발간등록번호
11-1471057-000232-01

휴대용 뇌출혈 진단기기 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인

2016. 12.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원
의료기기심사부 심혈관기기과

본 가이드라인은 휴대용 뇌출혈 진단기기 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인입니다. 가이드라인에 기술한 사항은 현재까지의 경험과 과학적 사실을 근거로 작성된 바, 새로운 과학적 사실이 밝혀지거나 관련 규정이 개정될 경우 추후 변경될 수 있습니다.

또한 본 가이드라인은 휴대용 뇌출혈 진단기기의 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것으로 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아님을 알려드립니다.

※ 가이드라인이란 대외적으로 특정한 사안 등에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것임(식품의약품안전처 지침등의 관리에 관한 규정 제2조(식약처 예규))

1. 관련 법규 등

(1) 「의료기기법」
(2) 「의료기기법 시행령」
(3) 「의료기기법 시행규칙」
(4) 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」(식약처 고시)
(5) 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」(식약처 고시)
(6) 「의료기기 제조 및 품질관리 기준」(식약처 고시)
(7) 「의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격」
(8) 「의료기기의 전자파안전에 관한 공통기준규격」
(9) 「의료기기 표시·기재 등에 관한 규정」
(10) 「의료기기 기준규격」

2. 문의처

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

전화 : (043) 230-0546 팩스 : (043) 230-0530

제·개정 이력

휴대용 뇌출혈 진단기기 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인

제·개정번호	승인일자	주요 내용
B1-2016-5-052	2016.12.30	휴대용 뇌출혈 진단기기 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인 제정

목 차

Ⅰ. 안전성·성능 평가 1
1. 적용 범위 1
2. 약어 및 용어 정리 2
3. 휴대용 뇌출혈 진단기기의 정의 및 분류 4
4. 휴대용 뇌출혈 진단기기 관련 국내·외 규격 12
5. 안전성 평가 항목 13
6. 성능 평가 항목 15
7. 참고 문헌 18
[별첨] 국내·외 연구동향 20

Ⅱ. 임상시험계획서 작성 및 평가 22

개 요

식품의약품안전처는 정부지원과제 중 제품화가 임박한 제품에 대한 시험방법 개발, 안전성·성능 평가, 임상시험계획서의 선제적 제공을 통한 제품화 지원체계 구축을 위하여 「융복합 신개발의료기기 제품화 지원을 위한 사업」을 진행하고 있다.

본 가이드라인은 ‘16년 「융복합 신개발의료기기 제품화 지원을 위한 사업」의 결과물이며, 주요 내용으로 “휴대용 뇌출혈 진단기기”의 안전성 및 성능평가방법, 임상시험계획서 작성 및 평가방법과 관련된 사항을 구체적으로 제시하여 신속제품화를 위한 맞춤형 기술지원을 목적으로 하는 가이드라인이다.

Ⅰ 안전성 · 성능 평가

1. 적용범위

본 가이드라인은 휴대용 뇌출혈 진단기기의 안전성 및 성능에 관한 평가방법을 구축하여 신개발 융복합 의료기기의 평가방법을 제시하고자 한다.

2. 약어 및 용어정리

가. 참조규격 및 자료

(1) 의료기기 기준규격 : 레이저 진료기

(2) 의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격

(3) 의료기기의 전자파 안전에 관한 공통기준규격

(4) 표준국어대사전

(5) 정보통신용어사전

(6) IT용어사전

나. 약어 및 용어 정리

(1) 근적외선(near infrared ray) : 가시광선에 가까운 적외선. 보통 파장의 범위는 0.8~2.5마이크로미터(㎛)이다.

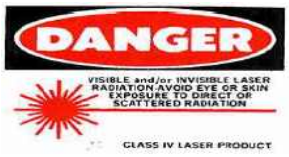
(2) 레이저(laser) : 분자 안에 있는 전자 또는 분자 자체의 들뜬상태 입자들을 모이게 한 후 동시에 낮은 상태로 전이시킴으로써 보강 간섭을 이용하여 빛을 증폭하는 장치.

(3) 레이저 출력(laser output) : 레이저 전력이나 레이저 에너지

(4) 레이저 등급 : IEC 60825-1의 3.15~3.18 및 3.36에서 정의된 레이저 등급

[표 1] 레이저 등급

레이저 등급	설명	레이저 안전등급 표시
CLASS-1	위험한 정도의 빛을 내지 않는 레이저	
CLASS-2a	가시광선 영역에서 빛을 내며 장시간 레이저 빛에 눈이 직접 노출되지 않으며 안전하다고 할 수 있음	

CLASS-2b	레이저 빛을 특별한 용도로 쓰기 위해 사용되는 시스템으로 사용의도에 의하면 눈에는 직접 노출되지 않도록 되어 있는 경우	
CLASS-3a	눈에 순간적으로 노출되는 것은 큰 해가 없으나 광학 렌즈나 현미경등을 통해 노출되면 위험할 수 있음. 출력은 1~5mW 범위	
CLASS-3b	레이저 빛을 보안경 없이 보거나 반사된 빛을 보아도 눈에 위험 출력은 500mW 이내	
CLASS-4	출력이 500mW 이상인 모든 레이저 직접 및 반사된 빛에 노출되어도 눈 및 피부에 위험	

(5) 광 스펙트럼 분석기(optical spectrum analyzer) : 레이저의 모드 등 광 스펙트럼을 분석하는 장치. 파브리-페로 간섭계의 광학 간격을 스위핑하여 투과광의 강도를 기록계 또는 오실로스코프에 표시하는 스위프 파브리-페로 간섭계 등이 사용된다.

(6) Optical power meter(광 파워미터) : 각종 발광소자에서 출사(出射)하는 출력 빔광이나 광섬유로부터의 출력광을 전기신호로 변환하여 측정·표시하는 것

(7) 오실로스코프(oscilloscope) : 시간에 따른 입력전압의 변화를 화면에 출력하는 장치. 전기진동이나 펄스처럼 시간적 변화가 빠른 신호를 관측한다.

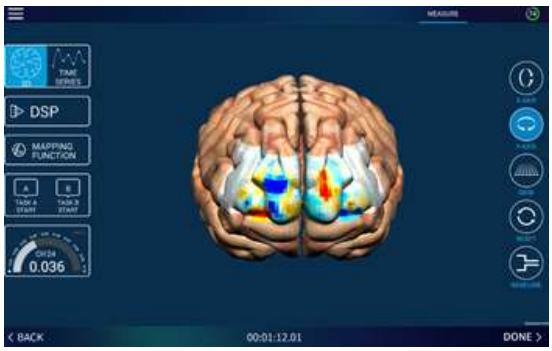
(8) CCD camera(charge-coupled device camera) : 디지털 카메라의 하나로, 전하 결합 소자(CCD)를 사용하여 영상을 전기 신호로 변환함으로써 디지털 데이터로 플래시 메모리 등의 기억 매체에 저장하는 장치

3. 휴대용 뇌출혈 진단기기의 정의 및 분류

가. 개요

(1) 뇌출혈을 짧은 시간 내에 정확하게 진단하기 위한 휴대가능하고 사용 간단한 뇌 영상 장비이다.

[그림 1] 휴대용 뇌출혈 진단기기



[그림 2] 영상

(2) 근적외선을 사용하여 뇌출혈을 진단 : 빛의 특성 중 매질의 광 흡수율을 이용하여, 뇌출혈이 일어나는 부분은 다른 건강한 부분보다 높은 광 흡수율을 보이므로, 피가 고여 있는 부분은 더 많은 빛의 흡수가 일어난다.

(3) 근적외선 대역의 빛을 대뇌로 투과시킴으로써 Oxy, Deoxy 헤모글로빈의 빛을 흡수하는 정도가 다름을 이용하여 상대적 농도 변화량을 측정한다.

[그림 3] fNIRS의 기본 원리

(4) 광신호 측정 채널 수 : 204채널 (소스 24개, 디텍터 32개), 파장 780, 850nm

(5) 사용방법

환자의 머리에 장비를 씌우거나 접촉하는 행위를 통해 빛을 대뇌로 입사시킨 후, 투과된 빛을 수집함.

[그림 4] 기본 착용 도식도

- 피험자의 비근점(nasion)에서부터 뒤통수점(inion)을 잇는 선과 양쪽 귀전반부(preauricular area)를 잇는 선을 교차하여 정점

(Cz)을 표시함.

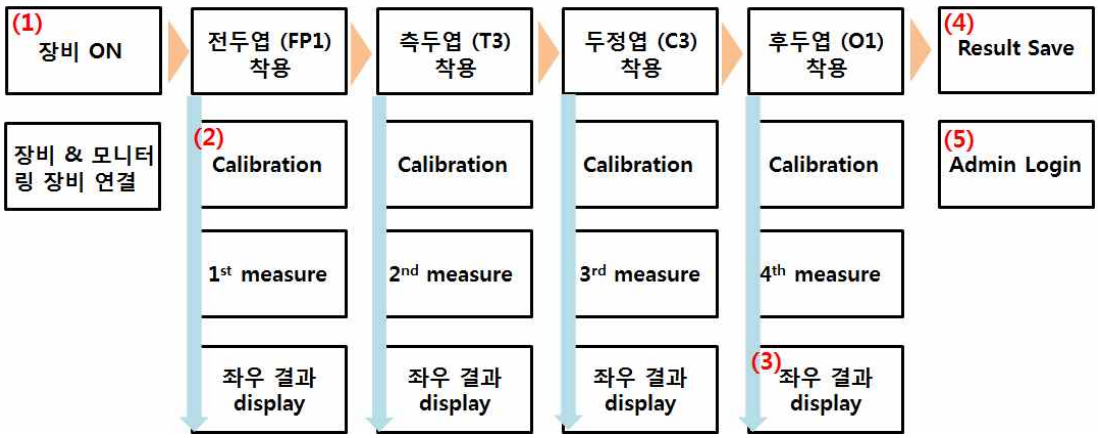
- 위의 그림과 같이 장비를 회전하면서 다음과 같은 총 3회 시험기기 위치를 변경하며 좌·우 두정엽, 전두엽, 측두엽, 후두엽 영역에 걸쳐 측정, 각 측정시마다 최소 6개 이상 채널에서 광신호 차이 (change in optical density, ΔOD)를 측정함.

  1회 측정: 비근점(nasion)에 시험기기의 중간 지점이 놓이도록 하고 시험기기를 평행하게 착용하여 측정

  2회 측정: 정점(Cz)에 시험기기의 한 가운데 지점이 놓이도록 착용하여 측정

  3회 측정: 뒤통수점(inion)에 시험기기의 중간 지점이 놓이도록 하고 시험기기를 평행하게 착용하여 측정

- 측정 시 머리카락에 의해 신호 감쇠를 보상하기 위해 팁 기반의 모듈을 광 프로브 끝에 연결함.
- 피험자의 머리 형태 그리고 기구의 구조에 따라 1~2cm 정도의 오차를 감안하여 측정함.
- 사용시 주의사항: 레이저를 가급적 눈으로 직접 확인하지 않도록 하며 측정 시, 신호 왜곡을 최소화하기 위하여 측정하는 동안 환자의 급격한 움직임을 최대한 자제시켜야 함.
- 전체 장비 사용 Flow Chart는 아래와 같음.



[그림 5] 장비 사용 flow chart

1) 장비 ON 후, 모니터링 장비에 연결된 모습

[그림 6] 기기와 태블릿이 연결됨

2) 장비 착용 후 calibration 모습, Calibration이 완료되면 자동으로 NEXT 진행 됨

[그림 7] 기기 작동 후 calibration 모습

3) 총 3회 시험기기의 위치를 변경시켜 착용하며 약 10초간 최소 6 채널씩 측정하며, 이를 통해 좌·우 전두엽, 측두엽, 두정엽, 후두엽 영역에서 OD 차이 값에 비례한 색과 결과치로 화면에 표시됨. 측정함에 있어서 환자에게 원활히 착용 후, 위의 calibration 과정이 재반복됨.

- 1st 착용: 비근점(nasion)에 시험기기의 중간 지점이 놓이도록 하고 시험기기를 평행하게 착용하여 측정
- 2nd 착용: 정점(Cz)에 시험기기의 한 가운데 지점이 놓이도록 착용하여 측정
- 3rd 착용: 뒤통수점(inion)에 시험기기의 중간 지점이 놓이도록 하고 시험기기를 평행하게 착용하여 측정
- 단, 측정 시 착용 문제 혹은 주변 환경에서 오는 노이즈로 인한 측정이 잘못되었을 시, OD summary에 재측정 (Re-measure)을 표시됨. 그 때, 우측의 설정 버튼들 중, reset을 누르게 되면 재측정됨

[그림 8] 측정 결과 표시

4) 해당 환자의 측정이 완료되면 DONE 버튼을 누른 후, 해당 결과를 모니터링 장비에 저장할지 안할지를 결정함.

[그림 9] 데이터 저장 확인

5) 만약 YES 버튼을 눌렀다면, 장비 사용자의 아이디로 로그인 하여 환자 정보를 저장함

[그림 10] 저장 전 로그인 화면

나. 제품 허가 현황

[표 2] 제품 허가 현황

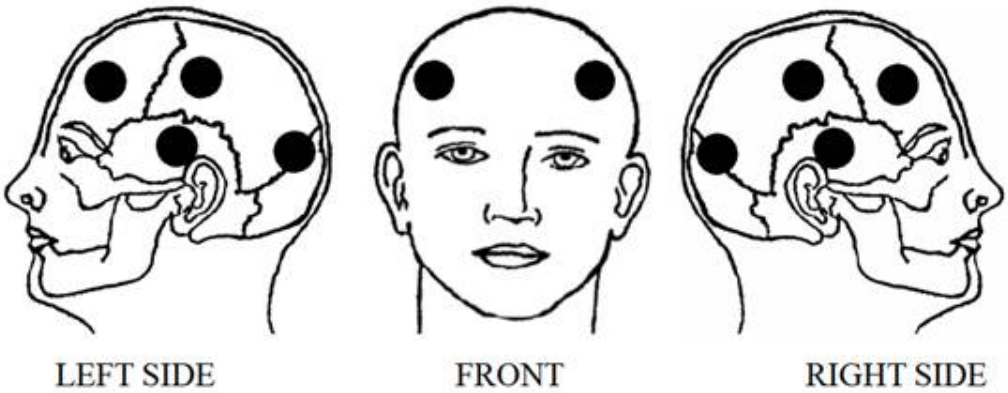
('16.10.31 기준)

번호	업체명	품목허가번호	허가/신고일	모델명
1	조인메디칼(주)	수허15-1081호	2015-06-01	Infrascanner Model 2000

다. 국외 허가동향

(1) Infrascanner Model 2000, Infrascan, Inc. (미국) : 808nm 레이저를 머리의 양쪽 네 개 부위에 조사하고 왼쪽과 오른쪽을 비교하여 혈종을 탐지하는 기기로 외상성 천막상혈종(traumatic supratentorial hematomas)이 의심되는 18세 이상의 환자에 대한 임상평가 보조장비이며, 808nm 레이저를 사용하여 뇌 표면으로부터 2.5cm 이내의 3.ml가 넘는 외상성 천막상 혈종을 탐지하는데 사용하는 기기이다.

[그림 11] Infrascanner Model 2000 측정 모습



[그림 12] Infrascanner Model 2000 측정부위

4. 휴대용 뇌출혈 진단기기 관련 국내·외 규격

휴대용 뇌출혈 진단기기 안전성 및 성능과 관련하여 참고한 국제 규격 및 국내 규격은 아래와 같다.

[표 3] 휴대용 뇌출혈 진단기기 안전성 관련 시험 규격

번호	안전성 평가 항목	관련 표준 또는 적용 규격
1	전기·기계적 안전에 관한 시험	- 식약처 고시 「의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격」 - IEC 60601-1 Medical electrical equipment - Part1: General requirements for basic safety and essential performance
2	전자파 안전에 관한 시험	- 식약처 고시 「의료기기의 전자파안전에 관한 공통기준규격」 - IEC 60601-1-2 Medical electrical equipment - Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance - Collateral Standard: Electromagnetic disturbances - Requirements and tests

[표 4] 휴대용 뇌출혈 진단기기 성능 관련 시험 규격

번호	규격 번호	제목	내용
1	IEC 60825-1	The international laser safety standard	
2	-	의료기기 기준규격 - 레이저 진료기	
3	-	레이저수술기 기술문서 작성을 위한 가이드라인 (2013. 11)	
4	-	의료용레이저조사기 기술문서 작성을 위한 가이드라인 (2015. 2)	
5	-	의료기기 소프트웨어 허가·심사 가이드라인 (2015. 7)	

5. 안전성 평가 항목

가. 전기·기계적 안전성 시험

(1) 관련 규격

(가) 식품의약품안전처 고시 「의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격」

(나) IEC 60601-1 Medical electrical equipment – Part1: General requirements for basic safety and essential performance

(2) 적용 범위 : 이 기준은 「의료기기법」제2조에 따라 정의된 의료기기 중 전기, 전자 회로를 사용하는 기구・기계・장치에 대하여 적용한다.

(3) 시험 목적 : 의료기기의 전기·기계적 안전성 평가

(4) 시험 기준 : 의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격 또는 IEC 60601-1에 따른다.

(5) 시험 방법 : 의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격 또는 IEC 60601-1에 따른다.

(6) Class 3B, 4 레이저 기기의 경우, 개별기준규격 IEC 60601-2-22 또는 의료기기 기준규격 「레이저 진료기」를 추가 적용하여, 안전성 시험을 실시한다.

나. 전자파 안전성 시험

(1) 관련규격

(가) 식품의약품안전처 고시 「의료기기의 전자파 안전에 관한 공통기준규격」

(나) IEC 60601-1-2

(2) 적용범위 : 「의료기기법」 제2조에 따라 정의된 의료기기 중 전기, 전자 회로를 사용하는 기구·기계·장치에 대하여 적용한다.

(3) 시험목적 : 의료기기의 전자파 안전성 평가

(4) 시험기준 : 의료기기의 전자파 안전에 관한 공통기준규격 또는 IEC 60601-1-2에 따른다.

(5) 시험방법 : 의료기기의 전자파 안전에 관한 공통기준규격 또는 IEC 60601-1-2에 따른다.

6. 성능 평가 항목

※ 아래 제시하는 시험항목 등은 식약처장이 인정한 규격(KS, ISO 등)을 참고한 것으로, 관련 규격이 개정되거나 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

가. 레이저 파장의 정확도

(1) 관련 규격 : 「레이저수술기 기술문서 작성을 위한 가이드라인」 및 「의료용레이저조사기 기술문서 작성을 위한 가이드라인」

(2) 적용 범위 : 휴대용 뇌출혈 진단기기

(3) 시험 목적 : 제시된 레이저 파장대로 정확하게 출력되는지 확인

(4) 시험 기준 : 780nm±10nm, 850nm±10nm

(5) 시험 방법 : 광 스펙트럼 분석기를 사용하여 측정한다.

나. 레이저 출력

(1) 관련 규격 : 「레이저수술기 기술문서 작성을 위한 가이드라인」 및 「의료용레이저조사기 기술문서 작성을 위한 가이드라인」

(2) 시험 목적 : 제시된 출력 범위 안에서 레이저가 출력되는지 확인 및 레이저 등급 확인

(3) 시험 기준 : 0.7mW±0.2mW (등급 : Class 1)

(4) 시험 방법 : Optical power meter를 이용하여 측정되는 평균 전류값(10초 이상)으로 최대 구동 전류로 레이저 출력을 확인한다.

- 측정 환경 : 10cm 떨어진 거리에서 aperture diameter가 7mm 일 때
- 사용 장비 성능 : optical power meter 사용 범위 <30mW

다. 레이저 출력 형태

(1) 관련 규격 : 「레이저수술기 기술문서 작성을 위한 가이드라인」 및

「의료용레이저조사기 기술문서 작성을 위한 가이드라인」

(2) 시험 목적 : 제시된 레이저 펄스 주기대로 출력되는지 확인

(3) 시험 기준

(가) 레이저 출력은 펄스 형태임

(나) 펄스 폭 오차는 ±10% 이내

- 레이저 방출 : 0.96ms

- 휴지 : 최소 6.72ms

(다) 펄스 주파수 : 130.2Hz±10%

(4) 시험 방법 : 레이저를 구동시키는 신호 형태를 오실로스코프 장비를 이용하여 확인한다.

- 사용 장비 성능 : 대역폭 500MHz, 최대 샘플링 속도 4Gs/s

라. 안전장치

(1) 시험 목적 : 안정적 측정 및 측정 데이터 보호를 위한 목적

(2) 시험 기준

(가) 장비 전원 버튼의 경우, 25% 이하 : 배터리 아이콘 점멸, 10% 이하 : 경보음 울림

(나) 태블릿 상에서, 20% 이하 : 빨간색으로 우측 상단에 배터리 잔량 표시

(3) 시험 방법 : 배터리 모니터링 회로의 출력 대신 프로그램 된 가상의 배터리 출력 신호를 인가한다.

마. 접촉부(이마) 온도 허용범위

(1) 시험 목적 : 기기와 인체의 접촉부의 온도 확인. 고온이 발생하여

인체에 영향을 미치는지 확인하기 위한 목적

(2) 시험 기준 : 최대 42℃이하

(3) 시험 방법 : 기기를 동작시킨 후, 적외선 온도 측정기를 사용하여 약 30분간 5분 단위로 모듈 앞단의 온도를 측정한다.

바. 추가적으로 고려할 수 있는 성능

(1) 측정된 결과 값이 영상으로 표현되는 경우, 영상 출력의 정확도에 관한 성능을 설정하여 영상의 정확도를 확인하도록 한다.

(2) 기기가 피부에서 떨어져 조사되는 경우, 레이저 조사 직경을 성능으로 추가할 수 있다.

<레이저 시험 환경 구성>

장비와 PC를 연결하고 레이저 측정 툴과 측정 장비를 사용하여 성능을 확인한다.

[그림 13] 레이저 시험 환경 구성

7. 참고 문헌

가. 식약처 고시 「의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격」

나. 식약처 고시 「의료기기의 전자파안전에 관한 공통기준규격」

다. 의료기기 기준규격 - 레이저 진료기

라. 레이저수술기 기술문서 작성을 위한 가이드라인 (2013. 11)

마. 의료용레이저조사기 기술문서 작성을 위한 가이드라인 (2015. 2)

바. IEC 60601-1 Medical electrical equipment – Part1: General 사. requirements for basic safety and essential performance

아. IEC 60601-1-2 Medical electrical equipment – Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance – Collateral Standard: Electromagnetic disturbances – Requirements and tests

자. IEC 60601-2-22: Particular requirements for basic safety and essential performance of surgical, cosmetic, therapeutic and diagnostic laser equipment

차. Robertson et. al., (1997) Use of Near Infrared Spectroscopy to Identify Traumatic Intracranial Hematomas, Journal of Biomedical Optics.

타. Robertson et. al., (2010) Clinical Evaluation of a Portable Near-Infrared Device for Detection of Traumatic Intracranial Hematomas, Journal of Neurotrauma.

하. Robertson et. al., (2010) Clinical Evaluation of a Portable Near-Infrared Device for Detection of Traumatic Intracranial Hematomas, Journal of Neurotrauma.

거. Kahraman et. al., (2006) The Accuracy of Near-Infrared Spectroscopy in Detection Subdural and Epidural Hematomas The Journal of TRAUMAInjury, Infection, and Critical Care

너. Robertson et. al., (1997) Use of Near Infrared Spectroscopy to Identify Traumatic Intracranial Hematomas, Journal of Biomedical Optics.

더. Robertson et. al., (2010) Clinical Evaluation of a Portable Near-Infrared Device for Detection of Traumatic Intracranial Hematomas, Journal of Neurotrauma.

러. Seelig JM, Becker DP, Miller DP, et al. (1985). Traumatic acute subdural hematoma: major mortality reduction in comatose patients treated within four hours. N Engl J Med 304:1511-1518.

머. J.J. Rivas, R.D. Lobato, R. Sarabia, F. Cordobes, A. Cabrera, and P. Gomez, "Extradural hematoma: analysis of factors influencing the courses of 161 patients," Neurosurgery 23 (1), 44-51 (1988).

버. R. Bullock, O. Hannemann, L. Murrey, and G.M. Teasdale, "Recurrent hematoma following craniotomy for traumatic intracranial mass," J Neurosurg 72 (1), 9-14 (1990).

서. B. Jenne|t, G. Teasdale, S. Galbraith, J. Pickard, H. Grant, R. Braakman, C. Avezatt, A. Maas, J. Minderhoud, C.J. Vecht, J. Heiden, R. Small, W. Caton, and T. Curze, "Severe head injuries in three countries," J Neurol Neurosurg Psych 40 (3), 291-298 (1977).

어. Robertson CS, Gopinath SP and Chance B, "Use of Near-Infrared Spectroscopy to Identify Traumatic Intracranial Hematomas," J. Biomed. Opt. 2, 33 – 1, 1997.

저. Robertson, C., Zager, E., Narayan, R., Handly, N., Sharma, A., Hanley, D., Garza, H., Maloney-Wilensky, E., Plaum, J., and Koenig, C., 2010, "Clinical Evaluation of a Portable Near-Infrared Device for Detection of Traumatic Intracranial Hematomas," Journal of Neurotrauma, 27(9), pp. 1597-1604.

처. Jose Leon-Carrion, Jose Maria Dominguez-Roldan, Umberto Leon-Dominguez, Francisco Murillo-Cabezas, "The Infrascanner, a handheld device for screening in situ for the presence of brain haematomas", Brain Injury. September 2010, Vol. 24, No. 10: 1193-1201.

허. R. Salonia, M.J. Bell, P.M. Kochanek, R.P. Berger, "The Utility of Near Infrared Spectroscopy in Detecting Intracranial Hemorrhage in Children", Journal of Neurotrauma. April 2012, Vol. 29, No. 6:1047 – 053.

구. S. Bressan, M. Daverio, F. Martinolli, D. Dona', F. Mario, I.P. Steiner, Liviana Da Daltto, "The use of handheld near-infrared device (Infrascanner) for detecting intracranial haemorrhages in children with minor head injury", Childs Nerv Syst, Nov 2013.

누. Bartłomiej Tyzo, Tomasz Trojanowski, Dariusz Szczepanek, Radosław Rola, "Algorithm of initial management of mild head injury using the portable near nfrared spectroscope", Neurologia Praktyczna, Feb 2014: 13-20.

두. T. Braun, U. Kunz, C. Schulz, A. Lieber, C. Willy, "Near-infrared spectroscopy for the detection of traumatic intracranial hemorrhage. Feasibility study in a German army field hospital in Afghanistan", Der Unfallchirurg, Jan 2014: 1-8

[별첨] 국내 · 외 연구동향

(1) 휴대용 뇌출혈 진단기기의 국내 개발 현황

(가) 뇌과학 연구 및 이를 응용한 활용 기술에 대한 특허로 2000년대 초반 이후로 뇌과학 연구를 위한 새로운 접근방법 및 영상기술 등이 발전함에 따라 관련 특허의 증가추세가 두드러짐을 볼 수 있다. 뇌과학 연구 및 신경과학 그리고 이를 활용한 기술관련 특허는 상당수가 미국 특허이며 2000년대 이후, 미국의 특허 활용이 매우 활발했다. 미국 보유 특허는 약 8000개 인데 반해 한국의 경우 약 300개로 미미하다.

(2) 국내외 개발동향

(가) 1999년 Hitachi사가 뇌 영상용 24채널 ETG-100 시스템을 세계 최초로 상업화하였으며 이 시스템은 각각 8개의 780nm와 830nm의 레이저 다이오드를 1-8.7kHz의 주파수로 변조하여 avalanche photo-diode (APD)를 이용하여 검출하도록 설계되었다. 또한 48개의 lock-in amp를 이용하여 24쌍의 광원-검출기 조합을 2개의 파장에 따라 검출하도록 되어 있다.

(나) 최근 들어 Hitachi사는 40개의 광원-검출기 조합을 이용하여 어른의 뇌 피질 전역을 영상화 할 수 있는 120채널 ETG-700 시스템을 출시하였으며 2002년 SUNY의 Barbour 등은 CW에서도 gating 등의 기법을 이용하여 3차원 tomography를 가능하게 한 DYNOT (Dynamic Near-Infrared Optical Tomography) 시스템을

개발하였고 이는 현재 NIRx Medical Technologies에서 상업화되었다.

(다) 영국의 University College London의 S. Arridge 그룹은 time-correlated single-photon counting (TCSPC) 기술을 이용하여 780nm와 815nm의 picosecond laser pulse를 번갈아 가면 32 채널의 optical-fibre swich에 주사하는 방식의 time domain 뇌 영상 장비 MONSTIR를 구현하였으며 이는 하드웨어의 경우, 고해상도 fNIRS를 구현하기 보다는 측정 채널 수를 줄임으로써 전체 시스템 크기를 줄여 휴대용이 가능한 fNIRS 시스템으로 트랜드가 변하고 있다. 그 예로 일본 Hitachi사의 HOT121B (2011)와 미국의 NIRx사의 NIRSport (2011)를 들 수 있다.

(라) fNIRS 신호에 대한 분석 및 영상 기능을 제공하는 소프트웨어의 경우 국내 연구진이 개발한 NIRS-SPM과 미국 Massachusetts General Hospital (MGH)에서 개발한 HomER ver.2 등이 있으며 가장 유명한 NIRS 분석 도구 중 하나로서 사용되고 있다. 이 외에도 미국에 의료영상기기 개발 및 판매를 하는 BIOPAC사에서 개발한 fNIRSOFT, University of London (UCL)에서 개발한 fOSA-SPM 등의 소프트웨어가 존재한다.

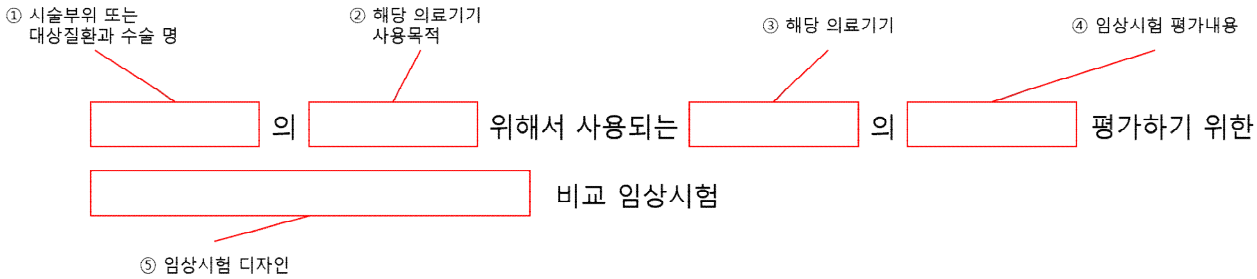
(마) 일본의 Hitachi사에서 역시 Platform for Optical Topography Analysis Tools (POTATo)라는 개발자를 위한 워크벤치 플랫폼 소프트웨어를 개발하여 제공하고 있다.

Ⅱ 임상시험계획서 작성 및 평가

1. 임상시험의 제목

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

- 임상시험용 '휴대용 뇌출혈 진단기기'의 안전성과 유효성을 증명하고자 하는 임상시험의 목적을 구체적으로 알 수 있도록 기입함.



예시) 외상성 뇌출혈 환자 대상으로 휴대용 뇌출혈 기기 적용을 통해 뇌출혈에 대한 안전성, 유효성 평가 임상시험

(1) 시술부위 또는 대상질환 :

- 외상성 뇌손상으로 응급실로 내원하는 환자 중 외상성 경막외, 경막하출혈 환자

(2) 해당 의료기기의 사용목적 :

- 외상성 뇌출혈 발생 여부 실시간 확인

(3) 해당 의료기기 :

- 휴대용 뇌출혈 진단기기

(4) 임상시험 평가내용 :

- 1차 평가 내용 : 휴대용 뇌출혈 기기 적용 후 민감도 및 특이도를 통한 유효성 평가
- 2차 평가 내용 : 휴대용 뇌출혈 기기 적용 후 양성예측도 및 음성예측도를 통한 유효성 평가, 이상사례 수집을 안전성 평가

(5) 임상시험 디자인 :

- 다기관, 단일맹검(검사자 맹검), 임상시험

2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지

- 의료기기 임상시험기관은 「의료기기 임상시험기관 지정에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)에 따라 식품의약품안전처장으로부터 의료기기 임상시험 실시기관으로 지정받은 곳이어야 함

예시)

가. 임상시험 실시기관

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

3. 임상시험 책임자 · 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

- 시험자는 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 포함함.
- 시험책임자는 임상시험기관에서 임상시험 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람으로서, 전문지식과 윤리적 소양을 갖추고 해당 의료기기의 임상시험을 실시하기에 충분한 경험이 있는 자가 선정되어야 함.
- 시험담당자는 시험책임자의 위임 및 감독 하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사, 치과의사, 한의사 및 그 밖의 임상시험에 관여하는 사람을 말하며, 각 임상시험기관의 적절한 임상시험의 수행을 위하여 임상시험기관 및 시험자의 의견을 조정하기 위하여 조정위원회를 설치하고 시험조정자를 선정할 수 있음.
- 의학통계전문가, 의료기기전문가 등 공동연구자가 있을 경우 이를 포함하여 작성할 수 있음

예시)

가. 시험책임자

성명	소속 기관명	전공	직위	전화
○○○	○○○병원	○○○	○○○	○○-○○○○-○○○○

나. 시험담당자

성명	소속 기관명	전공	직위	전화
○○○	○○○병원	○○○○	○○○	○○-○○○○-○○○○
△△△	△△△병원	△△△△	△△△	△△-△△△-△△△△
□□□	□□□병원	□□□□	□□□	□□-□□□-□□□□

다. 공동연구자

성명	소속 기관명	전공	직위	전화
○○○	○○○병원	○○○○	○○○	○○-○○○○-○○○○

4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

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

예시)

가. 의료기기 관리자

성명	소속 기관명	전공	직위	전화
○○○	○○○병원	○○○○	○○○	○○-○○○○-○○○○

5. 임상시험을 하려는 자의 성명 및 주소

임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임이 있는 자로서 해당 의료기기의 제조업자 또는 수입업자가 해당됨. 의뢰자는 임상시험모니터 요원을 지정하여야 함. 임상시험모니터 요원의 선정, 자격기준, 수행임무 등에 대한 사항을 의료기기 임상시험 관리기준(의료기기법 시행규칙 [별표 3])에서 정하고 있음.

예시)

가. 의뢰자

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

나. 모니터요원

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

다. 임상시험 수탁업체

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

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

6. 임상시험의 목적 및 배경

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

- 임상시험의 목적은 해당 의료기기의 안전성과 유효성 평가에 대하여 구체적으로 기술 하는 것을 말함. - 임상시험의 배경은 임상시험을 실시하게 된 동기로서 제품의 일반적인 사항, 해당 제품의 개발경위 및 임상시험용 의료기기의 작동원리, 설계 또는 디자인 특성, 원자재 및 화학적 구성요소, 성능, 새로운 제조방법 등에 대한 특이성을 함께 기재함.

예시)

가. 목적

본 연구는 외상성 뇌손상으로 응급실로 내원하는 환자 중 CT 검사에 의해 외상성 경막외, 경막하출혈로 진단된 환자를 대상으로 휴대용 뇌출혈 기기 적용 후 유효성 및 안정성을 평가해보고자 한다.

일차목적은 임상시험기기의 민감도 및 특이도를 파악하는 것이며, 이차목적은 임상시험기기의 양성예측도와 음성예측도를 파악하고, 검출 가능한 출혈 크기의 측정 한계 및 이상사례를 파악하는 것이다.

나. 배경

미국의 American Stroke Association에 따르면 “Stroke is the No. 4 cause of death, and the leading cause of adult disability in the United State”라고 하였다.

매해 약 795,000명에 달하는 미국인이 1차 또는 2차 뇌졸중을 경험하고, 일년에 137,000명 이상이 사망한다. 2010년 통계에 따르면 미국에서 뇌졸중과 관련된 의료비와 재활비로 소요되는 비용이 약 USD 73.7 billion이다.

산소와 영양분을 공급하는 뇌 혈관이 터지거나 출혈이 발생하게 되며 뇌는 산소를 공급받지 못하고 뇌세포는 손상을 입게 된다. 하지만 다수의 환자들은

골든타임 내에 적절한 치료를 받지 못하고 치명적인 뇌 손상으로 인해 막대한 치료비와 재활비로 재정적인 부담을 갖제 될 뿐만 아니라 장애를 평생 안고 삶을 영위해야 하는 상황에 처하게 된다.

실시간 휴대용 고해상도 근적외선 뇌 영상장치(NIRS) 개발 기술을 바탕으로 한 실시간 모니터링용 NIRS 장비를 개발, 무선으로 환자의 뇌출혈 부위를 실시간으로 확인이 가능하다. 이러한 장비는 응급수송 차량에서 무심히 장시간 방치하거나 CT 검사를 하기 위해 병원으로 이송하는 골든타임을 놓치는 인명손실의 위험을 해결하고자 개발됐다.

미국에서 인프라스캔(Infrasca)이 독자적으로 개발하고 FDA 인증을 마친 휴대용 뇌출혈 검사기 '인프라스캐너(Infrascanner)'는 환자의 두부 3.5cm 깊이 내의 2.5cc 이상의 출혈을 신속히 검사한다. 출혈여부, 출혈위치, 출혈량을 휴대용 모니터에서 바로 확인이 가능하다. 또한 두부 외상성 환자의 뇌출혈 여부를 사고 현장에서 신속한 판단을 가능하게 해주는 기기로 사용되고 있다. 이미 미국에서는 이라크 전시에 미해병대에서 군사용 응급의료기기로 실전 공급된 장비이다. 특히, Pre-CT의 개념으로 군 야전병원, 소방구급차, 응급센터에 주로 사용되고 있고, 최근 각종 스포츠 의료진에게도 경기장에서 선수의 안전을 위해 현장에 꼭 있어야 하는 필수장비로 인식하고 있다. 국내 출시는 조인메디칼이 독점 공급을 진행하고 있으며, 미주·유럽지역에 주로 공급되는 제품이나 아시아에서는 유일하게 일본과 한국에만 공급되고 있다.

본 임상시험에서는 국내에서 자체 개발된 000(임상시험용 의료기기 제품명) 기기를 사용하여 선행된 연구 방법을 기반으로 국내 3개 이상의 의료기관 응급실로 방문한 외상성 경막외, 경막하출혈 환자를 대상으로 휴대용 뇌출혈 기기 적용 후 CT 검사와의 비교를 통해 유효성 및 안정성을 평가해보고자 한다.

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

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

7.1. 임상시험용 의료기기 사용 목적

- 해당 임상시험용 의료기기의 사용목적과 그 사용범위를 구체적으로 기재하며 대상 질환 또는 적응증을 포함하도록 함.

예시)

외상으로 뇌출혈 발생이 의심되는 환자 발생 시 휴대용 뇌출혈 기기 적용을 통해 외상성 뇌출혈 발생 여부를 실시간 스크리닝 하기 위한 목적으로 사용될 예정임.

7.2. 임상시험용 의료기기 정보

- 해당 임상시험용 의료기기 및 대조시험용 의료기기의 코드명/품목명, 제조회사, 원자재, 형상, 구조, 치수/중량, 성능, 보관조건 등을 구체적으로 기재하도록 함.

예시)

7.2.1. 임상시험용 의료기기

1) 코드명/품목명: A26000 / 내장 기능 검사용 기기 (2등급)
2) 제조회사:
3) 형상: 환자의 머리에 씌워질 수 있는 형태
4) 구조: 반원형 구조
5) 치수/중량: 크기: 215x195x75(mm), 무게(배터리 포함): 500g
6) 성능:

항 목	내용
레이저 파장의 정확도	780nm +-10nm, 850nm +-10nm
레이저 출력	Typical 1mW +-0.2mW
레이저 출력 형태	1) 레이저 출력은 펄스 형태임
	2)펄스폭 오차는 +-10% 이내
	-레이저 방출 : 0.96ms

	-휴지 : 최소 6.72ms
	3)펄스 주파수 : 130.2Hz +-10%
레이저 조사직경	2mm +-10%
레이저 매질	GaAs/AlGaAs
레이저 등급	Class 1
안전장치	배터리 부족시 아이콘 표시
배터리	Lithium Ion 배터리(3AH), 3.7V

8) 작동원리:

- 근적외선 분광법 (Near-Infrared Spectroscopy, NIRS) 기술을 이용하여 대뇌를 투과하여 측정된 빛에 포함되어 있는 해당 측정 영역의 빛 흡수도를 분석함으로써 국부적인 위치의 출혈 여부를 확인함.

9) 보관조건: 온도(-10~40도), 습도(20%~80%)

7.3. 임상시험용 의료기기 사용방법

예시)

- 환자의 머리에 장비를 씌우거나 접촉하는 행위를 통해 빛을 대뇌로 입사시킨 후, 투과된 빛을 수집함.

< 기본 착용 도식도 >

- 피험자의 비근점(nasion)에서부터 뒤통수점(inion)을 잇는 선과 양쪽 귀전반부(preauricular area)를 잇는 선을 교차하여 정점(Cz)을 표시함.
- 위의 그림과 같이 장비를 회전하면서 다음과 같은 총 3회 시험기기 위치를

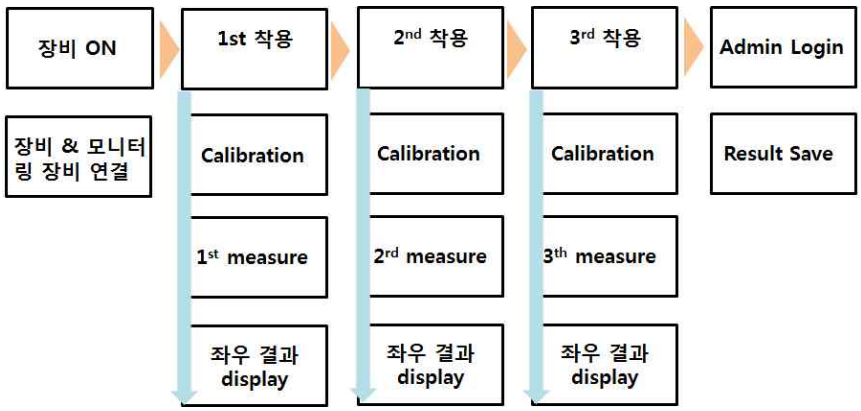
변경하며 좌·우 두정엽, 전두엽, 측두엽, 후두엽 영역에 걸쳐 측정, 각 측정시마다 최소 6개 이상 채널에서 광신호 차이(change in optical density, ΔOD)를 측정함.

1회 측정: 비근점(nasion)에 시험기기의 중간 지점이 놓이도록 하고 시험기기를 평행하게 착용하여 측정

2회 측정: 정점(Cz)에 시험기기의 한 가운데 지점이 놓이도록 착용하여 측정

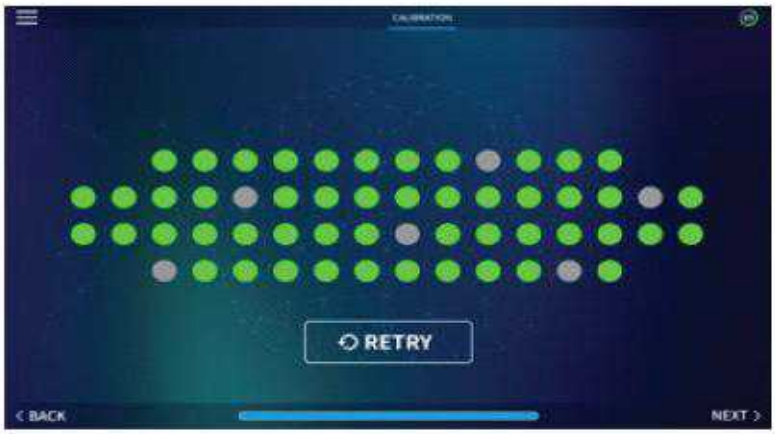
3회 측정: 뒤통수점(inion)에 시험기기의 중간 지점이 놓이도록 하고 시험기기를 평행하게 착용하여 측정

- 측정 시 머리카락에 의해 신호 감쇠를 보상하기 위해 팁 기반의 모듈을 광 프로브 끝에 연결함.
- 피험자의 머리 형태 그리고 기구의 구조에 따라 1~2cm 정도의 오차를 감안하여 측정함.
- 사용시 주의사항: 레이저를 가급적 눈으로 직접 확인하지 않도록 하며 측정 시, 신호 왜곡을 최소화하기 위하여 측정하는 동안 환자의 급격한 움직임을 최대한 자제시켜야 함. 전체 장비 사용 Flow Chart는 아래와 같음.



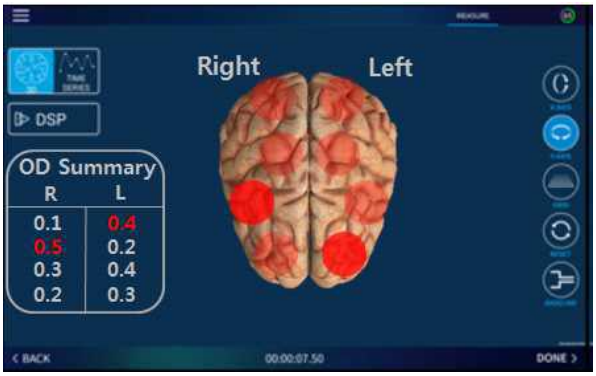
1) 장비 ON 후, 모니터링 장비에 연결된 모습임.

2) 장비 착용 후 calibration 모습, Calibration이 완료되면 자동으로 NEXT 진행됨.



3) 총 3회 시험기기의 위치를 변경시켜 착용하며 약 10초간 최소 6채널씩 측정하며, 이를 통해 좌·우 전두엽, 측두엽, 두정엽, 후두엽 영역에서 OD 차이 값에 비례한 색과 결과치로 화면에 표시됨. 측정함에 있어서 환자에게 원활히 착용 후, 위의 calibration 과정이 재반복됨.

- 1st 착용: 비근점(nasion)에 시험기기의 중간 지점이 놓이도록 하고 시험기기를 평행하게 착용하여 측정
- 2nd 착용: 정점(Cz)에 시험기기의 한 가운데 지점이 놓이도록 착용하여 측정
- 3rd 착용: 뒤통수점(inion)에 시험기기의 중간 지점이 놓이도록 하고 시험기기를 평행하게 착용하여 측정
- 단, 측정 시 착용 문제 혹은 주변 환경에서 오는 노이즈로 인한 측정이 잘못되었을 시, OD summary에 재측정 (Re-measure)을 표시됨. 그 때, 우측의 설정 버튼들 중, reset을 누르게 되면 재측정됨.



4) 해당 환자의 측정이 완료되면 DONE 버튼을 누른 후, 해당 결과를 모니터링 장비에 저장할지 안할지를 결정함.

5) 만약 YES 버튼을 눌렀다면, 장비 사용자의 아이디로 로그인 하여 환자 정보를 저장함.

7.4. 임상시험용 의료기기의 공급 및 관리

임상시험용 의료기기는 해당 임상시험실시기관의 장이 지정한 임상시험용 의료기기 관리자에 의하여 임상시험에 사용되는 의료기기의 공급, 인수, 보관, 사용, 취급, 반납, 폐기 등의 업무가 수행되어야하고, 관련기록을 유지하여야 한다.

8. 피험자의 선정기준 · 제외기준 · 인원 및 그 근거

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

* 피험자의 선정기준/제외기준 · 인원 및 근거 - 피험자(Subject)란 임상시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상시험에 참여하는 사람을 말하며, 시험디자인에 적합한 구체적이고 엄격한 피험자의 선정기준과 제외기준을 제시하여야 함. 이때 임상시험 참여와 연관된 이익을 기대하거나, 참여를 거부할 경우 조직의 상급자에게서 받게 될 불이익을 우려하여 자발적인 참여 결정에 영향을 받을 소지가 있는 등, 취약한 환경에 있는 피험자(Vulnerable Subjects)는 선정대상에서 제외함. 또한, 시험군과 대조군을 포함한 피험자 수는 해당 의료기기의 특성, 임상시험디자인, 근거를 통한 시험에서 기대하는 연구결과의 사전 예측, 통계적 유의성, 검정 방법, 탈락률 등을 반영하여 통계학적으로 타당하게 제시되어야 하며, 임상시험의 효능 및 안전성 입증에 필요한 충분한 수가 확보되어야 함. * 피험자 수: 시험대상수 산출시 일반적인 고려사항 - 임상연구에서 연구피험자의 수는 연구 목적을 달성할 수 있을 정도의 충분한 수가 보장되어야 하며, 일반적으로 1차 주효과 변수를 기준으로 정해지고, 연구계획서상에 정확한 연구피험자 수의 결정방법, 근거에 대한 기술이 포함되어야 함. 그러나 최근의 임상연구에서는 임상연구가 점차 복잡해지고 다양한 연구 목적을 평가하기 위하여 1차 주효과 변수뿐만 아니라 안전성평가변수 및 2차 주효과 변수, 1차 주효과 변수의 조합 등을 고려하여 수행되고 있음.

* 성별, 나이, 교육정도(동의능력). 흡연여부, 알코올 혹은 약 남용자, 사회 경제적 상태, 임신과 수유, 유전학적 병력, 정서적인 제한 등을 고려하여 제외한다.

예시)

8.1. 피험자 선정기준

- 응급실로 내원한 외상성 뇌손상 의심 환자

- 외상성 뇌손상 수상 후 72시간 이내 응급실에 방문한 자
- 나이 18세 이상

8.2. 피험자 제외기준

- 외상성 뇌손상 시 두피 열상(laceration), 두피 함몰(depressed scar), 두개골 개방골절(skull open fracture), 두개골 결손(skull bone defect)이 동반된 경우
- 선천적으로 두개골 결손이 있는 경우
- 뇌 CT 촬영 소견상 경막외, 경막하출혈이 아닌 심부 대뇌 내부 출혈이 발생한 경우(대뇌 피질로부터 2-3cm 이상 떨어진 대뇌 출혈이 발생한 경우)
- CT scan 이후 40 분 이내로 휴대용 뇌출혈 기기로 측정하지 못한 경우
- 피험자가 동의하지 않은 경우

8.3. 목표대상자 수 및 그 근거

* 연구피험자 수를 결정하기 위해서는 사전 정보가 필요하며, 아래의 항목과 같을 수 있다.

(1) 연구가설

(2) 유의수준

(3) 통계적 검정법 : 임상시험에서 사용하는 통계적 검정법에는 우월성 비교, 비열등성 또는 동등성 비교가 있다.

(4) 사용될 통계적 분석방법(즉, 연구디자인과도 관련)

(5) 선행연구 또는 문헌 리뷰를 통한 예상되는 효과 차이 (및 표준편차): 피험자 수는 임상시험 방법에 따라 “의료기기 임상시험 관련 통계기법 가이드라인”을 적용한다.

<권고사항>

참고문헌을 바탕으로 상기 필수정보를 설정하고 피험자수를 최소 30명 이상의 환자를 등록한다.

목표 대상 수 :

본 임상시험에서는 응급실로 내원하는 뇌출혈 환자 최소 120명과 뇌출혈이 없는 정상 성인 120명을 대상으로 하여 신뢰성 평가를 진행하고자 함.

(1) 연구가설

스크리닝 목적으로 개발된 휴대용 뇌출혈 진단기기의 외상성 경막하, 경막외 뇌출혈 진단 민감도, 특이도 검출 (gold standard: CT)

1) 일차가설

- 귀무가설: 임상시험기기의 민감도는 80%이다.
- 대립가설: 임상시험기기의 민감도는 80%와 차이가 있다.
- 귀무가설: 임상시험기기는 특이도는 80%이다.
- 대립가설: 임상시험기기는 특이도는 80%와 차이가 있다.

(2) 주평가변수 분석

◆ 1차 결과 변수

- 임상시험기기의 민감도(gold standard: CT 결과)
- 임상시험기기의 특이도(gold standard: CT 결과)

◆ 2차 결과 변수

- 임상시험기기의 양성예측도(gold standard: CT 결과)
- 임상시험기기의 음성예측도(gold standard: CT 결과)
- 임상시험기기의 뇌출혈 진단을 위한 광신호 차이 기준값(cutoff)
- 임상시험기기에서 검출할 수 있는 출혈 크기의 측정 한계(detection limit)
- 임상시험기기 사용 중 피험자에게 발생한 이상사례(adverse event)

(3) 유효성 분석 방법

- 임상시험기기의 뇌출혈 진단 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성에측도는 비율과 비율의 95% 신뢰구간을 제시하고, 가설 검정은 1-sample Chi-squre test로 수행함.

- 임상시험기기의 뇌출혈 진단을 위한 광신호 차이(ΔOD)의 cutoff는 Youden's index(민감도+특이도-1)이 최대가 되는 값으로 결정함.
- 이상사례는 빈도와 비율로 제시함.

(4) 통계적 검정력

- 응급실로 내원하는 뇌출혈 환자 최소 120명과 뇌출혈이 없는 정상 성인 120명을 대상으로 하여 신뢰성 평가를 진행하고자 함.
- 산출 근거: 경막외, 경막하출혈 진단의 민감도에 대한 기존 선행 연구 결과를 바탕으로 정량적 분석을 시행할 예정임. 2010년 Robertson et al. 보고에 따르면, 기존 휴대용 뇌출혈 진단기기로 뇌출혈 진단시, 출혈 크기가 3.5mL 이상, 두피 표면에서 2.5cm 이내 거리의 경막외, 경막하, 대뇌출혈 진단시 민감도 88%(95% CI 74.9-95.0), 특이도 90.7%(86.4-93.7)로 보고하였음. 이를 바탕으로 본 연구의 시험기기의 민감도와 특이도는 각각 모두 최소한 90%로 기대함. 따라서 피험자의 수 산출은 α는 0.05, power는 80%, 시험 임상 기기의 경막외, 경막하출혈 진단 민감도와 특이도를 90%(최소한의 민감도와 특이도의 한계는 80%: 귀무가설)로 설정하였고, 1-sample Chi-square test를 사용하였을 때, CT에 의해 뇌출혈로 진단된 최소 108명의 환자와 뇌출혈로 진단되지 않은 정상 성인 최소 108명이 필요함. 탈락율(drop out rate) 10%를 고려하였을 때, 뇌출혈 환자와 정상 성인 각각 최소 120명이 필요함.

* 본 기술은 예시이고 실제 계획서에서는 구체적인 피험자수 산출 과정을 확인할 수 있는 산출 공식과 계산과정, 근거문헌 등을 제시하시기 바랍니다.

9. 임상시험기간

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

피험자의 모집기간, 임상관찰 및 시험수행 기간, 통계처리 기간, 결과보고서 작성 기간, 임상시험심사위원회 심사기간 등 충분한 기간을 고려하여 “식품의약품안전처의 임상계획 승인일로부터 OO개월”로 표시하고 근거자료 제출함.

예시)

임상시험시사위원회 승인일로부터 24개월

- 대상자 모집기간: 18개월
- 임상시험 수행 기간: 1일
- 통계처리 및 결과보고서 작성 기간: 6개월

3차 대형 병원의 뇌출혈 환자 응급실 내원하는 경우 연평균 50명 정도임을 감안하였을 때, 본 임상시험의 피험자 수(뇌출혈 환자 120명과 정상인 120명, 총 240명) 모집을 위해 24개월정도 소요될 것으로 보이며, 다기관수행 혹은 실제 임상시험 수행 정도에 따라 연장될 수 있을 것으로 예측된다.

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

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

10.1. 시험방법

임상시험 방법은 해당 의료기기의 각 구성품에 대한 형상, 구조 및 사용 전 준비사항/피험자에 대한 준비 등 임상시험을 위한 준비절차와 사용 단계 절차의 각 단계별 조작 순서, 병용 요법 등을 기술함. 임상 시험을 위한 피험자 동의 및 준비, 치료 및 수술 절차, 관찰 및 평가 절차 등을 상세히 시험방법을 기술함

예시)

가. 시험기기 대조기기 정보

(1) 시험기기: 뇌출혈 진단기기 (개발 제품)

- 품목명: 내장검사기능 검사용 기기(2등급)
- 형명: 000(임상시험용 의료기기 제품명)
- 형상: 환자의 머리에 씌워질 수 있는 형태
- 크기: 215x195x75(mm)
- 무게(배터리 포함): 500g

(2) 대조기기: 응급실에서 일반적으로 사용되는 CT 검사

나. 시험방법

(1) 피험자 동의 및 준비

본 임상시험을 실시하기에 앞서, 시험자는 임상시험에 관한 내용을 피험자 본인 및 대리인에게 설명하고, 피험자 및 대리인이 내용을 잘 이해한 것을 확인한 다음, 자유의사에 따른 임상시험 참가의 동의를 문서로 받는다.

(2) 선정/ 제외 기준 확인

외상성 뇌손상 수상 후 72시간 이내 응급실에 방문한 자를 선정, 외상성 뇌손상 시

두피 열상, 함몰 및 두개골 개방골절 동반된 경우는 제외시킨다.

(3) 피험자 식별코드 부여

① 임상시험 참여에 동의하고 인구학적 조사, 병력 문진 등을 통하여 피험자 선정 및 제외 기준에 적합한 피험자에 한하여 피험자 식별코드를 부여한다.

② 피험자 적합성 평가 : 피험자 선정 및 제외기준에 적합한지 평가한다.

③ 피험자 식별코드는 아래의 방법에 따라 기입한다.

'피험자 식별코드: 실시기관 코드-실시년도-시험 일련번호-등록된 순

예) KFDA-12-34-56

(4) 인구학적 조사, 병력조사

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

① 인구학적 정보: 나이, 성별, 머리둘레

② 병력조사: 이전 질환력, 이전 뇌출혈 등의 병력, 뇌손상 기전(낙상, 교통사고 등), 내원 당시 GCS score

(5) 임상시험 수행 방법

외상성 뇌손상이 의심되는 환자에서 CT 장비를 적용하여 뇌출혈 여부를 확인하고, 휴대용 뇌출혈 진단기기를 사용하여 광신호 차이를 측정한다.

(6) 이상사례 조사

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

(7) 관찰항목

각 관찰항목에 대한 평가도구 및 평가방법에 대한 자세한 내용을 기재한다.

10.2. 설계방법

임상시험디자인에서 많이 사용되는 설계방법에 대한 내용을 참고하여 선택하고 그 외 임상시험의 목적에 따라 다른 디자인을 사용할 수도 있음. 피험자 배정과 처리 할당에 있어 편의(Bias)를 줄이기 위한 무작위배정(Randomization)와 눈가림(Blinding) 전략이 잘 포함되어야 함.

예시)

가. 피험자군 또는 대조군 설정

본 임상실험에 참여하는 피험자들은 응급실로 외상성 뇌손상이 의심되는 환자들로 모두 같은 절차를 수행하는 피험자군으로 배정이 된다. 대조군은 뇌출혈이 없고 나이를 일치시킨 정상 성인 120명을 대상으로 임상시험기기를 적용하여 측정 용이한 채널, 측정된 좌,우 광신호 차이(ΔOD) cutoff 값을 설정한다.

나. 무작위배정 방법

본 임상실험에 참여하는 피험자들은 모두 같은 절차를 수행하기 때문에 무작위 배정 되지 않는다.

다. 맹검(단일 맹검)

본 임상실험에 참여하는 임상시험용 장비로 측정하는 기록원과 CT 촬영 후 측정을 진행하는 기록원은 서로 정보 교류가 없는 상태로 검사자에 대한 단일 맹검을 적용한다.

11. 관찰항목, 임상검사항목 및 관찰검사방법

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

11.1. 관찰항목/임상검사항목(일정표)

- 임상 시험 전, 중, 후에 관찰해야 한 항목들을 나열함.
- 임상시험 전 피험자 선정과정에서의 확인해야 할 사항, 임상검사, 피험자 동의서 유/무, 피험자 기초정보, 병력조사, 선정 및 제외기준, 식별코드 부여 등에 대해서 기술함.
- 피험자의 방문일에 따른 관찰시기별 관찰항목·임상검사항목과 관찰검사방법을 명시함.
- 임상시험 중 관찰항목에 대해서 기술함. 임상시험 후 이상사례 확인에 대해서 기술함.

예시)

	스크리닝	시술일	추적관찰 기간	
방문일	방문1	방문2	방문3	방문4
경과일수	시술전 14~7일	Day0	시술 4시간	1주
Visit window	-	-	-	±3일
관찰형태	내원	입원	입원	내원
연구 참여 동의서 취득	O			
폐 생검 시술 동의서 취득		O		
선정/제외기준 확인	O			
인구학적 정보	O			
활력징후	O	O	O	O
과거병력 및 병용약물 조사	O	O		
무작위배정	O			
혈액검사	O			
폐기능 검사	O			
생검 시술		O		
DLP 및 유효선량 측정		O		
이상사례 확인		O	O	O

	VISIT 1 (스크리닝)
방문일	DAY 1
내원 형태	응급실 내원
동의 및 등록	x
선정/제외기준 확인	x
병력조사	x
GCS score 확인	x
임상시험용기기 검사1)	x
좌/우반구 위치에 따른 광신호(ΔOD) 차이 확인	x
CT 검사	x
CT상 뇌출혈 발생 여부, 출혈의 종류 및 위치, 출혈 깊이 확인	x

1) CT 검사 시행 후 40분 이내 실시한다.

11.2. 관찰검사 방법(임상시험 절차)

예시)

1) 피험자 동의 및 준비

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

2) 선정/ 제외기준 확인

- 선정기준

① 응급실로 내원한 외상성 뇌손상 의심 환자

② 외상성 뇌손상 수상 후 72시간 이내 응급실에 방문한 자

③ 나이 18세 이상

- 제외기준

① 외상성 뇌손상 시 두피 열상(laceration), 두피 함몰(depressed scar), 두개골 개방골절(skull open fracture), 두개골 결손(skull bone defect)이 동반된 경우

② 선천적으로 두개골 결손이 있는 경우

③ 뇌 CT 촬영 소견상 경막외, 경막하출혈이 아닌 심부 대뇌 내부 출혈이 발생한 경우(대뇌 피질로부터 2-3cm 이상 떨어진 대뇌 출혈이 발생한 경우)

④ CT scan 수행 전 또는 후 40 분 이내로 휴대용 뇌출혈 기기로 측정하지 못한 경우

⑤ 피험자가 동의하지 않은 경우

3) 피험자 식별코드:

① 임상시험 참여에 동의하고 인구학적 조사, 병력 문진 등을 통하여 피험자 선정 및 제외 기준에 적합한 피험자에 한하여 피험자 식별코드를 부여한다.

② 피험자 적합성 평가 : 피험자 선정 및 제외기준에 적합한지 평가한다.

③ 피험자 식별코드는 아래의 방법에 따라 기입한다. '피험자 식별코드 : 실시기관 코드-실시년도-시험 일련번호-등록된 순

예) KFDA-12-34-56

4) 병력조사

- 피험자 기초정보: 나이, 성별, 머리 둘레 등
- 피험자 병력조사: 이전 질환, 이전 뇌출혈 병력, 뇌손상 기전(낙상, 교통사고 등), 내원 당시 GCS score 등

5) 임상시험 절차

- Visit 1

① 외상성 뇌손상으로 의심되는 환자가 72시간 내 해당 응급실에 내원한 환자를 대상으로 선정 및 제외기준을 확인하고 뇌 CT 촬영 설명과 함께 피험자 동의서를 받는다.

② 뇌 CT 촬영을 시행하고, CT 검사를 통해 뇌출혈의 유무, 뇌출혈의 발생 위치 및 크기, 두피로부터 출혈 발생 부위까지의 깊이 등을 확인한다.

③ CT 검사 전 또는 후 40분 이내 시험기기를 적용한다. 단, 임상시험용 장비로 측정하는 기록원과 CT 측정을 진행하는 기록원은 서로 정보 교류가 없는 상태로 유지되어야 한다.

④ 피험자의 비근점(nasion)에서부터 뒤통수점(inion)을 잇는 선과 양쪽 귀전반부(preauricular area)를 잇는 선을 교차하여 정점(Cz)을 표시한다.

⑤ 시험장비를 회전하면서 다음과 같은 총 3회 시험기기 위치를 변경하며 좌·우 두정엽, 전두엽, 측두엽, 후두엽 영역에 걸쳐 측정시마다 최소 6개 이상 채널에서 광신호 차이(change in optical density, ΔOD)를 측정한다.

1회 측정: 비근점(nasion)에 시험기기의 중간 지점이 놓이도록 하고 시험기기를 평행하게 착용하여 측정

2회 측정: 정점(Cz)에 시험기기의 한 가운데 지점이 놓이도록 착용하여 측정

3회 측정: 뒤통수점(inion)에 시험기기의 중간 지점이 놓이도록 하고 시험기기를 평행하게 착용하여 측정

⑥ 뇌 CT 촬영 결과와 임상시험용 기기의 결과를 고찰한다.

* 고찰 내용

- 뇌출혈 환자와 뇌출혈이 없는 나이를 일치시킨 정상 성인에서에서 임상시험기기를 착용 후 얻은 좌,우 광신호 차이 cutoff 값 확인
- CT 검사 후 외상성 경막하, 경막외 뇌출혈 여부 확인
- 임상시험기기에서의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 비율 확인
- CT 검사 결과 출혈이 발생한 부위의 영상 사진을 기준으로 출혈 깊이, 위치를 확인하여 임상시험기기의 측정 한계(detection limit) 확인
- 피험자에게 발생한 이상사례의 빈도의 비율 확인

⑦ 추후 의무기록을 통해 병력조사 및 임상 검사 항목들을 확인한다.

12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

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

예시)

12.1 예측되는 부작용

대뇌를 투과하여 측정된 적외선 빛 자체가 인체에 무고한 해는 끼치지 않을 것으로 판단되며, 다만 임상시험용 장비 착용 시 머리 둘레 및 외형 등에 따라 불편감, 답답함 등 주관적인 증상을 호소할 수 있다.

12.2 사용상의 주의사항

- 작동하기 전에 사용설명서 전체를 숙지해야한다.
- 반드시 기기의 사용법에 대해 훈련받은 자만 사용할 수 있다.
- 시작 버튼을 누를 때, 가까운 거리에 있는 다른 적외선 장치에 간섭을 일으킬 수도 있다.
- 사용 시 레이저 빛이 눈에 들어가지 않도록 한다.
- 착용 후 측정시 신호 왜곡을 최소화하기 위해 측정하는 동안 환자의 급격한 움직임을 최대한 자제시켜야 한다.
- 산소가스, 아산화질소가스, 가연성 마취제의 혼합물이 있는 곳에서는 사용하지 않도록 한다.
- 사용자가 임의로 변경할 수 없으며, 무단으로 변경한 경우, 오작동이나, 사용하지 못할 수 있다.
- 살균되지 않은 제품의 사용으로 감염의 위험을 초래할 수 있는 환자에게 000(임상시험용 의료기기 제품명)를 사용해서는 안 된다.

13. 중지 · 탈락 기준

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

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

예시)

13.1 임상연구 중지

시험자는 뇌출혈 진단 검사와 관련이 있을 것으로 의심되는 이상사례로 인하여 임상연구의 중지를 고려할 수 있다. 시험자가 이상사례 발생이 뇌출혈 진단 검사로 인한 것일 가능성이 적다고 의학적으로 판단하고 임상연구의 선정/제외 기준에 아직 부합되는 경우, 면밀하고 적절한 모니터링 하에 임상연구를 재개한다. 모든 일시적 중지에 관한 내용은 증례 기록서에 날짜, 기간, 중지사유 등을 기록한다.

13.2 임상연구 중지 기준

연구대상자는 본인의 결정 또는 시험자의 결정에 따라 언제든지 중지할 수 있다. 중지에 관한 내용은 증례 기록서에 날짜 등을 기록하고, 가급적 중지사유를 기록하도록 한다. 연구대상자의 임상연구을 중지하는 조건은 다음과 같다.

- 연구대상자가 더 이상의 임상연구 참여를 원치 않는 경우
- 본 임상연구 도중 중단이 요구되는 질환이 병발하거나 제외 기준이 발생한 경우
- 부작용의 발생으로 임상연구의 지속이 연구대상자의 건강 및 복지에 해가 될 것으로 시험자가 판단한 경우

13.3 임상연구 탈락기준

‘등록’은 시험에 참여한(즉, 연구대상자 동의서에 서명한) 연구대상자가 선정/제외기준에 적합하여 연구대상자번호를 부여 받은 것을 말한다. 등록된 연구대상자가 시험을 완료하지 않은 것을 ‘탈락’이라고 한다. 연구대상자의 탈락은 시험기간 중 어느 시점에서나 판정할 수 있으며, 다음의 한 경우에 해당하는 연구대상자를 탈락으로 처리하고 탈락된 시점에서 탈락한 날짜와 탈락사유를 증례기록서에 기재한다. 탈락사유를 기재하기 어려운 경우(예, 연구대상자가 원치 않는 경우, 연락두절 등), 탈락사유를 기재하지 않을 수 있다.

- 중대한 이상사례가 발생한 경우
- 연구대상자가 시험참여 동의를 철회하는 경우
- 연구대상자가 예정된 방문일정을 따르지 않고 연락 두절된 경우
- 기타 다른 사유로 인하여 시험자가 시험을 중지하여야 한다고 판단한 경우

13.4 결측치 처리

중지 및 탈락된 피험자의 데이터는 통계 분석에서 제외한다.

14. 유효성의 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계 분석방법에 의함)

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

- 성능 평가 기준: 해당 의료기기의 임상시험에 따른 성능(유효성)평가는 사용된 모든 의료기기를 대상으로 실시하며, 일차 유효성 평가변수의 근거되는 성능평가 기준을 제시함. 그밖에 임상시험결과의 사용 범위에 따른 성능평가를 위하여 이차 유효성 평가변수를 제시하여 각 임상검사항목 및 검사방법에 대한 기준을 제시함.
- 성능평가방법: 임상시험 기간 동안 일차/이차/ 유효성 평가변수에 대한 시험군과 대조군간의 비교분석방법을 통계적으로 타당하게 제시함.
- 통계분석에 의한 평가방법: 통계분석방법에 따른 통계적 유의성에 대해 평가방법과 기준을 제시함. 임상시험을 복수의 암상시험기관에서 실시하는 경우에는 기관에 따라 임상시험결과에 차이가 있는지에 대한 여부를 분석해야 하며, 기관에 따른 영향력 차이를 보정할 수 있는 경우는 이를 반영하여 분석결과를 제시해야함.

예시)

14.1. 유효성(성능)의 평가기준

◆ 1차 결과 변수

- 임상시험기기의 민감도(gold standard: CT 결과)
- 임상시험기기의 특이도(gold standard: CT 결과)

◆ 2차 결과 변수

- 임상시험기기의 양성예측도(gold standard: CT 결과)
- 임상시험기기의 음성예측도(gold standard: CT 결과)
- 임상시험기기의 뇌출혈 진단을 위한 광신호 차이 기준값(cutoff)
- 임상시험기기에서 검출할 수 있는 출혈 크기의 측정 한계(detection limit)
- 임상시험기기 사용 중 피험자에게 발생한 이상사례(adverse event)

14.2. 통계분석방법

가. 분석 대상군

본 임상시험의 피험자로부터 얻어진 자료는 크게 Safety set, FA (Full Analysis) set, PP (Per-Protocol) set 으로 나뉜다. 본 임상의 주 분석 집단 (main population)은 FA set 으로 하고 추가 분석은 PP set 을 대상으로 하며, 안전성에 대한 자료는 Safety set 을 대상으로 분석한다. 모든 군에 대한 결과를 비교하여, 군간 결과가 상이할 때는 각 분석법의 결과를 제시하고, 그 이유를 상세히 기술한다.

1. Safety set 대상

임상시험용의료기기를 적용받았던 모든 피험자를 포함한다.

2. FA set 대상

무작위 배정 후, 최소한 한 번이라도 임상시험용의료기기를 적용받았고, 의료기기 적용 이후 한번의 1 차 유효성 평가변수가 측정된 피험자를 분석에 포함한다.

3. PP set 대상

PP set 은 본 임상시험에서 FA set 에 포함되는 피험자 중 임상시험계획서에 따라 임상시험을 완료한 집단을 의미하고, 다음의 경우에 해당하는 피험자는 제외한다.

- 연구계획서에 명시한 기간을 채우지 못하고 임상시험에서 중도 탈락한 피험자
- 선정/제외 기준을 위반한 피험자
- 그 외 중대한 계획서 위반으로 간주할 수 있는 경우
- 민감도와 특이도, 양성예측도와 음성예측도는 비율과 비율의 95% 신뢰구간을 제시함 가설 검정은 1 sample binomial test로 수행함
- 이상사례는 빈도와 비율로 제시함
- 임상시험기기의 뇌출혈 진단을 위한 광신호 차이(ΔOD)의 cutoff는 Youden's index(민감도+특이도-1)이 최대가 되는 값으로 결정함

14.2. 통계분석방법

- 민감도와 특이도, 양성예측도와 음성예측도는 비율과 비율의 95% 신뢰구간을

제시함 가설 검정은 1 sample binomial test로 수행함

- 이상사례는 빈도와 비율로 제시함
- 임상시험기기의 뇌출혈 진단을 위한 광신호 차이(ΔOD)의 cutoff는 Youden's index(민감도+특이도-1)이 최대가 되는 값으로 결정함

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준 · 평가방법 및 보고방법

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

- 이상사례에 대한 인과관계 평가기준 - 이상사례(의료기기이상반응, 중대한 이상사례/의료기기이상반응 포함)의 발생 시 의료기기 임상시험 관리기준(의료기기법 시행규칙 [별표 3])에 의거, 정한 기간 내에 가능한 신속한 보고가 되어야하며, 이상사례 등에 대한 의학적 소견·정도와 임상시험용 의료기기와의 인과관계를 평가하여 증례기록서에 기록하여야 함. 따라서 이상사례에 대한 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 대한 평가기준을 제시하여야 함.

예시)

15.1 이상사례 및 중대한 이상사례의 정의

(1) 이상사례(Adverse Event, AE)

임상연구용 기기 훈련을 받은 연구대상자에서 발생한, 바람직하지 않고 의도되지 않은 증후(sign), 증상(symptom), 질병을 말하며, 해당 처방 제품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

(2) 중대한 이상사례(Serious AE)

임상연구에 사용되는 기기의 임의의 사용량에서 발생한 이상사례 중에서 다음 각목의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다.

- 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
- 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우
- 지속적 또는 의미있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우
- 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
- 기타 의학적으로 중요한 상황

"중대함(serious)"과 "심함(severe)"은 동의어가 아니다. "심함(severe)"이라 함은 특정한 반응의 강도를 설명하기 위하여 사용되는 것이며 (예: 경증, 중증 등, 또는

중증의 심근경색증), 이 반응 자체는 의학적 중요도가 비교적 경미할 수 있다 (예: 심한 두통). "중대함(serious)"은 심함과는 다른 뜻으로, 이상사례의 결과 또는 취해진 조치가 보통 환자의 생명이나 기능을 위협하는 사건과 관련이 있다.

15.2 이상사례의 기록

시험자는 임상연구 중 발생한 모든 이상사례를 기록하여야 한다. 이상사례는 가급적 MedDRA®(v12.0)의 preferred term (PT)으로 기록하여야 하며, 이것이 불가능할 경우 시험자가 관찰하거나, 연구대상자가 보고한 증상 및 증후에 대한 용어를 기록한다. 시험 시작 전에 연구대상자에게 나타났던 증상 및 증후는 연구대상자의 증례기록서의 “질병/수술 기왕력(Medical/Surgical History)” 기록 양식에 기록한다. 동의서 취득 후 발생한 이상사례는 모든 이상사례는 임상기기와의 관련성과 관계없이 증례기록서의 이상사례 기록지에 기록한다. 임상연구 도중 나타나는 중대한 이상사례는 임상기기와의 관련성에 관계없이 의뢰자에게 보고하여야 한다. 이상사례는 시험자가 평가한다. 증례기록서에는 이상사례의 증상 및 증후, 발현 날짜, 중증도(Severity), 경과(Course: 즉 지속적 또는 간헐적), 결과 (Outcome), 경중(Seriousness), 인과관계(Relationship), 취해진 조치 등을 기재하여야 한다. 이전에 증례기록서에 기록된 적이 있고, 결과(Outcome)항목에 ‘이상사례 지속’ 이라고 표시된 이상사례는 필요한 경우 이후 방문에서 검토되어야 한다. 이상사례가 해결된 경우에는 증례기록서의 기록이 완성되어야 한다. 만약 시험기간 중에 이상사례의 빈도 및 중증도(Severity)가 증가한다면, 새롭게 이상사례 기록지에 기록을 시작한다.

15.3 이상사례의 중증도 및 임상기기와의 인과관계 평가

(1) 이상사례의 중증도 평가

- 경증(Mild): 연구대상자의 정상적인 일상생활(또는 기능)을 저해하지 않고, 최소한의 불편을 야기하며, 연구대상자가 쉽게 견딜 수 있는 경우
- 중등증(Moderate): 연구대상자의 정상적인 일상생활(또는 기능)을 유의하게

저해하는 불편을 야기하는 경우. 연구대상자가 시험을 계속 할 수는 있으나 치료가 필요할 수도 있는 정도

- 중증(Severe): 연구대상자의 정상적인 일상생활(또는 기능)을 불가능하게 하는 경우. 시험의 지속적인 참여가 불가능한 정도. 치료나 입원이 필요할 수 있는 정도

(2) 이상사례의 인과 관계 평가

・확실함(Certain)

- 임상연구용 기기의 적용과 이상사례 발현의 전후관계가 타당한 경우
- 이상사례가 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환으로 설명되지 않는 경우
- 임상연구용 기기 적용 중단 시 임상적으로 타당한 반응을 보이는 경우
- 재 적용 시(가능한 경우에만 실시) 약물학적 또는 현상학적으로 결정적인 경우

・상당히 확실함(Probable/Likely)

- 임상연구용 기기 적용과 이상사례 발현의 시간적 관계가 합당한 경우
- 이상사례가 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 의한 것으로 보이지 않는 경우
- 임상연구용 기기 적용 중단 시 임상적으로 합당한 반응을 보이는 경우
- 임상연구용 기기의 재 적용 정보는 없는 경우

・가능함(Possible)

- 임상연구용 기기 적용과 이상사례 발현의 시간적 관계가 합당한 경우
- 이상사례가 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 의한 것으로도 설명되는 경우
- 임상연구용 기기 적용 중단에 관한 정보가 부족하거나 불명확한 경우

・가능성 적음(Unlikely)

- 임상연구용 기기 적용과 이상사례 발현에 인과관계가 있을 것 같지 않은 일시적 사례인 경우
- 이상사례가 다른 의약품이나 화학물질 또는 잠재된 질환에 의한 것으로도 타당한 설명이 가능한 경우

・없음(None)

- 임상연구용 기기를 적용하지 않은 상태에서 이상사례가 발생한 경우
- 임상연구용 기기 적용 전 발생한 이상사례가 임상연구용 기기 적용 후 악화되지 않은 경우

・평가 곤란(Conditional / Unclassified)

- 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 추가 자료를 검토 중인 경우

・평가 불가(Unassesible / Unclassifiable)

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

* 이상사례와 관련해서 취해진 조치

- 0 = 취해진 조치 없음(No action taken)
- 1 = 임상연구용 기기 일시적 적용 중단(Study device temporarily interrupted)
- 2 = 임상연구용 기기 적용 중단(Study device permanently discontinued)
- 3 = 치료약물 병용 투여(Concomitant medication taken)
- 4 = 비약물치료(Non-drug therapy given)
- 5 = 입원/입원 기간의 연장(Hospitalization / Prolonged hospitalization)

15.4 중대한 이상사례의 보고

시험책임자는 즉시 보고하지 않아도 된다고 명기한 것을 제외한 모든 중대한 이상사례를 72시간 이내에 문서로 상세한 내용이 포함된 추가 보고를 하여야 한다. 또한 임사시험심사위원회에서 정한 기간 이내에 임상시험심사위원회에게 상세한 내용이 포함된 문서로 보고한다.

15.5 이상사례의 추적 관찰

시험자는 이상사례가 나타난 연구대상자에 대해 증상이 소실되거나, 비정상적 검사실 검사수치가 참고치 범위 내로 회복, 혹은 관찰된 변화에 대해 의학적으로 충분한 설명이 될 때까지 추적 관찰하여야 한다.

16. 피험자 동의서 서식

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

시험 책임자는 의료기기법 시행규칙 제24조제1항제4호의 규정에 따라 임상시험을 시작하기 전에 피험자로부터 동의를 받고 이를 문서화 할 때, 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙과 이 기준을 준수하여야 하며 피험자에게 주어지는 동의서 서식, 피험자 설명서 및 그 밖의 문서화된 정보는 심사위원회의 승인을 받아야 함. 피험자 동의와 관련한 준수사항은 의료기기 임상시험 관리기준(의료기기법 시행규칙 [별표 3])에서 정하고 있음. 이에 따른 피험자 동의서 서식을 제시하여야 하며, 피험자 설명서에는 동 기준의 제7호아목의10)을 포함하여야 함.

예시)

연구과제 피험자 동의서

연구 제목:	외상성 뇌출혈 환자 대상으로 휴대용 뇌출혈 기기 적용을 통해 뇌출혈에 대한 안전성, 유효성 평가 임상시험					
연구책임자:	(성명)		(소속)		(연락처)	
공동연구자:	(성명)		(소속)		(연락처)	
	(성명)		(소속)		(연락처)	
코디네이터:	(성명)		(소속)		(연락처)	

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

1. 본 임상시험은 다음과 같은 연구목적으로 수행됩니다.

뇌질환은 일단 발병하게 되면 치료가 어려운 의료계의 난제입니다. 다양한 뇌질환 중에서도 특히 뇌출혈은 발병 당시의 신속한 발견이 예후에 지대한 영향을 미치게 됩니다. 본 연구에서는 휴대용 뇌출혈 기기를 통해 뇌출혈 여부를 실시간으로 파악함으로써 최대한의 뇌기능 회복에 도움을 주고자 합니다. 휴대용 뇌출혈 기기에서 사용되는 근적외선 분광법을 통해 근적외선을 대뇌 피질 내로 투과시켜 뇌출혈 의심 부위에서 수집된 빛의 흡수도를 분석함으로써 국부적인 위치의 출혈 여부를 확인할 수 있습니다.

2. 연구방법 및 예측 효능, 효과

본 연구에서는 외상성 뇌손상으로 응급실로 내원하는 환자 중 외상성 경막외, 경막하출혈 환자를 대상으로 CT검사 시행 전 혹은 후에 근적외선 분광법을 활용한 휴대용 뇌출혈 기기를 적용하게 됩니다. 외상성 뇌손상 수상 후 72시간 내에 뇌출혈 여부와 출혈 부위를 확인함으로써 향후 뇌질환 환자의 치료 방향을 수립하는 데에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각됩니다

3. 임상시험에 사용되는 시험군 또는 대조군에 무작위로 배정될 확률

무작위 배정이란 피험자의 특성이 할당될 그룹에 영향을 미치지 않게 각군의 피험자에게 시술 방법을 연구자의 의지가 개입되지 않도록 무작위로 배정하는 방법입니다. 본 연구는 대조군은 출혈이 발생하지 않은 정상 성인을 대상이기 때문에 참여하는 모든 피험자는 동일한 시험군으로 배정되며, 모두 동일한 조건의 검사절차를 밟게 됩니다.

4. 본 임상시험에 참여에서 종료 시까지 귀하께서 받게 되는 검사 및 절차

본 연구에서는 응급실 내원 시 CT 검사 시행 직후에 근적외선 분광법을 활용한 휴대용뇌출혈 기기를 1회 촬영하게 됩니다

5. 본 시험을 위해서 귀하가 준수해야 하는 사항

근적외선 분광 촬영 시 효과적인 검사를 위해 환자께서는 가능한 머리의 움직임을 최소화 시켜 주셔야 하며 안정한 상태 유지가 필요합니다.

6. 본 임상시험의 검증되지 않은 실험적인 측면

본 임상시험에서 시행하게 될 근적외선 분광 검사는 임상에서 사용되고 있는 검사이지만 귀하께서 진료를 받으시는데 있어 반드시 시행해야 되어야 하는 검사는 아니며, 결과에 따라 치료에 영향을 주지 않을 것입니다.

7. 임상시험 참여로 인하여 예견되는 위험(부작용)이나 불편사항

본 실험에서 사용하는 기능적 근적외선분광 측정 장비는 몸에 일체의 약물이나 자극을 주지 않아 비약물적이면서 부작용 또한 없으므로 인체에 영향을 미치지 않습니다.

8. 본 임상시험에 참여함으로써 기대되는 이익 및 제공사항

본 연구와 관련된 시술 및 검사 비용은 연구비에서 지불될 예정입니다. 또한 이 연구의 결과는 휴대용 뇌출혈 진단 기기에 관한 이해와 시술에 도움이 될 수 있는 자료를 제공할 것입니다. 이 연구를 통하여 얻어진 지식은 모든 사람들이 이용할 수 있도록 출판을 할 예정입니다. 연구의 결과가 피험자의 건강에 중요한 영향을 주거나 즉시 조치를 취하면 피험자 건강에 위해 요소가 제거되거나 치료가 가능할 경우 그 내용을 통보 받을 수 있습니다.

9. 본 질환으로 선택할 수 있는 다른 치료방법 및 이러한 치료의 잠재적 위험과 이익

본 임상시험은 치료방법의 선택과 관련된 내용은 없습니다.

10. 예상 참여기간 및 본 시험에 참여하는 대략의 전체 피험자 수

본 시험에 참여를 결정하시면 각 피험자분들은 1일 1회 시험에 참여하게 됩니다. 본 연구에 참여하는 외상성 경막외, 경막하 뇌출혈 피험자의 수는 총 118명이고, 피험자의 나이를 고려하여 50명의 정상 성인도 포함됩니다.

11. 임상시험과 관련된 손상이 발생하였을 경우의 보상이나 치료방법

본 연구와 관련된 손상이 발생하여 응급조치가 필요할 경우, 00병원에서 행해지는 처음 24시간 동안의 응급조치에 필요한 치료비에 대해 00병원에서 부담합니다.

12. 임상시험에 참여함으로써 받게 되는 금전적 보상의 여부 및 참여 정도에 따른 조정 정도 또는 임상시험에 참여함으로써 추가적으로 발생이 예상되는 비용

본 임상시험에 참여함으로써 받게 되는 금전적 보상으로 방문 1회에 30,000원의 교통비가 지급됩니다. 본 임상시험에 참여함으로써 시행되는 여러 검사 및 시술은 모두 연구비로 지불되어 피험자에게 추가로 발생이 예상되는 비용도 없습니다. 다만 지금까지 부담하고 계신 기존의 진료에 따른 비용(외래 진료비, 약제비 등)은 연구비로 지불되지는 않습니다.

13. 연구참여의 제한

피험자의 신경학적 변화가 있는 경우, 검사 시간을 여러 번 반복적으로 지키지 않는 경우 등 연구책임자가 필요하다고 판단 될 경우 본인의 동의 없이도 본 연구 참여에서 제한 될 수 있음을 알고 있습니다.

14. 임상시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보

이 연구에 대한 참여는 전적으로 귀하의 선택입니다. 이 연구에 지속적으로 참여할 귀하의 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 수집되면 적시에 귀하 또는 대리인에게 알려드릴 것입니다.

15. 자유의사에 의한 시험 참여 동의 및 철회

본인은 이 연구과제에 참여해야 할 의무는 없습니다. 하지만, 본인이 이 서식에 서명하면 본인 자유의사에 의해 참여하는 것입니다. 언제나 본인이 원하면 이 과제에의 참여를 중단할 수 있고 그렇더라도 이 병원에서 계속 치료 받는데 있어서 불이익이나 다른 피험자와 차별 없이 동일하게 이루어질 것입니다. 본 연구는 인지기능 향상을 위한 연구이므로 참여 중단하셨을 때 기존 치료와 대체되는 다른 치료 방법은 없습니다.

16. 신분의 비밀 보장

본 임상연구의 참여로 인해 귀하의 성명과 같은 개인정보가 수집되지만 귀하의 신원을 파악할 수 있는 기록은 기밀유지가 되고 공개적으로 열람되지는 않습니다. 다만, 관련법이나 규정에 의해 허용되는 범위 안에서 임상시험의 실시절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위해 모니터요원, 점검을 실시하는 자, 임상시험심사위원회 및 정부기관에 의해 귀하의 의무기록이나 자료를 직접 열람할 수 있지만 이 경우에도 최대한 기밀유지가 되도록 할 것입니다. 귀하께서 본 동의서에 서명함은 이러한 자료의 직접 열람을 허용한다는 것을 의미하며, 임상시험의 결과가 출판될 경우 귀하의 신원은 비밀 상태로 유지될 것입니다. 또한 수집된 정보는 연구기간 동안 사용되며 개인정보보호법에 따라 적절히 관리됩니다.

17. 피험자로서의 권익에 관한 정보 제공

본 임상시험은 본원 피험자의 권리, 안전, 복지를 보호할 책임이 있는 임상시험심사위원회(IRB)에 의해 승인되었으며 본 연구의 참가자(피험자)로서 귀하의 권리에 대해 질문이 있으시면 당원에서 지정한 “피험자보호 연구윤리 담당자(TEL 02-3410-2980)”에게 문의하실 수 있습니다.

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

본인은 자발적으로 본 연구에 참여하는 것에 동의하므로 동의서에 서명하며 동의 후에 동의서 사본 1부를 제공받을 것임을 알고 있습니다.

※ 본인(피험자)의 의사소통 및 판단능력이 감소된 경우, 보호자(피험자의 법정대리인)는 피험자에게 행하여질 본 임상 시험과 관련된 시술 및 검사에 대한 동의서의 내용에 대해 설명을 들었고, 동의서 내용을 읽고 이해하였으며 보호자(피험자의 법정대리인)가 궁금해하는 모든 질문에 대한 답변을 들었습니다. 피험자가 본 연구에 참여하는 것에 보호자(피험자의 법정대리인)는 피험자를 대신하여 동의하므로 동의서에 서명하며 동의 후에 동의서 사본 1부를 제공받을 것임을 알고 있습니다.

피 험 자 :	(성명)		(서명)		(서명일)	
가족 또는 보호자 (필요 시) : 피험자와의 관계 :( )	(성명)		(서명)		(서명일)	
연구책임자/공동연구자:	(성명)		(서명)		(서명일)	

17. 피해자 보상에 대한 규약

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

임상시험과 관련하여 발생한 손상에 대한 피험자의 치료비 및 치료방법 등을 제공하여 원칙과 절차를 수립하여 제시함. 피해자 보상에 대한 규약에는 보상원칙과 보상이 되지 않는 경우에 대한 원칙, 보상수준에 대한 기준을 포함함. 이 규약에는 피험자 보상사유, 보상요건, 보상 제외사유, 보상기준, 보상절차, 적용범위 등을 작성함.

예시)

* 피해 보상에 관한 규약

1. 아래의 원칙에 준하여 피해 보상을 하고자 합니다.
   1) 임상시험에 참여함으로써 발생한 환자(피험자)의 신체 손상(사망포함), 육체적•정신적 질병, 장애에 대하여 보상한다.
   2) 단, 임상시험용 의약품이 직접적인 원인이 된 손상에 대해서만 보상합니다.
2. 다음의 경우에는 보상하지 않습니다.
   1) 본 연구자의 감독과 승인 하에 집행되지 않았거나 연구자 제공하지 않는 임상시험에 사용되는 의약품으로 발생한 부작용에 의한 손상
   2) 임상시험에 사용되는 의약품의 적응증에 대한 효과 또는 혜택을 제공하지 못한데 대한 보상
   3) 서로 합의한 임상시험계획서에서 이탈함으로써 야기된 손상
   4) 피험자의 명백한 부주의에서 초래된 손상
   5) 시험약의 투약과는 무관하게 피험자가 원래부터 가지고 있었던 질환이나 병발질환에 기인한 손상
3. 보상평가기준
   1) 보상 수준은 손상의 본질, 그 정도, 지속성 여부 등에 적절한 액수여야 하며, 한국의 법정에 의해 유사 손상들에 대해 일반적으로 지급되는 것과 동일해야 합니다.

2) 보상수준이나 보상과 관련된 분쟁에 대해서는 연구자를 대신하여 임상시험용 의약품을 제공하는 OO에서 배상책임보험을 가입한 보험회사가 피험자와 협의하여 해결하며 만일 피험자와 보험회사 사이에 이견이 있을 경우 양자가 수용할 수 있는 전문가의 자문을 구하여야 합니다.

본 연구자는 앞으로 언급한 여러 제반 내용을 참고하여 피험자가 본 임상시험에 의해 어떠한 불이익도 받지 않도록 주의하며, 만약 본 임상시험에 의해 문제점이 발생한 경우 피해자에 대한 보상규약에 의거하여 성실히 이행할 것을 서약합니다.

년 월 일

임상시험책임자 (인)

18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

임상시험이 종료된 후 피험자에게 발생한 부작용 및 이상사례 등에 대하여 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 따른 피험자에 대한 보상 및 치료방법 등을 제공하여 원칙과 절차를 수립하여 제시함.

예시)

본 임상시험이 종료된 후 피험자는 이후의 진료에 대하여 병원에서 진행하던 치료절차가 임상시험 참여 전과 다름없이 진행되며, 이후의 치료비는 피험자가 지불하여야 한다.

19. 피험자의 안전보호 대책에 관한 사항

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

예시)

가. 임상시험 실시기관

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

나. 임상시험심사위원회

(1) 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)는 국내 법규/관례에 따라 구성되어 있어야 한다. 임상시험심사위원회는 피험자의 권리, 안전, 복지를 보호해야 하며, 취약한 환경에 있는 피험자가 임상시험에 참여하는 경우에는 그 이유의 타당성을 면밀히 검토하여야 한다.

(2) 임상시험심사위원회는 임무를 수행함에 있어 피험자의 시험참가 동의가 적절하게 얻어지지 않았거나 임상시험이 임상시험계획서에 따라 진행되지 않은 경우 또는 중대한 이상사례/의료기기이상반응이 나타난 경우에는 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 중지 명령 등 필요한 조치를 시험책임자에게 할 수 있다.

다. 시험자

(1) 시험자(Investigator)라 함은 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 실험실적

검사치의 이상을 포함하여 임상시험에서 발생한 모든 이상사례에 대해 피험자가 적절한 의학적 처치를 받을 수 있도록 조치하여야하고, 시험자가 알게 된 피험자의 병발질환에 대해 의학적 처치가 필요한 경우 이를 피험자에게 알려주어야 한다.

(3) 시험자는 임상시험계획을 정확히 분석 및 숙지하고, 대상 피험자의 문제점을 적극적으로 대응한다.

라. 의뢰자

(1) 임상연구의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임을 갖고 있는 자로 통상의료기기 임상시험의 경우 의료기기 제조업자(수입자를 포함한다)를 말한다.

(2) 임상시험대상, 시험방법, 증례보고서의 서식과 내용 등이 임상시험 계획서의 절차에 따라 이루어지도록 하여야 한다.

(3) 의뢰자의 점검 계획과 절차는 임상시험의 중요도, 피험자 수, 임상시험의 종류와 복잡성, 피험자에게 미칠 수 있는 잠재적인 위험의 정도 및 이미 확인된 임상시험 실시상의 문제점 등에 따라 결정되어야 한다.

마. 모니터링

(1) 모니터링(Monitoring)이라 함은 임상시험 진행 과정을 감독하고, 해당 임상시험이 임상시험 계획서, 표준작업지침서, 임상시험 실시기준 및 관련 규정에 따라 실시, 기록 되는지 여부를 검토, 확인하는 활동을 말한다.

(2) 임상시험에 대한 모니터링은 임상시험 모니터요원의 정기적인 임상시험 실시기관 방문과 전화 등을 통해서 이루어 질 것이다.

(3) 또한, 임상시험 모니터요원은 임상시험 진행과정을 잘 살피고, 문제가 있을 경우 시험자와 상의한다.

바. 임상시험계획서의 변경

(1) 임상시험계획서를 임상시험임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장으로부터 승인 받은 후, 시험절차가 광범위해지거나 위험도가 높아지거나 피험자 선정기준에 변화가 있거나 추가적인 안전성 정보로 인해 임상시험계획서를 변경하는 경우에는 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장의 승인을 받아야 한다.

(2) 임상시험계획서를 수정할 때에는 개정 일자, 개정 이유, 개정 내용 등을 기록하여 보관하여야 한다.

(3) 시험자는 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는, 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장의 변경승인 이전에는 계획서와 다르게 임상시험을 실시하여서는 안된다. 만일 피험자에게 발생한 즉각적 위험요소를 제거하기 위해 임상시험심사위원회의 승인을 얻기 전에 이러한 임상시험 계획서의 변경을 적용하게 되는 경우, 가능한 한 빨리 변경에 대하여 임상시험심사위원회(사후검토 승인을 위하여), 의뢰자, 식품의약품안전처장에게 제출하여야 한다. 그리고 임상시험심사위원회 위원장이나 간사가 승인한 문서를 의뢰자에게 보내야 한다.

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

사. 피험자 동의

(1) 피험자 동의(Informed Consent)라 함은 피험자가 임상시험 참여 유무를 결정하기 전에 피험자를 위한 설명서를 통해 해당 임상시험과 관련된 모든 정보를 제공받고, 서명과 서명 날짜가 포함된 문서를 통해 본인이 자발적으로 임상시험에 참여함을 확인하는 절차를 말한다.

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

(3) 동의를 얻기 전에 시험자는 피험자 또는 대리인이 임상시험의 세부 사항에 대해 질문하고 해당 임상시험의 참여 여부를 결정할 수 있도록 충분한 시간과 기회를 주어야 하며, 모든 임상시험 관련 질문에 대해 피험자 또는 대리인이 만족할 수 있도록 대답해 주어야 한다.

아. 피험자 기록의 비밀보장

(1) 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상 시험의 결과가 출관될 경우에도 피험자의 신원을 비밀상태로 유지한다.

(2) 본 임상시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 임상시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 피험자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험 계획서에 서명함으로써, 국내의 법규와 윤리적 측면에서 임상시험 의뢰자 또는 모니터 및 점검자가 피험자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 검토하거나 복사할 수도 있음을 인정한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 한다.

(3) 증례기록서 등 임상 시험에 관련된 모든 서류에는 피험자 이름이 아닌 피험자 식별코드(일반적으로 피험자 이니셜)로 기록하고 구분한다.

자. 기록의 보존

(1) 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록을 잘 보존하도록 하여야 하며 보안을 유지하도록 한다. 제조허가·수입허가 또는 그 변경허가를 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 실시하는데 필요한 사항

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

가. 임상시험용 의료기기의 사용 및 관리

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

나. 임상시험용 의료기기의 공급과 취급

(1) 의뢰자는 임상시험계획서에 대한 임상시험심사위원회와 식품의약품안전처장의 승인을 얻기 이전에는 임상시험용 의료기기를 관리자 등에게 공급해서는 아니 된다.

(2) 의뢰자는 임상시험용 의료기기의 인수·취급·보관 및 미사용 의료기기를 피험자로부터 반납받거나 의뢰자에게 반납하는 방법에 관한 지침을 마련하여 시험책임자 및 관리자 등에게 주어야 하며, 임상시험용 의료기기의 공급, 인수, 반납 및 폐기에 관한 기록을 작성·보관하여야 한다.

(3) 의뢰자는 임상시험용 의료기기를 적시에 공급하여야 하며, 임상시험기관으로의 공급, 임상시험기관의 인수, 임상시험기관으로부터의 반납 및 폐기에 관한 기록을 작성·보관하여야 한다.

(4) 의뢰자는 임상시험용 의료기기에 고장 등 문제가 발생하거나 임상시험의 완료(조기종료를 포함한다) 및 임상시험용 의료기기의 사용기한의 또는 유효기한의 만료 등의 사유로 임상시험용 의료기기를 회수해야 하는 경우에 대한 절차를 마련하고 임상시험용 의료기기의 회수내용을 기록하여야 한다.

21. 참고문헌

1) Robertson et. al., (1997) Use of Near Infrared Spectroscopy to Identify Traumatic Intracranial Hematomas, Journal of Biomedical Optics.
2) Robertson et. al., (2010) Clinical Evaluation of a Portable Near-Infrared Device for Detection of Traumatic Intracranial Hematomas, Journal of Neurotrauma.
3) Kahraman et. al., (2006) The Accuracy of Near-Infrared Spectroscopy in Detection Subdural and Epidural Hematomas The Journal of TRAUMAInjury, Infection, and Critical Care.

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 품목의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

증례기록서 (예시)

임상시험 실시기관 및 책임 연구자 (소속과/직위/성명)
0000 병원 000 과/교수/000
Ver. 0.0

피험자 이니셜(영문)	
피험자 식별번호	

Case Report Form 작성 지침

일반적인 지침 사항

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

증례 기록서 수정 방법

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

11.6 10/03/30 홍길동(오기)

예) Hb 8.6 → Hb ~~8.6~~

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

증례기록서 작성에 대한 세부사항

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

피험자 이니셜(영문)			피험자식별코드			피험자 방문일 (YY/MM/DD)											

항목	스크리닝 및 Visit 1
방문 번호	Visit 1
내원 형태	응급실 내원
동의 및 등록	x
선정/제외기준 확인	x
병력조사	x
GCS score 확인	x
임상시험용기기 검사1)	x
좌/우반구 위치에 따른 광신호(ΔOD) 차이 확인	x
CT 검사	x
CT상 뇌출혈 발생 여부, 출혈의 종류 및 위치, 출혈 깊이 확인	x

1) CT 검사 시행 후 40분 이내 실시한다

◈ Visit 1

◈ 피험자에게 서면 동의를 받았습니까?	□ 예 □ 아니오
서면 동의 일자(YY/MM/DD)	_____

◈ 인구학적 정보			
생년월일(YY/MM/DD)	_____	성별	□ 남 □ 여

◈ 측정된 기록의 정보	
나이	
신장	
몸무게	

◈ 과거력 및 병용약물 조사	
과거력	□ 있음 (page 에 기입) □ 없음
병용약물	□ 있음 (page 에 기입) □ 없음

◈ 활력 징후	
혈압	_____ / _____ mmHg
맥박	_____ 회/min

◈ 병력조사				
과거 1년 이내 및 현재의 병력이 있습니까			□ 예 □ 아니오	
NO	진단명	발생년월	지속여부	수술여부
1			□ 예 □ 아니오	□ 예 → 수술명 :( ) □ 아니오 수술일 :( )
2			□ 예 □ 아니오	□ 예 → 수술명 :( ) □ 아니오 수술일 :( )

◈ 선정기준		
선정 기준	**예**	**아니오**
(1) 응급실로 내원한 외상성 뇌손상 의심 환자		
(2) 외상성 뇌손상 수상 후 72시간 이내 응급실에 방문한 자		
(3) 나이 18세 이상		
*선정 기준 사항이 모두 '예'를 만족하는 대상자만 임상시험에 참여할 수 있습니다.		
◈ 제외기준		
제외 기준	**예**	**아니오**
(1) 외상성 뇌손상 시 두피 열상(laceration), 두피 함몰(depressed scar), 두개골 개방골절(skull open fracture), 두개골 결손(skull bone defect)이 동반된 경우		
(2) 선천적으로 두개골 결손이 있는 경우		
(3) 뇌 CT 촬영 소견상 경막외, 경막하출혈이 아닌 심부 대뇌 내부 출혈이 발생한 경우(대뇌 피질로부터 2-3cm 이상 떨어진 대뇌 출혈이 발생한 경우)		
(4) CT scan 이후 40 분 이내로 휴대용 뇌출혈 기기로 측정하지 못한 경우		
(5) 피험자가 동의하지 않은 경우		

◈ 기타	
뇌 CT 촬영	
휴대용 뇌출혈 진단기기	

◈ 임상시험 진행 평가

◈ 임상시험 진행 여부	□ 계속 진행 □ 탈락
임상시험 진행 여부 평가일(YY/MM/DD)	

◈ 탈락 시 사유	□ 피험자의 동의 철회 □ 선정 및 제외 기준 위반 □ 피험자가 책임 연구자의 지시에 불응 □ 임상시험 담당자가 시험을 중지하여야 한다고 판단하는 경우

◈ 피험자 등록 번호	00 -

서명 날짜(YY/MM/DD)	연구자 성명	서명

◈ 그 밖의 이상사례가 발생하였습니까?	□ 예 □ 아니오(확인하여 주십시오)
*이상사례 발생 시 이상사례 서식지에 기입하여 주십시오.	

서명 날짜(YY/MM/DD)	연구자 성명	서명

◈ 임상시험 완료 평가

◈ 임상시험 진행 여부	□ 완료 □ 미완료
임상시험 완료일(YY/MM/DD)	_____
임상시험 미 완료일(YY/MM/DD)	_____
* 미 완료 사유	□ 이상사례 발생 □ 중대한 계획서 위반 (구체적 내용: ___) □ 동의 철회 또는 피험자가 임상시험 중단 요구 (구체적 사유 : ___) □ 추적 관찰 실재 □ 기타 (_____)

서명 날짜(YY/MM/DD)	연구자 성명	서명
	_____	

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 품목의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

이상사례 서식지(예시)

(Special form)

SPECIAL FORM 이상사례서식지

□ '이상 의료기기'의 반응

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

□ '중증도' 판정 참고기준

1) 경증 (mild)

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

2) 중증도 (moderate)

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

3) 중증 (severe)

· 피험자의 정상적인 일상생활(또는 기능)을 불가능하게 하는 경우

□ '의료기기와의 관련성' 판정 참고기준

1) 평가 불가능 (Unknown)

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

2) 관련성이 없음 (Not related)

· 이상사례가 명백하게 피험자의 임상적 상태 또는 시험절차/조건에 기인한 경우

3) 관련성이 적음 (Unlikely)

· 이상사례와 임상시험용 의료기기 간의 시간적 연관성으로 볼 때 어떠한 합리적인 관련도 있을 것 같지 않은 경우

4)관련성이 의심됨 (Possible)

· 이상사례가 임상시험용 의료기기의 시술 시점으로부터 합리적인 시간적 연관성을 가지고 있으나, 해당 의료기기에서 알려진 이상사례와 직접적인 관련성이 없고, 피험자의 임상적 상태 또는 시험 절차/조건에 의해 발생하였을 가능성이 있는 경우

5)관련성이 많음 (Probable)

· 이상사례가 임상시험용 의료기기 시술 시점으로부터 합리적인 시간적 연관성을 가지고 있으며, 해당 의료기기의 알려진 특징으로 합리적인 설명을 할 수 있는 경우

6) 관련성이 명백함(Definite)

· 이상사례가 임상시험용 의료기기의 시술 시점으로부터 합리적인 시간적 연관성을 가지고 있으며, 해당 의료기기의 알려진 이상사례와 직접적인 연관성을 배제할 수 없으며, 피험자의 임상적 상태에 대하여 알려진 특징으로는 합리적인 설명을 할 수 없는 경우.

□ 중대한 이상사례/ 이상 의료기기의 반응

· 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우

· 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우

피험자 이니셜(영문)			**피험자식별코드**			**피험자 방문일 (YY/MM/DD)**											

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

이상 반응명	발생일. 종료일 (yy/mm/dd)	지속시간 (hours/ minutes)	증상의 범위	증상의 정도	기기와의 관련성	기기에 대한 조치	치료	결과	중대성
	__/__/__ __/__/__								
	__/__/__ __/__/__								
	__/__/__ __/__/__								
	__/__/__ __/__/__								
	__/__/__ __/__/__								

휴대용 뇌출혈 진단기기 평가 가이드라인

발 행 처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
발 행 일	2016년 12월
발 행 인	손여원
편 집 위 원 장	정희교
편 집 위 원	이정림, 조양하, 정진백, 정승환, 송치원, 김세경, 강세구, 이충근, 양원선, 최윤정, 김윤영, 김서윤, 김민정
문 의 처	28166 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명 5로 303 국도 푸르미르빌딩 5층 (식품의약품안전처 별관) 식품의약품안전평가원 심혈관기기과 전화: 043-230-0546 팩스: 043-230-0530

(우28166) 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명 5로 303
국도푸르미르빌딩 5층 (식품의약품안전처 별관)
식품의약품안전평가원
의료기기심사부 심혈관기기과
TEL : 043) 230-0546 FAX : 043) 230-0530
http://www.mfds.go.kr/medicaldevice

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원