



가변형 구조의 인공영덩이관절 안전성 · 성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인(민원인 안내서)

2018. 2.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의료기기심사부 정형재활기기과

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

가변형 구조의 인공영덩이관절 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)

이 희 성
홍 충 만

이 안내서는 가변형 구조의 인공영덩이관절의 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 정형재활기기과로 문의하시기 바랍니다.

전화 : 043-719-4005 팩스 : (043) 719-4000



목 차



I . 안전성·성능 평가	1
1. 개요	1
2. 약어 및 용어정리	3
3. 품목 규격 및 문헌 조사	5
4. 안전성 및 성능 평가 시험 항목	8
5. 참고 문헌	27
II . 임상시험계획서 작성 및 평가	29

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 “가변형 구조의 인공엉덩이관절”의 안전성 및 성능평가방법, 임상시험계획서 작성 및 평가방법과 관련된 사항을 구체적으로 제시하여 신속제품화를 위한 맞춤형 기술지원을 목적으로 하는 가이드라인이다.

1. 개요

1.1 정의 및 필요성

1) 정의

인공엉덩이관절의 사용목적은 엉덩이관절에 발생한 문제로 인한 심한 통증 또는 정상 관절의 운동 기능 상실 시 기존 엉덩이관절을 제거 후 대체하여 통증 완화 및 보행과 같은 일상생활을 가능하게 하고자 함이다. 이러한 인공엉덩이관절의 기본 구조는 인체 정상 엉덩이관절을 있는 그대로 모방하였고, 대퇴골내로 삽입되는 스템, 대퇴골두, 골반 쪽에 고정되는 비구컵, 그리고 대퇴골두와 비구컵 사이의 마찰을 최소화하기 위한 라이너로 구성된다.

2) 필요성

수술 후 가능한 통증이 적고 정상적 보행이 가능하며, 엉덩이관절 운동범위를 거의 정상에 가깝게 만들기 위해서는 뼈와 인공엉덩이관절을 접합 시킬 필요가 있다. 수술에 사용되는 인공엉덩이관절은 대량 생산 제품으로 환자 개개인의 인공엉덩이관절 크기와 정확히 일치하지 않기 때문에 환자의 뼈를 인공엉덩이관절 크기에 맞춰 깎아 내는 라스핑과 인공엉덩이관절에 물리적 힘을 가해 삽입하는 햄머링을 시행해야 한다. 이 과정에서 과도한 라스핑과 햄머링의 시행으로 뼈의 손실 및 손상을 일으켜 수술이 어려워지는 문제점이

늘 발생하고 있으며, 재수술을 고려할 때 수술에 의해 초래된 뼈의 손실은 엉덩이관절 부위의 또 다른 문제점을 야기하기도 한다. 또한 골성유합법은 뼈가 자라서 인공엉덩이관절과 결합하는데 시간이 걸리기 때문에 수술 직 후 초기 고정력이 약하다는 문제점이 있다.

따라서 가변 구조 인공엉덩이관절은 기존 인공엉덩이관절 수술 시의 문제점을 해결하기 위해 개발되었으나, 이를 평가하기 위한 국내·외 규격 및 가이드라인이 미비한 실정이기 때문에 현재 적용되고 있는 인공엉덩이관절에 관한 ISO 등 국제규격, 가이드라인과 더불어 새로운 평가방법을 제시함으로써 새로운 평가 방법이 필요하다.

1.2 적용범위

본 가이드라인은 가변 구조를 가져 인공엉덩이관절을 수축시킨 상태에서 대퇴골 내부에 삽입 한 후 팽창 되는 원리로 강한 초기고정의 기능을 가질 수 있다는 ‘가변형 인공엉덩이관절’에 적용한다.

2. 약어 및 용어정리

1) 엉덩이관절(Hip Joint)

골반과 다리사이를 연결하는 관절로서 둥근 모양의 허벅지뼈의 대퇴골두부분과 소켓 모양의 골반뼈의 비구구분으로 이루어진 관절. 다리를 제외한 상체의 하중을 모두 지탱하는 관절

2) 인공관절(Artificial Joint)

외상·병·수술 등으로 인하여 관절로서의 기능을 할 수 없게 된 관절의 인공 대용품

3) 인공엉덩이관절(Artificial Hip Joint)

엉덩이관절 기능에 장애가 생겼을 경우에 이용되는 인공 구조물

4) 가변형 인공엉덩이관절

초기 고정력을 높이기 위해 인공엉덩이관절 자체의 크기 조절이 가능한 인공엉덩이관절

5) 골성유합법

체내에 삽입된 인공관절과 뼈의 고정을 위해 인공관절 표면에 미세한 구멍을 뚫어 주위의 골조직이 침입하여 고정되도록 하는 방식

6) 라스핑(Raspig)

인체 내 뼈를 깎아(갈아) 내는 방법

7) 햄머링(Hammering)

인공엉덩이관절을 체내에 삽입하기 위해 골두에 위에서 아래로 수직성의 힘을 가하는 방법

8) 가변부

인공엉덩이관절이 대퇴골 내부에 설치 상태에서도 외부에서 접근하여 팽창될 수 있는 구조

9) 스템(Stem)

체내 엉덩이에 삽입하는 인공엉덩이관절의 기둥

10) 골두(Head)

관절을 이루는 뼈의 머리부분으로 볼록하게 되어있는 부위

11) 비구컵(Acetabular Cup)

골반의 소켓 모양 부위에 결합하여 인공엉덩이관절을 뼈에 고정시키는 부분

12) 원위부 (distal)

골두를 기준으로 먼 쪽

13) 경부(neck)

골두에서 이어지는 보철물의 목 부분

3. 품목 규격 및 문헌 조사

3.1 품목 규격 및 문헌조사

1) 안전성 평가 관련 규격

[표 1] 가변형 인공엉덩이관절의 안전성 평가 관련 규격

번호	규격번호	규격명칭	주요내용
1	ISO 10993	Biological evaluation of medical devices	생물학적 안전성에 관한 시험 및 항목
2	식품의약품 안전처 제2014-115호	의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통 기준규격	

2) 성능 평가 관련 규격

[표 2] 가변형 인공영덩이관절 성능 평가 관련 규격

번호	규격번호	규격명칭	주요내용
1	식약처 가이드라인	인공관절의 물리·기계적 시험방 법 가이드라인(B1-2012-5-015)	인공관절의 시험 방법에 대한 가이드라인
2	ISO 7206-1:2008	Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 1: Classification and designation of dimensions	인공영덩이관절을 분류하고 치수의 범위에 관한 내용
3	ISO 7206-4:2010	Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 4: Determination of endurance properties and performance of stemmed femoral components	대퇴부 구성품의 내구성 시험. 시료의 바디 부분의 파손 및 변형을 나타낼 때까지 또는 선정한 시험 주기의 횟수를 달성할 때까지 주기적인 부하를 시료에 가함
4	ISO 7206-6:2013	Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 6: Endurance properties testing and performance requirements of neck region of stemmed femoral components	대퇴부 구성품의 내구성 시험. 시료의 머리 또는 목부분이 파손 및 변형을 나타낼 때까지 또는 선정한 시험 주기의 횟수를 달성할 때까지 주기적인 부하를 시료의 머리 부분에 가함
5	ISO 7206-10:2003	Implants for surgery -- Partial and total hip-joint prostheses -- Part 10: Determination of resistance to static load of modular femoral heads	정적 압축 또는 인장 하중은 인공영덩이관절의 두부/경부 조립체에 적용되고 두부 또는 경부 또는 그들 사이의 연결, 고장, 선택된 최대 힘이 고장 발생 없이 적용되기까지 증가시킴
6	ASTM F1814:15	Standard Guide for Evaluating Modular Hip and Knee Joint Components	모듈 관절 보철물 개발 시 안정성 결정 평가 방법과 적절한 테스트 방법을 포함
7	ASTM F2009:00(2011)	Standard Test Method for Determining the Axial Disassembly Force of Taper Connections of Modular Prostheses	인공영덩이관절의 테이퍼를 분해하기 위해 필요한 하중을 결정하는 표준방법론 확립. 일정속도 조립 후 분리
8	ASTM F2580:13	Standard Practice for Evaluation of Modular Connection of Proximally	모듈형 구조의 영덩이관절 보형물에 적용하며, 스템의 근위 체부에서 모듈 연결의

		Fixed Femoral Hip Prosthesis	피로 성능을 평가한다. 모듈 연결부의 파손 및 변형을 나타낼 때까지 또는 선정된 시험 주기의 횟수를 달성할 때까지 주기적인 부하를 시료에 가함
9	ISO 3696:1987	Water for analytical laboratory use -- Specification and test methods	시험에 사용되는 수용액 제조에 사용되는 물에 대한 내용
10	ISO 5833:2002	Implants for surgery -- Acrylic resin cements	시험에 사용되는 고체 배지 (Acrylic resin cements) 요건

4. 안전성 및 성능 평가 시험 항목

4.1 안전성 평가 시험항목 및 시험방법

1) 생물학적 안전성 시험

가변형 구조의 인공엉덩이관절은 뼈(bone)와 접촉하는 의료기기로 '체내 이식형 의료기기'로 분류할 수 있다.

따라서 아래의 표를 기준으로 ISO 10993의 시험방법 및 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」(식품의약품안전처고시)에 따라 시험한다.

[표 3] 접촉부위 및 시간에 따른 초기 평가시험

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 반응 시험	전신 독성 (급성) 시험	아만성 독성 (아급성 독성) 시험	유전 독성 시험	이식 시험	혈액 적합성 시험	
분류	접촉부위										
이식 의료기기	조직, 뼈	A	○	○	○	△					
		B	○	○	○	○	○	○	○		
		C	○	○	○	○	○	○	○		
	혈액	A	○	○	○	○	○			○	○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

[표 4] 추가적 생물학적 평가시험

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	생분해 성시험	독성 동태 시험	면역 독성 시험
분류	접촉부위							
이식 의료기기	조직, 뼈	A						
		B						
		C	○	○				
	혈액	A						
		B						
		C	○	○				
○ = ISO규격에서 지정한 시험 △ = 지정된 시험 외에 추가로 적용될 수 있는 시험								

4.2 성능 평가 시험항목 및 시험방법

※ 인공엉덩이관절은 일체형 스템(Non-modular stem)과 분리형 스템(Modular stem)으로 구분되며 ISO 7206-4, ISO 7206-6 규격에서는 각각 상이한 내구성 시험 조건이 제시하고 있다. 본 가이드라인에서 소개하는 가변형 인공엉덩이관절은 초기 고정력 향상을 위하여 2개 이상의 부품이 조립된 형태이므로 분리형 스템(Modular stem)의 기준을 적용하는 것이 적합하다고 판단된다.

1) 스템(Stem)의 원위부에 대한 내구성 시험

(1) 평가목적

시술 후 여러 가지 원인에 의하여 인공엉덩이관절의 구성요소 중 스템의 원위부의 파손여부를 예측하기 위한 내구 성능시험이다.

(2) 관련규격

가. ISO 7206-4:2010

(Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 4: Determination of endurance properties and performance of stemmed femoral components)

나. ISO 7206-1:2008

(Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 1: Classification and designation of dimensions)

(3) 시험방법

가. [그림 1]을 참고하여 시료의 헤드 중심과 스템의 가장 먼 지점 간 거리(CT) 를 측정한다.

주의사항: 본 가이드라인에서는 스템의 CT 길이는 시험 조건 설정의 기준이 되므로 정확하게 측정되어야 한다.

주의사항 : 보철물의 목 부분이 손상되는 경우 내구성에 영향을 줄 수 있으므로 조작 중에 흠집이나 손상이 일어나지 않도록 해야 한다. 또한, 보철물의 머리 부분에 손상이 일어나게 되면 시험 도중 부하 시스템에 마찰력을 증가시키게 되므로 주의해야 한다.

다. [표 5]에는 CT 거리 기준으로 시료의 고정 조건이 제시되어 있다. 고정 지그를 이용하여 제시된 offset angle(α° , β°)만큼 시료를 기울이고, 임베딩 매질을 이용하여 시료를 고정시킨다. 이 때 임베딩 매질의 상부 표면과 헤드의 중심 간의 거리(D)는 시험결과에 영향을 줄 수 있으므로 주의를 하여야 한다.

[표 5] Parameter for test set-up

Parameter	Tolerance	Stem length		
		CT ≤ 120	120 < CT ≤ 250	CT > 250
CT (mm)	± 2	CT ≤ 120	120 < CT ≤ 250	CT > 250
D (mm)	± 2	0.66 × CT	80	CT - 100
α (°)	± 1	10	10	0
β (°)	± 1	9	9	4

라. 임베딩 매질이 충분히 경화되어 시료를 자체적으로 지탱할 수 있을 때까지 시료의 고정 기구를 위치시킨다. 고형 배지가 최대 대한 경화될 때까지 시험을 시작하지 않아야 한다.

마. 임베딩 매질은 다음과 같은 특성을 갖춰야 한다.

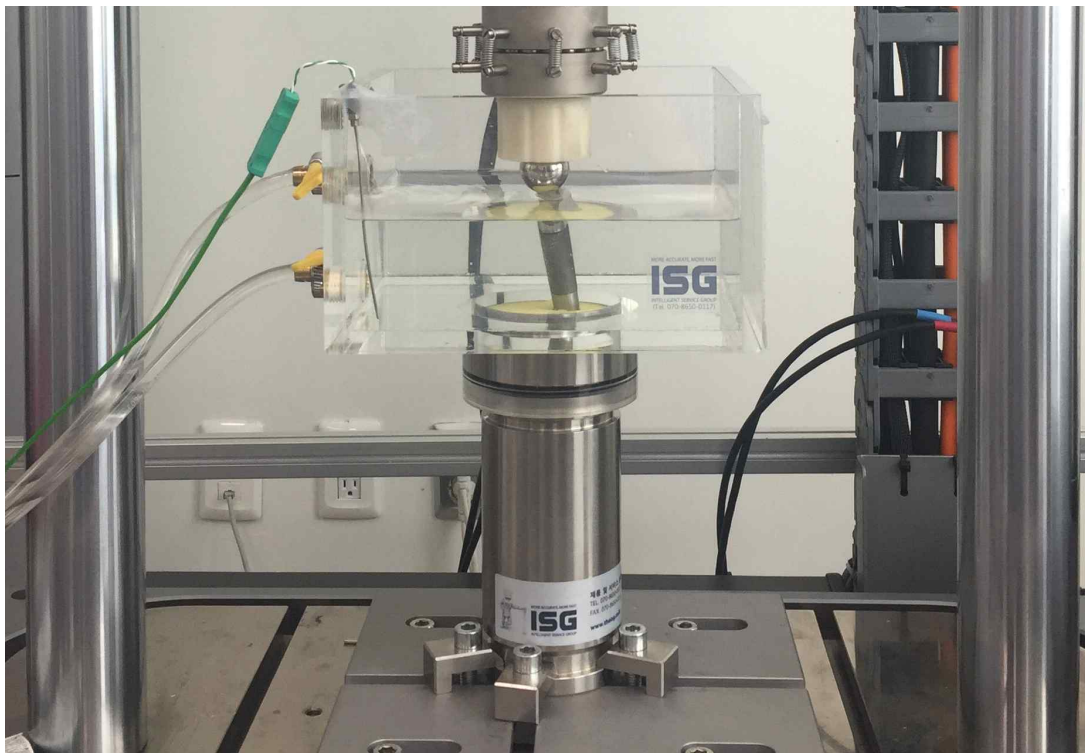
- 시험 중 가해지는 하중에 파손되지 않아야 한다.

- 과도한 변형이나 크리프가 나타나지 않아야 한다.

- 강도 및 기타 특성이 재현 가능한 것이어야 한다.

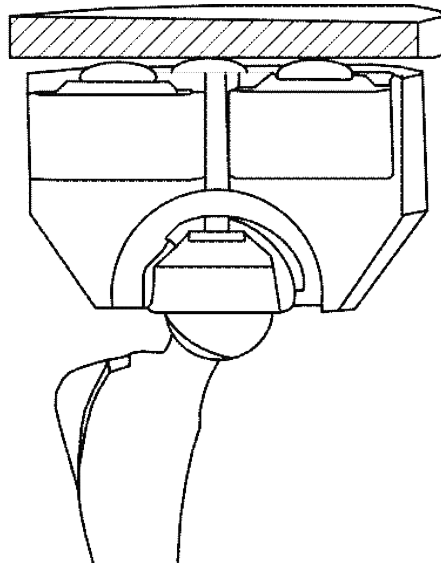
비고 : 적절한 임베딩용 매질은 아크릴 골시멘트(ISO 5833 참조), 에폭시 캐스팅 레진 및 용융 금속 합금이다. 매질의 탄성 계수는 2,000 N/mm² ~ 6,000 N/mm²여야 한다.

바. 모듈 형태의 스템 혹은 재료에 부식 가능성이 보고되거나 발생이 예상되는 스템의 경우, [그림 3]과 같이 수용액 (ISO 3696에 명시된 바에 따라 3 등급 증류수에 염화나트륨(NaCl) 9.0 g/L를 혼합한 용액) 환경에서 시험해야 한다. 시험하는 동안 시료는 수용액에 잠겨야 하며, 수용액의 온도는 37 °C ± 1 °C 로 유지되어야한다. 만약, 재료의 부식 가능성이 없다면 상온의 대기 환경에서 시험을 실시하여도 된다.



[그림 3] 대퇴부 원위부 내구성 시험 세팅

사. 시험용 지그는 시험기 축과 평행한 하중이 지속적으로 헤드의 중심을 통과하여 수직적으로 인가될 수 있도록 [그림 4]와 같이 횡단면 방향으로 자유로운 움직임이 가능하여야 한다.



[그림 4] 내구성 시험에 사용되는 상부 지그 예시
: 횡단면 방향으로 자유로운 움직임이 가능하여야 함

아. 시험용 지그를 설치하고 시험 기계의 부하 중심이 시료의 C 지점(헤드의 중심)과 교차하도록 시료를 피로시험기에 맞춘다. 그 후 시험용 지그를 조이고 시료의 방향이 올바르게 유지되도록 확보한다.

자. 내구성 시험에서 시료에 인가되는 하중 조건은 시료의 CT 길이를 기준으로하여 [표 6]을 참고하여 설정한다.

[표 6] Parameters for testing

CT (mm)	CT ≤ 120	120 < CT ≤ 250	CT > 250
Maximum load	1,200 N	2,300 N	1,200 N
minimum load	between 200 N and 300 N		
Number of cycles	5 × 10 ⁶		
Frequency	5 Hz or less		
Number of unbroken specimens	6		

- 차. 시험 반복 주파수는 5 Hz 이하로 설정한다. 만약 시료가 부식의 가능성이 없다면 시험 반복 주파수는 1 ~ 30 Hz 범위에서 설정한다.
- 카. 시험 샘플의 초기 수직 하중에 의한 시료의 수직 변형(f) 를 측정한다. 약 300 cycle 후 시험을 중지하고 시편의 변형이 1.25 × f 또는 5 mm를 초과하는 경우에는 시험을 중지하도록 장비를 설정한다.
- 타. 지정된 하중이 ± 2%의 오차 범위로 적용될 수 있도록 장비를 작동시킨다.
- 파. 샘플은 전체 제품 구성 중 내구성에 가장 불리한 것을 선택한다.

(4) 시험기준

시험은 다음과 같은 현상이 발생할 때까지 시험을 계속한다.

- 가. 약 300 cycle 후 시편의 변형이 1.25 × f 또는 5 mm를 초과하는 경우
- 나. 시료의 파손
- 다. 선정된 횟수(5 × 10⁶ cycles) 의 부하 주기를 마친 경우
- 라. 장비가 설정한 부하 하중을 유지할 수 없는 경우

2) 스템(Stem)의 경부에 대한 내구성 시험

(1) 평가목적

시술 후 여러 가지 원인에 의하여 인공엉덩이관절의 구성요소 중 스템의 경부의 파손여부를 예측하기 위한 내구 성능시험이다.

(2) 관련규격

가. ISO 7206-6:2013

(Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 6: Endurance properties testing and performance requirements of neck region of stemmed femoral components)

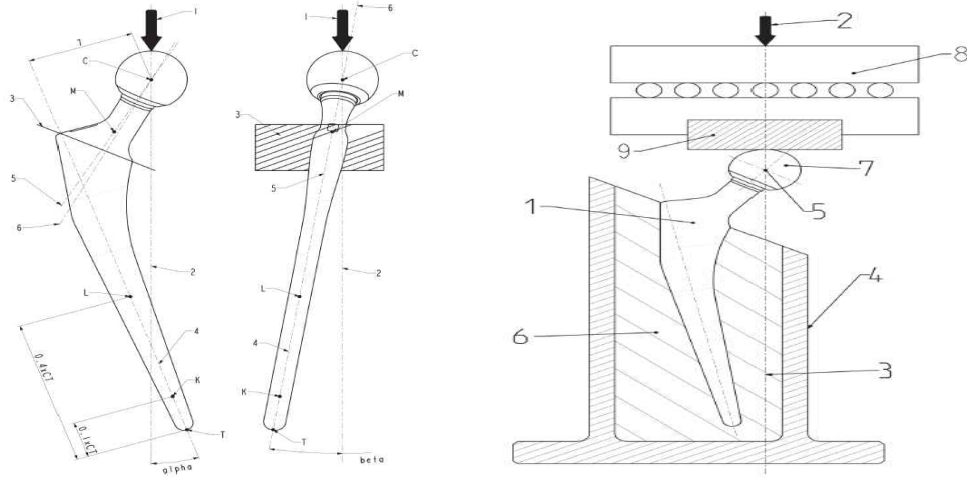
나. ISO 7206-1:2008

(Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 1: Classification and designation of dimensions)

(3) 시험방법

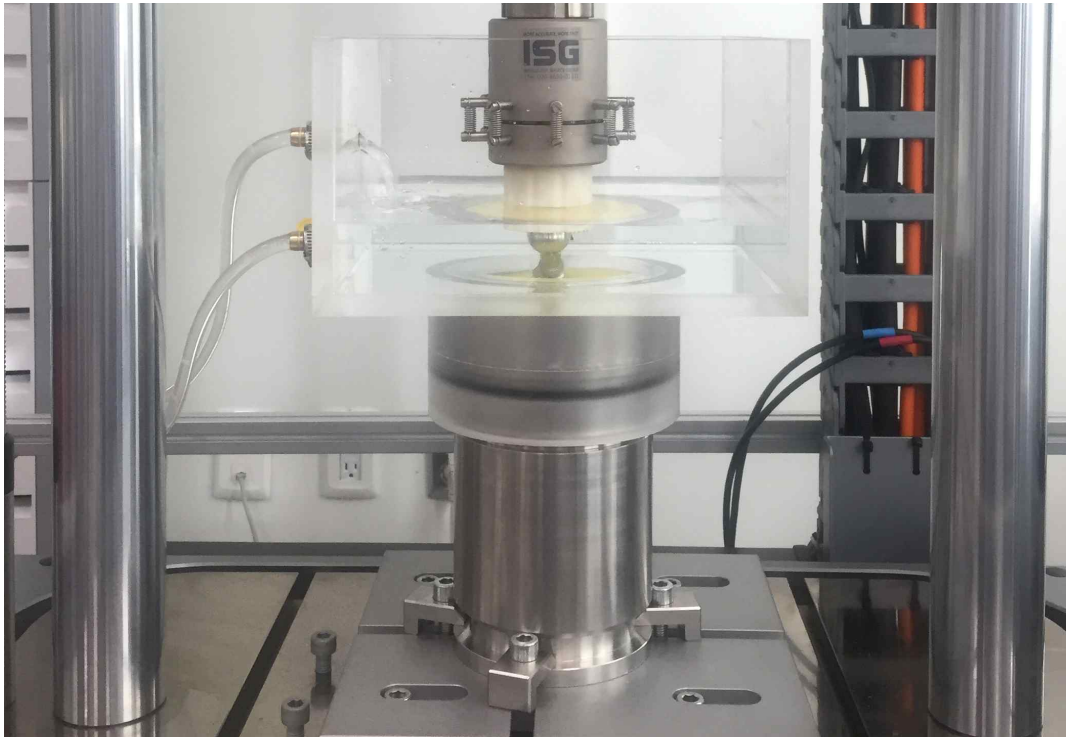
가. 대퇴부 원위부 내구성 시험에서의 동일한 고정 기구로 시료의 목이나 머리 부분을 고정한다.

나. 시료를 고정 기구를 이용하여 [그림 5]와 같이 임베딩 레벨과 offset angle (α° , β°)을 설정하여 고정한다. 이때 스템에 흠집이나 기타 손상이 일어나지 않도록 주의한다.



[그림 5] 대퇴부 경부 내구성 시험 세팅 예시

- 다. 고행 배지가 충분히 경화되어 시료를 자체적으로 지탱할 수 있을 때까지 시료의 고정 기구를 위치시킨다. 고행 배지가 최대한 경화될 때까지 시험을 시작하지 않는다.
- 라. 모듈 형태의 스템 혹은 재료에 부식 가능성이 보고되거나 발생이 예상되는 스템의 경우, 수용액(ISO 3696에 명시된 바에 따라 3 등급 증류수에 염화나트륨(NaCl) 9.0 g/L를 혼합한 용액) 환경에서 시험해야 한다. 시험하는 동안 시료의 모든 부분은 수용액에 잠겨야 하며, 수용액의 온도는 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 로 유지되어야 한다. 만약, 재료의 부식 가능성이 없다면 상온의 대기 환경에서 시험을 실시하여도 된다.
- 마. 시험용 지그를 설치하고 시험 기계의 부하 중심이 시료의 C 지점 (헤드의 중심)과 교차하도록 시료를 피로시험기에 맞춘다. 그 후 시험용 지그를 조이고 시료의 방향이 올바르게 유지 되도록 확보한다. 파생 길이를 측정하여 기록한다.



[그림 6] 대퇴부 경부 내구성 시험 세팅

바. 시험 조건은 [표 7]과 같이 설정한다.

[표 7] Parameters for testing

Maximum load	5,340 N
minimum load	between 500 N and 600 N
Number of cycles	1×10^7
Frequency	5 Hz or less
Number of unbroken specimens	6

사. 시험 반복 주파수는 5 Hz 이하로 설정한다. 만약 시료가 부식의 가능성이 없다면 시험 반복 주파수는 1 ~ 30 Hz 범위에서 설정한다.

아. 지정된 하중이 $\pm 2\%$ 의 오차 범위로 적용될 수 있도록 장비를 작동시킨다.

자. 샘플은 전체 제품 구성 중 내구성에 가장 불리한 것을 선택한다.

(4) 시험기준

시험은 다음과 같은 현상이 발생할 때까지 시험을 계속한다.

가. 시험 초기 변형보다 3 mm 추가 변형된 경우

나. 시료의 파손

다. 선정된 횟수의 부하 주기를 마친 경우

라. 장비가 설정한 부하 하중을 유지할 수 없는 경우

3) 대퇴골두(Modular head) 시험

(1) 평가목적

본 시험은 head와 stem이 분리·조합되는 인공엉덩이 관절 제품의 부분치환형 또는 전치환형 대퇴골두에 적용되며, 시험실 내 특정 조건(조립, 압축, 분해 등)에 대한 헤드의 고장(분해 또는 파손)을 유발하는 데 요구되는 하중을 결정한다.

(2) 관련규격

가. ISO 7206-10:2013

(Implants for surgery -- Partial and total hip-joint prostheses -- Part 10: Determination of resistance to static load of modular femoral heads)

나. ASTM F2009 - 00(2011)

(Standard Test Method for Determining the Axial Disassembly Force of Taper Connections of Modular Prostheses)

(3) 시험방법

[시험 시료의 조립]

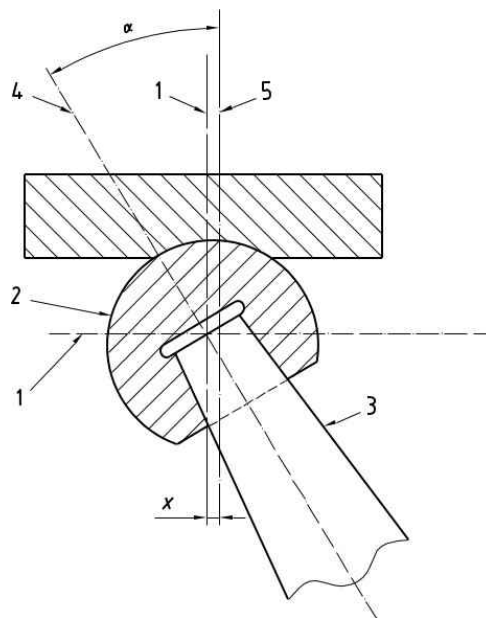
가. 각 시험마다 새로운 대퇴골두(head) 및 경부(neck) 시료를 사용한다. 파편 또는 기타 표면 오염물질을 제거하고 시료의 둥근 모양(circularity), 직선모양(linearity), 표면 거칠기를 확인한다.

나. 다음과 같은 세척 단계를 권고한다.

- 큰 오염물질을 제거하기 위해 수돗물로 헹군다.
- 15분 동안 초음파 세척기를 이용해 1% 세제 용액으로 세척한다.

- 흐르는 증류수로 행군다.
- 5분 동안 초음파 세척기에서 증류수로 행군다.
- 흐르는 증류수로 행군다.
- 상온에서 자연 건조시킨다.

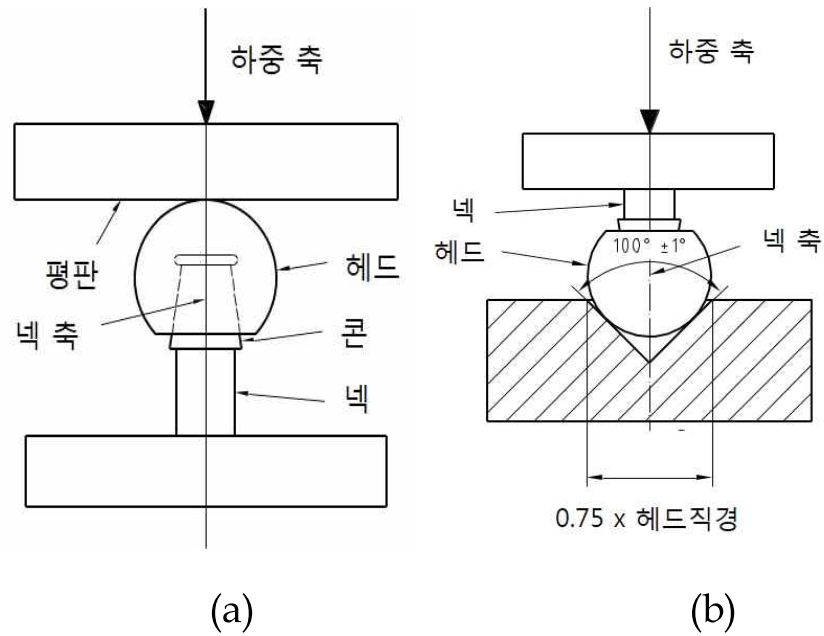
다. 시료는 장착 및 시험 중 [그림 7]에 제시된 정렬 공차를 유지해야 한다.



[그림 7] 헤드 압축 시험의 정렬 공차 예시

1	헤드 중심선	5	하중축
2	헤드	α	시험기의 하중축에 대한 넥 축의 경사 = $(0 \pm 1)^\circ$
3	넥	X	헤드 중심으로부터의 하중축 오프셋 = $(0 \pm 0.1) \text{ mm}$
4	넥 축		

라. [그림 8] 또는 아래의 요건을 충족시키는 기타 다른 방법을 적용해 콘에 헤드를 장착시킨다.



[그림 8] (a) 헤드 조립을 위한 방법 예시, (b) 정적압축시험 방법 예시

- 마. 0.5 ± 0.1 kN/s 하중비율로 2.0 ± 0.2 kN의 설치를 위한 힘을 가한다. 하중제어가 불가능할 경우 0.04 ± 0.01 mm/s 속도 비율로 2.0 ± 0.2 kN 까지 설치를 위한 힘을 가한다.
- 바. 시료를 검사하여 손상부분이 있는지 확인한다.

[정적 압축 시험]

- 가. [그림 8] (a)와 같이 원뿔형 로딩 보어를 통해 대퇴 헤드에 장착한다.
- 나. 시험기를 이용하여 하중제어 모드에서 0.5 ± 0.1 kN/s의 하중 비율로 압축힘을 가한다. 하중제어가 불가능한 경우 0.04 ± 0.01 mm/s의 스트로크로 속도로 힘을 가하고 측정되는 데이터를 기록한다.

다. 다음 중 하나가 일어날 때까지 힘을 증가시킨다.

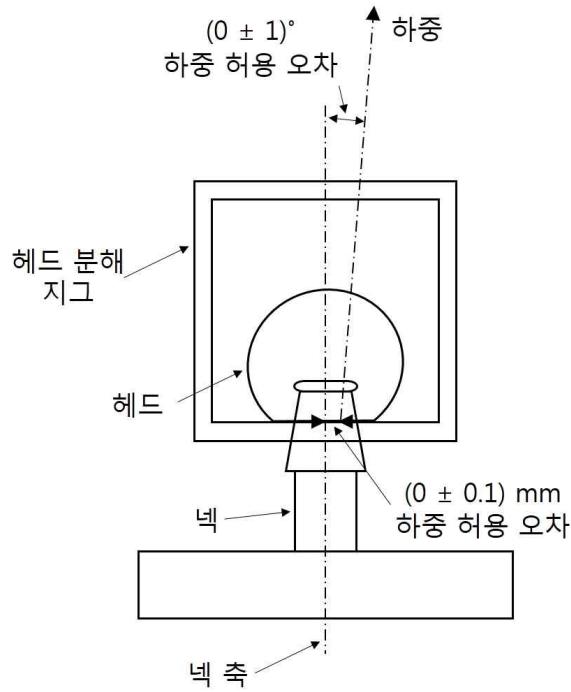
- 기록된 하중 분석표의 불연속성 또는 피크가 나타난 경우
- 헤드의 파손이나 균열이 발생한 경우
- 경부의 파손 또는 영구적 변형이 발생한 경우
- 지정된 최대 하중이 적용된 이후

라. 각 유형별 최소 5개의 시료를 시험한다. 한 개 이상의 샘플 그룹을 시험하는 경우, 최소 샘플 수는 원하는 신뢰도 수준에 따라 결정해야 한다.

[정적 장력 시험]

가. [그림 9]에 제시된 것처럼 고정장치에 헤드/경부 조립체를 위치시킨다. 이때 고정장치는 경부 구성요소를 단단히 고정되며, 헤드 기저부에서 균일한 평면 접촉을 이루어져야 한다. 또한 [그림 8]에 제시된 정렬 공차를 유지해야 한다.

나. 헤드를 당기는 데 사용되는 지그는 [그림 9]와 같이 한쪽 면에 개구부가 있는 설계 또는 모듈형 설계여야 한다. 또한 이 고정장치는 넥에 굽힘 모멘트나 토크를 가할 수 있는 변형을 방지할 수 있을 만큼 충분히 단단하게 설계되어야 한다.



[그림 9] 정적 장력 시험 방법 예시

- 다. 시험기기를 이용하여 변위 제어모드에서 0.008 ± 0.0008 mm/s의 스토르크 속도로 조립체에 인장력을 가해 헤드를 제거한다.
- 라. 입력된 하중이 100 N보다 작은 값이 될 때 시험을 종료한다.

4) 가변부 안정성 시험

(1) 평가목적

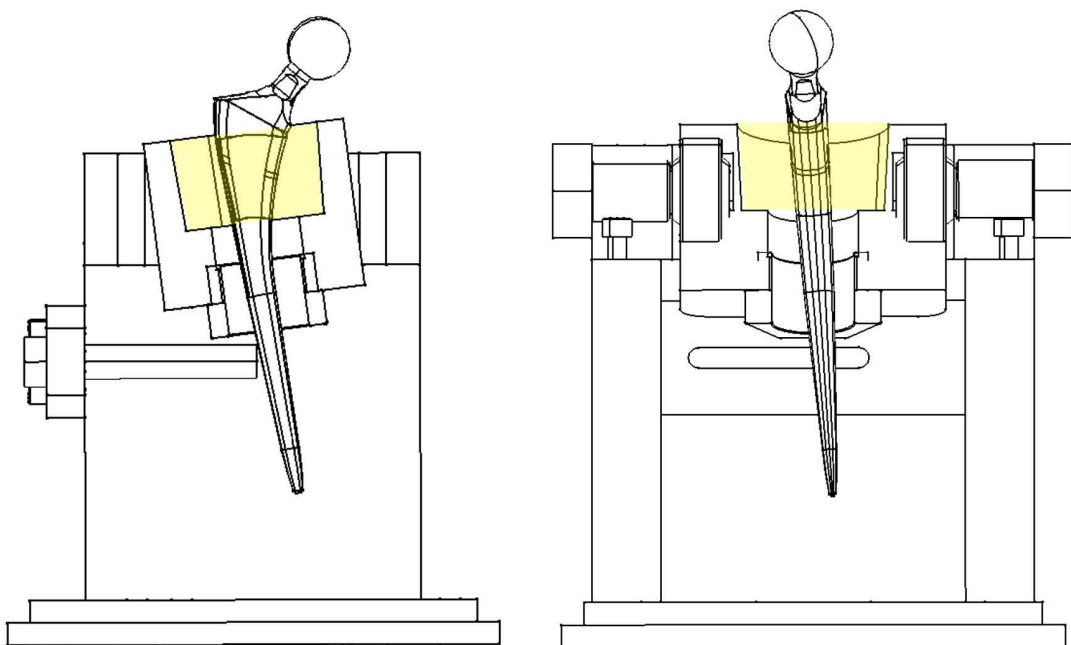
수술 초기 골 융합이 완전히 이루어지기 전 환자의 인체하중 및 움직임에 의한 하중이 인공엉덩이관절의 가변부에 집중되는 환경을 모의하여 초기 고정 안정성을 확인하기 위함.

(2) 시험방법

가. [그림 2]와 같이 고정 기구로 시료를 고정한다.

나. 하부 지그에 시료를 위치시킨 후 고정 지그를 이용하여 제시된 offset angle(α° , β°)만큼 시료를 기울이고, 임베딩 매질을 이용하여 시료의 가변부 전체를 고정시킨다.([그림 10] 참고)

※ 인공엉덩이관절 삽입 수술 후, 골 유착이 이루어지기 전 단계에서는 환자의 인체하중 및 움직임에 의한 하중이 가변부에 집중된다. 그러므로 본 시험 방법에서는 하중이 집중되는 가변부만을 임베딩 매질로 고정시킬 수 있는 고정장치를 고안하여 사용한다.



[그림 10] 가변부 안전성 시험용 지그 예시

- 다. 임베딩 매질이 충분히 경화되어 시료를 자체적으로 지탱할 수 있을 때까지 시료의 고정 기구를 위치시킨다. 고정 배지가 최대한 경화될 때까지 시험을 시작하지 않아야 한다.
- 라. 시험용 지그를 설치하고 시험 기계의 부하 중심이 시료의 헤드의 중심과 교차하도록 시료를 피로시험기에 맞춘다. 그 후 시험용 지그를 조이고 시료의 방향이 올바르게 유지되도록 확보한다.
- 마. 시험 환경은 대기중 상온상태에서 진행한다.
- 바. 시험 하중 및 반복 조건은 [표 8]과 같이 설정한다.

[표 8] Parameters for testing

Maximum load	2,300 N
minimum load	between 200 N and 300 N
Number of cycles	5×10^5
Frequency	5 Hz or less
Number of unbroken specimens	6

비고: 본 시료의 가변부는 시술 후 초기 고정력 향상이 목적임. 그러므로 시술 후 제품 표면에 신생골이 형성되는 기간인 3~6개월 간의 예상되는 걸음 수(5×10^5 회)를 예상하였으며, 이 횟수를 본 피로시험의 최종 목표 반복횟수로 결정하였음. 반복시험 횟수 이외의 시험조건은 스템 원위부의 시험조건과 동일함.

사. 목표 반복횟수(5×10^5 회) 이후 시료를 고정지그에서 분리 한 후 제품의 단면 확인 혹은 X-ray 비파괴 검사 통하여

가변부의 변형 및 파손을 확인한다.

(3) 시험기준

목표 반복횟수(5×10^5 회) 완료 이후, 가변부의 변형 및 파손이 없어야 한다.

7. 참고 문헌

- 1) 식품의약품안전처 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」 (식약처고시 제2014-115호)
- 2) ISO 7206-1:2008 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 1: Classification and designation of dimensions
- 3) ISO 7206-4:2010 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 4: Determination of endurance properties and performance of stemmed femoral components
- 4) ISO 7206-6:2013 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 6: Endurance properties testing and performance requirements of neck region of stemmed femoral components
- 5) ISO 7206-10:2003 Implants for surgery -- Partial and total hip-joint prostheses -- Part 10: Determination of resistance to static load of modular femoral heads
- 6) ISO 3696:1987 Water for analytical laboratory use -- Specification and test methods
- 7) ISO 5833:2002 Implants for surgery -- Acrylic resin cements
- 8) ISO 10993 Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- 9) ASTM F2009:00(2011) Standard Test Method for Determining the Axial Disassembly Force of Taper Connections of Modular Prostheses
- 10) ASTM F2580:13 Standard Practice for Evaluation of Modular Connection of Proximally Fixed Femoral Hip Prosthesis

1. 임상시험의 제목

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

예시)

인공영덩이관절 전치환술이 필요한 환자를 대상으로 가변형 구조의 인공영덩이관절과 전통적인 인공영덩이관절의 초기 안전성과 유효성을 평가하기 위한 단일기관, 단일 눈가림, 무작위배정, 평행 설계, 허가용 확증 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)

기관명	소재지	전화	팩스
○○○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 임상의를, 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 임상시험모니터 요원을 지정하여야 한다. 임상시험모니터 요원을 지정하여야 한다. 임상시험모니터요원의 선정, 자격기준, 수행임무 등에 대한 사항은 [의료기기법 시행규칙] 별표3 “의료기기의 임상시험 관리기준” 제8호 머목 (모니터링)에서 정하고 있다.

예시)

가. 의뢰자

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

나. 모니터요원

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

다. 임상시험 수탁업체

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

※ 임상시험 수탁기관(CRO: Contract Research Organization)이 있는 경우 해당 내용을 기재함.

6. 임상시험의 목적 및 배경

임상시험의 목적은 해당 의료기기의 초기 안전성과 유효성 평가에 대하여 구체적으로 기술하는 것을 말하며, 배경은 임상시험을 실시하게 된 동기로서 제품의 일반적인 사항, 해당 제품의 개발경위 및 임상시험용 의료기기의 작용원리, 설계 또는 디자인 특성, 원자재 및 화학적 구성요소, 성능, 새로운 제조방법 등에 대한 특이성을 함께 기재한다.

예시)

가. 임상시험의 목적

본 임상시험을 통해 퇴행성 관절염, 대퇴골두 무혈성 괴사, 류마티드 관절염 등으로 인해 인공엉덩이관절 전치환술이 필요한 환자를 대상으로 가변형 구조의 인공엉덩이관절과 전통적인 인공엉덩이관절 삽입 후 6개월¹⁾ 시점에서의 안전성과 유효성을 평가하고자 한다.

나. 임상시험의 배경

엉덩이관절 질환의 치료를 위한 인공엉덩이관절 치환술에 있어 대퇴 치환물은 관절부를 환자의 대퇴골와 고정 시키는 중요한 역할을 하며 이를 위해서는 대퇴 치환물과 환자의 뼈(host bone)의 골내성장(bone ingrowth)에 의한 생물학적 결합이 필요하다. 이러한

1) Allan *et al.*, Proximal Femoral Allografts in Revision Hip Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery* Vol. 73-B, No. 8, 235-240(1991)

골내성장에 의한 결합의 필수 조건은 환자의 뼈와 삽입물 간의 1) 초기 안정성(initial stability)과 2)긴밀한 접촉(intimate contact)이 필수 조건이다. 하지만 이를 위해 과도하게 큰 사이즈의 치환물을 사용한다면, 치환물 삽입을 위해 과한 힘을 가할 경우에는 대퇴골 골절이 발생할 수 있다. 반대로 작은 치환물을 사용하였을 경우에는 치환물의 침강과 이로 인한 하지단축, 해리 등이 발생할 수 있다. 시험 대상인 가변형 대퇴 치환물은 근위부를 팽창형 구조로 만들어 골절의 위험을 줄이면서 환자의 대퇴골과 삽입물 사이의 긴밀한 접촉을 얻을 수 있고, 이에 의한 초기 안정성을 제공하여 골내 성장에 의한 삽입물과 환자 뼈 사이의 견고한 고정을 얻을 수 있다는 이론적 근거를 가지고 고안되었다. 그러나 문헌 고찰 상 과거에 이러한 시도는 발견되지 않으며 따라서 이에 대한 임상 경험도 전무한 실정이다. 따라서 시험 제품에 대한 생역학적 검사는 물론 환자를 대상으로 한 임상실험이 필요하다.

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

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

예시)

퇴행성 관절염, 대퇴골두 무혈성 괴사, 엉덩이 관절의 골절, 류마토이드 관절염, 강직성 척추염, 기타 다른 원인(외상, 감염, 결핵, 선천성 엉덩이 관절 탈구 등) 등으로 인해 엉덩이관절의 변형과 일상생활에 지장을 초래하는 동통 또는 관절운동범위의 감소로 엉덩이관절 전치환술이 필요한 환자를 대상으로 한다.

8. 피험자의 선정기준 · 제외기준 · 인원 및 그 근거

피험자(Subject)란 임상시험에 참여하는 임상시험용 또는 대조시험용 의료기기의 적용 대상이 되는 사람을 말하며, 시험책임자는 피험자의 인권보호를 위하여 임상시험의 목적에 적합한 피험자의 건강상태, 증상, 연령, 성별 및 동의 능력 등 피험자의 임상시험 참가에 대한 적합여부를 신중하게 검토하여야 한다. 피험자의 선정기준과 제외 기준을 제시하여야 하며, 시험군과 대조군을 포함한 피험자 수 및 그 근거를 통계학적 방법에 따라 설정한다.

예시)

가. 선정 기준

- 20-60세 사이의 성인으로, 임상 시험에 자발적으로 동의하고 제외 기준에 속하지 않은 자
- 임상적으로 인공 엉덩이관절 치환술이 필요한 환자
 - 퇴행성 관절염, 대퇴골두 무혈성 괴사, 엉덩이 관절의 골절, 류마티오이드 관절염, 강직성 척추염, 기타 다른 원인(외상, 감염, 결핵, 선천성 엉덩이 관절 탈구 등) 등
- 임상시험에 참여하여 치료 및 절차를 준수하고, 모든 추적 관찰 평가를 위해 병원을 방문할 의지가 있는 환자

나. 제외 기준

- 일반적인 제외 기준 환자
- ① 면역이 억제된 환자 (장기간 steroids 사용 등)

- ② 전신적인 상태가 위중한 환자
- ③ 취약한 환경에 있는 피험자(Vulnerable Subject)
- ④ 임신한 여자
- ⑤ 약물 또는 알코올 중독자
- ⑥ 추시 결과와 재활에 영향을 미칠 수 있는 정신질환자
- ⑦ 과체중 환자 (예 BMI > 40 이상)

□ 그 외 제외 기준 환자

- ① 인공엉덩이관절의 결과에 영향을 미칠 수 있는 질환 선별(예, 감염)
- ② 인공엉덩이관절 수술의 불량한 결과를 예측할 수 있는 변형이 있는 환자
(예, 엉덩이관절유합 상태, 신경병성 관절)
- ③ 수술 전 관절운동범위 제한이 심한 환자(반대측 관절운동 범위의 50% 이하 혹은 정상 관절운동 범위의 50% 이하로 제한된 환자)
- ④ 추시 누락이나 임상시험 동의 철회 환자
- ⑤ 양측 동시 엉덩이관절 전치환술 시행 환자(연구 책임자의 판단이 필요함)
- ⑥ 심한 골다공증 환자 (T-score가 -3.0 이하인 경우)

□ 그 밖의 고려사항

- ① 지속적으로 복용중인 약물
- ② 흡연력(nicotine)
- ③ 음주력
- ④ 영양 상태

⑤ 기능 상태

⑥ 타 관절과 허리 상태

다. 피험자 수 산정 및 근거

본 임상연구는 엉덩이관절 전치환술이 필요한 환자에서 가변형 구조의 인공엉덩이관절의 유효성과 안전성을 평가하는 연구로, 본 연구의 일차 유효성 평가 기준은 시술 후 6개월 시점에서의 골유합율이다. 본 연구의 시험용 의료기기는 가변형 구조의 인공엉덩이관절로서 선행 연구를 찾기 어려워 정확한 예측을 할 수는 없으나 수술 후 6개월 시점에서 골유합률은 기존의 엉덩이관절처럼 우수할 것으로 예상된다. 따라서 본 연구에서는 가변형 구조의 인공엉덩이관절과 기존의 엉덩이관절의 비교를 통해 시험기기의 골유합률이 대조기기의 골유합률에 비열등함을 확인하여 시험기기의 유효성 및 안전성을 평가하고자 한다.

검정력 80%, 유의수준 0.05(단측 0.025)에서 임상적으로 유의한 비율차이(즉, 비열등성 마진)가 10%까지는 떨어지지 않는다는 가정 하에 필요한 피험자 수를 산정하였다*.

* 가변형 인공엉덩이관절에 대한 임상시험을 통해 얻어진 근거 자료를 제출하여야 하며, 제출된 자료에 따라 피험자 수 산출 설정근거 및 설정값 등은 변경될 수 있습니다.

가설

$$H_0 : p_t - p_c \leq \epsilon \quad \text{VS.} \quad H_1 : p_t - p_c > \epsilon$$

- 유의수준(α) : 2.5% 단측검정
- 검정력 : 80%
- Pt (시험군) : 시술 후 6개월 시점의 가변형 구조의 인공엉덩이관절의 골유합률 98%
- Pc (대조군) : 시술 후 6개월 시점의 기존의 인공엉덩이관절의 골유합률 98%
- 비열등성 한계(ϵ) : - 0.10
- 탈락율: 10%

피험자 수 계산식

$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 (p_c q_c + p_t q_t)}{(\epsilon - (p_c - p_t))^2} \quad q_c = 1 - p_c \quad q_t = 1 - p_t$$

두 군의 배정 비율을 1:1 로 가정할 경우 각 군의 피험자수는 31명으로 산출되며, 탈락률 10%를 고려할 경우 각 군의 피험자수는 35명으로 산출된다. 따라서 본 연구에서는 총 70명의 피험자를 모집할 예정이다.

9. 임상시험기간

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

※ 임상관찰 및 시험수행 기간 설정에 대한 근거자료 제출 필요

- 식품의약품안전처의 임상시험계획승인일로부터 22개월
 - 피험자 모집기간: 6개월
 - 추적관찰기간: 12개월
 - 데이터 처리, 통계분석, 결과보고서 작성, IRB 승인 등: 4개월

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.

□ 연구설계

본 임상시험은 퇴행성 관절염, 대퇴골두 무혈성 괴사, 엉덩이 관절의 골절, 류마토이드 관절염, 강직성 척추염, 기타 다른 원인(외상, 감염, 결핵, 선천성 엉덩이 관절 탈구 등) 등으로 엉덩이 관절에 발생한 문제로 인한 심한 통증 또는 정상 관절 운동 기능 상실 시 사용하는 가변형 인공엉덩이관절의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 단일기관, 단일 눈가림, 무작위배정, 평행 설계, 허가용 확증 임상시험으로 총 70명을 대상으로 한다.

□ 임상시험 의료기기의 개요

- 시험용 의료기기: 해당 제품의 모양및구조, 사용방법, 사용시 주의사항 등을 기재한다.
- 대조용 의료기기: 허가번호, 모양및구조, 사용방법, 사용시 주의사항 등을 기재한다.

□ 무작위배정

피험자가 최종 선정되면 시험군 또는 대조군에 1:1 비율로

무작위배정 될 것이며, 무작위 배정 코드는 블록 무작위배정(block randomization) 방법으로 생성된다. 무작위 배정 코드는 통계 전문가에 의해 블록 크기가 결정되고 SAS시스템 9.2 프로그램을 이용하여 시험 전 미리 준비될 것이다. 생성된 무작위 배정 코드는 시험 전 미리 준비되어 코드 관리자에게 전달되고 필요할 경우 무작위 배정 봉투를 만들어 시험기관에 배포한다. 시험기관에서 피험자는 배포된 무작위 배정표에 따라 시험에 순서대로 등록되고 배정된 시험기기로 시술을 받게 된다.

□ 눈가림 방법 및 해제

본 연구는 시술자를 제외한 모든 연구담당자들에 대해 눈가림이 적용될 것이다. 시험기기와 대조기기의 외관 상 표시의 차이로 인하여 시술자는 시술에 사용된 제품에 대해 눈가림 적용이 어렵지만 시술기기를 알게 된 시술자는 시술과정 중에 알게 된 시험기기 관련정보를 피험자를 포함하여 임상시험 관련자 누구에게도 공개해서는 안 된다.

적용된 기기에 따라 다른 처치를 해야 할 경우이거나, 심각한 이상반응으로 더 이상 임상을 진행하기 어려운 응급상황일 경우 눈가림이 해제될 수 있으나, 이를 제외하고는 포장 및 코드 라벨링을 통해 시술자를 제외한 모든 연구담당자들은 임상시험기간 동안 어떤 기기가 시술되었는지 알지 못할 것이다. 시험기기에 대한 눈가림은 통계 분석에 대해 자료가 공개될 때까지 유지될 것이다.

눈가림 해제가 필요한 응급상황인 경우 코드해제는 눈가림 해제

양식에 기록하고 보관한다. 특별한 사유 없이 우연히 코드가 해제되었다면, 해당 피험자는 본 임상시험의 이후 참여를 중단하고 구두설명이 임상시험자에 의해 제공되어야 한다. 어떤 이유로든 눈가림이 해제되었다면, 의뢰자에게 즉시 그 사실을 알리고, 눈가림 해제날짜, 해제이유, 해제한 사람에 대한 정보 등은 제공된 눈가림 해제 양식에 기록으로 남겨야 한다.

□ 임상시험 의료기기 사용방법

수술 전 템플레이팅을 실시하여 비구컵의 크기 및 위치와 대퇴골 경부의 절골 위치 및 대퇴치환물의 크기를 미리 측정한다. 수술 방법은 전통적인 인공엉덩이관절 전치환술의 표준 수술법과 동일하게 대퇴골 경부 절골 후 작은 크기부터 브로치(broach)를 이용한 라스핑을 시행하고 적절한 크기에 도달 시 시험 삽입물을 삽입도록 한다. 삽입 후에는 시험 골두를 이용하여 관절의 안정성을 시험해본 후 최종 삽입물(시험용 의료기기, 대조용 의료기기)을 삽입한다.

□ 사용기간

수술 후 12개월(수술 직후, 수술 후 3개월, 6개월, 12개월) 동안의 방사선 촬영, Harris Hip Score²⁾, WOMAC Score³⁾, Oxford Hip Score²⁾ 등의 임상적 검사 등을 실시한다.

2) Kalairajah *et al.*, Health Outcome Measures in the Evaluation of Total Hip Arthroplasties—A Comparison Between the Harris Hip Score and the Oxford Hip Score. *The Journal of Arthroplasty* Vol. 20, No. 8, 1037-1041(2005)

3) Tubach *et al.*, Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis.* 64, 29-22(2004)

□ 방문일별 시험절차

○ 스크리닝(방문1)

인공영덩이관절 전치환술이 필요한 환자를 대상으로 본 임상시험을 의뢰한다.

시험자로부터 충분한 설명을 들은 후 자발적으로 동의서에 서명하고 임상시험 진행일정표에 명시된 절차들을 시행하고, 선정 및 제외기준을 모두 만족하면 본 임상시험에 등록되어 피험자번호를 부여받는다.

다음의 절차가 수행된다.

- 동의서, 신체계측, 인구학적 조사, 활력증후, 병력/알리지 검사, 약물복용 유무, 흡연력, 음주력 검사
- 실험실적 검사로 일반혈액검사, 혈액응고검사, 소변검사, 임신검사, 골밀도검사가 포함된다.
- 임상적 검사로 방사선학적 검사, Harris Hip Score, WOMAC Score, Oxford Hip Score가 포함된다.
- 병용약물 및 병용시술

○ 시술일(방문1)

선정 및 제외기준을 만족한 피험자들은 임상시험기관의 절차에 따라 시술일 이전에 입원하고 본 임상시험에 무작위 배정되어 인공영덩이관절 전치환술을 받게 된다. 피험자에 대해 다음의 절차가 수행된다.

- 무작위 배정
- 활력증후

- 임상적 검사로 방사선학적 검사가 포함된다.
- 합병증 또는 후유증, 이상반응, 병용약물 및 병용시술
- 인공엉덩이관절 전치환술 시행

○ 추적관찰(방문3~방문7)

본 연구에 등록된 피험자는 수술 후 2주, 6주, 3개월, 6개월, 12개월 후 각각 추적관찰을 받을 것이며, 각 추적방문시마다 다음의 절차가 수행될 것이다.

- 활력증후
- 임상적 검사로 방사선학적 검사, Harris Hip Score(방문 5,6,7), WOMAC Score(방문 5,6,7), Oxford Hip Score(방문 5,6,7)가 포함된다.
- 합병증 또는 후유증, 이상반응, 병용약물 및 병용시술

□ 병용요법

임상시험기기의 결과에 영향을 미칠 수 있는 기기 또는 약물은 금지되며, 기저질환으로 인해 이미 복용하고 있는 약물은 스크리닝 시에 모두 기록하고 추가되는 약물에 대해서는 증례기록지에 기록한다.

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. 관찰 항목 및 임상검사 항목

방문일	시험기간						
	스크리닝 (방문1)	시술일 (방문2)	추적관찰 (방문3)	추적관찰 (방문4)	추적관찰 (방문5)	추적관찰 (방문6)	추적관찰 (방문7)
Time period from Tx Day	-6개월~ Day0	Day0	2주	6주	3개월	6개월	12개월
동의서	0						
선정/제외 기준	0						
무작위 배정		0					
신체계측	0						
인구학적 조사	0						
활력증후	0	0	0	0	0	0	0
병력/알리지 정보 검사	0						
약물복용 유무, 흡연력, 음주력 검사	0						
실험실적 검사							
• 일반혈액검사	0						
• 혈액응고검사	0						
• 일반화학검사	0						
• 소변검사	0						
• 임신검사	0						
• 골밀도 검사	0						
임상적 검사							
• 방사선학적 검사(x-ray)	0	0	0	0	0	0	0
• Harris Hip Score	0				0	0	0
• WOMAC Score	0				0	0	0

• Oxford Hip Score	0				0	0	0
합병증 또는 후유증		0	0	0	0	0	0
이상반응		0	0	0	0	0	0
비용약물/시술	0	0	0	0	0	0	0

- 1) 인구학적 조사: 성명, 주민등록번호, 나이, 교육수준, 직업 등이 포함된다.
- 2) 활력증후 : 혈압, 맥박수, 호흡수, 체온 등이 포함된다.
- 3) 병력/알러지 정보 검사: 과거병력 및 수술력, 약물 및 기타 알러지
- 4) 일반혈액검사: WBC, RBC, Hematocrit, Hemoglobin, Reticulocytes, Platelete, WBC differential count (Eosinophils, Basophils, Band Neutrophils, Segmented Neutrophils, Lymphocytes, Monocytes), ESR
- 5) 혈액응고검사: PT, PTT, INR
- 6) 일반화학검사: Calcium, Phosphorus, AST, ALT, Alkaline Phosphatase, γ -GT, glucose, BUN, Protein, Creatinine, Direct bilirubin, LDH, Albumin, Sodium, Potassium, Chloride, Total Cholesterol, CRP
- 7) 소변검사: Color, Specific gravity, pH, Leucocytes, Nitrite, Protein, Glucose, Ketone, RBC, Urobilinogen, Bilirubin
- 8) 임신검사: 소변검사(β -HCG)로 확인한다.
- 9) 방사선학적 검사: 엉덩이관절 전후방 및 측면 방사선 사진, 하지 전장 기립 사진을 촬영하여 대퇴 치환물의 정렬상태, 골성 고정 여부(용접점, 표면처리 원위부의 피질골 비후, 대퇴거 위축), 해리 유무(방사선 투과선, 삼입물의 파손, 이동, 침강), 하지부동 등을 조사한다.
- 10) Harris Hip Score: 엉덩이 관절과 관련하여 다양한 임상적 평가를

하는 시스템으로 가장 많이 사용되고 있으며, Harris Hip Score는 100-90인 경우 최우수, 90-80인 경우 우수, 80-70인 경우 양호, 70미만인 경우 불량으로 분류한다.

Harris Hip Score	Hip ID:
	Study Hip: <input type="checkbox"/> Left <input type="checkbox"/> Right
	Examination Date (MM/DD/YY): / /
	Subject Initials:
	Medical Record Number:

Interval: _____

Harris Hip Score							
<p>Pain (check one)</p> <p><input type="checkbox"/> None or ignores it (44)</p> <p><input type="checkbox"/> Slight, occasional, no compromise in activities (40)</p> <p><input type="checkbox"/> Mild pain, no effect on average activities, rarely moderate pain with unusual activity; may take aspirin (30)</p> <p><input type="checkbox"/> Moderate Pain, tolerable but makes concession to pain. Some limitation of ordinary activity or work. May require Occasional pain medication stronger than aspirin (20)</p> <p><input type="checkbox"/> Marked pain, serious limitation of activities (10)</p> <p><input type="checkbox"/> Totally disabled, crippled, pain in bed, bedridden (0)</p> <p>Limp</p> <p><input type="checkbox"/> None (11)</p> <p><input type="checkbox"/> Slight (8)</p> <p><input type="checkbox"/> Moderate (5)</p> <p><input type="checkbox"/> Severe (0)</p> <p>Support</p> <p><input type="checkbox"/> None (11)</p> <p><input type="checkbox"/> Cane for long walks (7)</p> <p><input type="checkbox"/> Cane most of time (5)</p> <p><input type="checkbox"/> One crutch (3)</p> <p><input type="checkbox"/> Two canes (2)</p> <p><input type="checkbox"/> Two crutches or not able to walk (0)</p> <p>Distance Walked</p> <p><input type="checkbox"/> Unlimited (11)</p> <p><input type="checkbox"/> Six blocks (8)</p> <p><input type="checkbox"/> Two or three blocks (5)</p> <p><input type="checkbox"/> Indoors only (2)</p> <p><input type="checkbox"/> Bed and chair only (0)</p> <p>Sitting</p> <p><input type="checkbox"/> Comfortably in ordinary chair for one hour (5)</p> <p><input type="checkbox"/> On a high chair for 30 minutes (3)</p> <p><input type="checkbox"/> Unable to sit comfortably in any chair (0)</p> <p>Enter public transportation</p> <p><input type="checkbox"/> Yes (1)</p> <p><input type="checkbox"/> No (0)</p>	<p>Stairs</p> <p><input type="checkbox"/> Normally without using a railing (4)</p> <p><input type="checkbox"/> Normally using a railing (2)</p> <p><input type="checkbox"/> In any manner (1)</p> <p><input type="checkbox"/> Unable to do stairs (0)</p> <p>Put on Shoes and Socks</p> <p><input type="checkbox"/> With ease (4)</p> <p><input type="checkbox"/> With difficulty (2)</p> <p><input type="checkbox"/> Unable (0)</p> <p>Absence of Deformity (All yes = 4; Less than 4 =0)</p> <p>Less than 30° fixed flexion contracture <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>Less than 10° fixed abduction <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>Less than 10° fixed internal rotation in extension <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>Limb length discrepancy less than 3.2 cm <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>Range of Motion (*indicates normal)</p> <p>Flexion (*140°) _____</p> <p>Abduction (*40°) _____</p> <p>Adduction (*40°) _____</p> <p>External Rotation (*40°) _____</p> <p>Internal Rotation (*40°) _____</p> <p style="text-align: center;">Range of Motion Scale</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">211° - 300° (5)</td> <td style="width: 50%;">61° - 100 (2)</td> </tr> <tr> <td>161° - 210° (4)</td> <td>31° - 60° (1)</td> </tr> <tr> <td>101° - 160° (3)</td> <td>0° - 30° (0)</td> </tr> </table> <p>Range of Motion Score _____</p> <p>Total Harris Hip Score _____</p>	211° - 300° (5)	61° - 100 (2)	161° - 210° (4)	31° - 60° (1)	101° - 160° (3)	0° - 30° (0)
211° - 300° (5)	61° - 100 (2)						
161° - 210° (4)	31° - 60° (1)						
101° - 160° (3)	0° - 30° (0)						

11) WOMAC Score: 골관절염 환자 통증지수 측정법인 Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index(이하WOMAC)은 관절기능의 점수를 나타내는 지표 중 가장 널리 쓰이는 것의 하나로 고관절 또는 슬관절을 포함한 하지의 골관절염에 관련된 장애를 평가하기 위한 도구이며 각 설문마다 전혀 문제가 없으면 0점, 약간(mild)은 1 점, 어느 정도이면(moderate) 2점, 심하면(severe) 3점, 그리고 아주 심하면(extreme) 4점이 주어진다. 따라서 WOMAC score는 점수가 높을수록 좋지 못한 결과이며 14 이하이면 excellent, 15-28점 이면 good, 29-38점 이면 fair, 38점 이상이면 poor로 판정한다.

WOMAC Score	
Section A (Pain)	
How much pain do you have?	
1. Walking on a flat surface.	
2. Going up or down stairs.	
3. At night while in bed.	
4. Sitting or lying.	
5. Standing upright.	
Section B (Stiffness)	
6. How severe is your stiffness after first wakening in the morning?	
7. How severe is your stiffness after sitting, lying, or resting later in the day?	
Section C (Function)	
What degree of difficulty do you have with:	

8. Descending stairs?
9. Ascending stairs?
10. Rising from sitting?
11. Standing?
12. Bending to floor?
13. Walking on flat?
14. Getting in/out of car?
15. Going shopping?
16. Putting on socks/stocking?
17. Rising from bed?
18. Taking off socks/stocking?
19. Lying in bed?
20. Getting in/out of bath?
21. Sitting?
22. Getting on/off toilet?
23. Heavy domestic duties?
24. Light domestic duties?

12) Oxford Hip Score: 엉덩이관절 치환술을 받는 환자의 기능 및 통증을 평가하기 위한 것으로 각 질문에 1(none) ~ 5(extreme)의 점수가 지정되며, 이 점수는 최소 12점(best)과 최대 60점(worst)으로 합산된다.

Table	
Summary of Oxford Hip Questionnaire	
During the past 4 wk, how would you describe the pain you usually had from your hip?	
<i>Scoring Categories-Score</i>	None-1 Very mild-2 Mild-3 Moderate-4 Severe-5
During the past 4 wk, have you had any trouble with washing and drying yourself (all over) because of your hip?	
<i>Scoring Categories-Score</i>	No trouble at all-1 Very little trouble-2 Moderate trouble-3 Extremely difficult-4 Impossible to do-5
During the past 4 wk, have you had any trouble getting in and out of a car or using public transportation because of your hip?	
<i>Scoring Categories-Score</i>	No trouble at all-1 Very little trouble-2 Moderate trouble-3 Extremely difficult-4 Impossible to do-5
During the past 4 wk, have you been able to put on socks, stockings, or tights?	
<i>Scoring Categories-Score</i>	Yes, easily-1 Little difficulty-2 Moderately difficult-3 Extremely difficult-4 Impossible-5
During the past 4 wk, could you do the household shopping on your own?	
<i>Scoring Categories-Score</i>	Yes, easily-1 Little difficulty-2 Moderately difficult-3 Extremely difficult-4 Not at all-5
During the past 4 wk for how long have you been able to walk (with or without a stick) before pain from your hip becomes severe?	
<i>Scoring Categories-Score</i>	No pain-1 16-30 min-2 5-15 min-3 House only-4 Not at all-5
During the past 4 wk, have you been able to use stairs?	
<i>Scoring Categories-Score</i>	Yes, easily-1 Little difficulty-2 Moderately difficult-3 Extremely difficult-4 Not at all-5
During the past 4 wk, how painful has it been for you to stand up from a chair because of your hip?	
<i>Scoring Categories-Score</i>	No pain-1 Slightly painful-2 Moderately painful-3 Very painful-4 Unbearable-5
During the past 4 wk, have you limped when walking because of your hip?	
<i>Scoring Categories-Score</i>	Rarely/never-1 Sometimes-2 Often-3 Most of the time-4 All of the time-5
During the past 4 wk, have you had any sudden, severe pain—"shooting," "stabbing," or "spasms"—from the affected hip?	
<i>Scoring Categories-Score</i>	Not at all-1 Only 1-2 days-2 Some days-3 Most days-4 Every day-5
During the past 4 wk, how much has pain from your hip interfered with your usual work (including housework)?	
<i>Scoring Categories-Score</i>	Not at all-1 A little bit-2 Moderately-3 Greatly-4 Totally-5
During the past 4 wk, have you been troubled in bed at night by pain from your hip?	
<i>Scoring Categories-Score</i>	Not at all-1 Only 1-2 days-2 Some days-3 Most days-4 Every day-5

12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

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

□ 예측되는 부작용

○ 일반적인 수술과 관계된 부작용

- 농양, 봉와직염, 창상이개, 피부 괴사, 종창, 혈종, 심혈관 질환, 고혈압, 허혈, 혈전, 색전증, 출혈, 마취와 관련된 합병증, 폐 합병증, 신경, 근육 손상, 간질, 정신 상태의 변화 등

○ 인공관절 수술과 관계된 부작용

- 신경 및 혈관 손상, 엉덩이관절 탈구, 대퇴골 혹은 비구 골절, 관절 강직, 이소성 골형성, 하지부동 등

○ 인공관절 기기와 관련된 부작용

- 인공엉덩이관절 마모 및 해리, 기기의 분해, 파손, 전위 및 이탈, 이물 반응(농양, 자가면역질환, metallosis, 조직 반응), 골흡수 등

□ 사용시 주의사항

- 경고 : 농양, 봉와직염, 창상이개, 피부 괴사, 종창, 혈종, 심혈관 질환, 고혈압, 허혈, 혈전, 색전증, 출혈, 마취와 관련된 합병증, 폐 합병증, 신경, 근육 손상, 간질, 정신 상태의 변화, 신경, 혈관 손상, 엉덩이관절 탈구, 대퇴골 혹은 비구 골절, 관절 강직, 이소성 골형성, 하지부동, 인공삼입물 마모, 인공삼입물 해리, 기기의 분해, 기기 파손, 기기 전위, 기기 이탈, 이물 반응(농양,

자가면역질환, metallosis, 조직 반응), 골흡수 등이 발생할 수 있다.

- 고령의 환자의 경우에는 수술 및 마취와 관계된 합병증 발생 여부를 면밀히 관찰하며 예방을 위해 가능한 조기 보행을 하도록 한다.
- 수술로 인해 신경, 혈관 손상, 엉덩이관절 탈구, 대퇴골 혹은 비구 골절, 관절 강직, 이소성 골형성, 심각한 하지부동 등이 발생할 수 있으며 수술 후 인공삽입물 마모, 인공삽입물 해리, 기기의 분해, 기기 파손, 기기 전위, 기기 이탈, 이물 반응(종양, 자가면역질환, metallosis, 조직 반응), 골흡수 여부를 면밀히 관찰한다.
- 일반적 주의 : 수술 방법은 고식적 인공관절 치환술의 표준 수술법과 동일하게 대퇴골 경부 절골 후 작은 크기부터 브로치(broach)를 이용한 라스핑을 시행하고 적절한 크기에 도달 시 시험 삽입물을 삽입도록 한다. 이때 대퇴골의 골절이 발생하지 않도록 주의한다. 골절이 발생했을 경우 금속고정물이 이용해 고정시킨다. 삽입 후에는 시험 골두를 이용하여 하지부동 여부와 관절의 안정성을 확인한 후 최종 삽입물(가변형 삽입물: 시험대상)을 삽입한다. 하지부동 혹은 관절의 불안정성이 이 있을 경우 다른 사이즈의 치환물 및 대퇴골두를 사용하도록 한다.
- 상호작용 : 다른 의료기기와 병용 시 해당 의료기기가 병용의료기기의 작용을 증강 또는 감약시키거나 이상반응의 증강이 일어날 경우 또는 새로운 이상반응이 발생하거나 원질환의 악화 등이

의미있게 증가할 가능성은 없다.

- 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 사용 : 신생아, 유아, 소아, 임부, 수유부 등은 적응 대상이 아님. 고령자에서는 수술 및 마취와 관계된 합병증 예방을 위해 가능한 조기 보행을 하도록 한다.
- 적응상의 주의 : 수술 전 템플레이팅을 실시하여 비구컵의 크기 및 위치와 대퇴골 경부의 절골 위치 및 대퇴치환물의 크기를 미리 측정한다. 전통적인 인공관절 전치환술의 표준 수술법과 동일하게 대퇴골 경부 절골 후 작은 크기부터 브로치(broach)를 이용한 라스핑을 시행하고 적절한 크기에 도달 시 시험 삽입물을 삽입도록 한다. 이때 대퇴골의 골절이 발생하지 않도록 주의한다. 삽입 후에는 시험 골두를 이용하여 하지부동 여부와 관절의 안정성을 확인한 후 최종 삽입물(가변형 삽입물: 시험대상)을 삽입한다.
- 엉덩이 관절 탈구, 인공관절물 삽입물 주위 골절 및 인공삽입물 해리, 기기의 분해, 기기 파손, 기기 전위, 기기 이탈 등을 예방하기 위해 낙상 예방 교육을 실시한다.

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

- 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.
- 임상시험의뢰자는 임상시험용 의료기기의 안전성 등의 사유로 임상시험을 중지하고자 할 경우 임상시험심사위원회에 임상시험 중지요청을 하여 임상심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있다.
- 발생된 이상반응 처치를 위하여 일시적으로 중지되는 경우

- 발생한 이상반응 처치를 위하여 사용된 의료기기를 제거하여 중지한 경우
- 심각한 이상반응/이상의료기기반응의 발생으로 중지되는 경우

나. 중지의 처리

- 임상시험이 중지된 경우 임상시험책임자는 중지된 시점까지 진행된 피험자에 대한 증례기록서, 임상시험 진행현황 및 결과를 정리하여 임상시험 의뢰자에게 전달하며 모든 시험관련 자료(증례기록서 및 임상시험 의료기기, investigator's brochure)를 임상시험의뢰자에게 반납하여야 한다.
- 임상시험이 중지된 경우 임상시험책임자는 시험 중지 사실과 함께 IRB에 서면으로 통보하여야 한다.

다. 탈락 기준

- 피험자 또는 법적 대리권자가 임상시험 참여 중단을 요청한 경우
- 안전성, 유효성 평가에 영향을 줄 수 있는 수술, 약물 또는 다른 의료기기를 병행하여 사용한 경우
- 심각한 부작용이 발생한 경우
- 치료방법을 제대로 수행하지 않는 경우
- 피험자가 시험자의 지시에 불응하거나 또는 동의서에 제시된 사항을 준수하지 않아 그 유효율의 평가에 영향을 미치는 경우
- 피험자의 불참으로 지속적으로 관찰할 수 없는 경우
- 임상시험과 관련이 없는 사유로 피험자가 사망한 경우
- 기타 임상시험담당자가 임상시험 진행에 문제가 있다고 판단되는 경우

라. 탈락의 처리

- 피험자가 중도 탈락된 경우 탈락 사유 및 탈락 전까지 진행된 임상시험 관련 자료를 기록, 보관한다.
- 시험 도중에 피험자가 내원하지 못한 경우 피험자 간의 견재 여부를 확인하고 그 이유를 분명하게 하여야 한다.
- 중도 탈락된 자는 타당한 이유 또는 근거가 없는 한 안전성·유효성평가 통계 처리에 포함된다.
- 임상시험을 통해 얻어진 자료는 유효성 분석 및 안전성 분석을 위한 데이터셋이 정해져야 하며, 만약 자료에 결측이 생기면, 적절한 보정 방법을 연구계획서에 제시하고, 보정 후 분석을 시행하도록 한다. 예, Last Observation Carried Forward 방법

마. 피험자의 중간 탈락

- 피험자가 자의적으로 임상연구를 중단하고자 한 경우
- 경과 관찰 도중 임상연구의 지속적인 수행이 어려울 정도의 이상반응(감염, 과민반응 등)이 나타난 경우
- 경과 관찰 도중 타 질환이 동반되어 치료를 필요로 하는 경우
- 경과 관찰이 되지 않는 피험자
- 제외 기준에 해당되는 사항이 있는 것을 피험자가 임상 연구자에게 알리지 않고 임상시험에 포함된 경우
- 임상연구 책임자가 피험자로서 적절하지 않다고 판단되는 경우
- 필요한 관찰 검사를 하지 않아 평가가 곤란한 피험자
- 피험자 중 단기간의 탈락자의 수가 20%가 넘으면 임상시험은 무효로 처리한다.

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

해당 의료기기의 임상시험에 따른 유효성 평가는 사용된 모든 의료기기를 대상으로 실시하며, 일차 유효성 평가변수의 근거되는 성능 평가기준을 제시한다. 그 밖에 임상시험결과의 사용범위에 따른 성능 평가를 위하여 부이차 유효성 평가변수를 제시하여 각 임상검사항목 및 검사방법에 대한 기준을 제시한다.

성능 평가방법은 임상시험 기간동안 주/부일차/이차/유효성 평가 변수에 대한 시험군과 대조군간의 비교방법을 제시한다.

통계분석방법에 따른 통계적 유의성에 대해 평가방법과 기준을 제시한다.

예시)

□ 평가분석군의 정의

유효성 분석은 FA 분석군과 PP 분석군 각각에 대해서 시행되며, 분석군 포함 피험자가 다를 경우 그 결과를 모두 제시한다. 최종 유효성 평가는 FA 분석군의 결과를 기반으로 한다.

○ 유효성 평가 분석군

- FA(Full Analysis) 분석군: 본 임상시험에 무작위 배정되어 시술이 시행되고 일차 유효성 변수에 대한 평가된 이루어진 피험자 전체로 정의한다.
- PP(Per Protocol) 분석군: FA 분석군에 포함된 피험자 중에서

중대한 임상시험계획서 위반 사항 없이 본 임상시험을 완료한
피험자 전체로 정의한다.

* 중대한 임상시험 계획서 위반 사항

선정/제외 기준 위반인 경우

병용 금기 약물 또는 요법을 적용 받은 경우

무작위 배정된 시술을 적용 받지 않는 경우

기타 중대한 임상시험 계획서 위반으로 간주할 수 있는 경우

○ 안전성 평가 분석군

- Safety 분석군: 본 임상시험에 무작위 배정되어 시술이 시행된
피험자 전체로 정의한다.

□ 유효성 평가변수

○ 일차 유효성 평가변수

- 수술 후 6개월 시점에서의 골유합률

○ 이차 유효성 평가변수

- 수술 후 12개월 시점에서의 골유합률
- 엉덩이 관절의 기능 및 통증 정도: Harris Hip Score, WOMAC
Score, Oxford Hip Score 변화

□ 평가기준

○ 일차 유효성 평가변수: 수술 후 6개월 시점에서의 골유합률을
평가한다.

- 골유합의 정의: 수술 후 6개월 시점에서 엉덩이관절 전후방 및

측면 방사선 사진, 하지 전장 기립 사진을 촬영하여 대퇴 오프셋 및 엉덩이관절의 역학적 중심축의 회복을 평가하여 수술 전보다 정상범위로 교정되고, 인공엉덩이관절의 정렬 상태가 양호하며 골절이나 해리, 심각한 하지부동 등이 없는 경우를 성공으로 판정한다.

- 골유합률: 골유합에 성공한 피험자의 수/임상시험용 기기 수술을 받은 피험자의 수

○ 이차 유효성 평가변수

- 수술 후 12개월 시점에서의 골유합률: 골유합에 성공한 피험자의 수/임상시험용 기기 수술을 받은 피험자의 수
- Harris Hip Score 변화: 시술 전·후 엉덩이관절의 기능 변화에 대해 두 군을 비교
- WOMAC Score 변화: 시술 전·후 통증 정도에 대해 두 군을 비교
- Oxford Hip Score 변화: 시술 전·후 엉덩이관절의 기능 변화 및 통증 정도에 대해 두 군을 비교

□ 평가방법

○ 일차 유효성 평가변수

- 수술 후 6개월 시점에서의 골유합률: 본 임상시험은 비열등성으로서 두 군간의 골유합률 차이에 대한 비열등성 정도의 확인을 위하여 두 군의 골유합률 차이(시험군 - 대조군)에 대하여 97.5% 단측 신뢰구간을 구하고, 이 신뢰구간의 하한이 - 10% 이상이 되면 비열등성은 확증된 것으로 간주될 것이다.

○ 이차 유효성 평가변수

- 환자의 통증 정도는 two-sample t-test를 시행하고, 엉덩이 관절의 기능 변화에 대해서는 Chi-square test로 두 군을 비교한다.

○ 결측치 처리방법

- 자료에 결측이 생기면, 적절한 보정 방법을 연구계획서에 제시하고, 보정 후 분석을 시행하도록 한다. 본 연구에서는 Last Observation Carried Forward 방법으로 1차 유효성 평가변수인 골유합율에 결측이 생길 경우 결측치를 대체하도록 한다.

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준 · 평가방법 및 보고방법

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

□ 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

□ 이상반응의 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

□ 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

□ 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 시험 의료기기 및 대조 의료기기를 1회 이상 시술 및 치료받은 모든 피험자들로 구성된다.
- (4) 안전성 평가 변수는 임상시험용 의료기기를 한번이라도 사용한 피험자를 대상으로 중증도 기준과 동일하게 평가한다.

□ 안전성 평가방법(통계분석방법)

(1) 이상반응

- (가) 모든 이상반응은 자세한 설명과 함께 나열한다. 임상시험용 인공엉덩이관절과 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
 - 인공관절 수술과 관련된 부작용(신경 및 혈관 손상, 엉덩이관절 탈구, 대퇴골 혹은 비구 골절, 관절 강직, 이소성 골형성, 하지 부동 등)
 - 의료기기 관련 이상반응(인공엉덩이관절 마모 및 해리, 기기의 분해, 파손, 전위 및 이탈, 이물 반응(종양, 자가면역질환, metallosis, 조직 반응 등), 골흡수 등

- 활력증후, 실험실적 검사 등

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.

(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.

□ 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.

□ 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

□ 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 시험 책임자 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.

16. 피험자 동의서 서식

□ 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.

□ 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 한다.

□ “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, 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.

□ “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.

□ “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.

□ 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.

□ 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: 인공영덩이관절 전치환술이 필요한 환자를 대상으로 가변형 구조의 인공영덩이관절과 전통적인 인공영덩이관절의 초기 안전성과 유효성을 평가하기 위한 단일기관, 단일 눈가림, 무작위배정, 평행 설계, 허가용 확증 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 피험자 보상에 대한 규약은 ○○○○가 의뢰하는 모든 임상시험에 참여하여 임상 시험에 사용되는 피험자에 대하여 적용되는 보상규약입니다.

1) 피험자 보상 사유

○○○○은 의료기기 임상시험 관리기준에 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 손상으로서 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 피험자 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.

년 월 일

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 발생시 임상시험에 사용된 의료기기와의 인과관계 유무를 확인한 후, 본 임상시험에 사용된 의료기기로 인하여 부작용이 발생한 경우 (주)KFDA에서 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)

□ 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.

□ 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.

□ 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.

□ 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.

□ 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.

□ 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.

□ 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.

□ 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.

□ 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

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

□ 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.

□ 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.

□ 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.

가변형 구조 엉덩이관절 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인(민원인 안내서)

발행처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
발행일	2018년 2월
발행인	이선희
편집위원장	오현주
편집위원	홍충만, 조양하, 이창형, 정진백, 양원선, 이희성, 김수연, 추성욱, 배영우, 양세은, 강건우, 제민정, 민아름, 정지윤, 홍미애, 김다영, 김윤영, 배은경
문의처	28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 정형재활기기과
	전화: 043-719-4005 팩스: 043-719-4000

28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187
오송보건의료행정타운
식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
의료기기심사부 정형재활기기과
TEL : 043)719-4005 FAX : 043)719-4000
<http://www.mfds.go.kr/medicaldevice>



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원