

경도인지장애 개선 디지털치료기기 안전성 · 성능 평가 및 임상시험계획서 작성 가이드라인(민원인 안내서)

2024. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의료기기심사부

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

경도인지장애 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 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	☐ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	☐ 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☞지침서) ☒ 아니오
	☐ 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☒ 예(☞안내서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2024년 12월 30일 담당자 확 인(부서장) 한 영 민 강 영 규		

이 안내서는 경도인지장애 개선 디지털치료기기 안전성·성능 평가 및 임상시험계획서 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 2024년 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 디지털헬스규제지원과

전화 : (043) 719-3948, 3988

FAX : (043) 719-3940



목 차



I . 개 요	1
1. 배경 및 목적	1
2. 적용 범위	1
3. 용어 설명	3
4. 현황	5
II . 안전성 · 성능 평가	26
1. 국내외 관련 규격 및 가이드라인	26
2. 안전성 평가 항목	29
3. 성능 평가 항목	40
III . 임상시험계획서 작성 시 고려사항 및 예시 ..	42
IV . 참고문헌	115

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 “경도인지장애 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 경도인지장애 개선 디지털치료기기는 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정(식품의약품안전처고시 제2024-19호, 2024.4.8.)」의 품목 분류에 따라 인지치료소프트웨어(2등급, E06060.02), 인지평가소프트웨어(2등급, E6060.01) 의료기기로 분류된다.

표 1. 경도인지장애 개선 디지털치료기기 관련 의료기기 품목(식품의약품안전처고시 제2024-19호, 2024.4.8.)

품목명	영문명	등급	분류번호	품목정의
인지치료 소프트웨어	Cognitive therapy software	2	E06060.02	인지기능을 개선하는 데 사용하는 소프트웨어 가상·증강(VR·AR) 기반 소프트웨어를 포함
인지평가 소프트웨어	Cognitive assessment software	2	E6060.01	의료인이 환자의 인지기능을 평가하고 분석하는데 사용하는 소프트웨어. 가상·증강(VR·AR) 기반 소프트웨어를 포함

- ※ 본 가이드라인에서 다루는 경도인지장애 개선 디지털치료기기는 소프트웨어 의료기기로서, 사용 시 필요한 범용 장비(스마트폰 또는 태블릿 PC 등)는 적용 범위에 포함되지 않으나, 반드시 함께 병용해야 하므로 전기용품 안전 인증과 전자파 적합성 인증을 통과한 제품을 사용해야 한다.
- ※ 실생활 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 사용 목적에 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 근거 기반의 치료적 개입을 제공하는 소프트웨어 의료기기(SaMD)이다.

다. 정신질환의 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5)

미국 정신의학협회(American Psychiatric Association, APA)에서 발행한 정신질환의 신뢰할 만한 진단이 가능하도록 고안된 관련 기준들을 통칭하는 정신질환 분류법이다. DSM-5는 2013년도의 새로운 업데이트 버전이다.

라. 경도인지장애(Mild Cognitive Impairment)

정상적인 노화와 치매 사이의 중간단계로, 인지기능이 저하되었으나 일상생활은 유지 가능한 상태를 의미한다. DSM-5 기준으로는 신경 인지장애의 경미한 형태로 분류되며, 기억력 저하 여부에 따라 기억성(amnesic) 또는 비기억성(non-amnesic)으로 나뉜다. 경도인지 장애는 적절한 관리로 치매로의 진행을 예방하거나 지연시킬 수 있다.

마. 인지중재치료(Cognitive Intervention Therapy)

경도인지장애 및 치매 환자의 인지기능 향상을 위해 적용되는 비약물적 치료법으로, 인지자극, 인지훈련, 인지재활로 구분된다. 인지예비력과 인지형성력을 강화하여 인지기능을 개선하고 삶의 질을 향상시키는 데 목적이 있다. 디지털치료기기 기반으로도 응용 가능하다.

바. 안전성(Safety)

디지털치료기기가 환자 및 사용자의 신체적 위험을 초래하지 않도록 보장하는 속성으로, 소프트웨어의 고장, 데이터 유출, 오작동 등으로 인한 위험을 예방하기 위한 평가 기준과 관리 활동을 포함한다. 국제 표준(예: ISO 14971, IEC 62304)을 기준으로 안전성 평가를 수행하며, 잔여 위험 허용 가능성 평가도 포함된다.

사. 성능(Performance)

디지털치료기기가 의도된 사용 목적과 임상적 효용성을 달성할 수 있는지 검증하는 속성으로, 주요 평가 항목은 치료 효과, 사용자 경험, 신뢰도 등을 포함한다. 성능 평가는 임상시험, 소프트웨어 검증, 사용성 테스트 등을 통해 이루어지며, 이는 디지털치료기기의 허가 및 적합성 확인의 핵심 기준이 된다.

4. 현황

가. 경도인지장애 인구학적 특성

경도인지장애는 정상적인 노화와 치매 사이의 중간단계로, 같은 연령대와 비교하였을 때 인지기능은 저하되어 있으나 일상생활 활동은 가능한 상태를 의미한다. 경도인지장애는 치매와 유사하게 원인과 증상이 매우 다양하다. 특히, 기억력 저하를 동반하는 경도인지장애는 주로 알츠하이머 치매로 진행되지만, 기억력 저하를 동반하지 않는 경도인지장애의 경우 혈관성 치매, 파킨슨 치매, 전두엽 치매 등 다른 유형의 치매로 발전하는 경우가 많다.

보건복지부와 중앙치매센터에서 주관한 2016년 전국 치매역학 조사에서는 65세 이상 인구중 경도인지장애 유병률이 2030년에 22.3%, 2050년에 24.1%로 예상하며, 이는 약 450만명에 이를 것으로 추산하고 있다. 중앙치매센터에서 발간한 “대한민국 치매현황 2023”에 따르면, 2022년 경도인지장애 수진자는 총 351,117명으로 집계되었으며 연령별로 55~64세에서 총 2,137명, 65~84세에서 46,159명, 85세 이상에서 257,323명으로 집계되었다. 성별에 따라 살펴보면, 전체 수진자 중 여성이 238,233명(67.9%)으로 남성보다 높은 비율을 차지했다. 연령별로는 55~64세(여성:1,307명[61.16%], 남성:830명[38.84%]), 65세~84세(여성:33,812명[73.25%], 남성:12,347명[26.75%]), 85세 이상(여성:172,982명[67.22%], 남성:84,341명[32.78%])으로, 55세 이상의 모든 연령대에서도 여성이 더 높은 유병률을 보였다. 경도인지장애는 연령이 증가할수록 유병률이 높다. 건강보험심사평가원에 따르면, 2019년 노인 수진자

비율이 높은 질병으로 경도인지장애와 치매를 보고하였으며, 경도인지장애 수진자 중 79.6%가 65세 이상 노인인 것으로 발표되었다. 또한, 성별 및 높은 연령 이외에 낮은 교육 수준, 낮은 여가활동, 낮은 사회적 관계 빈도 등도 경도인지장애 발생 확률을 높이는 요소가 될 수 있다.

경도인지장애 환자는 일반인보다 치매 발생 가능성이 2.8배 높으며, 특히 기억력 저하를 동반하는 경도인지장애의 경우 연간 환자의 10~15%가 치매로 진행된다고 보고되고 있다. 따라서 치매를 예방하기 위해서는 경도인지장애를 적절한 관리가 필요하다.

나. 경도인지장애 진단 절차/과정

DSM-5에서는 신경인지장애(Neurocognitive Disorder)를 인지장애 정도에 따라 중증 신경인지장애(major neurocognitive disorder)와 경도 신경인지장애(mild neurocognitive disorder)로 분류하고 있다. 경도 신경인지장애는 경도인지장애와 개념이 같으며, 중증 신경인지장애와는 다르게 노력과 보상전략이 필요할 수 있는 독립적인 일상생활 활동이 가능한 상태이다. DSM-5에서 제시하는 경도 신경인지장애 진단기준은 <표2>과 같다.

표 2 경도인지장애(경도 신경인지장애) 진단기준 (DSM-5 기준)

- | |
|--|
| <p>A. 다음에 근거하여 이전 수행수준에 비해 하나 또는 그 이상의 인지영역(복잡한 주의력, 실행기능, 학습과 기억, 언어, 지각-운동 또는 사회인지)에서 경도 인지 저하의 증거가 있음.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 본인, 정보 제공자 또는 임상 의사가 인지능의 경도 저하를 걱정 2. 표준화된 신경심리검사 또는 다른 정량화된 임상 평가에서 확인되는 인지기능의 경도 저하 <p>B. 인지 결손이 독립적인 일상생활 활동을 저해하지 않음.</p> <p>(즉, 돈을 지불하거나 약을 관리하는 복잡한 도구적 일상 수행 기능은 보존되거나 이를 위해서는 많은 노력이나 보상전략, 또는 적응이 필요할 수도 있음.)</p> <p>C. 인지 결손이 섬망의 경과 중에만 나타나는 것은 아님.</p> <p>D. 인지 결손이 다른 정신장애(예: 주요우울장애, 조현병)로 더 잘 설명되지 않음.</p> |
|--|

출처: 보건복지부 국립정신건강센터. (2020). 질환별 정보 “경도인지장애”.

DSM-5에서 제공하는 진단기준 외에 경도인지장애를 진단하는 진단 기준은 여러 가지가 있으며, 다른 정량화된 진단방법으로는 Petersen 진단기준을 예로 들 수 있다. Petersen이 제시하는 기준은 1) 환자나 보호자가 호소하는 주관적인 기억력 저하, 2) 전반적인 인지기능은 정상, 3) 정상적인 일상생활활동 능력, 4) 연령과 교육 수준에 비해 객관적으로 증명되는 기억력 저하, 5) 치매가 아님으로 정의된다.

경도인지장애는 기억력 저하 여부에 따라 기억성(Amnestic)/비기억성(Non-Amnestic) 경도인지장애로 분류되며, 기억력 이외에 다른 인지 영역 손상 여부에 따라 단일영역(Single-domain)/다영역(Multi-domain) 경도인지장애로 분류된다<그림 1>. 기억성 경도인지장애가 비기억성 경도인지장애보다 치매로 진행될 가능성이 더 높으며, 기억성 다영역 경도인지장애는 기억성 단일영역 경도인지장애에 비해 치매로 발전할 위험이 더 크다는 결과가 보고된 바 있다.

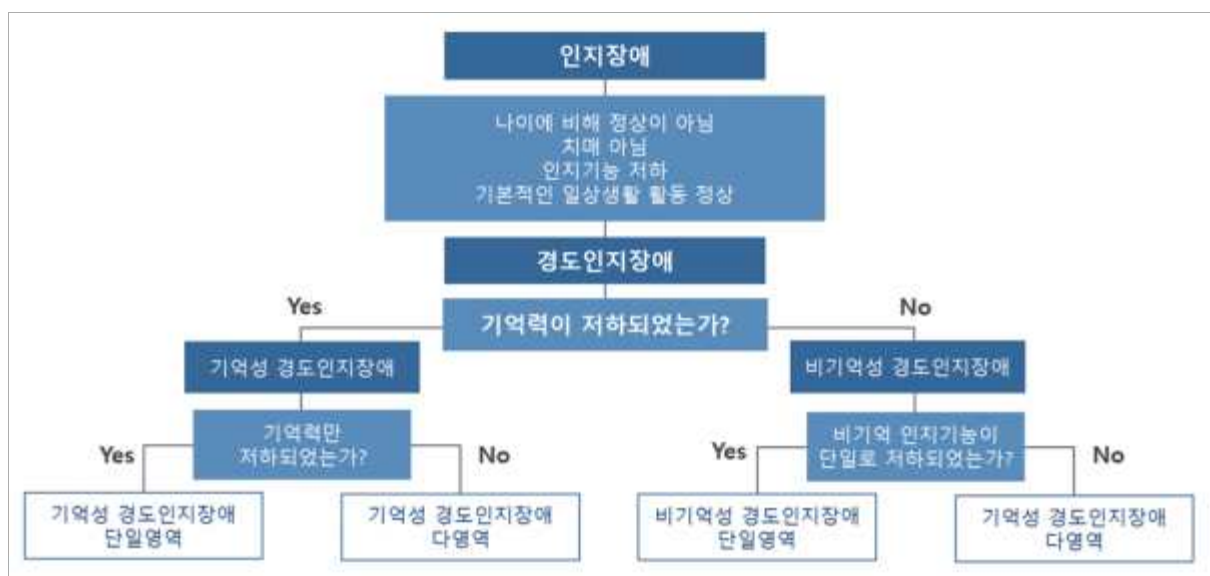


그림 1 경도인지장애의 하위그룹을 진단하는 과정

출처: Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. Journal of internal medicine, 256(3), 183-194. 재가공

이러한 진단기준들을 기반으로 경도인지장애를 진단하는 과정에서 가장 먼저 환자 본인이나 주변 사람들이 인지기능의 감퇴를 호소하고 있는지에 대한 자세한 면담이 필요하다. 상담은 주로 인지기능 장애가 어떤 형태로 나타나는지, 심각도는 어느 정도인지, 일상생활에서 어떠한 어려움을 겪는지에 대한 내용으로 진행된다. 이때 환자의 독립적인 기본/도구적 일상생활이 가능한지에 대한 일상생활 능력 평가도 같이 진행한다. 면담 이후 신경심리검사를 통해 인지기능 저하로 나타나는 증상을 객관적으로 평가한다. 신경심리검사에서는 주로 주의력(attention), 기억력(memory), 언어능력(language), 시공간 능력(visuospatial ability), 집행기능(executive function)으로 5가지의 인지영역을 평가한다. 현재 우리나라에서 포괄적으로 신경심리를 평가하기 위해 표준화된 신경심리 검사는 한국판 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease(CERAD-K)와 서울신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB) 등이 있다.

다. 경도인지장애 비약물 치료

현재 경도인지장애의 인지기능 향상 및 치매로의 진행 지연 효과를 입증한 약물은 매우 부족하기 때문에, 비약물치료의 중요성이 강조되고 있다. 비약물 치료는 기억력 및 주의력과 같은 인지기능을 향상시키는데 효과적일 뿐만 아니라, 환자 가족의 부양 부담을 줄이고 환자의 삶의 질을 높이는 데에도 도움이 된다.

비약물 치료에는 경도인지장애 및 치매 환자에게 인지중재 프로그램을 통해 인지기능을 개선하는 인지중재치료(Cognitive Intervention Therapy)가

있으며, 2017년 7월 안전성과 유효성이 인정되어 신의료기술에 등재되었다. 신의료기술평가 보고서에서 제시하는 본 의료기술의 개요는 <표 3>과 같다.

표 3 인지중재치료 기술 개요

구분	내용
사용대상	경도인지장애 및 치매 환자
사용목적	인지기능 개선
사용방법	훈련자(훈련받은 간호사, 신경심리사/임상심리사, 작업치료사, 의사)가 1:1 또는 집단으로 훈련을 시행함. 종이와 펜, 그림, 블록, 학습지, 만들기 재료, 악기, 슬라이드 등의 다양한 도구를 활용하여 기억력, 주의력, 집행기능, 시공간구성력, 언어 기능 등의 개선을 위하여 고안된 프로그램을 적용함

출처: 보건복지부 & 신의료기술평가위원회. (2017). 신의료기술평가보고서 ‘인지중재치료(Cognitive Intervention Therapy)’. 한국보건의료연구원.

인지중재치료는 경도인지장애의 원인, 치료, 예방에 영향을 미치는 인지에비력(cognitive reserve)과 인지형성력(cognitive plasticity)을 향상시키기 위한 중재 방법이다. 인지에비력은 장기간의 교육, 신체 활동, 정신사회적 활동을 통해 강화될 수 있으며, 인지형성력은 인지 훈련과 신체운동을 통해 향상될 수 있다. 인지중재치료는 다양한 방법과 전략을 통해 뇌 기능을 강화하고 치매 예방에 기여할 수 있다. 선행 연구에 의하면, 경도인지장애 환자 대상으로 인지중재치료를 실시하였을 때 인지기능의 향상 효과를 보였다 (이예건 외, 2022).

인지중재치료는 인지자극(cognitive stimulation), 인지훈련(cognitive training), 인지재활(cognitive rehabilitation)로 분류된다 <표 4>.

인지자극은 특정 인지기능(예: 주의력, 기억력, 문제해결능력 등)

향상을 위해 지시를 통해 인지활동 및 사회적 활동을 연습시키는 방법이다. 인지 활동을 촉진하는 중재들이 광범위하며, 주로 단어 게임, 퍼즐, 악기연주, 원예, 요리 등 다양한 활동이 포함된다.

인지훈련은 특정 인지기능(예: 기억력, 주의력, 정보처리 능력, 추론 및 문제해결 능력 등) 향상을 위해 특정 훈련을 반복적으로 실시하는 방법이다. 주로 구조화된 환경에서 전문적인 교육과 전략적 훈련, 과정 훈련을 통해 이루어진다. 체계적으로 구성된 프로그램으로 일정 기간 여러 회기로 나누어 진행되며, 소규모 그룹으로 훈련이 진행된다. 인지훈련은 전략훈련(strategy training), 인지과정훈련(process training), 다중모드 접근법(multimodal approaches)으로 분류될 수 있다. 전략훈련은 특정 인지기능(예: 기억, 추론, 시공간능력 등)을 향상시키는 표준화된 인지훈련이지만, 확장성이 부족하기 때문에 인지과정훈련이 제시된다. 인지과정훈련은 이중작업 또는 작업교대 등 두 가지 기법을 동원하여 작동기억, 인지조절 능력을 향상시키는 인지훈련이다. 마지막으로 다중모드 접근법은 전략훈련과 인지과정훈련을 수행하면서 인지기능에 영향을 미치는 다양한 요소들(예: 사회적 요소, 사회적 활동 및 상호작용, 생활방식 변화, 신체적 활동 등)을 통합적으로 수행한다. 일반적으로 운동, 식이, 신체적 건강관리 등을 함께 수행하여 인지기능을 향상시킨다. 특히, 인지훈련에 신체운동을 동반할 경우 인지훈련을 단독으로 실시하는 것보다 인지적인 측면에서 더 좋은 효과를 가져올 수 있다. 신체운동의 예시로는 유산소 운동, 근력운동, 균형을 동반한 이중작업 훈련 등을 인지훈련과 동반하여 실시할 수 있다. 또한, 대인관계 치료, 대처 전략, 마음 챙김 훈련과 같은 심리치료 중재도

경도인지장애 환자 대상으로 쓰이는 비약물치료 중 하나이다. 경도 인지장애를 대상 비약물치료에 대해 조사한 선행 연구에서는 인지훈련 외에 가장 많이 사용된 중재로 신체운동과 심리치료 중재를 보고하였다(Rodakowski et al. 2015). 이외에도 체계적 정보 제공을 통해 현재 본인과 환경에 대한 사실을 인식하게 하는 현실인식 훈련과 기억 회상을 통해 뇌를 자극하여 기억력을 개선시키는 회상치료는 인지 기능 개선을 위한 치료의 예시가 될 수 있다.

인지재활은 특정 인지기능의 향상을 목적으로 하는 것보다는 일상 생활 활동의 전반적인 향상을 목적으로 한다. 기능활동 훈련, 전략적 반복 훈련, 과정 반복 훈련, 다감각 훈련을 실시한다. 하지만, 본 가이드라인은 경도인지장애 대상이기 때문에 후기 경도인지장애나 치매 환자를 대상으로 하는 인지재활을 다루지 않는다. 대신, 인지재활 및 인지훈련에 중점을 둔 중재에 대해 초점을 맞춘다.

표 4 인지중재치료의 분류 및 특징

구분	인지자극	인지훈련	인지재활
사용대상	정상적 노화 주관적인 기억저하 경도인지장애 치매	정상적 노화 주관적 기억저하 초기 경도인지장애	후기 경도인지장애 치매
사용목적	일반적인 인지기능 및 사회 기능 향상	예방 인지예비력과 인지형성력 증진	인지 결손 향상 보상 또는/그리고 회복
콘텐츠	인지 활동 사회적 활동 (단어 게임, 퍼즐, 악기 연주, 원예, 요리)	전략훈련 인지과정훈련 다중모드 접근법(운동, 식이, 신체적 활동 등의 통합적 수행)	기능활동 훈련 전략적 반복 훈련 과정 반복 훈련 다감각 훈련

출처: 유승호. (2018). 경도인지장애 환자들을 대상으로 한 인지중재치료의 임상 실제. Journal of Korean Neuropsychiatric Association, 57(1), 23-29.

아. 경도인지장애 약물치료

지금까지 경도인지장애 환자의 인지기능을 향상시키거나 치매로의 진행을 지연시키는데 효과가 입증된 약물은 없었다. 임상에서는 치매 치료제로 주로 사용되는 아세틸콜린에스테라아제 억제제(acetylcholinesterase inhibitor)인 도네페질(donepezil), 리바스티그민(rivastigmine), 갈란타민(galantamine)과 NMDA 수용체 길항제(N-methyl-D-aspartate receptor antagonist)인 메만틴(memantine)을 약물요법으로 사용하였지만, 이 약물들의 경도인지장애에 미치는 효과는 명확히 규명되지 않았다. 하지만 2024년 7월 2일 알츠하이머병 초기 증상의 치료제로 KISUNLA (donanemab-azbt)가 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에 승인되었다. 이 약물은 아밀로이드 베타(amyloid beta) 병리가 확인된 경도인지장애 및 경도 치매 환자에게 처방된다. 단, 이 부분은 본 의료기기의 주요 부문이 아니므로 더 서술하지 않되, 약물 복용력을 고려하는 디지털치료기기라면 환자의 상태를 파악하기를 권고한다.

자. 디지털 기반 경도인지장애 치료 관련 선행연구

디지털 기반 경도인지장애 인지자극 및 인지훈련 치료는 웹 또는 모바일 앱 등을 이용하여 병원에 내원하지 않고도 인지자극 및 인지훈련 치료를 시행 받아 치료 접근성 개선을 기대하게 된다. 또한 디지털 기반 치료로, 환자가 대부분 프로그램을 수행하고 피드백을 받을 수 있으므로 치료자 관점에서 비용 대비 효용성도 증가한다. 따라서, 환자가 병원에 매주 내원해야 시행이 가능한 전통적인 치료 공간 접근성과 시간 자원 여부에 따른 치료 제약을 개선할 수 있다(Andrews, 2018).

먼저, 미국에서 개발한 BrainHQ를 활용하여 경도인지장애 디지털 치료기기 효과성을 검증한 연구가 진행되었다(Chuang et al., 2023). BrainHQ의 효과성 검증을 위해 몬트리올 인지평가(Montreal Cognitive Assessment, MOCA) 점수가 26점 미만이고, 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 18점 이상인 55세 이상의 경도인지장애 환자 80명을 대상으로 무작위배정 임상시험을 진행하였다(Chuang et al., 2023). BrainHQ를 이용하여 인지훈련을 실시하는 그룹을 신체운동 동반에 따라 3개(각 20명)로 나누고 대조군은 신체운동만을 실시하였다. BrainHQ의 콘텐츠는 주의력, 시각 인식 및 공간 능력, 기억력 및 처리 속도를 포함한다.

해당 연구에서 유효성 평가지표로는 일반적인 인지기능 평가를 위한 MoCA, 기억력 평가를 위해 Wechsler Memory Scale(WMS), 도구적 일상생활 활동을 평가하기 위해 Lawton scale을 사용하였다. BrainHQ를 이용하여 인지훈련만을 진행한 그룹에서 치료 전 대비 중재 후 MoCA 점수에 유의한 효과가 있었으나(Cohen's $d=0.5$), 신체운동만을 진행한

대조군에서는 유의한 효과를 보이지 않았다. 인지훈련과 신체운동을 동시에 진행하였던 그룹에서 WMS의 공간기억 능력 평가부분에서 대조군보다 유의한 효과를 보였다(Cohen's $d=0.86$).

다른 선행 연구에서는 태블릿에 설치된 웹 어플리케이션인 FindMyApps의 효과성을 평가하는 무작위배정 임상시험을 실시하였다 (Kerkhof et al., 2022). 전반적 퇴화 척도(Global Deterioration Scale, GDS)에서 3-4점을 받은 경도인지 경도인지장애 및 경증 치매 환자와 환자들의 간병인을 대상으로 실시하였다. 실험군인 환자와 간병인 10쌍은 오류 최소화(errorless learning) 방식을 이용한 FindMyApps를 실시하였고, 대조군인 환자와 간병인 10쌍은 오류 최소화 방식을 이용하지 않은 앱을 실시하였다. FindMyApps는 자기관리와 의미 있는 활동을 위한 180개의 치매 친화적 앱으로 구성되어 있으며, 개인 맞춤형 어플리케이션을 추천해준다. 오류 최소화 방식은 학습 과정에서 오류를 제거하는 방법으로, 치매 환자가 암묵 기억을 사용하여 반복을 통해 새로운 기술을 배울 수 있게 한다.

일차 유효성 변수는 자기관리 능력을 평가하기 위해 Self-Management Ability Scale (SMAS-30)를 사용하였고, 일상생활 및 사회생활은 Pleasant Activities List과 Adult Social Care Outcomes Toolkit (ASCOT)을 이용하여 평가하였다. 이차 유효성 변수는 자기효능감, 자율성, 삶의 질을 각각 독일판 자기효능감 척도 (Dutch version of the 10-item General Self-Efficacy Scale, D-GSE scale), 12-item Experienced Autonomy List (EAL), 한국판 세계보건기구 삶의 질 척도 (WHOQOL-100)를 이용하여 평가하였다. 중재 후 FindMyApps는 대상자들

에게 대체로 유용하고 사용하기 쉬운 앱으로 인식되었으며, 간병인의 지원이 필요했지만 환자는 일반적으로 도구를 사용할 수 있었다.

또 다른 선행 연구에서는 인지기능 향상을 위한 운동인 exergaming을 기반으로 하는 대만에서 개발한 HappyGoGo 효과성을 검증하는 비무작위배정 임상시험을 실시하였다(Zhu et al., 2023). 임상 치매척도(Clinical Dementia Rating, CDR)가 0.5이고 Fried's frailty phenotype를 통해 평가된 65세 이상 노인 69명을 대상으로 실시하였다. 실험군(35명)은 HappyGoGo를 이용한 exergaming을 실시하였고, 대조군(34명)은 일반적인 치료를 받았다. 실험군은 HappyGoGo를 통해 화면에 나타나는 운동 게임 과제를 수행해야 하며, 과제는 인지기능, 눈과 손의 협응능력, 주의력, 시각 감각 자극, 모양 인식, 인지적 구별 등과 같은 능력과 신체활동(상지 및 하지 운동)이 통합된 일상생활 활동에 초점이 맞추어져 있다.

해당 연구의 일차 유효성 변수는 인지기능 평가를 위해 MoCA를 사용하였으며, 이차 유효성 평가는 Loneliness Scale을 사용하였다. 2개월 동안의 중재 후, 실험군은 대조군보다 MoCA 점수가 유의하게 증가하였다(Cohen's $d=0.69$). 특히, MoCA의 세부항목 중 시공간 능력 및 수행력, 언어능력, 추상력, 기억력이 실험군이 대조군보다 유의하게 개선된 효과를 보였다(시공간 능력 및 수행력 Cohen's $d=0.85$, 언어능력 Cohen's $d=0.07$, 추상력 Cohen's $d=0.35$, 기억력 Cohen's $d=0.74$).

차. 경도인지장애 개선 디지털치료기기의 국내 및 해외 사례

현재 국내외에서 경도인지장애 개선 디지털치료기기로써, 허가된 제품은 다음과 같다 <표 5>.

표 5 국내외 인지기능 개선 디지털치료기기 허가 제품 및 관련 제품의 개발 동향(2024. 07. 기준)

연 번	제 품 명(제 조업 체)	제 품설 명
	제 품 외 형	
1	RehaCom (HASOMED GMBH, 독일)	- RehaCom은 주의력, 집중력, 기억력, 지각, 일상 생활활동 등 특정 측면의 인지 재활을 돕는 컴퓨터 기반 소프트웨어 시스템이다. - 환자의 결과에 따라 난이도가 자동으로 조절되며, 원격으로 훈련 프로그램 제공 및 감독할 수 있다. - 주의력 훈련, 기억력 훈련, 실행능력 훈련, 시야 훈련, 시각-운동 능력 훈련을 제공한다. - 약 30개의 교육 모듈이 제공되며, 훈련 기간, 시작 레벨, 오디오 피드백, 자극 선택 등과 같은 변수를 선택할 수 있다.
	 (출처: HASOMED GMBH 홈페이지, https://hasomed.de/en/products/reha-com/)	
2	BrainHQ (Posit Science Inc, 미국)	- BrainHQ는 기억력, 주의력, 뇌 속도, 대인 관계 기술, 의사 결정 및 탐색 능력을 키우는 데 특화된 운동을 제공하는 온라인 뇌 트레이닝이다. - 사용자 맞춤 트레이닝을 제공하며, 사용자의 사용 결과를 지속적으로 추적한다. - 사용자의 결과에 따라 난이도를 조절하여 인지훈련을 시킬 수 있다. - 개인 훈련 목표 및 알림을 설정할 수 있으며, 컴퓨터나 모바일기기를 사용하기 때문에 일상 생활에서 손쉽게 이용이 가능하다.
	 (출처: 포짓 사이언스 홈페이지, https://www.brainhq.com/)	

3	FindMyApps (FindMyApps, 네덜란드)  (출처: FindMyApps 홈페이지, https://findmyapps.io/en/)	- FindMyApps 프로그램은 조기 치매 환자 및 경도인지장애 환자의 일상 업무 정리 및 수행, 사회적 참여 유지, 의미 있는 활동 수행에 목적을 가진다. - 인지훈련 기능을 제공하며, 앱을 분류하여 일상, 여가, 사회적 연결 등을 관리하고 일정 관리 및 약물 복용에 대한 알림 설정이 가능하다. - 경도인지장애 환자들의 일상생활에서의 삶의 질을 향상시킬 수 있다.
4	HappyGoGo (Long Good Meditech, 대만)  (출처: Long Good 홈페이지, https://en.longgood.com.tw/happygogo)	- HappyGoGo는 인지기능 향상을 위한 200개 이상의 운동게임 프로그램으로 구성되어 있으며, 화면에 나타나는 이미지와 상호작용하여 운동게임을 수행할 수 있다. - 상지운동, 하지운동, 일상생활활동, 인지기능 강화 콘텐츠를 제공하여 치료사와 간병인이 효과적으로 다양한 코스를 만들어낼 수 있다. - 모션 감지 카메라 1대만으로 최대 6명의 사용자가 그룹활동이 가능하며, 이를 통해 신체적, 정신적 건강을 증진시키고 동기를 부여할 수 있다.
5	GRADIOR (INTRAS, 스페인)  (출처: GRADIOR 홈페이지, https://www.gradior.es/gradior-suite/)	- GRADIOR은 인지 기능에 대한 종합적인 접근을 위한 신경심리학적 평가/자극 및 재활 시스템이다. - 인지 자극(GRADIOR Cognitive Stimulation)은 인지 결함 및/또는 악화가 있는 사람들을 대상으로 인지를 향상시키기 위한 인지훈련 및 회복 프로그램이다. - 주의력, 지각력, 기억력, 방향감각, 계산, 집행 기능, 언어 및 추론 능력 향상의 효과가 있는 13,000개 이상의 인지훈련 프로그램을 포함하고 있다. - 사용자의 중장기적인 발전에 대한 임상 평가를 위해 인지 양상과 하위 양상에 따라 다양한 유형의 보고서를 제공한다.

6	Cortex Trainer AIO (©EPL MEDIZINTECHNIK, 독일)  (출처: EPL 홈페이지, https://www.epl.de/cortextrainer.html)	- Cortex Trainer는 인지기능 훈련과 전신운동을 통해 주의력·기억력, 신체 안정성, 협응력을 향상시키고, 낙상을 예방할 수 있다. - 60개 이상의 다양한 프로그램으로 구성되어 있으며, 균형능력과 인지기능을 향상시켜 환자의 일상생활 기능을 향상시킬 수 있다. - 기계 위에 서서 균형운동을 하며 컴퓨터 화면에 표시된 인지훈련을 함께 수행한다.
7	실비아 (실비아헬스케어, 국내)  (출처: 실비아헬스케어 홈페이지, https://www.silvia.io/products)	- 실비아는 치매 발병 위험이 있는 중장년부터 노인까지 대상으로 하며, 치매를 조기에 발견하고 치매 발병 위험을 낮추는 습관을 만들기 위한 일상 맞춤 인지 건강 관리 솔루션 앱이다. - AI 기반 치매 위험도 평가를 통해 치매 발생 위험도를 예측하며, 간단한 설문을 통해 잠재적 치매 발병 요인을 분석하여 치매 위험 지수를 알린다. - 분석 결과에 따른 인지훈련, 근육 운동, 식단 및 수면 관리가 포함된 맞춤 활동을 추천한다. - 비대면 전문가의 화상 검진 기능을 통해 전문 임상심리사가 병원과 동일한 검사 도구로 인지기능에 이상이 있는지 확인할 수 있다. - 이외에도 자가검진, 전문가 질문답변, 생활습관 관리 등에 대한 다양한 기능을 보유하고 있다.
8	슈퍼브레인 (로완, 국내)  (출처: 로완 홈페이지, https://www.rowan.kr/)	- 슈퍼브레인은 경도인지장애 예방을 위한 제품으로, 동기 강화, 기억 모니터링, 그에 맞는 기억 전략을 마련하여 제시한다. - 국내 유일 Finger study 기반의 다중영역중재 프로그램(인지훈련, 운동훈련, 영양관리, 혈관 질환 관리, 동기강화)이다. - 인지영역별(기억력, 주의집중력, 언어계산력, 집행 기능, 시공간 능력) 손상된 영역에 따른 개인 맞춤형 프로그램을 제공한다. - 대규모, 다기관 임상을 통해 인지 능력 개선 효과를 입증하여, 경도인지장애 환자의 치매 이행을 연기시키는 효과가 있다.

9	코그테라 (이모코그, 국내)	- 코그테라는 경도인지장애 환자를 위한 인지 치료 소프트웨어로, 환자 개인의 인지기능 상태를 주기적으로 모니터링하여 맞춤형 인지훈련을 제공한다. - 제35호 혁신의료기기(첨단기술군)으로 지정되었으며, 경도인지장애 환자를 대상으로 하는 인지증재치료 소프트웨어로는 국내에서 최초이다. - 경도인지장애 환자가 쉽게 사용할 수 있는 음성 대화 기반 인터페이스를 갖추었다. - 환자의 인지능력을 정확히 측정한 후, AI 기반 자동으로 생성한 콘텐츠의 종류 및 난이도를 환자에게 맞추어 제공한다.
	 (출처: 이모코그 홈페이지, https://www.emocog.com/)	

카. 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 사용 목적에 해당해야 하며, <그림 2>와 같이 소프트웨어 의료기기로서 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 경도인지장애 인지 자극 및 인지훈련은 경도인지장애 인지중재치료 기반의 콘텐츠를 범용 스마트폰이나 태블릿 PC에 설치되어 제공하므로 소프트웨어 의료기기에 해당한다. 또한 한국표준질병사인분류에 따라 경도인지장애를 의사에게 진단 받은 환자들을 대상으로 한다.

위와 같이 디지털 경도인지장애 인지중재치료는 디지털치료기기 대상 여부 판단기준 및 절차를 충족하므로 디지털치료기기 대상이라고 판단할 수 있다.

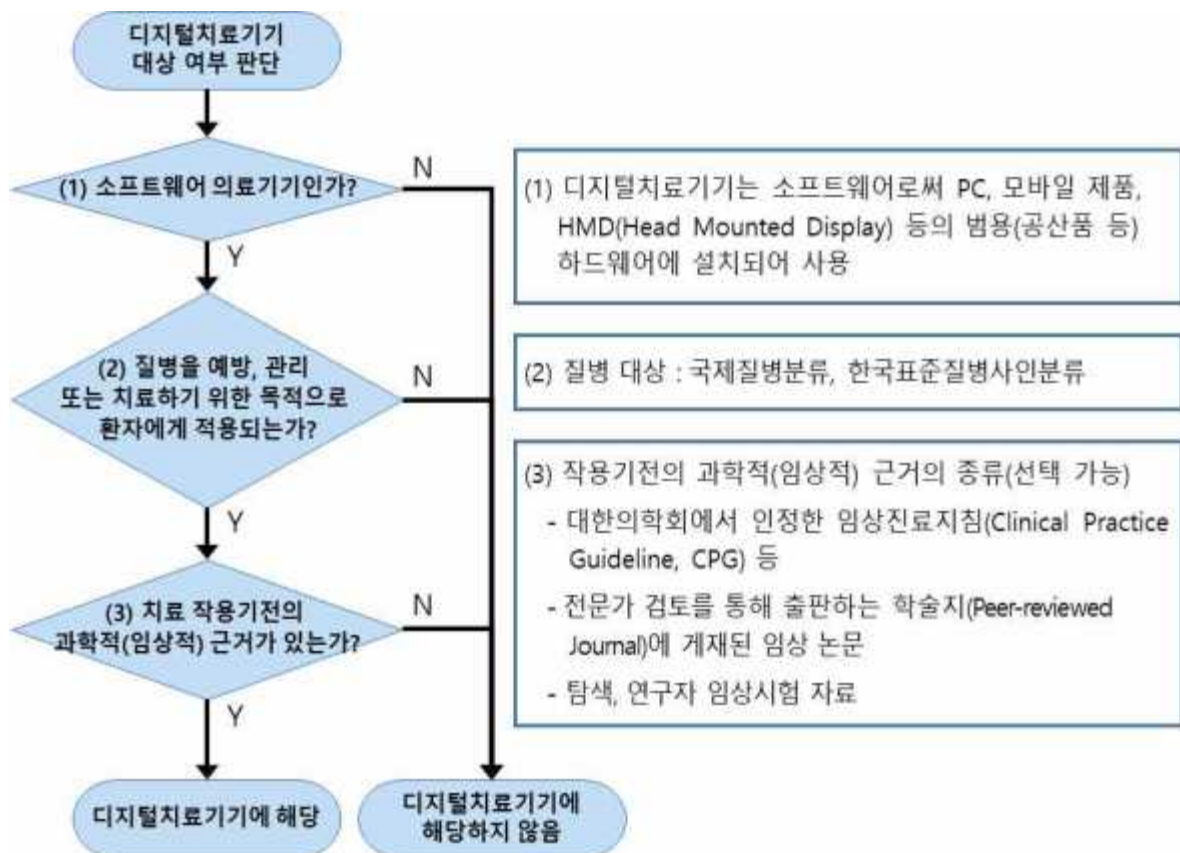


그림 2. 디지털 치료기기 대상여부 판단 기준 및 절차

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

나) 의료기기의 사이버보안 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)

디지털치료기기는 식품의약품안전처 ‘의료기기의 사이버보안 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)’에 근거하여 보안성 영역은 가용성(Availability), 기밀성(Confidentiality), 무결성(Integrity)을 고려하여 평가한다.

가용성은 데이터가 승인된 사용자에게 즉시 제공되어야 하며, 필요한 때에 필요한 곳에서 필요한 형태로 존재되어야 함을 의미한다. 기밀성은 데이터가 허가되지 않은 사람에게 공개되거나, 허가되지 않은 용도로 사용되지 않아야 함을 의미하며, 무결성은 데이터가 허가되지 않은 방법으로 변환되거나 파괴되지 않아야 함을 의미한다. 유·무선 통신이 가능하거나 통신 경로가 존재하는 의료기기는 정보의 위변조, 오작동 또는 의료기기에 승인되지 않은 접근 등을 방지하기 위한 대책을 마련하여야 한다.

사이버보안 침해로 인한 위해도는 의료기기의 잠재적 결함으로 인해 사용자에게 발생할 수 있는 위해(harm)의 정도, 의료기기의 통신방법 및 사용환경을 종합적으로 고려하여 ‘상’, ‘중’, ‘하’로 결정되고, 그에 따른 사이버보안 요구사항을 적용한다. 일반적으로 디지털 치료기기는 ‘치료’를 목적으로 하는 2등급 이상의 의료기기로 품목 분류되므로 사이버보안 안전성에서 ‘하’ 등급의 분류가 불가능하다.

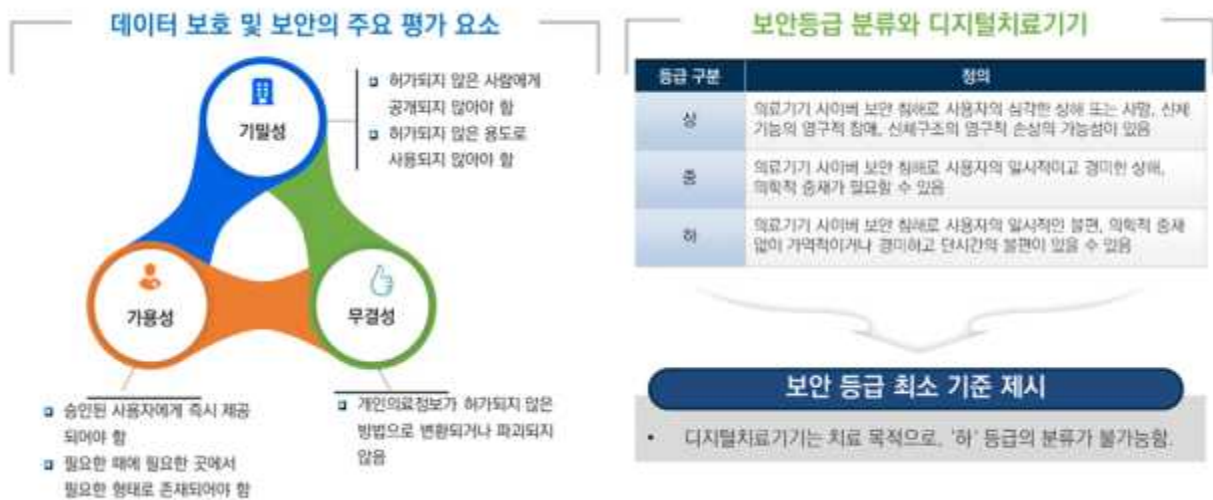


그림 3. 데이터 보호 및 보안성 영역 연구의 흐름

다) 의료기기의 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 디지털치료기기의 위험성 관리 프로세스는 의료기기에서 발생하는 위험분석(risk analysis), 위험 평가(risk evaluation), 위험통제(risk control), 잔여 위험 허용평가(evaluation of overall 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 있으면 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 않으면 안전성 등급은 A등급에 해당한다.

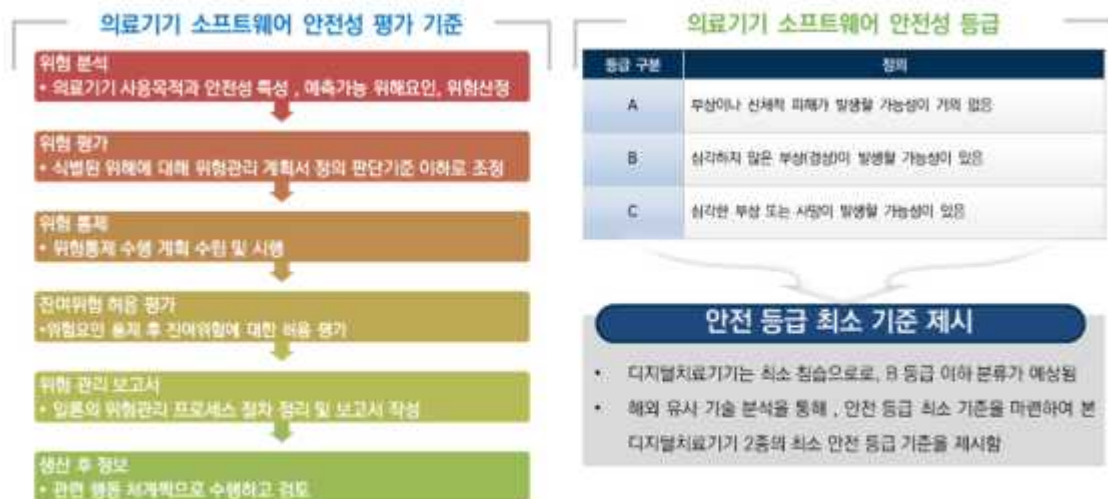


그림 4. 소프트웨어의 안전성 평가 관련 연구의 흐름

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

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.

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.

II

안전성 · 성능 평가

1. 국내외 관련 규격 및 가이드라인

가. 국내외 규격

디지털치료기기 관련 국내외 규격은 <표 6>과 같다.

표 6 디지털치료기기 관련 국내/외 규격

번호	표준 번호	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

번호	표준 번호	규격 명칭	주요 내용	비고
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 7>과 같다.

표 7 디지털치료기기 관련 국내외 가이드라인

번호	가이드라인 명칭	주요 내용	비고
1	디지털치료기기 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)	「의료기기법」 및 「의료기기법시행규칙」, 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 기반, 디지털치료기기에 해당하는 제품의 범위, 판단 기준, 허가·심사 방안 등 제시	국내
2	의료기기 소프트웨어 밸리데이션 가이드라인 (민원인 안내서)	의료기기 소프트웨어 밸리데이션에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품 의약품안전처의 입장을 기술	국내

번호	가이드라인 명칭	주요 내용	비고
3	의료기기 소프트웨어 허가심사 가이드라인 (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 첨부 자료에 대하여 제시	국내
4	의료기기의 사이버보안 허가·심사 가이드라인 (민원인 안내서)	의료기기 허가·심사 시 사용자의 건강에 직접적인 영향을 미칠 수 있는 사이버보안 위협에 적용할 수 있는 최소한의 권고 사항 등 제시	국내
5	의료기기의 사이버보안 적용방법 및 사례집 (민원인 안내서)	의료기기 사이버보안 적용 방법과 허가신청 시 제출하는 자료의 작성 예시를 제시	국내
6	Off-The-Shelf Software Use in Medical Devices	의료기기에서의 기성품 소프트웨어 사용에 대한 가이드	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 사이버보안에 대한 정보 가이드라인	미국
8	Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices	소프트웨어를 포함하는 의료기기에 대한 시판 전 제출에 대한 가이드라인	미국
9	Deciding When to Submit a 510(k) for a Software Change to an Existing Device	의료기기 내 소프트웨어 변경에 따른 지침 가이드라인	미국
10	Postmarket Management of Cybersecurity in Medical Devices	의료기기 사이버보안의 시판 후 관리에 대한 가이드라인	미국
11	Guidance on Cybersecurity for medical devices	의료기기 사이버보안에 대한 가이드라인	유럽

2. 안전성 평가 항목

가. 소프트웨어 검증 및 유효성 확인

1) 개요

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

소프트웨어 검증 및 유효성 확인은 의료기기로서의 소프트웨어의 신뢰도를 높이고 환자 또는 사용자에게 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 사용 목적을 달성할 수 있음을 증명해야 한다.

소프트웨어 개발 및 위험관리는 <표 8>과 같이 IEC 62304 프로세스에 따른다.

표 8 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.
2		소프트웨어 요구사항 정의	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.
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.

번호	IEC 62304 프로세스	소프트웨어 개발	소프트웨어 위험관리
5		소프트웨어 유닛 검증	소프트웨어 요구사항에서 정의한 위험통제 조치가 실제 제품에 올바르게 반영 되었으며, 위험이 효과적 으로 통제되어 잔여 위험이 허용 가능함을 검증한다.
6		소프트웨어 통합 검증	
7		소프트웨어 시스템 검증	
8	소프트 웨어 유지 활동 프로 세스	소프트웨어 형상 관리	새로운 위험의 발생 또는 기존에 식별한 위험 평가의 변경이 필요한 경우, 소프트 웨어 형상의 변경이 위해 요인이 될 수 있는 경우 위험관리 프로세스의 입력 으로 식별한다.
9		소프트웨어 문제해결	시판 후 발견된 문제점을 분석하고 안전과 관련된 항목은 위험관리 프로세스의 입력으로 식별한다. 문제 해결 및 설계 변경은 위험 통제 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 9>와 같이 분류한다.

표 9 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 사이버 보안

1) 개요

유·무선 통신이 가능하거나 통신 경로가 존재하는 제품의 경우 사이버보안에 대한 요구사항을 준수해야 한다. 제조자는 이를 확인할 수 있도록 ‘의료기기 사이버보안 요구사항 체크리스트’와 요구사항을 실제로 검증한 자료를 제출하여야 한다. 다만, 제조사의 위

험분석을 통해 요구사항 일부를 제외하거나 수정하여 적용할 때는 시험규격 및 그 설정 근거를 제출하여야 하며 해당 자료로 ‘사이버보안 위험관리문서’를 제출할 수 있다.

사이버보안 요구사항은 ‘의료기기의 사이버보안 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)’에 따른다.

2) 사이버보안 요구사항

‘의료기기의 사이버보안 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)’에는 보안통신, 데이터 보호, 기기 무결성, 사용자 인증, 소프트웨어 유지보수, 물리적 접근, 신뢰성 및 가용성 등에 대한 요구사항을 제시하고 있다. 본 요구사항은 제품의 사이버보안 안전성 등급 및 제품의 특성에 따라 적용한다. 해당 가이드라인에 따라 제품에 적합한 통신 개략도와 사이버보안 적용 사항을 기재한다.

3) 사이버보안 위험관리

소프트웨어 위험관리에는 사이버보안에 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 사이버보안 측면의 위해요인에 대해 <표 10>과 같이 기록한다.

‘위험산정’에서는 위해상황을 초래할 수 있는 예측 가능한 사건들을 조합하여 각 위해요인에 대한 위험을 산정한다.

표 10 위해요인 식별 예시

위해요인	구체적인 예시	사용자 또는 환자에게 발생 가능한 손상	관련자료
비 인가된 사용자의 접근	비 인가된 사용자의 접근으로 인해 환자 데이터 손실	오진, 잘못된 치료 수행 또는 치료기회 박탈	국내·외 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 11 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 접근 하도록 한 경우	조작된 환자 결과 데이터로 전문의 진료수행	오진, 잘못 된 치료 수행 또는 치료기회 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 위험 통제 조치를 식별하고, <표 12>와 같이 위험통제 활동을 수행하여야 한다.

표 12 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 하고 검증한 뒤 위험관리 계획에서 정의한 위험허용 기준을 사용하여 해당 의료기기에서 식별한 전체 잔여위험이 허용 가능한지 아닌지를 결정하고 <표 13>과 같이 기록한다.

표 13 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 가능 성	심각 성	위험 도					
1	2	2	Acceptable	위험 < 이득	해당 사항 없음	완료	허용가능

4) 사이버보안 적용 방법

‘의료기기 사이버보안 요구사항 체크리스트’는 의료기기 사이버 보안 요구사항에 대한 적합성 여부를 확인할 수 있는 자료로 제조자는 체크리스트의 질의 사항을 확인하여 요구사항의 적용여부 등을 확인할 수 있다.

사용되는 통신기술(유·무선 통신 방식 등), 사용환경(병원 내/외 사용, 공용 네트워크망 사용 등) 등 통신 특성을 확인할 수 있는 사항을 기재한다. 이를 기반으로 체크리스트에 따라 요구사항 적용 여부, 적합성 입증방법, 첨부자료 또는 문서번호를 기재한다.

<예시> - 의료기기 사이버보안 요구사항 체크리스트

< 의료기기 사이버보안 특성 기재 >

- 1) 사용되는 통신 기술 : 유선 통신(LAN), 무선통신(Wi-fi, 블루투스)
- 2) 사용 환경 : 병원 내 사용, 병원 외 사용
- 3) 공용 네트워크 망 사용여부 : Y

사이버보안 요구사항		해당기기 적용여부	적합성 입증 방법	해당 첨부자료 또는 문서번호
보안 통신	제조사는 의료기기가 다른 기기나 네트워크와 어떻게 접속(유·무선 통신 등)하여야 할지를 고려하여야 한다. ※ 예: Wi-Fi, 이더넷, 블루투스, USB 등	적용	소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)
	제 조자 는 내·외부의 모든 입력에 대한 유효성을 확인하는 설계 특성을 고려하여야 하며, 보안이 취약한 통신(예. 가정용 네트워크 혹은 기존 기기)만을 지원하는 기기 및 환경에서 이루어지는 통신도 고려한다.	적용	소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)
	제조사 는 비인가 접근/변경/반복을 방지하기 위한 의료기기의 보안이 보장된(secured) 데이터 송·수신 방법을 고려하여야 한다. ※ 예: 기기/시스템 간 통신 시 상호인증 방법, 암호화 필요 여부, 과거에 전송된 명령어 및 데이터의 비인가 반복에 대한 방지, 사전에 정의된 통신 종료 시점의 적절성 여부 등	적용	소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)
데이터 보호	제조사 는 안전(safety)과 관련된 데이터가 저장되거나 기기와 송·수신될 때 암호화와 같은 일정 수준의 보호가 요구되는지 고려하여야 한다. ※ 예: 비밀번호(passwords)는 암호화된 보안(secure)이 확보된 해쉬(hash)로 저장되어야 함	적용	소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)

	제조자는 기밀성에 대한 위험통제 수단이 요구될 때, 통신 프로토콜의 컨트롤(control)/시퀀싱(sequencing) 필드의 메시지를 보호하거나 암호화의 키 관련 자료가 손상되는 것을 방지하도록 고려하여야 한다.	적용	소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)
기기 무결성	제조자는 데이터 부인방지(non-repudiation)를 보장하기 위한 설계 특성이 필요한지를 결정하기 위해 시스템 레벨에서의 아키텍처를 평가하여야 한다. ※ 예: 감사 로그 기록 기능 제공	적용	소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)
	제조자는 기기 소프트웨어의 비인가된 변경과 같은 기기의 무결성에 대한 위험을 고려해야 한다.	적용	소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)
	제조자는 바이러스, 스파이웨어, 랜섬웨어 등 기기에서 실행될 수 있는 악성코드를 막기 위해 안티 멀웨어 프로그램과 같은 통제 조치를 고려하여야 한다.	적용	소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)
	제조자는 기기의 사용이 입증된 사용자이거나, 다른 역할의 사용자에게 사용권한을 부여를 허용하거나, 응급상황에서 접근을 허용하는 사용자 접근통제에 대해 고려하여야 한다. 추가로 동일한 자격증명은 기기와 고객들에게 공유되지 않아야 한다. ※ 접근 통제의 예: 비밀번호, 하드웨어 키, 생체인증 등	적용	소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)
소프트 웨어 유지 보수	제조자는 주기적인 업데이트의 구현과 배포를 위한 수행절차를 수립하고 통보하여야 한다.	적용	소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)
	제조자는 운영 체제(OS) 소프트웨어, 제3자 소프트웨어, 오픈 소스 소프트웨어가 업데이트나 통제될 경우에 대해 고려하여야 한다.	적용	소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)

	또한 제조자는 외부의 통제에 의한 소프트웨어의 업데이트나 운영환경 만료에 대한 대응 계획을 수립하여야 한다. ※ 예: 보안이 보장되지 않은(unsecure) 운영 체제 버전에서 운영되는 의료기기 소프트웨어	적용	소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)
	제조자는 새로운 사이버보안 취약성에 대응할 의료기기 업데이트 방안을 고려하여야 한다. ※ 예: 업데이트 시 사용자 개입/ 자동 업데이트 여부, 기기의 안전(safety)과 성능에 영향을 보장할 수 있는 업데이트 유효성 검증	적용	소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)
	제조자는 업데이트의 수행하기 위해 어떤 연결이 필요한지와 코드 서명 및 기타 비슷한 수단을 통한 연결이나 업데이트의 진본성을 고려하여야 한다.	적용	소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)
물리적 접근	제조자는 비인가 된 개인이 의료기기에 접근하는 것을 방지하기 위한 통제 수단을 고려하여야 한다. ※ 예: 물리적 잠금 혹은 포트(port) 접근의 물리적 제한, 인증이 필요 없는 물리적 케이블의 접근제한 등	적용	성능 시험 소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)
신뢰성 및 가용성	제조자는 의료기기가 필수 성능을 유지하기 위해 사이버보안 공격을 탐지, 저항, 대응 및 복구하도록 허용하는 설계 특성을 고려하여야 한다.	적용	소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료	시험보고서 (AB-1234)

3. 성능 평가 항목

경도인지장애 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
- 운영방법 및 유지보수 방법과 관련된 요구사항

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

예시)

번호	시험 항목	시험기준	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’ 경고푸시 알림이 발생할 것	해당 알림이 발생하는 조건 정하고, 실제 제품에 구현시킨다.
4	데이터베이스 송수신	데이터베이스 저장했던 정보와 다시 호출한 정보가 일치할 것	네트워크 API를 통해 데이터베이스로 미리 정해진 데이터를 송신 및 저장한 후, 해당 데이터를 다시 불러오기 한다.
5	중복 로그인 방지	다른 디바이스에서 같은 휴대폰 번호로 동시에 로그인을 시도했을 때, 기존 로그인되어 있던 기기에서는 로그아웃되어야 한다.	한기기에 시험용 정보로 로그인을 한 후, 다른 기기에서 같은 정보로 로그인을 시도한다.
6	인지기능 정확도	인지기능 예상값 대비 결과값 차이는 $\pm 1\%$ 이내일 것	인지기능을 구하기 위해, 임의의 시험용 수명입력정보를 입력했을 때, 산출되는 결과값과 예상값을 비교한다.

Ⅲ

임상시험계획서 작성 시 고려사항 및 예시

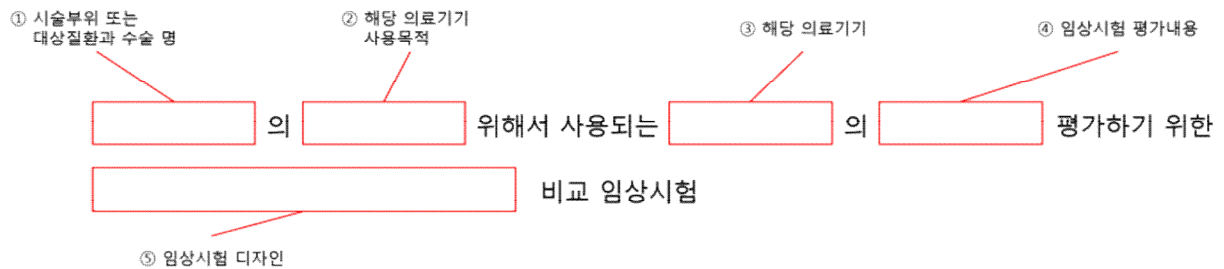
「의료기기법 시행규칙」 제20조(임상시험계획의 승인 등) 제2항에 따라 임상시험계획서에 포함되어야 할 사항은 다음과 같다.

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(대상자)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. 대상자동의서 서식
17. 피해자 보상에 대한 규약
18. 임상시험 후 대상자의 진료에 관한 사항
19. 대상자의 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 설정 변경이 가능하다.

1. 임상시험의 제목

임상시험용 ‘경도인지장애 개선 디지털치료기기’의 안전성과 유효성을 증명하고자 하는 임상시험의 목적을 구체적으로 알 수 있도록 기입한다.



예시

경도인지장애 진단환자의 인지장애 증상을 개선하기 위해서 사용되는 000 디지털치료기기의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 전향적 무작위 확증 임상시험

- 1) 대상 질환 : [F06.7] Mild Cognitive Disorder - 경도인지장애
- 2) 의료기기의 사용 목적 : 환자의 인지기능을 정량적으로 개선
- 3) 임상시험용 의료기기 : 인지기능 개선 디지털치료기기(000)
- 4) 임상시험 평가 내용 : 인지기능 개선 척도
- 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, 임상시험조정자를 포함한다.
- 시험책임자는 임상시험기관에서 임상시험 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람으로서, 전문지식과 윤리적 소양을 갖추고 해당 의료기기의 임상시험을 실시하기에 충분한 경험이 있는 자가 선정되어야 한다.
- 시험담당자는 시험책임자의 위임 및 감독 하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사, 치과의사, 한의사 및 그 밖의 임상시험에 관여하는 사람을 말한다.
- 공동연구자는 의학통계 전문가, 의료기기 전문가 등을 말한다.
- 각 임상시험기관의 적절한 임상시험의 수행을 위하여 임상시험기관 및 시험자의 의견을 조정하기 위하여 조정위원회를 설치하고 임상시험 조정자를 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 관리자는 임상시험기관에서 임상시험용 해당 의료기기를 보관, 관리하는 임상의를, 의료기사 또는 간호사 등으로 임상시험기관의 장이 지정한 자를 말하며, 임상시험용 의료기기와 비교하기 위하여 대조시험용 의료기기를 사용 할 경우 이를 함께 관리한다. 임상시험용 의료기기 관리자의 성명, 소속 기관명 및 직명 등 인적사항을 기재 한다.

예시

의료기기 관리자

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

5. 임상시험을 하려는 자의 성명 및 주소

임상시험 의뢰자는 임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임이 있는 자로서 해당 의료기기의 제조업자 또는 수입업자가 해당된다. 의뢰자는 임상시험 모니터 요원을 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
(주)○○○	○○○	○○○ ○○시 ○○구	○○-○○-○○○○

나. 모니터요원

회사명	대표이사	소재지	전화
(주)○○○	○○○	○○○ ○○시 ○○구	○○-○○-○○○○

다. 임상시험 수탁업체

회사명	대표이사	소재지	전화
(주)○○○	○○○	○○○ ○○시 ○○구	○○-○○-○○○○

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

6. 임상시험의 목적 및 배경

임상시험의 목적은 해당 의료기기의 안전성과 유효성 평가에 대하여 구체적으로 기술하는 것을 말하며, 임상시험의 배경은 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 경도인지장애 치료에 대한 안전성 평가
- 2) 임상시험용 디지털치료기기의 경도인지장애 치료에 대한 유효성 평가

디지털치료기기는 이용한 인지중재치료는 경도인지장애 환자의 전반적인 인지기능, 주의력, 기억력 등 인지기능 개선의 효과가 있다고 보고되고 있다. 이러한 디지털 치료기기의 효과로 인해 국내에서도 유럽 의료기기 인증(CE)을 받는 등, 많은 연구에서도 디지털치료기기를 이용한 인지중재치료가 활발하게 연구 및 개발되고 있다. 그러므로, 국내에서 개발된 디지털 경도인지장애 인지훈련 애플리케이션을 무작위 배정 임상시험을 통해 효과성과 안전성 검증을 함으로써 해당 애플리케이션을 실제 국내 임상에서 활용할 수 있는지 확인하며, 국내 경도인지장애 환자들에게 새로운 치료의 선택지를 열어주고자 한다.

본 임상시험을 통해 경도인지장애가 있는 환자들을 대상으로 개발된

경도인지장애 개선 디지털치료기기의 작용기전에 대한 안전성(safety)과 유효성(effectiveness)을 검증하고자 한다.

나. 임상시험의 배경

급격한 고령화로 인해 노인 인구가 증가하면서 치매와 같은 노인성 질환의 발병 확률도 증가하고 있다. 경도인지장애는 일반인보다 치매 발생 가능성이 2.8배 높은 질환이며, 이에 경도인지장애로 치료받는 환자의 수도 증가하여 경도인지장애를 치료하는 방법들 또한 많은 주목을 받고 있다. 임상에서는 치매를 대상으로 하는 약물요법을 경도인지장애 환자에게 실시하고 있지만, 현재 경도인지장애의 인지기능 향상 및 치매로의 진행 지연 효과가 입증되어 실용화된 약물은 드물기 때문에 비약물 치료의 중요성이 강조되고 있다.

비약물 치료 방법 중 인지중재치료는 경도인지장애 및 치매 환자 대상으로 인지중재치료 프로그램을 이용하여 인지기능을 개선하기 위한 방법으로, 임상에서 이미 확립되어 사용되고 있는 기술이며 안전성과 유효성이 모두 입증되었다. 정보통신기술의 발달로 컴퓨터, 로봇, 가상 현실 등을 이용하는 디지털 비약물 치료가 발전하고 있으며, 이에 따라 치매 및 경도인지장애 환자 대상으로 한 디지털 헬스 중재의 이점에 대한 근거 또한 증가하고 있다.

디지털치료기기란 질병이나 장애를 예방, 관리, 치료하기 위해 환자에게 근거 기반의 치료적 중재(evidence-based therapeutic intervention)를 제공하는 고도화된 소프트웨어 의료기기를 가리킨다. 인지기능 개선을 위한 중재를 디지털화 할 경우 시간과 장소에 제약이 없어 중재에 대한

접근성이 좋아지며, 환자에게 동기부여를 주고 환자에 따라 개인화가 가능하며, 종합적으로 인지기능 개선 프로그램 제공이 가능하다는 장점이 있다. 즉, 디지털치료기기를 이용하면 환자들이 직접 집에서 컴퓨터, 혹은 스마트폰을 이용하여 치료를 시행 받을 수 있으므로 시·공간의 제약에서 자유롭게 될 것이며, 치료 대부분을 환자가 프로그램을 통해 수행하고 피드백을 받을 수 있으므로 치료자 입장에서 비용 대비 효용성 또한 증가하게 될 것으로 기대된다.

특히, 경도인지장애 환자에게서 디지털을 이용한 중재는 움직임과 치료 참여를 돕기 때문에, 무기력, 사회적 고립, 좌식 생활 방식과 같은 경도인지장애 환자가 겪을 수 있는 문제를 해결하는데 도움이 된다. 주로 인지자극, 인지훈련, exergaming, 또는 건강관리 등의 비약물 치료에 디지털치료기기를 이용한 중재가 개발 및 시험되어 효과가 보고되고 있다. 경도인지장애 및 치매 환자 대상 디지털치료기기를 이용한 인지 중재치료는 전반적인 인지기능을 포함하여 주의력, 시공간 지각, 기억력에 대한 효과가 있었다는 것이 밝혀진 바 있다 (Park et al., 2024).

이러한 디지털치료기기를 이용한 인지중재치료는 기존의 인지장애 개선을 위한 웰니스 프로그램과 다음과 같은 차이점을 가진다. 첫째, 일방적인 콘텐츠 제공을 넘어 쌍방향적인 피드백을 제공한다. 대상자의 인지장애와 관련된 변수를 지속해서 수집하고, 이에 대해 다음 목표를 제시함으로써 치료 효과를 극대화한다. 이 과정에서 대상자는 단순히 콘텐츠를 소비하는 것을 넘어서, 스스로 콘텐츠에 참여하고 있다는 느낌을 받을 수 있다. 둘째, 대상자 맞춤형 콘텐츠 제공이 가능하다. 모든 콘텐츠를 같은 비율로 제공하는 것에 그치지 않고 대상자의 정보를

수집함으로써 취약한 부분에 대한 집중적인 맞춤형 콘텐츠 제공을 하는 것이 가능하다. 셋째, 일정 시간 동안의 꾸준한 사용을 독려하며 치료 효과에 대한 모니터링이 가능하다. 일반적으로 디지털치료기기는 모든 콘텐츠를 한 번에 제공하지 않고 일정 기간 순차적인 콘텐츠 제공을 함으로써 사용기간을 조정한다. 이에 따라 대상자들은 치료 기간 중 자신의 경도인지장애 증상이 어떻게 변화하는지 실제 체감하고, 또한 디지털치료기기를 통한 모니터링을 받을 수 있어 치료 동기 부여에 긍정적으로 작용할 수 있다.

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]

모바일 애플리케이션 형태의 경도인지장애 개선 인지자극 및 인지훈련 콘텐츠를 범용 장비(스마트폰 또는 태블릿 PC)를 통해 제공하는 소프트웨어 의료기기이다. 임상시험용 기기는 경도인지장애 인지자극 및 인지훈련을 제공하여 대조군(인지자극 및 인지훈련 소프트웨어를 제공하지 않는 디지털기기) 대비 인지장애 증상을 개선하는 것을 목표로 한다.

본 의료기기는 의사에게 경도인지장애* 진단을 받은 환자들을 대상으로 하며, 추후 추가적인 적응증 확대는 가능하나 경도인지장애에 대한 의사 진단을 기반으로 한다.

* [F06.7] Mild Cognitive Disorder - 경도인지장애

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: (주)○○○
- 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

※ 대조 시험용 의료기기의 구체적인 정보를 ‘가)’를 참고하여 작성한다. 대조 시험용 의료기기가 설정되지 않았을 경우 생략할 수 있으며, 설정하지 않으면 이에 대한 사유와 근거 등을 제시해야 한다.

다. 임상시험용 의료기기 사용 방법

예시

1) 사용 전 준비사항

- 치료에 앞서 범용장비(스마트폰, 태블릿, PC 등)에 ○○○ 디지털 치료기기를 설치한다.

2) 사용 방법

가) 000 디지털치료기기를 실행한다.

나) 회원가입 및 초기 인지기능장애 평가를 시행한다.

- 초기 평가에는 최소 다음의 사항이 포함되어야 한다.

: 성별, 연령, 인지기능 개선 약물 복용 여부, 인지기능에 대한 기초 평가

다) 디지털치료기기를 통해 인지기능 개선을 위한 훈련을 수행한다.

이 내용은 과학적 근거에 기반하여야 하며, 인지자극 및 인지훈련을 기반으로 하였을 경우 다음 사항이 포함되어야 한다.

(1) 인지 및 사회적 활동: 지시를 통해 인지 활동 및 사회적 활동을 연습하게 하여 특정 인지기능(예: 주의력, 기억력, 문제해결 능력 등)을 향상시키는 인지자극을 수행한다.

(2) 전략훈련: 특정 인지기능(예: 기억, 추론, 시공간능력 등)을 향상시키는 표준화된 인지훈련을 수행한다.

(3) 인지과정훈련: 이중작업 또는 작업교대 등 두 가지 기법을 동원하여 작동기억, 인지조절 능력을 향상시키는 인지훈련을 수행한다.

(4) 다중모드 접근법: 전략훈련과 인지과정훈련을 수행하면서 인지 기능에 영향을 미치는 다양한 요소들(예: 사회적 요소, 사회적 활동 및 상호작용, 생활방식 변화, 신체적 활동 등)을 통합적으로 수행한다. 일반적으로 운동, 식이, 신체적 건강관리 등을 함께 수행하여 인지기능을 향상시킨다.

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

8. 대상자의 선정기준 · 제외기준 · 인원 및 그 근거

※ 대상자의 선정·제외 기준, 인원 및 근거

- 대상자(Subject)란 임상시험에 참여하는 임상시험용 또는 대조시험용 의료기기의 적용 대상이 되는 사람을 말하며, 시험디자인에 적합한 구체적이고 엄격한 대상자의 선정 기준과 제외 기준을 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 대상자 (Vulnerable Subjects)는 선정대상에서 제외한다. 또한, 시험군과 대조군을 포함한 대상자 수는 해당 의료기기의 특성, 임상시험 디자인, 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.

※ 대상자 수: 시험대상수 산출시 일반적인 고려사항

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

예시

가. 대상자 선정기준

: 선정기준 모두를 만족하는 자

- 1) 만 55세 이상 성인
- 2) Petersen의 진단기준을 만족하여 경도인지장애 진단을 받은 자
※ Petersen 진단기준을 통해 경도인지장애라고 진단을 받을 수 있는 자, 혹은
이외 유사한, 과학적 근거를 가진 인지장애 검사상 경도인지장애 진단을
받은 자
- 3) 임상치매척도(Clinical Dementia Rating, CDR)에서 0.5 점수를 가진 자
- 4) 몬트리올 인지평가(Montreal Cognitive Assessment, MOCA)에서
26점 미만의 점수를 가진 자
- 5) 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination, MMSE)에서 18점
이상의 점수를 가진 자
- 6) 독립적인 일상생활동작이 가능한 자
- 7) 정상 또는 교정된 시력 및 청력을 가진 자
- 8) 인지기능 개선 목적으로 약물(인지 강화제 등)을 복용한 환자의
경우, 12주 이상 안정적으로 약물을 복용한 자
- 9) 한국어를 읽고 쓰는 데 어려움이 없는 자
- 10) 보호자와 함께 참여가 가능한 자

※ 보호자는 연구자가 판단하기에 대상자와 충분한 시간을 보내며 임상시험
중 대상자를 보조할 능력 있는 사람이어야 함. 보호자는 임상시험을 위한
방문에 함께 참여해야 하며, 임상시험 참여를 서면으로 동의해야 함. 단, 연구자의
판단하기에 대상자가 보호자 없이도 독립적으로 충분히 임상시험에 참여할
수 있다면 대상자만 단독으로 참여할 수 있음.

- 11) 범용 장비(스마트폰 또는 태블릿 PC 등)를 이용하여 모바일 애플리케이션을 사용하는 데에 어려움이 없는 자
- 12) 본 임상시험에 대해 충분한 설명을 듣고 이해한 후, 스스로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자

나. 대상자 제외기준

: 제외기준 중 어느 하나라도 해당하는 항목이 있는 경우 본 임상시험에서 배제

- 1) 치매를 진단받은 자
- 2) 스크리닝 시점 1년 이내에 인지 기능에 영향을 미치는 신경학적 질환을 진단 받은 자 (예: 뇌졸중, 다발성경화증, 간질, 뇌종양, 의식 상실을 동반한 두부 외상, 척수경색증, 중추 신경계 감염 등)
- 3) 스크리닝 시점에 우울장애, 양극성 장애, 조현병, 약물 중독, 알코올 중독과 같은 심각한 정신질환을 앓고 있는 자
- 4) 스크리닝 시점 3개월 이내에 인지기능 개선에 대한 다른 비약물적인 중재요법을 이미 받은 자
- 5) 기타 사유로 인하여 시험자가 임상시험 참여에 부적합하다고 판단한 자

※ 대상자 선정기준 및 제외기준은 의료기기의 특성, 내용 구성 등을 고려하여 적절한 기준을 설정함

다. 목표대상자 수 및 그 근거

대상자 수는 임상시험 방법에 따라 식약처의 ‘의료기기 임상시험 관련 통계기법 가이드라인’을 참고하여 임상시험 대상자 수 산출 방식을 적용한다. 대상자 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 216명 (군당 108명)

※ 본 가이드라인에 작성된 산출 방법은 공개된 선행연구 결과(Park et al., 2019)를 기반으로 작성된 예시이며, 목표 대상자 수는 개발 제품 특성과 탐색 임상시험 등 제품별 선행연구 결과에 따라 다르므로, 개발 제품의 선행연구 결과 및 참고문헌을 기준으로 산출한다. 이때, 그 근거(가설, 변수, 성공기준)를 함께 제시하여야 한다.

1) 목표 대상자 수 산정의 추정 공식 예시

- 일차목적 및 가설

본 시험의 일차목적: 경도인지장애 진단환자의 알츠하이머 평가척도 - 인지 소척도 (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale, ADAS-Cog) 변화량이 대조군과 비교해 시험군에서 치료 전과 비교하여 우월하게 개선되는 것을 확증하는 것이다. 변화량은 치료 시작 전 평가지표 Baseline 조사에서 수집한 정보와 대비하여 치료 종료 후

(Post-treatment) 수집한 정보와의 차이를 의미하며, 이에 대한 가설은 아래와 같다. 이 가설의 평균 차이 검정에서 통계학적으로 유의하면 임상시험 성공으로 평가한다.

$$H_0 : \mu_t = \mu_c \quad vs. \quad H_1 : \mu_t \neq \mu_c$$

μ_t : 시험군의 치료 전 대비 post-treatment 후 평균 알츠하이머 평가 척도-인지 소척도(ADAS-cog) 변화량

μ_c : 대조군의 치료 전 대비 post-treatment 후 평균 알츠하이머 평가 척도-인지 소척도(ADAS-cog) 변화량

50세 이상 경도인지장애 환자를 대상으로 한 인지훈련 프로그램의 선행 연구를 검토한 결과, 대조군 대비 디지털 인지 자극 및 인지훈련 치료의 치료 전 대비 Post-treatment 후 알츠하이머 평가척도-인지 소척도(ADAS-cog)의 effect size는 0.46, 0.94로 조사되었다. 이에 본 연구에서의 예상되는 effect size는 보수적으로 조사된 결과 중 작은 수치에 해당하는 0.46으로 정하고자 한다.

표 14 Post-treatment 후 알츠하이머 평가척도(ADAS-cog) 비교결과

선행연구	군	N	ADAS-cog		Effect size
			Mean	SD	
Park et al. (2019) ¹⁾	중재군	25	-3.2	4.9	0.460 ²⁾
	대조군	24	-1.1	4.2	
Förster et al. (2011) ³⁾	중재군	9	7.4	3.2	0.942 ⁴⁾
	대조군	12	11.7	5.6	

1) ADAS-cog 변화량 = Baseline 시점의 ADAS-cog 점수 - Post-treatment 시점의 ADAS-cog 점수

2) Effect size = (시험군의 평균 ADAS-cog 변화량 - 대조군의 평균 ADAS-cog 변화량) / 합동표준편차

3) ADAS-cog 결과값 = Post-treatment 시점의 ADAS-cog 점수

4) Effect size = (시험군의 평균 ADAS-cog 결과값 - 대조군의 평균 ADAS-cog 결과값) / 합동표준편차

본 연구에서는 가설의 평균 변화량 차이 검정에 대해 최소 필요한 대상자 수를 산출하기 위해 effect size는 0.46를 가정하였고, 양측 유의수준 5%, 검정력 80%를 만족하는 데 필요한 대상자 수(군당 1:1 배정)를 산출한 결과, 한 군당 75명이었다. 이에 중도 탈락을 30%를 고려하여 목표 대상자 수는 총 216명(군당 108명)으로 결정하였다. 두 군의 평균 차이 검정에 대한 대상자 수 산출 공식은 아래와 같다.

- 본 연구에서는 탈락률이 14%였으나, 일반적으로 고려하는 탈락률 30%를 보수적으로 선택하여 중도 탈락률을 30%로 정하고자 한다.

$$n = \frac{2(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{d^2} = \frac{2(1.960 + 0.842)^2}{0.46^2} = 74.08$$

n : 한 군당 필요한 대상자 수

α : 제1종 오류 0.05 (유의수준)

β : 제2종 오류 0.20

d : 군간 예상되는 effect size

※ 본 임상시험의 경우 임상시험 설계 시 중도 탈락률은 약 10~30% 범위로 고려할 것을 권고한다.

9. 임상시험기간

대상자의 모집 기간, 임상 관찰 및 시험 수행 기간, 통계 처리 기간, 결과보고서 작성 기간, 임상시험심사위원회 심사 기간 등 충분한 기간을 고려하여 “식품의약품안전처의 임상 계획 승인일로부터 00 개월”로 표시하고 근거자료를 제출한다.

예시

대상자의 모집 기간, 임상 관찰 및 수행 기간, 통계분석 기간, 결과 보고서 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: 3개월

※ 본 임상시험의 경우 임상시험 수행 후 3개월 추적 관찰하는 것을 권고한다.

- 5) 통계처리 및 결과보고서 작성 기간: 00개월

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

임상시험 방법은 해당 의료기기에 대한 모양, 구조 및 사용 전 준비사항/대상자에 대한 준비 등 임상시험을 위한 준비절차와 사용 단계 절차의 각 단계별 조작 순서, 병용 요법 등을 기술한다. 임상시험을 위한 대상자 동의 및 준비, 치료절차, 관찰 및 평가 절차 등을 상세히 시험방법을 기술한다.

예시

가. 시험방법

1) 시험기기 및 대조기기 정보

가) 시험기기: 디지털 경도인지장애 인지훈련 애플리케이션

(예) 무작위배정 이후, 12주 동안 치료 기간이 종결된 직후에 방문 (Post-treatment)하여 임상 평가를 받고, 디지털 경도인지장애 치료를 처방받아 치료를 수행하는 군(Yang et al., 2019)

나) 대조기기: 위약 대조군(sham)

위약 효과가 있는 가짜 중재군의 일종으로, 속여진(faked) 치료 과정을 가한 군

(예) 인지자극 및 인지훈련 소프트웨어를 제공하지 않는 디지털기기 등

※ 단, 본 연구에서는 연구설계에 따라 비처치대조군(wait-list)*의 적용도 가능하다.

* 비처치대조군: 치료 기간 동안 아무런 처치를 받지 않고 대기하는 군이다. 다만, 맹검을 유지하는 수준의 최소한 치료가 제공되어야 하며, 이에 과학적인 근거가 있어야 한다. 경도인지장애 개선 디지털치료기기의 경우 서면 형태로 된 경도인지장애 교육 자료 등이 이에 해당한다.

※ 경도인지장애 개선 디지털치료기기 허가제품이 출시된 이후에는 기허가

제품과 비교시험 하는 동등성 검정 혹은 비열등성 검정 등을 시행하여 해당 성능을 증명할 수 있다.

- * 비열등성/동등성 시험(Non-inferiority, equivalence trial): 비교 연구에 있어 대조기기와 비교해 시험기기의 성능이 열등하지 않음을 보이거나, 동등함을 보이는 연구시험이다.

2) 디지털치료기기 치료 기간: 총 12주

3) 총 4회의 외래 방문을 통한 조사: 방문 1(Screening), 방문 2(Baseline), 방문 3(Post-treatment), 방문 4(Follow-up, 3개월 후)

※ 방문 4 (Follow up)는 필수가 아니며 필요시 선택적으로 실시한다.

4) 층화무작위배정: 기관별 성별(남/여), 연령(00세 미만, 00세 이상)을 층화하여 층내 시험군, 대조군 1:1 배정

5) 시험 방법

가) 스크리닝, 선정·제외 기준 확인

- 기관별로 내원한 환자 중 선정, 제외 기준에 따라 적합한 연구 군을 선별한다.

나) 대상자 동의 및 준비

- 본 임상시험을 실시하기에 앞서, 시험자는 임상시험에 관한 내용을 대상자 본인 또는 대리인에게 설명하고, 대상자 또는 대리인이 내용을 잘 이해한 것을 확인한 다음, 자유의사에 따른 임상시험 참가의 동의를 문서로 받는다. 또한 동의에 서명한 연월일을 기록하며, 동의서 사본을 환자에게 제공하여 환자가 지속해서 임상시험에 대한 사항을 확인할 수 있도록 해야 한다.

다) 인구학적 조사, 병력조사 요법

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

(1) 인구학적 정보: 성별, 연령, 직업, 업무 생산성

(2) 병력조사: 동반 질환 여부

(3) 병용약물: 복용 여부 및 종류

라) 대상자 식별코드 부여

(1) 대상자에게 서명하고 동의를 받은 후 동의 취득 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여하며 대상자가 참여를 종료할 때까지 대상자 식별코드를 부여한다.

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

(3) 대상자 식별코드는 아래의 방법에 따라 기입한다.

* 대상자 식별코드: 실시기관 코드 - 등록된 순

마) 외래 방문마다 유효성 평가

- 일차와 이차 유효성 평가 관련된 목록을 작성한다.

(1) 일차 유효성 평가지표: 알츠하이머 평가척도-인지 소척도(ADAS-cog)

- 일차 유효성 평가지표로는 경도인지장애의 인지기능 개선을 확인할 수 있는 알츠하이머 평가척도-인지 소척도(ADAS-cog)를 이용하도록 한다.
- 필요하면 과학적인 근거를 가진 기타 인지기능 개선 척도로 대체할 수 있다(e.g. CERAD-K, SNSB).

(2) 이차 유효성 평가지표

- 일차 유효성 평가지표를 통해 유효성을 검증하는 것이 기본적인 원칙이지만, 이외 필요하면 변수를 이차 유효성 평가지표로 사용할 수 있다.
- 과학적인 근거를 가진 변수이되, 기존 경도인지장애 개선 시 함께 개선될 수 있다고 여겨진 영역에 한정한다(인지 장애 개선, 일상생활동작, 삶의 질, 직업적 혹은 사회적 기능 등)
- 관찰 시기를 표기한다.
 - 방문 2(Baseline), 방문 3(Post-treatment,), 방문 4 (Follow-up, 3개월 후)

표 15 경도인지장애 이차 유효성 평가 지표 측정도구 예시

측정도구	설명
몬트리올 인지평가 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)	MoCA는 경도인지장애를 검진하기 위해 개발된 평가도구로, 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination, MMSE)보다 다양하고 복잡한 검사들로 구성되어 있다. 시공간 능력, 수행력, 단기 기억, 집중-작업기억, 언어, 지남력을 평가하며, 총점은 30점으로 낮을수록 낮은 인지기능을 의미한다. 시계 그리기(3점), 3차원 블록그리기(1점), 선로 잇기 파트 B(1점), 동물이름대기(3점), 정방향 숫자 외우기(1점), 역방향 숫자외우기(1점), 집중력 유지검사(1점), 숫자 차례로 빼기(3점), 문장 따라말하기(2점), 언어유창성(1점), 추상력(2점), 단기 기억(5점), 지남력(6점)으로 구성되어 있다.

측정 도구	설명
간이정신상태검사 (Mini-Mental State Examination, MMSE)	MMSE는 인지장애를 평가하고 선별하는 도구로써 신뢰도와 타당도가 입증되었다. 5-10분 내의 시간으로 간단하게 시행 가능하기 때문에 우리나라에서 여러 버전으로 표준화되어 널리 사용된다. 지남력, 기억등록, 기억회상, 주의집중 및 계산, 언어능력, 시각구성을 평가하며, 총점은 30점으로 점수가 낮을수록 낮은 인지기능을 의미한다.
선로 잇기 검사 (Trail Making Test, TMT)	TMT는 시지각 능력, 시각적 탐색, 운동속도, 민첩성 등이 요구되는 평가도구로, 파트 A(숫자 잇기)와 파트 B(숫자-알파벳 잇기)로 나뉜다. 파트 A는 검사지에 쓰여진 숫자를 순서대로 선을 그어 연결하는 방법이다(1-2-3-4-...-end). 이 과정에서 펜을 종이에 떼지 않고 가능한 한 빠르게 선을 연결해야 하며, 중간에 숫자를 빠뜨리지 않아야 한다. 파트 A를 성공적으로 완료하면 파트B를 진행하며, 검사지에 쓰여진 숫자와 알파벳을 번갈아가며 순서대로 선을 그어 연결한다(1-A-2-B-3-C-...-end).
숫자 외우기 검사 (Digit span test)	숫자 외우기 검사는 단기 언어 기억력을 평가하는 신경 심리학 검사로, 정방향 숫자 외우기 검사와 역방향 숫자 외우기 검사로 나뉜다. 대상자에게 일련의 숫자들이 제시되며, 대상자들은 같은 순서로 제시된 숫자를 외워 말해야 한다. 성공할 경우 외워야 하는 숫자열이 단계별로 증가되며, 각 단계별로 두 번의 시행 기회가 주어지고 두 번 모두 실패할 경우 검사가 중단된다. 역방향 숫자 외우기 검사는 같은 절차지만 제시된 숫자열을 거꾸로 말해야 한다.
스트룹 검사 (Stroop test)	스트룹 검사는 색 이름이 다양한 색깔의 잉크로 인쇄된 단어를 읽는 검사이다. 먼저, 대상자는 단어의 의미에 집중하여 색 이름을 읽고, 이때 걸리는 시간을 측정한다. 그 다음, 대상자는 단어의 잉크 색깔을 집중하여 단어가 쓰인 잉크의 색을 말한다. 예를 들어, 파란색 잉크로 인쇄된 ‘빨강’이라는 단어를 처음에는 ‘빨강’이라고 읽고, 그 다음에는 잉크 색깔에 따라 ‘파랑’이라고 말해야 한다.

측정 도구	설명
인지기능검사 도구 (Cognitive Abilities Screening Instrument, CASI)	CASI는 주의력, 집중력, 지남력, 단기기억, 장기기억, 언어 능력, 시각적 구성, 목록 생성 유창성, 추상력, 판단력을 평가하는 도구이다. CASI의 하위 항목을 통해 MMSE, 수정된 MMSE, 하세가와 치매척도의 점수를 추정할 수 있다. 0-100 점으로 구성되어 있으며, 평가 시간은 15-20분 정도 소요된다. CASI를 평가하거나 채점하는 방법을 숙지할 수 있도록 돕는 기록 양식, 매뉴얼, 테스트 비디오, 퀴즈 등이 제공될 수 있다.
시계그리기 검사 (Clock Drawing Test, CDT)	CDT는 시공간구성능력을 평가하며 채점체계가 다양한 평가 도구이다. Freedman의 방법은 총 15점으로, 윤곽(2점), 바늘(6점), 중심(1점)으로 채점할 수 있다. Rouleau의 방법은 총 10점으로, 시계판의 완결성(2점), 숫자 표기 및 순서(4점), 바늘 표기 및 배치(4점)으로 채점할 수 있다. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Clock Drawing Test (CERAD-CDT)은 가장 간단하여 진단효율성이 높은 방법으로 알려져 있으며 총점 3점으로 채점할 수 있다.
간이 경도인지장애 검사 (Quick Mild Cognitive Impairment, QMCI)	QMCI는 경도인지장애 및 치매를 선별할 수 있는 빠르고 정확한 평가 방법으로, 총점은 100점이다. 지남력(10점), 기억등록(5점), 시계 그리기(15점), 자연 회상(20점), 언어 유창성(20점), 논리 기억(30점)으로 6개의 하위 검사로 구성되어 있다.
주관적 인지저하 평가 (Subjective Cognitive Decline Questionnaire, SCD-Q)	SCD-Q는 총 24개의 항목으로 구성된 평가도구이며, 기억 과제(11개), 언어 과제(6개), 실행 능력 과제(7개)를 평가한다. 인지저하 여부를 '예(1점)/아니오(0점)'로 답변하여 점수를 측정하기 때문에 총점은 24점이며, 점수가 높을수록 지난 2년간 개인이 지각하는 주관적인 인지저하 수준이 심각함을 의미한다. 선행연구에서는 인지기능 저하여부의 절단점을 7점으로 사용하였다.
노인 인지저하에 대한 정보제공자 질문지 (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly, IQCODE)	IQCODE는 잠재적인 치매에 대한 간단한 선별도구로, 10년 동안 인지 및 기능적 변화를 회고하여 확인하는 평가도구이다. 26개의 항목으로 구성되어 있으며, 각 항목당 1-5점으로 평가되어 총점은 130점이다. 점수가 높을수록 낮은 인지기능을 의미한다. 다양한 언어로 번역되었으며 16개 항목으로 구성된 버전도 있다.

측정 도구	설명
다요인 기억 설문지 (Multifactorial Memory Questionnaire, MMQ)	MMQ는 3개의 영역으로 구성되어 있는 5점 리커드 척도이다. 만족도(MMQ-contentment) 영역에서는 기억에 대한 만족도, 걱정, 전반적인 평가를 측정하는 18개의 항목으로 구성되어 있다. 총점은 72점으로, 점수가 높을수록 기억력에 대한 높은 만족도를 의미한다. 능력(MMQ-ability) 영역에서는 일상생활에서 기억 능력에 대한 자가 인식을 측정하는 항목으로 구성되어 있다. 지난 2주간 20개의 일반적인 기억 실수를 얼마나 자주 겪었는지 평가하며, 총점은 80점이다. 점수가 높을수록 기억 능력에 대한 자가 인식이 좋을 의미를 의미한다. 전략(MMQ-Strategy) 영역에서는 일상생활에서 실용적 기억 전략과 보조 도구 사용에 대해 측정하는 항목으로 구성되어 있다. 지난 2주간 19가지의 기억 전략을 얼마나 자주 사용하였는지 평가하며, 총점은 76점이다. 점수가 높을수록 많은 기억전략 사용을 의미한다.
웍슬러 기억 검사 (Wechsler Memory Scale, WMS)	WMS는 기억 저하, 신경과적/정신과적 장애, 발달장애 환자를 대상으로 임상적인 기억기능 요소를 평가할 수 있다. 논리 기억, 단어연합, 시각재생, 디자인, 공간합산, 기호폭 등의 10개의 소검사로 구성되어 언어기억, 시각기억, 시각작업 기억, 즉각기억, 지연기억을 평가하는 평가도구이다. 현재 한국판(4판)으로 표준화되어 있다.
주관적 인지저하 자가평가 (Subjective Memory Complaints Questionnaire (SMCQ))	SMCQ는 일반적인 기억력 문제와 일상생활에서의 기억력 문제를 평가하는 자가 보고형 설문지이다. 기억장애에 대한 주관적 판단(4개)과 일상생활에서의 기억 저하 평가(10개)로 14개의 항목으로 구성되어 있다. 점수가 높을수록 인지저하의 심각성을 나타낸다.
삶의 질-알츠하이머 척도 (Quality of Life in Alzheimer's Disease, QoL-AD)	QoL-AD는 인지기능 장애 환자의 삶의 질을 평가하기에 간단하고 직접적인 평가도구이다. 13개의 문항으로 구성되어 있으며, 신체건강, 기운, 기분, 생활환경, 기억력, 가족관계, 결혼생활, 친구관계, 전체적인 자기 자신, 일상적으로 집안 일을 처리하는 능력, 재미 삼아 어떤 일을 할 수 있는 능력, 금전상태 등을 평가한다. 총점은 52점이며 점수가 높을수록 삶의 질이 높음을 의미한다.

바) 이상반응 조사

- 시험자는 임상시험에 사용되는 의료기기 사용 후 나타나는 이상 반응 여부를 방문일에 대상자에 대한 진찰을 통해 관찰하고, 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 대하여 증례 기록지에 내용을 기록한다.
- 외래 방문마다 병용약물을 수집하여 기록한다.

사) 병용약물 조사

- 외래 방문마다 병용약물을 수집하여 기록한다.

아) 순응도 조사

- 치료기간 동안 어플리케이션 사용 시간 및 활용 여부를 수집한다.

나. 설계 방법

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

예시

1) 대상자군

- 시험군 : 디지털 경도인지장애 치료군
- 대조군 : 디지털 경도인지장애 위약군(sham군)

2) 무작위배정 방법

- 연구자는 선정·제외 기준을 합격한 대상자의 순서대로 배정일에 쌍방향 웹반응시스템(Interactive Web Response System, IWRS)을 통해서 시험군 혹은 대조군으로 1:1 배정한다.
- 본 연구와 독립된 통계학자가 SAS 통계 패키지를 가지고 층화 순열화 블록 무작위배정법(stratified permuted block randomization)을 이용하여 발행된 난수표를 적용한다.
 - 층: 성별(남/여), 연령(00세 미만, 00세 이상)

3) 맹검 방법

- 연구의 특성상 단일 맹검을 지향하되, 필요시 비맹검 임상시험을 수행할 수 있다.
- 단일맹검인 경우, 임상시험 도중 응급상황 발생 등으로 인하여 대상자의 눈가림을 해제할 수 있다. 이 경우, 사유와 해제일, 열람자, 해제 후 조치사항 등에 대한 문서를 기록·보관한다.

11. 관찰항목 · 임상검사항목 및 관찰검사방법

- 임상시험 전, 중, 후에 관찰해야 할 항목들을 나열한다.
- 임상시험 전 대상자 선정 과정에서의 확인해야 할 사항, 임상검사, 대상자 동의서 유/무, 대상자 기초정보, 병력조사, 선정 및 제외 기준, 식별코드 부여 등에 대해서 기술한다.
- 대상자의 방문 일에 따른 관찰 시기별 관찰 항목, 임상 검사 항목과 관찰검사방법을 명시한다.
- 임상시험 중 관찰 항목을 기술한다.
- 임상시험 후 이상반응 확인에 대해서 기술한다.

예시

임상시험 일정표

	스크리닝 및 검사일 (Screening) ¹⁾	치료 시작일 (Baseline)	치료 기간 종료 1주 후(8주+1주) (Post-treatment) ³⁾	(선택) 치료 기간 종료 3개월 후 (Follow up) ⁴⁾
방문일	방문1	방문2	방문3	방문4
경과일수	D-28 이내	DAY1	-	-
관찰형태	내원	내원과 애플리케이션	내원과 애플리케이션	내원 또는 앱, 이메일, 문자, SNS
연구 참여 동의서 취득	○	-	-	-
선정/제외기준 확인	○	○	-	-
인구학적 정보	○	-	-	-
과거병력 조사	○	-	-	-
임상시험 의료기기 적용	○	○	○	○
평가지표 Baseline 수집	(○)	○	-	-
평가지표 수집 및 분석 ²⁾	○	○	○	○
이상반응 확인	-	○	○	○
병용약물 조사	○	○	○	○
순응도 조사	-	○	○	○

1) 스크리닝 및 검사일은 치료 시작일 전 28일 이내에 시작한다.

2) 수집하는 지표에 따라 수집이 다를 경우 나누어 표현한다. (예: ADAS-cog는 스크리닝에도 수집함)

3) 경도인지장애 개선 디지털치료기기 제품의 치료 기간에 따라 전체 치료 기간은 변경될 수 있다.

4) 임상시험 설계에 따른 선택사항이므로 치료 기간 종료 후 추적 관찰 기간은 변경될 수 있다.

가. 임상시험 절차

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. 서명 일자를 정확히 기재하여야 하며, 작성된 동의서 원본은 시험자가 보관하고 사본은 시험대상자 또는 법정대리인에게 내준다. 대상자에게 동의를 받은 후 동의 취득 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여한다.

나) 선정/제외 기준

- 대상자가 본 시험에 적합함을 보증하기 위해 시험자 또는 그 위임자가 모든 선정 및 제외 기준을 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.
- 병력조사에 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 진행여부 및 내용 등을 기재한다.

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

마) 알츠하이머 평가척도-인지 소척도(ADAS-cog) 조사

- 대상자 선정을 위한 알츠하이머 평가척도-인지 소척도 정보를 수집한다.
- 필요시 본 단계에서 수집한 정보를 Baseline 지표로 활용할 수 있다.

바) 병용약물 조사

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

2) 방문 2 (치료시작일, Baseline)

가) Baseline 유효성 평가

- 일차 유효성 평가지표, 이차 임상 변수를 평가하기 위해 알츠하이머 평가척도-인지 소척도(ADAS-cog) 및 해당하는 자가 보고를 작성하도록 하여 지참하게 하거나, 애플리케이션 등을 통해 평가지표에 대한 Baseline 정보를 수집한다.
- 필요에 따라 방문 1(스크리닝 단계)에서 측정한 알츠하이머 평가척도-인지 소척도(ADAS-cog) 정보를 Baseline 지표로 활용할 수 있다.

나) 무작위 배정

- 시험군 혹은 대조군에 무작위배정을 통해 배치한다.

다) 임상시험 의료기기 시험방법

- 000 애플리케이션을 실행한다.
- 회원가입 및 초기 증상 평가를 시행한다(7가지 기본 입력 정보: 성별, 나이, 경도인지장애 증상의 정도, 경도인지장애 증상의 양상, 동반증상 여부, 직업, 업무 생산성).
- 정해진 기간에 상술 된 방식으로 디지털치료기기 콘텐츠를 통한 인지자극 및 인지훈련 치료를 수행한다.

라) 대조군 검사 시험방법

- 인지자극 및 인지훈련 소프트웨어를 제공하지 않는 디지털기기를 사용한다.
- 회원가입 및 초기 인지기능 평가를 시행한다.
- 정해진 기간에 환자에게 해가 되지 않는 내용으로 과학적 근거에 기반한 정보를 제공한다.

※ 실험 설계에 따라 대조군에 Sham을 적용하지 않고 wait-list로 대체할 수 있다.

마) 이상반응 확인

- 시험자는 임상시험에 사용되는 의료기기 사용 후 나타나는 이상 반응 여부를 방문일에 진찰을 통해 관찰하고, 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 대하여 증례 기록지에 기록한다.

※ 단, 이상 반응 여부는 필요하면 온라인(앱, 이메일, 문자, SNS 등)으로 대체 수집할 수 있다.

바) 병용약물 조사

- 약물 복용력 등을 문진과 과거 진료 기록을 통해 조사한다.
- 병용약물은 동의서 취득일 기준으로 최근 3개월 이내에 복용하였거나 유지 중인 약물을 조사하며 성분명, 용법, 용량, 투여기간, 목적을 확인한다.

사) 순응도 조사

- 치료기간 동안 어플리케이션 사용도 및 콘텐츠 이용도를 수집하여 순응도를 조사한다.

3) 방문 3 (치료 기간 종료 1주 후, Post-treatment)

가) 치료 후 평가

- 치료 후 평가 및 일차 유효성 평가지표, 이차 유효성 평가지표의 변화를 검증하기 위해 알츠하이머 평가척도-인지 소척도(ADAS-cog) 및 해당하는 자가 보고를 작성하도록 하여 지참하게 하거나, 어플리케이션을 통해 정보를 수집한다.
- 디지털치료기기에 대한 사용자 반응 평가를 함께 수행한다.

나) 이상 반응 확인

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

※ 단, 이상 반응 여부는 필요하면 온라인(앱, 이메일, 문자, SNS 등)으로 대체 수집할 수 있다.

다) 병용약물 조사

- 약물 복용력 등을 문진과 과거 진료 기록을 통해 조사한다.
- 병용약물은 동의서 취득일 기준으로 최근 3개월 이내에 복용하였거나 유지 중인 약물을 조사하며 성분명, 용법, 용량, 투여기간, 목적을 확인한다.

라) 순응도 조사

- 치료 기간에 애플리케이션 사용도 및 콘텐츠 이용도를 수집하여 순응도를 조사한다.

4) 방문 4 (치료 기간 종료 3개월 후, Follow up)

가) 장기 효과 검증

- 치료 후 평가 및 일차 유효성 평가지표, 이차 유효성 평가지표의 변화를 검증하기 위해 알츠하이머 평가척도-인지 소척도(ADAS-cog) 및 해당하는 자가 보고를 작성하도록 하여 지참하게 하거나, 애플리케이션을 통해 정보를 수집한다.

※ 방문 4 (Follow up)는 필수가 아니며 필요시 선택적으로 실시한다.

- 디지털치료기기에 대한 장기 사용자 반응 평가를 함께 수행한다.

나) 이상 반응 확인

- 시험자는 임상시험에 사용되는 의료기기 사용 후 나타나는 이상 반응 여부를 방문일에 대상자에 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) 병용약물 조사

- 약물 복용력 등을 문진과 과거 진료 기록을 통해 조사한다.
- 병용약물은 동의서 취득일 기준으로 최근 3개월 이내에 복용하였거나 유지 중인 약물을 조사하며 성분명, 용법, 용량, 투여기간, 목적을 확인한다.

라) 순응도 조사

- 치료 기간에 애플리케이션 사용도 및 콘텐츠 이용도를 수집하여 순응도를 조사한다.

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 치료는 디지털 경도인지장애 치료는 인지자극 및 인지훈련을 포함한 교육 이외 기타 침습적이거나, 환자에게 유해를 끼칠 수 있는 내용은 포함되어 있지 않다. 다만, 일반적인 디지털 경도인지장애 치료의 부작용에 준하는 부작용 또는 범용장비 사용으로 인한 부작용을 예상할 수 있고, 이는 다음과 같다.

- 디지털 경도인지장애 치료를 위한 범용 장비(스마트폰 또는 태블릿 PC 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 경우 24시간 연락 가능한 연구자 번호를 통하여 즉시 상담과 필요하면 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 경도인지장애 개선 디지털치료기기의 부작용, 일반적 주의, 적용상의 주의는 다음과 같다.

1) 부작용

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

2) 일반적 주의

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

3) 적용상의 주의

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

13. 중지 · 탈락 기준

- 부작용, 이상반응 발생 등으로 인하여 임상시험을 진행할 수 없거나 임상 시험의 진행이 대상자의 안전 보호를 위협하여 그 진행을 멈추는 것을 ‘중지’라 하며, 임상 시험 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 대상자별 중지 사유를 포함한 관련 임상시험 자료의 처리 방법을 제시한다.
- ‘탈락’이란 대상자의 요구 또는 중대한 임상시험 계획서 위반 등의 이유로 임상 시험이 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 중지시킬 수 있다.
- 임상시험 진행 중 관찰되는 상황이 임상시험을 계속 진행하는 것에 무리가 있다고 판단될 때는 임상시험을 중지할 수 있다.
- 심각한 부작용 발생으로 조기 종료시킬 수 있다.

2) 중지 처리

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

위한 통계처리 시 삽입할 수 있다.

- 임상시험을 통해 얻은 자료는 성능 및 안전성 분석을 위한 데이터가 정해져야 하며, 만약 자료에 결함이 생기면 적절한 보정 방법을 임상시험계획서에 제시하고 보정 후 분석을 시행하도록 한다.

나. 탈락

1) 탈락 기준

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

- 대상자가 임상시험 중 임상시험 참여 중단을 요구하거나 시험 참여 동의를 철회하는 경우
- 대상자의 부작용(예: 두통, 눈의 피로, 눈 또는 근육경련, 눈의 불수의운동, 메스꺼움, 어지럼증 등)으로 인하여 임상시험 책임자 또는 담당자가 임상시험 수행이 불가능한 것으로 판단한 경우
- 대상자가 임상시험 중 임상시험용 의료기기 비교 평가하는 데 영향을 줄 것으로 예상하는 약물을 임의로 복용한 경우
- 대상자의 임상시험 중 임상시험용 의료기기 비교 평가하는 데 영향을 줄 수 있는 약물의 사용량이 변경된 경우
- 임상시험 중 선정/제외 기준 위반 등 중대한 계획서 위반 사항이 발견되는 경우
- 대상자가 제때 방문을 안 하며 연락이 안 되는 경우
- 기타 사유로 인하여 임상시험 책임자 또는 담당자가 임상

시험을 중지해야 한다고 판단한 경우

- 인지기능이 지나치게 저하되어 다른 건강 결과 악화가 예상되는 경우

2) 탈락 처리

- 중도 탈락 시, 시험자는 대상자의 임상시험 조기 탈락의 주요 사유를 평가하여 증례 기록서 임상시험 완료란에 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 평가방법은 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]

치료 전 대비 12주 후 알츠하이머 평가척도-인지 소척도(ADAS-cog) 변화량
: (치료 12주 후 ADAS-cog 점수) - (치료 전 ADAS-cog 점수)

[이차 유효성 평가변수]

- 1) 치료 전 대비 follow-up 후 (치료 기간 종료 3개월) 알츠하이머 평가척도-인지 소척도(ADAS-cog) 변화량
- 2) 치료 전 대비 post-treatment 및 follow-up 후 경도인지장애 2차 유효성 지표 변화량 (예: 몬트리올 인지평가[MoCA], 간이정신상태검사[MMSE], 선로 잇기 검사, 숫자 외우기 검사, 스트룹 검사 등)

3) 사용자 반응 평가(순응도, 만족도, 난이도, 개선점 등)

표 16 사용자 반응 평가 지표 예시

	측정 질문 (0점-10점, 시각아날로그척도 사용)
1	나는 디지털치료기기를 통해 경도인지장애에 대한 이해도가 더 증가하였다.
2	나는 다시 경도인지장애가 심해지면, 이 디지털치료기기를 사용할 것이다.
3	나는 내 주변의 경도인지장애 환자에게, 이 디지털치료기기를 추천할 것이다.

표 17 시스템 사용성 척도(Systematic Usability Scale)

	측정 질문 (0점-5점, 5점 리커드 척도 사용)
1	이 시스템을 자주 이용하고 싶다는 생각이 든다.
2	시스템이 불필요하게 복잡하다고 생각했다.
3	시스템이 사용하기 쉽다고 생각했다.
4	이 시스템을 사용하려면 기술자의 지원이 필요하다고 생각한다.
5	이 시스템의 다양한 기능이 잘 통합되었다고 생각했다.
6	이 시스템에 일관성이 너무 없다고 생각했다.
7	대부분의 사람들이 이 시스템을 사용하는 방법을 매우 빠르게 배울 것이라고 생각한다.
8	시스템을 사용하기 매우 번거롭다고 생각했다.
9	나는 시스템을 사용하여 자신감을 느꼈다.
10	이 시스템을 사용하기 전에 많은 것을 배워야 했다.

7) 기타 이차 유효성 평가변수*들의 치료 전 대비 변화량

* 기타 이차 유효성 평가지표 예시는 다음과 같다 <표 18>.

표 18 경도인지장애 이차 유효성 평가 지표 예시

	측정 지표
1	몬트리올 인지평가 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)
2	간이정신상태검사 (Mini-Mental State Examination, MMSE)
3	선로 잇기 검사 (Trail Making Test, TMT)
4	숫자 외우기 검사 (Digit span test)
5	스트룹 검사 (Stroop test)

6	인지기능검사 도구(Cognitive Abilities Screening Instrument, CASI)
7	시계그리기 검사 (Clock Drawing Test, CDT)
8	간이 경도인지장애 검사 (Quick Mild Cognitive Impairment, Qmci)
9	주관적 인지저하 평가 (Subjective Cognitive Decline Questionnaire, SCD-Q)
10	노인 인지저하에 대한 정보제공자 질문지 (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly, IQCODE)
11	다요인 기억 설문지 (Multifactorial Memory Questionnaire, MMQ)
12	웍슬러 기억 검사 (Wechsler Memory Scale, WMS)
13	주관적 인지저하 자가평가 (Subjective Memory Complaints Questionnaire (SMCQ)
14	삶의 질-알츠하이머 척도 (Quality of Life in Alzheimer's Disease, QoL-AD)

나. 검사 방법

1) 알츠하이머 평가 척도 - 인지 소척도 (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale, ADAS-Cog)

알츠하이머 평가척도 - 인지 소척도(ADAS-Cog)는 알츠하이머 질환의 인지 기능 장애 수준을 평가하는 도구이다. 단어 즉각기억, 단어 재인 기억, 지남력, 검사 지시기억으로 구성된 4개의 기억력 항목과 물건 혹은 손가락 이름 말하기, 언어 이해력, 언어 표현력, 단어 선택장애, 지시 따르기로 구성된 5개의 언어능력 항목과 구성적 수행, 관념적 수행으로 구성된 2개의 수행능력 항목으로, 총 11개의 항목으로 구성되어 있다. 총점 70점에서 각 항목마다 점수의 범위는 다양하며(0~4, 0~5, 0~8, 0~10, 0~12, 1~5), 점수가 높을수록 인지장애의 심각함을 나타낸다.

본 연구에서는 일차 유효성 지표에 대한 검증을 위해 방문 1, 방문 2, 방문 3, 방문 4에 각각 알츠하이머 평가척도-인지 소척도(ADAS-cog)를 이용한 평가를 수행할 예정이다. 단, 필요에 따라 방문 1(스크리닝 단계)에서 측정한 알츠하이머 평가척도-인지 소척도(ADAS-cog) 정보를 방문 2의 baseline 지표로 활용할 수 있다. 방문 1의 경우 연구자가 직접 대상자와 대면하여 연구에 대한 설명을 수행하고 서면동의를 얻은 뒤, 30-45분간 독립된 방에서 대상자의 인지기능을 평가할 예정이며, 이는 방문 2, 3, 4에서도 동일하게 진행될 예정이다.

방문 3, 4의 평가 점수는 방문 1의 점수와 비교 분석되어 유효성에 대한 검증을 위해 사용될 예정이다.

2) 기타 이차 유효성 평가변수

삶의 질, 인지 기능 저하 관련 증상 유무, 직업적/사회적 기능 상태, 등의 항목에 있어서는 자가 보고 설문 혹은 연구자와 대면 인터뷰를 통해 측정할 수 있다. 자가 보고 설문의 경우 독립된 방에서 설문지를 제공하고 대상자가 스스로 설문에 답하게 5-10분간의 시간을 제공하여 측정할 수 있다. 연구자와 대면 인터뷰의 경우 독립된 방에서 자가 보고 설문 대신 연구자와의 인터뷰를 통해 진행되는 방식으로 측정할 수 있다.

사용자 반응 평가에 대해서는 애플리케이션 사용 후 측정이 진행되어야 하므로 방문 3, 방문 4에 측정을 수행하여야 한다. 여기에는 사용자의 순응도, 만족도, 난이도, 개선점 등이 포함되어야 하며 자가 보고 설문 혹은 연구자와 대면 인터뷰를 통해 측정할 수 있다. 이외 기타 치료 관련 변수와 같은 방식으로 측정할 수 있다.

다. 통계분석방법

1) 분석대상군

- 모든 분석 대상자군(Full Analysis Set, FAS)

배정된 대로 분석(Intention-to-treat, ITT) 원칙을 따르며, 무작위배정된 모든 대상자군 중 주요한 선정기준을 위배하거나 무작위배정된 후 경도인지장애 개선 디지털치료기기를 로그인 하여, 한 번이라도 사용한 로그가 존재하지 않거나, 무작위배정 이후 일차 유효성 평가자료가 전혀 없는 경우는 제외한다. 1차/2차 유효성 평가는 모든 분석 대상자군(Full Analysis Set,

FAS)를 주요분석군으로 분석한다.

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

모든 분석 대상자군(FAS)에 속한 대상자이면서 임상시험 일정대로 모든 수행을 완료하고, 아래의 주요한 임상시험계획 위반이 없는 대상자로 정의한다. 1차/2차 유효성 평가는 계획서 순응 임상시험대상자군(PPS)를 보조분석군으로 분석한다.

- (1) 임상시험 불순응*으로 판단되는 경우
- (2) 인지기능과 관련된 약물 복용을 시작한 경우
- (3) 정신과적 전문치료를 시작한 것으로 판단되는 경우
- (4) 임상시험 참여 중 심적/신체적 환경 변화로 있는 것으로 판단되는 경우

* 순응도란 어플리케이션 치료 기간 내 총 노출된 모듈 횟수를 통해 평가한다. 총 모듈 횟수 중 75% 미만(예, 총 12주의 경우 9주 미만)으로 노출되면 '불순응'으로 판단한다.

- 안전성 자료(Safety Set, SS)

경도인지장애 개선 디지털치료기기로 한 번이라도 치료를 받은 모든 대상자로 정의한다. 안전성 평가는 안전성 자료를 대상으로 분석한다.

2) 일차 유효성 평가변수

- 치료 전 대비 Post-treatment 후 알츠하이머 평가척도-인지 소척도(ADAS-cog)

: 각 시점에서의 알츠하이머 평가척도-인지 소척도(ADAS-cog) 총

점수와 Post-treatment 후 변화량의 평균과 표준편차를 제시한다.

: Post-treatment 후 변화량의 군간 차이 검정은 기저치를 공변량으로 한 공분산분석(ANCOVA)을 적용한다. P-value와 함께 양측 95% 신뢰구간을 제시한다. 대조군 대비 시험군의 평균 변화량이 임상적으로 의미를 부여할 수 있는 수준 이상으로 우월하고 P-value가 유의수준 0.05에서 작으면 통계적으로 우월하다고 판단한다. 또한, 결과에 대한 임상적 평가를 제시한다.

3) 이차 유효성 평가변수

- 치료 전 대비 follow-up 후 경도인지장애 2차 유효성 지표, 치료 전 대비 post-treatment 및 follow-up 후 경도인지장애 2차 유효성 지표 변화량

: 각 유효성 평가변수의 각 시점의 변화량에 대해 기저치, 성, 연령을 포함한 공분산분석을 적용하여 다른 변수를 통제 한 후 배경군간 평균 변화량 차이가 있는지 양측 유의수준 0.05에서 통계적 우월성을 평가한다.

- 치료 전 대비 post-treatment 및 follow-up 후 관해율, 반응율
: 치료 전 대비 치료 후 각 시점에서 군간 관해율 및 반응율 차이는 카이제곱검정(Chi-square test) 혹은 피셔정확검정(Fisher's exact test; 전체 셀의 20% 이상에서 기대빈도 5 미만인 경우)을 통해 양측 유의수준 0.05에서 통계적 우월성을 평가한다.

- 삶의 질

: 일차 유효성 평가변수와 동일한 방법을 적용한다.

- 사용자 반응 평가

: 각 시점에서 군간 답변 차이는 카이제곱검정 혹은 피셔정확 검정을 통해 양측 유의수준 0.05에서 통계적 우월성을 평가한다.

4) 결측값 처리

- 모든 분석 대상자군(Full Analysis Set, FAS)에서 중도 탈락 등의 사유로 치료 후 시점에서 발생하는 결측치는 일차/이차 유효성 평가변수에 대해서는 마지막 관측값 선행 대체법(Last Observation Carried Forward, LOCF) 방법으로 대체한다. 그 외 자료는 대체 처리 없이 수집된 자료로 분석한다.

5) 이상치 처리

- 각 변수에 대해 이상치는 별도로 고려하지 않는다.

6) 하위 분석

- 1차 유효성 평가 결과가 대상자의 하위집단(성별, 연령별, 인지 점수별 등)에 따라 차이가 있는지를 확인하기 위해 하위 분석을 제시한다.

7) 민감도분석

- 1차 유효성 평가 결과가 기관에 따라 차이가 있는지를 확인하기

위해 기관 및 기관과 그룹 간 상호작용을 공분산 분석 모형에 포함하여 기관에 따른 군간 차이가 있는지 분석하여 제시한다.

- 대치 처리하지 않고 결측치를 고려한 반복 측정 혼합 모형을 적용하여 주요 결과와 차이가 있는지 분석하여 제시한다.

8) 중간 분석

- 본 연구는 중간 분석을 수행하지 않는다.

9) 안전성 평가

- 안전성 평가에서는 수집된 이상 사례의 유형, 임상시험용 의료기기와의 인과성, 중대성 등을 발생한 환자 수, 발생 빈도 수 및 백분율을 군별로 제시한다. 필요하면 카이제곱검정(Chi-square test) 혹은 피셔정확검정(Fisher's exact test; 전체 셀의 20% 이상에서 기대빈도 5 미만인 경우)을 통해 발생 환자 비율의 차이가 있는지 평가한다.

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준 · 평가방법 및 보고방법

이상사례(의료기기이상반응, 중대한 이상사례/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. 대상자 안전성

본 임상시험은 저위험(low-risk) 치료용 의료기기의 임상적 평가이므로 대상자가 직접적으로 받는 인체의 위해도가 없을 수도 있다. 하지만, 치료 도중 대상자한테 문제(예: 낮 시간 졸음이 과도한 현상 등)가 발생하면 임상시험 담당 연구진에게 연락할 수 있는 긴급 연락망을 제공하고, 디지털 기기(애플리케이션) 사용 관련한 문제(예: 버그 문제, 로그인 실패 등)가 발생하면 회사 측 고객센터로 연락할 수 있는 별도의 연락망을 제공한다. 긴급 연락망과 방문을 통해 이상 반응을 수집한다.

나. 시험자 안전성

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

다. 이상 사례의 정의

- 1) 이상 사례(Adverse Event, AE)란 임상시험 중 대상자에게 발생한 모든 의도하지 않은 증후(sign), 증상(symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용 의료기기와 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.
- 2) 의료기기 이상 반응(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. 이상 사례의 평가

- 1) 임상시험용 의료기기와의 인과관계 평가

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

○ 관련성이 명백함(Definitely related)

- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상 반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상 반응이 다른 어떤 이유보다 임상시험용 의료기기의 사용 때문에 가장 개연성이 있게 설명되는 경우
- 사용 중단으로 이상 반응이 없어지는 경우
- 재사용(재사용이 가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우
- 이상 반응이 임상시험용 의료기기 또는 동일 계열의 의료기기에 대해 이미 알려진 정보와 일관된 양상을 보이는 경우

○ 관련성이 많음(Probably related)

- 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상 반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상 반응이 다른 원인보다 임상시험용 의료기기의 사용으로 더욱 개연성이 있게 설명되는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용 중단으로 이상 반응이 사라지는 경우

○ 관련성이 의심됨(Possibly related)

- 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상 반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상 반응이 다른 가능성이 있는 원인과 같은 수준으로 임상 시험용 의료기기의 사용에 기인한다고 판단되는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용 중단으로(실시된 경우) 이상 반응이 사라지는 경우

○ 관련성이 적음(Probably not related)

- 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- 이상 반응에 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 이상 반응 발현과의 시간적 순서가 타당하지 않은 경우
- 이상 반응에 대해 다른 명백한 원인이 있는 경우

○ 평가 불가능(Unknown)

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

마. 안전성의 평가 기준

본 임상시험에서 이상 반응은 임상시험 시작 전에 관찰되지 않은 증상이 발생하는 모든 바람직하지 않은 의학적·물리적 소견을 이상 반응으로 분류한다. 예측되는 부작용도 이상 반응으로 분류한다.

바. 이상 사례 보고 방법

1) 이상 사례 교육

- 시험책임자는 시험담당자 또는 임상의 등에게 임상시험용 의료기기 사용 후 나타날 수 있는 모든 이상 사례에 대하여 교육을 하고 사용 후 나타나는 모든 현상에 대하여 보고하도록 교육을 한다.

1) 중대한 이상사례·의료기기 이상반응 보고

※ 본 내용은 「의료기기법 시행규칙」 별표 3“의료기기 임상시험 관리기준” 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/의료기기 이상반응으로 기록하고 사망을 초래하거나 생명을 위협할 때는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고 하여야 한다. 그 밖의 중대하거나 예상하지 못한 모든 이상 반응이 나타났을 때 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내 보고한다.

16. 대상자 동의서 서식

시험책임자는 의료기기법 시행규칙 제24조 제1항 제4호의 규정에 따라 임상시험을 시작하기 전에 대상자로부터 동의를 받고 이를 문서화할 때, 헬싱키 선언에 근거한 윤리적 원칙과 이 기준을 준수하여야 하며 대상자에게 주어지는 동의서 서식, 대상자 설명서 및 그 밖의 문서화된 정보는 심사위원회의 승인을 받아야 한다. 대상자 동의와 관련한 준수사항은 의료기기 임상시험 관리기준(의료기기법 시행규칙 [별표 3])에서 정하고 있다. 이에 따른 대상자 동의서 서식을 제시하여야 하며, 대상자 설명서에는 동 기준의 제7호 아목의 10)을 포함하여야 한다.

예시

가. 대상자 동의서에 반드시 포함되어야 하는 사항

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

- 10) 임상시험과 관련한 손상이 발생하였을 경우 대상자에게 주어질 보상이나 치료방법
- 11) 대상자가 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 대상자에게 예상되는 비용
- 13) 대상자의 임상시험 참여 여부 결정은 자발적이어야 하며, 대상자가 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 대상자의 신상에 관한 비밀이 보호되는 범위에서 대상자의 의무기록을 열람할 수 있다는 사실과 대상자 또는 대상자 대리인의 서명이 이러한 자료의 열람을 허용하게 된다는 사실
- 15) 대상자의 신상을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보호될 것이며 임상시험의 결과가 출판될 경우 대상자의 신상은 비밀로 보호될 것이라는 사실
- 16) 대상자의 임상시험 계속 참여 여부에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보를 취득하면 적시에 대상자 또는 대상자의 대리인에게 알릴 것이라는 사실
- 17) 임상시험과 대상자의 권익에 관하여 추가적인 정보를 얻고자

하거나 임상시험과 관련이 있는 손상이 발생하면 연락해야 하는 사람

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

19) 대상자의 임상시험 예상 참여 기간

20) 임상시험에 참여하는 대략의 대상자 수

나. 대상자 동의의 일반적 요건

1) 연구자는 연구를 시작하기 전에 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 대상자에게 제공될 설명서 및 동의서, 기타 문서화된 정보의 사전 서면승인을 받아야 한다.

2) 연구자는 임상시험심사위원회 승인 직인이 찍힌 동의서 등을 대상자 또는 대상자의 대리인에게 제공해야 하며, 대상자(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 대상자(또는 대리인)에게 제공해야 한다.

4) 동의서를 받는 과정에서 연구자는 대상자 또는 대리인에게 강제나 부당한 영향을 미치지 않아야 하며, 대상자 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) 대상자 동의서에는 대상자 또는 대리인의 법적 권리를 포기나 제한, 연구자/의뢰자/기관 및 기관장의 과실 책임의 면제를 암시하는 내용이 포함되어서는 안된다.
- 6) 대상자의 동의에 영향을 줄 수 있는 새로운 연구 관련정보가 수집되면 동의서 서식, 대상자 설명서 및 기타 문서화된 정보는 이에 따라 수정되어야 하며, 사용 전에 반드시 위원회의 승인을 받아야 한다. 대상자의 지속적인 연구 참여 의지에 영향을 줄 경우 연구 책임자는 대상자 또는 대리인에게 즉시 알리고, 이러한 고지와 관련된 모든 사항을 문서화해야 한다.
- 7) 대상자 또는 대리인이 동의서 등을 읽을 수 없는 경우에는 공정한 입회자가 동의를 얻는 전 과정에 참석하여야 한다.

다. 임상시험 실시 도중 대상자 설명문 등이 변경되었을 때 재동의

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

라. 대상자의 대리인이 대상자를 대신하여 임상시험 참여에 동의

대상자의 이해능력, 의사표현능력의 결여 등의 사유로 동의를 받을 수 없는 경우에는 대리인의 동의를 받을 수 있으며, 이와 같은 경우에도 대상자는 대상자 자신이 이해할 수 있는 정도까지 임상시험에 관한 정보를 제공 받아야하며, 가능하다면 대상자는 동의서 서식에

서명하고 자필로 날짜를 기재하여야 한다. 또한, 대상자의 대리인임을 확인할 수 있는 근거자료 등을 확보하고, 대상자 동의 설명서 등에 대리인의 동의 사유를 구체적으로 기술할 것을 권장한다.

17. 피해자 보상에 대한 규약

임상시험과 관련하여 발생한 손상에 대한 대상자의 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 대상자에게 손상이 발생하여 응급조치가 필요한 경우 시험책임자가 가입한 보험에 의해 보상한다. 본 임상시험과 관련이 없는 부작용이 발생한 경우에도 해당 과와의 긴밀한 협조를 통하여 신속한 검사와 처치를 시행한다.

예상된 의료기기 이상반응에 대하여 당사자들 간에 미리 합의한 보상액 또는 조치가 있는 경우, 당해 기준에 따라 이를 보상한다. 그 외의 경우에는 신체손상의 정도, 성격, 지속기간, 유사사례 등을 종합적으로 고려하여 당사자들 간에 합의한 보상방법에 따라 이를 보상한다. 당사자들 간에 전항의 합의가 이루어지지 아니한 경우에는, 법원의 판결 및 이에 준하는 결정의 확정내용에 따라 보상한다.

18. 임상시험 후 대상자의 진료에 관한 사항

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

예시

본 임상시험이 종료된 후 대상자는 이후의 진료에 대하여 OO병원에서 진행하던 치료절차가 임상시험 참여 전과 다름없이 진행되며, 이후의 치료비는 대상자가 지불하여야 한다. 다만, 부작용 발생 시 임상시험에 사용된 의료기기와의 인과관계 유무를 확인한 후, 본 임상시험에 사용된 의료기기로 인하여 부작용이 발생한 경우 (주)OOO에서 치료에 관한 부작용이 소실될 때까지 치료비를 지불한다.

19. 대상자의 안전보호에 대한 대책

대상자의 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 임상시험실, 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 대상자의 권리, 안전, 복지를 보호해야 하며, 취약한 환경에 있는 대상자가 임상시험에 참여하는 경우에는 그 이유의 타당성을 면밀히 검토하여야 한다.
- 2) 임상시험심사위원회는 임무를 수행함에 있어 대상자의 시험참가 동의를 적절하게 얻어지지 않았거나 임상시험이 임상시험계획서에 따라 진행되지 않은 경우 또는 중대한 이상사례/의료기기 이상반응이 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 의미 있는 시험실적 검사치의 이상을 포함하여 임상시험에서 발생한 모든 이상반응에 대해 대상자가 적절한 의학적 처치를 받을 수 있도록 조치하여야 하고, 시험자가 알게 된 대상자의 병발질환에 대해 의학적 처치가 필요한 경우 이를 대상자에게 알려주어야 한다.
- 3) 시험자는 임상시험계획을 정확히 분석 및 숙지하고, 대상 대상자의 문제점을 적극적으로 대응한다.

라. 의뢰자

- 1) 임상연구의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임을 갖고 있는 자로 통상의료기기 임상시험의 경우 의료기기 제조업자(수입자를 포함한다)를 말한다.
- 2) 임상시험대상, 시험방법, 증례보고서의 서식과 내용 등이 임상시험계획서의 절차에 따라 이루어지도록 하여야 한다.
- 3) 의뢰자의 점검 계획과 절차는 임상시험의 중요도, 대상자 수, 임상시험의 종류와 복잡성, 대상자에게 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, 자료 보관(연구파일) 등을 확인한다.
- 3) 또한 임상시험모니터 요원은 임상시험 진행과정을 잘 살피고, 문제가 있을 경우 시험자와 상의한다.

바. 임상시험계획서의 변경

- 1) 임상시험계획서를 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장으로부터 승인받은 후, 시험절차가 광범위해지거나 위험도가 높아지거나 대상자 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 대상자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는, 임상시험심사위원회- 및 식품의약품안전처장의 변경 승인 이전에는 계획서와 다르게 임상시험을 실시하여서는

안 된다. 만일 대상자에게 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, 식품 의약품안전처장에게 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. 대상자 동의

- 1) 대상자 동의(Informed consent)라 함은 대상자가 임상시험 참여 유무를 결정하기 전에 대상자를 위한 설명서를 통해 해당 임상 시험과 관련된 모든 정보를 제공받고, 서명과 서명 날짜가 포함된 문서를 통해 본인이 자발적으로 임상시험에 참여함을 확인하는 절차를 말한다.
- 2) 대상자 본인 또는 대리인이 동의서 서식, 대상자 설명서 및 기타 문서화된 정보를 읽을 수 없는 경우에는 공정한 입회자가 동의를 얻는 전 과정에 참석하여야 한다.
- 3) 동의를 얻기 전에 시험자는 대상자 또는 대리인이 임상시험의 세부 사항에 대해 질문하고 해당 임상시험의 참여 여부를 결정할 수 있도록 충분한 시간과 기회를 주어야 하며, 모든 임상시험 관련 질문에 대해 대상자 또는 대리인이 만족할 수 있도록 대답 해주어야 한다.

아. 대상자 기록의 비밀보장

- 1) 대상자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과가 출판 될 경우에도 대상자의 신원을 비밀상태로 유지한다.
- 2) 본 임상시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 임상시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 대상자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험 계획서에 서명함으로써, 국내의 법규와 윤리적 측면에서 임상시험 의뢰자 또는 모니터 및 점검자가 대상자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 검토하거나 복사할 수도 있음을 인정한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 한다.
- 3) 증례기록서 등 임상시험에 관련된 모든 서류에는 대상자 이름이 아닌 대상자 식별코드(일반적으로 대상자 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 보관기간을 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 진행사항 관리를 위한 목적으로 대상자의 기록을 열람할 수 있다.

2) 증례기록서의 작성

임상시험용 의료기기와 연관된 유의한 위험, 금기, 부작용, 주의 사항을 시사하는 사건 등을 포함하며, 발생시간, 정도, 처치, 경과, 임상시험용 의료기기와의 인과관계 등에 대한 정보를 증례기록서에 기록한다.

나. 법규준수

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

동의하게 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 사전조치를 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 기재사항에 기술되어 있는 대로 취급, 저장하며 “임상시험용”이라는 문구가 있어야 한다. 임상시험용 의료기기 관리자는 임상시험에 사용되는 의료기기에 대해 인수, 재고관리, 반납 등의 업무를 수행하고 관련 기록을 유지하여야 한다.

바. 임상시험용 의료기기의 공급과 취급

- 1) 의뢰자는 임상시험계획서에 대한 심사위원회와 청장의 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 대상자로부터의 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 회수체계를 확립하고 이를 문서화하여야 한다.

1. 식품의약품안전처. (2007.03). 의료기기 소프트웨어 밸리데이션 가이드라인.
2. 식품의약품안전처. (2018.06). 의료기기 소프트웨어 허가·심사 가이드라인.
3. 식품의약품안전처. (2019.02). 의료기기의 실사용증거(RWE) 적용에 대한 가이드라인 민원인 안내서.
4. 식품의약품안전처. (2020.08). 디지털치료기기 허가·심사 가이드라인 민원인 안내서.
5. 식품의약품안전처. (2022.01). 의료기기의 사이버 보안 허가·심사 가이드라인 민원인안내서.
6. 식품의약품안전처. (2022.12). 우울장애 개선 디지털치료기기 안전성·성능 평가 및 임상시험계획서 작성 가이드라인 민원인 안내서.
7. 디지털헬스케어 소프트웨어 시험평가센터. (2018.07). 소프트웨어 밸리데이션 규격 안내서.
8. 건강보험심사평가원. (2020). 노인 10명당 1명이 치매, 치매 예방 조기검진이 필수입니다. 보도자료.
9. 김기웅, 한지원, 변혜진, & 고지원. (2015). 반짝활짝 뇌운동. 중앙치매센터.
10. 박안선, & 이승민. (2020). 디지털 치료제의 현황 분석 및 발전 방향. 한국전자통신연구원.
11. 박지훈, 송승재, & 배민철. (2020). 디지털치료제 기술동향과 산업전망. 한국산업기술평가관리원.
12. 보건복지부 & 신의료기술평가위원회. (2017). 신의료기술평가보고서 ‘인지중재치료(Cognitive Intervention Therapy)’ . 한국보건의료연구원.
13. 보건복지부. 치매임상진료지침 제1부: 진단 및 평가. 노인성 치매 임상연구센터.
14. 이지수, 윤혜원, 조현성, 서지원, & 고임석. (2024). 대한민국 치매현황 2023 (NMS-2024-0044-10). 중앙치매센터.
15. 중앙치매센터. (2017). 2016년 전국 치매역학조사 보고서.
16. Burton, J. K., Fearon, P., Noel-Storr, A. H., McShane, R., Stott, D. J., & Quinn, T. J. (2021). Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the detection of dementia within a secondary care setting. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).
17. Strauss, E., Sherman, E. M. S., and Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests*, 3rd Edn. New York, NY: Oxford University Press.
18. Troyer, A. K., & Rich, J. B. (2018). *Multifactorial memory questionnaire professional manual*. Toronto, Ontario, Canada: Baycrest Centre for Geriatric Care.
19. Tryon, W. (2014). *Cognitive neuroscience and psychotherapy: Network principles for a unified theory*. Academic Press.
20. Chuang, I. C., Chiau, H. Y., Liao, W. W., Wu, Y. R., Chang, C. H., & Wu, C. Y. (2023). Effects of computer-based cognitive training combined with physical training for older adults with cognitive impairment: A four-arm randomized controlled trial. *Digital Health*, 9, 20552076231203633.
21. De Tollis, M., De Simone, M. S., Perri, R., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2021). Verbal and spatial memory spans in mild cognitive impairment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 144(4), 383-393.
22. Förster, S., Buschert, V. C., Buchholz, H. G., Teipel, S. J., Friese, U., Zach, C., ... & Buerger, K. (2011). Effects of a 6-month cognitive intervention program on brain metabolism in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 25(4), 695-706.
23. Glynn, K., Coen, R., & Lawlor, B. A. (2019). Is the Quick Mild Cognitive Impairment Screen (QMCI) more accurate at detecting mild cognitive impairment than existing short cognitive screening tests? A systematic review of the current literature. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(12),

1739–1746.

24. Kerkhof, Y., Kohl, G., Veijer, M., Mangiaracina, F., Bergsma, A., Graff, M., & Dröes, R. M. (2022). Randomized controlled feasibility study of FindMyApps: first evaluation of a tablet-based intervention to promote self-management and meaningful activities in people with mild dementia. *Disability and rehabilitation: assistive technology*, 17(1), 85–99.
25. Kueper, J. K., Speechley, M., & Montero-Odasso, M. (2018). The Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-Cog): modifications and responsiveness in pre-dementia populations. a narrative review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63(2), 423–444.
26. Lauenroth, A., Ioannidis, A. E., & Teichmann, B. (2016). Influence of combined physical and cognitive training on cognition: a systematic review. *BMC geriatrics*, 16, 1–14.
27. Park, H., & Ha, J. (2024). Effect of digital technology interventions for cognitive function improvement in mild cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Research in Nursing & Health*.
28. Park, J., Kim, S. E., Kim, E. J., Lee, B. I., Jeong, J. H., Na, H. R., ... & Park, K. W. (2019). Effect of 12-week home-based cognitive training on cognitive function and brain metabolism in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Clinical interventions in aging*, 1167–1175.
29. Park, S., Lee, J. H., Lee, J., Cho, Y., Park, H. G., Yoo, Y., ... & Lee, J. Y. (2019). Interactions between subjective memory complaint and objective cognitive deficit on memory performances. *BMC geriatrics*, 19, 1–8.
30. Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 256(3), 183–194.
31. Rami, L., Mollica, M. A., García-Sánchez, C., Saldaña, J., Sanchez, B., Sala, I., ... & Molinuevo, J. L. (2014). The subjective cognitive decline questionnaire (SCD-Q): a validation study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 41(2), 453–466.
32. Rodakowski, J., Saghafi, E., Butters, M. A., & Skidmore, E. R. (2015). Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Molecular aspects of medicine*, 43, 38–53.
33. Teng, E. L., Hasegawa, K., Homma, A., Imai, Y., Larson, E., Graves, A., ... & White, L. R. (1994). The Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI): a practical test for cross-cultural epidemiological studies of dementia. *International psychogeriatrics*, 6(1), 45–58.
34. Zhu, Y. Z., Lin, C. F., Yang, H. L., Jin, G., & Chiu, H. L. (2023). Effects of exergaming on cognitive functions and loneliness of older adults with cognitive frailty. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 38(6), e5944.
35. Zucchella, C., Sinforiani, E., Tamburin, S., Federico, A., Mantovani, E., Bernini, S., Casale, R., & Bartolo, M. (2018). The multidisciplinary approach to Alzheimer's disease and dementia. A narrative review of non-pharmacological treatment. *Frontiers in Neurology*, 9, 1058
36. Andrews, G., Basu, A., Cuijpers, P., Craske, M. G., McEvoy, P., English, C. L., & Newby, J. M. (2018). Computer therapy for the anxiety and depression disorders is effective, acceptable and practical health care: an updated meta-analysis. *Journal of anxiety disorders*, 55, 70–78.
37. Kim, H. J., MOON, S. Y., Kim, S., & Han, S. H. (2008). Assessment of the quality of life in patients with Alzheimer's disease. *Journal of the Korean Neurological Association*, 308–313.
38. Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, 56(3), 303–308.

39. Ryu, S. H. (2023). Digitalization of Cognitive Intervention in the Elderly: Exploring the Benefits and Challenges. *Journal of Cognitive Intervention and Digital Health*, 2(1), 1-9.
40. 강미애, & 백용태. (2014). 주관적 기억 장애와 경도 인지 장애의 신경인지기능 특성 비교. *Journal of the Korean Geriatrics Society*, 18(1), 7-15.
41. 강연옥, 진주희, & 나덕렬. (2002). 숫자 외우기 검사 (Digit Span Test) 의 노인 표준 연구. *한국심리학회지: 임상*, 21(4), 911-922.
42. 강윤희, 황선아, & 박금주. (2015). 경도인지장애 노인의 인지기능 회귀와 관련요인: 종단적 코호트 연구. *Korean Journal of Adult Nursing*, 27(6), 656-664.
43. 김세홍, 임현국, 김경수, & 정주혜. (2007). 한국어판 알츠하이머병 평가 척도의 임상적 유용성. *가정의학회지*, 28(11), 853-859.
44. 노을희. (2023). 경도인지장애 노인의 특성 및 인지기능 저하 요인. *보건정보통계학회지*, 48(3), 179-187.
45. 박명화, 성미라, 김선경, & 이동영. (2014). 경도인지장애노인과 정상노인의 인구학적 특성, 동반질환 및 건강습관 비교. *Journal of Korean academy of nursing*, 44(4), 351-360.
46. 서은현. (2018). 치매 및 인지장애에서의 신경심리평가. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association*, 57(1), 2-11.
47. 신민영, 최진영, 김지혜, 박광배, 황순택, & 홍상환. (2016). 한국판 웨슬러 기억검사 4 판 (Korean Wechsler Memory Scale-IV) 에서 관찰된 교육에 따른 수행 차이. *Korean Journal of Clinical Psychology*, 35(3), 585-599.
48. 유승호. (2018). 경도인지장애 환자들을 대상으로 한 인지중재치료의 임상 실제. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association*, 57(1), 23-29.
49. 윤현철, & 정현강. (2018). 치매의 약물요법. *Journal of the Korean Medical Association/Taehan Uisa Hyophoe Chi*, 61(12).
50. 이민우. (2019). 한센병력자 중 경도인지장애 환자에 적용한 그룹형 인지프로그램의 효과. *대한나학회지*, 52(1), 17-22.
51. 이예건, 김가희, 조경주, & 김경환. (2022). 경도인지장애 환자를 위한 인지중재치료 프로그램 개발: 예비연구. *노인정신의학*, 26(2), 59-69.
52. 이한승, 강연옥, 나덕렬, 진주희, & 이병화. (2007). 한국판 노인형 기호잇기검사의 개발과 타당화 연구. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 6(2), 54-66.
53. 정해관, 이강수, 오병훈, 홍창형, & 이동우. (2009). 시계 그리기 검사의 채점방법에 따른 치매 및 경도인지장애 선별에 대한 신뢰도 및 타당도. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 8(1), 53-60.
54. EPL 홈페이지, <https://www.epl.de/cortextrainer.html>
55. FindMyApps 홈페이지, <https://findmyapps.io/en/>
56. Food and Drug Administration 홈페이지, (2024.07.02.) FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease, <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease>
57. GRADIOR 홈페이지, <https://www.gradior.es/gradior-suite/>
58. HASOMED GMBH 홈페이지, <https://hasomed.de/en/products/rehacom/>
59. Long Good 홈페이지, <https://en.longgood.com.tw/happygogo>
60. 로완 홈페이지, <https://www.rowan.kr/>
61. 실비아헬스케어 홈페이지, <https://www.silvia.io/products>
62. 이모코그 홈페이지, <https://www.emocog.com/>
63. 포짓 사이언스 홈페이지, <https://www.brainhq.com/>

경도인지장애 개선 디지털치료기기 안전성·성능 평가 및 임상시험계획서 작성 가이드라인(민원인 안내서)

발행처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
발행일	2024년 12월
발행인	강석연
편집위원장	노혜원
편집위원	강영규, 신희정, 서혁준, 한영민, 배영우, 김미선, 김현수, 전상우, 서지원, 김종엽, 이진수, 김병남, 김기나, 조예진
문의처	28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 디지털헬스규제지원과 전화: 043-719-3948 팩스: 043-719-3940

동 가이드라인은 2024년도 식품의약품안전처의 연구개발사업(우울증 치료용
디지털치료기기 임상 검증을 위한 디지털 바이오마커 개발, 24202미래기201)의 결과를
활용하였습니다.

28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187
오송보건의료행정타운
식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
의료기기심사부 디지털헬스규제지원과
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

동 가이드라인은 2024년도 식품의약품안전처의 연구개발사업(우울증 치료용
디지털치료기기 임상 검증을 위한 디지털 바이오마커 개발, 24202미래기201)의 결과를
활용하였습니다.