



차세대 치과용 바이오임플란트 시스템 안전성 · 성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인 (민원인 안내서)

2018. 2.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의료기기심사부 구강소화기기과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

차세대 치과용 바이오임플란트 시스템 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인 (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2018 년 2 월 22 일

담당자
 확 인(부서장)

김 별 아
 최 선 옥

이 안내서는 차세대 치과용 바이오임플란트 시스템 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식 ('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2018년 2월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서 등의 관리에 관한 규정 제2조)

1. 관련 법규 등

- 가. 「의료기기법」
- 나. 「의료기기법 시행령」
- 다. 「의료기기법 시행규칙」
- 라. 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」(식약처 고시)
- 마. 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」(식약처 고시)
- 바. 「의료기기 제조 및 품질관리 기준」(식약처 고시)
- 사. 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」
- 아. 「의료기기의 안정성 시험 기준」
- 자. 「의료기기 표시·기재 등에 관한 규정」
- 차. 「의료기기 기준규격」

2. 문의처

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

전화 : 043-719-4562 팩스 : (043) 719-4550



목 차



I . 안전성·성능 평가	1
1. 개요	1
2. 주요 약어 및 용어정리	4
3. 품목 규격 및 문헌 조사	7
4. 안전성 및 성능 평가 시험 항목	11
5. 참고 문헌	38
II . 임상시험계획서 작성 및 평가	39

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 '17년 「융복합 신개발의료기기 제품화 지원을 위한 사업」의 결과물이며, 주요 내용으로 “차세대 치과용 바이오임플란트 시스템”의 안전성 및 성능평가방법, 임상시험계획서 작성 및 평가방법과 관련된 사항을 구체적으로 제시하여 신속제품화를 위한 맞춤형 기술 지원을 목적으로 하는 가이드라인이다.

1. 개요

1.1 필요성

구강 질환에 대한 치료, 경감 및 예방을 목적으로 사용되는 의료기기의 안전성과 성능에 대한 과학적이고 체계적인 평가 방법이 요구되고 있고 그 대표적인 예로 치과용 임플란트를 들 수 있다. 현재 국 내·외에서 다양한 치과용 임플란트 제품이 환자를 대상으로 널리 사용되고 있으나, 노인 등 치과용 임플란트 식립부위에 골량이 부족하거나 골다공증, 당뇨 등 치과용 임플란트의 실패를 초래할 수 있는 환자들을 위해서 저작 기능 회복을 위한 수단으로 개인 맞춤형 치과용 임플란트 및 BMP-2(Bone morphogenetic protein-2) 등을 추가한 치과용 바이오 임플란트의 개발 필요성이 증가하고 있다.

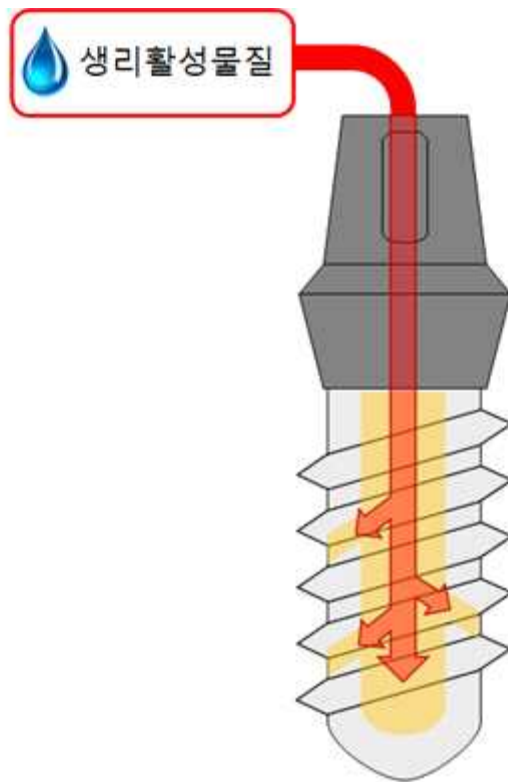
생리활성물질 또는 바이오소재 등을 사용하여 치과용 임플란트 식립 부위의 골재생, 식립된 임플란트와 치조골의 골유착 촉진 및 강화 등을 유도하는 차세대 임플란트 기술로 제조된 치과용 임플란트를 일명 치과용 바이오 임플란트라 칭한다. 이와 같은 차세대 기술의 개발 및 제품화를 위해 일부 치과용 임플란트 기업에서 임플란트 소재 및 디자인 변경, 바이오소재 코팅기술 개발 등을 통하여 골생성을 강화하는 기능성 바이오 임플란트를 개발하고 있다. 따라서 생리활성물질 및 바이오소재 등 신기술이 융합되고, 일반 치과용 임플란트에 비해 적응증도 다양해진 치과용 바이오

임플란트의 안전성과 성능 평가를 위한 새로운 평가 기술 개발이 요구되고 있다.

기존 치과용 임플란트에 대한 안전성, 성능 평가 방법에 대한 국제 규격 및 국내 가이드라인은 이미 제시되어 있지만, 그 외 생리활성물질 또는 바이오소재 등을 사용한 치과용 바이오 임플란트의 안전성 및 성능 평가 방법은 국내뿐만 아니라 국제적으로도 한정되어 있어 실제 적용에 많은 어려움이 있다. 현재 사용되고 있는 치과용 임플란트 평가 방법의 개선과 더불어 새로운 평가 방법의 접목을 통해 개발되고 있는 차세대 치과용 바이오 임플란트에 적용할 수 있는 새로운 평가 방법이 필요하다.

1.2 적용 범위

본 가이드라인은 치과용 바이오 임플란트 중, 임플란트 표면에 별도의 코팅이나 생리활성물질 도포 없이 임플란트 설계만을 통해 생리활성물질 등의 약물 탑재 기능이 접목될 수 있는 제품의 안전성 및 성능 평가 방법을 제시하고자 한다.



[그림 1] 생리활성물질 탑재 가능 치과용 바이오 임플란트

또한, 탑재되는 생리활성물질 및 약물 등에 대한 안전성 및 유효성 평가는 다루고 있지 않으나, 실제 바이오 임플란트의 제품 허가를 위한 안전성 및 성능 평가 시에는 생리활성물질 및 약물 등의 안전성 및 유효성이 입증되어야 할 것이다.

본 가이드라인은 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」 소분류 ‘치과용임플란트고정체(C20030.01), ‘치과용임플란트시스템(C20050.01)’, ‘특수재질치과용임플란트고정체(C20060.01)’, ‘특수재질치과용임플란트 시스템(C20070.01)’ 등 품목에 적용되며, 일반적인 치과용 임플란트의 성능 및 안전성을 검증하기 위한 평가항목은 「치과용 임플란트의 성능 및 안전성 평가시험 해설서(민원인안내서)」 및 「치과용임플란트 피로 성능평가 시험방법 안내서(민원인안내서)」에 제시되어 있다.

※ 본 가이드라인은 생리활성물질 등의 약물을 탑재할 수 있는 치과용 임플란트의 안전성 및 성능 평가에 대한 평가방법을 제시한 참고 자료이며, 해당 제품의 특성에 따라 시험방법 등을 변경하여 적용하여야 한다.

2. 약어 및 용어정리

1) 생물학적 안전성 평가(Biological safety assessment, BSA)

원재료 특성분석, 생물학적 안전성 시험성적서, 관련 문헌 및 임상 보고 등을 통한 종합적인 생물학적 안전성 평가

2) 치과용 임플란트 고정체(Fixture)

자연치아의 뿌리에 해당하는 부분

3) 치과용 임플란트 상부구조물(Abutment)

상부 보철물과 치과용 임플란트 고정체 사이를 연결하는 부분

4) 상부 체결용 나사(Upper screw)

치과용 바이오 임플란트의 내부 공간에 드라이버를 이용하여 체결 되는 나사

5) 보철물(Crown)

주변 치아와 유사한 형태와 색감으로 제작되는 치아 모양의 구조물

6) 생리활성물질(Bioactive substance)

치과용 임플란트 시술 후 회복해야 하는 치조골의 재생 등을 직접 또는 간접적으로 돕는 약물

7) 치과용 바이오 임플란트(Dental bioimplant)

기존 치과용 임플란트에 생리활성물질 등의 약물 탑재 기능 등을 포함한 기능성 임플란트

8) 하단 약물 방출부(Lower drug releasing part)

치과용 바이오 임플란트 고정체에서 약물이 방출되는 부분

9) 밀폐(Sealing)

상부 체결용 나사 체결 등을 통한 외부환경으로부터 치과용 임플란트 내부 공간의 단절

10) 침투(Passing)

상부 체결용 나사가 체결된 후 지시약, 염색약, 형광 시약 등이 치과용 바이오 임플란트 내부로 유입되는 정도

3. 품목 규격 및 문헌 조사

3.1 안전성 평가 관련 규격

[표 1] 차세대 치과용 바이오 임플란트의 안전성 평가에 관한 관련 규격

번호	규격 번호	규격 명칭	주요 내용
1	ISO 10993	Biological evaluation of medical devices	생물학적 안전성에 관한 시험 및 항목
2	식품의약품 안전처 제2014-115호	의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격	

3.2 성능 평가 관련 규격

1) 물리/기계적 평가항목 및 관련 규격

차세대 치과용 바이오 임플란트에 대한 평가항목 중 물리적 특성 평가 시험 및 기계적 특성 시험과 관련하여 국내외 자료에 기술되어 있는 평가항목은 다음 표와 같다.

[표 2] 차세대 치과용 바이오 임플란트의 성능 시험 중 물리/기계적 평가에 관한 관련 규격

번호	규격 번호	규격 명칭	주요 내용
1	FDA guidance	Guidance for Industry and FDA Staff - Class II Special Controls Guidance Document: Root-form Endosseous Dental Implants and Endosseous Dental Abutments	정상(외관)시험 치수시험 회전유격시험
2	ISO 10451	Dentistry - Contents of technical file for dental implant systems	회전전단강도 시험 압축하중 시험 피로도 시험
3	ISO 14801	Dentistry - Implants - Dynamic loading test for endosseous dental implants	

2) 약물 평가항목 및 관련 규격

[표 3] 차세대 치과용 바이오 임플란트의 성능 시험 중 약물 방출 평가에 관한 관련 규격

번호	규격 번호	규격 명칭	주요 내용
1	FDA guidance	Coronary Drug-Eluting Stents - Nonclinical and clinical studies	약물 코팅 스텐트에 대한 연구
2	ISO 25539-2	Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2: Vascular stents	약물 확인 약물 함량
3	ISO 12417-1	Cardiovascular implants and extracorporeal systems - Vascular device-drug combination products - Part 1: General requirements	임플란트-약물 조합
4	ASTM 2743	Standard Guide for Coating Inspection and Acute Particulate Characterization of Coated Drug-Eluting Vascular Stent Systems	약물 방출 스텐트 관련
5	ASTM 2212	Standard Guide for Characterization of Type I Collagen as Starting Material for Surgical Implants and Substrates for Tissue Engineered Medical Products (TEMPs)	수술용 임플란트의 콜라겐 코팅
6	ASTM 3142	Standard Guide for Evaluation of in vitro Release of Biomolecules from Biomaterials Scaffolds for TEMPs	스캐폴드 생체재료 관련
7	USP 711	DISSOLUTION	임플란트 용출법 관련
8	USP 724	DRUG RELEASE	임플란트 약물 방출법 관련

3) 생리활성물질 탑재 가능 치과용 바이오 임플란트의 물리적 안전성에 관한 시험 항목

[표 4] 차세대 치과용 바이오 임플란트의 성능 시험 중 물리적 안전성 평가에 관한 관련 규격

번호	규격번호	규격명칭	주요내용
1	ISO 11607-1	“Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 1 : Requirements for materials, sterile barrier system and packing systems.”	밀폐 시험 침투 시험

4. 안전성 및 성능 평가 시험 항목

4.1 안전성에 관한 시험항목

국제규격인 ISO 10993의 시험방법 및 식품의약품안전처 『의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격(식품의약품안전처 제2014-115호)』에 따라 시험한다.

치과용 바이오 임플란트는 특성상 치조골에 식립이 되어 주요 접촉 부위를 조직, 뼈에 이식되는 “이식 의료기기”로 분류시키며, 이에 따라 접촉 지속 시간을 정하여 시험항목을 정한다.

[표 5] 접촉부위 및 시간에 따른 초기 평가시험자료

의료기기 분류			생물학적 영향							
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 반응시 험	전신 독성 (급성) 시험	아만성 독성 (아급성 독성) 시험	유전 독성 시험	이식 시험	혈액 적합성 시험
분류	접촉부위									
이식 의료 기기	조직, 뼈	A	○	○	○	△				
		B	○	○	○	○	○	○	○	
		C	○	○	○	○	○	○	○	
	혈액	A	○	○	○	○	○		○	○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○

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

※ 개개 제품의 특성에 따른 자료의 세부 범위는 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」에 따른다.

[표 6] 추가적 생물학적 평가시험자료

의료기기 분류			생물학적 영향					
신체 접촉의 특성		접촉 지속기간 A- 제한적 (24시간 이하) B- 연장 (24시간 초과 30일까지) C- 영구적 (30일 초과)	만성 독성 시험	발암성 시험	생식 독성 시험	생분해성 시험	독성 동태 시험	면역 독성 시험
분류	접촉부위							
이식 의료기	조직, 뼈	A						
		B						
		C	○	○				
	혈액	A						
		B						
		C	○	○				
○ = ISO규격에서 지정한 시험 △ = 지정된 시험 외에 추가로 적용될 수 있는 시험								

4.1 성능 평가 관련 규격

1) 물리/기계적 특성에 관한 시험 항목

(1) 성상(외관) 시험

가. 평가목적

치과용 임플란트의 성상 및 정밀도와 사용에 지장을 일으킬 수 있는 요소의 존재여부를 확인하기 위한 것으로 제품의 굽힘, 파손, 변형, 균열의 존재여부와 이물질 부착 유무, 오염 등 사용상에 장애가 될 요소가 있는지를 검사한다.

나. 관련규격

ISO 10451:2010 “Dentistry -- Contents of technical file for dental implant systems”

다. 시험방법

육안 또는 확대경, 현미경 등으로 관찰한다.

라. 시험기준

- 제품에 불순물 또는 이물질 등이 없어야한다.
- 제품 표면에서 굽힘, 파단, 변형 및 균열 등이 관찰되지 않아야한다.
- 외관은 제조사가 제시한 형상 및 구조와 동일하여야 한다.

(2) 치수 시험

가. 평가목적

사용목적과 관련하여 제품의 특성에 밀접한 영향을 갖는 주요 부분의 치수가 기술문서 중 “치수”란에 제시된 것에 적합한지를 확인하기 위한 것이다.

나. 관련규격

ISO 10451:2010 “Dentistry -- Contents of technical file for dental implant systems”

다. 시험방법

- 기술문서 중 “치수”란에 제시된 부분의 치수를 측정한다.
- 0.01 mm 이상의 정밀도를 가진 측정기기를 이용하여 측정한다.
(측정기기의 예 : Vernier Caliper, Micrometer, Profile, 공구 현미경, 나사 Gauge, 확대경 등)



[그림 2] 임플란트의 치수 관찰 사진

라. 시험기준

- 측정한 치수 값은 제조사가 표시한 값의 $\pm 1\%$ 이내 이어야 한다.

(3) 증발 불순물 측정

가. 평가목적

치과용 임플란트 속 생리활성물질 등의 약물 방출 경로 가공 후

기기 속에 잔존하거나 발생했을 가능성이 있는 불순물의 양을 측정하여 안전성을 평가하기 위함이다.

나. 관련규격

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

다. 시험방법

- 무게를 측정한 시약병에 불순물을 분산시킬 수 있는 증류수와 함께 시료를 넣고 24시간 동안 교반하고 초음파분산기로 10분간 분산시킨다.
- 시료를 건져 낸 후, 증류수를 증발시킨 후 무게를 측정한다.

라. 시험기준

- 시약병 증발 전/후 무게를 비교하여 차이가 없어야 한다.

(4) 회전유격 시험

가. 평가목적

회전방지구조를 가진 치과용 임플란트 상·하부구조물 간의 정밀 적합도, 즉 상부구조물과 고정체의 체결과 관련한 가공 정밀도를 평가하기 위한 시험이다.

※ 치과용임플란트시스템(일체형)의 경우 해당 되지 않음.

나. 관련규격

ISO 10451:2010 "Dentistry - Contents of technical file for dental implant systems"

다. 시험방법

- 고정체를 회전각 측정기기에 고정한다.

- 고정된 고정체에 적합한 상부구조물 등을 동심축 방향으로 결합시킨다.
 - 체결용 screw를 체결하지 않은 상태에서 상부구조물 등을 각각 시계방향(CW)과 반시계방향(CCW)으로 회전을 주면서 지시되는 최대각도의 측정한다.
 - 10개의 시료를 시험하는 것을 권장한다.
- 라. 시험기준
- 회전각 측정치는 3°이내 이어야 한다.

(5) 접촉간격측정 시험

가. 평가목적

상부구조물과 고정체 간의 정밀적합도, 즉 체결과 관련된 가공 정밀도를 평가하기 위한 시험이다.

※ 치과용임플란트시스템(일체형)의 경우 해당 되지 않음.

나. 관련규격

ISO 10451:2010 “Dentistry - Contents of technical file for dental implant systems”

다. 시험방법

- 체결되는 각 구조물을 제조사가 제시한 방법에 따라 체결한다.
- 레진 등으로 포매한 후 치과용 임플란트의 길이방향으로 절반을 절단한다.
- 주사전자현미경 또는 광학현미경 등을 이용하여 각 구조물간의 접촉간격을 측정한다.

- 10개의 시료를 시험하는 것을 권장한다.

라. 시험기준

- 측정된 간격의 길이는 10 μm 이내 이어야 한다.

(6) 회전전단강도 시험

가. 평가목적

치과용 임플란트의 각 구조물간의 체결 시 발생하는 압축력, 마찰력, 전단력 등 하중에 대한 구조물의 안정성을 평가하기 위한 시험이다.

※ 치과용임플란트시스템(일체형)의 경우 해당 되지 않음.

나. 관련규격

ISO 10451:2010 “Dentistry - Contents of technical file for dental implant systems”

다. 시험방법

- 권장 토크로 체결된 치과용 임플란트의 고정체 부분을 측정기기의 고정부에 고정한다.

- 치과용 임플란트의 상부구조물 부분에 토크게이지가 달린 드라이버를 연결한다.

- 드라이버를 시계방향(CW, 조임)으로 치과용 임플란트가 파절될 때까지 회전시킨다.

- 치과용 임플란트에 파절이 발생할 때까지의 최대토크를 0.01 N·cm 단위까지 측정한다.

- 10개의 시료를 시험하는 것을 권장한다.

라. 시험기준

- 측정된 최대토크는 제조사가 제시한 토크보다 커야한다.

(7) 정적압축시험 및 피로도 시험

가. 평가목적

원재료, 구조(디자인) 및 고정체와 상부구조물의 결합방식 등에 따른 치과용 임플란트의 기계적특성을 평가하기 위한 시험이다.

나. 관련규격

ISO 14801:2016, "Dentistry - Implants - Dynamic loading test for endosseous dental implants"

다. 시험방법

- 피로도 시험은 정적압축시험과 피로시험으로 구성된다.
- 정적압축시험은 ISO 14801의 피로시험방법에서 제시한 시편고정용 지그를 이용하여 하중방향이 시편과 30° 경사를 이루고 고정점에서 하중작용점까지의 거리가 약 11 mm가 되도록 시편을 고정하여 시험시료를 준비한다.
- 만능시험기를 이용하여 하중속도 1.0 mm/min로 하여 정적압축 시험을 실시한다.
- 정적압축시험을 동일한 형명의 5개 시편을 시험하여 최대하중의 평균치를 구한다.
- 동일한 방법으로 시험시료를 준비하여 피로시험을 실시한다. 이때 시험조건으로 하중파형은 sine 파형, 제어방식은 하중제어, 하중 조작방식은 최대하중에 대한 최소하중의 비를 0.1로 한다. 시험

환경조건이 실온에서는 하중주기를 2Hz 초과 15Hz 미만으로 하며, 37℃ 수용액 중에서는 하중주기를 2Hz 이하로 한다.

- 각 하중에 대한 피로시험결과로써 하중-횟수 그래프를 구하여 3개 시편 모두 하중부여횟수 500만회(수용액 중 시험은 200만회)를 견디는 하중을 피로한도로 한다.
- 피로시험한 시편을 육안으로 관찰하여 균열, 파절, 변형발생 여부를 확인한다.

[표 7] 피로시험 조건표

	부식피로시험	피로시험
조건	37 °C ± 2 °C의 수용액중에서 실시	20 °C ± 5 °C의 대기 중에서 실시
주기(Hz)	2 이하	2 초과 15 미만
회수	2 x 1,000,000	5 x 1,000,000

라. 시험기준

- 제조사에서 제시한 정적압축하중 및 피로한도 이상이어야 하며, 시험 후 관찰할 때 파절, 변형, 균열의 발생이 없어야 한다.

(8) 치과용 바이오 임플란트의 피로도 시험

※ 본 성능 시험법은 생리활성물질등의 약물 탑재가 가능한 치과용 바이오 임플란트에 한해서 적용 가능하며, 기능성 치과용 임플란트는 각각 그 기능에 맞는 고유의 성능시험이 필요하다.

가. 평가목적

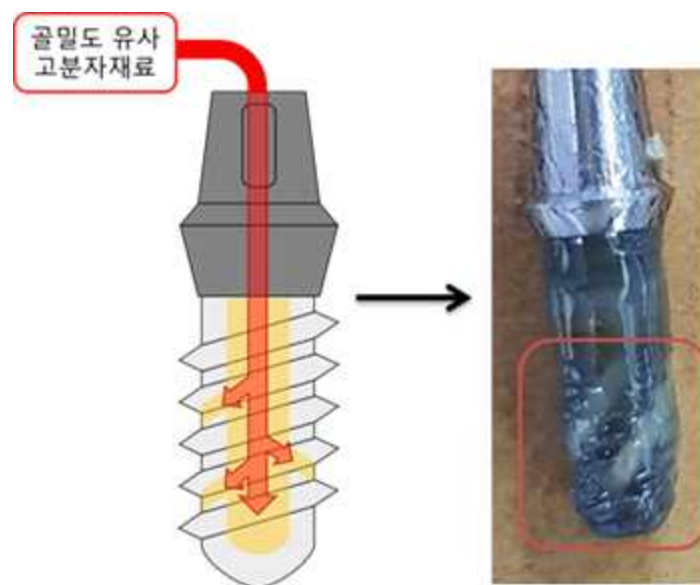
교합하중을 받게 되는 임상 환경을 재현하여 치과용 바이오 임플란트의 성능을 시험하기 위한 목적이다. 치조골이 채워진 후의 피로환경을 구현하기 위하여 시료 내부에 골 대체 재료를 채워 시험을 진행한다.

나. 관련규격

ISO 14801:2016, "Dentistry -- Implants -- Dynamic loading test for endosseous dental implants"

다. 시험방법

- 치과용 임플란트 고정체 상부에 골 밀도와 유사한 고분자 재료 (예: Technovit® 4000, Hatfield, PA, USA)를 주사하여 치과용 임플란트 내부를 채운다.



[그림 3] 골 대체 재료를 채운 치과용 임플란트

- 시험용 지그에 골 대체 재료를 적당량 채운 후 치과용 임플란트를 지그에 고정시킨다.
- 치과용 임플란트 고정체가 지그에 고정되어 있는 상태로 치과용 임플란트 고정체 상부에 골 대체 재료를 추가 주사한다.
- 골 대체 재료가 채워진 상태로 체결용 나사로 체결한다.



[그림 4] 골 대체 재료를 채운 바이오 치과용 임플란트

- 치과용 임플란트에 채워진 골 대체용 재료를 가교시킨다.
 - 이후 시험방법은 '(7) - 다'의 시험방법과 동일하다.
- 라. 시험기준
- 시험기준은 '(7) - 라'와 동일하다.

2) 약물관련 특성에 관한 시험항목

(1) 약물 확인

가. 평가목적

치과용 바이오 임플란트가 함유하고 있는 생리활성물질 등의 약물이 제조사에서 제시하는 해당 물질이 맞는지 확인하기 위함이다.

나. 관련규격

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

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

다. 시험방법

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

(2) 약물 함량

가. 평가목적

치과용 바이오 임플란트가 함유하고 있는 생리활성물질 등의 약물의 함량이 제조사에서 명시한 총량 혹은 치과용 임플란트 내부 함유량의 허용범위 이내인지 확인하기 위함이다.

나. 관련규격

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

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

다. 시험방법

- 밀봉제(예: 실리콘 등)을 이용하여 치과용 임플란트 하부를 밀봉하여 완전히 균한다.



[그림 5] 밀봉된 치과용 임플란트

- 밀봉된 치과용 임플란트의 무게를 측정한다.
 - 밀봉된 치과용 임플란트 내부에 증류수를 최대한 넣은 후 상부 나사를 체결한다(외부에 잔존하는 증류수는 제거).
 - 증류수를 넣기 전과 넣은 후의 무게 변화를 μL 단위로 기록한다.
- 라. 시험기준
- 제조사에서 제시한 함유량과 동일해야 한다.

(3) 약물 방출

가. 평가목적

치과용 바이오 임플란트가 함유하고 있는 생리활성물질 등 약물이 치조골에 이식 후 일정 기간 후 완전히 방출되는 것을 확인하고, 치과용 바이오 임플란트 내 생리활성물질 등의 약물이 탑재 및 방출 기간 동안 임플란트 원재료와의 반응 유무를 평가하기 위함이다.

나. 관련규격

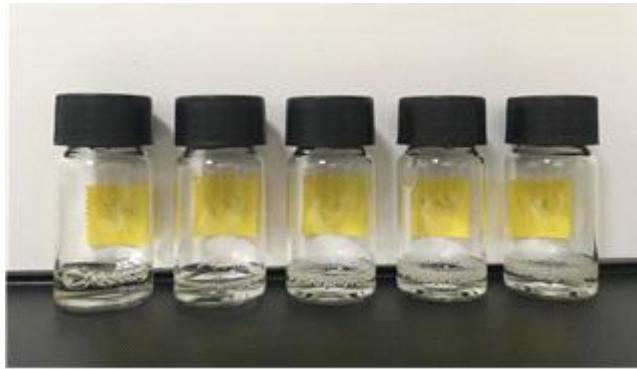
FDA 가이드라인 "Coronary drug-eluting stents - Nonclinical and clinical studies"

ISO 25539-2: 2008, "Cardiovascular implants - Endovascular

devices -Part 2: Vascular stents"

다. 시험방법

- 점도 있는 시약을 준비하여 증류수로 점도 별로 희석한다.



[그림 6] 점도별 시약

- 약물 함유 전 임플란트의 무게를 측정한다.
- 각 시약을 임플란트에 최대 함유량을 주입하여 24시간 37.5 °C 조건에서 유지시킨다.
- 함유 전, 방출 후의 무게를 비교하여 방출량을 계산한다.
- HPLC, GC, IR, NMR 등의 방법으로 원 시약과 방출 후 시약을 비교하여 동일한지 평가한다.

라. 시험기준

- 제조사에서 제시한 방출량(혹은 방출거동)과 동일해야 한다.
- 약물 변성이 없어야 한다.

3) 생리활성물질 등의 약물 탑재 치과용 바이오 임플란트의 물리적 완전성에 관한 시험항목

※ 아래 시험 항목들은 생리활성물질 등의 약물을 탑재할 수 있는 치과용 바이오 임플란트의 제품 특성에 맞추어 제시한 것이다. 이

시험들은 각 제품의 특성에 맞게 진행해야 할 필요가 있으며, 제시된 시험 항목들은 내부 공간과 상부 체결용 나사가 있는 제품을 대상으로 밀폐 및 침투 등의 항목을 시험한 결과를 토대로 작성한 것이다. 부가적인 기능 또는 특이점이 있는 치과용 임플란트의 경우 제품의 특성에 맞는 별도 추가 시험이 필요하다.

(1) 밀폐 시험(내부 균주)

가. 평가목적

치과용 임플란트 내부에 균을 배양하여 외부로 유출되는 것을 확인하여, 내부 환경이 외부 환경과 완벽하게 차단됨을 평가하기 위함이다.

나. 관련규격

ISO 11607-1 “Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 1 : Requirements for materials, sterile barrier system and packing systems.”

다. 시험방법

- 각각의 균주에 대한 선택배지를 조제한다.
- 각각의 균주를 선택배지에 접종하여 배양 조건에 맞게 배양한다.
- 치과용 임플란트 하단 약물 방출부를 밀봉하여 약물 방출 부분을 차단한다.
- 준비한 균액을 치과용 임플란트 내부에 넣고 상부 체결용 나사와 결합한다.
- 결합된 치과용 임플란트를 선택배지에 넣고 배양한다.

- 배양 후 배지의 혼탁 유무를 확인한다.

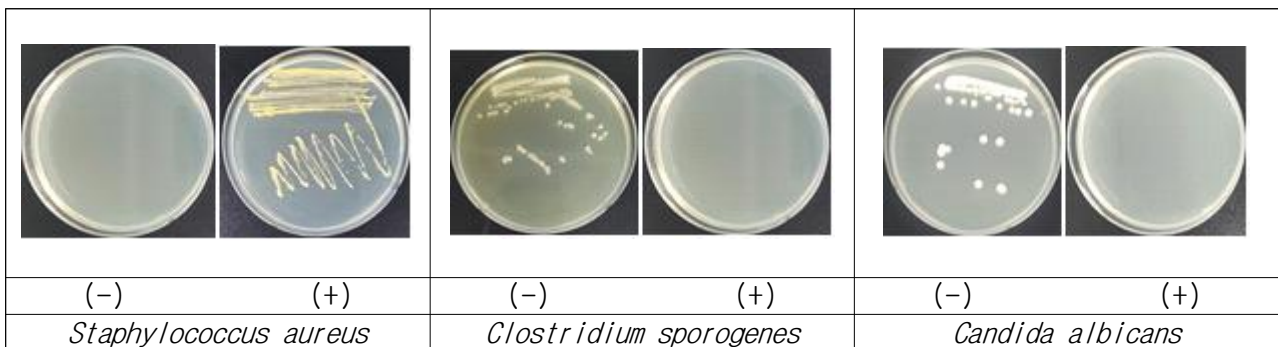


(-): 치과용 임플란트 외부 선택배지, (+): 치과용 임플란트 내부 균액

[그림 7] 내부 균주 결과물

라. 시험기준

- 치과용 임플란트 내/외부 균의 배양 결과를 확인한다.
- 치과용 임플란트 외부 선택배지를 고체배지에 접종 후 배양 시 콜로니가 확인되지 않아야 한다.
- 치과용 임플란트 내부의 균액을 고체배지에 접종 후 배양 시 콜로니가 확인되어야 한다.



(-): 치과용 임플란트 외부 선택배지, (+): 치과용 임플란트 내부 균액

[그림 8] 배양 결과물

(2) 밀폐 시험(외부 균주)

가. 평가목적

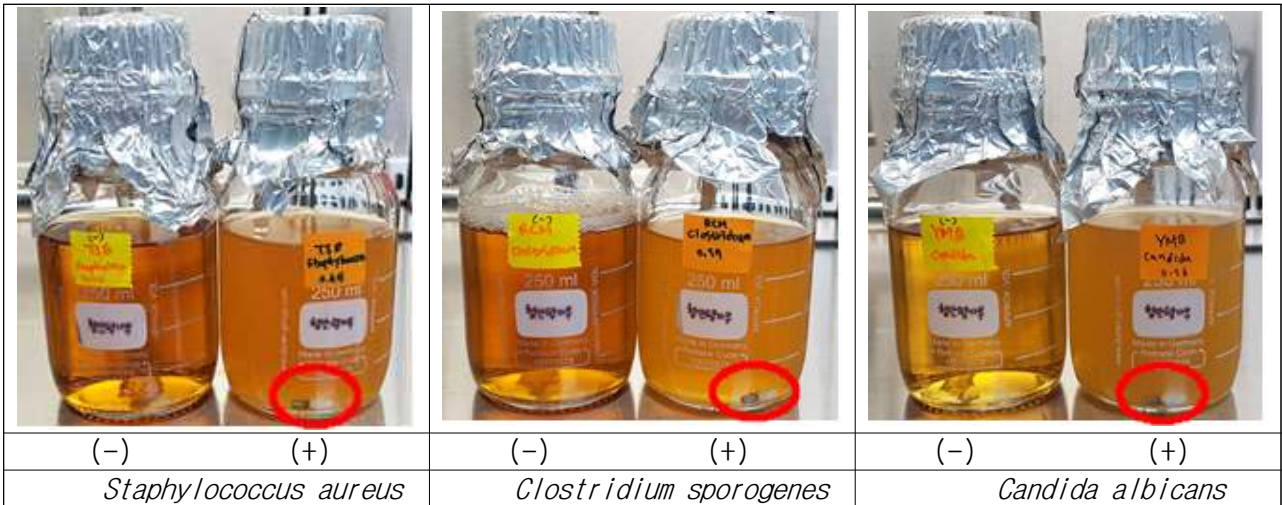
치과용 임플란트 외부에 균을 배양하여 내부로 유입되는 것을 확인하여, 내부 환경이 외부 환경과 완벽하게 차단됨을 평가하기 위함이다.

나. 관련규격

ISO 11607-1 “Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 1 : Requirements for materials, sterile barrier system and packing systems.”

다. 시험방법

- 각각의 균주에 대한 선택배지를 조제한다.
- 각각의 균주를 선택배지에 접종하여 배양 조건에 맞게 배양한다.
- 치과용 임플란트 하단 약물 방출부를 밀봉하여 약물 방출 부분을 차단한다.
- 멸균한 배지를 치과용 임플란트 내부에 넣고 상부 나사와 결합한다.
- 결합된 치과용 임플란트를 준비한 균주에 넣고 배양한다.
- 배양 후 배지의 혼탁 유무를 확인한다.



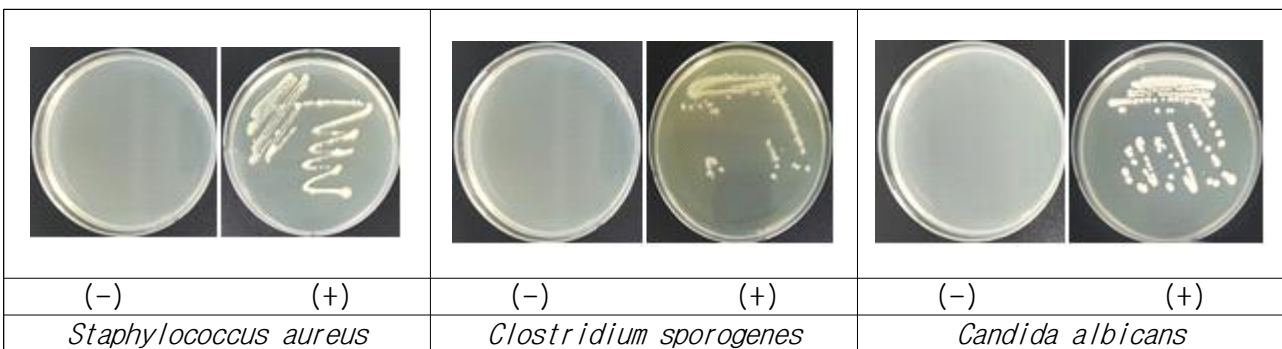
(-): 치과용 임플란트 내부 선택배지, (+): 치과용 임플란트 외부 균액

[그림 9] 외부 균주 결과물

라. 시험기준

치과용 임플란트 내/외부 균의 배양 결과를 확인한다.

- 치과용 임플란트 내부 선택배지를 고체배지에 접종 후 배양 시 콜로니가 확인되지 않아야 한다.
- 치과용 임플란트 외부의 균액을 고체배지에 접종 후 배양 시 콜로니가 확인되어야 한다.



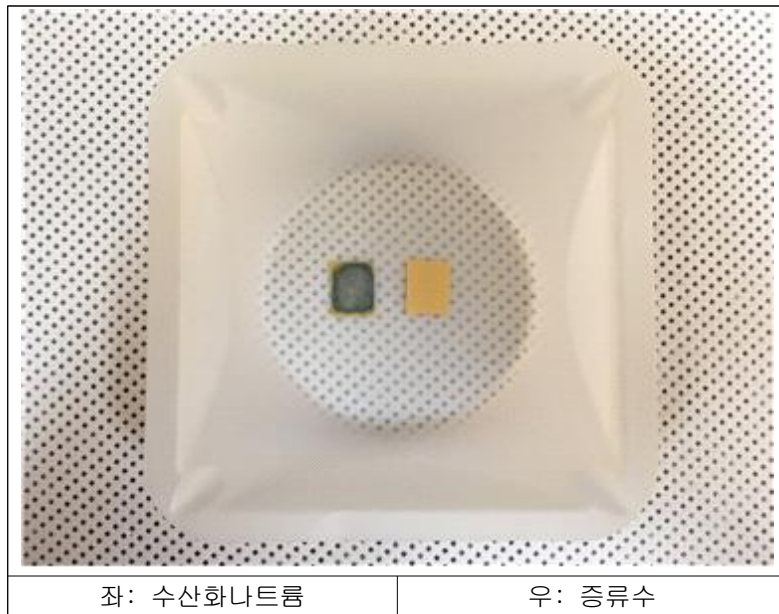
(-): 치과용 임플란트 내부 선택배지, (+): 치과용 임플란트 외부 균액

[그림 10] 배양 결과물

(3) 침투 시험(pH)

가. 평가목적

구강 내의 타액 등이 치과용 임플란트 내부로 침투 하는 것을 확인하기 위하여, pH 지시약이 치과용 임플란트의 내부로 유입 되는 것을 확인한다.



[그림 11] 리트머스 시험지 결과 비교

나. 관련규격

ISO 11607-1 “Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 1 : Requirements for materials, sterile barrier system and packing systems.”

다. 시험방법

- pH 지시약을 조제한다.



[그림 12] pH 지시약

- 치과용 임플란트 하단 약물 방출부를 밀봉하여 약물 방출 부분을 차단한다.



[그림 13] 밀봉된 치과용 임플란트

- 치과용 임플란트 내에 변색 종이를 넣고 상부 나사를 조인다.
- pH 지시약 속에 상부체결용 나사가 체결 완료된 치과용 임플란트를 넣은 후 24시간 동안 37.5 °C 환경에서 교반시킨다.



[그림 14] 지시약 내 치과용 임플란트

- 24시간 후 꺼내어 세척한 후 치과용 임플란트 내부의 변색 종이의 변색 유무를 확인한다.

라. 시험기준

- 내부 변색 종이의 변색이 없어야 한다.

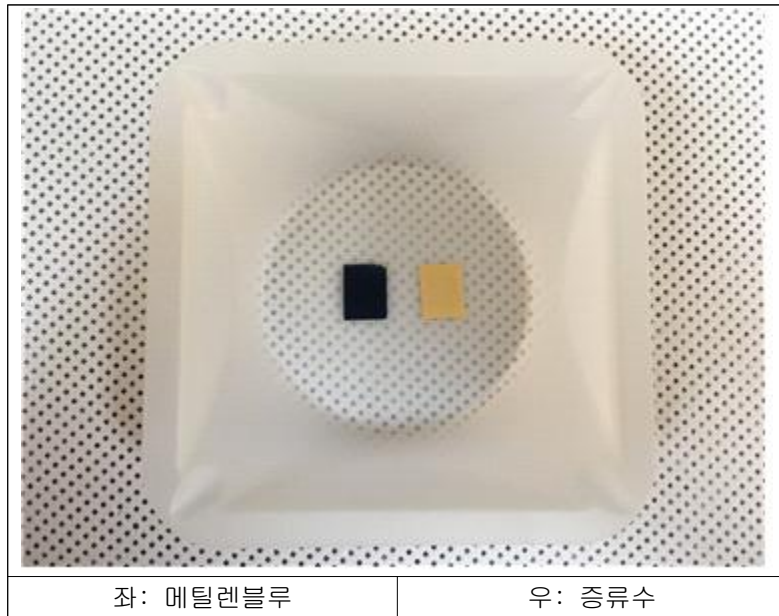


[그림 15] 결과 분석

(4) 침투 시험(염색)

가. 평가목적

구강 내의 타액 등이 치과용 임플란트 내부로 침투 하는 것을 확인하기 위하여, 염색약이 치과용 임플란트의 내부로 유입 되는 것을 확인한다.



[그림 16] 시험지 변색 확인

나. 관련규격

ISO 11607-1 “Packaging for terminally sterilized medical devices
- Part 1 : Requirements for materials, sterile barrier system and
packing systems.”

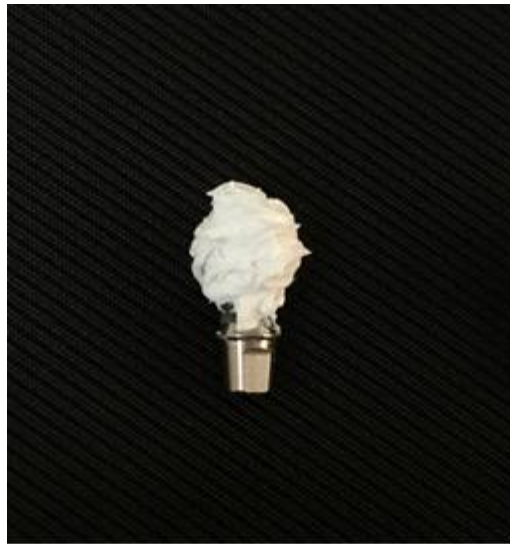
다. 시험방법

- 염색약을 조제한다.



[그림 17] 염색약

- 치과용 임플란트 하단 약물 방출부를 밀봉하여 약물 방출 부분을 차단한다.



[그림 18] 밀봉된 치과용 임플란트

- 치과용 임플란트 내에 변색 종이를 넣고 상부 나사를 조인다.
- 염색약 속에 체결 완료된 치과용 임플란트를 넣은 후 24시간 동안 37.5 °C 환경에서 교반시킨다.



[그림 19] 염색약 내 치과용 임플란트

- 24시간 후 꺼내어 세척한 후 치과용 임플란트 내부의 변색 종이의 변색 유무를 확인한다.

라. 시험기준

- 내부 변색 종이의 변색이 없어야 한다.



[그림 20] 결과 분석

(5) 침투 시험(형광)

가. 평가목적

구강 내의 타액 등이 치과용 임플란트 내부로 침투 하는 것을 확인하기 위하여, 형광 시약이 치과용 임플란트의 내부로 유입 되는 것을 확인한다.



[그림 21] 시험지 변색 확인

나. 관련규격

ISO 11607-1 “Packaging for terminally sterilized medical devices
- Part 1 : Requirements for materials, sterile barrier system and
packing systems.”

다. 시험방법

- 형광 시약을 조제한다.



[그림 22] 형광 시약

- 치과용 임플란트 하단 약물 방출부를 밀봉하여 약물 방출 부분을 차단한다.



[그림 23] 밀봉된 치과용 임플란트

- 치과용 임플란트 내에 변색 종이를 넣고 상부 나사를 조인다.
- 형광 시약 속에 체결 완료된 치과용 임플란트를 넣은 후 24시간 동안 37.5 °C 환경에서 교반시킨다.



[그림 24] 염색약 내 치과용 임플란트

- 24시간 후 꺼내어 세척한 후 임플란트 내부의 변색 종이의 변색 유무를 확인한다.

라. 시험기준

- 내부 변색 종이의 변색이 없어야 한다.



좌: 임플란트 내부 시험지

우: 일반 시험지

[그림 25] 시험지 변색 확인

4) 비임상 in vivo 유효성에 관한 시험항목

(1) 치과용 바이오 임플란트 내 치조골 재생 평가

가. 평가목적

동물 모델 시험에서 치과용 바이오 임플란트 이식 후 치조골 내 재생력 및 고정체 내부에 비어있는 공간이 없음과 골 등 주변조직에 염증 여부를 확인하여 기기의 안전성 및 유효성을 평가한다.

나. 시험방법

- 일반적으로 사용할 수 있는 개체는 다양한데, 원숭이, 개, 토끼 등을 이용할 수 있다.
 - 실험개체의 식립 부위(턱뼈, 대퇴골 등) 좌측 및 우측에 각각 2개 혹은 3개의 임플란트를 식립하여 대조군 및 실험군을 확보한다. 이때, 실험군과 대조군에 사용되는 임플란트와 식립부의 골량, 골질 등의 조건을 최대한 동일하게 해야 한다.
 - 적절한 평가 주기에 따라 방사선조사기, 치근단용 엑스레이필름, 방사선 조사구 및 필름 위치를 재현해 주는 기구 등을 사용하여 치근단 사진을 촬영하여 주변 골의 재생정도를 평가한다.
 - 최종 시기에 시험 개체를 희생하여 치과용 바이오 임플란트 내부 공간을 확인할 수 있도록 조직 슬라이드를 제작하여 내부 빈공간 유무, 병리학적 소견 등을 평가한다.
- ※ 본 시험 방법 외에 임플란트 내 치조골의 성장 및 재생을 확인할 수 있는 방법이 있다면, 그 결과로 대체할 수 있다.

5. 참고 문헌

- 1) 식품의약품안전처 가이드라인, “치과재료 임시수복재 시험방법 가이드라인”, (2012)
- 2) 식품의약품안전처 가이드라인, “약물방출스텐트의 시험방법 가이드라인”, (2013)
- 3) 식품의약품안전처 가이드라인, “치과용 임플란트의 성능 및 안전성 평가시험 해설서”, (2015)
- 4) 식품의약품안전처 가이드라인, “치과용 임플란트의 조직반응 평가기법에 관한 가이드라인”, (2015)
- 5) 식품의약품안전처 가이드라인, “3D 프린터를 이용하여 제조되는 환자맞춤형 치과용 임플란트 고정체의 허가 심사 가이드라인”, (2016)
- 6) 식품의약품안전처 가이드라인, “심혈관용 완전 생분해성 약물 방출폴리머 스텐트 안전성 성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인”, (2016)
- 7) 식품의약품안전처 가이드라인, “치과용임플란트고정체의 허가 및 기술문서 작성을 위한 가이드라인”, (2017)
- 8) 식품의약품안전처 가이드라인, “치과용임플란트 피로성능평가 시험방법 안내서”, (2017)

약어

PPS: 계획서 준응군 (Per Protocol Set)

ITT: 배정된 대로의 분석군 (Intention To Treat)

FAS: 모든 분석 대상군 (Full Analysis Set)

AE: 이상반응 (Adverse Event)

ADE: 이상의료기기반응 (Adverse Device Effect)

1. 임상시험의 제목

임상시험용 치과용 임플란트의 안전성과 유효성을 증명하고자 하는 임상시험의 목적을 구체적으로 알 수 있도록 기입한다.

예시)

치아가 손실된 피험자의 저작기능 회복을 위해서 골재생 기능성 펩타이드 방출 치과용 바이오임플란트의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 단일 눈가림, 전향적 확증 비교 임상시험

가. 시술부위 또는 대상질환:

예) 발치가 예정된 치아가 있는 상하악 소구치 부위

나. 해당 의료기기의 사용목적:

예) 치아가 손실된 환자 등 해부학적 제약이 있는 피험자에서 저작기능 회복을 위함.

다. 해당 의료기기:

예) 골재생 기능성 펩타이드 방출 치과용 바이오 임플란트

라. 임상시험 평가내용:

(1) 유효성 평가를 위해, 다음 항목을 비교한다.

- 1차 유효성 평가

① 방사선 사진상 임플란트 주위 평균 치조골생성량 비교

- 2차 유효성 평가

① 임플란트 누적생존률 비교

② 임플란트 안정도 비교

③ 교합관계 / 교합상태 비교

④ 피험자의 만족도 점수 비교

(2) 안전성 평가를 위해, 다음 항목을 평가한다.

① 시술 이후 부종, 과민반응 등의 이상반응 발생 여부

② 이상반응의 중대함 정도

③ 이상반응의 생물학적 제제와의 인과관계

④ 이상반응의 임플란트와의 인과관계

⑤ 이상반응으로 인한 피험자 최종상태

마. 임상시험 디자인: 단일/다기관, 무작위배정 비교 임상시험, 전향적
임상시험

2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지

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

예시)

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 포함한다.

시험책임자는 임상시험기관에서 임상시험 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람으로서, 전문지식과 윤리적 소양을 갖추고 해당 의료기기의 임상시험을 실시하기에 충분한 경험이 있는 자가 선정되어야 한다.

시험담당자는 시험책임자의 위임 및 감독 하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사, 치과의사, 한의사 및 그 밖의 임상시험에 관여하는 사람을 말하며, 각 임상시험기관의 적절한 임상시험의 수행을 위하여 임상시험기관 및 시험자의 의견을 조정하기 위하여 조정위원회를 설치하고 시험조정자를 선정할 수 있다. 공동연구자로 의학통계전문가, 의료기기 전문가 등을 포함하여 작성한다.

예시)

가. 시험책임자

성명	소속기관명	전공	직위	전화
000	000병원	000	000	00-000-000000

나. 시험담당자

성명	소속기관명	전공	직위	전화
000	000병원	000	000	00-000-000000
000	000병원	000	000	00-000-000000

다. 공동연구자

성명	소속기관명	전공	직위	전화
000	000병원	000	000	00-000-000000

4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

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

예시)

의료기기 관리자

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

5. 임상시험을 하려는 자의 성명 및 주소

임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임이 있는 자로서 해당 의료기기의 제조업자 또는 수입업자가 해당된다. 의뢰자는 임상시험 모니터 요원을 지정하여야 한다. 임상시험모니터 요원을 지정하여야 한다. 임상시험모니터요원의 선정, 자격기준, 수행임무 등에 대한 사항은 [의료기기법 시행규칙] 별표3 “의료기기의 임상시험 관리 기준” 제8호 머목 (모니터링)에서 정하고 있다.

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

‘임상시험의 목적’ 항목은 해당 의료기기의 안전성과 유효성 평가에 대하여 구체적으로 기술하며 검증하고자 하는 가설을 제시한다.

‘배경’ 항목은 연구를 계획하게 된 동기, 선행문헌, 제품 개발 경위 등을 포괄적으로 기술하고, 마지막 부분에 따라서 이번 연구가 필요함을 기술한다.

예시)

가. 임상시험의 목적

본 임상시험은 발치가 예정된 치아의 발치 직후, 환자의 저작기능 회복을 위해 식립하여 사용되는 골재생 기능성 펩타이드 방출 치과용 임플란트의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 설계되었다. 대조군인 골재생 기능성 펩타이드를 함유하지 않은 기 허가된 치과용 임플란트 적용군과 비교하여 시험군인 골재생 기능성 펩타이드 방출 치과용 임플란트의 골재생 능력이 우월함을 보이는 평행설계, 우월성 검증을 위한 임상시험 연구이다.

나. 임상시험의 배경

인구의 고령화로 인해, 노인인구가 증가함에 따라 해부학적 기능적 제약이 많은 환자들을 대상으로 한 치과용 임플란트를 개발할 필요가 늘고 있다. 최근 들어 임플란트 표면처리를 넘어서 기능성 생리활성물질을 적용한 치과용 임플란트 연구사례가 보고 및 대두되고 있다. 2000년대 초반 이후

생체 모방 또는 생체기능성 (biomimetic or biofunctionalized) 치과용 임플란트에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 다양한 기능성 생리 활성 물질에 대한 비임상시험이 진행되고 있으며, 이에는 무기물, 세포 외기질 (ECM), 성장인자 (growth factor), 콜라겐, 펩타이드 (peptide), 키토산, 호르몬 등이 있다. 이에 임플란트 표면 소공을 통한 골재생 기능성 펩타이드 방출 치과용 임플란트를 개발하여, 기 허가된 치근형 골내 임플란트와 비교하여 표면 소공을 통한 골재생 기능성 펩타이드 방출 치과용 임플란트의 유효성과 안전성을 검증할 필요가 있다.

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

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

예시)

결손된 치아의 저작기능 및 심미성을 회복하기 위하여 인공치아 등의 보철물을 고정 및 지지를 위하여 치조골에 이식되는 의료기기로 임플란트 표면 소공을 통한 골재생 기능성 펩타이드 방출 치과용임플란트이다.

8. 피험자의 선정기준 · 제외기준 · 인원 및 그 근거

피험자 (subject)란 임상시험에 참여하는 임상시험용 또는 대조시험용 의료기기의 적용 대상이 되는 사람을 말하며 시험디자인에 적합한 구체적이고 엄격한 피험자의 선정기준과 제외기준을 제시하여야 한다. 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 제외한다. 또한, 시험군과 대조군을 포함한 피험자 수는 해당 의료기기의 특성, 임상시험디자인, 근거를 통한 시험에서 기대하는 연구결과의 사전예측, 통계적 유의성, 검정력, 탈락을 등을 반영하여 통계학적으로 타당하게 제시되어야 하며, 임상시험의 효능 및 안전성 입증에 필요한 충분한 수가 확보되어야 한다.

※ 피험자 선정 · 제외 기준, 피험자 수에 대한 근거자료가 제출되어야 함

예시)

가. 피험자 선정기준

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

- 만 19세 이상으로 악골의 성장이 완료된 자 (65세 이상인 자도 포함)
- 상악골 또는 하악골에 소구치 발치가 예정된 자

- 심한 상·하악 악간관계 부조화가 없는 자
- 임플란트 치료에 대한 피험자의 동기 부여가 확실한 자
- 임상시험 참여에 동의하며 피험자 동의서에 서명한 자

나. 피험자 제외기준¹⁾

- 임신부 및 수유부
- 최근 심근경색 발작 병력이 있는 자
- 조절되지 않는 내과적 질환을 보유한 자
- 출혈성 질환을 가진 자
- 정신질환 혹은 정신질환이 의심되는 자
- 임플란트 재료, 또는 생물학적 제재에 과민반응이 있는 자
- 기타 윤리적으로 또는 임상시험 결과에 영향을 줄 수 있어 임상시험 책임자가 판단할 때 임상시험의 참여가 부적절한 자

다. 피험자 수

※ 연구대상자 수 산출시 일반적인 고려사항

임상연구에서 연구대상자의 수는 연구 목적을 달성할 수 있을 정도의 충분한 수가 보장되어야 하며, 일반적으로 1차 주효과 변수를 기준으로 정해지고, 연구 계획서상에 정확한 연구대상자 수의 결정방법, 근거에 대한 기술이 포함되어야 한다. 그러나 최근의 임상연구에서는 임상연구가 점차 복잡해지고 다양한 연구 목적을 평가하기 위하여 1차 주효과 변수뿐만 아니라 안전성 평가변수 및 2차 주효과 변수, 1차 주효과 변수의 조합 등을 고려하여 수행되고 있다.

(1) 연구대상자 수를 결정하기 위해서는 사전 정보가 필요한데, 여기에

1) Huh, J. B. et al. Randomized clinical trial on the efficacy of Escherichia coli-derived rhBMP-2 with beta-TCP/HA in extraction socket. *J Adv Prosthodont* **3**, 161-165 (2011).

포함되어야 할 필수정보로는 다음이 있다.

- 연구가설/ 유의수준/ 통계적 검정력/ 사용될 통계적 분석방법 (즉, 연구디자인과도 관련)/ 선행연구 또는 문헌 리뷰를 통해 예상되는 효과 차이 (및 표준편차)

(2) 피험자 수는 임상시험 방법에 따라 “의료기기 임상시험 관련 통계기법 가이드라인” (식약처 발간 번호: 11-1470550-000101-01; 2010.08)을 참고하여 산출한다.

- 2개 기관 합 총 000 명 (탈락율 ◇◇% 고려)
- A병원 △△명, B병원 △△명
- 산출된 전체피험자 수 000명을 모두 등록하여 임상시험을 완료한다.

예) 상하악 소구치 부위 치아를 발치 예정인 임플란트 이식이 필요한 피험자 ○○명

라. 산출근거

피험자 수 계산에 사용된 또는 가정한 정보의 근거를 구체적으로 제시한다. 일차 유효성 평가변수, 통계적 가설, 통계분석법, 군 간 배정율, 유의수준 (제1종 오류의 최대허용한계) 및 검정력 크기, 예상되는 탈락률 또는 순응률 등이 타당하게 제시되어야 한다.

이전 연구가 있을 시 그 결과 값에 따른 각 군간 차이 및 표준편차 등을 사용하여 sample size 산출을 위한 근거로 사용할 수 있다.

연구마다 필요한 피험자 수는 최종 결과 변수의 성질에 따라서 밑에 제시한 표에 있는 수식으로 계산한다.

□ 피험자 수는 연구목표에 따라서 아래의 산출 공식을 적용하여 산출한다.

주 평가변수	임상시험 목적	피험자 수 산출 공식
비율 (이분형 변수)	우월성	$n_c = \frac{[Z_{\alpha} \sqrt{2P_c Q_c (1+\lambda)/\lambda} + Z_{\beta} \sqrt{P_c Q_c + P_t Q_t / \lambda}]^2}{(P_c - P_t)^2}$
	동등성	$n_c = \frac{[Z_{\alpha/2} \sqrt{P_t Q_t + \lambda P_c Q_c} + Z_{\beta} \sqrt{P_t Q_t + \lambda P_c Q_c}]^2}{\lambda (P_c - P_t - \epsilon)^2}$
	비열등성	$n_c = \frac{[Z_{\alpha} \sqrt{P_t Q_t + \lambda P_c Q_c} + Z_{\beta} \sqrt{P_t Q_t + \lambda P_c Q_c}]^2}{\lambda (P_c - P_t - \epsilon)^2}$
평균 (연속형 변수)	우월성	$n_c = \frac{(1+\lambda)(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \delta^2}{\lambda (\mu_t - \mu_c)^2}$
	동등성	$n_c = \frac{(1+\lambda)(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \delta^2}{\lambda (\mu_t - \mu_c - \epsilon)^2}$
	비열등성	$n_c = \frac{(1+\lambda)(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \delta^2}{\lambda (\mu_t - \mu_c - \epsilon)^2}$

(용어정의)

μ_r : 대조군의 주 효과 변수의 평균값

μ_t : 실험군의 주 효과 변수의 평균값

d: 효과의 크기, 즉 $d = \mu_t - \mu_r$

n_c : 대조기기군의 연구대상자 수

n_t : 시험기기군의 연구대상자 수

α : 유의수준

β : 2종 오류를 범할 수 있는 확률로 $1 - \beta$ 는 검정력

Z_{α} : 표준정규분포 곡선에서 $100\alpha\%$ 에 해당하는 지점

Z_{β} : 표준 곡선에서 $100\beta\%$ 에 해당하는 지점

θ : 효과크기(각 군에 따른 효과차이로 사례를 통한 근거를 바탕으로 제시하여야 함)

ϵ : 동등성/ 비열등성 인정한계

$Q_i = 1 - P_i$, $i = c, t$

P_r : 대조군의 성공 비율

P_t : 실험군의 성공 비율

$P = (P_t + P_r)/2$, λ : 할당비 (시험군 : 대조군)

σ^2 : 대조군, 실험군에서 공통의 분산값 $\mu \sigma \lambda$

마. 표기

- (1) 시험군과 대조군 각각 시험 전 ○○(치료시점 0)와 시험 후 ○○(치료시점 t)를 측정한다.
- (2) 시험전후의 □□은 $\{(시험 후 ○○ - 시험 전 ○○) / 시험 전 ○○\} \times 100$ 으로 산출하고, 시험군의 □□을 , 대조군의 □□을 라고 한다.
- (3) 가설은 귀무가설 = 0 과 대립가설 1: $\neq 0$ 이다. 이와 같은 설계를 위한 표본크기 산출을 위하여 제1종 오류(α)는 △△△△(양측), 제2종 오류(β)는 □.□□, 따라서 $(1 - \alpha)100\%$ 검정력(Power)으로 의료가기 임상시험 관련 통계기법 가이드라인 (발간 등록번호: 11-1470550-000104-01, 식품의약품안전평가원, 2010년 8월)을 참조하여 피험자 수를 산출한다.
위의 예상 변화 차이(d)를 0.00% 변화 차이의 표준편차 ()를 ◇. ◇◇으로 가정할 경우, 본 임상시험에서는 ○○명의 피험자수가 요구된다. 또한, 중도탈락률 △△%를 고려하면 총 ○○○명을 모집하게 된다.

예시)

본 연구의 일차유효성 평가변수는 '의료기기 적용 전 대비 최종 보철 후 12개월째 시험군의 골생성량 변화값'이며, 펩타이드를 방출하는 치과용 바이오임플란트 사용군을 시험군, 펩타이드를 방출하지 않는 임플란트 사용군을 대조군으로 설정한다.

시험군과 대조군의 임플란트 주위 골생성량을 독립적 평가자에 의해 평가 받을 경우, 평가된 의료기기 적용 전 대비 최종 보철 후 12개월째 골생성량 평균 변화값의 차이(시험군-대조군)를 분석하여 시험군이 대조군의 평균 변화값에 비해 더 우월한지 여부를 평가하고자 한다. 이에 대한 통계 가설은 아래와 같이 설정한다.

$H_0: \mu_t \leq \mu_c$, $H_1: \mu_t > \mu_c$

- μ_t : 시험군의 의료기기 적용 전 대비 최종 보철 후 12개월째 골생성량 평균 변화값

- μ_c : 대조군의 의료기기 적용 전 대비 최종 보철 후 12개월째 골생성량 평균 변화값

따라서 기능성 펩타이드를 방출하는 치과용 바이오임플란트 적용군에서 골생성량에 있어서 두 군 간 평균 골변화량의 실제 차이는 0.98 mm이며, 표준편차는 대조군, 시험군 각각 1.4, 1.2 라고 가정할 수 있다면²⁾, <표1>에 제시한 방법 중 아래의 식에 따라 피험자 수를 산출한 결과는 각 군당 28명, 전체 피험자는 56명의 피험자 수가 필요함을 알 수 있다. (80% 검정력을 갖고(power=0.8), 단측 유의수준 2.5%를 갖는 조건)

$$N = \frac{2 \times \sigma^2 (z_\alpha + z_\beta)^2}{d}$$

- 이때, 각 항목을 다음과 같이 가정하고 표본수를 산출한 결과는 다음과 같다.³⁾

$\alpha = 0.025$, 제 1종 오류 (단측)

power = 0.8

$\sigma = 1.3$ ($\sigma_t=1.4$ (대조군), $\sigma_c=1.2$ (시험군))

$d = 0.98$, (두 군간 평균 수직골 변화량의 실제 차이가 0.98 mm)

상기와 같은 가정 하에서 표본수에 산정 결과 $n = 56$ 이며(군당 28명), 탈락률을 20%로 가정 했을 시 최종 표본수는 $56/0.8 = 70$ 명으로 결정된다.

이 피험자 수는 두 군 간 평균 변화량 차이를 Student's t-test 를 사용해 비교했을 시, 이들 두 군 간 변화량 차이에 대한 통계적 유의성을 확보할 수 있는 검정력 80%를 보장해 줄 수 있다.

※ 동 가이드라인에서 제시한 일차유효성평가변수 및 평가방법은 제품의 특성, 평가방법 및 추후 연구결과 등에 따라 달라질 수 있음을 알려드립니다.

2) Fiorellini, J. P. et al. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol* **76**, 605-613 (2005).

3) <http://www.quantitativeskills.com/sisa/index.htm>

9. 임상시험기간

피험자의 모집기간, 임상관찰 및 시험수행 기간, 통계처리 기간, 결과보고서 작성기간, 임상시험심사위원회 심사기간 등 충분한 기간을 고려하여 “식품의약품안전처의 임상계획 승인일로부터 OO 개월로 표시하고 근거자료 제출

※ 임상관찰 및 시험수행 기간 설정에 대한 근거자료 제출 필요

예시)

식품의약품안전처 (MFDS) 및 임상시험심사위원회 (Institutional Review Board, IRB)의 임상계획 승인일로부터 약 30 개월

가. 피험자 모집기간: 약 6 개월

나. 임상관찰 및 시험수행 기간: 18 개월

다. 통계처리 기간: 약 2 개월

라. 결과보고서 작성기간: 약 4 개월

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

임상시험 방법은 해당 의료기기의 각 부분품에 대한 모양·구조 및 사용 전 준비사항/피험자에 대한 준비/적용부위의 선정 등 임상시험을 위한 준비절차와 사용 단계 절차, 관찰기간 동안의 절차에 대한 각 단계별 조작 순서, 병용 요법 등을 기술한다.

가. 임상시험 디자인 및 피험자 배정

임상시험디자인은 임상시험의 계획 단계로 연구자가 임상시험을 통해 얻고자 하는 결과를 과학적으로 뒷받침해줄 수 있는 부분으로 임상시험의 목적에 맞도록 적절한 디자인을 사용하여 임상시험을 수행하여야 한다. 임상시험디자인에서 많이 사용되는 평행설계 (parallel design)에 대한 내용은 <표1>을 참고한다.

디자인 설계와 더불어 대조군 선정도 신중하게 고려되어야 한다. 기술적, 혹은 물리적 그리고 윤리적으로 비교임상을 실시하기에 매우 어려운 경우에는 단일임상을 실시할 수도 있으나 이는 극히 예외적인 경우에만 허용되어야 하며 대조군 설정은 시험군과 비교대상으로 무리가 없어야 한다. 예를 들어 사용목적 및 적용부위, 측정지표 등이 동일해야 한다.

임상시험 디자인에는 피험자 배정과 처리 할당에 있어 편의 (bias)를 줄이기 위한 확률화 (randomization)와 눈가림 (blinding) 전략이 <표2>와 <표3>을 참고하여 적절하게 포함되어야 한다.

[표 1] 평행 설계

구분	평행 설계
정의	피험자가 2개 이상의 군 중 한 군에 무작위 배정됨
장점	<ul style="list-style-type: none"> · 간단하고 수행하기 쉬움 · 보편적으로 인정 · 급성 질병에도 적용 가능 · 통계적 분석 및 해석이 용이
단점	<ul style="list-style-type: none"> · 예후 인자의 고려가 어려움 · 피험자 모집이 느림

[표 2] 확률화 방법

구분	설명
단순 확률화 (simple randomization)	<ul style="list-style-type: none"> · 각 피험자는 각 군에 할당될 확률이 모두 같음 · 처리 할당의 확률화는 전체 N명의 피험자 각각에 대해 독립적으로 수행 · 실행하기 쉽지만 처리 불균형이 나타날 확률이 높음 · 임상시험에서는 거의 사용하지 않음
블록 확률화 (block randomization)	<ul style="list-style-type: none"> · 블록 지정 후 각 블록에서 확률화 할당 · 처리 불균형 해소 · 예후인자 고려가 힘들
층화 확률화 (stratified randomization)	<ul style="list-style-type: none"> · 주 변수의 영향을 미치는 예후인자에 대하여 층화한 후 각 층에서 단순 확률화 · 예후인자의 고려가 용이 · 예후인자가 많은 경우 수행이 힘들

[표 3] 눈가림 방법

구분	설명
개방형 (open-label)	<ul style="list-style-type: none"> · 눈가림을 사용하지 않는 임상시험 · 피험자가 어떤 치료를 받고 있는지 조사자와 피험자가 모두 아는 시험 · 조사자와 피험자의 심리에 따른 편의 (bias) 발생 가능
단일 눈가림 (single-blind)	<ul style="list-style-type: none"> · 피험자 혹은 조사자 어느 한쪽만이 처리 할당에 대해 모름 · 대부분 피험자 쪽에 눈가림 실시 · 눈가림되지 않는 쪽에 의한 임상적 평가의 편의 (bias) 발생 가능
이중 눈가림 (double-blind)	<ul style="list-style-type: none"> · 조사자와 피험자 모두 어떤 치료를 받고 있는지 모름 · 최적의 방법으로 약물치료의 경우는 double-dummy 사용

예시)

- 디자인 배치 형태: 평행 설계
- 배정 방법: 단순, 블록, 층화 무작위 배정
- 시험군: 골재생 기능성 펩타이드 방출 치과용 바이오 임플란트를 적용한 피험자
- 대조군: 골재생 기능성 펩타이드를 방출하지 않는 기 허가된 치과용 임플란트를 적용한 피험자
- 단일 눈가림: 피험자
- 다기관: 2개소 이상의 임상시험 실시기관 기술

- (1) 본 임상시험에서는 선정기준들을 만족하는 대상군들을 시험군 (기능성 펩타이드 방출 치과용 임플란트가 적용된) 및 대조군 (기 허가된 치과용 임플란트)에 할당 시 개입될 수 있는 비뚤림을 막고, 알고 있거나 모르는, 대상군의 인구학적 및 기초특성들이 두 군 간에 균형 있게 분포될 가능성을 증가시켜 군 간 비교성을 높이기 위해 무작위 배정을 실시한다.
- (2) 모든 포함기준을 만족하고 어떠한 제외기준에도 해당되지 않아 연구참여에 적합한 것으로 판단되는 대상자들은 사전에 의학 통계학자에 의해 생성된 무작위 배정 표에 근거해 무작위 배정 된다. 따라서 대상자에 대한 적합성은 대상자가 두 군에 무작위 배정되기 전에 판단되게 된다. 무작위 배정 방법으로는 2개소의 임상시험 실시기관에 총 피험자수의 절반씩 연구대상자를 배정한 후 시험군 및 대조군 중 하나에 각각 1:1의 비율로 무작위 배정 하는 블록 무작위 배정 방법을 사용한다.
- (3) 임상시험 등록 시, 대상자 동의서에 서명한 대상자는 이름을 대신 하여 각 대상자별로 부여되는 고유한 시험대상자식별코드로만 식별할 수 있으며, 연구자에 의해 무작위 배정 번호(randomization

number; patient ID)를 연속적으로 부여 받게 된다. 무작위 배정 번호는 컴퓨터를 통해 생성된 무작위 배정 코드에 따라 결정되며, 이 무작위 배정 번호에 의해 대상자에 대한 임상시험 의료기기 적용군이 결정된다.

- (4) 대상자가 등록되면 interactive-web-response-system (IWRS)을 사용해 web 상에서 해당 대상자에 대한 무작위 배정 번호가 부여된다. 각 시험책임자 또는 시험담당자는 대상자가 일련번호 순으로 등록될 때마다 해당 대상자에게 배정된 무작위 배정 번호를 확인한 후, 이에 따라 임상시험 의료기기의 적용 및 측정을 개시한다.
- (5) 무작위 배정 내용은 응급 상황 시 개별 시험대상자에 대한 공개를 제외하고는 임상시험이 종료될 때까지 연구자에게 공개되지 않는다. 대상자가 임상시험을 중단하는 경우, 해당 대상자에게 배정된 무작위 배정 번호는 다시 사용할 수 없으며, 해당 대상자 역시 본 임상시험에 다시 참여할 수 없다.

<임상시험용 의료기기>

항목	내용
품목명	기능성 펩타이드 방출 치과용 임플란트
모델명(형명)	해당 모델명 기재
제조회사	해당 제조회사 기재
원자재	원자재에 대한 특성 기술
모양 및 구조-치수	모양 및 구조-치수에 대하여 기술
포장 및 라벨링	의료기기의 포장 및 라벨링에 대해서 기술

<대조시험용 의료기기>

항목	내용
품목허가번호	해당 품목 허가번호 기재
품목명	기 허가된 치과용 임플란트 (O사)
모델명(형명)	해당 모델명 기재
제조회사	해당 제조회사 기재
원자재	원자재에 대한 특성 기술
모양 및 구조-치수	모양 및 구조-치수에 대하여 기술
포장 및 라벨링	의료기기의 포장 및 라벨링에 대해서 기술

나. 설계방법

임상시험을 위한 피험자 동의 및 준비, 치료 및 수술 절차, 관찰 및 평가 절차 등을 상세히 기술한다. 임상시험 시 사용된 의료기기의 독립적인 효과가 인정되려면, 무작위 비교대조 연구가 시행되어야 한다. 특히 치료군과 대조군 간의 나이, 성별, 신체상태, 동반질환, 투여약물 등 동일한 조건은 되도록 통제하여야 하며, 이에 대해 충분히 통제되었음을 기술하거나 또는 통계적으로 이를 보정하여야 한다. 그 이후에도 의료기기의 효과가 통계적으로 의미 있을만큼 인정되어야 한다.

예시)

(1) 연구디자인

본 시험은 상하악 소구치 발치 예정인 피험자에서 기 허가된 골내 치근형 치과용 임플란트를 대조로 하여, 기능성 펩타이드 방출 치과용 임플란트의 임상적 안전성 및 유효성 확인을 위한 무작위 배정, 다기관, 전향적 비교, 단일 눈가림 임상시험이다.

(2) 수술 및 보철 과정

(가) 수술 과정: 수술 14일 전, 무작위로 피험자를 대조군과 실험군 두 그룹으로 나눈다. 수술 당일 치과용 임플란트를 시술받을 부위의 주변으로 침윤 및 전달마취 후 구강 내외 소독을 시행한다. 발치할 소구치부위의 치아 주변으로 15번 또는 12번 절개도를 이용하여 환상절개를 시행하고, periosteum을 이용하여 치아를 탈구시킨다. 치아를 가급적 주변 치조골에 손상이 가지않게 발치를 시행한다. 필요시 외과용 드릴을 이용하여 치아를 분할하여 발치할 수 있다. Initial drill을 이용하여 적절한 식립 부위를 일차 삭제 후 lancet drill 로 이차 삭제한다. 순차적으로 임플란트 드릴을 이용하여 치과용 임플란트를 식립할 부위의 공간을 형성한다. 동일한 직경과 길이 (예: 4.0mm x 10mm)의 임플란트를 시험군과 대조군 각각 식립한다. 이후 치유용 지대주(Healing abutment)를 착용한 후 4-0 Nylon® 을 이용하여 봉합한다(차폐막 사용여부는 모든 시험군 대조군에서 통일한다). 수술 후 1일째 환자를 내원시켜, 출혈, 부종 등의 부작용 및

이상반응 등을 평가 후 소독을 시행한다. 수술 후 1주일째 부작용 및 이상반응 여부 평가 후 발사(stitch out)를 시행한다.

(나) 보철 과정: 수술 후 3개월째 인상채득을 통해 맞춤형 지대주 (customized abutment)를 제작하고 잠정임시보철물을 제작 및 임시 접착하여 교합기능을 부하하도록 한다. 수술 후 6개월째 최종보철물을 제작하여 최종 부착하여 교합기능을 부하하도록 한다.

(3) 방문시기별 관찰 및 임상검사 항목 요약표

스크리닝	Baseline	관찰 (observation)						
		visit 3 (수술 1일 후)	visit 4 (수술 7일 후)	Visit 5 (수술 1개월 후)	Visit 6 (수술 3개월 후, 잠정보철 기능)	Visit 7 (수술 후 6개월, 최종보철 기능)	Visit 8 (수술 후 12개월, 최종보철 기능 후 6개월)	Visit 9 (수술 후 18개월, 최종보철 기능 후 12개월)
<ul style="list-style-type: none"> - 피험자 동의서 - 인구학적 조사 - 활력 징후 - 키 / 몸무게 - 신체검사 - 병력 과외과수술력 - 실험실적 검사 - 병용약물 조사 - 피험자 선정 / 제외 - 피험자만족도 	<ul style="list-style-type: none"> - 피험자 무작위배정 - 해당 치과용임플란트 사용 - 활력징후 - 피험자 선정 / 제외 - 실험실적 검사 - 이상반응 - 병용약물 조사 - 골량 (치근단 방사선 사진) : baseline 	<ul style="list-style-type: none"> - 활력징후 - 실험실적 검사 - 이상반응 - 병용약물 조사 	<ul style="list-style-type: none"> - 활력징후 - 실험실적 검사 - 심전도 검사 - 이상반응 - 병용약물 조사 	<ul style="list-style-type: none"> - 활력징후 - 실험실적 검사 - 이상반응 - 병용약물 조사 - 동요도 - 골생성량 (치근단 방사선 사진) - 교합 관계 / 교합 상태 확인 	<ul style="list-style-type: none"> - 활력징후 - 실험실적 검사 - 이상반응 - 병용약물 조사 - 동요도 - 골생성량 (치근단 방사선 사진) - 교합 관계 / 교합 상태 확인 	<ul style="list-style-type: none"> - 활력징후 - 실험실적 검사 - 이상반응 - 병용약물 조사 - 동요도 - 골생성량 (치근단 방사선 사진) - 교합 관계 / 교합 상태 확인 	<ul style="list-style-type: none"> - 활력징후 - 실험실적 검사 - 이상반응 - 병용약물 조사 - 동요도 - 골생성량 (치근단 방사선 사진) - 교합 관계 / 교합 상태 확인 - 임플란트 누적생존률 - 피험자만족도 	

다. 병용요법

임상시험 기간 동안 임상시험용 의료기기의 유효성 및 안전성, 제품 성능에 영향을 줄 수 있는 다른 의료기기 또는 의약품의 동시 사용은 금지한다. 다만, 피험자의 치료와 윤리적 상황 등에 따라 부득이 하게 다른 의료기기 또는 의약품을 사용하게 되는 경우에는 그 사용내역 (의료기기 품목명, 사용목적, 사용기간 등)을 기록하여야 하며, 이 경우에는 임상시험결과의 순응군 (per protocol: PP)분석에서 제외하는 등 과학적으로 타당하게 기재한다.

11. 관찰항목, 임상검사항목 및 관찰검사방법

임상시험 전, 중, 후에 관찰해야 할 항목들을 나열한다.

임상시험 전 피험자 선정과정에서의 확인해야 할 사항, 임상검사, 피험자 동의서 유/무, 피험자 기초정보, 병력조사, 선정 및 제외기준, 식별코드 부여 등에 대해서 기술한다.

피험자의 방문 일에 따른 관찰시기별 관찰항목, 임상검사항목과 관찰검사방법을 명시한다.

임상시험 중 관찰항목을 기술한다.

임상시험 후 이상반응 확인에 대해서 기술한다.

예시)

가. 관찰항목

Phase	시험기간								
	스크리닝	Baseline	관찰 (observation)						
	방문 1 (수술 14일전)	방문 2 (수술당일)	방문 3 (수술 1일 후)	방문 4 (수술 7일 후)	방문 5 (수술 1개월 후)	방문 6 (수술 3개월 후)	방문 7 (수술 6개월 후)	방문 8 (수술 12개월 후)	방문 9 (수술 18개월 후)
시험설명 및 피험자 동의서	√								
인구학적 조사	√								
병력 조사	√								
신체 검사	√								
선정/제외 기준 여부 결정	√	√							
활력 징후	√	√	√	√	√	√	√	√	√
병용약물 조사	√	√	√	√	√	√	√	√	√
피험자 무작위 배정		√							
실험실적 검사	√	√	√	√	√	√	√	√	√
임플란트 식립		√							

잠정보철물 장착						√			
최종보철물 장착							√		
이상반응 검사		√	√	√	√	√	√	√	√
안정도		√			√	√	√	√	√
골생성량 (치근단방 사선 진단)		√			√	√	√	√	√
교합관계 /교합상태 확인					√	√	√	√	√
누적생존률									√
피험자 만족도	√								√

나. 관찰검사 방법

피험자의 방문에 초점을 맞추어 관찰검사 방법에 대해서 기술한다. 문서화 하는 부분이 있을 경우 명시한다. 시험검사기간에 대해서 작성한다.

예시)

- (1) 피험자 동의서: 본 임상시험에 앞서, 시험자는 임상시험에 대한 내용을 피험자 본인 및 대리인에게 설명하고, 내용을 잘 이해한 것을 확인 후, 자유의사에 따른 참가 동의를 문서로 받고, 서명 연월일을 기록한다. 동의서 사본을 피험자에게 제공하여 피험자가 지속적으로 임상시험에 대한 사항을 확인할 수 있도록 한다.
- (2) 인구학적 조사: 피험자 이니셜, 성별, 나이, 신장, 체중 등
- (3) 병력조사: 당뇨환자, 신부전환자, 부정맥, 심장 및 혈관 기형 등
- (4) 신체검사: 팔 둘레, 허리둘레, BMI 지수 등
- (5) 피험자 적합성: 피험자 선정 및 제외 기준에 적합한지 평가한다.

- 피험자 식별코드 부여 : 피험자 식별코드는 아래의 방법에 따라 기입한다
- 피험자 식별 코드 : 실시기관 코드 - 실시년도 - 시험 일련번호 - 등록순
예) MFDS-12-03-002

- (6) 활력징후: 맥박수, 호흡수, 혈압 범위, 체온 등
- (7) 병용약물 조사: 병용약물 유무 및 약물 종류
- (8) 무작위 배정: 피험자가 최종 선정되면 시험군 또는 대조군에 피험자를 무작위 배정하고 배정표에 피험자 식별코드를 부여한다.
- (9) 실험실적 검사: 간효소 수치, 백혈구 수치, 항원항체반응검사 등⁴⁾
- (10) 이상반응 조사: 임상시험에 사용되는 의료기기 사용 후 나타나는 이상반응 여부를 방문일마다 조사하여 기능성 펩타이드와 치과용 임플란트 각각에 따른, 중증도 및 인과관계를 평가한다.
- (11) 안정도(stability): 수술 후 1, 3, 6, 12개월째 자기공명주파수 (Resonancy Frequency Analysis, RFA)를 측정하여 ISQ로 표시
- (12) 임플란트 누적생존률: 시술 후 12개월에 측정
- (13) 골생성량: 표준치근단방사선 사진 상에 임플란트주위 수직치조골 생성량(mm)을 수술 후 1, 3, 6, 12, 18개월째에 측정
- (14) 교합관계/교합상태 확인: 수술 후 3개월, 6개월째 잠정 및 최종 보철물을 장착 후 교합지 저작상태를 통하여 교합관계/교합상태를 측정
- (15) 피험자 만족도: 발음, 저작, 심미, 동통 및 불편감 등을 설문평가 (매우만족, 만족, 중간, 불만족, 매우불만족 등)하여 측정

4) Huh, J. B. et al. Randomized clinical trial on the efficacy of Escherichia coli-derived rhBMP-2 with beta-TCP/HA in extraction socket. *J Adv Prosthodont* **3**, 161-165 (2011).

12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

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

예시)

가. 예측되는 부작용

(1) 치과용 임플란트 기기 관련 예상 부작용

- ① 수술부위의 감염
- ② 감각이상
- ③ 턱관절 통증 및 비정상적인 기능
- ④ 종창, 발열 및 출혈

(2) 기능성 펩타이드 관련 예상 부작용

- ① 간효소 수치 증가
- ② 백혈구 감소
- ③ 종창, 발열 등

나. 사용시 주의사항

해당 치과용 바이오임플란트의 금기사항, 부작용, 합병증, 경고 사항, 주의사항, 유효기간 등을 기재

13. 중지 · 탈락 기준

부작용, 이상반응 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 제시한다.

“중지 처리”에는 각 중지 기준에 대한 유효성 평가 통계처리 시그 산입 여부와, 피험자별 중지사유를 포함한 관련 임상시험자료의 처리방법을 제시한다. 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 제시한다.

예시)

가. 중지 기준

- (1) 임상시험 진행 중 관찰되는 상황이 임상시험을 계속 진행하는 것에 무리가 있다고 판단되는 경우에는 임상시험책임자는 임상시험심사위원회에 임상시험 중지 요청을 하여야 하고, 임상시험심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있다.
- (2) 임상시험의뢰자는 임상시험용 의료기기 (치과용 임플란트)의 안전성 등의 사유로 임상시험을 중지하고자 할 경우 임상시험심사위원회에 임상시험 중지요청을 하여 임상심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있다.

- (3) 중대한 이상반응, 부작용 발생으로 처치를 위해 일시적으로 중지
- (4) 심각한 이상반응의 발생으로 중지
- (5) 자발적 의사에 의해 임상시험에 대한 참여를 거부한 경우
- (6) 피험자가 사망 또는 질병 발생으로 임상시험 진행이 불가능한 경우

나. 중지 처리

- (1) 임상시험이 중지된 경우 임상시험책임자는 중지된 시점까지 진행된 피험자에 대한 증례기록서, 임상시험 진행현황 및 결과를 정리하여 임상시험 의뢰자, 심사위원회 및 식약처에 즉시 알리고, 모든 시험관련 자료(증례기록서 및 임상시험의료기기, investigator's brochure)를 임상시험의뢰자에게 반납하여야 한다.
- (2) 해당 임상시험이 조기종료 또는 일시중지된 경우, 시험책임자는 피험자에게 사실을 즉시 알리고 적절한 조치와 추적관찰이 이루어질 수 있도록 하여야 한다.

다. 탈락 기준

- (1) 안전성, 유효성 평가 및 임상시험 결과에 영향을 줄 수 있는 수술, 약물 또는 다른 의료기기를 병행하여 사용한 경우
- (2) 임상시험을 제대로 수행하지 않은 경우 (예: △△% 이하 사용자)
- (3) 피험자의 불참으로 지속적으로 관찰할 수 없는 경우 (예: 시험 도중 피험자가 ○회 이상 방문하지 않아 관찰이 어려운 경우)
- (4) 피험자 또는 법적 대리권자가 임상시험 참여 중단을 요청한 경우
- (5) 심각한 부작용이 발생한 경우

- (6) 치료 방법을 제대로 수행하지 않는 경우
- (7) 피험자가 시험자의 지시에 불응하거나 또는 동의서에 제시된 사항을 준수하지 않아 그 유효성 평가에 영향을 미치는 경우
- (8) 임상시험과 관련이 없는 사유로 피험자가 사망한 경우
- (9) 기타 임상시험담당자가 임상시험 진행에 문제가 있다고 판단한 경우

라. 탈락 처리

- (1) 피험자가 중도 탈락된 경우 탈락사유 및 탈락 전까지 진행된 임상시험 관련 자료를 기록 및 보관한다.
- (2) 시험도중에 피험자가 내원하지 못한 경우 피험자간의 존재 여부를 확인하고 그 이유를 분명히 해야 한다.
- (3) 중도 탈락된 자는 타당한 이유 또는 근거가 없는 한 안전성, 유효성 평가 통계처리에 포함된다.
- (4) 임상시험을 통해 얻어진 자료는 유효성 분석 및 안전성 분석을 위한 데이터 셋이 정해져야 하며, 만약 자료에 결측이 생기면, 적절한 보정 방법을 연구계획서에 제시하고, 보정 후 분석을 시행하도록 한다.

마. 임상시험 계획서 위반사항 및 처리방법

본 임상시험의 시험책임자와 시험담당자는 임상시험 계획서의 위반이 발생하지 않도록 계획서에 대해 충분히 숙지하고 철저히 이행하여야 한다. 본 임상시험에서 임상시험용 의약품의 투여 또는 의료기기의 적용과 검사 일정 준수를 위하여 시험담당자는 해당일에 빠짐없이 대상자가 외래에 방문할 수 있도록 적절한 조치, 예컨대 차기 방문 시간에 대한 서면 통보나 전화 모니터링 등을 필히 실시해야 한다. 반면, 부득이하게 발생한 계획서 위반 사항에 대해서는 다음에 따라 처리한다.

중대한 임상시험 계획서 위반의 경우, 해당 대상자를 Per-protocol 분석대상군에서 제외 (PPS제외)함을 원칙으로 하며 해당 사항은 다음과 같다.

- 동의서 미 취득
- 임상시험 기간 동안 병용금지약물을 투약한 경우
- 선정제외기준 위반
- 복약순응도 미흡 (80% 미만)
- 중도탈락

이에 더불어 임상시험 결과 해석에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경미한 임상시험 계획서의 위반사항은 위반 또는 지연 정도와 사유를 정확히 기재하고 결과보고서 작성시 시험자, 의뢰자, 모니터요원, 통계학자가 임상시험에 영향을 주었는지 종합적으로 고찰하여 Per-protocol 분석대상군을 최종 결정한다.

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

가. 분석대상군에 대한 정의

FAS 분석 대상군 (Full analysis set), ITT 분석 대상군 (intention to treat set), PP 분석 대상군 (per protocol set), 안전성 분석 대상군 (safety analysis set) 등에 대한 내용을 상세히 기술한다.

임상시험에서 중지·탈락된 피험자는 유효성 평가 통계처리 시 순응군 (per protocol: PP)에서 제외하며, 배정된 대로의 분석군 (intention to treat: ITT)에서는 결측치 처리 방법에 따른다.

임상시험의 유효성 분석은 FAS 분석 대상군과 PP 분석 대상군 각각에 대해서 시행하고, 분석군 포함 대상자가 다를 경우, 그 결과를 모두 제시하도록 한다. 임상시험의 최종적인 판단의 기준이 되는 일차 유효성 평가는 FAS 대상군의 분석 결과로 제시하도록 하고, 그 밖에 이차 유효성평가 및 안전성 평가 등 분석결과는 PP 대상군의 분석 결과를 제시할 수 있다.

연속적 변수에 대한 군 간 차이(시험군-대조군)에 대한 통계적 유의성은 정규성 가정을 만족하면 Independent t-test, 정규성 가정을 만족하지 않으면 Wilcoxon rank sum test 등을 사용하여 분석결과를 제시할 수 있다. 군 내 변화에 대한 분석 결과를 제시할 경우, 정규성 가정을 만족하는 경우는 paired t-test, 만족하지 않으면 Wilcoxon signed rank test를 사용하여 분석결과를 제시할 수 있다.

그룹간 비율에 차이가 있는지에 대한 분석을 위해 기대빈도의 기준에 따라 카이제곱 검정 또는 피셔의 정확도 검정 분석법을 사용할 수 있다.

나. 관찰항목

(1) 치조골의 변화

기능부하가 가해진 후부터 매년 측정하여 치조골의 변화를 관찰하여야 한다. 수술 후 방사선학적인 평가는 수술 후, 잠정 및 최종 보철물 장착 시, 12개월, 2년, 3년 간격으로 실시한다. 치조골 변화의 측정을 위해서는 표준화된 구강 내 방사선사진이 추천된다.

일차유효성 평가기준으로는 시험군-대조군간의 골변화량 차이를 제시하도록 하고, 이차유효성 평가기준으로 각 군내 골변화량에 대한 차이에 대한 분석결과 등을 추가로 제시하도록 한다.

(2) 치과용 임플란트의 누적생존률

임상시험에 이용된 모든 피험자와 임플란트에 대한 정보를 포함하여야 하며, 임플란트의 누적 생존율 (수술 후 12개월, 2, 3년)을 평가 비교한다. 시험군-대조군의 임플란트 시술 후, 임플란트 유지 등을 판단하기 위해, 생존분석을 수행할 수 있으며, Cox regression 또는 log-rank test 등의 분석방법이 추천되며, Cox regression 방법을 사용할 때에는 먼저 종속변수 및 공변량 등을 제시하도록 한다.

(3) 피험자 만족도

피험자 만족도 점수를 발음, 저작, 심미, 동통 및 불편감 등 각각의 항목에 대한 만족도에 대한 점수를 부여하고, 정해진 시점에서의 두군(시험군-대조군) 간 또는 군내 환자의 만족도에 대한 점수 차이를 분석하도록 한다.

연속적 변수에 대한 군 간 차이(시험군-대조군)에 대한 통계적 유의성은 정규성 가정을 만족하면 Independent t-test, 정규성 가정을 만족하지 않으면 Wilcoxon rank sum test 등을 사용하여 분석결과를 제시할 수 있다. 군 내 변화에 대한 분석 결과를 제시할 경우, 정규성 가정을 만족하는 경우는 paired t-test, 만족하지 않으면 Wilcoxon signed rank test를 사용하여 분석결과를 제시할 수 있다.

또한 비율에 차이가 있는지에 대한 분석을 위해 기대빈도의 기준에 따라 카이제곱 검정 또는 피셔의 정확도 검정 분석법을 사용할 수 있다.

마. 자주 사용하는 통계분석법

상황	통계분석법
독립적인 두 집단 비교	(1) 모수적 방법: 독립 이표본 t-검정(two sample t-test) (2) 비모수적 방법: 윌콕슨 순위합 검정(Wilcoxon rank sum test) 또는 맨-위트니 U 검정(Mann-Whitney U-test) (3) Welch t test (이분산일 경우)
독립적인 세 집단 이상 비교	(1) 모수적 방법: 일원 분산 분석 (one way analysis of variance, one-way ANOVA)
3회 이상 반복측정된 자료와 독립변수와의 관계	(1) 반복측정 분산분석 (repeated measures analysis of variance)
하나의 범주형 독립변수와의 관계	(1) 셀의 기대빈도가 모두 5 이상인 경우에는 카이제곱 검정(chi-square test) (2) 그렇지 않은 경우는 피셔의 정확검정(Fisher' s exact test)
삼차원 분할표 자료분석	(1) Cochran-Mantel-Henszel test: 각 병원효과를 보정한 임플란트 식립률
일치도 분석	(1) ANOVA-Tukey' s test = Bland-Altman Anlysis (2) Levene test
Gaussian distribution	Student' s t test or Wilcoxon' s rank-sum test (연속형 변수)

바. 결측치 및 이상치 처리

(1) 결측치의 처리

임상시험에서 결측값(missing value)은 편향을 발생시키는 원인이 된다. 따라서 자료 수집 및 관리에 있어, 임상시험계획서에서 요구하고 있는 모든 사항을 충족시키기 위해 노력해야 한다. 자료의 결측을 최소화 하기 위해서 계획된 방문을 유도하는 등, 지속적인 연구대상자관리가 필요하다. 임상시험결과 분석 시 주 분석군을 ITT군으로 정의한 경우는 결측이 발생하게 되면 ITT의 원칙을 지킬수 없게 된다. 따라서 이러한 결측값을 포함한 자료를 분석하는 합리적인 방법을 사전에 미리 계획서에 제시해야 한다. 결측값 보정방법 및 결측값에 대한 가정에 따라 분석 결과는 달라진다. 따라서 상황에 따른 상이한 분석결과에 대해 검토 하는 것 또한 중요하다.

결측 자료 분석법	
완전히 관찰된 개체만을 이용한 분석법 (Complete Case Analysis)	모든 변수들이 관측된 개체들만 이용하여 분석하는 방법이다. 여러 변수 중에 단 하나의 변수에만 결측값이 있어도 그 개체는 분석에서 제외한다. 이 방법은 편향을 야기하지는 않지만 가지고 있는 자료의 누락이나 결측이 많은 경우는 매우 비효율적이다. 하지만 분석 방법이 매우 간편하고 일변량 통계들의 비교가 가능한 게 장점이다.
우도 근거 방법 (Likelihood-based Analysis)	결측을 고려한 우도를 찾고 그 우도로부터 최대우도 추정치를 얻는 방법이다. 예를 들면, 선형혼합모형(linear mixed model 또는 mixed model for repeated measures)의 사용 분석이 우도 근거 방법이다. 선형혼합모형을 사용하면 가지고 있는 자료를 전부 이용하여 분석할 수 있으며, 이 때 임의결측인 경우 편향을 최소화하여 추정값을 얻을 수 있는 장점이 있다.
단일 대체법 (Single Imputation)	<p>각 결측값을 하나의 값으로 대체하여 완전한 자료 행렬로 만들고 이 대체된 값들을 실제로 여기고 분석을 하는 방법이다. 이때 통계적 모형을 이용하여 대체값(imputed value)을 구한다. 몇 가지 자주 사용되는 단일 대체방법은 다음과 같다. 물론 이 외에도 여러 가지 대체모형에 의한 대체법을 고려할 수 있다.</p> <p>가. 비조건부 평균 대체법 (Unconditional Mean Imputation) : 완전히 관찰된 개체들을 이용하여 결측변수의 평균을 구한 후, 그 결측값을 그 평균으로 대체하는 방법이다.</p> <p>나. 조건부 평균 대체법 (Conditional Mean Imputation 또는 Regression mean imputation) : 결측값을 가진 변수를 종속변수로, 결측이 없는 다른 변수들을 독립변수로 하여 완전히 관찰된 개체들을 이용하여 회귀분석한 후, 결측이 없는 독립변수값들을 회귀식에 대입하여 결측값의 예측값을 구하고 대체하는 방법이다.</p> <p>다. 마지막 관측 값 선행 대체법 (Last Observation carried Forward: LOCF) : 경시적 자료(longitudinal data)에서 각 개체 내 결측값은 마지막으로 관측된 값으로 모두 대치한다. 예를 들어, 어느 한 임상시험이 1년간 시행되며 시험참여자는 베이스라인(0개월), 3, 6, 9, 12개월 총 5번 방문하여 혈압을 측정한다고 가정하자. 이때, 한 시험참여자가 6개월까지만 혈압을 측정하고 그 이후 임상시험에서 중도탈락했다. 6개월에 측정된 혈압값은 150mmHg라고 하면 이 연구참여자의 9개월, 12개월 결측값은 모두 150mmHg로 대체된다. 이런 방법을 LOCF라고 한다. 이 방법은 미국 FDA의 오래된 지침으로 임상시험에서 가장 흔하게 사용되는 결측자료 대체 방법이다. 이 방법이 임상시험에서 선호된 이유는 처치의 효과가 보수적으로 추정된다는 점인데 요즘 수행된 연구결과들은 LOCF가 보수성을 보장하지는 않는다고 밝히고 있고, 자료의 평균과 공분산 구조가 매우 왜곡되며 심지어 완전임의결측 가정에서도 편향이 발생할 수 있다고 주장하고 있다. 특히 의료기기 임상시험의 경우 LOCF는 보수성을 보장하지 않는 경우가 많기 때문에 분석방법 선택 시 신중해야 한다.</p>

(2) 이상치의 처리

자료에 이상치(outlier)가 있는 경우 분석결과에 그릇된 영향을 줄 수 있다. 특정한 변수값을 이상치로 정의하기 위해서는 통계적·의학적 관점에서 자료에 대한 해석이 필요하며, 시험계획서에 이상치의 기준 및 처리에 관한 적절한 방법을 제시해야 한다. 이때, 이상치에 대한 처리 방법이 어느 의료기기를 선호하는 쪽으로 사전에 제시되어서는 안 된다. 사전에 계획서 상에 이상치에 대한 처리 방법을 규정하지 않을 경우에는 실제 자료값을 이용한 분석과 이상치를 제거 또는 감소시킨 최소한 하나 이상의 분석의 실시 및 그 결과가 비교 검토되어야 하며 결과에 차이가 나는 경우 그 이유를 자세히 기술하여야 한다.

예시)

가. 분석대상군에 대한 정의⁵⁾

(1) ITT (Intention-to-treat) 분석 대상군은 무작위 배정된 모든 대상자를 처음 무작위 배정된 치료군에 속한 것으로 한주하며 계획서 순응 여부에 관계없이 임상시험 종료까지 추적 관찰하여 평가하고 분석한 대상군이다.

(2) FAS (modified ITT) 분석 대상군은 무작위 배정된 모든 피험자들 중 아래 조건에 해당되는 경우를 제외한 분석 대상군이다.

(가) 무작위 배정 되었으나 치과용 바이오 임플란트를 단 1회도 시술 및 치료받지 않은 경우

(나) 무작위 배정 된 이후로 피험자의 자료가 존재하지 않는 경우

5) 임지연 & 곽민정. 임상시험에서 분석대상군 설정과 자료의 블라인드 검토. *J Health Info Stat* **41**, 443-447 (2016).

(3) PP (per protocol) 분석 대상군은 FAS 분석 대상군 중 계획서에 충실하여 중대한 선정/제외 기준을 위반하지 않은 피험자들이다.

나. 관찰항목

(1) 1차 유효성 평가변수

(가) 방사선 영상 사진상의 임플란트 주위 골생성량 (시술직후, 시술 후 1, 3, 6, 12, 18개월): 수직골 변화량 측정

(2) 2차 유효성 평가변수

(가) 임플란트 누적생존률 비교 (시술 후 18개월)

(나) 임플란트 안정도 비교 (시술직후, 시술 후 1, 3, 6, 12, 18개월)

(다) 교합관계 / 교합상태 비교

(라) 피험자 만족도 점수를 발음, 저작, 심미, 동통 및 불편감 등 각각의 항목에 대한 만족도에 대한 점수를 부여하고 두군 간의 차이를 분석 (시술 전, 시술 후 18개월)

다. 통계적 평가기준 및 평가방법

(1) OO명 임상시험담당자가 독립적으로 평가

(2) 유효성 평가기준

시험용 임플란트의 평균 수직골생성량과 대조용 임플란트의 평균 수직골생성량에 대한 모든 유효성 평가변수들에 대한 통계적 검정은 양측 유의수준 5% 하에서 평가한다.

(3) 유효성 평가방법

(가) 1차 유효성 평가변수 분석

- ① 시험용 임플란트가 대조용 임플란트에 비해 우월성 여부는 시험용 임플란트의 평균 골생성량과 대조용 임플란트의 평균 골생성량의 차이에 대한 단측 97.5% 신뢰구간을 student t-test를 사용하여 계산하고 이 신뢰구간의 하한이 0을 초과하면 시험용 임플란트가 대조용 임플란트에 비해 우월하다고 판정한다.
- ② 1차 유효성 평가지표 (골생성량)에 대해서는 FAS 분석법 및 PP 분석법을 모두 사용하여 분석하되, 최종 결정은 FAS 분석 대상군을 사용하여 그 효과를 판정한다.

(나) 2차 유효성 평가변수 분석

- ① 시험군과 대조군 임플란트에 대한 생존분석은 Cox regression 또는 log-rank test 등의 방법을 사용하여 결과를 제시할 수 있다.
- ② 시험용 임플란트와 대조용 임플란트 간 안정도의 차이는 student t-test) 방법으로 평가한다.
- ③ 시험용 임플란트와 대조용 임플란트 간 피험자의 만족도 점수의 student t-test 방법으로 평가한다.
- ④ 시험용 임플란트와 대조용 임플란트 교합관계 / 교합상태의 차이는 student t-test 방법으로 평가한다.

(4) 결측치 및 이상치의 처리

예 1) 결측치에 대한 보정은 실시하지 않는다.

예 2) 일차 유효성 평가변수 및 이차 유효성 평가변수들 중 영상

변수들에 관한 결측치들에 대해서는 ITT 분석 대상군, FAS 분석 대상군 및 PP 분석 대상군 모두 LOCF (last-observation-carried-forward) 방법을 적용한다. 기타 모든 변수들에 대해서는 결측치 처리방법을 사용하지 않는다. 따라서 일차 유효성 평가변수 및 이차 유효성 평가변수들 중 영상변수들을 제외한 나머지 변수들의 자료분석에는 오직 관측치만이 사용되게 될 것이다. 불일치 자료는 임상시험책임자의 책임 하에 결측치로 처리하도록 한다.

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준 · 평가방법 및 보고방법

가. 이상반응 정의

- (1) “이상반응(Adverse Event, AE)”이란 임상시험 중 피험자에게 발생하는 바람직하지 않고 의도 되지 않은 징후(sign), 증상(symptom), 질병을 말하며, 해당 임상시험에 사용된 의료기기와 반드시 인과관계가 있어야 하는 것은 아니다.
- (2) “이상의료기기반응(Adverse Device Effect, ADE)”이란 의료기기와 관련된 이상반응을 말한다.
 - (가) 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
 - (나) 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우

나. 이상반응의 평가 - 중증도 평가

- (1) 경증(mild): 피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 저해하지 않고, 최소한의 불편을 야기하며 피험자가 쉽게 견딜 수 있는 경우
- (2) 중등증(moderate): 피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 저해하는 불편을 야기하는 경우
- (3) 중증(severe): 피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 불가능하게 하는 경우

다. 인과관계 평가

(1) 관련성이 명백함(Definitely related)

- (가) 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- (나) 이상반응이 다른 어떤 이유보다 임상시험용 의료기기의 사용에 의해 가장 개연성 있게 설명 되는 경우
- (다) 사용 중단으로 이상반응이 없어지는 경우
- (라) 재사용 (재사용이 가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우
- (마) 이상반응이 임상시험용 의료기기 또는 동일 계열의 의료기기에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우

(2) 관련성이 많음 (Probably related)

- (가) 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- (나) 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- (다) 이상반응이 다른 원인보다 임상시험용 의료기기의 사용에 의해 더욱 개연성 있게 설명되는 경우
- (라) 임상시험용 의료기기의 사용 중단으로 이상반응이 사라지는 경우

(3) 관련성이 의심됨(Possibly related)

- (가) 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- (나) 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- (다) 이상반응이 다른 가능성이 있는 원인들과 같은 수준으로 임상 시험용 의료기기의 사용에 기인한다고 판단되는 경우

(라) 임상시험용 의료기기의 사용의 중단으로(실시된 경우) 이상 반응이 사라지는 경우

(4) 관련성이 적음(Probably not related)

(가) 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우

(나) 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 원인이 있는 경우

(다) 임상시험용 의료기기의 사용 중단결과(실시된 경우) 결과가 음성이거나 모호한 경우

(라) 임상시험용 의료기기의 재사용(실시된 경우) 음성이거나 모호한 경우

(5) 관련성이 없음(Definitely not related)

(가) 피험자가 임상시험용 의료기기를 사용하지 않은 경우

(나) 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현과의 시간적 순서가 타당하지 않은 경우

(다) 이상반응에 대해 다른 명백한 원인이 있는 경우

(6) 평가 불가능(Unknown)

(가) 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

라. 안전성 평가기준

(1) 모든 예측 부작용 및 이상반응 등 바람직하지 않은 의학적 사건은 안전성 평가 변수가 된다.

- (2) 유해사례 및 이상반응 등 안전성 평가변수들에 대해서는 안전성 분석 대상군 (Safety Analysis Set)을 사용하여 분석한다.
- (3) 안전성 분석 대상군은 무작위 배정 후 치과용 바이오 임플란트를 1회 이상 시술 및 치료받은 모든 피험자들로 구성된다.
- (4) 안전성 평가 변수는 임상시험용 의료기기를 한번이라도 사용한 피험자를 대상으로 중증도 기준과 동일하게 평가한다.

마. 안전성 평가방법 (통계분석방법)

(1) 이상반응

(가) 모든 이상반응은 자세한 설명과 함께 나열한다. 임상시험용 치과용임플란트와 관련성 여부를 평가하여 연관성 있는 이상반응과 연관성이 없는 이상반응의 각각의 빈도를 기록한다.

(나) 안전성 평가는 양측 유의수준 1% 하에서 실시된다. 안전성 평가변수들에 대한 분석계획은 다음과 같다.

- 발생한 이상반응 건수
- 의료기기 관련 이상반응 건수
- 생물학적제제 관련 이상반응 건수

이상의 안전성 평가변수들에 대해서는 투여 약물, 의료기기 관련된 예측부작용 별로 분류하여 제시한다.

(다) 안전성 평가변수들에 대한 군 간 차이에 대해 99% 신뢰구간을 제시하고 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용해 두 군간 차이를 비교한다.

(라) 시험기관 별로 이상반응 발현비율의 차이를 보일 때에는 이를 보정하기 위해 Mantel-Haenszel chi-square test를 사용한다.

(2) 임상검사치, 활력징후 및 신체검사 결과

(가) 임상 검사치 중 연속형 변수는 기술통계량(평균, 표준편차, 중앙값, 최대값, 최소값 등)을 제시하고, 기초평가결과로부터의 변화정도에 대한 분류결과를 시점간 변화표(shift table)로 제시한다. 변화표에 대한 평가는 백분율, Kappa 통계량, paired t-test (연속형 변수) 및 McNemar test (이분형 변수) 등으로 분석한다. 비정상적인 변화를 보인 환자들의 비율에 대한 군 간 비교는 chi-square test나 Fisher's exact test로 분석한다.

(나) 활력징후에 대해서는 각 군별로 방문시점 별 평균 및 표준편차 등의 기초통계량을 제시한다. 임상적으로 중요한 한계를 벗어난 측정값이 있는 경우에는 이에 대한 백분율을 제시한다. 두 군간 비교를 위해서는 반복측정자료에 기초한 일반화추정 방정식(GEE) 분석을 실시한다.

(다) 신체검사 결과는 측정 시점에서의 측정값에 대한 기술통계량 값을 제시한다.

바. 안전성 보고방법

(1) 예측되는 부작용 및 이상반응에 대한 교육시험책임자는 발현되는 모든 예측되는 부작용 및 이상반응에 대한 내용과 그 처리 방법에 대해 시험담당자 및 피험자(또는 대리인)를 대상으로 한 교육 내용과 교육방법을 제시한다. 그 교육내용에는 심각한 이상반응/이상의료기기반응의 발생으로 피험자의 안전에 영향을 미치는 모든 현상에 대해 안전성 보고체계에 관한 사항을 포함한다.

- (2) 시험책임자 또는 시험담당자는 임상시험용 의료기기와의 관련성 유무에 관계없이, 심각한 이상 반응을 연구자가 알게 된 시점에서 24시간 이내에 심각한 이상 반응 보고양식을 이용하여 임상시험심사위원회 (IRB)에 보고한다.

사. 심각한 이상반응/이상의료기기반응 보고

- (1) 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
- (2) 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우
- (3) 지속적 또는 의미 있는 장애나 기능 저하를 초래하는 경우
- (4) 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우

아. 안전성 보고체계

- (1) IRB 임무: 시험책임자에게 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 중지, 권고 등 필요한 조치를 하여야 한다.
- (2) 시험책임자 임무: 중대한 이상반응이 발생한 경우 알게 된 지 24시간 이내에 통보하여야 하며 신속히 정보를 수집하여 임상시험계획서에 기술한 기인 내에 상세한 내용이 포함된 추가 보고를 문서로 하여야 한다. 사망 예를 보고하는 경우 의뢰자와 심사위원회에 부검 보고서(부검을 실시한 경우에 한함)와 사망 진단서 등의 추가정보를 제공하여야 한다.
- (3) 시험담당자의 임무: 시험담당자는 임상시험 실시 중에 중대한 이상반응/ 이상의료기기반응 등이 발생한 경우에는 즉시 시험책임자 및 의뢰자에게 보고하여야 한다. 또한 이상반응이 나타난

피험자에 대해 증상이 소실되고 상태가 안정될 때까지 피험자를 추적 관찰해야 하며, 의뢰자가 요청하는 경우 이상반응의 이후 진행경과에 대한 보고서를 제출하여야 한다.

(4) 의뢰자의 의무: 의뢰자는 예상하지 못한 모든 이상반응을 시험자, 심사위원회 및 청장에게 다음에 제시한 기간 내에 가능한 신속히 보고하여야 한다.

(가) 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고한다.

(나) 다른 모든 중대하고 예상하지 못한 이상반응의 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15일 이내 보고한다.

① 부작용의 정도

평가기준을 참고하여 경증, 중등증, 중증 등을 이상반응 기록표에 표시한다.

② 임상시험용 의료기기와의 인과관계

평가기준에 따라 인과관계를 판정하여 이상반응 기록표에 표시한다.

③ 처치

이상반응으로 인하여 사용방법변화, 사용횟수 감소, 사용중단 등 임상시험방법의 변경이 있는 경우 기록표에 표시한다.

④ 처치경과

이상반응 발현 후 처치에 따른 이상반응의 소실, 악화 등을 기재한다.

⑤ 임상시험담당자의 견해

이상반응에 대한 시험 담당자의 견해를 기록한다.

예시)

[표1] 이상반응 보고서 양식 1

순번	피험자 No.	발생 기관	시술 시작일	이상 반응명	이상 반응 발생일	연구자 인지일	중대한 정도	인과 관계	피험자 최종상태
1	AAAA	□□□	2017-01-01	seizure	2017-01-01	2017-01-02	생명 위협	가능함	이상 반응 종료

인과관계	피험자 최종상태	중대한 정도
① 확실함	① 이상 반응 지속 ② 이상 반응 종료 ③ 사망 ④ 기타	사망을 초래하는 경우
② 거의 확실함		생명을 위협하는 경우
③ 가능함		입원 또는 입원기간의 연장을 초래하는 경우
④ 가능성 적음		지속적인 또는 의미있는 장애나 기능 저하를 초래하는 경우
⑤ 평가 곤란		선천성 기형/이상을 초래하는 경우
⑥ 평가 불가		중요한 의학적 사건
⑦ 관련 없음		

16. 피험자 동의서 서식

가. 피험자 동의의 일반적 요건

- (1) 연구자는 연구를 시작하기 전에 IRB로부터 피험자에게 제공될 설명서 및 동의서, 기타 문서화된 정보의 사전 서면승인을 받아야 한다.
- (2) 연구자는 IRB의 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 안 된다.
- (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 연구책임자는 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.

나. 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 시험 담당의사)와 피험자는 변경동의서에 서명하고 해당 날짜를 자필로 적어야 한다.

다. “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, 약학 대학, 치과대학, 간호대학의 학생, 의료기관, 연구소의 근무자, 제약 회사의 직원, 군인 등을 말한다), 불치병에 걸린 사람, 제31조의2에 따른 집단시설에 수용되어 있는 사람, 실업자, 빈곤자, 응급상황에 처한 환자, 소수 인종, 부랑인, 노숙자, 난민, 미성년자 및 자유의지에 따른 동의를 할 수 없는 피험자를 말한다.

라. “피험자의 대리인” 이란

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

마. “입회자” 란

해당 임상연구와는 무관하고, 임상연구에 관련된 자들에 의해 부당하게 영향을 받지 않을 수 있는 자로서, 피험자나 피험자의 대리인이 문맹인 경우 동의 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 한다. 시험책임자 또는 시험책임자의 위임을 받은 자는 동의서 서식, 피험자설명서 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 피험자나 피험자의 대리인의 자유의사에 따라 진행되었는지 여부를 확인하여야 한다.

바. 피험자의 대리인이 피험자를 대신하여 임상시험 참여에 동의
피험자의 이해능력, 의사표현능력의 결여 등의 사유로 동의를 받을 수 없는 경우에는 대리인의 동의를 받을 수 있으며, 이와 같은 경우에도 피험자는 피험자 자신이 이해할 수 있는 정도까지 임상시험에 관한 정보를 제공받아야 하며, 가능하다면 피험자는 동의서 서식에 서명하고 자필로 날짜를 기재하여야 한다. 또한, 피험자의 대리인임을 확인할 수 있는 근거자료 등을 확보하고, 피험자 동의 설명서 등에 대리인의 동의 사유를 구체적으로 기술할 것을 권장한다.

사. 미성년자용 동의서

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

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 한다. 승낙이란 적극적인 동의의 표현으로서, 반대의 의사를 밝혔거나 반대의사를 밝히지 않았더라도 확실히 동의하지 않은 경우에는 승낙하지 않은 것으로 간주된다.

소아 피험자의 연령에 따라 아래의 3가지 경우를 고려해 승낙을 받을 수 있다.

『소아 피험자의 승낙의 연령별 구분』

가. 6세 이하의 소아의 경우, 이해할 수 있는 수준으로 구두로 승낙을 얻도록 노력해야 하며 문서화된 승낙은 면제가 가능하다.

나. 7세부터 12세 소아의 경우, 쉬운 언어로 기술된 승낙을 문서로 받도록 한다.

다. 13세 이상 소아의 경우, 연구자는 문서화된 동의 양식을 제공하여 승낙을 구해야 한다.

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 한다.

예시) 의료기기 임상시험 관리기준 (제24조 제1항 관련), 의료기기법 시행규칙
 [별표 3], 식품의약품안전처에 따라 작성한다.

피험자 동의서

연구제목: 치아가 손실된 피험자의 골형성 촉진을 위한 골재생 기능성 펩타이드 방출 치과용 바이오임플란트의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 단일/다기관, 무작위배정, 전향적 탐색 비교 임상시험

본인은 담당 연구원으로부터 본 임상연구의 목적, 방법, 비밀보장 및 위험성에 대하여 설명을 들었으며, 충분히 이해하였으며 상기 사항들에 대한 서면 설명문을 받아 보았습니다. 또한, 본인의 인적 사항 및 모든 자료는 연구 이외의 목적으로 사용되지 않을 것임을 설명 들었고, 본 연구에 동의한 후에라도 언제든지 이를 철회할 수 있음을 확인하였습니다. 본인은 본 연구로 의학발전에 기여할 수 있을 것으로 생각하여 자유로운 의사에 따라 자발적으로 본 임상연구에 참가하는 것을 동의합니다.

(피험자) 성명: _____ (서명)_____

서명일자: ____년 ____월 ____일

피험자의 설명문에 대한 이해능력이나 의사표현능력 등의 결여로 피험자 동의 취득이 불가능한 경우에는 설명문을 배부하고 충분히 이해할 수 있도록 설명한 후 대리서명을 받을 수 있습니다.

(대리인)성명:_____ 피험자와의 관계:_____ (서명)_____

서명일자 : ____년 ____월 ____일

(입회인)성명:_____ 피험자와의 관계:_____ (서명)_____

서명일자: ____년 ____월 ____일

(연구원) 성명: _____ (서명)_____

서명일자: ____년 ____월 ____일

(책임 또는 공동 연구자) 성명: _____ (서명)

서명일 : ____년 ____월 ____일

17. 피해자 보상에 대한 규약

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

예시) 의료기기 임상시험 관리기준 (제24조 제1항 관련), 의료기기법 시행규칙 [별표 3], 식품의약품안전처에 따라 작성한다.

피해자 보상에 대한 규약

본 피해자 보상에 대한 규약은 ○○○○가 의뢰하는 모든 임상시험에 참여하여 임상 시험에 사용되는 피험자에 대하여 적용되는 보상규약입니다.

1) 피해자 보상 사유

○○○○은 XX치과용 임플란트 임상시험실시기준에 따라 이루어진 임상시험에 있어서 임상 의료기기로 인하여 피험자에게 발생한 유해하고 의도되지 않은 반응에 의한 피험자의 신체상의 손상에 대하여, 다음의 경우에 본 보상규약 및 관련 법률의 규정에 따라 이를 보상합니다.

- (1) 일시적 통증 또는 쉽게 치료될 수 있는 정도의 손상으로 시험기관이 이에 대한 치료가 필요하다고 판단하는 경우(보상범위는 필요한 치료비에 한정함)
- (2) 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우
- (3) 지속적 또는 의미 있는 장애나 기능 저하를 초래하는 경우
- (4) 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
- (5) 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우

2) 보상요건

본 보상규약에 따른 피해자 보상은 다음의 요건 하에 이루어집니다.

- (1) 본 임상시험용 의료기기로 인하여 발생한 신체상의 손상일 것.

- (2) 시험자가 식품의약품안전처장의 승인을 받은 임상시험계획서의 제반 내용을 준수하였을 것.
- (3) 시험자의 명백한 과실이나 의무태만에 기인하지 아니하였을 것.
- (4) 피험자가 시험책임자 또는 시험담당자의 제반 지시사항을 모두 준수 하였을 것.
- (5) 피험자가 당해 신체상의 손상으로 인한 손해의 발생을 최소화하기 위하여 조치를 취하였을 것.

3) 보상 제외사유

전 2조의 규정에 불구하고, 다음의 각 경우에는 본 보상규약에 따른 보상 범위에서 제외됩니다.

- (1) 임상시험용 의료기기로부터 기대된 효과, 효능의 불충분으로 인한 손상(피험자의 기왕증의 진행 및 악화로 인한 경우를 포함합니다)
- (2) 피험자의 부주의로 인하여 발생한 손상

4) 보상기준

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

5) 보상절차

- (1) 본 보상규약에 따른 신체상의 손상을 입은 피험자는 임상시험의 시험책임자나 시험기관에 먼저 필요한 의료조치를 요청하여야 합니다.
- (2) 시험책임자나 시험기관의 조치에도 불구하고 신체상의 손상이 완치되지 아니한 피험자는 의뢰기관에 대하여 이에 대한 보상을 요청할 수 있습니다.
- (3) 의뢰기관은 위 보상요청을 받은 후 지체 없이 보상대상 해당여부 및 보상기준에 대한 조사를 마치고 이에 관한 내용을 피험자에게 통보합니다.
- (4) 피험자는 위 통보내용에 대하여 이의가 있는 경우, 위 통보를 받은 날로부터 영업일[5]이내에 이에 대한 이의내용을 의뢰기관에 통보하여야 합니다.
- (5) 피험자가 제(3)항의 통보를 받고도 이에 대한 이의를 통보하지 아니한 경우, 양 당사자는 위 통보내용에 따른 보상에 합의한 것으로 양해합니다.
- (6) 피험자가 제(4)항의 규정에 따라 이의를 통보한 경우, 의뢰기관은 피험자에게 위 보상대상 해당여부 및 보상기준에 관하여 판단할 객관적인 전문가를 복수로 추천하고, 피험자를

위 추천일로부터 영업일[3] 내에 추천인 중 1명을 지명합니다(피험자가 지명하지 않을 경우 의뢰자가 임의 택일합니다).

6) 적용범위

- (1) 본 보상규약은 의뢰기관이 의뢰하는 모든 임상시험에 참여하는 피험자에 대하여 의뢰기관과 피험자 간에 다른 약정이 없는 한 그 범위 내에서 일반적으로 적용됩니다.
- (2) 피험자가 임상시험에 관한 보상에 대하여 의뢰기관의 승인을 받지 아니하고 임상시험과 관련된 다른 제3자와 체결한 일체의 합의내용은 의뢰기관에 대하여 효력이 없습니다. 폐사는 위의 여러 제반 내용을 참고하여 피험자가 본 임상시험에 의해 어떠한 불이익이라도 받지 않도록 주의하며, 만약 본 임상시험에 의해 문제점이 발생한 경우 피해자 보상규약에 의거하여 책임질 것을 서약합니다.

2017년 0월 0일

의뢰회사: 주식회사 □□□

직 명: 대표이사

성 명: □□□ (인)

18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

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

예시)

본 임상시험이 종료된 후 피험자는 이후의 진료에 관하여 해당 병원의 치료절차에 따르며, 이후의 치료비는 피험자가 지불하여야 한다. 다만 부작용 발생 시 임상시험에 사용된 의료기기와의 인과관계 유무를 확인한 후, 본 임상시험에 사용된 의료기기로 인하여 부작용이 발생한 경우 (주)□□□에서 치료에 관한 부작용이 소실될 때까지 치료비를 지불한다.

19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

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

예시)

가. 임상시험실시기관

- (1) 임상시험실시기관의 장은 해당 임상시험의 실시에는 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. IRB는 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 심각한 이상반응/이상의료기기 반응이 나타난 경우에는 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 중지 명령 등 필요한 조치를 시험책임자에게 하여야 한다.

다. 시험자

- (1) 시험자(Investigator)라 함은 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 말한다. 시험자는 의뢰자와 합의되고 임상시험심사위원회 및 식품의약품 안전청장의 승인을 득한 임상시험계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다.
- (2) 임상시험 중 또는 임상시험 이후에도, 시험자는 임상적으로 의미 있는 실험실적 검사치의 이상을 포함하여 임상시험에서 발생한 모든 이상반응에 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 임상시험계획서, 표준작업지침서, 임상시험실시 기준 및 관련 규정에 따라 실시. 기록 되는지 여부를 검토. 확인 하는 활동을 말한다.
- (2) 임상시험에 대한 모니터링은 임상시험모니터요원의 정기적인 임상시험 실시기관 방문과 전화 등을 통해서 이루어 질 것이다. 방문 시 모니터는 피험자기록 원본, 임상시험용 의료기기 관리 기록, 자료보관(연구파일)등을 확인한다.
- (3) 또한, 임상시험모니터 요원은 임상시험 진행과정을 잘 살피고, 문제가 있을 경우 시험자와 상의한다.

바. 임상시험계획서의 변경

- (1) 임상시험계획서를 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장 으로부터 승인 받은 후, 시험절차가 광범위해지거나 위험도가 높아지거나 피험자 선정기준에 변화가 있거나 추가적인 안전성 정보로 인해 임상시험계획서를 변경하는 경우에는 임상시험심사 위원회 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, IRB 및 식품의약품안전처장의 변경승인 이전에는 계획서와 다르게 임상시험을 실시하여서는 안 된다. 만일

피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소를 제거하기 위해 IRB의 승인을 얻기 전에 이러한 임상시험 계획서의 변경을 적용하게 되는 경우, 가능한 한 빨리 변경에 대하여 IRB(사후 검토 승인을 위하여), 의뢰자, 식품의약품안전처장에게 제출 하여야 한다. 그리고 IRB 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 여부를 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 임상시험계획서에 서명함으로써, 국내의 법규와 윤리적 측면에서 임상시험 의뢰자 또는 모니터 및 점검자가 피험자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 검토 하거나 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) 시험기관은 근거문서 및 임상시험기본문서를 ICH guideline에 명시된 GCP 규정에 따라 보관하며, 연구 종료 후 연구관련 자료는 의료기기법에 따라 3년간 보관한다. 다만, 식품의약품안전처장이 지시하거나 시험책임자가 필요하다고 판단한 경우에는 보관기간을 연장할 수 있다. 의뢰자는 임상시험기본문서를 의뢰자의 SOP에 따라 보관해야만 한다. 시험기관에서 근거문서 및 임상시험기본문서를 더 이상 보관할 필요가 없어지면, 의뢰자는 시험기관의 장에게 반드시 알려야 한다.

20. 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 하기 위하여 필요한 사항

- 증례기록서
- 의뢰자와 임상시험기관 장과의 계약서
- 시험책임자의 이력사항 및 임상시험용 의료기기의 사용 및 관리
- 임상시험에 사용되는 의료기기의 공급과 취급에 관한 사항
- 자료의 품질 보증

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 심사위원회와 청장의 승인을 얻기 이전에는 임상시험용 의료기기를 관리자 등에게 공급해서는 아니 된다.
- (2) 의뢰자는 관리자 등이 임상시험용 의료기기를 취급하고 보관하는 방법에 대해 문서화된 절차를 가지고 있어야 하며, 이 절차에는 적절하고 안전한 수, 취급, 보관, 미사용 임상시험용 의료기기의 피험자로부터의 반납 및 의뢰자에 대한 반납 등에 대한 방법이 포함된다.

- (3) 임상시험용 의료기기를 적시에 공급하여야 하며, 임상시험기관으로의 공급, 임상시험기관의 인수, 임상시험기관으로부터의 반납 및 폐기에 관한 기록을 유지하여야 한다.
- (4) 의뢰자는 임상시험용 의료기기에 고장 등 문제가 발생하거나 임상시험의 종료 또는 사용기간의 만료 등에 의한 임상시험용 의료기기의 회수체계를 확립하고 이를 문서화하여야 한다.

다. 자료의 품질 보증

- (1) 의뢰자 또는 의뢰자의 피지명자 또는 임상시험심사위원회(IRB) 또는 규제 당국에 의해 본 시험의 품질 보증 점검/실태조사가 수행될 수 있다. 품질 보증 점검자는 모든 의무기록, 시험자의 시험 관련 파일 및 연락 자료, 본 임상시험의 시험대상자 동의 문서를 열람할 수 있을 것이다.
- (2) 정확하고 일관성 있으며 완전하고 신뢰할만한 자료를 보장하기 위해, 아래와 같은 조치를 취할 것이다.
 - (가) 각 시험기관의 대리인은 시험 과정을 논의하게 될 시험자 모임에 참석하거나 그 자료를 검토할 기회를 갖게 된다.
 - (나) 중앙화된 판정 및 평가를 통해 임상 평가변수의 일관성 있는 할당을 보장한다.
 - (다) 정기적인 시험기관 모니터링.
 - (라) 병용 약물의 코드화는 WHO 약물 사전을 따르고, 이상반응의 코드화는 MedDRA 사전을 따른다.
 - (마) 자료의 품질을 보장하기 위한 자료 관리 절차는 시험 자료 관리 및 분석 계획(trial data management and analysis plan, TDMAP)에 기술한다.
 - (바) 눈가림을 유지하기 위한 절차를 따른다.

21. 임상시험 프로토콜 요약

예시)

임상시험 목적	치아가 손실된 피험자의 골형성 촉진을 위한 골재생 기능성 펩타이드 방출 치과용 바이오임플란트의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 단순 무작위배정, 전향적 탐색 비교 임상시험			
임상시험 기관	1) AA 대학교 BB 병원 2) CC 대학교 DD 병원			
임상시험 의뢰자	(주) EE 대표이사 (성명) FFF			
임상시험 책임자	(소속) GG 대학교 병원 HH 의학과 (성명) III			
임상시험 기간	식품의약품안전처(MFDS) 및 임상시험심사위원회(institutional review board, IRB)의 임상계획 승인일로부터 약 24개월			
임상시험 설계	<input type="checkbox"/> 비무작위 배정 <input checked="" type="checkbox"/> 무작위 배정	<input type="checkbox"/> 단일 설계 <input checked="" type="checkbox"/> 평행 설계 <input type="checkbox"/> 교차 설계	<input type="checkbox"/> 개방 <input checked="" type="checkbox"/> 단일 눈가림 <input type="checkbox"/> 이중 눈가림	<input checked="" type="checkbox"/> 우월성 검정 <input type="checkbox"/> 동등성 검정 <input type="checkbox"/> 비열등성 검정
피험자	선정기준	1) 만 19세 이상으로 악골의 성장이 완료된 자 (65세 이상인 피험자 포함) 2) 소구치 발치가 예정된 피험자 3) 심한 상·하악 악간 부조화가 없는 자 4) 임플란트 치료에 대한 피험자의 동기 부여가 확실한 자 5) 임상시험 참여에 동의하며 피험자 동의서에 서명한 자		
	제외기준	1) 임신부 및 수유부 2) 최근 심근경색 발작 병력이 있는 자 3) 조절되지 않는 내과적 질환을 보유한 자 4) 출혈성 질환을 가진 자 5) 정신질환 혹은 정신질환이 의심되는 자 6) 임플란트 재료에 과민반응이 있는 자 7) 기타 윤리적으로 또는 임상시험 결과에 영향을 줄 수 있어 임상시험 책임자가 판단할 때 임상시험의 참여가 부적절한 자		
	피험자수	시험기관 1 시험기관 2	시험군: 00명 대조군: 00명 시험군: 00명 대조군: 00명	

임상시험 디자인	1) JJ 설계 2) 배정 방법: KK 방법 3) 시험군: 골재생 기능성 펩타이드 방출 치과용 바이오임플란트 적용군 4) 대조군: 대조기기 (기 허가된 SLA 치과용임플란트) 적용군 5) 눈가림 대상: 피험자	
임상시험용 의료기기	1) 임상시험용 치과용임플란트 (시험군): 골재생 기능성 펩타이드 방출 치과용 바이오임플란트 2) 대조시험용 치과용임플란트 (대조군): 기 허가된 SLA 치과용임플란트	
평가기준	임플란트 식립 후 정해진 시기에 아래 평가 방법에 따라 대조군에 비해 시험군의 유효성 평가변수가 비열등할 때 효과가 있다고 평가한다. 시험기간 내에 이상반응 등이 발생하지 않을 경우 안전성이 있다고 평가한다.	
평가방법	유효성 평가	1차 변수: ① 방사선 사진 상의 골생성량 (식립직후, 식립 후 1, 3, 6, 12, 18개월)을 비교 t-검정 (Student t-test) 2차 변수: ① 임플란트 임플란트 누적생존률을 (시술 후 18개월) 생명표법(Life table analysis) 혹은 Kaplan Meier analysis 등의 생존분석방법으로 측정하여 비교 ② 임플란트 안정도는 시술직후, 시술 후 1, 3, 6, 12, 18개월째에 두군간의 차이를 t-검정 ③ 교합관계/교합상태는 시술 후 3, 6, 12, 1개월째 두군간의 차이를 t-검정 ④ 피험자 만족도 점수는 시술 전, 시술 후 18개월째 발음, 심미, 저작, 동통 및 불편감 등 각각의 항목에 대한 만족도에 대한 점수를 부여하고 두군 간의 차이를 짝비교 검정
	안전성 평가	이상반응, 임상검사 등
평가방법	1) OO 명 임상시험담당자가 독립적으로 평가 2) 각 임상시험담당자의 평가 결과를 OO 방법으로 처리 3) 통계분석 - 방법: Student t-test, paired t-test - 주 분석대상: FAS 군 (결측치 처리 - LOCF 방법) - 부가적인 분석대상: PP 군 - 유의수준: 5 % (양측) - 검정력: 80 %	

차세대 치과용 바이오임플란트 시스템 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인(민원인 안내서)

발행처 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

발행일 2018년 2월

발행인 이선희

편집위원장 오현주

편집위원 최선옥, 박인숙, 조양하, 이승용, 박해대, 정진백, 양원선, 김별아, 백성인, 김희정, 이응태, 유흥일, 이은정, 김수진, 박남정, 김진호, 채인희, 배은경, 김윤영

28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187

오송보건의료행정타운

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

문의처 의료기기심사부 구강소화기기과

전화: 043-719-4562

팩스: 043-719-4550

28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187
오송보건의료행정타운
식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
의료기기심사부 구강소화기기과
TEL : 043)719-4562 FAX : 043)719-4550
<http://www.mfds.go.kr/medicaldevice>



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원