청렴韓세상

국민의 내일을 위한 정부혁신
보다 나은 정부

# 니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기 안전성·성능 평가 및 임상시험계획서 작성 가이드라인(민원인 안내서)

2021. 12.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원
의 료 기 기 심 사 부

# 지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

| 명칭 | 니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기 안전성·성능 평가 및 임상시험계획서 작성 가이드라인(민원인 안내서) |
|---|---|

**아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.**

| | | |
|---|---|---|
| **등록대상 여부** | □ 이미 등록된 지침서・안내서 중 동일・유사한 내용의 지침서・안내서가 있습니까? | □ 예<br>■ 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.<br>(사유 : ) | |
| | □ 법령(법・시행령・시행규칙) 또는 행정규칙(고시・훈령・예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까? | □ 예<br>■ 아니오 |
| | □ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까? | □ 예<br>■ 아니오 |
| | □ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시・명령에 해당하는 내용입니까? | □ 예<br>■ 아니오 |
| | □ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까? | □ 예<br>■ 아니오 |
| | □ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까? | □ 예<br>■ 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 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용) | □ 예(☞지침서)<br>■ 아니오 |
| | □ 대내외적으로 법령 또는 고시・훈령・예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용) | ■ 예(☞안내서)<br>□ 아니오 |
| **기타 확인 사항** | □ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설・강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까? | □ 예<br>■ 아니오 |
| | ☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서・안내서 제・개정 절차를 진행하시기 바랍니다. | |

**상기 사항에 대하여 확인하였음.**

**2021년 12월 8일**

**담당자** 한 영 민

**확 인(부서장)** 강 영 규

# 제·개정 이력

## 니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기 안전성·성능 평가 및 임상시험계획서 작성 가이드라인(민원인 안내서)

| 제·개정번호 | 승인일자 | 주요 내용 |
|---|---|---|
| 안내서-1178-01 | 2021. 12. 8. | 니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기 안전성·성능 평가 및 임상시험계획서 작성 가이드라인(민원인 안내서) 제정 |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

이 안내서는 니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기의 안전성·성능 평가 및 임상시험 계획서 작성에 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 2021년 12월 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. 관련 규정

(1) 「의료기기법」 제2조 (정의)

(2) 「의료기기법」 제3조 (등급분류와 지정)

(3) 「의료기기법」 제10조 (임상시험계획의 승인 등)

(4) 「의료기기법 시행규칙」 제9조 (기술문서 등의 심사)

(5) 「의료기기법 시행규칙」 제20조 (임상시험계획의 승인 등)

(6) 「의료기기법 시행규칙」 제24조 (임상시험 실시기준 등)

(7) 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」

(8) 「의료기기 임상시험계획 승인에 관한 규정」

2. 문의처

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부(디지털헬스기기팀)

전화 : (043) 719-3948

FAX : (043) 719-3940

# 목 차

Ⅰ. 개 요 ····· 1

1. 배경 및 목적 ····· 1

2. 적용 범위 ····· 1

3. 용어 설명 ····· 3

4. 현 황 ····· 5

Ⅱ. 안전성·성능 평가 ····· 44

1. 국내외 관련 규격 및 가이드라인 ····· 44

2. 안전성 평가 항목 ····· 47

3. 성능 평가 항목 ····· 59

Ⅲ. 임상시험계획서 작성 시 고려사항 및 예시 ····· 61

Ⅳ. 참고문헌 ····· 150

# Ⅰ 개 요

## 1. 배경 및 목적

식품의약품안전처는 정부 지원 과제 중 디지털치료기기에 특화된 과제의 제품 설계부터 제품화에 필요한 안전성·성능 평가 및 임상시험 계획서 작성 방법 제공을 통한 신속 제품화 지원을 하고 있다.

본 가이드라인은 “니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기”의 안전성 및 성능 평가 방법, 임상시험계획서 작성 시 고려사항 및 예시를 구체적으로 제시하여 신속 제품화를 위한 맞춤형 기술 지원을 목적으로 한다.

## 2. 적용 범위

본 가이드라인에서 다루는 니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기는 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정(식약처 고시 제2021-83호)」의 품목 분류에 따라 인지치료소프트웨어(2등급, E06060.02) 의료기기로 분류된다.

단, 추후 니코틴 사용장애 외 동반된 정신과적 증상에 대한 평가 또는 치료를 목적으로 한다면 심리평가소프트웨어(2등급, E06050.01) 또는 정서장애치료소프트웨어(2등급, E06070.01)의 의료기기 분류를 추가하여 조합의료기기로 분류할 수 있다.

**표 1. 니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기 관련 의료기기 품목 (식약처 고시 제2021-83호)**

| 품목명 | 영문명 | 등급 | 분류번호 | 품목정의 |
|---|---|---|---|---|
| 인지치료 소프트웨어 | Cognitive therapy software | 2 | E06060.02 | 인지기능을 개선하는데 사용하는 소프트웨어. 가상·증강(VR·AR) 기반 소프트웨어를 포함 |
| 심리평가 소프트웨어 | Psychological assessment software | 2 | E06050.01 | 의료인이 환자의 심리학적 상태를 평가, 결정하는데 사용하기 위한 소프트웨어 |
| 정서장애치료 소프트웨어 | Affective disorder therapy software | 2 | E06070.01 | 정서장애(우울증 등)를 개선하는데 사용하는 소프트웨어. 가상·증강(VR·AR) 기반 소프트웨어를 포함 |

※ 본 가이드라인에서 다루는 니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기는 소프트웨어 의료기기로서, 사용 시 필요한 범용 장비(스마트폰 또는 태블릿 PC 등)는 적용 범위에 포함되지 않으나, 반드시 함께 병용해야 하기 때문에 전기용품 안전 인증과 전자파 적합성 인증을 통과한 제품을 사용해야 한다.

※ 실생활 생활 습관을 추적 관찰하기 위해 기타 웨어러블 의료기기를 추가로 사용하는 경우는 별도의 안전성과 성능 시험을 통과한 제품의 사용을 권고한다.

## 3. 용어 설명

**가. 소프트웨어 의료기기(Software as a Medical Device, SaMD)**

하드웨어에 종속되지 않고 의료기기의 사용목적에 부합하는 기능을 가지며 독립적인 형태의 소프트웨어만으로 이루어진 의료기기이다.

**나. 디지털치료기기(Digital therapeutics)**

식품의약품안전처 ‘디지털치료기기 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)’ 기준을 준용하여 의학적 장애나 질병을 예방, 관리, 치료하기 위해 환자에게 근거기반의 치료적 개입을 제공하는 소프트웨어 의료기기(SaMD)이다.

**다. 니코틴 사용장애 인지행동치료(Cognitive-Behavioral Therapy, CBT)**

니코틴 사용장애를 만성화시키는 인지적인 오류를 바로잡고, 니코틴 사용장애를 고착화하는 잘못된 행동의 요소를 고치는 행동 치료적 기법이다.

**라. 시점 금연율(Point prevalence)**

특정 시점에서 금연 프로그램에 참여하고 있는 최대 다수를 포함해서 반영하는 지표이다. 과거 00일 동안 담배를 피웠는지 평가하고, 흡연 사실이 없으면 성공적인 금연 상태로 간주한다.

**마. 연속적 금연율(Continuous prevalence)**

금연 프로그램의 시작일, 종료일 또는 금연 보조제의 이용 시작을 기준으로 6개월 또는 1년 동안 (한 번이라도) 흡연 사실이 없는 경우를 금연 성공으로 간주하고 한 두 번의 실수를 용납하지 않는다.

**바. 니코틴 의존도 설문 도구(Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, FTND)**

전 세계적으로 가장 많이 쓰이는 검사이며, 니코틴에 대한 신체적 의존과 내성을 주로 측정한다. 단차원적(Uni-dimensional) 계측을 주로 보는 것으로 설문 수행이 간단하고, 신뢰도가 높고 무난한 예측 타당도를 지닌 장점이다. 그러나 DSM-5 물질 관련 질환의 중요 항목인 갈망, 강박적 사용, 금단 증상 등의 심리적 의존을 제대로 반영하지 못하는 한계가 있다.

**사. 정신 질환의 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5)**

미국정신의학협회(American Psychiatric Association, APA)에서 발행한 정신 질환의 신뢰할 만한 진단이 가능하도록 고안된 관련 기준들을 통칭하는 정신 질환 분류법이다. DSM-5는 2013년도의 새로운 업데이트 버전이다.

## 4. 현 황

### 가. 니코틴 사용장애의 인구학적 특성

니코틴 사용장애는 만성적이고 재발하기 쉬운 대표적인 질환으로, 개인의 문제를 넘어 심각한 사회적인 문제로 인식되고 있다. 흡연은 예방 가능한 중요한 사망 원인으로 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에 따르면 매년 흡연으로 인해 전 세계에 600만 명이 조기 사망하고 있으며, 우리나라에서는 매년 약 6만 명이 조기 사망하는 것으로 확인되었다 (지선하 등, 2013, 노성원 등, 2015). 한국에서 흡연의 전체 사망에 대한 기여위험도(Population Attributable Risk, PAR)는 남성 34.7%, 여성 7.2%로, 암에 대한 기여위험도는 남성 41.1%, 여성 5.1%로 나타났다.

질병 부담(Global burden) 연구에 따르면 흡연은 전 세계적으로 남성에서 가장 큰 질병 부담 요인이며, 남녀를 합해서는 고혈압에 이어 두 번째로 높은 원인이다. 우리나라 질병 부담 원인 중에서도 흡연은 알코올에 이어 2위를 차지하고 있다 (Lim et al., 2012). 이는 사망률 측면이나 장애보정 생존년수(Disability Adjusted Life Years, DALY)로 측정한 질병 부담에서 흡연이 전 세계는 물론 우리나라에서도 가장 중요한 공중 보건 문제임을 시사한다.

한편 보건복지부와 질병관리본부에서 수행한 조사에 따르면, <그림 1>과 같이 1998년 이후로 19세 이상 성인의 흡연율은 꾸준하게 감소하여 성인 남성 흡연율은 1998년 66.3%에서 2015년 39.3%로 감소하였고, 성인 여성 흡연율은 1998년 6.5%에서 2015년 5.5%로 지난 18년간 큰 변동은 없었지만 다소 감소하였다. 이는 2015년 담뱃값 인상, 금연

구역 확대 등 금연 정책이 흡연율 감소에 영향을 미친 것으로 보고 있다. 하지만 여전히 전체 성인 인구의 4명 중 1명인 약 1,000만 명이 흡연자로 추정되고 있다. 또한 흡연으로 인한 사회경제적 비용 또한 의료비, 생산성 손실액, 조기 사망 등과 같은 비용을 포함하여 2013년 기준 7조 1,258억원으로 상당한 수준에 머무르고 있다 (이선미 등, 2015).




**그림 1. 우리나라 19세 이상 성인 흡연율(단위: %)**

(출처: 각 년도 국민건강영양조사[보건복지부, 질병관리본부], 현재 흡연율 정의: 평생 담배 5갑[100개비] 이상 피웠고 현재 담배를 피우는 분율)

경제협력개발기구(OECD, The Organisation for Economic Co-operation and Development) 가입 국가(OECD Health data 공개 국가 기준, 2018, 2019년) 중 우리나라(전체 흡연율 17.5%)는 5번째로 흡연율이 높은 국가에 해당한다 (OECD, 2021). 특히 OECD 국가들의 성인 흡연율을 성별로 구분해보면 우리나라 남성의 경우 30.5%로 가장 높은 수치를 보인다.

## 나. 니코틴 사용장애의 진단 절차 및 과정

니코틴은 $\alpha 4\beta 2$ 니코틴아세틸콜린 수용체에 선택적으로 작용하여 뇌에서 도파민 분비를 자극하고, 보상 행동 발생을 유도한다 (Benowitz., 2008, Bader et al., 2009). 이러한 도파민의 분비 증가는 경도의 다행감, 에너지 증가, 각성 효과, 스트레스 및 불안의 감소, 식욕 저하 등의 급성 양성 강화 현상을 나타낸다. 또한, 신경 적응, 니코틴 사용과 관련된 학습과 기억 등을 통해 의존으로 진행되며, 특징적인 니코틴 추구 행동과 금단 증상을 일으킨다(Benowitz et al., 1996, Watkins et al., 2000). 급성 양성 강화 현상을 경험한 흡연자들은 니코틴을 추구하는 행동을 보이게 된다.

니코틴 금단 증상은 크게 신체적 증상과 정서적 증상으로 나눌 수 있다. 신체적 증상으로 서맥, 위장관계 증상, 식욕 증가와 체중 증가가 나타날 수 있으며, 정서적 증상으로 우울감, 불쾌감, 흥분감, 불안, 좌절감, 자극 민감성, 주의력 감소 등의 증상을 보일 수 있다 (Hughes et al., 1991). 니코틴에 대한 금단 증상이 만성적으로 지속될 경우 특히 우울감과 니코틴에 대한 강력한 갈망을 보일 수 있다 (Hughes et al., 1984). 많은 흡연자들은 니코틴 금단 증상을 보이는 중에도 신체적 증상 보다는 정서적 증상을 회피하기 위해 지속적으로 흡연을 한다.

니코틴 사용장애 진단은 미국정신과의사협회의 ‘DSM-5’의 담배 사용장애(Tobacco Use Disorder)와 담배 금단(Tobacco withdrawal)의 진단 기준에 따라 판단한다. DSM-5의 담배 사용장애와 담배 금단의 진단 기준은 <표 2, 3>과 같다. 담배 사용장애 진단기준(DSM-5) 문항에서 지난 12개월 동안 최소 2개 이상의 문항에 해당하는 임상적으로 의미

있는 장해 또는 고충으로 이어지는 문제성 담배 사용 패턴을 보이는 경우, 담배 사용장애로 진단한다. 담배 사용장애 진단 기준 문항 중 2~3개의 증상 기준을 충족하는 경우 경도(Z72.0 상당), 4~5개 증상 기준을 충족하는 경우 중등도(F17.20 상당), 6개 이상의 증상 기준을 충족하는 경우 중증(F17.20 상당)으로 심각도를 명시할 수 있다. 또한 DSM-5 담배 금단(Tobacco Withdrawal) 진단은 <표 3>의 기준을 따른다.

**표 2. 담배 사용장애 진단기준 (DSM-5 기준)**

| **지난 12개월 동안 다음의 기준 중 최소 2개 이상의 기준에 해당하는 임상적으로 의미 있는 장해 또는 고충으로 이어지는 문제성 담배 사용 패턴을 보이는지?** |
|---|
| 1. 담배를 자신이 의도했던 것보다 더 많은 양을 소비하고 더 오랜 시간 사용한다.<br>2. 담배 사용을 줄이거나, 끊어보려는 생각을 늘 가지고 있지만 결국 성공하지 못한다.<br>3. 담배를 구하거나, 사용하는데 필요한 활동을 하느라 상당한 시간을 소비한다.<br>4. 갈망 혹은 담배를 사용하고자 하는 강한 욕망을 경험한다.<br>5. 반복되는 담배 사용으로 인해 직장, 학교, 가정에서 해야할 역할을 수행하지 못한다.<br>6. 담배사용으로 인해서 대인 관계 혹은 사회적인 문제(담배를 사용하는 것에 대해 타인과 실랑이가 나는 것 같은)가 반복적이거나 지속적으로 발생함에도 불구하고, 반복해서 담배를 사용한다.<br>7. 담배 사용 때문에 중요한 사회적, 직업적 혹은 여가 활동들을 포기하거나 줄여야 한다.<br>8. 물리적으로 위험한 상황에서도 담배를 사용한다. (예: 침대에서 흡연)<br>9. 담배에 의해서 유발되거나 악화된 육체적이거나 정신적인 문제가 있다는 것을 알고 있음에도 불구하고 담배를 사용한다.<br>10. 다음 사항 중 어느 하나에 해당하는 내성이 발생한다.<br>a. 원하는 효과를 느낄 때까지 담배 사용량을 현저하게 늘리려 한다.<br>b. 같은 양의 담배를 피웠는데도 효과가 현저하게 떨어진다.<br>11. 다음 사항에 모두 또는 어느 하나에 해당하는 금단 증상이 있다.<br>a. 담배 금단에 해당되는 특징적인 증상<br>b. 금단 증상을 피하기 위해서 또는 해소하기 위해 담배를 사용한다. |

(출처: American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5)

표 3. 담배 금단(Tobacco Withdrawal) (DSM-5 기준)

| 기준 |
| --- |
| A. 최소 수 주간 매일 담배를 사용한다. |
| B. 갑자기 담배 사용을 중단하거나, 사용량을 줄이면 24시간 내 다음 중 4가지 이상의 증상이 발생한다.<br>1. 초조감, 욕구불만, 화냄 (irritability, frustration, or anger)<br>2. 불안감 (anxiety)<br>3. 집중 곤란 (difficulty concentrating)<br>4. 식욕 증대 (increased appetite)<br>5. 안전부절 못함 (restlessness)<br>6. 우울한 기분 (depressed mood)<br>7. 불면 (insomnia) |
| C. B 조항에 있는 신호와 증상으로 인해 사회적, 직업적 또는 다른 중요한 영역의 기능에서 임상적으로 의미있게 고충 또는 장해가 나타났다. |
| D. 증상과 신체 신호들이 다른 내과적 문제에 의해서 나타난 것이 아니며, 다른 정신 질환이나 다른 물질의 중독 혹은 금단에 의한 것이 아니다. |

(출처: American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5)

만성적인 흡연은 니코틴 중독 증상을 야기하므로 니코틴 중독을 평가하는 도구는 지속적으로 개발되어왔다. Fagerstrom이 개발한 니코틴 의존도 설문 도구(Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, FTND)는 니코틴 중독을 평가하는 기본적인 평가 도구 중 하나이며, 한국어로 번역되어 설문의 표준화 및 신뢰도, 타당도가 검증되었다 (Fagerström et al., 1978, Fagerström et al., 1991). 니코틴 의존도 설문 도구(FTND)는 <표 4>와 같으며, 6문항 중 세 문항은 아침 첫 담배에 관한 질문으로 니코틴이 갖는 신체적 의존 증상인 금단에 초점을 맞추고 있다. 이외의 세 문항은 흡연 갈망, 부적응적 강박 행동 및 흡연량에 대한 질문이다. 니코틴 의존도 설문 도구(FTND)는 <표 5>와 같이 각 항목에 부여된

점수로 흡연자의 상태를 점검한 뒤 총점에 따라 치료법을 다르게 적용할 수 있도록 구성되어 있다.

최근에는 니코틴 의존도 설문 도구(FTND) 문항 중 하루 흡연량과 아침 첫 담배의 두 항목으로 평가하는 간편한 방법으로 니코틴 의존도를 평가한다 (Heaviness of Smoking Index, HSI). 두 항목의 점수를 합해 4점 이상이면 니코틴 의존도가 높다고 판단하는데, 이는 금연 성공에 대한 예측도가 상당히 높다.

**표 4. 니코틴 의존도 검사(Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, FTND)**

| 니코틴 의존도 검사<br>(Korean Version of Fagerstrom Test for Nicotine Dependence) | |
|---|---|
| 1 | 아침에 일어나서 얼마 만에 첫 번째 담배를 피우십니까?<br>☐ 5분 이내 (3점) ☐ 6-30분 (2점) ☐ 31-60분 (1점) ☐ 60분 이후 (0점) |
| 2 | 당신은 금연 구역(병원, 도서관, 극장 등)에서 흡연을 참기가 어렵습니까?<br>☐ 예 (1점) ☐ 아니오 (0점) |
| 3 | 하루 중 담배 맛이 가장 좋은 때는 언제입니까?<br>☐ 아침 첫 담배 (1점) ☐ 다른 나머지 (0점) |
| 4 | 하루에 보통 담배를 몇 개비나 피우십니까?<br>☐ 10개비 이하 (0점) ☐ 11-20개비 (1점) ☐ 21-30개비 (2점) ☐ 30개비 이상 (3점) |
| 5 | 아침에 일어나서 첫 몇 시간 동안 하루 중 다른 시간보다 더 자주 담배를 피우십니까?<br>☐ 예 (1점) ☐ 아니오 (0점) |
| 6 | 몸이 아파서 하루 종일 누워있는 날에도 담배를 피우십니까?<br>☐ 예 (1점) ☐ 아니오 (0점) |
| 총 점수: _____ (점) | |

(출처: Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991;86:1119-1127., Ahn HY, Lee SY, Lee YJ, Jung DS, Kim KN, Kang JH. The reliability and validity of Korean version of questionnaire for nicotine dependence. J Korean Acad Fam Med 2002;23:999-1008.)

**표 5. 니코틴 의존도 판정 기준**

| 니코틴 의존도 판정 |
| --- |
| ○ 1～3점: 니코틴 의존도가 낮은 상태<br>○ 4～6점: 니코틴 의존도가 중간 상태<br>○ 7～10점: 니코틴 의존도가 높은 상태<br>※ 1번과 4번은 흡연지표(Heaviness of Smoking Index, HSI)로 두 문항 합계가 4점 이상이면 니코틴 의존도가 높다고 평가한다. |

(출처: Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991;86:1119-1127., Ahn HY, Lee SY, Lee YJ, Jung DS, Kim KN, Kang JH. The reliability and validity of Korean version of questionnaire for nicotine dependence. J Korean Acad Fam Med 2002;23:999-1008.)

니코틴 중독을 평가하는 또 다른 도구로는 Shiffman 등이 개발한 Nicotine Dependence Syndrome Scale(NDSS)가 있다. NDSS는 <표 6>과 같으며, 니코틴 의존의 다양한 측면인 추동(Drive: 갈망, 금단 증상, 심리적 의존 등 중독의 핵심), 우선 순위(Priority: 다른 활동이나 강화보다 흡연을 우선시하고 가치 둠), 내성(Tolerance: 니코틴에 대한 둔감화 및 용량의 증가, 의존에 매우 필수적 요인), 정형성(Sereotypy: 동일한 흡연 패턴과 변화 없음), 연속성(continuity: 흡연의 규칙성)의 5가지 요인으로 평가된다.

## 표 6. 니코틴 의존도 척도

| 문 항 |
|---|
| 1. 한동안 담배를 피우지 않은 후에는 초조함과 짜증을 감소시키기 위해 담배를 피워야 한다. |
| 2. 몇 시간 정도 담배를 피우지 않을 때면 항상 흡연에 대한 갈망을 경험한다. |
| 3. 담배에 대한 심한 갈망을 느낄 때면, 마치 내가 통제할 수 없는 알 수 없는 힘에 휘둘리는 듯한 느낌이 든다. |
| 4. 한동안 담배를 피우지 않은 후에는, 불편을 줄이기 위해 흡연이 필요하다. |
| 5. 음식이 마음에 드는 식당일지라도 흡연이 허용되지 않는다면 피하는 경향이 있다. |
| 6. 아무리 장거리 여행을 할지라도 흡연이 허락되지 않은 비행기를 이용하지 않는 편이다. |
| 7. 흡연을 하지 않는 친구들과 함께 지내야 하는 제안을 받을 때면, 내가 담배를 피움으로써 느껴지는 불편함을 알기 때문에 거절한다. |
| 8. 하루 종일 한 개비의 담배를 구할 수 없었다면 다음날 아침에 단 한 개비를 사기 위해 얼마나 지불할 수 있는가? |
| 9. 처음 담배를 피우기 시작했을 때와 비교해서, 내가 흡연으로부터 원하는 것을 얻기 위해, 보다 많은 담배가 필요하다. |
| 10. 처음 담배를 피우기 시작했을 때와 비교해서, 메스껍거나 아픈 증상이 나타나기 전까지 훨씬 더 많은 담배를 피울 수 있다. |
| 11. 정기적인 흡연자가 된 이래로, 담배를 피우는 양이 일정하거나 다소 줄었다. |
| 12. 하루 동안의 나의 흡연 양상은 매우 불규칙해서, 한 시간 동안에 많은 담배를 피웠다가도 몇 시간 동안 한 개비도 피우지 않는 일이 흔하다. |
| 13. 때로는 나도 모르게, 몇 시간 이상을 흡연 없이 지내기도 한다. |
| 14. 매일 똑같은 양의 담배를 피운다. |
| 15. 나의 흡연은 다른 것들로부터 많은 영향을 받지 않는다. 즉, 쉴 때나 일할 때, 행복하거나 슬플 때, 혼자 있거나 다른 사람과 함께 있을 때 등에 상관없이 같은 양의 담배를 피운다. |
| 16. 심한 폭풍우도 나를 막을 수는 없다 - 내가 담배가 떨어지면 나는 바로 담배를 사기 위해 상점에 달려 나간다. |
| 17. 옥외 흡연만이 허용되는 곳에서 춥거나 비가 오는 날씨에도 밖에서 담배를 피울 만한 가치가 있다. |
| 18. 밤중에 잠에서 깬다면, 나는 담배를 피우고 싶은 욕구를 느낀다. |
| 19. 나는 아침에 담배를 피운 후에야 훨씬 일을 잘 할 수 있다. |
| 20. “나는 흡연에 대해 조절력을 가지고 있다”고 느껴서 언제든지 금연도 흡연도 할 수 있다. |
| 21. 때때로 이제는 더 이상 담배를 소지하지 않겠다고 스스로 다짐하지만, 결국에는 담배를 피우고 있는 나 자신을 발견한다. |
| 22. 담배를 끊거나 줄일 때마다 나에게 이것은 불쾌한 경험이다. |
| 23. (24시간 혹은 그 이상) 담배를 끊고 난 이후 다시 흡연을 하게 되었을 경우 이전의 흡연 수준으로 돌아가는 데에 많은 시간이 걸렸다. |
| **채점: 1. 전혀 그렇지 않다 2. 조금 그렇다 3. 중간 정도이다 4. 상당히 그렇다 5. 매우 그렇다** |

(출처: Park JW, Yoon JY, Kim TS, Kim SJ, Kim DJ. Standardization of Korean Version of Nicotine Dependence Syndrome Scale and Its Predictive Implication on Nicotine Cessation. (2007). J Korean Neuropsychiatr Assoc 46, 58-64.)

## 다. 니코틴 사용장애 치료 개괄

2008년 미국 보건부(US Department of Health and Human Service)에서 발행한 임상 의사를 위한 흡연 및 니코틴 사용장애 치료를 위한 권고안에 의하면, 임상 의사는 금연하고자 하는 모든 환자들에게 금연 약물 요법을 적극 권고하고 있다. 단, 임산부, 하루 흡연양이 적은 흡연자 및 청소년 등 근거가 부족하거나 적응이 되지 않는 대상은 제외된다. 또한 정신사회적 치료와 약물 치료는 개별적으로 효과적일 뿐만 아니라 병행되었을 때 금연 성공률을 높일 수 있다고 알려져 있어 병행할 것으로 권고하고 있다.

해당 권고안에 의하면 담배 사용 및 의존을 치료하기 위해서는 방문한 환자가 흡연 중인지를 먼저 확인하고 개별화된 서비스를 제공하도록 제안하고 있다. 이에 관한 내용을 도식화한 그림은 <그림 2>와 같다. 해당 권고안은 의료 시설을 방문한 흡연자를 금연 의도에 따라 두 부류로 나누어 각각 체계적인 접근을 할 것을 권고하고 있다.

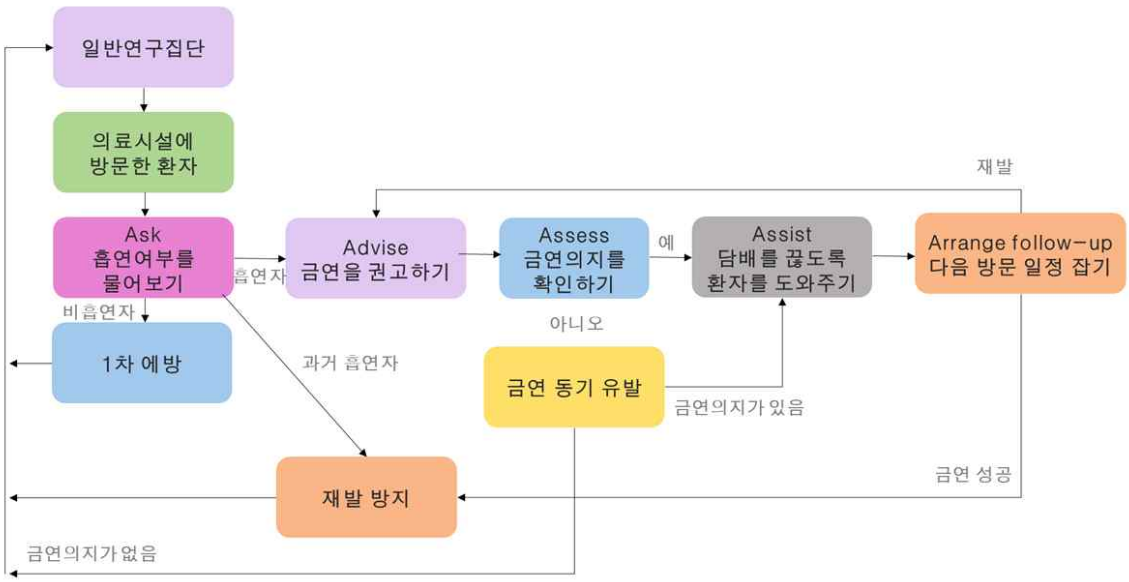



**그림 2. 니코틴 사용장애 치료 모델**

(출처: 미국 보건부 니코틴 사용장애 치료 가이드라인, 2008)

1) 금연할 의도가 있는 흡연자에 대한 치료 절차

금연 의도가 있는 흡연자에 대해서는 <그림 3>과 같은 5A(Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange) 전략을 권고하고 있다. 이는 의료시설을 방문한 모든 사람들에게 흡연 여부를 묻고(Ask), 담배를 끊도록 권하며(Advise), 금연의 의지가 있는지 평가하여서(Assess) 금연 의지가 있다면 끊도록 도와주고(Assist) 다음 일정을 잡는다(Arrange)는 개념이다.




**그림 3. 금연 진료의 5A's 전략**

(출처: 미국 보건부 니코틴 사용장애 치료 가이드라인, 2008)

담배 사용 및 의존을 개선하기 위해 Prochaska와 DiClemente는 금연 과정은 한 순간의 행동이 아니라 여러 단계를 거치면서 이루어지는 행동 변화 단계 모델을 제시하였다 (Prochaska et al., 1992). <그림 4>의 5단계 중 흡연자가 어떤 단계에 있는지를 파악하고 의사가 그 시점에서 가장 적절하게 개입하는 것이 금연하는데 효과적이라고 제시하였다.




**그림 4. 변화 단계 모델**

(출처: Transtheoretical model from Prochaska & DiClemente)

2) 금연 의도가 없는 흡연자에 대한 치료 절차

금연 의도가 없는 흡연자들에 대해 금연하도록 동기를 부여하는 과정은 동기 강화 상담(Motivational enhance therapy)에 기초를 두고 있다. 동기 강화 상담은 지시적이면서도 환자 중심의 면담 기술로 금연 시도를 격려하는데 효과적인 것으로 알려져 있다. 동기 부여 면담은 환자 자신에게 행동 변화를 위한 책임감과 능력이 있다는 것을 전제로 흡연자 스스로 변화하도록 동기를 부여하고, 직접 행동으로 옮길 수 있도록 하는 것을 원칙으로 한다. 금연 의도가 없는

흡연자에 대해서는 <표 7>와 같은 5R(Relevance, Risk, Rewards, Roadblocks, Repetition) 전략을 권고하고 있다.

**표 7. 금연 의도가 없는 흡연자를 위한 5R 전략**

| 5R(Relevance, Risk, Rewards, Roadblocks, Repetition) 전략 |
|---|
| **1. 흡연과의 관련성(Relevance)**<br>금연이 개인적으로 왜 필요한 것인지를 지적하여 흡연이 남의 문제가 아니라 내 자신의 문제라는 것을 파악하도록 하는 상담 전략이다. |
| **2. 위험성(Risk)**<br>흡연의 단기적 위험(숨가쁨, 천식의 악화, 호흡기계 감염의 위험 증가, 발기부전 및 불임 유발, 임산부에의 위해 등)과 장기적 위험(심근경색, 뇌졸중, 폐암을 비롯한 여러 종류의 암, 만성 폐쇄성 폐질환, 골다공증 등의 위험 증가), 그리고 간접 흡연으로 인한 환경 위험 등을 부각하여 흡연자가 흡연의 부정적인 면을 인지할 수 있도록 유도하는 상담 전략이다. |
| **3. 보상(Rewards)**<br>금연으로 얻는 이득은 헤아릴 수 없이 많지만, 질병의 위험을 감소시키는 효과 이외에도 생활에서 다음과 같은 구체적인 효과를 느낄 수 있다는 점을 부각하여 금연에의 관심을 높인다. 즉, 건강이 증진된다, 입맛이 좋아진다, 후각이 좋아진다, 기억력이 향상된다, 자신감이 상승한다, 모범이 되어 향후 자녀가 담배를 피울 가능성을 낮춘다, 건강한 아이를 낳는다, 활동적인 일을 더 잘한다, 주름이 줄어든다, 치아가 하얗게 된다, 외모가 좋아진다 등이 있다. |
| **4. 장애물(Roadblocks)**<br>흡연자가 예상하는 장애 요인을 파악하고 이를 극복할 수 있는 방법과 자신감을 부여하는 방법이다. 흡연자가 실패에 대한 두려움을 가지고 있으면 실제로 금연율을 높일 수 있는 금연보조제의 효과를 충분히 설명하고, 체중 증가를 우려하면 금연 초기의 일시적 체중 증가는 금연이 유지되면서 운동 능력이 향상되면서 원래 체중으로 바로 복귀가 되거나 오히려 나중에 체중이 감소하는 효과가 있다는 점을 주지시킨다. |
| **5. 반복(Repetition)**<br>동기 유발이 안된 사람에 대해서는 기회가 있을 때마다 반복하여 동기 유발을 시도한다. 금연이 단 한 번에 성공하는 경우보다는 여러 번의 실패 경험이 축적되어 최종적으로 성공적인 금연에 이르며, 금연 성공자는 평균 6~9회의 금연 경험이 있다는 사실을 교육시킨다. |

(출처: 대한결핵 및 호흡기학회 금연진료지침 2017, 미국 보건부 니코틴 사용장애 치료 가이드라인, 2008)

### 라. 니코틴 사용장애의 비약물적 치료

1) 니코틴 사용장애의 정신사회적 치료 개괄

니코틴 중독에 효과적인 정신사회적 치료는 중독의 대표적인 근거 기반 치료(evidence based therapy)인 인지행동치료(Cognitive Behavioral Therapy; CBT)와 동기강화치료(Motivational enhancement therapy for nicotine dependence) 등의 상담 기법들에 기반을 두고 있다.

동기강화치료는 환자의 금연 동기에 따라 치료 목표를 정하고, 이에 따라 다른 수준의 치료를 제공하여 환자 중심의 맞춤형 치료를 제공한다. 금연 동기에 따라 환자를 5단계로 구분하고 환자의 단계에 따라 적절한 개입을 하는 것이 금연 성공에 효과적이라는 개념이다. 치료의 의지에 따라 고려 전단계(precontemplation), 고려 단계(contemplation), 준비 단계(preparation), 행동 단계(action), 유지 단계(maintenance)로 나뉜다 (Lee et al., 2008).

동기강화치료 시 임상가가 고려해야 할 기본 원리로는 공감(empathy) 표현하기, 불일치감 만들기(흡연자의 현재와 기대치 사이의 불일치 인식), 논쟁 피하기, 저항과 함께 구르기(저항을 반항으로 간주하지 않고 변화의 계기로 활용), 자기 효능감 지지하기로 크게 다섯 가지로 제시되고 있다 (Miller et al,. 2007).

인지행동치료에서는 금연 동기의 증진을 위한 면접은 물론 자극 조절법 등과 같은 행동 치료 기법을 적용하고, 심리사회적 대처 기술을 익히게 하며, 흡연이나 금연과 관련된 비합리적 사고의 수정에 초점을 맞춘다 (Lee et al., 2008, Hall et al., 1998).

학습 이론에 의하면 담배의 보통 사용(casual use)이든 강박적 사용

(compulsive use)이든 간에 담배를 계속 남용하는 것은 그 쾌감 효과 때문이라 할 수 있다. 즉 남용이란, 그 결과 때문에 유지(반복)되는 행동일 것이다. 특정 행동을 강화시키는 결과가 재강화제(reinforcer)이다. 약물의 의존이나 남용 가능성은 담배가 재강화제로 얼마나 강력하게 작용하며, 또한 주관적 쾌감 유발 효과(euphoria 또는 liking)가 있는가에 따라 나타난다. 다른 표현으로는 재강화제란 자가 투여(self-administration)를 야기하는 행동의 확률을 증가시키는 요인을 의미한다. 첫 흡연 시의 심리적인 경험이 재강화를 통한 학습이 진행되어 흡연을 반복하게 되며, 흡연을 반복하게 되면 끊었을 때의 불편감으로 인해 계속 흡연을 하게 되는 악순환을 반복하게 된다.

담배가 쾌감을 나타낸다면 이는 긍정적 재강화제이다. 금단 증상의 경우 부정적 재강화제(negative reinforcer)라 한다. 금연을 하기 위해 사용할 수 있는 인지행동치료는 재강화, 조건화 등의 행동주의적 학습 원리를 기초로 해서 만들어졌다. 재강화를 사용하는 치료는 담배를 피우지 않는 경우에 긍정적인 강화물을 줌으로써 담배를 끊도록 도와준다. 조건화에 기초를 둔 치료는 흡연과 관련된 다른 행동, 즉 식사, 운전, 사교 활동 등 일상생활 시 흡연하지 않고 수행하기를 학습하는 것과 감정, 인지, 환경 요인 등 흡연을 유발시키는 실마리를 스스로 확인하고 자가 감시하며, 그 실마리를 통제하는 것이다. 통제 방법에는 제거법, 대처 훈련, 자기주장 기술 훈련 등이다. 또한 흡연 행위에 따른 상벌 체계로 구성된 상벌 계약을 이용하기도 한다. 또는 흡연 관련 사고를 재구조화하거나 제한하거나 대처하는 인지적 접근도 있다.

선행 연구에서는 니코틴 사용장애 치료 프로그램으로 인지행동치료

프로그램 및 동기강화치료와 같이 여러 단계로 이루어진, 보다 심층적인 치료를 제시하고 있다. <표 8>의 예시 프로그램은 디지털 기술 기반 니코틴 사용장애 개선 인지행동치료 프로그램이며, 금연의 단계를 강조하고 있다. 즉, 금연 준비(preparing to quit), 금연(quitting), 금욕 유지(maintaining abstinence), 실수할 경우 재편성(retooling if lapse)에 대한 내용을 포함하고 있다.

**표 8. 니코틴 사용장애 개선을 위한 인지행동치료 프로그램 구성 예시**

| Conitive behavior therapy ingredients | Features | Example |
|---|---|---|
| Explanation of the treatment model[a] | Display text and animation and frequently asked questions (FAQs). | Overview of preparing to quit, quitting, and maintaining nonsmoking. |
| Goal setting[a,b,c] | Display text, assign stars to list of choices to choose which strategies to use, and narrow choice via series of questions. | Set goals to quit smoking and maintain nonsmoking. |
| Tracking[b] | Periodic notification messages asking user to reply and view summary charts of key ratings. | Track smoking/nonsmoking status and track temptation (high smoking urge) situations. |
| Pleasant activities[a,b] | Display text, identify activities using a *list activity* that permits typing description of activity or choose from prepopulated list items. | Identify and plan for situations that trigger smoking urges. |
| Self-defeating thoughts[b] | Display text and FAQs, view animations showing procedures to identify and interrupt downward spirals, and videos of coping models. | Identify and interrupt downward spirals that lead to smoking. |
| Positive thoughts[b] | Display text and FAQs and videos of coping models. | Focus on being smokefree. |
| Stress management[b] | Display text and FAQs and videos of coping models. | Two brief relaxation strategies. |
| Maintenance plan[b] | Choose strategies to use and sign commitment contract. | Personal plan to maintain nonsmoking. |

| | | |
|---|---|---|
| Relapse plan[a,b] | Review circumstances of lapse, list what to do differently, and sign commitment contract. | Plan for smoking slips. |

[a] Increasing awareness (destigmatizing/normalizing).
[b] Providing opportunities for corrective experiences.
[c] Encouraging repeated practice.
(출처: Danaher, B. G., Tyler, M. S., Crowley, R. C., Brendryen, H., & Seeley, J. R. (2019). Outcomes and Device Usage for Fully Automated Internet Interventions Designed for a Smartphone or Personal Computer: The MobileQuit Smoking Cessation Randomized Controlled Trial. Journal of medical Internet research, 21(6), e13290.)

### 2) 니코틴 사용장애의 비약물적 치료 방법

2017년 대한결핵 및 호흡기학회에서 발행한 금연 진료 지침에 따르면 니코틴 사용장애 개선을 위한 비약물적 치료 방법에는 <표 9>와 같은 방법 등이 있다.

**표 9. 니코틴 사용장애 개선을 위한 비약물 치료 방법**

| 구분 | 내용 |
|---|---|
| **상담과 약물 치료의 병행** | • 약물 치료나 상담을 단독으로 시행하는 것보다 함께 병행하였을 때 금연 성공의 가능성이 높다.<br>• 금연을 시도하는 사람들은 가능하면 약물 치료와 함께 상담을 병행하는 것이 바람직하다.<br>• 약물 치료와 함께 시행하는 상담은 여러 번 시행할수록 효과가 좋으므로 가급적 자주 상담을 시행하도록 한다. |
| **금연을 위한 심리적 지지** | • 흡연자에게 실질적 상담(문제해결 기술/기술 훈련)을 제공하는 것과 지지와 격려를 제공하는 것은 금연율을 높게 해준다. |
| **동기 부여 상담** | • 금연을 하고자 하는 동기는 매우 중요하고, 따라서 동기 강화를 위해 노력해야 한다.<br>• 동기 부여 상담은 금연하고자 하는 사람들에게 행동 변화의 불확실성을 분석하고 해결하는 상담 기술이다.<br>• 환자에게 공격적인 또는 대립적인 접근을 하기 보다는 자신감을 북돋는 방향으로 자신의 행동을 바꾸도록 선택하게 해야 한다. |

| | |
|---|---|
| **금연 상담 전화** | • 전화 상담 서비스는 금연 준비가 되어있는 흡연자에게 금연을 도와주는 데 효과적이다. |
| **컴퓨터/웹 기반 도움** | • 인터넷 기반 도움은 접근하기 쉽고, 다른 금연 방법과 병행했을 때 좋은 결과를 보이나, 아직 장기적인 효과에 대한 연구가 부족하며, 다양한 계층에 대한 개인 맞춤형 치료 프로그램이 개발되어야 한다. |
| **자가 지침서** | • 자가 지침서는 흡연자들이 접근하기 쉬운 저비용의 효율적인 방법이지만 그 효과는 제한적이다. |
| **다양한 방법의 금연 시도** | • 침술/금연초/최면 요법의 장기금연 효과는 아직은 충분한 근거가 없는 상태이다. |
| **금연 중 운동 요법** | • 금연 시 운동을 같이 병용할 경우 금연 성공률을 올리는 데 효과가 일부 있는 것으로 보인다.<br>• 정기적인 운동을 권하는 것이 금연 성공률을 향상시키는 것으로 설명하는 것이 좋다. |
| **금연 중 식이 요법** | • 금연을 하면 일시적으로 체중이 증가하는 경향을 보이나, 모든 금연자가 아닌 일부 집단에서만 체중 증가 현상이 나타나지만 체중 증가도 금연 실패의 한 원인이기 때문에 관리가 필요하다.<br>• 식이 요법으로 과일, 야채를 자주 섭취 할수록 금연 성공률이 높아진다.<br>• 입이 심심할 때마다 껌, 은단, 당근, 오이, 다시마, 미역 등의 칼로리가 적은 음식을 준비해서 수시로 먹는 것이 도움이 된다. |
| **금단 증상 및 흡연 욕구 대처법** | • 금단 증상은 금연 첫날부터 수 주 동안 지속되지만, 이는 일시적인 불편함이고 흡연으로부터 몸이 회복된다는 신호라 주지시키고, 금단 증상과 흡연하고 싶을 때의 행동 요법과 흡연하고 싶어지는 상황을 회피하는 방법을 교육시킨다. |

## 마. 니코틴 사용장애의 약물 치료

니코틴 사용장애의 치료 과정에서는 적절한 약물 치료가 병행되는 것이 중요하다. 미국 공중보건서비스 보고서에 의하면 하루 10개피 이하 흡연자 또는 임산부나 수유부, 청소년을 제외하고 금연을 희망하는 흡연자에게 금연 약물 요법을 적극 권고하고 있다. 2017 대한결핵 및 호흡기 학회 금연 진료지침에서는 니코틴 사용장애 개선을 위한 약물 치료 방법으로 <표 10, 11>과 같은 니코틴 대체제, 금연 1차 약제(부프로피온 서방정, 바레니클린), 금연 2차 약제, 병용 치료 방법을 제시하고 있다.

## 표 10. 니코틴 사용장애 치료를 위한 니코틴 대체제 요약

<table>
<tr><th>종류</th><th>제형</th><th>용량/용법</th><th>사용 기간</th><th>부작용과 대처법</th></tr>
<tr><td rowspan="3">껌</td><td>2mg</td><td>하루 25개피 미만</td><td rowspan="3">~12주</td><td rowspan="3">- 위궤양, 소화불량, 오심(1~10%)<br>(대처: 껌을 천천히 씹고 침을 많이 삼키지 않는다)<br>- 심박수 증가<br>(일시적일 수 있다. 지속되면 용량 감량 고려한다)<br>- 턱 관절 통증</td></tr>
<tr><td>4mg</td><td>하루 25개피 이상</td></tr>
<tr><td colspan="2">[용법]<br>(1~6주) 1~2시간마다 1개씩 사용 →<br>(7~9주) 2~4시간마다 사용 →<br>(10~12주) 4~8시간마다 사용<br>* 하루 최고 24개까지 사용 가능</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패치</td><td>10, 20, 30mg<br>(24시간 제형)</td><td>하루 20개피 이상:<br>(1단계) 패치 30, 4주 →<br>(2단계) 패치 20, 4주 →<br>(3단계) 패치 10, 4주</td><td rowspan="2">8~12주 이상</td><td rowspan="2">- 부종, 작열감, 수포(50%)<br>(다른 회사 패치 사용 또는 하이드로손 크림, 트리암시놀론 크림)<br>- 불면증, 두통(3~4일 후 대개 호전, 호전 안 되면 자기 전에 떼거나 24시간 제형을 16시간 제형으로 전환, 또는 용량 작은 것으로 교환)<br>- 메스꺼움, 소화장애</td></tr>
<tr><td>10, 15, 20mg<br>(16시간 제형)</td><td>하루에 20개피 미만 또는<br>체중 45kg 이하:<br>(2단계) 패치 20, 8주 →<br>(1단계) 패치 10, 4주</td></tr>
<tr><td rowspan="2">로젠즈</td><td colspan="2">기상 후 첫 담배 피우는 시각:<br>(30분 이내) 4mg 시작<br>(30분 이후) 2mg 시작</td><td rowspan="2">3~6개월</td><td rowspan="2">- 딸꾹질, 기침<br>(용량 작은 것으로 바꾼다)<br>- 속쓰림, 오심<br>(침을 많이 삼키지 않는다)</td></tr>
<tr><td colspan="2">[용법]<br>(1~6주) 1~2시간마다 1개씩 사용 →<br>(7~9주) 2~4시간마다 사용 →<br>(10~12주) 4~8시간 간격으로 사용<br>* 처음에는 매 1~2시간마다 1개씩 사용하고 점차 감량</td></tr>
<tr><td>구강용해필름</td><td>2.5mg</td><td>(1~6주) 1~2시간마다 1개씩 사용<br>→ (7~9주) 2~4시간마다<br>→ (10~12주) 4~8시간마다</td><td>3~6개월</td><td>속쓰림, 오심<br>(침을 많이 삼키지 않는다)</td></tr>
</table>

※ 2주 이내에 심뇌혈관계 질환을 앓았거나, 심한 부정맥이나 불안정 협심증을 앓고 있는 흡연자에게는 주의하여 사용해야 한다.

## 표 11. 니코틴 사용장애 치료를 위한 약물 치료

| 구분 | 내용 |
|---|---|
| 니코틴 대체제 | • 제형에 상관없이 장기간 금연보조제로 효과적이며 위약에 비해 금연 성공률은 50~70% 정도로 높다.<br>• 금연 전 준비 기간에 담배량을 줄이는데도 사용할 수 있다.<br>• 니코틴 대체제의 초기 용량을 결정하기 위해 하루에 피우는 담배량과 아침에 첫 담배를 피우는 시각을 확인해야 한다.<br>• 한 가지 제형보다는 여러 제형을 병용해 사용하는 것이 좋다.<br>• 심혈관 질환자에게도 사용할 수 있으나 2주 이내 심근경색으로 입원한 환자, 협심증, 심한 부정맥 환자에서는 사용을 주의해야 한다.<br>• 최소 3개월 이상 사용하는 것이 효과적이다. |
| 금연 1차 약제 | 1) 부프로피온 서방정<br>• 부프로피온 서방정은 금연을 위한 1차 약제로, 환자가 정한 금연일 1~2주 전부터 하루 두 번 복용하여야 하며, 치료의 장기적인 효과를 위해 금연 후 최대 6개월까지 복용할 수 있다. |
| | 2) 바레니클린<br>• 바레니클린은 금연을 위한 1차 약제로, 환자가 정한 금연일 1주일 전부터 복용하고, 첫 3일은 매일 0.5mg, 다음 4일은 0.5mg 두 번, 남은 3달 동안 매일 1mg 두 번 복용한다. 치료의 장기적인 효과를 위해 최대 6개월까지 유지할 수 있다. |
| 금연 2차 약제 | • 1차 약제에 비하여 부작용 발생의 위험이 많다.<br>• 1차 약제를 사용하지 못하거나 금기인 경우에 사용하도록 고려되어야 한다.<br>• 클로니딘과 노르트립틸린을 사용해 볼 수 있으며, 다른 금연 2차 약제인 시티신은 국내에서 유통되고 있지 않다. |
| 병용 치료 | • 니코틴을 서서히 방출하는 니코틴 패치와 즉각적으로 니코틴 수치를 올리는 니코틴 껌, 로젠즈 및 흡입기 등을 병용하는 것은 각각의 단독 치료에 비해 조기 금연 성공률을 높일 수 있어 권고된다.<br>• 니코틴 대체제와 부프로피온을 병용하는 것은 각각의 단독 치료에 비해 금연 성공률이 우월하다고 알려져 있어 권고된다.<br>• 니코틴 대체제와 바레니클린을 병용하는 것의 우월성에 대해서 최근에 입증되고 있으나, 아직은 우선적으로 권고되는 방법은 아니다.<br>• 부프로피온과 바레니클린을 병용하는 것은 각각의 단독 제재를 사용하는 것보다 금연 결과가 향상된다. |

종합하면, 니코틴 사용장애의 약물 치료는 인지행동치료 등의 비약물적 치료와 함께 병용되어야 하는 중요한 치료의 축으로 생각할 수 있다. 따라서, 본 의료기기의 사용은 약물 치료와 함께 병용되는 것이 적합할 것으로 판단되며, 본 의료기기의 임상 연구 시에는 병용하는 정신 약물에 대한 정확한 기록과 고려가 필요할 것으로 판단된다.

### 바. 니코틴 사용장애 비약물 치료의 임상적 권고 사항

2008년 미국 보건부(US Department of Health and Human Service)에서 발행한 니코틴 사용장애 임상진료지침에서는 금연 의지가 있는 흡연자를 돕기 위한 전략(assist)으로 효과적인 상담 중재를 제시하고 있다. 상담 중재 요소에는 위험 상황 인식, 대처 기술 개발, 금연을 위한 기본 정보 제공 등을 권고하고 있으며, 부정적 기분을 줄이기 위한 인지 전략(cognitive strategies) 배우기, 흡연 충동에 대처하기 위한 인지 및 행동 활동 학습(cognitive and behavioral activities)등을 제시하고 있다. 즉, 니코틴 사용장애를 개선하기 위해 비약물적인 요소를 포함하여 권고하고 있다.

또한 여러 실증연구에서 비약물치료는 니코틴 사용장애 개선을 위한 여러 임상 연구에서 그 유효성이 입증되었다 (Hollon & Beck 2004, Rüther et al., 2017, Killen et al., 2008, McDonald et al., 2003, Webb et al., 2010). 특히, 비약물 치료는 치료 효과의 지속성이 특징으로 치료 효과가 추적 조사 기간 동안 유지될 뿐 아니라, 일부의 경우에는 치료가 끝난 후에도 개선 효과가 나타났다 (Killen et al., 2008). 또한 비약물 치료는 니코틴 대체 요법 혹은 정신 약물 요법을 조합하여 중재하는 것이 효과적

이라고 알려져 있다 (Brannon & Feist, 2007; Earles et al., 2002).

종합하면 선행 문헌을 통해 니코틴 사용장애 개선을 위한 인지행동치료 및 동기강화치료 등 비약물 치료의 권고 및 효과성이 확인되었다. 다만, 실제 임상 치료 현장에서는 시간과 인력 등의 치료 자원의 요구가 높은 대면 인지행동치료 및 동기강화치료 등의 비약물 치료가 충분히 이루어지기 어려운 현실적인 제한점이 있다. 따라서 본 의료기기는 이러한 대면 비약물 치료의 제한점을 극복하고, 근거 기반의 니코틴 사용장애 비약물 치료를 효율적으로 환자에게 제공할 수 있는지에 대해 주안점을 둔다.

### 사. 디지털 기반 니코틴 사용장애 치료의 선행 연구

디지털 기반 니코틴 사용장애 치료는 환자가 웹 또는 모바일 애플리케이션 등을 통해 병원에 내원하지 않고도 중독 치료를 시행 받아 니코틴 섭취량을 줄이게 된다. 효과적인 니코틴 사용장애 치료를 위해선 일상에서의 치료 훈련이 중요한 만큼 디지털 기반 니코틴 사용장애 치료는 시공간적 접근성과 이에 따른 치료적 제약을 개선시켜 치료의 효과를 높일 수 있다 (Khadjesari et al, 2010).

먼저, 디지털 기반 니코틴 사용장애 치료의 대표적인 예시인 CureApp Smoking Cessation(CASC) 모바일 앱의 효과 검증을 위해 시행된 임상연구에서는 20세 이상의 담배 의존 검사(Tobacco Dependence Screener, TDS)에서 니코틴 의존 점수가 5점 이상이고, Brinkman index(하루 흡연량 × 흡연 연수)가 200점 이상인 담배를 피우는 흡연자를 모집하여 전향적, 중재적, 다기관/단일군 연구가 시행되었다. CASC 앱에는 금연을

위한 외래 진료 및 상담의 약리학적 치료 효과를 극대화할 수 있는 기능이 포함되어 있다.

2016년 3월부터 2017년 3월까지 52주 동안 참가자를 추적 관찰하였고, 수도권 인근 대학병원, 종합병원 3개, 1차 진료소 등 총 5개 기관이 연구에 참여하였다. 해당 연구에서는 24주 동안 매일 CASC 앱을 모든 참가자에게 제공하였다. 일차 유효성 평가변수는 9주에서 24주까지의 연속 금연율(Continuous Abstinence Rate, CAR)이고, 이차 유효성 평가변수는 9주에서 12주까지 및 9주에서 52주까지의 연속 금연율(CAR)이었다.

모집된 성인 흡연자 56명 중 1명은 앱을 다운로드하지 않아 제외하였고, 총 55명의 참가자가 전체 분석 샘플(full analysis sample)을 구성하였다. 9~24주차의 연속 금연율(CAR)은 <표 12>와 같이 64%(35/55, 95% CI 51~76%)인 반면, 9~12주 및 9~52주차의 CAR은 76%(42/55, 95% CI 65~88%) 및 58%(32/55, 95% CI 46~71%)였다. 해당 결과는 <그림 5>와 같이 일본 국민건강보험 프로그램에서 시행하는 외래 금연클리닉 결과와 금연 보조 의약품인 바레니클린(Varenicline)의 미국 임상 3상 시험 결과보다 우수했다. 또한 해당 치료는 금단 증상 및 갈망 증상과 관련된 점수를 감소시켰다. 일반적인 금연 요법에 CASC 앱을 추가하면 높은 연속 금연율(CAR) 및 금연 관련 증상의 개선이 확인되었다. 즉, 표준 금연 치료 프로그램과 함께 사용할 수 있고 장기적이고 지속적인 금연을 돕는 유용한 도구임을 검증하였다.

표 12. 일차 및 이차 유효성 평가변수 결과

| Endpoints | Statistics |
|---|---|
| CAR[a] from weeks 9 to 12, % (95% CI) | 76 (65～88) |
| CAR from weeks 9 to 24 (primary endpoint), % (95% CI) | 64 (51～76) |
| CAR from weeks 9 to 52, % (95% CI) | 58 (46～71) |
| MPSS[b] total at week 12, mean (SD) | 13.7 (3.5) |
| ΔMPSS total from baseline to week 12, mean (SD) | - 6.4 (5.8) |
| FTCQ-12[c] general craving score at week 12, mean (SD) | 2.5 (1.1) |
| ΔFTCQ-12 general craving score from baseline to week 12, mean (SD) | - 0.6 (1.5) |
| KTSND[d] at week 12, mean (SD) | 10.5 (5.9) |
| ΔKTSND from baseline to week 12, mean (SD) | - 6.7 (5.2) |

[a]CAR: continuous abstinence rate
[b]MPSS: Mood and Physical Symptoms Scale
[c]FTCQ-12: 12-item French version of the Tobacco Craving Questionnaire
[d]KTSND: Kano Test for Social Nicotine Dependence

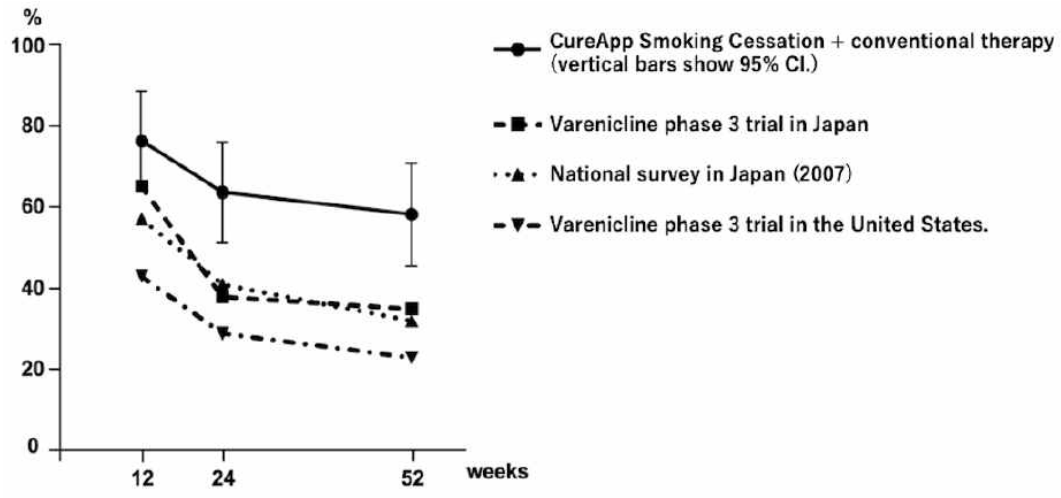



그림 5. 9주에서 12주, 9주에서 24주, 9주에서 52주까지 연속 금연율 (Continuous Abstinence Rate, CAR)

(출처: Masaki, K., Tateno, H., Kameyama, N., Morino, E., Watanabe, R., Sekine, K., Ono, T., Satake, K., Suzuki, S., Nomura, A., Betsuyaku, T., & Fukunaga, K. (2019). Impact of a Novel Smartphone App (CureApp Smoking Cessation) on Nicotine Dependence: Prospective Single-Arm Interventional Pilot Study. JMIR mHealth and uHealth, 7(2), e12694.)

또 다른 선행 연구에서는 니코틴 사용장애 환자를 대상으로 온라인 기반 니코틴 사용장애 지원 프로그램의 효율성과 실행 가능성을 표준 대면 임상 방문 프로그램과 비교하여 평가하였다 (Nomura et al., 2019). 해당 연구는 무작위(randomized)로, 통제되고(controlled), 공개된(ppen-label), 다기관(multicenter), 비열등성(noninferiority) 시험으로 진행되었다. 실험군(telemedicine arm, n=58)은 온라인 기반 비디오 상담을 받았으며, 주치의는 참가자가 처음 외래를 방문 시 앱 처방 코드를 참가자에게 제공하였다.

실험군은 스마트폰을 통해 앱을 다운로드 받고, 코드를 입력하여 앱을 활성화시켰다. 앱은 금연에 대한 기준 데이터, 동기 부여 및 자신감에 중점을 두는 내용을 제공하였다. 대조군(control arm, n=57)은 금연 프로그램의 각 시점에 대면 클리닉을 방문하였다. 모든 군에는 모바일 호기 일산화탄소 검사기가 포함된 CureApp Smoking Cessation(CASC) 앱이 제공되었다.

일차 유효성 평가변수로는 9주에서 12주까지의 연속 금연율(Continuous Abstinence Rate, CAR)을 적용하였다. 해당 측정값은 지정된 기간 동안 지속적으로 금연(성공)한 개인의 백분율로 정의된다. 금연 성공을 자신이 보고한 지속적인 금연과 해당 기간 동안 호기된 CO 농도≤10ppm으로 정의하였다. 예를 들어, 9~12주차의 연속 금연율(CAR)은 환자가 9~12주 동안 지속적인 금연을 자가 보고하고, 12주차에 호기 CO 농도가 ≤ 10ppm인 경우 금연 성공을 달성했음을 나타낸다.

이차 유효성 평가변수로는 9~24주차의 연속 금연율(CAR); 기분 및 신체 증상 척도(Mood and Physical Symptoms Scale, MPSS) 및 담배 갈망 설문지(French versions of the 12-item Tobacco Craving Questionnaire,

FTCQ-12)의 12개 항목 점수의 변화; 8주, 12주, 24주에 사회적 니코틴 의존성 점수(Kano Test for Social Nicotine Dependence, KTSND); 12주 및 24주에 니코틴 의존성 인지 척도(Nicotine Dependence Cognition Scale, NDCS) 및 시험 중 모든 유해 사례가 포함된다.

CASC 앱에 대한 이전 파일럿 연구에서 CASC 앱 그룹(78%)과 과거 대조군(앱을 사용하지 않음, 54%) 간의 9~12주 간의 연속 금연율(CAR)의 차이는 24%이었다. 이에 따라 해당 실험군은 대조군에 비해 9~12주 동안 임상적으로 더 낮은 연속 금연율(CAR)을 제공하지 않을 것이라고 가정하였다 (두 그룹에서 추정된 80% 연속 금연율[CAR]을 기반으로 미리 지정된 비열등성 마진[prespecified margin]은 15%이다). 이를 활용하여 필요한 표본 크기를 114(각 군당 57)로 계산하였다.

연구 결과 실험군(telemedicine)과 대조군 모두 9주에서 12주 사이에 유사한 연속 금연율(CAR)을 보였다 (81.0% vs 78.9%, absolute difference, 2.1%, 95% CI -12.8~17.0). 금연 프로그램으로 인터넷 기반 비디오 상담을 사용한 원격 진료의 적용은 <표 13>와 같이 9주에서 12주 사이에 표준 대면 임상 방문 프로그램과 유사한 연속 금연율(CAR)을 보였다.

**표 13. 9～12주차(일차 유효성 평가변수) 및 9～24주차(이차 유효성 평가변수)의 연속 금연율(Continuous Abstinence Rate, CAR)**

| Continuous abstinence rate | Telemedicine, mean (SE) | Control, mean (SE) | Difference (95% CI) | Odds ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| Weeks 9～12 | 81.0 (5.1) | 78.9 (5.4) | 2.1 (－12.8 to 17.0) | 1.14 (0.45～2.88) |
| Weeks 9～24 | 74.1 (5.7) | 71.9 (6.0) | 2.2 (－14.0 to 18.4) | 1.12 (0.49～2.57) |

(출처: Nomura, A., Tanigawa, T., Muto, T., Oga, T., Fukushima, Y., Kiyosue, A., Miyazaki, M., Hida, E., & Satake, K. (2019). Clinical Efficacy of Telemedicine Compared to Face-to-Face Clinic Visits for Smoking Cessation: Multicenter Open-Label Randomized Controlled Noninferiority Trial. Journal of medical Internet research, 21(4), e13520.)

CureApp Smoking Cessation(CASC)의 유효성을 검증한 무작위 배정 임상시험(Randomized Controlled Trial)에서는 니코틴 의존도가 높은 환자를 2017년 10월부터 2018년 1월까지 모집하여 중재군 또는 대조군에 1:1로 할당하여 진행되었다. 두 그룹 모두 12주 동안 약물 요법과 상담을 통해 표준 금연 치료를 받았다. 중재군은 CASC 앱을, 대조군은 모바일 CO 검사기가 없는 통제된 앱(Control-app)을 각각 24주 동안 사용하였다.

일차 유효성 평가변수는 9주에서 24주까지의 생화학적으로 검증된 연속 금연율(Continuous Abstinence Rate, CAR)이었고, 주요 이차 유효성 변수는 9주부터 52주까지의 연속 금연율(CAR)이었다. 앱을 다운로드 하거나 사용하지 않은 12명의 참가자를 제외하고, 285명은 중재군, 287명이 대조군으로 할당되었다.

중재군의 9주에서 24주 사이의 연속 금연율(CAR)은 대조군보다 유의하게 더 높았다 (63.9% vs 50.5%; OR, 1.73; 95% CI, 1.24~2.42; P=0.001). 9주에서 52주 사이의 연속 금연율(CAR)도 <그림 6>과 같이 대조군보다 중재군에서 더 높았다 (52.3% vs 41.5%; OR, 1.55; 95% CI, 1.11~2.16; P=0.010). CASC 앱은 표준 치료 및 통제되어 최소로 지원된 앱(control-app)과 비교하여 장기적인 연속 금연율(CAR) 개선에 도움이 되었다.

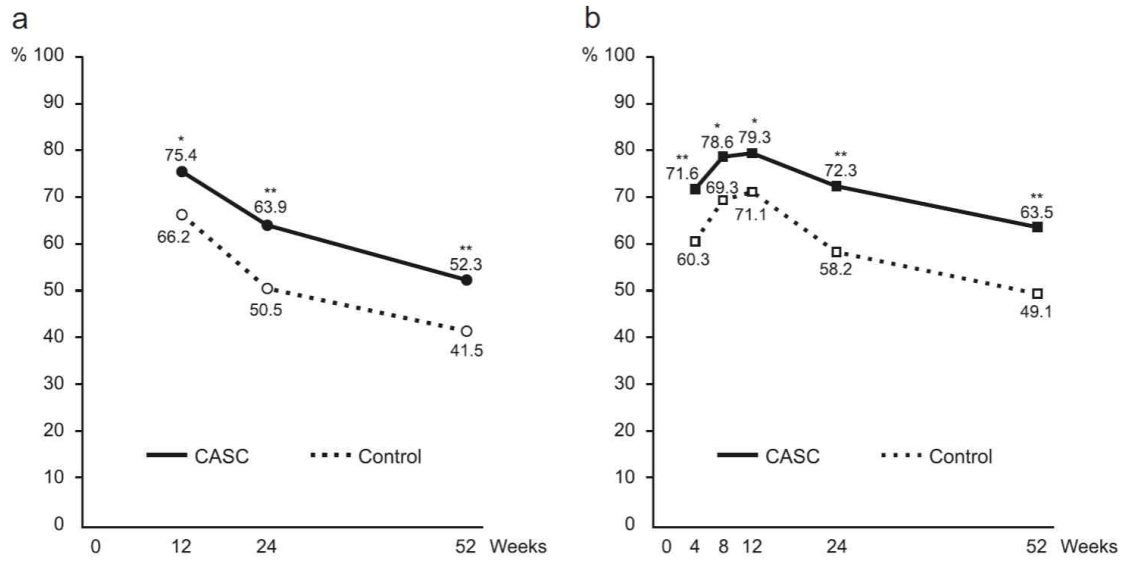



**그림 6. 생화학적으로 검증된 금연율(smoking abstinence)**

a: 9주에서 12주, 9주에서 24주, 9주에서 52주 사이의 지속적인 금욕 비율.
b: 4주, 8주, 12주, 24주 및 52주차의 7일 시점 금연율(Seven-day point prevalence abstinence).
* P < 0.05, **P < 0.01.
(출처: Masaki et al., (2020). A randomized controlled trial of a smoking cessation smartphone application with a carbon monoxide checker. NPJ digital medicine, 3, 35.)

또한 니코틴 사용장애를 치료하기 목적으로 개발된 해외 디지털기기 소프트웨어로 클릭 테라퓨틱스(Click Therapeutics)의 클릭코틴(Clickotine) 예시가 있다 (Iacoviello et al., 2017). 클릭코틴(Clickotine)은 개인 맞춤형 금연 치료를 하기 위한 목적으로 개발되었다. 매일 5개비 이상의 담배를 피우는 18세에서 65세 사이의 미국 거주자를 모집하여 사전 동의 및 선정 기준에 해당하는 참가자를 모집하였다. 참가자는 초기 시점(baseline)과 8주 후에 온라인 포털을 통해 평가되었다. 클릭코틴(Clickotine)은 2008년 미국 보건부(US Department of Health and Human Service)에서 발행한 니코틴 사용장애 임상진료지침에서 권고하는 <표 14>과 같은 요소를 포함하여 개발되었다.

표 14. 미국 니코틴 사용장애 임상진료지침 권고 사항에 해당되는 Clickotine 구성 요소

| Guideline | Clickotine interaction category |
|---|---|
| Advise and encourage to quit | Complete missions |
| Assess wilolingness to quit and enhance motivation | Complete missions<br>Log sentiments and feelings<br>Participate with “quit teams”<br>Interact with supporters<br>Log cravings<br>Log smokes |
| Assist with quit planning and connect with intervention | Complete missions<br>Control breathing<br>Use digital diversions<br>Participate with “quit teams”<br>Interact with supporters<br>Write in a journal<br>Learn about and use quit aid<br>Receive personalized messages<br>Respond to messages<br>Log cravings<br>Log smokes |
| Arrange or provide follow-up | Receive personalized messages<br>Respond to messages<br>Log cravings<br>Log smokes<br>Log sentiments and feelings |

(출처: Iacoviello, B. M., Steinerman, J. R., Klein, D. B., Silver, T. L., Berger, A. G., Luo, S. X., & Schork, N. J. (2017). Clickotine, A Personalized Smartphone App for Smoking Cessation: Initial Evaluation. JMIR mHealth and uHealth, 5(4), e56.)

총 416명의 참가자가 앱을 다운로드하여 배정된 대로 분석(Intention-to-treat, ITT)에 포함되었다. 분석 결과로, <표 15, 16>과 같이 8주간의 연구 기간 동안 Clickotine 앱을 100.6번 열었고(중앙값 69), Clickotine 프로그램과 214.4회의 상호 작용을 기록했으며(중앙값 178), 5.3주 동안 Clickotine에 계속 참여하였다(중앙값 5). 8주 후 45.2%(188/416)가 7일 금연을 보고했으며, 26.2%(109/416)가 30일 금연을 보고했다.

계획서 순응 임상시험 대상자군(Per-protocol Set, PPS)인 365명(87.7%)을 분석할 결과 51.5%(188/365)가 7일 금연을 보고했으며, 29.9%(109/365)가 30일 금연을 보고하였다. 대부분 니코틴 금단 증상과 일치하는 부작용이 거의 보고되지 않았으며, 해당 임상시험을 통해 디지털 기반 니코틴 사용장애 개선 인지행동치료인 클릭코틴(Clickotine)의 금연에 대한 효과를 입증하였다.

**표 15. 배정된 대로 분석군(Intention-to-treat, ITT)과 계획서 순응 임상시험 대상자군(Per-protocol Set, PPS)에서의 금연 결과**

| Duration of abstinence | ITT analysis (n=416), n(%) | Completer analysis (n=365), n(%) |
|---|---|---|
| 7 days | 188 (45.2) | 188 (51.5) |
| 30 days | 109 (26.2) | 109 (29.9) |

(출처: Iacoviello, B. M., Steinerman, J. R., Klein, D. B., Silver, T. L., Berger, A. G., Luo, S. X., & Schork, N. J. (2017). Clickotine, A Personalized Smartphone App for Smoking Cessation: Initial Evaluation. JMIR mHealth and uHealth, 5(4), e56.)

**표 16. 참여 시점(baseline)의 대상자 특성에 따른 참여도 지표 로지스틱 회귀 분석 결과**

| Engagement indicators | age | sex | race/ ethnicity | Fagerstr m score | Years smoking | Cigarettes per day | Prior quit attempts |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Clickotine app opens (high/low according to median split) | | | | | | | |
| OR[a] | 1.018 | 0.563 | 1.044 | 1.071 | 1.019 | 1.025 | 0.990 |
| 95% CI | 1.00-1.04 | 0.38-0.84 | 0.95-1.15 | 0.98-1.17 | 1.00-1.04 | 0.999-1.05 | 0.90-1.00 |
| P value | 0.048 | 0.005[b] | 0.36 | 0.12 | 0.047 | 0.06 | 0.7 |
| Clickotine program interactions (high/low according to median split) | | | | | | | |
| OR | 1.018 | 0.669 | 0.990 | 1.070 | 1.023 | 1.026 | 0.981 |
| 95% CI | 1.00-1.04 | 0.45-0.99 | 0.90-1.09 | 0.98-1.17 | 1.00-1.04 | 1.00-1.05 | 0.89-1.01 |
| P value | 0.045 | 0.04 | 0.83 | 0.13 | 0.02 | 0.047 | 0.76 |
| No. weeks active (> 0 interactions/week) | | | | | | | |
| OR | 0.997 | 0.690 | 1.096 | 0.932 | 1.001 | 0.969 | 1.004 |
| 95% CI | 0.98-1.01 | 0.47-1.02 | 1.00-1.21 | 0.86-1.02 | 0.98-1.02 | 0.94-1.00 | 1.00-1.01 |
| P value | 0.75 | 0.07 | 0.06 | 0.11 | 0.92 | 0.02 | 0.24 |

[a]OR: odds ratio

[b]P < corrected α(0.05/7=0.007)

(출처: Iacoviello, B. M., Steinerman, J. R., Klein, D. B., Silver, T. L., Berger, A. G., Luo, S. X., & Schork, N. J. (2017). Clickotine, A Personalized Smartphone App for Smoking Cessation: Initial Evaluation. JMIR mHealth and uHealth, 5(4), e56.)

또 다른 선행 연구에서는 금연 의지가 있는 흡연자 1,271명을 대상으로 무작위 배정 임상시험을 시행하여 디지털 니코틴 사용장애 개선 인지행동치료(Digital CBT)의 효과를 검증하였다 (Danaher et al., 2019). 해당 연구에서 실험군의 경우 스마트폰 기반 디지털 인지행동치료(MobileQuit, n=633)를 제공받았고, 대조군의 경우 데스크탑 또는 태블릿 PC 기반으로 설계된 디지털 인지행동치료(QuitOnline, n=638)를 제공받았다.

현재 흡연 상태는 자가 보고 문항인 “지난 7일 동안 담배를 피운 적이 있습니까?” 를 활용하였으며, ‘예’ 라고 응답한 참가자의 경우 하루 평균 흡연 개비 수를 질문하였다. 그 결과, <표 17>과 같이 대조군(QuitOnline) 보다 실험군(MobileQuit)에서 훨씬 더 많은 금연이 보고되었다.

배정된 대로 분석(Intention-to-treat)을 통한 지난 7일 동안 금연율(7-day point prevalence smoking abstinence)은 3개월 시점에 20.7% (131/633) vs 11.4%(73/638), 6개월 시점에 24.6%(156/633) vs 19.3%(123/638), 3개월 및 6개월 시점 모두를 고려한 금연율의 경우 15.8%(100/633) vs 8.8%(56/638)로 확인되었다.

또한 대상자 참여(Participant engagement)의 경우 실험군(MobileQuit)이 대조군(QuitOnline)보다 평균 5배 더 자주 웹 앱 프로그램(Web app program)을 방문하였다. 이 연구는 일반적인 인터넷(데스크탑 또는 태블릿 PC 활용) 기반 접근 방식보다 스마트폰 기반으로 최적화하는 것이 금연율 개선에 효과적이다는 근거를 제시하였다.

표 17. 실험군(MobileQuit)과 대조군(QuitOnline)의 추적 관찰에 따른 금연 유지 (smoking abstinence) 결과

| Type of analysis | 3-month assessment | 6-month assessment | 3- and 6-month assessments |
|---|---|---|---|
| All participants (intention-to-treat) | | | |
| MobileQuit (n=633), n (%) | 131 (20.7) | 156 (24.6) | 100 (15.8) |
| QuitOnline (n=638), n (%) | 73 (11.4) | 123 (19.3) | 56 (8.8) |
| Between group difference | | | |
| Adjusted OR (95% CI) | 2.02 (1.48～2.76) | 1.38 (1.05～1.80) | 1.97 (1.39～2.80) |
| P value | <.001 | 0.02 | <.001 |
| Participants who completed assessments (Complete Case) | | | |
| MobileQuit, n/N (%) | 131/287 (45.6) | 156/359 (43.5) | 100/247 (40.5) |
| QuitOnline, n/N (%) | 73/257 (28.4) | 123/329 (34.4) | 56/216 (25.9) |
| Between group difference | | | |
| Adjusted OR (95% CI) | 2.12 (1.48～3.03) | 1.27 (0.93～1.73) | 1.95 (1.31～2.91) |
| P value | <.001 | 0.128 | <.001 |

(출처: Danaher, B. G., Tyler, M. S., Crowley, R. C., Brendryen, H., & Seeley, J. R. (2019). Outcomes and Device Usage for Fully Automated Internet Interventions Designed for a Smartphone or Personal Computer: The MobileQuit Smoking Cessation Randomized Controlled Trial. Journal of medical Internet research, 21(6), e13290.)

최근 디지털 기반 니코틴 사용장애 치료에 대한 연구들이 지속적으로 증가하고 있으나, 치료 효과 검증에 대해선 아직 여러 제한점이 존재한다. 특히 약물 중독 환자군의 특성상 약물 섭취량의 분포가 비대칭적으로 분포되어 있거나, 적은 수의 모집단에서도 여러 극단값들이 존재하는 경향이 있는데, 이러한 데이터를 활용하여 결과를 설명하기에 적합한 통계 방법들을 적용하는 것이 부족한 실정이다(Bewick et al., 2008). 또한 약물 중독치료의 효과성 검증을 위해 주로 사용되는 주요 임상 지표는 약물 섭취량 지표로서, 약물 섭취 횟수 및 빈도(예: 특정 기간 동안 약물을 섭취한 횟수)로 평가한다 (Horton et al, 2007). 이러한

지표는 연속형 변수가 아니라 범주형 변수로서 정규 분포를 가정하기 어렵다.

따라서, 통계적으로 약물 중독 치료의 효과성 검증을 하는데에도 이렇게 여러 제한점들이 존재하는 만큼, 디지털 기반 니코틴 사용장애 치료의 효과성을 검증하기 위해선 현존하는 표준 치료의 효과성 연구들의 수만큼 많은 수의 연구들이 필요하다. 또한 국외에서는 디지털 기반 니코틴 사용장애 치료 개발과 효과 검증 연구들이 시행되고 있는 반면에, 국내에서 개발된 디지털 기반 니코틴 사용장애 치료기기와 관련된 연구가 극히 드문 만큼 국내에서 개발된 디지털 기반 니코틴 사용장애 치료기기의 효용성 검증을 위한 무작위 배정 임상시험이 필요하다.

### 아. 니코틴 사용장애 디지털치료기기의 국외 사례

현재 국외에서 니코틴 디지털치료기기로서 허가된 제품 및 인지행동치료(CBT)를 이용한 제품은 <표 18>과 같다.

**표 18. 국외 니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기 허가 제품 동향**

| 연번 | 제품명(제조업체)<br>제품외형 | 제품설명 |
|---|---|---|
| 1 | Clickotine<br>(Click Therapeutics)<br><br>(출처: Clickotine 홈페이지)<br>(clichotine.com) | - Carrot 사의 일산화산소 탐지기를 의료기기로 승인받고 이와 관련하여 금연 디지털 솔루션인 Clickotine을 결합하여 판매중이다.<br>- Clickotine은 미국 니코틴 사용장애 치료 가이드라인을 기반으로 만들어진 스마트폰용 앱이다.<br>- 8주간 사용할 수 있으며, 환자 입력한 정보 및 금연 예정 날짜를 기반으로 환자에게 맞춤형 세션을 제공하며 갈망 및 흡연에 대한 기록 및 추적 기능이 있다.<br>- 구성에 대한 세부 요소는 금연 시작 촉구, 금연 동기 강화, 금연 계획 수립, 약물치료 안내, 금연 관련 상담, 지속적 외래 내원에 대한 촉구 및 사회적지지 자원에 대한 안내 등이 있다. |
| 2 | Cure App SC<br>(Cure App)<br><br>(출처: CureApp 홈페이지)<br>(https://cureapp-en.blogspot.com/2020/12/cureapp-sc-digital-therapeutic-for.html) | - 일본 후생노동성(Ministry of Health, Labor and Welfare, MHLW)의 승인을 받았으며, 2020년 일본 공적 의료보험 시스템이 적용된다.<br>- 니코틴 사용장애를 치료하기 위한 금연 치료용 스마트폰 앱이다. 제품은 크게 환자용 앱, 의사용 웹, 휴대용 CO Checker로 구성된다. 환자의 호기 CO 농도 측정 결과와 환자가 앱에 기록한 흡연 현황 및 응답에 따라 적절한 조언을 제공한다.<br>- 12주 동안 사용하며, 금연 유지에 도움이 되는 행동요법들에 대한 교육 세션을 동영상으로 제공, 금연 유지 관련 일일 기록 작성, 증상에 대해 상담할 수 있는 인공지능 챗봇과 채팅을 제공한다. |

## 자. 디지털치료기기의 정의와 국내 가이드라인별 적용 기준

1) 디지털치료기기 정의

식품의약품안전처 ‘디지털치료기기 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)’ 기준을 준용하여 의학적 장애나 질병을 예방, 관리, 치료하기 위해 환자에게 근거 기반의 치료적 개입을 제공하는 소프트웨어 의료기기(SaMD)이다.

※ “예방, 관리”의 범위는 치료적 개입이 필요한 “환자”를 대상으로 함

2) 국내 가이드라인별 적용 기준

가) 디지털치료기기 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)

디지털치료기기는 「의료기기법」 제2조에 따른 사용목적에 해당해야 하며, <그림 7>과 같이 소프트웨어 의료기기로써 범용 하드웨어에 설치되고, 질병을 예방, 관리 또는 치료하기 위한 목적으로 환자에게 적용되어야 한다. 또한, 치료 작용기전의 과학적(임상적) 근거에 해당하는 자료가 있어야 한다. 여기서 질병이란 국제질병분류코드(International Classification of Disease, ICD)에 기반한 한국표준질병사인분류에 독립적으로 분류 가능한 질환으로 정의한다.

디지털 니코틴 사용장애 비약물 치료 기술은 니코틴 사용장애 치료를 위한 인지행동치료 및 동기강화치료 등의 비약물 치료 기반의 콘텐츠를 범용 스마트폰이나 태블릿 PC에 설치하여 제공하므로 소프트웨어 의료기기에 해당한다. 국내에서는 해당 한국표준질병분류코드가 존재하지 않는 바, DSM-5에서 정의하는 담배 사용 장애(Tobacco Use Disorder) 진단 기준에 해당

하는 환자들을 대상으로 한다.

2008년 미국 보건부(US Department of Health and Human Service)에서 발행한 니코틴 사용장애 임상진료지침에서는 니코틴 사용장애를 개선하기 위해 약물 치료와 함께 인지행동치료 및 동기강화치료 등의 비약물적 치료를 병행할 것을 권고하고 있다. 또한 다수의 동료검토 선행 연구(peer-reviewed journal)에서 임상시험을 통해 디지털 중독 인지행동치료의 치료 효과성이 입증된 바 있다 (Khadjesari et al, 2010, Crane et al., 2018, Zill et al., 2019).

위와 같이 디지털 니코틴 사용장애 비약물 치료 기술은 디지털 치료기기 대상 여부 판단 기준 및 절차를 충족하므로 디지털 치료기기 대상이라고 판단할 수 있다.

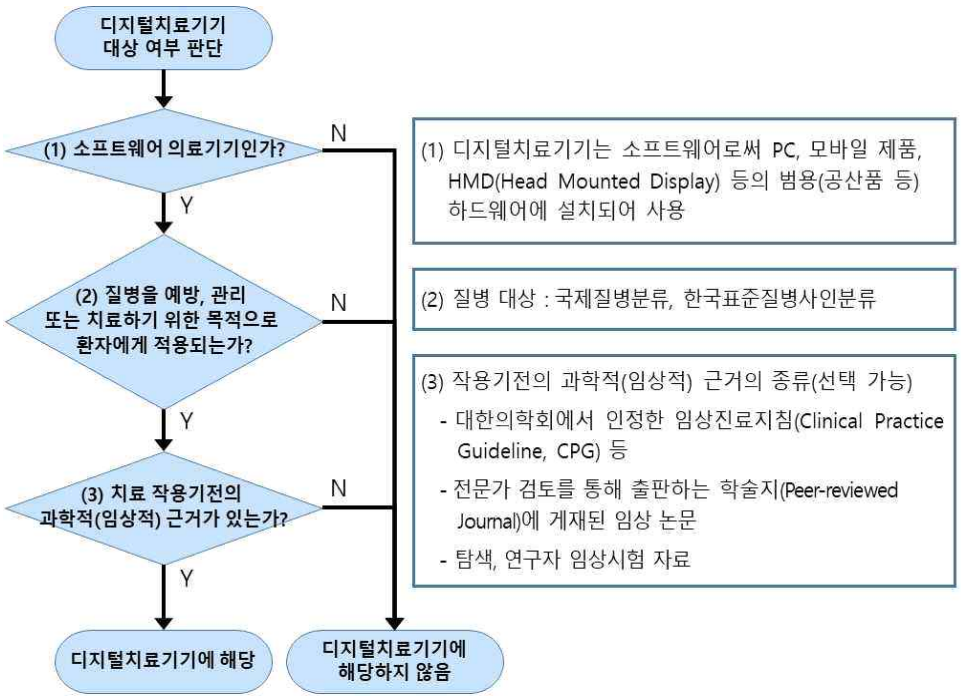



**그림 7. 디지털치료기기 대상여부 판단기준 및 절차**

(출처: 식품의약품안전처(2020.08), 디지털치료기기 허가 심사 가이드라인(민원인 안내서))

나) 의료기기의 사이버 보안 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)

디지털치료기기는 식품의약품안전처 '의료기기의 사이버 보안 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)'에 근거하여, <그림 8>과 같이 보안성 영역은 기밀성(confidentiality), 무결성(integrity), 가용성(availability)을 고려하여 평가한다.

기밀성은 개인의료정보가 허가되지 않은 사람에게 공개되거나, 허가되지 않은 용도로 사용되지 않아야 함을 의미하며, 무결성은 개인의료정보가 허가되지 않은 방법으로 변환되거나 파괴되지 않아야 함을 의미한다. 가용성은 개인 의료 정보가 승인된 사용자에게 즉시 제공되어야 하며, 필요한 때에 필요한 곳에서 필요한 형태로 존재하여야 함을 의미한다.

사이버 보안 안전성 등급은 유·무선 통신이 가능한 의료기기의 사이버 보안 침해로 발생할 수 있는 잠재적 결함으로부터 사용자에게 영향을 끼칠 수 있는 위해(harm)의 정도에 따라 결정된다. 사이버 보안 안전성 등급은 '상', '중', '하'로 결정되고, 그에 따른 사이버 보안 요구사항을 적용한다. 일반적으로 디지털치료기기는 '치료'를 목적으로 하는 2등급 이상의 의료기기로 품목 분류되므로 사이버 보안 안전성에서 '하' 등급의 분류가 불가능하다.

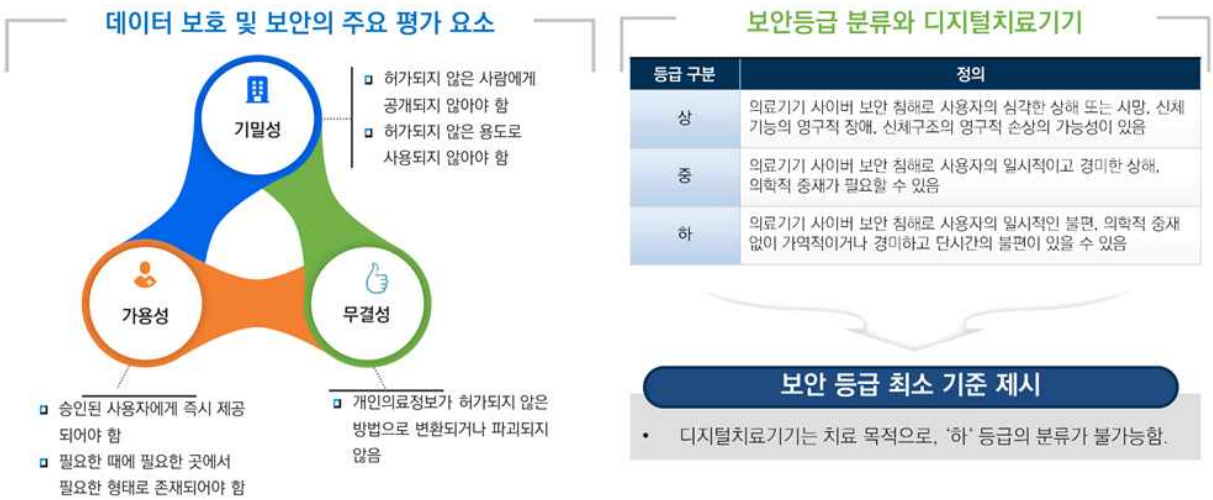



**그림 8. 데이터 보호 및 보안성 영역 연구의 흐름**

다) 의료기기 소프트웨어 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)

소프트웨어 의료기기도 일반 의료기기와 마찬가지로 제조 및 품질관리체계의 기준과 위험관리 프로세스가 조화를 이루는 범위 내에서 개발 및 유지가 되어야 한다.

식품의약품안전처 '의료기기 소프트웨어 허가 심사·가이드라인

(민원인 안내서)’ 를 기준으로 각 디지털치료기기의 위험성 관리 프로세스는 <그림 9>와 같이 의료기기에서 발생하는 위험분석(risk analysis), 위험평가(risk evaluation), 위험통제(risk control), 잔여위험 허용평가(evaluation of overal residual risk acceptability), 위험관리 보고서(risk management report), 생산 및 생산 후 정보(production and post-production information)로 구분한다.

의료기기 소프트웨어 안전성 등급은 고장 또는 잠재적 결함으로 인해 환자나 사용자에게 미치는 위해의 영향에 따라 분류한다. 의료기기 소프트웨어 사용으로 건강상의 상해 또는 손상이 없는 경우 A등급, 심각하지 않은 상해의 가능성 있을 경우 B등급, 심각한 상해 또는 사망의 가능성이 있는 경우 C등급으로 구분한다.

의료기기 소프트웨어는 안전성 등급이 결정될 때까지 초기에는 C등급 요구사항이 적용되며, 소프트웨어 시스템의 실패가 위험한 상황을 발생하지 않을 경우 안전성 등급은 A등급에 해당한다.




**그림 9. 소프트웨어의 안전성 평가 관련 연구의 흐름**

라) 의료기기의 실사용증거(RWE) 적용에 대한 가이드라인(민원인 안내서)

디지털치료기기는 실사용증거(Real World Evidence, RWE)를 사용하여 의료기기의 사전 및 사후와 관련된 안전성 및 유효성 입증 근거로 제시할 수 있으며, 이에 따른 기간 및 비용을 절약할 수 있다.[1)]

실사용증거 수집은 데이터의 타당성 및 신뢰성 확보를 위해 품질, 수집 및 분석 방법, 수집한 인력의 역량을 입증할 수 있는 객관적인 사항이 반드시 포함되어야 한다. 또한 실사용증거는 적용 목적, 수집 및 분석 정보, 분석 결과에 대한 사항을 제시해야 한다.

1) 실사용데이터(RWD)는 기존의 중재적 방법에 의한 임상시험으로부터 수집되지 않은 다양한 유형의 의료데이터에 대한 포괄적인 용어이다. 실사용증거(RWE)는 RWD를 분석하여 파생된 증거로써, RWD 분석을 통해 얻은 의료기기의 사용 결과나 잠재적 이익 또는 위험성에 관한 임상적 근거를 말한다. 또한, 임상 문헌을 분석하여 파생된 새로운 증거도 포함한다.

# Ⅱ 안전성 · 성능 평가

## 1. 국내외 관련 규격 및 가이드라인

### 가. 국내외 규격

디지털치료기기 관련 국내외 규격은 <표 19>와 같다.

표 19. 디지털치료기기 관련 국내외 규격

| 연번 | 표준 | 규격 명칭 | 주요 내용 | 비고 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | ISO 13485 | Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes | 의료기기 품질관리 (Quality Management)에 대한 국제 규격 | 국외 |
| 2 | ISO 14971 | Medical devices - Application of risk management to medical devices | 의료기기 위험관리 (Risk Management)에 대한 국제 규격 | 국외 |
| 3 | IEC 62304 | Medical device software - Software life cycle processes | 의료기기 소프트웨어의 개발부터 유지보수를 포함하여 전주기에 대한 국제 규격 | 국외 |
| 4 | IEC/TR 80002-1 | Medical device software - Part 1: Guidance on the application of ISO 14971 to medical device software | 의료기기 소프트웨어의 위험관리 방법에 대한 국제 규격 | 국외 |
| 5 | IEC 80001-1 | Application of risk management for IT-networks incorporating medical devices - Part 1: Roles, responsibilities, and activities | 네트워크로 연결되는 의료기기의 위험관리 방법에 대한 국제 규격 | 국외 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6 | IEC/TR 80001-2-1 | Application of risk management for IT-networks incorporating medical devices - Part 2-1: Step by step risk management of medical IT-networks - Practical applications and examples | 네트워크로 연결되는 의료기기의 위험관리 방법에 대한 국제 규격 | 국외 |
| 7 | IEC/TR 80001-2-2 | Application of risk management for IT-networks incorporating medical devices - Part 2-2: Guidance for the disclosure and communication of medical device security needs, risks and controls | 네트워크로 연결되는 의료기기의 위험관리 방법에 대한 국제 규격 | 국외 |

## 나. 국내외 가이드라인

디지털치료기기 관련 국내외 가이드라인은 <표 20>과 같다.

**표 20. 디지털치료기기 관련 국내외 가이드라인**

| 연번 | 가이드라인 명칭 | 주요 내용 | 비고 |
|---|---|---|---|
| 1 | 디지털치료기기 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서) | 「의료기기법」 및 「의료기기법 시행규칙」,「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」기반, 디지털치료기기에 해당하는 제품의 범위, 판단기준, 허가·심사 방안 등 제시 | 국내 |
| 2 | 의료기기 소프트웨어 밸리데이션 가이드라인 (민원인 안내서) | 의료기기 소프트웨어 밸리데이션에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술 | 국내 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3 | 의료기기 소프트웨어<br>허가·심사 가이드라인<br>(민원인 안내서) | 의료기기 소프트웨어의 기술문서 작성 방법에 대하여 상세히 기술하고 '의료기기 소프트웨어 적합성 확인 보고서', '의료기기 소프트웨어 검증 및 유효성 확인' 자료 등 허가·심사 시 제출해야 할 첨부자료에 대하여 제시 | 국내 |
| 4 | 의료기기의 사이버 보안<br>허가·심사 가이드라인<br>(민원인 안내서) | 의료기기 허가·심사 시 사용자의 건강에 직접적인 영향을 미칠 수 있는 사이버 보안 위협에 대하여 적용할 수 있는 최소한의 권고사항 등 제시 | 국내 |
| 5 | 의료기기의 사이버 보안<br>적용방법 및 사례집<br>(민원인 안내서) | 의료기기 사이버 보안 적용 방법과 허가 신청 시 제출하는 자료의 작성 예시를 제시 | 국내 |
| 6 | Off-The-Shelf Software Use in Medical Devices | 의료기기에서의 기성품 소프트웨어 사용에 대한 가이던스 | 미국 |
| 7 | Information for Healthcare Organizations about FDA'S "Guidance for Industry: Cybersecurity for Networked Medical Devices Containing Off-The-Shelf(OTS) Software" | 네트워크를 활용하는 의료기기의 사이버 보안 가이던스에 대한 정보 | 미국 |
| 8 | Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices | 소프트웨어를 포함하는 의료기기에 대한 시판 전 제출에 대한 가이던스 | 미국 |
| 9 | Deciding When to Submit a 510(k) for a Software Change to an Existing Device | 의료기기내 소프트웨어 변경에 따른 지침 가이던스 | 미국 |
| 10 | Postmarket Management of Cybersecurity in Medical Devices | 의료기기 사이버 보안의 시판 후 관리에 대한 가이던스 | 미국 |
| 11 | Guidance on Cybersecurity for medical devices | 의료기기 사이버 보안에 대한 가이드라인 | 유럽 |

## 2. 안전성 평가 항목

### 가. 소프트웨어 검증 및 유효성 확인

1) 개요

의료기기에 포함되는 소프트웨어 또는 의료기기 자체가 소프트웨어인 경우 ‘의료기기 제조 및 품질관리 기준’ 및 ‘의료기기 위험관리 시스템’과 조화를 이루는 범위에서 개발, 유지되고 사용되어야 한다.

소프트웨어 검증 및 유효성확인은 의료기기로서의 소프트웨어의 신뢰도를 높이고 환자 및 사용자에 대한 위험을 낮추기 위한 활동으로, 국제 표준 IEC 62304, ISO 14971 및 ‘의료기기 소프트웨어 밸리데이션 가이드라인(민원인 안내서)’에 따라 수행한다.

2) 소프트웨어 개발 및 위험관리

의료기기 제조업체는 ‘의료기기 제조 및 품질관리 기준’에 규정된 바와 같이 수립된 품질시스템에서 관련 절차에 따라 소프트웨어의 개발 및 유지를 위한 활동을 수행하여야 한다. 의료기기 소프트웨어의 위험관리는 소프트웨어 개발 활동의 일부이며, 동시에 의료기기의 전체 수명주기의 위험관리 일부로 수행한다.

제조자는 소프트웨어 위험관리를 통해 의료기기에 포함된 소프트웨어 사용에 따른 허용 불가능한 위험이 발생하지 않고, 의료기기로서의 사용목적을 달성할 수 있음을 증명해야 한다.

소프트웨어 개발 및 위험관리는 <표 21>과 같이 IEC 62304 프로세스에 따른다.

## 표 21. 소프트웨어 개발 및 위험관리

| 번호 | IEC 62304 프로세스 | | 소프트웨어 개발 | 소프트웨어 위험관리 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 소프트웨어 개발 프로세스 | 소프트웨어 개발 계획 | 개발 소프트웨어의 범위, 규모 및 소프트웨어 안전에 적합한 개발 활동을 위하여 소프트웨어 개발 계획을 수립한다. | 소프트웨어의 개발 계획을 수립하면서 동시에 위험관리 계획을 수립한다. |
| 2 | | 소프트웨어 요구사항 정의 | 소프트웨어가 어떤(what) 기능을, 어떻게(how) 수행할 것인지에 대하여 소프트웨어가 수행할 수 있는 논리적이고 물리적인 표현으로 정의한다. | 소프트웨어의 정상 상태 및 고장 상태에서의 잠재적 결함을 고려하여 위험을 분석하고, 해당 위험을 통제하기 위한 조치를 결정한다. 이 중 소프트웨어 설계에 해당하는 통제 조치를 소프트웨어 요구사항에 반영한다. |
| 3 | | 소프트웨어 아키텍처 | 소프트웨어 요구사항을 소프트웨어 구조로 설명하며 소프트웨어 항목(item)을 식별하는 아키텍처로 변환한다. 소프트웨어 항목과 소프트웨어 항목 외부의 구성요소 간의 연계성과 소프트웨어 항목 간 연계성을 위한 아키텍처를 개발한다. | 소프트웨어 요구사항에 반영한 위험통제 조치가 실현될 수 있도록 안전한 구조를 갖추어 설계한다. |
| 4 | | 소프트웨어 상세 설계 | 소프트웨어 아키텍처를 소프트웨어 유닛으로 표현할 수 있을 때까지 분해하고, 각 유닛에 대한 상세 설계를 수행한다. 또한 소프트웨어 유닛 및 외부 구성요인 사이의 연계성 및 소프트웨어 유닛 사이의 연계성을 위한 상세 설계를 수행한다. 상세 설계를 바탕으로 코딩을 하며 코드는 정확하고 요구사항에 부합한다. | 소프트웨어 위험통제 조치를 제품에 구현한다. 이때 코드는 위험관리 프로세스에서 식별한 안전 요구사항을 정확하게 실현할 수 있어야 한다. |

| 번호 | IEC 62304 프로세스 | | 소프트웨어 개발 | 소프트웨어 위험관리 |
|---|---|---|---|---|
| 5 | (소프트웨어 개발 프로세스) | 소프트웨어 유닛 검증 | 각 유닛에 대한 코드를 검증하는 것으로 코드 실행 전에 오류를 파악할 수 있는 “static test” 및 “white-box” 방법으로 수행한다. | 소프트웨어 요구사항에서 정의한 위험통제 조치가 실제 제품에 올바르게 반영되었으며, 위험이 효과적으로 통제되어 잔여위험이 허용 가능함을 검증한다. |
| 6 | | 소프트웨어 통합 검증 | 통합 계획에 따라 소프트웨어를 통합하고 통합한 소프트웨어 항목이 의도한 대로 기능을 발휘하는지 확인한다. | |
| 7 | | 소프트웨어 시스템 검증 | 전체 소프트웨어 시스템이 요구사항을 충족하는지 확인한다. | |
| 8 | 소프트웨어 유지활동 프로세스 | 소프트웨어 형상 관리 | 소프트웨어의 출시 후에 발생하는 피드백에 적절히 대응하고, 소프트웨어 항목의 일관성을 유지하면서 설계 변경 및 소프트웨어 형상을 유지한다. | 새로운 위험의 발생 또는 기존에 식별한 위험평가의 변경이 필요한 경우, 소프트웨어 형상의 변경이 위해요인이 될 수 있는 경우 위험관리 프로세스의 입력으로 식별한다. |
| 9 | | 소프트웨어 문제해결 | 시판 후 소프트웨어에 문제가 발생하거나 개선의 필요성 때문에 제품 또는 관련 문서가 수정되는 경우 문제점과 그 영향 등을 분석하여 변경해야 한다. | 시판 후 발견된 문제점을 분석하고 안전과 관련된 항목은 위험관리 프로세스의 입력으로 식별한다. 문제해결 및 설계 변경은 위험통제 조치가 될 수 있다. 필요시 규제 당국에 안전성 관련 보고를 시행한다. |

3) 소프트웨어 안전성 등급

의료기기 소프트웨어의 고장 또는 잠재적 결함으로 인해 환자나 사용자에게 미치는 위해의 영향에 따라 안전성 등급을 <표 22>과 같이 분류한다.

**표 22. 소프트웨어 안전성 등급**

| 등급 | 설명 |
|---|---|
| A등급 | 부상이나 신체적 피해가 발생할 가능성이 없다. |
| B등급 | 심각하지 않은 부상(경상)이 발생할 가능성이 있다. |
| C등급 | 심각한 부상 또는 사망이 발생할 가능성이 있다. |

소프트웨어 안전성 등급은 위험통제 후 잔여 위험의 심각도를 토대로 분류할 수 있다. 이때, 발생 가능성은 안전성 등급 결정 시 고려하지 않는다.

소프트웨어가 여러 개의 독립적인 모듈이 모여서 구성된 경우 각 모듈에 대해 별도로 안전성 등급을 부여할 수 있다. 이때 전체 소프트웨어의 안전성 등급은 개별 모듈의 안전성 등급 중 가장 높은 등급이 된다.

## 나. 의료기기의 사이버보안

1) 개요

네트워크 또는 다른 의료기기와 연결하여 의료기기 제어 정보, 환자 의료 정보 등을 송수신하는 목적으로 사용하는 제품의 경우 사이버 보안에 대한 요구사항을 준수해야 한다. 제조사의 위험

분석을 통해 요구사항 일부를 제외하거나 수정하여 적용하는 경우에는 시험규격 및 그 설정근거를 제출하여야 하며 해당 자료로 ‘사이버 보안 위험관리문서’와 ‘의료기기 사이버 보안 필수원칙 체크리스트’를 제출해야 한다. 사이버 보안 요구사항은 ‘의료기기의 사이버 보안 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)’에 따른다.

2) 사이버 보안 요구사항

‘의료기기의 사이버 보안 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)’에는 의료기기의 사용목적, 통신 방식, 송수신 정보 등을 바탕으로 총 24개의 요구사항을 제시하고 있다. 본 요구사항은 제품의 사이버 보안 안전성 등급 및 제품의 특성에 따라 적용한다.

해당 가이드라인에 따라 제품에 적합한 통신 개략도와 사이버 보안 적용 사항을 기재한다.

3) 사이버 보안 위험관리

소프트웨어 위험관리에는 사이버 보안에 대한 위험관리 항목이 포함되어야 하며, 소프트웨어 위험관리와 동일한 방식으로 위험관리 결과가 검증되어야 한다.

가) 위험분석

‘위해요인 식별’에서는 관련 자료(규격, 가이드라인, 국내외 이상 사례 등)에 근거하여 의료기기의 정상 및 고장상태에서 이미 알고 있거나 예측 가능한 의료기기 사이버 보안 측면의 위해요인들에 대해 <표 23>과 같이 기록한다.

‘위험산정’에서는 위해상황을 초래할 수 있는 예측 가능한

사건들을 조합하여 각 위해요인에 대한 위험을 산정한다.

**표 23. 위해요인 식별 예시**

| 위해요인 | 구체적인 예시 | 사용자 또는 환자에게 발생 가능한 손상 | 관련 자료 |
|---|---|---|---|
| 비 인가된 사용자의 접근 | 비 인가된 사용자의 접근으로 인해 환자 데이터 손실 | 오진, 잘못된 치료 수행 또는 치료 기회 박탈 | 국내외 이상사례 |

나) 위험평가

식별한 각 위해요인에 대하여 위험관리 계획서에 정의한 위험 허용 기준을 사용하여 위험 감소가 필요한지 결정한다. 식별한 모든 위험에 대하여 위험의 평가 결과를 ‘위험을 허용할 수 없는 영역(unacceptable)’과 ‘합리적으로 실현할 수 있는 가장 낮은 영역(As Low As Reasonably Practicable, ALARP)’, ‘허용할 수 있는 영역(acceptable)’의 3단계 또는 ‘위험을 허용할 수 없는 영역(unacceptable)’과 ‘허용할 수 있는 영역(acceptable)’의 2단계로 구분할 수 있다.

표 24. 위험평가 예시

| 위험분석 | | | | | | 위험평가 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 위해요인 | 발생 가능한 사례 | 위해상황 | 위해 | 발생 가능성 | 심각성 | 위험도 | 결과 |
| 비 인가된 사용자의 접근 | 사용자 구분을 하지 않고 누구나 환자의 데이터에 접근하도록 한 경우 | 조작된 환자 결과 데이터로 전문의 진료 수행 | 오진, 잘못된 치료 수행 또는 치료 기회 박탈 | 3 | 2 | 6 | ALARP |

다) 위험통제

제조자는 위험평가 결과 중 ‘위험을 허용할 수 없는 영역(unacceptable)’과 ‘합리적으로 실현할 수 있는 가장 낮은 영역(ALARP)’을 허용 가능한 수준까지 감소시키기 위하여 위험통제 조치를 식별하고, <표 25>와 같이 위험통제 활동을 수행하여야 한다.

표 25. 위험통제 예시

| 위험통제 조치 | 위험통제 조치실행 | 잔여위험평가 | | | 결과 | 위험/이득 분석 | 추가 발생 위험 | 통제 완료 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 발생 가능성 | 심각성 | 위험도 | | | | |
| 설계 변경을 통한 사용자별 접근통제 및 인증 기능 구현 | 소프트웨어 검증 자료로 접근통제 및 인증 기능 구현 확인 | 1 | 2 | 2 | Acceptable | 위험 < 이득 | 해당 사항 없음 | 완료 |

라) 전체 잔여위험 허용 가능성 평가

모든 위험통제 조치를 실시하고 검증한 뒤 위험관리 계획에서 정의한 위험허용 기준을 사용하여 해당 의료기기에서 식별한

전체 잔여위험이 허용 가능한지 여부를 결정하고 <표 26>과 같이 기록한다.

**표 26. 전체 잔여위험 허용 가능성 평가 예시**

| 잔여위험평가 | | | 결과 | 위험/이득 분석 | 추가 발생 위험 | 통제 완료 | 전체 잔여위험 허용 가능성 평가 (허용 가능/불가) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 발생 가능성 | 심각성 | 위험도 | | | | | |
| 1 | 2 | 2 | Acceptable | 위험 < 이득 | 해당사항 없음 | 완료 | 허용 가능 |

4) 사이버 보안 적용 방법

의료기기 사이버 보안 필수원칙 체크리스트는 「의료기기의 사이버 보안 허가심사 가이드라인(민원인 안내서)」의 요구사항을 개발 제품에 적용하였음을 점검하는 것으로 제조자는 체크리스트의 질의 사항을 확인하여 요구사항의 적용여부 등을 확인할 수 있다.

사이버 보안 안전성 등급은 <표 27>과 같이 분류되며, 상, 중, 하에서 해당 되는 것을 체크한다. 통신 목적, 공용 네트워크 망의 사용 여부 등을 체크리스트를 이용하여 기술한다.

**표 27. 의료기기 사이버 보안 안전성 등급 분류**

| 등급 | 설명 |
|---|---|
| 상 (major) | 의료기기 사이버 보안 침해로 인해 사용자의 심각한 상해 또는 사망, 신체기능의 영구적 장애, 신체구조의 영구적 손상의 가능성이 있다. |
| 중 (moderate) | 의료기기 사이버 보안 침해로 인해 사용자의 일시적이고 경미한 상해, 의학적 중재가 필요할 수 있다. |
| 하 (minor) | 의료기기 사이버 보안 침해로 인해 사용자의 일시적인 불편, 의학적 중재 없이 가역적이거나 경미하고 단시간의 불편이 있을 수 있다. |

## <예시> - 사이버 보안 필수원칙 체크리스트

**< 의료기기 사이버 보안 특성 기재 >**

1) 사이버 보안 안전성 등급 : □상 ■중 □하

2) 사용되는 통신 기술 : LAN, Wi-fi

3) 통신 목적 : ■ 환자의 생체정보 등의 개인의료정보 송수신

□ 기기제어

□ 펌웨어 또는 소프트웨어 업데이트 등 유지보수

4) 공용 네트워크 망 사용 여부 : 병원 내 네트워크

| 사이버 보안 필수원칙 | 해당기기 적용여부 | 적합성 입증 방법 | 해당 법규 및 규격 | 해당 첨부자료 또는 문서번호 |
|---|---|---|---|---|
| **1. 식별 및 보호** | | | | |
| 1.1 접근통제 및 인증<br><br>식별 및 인증에 기반하여 사용자(의료기기) 역할에 따른 접근 권한을 부여가 가능하고 접근 권한에 따라 인가된 데이터에만 접근 가능해야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.2 다중접속 금지<br><br>동일 사용자가 다중으로 접속하지 않아야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.3 사용자(의료기기) 접속 인식<br><br>비인가된 사용자(의료기기)가 접속될 시 이를 인식하여 구분할 수 있어야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.4 비인가된 사용자(의료기기) 접속 제한<br><br>비인가된 사용자(의료기기)의 접속 시 접속을 제한할 수 있어야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.5 비인가된 네트워크 통신 차단<br><br>비인가된 네트워크 통신 접속을 제한할 수 있어야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1.6 원격접속 차단<br><br>사용자(의료기기)가 의료기관의 서버에 접속할 수 있는 경우, 사용자 계정 또는 의료기기 도난 시 해당 계정(의료기기)이 서버에 접속할 수 없도록 접근통제를 할 수 있어야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.7 사용자(의료기기) 인증 관리<br><br>사용자(의료기기) 계정의 유효기간을 설정할 수 있어야 하며, 설정된 유효기간 만료 시 접근이 통제되어야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.8 자동세션종료<br><br>설정된 시간 이후에는 의료기기간의 통신 또는 접속이 종료되어야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.9 비밀번호 작성 규칙 강화<br><br>비밀번호 작성규칙은 '개인정보의 기술적·관리적 보호조치 기준'을 만족하여야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.10 비밀번호 하드코딩 금지<br><br>비밀번호를 하드코딩하지 않아야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.11 비밀번호 노출 금지<br><br>비밀번호를 입력 시 ***와 같이 노출되지 않는 형태로 사용되어야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.12 펌웨어 또는 소프트웨어 업데이트의 인가<br><br>펌웨어 또는 소프트웨어 업데이트 시 관리자의 인가를 요청 및 확인하는 절차가 있거나 관리자 또는 사용자가 인지할 수 있는 거리에서 보안이 보장되는 방법으로 수행되어야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.13 펌웨어 또는 소프트웨어 업데이트의 무결성 보장<br><br>펌웨어 또는 소프트웨어 업데이트 파일 배포 시 버전 식별이 가능하여야 하며, 파일에 대한 배포자 및 무결성을 검증할 수 있어야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1.14 펌웨어 또는 소프트웨어 업데이트 시 인증 방식 사용<br><br>펌웨어 또는 소프트웨어의 업데이트 시 코드 서명 확인 등 인증된 코드로 제한하여야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.15 네트워크상의 의료기기 제어정보 전송 기밀성 및 무결성 보장<br><br>네트워크를 통하여 의료기기 제어정보를 주고받을 경우 적절한 암호화 및 복호화 방식을 활용하여 기밀성과 무결성을 보장하여야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.16 네트워크 상의 개인의료정보 전송 기밀성 및 무결성 보장<br><br>네트워크를 통하여 개인의료정보를 주고받을 경우 적절한 암호화 및 복호화 방식을 활용하여 기밀성과 무결성을 보장하여야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.17 안전한 암호 알고리즘 사용<br><br>데이터 전송 및 저장 시 사용되는 암호 알고리즘은 112비트 이상 보안강도를 가진 검증된 암호 알고리즘 또는 모듈을 사용하여야 하며, 암호화 시 사용되는 암호키는 안전하게 관리되어야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.18 물리적인 통신포트 침해의 최소화<br><br>통신포트의 침해를 최소화하기 위해 기기에 물리적인 잠금을 제공하여야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 1.19 불필요한 서비스 제거 또는 비활성화<br><br>불필요한 외부 접속 포트 등의 서비스 비활성화를 기본값으로 설정하고, 외부 접속 포트를 사용할 경우 비밀번호 설정, IP 제한 등의 추가적인 보안 조치를 수행하여야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1.20 개인의료정보 저장관리<br><br>의료기관 외부에서 사용되는 측정기기 또는 게이트웨이에는 개인의료정보를 저장하지 않는 것을 권고한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| **2. 탐지, 대응, 복구** | | | | |
| 2.1 데이터 감사를 위한 시스템 로그 기록<br><br>사용자의 의료기기에 접속 시 접속기록, 환자정보 조회, 데이터 생성, 변경, 삭제 등과 같은 로그가 기록되어야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 2.2 주요 실행파일 및 설정파일에 대한 무결성 검증 및 대응<br><br>의료기기의 정상 동작을 보장하기 위해 주요 실행 파일 및 설정파일에 대한 무결성을 검증하여야 하며, 무결성 오류 발생 시 대응 방안을 고려하여야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 2.3 사이버 보안 위협 탐지 시 취해야 할 대응책에 관한 정보 제공<br><br>의료기기의 사용 중 발생하는 사이버 보안 사고에 대하여 긴급 연락처 및 기기의 제조자와 상담을 할 수 있는 연락방식을 제공하여야 하며, 사이버 보안 위협 탐지 시 취해야 할 대응책을 수립하고 사용자에게 제공하여야 한다. | 적용 | 성능 시험 | 'IEC 62304' '스마트 의료 사이버 보안 가이드' | 시험보고서 (AB-1234) |
| 2.4 DDoS 공격에 대한 방어<br><br>공용 네트워크망에 접속하여 의료기기를 실시간으로 제어 또는 환자 생명과 직접적으로 연관될 수 있는 정보(예: 사이버 보안 안전성 등급 '상'에 해당되는 정보 등)를 실시간으로 송수신하는 장비의 경우 DDoS 공격에 대한 대응책이 수립되어야 한다. | 해당 없음 | 단독 소프트웨어로 실시간 감시 목적으로 사용되지 않는 제품임 | - | - |

## 3. 성능 평가 항목

니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기의 성능 평가 항목은 제품의 주요 기능을 근거로 설정하며, 시험 기준 및 시험 방법은 제품의 특성을 고려하여 가능한 정량적이고 구체적으로 작성한다.

제품의 주요 기능 선정 시 아래 고려사항을 참고하여 선정한다.

- 제품의 사용목적상 필요한 기능(능력) 요구사항
- 소프트웨어 기반 알람, 경고, 연산 메시지
- 데이터베이스 요구사항
- 운영 방법 및 유지보수 방법과 관련된 요구사항

본 예시는 이해를 돕기 위하여 작성된 것으로 실제 신청하려는 제품의 내용과 상이할 수 있다. 실제 시험규격에 대해 작성 시에는 신청 제품의 특성 및 주요 기능을 고려하여 작성하여야 한다.

## 예시

| 연번 | 시험 항목 | 시험 기준 | 시험 방법 |
|---|---|---|---|
| 1 | 최소 응답시간 | OO초 미만일 것 | OOO 기능이 구현되도록 입력값을 입력한 후 그에 대한 응답시간을 측정 |
| 2 | 메모리 크기 | App memory size는 최소 OO MB 이상일 것 | 설치될 기기의 메모리 공간을 확인한다. (ex: 설정→애플리케이션→메모리) |
| 3 | 경고 메시지 | 'OOOOO' 경고 푸시 알림이 발생할 것 | 해당 알림이 발생하는 조건을 정하고, 실제 제품에 구현시킨다. |
| 4 | 데이터베이스 송수신 | 데이터베이스에 저장했던 정보와 다시 호출한 정보가 일치할 것 | 네트워크 API를 통해 데이터베이스로 미리 정해진 데이터를 송신 및 저장한 후, 해당 데이터를 불러오기 한다. |
| 5 | 중복 로그인 방지 | 다른 디바이스에서 같은 휴대폰 번호로 동시에 로그인을 시도했을 때, 기존 로그인되어 있던 기기에서는 로그아웃될 것 | 한 기기에 시험용 정보로 로그인을 한 후, 다른 기기에서 같은 정보로 로그인을 시도한다. |
| 6 | 생체신호수집 장치와 연동 | 생체신호 수집장치와 연결되었다는 의미의 표시가 될 것 | 정해진 생체신호 수집장치와 본 소프트웨어 연결을 절차에 맞게 진행한다. *(사용목적상 외부 생체신호 수집장치와 연결되어 생체신호를 획득하는 기능이 있는 경우 해당)* |
| 7 | 생체신호 결과 표시 확인 | 훈련 후 획득된 결과값이 앱상에 표시될 것 | 생체신호 수집장치를 착용하고 훈련 과정을 거쳤을 때 측정값이 앱으로 전달되어 표시되는지 확인한다. |
| 8 | 니코틴 의존도 정확도 | 니코틴 의존도 예상값 대비 결과값의 차이는 ± 1% 이내일 것 | 니코틴 의존도를 구하기 위해, 시험용 사용평가 입력정보를 입력했을 때, 산출되는 결과값과 예상값을 비교한다. |

# Ⅲ 임상시험계획서 작성 시 고려사항 및 예시

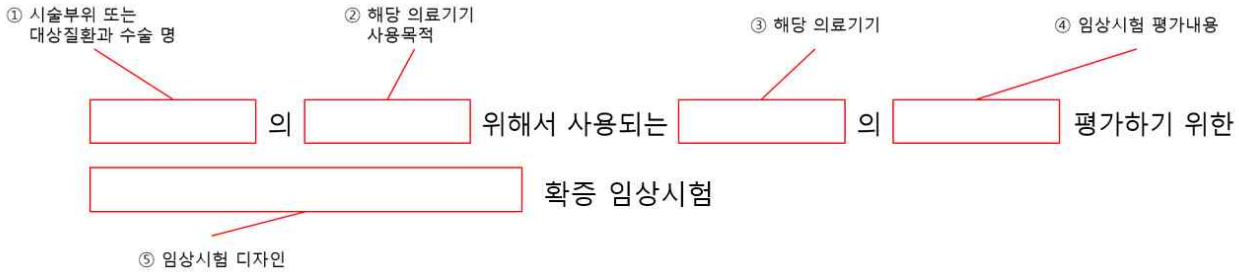
「의료기기법 시행규칙」 제20조(임상시험계획의 승인 등) 제2항에 따라 임상시험계획서에 포함되어야 할 사항은 다음과 같다.

1. 임상시험의 제목
2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지
3. 임상시험의 책임자 · 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명
4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명
5. 임상시험을 하려는 자의 성명 및 주소
6. 임상시험의 목적 및 배경
7. 임상시험용 의료기기의 개요(사용목적, 대상질환 또는 적응증을 포함한다)
8. 임상시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상시험에 참여하는 사람(피험자)의 선정기준 · 제외기준 · 인원 및 그 근거
9. 임상시험기간
10. 임상시험방법(사용량 · 사용방법 · 사용기간 · 병용요법 등을 포함한다)
11. 관찰항목 · 임상검사항목 및 관찰검사방법
12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항
13. 중지 · 탈락 기준
14. 유효성의 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법에 따른다)
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

**※ 본 장에서 제시한 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 타당한 근거를 제시할 경우 변경이 가능하다.**

## 1. 임상시험의 제목

임상시험용 '니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기'의 안전성과 유효성을 증명하고자 하는 임상시험의 **목적**을 **구체적**으로 알 수 있도록 기입한다.




**예시**

**니코틴 사용장애 환자의 중독 증상을 정량적으로 개선하기 위해서 사용되는 OOO 디지털치료기기의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 전향적 무작위 확증 임상시험**

1) 대상 질환: [F17] Mental and behavioural disorders due to use of tobacco (담배흡연에 의한 정신 및 행동 장애)

2) 의료기기의 사용 목적: 환자의 니코틴 사용장애 증상을 정량적으로 개선

3) 임상시험용 의료기기: 니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기(OOO)

4) 임상시험 평가 내용: 금연 여부

5) 임상시험 디자인: 단일(다)기관, 무작위배정, 전향적 임상시험

## 2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지

식약처장은 「의료법」에 따른 의료기관 중 임상시험에 필요한 시설, 인력 및 기구를 갖춘 의료기관을 임상시험기관으로 지정하여 운영하고 있으며, 임상시험기관은 「의료기기 임상시험기관 지정에 관한 규정(식약처 고시)」에 따라 식약처장으로부터 의료기기 임상시험기관으로 지정받은 곳이어야 한다.

**예시**

### 임상시험기관

| 기관명 | 소재지 | 전화 | 팩스 |
|---|---|---|---|
| ○○○병원 | ○○시 ○○ | ○○○-○○○○ | ○○○-○○○○ |
| ○○○병원 | ○○시 ○○ | ○○○-○○○○ | ○○○-○○○○ |

## 3. 임상시험 책임자 · 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

- 시험자는 **시험책임자, 시험담당자, 임상시험 조정자**를 포함한다.
- **시험책임자**는 임상시험기관에서 임상시험 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람으로서, 전문지식과 윤리적 소양을 갖추고 해당 의료기기의 임상시험을 실시하기에 충분한 경험이 있는 자가 선정되어야 한다.
- **시험담당자**는 시험책임자의 위임 및 감독 하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사, 치과의사, 한의사 및 그 밖의 임상시험에 관여하는 사람을 말한다.
- **공동연구자**는 의학통계 전문가, 의료기기 전문가 등을 말한다.
- 각 임상시험기관의 적절한 임상시험의 수행을 위하여 임상시험기관 및 시험자의 의견을 조정하기 위하여 조정위원회를 설치하고 **임상시험 조정자**를 선정할 수 있다.

**예시**

### 가. 시험책임자

| 성명 | 소속기관명 | 전공 | 직위 | 전화 |
|---|---|---|---|---|
| ○○○ | ○○병원 | ○○○ | ○○○ | ○○○-○○○○ |

### 나. 시험담당자

| 성명 | 소속기관명 | 전공 | 직위 | 전화 |
|---|---|---|---|---|
| ○○○ | ○○병원 | ○○○ | ○○○ | ○○○-○○○○ |

### 다. 공동연구자

| 성명 | 소속기관명 | 전공 | 직위 | 전화 |
|---|---|---|---|---|
| ○○○ | ○○병원 | ○○○ | ○○○ | ○○○-○○○○ |

### 라. 임상시험 조정자

| 성명 | 소속기관명 | 전공 | 직위 | 전화 |
|---|---|---|---|---|
| ○○○ | ○○병원 | ○○○ | ○○○ | ○○○-○○○○ |

## 4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

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

**예시**

의료기기 관리자

| 성명 | 소속기관명 | 전공 | 직위 | 전화 |
|---|---|---|---|---|
| ○○○ | ○○병원 | ○○○ | ○○○ | ○○○-○○○○ |

## 5. 임상시험을 하려는 자의 성명 및 주소

**임상시험 의뢰자**는 임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임이 있는 자로서 해당 의료기기의 제조업자 또는 수입업자가 해당된다. 의뢰자는 **임상시험 모니터요원**을 지정하여야 한다. 임상시험 모니터요원의 선정, 자격기준, 수행임무 등에 대한 사항은 「의료기기법 시행규칙」별표3 "의료기기의 임상시험 관리기준" 제8호 머목(모니터링)에서 정하고 있다.

**예시**

### 가. 의뢰자

| 회사명 | 대표이사 | 소재지 | 전화 |
|---|---|---|---|
| ㈜○○○ | ○○○ | ○○○ ○○시 ○○구 | ○○- ○○-○○○○ |

### 나. 모니터요원

| 회사명 | 대표이사 | 소재지 | 전화 |
|---|---|---|---|
| ㈜○○○ | ○○○ | ○○○ ○○시 ○○구 | ○○- ○○-○○○○ |

### 다. 임상시험 수탁업체

| 회사명 | 대표이사 | 소재지 | 전화 |
|---|---|---|---|
| ㈜○○○ | ○○○ | ○○○ ○○시 ○○구 | ○○- ○○-○○○○ |

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

## 6. 임상시험의 목적 및 배경

**임상시험의 목적**은 해당 의료기기의 안전성과 유효성 평가에 대하여 구체적으로 기술하는 것을 말하며, **임상시험의 배경**은 임상시험을 실시하게 된 동기로서 제품의 일반적인 사항, 해당 제품의 개발경위 및 임상시험용 의료기기의 작동원리, 설계 또는 디자인 특성, 원자재 및 성능, 새로운 제조방법 등에 대한 특이성을 함께 기재한다.

### 가. 임상시험의 목적

**예시**

[목적]

1) 임상시험용 디지털치료기기의 니코틴 사용장애 치료에 대한 안전성 평가

2) 임상시험용 디지털치료기기의 니코틴 사용장애 치료에 대한 유효성 평가

니코틴 사용장애는 만성적이고 재발하기 쉬운 대표적인 질환으로, 개인의 문제를 넘어 심각한 사회적인 문제로 인식되고 있다. 이러한 니코틴 사용장애에 효과적인 치료 기법 중 인지행동치료 및 동기강화 치료와 같은 비약물 치료는 개별적으로 효과적일 뿐만 아니라 약물 치료와 병행되었을 때 금연 성공률을 높일 수 있는 대표적인 근거 기반 치료이다. 하지만 현존하는 니코틴 사용장애 치료는 다양한 특성을 지닌 복합적인 환자군, 환자의 낮은 동기, 의료진의 일방적이고 지시적인 진료 시스템, 진료의 시공간 제약으로 지속적 동기 부여의 어려움이 있다. 치료가 효과적으로 이뤄지기 위한 가장 중요한 요소 중 하나는 치료의 접근성을 높이는 것이며, 이를 위해 시간적, 공간적, 경제적

측면에서 효율적인 비대면 치료는 기존 대면 치료의 한계를 보완할 수 있는 유용한 방법으로 보고되고 있다 (Yuen et al., 2012, Lee et al., 2015).

디지털 니코틴 사용장애 비약물 치료는 환자가 자신의 속도에 맞춰 정보를 소화할 수 있어 자신의 계획에 맞춰 치료를 시도할 수 있으며, 치료진은 치료에 대한 이해를 높이기 위해 문자의 사용뿐 아니라 사진 및 영상과 같은 시각 자료를 제공할 수 있다 (Ritterband et al., 2003). 또한 니코틴 사용장애 치료와 관련하여 환자에게 대면으로 이야기하기 불편한 민감한 영역을 질문할 때는 직접 마주보며 대화하는 것보다 온라인에서 더 확실한 정보를 노출할 수 있다 (Newman, M. G., 2004).

중독과 인지행동치료에 대해 발표된 1980년부터 2019년 1월까지의 관련 학술지 토대로 한 체계적 문헌 고찰 결과, 인터넷 기반 인지행동치료는 중독 문제 감소에 도움을 줄 수 있으며, 특히 대면 치료에 접근이 어렵거나 접근하기를 꺼리는 사람에게 더욱 도움이 될 수 있다는 연구 결과가 보고되었다 (Heather et al., 2020). 구체적으로 결정 저울, 목표 설정과 같은 동기부여 내용과 거절 훈련, 갈망에 대처하는 법과 같은 기술 훈련이 포함되었으며, 전문가가 안내하는 인지행동치료(Therapist-guided CBT)는 집단 치료 또는 개인 심리 치료와 비교했을 때는 유의한 차이가 확인되지 않았다 (Kiluk et al., 2016).

그러나 온라인 치료는 환자 상태에 대한 정량적 정보의 부족으로, 눈 마주침, 떨림과 같이 환자의 비언어적 단서를 관찰하는데 한계가 존재한다 (Shingleton et al., 2013). 따라서 이를 극복할 수 있는 새로운 치료 기술의 도입이 필요하며, 디지털 기기를 활용한 디지털치료기기

(Digital Therapeutics, DTx)가 주목받고 있다. 환자는 자신의 치료 과정을 실시간으로 모니터링 할 수 있고, 의료진은 환자의 병원 방문 일정 사이에 발생한 환자의 상태를 모니터링하고, 치료계획에 반영할 수 있다.

본 임상시험을 통해 니코틴 사용장애 환자들을 대상으로 개발된 니코틴 사용장애 디지털치료기기의 작용기전에 대한 안전성(Safety)과 유효성(Effectiveness)을 검증하고자 한다.

## 나. 임상시험의 배경

**예시**

디지털치료기기란 질병이나 장애를 예방, 관리, 치료하기 위해 환자에게 근거 기반의 치료적 중재(Evidence-based therapeutic intervention)를 제공하는 고도화된 소프트웨어 의료기기를 가리킨다. 최근 디지털 치료기기 서비스 시장의 성장이 가속화되고 있으며, 특히 행동 교정 및 만성 질환 분야에서 디지털 기기를 통한 소프트웨어 프로그램을 활용할 필요성이 강조되고 있다 (Grand View Research, 2017).

선행 연구에서는 스페인에 있는 Virgen del Rocío 대학병원에서 흡연자를 대상으로 금연율을 비교한 12개월 간의 무작위 배정, 공개(Open-label), 평행군(Parallel-group) 시험이 수행되었다. 흡연자들은 일상적인 치료(병원 금연실에서 이루어지는 부프로피온[bupropion]을 사용한 정신약리학적 치료, n=120)를 받는 대조군(CG) 또는 정신약리학적 치료를 받고 인공지능 기반 맞춤형 금연 지원 메시지를 제공하는 모바일 앱을 사용하는 중재군(IG)으로 무작위로 할당되었다(n=120).

중재에 활용된 모바일 앱은 프로그램 순응도를 개선하여 더 높은

금연율을 달성하기 위해 인공지능을 사용하여 생성된 개인화된 동기 부여 메시지를 전송하는 행동 기법을 활용하였다. 주요 임상 결과는 호기 일산화탄소(CO)로 측정한 1년간 금연 유지율(1-year smoking absinence rate)로, CO 테스터(Micro + Smokerlyzer; CoVita, Santa Barbara, California, USA)와 소변 코티닌 검사를 사용하여 평가하였다. 호기 CO 수준이 6ppm 이상인 참가자는 흡연자로 간주되었다. 또한 소변 코티닌(SmokeScreen 테스트; Concept Smoke Screen Ltd, Lincolnshire, UK) 농도가 200ng/ml 이상인 참가자는 흡연자로 간주되다. 참가자는 앞서 언급한 조건 중 하나 이상이 충족될 때 흡연자로 간주되었다.

계획서 순응 임상시험 대상자군(Per Protocol)를 완료한 중재군(IG) 및 대조군(CG) 참가자는 각각 64.7%(CI 51.6~77.8%) 및 40.0%(CI 25.7~54.3%)의 1년 간 금연 유지율(1-year smoking absinence rate)을 달성하였다 (P=.02, OR 2.75, CI 1.20-6.29). 배정된 대로 분석(Intention-to-treat)에서 중재군(IG) 및 대조군(CG) 참가자는 각각 27.5%(CI 19.5~35.5%) 및 15.0%(CI 8.6~21.4%)의 1년 간 금연 유지율(1-year smoking absinence rate)을 달성하였다(P=.02, OR 2.15, CI 1.13-4.08).

<그림 10>은 각 배정 그룹의 1년 추적 기간 동안의 금연율(efficacy evaluation) 변화를 보여준다. 연구 결과를 종합하면 정신약리학적 치료(psychopharmacological therapy)를 보완하기 위해 제안된 모바일 헬스 솔루션은 정신약리학적 치료만 시행하는 군에 비해 1년 간 금연 유지율(1-year smoking absinence rate)에 더 큰 개선을 보였다.

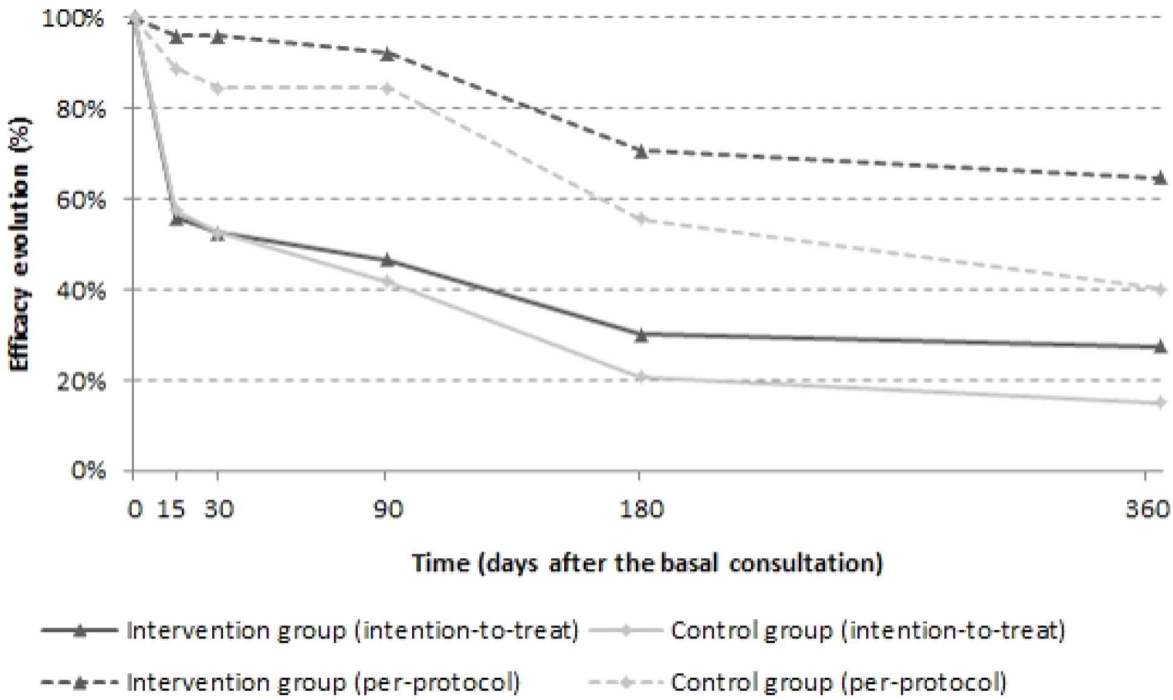



**그림 10. 중재군(IG) 및 대조군(CG)의 추적 관찰에 따른 금연율 변화**

(출처: Carrasco et al., (2020). A Mobile Health Solution Complementing Psychopharmacology-Supported Smoking Cessation: Randomized Controlled Trial. JMIR mHealth and uHealth, 8(4), e17530.)

디지털 기반 니코틴 사용장애 중재 연구는 지속적으로 증가하고 있으나, 치료 효과 검증에 대해선 결과가 다양하므로 더 많은 연구가 이루어져야 한다. 디지털 기반 니코틴 사용장애 중재 연구를 고찰하여 요약한 내용은 <표 28>과 같다.

## 표 28. 스마트폰 앱 기반 니코틴 사용장애 중재 연구 고찰 요약

| Author/ Country | Finkelstein & Cha, 2016 USA | Buller DB et al., 2014 Australia | Bricker JB et al., 2014 USA | Heffner IJ et al., 2014 USA | Ubhi KH et al., 2015 England | Zeng et al., 2015 USA | Zeng et al., 2016 USA | Cheung et al., 2015 Hong Kong |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Design features | Prospective intervention design N=55 | RCT(pre-test, post-test two group design) N=102 | Pilot RCT, stratified randomization N=196 | Single arm post hoc analysis of RCT N=96 | Interventional study N=1135 | Pilot RCT< two arm N=09 | Single arm pilot study(Quasi experient) N=84 | Pilot single-blinded, parallel, 3-arm pilot, cluster randomized controlled trial N=136 |
| Description of the mobile application | Name: Computer assisted Education system (CO-EDI) | Name: Real E quit mobile application (REQ-mobile) | A. Name: smart quit B. Name: quit guide app: from national cancer institute | Name: smart quit *Name: quit guide app: from national cancer institute | Name: smokefree28 | Name: smart quit | Name: ACT-based cessation app | Name: Whats app and online Facebook |
| | Theory: Adult learning and instructional technology, information processing theory, constructive theory, cognitive flexibility theory, submission theory, drive reduction theory, cognitive load theory | Theory: unclear | A. Theory: action and commitment theory(ACT) B. Theory: not clear; based on clinical practice guideline | Theory: ACT and Cognitive Behavioural Therapy(CBT) *Theory: NA | Theory: behaviour change theories PRIME theory(plans, responses, impulses, motives, and evaluations) | Theory: action and commitment | Theory: ACT Evidence based: YES65 | Theory: unclear |
| Description of the mobile application | Features: knowledge repository containing educational content and user interface supporting content delivered via multiple platmfor;I tablet, smartphone, gaming, touch screens available platform: NA | Features: receive test message, support document( benefit of quitting, strategies for stopping NRT, coping and withdrawal), quit plan supported by automated messages | A. Features: 1) staying motivated focus on ACT values via testimonials of formers smokers describing how quitting smoking has help them do things that deeply matter then e.g. time spent with family, pictoral message with reason of quit 2) personalized quit plan 3) audio and text base skill presented for coping with cravings to smoke 4) audio and text-smoking lapsed and | Features: ACT specific exercise are grouped for motivation text and video, skills to accpe urges to smoke, and coping skills. Non ACT/CBT features: self-monitoring with feedback(treacking and viewing progress), positive reinforcement, creating a quit plan and sharing progress via email, text and social media *Feautres: NA | Features: quit plan and preparatory behavioural modification to quit before specific daily message and planning activities for 28 days | Features: exercise designed to increase willingness to experience trigger situation without smoking, increase recovery skills for smoking lapses and develop self-compassion | Features: 1) creating a quit plan 2) completing eight daily ACT modules 3) tracking letting ten urges pass visiting t 4) anytime coaching section at least once | Feature: social group function of the application reminders from the moderators texts, pictures, and videos, were based on the “treatments for the recent quitter” of the US clinical practice guidelines on treating tobacco use and dependence (1) encourage to maintain abstinence (2) remind abnouit the importance of remaining abstinence (3) prevent smoking |

| Author/ Country | Finkelstein & Cha, 2016 USA | Buller DB et al., 2014 Australia | Bricker JB et al., 2014 USA | Heffner IJ et al., 2014 USA | Ubhi KH et al., 2015 England | Zeng et al., 2015 USA | Zeng et al., 2016 USA | Cheung et al., 2015 Hong Kong |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | self-judgement tool<br>5) tracking of actions<br><br>B. Features: features and content drawn from smokefree.gov website<br>1) reason based motivation to quit<br>2) personalized quit plan<br>3) social support<br>4) information on FDA approved medication<br>5) teach skills to cope carving, give technique, share success | | | | | triggers<br>(4) remind about the withdrawal symptoms and lapse<br>(5) advise about stress and mood management<br>(6) advise about weight control |
| partici pants | Two US hospital smokers<br><br>age: sampling: consecutive selection, sample size: 55 recruitment: hospital admission | US adult smokers(18-30) sampling: online recruitment, probability sampling sample 102 | US adults 18+ or older smokers smoking at least 5 cigarettes daily for at least 12 months<br><br>sampling: probability 196 recruitment: online(Facebook, website, search engine) Offline: TV advertisement | Exploratory study of rnadomized app users | Automated data collected on each time potential user open the app<br><br>participant set the quit date and each day of abstinence was rewarded by the app | Two arm randomized | Single arm pilot randomization interention study | WhatsApp group chat, Facebook chat as intervention platform<br><br>3 reminders per week<br><br>cluster randomization using random number masking of clients and recruiters were weekly notified |
| com -parison | post intervention comparison | mobile application vs. text messaging | smart quit app based on acceptance and commitment therapy vs. quit guide app | smart quit vs. quit uide app | none | none | none | WhatsApp vs. Facebook group online discussion and boodlet control: no-group discussion |
| outcome | Difference in knowledge test score pre and post App use, pocess of smoing cessation (stage of TTM) smoking self-qualit | Questionnaires: baseline, 6 weeks post-test, smokers reported smoking status readiness to quit<br><br>point prevalence | Thirty day point prevalence abstinence | App utilization smoking cessation point prevalence rates questionnaire | 28 days abstinence | User characteristics(by education, heavier smoking, number of close friend who smoke, anxiety, depression)and utilization of app | Smoking cessation(two-month post randomization 7 day point prevalence abstinence via self-report), adherence rate | relapse prevention rate in Facebook, WhatsApp and control group |

| Author/ Country | Finkelstein & Cha, 2016 USA | Buller DB et al., 2014 Australia | Bricker JB et al., 2014 USA | Heffner lJ et al., 2014 USA | Ubhi KH et al., 2015 England | Zeng et al., 2015 USA | Zeng et al., 2016 USA | Cheung et al., 2015 Hong Kong |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ative verbatim transcriptio n | abstinence of smoking | | | | | | |
| Author/C ountry | Finkelstein & Cha, 2016 USA | Buller DB et al., 2014 Australia | Bricker JB et al., 2014 USA | Heffner lJ et al., 2014 USA | Ubhi KH et al., 2015 England | Zeng et al., 2015 USA | Zeng et al., 2016 USA | Cheung et al., 2015 Hong Kong |
| Duration of interventi on | 45 minutes for a session, duration of interventio n not reported | 12 weeks | 8 weeks | 60day past randomization | 28 days | 8 weeks | 2 months | 6 months |
| key findings | knowledge gain was the main predictor of more favourable attitudes toward mobile app (OR 438, CI 1.1 to 20.0) | 30 day point prevalence abstinence r=0.32, p=0.14 and continuous abstinence r=0.31, 0=0.09 | smart app quit rate with ACT was 13% smart app with quick guide was 8% (OR 2.7; 95% CI, 0.8-20.7) | viewing and staying motivated video (OR 4.1, 95% CI (0.9-17.6)<br><br>Urge exercise “leaves on stream” video (OR 4.1, 95% CI (0.9-17.6), predicted smoking abstinence n=15 users | The self-reported smoking cessation rate for 28 days or longer was 18.9%(95% CI 16.7-21.1) Recorded abstinence was significantly associated with older age, non-manual occupational group, and use of a stop-smoking medicine but not with daily cigarette consumption | Heavier smoking, depression and lower education were predictive of app utilization<br><br>Heavier smoking (RR 0.95; p=0.003) lower education( RR: 0.492; p=0.021) Depression (RR: 0.958; p=0.017) | Fully adherent users (24%) were over four times more likl.ey to quit smoking (OR=4.45; 95% CI = 1.13, 17.45; p=0.032) | Fewer participants in the WhatsApp group reported relapse that the control goup at 2-month (OR 0.27, 95% CI 0.10-0 .71) and 6-month; OR 0.43, 95% CI 0.19-0.99) follow-ups. The Facebook group had an insignificantl y lower relpase rate that the control group at 2 month(OR 0.58, 95% CI 0.24-1.37) and 6 months (OR 0.70, 95% CI 0.31 to 1.61) follow-ups. |

(출처: Regmi et al., 2017, Finkelstein et al., 2016, Buller DB et al., 2014, Bricker et al., 2014, Ubhi et, al., 2015, Zeng et al., 2015, Zeng et al., 2016, Cheung et al., 2015.)

이렇게 디지털치료기기를 통해 제공되는 니코틴 사용장애 치료는 기존 의약품과 달리 독성과 부작용이 거의 없으며, 기존에 비해 개발에 필요한 시간과 비용이 매우 적고, 소프트웨어 복제 비용이 낮기 때문에 제품 또는 서비스 제공 단가가 낮게 책정될 수 있다. 이는 동일한 치료 효과를 내면서 의료비를 크게 낮출 수 있음을 의미한다. 또한 디지털 기기를 통한 센싱 또는 모니터링으로 환자 데이터 수집이 용이해 다양하고 연속적인 데이터 분석을 통한 최적의 맞춤 치료가 가능하며, 더불어 환자는 디지털치료기기를 통해 자신의 자료를 직접 수집, 관리할 수 있게 되어 환자 중심의 참여 의료(Participatory medicine)가 실현됨으로써 자발적인 치료 참여를 독려할 수 있다.

본 연구에서는 국내에서 개발된 니코틴 사용장애 비약물 치료 기반 애플리케이션을 무작위 배정 임상시험을 통해 효과성과 안전성 검증을 함으로써 해당 애플리케이션의 실제 국내 임상에서 활용 가능 여부를 확인하고 국내 니코틴 사용장애 환자들에게 새로운 치료의 선택지를 열어주고자 한다.

## 7. 임상시험용 의료기기의 개요(사용목적, 대상질환 또는 적응증 포함)

### 가. 임상시험용 의료기기 사용 목적

| |
|---|
| 해당 의료기기의 사용목적과 그 사용범위를 구체적으로 기재하며 대상질환 또는 적응증을 포함하도록 한다. |

**예시**

[사용목적]

본 기기는 모바일 애플리케이션 형태의 니코틴 사용장애 비약물 치료 기반의 콘텐츠를 범용 장비(스마트폰이나 태블릿 PC 등)를 통해 제공한다. 임상시험용 기기는 니코틴 사용장애 비약물 치료를 제공하여 대조군(약물 치료, 지지적 정신 치료 및 간단한 행동적 개입 제공) 대비 니코틴 사용장애 증상을 개선하는 것을 목표로 한다.

본 의료기기는 ICD-10에 의거한 니코틴 사용장애에 해당하는 F17(Nicotine dependence), Z71.6(Tobacco abuse counseling), Z72.0(Problems related to life style for Tobacco Use), Z87(History of Nicotine Dependence)에 준하는 임상적 기준으로 정한다. 다만 국내에서는 해당 한국표준질병분류코드가 존재하지 않는 바, DSM-5에서 정의하는 담배 사용 장애(Tobacco Use Disorder) 진단 기준에 해당 시 치료하는 것으로 정의한다.

## 나. 임상시험용 의료기기 정보

| |
|---|
| 해당 임상시험용 의료기기 및 대조시험용 의료기기의 품목명, 제조회사, 원재료, 모양, 구조, 성능 등을 구체적으로 기재하도록 한다. |

**예시**

1) 임상시험용 의료기기

가) 시험기기

- 품목명(품목분류번호, 등급): 인지치료소프트웨어(E06060.02, 2등급)
- 모델명: ○○○
- 제조회사: ㈜○○○
- 원재료: (임상시험용 의료기기의 원재료에 대한 특성 기술)
  * 독립형 소프트웨어 제품은 소프트웨어 명칭, 버전, 운영환경 기재
- 모양 및 구조: (임상시험용 의료기기의 모양 및 구조 기술)
- 성능: (임상시험용 의료기기의 성능 기술)

나) 대조기기

※ 대조시험용 의료기기의 구체적인 정보를 '가)'를 참고하여 작성한다. 대조시험용 의료기기가 설정되지 않았을 경우 생략 가능하다.

## 다. 임상시험용 의료기기 사용 방법

**예시**

1) 사용 전 준비사항

가) 치료에 앞서 범용 장비(스마트폰, 태블릿, PC 등)에 OOO 디지털 치료기기를 설치한다.

2) 사용 방법

가) OOO 디지털치료기기를 실행한다.

나) 회원가입 및 초기 니코틴 사용 평가를 시행한다.

- 초기 니코틴 사용장애 평가에는 최소 다음의 사항이 포함되어야 한다.
  - 성별, 연령, 정신과적 과거력, 정신 약물 치료력, 내외과적 과거력, 내외과적 치료력, 니코틴 사용 문제에 대한 병식 및 치료 동기 수준, 니코틴 사용 현황에 대한 기초 평가(일 평균 담배 사용량(개비), 하루 첫 담배 피우는 시간, 니코틴 사용과 관련된 문제(대인관계 갈등, 직업 기능 저하 등), 니코틴 금단 증상 등이 포함될 수 있다.
- 니코틴 사용에 대한 평가 및 피드백이 가능하기 위해 니코틴 사용 상태에 대한 지속적 모니터링을 해야 하며, 다음과 같은 사항들이 포함되어야 한다.
  - 일일 평균 담배 사용량(개비), 하루 첫 담배 피우는 시간, 니코틴 사용과 관련된 문제(대인 관계 갈등, 직업 기능 저하 등), 니코틴 금단 증상
- 니코틴 사용과 관련된 신체적, 정신적 상태에 대한 평가를 포함하는 것을 권고하며, 다음과 같은 사항들이 고려되어야 한다.
  - 식이 섭취 상태, 수면 상태, 정서(우울, 불안 등) 상태, 정신과적 약물 복용 여부 등
- 니코틴 사용 문제와 관련된 자율신경계 불균형 및 금단 증상을 평가할 수 있는 웨어러블 디바이스 등을 사용할 수 있다.

• 이 경우 웨어러블 디바이스의 측정 정확도에 대한 표준화 근거를 제시하여야 한다.

다) 니코틴 사용장애에 대하여 디지털치료기기를 통하여 동기강화치료 및 인지행동치료 등의 비약물적인 치료를 시행한다.

- 해당 내용은 과학적 근거에 기반하여야 하며, 기존의 니코틴 사용장애 동기강화치료 및 인지행동치료를 기반으로 하였을 경우 <그림 11> 및 <표 29, 30>과 같은 사항들이 고려될 수 있다.

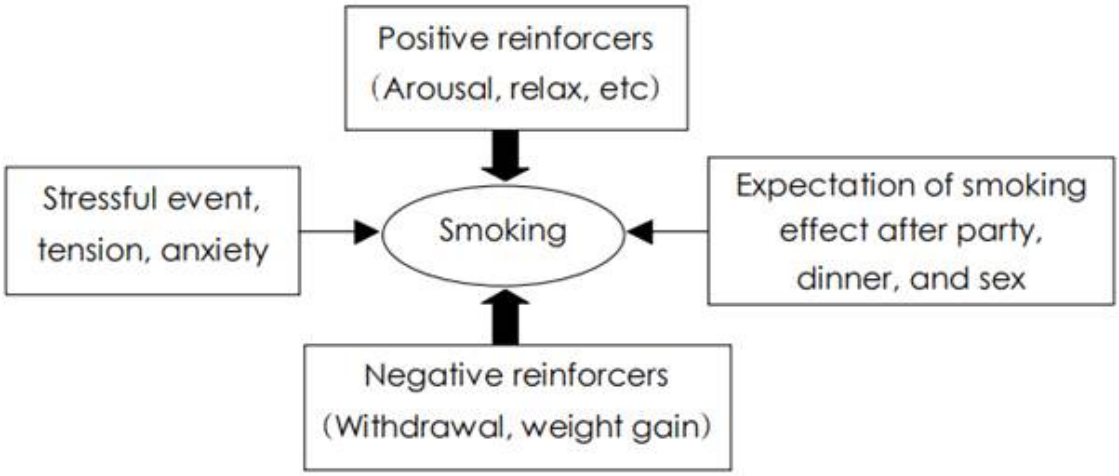



**그림 11. 니코틴 사용장애의 인지행동모델**

(출처: 이은, 김경란, 남궁기. (2008). Psychosocial Treatment in Nicotine Dependence. J Korean Academy of Addiction Psychiatry. 12(1), 10-14.)

**표 29. 니코틴 사용장애 개선을 위해 고려될 수 있는 동기강화치료 및 교육 내용**

| 고려사항 | 내용 |
|---|---|
| 고려 전 단계<br>(pre-contemplation) | - 환자가 금연의 필요성을 인식하지 못하고 치료를 거부하는 단계이다.<br>- 흡연이 환자에게 미치는 영향을 설명하고 행동을 변화시킬 수 있도록 충고하며 충고에 따른 환자의 반응을 평가하여 이에 대해 검토하고 다시 만날 약속을 정하는 수준의 치료이다. |
| 고려 단계<br>(contemplation) | - 고려 단계에 있는 환자들은 흡연을 문제로 인식하기는 하지만 문제를 해결하기 위해 아직 어떤 행동을 할지는 결정하지 않은 상태이다.<br>- 흡연의 좋은 점과 나쁜 점을 토의하고 금연을 도울 수 있는 치료 방법에 대해 정보를 제공한다. 환자가 금연을 고려하고 있는 것에 대해 격려하고 금연을 준비하도록 결정하도록 권고한다. |
| 준비 단계<br>(preparation) | - 금연을 결심하고 계획하는 단계이다.<br>- 이 단계에서는 환자가 실제로 금연을 언제 시작할 것인지, 준비할 것은 무엇인지, 어떤 치료를 받을 것인지에 대해 구체적이고 명확한 계획을 세우도록 도운다. 또한 주위 사람들에게 도움을 요청하도록 권한다. |
| 행동 단계<br>(action) | - 환자가 금연을 실제로 행동에 옮기는 단계이다.<br>- 금연을 시작한 후 생기는 문제들-금단 증상, 갈망, 스트레스 대처 등에 대해 실제적으로 다루어주고 흡연이 일어날 수 있는 고위험 상황에 대해 환자와 이야기를 나누고 대처 방법을 함께 찾아보는 단계이다. |
| 유지 단계<br>(maintenance) | - 금연이 지속적인 과정이며 새로운 스트레스 대처 방법에 대해 실천해 보는 단계이다.<br>- 담배를 다시 피울 수 있는 가능성을 재인식시키고 가족이나 친구들로부터의 지지를 받는 것이 중요함을 강조한다. |

(출처: 이은, 김경란, 남궁기. (2008). Psychosocial Treatment in Nicotine Dependence. J Korean Academy of Addiction Psychiatry. 12(1), 10-14.)

라) 금연을 하기 위해 사용할 수 있는 인지행동치료는 재강화, 조건화 등의 행동주의적 학습 원리에 기초한다.

- 재강화[2]를 사용하는 치료는 담배를 피우지 않는 경우에 긍정적인 강화물을 줌으로써 담배를 끊도록 도와준다.
- 조건화에 기초를 둔 치료는 흡연과 관련된 다른 행동, 즉 식사, 운전, 사교 활동 등 일상생활들을 흡연하지 않고 수행하기를 학습하는 것과 감정, 인지, 환경 요인 등 흡연을 유발시키는 실마리를 스스로 확인하고 자가 감시하며 그 실마리를 통제하는 것이다.
  - 통제 방법: 제거법, 대처 훈련, 자기주장 기술 훈련 등
  - 또한 흡연 행위에 따른 상벌 체계로 구성된 상벌 계약을 이용하기도 하거나 흡연 관련 사고를 재구조화하거나 제한하거나 대처하는 인지적 접근도 있다.
- 다음의 다섯 단계가 금연에 효과가 있음을 보여주고 있다.
  - 준비하기, 금연의 실천, 문제 해결 능력, 대처 기술 훈련, 약물을 적절히 사용하기, 재발 방지.

2) 담배가 쾌감을 나타낸다면 이는 긍정적 재강화제이다. 습관성 내지 신체적 의존이 생긴 후 담배를 끊으려고 할 때 나타나는 금단 증상 즉, 혐오 상태, 불쾌감, 불안, 고통 등은 담배를 중단하지 못하게 막는다. 이를 부정적 재강화제(negative reinforcer)라 한다.

**표 30. 니코틴 사용장애 치료 시 고려될 수 있는 인지행동치료 및 교육 내용**

| 단계 | 내용 |
|---|---|
| 준비하기 | 환자로 하여금 자신이 흡연을 하려는 이유를 깨닫게 하고, 흡연의 촉진 인자를 적어서 금연 시작 후 닥칠 수 있는 위기에 미리 대비하게 한다. 또한, 자신의 이미 조건화된 흡연 관련 행동들(재떨이, 담배 구입, 담배 보관 등)을 파악하게 하고 조건화를 다시 없애기 위한 대비를 하도록 만든다. 니코틴 사용장애의 치료가 다른 물질 의존장애의 치료와 다른 점은 담배를 바로 끊지 않고 담배를 끊을 날을 미리 정하고 그에 대해서 준비를 한다는 점이다.<br>**첫째로 준비해야 하는 것은 환자에게 금연 날짜를 정하게 하는 것이다.** 금연을 결심하면 2~3주 내의 기간 중에 한 시점을 잡게 하는 것이 좋다. 특히 개인적으로 의미 있는 날을 선택하는 것이 효과는 더 크다. 금연 노력을 도와줄 수 있는 축하날짜나 금연 노력에 방해가 될 수 있는 마감 날짜, 약속 날짜 등을 고려해서 잡도록 한다. 예를 들면 배우자의 생일날로 선택해서 배우자에 대한 선물로 하거나 혹은 1월 1일 등을 선택하도록 한다.<br>**둘째로 준비해야 하는 것은 환자 주변 환경을 변화시켜야 한다.** 먼저 환자 주위에 담배와 재떨이가 눈에 띄지 않도록 해야 한다. 다른 장소에서도 담배와 재떨이가 항상 비치되어 있는 것을 가능하면 피하게 한다. 그리고 집안의 다른 사람들도 담배를 피우지 않게 하는 것이 좋다.<br>**셋째로 준비해야 할 것은 과거의 시도를 되돌아보게 하는 것이 필요하다.** 과거 흡연 시도에서 금연하기 어려웠던 시간과 상황을 생각해보고 이번 시도에서도 잘 대처하고 실수를 반복하지 않게 한다.<br>**마지막으로 금연을 시작한 후에는 절대로 한 모금도 피우지 말 것을 당부해야 한다.** 단지 한 모금과 피우는 것 혹은 간접 흡연은 별로 문제가 되지 않는다는 생각을 버리게 해야 한다. 마약과 같은 원리로 간접 흡연이나 단 한 모금의 담배에 노출되어도 다시 더 많은 욕구를 불러일으킬 수 있다는 것을 환자에게 강조해야 한다. |
| 주변에 협조 구하기 | 흡연자 주변의 지지와 협조가 금연의 성공 가능성을 높여준다고 보고하고 있다. 따라서 환자로 하여금 가능한 많은 방법으로 주변의 협조를 구하도록 해야 한다.<br>첫째로 가족, 친구, 동료들에게 금연할 계획임을 알리고 흡연자 주변에서 흡연하지 말아 달라고 부탁하도록 해야 한다.<br>둘째로는 금연에 대해서 의사와 자주 면담하는 것도 도움이 된다. |

| | |
|---|---|
| 고위험 상황을 파악하고 실수에 대처하기 | 이 단계에는 고위험 상황을 파악하고 그에 대처하는 기술 등을 익히는 것들이 포함된다.<br>첫째로는 환자로 하여금 자신의 **흡연 유발요인이나 고위험 상황을 파악**하게 하는 것이다. 흡연을 시작한 후에 여러 상황 하에서 흡연을 하면서 긴장이 풀어지는 것을 느끼고 무료한 시간을 때우게 되면서 점차 흡연은 버릇으로 굳어지게 된다. 흡연과 상황이 연결되면서 비슷한 상황이 될 때마다 자동적으로 흡연을 하게 되는 것인데 이런 연결을 끊어 주는 것이 필요하다. 그러기 위해서는 환자가 자신만의 흡연 유발요인이나 고위험 상황을 파악하는 것이 중요하다. 유발 요인이나 고위험 상황은 사람마다 다르다. 예를 들어 아침에 일어난 후, 커피를 마실때, 주변에서 흡연할 때, 술 마실 때, 시간의 압력을 받고 있을 때, 기분이 우울할 때 등이다. 대부분의 니코틴 의존 환자들은 자신의 흡연의 이유를 잘 모르고 있고 유발 요인이나 고위험 상황이 무엇인지 생각도 않은 채 오랫동안 흡연을 했기 때문에 쉽게 유발 요인이나 고위험 상황을 알아내기는 힘들다. 흡연 기록표 같은 것을 통해 환자 자신만의 유발요인과 고위험 상황을 파악하게 하는 것이 좋다.<br>둘째는 **흡연 유발요인이나 고위험 상황에 처할 때 대처할 기술을 익히게 하는 것과 흡연을 대신할 새로운 방법을 익히게 하는 것**이다. 여기에는 유발 요인이나 고위험 상황을 예측하고 피하는 것, 우울한 기분을 줄이는 인지적인 전략을 익히는 것, 스트레스를 줄이는 생활 습관을 습득하는 것, 흡연의 유혹에 대처하는 방법을 익히는 것이 대표적인 방법들이다. 그 외에도 흡연 버릇을 바꾸거나 이완 요법을 익히는 것 또는 금연 구역에 자주 가는 것도 좋은 방법으로 알려져 있다.<br>셋째로 할 것은 **흡연자에게 흡연과 성공적인 금연에 대한 기본적인 정보를 제공**하는 것이다. 여기에는 한 모금의 담배라도 피우는 것은 다시 담배를 피울 가능성이 높아진다는 것, 금단 증상은 금연 시작 후 1~3주 안에 최고 정점에 도달하는 것과 금단 증상의 종류에 대한 것들이다.<br>넷째로 **유용한 방법은 상벌을 이용하는 것**이다. 여러 연구에서 금연 시도와 관련하여 상벌을 주는 것이 효과적이라는 것을 밝혀졌다. 상벌은 학습 이론에 따른 것이다. 즉, 금연을 해서 좋은 결과를 얻게 되면 금연을 다시 하게 될 가능성이 높아지게 되고, 반복적으로 하다 보면 습관으로 된다는 것이다. 마찬가지로 금연 약속을 어기는 경우 나쁜 결과를 얻게 되면 금연 약속을 다시 어길 가능성이 떨어진다는 것입니다. 예를 들면 금연을 며칠 동안 성공하면 평소에 하고 싶었던 일을 하게 하고 금연 시작 후 담배를 피우면 집안 청소를 하게 하는 것이다. 그 외에도 담배를 거절하는 훈련, 담배의 유혹에 대응하는 훈련 등이 있다. |

| | |
|---|---|
| 약물을 적절히 사용하기 | 미국의 임상진료지침에서는 모든 흡연자가 금연을 위해서 약물 치료를 받을 것을 권유하고 있다. 환자들에게 사용하는 약물에 대해 알리고, 약물의 사용 방법, 주의사항 등에 대해 교육하는 것도 인지행동치료의 한 단계이다. |
| 재발 방지 | 대부분의 재발은 금연 시작 후 3개월 안에 생기게 된다. 그러므로 초반 3개월에 금연을 위협할 수 있는 문제들을 찾아서 해결하는 것이 필요하다. 구체적 제들과 가능한 해결 방법들이다.<br>첫째 주변에서의 협조와 지지가 부족한 경우이다. 이런 경우에는 치료자와 자주 면담을 갖게 하거나, 금연을 계속하고 있는지 전화로 연락을 해주는 것이 유용하다. 또는 환자 주변에서 지지를 해줄 만한 사람이 있는지 알아보는 것이 필요하다.<br>둘째 금단 증상이 강하거나 오래 끄는 경우 재발을 잘한다. 환자들이 강한 흡연 욕구와 금단 증상을 호소할 경우, 기존 약물 치료를 재점검하거나 금단 증상을 줄일 수 있는 다른 약물을 처방할 수 있다.<br>셋째 체중의 증가는 다시 흡연하게 되는 중요한 이유 중의 하나이다. 금연을 통해서 증가하는 체중은 평균 2~3kg이다. 체중 증가는 금연 후 2주에서 4주 이내에 일어나고 그 후에는 완화된다. 환자에게 금연 후 살이 찌는 것은 흔한 일이고 적절한 식이 요법과 운동 요법을 통해서 다시 감량될 수 있음을 설명해줘야 한다. 체중 증가를 지연시키는 부프로피온이나 니코틴 대체 요법을 계속 유지하는 것도 하나의 방법이다.<br>넷째 우울한 기분으로 인해 다시 흡연하게 되는 경우도 있다. 우울증이 심하다면 상담과 경우에 따라 우울증 약물이 필요하다.<br>다섯째 금연의 의지가 약해지는 경우이다. 환자에게 의지가 약해지는 것은 흔히 생길 수 있다고 안심시키고 한 모금이라도 피우는 것은 흡연 욕구를 증가시키고 금연을 힘들게 한다고 이야기 해주어야 한다. |

(출처: 이은, 김경란, 남궁기. (2008). Psychosocial Treatment in Nicotine Dependence. J Korean Academy of Addiction Psychiatry. 12(1), 10-14.)

마) 금연에서의 의사는 보통 <표 31>와 같이 5As(Ask, Advice, Assess, Assist, Arrange)에 따라 금연을 적극적으로 유도하는 역할을 하므로 디지털 치료기기 내 이런 역할을 진행할 수 있는 요소가 탑재되어 있음을 가정한다.

## 표 31. 금연할 의도가 있는 흡연자에 대한 상담 전략 - “5A’s”

| 전략 A1. Ask(묻기) - 매 방문시 마다 모든 흡연자를 체계적으로 확인한다. | |
|---|---|
| **동작** | **구현 전략** |
| 매 방문시 마다 모든 흡연자의 흡연 상태를 질문하고 작성했는지 확인할 수 있는 진료 체계를 만든다.[a] | 흡연 여부를 포함하거나 대체할 수 있는 식별 시스템을 사용하여 활력 징후를 기록한다[b].<br>**<활력 징후>**<br>혈압: _____<br>맥박: _____ 무게: _____<br>온도: _____<br>호흡: _____<br>담배 사용: 현재 / 이전 / 전혀 없음 (한곳에 동그라미) |

a: 흡연한 적이 없거나 수년 동안 흡연하지 않은 성인의 경우, 그리고 이 정보가 의료 기록에 명확하게 기록되는 성인의 경우에는 반복 평가가 필요하지 않다.

b: 활력 징후를 확대하기 위한 대안은 모든 환자 차트에 담배 사용 현황 스티커를 붙이거나 전자 의료 기록이나 컴퓨터 알림 시스템을 사용하여 담배 사용 현황을 표시하는 것이다.

| 전략 A2. Advise(권하기, 조언) - 모든 흡연자에게 금연할 것을 강하게 조언한다. | |
|---|---|
| **동작** | **구현 전략** |
| 명확하고 강력하며 개별적인 방식으로 모든 담배 사용자에게 금연을 촉구한다. | 조언은 다음과 같이 실시한다.<br>- Clear (명확하게)<br>• “당장 금연하는 것은 중요한 일이며, 제가 도와드릴 수 있습니다.” “아플 때 담배를 줄이는 것으로는 충분하지 않습니다.” “가끔 조금씩 흡연하는 것도 여전히 위험합니다.”<br>- Strong (강하게)<br>• “저는 당신의 주치의로서, 담배를 끊는 것이 현재와 미래의 건강을 지키는데 가장 중요한 일이라는 사실을 강조하고 싶습니다. 제가 도와드리겠습니다.”<br>- Personalized (개별화해서)<br>• 최근의 증상이나 건강에 관한 걱정, 사회적, 경제적 비용과 자녀나 다른 가족들에 대한 담배의 영향 등 각 개인과 연결시켜 설명한다.<br>• “지속적인 흡연은 천식을 악화시킵니다. 금연하면 더 건강해질 수 있습니다.” “아빠가 금연하면 아이의 중이염 빈도가 줄어들 것입니다.” |

| 전략 A3. Assess(금연의도 파악하기) - 금연할 의지가 있는지 확인한다. | |
|---|---|
| **동작** | **구현 전략** |
| 모든 흡연자가 이번에 금연을 시도할 의지가 있는지 확인한다. | "지금 금연할 생각이 있습니까?"라고 질문하여 흡연자의 금연 의지를 확인한다.<br>- 이때 환자가 금연할 의지가 있다면 도움을 제공한다.<br>• 환자가 집중적인 치료에 참여할 경우, 그러한 치료를 제공하거나 집중 개입/참조한다.<br>• 환자가 특수 집단 (예: 청소년, 임신한 흡연자, 소수 민족/인종)인 경우 추가 정보 제공을 고려한다.<br>- 만약 흡연자가 이번에 금연 의지가 분명히 없다면, 향후 금연 시도를 증가시키기 위한 중재를 한다. |

| 전략 A4. Assist(도움주기) - 담배를 끊도록 흡연자를 도와준다. (상담과 약물치료) | |
|---|---|
| **동작** | **구현 전략** |
| 환자의 금연 계획을 돕는다. | 금연을 위한 환자의 준비:<br>- 종료 날짜를 설정한다. 이상적으로는 금연 날짜는 2주 이내여야 한다.<br>- 가족, 친구 및 동료에게 금연에 대해 알리고 이해와 지원을 요청한다.<br>- 특히 중요한 처음 몇 주 동안 예정된 금연 시도에 대한 과제를 예상한다. 여기에는 니코틴 금단 증상이 포함된다.<br>- 주변 환경에서 담배 제품을 제거한다. 금연하기 전에 많은 시간을 보내는 장소(예: 직장, 집, 자동차)에서 담배를 피한다. 집을 금연 장소로 만든다. |
| 승인된 약물 사용을 권장한다. | - 출처의 지침에서 효과적인 것으로 밝혀진 약물의 사용을 권장한다. 이러한 약물이 어떻게 금연 성공률을 증가시키고 금단 증상 감소시키는지 설명한다.<br>- 금연 치료의 1차 약제로는 니코틴 대체제(Nicotine replacement therapy, NRT: 니코틴 패치, 니코틴 껌, 니코틴 정제(lozenge) 등)와 부프로피온(bupropion) 서방정, 바레니클린(varenicline) 등이 있고, 2차 약제로는 노트립틸린(nortriptyline)과 클로니딘(clonidine)이 있다.<br><br>※ 단, 근거가 부족하거나 의학적으로 적응이 되지 않는 경우는 제외된다. (예: 임산부, 무연 담배 사용자, 하루 흡연양이 적은 흡연자 및 청소년 등) |

| | |
|---|---|
| 실질적인 상담 (문제해결/기술교육)을 제공한다. | - **절제:** 완전한 절제을 위한 노력은 필수적이다. 금연 날짜 이후 단 한 모금도 흡입하지 않는다.<br>- **과거 금연 시도:** 이전 금연 시도에서 무엇이 도움이 됐는지, 무엇이 손해인지 파악한다. 과거의 성공을 기반으로 한다.<br>- **다음 시도에서 흡연 유발 요인 또는 과제 예상:** 과제/유발 요인과 환자가 성공적으로 극복하는 방법(예: 유발 요인 피하기, 루틴 변경)에 대해 논의한다.<br>- **술:** 술은 재발과 관련이 있기 때문에 환자는 금연하는 동안 술을 제한/금주하는 것을 고려해야 한다. (알코올 섭취를 줄이면 알코올 의존자의 금단 현상이 촉진될 수 있습니다.)<br>- **집안의 다른 흡연자:** 집안에 다른 흡연자가 있을 때 담배를 끊기가 더 어렵다. 환자들은 동거인들이 그들과 함께 담배를 끊거나 그들 앞에서 담배를 피우지 않도록 격려해야 한다. |
| 치료 중 사회적 지원을 제공한다. | 환자가 금연 시도를 하도록 격려하면서 지지적인 임상 환경을 제공한다. “저와 사무실 직원은 당신을 도울 수 있습니다.” “지속적인 지원이 가능한 치료법을 추천합니다.” |
| Quitlines(금연상담전화) 정보를 포함한 보충 자료를 제공한다. | - **출처**: 연방 기관, 비영리 기관, 국가 Quitline 네트워크(금연상담전화), 또는 지역/주/부족 보건 부서/quitlines<br>- **유형**: 문화적/인종적/교육적으로 환자에 적합한 연령<br>- **위치**: 모든 임상의의 워크스테이션에서 쉽게 사용할 수 있다. |

| 전략 A5. Arrange(추후 관리) - 다음 방문 약속을 잡는다. | |
|---|---|
| **동작** | **구현 전략** |
| 직접 혹은 전화로 다음 방문 약속을 잡는다. | - 시기<br>• 재방문은 금연 날짜 직후, 가급적 1주 이내에 시작해야 한다.<br>• 두 번째 방문 시기는 한 달 이내가 권장된다.<br>• 표시된 대로 추가 방문을 예약한다.<br>- 재방문 시 치료 전략<br>• 흡연자들이 겪었던 문제들을 확인하고 향후 발생할 수 있는 방해 요인을 예상한다.<br>• 약물 사용과 겪고 있는 문제들을 확인하고 흡연자에게 금연 상담 전화를 상기시킨다.<br>• 재방문 시 흡연에 대해 언급한다.(흡연은 만성 질환으로 취급)<br>• 금연하고 있다면 성공을 축하해준다.<br>• 다시 담배를 피웠다면, 상황을 검토하고 다시 금연을 시도하도록 한다. 더 효과적인 치료법 사용 또는 연계를 고려한다. |

(출처: Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff (2008). A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. American journal of preventive medicine, 35(2), 158–176.)

바) 상술한 치료의 경우 환자의 순응도를 높이기 위한 전략(콘텐츠 제공 방식의 다양화, 알림 제공, 보상 방안 등)이 포함되어야 하며, 환자가 입력한 정보에 따른 피드백이 제공되어야 하고, 환자가 스스로 입력한 정보를 모니터링할 수 있도록 하여야 한다.

# 8. 피험자의 선정기준 · 제외기준 · 인원 및 그 근거

※ 피험자의 선정·제외기준, 인원 및 근거

- 피험자(Subject)란 임상시험에 참여하는 임상시험용 또는 대조시험용 의료기기의 적용 대상이 되는 사람을 말하며, 시험디자인에 적합한 구체적이고 엄격한 피험자의 선정기준과 제외기준을 제시하여야 한다. 이 때 임상시험 참여와 연관된 이익을 기대하거나, 참여를 거부할 경우 조직의 상급자에게서 받게 될 불이익을 우려하여 자발적인 참여 결정에 영향을 받을 소지가 있는 등 취약한 환경에 있는 피험자(Vulnerable Subjects)는 선정대상에서 제외한다. 또한, 시험군과 대조군을 포함한 피험자 수는 해당 의료기기의 특성, 임상시험디자인, 근거를 통한 시험에서 기대하는 연구결과의 사전 예측, 통계적 유의성, 검정 방법, 탈락률 등을 반영하여 통계학적으로 타당하게 제시되어야 하며, 임상시험의 효능 및 안전성 입증에 필요한 충분한 수가 확보되어야 한다.

※ 피험자 수: 시험대상수 산출시 일반적인 고려사항

- 임상연구에서 피험자의 수는 연구 목적을 달성할 수 있을 정도의 충분한 수가 보장되어야 하며, 일반적으로 1차 유효성 평가변수를 기준으로 정해지고, 연구 계획서상에 정확한 피험자 수의 결정방법, 근거에 대한 기술이 포함되어야 한다.

**예시**

## 가. 피험자 선정 기준

대상자군 별로 제시된 선정 기준 모두를 만족하는 자

1) 만 19세 이상 성인
2) DSM-5의 담배 사용 장애(Tobacco Use Disorder) 진단 기준을 만족하여 ICD-10의 니코틴 사용장애(F17) 진단에 합당한 자
3) 한국어를 읽고 쓰는데 어려움이 없는 자
4) 범용 장비(스마트폰 또는 태블릿PC 등)를 이용하여 모바일 애플리케이션을 사용하는 데에 어려움이 없는 자
5) 본 임상시험에 대해 충분한 설명을 듣고 이해한 후, 자의로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자

※ 개발된 디지털치료기기 기능 및 목표 대상군에 따라 추가 선정 기준을 포함할 수 있다.

## 나. 피험자 제외 기준

제외 기준 중 어느 하나라도 해당하는 항목이 있는 경우 본 임상시험에서 배제

1) 니코틴 사용장애 외에 DSM-5상의 다른 물질 관련 및 중독 장애를 가진 자*

* 카페인 관련 장애는 제외 기준에 해당하지 않는다.

2) 기초 평가 시점에서 조현병 스펙트럼 장애 진단에 해당하는 증상을 가진 자 또는 양극성 장애로 진단에 해당하거나, 주요 우울 삽화에 해당하는 증상을 가진 자

3) 치료 시작 1주일 간 니코틴 사용 기록 작성을 통한 순응도를 평가하여, 1주일 동안 3일 이하의 니코틴 사용 기록을 작성하였을 경우 연구 대상에서 제외

4) 최근 3개월 이내에 자살 시도를 한 바 있으며, 정신과 전문의에 의해 자살 고위험군으로 판단되는 자

5) 최근 3개월 이내에 새롭게 시작하였거나, 진행 중인 다른 인지행동치료 및 동기강화치료와 같은 정신사회적 치료가 있을 경우*

* 니코틴 중독을 포함하여 다른 종류의 인지행동치료 및 동기강화치료와 같은 정신사회적 치료를 모두 포함

6) 시청각 장애가 있거나 인지 장애(예: 치매 등)가 있는 자

7) 한국어를 듣고 쓰고 말하는 데 어려움이 있는 자

8) 기타 사유로 인하여 시험자가 임상시험 참여에 부적합하다고 판단한 자

## 다. 목표대상자 수 및 그 근거

피험자 수는 임상시험 방법에 따라 식약처의 '의료기기 임상시험 관련 통계기법 가이드라인'을 참고하여 임상시험 피험자 수 산출 방식을 적용한다. 피험자 수를 결정하기 위해서는 사전 정보가 필요한데, 여기에 포함되어야 할 필수 정보로는 다음이 있다.

1) 연구가설
2) 유의수준
3) 통계적 검정 방법
4) 사용될 통계적 분석 방법(즉, 연구디자인과도 관련)
5) 선행연구 또는 문헌 리뷰를 통한 예상되는 효과 차이(및 표준편차)

**예시**

1) 목표 대상자 수: 총 446명(군당 223명)

※ 본 가이드라인에 작성된 산출 방법은 공개된 선행 연구 결과를 기반으로 작성된 예시이며, 목표 대상자 수는 개발 제품 특성과 탐색 임상시험 등 각 제품별 선행 연구 결과에 따라 다르기 때문에, 개발 제품의 선행 연구 결과 및 참고 문헌을 기준으로 산출한다. 이때, 그 근거(가설, 변수, 성공 기준)를 함께 제시하여야 한다.

2) 목표 대상자 수 산정의 추정 공식 예시

- 일차목적 및 가설

본 시험의 일차목적: 니코틴 사용장애 환자에서 치료군이 대조군(sham군)에 비해 치료 적용 후 24주차의 금연 비율이 우월하게 개선될 것을 확증하는 것이다. 이에 대한 가설은 다음과 같다.

$$H_0 : P_t = P_c \quad vs. \quad H_1 : P_t \neq P_c$$

$P_t$: **시험군에서의 치료 적용 후 24주차의 금연율**

$P_c$: **대조군(sham군)에서의 치료 적용 후 24주차의 금연율**

니코틴 사용장애 환자를 대상으로 한 기존 연구 중 본 연구 설계와 유사한 니코틴 의존장애 개선 디지털치료기기 CureApp Smoking Cessation(CASC)의 선행 연구를 검토한 결과는 <표 32>와 같으며, 본 연구에서는 동일하게 가정하였다.

**표 32. 치료 적용 후 금연 결과**

| Outcomes | CASC system (N=285) | Control app (N=287) |
|---|---|---|
| Smoking abstinence rate | 72.3% | 58.2% |

(출처: Masaki, K., Tateno, H., Nomura, A., Muto, T., Suzuki, S., Satake, K., Hida, E., & Fukunaga, K. (2020). A randomized controlled trial of a smoking cessation smartphone application with a carbon monoxide checker. NPJ digital medicine, 3, 35.)

양측 유의수준 5%, 검정력 80%를 만족하는데 필요한 피험자 수(군당 1:1 배정)를 산출한 결과, <그림 12>와 같이 한 군당 178명이었다. 중도 탈락률 20%를 고려하여 목표 피험자 수는 총 446명(군당 223명)으로 결정하였다. 산출은 NCSS: Power Analysis and Sample Size (PASS)을 이용하였다.

**Two Independent Proportions (Null Case) Power Analysis**

**Numeric Results of Tests Based on the Difference: P1 - P2**
**H0: P1-P2=0. H1: P1-P2=D1<>0. Test Statistic: Z test with pooled variance**

| Power | Sample Size Grp 1 N1 | Sample Size Grp 2 N2 | Prop\|H1 Grp 1 or Trtmnt P1 | Prop Grp 2 or Control P2 | Diff if H0 D0 | Diff if H1 D1 | Target Alpha | Actual Alpha | Beta |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.8003 | 178 | 178 | 0.7230 | 0.5820 | 0.0000 | 0.1410 | 0.0500 | | 0.1997 |

Note: exact results based on the binomial were only calculated when both N1 and N2 were less than 100.

**References**


Chow, S.C.; Shao, J.; Wang, H. 2003. Sample Size Calculations in Clinical Research. Marcel Dekker. New York.

D'Agostino, R.B., Chase, W., Belanger, A. 1988.'The Appropriateness of Some Common Procedures for Testing the Equality of Two Independent Binomial Populations', The American Statistician, August 1988, Volume 42 Number 3, pages 198-202.

Fleiss, J. L., Levin, B., Paik, M.C. 2003. Statistical Methods for Rates and Proportions. Third Edition. John Wiley & Sons. New York.

Lachin, John M. 2000. Biostatistical Methods. John Wiley & Sons. New York.

Machin, D., Campbell, M., Fayers, P., and Pinol, A. 1997. Sample Size Tables for Clinical Studies, 2nd Edition. Blackwell Science. Malden, Mass.


**Report Definitions**

'Power' is the probability of rejecting a false null hypothesis. It should be close to one.
'N1 and N2' are the sizes of the samples drawn from the corresponding populations.
'P1' is the proportion for group one under H1. This is the treatment or experimental group.
'P2' is the proportion for group two. This is the standard, reference, or control group
'Target Alpha' is the probability of rejecting a true null hypothesis that was desired.
'Actual Alpha' is the value of alpha that is actually achieved.
'Beta' is the probability of accepting a false null hypothesis.

**Summary Statements**

Group sample sizes of 178 in group one and 178 in group two achieve 80% power to detect a difference between the group proportions of 0.1410. The proportion in group one (the treatment group) is assumed to be 0.5820 under the null hypothesis and 0.7230 under the alternative hypothesis. The proportion in group two (the control group) is 0.5820. The test statistic used is the two-sided Z test with pooled variance. The significance level of the test was targeted at 0.0500. The significance level actually achieved by this design is NA.

그림 12. 니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기 임상시험을 위한 모수 산출

## 9. 임상시험기간

피험자의 모집 기간, 임상 관찰 및 시험 수행 기간, 통계 처리 기간, 결과보고서 작성 기간, 임상시험심사위원회 심사 기간 등 충분한 기간을 고려하여 “식품의약품안전처의 임상계획 승인일로부터 OO 개월”로 표시하고 근거자료를 제출한다.

**예시**

피험자의 모집 기간, 임상 관찰 및 시험수행 기간, 통계분석 기간, 결과보고서 작성 기간, 임상시험심사위원회 심사 기간 등 충분한 기간을 고려하도록 한다.

1) 식품의약품안전처의 임상 계획 승인일로부터 00개월
2) 대상자 모집 기간: 00개월
3) 임상시험 수행 기간: 00개월
4) 임상시험 수행 후 follow-up 기간: 3~6개월
   ※ 본 임상시험의 경우 임상시험 수행 후 3~6개월 추적 관찰하는 것을 권고한다.
5) 통계 처리 및 결과보고서 작성 기간: 00개월

## 10. 임상시험방법(사용량 · 사용방법 · 사용기간 · 병용요법 등 포함)

임상시험 방법은 해당 의료기기에 대한 모양, 구조 및 사용 전 준비사항, 피험자에 대한 준비 등 임상시험을 위한 준비 절차와 사용 단계 절차의 각 단계별 조작 순서, 병용 요법 등을 기술한다. 임상시험을 위한 피험자 동의 및 준비, 치료 절차, 관찰 및 평가 절차 등을 상세히 시험 방법을 기술한다.

### 가. 시험 방법

**예시**

1) 시험기기 및 대조기기 정보

가) 시험기기: 니코틴 사용장애 비약물 치료 기반 애플리케이션

(예) 무작위 배정 이후, 12주 동안 치료 기간이 종결된 후 12주에 방문하여 임상 평가를 받고, 디지털 니코틴 사용장애 개선 인지행동치료를 처방받아 치료를 수행하는 군

나) 대조기기: 위약 대조군(sham)

(예) 니코틴 사용 기록 기능과 기록 알림 기능만 탑재된 애플리케이션 등

※ 단, 본 연구에서는 연구설계에 따라, 비처치대조군(waitlist)*의 적용도 가능하다.

※ 비처치대조군(waitlist): 치료 기간 동안 아무런 처치를 받지 않고 대기하는 군이다. 다만, 맹검을 유지하는 수준의 최소한의 치료가 제공되어야 하며, 이에는 과학적인 근거가 있어야 한다. 니코틴 사용장애 인지행동치료를 기반으로 한 디지털치료기기의 경우 서면 형태로 된 교육 자료 등이 이에 해당된다.

2) 디지털치료기기 치료기간: 총 12주

3) 총 5~7회의 외래방문을 통한 조사: 방문 1(Screening), 방문 2(Baseline), 방문 3(In-treatment, 4주 후), 방문 4(In-treatment, 8주 후), 방문 5(Post-treatment, 12주 후), 방문 6(Post-treatment, 24주 후)

4) 시험 방법

가) 스크리닝, 선정・제외 기준 확인

- 각 기관별로 내원한 환자들 중 선정, 제외 기준에 따라 적합한 연구군을 선별한다.

나) 피험자 동의 및 준비

- 본 임상시험을 실시하기에 앞서, 시험자는 임상시험에 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 기록한다. 또한 동의서 사본을 환자에게 제공하여 환자가 지속적으로 임상시험에 대한 사항을 확인할 수 있도록 해야 한다.

다) 인구학적 조사, 병력 조사 요법

- 임상시험에 들어가기 전에 피험자의 인구학적 조사 및 병력 등에 대하여 차트 확인 및 애플리케이션 내 질문 등을 통하여 점검하고 증례기록서에 기록한다.

(1) 인구학적 정보: 성별, 연령, 직업, 업무 생산성

(2) 병력 조사: 동반 질환 여부

(3) 병용 약물: 복용 여부 및 종류

라) 피험자 식별코드 부여

(1) 피험자에게 서명 동의를 받은 후 동의 취득 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여하며 피험자가 참여를 종료할 때까지 피험자 식별 코드를 부여한다.

(2) 피험자 적합성 평가: 피험자 선정 및 제외 기준에 적합한지 평가한다.

(3) 피험자 식별코드는 아래의 방법에 따라 기입한다.

* 피험자 식별코드: 실시기관 코드 - 등록된 순

마) 외래 방문 마다 유효성 평가

- 일차와 이차 유효성 평가 관련된 목록을 작성한다.

(1) 일차 유효성 평가지표: 치료 적용 후 24주차 금연 여부

- 유효성을 평가하기 위해서 디지털 시험기기 적용의 효과를 확인할 수 있을 것으로 기대되는 평가 기간을 설정한다.

(예) 디지털 시험기기 적용 후 24주차의 금연 여부에 대한 조사를 근거로 일차 유효성을 평가한다.

※ 단, 연구 설계에 따라 디지털 시험기기 적용 후 9~24주간의 금연 유지 기간을 일차 유효성 평가변수로 고려할 수 있다.

- 금연 여부: 방문 6(Post-treatment, 24주 후) 시점에 “지난 7일 동안 흡연을 하지 않았습니까?” 라는 질문과 「예/아니오」라는 답변을 기반으로 치료 시작 후 24주차에 “아니오” 라고 답한 경우 24주차 금연으로 간주한다.
- 일차 유효성 평가지표는 숙련된 임상가의 임상적 면담을 통한 조사를 통해 평가되도록 한다. 다만, 다음과 같은 정보들을 참조하여 임상적 면담을 보조해야 있다.

(가) 생의학적 검사를 통해 측정된 요중 코티닌 및 호기 중 일산화탄소 농도 등

(나) 애플리케이션을 통한 니코틴 사용 기록 데이터

(2) 이차 유효성 평가지표

- 일차 유효성 평가지표를 통해 유효성을 검증하는 것이 기본적인 원칙이나, 이외 필요시 변수를 이차 유효성 평가지표로 사용할 수 있다.
- 과학적인 근거를 가진 변수이되, 니코틴 사용장애 개선 시 함께 개선될 수 있다고 여겨진 영역에 한정한다.
- 유효성을 평가하기 위해서, 디지털 시험기기 적용의 효과를 확인할 수 있을 것으로 기대되는 평가 시점을 설정한다.
- 이차 유효성 평가지표 중 대표적으로 니코틴 사용량이나 니코틴 중독 또는 금단 증상이나 심각도를 반영할 수 있는 심리 측정 척도 점수를 고려할 수 있다.
- 니코틴 사용장애 관련 개별 임상적 특징(갈망감, 동기 수준 등)을 평가하는 <표 33>과 같은 심리 측정 척도를 이차 유효성 평가지표로 고려할 수 있다.

## 표 33. 니코틴 사용장애 관련 심리 측정 척도 종류

| 측정 도구 | | 설명 |
|---|---|---|
| 니코틴 의존 및 갈망 척도 | Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) | • 전세계적으로 가장 많이 쓰이는 검사이며, 니코틴에 대한 신체적 의존과 내성을 주로 측정한다. 단차원적(uni-dimensional) 계측을 주로 보는 것으로 설문 수행이 간단하고, 신뢰도가 높고 무난한 예측 타당도를 지닌 장점이다.<br>• 그러나 DSM-IV 물질 관련 질환의 중요 항목인 갈망, 강박적 사용, 금단 증상 등의 심리적 의존을 제대로 반영하지 못하는 한계가 있다. |
| | Cigarette Dependence Scale-12 (CDS-12) | • 니코틴 의존 정도를 점수화해서 파악할 수 있어 금연 치료 시 지속적인 모니터링을 통해 니코틴 의존의 패턴을 파악할 때 유용하여, 특히 청소년의 니코틴 사용이나 의존 정도를 평가할 때 좋다. |
| | Nicotine Dependence Syndrome Scale (NDSS) | • 단차원적인 FTND와 달리 니코틴 의존의 다양한 측면인 추동(drive: 갈망, 금단증상, 심리적 의존 등 중독의 핵심), 선호도(priority: 다른 활동이나 강화보다 흡연을 우선시하고 가치를 둠), 내성(tolerance: 니코틴에 대한 둔감화 및 용량의 증가, 의존에 매우 필수적 요인), 상동증(stereotypy: 동일한 흡연패턴과 변화 없음), 연속성(continuity: 흡연의 규칙성) 등 5가지 하위 척도로 측정한다.<br>• 특히 니코틴 비의존성 흡연자(chipper)와 만성적 흡연자(regular smoker)의 변별에 효과적이며, 청소년의 흡연 행동에 대한 예언력이 좋다. |
| | Questionnaire on Smoking Urges (QSU) | • 흡연 갈망을 흡연 욕구, 흡연에 의한 긍정적 효과 기대, 긴장과 불안으로부터의 이완 기대, 흡연 의도 등의 4가지 유형으로 분류하고 측정한다.<br>• 요인 분석 결과 4가지 유형의 갈망은 1요인(흡연의 긍정적 효과)과 2요인(흡연에 대해 긴급한 압도적 욕구)로 구성된다. |
| | Kano Test for Social Nicotine Dependence (KTSND) | • 사회적 니코틴 의존성을 평가하기 위해 개발한 도구이다.<br>• 흡연량과 같은 신체적 의존은 반영하지 않으며, 금연 행동 단계(stages for behavior change)를 잘 반영한다. |

| | | |
|---|---|---|
| 금단 증상 척도 | Mood and Physical Symptoms Scale (MPSS) | • 우울, 성마름(irritability), 초조, 집중력 저하, 공복감 등의 평가와 흡연 충동의 강도와 소요되는 시간 등에 대한 평가가 핵심이다.<br>• 금연 후의 부정적 기분과 생리적 증상을 잘 측정한다. |
| | Minnesota Nicotine Withdrawal Scale (MNWS) | • 금단 증상에 관한 8개 문항으로 구성되는데, DSM-5의 7문항(우울, 불면증, 성마름, 좌절, 분노, 불안, 집중력 저하, 초조, 식욕과 체중 증가)과 흡연 갈망에 관한 1문항으로 구성된다. |
| | Wisconsin Smoking Withdrawal Scale (WSWS) | • 니코틴 패치를 사용하는 흡연자들의 금단 증상을 측정하기 위해 개발되었다. 이론에 충실하면서도 임상적으로도 보다 타당도 높은 측정을 하고자 했다. 28문항으로 구성되어 있으며, 7개의 하위 척도(분노, 불안, 주의 집중 저하, 갈망, 공복, 슬픔 혹은 우울, 수면 장애)로 구성된다. |
| | Cigarette Withdrawal Scale-21 (CWS-21) | • 21문항으로 구성되어 있으며, 6개의 하위 척도(우울-불안, 갈망, 성마름-조바심, 식욕-체중 증가, 불면증, 주의 집중 저하)로 구성된다.<br>• 기존의 척도와 다르게 인터넷과 이메일을 통해 미국의 흡연자뿐 아니라 전세계의 흡연자들을 대상으로 개발되었다. |
| 금연 효능감 척도 (Smoking: Self-Efficacy/Temptation) | | • 9문항으로 구성되어 있으며 친구, 아침 기상, 불안과 스트레스 상황 등 일상생활에서 흡연 위험에 노출되었을 때 흡연자가 지각하는 흡연 유혹 정도를 5점 척도로 평가하는 척도이다. |
| 흡연 신념 척도 (Attitude and Beliefs of Adolescent Smokers) | | • 청소년들을 대상으로 흡연의 효과에 대한 믿음, 흡연으로 인한 대인 관계에서의 편안함, 스트레스 해소, 체중 감소 효과 등의 효과가 있다는 신념의 강도를 측정하기 위해 개발한 도구이다. |

(출처: West et al., 2004, West et al., 2006, Hughes et al., 1986, Kim et al., 2007, Welsch et al., 1999, Welsch et al., 1999, Etter et al., 2005, Velicer et al., 1990, Kim et al., 2008.)

• 치료에 대한 순응도를 반영하는 지표들, 예를 들면 외래 방문 여부나 횟수, 금연 보조제 등 약물 투약에 대한 순응도를 이차 유효성 평가지표로 고려할 수 있다.

• 니코틴 사용장애의 생물학적 표지자로써 이차 유효성 평가 지표로 고려할 수 있는 항목들은 다음과 같다.

(가) 호기중 일산화탄소 검사

(나) 요중 또는 타액 코티닌 검사

※ 단, 생물학적 표지자의 단독 사용보다는 금연 설문 평가와 함께 활용할 것을 권고한다.

• 관찰 시기를 표기한다.

- Baseline, In-treatment(8주 후), Post-treatment(24주 후)

바) 디지털치료기기 순응도 조사

- 치료 기간 동안 니코틴 사용 기록 여부를 수집한다.

사) 이상반응 조사

- 시험자는 임상시험에 사용되는 의료기기 사용 후 나타나는 이상반응 여부를 방문일에 피험자에 대한 진찰을 통해 관찰하고, 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 대하여 증례 기록지에 내용을 기록한다.

아) 병용 약물 조사

- 외래 방문 마다 병용 약물을 수집하여 기록한다.

자) 관찰 및 평가

- 각 관찰 항목에 대한 평가 도구 및 평가 방법에 대한 자세한 내용을 기재한다.

## 나. 설계 방법

임상시험 디자인에서 많이 사용되는 설계 방법에 대한 내용을 참고하여 선택하고 그 외 임상시험의 목적에 따라 다른 디자인을 사용할 수도 있다. 피험자 배정과 처리 할당에 있어 편향(Bias)을 줄이기 위해 무작위배정(Randomization)과 눈가림(Blinding) 전략이 잘 포함되어야 한다.

**예시**

1) 대상자군

- 시험군: 디지털 니코틴 사용장애 비약물 치료군
- 대조군: 디지털 니코틴 사용장애 위약군(sham군)

2) 무작위 배정 방법

- 연구자는 선정·제외 기준을 합격한 피험자의 순서대로 배정일에 쌍방향 웹반응시스템(Interactive Web Response System, IWARS)을 통해서 시험군 혹은 대조군으로 1:1 배정한다.

※ 니코틴 사용장애의 경우 대상자군간 차이를 우려할 결정적인 요인이 발견되지 않아 층화를 고려하지 않을 수 있다.

3) 맹검 방법

- 연구의 특성상 단일 맹검을 지향하되, 필요시 비맹검 임상시험을 수행할 수 있다.
- 단일 맹검인 경우, 임상시험 도중 응급상황 발생 등으로 인하여 필요시 피험자의 눈가림 해제 절차를 둘 수 있다. 이 경우, 사유와 해제일, 열람자, 해제 후 조치 사항 등에 대한 눈가림 해제 문서를 기록 및 보관한다.

# 11. 관찰항목 · 임상검사항목 및 관찰검사방법

- 임상시험 전, 중, 후에 관찰해야 할 항목들을 나열한다.
- 임상시험 전 피험자 선정 과정에서의 확인해야 할 사항, 임상검사, 피험자 동의서 유/무, 피험자 기초정보, 병력조사, 선정 및 제외기준, 식별코드 부여 등에 대해서 기술한다.
- 피험자의 방문일에 따른 관찰 시기별 관찰 항목, 임상 검사 항목과 관찰 검사 방법을 명시한다.
- 임상시험 중 관찰 항목을 기술한다.
- 임상시험 후 이상반응 확인에 대해서 기술한다.

**예시**

## 가. 임상시험 일정표

| | 스크리닝 및 검사일 (Screening)[1] | 치료 시작일 (Baseline) | 치료 적용 (4주차) (In-treatment)[3] | 치료 적용 (8주차) (In-treatment)[3] | 치료 적용 (12주차) (Post-treatment)[3] | 치료 기간 종료 24주 후 (Post-treatment) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **방문일** | 방문1 | 방문2 | 방문3 | 방문4 | 방문5 | 방문6 |
| **경과일수** | D-28 이내 | DAY1 | - | - | - | - |
| **관찰형태** | 내원 | 내원과 애플리케이션 | 내원과 애플리케이션 | 내원과 애플리케이션 | 내원과 애플리케이션 | 내원과 애플리케이션 |
| **연구 참여 동의서 취득** | O | - | - | - | - | - |
| **선정/제외 기준 확인** | O | O | - | - | - | - |
| **인구학적 정보** | O | - | - | - | - | - |
| **과거병력 조사** | O | - | - | - | - | - |
| **임상시험 의료기기 적용** | O[4] | O | O | O | O | - |
| **평가지표 수집 및 분석**[2] | O | O | O | O | O | O |
| **이상반응 확인** | - | O | O | O | O | O |
| **병용 약물 조사** | O | O | O | O | O | O |
| **순응도 조사** | - | O | O | O | O | - |

1) 스크리닝 및 검사일은 치료 시작일 전 28일 이내에 시작한다.
2) 수집하는 지표에 따라 수집이 다를 경우 나누어 표현한다. (예: 니코틴 사용 기록은 스크리닝에도 수집한다.)
3) 니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기 제품의 치료 기간에 따라 전체 치료 기간은 변경될 수 있다.
4) 니코틴 사용 자가 기록 등을 통해 순응 정도를 파악하고, 순응도가 낮은 경우 제외시킬 목적으로 임상시험 의료기기를 치료 시작일 이전 시점에도 사용 가능할 수 있다.

## 나. 임상시험 절차

**예시**

### 1) 방문 1 (스크리닝 및 검사일, Screening)

가) 임상시험 설명 및 동의

- 임상시험에 들어가기 전, 본 임상시험의 목적과 내용에 대하여 대상자 또는 법정대리인에게 상세히 설명한다. 서명일 및 서명 일자를 정확히 기재하여야 하며, 작성된 서명 동의서의 원본은 시험자가 보관하고 사본은 시험대상자 또는 법정대리인에게 교부한다. 대상자에게 서명 동의를 받은 후 동의취득 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여한다.

나) 선정・제외기준

- 대상자가 본 시험에 적합함을 보증하기 위해 시험자 또는 그 위임자가 모든 선정 및 제외기준을 검토해야 한다.

다) 인구학적 정보

- 인구학적 정보로 대상자 이니셜, 만 나이, 성별, 직업, 그리고 업무 생산성을 조사하며 기초 문진에 필요한 환자들의 의학적 특성에 대한 정보들을 수집한다.

라) 과거 병력 조사

- 병력 등을 문진과 과거 진료 기록을 통해 조사한다.
- 병력 조사에 포함되어야 하는 내용은 다음과 같다. 치매, 인지 기능 장애, 정신증, 양극성 장애 및 현재 주요 우울 삽화(current major depressive episode) 등 스크리닝 확인해야 할 질병군 등의 과거력 및 현 병력, 발생 시기, 치료와 진행 여부 및 내용

등을 기재한다.

- 동의서 취득일 기준으로 최근 5년 이내 과거 및 현재 병력을 조사한다.

마) 니코틴 사용 기록 작성

- 환자의 기초 니코틴 사용 평가를 측정하기 위해 피험자에게 최소 1주일 이상 분량의 니코틴 사용 기록을 작성한다.

※ 니코틴 사용 기록 작성을 통해 순응 정도를 파악하고, 순응도가 낮을 경우 제외시킬 목적으로 임상시험 의료기기를 치료 시작일 이전 시점에도 사용 가능할 수 있다. 단, 이때 임상시험 의료기기는 치료가 아닌 니코틴 사용 기록 작성만을 목적으로 사용한다.

바) 니코틴 의존 및 갈망 척도 조사

- 피험자 선정을 위한 FTND(Fagerström Test for Nicotine Dependence)과 갈망 정보를 수집한다.

사) 병용 약물 조사

- 약물 복용력 등을 문진과 과거 진료기록을 통해 조사한다.
- 병용 약물은 동의서 취득일 기준으로 최근 3개월 이내에 복용하였거나 유지 중인 약물에 대해 조사하며 성분명, 용법, 용량, 투여 기간, 목적을 확인한다.

### 2) 방문 2 (치료시작일, Baseline)

가) 초기 시점(Baseline) 유효성 평가

- 초기 시점(Baseline)의 니코틴 사용 및 이차 임상 변수를 평가하기 위해 니코틴 사용 기록 및 관련 임상 척도를 작성하도록

하여 지참하게 하거나, 애플리케이션을 통해 정보를 수집한다.

- 필요에 따라 방문 1(스크리닝 단계)에서 측정한 니코틴 의존 정보(FTND)를 초기 시점(Baseline) 지표로 활용할 수 있다.

나) 니코틴 사용 기록 확인

- 니코틴 사용 기록을 1주일간 작성하여 평가한 후 치료를 시작한다. 애플리케이션을 통하여 작성하는 것이 가능하나, 이 경우 시험군과 대조군이 동일한 형태의 입력 방식을 사용하여야 한다 (애플리케이션을 통해 작성하도록 한다면, 가능한 대조군 역시 애플리케이션을 통해 작성하도록 한다).
- 니코틴 사용 기록 작성도를 통한 순응도를 평가하여, 1주일 동안 3일 이하의 니코틴 사용 기록을 작성하였을 경우 연구 대상에서 제외시킨다.
- 랜덤 배정을 통해 치료군 혹은 대조군에 배치하여 치료를 시작한다.

다) 임상시험 의료기기 시험 방법

- OOO 애플리케이션을 실행한다.
- 회원가입 및 초기 니코틴 사용 평가를 시행한다.
  * 8가지 기본 입력 정보: 성별, 연령, 일생의 니코틴 사용력, 최근 니코틴 사용력, 동반 증상 여부, 니코틴 사용장애 치료력, 직업, 업무 생산성
- 정해진 기간 동안 상술된 방식으로 디지털치료기기 콘텐츠를 통한 니코틴 사용장애 치료를 수행한다.

라) 대조군 검사 시험 방법

- 금연 교육/니코틴 사용 기록(예: Sham, 대면교육, 교육책자 등)

애플리케이션을 실행한다.

- 회원가입 및 초기 니코틴 사용 평가를 시행한다.
- 정해진 기간 동안 환자에게 해가 되지 않는 내용의 과학적 근거에 기반한 금연을 위한 가이드를 제공한다.

마) 이상반응 확인

- 시험자는 임상시험에 사용되는 의료기기 사용 후 나타나는 이상반응 여부를 방문일에 피험자에 대한 진찰을 통해 관찰하고, 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 대하여 증례 기록지에 내용을 기록한다.

※ 단, 이상반응 여부는 필요시 온라인(앱, 이메일, 문자, SNS 등)으로 대체 수집할 수 있다.

바) 병용 약물 조사

- 약물 복용력 등을 문진과 과거 진료기록을 통해 조사한다.
- 병용 약물은 동의서 취득일 기준으로 최근 3개월 이내에 복용하였거나 유지 중인 약물에 대해 조사하며 성분명, 용법, 용량, 투여기간, 목적을 확인한다.

### 3) 방문 3, 4 (치료 적용 4주, 8주 후, In-treatment)

가) 치료 평가

- 치료 평가 및 이차 임상 변수의 변화를 검증하기 위해 니코틴 의존 관련 척도 및 니코틴 사용 기록(애플리케이션 또는 서면 형태)을 작성하도록 하여 지참하게 하거나, 애플리케이션을 통해 정보를 수집한다.

- 평가자의 임상적 면담을 통해서 최근 7일간의 니코틴 사용을 평가한다.
- 니코틴 사용장애 관련 척도 평가, 생의학적 검사를 통해서 이차 유효성 평가지표를 측정한다.
- 디지털치료기기에 대한 사용자 반응 평가를 함께 수행한다.

나) 이상반응 확인

- 시험자는 임상시험에 사용되는 의료기기 사용 후 나타나는 이상반응 여부를 방문일에 피험자에 대한 진찰을 통해 관찰하고, 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 대하여 증례 기록지에 내용을 기록한다.

※ 단, 이상반응 여부는 필요시 온라인(앱, 이메일, 문자, SNS 등)으로 대체 수집할 수 있다.

다) 병용 약물 조사

- 약물 복용력 등을 문진과 과거 진료기록을 통해 조사한다.
- 병용 약물은 동의서 취득일 기준으로 최근 3개월 이내에 복용하였거나 유지 중인 약물에 대해 조사하며 성분명, 용법, 용량, 투여 기간, 목적을 확인한다.

라) 순응도 조사

- 치료 기간 동안 니코틴 사용 자가 기록을 수집하여 순응도를 조사한다. 디지털 치료기기 적용군의 경우, 비약물 치료 수행률을 조사하여 순응도 평가에 활용한다.

#### 4) 방문 5 (치료 적용 12주차, Post-treatment)

가) 치료 평가

- 치료 평가 및 이차 임상 변수의 변화를 검증하기 위해 니코틴 사용장애 관련 척도 및 니코틴 사용 기록(애플리케이션 또는 서면 형태)을 작성하도록 하여 지참하게 하거나, 애플리케이션을 통해 정보를 수집한다.
- 평가자의 임상적 면담을 통해서, 최근 7일간의 니코틴 사용 패턴을 평가한다.
- 니코틴 사용장애 관련 척도 평가, 생의학적 검사를 통해서 이차 유효성 평가지표를 측정한다.
- 디지털치료기기에 대한 사용자 반응 평가를 함께 수행한다.

나) 이상반응 확인

- 시험자는 임상시험에 사용되는 의료기기 사용 후 나타나는 이상반응 여부를 방문일에 피험자에 대한 진찰을 통해 관찰하고, 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 대하여 증례 기록지에 내용을 기록한다.

※ 단, 이상반응 여부는 필요시 온라인(앱, 이메일, 문자, SNS 등)으로 대체 수집할 수 있다.

다) 병용 약물 조사

- 약물 복용력 등을 문진과 과거 진료기록을 통해 조사한다.
- 병용 약물은 동의서 취득일 기준으로 최근 3개월 이내에 복용하였거나 유지 중인 약물에 대해 조사하며 성분명, 용법, 용량, 투여 기간, 목적을 확인한다.

라) 순응도 조사

- 치료 기간 동안 니코틴 사용 자가 기록을 수집하여 순응도를 조사한다. 디지털 치료기기 적용군의 경우, 인지행동치료 수행률을 조사하여, 순응도 평가에 활용한다.

### 5) 방문 6 (치료 기간 종료 24주 후, Post-treatment)

가) 치료 평가

- 치료 평가 및 일차 유효성 평가지표, 이차 임상 변수의 변화를 검증하기 위해 니코틴 사용장애 관련 척도 및 니코틴 사용 기록(애플리케이션 또는 서면 형태)을 작성하도록 하여 지참하게 하거나, 애플리케이션을 통해 정보를 수집한다.
- 평가자의 임상적 면담을 통해서, 최근 7일간의 니코틴 사용 패턴을 평가하여, 일차 유효성 평가지표(금연 여부)를 측정한다.
- 니코틴 사용장애 관련 척도 평가, 생의학적 검사를 통해서 이차 유효성 평가지표를 측정한다.
- 디지털치료기기에 대한 사용자 반응 평가를 함께 수행한다.

나) 이상반응 확인

- 시험자는 임상시험에 사용되는 의료기기 사용 후 나타나는 이상반응 여부를 방문일에 피험자에 대한 진찰을 통해 관찰하고, 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 대하여 증례 기록지에 내용을 기록한다.

※ 단, 이상반응 여부는 필요시 온라인(앱, 이메일, 문자, SNS 등)으로 대체 수집할 수 있다.

다) 병용 약물 조사

- 약물 복용력 등을 문진과 과거 진료기록을 통해 조사한다.
- 병용 약물은 동의서 취득일 기준으로 최근 3개월 이내에 복용하였거나 유지 중인 약물에 대해 조사하며 성분명, 용법, 용량, 투여 기간, 목적을 확인한다.

## 12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

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

**예시**

### 가. 예측되는 부작용

본 연구에서 적용하는 비약물 치료 기반 디지털치료기기는 침습적이거나, 환자에게 유해를 끼칠 수 있는 내용은 포함되어 있지 않다. 다만, 일반적인 디지털 기반 치료의 부작용에 준하는 부작용 또는 범용 장비 사용으로 인한 부작용을 예상할 수 있고, 이는 다음과 같다.

니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기를 위한 범용 장비(스마트폰 또는 태블릿PC 등) 사용으로 두통, 눈의 피로, 눈 또는 근육경련, 눈의 불수의운동, 메스꺼움, 어지럼증, 머리 또는 눈의 불쾌감 또는 통증, 졸림, 피로감과 같은 부작용이 발생할 수 있다. 해당 경우에도 24시간 연락 가능한 연구자 번호를 통하여 즉시 상담과 필요시 의료진 연결이 가능하도록 조치한다.

본 연구에서 진행되는 평가는 자가 보고 설문지, 면담 등 모두 비침습적인 검사로 이루어져 있으므로 예측되는 부작용은 없다.

### 나. 사용 시 주의사항

본 연구에서 적용하는 니코틴 사용장애 개선 디지털 치료기기의 부작용, 일반적 주의, 적용 상의 주의는 다음과 같다.

1) 부작용

본 제품을 사용한 후 제품에 대한 부적합 반응이 전부 배제될 수는 없으며, 이상반응 문제가 생길 수 있다.

2) 일반적 주의

사이버 보안과 관련된 사고 발생 시 임상시험 관리자 긴급 번호로 연락하고 관리자가 조치할 때까지 대기한다.

3) 적용 상의 주의

사용 시간, 사용 횟수, 결과 작성 등 임상시험 책임자 및 담당자가 요구한 사용 방법을 준수하여야 한다.

## 13. 중지 · 탈락 기준

- 부작용, 이상반응 발생 등으로 인하여 임상시험을 진행할 수 없거나 임상시험의 진행이 피험자의 안전 보호를 위협하여 그 진행을 멈추는 것을 '중지'라 하며, 임상시험 개시에서 완료까지 중지될 수 있는 세부 사항을 '중지 기준'에 제시한다. '중지 처리'에는 각 중지 기준에 대한 유효성 평가 통계 처리 시 그 산입 여부와 피험자별 중지 사유를 포함한 관련 임상시험 자료의 처리 방법을 제시한다.
- '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 처리 방법을 '탈락 처리'에 구체적으로 제시한다.

**예시**

### 가. 중지

1) 중지 기준

- 임상시험은 시험책임자, 임상시험심사위원회에 의해 조기 종료 또는 일시 중지 시킬 수 있다.
- 임상시험 진행 중 관찰되는 상황이 임상시험을 계속 진행하는 것에 무리가 있다고 판단되는 경우에는 임상시험을 중지할 수 있다.
- 심각한 부작용 발생으로 조기 종료시킬 수 있다.

2) 중지 처리

- 임상시험은 시험책임자, 임상시험심사위원회에 의해 조기 종료 또는 일시 중지 시킬 수 있다.
- 중지 시점까지의 검사 결과 관련 자료는 성능과 안전성 평가를

위한 통계 처리 시 삽입할 수 있다.

- 임상시험을 통해 얻어진 자료는 성능 및 안전성 분석을 위한 데이터가 정해져야 하며, 만약 자료에 결함이 생기면 적절한 보정 방법을 임상시험계획서에 제시하고 보정 후 분석을 시행하도록 한다.
- 동의를 철회한 경우 해당 시점까지 수집된 피험자의 정보는 전면 파기한다.

## 나. 탈락

1) 탈락 기준

시험자는 다음과 같은 경우에 연구 참여 대상자를 시험에서 탈락시킬 수 있다.

- 피험자가 임상시험 중 임상시험 참여 중단을 요구하거나 시험 참여 동의를 철회하는 경우
- 피험자의 부작용(예: 두통, 눈의 피로, 눈 또는 근육경련, 눈의 불수의 운동, 메스꺼움, 어지럼증 등)으로 인하여 임상시험 책임자 또는 담당자가 임상시험 수행이 불가능한 것으로 판단한 경우
- 피험자가 임상시험 중 임상시험용 의료기기 비교 평가하는데 영향을 줄 것으로 예상하는 약물을 임의로 복용한 경우
- 피험자의 임상시험 중 임상시험용 의료기기 비교 평가하는데 영향을 줄 수 있는 약물의 사용량이 변경된 경우
- 임상시험 중 선정/제외기준 위반 등 중대한 계획서 위반 사항이 발견되는 경우

- 피험자가 제때에 방문을 안 하며 연락이 안 되는 경우
- 기타 사유로 인하여 임상시험 책임자 또는 담당자가 임상시험을 중지해야 한다고 판단한 경우
- 증상이 지나치게 악화되어 다른 건강 결과 악화가 예상되는 경우

2) 탈락 처리

- 중도 탈락 시, 시험자는 대상자의 임상시험 조기 탈락의 주요 사유를 평가하여 증례기록서의 임상시험 완료 란에 해당 정보를 기재한다.
- 참여 중단 의사를 밝히지 않고 방문에 출석하지 않아 현재 상태가 불분명한 대상자의 경우에 시험자는 대상자와 전화 통화를 하여 탈락의 주요 사유를 파악하도록 한다.

## 14. 유효성의 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법에 의함)

- 해당 의료기기의 임상시험에 따른 유효성 평가는 사용된 모든 의료기기를 대상으로 실시하며, 일차 유효성 평가변수의 근거되는 성능 평가 기준을 제시한다. 그 밖에 임상시험 결과의 사용 범위에 따른 성능 평가를 위하여 이차 유효성 평가변수를 제시하여 각 임상 검사 항목 및 검사 방법에 대한 기준을 제시한다.
- 성능 평가 방법은 임상시험 기간 동안 일차/이차 유효성 평가변수에 대한 시험군과 대조군간의 비교 분석 방법을 통계적으로 타당하게 제시한다.
- 통계 분석 방법에 따른 통계적 유의성에 대한 평가 방법과 기준을 제시한다. 임상시험을 복수의 임상시험 기관에서 실시하는 경우에는 기관에 따라 임상시험 결과에 차이가 있는지에 대한 여부를 분석해야 하며, 기관에 따른 영향력 차이를 보정할 수 있는 경우는 이를 반영하여 분석 결과를 제시해야 한다.

### 가. 유효성의 평가 기준

**예시**

**[일차 유효성 평가변수]**

1) 치료 적용 후 24주차 금연 여부

본 연구의 일차 유효성 평가변수는 금연 여부로 정한다. 대조군 대비 시험기기 적용군에서 유의수준 0.05에서 통계학적으로 유의하게 차이가 날 경우(시험기기 적용군에서 금연율이 높은 경우) 임상시험 성공으로 판단한다. 금연 여부는 “지난 OO일간 금연을 유지하였습니까?” 로 결정한다. 금연 여부는 시점 금연율을 참고로 하되, 연구 설계에 따라 <표 34-35>와 같이 다양하게 적용할 수 있다.

※ 단, 본 연구에서는 연구설계에 따라, 치료 9~24주간의 금연 여부를 일차 유효성 평가변수로 고려할 수 있다.

※ 단, 보조적 생화학적 검사 방법을 통해 니코틴 반응에서 양성이 나온 경우는, 금연 유지 여부 판단에서 제외한다. 이 경우, 마지막 관찰 시점까지로 정한다. 보조적 생화학적 검사의 위양성율은 2~4%로 낮게 유지된다.

**표 34. 금연율의 정의**

| 금연율의 정의 | 내용 |
|---|---|
| 시점 금연율<br>(point prevalence) | • 특정 시점에서 금연 프로그램에 참여하고 있는 최대 다수를 포함해서 반영하는 지표이다.<br>• 과거 7일 동안 담배를 피웠는지 평가하고, 흡연 사실이 없으면 성공적인 금연 상태로 간주한다.<br>• (장점) 평가 시점의 기억 오류의 영향을 받지 않고 명확하게 파악할 수 있으며 금연 사업 시작 이후 뒤늦게 참여한 사람들 역시도 평가 대상으로 있으며, 생의학적 검사와 동시에 적용 가능하다.<br>• (단점) 금연 3개월 기준 재발율이 많은데, 이 시점에서는 과거 금연 성공자가 흡연자로 바뀌는 경우가 많아, 안정적인 금연 성공률 반영 및 장기적 건강 영향 평가에 적합하지 않다. |
| 연속적 금연율<br>(continuous prevalence) | • 금연 프로그램의 시작일, 종료일 또는 금연 보조제의 이용 시작을 기준으로 6개월 또는 1년 동안의 기간 동안(한 번이라도) 흡연 사실이 없는 경우를 금연 성공으로 간주하고 한 두 번의 실수를 용납하지 않는다.<br>• (장점) 금연 성공에 대해 엄격한 기준을 적용하여 지표가 안정적이고 장기적 건강 영향 평가에 적합하다.<br>• (단점) 다른 지표에 비해 금연 성공률이 매우 낮게 나오고 생의학적 지표와 동시 사용이 어렵다. 또한 대부분 금연 시도자 중, 재발을 경험하지 않는 경우는 4.3%에 불과하다. |

| | |
|---|---|
| 특정기간 금연율 (prolonged abstinence) | • 시점 금연율과 연속 금연율 조합한 성격의 지표로 간주한다.<br>• 금연 실패로 간주되지 않을 정도의 단기간 흡연 재발을 허용하되 이후 지속적인 금연 상태를 유지하는 경우도 금연에 성공한 것으로 본다.<br>• 통상 1개월 혹은 6개월의 기간 동안 금연 유지 여부를 평가하는데 금연 사업의 시작 시점이나 개입 시점을 포함하지 않아도 된다. 사업 초기의 높은 재발율의 부담을 피할 수 있어 보다 안정적인 결과를 창출 가능하다.<br>• 참고로 국제금연학회인 SRNT 위원회는 지난 2주 연속으로 하루 한 개비 이상의 담배를 피운 경우를 금연 실패로 정의한 바 있다. |

(출처: Hughes, J. R., Keely, J. P., Niaura, R. S., Ossip-Klein, D. J., Richmond, R. L., & Swan, G. E. (2003). Measures of abstinence in clinical trials: issues and recommendations. Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, 5(1), 13 - 25., 박정래. (2011). 담배연기 없는 사업장 정책 가이드 34-근로자 흡연의 건강불평등과 사업장 금연정책 (9). 산업보건, 282, 31-44.)

**표 35. 금연 치료 성공 여부에 대한 보조적 생의학적 검사 방식**

| 생의학적 검사 방법 | 내용 |
|---|---|
| 호기중 일산화탄소 검사 | • (장점) 비침습적이고 휴대용으로 장소에 구애받지 않고, 신속하게 결과를 확인할 수 있음. 비용이 적게 들며 측정이 용이하다.<br>• (단점) 반감기가 약 4시간으로 짧기 때문에 가벼운 흡연자와 간헐적 흡연자가 금연 상태로 간주되는 위음성 결과를 보일 수 있다. |
| 요중 또는 타액 코티닌 검사 | • (장점) 니코틴 대사물질 중 하나인 코티닌(cotinine)은 18~20시간의 비교적 긴 반감기를 가지고 있고, 만성 흡연자에서 안정적인 농도를 보이기 때문에 흡연의 좋은 지표로 인정한다.<br>• 간단한 스틱 형태의 검사도 이미 개발되어 있고, 탁월한 민감도와 특이도를 보인다. |

(출처: Hughes, J. R., Keely, J. P., Niaura, R. S., Ossip-Klein, D. J., Richmond, R. L., & Swan, G. E. (2003). Measures of abstinence in clinical trials: issues and recommendations. Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, 5(1), 13 - 25., 박정래. (2011). 담배연기 없는 사업장 정책 가이드 34-근로자 흡연의 건강불평등과 사업장 금연정책 (9). 산업보건, 282, 31-44)

[이차 유효성 평가변수]

1) 치료 적용 후 9~24주간(또는 치료 적용 후 9~12주간) 니코틴 사용량
   - 치료 적용 후 9~24주간(또는 치료 적용 후 9~12주간) 동안 총 니코틴(담배 개비) 사용량을 조사하고, 일평균 혹은 주평균 니코틴 사용량을 조사한다.
2) 치료 전 대비 치료 기간(12주) 종료 후(또는 치료 전 대비 치료 적용 후 24주 후), 니코틴 중독 관련 임상적 특성 반영 척도 점수
   - 대표적인 예시로 니코틴 갈망을 반영하는 FTND, 니코틴 변화 동기를 평가하는 SOCRATES-S(Stages of Change Readiness and Treatment Eagerness Scale for Smoking Cessation) 한국어 버전[3]을 사용한다.
3) 치료 기간(12주) 동안 치료 순응도
   - 대표적인 예시로 외래 진료 방문 여부 및 횟수, 약물 복용 순응도 등이 있다.
4) 치료 기간(12주) 중 또는 종료 후, 니코틴 중독 반영 생의학적 표지자
   ※ 단, 생물학적 표지자의 단독 사용보다는 금연 설문 평가와 함께 활용할 것을 권고한다.
5) 치료 기간(12주) 종료 후(또는 치료 적용 후 24주 후), 우울감과 불안감 평가
   - PHQ-9(Patient Health Questionnaire)을 활용하여 우울 환자의 선별 진단 및 금연에 따른 우울 증상 개선 정도를 평가한다.

3) 국내에서 전영민(2005)이 타당화한 SOCRATES-K를 기반으로 니코틴 금단에 맞게 문항 내용을 수정하여 박재우 등(2007) 타당화. 3개의 하위 요인(인식, 양가성, 실천)으로 구성되어 있으며, 각 하위 요인별 점수가 높을수록 변화 동기의 차원(인식, 양가성, 실천)이 높은 것을 의미함

- GAD-7(The 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale)을 통해, 범불안 장애 환자를 선별 진단하기 위해 개발된 선별 평가 도구이자, 불안 증상 개선 정도를 평가한다.

6) 치료 기간(12주) 종료 시점으로부터 4주, 12주 후 자가 보고 금연 유지 여부
   - 생의학적 표지자와 동시에 사용하여 거짓 보고자에 대한 편향(bias)를 최소화한다.

7) 치료 기간(0주, 4주, 8주, 12주) 동안 생물학적 지표를 통해 평가된 자율신경계 활성도 및 균형
   - 실시간 심박수(HR), 분당 심박수 평균(HR), 심박 변이도(HRV Index), 교감 신경 활성도(SNS Activity), 부교감 신경 활성도(PSNS Activity), 교감 신경 비율(SNS Balance) 등을 활용할 수 있다.

**표 36. 니코틴 사용장애 이차 유효성 평가지표 예시**

| 구분 | 평가지표 |
|---|---|
| 생물학적 평가 | • 호기중 일산화탄소 검사<br>• 요중 또는 타액 코티닌 검사 |
| 자가 설문 평가 | • 시점 금연율(point prevalence)·연속적 금연율(continuous prevalence)·특정 기간 금연율(prolonged abstinence)<br>• 니코틴 사용량<br>• 금연 유지 기간<br>• FTND(Fagerstrom Test for Nicotine Dependence)<br>• SOCRATES-S(Stages of Change Readiness and Treatment Eagerness Scale for Smoking Cessation) |
| 생체신호 평가 | • 실시간 심박수(HR)<br>• 분당 심박수 평균(HR)<br>• 심박 변이도(HRV Index)<br>• 교감 신경 활성도(SNS Activity)<br>• 부교감 신경 활성도(PSNS Activity)<br>• 교감 신경 비율(SNS Balance) |

| | |
|---|---|
| 기타 | • 병원 방문 횟수<br>• 니코틴 대체 제제 구매 횟수<br>• In-app activity (일일 자가 보고 및 호기 일산화탄소 측정, 강의 완료 정도)<br>• 담배를 구매, 소비하는 행동<br>• 흡연에 사용하는 시간의 변화<br>• 일상생활 스트레스를 담배로 해소하는 정도 |

(출처: Hughes, J. R., Keely, J. P., Niaura, R. S., Ossip-Klein, D. J., Richmond, R. L., & Swan, G. E. (2003). Measures of abstinence in clinical trials: issues and recommendations. Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, 5(1), 13 - 25., 박정래. (2011). 담배연기 없는 사업장 정책 가이드 34-근로자 흡연의 건강불평등과 사업장 금연정책 (9). 산업보건, 282, 31-44)

## 나. 검사 방법

**예시**

1) 일차 유효성 평가지표

일차 유효성 평가지표로써 치료 적용 후 24주차 금연 여부를 평가한다. 이를 위해서는 평가 시점의 니코틴 사용 패턴의 평가가 필요하다. 평가 시점이 치료 적용 후 24주차로 설정되어 있을 경우, 치료 적용 후 24주차 시점으로부터 7일 이전 기간 동안 니코틴 사용 패턴을 피험자와 평가자의 임상적 면담을 통해 면밀하게 평가하도록 한다. 흡연력 기록지(Timeline Follow Back, TLFB)를 활용할 수 있으며, 피험자가 기록한 니코틴 사용 자가 기록을 참조할 수 있다.

니코틴 사용 여부에 대해서는 피험자의 보고와 임상적 면담을 통한 평가를 기반으로 한다. 다만, 요중 혹은 타액 코티닌 농도, 호기 중 일산화탄소 농도를 측정하여 이를 피험자가 보고하는 금연 여부와 대조해야 한다. 서로 상충되는 결과가 나올 경우,

해당 피험자의 데이터는 연구 분석에 포함시키지 않을 수 있다.

2) 이차 유효성 평가지표

치료 기간이 종료된 시점인 방문 5 혹은 추적 관찰 기간인 방문 6에서 임상 척도를 통하여 유효성을 평가한다. 니코틴 사용량, 니코틴 사용장애 증상 및 금단 증상 심각도를 반영하는 척도와 중독 관련 임상적 특징(갈망, 동기 수준 등)을 반영하는 척도를 유효성 평가변수로 활용할 수 있다.

니코틴 사용량에 대해서는 평가 기간 동안의 총 니코틴 사용량, 일평균 니코틴 사용량 등을 평가할 수 있다.

니코틴 사용장애 증상 및 심각도를 반영하는 척도의 경우는 유효성 평가변수 뿐 아니라, 방문 1(Screening 단계)에서 피험자의 선정 기준 중 하나로 활용될 수 있다. 예를 들어, 니코틴 의존도 설문 도구(FTND)의 경우, 니코틴 의존 의심군은 7점 이상으로 분류된다.

치료 순응도는 외래 진료 방문 여부 및 횟수, 처방된 금연 보조제 복용 여부 및 복용률을 평가함으로써 측정이 가능하다. 치료 기간뿐 아니라, 방문 6(치료 적용 24주 후)에서의 평가를 통하여 순응도의 유지 효과를 평가할 수 있다. 디지털치료기기나 대조기기를 통해서 니코틴 사용 자가 기록을 작성하도록 제시된 경우, 자가 기록 작성률을 평가함으로써 순응도 측정이 가능하다. 이 경우는, 디지털치료기기나 대조기기가 적용되고 있는 동안을 대상으로 평가된다.

니코틴 사용장애 반영 생의학적 지표는 개별 지표 단독으로

평가하지 말고 여러 지표를 종합적으로 반영하여 평가할 수 있도록 한다. 생의학적 지표는 위양성률의 가능성이 낮지만 존재하므로 보조적인 지표로 활용해야 한다.

3) 기타 유효성 평가지표

디지털 치료기기 혹은 대조기기를 통해 니코틴 사용 패턴뿐 아니라, 중독 관련 임상적 특징(갈망, 금단 등)을 자가 기록한 경우, 이 역시 기타 유효성 평가지표로 활용될 수 있다. 니코틴 사용장애는 여러 정신과적 공존 문제가 있는 복합적인 질환으로, 수면/우울/불안 관련 증상 유무, 직업적/사회적 기능 상태 등의 항목에 있어서 자가 보고 설문 혹은 연구자와의 대면 인터뷰를 통해 측정이 가능하다.

니코틴 의존 상태는 자율신경계의 불균형과 관련이 있다고 알려져 있다 (Boschloo et al. 2011). 따라서, 심박 변이도(Heart Rate Variability, HRV), 맥박수 등의 생체 지표가 기타 유효성 평가지표로 고려될 수 있다. 생체 지표는 병원 방문 시에 휴지기 상태에서 측정될 수 있으며, 웨어러블 디바이스를 통하여 일상생활에서도 측정될 수 있다.

사용자 반응 평가에 대해서는 애플리케이션 사용 후 측정이 진행되어야 하므로, 방문 3, 방문 4, 방문 5에 측정을 수행하여야 한다. 여기에는 사용자의 순응도, 만족도, 난이도, 개선점 등이 포함되어야 하며 자가 보고 설문 혹은 연구자와의 대면 인터뷰를 통해 측정이 가능하다.

## 다. 통계 분석 방법

**예시**

1) 분석대상군

- 모든 분석 대상자군(Full Analysis Set, FAS)

배정된 대로 분석(Intention-to-treat, ITT) 원칙을 따르며, 무작위 배정된 모든 피험자군 중 주요한 선정기준을 위배하거나 무작위 배정된 후 니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기를 로그인하여 한 번이라도 사용한 로그가 존재하지 않거나, 무작위 배정 이후 일차 유효성 평가 자료가 전무한 경우는 제외한다. 1차/2차 유효성 평가는 모든 분석 대상자군(Full Analysis Set, FAS)를 주요 분석군으로 분석한다.

- 계획서 순응 임상시험대상자군(Per-protocol Set, PPS)

모든 분석 대상자군(FAS)에 속한 피험자이면서 임상시험 일정대로 모든 수행을 완료하고, 아래의 주요한 임상시험계획 위반이 없는 피험자로 정의한다. 1차/2차 유효성 평가는 계획서 순응 임상시험 대상자군(PPS)를 보조 분석군으로 분석한다.

- 정신과적 전문 치료를 시작한 것으로 판단되는 경우
- 임상시험 참여 중 심적/신체적 환경 변화로 있는 것으로 판단되는 경우

- 안전성 자료(Safety Set, SS)

니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기로 한 번이라도 치료를 받은 모든 피험자로 정의한다. 안전성 평가는 안전성 자료를 대상으로 분석한다.

2) 일차 유효성 평가변수: 치료 적용 후 24주차의 금연 여부

- 일차 유효성 평가변수의 디지털치료기기 치료 적용 후 24주차의 금연율을 두 군별 제시하고, 두 군간 비율 차이를 95% 신뢰구간을 제시한다. 시험군이 대조군(sham군)에 비해 통계적으로 유의하게 크다고 볼 수 있는지 유의수준 0.05 기준에서 양측 검정(Two Sample Z Test (pooled))을 수행하고 임상적 평가를 한다.

3) 이차 유효성 평가변수

- 치료 적용 후 9~24주간(또는 치료 적용 후 9~12주간)의 니코틴 사용량

  치료 적용 후 9~24주간(또는 치료 적용 후 9~12주간)의 니코틴 사용량의 변화량에 대해 기저치, 성, 연령을 포함한 반복 측정 혼합 모형(Repeated measured mixed model)을 적용하여 다른 변수를 통제한 후 배정군간 평균 변화량 차이가 있는지 양측 유의수준 0.05에서 통계적 우월성을 평가한다.

- 치료 전 대비 치료 기간(12주) 종료 후(또는 치료 전 대비 치료 적용 후 24주 후), 중독 관련 임상적 특성 반영 척도 점수(니코틴 갈망을 반영하는 FTND, 니코틴 변화 동기를 평가하는 SOCRATES-S)의 차이

  * 치료 적용 후 9~24주간(또는 치료 적용 후 9~12주간)의 니코틴 사용량 변화량 평가와 동일한 방법을 적용한다.

- 치료 기간(12주) 동안 치료 순응도

  피험자 집단별 치료 기간 동안 외래 진료 방문 여부 및 횟수, 약물 복용 순응도 등을 제시하고, 필요시 반복 측정 혼합 모형(repeated measured mixed model) 혹은 일반화 추정 방정식

(Generalized Estimating Equations, GEE) 모형을 적용하여 유의수준 0.05에서 통계적 평가를 수행한다.

4) 결측값 처리

모든 분석 대상자군(Full Analysis Set, FAS)에서 중도 탈락 등의 사유로 치료 후 시점에서 발생하는 결측치는 일차 유효성 평가변수의 경우, 금연에 '실패'한 것으로 대치하고, 이차 유효성 평가의 경우, 대치 처리 없이 결측치를 고려한 통계 분석 방법을 적용한다. 그 외 분석 대상군에서의 자료는 대치 처리 없이 수집된 자료로 분석한다.

5) 이상치 처리

각 변수에 대해 이상치는 별도로 고려하지 않는다.

6) 하위 분석

일차 유효성 평가 결과가 피험자의 하위 집단(성별, 연령별 등)에 따라 차이가 있는지를 확인하기 위해 하위 분석을 제시한다.

7) 민감도 분석

- 일차 유효성 평가변수에 대해 기저치 특성을 추가로 통제한 후 두 군간 차이가 있는지 확인하기 위해 다중 로지스틱 회귀모형(multiple logistic regression model)을 적용하여 분석하여 제시한다.
- 일차 유효성 평가 결과가 기관에 따라 차이가 있는지를 확인하기 위해 기관 및 기관과 그룹 간 상호작용을 다중 로지스틱 회귀모형에 포함하여 기관에 따른 군간 차이가 있는지 분석하여 제시한다.
- 두 군간 피험자의 연구 참여 유지 기간을 kaplan-meier 방법

으로 추정하고 두 군간 차이가 있는지 log-rank test를 수행하고 결과를 검토한다.

8) 중간 분석

- 본 연구는 중간 분석을 수행하지 않는다.

## 15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준 · 평가방법 및 보고방법

이상사례(의료기기이상반응, 중대한 이상반응/의료기기이상반응 포함)의 발생 시 '의료기기 임상시험 관리기준'(의료기기법 시행규칙 [별표3])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 평가 기준을 제시하여야 한다.

**예시**

### 가. 피험자 안전성

본 임상시험은 저위험(low-risk) 치료용 의료기기의 임상적 평가이므로 피험자가 직접적으로 받는 인체의 위해도가 없을 수도 있다. 하지만, 치료 도중 피험자에게 문제(예: 두통, 눈의 피로, 눈 또는 근육 경련, 눈의 불수의운동, 메스꺼움, 어지럼증 등)가 발생할 경우 임상시험 담당 연구진에게 연락할 수 있는 긴급 연락망을 제공하고, 디지털 기기(애플리케이션) 사용 관련한 문제(예: 버그 문제, 로그인 실패 등)가 발생할 경우 회사 측 고객센터로 연락할 수 있는 별도의 연락망을 제공한다. 긴급 연락망과 방문을 통해 이상반응을 수집한다.

### 나. 시험자 안전성

해당 임상시험용 의료기기는 소프트웨어에 속하며 비침습적이며 짧은 기간 동안 임상시험에 참여하기 때문에 안전에 대한 위험은 없다고 할 수 있다.

## 다. 이상사례의 정의

1) 이상사례(Adverse Event, AE)란 임상시험 중 피험자에게 발생한 모든 의도하지 않은 증후(sign), 증상(symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용 의료기기와 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

2) 의료기기이상반응(Adverse Device Effect, ADE)이란 임상시험용 의료기기로 인하여 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용 의료기기와의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

○ 의료기기의 오류(결함)로 인한 오진률 발생 가능성

## 라. 이상사례의 평가

1) 임상시험용 의료기기와의 인과관계 평가

이상사례 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 중단 결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우

- 임상시험용 의료기기의 재사용(실시된 경우) 결과가 음성이거나 모호한 경우

○ 관련성이 없음(Definitely not related)

- 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

**마. 안전성의 평가 기준**

본 임상시험에서 이상반응은 임상시험 시작 전에 관찰되지 않은 증상이 발생하는 모든 바람직하지 않은 의학적 · 물리적 소견을 이상반응으로 분류한다. 예측되는 부작용도 이상반응으로 분류한다.

**바. 이상사례 보고 방법**

1) 이상사례 교육

○ 시험책임자는 시험담당자 및 임상의 등에게 임상시험용 의료기기 사용 후 나타날 수 있는 모든 이상사례에 대하여 교육을 실시하고 사용 후 나타나는 모든 현상에 대하여 보고하도록 교육을 실시한다.

2) 중대한 의료기기이상반응 보고

※ 본 내용은「의료기기법 시행규칙」별표 3 '의료기기 임상시험 관리 기준' 제8호 러목(의료기기이상반응의 보고)에 따른다.

○ 이외에도 시험자가 중대하다고 간주하거나, 임상시험용 의료기기와의 사용과 연관 지을 수 있는 유의한 위험, 금기, 부작용, 주의사항을 시사하는 사건 등도 중대한 이상사례/의료기기이상반응으로 기록하고 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게된 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.

## 16. 피험자 동의서 서식

시험책임자는 의료기기법 시행규칙 제24조 제1항 제4호의 규정에 따라 임상시험을 시작하기 전에 피험자로부터 동의를 받고 이를 문서화할 때, 헬싱키 선언에 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 의료기기 임상시험 관리기준(의료기기법 시행규칙 [별표 3])에서 정하고 있다. 이에 따른 피험자 동의서 서식을 제시하여야 하며, 피험자 설명서에는 동 기준의 제7호 아목의 10)을 포함하여야 한다.

**예시**

### 가. 피험자 동의서에 반드시 포함되어야 하는 사항

1) 임상시험의 연구목적으로 수행된다는 사실
2) 임상시험의 목적
3) 임상시험용 의료기기에 관한 정보 및 시험군 또는 대조군에 무작위 배정 될 확률
4) 침습적 시술(invasive procedure)을 포함하여 임상시험에서 피험자가 받게 될 각종 검사나 절차
5) 피험자가 준수하여야 할 사항
6) 검증되지 않은 임상시험이라는 사실
7) 피험자에게 미칠 것으로 예상되는 위험이나 불편
8) 기대되는 이익이 있거나 피험자에게 기대되는 이익이 없을 경우 그 사실
9) 피험자가 선택할 수 있는 다른 치료 방법이나 종류 및 그 치료

방법의 잠재적 위험과 이익

10) 임상시험과 관련한 손상이 발생하였을 경우 피험자에게 주어질 보상이나 치료 방법

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) 제8호 항목에 따른 모니터 요원, 제8호 항목에 따른 점검을 실시하는 자, 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장이 관계 법령에 따라 임상시험의 실시 절차와 자료의 품질을 검증하기 위하여 피험자의 신상에 관한 비밀이 보호되는 범위에서 피험자의 의무 기록을 열람할 수 있다는 사실과 피험자 또는 피험자 대리인의 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 연락해야하는 사람

18) 임상시험 도중 피험자의 임상시험 참여가 중지되는 경우 및 그 사유

19) 피험자의 임상시험 예상 참여 기간

20) 임상시험에 참여하는 대략의 피험자 수

## 나. 피험자 동의의 일반적 요건

1) 연구자는 연구를 시작하기 전에 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 피험자에게 제공될 설명서 및 동의서, 기타 문서화된 정보의 사전 서면 승인을 받아야한다.

2) 연구자는 임상시험심사위원회 승인 직인이 찍힌 동의서 등을 피험자 또는 피험자의 대리인에게 제공해야 하며, 피험자(또는 대리인)와 동의를 받은 책임연구자(또는 책임연구자의 위임을 받은 자)는 동의서 서식에 서명하고, 자필로 해당 날짜를 기재하여야 한다.

3) 연구자는 서명된 동의서를 보관해야 하며, 사본을 피험자(또는 대리인)에게 제공해야 한다.

4) 동의서를 받는 과정에서 연구자는 피험자 또는 대리인에게 강제나 부당한 영향을 미치지 않아야 하며, 피험자 또는 대리인이 연구의 모든 정보를 이해할 수 있는 용어 및 언어로 작성된 동의서 등을 제공하여 설명하고 질문에 대하여 대답한 후 충분히 생각할 기회를 제공하여 동의를 얻어야 한다.

5) 피험자 동의서에는 피험자 또는 대리인의 법적 권리를 포기나 제한, 연구자/의뢰자/기관 및 기관장의 과실 책임의 면제를 암시하는 내용이 포함되어서는 안 된다.
6) 피험자의 동의에 영향을 줄 수 있는 새로운 연구 관련 정보가 수집되면 동의서 서식, 피험자 설명서 및 기타 문서화된 정보는 이에 따라 수정되어야 하며, 사용 전에 반드시 위원회의 승인을 받아야 한다. 피험자의 지속적인 연구 참여 의지에 영향을 줄 경우 연구 책임자는 피험자 또는 대리인에게 즉시 알리고, 이러한 고지와 관련된 모든 사항을 문서화해야 한다.
7) 피험자 또는 대리인이 동의서 등을 읽을 수 없는 경우에는 공정한 입회자가 동의를 얻는 전 과정에 참석하여야 한다.

**다. 임상시험 실시 도중 피험자 설명문 등이 변경되었을 때 재동의**

임상시험 실시 도중 동의서 서식이 변경되거나, 피험자에게 제공된 문서 정보의 변경이 있는 경우에는 변경일 기준 다음 방문일에 변경 내용을 피험자에게 충분히 설명하고, 시험책임자(또는 시험담당의사)와 피험자는 변경동의서에 서명하고 해당 날짜를 자필로 적어야 한다.

**라. 피험자의 대리인이 피험자를 대신하여 임상시험 참여에 동의**

피험자의 이해능력, 의사표현능력의 결여 등의 사유로 동의를 받을 수 없는 경우에는 대리인의 동의를 받을 수 있으며, 이와 같은 경우에도 피험자는 피험자 자신이 이해할 수 있는 정도까지 임상시험에 관한 정보를 제공 받아야 하며, 가능하다면 피험자는 동의서 서식에

서명하고 자필로 날짜를 기재하여야 한다. 또한, 피험자의 대리인임을 확인할 수 있는 근거 자료 등을 확보하고, 피험자 동의 설명서 등에 대리인의 동의 사유를 구체적으로 기술할 것을 권장한다.

## 17. 피해자 보상에 대한 규약

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

**예시**

임상시험용 의료기기가 직접적 원인이 되어 피험자에게 손상이 발생하여 응급 조치가 필요한 경우 시험책임자가 가입한 보험에 의해 보상한다. 본 임상시험과 관련이 없는 부작용이 발생한 경우에도 해당 과와의 긴밀한 협조를 통하여 신속한 검사와 처치를 시행한다.

예상된 의료기기이상반응에 대하여 당사자들 간에 미리 합의한 보상액 또는 조치가 있는 경우, 당해 기준에 따라 이를 보상한다. 그 외의 경우에는 신체 손상의 정도, 성격, 지속 기간, 유사 사례 등을 종합적으로 고려하여 당사자들 간에 합의한 보상 방법에 따라 이를 보상한다. 당사자들 간에 전항의 합의가 이루어지지 아니한 경우에는, 법원의 판결 및 이에 준하는 결정의 확정 내용에 따라 보상한다.

## 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 치료 방법 등을 제공하는 원칙과 절차를 수립하여 제시한다. |

**예시**

본 임상시험이 종료된 후 피험자는 이후의 진료에 대하여 OO병원에서 진행하던 치료 절차가 임상시험 참여 전과 다름없이 진행되며, 이후의 치료비는 피험자가 지불하여야 한다. 다만, 부작용 발생 시 임상시험에 사용된 의료기기와의 인과관계 유무를 확인한 후, 본 임상시험에 사용된 의료기기로 인하여 부작용이 발생한 경우 ㈜OOO에서 치료에 관한 부작용이 소실될 때까지 치료비를 지불한다.

## 19. 피험자의 안전보호에 대한 대책

피험자의 안전보호를 위한 임상시험 실시기관 및 임상시험심사위원회, 시험책임자 및 시험자, 의뢰자, 모니터링요원 등의 의무사항을 정하여 제시한다.

**예시**

### 가. 임상시험 실시기관

임상시험 실시기관의 장은 해당 임상시험의 실시에 필요한 임상 시험실, 설비와 전문 인력을 갖추어야 하고, 긴급 시 필요한 조치를 취할 수 있도록 하는 등 해당 임상시험을 적절하게 실시할 수 있도록 하여야 한다.

### 나. 임상시험심사위원회

1) 임상시험심사위원회는 국내 법규/관례에 따라 구성되어 있어야 한다. 임상시험심사위원회는 피험자의 권리, 안전, 복지를 보호해야 하며, 취약한 환경에 있는 피험자가 임상시험에 참여하는 경우에는 그 이유의 타당성을 면밀히 검토하여야 한다.
2) 임상시험심사위원회는 임무를 수행함에 있어 피험자의 시험 참가 동의가 적절하게 얻어지지 않았거나 임상시험이 임상시험 계획서에 따라 진행되지 않은 경우 또는 중대한 이상반응/의료기기이상반응이 나타난 경우에는 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 중지 명령 등 필요한 조치를 시험책임자에게 하여야 한다.

## 다. 시험자

1) 시험자(Investigator)란 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 말한다. 시험자는 의뢰자와 합의되고 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장의 승인을 득한 임상시험 계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다.
2) 임상시험 중 또는 임상시험 이후에도, 시험자는 임상적으로 의미있는 시험실적 검사치의 이상을 포함하여 임상시험에서 발생한 모든 이상반응에 대해 피험자가 적절한 의학적 처치를 받을 수 있도록 조치하여야 하고, 시험자가 알게 된 피험자의 병발 질환에 대해 의학적 처치가 필요한 경우 이를 피험자에게 알려주어야 한다.
3) 시험자는 임상시험계획을 정확히 분석 및 숙지하고, 대상 피험자의 문제점을 적극적으로 대응한다.

## 라. 의뢰자

1) 임상연구의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임을 갖고 있는 자로 통상 의료기기 임상시험의 경우 의료기기 제조업자(수입자를 포함한다)를 말한다.
2) 임상시험 대상, 시험 방법, 증례보고서의 서식과 내용 등이 임상시험계획서의 절차에 따라 이루어지도록 하여야 한다.
3) 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.

## 마. 모니터링

1) 모니터링(Monitoring)이란 임상시험 진행 과정을 감독하고, 해당 임상시험이 임상시험계획서, 표준작업지침서, 임상시험 실시 기준 및 관련 규정에 따라 실시, 기록되는지 여부를 검토, 확인하는 활동을 말한다.
2) 임상시험에 대한 모니터링은 임상시험모니터요원의 정기적인 임상시험 실시기관 방문과 전화 등을 통해서 이루어질 것이다. 방문 시 모니터는 환자기록 원본, 임상시험용 의료기기 관리 기록, 자료보관(연구파일) 등을 확인한다.
3) 또한 임상시험모니터 요원은 임상시험 진행 과정을 잘 살피고, 문제가 있을 경우 시험자와 상의한다.

## 바. 임상시험계획서의 변경

1) 임상시험계획서를 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장으로부터 승인받은 후, 시험절차가 광범위해지거나 위험도가 높아지거나 피험자 선정기준에 변화가 있거나 추가적인 안전성 정보로 인해 임상시험계획서를 변경하는 경우에는 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장의 승인을 받아야 한다.
2) 임상시험계획서를 수정할 때에는 개정 일자, 개정 이유, 개정 내용 등을 기록하여 보관하여야 한다.
3) 시험자는 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는, 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장의 변경 승인 이전에는 계획서와 다르게 임상시험을 실시하여서는

안 된다. 만일 피험자에게 발생한 즉각적 위험요소를 제거하기 위해 임상시험심사위원회의 승인을 얻기 전에 이러한 임상시험 계획서의 변경을 적용하게 되는 경우, 가능한 한 빨리 변경에 대하여 임상시험심사위원회(사후검토 승인을 위함), 의뢰자, 식품의약품안전처장에게 제출하여야 한다. 그리고 임상시험심사위원회 위원장이나 간사가 승인한 문서를 의뢰자에게 보내야 한다.

4) 임상시험에 영향을 주지 않는 사소한 수정이나 명시는 승인이 반드시 필요한 것은 아니며 행정상 변경이 필요하다.

## 사. 피험자 동의

1) 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.

2) 피험자 본인 또는 대리인이 동의서 서식, 피험자 설명서 및 기타 문서화된 정보를 읽을 수 없는 경우에는 공정한 입회자가 동의를 얻는 전 과정에 참석하여야 한다.

3) 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 대답해주어야 한다.

### 아. 피험자 기록의 비밀 보장

1) 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 피험자의 신원을 비밀 상태로 유지한다.
2) 본 임상시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 임상시험의 모니터링과 점검 및 진행 사항 관리를 위한 목적으로 피험자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험 계획서에 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.
3) 증례기록서 등 임상시험에 관련된 모든 서류에는 피험자이름이 아닌 피험자 식별코드(일반적으로 피험자 이니셜)로 기록하고 구분한다.

### 자. 기록의 보존

1) 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록을 잘 보존하도록 하여야 하며 보안을 유지하도록 한다. 제조허가/수입허가 또는 그 변경 허가를 위한 임상시험 관련 자료는 허가일로부터 3년간 보존하도록 하고, 그 밖의 임상시험 관련 자료는 임상시험이 끝난 날부터 3년간 보존하도록 한다. 다만, 식품의약품안전처장이 지시하거나 시험책임자가 필요하다고 판단한 경우에는 보관 기간을 연장할 수 있다.

## 20. 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 하기 위하여 필요한 사항

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

**예시**

### 가. 자료 처리

1) 근거 자료/문서의 직접 열람

본 임상시험에 관련된 모니터 및 점검자는 본 임상시험의 모니터링과 점검 및 진행 사항 관리를 위한 목적으로 대상자의 기록을 열람할 수 있다.

2) 증례기록서의 작성

임상시험용 의료기기와 연관된 유의한 위험, 금기, 부작용, 주의사항을 시사하는 사건 등을 포함하며, 발생 시간, 정도, 처치, 경과, 임상시험용 의료기기와의 인과관계 등에 대한 정보를 증례기록서에 기록한다.

### 나. 법규 준수

시험자는 서명록에 서명함으로써, 본 임상시험계획서, 의료기기 임상시험 관리 기준, 국내의 모든 관련 법규와 임상시험 수행에 관련된 규칙 및 규정에 따라서 효과적이고 성실하게 연구를 수행할 것에 동의

하게 된다. 임상시험 담당자 및 참여 연구진은 임상시험계획을 정확히 분석, 숙지하도록 하며 시험책임자는 예기치 않은 이상반응 등의 출현에 대한 충분한 대처와 필요에 따른 보고, 시험참여 연구진에 대한 충분한 교육 등 사전 조치를 취한다. 임상시험의 진행은 의료기기 임상시험 관리 기준에 합당하게 진행한다.

### 다. 임상시험 자료의 보관 및 열람

임상시험 자료는 기밀로 보관되고 열람은 본 임상시험의 모니터링과 점검 및 진행 사항 관리를 위한 목적으로 대상자의 기록을 열람할 수 있다.

### 라. 점검 및 실태조사

임상시험의 중요도, 대상자 수, 임상시험의 종류와 복잡성, 대상자에게 미칠 수 있는 잠재적인 위험의 정도 및 이미 확인된 임상시험 실시상의 문제점 등에 따라 결정된다.

### 마. 임상시험용 의료기기의 사용 및 관리

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

### 바. 임상시험용 의료기기의 공급과 취급

1) 의뢰자는 임상시험계획서에 대한 심사위원회와 처장의 승인을 얻기 이전에는 임상시험용 의료기기를 관리자 등에게 공급해서는 아니 된다.
2) 의뢰자는 관리자 등이 임상시험용 의료기기를 취급하고 보관하는 방법에 대해 문서화된 절차를 가지고 있어야 하며, 이 절차에는 적절하고 안전한 수, 취급, 보관, 미사용 임상시험용 의료기기의 피험자로부터의 반납 및 의뢰자에 대한 반납 등에 대한 방법이 포함된다.
3) 임상시험용 의료기기를 적시에 공급하여야 하며, 임상시험기관으로의 공급, 임상시험기관의 인수, 임상시험기관으로부터의 반납 및 폐기에 관한 기록을 유지하여야 한다.
4) 의뢰자는 임상시험용 의료기기에 고장 등 문제가 발생하거나 임상시험의 종료 또는 사용기간의 만료 등에 의한 임상시험용 의료기기의 회수 체계를 확립하고 이를 문서화하여야 한다.

# Ⅳ 참고문헌


1. 정금지, 윤영덕, 백수진, 지선하, 김일순. (2013). 한국인 성인 남녀의 흡연관련 사망에 관한 연구. 보건정보통계학회지, 38(2), 36-48.
2. 2015 금연치료 건강보험 지원사업안내, 제3장 의료인을 위한 금연진료·상담 안내서. 노성원 등,. 2015.
3. Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., Amann, M., Anderson, H. R., Andrews, K. G., Aryee, M., Atkinson, C., Bacchus, L. J., Bahalim, A. N., Balakrishnan, K., Balmes, J., Barker-Collo, S., Baxter, A., Bell, M. L., Blore, J. D., Blyth, F., … Memish, Z. A. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet (London, England), 380(9859), 2224-2260.
4. 이선미, 윤영덕, 백종환, 현경래, & 강하렴. (2015). 주요 건강위험요인의 사회경제적 영향과 규제정책의 효과 평가. 서울: 국민건강보험 건강보험정책연구원.
5. Organization for Economic Cooperation and Development. (2021). OECD Health Statistics 2021.
6. Benowitz, N. L. (2008). Clinical pharmacology of nicotine: Implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 83(4), 531-541.
7. Bader P, McDonald P, Selby P. An algorithm for tailoring pharmacotherapy for smoking cessation: results from a Delphi panel of international experts. Tob Control 2009;18:34-42.
8. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. Annual review of pharmacology and toxicology. 1996;36(1):597-613.
9. Watkins SS, Koob GF, Markou A. Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. Nicotine & Tobacco Research. 2000;2(1):19-37.
10. Hughes JR, Gust SW, Skoog K, Keenan RM, Fenwick JW. Symptoms of tobacco withdrawal: a replication and extension. Archives of general psychiatry. 1991;48(1):52-9.
11. Hughes JR, Hatsukami DK, Pickens RW, Krahn D, Malin S, Luknic A. Effect of nicotine on the tobacco withdrawal syndrome. Psychopharmacology. 1984;83(1):82-7.
12. American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.
13. Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. Addict Behav 1978;3:235-241.
14. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991;86:1119-1127.
15. Ahn HY, Lee SY, Lee YJ, Jung DS, Kim KN, Kang JH. The reliability and validity of Korean version of questionnaire for nicotine dependence. J Korean Acad Fam Med 2002;23:999-1008.
16. Park JW, Yoon JY, Kim TS, Kim SJ, Kim DJ. Standardization of Korean Version of Nicotine Dependence Syndrome Scale and Its Predictive Implication on Nicotine Cessation. (2007). J Korean Neuropsychiatr Assoc 46, 58-64.
17. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff (2008). A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. American journal of preventive medicine, 35(2), 158-176.
18. Hughes John R. Motivating and Helping Smokers to Stop Smoking. J Gen Intern Med 2003;18:1053-57.

19. Prochaska, J. O., DiClemente, C. C., & Norcross, J. C. (1992). In search of how people change. Applications to addictive behaviors. The American psychologist, 47(9), 1102-1114.
20. Eun Lee, Kyung-Ran Kim & Kee-Namkoong. (2008). Psychosocial Treatment in Nicotine Dependence. J Korean Academy of Addiction Psychiatry. 12(1), 10-14.
21. Hall, S. M., Reus, V. I., Muñoz, R. F., Sees, K. L., Humfleet, G., Hartz, D. T., Frederick, S., & Triffleman, E. (1998). Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. Archives of general psychiatry, 55(8), 683-690.
22. Danaher, B. G., Tyler, M. S., Crowley, R. C., Brendryen, H., & Seeley, J. R. (2019). Outcomes and Device Usage for Fully Automated Internet Interventions Designed for a Smartphone or Personal Computer: The MobileQuit Smoking Cessation Randomized Controlled Trial. Journal of medical Internet research, 21(6), e13290.
23. 대한결핵 및 호흡기학회 금연 진료지침 개발위원회. (2017). 대한결핵 호흡기학회 금연진료지침.
24. Hollon SD, Beck AT (2004), Cognitive and cognitive behavioral therapies. In Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy And Behavior Change , 5th ed (Ed MJ Lambert): 447-492. Hoboken, NJ, Wiley.
25. Killen, J. D., Fortmann, S. P., Schatzberg, A. F., Arredondo, C., Murphy, G., Hayward, C., Celio, M., Cromp, D., Fong, D., & Pandurangi, M. (2008). Extended cognitive behavior therapy for cigarette smoking cessation. Addiction (Abingdon, England), 103(8), 1381-1390.
26. McDonald, P., Colwell, B., Backinger, C. L., Husten, C., & Maule, C. O. (2003). Better practices for youth tobacco cessation: evidence of review panel. American journal of health behavior, 27 Suppl 2, S144-S158.
27. Brannon, L., & Feist, J. (2007). Health psychology. San Francisco: Wadsworth.
28. Earles, J., Folen, R. A., Ma, M., Kellar, M., Geralde, R., & Dydek, C. o. (2002). Clinical effectiveness of sustained-release bupropion and behavior therapy for tobacco dependence in a clinical setting. Military medicine, 167(11), 923-925.
29. Iacoviello, B. M., Steinerman, J. R., Klein, D. B., Silver, T. L., Berger, A. G., Luo, S. X., & Schork, N. J. (2017). Clickotine, A Personalized Smartphone App for Smoking Cessation: Initial Evaluation. JMIR mHealth and uHealth, 5(4), e56.
30. Vorvida 홈페이지, https://vorvida.com/about
31. Woebot health 홈페이지, https://woebothealth.com/for-users/
32. 의료기기 제조 및 품질관리 기준, 식품의약품안전처고시 제2021-28호, 2021.04 일부개정
33. 건강보험정책연구원. (2015). 주요 건강위험요인의 사회경제적 영향과 규제정책의 효과 평가. 원주: 건강보험정책연구원.
34. IEC62304 (Medical device software-software life cycle processes)
35. ISO14971 (Medical devices — Application of risk management to medical devices)
36. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), Center for Behavioral Health Statistics and Quality. https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/reports/rpt29394/NSDUHDetailedTabs2019/NSDUHDetTabsSect5pe2019.htm?s=5.4&#tab5-4b. Accessed November 6, 2020.
37. Maricich, Y. A., Bickel, W. K., Marsch, L. A., Gatchalian, K., Botbyl, J., & Luderer, H. F. (2021). Safety and efficacy of a prescription digital therapeutic as an adjunct to buprenorphine for treatment of opioid use disorder. Current medical research and opinion, 37(2), 167-173.
38. Zill, J. M., Christalle, E., Meyer, B., Härter, M., & Dirmaier, J. (2019). The Effectiveness of an Internet Intervention Aimed at Reducing Alcohol Consumption in Adults. Deutsches Arzteblatt

international, 116(8), 127-133.
39. Prochaska, J. J., Vogel, E. A., Chieng, A., Kendra, M., Baiocchi, M., Pajarito, S., & Robinson, A. (2021). A Therapeutic Relational Agent for Reducing Problematic Substance Use (Woebot): Development and Usability Study. Journal of medical Internet research, 23(3), e24850.
40. Bewick, B. M., Trusler, K., Mulhern, B., Barkham, M., & Hill, A. J. (2008). The feasibility and effectiveness of a web-based personalised feedback and social norms alcohol intervention in UK university students: a randomised control trial. Addictive behaviors, 33(9), 1192-1198.
41. 의료 분야 ICT 융합 제품・서비스의 보안 내재화를 위한 스마트의료 사이버보안 가이드, 한국인터넷진흥원, 2018.05
42. 의료기기 소프트웨어 허가・심사 가이드라인, 식품의약품안전처, 2018.06
43. 의료기기 소프트웨어 밸리데이션 가이드라인, 식품의약품안전처, 2007.03
44. 의료기기 소프트웨어 개발 산출물 작성 안내서, 디지털헬스케어 소프트웨어 시험평가센터, 2018.07
45. 소프트웨어 밸리데이션 규격 안내서, 디지털헬스케어 소프트웨어 시험평가센터, 2018.07
46. 디지털치료기기 허가 심사 가이드라인 민원인 안내서, 식품의약품안전처, 2020.08
47. Yuen, E. K., Goetter, E. M., Herbert, J. D., & Forman, E. M. (2012). Challenges and Opportunities in Internet-Mediated Telemental Health. Professional Psychology: Research and Practice, 43(1), 1-8.
48. 이동훈, 김주연, 김진주. (2015). 온라인 심리치료의 가능성과 한계에 대한 탐색적 연구. 한국심리학회지: 상담 및 심리치료, 27(3), 543-582.
49. Ritterband, L. M., Gonder-Frederick, L. A., Cox, D. J., Clifton, A. D., West, R. W., & Borowitz, S. M. (2003). Internet Interventions: In Review, In Use, and Into the Future. Professional Psychology: Research and Practice, 34(5), 527-534.
50. Newman, M. G. (2004). Technology in psychotherapy: an introduction. JCLP/In Session, 60(2), 141-145.
51. Heatherton, T. F. & Kozlowski, L. T. (1992). Nicotine addiction and its assessment. Ear Nose Throat J, 69(11), 763-767.
52. Grand View Research (2017.7). Digital Therapeutics Market Size, Share & Trends Report.
53. Carrasco-Hernandez, L., Jódar-Sánchez, F., Núñez-Benjumea, F., Moreno Conde, J., Mesa González, M., Civit-Balcells, A., Hors-Fraile, S., Parra-Calderón, C. L., Bamidis, P. D., & Ortega-Ruiz, F. (2020). A Mobile Health Solution Complementing Psychopharmacology-Supported Smoking Cessation: Randomized Controlled Trial. JMIR mHealth and uHealth, 8(4), e17530.
54. West, R., & Hajek, P. (2004). Evaluation of the mood and physical symptoms scale (MPSS) to assess cigarette withdrawal. Psychopharmacology, 177(1-2), 195-199.
55. West, R., Ussher, M., Evans, M., & Rashid, M. (2006). Assessing DSM-IV nicotine withdrawal symptoms: a comparison and evaluation of five different scales. Psychopharmacology, 184(3-4), 619-627.
56. Hughes, J. R., & Hatsukami, D. (1986). Signs and symptoms of tobacco withdrawal. Archives of general psychiatry, 43(3), 289-294.
57. Kim, S. S., Gulick, E. E., Kim, S. H., & Seo, H. G. (2007). Psychometric properties of the Minnesota Nicotine Withdrawal Scale: a Korean version. Journal of nursing measurement, 15(2), 121-132.
58. Welsch, S. K., Smith, S. S., Wetter, D. W., Jorenby, D. E., Fiore, M. C., & Baker, T. B. (1999). Development and validation of the Wisconsin Smoking Withdrawal Scale. Experimental and clinical psychopharmacology, 7(4), 354-361.
59. Etter J. F. (2005). A self-administered questionnaire to measure cigarette withdrawal symptoms: the Cigarette Withdrawal Scale. Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, 7(1), 47-57.
60. Velicer, W. F., Diclemente, C. C., Rossi, J. S., & Prochaska, J. O. (1990). Relapse situations and self-efficacy: an integrative model. Addictive behaviors, 15(3), 271-283.

61. 김명식, & 백유진. (2008). 금연관련 심리측정 도구. 가정의학회지, 29(5), 315-324.
62. Hughes, J. R., Keely, J. P., Niaura, R. S., Ossip-Klein, D. J., Richmond, R. L., & Swan, G. E. (2003). Measures of abstinence in clinical trials: issues and recommendations. Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, 5(1), 13-25.
63. 박정래. (2011). 담배연기 없는 사업장 정책 가이드 34-근로자 흡연의 건강불평등과 사업장 금연정책 (9). 산업보건, 282, 31-44.

[증례기록서 예시]

# 증례기록서

| 임상시험 실시기관 및 책임 연구자 (소속과/직위/성명) |
| --- |
| OOOO병원 OOO과/교수/OOO |
| Ver. 1.0 |

| | |
| --- | --- |
| 피험자 이니셜(영문) | |
| 피험자 식별번호 | |

# Case Report Form 작성 지침

## 일반적인 지침 사항

1) **검정색 볼펜**을 사용하여 기록하여 주십시오.
2) 가능하면 약어의 사용을 피하고 **Full term**으로 기록하여 주십시오.
3) 정해진 칸 이외의 여백에 기록하지 마십시오.
4) 증례 기록서 내에 기록하며, **모든 칸은 빈칸으로 두지 마십시오.**
5) 자료를 기록할 수 없는 경우 **"실시하지 않음(ND: not done)"**또는 **"알 수 없음(UK: Unknown)"**과 같이 분명한 이유를 기록하여 주십시오.
6) 서명은 반드시 **시험책임자 혹은 시험 담당자가 서명**하여 주십시오.

## 증례 기록서 수정 방법

1) 잘못 기입된 부분은 한 줄로 긋고, 수정날짜(YY/MM/DD)와 수정자 서명, 필요시 수정 사유에 대하여 기록하여 주십시오.

**11.6 10/03/30 홍길동(오기)**

예) Hb 8.6 → Hb ~~8.6~~

2) 잘못 기입된 글자를 **overwrite 해서 고치거나 수정액을 사용하여서는 안 됩니다.**

## 증례기록서 작성에 대한 세부사항

1) 피험자 이니셜과 피험자 번호를 모든 페이지에서 적절하게 기록하여 주십시오.
   - 탈락 또는 임상시험이 중지된 피험자의 경우 실시된 visit까지 기록함.
2) 방문이 누락된 경우에는 해당 visit의 방문일란에 "ND"로 기록하여 주십시오.
3) 임상시험이 종료(완료, 탈락 또는 중지)된 피험자의 경우, 증례결론란에 세부내용을 기록하여 주십시오.

| | | |
|---|---|---|
| | | |
| 피험자 이니셜(영문) | | |

| | | |
|---|---|---|
| | | |
| 피험자식별코드 | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | |
| 피험자 방문일 (YY/MM/DD) | | | | | |

| | 스크리닝 및 검사일 (Screening)[1] | 치료 시작일 (Baseline) | 치료 적용 (4주차) (In-treatment)[3] | 치료 적용 (8주차) (In-treatment)[3] | 치료 적용 (12주차) (Post-treatment)[3] | 치료 기간 종료 24주 후 (Post-treatment) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 방문일 | 방문1 | 방문2 | 방문3 | 방문4 | 방문5 | 방문6 |
| 경과일수 | D-28 이내 | DAY1 | - | - | - | - |
| 관찰형태 | 내원 | 내원과 애플리케이션 | 내원과 애플리케이션 | 내원과 애플리케이션 | 내원과 애플리케이션 | 내원과 애플리케이션 |
| 연구 참여 동의서 취득 | O | - | - | - | - | - |
| 선정/제외기준 확인 | O | O | - | - | - | - |
| 인구학적 정보 | O | - | - | - | - | - |
| 과거병력 조사 | O | - | - | - | - | - |
| 임상시험 의료기기 적용 | O[4] | O | O | O | O | - |
| 평가지표 수집 및 분석[2] | O | O | O | O | O | O |
| 이상반응 확인 | - | O | O | O | O | O |
| 병용 약물 조사 | O | O | O | O | O | O |
| 순응도 조사 | - | O | O | O | O | - |

1) 스크리닝 및 검사일은 치료 시작일 전 28일 이내에 시작한다.
2) 수집하는 지표에 따라 수집이 다를 경우 나누어 표현한다. (예: 니코틴 사용 기록은 스크리닝에도 수집한다.)
3) 니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기 제품의 치료 기간에 따라 전체 치료 기간은 변경될 수 있다.
4) 니코틴 사용 자가 기록 등을 통해 순응 정도를 파악하고, 순응도가 낮은 경우 제외시킬 목적으로 임상시험 의료기기를 치료 시작일 이전 시점에도 사용 가능할 수 있다.

## ◈ 방문 1 (스크리닝 및 검사일)

| | |
|---|---|
| **피험자에게 서면 동의를 받았습니까?** | □ 예 □ 아니오 |
| **서면 동의 일자 (YY/MM/DD)** | ㄴ ㅣ ㄴ ㅣ ㄴ |

| ◈ 인구학적 정보 | | | |
|---|---|---|---|
| **생년월일 (YY/MM/DD)** | ㄴ ㅣ ㄴ ㅣ ㄴ | **성별** | □ 남 □ 여 |

| ◈ 과거력 | | |
|---|---|---|
| **과거력** | □ 있 음 (page 에 기입) | □ 없 음 |
| **병용 약물 서식** | □ 있 음 (page 에 기입) | □ 없 음 |

## ◈ 무작위 번호

| ◈ 무작위 번호 | |
|---|---|

## ◈ 임상시험 검사

| ◈ 검사를 실시하였습니까 | □ 예 □ 아니오 |
|---|---|
| ◈ 검사일(YY/MM/DD) | |

## ◈ 이상 반응

| ◈ 그 밖의 이상반응이 발생하였습니까? | □ 예 □ 아니오 |
|---|---|
| ※ 이상반응 발생 시 이상반응 서식지에 기입하여 주십시오. | |

| 서명 날짜(YY/MM/DD) | 연구자 성명 | 서명 |
|---|---|---|
| | | |

## ◈ 임상시험 완료 평가

| ◈ 임상시험 완료 여부 | □ 완 료 □ 미 완 료 |
|---|---|
| 임상시험 완료일(YY/MM/DD) | ㄴㅡㅣㅡㅣㅡㄱ |
| 임상시험 미 완료일(YY/MM/DD) | ㄴㅡㅣㅡㅣㅡㄱ |

| ◈ 미완료 사유 | □ 이상반응 발생<br>□ 중대한 계획서 위반<br>(구체적 내용: _____)<br>□ 동의 철회 또는 피험자가 임상시험 중단 요구<br>(구체적 사유: _____)<br>□ 추적 관찰 실패<br>□ 기타 (_____) |
|---|---|

| 서명 날짜(YY/MM/DD) | 연구자 성명 | 서명 |
|---|---|---|
| ㄴㅡㅣㅡㅣㅡㄱ | ㄴㅡㅡㅣㅡㅡㅣㅡㅡㄱ | |

[이상반응 서식지 예시]

# 이상반응 서식지

# (Special form)

# SPECIAL FORM 이상반응서식지

□ '이상 의료기기'의 반응

임상시험에 사용되는 임상시험용 의료기기에서 발생한, 모든 유해하고 의도되지 않은 반응으로서, 임상시험에 사용되는 임상시험용 의료기기와의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말한다. 이용 가능한 임상시험용 의료기기 정보를 참고하여 인과관계를 평가한다.

□ '중증도' 판정 참고기준

**1) 경증(mild)**

피험자의 정상적인 일상생활(또는 기능)을 저해하지 않고, 최소한의 불편을 야기하며, 피험자가 쉽게 견딜 수 있는 경우

**2) 중증도(moderate)**

피험자의 정상적인 일상생활(또는 기능)을 유의하게 저해하는 불편을 야기하는 경우

**3) 중증(severe)**

피험자의 정상적인 일상생활(또는 기능)을 불가능하게 하는 경우

□ '의료기기와의 관련성' 판정 참고기준

1) 평가 불가능(Unknown)
정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

2) 관련성이 없음(Not related)
이상반응이 명백하게 피험자의 임상적 상태 또는 시험절차/조건에 기인한 경우

3) 관련성이 적음(Unlikely)
이상반응과 임상시험용 의료기기 간의 시간적 연관성으로 볼 때 어떠한 합리적인 관련도 있을 것 같지 않은 경우

4) 관련성이 의심됨(Possible)
이상반응이 임상시험용 의료기기의 시술 시점으로부터 합리적인 시간적 연관성을 가지고 있으나, 해당 의료기기에서 알려진 이상반응과 직접적인 관련성이 없고, 피험자의 임상적 상태 또는 시험 절차/조건에 의해 발생하였을 가능성이 있는 경우

5) 관련성이 많음(Probable)
이상반응이 임상시험용 의료기기 시술 시점으로부터 합리적인 시간적 연관성을 가지고 있으며, 해당 의료기기의 알려진 특징으로 합리적인 설명을 할 수 있는 경우

6) 관련성이 명백함(Definite)
이상반응이 임상시험용 의료기기의 시술 시점으로부터 합리적인 시간적 연관성을 가지고 있으며, 해당 의료기기의 알려진 이상반응과 직접적인 연관성을 배제할 수 없으며, 피험자의 임상적 상태에 대하여 알려진 특징으로는 합리적인 설명을 할 수 없는 경우.

□ 중대한 이상반응/ 이상 의료기기의 반응

- 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
- 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우

| | | |
|---|---|---|
| 피험자 이니셜(영문) | | |

| | | |
|---|---|---|
| 피험자식별코드 | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 피험자 방문일 (YY/MM/DD) | | | | | |

| 참 고 코 드 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 증상의 범위 | 증상의 정도 | 의료기기와의 관련성 | 의료기기에 대한 조치 | 치료 | 결과 | 중대성 |
| 1. 국소<br>2. 전신 | 1. 경증<br>2. 중등<br>3. 중증 | 1. 평가 불가능<br>2. 관련성이 없음<br>3. 관련성이 적음<br>4. 관련성이 의심됨<br>5. 관련성이 많음<br>6. 관련성이 명백함 | 1. 검사진행<br>2. 검사중지 | 1. 치료하지 않음<br>2. 약물치료<br>3. 비약물치료<br>4. 수술적치료 | 1. 회복<br>2. 진행중<br>3. 후유증<br>4. 사망 | 1. 중대하지 않음<br>2. 중대함 |

| 이상 반응명 | 발생일, 종료일 (yy/mm/dd) | 지속시간 (hours/ minutes) | 증상의 범위 | 증상의 정도 | 기기와의 관련성 | 기기에 대한 조치 | 치료 | 결과 | 중대성 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | / /<br>/ / | | | | | | | | |
| | / /<br>/ / | | | | | | | | |
| | / /<br>/ / | | | | | | | | |
| | / /<br>/ / | | | | | | | | |
| | / /<br>/ / | | | | | | | | |

# 니코틴 사용장애 개선 디지털치료기기 안전성·성능 평가 및 임상시험계획서 작성 가이드라인(민원인 안내서)


**발 행 처** 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

**발 행 일** 2021년 12월 8일

**발 행 인** 서경원

**편 집 위 원 장** 이정림

**편 집 위 원** 강영규, 한영민, 김미선, 박수지

28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187
오송보건의료행정타운
식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

**문 의 처** 의료기기심사부 첨단의료기기과(디지털헬스기기팀)

전화: 043-719-3948
팩스: 043-719-3940

28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187
오송보건의료행정타운
식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
의료기기심사부 첨단의료기기과(디지털헬스기기팀)
TEL : 043) 719-3948 FAX : 043) 719-3940
https://www.nifds.go.kr

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

**[부패·공익신고 안내] ※ 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.**

▸ 식약처 홈페이지 “국민소통 > 신고센터 > 부패·공익신고 상담”코너