의료기기 임상시험계획서
작성을 위한 가이드라인
No.4

의료기기 임상시험계획서 작성을 위한 가이드라인

자동화시스템로봇수술기
(민원인 안내서)

2015. 2.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

의 료 기 기 심 사 부

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭	의료기기 임상시험 계획서 작성을 위한 가이드라인(자동화시스템로봇수술기) (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	□ 이미 등록된 지침서・안내서 중 동일・유사한 내용의 지침서・안내서가 있습니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서・안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서・안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유:)	
	□ 법령(법・시행령・시행규칙) 또는 행정규칙(고시・훈령・예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시・명령에 해당하는내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서・안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서・안내서 제・개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서・안내서 구분	□ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정 사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	□ 예(☞지침서) ■ 아니오
	□ 대내외적으로 법령 또는 고시・훈령・예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	■ 예(☞안내서) □ 아니오
기타 확인 사항	□ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설・강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서・안내서 제・개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2017 년 6 월 1 일

담당자 **한 영 민**

확 인(부서장) 조 양 하

이 안내서는 의료기기 임상시험계획서 작성을 위한 가이드라인(자동화시스템로봇수술기)(민원인 안내서)에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식 ('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2015년 2월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서 등의 관리에 관한 규정 제2조)

1. 의료기기 임상시험 관련법규

(1) 의료기기법

□ 제10조 (임상시험계획의 승인 등)

(2) 시행규칙

□ 제7조 (기술문서 등의 심사)

□ 제12조 (임상시험계획의 승인 등)

□ 제13조 (임상시험실시기준 등)

□ 별표2의2 (의료기기 임상시험 관리기준)

(3) 고시

□ 의료기기 임상시험계획 승인에 관한 규정

(식품의약품안전처 고시 제2014-178호, 2014. 10. 31.)

□ 의료기기 임상시험 기본문서 관리에 관한 규정

(식품의약품안전처 고시 제2013-211호, 2013. 8. 29.)

□ 의료기기 임상시험기관 지정에 관한 규정

(식품의약품안전처 고시 제2014-85호)

□ 의료기기 제조 및 품질관리 기준

(식품의약품안전처 고시 제2014-132호, 2014. 7. 25.)

□ 의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정

(식품의약품안전처 고시 제2014-178호, 2014. 10. 31.)

2. 문의처

식품의약품안전평가원 의료기기심사부 첨단의료기기과

전화 : (043) 719-3906 FAX : (043) 719-3900

일반적인 작성방법

□ 본 가이드라인은 “자동화시스템로봇수술기”를 대상으로 안전성 및 유효성 검증을 위하여 실시되는 임상시험계획승인신청서를 작성하는데 도움을 주고자, 2008년도 식품의약품안전청 연구용역사업의 연구결과를 바탕으로 작성되었음을 알려드립니다.

□ 본 가이드라인을 참고로 하여 의료기기 임상시험계획승인신청서 작성 시 각 항목의 내용을 해당 제품의 특성 및 임상시험의 목적·방법, 표방하는 효능·효과를 고려하여 작성해 주시기 바랍니다.

□ 본 가이드라인에서 제시한 통계분석방법 외 일반적인 임상시험 설계나 임상시험 피험자 수 결정방법 등에 대해서는 국립독성과학원 응용통계과에서 2007년도 자체 연구과제로 수행된 “임상시험 디자인과 표본수 결정에 대한 조사 연구”결과의 일부분을 수록하였으니 참고하시기 바랍니다.

□ 의료기기 임상시험계획 승인서는 의료기기법시행규칙 제12조(임상시험계획의 승인 등)를 참고하시어, 별지 제15호 서식 또는 전자민원창구(의료기기)(http://emed.mfds.go.kr)의 의료기기 민원서식작성기 15호 서식을 이용하여 작성하시기 바랍니다.

본 가이드라인은 자동화시스템로봇수술기 임상시험계획서 작성을 위한 참고할 만한 사항 등을 구체적이고 알기 쉽게 설명한 것으로서 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거한 것이므로 새로운 과학적 근거가 있을 경우 또는 관련 규정의 개정에 따라 추후 변경될 수 있습니다.

또한 본 가이드라인은 현재의 자동화시스템로봇수술기 임상시험계획서 작성에 대한 일반적인 해석을 기술하고 있는 것으로서 법적 효력이 있는 사항이 아니며, 개별 사항에 따라 다르게 해석할 수 있음을 알려드립니다.

■ 의료기기법 시행규칙 [별지 제15호서식] <개정 2013.3.23>

의료기기 임상시험계획승인신청서

접수번호	접수일자	처리일자	처리기간 30일

신청인 (대표자)	성명	생년월일
	주소	

제조(수입) 업소	명칭(상호)	업허가번호
	소재지	

제조원 (수입 또는 제조공정 전부 위탁의 경우)	제조업소명	제조국
	소재지	

제품명(품목명 및 모델명)	분류번호(등급)
형상 및 구조	원자재 또는 성분 및 분량
제조방법	저장방법 및 사용기한

임상시험 개요	임상시험의 제목	
임상시험 기관	명칭 및 소재지	
	연구자의 성명	전화번호

「의료기기법」 제10조 및 같은 법 시행규칙 제12조제1항에 따라 위와 같이 의료기기 임상시험계획의 승인을 신청합니다.

년 월 일

신청인 (서명 또는 인)

담당자 성명

담당자 전화번호

식품의약품안전처장 귀하

첨부서류	1. 임상시험계획서 2. 임상시험용 의료기기가「의료기기법 시행규칙」별표2의 제조소의 시설기준에 적합한 시설에서 제조되고 있음을 입증하는 자료 3.「의료기기법 시행규칙」 제7조제2항제2호부터 제5호까지의 자료. 다만, 체외진단분석기용 시약의 경우에는 「의료기기법 시행규칙」 제7조제3항 각 호의 자료를 제출합니다.	수수료 (수입인지)
		없음

처리절차

신청서 작성	→ 접 수	→ 검 토	→ 결 재	→ 승인서 작성	→ 통 보
신청인	식품의약품안전처	식품의약품안전처	식품의약품안전처	식품의약품안전처	신청인

210㎜×297㎜[일반용지 60g/㎡(재활용품)]

[민원서식작성기 별지 제15호 서식]

의료기기 임상시험계획승인 신청서

식품의약품안전처

2DBarcode

○ 신청인

[성 명]	성명	[주민등록번호]	주민등록번호
[주 소]	(우편번호)소재지		

○ 제조/수입업소

[명칭]	명칭	[사업자등록번호]	사업자등록번호
[소재지]	(우편번호)소재지		
[업허가번호]	업허가번호		

○ 제조원(수입)

[제조업소명]	제조업소명	제조국	소재지

○ 상세내용

[품 목 명]	[입력->의료기기 품목명 입력] 메뉴로 입력하십시오.
[품목분류번호]	[입력->의료기기 품목명 입력] 메뉴로 입력하십시오.
[등 급]	[입력->의료기기 품목명 입력] 메뉴로 입력하십시오.
[원 자 재]	원자재
[제조방법]	제조방법
[저장방법]	저장방법
[유효기간]	유효기간
[비 고]	비고

○ 임상시험 개요

[임상시험의 제목]	임상시험의 제목

○ 실시기관

[명칭]	명칭	[시험책임자 성명]	시험책임자 성명

※실시기관을 추가하시려면 메뉴의 [입력]-[줄 추가] 기능을 사용하십시오.

○ 담당자

성 명: 성명	이 메 일: e-Mail
전화번호: (지역번호) 전화번호	팩 스: (지역번호) 전화번호
휴 대 폰: 휴대폰 번호	

※본 신청서를 이용하시면 식품의약품안전처 및 지방청에 민원 접수가 가능합니다.
수수료 : 식품의약품안전처장이 고시한 금액

식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

○ 형명(모델명)

[일련번호]	[형명]
일련번호 [입력->의료기기 형명 입력] 메뉴로 입력하십시오.	
일련번호 [입력->의료기기 형명 입력] 메뉴로 입력하십시오.	

○ 포장단위

[일련번호]	[포장단위]
일련번호 [입력->의료기기 형명 입력] 메뉴로 입력하십시오.	
일련번호 [입력->의료기기 형명 입력] 메뉴로 입력하십시오.	

○ 형상 및 구조

[개 요]	개요
[외 형]	외형
[치 수]	치수
[특 성]	특성
[성 능]	성능

※본 신청서를 이용하시면 식품의약품안전처 및 지방청에 민원 접수가 가능합니다.
수수료 : 식품의약품안전처장이 고시한 금액

식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

임상시험계획서에 포함되어야 할 사항은 다음과 같다.

1. 임상시험의 명칭
2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지
3. 임상시험의 책임자·담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명
4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명
5. 임상시험의뢰자의 성명 및 주소
6. 임상시험의 목적 및 배경
7. 임상시험용 의료기기의 사용목적 (대상질환 또는 적응증을 포함한다.)
8. 임상시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상시험에 참여하는 사람(이하 "피험자"라 한다)의 선정기준·제외기준·인원 및 그 근거
9. 임상시험 기간
10. 임상시험 방법 (사용량·사용방법·사용기간·병용요법 등을 포함한다.)
11. 관찰항목·임상검사항목 및 관찰검사방법
12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의 사항
13. 중지·탈락 기준
14. 유효성의 평가기준, 평가방법 및 해석방법 (통계분석방법에 의한다.)
15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준·평가방법 및 보고방법
16. 피험자동의서 서식
17. 피해자 보상에 대한 규약
18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항
19. 피험자의 안전보호에 관한 대책
20. 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

1. 임상시험의 명칭

☞ 임상시험용 의료기기의 안전성과 유효성을 증명하고자 하는 임상시험의 목적을 구체적으로 알 수 있도록 기입한다.

예1 자동화시스템로봇수술기

복강경 담낭절제술에서 자동화시스템로봇수술기의 안전성과 임상적 유효성을 평가하기 위한 임상시험

2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지

☞ 품목(변경)허가를 위한 임상자료심사로 활용하는 임상시험일 경우, 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정(식품의약품안전처 고시 제2014-178호)」에 의거하여 의료기기 임상시험기관은 「의료기기 임상시험기관 지정에 관한 규정(식품의약품안전처 고시 제2014-85호)」에 따라 식품의약품안전처장으로부터 의료기기 임상시험기관으로 지정받은 곳이어야 한다.

예

기관명	소재지	전화	팩스
△△대학교 부속병원	서울특별시 △△구 △△동 △△번지	△△△-△△△△	△△△-△△△△
○○대학교 부속병원	부산광역시 ○○구 ○○동 ○○번지	○○○-○○○○	○○○-○○○○

※ 다국가 임상시험일 경우 임상시험이 실시되는 모든 기관을 기록한다.

3. 임상시험의 책임자·담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

☞ 시험자는 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 포함한다. 시험책임자는 임상시험기관에서 임상시험 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람으로서, 전문지식과 윤리적 소양을 갖추고 해당 의료기기의 임상시험을 실시하기에 충분한 경험이 있는 자가 선정되어야 한다. 시험담당자는 시험책임자의 위임 및 감독 하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사, 치과의사, 한의사 및 그 밖의 임상시험에 관여하는 사람을 말하며, 각 임상시험기관의 적절한 임상시험의 수행을 위하여 임상시험기관 및 시험자의 의견을 조정하기 위하여 조정위원회를 설치하고 시험조정자를 선정할 수 있다. 공동연구자로 의학통계전문가, 의료기기 전문가 등을 포함하여 작성한다.

예

3.1 시험책임자

성 명	소속 기관명	전 공	직 위	전 화
△△△	△△대학교 부속병원	△△학	교수	△△△-△△△△
○○○	○○대학교 부속병원	○○학	교수	○○○-○○○○

3.2 시험담당자

성 명	소속 기관명	전 공	직 위	전 화
△△△	△△대학교 부속병원	△△학	임상의	△△△-△△△△
○○○	○○대학교 부속병원	○○학	임상의	○○○-○○○○

3.3 공동연구자

성 명	소속 기관명	전 공	직 위	전 화
△△△	△△대학교	△△학	부교수	△△△-△△△△

4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

☞ 임상시험기관에서 임상시험용 해당 의료기기를 보관, 관리하는 임상의, 의료기사 또는 간호사 등으로서 임상시험기관의 장이 지정한 자를 말하며, 임상시험용 해당 의료기기와 비교하기 위하여 대조시험용 의료기기를 사용할 경우 함께 관리한다. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명, 소속 기관명 및 직명 등 인적사항을 기재한다.

예

4.1 의료기기 관리자

성 명	소속 기관명	전 공	직 위	전 화
△△△	△△대학교	△△△학	실장	△△△-△△△△

5. 임상시험의뢰자의 성명 및 주소

☞ 임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임이 있는 자로서 해당 의료기기의 제조업자 또는 수입업자가 해당된다. 의뢰자는 임상시험모니터 요원을 지정하여야 한다. 임상시험모니터요원의 선정, 자격기준, 수행임무 등에 대한 사항을 의료기기법 시행규칙 별표2의2(모니터링)에서 정하고 있다.

예

5.1 의뢰자

회사명	대표이사	소재지	전 화
(주)△△△	△△△	서울특별시 △△구 △△동 △△번지	△△△-△△△△

5.2 모니터요원

회사명	성 명	소재지	전 화
(주)△△△	○○○	서울특별시 △△구 △△동 △△번지	△△△-△△△△

※ 임상시험 수탁기관(CRO : Contact Research Organization)이 있는 경우 해당 내용을 기재함.

6. 임상시험의 목적 및 배경

☞ 임상시험의 목적은 해당 의료기기의 안전성과 유효성 평가에 대하여 구체적으로 기술하는 것을 말하며, 배경은 임상시험을 실시하게 된 동기로서 제품의 일반적인 사항, 해당 제품의 개발경위 및 임상시험용 의료기기의 작용원리, 설계 또는 디자인 특성, 원자재 및 화학적 구성요소, 성능, 새로운 제조방법 등에 대한 특이성을 함께 기재한다.

6.1 임상시험의 목적

예1 자동화시스템로봇수술기

복강경 담낭절제술에서 자동화시스템로봇수술기의 안전성과 임상적 유효성을 평가하기 위한 임상시험

6.2 임상시험의 배경

□ 임상시험을 통하여 입증하고자 하는 구체적인 효능 및 효과, 적응증 및 동 임상시험의 과학적 타당성을 제시할 수 있는 근거(참고자료, 학술논문 등)를 기술할 것.

예1 자동화시스템로봇수술기 Z

컴퓨터와 기술은 놀라울 정도로 수술실 안팎으로 술자와 상호작용을 하고 있는데, 특히 급격히 복강경에 적용되어 일상적으로 사용되는 것을 예로 들 수 있다. 전자공학적 자료를 극대화하고, 수정하며, 전환시키는 컴퓨터의 능력은 술 전, 술 중, 술 후 환자의 진료에 변화를 주고 있다. 이러한 기술적 진보는 수술의 계획과 수행하는 데 점차적으로 그 영향이 커지고 있다.

컴퓨터 보조 수술은 여러 장점이 있는데, 3차원적 정확성의 증가, 반복적인 시술의 재현성, 보다 나은 섬세한 움직임, 그리고 동일하게 일정 거리에서 수술을 시행할 수 있는 능력 등을 들 수 있다. 현재 자동화시스템로봇수술기는 master/slave 시스템으로 술자가 컴퓨터에 동작을 입력하면, slave인 수술

기구에 동작이 전달되는 방식으로, 수술을 진행하는 술자의 움직임을 직접적인 조정하에 그대로 반영하는 수동적인 로봇 매니퓰레이터이라 할 수 있다. 따라서, 로봇은 술자의 술기를 대신하지는 못하며, 술기를 증강하는 것이라 할 수 있다.

예2 자동화시스템로봇수술기 D

개복수술에서 경험할 수 있는 손기술의 기본은 제한이 없이 자유로운 관절의 움직임, 즉 손목, 팔꿈치 그리고 어깨 관절의 움직임이라 할 수 있다. 복강경 수술에서 자유도는 제한적인데, 이는 수술기구가 길고, 고정된 입구(포트)를 통해서만 조정이 가능하기 때문이며, 움직임이 어색할 수 밖에 없다.

이러한 제한점을 해결하기 위해 복강내 또는 다른 체강내에서 포트보다 멀리에 떨어진 곳에 관절을 가진 새로운 기구의 개발이 진행되어 왔다. 즉, 자유도의 증가인 것이다.

관절을 추가하게 되면 기구의 조작이 더욱 복잡하게 되며, 컴퓨터의 도움이 필수적이라 할 수 있는데, 이는 인간의 뇌가 관절화된 기구를 효과적으로 조작할 수 없기 때문이다.

컴퓨터 인터페이스는 근거리 원격조정이 가능하고, 술자의 움직임을 축소시킴으로써 더욱 섬세한 조작이 가능하며, 포트의 제약으로 인한 구속으로부터 자유로운 인체공학적인 자세로 수술을 할 수 있도록 하였다.

7. 임상시험용 의료기기의 사용목적 (대상질환 또는 적응증을 포함한다.)

☞ 해당 의료기기의 사용목적과 그 사용범위를 구체적으로 기재하며 대상 질환 또는 적응증을 포함하도록 한다.

예1 자동화시스템로봇수술기 Z

증상이 있는 담석증 또는 담낭 용종 또는 급성 담낭염 등 담낭절제술의 치료를 위하여 사용되는 의료기기

예2 자동화시스템로봇수술기 D

고식적 방식의 복강경 수술을 대체하기 위해 개발된 수술 시스템으로 수술적 치료를 필요로 하는 복강 및 다른 체강 (예를 들면 흉강, 후복강)내 질환을 위해 사용되는 의료기기로 본 임상시험에서는 수술적 치료를 필요로 하는 역류성 식도염에서 위 기저부 성형술을 위해 사용하는 것으로 제한한다.

8. 임상시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상시험에 참여하는 사람(이하 "피험자"라 한다)의 선정기준·제외기준·인원 및 그 근거

☞ 피험자(Subject)란 임상시험에 참여하는 임상시험용 또는 대조시험용 의료기기의 적용 대상이 되는 사람을 말하며, 시험책임자는 피험자의 인권보호를 위하여 임상시험의 목적에 적합한 피험자의 건강상태, 증상, 연령, 성별 및 동의 능력 등 피험자의 임상시험 참가에 대한 적합여부를 신중하게 검토하여야 한다. 피험자의 선정기준과 제외기준을 제시하여야 하며, 시험군과 대조군을 포함한 피험자 수 및 그 근거를 통계학적 방법에 따라 설정한다.

8.1 선정 기준

예1 자동화시스템로봇수술기 Z

□ ○-○세 사이의 성인으로, 임상 시험에 자발적으로 동의하고 제외 기준에 속하지 않은 자

□ 담낭에 대해 임상적으로 수술적 치료가 필요한 환자

- ○ 증상이 있는 담석증 (초음파 등 영상의학적 검사에서 담낭내에 결석이 있는 경우)
- ○ 담낭 용종
- ○ 급성 담낭염

□ 임상시험에 자발적으로 동의하고 Follow-up 방문이 가능한 자

예2 자동화시스템로봇수술기 D

□ ○-○세 사이의 성인으로, 임상 시험에 자발적으로 동의하고 제외 기준에 속하지 않은 자

□ 수술적 치료가 필요한 역류성 식도염 환자

- ○ 다음의 검사에서 역류성 식도염을 확진이 된 환자를 대상으로 한다.
  1. 24시간 위산도 검사 (24hr pH metry)
  2. 위내시경 (gastroscopy)
  3. 바륨 조영 검사 (barium swallowing)

4. 식도 압력 검사 (esophageal manometry)

□ 수술 위험도가 낮은 환자 (ASA 1; 미국 마취과 학회 마취 위험도 평가 기준)

□ 임상시험에 자발적으로 동의하고 Follow-up 방문이 가능한 자

8.2 제외 기준

예1 자동화시스템로봇수술기 Z

□ 이전에 상복부에 수술을 받은 경험이 있는 환자

□ 심각한 질환이 있거나, ASA (미국 마취과 학회에서 술 전 환자의 전신 상태를 나타내는 지표)가 3인 환자

□ 항생제 투여에도 투여하여도 지속적인 열과 백혈구증

□ 비정상적은 응고

□ 췌장염을 동반한 경우

8.3 피험자 수

☞ 임상시험기관과 시험 군에 따라 최종 결정된 피험자 수를 제시한다.

☞ 피험자 수는 임상적으로 의미 있는 차이를 찾을 수 있는 검정력을 얻기 위한 대상자의 수를 뜻하며 이는 통계적으로 타당한 근거를 가지고 산출되어야 한다.
피험자 수는 수행되는 임상시험의 주 일차 유효성 평가 변수의 목적에 따라 결정하며 산출 시 주 일차 유효성 평가 변수, 검정통계량, 가설, 통계적 유의수준, 검정력, 효과크기, 표준편차 및 중도 탈락율이 타당한 근거에 의해 언급되어야 한다. 피험자 수 산출 공식은 임상시험의 목적에 맞게 <부록1>를 참고하여 사용되어지나 다른 적절한 공식들이 사용될 수도 있다.

□ 피험자 수는 유의수준을 5% 이하로, 검정력을 80% 이상으로 하여 계산한다. 이전 연구가 있을 시 그 결과 값에 따른 그룹간 차이 및 표준편차를 이용하여 피험자 수를 산정한다. 이전 연구가 없을 경우에는 합리적인 가정 하에 추산한다.

□ 피험자 수는 연구의 일차 유효성 평가변수(primary endpoint)를 어떤 지표로 하는지에 따라 달라진다. 또, 개발된 자동화시스템로봇수술기의 기대치가 어느 정도인지, 비교 대상이 무엇인지(기존에 개발 또는 시판되고 있는 다른 자동화시스템로봇수술기에 의한 수술법인지 전통적인 복강경 수술법인지), 비교 방법(우위성 검정 혹은 비열등성 검정) 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서 각 연구마다 필요한 피험자 수는 크게 차이가 날 수 있다.

□ 이런 이유로 피험자 수를 일괄적으로 정하는 것은 대단히 어려운 사항이지만, 기존의 연구 결과를 고찰해 보면 자동화시스템로봇수술기가 처음 개발되었을 때 어떤 형식의 연구를 수행했고 어느 정도의 피험자 수를 연구에 참여시켰는지를 참고할 수 있다.

예1 자동화시스템로봇수술기 Z

□ 현재 개발된 자동화시스템로봇수술기의 첫 임상 연구에서는 전통적인 복강경 수술법과 비교하였다. 4개의 기관에서 222명의 환자를 자동화시스템로봇수술기군 110명 대조군 (전통적인 복강경 수술법) 112명으로 담낭절제술 및 Nissen 위 수술 (위역류 억제술)을 시행하였다. 즉 한 기관에서 50명의 환자에 대해 25명을 자동화시스템로봇수술기으로 25명을 전통적인 복강경 수술로 담낭절제술을 시행하여 feasibility를 평가하였다. 연구의 일차 유효성 평가변수를 1개월째의 수술에 의한 합병증 여부로 하였다. 이 연구에서는 한 수술 당 유의수준을 5%로, 검정력을 80%로 하였고 추적시 탈락률을 10%로 고려하여 총 110명을 필요 피험자 수로 계산하였다.

예2 자동화시스템로봇수술기 D

□ 수술적 치료가 필요한 위 역류성 식도염에 대해 위 기저부 성형술 및 수술적 치료가 필요한 담낭 질환에 대해 담낭절제술에 대하여 전통적인 복강경 수술법과 자동화시스템로봇수술기를 이용한 수술법의 결과를 비교한다. 1개의 기관에서 4개의 수술팀에 의해 수술이 이루어지며, 140명의 환자를 자동화시스템로봇수술기군 70명 대조군 (전통적인 복강경 수술법) 70명으로 담낭절제술 및 Nissen 위 수술 (위역류 억제술)을 시행하여 feasibility를 평가한다.

예3 자동화시스템로봇수술기 R

□ 슬관절 대치술을 시행하는 데 있어 고식적 방식의 슬관절 대치술과 자동화시스템로봇수술기 R을 이용한 슬관절 대치술에 대해 결과를 비교한다. 3개 국가, 5개 팀에서 시술을 하며, 각 팀당 80명을 실험군과 대조군으로 나누어 총 400명을 대상으로 시술을 한다.

8.4 산출근거

☞ 피험자 수 계산에 사용된 또는 가정한 정보의 근거를 구체적으로 제시한다. 일차 유효성 평가변수, 통계적 가설, 통계분석법, 군 간 배정율, 유의수준(제 1종 오류의 최대허용한계) 및 검정력의 크기, 예상되는 탈락률 또는 순응률 등이 타당하게 제시되어야 한다(부록 1 참조).

예

□ 두 군간 비교시 검정의 종류는 우월성검정과 비열등성 검정, 일차 유효성 평가변수는 연속형 변수와 이분변수 두 가지 경우에 대해 고려하며, 각각의 경우 예를 들어 산출한다.

□ 유의수준과 검정력은 각각 α와 1-β로 하고, z_α와 z_β는 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.

8.5.1 우월성 검정일 경우

(1) 일차 유효성 평가변수가 연속형일 경우

귀무가설 : 새로운 자동화시스템로봇수술기의 수술시간(분)이 기존의 수술법보다 X만큼 크거나 같다.
대립가설 : 새로운 자동화시스템로봇수술기의 수술시간(분)이 기존의 수술법보다 X만큼 적다.

기존 수술법의 평균 수술시간이 80분이고, 새로운 자동화시스템로봇수술기의 평균 수술시간이 40분 이하로 감소되는 것을 기대할 때, 수술시간의 표준편차가 60분이면, 유의수준 5%, 검정력 80%하에서 아래 공식에 의거하여 각 군당 28명이 필요하다. (각 군당 피험자 수를 동일하게 할 때)

$$n_1 = n_2 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 2\sigma^2}{\delta^2}$$

여기서 σ는 두 군에서의 일차 유효성 평가변수의 표준편차, δ는 기대하는

두 군간 평균의 차이

이 때 탈락율을 10%로 예상하면 각 군당 31명이 필요하다.

(2) 일차 유효성 평가변수가 이분변수일 경우

귀무가설 : 새로운 자동화시스템로봇수술기의 술 후 합병증이 기존 수술법보다 X만큼 크거나 같다.
대립가설: 새로운 자동화시스템로봇수술기의 술 후 합병증이 기존 수술법보다 X만큼 적다.

기존 수술법의 술 후 합병증이 10%이고, 새로운 자동화시스템로봇수술기의 술 후 합병증이 5%이하로 기대할 때, 유의수준 5%, 검정력 80%하에서 아래의 공식에 의거하여 각 군당 343명이 필요하다.

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

$$n_2 = kn_1$$

여기서 p_1과 p_2는 각각 그룹1, 그룹2의 비율, $\bar{p}$는 $\frac{p_1+kp_2}{1+k}$, δ는 기대하는 두 비율의 차이
이 때 탈락율을 10%로 예상하면 각 군당 **378**명이 필요하다.

8.5.2. 비열등성검정일 경우

(1) 일차유효성평가변수가 연속형일 경우

일차 귀무가설 : 새로운 자동화시스템로봇수술기의 수술시간이 기존의 수술법의 수술시간보다 X만큼은 크다.
일차 대립가설 : 새로운 자동화시스템로봇수술기의 수술시간이 기존의 수술법의 수술시간보다 크지는 않다.

기존 수술법의 수술시간이 평균 80분이고, 새로운 자동화시스템로봇수술기의 수술시간이 평균 100분 이하면 비열등하다고 할 때 (non-inferiority

margin=20분), 수술시간의 표준편차가 과거연구로부터 60분이면, 유의수준 5%, 검정력 80%하에서 다음 공식에 의거하여
각 군당 112명이 필요하다.

$$n_1 = n_2 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 2\sigma^2}{\delta^2}$$

δ는 non-inferiority margin으로 사전에 결정된 값을 나타내며 여기서는 20분이 된다.
이 때 탈락율을 10%로 예상하면 각 군당 124명이 필요하다.

(2) 일차 유효성 평가변수가 이분변수일 경우

귀무가설 : 새로운 자동화시스템로봇수술기의 술 후 합병증이 기존 수술법보다 X만큼 크다.
대립가설: 새로운 자동화시스템로봇수술기의 술 후 합병증이 기존 수술법보다 X만큼 크지는 않다.

기존 수술법의 술 후 합병증이 10%이고, 새로운 자동화시스템로봇수술기의 술 후 합병증이 15%이하면 비열등하다고 할 때 (non-inferiority margin=5%), 유의수준 5%, 검정력 80%하에서 아래 공식에 의거하여
각 군당 **540**명이 필요하다.

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

$$n_2 = kn_1$$

여기서 p_1과 p_2는 각각 그룹1, 그룹2의 비율, $\bar{p}$는 $\frac{p_1 + kp_2}{1+k}$, $p_1 - p_2$는 두 그룹간 기대하는 비율의 차이, δ는 non-inferiority margin으로 여기서는 5%가 된다.

이 때 탈락율을 10%로 예상하면 각 군당 594명이 필요하다.

9. 임상시험 기간

☞ 피험자의 모집기간, 임상관찰 및 시험수행 기간, 통계처리 기간, 결과보고서 작성기간, 임상시험심사위원회 심사기간 등 충분한 기간을 고려하여 “식품의약품안전청의 임상계획 승인일로부터 OO 개월로 표시하고 근거자료 제출

예1 자동화시스템로봇수술기 Z

연구의 일차 목표에 따라 달라질 수 있다. 술 중 및 단기간의 술 후 합병증(immediate post-operative complication) 1개월 정도의 기간만 연구를 진행하여도 무방하지만, 주요 임상사건이나 후기 합병증 등을 일차 목표로 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)

☞ 임상시험 방법은 해당 의료기기의 각 부분품에 대한 모양 · 구조 및 사용 전 준비사항/피험자에 대한 준비/적용부위의 선정 등 임상시험을 위한 준비절차와 사용 단계 절차, 관찰기간 동안의 절차에 대한 각 단계별 조작 순서, 병용 요법 등을 기술한다.

10.1 임상시험디자인 및 피험자 배정

☞ 임상시험디자인은 임상시험의 계획 단계로 연구자가 임상시험을 통해 얻고자 하는 결과를 과학적으로 뒷받침해줄 수 있는 부분으로 임상시험의 목적에 맞도록 적절한 디자인을 사용하여 임상시험을 수행하여야 한다. 임상시험디자인에서 많이 사용되는 평행설계(Parallel Design)와 교차설계(Crossover Design)에 대한 내용은 <표 1>을 참고하여 선택하고 그 외 임상시험의 목적에 따라 다른 디자인을 사용할 수도 있다.
임상시험디자인에는 피험자 배정과 처리 할당에 있어 편의(Bias)를 줄이기 위한 임의확률화(Randomization)와 눈가림(Blinding) 전략이 <표 2>와 <표 3>을 참고하여 적절하게 포함되어야 한다.

표 1. 평행설계와 교차설계

구분	평행설계	교차설계
정의	피험자가 2개 이상의 군 중 한 군에 무작위배정되며 각 피험자는 하나의 치료만을 받음	피험자가 한 가지 이상의 치료를 다른 용량 기간(dosing period)에 받음
장점	- 간단하고 수행하기 쉬움 - 보편적으로 인정 - 급성 질병에도 적용 가능 - 통계적 분석 및 해석의 용이	- 피험자 내에서의 비교 가능 - 피험자간의 변이성 제거 - 만성적이며 안정적인 질병에 적합 - 짧은 치료기간을 고려중인 시험에 적합
단점	- 예후인자의 고려가 어려움 - 피험자 모집이 느림	- 통계적 분석 및 해석의 어려움 - 반감기가 긴 약물에 대해서는 수행의 어려움

표 2. 임의화 방법

구분	설명
단순 임의확률화 (Simple randomization)	- 각 피험자는 각 군에 할당될 확률이 모두 같음 - 처리 할당의 임의확률화는 전체 N명의 피험자 각각에 대해 독립적으로 수행 - 실행하기 쉽지만 처리 불균형이 나타날 확률이 높음
블록 임의확률화 (Block randomization)	- 블록 지정 후 각 블록에서 임의확률화 할당 - 처리 불균형 해소 - 예후인자 고려가 힘듦
층화 임의확률화 (Stratified randomization)	- 주일차 유효성 평가변수의 영향을 미치는 예후인자에 대하여 층화한 후 각 층에서 단순 임의확률화 - 예후인자의 고려가 용이 - 예후인자가 많은 경우 수행이 힘듦

표 3. 눈가림 방법

구분	설명
개방표지 (open-label)	- 눈가림을 사용하지 않는 임상시험 - 피험자가 어떤 처리를 받고 있는지 조사자와 피험자가 모두 아는 시험 - 피험자의 심리에 따른 편의 발생 가능
단일 눈가림 (single-blind)	- 피험자 혹은 조사자 어느 한쪽만이 처리 할당에 대하여 모름 - 대부분 피험자 쪽에 눈가림 실시 - 조사자에 의한 임상적 평가의 편의 발생 가능
이중 눈가림 (double-blind)	- 조사자와 피험자 모두 어떤 처리를 받고 있는지 모름 - 최적의 방법으로 약물치료의 경우는 double-dummy 사용

10.2 임상시험용 의료기기

□ 품목허가번호 : 해당될 경우 기재

□ 품목명 : “의료기기품목및품목별등급에관한규정”을 참고하여 기재

□ 형명(모델명) : 해당 형명 기재

□ 제조회사 : 해당 제조회사 기재

□ 원재료 : 원재료에 대한 특성 기술

□ 모양·구조 및 치수 : 모양·구조 및 치수에 대해서 기술

10.3 대조시험용 의료기기

□ 품목허가번호 : 해당될 경우 기재

□ 품목명 : “의료기기품목및품목별등급에관한규정”을 참고하여 기재

□ 형명(모델명) : 해당 형명 기재

□ 제조회사 : 해당 제조회사 기재

□ 원재료 : 원재료에 대한 특성 기술

□ 모양·구조 및 치수 : 모양·구조 및 치수에 대해서 기술

10.4 시험방법

예1 자동화시스템로봇수술기 Z

□ 연구 설계

○ 시험 대상이 되는 자동화시스템로봇수술기를 이용한 담낭절제술의 결과를 기존 방식의 복강경 수술법과 비교한다. 복강경 담낭절제술을 시행하고 환자를 임상 추적하여 미리 정해진 평가변수를 평가한다.

□ 시술 방법

○ 한 명에 대한 수술 진행 시 한 명의 술자에 의해서만 진행

○ 술자가 임상시험에 참가하기 전 돼지 모델에서 로봇을 이용한 훈련을 2내지 5명을 시행한 술자를 자동화시스템로봇수술기를 이용한 수술에 참여시킨다.

○ 모든 선정기준을 만족시키고 제외기준에 해당되지 않는 환자를 대상으로 서면 동의를 얻는다. 담낭절제술은 전통적인 복강경 수술법과 동일한 방법에 의해 시행된다.

○ 다음의 사항은 시술자의 판단에 따른다.

- 자동화시스템로봇수술기용 복강경 기구의 삽입을 위한 포트 위치
- 보조 술자를 위한 포트 위치
- 보조 수술기구의 사용

※ 임상시험 시 고려사항

□ 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 통제하여

야 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.

10.4.1. 시험군 사용방법

□ "시험군 의료기기의 작동방법"에 따른 사용방법을 기술한다.

10.4.2. 대조군 사용방법

□ "대조군 의료기기의 작동방법"에 따른 사용방법을 기술한다.

10.4.3 사용량

□ 의료기기의 특성에 따라 사용량이 정해지는 경우에는 "시험용 • 대조용 의료기기의 사용량"에 따른 사용량 등을 기술한다.

10.5 사용기간

□ 해당 의료기기의 임상시험에 있어 안전성 및 유효성 평가를 위하여 소요되는 기간을 명시

10.6 병용요법

□ 해당사항이 있는 경우에 기재하며, 병용요법의 사용에 대한 원칙을 기록해야 한다. 모든 병용약물은 반드시 기록되어야 한다. 허용되는 병용요법이 있는 경우 어떻게 사용되고 왜 치료효과를 혼동시키지 않는다고 판단하는가에 대한 정보가 있어야 한다. 만일 병용요법에 따라 계층화된다면 이에 대하여 언급하여야 하며 분석계획이 첨부되어야 한다. 흡연, 알코올, 카페인, 환각제 등이 금지되면 이 부분에 대하여 언급하여야 한다.

11. 관찰항목 · 임상검사항목 및 관찰검사방법

☞ 피험자의 방문일에 따른 관찰시기별 관찰항목 · 임상검사항목과 관찰검사방법을 명시한다.

예1 자동화시스템로봇수술기 Z

□ 관찰 항목 및 임상검사 항목

	시 험 기 간			
Phase	Screening	무작위배정	Visit 1(1주)	Visit 2(1M)
시험설명 및 동의서				
선정/제외기준 여부판정				
시술 설명 및 담낭절제술 시술				
동의서 취득				
인구학적조사[1)]				
활력증후[2)]				
병력조사[3)]				
검사[4)]				
기타[5)]				
술 후 합병증 유무 검사[6)]				
이상반응검사				

1) 인구학적 조사 : 성명, 주민등록번호, 나이, 교육수준, 직업
2) 활력증후 : 혈압, 맥박수
3) 병력 : 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 뇌졸중, 말초혈액 질환 등
4) 검사 : 혈액 검사, 화학 검사, 소변검사, 필요한 시점에 필요한 항목을 미리 정해놓도록 함.
5) 기타 : 약물 복용 유무, 흡연력, 음주력
6) 술 후 합병증 항목 : Completion Rate, Conversion Rate, Blood Loss, Post-operative Hospital Stay

□ **관찰 검사방법**

○ **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, 자유의사에 따른 임상시험 참가의 동의를 문서로 받는다. 또한 동의를 서명한 연월일을 증례기록서에 기록한다.

○ **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.

- 인구학적 조사 : 성명, 주민등록번호, 나이, 교육수준, 직업 (인권문제와 환자의 익명성을 대표하는 initial 로 표기)
- 활력 증후 : 체중, 신장, 혈압, 맥박수
- 병력 : 당뇨병, 고혈압, 뇌졸중, 허혈성심질환, 골관절염, 통풍 또는 고요산혈증, 수면무호흡질환, 담낭질환, 요통, 말초혈액 질환 등
- 검사 : 혈액 검사
- 기타 : 약물 복용 유무, 흡연력, 음주력

○ **피험자 적합성 평가**

피험자 선정 및 제외기준에 적합한지 평가한다.

○ **이상반응 조사**

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

□ **피험자 식별코드 부여**

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

○ 피험자 식별코드는 아래의 방법에 따라 기입한다.

- 실시기관 코드 : 한국대학교병원(HKH), 대한대학교병원(DHH)
- 피험자 식별코드 : 실시기관 코드-실시년도-시험일련번호-등록된 순서

[예) 대한대학교병원 2008년 첫 번째 승인된 임상시험에서 다섯 번째 등록된 피험자 : DHH-08-01-005]

□ **시험군 및 대조군으로의 무작위 배정 방법**

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

12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

☞ 임상시험을 실시하는 동안 발생할 수 있는 부작용 및 사용 시 주의사항 등을 제시한다.

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

예1 자동화시스템로봇수술기 Z

□ **예측되는 부작용**

담낭절제술 시술 중 다음과 같은 위험 및 합병증이 있을 수 있으나, 시험에 참여하는 피험자는 그들의 질병상태와 일반적 건강 상태의 결과로 인한 위험이 더 클 수 있다. 위험은 개개인 기준으로 평가되며 각 피험자마다 논의된다. 본 치료에는 피험자에게 그 성격이 불명인 일부 추가적인 위험이 포함될 수 있다. 다음은 기기 사용으로 인해 야기될 수 있는 예상되는 이상반응의 목록이다

○ 주변 장기의 손상 (간, 십이지장, 위, 회장, 공장, 대장의 박리, 천공, 파열)
○ 주변 혈관의 손상 (대동맥, 대정맥, 간문맥, 간정맥, 간동맥, 장간동맥)

동 임상시험용 자동화시스템로봇수술기는 시험용 기기이기 때문에, 이의 사용과 관련한 위험은 완전히 알려지지 않았으나, 최근 임상적으로 시술되고 있는 기존의 복강경 수술법의 위험과 유사할 것으로 사료된다.

□ **사용시 주의사항**

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

13. 중지・탈락 기준

☞ 부작용, 이상반응 발생 등으로 인하여 임상시험을 진행할 수 없거나 임상시험의 진행이 피험자의 안전보호를 위협하여 그 진행을 멈추는 것을 **"중지"**라 하며, 임상시험 개시에서 완료까지 중지 될 수 있는 세부사항을 "중지 기준"에 제시한다. "중지 처리"에는 각 중지 기준에 대한 유효성 평가 통계처리 시 그 산입 여부와, 피험자별 중지사유를 포함한 관련 임상시험자료의 처리방법을 제시한다. 또 **"탈락"**이란 피험자의 요구 또는 중대한 임상시험 계획서 위반 등의 이유로 임상시험이 완료되지 못한 경우를 말하며, 그 분류기준을 "탈락 기준"에, 탈락의 사유와 관련 임상자료의 처리방법을 "탈락 처리"에 구체적으로 제시한다.

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

□ 발생된 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 임상시험 의료기기, 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
□ 피험자가 시험자의 지시에 불응하거나 또는 동의서에 제시된 사항을 준수하지 않아 그 유효율의 평가에 영향을 미치는 경우
□ 피험자의 불참으로 지속적으로 관찰할 수 없는 경우
□ 임상시험과 관련이 없는 사유로 피험자가 사망한 경우
□ 기타 임상시험담당자가 임상시험 진행에 문제가 있다고 판단되는 경우

13.4 탈락의 처리

□ 피험자가 중도 탈락된 경우 탈락사유 및 탈락 전까지 진행된 임상시험 관련 자료를 기록, 보관한다.
□ 시험도중에 피험자가 내원하지 못한 경우 피험자간의 건재 여부를 확인하고 그 이유를 분명하게 하여야 한다.
□ 중도 탈락된 자는 타당한 이유 또는 근거가 없는 한 안전성•유효성평가 통계 처리에 포함된다.
□ 임상시험을 통해 얻어진 자료는 유효성 분석 및 안전성 분석을 위한 데이터 셋이 정해져야 하며, 만약 자료에 결측이 생기면, 적절한 보정 방법을 연구계획서에 제시하고, 보정 후 분석을 시행하도록 한다. 예, Last Observation Carried Forward 방법

14. 유효성의 평가기준, 평가방법 및 해석방법 (통계분석방법에 의한다.)

☞ **성능 평가기준**

해당 의료기기의 임상시험에 따른 유효성 평가는 사용된 모든 의료기기를 대상으로 실시하며, 일차 유효성 평가변수의 근거되는 성능 평가기준을 제시한다. 그 밖에 임상시험결과의 사용범위에 따른 성능 평가를 위하여 부이차 유효성 평가변수를 제시하여 각 임상검사항목 및 검사방법에 대한 기준을 제시한다.

☞ **성능 평가방법**

성능 평가방법은 임상시험 기간동안 주/부일차/이차/유효성 평가변수에 대한 시험군과 대조군간의 비교방법을 제시한다.

☞ **통계분석에 의한 평가방법**

통계분석방법에 따른 통계적 유의성에 대해 평가방법과 기준을 제시한다.

예1 자동화시스템로봇수술기 Z 및 D, A

□ **평가기준**

자동화시스템로봇수술기의 임상 시험에 이용되고 있는 지표는 크게 치료 효과를 평가하는 지표와 안전성을 평가하는 지표로 나누어 볼 수 있다. 치료 효과를 평가하는 지표에는 자동화시스템로봇수술기를 이용하여 담낭을 제거하였는지 여부 즉 completion rate 등이 있으며, 안정성을 평가하는 지표에는 술 중 및 술 후 합병증 지표인 이상반응율 (Adverse Event Rate), 각 시술 단계 소요 시간 (Procedure Time), 수술시간 (Surgical Time), 총 수술시간(Total Operation Time), 타 수술로의 전환율 (Conversion Rate), 수술 중 출혈량 (Blood Loss), 술 후 병원입원기간 (Post-operative Hospital Stay) 등이 있다.

○ **completion rate**

자동화시스템로봇수술기를 이용하여 담낭절제술을 끝까지 마칠 수 있었던 비율을 말한다. 즉 '자동화시스템로봇수술기를 이용하여 담낭절제술

시행 중 기계적 오류 등의 이유로 전통적인 복강경 담낭절제술 또는 개복술로의 전환되었던 경우'는 '자동화시스템로봇수술기를 이용하여 담낭절제술을 끝까지 마칠 수 있었던 경우'에 해당되지 않는다.

○ **이상반응 비율** (Adverse Event Rate)

담낭절제술 시행 후 환자에게 발생한 이상반응의 비율을 말한다. 이상반응이라 함은 '수술과는 직접 연관이 없는 장기의 손상' 또는 '수술이나 마취과정에서 기대 또는 예상하지 못했던 환자의 반응'을 의미하는 것으로 수술의 대상이 되는 장기 또는 수술과정에서 필수적으로 박리 또는 제거를 해야 하는 장기에 인위적으로 가하는 손상의 경우는 제외한다.

○ **각 시술 단계 소요시간** (Procedure Time)

이는 안전성 보다는 임상적 유효성을 평가하는 항목으로 볼 수 있으며, 담낭절제술에서 각 시술단계 즉 담낭의 박리, 담낭의 결찰 등의 시술을 시행할 때 각 단계별 소요시간을 기록한다.

○ **수술시간 (Surgical time)**

임상적 유효성을 동시에 평가할 수 있는 항목으로 기복형성이 이루어진 상태에서 자동화시스템로봇수술기를 결합한 시각부터 자동화시스템로봇수술기를 이용하여 수술을 마친 후 자동화시스템로봇수술기를 분리한 시각까지 걸린 시간을 기록한다.

○ **총 수술시간** (Total Operation Time)

전신마취가 된 상태에서 복강내 기복(pneumoperitoneum)을 형성을 위해 절개창을 내거나 이산화탄소 주입을 위한 바늘을 삽입하기 시작한 시각부터 기구를 모두 제거한 후 모든 절개창의 봉합을 마친 시각까지 걸린 시간을 기록한다.

○ **타 수술로의 전환율** (Conversion Rate)

기계적 오류에 의한 전환을 제외한 술 중 합병증 (주요 장기의 손상 또는 주요 혈관의 손상) 또는 술자의 술기의 부족 등의 이유로 복강경 수술 또는 개복수술로의 전환한 비율

○ **출혈**

술 중 출혈량으로 안전성 및 임상적 유효성을 평가할 수 있다. 술 중 출혈량은 수술 중 흡인기에 모인 혈액의 양을 이르는 것으로 흡인기에 모인 액체의 총량에서 담낭액, 복수 또는 세척 식염수 등 혈액을 이외의 액체는 제외한다.

○ **술 후 재원기간 (post-operative hospital stay)**

안전성 및 임상적 유효성을 평가할 수 있는 항목으로 수술 후 퇴원까지 걸리는 병원에서 머물렀던 날 수를 계산한다.

○ **복강경과 수술기구 또는 복강경과 주변장기와의 충돌 수 (The average number of times that the laparoscope came into contact with instruments or adjacent organs; contact with instruments or adjacent organs)**

복강경을 술자의 명령에 의해 조정하는 자동화시스템로봇수술기의 안전성 및 임상적 유효성을 평가할 수 있는 항목으로 수술 중 술자의 명령에 의해 조정되는 복강경과 술자가 조절하는 수술기구와의 충돌 수 및 수술 중 술자의 명령에 의해 조정되는 복강경이 주변 장기에 부딪히는 수를 확인한다.

○ **복강경의 부주의한 동작 (상하좌우의 움직임) (Inadvertent movements of the laparoscope)**

복강경을 술자의 명령에 의해 조정하는 자동화시스템로봇수술기의 안전성 및 임상적 유효성을 평가할 수 있는 항목으로 수술 중 술자의 명령에 의해 조정되는 복강경의 움직임이 술자의 의도와 다르게 움직였던 수를 확인한다.

○ **복강경의 부주의한 회전 (Inadvertent rotation of the camera)**

복강경을 술자의 명령에 의해 조정하는 자동화시스템로봇수술기의 안전성 및 임상적 유효성을 평가할 수 있는 항목으로 수술 중 술자의 명령에 의해 조정되는 복강경의 회전의 정도가 술자의 의도와 다르게 움직였던 수를 확인한다.

□ 평가방법

○ 수술장 소견

- 시술 시 자동화시스템로봇수술기의 정지 등으로 인한 고식적 복강경 또는 개복술로의 전환
- 시술 시 자동화시스템로봇수술기의 오작동으로 인한 주변 장기의 손상
- 시술 시 술자의 술기의 오류

○ 임상추적

- 시술 후 1주 및 1개월
- 주요 임상사건 (복통 마취에 의한 합병증 등 연구마다 목적에 맞게 달리 설정할 수 있음)

○ 추가적인 방법

- 이외에 초음파 등을 시행하여 정밀 평가를 하는 방법이 있음

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준・평가방법 및 보고방법

☞ **이상반응에 대한 인과관계 평가기준**

이상반응(이상의료기기반응, 심각한 이상반응/이상의료기기반응 포함)의 발생시 의료기기법 시행규칙 제32조(부작용 보고)에 의거, 정한 기간 내에 가능한 신속한 보고가 되어야 하며, 이상반응 등에 대한 의학적 소견・정도와 임상시험용 의료기기와의 인과관계를 평가하여 증례기록서에 기록하여야 한다. 따라서 이상반응에 대한 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 대한 평가기준을 제시하여야 한다.

☞ **안전성 평가기준**

예측되는 부작용 및 이상반응이 발생하면 중증도를 평가하여 증례기록서에 기록하여야 하므로 그 평가기준을 제시한다.

☞ **안전성 평가방법**

임상시험에 참가한 모든 피험자에서 발현된 모든 부작용 및 이상반응의 내용과 빈도를 임상시험용 의료기기와의 연관성 여부를 구분하여 증례기록서에 기록하고 그 안전성을 평가하도록 제시한다. 안전성 평가는 부작용, 이상의료기기반응, 임상시험용 의료기기와의 연관성이 있는 이상반응의 발현빈도 등에 대한 시험군과 대조군의 비교평가를 위한 통계분석방법과 평가기준을 제시한다.

☞ **안전성 보고방법**

- 예측되는 부작용 및 이상반응에 대한 교육
  시험책임자는 발현되는 모든 예측되는 부작용 및 이상반응에 대한 내용과 그 처리 방법에 대해 시험담당자 및 피험자(또는 대리인)를 대상으로 교육을 실시함을 나타내는 교육내용과 교육방법을 제시한다. 그 교육내용에는 심각한 이상반응/이상의료기기반응의 발생으로 피험자의 안전에 영향을 미치는 모든 현상에 대해 안전성 보고체계에 관한 사항을 포함한다.
- 심각한 이상반응/이상의료기기반응 보고
  시험자는 임상시험 기간 중에 발생한 모든 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 임상시험용 의료기기의 연관성과 관계없이 24시간 이내에

모니터요원에게 알려야 하고, 3일 이내에 이상보고서를 작성하여 보고하여야 하므로 그 보고내용과 보고방법을 제시한다. 또한 보고내용에는 임상시험용 의료기기와 연관된 유의한 위험, 금기, 부작용, 주의사항을 시사하는 사건 등을 포함한다. 그 밖에 최종 보고서에 심각한 이상반응/이상의료기기반응에 대한 발생시간, 정도, 처치내용, 경과, 임상시험용 의료기기와의 인과관계 등에 대한 사항을 증례기록서에 기록하여야한다.

☞ **안전성 보고체계**

임상시험기간 중 시험책임자, 시험담당자는 피험자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 예측되지 않은 심각한 이상반응/이상의료기기반응 발생시에 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상반응을 최소화 할 수 있도록 보고체계를 수립하여야한다.

또한, 임상시험 중 "중대한 이상반응/이상의료기기반응", "예상하지 못한 이상의료기기반응" 발생에 대한 각 담당자별 의무사항을 제시하여야 한다.

15.1 이상반응의 정의

□ 이상반응(Adverse Event)이라 함은 임상시험 중 피험자에게 발생하는 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후, 증상 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험에 사용되는 의료기기와 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

□ 이상의료기기반응(Adverse Device Effect, ADE)이라 함은 임상시험용 의료기기로 인하여 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용 의료기기와의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

15.2 중대한 이상반응·이상의료기기 반응 정의

□ 중대한 이상반응·이상의료기기반응(Serious AE·ADE)이라 함은 임상시험에 사용되는 의료기기로 인하여 발생한 이상반응 또는 이상의료기기반응 중에서 다음의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다.

- 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
- 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우

- 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
- 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우

15.3 예상하지 못한 이상의료기기반응

□ 예상하지 못한 이상의료기기반응(Unexpected Adverse Device Effect)란 임상시험자자료집 또는 의료기기 첨부문서 등 이용 가능한 의료기기 관련 정보에 비추어 이상의료기기반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

15.4 이상반응의 평가

15.4.1 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

15.4.2 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

15.5 안전성의 평가기준

□ 본 임상시험에서 이상반응은 임상시험 시작 전에 관찰되지 않은 증상이 발생하는 모든 바람직하지 않은 의학적 소견을 이상반응으로 분류한다. **예측되는 부작용**도 이상반응으로 분류하며 이상반응의 정도를 경증, 중증도, 중증으로 분류한다.

예1 자동화시스템로봇수술기 Z

예측되는 부작용 항목 별 판정기준, 판정방법, 대응방법

예측되는 부작용 항목	판정기준	판정방법	대응
복통	시술부위가 아픔	사용자의 감각	약물치료 재수술
염증 (부종)	상처부위가 따뜻해지며 피부가 붉게 변하고 부어오름	육안으로 판별	약물치료
복강내 출혈	증상 및 영상의학적 검사	영상의학적 검사	지혈 및 수술

15.6 안전성 평가방법(통계분석방법)

□ 발현된 모든 예측되는 부작용 및 이상반응은 자세한 설명과 함께 나열

한다. 임상시험용 의료기기와 연관성이 있는 이상반응과 연관성이 없는 이상반응의 빈도를 기록한다.

예1 자동화시스템로봇수술기 Z

□ 발현된 모든 이상반응은 자세한 설명과 함께 나열한다. 임상시험용 의료기기와 연관성이 있는 이상반응과 연관성이 없는 이상반응의 빈도를 기록한다.

□ 임상시험용 의료기기와 연관성이 있는 이상반응 발현건수의 시험군별 비교

- 생화학적 검사 중 안전성을 측정하기 위한 지표의 초기 측정치와 ○○주째 측정치를 시험군과 대조군 간에 t-test로 비교한다.
- 각 집단에서 생화학적 검사 (혈액검사 등) 및 시술 중 부작용과 재원기간 등의 임상적 관찰 항목의 초기와 ○○주 째 평균치 차이를 paired t-test로 전·후 차이를 비교한다.
- 시험군과 대조군 간에 대상자가 호소하는 부작용의 분율에 차이가 있는지를 chi-square test로 분석한다.

15.7 이상반응 보고방법

□ 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.

□ 심각한 이상반응/이상의료기기반응 보고

○ 시험자는 임상시험 기간 중 발생한 모든 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 임상시험용 의료기기 사용의 관련성 여부와 상관없이 24시간 즉시 식품의약품안전처장 및 모니터(홍길동, 전화 : ○○-○○○-○○○○, 팩스 : △△-△△△-△△△△)에게 보고하여야 하며, 늦어도 다음 근무일까지 보고하여야 한다.

- 이외에도 시험자가 중대하다고 간주하거나, 임상시험용 의료기기와의 사용과 연관 지을 수 있는 유의한 위험, 금기, 부작용, 주의사항을 시사

하는 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 보고 일로부터 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 부검 보고서(부검을 실시한 경우에 한함)와 사망진단서 등의 추가정보를 제공한다.
- 최종 보고 시에는 가능하다면 다음의 정보가 제공되어야 한다.
  · 발생시간, 정도, 처치, 경과, 임상시험용 의료기기와의 인과관계 등에 대한 정보를 증례기록서에 기록하여야 한다.

○ **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 보고 받은 경우 시험책임자 또는 시험담당자로부터 제출받은 보고서를 첨부하여 즉시 식품의약품안전처장에게 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 보고받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고하여야 한다.
  - 다른 모든 중대하고 예상하지 못한 이상반응의 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15일 이내

○ 이상반응의 추적관찰

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

□ 안전성 관련 사항의 보고

○ 시험책임자는 임상시험계획서나 임상시험자료집 등에서 즉시 보고하지 않아도 된다고 명기한 것을 제외한 모든 심각한 이상반응/이상의료기

기반응을 **즉시** 처장과 의뢰자(홍길동, 전화 : ○○-○○○-○○○○, 팩스 : △△-△△△-△△△△)에게 통보하여야 하며, 임상시험계획서에 기술한 기일 내에 상세한 내용이 포함된 추가보고를 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.

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

○ 의뢰자는 시험자, 심사위원회 및 처장에게 중대하고 예상하지 못한 모든 이상반응(이상의료기기반응, 심각한 이상반응/이상의료기기반응 포함)을 시험책임자로부터 보고받은 안전성 관련 사항 정보를 첨부하여 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고 하여야 하며, 그 밖의 중대하거나 예상하지 못한 모든 이상반응이 나타난 경우에는 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내 보고하여야 한다.

○ 이 때 추가적인 안전성 정보를 해당 이상반응이 종결될 때까지 주기적으로 보고하여야 한다.

○ 보고내용에는 임상시험용 의료기기와 연관된 유의한 위험, 금기, 부작용, 주의사항을 시사하는 사건 등을 포함하며, 최종 보고서에는 가능하다면 다음의 정보가 제공되어야 한다.

- 발생시간, 정도, 처치, 경과, 임상시험용 의료기기와의 인과관계 등에 대한 정보를 증례기록서에 기록

15.8 안전성 관련 사항의 보고체계

본 임상시험 기간 중 시험책임자, 시험담당자는 환자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 예측되지 않은 심각한 이상반응/이상의료기기반응 발생시에 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상반응을 최소화 할 수 있도록 보고체계를 수립하여야 한다.

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

□ 임상시험심사위원회의 의무

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

□ 시험책임자의 의무

시험책임자는 임상시험 중 심각한 이상반응/이상의료기기반응이 발생한 때에는 즉시 처장과 의뢰자에게 통보하여야 하며, 임상시험계획서에 기술한 기일 내에 상세한 내용이 포함된 추가보고를 문서로 하여야 한다. 사망예를 보고하는 경우 의뢰자와 심사위원회에 부검보고서(부검을 실시한 경우에 한한다)와 사망진단서 등의 추가정보를 제공하여야 한다.

□ 시험담당자의 의무

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

□ 의뢰자의 의무

의뢰자는 예상하지 못한 모든 이상반응을 시험자, 심사위원회 및 처장에게 다음에 제시한 기간 내에 가능한 신속히 보고하여야 한다.

- 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 의뢰자는 이상의료기기반응 ○에 대한 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고

- 다른 모든 중대하고 예상하지 못한 이상의료기기반응의 경우에는 의뢰자가 해당사실을 보고받거나 알게된 날로부터 15일 이내

16. 피험자동의서 서식

☞ 시험책임자는 시행규칙 제13조제1항제4호의 규정에 따라 임상시험을 시작하기 전에 피험자로부터 동의를 받고 이를 문서화 할 때, 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙과 이 기준을 준수하여야 하며 피험자에게 주어지는 동의서 서식, 피험자 설명서 및 그 밖의 문서화된 정보는 심사위원회의 승인을 받아야 한다. 피험자 동의와 관련한 준수사항은 의료기기법 시행규칙 별표2의2 (피험자의 동의)에서 정하고 있다. 이에 따른 피험자 동의서 서식을 제시하여야 하며, 피험자 설명서에는 다음의 사항을 포함하여야 한다.

1. 임상시험은 연구 목적으로 수행된다는 사실
2. 임상시험의 목적
3. 임상시험용 의료기기에 관한 정보 및 시험군 또는 대조군에 무작위배정될 확률
4. 침습적 시술(侵襲的 施術, invasive procedure)을 포함하여 임상시험에서 피험자가 받게 될 각종 검사나 절차
5. 피험자가 준수하여 할 사항
6. 검증되지 않은 임상시험이라는 사실
7. 피험자(임부를 대상으로 하는 경우에는 태아를 포함하며, 수유부를 대상으로 하는 경우에는 영유아를 포함한다)에게 미칠 것으로 예상되는 위험이나 불편
8. 기대되는 이익이 있거나 피험자에게 기대되는 이익이 없을 경우에는 그 사실
9. 피험자가 선택할 수 있는 다른 치료방법이나 종류 및 그 치료방법의 잠재적 위험과 이익
10. 임상시험과 관련한 손상이 발생하였을 경우 피험자에게 주어질 보상이나 치료방법
11. 피험자가 임상시험에 참여함으로써 받게 될 금전적 보상이 있는 경우 예상 금액 및 이 금액이 임상시험 참여의 정도나 기간에 따라 조정될 것이라고 하는 것
12. 임상시험에 참여함으로써 피험자에게 예상되는 비용
13. 피험자의 임상시험 참여 여부 결정은 자발적이어야 하며, 피험자가 원래 받을 수 있는 이익에 대한 손실 없이 임상시험의 참여를 거부하거나 임상시험 도중 언제라도 참여를 포기할 수 있다는 사실

14. 제8호머목에 따른 모니터요원, 제8호버목에 따른 점검을 실시하는 자, 심사위원회 및 식품의약품안전처장이 관계 법령에 따라 임상시험의 실시 절차와 자료의 품질을 검증하기 위하여 피험자의 신상에 관한 비밀이 보호되는 범위에서 피험자의 의무기록을 열람할 수 있다는 사실과 피험자 또는 피험자의 대리인의 동의서 서명이 이러한 자료의 열람을 허용하게 된다는 사실
15. 피험자의 신상을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보호될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우 피험자의 신상은 비밀로 보호될 것이라는 사실
16. 피험자의 임상시험 계속 참여 여부에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보를 취득하면 적시에 피험자 또는 피험자의 대리인에게 알릴 것이라는 사실
17. 임상시험과 피험자의 권익에 관하여 추가적인 정보를 얻고자 하거나 임상시험과 관련이 있는 손상이 발생한 경우에 연락해야 하는 사람
18. 임상시험 도중 피험자의 임상시험 참여가 중지되는 경우 및 그 사유
19. 피험자의 임상시험 예상 참여 기간
20. 임상시험에 참여하는 대략의 피험자 수

예1 자동화시스템로봇수술기

연구과제 피험자 동의서

연구 제목 :	담낭절제술에서 자동화시스템로봇수술기의 안전성과 치료 효과를 평가하기 위한 임상시험					
연구책임자 :	(성명)		(소속)		(연락처)	
공동연구자 :	(성명)		(소속)		(연락처)	
	(성명)		(소속)		(연락처)	
코디네이터 :	(성명)		(소속)		(연락처)	
모니터 :	(성명)		(소속)		(연락처)	

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

16.1.1 임상시험은 연구 목적으로 수행된다는 사실

16.1.2 임상시험의 목적

□ 본 임상시험은 담낭절제술에서 자동화시스템로봇수술기의 안전성과 치료 효과를 평가하기 위한 임상시험을 하는데 그 목적이 있다.

16.1.3 임상시험용 의료기기에 관한 정보 및 시험군 또는 대조군에 무작위배정될 확률

□ 의료기기의 각각 부분품에 대한 모양·구조, 성능, 사용 목적 등의 내용을 기술한다.

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

□ 본 연구는 ○○개월 동안 진행되며 총 ○회 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, 심장초음파 및 부하 검사 등을 증례기록서에 기록하게 됩니다.

16.1.5 피험자가 준수하여 할 사항

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

16.1.6 검증되지 않은 임상시험이라는 사실

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

16.1.7 피험자(임부를 대상으로 하는 경우에는 태아를 포함하며, 수유부를 대상으로 하는 경우에는 영유아를 포함한다)에게 미칠 것으로 예상되는 위험이나 불편

□ 사망, 심근경색, 스텐트 혈전증 등이 일어날 수 있습니다.

16.1.8 기대되는 이익이 있거나 피험자에게 기대되는 이익이 없을 경우에는 그 사실

□ 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.

16.1.9 피험자가 선택할 수 있는 다른 치료방법이나 종류 및 그 치료방법의 잠재적 위험과 이익

□ 귀하가 본 임상연구에 참여하기를 원하지 않는다면, 귀하의 임상시험 책임자는 귀하에게 적절한 치료법에 대해 설명 할 수 있으며 다른 수술적 치료를 받으실 수 있습니다.

16.1.10 임상시험과 관련한 손상이 발생하였을 경우 피험자에게 주어질 보상이나 치료방법

□ 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.

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

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

16.1.12 임상시험에 참여함으로써 피험자에게 예상되는 비용

□ “17장 피험자 보상에 대한 규약”에 대한 내용을 기술한다.

16.1.13 피험자의 임상시험 참여 여부 결정은 자발적이어야 하며, 피험자가

원래 받을 수 있는 이익에 대한 손실 없이 임상시험의 참여를 거부하거나 임상시험 도중 언제라도 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 향 후 귀하가 진료를 받는 것에 영향을 미치지 않습니다.

16.1.14 제8호머목에 따른 모니터요원, 제8호버목에 따른 점검을 실시하는 자, 심사위원회 및 식품의약품안전처장이 관계 법령에 따라 임상시험의 실시 절차와 자료의 품질을 검증하기 위하여 피험자의 신상에 관한 비밀이 보호되는 범위에서 피험자의 의무기록을 열람할 수 있다는 사실과 피험자 또는 피험자의 대리인의 동의서 서명이 이러한 자료의 열람을 허용하게 된다는 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.

16.1.15 피험자의 신상을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보호될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우 피험자의 신상은 비밀로 보호될 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.

16.1.16 피험자의 임상시험 계속 참여 여부에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보를 취득하면 적시에 피험자 또는 피험자의 대리인에게 알릴 것이

라는 사실

□ 귀하는 본 임상시험에 참여함으로써 임상시험과 관련된 어떤 의문점이라도 질문을 하셔서 의료진으로부터 이에 대한 충분한 설명을 들을 권리가 있습니다. 또한 임상 연구 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.

16.1.17 임상시험과 피험자의 권익에 관하여 추가적인 정보를 얻고자 하거나 임상시험과 관련이 있는 손상이 발생한 경우에 연락해야 하는 사람

□ 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.

16.1.18 임상시험 도중 피험자의 임상시험 참여가 중지되는 경우 및 그 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.

16.1.19 피험자의 임상시험 예상 참여 기간

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

16.1.20 임상시험에 참여하는 대략의 피험자 수

□ 본 임상시험에 참여하는 피험자 수는 ○개의 임상시험 실시기관에서 총 ○○명이 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 서명하여 동의 후에 동의서 사본을 제공받을 것임을 알고 있습니다.

주 소 :
연락처 :

피험자 :	(성명)	(서명)	(서명일)
동의서를 서명할 사람 :	(성명)	(서명)	(서명일)
대리인 (필요시) :			
입회인 (필요시) :			
책임연구자/공동연구자 :	(성명)	(서명)	(서명일)

17. 피해자 보상에 대한 규약

☞ 임상시험과 관련하여 발생한 손상에 대한 피험자의 치료비 및 치료방법 등을 제공하는 원칙과 절차를 수립하여 제시한다. 피해자 보상에 대한 규약에는 보상원칙과 보상이 되지 않는 경우에 대한 원칙, 보상수준에 대한 기준을 포함한다.

예

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

17.1 피험자 보상 사유

○○○○은 의료기기 임상시험실시기준에 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 의미 있는 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 의료기기로 인하여 발생한 신체상의 손상일 것.
(2) 시험자가 식품의약품안전처장의 승인을 받은 임상시험계획서의 제반 내용을 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) 임상시험용 의료기기로부터 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 지체 없이 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 피험자 간에 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.

2008년 0월 0일

의뢰회사 : 주식회사 KFDA
직 명 : 대표이사
성 명 : 홍 길 동 (인)

18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

☞ 임상시험이 종료된 후 피험자에게 발생한 부작용 및 이상반응 등에 대하여 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 따른 피험자에 대한 보상 및 치료방법 등을 제공하는 원칙과 절차를 수립하여 제시한다.

예

□ 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)KFDA에서 치료에 관한 부작용이 소실될 때까지 치료비를 지불한다.

19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

☞ 피험자의 안전보호를 위한 임상시험기관 및 임상시험심사위원회, 시험책임자 및 시험자, 의뢰자, 모니터링요원 등의 의무사항을 정하여 제시한다.

예

19.1 임상시험기관

□ 임상시험기관의 장은 해당 임상시험에 필요한 임상시험실, 설비와 전문인력을 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 보호

해야 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 식품의약품안전처장의 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 임상시험

계획서의 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 및 관련 규정에 따라 실시・기록 되는지 여부를 검토・확인하는 활동을 말한다.

□ 임상시험에 대한 모니터링은 임상시험모니터요원의 정기적인 임상시험기관 방문과 전화 등을 통해서 이루어 질 것이다. 방문 시 모니터는 환자기록 원본, 임상시험용 의료기기 관리 기록, 자료보관(연구파일) 등을 확인한다.

□ 또한, 임상시험모니터 요원은 임상시험 진행과정을 잘 살피고, 문제가 있을 경우 시험자와 상의한다.

19.6 임상시험계획서의 변경

□ 임상시험계획서를 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장으로부터 승인 받은 후, 시험절차가 광범위해지거나 위험도가 높아지거나 피험자 선정기준에 변화가 있거나 추가적인 안전성 정보로 인해 임상시험계획서를 변경하는 경우에는 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장의 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 식품의약품안전처장의 변경승인 이전에는 계획서와 다르게 임상시험을 실시하여서는 안된다. 만일 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소를 제거하기 위해 IRB의 승인을 얻기 전에 이러한 임상시험 계획서의 변경을 적용하게 되는 경우, 가능한 한 빨리 변경에 대하여 IRB(사후 검토 승인을 위하여), 의뢰자, 식품의약품안전처장에게 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 세부사항에 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

□ 임상시험과 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 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

☞ 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 그 밖에 필요한 서류로서 증례기록서(Case Report Form, CRF), 의뢰자와 임상시험기관 장과의 계약서, 시험책임자의 이력사항 및 임상시험용 의료기기의 사용 및 관리, 임상시험에 사용되는 의료기기의 공급과 취급에 관한 사항을 추가로 확보할 수 있다.

예

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 처장의 승인을 얻기 이전에는 임상시험용 의료기기를 관리자 등에게 공급해서는 아니 된다.

□ 의뢰자는 관리자등이 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.

[부록 1]

동 통계관련 내용은 국립독성과학원 응용통계과 연구과제로 수행된 “임상시험 디자인과 표본수 결정에 대한 조사 연구” 결과의 일부분을 참고하여 작성되었으며 동 가이드라인에서 제시한 통계분석 예시 외 아래와 같은 방법들을 참고·활용할 수 있음을 알려드립니다.

I. 임상시험 설계

1. 임상시험 형태에 따른 분류

(1) 평행설계(Parallel Group Designs)

평행설계는 피험자가 2개 이상의 군 중 한 군에 무작위 배정되어 한 가지 치료만 받는 설계로 각 치료군을 비교하는 군간 비교설계[group comparison(parallel-group) designs]와 관련 질병의 예후인자가 비슷한 피험자끼리 짝을 지어 모으는 대응짝 평행설계(matched pairs parallel designs)의 두 종류로 나뉜다.

(2) 교차설계(Crossover Designs)

교차설계는 각 연구대상 피험자가 자신의 대조군 역할을 하도록 하는 설계로 피험자가 두 가지 이상의 치료를 무작위 배정된 치료순서에 따라 시간간격을 두고 받게 되는데, 이때 처리와 처리의 사이에 이전처리의 잔류효과(carryover effect)를 제거하기 위한 기간을 둔다.

(3) 요인설계(Factorial Designs)

요인설계는 치료의 조합을 이용하여 둘 이상의 치료를 동시에 평가한다. 가장 단순한 예는 2×2 요인설계로, 예를 들면 치료 A, B의 4가지 가능한 조합(A와 B 단독 치료군, A와 B 동시 치료군, 무 치료군) 중 하나에 피험자를 무작위 배정하는 방법이다. 두 치료의 상호작용을 확인하고자 할 때, 사용할 수 있다. 경제적이라는 장점이 있으나 배정된 군에 따라 피험자의 순응도가 달라질 수 있다는 한계가 있다.

(4) 집단축차설계(Group Sequential Designs)

축차설계는 치료군과 대조군의 누적된 차이가 정해진 범위(동등성 범위)를 벗어날 때까지 시험을 계속하는 열린 축차설계(open sequential design)와 연구대상수를 미리 정하여 치료효과 차이가 범위 내에 있어도 연구를 종료할 수 있는 닫힌 축차설계(closed sequential design)가 있다. 피험자 등록시마다 분석하는 대신 미리 정한 측정시점까지 피험자를 등록하여 각 군으로 무작위 배정된 피험자 집단을 중간분석 하여 군간 차이의 유의성 여부에 따라 다음 피험자 집단의 등록 여부를 결정하는 것을 집단축차설계라 한다.

(5) 단일군 시험

단일군 시험은 대조군을 두지 않는 시험으로 대체할만한 치료에 관한 정립이 안 되어 있거나 대조군을 두기 힘든 경우 고려된다. 단일군 시험은 적응질환이 안정적이고, 치료 전후의 결과를 객관적으로 측정할 수 있으며, 자연적인 변화를 배제할 수 있어야 한다. 그러나 대조군이 없으므로 결과의 신뢰도와 객관성이 떨어지는 한계점을 가진다.

2. 임상시험의 분류

(1) 다기관 임상시험(Multicenter Trial)

다기관 임상시험(multicenter study)은 동일한 임상시험계획서를 가지고 여러 기관에서 동시에 수행하는 임상시험으로 단일기관 임상시험에 비하여 피험자 모집 소요 시간이 짧으며(피험자 확보율이 높음), 연구결과의 일반화가 가능하고, 질병이 드문 환자군을 대상으로 하는 경우 중요하다. 또 시험약의 치료효과가 유효하다고 판정된 경우 결론의 일반화에 영향을 미칠 수 있는 기관간 치료효과의 이질성 여부를 탐색하고 원인을 분석하여야 한다.

(2) 우월성 평가시험(Superiority Trials)

우월성 평가시험이란 시험군이 대조군에 비해 그 효과가 우월함을 증명하는 것을 일차목적으로 한다. 일반적으로 유의수준 α에서 시험군과 대조군 사이에 차이가 있다는 증거를 먼저 제시하고, 그 차이가 positive인 경우 시험군

의 우월성을 주장할 수 있다. 이는 차이에 대한 (1-α)100% 양측 신뢰구간의 하한치가 0보다 큰 경우와 동일하다.

(3) 비열등성 평가시험(Non-inferiority Trials)

비열등성 평가시험은 시험약의 유효성이 대조약의 유효성보다 나쁘지 않다는 것을 보여주기 위한 임상시험이다. 이것은 치료의 차이가 미리 결정한 비열등성 마진(noninferiority margin, δ, δ<0)보다 커서 시험약이 대조약에 비해 열등하지 않다는 것을 입증하는 것이다. 비열등성 마진은 임상적으로 허용 가능한 유효성의 최대 하한치(reduction)로 치료군 대조 우위성 평가 시험에서 관찰된 차이보다 작아야 한다. 일반적으로 신뢰구간을 사용하고, 동등성 검정의 단측가설 검정과 동등하다.

(4) 동등성 평가시험(Equivalence Trials)

동등성의 마진은 임상적으로 허용 가능한 가장 큰 차이로 치료군 대조 우위성 평가 시험에서 관찰된 차이보다 작아야 하고, 상한치와 하한치가 모두 필요하며 계획서에 분명하게 상술되어야 한다. 통계적 분석은 일반적으로 신뢰구간을 사용하여, 전체 신뢰구간이 동등성 경계 내에 위치할 때 동등성이 인정된다.

3. 피험자 배정

확률화(randomization)와 눈가림(blinding)은 연구자가 처리 배정에 관여하는 등 피험자의 선택과 처리 배정에서 발생할 수 있는 편의를 줄일 수 있는 방법이다.

(1) 확률화(Randomization)

단순 확률화(simple random)는 피험자가 시험군 또는 대조군의 각 집단에 할당될 확률이 모두 같으며 각 피험자의 처리 배정은 서로 독립적으로 수행되게 된다. 각 처리 그룹의 표본 크기가 같지 않게 될 가능성이 높지만, 이는 블록(block)의 사용으로 해소할 수 있다.

확률화 계획은 눈가림이 임상시험 동안 적절히 유지되도록 연구의뢰자나 독립

적인 부서에 의해 안전하게 보관되어야 한다. 어쩔 수 없는 상황에서 확률화 계획의 눈가림을 풀어야하는 경우에는 임상시험계획서에 이에 대한 절차, 필요한 문서 그리고 피험자에 대한 처리 배정에 관한 내용이 기술되어 있어야 한다.

(2) 눈가림(Blinding)

눈가림은 임상시험에 참여한 다양한 그룹의 사람들이 피험자에 배정된 처리와 그와 관련된 정보를 알지 못하게 하는 것이다. 개방형(open-label)시험은 눈가림을 하지 않는 임상시험을, 단일-눈가림(single- blind)시험은 피험자 혹은 조사자 중 한쪽만이 피험자의 처리 배정에 대해 모르는 임상시험을(실질적으로 피험자가 모르는 경우가 많음), 이중-눈가림(double-blind)시험은 조사자와 피험자 모두 배정된 처리를 모르는 임상시험을 말한다. 이중 눈가림은 최적의 접근법이지만, 행하기가 어려울 수 있다.

Spilker(1991)는 단일-눈가림의 연구 결과가 개방형 시험으로부터 나온 결과와 동등하다는 것을 보였다. 그러므로 단일-눈가림이 계획될 때는 왜 이 시험이 이중-눈가림으로 수행 할 수 없는지에 대해 신중히 생각해야 한다. 만약 눈가림이 깨지는 경우에는 임상시험 종결 시에 기록되어지고, 설명되어져야 한다.

II. 임상시험 피험자수 결정

1. 피험자 수 산출을 위한 일반적 사항

(1) 측정(measurement)의 척도

통계적 검정법은 척도에 따라 차이가 있다. 척도는 4가지 유형이 있는데, 관찰치의 명칭만을 부여한 것을 명목척도(nominal scale)라 하고, 측정값의 범주와 대소 관계를 표현할 수 있는 것을 서열척도(ordinal scale)라 하며, 대소 관계와 상호 차이(가감연산)를 표시할 수 있는 것을 등간척도(interval scale), 상호 대소 관계, 차이, 곱(가감승제)을 할 수 있는 것을 비율척도(ratio scale)라 한다.

(2) 가설검정법(Test of Hypothesis)

확률의 원리를 이용해서 모집단에 대한 추측 또는 예상의 타당성을 추출한 표본을 바탕으로 하여 평가하는 것을 가설 검정이라 하는데, 표본으로부터 얻은 정보를 통해 새로이 주장하고자 하는 가설을 대립가설(alternative

hypothesis), 이에 반대되는 가설을 귀무가설(null hypothesis)이라 한다. 실제 귀무가설이 참인데 기각하는 오류를 제1종의 오류(Type Ⅰ error: α), 반대로 대립가설이 참인데 기각하는 오류를 제2종의 오류(Type Ⅱ error: β)라 한다. 제1종 오류의 최대허용한계 확률을 유의수준 (level of significance, α)이라 하는데, 일반적으로 0.01, 0.05, 0.1 수준을 많이 사용한다. 검정력(Power)은 대립가설이 참일 때 대립가설을 받아들일 확률(= 1- β)로서 보통 0.1 또는 0.2 수준을 많이 사용한다. p-값(p-value)는 확률변수가 임의의 실측값(통계량, 평균 중앙값 등)보다 더 극단적인 값(extreme values)을 갖게 될 누적확률로 그 값이 작을수록 귀무가설에 반하는 강한 증거가 된다. 임계값은 귀무가설의 기각여부를 결정하게 되는 경계값으로 유의수준과 검정통계량이 따르는 분포에 의해 결정된다. 귀무가설이 동일한지(=)에 대한 검정인 경우 양측검정, 어느 한쪽이 큰지(≤ 또는 ≥)에 대한 검정인 경우는 단측검정이라 하고, 연구자가 주장하는 실제 차이로 임상적으로 의미있다고 할 수 있는 차이를 효과크기(effect size)라 한다.

- 오류의 종류

	미지의 실제 현상	
검정결과	H_0가 사실	H_0가 거짓
H_0를 기각하지 않는 경우	옳은 결정	제2종 오류(β)
H_0를 기각하는 경우	제1종 오류(α)	옳은 결정

(3) 가설검정법의 검정통계량과 표본크기와의 관계

유의수준 α가 엄중할수록(작을수록), 효과크기가 작을수록, 요구되는 검정력(power)의 크기가 커질수록 필요한 표본크기는 커진다. 그리고 양측검정이 단측검정에 비해 더 큰 표본크기를 요구한다.

(4) 표본크기 결정을 위한 주요 사항들

1) 통계학적 분석법 : 연구자가 관심 있는 일차평가변수의 척도에 따라 분석법 결

정

2) 통계학적 검정법 : 연구목적이 일치성검정, 비열등성/우월성검정, 동등성 검정 중 어느 검정인지가 명확해야 한다.

① 일치성검정의 가설:

$H_0 : \mu_1 = \mu_2$ vs $H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$

일치성 검정은 피험자 수 산출 시, 가설이 양측검정이고, 검정력이 (1- β)100%보다 커야하므로 $z_{\alpha/2}$와 z_{β}를 사용한다.

② 비열등성/우월성 검정의 가설:

$H_0 : \varepsilon = \mu_2 - \mu_1 \leq \delta$ vs $H_1 : \varepsilon = \mu_2 - \mu_1 > \delta$

$\delta < 0$이면 비열등성 검정, $\delta > 0$이면 우월성 검정의 가설이다. 비열등성 한계를 $\delta = 0$으로 두었을 때 귀무가설 H_0가 기각되면 시험약의 효과가 기준약보다 최소한 나쁘지는 않다는 결정을 내릴 것이다. 비열등성/우월성 한계값 δ는 상수이므로 결과적으로 피험자 수를 산출함에 있어 일치성 검정의 단측검정 형태가 되어 z_{α}와 z_{β}가 사용된다.

③ 동등성 검정의 가설:

$H_0 : |\varepsilon| \geq \delta$ vs $H_1 : |\varepsilon| < \delta$ (δ는 동등성의 한계)

귀무가설 H_0를 기각하지 못하면 $\varepsilon \leq -\delta$ 거나 $\varepsilon \geq \delta$ 이므로 동등하다는 결정을 내리지 못하고, 기각하면 $-\delta < \varepsilon < \delta$을 만족하게 되므로 동등하다는 결정을 내리게 된다. 동등성 검정은 일치성 검정과 반대로 제1종 오류는 한쪽만 생각하면 되므로 z_{α}를, 제2종 오류는 ε의 부호에 따라 달라지므로 양측을 생각하여야 하므로 $z_{\beta/2}$가 사용되었다.

3) 효과크기($\varepsilon = \mu_2 - \mu_1$) : 효과의 크기는 주관적이기 때문에 문헌 또는 해당 전문가들의 의견, 또는 지금까지 개발되어 온 신약의 효능차이 사례들을 제시한 후 결정하여야 하고, 각 영역 전문가들이 인정할 만한 크기여야한다. (μ_1, μ_2: 각각 기존의료기기, 시험의료기기의 효과)

4) 비열등성/우월성의 한계(δ) : ε과 마찬가지로 설정 근거를 제시하는 것이 좋다. 주관적인 사항으로, 해당 시험분야의 전문가나 관계기관 허용치 등을

참고로 정해야한다.

5) 표준편차 추정치 : 표본크기 결정의 중요한 요소인 표준편차는 모집단의 표준편차로 대부분의 경우 알려져 있지 않다. 따라서 결정의 근거로 문헌을 제시하거나 예비시험 성적을 제시하여야한다. 또한 어떤 통계적 방법으로 추정할 것인지 수식으로 표기하여야한다.

2. 피험자 수 산출식

평균비교에서 일원배치법이란 최소 세 집단에서 반응변수(outcome variable) 평균의 차이를 검정하기 위한 기법으로 ①정규성, ②등분산성, ③독립임의표본(Independent random sample)의 세 가지 가정을 만족해야 사용할 수 있다. 등분산성 가설이 성립되지 않은 경우 변수변환으로 등분산성이 성립하도록 하거나 군간 피험자 수가 동일하도록 시험을 설계하는 것이 바람직하며 F-test는 정규성 가정에 둔감한 결과를 나타내 준다 하더라도 극단적으로 치우친 자료이거나 혹은 소표본인 경우는 분산분석법에 대응되는 비모수적 방법인 Kruskal-Wallis 검정을 권장한다.

비율비교에서 단일표본의 성공률 p를 알지 못하므로 예비연구나 참고문헌을 이용하여 정하게 된다. $p(1-p)$가 이차함수의 형태이므로, (0, 1)의 정의역에서 0.5를 기준으로 좌우 대칭이다. 따라서 p의 상한값(upper bound)과 ε^2의 하한값(lower bound)으로 피험자 수를 산출할 수 있다. 예를 들어 $p \leq \tilde{p}$인 $\tilde{p}$ ($0 \leq \tilde{p} \leq 0.5$)가 알려져 있어 p를 대신하게 되면 $p(1-p) \leq \tilde{p}(1-\tilde{p})$이므로 보수적으로 표본 크기는 크게 산출된다. 다른 제반조건이 동일할 경우 $\tilde{p}$=0.5를 사용하면 가장 보수적이고 표본 크기는 최대가 된다.

< 평균 비교 >

검정법	가설	피험자 수
단일표본 설계(One-sample design)		
일치성 검정 (Test for Equality)	$H_0: \mu_1 = \mu_0$ $H_1: \mu_1 \neq \mu_0$	$n = \frac{(z_{\alpha/2} + z_\beta)^2 \sigma^2}{(\mu_1 - \mu_0)^2}$, σ^2 known
이표본 평행설계(Two-sample parallel design)		
일치성 검정 (Test for Equality)	$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$ $H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$	$n_1 = k n_2$, δ : 효과크기 $n_2 = \frac{(z_{\alpha/2} + z_\beta)^2 \sigma^2 (1 + 1/k)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$, σ^2 known
비열등/우월성 검정 (Test for Non-Inferiority /Superiority)	$H_0: \mu_1 - \mu_2 \leq \delta$ $H_1: \mu_1 - \mu_2 > \delta$	$n_1 = k n_2$, $n_2 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma^2 (1 + 1/k)}{(\mu_1 - \mu_2 - \delta)^2}$, σ^2 known
동등성 검정 (Test for Equivalence)	$H_0: \lvert\mu_1 - \mu_2\rvert \geq \delta$ $H_1: \lvert\mu_1 - \mu_2\rvert < \delta$	$n_1 = k n_2$, $n_2 = \frac{(z_\alpha + z_{\beta/2})^2 \sigma^2 (1 + 1/k)}{(\lvert\mu_1 - \mu_2\rvert - \delta)^2}$
이표본 교차설계(Two-sample crossover design)		
일치성 검정 (Test for Equality)	$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$ $H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$	$n = \frac{(z_{\alpha/2} + z_\beta)^2 \sigma_m^2}{2(\mu_1 - \mu_2)^2}$, σ^2 known where $\hat{\sigma}_m^2 = \frac{1}{a(n-1)} \sum_{i=1}^{2} \sum_{j=1}^{n} (d_{ij} - \bar{d}_{i\cdot})$, $d_{ij} = \bar{x}_{ij1\cdot} - \bar{x}_{ij2\cdot}$ x_{ijkl}: $a \times 2m$ 교차설계에서 k번째 처리(1,2), i번째 치료순서(1,..., a), l번째 용량기간(1,..., m)에서 관찰된 j번째(1,..., n) 관측치
비열등/우월성 검정 (Test for Non-Inferiority /Superiority)	$H_0: \mu_1 - \mu_2 \leq \delta$ $H_1: \mu_1 - \mu_2 > \delta$	$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma_m^2}{2(\mu_1 - \mu_2 - \delta)^2}$, σ^2 known
동등성 검정 (Test for Equivalence)	$H_0: \lvert\mu_1 - \mu_2\rvert \geq \delta$ $H_1: \lvert\mu_1 - \mu_2\rvert < \delta$	$n = \frac{(z_\alpha + z_{\beta/2})^2 \sigma_m^2}{2(\lvert\mu_1 - \mu_2\rvert - \delta)^2}$
일원배치법에 의한 평균비교(Multi-sample one-way ANOVA)		
동시 평균 비교 (Simultaneous Comparison)	$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \cdots = \mu_k$ $H_1: \mu_i \neq \mu_j$, 임의의 $1 \leq i \leq j \leq k$	$n = \frac{\lambda}{\Delta}$ where $\Delta = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^{k} (\mu_i - \bar{\mu})^2$, $\bar{\mu} = \frac{1}{k} \sum_{j=1}^{k} \mu_j$, λ: 자유도 $k-1$인 비중심(non-central) 카이제곱분포의 모수. $\chi^2_{k-1}(\chi^2_{\alpha,k-1} \mid \lambda) = \beta$를 만족시키는 값
분산분석 하의 두 집단간 평균비교 (Pairwise Comparison)	$H_0: \mu_i = \mu_j$ $H_1: \mu_i \neq \mu_j$, 임의의 (i, j)	$n = \max\{n_{ij}$, 모든관심있는비교에대하여$\}$ where $n_{ij} = \frac{2(z_{\alpha/(2\tau)} + z_\beta)^2 \sigma^2}{(\mu_i - \mu_j)^2}$, ($\tau$: 짝 비교횟수)

< 비율 비교 >		
검정법	**가설**	**피험자 수**
단일표본 설계(One-sample design)		
일치성 검정 (Test for Equality)	$H_0: p - p_0 = 0$ $H_1: p - p_0 \neq 0$	$n = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 p(1-p)}{(p-p_0)^2}$ 또는 $n = \frac{(z_{\alpha/2}\sqrt{p_0(1-p_0)} + z_{\beta}\sqrt{p(1-p)})^2}{(p-p_0)^2}$
이표본 평행설계(Two-sample parallel design)		
일치성 검정 (Test for Equality)	$H_0: p_1 - p_2 = 0$ $H_1: p_1 - p_2 \neq 0$	$n_1 = k n_2,$ $n_2 = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{(p_1 - p_2)^2}\left[\frac{p_1(1-p_1)}{k} + p_2(1-p_2)\right]$
비열등/우월성 검정 (Test for Non-Inferiority /Superiority)	$H_0: p_1 - p_2 \leq \delta$ $H_1: p_1 - p_2 > \delta$	$n_1 = k n_2,$ $n_2 = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{(p_1 - p_2 - \delta)^2}\left[\frac{p_1(1-p_1)}{k} + p_2(1-p_2)\right]$
동등성 검정 (Test for Equivalence)	$H_0: \lvert p_1 - p_2\rvert \geq \delta$ $H_1: \lvert p_1 - p_2\rvert < \delta$	$n_1 = k n_2,$ $n_2 = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta/2})^2}{(\lvert p_1 - p_2\rvert - \delta)^2}\left[\frac{p_1(1-p_1)}{k} + p_2(1-p_2)\right]$
이표본 교차설계(Two-sample crossover design)		
일치성 검정 (Test for Equality)	$H_0: p_1 - p_2 = 0$ $H_1: p_1 - p_2 \neq 0$	$n = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma_d^2}{2(p_1 - p_2)^2}$ where $\hat{\sigma}_d^2 = \frac{1}{a(n-1)} \sum_{i=1}^{a} \sum_{j=1}^{n} d_{ij} - d_{i\cdot}$ $d_{ij} = \bar{x}_{ij1\cdot} - \bar{x}_{ij2\cdot}$ x_{ijkl}: $a \times 2m$ 교차설계에서 k번째 처리(1,2), i번째 치료순서(1,..., a), l번째 용량기간(1,..., m)에서 관찰된 j번째(1,..., n) 관측치
비열등/우월성 검정 (Test for Non-Inferiority /Superiority)	$H_0: p_1 - p_2 \leq \delta$ $H_1: p_1 - p_2 > \delta$	$n = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 \sigma_d^2}{a(p_1 - p_2 - \delta)^2}$
동등성 검정 (Test for Equivalence)	$H_0: \lvert p_1 - p_2\rvert \geq \delta$ $H_1: \lvert p_1 - p_2\rvert < \delta$	$n = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta/2})^2 \sigma_d^2}{a(\lvert p_1 - p_2\rvert - \delta)^2}$

< 일원배치법의 동시평균비교 시 많이 사용되는 $\chi^2_{k-1}(\chi^2_{\alpha,k-1} \mid \lambda) = \beta$를 만족하는 λ >

1-β	α \ k	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0.80	0.01	11.68	13.89	15.46	16.75	17.87	18.88	19.79	20.64	21.43
	0.05	7.85	9.64	10.91	11.94	12.83	13.63	14.36	15.03	15.65
0.90	0.01	14.88	17.43	19.25	20.74	22.03	23.19	24.24	25.22	26.13
	0.05	10.51	12.66	14.18	15.41	16.47	17.42	18.29	19.09	19.83

III. 적응적 시험(Adaptive design)의 동향

적응적 설계는 보통 여러 단계로 구성된다. 각 단계에서 그 때까지 모아진 자료들을 이용해 분석이 수행되고, 최신의 정보를 기반으로 임상시험의 수정(adaptations)이 이루어지므로 탄력적 설계(flexible design)라고도 한다. 적응적 설계는 임상시험의 변경을 허용하는 탄력성이 있고 비용적 측면에서 효율적이다.

1. 임상시험에서 적응적 설계 방법(Adaptive design methods in clinical trials)의 개요

(1) 집단축차 설계(Group sequential design)

집단축차 설계는 중간 분석(interim analysis)에 근거하여 유효성이나 무용성으로 인해 임상시험을 일찍 종결할 수 있도록 허용하는 적응적 설계로 원래 경제적인 제약 하에서 임상시험의 이득을 최대화하기 위해 개발되었다.

(2) 표본-크기 재-추정 설계(Sample-size re-estimation design)

표본-크기 재-추정 설계는 중간 분석 결과의 검토에 기초하여 표본크기 조정이나 재-추정을 허용하는 적응적 설계로 처리효과 크기와 변동에 대해 좋은 추정이 없을 때 유연하게 대처할 수 있는 반면, 검정력의 잠재적 손실이 예상된다.

(3) 중도탈락 설계(Drop-loser design)

각 단계에서 중간 분석이 수행되어 지고 열등한 시험군이 미리 언급된 기준에 의해 탈락되어, 최종적으로는 가장 좋은 군만 남게 되는 설계이다. 이러한 설계 방법으로는 2단계 방법(two-stage method)이 있다(Bauer와 Kieser, 1999)

(4) 적응적 확률화 설계(Adaptive randomization design)

임상시험에서 확률화는 보통 처리 그룹들 사이에 피험자의 특징들이 균형을 이루도록 하기위해 사용된다. 적응적 확률화 설계는 임상시험 수행 동안 확률화 계획의 변경을 허용하는 설계이다. 적응적 확률화 설계에는 반응-적응적 확률화(response-adaptive randomization)가 있는데, 이는 다음 피험자의 배정 확률

은 이전 피험자의 반응에 따라 결정된다.

(5) 적응적 복용량-설정 설계(Adaptive dose-finding design)

적응적 복용량설정 설계는 전통적인 단계적 증량 규칙에 기초하여 다음 피험자에게 주어질 용량을 이전 피험자의 독성에 근거하여 정하는 방법으로, 최대 허용 복용량(maximum tolerated dose;MTD)을 찾기 위해 임상 시험의 초기 단계에서 자주 고려되어 진다.

(6) 바이오마커-적응적 설계(Biomarker-adaptive design)

바이오마커-적응적 설계는 바이오마커로부터 얻어지는 정보를 이용하여 임상시험의 수정(adaptations)을 허용하는 설계로 바이오마커는 분류적(classifier), 예후적(prognostic), 예측적(predictive) 지표로 분류될 수 있다.

(7) 적응적 처리-전환 설계(Adaptive treatment-switching design)

적응적 처리-전환 설계는 유효성이 부족하거나 안전성에 위험이 있을 경우 피험자의 초기 처리를 전환할 수 있도록 하는 설계이다. 하지만, 많은 임상 연구에서 처리의 전환이 없었던 것처럼 비교함으로써 반응에 따른 처리 전환(response-informative switching)이 처리 효과에 교락되는 문제점이 있다.

(8) 임상 시험 모의실험(Clinical trial simulation)

임상 시험 모의실험은 컴퓨터 프로그램을 이용하여 임상시험 각 단계를 확인하는 과정으로 시험 설계 방법(trial design mode), 반응 모형(response model), 실행 모형(execution model), 평가 모형(evaluation model)의 4가지로 구성된다.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187
오송보건의료행정타운
식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
의료기기심사부 첨단의료기기과

Tel. 043-719-3906 Fax. 043-719-3900
http://www.mfds.go.kr/medicaldevice