

침구임상시험 가이드라인 개발과정에서 IRB의 윤리적 · 과학적 지적사항 사례 조사 연구[※]

임정태^{1,2}, 이승훈³, 한카진^{1,4}, 김은정⁵, 서병관³, 김태훈^{1,2}, 이승덕⁵, 김종욱⁶, 유아미¹, 남동우^{1,3,*}, 이준희^{1,7,*}

¹경희대학교 한의약임상시험센터 / ²경희대학교 한의약임상연구학교실

³경희대학교 침구의학과 / ⁴경희대학교 비계내과학교실 / ⁵동국대학교 침구의학과

⁶우석대학교 침구의학과 / ⁷경희대학교 사상체질과



[Abstract]

Review of Ethical and Scientific Aspects of Acupuncture Clinical Trials Pointed Out by Institutional Review Board a Part of Development Process of the Acupuncture and Moxibustion Clinical Research Guideline[※]

Jung Tae Leem^{1,2}, Seung Hoon Lee³, Ga Jin Han^{1,4}, Eun Jung Kim⁵,
Byung Kwan Seo³, Tae Hun Kim^{1,2}, Seung Deok Lee⁵, Jong Uk Kim⁶, A Mi Yu¹,
Dong Woo Nam^{1,3,*} and Jun Hee Lee^{1,7,*}

¹Korean Medicine Clinical Trial Center, Kyung Hee University / ²Department of Clinical Research of Korean Medicine, Kyung Hee University / ³Department of Acupuncture and Moxibustion Medicine, Kyung Hee University / ⁴Department of Gastroenterology, Kyung Hee University / ⁵Department of Acupuncture and Moxibustion Medicine, Dongguk University / ⁶Department of Acupuncture and Moxibustion Medicine, Woosuk University / ⁷Department of Sasang Constitutional Medicine, Kyung Hee University

Objectives : To improve quality of clinical research for acupuncture and moxibustion, a guideline for clinical research protocol is needed. While developing a guideline for acupuncture and moxibustion clinical research, we reviewed the ethical and scientific aspects of protocols pointed out by the institutional review board. This will offer practical assistance to the researchers.

Methods : Ethical and scientific aspects of acupuncture and moxibustion research protocols reviewed by Kyung Hee University Korean Medicine Hospital Institutional Review Board were gathered and reviewed.

Results : Ethical and scientific aspects of protocol review was reported.

Conclusions : The example of review will be helpful for new researchers when developing acupuncture and moxibustion clinical research protocol.

Key words :
Institutional review board(IRB);
Clinical reserach guideline;
Acupuncture;
Moxibustion;
Protocol;
Ethical and scientific

Received : 2015. 04. 06.

Revised : 2015. 04. 16.

Accepted : 2015. 04. 22.

On-line : 2015. 06. 20.

[※] This study was supported by the Traditional Korean Medicine R&D program funded by the Ministry of Health and Welfare through the Korean Health Industry Development Institute(KHIDI)(No. HI13C0700)

* Corresponding author : Dong Woo Nam, Jun Hee Lee

Dong Woo Nam : Korean Medicine Clinical Trial Center, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, 23, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul, 130-872, Republic of Korea
Tel : +82-2-958-9202 E-mail : hanisanam@hanamil.net

Jun Hee Lee : Korean Medicine Clinical Trial Center, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, 23, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul, 130-872, Republic of Korea
Tel : +82-2-958-9280 E-mail : ssljh@hanmail.net

© This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The Acupuncture is the Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society. (<http://www.TheAcupuncture.org>)
Copyright © 2014 KAMMS, Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society. All rights reserved.

I. 서 론

침구 관련 임상시험은 전 세계적으로 점차 증가하고 있지만¹⁾, 국내외의 문헌고찰(systematic review, meta 분석 연구 등) 연구에서 침구임상시험의 질이 높지 않아 침구 치료의 효과에 대한 명확한 결론을 내릴 수 없고 더 질 좋은 연구가 필요하다는 보고가 여러 차례 이루어진 바 있다²⁻⁵⁾. 이를 개선하고자하는 노력에서 비롯되어, 임상시험 수행의 질을 높이고자 무작위 임상시험에 대한 보고지침(CONsolidated Standards Of Reporting Trials, CONSORT) 발표되었고⁶⁾, 침구 의학 분야에서는 CONSORT를 보완하기 위한 Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture(STRICTA)⁷⁾, 한약 분야에 있어서는 CONSORT의 herbal medicine 확장판 등이 제정되기도 하였다⁸⁾. 국내에서도 이러한 세계적인 추세에 부응하기 위하여 STRICTA의 개정판에 대한 국문판이 발표되기도 하였으며⁹⁾, STRICTA의 국문판을 활용하여 국내 침연구 방법론의 적절성을 평가하는 연구도 시행되었다¹⁰⁾. 그 외에도 역학적 관찰연구에 대한 보고지침(STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology, STROBE)¹¹⁾, 비무작위설계 연구의 보고지침(Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs, TREND)¹²⁾, 메타분석에 대한 보고지침(QUality Of Reporting Of Meta-analyses, QUOROM) 등도 개발된 바 있다¹³⁾. 또한, 임상연구의 구성 및 보고 방법의 적절성뿐만 아니라 연구의 질을 평가하기 위한 Jadad scale과 같은 척도들도 한의학 임상연구 평가에 도입되어 활용되고 있다^{14,15)}.

이렇듯 질 높은 침구임상연구를 독려하기 위하여 다양한 방법으로 표준 보고 방법이나 평가 방법을 제시한 연구들과 함께 임상연구 자체에 대한 가이드라인을 제시하고자 하는 노력도 진행되어 왔다. 1995년 세계보건기구 서태평양지역 사무소 침구임상연구 지침개발위원회에서 “Guideline for Clinical Research on Acupuncture”에 대해서 보고하였던 것을 근간으로 2003년에는 한국어판으로 번역되어 보고되기도 하였다^{16,17)}. 그 외에도 여러 서적이거나 논문 등을 통해 침구임상연구 가이드라인을 제시하고자 하는 시도가 있었다¹⁸⁻²⁰⁾. 그러나 내용이 너무 일반적이거나 실질적인 내용이 빠진 원론적인 내용이라서 널리 활용되지 못하는 실정이며, 개발된 지 너무 오랜 기간이 지나서 최근의 침구임상시험 연구의 이슈를 반영하지 못하는 한계점 등을 안고 있다.

침구임상연구를 논할 때 가장 많이 활용되고 있는 STRICTA는 침치료의 보고 방법에만 국한되어 있다는 한계가 있어서 침구임상시험에 관한 연구계획서를 작성하고 기

관생명윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)에 서류를 제출하고자 연구를 준비하는 연구자들의 애로사항 등에 대한 답을 제시하지 못하는 실정이다. 따라서 많은 연구자가 동일한 사항에 대해서 반복적으로 지적받게 되어 연구자나 IRB 심의위원들 모두에게 부담이 되고 있음에도 참고가 될 만한 실질적인 가이드라인이 부재한 현실이다. 따라서 연구계획서나 IRB 심의서류 제출에 있어 도움을 줄 수 있는 실질적인 침구임상시험 가이드라인의 제정이 시급한 상황이다.

이에 경희대학교한방병원 한의약임상시험센터(Kyung Hee University Korean Medicine Hospital Korean Medicine Clinical Trial Center, K-CTC) 연구진들은 침구임상시험 전문가들과 함께 침구임상시험 가이드라인을 개발하고자 하였으며, 그 과정에서 보다 실질적인 예와 연구자들을 위한 도움을 제공하기 위하여 경희대학교 한방병원 침구학과에서 실시된 임상연구를 중심으로 IRB심의 중에 주로 지적받는 연구계획서의 윤리적·과학적 측면의 실례들을 수집하고 분석하여 보고하는 바이다.

II. 방 법

1. 침구임상연구 가이드라인 배경 및 특성

1) 본 가이드라인의 집필 배경

침구임상시험 연구계획서 작성을 위해 필요한 침구임상시험에 대한 가이드라인이 부재하여 연구자 간의 혼선 및 시간과 인력이 낭비되고 있는 현실이다. 이에 경희대학교한방병원 한의약임상시험센터에서 국내외적으로 통용될 수 있는 침구임상시험에 가이드라인에 대한 제정 작업을 착수하였다.

2) 본 가이드라인의 특성

(1) 지향점

일반적 임상시험 가이드라인에서 다루는 주제는 배제하고 침구임상시험에 특화하여, 분량이 적더라도 실제 침구임상시험 프로토콜을 작성하거나 수행할 때 혹은 IRB제출 서류를 작성할 때 제기될 수 있는 질문들에 도움을 주고자 하였다. 그래서 다음과 같은 침구임상시험에 특화된 가이드라인을 만들하고자 하였다.

① 실질적으로 연구자의 질문에 답변을 할 수 있는 실용성

- ② 레퍼런스에 근거한 최대한 심도 있는 전문성
- ③ 추후 지속적 개정 및 보완이 가능한 활용성

(2) 본 가이드라인의 내용

본 임상시험 가이드라인은 총 7장으로 구성된다. 1. 임상 연구 기본사항; 2. 연구방법; 3. 침구기술 가이드라인; 4. 통계학적 고려사항; 5. 임상시험 보고지침; 6. 침구임상연구 시 고려할 윤리적 문제; 7. IRB 심의 내역 실례를 통해 지적 되는 사례모음

2. 침구임상연구 가이드라인 집필 과정

1) 침구임상연구 가이드라인 개발팀 구성

가이드라인 개발의 기획, 전문 인력 섭외, 원고 집필을 위한 표준작업지침서(Standard Operating Procedure, SOP) 개발, 원고의 취합, 전문가 의견 수렴 등의 전반적인 진행과 행정적 지원 및 출판까지의 업무를 수행할 가이드라인 개발팀이 구성되었다. 개발팀은 K-CTC 한의약품임상시험 부장을 중심으로 침구학과 교수 1명, 침구학과 전임의 1명, 한방 의료기기 임상시험부의 연구교수 1명, 연구원 1명 등 총 5명으로 구성되었다.

2) 침구임상연구 가이드라인 집필위원회 구성

개발팀에서 제시한 가이드라인 개요를 검토하고 원고 집필 및 저자별 cross-check 등을 수행하기 위한 집필위원이 구성되었다. 집필위원회는 총 10명으로 구성되었으며, 3개 한의과대학의 침구학과 교수 7인과 침구임상시험 관련 분야에 재직 중인 전문의 2인, 통계전문가 1인 등으로 구성되었다.

3) 침구임상연구 가이드라인 검토위원회 구성

본 가이드라인의 개요, 집필 방법 및 내용 등을 검토하고 전문가 의견을 자문하기 위한 검토위원회가 구성되었다. 검토위원회는 침구임상시험 경력이 많은 한의과대학 교수 5인 및 박사학위를 소지하고 관련 연구경력이 풍부한 연구자 1인 등으로 구성되었다.

4) 침구임상연구 가이드라인 개발 과정

개발팀에 의해 전문가 의견을 구해 가이드라인의 구성 개요와 집필 SOP가 개발되었으며, 이 내용은 검토위원회의 검토를 거쳐 완성되었다. 집필 SOP에 따라 집필위원회에서

1차적인 초안이 작성되었다. 초안은 개발팀의 검토를 거쳐 저자별 cross-check 과정을 거쳤으며, 취합된 의견을 반영하여 2차 원고가 완성되었다. 2차 원고는 K-CTC 내부 검토위원과 외부 전문가의 검토를 거치고 K-CTC 개발과정 검토를 위한 워크숍을 통해 수정 보완되었다. 이 내용은 대한침구학회와 한방척추관절학회 등 유관학회의 검증을 거쳐 공청회를 통해 최종본이 완성될 예정이다.

3. 침구임상연구 IRB 심의 사례 수집 및 분석

가이드라인 내에 보다 실질적인 정보를 제공하고, 실제 사례를 소개하여 침구임상연구 계획을 세울 때 도움을 주고자 경희대학교 한방병원 침구학과에서 2008년부터 2014년까지 실시된 침구임상연구를 대상으로 IRB 심의 과정에서 나온 지적사항들을 취합하였다. 본 연구는 연구계획서를 작성하여 경희의료원 한방병원 IRB의 정규심의를 통해 IRB 위원장의 승인을 받고, 각 연구별 연구책임자 및 책임 심사자의 동의를 득한 후 IRB 관련 서류를 열람하고 분석하였으며 개별연구에 대한 제목과 연구자는 공개하지 않도록 하였다.

III. 결 과

2008년부터 2014년까지 경희대학교 한방병원 침구학과에서 시행된 침, 뜸 관련 임상연구 20건에 대하여 윤리적 부분과 과학적 부분의 지적사항에 대하여 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 윤리적 부분

윤리적 부분에 대한 조사 결과 구비서류(6건), 구제약(2건), 대조군(2건), 동의서 및 설명문(10건), 보상비(2건), 보험(1건), 선정제외기준(1건), 승인기간(1건), 연구자(3건), 용어(1건), 이상반응(2건), 일치성(1건), 임상시험 승인(1건), 중재기록지(1건), 탈락자(1건), 환자모집(1건) 등의 측면에 대한 지적이 있었다(Appendix 1).

위의 지적 내용을 분야별로 정리해보면 먼저, 임상연구에서 피험자에게 시행되는 처치와 관련된 윤리적인 사항들이었다. 처치의 효과를 판단하는 데에 변수로 작용할 수 있는 진통제는 연구 기간 동안 복용을 제한하는 사례가 있었

으나, 이는 피험자에게 윤리적으로 문제가 될 수 있기 때문에 최근 연구에서는 구제약 복용을 허용하고 복용횟수를 하나의 평가변수로 활용하는 경향이 있다는 점을 들어 탈락률도 줄이고 측정변수도 늘어나는 효과를 볼 수 있도록 이를 권유하였다. 또한 대기군에서 어떠한 처치도 없이 대기하는 것은 비윤리적이므로 대조군에 생활 관리에 대한 교육을 실시하는 것을 권고하기도 하였으며, 자기공명영상장치(magnetic resonance artery, MRI)와 같은 검사기기를 활용한 연구에서 폐쇄공포증이 있는 환자는 연구 대상자에서 제외하도록 권고하여 피험자를 보호하고자 하였다.

부작용 및 이상 반응 관리에 있어서는 부작용 발생 위험이 큰 연구에서는 부작용 발생 시의 보상을 대비하여 보험 관계 서류를 제출하도록 하였으며, 이상반응이 발생하면 예정된 날짜가 아니어도 방문을 허용하도록 하고 이상반응 발생 시 대처 프로토콜을 작성하도록 권고하였다.

동의서 및 설명문과 관련해서는 동의서 서명날짜, 연구 제목, 임상시험 책임자의 주소, 약도, 상담시간, 야간이나 휴일에도 연락 가능한 연구담당자 연락처 등을 기입하도록 하였으며, 시행되는 검사와 진행일정에 대해 상세히 설명하도록 하였다. 증례기록지, 동의서, 설명문 등에 예전의 임상연구 관례에 따라 주민등록번호와 전화번호를 수집하기도 하는데 이는 개인정보 보호차원에서 문제의 소지가 있고 증례기록지에 포함되어 있으면 배정은폐에 문제가 되므로 삭제하도록 권고하였다.

교통비와 보상비는 구체적인 액수를 기술하고 언제 지급하는지 명시하도록 하였다. 보상비 지급 시 임상시험 종료 시에 일괄 지급하면 연구의 지속적 참여를 독려하는 유인책으로 작용하게 되어 비윤리적이므로 매 방문 시마다 분할하여 지급하는 것으로 수정하였다.

연구자와 관련된 사항들은, 연구 담당자는 해당 임상시험 실시기관의 소속인물로 하도록 수정하고 임상시험 담당자, 의료기기의 관리자의 실명을 명확하게 기재해야 한다고 권고하였다. 협진치료를 같이 하는 것이 프로토콜상에 있다면 의사를 공동연구자에 추가하도록 하였다. 또한 일반의약품이 아닌 구급약 처방이 필요할 때 그 필요성의 판단 주체와 처방권자가 누구인지를 명시하도록 하여 '윤리적인 사항을 고려하여 내과전문의에게 협진을 의뢰하도록 함'으로 수정하였다.

기타 사항으로는 먼저 법률적인 문제나 허가 등에 관련된 부분이 있었다. 장기간 침구임상연구가 필요할 때, IRB에서는 최대 1년까지지만 임상시험 승인을 허용할 수 있기 때문에 그 이후의 승인에 대해서는 1년 후 다시 승인을 받도록 하였으며 식약처 등의 품목허가 서류 등도 구비하여야 한다.

2. 과학적 부분

과학적 부분에 대한 조사결과 결측치(1건), 대조군(5건), 맹검(8건), 무작위배정(2건), 선정제외기준(9건), 선행연구(5건), 시술방법(2건), 연구디자인(3건), 중재(4건), 탈락기준(2건), 통계분석(11건), 평가변수(11건), 피험자 수 산정(6건) 등에 대한 지적이 있었다(Appendix 2).

연구자들의 추후 임상시험계획서 작성에 도움을 주기 위해 수정된 답변 중 일부를 소개한다.

연구 설계와 관련하여 환자 맹검에서 맹검을 유지하기 위해 군 간 피험자의 방문 시기를 다르게 설정하도록 권유한 사례가 있었다. 임상연구에서 시행되는 처치와 관련하여 시술자들의 통일성 확보 방안 마련을 위해 다국가 연구에서는 워크숍과 비디오 교육을 통해 국가 간의 시술방법을 통일하고 경험 위치는 WHO표준을 따르도록 권고하였다. 또한 시험 중단에 대한 기술이 모호하여, '증상이 완전 혹은 더 이상의 추가적 시술이 필요 없을 정도로 소실되었을 때는 시험자, 의뢰자, 모니터, 통계학자가 시험의 중단 여부를 결정할 수 있다'로 수정된 경우도 있었다.

경제성 평가에 있어서는 구체적으로 '비용효용 분석에 필요한 quality-adjusted life-year(QALY)를 측정하기 위해 EuroQol-5D(EQ-5D) 설문지를 사용하고 결정분석을 통해서 비용효과, 비용효용분석을 실시한다'는 내용을 추가하도록 권고하였다.

통계분석 관련 지적 사항에서, 연구계획서 초안에는 per protocol 분석을 임상시험 전 과정을 완료한 피험자를 대상으로 분석하겠다고 밝혔으나, '80 % 미만의 시술을 받은 환자로 탈락기준을 설정하였기 때문에 10회 이상 시술을 받은 피험자'를 대상으로 통계 분석을 하는 것이 권고되었다. 샘플 수가 적거나 정규성 검정을 만족하지 않을 경우에 대비하여 비모수 검정 방법을 기술하도록 권고한 경우도 있었으며, 3군 이상의 그룹이 있는 경우에는 *t*-검정이 아닌 ANOVA를 이용한 피험자 수를 산출하는 것이 권고되었다.

IV. 고 찰

침구임상시험 가이드라인의 작성을 통하여 연구자들이 추후 침구임상시험 연구계획서를 작성하고 IRB에 제출할 문건을 작성하는 데 도움이 되고자 한다. 본 논문에서는 침구임상시험 가이드라인의 개발과정 및 구성에 대해서 소개하였으며 상세 내용은 향후 출판 및 식약처에 제청할 침구임상시험 가이드라인의 전문에 접근할 수 있도록 하여 활용성을

높이고자 한다. 한편 본 논문에서 침구임상시험 연구계획서 IRB 심의 시에 자주 지적되는 사례를 윤리적 측면과 과학적 측면으로 구분하여 보고하였으며, 연구자들이 연구계획서를 작성할 때 참고하여 실질적인 도움이 되고자 하였다.

한약이나 침 등의 한의약, 보완대체의학분야 임상연구가 점차 활발해지면서 임상연구의 방법론적·윤리적 고려사항 등에 대한 논의가 늘어나고 있다. 침과 한약 연구의 윤리적 고려사항을 제안하고²¹⁾, 침치료 대조군의 형태별로 고려할 사항을 보고하거나²²⁾, 맹검이나 삼 대조군, 최적 치료법 등의 특수한 주제에 대해 논하고²³⁾, 효과와 효력연구를 구분하여 침연구 디자인 시에 고려해야 할 사항에 대해 제시하기도 하였다²⁴⁾. 이런 시도들에 힘입어 2014년에는 WHO의 임상시험등록 국제 레지스트리(WHO International Clinical Trials Registry Platform, WHO ICTRP)에 등록된 453개의 침연구 프로토콜에 대해 분석한 결과 2007년 이후에는 무작위배정, 맹검, 배정은폐 등의 측면에서 침 연구의 질이 좋아지고 있으며 특히 IRB 승인을 받은 연구들의 경우가 더 질이 좋았음을 보고하기도 하였다²⁵⁾.

한편 국내의 현황을 보면, 한의약 임상시험의 가이드라인은 ‘생약(한약)제제의 임상시험 지침 - 진해거담제’ 등 총 6편이 존재하나 침구임상시험에 대한 가이드라인은 전무한 현실이다²⁶⁾. 본 침구임상시험 가이드라인과 IRB 지적사항 사례는 국내에서 최초로 제안되는 것이므로 향후 지속적인 개정작업을 통해 연구자들에게 많은 도움을 줄 것으로 보인다. 하지만 국내 현실과 규정만을 반영한 것이기 때문에 추후 국제적인 기준으로 자리매김 하기 위해서는 다국가 연구자들과의 협력이 필요할 것으로 보인다. 윤리적 측면을 보면 기존에 국내 한방병원 IRB 및 임상시험의 실태에 대한 보고는 있었으나 IRB에서 실질적으로 지적되는 사례에 대한 보고는 없었다²⁷⁾. 특히 한의약임상시험에서도 점점 고려할 윤리적 측면이 많아지고 있으므로 연구자가 간과하기 쉬운 윤리적 부분에 대해서도 보고한 것에 의의가 있다고 볼 수 있다²¹⁾. 또한 과학적 측면에서도 《대한침구학회지》 논문의 통계적 오류에 대해 보고하거나¹⁹⁾, 바이오, 생약 임상시험계획서의 통계분야에 대한 다빈도, 공통 보완 사항 작성에 대한 식약처에서 발간한 가이드라인이 존재하지만²⁸⁾, 이 역시 통계 분야에 국한되어 있어서 임상시험계획서 전 분야를 아우를 수 없기 때문에 침구임상시험 가이드라인의 작성과 함께 이루어진 본 논문의 보고가 의의가 있다. 하지만 단일 기관의 사례이므로 한의약 침구임상시험 전반에 대해서 일반화시키기 어려운 점이 존재할 수 있다.

윤리적 측면에서 자주 지적되는 사항으로는 ① 구제약 측면에서 구제약의 복용여부나 처방권자의 기술, ② 대조군 측면에서 대기군 설정 시의 윤리적 문제, ③ 동의서 및 설명

문에서는 쉬운 용어의 사용, 동의서 서명날짜, 문제가 생겼을 때의 연락처, 연구 진행상황 및 검사, 보상비 등에 대한 고지, 미성년자 포함 시의 대리인 문제, 비밀보장, ④ 피험자 보상기준을 상세히 명시하고, 보상비나 교통비 지급 시에는 일괄 지급이 아닌 분할 지급을 해야 하며, ⑤ 이상반응이나 연구탈락자 발생 시의 대처방안, ⑥ 기타 행정적(서류미비, 연구기간, 연구자) 사항 등이 지적되었다.

윤리적 지적사항과 관련된 논의를 좀 더 살펴보고자 하겠다. 구제약 복용에 관해서, 예전 연구에서는 구제약을 제한한 사례도 있었으나, 윤리적 고려와 함께 최근에는 진통제의 복용을 금지하지 않고 이차평가변수의 하나로 설정하는 연구도 있다. 긴장성 두통, 편두통에 대한 체계적 문헌고찰과 메타분석에서 진통제 복용을 이차평가변수로 포함시켜 분석을 하기도 하였다^{29,30)}. 따라서 구제약을 금지하기보다는 투약이력을 추적하여 평가지표에 포함시키는 것이 타당할 것으로 보인다. 무처치 대조군이나 대기대조군을 설정할 때는 질병의 자연경과에 대비하여 치료법의 효과를 알 수 있는 장점이 있기 때문에 만성적이고, 생명에 위협을 주지 않는 경형통, 요통, 슬통 등의 질환에서의 무처치 혹은 대기대조군 사용은 유용하다고 보고된 바 있다³¹⁾. 동의서의 비밀보장 문제도 자주 이슈가 되는데, 동의서에는 코딩시스템과 시건장치가 있는 캐비닛과 같은 데이터 비밀 보장유지를 위해 적용되는 절차에 대해서 언급을 하되, 연구 자료에 접근할 잠재적 관련 기관 목록을 언급하여 자신의 자료가 노출될 가능성이 있다는 사실을 인정할지 스스로 판단하게 하는 것도 좋은 전략이 될 수 있다³²⁾.

과학적 측면에서 자주 지적되는 사항으로는 ① 대조군 측면에서 대조군 선정과 치료법 선택의 근거와 대조군의 치료방법, ② 맹검 측면에서 피험자, 시술자, 평가자의 맹검 유지 방법에 대한 상세한 기술과 증례기록서나 치료방법으로 인한 맹검유지의 어려움 등에 대한 지적, ③ 무작위 배정의 방법, ④ 선정제외기준 측면에서 특정질환의 진단법이나 선정배제사유의 자세한 기술, 선정배제 기준에 영향을 줄 수 있는 약물이나 질환의 명시, 선정배제 기준의 근거제시에 대한 지적, ⑤ 선행연구 측면에서 혈위 선정과 시술방법의 근거, 치료법의 유효성과 안전성, 치료 기전이나 연구 질문에 대한 근거, ⑥ 시술방법 측면에서 시술방법의 상세한 기술 및 표준화, ⑦ 중재 측면에서 병용허용약물, 병용금지약물, washout period 등에 대한 근거 및 상세기술, ⑧ 탈락 기준의 상세한 제시, ⑨ 통계분석 부분에서 연구디자인에 따른 각 측정지표별로 적절한 통계분석 방법과 측정시점, intention to treat / per protocol(ITT / PP) 분석에 대한 서술, 비모수 검정 방법의 제시, 일차평가지표의 명확한 제시, 각 평가지표의 상세한 설명과 근거기술, 평가변수의 적

절성, ⑩ 피험자 수 산출에서 산출의 근거가 되는 문헌의 명시, 탈락률, 유의수준, 검정력 등의 피험자 수 산출 조건의 명시, 피험자 수 산출 공식의 적절성 등이 주로 지적되었다.

과학적 지적사항과 관련된 논의를 좀 더 살펴보고자 하겠다. 맹검과 관련하여, 침 연구에서는 거짓침을 사용함에 있어서 환자를 속여야 하는 경우가 종종 발생하는데, 예전의 침 연구들은 환자에게 거짓침의 존재나 거짓침과 진짜침 중 어느 것을 사용하는지 잘 고지하지 않는 것으로 보고된 바 있다³³⁾. 미국 정신과학회에서는 속이기 기술을 사용해야 인간 행동의 특정 측면을 조사할 수 있기 때문에 이에 대한 행동 강령을 수립하였다. 속이기 기술을 사용할 때 연구자는 연구대상자에게 새로 발생하거나 악화되는 피해 가능성을 검토한 비용 대비 이득 분석을 수행하도록 하고, 고려할 대안적 방법을 생각하며, 연구 종결 시 속이기에 대한 충분한 설명이나 해당 정보를 제공하는 것을 유보한 것의 정당성을 명시하고, 마지막으로 연구 참여자의 안전과 편안함을 가장 우선시 하도록 하였다³²⁾. 무작위 배정 방법과 관련하여 동아시아에서처럼 한의약 치료가 널리 쓰이고 효과가 있다고 믿어지는 문화권에서는 플라시보 치료를 받는 것에 대한 거부감이 있다. 이를 보완하기 위해 무작위 배정에 동의한 사람은 치료군과 대조군에 무작위로 배정하고 그렇지 않은 사람은 원하는 군을 선택해서 추적 관찰하는 comprehensive cohort 디자인이나, 치료군과 대조군에 무작위 배정 후 각각 배정된 군에 있는 것을 희망하지 않으면 연구에 참여하지 않거나 다른 군으로 다시 배정하는 Baskerville modified randomized controlled trial(RCT) 디자인 등이 제안된 바 있다. 하지만 선호도가 confounder로 작용하여 내적 타당도를 떨어뜨릴 수 있다는 문제점 등이 존재한다²¹⁾.

이상에서 살펴본 것처럼, 침구임상시험 가이드라인의 작성과 IRB 심의내역 실례를 통한 자주 지적되는 사례 모음을 통해 침구임상시험 연구계획서의 질이 높아질 것으로 기대된다. STRICTA를 통해 침 연구방법론의 적절성을 평가한 연구처럼¹⁵⁾ 본 임상시험 가이드라인을 제정을 통해 임상시험계획서의 적절성에 대한 평가도 이루어질 수 있을 것으로 보인다. 하지만 지적 사례의 일반화를 위해서는 국내 다른 기관의 사례 역시 조사할 필요가 있으며, 가이드라인의 국제적 통용을 위해서는 다국가 침구임상연구자들의 참여와 국제 임상시험 규정을 참고할 필요가 있을 것이다.

V. 결 론

침구임상시험 가이드라인의 구성은 다음과 같다. 1) 임

상연구 기본사항, 2) 연구방법, 3) 침구시술 가이드라인, 4) 통계학적 고려사항, 5) 임상시험 보고지침, 6) 침구임상 연구 시 고려할 윤리적 문제, 7) IRB 심의 내역 실례를 통한 자주 지적되는 사례 모음. 이 중 7)번 작성 과정에서 2008년부터 2014년까지 경희대학교 한방병원 IRB의 침, 뜸 임상시험 심의내역을 조사한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. IRB에서 자주 지적되는 윤리적 측면은 구비서류, 구 제약, 대조군, 동의서 및 설명문, 보상비, 보험, 선정 및 제외기준, 승인기간, 연구자, 용어, 이상반응, 일치성, 임상시험 승인, 증례기록지, 탈락자, 환자모집 등에 대한 지적이 있었다.
2. IRB에서 자주 지적되는 과학적 측면은 결측치, 대조군, 맹검, 무작위배정, 선정 및 제외기준, 선행연구, 시술방법, 연구디자인, 중재, 탈락기준, 통계분석, 평가변수, 피험자 수 산정 등에 대한 지적이 있었다.
3. 본 논문을 통해 지적된 임상시험계획서의 윤리적·과학적 측면은 실제 침구임상시험 가이드라인 작성 시에 활용하고자 한다.
4. 침구임상시험 가이드라인을 통해 임상시험계획서 작성 시에 제기되는 여러 문제에 답변을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

VI. 감사의 말씀

본 가이드라인의 작성 및 검토 과정에 힘써주신 경희대학교 한의과대학 김용석, 이의주, 이향숙 교수님, 부산대학교 한의학전문대학원 신병철 교수님, 한국한의학연구원 이명수 박사님께 감사의 말씀을 드립니다.

VII. References

1. Gu J, Zhao Y, Wang X, Jiang J, Tian J, Yang K. Registration quality assessment of acupuncture clinical trials, PLoS ONE. 2013 ; 8(3) : e59506. doi : 10.1371/journal.pone.0059506.
2. Birch S. Clinical research on acupuncture: Part 2, Controlled clinical trials, an overview of their methods. J Altern Complement Med. 2004 ; 10(3) : 481-98.

3. Shuai P, Zhou X-H, Lao L, Li X. Issues of design and statistical analysis in controlled clinical acupuncture trials: an analysis of English-language reports from western journals. *Stat Med*. 2012 ; 31(7) : 606-18.
4. Kim JE, Kang KW, Kim TH et al. A systematic review and meta-analysis of acupuncture trials in republic of Korea that used sham acupuncture as a control group the acupuncture. *The Acupuncture*. 2011 ; 28(6) : 1-17.
5. Jang JY, Kim SJ, Kim NS, Nam SS, Kim YS. Review and analysis of sham acupuncture in acupuncture clinical trials. *The Acupuncture*. 2011 ; 28(5) : 29-38.
6. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement : updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010 ; 340 : c332. doi : 10.1136/bmj.c332.
7. MacPherson H, Altman DG, Hammerschlag R et al. Revised STandards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture(STRICTA): extending the CONSORT statement. *PLoS Med*. 2010 ; 7(6) : e1000261. doi : 10.1371/journal.pmed.1000261.
8. Gagnier JJ, Boon H, Rochon P et al. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2006 ; 144(5) : 364-7.
9. Lee HS, Cha SJ, Park HJ, Seo JC, Park JB, Lee HJ. Revised STandards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture(STRICTA): extension the CONSORT statement. *Korean Journal of Acupuncture*. 2010 ; 27(3) : 1-23.
10. Kim WY, Lee SD, Lim BM, Kim KS. The assessment of appropriateness of acupuncture methodology based on STRICTA recommendations. *The Acupuncture*. 2007 ; 24(5) : 151-70.
11. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE initiative. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology(STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007 ; 335(7624) : 806-8.
12. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, TREND group. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*. 2004 ; 94(3) : 361-6.
13. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of reporting of meta analyses. *Lancet*. 1999 ; 354(9193) : 1896-900.
14. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996 ; 17(1) : 1-12.
15. Kim YY, Yoo JH, Lee, SK, Lee SW. Quality assessment of randomized controlled trials using herbal remedies in Korea. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2007 ; 25(5) : 927-33.
16. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific. Guideline for clinical research on acupuncture. WHO Regional Publications, Western Pacific Series No.15. 1995.
17. Kim KS, Yoon JH, Kim KH, Jang JH, Lee SD. Guideline for clinical reasearch on acupuncture. *The Acupuncture*. 2003 ; 20(5) : 1-27.
18. MacPherson H, Hammerschlag R, Lewith GT, Schnyer RN. *Acupuncture Research*. Seoul : Elsevier Korea. 2009.
19. Lee SD. An assessment of statistical validity of articles published in the Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society: from 1984 to 2002. *The Acupuncture*. 2004 ; 21(1) : 176-88.
20. Kwon YK. Development of Korean medicine clinical study guideline. *Health Industry Technology Trend*. 2006 ; Summer : 128-34.
21. Zaslowski C. Ethical considerations for acupuncture and chinese herbal medicine clinical trials: a cross-cultural perspective. *Evid-Based Complement Altern Med*. 2010 ; 7(3) : 295-301.
22. Hammerschlag R. Methodological and ethical issues in clinical trials of acupuncture. *J Altern Complement Med*. 1998 ; 4(2) : 159-71.
23. White AR, Filshie J, Cummings TM. International acupuncture research forum. *Clinical trials of*

- acupuncture: consensus recommendations for optimal treatment, sham controls and blinding. *Complement Ther Med*. 2001 ; 9(4) : 237–45.
24. Sherman KJ, Cherkin DC. Challenges of acupuncture research: study design considerations. *Clin Acupunct Orient Med*. 2002 ; 3(4) : 200–6.
25. Gu J, Wang Q, Wang X et al. Assessment of registration information on methodological design of acupuncture RCTs: a review of 453 registration records retrieved from WHO international clinical trials registry platform. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014 ; 1–8. doi : 10.1155/2014/614850.
26. Korea Food and Drug Administration Herbal Medicine Policy Division. Evaluation guideline of herbal medicine clinical trial: antitussive expectorant medicine. Korea Food and Drug Administration, Seoul, 2007. 6.
27. Jung HJ, Park JE, Choi SM. Current status of institutional review boards and approvals of clinical research in oriental medical hospitals in Korea: a survey. *J Korean Oriental Med*. 2010 ; 31(1) : 122–9.
28. Korea Food and Drug Administration Biopharmaceutical Policy Division. Guideline for biopharmaceutical clinical trial protocol writing: frequently, commonly indicated statistic improvement point. Korea Food and Drug Administration Biopharmaceutical Policy Division, Seoul, 2013. 12.
29. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 ; (1) : CD007587. doi : 10.1002/14651858.CD007587.
30. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 ; (1) : CD001218. doi : 10.1002/14651858.CD001218.pub2.
31. Hopwood V, Lewith G. Acupuncture trials and methodological considerations. *Clin Acupunct Orient Med*. 2003 ; 3(4) : 192–9.
32. Elizabeth AB, Robert JA. Institutional review board : management and function. 1st edition. Seoul : GCO Science, 2011 : 353–61.
33. Linde K, Dincer F. How informed is consent in sham-controlled trials of acupuncture? *J Altern Complement Med*. 2004 ; 10(2) : 379–85. doi : 10.1089/107555304323062374.

Appendix 1. Ethical and Administrative Review Pointed Out by IRB

분 류	윤리적 측면 지적 사항
구비서류	<p>봉약침 제품의 특성 및 개발회사 명시</p> <p>연구계약서 사본 첨부</p> <p>연구자의 임상시험 윤리교육 서류 미비</p> <p>임상시험에 사용되는 기기에 대한 식약처 허가사항, 품목허가증이나 수입허가증 등과 제품관련 정보 제출</p> <p>의료기기 임상시험의 경우 의료기기 안정성에 대한 시험성적서가 나온 후 IRB 신청을 해야 함. 현재는 안전성에 대한 근거자료가 결여되어 심의판정이 어려우며 시험성적서 서류를 갖춘 이후에 재심의 하는 것이 바람직 함</p>
	<p>측정기기(HRV, SCR)에 대한 제원 명시</p>
구제약	<p>2주 연구기간 동안 진통제 복용을 제한하고 있으나 최근 연구에서 이를 허용하고 복용횟수를 하나의 평가변수로 활용하는 경향이 있음. 탈락률을 줄이고 측정변수도 늘어나는 효과가 있어 이를 권유함</p> <p>연구기간 내에 당뇨병성 신경통증의 통증조절을 위한 목적의 약물사용을 금지하고 구급약을 처방하도록 되어 있는데 구급약 처방 필요성의 판단여부와 처방권자가 누구인지 명시</p>
대조군	<p>Waitinglist 그룹에서 4주간 어떠한 처치도 없이 대기하는 것은 비윤리적이므로 생활교육 등 최소한의 환자교육과 관리가 필요함</p>
	<p>안면마비의 8주간 대기대조군 설정 시의 윤리적 문제를 설명하기 위한 근거자료 제시</p>
동의서 및 설명문	<p>미성년자 포함 시 동의인에 대리인 필요</p> <p>동의서 서명 난에 날짜 필요</p> <p>경어체로 통일하여 수정</p> <p>‘Screening’, ‘시험설계’ 등의 용어는 일반인에게 낯선 용어이며, 전기 자극 시술을 피험자가 구체적으로 이해할 수 있도록 재작성 요망</p> <p>연구제목, 임상시험 관련 책임자의 주소, 약도, 상담시간, 연구담당자 연락처, 야간 및 휴일 등의 연락처 추가</p>
	<p>대상자의 선정과 배제기준 및 일자별 방문표 추가</p>
	<p>주민등록번호 삭제</p>
	<p>혈액검사가 시행되므로 혈액검사에 대한 명시</p>
	<p>피험자를 연구대상자라는 용어로 변경</p>
	<p>교통비 및 피험자 보상비에 대해서 구체적으로 명시</p>
보상비	<p>임상시험 종료 시에 한꺼번에 보상비를 지급하지 말고 중도 탈락자에 대한 보상을 위해 방문횟수에 따른 사례비 지급</p> <p>교통비가 치료군과 대조군에서 서로 상이하며 개별시험대상자 임상시험 종료 시 지급으로 되어있는데 매 방문 시 균등 분할하여 지급할 것을 권고하며, 두 군의 교통비가 상이한 것이 문제의 소지가 없는지에 대한 고려 필요함</p>
보 험	<p>피험자 보상기준에 대해서 구체적으로 명시하고 침치료 부작용 발생 시의 보상을 대비한 보험관계 서류 제출</p>
선정제외기준	<p>제외기준 : MRI를 이용한 연구이므로 폐쇄공포증 환자 포함</p>
승인기간	<p>임상시험 기간이 3년으로 되어 있는데 IRB에서는 최대 1년 이상 승인 불가능함</p>
연구자	<p>연구담당자는 본 임상시험 실시기관 소속인물로 하거나 아니면 모니터링 요원으로 변경기재</p>
	<p>임상시험제품 및 의료기기 관리자명 및 임상시험담당자의 구체적인 이름 명시</p> <p>협진치료를 같이 하는 것이 프로토콜상 있다면 의사를 공동연구자에 추가해야 함</p>
용 어	<p>건강인에 대한 임상시험이므로 3상이 될 수 없음</p>
이상반응	<p>이상반응 발생 시에는 예정된 일자가 아니어도 방문할 수 있도록 허용</p> <p>이상반응 발생 시에 가능한 최선의 치료방법을 제공한다고 되어 있으나 구체적으로 어떤 프로토콜을 따를 것인지 명시할 것</p>
일치성	<p>임상시험 진행일정표와, 방문차수별 관찰항목, 증례기록서 등에서 진행 일정이 서로 상이함. CRF와 설명문, 연구계획서 등에서 서로 내용이 상이함.</p>
임상시험승인	<p>일반적인 침 임상연구는 식약처 승인 대상 연구가 아님</p>
증례기록지	<p>증례기록지, 진료기록부에 전화번호 삭제</p>
탈락자	<p>연구에서 탈락된 사람의 치료는 어떻게 할 것인지 기술</p>
환자모집	<p>다기관 임상시험에서 증화에 따른 2차 배정을 할 경우 경쟁적 모집인지 비경쟁적 모집인지 명시</p>

Appendix 2. Screview Review Pointed Out by IRB

분 류	과학적 측면 지적사항
결측치	2일간 시행하는 실험에서 두 번째 날 방문을 하지 않은 경우에 데이터를 어떻게 처리할 것인지 언급이 없음
대조군	STRICTA의 대조군 선택을 정당화 할 근거에 대해 명확히 기술할 것. 경희대 침구의학과 물리치료의 임상효과라는 표현은 적절한 근거가 아님 대기군이 생활요법을 받는 것이 논란이 될 수 있음. 다음 세 가지 중 하나를 택할 것 - 생활요법 자체의 삭제, 두 군 모두 생활요법 적용, 대조군이 생활요법을 받는 것을 희망하는 사람이 많다면 제목 자체를 생활요법과 침치료군의 비교연구로 수정 대기군이 연구종료 후 받을 침치료를 구체적으로 기술 거짓침에 대한 정보를 보완할 것 항응고제 복용군에 대한 포함 기준만 있고 대조군(비복용군에 대한 선정기준이 없음). 대조군을 연령, 성별, 질환 등의 조건에 따라 매칭을 하는 것도 좋음.
맹 검	비경혈 천자로 1.5 cm 경혈에서 떨어진 위치를 취할 경우 시술자 맹검은 불가능하므로 이중맹검이라는 표현 삭제 대기군이 존재하면 피험자의 맹검 유지가 불가능함 환자 맹검이 불가능한 경우, 평가자 맹검을 할 경우에는 평가자 맹검을 위한 구체적 방안 명시 대기군과 시험군의 증례기록서가 다르므로 평가자의 맹검이 유지될 수 없음. 평가자 맹검이라는 단어 삭제요망 증례기록서의 침치료 부작용에 대한 질문으로 맹검에 영향을 줄 수 있으므로 맹검을 포기하거나 증례기록서 수정 환자만 맹검을 하고 시술자 맹검을 하지 않으므로 시술자 교육 등의 맹검 유지 방법 보완 평가자가 일상적으로 병동에 출입해서 맹검 유지가 어려우므로 맹검 유지를 위한 전략을 상세히 기술하거나 평가자 맹검이라는 부분을 삭제 맹검 성공의 정의를 명확하게 기술하고 맹검률의 통계적 비교를 위한 카이제곱 검정의 분할표가 어떻게 구성되는지 명시
무작위배정	무작위 배정의 구체적인 방법 명시 무작위배정 이후에 총화하는 것이 아니고 총화 이후에 무작위 배정해야 함 탈락기준에 과도한 음주가 있는데 과도한 음주의 기준제시 원형탈모에 대한 진단기준 제시 일측성 안면신경마비를 진단받은 지 6개월이 지난 자를 후유증의 침치료로 결정한 근거자료 명기 중풍과 두통이 혼재되어 있는데 질환군을 분리하고 진단 및 선정기준 구체화. 중풍의 경우 출혈성·허혈성으로 분류하고 허혈성에도 여러 분류가 있으며 두통의 경우에도 긴장성 두통, 편두통 등에서 특정한 두통으로 한정할 것.
선정제외 기준	급성기 환자 기준을 발병 3주로 잡은 근거 제시 선정기준에서 항응고제를 시험기간 내에 복용한 자라고 하였는데 시험기간이라는 표현이 명확하지 않으므로 명확히 서술 선정 제외 기준에 평가변수(통증 정도)를 이용한 cut-off value를 설정할 것 심박변이도에 영향을 줄 약물이나 질환에 대한 구체적인 기술이 필요함. 예를 들어 근육이완길항제 항콜린성 약제, 신경정신과 약물, 관상동맥질환, 동맥경화, 당뇨병 등의 질환 건강인을 판단하기 위한 최소한의 내과적 검진 및 이학적 소견, 임상병리검사를 추가. 제외기준에 자율신경계 이상을 초래할 수 있는 내분비질환, 심장질환, 정신과질환 등을 추가할 것 봉약침의 약리작용, 적응증, 유효성과 안전성 제시
선행연구	비만치료를 위해 사용된 치료 혈위에 대한 근거자료 명기 연구의 근거 부분에서 “~현상이 일어날 것이라고 가정할 수 있다”라고 되어 있음. 그에 대한 기존 근거나 자료에 대한 보완 필요 선행연구에 대한 근거를 보완할 것 전기자극, 온열자극의 자극강도, 빈도 등에 대한 참고문헌 제시
시술방법	시술자들의 시술방법의 통일성 확보 방안 필요. 예를 들어 국가 간 워크숍 및 비디오 교육 등을 통해 시술방법 통일 및 WHO 경혈표준 준수 20분간 전침자극을 시행할 때 구체적으로 Hz, 강도, 자극모드 등 어떤 전기자극을 받는지, 5분간의 휴식기가 침치료 사이에 있는지 중간에 있는지 등 전침치료 방법에 대한 구체적 기술 필요
연구디자인	연구제목을 출혈성 경향이 아닌 지혈에 미치는 영향으로 수정하고 평가항목들도 수정 환자 대조군 연구는 후향적 연구를 의미하므로 전향적인 의미가 있는 연구 디자인, 예를 들어 코호트 연구

	<p>구 등으로 수정</p> <p>Study design을 그림으로 표현할 것</p>
중 재	<p>비용허용약물, 비용금지약물에 대해서 상세히 기술할 것</p> <p>정형외과적 치료를 지속한다고 할 때 정확한 치료 내용 및 비용 처치, 금기 처치 명시</p> <p>혈위 선정에 대한 근거, 위치, WHO 명칭 제시</p> <p>치료기간 사이에 1주간의 washout period가 적절하지 않을 수 있음</p>
탈락기준	<p>시험 중단에 대한 명확한 기술 예를 들어 '안면마비 후유증 증상이 완전 혹은 더 이상의 추가적 시술이 필요 없을 정도로 소실된 경우에는 시험자, 의뢰자, 모니터, 통계학자가 시험의 중단 여부를 결정할 수 있다'라는 식으로 기술할 것</p> <p>탈락기준에서 주 2회 치료의 80 % 이상 수행이라는 표현을 실제 치료 횟수(23회 이상)로 바꿀 것</p> <p>경제성 평가에 대해 구체적으로 기술, 예를 들어 '비용효용 분석에 필요한 QALY를 측정하기 위해 EQ-5D 설문지를 사용하고 baseline, visit14, visit 16에 조사한다. 결정분석을 통해서 비용효과, 비용효용분석을 실시한다'라는 식으로 기술할 것</p> <p>ITT 분석과 PP분석의 내용을 혼동함</p> <p>Per protocol 분석을 위해서 임상시험 전 과정을 완료한 피험자를 대상으로 분석이라고 하였으나, 탈락 기준을 80 % 미만의 시술을 받은 환자로 설정하였으므로 PP분석 대상을 ○회 이상 시술을 받은 피험자 등으로 수정</p>
통계분석	<p>Primary outcome을 명확히 제시하고 각 평가지표별로 해당하는 통계분석방법 제시</p> <p>독립 t 검정 시 환자 수가 너무 적거나 정규성 검정을 만족하지 않을 경우의 비모수 검정방법 제시</p> <p>ANCOVA 검정방법을 쓸 경우 공변량과 fixed factor에 대한 명확한 기술</p> <p>유효성 평가기준과 통계분석방법을 언제 측정할, 어떤 변수를 대상으로 어떤 통계분석방법을 사용하여 검정하겠다는 내용 명시</p> <p>중도 탈락하는 피험자비율이 높을 것으로 예상되므로 ITT/PP분석 중 어느 것을 주요 분석방법으로 사용할 지에 대한 기술이 필요하며 이상치 처리를 위한 방안이 기술되어야 함</p> <p>CMH검정은 2 by 2범주의 경우에 사용하는 것으로 4그룹에서는 적절하지 않음</p> <p>연구목적이 항응고제 복용군과 비복용군의 침치료 시 출혈관련 이상반응 빈도에 차이가 있다는 것을 보 인다면(일반적인 연구)현재 분석방법이 맞지만, 차이가 없다는 것을 보이고자 한다면 동등성 검정방법을 시행해야 함</p> <p>일차평가변수는 한 가지만 설정하고 4그룹의 비교이므로 t 검정 대신에 ANOVA 등을 사용할 것</p> <p>시술자는 1인으로 권고하고 평가자는 반드시 1인 이어야 함</p> <p>유효성과 안전성 평가항목을 구체적으로 명시하고, 시술되는 검사들의 의미에 대한 설명과 근거자료를 달 것</p>
평가변수	<p>Primary outcome을 여러 개가 아닌 하나로 설정할 것</p> <p>광학촬영기를 이용한 피부검사 방법에 대한 상세한 기술이 필요함</p> <p>Mymop Korean version이 여러 가지 버전 중 어떤 것을 사용할지 기술</p> <p>임상시험 진행일정표와 f/u 시의 검사항목에 대한 기술</p> <p>EEG와 TCD 기계 사용 시 여러 번 측정을 반복하여 평균을 내고 측정자에 대한 기술을 보완하여 기기 및 측정자에 의한 오류를 줄일 것</p> <p>EEG와 TCD 기계의 어떤 평가 항목 간의 상관성을 볼 것인지 분석에 대한 구체화와 1, 2차 평가 변수를 명확히 기술할 것. 또한 EEG와 TCD는 측정기기이지 측정변수가 아님</p> <p>두통연구에서 한국어판 두통영향검사를 사용하나 측정자체가 지난 4주간의 상태를 묻고 있어 수일 내 f/u하는 본 연구와는 맞지 않음</p> <p>치료 후 어느 시점에 이상반응을 평가하는지 구체적인 시기와 방법 기술. 즉, 즉시 평가하는 지표와 일정 시간 경과 후 측정하는 지표의 평가시점에 대한 정확한 정보 필요</p> <p>부작용 인과관계 확인을 위한 Naranjo 알고리즘은 약물 부작용을 위한 문항으로 침연구에 적용가능하지 않은 부분도 많으므로 침연구에서 어떻게 활용할지 방안 마련</p>
피험자 수 산정	<p>피험자 수 산출근거가 되는 연구를 제시하고 유의수준, 검정력, 탈락률을 명시할 것</p> <p>샘플 수 산정을 위한 평균 표준편차가 전부 14.5인데 정확한 수치 재확인</p> <p>3군의 임상시험에서 표본 수 산출 시 3군을 2군씩 짝지어 표본수를 산정하면 알파오류가 2~3배 상승함. 따라서 ANOVA를 이용한 샘플 수를 산정하든가 예비연구로 실행</p> <p>카이제곱 검정을 위해서는 각각의 관측 값이 독립적이어야하나 동일한 연구자에게 7번의 침치료를 시행 하므로 독립성이 훼손됨. 동일 개체에서 다른 시점에 얻어지는 자료는 독립적 자료가 아니고 반복측정 자료에 해당됨. 따라서 피험자 수 재산정</p> <p>비열등성 검정을 위해서는 비열등성에 대한 근거가 명확하지 않으면 동등성 검정으로 가는 것이 적절함</p> <p>피험자 수가 pilot study 규모보다는 훨씬 크기 때문에 적절한 primary outcome을 선정하여 샘플 수 산정</p>

