임상시험 결과보고서

발기부전 환자의 치료에서 저강도 체외충격파 치료의 효과; 거짓대조, 양측눈가림, 무작위배정

Low-intensity Shock Wave Therapy for Erectile Dysfunction; Bi-center sham controlled, double blind, randomized prospective study

의료기기명	MT2000H
대상질환	발기부전
시험디자인	거짓대조, 양측눈가림, 무작위배정
의뢰자	서울성모병원 비뇨기과 김세웅
임상시험 단계	의료기기 임상시험
임상시험계획서 번호	ESWT
승인일자	2017-06-16
(변경승인일자 포함)	
임상시험 시작일	2018-01-16
임상시험 종료일	2018-12-20
총괄 시험책임자	서울성모병원 김세웅
제출일	2019-01-10

PRINCIPAL OR COORDINATING

INVESTIGATOR(S) SIGNATURE(S)

임상시험 제목(Study Title): 발기부전 환자의 치료에서 저강도 체외충격파 치료의 효과; 거짓대조, 양측눈가림, 무작위배정

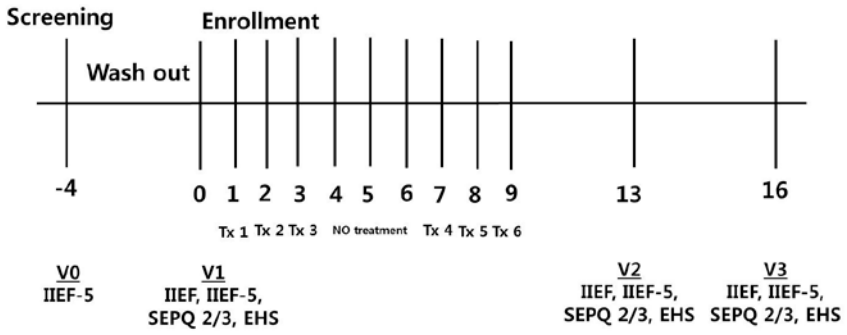
Name	김 세 웅
Affiliation	서울성모병원 비뇨기과
Address	서울시 서초구 반포대로 222 서울성모병원

본인은 임상시험 결과보고서 검토하였으며, 모든 지식을 동원하여 임상시험 수행과정과 결과가 정확하게 기술되었는지를 확인하였습니다.

Signature : _____

Date(YYYY/MM/DD) _____

요약

의뢰자명: 서울성모병원 김세웅 **의료기기명: MT2000H**	가톨릭대학교 서울성모병원 THE CATHOLIC UNIV. OF KOREA SEOUL ST. MARY'S HOSPITAL
임상시험제목:	국문: 발기부전 환자의 치료에서 저강도 체외충격파 치료의 효과; 거짓 대조, 양측눈가림, 무작위배정 영문: Low-intensity Shock Wave Therapy for Erectile Dysfunction; Bi-center sham controlled, double blind, randomized prospective study
총괄시험책임자:	서울성모병원 비뇨기과 김세웅 교수
임상시험주관기관:	서울성모병원 외 1개 기관
발표문헌:	미정
임상시험기간:	2018년 01월 16일 ~ 2018년 12월 20일
임상시험목적:	**1차 목적** 시험 종료 시 sham군과 대비 IIEF(International Index of Erectile Function 국제 발기부전 지수), IIEF-5의 평균 변화량을 비교한다. **2차 목적** Sham 군과 대비 SEPQ 2/3 (Sexual Encounter Profile Questionnaire, 성관계성공 및 발기지속 설문지), EHS(Erection Hardness Scale, 발기강도 스케일)의 평균 변화량을 비교한다.
임상시험방법:	거짓대조, 양측눈가림, 무작위배정 인체시험으로 진행하며, 기준에 따라 선별된 발기부전 환자에 대하여 약물치료, 주사치료 등의 발기부전에 대한 치료를 시행한 경우 이에 대한 효과를 최소한 하기 위하여 4주간의 wash out 기간을 가지게 된다. 주 2회, 3주간 치료, 3주간 휴식, 다시 주 2회 3주간 치료를 시행하게 되며, 치료 전(V0, V1), 치료후 초기 평가(V2), 치료 후 평가 (V3)에서 발기부전 증상에 대한 증상 점수 변화를 확인하였다. 
대상자수 **계획된 목표수:** **분석 대상자수:**	 등록 80명 (탈락률 10% 포함) 등록: 95명
대상질환:	20세 이상의 3개월 이상 지속적인 성관계 가능한 파트너가 있는 IIEF

	발기능 영역점수 13 이상의 경도 및 경중등도 발기 부전
선정・제외기준:	**<u>선정기준</u>** 1. 임상적으로 경도 및 중등도의 발기부전으로 진단받은 경우 (성생활에 충분한 발기가 되지 않거나 유지되지 않은 상태) 2. 20세 이상 3. 3개월 이상 지속적인 성관계가 가능한 파트너가 있는 경우 4. IIEF 발기능 영역 (erectile function(EF) domain) score ≥13 **<u>제외기준</u>** 1. 중증의 발기부전 환자 (IIEF EF domain score <7) 2. 의학적이나 정신과적으로 불안정한 경우 3. 신경계 질병의 병력이 있는 경우 4. 근치적 골반 수술, 방사선치료, 호르몬 치료등을 받은 경우 5. 음경해면체내 주사요법을 받는 경우 6. 심장 질환으로 인한 성관계가 불가능한 경우 7. 혈액 응고 장애 및 항응고제 복용 중인 경우
시험기기:	- 체외충격파치료기 제허15-203호 3등급의료기기 - 3mJ/mm^2, 2.5E, 300pulse/point: Target points: crus(Lt/Rt) - 3mJ/mm^2, 3.2E, 300pulse/point: Target points: penile corpora(Lt/Rt) - 주 2회, 3주 간 치료, 3주 휴식, 다시 주 2회 3주간 치료
대조기기:	- Sham Mode, 300seconds/point: Target points: crus, penile corpora (Lt/Rt) - 주 2회, 3주 간 치료, 3주 휴식, 다시 주 2회 3주간 치료
치료기간:	16주
유효성 평가기준	**<u>1차 유효성 평가변수</u>** 1. 기저치 대비 치료 종료 후 7주 IIEF 변화량 2. 기저치 대비 7주 후 IIEF-5 변화량 **<u>2차 유효성 평가변수</u>** 1. 기저치 대비 치료 종료 후 4주 IIEF의 변화량 2. 기저치 대비 치료 종료 후 4주 IIEF-5 변화량 3. 기저치 대비 치료 종료 후 4, 7주 SEP Q2/3 설문의 변화 4. 기저치 대비 치료 종료 후 4, 7주 EHS 설문지의 변화
안전성 평가기준	**<u>안전성 평가변수</u>** 1. 이상반응 2. 활력징후 3. 신체검사(체중)
통계분석방법	연속형 변수에 대하여 기술통계량(평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값)을 제시하고, 자료의 정규분포 여부를 검정하여 Independent t-test

	또는 Wilcoxon's rank sum test를 이용하여. 두 군간 비교 검정하였다. 또한, 기저 시점(Baseline) 대비 각 시점의 변화량(difference)의 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값을 제시하고, 자료의 정규분포 여부를 검정하여 군내 평균 변화량에 차이가 있는지 알아보고자 자료의 정규분포 여부를 검정하여 Paired t-test 또는 Wilcoxon's signed rank sum test를 통하여 비교하였다. 또한, 공변량을 고려하여 ANCOVA 분석을 실시하였다. 범주형 변수의 경우 대상자 수 및 백분율을 제시하고, Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 두 군간 비교 검정하였다. 또한, 기저시점에서의 IIEF(IIEF domain 20점 미만/이상)을 층으로 하는 CMH(Cochran-Mantel-Hansel) test를 실시하여 비교하였다.
유효성결과 요약	**[일차 유효성 평가변수]** IIEF-5 Score의 군 간 차이를 확인한 결과 기저 시점에서 두 군간 IIEF-5 Score는 시험군에서 12.24 ± 3.34(점), 대조군에서 12.92 ± 3.28(점)으로 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으며, 기저 시점 대비 4주 시점의 변화량은 시험군에서 3.74 ± 2.94(점) 증가, 대조군은 1.06 ± 2.76(점) 감소하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p-value<.0001). 기저 시점에서의 IIEF-5, IIEF Score로 보정한 ANCOVA 결과에서도 동일한 결과를 보였다. 기관 별 1차 유효성 평가 결과, 두 기관 모두 기저 시점 대비 4주 시점의 변화량에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이를 보임을 확인하였다. **[이차 유효성 평가변수]** 1) IIEF Score 조사 결과, 기저 시점 대비 4주 시점의 변화량은 시험군에서 10.17 ± 7.29(점) 증가, 대조군은 4.43 ± 9.94(점) 감소하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 2) IIEF-5 Score 조사 결과, 기저 시점 대비 7주 시점의 변화량은 시험군에서 3.37 ± 2.99(점) 증가, 대조군은 1.55 ± 3.19(점) 감소하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 3) SEPQ 2에 대하여 4주 시점에서 'YES'로 응답한 대상자는 시험군 45명(97.83%), 대조군 34명(69.39%)로 두 군간 비율에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. SEPQ 3에 대하여 7주 시점에서 'YES'로 응답한 대상자는 시험군에서 25명(54.35%), 대조군 8명(16.33%)으로 두 군간 비율에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다.. 4) EHS 3점 이상인 비율에 대하여 조사한 결과, 4주 시점에서 3점 이상인 대상자는 시험군 40명(86.96%), 대조군 26명(53.06%), 7주 시점에서 3점 이상인 대상자는 시험군 41명(89.13%), 대조군 26명(53.06%)로 두 군간 비율에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. EHS Score를 연속형 변수로 분석한 결과에서도 위와 동일하게 기저

	시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 기저 시점 대비 4주, 7주 시점에서의 변화량에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이를 보였다.
안전성결과 요약	의료기기 임상시험을 실시한 ITT 분석대상군에서 이상반응이 발현된 대상자는 없었으며, 활력징후에 대하여 조사한 결과, 기저 시점 대비 모든 시점에서 두 군간 변화량의 유의한 차이가 있는 항목은 없었다. 또한, 대상자들의 체중과 신장에 대하여 조사한 결과, 기저 시점 대비 모든 시점에서 두 군간 변화량의 유의한 차이가 있는 항목은 없었다.
결론	임상시험계획서 내 1차 유효성 평가 변수의 임상적 성공 기준을 기저 시점 대비 치료 종료 4주 후 IIEF-5 점수의 5점 이상 증가 혹은 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이로 정의하였다. 따라서 기저 시점 대비 4주 시점의 변화량의 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있으므로 치료 성공으로 판단할 수 있다. 또한, 이상반응이 나타난 대상자는 없었으며 활력징후, 신체계측 조사 결과 기저 시점 대비 모든 시점에서 두 군간 변화량의 유의한 차이가 있는 항목은 없었다. 이를 토대로 임상시험용 의료기기는 비교적 안전한 것으로 판단할 수 있다.
작성일	2019-01-10

목차

요약 **3**

약어나 용어의 정의 **9**

1. 윤리적 고려에 대한 기술 **10**

1.1. 임상시험실시기관에서의 임상시험계획서 심의 10

1.2. 식품의약품안전처의 임상시험계획서 심의 10

1.3. 대상자 동의 10

2. 시험자 및 시험지원조직 **11**

2.1. 시험책임자(연구조정자) 11

2.2. 다기관 공동시험자, 시험담당자, 연구간호사 11

2.3. 의료기기관리자 11

2.4. 임상시험수탁기관(Contract Research Organization) 11

3. 서론 **12**

3.1. 국내외 연구 현황 및 해당 연구와 관련된 선행 연구 결과 12

4. 시험목적 **13**

4.1. 1차 목적 13

4.2. 2차 목적 13

5. 임상시험계획 **14**

5.1. 전반적인 임상시험 방법에 대한 기술 14

5.2. 조작방법 또는 사용방법과 그 설정 사유 15

5.3. 비교시험용 의료기기를 사용하는 경우 그 선택사유 16

5.4. 대상자의 선정 17

5.5. 치 료 17

5.6. 유효성 및 안전성 관련 변수 20

5.7. 자료의 질 보증(Quality Assurance) 24

5.8. 임상시험계획서의 통계적 분석방법 및 대상자 수 25

6. 대상자 27
6.1. 대상자의 임상시험 참여상태 27
6.2. 임상시험계획서 위반 27

7. 유효성 평가 28
7.1. 분석에 포함할 대상자 군의 선정 28
7.2. 대상자의 인구학적 정보 및 기타 치료 전 특성에 대한 비교 28
7.3. 유효성 평가결과의 제시 및 분석 31

8. 안전성 평가 44
8.1. 폭로의 정도 44
8.2. 이상반응 44
8.3. 중대한 이상반응 및 기타 중요한 이상반응 45
8.4. 실험실적 이상반응의 평가 45
8.5. 활력징후, 신체검사, 기타 안정성에 관해 관찰한 결과들 45
8.6. 안전성에 대한 결론 50

9. 고찰 및 전반적인 결론 51

10. 본문에서 제외된 테이블 52

11. 참고문헌 53

12. 부록 55
12.1. 임상시험 수행에 대한 정보 55
12.2. 대상자 일람표 55
12.3. 증례기록서 사본 55

약어나 용어의 정의

AE	Adverse Event
CRF	Case Report Form
ICH- GCP	International Conference On Harmonization - Good Clinical Practice
ITT	Intent-To-Treat
IRB	Institutional Review Board
PP	Per Protocol
HbA1c	Glycosylated hemoglobin
PPG	Postprandial plasma glucose
CGMS	Continuous glucose monitoring system
ECG	Electrocardiogram
GLP- 1	Glucagon-like peptide-1
8-OHdG	8-hydroxy-2′-deoxyguanosine
LDL	Low density lipoprotein
RBC	Red blood cell
WBC	White blood cell
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematocrit
Plt	Platelet
FBS	Fasting blood sugar
BUN	Blood urea nitrogen
Cr	Creatinine
AST	Aspartate aminotransferase
ALT	Alanine aminotransferase
Ca	Calcium
P	Phosphorus
Na	Sodium
K	Potassium
ALP	Alkaline phosphatase
TG	Triglyceride
CRP	C-reactive protein
1,5-AG	1,5-Anhydroglucitol
SMBG	Self Monitoring Blood Glucose

1. 윤리적 고려에 대한 기술

1.1. 임상시험실시기관에서의 임상시험계획서 심의

임상시험계획서는 대상자의 안전을 충분히 고려하여 작성되었으며, 가톨릭대학교 서울성모병원, 고려대학교 구로병원 각각의 임상시험심사위원회(IRB)가 임상시험계획서를 심의하여 임상시험 수행을 결정하였다.

1.2. 식품의약품안전처의 임상시험계획서 심의

본 의료기기 임상시험은 식품의약품안전처의 심의를 통하여 승인 후 수행하였다.

1.3. 대상자 동의

대상자에게 본 시험의 목적과 내용 및 임상시험용의약품의 효과, 이상반응에 대하여 사전에 충분히 설명한 후, 대상자의 자발적인 서면동의를 받아 시험을 진행하였다.

2. 시험자 및 시험지원조직

2.1. 시험책임자(연구조정자)

서울성모병원 비뇨기과 김세웅 교수

2.2. 다기관 공동시험자, 시험담당자, 연구간호사

구분	성명	소속	직위	연락처(휴대폰)
연구책임자	김세웅	서울성모병원비뇨기과	교수	010-9072-8047
공동연구자	배웅진	서울성모병원비뇨기과	임상조교수	010-6297-0170
공동연구자	김강섭	인천성모병원비뇨기과	임상조교수	010-3283-0876
공동연구자	최우인	서울성모병원비뇨기과	연구간호사	010-8328-1237
연구책임자	문두건	고려대학교구로병원비뇨기과	교수	010-4168-5190
공동연구자	김종욱	고려대학교구로병원비뇨기과	임상조교수	010-8605-4070
공동연구자	안순태	고려대학교구로병원비뇨기과	임상강사	010-9336-8311
공동연구자	김민지	고려대학교구로병원비뇨기과	연구간호사	010-8635-5738

2.3. 의료기기관리자

구분	성명	소속	직위	연락처(휴대폰)
의료기기 관리자	김세웅	서울성모병원비뇨기과	교수	010-9072-8047
의료기기 관리자	문두건	고려대학교구로병원비뇨기과	교수	010-4168-5190

2.4. 임상시험수탁기관(Contract Research Organization)

기관명: ㈜메디칼엑셀런스

주소: 서울특별시 서초구 반포대로 222 가톨릭대학교 창업보육실

2.5. 자료평가위원회

해당사항 없음

3. 서론

발기부전은 성생활에 충분한 발기가 되지 않거나 유지되지 않은 상태를 의미하며, 일반적으로 이러한 상태가 3개월 이상 지속되었을 경우 발기부전으로 정의함. 경구 약제는 발기부전 치료 시 일차적으로 사용되는 방법으로 가장 많이 사용 되는 치료제인 PDE5억제제는 안전하고 효과적인 것으로 알려져 있지만 전반적인 반응율이 60-70% 정도이며 당뇨, 수술과 같은 위험인자가 있을 경우에는 반응율이 떨어짐. 또한 약제의 복용이 자연스러운 성생활과는 거리가 있고 이 약제를 통하여 발기부전을 근본적으로 해결하기는 어려운 것으로 알려져 있다.

최근 체외충격파를 이용하여 혈관 내피세포를 자극하여 산화질소를 증가시키는 방법이 발기부전의 치료로 연구되기 시작하였음. 또한 이에 대한 치료의 효과에 대해서 비교적 우수한 효능을 보고하고 있고, 국소적인 치료로서 부작용이 매우 적다고 알려져 있음. 이 기기는 최근 도입이 허가되어 국내에서는 연구된 바가 없다.
따라서 연구진들은 발기부전에 대한 저강도 체외충격파 치료법의 효과를 연구하여 향후 이 결과를 토대로 발기부전에 보다 적합한 치료법을 연구하고자 하였다.

3.1. 국내외 연구 현황 및 해당 연구와 관련된 선행 연구 결과

1) 국내 연구: 없음

2) 국외 연구: Vardi Y et al. European Urology 2010:58;243-248

- 20명의 발기부전 환자를 대상으로 9주에 걸친 체외충격파 치료(3주 간 주 2회 치료, 3주간 휴식, 3주 간 주 2회 치료) 후 IIEF-ED domain score의 유의한 증가를 확인하였다.

3) 국외 연구: Vardi Y et al. European Urology 2010:58;243-248

- 20명의 발기부전 환자를 대상으로 9주에 걸친 체외충격파 치료(3주 간 주 2회 치료, 3주 간 휴식, 3주 간 주 2회 치료) 후 IIEF-ED domain score의 유의한 증가를 확인하였다.
- 임상례수(계획 20명, 실제 20명, 완료 20명, 중도탈락 없음)
- 부작용 및 통증 없음

4. 시험목적

4.1. 1차 목적

시험 종료 시 sham군과 대비 IIEF(International Index of Erectile Function 국제 발기부전 지수), IIEF-5의 평균 변화량을 비교하였다.

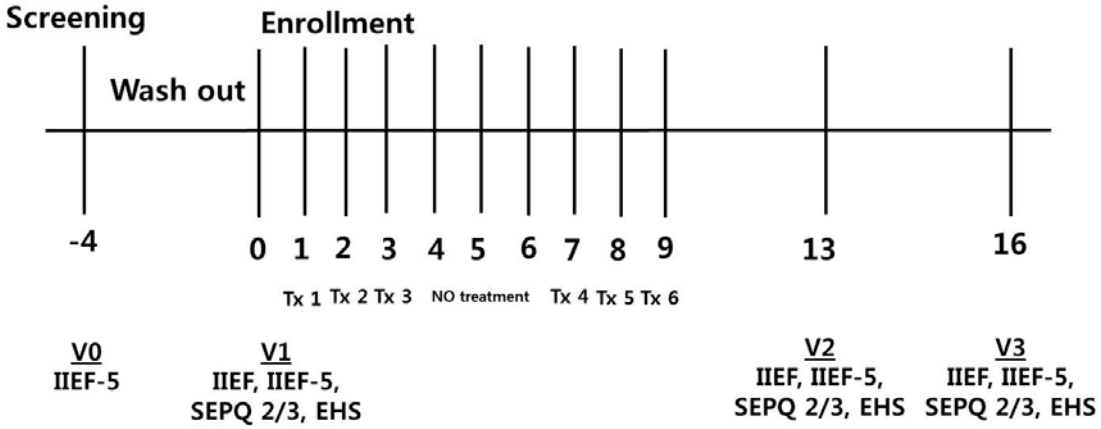
4.2. 2차 목적

Sham군과 대비 SEPQ 2/3 (Sexual Encounter Profile Questionnaire, 성관계성공 및 발기지속 설문지), EHS(Erection Hardness Scale, 발기 강도 스케일)의 평균 변화량을 비교하였다.

5. 임상시험계획

5.1. 전반적인 임상시험 방법에 대한 기술

거짓대조, 양측눈가림, 무작위배정 인체시험으로 진행하며, 기준에 따라 선별된 발기부전 환자에 대하여 약물치료, 주사치료 등의 발기부전에 대한 치료를 시행한 경우 이에 대한 효과를 최소한 하기 위하여 4주 간의 wash out 기간을 가지게 된다. 주 2회, 3주간 치료, 3주간 휴식, 다시 주 2회 3주간 치료를 시행하게 되며, 치료 전(V0, V1), 치료 후 초기 평가 (V2), 치료 후 평가 (V3)에서 발기부전 증상에 대한 증상 점수 변화를 확인하였다.



5.2. 조작방법 또는 사용방법과 그 설정 사유

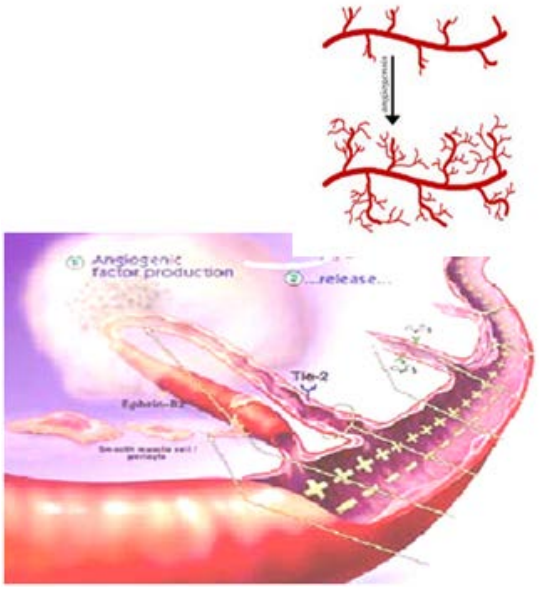
저강도의 체외충격파는 충격파의 생물학적인 효과를 이용하여 손상된 조직의 재생을 자극하고, 근골격계의 퇴행성 병변, 무리한 운동으로 인한 힘줄의 파열, 관절 주위의 석회화 등을 치료한다.

체외 충격파 치료법은 체외에서 충격파를 병변에 가해 혈관 재형성을 돕고, 건 및 그 주위 조직과 뼈의 치유 과정을 자극하거나 재 활성화시켜 그 결과 통증의 감소와 기능의 개선을 얻을 수 있는 효과적인 치료법으로 인정받고 있다. 이런 배경을 바탕으로 발기부전 치료에도 이용하고자 하는 바이다.

ESWT 치료 시 충격파가 발생시 소리가 발생하게 됨으로써 치료가 이루어지고 있음을 환자가 확인할 수 있다.

저 에너지 충격파가 혈관 신생을 유도하는 것으로서 강도를 조절 하여 아래와 같은 효과를 발생하여 신생혈관을 생성 치료효과를 돕는다.

Shear Stress(전단 응력)
↓
세포 내 및 세포 외 반응
↓
내피 자극질산염 합성 효소
↓
혈관 내피 방출성장 인자 (VEGF)
↓
Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA)-증식하는 세포 핵 항원
↓ ↓ ↓ ↓ ↓
신생 혈관 생성

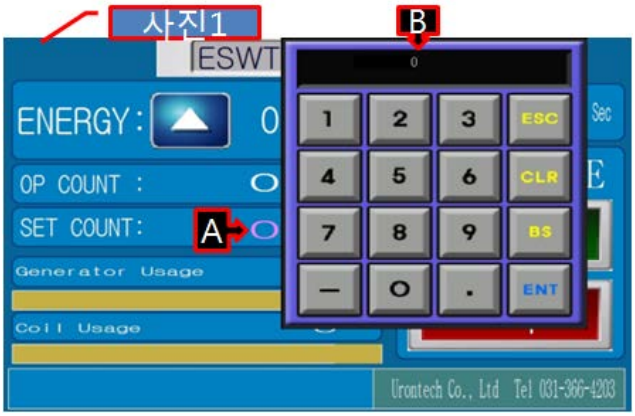


- **사용 전 준비사항**

① 기기를 위치하고 바퀴를 고정시킨다
② 전원을 연결하고 on/off 스위치를 이용하여 on시킨다.
③ 멤브레인(치료부소스) 외부에 초음파 젤을 발라준다.
④ 진단으로 얻은 환자의 환부에 치료부 소스를 위치하고 디스플레이 화면에서 실행한다.

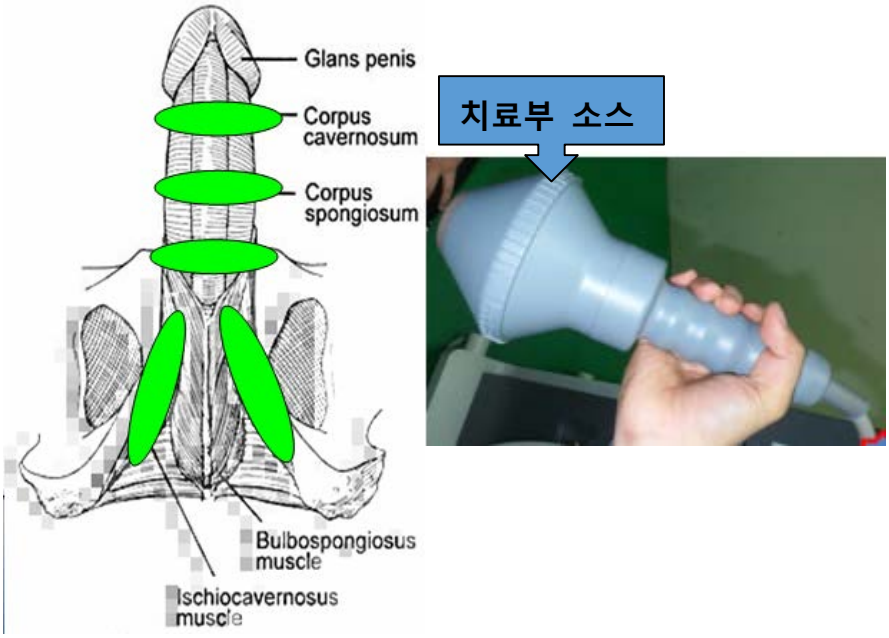
- **장비의 사용**

① 대상자는 환자복으로 환복하고 하부탈이(속옷포함)하여 침대에 바로 눕힌다.



② 위 1번 사진에 숫자판을 이용하여 충격파 횟수를 설정하고 각 부위별 300회씩 아래 그림에 표시된 5개의 부위에 300회*5 총 1500회를 1회 시술 시 사용하였다.
이때 치료 조건(레벨 및 에너지는 아래와 같다.)

- 출력에너지지 밀도 2.5E-3 ~ 3.2E-3mJ/mm^{2}이며 에너지레벨은 3~4 레벨이다.
- 초점거리는 1100mm ±10% 치료 부 소스의 패드90mm를 제외하면 실 초점거리 20mm ± 10%이며, 초점크기는 20mm±10%이다.



③ 시술이 끝나면 초음파 젤을 제거 하고 장비를 off 시킨다.

④ 치료 후 관찰검사 방법에 따라 환자를 살핀다.

5.3. 비교시험용 의료기기를 사용하는 경우 그 선택사유

동일한 기기를 사용하여 해당 사항 없음

5.4. 대상자의 선정

5.4.1. 선정기준

1) 임상적으로 경도 및 중등도의 발기부전으로 진단받은 경우 (성생활에 충분한 발기가 되지 않거나 유지되지 않은 상태)
   - 발기부전 정의 자체가 '성생활에 충분한 발기가 되지 않거나 유지되지 않은 상태'이기 때문에 이중체외충격파치료에 효과적일 것으로 생각되는 경도 및 경중등도의 발기부전을 선정기준으로 함. ref) 남성과학 2판 p215.
2) 20 세 이상
3) 3 개월이상 지속적인 성관계가 가능한 파트너가 있는 경우
4) IIEF 발기능 영역 (erectile function(EF) domain) score ≥13

5.4.2. 제외기준

1) 중증의 발기부전 환자 (IIEF EF domain score <7)
2) 의학적이나 정신과적으로 불안정한 경우
3) 신경계 질병의 병력이 있는 경우
4) 근치적 골반 수술, 방사선치료, 호르몬 치료 등을 받은 경우
5) 음경해면체내 주사요법을 받는 경우
6) 심장 질환으로 인한 성관계가 불가능한 경우
7) 혈액 응고 장애 및 항응고제 복용중인 경우

5.5. 치료

5.5.1. 치료방법

(1) ESWT 시험군 (Treatment Group):

- 3mJ/mm^2, 2.5E, 300 pulse/point: Target points: crus (Lt/Rt)
- 3mJ/mm^2, 3.2E, 300 pulse/point: Target points: penile corpora (Lt/Rt)
- 주 2 회, 3 주간 치료, 3 주 휴식, 다시 주 2 회 3 주간 치료

(2) 대조군 (Sham Group):

- Sham Mode, 300 seconds/point :Target points: crus, penile corpora (Lt/Rt)
- 주 2회, 3주간 치료, 3주 휴식, 다시 주 2회 3주간 치료

5.5.2. 임상시험용 의료기기의 명칭, 구조 및 특성

(1) 시험기기

품목허가번호	제허 15-203 호
품목명	체외충격파치료기

모델명	MT2000H
등급	3등급
제조회사	(주)유로앤텍
사용목적	전기수력방식(electrohydraulic)으로 충격파를 발생시켜 체내에 기계적인 자극을 가함으로써 통증 완화에 사용하는 기구
모양, 구조 및 치수	● 본체 - 치수[L X W X H]: 450mm X 600mm X 1150mm - 중량: 45kg ● 치료부 소스 - 치수[치료부 직경 X 손잡이 X 케이블]: 126mm X 170mm X 1500mm - 중량: 약 1.2kg ● 발판스위치 - 치수[가로 X 세로 X 높이]: 230mm X 230mm X 130mm - 케이블길이: 1.5m ● 전원케이블 길이: 2m

(2) 대조기기

대조군은 시험군과 같이 동일한 기기를 사용하여 충격파 치료 시 소리가 발생함으로서 치료가 되고 있다고 믿게 되나 실제로는 에너지를 주지 않기 때문에 치료 효과는 없게 하였다.

5.5.3. 임상시험용 의료기기의 관리

㈜유로앤텍의 품질절차서 내 시판 후 활동관리 절치 및 임상평가 절차서 내 규정에 따라 안전에 대한 장비 점검 리스트 수리지원 보고서를 기준으로 월 1회 정기적 점검을 통해 안전에 문제가 없는지 확인하고 임상평가 책임자에게 정보를 전달 하고 담당자의 사인을 받았다.

1) 의료기기 보관 장소: 서울성모병원 비뇨기과 외래
2) 의료기기 공급처: ㈜유로앤텍
3) 의료기기 관리자 및 책임연구자는 아래와 같은 역할을 실시한다.
   - 의료기기 인수, 재고관리, 연구대상자 별 투약, 반납 관리 *(필요 시 임상시험센터 연락)*
   - 환자 별 투여 기록관리: 연구대상자 별 투여일, 수량, 반납, 관리자 서명 *(필요 시 임상시험센터 연락)*
   - 의료기기 사용내역을 의무기록에 기록하고 재고가 사용기록과 일치하는지 확인
     의료기기는 보관실에 보관하되 보관실 및 장소에는 관리자 외에 접근을 제외하였다

(개인별 사용하는 의료기기는 시건 장치에 보관).

- 각각의 의료기기에 필요한 적절한 온도 및 보관조건 유지하였다.
- 관리자는 책임연구자에게 관리 현황을 e-메일 등으로 주기적으로 보고하고 책임연구자는 확인하였다.

5.5.4. 무작위 배정 방법

양측 눈가림은 연구자와 연구대상자에게 알려지지 않은 일련번호를 따로 보관하고 있으며, 연구자와 연구대상자는 난수표에 따라 ESWT 시험군, 대조군으로 치료를 받게 되며 연구 종료 시까지 이에 대한 정보는 비밀로 하였다.

무작위배정은 시험군과 대조군의 비율을 1:1로 하여 IIEF 점수에 따라 층을 나누는 stratified block randomization method를 이용하여 randomization list를 산출하였다.

5.5.5. 과거 및 병용 치료

발기부전의 일반적인 치료인 약물치료, 주사치료는 병용하지 않으며 발기부전에 효과가 있다고 알려져 있는 모든 의료기기의 사용을 금한다.

5.5.6. 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

참고문헌에 의하면 부작용은 거의 없으나 치료부위의 통증이나 혈종의 가능성이 있다.

1) 다음 질환이 있는 환자는 본 기기의 사용을 삼가하였다.
   - 심한 심장병, 심장박동불균형 및 고혈압환자
   - 출혈성 질병, 응혈기능장애환자
   - 심장보조기 착용 자
   - 치료부위감염 또는 피부가 헌 환자
   - 치료부위가 폐, 뇌, 척수, 신경면적이 크거나 혈관분포가 많은 부분인 환자
2) 숙련된 자만이 기기를 사용한다.
3) 위급한 상황 시 본 기기의 옆 상단의 적색 버튼을 누른다. (비상스위치)
4) 사용하고자 하는 콘센트에 반드시 접지가 되어 있어야 한다.
5) 전원인가전압범위는 215V~230V 이내 전압을 사용한다(2~3번은 접지확인방법참조).
   (전압 변동 폭이 심할 경우 AVR을 설치 운영한다.)
6) 멤브레인의 누수를 확인하고 누수가 없을 시 전원을 인가한다.
7) 화면에 이상한 문자가 디스플레이 되면 전원을 끈다.
8) 항시 청결을 유지한다.
9) 이상 동작 시 바로 전원을 차단한다.

10) 세척 시 전원이 인가된 상태에서 벤젠 알코올 등 인화성 물질을 사용하지 않는다.

5.6. 유효성 및 안전성 관련 변수

5.6.1. 임상시험 진행 일정표

	Screening & Free run-in period		Treatment period						Extension period	
Evaluation visit	**V0**	**1**	**Tx 1**	**Tx 2**	**Tx3**	**Tx4**	**Tx5**	**Tx 6**	**V2**	**V3**
Week	**Week -4**	**Week 0**	**Week 1**	**Week 2**	**Week 3**	**Week 7**	**Week 8**	**Week 9**	**Week 13**	**Week 16**
시험설명 및 동의서	v									
선정/제외 기준 판정	v									
병력/인구학적조사	v									
시술 설명	v									
활력 증후	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
치료 시행			v	v	v	v	v	v		
신체검사	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
IIEF	v	v							v	v
IIEF-5	v	v							v	v
SEPQ 2/3		v							v	v
EHS		v							v	v
부작용 및 이상반응 조사			v	v	v	v	v	v	v	v

5.6.2. 유효성 및 안전성 평가방법

5.6.2.1. 방문 별 평가방법

1) 스크리닝 방문 시에 시험 자는 다음의 항목을 실시하여 선정/제외기준에 따라 환자를 선별하였다.
   - 동의서수령: 환자가 시험에 참여 하기 전에 시험 과정을 설명한 후 서면 동의서를 받고 대상자 동의서와 대상자 설명문의 사본을 대상자에게 제공하였다.
   - 병력/ 인구학적조사: 의학적병력(기왕력, 동반질환 등 6개월 이내 병력 및 현병력) 및 인구학적 정보 확인
   - 신체검사: 키와 체중을 측정
   - 활력징후(혈압, 맥박) 측정

2) free run-in period 4주 후, 선정/제외기준에 적합하여 최종 선정된 대상자는 무작위배정을 실시하여 시험군 및 대조군에 1:1의 비율로 배정되었다.

- 발기부전평가를 위한 설문지 (IIEF, IIEF-5, SEP Q2/3, EHS)를 작성
- 신체검사
- 활력징후(혈압, 맥박) 측정

3) 연장기간 (V2)에 시행하는 검사는 아래와 같다.

- 신체검사
- 활력징후(혈압, 맥박) 측정
- 발기부전평가를 위한 설문지 (IIEF, IIEF-5, SEP Q2/3, EHS)를 작성
- 부작용 및 이상반응 조사

4) 연장기간 (V3)에 시행하는 검사는 아래와 같다.

- 신체검사
- 활력징후(혈압, 맥박) 측정
- 발기부전평가를 위한 설문지 (IIEF, IIEF-5, SEP Q2/3, EHS)를 작성
- 부작용 및 이상반응 조사

5.6.2.2. 유효성 평가 기준

1) IIEF-5

IIEF-5 5개의 항목으로 되어 있으며 각 문항마다 0 또는 1점부터 5점으로 평가하며 모든 항목의 점수를 더하여 정상 22-25점, 경증 17-21점, 경 중등도 12-16점, 중 등증 8-11점, 중증 5-7점으로 분류하였다.

2) IIEF

IIEF 설문지는 여러 국제 협력 연구를 통해 신뢰도와 타당도를 검증받았으며, 발기능 영역(erectile function(EF) domain)은 25-30점이면 정상, 19-24점이면 경도, 13-18점이면 경중등도, 7-12점이면 중등도, 1-6점이면 중증 장애로 분류하였다(남성과학 제3판, 군자출판사).

5.6.2.3. 안전성 관련 용어의 정의

1) 이상반응 (Adverse Event, AE)

심각한 이상 반응이라 함은 임상시험에 사용되는 의료기기 및 시험물질로 인하여 발생되는 이상반응 중에서 다음 사항의 하나에 해당되는 경우를 말한다.

2) 중대한 이상반응/ (Serious AE):

중대한 이상 반응이라 함은 임상시험에 사용되는 의료기기 및 시험물질로 인하여 발생되는 이상반응 중에서 다음 사항의 하나에 해당되는 경우를 말한다.

① 연구대상자가 시험기간 중 사망
② 생명을 위협하는 경우 (환자가 그 사건의 발생시점에서 죽음의 위협에 놓여 있는 경우)
③ 지속적 또는 의미 있는 불구나 기능 저하를 초래 경우
④ 입원을 요하거나 이미 입원한 환자의 입원 기일을 늘려야 하는 경우
⑤ 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
⑥ 기타 의학적으로 중요한 상황

위에서 열거한 상황이 아니더라도 의학적으로 환자의 안위와 건강상태에 중대한 영향을 미칠 것으로 사료되는 상황이 발생한 경우, 담당의사 및 관련 전문가의 의학적 판단에 따라 중대한 이상반응으로 간주할 것인가의 여부를 결정하고 이에 따라 적절한 조치를 취하였다.

5.6.2.4. 안전성 평가방법

1) 이상반응은 임상시험에 사용되는 의료기기를 사용하기 전에 관찰되지 않은 증상이 투여기간 중에 새로이 나타난 증상으로서 임상시험에 사용되는 의료기기 및 시험물질과의 인과관계에 상관없이 의도하지 않았던 증후 및 증상과 의료기기 사용과 관련된 일시적인 현상 등을 총칭하였다.
2) 임상시험에 사용되는 의료기기의 이상반응으로 예상되는 현상(증세 및 증상, 시작일, 지속기간 등)은 이상반응 조사서에 빠짐없이 기록되어야 하며, 기록되지 않은 것은 주관적인 증상으로 분류되었다.
3) 이상반응 정도에 대한 평가는 시험담당자가 평가기준을 참고하여 증상의 경중에 따라 단계별로 평가하는 것을 원칙으로 하였다.
4) 이상반응의 평가는 다음의 평가기준에 따라 등급으로 나누어 평가를 실시하고, 임상시험에 사용되는 의료기기와의 인과관계는 담당의사가 평가기준에 따라 4단계로 분류하여 평가를 실시하였다.

5.6.2.5. 안전성 평가기준

5.6.2.5.1. 자·타각적 증상에 대한 평가

- WHO 5 단계 분류법

① Grade 0: 어떤 구속 없이 정상적인 활동을 수행할 수 있는 상태
② Grade 1: 보행 및 일을 수행할 수 있으나 육체적으로 격한 활동이 제한되는 상태
③ Grade 2: 보행 및 자기 보호가 가능하나 깨어있는 시간의 50% 이상 어떤 일을 수행할 수 없는 상태
④ Grade 3: 오직 제한된 자기 보고가 가능하고 깨어 있는 시간의 50% 이상을 침대나 의자에 의존하는 상태
⑤ Grade 4: 자기 보호가 불가능하고 의자에 전적으로 의존하는 상태

- Spilker 등의 3단계 분류법

① Mild(1): 처치가 필요치 않고 연구대상자의 정상생활(기능)을 크게 저해하지 않는 경우

② Moderate(2): 연구대상자의 정상생활(기능)을 유의하게 저해하며, 처치가 필요할 수도 있으며 처치 후 회복되는 경우

③ Severe(3): 심한 이상반응으로 고도의 처치가 필요하며, 후유증이 남는 경우

- 일반분류기준법

① Mild(1): 쉽게 견딜 수 있는 이상반응

② Moderate(2): 일상생활에 상당한 지장을 주는 이상반응

③ Severe(3): 정상적인 일상생활을 할 수 없을 정도의 이상반응

5.6.2.5.2. 임상시험에 사용되는 의료기기와의 인과관계

이상반응 발현 시 시험약과의 연관성 여부는 담당의사가 Jones(1982)의 방법에 준하여 판단하며 본 시험과 같은 경우에는 recalling를 윤리적으로 시행할 수 없기 때문에 하기와 같이 분류하며, 시험담당자의 견해를 부기하였다.

① 명확히 관련이 있음

② 관련이 있다고 생각됨

③ 관련이 있을 가능성이 있음

④ 관련이 없다고 생각됨

⑤ 명확히 관련이 없다고 생각됨

⑥ 불명

5.6.3. 유효성 평가변수

5.6.3.1. 1차 유효성 평가변수

1) 기저치 대비 치료 종료 후 7주 IIEF 변화량

2) 기저치 대비 7주 후 IIEF-5 변화량

5.6.3.2. 2차 유효성 평가변수

1) 기저치 대비 치료 종료 후 4주 IIEF의 변화량

2) 기저치 대비 치료 종료 후 4주 IIEF-5 변화량

3) 기저치 대비 치료 종료 후 4, 7주 SEP Q2/3 설문의 변화

4) 기저치 대비 치료 종료 후 4, 7주 EHS 설문지의 변화

5.6.3.3. 안전성 평가변수

1) 이상반응
2) 활력징후
3) 신체검진(체중)

5.7. 자료의 질 보증(Quality Assurance)

임상시험 시작 전에 본 임상시험을 위해 시험책임자, 공동연구자 등이 시험자 회의나 임상시험개시모임을 개최하였다. 이 회의에서는 임상시험계획서, 임상시험절차의 수행, CRF의 작성, 검체 채취방법 등에 관한 자세한 논의가 이루어졌다. 이러한 회의나 모임에 참석할 수 없는 시험자나 나중에 임상시험에 참여하게 되는 의뢰자나 시험책임자, 또는 그에게 위임을 받은 자에 의해 적절한 교육을 받았다.

1) 모니터링

본 연구의 안전성과 유효성에 대한 모니터링에 대해서 연구책임자가 최소 6개월의 주기로 모니터링을 실시하였으며 본원 및 관련 법규의 모니터링 관련 지침에 따라 진행하였다.

- 자료 모니터링 계획

연구자료는 표준화된 양식(CRF)을 이용하여 수집될 것이며, 연구대상자들은 연구용 일련변호로만 식별하였다. 연구대상자의 성명 및 차트번호와 연구용 일련변호를 연결하는 식별정보지는 연구책임자의 책임하에 기밀 상태를 유지하였다. 연구자료는 분석담당자에 의해서 분석될 것이며 오류는 원본 기록을 바탕으로 수정하였다.

- 안전성 모니터링 계획

연구 중 발생하는 모든 이상반응 (AEs)은 수집될 예정이고 기록되어 연구책임자에게 보고되었다. 이상반응 발생은 매 방문마다 또는 정해진 시점에서 평가되었으며, 모든 심각한 이상반응은 보고 기준에 해당하는지 여부를 평가하여 해당하는 경우 IRB 및 관련 기관에 보고하였다.

- 점검

시험기간 동안 시험의 질 보증을 위해 시험책임자는 일상적인 모니터링과는 별도로 본 임상시험이 임상시험계획서, 표준작업지침서, 임상시험관리기준 등 관련법규에 따라 수행되고 있는 지 등에 대해 점검을 실시하였다.

5.8. 임상시험계획서의 통계적 분석방법 및 대상자 수

5.8.1. 통계분석 계획

모든 연속형 자료에 대하여 군별 기술통계량(대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값)을 제시하고, 범주형 자료의 경우 군별로 대상자 수와 비율을 제시하여 군별 자료의 분포를 조사하였다. 모든 통계적 검정은 별도로 제시되어 있지 않은 경우 유의수준 5%에서 양측검정으로 시행되었다.

연속형 변수는 군 별로 기술통계량을 산출하고 정규성 검정결과에 따라 Two Sample t-test(또는 Wilcoxon rank sum test)를 실시하여 군 간 동질성을 비교하였다.

범주형 변수는 대상자 수와 비율을 산출하고, 각 셀의 기대도수 비율에 따라 Pearson's chi-square test(또는 Fisher's exact test)를 실시하여 군 간 동질성을 비교하였다.

또한, 1차 유효성 평가에 대하여 기저시점에서의 IIEF, IIEF-5의 총점을 공변량으로 하는 ANCOVA 분석을 실시하여 두 군간 IIEF-5의 변화량에 차이가 있는지 비교 검정하였다.

그 외 연속형 변수에 대하여 IIEF의 총점을 공변량으로 하는 ANCOVA 분석을 실시하여 두 군간 IIEF의 변화량에 차이가 있는지 비교 검정하였다. 범주형 변수에 대하여 기저 시점에서의 IIEF(IIEF domain 20점 미만/이상)을 층으로 하는 CMH(Cochran-Mantel-Hansel) test를 실시하여 비교하였다.

5.8.2. 대상자의 수

대상자 선정기준 및 제외기준에 적합한 지원자를 군당 51명 이상을 등록하여 최종 각 군당 41명 이상을 분석하기로 계획하였다.

	시험군	대조군	총 대상자 수
유효성평가예수	40명	40명	80명
Drop-out(10%)을 포함한 예수	44명	44명	88명

본 임상시험의 일차적인 목적은 발기부전을 가진 환자를 대상으로 체외충격파치료를 시행받은 군과 sham군간의 성기능에 미치는 유효성을 평가하여 체외충격파치료를 시행 받은 군이 sham군에 비해 IIEF-EF 변화량이 임상적으로 우위함을 확인하는 것이다.

시험군의 우위성을 입증하기 위한 대상자 수를 산출 하기 위하여, vardi 등의 기존연구결과(Does Low Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy Have a Physiological Effect on Erectile Function? Short-Term Results of a Randomized, Double-Blind, Sham Controlled Study. J Urol. 2012; 187: 1769-75)를 인용하였다.

기존연구에서 체외충격파치료를 시행받은 군과 sham군의 13주 후의 IIEF-EF의 변화량의 결과는 다음과 같았다.

	체외충격파시행군(n=40)	Sham군(n=20)

13-0week (standard error)	6.7 (0.9)	3.0 (1.4)

체외충격파치료를 시행받은 군에서 13주 치료 후의 IIEF-EF의 변화는 6.7, sham군에서는 3.0 이었다. 표준오차를 감안하여 시험군의 표준편차를 5.6, 대조 군의 표준편차를 6.2로 가정하였다.

이에 따라 본 임상시험을 수행하기 위해 필요한 대상자 수를 산정하기 위하여 다음을 가정하였다.

1) 우위성시험(Superiority test)
2) 유의수준(level of significance), α=0.05(양측검정)
3) 제 2종 오류(β)는 0.2로 하여 검정력(power of the test)은 80%를 유지한다.
4) 대조 군의 시험예수와 시험 군의 시험 예수의 비율, λ= 1
   즉, n_t (시험 군의 시험 예수)= λ n_c(대조군의 시험예수)
5) 시험군의 IIEF-EF 변화량(μ_t)은 6.7, 대조군의 IIEF-EF변화량(μ_c)은 3.0으로 가정하였다.
6) 시험군의 IIEF-EF 변화량의 표준편차(σ_t)는5.6, 대조군의 IIEF-EF 변화량의 표준편차(σ_c)는 6.2로 가정하였다. 이를 검정하기 위한 가설은 다음과 같다.

   (귀무가설) H_0: $\mu_t = \mu_c$(시험 후 시험군의 IIEF-EF 변화량이 대조군의 값과 같다.)
   (대립가설) H_1: $\mu_t > \mu_c$ (시험 후 시험군의 IIEF-EF 변화량이 대조군의 값 보다 크다.)

위의 (1)-(6)을 가정하였을 때 임상시험에 필요한 시험예수는 다음과 같다.

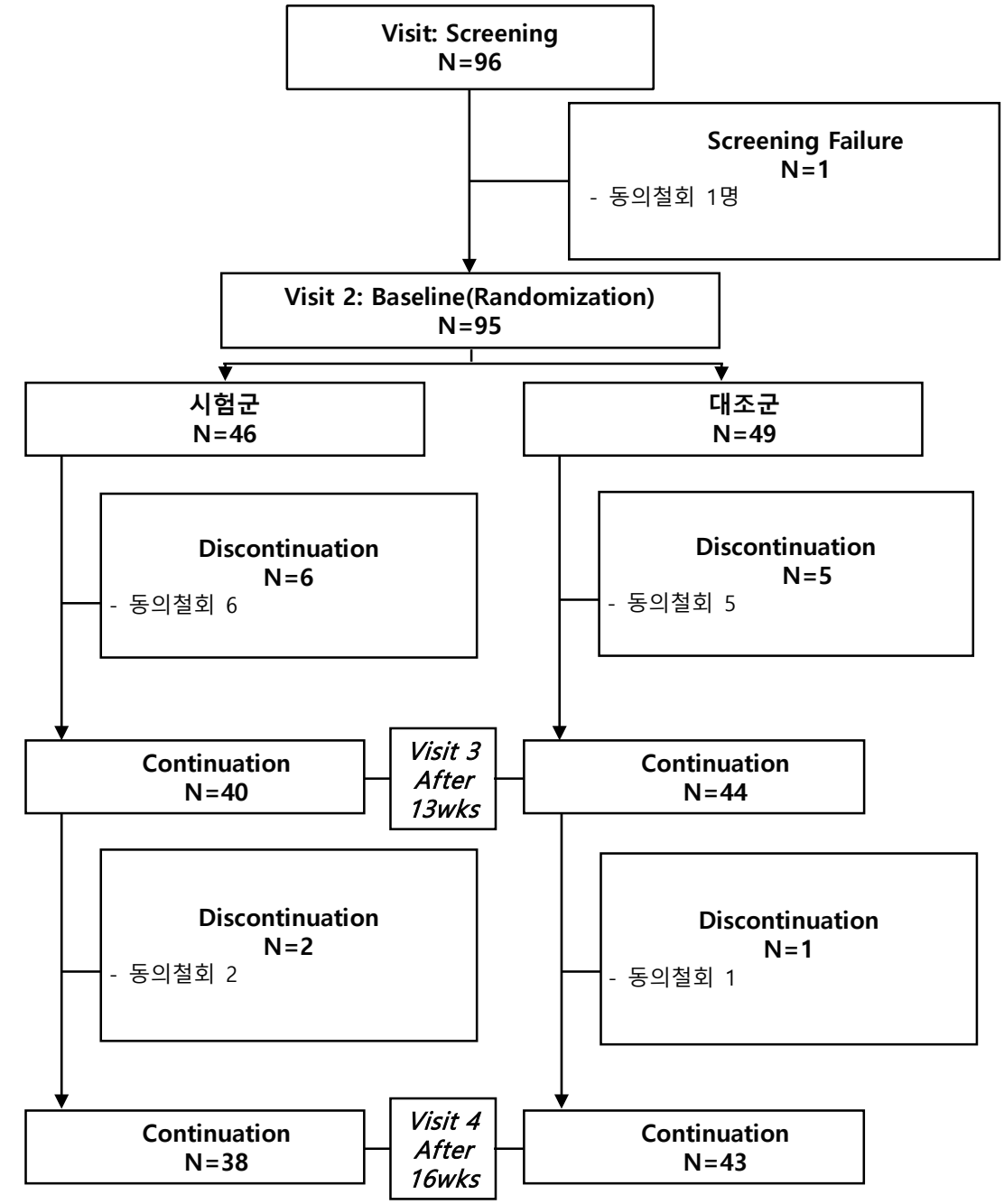
- 공식: $$n = \frac{(\sigma_t^2 + \sigma_c^2)(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_t - \mu_c)^2}$$ = 40

위의 계산으로부터 필요한 두 군의 대상자 수의 합을 계산하면 80명이다.

따라서 본 임상시험에서는 최소 대상자 수를 80명으로 정하고, 탈락률(10%)을 포함하여 군당 44명, 총 88명을 모집할 것이며 기관 당 44명의 임상환자를 모집하였다.

6. 대상자

6.1. 대상자의 임상시험 참여상태



6.2. 임상시험계획서 위반

해당 사항 없음

7. 유효성 평가

7.1. 분석에 포함할 대상자 군의 선정

무작위 배정되어 임상시험용 의료기기를 최소한 한 번이라도 시행한 대상자로부터 얻어진 자료를 모두 분석에 포함한다. 유효성 평가 및 안전성 평가 모두 ITT 분석대상군으로 분석을 실시하였다.

7.2. 대상자의 인구학적 정보 및 기타 치료 전 특성에 대한 비교

7.2.1. 활력징후, 신체계측, 병력

ITT 분석대상군에서 치료 전 특성에 대한 활력징후, 신체계측, 병력에 대하여 조사한 결과, 활력징후 모든 항목에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 신장 및 몸무게에 대해서도 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 병력 조사 결과 시험군에서 26명 (56.52%), 대조군에서 23명 (46.94%)의 대상자에서 병력이 조사되었으며, 항목별로 중복 집계한 결과 시험군에서 Hypertension 18명(52.94%), Diabetes mellitus 9명(26.47%), Vascular disease 7명(20.57%), 대조군에서 Hypertension 17명(54.84%), Diabetes mellitus 9명(29.03%), Vascular disease 5명(16.13%)으로 조사되었다.

Table 1 활력징후: Baseline characteristics

		시험군	대조군
		46	49
SBP (mmHg)	N	46	49
	Mean (SD)	127.80 (11.54)	127.86 (10.26)
	Median	127.50	127.00
	Min, Max	(104.00, 170.00)	(106.00, 153.00)
	p-value(a)	0.7486(W)	
DBP (mmHg)	N	46	49
	Mean (SD)	83.50 (9.69)	81.41 (8.05)
	Median	80.50	81.00
	Min, Max	(68.00, 124.00)	(64.00, 104.00)
	p-value(a)	0.5583(W)	
Pulse (/min)	N	46	49
	Mean (SD)	81.76 (10.99)	81.10 (9.72)
	Median	80.00	80.00
	Min, Max	(61.00, 124.00)	(60.00, 104.00)
	p-value(a)	0.7970(W)	

p-value(a): Independent t-test or Wilcoxon's rank sum test

Table 2 신체계측: Baseline characteristics

		시험군	대조군
		46	49
Height (cm)	N	46	49
	Mean (SD)	127.80 (11.54)	127.86 (10.26)
	Median	127.50	127.00
	Min, Max	(104.00, 170.00)	(106.00, 153.00)
	p-value(a)	0.7486(W)	
Weight (kg)	N	46	49
	Mean (SD)	126.20 (8.35)	125.63 (12.02)
	Median	127.00	126.00
	Min, Max	(107.00, 147.00)	(100.00, 156.00)
	p-value(a)	0.7906(T)	

p-value(a): Testing for between-treatment groups (Independent t-test (T) or Wilcoxon rank sum test (W)

Table 3 병력 조사: Baseline characteristics

		시험군		대조군		p-value	
		46		49			
Medical History	Yes	26	(56.52%)	23	(46.94%)	0.3503	
	No	20	(43.48%)	26	(53.06%)		
(중복집계)	Hypertension	18	(52.94%)	17	(54.84%)		
	Diabetes mellitus	9	(26.47%)	9	(29.03%)		
	Vascular disease	7	(20.59%)	5	(16.13%)		
Urological History	Yes	25	(54.35%)	27	(55.10%)	0.9412	
	No	21	(45.65%)	22	(44.90%)		
Medication							
Antiplatelet	Yes	4	(8.70%)	0	(0.00%)	0.0513	1)
	No	42	(91.30%)	49	(100.00%)		

p-value: Chi-square test

1) Fisher's exact test

7.2.2. 약물 투약력 및 병용약물 복용력

ITT 분석대상군에서 약물 투여력 및 병용약물 복용력에 대하여 조사한 결과, 이전 약물 투여력이 있는 대상자는 시험군에서 8명(17.39%), 대조군에서 16명(32.65%)으로 조사되었으며 조사된 약물은 모두 PDE5I로 확인되었다.

Table 4 약물 투여력

			시험군		대조군		p-value
			46		49		
Previous treatment history							
		Yes	8	(17.39%)	16	(32.65%)	0.0871
		No	38	(82.61%)	33	(67.35%)	
If Yes (중복기재)		PDE5I	8	(100.00%)	19	(100.00%)	
		ICI	0	(0.00%)	0	(0.00%)	
		Vaccum	0	(0.00%)	0	(0.00%)	
		Other	0	(0.00%)	0	(0.00%)	
PDE5I	**Type**	CAVERJECT‡	1	(1.00%)	1	(5.26%)	
		CIALIS	1	(14.29%)	6	(31.58%)	
		GUGUTAMS	0	(0.00%)	1	(5.26%)	
		MVIX S	0	(0.00%)	1	(5.26%)	
		MVIX S ODF	0	(0.00%)	1	(5.26%)	
		PALPAL CHEW	1	(14.29%)	0	(0.00%)	
		SILDENAFIL	1	(14.29%)	2	(10.53%)	
		TADALAFIL	1	(14.29%)	4	(21.05%)	
		VIAGRA	1	(14.29%)	1	(5.26%)	
		ZYDENA	2	(28.57%)	2	(10.53%)	
	Duration	6 개월 미만	3	(37.50%)	4	(21.05%)	
		6 개월 ~ 1 년 미만	0	(0.00%)	3	(15.79%)	
		1 년 이상	4	(50.00%)	11	(57.89%)	
ICI		*대상자 없음*	0	(0.00%)	0	(0.00%)	
Vaccum		*대상자 없음*	0	(0.00%)	0	(0.00%)	
Other		*대상자 없음*	0	(0.00%)	0	(0.00%)	

p-value: Chi-square test

‡ CAVERJECT 1 회성 약물로 기간 기재되지 않음

7.3. 유효성 평가결과의 제시 및 분석

7.3.1. 분석의 일반적인 원칙

7.3.1.1. 1차 유효성 평가

각 시점 별 IIEF, IIEF-5의 기술통계량(평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값)을 제시하고, 자료의 정규분포 여부를 검정하여 Independent t-test 또는 Wilcoxon's rank sum test를 이용하여. 두 군간 비교 검정하였다. 또한, 기저 시점(Baseline) 대비 7주 시점의 변화량(difference)의 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값을 제시하고, 자료의 정규분포 여부를 검정하여 군내 평균 변화량에 차이가 있는지 알아보고자 자료의 정규분포 여부를 검정하여 Paired t-test 또는 Wilcoxon's signed rank sum test를 통하여 비교하였다. 또한, 기저시점에서의 IIEF, IIEF-5의 총점을 공변량으로 하는 ANCOVA 분석을 실시하여 두 군간 IIEF-5의 변화량에 차이가 있는지 비교 검정하였다.

7.3.1.2. 2차 유효성 평가

1) 각 시점 별 IIEF, IIEF-5의 기술통계량(평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값)을 제시하고, 자료의 정규분포 여부를 검정하여 Independent t-test 또는 Wilcoxon's rank sum test를 이용하여. 두 군간 비교 검정하였다. 또한, 기저 시점(Baseline) 대비 4주 시점의 변화량(difference)의 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값을 제시하고, 자료의 정규분포 여부를 검정하여 군내 평균 변화량에 차이가 있는지 알아보고자 자료의 정규분포 여부를 검정하여 Paired t-test 또는 Wilcoxon's signed rank sum test를 통하여 비교하였다. 또한, IIEF-5의 변화량에 대하여 기저시점에서의 IIEF, IIEF-5의 총점을 공변량으로 하는 ANCOVA 분석을 실시하여 두 군간 IIEF-5의 변화량에 차이가 있는지 비교 검정하였다. IIEF의 변화량에 대하여 기저시점에서의 IIEF의 총점을 공변량으로 하는 ANCOVA 분석을 실시하여 두 군간 IIEF의 변화량에 차이가 있는지 비교 검정하였다
2) 각 시점 별(기저시점, 4주, 7주) SEP 2/3에 대해 대상자 수 및 백분율을 제시하고, Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 두 군간 비교 검정하였다. 또한, 기저시점에서의 IIEF(IIEF domain 20점 미만/이상)을 층으로 하는 CMH(Cochran-Mantel-Hansel) test를 실시하여 비교하였다.
3) 각 시점 별(기저시점, 4주, 7주) EHS 3점 이상인 대상자 수 및 백분율을 제시하고, Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 두 군간 비교 검정하였다. 또한, 기저시점에서의 IIEF (IIEF domain 20점 미만/이상)을 층으로 하는 CMH(Cochran-Mantel-Hansel) test를 실시하여 비교하였다.
4) 각 시점 별 EHS의 기술통계량(평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값)을 제시하고, 자료의 정규분포 여부를 검정하여 Independent t-test 또는 Wilcoxon's rank sum test를 이

용하여. 두 군간 비교 검정하였다. 또한, 기저 시점(Baseline) 대비 각 시점의 변화량(difference)의 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값을 제시하고, 자료의 정규분포 여부를 검정하여 군내 평균 변화량에 차이가 있는지 알아보고자 자료의 정규분포 여부를 검정하여 Paired t-test 또는 Wilcoxon's signed rank sum test를 통하여 비교하였다. 또한, 기저시점에서의 IIEF(IIEF domain 20점 미만/이상)을 공변량으로 하는 ANCOVA 분석을 실시하여 두 군간 EHS의 변화량에 차이가 있는지 비교 검정하였다

7.3.2. 통계학적 문제

7.3.2.1. 공변량들(Convariates)에 대한 보정

1차 유효성 평가에서 기저 층화 변수인 IIEF-5와 기저 시점의 IIEF를 공변량으로 하는 ANCOVA 분석을 실시하였다. 또한, IIEF-5의 변화량에 대하여 기저시점에서의 IIEF, IIEF-5의 총점을 공변량으로 하는 ANCOVA 분석을 실시하여 두 군간 IIEF-5의 변화량에 차이가 있는지 비교 검정하였다. IIEF의 변화량에 대하여 기저시점에서의 IIEF의 총점을 공변량으로 하는 ANCOVA 분석을 실시하여 두 군간 IIEF의 변화량에 차이가 있는지 비교 검정하였다

7.3.2.2. 중도탈락자(Dropouts) 또는 결측치(Missing Data)의 처리

결측치 처리는 어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 대상자가 탈락하면 가장 최근에 얻은 자료를 마치 해당시점에서 얻어진 것처럼 자료 분석을 실시하였다 (Last observation Carried Forward Analysis).

7.3.2.3. 다중비교(Multiple Comparison) 또는 검정의 다중성(Multiplicity)

해당사항 없음

7.3.2.4. 중간분석(Interim Analysis)

해당사항 없음

7.3.2.5. 다기관 공동 임상시험(Multicenter Studies)

기저 시점에서의 기관 별 유의한 차이가 없는 것으로 확인되어 기관 효과는 분석에 고려하지 않는다.

7.3.3. 대상자별 결과자료의 제시

7.3.3.1. 1차 유효성 평가 결과

ITT 분석대상군에서 IIEF-5 Score의 군 간 차이를 확인 한 결과 기저 시점에서 두 군간 IIEF-5 Score는 시험군에서 12.24 ± 3.34(점), 대조군에서 12.92 ± 3.28(점)으로 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으며, 기저 시점 대비 4주 시점의 변화량은 시험군에서

3.74 ± 2.94(점) 증가, 대조군은 1.06 ± 2.76(점) 감소하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p-value<.0001). 기저 시점 대비 7주 시점의 변화량은 시험군에서 3.37 ± 2.99(점) 증가, 대조군은 1.55 ± 3.19(점) 감소하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p-value<.0001). 기저 시점에서의 IIEF-5, IIEF Score로 보정한 ANCOVA 결과에서도 동일한 결과를 보였다.

Table 5 IIEF-5 Score

			시험군	대조군
			46	49
IIEF-5 Score	Baseline	N	46	49
		Mean (SD)	12.24 (3.35)	12.92 (3.28)
		Median	12.00	12.00
		Min, Max	(5.00, 23.00)	(6.00, 19.00)
		p-value(a)	0.2083(W)	
	4W	N	46	49
		Mean (SD)	15.98 (3.75)	11.86 (3.61)
		Median	16.50	12.00
		Min, Max	(9.00, 25.00)	(2.00, 19.00)
		p-value(a)	<.0001(T)	
	Change from Baseline at 4W	N	46	49
		Mean (SD)	3.74 (2.94)	-1.06 (2.76)
		Median	4.00	-1.00
		Min, Max	(-2.00, 9.00)	(-8.00, 5.00)
		p-value(a)	<.0001(W)	
		p-value(b)	<.0001(W)	0.0099(T)
	Change from Baseline at 4W Covariate baseline IIEF-5, IIEF	N	46	49
		LSMean (SD)	3.64 (0.40)	-0.97 (0.39)
		p-value(c)	<.0001(A)	
	7W	N	46	49
		Mean (SD)	15.61 (4.00)	11.37 (3.87)
		Median	16.00	11.00
		Min, Max	(6.00, 25.00)	(2.00, 21.00)
		p-value(a)	<.0001(T)	
	Change from Baseline at 7W	N	46	49

		Mean (SD)	3.37 (2.99)	-1.55 (3.19)
		Median	4.00	-1.00
		Min, Max	(-7.00, 8.00)	(-8.00, 6.00)
		p-value(a)	<.0001(W)	
		p-value(b)	<.0001(W)	0.0013(T)
	Change from Baseline at 7W	N	46	49
	Covariate baseline IIEF-5, IIEF	LSMean (SD)	3.28 (0.45)	-1.46 (0.43)
		p-value(c)	<.0001(A)	

p-value(a): Testing for between-treatment groups (Independent t-test (T) or Wilcoxon rank sum test (W)

p-value(b): Testing for within-treatment group (Paired t-test (T) or Wilcoxon signed rank test (W)

p-value(c): ANCOVA(Analysis of covariance)

7.3.3.2. 기관별 1차 유효성 평가 결과

기관 별 1차 유효성 평가 결과, 두 기관 모두 기저 시점 대비 4주 시점의 변화량에서 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보임을 확인하였다.

Table 6 IIEF-5 Score: 기관별

			시험군	대조군
서울성모병원			20	22
IIEF-5 Score	Baseline	N	20	22
		Mean (SD)	13.00 (2.81)	14.27 (2.35)
		Median	13.00	14.00
		Min, Max	(5.00, 17.00)	(10.00, 19.00)
		p-value(a)	0.1870(W)	
	4W	N	20	22
		Mean (SD)	17.00 (2.58)	13.59 (2.46)
		Median	17.50	13.00
		Min, Max	(12.00, 21.00)	(10.00, 19.00)
		p-value(a)	<.0001(T)	
	Change from Baseline at 4W	N	20	22
		Mean (SD)	4.00 (2.87)	-0.68 (2.17)
		Median	3.50	-1.00
		Min, Max	(0.00, 8.00)	(-6.00, 4.00)
		p-value(a)	<.0001(W)	
		p-value(b)	<.0001(W)	0.0099(T)

	7W	N	20	22
		Mean (SD)	16.40 (2.96)	12.64 (2.77)
		Median	16.50	12.00
		Min, Max	(11.00, 21.00)	(8.00, 17.00)
		p-value(a)	<.0001(T)	
	Change from Baseline at 7W	N	20	22
		Mean (SD)	3.40 (2.87)	-1.64 (2.48)
		Median	3.50	-1.50
		Min, Max	(-1.00, 8.00)	(-7.00, 5.00)
		p-value(a)	<.0001(W)	
		p-value(b)	<.0001(W)	0.0013(T)
고대구로병원			26	27
IIEF-5 Score	Baseline	N	26	27
		Mean (SD)	11.65 (3.67)	11.81 (3.55)
		Median	11.00	11.00
		Min, Max	(6.00, 23.00)	(6.00, 19.00)
		p-value(a)	0.6857(W)	
	4W	N	26	27
		Mean (SD)	15.19 (4.34)	10.44 (3.82)
		Median	15.00	11.00
		Min, Max	(9.00, 25.00)	(2.00, 18.00)
		p-value(a)	<.0001(T)	
	Change from Baseline at 4W	N	26	27
		Mean (SD)	3.54 (3.04)	-1.37 (3.18)
		Median	4.00	0.00
		Min, Max	(-2.00, 9.00)	(-8.00, 5.00)
		p-value(a)	<.0001(W)	
		p-value(b)	<.0001(W)	0.0099(T)
	7W	N	26	27
		Mean (SD)	15.00 (4.60)	10.33 (4.36)
		Median	15.00	10.00
		Min, Max	(6.00, 25.00)	(2.00, 21.00)
		p-value(a)	<.0001(T)	

Change from Baseline at 7W	N	26	27
	Mean (SD)	3.35 (3.14)	-1.48 (3.71)
	Median	4.00	-1.00
	Min, Max	(-7.00, 8.00)	(-8.00, 6.00)
	p-value(a)	<.0001(W)	
	p-value(b)	<.0001(W)	0.0013(T)

p-value(a): Testing for between-treatment groups (Independent t-test (T) or Wilcoxon rank sum test (W)

p-value(b): Testing for within-treatment group (Paired t-test (T) or Wilcoxon signed rank test (W)

7.3.3.3. 2차 유효성 평가 결과

1) ITT 분석대상군에서 IIEF Score 조사 결과 기저 시점 대비 4주 시점의 변화량은 시험군에서 10.17 ± 7.29(점) 증가, 대조군은 4.43 ± 9.94(점) 감소하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p-value<.0001). 기저 시점 대비 7주 시점의 변화량은 시험군에서 8.11 ± 9.71(점) 증가, 대조군은 4.49 ± 10.57(점) 감소하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p-value<.0001). 기저 시점에서의 IIEF Score로 보정한 ANCOVA 결과에서도 동일한 결과를 보였다. Erectile function domain 조사 결과 기저 시점 대비 4주 시점의 변화량은 시험군에서 4.02 ± 3.49(점) 증가, 대조군은 2.10 ± 4.68(점) 감소하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p-value<.0001). 기저 시점 대비 7주 시점의 변화량은 시험군에서 5.09 ± 7.02(점) 증가, 대조군은 2.22 ± 5.13(점) 감소하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p-value<.0001). 기저 시점에서의 층화변수로 (Erectile function domain 20점 미만, 20점 이상)로 보정한 ANCOVA 결과에서도 동일한 결과를 보였다(Table 7).
2) SEPQ 2에 대하여 조사한 결과 'YES'로 응답한 대상자는 기저 시점에서 시험군 35명(76.09%), 대조군 41명(83.67%)로 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으며(p-value=0.3556), 4주 시점에서 'YES'로 응답한 대상자는 시험군 45명(97.83%), 대조군 34명(69.39%), 7주 시점에서 'YES'로 응답한 대상자는 시험군 42명(91.30%), 대조군 34명(69.39%)로 두 군간 비율에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p-value=0.0002, 0.0076).

   SEPQ 3에 대하여 조사한 결과 'YES'로 응답한 대상자는 기저 시점에서 시험군 7명(15.22%), 대조군 9명(18.37%)로 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으며(p-value=0.6181), 4주 시점에서 'YES'로 응답한 대상자는 시험군 25명(54.35%), 대조군 8명(16.33%), 7주 시점에서 'YES'로 응답한 대상자는 시험군 23명(50.00%), 대조군 7명(14.29%)로 두 군간 비율에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p-value=0.0001, 0.0002)(Table 8). 기저 시점의 층화 변수를 고려한 CMH 분석에서도 각 층화 내 두 군간 비율의 유의한 차이가 있음을 확인하였다(p-value=0.0002, 0.0077, <.0001, 0.0002)(Table 9).
3) EHS 3점 이상인 비율에 대하여 조사한 결과 3점 이상인 대상자는 기저 시점에서 시험

군 24명(52.17%), 대조군 32명(65.31%)로 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으며(p-value=0.1935), 4주 시점에서 3점 이상인 대상자는 시험군 40명(86.96%), 대조군 26명(53.06%), 7주 시점에서 3점 이상인 대상자는 시험군 41명(89.13%), 대조군 26명(53.06%)로 두 군간 비율에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p-value=0.0003, 0.0001)(Table 10). 기저 시점의 층화 변수를 고려한 CMH 분석에서도 각 층화 내 두 군간 비율의 유의한 차이가 있음을 확인하였다(p-value=0.0003, <.0001)(Table 11). EHS Score를 연속형 변수로 분석한 결과에서도 위와 동일하게 기저 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 기저 시점 대비 4주, 7주 시점에서의 변화량에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

Table 7 IIEF Score

			시험군	대조군
			46	49
IIEF Score	Baseline	N	46	49
		Mean (SD)	38.17 (7.10)	38.78 (8.09)
		Median	37.00	39.00
		Min, Max	(26.00, 58.00)	(18.00, 54.00)
		p-value(a)	0.7016(T)	
	4W	N	46	49
		Mean (SD)	48.35 (8.76)	34.35 (11.78)
		Median	48.50	35.00
		Min, Max	(29.00, 68.00)	(6.00, 62.00)
		p-value(a)	<.0001(T)	
	Change from Baseline at 4W	N	46	49
		Mean (SD)	10.17 (7.29)	-4.43 (9.94)
		Median	11.50	-1.00
		Min, Max	(-7.00, 20.00)	(-36.00, 22.00)
		p-value(a)	<.0001(W)	
		p-value(b)	<.0001(W)	0.0006(W)
	Change from Baseline at 7W	N	46	49
	Covariate baseline IIEF	LSMean (SD)	3.64 (0.40)	-0.97 (0.39)
		p-value(c)	<.0001(A)	
	7W	N	46	49
		Mean (SD)	46.28 (10.61)	34.29 (11.33)

	Median	47.00	35.00
	Min, Max	(19.00, 67.00)	(8.00, 54.00)
	p-value(a)	<.0001(T)	
Change from Baseline at 7W	N	46	49
	Mean (SD)	8.11 (9.71)	-4.49 (10.57)
	Median	10.50	-3.00
	Min, Max	(-26.00, 23.00)	(-31.00, 22.00)
	p-value(a)	<.0001(W)	
	p-value(b)	<.0001(W)	0.0006(W)
Change from Baseline at 7W Covariate baseline IIEF	N	46	49
	LSMean (SD)	3.64 (0.40)	-0.97 (0.39)
	p-value(c)	<.0001(A)	
Erectile function domain			
Baseline	N	46	49
	Mean (SD)	16.61 (3.03)	16.67 (3.18)
	Median	16.00	16.00
	Min, Max	(13.00, 22.00)	(13.00, 24.00)
	p-value(a)	1.0000(W)	
4W	N	46	49
	Mean (SD)	20.63 (4.24)	14.57 (5.65)
	Median	20.00	15.00
	Min, Max	(12.00, 32.00)	(1.00, 24.00)
	p-value(a)	<.0001(W)	
Change from Baseline at 4W	N	46	49
	Mean (SD)	4.02 (3.49)	-2.10 (4.68)
	Median	4.50	0.00
	Min, Max	(-1.00, 17.00)	(-16.00, 5.00)
	p-value(a)	<.0001(W)	
	p-value(b)	<.0001(W)	0.0041(W)
Change from Baseline at 4W Covariate baseline IIEF domain	N	46	49
	LSMean (SD)	4.02 (0.61)	-2.10 (0.60)
	p-value(c)	<.0001(A)	
7W	N	46	49

		Mean (SD)	21.70 (8.20)	14.45 (5.43)
		Median	20.00	15.00
		Min, Max	(8.00, 57.00)	(2.00, 22.00)
		p-value(a)	<.0001(W)	
	Change from Baseline at 7W	N	46	49
		Mean (SD)	5.09 (7.02)	-2.22 (5.13)
		Median	4.00	-1.00
		Min, Max	(-5.00, 35.00)	(-16.00, 9.00)
		p-value(a)	<.0001(W)	
		p-value(b)	<.0001(W)	0.0048(W)
	Change from Baseline at 7W Covariate baseline IIEF domain	N	46	49
		LSMean (SD)	5.08 (0.91)	-2.22 (0.88)
		p-value(c)	<.0001(A)	

p-value(a): Testing for between-treatment groups (Independent t-test (T) or Wilcoxon rank sum test (W)

p-value(b): Testing for within-treatment group (Paired t-test (T) or Wilcoxon signed rank test (W)

p-value(c): ANCOVA(Analysis of covariance)

Table 8 SEPQ 2/3

			시험군		대조군		p-value
			46		49		
SEPQ 2	**Baseline**	Yes	35	(76.09%)	41	(83.67%)	0.3556
		No	11	(23.91%)	8	(16.33%)	
	4W	Yes	45	(97.83%)	34	(69.39%)	0.0002
		No	1	(2.17%)	15	(30.61%)	
	7W	Yes	42	(91.30%)	34	(69.39%)	0.0076
		No	4	(8.70%)	15	(30.61%)	
SEPQ 3	**Baseline**	Yes	7	(15.22%)	9	(18.37%)	0.6818
		No	39	(84.78%)	40	(81.63%)	
	4W	Yes	25	(54.35%)	8	(16.33%)	0.0001
		No	21	(45.65%)	41	(83.67%)	
	7W	Yes	23	(50.00%)	7	(14.29%)	0.0002
		No	23	(50.00%)	42	(85.71%)	

p-value: Chi-square test

Table 9 Sub group(Baseline IIEF): SEPQ 2/3

				시험군		대조군		p-value	
				46		49			
SEPQ 2	**4W**	**IIEF domain 20 미만**		37		40			
			Yes	36	(97.30%)	26	(69.39%)	0.0002	(a)
			No	1	(2.70%)	14	(30.61%)		
		IIEF domain 20 이상		9		9			
			Yes	9	(100.00%)	8	(88.89%)		
			No	0	(0.00%)	1	(11.11%)		
	7W	**IIEF domain 20 미만**		37		40			
			Yes	33	(89.19%)	26	(69.39%)	0.0077	(a)
			No	4	(10.81%)	14	(30.61%)		
		IIEF domain 20 이상		9		9			
			Yes	9	(100.00%)	8	(88.89%)		
			No	0	(0.00%)	1	(11.11%)		
SEPQ 3	**4W**	**IIEF domain 20 미만**		37		40			
			Yes	19	(51.35%)	4	(69.39%)	<.0001	(a)
			No	18	(48.65%)	36	(30.61%)		
		IIEF domain 20 이상		9		9			
			Yes	6	(66.67%)	4	(44.44%)		
			No	3	(4.50%)	5	(55.56%)		
	7W	**IIEF domain 20 미만**		37		40			
			Yes	17	(45.95%)	4	(69.39%)	0.0002	(a)
			No	20	(54.05%)	36	(30.61%)		
		IIEF domain 20 이상		9		9			
			Yes	6	(66.67%)	3	(33.33%)		
			No	3	(4.50%)	6	(66.67%)		

p-value: CMH(Cochran-Mantel-Haenszel) test

Table 10 EHS(3점 이상의 비율)

			시험군		대조군		p-value
			46		49		
EHS	**Baseline**	3 점 미만	22	(47.83%)	17	(34.69%)	0.1935
		3 점 이상	24	(52.17%)	32	(65.31%)	
	4W	3 점 미만	6	(13.04%)	23	(46.94%)	0.0003
		3 점 이상	40	(86.96%)	26	(53.06%)	
	7W	3 점 미만	5	(10.87%)	23	(46.94%)	0.0001
		3 점 이상	41	(89.13%)	26	(53.06%)	

p-value: Chi-square test

Table 11 Sub group(Baseline IIEF): EHS(3점 이상의 비율)

				시험군		대조군		p-value	
				46		49			
EHS	**4W**	**IIEF domain 20 미만**		37		40			
			3 점 미만	6	(16.22%)	22	(69.39%)	0.0003	(a)
			3 점 이상	31	(83.78%)	18	(30.61%)		
		IIEF domain 20 이상		9		9			
			3 점 미만	0	(0.00%)	1	(11.11%)		
			3 점 이상	9	(100.00%)	8	(88.89%)		
	7W	**IIEF domain 20 미만**		37		40			
			3 점 미만	5	(13.51%)	22	(69.39%)	<.0001	(a)
			3 점 이상	32	(86.49%)	18	(30.61%)		
		IIEF domain 20 이상		9		9			
			3 점 미만	0	(0.00%)	1	(11.11%)		
			3 점 이상	9	(100.00%)	8	(88.89%)		

p-value: CMH(Cochran-Mantel-Haenszel) test

Table 12 EHS Score

			시험군	대조군
			46	49
EHS	Baseline	N	46	49

	Mean (SD)	2.48 (0.86)	2.51 (0.77)
	Median	3.00	3.00
	Min, Max	(0.00, 4.00)	(0.00, 3.00)
	p-value(a)	0.6166(W)	
4W	N	46	49
	Mean (SD)	3.02 (0.61)	2.37 (0.83)
	Median	3.00	3.00
	Min, Max	(1.00, 4.00)	(0.00, 4.00)
	p-value(a)	<.0001(W)	
Change from Baseline at 4W	N	46	49
	Mean (SD)	0.54 (0.84)	-0.14 (0.74)
	Median	0.00	0.00
	Min, Max	(-2.00, 3.00)	(-2.00, 2.00)
	p-value(a)	<.0001(W)	
	p-value(b)	<.0001(W)	0.2573(W)
Change from Baseline at 4W	N	46	49
Covariate baseline IIEF domain	LSMean (SD)	0.54 (0.12)	-0.14 (0.11)
	p-value(c)	<.0001(A)	
7W	N	46	49
	Mean (SD)	3.09 (0.63)	2.35 (0.93)
	Median	3.00	3.00
	Min, Max	(1.00, 4.00)	(0.00, 4.00)
	p-value(a)	<.0001(W)	
Change from Baseline at 7W	N	46	49
	Mean (SD)	0.61 (0.83)	-0.16 (0.85)
	Median	0.50	0.00
	Min, Max	(-1.00, 3.00)	(-3.00, 2.00)
	p-value(a)	<.0001(W)	
	p-value(b)	<.0001(W)	0.2183(W)
Change from Baseline at 7W	N	46	49
Covariate baseline IIEF domain	LSMean (SD)	0.62 (0.12)	-0.18 (0.12)
	p-value(c)	<.0001(A)	

p-value(a): Testing for between-treatment groups (Independent t-test (T) or Wilcoxon rank sum test (W)

p-value(b): Testing for within-treatment group (Paired t-test (T) or Wilcoxon signed rank test (W)

p-value(c): ANCOVA(Analysis of covariance)

7.3.4. 약물용량, 약물농도 및 반응과의 관계

해당사항 없음

7.3.5. 약물-약물 및 약물-질병 간의 상호작용

해당사항 없음

7.3.6. 유효성에 대한 최종 결론

ITT 분석대상군에서 IIEF Score 조사 결과 기저 시점 대비 4주 시점의 변화량은 시험군에서 10.17 ± 7.29(점) 증가, 대조군은 4.43 ± 9.94(점) 감소하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (p-value<.0001). 기저 시점 대비 7주 시점의 변화량은 시험군에서 8.11 ± 9.71(점) 증가, 대조군은 4.49 ± 10.57(점) 감소하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 기저 시점에서의 IIEF Score로 보정한 ANCOVA 결과에서도 동일한 결과를 보였다.

연구계획서 내 1차 유효성 평가 변수의 임상적 성공 기준을 기저 시점 대비 치료 종료 4주 후 IIEF-5 점수의 5점 이상 증가 혹은 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이로 정의하였다. 따라서 기저 시점 대비 4주 시점의 변화량의 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있으므로 치료 성공으로 판단 할 수 있다.

또한, 2차 유효성에 대한 분석에서도 1차 유효성과 동일한 결과를 확인하였다.

8. 안전성 평가

8.1. 폭로의 정도

시험군에서는 주 2회, 3주 간 치료, 3주 휴식, 다시 주 2회 3주 간 아래와 같은 충격파로 치료하였다.

- 3 mJ/mm^2, 2.5E, 300 pulse/point:Target points: crus (Lt/Rt)
- 3 mJ/mm^2, 3.2 E, 300 pulse/point:Target points: penile corpora (Lt/Rt)

대조군에서는 동일한 기간 동일한 횟수로 충격파가 없는 거짓 치료를 실시하였다.

8.1.1. 투여기간

주 2회, 3주 간 치료, 3주 휴식, 다시 주2회 3주간 치료로 총 6주의 치료를 실시하였다.

8.2. 이상반응

8.2.1. 이상반응에 대한 요약

의료기기 임상시험 실시 중 이상반응이 있었던 대상자는 없었다.

8.2.2. 이상반응의 분석

전체 대상자 중 이상반응이 발생한 대상자는 없었다.

Table 13 Adverse event

		시험군		대조군		p-value
		46		49		
이상반응 여부	예	0	(0.00%)	0	(0.00%)	NA
	아니오	46	(100.00%)	49	(0.00%)	
	건 수	0		0		
중대한 이상반응 여부	예	0	(0.00%)	0	(0.00%)	NA
	아니오	46	(100.00%)	49	(0.00%)	
	건 수	0		0		
치료와 관련있는 이상반응 여부	예	0	(0.00%)	0	(0.00%)	NA
	아니오	46	(100.00%)	49	(0.00%)	
	건 수	0		0		
이상반응 정도	경도	0	(0.00%)	0	(0.00%)	
(건 수 기준)	중등도	0	(0.00%)	0	(0.00%)	

	중증	0	(0.00%)	0	(0.00%)
인과관계	관련성이 명백함	0	(0.00%)	0	(0.00%)
(건 수 기준)	관련성이 많음	0	(0.00%)	0	(0.00%)
	관련성이 의심됨	0	(0.00%)	0	(0.00%)
	관련성이 적음	0	(0.00%)	0	(0.00%)
	관련성이 없음	0	(0.00%)	0	(0.00%)
처치	없음	0	(0.00%)	0	(0.00%)
(건 수 기준)	용량변화	0	(0.00%)	0	(0.00%)
	일시중단	0	(0.00%)	0	(0.00%)
	영구중단	0	(0.00%)	0	(0.00%)
치료약제투여	예	0	(0.00%)	0	(0.00%)
(건 수 기준)	아니오	0	(0.00%)	0	(0.00%)

NA: Not Applicable

8.2.3. 개인별 이상반응 발생표

해당사항 없음

8.3. 중대한 이상반응 및 기타 중요한 이상반응

해당사항 없음

8.4. 실험실적 이상반응의 평가

해당사항 없음

8.5. 활력징후, 신체검사, 기타 안정성에 관해 관찰한 결과들

ITT 분석대상군에서 활력징후에 대하여 조사한 결과, 기저 시점 대비 모든 시점에서 두 군간 변화량의 유의한 차이가 있는 항목은 없었다. 또한, 대상자들의 체중과 신장에 대하여 조사한 결과, 기저 시점 대비 모든 시점에서 두 군간 변화량의 유의한 차이가 있는 항목은 없었다.

Table 14 Vital sign

			시험군	대조군
			46	49
SBP	Baseline	N	46	49

(mmHg)		Mean (SD)	127.80 (11.54)	127.86 (10.26)
		Median	127.50	127.00
		Min, Max	(104.00, 170.00)	(106.00, 153.00)
		p-value(a)	0.7486(W)	
	4W	N	46	49
		Mean (SD)	126.20 (8.35)	125.63 (12.02)
		Median	127.00	126.00
		Min, Max	(107.00, 147.00)	(100.00, 156.00)
		p-value(a)	0.7906(T)	
	Change from Baseline at 4W	N	46	49
		Mean (SD)	-1.61 (11.75)	-2.22 (6.92)
		Median	0.00	-2.00
		Min, Max	(-50.00, 17.00)	(-16.00, 15.00)
		p-value(a)	0.1527(W)	
		p-value(b)	0.9705(W)	0.0291(T)
	7W	N	46	49
		Mean (SD)	127.35 (10.16)	124.16 (11.60)
		Median	128.50	124.00
		Min, Max	(109.00, 151.00)	(100.00, 149.00)
		p-value(a)	0.1591(T)	
	Change from Baseline at 7W	N	46	49
		Mean (SD)	-0.46 (10.70)	-3.69 (8.28)
		Median	0.00	-2.00
		Min, Max	(-26.00, 29.00)	(-36.00, 14.00)
		p-value(a)	0.0701(W)	
		p-value(b)	0.7736(T)	0.0004(W)
DBP	Baseline	N	46	49
(mmHg)		Mean (SD)	83.50 (9.69)	81.41 (8.05)
		Median	80.50	81.00
		Min, Max	(68.00, 124.00)	(64.00, 104.00)
		p-value(a)	0.5583(W)	
	4W	N	46	49
		Mean (SD)	81.50 (7.49)	79.14 (8.04)
		Median	80.00	80.00

		Min, Max	(59.00, 100.00)	(65.00, 104.00)
		p-value(a)	0.1433(T)	
	Change from Baseline at 4W	N	46	49
		Mean (SD)	-2.00 (9.27)	-2.27 (6.58)
		Median	0.00	-1.00
		Min, Max	(-44.00, 12.00)	(-25.00, 16.00)
		p-value(a)	0.4725(W)	
		p-value(b)	0.3160(W)	0.0149(W)
	7W	N	46	49
		Mean (SD)	81.52 (6.79)	79.80 (8.26)
		Median	80.50	80.00
		Min, Max	(66.00, 100.00)	(59.00, 104.00)
		p-value(a)	0.1053(W)	
	Change from Baseline at 7W	N	46	49
		Mean (SD)	-1.98 (9.35)	-1.61 (7.11)
		Median	0.00	-2.00
		Min, Max	(-42.00, 12.00)	(-16.00, 23.00)
		p-value(a)	0.3207(W)	
		p-value(b)	0.3780(W)	0.0156(W)
Pulse (/min)	Baseline	N	46	49
		Mean (SD)	81.76 (10.99)	81.10 (9.72)
		Median	80.00	80.00
		Min, Max	(61.00, 124.00)	(60.00, 104.00)
		p-value(a)	0.7970(W)	
	4W	N	46	49
		Mean (SD)	79.28 (8.54)	76.69 (11.16)
		Median	79.50	78.00
		Min, Max	(64.00, 100.00)	(56.00, 104.00)
		p-value(a)	0.2096(T)	
	Change from Baseline at 4W	N	46	49
		Mean (SD)	-2.48 (12.49)	-4.41 (9.95)
		Median	0.00	-2.00
		Min, Max	(-44.00, 24.00)	(-29.00, 20.00)
		p-value(a)	0.3970(W)	

		p-value(b)	0.2390(W)	0.0086(W)
	7W	N	46	49
		Mean (SD)	80.13 (8.55)	76.17 (9.89)
		Median	80.00	75.00
		Min, Max	(64.00, 100.00)	(57.00, 104.00)
		p-value(a)	0.0399(T)	
	Change from Baseline at 7W	N	46	49
		Mean (SD)	-1.63 (11.44)	-4.94 (8.68)
		Median	0.00	-3.00
		Min, Max	(-40.00, 16.00)	(-31.00, 9.00)
		p-value(a)	0.0518(W)	
		p-value(b)	0.6312(W)	0.0002(W)

p-value(a): Independent t-test or Wilcoxon's rank sum test

p-value(b): Paired t-test or Wilcoxon's signed rank test

Table 15 Physical Examination

			시험군	대조군
			46	49
Height (cm)	Baseline	N	46	49
		Mean (SD)	168.17 (5.20)	168.98 (5.32)
		Median	168.00	168.00
		Min, Max	(159.00, 188.00)	(159.00, 181.00)
		p-value(a)	0.4876(W)	
	4W	N	46	49
		Mean (SD)	167.70 (4.28)	168.94 (5.30)
		Median	168.00	168.00
		Min, Max	(159.00, 177.00)	(159.00, 180.00)
		p-value(a)	0.2120(T)	
	Change from Baseline at 4W	N	46	49
		Mean (SD)	-0.47 (2.95)	-0.04 (0.50)
		Median	0.00	0.00
		Min, Max	(-20.00, 0.50)	(-3.00, 1.00)
		p-value(a)	0.4040(W)	
		p-value(b)	0.2456(W)	0.8608(W)

	7W	N	46	49
		Mean (SD)	167.68 (4.32)	168.88 (5.25)
		Median	168.00	168.00
		Min, Max	(159.00, 177.00)	(159.00, 180.00)
		p-value(a)	0.2272(T)	
	Change from Baseline at 7W	N	46	49
		Mean (SD)	-0.49 (2.92)	-0.10 (0.67)
		Median	0.00	0.00
		Min, Max	(-19.70, 0.90)	(-3.00, 1.50)
		p-value(a)	0.8077(W)	
		p-value(b)	0.1504(W)	0.5500(W)
Weight (kg)	Baseline	N	46	49
		Mean (SD)	70.57 (8.25)	70.93 (9.40)
		Median	71.00	70.00
		Min, Max	(51.00, 93.00)	(53.00, 104.00)
		p-value(a)	0.9792(W)	
	4W	N	46	49
		Mean (SD)	70.91 (8.47)	70.94 (9.15)
		Median	70.80	70.00
		Min, Max	(51.00, 93.00)	(53.00, 100.00)
		p-value(a)	0.9850(T)	
	Change from Baseline at 4W	N	46	49
		Mean (SD)	0.34 (1.79)	0.01 (0.74)
		Median	0.00	0.00
		Min, Max	(-1.70, 11.30)	(-4.00, 1.10)
		p-value(a)	0.7035(W)	
		p-value(b)	0.1432(W)	0.2693(W)
	7W	N	46	49
		Mean (SD)	70.80 (8.53)	70.76 (8.96)
		Median	70.70	70.50
		Min, Max	(51.00, 93.50)	(53.00, 100.00)
		p-value(a)	0.9819(T)	
	Change from Baseline at 7W	N	46	49
		Mean (SD)	0.23 (1.75)	-0.17 (1.51)

	Median	0.00	0.00
	Min, Max	(-1.80, 11.00)	(-9.00, 1.50)
	p-value(a)	0.6207(W)	
	p-value(b)	0.9618(W)	0.6520(W)

p-value(a): Testing for between-treatment groups (Independent t-test (T) or Wilcoxon rank sum test (W)

p-value(b): Testing for within-treatment group (Paired t-test (T) or Wilcoxon signed rank test (W)

8.6. 안전성에 대한 결론

의료기기 임상시험을 실시한 ITT 분석대상군에서 이상반응이 발현된 대상자는 없었으며, 활력징후에 대하여 조사한 결과, 기저 시점 대비 모든 시점에서 두 군간 변화량의 유의한 차이가 있는 항목은 없었다. 또한, 대상자들의 체중과 신장에 대하여 조사한 결과, 기저 시점 대비 모든 시점에서 두 군간 변화량의 유의한 차이가 있는 항목은 없었다.

9. 고찰 및 전반적인 결론

임상시험계획서 내 1차 유효성 평가 변수의 임상적 성공 기준을 기저 시점 대비 치료 종료 4주 후 IIEF-5 점수의 5점 이상 증가 혹은 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이로 정의하였다. 따라서 기저 시점 대비 4주 시점의 변화량의 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있으므로 치료 성공으로 판단 할 수 있다.

또한, 이상반응이 나타난 대상자는 없었으며 활력징후, 신체계측 조사 결과 기저 시점 대비 모든 시점에서 두 군간 변화량의 유의한 차이가 있는 항목은 없었다. 이를 토대로 임상시험용 의료기기는 비교적 안전한 것으로 판단 할 수 있다.

10. 본문에서 제외된 테이블

해당 사항 없음

11. 참고문헌

1. Lu Z, Lin G, Reed-Maldonado A, Wang C, Lee YC, Lue TF. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2017 Feb;71(2):223-233.

2. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I.Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. Eur Urol. 2010 Aug;58(2):243-8.

3. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. J Sex Med. 2012 Jan;9(1):259-64.

4. Frey A, Sønksen J, Fode M. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of postprostatectomy erectile dysfunction: a pilot study. Scand J Urol. 2016;50(2):123-7.

5. Fojecki GL, Tiessen S, Osther PJ.Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in urology: a systematic review of outcome in Peyronie's disease, erectile dysfunction and chronic pelvic pain. World J Urol. 2017 Jan;35(1):1-9.

12. 부록

12.1. 임상시험 수행에 대한 정보

① 임상시험계획서(변경된 경우 변경내용 및 동의서 및 증례기록서 양식 포함)
② 임상시험심사위원회의 명단 및 심사기록
③ 임상시험책임자 및 담당자, 공동연구자의 명단 및 기타 정보들
④ 임상시험책임자 및 의뢰자의 서명
⑤ 두가지 이상의 배치(batch)에서 제조된 임상시험용의약품을 투여받았을 경우 각 배치별 투여 대상자의 명단
⑥ 무작위 할당의 방법 및 배정표
⑦ 통계학적 방법에 대한 자세한 기술(성적서의 본문에서 다루지 못한 내용)
⑧ 실태조사 확인서(자료가 있을 경우)
⑨ 각 실시기관의 실험실간 표준화 방법, 기타 자료의 질적 보증을 위해 사용한 방법
⑩ 출판물(임상시험결과를 출판하였을 경우)
⑪ 임상시험결과의 평가에 절대적인 영향을 미친 참고문헌

12.2. 대상자 일람표

① 임상시험 중지례
② 임상시험계획서 위반례
③ 유효성 평가-분석에서 제외된 증례
④ 각 군별 인구학적 정보
⑤ 순응도 또는 약물 농도 자료(자료가 있을 경우)
⑥ 대상자별 유효성 결과 자료
⑦ 대상자별 이상반응 발생 자료
⑧ 대상자별 실험실 검사결과 자료

12.3. 증례기록서 사본

① 사망 등 중대한 이상반응의 발생 및 기타 이상반응 발생으로 인하여 임상시험에서 중도 탈락한 대상자의 증례기록서 사본
② 기타 필요한 증례기록서 사본