 다른 연구에서는 스텐트 혈전증이 DES 삽입 후 3년까지 줄어드는 추세 없이 1년에 0.6%의 비율로 발생한다고 보고되기도 하였다.⁵ 하지만, 약물용출 스텐트 삽입 후 후기 혈전증이 일반 스텐트에 비해 더 많이 보고됨에도 불구하고, 전향적, 무작위 연구의 4년 추적 자료에 따르면 전체 스텐트 혈전증의 발생빈도는 약물용출 스텐트 군과 일반 스텐트 군 사이에 유의한 차이가 없었다.^{1,6} 즉, 스텐트 혈전증의 발생 시기에는 차이가 있을지 모르지만, 전체적인 발생율에는 유의한 차이가 없다고 할 수 있다. 또 하나 스텐트 혈전증에 관한 연구에서 가장 크게 문제가 되는 것은 스텐트 혈전증의 정의를 어떻게 내리느냐 하는 것이다. 이런 문제를 해결하기 위해 학계의 전문가, FDA, 및 약물용출 스텐트 제조사 등이 모여 Academic Research Consortium (ARC)이라는 것을 구성하고 새로운 스텐트 혈전증의 정의를 발표하였다.⁷ ARC 정의를 이용한 최근 연구에서는 일반 스텐트 삽입 이후에도 시술 1개월 이후로 정의되는 후기 혈전증(late thrombosis) 및 1년 이후로 정의되는 후기후기 혈전증(very late thrombosis)이 발생하는 것으로 보고되고 있으며 약물용출 스텐트 군과 일반 스텐트 군 사이에 발생빈도나 시기에 있어서 유의한 차이가 없는 것으로 보고되고 있으며, 4년까지 누적 스텐트 혈전증의 비율은 양군 모두, 그리고 약물용출 스텐트의 종류에 상관없이 1.5% 내외였다.⁸ 스텐트 혈전증 발생 환자의 1/3에서 1/2까지 사망하고 대부분의 환자에서 심근경색이 발생하는 것으로 알려져 있기 때문에, 약물용출 삽입 후 스텐트 혈전증에 대한 보고와 함께 안전성에 대한 문제, 즉 사망이나 심근경색의 발생이 증가할지 모른다는 우려가 제기되었다.^{8,9} Camenzind 등은 기존에 발표되었던 논문들의 meta-analysis를 수행하여 대표적인 약물용출 스텐트인 sirolimus-eluting stent (Cypher®, Cordis) 삽입한 환자들에서 1년 이후의 사망률이 일반 스텐트 군에 비해 높다는 연구를 발표하였다.¹⁰ 또한 스웨덴의 SCAAR 자료에서도 약물용출 스텐트 삽입 군에서 6개월 이후에 사망이나 심근경색이 증가한다고 보고되었다.¹¹ 하지만, 이들 연구에는 몇 가지 문제점이 있는데, 첫째 Camenzind 등의 연구는 이전에 발표된 논문들을 이용하였기 때문에 실제 환자의 자료가 아니라는 점이다. 이후에 발표된 실제 환자 자료를 이용한 연구를 보면, 약물용출 스텐트를 삽입한 환자들과 일반 스텐트 군 사이에 사망률이나 심근경색의 발생에 유의한 차이가 없다고

보고되었다.^{1,6} 둘째, SCAAR 자료는 무작위 연구가 아니라 등록 연구이기 때문에 약물용출 스텐트 군과 일반 스텐트 군 사이에 많은 차이가 있는데, 약물용출 스텐트 군에서 당뇨, 고혈압, 신기능 부전 등의 위험 인자가 더 많았고 좌심기능이 더 나빴으며 이전에 관상동맥 수술이나 경피적 관상동맥 중재시술을 받은 환자들의 빈도도 더 높았으며 치료된 혈관 숫자도 더 많았다.

2절 국내 약물용출 스텐트에 대한 임상 시험 현황 조사

1. 기술개발 현황

가. 국내 약물용출 스텐트 회사의 개발 현황

- (1) 국내에서 약물용출 스텐트의 개발에 착수한 회사는 2개로 파악되고 있으나 아직 성공한 회사는 없음.
- (2) 약물용출 스텐트의 개발에는 스텐트 플랫폼 자체, 약물을 입히기 위한 중합체(polymer), 그리고 새로운 약물의 개발이 가장 핵심되는 기술임. 현재 새로운 약물용출 스텐트를 개발하기 위한 다양한 시도가 진행 중에 있으며 향후 이에 대한 임상시험의 수요가 증가할 것임.

나. 국내 약물용출 스텐트 개발 회사의 임상시험 개선 및 요구사항

국내에서 약물용출 스텐트의 개발에 착수한 2개 회사 중 (주)휴메드 회사를 중심으로 조사하였다.

- (1) 적절한 피험자수 산출을 위한 기준 요구
- (2) 다기관 연구 진행시 각 병원 당 피험자수를 명시하지 않고 전체 환자 수만 충족하면 연구를 완료할 수 있기를 희망함.
- (3) 임상시험의 기간에 대한 표준적인 기준 요구

2. 국내 연구자 및 국내 임상 시험센터에 대한 조사

가. 국내 연구자의 현황

- (1) 후향적 연구가 아닌 전향적 연구는 아직 많지 않은 상태임.

- (2) 약물용출 스텐트가 국내에 본격적으로 도입된 것이 2004년이어서 아직 장기간의 임상연구는 많지 않고 진행 중인 상태임.
- (3) 임상 시험 결과의 해석이 연구자마다 통일되어있지 않아, 표준화의 필요성을 절감함.
- (4) 임상 시험시 피험자의 선정 기준이 각 연구마다 다름.
- (5) 약물용출 스텐트의 평가 기준이 통일되어 있지 않음.

나. 국내 임상 시험 현황

- (1) TAXUS stent와 Vision stent의 비교 연구: 다기관 전향적 무작위 연구(대표기관: 삼성서울병원, 11개 기관 공동 연구) 481명의 환자를 대상으로 FDA 공인을 받은 약물용출 스텐트의 하나인 TAXUS stent와 일반 스텐트인 Vision stent의 안전성과 치료 효과를 비교한 연구. 현재 2년 추적 자료까지 확보한 상태임.
- (2) DATE registry 연구: 다기관 전향적 연구(대표기관: 삼성서울병원, 19개 기관 공동 연구)로 zotarolimus-eluting stent 삽입 후 3개월 간의 이중 항혈소판 치료로 기존의 sirolimus-eluting stent나 paclitaxel-eluting stent 삽입 후 1년 이상의 이중 항혈소판 치료와 비슷한 안전성과 효과를 보일 수 있는지를 조사하고자 함. 2007년 9월말 현재까지 300명 이상의 환자를 enroll 하였음.
- (3) ZEST trial: 다기관 전향적 연구(대표기관: 서울아산병원)로 현재 국내에서 시판되고 있는 sirolimus-eluting stent, paclitaxel-eluting stent 및 zotarolimus-eluting stent의 효과 비교를 목표로 하고 있으며 진행 중에 있다.

3절 국내 상황에 적합한 약물용출 스텐트에 대한 임상시험 프로토콜 개발

1. 피험자 선정시 고려사항

가. 대상자

- 관상동맥질환을 가진 환자 (임상시험 목적에 맞게 세부적인 진단으로 정할 수 있다. 예: 안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군 등)

나. 선정 기준

- (1) 20-80세 사이의 성인으로, 임상 시험에 자발적으로 동의하고 제외 기준에 속하지 않은 자
- (2) 임상적으로 의미있는 관상동맥 질환을 가진 환자
 - 관상동맥 조영술에서 75% 이상의 협착을 보이는 경우 혹은
 - 관상동맥 조영술에서 50% 이상의 협착을 보이면서 협심증 증상이나 객관적인 심근 허혈의 증거가 있는 경우
- (3) 시험 목적에 맞게 대상 병변의 위치, 길이 및 기준 혈관의 직경 등을 정의할 수 있다
(예: 기준혈관의 직경이 3.0 mm 이상, 병변의 길이가 30 mm 미만 등)

다. 제외 기준

- (1) 임상 특성
 - ① 심인성 속
 - ② 증상 발현 48시간 이내의 ST절 상승 급성 심근경색
 - ③ 이전에 약물 방출 스텐트를 삽입한 환자
 - ④ 좌심기능 부전 (심초음파 검사로 평가한 좌심실 구출율 <25%)
- (2) 병변 특성
 - ① 주혈관과 측부 혈관 모두 스텐트를 삽입한 분지 병변
 - ② 좌주간부 병변
 - ③ 이식편 혈관
- (3) 환자 특성
 - ① 다른 질환으로 인해 clopidogrel을 복용해야만 하는 환자
 - ② Warfarin, cilostazol 혹은 다른 항혈소판 제제를 복용해야만 하는 환자
 - ③ Clopidogrel이나 aspirin에 과민증이 있는 환자
 - ④ 다른 동반된 질환으로 생존 기간이 1년 미만으로 예상되는 환자
 - ⑤ 임신할 계획이 있거나, 임신 또는 수유 중인 여성
 - ⑥ 출혈 경향이 있는 환자 (혈액응고 장애, 혈소판 감소증, 혈소판 기능 이상 및 3개월 이내에 위장관 혹은 비뇨생식계 출혈이 있었던 환자)
 - ⑦ 다른 임상 시험에 참여하고 있는 환자
 - ⑧ 만성 신기능 장애 (혈청 크레아티닌 >2.0 mg/dl)

* 임상 시험 목적에 맞게 일부 기준은 변경할 수 있다. 예를 들어 ST절 상승 급성 심근경색 환자를 대상으로 연구를 진행할 수도 있으며 주혈관과 측부 혈관 모두 스텐트를 삽입한 분지 병변을 대상으로 약물용출 스텐트의 치료 효과를 연구할 수도 있다. 하지만, 약물용출 스텐트가 개발되어 시판된 후 초기에 시행되는 연구에서는 가급적 불안정한 환자나 복잡한 병변을 제외하는 것이 안전하며 자료가 축적된 후 연구 대상을 넓혀나가는 것이 합리적일 것으로 판단된다.

라. 피험자 수

- (1) 피험자 수는 유의수준은 5%이하로, 검정력을 80% 이상으로 하여 계산한다. 이전 연구가 있을

시 그 결과 값에 따른 그룹간 차이 및 표준편차로 sample size를 산정한다. 이전 연구가 없을 경우에는 합리적인 가정 하에 추산한다.

- (2) 피험자 수는 연구의 일차 목표(primary endpoint)를 어떤 지표로 하는지에 따라 달라진다. 또, 개발된 약물용출 스텐트의 기대치가 어느 정도인지(예: 새로 개발된 약물용출 스텐트의 예상 재협착율은 5% 혹은 7.5%), 비교 대상이 무엇인지(기준에 시판되고 있는 다른 약물용출 스텐트인지 일반 스텐트인지), 비교 방법(우위성 검정 혹은 비열등성 검정) 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서 각 연구마다 필요한 피험자 수는 크게 차이가 날 수 있다.
- (3) 이런 이유로 피험자 수를 일괄적으로 정하는 것은 대단히 어려운 사항이지만, 기존의 연구 결과를 고찰해 보면 약물용출 스텐트가 처음 개발되었을 때 어떤 형식의 연구를 수행했고 어느 정도의 피험자 수를 연구에 참여시켰는지를 참고할 수 있다.
- (4) 현재 가장 널리 사용되고 있고 미국 FDA의 승인을 받은 약물용출 스텐트인 sirolimus-eluting stent (Cypher®, Cordis)의 첫 임상시험인 RAVEL 연구는 Cypher®와 일반 스텐트인 BX-velocity®(Cordis)를 비교하였다.¹² 연구의 일차목표를 스텐트 내의 혈관 직경 후기 감소(in-stent luminal late loss)로 하였고, 양 군에서의 스텐트 내의 혈관 직경 후기 감소 차이를 0.25 mm, 표준편차는 0.55 mm로 가정하였다. 이 연구에서는 유의수준을 5%로, 검정력을 90%로 하여 필요한 환자 수를 207명으로 계산하였고 추적시 탈락(follow-up loss)을 고려하여 각 군당 120명씩 총 240명을 대상으로 하였다. 미국 FDA의 승인을 받은 또 다른 약물용출 스텐트인 Paclitaxel-eluting stent (TAXUS®, Boston Scientific Corp.)의 경우 첫 임상시험인 TAXUS I 연구에서는 비교적 소수인 61명의 환자를 대상으로 TAXUS 스텐트의 feasibility를 평가하였다.¹³ TAXUS 스텐트의 핵심 임상시험은 TAXUS IV 연구였는데, 이 연구에서는 TAXUS®와 일반 스텐트인 EXPRESS® (Boston Scientific Corp.) 스텐트를 비교하였다.¹⁴ 연구의 일차목표를 9개월째의 허혈 기준 목표혈관 재시술(ischemia-driven Target vessel revascularization)로 하였는데, TAXUS 군에서는 9%로 EXPRESS 군에서는 15%로 가정하였다(상대위험도 40% 감소). 이 연구에서는 유의수준을 5%로, 검정력을 85%로 하였고 추적시 탈락(follow-up loss)을 10%로 고려하여 총 1172명을 필요 피험자 수로 계산하였다.

2. 시험 방법

가. 연구설계

시험 대상이 되는 약물용출 스텐트를 일반스텐트 혹은 기준에 공인을 받고 시판이 되고 있는 약물용출 스텐트와 비교한다. 경피적 관상동맥 중재시술을 시행하고 환자를 임상 추적하여 미리 정해진 endpoint를 평가한다. 필요시 추적 관상동맥 조영술을 시행한다.

나. 시술 방법

- (1) 모든 선정기준을 만족시키고 제외기준에 해당하지 않는 환자를 대상으로 서면 동의를 얻는다. 관상동맥 중재술은 표준적인 방법에 의해 시행한다.
- (2) 모든 환자에게 시술 전 aspirin과 clopidogrel이 투여되어야 한다. 용량은 각 기관의 표준적인 방법을 따르도록 하지만, 시술 5일 이전부터 clopidogrel을 복용하지 않던 환자에게는 clopidogrel 300~600 mg을 loading하는 것이 추천된다. 경피적 관상동맥 중재술 이후 출혈의 위험이 크지 않은 환자에서는 aspirin 100~200 mg/day와 clopidogrel 75 mg/day을 최소 1년 투여하고 이후부터는 aspirin 100~200 mg/day을 평생 투여한다.
- (3) 병변의 충분한 coverage(스텐트 길이가 병변 길이를 넘어서도록 시술)가 권고된다.
- (4) 다음의 사항은 시술자의 판단에 따른다.
 - 직접 스텐트 삽입 대 풍선으로 확장한 후 스텐트 삽입
 - Debulking device의 사용 여부
 - 시술 동안의 항응고제 사용
 - Glycoprotein IIb/IIIa 억제제의 사용
 - 혈관내 초음파의 사용여부

다. 중지 및 탈락 기준

- (1) 제외 기준에 해당되는 사항이 있는 것을 피검사자가 알리지 않고 임상시험에 포함된 경우
- (2) 예상 가능한 합병증이 심하게 나타나거나 예상하지 못했던 합병증을 동반한 경우
- (3) 필요한 관찰 검사를 하지 않아 평가가 곤란한 경우
- (4) 경과 관찰이 되지 않는 경우

라. 연구 기간

연구의 일차목표에 따라 달라질 수 있다. 재협착이나 재시술에 중점을 둘 경우 6개월 이상 1년 정도의 기간만 연구를 진행하여도 무방하지만, 사망이나 심근경색을 포함한 주요임상사건이나 스텐트 혈전증 등을 일차목표로 정한 경우에는 좀 더 긴 기간(1년 이상)이 필요하고 장기간 자료가 축적될수록 연구의 중요도를 높일 수 있다.

3. 유효성 평가

가. 데이터베이스의 구축

- 피검자의 기초 자료와 질병 유무, 관찰 검사의 결과 등의 자료를 구축

나. 평가 기준

약물용출 스텐트의 임상 시험에 이용되고 있는 지표는 크게 치료 효과를 평가하는 지표와 안전성을 평가하는 지표로 나누어 볼 수 있다. 치료 효과를 평가하는 지표에는 후기 감소(late loss), 신생내막 부피(neointimal volume), 재협착(restenosis), 목표병변 재시술(target lesion revascularization), 목표혈관 재시술(target vessel revascularization), 목표혈관 실패(target vessel failure) 등이 있으며, 안정성을 평가하는 지표에는 사망, 심근경색, 스텐트 혈전증 등이 있다. 두 가지 지표를 혼합하여 평가하기도 하는데 이때는 주요 심혈관계 사건(major cardiovascular adverse event, MACE)이라 하여 흔히 사망, 비치명적 심근경색, 목표혈관 재시술의 발생빈도를 합하여 비교한다. 주요 심혈관계 사건의 정의는 연구마다 조금씩 다를 수 있다.

(1) 후기 감소 (Late loss)

관상동맥 중재시술 직후의 관상동맥 조영술 영상과 추적 관상동맥 조영술 영상에서의 최소혈관직경의 차로 약물용출 스텐트 삽입 후 신생혈관내막(neointimal growth)의 증식 정도를 정량적 관상동맥 조영술 분석(quantitative coronary analysis)으로 측정한다.

(2) 신생내막 부피 (Neointimal volume)

관상동맥 조영술만으로 신생혈관내막의 증식 정도를 평가하기 어렵기 때문에 혈관내 초음파(intravascular ultrasound) 장치를 이용하여 측정한다. 각 단면의 면적을 구한 뒤 분석장치를 이용하여 부피를 구한다.

(3) 재협착 (Restenosis)

추적 관상동맥 조영술에서 혈관 협착의 정도가 50% 이상일 때로 정의한다. 혈관 협착의 정도는 $100 \times [\text{기준 혈관직경}(\text{refence diameter}) - \text{최소직경}(\text{minimal luminal diameter})] / \text{기준 혈관직경}$ 의 공식으로 구할 수 있다.

(4) 목표병변 재시술(Target lesion revascularization)

목표병변 재개통술은 스텐트 삽입 부위(스텐트 내부와 스텐트 양 끝에서 5 mm 이내)에 의미 있는 재협착이 있어 다시 중재시술 혹은 관상동맥 우회수술을 시행하는 경우를 뜻한다. 재시술은 허혈 기준으로 시행하는데(ischemia-driven target lesion revascularization), 재시술의 기준이 되는 허혈은 협착율이 70% 이상이거나 협착율이 50% 이상이면서 객관적인 심근허혈의 증거가 있는 것으로 정의한다.

(5) 목표혈관 재시술(Target vessel revascularization)

스텐트를 삽입한 혈관에 다시 중재시술 혹은 관상동맥 우회수술을 시행하는 경우를 뜻하며 목표 병변과 이의 근위부 혹은 원위부를 모두 포함한다.

(6) 목표혈관 실패(target vessel failure)

목표혈관 연관 사망이나 심근경색 및 목표혈관 재시술의 합(composite).

(7) 사망

약물용출 스텐트와 관련된 임상연구에서는 심장사만을 따지는 것이 더 정확할 수 있겠으나 실제 연구에서는 심장사인지 비심장사인지 구분하기 어려운 경우가 많으므로 전체 사망률을 따지는 경우가 더 많다.

(8) 심근경색(Myocardial infarction)

약물용출 스텐트 삽입 후 추적 기간 중에 발생하는 심근경색의 진단은 심근효소의 상승에 기초한다. 심근효소 상승의 기준은 각 연구마다 다른데 과거 CK-MB 혹은 cardiac troponin이 정상범위 상한의 3배 이상 상승하였을 때를 심근경색으로 진단하던 것에 비해 최근에는 상한을 초과하거나 2배 이상 상승할 때로 정의하여 좀 더 엄격하게 심근경색을 진단하는 경향이 관찰된다.

(9) 스텐트 혈전증(Stent thrombosis)

최근 발표된 ARC 정의를 사용한다.

- definite: 급성 관상동맥 증후군 and 혈관 조영술 또는 부검에서 확인된 경우
- probable: 시술혈관과 관계된 부위의 MI 또는 비심장성 원인이 확실하지 않은 30일 이내의 돌연사
- possible: 비심장성 원인이 확실하지 않은 30일 이후의 돌연사

다. 평가 방법

(1) 임상 추적

시술 후 1, 3, 6, 12 개월 쯤 (필요시 이후 1년 단위로 추적)

주요임상사건

(사망, 심근경색, 목표혈관 재시술의 합 -- 연구마다 목적에 맞게 달리 설정할 수 있음.)

(2) 추적 관동맥 조영술

필수적인 사항은 아니나 시술 후 6-9개월 쯤에 시행하는 것을 추천함.

(3) 추가적인 방법

이외에 혈관내 초음파 등을 시행하여 정밀 평가를 하는 방법이 있음.

제4장 세부연구개발과제의 연구결과 고찰 및 결론

1절 연구결과 고찰

1. 피험자 선정과 관련된 사항

가. 대상자 선정

- (1) 대상자 선정에서 고려할 사항 중에서 가장 기본적인 사항은 임상적으로 의미있는 관상동맥 질환을 가진 환자를 대상으로 해야 한다는 점이다. 여러 가지 정의가 있을 수 있겠지만 관상동맥 조영술 소견을 고려해서 1) 관상동맥 조영술에서 75% 이상의 협착을 보이는 경우 혹은 2) 관상동맥 조영술에서 50% 이상의 협착을 보이면서 협심증 증상이나 객관적인 심근 허혈의 증거가 있는 경우로 하는 것이 가장 일반적이다.
- (2) 시험 목적에 맞게 환자의 진단명이나 대상 병변의 위치, 길이 및 기준 혈관의 직경 등을 고려할 수 있다. 약물용출 스텐트가 새롭게 개발되어 나오면 초기에는 안정적인 환자(안정형 협심증)에 대해, 그리고 비교적 단순 병변을 대상으로 임상 시험을 진행하는 것이 원칙이고 점점 자료가 축적되면 보다 불안정한 환자(급성 관상동맥 증후군 환자, ST절 상승 급성심근경색)나 복잡 병변(기준직경이 작은 혈관, 긴 병변, 분지 병변, 만성폐쇄 병변, 좌주간 병변 등)으로 대상을 넓혀나가는 것이 합리적이다.
- (3) 미성년자나 아주 고령 환자는 제외하는 것이 일반적이다. 하지만, 연령 제한이 꼭 필요한 것은 아니다.
- (4) 연구가 무작위 연구가 아닌 경우(예: 등록 연구)에는 특별히 선정 기준이나 제외 기준을 두지 않고 가능한 모든 환자를 참여시키는 것이 일반적이다.

나. 피험자 수

- (1) 피험자 수는 연구의 일차 목표(primary endpoint)를 어떤 지표로 하는지에 따라 달라진다. 또, 개발된 약물용출 스텐트의 기대치가 어느 정도인지(예: 새로 개발된 약물용출 스텐트의 예상 재협착율은 5% 혹은 7.5%), 비교 대상이 무엇인지(기준에 시판되고 있는 다른 약물용출 스텐트인지 일반 스텐트인지), 비교 방법(우위성 검정 혹은 비열등성 검정) 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서 각 연구마다 필요한 피험자 수는 크게 차이가 날 수 있다.
- (2) 연구의 일차 목표를 혈관조영술 소견(예: 스텐트 내 혈관직경의 후기 감소나 재협착 등)으로 하면 피험자 수가 작는데 비해, 일차 목표를 임상 사건(예: 목표병변 재시술, 사망 등)으로 하면 필요 피

험자 수가 커지게 된다. 특히, 발생 빈도가 낮은 사건(예: 스텐트 혈전증)을 일차 목표로 하면 필요 피험자 수가 매우 커지게 된다.

2. 시험 방법

가. 연구설계

- 시험 대상이 되는 약물용출 스텐트를 일반스텐트 혹은 기존에 공인을 받고 시판이 되고 있는 약물용출 스텐트와 비교한다. 경피적 관상동맥 중재시술을 시행하고 환자를 임상 추적하여 미리 정해진 endpoint를 평가한다. 연구 목표는 가급적 임상 사건으로 하는 것이 바람직하고 연구 기간은 연구 목표에 따라 달라질 수 있지만, 충분한 기간을 설정하는 것이 좋다.

나. 관찰항목 및 관찰검사 방법

- 환자를 임상적으로 추적하여 주요 임상사건을 기록하는 것이 중요하다. 추적 관상동맥 조영술을 시행한 경우에는 후기 감소나 재협착 등의 여부를 판정할 수 있다.

다. 중지 및 탈락 기준

- 환자가 선정 기준을 만족하고 관상동맥 중재시술을 성공적으로 받은 경우라면 이후 특별히 추가로 시행되는 검사나 시술이 없기 때문에 중지 및 탈락이 되는 경우는 거의 없을 것으로 판단된다.

3. 유효성 평가

가. 평가 기준 및 방법

- 약물용출 스텐트의 임상 시험에 이용되고 있는 지표는 크게 치료 효과를 평가하는 지표와 안전성을 평가하는 지표로 나누어 볼 수 있다. 치료 효과를 평가하는 지표에는 후기 감소(late loss), 신생내막 부피(neointimal volume), 재협착(restenosis), 목표병변 재시술(target lesion revascularization), 목표혈관 재시술(target vessel revascularization), 목표혈관 실패(target vessel failure) 등이 있으며, 안정성을 평가하는 지표에는 사망, 심근경색, 스텐트 혈전증 등이 있다. 두 가지 지표를 혼합하여 평가하기도 하는데 이때는 주요 심혈관계 사건(major cardiovascular adverse event, MACE)이라 하여 흔히 사망, 비치명적 심근경색, 목표혈관 재시술의 발생빈도를 합하여 비교한다. 주요 심혈관계 사건의 정의는 연구마다 조금씩 다를 수 있다. 환자의 follow-up이 대단히 중요하며 환자의 탈

락율이 높으면 연구의 가치가 줄어들게 된다. 추적 관상동맥 조영술을 시행하는 것이 필수적인 것은 아니지만, 많은 연구에서 시행하고 있으며 시기는 6-9개월이 일반적이다.

4. 전문가 의견 수렴

- 대상 환자 선정을 획일적으로 하기보다는 임상시험마다 시험 목적에 맞게 대상 환자의 기준을 선정할 수 있도록 할 것.
- 평가 기준에 있어 유효성 판정도 중요하지만 안전성을 평가하는 지표를 강조해야 함.
- 연구 목표는 혈관 조영술 소견보다는 가급적 임상 사건으로 정하는 것이 좋다.

2절 결론

- 약물용출 스텐트의 사용이 빠르게 증가하고 있으며 전세계적으로 새로운 약물용출 스텐트의 개발이 활발히 이루어지고 있다.
- 본 세부연구개발과제에서는 관상동맥 질환에서 약물용출 스텐트를 이용한 임상 시험 프로토콜을 고안하였고, 시험 대상 선정, 피험자 수 산출, 평가 방법, 안전성과 치료 효과 지표 등에 대해 합리적이고 객관적으로 평가하기 위한 임상시험 프로토콜을 개발하였다.
- 본 연구가 약물용출 스텐트 개발자나 임상시험에 대한 IRB 검토자에게 가이드라인과 프로토콜의 기초를 제공할 수 있을 것으로 기대한다.
- 향후 약물용출 스텐트 임상시험의 디자인에 따른 세부적인 프로토콜을 추가적으로 개발하는 것이 필요하다고 생각된다. 즉 연구 목표나 연구 대상에 따라 적절한 피험자 선정, 피험자 수, 평가 방법 등의 세부 프로토콜 개발이 요구된다.

제5장 제 2 세부연구개발과제의 연구성과

1절 활용성과

세부과제명	약물용출 스텐트 임상시험 프로토콜 개발
세부과제책임자	권현철 / 삼성서울병원 / 의학(순환기내과)

가. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI여부
1								
2								

나. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/국제
1							
2							

다. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
1						
2						

라. 정책활용

※ 기타 관련정책에 활용 예를 구체적으로 기술함.

마. 타연구/차기연구에 활용

- 약물용출 스텐트를 이용한 임상연구 시행 시 기본적으로 참고하여 활용

바. 언론홍보 및 대국민교육

※ 언론홍보 및 대국민교육 내용, 일자 등을 간략히 기술함.

사. 기타

※ 임상시험 , 관련 DB구축, 워크샵 또는 심포지움 개최 등의 경우 구체적으로 기술함.

2절 활용계획

- 본 연구개발을 통한 임상시험 프로토콜 개발로 약물용출 스텐트의 평가에 정확성 및 표준화를 기대할 수 있다.
- 임상시험센터 및 연구자들에게 약물용출 스텐트에 대한 임상시험 프로토콜 보급을 기대할 수 있다.
- 약물용출 스텐트에 대한 임상시험에 대한 IRB 검토시 평가 지침으로 활용할 수 있다.
- 약물용출 스텐트에 대한 과학적인 임상 데이터를 축적할 수 있다.

제6장 기타 중요변경사항

1절 연구원 변경

세부	변경 전	변경 후	비고
2세	-	한주용	전문의 추가
	정미영	서보람	
	이민희	김동희	

제7장 참고문헌

Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356:998-1008.

Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583-591.

McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-1521.

Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C; BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2584-2591.

Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Juni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369:667-678.

Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabate M, Sirtor MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schomig A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1030-1039.

Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-2351.

Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1020-1029.

Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, Kim SW, Bui A, Gevorkian N, Xue Z, Smith K, Fournadjieva J, Suddath WO, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Waksman R. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113:1108-1113.

Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*. 2007;115:1440-1455.

Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl*

J Med. 2007;356:1009–1019.

Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnár F, Falotico R; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002;346:1773–1780

Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. Circulation 2003;107:38–42.

Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2004.350.221–231

제8장 첨부서류

Clinical End Points in Coronary Stent Trials A Case for Standardized Definitions

Donald E. Cutlip, MD; Stephan Windecker, MD; Roxana Mehran, MD; Ashley Boam, MSBE; David J. Cohen, MD; Gerrit-Anne van Es, PhD, MSc; P. Gabriel Steg, MD; Marie-angèle Morel, BSc; Laura Mauri, MD, MSc; Pascal Vranckx, MD; Eugene McFadden, MD; Alexandra Lansky, MD; Martial Hamon, MD; Mitchell W. Krucoff, MD; Patrick W. Serruys, MD; on behalf of the Academic Research Consortium

Circulation. 2007;115:2344-2351.

TABLE 1. Classifications of Death

Cardiac death	Any death due to proximate cardiac cause (eg, MI, low-output failure, fatal arrhythmia), unwitnessed death and death of unknown cause, and all procedure-related deaths, including those related to concomitant treatment, will be classified as cardiac death.
Vascular death	Death caused by noncoronary vascular causes, such as cerebrovascular disease, pulmonary embolism, ruptured aortic aneurysm, dissecting aneurysm, or other vascular diseases.
Noncardiovascular death	Any death not covered by the above definitions, such as death caused by infection, malignancy, sepsis, pulmonary causes, accident, suicide, or trauma.

All deaths are considered cardiac unless an unequivocal noncardiac cause can be established. Specifically, any unexpected death even in patients with coexisting potentially fatal noncardiac disease (eg, cancer, infection) should be classified as cardiac.

TABLE 2. Myocardial Infarction Classification and Criteria for Diagnosis*

Classification	Biomarker Criteria†	Additional Criteria
Periprocedural PCI	Troponin >3 times URL or CKMB >3 times URL	Baseline value <URL
Periprocedural CABG	Troponin >5 times URL or CKMB >5 times URL	Baseline value <URL and any of the following: new pathologic Q waves‡ or LBBB, new native or graft vessel occlusion, imaging evidence of loss of viable myocardium
Spontaneous	Troponin >URL or CKMB >URL	
Sudden death	Death before biomarkers obtained or before expected to be elevated	Symptoms suggestive of ischemia and any of the following: new ST elevation or LBBB, documented thrombus by angiography or autopsy
Reinfarction	Stable or decreasing values on 2 samples and 20% increase 3 to 6 hours after second sample	If biomarkers increasing or peak not reached then insufficient data to diagnose recurrent MI.

*Adapted from Global Task Force.⁹ URL indicates upper reference limit, defined as 99th percentile of normal reference range; LBBB, left bundle-branch block; and ST, stent thrombosis.

†Baseline biomarker value required before study procedure and presumes a typical rise and fall.

‡Q waves may be defined according to the Global Task Force,⁹ Minnesota code, or Novacode.

TABLE 3. Presentation of MI Outcomes in Clinical Trial Reports

Primary end point

Total of MIs defined by any of the classifications in Table 2. Troponin recommended as the preferred biomarker at all time points

Secondary analyses

All data for troponin and CKMB should be tabulated for each classification to include at least the following multiples of the URL by treatment groups: <1, 1 to 2, 2 to 3, 3 to 5, 5 to 10, and >10

Cumulative frequency distribution of troponin and CKMB by treatment group

TABLE 4. Repeat Revascularization

Target lesion revascularization	TLR is defined as any repeat percutaneous intervention of the target lesion or bypass surgery of the target vessel performed for restenosis or other complication of the target lesion. All TLRs should be classified prospectively as clinically indicated* or not clinically indicated by the investigator prior to repeat angiography. An independent angiographic core laboratory should verify that the severity of percent diameter stenosis meets requirements for clinical indication and will overrule in cases where investigator reports are not in agreement. The target lesion is defined as the treated segment from 5 mm proximal to the stent and to 5 mm distal to the stent.
Target vessel Revascularization	TVR is defined as any repeat percutaneous intervention or surgical bypass of any segment of the target vessel. The target vessel is defined as the entire major coronary vessel proximal and distal to the target lesion, which includes upstream and downstream branches and the target lesion itself.

TLR indicates target lesion revascularization; TVR, target vessel revascularization; and QCA, quantitative coronary angiographic.

*A revascularization is considered clinically indicated if angiography at follow-up shows a percent diameter stenosis $\geq 50\%$ (core lab QCA assessment) and if one of the following occurs: (1) a positive history of recurrent angina pectoris, presumably related to the target vessel; (2) objective signs of ischemia at rest (ECG changes) or during exercise test (or equivalent), presumably related to the target vessel; (3) abnormal results of any invasive functional diagnostic test (eg, Doppler flow velocity reserve, fractional flow reserve); (4) A TLR or TVR with a diameter stenosis $\geq 70\%$ even in the absence of the above-mentioned ischemic signs or symptoms.

TABLE 5. Composite End Points

Device-oriented composite (hierarchical order)
Cardiac death
MI (not clearly attributable to a nontarget vessel)
TLR
Patient-oriented composite (hierarchical order)
All-cause mortality
Any MI (includes nontarget vessel territory)
Any repeat revascularization (includes all target and nontarget vessel)

TABLE 6. Stent Thrombosis: Timing

Acute stent thrombosis*	0 to 24 hours after stent implantation
Subacute stent thrombosis*	>24 hours to 30 days after stent implantation
Late stent thrombosis†	>30 days to 1 year after stent implantation
Very late stent thrombosis†	>1 year after stent implantation

Stent thrombosis should be reported as a cumulative value over time and at the various individual time points specified above. Time 0 is defined as the time point after the guiding catheter has been removed and the patient has left the catheter laboratory.

*Acute or subacute can also be replaced by the term early stent thrombosis. Early stent thrombosis (0 to 30 days) will be used in the remainder of this document.

†Includes primary as well as secondary late stent thrombosis; secondary late stent thrombosis is a stent thrombosis after a target lesion revascularization.

TABLE 7. Definite,* Probable, and Possible Stent Thrombosis**Definite stent thrombosis****Angiographic confirmation of stent thrombosis†**

The presence of a thrombus‡ that originates in the stent or in the segment 5 mm proximal or distal to the stent and presence of at least 1 of the following criteria within a 48-hour time window:

Acute onset of ischemic symptoms at rest

New ischemic ECG changes that suggest acute ischemia

Typical rise and fall in cardiac biomarkers (refer to definition of spontaneous MI)

Nonocclusive thrombus

Intracoronary thrombus is defined as a (spheric, ovoid, or irregular) noncalcified filling defect or lucency surrounded by contrast material (on 3 sides or within a coronary stenosis) seen in multiple projections, or persistence of contrast material within the lumen, or a visible embolization of intraluminal material downstream.

Occlusive thrombus

TIMI 0 or TIMI 1 intrastent or proximal to a stent up to the most adjacent proximal side branch or main branch (if originates from the side branch).

Pathological confirmation of stent thrombosis

Evidence of recent thrombus within the stent determined at autopsy or via examination of tissue retrieved following thrombectomy.

Probable stent thrombosis

Clinical definition of probable stent thrombosis is considered to have occurred after intracoronary stenting in the following cases:

Any unexplained death within the first 30 days§

Irrespective of the time after the index procedure, any MI that is related to documented acute ischemia in the territory of the implanted stent without angiographic confirmation of stent thrombosis and in the absence of any other obvious cause

Possible stent thrombosis

Clinical definition of possible stent thrombosis is considered to have occurred with any unexplained death from 30 days after intracoronary stenting until end of trial follow-up.

*Definite stent thrombosis is considered to have occurred by either angiographic or pathological confirmation.

†The incidental angiographic documentation of stent occlusion in the absence of clinical signs or symptoms is not considered a confirmed stent thrombosis (silent occlusion).

‡Intracoronary thrombus.³⁶

§For studies with ST-elevation MI population, one may consider the exclusion of unexplained death within 30 days as evidence of probable stent thrombosis.

제 3세부연구개발과제 연구결과

세부과제명 : 생체적합성 치과용 수복재 (치과용 골이식재) 의
임상시험 프로토콜 개발

세부과제책임자 : 홍삼표/서울대학교 치과대학

제1장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 목표

1절 세부연구개발과제의 목표

1. 연구의 필요성

가. 사회적 측면

- 치과 질환은 동통과 염증의 문제 뿐만 아니라 심미적인 문제를 야기시키는 복합적인 질병으로 이의 치료를 위해 치과용 수복재가 광범위하게 사용되고 있다.
- 건강한 치아의 유지는 인체의 건강을 유지해주며, 정상적인 사회생활을 가능하게 해주는 중요한 요소이다. 따라서, 치아의 기능과 심미성을 회복시켜 주는 생체적합성 치과용 수복재는 사회적으로 큰 의미를 가지는 의료기기로 볼 수 있다.

나. 경제적 측면

- 최근 많은 선택성 치료 (selective type procedure) 를 원하는 환자들이 증가하고 있어 생체적합성 치과용 수복재의 수요는 세계적으로 지속적인 증가세를 보이고 있다.
- 생체적합성 치과용 수복재를 사용하여 치아의 기능과 심미를 회복시켜 주는 치료는 비보험 진료의 영역에 속하며, 가계 의료비 지출 부분의 상당부분을 점유한다.

다. 기술적 측면

- 생체적합성 치과용 수복재는 악골의 결손부에 적용되며, 대부분 임플란트 시술 전에 부족한 골량을 보존해주기 위해 사용된다.
- 생체적합성 치과용 수복재는 고도의 표면처리 기술이 요구되는 제품으로 기술력을 갖춘 제조업체가 많지 않다.

라. 국내외 현황 및 전망

- 해외에서는 이미 1980 년대부터 동종골 이식재, 이종골 이식재, 합성골 이식재 등을 개발하였으며 지속적인 기술개발을 진행하고 있다.
- 국내에서는 최근들어 동종골 이식재, 이종골 이식재, 합성골 이식재 제품이 출시되었으며 외국에 비해 20여년 정도 기술격차를 가지고 출발하였다.

- 현재 국내에서는 다양한 골이식재에 대한 연구 및 개발이 활발히 이루어지고 있는 상태이다.
- 국내 시판 중인 골이식재 제품들은 우수한 임상 효과가 있는 것으로 광고하고 있으나, 검증이 필요한 상황이다.
- 최근 생산업체들이 생체적합성 치과용 수복재의 기능적인 향상에 주력하고 있는 현실을 고려해 볼때 생체적합성 치과용 수복재의 임상시험 프로토콜 개발은 매우 시의적절하다고 본다.

2. 최종 연구 목표

- 본 세부과제의 최종 목표는 치과용 골이식재에 대한 임상시험 디자인을 개발하고, 또한, 피험자 산출, 평가 방법 등에 대한 통계적 기법 등을 적용한 임상시험 프로토콜을 개발하는 것이다.

2절 세부연구개발과제의 목표달성도

1. 연구목표의 달성도

목 표	달 성
치과용 골이식재에 대한 임상시험 디자인을 개발하고, 또한, 피험자 산출, 평가 방법 등에 대한 통계적 기법 등을 적용한 임상시험 프로토콜 고안	시험 대상 선정, 피험자 수 산출, 평가 방법, 안전성과 치료 효과 지표 등에 대해 합리적이고 객관적으로 평가하기 위한 임상시험 프로토콜을 개발
	국내외 치과용 골이식재에 대한 임상시험 현황 조사
	- 현재 국내에서 시판되고 있는 치과용 골이식재 관련 임상시험자료는 전무한 상태라 주로 국외 임상 시험 자료를 참고하였으며, 필요한 경우 국내 치과용 골이식재 개발 회사에 자료를 요청하는 방법으로 수행하여 국내 상황에 적합한 임상시험 프로토콜 개발에 사용하는 기초 자료를 수집하였다. 국내 상황에 적합한 임상시험 프로토콜 개발은 위의 기초 자료를 기반으로 작성
	국내 상황에 적합한 임상시험 프로토콜 개발

2. 관련 분야 연구에의 기여도

- 본 연구개발을 통한 임상시험 프로토콜 개발로 치과용 골이식재에 평가의 정확성 및 표준화를 기대할 수 있다.

- 임상시험센터 및 연구자들에게 치과용 골이식재에 대한 임상시험 프로토콜 보급을 기대할 수 있다.
- 치과용 골이식재에 대한 임상시험에 대한 IRB 검토시 평가 지침으로 활용할 수 있다.
- 치과용 골이식재에 대한 과학적인 임상 데이터를 축적할 수 있다.
- 과학적인 임상 시험을 통하여 국제적으로 인정받을 수 있는 국산 치과용 골이식재의 개발을 촉진시킬 수 있다.

3절 국내·외 기술개발 현황

- 인구 고령화와 경제 수준 및 심미적 욕구의 향상에 따라 치과용 골수복재의 수요가 증가하고 있는데, 향후 지속적인 성장률이 예상된다. 다양한 골유도 물질 개발과 표면개질을 통한 우수한 국내 치과용 골이식재의 개발은 대부분 수입품으로 형성된 국내시장을 우수한 상품성과 가격경쟁력을 바탕으로 수입대체효과 뿐만 아니라 수출을 통한 외화획득에도 기여할 수 있다. 이를 위해서는 치과용 골이식재에 대한 임상 시험의 중요성이 커지고 있다고 볼 수 있다.
- 미국이나 유럽 등의 선진국에서는 치과용 골이식재에 대한 임상 시험에 관한 사항들에 대한 기준이나 절차의 표준화가 상당히 진척된 상태이나, 국내적으로는 뚜렷한 기준없이 개별적으로 적용되고 있어 이에 대한 가이드라인의 제시가 시급한 실정이다. 또한 치과용 골이식재는 신기술의 도입으로 인하여 지속적으로 새로운 골이식재가 개발되고 있어 더더욱 임상 시험에 대한 적절한 프로토콜이 없이는 치과용 골이식재에 대한 평가가 어렵게 된다. 따라서 치과용 이식재에 대한 임상시험 디자인, 피험자 산출, 평가 방법 등에 대한 통계적 기법 등을 감안한 임상시험 프로토콜의 개발이 무척 시급한 과제로 판단된다.
- 치과용 골이식재에 대한 임상 시험에 대한 프로토콜의 개발이 이루어지면 과학적이고 정확한 평가를 통하여 산업적인 측면이나 안전성 측면에 크게 기여하게 될 것으로 보인다.

제2장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 내용 및 방법

1절 연구내용

1. 국외 치과용 골이식재에 대한 임상시험 현황 조사

- 미국 FDA의 치과용 골이식재에 대한 승인 체계를 조사한다.
- 치과용 골이식재에 대한 문헌 보고와 임상 시험에 대한 국외 현황을 조사한다.
 - 가. 국외에서 진행되고 있는 치과용 골이식재의 임상 시험에 이용되고 있는 임상 시험 프로토콜 분석
 - 나. 국외에서 발표된 치과용 골이식재의 안전성과 치료 효과에 대한 문헌 보고 분석

2. 국내 치과용 골이식재에 대한 임상시험 현황 조사

- 국내에서 발표된 치과용 골이식재의 안전성과 효과에 관한 문헌 조사
- 현재 국내에서 진행되고 있는 임상 시험의 현황을 조사

3. 국내 상황에 적합한 임상시험 프로토콜 개발

- 치과용 골이식재에 대한 임상시험 디자인을 개발하고, 또한, 피험자 산출, 평가 방법 등에 대한 통계적 기법 등을 적용한 임상시험 프로토콜을 개발한다.
 - 가. 적절한 피험자 수에 대한 가이드라인 제시
 - 나. 피험자 선정에 관한 가이드라인 제시
 - 다. 치과용 골이식재에 대한 임상시험시 시술 내용 및 절차에 대한 가이드라인 제시
 - 라. 치과용 골이식재에 대한 임상시험 후 평가에 대한 가이드라인 제시

2절 연구방법

1. 문헌 고찰

- 국내외 치과용 골이식재에 대한 임상시험과 관련된 문헌 조사

2. 국내 임상시험 현황 조사

- 현재 국내에서 치과용 골이식재의 임상시험의 현황 조사

3. 전문가 자문회의 개최

- 개발된 임상 시험 프로토콜을 국내 치과용 골이식재의 임상 전문가에게 자문하여 효과적인 임상 시험 프로토콜을 개발

3절 연구 추진 체계

연구내용연구추진체계

국외 임상시험 현황 조사

- ▶ 미국FDA의 치과용 골이식재에 대한 승인 체계 조사
- ▶ 문헌 보고 및 임상시험에 대한 국외 현황 조사
 - 국외에서 진행되고 있는 치과용 골이식재의 임상시험에 이용되고 있는 임상시험 프로토콜 분석
 - 국외에서 발표된 치과용 골이식재의 안전성과 치료효과에 대한 문헌 보고 분석

국내 임상시험 현황 조사

- ▶ 국내에서 발표된 치과용 골이식재의 안전성과 효과에 관한 문헌조사
- ▶ 현재 국내에서 진행되고 있는 임상 시험의 현황 조사

국내상황에 적합한 임상시험 프로토콜 개발

- ▶ 치과용 골이식재에 대한 임상시험 디자인 개발 및 피험자 산출, 평가방법 등에 대한 통계적 기법 등을 적용한 임상시험 프로토콜 개발

- ↪ 적절한 피험자 수에 대한 가이드라인 제시
- ↪ 피험자 선정에 관한 가이드라인 제시
- ↪ 임상시험시 시술 내용 및 절차에 대한 가이드라인 제시
- ↪ 임상시험 후 평가에 대한 가이드라인 제시

[그림 7] 연구추진체계- 생체적합성 치과용 수복재(골 이식재)

제3장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 결과

1절 국외 치과용 골이식재에 대한 임상 시험 현황 조사

1. 기술개발 현황

(1) 미국 FDA의 치과용 골이식재 승인 체계

현재 미국 FDA의 치과용 골이식재의 승인 체계는 2가지로 구분되어 있다.

☐ Class II Special Controls

- FDA의 전반적인 지침에 따른 Premarket Notification이 필요로 하지만, 임상 시험이 요구되지 않는 범주의 치과용 골이식재
- 치주 결손이나 구강악안면부 골 결손에 사용되는 Hydroxyapatite, Tricalcium Phosphate, Polylactic/Polyglycolic Acids, Collagen 등의 치과용 골이식재

☐ Class III

- FDA의 지침에 따른 임상 시험이 요구되는 치과용 골이식재
- Bone Morphogenic Proteins (BMPs) 등의 생물학적 활성 물질이 포함된 치과용 골이식재
- Minimal Manipulation되거나 (21 CFR 872.10 참조) 첨가제로 변형시킨 인간 탈회 골 (Human Demineralized Bone) 성분 의 치과용 골이식재

(2) 미국 FDA의 치과용 골이식재 승인 제품

현재 미국 FDA의 치과용 골이식재의 승인을 받은 제품은 Class II Special Controls에 해당하는 경우와 Class III에 해당하는 경우 각각 아래와 같다.

☐ Class II Special Controls 제품

- Bio-OSS®: bovine bone powder의 이종 골이식재로 10년 이상 임상에서 사용된 제품
- MBCP®: β -Tricalcium phosphate 성분과 Hydroxyapatite 성분이 혼합된 합성 골이식재

☐ Class III 제품

- GEM 21S™ (Growth Factor Enhanced Matrix) : β -Tricalcium Phosphate에 합성 PDGF가 첨가된 제품
- InFuse Bone Graft : absorbable collagen sponges와 합성 BMP-2가 첨가된 제품

2. 치과용 골이식재의 치료 효과와 안전성에 관한 국외 문헌 보고 분석

(1) 치료 효과에 관한 보고

- 치과용 골이식재의 치료 효과에 관한 문헌은 다수 있지만, 장기간의 보고가 나와 있고, 주로 사용되는 Tricalcium Phosphate에 대한 연구 결과를 분석함.
- 1963년 Smith가 골대체재로 ceramic material을 최초로 사용한 후로, 다수의 선학들이 ceramic material이 골대체재로의 가능성을 제시하였음.¹
- 다수의 선학들이 Tricalcium Phosphate Ceramic의 골이식재로서의 유효성에 대하여 보고한 바 있으며, 대다수의 연구자들이 Tricalcium Phosphate가 치조골 결손에 뚜렷한 치료 효과를 보인다고 언급함.
- Baldock 등의 연구² : 치주 골 결손에 Tricalcium Phosphate를 13 명의 환자에 사용한 결과, clinical attachment level이 평균 2.0mm 증가하였고, gingival recession이 2.5mm 감소하였다. 또한, 평균 1.8mm의 bone filling이 관찰되어, Tricalcium Phosphate가 치조골 결손에 우수한 임상 효과를 보이는 결론을 얻었음.
- Snyder 등의 연구³ : 치주 골 결손에 Tricalcium Phosphate를 17 명의 환자에 사용한 결과, 평균 2.8mm의 new bone이 관찰되어, Tricalcium Phosphate가 치조골 결손에 우수한 임상 효과를 보이는 결론을 얻었음.
- Mathai 등의 연구⁴ : 치주 골 결손을 보이는 발치와에 Tricalcium Phosphate를 식립한 78주 동안의 장기 관찰에서, 치조골의 폭과 높이가 유의성있게 증가하였음을 보고함.

(2) 안전성에 관한 보고

- 치과용 골이식재의 안전성에 관한 문헌에서도 대다수의 연구자들이 Tricalcium Phosphate가 골에 직접 binding하며, 안전함을 보고함.
- 1970년 De Castro 등은 백서의 발치와에 Tricalcium Phosphate를 식립한 결과 일부 염증 소견과 골 흡수가 나타났다고 보고한 바 있지만,⁵ 이후 거의 모든 연구자들이 Tricalcium Phosphate가 이체에 안전함을 보고하였음.
- Bhaskar 등,⁶ hammer 등,⁷ Walter 등,⁸ Cutright 등,⁹ Metsger 등,¹⁰ Tuinzing 등,¹¹ Levin 등의¹² 많은 연구에서 공통적으로 Tricalcium Phosphate에 대한 결과를 다음과 같이 언급함.

1. Tricalcium Phosphate는 우수한 생체적합성을 보임.
2. 염증 반응을 일으키지 않음.
3. 골 조직과 직접 결합함.

4. Tricalcium Phosphate 내부에 골수 조직이 생성됨.
 5. 48시간 내에 95% 이상 분해됨.
- 위와 같은 Tricalcium Phosphate의 치료 효과와 안전성에 관한 문헌 보고를 종합해 보면, Tricalcium Phosphate는 치조골 결손에 복원 치료에 적합한 치과용 골이식재로 보임.

2절 국내 치과용 골이식재에 대한 임상 시험 현황 조사

1. 기술개발 현황

(1) 국내 치과용 골이식재 회사의 개발 현황

- 국내 치과용 골이식재 회사는 현재 5개 정도로 파악되고 있다.

(주)오스코텍

BBP®: bovine bone powder

Biocera™: bovine bone powder에 Calcium phosphate를 Coating.

Syncera®: β -Tricalcium phosphate 성분의 합성 골이식재

(주)한스바이오메드

SureFuse™: 지질층 및 미네랄 성분을 제거한 탈회 골 기질

SureOss™: 동결건조 동종골 (Freeze Dried Bone Allograft)

(주)나이백

OCS-B®: bovine bone powder, 이종 골이식재

(주)PURGO (외산 제품 수입)

MBCP®: β -Tricalcium phosphate 성분과 Hydroxyapatite 성분이 혼합된 합성 골 이식재

ICB®: Irradiated Cancellous Bone and Marrow, 동종골이식재

OraGRAFT™: 동결 건조 및 탈회 골 기질

NuOss™: Deproteinized Bovine Bone, 이종 골이식재

정산 바이오메드 (외산 제품 수입)

Bio-OSS®: bovine bone powder, 이종 골이식재

- 현재 치과용 골이식재 개발에 있어 골유도가 자가골의 효과에 근접한 제품을 개발하는데 주력하고 있다. 따라서, 향후에는 골이식재 내에 우수한 골유도 효과가 있는 성장 인자나 활성 물질을 첨가시키는 방향으로 개발될 전망이다.

(2) 국내 치과용 골이식재 회사의 임상시험 개선 및 요구사항

- 신제품 개발 기간의 단축을 통한 비용절감 효과를 위해 조건부 허가 제도의 도입
- 의료기기 임상 시험 활성화 단계에서의 정부 보조금 제도 도입
- 치과용 골이식재 특성을 고려한 임상시험 실시기관 지정 (확충, Multi-Center)
- 세부적인 가이드라인 확립

2. 국내 임상 시험 현황

- 현재 국내에서 치과용 골이식재에 대한 임상시험은 전무한 상태임.

3절 국내 상황에 적합한 치과용 골이식재에 대한 임상시험 프로토콜 개발

1. 피험자 선정시 고려사항

(1) 선정 기준

다음 사항에 모두 해당하는 피험자는 임상시험에 적합한 자로 선정한다.

- ☐ 25~75세 사이의 성인
- ☐ Localized aggressive Periodontitis에 이환되지 않은 자
- ☐ 다음과 같은 특징을 모두 보이는 치료 부위를 가진 자
 - Probing Pocket Depth가 기저부에서 7mm 이상
 - Surgical Debridement 후 적어도 하나의 Bony Wall에서 수직 골 소실이 4mm 이상
 - 수술시 완전한 연조직 피개에 충분한 각화 조직을 가진 자
 - 방사선상에서 골 소실의 기저부가 치근 침부에서 3mm 이상
- ☐ 임상시험에 자발적으로 동의하고 Follow-up 방문이 가능한 자

(2) 제외 기준

다음 사항에 해당하는 피험자는 임상시험에 부적절한 자로 제외한다.

- ☐ 적절한 구강 위생을 유지하지 못하는 경우
- ☐ 임신부나 혹은 임신 계획을 가진 경우

- ☐ 최근 6개월에 구강암 혹은 HIV 병력을 가진 경우
- ☐ 최근 1년 내에 대상 치아에 치주 수술을 받은 경우
- ☐ 대상 치아가 2등급 이상의 동요도를 보이는 경우
- ☐ 대상 치아가 3급 치아이개부 결손을 보이는 경우
- ☐ 임상적으로 또는 방사선상으로 수술 부위에 급성 염증, 치근단 병소, 치근 파절, 심한 치근 외형, 백악-상아 경계부의 과도한 돌출, 백악-상아 경계부나 치근면에 치아우식증, 혹은 백악-상아 경계부나 하방에 수복물이 있는 경우
- ☐ 최근 6개월 동안 하루 한갑 이상 흡연하는 경우
- ☐ 골이식재에 포함되는 성분에 알러지 반응을 보이는 경우

(3) 피험자 수

- ☐ 최종 시험군의 유효성 평가 피험자 수 : 54명
- ☐ 최종 대조군의 유효성 평가 피험자 수 : 27명
- ☐ 탈락율 (10%)을 감안한 군별 배정 피험자 수 : 60명/시험군, 30명/대조군

(4) 산출 근거

- ☐ 대립가설(alternative hypothesis)
 - ‘가’ 치과용 골이식재를 시술했을 때의 성공률을 ‘나’ 치과용 골이식재 시술에서의 그것과 비교하였을 때 비 열등성을 만족한다.”임
- ☐ 유의수준 : 5%
 - 즉, 두 군간 성공률의 차이(시험군 성공률-대조군 성공률)에 대한 95% 단측 신뢰구간의 하한값을 사용하여 시험의료기기의 비열등성을 평가함
- ☐ 검정력 : 80%
- ☐ 군 간 무작위 배정비율 : $\lambda = \text{시험군}(N_t) / \text{대조군}(N_c) = 2$
- ☐ 예상되는 성공확률 : $p_t = p_c = p = 0.97$
- ☐ 두 군 간 임상적으로 차이가 없다고 인정되는 최대 허용한계 $D = 0.1$
- ☐ 예상 탈락률 : 10%
- ☐ 대조군의 유효성 평가 피험자 수(N_c)는

$$\begin{aligned}
 N_c &= \frac{[(1 + \lambda)p(1 - p)(z_\alpha + z_\beta)^2]}{\lambda D^2} \\
 &= \frac{[(1 + 2)0.97(1 - 0.97)(1.645 + 0.842)^2]}{2 \times 0.1^2} \\
 &= 26.99 \simeq \text{약 } 27\text{명}
 \end{aligned}$$

시험군의 표본크기 $N_t = 2 \times 27 = 54$ 명 (시험군과 대조군의 배정비 2:1)

☐ 탈락율(10%)을 감안한 실제 필요한 피험자 수(N^*)는

- 시험군 : $N_t^* = 54 / (1 - 0.1) = 60$ (명)
- 대조군 : $N_c^* = 27 / (1 - 0.1) = 30$ (명)
- 전체 피험자 수 $N^* = N_t + N_c = 60 + 30 = 90$ (명)

2. 시험 방법

(1) 임상시험 디자인

- ☐ 전향적, 공개, 다기관, 비열등성 시험
- ☐ 임상시험용 의료기기(시험군) : ‘가’
- ☐ 대조시험용 의료기기(대조군) : ‘나’

본 임상시험은 대조군을 설정하여 공개, 다기관, 비열등성 시험으로 디자인 하였으며, 수술 전 선정/제외 기준을 만족하는 피험자에 한하여 관찰시기에 따라 임상 검사항목을 실시하여 시험군과 대조군의 임상시험 결과를 비교 평가하는 비열등성 시험으로 실시한다.

(2) 시험 방법

- ☐ 피험자 선정 후 필요하면 시술 2-3개월 전에 Scaling과 Root Planning을 시행한다.
- ☐ 수술전 14일에 Pocket depth, Vertical Bone Defect, Base of Defect 정도 등의 치주 상태에 대한 Baseline Evaluation을 시행한다.
- ☐ 치조골 결손 부위에 치과용 골이식재의 이식은 표준적인 방법에 의해 시행한다.
- ☐ 수술후 3-5일, 6-9일, 12-15일, 19-24일에 각각 수술 부위 치유 정도와 동통 정도를 측정한다.
- ☐ 수술후 6주, 12주, 18주 24주에 임상적 평가와 방사선 촬영 평가를 시행한다.

(3) 관찰항목 및 관찰검사 방법

A. 관찰항목 및 임상검사항목

Phase	시 험 기 간										
	Screening	무작위배정	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5-6	Visit 7-8	Visit 9-10	Visit 11-12	
시험설명	X										
선정/제외기준 여부판정	X										
동의서 취득	X										
인구학적조사 ¹⁾	X										
활력증후 ²⁾	X										
병력조사 ³⁾	X										
시술전처치 ⁴⁾			X	X							
치주 상태 측정 ⁵⁾	X				X						
치주 수술 및 기기 식립		X				X					
치유 상태 평가 ⁶⁾							X	X			
임상적 평가 ⁷⁾									X	X	
방사선촬영 ⁸⁾	X								X	X	
기타 ⁹⁾	X										
이상반응검사							X	X	X	X	

1) 인구학적 조사 : 성명, 주민등록번호, 나이, 교육수준, 직업, 주소, 연락처

2) 활력증후 : 혈압, 맥박수

3) 병력 : 당뇨병, 고혈압, 뇌졸중, 허혈성심질환, 악성 종양, 급성 감염증, 알러지 치과 치료 등

4) 시술전처치 : Scaling, Root Planning

5) 치주 상태 측정: Pocket depth, Gingival Recession, Vertical Bone Defect, Base of Defect 정도 등의 치주 상태에 대한 Baseline Evaluation

6) 치유 상태 검사 : 수술 부위 치유 평가, 동통 평가

7) 임상적 평가: Clinical Attachment Level 변화, Pocket depth 변화, Gingival Recession 변화, Linear Bone Growth, Percent of Original Bone Defect filled with new Bone

8) 방사선 촬영 : 치근단 방사선 사진 촬영

9) 기타 : 약물 복용 유무, 흡연력, 음주력, 임신 유무 및 계획

B. 관찰 검사방법

(A) 피험자 동의서 서명

본 임상시험을 실시하기에 앞서, 시험자는 ‘피험자를 위한 설명서’에 관한 내용을 피험자 본인 및 대리인에게 설명하고, 피험자 및 대리인이 내용을 잘 이해한 것을 확인한 다음, 자유 의사에 따른 임상시험 참가의 동의를 문서로 받는다. 또한 동의를 서명한 연월일을 증례기록서에 기록한다.

(B) 인구학적 조사, 병력/치과력 기타 조사

임상시험에 들어가기 전에 피험자의 인구학적 조사 및 병력/치과력 등에 대하여 면담, 차트 확인 및 질문 등을 통하여 다음 사항 등을 점검하고 증례기록서에 기록한다.

- ☐ 인구학적 조사 : 성명, 주민등록번호, 나이, 교육수준, 직업, 주소, 연락처
- ☐ 병력/치과력 조사 : 당뇨병, 고혈압, 뇌졸중, 허혈성심질환, 악성 종양, 급성 감염증, 알러지 치과 치료 등
- ☐ 기타 : 약물 복용 유무, 흡연력, 음주력, 임신 유무 및 계획

(C) 피험자 적합성 평가

인구학적 조사, 병력/치과력 조사, 과거 임상기록(차트)과 문진 등을 통하여 피험자 선정 및 제외기준에 적합한지 평가한다.

(D) 피험자 식별코드 부여

임상시험 참여에 동의 하고, 인구학적 조사, 병력/치과력 조사 문진 등을 통하여 피험자 선정 및 제외기준에 적합한 피험자에 한하여 피험자 식별코드를 부여한다.

피험자 식별코드는 아래의 방법에 따라 기입한다.

실시기관 코드 :

피험자 식별코드 : 실시기관 코드-등록된 순서

(E) 시험군 및 대조군으로의 무작위 배정 방법

피험자가 최종 선정되면 시험군 또는 대조군에 피험자를 무작위 배정하고 배정표에 피험자 식별코드를 부여한다.

(F) 수술 전 치주 상태 측정

수술전 14일에 치주상태에 대한 Baseline Evaluation을 시행한다.

- ☐ Pocket Depth Measurement
- ☐ Gingival Recession Measurement
- ☐ Vertical Bone Defect Measurement
- ☐ Base of Defect Measurement

(G) 치유 상태 평가

수술후 3-5일, 6-9일, 12-15일, 19-24일에 각각 수술 부위 치유 정도를 Lobene 등의 기준에 따라 5등급으로 평가한다.¹³

- ☐ Grade 0 : absence of inflammation
- ☐ Grade 1 : mild inflammation (partial involvement)
- ☐ Grade 2 : mild inflammation (entire involvement)
- ☐ Grade 3 : modeate inflammation
- ☐ Grade 4 : severe inflammation

(H) 임상적 평가

임상적 평가는 아래의 5가지 항목으로 구분하여 평가한다.

1. Clinical Attachment Level (CAL)

치아의 백악법랑경계에서 치주낭 기저부까지의 거리를 측정한다.

2. Pocket Depth

변연치은에서 상피부착부위까지의 거리를 측정한다.

3. Gingival Recession

생리적 또는 병적으로 치은변연의 근단 이동이 일어나 치근면의 일부가 노출된 상태를 측정한다.

4. Linear Bone Growth (LBG)

방사선 사진 상에서 기존 치조골연에서 신생골 치조골연까지의 길이를 측정한다.

5. Percent of Bone Filling (%BF)

방사선 사진 상에서 골 결손부의 전체 면적에 대한 신생골 생성 면적 비율을 산출한다.

(I) 이상반응 조사

시험자는 임상시험에 사용되는 의료기기 수술 후 나타나는 이상반응 여부를 방문일마다 피험자에 대한 진찰로서 관찰하여 임상시험용 의료기기와의 인관관계에 대하여 증례기록서에 기록한다.

(4) 중지 및 탈락 기준

(가) 중지 기준

- ☐ 임상시험 진행 중 관찰되는 상황이 임상시험을 계속 진행하는 것에 무리가 있다고 판단되는 경우에는 임상시험책임자는 임상시험심사위원회에 임상시험 중지 요청을 하여야 하고, 임상시험심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있다.
- ☐ 임상시험의뢰자는 임상시험용 의료기기의 안전성 등의 사유로 임상시험을 중지하고자 할 경우 임상시험심사위원회에 임상시험 중지요청을 하여 임상심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있다.
- ☐ 발생한 이상반응 처치를 위하여 일시적으로 중지되는 경우
- ☐ 발생한 이상반응 처치를 위하여 사용된 의료기기를 제거하여 중지한 경우
- ☐ 심각한 이상반응/이상의료기기반응의 발생으로 중지되는 경우

(나) 중지의 처리

- ☐ 임상시험이 중지된 경우 임상시험책임자는 중지된 시점까지 진행된 피험자에 대한 증례기록서, 임상시험 진행현황 및 결과를 정리하여 임상시험 의뢰자에게 전달하며 모든 시험관련 자료(증례기록서 및 임상시험의료기기, investigator's brochure)를 임상시험의뢰자에게 반납하여야 한다.
- ☐ 임상시험이 중지된 경우 임상시험책임자는 시험 중지 사실과 함께 IRB에 서면으로 통보하여야 한다.

(다) 탈락 기준

- ☐ 피험자 또는 법적 대리권자가 임상시험 참여 중단을 요청한 경우
- ☐ 안전성, 유효성 평가에 영향을 줄 수 있는 수술, 약물 또는 다른 의료기기를 병행하여 사용한 경우
- ☐ 심각한 부작용이 발생한 경우

- ☐ 치료방법을 제대로 수행하지 않는 경우
- ☐ 피험자의 불참으로 지속적으로 관찰할 수 없는 경우
- ☐ 기타 임상시험담당자가 임상시험 진행에 문제가 있다고 판단되는 경우

(라) 탈락의 처리

- ☐ 피험자가 중도 탈락된 경우 탈락사유 및 탈락 전까지 진행된 임상시험관련 자료를 기록, 보관한다.
- ☐ 시험도중에 피험자가 내원하지 못한 경우 피험자간의 건재 여부를 확인하고 그 이유를 분명하게 하여야 한다.
- ☐ 중도 탈락된 자는 안전성·유효성평가 통계 처리 시 제외한다.

3. 유효성 평가

(1) 성능 평가기준

- ☐ 치과용 골이식재를 치조골 결손부에 이식하고 6개월 후에 아래 평가 방법에 따라 Clinical Attachment Level의 변화가 1.5mm이상이고, Linear Bone Growth가 0.5mm 이상 혹은 Percent of Bone Filling가 15% 이상인 경우에 시험을 성공으로 평가한다.

(2) 성능 평가방법

임상적 성능 평가는 아래의 5가지 항목으로 평가한다.

1. Clinical Attachment Level (CAL)

- 정의 : 백악법랑경계에서 치주낭 기저부까지의 거리
- 측정법 : 치주낭 깊이를 측정할 때와 같으며, 변연치은이 아닌 치아의 특정 지점 (백악법랑 경계) 에서 치주낭 기저부까지의 거리를 측정한다.¹⁴
- 평가 방법 : 대조군에서 baseline에 대한 6개월 후의 CAL 변화와 실험군에서 변화를 t-test 또는 Mann-Whitney test를 이용하여 평가한다.

2. Pocket Depth

- 정의 : 변연치은에서 상피부착부위까지의 거리
- 측정법 : 치주낭측정기를 치아장축에 평행으로 치주낭내에 삽입한다. 25 g (또는 0.25 N) 의 힘을 가하여, 치주낭 기저부에 치주낭측정기의 끝이 닿았을 때 변연치은 으로부터

치주낭기저부 까지의 길이를 측정한다.¹⁵

- 평가 방법 : 대조군과 실험군의 6개월 후의 Pocket Depth 변화 비교를 t-test 또는 Mann-Whitney test를 이용하여 평가한다.

3. Gingival Recession

- 정의 : 생리적 또는 병적으로 치은변연의 근단이동이 일어나 치근면의 일부가 노출된 상태
- 측정법 : 퇴축 치은부위가 치간치은 및 치은점막경계 (MGJ) 를 침범하였는지에 따라, 육안으로 4가지로 분류한다. (Miller 의 분류)¹⁶
- 평가 방법 : 대조군과 실험군의 6개월 후의 Gingival Recession 변화를 평가한다.

4. Linear Bone Growth (LBG)

- 정의 : 기존 치조골연에서 신생골 치조골연까지의 길이
- 측정법 : 수술 전후에 Rinn centering device 를 이용하여 평행법으로 x-ray 촬영 후, 디지털 영상으로 저장한다. 치아의 기준점 (백악법랑경계) 에서 치조골연까지의 거리를 측정한다. 술 전 수치와 술 후 수치의 차이를 비교하여 신생골 높이를 구한다.¹⁷
- 평가 방법 : 방사선 사진 상에서 대조군과 실험군의 6개월 후의 Linear Bone Growth 차이를 t-test 또는 Mann-Whitney test를 이용하여 평가한다.

5. Percent of Bone Filling (%BF)

- 정의 : 골 결손부의 전체 면적에 대한 신생골 생성 면적 비율
- 측정법 : 디지털 영상으로 저장된 방사선 사진상에서 컴퓨터 측정 프로그램을 이용하여 수술 전 결손부의 면적을 구한다음, 술 후 신생골 면적을 구하여 백분율을 구한다.¹⁸
- 평가 방법 : 방사선 사진 상에서 대조군과 실험군의 6개월 후의 Original Bone Defect를 채우는 New Bone의 양을 백분율을 구하여 t-test 또는 Mann-Whitney test를 이용하여 평가한다.

(3) 통계분석에 의한 평가방법

- ☐ 시술 전·후의 방사선 촬영(치근단 방사선 사진 촬영), 임상적 평가(치주 조직 및 치조골), 관찰 항목표의 점검 등을 통합하여 최종적으로 그 유효성의 유무를 평가한다.
- ☐ 객관적인 평가를 위해서는 시술자 외 관련 전문의 또는 참여 연구자의 평가도 시행한다.
- ☐ 시험군의 유효성에 대한 비열등성은 시험군과 대조군간 성공률의 차이의 95% 단측신뢰구간을 산출하여 평가한다.
- ☐ 임상시험 종료 후, 쉽게 교정할 수 있는 부작용 외에 일상생활에 지장을 초래할 만한 중대한 합병증이 발생하지 않고 전체 피험자 중 2/3이상(66.7%)에서 시술의 효과가 인정되는 경우에는 최종적으로 유효성이 있다고 판단한다.

제4장 세부연구개발과제의 연구결과 고찰 및 결론

1절 연구결과 고찰

1. 피험자 선정

(1) 대상자 선정

- 대상자 선정에서 고려할 사항 중에서 가장 기본적인 사항은 임상 시험에 적합한 치조골 상태를 가진 환자를 대상으로 해야 한다는 점이다. 임상 시험에 적합한 치조골 상태는 미국 FDA 승인 치과용 골이식재의 임상 시험 대상자는 다음과 같은 조건을 만족시켜야 하며, 이러한 조건은 국내 임상 시험에도 적용할 수 있다.
 - Probing Pocket Depth가 기저부에서 7mm 이상
 - Surgical Debridement 후 적어도 하나의 Bony Wall에서 수직 골 소실이 4mm 이상
 - 수술시 완전한 연조직 피개에 충분한 각화 조직을 가진 자
 - 방사선상에서 골 소실의 기저부가 치근 침부에서 3mm 이상
- 치조골 소실이 관찰되더라도 Localized Aggressive Periodontitis 환자는 제외시켜야 한다. Localized Aggressive Periodontitis는 주로 건강한 청소년에서 국소적으로 수직적 치조골 소실이 나타나는 치주염으로, 과거에는 Localized Juvenile Periodontitis로 불리었다. 이러한 환자는 지속적으로 골 파괴가 진행되므로 임상 시험의 효과를 기대할 수 없다.
- 또한, 본 임상 시험은 십여차례 내원하여 상태 점검이 필요하므로, 임상시험에 자발적으로 동의하고 Follow-up 방문이 가능하여야 한다.
- 미성년자나 아주 고령인 자는 제외하는 것이 일반적이다. 보통 25세에서 75세 정도의 연령자를 대상으로 한다.

(2) 피험자 수

- 피험자 수는 임상 시험에서 치과용 골이식재의 기대되는 성공률의 정도, 비교 방법 (우위성 검정 혹은 비열등성 검정) 등에 따라 차이가 날 수 있다. 따라서 각 연구마다 필요한 피험자 수는 크게 달라질 수 있다.

2. 시험 방법

(1) 연구 설계

- 시험 대상이 되는 치과용 골이식재를 기존에 시판되고 있는 혹은 미국 FDA 임상 시험을 통해 승인된 제품과 비교한다. 연구 목적에 맞게 우위성 검정 혹은 비열등성 검정을 하도록 설계한다. 연구 목표 중 중요한 지표는 Clinical Attachment Level, Linear Bone Growth, Percent of Bone Filling 등이며, 임상 시험시 치과용 골이식재 식립 후 6개월이 적당하다.

(2) 관찰 항목과 관찰 검사 방법

- 치과용 골이식재 식립 전에 치주 상태에 따라 Scaling과 Root Planing을 실시하는 것이 임상 시험의 유효성을 위하여 중요하다.
- 또한, 치과용 골이식재 식립 후 초기 3개월 동안은 수술 부위의 치유 상태를 염증의 정도와 각화 점막 조직으로의 피개 등으로 분석하는 것이 필요하다.

(3) 중지 및 탈락 기준

- 치과용 골이식재의 시술 중 감염으로 인하여 중지 혹은 탈락이 되지 않도록 시술 중 Infection Control에 유의한다.

3. 유효성 평가

(1) 평가 기준 및 방법

- 치과용 골이식재의 임상 시험에 이용되는 지표는 다음의 다섯 가지가 대표적이다. 이 중에서 유효성 검증에 가장 중요한 지표는 Clinical Attachment Level, Linear Bone Growth, Percent of Bone Filling 등이다.
 - Clinical Attachment Level (CAL) : 백악법랑경계에서 치주낭 기저부까지의 거리
 - Pocket Depth : 변연치은에서 상피부착부위까지의 거리
 - Gingival Recession : 생리적 또는 병적으로 치은변연의 근단이동이 일어나 치근면의 일부가 노출된 상태
 - Linear Bone Growth (LBG) : 기존 치조골연에서 신생골 치조골연까지의 길이
 - Percent of Bone Filling (%BF) : 골 결손부의 전체 면적에 대한 신생골 생성 면적 비율
- Linear Bone Growth, Percent of Bone Filling 등의 지표는 방사선 촬영 방법을 정확히 지키는 것이 매우 중요하다. 수술 전후에 Rinn centering device 를 이용하여 평행법으로 x-ray

촬영하여 평가해야 한다.

- 환자의 follow-up이 중요하며 환자의 탈락률이 높으면 연구의 가치가 줄어들게 된다.

4. 전문가 의견 수렴

- 본 세부과제에서는 국내 임상 시험 경험자가 존재하지 않아, 임상 기술 전문가와 치과생체재료학 전문가를 대상으로 의견을 수렴하였음.
- 구강악안면외과 및 치주과 임상 전문가 자문
; 임상에서 치과용 골이식재를 이용한 기술 경험 및 학술적 지식이 본 세부과제에서 제시한 임상프로토콜이 국내 실정에 적합한지 의견을 구하였음.
- 치과생체재료학 전문가
; 국내에서 개발된 치과용 골이식재들이 본 세부과제에서 제시한 임상 시험 프로토콜 적용에 적합한지 의견을 구하였음.

2절 결론

- 치과용 골이식재의 사용이 점점 증가하고 있으며, 향후에는 골이식재 내에 우수한 골유도 효과가 있는 성장 인자나 활성 물질을 첨가시키는 방향으로 개발될 전망이다.
- 본 세부과제에서는 치과용 골이식재 임상 시험 프로토콜을 고안하였고, 시험 대상 선정, 피험자 수 산출, 평가 방법, 유효성 지표 등에 대해 합리적이고 객관적으로 평가하기 위한 임상 시험 프로토콜을 개발하였다.
- 본 연구가 치과용 골이식재 개발자나 임상시험에 대한 IRB 검토자에게 가이드라인과 프로토콜의 기초를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

제5장 세부연구개발과제의 연구성과

1절 활용성과

총괄과제명	생체적합성 치과용 수복재의 임상시험 프로토콜 개발
총괄과제책임자	홍삼표/서울대치과병원 / 치과

가. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI여부
1								
2								

나. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/국제
1							
2							

다. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
1						
2						

라. 정책활용

※ 기타 관련정책에 활용 예를 구체적으로 기술함.

마. 타연구/차기연구에 활용

- 치과용 골이식재를 이용한 임상연구 시행 시 기본적으로 참고하여 활용

바. 언론홍보 및 대국민교육

※ 언론홍보 및 대국민교육 내용, 일자 등을 간략히 기술함.

사. 기타

※ 임상시험, 관련 DB구축, 워크숍 또는 심포지움 개최 등의 경우 구체적으로 기술함.

2절 활용계획

- 본 연구개발을 통한 임상시험 프로토콜 개발로 치과용 골이식재에 대한 평가의 정확성 및 표준화를 기대할 수 있다.
- 임상시험센터 및 연구자들에게 치과용 골이식재에 대한 임상시험 프로토콜 보급을 기대할 수 있다.
- 치과용 골이식재에 대한 임상시험에 대한 IRB 검토시 평가 지침으로 활용할 수 있다.
- 치과용 골이식재에 대한 과학적인 임상 데이터를 축적할 수 있다.

제6장 기타 중요변경사항

－ 해당사항 없음.

제7장 참고 문헌

- Smith L. Ceramic plastic material as bone substitute. Arch Surg 1963;87:653-61.
- Baldock WT, Hutchens LH Jr, McFall WT Jr, Simpson DM. An evaluation of tricalcium phosphate implants in human periodontal osseous defects of two patients. J Periodontol. 1985 Jan;56(1):1-7.
- Snyder AJ, Levin MP, Cutright DE. Alloplastic implants of tricalcium phosphate ceramic in human periodontal osseous defects. J Periodontol. 1984 May;55(5):273-7.
- Mathai JK, Chandra S, Nair KV, Nambiar KK. Tricalcium phosphate ceramic as immediate root implants for the maintenance of alveolar bone in partially edentulous mandibular jaws. A clinical study. Aust Dent J. 1989 Oct;34(5):421-6.
- Bhaskar SN, Cutright DE, Knapp MJ, Beasley JD, Perez B, Driskell TD. Tissue reaction to intrabony ceramic implants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1971 Feb;31(2):282-9.
- Hammer WB, Topazian RG, McKinney RV Jr, Hulbert SF. Alveolar ridge augmentation with ceramics. J Dent Res. 1973 Mar-Apr;52(2):356-61.
- Walter C, Brunt PB. Tricalciumphosphate as an implant material: preliminary report. Br J Plast Surg. 1982 Oct;35(4):510-6.
- Cutright DE, Bhaskar SN, Brady JM, Getter L, Posey WR. Reaction of bone to tricalcium phosphate ceramic pellets. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1972 May;33(5):850-6.
- Metsger DS, Driskell TD, Paulsrud JR. Tricalcium phosphate ceramic—a resorbable bone implant: review and current status. J Am Dent Assoc. 1982 Dec;105(6):1035-8.
- Tuinzing DB, Swart JG. Correction of mandibular asymmetry with porous calciumphosphate implants. J Maxillofac Surg. 1981 Feb;9(1):45-9.
- Levin MP, Getter L, Cutright DE, Bhaskar SN. Biodegradable ceramic inperiodontal defects. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1974 Sep;38(3):344-51.
- Lobene RR, Weatherford T, Ross NM, Lamm RA, Menaker L. A modifiedgingival index for use in clinical trials. Clin Prev Dent. 1986 Jan-Feb;8(1):3-6.
- Newman et al. Clinical periodontology 10th ed. Saunders2006,pp582.
- Listgarten MA. Periodontal probing: what does it mean? J Clin Periodontol. 1980 Jun;7(3):165-76.
- Miller PD Jr. A classification of marginal tissue recession. Int J Periodontics Restorative Dent. 1985;5(2):8-13.
- Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of humaninfrabony defects. II. Re-entry procedures and bone measures. J Periodontol. 1993 Apr;64(4):261-8.
- Viljanen VV, Lindholm TC, Gao TJ, Lindholm TS. Low dosage of nativeallogeneic bone morphogenetic protein in repair of sheep calvarial defects. Int J Oral Maxillofac Surg. 1997 Oct;26(5):389-93.

제8장 첨부서류

해당 사항 없음

제 4세부연구개발과제 연구결과

세부과제명 : 조기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기의
임상시험 프로토콜 및 평가지침 개발

세부과제책임자 : 정성수 교수/삼성서울병원

제1장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 목표

1절 세부연구개발과제의 목표

1. 연구의 배경

- 전 세계적으로 년 간 수많은 주요 장관 골 골절이 발생하여, 이중 약 5%의 새로운 불유합이 발생된다고 추정 되고 있다. 불유합은 그 진단 시까지 실시하여온 치료 방법에 의해서는 유합되지 않을 것으로 생각되는 상태이므로 색다른 치료 방법에 의해 치료되지 않으면 안 될 것이다. 그러나 현재로는 거의 모든 불유합에 대하여 진단되는 즉시 수술적 치료를 시행하는 경향이 있으며 수술적 방법 외 다른 대안은 없는 실정이다.
- 생활수준의 향상과 기능뿐만 아니라 미용적인 측면도 중요하게 생각하는 현재의 사람들의 관심으로 불유합에 대하여 기존의 관혈적인 치료 방법에 대하여 최소 침습적인 기술을 받으려는 성향이 늘어남에 따라 전기 자극을 이용한 골 유합기의 이용이 증가 할 것이라 생각된다.
- 국내외에서는 전기 자극기를 이용한 골유합, 골유착 및 골밀도 증진등에 대한 연구가 매우 활발하며, 이미 유전공학적인 분야에 까지 연구 범위를 확장하고 있고, 임상 연구도 매우 활발한 실정이다.
- 국내에서는 과거 전기 자극을 이용하여 골유합을 촉진시키고, 불유합을 치료하는 등의 동물 실험 및 임상 연구가 시행되었으며 최근에는 치과 영역에서 골유착과 골밀도 증진을 위해 미세 전기자극을 하는 연구가 시행되고 있다. 그러나 이러한 임상 연구를 위한 프로토콜이 표준화 되지 않고, 이에 대한 평가 지침도 마련되어 있지 않아 연구들의 표준화가 되지 않았으며, 따라서 이러한 연구들이 적절한 평가를 받지 못하고 있는 실정이다.

2. 연구의 필요성

- 대부분의 의료 기기는 국외에서 개발되어 고가로 수입되고 있으며, 의료 기기는 서구인의 기준에 맞게 제작되어 있어 우리 국민의 체질과 체형에도 유효한지에 대한 검증이 필요하며, 이를 위해 임상시험 프로토콜의 개발이 시급한 실정이다. 이러한 프로토콜의 개발로 의료기기에 대한 검증을 표준화하고, 더 나아가 의료 기기의 개발에까지 연구가 이어진다면 고가의 의료 기기 수입을 대체하는 효과도 장기적으로는 기대 할 수 있을 것으로 생각된다.

- 점차로 고령화해가는 현실을 고려할 때 골유착과 골밀도를 증진시키는 전기 자극기의 필요성이 증가될 것이므로 총괄과제인 의료 기기 임상시험 프로토콜개발 중 골유착과 골밀도 증진을 위한 전기 자극기의 임상시험 프로토콜 및 평가지침 개발은 시급할 것으로 생각된다.
- 전기자극기의 조기 골유착 및 골밀도 증진 치료 효과 평가에 대한 적합한 대상자 선정, sample size 산출, 평가 등 특성에 맞는 임상시험을 디자인 할 수 있는 프로토콜이 개발되어야 한다.

3. 연구의 목표

- 조기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기 자극기의 적절한 피험자 선택과 시술 후 피험자의 골유착 및 골밀도 증진 정도를 객관적으로 평가하기 위한 임상 시험 프로토콜을 고안하는 것이다.

2절 세부연구개발과제의 목표달성도

1. 연구 목표의 달성도

목 표	달 성
조기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기 자극기의 적절한 피험자 선택과 시술 후 피험자의 골유착 및 골밀도 증진 정도를 객관적으로 평가하기 위한 임상 시험 프로토콜을 고안	국내·외에서 보고 되어 사용되어지고 있는 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기의 종류와 시술 후의 결과, 야기될 수 있는 합병증 등을 파악하여 국내에서 전기자극기의 임상 시험시 피험자에게 시술 전 고지하여야 할 중요한 사항과 시술 동의서, 피험자의 보호 관련, 시술 후 야기 가능한 합병증, 시술 전·후의 결과 비교 방법을 제시할 수 있는 임상 시험 프로토콜을 고안
	국내외 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기에 대한 문헌 조사
	국내에서 실제 사용 중인 병원과 수입 회사의 조사
	국내 상황에 적합하며 골유착 및 골밀도 증진 치료에 중점을 둔 임상 시험 프로토콜 개발
	국내에 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기에 대한 임상 시험 현황에 대한 사례는 없었고, 실제로 임상에 사용한 예도 상품화 되어 있는 기계가 아닌 초기적인 기기의 기전을 응용하여 고안한 기계를 이용하여 보고서에 적용하기에 한계가 있어 외국 문헌에서 실제 사용한 보고를 통하여 종합, 분석하여 국내 상황에 적합한 임상 시험 프로토콜 개발에 사용하는 기초 자료 수집

2. 관련 분야 연구에의 기여도

- 본 연구개발을 통하여 유사 의료기기 프로토콜 작성 시 정확성 및 표준화에 가이드라인을 제시할 수 있다.
- 설계 단계에 있는 의뢰자, 연구자등에 표준 프로토콜 보급을 기대할 수 있다.
- 의료용 저주파자극기의 임상시험에 대한 IRB 검토 시 평가지침으로 활용할 수 있다.
- 의료용저주파자극기의 임상시험에 대한 과학적이고 윤리적이고 타당성 있는 데이터를 축적할 수 있다.

3절 국내·외 기술개발 현황

1. 국내 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기에 대한 임상시험 현황조사

가. 국내 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기 자극기 개발 회사

현재까지의 조사로는 국내 골밀도 증진을 위한 전기 자극기의 개발 회사는 없는 것으로 알려져 있다. 다만 외국에서 수입 예정인 회사는 조사된 바

- Biomet Korea 사 : OrthoPak, EBI
- OrthoFix Korea 사 : Physiostim

등을 수입 예정이나 식약청에서 허가할 경우 수입 예정이며 현재 구체적인 계획은 없다.

나. 국내 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기 자극기 임상 시험 현황

전기 자극기를 이용한 골 유합의 성공적인 치험예 등이 보고 되어 있으나, 통계적인 검증까지 이루어진 임상 시험등은 보고되지 않았고, 사용한 기계도 상품화 된 것이 아닌 저자들이 직접 고안한 기계로 현실화 하기에는 어려움이 있다.

2. 국외 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기에 대한 임상시험 현황조사

- 국외 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기 개발 회사

[표 35] 국외 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기 개발 회사

Table 2: Summary of the Non-invasive Bone Growth Stimulators for Reclassification

Manufacturer	Trade Name	Intended Use	Stimulation Type	Output Waveform Parameters	Duration of Use
Bioelectron	OrthoPak® Bone Growth Stimulator	Treatment of an established nonunion secondary to trauma	Capacitive Coupling	60 kHz, 3 to 6.3 Volts (V) peak to peak	24 hours per day (hrs/day) Up to 200 days
Bioelectron	SpinalPak® Fusion Stimulator	Adjunct electrical treatment to primary lumbar spinal fusion surgery at one or two levels	Capacitive Coupling	60 kHz, 3 to 6.3 V peak to peak	24 hrs/day Up to 270 days
Electro-Biology (EBI), L.P.	EBI Bone Healing System®	Treatment of fracture nonunions, failed fusion and congenital pseudarthroses	PEMF	2.5 msec long bursts of 250 to 400 µsec 20 G pulses repeated at 5-20 Hz	10 hrs/day Up to healing
Orthofix	Physio-Stim® Lite	Treatment of established nonunion acquired secondary to trauma	PEMF	260 µsec, 20 G pulses repeated at 15 Hz	Minimum of 3 hrs/day Up to 180 days
Orthofix	Spinal-Stim® Lite	Fusion adjunct to increase the probability of fusion success and as a nonoperative treatment of failed fusion surgery	PEMF	260 µsec, 20 G pulses repeated at 15 Hz	Minimum of 2 hrs/day Up to 270 days
OrthoLogic	OrthoLogic™ 1000	Treatment of an established nonunion secondary to trauma	Combined Magnetic Fields	76.6 Hz sinusoidal 40 µT (400 mG) peak to peak AC magnetic field superimposed on 20 µT DC magnetic field	30 minutes per day (min/day) Up to 270 days
OrthoLogic	SpinaLogic™	Adjunct treatment to primary lumbar spinal fusion surgery for one or two levels	Combined Magnetic Fields	76.6 Hz sinusoidal 40 µT (400 mG) peak to peak AC magnetic field superimposed on 20 µT DC magnetic field	30 min/day Up to 270 days
RS Medical	To be determined	Treatment of established nonunion fractures acquired secondary to trauma and as an adjunct to the treatment of lumbar spinal fusion surgery	Capacitive Coupling	60 kHz, 3 to 6.3 V peak to peak	24 hrs/day Up to 270 days

제2장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 내용 및 방법

1절 연구내용

1. 전기자극기를 이용한 골유합 및 골밀도 증진에 대한 임상시험 현황 파악

- 가. 국내 연구자들에 대한 조사
- 나. 국내 임상시험센터에 대한 조사
- 다. 기기 회사들에 대한 조사
- 라. 국외 전기 자극기를 이용한 골유합 및 골밀도 증진 사례 조사

2. 전기 자극기의 특성을 감안한 임상시험 프로토콜 개발

- 가. 적절한 피험자 수에 대한 가이드라인 제시
- 나. 피험자 선정에 관한 내용 및 피험자 동의 취득 방법과 피험자 보호에 관한 가이드라인 제시
- 다. 임상 시험 시 시술 내용 및 절차에 대한 가이드라인 제시
- 라. 임상 시험 후 평가에 대한 가이드라인 제시
 - ⇒ 전기 자극기를 이용한 골유합 및 골밀도 증진에 대한 치료의 특성을 감안한 임상 시험 프로토콜을 개발하여, 식약청 홈페이지등에 게재하여 의뢰인(의료기기 개발자등 임상시험 계획서를 작성하는자)이 활용 할 수 있게 하며 임상시험 결과 평가 시 IRB의 지침서로 가능 할 수 있도록 제안한다.

2절 연구방법

1. 문헌 고찰

- 국내·외 조기 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기 자극기에 대한 임상 시험과 관련된 문헌 및 인터넷 정보 검색

2. 국내 임상 시험 현황 조사

- 국내에서 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기 자극기의 임상 시험 현황 조사

3. 전문가 자문

- 개발된 임상시험 프로토콜을 국내 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기 자극기의 임상 시험에 관한 전문가의 자문을 통하여 보다 효과적인 임상시험 프로토콜을 개발

3절 연구추진체계

골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기 자극기에 대한 임상시험 현황 파악

- ① 국내 연구자들에 대한 조사
- ② 국내 임상 시험센터에 대한 조사
- ③ 기기 회사들에 대한 조사
- ④ 해외 전기 자극기를 이용한 골유합 및 골밀도 증진 치료 사례 조사



최종 연구개발의 목표

■ 전기 자극기를 이용한 골유합 및 골밀도 증진에 대한 치료의 특성을 감안한 임상 시험 프로토콜을 개발

- ① 적절한 피험자 수에 대한 가이드라인 제시
- ② 피험자 선정에 관한 내용 및 피험자 동의 취득 방법과 피험자 보호에 관한 가이드라인 제시
- ③ 임상 시험 시 시술 내용 및 절차에 대한 가이드라인 제시
- ④ 임상 시험 후 평가에 대한 가이드라인 제시

[그림 8] 연구 체계-골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기

제3장 세부연구개발과제의 최종 연구개발 결과

1절 국내 상황에 적합한 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기에 대한 임상시험 프로토콜 개발

1. 기기에 대한 대략적 개요

가. 용도 및 적응증(Purpose and Intended Use)

이런 종류의 기계들의 사용 목적은 전기적 그리고/혹은 자기장을 통한 자극으로 불유합과 척추 유합의 치유를 촉진시켜 골 형성을 증진시키는 것이다.

나. 구조 및 작동(Design and Operation)

이런 종류의 기계들은 다음의 구조들을 가지고 있다.

외부 부착 코일(coils)(때로는 변환기-transducer로 불리이기도 한다.) 혹은 전극(electrode)(때로는 축전지(콘덴서) 판-capacitor plates으로 불리이기도 한다.)은 자극을 치료 부위로 전달한다. 이런 형태의 기계들은 전기를 파형(waveform)으로 만들어 코일 혹은 전극을 통하여 환자에게 전해진다. 이 기계는 모니터에도 파형이 전해져서 기계가 오작동을 일으킬때 시청각적인 경고를 일으켜 사용자가 알게 해 준다.

다. 작용(function)

이런 목적의 기계들은 전기적 그리고/혹은 자기장을 몸속에 일으켜 골 형성과 치유를 촉진시키는 역할을 한다. 이 기계들은 전기적 그리고/혹은 자기장을 만드는데 3가지 기전에 근거하고 있다. 1) capacitive coupling, 2) pulsed electromagnetic fields, 3) combined magnetic fields.

1) capacitive coupling(CC)

capacitive coupling은 조직 속의 전극들 사이에 전기장(electrical field)을 일으켜 골 형성을 촉진 시킨다.

2) pulsed electromagnetic fields(PEMF)

이 기계는 몸 속에 2개의 치료 코일들 사이에서 magnetic coils을 사용하여 전기파 (electrical pulse)를 시간에 따라 변화하는(time varying) 전기자장(magnetic and electrical fields)으로 변환 시킨다.

3) combined magnetic fields(CMF)

동적, 정적 저 에너지 자기장(magnetic field)으로 골 성숙(bone growth)을 유도하는 것으로 정적 자기장위에 동적 자기장이 더하여지는 방식이다.

라. 산출 파형(Output waveform)

3가지 형태의 기계에 따른 파형과 조직(tissue)에 미치는 효과를 표 36에 요약하였다.

Table 1: Summary of the Waveform and Tissue Effects for Each of the Three Technologies for Non-invasive Bone Growth Stimulators

Technology	Waveform	Tissue Electrical Field
Capacitive Coupling	60 kHz, 10 μ A (rms), 6 V peak to peak	0.1 to 20 mV/cm 300 μ A/cm ²
Pulsed Electromagnetic Fields	4.5 msec long bursts of 20, 220 μ sec 18 G pulses repeated at 15 Hz	1.5 mV/cm 10 μ A/cm ²
	790 mG field of a burst of 21, 260 μ sec pulses repeated at 15 Hz	4 mV/cm peak to peak
Combined Magnetic Fields	76.6 Hz sinusoidal 40 μ T (400 mG) peak to peak AC magnetic field superimposed on 20 μ T DC magnetic field	Magnetic field effect

Adapted from Nelson et al., 2003.

[표 36] 기계에 따른 파형과 조직(tissue)에 미치는 효과

마. 사용 방법(Operational Use)

이런 형태의 기계는 처방하여야 하는 기계(prescription device)이고, 환자가 집에서 사용한다. 일반적으로 의사가 골절부 불유합 혹은 척추 유합 환자에게 처방한다.

(1) capacitive coupling

외상으로 인해서 불유합이 발생한 경우 골절부 자극을 일으킬 부위 케이스트에 2개의 조그만 구멍을 만들어 전극을 삽입한다. 요추부 유합 환자의 경우 전극 부착부위가 노출되어 있다. 의사가 처음에 불유합 혹은 유합할 부위를 찾고, 부착하기 전에 전극 패드 (electrical pads)에 gel을 발라서 부착한다. 환자 혹은 보호자는 기계를 어떻게 작동하는지, 전극 혹은 전극 pad를

어떻게 교환하는지 교육을 받는다. battery로 작동하는 기계는 작은 플라스틱 케이스에 있어서 집에서 사용할 수 있다. 유합이 될 때까지 하루 24시간, 최대 9개월까지 사용하도록 처방할 수 있다. 젤을 다시 바르지 않고도 전극은 1주일까지 사용할 수 있다. 사용하는 동안 전극 패드가 마르게 되면, 기계는 접촉이 덜 되는 것을 alarm으로 알려주며, 그러면 젤을 발라서 전극을 다시 붙이면 된다.

(2) pulsed electromagnetic fields

의사가 골절부의 해부학적 구조와 환자 크기에 따라서 적절하게 치료 코일을 위치시킬 곳을 정한다. 처음에 의사가 치료 코일을 위치시키고 기계의 사용 방법과 주의 사항 등을 환자에게 가르쳐 준다. PMEF기계는 표준 가정용 110-volt 교류 전류 혹은 충전지(rechargeable battery)로 사용한다. 변형된(modified) PMEF기계는 9-volt battery로 작동한다. PMEF기계는 하루에 약 10시간, 최대 9개월까지 사용하도록 처방된다. 변형된 PMEF기계는 하루에 약 2-3시간, 유합이 될 때까지, 혹은 9개월까지 사용하도록 처방된다.

3) combined magnetic fields.

의사가 골절부의 해부학적 구조와 환자 크기에 따라서 적절하게 치료 코일을 위치시킬 곳을 정한다. 처음에 의사가 치료 코일을 위치시키고 기계의 사용 방법과 주의 사항 등을 환자에게 가르쳐 준다. 이 기계는 하루 30분, 유합이 될 때까지 혹은 9개월까지 사용하도록 처방된다.

바. 재료(Materials)

전극 혹은 치료 코일은 전도 금속(conductive metal)으로 구성되어 치료 부위에 자극(stimulation)을 전달하고, 피부 접촉에 생체 적합성(biocompatible)이어야 한다. 환자의 피부에 접촉하는 기계의 다른 구성물도 생체 적합성이 있어야 한다.

사. 전원(Energy Source)

기계는 battery(9-volt battery 혹은 충전지) 혹은 표준 가정용 110-volt 교류 전류로 전원을 공급한다.

2. 피험자 선정 시 고려 사항

가. 대상자

(1) 장관골 골절 불유합

골에 따라 유합의 속도, 불유합을 진단할 수 있는 기간 등이 다르므로 실험군, 대조군 간에 골의 종류를 같게 해야 한다. 그 외 영향을 미칠 수 있는 요소들로 수술 유무, 고정방법(삽입 금속물), 골이식의 유무, 골이식의 재료(자가골, 동종골, 골유합 촉진제 등) 및 술 후 고정 기간 등이 있다.

(2) 척추 유합 수술자

최초 진단명에 관계없이 유합을 시도한 수술적 치료를 한 경우로 정의되며 여기에는 다양한 종류의 유합 수술을 포함한다. 영향을 미칠 수 있는 요소로 유합 수술의 종류, 골의 고정 방법(사용한 기구), 이식재료(자가골, 동종골, 골유합 촉진제등), 유합 분절 수, 유합 범위(단, 경흉추, 흉요추, 요천추 이행부는 stress가 많이 부하되어 불유합의 가능성이 증가하므로 특히 고려 대상이 된다.), 술 후 고정 등이 있다.

나. 선정기준

- 만 18세 이상 75세 미만의 남자 또는 여자.
- 장관골 골절 불유합 환자 또는 척추 유합 수술자(8.1 대상자에 언급하였듯이 유합에 영향을 미칠 수 있는 인자들이 동일 할 수 있도록 하여야 한다).

다. 제외기준

- 1) 전기적 삽입물(cardiac pacemakers, cardiac defibrillators, neuron stimulators등)을 한 환자
- 2) 임신, 수유기 여성
- 3) 악성 종양
- 4) 심각한 정신과적 질환
- 5) 불유합부 골의 직경의 1.5배 이상의 골 간격이 있는 자
- 6) 심각한 자가 면역질환, 대사성 질환(특히 당뇨)
- 7) 심한 경련, 발작성 질환 등으로 임상 시험에 부적합하다고 생각되는 경우

라. 고려 사항

- 1) 가족 병력
- 2) 지속적으로 복용중인 약물(특히 steroids)

- 3) 이전에 골유합을 위하여 시도하였던 치료 경력,
- 4) 흡연력(nicotine)
- 5) 음주력,
- 6) 영양 상태
- 7) cooperation 정도(체중부하, 외부 보조기 착용 등)

마. 피험자 수

- 1) 최종 시험군의 유효성 평가 피험자 수 : 95명
- 2) 최종 대조군의 유효성 평가 피험자 수 : 95명
- 3) 탈락율 (10%)을 감안한 군별 배정 피험자 수 : 105명/시험군, 105명/대조군

바. 산출근거

일차가설:

방사선적 평가(X-ray 검사) 후 Placebo군과 시험군간 유합 비율이 차이가 있을 것이다.

방사선적 평가후 placebo군의 통상 유합 비율이 43%이고, 시험군의 유합 비율이 최소 20%이상 높음을 기대 할 때(최소 63%), 유의수준 5%, 검정력 80%하에서 필요한 피험자 수는 placebo군과 시험군간 피험자의 비($n_1:n_2$)를 1:k로 할 때 다음과 같이 산출된다.

$$n_1 = \frac{[z_{\alpha/2} \sqrt{(1 + \frac{1}{k}) \bar{p} \bar{q}} + z_{\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{k}}]^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

$$n_2 = k n_1$$

여기서 p_1 은 placebo군의 유합 비율, p_2 는 시험군에서 기대하는 유합 비율,

$$q_1 = 1 - p_1, \quad q_2 = 1 - p_2,$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + k p_2}{1 + k}, \quad \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

따라서 두 군의 피험자 수를 동일하게 할 때, 각 군당 95명이 필요하다.

3. 시험 방법 및 고려사항

가. 임상 시험 방법

- (1) 임상 연구 책임자는 선정 기준에 합당하며 임상 시험에 자발적으로 동의한 적절한 피험자를 선정한다.
- (2) 피험자에게 임상 시험의 목적 및 방법, 기기의 안정성 및 유해성, 시술 방법 등을 설명한다.
- (3) 임상 연구에 필요한 피험자 동의서, 방사선 촬영 동의서를 작성 한다.
- (4) 시술 후 발생 할 수 있는 합병증을 설명한다.
- (5) 시술 전 방사선 사진과 임상적 평가를 한다.
- (6) 규정된 사용 방법과 기간 동안 지속적인 전기 자극을 시행하며 정해진 기간 마다 추시하여 이상 반응 발생 유무를 관찰하며 경과 관찰 항목표를 작성한다.
- (7) 경과 관찰 기간동안 주기적으로 환자의 만족도와 시술 효과 정도, 이상반응 발생 여부를 파악 한다.
- (8) 임상 연구 종료 후, 시술 전- 후 촬영한 방사선 사진과 임상적 평가를 비교 하며, 경과 관찰 항목표를 참조하여 시술의 효과 유무를 최종적으로 판단 기록한다.

나. 임상시험 시 고려 사항

- 독립적인 효과가 인정되려면, randomized controlled trial이 시행되어야 하고, 특히 치료군과 대조군 간에 영양상태, 흡연 유무 등의 통상적으로 불유합에 영향을 미치는 요소에 있어서 동일한 조건이 되도록 통제하여야 하며, 이에 대해 아래에 논할 방법 등을 통하여 충분히 통제되었음을 보여주거나, 또는 통계적으로 이를 보정하여야 하며, 그 이후에도 기기에 의한 통계적으로 의미 있는 독립적인 효과가 인정되어야 할 것으로 생각됨.
- 수술적 치료 후의 경우에도 마찬가지로 양군 간에 조건에 차이가 없도록 통제되어야 하며, 혼란 변수를 최대한 배제하기 위해서는 wash-out을 설정하여 수술에 의한 효과 를 배제한 후 임상 시험을 하는 것이 보다 바람직할 것으로 보임.

다. 임상시험 중 발생할 수 있는 부작용

- (1) electrical shock
- (2) 화상
- (3) 피부자극 및 알러지 반응
- (4) adverse interaction c electrical implants

라. 피험자의 중간 탈락

- 피험자가 자의적으로 임상연구를 중단하고자 한 경우
- 경과 관찰 도중 임상연구의 지속적인 수행이 어려울 정도의 이상반응이 나타난 경우
- 경과 관찰 도중 타질환이 동반되어 치료를 필요로 하는 경우
- 시술 후 경과 관찰이 되지 않는 피험자
- 피험자 본인의 중요 질환을 알리지 않은 상태로 임상 시험에 참여한 경우
- 임상연구 책임자가 피험자로서 적절하지 않다고 판단되는 경우

마. 성능의 평가기준 및 평가방법

(1) 평가기준

유합을 촉진시키기 위하여 사용한 부분에 따라서 유효성 평가의 기준이 다르다. 다만 공통적인 기준은 골 유합의 방사선적 증거가 있어야 하며 이에 따른 임상적 호이 있어야 한다. 따라서 임상적인 평가와 방사선적인 평가가 모두 이루어지는 것이 적절하다. 골 유합의 평가는 3명의 정형외과 전문의 또는 3명의 방사선과 전문의가 각각 독립적으로 판독하여 2인 이상이 판정기준(14.1 참조)에 따라 유합을 판정하면 유합된 것으로 본다.

[일반적 불유합 환자를 대상으로 한 임상시험 인 경우]

1) 방사선적 평가

1. No progress - No Change from the appearances at enrolment in the trial

임상 연구 시작 시기의 모습에서 변화가 없는 경우

2. Progress to union - A definite change from the earlier films, either with new subperiosteal bone, fuzziness across the fracture site or new bone peripherally across the fracture site. In any case of doubt, a rating of no progress was given.(이전 필름에 비해 명백한 변화, 새 골막하 골, 골절부를 연결하는 뿌연 모습 또는 골절부를 연결하는 가장자리에 신생골 형성이 있는 경우)

- 상기 소견이 의심스러운 경우, no progress로 판정하였다.

3. Probable union - A marked change with thicker denser bone across at least two cortices and fuzziness across the fracture site. Union was thought to be present. (더 두껍고 더 단단한 뼈가 적어도 2피질 골을 연결하고 골절부를 연결하는 뿌연 모습의 두드러진 변화가 있는 경우. 유합이 될 것으로 생각되는 경우)

4. Full union - Dense and extensive new bone formation union across involving the

fracture site and at least three of the four cortices visible on the two films.(골절부를 연결하는 단단하고 광범위한 신생골 형성과 적어도 4피질골 중 3피질골이 2장의 방사선 사진에서 보이는 경우)

2) 정형외과 전문의 판독 시 판정기준

1. No progress - No Change from the appearances at enrolment in the trial

임상 연구 시작 시기의 모습에서 변화가 없는 경우

2. Improved but not yet united - Some change in the region of the fracture line with increased density visible, but either insufficient to be considered as full cancellous healing or across an insufficient width of bone (밀도 증가가 골절선에 보이는 변화가 있으나, 완전 한 망상골 치유가 부족하거나 혹은 골절부를 건너 가기에는 부족한 경우)

3. United - Evidence of bony continuity across at least half the width of the fracture confirmed on at least two views. (적어도 2장의 방사선 사진에서 골절부의 반 이상을 건너가는 골의 연속성의 증거가 있는 경우)

3) 임상적 평가

통증의 호전(pain relief)

골절부 움직임 소실(lack of movement at the fracture site)

골절부 통증 소실(lack of pain at fracture site)

* 기계 사용에서 다양한 치료 방법 (Stimulation variables and Regimens)

골절이 발생하고 자극 치료의 시작 시기는 7일(Benazzo등,1995)에서 42년(Garland등, 1991)까지로 다양하다. 치료 방법도 수개월 동안 하루 7-24시간, 30주에서 유합이 될 때까지로 다양하다. 다음의 표를 참조하기 바란다.(표37-41)

Table 9. Summary of the Stimulation Treatment Variables for Capacitive Coupling Non-invasive Bone Growth Stimulators for Nonunion Fractures

Reference	Stimulation Type	Device Manufacturer	Output Waveform Parameters	Treatment Regimen	Time Between Fracture and Stimulation Treatment
Abeed et al., 1998	Capacitive Coupling	NR ¹	63 kHz sinusoid wave, 6 V peak to peak	7-8 hrs for 12-30 weeks	9 months - 6.3 years
Benazzo et al., 1995	Capacitive Coupling	Bioelectron	60 kHz sinusoid wave, amplitude 3-6.3 V	24 hrs/day for mean of 52 days	Mean of 147.5 days Range 7-730 days
Brighton and Pollack, 1985	Capacitive Coupling	Bioelectron	60 kHz sinusoid wave, 5 V peak to peak	Mean of 22.5 weeks	Mean of 3.3 years Range 10 months - > 14 years
Brighton et al., 1995	Capacitive Coupling	NR	Capacitive Coupling: 60 kHz sinusoid wave, 5 V peak to peak Direct Current: Implantable 10 μ A	Capacitive Coupling: 24 hrs/day for 12-24 weeks Direct Current: Implanted 24 hrs/day for 12 weeks	23.5 months Range 5 - >70 months
Scott and King, 1994	Capacitive Coupling	Bioelectron	Active: 60 kHz sinusoid wave, 5-10 V peak to peak	24 hrs/day for mean of 22.5 weeks	Active: Mean of 31 months Range 11-83 months Sham: Mean of 26 months Range 12-43 months

¹ NR - Not reported

Table 10. A Summary of the Stimulation Treatment Variables of PEMF Non-invasive Bone Growth Stimulators for Subjects with Nonunions of the Tibia

Reference	Stimulation Type	Device Manufacturer	Output Waveform Parameters (Tissue Effect)	Treatment Regimen	Time Between Fracture and Stimulation Treatment
Bassett, 1981	PEMF ²	EBI, L.P.	NR ³ (1.5 mV/cm at tibial axis)	10 hrs/day Mean of 5.2 months	Mean of 28 months Range 4 months – 18 years
Caulley and Mann, 1982	PEMF	EBI, L.P.	NR ⁴	12-16 hrs/day for 1600 hrs	Range 3-5 years
Gossling et al., 1992	PEMF	NR	Various designs and regimens until healed	Various	PEMF group: Range 4 months – 37 years Surgery group: Range 4 months – 5 years
Ito and Shirai, 2001	PEMF	NR	5 msec square wave at 15 Hz	8 hrs/day	Mean of 18 months Range 6 months – >8 years
Meskens et al., 1988	PEMF	EBI, L.P.	NR	14 hrs/day for 3 months, then 10 hrs/day for 3 months, then only at night Mean of 10 months	Mean of 1.9 years
Sharrard, 1990	PEMF	NR	20 balanced pulses of an asymmetric waveform in a pulse train at 15 Hz	12 hrs/day for 12 weeks	Range 16-32 weeks

¹ As described by the authors in the cited reference

² PEMF – Pulsed electromagnetic fields

³ NR – Not reported

⁴ EBI, L.P. reports an output waveform parameter of 2.5 msec long bursts of 250-400 μ sec 20 G pulses, repeated at a frequency of 5-20 Hz.

[표 38]기계 사용에서 다양한 치료 방법 -2

Table 11. A Summary of the Stimulation Treatment Variables of PEMF Non-invasive Bone Growth Stimulators for Subjects with Long Bones and Other Nonunions

Reference	Stimulation Type	Device Manufacturer	Output Waveform Parameters (Tissue Effects) ¹	Treatment Regimen	Time Between Fracture and Stimulation Treatment
Bassett et al., 1982	PEMF ²	EBI, L.P.	NR ³ (1.5 mV/cm along tibial axis)	10-12 hrs/day Mean of 5.5 months	Mean of 4.7 years
Bassett et al., 1982	PEMF	EBI, L.P.	5 msec wide burst of 200 μ sec-wide pulses at 15 Hz	10 hrs/day for 2-12 months	Group A: Median 16 months Group B: Median 17 months
Bassett et al., 1977	PEMF	EBI, L.P.	300 μ sec pulse at 75 Hz (peak current density of 10 μ A in tissue 2-3 mV/cm bone)	12-16 hrs/day for 3-6 months	Congenital Nonunion Group: Mean of 4.9 years Acquired Nonunion Group: Mean of 2.5 years
Bassett et al., 1978	PEMF	EBI, L.P.	200 μ sec pulse width in 5 msec trains at 10-15 Hz	12-16 hrs/day	NR
Cheng et al., 1985	PEMF	NR	NR (1.0 – 1.5 mV/cm)	14 hrs/day until healed	Mean of 2.5 years
Colson et al., 1988	PEMF	NR	Train of 5 pulses, each 300 μ sec duration, separated by 1500 μ sec, at 50 Hz	12-15 hrs/day for up to 1 year	PEMF Alone: 2-93 months Mean of 25 months Median of 12 months PEMF & Surgery: 3-120 months Mean of 27 months Median of 15 months
Delima and Tanna, 1989	PEMF	NR	Continuous pulse train at 40 Hz	16-18 hrs/day for 3-6 months	Range <3 months – 25 months

¹ As described by the authors in the cited reference

² PEMF – Pulsed electromagnetic fields

³ NR – Not reported

⁴ EBI, L.P. reports an output waveform parameter of 2.5 msec long bursts of 250-400 μ sec 20 G pulses repeated at 5-20 Hz.

[표 39]기계 사용에서 다양한 치료 방법 -3

Table 11. A Summary of the Stimulation Treatment Variables of PEMF Non-invasive Bone Growth Stimulators for Subjects with Long Bones and Other Nonunions (Continued)

Reference	Stimulation Type	Device Manufacturer	Output Waveform Parameters ⁵ (Tissue Effects)	Treatment Regimen	Time Between Fracture and Stimulation Treatment
Fontanesi et al., 1983	PEMF	NR	1.3 msec pulse at 75 Hz	12 hrs/day for at least 60 days	Mean of 15 months Range 5 months – 2 years
Garland, et al., 1991	PEMF	Orthofix	260 μ sec 20 G pulses repeated at 15 Hz	Greater than or equal to 3 hrs/day for 3 months	Range 9 months – 42 years
Heckman et al., 1981	PEMF	EBI, L.P.	NR	Minimum 12 hrs/day for 3-4 months	Mean of 30.2 months Range 6 months – 37 years
Hinsenkamp et al., 1985	PEMF	EBI, L.P.	Train of pulses at 15 Hz	12 hrs/day	Mean of 36.2 months
Madroñero et al., 1988	PEMF	NR	NR	For mean of 104 days Range 62-178 days	Mean of 171 days Range 130-262 days
Marcet et al., 1984	PEMF	EBI, L.P.	Repeating 5 msec wide burst of 200 μ s-wide pulses at 15 Hz	10 hrs/day Mean of 7 months	Mean of 13.8 months
Meskens, et al., 1990	PEMF	NR	NR	14 hrs /day for 3 months, 10 hrs /day for 3 months, then only at night Mean of 11.5 months Range 3-43 months	Mean of 38.8 months Range 24-124 months
O'Connor, 1985	PEMF	EBI, L.P.	Train of 20-22, 200 μ sec long positive waveforms, burst lasting 5 msec at 15 Hz	For $\geq$ 12 hrs/day for 4-9 months	Range < 9 months – > 5 years
Sedel et al., 1982	PEMF	EBI, L.P.	NR (1-1.5 mV/cm)	12-14 hrs/day for $\geq$ 2 months	Mean of 11 months Range 2 months – 14 years
Sharrard et al., 1982	PEMF	EBI, L.P.	5 msec train of asymmetrical pulses at 15 Hz (1-1.5 mV)	12-16 hrs/day until healed	Median 28 months
Simonis et al., 1984	PEMF	NR	236 μ sec period combined in a pulse train of 3 msec repeated at 25 Hz	12-16 hrs/day for 3-8 months	Mean of 27 months Range 10-55 months

⁵ As described by the authors in the cited reference

[표 40]기계 사용에서 다양한 치료 방법 -4

Table 12. A Summary of the Stimulation Treatment Variables of PEMF Non-invasive Bone Growth Stimulators for Subjects with Foot and Hand Nonunions

Reference	Stimulation Type	Device Manufacturer	Output Waveform Parameters ¹	Treatment Regimen	Time Between Fracture and Stimulation Treatment
Adams et al., 1992	PEMF ²	EBI, L.P.	NR ^{3,4}	Until healed or at least 3 months	Mean of 35 months Range 6-241 months
Dhawan et al., 2004	PEMF	EBI, L.P.	NR	12 hrs/day until healed	NA ⁵
Frykman et al., 1986	PEMF	EBI, L.P.	NR	8-10 hrs/day for mean of 4.3 months	Mean of 40 months Range 6-241 months
Holmes, 1994	PEMF	NR	4.5 msec bursts at 15 Hz (20 pulses per burst with an increasing phase of 200 μ sec duration and a decreasing phase of 20 μ sec followed by a 5 μ sec pause)	8-10 hrs/day	Mean of 2.8 months Range 1-5 months

¹ As described by the authors in the cited reference

² PEMF – Pulsed electromagnetic fields

³ NR – Not reported

⁴ EBI, L.P. reports an output waveform parameter of 2.5 msec long bursts of 250-400 μ sec 20 G pulses, repeated at 5-20 Hz.

⁵ NA – Not applicable

[표 41]기계 사용에서 다양한 치료 방법 -5

3) 유효성 평가 (Effectiveness Assessment)

다음의 문헌들은 유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점을 보여준다.(표 42~49) 방사선적 평가는 정기적인 방사선 검사에서 골절부 간격(gap)에 골소주(tabecular)의 연결을 볼 수 있다. 유합의 임상적인 평가는 통증의 소실, 골절부 움직임 소실, 진통제 복용의 감소등을 들 수 있다. 어떤 문헌은 방사선적, 임상적 평가 모두를 제시한 것도 있다. 어떤 문헌은 방사선과 의사 1인과 정형외과 의사 1인이 판정하고, 의견이 상이할시 추가의 정형외과 의사 1인이 판정하였는데 기준은 다음과 같다.

[표 42] 유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-1

Table 13. Benefits of Capacitive Coupling Non-invasive Bone Growth Stimulators for Nonunion Fractures

Reference	Radiological Definition of Union	Clinical Definition of Union	Radiological Success ¹ (%)	Clinical Success ¹ (%)	Overall Success (Radiographic and Clinical) ¹ (%)
Abced et al., 1998	Serial radiographs Bone trabeculae observed across full width of fracture line in all views	NR ²	68.8% (11/16)	NR	68.8% (11/16)
Benazzo et al., 1995	Biweekly radiographs, scintigraphy, and computerized tomography	Time of pain disappearance, return to sports	NR	NR	88.0% (22/25)
Brighton and Pollack, 1985	Serial radiographs Bone trabeculae cross full width of fracture line on all radiographs	NR	77.3% (17/22)	NR	77.3% (17/22)
Brighton et al., 1995	Serial radiographs All 4 radiographic views showed bony trabeculae spanning full width of non-union gap	NR	Overall: 73.1% (198/271) Bone Graft: 58.3% (28/48) Capacitive Coupling: NR Direct Current: NR	NR	NR
Scott and King, 1994	Serial radiographs Trabecular bridging seen on all 4 radiographs	No apparent movement at fracture site and no pain on stress	NR	NR	Active: 60.0% (6/10) Sham: 0.0% (0/11) SD ³

¹ Percentages are calculated based upon the numbers provided in parentheses, which were obtained from the references. Any noted differences between the percentages reported in this table and the references are slight and the result of rounding differences.

² NR – Not reported

³ SD – Statistically significant difference

Table 14. Benefits of PEMF Non-invasive Bone Growth Stimulators for Nonunion Fractures of the Tibia

Reference	Radiological Definition of Union	Clinical Definition of Union	Radiological Success ¹ (%)	Clinical Success ¹ (%)	Overall Success (Radiographic and Clinical) ¹ (%)
Bassett, 1981	Serial radiographs	NR ²	NR	NR	86.6% (110/127)
Caulley and Mann, 1982	Serial radiographs	NR	NR	NR	100% (4/4)
Gossling et al., 1992	Not specified	NR	NR	NR	PEMF ³ : 81.0% (1392/1718) Surgery: 81.9% (466/569)
Ito and Shirai, 2001	Serial radiographs Bony trabecular crossing at least half the width of the defect on 2 planes	Absence of mobility at site, pain on stress, tenderness over fracture site	83.3% (25/30)	NR	83.3% (25/30)

¹ Percentages are calculated based upon the numbers provided in parentheses, which were obtained from the references. Any noted differences between the percentages reported in this table and the references are slight and the result of rounding differences.

² NR – Not reported

³ PEMF – Pulsed electromagnetic fields

[표 43] 유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-2

Table 14. Benefits of PEMF Non-invasive Bone Growth Stimulators for Nonunion Fractures of the Tibia (Continued)

Reference	Radiological Definition of Union	Clinical Definition of Union	Radiological Success (%)		Clinical Success (%)		Overall Success (Radiographic and Clinical) (%)	
Meskens et al., 1988	Serial radiographs Increase in radiographic density, bone stress lines bridging the gap, remodeling, obliteration of fracture gap	Mechanical stability, absence of local tenderness	NR		NR		75.4% (43/57)	
Sharrard, 1990	Radiographs initially and at 12 weeks	Absence of movement in mediolateral and anteroposterior planes, pain, tenderness	Stim: ⁴ No Progress: 10 Progress to Union: 5 Probable Union: 2 Full Union: 3 SD ⁵ OS ⁶ : United: 9 Improved: 2 No Progress: 9 SD	Sham ⁷ No Progress: 23 Progress to Union: 1 Probable Union: 1 Full Union: 0 OS: United: 3 Improved: 5 No Progress: 17	Stim: ML Movement Nil: 13 Slight: 5 Moderate: 1 Marked: 1 AP Movement Nil: 12 Slight: 6 Moderate: 1 Marked: 1 NSD ⁸ Pain: 0.9 ± 1.2 Tenderness: 1.6 ± 2.4 SD from initial	Sham: ML Movement Nil: 12 Slight: 10 Moderate: 3 Marked: 0 AP Movement Nil: 13 Slight: 9 Moderate: 2 Marked: 1 Pain: 1.5 ± 2.1 Tenderness: 2.7 ± 3.1	Stim: 45.0% (9/20) OS assessment SD 50.0% (10/20) Radiologist SD	Sham: 12.0% (3/25) OS assessment 8.0% (2/25) Radiologist

⁴ STIM – Stimulator

⁵ SD – Statistically significant difference

⁶ OS – Orthopedic surgeon

⁷ SHAM – Sham stimulator

⁸ NSD – No statistically significant difference

[표 44] 유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-3

Table 15. Benefits of PEMF Non-invasive Bone Growth Stimulators for Nonunion of Long Bones and Others

Reference	Radiological Definition of Union	Clinical Definition of Union	Radiological Success ¹ (%)	Clinical Success ¹ (%)	Overall Success (Radiographic and Clinical) ¹ (%)
Bassett et al., 1982	Serial radiographs Cortical or trabecular bridging or both with major modifications of the radiolucent gap	No motion on stress at fracture site, no local tenderness, no pain on ambulation, no further plaster immobilization	NR ²	NR	Overall: 77.4% (834/1078) Columbia: 80.9% (178/220) U.S.: 75.7% (473/625) International: 78.5% (183/233) Tibia at each Investigational Site: 81.9% (538/657) Overall Failed Arthrodeses: 81.7% (58/71) Columbia: 87.0 % (20/23) U.S.: 78.6% (33/42) International: 83.3% (5/6)
Bassett et al., 1982	Serial radiographs (monthly) Osseous bridging of the gap defect	No motion or tenderness on physical exam, no pain on weight-bearing, no requirement for external support	Group A: 87.0% (33/38) Group B: 93.0% (42/45)	NR	Overall: 90.4% (75/83)
Bassett et al., 1977	Serial radiographs (monthly)	NR	73.0% (19/26)	NR	73.0% (19/26)

¹ Percentages are calculated based upon the numbers provided in the parentheses, which were obtained from the references. Any noted differences between the percentages reported in this table and the references are slight and the result of rounding differences.

² NR – Not reported

[표 45] 유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-4

Table 15. Benefits of PEMF Non-invasive Bone Growth Stimulators for Nonunion of Long Bones and Others (Continued)

Reference	Radiological Definition of Union	Clinical Definition of Union	Radiological Success (%)	Clinical Success (%)	Overall Success (Radiographic and Clinical) (%)
Bassett et al., 1978	Serial radiographs Obliteration of radiolucent lines, bony bridging	Mechanical stability, no local tenderness, function without local protective splint	NR	NR	80.6% (87/108)
Cheng et al., 1985	Serial radiographs	NR	NR	NR	Overall: 58.7% (37/63) Tibia: 78.6% (22/28) Femur: 60.0% (6/10) Humerus: 25.0% (2/8) Radii: 50.0% (1/2) Ulna: 0.0% (0/2)
Colson et al., 1988	Serial radiographs every 4 –6 weeks Defined as sound bony bridging on x-ray	NR	PEMF ³ : 85.7% (12/14) PEMF with surgery: 100% (19/19)	NR	93.9% (31/33)
Delima and Tanna, 1989	Serial radiographs at 8 weeks and 3 months Mature lamellar bone bridging fracture gap	NR	79.3% (23/29) ⁴	NR	79.3% (23/29)
Fontanesi et al., 1983	Serial radiographs	NR	NR	NR	88.6% (31/35)

³ PEMF – Pulsed electromagnetic fields

⁴ The reference states 82.5% in the abstract and 82.14% in the text without explanation. According to calculations based on the data, 79.3% appears to be the correct percentage.

[표 46] 유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-5

Table 15. Benefits of PEMF Non-invasive Bone Growth Stimulators for Nonunion of Long Bones and Others (Continued)

Reference	Radiological Definition of Union	Clinical Definition of Union	Radiological Success (%)	Clinical Success (%)	Overall Success (Radiographic and Clinical) (%)
Garland et al., 1991	Serial radiographs Cortical and/or trabecular bridging with major modifications of the radiolucent gap on any view Overall callus showing progression from baseline	Evaluation of motion, tenderness, pain, requirement for casting Healed: non-casted, without motion at the fracture site, absent or minimal pain at the nonunion site	NR	NR	PEMF: 80.0% (108/135) > 3/hrs/day PEMF: 35.7% (5/14) < 3/hrs/day SD Long Bones Overall: 82.7% (81/98) Tibia: 74.0% (37/50) Short Bones Overall: 81.0% (17/21) Scaphoids: 76.9% (10/13)
Heckman et al., 1981	Serial radiographs Trabecular bridging of fracture gap re-medullarization of bone	Evaluation of motion and pain	64.4% (96/149)	Decreased motion and pain	Overall: 64.4% (96/149) Tibia: 71.3% (67/94) Femur: 51.6% (16/31) Humerus: 44.0% (4/9)
Hinsenkamp et al., 1985	NR	NR	NR	NR	72.3% (193/267)
Madroñero, et al., 1988	Presence of bone callus	Absence of pain, mobility on focus	60.0% (6/10)	NR	60.0% (6/10)
Marcet et al., 1984	NR	NR	NR	NR	72.8% (107/147)
Meskens et al., 1990	Serial radiographs Bridging and disappearance of gap on x-ray	Disappearance of mobility on stress and pain on percussion	NR	NR	67.6% (23/34)
O'Connor, 1985	Serial radiographs Bony bridging	Clinically stable	NR	NR	83.3% (25/30)

[표 47] 유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-6

Table 15. Benefits of PEMF Non-invasive Bone Growth Stimulators for Nonunion of Long Bones and Others (Continued)

Reference	Radiological Definition of Union	Clinical Definition of Union	Radiological Success (%)	Clinical Success (%)	Overall Success (Radiographic and Clinical) (%)
Sedel et al., 1982	NR	NR	NR	NR	83.7% (31/37)
Sharrard et al., 1982	Serial radiographs Increase in density in the gap, trabecular bridging, cortical continuity	Absence of movement at fracture site, pain on stressing, tenderness at site	Tibia: 86.7% (26/30) Femur: 57.1% (4/7) Ulna: 50.0% (3/6) Radius: 75.0% (3/4) Humerus: 0.0% (0/1) Capitellum: 0.0% (0/1) Knee: 50.0% (1/2) Ankle: 50.0% (1/2)	NR	71.7% (38/53)
Simonis et al., 1984	Monthly radiographs Fracture line filled in	NR	86.7% (13/15)	NR	86.7% (13/15)

[표 48] 유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-7

Table 16. Benefits of PEMF Non-invasive Bone Growth Stimulators for Nonunion Fractures of the Foot and Hands

Reference	Radiological Definition of Union	Clinical Definition of Union	Radiological Success ¹ (%)	Clinical Success (%)	Overall Success (Radiographic and Clinical) (%)
Adams et al, 1992	Serial radiographs	NR	68.5% (37/54)	NR	68.5% (37/54)
Dhawan et al., 2004	Serial radiographs Joint apposition, quality of bone, stages of graft incorporation and maturation, time to fusion, presence/absence of fusion, bone density	NR	PEMF: 100% (22/22) Control: 89.0% (33/37)	NR	Rate and Speed of Fusion Increased with PEMF
Frykman et al., 1986	Radiographs	Wrist extension, flexion, radial deviation, ulnar deviation, grip strength	79.5% (35/44)	Compared to normal: Wrist Extension: 84.1% (37/44) Flexion: 92.2% (41/44) Radial Deviation: 84.1% (37/44) Ulnar Deviation: 90.9% (40/44) Grip Strength: 83.0% (36/44)	79.5% (35/44)
Holmes 1994	Pre-treatment and post-treatment radiographs Trabecular bridging over the fracture line	Pain-free gait, ambulation without cast, boot, wooden shoe	100% (9/9)	100% (9/9)	100% (9/9)

¹ Percentages are calculated based upon the numbers provided in the parentheses, which were obtained from the references. Any noted differences between the percentages reported in this table and the references are slight and the result of rounding differences.

[표 49] 유합의 방사선적, 임상적으로 유효성 평가 혹은 기계의 장점-8

4) 결론(conclusion)

이 문헌들은 비침습적 골 형성 자극기(non-invasive bone growth stimulator)가 불유합을 치료하는데 효과적임을 보여준다. 심한 장애와 통증이 있는 불유합에서 다양한 골절부 위치와 부위에도 이런 기계들은 성공적인 유합을 얻을 수 있는 장점을 보여준다. 어떤 산출 파형(output waveform)은 FDA에서 승인된 기계들에 의한 것들이고, 다른 산출 파형들은 독창적인 것임에도 임상적인 연구에서 유합을 촉진시키는 효과를 보여 주었다.

[요추 유합 환자를 대상으로 한 임상시험인 경우]

1) 방사선적 평가

골 희소 부분이 없음(no radiolucency)

두 부위 연결(two-point bridging)

양쪽에 연속적으로 성숙된 이식골의 연결(bilateral mature uninterrupted bony mass)

이식골 융합 (graft assimilation)

2) 임상적 평가

환자의 통증 정도(subject's level of pain)

육체적 활동 정도(physical activity) 혹은 일할 수 있는 정도(work level)

진통제 복용 유무(use of medication)

위의 항목들로 최상(excellent) 우수(good) fair(보통) poor(열등)으로 평가한다.

최상(Excellent)- 완전한 술 전 활동 혹은 일로의 복귀(return to full pre-operative activities or work), 진통제 복용하지 않음(no analgesics), 심한 통증이 없음(absence of significant pain).

우수(good) - 대부분의 술 전 활동 혹은 일로의 복귀(return to most pre-operative activities or work), 최소한의 진통제 복용(minimal analgesics), 최소한의 통증(minimal pain).

보통(fair) - 약간의 술 전 활동 혹은 일로의 복귀(inability to perform some pre-operative activities or work), 중등도의 진통제 복용(moderate analgesics), 중등도의 통증(moderate pain).

열등(poor) - 어떠한 술 전 활동 혹은 일도 할 수 없음(inability to perform any pre-operative activities or work), 다량의 진통제 복용(heavy analgesics), 상당한 통증(significant pain).

* 기계 사용에서 다양한 치료 방법 (Stimulation variables and Regimens)

capacitive coupling, PEMF, and combined magnetic fields의 방법의 자극들이 임상적 연구에서 보고 되었다. 표 49는 여러 저자들이 보고한 자극의 형태, 기계 제조 회사, 산출 파형 변수(parameter), 그리고 치료 방법등을 보여 준다. PEMF는 수술 후부터 하루 2시간 (Simmons등, 2004)에서 12시간(DiSilvestre와 Savini, 1992)까지 사용되었다. 사용 기간도 역시 다양하다. Capacitive coupling은 하루 24시간, 9개월 동안 혹은 치료 될 때 까지 (Goodwin등 1999) 사용되었다. Combined magnetic fields는 하루 30분, 9개월 동안 (Linovitz등, 2002) 처방 되었다. 다양한 자극의 형태(stimulation type), 산출 파형 변수 (parameter), 치료 방법(treatment regimen)등에도 불구하고, 치료 파형(signal)은 전달 되고 유합을 촉진시키는 형태를 보여준다.

[표 50] 자극의 형태, 기계 제조 회사, 산출 파형 변수(parameter), 그리고 치료 방법

Table 19. Description of Stimulation Output Waveform Parameters and Treatment Regimen for Non-invasive Bone Growth Stimulators for Spinal Fusion

Reference	Stimulation Type	Device Manufacturer	Output Waveform Parameters ¹ (Tissue Effect)	Treatment Regimen	Time of Disability
Bose, 2001	PEMF ²	Orthofix	NR ³	4 hrs/day until healed	NR ⁴
DiSilvestre and Savini, 1992	PEMF	NR	1.3 msec at 75 Hz (3.5 mV in tissues)	10-12 hrs/day from Days 5- 60 post-operatively	NR
Goodwin et al., 1999	Capacitive Coupling	Bioelectron	60 kHz, 5 V peak to peak	24 hrs/ day until healed or for 9 months if healing delayed	NR
Jenis et al., 2000	PEMF or Direct Current (DC)	Orthofix	PEMF: NR DC: EBI SpF-2T Implantable	PEMF: At least 2 hrs/day for 135 days DC: Implantable	NR
Linovitz et al., 2002	Combined Magnetic Fields	OrthoLogic	NR ⁵	0.5 hr/day for 9 months	NR
Marks, 2000	PEMF	Orthofix	NR	At least 4 hrs/day from Day 2 post-operatively	NR
Mooney, 1990	PEMF	Orthofix	NR	8 hrs/day	NR
Simmons, 1985	PEMF	EBI, L.P.	250 μ sec, pulses repeat for 50 msec and the burst of pulses occur at a rate of 2 per second	8-10 hrs/day for 12 months	Mean 40 months Range 18-101 months
Simmons et al., 2004	PEMF	Orthofix	160 mG signal, 5.85 G pulses, 26 msec pulse duration	At least 2 hrs/day for 90 days	Mean 18.7 months Range 9 months – 12.5 years

¹ As described by the authors cited in the reference

² PEMF – Pulsed electromagnetic field

³ Orthofix reports and output waveform parameter of 260 μ sec 20 G pulses repeated at 15 Hz.

⁴ NR –Not reported

⁵ OrthoLogic reports an output waveform parameter of 76.6 Hz sinusoidal 40 μ T (400 mG) peak to peak AC magnetic field superimposed on 20 μ T DC magnetic field.

3) 유효성 평가 (Effectiveness Assessment)

척추 유합 수술의 비 침습적 골 유합 자극의 효율성을 결정하는 중요한 요소는 방사선적, 임상적 요소로 표 50~53에 기술 되어있다. 순차적 방사선 검사(Serial radiograph)에서 골 유합은 다음의 방법으로 정의된다. 골 희소 부분이 없음(no radiolucency), 두 부위 연결(two-point bridging), 양쪽에 연속적으로 성숙된 이식골의 연결(bilateral mature uninterrupted bony mass), 이식골 융합 비율(percent graft assimilation).

한 문헌(Jenis등, 2000)에서는 골 밀도 측정도 시행되었다. 다음의 방법에 의한 등급 측정을 시행한 문헌(Linovitz등, 2002)도 있다.

- 1등급 - 유합 덩어리 내에 갈라진 틈과 횡돌기들 사이에 연결이 안되는 명백한 가관절
(obvious pseudarthrosis with clefts within the fusion mass and discontinuity between the transverse processes)
- 2등급 - 유합 덩어리 내에 골 희소 부분이 있는 가관절 가능
(possible pseudarthrosis with lucencies within the fusion mass)
- 3등급 - 골 소주의 연결이 되는 골이 있는 단단한 관절 고정
(solid arthrodesis with trabecular bridging bone)

문헌들 중 6개에서 방사선적 평가와 임상적 평가를 병행한 것도 있다. 유합의 임상적 정의는 환자의 통증 정도(subject's level of pain), 육체적 활동 정도(physical activity) 혹은 일할 수 있는 정도(work level), 진통제 복용 유무(use of medication)로 최상(excellent) 우수(good) fair(보통) poor(열등)으로 평가 한다. 이 평가는 다음으로 기술 된다.

- 최상(Excellent) - 완전한 술 전 활동 혹은 일로의 복귀(return to full pre-operative activities or work), 진통제 복용하지 않음(no analgesics), 심한 통증이 없음(absence of significant pain).
- 우수(good) - 대부분의 술 전 활동 혹은 일로의 복귀(return to most pre-operative activities or work), 최소한의 진통제 복용(minimal analgesics), 최소한의 통증(minimal pain).
- 보통(fair) - 약간의 술 전 활동 혹은 일로의 복귀(inability to perform some pre-operative activities or work), 중등도의 진통제 복용(moderate analgesics), 중등도의 통증(moderate pain).
- 열등(poor) - 어떠한 술 전 활동 혹은 일도 할 수 없음(inability to perform any pre-operative activities or work), 다량의 진통제 복용(heavy analgesics), 상당한 통증

(significant pain).

어떤 문헌에서, 유합을 총체적으로 평가하는데 이러한 항목들을 사용하였다.

Table 20. Effectiveness Parameters Reported in the Clinical Studies of the Non-invasive Bone Growth Stimulators for Use as an Adjunct to Lumbar Spinal Fusion Surgery

Reference	Radiological Definition of Fusion	Clinical Definition of Success	Radiological Success ¹ (%)	Clinical Success ¹ (%)	Overall Success (Radiographic and Clinical) ¹ (%)
Bose, 2001	Two-point bridging, no radiolucency, intact hardware	Pain, physical activity level, occupational status ²	98% (47/48)	Excellent: 4.2% (2/48) Good: 79.2% (38/48) Fair: 16.7% (8/48) Poor: 0.0% (0/48) Returned to Work: 59% (23/39) Returned to Physical Activity at Equal or Higher Levels: 89% (43/48) Improvement in Pain: 71% (32/45) No Improvement in Pain: 27% (12/45) Worsened Pain: 2% (1/45)	Radiographic Fusion: 97.9% (47/48) Excellent or Good: 83.3% (40/48)
DiSilvestre and Savini, 1992	A0 - A4 ³	Pain assessment	A3: 61.3% (19/31) A4: 35.5% (11/31) A2: 3.2% (1/31)	Pain Regressed: 96.8% (30/31)	PEMF ⁴ : 64.5% (20/31) at 2 months 96.8% (30/31) at 4 months Historical Control: 36.4% (8/22)

¹ Percentages are calculated based upon the numbers provided in parentheses, which were obtained from the references. Any noted differences between the percentages reported in this table and the reference are slight and the result of rounding differences.

² Clinical Assessment: 'Excellent': return to full pre-operative activities/work, no analgesics, absence of significant pain
'Good': return to most pre-operative activities/work, minimal analgesics, minimal pain.
'Fair': inability to perform some pre-operative activities/work, moderate analgesics, moderate pain.
'Poor': inability to perform any pre-operative activities/work, heavy analgesics, significant pain

³ A0 bilateral non-union; A1 unilateral non-union; A2 insufficient fusion on one side; A3 continuous fusion without hypertrophy; A4 fusion with hypertrophy of fusion mass

⁴ PEMF – pulsed electromagnetic fields

[표 51] 척추 유합 수술의 비 침습적 골 유합 자극의 효율성을 결정하는 방사선적, 임상적 요소-1

Table 20. Effectiveness Parameters Reported in the Clinical Studies of the Non-invasive Bone Growth Stimulators for Use as an Adjunct to Lumbar Spinal Fusion Surgery (Continued)

Reference	Radiological Definition of Fusion	Clinical Definition of Success	Radiological Success (%)	Clinical Success (%)	Overall Success (Radiographic and Clinical) (%)
Goodwin et al., 1999	Mature-appearing, uninterrupted bony masses bilaterally at fusion levels	Pain, physical activity level, occupational status	Solid Active: 90.6% (77/85) Sham: 81.9% (77/94) NSD ⁵	Excellent or Good: Active: 88.2% (75/85) Sham: 75.5% (71/94) SD ⁶	Active: 84.7% (72/85) Sham: 64.9% (61/94) SD
Jenis et al., 2000 ⁷	Fusion and bone mass density Grade 3 ⁸	Pain, physical activity level, occupational status	Grade 3: Sham: 81.0% PEMF: 65% DC: 61.0% Bone Mass Density: Sham: 106% PEMF: 125.2% DC: 126.4% NSD	Sham: Excellent: 43.0% Good: 43.0% Fair: 14.0% PEMF: Excellent: 35.0% Good: 50.0% Fair: 10.0% Poor: 5.0% DC: Excellent: 32.0% Good: 37.0% Fair: 31.0%	Grade 3: Sham: 81.0% PEMF: 65.0% DC: 61.0% NSD Trends in increasing density with stimulation. Fusion mass bone density 20% greater at 1 year in stimulation groups.

⁵ NSD – No statistically significant difference

⁶ SD – Statistically significant difference

⁷ This article reported percentages only; it did not report the actual number of subjects in each outcome category.

⁸ Grade 1 – obvious pseudarthrosis with clefts within the fusion mass and discontinuity between the transverse processes

Grade 2 – possible pseudarthrosis with lucencies within the fusion mass

Grade 3 – solid arthrodesis with trabecular bridging bone

[표 52] 척추 유합 수술의 비 침습적 골 유합 자극의 효율성을 결정하는 방사선적, 임상적 요소-2

Table 20. Effectiveness Parameters Reported in the Clinical Studies of the Non-invasive Bone Growth Stimulators for Use as an Adjunct to Lumbar Spinal Fusion Surgery (Continued)

Reference	Radiological Definition of Fusion	Clinical Definition of Success	Radiological Success (%)	Clinical Success (%)	Overall Success (Radiographic and Clinical) (%)
Linovitz et al., 2002	Fusion Grade 2 or 3 ⁹	NR ¹⁰	Active: 64.4% (67/104) Sham: 43.3% (42/97) SD	NR	Active: 64.4% (67/104) Sham: 43.3% (42/97) SD
Marks, 2000	Serial radiographs Incorporation of graft, no radiolucency, no motion	Pain, physical activity level, occupational status	Active: 97.6% (41/42) Sham: 52.6% (10/19) SD	Active: Excellent: 16.7% (7/42) Good: 57.1% (24/42) Fair: 21.4% (9/42) Poor: 4.8% (2/42) Sham: Excellent: 0% (0/19) Good: 57.9% (11/19) Fair: 26.3% (5/19) Poor: 15.9% (3/19)	Active: 97.6% (41/42) Sham: 52.6% (10/19) SD 75% Agreement between Clinical and Radiological Assessments
Mooney, 1990	Serial Radiographs 50% or more graft assimilation	Pain, physical activity level, occupational status	Active: 92.2% (90/98) Sham: 68.0% ¹¹ (66/97) SD	Active: Excellent: 51.0% (50/98) Good: 35.76% (35/98) Fair: 8.2% (8/98) Poor: 5.0% (5/98) Sham: Excellent: 36.1% (35/97) Good: 50.5% (49/97) Fair: 13.4% (13/97)	Active: 91.8% (90/98) Sham: 68.0% ¹¹ (66/97) SD

⁹ Grades 0 – 3 (0 and 1 no fusion; 2 and 3 successful fusion)

¹⁰ NR – Not reported

¹¹ The article references success rates of both 65% and 67.9%. The success rate of 67.9% was more frequently referenced within the article, and, for this reason was used for calculating rates within this table.

[표 53] 척추 유합 수술의 비 침습적 골 유합 자극의 효율성을 결정하는 방사선적, 임상적 요소-3

Table 20. Effectiveness Parameters Reported in the Clinical Studies of the Non-invasive Bone Growth Stimulators for Use as an Adjunct to Lumbar Spinal Fusion Surgery (Continued)

Reference	Radiological Definition of Fusion	Clinical Definition of Success	Radiological Success (%)	Clinical Success (%)	Overall Success (Radiographic and Clinical) (%)
Simmons, 1985	Serial Radiographs	NR	Significant Increase in Bony Formation: 85% (11/13)	NR	Solid Fusion: 77% (10/13)
Simmons et al., 2004	Serial Radiographs 50% or more graft assimilation	Pain, physical activity level, occupational status	67% (67/100)	Excellent or Good: 42% (42/100)	67% (67/100)

[표 54] 척추 유합 수술의 비 침습적 골 유합 자극의 효율성을 결정하는 방사선적, 임상적 요소-4

4) 결론(conclusion)

포괄적으로, 이 문헌들은 비 침습적인 골 형성 자극기로 추가적인 치료는 성공적인 요추 유합술의 가능성을 증가시킨다는 것을 보여 준다. 비 침습적 골 형성 자극기는 환자가 골이식을 하던지 하지 않았던지, 금속 고정을 하던지 하지 않았던지 간에 유합을 촉진 시킨다. 그것은 다른 수술 기법을 받은 환자, 한 분절 혹은 그 이상의 분절의 유합 수술을 받은 환자 역시 성공적인 유합의 비율을 증가 시킨다. 어떤 산출 파형(output waveform)은 FDA에서 승인된 기계들에 의한 것들이고, 다른 산출 파형들은 독창적인 것임에도 임상적인 연구에서 유합을 촉진시키는 효과를 보여 주었다. capacitive coupling, PEMF, combined magnetic fields등을 통한 모든 전기 자극의 적용은 요추 유합의 성공률을 높이는데 치료 효과를 보여 준다.

(2) 평가 방법(통계분석방법)

1) 일차 유효성 평가

두 군간 골유합 비율의 차이는 카이제곱검정법을 이용하여 평가한다.

골유합 비율에 영향을 미칠 수 있는 변수들 중 두 군간 차이가 있는 변수들에 대해서는 이를 보정하여 평가하기 위해 다중로지스틱회귀분석법을 이용한다.

2) 이차유효성 평가

두 군간 범주형 변수의 차이는 카이제곱검정법 또는 Fisher의 정확검정법을 이용하고, 다른 변수들의 영향을 보정하여 평가시에는 다중로지스틱회귀분석법을 적용한다.

두 군간 연속형 변수의 차이는 t-test 또는 Mann-Whitney test를 이용하고, 다른 변수들의 영향을 보정하여 평가시에는 선형회귀분석법을 적용한다.

필요시 반복측정자료에 대한 분석법을 수행한다.

[FLOW CHART]

	시험기간							
Phase	Screening	무작위배정	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6
기간		0개월	1개월	2개월	3개월	4개월	6개월	9개월
시험설명	X							
선정/제외기준 여부 판정	X							
기기(시술)설 명 및 시술		X						
동의서 취득	X							
인구학적조사 ¹⁾	X							X
활력증후 및 신체계측 ²⁾	X		X	X	X	X	X	X
병력조사 ³⁾	X							
실험실적검사 ⁴⁾	X		X			X		X
방사선 촬영 ⁵⁾	X		X	X	X	X	X	X
임상적 평가	X		X	X	X	X	X	X
기타 ⁵⁾	X		X	X	X	X	X	X
이상반응검사			X	X	X	X	X	X

1) 인구학적 조사 : 성명, 성별, 나이, 주민등록 번호, 교육수준, 직업, 병용 약물 조사

2) 활력 증후 및 신체 계측 : 체중 및 신장, 혈압, 맥박수

3) 병력 : 당뇨병, 고혈압, 뇌졸중, 허혈성 심질환, 골관절염, 통풍 또는 고요산 혈증, 담낭 질환,
유합 필요부의 전반적 병력 및 가족력, 지속적으로 복용중인 약물(특히 steroids),
이전에 골유합을 위하여 시도 하였던 치료 경력, 흡연력, 음주력, 영양 상태, cooperation
정도(체중부하, 외부 보조기 착용등),

4) 실험실적 검사 : 일반혈액검사, ESR, CRP, 혈액 화학 검사, 혈액응고 검사, 전해질 검사, 뇨검사

5) 방사선 촬영 : 병변부 방사선 사진촬영(전 후면, 측면, 사면 촬영)

6) 임상적 평가 : 병변부 유합에 대한 임상적 평가를 한다.

7) 기타 : 흡연력, 음주력, 영양 상태, 복용 약물, cooperation 정도

(체중부하, 외부보조기 착용등), 전기 자극기와 관련된 사항 등

***[실험실적 검사 항목]**

- 일반 혈액 검사 : Hematocrit, Hemoglobin, MCV, MCH, MCHC, RBC, WBC, Platelet, Differential count(Neutro, Eosino, Baso, Lympho, Mono), ESR
- 혈액화학 검사 : GOT(AST), GPT(ALT), Alkaline Phosphatase, glucose, BUN, Creatinine, Direct bilirubin, CK, LDH, Uric acid, Albumin, Total Protein, CRP
- 혈액응고 검사 : PT, aPTT
- 전해질 검사 : Sodium, Potassium, Chloride
- 뇨 검사 : Color, Specific gravity, pH, Leucocytes, Nitrite, Protein, Glucose, Ketone, Urobilinogen, Bilirubin, RBC, Microscopy

<유합 필요부의 전반적 병력>

골절부 불유합에 대한 임상시험이라면 골절의 수상 기전, 수상 원인, 골절부 위치, 골절의 정도, 골절의 방향, 골절 편의 수, 골절 편의 전위 정도, 골절의 안정성 정도, 개방창 동반 유무(개방성, 폐쇄성)에 대하여 조사 되어야 한다. 위의 모든 항목을 포함하여 특히 연부 조직의 손상 정도등은 유합에 많은 영향을 미친다. 그리고 불유합의 형태(비후성, 무혈성, 위축성, 가관절증), 이전 수술 방법(수술 종류 및 삽입물등), 이전 재활 방법(보조기 착용 유무, 관절 운동 시작 시기등)등도 임상 시험의 결과에 영향을 미칠 수 있으므로 조사하여야 한다.

<전기 자극기와 관련된 사항>

전기 자극 시간, 전극-피부 부착부(elctrod-skin contact), 전압(voltage), 전류(current)등 기계가 정상적으로 작동하고 있는가 확인한다.

3. Visit 1(전기 자극 시작 후 1개월째 방문)

- 1) 활력 증후 및 신체계측을 시행한다.
- 2) 안전성 평가를 위하여 실험실적 검사(일반 혈액, 혈액 화학, 혈액 응고, 전해질, 뇨검사 및 기타 검사)를 시행한다.
- 3) 병변부 방사선 촬영 : 해당 부위의 유합의 정도를 잘 평가할 수 있는 방사선 사진 촬영(일반적으로 장골의 경우 총 4장(정면, 측면, 사면촬영 2장)을 요추부 유합술의 경우는 정면, 측면 사진을 촬영한다.)
- 4) 임상적 평가
- 5) 기타 : 흡연력, 음주력, 영양 상태, cooperation정도(체중부하, 외부보조기 착용등), 전기 자극기와 관련된 사항등
 - (가) 장관골 불유합의 경우 - 보조기 사용, 부목 고정 혹은 제거, 체중 부하, 관절 운동 근력 운동등의 시작 시기 방법 정도에 대한 평가 및 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 체중 부하는 일반적으로 유합의 징후가 보일 때 시작한다.
 - (나) 요추부 유합 수술의 경우 - 보조기 착용 및 제거, 허리 관절 운동, 스포츠 활동(앉기, 서기, 달리기, 점촉성 운동등)에 대한 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 체중 부하는 수술 후 바로 시작하고, 보조기는 약 3개월 동안 착용하며, 이 후 점차적으로 허리 관절 운동과 가벼운 운동(조깅, 달리기등)을 하며 점촉성 운동은 유합의 징후가 보일 때 시작 한다.)
- 6) 이상반응 모니터링 : 이상반응은 피험자의 자발적인 보고 이외에 투여 후 다음과 같은 시점에 시험담당자의 문진 등을 통하여 확인하며, 발현 및 소실 날짜/시간, 결과, 반응 경과, 강도(최대), 취해진 조치 등에 대하여 상세히 기록한다.
- 7) 지난 방문 이후 다른 병용약물의 복용 여부를 확인한 후 그 복용량, 복용기간, 복용 사유를 조사한다.
- 8) 시험일정표에 따라 다음 방문일을 정한다.

4. Visit 2(전기 자극 시작 후 2개월째 방문)

- 1) 활력 증후 및 신체계측을 시행한다.
- 2) 병변부 방사선 촬영 : 해당 부위의 유합의 정도를 잘 평가할 수 있는 방사선 사진 촬영(일반적으로 장골의 경우 총 4장(정면, 측면, 사면촬영 2장)을 요추부 유합술의 경우는 정면, 측면 사진을 촬영한다.)
- 3) 임상적 평가
- 4) 기타 : 흡연력, 음주력, 영양 상태, cooperation정도(체중부하, 외부보조기 착용등), 전기 자극기와 관련된 사항등
 - (가) 장관골 불유합의 경우 - 보조기 사용, 부목 고정 혹은 제거, 체중 부하, 관절 운동, 근력 운동등의 시작 시기 방법 정도에 대한 평가 및 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 체중 부하는 일반적으로 유합의 징후가 보일 때 시작한다.
 - (나) 요추부 유합 수술의 경우 - 보조기 착용 및 제거, 허리 관절 운동, 스포츠 활동(앉기, 서기, 달리기, 접촉성 운동등)에 대한 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 체중 부하는 수술 후 바로 시작하고, 보조기는 약 3개월 동안 착용하며, 이 후 점차적으로 허리 관절 운동과 벼운 운동(조깅, 달리기등)을 하며 접촉성 운동은 유합의 징후가 보일 때 시작 한다.
- 5) 이상반응 모니터링 : 이상반응은 피험자의 자발적인 보고 이외에 투여 후 다음과 같은 시점에 시험담당자의 문진 등을 통하여 확인하며, 발현 및 소실 날짜/시간, 결과, 반응 경과, 강도(최대), 취해진 조치 등에 대하여 상세히 기록한다.
- 6) 지난 방문 이후 다른 병용약물의 복용 여부를 확인한 후 그 복용량, 복용기간, 복용 사유를 조사한다.
- 7) 시험일정표에 따라 다음 방문일을 정한다.

5. Visit 3(전기 자극 시작 후 3개월째 방문)

- 1) 활력 증후 및 신체계측을 시행한다.
- 2) 병변부 방사선 촬영 : 해당 부위의 유합의 정도를 잘 평가할 수 있는 방사선 사진 촬영(일반적으로 장골의 경우 총 4장(정면, 측면, 사면촬영 2장)을 요추부 유합술의 경우는 정면, 측면 사진을 촬영한다.)
- 3) 임상적 평가
- 4) 기타 : 흡연력, 음주력, 영양 상태, cooperation정도(체중부하, 외부보조기 착용등), 전기 자극기와 관련된 사항등
 - (1) 장관골 불유합의 경우 - 보조기 사용, 부목 고정 혹은 제거, 체중 부하, 관절 운동 근력 운동등의 시작 시기 방법 정도에 대한 평가 및 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 체중 부하는 일반적으로 유합의 징후가 보일 때 시작한다.
 - (2) 요추부 유합 수술의 경우 - 보조기 착용 및 제거, 허리 관절 운동, 스포츠 활동(앉기, 서기, 달리기, 접촉성 운동등)에 대한 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 체중 부하는 수술 후 바로 시작하고, 보조기는 약 3개월 동안 착용하며, 이 후 점차적으로 허리 관절 운동과 가벼운 운동(조깅, 달리기등)을 하며 접촉성 운동은 유합의 징후가 보일 때 시작 한다.
- 5) 이상반응 모니터링 : 이상반응은 피험자의 자발적인 보고 이외에 투여 후 다음과 같은 시점에 시험담당자의 문진 등을 통하여 확인하며, 발현 및 소실 날짜/시간, 결과, 반응 경과, 강도(최대), 취해진 조치 등에 대하여 상세히 기록한다.
- 6) 지난 방문 이후 다른 병용약물의 복용 여부를 확인한 후 그 복용량, 복용기간, 복용 사유를 조사한다.
- 7) 시험일정표에 따라 다음 방문일을 정한다.

6. Visit 4(전기 자극 시작 후 4개월째 방문)

- 1) 활력 증후 및 신체계측을 시행한다.
- 2) 안전성 평가를 위하여 실험실적 검사(일반 혈액, 혈액 화학, 혈액 응고, 전해질, 뇨검사 및 기타 검사)를 시행한다.
- 3) 병변부 방사선 촬영 : 해당 부위의 유합의 정도를 잘 평가할 수 있는 방사선 사진 촬영(일반적으로 장골의 경우 총 4장(정면, 측면, 사면촬영 2장)을 요추부 유합술의 경우는 정면, 측면 사진을 촬영한다.)
- 4) 임상적 평가
- 5) 기타 : 흡연력, 음주력, 영양 상태, cooperation정도(체중부하, 외부보조기 착용등), 전기 자극기와 관련된 사항등
 - (1) 장관골 불유합의 경우 - 보조기 사용, 부목 고정 혹은 제거, 체중 부하, 관절 운동 근력 운동등의 시작 시기 방법 정도에 대한 평가 및 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 체중 부하는 일반적으로 유합의 징후가 보일 때 시작한다.
 - (2) 요추부 유합 수술의 경우 - 보조기 착용 및 제거, 허리 관절 운동, 스포츠 활동(앉기, 서기, 달리기, 접촉성 운동등)에 대한 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 체중 부하는 수술 후 바로 시작하고, 보조기는 약 3개월 동안 착용하며, 이 후 점차적으로 허리 관절 운동과 가벼운 운동(조깅, 달리기등)을 하며 접촉성 운동은 유합의 징후가 보일 때 시작 한다.
- 6) 이상반응 모니터링 : 이상반응은 피험자의 자발적인 보고 이외에 투여 후 다음과 같은 시점에 시험담당자의 문진 등을 통하여 확인하며, 발현 및 소실 날짜/시간, 결과, 반응 경과, 강도(최대), 취해진 조치 등에 대하여 상세히 기록한다.
- 7) 지난 방문 이후 다른 병용약물의 복용 여부를 확인한 후 그 복용량, 복용기간, 복용사를 유를 조사한다.
- 8) 시험일정표에 따라 다음 방문일을 정한다.

7. Visit 5(전기 자극 시작 후 6개월째 방문)

- 1) 활력 증후 및 신체계측을 시행한다.
- 2) 병변부 방사선 촬영 : 해당 부위의 유합의 정도를 잘 평가할 수 있는 방사선 사진 촬영(일반적으로 장골의 경우 총 4장(정면, 측면, 사면촬영 2장)을 요추부 유합술의 경우는 정면, 측면 사진을 촬영한다.)
- 3) 임상적 평가
- 4) 기타 : 흡연력, 음주력, 영양 상태, cooperation정도(체중부하, 외부보조기 착용등), 전기 자극기와 관련된 사항등
 - (1) 장관골 불유합의 경우 - 보조기 사용, 부목 고정 혹은 제거, 체중 부하, 관절 운동, 근력 운동등의 시작 시기 방법 정도에 대한 평가 및 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 체중 부하는 일반적으로 유합의 징후가 보일 때 시작한다.
 - (2) 요추부 유합 수술의 경우 - 보조기 착용 및 제거, 허리 관절 운동, 스포츠 활동(앉기, 서기, 달리기, 접촉성 운동등)에 대한 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 체중 부하는 수술 후 바로 시작하고, 보조기는 약 3개월 동안 착용하며, 이 후 점차적으로 허리 관절 운동과 가벼운 운동(조깅, 달리기등)을 하며 접촉성 운동은 유합의 징후가 보일 때 시작 한다.
- 5) 이상반응 모니터링 : 이상반응은 피험자의 자발적인 보고 이외에 투여 후 다음과 같은 시점에 시험담당자의 문진 등을 통하여 확인하며, 발현 및 소실 날짜/시간, 결과, 반응 경과, 강도(최대), 취해진 조치 등에 대하여 상세히 기록한다.
- 6) 지난 방문 이후 다른 병용약물의 복용 여부를 확인한 후 그 복용량, 복용기간, 복용 사유를 조사한다.
- 7) 시험일정표에 따라 다음 방문일을 정한다.

8. Visit 6(전기 자극 시작 후 9개월째 방문 - 마지막 평가)

- 1) 인구학적 조사를 확인한다.
- 2) 활력 증후 및 신체계측을 시행한다.
- 3) 안전성 평가를 위하여 실험실적 검사(일반 혈액, 혈액 화학, 혈액 응고, 전해질, 뇨검사 및 기타 검사)를 시행한다.
- 4) 병변부 방사선 촬영 : 해당 부위의 유합의 정도를 잘 평가할 수 있는 방사선 사진 촬영(일반적으로 장골의 경우 총 4장(정면, 측면, 사면촬영 2장)을 요추부 유합술의 경우는 정면, 측면 사진을 촬영한다.)
- 5) 임상적 평가
- 6) 기타 : 흡연력, 음주력, 영양 상태, cooperation정도(체중부하, 외부보조기 착용등), 전기 자극기와 관련된 사항등
 - (1) 장관골 불유합의 경우 - 보조기 사용, 부목 고정 혹은 제거, 체중 부하, 관절 운동 근력 운동등의 시작 시기 방법 정도에 대한 평가 및 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 체중 부하는 일반적으로 유합의 징후가 보일 때 시작한다.
 - (2) 요추부 유합 수술의 경우 - 보조기 착용 및 제거, 허리 관절 운동, 스포츠 활동(앉기, 서기, 달리기, 접촉성 운동등)에 대한 조언이 필요하다. 이는 수술 방법, 고정 기구, 고정 정도에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 체중 부하는 수술 후 바로 시작하고, 보조기는 약 3개월 동안 착용하며, 이 후 점차적으로 허리 관절 운동과 가벼운 운동(조깅, 달리기등)을 하며 접촉성 운동은 유합의 징후가 보일 때 시작 한다.
- 7) 이상반응 모니터링 : 이상반응은 피험자의 자발적인 보고 이외에 투여 후 다음과 같은 시점에 시험담당자의 문진 등을 통하여 확인하며, 발현 및 소실 날짜/시간, 결과, 반응 경과, 강도(최대), 취해진 조치 등에 대하여 상세히 기록한다.
- 8) 지난 방문 이후 다른 병용약물의 복용 여부를 확인한 후 그 복용량, 복용기간, 복용 사유를 조사한다.
- 9) 이 기간 동안 유합의 징후가 없으면 불유합으로 판정한다.

제4장 세부연구개발과제의 연구결과 고찰 및 결론

1절 연구결과 고찰

1. 대상 피험자 선정 관련

- 조기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기 자극기의 개발에 대한 임상 시험 평가시 골절 치유에의 영향 인자로 유전적 인자, 전신성 인자(연령, 내분비 인자-부갑상선 호르몬, 부신피질 호르몬, 인슐린, 칼시토닌, 성장 호르몬, 갑상선 호르몬, 비타민 A,C,D, 산소, 영양상태), 국소적 인자(골절된 위치, 국소 손상의 정도, 골 결손 정도, 연부 조직의 개재, 골절의 안정성, 혈종)등이며, 유합 수술을 한 경우에도 수술부의 안정성, 골이식의 정도, 술 후 감염 여부, 수술 시간등도 고려 대상이 된다. 하지만 현실적으로 이 모든 조건을 맞게 설정한다는 것은 불가능하여 Randomized controlled study로 시행하였다. 다만, 골유합에 중대한 영향을 미치는 것으로 알려진 최소한의 조건을 동일하게 짝지어(matched pairs design) 무작위적으로 배정하는 것은 필요할 것으로 생각된다. 여기서 최소한의 조건은 진단명, 수술 유무, 고정방법(삽입 금속물 종류), 골이식의 유무, 골이식의 재료(자가골, 동종골, 골유합 촉진제 등), 술 후 고정 기간 등을 의미한다.

2. 연구 설계 관련

- 독립적인 효과의 인정을 위한 randomized controlled trial이 시행되어야 하고, 특히 치료군과 대조군 간에 기기 사용에 대한 환자 협조(cooperation), 골절부 보호(protection)정도 등의 통상적으로 골유합에 영향을 미치는 요소에 있어서 동일한 조건이 되도록 통제하여야 하며, 이에 대해 충분히 통제되었음을 보여주거나, 또는 통계적으로 이를 보정하여야 하며, 그 이후에도 기기에 의한 통계적으로 의미 있는 독립적인 효과가 인정되어야 할 것으로 생각된다.
 - 노인 (65세 이상)에 대해서는 별도의 고려가 필요할 것으로 생각된다.

3. 조기 골유합 및 골밀도 증진과 전기 자극기와의 상관관계

가. 골의 치유는 어떠한 반흔 조직도 남기지 않고 완벽하게 치유되는 조직이다. 그러나 골 치유의 특성상 이 기간이 비교적 길며, 이 기간 동안 외고정(석고 붕대나 보조기를 말함.) 혹은 내고정이 필수적이다. 외고정 방법은 장기간 시행할 경우 인접 관절에 구축이나 골절병 등을 초래 할 수 있으며, 내고정 방법은 수술적 치료를 요한다.

나. 골 치유의 촉진 방법들은 주로 자연 유합이나 불유합 그리고 감염이나 기타 합병증이 발생하여 골절의 치유가 매우 지연되거나 불가능할 것으로 생각되는 경우에 한하여 사용되어 왔다. 촉진 방법으로 현재까지 사용되어 온 가장 믿을 만한 방법은 골이식술이다.

다. 그러나 생활 수준의 향상과 기능 뿐만 아니라 미용적인 측면도 중요하게 생각하는 현재의 사람들의 관심으로 골절 치유의 촉진과 치유 기간 단축을 위해 기존의 관혈적인 치료 방법(골이식술)에 대하여 최소 침습적인 시술을 받으려는 성향이 늘어남에 따라 전기 자극, 초음파 등의 비관혈적인 치료 방법의 중요성이 대두되었다.

라. 골에 긴장력(stress)이 주어질 때 그 골에 있는 세포의 생사와는 관계없이 압전기(piezoelectricity) 현상이 있는데 이 때 압축력이 주어지는 곳에 전기적 음성이 발생한다는 사실은 잘 알려져 있다. 그리고 활발하게 자라고 있는 골과 치유되고 있는 골에서 전기적 음성을 보이는 생전기 전압(bioelectrical potential)이 발생 한다는 사실도 보고 된 바 있다. 그런데 실험적으로 적당한 세기의 전류와 적당한 전압의 전기를 골에 투여하면 그 음극의 주변에 신생골 형성이 대조군에 비해서 의미있게 증가한다는 것도 여러 저자들에 의해 주장되고 또한 확인되어 왔다. 어떻게 하여 음극 주변에서의 신생골 형성이 형성될 것인가에 대하여는 아직 이렇다 할 만한 해답을 얻지 못하고 있다. 현재까지는 소량의 전기를 골에 주면, 그 음극쪽이 알칼리성쪽으로 되며, cyclic AMP의 농도가 높아 진다는 사실이 알려져 있다. 이러한 현상들이 전기 자극의 직접적인 결과인지, 또는 신생골 형성의 결과인지에 대하여는 이렇다할 만한 해답을 얻을 수 없는 실정에 있다. 현재 전기 자극은 골절의 치유뿐만이 아니라 인대나 연골 그리고 근육의 치유에도 기여한다는 연구가 진행되고 있으며 어느 정도 실용화 단계에 와있다.

마. 전기 자극의 방법은 주어진 전기의 형태에 따라서 직류 전류 자극(direct current stimulation), 전기장(electric field)에 의한 자극, 그리고 전기자장(electro-magnetic field)에 의한 자극의 세 형태로 나눌 수 있다. 그 사용 방법에 의해서는 전원과 자극기 및 자극침을 전부 조직속에 집어 넣은 침습적 방법(invasive method), 전원과 자극기는 몸 밖에 두고 자극 핀만을 몸속에 삽입한 반 침습적 방법(semi-invasive method), 그리고 전기 자장 자극이나 전기장 자극에서와 같이 전원과 전기 자극기 및 전기 자극대(cuff)가 모두 몸 밖에 있는 비침습적 방법(non-invasive method)의 세가지 방법으로 대별할 수 있다. 침습적 및 반침습적 방법은 직류 전기를 이용하고 있으며 직류 전기를 이용한 전기 자극은 대략 전압차가 1V, 전류의 세기가 5-20mA일 때 신생골이 발생한다고 한다. 전장 또는 자장을 이용한 전기 자극시에도 자극에 가장 효과적으로 생각되는 파장의 형태와 파의 세기에 대한 연구가 계속되었으며 몇 가지 적당한 형태가 채택되어 현재 사용되고 있다.

바. 이러한 전기 자극이 골절의 치유를 확실하게 촉진시키는데도 불구하고 널리 사용되지 못하는 것이다. 그 이유는 우선 골절의 치유 기간이 전기 자극에 의해 팔목할 만큼 짧아지지 않는다는 것이다. 두 번째 이유는 전기 자극 방법에 의해서만 단독으로 골절이 치유되는 것이 아니며, 전기 자극과 더불어 골절 부를 안정화 시켜야 한다는 것이다. 세 번째 이유는 전기 자극기들의 구성이 복잡하여, 사용할 때 여러 가지 제약이 있고 용이하지 못하다는 것이다. 따라서 석고 붕대만을 착용시키거나 금속 정만을 삽입하여 치료 될 수 있는 골절에 전기 자극기까지 부착시키는 것은 비용과 효과 문제가 맞지 않는다. 불유합의 경우에도 거의 대부분 견고한 내고정과 골이식술로 치료가 될 수 있으며, 이러한 방법으로 일단 시술하면 골절이 붙을 때까지 2-4주에 한 번씩 추시만 하면 그만이다. 그러나 전기 자극을 하려면 거의 매일 기구를 점검하고 거의 매주 추시가 필요하므로, 환자와 의사를 모두 번거롭게 한다는 단점을 가지고 있다.

사. 전기 자극기 및 초음파는 기존의 관혈적인 치료 방법으로 가기 이전의 좀 더 적극적인 보존적 치료 방법의 하나로 그 의미가 있으며 전기 자극 강도, 사용시간, 사용빈도, 사용기간에 대해서는 연구마다 차이가 있으므로 주의가 요구된다.

4. 전문가 의견 수렴

가. 골절 유합에 영향을 미치는 변수가 많으므로 임상 시험 계획시 Randomized controlled study로 한다면 각 변수들의 무작위 선정이 통계적으로 충분히 보정 되어야하며, 또 다른 방법으로 중요한 변수만 몇 개를 추출하여 Matched Cohort analysis방법으로 임상 시험을 하는 것도 좋을 것으로 생각한다.

나. 골절 불유합을 임상 시험 대상으로 한다면 유합에 중요한 영향을 미치는 요소들 중 외고정(부목 고정, 보조기 착용), 부분 체중 부하, 관절 운동의 시작 등의 골절부 protection 및 재활이 중요한 변수가 되므로 이를 환자의 협조(coporation)만으로 평가하기 보다는 이에 대한 철저한 평가를 할 수 있는 방법을 모색하는 것도 좋을 것으로 생각한다.

다. 본 임상 시험은 비교적 장기간이 요하며 전기 자극기의 실제적 사용은 각 시험군의 가정에서 이루어 질 것이다. 따라서 임상 시험 중 발생할 수 있는 부작용에 대하여 구체적인 임상 증상, 소견, 이의 발생시 대처 방법(다음 병원 방문 기간까지 기다리지 말고)등에 대하여 충분히 시험 군에게 고지하는 것이 중요할 것이라 생각된다.

2절 연구결과 결론

1. 본 연구과제는 조기 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기 자극기의 특성을 감안한 임상시험 프로토콜 가이드라인 개발로 피험자 선정 방법 및 산출, 교란변수에 대한 평가와 이를 토대로 한 통계학적 평가 방법 등을 개발
2. 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기 자극기의 임상시험 주요 변수를 토대로 세부 표준화 프로토콜 개발이 요구
3. 전문가의 의견 및 조사를 통해 상기 내용을 기초로 한 임상시험 프로토콜을 완성 및 보급

제5장 세부연구개발과제의 연구성과

1절 활용성과

세부과제명	조기 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기 자극기 임상시험 프로토콜 개발
세부과제책임자	정성수 / 삼성서울병원 / 정형외과

가. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI여부
1								
2								

나. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/국제
1							
2							

다. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
1						
2						

라. 정책활용

※ 기타 관련정책에 활용 예를 구체적으로 기술함.

마. 타연구/차기연구에 활용

- 의료용저주파자극기 임상시험 수행 시 활용

바. 언론홍보 및 대국민교육

※ 언론홍보 및 대국민교육 내용, 일자 등을 간략히 기술함.

사. 기타

※ 임상시험 , 관련 DB구축, 워크샵 또는 심포지움 개최 등의 경우 구체적으로 기술함.

2절 활용계획

1. 전기자극기의 골유합 및 골밀도 증진 치료에 대한 임상시험계획서 보급
 - 식약청 홈페이지등에 게재하여 의뢰인(의료기기 개발자 등 임상시험 계획서를 작성하는자)이 이를 활용할 수 있게 함
2. 전기 자극기의 골유합 및 골밀도 증진 치료에 임상시험 개발 기준으로 이용
3. 임상시험 결과 평가시 임상시험심사위원회(IRB) 지침서로 활용

제6장 기타 중요변경사항

세부	변경 전	변경 후	비고
4세부	-	최성우	전문의 추가

제7장 참고문헌

Carl T. Brighton, Solomon R. Pollack. Treatment of Recalcitrant Non-Union with a Capacitively Coupled Electrical Field. J Bone Joint Surg Am 1985 Apr No4. vol 67-A p. 577-585

Charles Jerve, Richard J. Friedman. Electrical Stimulation: Current Concepts and Indications. Contemporary Orthopaedics. 1990 Jan Vol 20. p61-65

Deborah McK. Ciombor, Roy K. Aaron, The Role of Electrical Stimulation in Bone Repair, Foot Ankle Clin N Am. 2005 p579-593

Francesco Benazzo, Mario Mosconi, Giovanni Beccarisi, Umberto Galli. Use of Capacitive Coupled Electric Fields in Stress Fractures in Athletes. Clin Orthop Relat Res. 1995 Jan(310) p. 145-149

G. Borsalino, M. Bagnacani, E. Bettati, F. Fornaciari, R. Rocchi, S.Uluhogian, G. Ceccherelli, R. Cadossi, G.C. Traina, Electrical Stimulatio of Human Femoral Intertrochanteric Ostotomies. Clin Orthop Relat Res. 1988 Dec 237 p.256-263

Gino Isadoro Mammi, Rodolfo Rocchi, Ruggero Cadossi, Leo Massari, Gian Carlo Traina, The Electrical Stimulation of Tibial Ostotomies. Clin Orthop Relat Res. 1993 Mar 288 p.246-253

Masaki Oishi, Stephen T. Onesti, Electrical Bone Graft Stimulation for Spinal Fusion: A Review Nerosurgery, Vol 47, No.5, Nov 2000 p. 1041-1056

P.J. Cundy, D.C. Paterso, A Ten-Year Review of Treatment of Delayed Union and Nonunion With an Implanted Bone Growth Stimulator. Clin Orthop Relat Res. 1990 Oct 259 p. 216-222

Wahlstrom O, Knutsson H, A device for generation of electromagnetic fields of extremely low frequency. J Biomed Eng. 1984 Oct;6(4) p. 293-296

Guidance Document For Industry And CDRH Staff For Preparation Of Investigational Device Exemptions And Premarket Approval Applications For Bone Growth Stimulator Device. FDA 1998.4.28 p. 1-20

FDA Executive Summary - Orthopaedic and Rehabilitation Devices Panel FDA 2006 Jun 2 p. 1-29

Reclassification Petition - Non-invasive Bone Growth Stimulator. FDA. 2005.Feb 2 p.1-101
Appendix D. Detailed Study Summaries: Studies form RS Medical's Petition(Part I) and Studies from the BGS Group's Literature Search(Part II). FDA. 2005. Aug 29 p.1-109

Myung-Sang Moon, Young-Kyun Woo, Kee-Young Ha, Dong-Hyuk Lee, Treatment of

Failed Nonunion with Invasive Direct Current. J of Korean Orthop. Assoc. Vol.4, No.1, Sep, 1989 p 34–41

L.G. Jenis, H.S. An, R. Stein, and B. Young. Prospective Comparison of Effect of Direct Current Electrical Stimulation and Pulsed Electromagnetic Fields on Instrumented Posterolateral Lumbar Arthrodesis. Journal of Spinal Disorders, 13(4): 290–296, 2000

R.J. Linovitz, M. Pathria, M. Bernhardt et al. Combined Magnetic Fields Accelerate and Increase Spine Fusion. A Double–Blind, Randomized, Placebo–Controlled Study. Spine 27(13): 1382–1389, 2002

V. Mooney. A Randomized Double–Blind Prospective Study of the Efficacy of Pulsed Electromagnetic Fields for Interbody Lumbar Fusions. Spine 15(7):708–712, 1990

J.W. Simmons. Treatment of Failed Posterior Lumbar Interbody Fusion(PLIF) of the Spine with Pulsing Electromagnetic Fields. Clinical Orthopedics and Related Research No. 193, March 1985, pp 127–132

J.W. Simmons, V. Mooney, and I. Thacker. Pseudarthrosis After Lumbar Spine Fusion: Nonoperative Salvage with Pulsed Electromagnetic fields. American Journal of Orthopedics, pp. 27–30, January 2004

R.I. Abeed, M. Naseer, and E.W. Abel. Capacitively Coupled Electrical Stimulation Treatment: Results from Patients with Failed Long Bone Fracture Unions. Journal of Orthopedic Treatment 12(7): 510–513, 1998

B.D. Adams, G.K. Frykman, and J. Taleisnik. Treatment of Scaphoid Nonunion with Casting and Pulsed Electromagnetic Fields: A Study Continuation. J Hand Surg., 17A: 910–914, 1992

C.A.L. Bassett, S.N. Mitchell, and S.R. Gaston. Treatment of Ununited Tibial Diaphyseal Fractures with Pulsing Electromagnetic Fields. The Journal of Bone and Joint Surgery, 63–A: 511–523, 1981

F. Benazzo, M. Mosconi, G. Beccarisi, and U. Galli. Use of Capacitive Coupled Electric Fields in Stress Fractures in Athletes. Clinical Orthopedics and Related Research, 310: 145–149. 1995

C.T. Brighton and S.R. Pollack. Treatment of Recalcitrant Non–Union with a Capacitively Coupled Electric Field. The Journal of Bone and Joint Surgery, 67–A: 577–585, 1985

C.T. Brighton, P. Shaman, R.B. Heppenstall, J.L. Esterhai, Jr., S.R. pollack, and Z.B. Friedenberg. Tibial Nonunion Treated with Direct Current, Capacitive Coupling, or Bone Graft. Clinical Orthopaedics and Related Reserch, 321:223–234, 1995

D.E. Garland, B. Moses, and W. Salyer. Long–term Follow–up of Fracture Nonunions

Treated with PEMFs. *Contemporary Orthopaedics*, 22(3): 295–302, 1991

C.A.L. Bassett, A.A. Pilla, and R.J. Pawluk. A Non–Operative Salvage of Surgically–Resistant Pseudarthroses and Non–Unions by Pulsing Electromagnetic Fields; a Preliminary Report. *Clinical Orthopaedics and Related Research* No. 124, May 1977, pp. 128–143

N. Cheng, H. Van Hoof, P.H. Delport, M.J. Hoogmartens, and J.C. Mulier. Treatment of Non–Union, Congenital Pseudarthroses and Benign Cystic Lesions Using Pulsed Electromagnetic Fields. Department of Orthopaedic Surgery, University Hospital, Pellenberg, Belgium, *Reconstruct. Surg. Traumat.* 19: 118–122(1985)

W.J.W. Sharrard. A Double–Blind Trial of Pulsed Electromagnetic Fields for Delayed Union of Tibial Fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 72–B, No. 3, May 1990

W.J.W Sharrard, M.L. Sutcliffe, M.J. Robson, and A.G. Maceachern. The Treatment of Fibrous Non–Union of Fractures by Pulsing Electromagnetic Stimulation. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 64–B, No. 2, 1982

D.F. Delima and D.D Tanno. Role of Pulsed Electromagnetic Fields in Recalcitrant Non–Unions. *Journal of Postgraduate Medicine*, 1989, 35(1)

H. Ito and Y. Shirai. The Efficacy of Ununited Tibial Fracture Treatment Using Pulsing Electromagnetic Fields. *J. Nippon Med. Sch.* 2001: 68(2)

I.P. Madronero and F.J. Manso. Pulsed Electromagnetic Field Treatment Failure in Radius Non–United Fracture Healing. *J. Biomed. Eng.*, 1988, Vol. 10

M. Marcer, G. Musatti, and C.A.L. Bassett. Results of Pulses Electromagnetic Fields(PEMFs) in Ununited Fractures after External Skeleton Fixation. *Clin. Orthop.* 190–260–65(1984)

M.W.A. Meskens, J.A.E. Stuyck, H. Feys, and J.C. Mulier. Treatment of Nonunion Using Pulsed Electromagnetic Fields: A Retrospective Follow–up Study. *Acta Orthopeda Belgica* Vol. 56, 2, 1990

J.M. Caullay and T.S. Mann. Pulsing Electromagnetic Fields in the Treatment of Non–union of Fractures. *Journal of the Royal College of Surgeons in Edinburgh*, 27(2): 102–107, 1982

W.G. De Haas, A. Beaupre, H. Cameron, and E. English. The Canadian Experience with Pulsed Magnetic Fields in the Treatment of Ununited Tibial Fractures. *Clin Orthop Relat Res*, 208: 55–58, 1986

C.T. Brighton, J. Black, A.B. Friedenberg, J.L. Esterhai, L.J. Day, and J.F. Connolly. A Multicenter Study of the Treatment of Non–Union with Constant Direct Current. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 63–A: 2–13, 1981

G.B. Holmes. Jr. Treatment of Delayed Unions and Nonunions of the Proximal Fifth Metatarsal with Pulsed Electromagnetic Fields. *Foot & Ankle International*, 15(10): 552–556, 1994

R.D. Beckenbaugh. Noninvasive Pulsed Electromagnetic Stimulation in the Treatment of Scaphoid Nonunion. *Orthopedic Transactions* 9: 444(Fall 1985)

D.J. Colson, J.P. Browett, N.J. Fiddian, and B. Watson. Treatment of Delay and Non-Union of Fractures Using Pulsed Electromagnetic Fields. *J. Biomed. Eng.* Vol. 10, 1988

D. Beigler, et al.(17 investigators or institutions). Multicenter Nonunion Clinical Investigation of the Regentek OL1000 Bone Growth Stimulator. White Paper, 1994

M.E. Muller and R.J. Thomas. Treatment of Non-Union in Fractures of Long Bones. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, No. 138, 1979

F.R.T. Nelson, C.T. Brighton, J. Ryaby, B.J. Simon, J.H. Nielson, D.G. Lorch, M. Bolander and J. Seelig. Use of Physical Forces in Bone Healing. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, Vol. 11, No. 5, 2003

B.T. O'Connor. Treatment of Surgically Resistant Non-Unions with Pulsed Electromagnetic Fields. *Reconstr. Surg. Traumat.*, Vol. 19, 1985

G. Scott and J.B. King. A Prospective, Double-Blind Trial of Electrical Capacitive Coupling in the Treatment of Non-Union of Long Bones. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 76-A, No. 6, June 1994

L. Sedel, P. Christel, J. Duriez, R. Duriez, J. Evrard, C. Ficat, J. Caauchoux and J. Witvoet. Results of Non-Unions Treatment by Pulsed Electromagnetic Field Stimulation. *Acta Orthop., Scand. Suppl.* 196: 81–91(1982)

R.B. Simonis, C. Good, and T.K. Cowell. The Treatment of Non-Union by Pulsed Electromagnetic Fields Combined with a Denham External Fixator. *Inquiry*, 13(4): 255–60, 1984

S.K. Dhawan, S.F. Conti, J. Towers, N.A. Abidi, and M. Vogt. The Effect of Pulsed Electromagnetic Fields on Hindfoot Arthrodesis: A Prospective Study. *The Journal of Foot & Ankle Surgery*, 43(2): 93–96, 2004

G.K. Frykman, J. Taleisnik, G. Peters, R. Kaufman, B. Helal, V.E. Wood and R.S. Unsell. Treatment of Nonunited Scaphoid Fractures by PEMF and Cast. *J. Hand Surg(Am)* 1986 May 11(3): 344–9

J.D. Heckman. A.J. Ingram, R.D. Loyd, J.V. Luck, Jr., and P.W. Mayer. Nonunion Treatment with Pulsed Electromagnetic Fields. *Clin Orthop Relat Res.* 1981 Nov–Dec;(161) : 58–66

H.R. Gossling, R.A. Bernstein, and J. Abbott. Treatment of Ununited Tibial Fractures: A Comparison of Surgery and Pulsed Electromagnetic Fields(PEMF). *Orthopedics* 1992 Jun; 15(6): 711–9

C.B. Goodwin et al. Double–Blind Study of Capacitively Coupled Electrical Stimulation as an Adjunct to Lumbar Spine Fusions. *Spine*, Vol. 24, No. 13, 1999

M.W.A. Meskens, J.A.E. Stuyck, J.C. Mulier. Treatment of Delayed Union and Nonunion of the Tibia by Pulsed Electromagnetic Fields. A Retrospective Follow–Up. *Bull. Hosp. Joint Dis. Orthoped. Inst.*, 48(2): 170–175, 1988

F. Fontanesi, F. Gianceschi, R. Rotini(Reggio Emilia), and R. Cadossi(Modena). Treatment of Delayed Union and Pseudarthrosis by Low Frequency Pulsing Electromagnetic Stimulation. *Italian Journal of Orthopedics and Traumatology* 9(3): 305–318, 1983

M. Hinsenkamp, J. Ryaby, and F. Burny. Treatment of Non–Union by Pulsing Electromagnetic Field: European Multicenter Study of 308 Cases. *Reconstr. Surg. Traumat.*, 19: 147–151, 1985

C.A.L. Bassett, S.N. Mitchell, L. Norton, and A.A. Pilla. Repair of Non–Unions by Pulsing Electromagnetic fields. *Acta Orthop. Belg.*, 44(5): 706–724, 1978

H.B. Boyd, S.W. Lipinski, and J.H. Wiley. Observations on Non–Union of the Shafts of the Long Bones, with a Statistical Analysis of 842 Patients. *the Journal of Bone and Joint Surgery*, 43–A(2): 159–168, 1961

C.A.L. Bassett, R.J. Pawluk, and A.A. Pilla. Augmentation of Bone Repair by Inductively Coupled Electromagnetic Fields. *Science* 184: 575–577, May 1974

J.L. ZumBrunnen and H.H. Brindley. Nonunion of the Shafts of the Long Bones – A Review and Analysis of 140 Cases. *JAMA*, 203(9): 121–124, 1968

C.A.L. Basset, S.N. Mitchell, and S.R. Gaston. Pulsing Electromagnetic Field Treatment in Ununited Fractures and Failed Arthrodeses. *JAMA*, 247(5): 623–628, 1982

C.A. Bassett and R.O. Becker. Generation of Electric Potentials by Bone in Response to Mechanical Stress. *Science*, 137: 1063–1064, 1968

C.A.L. Bassett, S.N. Mitchell, and M.M. Schink. Treatment of Therapeutically Resistant Non–Unions with Bone Grafts and Pulsing Electrmagnetic Fields. *J Bone Joint Surg. Am*, 64(8): 1214–1220, 1982

B. Bose. Outcomes After Posterolateral Lumbar Fusion with Instrumentation in Patients Treated with Adjunctive Pulses Electromagnetic Field Stimulation. *Adv. Ther.* 18(1): 12–20, 2001

D.R. Godley. Nonunited Carpal Scaphoid Fracture in a Child: Treatment with Pulsed Electromagnetic Field Stimulation. *Orthopedics*, 1997 Aug.; 20(8); 718–9

A.T. Barker, R.A. Dixon., W.J. Sharrard. and M.J. Sutcliffe. Pulsed Magnetic Field Therapy for Tibial Non–Union. *Lancet* 1984 May 5; 1(8384): 994–6

C.T. Brighton and S.R. Pollack. Treatment of Nonunion of the Tibial with a Capacitively Coupled Electrical Field. *Journal of Trauma*, 24(2): 153–55(Feb. 1984)

P.J. Cundy and D.C. Patterson. A Ten–Year Review of Treatment of Delayed Union and Nonunion with an Implanted Bone Growth Stimulator. *Clinical Orthopedics and Related Research*, (259): 216–22(Oct. 1990)

Summarized in G. Scott and J.B. King, A Prospective, Double–Blind Trial of Electrical Capacitive Coupling in the Treatment of Non–Union of Long Bones, *Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 76–A: 820–26(1994)

A. Rogozinski and C. Rogozinski. Efficacy of Implanted Bone Growth Stimulation in Instrumented Lumbosacral Spinal Fusion. *Spine*. 21(21): 2479–83(Nov. 1996)

J. Zoltan and T. Ryaby. Combined Magnetic Fields for Non–Union Treatment. Paper Presented at International Society for Fracture Repair, Hong Kong, September 2000

O. Wahlstrom. Stimulation of Fracture Healing with Electromagnetic Fields of Extremely Low Frequency(EMF of ELF). *Clinical Orthopaedics and Related Research*(186): 293–301(June 1989)

J. Sharrard. A Double–Blind Trial of PEMFs for Delayed Tibial Union: Clinical Follow–up. Paper, 16th Annual Meeting of the Bioelectromagnetics Society, Copenhagen, 1994

C. William and G.A. Rush III. Electrical Stimulation in Treatment of Delayed Union and Nonunion of Fractures and Osteotomies. *Southern Medical J.* 77(12):1530–34 (Dec. 1984)

D.C. Paterson, G.N. Lewis, and C.A. Cass. Treatment of Delayed Union and Nonunion with and Implanted Direct Current Stimulator. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 148: 117–127, 1980

Z.B. Friedenberg, M.C. Harlow, and C.T. Brighton. Healing of Nonunion of the Medial Malleolus by Means of Direct Current: A Case Report. *J Trauma*, 11(10): 883–885, 1971

J.A. Longo, III. Successful Treatment of Recalcitrant Nonunions with Combined Magnetic Field Stimulation. *Surgical Technology International VI*, 2000:397–403

S. Comorsan, R. Vasilco, M. Arghiropol, L. Pasteru, V. Jieanu, and S. Stelea, The Effect of Diapulse Therapy on the Healing of Decubitus Ulcer, *Rom. J. Physiol.* 1993 Jan–Jun; 30(1–2): 41–5

F. Tabrah, M. Hoffmeier, F. Gilbert, S. Batkin, and C.A.L. Bassett. Bone Density Changes In Osteoporosis-Prone Women Exposed to Pulsed Electromagnetic Fields(PEMFs). *Journal of Bone and Mineral Research* 5(5):437-442, 1990

F.P. Rispoli et al. The Use of Low Frequency Pulsing Electromagnetic Fields in Patients with Painful Hip Prostheses. *J Bioelectricity* 7(2) 1988-89

M. Steinberg et al. Osteonecrosis of the Femoral Head; Results of Core Decompression and Grafting with and without Electrical Stimulation. *Clinical Orthopedics and Related Research*(249); 199-208(Dec. 1989)

C.T. Brighton et al. A Multicenter Study of the Treatment of Non-Union with Constant Direct Current. *J Bone and Joint Surgery*, 63-A; 2-13(1981)

J.M. Byers, K.F. Clark, and G.C. Thompson. Effect of Pulsed Electromagnetic Stimulation on Facial Nerve Regeneration. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Apr; 124(4): 383-9

M.A. Darendeliler, A. Darendeliler, and P.M. Sinclair. Effects of Static Magnetic and Pulsed Electromagnetic Fields on Bone Healing. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg.* 1997; 12(1): 43-53

M. Otter, Effects of Electromagnetic Fields in Experimental Fracture Repair. *Clinical Orthopaedics and Related Reserch* No 355S, October 1998

A. Emani, M. Petren-Mallmin, and S. Larsson. No effect of Low-Intensity Ultrasound on Healing Time of Intramedullary Fixed Tibial Fractures. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 13(4): 257-57(May 1999)

J.D. Heckman MD et al. Acceleration of Tibial Fracture Healing by Non-Invasive, Low-Intensity Pulsed Ultrasound. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 76(1): 26-34(1994)

S.F. Albert and E. Wong. Electrical Stimulation of Bone Repair. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, Vol. 8, No. 4, 1991

C.T. Brighton. Advanced Clinical Applications of Electromagnetic-Field Effects:Bone and Cartilage. In *Electromagnetics in Biology and Medicine*, San Francisco Press, Inc., 1991

C.J. Gudas and J.E. Cann. Nonunions and Related Disorders. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 8(2); 321-39(Apr. 1991)

R.J. Fitzsimmons, J.T. Ryaby, F.P. Magee, and D.J. Baylink. Combined Magnetic Fields Increased Net Calcium Flux in Bone Cells. *Calcified Tissue International*, 55: 376-380, 1994

C.T. Brighton, W. Wang, R. Seldes, G. Zhang, and S.R. Pollack. Signal Transduction in Electrically Stimulated Bone Cells. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 83-A(10): 1514-1522, 2001

- P. Simonian and T. Trumble. Scaphoid Nonunion. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2(4): 185–91(Jul. 1994)
- C. Andrew, and L. Bassett. Fundamental and Practical Aspects of Therapeutic Uses of Pulsed Electromagnetic Fields(PEMFs). *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 17(5): 451–529(1989)
- D. Gershuni et al. Symposium: Recent Advances in Electrical Stimulation. *Contemporary Orthopedics* 26(6): 609(1993)
- H. Cole. Diagnostic and Therapeutic Technology Assessment(DATTA). *JAMA* 261(6) (1989)
- T. Bodamyali, B. Bhatt, F.J. Hughes, V.R. Winrow, J.M. Kanezler, B. Simon, J. Abbott, D.R. Blake, and C.R. Stevens. Pulsed Electromagnetic Fields Simultaneously Induce Osteogenesis and Upregulate Transcription of Bone Morphogenetic Proteins 2 and 4 in Rat Osteoblasts in Vitro. *Biochem Biophys Res Comm* 250, 458–461(1998)
- S.D. Cook, L.S. Salkeld, J.P. Ryaby, and T.S. Whitecloud. Acceleration of Spine Fusions with a Low Intensity Pulsed Ultrasound Device. *Spine* 1:246–54(Jul–Aug. 2001)
- P.A. Glazer, M.R. Heilmann, J.C. Lotz, and D.S. Bradford. Use of Electromagnetic Fields in a Spinal Fusion: A Rabbit Model. *ISSLS* June 2–6, 1997
- W.J. Sharrard. Treatment of Congenital and Infantile Pseudarthrosis of the Tibia with Pulsing Electromagnetic Fields. *Orthopedic Clinics of North America*, 15(1) 143–162(1984)
- J.A. Turner, M. Ersek, L. Herron, J. Haselkorn, D. Kent, M.A. Ciol, and R. Deyo. Patient Outcomes After Lumbar Spinal Fusions. *JAMA*, 268(7): 907–11(Aug. 19, 1992)
- H. Zhuang, W. Wang., R.M. Seldes, A.D. Tahernia, H. Fan, and C.T. Brighton. Electrical Stimulation Induces the Level of TGF- β 1 mRNA in Osteoblastic Cells by a Mechanism Involving Calcium/Calmodulin Pathway. *Biochem Biophys Res Comm* 237: 225–229(1997)
- K. Yonemori, S. Matsunaga, Y. Ishidou, S. Maeda, and H. Yoshida. Early Effects of Electrical Stimulation on Osteogenesis. *Bone*, 19(2): 173–180(1996)
- C. Jervy and R.J. Friedman. Electrical Stimulation: Current Concepts and Indications. *Contemporary Orthopaedics*, 20(1): 61–65, 1990
- J.T. Ryaby. Clinical Effects of Electromagnetic and Electric Fields on Fracture Healing. *Clin Orthop Relat Res*, 355 Suppl: S205–15, 1998
- R. Fitzsimmons, J. Ryaby, S. Mohan, F.P. Magee, and D.J. Baylink. Combined Magnetic Fields Increase Insulin-like Growth Factor-II in TE-85 Human Osteosarcoma Bone Cell Cultures. *Endocrinology* 136(7): 3100–106(1995)
- R.J. Fitzsimmons, and J.T. Ryaby, et al. Combined Magnetic Fields Increased Net Calcium

Flux in Bone Cells. *Calcif. Tissue Int.* 55(5): 376–80(Nov. 1994)

제8장 첨부서류

해당 사항 없음

총괄 연구과제 요약

과제번호	07112기타사791		공개가능여부	
단위과제명	의료기기임상시험인프라구축			
과 제 명	의료기기 임상시험 프로토콜 개발			
연구책임자	성 명	홍 성 화	주민등록번호	580516-*****
	소속 기관명	삼성서울병원		
	전자우편	shhong@smc.samsung.co.kr	전화번호	02)3410-3574

○ 연구목표

- 의료기기의 효능효과 등을 고려한 임상시험프로토콜 연구
- 질환별 (약물방출 스텐트, 생체적합성 치과용 수복재, 조기 골유착 및 골밀도 증진 전기자극기) 의료기기 특성을 감안한 임상시험프로토콜 개발 및 통계학적 기법 등을 감안한 평가지침 마련
- 국내 의료기기 임상시험 프로토콜 설계에 대한 가이드라인 제시

○ 연구내용

- (1) 선진국 및 국내 의료기기의 효능효과별 임상시험계획서 작성 및 수행, 평가에 대한 가이드라인 제시
 - 「약물방출 스텐트」
 - 「생체적합성 치과용 수복재」
 - 「조기 골유착 및 골밀도 증진 전기자극기」
 - ① 국내 의료기기 연구 종사자 및 기관 자료 조사
 - ② 국내 의료기기 회사 시장 현황 조사 및 분석
 - ③ 국내외 임상시험 사례에 대한 조사 및 분석
- (2) 각 의료기기 특성을 감안한 임상시험디자인, 피험자 산출·평가방법 등을 감안한 임상시험프로토콜 마련
 - ① 적절한 피험자 수에 대한 가이드라인 제시
 - ② 피험자 선정에 관한 내용 및 피험자 동의 취득 방법과 피험자 보호에 관한 가이드라인 제시
 - ③ 임상시험시 시술 내용 및 절차에 대한 가이드라인 제시
 - ④ 임상시험 후 평가에 대한 가이드라인 제시
- (3) 국내 의료기기 임상시험프로토콜 개발필요의 우선순위 조사
 - 의료기기 허가 전문 컨설팅 회사 (주)사이넥스 진행 예정
 - 국책연구과제수행회사 또는 연구소, 의료기기 매출 및 고용 정보 등을 통하여 선정된 국내 의료기기 제조자들을 대상으로 개발 중인 제품의 임상시험에 대한 실행 여부 및 그 시기에 대한 조사 실시 및 결과 분석

[참여 범위]

 - a. 국내의 의료기기 개발현황 조사
 - 국내의 제조사, 연구소를 대상으로 현재 개발중인 의료기기의 현황 및 개발 진도, 임상시험 준비 착수시기 조사
 - b. 임상시험가이드라인 개발대상품목 우선순위 제안
 - 개발중인 회사의 수, 품목허가 가능성, 기술개발공헌도, 수입대체효과, 산업적 파급효과, 수출 가능성 등을 고려한 임상시험가이드라인 우선대상품목 제안 ② 조사 방법
- (4) 임상시험심사위원회(IRB) 검토시 평가지침 마련 및 네트워킹

○ 연구성과(응용분야 및 활용범위포함)

○ 해당 품목 국내 개발자의 임상시험계획서 작성 시 안내서로 활용
○ 임상시험계획서 평가 시 지침으로 활용
○ 의료기기 임상시험 실시기준에 부합하는 표준프로토콜 개발
○ 국내 임상시험의 국제적 신뢰성 제고 및 신개발의료기기 제품화 지원

○ 총괄 참여연구원

성명	주민등록번호	성명	주민등록번호
홍성화	580516-*****	조현인	660309-*****
김호중	600619-*****	고봉숙	750502-*****
박영석	620207-*****	심미영	751212-*****
허우성	660309-*****	이선정	790620-*****
최병인	600618-*****	정은슬	790917-*****
김선우	611206-*****	이성은	790926-*****
복혜숙	670219-*****		

Keywords (5개 내외)	한글	임상시험계획서, IRB 평가지침
	영문	Clinical Investigation Plan, IRB Evaluation guide

세부 연구과제 요약

과제번호	07112기타사791		공개가능여부	
단위과제명	의료기기임상시험인프라구축			
제 2세부과제명	관상동맥 질환에서 약물용출 스텐트의 안전성과 치료 효과를 평가하기 위한 임상시험 프로토콜 개발			
연구책임자	성 명	권현철	주민등록번호	620905-*****
	소속 기관명	삼성서울병원		
	전자우편	hcgwon@skku.edu	전화번호	02)3410-3419

○ 연구목표

약물용출 스텐트(drug-eluting stent, DES)는 여러 연구에서 일반스텐트(bare metal stent)에 비해 재협착과 혈관 재개통술을 획기적으로 줄이는 것으로 보고되어 그 사용이 급속도로 늘어나고 있으며, 관상동맥 중재술의 범위를 점점 넓혀나가고 있다. 하지만, 국내적으로 약물용출 스텐트를 이용한 관상동맥 중재술에 대한 임상시험 가이드라인과 프로토콜의 부재로 인해 뚜렷한 기준이 없이 개별적으로 적용이 되고 있으며 이에 따라 시술 후에 적절한 평가 또한 이루어지지 못하고 있다. 현재 국내외적으로 다양한 재질과 약물을 이용한 약물용출 스텐트의 개발이 추진되고 있는 상황으로 약물용출 스텐트의 안전성과 치료효과를 합리적이고 객관적으로 평가 가능한 임상 시험 프로토콜을 제시하는 것이 시급한 과제로 판단된다.

본 세부연구개발과제의 목표는 관상동맥 질환에서 약물용출 스텐트를 이용한 임상 시험 프로토콜을 고안하는 것으로, 시험 대상 선정, 피험자 수 산출, 평가 방법, 안전성과 치료 효과 지표 등에 대해 합리적이고 객관적으로 평가하기 위한 임상시험 프로토콜을 개발하는 것이다.

○ 연구내용

상기 목표를 달성하기 위하여 본 세부과제에서는 크게 1) 국내외 약물용출 스텐트에 대한 임상시험 현황 조사, 2) 국내 상황에 적합한 임상시험 프로토콜 개발 두 개의 틀로 진행하였다. 국내외 약물용출 스텐트에 대한 임상시험 현황 조사는 국내외 문헌 조사를 중심으로 하였고 현재 국내에서 시행되고 있는 약물용출 스텐트 관련 임상시험 자료를 참고하였으며 필요한 경우 약물용출 스텐트 개발 회사에 자료를 요청하는 등의 방법으로 기초 자료를 수집하였고, 이런 자료를 바탕으로 국내 상황에 적합한 임상시험 프로토콜을 개발하였다. 프로토콜에는 약물용출 스텐트에 임상시험을 진행하는 데 있어서 객관적이고 합리적인 시험 대상, 피험자 수 산출, 평가 방법 및 기간 약물용출 스텐트의 안정성과 유효성에 대한 평가 지표 등을 담고자 하였다. 시험대상은 임상적으로 의미 있는 관상동맥질환을 가진 환자로 임상 및 병변 특성에 따라 선정 및 제외 기준을 제시하였다. 피험자 수는 연구목적이나 대상 스텐트의 특성에 따라 크게 달라질 수 있지만 가장 기본적인 경우를 가정하여 추산하였고 이를 보충하기 여러 가지 경우의 임상시험 레를 제시하였다. 평가 방법은 임상적 추적을 기본으로 하였고 필요한 경우 추적 관상동맥조영술 검사를 시행하도록 하였으며 연구 기간은 기본적으로 6개월 -1년으로 제시하였다. 약물용출 스텐트의 평가 지표를 치료 효과를 평가하는 지표와 안전성을 평가하는 지표로 나누어 제시하였다. 치료 효과를 평가하는 지표에는 후기 감소(late loss), 신생내막 부피(neointimal volume), 재협착(restenosis), 목표병변 재시술(target lesion revascularization), 목표혈관 재시술(target vessel revascularization), 목표혈관 실패(target vessel failure)를, 안전성을 평가하는 지표에는 사망, 심근경색, 스텐트 혈전증을 포함시켰다. 또한 치료 효과와 안전성의 혼합 지표인 주요 심혈관계 사건(major cardiovascular adverse event, MACE)을 제시하였는데 흔히 사망, 비치명적 심근경색, 목표혈관 재시술의 발생빈도를 합하여 비교하며 정의는 연구마다 조금씩 다를 수 있다. 이렇게 개발된 임상시험 프로토콜을 국내 약물용출 스텐트의 임상시험에 관한 전문가에게 자문하여 보다 효과적인 임상시험 프로토콜을 개발하도록 하였다.

○ 연구성과(응용분야 및 활용범위포함)

본 세부연구개발과제에서는 관상동맥 질환에서 약물용출 스텐트를 이용한 임상 시험 프로토콜을 고안하였고, 시험 대상 선정, 피험자 수 산출, 평가 방법, 안전성과 치료 효과 지표 등에 대해 합리적이고 객관적으로 평가하기 위한 임상시험 프로토콜을 개발하였다. 이를 통해 전향적 연구의 활성화, 임상 시험 시 피험자의 선정 기준이나 약물용출 스텐트의 평가 기준 통일 및 결과의 해석에 대한 표준화를 이룰 수 있을 것으로 판단된다. 또한, 임상시험센터 및 연구자들에게 약물용출 스텐트에 대한 표준적인 임상 시험 프로토콜 보급하여 새롭게 개발된 약물용출 스텐트에 대한 평가의 질을 높일 수 있을 것으로 기대한다. 뿐만 아니라, 약물용출 스텐트에 대한 임상시험에 대한 IRB 검토시 평가 지침으로 활용할 수 있으며 약물용출 스텐트에 대한 과학적인 임상 데이터를 축적하여 새로운 의학 지식을 축적하고 활발한 저술 활동을 가능하게 할 것으로 기대된다. 향후 국내업체들이 과학적인 임상 시험을 통하여 국제적으로 인정받을 수 있는 국산 약물용출 스텐트를 개발하는데 도움을 줄 수 있다.

○ 참여연구원

성명	주민등록번호	성명	주민등록번호
권현철	620905-*****	한주용	710522-*****
송영빈	721225-*****	최유경	790120-*****
김동희	800323-*****	서보람	840616-*****

Keywords (5개 내외)	한글	약물용출스텐트, 임상시험, 유효성, 안전성
	영문	Drug-eluting stent, clinical trial, efficacy, safety

세부 연구과제 요약

과제번호	07112기타사791		공개가능여부	
단위과제명	의료기기임상시험인프라구축			
제3 세부과제명	생체적합성 치과용 수복재 (치과용 골이식재) 의 임상시험 프로토콜 개발			
연구책임자	성명	홍삼표	주민등록번호	501221-*****
	소속기관명	서울대학교치과병원		
	전자우편	hongsp@snu.ac.kr	전화번호	02)2072-2637

○ 연구목표

현재 국내에서는 다양한 치과용 골이식재에 대한 연구 및 개발이 활발히 이루어지고 있는 상태이다. 따라서 이에 따른 임상 시험 프로토콜의 개발이 시급한 실정이다. 본 세부과제의 최종 목표는 치과용 골이식재에 대한 임상시험 디자인을 개발하고, 또한, 피험자 산출, 평가 방법 등에 대한 통계적 기법 등을 적용한 임상시험 프로토콜을 개발하는 것이다.

○ 연구내용

가. 국외 치과용 골이식재에 대한 임상시험 현황 조사

- 미국 FDA의 치과용 골이식재에 대한 승인 체계를 조사하고, 치과용 골이식재에 대한 문헌 보고와 임상 시험에 대한 국외 현황을 조사한다.

나. 국내 치과용 골이식재에 대한 임상시험 현황 조사

- 국내에서 발표된 치과용 골이식재의 안전성과 효과에 관한 문헌 조사하고, 현재 국내에서 진행되고 있는 임상 시험의 현황을 조사한다.

다. 국내 상황에 적합한 임상시험 프로토콜 개발

- 치과용 골이식재에 대한 임상시험 디자인을 개발하고, 또한, 피험자 산출, 평가 방법 등에 대한 통계적 기법 등을 적용한 임상시험 프로토콜을 개발한다.

○ 연구성과(응용분야 및 활용범위포함)

본 세부과제에서는 치과용 골이식재 임상 시험 프로토콜을 고안하였고, 시험 대상 선정, 피험자 수 산출, 평가 방법, 유효성 지표 등에 대해 합리적이고 객관적으로 평가하기 위한 임상 시험 프로토콜을 개발하였다. 본 연구개발을 통한 임상시험 프로토콜 개발로 치과용 골이식재에 대한 평가의 정확성 및 표준화를 기대할 수 있으며, 임상시험센터 및 연구자들에게 치과용 골이식재에 대한 임상시험 프로토콜 보급을 기대할 수 있다. 또한, 치과용 골이식재에 대한 임상시험에 대한 IRB 검토시 평가 지침으로 활용할 수 있다. 부가적으로, 치과용 골이식재에 대한 과학적인 임상 데이터를 축적할 수 있다

○ 참여연구원

성명	주민등록번호	성명	주민등록번호
홍삼표	501221-*****	김태일	691011-*****
이재일	610329-*****	홍지수	790114-*****
임범순	600208-*****	최재윤	730317-*****
홍성두	650408-*****	오영상	810505-*****

Keywords (5개 내외)	한글	치과용 골이식재, 임상시험 프로토콜, IRB 평가지침
	영문	Dental Bone Graft Material, Clinical Test Protocol, IRB Evaluation guide

세부 연구과제 요약

과제번호	07112기타사791		공개가능여부	
단위과제명	의료기기임상시험 인프라 구축			
제 4세부과제명	조기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기의 임상시험 프로토콜 및 평가지침 개발			
연구책임자	성 명	정 성 수	주민등록번호	591006-*****
	소속 기관명	삼성서울병원		
	전자우편	sungsoo.chung@samsung.com	전화번호	(02)3410-0385

○ 연구목표

대부분의 의료 기기는 국외에서 개발되어 고가로 수입되고 있으며, 의료 기기는 서구인의 기준에 맞게 제작되어 있어 우리 국민의 체질과 체형에도 유효한지에 대한 검증이 필요하며, 이를 위해 임상시험 프로토콜의 개발이 시급한 실정이다. 이러한 프로토콜의 개발로 의료기기에 대한 검증을 표준화하고, 더 나아가 의료 기기의 개발에까지 연구가 이어진다면 고가의 의료 기기 수입을 대체하는 효과도 장기적으로는 기대할 수 있을 것으로 생각된다. 연구과제의 목표는 조기 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기의 적절한 피험자 선택, 피험자 수, 피험자 대상 및 연구 방법, 통계학적인 고찰을 통한 평가 지침 등을 고려하여 임상 시험 프로토콜을 개발하여 전기 자극기의 효과를 판정할 수 있도록 하는 것이며, 더 나아가 국내·외에서 보고 되어 사용되어지고 있는 골유착 및 골밀도 증진을 위한 전기자극기의 종류와 시술 후의 결과, 야기될 수 있는 합병증 등을 파악하여 국내에서 전기자극기의 임상 시험시 피험자에게 시술 전 고지하여야 할 중요한 사항과 시술 동의서, 피험자의 보호 관련, 시술 후 야기 가능한 합병증, 시술 전·후의 결과 비교 방법을 제시할 수 있는 임상 시험 프로토콜을 고안하는 것이다.

○ 연구내용

전기자극기를 이용한 골유합 및 골밀도 증진에 대한 임상시험 현황을 파악하기 위하여 국내 연구자들에 대한 조사, 기기 회사들에 대한 조사 및 국외 전기 자극기를 이용한 골유합 및 골밀도 증진 사례들을 조사하였다. 첫째, 국내 골유합 및 골밀도 증진을 위한 전기 자극기 개발 회사는 현재까지의 조사로는 없는 것으로 알려져 있다. 다만 외국에서 수입 예정인 회사는 조사된 바 Biomet Korea사 : OrthoPak, EBI, OrthoFix Korea사 : Physiostim 등을 수입 예정이나 식약청에서 허가할 경우 수입 예정이며 현재 구체적인 계획은 없었다. 둘째, 통계적인 검증까지 이루어진 국내 전기 자극기 임상 시험 현황은 보고된 바가 없으며, 다만, 전기 자극기를 이용한 골 유합의 성공적인 치험예 등이 보고되어 있으나, 사용한 기계도 상품화 된 것이 아닌 저자들이 직접 고안한 기계로 현실화 하기에는 어려움이 있었다. 셋째, 국외 상황은 수십여 종의 전기 자극기들이 개발되어 FDA의 승인하 실제 임상에서 사용되고 있었고, 이를 이용한 논문들도 수 백여편 이상 보고되었다. 임상 시험을 실시하기 위한 적절한 피험자로는 골절부 불유합 및 요추 유합 수술을 시행한 자를 선정하였고, 선정 제외 대상은 전기적 삽입물(cardiac pacemakers, cardiac defibrillators, neuron stimulators등)을 한 환자, 임신, 수유기 여성, 악성 종양, 심각한 정신과적 질환, 불유합부 골의 직경의 1.5배 이상의 골 간격이 있는 자, 심각한 자가 면역질환, 대사성 질환(당뇨 등), 심한 경련, 발작성 질환 등으로 임상 시험에 부적합하다고 생각되는 경우로 제한하였다. 가족 병력, 지속적으로 복용중인 약물(특히 steroids), 이전에 골유합을 위하여 시도하였던 치료 경력, 흡연력(nicotine), 음주력, 영양 상태, cooperation정도(체중부하, 외부 보조기 착용 등)은 대상자 선정시 고려하여야 할 사항이다. 임상 시험에 고려할 사항으로 독립적인 효과가 인정되려면, randomized controlled trial이 시행되어야 하고, 특히 치료군과 대조군 간에 영양상태, 흡연 유무 등의 통상적으로 불유합에 영향을 미치는 요소에 있어서 동일한 조건이 되도록 통제하여야 하며, 이에 대해 아래에 논할 방법 등을 통하여 충분히 통제되었음을 보여주거나, 또는 통계적으로 이를 보정하여야 하며, 그 이후에도 기기에 의한 통계적으로 의미 있는 독립적인 효과가 인정되어야 할 것으로 생각되고, 수술적 치료 후의 경우에도 마찬가지로 양군 간에 조건에 차이가 없도록 통제되어야 하며, 혼란변수를 최대한 배제하기 위해서는 wash-out을 설정하여 수술에 의한 효과를 배제한 후 임상시험을 하는 것이 보다 바람직할 것으로 보인다. 이밖에 임상 시험중 발생할 수 있는 부작용은 전기 쇼크(electrical shock), 화상, 피부자극 및 알러지 반응, 전기 자극 삽입물에 의한 역 작용(adverse interaction c electrical implants)등이 있다.

○ 연구성과(응용분야 및 활용범위포함)

전 세계적으로 년 간 수많은 주요 장관 골 골절이 발생하여, 이중 약 5%의 새로운 불유합이 발생된다고 추정 되고 있다. 불유합은 그 진단 시까지 실시하여온 치료 방법에 의해서는 유합되지 않을 것으로 생각되는 상태이므로 색다른 치료 방법에 의해 치료되지 않으면 안 될 것이다. 그러나 현재로는 거의 모든 불유합에 대하여 진단되는 즉시 수술 적 치료를 시행하는 경향이 있으며 수술적 방법 외 다른 대안은 없는 실정이다. 그러나 생활수준의 향상과 기능뿐만 아니라 미용적인 측면도 중요하게 생각하는 현재의 사람들의 관심으로 불유합에 대하여 기존의 관혈적인 치료 방법에 대하여 최소 침습적인 시술을 받으려는 성향이 늘어남에 따라 전기 자극을 이용한 골 유합기의 이용이 증가할 것이라 생각된다. 강직성 척추염, 류마티스 관절염과 같은 불유합의 가능성이 높은 유합 수술자, 골절 불유합자들에게서 유합 촉진 방법의 보조적으로 사용될 수 있고, 병적 골절, 스트레스 골절, 지연 유합의 경우에는 수술적 치료 이전의 적극적인 보존적 치료 방법으로 사용해 볼 수도 있다. 이러한 프로토콜의 개발로 의료기기에 대한 검증을 표준화하고, 더 나아가 의료 기기의 개발에까지 연구가 이어진다면 고가의 의료 기기 수입을 대체하는 효과도 장기적으로는 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

○ 참여연구원

성 명	주민등록번호	성 명	주민등록번호
정성수	591006-*****	최성우	721209-*****
김세나	800829-*****	이의진	820717-*****

Keywords (5개 내외)	한글	골유합 촉진, 척추 유합 촉진, 전기 자극기, 불유합
	영문	bone healing stimulation, spine union stimulation, electrical stimulation, nonunion, pseudoarthrosis

주 의

1. 이 보고서는 식품의약품안전청에서 시행한 용역연구개발사업의 연구결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 식품의약품안전청에서 시행한 용역연구개발사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개 하여서는 아니 됩니다.
4. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용 시에는 해당 주관부서 또는 연구책임자와 사전에 상의하여 주시기 바랍니다.