

시뮬레이션을 이용한 의료기기 평가결과의 규제 적용을 위한 신뢰성 입증 설계

이태희, 이수경, 이주선, 김소희, 박해대, 고동현*

*식품의약품안전평가원

2taehee@korea.kr, sk1218@korea.kr, idcg01@korea.kr, tg5010@korea.kr, hdspace@korea.kr, *godh@korea.kr

Designing Credibility Establishment for Regulatory Application of Medical Device Evaluation Results Using Simulation

Tae-hee Lee, Su-kyoung Lee, Ju-seon Lee, Sohee Kim, Hae Dae Park, Donghyun Go*

*National Institute of Food and Drug Safety Evaluation

요약

최근 의료기기 분야에 안전성과 성능 확인을 위한 목적으로 컴퓨터 모델링 및 시뮬레이션(이하 CM&S)을 활용하고자 하는 다양한 시도가 이루어지고 있다. 본 연구에서는 규제기관 제출을 목적으로 하는 의료기기 성능 CM&S 결과의 신뢰성을 높이기 위해, V&V40 프레임워크 중 모델위험 정의까지의 프로세스를 분석하였다. 또한 실제 고위험도 의료기기인 인공무릎관절의 피로시험을 대입하여 관심문제, 사용상황, 위험관리 기반 모델 위험도 산정의 신뢰성 입증활동의 설계사례를 제안한다.

I. 서론

최근 의료기기 분야에 안전성과 성능 확인을 위한 목적으로 컴퓨터 모델링 및 시뮬레이션(이하 CM&S)을 활용하고자 하는 다양한 시도가 이루어지고 있다. 미국 FDA에서는 CM&S 의료기기 평가기술이 벤치테스트, 동물시험, 임상시험에 이은 제4의 규제사결정 증거로 활용될 수 있는 가능성을 제안하고 있다[1]. 그러나 의료기기는 환자 또는 기기 사용자에게 일으킬 수 있는 잠재적 위험을 갖고 있어, CM&S 결과의 신뢰성(Credibility)을 확보하는 것은 무엇보다도 중요하다. CM&S 신뢰성 확보 관련 연구가 가장 많이 진행된 국가는 미국으로, ASME (미국기계공학회)에서는 검증(Verification) 및 유효성확인(Validation) 활동의 관련성과 적합성을 평가하기 위한 위험도 기반의 프레임워크를 포함하는 V&V40 표준을 제안하였다[2]. V&V40 표준은 의료기기의 다양한 상황에 적용되도록 광범위한 영역에 대한 포괄적인 프레임워크를 제공하는 장점이 있으나, 의료기기 개별 사용상황에 바로 적용하기에는 어려움이 있다. 특히 규제기관에 제출하는 용도로써의 CM&S 결과는 더 높은 신뢰성을 요구할 수 밖에 없으므로, 용도에 맞는 세부기준이 요구되는 실정이다. 실제로 국내 식약처 의료기기 민원 구비서류를 분석한 결과에서, CM&S 결과보고서는 보조자료로써 꾸준히 제출되고는 있으나 직접적인 규제근거로 인정된 바는 없다[3]. 따라서, 본 연구에서는 규제기관 제출을 목적으로 하는 의료기기 성능 CM&S 결과의 신뢰성을 높이기 위해, V&V40 프레임워크 중 모델위험 정의까지의 프로세스를 분석하였다. 또한 실제 인공무릎관절의 피로시험을 대입하여 관심문제, 사용상황, 위험관리 기반 모델 위험도 산정의 예시를 제안하고자 한다.

II. 본론

CM&S 신뢰성 평가는 관심문제(Question of Interest) 설정과 관심문제 해결을 위한 컴퓨터 모델의 사용상황(Context of Use)를 정의하는 것에서 시작한다. 정의된 관심문제와 사용상황에 따라 모델 위험도 단계 및 신뢰성 요인은 달라질 수 있으므로 규제기관 제출이라는 목적을 반영하여 관심문제와 사용상황을 설정하는 것이 특히 중요하다.

1. 관심문제(Question of Interest, ?OI)

관심문제는 해결하려는 특정 질문, 결정 또는 우려사항으로 CM&S 활동에만 초점을 맞춘 것이 아닌 프로젝트 전체의 목표에 관한 것이어야 하며, CM&S의 목표를 달성하기 위해 관심문제를 명확하게 파악하는 것이 필수적이다. [4] CM&S 결과를 의료기기 인허가 등 규제에 활용하려는 경우, 관심문제는 대부분 의료기기의 안전성 및 성능평가에 관한 질문이 된다. 이 경우 자연스럽게 관심문제는 의료기기가 안전성 및 성능 기준을 충족하는지가 포함된다. 그러나 사용상황에 따라 그 자체가 관심문제가 될 수도, 성능 항목 하나가 관심문제가 될 수도, 또는 더 세부적인 내용이 관심문제가 될 수도 있는 가능성이 존재한다.

CM&S의 신뢰성 평가 연구 초기에는, 관심문제와 관심수량((Question of Interest) 모두 QOI라는 약어로 혼재되어 사용되어 왔다. 관심수량은 시뮬레이션 모델 또는 비교자(comparator)에서 계산 또는 측정된 결과로 시스템 상태에 대한 중요 정보를 제공하는 수량이며, 관심문제에 대한 답을 구하는데 사용되는 값이다. 최근에는 두 용어의 약어를 구분하기 위해 관심수량은 QOI로, 관심문제는 ?OI로 표현하는 경향이 있으므로, CM&S에 접근하는 초기 연구자는 이를 주의해야 할 것이다.

2. 사용상황(Context of Use, COU)

사용상황에 대해 FDA는 의료기기 개발 도구의 사용방식과 의료제품 개발 관련 사용목적을 완전하고 명확하게 설명하는 서술로 정의하고 있다[5]. 국내 식품의약품안전처에서는 CM&S 연구의 목적이나 의도, 특히 규제관련 제출자료로서 CM&S 연구의 역할(또는 목적)로 정의한다[6]. ASME에서는 관심문제를 해결하는데 사용되는 컴퓨터 모델의 구체적 역할과 범위를 규정하는 것으로 설명하고 있다[2]. 사용상황에 대한 정의는 각각 다를 수 있으나, 공통적인 부분은 사용상황이 컴퓨터 모델의 역할과 범위를 필수로 포함하고, 또한 모든 상황을 고려하기를 원하고 있다. 모델의 역할은 관심문제를 해결하는데 있어 시뮬레이션 결과의 역할과 의존도에 따라 정의할 수 있다. 예를 들어, 같은 목적의 벤치테스트 결과가 있는 경우, 관심문제의 해결은 대부분 실험 결과에 의존하고 컴퓨터 시뮬레이션은 보조적 역할을 하게

된다. 하지만 이러한 비교결과가 없는 경우에는 관심문제의 해결은 시뮬레이션 결과에만 의존하기 때문에 모델의 역할이 크게 증가하게 된다. 또한 모델의 범위는 관심문제를 해결할 수 있는 범위의 모델결과를 의미하며, 의료기기 안전성 및 성능평가 CM&S의 사용상황에는 어떠한 시험에 대해 모델링 하는지와, 기준 및 제한사항, 그리고 관심문제 해결에 적용되는 방법이 포함되도록 하는 것이 필요하다. 따라서 의료기기 성능 CM&S 결과를 규제기관에 제출하기 위해서는 최소 COU를 정의할 때 원하는 실험(또는 조건)의 모델링범위를 설정하고, 관심수량이 관심질문 해결에 어떻게 적용되는지 설명하여야 할 것이다. 또한, CM&S 결과가 다른증거(벤치테스트, 시험관/체외 시험, 동물시험, 임상시험)의 보조인지, 함께 검토되어야 하는지, 단독 증거인지를 기술하는 것을 포함해야 할 것이다. 이는 아래 위험도 평가 모형 설계와도 관계된다.

3. 위험도 평가(Assess model risk)

CM&S 결과에 요구되는 신뢰성 수준은 해당 모델의 위험도에 따라 달라질 수 있다. 그러므로 의료기기 CM&S의 경우, 그 결과가 환자에게 위해 등의 부정적인 영향을 미칠 가능성을 검토하는 것이 필수적으로, V&V40 프레임워크에서는 모델영향과 결정결과를 조합하여 결정하는 것을 제안하고 있다. 모델영향은 CM&S 결과 이외의 다른 증거와 비교하여 컴퓨터 모델이 관심문제를 해결하는데 기여한 정도를 의미하며, 규제에 활용 시 CM&S 결과가 허가 자료에서 차지하는 비중과 기여도를 고려하여 단계를 구분하여 적용할 수 있다. 결정결과는 관심문제에 대한 잘못된 결정으로 발생할 수 있는 부정적인 결과의 중대성을 의미하므로, 특히 의료기기에서 더욱 가혹하게 평가하여야 할 것이다. 결정결과는 의료기기 위험관리 관련 국제표준인 ISO 14971을 인용하거나, 잠재적 위험도에 따라 구분하는 의료기기 등급체계를 고려하여 가장 낮은 위험에서 가장 높은 위험 단계까지 설정할 수 있을 것이다.

4. 설계 사례

국내에서 3등급 혹은 4등급(등급이 높을수록 잠재적 위해도가 높음)으로 분류되는 인공무릎관절은 관련 표준에 따라 1×10^7 주기의 응력을 가해 그 결과를 확인하는 피로도 시험을 제출하여야 한다. 실제로 공인시험기관 의뢰시 시험기간만 최소 3개월은 걸리는 시험으로, 우리는 이 시험을 CM&S로 결과를 얻어보고자 앞서 설명한 방식을 적용하여 아래와 같이, 관심문제와 사용상황을 설계하고 모델위험도를 도출하였다.

관심문제	인공무릎관절의 경골 트레이(tibialtray) 구성요소는 ASTM F2083에서 요구하는 피로성능기준을 충족하는가?
사용상황	ASTM F1800의 방법 및 ASTM F2083의 기준에 따라 유한요소 분석을 수행하여 인공무릎관절 경골트레이의 피로성능을 평가한다. 900N 하중을 가했을 때, 최대 응력 크기와 위치 및 1×10^7 주기의 시험기준을 만족하는지 평가하며, 시뮬레이션 결과는 벤치테스트 결과와 함께 검토된다.
모델영향	(A) 인공무릎관절 피로시험 평가 시 컴퓨터 모델링 시뮬레이션 결과는 물리적 실험 결과의 보조적 역할을 한다. (B) 인공무릎관절 피로시험 평가 시 물리적 실험 결과와 컴퓨터 모델링 시뮬레이션 결과 모두 검토한다. (C) 인공무릎관절 가혹조건 모델 선정 시 컴퓨터 모델링 시뮬레이션 결과가 단독 증거로 사용된다.
결정결과	(A) 잘못된 결정이 환자에게 사소한 영향을 미친다. (B) 잘못된 결정이 환자에게 경미한 부상이나 제수술 등의 영향을 미친다. (C) 잘못된 결정이 환자에게 심각한 부상이나 사망에 이르게 할 수 있다.

예시로 제시한 인공무릎관절 피로시험의 모델위험을 평가한다면, 시뮬레이션 결과가 문제해결을 위한 유일한 증거로 활용한다면 모델영향에서 (C)를 선택하고, 피로시험 시뮬레이션의 잘못된 결과로 허가기준에 미달되는 인공무릎관절이 허가되어 환자에게 이식되는 경우, 파손 등으로 인해 환자의 부상이나 제수술을 하게 되므로 결정결과를 (B)을 선택하여 최종 모델위험도는 Medium-High(중간-높음)로 결정할 수 있다.

모델 위험도	모델영향 Low(A) 결정결과 High(C)	모델영향 Medium(B) 결정결과 High(C)	모델영향 High(C) 결정결과 High(C)	모델위험도 High Medium-High Medium Low-Medium Low
	모델영향 Low(A) 결정결과 Medium(B)	모델영향 Medium(B) 결정결과 Medium(B)	모델영향 High(C) 결정결과 Medium(B)	
	모델영향 Low(A) 결정결과 Low(A)	모델영향 Medium(B) 결정결과 Low(A)	모델영향 High(C) 결정결과 Low(A)	

III. 결론

본 연구는 규제기관 제출을 목적으로 CM&S를 수행하고자 하는 상황에서 사전에 신뢰성 입증을 위해 시험을 설계할 때 필요한 관심문제, 사용상황 설계방법과 위험도 평가 모형을 제안하고 실제 시험의 사례를 들어 제안하였다. 우리는 앞으로 해당 모델 위험도와 사용상황에 의거하여 신뢰성 요소와 검증 및 유효성확인의 목표를 설정한 후 신뢰성 입증활동(실제 시험과의 비교 포함)을 수행할 예정이다. 이를 통해 설계과정의 오류를 피드백하고 CM&S 결과를 규제근거로써 활용하고자 할 때의 고도화된 신뢰성 분석기법을 도출하고자 하며, 이를 통해 CM&S 결과의 신뢰성을 설명해야 하는 연구개발자와 해당 자료를 검토하여야 하는 규제당국자를 지원하고자 한다.

ACKNOWLEDGMENT

본 연구는 2024년 식품의약품안전처의 연구개발비(24204MFDS198)로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고 문헌

- [1] Morrison, Tina M et al. "Assessing Computational Model Credibility Using a Risk-Based Framework: Application to Hemolysis in Centrifugal Blood Pumps." ASAIO journal vol. 65,4: 349-360, 2019
- [2] V&V 40 Assessing Credibility of Computational Modeling through Verification and Validation Application to Medical Devices, ASME, 2018.
- [3] 의료기기의 임상환경 모사 기반 성능 평가기술 개발 연구, 식품의약품안전평가원, 2021.
- [4] ASME VVUQ 1 Verification, Validation, and Uncertainty Quantification Terminology in Computational Modeling and Simulation, ASME, 2022
- [5] Qualification of Medical Device Development Tools, FDA, 2023
- [6] 컴퓨터 모델링을 이용한 의료기기 시뮬레이션 평가 보고서 작성방법 정보자료집, 식품의약품안전평가원, 2021