

발간등록번호

11-1471057-000231-01

심혈관용 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트 안전성 · 성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인

2016. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의료기기심사부 심혈관기기과

본 가이드라인은 심혈관용 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트 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 심혈관용 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트의 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 심혈관 기기과로 문의하시기 바랍니다.

전화 : (043) 230-0531~535 팩스 : (043) 230-0530

목 차

I . 안전성·성능 평가	1
1. 적용범위	1
2. 개요 및 필요성	2
3. 관련 국내·외 규격	5
4. 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트 시험 방법 ·	14
가. 약물관련 특성	14
나. 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트의 폴리머 관련 특성 ...	20
다. 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트의 물리적 특성 ...	27
라. 스텐트 전달시스템	55
마. 생물학적 안전성 시험	72
바. 비임상 in vivo 유효성 시험	74
5. 참고문헌	79
[별첨] 국내·외 연구동향	82
II . 임상시험계획서 작성 및 평가	84

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 “심혈관용 완전 생분해성 약물 방출 폴리머 스텐트”의 안전성 및 성능평가방법, 임상시험계획서 작성 및 평가방법과 관련된 사항을 구체적으로 제시하여 신속제품화를 위한 맞춤형 기술지원을 목적으로 하는 가이드라인이다.

1. 적용범위

본 가이드라인은 혈관이나 소화기, 비뇨기의 폐색부위에 삽입하여 개통을 유지시키는 의료기기인 스텐트 중 심장혈관의 내피세포의 증식을 억제하는 효과가 있는 것으로 알려진 약물들(Sirolimus, Paclitaxel, Everolimus, Zotarolimus 등)이 코팅되어 있으며, 스텐트의 골격구조는 완전 생분해성 고분자 물질로 만들어진 '심혈관용 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트'의 물리·기계적 성능 평가와 생물학적 안전성에 대한 평가방법을 구축하여 신개발 융복합 의료기기의 시험 방법을 제시하고자 한다.

심혈관용 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트는 흡수성 관상동맥용 스텐트 관련 의료기기 품목(식품의약품안전처 고시 제2016-79호, Coronary artery stent, biodegradable; 관상동맥의 폐색부위에 삽입하여 개통을 유지시키는, 일정기간 경과 후 관상동맥 내에서 완전히 분해·흡수되는 재료를 사용하는 스텐트로서 확장할 수 있으며, 풍선카테터 등과 함께 사용될 수 있다. 단순히 흡수성 재료로 표면처리한 것은 해당 되지 않음)의 분류에 따라 B03300.15(4등급)로 분류된다.

2. 개요 및 필요성

가. 개요

(1) 스텐트

스텐트는 혈관, 식도, 담관 등 대부분의 관상 구조 신체 기관에 적용 가능한 그물망의 튜브 구조로 카테터를 이용하여 관상 구조 기관의 좁아진 곳에 넣어서 협착을 완화시켜 관상 구조 내부 내용물의 흐름을 원활하게 하는 의료기기이다.

나. 가이드라인 개발의 목적 및 필요성

- (1) 스텐트는 인체 적용 부위에 따라 분류되는 품목이다. 2012년 5월 심혈관용 스텐트의 물리기계적 시험방법에 대한 가이드라인, 2013년 9월 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트의 시험방법 가이드라인 등이 식품의약품안전처에서 발간되었다. 그러나 2014년 개정 고시된 흡수성 관상동맥용 스텐트 관련 의료기기 품목 내용에 따르면, 약물방출 스텐트의 지지골격구조를 구성하는 재료가 생분해 흡수성 재료인 경우가 있다. 생분해 흡수성 재질은 기존의 약물 방출 스텐트에 사용된 재료와 다르므로 그에 대한 평가가 이루어져야 한다. 그러나 2014년 개정 고시 자료에는 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트의 시험방법 가이드라인에는 이 부분이 포함되어있지 않다. 따라서 본 가이드라인은 생분해흡수성 재질로 지지골격 구조를 만든 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트의 시험평가 방법을 제시하는 것을 목적으로 한다.

(2) 식품의약품안전처는 완전 생분해성 고분자 지지골격구조를 가진 약물방출 스텐트의 물리화학적, 기계적, 생물학적 안전성을 평가하는 시험방법에 대한 기준 정보의 필요성을 인식하였다. 따라서 제조업체들이 더 좋은 제품의 개발과 제작 시 제품의 성능을 과학적이고 합리적으로 평가할 수 있는 기준 정보를 제공하려고 본 가이드라인을 만들었다. 덧붙여 국내에 유통되는 흡수성 관상동맥용 스텐트의 품질을 엄격히 관리하여 국민이 질 높은 보건의료 서비스를 받을 수 있는 기반을 만들고자 하였다.

3. 관련 국내·외 규격

가. ASTM

(1) ASTM 표준은 EU 및 FDA 가이드라인 등에서 구체적인 시험방법으로 언급하고 있는 국제 표준이며, 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트의 시험방법에 관한 시험방법들을 제시하고 있다. 특히 조성비와 분해 평가, 스텐트의 물리/화학적 안정성과 관련한 시험방법을 제시하고 있다. 각 표준별 주요 내용은 다음의 표와 같다.

[표 2] 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트 및 스텐트 공통 특성시험 관련 ASTM 표준

표준번호	규격명칭	주요 내용
D618	Practice for Conditioning Plastics for Testing	합성수지 종류 시험을 위한 조작 조건 등
D638	Standard Test Method for Tensile Properties of Plastics	합성수지 재료의 인장능력 시험 기준
D695	Standard Test Method for Compressive Properties of Rigid Plastics	단단한 합성수지 재료의 압축력 시험 기준
D747	Standard Test Method for Apparent Bending Modulus of Plastics by Means of a Cantilever Beam	한축 고정 막대를 이용한 확실한 굽힘 시험 기준
D790	Standard Test Methods for Flexural Properties of Unreinforced and Reinforced Plastics and Electrical Insulating Materials	보강된, 보강되지 않은 절연체와 합성수지 재료의 유연성 시험 기준
D882	Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting	얇은 시트 합성수지의 인장력 시험 기준
D1708	Standard Test Method for Tensile Properties of Plastics by Use of Microtensile Specimens	미세인장 시료를 이용한 합성수지의 인장력 시험 기준
D1822	Standard Test Method for Tensile-Impact Energy to Break Plastics and Electrical Insulating Materials	합성수지와 절연체 재료를 파괴할 수 있는 인장 에너지 시험 기준
F648	Ultra-High-Molecular-Weight Polyethylene Powder and Fabricated Form for Surgical Implants	이식 수술용 초고분자량 폴리에틸렌 재료 특성 시험 기준
F1635	Test Method for in vitro Degradation Testing of Hydrolytically Degradable Polymer Resins and Fabricated Forms for Surgical Implants	수용성 분해성 고분자 재질의 수술적 이식용 기구 체외 분해평가 방법

F1984	Standard Practice for Testing for Whole Complement Activation in Serum by Solid Materials	혈액과 직접접촉하는 의료기기의 혈액학적 특성 평가
F2052	Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Displacement Force on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment	MRI에서 의료기기에 작용하는 자기에 의해 발생하는 이탈힘의 측정 방법
F2065	Standard Practice for Testing for Alternative Pathway Complement Activation in Serum Solid Materials	혈액과 직접접촉하는 의료기기의 혈액학적 특성 평가
F2079	Standard Test Method for Measuring Intrinsic Elastic Recoil of Balloon Expandable Stents	스텐트 탄성회복력 측정 방법
F2081	Standard Guide for Characterization and Presentation of the Dimensional Attributes of Vascular Stents	심혈관용 스텐트의 치수 측정 방법
F2119	Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants	수동 이식기기 (외부 전원이나 전기적 공급없이 작동하는 의료기기) 에서의 MRI 인공물 평가 방법
F2182	Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating Near Passive Implants during Magnetic Resonance Imaging	MRI의 영향에 의한 이식형 의료기기의 발열량 측정 방법
F2213	Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment	MRI에서 의료기기가 받는 자기적으로 유도된 토크의 측정 방법
F2394	Standard Guide for Measuring Securement of Balloon Expandable Vascular Stent Mounted on Delivery System	풍선확장식 스텐트의 delivery system의 평가 방법
F2477	Test Methods for in vitro Pulsatile Durability Testing of Vascular Stents	혈관용 스텐트의 박동 내구성 평가 방법
F2503	Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in The Magnetic Resonance Environment	MRI에서의 안전을 나타내기 위해 의료기기에 표시하는 방법
F2606	Guide for Three-Point Bending of Balloon Expandable Vascular Stents and Stent Systems	스텐트와 전달 시스템의 3점 굽힘 시험 방법
F2743	Standard Guide for Coating Inspection and Acute Particulate Characterization of Coated Drug-Eluting Vascular Stent Systems	생분해성 약물방출 폴리머 스텐트의 코팅 표면 관찰과 사용시 발생하는 미립자에 대한 평가 방법
F2914	Guide for Identification of Shelf-life Test Attributes for Endovascular Devices	혈관용 기기의 사용 전 저장 기간 시험
F3036	Standard Guide for Testing Absorbable Stents	생흡수성 스텐트의 시험 방법

나. EU 가이드라인

(1) EU에서는 생분해성 폴리머 약물방출 스텐트에 대한 가이드라인이 발간되지 않았다. 하지만, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE에서 발행한 EU 가이드라인은 2007년 9월에 약물방출 스텐트 중 심혈관용에 한정하여 발간되었다. 무결성시험, 부식시험, 내구성시험 등의 bench testing과 세포독성이나 용혈성 등의 생체적합성 시험, 약력학적 분석과 약물동태학적 분석 등의 비임상시험, 그리고 임상시험에 대한 내용을 담고 있다. 구체적인 시험방법을 제시하고 있지는 않으며, 반드시 다루어야 할 주제들에 대한 가이드라인을 주로 제시하고 있다.

[표 3] EU 가이드라인 요약

목차	주요 내용
1. 법적근거 (LEGAL BASIS)	- Directive 2001/83/EC 뿐만 아니라 현재나 미래의 EU, ICH 가이드라인과 규정을 따라야 함 - 예를 들어, 가이드라인 document MEDDEV 2.1/3 rev 2, ICH E2, 가이드라인 on the choice of the non-inferiority margin 등이 있음
2. 서론 (INTRODUCTION)	- 심혈관질환에서 약물방출 스텐트의 사용에 관한 당위성에 대한 설명 - 가이드라인이 담아야 할 필수적인 평가항목에 대한 설명
3. 범위 (SCOPE)	- 심혈관용 약물방출 스텐트에 존재하는 약물의 개발에 한함
4. 배경 (BACKGROUND)	- 약물이 포함되어 있는 의료기기이지만 약물을 평가할때와는 전혀 새로운 관점으로 평가되어야 함 - 전신적, 국소적 영향을 평가해야 함
5. 기본시험 (BENCH TESTING)	- 부식성능(생분해성 폴리머 스텐트에는 해당 안됨), 코팅 무결성, 내구성(생분해성 폴리머 스텐트의 경우 기간 설정이 다름) 등의 시험을 통해 스텐트의 성능을 평가해야 함
6. 비임상 시험 (NON-CLINICAL TESTING)	- 생체적합성시험: 세포독성, 용혈성 등의 시험을 통해 인체내에서의 생체적합성을 평가해야 함 - 비임상시험, 약리학 시험, 비임상 약물동태학 시험 스텐트 중복 시험: 스텐트를 겹쳐서 사용하는 경우에 대한 시험을 실시해야 함(생분해성 폴리머 스텐트는 해당되지 않음) 전임상 독성 시험: 전임상 연구에 필요한 약물 농도를 찾아야 함
7. 임상자료 (CLINICAL DATA)	임상 약동력학 시험 임상 대응 방법과 탐구 시험 확실한 임상 적용 임상적 안전성 평가

다. FDA 가이드라인

- (1) 미국 FDA에서 발행한 약물방출 스텐트 관련 가이드라인은 스텐트와 전달시스템에 대한 일반적인 기계적 특성과 물리화학적 특성을 평가하는 내용의 "Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems", 심혈관용 약물방출 스텐트의 비임상 시험과 임상 시험에 관한 "Coronary Drug-Eluting Stents – Nonclinical and Clinical Studies, DRAFT GUIDANCE" 가이드라인에 대해 부가적이고 좀 더 자세한 내용을 담은 companion document(안내서)가 있다.
- (2) 추가적 가이드라인으로 생분해성 고분자 재질의 기기에 대한 시험 내용을 담은 "Guidance Document for Testing Biodegradable Polymer Implant Devices, Draft 1996"가 있다.

[표 4] FDA 가이드라인, Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems 요약

목차	주요 내용
1. 서론 (INTRODUCTION)	<ul style="list-style-type: none"> - 법적 한계 고지 - 용어정의
2. 범위 (SCOPE)	<ul style="list-style-type: none"> - 자가팽창식과 풍선확장식 혈관내스텐트에 한함
3. 데이터의 내용과 형식 (CONTENT AND FORMAT OF TEST DATA)	<ul style="list-style-type: none"> - 요약 목차 시험요약, 데이터요약, 결과요약 - 결과보고 시료정보 시험방법, 한도 및 기준치 Raw 데이터, 결과, 결과분석, 결론 - 시험방법 (시료 선정 내용 포함)
4. 비임상공학시험 (NON-CLINICAL ENGINEERING TESTS)	<ul style="list-style-type: none"> - 원자재 특성 - 스텐트 치수 및 기능적 특성 - 딜리버리시스템 치수 및 기능적 특성 - 유효기간설정 - 생체적합성
5. 라벨 (LABELING)	<ul style="list-style-type: none"> - 라벨에 기재하는 항목 규정 (설명, 사용법, 사용금지사유 등)

[표 5] FDA 가이드라인, Coronary Drug-Eluting Stents-Nonclinical and Clinical Studies 요약

목차	주요 내용
1. 서론 (INTRODUCTION)	- 심혈관용 약물방출 스텐트의 개발과 FDA에의 자료제출, 마케팅용으로 활용하기 위해 만들어졌음
2. 배경 (BACKGROUND)	- 규제 근거 - 허가 요구사항
3. 약물방출 스텐트의 개발경로 (PRODUCT DEVELOPMENT PATHWAYS FOR DRUG ELUTING STENTS)	- 약물방출 스텐트 개발 경로 (개요) - 개발에 영향을 미치는 요인 : 구성품들에 대한 사전 정보 - 개발에 영향을 미치는 요인 : 국소적, 전신적 노출
4. 약물의 전신 약리학, 독성학, 안전자료 (SYSTEMIC PHARMACOLOGY, TOXICOLOGY, AND SAFETY DATA FOR THE DRUG SUBSTANCE ALONE)	- 일반적 고려사항 - 비임상적 약리학과 독성학적 측면 - 임상적 약리학과 임상적 한도, 안전 정보
5. 화학, 제조, 제어 정보 (CMC, Chemistry; Manufacturing; Controls, INFORMATION)	- 약물의 CMC - 완제품(약물방출 스텐트)의 CMC
6. 약물방출 스텐트의 비임상 연구 (NONCLINICAL STUDIES OF THE FINISHED DES)	- 공학적 평가 - 생체적합성 - 동물을 이용한 안전성 연구 - 임상적 약리학 및 약물방출율

라. ISO 표준

(1) ISO 표준은 심혈관용 스텐트의 전반적인 요구사항과 정의, 기계적 특성평가 그리고 생체적합성 평가에 대한 여러 가지 시험방법을 제시하고 있으며, 이외 확인해야할 특성에 대하여 추가 참고한 시험 기준들에 대한 간략한 내용은 아래 표와 같다.

[표 6] ISO 표준 요약

표준번호	규격명칭	주요내용
527-1	Plastics - Determination of tensile properties	합성수지 인장능력 평가
5834-2	Implants for surgery - Ultra-highmolecular-weight-polyethylene	이식 수술용 초고분자량 폴리에틸렌
10993-3	Tests for genotoxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity	의료기기의 생체적합성 평가를 위한 유전독성, 발암성, 그리고 생식독성에 대한 시험 방법을 제시함
10993-4	Selection of tests for interactions with blood (Hemolysis Test)	의료기기의 생체적합성 평가를 위한 혈액적합성에 대한 시험방법을 제시함
10993-5	Tests for in vitro cytotoxicity	의료기기의 생체적합성 평가를 위한 세포독성시험에 대한 시험방법을 제시함
10993-6	Tests for local effects after implantation	이식 후 국소적 영향에 대한 평가방법을 제시함
10993-9	Framework for identification and quantification of potential degradation products	가능한 분해 산물의 확인 및 평가
10993-10	Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity	의료기기의 생체적합성 평가를 위한 피내반응과 감작성에 대한 시험방법을 제시함
10993-11	Tests for systemic toxicity	의료기기의 생체적합성 평가를 위한 급성독성에 대한 시험방법을 제시함
10993-13	Identification and quantification of degradation products from polymeric medical device	고분자 재질 의료기기로부터 발생하는 분해산물의 확인

10993-17	Establishment of allowable limits for leachable substances	용해 물질에 대한 허용 한계 설정
10993-18	Chemical characterization of materials	재료의 화학적 특성 평가
14630	Non-Active Surgical Implants--General Requirements	비능동형 수술적 이식 제품의 전반적 사항
15539 (ISO/TS)	Cardiovascular implants - Endovascular protheses	심혈관용 스텐트에 대한 일반적인 요구 사항에 대한 보충설명을 제시함
17137 (ISO/TS)	Cardiovascular implants and extracorporeal systems - Cardiovascular absorbable implants	생흡수성 심혈관용 이식용 기기 및 체외 순환 기기
25539-1	Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 1 : Endovascular protheses	심혈관용 스텐트에 대한 일반적인 요구 사항에 대해 명시함
25539-2	Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents	심혈관용 스텐트의 기계적/물리/화학적 성능 평가 시험방법을 제시함

마. 평가항목 및 관련 표준

(1) 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트에 대한 평가항목 중 약물관련 특성과 관련하여 국제표준에 기술되어 있는 평가항목은 다음 표와 같다.

[표 7] 약물관련 특성 시험 항목 및 관련 표준과 주요 시험기기

평가항목	관련 표준 및 지침	주요 시험기기
약물 확인	FDA 가이드라인(2010) ISO 25539-2	HPLC, GC, IR, NMR
약물 방출율 측정	FDA 가이드라인(2010) ISO 25539-2	HPLC, GC
약물 함량	FDA 가이드라인(2010) ISO 25539-2	HPLC, GC
잔류 용매 분석	FDA 가이드라인(2008)	HPLC, GC/MS
불순물 측정	FDA 가이드라인(2008)	HPLC, GC/MS

(2) 약물방출 스텐트에 대한 평가항목 중 스텐트의 물리적 특성 평가 시험과 관련하여 국내외 자료에 기술되어 있는 평가항목은 다음 표와 같다.

[표 8] 스텐트의 물리적 특성 평가 시험 항목 및 관련 표준과 주요 시험기기

평가항목	관련 표준 및 지침	주요 시험기기
치수확인	ASTM F2081 ISO 25539-2 FDA 가이드라인(2010) 식약처 가이드라인	투영기, 공구현미경
스텐트 표면적	ISO 25539-2 FDA 가이드라인(2010) 식약처 가이드라인	CAD
프로파일 영향	ISO 25539-2 식약처 가이드라인	투영기, 공구현미경
도그보닝	ISO 25539-2 식약처 가이드라인	투영기, 공구현미경
자기공명영상장치 (MRI)안전성과 호환성	FDA 가이드라인(2010) ASTM F2182 식약처 가이드라인	MRI
피로도 시험	FDA 가이드라인(2010) ASTM F2477 식약처 가이드라인 ASTM F2514 ISO 25539-2	박동피로시험기
탄성회복	ISO 25539-2 ASTM F2079 식약처 가이드라인	투영기, 공구현미경
스텐트에 적용되는 힘	ISO 25539-2 식약처 가이드라인	Push-pull gauge
코팅 관찰 및 미립자평가	FDA 가이드라인(2010) ASTM F2394 ASTM F2743 식약처 가이드라인	SEM Liquid particle analyzer
방사선 불투과성	FDA 가이드라인(2010) ISO 25539-2 식약처 가이드라인	X-ray
원재료 성분 분석	FDA 가이드라인(2010) ASTM F2063 식약처 가이드라인	AA, ICP, EA(유기원소)

[표 9] 스텐트 전달시스템의 시험 항목 및 관련 표준과 주요 시험기기

평가 항목	관련 표준 및 지침	주요 시험 기기
치수	FDA guidance (2010) ISO 25539-2	-
전달, 전개 및 회수	FDA guidance (2010) ISO 25539-2 ASTM F2394	-
풍선정격과열압력	FDA guidance(2010) ISO 25539-2	-
풍선피로시험	FDA guidance (2010) ISO 10555-4 ISO 25539-2	-
풍선팽창압력에 대한 스텐트 지름	FDA guidance (2010) ISO 25539-	-
풍선팽창 및 수축시간	FDA guidance(2010) ISO 25539-2	-
카테터 접합력	FDA guidance (2010) ISO 25539-2	만능재료시험기
굽힘/꼬임	FDA guidance (2010) ISO 25539-2	-
비틀림 접합력	FDA guidance (2010) ISO 25539-2	만능재료시험기
급성코팅무결성	FDA guidance (2010) ISO 25539-2	-
제거력	FDA guidance (2010) ISO 25539-2	만능재료시험기

4. 심혈관용 안전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트의 시험 방법

- ※ 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
- ※ 스텐트 단위 면적당 약물 양에 대한 시험 데이터를 제시가 요구될 수 있음.
- ※ 약물 및 코팅의 uniformity에 대한 시험데이터를 제시 할 수 있어야 함.
- ※ 약물 방출 특성 시험 시 단기방출 및 장기방출에 대한 특성에 대하여 모두 시험 데이터를 가지고 있어야 하며, 제품 설계 특성에 따라 장기 방출 시험의 경우 필요시 in vivo test가 필요할 수도 있음
- ※ 그 외 약품에 대한 함량시험, 역가시험, 등의 약물에 대한 기본시험 및 Drug Master File에 준하는 자료를 제출할 수 있어야 함
- ※ 해당 시험 결과는 모두 GMP 시스템의 공정관리 결과와 일치성을 가질 수 있도록 하여야 하며, 특히 공정능력지수(CpK)와 같은 공정 관리에 직결됨으로 안정된 데이터가 요구될 수 있음.
- ※ 약물코팅에 사용된 물질에 대한 분해 특성 자료 및 PK 자료를 요구할 수 있음.
- ※ 약물코팅 물질과 스텐트 베이스 간의 상호 반응성에 대한 자료를 요구할 수 있음.

가. 약물 관련 특성

(1) 약물 확인

1) 관련 표준

- FDA 가이드라인 "Coronary drug-eluting stents - Nonclinical and clinical studies"

- ISO 25539-2: 2008, "Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2: Vascular stents"

2) 시험 목적

- 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트에 코팅된 약물이 제조사에서 제시하는 해당 약물이 맞는지를 확인하기 위함이다.

3) 시험 방법 및 결과 분석

- 해당 약물을 용해시킬 수 있는 용매를 사용하여 용해시킨 뒤, HPLC, GC, IR, NMR 등의 방법으로 분석하여, 표준품(신뢰성이 확보된 약물)과 해당 약물이 흡광도, 흡수스펙트럼, retention time 등이 일치하는지를 평가한다.

(2) 약물 함량

- ※ 제조원마다 측정방법이 상이하여 제조원 제시규격으로 시험하기를 권장함

1) 관련 표준

- FDA 가이드라인 "Coronary drug-eluting stents - Nonclinical and clinical studies"
- ISO 25539-2: 2008, "Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2: Vascular stents"

2) 시험 목적

- 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트에 코팅된 약물의 함량이 제조사에서 명시한 총량 혹은 스텐트 표면적 당 표시량의 허용범위 이내

인지 확인하기 위함이다.

3) 시험 방법

※ 해당 약물을 완전히 용해시킨 용액을 정량분 석하여, 제조사에서 제시한 약물 총량 대비 회수율 %를 구한다. 또한 약물 총량을 스텐트 표면적으로 나누어 약물의 밀도를 구한다. 사용하는 용매는 해당 약물을 가장 잘 녹일 수 있는 특성을 갖는 물질을 사용하는데, 대체로 소수성 약물은 acetonitrile이나 DMSO, 친수성 약물은 식염수를 사용한다. 약물 추출을 용이하게 하기 위해 약물과 함께 코팅되어 있는 고분자물질의 용해도를 고려하여, 버퍼와 유기용매를 함께 사용하기도 한다.

- ① 스텐트를 전개해서 적당한 부피를 갖는 volumetric flask에 넣는다. 이때 선택하는 volumetric flask의 부피는 표준곡선의 범위내에 시료의 농도가 들어오게끔 선정한다. 일반적인 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트는 10 mL volumetric flask가 적당하다.
- ② 해당 volumetric flask의 약 70 % 부피만큼 용매를 넣는다. 37 °C에서 20분 동안 sonication해서 약물을 완전히 녹인 다음, 스텐트를 꺼내고 volumetric flask의 부피만큼 용매를 채운다.
- ③ 용액을 HPLC나 GC등의 분석기기로 정량한다.
- ④ 회석배수를 반영하여 약물의 총량과 밀도를 구한다.

4) 시험 결과 분석

- ① 총량 = 검출된 약물의 농도(ug/mL) × 약물용해에 사용한 용매의 부피(mL)

② 회수율(%) = 추출된 약물의 양(ug) ÷ 제조사에서 제시하는 약물의 양(ug) × 100

③ 밀도(ug/mm²) = 추출된 약물의 양(ug) ÷ 제조사에서 제시하는 스텐트의 표면적(mm²)

(3) 약물 방출을 측정

※ 제조원마다 측정방법이 상이하여 제조원 제시규격으로 시험하기를 권장함

1) 관련 표준

- FDA 가이드라인 "Coronary drug-eluting stents - Nonclinical and clinical studies"
- ISO 25539-2: 2008, "Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2: Vascular stents"
- USP <711> "DISSOLUTION"
- USP <724> "DRUG RELEASE"

2) 시험 목적

- 약물 방출속도에 따라 약물이 과도하게 전달되거나 요구되는 시점에 약물전달이 되지 않을 수도 있으므로 약물이 방출되는 속도함수를 도출하여 시간대별로 방출되는 약물농도를 정량적으로 평가하고자 한다.

3) 시험 방법

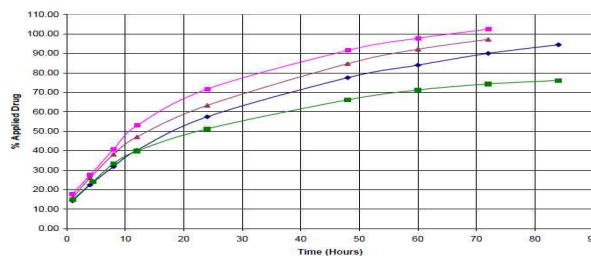
※ 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트가 설치되는 환경을 모의하여 시간대별로 약물이 방출된 용액을 샘플링하고, 각 시간대의 약물

농도를 결정하여 약물이 방출되는 속도를 측정한다.

- ① 스텐트를 갈색 유리 vial에 전개시킨다.
- ② 예상되는 약물의 농도가 표준곡선의 범위 내에 들어오고 검출 한계 이상이 되도록 용매를 넣는다. 이때 사용하는 용매는 생리식염수를 사용하는데, 소수성 약물이 생리식염수에는 용해도가 매우 낮으므로 1 % 미만의 계면활성제를 첨가하여 사용하기도 한다.
- ③ Vial을 미리 37 °C로 맞추어 놓은 shaking water bath에 넣고 50 rpm ~ 100 rpm 조건에서 약물을 추출한다.
- ④ 시간대별로 sampling한다. Sampling한 후 약물방출을 계산을 정확히 하기 위해서 용매 전체를 교환해 준다.
- ⑤ HPLC나 GC등의 방법으로 정량한다.
- ⑥ 각 시점에서 계산된 값을 바탕으로 방출율을 구한다.

4) 시험 결과 분석

- ① 방출량(%) = 검출된 약물의 농도(ug/mL) × 약물용해에 사용한 용매의 부피(mL) ÷ 표시된 약물 총량(ug)
- ② 각 시점에서 계산된 방출량을 누적하여 시간대별로 plotting한다.
- ③ 제조사에서 제시하는 방출율과 비교한다.



[그림 1] 약물 방출율 그래프 (예시)

(4) 불순물 측정

1) 관련 표준

- FDA 가이드라인 "Coronary drug-eluting stents - Nonclinical and clinical studies"

2) 시험 목적

- 코팅 전/후에 약물에 남아있거나 발생했을 가능성이 있는 불순물의 양을 측정하여, 약물의 안정성을 평가하기 위함이다.

3) 시험 방법 및 결과 분석

- ① 스텐트를 적정 압력으로 전개시켜서 불순물을 녹일 수 있는 친수성 /소수성 용매를 넣는다.
- ② GC/MS와 HPLC등의 분석기기를 사용하여 불순물을 확인한다.
- ③ 함께 분석한 표준품의 표준곡선을 이용해서 불순물의 양을 계산한다.

(5) 잔류 용매 분석

1) 관련 표준

- FDA 가이드라인 "Coronary drug-eluting stents - Nonclinical and clinical studies"

2) 시험 목적

- 해당 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트의 약물 제조 공정 중 사용되는 용매는, 체내에 스텐트가 삽입되면서 주변 조직이나 혈관에 생물학적 영향을 미칠 수 있다. 따라서 해당 잔류용매의 양을 측정하여 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트의 안전성을 평가하기 위함이다.

3) 시험 방법

- ① 스텐트를 적정 압력으로 전개시켜서 유기용매가 담겨 있는 GC의 Headspace vial에 넣는다.
- ② Head space가 장착된 GC/MS를 사용하여 스텐트에 잔류하고 있는 유기용매가 남아있는지를 확인한다.
- ③ 함께 분석한 표준품의 표준곡선을 이용해서 잔류용매량을 계산한다.

나. 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트의 폴리머 관련 특성

(1) 폴리머 확인 (원재료 성분 분석)

※ 원재료의 인증: 사용된 원자재가 해당 사양서(Specification)에 적합한지를 확인할 수 있는 서류를 제공해야 하고, 공급자의 성적서, 원재료의 품질관리시험 또는 동등한 평가 서류가 필요하다.

※ 원재료에 대한 자료를 제출할 수 없거나 자료가 부족한 경우 다음 항목들과 방법들을 참고하여 시험할 수 있다.

1) 관련 참고 표준

- FDA 가이드선스 "Guidance Document for Testing Biodegradable Polymer Implant Devices"
- FDA 가이드라인 "Coronary drug-eluting stents - Nonclinical and clinical studies"
- FDA 가이드라인(2010) "Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems"

- ISO 31-8 “Physical Chemistry and Molecular Physics - Part 8: Quantities and Units”
- ISO 10993-13:2010, "Biological evaluation of medical devices - Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices“
- ASTM F3036, Standard Guide for Testing Absorbable Stents

2) 시험 목적

- 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트에 사용된 폴리머가 스텐트 제조사에서 제시하는 해당 폴리머가 맞는지 확인하기 위함이다.

3) 시험 내용, 방법 및 결과 분석

- ※ 폴리머의 “분자량(Molecular weight), 분자량 분포(The molecular weight distribution, PDI), 결정정도 백분율(Percent crystallinity, χ_c , 측정 불가 또는 불필요 시 근거 첨부), 녹는 온도(Melting temperature, T_m), 유리전이 온도(Glass transition temperature, T_g), 잔류 모노머 성분(Residual monomer content), 잔류 free radical(Residual free radicals 측정 불가 또는 불필요 시 근거 자료 첨부), 구조적 온전성(Structural integrity)” 등에 대한 구체적이고 실험적 증명이 가능한 자료를 제출하여야 한다. 단, 만약 제품이 앞서 나열한 항목을 측정하여야 하는 특성을 가지지 않는 경우 그에 대한 근거 자료를 첨부 하고 제품 특성에 맞는 항목을 선택하여 측정된 자료를 제출해야한다.
- ※ 폴리머에 대한 특징 정보 자료를 제출할 수 없는 경우는 시험을 자사 기준과 방법을 근거를 제시하고 아래의 방법을 참고하여 직접 수행

할 수 있다.

- ① 해당 폴리머를 용해시킬 수 있는 용매(생리적 동등성이 인정되는 용매, 일반적인 생리식염수가 아닐 경우 그에 합당한 근거 자료 첨부 필요)를 사용하여 용해시킨다.
- ② HPLC, GC, IR, NMR 등의 방법으로 분석하여, 표준품(신뢰성이 확보된 폴리머)과 해당 폴리머의 흡광도, 흡수스펙트럼, retention time 등이 일치하는지를 평가한다.
- ③ 항목별 결과를 정리하고 제출한다.

(2) 용출물 시험

※ 시험 대상은 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트 기본 골격 구조를 구성하는 폴리머와 그 외에 코팅용으로 사용된 폴리머를 포함한 스텐트 완제품을 시험하도록 함.

1) 관련 표준

- 대한민국약전 일반시험법-용출물 시험 (필요시 타국의 약전 인용 가능함)
- 의료기기의 물리화학적 특성에 관한 자료 심사지침

2) 시험 목적

- 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트 다양한 원재료, 부분품이 복합적으로 구성되어 있어, 제품으로부터 용출될 수 있는 물질도 다양하다. 원재료 또는 완제품으로부터 용출된 특정물질은 인체 내 위해성을 발생시킬 수 있으므로, 잠재적 위해성을 평가하기 위하여 용출물 시험을 실시한다.

3) 시험 방법

- 용출물과 관련된 시험으로 거품, 성상, pH, 과망간산칼륨 환원성물질, 자외가시부흡수스펙트럼, 증발잔류물, 중금속 7개 시험항목이 있으며 각 항목별 시험목적 아래 표와 같다.

번호	시험항목	시험목적
1	거품	거품이 발생하는 물질(예. Detergent)의포함 여부를 확인하기 위한 시험
2	pH	인체 내의 pH는 일정하게 유지가 되나 의료기기로 인해 체내 pH 변화를 일으킬 수 있으며 이를 측정하기 위하여 수소이온의 농도차이를 확인하여 전위를 가지는 물질의 존재유무를 확인하는 시험
3	과망간산칼륨 환원성 물질	강력한 산화제인 과망간산칼륨을 사용하여 유기물이나 무기물의 존재유무를 확인하는 시험
4	자의 가시부 흡수 스펙트럼	눈에 보이지 않는 자외부 영역대에서 미지의 물질을 확인하고자 함.
5	증발 잔류물	미지의 물질이 용출되었는지 여부를 확인하는 정량적 시험
6	중금속	인체에 장기간 걸쳐 유해한 작용을 하는 중금속(미지의 2가 중금속이온)이 용출 되는지 확인하기 위함이다.
7	성상	용출물로부터 나오는 가소제, 윤활제, 안정제, 색소 등을 확인하기에 경우 가장 간단한 확인방법은 육안관찰로 제품의 표면에 붙어 있는 입자나 색소의 용출로 인한 용출용매의 색변화를 관찰하는 시험

(3) 폴리머 in vitro 분해 시험

- ※ 생체 외 실험실 조건에서 물질분해 측정(in vitro 분해 측정)을 목적으로 한다.
- ※ 제조원마다 측정방법이 상이하여 제조원 제시규격으로 시험하기를 권장함
- ※ 시험 대상은 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트 기본 골격 구조를 구성하는 폴리머와 그 외에 코팅용으로 사용된 폴리머를 포함한 스텐트 완제품을 시험하도록 함.
- ※ 약물방출형 설계 제품에서 약물 및 약물 코팅 층에 의한 분해속도의 저하 또는 가속에 대하여 함께 검토되어야 하며, 검토결과를 반영

하여 최종 시험샘플의 형태를 결정할 수 있음.

- ※ 확인 시점(Time point)는 0포인트를 포함하여 최종 분해 완료 예상 시간까지 진행하되 mile point (e.g. stent structure break down point, PLA burst degradation point, vascular wound healing point, vascular remodeling point 등, 자체 기준 설정 가능하며 설정 기준에 대한 근거 자료 제출 필요) 예상되는 부분에서 추가적인 측정을 할 수 있으며, 일정기간동안(vascular remodeling)의 정기적인 측정을 하여 분해에 대한 완전한 특성을 확인할 수 있어야 함.
- ※ 사용되는 샘플 숫자는 통계적인 유의성을 확인할 수 있는 숫자를 사용하여 정량적 데이터를 추출하여야 하며, 그 이하의 숫자의 데이터는 정성적 데이터로서의 의미만 갖는다.
- ※ 주요 mile point에서 degradation test와 병행하여 radial force등을 측정하여 stent structure break point에 대한 추가적인 데이터를 구할 수 있다.

1) 관련 표준

- FDA 가이드스 "Guidance Document for Testing Biodegradable Polymer Implant Devices"
- ISO 10993-13:2010, "Biological evaluation of medical devices -- Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices"
- ISO 13781 - PLA resins and fabricated forms for surgical implants in vitro degradation test
- ASTM F1635-11, "Test Method for in vitro Degradation Testing

of Hydrolytically Degradable Polymer Resins and Fabricated Forms for Surgical Implants"

- ASTM F3036, Standard Guide for Testing Absorbable Stents
- ANSI/AAMI/ISO TIR 17137:2014 "Cardiovascular implants and extracorporeal systems - Cardiovascular absorbable implants"

2) 시험 목적

- 폴리머 종류나 특성에 따라 폴리머가 균일하게 분해되지 않거나 요구되는 시점보다 먼저 분해될 수 있으므로 폴리머가 시간대별로 분해되는 폴리머 특성을 정량적으로 평가하고자 한다.

3) 시험 방법

- ※ 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트가 설치되는 환경을 모의하여 시간대별로 폴리머가 분해된 용액을 샘플링하고, 각 시간대의 폴리머 농도를 결정하여 폴리머가 분해되는 속도를 측정한다.
- ※ 물리적인 힘이 가해지는 경우와 그렇지 않은 경우 분해되는 속도에 차이가 발생할 수 있으므로, 심혈관에 사용하는 폴리머 스텐트의 경우에는 이식 환경을 모사 가능한 환경 조건(자사 기준 설정 가능 하나 그에 대한 근거자료 제출 필요)에 적용하여 분해 정도를 평가한다.
- ※ 또한 산도 차이에 의한 폴리머 분해 정도가 다를 수 있으므로 생리적으로 발생 가능한 온도 및 혈액의 pH 범위 중 적절한 상한선과 하한선의 유사 체액조건을 설정하여 해당 산도의 경계에 해당하는

pH 상황에서 설정한 기간 동안의 분해 정도를 평가한다.

- ① 스텐트를 이식환경을 반영하는 장치에 고정시킨다.
- ② 이식환경을 반영한 장치에 장착된 스텐트가 고정된 부분이 준비된 시험 용매에 완전히 잠기도록 조정한다. 이때 사용하는 용매는 생리적 동등성을 인정할 수 있는 용액이어야 하며 그 근거를 제시하여야 한다. 시험에는 생리식염수나 Bovine serum을 포함한 생리적 동등 용액을 사용할 수도 있고, 시험 기간 중 용매는 생리적 온도와 생리적 온도 범위인 $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ 를 유지하여야 하며, 시험 기간 중 용매의 산도는 $\text{pH } 7.4\pm 0.2$ 를 유지하여야 한다. 분자량을 측정한다.
- ③ 시간대 별로 표본을 sampling 하고, 용매의 pH가 규정 범위 내에 있는지 확인하여 산도를 보정해준다. 용매의 pH 보정 시에는 time weighted average (TWA) pH 계산식으로 다음을 이용할 수 있다.

$$\text{TWA pH} = \frac{(\text{pH}_1 t_1) + (\text{pH}_2 t_2) + (\text{pH}_3 t_3) + \dots + (\text{pH}_n t_n)}{(t_1 + t_2 + t_3 + \dots + t_n)} \quad (\text{X1.1})$$

pH = measured pH at the respective sampling point

t1 = elapsed time from buffer replenishment

tn = elapsed time from the prior sampling point

- ④ 시간대별로 Sampling한 표본을 질량과 분자량 변화를 각각 HPLC나 GC등의 방법으로 정량한다.
- ⑤ 각 시점에서 계산된 값을 바탕으로 분해율을 구한다.

4) 시험 결과 분석

- ① 분해율(%) = (확인 시점에서의 스텐트의 질량 또는 분자량 ÷ 완제품 스텐트의 질량 또는 분자량) × 100
- ② 각 시점에서 계산된 분해량을 누적하여 시간대별로 plotting한다.
- ③ 시간대 별 분해된 정도를 그래프로 그린다.

다. 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트의 물리적 특성

(1) 치수 확인

1) 관련 표준

- ASTM F2081 (2006) Standard Guide for Characterization and Presentation of the Dimensional Attributes of Vascular Stents
- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents
- FDA 가이드라인(2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems

2) 시험 목적

- 이 시험의 목적으로 스텐트의 길이와 지름과의 관계, 스텐트의 확장된 길이 및 스텐트의 벽 두께를 결정하는 것이다. 이 시험 방법은 사용자가 환자에게 적합한 제품의 규격 정보를 알 수 있도록 스텐트 치수를 측정하여 결과 값을 제공하고 설계사양이 적합한지를 평가하기 위하여 필요하다.

3) 시험 방법

[스텐트 단면적 (Crossing profile)]

- ① 시료를 사용자 설명서에 따라서 준비한다.
- ② 스텐트 시스템을 제품보호튜브로부터 분리한 후 공구현미경의 측정대 위에 고정시킨다.
- ③ 고정시킬 때 스텐트가 손상되지 않도록 주의한다.
- ④ 공구현미경 사용방법을 이용하여 스텐트 말단부 팁에서부터 시스템의 지름을 측정한다.
- ⑤ 치수측정부분은 조밀하게 측정하는 것을 권유하지만, 스텐트 시스템의 양쪽 끝단과 중간 지점을 측정하도록 한다. 만약 풍선의 양쪽 끝단이 조립된 스텐트보다 지름이 클 경우에는 포함시켜서 측정한다.
- ⑥ 측정이 완료되면 스텐트 시스템을 90도 회전시켜서 ⑤단계를 반복하여 측정한다.
- ⑦ 측정된 결과값 중 가장 큰 값을 선택하여 교차 프로파일로 결정한다.

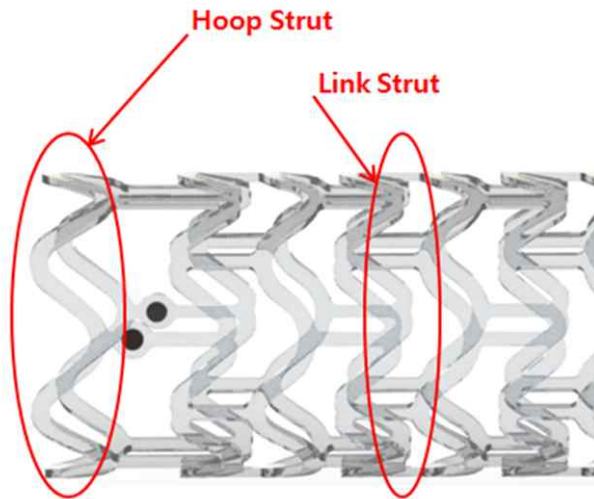
[조립된 스텐트 길이 측정 (Mounted length)]

- ① 시료를 사용자 설명서에 따라서 준비한다.
- ② 스텐트 시스템을 제품보호튜브로부터 분리한 후 공구현미경의 측정대 위에 고정시킨다.
- ③ 고정시킬 때 스텐트가 손상되지 않도록 주의한다.
- ④ 공구현미경 사용방법을 이용하여 스텐트 원위부에서 근위부로 길이를

측정한다.

- ⑤ 치수측정은 교차 프로파일과 90도 회전시켜서 측정하는 것을 권유하지만, 대부분 한쪽방향으로만 측정하여도 무방하다.

[스텐트의 후프 스트럿과 링크 스트럿의 두께측정 (Strut and bridge thickness)]

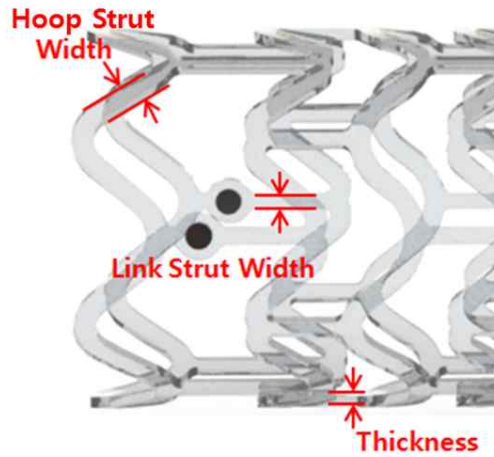


[그림 2] 후프 스트럿과 링크 스트럿

- ① 조립 전 스텐트를 공구현미경에 고정시킨다.
- ② 고정시킬 때 스텐트가 손상되지 않도록 주의한다.
- ③ 공구현미경 사용방법을 이용하여 스텐트의 양끝단과 중간 지점의 주 셀의 두께와 브릿지의 두께를 측정한다.
- ④ 측정방법은 공구현미경의 중심에 스텐트 스트럿의 옆면이 정면으로 보이게 위치시킨 후 바깥면과 안쪽면의 거리를 측정한다.
- ⑤ 스텐트 가공과정은 스트럿의 경계와 중간지점의 두께를 다르게 할 수도 있기 때문에 경계와 중간지점을 모두 측정한다.

[스텐트 후프 스트럿과 링크 스트럿의 너비측정 (Hoop Strut and Link strut width)]

- 용어



[그림 3] 너비와 두께의 위치

- 너비(Width) : 스텐트의 바깥표면에서 스텐트 안쪽으로 바라보았을 때 후프 스트럿 혹은 링크 스트럿의 너비를 말한다.
 - ① 조립 전 스텐트를 공구현미경에 고정시킨다.
 - ② 고정시킬 때 스텐트가 손상되지 않도록 주의한다.
 - ③ 공구현미경 사용방법을 이용하여 스텐트의 양끝단과 중간 지점의 주 셀의 두께와 브릿지의 너비를 측정한다.
 - ④ 측정방법은 공구현미경의 중심에 스텐트 스트럿의 표면이 수직으로 위치시킨 다음 너비를 측정한다.
 - ⑤ 측정부분은 공정을 진행할 때 설계 값이 나오기 불리한 위치를 선정하여 측정한다. 예를 들어 좁은 굴곡이 있는 디자인의 경우 좁은 부분의 사이는 마무리 가공이 균일하게 되지 않을 가능성이 있다.

[스텐트 팽창압력별 확장지름 측정 (Stent system compliance)]

- 측정 장비: 측정 장비는 팽창압력별 확장지름을 측정하는 특화된 장치를 사용할 수 있다. 장비는 수압을 제어할 수 있는 장치와 지름을 측정할 수 있는 장치 그리고 항온조 등으로 구성되어 있다. 측정값은 0.05 mm 단위로 표시할 수 있다.
 - ① 사용설명서에 따라서 시료를 준비한다.
 - ② 멸균포장재에서 분리시킨 스텐트 시스템을 보호튜브에서 분리한다.
 - ③ 스텐트 시스템의 허브를 압력장치와 연결한다.
 - ④ 조립된 스텐트가 있는 스텐트의 말단부를 측정 장치에 고정한다.
 - ⑤ 장치를 제어하여 일정한 수압을 시스템에 가한다.
 - ⑥ 팽창압력은 기압(ATM)으로 표시한다.
 - ⑦ 확장지름은 해당되는 압력에서의 모든 스텐트를 측정하여 획득한 값의 평균값이어야 한다.
 - ⑧ 측정값은 근사 값 0.05 mm 로 표시한다.

[스텐트 확장지름 및 팽창 균일성(Deployed diameter and Uniformity of Expansion)]

- 측정 장비: 측정 장비는 팽창압력별 확장지름을 측정하는 특화된 장치를 사용할 수 있다. 장비는 수압을 제어할 수 있는 장치와 지름을 측정할 수 있는 장치 그리고 항온조 등으로 구성되어 있다. 측정 장비의 분해능은 0.05 mm 보다 좋아야 하며 측정값은 근사 값 0.1 mm 로 표시할 수 있다.

- ① 사용설명서에 따라서 시료를 준비한다.
- ② 멸균포장재에서 분리시킨 스텐트 시스템을 보호튜브에서 분리한다.
- ③ 스텐트 시스템의 허브를 압력장치와 연결한다.
- ④ 장치를 제어하여 일정한 수압을 시스템에 가한다.
- ⑤ 팽창압력은 기압(ATM)으로 표시한다.
- ⑥ 사용압력에서 (10 ~ 30) 초 동안 유지하여 충분히 팽창하게끔 한다.
- ⑦ 풍선을 수축한 후 스텐트로부터 제거한다.
- ⑧ 제거된 후 10 초 이상 경과된 후 공구현미경에 고정한다.
- ⑨ 스텐트의 양끝단과 중간지점의 외경을 측정한 후 90도 회전시켜 같은 부분을 측정한다.
- ⑩ 확장 조작 후 스텐트가 균일하게 팽창되었는지 함께 확인한다.
- ⑪ 측정값은 근사값 0.05 mm 로 표시한다.

[길이 변화 (Length change)]

※ 확장 조작 전 후 스텐트의 길이 변화를 확인한다.

(가) 팽창 후 길이 (Expanded length)

- 측정장비: 측정 장비는 팽창압력별 확장지름을 측정하는 특화된 장치를 사용할 수 있다. 장비는 수압을 제어할 수 있는 장치와 지름을 측정할 수 있는 장치 그리고 항온조 등으로 구성되어 있다. 측정장비의 분해능은 0.1 mm 보다 좋아야 하며 측정값은 근사값 1 mm 로 표시할 수 있다.

- ① 사용설명서에 따라서 시료를 준비한다.
- ② 멸균포장재에서 분리시킨 스텐트 시스템을 보호튜브에서 분리한다.

- ③ 스텐트 시스템의 허브를 압력장치와 연결한다.
- ④ 장치를 제어하여 일정한 수압을 시스템에 준다.
- ⑤ 팽창압력은 기압(ATM)으로 표시한다.
- ⑥ 사용압력에서 (10 ~ 30) 초 동안 유지하여 충분히 팽창하게끔 한다.
- ⑦ 풍선을 수축한 후 스텐트로부터 제거한다.
- ⑧ 제거된 후 10 초 이상 방치한 후 공구현미경에 고정한다.
- ⑨ 스텐트의 길이를 측정한다.
- ⑩ 측정값은 근사값 1 mm 로 표시할 수 있다.

(나) 포어쇼트닝 (Foreshortening)

- FDA guideline에서는 foreshortening, ASTM F2081에서는 shortening이라고 정의하고 있음
- ① 스텐트가 카테터에 장착된 상태와 표시치 만큼 전개되었을 때 길이의 변화를 측정한다.
- ② Percent Foreshortening = $100 \times (\text{길이 변화} / \text{전개되기 전 길이})$

4) 시험 결과 분석

- ① 스텐트 길이, 지름 및 벽두께는 밀리미터 단위로 보고 한다. 또한 전개 후에 측정된 모든 길이 변화를 전개되지 않은 길이의 백분율로 보고 한다.
- ② 모든 측정값과 계산값의 최대값, 최소값, 평균 및 표준 편차를 포함해야 한다. 길이와 지름의 관계는 절대값과 백분율 모두 포함하여 표로 나타낸다.

(2) 스텐트 표면적

1) 관련 표준

- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents
- FDA 가이드라인(2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems

2) 시험 목적

- 표시된 이식재 지름과 확장된 스텐트에 의해 만들어진 원통형 표면에서 스텐트 길이 내의 접촉 및 비접촉 영역의 비율을 결정한다.

3) 시험 방법

- ① 설계 데이터(보기: CAD 형상 데이터)에서 직접 바깥쪽 스텐트 표면의 추정 면적을 계산한다.
- ② 바깥쪽 스텐트 표면의 추정 면적을 전체 원통형 스텐트 적재 혈관 표면적으로 나눈 다음 100을 곱해서 스텐트 재료와 접촉한 혈관 표면적의 백분율을 계산한다.

$$\text{Percent surface area} = 100 \times \frac{\text{혈관에서 접촉하는 면적}}{\text{완전 원통형의 표면적}}$$

4) 결과 분석

- 접촉표면적을 구하고, 100 %에서 스텐트와 접촉한 혈관 표면적

비율을 빼서 스텐트 제외 표면적을 계산한다.

(3) 프로파일 영향 (모사시험, Device Simulated Use Test)

1) 관련 표준

- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents

2) 시험 목적

- 프로파일 영향 시험은 구부렸을 때 풍선과 스텐트의 원위부 및 근위부 말단 사이의 간극을 재는 것이다. 혈관모양으로 시뮬레이션된 시험고정물을 통과할 때 원위부 및 근위부 말단에서 풍선으로부터 스텐트가 떨어지는 정도가 평가된다. 스텐트의 외부지름과 풍선의 외부지름사이 거리를 측정해서 그 거리가 클수록 굴곡부를 지날 때 스텐트가 혈관벽에 부착될 위험성이 있는 것을 고려한다.
- 해부학적으로 모사된 상황에서 제품의 Flex, Kink, Pushability, Trackability, Torquability 등을 고려하여 확인한다.

3) 시험 방법

※ 스텐트와 스텐트 전달시스템 모두의 평가항목에 해당함

- ① 적절한 치수측정기기를 사용하여 근위부와 원위부 끝에 풍선 위에 장착된 스텐트의 지름과 스텐트 근위부 및 원위부에 있는 팽창하지 않은 풍선의 지름을 측정한다. 측면 측정값은 최대 지름을 얻을 때까지 스텐트 시스템을 돌려서 획득한다.

- ② 각 기기에 대해 측면 측정값을 기록하고 스텐트 지름과 풍선지름 (근위부 및 원위부) 사이의 차이를 계산한다.
- ③ 해부모형 안에 적절한 부속기기(가이드와이어 등)를 삽입한다.
- ④ 해부모형을 통해 스텐트 시스템을 전진시키고 모형화된 굴곡부를 통해 시스템을 다시 회수한다. 이 과정을 적당한 주기 수만큼 반복한다.
- ⑤ ①부터 ④의 단계를 반복하고 추적 전 및 추적 후 측정값의 변화를 계산한다.
- ⑥ 스텐트 시스템을 반지름이 알려진 굴곡부에 놓고 스텐트 근위부 및 원위부 끝에서 스텐트 지름과 팽창되지 않은 풍선의 지름 간의 거리를 측정한다.

4) 결과 분석

- 각 시험 물품의 모든 비정상적인 관찰내용(꼬임, 제거 등)을 기록하고, 지름, 거리 등은 mm단위로 표현한다.

(4) 도그보닝

1) 관련 표준

- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents

2) 시험 목적

- 정격과열압력(RBP)에서 스텐트길이를 넘는 확장된 풍선의 외경(OD)이 확장된 스텐트의 외경(OD)보다 더 큰 것인지를 확인한다.

3) 시험 방법

※ 스텐트와 스텐트 전달시스템 모두의 평가항목에 해당함.

※ 정격파열압력(RBP)에 대한 확인은 '라. 스텐트전달 시스템 (3). 정격 파열압력'시험 항목에서 함께 확인 가능

- ① 스텐트 시스템을 준비한다.
- ② 제시된 규격에 따라 기기에 적절한 가이드 와이어를 삽입한다.
- ③ 온도조절환경에 기기를 담근다.
- ④ 시험온도에서 평형상태가 되도록 놔둔다.
- ⑤ 최소 30 초 동안 제시된 규격에 기술된 시간 동안 임상적으로 적절한 속도로 제시된 규격에 표시된 정격파열압력(RBP) 까지 풍선을 팽창시킨다.
- ⑥ 풍선이 정격파열압력(RBP) 을 받을 때 양쪽 끝에서 최대 풍선지름을 결정한다. 각 스텐트의 끝에 대해 스텐트 지름을 2 개 수직방향으로 측정하고 평균을 결정한 다음 각 끝부분에 대해 풍선과 스텐트 지름 간의 차이를 계산한다.

4) 결과 분석

- 풍선과 스텐트 외경(OD)사이의 차이를 밀리미터 단위로 작성한다.

(5) 자기공명영상장치(MRI)에서의 안전성과 호환성

1) 관련 표준

- FDA 가이드라인(2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated

delivery systems

- FDA 가이드라인(2008) Establishing Safety and Compatibility of Passive Implants in the MR(Magnetic Resonance) Environment
- ASTM F2182 (2011) Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating On or Near Passive Implants During Magnetic Resonance Imaging
- 식품의약품안전처 '인체이식 의료기기의 자기공명(MR) 환경 안전성 가이드라인(2016)'

2) 시험 목적

- 방사선 불투과성 표식자가 포함된 스텐트가 삽입되어 있는 환자의 MRI 촬영 중 스텐트의 이동, 스텐트의 발열, 스텐트에 의한 이미지 왜곡 등의 위험이 있을 수 있다. 따라서 MRI 촬영시의 스텐트 안전성과 호환성, 발생 가능한 위험성을 평가한다.

3) 시험 방법

- ① 아래의 시험 환경을 기록한다.
 - 자기장 세기, Tesla(T)
 - 최대 공간 변화도
 - 자기장 변화의 최대 시간 비율 (dB/dt)
 - 팬텀(전자파 분석에 사용되는 인체 모형) 내부에서의 국지적 비흡수율(local specific absorption rate)
 - 전신 평균 비흡수율로 평균 내어진 열량측정 분석된 팬텀
 - 시간 대비 가열 data
 - 온도측정기의 위치가 잘 나타나 있는 근접 촬영한 사진

- 팬텀 내부에서의 스텐트 위치를 보여주는 개략적인 사진
 - 팬텀겔의 세부 사항
 - 연쇄파동(pulse sequence)의 세부사항
 - 스텐트가 없는 팬텀겔 내부에서의 열 증가량
 - 스텐트 치수를 포함한 스텐트 근접촬영한 사진
 - IEC 60601-2-33에 따른 B_{1rms}
- ② 강자성의 물질로 만들어진 방사선 불투과성 표식자가 포함된 스텐트의 경우, 자기장의 공간 변화도가 최대인 지점에서 스텐트가 받는 편향력을 평가한다.
 - ③ 상자성의 물질로 만들어진 방사선 불투과성 표식자가 포함된 스텐트의 경우, 자기장 규모의 산물과 자기장의 공간 변화도가 최대인 지점($|B|$ $|\nabla B|$)에서 스텐트가 받는 편향력을 평가한다.
 - ④ 자기유도된 토크는 자기장 강도의 함수이므로 정자기장이 최대인 지점에서 측정해야 한다.
 - ⑤ ASTM F2182에서 설명하고 있는, 팬텀 내부에서 무선주파수에 의한 열 발생량 (radiofrequency heating) 측정 시험을 통해 환자의 스텐트에서 발생하는 열에 대해 확실하게 예측 하지는 못한다. 따라서 시험자는 시험조건이 열 발생에 대한 최악의 임상적 상황을 가정해서 시험했음을 증명하기 위해 열량학적 data를 제공해야 한다.
 - ⑥ 자기장에 의한 열 발생은 방사선 불투과성 표식자 사이의 거리와 위치, 자기장의 파장에 의해 변할 수 있기 때문에, 시험자는 모든 자기장 강도에서 시험을 해야 한다.

4) 결과 분석

- ① MRI 촬영 중 자기장에 의한 방사선 불투과성 표식자가 포함된 스텐트의 이동, 발열, 이미지 왜곡 현상에 대해 상세히 기록한다.
- ② 자기장에 의해 방사선 불투과성 표식자가 포함된 스텐트가 받을 수 있는 위험을 평가한다.
- ③ MR 환경에서 안전성 분류 기준에 따라 자기공명(MR) 환경에서 안전 (MR Safe), 자기공명(MR) 환경에서 안전하지 않음 (MR Unsafe), 자기공명(MR) 환경에서 조건부 안전 (MR Conditional), 자기공명(MR) 환경에서 평가되지 않음 (Safety in MRI Not Evaluated) 중 하나로 분류한다.

(6) 피로도 시험

- ※ 생분해성 스텐트의 특성을 고려하여 별도의 기준을 정할 수 있음.
다만 이에 대하여 인체에서의 생분해 속도 및 스텐트로써의 기능
한계점 등을 고려하여 설정하여야 함.

1) 관련 표준

- FDA 가이드라인(2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems
- ASTM F2477: 2007, Standard Test Methods for in vitro Pulsatile Durability Testing of Vascular Stents
- ASTM F2514: 2008, Standard Guide for Finite Element Analysis (FEA) of Metallic Vascular Stents Subjected to Uniform Radial

Loading

- ISO 25539-2: 2008, Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents

2) 시험 목적/방법/결과 분석

[응력/변형을 분석 (보기: 유한요소분석) (Stress/strain analysis)]

※ 혈관에 장착된 스텐트의 손상은 혈관을 손상시키기 때문에, 응력/변형을 분석을 통하여 스텐트의 내구성을 평가한다. 일반적으로 유한요소분석 같은 적절한 도구를 사용하여 제조, 카테터 부하, 전달, 전개 및 체외부하로 인해 발생하는 스텐트의 중요한 응력 및/또는 변형을 결정한다. 이 응력/변형 분석결과를 이용하여 적절한 설계 안전범위를 결정할 수 있으며, 적절한 시험조건을 설정하고 내구성시험을 위한 적절한 스텐트 크기를 선택할 수 있다.

- ① 스텐트를 제작하는데 사용된 재료와 구성이 동일하고 완성된 형태가 같은 재료의 기계적 시험을 통해 획득한 재료특성을 획득한다. 이 경우, $(37 \pm 2) ^\circ\text{C}$ 에서 수행한다.
- ② 스텐트 디자인의 형상에 대한 경계조건을 설정한다.
- ③ 각 경계조건들의 집합에 대해 분석을 실시하여 임계압력이나 변형의 위치와 크기를 확인한다. 또한 체내분석의 경우 임계평균 및 주기적 응력 변형을 결정한다.
- ④ 임계압력이나 변형의 위치와 크기를 확인하고, 관찰된 변형과 모형화된 변형사이의 뚜렷한 차이를 설명한다.

[피로도 분석 (보기: 피로안전계수 결정) (Fatigue analysis)]

※ 피로에 의한 스텐트의 파괴는 혈전을 생성시키거나 혈관벽의 천공을 야기 할 수 있다. 따라서 응력/변형을 분석을 통한 피로 분석은 심혈관 스텐트의 내구성에 대한 정보를 제공할 수 있다. 일반적으로 응력수명 또는 변형수명과 같은 공학적 접근방법을 통해 피로안전계수를 평가하는데, 본 가이드라인에서는 응력/변형을 분석을 통한 Goodman 분석법을 제시한다.

① 응력/변형을 분석을 통해서 altering stress와 mean stress값을 구하고, Goodman 방정식을 통해 피로수명을 예측한다.

② Goodman 방정식: $\sigma_a = \sigma_{fat} \times (1 - \sigma_m / \sigma_{ts})$ 여기에서

σ_a : altering stress

σ_{fat} : fatigue limit

σ_m : mean stress

σ_{ts} : ultimate tensile stress

③ Goodman diagram으로 표현하거나, 스텐트의 기계적 특성에 대한 주요 지점에서의 응력을 비교할 수 있는 다른 그래프로 표현한다.

④ 피로안전계수를 표로 나타내고, 안전계수를 도출한 방법도 함께 설명한다.

[가속 내구성 시험 (Accelerated durability testing)]

※ 심혈관 스텐트에 주기적인 반지름방향 부하를 가함으로써 스텐트와 코팅의 일정 기간 동안의 무결성 측면을 평가한다.

- ① 인체내의 혈관과 유사한 생리적 변위를 허용하는 모의동맥을 구성한다. 동맥 본연의 탄성을 갖게 할 수 있는 모의동맥을 구성하거나, 기기의 변위를 제어하여 체내조건을 모사하여 모의동맥을 구성한다.
- ② 모의동맥의 탄성을 결정하는 방법을 설정한다.

$$\% \text{ 탄성} = \frac{(D_{p2} - D_{p1}) \times 10^4}{[D_{p1}(P_2 - P_1)]}$$

여기에서

Dp1: P1의 압력에서의 안쪽 지름

Dp2: P2의 압력에서의 안쪽 지름

P1: 낮은 압력 값(확장), mmHg

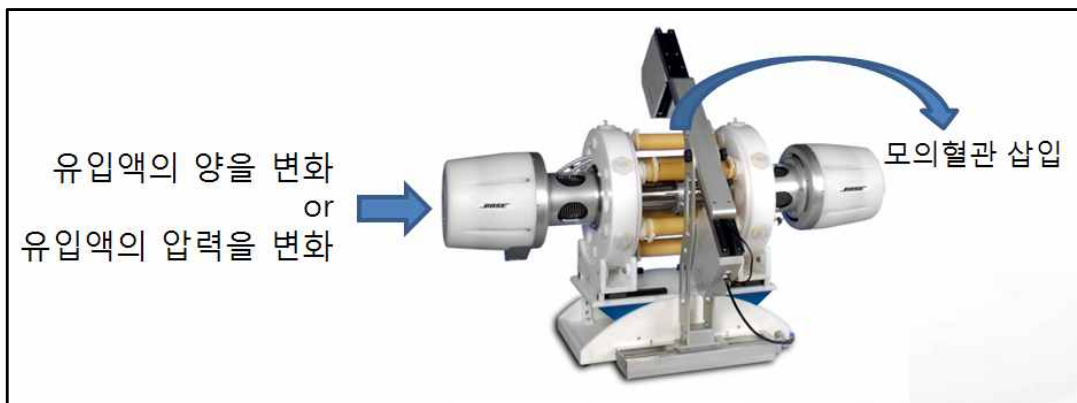
P2: 높은 압력 값(수축), mmHg

- ③ 제품 설계에 따라 적절한 시험빈도를 설정한다. 모의동맥의 유연성이, 시험 기간 동안 요구되는 한계값 내에서 유지되도록 설정한다. 제품 설계에 따라 다를 수 있으나 최소 3개월에 해당하는 기간 동안의 박동횟수를 기준으로 한 시험 설정은 포함되어야하며, 그 이상의 기간 설정도 가능하다. 일반적으로 3~6개월 정도에 해당하는 시험빈도로 설정할 수 있다. (참고, 10년에 해당하는 시험빈도 주기는 380×106)

- ④ 박동피로검사기를 설치하고, 시험 진행 온도는 $(37 \pm 2) \text{ }^\circ\text{C}$ 범위를 벗어나지 않게 한다. 검사기 내부에 시료를 설치한다. 모의동맥 내부에 스텐트를 전개한다. 전개되는 스텐트는 임상목적에 따라 겹쳐서 전개되는 등, 임상적으로 예상되는 배치와 비슷해야 한다. 또한 스텐트가 박동피로검사기에 의한 단말효과의 영향을 받지 않도록 한다.
- ⑤ 시험을 진행 한다.
- ⑥ 빈도를 정하고 박동피로검사기를 조정하여 원하는 스텐트 평균 지름과 지름 변위를 설정한다.
- ⑦ 정의된 값들을 유지하기 위해 주기적인 시간간격으로 평균지름과 변위, 모의동맥 내에서의 스텐트의 위치를 확인한다. 필요한 경우 시스템을 조정할 수 있으나(모의동맥의 교환, 장비조정, 기기 재전개 등), 시험 결과에 대한 이들 조정의 영향을 고찰하는 것이 좋다.
- ⑧ 필요한 경우, 시스템을 점검하기 위해 주기적인 간격으로 시험을 중단하고 시험에 미치는 영향을 최소화 하는 방법으로 기기를 검사한다.
- ⑨ 설정한 주기 동안 시험을 계속한다.
- ⑩ 육안, 광학현미경, X선, SEM 등을 이용하여 스텐트를 검사하고, 주기적 피로에 의한 스텐트의 손상을 검사한다. 특히 응력/변형을 분석을 통해 예측된 높은 응력 부위에 주의를 기울인다.
- ⑪ 스텐트의 균열, 파괴 또는 마모, 판분리, 피판생성 또는 노출반점 및 균열과 같은 코팅의 붕괴와 같은 모든 비정상적인 관찰 내용을 기록한다.

단위의 표현

- 시험빈도: 초당 주기수로 표현한다.
- 압력: kPa, mmHg로 표현한다.
- 길이: mm로 표현한다.
- 지름 확장: 지름의 변화율(%)로 표현하며 $100(\Delta D/D_{\text{diastolic}})$ 으로 계산한다.
- 탄성: 100 mmHg당 지름 변화율로 표현한다.



[그림 4] 박동피로시험기 (기기 사진 출처: Bose사)

(7) 탄성회복 시험(반동률, Recoil)

1) 관련 표준

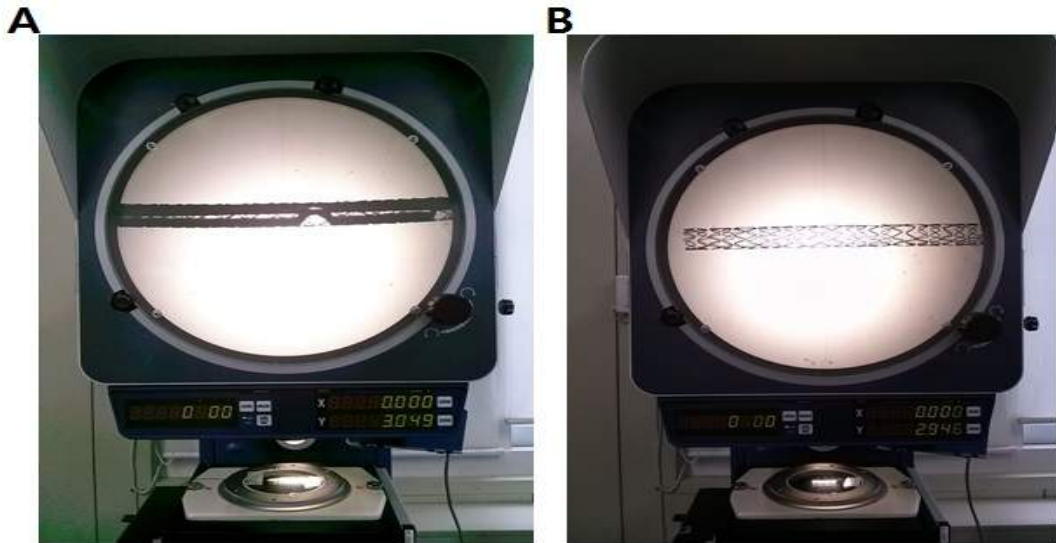
- ISO 25539-2: 2008, Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents
- ASTM F2079: 2009, Standard Test Method for Measuring Intrinsic Elastic Recoil of Ballon-Expandable Stents

2) 시험 목적

- 전개된 상태의 스텐트 지름을 결정하기 위해 안쪽 부하가 없는 상태에서 풍선 확장형 스텐트 전개 후에 탄성회복의 양을 결정하는 것이다. 이 시험방법은 혈관 벽에 스텐트가 불완전하게 부착되거나 과도한 지름으로 장착이 되는 것을 평가하여 사용자에게 정확한 정보를 제공한다.

3) 시험 방법

- ① 스텐트를 확장시키기 위해 권장팽창압력(recommended inflation pressure)을 이용해서 풍선을 팽창시키고 풍선과 스텐트가 안정화 되도록 압력을 유지한다.(약 30초)
- ② 스텐트의 양쪽 끝과 중간, 즉 3개의 길이방향 지점에서 각 2회씩 스텐트의 바깥지름을 측정하여 평균 바깥지름을 결정한다. 이때 버니어캘리퍼스 등의 측정기구나, 스텐트에 직접 접촉하지 않는 투영기(권장됨)등의 기기를 사용한다.
- ③ 풍선 카테터를 수축시키고 제거한다.
- ④ 다음 등식을 이용해서 각 3개의 길이방향 지점에서의 탄성회복률 및 평균 탄성회복률을 계산한다.
 - 스텐트 탄성회복률(%) = (바깥지름(팽창 상태) - 바깥지름(전개후)) / 바깥지름(팽창 상태) × 100



[그림 5] 탄성회복 시험 장면 (A) 팽창상태, (B) 전개 후

4) 결과 분석

- 스텐트 탄성회복률을 백분율 단위로 표현해야 한다.
- 스텐트의 각 길이방향 지점에서 탄성회복률의 최대값, 최소값, 평균 및 표준 편차를 포함해야 한다.

(8) 스텐트에 적용되는 힘

1) 관련 표준

- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents

2) 시험 목적/방법/결과 분석

[국부압축 (Local compression)]

- ※ 기기의 세로 축에 대해 직각으로 적용되는 국부 압축력에 반응하는 기기의 변형을 결정하고 스텐트가 시험 후에 원래 형상을 회복할

수 있는 지 여부를 결정한다.

- ① 스텐트의 지름을 측정한다.
- ② 최소 50 %의 지름 감소와 동등한 변위가 일어날 때까지 국부적으로 적용되는 부하를 이용해서 일정한 압축률로 스텐트를 압축한다.
- ③ 이때의 부하를 측정한다.
- ④ 스텐트에 가한 힘을 해제하고 시험 후 스텐트의 최소 지름을 측정한다.
- ⑤ 부하를 뉴턴 단위로 표현하고, 지름을 밀리미터 단위로 측정하여 기록한다.

[반지름방향힘 (Radial force)]

※ 확장 및 압축 중에 확장형 스텐트가 전개된 상태에서 혈관에 가하는 힘을 측정하는 것이다.

- ① 스텐트가 최대 표시혈관지름까지 확장될 때 반지름방향힘을 측정한다.
- ② 스텐트가 최소 공칭표시혈관지름까지 압축될 때 반지름방향힘을 측정한다.
- ③ 측정된 힘과 시험대상 원통형 영역에 근거해서 반지름방향압력을 계산한다.
- ④ 밀리미터 단위 길이당 뉴턴으로 표현한다.

[반지름 방향부하에 대한 파쇄저항력 (Crush resistance with radially applied load)]

※ 풍선 확장형 스텐트가 주위에 균일한 반지름방향 부하를 받을 때 영구적인 변형에 저항할 수 있는 기능을 측정한다.

- ① 최대 표시혈관 지름과 같은 지름으로 시작하여 스텐트를 균일한 압축률로 압축한다.
- ② 압축력이 눈에 띄게 감소하거나 스텐트의 지름이 50 % 감소할 때까지 스텐트를 압축하면서 부하와 관련된 지름을 측정한다.
- ③ 최소 공칭표시혈관지름을 이용하여 각 스텐트 형상에 대해 이 시험을 반복한다.
- ④ 단위 축방향길이(axial length)당 부하(압력 또는 힘)를 밀리미터당 킬로파스칼 또는 밀리미터당 뉴턴 단위로 표현하고 지름을 밀리미터 단위로 표현하여 측정한다.

[평행판을 이용한 파쇄저항력 (Crush resistance with parallel plates)]

※ 최소 50 % 이상의 지름감소와 동등한 임상적으로 적절한 좌굴 또는 편향을 유발하는데 필요한 부하와 스텐트를 영구적으로 변형시키거나 완전히 붕괴시키는데 필요한 부하를 결정하고 시험 후에 스텐트가 원래 형상을 회복하는지 결정한다.

- ① 스텐트를 파쇄 저항력이 가장 낮을 것으로 예상되는 방향으로 배치한다.

- ② 균일한 압축률로 스텐트를 압축한다.
- ③ 최소 50 % 이상의 지름감소와 동등한 임상적으로 적절한 좌굴 또는 편향이 발생할 때까지 스텐트를 압축시키면서 부하와 관련 변위를 기록한다.
- ④ 텐트에 가해진 힘을 해제하고 스텐트가 원래 형상을 회복하는지 여부를 기록한다.
- ⑤ 풍선팽창 스텐트의 경우, 각 스텐트 형상에 대해 스텐트를 최소 공칭표시혈관지름까지 전개하고 ① ~ ④ 과정을 반복한다.
- ⑥ 단위 축방향길이(axial length)당 부하(압력 또는 힘)를 밀리미터당 킬로파스칼 또는 밀리미터당 뉴턴 단위로 표현하고 지름을 밀리미터 단위로 표현하여 측정한다.

(9) 코팅 관찰 및 미립자 평가

1) 관련 표준

- FDA 가이드라인(2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems
- ASTM F2743: 2011, Standard Guide for Coating Inspection and Acute Particulate Characterization of Coated Drug-Eluting Vascular Stent System
- USP <788> PARTICULATE MATTER IN INJECTIONS

2) 시험 목적

- 제조과정에서 발생하는 코팅의 파괴 등으로 인해 발생하는 미립자는, 혈관내로 유입되었을 때 색전증에 대한 발생 가능성이 증가하게 된다. 따라서 미립자의 총량이나 크기를 측정하는 것이 색전증의 위험요소에 대한 지표가 될 수 있다. 또한 제조과정이나 스텐트 전개 후에 발생할 수 있는 스텐트 코팅의 벗겨짐, 굽힘 등에 관한 자료를 얻을 수 있다.

3) 시험 방법 및 결과 분석

[미립자 평가 (Particulate characterization)]

- ① 생체내의 환경과 유사하게 하기 위해서 (37 ± 2) °C의 환경에서 모든 시험을 실시한다.
- ② IFU에 따라서 스텐트를 전개하고 충분한 양의 물로 씻어낸다. 씻어낸 물을 filtering하여 미립자의 개수를 측정한다.
- ③ 스텐트의 전개를 제외한 나머지 시험을 실시하고, 이 과정에서 검출된 미립자의 개수를 측정한다. 이것을 대조로써 사용한다.
- ④ 미립자의 총 개수는 $\geq 10 \mu\text{m}$, $\geq 25 \mu\text{m}$, $\geq 50 \mu\text{m}$ 의 범위로 나누어 측정한다.

[코팅 관찰 (Coating inspection)]

- ① 스텐트가 전개되기 전의 코팅 표면을 실체현미경이나 전자현미경 등으로 관찰한다.

- ② 굽힘, 벗겨짐 등의 비정상적인 상태를 기록한다.
- ③ 생체와 유사한 환경에서 스텐트를 전개시킨다.
- ④ 전개된 후의 상태를 실체현미경이나 전자현미경 등으로 관찰한다.
전개 전 비정상적인 코팅의 형태가 관찰되었던 부분을 관찰하고,
부하를 가장 많이 받을 것으로 추정되는 부분을 위주로 관찰한다.
- ⑤ 충분한 개수의 스텐트를 통해 얻은 코팅의 상태를 기록한다.

(10) 급성 코팅 무결성 (Acute coating integrity)

1) 관련 규격

- FDA 가이드라인 (2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems
- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents

2) 시험 목적

- 부하, 추적, 전개 및 전달 시스템 회수로 인해 발생하는 손상에 저항하는 코팅의 기능을 평가하기 위함.

3) 시험 방법

- ① 해부모형을 $(37 \pm 2) ^\circ\text{C}$ 의 온도로 설정된 항온수조에 담그고 일정한 온도가 될 때까지 안정화시킨다.
- ② 해부모형 안에 적절한 부속기기(가이드와이어, 유도관등)를 삽입한다.
- ③ 모형을 통과하는 전달 시스템을 추적한다.

- ④ 처리될 혈관의 최소 지름을 나타내는 지름을 가진 관의 분절 안으로 스텐트를 전개한다. 관은 해부모형에서 제거되도록 설계하는 것이 좋다.
- ⑤ 관과 스텐트 조합을 제거한다.
- ⑥ 스텐트의 내강 표면에 외관의 변화가 있는지 검사한다.
- ⑦ 관 바깥쪽으로 또 다른 관을 전개하는 시험을 반복한다. 풍선 확장형 스텐트의 경우 최대 예상과대 지름까지 전개하고, 자가 확장형 스텐트의 경우 구속없이 전개한다.
- ⑧ 스텐트의 내강 및 내강 밖 표면을 검사하고 외관의 변화가 있을 경우 기록한다.

4) 시험 결과 분석

- ① 검사 대상 스텐트의 표면, 위치, 및 코팅 외관의 모든 변화에 대한 관찰에 사용된 방법을 설명한다.
- ② 구조의 형상과 재료를 비롯하여 사용된 해부모형에 대한 설명이 포함되어 있어야 한다.
- ③ 시험에 사용한 액체를 확인한다.

(11) 방사선 불투과성 시험

1) 관련 표준

- FDA 가이드라인(2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems
- ISO 25539-2: 2008, Cardiovascular implants - Endovascular

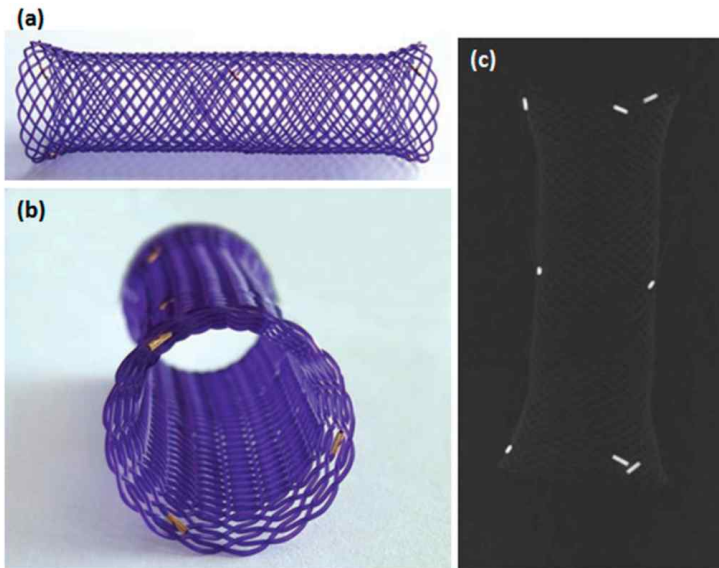
devices - Part 2 : Vascular stents

2) 시험 목적

- 혈관촬영이나 방사선촬영에 의한 스텐트의 시각성은 올바른 스텐트의 위치를 확인할 수 있게함과 동시에 2차 치료를 시작할 수 있게 한다. 따라서 스텐트 사용법에 명시된 영상기법을 이용하여 스텐트를 시각화 하는 기능을 평가한다.

3) 시험 방법

- ① 방사선 불투과성 표식자가 장착된 스텐트를 방사선투과 장치에 위치 시킨다.
- ② 영상시스템을 사용하여 스텐트 시스템과 방사선 비투과 표지를 시각화 한다.
- ③ 스텐트의 정확한 경계, 중요 지점들, 스텐트의 방향을 검사한다.



[그림 6] 방사선 불투과성 시험 예시(출처. Polymers 2016, 8(5), 158)

라. 스텐트 전달 시스템

(1) 치수 (Dimension)

1) 관련 표준

- FDA 가이드라인(2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems
- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents

2) 시험 목적

- 스텐트 전달시스템의 치수는 병변을 가로지르고 추적하기 위한 장비의 능력에 영향을 줌.

3) 시험 방법

- ① 스텐트를 포함한 모든 부속품의 치수와의 적합성을 위해 버니어 캘리퍼스등을 이용하여 치수를 측정한다.
- ② 스텐트 시스템을 배치한 상태에서 조영제가 가이드 카테터의 내강을 통과할 수 있어야 한다.

4) 시험 결과 분석

- 제시된 도면을 준수하는지 확인함.

(2) 전달, 전개, 및 회수 (Delivery, Deployment, and Retraction)

1) 관련 표준

- FDA 가이드라인 (2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems
- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents
- ASTM F2394 (2007) Standard Guide for measuring securement of balloon expandable vascular stent mounted on delivery system

2) 시험 목적

- 전달 시스템은 스텐트의 손상 없이 사용하는 기구에 의해서 스텐트가 원하는 위치에 안전하고 안정적으로 전달되어야 함.
- 스텐트는 전개 및 회수시 전달시스템에 의해서 영향을 받지 않아야 함.

3) 시험 방법

- ① 37 °C의 생리식염수 증탕기에서 모든 시료의 온도를 평형상태로 만든다.
- ② 완제품을 사용하며 스텐트와 관련된 모든 부속품들을 장착한 다음 시험을 수행한다.
- ③ ASTM F 2394의 Figure X2.4에 기술된 장비에 부속품이 장착된 스텐트를 사용한다.

4) 시험 결과 분석

- 모의시험 진행중 스텐트, 전달시스템, 장비부속품들에서 관찰되어지는 모든 손상을 기록한다.

(3) 정격 파열 압력 (Rated Burst Pressure, RBP)

- ※ 스텐트 완제품과 풍선확장식 스텐트 전달 시스템 각각 그리고 풍선 확장식 전달 시스템에 조립된 스텐트 완제품 결합체를 시험한다.
- ※ 권장 정격 파열 압력(RBP), 규정 명목 압력(Nominal pressure)과 파열 압력(Burst pressure) 등에 대한 제품의 실측 데이터를 확인한다.

1) 관련 규격

- FDA 가이드라인 (2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems
- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents

2) 시험 목적

- 적절한 안전범위를 포함한 파열압력을 결정하기 위함.
- 팽창중인 풍선 위에 장착하여 사용하도록 의도된 스텐트일 경우, 이 시험에 대해 스텐트 시스템을 사용한다.

- 권장 정격파열압력(RBP)을 명시할 수 있는 근거를 확인하고자 함.
- 규정명목압력(Nominal pressure)과 파열압력(Burst pressure)에 관한 결과를 확인하고자 함.

3) 시험 방법

- ① 37 °C의 생리식염수 중탕기에서 모든 시료의 온도를 평형상태로 만든다.
- ② 선정된 시료는 완제품을 사용하며 스텐트와 관련된 모든 부속품들을 장착한 다음 시험을 수행한다.

[표 10] 정격파열압력(RBP)을 시험하기 위한 전달시스템의 크기 표 예시 (단위:mm)

스텐트Length 스텐트Diameter	8	12	18	24
2.5	X			X
3.0				X
3.5				X
4.0	X			X

- ③ 풍선 지원 전개의 경우, 장착된 스텐트 혹은 적절한 스텐트 내에서 풍선을 추정 정격파열압력보다 낮은 값으로 팽창시킨다.
- ④ 팽창압력을 최소 10 초 동안 일정하게 유지한 다음 풍선이 누출되거나 파열되는지 검사하고, 스텐트가 파열되는지 검사한다.
- ⑤ 누출이나 스텐트 파열이 없을 경우, 스텐트 안에 풍선을 유지한 채로 시험 중인 풍선에 적절한 증분 값으로 압력을 증가시키고 최소 10 초 동안 압력을 유지한다.

- ⑥ 풍선이 누출되거나 파열될 때까지 단계를 반복한다.
- ⑦ 스텐트가 파열될 때까지 단계를 반복한다.

4) 시험 결과 분석

- ① 정격파열 압력을 계산한다.

* 풍선 확장형 스텐트의 경우, 정격파열압력은 이 압력이하에서 99.9 %의 확률로 풍선이 파열되지 않는다는 사실을 최소 95 %의 신뢰도로 입증해야 한다.

- ② 정격파열 압력 계산식은 아래와 같다.

$$RBP = X - K \times (SD)$$

K : 정규분포에 대한 단측 허용한계의 계수

P : 0.999 (99.9 %)

C : 0.95 (95 % 신뢰수준)

N : 시험 대상 스텐트의 수

X : 평균 풍선 파열 압력

SD : 풍선파열압력의 표준편차

- ③ 시험보고서는 평균파열압력, 정격파열압력, 파열데이터의 최대값, 최소값 및 평균편차를 기록한다.

(4) 풍선 피로시험 (Balloon fatigue)

1) 관련 규격

- FDA 가이드라인 (2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems

- ISO 10555-4 (2007) Sterile, single-use intravascular catheters - Part 4 : Balloon dilatation catheters
- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents

2) 시험 목적

- 풍선이 정격 파열 압력으로 반복 팽창 주기를 임상적으로 정당화된 횟수만큼 견딜 수 있는 기능을 평가함.

3) 시험 방법

- ① 37 °C의 생리식염수 중탕기에서 모든 시료의 온도를 평형상태로 만든다.
- ② 선정된 시료는 완제품을 사용하며 스텐트와 관련된 모든 부속품들을 장착한 다음 시험을 수행한다.
- ③ 최소 30 초 동안 적절한 속도로 정격파열압력(RBP) 혹은 최대 지름까지 풍선을 팽창시킨다.
- ④ 적절한 속도로 풍선을 수축시킨다.
- ⑤ 스텐트 안에 풍선을 유지하고 ③과 ④ 단계를 최소 10 회 반복한다.
- ⑥ 시험중 지속적인 누출이나 압력 또는 체적 감소가 발생할 경우 실패로 간주하고 주기수와 고장모드를 기록한다.

4) 시험 결과 분석

- ① 최대 팽창 지름이나 압력의 경우 지름은 밀리미터로 압력은 킬로파스칼이나 기압으로 표현한다.
- ② 시험의 기록은 성적적으로 완료한 주기수, 임상적으로 예상되는 최대 주기수, 모든 관찰된 고장모드, 그리고 최대 확장지름이나 압력을 포함한다.

(5) 풍선 팽창 압력에 대한 스텐트 지름 (Balloon Compliance)

1) 관련 규격

- FDA 가이드라인 (2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems
- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents

2) 시험 목적

- 풍선 확장형 스텐트에 대해 스텐트 지름과 풍선 팽창 압력간의 관계를 결정함.
- 병변의 위치에 적합한 크기의 스텐트의 선정을 위해서 스텐트의 지름과 풍선압력의 관계를 확인하기 위함.

3) 시험 방법

※ 스텐트와 스텐트 전달시스템 모두의 평가항목에 해당함

- ① 간격간에 스텐트 시스템을 안정화시키면서 풍선을 점진적으로 팽창시킨다. 압력은 지시된 지름 범위에 대해 적절한 간격(1atm 혹은 1 bar)에서 스텐트 지름을 결정하도록 선택하는 것이 좋다.
- ② 스텐트의 길이 방향으로 적절한 위치에서 각 압력 간격의 스텐트 평균 지름을 결정한다. 안정화 후에 즉시 측정값을 기록한다.
- ③ 풍선이 정격파열압력에 도달할 때까지 팽창을 중지하지 않는 것이 좋다.

4) 시험 결과 분석

- ① 스텐트 지름의 측정값과 관련 압력의 최대값, 최소값, 평균 및 표준편차를 포함하며 이 데이터는 표 또는 그래프 형식으로 표현이 가능하다.

[표 11] 풍선 확장형 스텐트에서 압력에 대한 풍선의 지름 예시

압력 (atm)	스텐트 공칭지름(mm)		
	3.0 mm 스텐트 내경	3.5 mm 스텐트 내경	4.0 mm 스텐트 내경
9.0	X	X	X
10.0	X	X	X
11.0	X	X	X
12.0	X	X	X
13.0	X	X	X
14.0	X	X	X
15.0	X	X	X
16.0 ¹⁾	X	X	X

1) 최대 정격 파열 압력
X : 주어진 압력에 따른 스텐트 내경의 지름

(6) 풍선 팽창 및 수축시간 (Balloon Inflation and Deflation Time)

1) 관련 규격

- FDA 가이드라인 (2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems
- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents

2) 시험 목적

- 풍선을 정격과열압력(RBP), 체적 또는 지름까지 팽창시키는데 필요한 시간을 결정하고 풍선 축소에 필요한 시간을 측정하는 것임.
- 치료계획 수립을 위해 임상적으로 유용한 정보를 제공할 수 있음.

3) 시험 방법

- ① 37 °C의 생리식염수 중탕기에서 모든 시료의 온도를 평형상태로 만든다.
- ② 선정된 시료는 완제품을 사용하며 스텐트와 관련된 모든 부속품들을 장착한 다음 시험을 수행한다.
- ③ 시험대상인 연성 풍선의 최대 권장 스텐트 혹은 혈관의 지름과 같은 지름의 강선관에 스텐트를 삽입한다.
- ④ 시험온도에서 평형상태가 되도록 놔둔다.
- ⑤ 지정된 속도로 풍선을 팽창시켜서 임상사용을 모의한다.

- ⑥ 최대 팽창압력, 체적 또는 지름까지 풍선 팽창 시간을 측정한다.
- ⑦ 풍선을 수축시키고 풍선수축시간을 측정한다.

4) 시험 결과 분석

- ① 팽창 및 수축시간은 초단위로 표현한다.
- ② 풍선 팽창 및 축소시간의 최대값, 최소값, 평균 및 표준편차를 기록한다.
- ③ 팽창을 위해 사용된 액체와 팽창 압력 및 속도를 기록한다.

(7) 카테터 접합력 (Catheter bond strength)

1) 관련 규격

- FDA 가이드라인 (2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems
- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents

2) 시험 목적

- 전달 시스템의 이음매 및 고정 연결부의 접합력을 결정하는 것임.

3) 시험 방법

- ① 생리적 온도가 적용되는 접합부의 경우 (37 ± 2) °C의 온도 또는 이 온도로 조건화한 직후에 시험을 실시한다.
- ② 적절한 크로스헤드 속도(e.g., 200 mm/min)로 만능재료시험기를 이용하여 접착부가 파손되거나 기능적 무결성을 잃어버릴 때까지 각 접착된 이음매 또는 일련의 접착된 이음매들에 장력을 가한다.
- ③ 결함이 일어난 시점의 힘을 기록하고 결함의 유형과 위치를 기술한다.

4) 시험 결과 분석

- ① 접합력은 뉴턴단위로 표현한다.
- ② 고장의 형태와 위치, 그리고 접합력의 최대값, 최소값, 평균 및 표준편차를 기록한다.

(8) 굽힘/꼬임 (Flex/kink)

1) 관련 규격

- FDA 가이드라인 (2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems
- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents

2) 시험 목적

- 꼬임 없이 또는 50 %를 초과하는 지름 감소 없이 전개된 스텐트를 굽힐 수 있는 최소 반지름을 결정하고 시험 후에 원래 형상을 회복할 수 있는지 결정하는 것임.

3) 시험 방법

[시험방법 A]

- ① 각 스텐트 형상별로 최소 공칭표시혈관지름의 직선형 관 안에 스텐트 1개를 전개한다.
- ② 스텐트 적재 관을 원통형 게이지 위에 놓는다. 최악의 경우 스텐트 방향을 시험한다.
- ③ 스텐트의 전체 길이가 게이지와 접촉하거나 최대 180 °까지 스텐트 적재관을 게이지 주위로 구부린다.
- ④ 반지름을 기록하고 꼬임이나 상당한 협착이 관찰되는지 여부를 기록한다. 반지름은 관 벽 두께를 게이지 반지름에 더해서 계산한다.
- ⑤ 스텐트에 가해진 힘을 해제하고 스텐트가 원래 형상을 회복하는지 여부를 기록한다.
- ⑥ 꼬임이나 최소 50 %의 스텐트 지름 감소가 관찰될때까지 점점 작은 반지름의 장치를 이용해서 ③, ④단계를 반복한다.
- ⑦ 스텐트 길이 방향으로 다른 위치에서 ① ~ ⑥ 단계를 반복한다.
(해당사항이 있는 경우)

- ⑧ 최대 표시 혈관지름의 연성관을 이용하여 ① ~ ⑦ 단계를 반복한다.
- ⑨ 중복구성의 스텐트를 이용해서 ① ~ ⑧ 단계를 반복한다. (해당 사항이 있는 경우)

[시험방법 B]

- ① 각 스텐트 형상별로 최소 공칭표시혈관지름의 직선형 관 안에 스텐트 1개를 전개한다. 최악의 경우 스텐트 방향을 시험한다.
- ② 굴곡 반지름을 기록하고 꼬임이나 상당한 협착이 관찰되는지 여부를 기록한다.
- ③ 굴곡모형에서 스텐트를 해제하고 스텐트가 원래 형상을 회복하는지 여부를 기록한다.
- ④ 꼬임이나 최소 50 %의 스텐트 지름 감소가 관찰될 때까지 점점 작은 반지름의 장치를 이용해서 ① ~ ③ 단계를 반복한다.
- ⑤ 스텐트 길이 방향으로 다른 위치에서 ① ~ ④ 단계를 반복한다. (해당사항이 있는 경우)
- ⑥ 최대 표시 혈관지름의 굴곡모형을 이용하여 ① ~ ⑤ 단계를 반복한다.
- ⑦ 중복구성의 스텐트를 이용해서 ① ~ ⑥ 단계를 반복한다. (해당 사항이 있는 경우)

4) 시험 결과 분석

- ① 꼬임 반지름은 밀리미터 단위로 표현한다.
- ② 각 시험조건에 대해 꼬임이나 최소 50 %의 스텐트 지름 감소가 관찰되지 않을 때 최소 반지름의 최대값, 최소값, 평균 및 표준편차를 포함해야 한다.
- ③ 꼬임이나 스텐트 지름감소가 관찰된 최대 반지름과 위치를 기록한다.
- ④ 영구적인 변형이 관찰되는지 여부와 영구적인 변형이 관찰된 반지름을 기록한다.

(9) 비틀림 접합력 (Torsional bond strength)

1) 관련 규격

- FDA 가이드라인 (2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems
- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents

2) 시험 목적

- 전달 시스템의 이음매 및 고정 연결부의 접합력을 결정하는 것임.

3) 시험 방법

- ① 생리적 온도가 적용되는 접합부의 경우 (37 ± 2) °C의 온도 또는 이 온도로 조건화한 직후에 시험을 실시한다.
- ② 전달 시스템 또는 구성요소를 가이드와이어 위로 삽입한다.
- ③ 시편의 한쪽 끝을 클램핑 장치에 고정시킨다.
- ④ 시편의 다른쪽 끝을 토크 게이지에 부착한다.
- ⑤ 실제로 사용되는 전개에서 사용되는 것과 같은 속도로 토크를 이음매 및 전달시스템이 파손되거나 기능적 무결성을 잃어버릴 때까지 표본의 한쪽 끝에 적용한다.
- ⑥ 고장이 발생하는 토크 값과 고장모드 및 위치를 기록한다.

4) 시험 결과 분석

- ① 접합력은 뉴턴단위로 표현한다.
- ② 고장의 형태와 위치, 그리고 비틀림 접합력의 최대값, 최소값, 평균 및 표준편차를 기록한다.

(10) 제거력 (Dislodgment force)

- ※ 스텐트 완제품과 풍선확장식 스텐트 전달 시스템을 조립하여 최종 사용 형태로 시험한다.
- ※ 스텐트의 제거 저항 관련 내용과 스텐트 전달시스템의 제거력을 함께 확인한다.

1) 관련 규격

- ASTM F2394 (2007) Standard Guide for measuring securement of balloon expandable vascular stent mounted on delivery system
- FDA 가이드라인 (2010) Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems
- ISO 25539-2 (2008) Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2 : Vascular stents

2) 시험 목적

- 임상 사용 조건을 모의하는 동안 스텐트를 스텐트 전달시스템에서 원래의 수축된 위치에서 제거하고 확장되지 않은 풍선으로부터 스텐트를 완전히 분리하는데 필요한 힘을 결정하는 것임.
- 의도한 위치에 스텐트를 확장시킨 후 스텐트 전달 시스템만 제거할 때 스텐트가 의도하지 않게 스텐트 전달 시스템과 함께 떨어져 나오거나 위치 이동이 발생하는 경우에 대한 평가를 하기 위한 것임.

3) 시험 방법

- ① 스텐트를 잡아 고정하는 장치에 스텐트를 고정한다.
- ② 전달 시스템의 끝부분이나 축을 시험 시스템의 다른 그림에 부착한다.

- ③ 시험 시스템을 작동시켜서 일정한 크로스헤드 속도(예를 들면, 200 mm/min)를 이용해서 전달시스템에서 스텐트를 완전히 제거하고 분리한다.
- ④ 스텐트가 스텐트 전달시스템 제거 시 위치이동이 발생하는지 함께 확인한다.
- ⑤ 제거를 시작하는데 필요한 힘을 기록한다. 제거 시도 시 스텐트 위치 이동이 발생한다면 스텐트 위치 이동이 발생할 때의 힘을 함께 기록한다.
- ⑥ 스텐트를 전달 시스템에서 완전히 분리시키는데 필요한 최대 힘을 기록한다.
- ⑦ 새로운 시편을 사용해서 부하적용방향을 반대로하여 ① ~ ⑥ 단계를 반복한다.(근위부 및 원위부의 제거력을 모두 평가함)

4) 시험 결과 분석

- ① 힘은 뉴턴 단위로 표현한다.
- ② 근위부 및 원위부 제거 모두에 대해 제거시작 힘과 최대 힘의 최대값, 최소값, 평균 및 표준편차를 포함해야 한다.

마. 생물학적 안전성 시험

- ※ 심혈관용 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트는 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트와 이를 전달해주는 스텐트 전달 시스템으로 구성되어 있다.
- ※ 심혈관용 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트는 특성상 분해성 고분자 재료를 사용하게 되며 사용목적에 따라 접촉시간을 정하고, 주요 접촉부위는 혈액에 이식되는 “체내 이식형 의료기기”로 분류된다.
- ※ 스텐트 전달 시스템은 사용목적에 따라 접촉시간을 정하고, 주요 접촉부위는 간접적 혈액경로로 접촉되는 “체내외 연결 의료기기”로 분류된다.
- ※ 따라서 아래의 표를 기준으로 ISO 10993의 시험방법 및 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」(식품의약품안전처 고시)에 따라 시험한다.

의료기기 분류		초기 평가시험									추가 평가 시험		
신체 접촉의 특성		접촉 지속기간 A- 제한적 (24시간 이하) B- 연장 (24시간 초과 30일까지) C- 영구적 (30일 초과)	세포 독성 시험	감작 시험	자극 또는 피내 반응 시험	전신 독성 (급성) 시험	아만성 독성 (아급성 독성) 시험	유전 독성 시험	이식 시험	혈액 적합성 시험	만성독성 시험	발암성 시험	
분류	접촉 부위												
체내외 연결 의료기기	간접적 혈액경로	A	O	O	O	O				O			
		B	O	O	O	O	△			O			
		C	O	O	△	O	O	O	△	O	O	O	
	조직, 뼈 및 상아질	A	O	O	O	△							
		B	O	O	O	O	O	O	O				
		C	O	O	O	O	O	O	O		O	O	
	순환 혈액	A	O	O	O	O		△		O			
		B	O	O	O	O	O	O	O	O			
		C	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	
이식 의료기기	조직, 뼈	A	O	O	O	△							
		B	O	O	O	O	O	O	O				
		C	O	O	O	O	O	O	O		O	O	
	혈액	A	O	O	O	O	O		O	O			
		B	O	O	O	O	O	O	O	O			
		C	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	

○ = ISO 규격에서 지정한 시험
△ = 지정된 시험 외에 추가로 적용될 수 있는 시험

※ 심혈관용 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트는 코팅된 약물이 생체적합성 결과에 영향을 줄 수 있기 때문에 약물이 코팅된 폴리머 스텐트, 약물이 코팅되지 않은 폴리머 스텐트로 분리하여 생물학적 안전성 시험을 실시한다.

※ 일부 생물학적 안전에 관한 시험을 실시하지 않은 경우 1) 생물학적 시험이 이론적 및 기술적으로 불가능한 경우 또는 시험이 의미가 없는 경우 등 이를 입증하는 자료를 제출하거나, 2) 문헌, 논문 및 해당 의료기기에 함유한 원재료의 독성정보 등에 대한 자료와 제조의뢰자의 전반적인 생물학적 평가보고서로 설명한 자료를 제출하여 해당 시험항목에 대하여 안전성이 확보되었음을 입증하여야 한다.

바. 비임상 *in vivo* 유효성 시험

(1) 관련 표준 및 참고 자료

- ISO/TS 17137:2014 Cardiovascular implants and extracorporeal systems - Cardiovascular absorbable implants
- FDA Guidance for Industry "Coronary Drug-Eluting Stents – Nonclinical and Clinical Studies" (2008)
- FDA Executive Summary "Absorb GT1™ Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) System"
- FDA medical device approval data "Absorb GT1™ Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) System - P150023", "Endeavor® Zotarolimus-Eluting Coronary Stent on the Over-the-Wire (OTW), Rapid Exchange (RX), or Multi Exchange II (MX2) Stent Delivery Systems - P060033"

(2) 시험 목적

- 동물 모델 시험에서 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트의 전달, 이식, 이식 후 분해 및 그에 따른 생체적 반응과 사용되는 약물의 동태 등을 확인하여 기기의 안전성과 유효성을 평가한다.

(3) 시험 방법

- 통계적으로 유의한 개체 수의 돼지를 이용하여, 해부학적으로 동등한 위치의 관상동맥에 완제품 형태의 제품을 기기 사용 프로토콜에 따라 일정하게 장치한다.
- 시험 평가 진행은 ISO 10993-2 (Animal Welfare), ISO 10993-6 (Local effects after implantation), ISO/IEC 17025 (laboratory quality management), FDA (GLP Regulations for additional guidance on appropriate pre-clinical laboratory practices)의 내용에 부합하도록 한다.

1) 비임상 in vivo 안전성 시험

- ① 스텐트를 위치시킨 돼지의 관상동맥 부위에 동물이 살아있는 상태에서 angiographic, IVUS 및 OCT 등을 이용하여 구조적, 영상학적 상태 변화를 확인하고, 부검하여 조직학적 검사와 주사 전자현미경을 이용하여 혈관 반응을 확인한다.
- ② 조직학적 평가는 “neointima의 형태적 상태, 스텐트가 확장시킨 부위의 neointima 상태, endothelialization 부위, media 및 adventitia의 변화, fibrin의 위치와 양, 비정상조직 석회화의 위치와

정도, 혈관벽 온전성 변화의 증거, neointima와 media 및 adventitia의 염증 반응 특징 및 섬유화 특징” 등에 대하여 확인하고, 평가 위치는 최소 3 곳(스텐트 시술 위치의 근위부, 중간부, 원위부)을 포함시킨다.

- ③ 각각의 시험은 스텐트 골격의 기능 수행 시기 구분(revascularization, restoration, resorption)에 따라 적절한 시기에 시행한다.

2) 비임상 약동학 시험(Pharmacokinetics)

※ 약동학 관련하여 일반적인 자료가 아니라, 제품을 위하여 실제 성분이 조정된 상태에 대한 자료이어야 하며, 해당 사항에 대하여 제조자가 모든 직접적인 실험을 할 필요는 없으나, 자료에 대한 검증이 있어야 하며 그 검증이 불충분할 경우 직접적인 시험이 요구될 수도 있다.

※ 일반적으로 원재료 분석 자료에 같이 있으나 잔류 모노모 또는 잔류 용매(solvent)에 대한 사항에 대하여 정량적 데이터를 요구할 수도 있다.

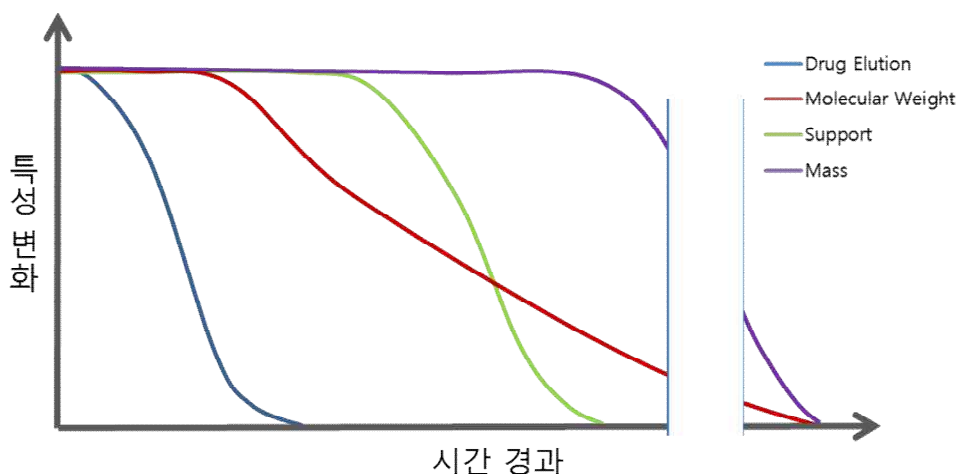
- ① 스텐트에 사용된 혈관재협착 방지 목적 약물(예, 항암제, 면역억제제)의 치료적 농도(C_{max} , C)의 시험용 돼지 생체 내 변화를 평가한다.
- ② 평가 대상은 “혈액, 스텐트가 이식된 관상동맥, 스텐트가 이식된 부위 주변의 심장 근육, 좌측 폐(제품 특성에 따라 제외할 경우 근거 제출 필요), 간, 비장, 양측 신장”을 포함시켜야 한다.

- ③ 평가 시기는 스텐트 시술 이후 15분, 2시간, 24시간, 14일, 1개월, 3개월 시점을 포함시킨다. 단, 앞서 제시된 평가 시기 중 특정 시기에서 약물이 검출되지 않는다면 이후 시점까지 계속 확인하지 않을 수 있다.(예, 1개월 시점에 약물 농도가 '0'인 경우 3개월 시점까지 확인하는 것이 필수는 아님)

3) 비임상 in vivo 분해 시험

- ※ 약물방출형 설계 제품에서 약물 및 약물 코팅 층에 의한 분해 속도의 저하 또는 가속에 대하여 검토되어야 하며, 검토결과를 반영하여 최종 시험샘플의 형태를 결정할 수 있다.
- ※ 확인 시점(Time point)는 0포인트를 포함하여 최종 분해 완료 예상 시간까지 진행하되 mile point (e.g. stent structure break down point, PLA burst degradation point, vascular wound healing point, vascular remodeling point 등, 제작사 자체 기준 설정 가능하며 설정 기준에 대한 근거 자료 제출 필요) 예상되는 부분에서 추가적인 측정을 할 수 있으며, 일정기간동안(vascular remodeling)의 정기적인 측정을 하여 분해에 대한 완전한 특성을 확인할 수 있어야 한다.
- ※ 사용되는 샘플 숫자는 통계적인 유의성을 확인할 수 있는 숫자를 사용하여 정량적 데이터를 추출하여야 하며, 그 이하의 숫자의 데이터는 정성적 데이터로서의 의미만 갖는다.
- ※ 주요 mile point에서 degradation test와 병행하여 radial force등을 측정하여 stent structure break point에 대한 추가적인 데이터를 구할 수 있다.

- ① 심혈관용 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트가 삽입된 돼지의 관상동맥 부위를 채취하여 분자량과 질량, 분해에 의한 외형 변화 및 기계적 특성 변화 등을 평가한다.
- ② 평가 기간은 최소 3개월 이상으로 한다.
- ③ 분해에 의한 분자량과 질량 변화 평가는 Gel permeation chromatography (GPC), Liquid chromatography mass spectrometry (LC/MS), Quantitative Coronary Analysis (QCA) 과 같은 방법을 이용할 수 있다.
- ④ 동물 생체 내에서의 분해에 의한 외형 변화 평가는 본 가이드 라인의 “4. 다. (1) 3) 항 중 스텐트 후프 스트럿과 링크 스트럿의 두께, 너비 측정” 항목을 적용하여 확인한다.
- ⑤ 분자량, 질량, 기계적 강도 변화 결과를 시간적 진행에 따라 곡선 그래프로 보여 준다.



[그림 7] 스텐트 특성 변화 그림 예시

5. 참고문헌

- 가. 의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정 (식약처고시 제2016-79호)
- 나. 약물방출 스텐트의 시험방법 가이드라인 (식약처)
- 다. 심혈관용 스텐트의 물리화학적 시험방법 가이드라인 (식약처)
- 라. 대한약전 일반시험법
- 마. 의료기기의 물리화학적 특성에 관한 자료 심사지침 (식약처)
- 바. 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격 (식약처고시 제2014-115호)
- 사. ASTM F1635-11 (Standard Test Method for in vitro Degradation Testing of Hydrolytically Degradable Polymer Resins and Fabricated Forms for Surgical Implants)
- 아. ASTM F2052 (Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Displacement Force on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment)
- 자. ASTM F2065 (Standard Practice for Testing for Alternative Pathway Complement Activation in Serum Solid Materials)
- 차. ASTM F2079 (Standard Test Method for Measuring Intrinsic Elastic Recoil of Balloon expandable Stents)
- 카. ASTM F2081 (Standard Guide for Characterization and Presentation of the Dimensional Attributes of Vascular Stents)
- 타. ASTM F2119 (Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants)
- 파. ASTM F2182 (Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating Near Passive Implants during Magnetic Resonance Imaging)
- 하. ASTM F2213 (Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment)
- 거. ASTM F2394 (Standard Guide for Measuring Securement of Balloon Expandable Vascular Stent Mounted on Delivery System)

- ㉒. ASTM F2477 (Test Methods for in vitro Pulsatile Durability Testing of Vascular Stents)
- ㉓. ASTM F2514 (Standard Guide for Finite Element Analysis (FEA))
- ㉔. ASTM F2606 (Guide for Three-Point Bending of Balloon Expandable Vascular Stents and Stent Systems)
- ㉕. ASTM F2743 (Standard Guide for Coating Inspection and Acute Particulate Characterization of Coated Drug-Eluting Vascular Stent System)
- ㉖. ASTM F3036-13 (Standard Guide for Testing Absorbable Stents)
- ㉗. ISO 10555-1:2013 (Intravascular catheters -- Sterile and single-use catheters General requirements)
- ㉘. ISO 10555-4:2013 (Intravascular catheters -- Sterile and single-use catheters Balloon dilatation catheters)
- ㉙. ISO 25539-2:2012 (Cardiovascular implants-Endovascular devices-Part 2 : Vascular stents)
- ㉚. ISO 10993-3:2014 (Biological evaluation of medical devices -- Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity)
- ㉛. ISO 10993-4:2002 (Biological evaluation of medical devices -- Part 4: Selection of tests for interactions with blood)
- ㉜. ISO 10993-5:2009 (Biological evaluation of medical devices -- Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity)
- ㉝. ISO 10993-6:2007 (Biological evaluation of medical devices -- Part 6: Tests for local effects after implantation)
- ㉞. ISO 10993-10:2010 (Biological evaluation of medical devices -- Part 10: Tests for irritation and skin sensitization)
- ㉟. ISO 10993-11:2006 (Biological evaluation of medical devices -- Part 11: Tests for systemic toxicity)
- ㊱. ISO 10993-12:2012 (Biological evaluation of medical devices -- Part 12: Sample preparation and reference materials)

- 두. ISO 10993-18 (Biological evaluation of medical devices - Part 18: Chemical characterization of materials)
- 루. ISO 13781:1997 (Poly(L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants -- In vitro degradation testing)
- 무. ISO/TS 17137:2014 (Cardiovascular implants and extracorporeal systems - Cardiovascular absorbable implants)
- 부. FDA Guidance (Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems)

[별첨] 국내 · 외 연구동향

(1) 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트

심혈관용 스텐트는 단순 풍선확장 혈관 성형술인 PTCA(경피적 관상동맥 성형술, Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) 후 발생할 수 있는 내막박리로 인한 혈류차단과 혈관재수축을 피하기 위해 개발된 관상동맥 내강을 지지하는 금속 구조물로서 먼저 일반금속 스텐트 (bare metal stent)가 사용되었고 그 후 스텐트 신생내막증식으로 인한 재협착을 방지하기 위한 목적으로 세포 증식 억제 약물을 스텐트에 코팅한 약물방출스텐트 (drug eluting stent)가 개발되었다. 그리고 2011년 경 Bioabsorbable vascular scaffold와 같은 생분해흡수성 관상동맥 스텐트 형태의 4세대까지 발전되었다. 4세대 스텐트는 3세대의 금속 기반의 drug eluting stent의 단점인 스텐트로 인한 혈전증 같은 결과를 피하기 위하여 생체 내에 이식 후 일정 시간이 경과하면 분해, 흡수되도록 설계, 제작된 특징을 가진다. 4세대 스텐트는 구성물질 종류에 따라 고분자 재질 기반의 stent, 고분자 재질에 약물이 코팅된 bioabsorbable drug-eluting coronary stent, Sirolimus coated Bioabsorbable stent, paclitaxel coated Bioresorbable Coronary Stent 와 생리적 미량 원소 기반의 Bioabsorbable magnesium, Bioabsorbable iron stent 등이 알려져 있다. 그 중 고분자 재질에 약물이 코팅된 제품이 적은 합병증 발생으로 널리 쓰이고 있으며, 국내에서도 유사 유형의 제품이 연구 개발되고 있다.

(2) 해외 제품 현황 및 개발 동향

[표 1] 해외제품 현황 및 개발 동향

회사명	모델명	개발	전임상	임상	제품승인
Kyoto Medical	Igaki-Tamai	○	○		
Biotronic	Dreams	○	○	○	○
Abbott	Absorb	○	○	○	○
Art	Art18AZ	○	○		
Reva Medical	Resolve	○	○	○	
Amaranth	Amaranth PLLA	○			
Xenogenics	Ideal biostent	○	○	○	
Orbus Neich	Acute	○	○		
Elixir	DESolve	○	○	○	
Amaranth	Amaranth PLLA	○	○		
Huaan Biotech	Xinsorb	○	○	○	
S3V	Avatar	○	○		
Meril	MeRes	○	○		
Zorion Medical	Zorion BRS	○	○		

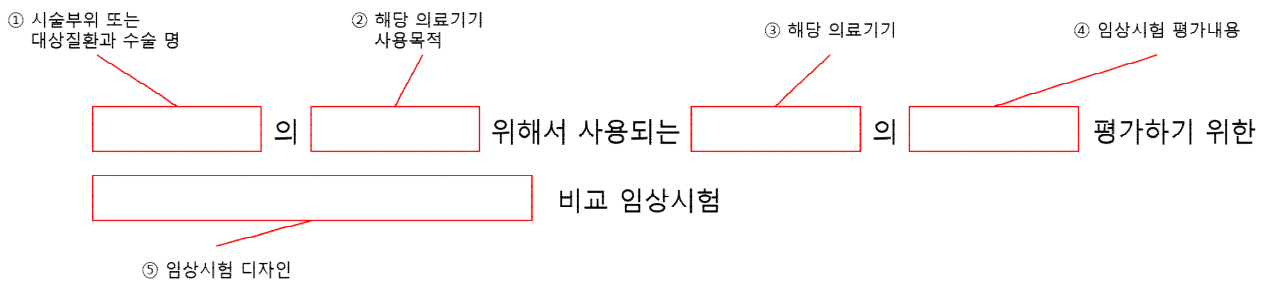
II

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 ‘심혈관용 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트’의 안전성과 유효성을 증명하고자 하는 임상시험의 목적을 구체적으로 알 수 있도록 기입함.



예시) 관상동맥 중재시술을 시행하는 환자에서 심혈관용 생체분해성 스텐트와 비교대상의료기기의 안전성과 유효성을 비교 평가하기 위한 전향적, 다기관, 피험자 단일 눈가림, 무작위배정 비교 임상시험

- (1) 시술부위 또는 대상질환 : 허혈성 심장 질환이 있어, 관상동맥 중재시술 시행하는 환자
- (2) 해당 의료기기의 사용목적 : 관상동맥 중재시술에 사용
- (3) 해당 의료기기: 심혈관용 완전 생분해성 약물방출 폴리머스텐트
- (4) 임상시험 평가내용 : 000스텐트와 비교대상의료기기 안전성과 유효성 평가
- (5) 임상시험 디자인 : 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 평행비교, 전향적 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 임상 시험에 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 임상의를, 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. 임상시험 의뢰자의 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)

6.1. 임상시험의 목적

관상동맥 중재시술을 시행하는 환자에서 생체분해성 스텐트와 비교대상의료기기의 유효성 및 안전성을 비교 검증하고자 함.

6.2. 임상시험의 배경

현존하는 약물 방출 스텐트는 관상동맥질환을 가진 환자의 치료에 있어서 훌륭한 임상 성적을 보여주고 있고, 지속적인 발전을 통해 현재 관상동맥질환의 표준 치료로 자리 잡았다.[1, 2] 하지만, 아직까지도 약물 방출 스텐트 시술 이후 여러 임상적인 부작용의 위험이 지속적으로 보고되고 있고,[3] 여기에는 체내에 이물질로 계속 남아있는 스텐트 플랫폼이나 중합체와 연관된 염증 반응 혹은 혈전 형성이 일정 부분 역할을 한다고 여겨지고 있다. 혈관 내에 지속적인 스텐트의 존재는 재협착과 스텐트 혈전증과 같은 후기 합병증을 유발하는 근본 원인으로 남을 수밖에 없다.[4] 따라서, 시술 당시에는 좁아지거나 막힌 혈관을 재개통 해준 후, 혈관을 지탱하고 신생내막의 증식을 억제하다 일정 시간이 지나면 생체에 완전히 흡수되어 위에 언급한 후기 합병증에 대한 우려가 근본적으로 없어지는 새로운 형태의 치료 기구에 대한 요구가 커지고 있다.[5] Absorb™(Abbott Vascular, Abbott Park, IL,

USA)는 최초로 유럽과 미국에서 공인(CE mark and FDA approved)된 생체분해성 혈관 스텐트(Bioresorbable Vascular Scaffold, BVS)로, 폴리-L-락티드 중합체를 원료로 하여 개발되었고, 세포내 크랩스 사이클을 통해 시술 후 약 2-3년이 지나면 분해, 흡수되어 사라지는 새로운 형태의 치료 기구이다.[6]

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)

관상동맥의 폐색부위에 삽입하여 개통을 유지시키는, 일정기간 경과 후 관상동맥 내에서 완전히 분해 · 흡수되는 재료를 사용하는 스텐트로서 확장할 수 있으며, 풍선카테터 등과 함께 사용됨 임상적으로 유의한 허혈성 심장 질환(관상동맥 혈관 조영술 상 >70% diameter stenosis 혹은 50% 이상이면서 객관적인 허혈의 증거 동반 혹은 분획혈류예비량[fractional flow reserve, FFR] <0.8)이 있는 환자에서 성공적인 관상동맥 중재시술을 위해 사용한다.

7.2. 임상시험용 의료기기 정보

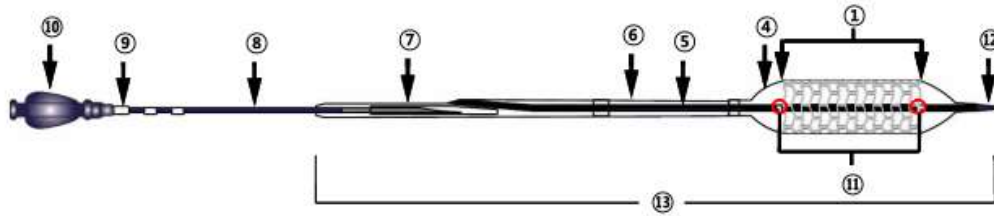
- 해당 임상시험용 의료기기 및 대조시험용 의료기기의 코드명/품목명, 제조회사, 원자재, 형상, 구조, 치수/중량, 성능, 보관조건 등을 구체적으로 기재하도록 함.

예시)

7.2.1. 임상시험용 의료기기

- 1) 코드명/품목명: B03300.15 / 흡수성 관상동맥용 스텐트
- 2) 제조회사: 0000000000(주)
- 3) 원자재: ①스텐트 바디 - PLLA ②약물 - Everolimus
③약물방출 폴리머- Poly(D,L-lactide)

4) 형상 및 구조



스캐폴드		
번호	명칭	설명
①	폴리머 스캐폴드 (Polymeric Scaffold)	혈관의 협착부위에 이식되어 혈관을 확장시키는 기구로, 스캐폴드 표면에 약물코팅이 되어 있어 재협착을 예방함
②	스캐폴드 코팅 (Scaffold Coating)	항증식 약물인 에버로리무스(everolimus)와 약물방출폴리머인 PDLLA를 일정 비율로 혼합하여 코팅함 (그림에 나타나지 않음)
③	스캐폴드 마커 (Scaffold markers)	스캐폴드의 말단에 위치하고 있는 방사선 불투과성 마커로, 동맥에서 장착 전과 팽창 후 스캐폴드 길이를 나타냄

전달시스템(카테터)		
번호	명칭	설명
④	풍선 (Balloon)	스캐폴드가 장착된 부분으로, 생리식염수나 조영제 등을 주입하여 풍선을 팽창되도록 하여 협착된 부위를 넓히고 스캐폴드를 팽창시킴
⑤	내부 멤버 (Inner member)	카테터 원통형 내부 몸체로, 가이드와이어를 전달하는 통로
⑥	외부 멤버 (Outer member)	카테터 원통형 외부 몸체로, 내부멤버와 외부 멤버 사이의 통로로 조영물질을 전달함
⑦	중위부 샤프트 (Intermediate Shaft)	카테터 몸체의 중위부
⑧	근위부 샤프트 (Proximal Shaft)	카테터 몸체의 근위부
⑨	변형방지장치 (Strain Relief)	중심 연결부와 근위부 샤프트 사이에 위치하여 압력에 의한 부담을 경감시키기 위한 연결부
⑩	중심 연결부 (Molded Leur Hub)	팽창기구와 연결하는 카테터의 손잡이 부분
⑪	방사선 불투과성 풍선 마커 (Radiopaque Balloon markers)	풍선에 위치하고 있는 2개의 방사선 불투과성 마커로, 풍선의 사용길이와 스캐폴드의 위치 식별을 용이하게 함
⑫	소프트 팁 (Soft Tip)	가이드와이어를 삽입하는 풍선의 말단 팁
⑬	친수성 코팅 (Hydrophilic coating)	마찰력을 줄여 관상동맥 구조 내 가이드 카테터로의 전진술을 돕는 역할을 함

5) 치수/중량

번호	스캐폴드 직경 (A, mm)	스캐폴드 길이 (B, mm)	규정 팽창 압력 (atm)	정격 파열 압력 (atm)	카테터 몸체 직경		카테터 유효길이 (E, mm)	최소 가이드카테터 직경	최대 가이드와이어 직경 (inch)
					원위부 (C, mm)	근위부 (D, mm)			
1	2.5	8	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
2	2.5	12	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
3	2.5	18	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
4	2.5	23	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
5	2.5	28	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
6	2.75	8	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
7	2.75	12	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
8	2.75	18	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
9	2.75	23	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
10	2.75	28	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
11	3.0	8	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
12	3.0	12	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
13	3.0	18	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
14	3.0	23	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
15	3.0	28	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
16	3.25	8	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
17	3.25	12	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
18	3.25	18	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
19	3.25	23	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
20	3.25	28	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
21	3.5	8	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
22	3.5	12	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
23	3.5	18	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
24	3.5	23	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014
25	3.5	28	8	16	0.89	0.72	1430	6F	0.014

6) 성능:

1. 스텐트

- (1) 재질 : Poly(L-lactide)
- (2) 스트럿 두께(Strut Thickness) : 100 μ m
- (3) 확장 시 길이 변화율 $\leq 10\%$
- (4) 리코일(탄성회복, Degree of recoil) $\leq 10\%$
- (5) 방사력(Radial force) ≥ 350 mmHg
- (6) 전달방식: 풍선 확장 방식

2. 스텐트 전달 시스템

- (1) 카테터 타입: 모노레일 방식
- (2) 규정압력(nominal pressure) : 8 atm
- (3) 정격파열압력(Rated Burst Pressure) : 16 atm
- (4) 풍선 재질 : Nylon 12 (Polyamide)
- (5) 최소 가이드 카테터(Guiding catheter) 직경 : 6F

3. 약물코팅

- (1) 코팅재
 - ① 항증식성 약물 - 에버로리무스(everolimus)
 - ② 약물방출조정 폴리머 - Poly(D,L-lactide)
- (2) 약물코팅량 (Drug dose density) : $90 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
- 7) 보관조건: 실온(25°C 이하)에서 보관, 30°C 까지 허용

7.2.2. 대조시험용 의료기기

- 1) 코드명/품목명: B03300.15 / 흡수성 관상동맥용 스텐트
- 2) 제조회사: 00000000000(주)

7.3. 임상시험용 의료기기 사용방법

예시)

가. 사용 전 준비사항

- 1) 사용하기 전에 모든 설명서를 주의 깊게 읽는다.
- 2) 지침서에 기재된 모든 금기, 경고, 주의사항을 준수한다.
- 3) 제품이 손상 또는 멸균 barrier가 손상될 경우 사용해서는 안 된다.

나. 시술 전, 시술 중 항혈소판제 및 항응고제 투여

- 1) 모든 환자에게 적어도 시술 24시간 전 aspirin과 12시간 전 P2Y12 antagonist가 투여되어야 한다. 이전에 일주일 이상 aspirin이나 P2Y12 antagonist를 복용하지 않은

환자들은 해당 약물을 loading한다. (aspirin 300mg, clopidogrel 300mg 또는 600mg; 급성관상동맥증후군에서는 clopidogrel 대신 prasugrel 60mg 또는 ticagrelor 180mg)

2) Unfractionated 또는 저분량 헤파린을 중재술 중에 투여하도록 한다. glycoprotein GPIIb/IIIa inhibitor인 abciximab은 시술자의 판단에 따라 투여하도록 한다.

다. 시술 및 생체분해성 혈관 스텐트 장착(deployment) 방법

1) 각 연구자가 생체분해성 혈관 스텐트의 가장 최근 사용상 주의 사항을 리뷰하고 금기증, 경고, 주의 사항 등을 평가한 후 중재시술을 시행한다. 또한 in vitro 스텐트 내경과 규정압력과 정격과열압력(RBP)은 제품 라벨을 참조한다.

2) 정확한 내경 측정을 위해 관상동맥 내 니트로글리세린의 표준 용량을 주입한 후 표적 혈관의 기준 내경을 고려하여 주의 깊게 생체분해성 혈관 스텐트의 크기를 결정한다. 이 때 혈관내 초음파나 광간섭 단층 영상 등의 혈관내 영상 장치의 사용이 권고된다. 혈관 크기가 3.8 mm를 초과하면 생체분해성 혈관 스텐트의 삽입이 권고되지 않는다.

Vessel Size (Distal & Proximal)	Scaffold Size
≥ 2.00 mm and <2.75 mm	2.5 mm
≥ 2.75 mm and <3.25 mm	3.0 mm
≥ 3.25 mm and ≤ 3.80 mm	3.5 mm

3) 생체분해성 혈관 스텐트의 충분한 확장을 확보하기 위해 삽입 전 확장(predilatation)을 시행한다. 이때 풍선과 혈관의 크기 비율은 1:1로 하며 비순응성 풍선(non-compliant balloon)이 선호된다. 잔여협착(residual stenosis)이 20-40% 이내로 되도록 하며 필요하면 cutting balloon이나 scoring balloon 혹은 rotablator 등을 사용한다.

4) 가이드와이어를 따라 표적병변까지 안전하게 생체분해성 혈관 스텐트를 위치시킨다. 불투과성 마커를 이용하여 스텐트의 위치를 잡고 혈관조영술로 위치를 확인한다.

5) 생체분해성 혈관 스텐트가 완전히 퍼질 때까지 매 5초마다 2기압씩 천천히 상승시킨다. 스텐트가 완전히 확장되면 30초 동안 같은 압력을 유지한다. 권고되는 확장 압력은 다음과 같다.

Compliance Data						
ATM	kPa	2.50mm	2.75mm	3.00mm	3.25mm	3.50mm
6	608	2.56	2.71	2.89	3.25	3.39
8.0 (NP)	811	2.62	2.76	2.97	3.31	3.48
10	1013	2.67	2.81	3.03	3.36	3.55
12	1216	2.73	2.86	3.07	3.42	3.61
14	1419	2.78	2.91	3.12	3.48	3.67
16.0 (RBP)	1621	2.84	2.96	3.17	3.54	3.74
18	1824	2.9	3.02	3.22	3.6	3.81

6) 생체분해성 혈관 스텐트 삽입 후에는 혈관 내 초음파나 광간섭단층 촬영장치를 사용하도록 강력히 권고한다.

7) 최적의 생체분해성 혈관 스텐트 부착과 확장을 위한 추가확장(postdilation)은 고압력(> 16atm), 비순응성 풍선(non-compliant balloon)이 권장된다. 생체분해성 혈관 스텐트 후의 확장은 스텐트 직경에 적합한 크기의 풍선으로만 실시되어야 하며, 생체분해성 혈관 스텐트보다 직경이 0.5mm가 더 큰 풍선까지는 안전하게 사용할 수 있다. 최종 잔여협착은 10% 이내가 되어야 한다. 시술 후 혈관 내 초음파나 광간섭단층 촬영 장치를 사용하여 생체분해성 혈관 스텐트의 부착과 확장 및 시술 합병증을 평가하는 것이 권고된다.

라. 시술 후 검사

- 혈액검사 (CBC, chemistry profile)과 ECG, cardiac enzyme을 시행한다. 시술 후 8 ± 2시간, 16 ± 2시간, 그리고 24 ± 2시간에 cardiac enzyme을 시행하고, 가장 높은 수치를 확인한다.

마. 시술 후 항혈소판제 투여

- 관상동맥 중재술 이후 퇴원 시에는 aspirin 100mg/day, P2Y12 antagonist는 최소 1년 간 (clopidogrel 75mg/day 또는 prasugrel 10mg/day 또는 ticagrelor 90mg 2회/day)의 투여를 권장한다.

7.4. 임상시험용 의료기기의 공급 및 관리

예시)

제조사에 공급 및 관리에 따른다

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, 연구 계획서상에 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)

가. 8.1. 피험자 선정기준

예시)

임상적으로 유의한 허혈성 심장 질환이 있어 관상동맥 중재시술 시행이 예정되어 있는 환자

- 1) 만 19세 이상인자
- 2) 본 연구에 자의로 참여를 결정하고 서면에 동의한 자
- 3) 의미 있는 관상동맥 협착증(관상동맥 혈관조영술 상 >70% diameter stenosis 혹은 50% 이상이면서 객관적인 허혈의 증거 동반 혹은 분획혈류예비량[fractional flow reserve, FFR] <0.8)이 있는 피험자
- 4) 관상동맥 우회수술의 대상이 되는 환자 (acceptable candidate)
- 5) 관상동맥조영술 상 병변의 길이가 40 mm 이하, 관상동맥의 지름이 2.5 mm 이상, 3.8 mm 이하인 피험자 (이에 해당하지 않는 병변은 시술대상에서 제외)
- 6) 최대 2개까지 스키펴들을 중첩 (overlapping)해서 시술을 시행할 수 있는 피험자

8.2. 피험자 제외기준

예시)

- 1) 심폐소생술의 병력
- 2) 심인성 쇼크
- 3) 좌심실 구혈율 <30% 인 피험자 (스크리닝 이전 6개월 이내)
- 4) 48시간 이내의 급성 심근경색 환자
- 5) 신기능 부전 환자 (estimated GFR <30 ml/min/1.73m² or dialysis at the time of screening)
- 6) 1년 이내 목표 혈관에 PCI를 시행 받은 환자
- 7) 좌주관지 병변

- 8) RCA, LAD, and LCx 기시부 3 mm 이내의 병변
- 9) 이식절편 병변 (graft vessel lesion)
- 10) 출혈경향이나 혈액 응고장애의 병력이 있는 피험자
- 11) 동반된 질환에 의하여 예상 기대여명이 1년 이내인 피험자
- 12) 아스피린, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, 헤파린, everolimus, device 재질과 분해산물(poly (L-lactide), poly (DL-lactide), lactide, lactic acid) 및 조영제에 금기인 피험자
- 13) 임부 또는 수유부인 피험자
- 14) 면역력이 저하되어 있거나 스크리닝 시점에서 시행된 실험실 검사 항목인 혈액학적, 혈액화학적, 소변검사에서 임상적으로 유의한 비정상치가 발견된 피험자
- 15) 소화기계, 호흡기계, 내분비계, 중추 신경계에 임상적으로 중대한 장애를 보이거나 본 임상시험에 유의한 영향을 주는 정신질환과 같은 의학적 질병이 있었거나 현재 가지고 있는 피험자
- 16) 1년 이내 항혈소판제의 중단이 요구되는 수술이 필요한 환자
- 17) 시험자가 판단하기에 피험자가 임상시험에 적합하지 않거나 연구 참여와 관련된 위험을 증가시킬 수 있는 피험자

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 검정 방법
- (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.

예시)

총 102명

- 시험군(생체분해성 스텐트): 51명
- 대조군(비교대상의료기기): 51명

가설: 생체분해성 스텐트 삽입 후 12개월 시점의 스캐폴드 내 후기손실(in-scaffold late loss)이 비교대상의료기기에 비해열등하지 않다.

근거: 이전 연구결과를 바탕으로 했을 때 비교대상의료기기의 분절 내 후기손실(in-segment late loss)은 0.20 ± 0.32 mm로 예측된다.[8,9] 1종 오류 0.025, 비열등성 한계를 0.20 mm로 정하고, 탈락률을 20%로 예상하면, 단측검정에서 80%의 검정력을 얻기 위해서는 각 군당 51명씩 총 102명의 피험자가 필요하다. 목표대상자 수를 산출하는 공식은 다음과 같다.

H_0 (귀무가설) : $\mu_t - \mu_c \geq \varepsilon$ vs H_A : $\mu_t - \mu_c < \varepsilon$

$$n_t = \frac{(\sigma_t^2 + \sigma_c^2/r)(z_\alpha + z_\beta)^2}{(d - \varepsilon)^2}, \quad n_c = r n_t$$

$$r = n_c/n_t$$

μ_t : 시험기기에서 주효과변수의 평균

μ_c : 대조기기에서 주효과변수의 평균

d: 효과의 크기, 즉 $d = \mu_t - \mu_c$

σ : 주효과변수의 표준편차

ε : 동등성/비열등성 인정한계

α : 유의수준 (1종 오류)

$1-\beta$: 검정력, 즉 β 는 제2종 오류를 범할 확률

n_t : 시험기기군의 연구대상자 수

n_c : 대조기기군의 연구대상자 수

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)

임상시험심사위원회 승인 후 24 개월

- 대상자 모집기간: 24 개월
- 임상시험 수행 기간: 24 개월
- 통계처리 및 결과보고서 작성 기간: 2 개월

기 허가 제품인 비교대상 의료기기의 시술 후 약 2~3년 지나면 분해, 흡수되고 개발 제품의 경우도 2~3년 지나면 분해, 흡수된다는 가정하에, 피험자의 적절한 치료와 보호를 위해 흡수되는 시점까지 지속적인 추적 관찰이 필요하므로 3년 기간으로 설정하며, 실제 임상시험 수행에 따라 연장될 수 있다

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 준비 사항/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

시험기기 : 생체분해성 스텐트

대조기기 : 비교대상 의료기기

나. 시험방법

(1) 스크리닝

관상동맥 질환으로 스텐트 삽입 시술을 받을 가능성이 있는 환자 중 임상의학가 본 임상시험용 의료기기가 치료에 적합하다고 판단하였을 경우 스크리닝 대상이 된다.

(2) 피험자 동의 및 준비

자의에 의해 임상시험 동의서에 서명한 피험자는 스크리닝 시 시행해야 하는 검사들을 받게 되며, 최종적으로 피험자 선정/제외 기준을 만족시키는 시험자가 본 임상시험에 등록한다.

(3) 인구학적 조사, 병력조사 요법

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

① 인구학적 정보

② 신체 및 활력징후

③ 병력조사

④ 병용약물: 스크리닝 시점에서 해당 질환의 치료와 관련해서 사용된 약물은 스크리닝 일로부터 3 개월 이내까지 기재하며, 그 외의 약물의 경우에는 스크리닝 일로부터 1 월 이내에 투여되었거나 현재 투약중인 약물에 대해 기재 하여야 한다. 약물의 상품명, 1 회 용량 및 단위, 경로, 빈도, 투여사유, 투여시작일, 투여종료일 등을 증례기록서에 기재한다.

(4) 치료 수술 절차(방법)

피험자마다 적용될 의료기기의 종류는 시술 전에 시험자가 무작위 배정에 의해 알게 되며, 시험자는 관상동맥조영술 시행 후 환자에게서 스텐트 시술 단계에서 임상 시험용 의료기기를 적용한다.

(5) 임상적 평가

일차와 이차 유효성 평가 관련된 목록을 작성하며 관찰 시기를 표기한다.

(6) 이상사례 조사

시험자는 임상시험에 사용되는 의료기기 사용 후 나타나는 이상사례 여부를 방문일 마다 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)

본 임상시험은 전향적, 다기관, 평행설계, 무작위 배정, 피험자 단일 눈가림, 비교임상으로 설계되었다.

가. 실험군 또는 대조군 설정

시험군 : 생체분해성 스텐트 (개발 제품)

대조군 : 비교대상의료기기

나. 무작위배정 방법

피험자마다 적용될 의료기기의 종류는 시술 전에 시험자가 무작위 배정에 의해 알게 되며, 시험자는 관상동맥조영술 시행 후 환자에게서 스텐트 시술 단계에서 임상시험용 의료기기를 적용한다.

무작위 배정은 생체분해성 스텐트 군과 비교대상의료기기 군이 1: 1 의 비율로 무작위 배정이 된다. 참여 센터 별로 층화 무작위 배정이 수행될 예정이다. 무작위 배정 과정은 독립된 기관에서 웹 기반 무작위 프로그램을 이용하여 진행할 예정이다.

다. 맹검(단일맹검(피험자))

무작위 배정을 통해 시험자는 피험자에게 어떤 의료기기가 적용될지 알게 되지만, 피험자는 임상시험 종료 시까지 눈가림된다.

라. 비교임상

실험군과 대조군의 비교임상을 수행한다

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. 임상시험 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)

방문일 (방문허용기간)	베이스라인 /시술일	추적조사		
		1개월 ±2주	6개월 ±1개월	1년 ±1개월
연구 설명 및 동의 취득	X1			
선정/제외기준 확인	X			
인구학적 정보 및 병력 조사	X2			
투약력 조사	X	X	X	X
Clinical Event 확인 ³	X	X	X	X
심전도 (12 lead ECG)	X		X	X
관상동맥혈관 촬영 (CAG, Coronary angiogram)	X		X	
혈관 내부 이미징 (Intravascular imaging) ⁴	X		X	
혈액검사 ⁵	X			
공복 혈당 (Fasting glucose level)	X6			
소변검사: 임신검사 (해당되는 경 우)	X			
CPK,CK-MB or Troponin I/T	X7			

1. 시술 전 동의서를 취득해야 함.
2. 만 나이, 성별, 위험인자, 임상적 진단, 협심증 상태, 심장관련 병력, 심뇌졸중, 출혈을 조사한다.
3. Clinical Event(Death, MI, CVA, Revascularization, BARC bleeding, Stent thrombosis 및 Hospital course)를 확인한다.
4. 시술자의 판단에 따라 시행함.
5. 시행된 검사 중 CBC, Creatinine, BUN, hs-CRP, Total cholesterol, LDL, HDL, TG, HbA1c(당뇨 대상자인 경우) 결과값을 수집한다.
6. 퇴원 전 후 금식상태에서 수행된 검사의 결과값을 수집한다.
7. 시술 전 검사한 CK-MB or Troponin I/T검사 결과를 수집하며 시술 후에는 8시간 간격으로 24시간 동안 시행한 CK-MB or Troponin I/T검사 결과 중 Peak값을 수집 한다.

11.2. 임상시험 절차(관찰검사 방법)

예시)

- 1) 모든 환자에게 적어도 시술 24시간 전 aspirin과 12시간 전 P2Y12antagonist가 투여되어야 한다. 이전에 일주일 이상 aspirin이나 P2Y12antagonist를 복용하지 않은 환자들은 해당 약물을 loading 한다(aspirin 300 mg, clopidogrel 300 또는 600mg 급성관상동맥증후군에서는 clopidogrel 대신 prasugrel 60 mg 또는 ticagrelor 180 mg). 관상동맥중재술 이후 퇴원 시에는 aspirin 100 mg/day, P2Y12antagonist는 최소 1년간 ,clopidogrel 75 mg/day 또는 prasugrel 10mg/day 또는 ticagrelor 90 mg 2회/day을 투여를 권장한다. 복용기간 및 용량에 대해 연구자 판단에 따른다.
- 2) Unfractionated 또는 저분자량헤파린을 중재술 중에 투여하도록 한다. glycoprotein GPIIb/IIIa inhibitor abciximab은 시술자의 판단에 따라 투여하도록 한다.

3) 각 연구자가 임상시험 기기의 가장 최근 사용상 주의사항을 리뷰하고, 금기증, 경고, 주의사항 등을 평가한 후 중재시술을 시행한다.

4) 피험자에게 baseline 혈액검사와 ECG, Cardiac enzymes을 시행한다. 시술 후 8 ± 2 시간, 16 ± 2 시간, 그리고 24 ± 2 시간에 Cardiac enzyme을 시행하고, 가장 높은 수치를 기록한다.

시술 후 1개월, 3개월, 6개월에 추적 관찰을 시행하며, 6개월 째는 추적 관상동맥 조영술을 시행한다. 일차 종결점에 도달한 이후에도 1년, 2년, 3년 째 추적 관찰을 시행한다. 연구자는 외래 진료 또는 전화 통화를 통해 추적을 수행한다. 추적 기간 동안에 major adverse cardiac events에 대한 자료를 수집한다. 피험자가 연구 진행 기관으로 재입원하지 않은 경우에는 해당 의료원으로부터 원본 의무기록에 대한 사본을 획득하기 위해 가능한 방법을 취해야 한다. 또한, 추적 관찰 중에 가이드라인에 따라 적절한 약물 치료와 심혈관 위험인자에 대한 관리가 이루어지도록 한다.[11-13]

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.

12.1 예측되는 부작용

예시)

- 임상시험에서 관찰된 바로는 사망, 심장사, 심근경색(Q-wave와 non-Q-wave), 표적병변 혈관재성형술(PCI 또는 CABG)과 관련된 이상반응으로 스텐트 혈전, 허혈성 주요심장사건(MACE)(심장사, 심근경색, 허혈성 표적병변재형설술로 구성)이다
- 경피적 관상동맥 중재술, 시술 및 자연 관상동맥에 스텐트 이식과 관련된 잠재적 다음의 반응들을 포함하지만, 다음 사항에 국한되지 않는다.
 - 급성 혈관폐색
 - 접근부위 합병증
 - 심근경색증
 - 조영제, poly(L-lactide)(PLLA), poly(D,L-lactide)(PDLLA)에 알레르기 반응 또는 과민반응 및 항혈소판제 또는 조영제에 대한 약물반응
 - 동맥류
 - 동맥 천공
 - 동맥 파열
 - 동정맥루
 - 심방과 심실을 포함한 부정맥
 - 수혈이 요구되는 출혈 합병증
 - 심장마비
 - 심부전, 폐부전 또는 신부전

- 심장압전
- 관상동맥연축
- 관상동맥 또는 Scaffold 색전증
- 관상동맥 또는 Scaffold 혈전증
- 사망
- 관상동맥 박리
- 원위 색전(공기, 조직 또는 혈전)
- 응급 또는 응급하지 않은 수술
- 열
- 저혈압/고혈압
- 감염과 통증
- 관상동맥의 손상
- 심근허혈
- 구역과 구토
- 두근거림
- 심낭삼출
- 혈관 손상으로 인한 말초허혈
- 말초 신경 손상
- 폐부종
- 가성동맥류
- 신부전
- 스텐트가 이식된 혈관분절의 재협착
- 쇼크
- 뇌졸중/뇌혈관 사고와 일과성허혈발작(TIA)
- 관상동맥의 완전폐색
- 불안정 또는 안정한 협심증
- 혈관 재건이 요구되는 혈관합병증

- 심실세동과 심실부맥을 포함한 심실부정맥
- 혈관박리
- 에버로리무스 일일 경구복용과 관련된 이상반응은 약물에 대한 정보 책자에서 찾을 수 있으며, 다음을 포함하지만, 다음 사항에 국한되지 않는다.
 - 복통,
 - 여드름
 - 빈혈
 - 혈관신경성부종
 - 응고병증
 - 설사
 - 부종
 - 배아-태아독성
 - 용혈
 - 용혈요독증후군
 - 간장애
 - 간염
 - 고콜레스테롤혈증
 - 고지질혈증
 - 고혈압
 - 고중성지방혈증
 - 남성 성선기능저하증
 - 감염
 - 간질성 폐질환
 - 황달
 - 백혈구 감소증
 - 시험실 검사 변화 (혈청 크레아티닌, 혈당, 지질의 증가; 헤모글로빈, 호중구, 혈소판의 감소)

- 간기능시험 이상
- 임파낭종
- 근육통
- 구역
- 경구 궤양
- 통증
- 췌장염
- 심낭삼출
- 흉막삼출
- 폐렴
- 비 감염성 폐렴
- 폐포단백증
- 신우신염
- 발진
- 신부전
- 신장 세뇨관 괴사
- 패혈증
- 수술창상 합병증
- 저혈소판증
- 혈전성 혈소판감소성 자반증
- 요로감염
- 정맥혈전색전증
- 바이러스, 박테리아와 곰팡이 감염
- 구토
- 창상 감염

12.2 사용상의 주의사항

예시)

일반적인 약물용출 스텐트를 사용하여 시행하는 관상동맥 중재시술의 주의 사항을 따른다. 하지만 생체분해성 스텐트만의 특성 때문에 추가적인 주의 사항이 필요하다(별첨).

- 1) 가능한 치료에 비해 본 제품의 잠재적인 장기적인 이점은 추가적인 임상연구에서 확인할 수 있다.
- 2) 본 제품은 권장되는 항혈소판요법을 준수할 가능성이 없는 환자에게는 사용해서는 안 된다.
- 3) 본 제품을 사용하는 것은 스텐트 혈전증, 혈관 합병증 및/또는 출혈의 위험을 수반하므로 환자 선정에 신중하여야 한다.
- 4) 시클로스포린과 에버로리무스를 함께 경구 복용하는 것은 혈청 콜레스테롤과 트리글리세라이드 수치의 증가에 영향을 주므로 환자의 지질분포 양상 변화를 감시해야 한다.
- 5) Poly(L-lactide), poly(D,L-lactide), 에버로리무스, 또는 플래티넘에 알러지가 있는 사람은 본 제품의 이식 후 알러지 반응이 나타날 수 있다.
- 6) 병변 내 또는 병변의 근위에 과도한 꼬임이 있는 병변이 있는 환자에게는 사용이 권장되지 않는다.
- 7) 본 제품의 최소 가이드 카테터 호환성(아래 표 참조)의 외부 가이드 카테터의 내부 직경을 감소시키는 제품은 본 제품과 사용할 수 없다. 6F 또는 7F 가이드 카테터에 5-6 또는 6-7 가이드 쉬스를 넣지 않는다. 이렇게 하면 본 제품과 사용하기에 너무 작은 내부직경을 초래할 것이다.
- 8) 혈관에 배치한 스텐트의 풍선확장 하는 것은 스텐트를 손상시킬 수 있다.

9) 표적병변의 참조혈관 직경에 적합한 스텐트 직경을 신중히 선택하고, 스텐트를 이식하기 전에 병변을 충분히 처치하여 스텐트 이식 시 잠재적 손상을 최소화하는 것이 권장된다.

혈관성형술 풍선의 완전한 풍선확장이 어렵거나(예, 적절한 병변 준비가 없었던 심각한 석회화 병변) 또는 영상검사(육안확인)에서 사전 혈관확장 후 40%이상의 잔여 협착을 가진 병변이 있는 환자에게 사용하는 것은 권장되지 않는다.

13. 중지 · 탈락 기준

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 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)

연구에 등록이 되면 각 대상자는 요구되는 추적 기간이 완료될 때까지 연구에 포함되어 있어야 한다. 하지만 모든 대상자는 중도에 연구 참여를 철회할 권리가 있으며 불이익이나 손해를 보지 않는다. 연구자는 의학적으로 필요하다고 판단될 경우 대상자에 대해 연구를 중단할 수 있어야 한다. 이상사례 발생 등으로 인하여 임상시험을 진행할 수 없거나 임상시험의 진행이 피험자의 안전보호를 위협한다고 판단되는 경우 연구자는 연구를 중지할 수 있다. 피험자의 요구 또는 중대한 임상 시험 계획서 위반 등의 이유로 임상시험이 완료되지 못한 경우 탈락 처리된다.

만약 연구 도중에 대상자에 대한 추적 관찰이 중단되었을 때는 그에 대한 사유 및 자료를 기록하여 coordinating center에 알리도록 한다. 6개월 추적 관찰동맥 조영술을 시행하기 전에 연구가 중지 혹은 피험자가 탈락하게 되면 해당되는 유효성 평가 변수에 대해서는 평가할 수 없다.

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 평가 방법과 기준을 제시함. 임상시험을 복수의 임상시험기관에서 실시하는 경우에는 기관에 따라 임상시험결과에 차이가 있는지에 대한 여부를 분석해야 하며, 기관에 따른 영향력 차이를 보정할 수 있는 경우는 이를 반영하여 분석 결과를 제시해야함.

14.1. 유효성(성능)의 평가기준

예시)

1. 일차유효성평가변수

PCI 후 12개월 시점의 스텐트 내 후기 손실(in-scaffold late loss)

* 스텐트 내 후기 손실과 분절 내 후기 손실은 모두 새로 개발된 스텐트 혹은 생체분해성 스텐트의 유효성을 평가하기 위해 널리 사용되고 있는 평가변수이다. ABSORB II 임상시험에서는 3년째 스텐트 내 후기 손실을 일차 유효성 평가변수로 사용하였다. 한편, 최근 발표된 마그네슘 생체분해성 스텐트인 magmaris™의 유효성을 평가하기 위해 시행되었던 BIOSOLVE-II 임상시험에서는 6개월 시점의 분절 내 후기 손실이 일차 유효성 평가변수로 사용되었다.[10] 기존 연구 (Lancet 2015; 385: 43 - 54 A bioresorbable everolimus-eluting scaff old versus a

metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II: an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial)를 참고했을 때 스텐트 내 후기 손실과 분절 내 후기 손실, 두 변수 중 어느 것이나 일차 유효성 평가변수로 사용할 수 있다. 다만, 평가 시점에 대해서 좀 더 고려가 필요한데, 금속스텐트의 경우 6개월 시점에서 평가하는 경우가 많았으나 생체분해성 스텐트의 경우 판단 근거가 많지 않다. 분절 내 후기 손실을 일차 유효성 평가변수로 사용한 ABSORB China 연구에서는 1년을 평가 시점으로 삼았다. 일단 본 가이드라인에서는 12개월 시점을 택했으나 제품의 특성과 연구자의 판단에 따라 6개월 혹은 9개월 시점을 고려할 수 있다.

2. 이차유효성평가변수

- 1) PCI 후 12개월 시점의 분절 내 후기손실(in-segment late loss)*
- 2) PCI 후 12개월 시점의 스텐트 내 % 직경협착(in-scaffold % diameter stenosis)
- 3) PCI 후 12개월 시점의 분절 내 % 직경협착(in-segment % diameter stenosis)
- 4) PCI 후 12개월 시점의 스텐트 내 재협착(in-scaffold binary restenosis)
- 5) PCI 후 12개월 시점의 분절 내 재협착(in-segment binary restenosis)
- 6) PCI 후 1, 6, 12개월 시점까지의 target vessel failure(TVR)*의 발생률

* TVR: 심장사(cardiac death), 목표혈관심근경색(target vessel myocardial infarction, MI) 또는 표적혈관재개통술(target vessel revascularization, TVR)

- 7) PCI 후 1, 6, 12개월 시점까지의 각 사건의 발현율

■ 사망(death)

■ 심장사(cardiac death)

■ 심근경색(MI, Q-wave / non-Q-wave)

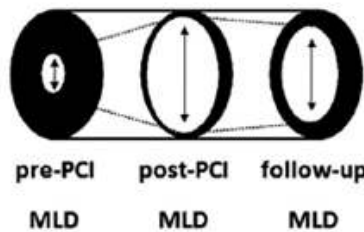
■ 표적병변재개통술(target lesion revascularization, TLR), clinically indicated / any)

- 표적혈관재개통술(target vessel revascularization, TVR, clinically indicated / any)
- 스텐트혈전증(stent thrombosis)

3. 평가 방법

임상시험용 의료기기 적용 후 6(혹은 12)개월 쯤 관상동맥조영술 추적 관찰 시 스텐트 내 후기 손실(in-scaffold late loss) 을 시험군과 대조군간 비교 평가한다. 분절 내 후기 소실은 스텐트의 경계에서 원위부와 근위부의 각각 5mm 이내를 포함하는 부위의 내강소실을 정량적으로 분석하여 측정한다. 관상동맥 병변의 정량적 측정 (quantitative coronary angiogram, 이하 QCA)은 Pie Medical 사의 Cardiovascular Angiography analysis System 5.9 (CAAS II) 또는 General Electric사 (미국)의 Centricity CA1000 QCA 소프트웨어 프로그램에 장착된 자동 경계 탐지 방식에 의거하여 측정하고 기록한다. 기준 혈관 내강 (reference diameter, 이하 RD), 최소 혈관 내강 (minimal luminal diameter, 이하 MLD), 병변 길이 (lesion length), 내강 협착 백분율 (percent diameter stenosis, 이하 % DS: (RD-MLD)/RDx100) 및 후기내강소실 (late lumen loss, 이하 LL: MLD after PCI - MLD at follow-up)을 포함한다. 이분법적인 재협착 (binary restenosis)은 추적 시 삽입된 스텐트 내 혹은 근위부와 원위부 5mm까지의 내강협착 백분율이 50% 이상인 것으로 정의한다.

기타 이차 유효성 평가변수에 대해서도 마찬가지로 방법으로 분석할 수 있다.



$$\text{late loss} = \text{post-PCI MLD} - \text{follow-up MLD}$$

(with MLD=minimum lumen diameter)

14.2. 통계분석방법

예시)

가. 분석 대상군

본 임상시험의 피험자로부터 얻어진 자료는 크게 Safety set, FA (Full Analysis) set, PP (Per-Protocol) set 으로 나뉜다. 본 임상시험의 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

나. 유효성 분석

모든 유효성 분석은 FA (Full Analysis) Set 을 주 분석군으로 분석될 것이다. 연속 변수(continuous variable)는 평균±표준편차로 표시되며, 명목 변수 (categorical

variable)는 도수(백분율)로 표시될 것이다. 일차 유효성 평가변수의 검정 유의수준은 단측 2.5%(0.025)로 하며, 그 외 모든 평가변수의 검정 유의수준은 양측 5%(0.05)로 한다.

다. 비열등성 판정

양군의 스텐트 내 후기손실 차이(LL시험군 - LL비교대상의료기기)의 단측 97.5% 신뢰구간의 상한이 0.20 mm보다 작으면 생체흡수성 스텐트가 비교대상의료기기에 비해 비열등하다고 판정한다.

라. 결측치 처리방법

본 연구의 1차 유효성 평가변수에 결측이 발생할 경우, 결측값은 마지막으로 관측된 값으로 모두 대치하는 LOCF 방법으로 대체한다.

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 임상시험 실시기준 제 37조(이상사례의 보고)에 의거, 정한 기간 내에 가능한 신속한 보고가 되어야하며, 이상사례 등에 대한 의학적 소견·정도와 임상시험용 의료기기와의 인과관계를 평가하여 증례기록서에 기록하여야 함. 따라서 이상 사례에 대한 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 대한 평가기준을 제시하여야 함.

연구 중 대상자에게 발생하는 바람직하지 않고, 의도되지 않은 징후, 증상, 질병을 말하며 의료기기와 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다. 의료기기로 인하여 발생하는 이상반응 중에서 다음 사항에 해당하는 경우를 말한다.

- (1) 사망 또는 생명에의 위협
- (2) 입원 또는 입원기간 연장(연구일정에 포함되어 있는 입원 제외)
- (3) 지속적 또는 의미있는 불구 및 기능저하
- (4) 선천적 기형 또는 이상
- (5) 의학적으로 중대한 문제

중증도	(1) 경증 정상적인 일상생활(기능)을 저해하지 않고, 최소한의 불편을 야기하며 대상자가 쉽게 견딜 수 있는 경우 (2) 중등증 정상적인 일상생활(기능)을 유의하게 저해하는 불편을 야기하는 경우 (3) 중증 정상적인 일상생활(기능)을 불가능하게 하는 경우
인과관계	(1) 관련성이 명백함 - 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우

	<ul style="list-style-type: none"> - 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우 - 이상반응이 다른 어떤 이유보다 의료기기의 사용에 의하여 가장 개연성 있게 설명되는 경우 - 사용중단으로 이상반응이 사라지는 경우 - 재사용(가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우 - 이상반응이 의료기기에 대하여 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우 <p>(2) 관련성이 많음</p> <ul style="list-style-type: none"> - 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우 - 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우 - 이상반응이 다른 원인보다 의료기기의 사용에 의하여 더욱 개연성 있게 설명되는 경우 - 사용중단으로 이상반응이 사라지는 경우 <p>(3) 관련성이 의심됨</p> <ul style="list-style-type: none"> - 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우 - 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우 - 이상반응이 다른 가능성 있는 원인들과 같은 수준으로 의료기기의 사용에 기인한다고 판단되는 경우 - 사용중단으로(실시된 경우) 이상반응이 사라지는 경우 <p>(4) 관련성이 적음</p> <ul style="list-style-type: none"> - 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우 - 이상반응에 대하여 보다 가능성 있는 다른 원인이 있는 경우 - 사용중단결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우 <p>(5) 관련성이 없음</p> <ul style="list-style-type: none"> - 의료기기를 사용하였다는 증거가 없는 경우 - 이상반응에 대하여 다른 명백한 원인이 있는 경우 - 사용중단결과(실시된 경우) 이상반응이 사라지지 않는 경우 <p>(6) 평가불가능</p> <ul style="list-style-type: none"> - 정보가 불충분하거나 상충되고, 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우
치료	<p>(1) 의료기기</p> <ul style="list-style-type: none"> - 취해진 조치 없음 - 사용량감소: 강도/횟수 - 사용중단: 일시/영구 <p>(2) 의료기기 이외의 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> - 없음

	- 있음: 약물/비약물
경과	(1) 회복, 후유증 없음 (2) 회복, 후유증 있음 (3) 이상반응 지속 (4) 사망 (5) 추적관찰 실패

이상사례와 관련해서 취해진 조치 표준화

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)

본 연구 기간 중 연구책임자 및 담당자는 대상자의 안전에 만전을 기해야 한다. 발생한 이상반응 및 중대한 이상반응은 취합하지 않으며, 예상하지 못한 중대한 이상의료기기반응 발생 시에는 신속하고 적절한 조치를 취해야 한다.

연구 중 예상하지 못한 중대한 이상의료기기반응 발생 시 연구자의 의무는 다음과 같다. 연구자는 연구 중 예상하지 못한 중대한 이상의료기기반응이 발생한 때는 즉시 임상시험심사위원회(IRB)에 보고해야 하며 예상하지 못한 중대한 이상의료기기반응을 알게 된 시점에서 24시간 이내에 해당 보고양식을 이용하여 임상시험심사위원회와 A-CRO팀 담당자에게 보고하여야 한다. 발생한 모든 이상반응은 ‘(MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities))’, ‘WHO-ART(WHO Adverse Reaction Terminology)’, ‘의료기기 부작용 등 안전성 정보 관리에 관한 규정 별표 2’ (이상사례에 대한 환자.의료기기.구성요소의 표준코드) 중 택일)를 이용하여 표준화한다.

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.

가. 피험자동의서에 반드시 포함되어야하는 사항

- (1) 임상시험은 연구 목적으로 수행된다는 사실
- (2) 임상시험의 목적
- (3) 임상시험용 의약품에 관한 정보 및 시험군 또는 대조군에 무작위배정 될 확률
- (4) 침습적 시술(invasive procedure)을 포함하여 임상시험에서 피험자가 받게 될 각종 검사나 절차
- (5) 피험자가 준수하여야 할 사항
- (6) 검증되지 않은 임상시험이라는 사실
- (7) 피험자(임부를 대상으로 하는 경우에는 태아를 포함하며, 수유부를 대상으로 하는 경우에는 영유아를 포함한다)에게 미칠 것으로 예상되는 위험이나 불편
- (8) 기대되는 이익이 있거나 피험자에게 기대되는 이익이 없을 경우 그 사실
- (9) 피험자가 선택할 수 있는 다른 치료방법이나 종류 및 그 치료방법의 잠재적 위험과 이익
- (10) 임상시험과 관련한 손상이 발생하였을 경우 피험자에게 주어질 보상이나 치료 방법

- (11) 피험자가 임상시험에 참여함으로써 받게 될 금전적 보상이 있는 경우 예상 금액 및 이 금액이 임상시험 참여의 정도나 기간에 따라 조정될 것이라고 하는 것
- (12) 임상시험에 참여함으로써 피험자에게 예상되는 비용
- (13) 피험자의 임상시험 참여 여부 결정은 자발적이어야 하며, 피험자가 원래 받을 수 있는 이익에 대한 손실 없이 임상시험의 참여를 거부하거나 임상시험 도중 언제라도 참여를 포기할 수 있다는 사실
- (14) 제 8호 항목에 따른 모니터요원, 제 8호 항목에 따른 점검을 실시하는 자, 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장이 관계 법령에 따라 임상시험의 실시 절차와 자료의 품질을 검증하기 위하여 피험자의 신상에 관한 비밀이 보호되는 범위에서 피험자의 의무기록을 열람할 수 있다는 사실과 피험자 또는 피험자의 대리인의 동의서 서명이 이러한 자료의 열람을 허용하게 된다는 사실
- (15) 피험자의 신상을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보호될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우 피험자의 신상은 비밀로 보호될 것이라는 사실
- (16) 피험자의 임상시험 계속 참여 여부에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보를 취득하면 적시에 피험자 또는 피험자의 대리인에게 알릴 것이라는 사실
- (17) 임상시험과 피험자의 권익에 관하여 추가적인 정보를 얻고자 하거나 임상시험과 관련이 있는 손상이 발생한 경우에 연락해야 하는 사람
- (18) 임상시험 도중 피험자의 임상시험 참여가 중지되는 경우 및 그 사유
- (19) 피험자의 임상시험 예상 참여기간
- (20) 임상시험에 참여하는 대략의 피험자

나. 피험자 동의의 일반적 요건

- (1) 연구자는 연구를 시작하기 전에 임상시험심사위원회로부터 피험자에게 제공될 설명서 및 동의서, 기타 문서화된 정보의 사전 서면승인을 받아야 한다.
- (2) 연구자는 임상시험심사위원회의 승인 직인이 찍힌 동의서 등을 피험자 또는 피험자의 대리인에게 제공하여야 하며, 피험자(또는 대리인)와 동의를 받은 책임연구자(또는 책임연구자의 위임을 받은 자)는 동의서 서식에 서명하고, 자필로 해당 날짜를 기재하여야 한다.

- (3) 연구자는 서명된 동의서를 보관해야 하며, 사본을 피험자(또는 대리인)에게 제공해야 한다.
- (4) 동의서를 받는 과정에서 연구자는 피험자 또는 대리인에게 강제나 부당한 영향을 미치지 않아야 하며, 피험자 또는 대리인이 연구의 모든 정보를 이해할 수 있는 용어 및 언어로 작성된 동의서 등을 제공하여 설명하고 질문에 대하여 대답한 후 충분히 생각할 기회를 제공하여 동의를 얻어야 한다.
- (5) 피험자 동의서에는 피험자 또는 대리인의 법적 권리를 포기나 제한, 연구자/의뢰자/기관 및 기관장의 과실 책임의 면제를 암시하는 내용이 포함되어서는 안된다.
- (6) 피험자의 동의에 영향을 줄 수 있는 새로운 연구 관련 정보가 수집되면 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보는 이에 따라 수정되어야 하며, 사용 전에 반드시 위원회의 승인을 받아야 한다. 피험자의 지속적인 연구 참여 의지에 영향을 줄 경우 연구 책임자는 피험자 또는 대리인에게 즉시 알리고, 이러한 고지와 관련된 모든 사항을 문서화해야 한다.
- (7) 피험자 또는 대리인이 동의서 등을 읽을 수 없는 경우에는 공정한 입회자가 동의를 얻는 전 과정에 참석하여야 한다.

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

라. “취약한 환경에 있는 피험자”

“취약한 환경에 있는 피험자(Vulnerable Subjects)”란 임상시험 참여와 관련한 이익에 대한 기대 또는 참여를 거부하는 경우 조직 위계상 상급자로부터 받게 될 불이익에 대한 우려가 자발적인 참여 결정에 영향을 줄 가능성이 있는 피험자 (의과대학,

한의과대학, 약학대학, 치과대학, 간호대학의 학생, 의료기관, 연구소의 근무자, 제약회사의 직원, 군인 등을 말한다), 불치병에 걸린 사람, 제31조의 2에 따른 집단 시설에 수용되어 있는 사람, 실업자, 빈곤자, 응급상황에 처한 환자, 소수 인종, 부랑인, 노숙자, 난민, 미성년자 및 자유 의지에 따른 동의를 할 수 없는 피험자를 말함.

마. “피험자의 대리인”이란

위임을 받지 않고도 직접 법률의 규정에 의하여 대리권의 효력이 발생하는 자. 피험자의 친권자, 배우자, 후견인으로서 피험자를 대신하여 피험자의 임상연구 참여유무에 대한 결정을 내릴 수 있는 자로, 법적으로 유효한 대리인(Legally Authorized Representative)이라고도 함.

바. “입회자”란

해당 임상연구와는 무관하고, 임상연구에 관련된 자들에 의해 부당하게 영향을 받지 않을 수 있는 자로서, 피험자나 피험자의 대리인이 문맹인 경우 등의 과정에 입회하여 동의서 및 피험자에게 제공되는 모든 서면정보를 대신하여 읽게 되는 자. 피험자 또는 피험자의 대리인이 동의서 서식, 피험자설명서 및 그 밖의 문서화된 정보를 읽을 수 없는 경우, 입회자가 동의를 얻는 전 과정에 참석하여야 함. 시험 책임자 또는 시험책임자의 위임을 받은 자는 동의서 서식, 피험자 설명서 및 그 밖의 문서화된 정보를 피험자 또는 피험자의 대리인에게 읽어 주고 설명하여야 하며, 피험자 또는 피험자의 대리인은 피험자의 임상시험 참여를 구두로 동의하고 가능하다면 동의서에 자필로 서명하고 해당 날짜를 적고, 입회자가 동의서에 자필로 서명하고 해당 날짜를 적어야 하며, 입회자는 동의서에 서명하기 전에 동의서와 피험자설명서 및 그 밖의 문서화된 정보가 정확하게 피험자나 피험자의 대리인에게 설명되었는지 여부, 이들이 해당 사실을 이해하였는지 여부 및 동의를 얻는 과정이 피험자가 피험자의 대리인의 자유의사에 따라 진행되었는지 여부를 확인하여야 함.

사. 피험자의 대리인이 피험자를 대신하여 임상시험 참여에 동의
피험자의 이해능력, 의사표현능력의 결여 등의 사유로 동의를 받을 수 없는 경우
에는 대리인의 동의를 받을 수 있으며, 이와 같은 경우에도 피험자는 피험자 자신이
이해할 수 있는 정도까지 임상시험에 관한 정보를 제공 받아야 하며, 가능하다면
피험자는 동의서 서식에 서명하고 자필로 날짜를 기재하여야 함.

또한, 피험자의 대리인임을 확인할 수 있는 근거자료 등을 확보하고, 피험자 동의
설명서 등에 대리인의 동의 사유를 구체적으로 기술할 것을 권장함.

아. 미성년자용 동의서

소아는 법적으로 동의를 제공할 수 없으므로, 소아나 미성년자가 연구에 참여할
때는 피험자의 동의 대신에 소아의 승낙과 부모(또는 피험자의 대리인)의 허가가
필요함.

그러나 소아가 법적으로 충분한 설명에 의한 동의를 할 수 없을지라도 연구의
참여에 대한 동의나 이의를 제기할 능력이 있을 수 있으므로, 피험자가 이해할 수
있는 수준으로 연구에 관한 정보를 제공하여야 하며, 가능하다면 소아 피험자는
동의서 서식에 서명하고 자필로 날짜를 기재하는 등의 승낙을 기록으로 반드시
남기도록 함. 승낙이란 적극적인 동의의 표현으로서, 반대의 의사를 밝혔거나 반대
의사를 밝히지 않았더라도 확실히 동의하지 않은 경우에는 승낙하지 않은 것으로
간주됨. 소아 피험자의 연령에 따라 아래의 3가지 경우를 고려해 승낙을 받을 수
있음.

「소아 피험자의 승낙의 연령별 구분」

- (1) 6세 이하의 소아의 경우, 이해할 수 있는 수준으로 구두로 승낙을 얻도록 노력
해야 하며 문서화된 승낙은 면제가 가능함.
- (2) 7세부터 12세 소아의 경우, 쉬운 언어로 기술된 승낙을 문서로 받도록 함.
- (3) 13세 이상 소아의 경우, 연구자는 문서화된 동의 양식을 제공하여 승낙을 구해야 함.

일부 연구의 경우(예, 청소년을 대상으로 한 성병, 약물남용 등 연구, 아동학대나 방임에 관한 연구)에는 부모의 허가가 부적절한 경우도 있으므로 소아의 권리와 이익을 보호하기 위한 보완적인 절차를 고려하여야 함.

- 피험자 설명문, 동의서 예시

<연구대상자 설명문>

연구 제목: 관상동맥 중재시술을 시행하는 환자에서 생체분해성 스텐트와 비교대상의료기기의 안전성과 유효성을 비교 평가하기 위한 다기관, 피험자 단일 눈가림, 무작위배정 비교 임상시험

Multicenter, single-blinded, randomized study for comparing safety and effectiveness of Bioresorbable Vascular Scaffold and 비교대상의료기기 in patients undergoing percutaneous coronary intervention

연구책임자 :

공동연구자 :

코디네이터 :

응급연락처:

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

1. 참여 권유

연구책임자는 귀하로부터 연구 참여에 대한 동의를 받고 이를 문서화 할 때 관련 규정을 준수하며 헬싱키 선언에 근거한 윤리적 원칙을 바탕으로 합법적인 절차를 따를 것입니다. 귀하는 본 연구에 참여할 것인지 여부를 결정하기 전에, 이 동의서를 신중하게 읽어보셔야 합니다. 이 연구가 왜 수행되며, 무엇을 수행하는지 귀하가 이해하는 것이 중요합니다. 이 연구에 대하여 설명한 이 문서를 읽으면서 어떤 질문이라도 할 수 있습니다. 귀하께서 궁금해 하시는 모든 질문에 대한 답을 받고, 귀하가 이 연구에 참여하고 싶다고 결정을 내렸을 때, 본 연구 참가를 시작하기 위하여 이 문서에 자필로 서명을 해 주십시오.

2. 연구의 목적

연구목적으로 수행되며 본 연구의 목적은 관상동맥 중재시술을 시행하는 환자에서 생체분해성 스키펴드와 비교대상의료기기의 유효성 및 안전성을 비교 검증하고자 하는 것입니다.

3. 연구의 배경

현존하는 약물 방출 스텐트는 관상동맥질환을 가진 환자의 치료에 있어서 훌륭한 임상 성적을 보여주고 있고, 지속적인 발전을 통해 현재 관상동맥질환의 표준 치료로 자리 잡았습니다. 하지만, 아직까지도 약물 방출 스텐트 시술 이후 여러 임상적인 부작용의 위험이 지속적으로 보고되고 있고, 여기에는 체내에 이물질로 계속 남아있는 스텐트 플랫폼이나 중합체와 연관된 염증 반응 혹은 혈전 형성이 일정 부분 역할을 한다고 여겨지고 있습니다. 혈관 내에 지속적인 스텐트의 존재는 재협착과 스텐트 혈전증과 같은 후기 합병증을 유발하는 근본 원인으로 남을 수밖에 없습니다. 따라서, 시술 당시에는 좁아지거나 막힌 혈관을 재개통 해준 후, 혈관을 지탱하고 신생내막의 증식을 억제하다 일정 시간이 지나면 생체에 완전히 흡수되어 위에 언급한 후기 합병증에 대한 우려가 근본적으로 없어지는 새로운 형태의 치료 기구에 대한 요구가 커지고 있습니다.

4. 연구방법

본 임상시험은 전향적, 다기관, 평행설계, 무작위 배정, 피험자 단일 눈가림, 비교 임상으로 설계되어 있습니다. 관상동맥 질환으로 스텐트 삽입 시술을 받을 가능성이 있는 환자 중 임상의가 본 임상시험용 의료기기가 치료에 적합하다고 판단하였을 경우 스크리닝 대상이 됩니다. 자의에 의해 임상시험 동의서에 서명한 피험자는 스크리닝 시 시행해야 하는 검사들을 받게 되며, 최종적으로 피험자 선정/제외 기준을 만족시키는 시험자가 본 임상시험에 등록되면, 피험자마다 적용될 의료기기의 종류는 시술 전에 시험자가 무작위 배정에 의해 알게 되며, 시험자는 관상동맥조영술 시행 후 환자에게서 스텐트 시술 단계에서 임상 시험용 의료기기를 적용합니다. 무작위 배정을 통해 시험자는 피험자에게 어떤 의료기기가 적용될지 알게 되지만, 피험자는 임상시험 종료 시까지 모르게 됩니다. 무작위 배정은 생체분해성 스키펠드군과 비교대상 의료기기 군이 1: 1 의 비율로 시행되며, 독립된 기관에서 웹 기반 무작위 프로그램을 이용하여 진행 될 예정입니다.

관상동맥중재술 당일.

동의 서명 후 대상자 번호를 부여 받습니다.

귀하의 나이, 성별, 위험인자, 병력을 조사합니다.

시술 전 투여된 아스피린 및 혈소판억제제에 대한 정보를 포함한 투약력을 조사합니다.

시행한 심전도 검사 결과를 수집합니다.

시행한 관상동맥중재술 관련 자료(관상동맥 혈관 촬영 및 혈관 내부 검사)를 수집합니다.

소변을 이용한 임신반응검사(가임기 여성만 해당)결과를 수집합니다.

: 연구자 판단에 따라 기존에 시행된 Urine hCG 검사결과 값이 없는 가임기 여성이 연구참여를 위해 Urine hCG 검사를 추가로 시행하는 경우 해당 기관의 연구자가 검사 비용을 지급합니다.

시행한 혈액검사 결과를 수집합니다.

: 혈액학적 검사(백혈구, 혈소판, 헤모글로빈) 및 혈액화학적 검사, 신장기능검사 (BUN/creatinine), 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 고밀도/저밀도 지단백 등), 심장관련 지표검사

시술 후에 시술 연관성 합병증을 조사하고, 8시간, 16시간, 24시간에 시행한 심장관련 지표검사를 확인하여

시술과 연관한 심근경색이 발생했는지 조사합니다.

추적관찰

시술 시점을 기준으로 1개월(± 2 주의 방문허용), 6개월(± 1 개월의 방문허용), 1년(± 1 개월의 방문허용) 후에 외래진료 또는 전화통화를 통해 다음과 같은 추적을 시행합니다.

추적 기간 동안에 협심증 분류(angina class)와 재입원, 관상동맥 조영술의 재검을 포함한 주요 허혈성, 신경학적, 출혈 이상반응 (major adverse ischemic, neurologic and bleeding events)에 대한 자료를 수집 시술 시점으로부터 6개월 째는 관상동맥 조영술을 시행하여 생체분해성 스키펴드의 상태를 확인하고 혈관조영술 소견을 분석하여 유효성을 평가합니다.

귀하가 본원으로 재입원하지 않고 다른 의료원의 진료를 받는 경우, 해당 의료원으로부터 원본의무기록에 대한 사본을 획득할 것입니다. 그 과정에서 발생하는 비용은 해당 기관의 연구자가 부담합니다.

※ 대상자가 준수해야 하는 사항※

약속된 날짜에 병원을 방문하는 것이 중요합니다.

또한 이상반응이 의심되는 경우에는 즉시 연구담당의사에게 알리고 지시에 따라야 합니다.

5. 연구 참여로 인하여 예견되는 위험(부작용)이나 불편사항

일상 진료 하에서 생체흡수성 스키펴드와비교대상의료기기를 사용하여 관상동맥중재술을 시행하였을 경우 예견되는 부작용은 표준적인 경피적 관상동맥 중재술에서 발생할 수 있는 부작용과 다르지 않으며, 시술 중 일반적으로 발생할 수 있는 뇌졸중을 포함한 전신 색전증, 관상동맥 박리, 천공 및 파열, 결가지 막힘, 스텐트 이동 및 손상, 급성 혈전증으로 인한 심근 경색 발생 및 심실 빈맥 등이 있을 수 있습니다. 이는 연구에 참여하지 않더라도 시행받게 되는 일반적인 관상동맥 조영술 및 중재술에 수반되는 합병증과 같습니다. 스키펴드 삽입 후에는 재협착과 스키펴드 혈전증 등의 후기 합병증의 위험이 존재합니다.

이번 임상 시험에서도 일반적인 관상동맥 중재 시술에 비해 위험성이 크게 증가하지는 않으리라고 판단됩니다. 하지만, 연구자들은 생체분해성 스키펴드가 위험성을 증가시키는지 여부에 대해서 주의 깊게 그리고 지속적으로 경과를 추적할 계획입니다.

6. 본 연구에 참여함으로써 기대되는 이익

귀하가 본 연구에 참여함으로써 기대되는 이익은 없습니다. 하지만 본 연구를 통해 얻어진 결과는 귀하와 유사한 상황의 다른 사람들에게 값진 정보를 제공할 수 있습니다.

7. 예상 참여기간 및 참여하는 대략의 전체 대상자 수

본 연구에 예상되는 참여기간은 시술일로부터 약 1년까지로, 본 연구에 참여를 결정하시면 약 1년 동안 관찰을 받게 됩니다. 본 연구는 다기관 연구로, 국내 다수의 기관이 연구를 수행하며, 연구에 참여하는 연구대상자의 수는 총 100명으로, 각 기관에서 경쟁적으로 등록합니다.

8. 연구와 관련된 이상반응 발생 시 보상 및 치료방법

연구로 인한 손상은 본 연구에 참여함으로써 야기된 어떤 신체적 손상이나 질병을 의미합니다. 귀하가 본 연구에 참여하지 않았더라도 받았을 의학적 치료나 절차로 인해 귀하가 손상을 입었다면 그것은 연구로 인한 손상이 아닙니다. 본 연구와 관련된 손상이 발생하여 응급조치가 필요할 경우, 가입된 보험에 따라 보상합니다. 본 연구와 관련이 없는 부작용이 발생한 경우에도 긴밀한 협조를 통하여 신속한 검사와 처치를 시행할 것입니다.

연구에 참여함으로써 받게 되는 금전적 보상 여부 및 추가 발생 비용

본 연구에 참여함으로써 받게 되는 금전적 보상은 없습니다. 귀하께서 이 연구의 참여에 동의하게 되시면, 연구과 관련되어 시행되는 진료와 검사는 연구자의 부담으로 진행됩니다. 하지만, 연구와 관련이 없는 일상적인 진료로 인하여 발생하는 검사, 진찰료는 귀하가 부담합니다.

9. 연구참여의 제한

다음에 해당되는 경우, 귀하는 귀하의 동의 없이도 본 연구의 참여로부터 제한될 수 있습니다.

- 연구 진행 중 대상자의 상태가 연구를 계속 진행하는 것에 무리가 있다고 판단되는 경우
- 심각한 이상반응이 발생한 경우
- 안전성, 유효성 평가에 영향을 줄 수 있는 수술, 약물 또는 다른 의료기기를 병행하여 사용한 경우
- 연구방법을 제대로 수행하지 않은 경우
- 대상자가 연구자의 지시에 불응하거나 또는 동의서에 제시된 사항을 준수 하지 않아 유효성 및 안전성 평가에 영향을 미치는 경우
- 연구와 관련 없는 사유로 대상자가 사망한 경우
- 대상자 또는 법정 대리인이 연구 중단을 요구하는 경우

10. 연구 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. 또한, 본 연구진행 중 본인에게 영향을 줄 수도 있는 새로운 정보를 연구자가 획득하게 되면 그 내용을 통보 받을 수도 있습니다.

11. 자유의사에 의한 연구 참여 동의 및 철회

본 연구의 참여는 전적으로 자발적입니다. 또한 연구 참가에 동의한 경우라도 자유의사에 의하여 언제든지 이를 철회할 수 있습니다. 그렇더라도 이 병원에서 계속 치료를 받는데 있어서 불이익이 없을 것이며 다른 환자와 차별 없이 동일한 치료를 받을 수 있습니다.

12. 신분의 비밀 보장

귀하의 신원을 파악할 수 있는 기록은 기밀유지가 되고 공개적으로 열람되지는 않습니다. 다만, 관련 법이나 규정에 의해 허용되는 범위 안에서 연구의 실시절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위해 연구 진행 중 및 연구 종료 후에도, 모니터요원, 점검을 실시하는 자, 임상시험심사위원회 및 정부기관 등이 귀하의 의무기록을 직접 열람할 수 있지만 이 경우에도 최대한 기밀유지가 되도록 할 것입니다. 본 동의서에 대상자 또는 대상자의 대리인이 서명함은 이러한 자료의 직접 열람을 허용한다는 것을 의미하며, 연구의 결과가 출판될 경우 귀하의 신원은 비밀 상태로 유지될 것입니다. 즉, 본 연구 참여로 인해 귀하의 성명과 병원등록 번호와 같은 개인정보가 활용되지만 해당 정보는 연구에 직접 이용되거나 필요로 하는 정보가 아니며 연구로 인해 획득된 대상자의 임상정보에 연결하기 위한 목적으로만 사용됩니다. 그러므로 수집된 정보는 연구기간과 연구 종료 후 3년간 보관되며 개인정보보호법에 따라 적절히 관리 후 폐기됩니다. 다만, 주관기관 연구책임자가 필요하다고 판단한 경우에는 보관기간이 연장 될 수 있습니다. 귀하는 개인정보 수집 및 활용에 대한 동의를 거부할 권리가 있으며 동의를 하지 않을 시 본 연구에 참여할 수 없습니다.

13. 연구대상자로서의 권익에 관한 정보 제공

본 연구는 본원 연구대상자로서의 권리, 안전, 복지를 보호할 책임이 있는 임상시험심사위원회(IRB)에 의해 승인되었으며 본 연구의 대상자로서 귀하의 권리에 대한 질문이 있으시면 본원에서 지정한 “임상시험 대상자보호 연구윤리 담당자(T.02-3410-2980)”에게 문의하실 수 있습니다. 본 연구에 참가하기로 선택하였다면 귀하는 서명된 동의서의 사본을 받게 될 것입니다.

14. 추가적인 정보를 원하시거나 이상반응 발생시 연락처

본 연구에 대하여 추가적으로 궁금하신 점이 있거나 이상반응 발생 시에는 아래의 연락처로 연락해 주시기 바랍니다.

연구책임자 / 연구코디네이터

연락처:

<연구대상자 동의서>

본인은 본 동의서의 내용에 대해 설명을 들었고, 동의서 내용을 읽고 이해하였으며 본인이 궁금해하는 모든 질문에 대한 답변을 들었습니다. 이에 본인은 자발적으로 본 연구에 참여하는 것에 동의하므로 동의서에 서명하며 동의 후에 동의서 사본을 제공받을 것임을 알고 있습니다.

연구대상자	(성명)	(서명)	(서명일)
대리인	(성명)	(서명)	(서명일)
(필요시)	(대상자와의 관계)		
대리인 서명 사유	()	
참관인	(성명)	(서명)	(서명일)
(필요시)			
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.

아래의 원칙에 준하여 피해 보상을 하고자 한다.

- 1) 임상시험에 참여함으로써 발생한 환자(피험자)의 신체 손상(사망포함), 육체적·정신적 질병, 장애에 대하여 보상한다.
 - 2) 단, 임상시험용 의료기기가 직접적인 원인이 된 손상에 대해서만 보상한다.
2. 다음의 경우에는 보상하지 않는다.
- 1) 본 연구자의 감독과 승인 하에 집행되지 않았거나 연구자가 제공하지 않는 임상시험에 사용되는 의료기기로 발생한 부작용에 의한 손상
 - 2) 임상시험에 사용되는 의료기기 적용에 따른 효과 또는 혜택을 제공받지 못한 것에 대한 보상
 - 3) 서로 합의한 임상시험계획서에서 이탈함으로써 야기된 손상
 - 4) 피험자의 명백한 부주의에서 초래된 손상
 - 5) 임상시험용 의료기기 사용과는 무관하게 피험자가 원래부터 가지고 있었던 질환이나 병발 질환에 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 한다.

- 2) 보상수준이나 보상과 관련된 분쟁에 대해서는 연구자를 대신하여 임상시험용의료 기기를 제공하는 ○○에서 배상책임보험을 가입한 보험회사가 피험자와 협의하여 해결하며 만일 피험자와 보험회사 사이에 이견이 있을 경우 양자가 수용할 수 있는 전문가의 자문을 구하여야 한다.

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 서약한다.

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 치료 절차가 임상시험 참여 전과 다름없이 진행되며, 이후의 치료비는 피험자가 지불하여야 한다.

19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

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 동의를 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 조치하여야 하고, 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 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장으로부터 승인 받은 후, 시험절차가 광범위해지거나 위험도가 높아지거나 피험자 선정기준에 변화가 있거나 추가적인 안전성 정보로 인해 임상시험계획서를 변경하는 경우에는 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장의 승인을 받아야 한다.

- (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 I임상시험심사위원회 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 출판될 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 안전하고 과학적으로 하기 위하여 필요한 사항

임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 그 밖에 필요한 서류로 증례 기록서(Case Report Form, CRF), 의뢰자와 임상시험기관 장과의 계약서, 시험 책임자의 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 있어야 한다. 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 시험 책임자 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. Grube E, Chevalier B, Smits P, Dzavik V, Patel TM, Mullasari AS, Wohrle J, Stuteville M, Dorange C, Kaul U, Investigators SV. The SPIRIT V study: a clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:168-175.
2. Park KW, Lee JM, Kang SH, Ahn HS, Yang HM, Lee HY, Kang HJ, Koo BK, Cho J, Gwon HC, Lee SY, Chae IH, Youn TJ, Chae JK, Han KR, Yu CW, Kim HS. Safety and efficacy of second-generation everolimus-eluting Xience V stents versus zotarolimus-eluting resolute stents in real-world practice: patient-related and stent-related outcomes from the multicenter prospective EXCELLENT and RESOLUTE-Korea registries. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:536-544.
3. Gada H, Kirtane AJ, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Mahaffey KW, Cutlip DE, Sudhir K, Hou L, Koo K, Stone GW. 5-year results of a randomized comparison of XIENCE V everolimus-eluting and TAXUS paclitaxel-eluting stents: final results from the SPIRIT III trial (clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:1263-1266.
4. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:193-202.
5. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? *Eur Heart J.* 2012;33:16-25b.
6. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Nieman K, Bruining N, Dorange C, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Webster M, Thuesen L, Dudek D. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet.* 2009;373:897-910.
7. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW, Investigators AI. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2015;373:1905-1915.

8. Gao R, Yang Y, Han Y, Huo Y, Chen J, Yu B, Su X, Li L, Kuo HC, Ying SW, Cheong WF, Zhang Y, Su X, Xu B, Popma JJ, Stone GW, Investigators AC. Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Metallic Stents in Patients With Coronary Artery Disease: ABSORB China Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2298-2309.
9. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T, Saito S, Yajima J, Hagiwara N, Mitsudo K, Popma JJ, Serruys PW, Onuma Y, Ying S, Cao S, Staehr P, Cheong WF, Kusano H, Stone GW, Investigators AJ. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J.* 2015;36:3332-3342.
10. Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, Christiansen EH, Wijns W, Neumann FJ, Kaiser C, Eeckhout E, Lim ST, Escaned J, Garcia-Garcia HM, Waksman R. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6 month results of a prospective, multicentre, non-randomised, first-in-man trial. *Lancet.* 2016;387:31-39.
11. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, Gibbons RJ, Grundy SM, Hiratzka LF, Jones DW, Lloyd-Jones DM, Minissian M, Mosca L, Peterson ED, Sacco RL, Spertus J, Stein JH, Taubert KA. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2432-2446.
12. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr., Watson K, Wilson PW, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2889-2934.
13. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC, Jr., Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT, Jr., Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311:507-520.

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

증례기록서(예시)

관상동맥 중재시술을 시행하는 환자에서 생체분해성 스텐트와
비교대상의료기기의 안전성과 유효성을 비교 평가하기 위한
다기관, 피험자 단일 눈가림, 무작위배정 비교 임상시험

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

피험자 이니셜(영문)	<input type="text"/>
피험자 식별번호	<input type="text"/>

Case Report Form 작성 지침

일반적인 지침 사항

- 1) 검정색 볼펜을 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.

예시)

항목	시술일	추적관찰기간		
		VISIT 1	VISIT 2	VISIT 3
방문 번호	VISIT 1	VISIT 2	VISIT 3	VISIT 4
경과일수	0일	1개월	6개월	1년
Visit window	-	± 2주	± 1개월	± 1개월
관찰형태	입원	내원/유선	입원	내원/유선
동의서 취득	V			
선정/제외기준 확인	V			
인구학적 정보 및 병력조사	V			
투약력 확인	V	V	V	V
Clinical Event 확인	V	V	V	V
심전도 (12 lead ECG)	V		V	
관상동맥혈관 촬영	V		V	
혈관 내부 이미징	V		V	
혈액검사	V			
공복 혈당	V			
소변검사 : 임신검사 (해당되는 경우)	V			
CPK, CK-MB or Troponin I/T	V			

◆ 선정기준		
선정 기준	예	아니오
(1) 만 19세 이상인자		
(2) 본 연구에 자의로 참여를 결정하고 서면에 동의한 자		
(3) 의미 있는 관상동맥 협착증(관상동맥 혈관조영술 상 > 70% diameter stenosis 혹은 50% 이상이면서 객관적인 허혈의 증거 동반 혹은 분획혈류예비량[fractional flow reserve, FFR] <0.8)이 있는 피험자		
(4) 관상동맥 스텐트 시술에 적합한 피험자		
(5) 관상동맥조영술 상 병변의 길이가 40 mm 이하, 관상동맥의 지름이 2.5 mm 이상, 4.0 mm 이하인 피험자 (이에 해당하지 않는 병변은 시술대상에서 제외)		
(6) 최대 2개까지 스킵폴드를 중첩 (overlapping)해서 시술을 시행할 수 있는 피험자		
*선정 기준 사항이 모두 ‘예’ 를 만족하는 대상자만 임상시험에 참여할 수 있습니다.		
◆ 제외기준		
제외 기준	예	아니오
(1) 심폐소생술의 병력		
(2) 심인성 쇼크		
(3) 좌심실 구혈율 < 30%인 피험자 (스크리닝 이전 6개월 이내)		
(4) 48시간 이내의 급성 심근경색 환자		
(5) 신기능 부전 환자 (estimated GFR < 30ml/min/1.73m ² 또는 투석 환자)		
(6) 1년 이내에 목표 혈관에 PCI를 시행 받은 환자		
(7) 좌주관지 병변		
(8) RCA, LAD, and LCx 기시부 3mm 이내의 병변		
(9) 이식절편 병변 (graft vessel lesion)		
(10) 출혈경향이나 혈액 응고장애의 병력이 있는 피험자		
(11) 동반된 질환에 의해 예상되는 기대여명이 1년 이내인 피험자		

(12) aspirin, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, heparin, everolimus, device 재질과 분해산물 (poly(L-lactide), poly(DL-lactide), lactide, lactic acid) 및 조영제에 금기인 피험자		
(13) 임부 또는 수유부인 피험자		
(14) 면역력이 저하되어 있거나 스크리닝 시점에서 시행된 실험실 검사 항목인 혈액학적, 혈액화학적, 소변검사에서 임상적으로 유의한 비정상치가 발견된 피험자		
(15) 소화기계, 호흡기계, 내분비계, 중추 신경계에 임상적으로 중대한 장애를 보이거나 본 임상시험에 유의한 영향을 주는 정신질환과 같은 의학적 질병이 있었거나 현재 가지고 있는 피험자		
(16) 1년 이내 항혈소판제의 중단이 요구되는 수술이 필요한 환자		
(17) 시험자가 판단하기에 피험자가 임상시험에 적합하지 않거나 연구 참여와 관련된 위험을 증가시킬 수 있는 피험자		

◆ 임상시험 진행 평가

◆ 임상시험 진행 여부	<input type="checkbox"/> 계속 진행 <input type="checkbox"/> 탈락										
임상시험 진행 여부 평가일(YY/MM/DD)	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>										

◆ 탈락 시 사유	<input type="checkbox"/> 피험자의 동의 철회 <input type="checkbox"/> 선정 및 제외 기준 위반 <input type="checkbox"/> 피험자가 책임 연구자의 지시에 불응 <input type="checkbox"/> 임상시험 담당자가 시험을 중지하여야 한다고 판단하는 경우
-----------	---

◆ 피험자 등록 번호	00 - <table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>										

서명 날짜(YY/MM/DD)	연구자 성명	서명										
	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>											

◆ Visit 1

◆ 피험자에게 서면 동의를 받았습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오							
서면 동의 일자(YY/MM/DD)	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>							

◆ 인구학적 정보									
생년월일(YY/MM/DD)	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>							성별	<input type="checkbox"/> 남 <input type="checkbox"/> 여

◆ 측정된 기록의 정보	
나이	
신장	
몸무게	

◆ 활력 징후							
혈압	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> / <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> mmHg						
맥박	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> 회/min						

◆ 병력조사				
과거 1년 이내 및 현재의 병력이 있습니까				<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
NO	진단명	발생년월	지속여부	수술여부
1	고혈압		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
2	당뇨병		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
3	고지혈증		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
4	협심증		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 → 수술명 : () <input type="checkbox"/> 아니오 수술일 : ()
5	심근경색		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 → 수술명 : () <input type="checkbox"/> 아니오 수술일 : ()

6	뇌졸중		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 → 수술명 : () <input type="checkbox"/> 아니오 수술일 : ()
7	말초혈관질환		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 → 수술명 : () <input type="checkbox"/> 아니오 수술일 : ()
8	과거 CABG 병력		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 → 수술명 : () <input type="checkbox"/> 아니오 수술일 : ()
9	과거 PCI 병력		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 → 수술명 : () <input type="checkbox"/> 아니오 수술일 : ()
10			<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 → 수술명 : () <input type="checkbox"/> 아니오 수술일 : ()
11			<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 → 수술명 : () <input type="checkbox"/> 아니오 수술일 : ()
12			<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 → 수술명 : () <input type="checkbox"/> 아니오 수술일 : ()

◆ 약물 복용력			
약물	복용여부	약물	복용여부
Aspirin	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	Clopidogrel	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
Prasugrel	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	Ticagrelor	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
Cilostazole	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	Warfarin or NOAC*	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
Beta Blocker	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	ACE inhibitor or ARB	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
Statin	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	Calcium channel blocker	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
Nitrates	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	Other anti-anginal medication	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
NOAC* : Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban			

◆ 사회력 조사	
흡연력	<input type="checkbox"/> 비흡연 <input type="checkbox"/> 금연중 <input type="checkbox"/> 흡연
음주력	<input type="checkbox"/> 비음주 <input type="checkbox"/> 금주중 <input type="checkbox"/> 음주

◆ 심전도 검사	
<input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> 미실시 (사유 :)	
검 사 일	/ / / (YY/MM/DD)
박동 (Rhythm)	<input type="checkbox"/> Sinus rhythm <input type="checkbox"/> Atrial fibrillation <input type="checkbox"/> Others ()
이상 여부	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> ST Depression <input type="checkbox"/> ST Elevation <input type="checkbox"/> Bundle Branch Block <input type="checkbox"/> Nonspecific ST-T change <input type="checkbox"/> Q wave <input type="checkbox"/> Others ()

◆ 비관혈 부하 검사 혹은 영상 검사

운동부하검사	<input type="checkbox"/> 실시	→ 검사일 (YY/MM/DD) :	/	/	/
부하심초음파검사	<input type="checkbox"/> 실시	→ 검사일 (YY/MM/DD) :	/	/	/
SPECT	<input type="checkbox"/> 실시	→ 검사일 (YY/MM/DD) :	/	/	/
CT angiography	<input type="checkbox"/> 실시	→ 검사일 (YY/MM/DD) :	/	/	/
MRI	<input type="checkbox"/> 실시	→ 검사일 (YY/MM/DD) :	/	/	/

◆ 시술 기록 (Lesion and Procedural Data)				
Angiographical Disease Extent		<input type="checkbox"/> 1VD <input type="checkbox"/> 2VD <input type="checkbox"/> 3VD		
Total number of Interrogated Lesion		<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5		
Interrogated Lesions				
Lesion Number	1	2	3	
Target Vessel	<input type="checkbox"/> LM <input type="checkbox"/> LAD <input type="checkbox"/> LCX <input type="checkbox"/> RCA	<input type="checkbox"/> LM <input type="checkbox"/> LAD <input type="checkbox"/> LCX <input type="checkbox"/> RCA	<input type="checkbox"/> LM <input type="checkbox"/> LAD <input type="checkbox"/> LCX <input type="checkbox"/> RCA	
Segment Number (1-15) [†]	_____	_____	_____	
Visually estimated stenosis (%)	_____ %	_____ %	_____ %	
Fractional flow reserve	<input type="checkbox"/> Yes FFR: _____ <input type="checkbox"/> No			
Imaging evaluation	IVUS	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	OCT	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Pre-Interventional QCA data				
Reference vessel diameter	Proximal ____ (mm) Distal ____ (mm)	Proximal ____ (mm) Distal ____ (mm)	Proximal ____ (mm) Distal ____ (mm)	
Minimum lumen diameter	_____ (mm)	_____ (mm)	_____ (mm)	
% Diameter stenosis	_____ (%)	_____ (%)	_____ (%)	
Total lesion length	_____ (mm)	_____ (mm)	_____ (mm)	
Intervention Data				
PCI Performed	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
Tx option	<input type="checkbox"/> POBA <input type="checkbox"/> BVS	<input type="checkbox"/> POBA <input type="checkbox"/> BVS	<input type="checkbox"/> POBA <input type="checkbox"/> BVS	
Pre-dilatation balloon (Size & Length)	<input type="checkbox"/> Yes : ____ (mm)/ ____ (mm) <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes : ____ (mm)/ ____ (mm) <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes : ____ (mm)/ ____ (mm) <input type="checkbox"/> No	
BVS : Size & Length, Pressure	____ (mm)/ ____ (mm) _____ (atm)	____ (mm)/ ____ (mm) _____ (atm)	____ (mm)/ ____ (mm) _____ (atm)	
Adjunctive balloon (Size & Length)	<input type="checkbox"/> Yes : ____ (mm)/ ____ (mm) <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes : ____ (mm)/ ____ (mm) <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes : ____ (mm)/ ____ (mm) <input type="checkbox"/> No	
Post-Interventional QCA				
Reference vessel diameter	Proximal ____ (mm) Distal ____ (mm)	Proximal ____ (mm) Distal ____ (mm)	Proximal ____ (mm) Distal ____ (mm)	
Minimum lumen diameter	_____ (mm)	_____ (mm)	_____ (mm)	
% Diameter stenosis	_____ (%)	_____ (%)	_____ (%)	
Total lesion length	_____ (mm)	_____ (mm)	_____ (mm)	

◆ 시술 기록 (6 months F/U Lesion and Procedural Data)				
Angiographical Disease Extent		<input type="checkbox"/> 1VD <input type="checkbox"/> 2VD <input type="checkbox"/> 3VD		
Total number of Interrogated Lesion		<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5		
Interrogated Lesions				
Lesion Number		1	2	3
Target Vessel		<input type="checkbox"/> LM <input type="checkbox"/> LAD	<input type="checkbox"/> LM <input type="checkbox"/> LAD	<input type="checkbox"/> LM <input type="checkbox"/> LAD
		<input type="checkbox"/> LCX <input type="checkbox"/> RCA	<input type="checkbox"/> LCX <input type="checkbox"/> RCA	<input type="checkbox"/> LCX <input type="checkbox"/> RCA
Segment Number (1-15)		_____	_____	_____
Previously treated lesion (at Index procedure)		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Visually estimated stenosis (%)		_____ %	_____ %	_____ %
Imaging evaluation	IVUS	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	OCT	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
6 months F/U QCA data (Previously treated lesions)				
Reference vessel diameter	Proximal	____(mm)	____(mm)	____(mm)
	Distal	____(mm)	____(mm)	____(mm)
Minimum lumen diameter		____(mm)	____(mm)	____(mm)
% Diameter stenosis		____(%)	____(%)	____(%)
Total lesion length		____(mm)	____(mm)	____(mm)

◆ 그 밖의 이상사례가 발생하였습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오(확인하여 주십시오)
*이상사례 발생 시 이상사례 서식지에 기입하여 주십시오.	

◆ 그 밖의 이상사례가 발생하였습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오(확인하여 주십시오)
*이상사례 발생 시 이상사례 서식지에 기입하여 주십시오.	

서명 날짜(YY/MM/DD)	연구자 성명	서명			
	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> </table>				

◆ 임상시험 완료 평가

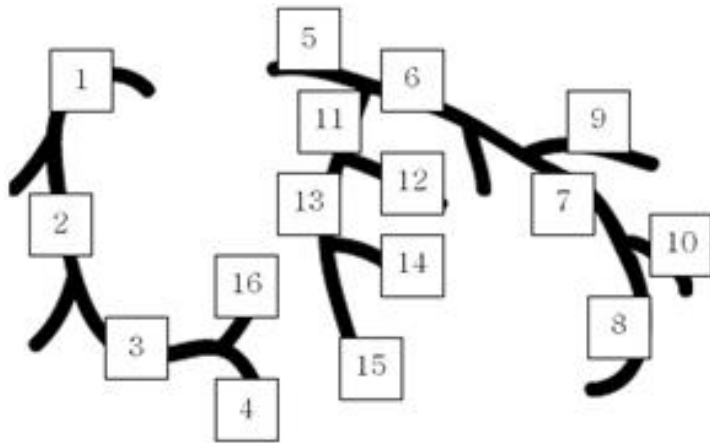
◆ 임상시험 진행 여부	<input type="checkbox"/> 완료 <input type="checkbox"/> 미완료										
임상시험 완료일(YY/MM/DD)	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>										
임상시험 미 완료일(YY/MM/DD)	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>										
* 미 완료 사유	<input type="checkbox"/> 이상사례 발생 <input type="checkbox"/> 중대한 계획서 위반 (구체적 내용: ___) <input type="checkbox"/> 동의 철회 또는 피험자가 임상시험 중단 요구 (구체적 사유 : ___) <input type="checkbox"/> 추적 관찰 실재 <input type="checkbox"/> 기타 (-----)										

서명 날짜(YY/MM/DD)	연구자 성명	서명										
	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>											

Clinical Event Report

Death	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
	→ if Yes	Date	/ /	
		Cause	<input type="checkbox"/> Cardiovascular Death <input type="checkbox"/> Non-Cardiovascular Death <input type="checkbox"/> Unknown Origin Death	
Myocardial Infarction	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
	→ if Yes	Date	/ /	
		Type	<input type="checkbox"/> Q wave <input type="checkbox"/> Non Q wave	
		Related with Stent Thrombosis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
		Related with Target Vessel	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
		Type of Treatment	<input type="checkbox"/> Medication only <input type="checkbox"/> Thrombolysis <input type="checkbox"/> PCI <input type="checkbox"/> Bypass Surgery	
		After Treatment	<input type="checkbox"/> Recovered <input type="checkbox"/> Death	
Repeat Revascularization		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
	→ if Yes	Date	_ / _ / _	
		Clinically Driven	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
		Ischemia Driven	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
		Type of Treatment	<input type="checkbox"/> PCI <input type="checkbox"/> Bypass Surgery	
		Related with Target Lesion	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
		Related with Target Vessel	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
		Another Vessel PCI (non-Target vessel PCI)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
Cerebral vascular Accident		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
	→ if Yes	Date	/ /	
		Type	<input type="checkbox"/> Ischemic <input type="checkbox"/> Hemorrhagic <input type="checkbox"/> Unknown	
		Verified with imaging studies	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
Stent Thrombosis		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
	→ if Yes	Date	/ /	
		Type	<input type="checkbox"/> Acute (<1 d) <input type="checkbox"/> Subacute (1-30 d) <input type="checkbox"/> Late (>1 m) <input type="checkbox"/> Very Late (>1 y)	
		ARC	<input type="checkbox"/> Definite/Confirmed <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Possible	
		Clinical Features	<input type="checkbox"/> Sudden Death <input type="checkbox"/> STEMI <input type="checkbox"/> NSTEMI <input type="checkbox"/> Unstable Angina <input type="checkbox"/> Stable angina <input type="checkbox"/> Other	

I. Segments of Coronary Artery



- II. Clinical Lesion Success is defined as an achievement of a final in-stent segment diameter stenosis $< 30\%$ by online QCA or visual assessment over the entire stent length, with TIMI-3 flow and no more than an NHLBI type C dissection in the analysis segment
- III. Clinical Procedure Success is defined as an achievement of a final in-stent segment diameter stenosis $< 30\%$ by online QCA or visual assessment over the entire intervened vessel segment, with TIMI-3 flow and no more than an NHLBI type C dissection with or without any adjunctive devices, and without the occurrence of cardiac death, target vessel MI (Q-wave and non Q-wave MI), or repeat revascularization of the target lesion during the health care facility stay.

※ 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 기술 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 기술 시점으로부터 합리적인 시간적 연관성을 가지고 있으며, 해당 의료기기의 알려진 특징으로 합리적인 설명을 할 수 있는 경우

6) 관련성이 명백함(Definite)

- 이상사례가 임상시험용 의료기기의 기술 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	의료기기와 의 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. 진행 중 3. 후유 증 4. 사망	1. 중대하지 않음 2. 중대함

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

심혈관용 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트 평가 가이드라인

발행처 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

발행일 2016년 12월

발행인 손여원

편집위원장 정희교

편집위원 이정림, 조양하, 정진백, 정승환, 송치원, 김세경, 강세구, 이충근, 양원선, 최윤정,
김윤영, 김서윤, 김민정

28166

충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명 5로 303 국도 푸르미르빌딩 5층
(식품의약품안전처 별관)

문의처 식품의약품안전평가원 심혈관기기과

전화: 043-230-0535

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