

펄스옥시미터의 SpO₂ 정확도 평가를 위한 임상시험 가이드라인

2016. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

이 가이드라인은 펄스옥시미터의 SpO₂ 정확도 평가에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것으로, 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아님.

※ 가이드라인이란 대외적으로 특정한 사안 등에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것임(식품의약품안전처 지침등의 관리에 관한 규정(식약처 예규))

※ 본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 심혈관기기과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : (043) 230-0546

팩스번호 : (043) 230-0530

||| 목 차 |||

1. 목적	1
2. 적용범위	1
3. 용어	1
4. 펄스옥시미터의 정확도 평가를 위한 임상시험 지침	6
4.1. 일반사항	6
4.2. 건강자원자에서 침습적 유도 저산소증 연구 절차	7
4.2.1. 연구 목적	7
4.2.2. 연구 범위	8
4.2.3. 연구 방법	8
4.2.3.1. 연구모집단	8
4.2.3.2. 장치	10
4.2.3.3. 절차	10
4.2.3.4. 자료분석	14
4.3. 건강자원자에서 비침습적 시험 절차	15
4.4. 환자대상 시험 절차	15
4.4.1. 환자대상 침습적 시험	15
4.4.2. 환자대상 비침습적 시험	16
5. 펄스옥시미터의 SpO ₂ 정확도	17
5.1. 정확도 판정기준	17

5.2. 자료수집	17
5.3. SpO ₂ 정확도 계산	18
5.4. 임상연구집단의 특성	18
6. 결과보고 방법	18
7. 참고문헌	22

1. 목적

본 가이드라인에서는 펄스옥시미터(pulse oximeter)에 대한 정확도(accuracy) 평가를 위한 임상시험 방법 등을 제시한다.

2. 적용범위

가이드라인이 적용되는 펄스옥시미터는 전문적인 의료기관뿐만 아니라 홈케어 중인 환자에서 동맥혈(arterial blood) 헤모글로빈(hemoglobin)의 산소 포화도(oxygen saturation)나 맥박수(pulse rate) 추정에 사용되는 장비이나, 꼭 여기에 국한되는 것은 아니다.

본 가이드라인은 실험실 연구용 펄스옥시미터나 환자의 혈액샘플을 필요로 하는 산소측정기(oximeter)에는 적용되지 않으며, 태아에만 사용되는 펄스옥시미터에도 적용되지 않는다. 또한, 환자가 있는 환경 외부에 위치하여 산소포화도 값을 표시하는 원격장치 또는 보조장치(slave or secondary device)에도 적용되지 않는다.

펄스옥시미터 임상시험과 관련하여 본 가이드라인에서 기술되지 않은 방법 및 기타사항은 국제표준 ISO 80601-2-61 (2011)에 따른다.

3. 용어

- 펄스옥시미터(pulse oximeter equipment)
 - 조직의 광학적 특성은 맥박 혈류(pulsatile blood flow) 때문에 시간에 따라서 변하는데, 펄스옥시미터는 이를 이용하여, 조직과 상호작용하는 광신호로부터 동맥혈 헤모글로빈의 기능적 산소포화도(functional oxygen saturation, SaO₂)를 비침습적으로 추정하는 전자 의료기기이다.
 - **참고1:** 펄스옥시미터 장비는 펄스옥시미터 모니터(pulse oximeter monitor), 프로브 케이블 연장선(probe cable extender), 펄스옥시미터 프로브(pulse oximeter probe)로 구성되며, 이들을 결합하여 단일장비로도 구성할 수 있다.
 - **참고2:** 기술적으로, 빛은 전자기적 방사(electromagnetic radiation) 혹은

광조사(optical radiation)로 부른다.

- 펄스옥시미터 프로브(pulse oximeter probe)
 - 장착부(applied part, 신체접촉 부품)와 변환기(transducer)를 포함하는 펄스옥시미터 장비의 부품
 - **참고1:** 센서와 변환기도 펄스옥시미터 프로브를 지칭할 때 사용하는 용어이다.
 - **참고2:** 펄스옥시미터 프로브는, 통상적으로 광자 발생부(photo emitter) 2개와 광전자 검출부(photo detector) 1개를 포함하는, 딱딱하거나 유연한 조립부품(assembly) 및 케이블로 구성된다.
- 펄스옥시미터 모니터(pulse oximeter monitor)
 - 펄스옥시미터 프로브와 프로브 케이블 연장선을 제외한, 전자부, 표시부(디스플레이), 사용자-장비 인터페이스를 포함하는 펄스옥시미터의 부품
 - **참고1:** 펄스옥시미터 모니터는 분리된 여러 장소에서 다수의 하드웨어로 구성할 수 있다. 예를 들어, 원격 측정 시스템(telemetry)은 장착부(신체접촉 부품)와 주 표시부(디스플레이)가 물리적으로 다른 위치에 있다.
- 일산화탄소 산소측정기(CO-oximeter)
 - 총 헤모글로빈 농도(total hemoglobin concentration)와 다양한 헤모글로빈 유도체의 농도를 측정하는 다파장(multi-wave length) 광학 혈액분석기(optical blood analyzer).
 - 관련된 일산화탄소 산소측정기의 측정값은 동맥혈의 기능적 포화도(SaO₂)이다. 펄스옥시미터는 이 값을 추정하여 맥박산소포화도(SpO₂)로 기록한다.
- 정확도(accuracy)
 - 시험결과와 승인된 기준값 간 일치도(agreement)가 얼마나 근접하였는가를 평가한다.
 - 펄스옥시미터의 SpO₂ 정확도는 다음 식에 따라 측정값(SpO_{2i})과 기준값(S_{Ri}) 간 차이의 제곱평균제곱근(root-mean-square, rms)으로 명시된 범위마다 기술하여야 한다.

$$Arms = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (SpO_{2i} - S_{Ri})^2}{n}}$$

- 편차(bias)

○ 지역편차(local bias, b)

1. 시험 결과의 기대값(expectation of test results, SpO₂)과 채택된 기준값(accepted reference value, SaO₂) 간 차이

- **참고1:** S_R(x축, 기준 산소포화도) 대 SpO₂(y축) 그림에서, 주어진 기준 산소포화도 값에서, 회귀선(regression line) 상 y값과 일치선(line of identity) 상 y값 간의 차이가 지역편차이며, 다음과 같이 정의된다.

$$b_i = SpO_{2fit,i} - S_{Ri}$$

여기서, SpO_{2fit,i}는 i 번째 기준 산소포화도값(S_{Ri})에 대하여, 시험 결과 자료에 적합된 곡선 상의 값이다.

○ 평균편차(mean bias, B)

- 시험 결과 값(SpO_{2i})과 기준값(S_{Ri}) 차이의 평균으로 다음과 같이 정의된다.

$$B = \frac{\sum_{i=1}^n (SpO_{2i} - S_{Ri})}{n}$$

- **참고1:** n 은 보고자 하는 범위 내의 샘플 데이터 쌍 수이고, SpO_{2i}는 i 번째 SpO₂ 자료, S_{Ri}는 i 번째 기준 산소포화도 값.
- **참고2:** 이와 같이 정의하면, 평균편차는 모든 국소편차 값 b_i 의 평균이 된다.

- 정밀도(precision)

- 정해진 조건 하에서 얻은 독립적 시험 결과 사이의 일치도가 얼마나 좁은가를 나타내며 다음과 같이 표현된다.

$$S_{res} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (SpO_{2i} - SpO_{2fit,i})^2}{(n-2)}}$$

- **참고1:** n 은 보고자 하는 범위 내의 샘플 자료쌍 수이고, $SpO_{2i} - SpO_{2fit,i}$ 는 i 번째 SpO₂ 자료(SpO_{2i})와 i 번째 기준 산소포화도 S_{Ri}에 해당되는 적

합된 곡선상의 값($SpO_{2fit,i}$) 사이의 차이이다.

– 합동자료(pooled data)

- 분류되었거나 나누어져 있던 자료를 분류 기준에 상관없이 통합하여 만든 자료의 집단

– 고원부(plateau)

- 산소 포화도 측정 동안 포화도가 상대적으로 안정적이었던 기간

– 맥박산소포화도(SpO_2)

- 펄스옥시미터의 동맥혈산소포화도(SaO_2) 추정값
- **참고1:** 2과장 펄스옥시미터장비는, SaO_2 를 추정할 때 결합헤모글로빈(dyshemoglobin)에 의한 간섭을 보정할 수 없다.
- **참고2:** SpO_2 는 통상적으로 백분율로 나타낸다(분율에 100을 곱함).

– 동맥혈산소포화도(SaO_2)

- 동맥혈에서 산소로 포화된 기능적 헤모글로빈의 분율
- **참고1:** 유도 저산소증 임상시험에 사용 가능한 SaO_2 측정방법에 대한 판별은 5.3. SpO_2 정확도 계산을 참조.
- **참고2:** SaO_2 는 동맥혈의 기능적 산소포화도이다.
 - 기능 산소포화도는 산소헤모글로빈 농도(cO_2Hb)를 산소헤모글로빈 농도와 탈산소헤모글로빈 농도($cHHb$)의 합으로 나눈 백분율 포화도이고, clinical & laboratory standards institute (CLSI) 용어로는 헤모글로빈 산소 포화도(hemoglobin oxygen saturation)이며, 표기는 SO_2 로 한다.
 - 기능적 산소포화도는 다음과 같은 식으로 표현된다.

$$\frac{100 \cdot cO_2Hb}{cO_2Hb + cHHb}$$

- **참고3:** SaO_2 는 통상적으로 백분율로 나타낸다(분율에 100을 곱함).

– 흡입산소농도(fraction of inspired oxygen, FiO_2)

- 일정하게 측정된, 공간 내 산소의 비율을 지칭한다.

– 저산소증(hypoxemia)

- 호흡기능의 장애로 숨쉬기가 곤란하여 체내 산소 분압이 떨어진 상태이다.

- 동맥혈 가스검사를 시행하였을 때, 산소 분압이 60 mmHg 미만이거나 산소 포화도가 90% 미만일 경우를 의미한다.
- 제한된 포화도 저하 연구(controlled desaturation study)
 - 실험실 조건 하에서 연구참여자에게 저산소혈증을 유도하는 연구이며 controlled hypoxemia (breathdown) study라고도 한다.
- 전달표준(transfer standard)
 - 공인된 기준재료(certified reference materials)를 지칭한다.
- 이차표준 펄스옥시미터
 - 일산화탄소 산소측정기까지 직접적으로 교정 소급 가능하여, 이를 이용하여 얻은 값이 전달 표준으로 사용될 수 있는 펄스옥시미터
 - 이차 표준 펄스옥시미터의 SpO₂ 값은 비침습적 유도 저산소증 연구에서 기준값으로 사용 가능하다.
- 헤모글로빈(hemoglobin, Hb)
 - 적혈구에서 산소를 운반하는 단백질로 붉은 색을 띠고, 생체 내에서 산소 운반을 담당하며, 산소가 많은 곳(폐)에서 산소와 결합하며 산소가 적은 곳에서는 산소가 쉽게 분리되는 성질을 가진다.
 - 헤모글로빈은 2개의 알파 글로빈(globin)과 2개의 베타 글로빈으로 구성되며, 각각의 글로빈 안에는 헴(heme) 분자가 들어 있고, 헴 분자는 중앙의 철 원자 주위로 포르피린(porphyrin) 링이 둘러 싸고 있는 구조인데, 산소는 철과 결합하므로 헤모글로빈 한 분자당 4개의 산소가 결합 가능하다.
- 일산화탄소헤모글로빈(carboxyhemoglobin, COHb)
 - 철 원자에 산소 대신 일산화탄소가 결합한 헤모글로빈.
 - 과량의 일산화탄소는 체내 산소를 운반하는 헤모글로빈의 능력을 방해한다.
- 메트헤모글로빈(methemoglobin, MetHb)
 - 산소운반 metalloprotein 헤모글로빈의 한 형태.
 - 헴 그룹 내의 철이 Fe²⁺가 아닌 Fe³⁺ 상태이다.
- 총 헤모글로빈 농도(total hemoglobin concentration, ctHb)
 - 산소헤모글로빈(oxyhemoglobin, cO₂Hb), 메트헤모글로빈

(methemoglobin, cMetHb), 탈산소헤모글로빈(deoxyhemoglobin, cHHb), 설프헤모글로빈(sulfhemoglobin, cSuHb), 일산화탄소헤모글로빈(carboxyhemoglobin, cCOHb)를 포함한다.

- 그러나 위의 헤모글로빈에 국한되지는 않는, 혈액 내 모든 헤모글로빈 농도의 합을 지칭한다.
- 결합헤모글로빈(dyshemoglobin)
 - 생리적 상태에서의 가역적 산소결합 능력이 영구적 혹은 일시적으로 소실된, 정상헤모글로빈으로부터 유래한 헤모글로빈 유도체
 - 광학간섭
 - 펄스옥시미터 프로브나 다른 소스에서 나온 빛이 인접한 펄스옥시미터 프로브의 광검출기에 도달하는 것

4. 펄스옥시미터의 정확도 평가를 위한 임상시험에 관한 사항

4.1. 일반사항

- 본 장에서는 펄스옥시미터의 SpO₂ 정확도 평가를 위한 정보를 제공한다.
- 본 장에서 서술된 방법은 임상시험이 필요한 펄스옥시미터 신제품 및 개량 제품 모두 또는 그 부속품에 적용 가능하다.
 - **참고1:** 펄스옥시미터의 SpO₂ 정확도를 평가하기 위해 수행된 연구는 의료기기법 시행규칙 별표 2의 2 “의료기기 임상시험 관리기준”에 부합하여야 한다.
- 펄스옥시미터의 SpO₂ 정확도를 평가하는데 사람을 대상으로 하는 두 유형의 시험이 사용된다. 두 가지 시험 모두 실험실 또는 특정한 사용 환경에서 수행할 수 있다.
- 제한된 포화도 저하 연구
 - 시험용 펄스옥시미터의 SpO₂ 값을 일산화탄소 산소측정기로 측정된 SaO₂ 값과 비교하여 정확도를 평가한다.
 - 다음 두 유형의 사람이 침습적 연구에 참여할 수 있다:
 - ✓ 시험 절차의 일부인 유도 저산소증과 동맥혈 채혈에 동의한 건강자

원자

✓ 동맥혈 샘플을 분석에 이용할 수 있는 환자

○ 비침습적 제한된 포화도 저하 연구

- 시험용 펄스옥시미터의 SpO₂ 값을 이차 표준 펄스옥시미터(secondary standard pulse oximeter equipment)의 SpO₂ 값과 비교하여 정확도를 평가한다.
- 이차 표준 펄스옥시미터의 교정은 일산화탄소 산소측정기까지 직접적으로 소급 가능하여야 하며, 이를 이용하여 얻은 SpO₂ 값을 전달 표준(transfer standard)으로 사용할 수 있다.

4.2. 건강한 피험자의 침습적 유도 저산소증 연구 절차

* 본 가이드라인에서 제시하고 있는 침습적 유도 저산소증 연구절차는 단순히 참고용으로, 제품의 특성에 따라 제조사에서 자율적 설정이 가능합니다.

[예시] 아래 제시하는 방법(4.2.1~4.4.2)은 단순한 예시임

4.2.1. 연구 목적

- 침습적 유도 저산소증 연구의 목적은, 펄스옥시미터의 SpO₂ 정확도를 표준 측정법(gold-standard)인 일산화탄소 산소측정기로 측정한 혈액의 SaO₂와 비교하여 검증하는 것이다.

4.2.2. 연구 범위

- 본 침습적 유도 저산소증 연구방법은 잘 통제된 최적의 실험실 조건 하에서 성인 건강한 피험자를 대상으로 펄스옥시미터의 SpO₂ 정확도를 검증하는데 사용된다.
- 이 연구방법은 자원자가 움직이거나, 맥박의 진폭이 낮은 상태처럼 명확하게 정의된 비최적화 조건에서도 사용할 수 있다.

4.2.3. 연구 방법

4.2.3.1. 연구모집단

– 연구참여자 수와 대상

- 본 연구는 명시된 SpO₂ 정확도를 입증하는데 필요한 통계적 유의성을 얻을 수 있도록, 충분한 수의 연구참여자(연구대상자)를 포함하여야 하며, 이를 위하여 다음과 같은 사항을 고려한다.
 - 최소 10명의 성인 건강자원자를 대상으로 임상시험을 실시한다.
 - 건강자원자 1명당 최소 20개의 자료쌍이 요구되며, 임상시험 당 최소 200개의 자료쌍을 얻어야 한다.
- 피부색조가 어두운 연구참여자(연구대상자)를 포함하고자 할 경우, 적어도 2명 혹은 총 연구참여자 수의 15% 중 큰 값을 선택하도록 권고하며, 다음의 피부색 구분 중 중등도로 어두움 이상으로 한다.
 - 밝음(light)
 - 중등도로 밝음(light medium)
 - 중등도(medium)
 - 중등도로 어두움(dark medium)
 - 어두움(dark)
- 임상시험에 등록되는 연구참여자의 신체적 특성은 가능한 한 달라야 한다.
 - **참고1:** 안전상의 이유나 임상시험 등록 가능성 여부에 따라 연구참여자의 특성을 제한할 수 있다. 예컨대, 소아 손가락용 펄스옥시미터프로브를 검증할 때는 손가락 크기 기준을 충족시키는 여성 연구참여자만 포함할 수 있다.

– 연구참여자 선정 및 제외 기준

- 연구 프로토콜에 선정 및 제외 기준을 정의한다.
- 연구참여자는 자발적으로 연구에 참여할 수 있다.
- 모든 연구참여자는 연구시점에 건강하여야 한다. 프로토콜에 특별히 명시하지 않는 한, 다음 값을 적용할 수 있다. COHb < 3%, MetHb < 2%, ctHb > 10 g/dl(이 값들이 건강한 상태를 포괄적으로 정하는 기준은 아니다)
- 선정기준이 연구 목적에 부합하도록 설정한다(다음의 예가 전부인 것은 아니다).

- 예1: 남성과 여성 모두.
 - 예2: 구체적 손가락 크기.
 - 예3: 임상시험 계획서에서 요구되는 유도 저산소혈증의 수준을 최소의 의학적 위험으로 진행할 수 있는 건강한 성인 연구참여자.
- 제외 기준의 예시(다음의 예가 전부인 것은 아니다).
- 예1: 임상시험 계획서에서 특정 결함헤모글로빈(dyshemoglobin)를 요구하지 않는 한, 흡연자나 높은 수준의 일산화탄소에 노출되어 일산화탄소헤모글로빈(carboxyhemoglobin) 농도가 높은 사람.
 - 예2: 임상시험 계획서에서 특정 결함헤모글로빈(dyshemoglobin)를 요구하지 않는 한, 메트헤모글로빈(methemoglobin) 농도가 증가되어 있는 연구참여자.
 - 예3: 임상시험 계획서에서 요구되는 절차(예, 동맥 도관 삽입술 또는 저산소증)로 의료적 위험이 과도할 것으로 보이는 연구참여자.
 - 예4: 연령.
- 연구종료 기준(criteria for study termination)
- 임상시험 계획서는 연구가 종료되어야 하는 상황이나 일정과정에 대한 연구참여자 반응을 정의할 수 있다.
- 예1: 연구참여자가 미리 정의된 제외기준 중 하나에 해당되는 경우(예, 메트헤모글로빈 농도 상승).

4.2.3.2. 장치

- SaO₂를 측정하기 위한 일산화탄소 산소측정기와 일산화탄소 산소측정기 제조사가 권장하는 절차 및 부속품
- 동맥도관과 채혈을 위한 재료
- SpO₂ 값을 기록하기 위한 수동 또는 자동 수단
- 시험 대상 펄스옥시미터
- 의료용 산소 및 공기, 질소, 이산화탄소의 혼합가스를 다양한 수준의 FiO₂로, 연구참여자에게 전달하는 수단(예, 가스가 사전 혼합된 고압 실린더 또는 가스 혼합 장치)

4.2.3.3. 절차

- 임상시험 계획서에는 시험의 구체적 조건(예, 최적 실험실 조건, 연구참여자 움직임, 저맥박 진폭)을 기술할 수 있다.
- 동맥에 도관을 삽입한 후, 평가대상 펄스옥시미터 프로브를 연구참여자의 손가락, 이마, 코, 귀나 다른 신체부위에 거치한다.
- **참고1:** 적절한 동맥로 거치 기법과 동맥로 유지관리에 대한 상세 설명은 본 가이드라인의 영역에서 벗어난다. 일반적으로 요골동맥(radial artery)을 사용한다.
- 광학간섭을 방지하기 위하여 불투명한 재질로 펄스옥시미터 프로브를 덮을 수 있다.
- 가운 장치 또는 기타 가운 수단을 펄스옥시미터 프로브 거치 부위의 순환과 맥박진폭을 높이는데 사용할 수 있다.
- 임상시험 계획서에 펄스옥시미터 프로브를 거치한 부위의 SaO₂ 안정성(stability)을 판단하는 기준과 방법을 명시하는 것을 권고한다.
 - **예1:** 시험 중인 펄스옥시미터에서 안정된 SpO₂ 고원부.
 - **예2:** 기준 펄스옥시미터의 안정된 SpO₂ 고원부.
 - **예3:** 실시간으로 호기가스 측정.
- 호흡회로를 연구참여자에 꼭 맞게 연결하고 연구참여자는 산소와 질소 혼합가스를 흡입한다. 이산화탄소를 흡기가스에 첨가하여 정상적인 이산화탄소 수준을 유지하고, 저산소증에 의한 과호흡에 이차적으로 발생하는 호흡성 알칼리증을 예방한다.
- 연구참여자가 목표 SpO₂ 수준 근처에 도달할 때까지 FiO₂를 감소 또는 증가시킨다. 다수의 SpO₂ 고원부(맥박산소포화도가 상대적으로 안정적인 기간)에 단계적으로 도달해가면서 결국 가장 심한 저산소증 수준(예, 70% SaO₂)까지 산소포화도를 낮춘다. 유효한 것으로 최종 인정되는 SpO₂ 고원부의 수를 M으로 표기한다.
- M개의 SpO₂ 고원부를 여러 연구참여자에 걸쳐 합치면, 명시된 SaO₂ 범위에 걸쳐서 수집하여 모은 자료쌍의 분포가 나온다.
- 각 맥박산소포화도 고원부마다 해당 SpO₂ 값과 쌍을 이루는 N개의 혈액 샘플을 채혈한다.

○ 예1: 이 예제에서 $M = 11$, $N = 2$ 이다(표 1, 그림 1). 이 예제에서는 각 고원부마다 2회의 샘플을 채취하므로 고원부 유지시간이 비교적 짧고, 유도 저산소증 시험 중 100% 산소를 흡입하여 회복하는 기간을 둘 수 있어 임상적인 관리가 용이하다. 이 예제의 값들은 맥박산소포화도 고원부의 수나 고원부 당 혈액샘플 수를 제한하려는 목적이 아니다.

표 1. 한명의 연구참여자에서 목표 산소포화도와 측정값 개수 설정의 예

회차	단계	목표 산소포화도	측정값 개수 (측정값의 일련번호)
1회차	1단계	실내공기 흡입 상태	2 (S1, S2)
	2단계	약 90%	2 (S3, S4)
	3단계	약 85%	2 (S5, S6)
	4단계	약 80%	2 (S7, S8)
	5단계	약 75%	2 (S9, S10)
	6단계	약 70%	2 (S11, S12)
2회차	1단계	실내공기 흡입 상태	2 (S13, S14)
	2단계	약 93%	2 (S15, S16)
	3단계	약 87%	2 (S17, S18)
	4단계	약 82%	2 (S19, S20)
	5단계	약 77%	2 (S21, S22)
총 개수			22

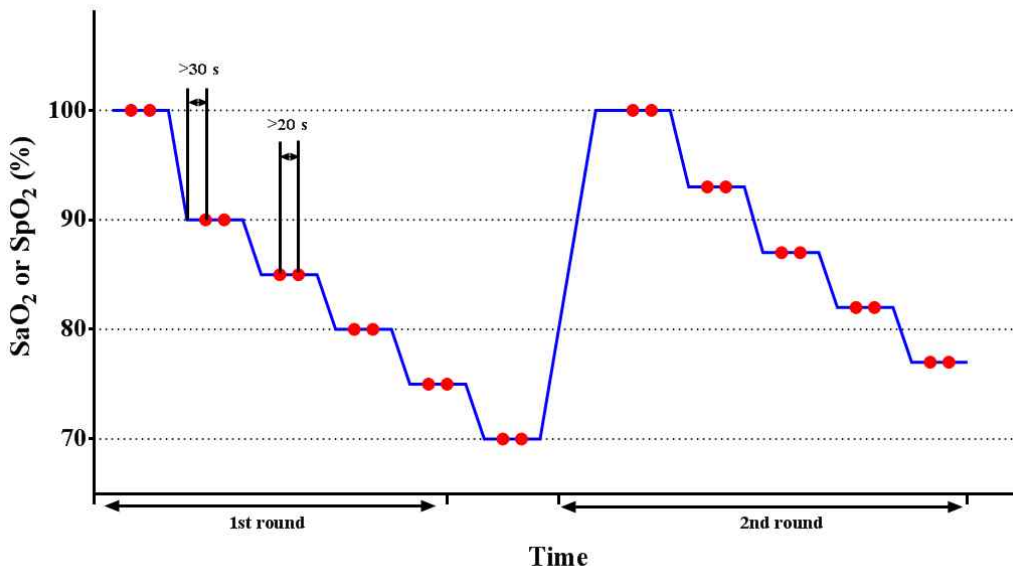


그림 1. 유도 저산소증 임상시험에서 채혈시점의 예

※ 예시) 목표 산소포화도 값을 변경할 때마다 펄스옥시미터 프로브 거치 부위의 SaO_2 가 안정되도록 30초를 초과하여 기다린 후 채혈하여야 하며, 이후의 측정간격 또한 20초를 초과하여야 한다. 붉은 점은 채혈 시점을 의미한다.

- 예 2: 이 예제에서 $M = 5$, $N = 5$ 이다(표 2, 그림 2). 이 예제에서는 각 고원부마다 5회의 샘플을 채취하여야 하므로, 고원부 유지시간과 저산소증 지속 시간이 상대적으로 길어져서 시험대상자에 대한 철저한 모니터링이 요구된다. 이 예제의 값들은 맥박산소포화도 고원부의 수나 고원부 당 혈액샘플 수를 제한하려는 목적이 아니다.

표 2. 목표 맥박산소포화도 고원부와 범위의 예

SpO ₂ 고원부 범위(%)	총 샘플수
100 to 97	5
97 to 92	5
92 to 85	5
84 to 78	5
77 to 70	5
Total	25

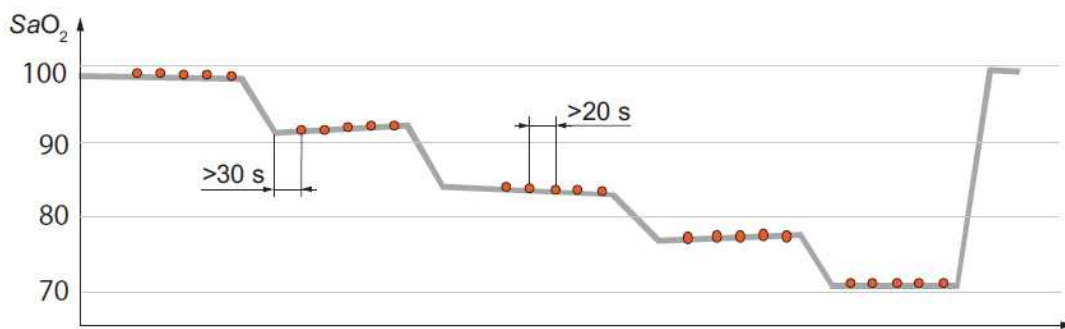


그림 2. 유도 저산소증 임상시험에서 채혈시점의 예

※ 예시) 목표 산소포화도 값을 변경할 때마다 펄스옥시미터 프로브 거치 부위의 SaO₂가 안정되도록 30초를 초과하여 기다린 후 채혈하여야 하며, 이후의 측정간격 또한 20초를 초과하여야 한다. 붉은 점은 채혈 시점을 의미한다.

- 각 연구참여자에서, $M \times N$ 개의 혈액샘플을 획득하여 이를 분석에 필요한 자료쌍(SaO₂, SpO₂)으로 활용한다. 이 자료쌍은 동시에 획득할 수도 있고, 생리적 지연 및 펄스옥시미터 장비 자체에 의한 지연을 고려하여 실제 채혈

시간 이후의 SpO₂ 자료를 선택할 수 있다.

- **참고1:** 목표 맥박산소포화도 고원부 수준에 도달하고 유지하는 능력에 따라 연구참여자마다 M과 N은 다를 수 있다.
 - 일산화탄소 산소측정기의 혈액 포화도가 수용할만한 맥박산소포화도 고원부 높이에서 안정화되면 채혈을 시작할 수 있다.
 - 고원부 수준이 변화될 경우, 펄스옥시미터 프로브 거치 부위의 SaO₂가 평형에 도달하도록 최소 30초간 안정시킨 후 값을 읽어야 한다.
 - 동일 고원부 내의 채혈 간격은 20초를 초과하여야 한다.
- 일산화탄소 산소측정기로 측정된 SaO₂의 정확도를 확신하기 위하여, 혈액의 채취, 취급 및 분석에 주의를 기울인다. 이는 American Association for Respiratory Care (AARC)의 가이드라인(Davis et. al., 2013)에 따라 실시한다.
- 샘플의 독립성을 확보하기 위하여, 동일 고원부 내 연속적인 샘플 사이의 시간간격을 프로토콜에서 정의할 수 있다. 이 시간간격 결정에 고려하여야 할 사항은, 혈액이 순환되어 펄스옥시미터 프로브 거치 부위의 헤모글로빈을 씻어내고 다른 헤모글로빈으로 대체하기에 시간이 충분하여야 한다는 점과 펄스옥시미터 장비의 평균시간(averaging time)이다.

4.2.3.4. 자료분석

- 모든 연구참여자의 SpO₂와 SaO₂ 자료쌍을 합동화(pooling)하여 5.3. SpO₂ 정확도 계산에 제시된 공식에 따라 차이의 제곱평균제곱근(A_{rms})을 계산한다.
- 합동자료(pooled data)는, 정확도가 계산되는 SpO₂ 범위의 양끝단 값의 3% 이내 수준의 SaO₂ 값을 포함하여야 한다. 예를 들어, SpO₂ 정확도를 계산하는 범위가 70-100%라면, SaO₂ 값의 범위가 최소한 73-97%까지는 퍼져 있어야 한다.
- SpO₂ 표시값 상한이 있는 펄스옥시미터 모니터의 경우(예: 99% 또는 100%), A_{rms} 결과값의 편향을 없앨 수단을 사용할 수 있다.
 - **예1:** 표시(display) 상한보다 작은 SpO₂ 측정값만 포함하라. 표시 상한 이상의 값은 모두 상한 값으로 표시되므로 제외한다.
 - **예2:** SpO₂ 100%(즉, 측정 상한의 값)는 실제로는 100% 이상의 값이므

로, 이에 대한 가중치를 하향 조정하여 통계분석에서의 영향력을 줄인다(예: 생존 자료 분석에서와 마찬가지로 100% 측정값을 100% 이상의 값이 중도절단된 것으로 처리).

- **예3:** $SpO_2 > 100\%$ 인 값을 기록하도록 자료 수집 체계를 설정한다.
- **참고:** A_{rms} 는 SpO_2 표시값의 편차(bias)과 정밀도(precision)를 함께 기술해주는 값으로, 표시값이 제한되면 정규분포 가정을 따르지 않게 된다.
- 임상시험계획서에서 특별히 요구하지 않는 한, 명시된 SpO_2 정확도 범위를 벗어나는 SaO_2 (73-97% 밖의 SaO_2)와 함께 수집된 자료는 제외한다.
 - **참고1:** 이런 자료 포인트에 대한 처리 기준이 명확하지 않을 경우, 임의로 이들을 포함하거나 제외함으로써 제조사에 유리한 방향으로 SpO_2 정확도 사양을 조작할 수 있다.
- 임상시험계획서에 정의되어 있는 시험 범위에서 벗어난 상태에서 얻어진 것으로 소급 판단되는 자료쌍은 기각할 수 있다.
 - **예1:** 불안정한 SpO_2 고원부.
 - **예2:** 채혈 중 어려움이 있었다는 임상연구기록이 있는 경우(예, 거품 과다).
 - **예3:** 일산화탄소 산소측정기에 이상(error)이 있었던 경우.
- 임상시험 중 얻은 수용 가능한 데이터 쌍의 총 수는 명시된 SpO_2 정확도를 통계적으로 입증할 만큼 충분하여야 한다. 예를 들어, 최소 10명의 연구참여자로부터 1인 당 20번 채혈한다면, 최소 200개의 자료쌍을 얻을 수 있다. 만약 통계적 방법의 사용을 적절히 정당화할 수 있으면, 샘플과 연구참여자의 수는 변경될 수 있다.
- 합동자료 세트 SaO_2 값의 분포는 요구된 전 범위에 걸쳐서 유사한 밀도가 되어야 한다. 예를 들어, 70-79%, 80-89%, 90-100% SaO_2 의 각 범위마다 대략 전체 자료의 1/3 씩이 있어야 한다.

4.3. 건강자원자에서 비침습적 시험 절차

- 비침습적 시험 절차는 ISO 80601-2-61 (2011)을 참조한다.

4.4. 환자대상 시험 절차

* 본 가이드라인에서 제시하고 있는 환자대상 시험 절차는 단순히 참고용으로, 제품의 특성에 따라 제조사에서 자율적 설정이 가능합니다.

[예시]

4.4.1. 환자대상 침습적 시험

- 펄스옥시미터의 SpO₂ 정확도는 펄스옥시미터의 SpO₂ 값과 일산화탄소 산소측정기로 측정된 SaO₂ 값을 비교하여 평가한다.
- 임상환경에서 일차적인 책무는 환자진료이다. 이와 같은 환경에서 환자로 부터 얻은 SpO₂ 측정값을 동일 환경에서 일산화탄소 산소측정기로 측정된 SaO₂ 값과 비교할 경우, 자료수집이 항상 잘 통제될 수 있는 것이 아니기 때문에 환자로 부터 얻은 SpO₂ 측정값이 나빠질 수 있다. 실험실적 조건 하에서는 두 측정값 모두를 더 잘 통제할 수 있다.
- 임상환경에서 펄스옥시미터와 일산화탄소 산소측정기에 의한 측정이 흔히 최적의 조건이 아니며, 순환기계 불안정성이나 역학(dynamics) 때문에 불안정하다. 동맥혈 채혈 부위와 비교하여 펄스옥시미터 프로브를 거치할 때는 환자의 임상적인 조건을 고려할 수 있다. 가능하다면 항상, 펄스옥시미터 프로브는 채혈하는 동맥과 같은 순환 혈류의 혈액을 관찰하고 있어야 한다.
- 명시된 범위에서, 명시된 SpO₂ 정확도를 통계적으로 입증할 수 있을 만큼 충분한 자료쌍을 생성하려면 많은 수의 환자가 필요할 수도 있다.
 - **참고1:** 채혈은 승인된 임상시험계획서에 명시되어 있는 대로 하되, 임상 진료의 일부 또는 연구 목적만을 위해서 얻어 질 수 있다.
 - **참고2:** 동맥혈을 채혈하기 위하여 바늘로 일회 천자 하는 경우, SpO₂ 값이 안정적이지 않을 수 있다.
- 임상시험으로 얻은 적합한 자료쌍의 총 수는 명시된 SpO₂ 정확도를 통계적으로 입증할 만큼 충분하여야 한다.
- 합동자료세트의 대조 포화도 값은, 정확도를 평가하는 범위전체에 걸쳐 균등하게 분포하여야 한다.
- 구체적인 샘플수, 연구참여자 수, 분석기법은 통계적인 방법을 사용하여

정당화되어야 한다.

4.4.2. 환자대상 비침습적 시험

- 비침습적 시험 절차는 ISO 80601-2-61 (2011)을 참조한다.

5. 펄스옥시미터의 SpO₂ 정확도

5.1. 정확도 판정기준

- 요구되는 펄스옥시미터의 맥박산소포화도 정확도
 - SaO₂ 70 - 100% 범위에서 차이의 제곱평균제곱근(root-mean-square, rms) ≤ 4.0%여야 한다.
 - 맥박산소포화도는 산소헤모글로빈 비(fractional oxyhemoglobin)가 아닌 기능적 산소포화도(functional oxygen saturation)로 명시하여야 한다.
- SaO₂ 65% 미만의 SpO₂ 정확도는 포화도 구간의 간격이 20%를 넘지 않도록 추가 범위를 조절하여 기술하여야 한다.
 - 예4: SaO₂가 60 - 80%일 때 SpO₂ 정확도 범위
 - 예5: SaO₂가 60 - 70%일 때 SpO₂ 정확도 범위
 - 예6: SaO₂ 40 - 70%는 포화도 구간의 간격이 20%를 초과하기 때문에 적절하지 않음.

5.2. 자료수집

- SpO₂ 정확도는, 주장하는 전체 범위 내 SaO₂ 최저값 + 3%부터 최고값 - 3% 사이에서 얻은 유도 저산소증 연구의 측정값에 근거하여 결정하여야 한다.
 - 예1: 70 - 100%의 SaO₂에서 SpO₂ 정확도를 결정하는 유도저산소증 연구는 73 - 97%의 SaO₂에서 자료를 수집하면 된다.
- 정확도 표시범위 전체에 걸쳐서 자료 포인트의 개수가 유사하여야 한다.
 - 참고: 추가정보는 4.2.3.4. 자료분석을 참고한다.
- 기능 시험기(functional tester)나 환자 자극기(patient simulator)는 펄스옥시미터의 SpO₂ 정확도를 검증하는 데 사용할 수 없다.
 - 참고: 일부 기능 시험장비나 환자 시뮬레이터는 펄스옥시미터 모니터의 디자인 변경 측면을 확인하는데 사용할 수는 있으나, 펄스옥시미터 프로브에는 사용할 수 없다.

5.3. SpO₂ 정확도 계산

- 펄스옥시미터의 SpO₂ 정확도는 다음 식에 따라 측정값(SpO_{2i})과 기준값(S_{Ri}) 간 차이의 제곱평균제곱근(root-mean-square, rms)으로 명시된 범위마다 기술하여야 한다:

$$Arms = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (SpO_{2i} - S_{Ri})^2}{n}}$$

- 펄스옥시미터의 SpO₂ 정확도 계산에 사용되는 표준 기준값(standard reference)은, 동시에 채혈한 동맥혈에서 일산화탄소 산소측정기로 측정된 SaO₂ 값에 소급 가능하여야 한다. SpO₂ 정확도 표시범위에서는, 일산화탄소 산소측정기의 SaO₂ 성능이 1%(1 표준편차)보다 좋아야 한다. 유지(maintenance) 및 교정(calibration)을 포함하는 일산화탄소 산소측정기 성능평가용 품질보증 절차(quality assurance procedure)를 일산화탄소 산소측정기에서 시행하여야 하며, 이러한 절차들은 임상 자료를 보고하는 랩이라면 필수적이다. SpO₂ 정확도 표시범위에서는 각별한 주의가 필요하다.
- **참고3:** SaO₂가 아닌 PaO₂(동맥혈 산소분압)를 측정하는 혈액가스 분석기의 측정값에서 계산되는 SaO₂ 값을 사용하는 것은 적절하지 않다.

5.4. 임상연구집단의 특성

- SpO₂ 정확도 평가에 사용되는 임상연구보고서 요약에는 연구참여자의 건강 상태에 관한 정보, 피부색, 연령, 성별 등을 기재하여야 한다.

6. 결과보고 방법

- * 본 가이드라인에서 제시하고 있는 결과보고 방법은 단순히 참고용으로, 제품의 특성에 따라 제조사에서 자율적 설정이 가능합니다.

시험결과보고서에 다음 사항들을 기재하는 것을 권고한다.

- 시험장비에 대한 일반 사항(임상연구 참여자에게 거치한 펄스옥시미터 프로브 식별번호 등 포함)

- 대조장비에 대한 일반 사항
 - 침습적 시험: 일산화탄소 산소 측정기에 대한 일반적 사항
 - 비침습적 시험: 이차표준 펄스옥시미터에 대한 일반적 사항
- 대조장비에 대한 신뢰성 정보
 - 일산화탄소 산소 측정기
 - SaO₂ 성능 입증자료: 일산화탄소 산소측정기의 SaO₂ 성능이 1%(1 표준 편차)보다 좋아야 한다.
 - 제조사 기술진의 전체 보정작업(full factory technician calibration) 및 참고표준 점검(reference standards check)의 일자
 - 표준품을 이용하여, 사양대로 측정되는지 검사하는 검증(verification) 실시 일자
- 연구참여자에 대한 사항
 - 연구참여자 선정 및 제외기준
 - 연구참여자의 특이사항(예, 민족, 피부색, 나이 등)
 - 민족(ethnicity) 표기의 예: 한국인(Korean), 중국인(Chinese), 일본인(Japanese), 흑인(African, African American), 백인(Caucasian), 인도인(Indian), 히스패닉(Hispanic), 혼혈일 경우 한국인/백인(Korean/Caucasian) 등
 - 피부색: 밝음(light), 중등도로 밝음(light-medium), 중등도(medium), 중등도로 어두움(dark-medium), 어두움(dark)
- 연구기간
- 연구참여자의 수 및 연구참여자 1인당 측정 샘플수
- 임상연구심의위원회(IRB) 승인사항
- 시험조건: 실험실 조건(혼합가스 전달 방법 등 포함), 연구참여자 움직임, 저관류
- 움직임 조건 시험 시, 시험 동작 형태 및 빈도수
- 펄스옥시미터 프로브를 거치한 위치에서의 참조신호의 안정성 평가 기준 및 방법
- 정확도 평가 공식: 차이의 제곱평균제곱근(A_{rms})
- 저산소증 유발방법
- 저산소증 프로파일(목표 산소포화도 및 범위)

- 각 맥박산소포화도 고원부에서 측정치 개수 및 측정치 사이의 시간
- 각 맥박산소포화도 고원부의 지속시간 및 고원부 내 SpO₂의 변동 (fluctuation) 범위
- 저산소증의 단계 및 간 단계에서 측정치 개수
- 누락 또는 제외된 자료에 대한 사항
- 정확도 측정자료
- 실측치 자료 및 요약결과표: 시험장비와 기준 참조신호 값의 차이에 대한 평균, 자료수, 누락 자료수, 표준편차, 표준오차, 95% 신뢰구간, 최대값, 최소값, 제공평균제공근(각각의 맥박산소포화도 고원부 구간별로 표시되어야 함)에 대한 표(표 3에 예시됨)
- Bland-Altman 그래프: 기준 참조신호 값 vs. 시험장비와 기준 참조신호 값 차이 그래프 표시
 - 그림 3에 Bland-Altman의 분석방법이 예시되어 있다. 기준 참조신호 값 vs. 차이(시험장비의 측정값 - 기준 참조신호 값)로 산점도 (scatter plot)를 그린다.

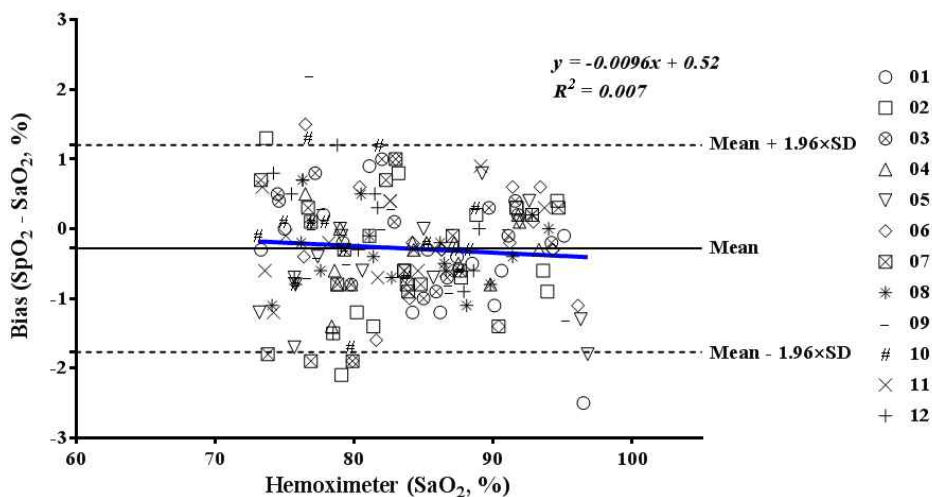


그림 3. 산소포화도에 대한 평가대상 펄스옥시미터와 기준 참조신호 값 사이의 일치정도를 확인할 수 있는 산점도

※ 각각의 연구참여자는 각기 다른 기호로 표시되었다. 선형회귀 직선(파란색 직선) 및 회귀식과 R²가 표시되었다. 평균 편차(mean bias)는 solid line으로, agreement의 upper limit과 lower limit은 점선(mean bias ± 1.96× SD)으로 표시되었다. N = 183, SD = 표준편차. 본 예시는 가상의 자료를 바탕으로 제시되었음.

표 3. 각각의 맥박산소포화도 고원부 구간별로 표시된 시험장비와 기준 참조신호 값 차이에 대한 평균(mean), 자료수(count), 누락 자료수(missing data), 표준편차(standard deviation), 표준오차(standard error), 95% 신뢰구간(95% CI), 최대값(maximum), 최소값(minimum), 제곱평균제곱근(root mean square)

SaO ₂ Range	60-80	80-100	60-100	70-100	50-60	60-70	70-80	80-90	90-100
Mean	-0.46	-0.43	-0.44	-0.44	-0.10	-0.55	-0.45	-0.27	-0.60
Count	111.00	159.00	270.00	243.00	3.00	28.00	84.00	80.00	79.00
Missing Data	45.00	42.00	87.00	60.00	3.00	28.00	18.00	0.00	42.00
Standard Deviation	1.30	0.91	1.08	1.10	0.10	1.02	1.38	0.63	1.11
Standard Error	0.12	0.07	0.07	0.07	0.06	0.19	0.15	0.07	0.12
95% CI	0.35	0.20	0.19	0.20	0.16	0.54	0.42	0.20	0.35
Maximum	2.20	1.20	2.20	2.20	0.00	1.80	2.20	1.20	0.60
Minimum	-9.00	-7.90	-9.00	-9.00	-0.20	-3.00	-9.00	-1.60	-7.90
Root Mean Square	1.37	1.01	1.17	1.18	0.13	1.14	1.45	0.68	1.25

※ 본 예시는 가상의 자료를 바탕으로 제시되었으므로 업체에서 제품의 특성에 맞게 자율적으로 설정하시기 바랍니다.

7. 참고문헌

1. International Standard. ISO 80601-2-61. First edition. Medical electrical equipment – Part 2-61: Particular requirements for basic safety and essential performance of pulse oximeter equipment. Apr 1, 2011
2. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health. Draft Guidance for Industry and FDA Staff. Pulse Oximeters - Premarket Notification Submissions [510(k)s]. July 19, 2007
3. Davis M. D., Walsh B. K., Sittig S. E., Restrepo R. D. AARC Clinical Practice Guideline: Blood Gas Analysis and Hemoximetry: 2013. *Resp Care* 2013, 58(10), 1694-1703
4. Bland J. M., Altman D. G. Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat* 2007, 17, 571-582
5. ASTM E456-96: Standard terminology relating to quality and statistics
6. Severinghaus, J. W., Naifeh, K. H., Koh, S. O. Errors in 14 pulse oximeters during profound hypoxia. *J. Clin. Mon.* 1989, 5, pp. 72-81
7. ISO/IEC Guide 98-3:2008, Uncertainty of measurement – Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995)
8. NCCLS C25-A, Fractional Oxyhaemoglobin, Oxygen Content and Saturation, and Related Quantities in Blood: Terminology, Measurement, and Reporting; Approved Guideline, January 1997: 17 (3)

9. JCGM 100:2008, Evaluation of measurement data – Guide to the expression of uncertainty in measurement, September 2008

펄스옥시미터의 SpO₂ 정확도 평가를 위한 임상시험 가이드라인

발행처 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

발행일 2016년 12월

발행인 손여원

편집위원장 (의료기기심사부) 정희교

(의료제품연구부) 홍성화

편집위원 (심혈관기기과) 이정림, 정승환, 송치원

(의료기기연구과) 박창원, 유시형, 이인수, 민혜경

363-700

충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운

문의처 식품의약품안전평가원 심혈관기기과

전화: 043-230-0546

팩스: 043-230-0530



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

363-700 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187

오송보건의료행정타운

식품의약품안전평가원 의료기기심사부 심혈관기기과

TEL : 043)230-0546 FAX : 043)230-0530

<http://www.mfds.go.kr>, <http://nifds.go.kr>

“내가 지킨 청렴실천 모아지면 청렴사회”