

발간등록번호

11-1471057-000227-01

각막상피재생용 인공각막 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인

2016. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의료기기심사부 첨단의료기기과

본 가이드라인은 각막 상피재생용 인공각막 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인입니다. 가이드라인에 기술한 사항은 현재까지의 경험과 과학적 사실을 근거로 작성된 바, 새로운 과학적 사실이 밝혀지거나 관련 규정이 개정될 경우 추후 변경될 수 있습니다.

또한 본 가이드라인은 각막 상피재생용 인공각막의 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것으로 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아님을 알려드립니다.

※ 가이드라인이란 대외적으로 특정한 사안 등에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것임(식품의약품안전처 지침등의 관리에 관한 규정 제2조(식약처 예규))

1. 관련 법규 등

- (1) 「의료기기법」
- (2) 「의료기기법 시행령」
- (3) 「의료기기법 시행규칙」
- (4) 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」(식약처 고시)
- (5) 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」(식약처 고시)
- (6) 「의료기기 제조 및 품질관리 기준」(식약처 고시)
- (7) 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」
- (8) 「의료기기의 안정성 시험 기준」
- (9) 「의료기기 표시·기재 등에 관한 규정」

2. 문의처

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

전화 : 043-230-0502~0525 팩스 : (043) 230-0500



목 차



I . 안전성·성능 평가	1
1. 적용범위	1
2. 약어 및 용어정리	2
3. 각막상피 재생 인공각막의 정의 및 분류	4
4. 각막상피 재생 인공각막 관련 국내·외 규격	5
5. 안전성 평가 항목	9
6. 성능 평가 항목	11
7. 기타(부속서)	40
8. 참고문헌	53
[별첨] 국내·외 연구동향	56
II . 임상시험계획서 작성 및 평가	57

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 '16년 「융복합 신개발의료기기 제품화 지원을 위한 사업」의 결과물이며, 주요 내용으로 “각막상피재생용 인공각막”의 안전성 및 성능평가방법, 임상시험계획서 작성 및 평가방법과 관련된 사항을 구체적으로 제시하여 신속제품화를 위한 맞춤형 기술지원을 목적으로 하는 가이드라인이다.

1. 적용범위

본 가이드라인은 다양한 원인으로 각막 손상이 발생하여 시력에 문제가 생긴 환자에게 손상된 각막을 대체하여 각막의 기능을 할 수 있는 제품에 대한 안전성과 성능을 평가하는 방법을 제시하고자 한다.

2. 약어 및 용어정리

가. 일반 용어

- (1) 인공각막(Artificial Cornea) : 다양한 생체적합 재료를 이용하여 만든, 각막의 기능을 대체할 수 있는 인공 구조물.

나. 인공각막의 구성 및 구조

- (1) 광학부(Optic part, core) : 인공각막에서 빛이 투과하고 굴절하는 구조물
- (2) 지지부(Support part, skirt) : 인공각막의 광학부 바깥쪽 부분으로, 이식받는 안구의 각막 제거 부위와 봉합하는 구조물

다. 인공각막의 성능

- (1) 굴절력 : 인공각막의 광학부를 통과한 빛을 인공각막의 안쪽면(방수와 닿는 면)에서 수정체 방향으로 굴절시키는 정도.
- (2) 해상력 : 인공각막으로 식별되는 물체 위의 2점 사이의 거리 또는 시각
- (3) 투과율
 - (가) 분광투과율: 입사된 분광 방사속에 대한 투과된 분광 방사속의 비율.
파장에 따라 가시광선투과율과 자외선투과율을 포함.
 - (나) 시각투과율 : 입사 광속에 대한 투과 광속의 비율
- (4) 수화안정성 : 가수분해 가능한 환경 노출 상태에서의 안정성
- (5) 광안정성: 300 ~ 400nm 파장 범위의 방사선에 노출된 인공수정체 시료의 광안정성
- (6) 지지부 인장강도 : 인공각막의 광학부와 지지부가 안구에 이식된 후 생착 과정에서 발생할 수 있는 조직의 불균일한 변형에 의하여 힘을 받는 경우를 가정한 상태에서의 온전한 정도의 간접 정보

- (7) 압축강도 : 이식을 위하여 인공각막을 조작할 때 받을 수 있는 힘에 대한 저항성 및 온전성에 대한 간접 정보
- (8) 축 : 인공각막 광학부의 중심을 통과하는 가상의 수직 축
- (9) 광학부 중심 : 인공각막 광학부 중심에 위치하는 가상의 점
- (10) 광학부 기울기 : 인공각막을 평형 상태에서 특정한 직경으로 제한할 경우 발생하는 광학부의 기울기 변화
- (11) 잔여압축강도 : 인공각막이 이식된 안구의 각막제거부위에서 위치한 상태에서 주변조직으로부터 지속적으로 받을 수 있는 압력에 대한 저항성 및 온전성에 대한 간접 정보

3. 각막상피 재생 인공각막의 정의 및 분류

가. 개요 및 현황

- (1) 현재 각막 손상으로 인하여 각막을 이식 받아야하는 환자 수에 비하여 장기기증을 통한 생체 각막 공여자 수는 부족한 상태로, 국내 뿐 만 아니라 국외에서도 적절한 각막 이식 치료를 받지 못하는 환자 수가 많다. 보건복지부 통계 자료에 의하면 국내 각막이식 대기 기간은 약 6년 이상으로 알려져 있다.
- (2) 해외에서 개발된 제품들의 경우 각막 구조의 부분적인 대체물과 생체 공여 받은 각막조직을 함께 사용하여야 하는 형태의 인공각막 형태 (예, Boston Kpro)가 있으나 결국 인체 기증 각막이 필요하다는 한계점이 있고, 그마저도 높은 비용과 한정적인 인체 각막 기증으로 원활한 각막 이식 치료가 어렵다.
- (3) 광학부와 지지부를 온전히 갖춘 인공 각막에 대한 구체적인 국제 규격은 미국의 FDA 외에 제작된 것이 없다.
- (4) FDA 자료 역시 광학부와 지지부가 모두 인공적으로 제작된 제품일 경우에는 추가적 고려가 필요할 사항들에 대한 내용이 충분하지 않다.
- (5) 시력 교정 통상 시력교정 목적으로 사용하는 콘택트 인공각막의 경우 각막 외부에서 각막과 접촉하여 광학적 차이를 만들어주는 역할을 한다.
- (6) 또한 백내장 수술에 사용되는 인공 수정체의 경우 안구에서 빛의 굴절을 만드는 역할을 한다는 점에서 콘택트 인공각막과 유사하지만 안구 내에 이식되는 형태라는 중요한 차이점이 있다.

나. 제품 허가 현황 : “인공각막(B04130.01(4등급))”으로 허가된 사항 없음.

(16.10.31 기준)

4. 각막상피 재생 인공각막 관련 국내·외 규격

- 각막상피 재생 인공각막이라는 항목에 대하여만 특정한 국제규격은 없음.

가. ASTM 규격

[표 2] 인공각막 재료 관련 내용을 포함한 ASTM 규격

표준번호	규격명칭	주요내용
D4802	Standard Specification for Poly(Methyl Methacrylate) Acrylic Plastic Sheet	평면 형태의 PMMA 성형가능 재료에 대한 표준 설명
D5436-15	Standard Specification for Cast Poly(Methyl Methacrylate) Plastic Rods, Tubes, and Shapes	막대, 튜브 형태의 PMM 성형가능 재료에 대한 표준설명
D618	Practice for Conditioning Plastics for Testing	성형가능 재료 시험 관련 항목
D788	Standard Classification System for Poly(Methyl Methacrylate) (PMMA) Molding and Extrusion Compounds	성형가능 재료를 이용한 성형 및 압출 구성재의 분류 시스템 기준
F648-14	Standard Specification for Ultra-High-Molecular-Weight Polyethylene Powder and Fabricated Form for Surgical Implants ¹	수술적 이식재료로 초고분자량 성형가능 재료의 표준 사용 설명
F2150	Standard Guide for Characterization and Testing of Biomaterial Scaffolds Used in Tissue-Engineered Medical Products	조직공학적 의료용 생체재료 골격구조물 제품의 특성확인 및 시험 기준 가이드
F2211-13	Standard Classification for Tissue Engineered Medical Products (TEMPs)	조직공학적 의료용 제품의 분류 기준
F2212	Standard Guide for Characterization of Type I Collagen as Starting Material for Surgical Implants and Substrates for Tissue Engineered Medical Products (TEMPs)	수술적 이식용 재료로 사용된 1형 콜라겐을 이용한 조직공학적 제품의 특성 확인 기준 가이드

나. FDA 가이드스 “Guidance on 510(k) Submissions for Keratoprotheses”

- (1) 인공각막에 대한 일반적인 내용과 영구적 이식 목적 또는 일시적 이식 목적으로 사용되는 인공각막 등에 대한 내용을 포함하고 있다.

[표 3] FDA Guidance on 510(k) Submissions for Keratoprotheses 요약

목차	주요내용
I. 서론 (Introduction)	A. 가이드스 내용 범위(Scope) B. 기기 설명(Device Description) C. 정의/사용 용도(Definitions/Intended Uses)
II. 생체적합성 평가 (Biocompatibility Testing)	A. 일반사항(General) B. 용출(Extracts) C. 생체적합성 평가(Biocompatibility Tests)
III. 광학적 평가 (Optical Testing)	A. 일반사항(General) B. 굴절력(Dioptric Power)
IV. 멸균 시험 (Sterility Testing)	A. 일반사항(General) B. 멸균 방법 확인 (Validation of Sterilization Method)
V. 포장 및 라벨링 (Packaging and Labeling)	1. Packaging 2. Labeling
IV. Clinical Investigation	임상 조사
IIV. 기타	Appendix A

다. ISO 규격

- (1) ISO 규격은 인공각막 자체에 대한 표준이 제시되어 있지 않으나, 인공수정체와 콘택트렌즈에 관한 내용을 제시하고 있다.
- (2) 인공각막의 광학적 기능 특성은 콘택트렌즈와 유사하다. 따라서 광학적 특성 평가는 콘택트렌즈에 대한 평가 규격을 참고할 수 있다.
- (3) 인공각막은 이식 시 안구 내부와 외부에 동시에 노출되기 때문에 안구 내에 이식되는 인공수정체가 갖추어야할 안전성을 수준의 규격을 참고할 수 있다.

[표 4] 콘택트렌즈와 인공수정체에 관련된 ISO 규격

표준번호	규격명칭	주요내용
527	Plastics - Determination of tensile properties	플라스틱 성형 재료의 인장 능력 측정
5834-2	Implants for surgery - Ultra-highmolecular-weight polyethylene	수술용 이식재료 - 초고분자량 폴리에틸렌 재료
9334	Optics and photonics - Optical transfer function - Definitions and mathematical relationships	modulation transfer function (MTF)의 측정에 관한 기준 및 방법
9335	Optics and photonics - Optical transfer function - Principles and procedures of measurement	modulation transfer function (MTF)의 측정에 관한 기준 및 방법
9394	Ophthalmic optics - Contact lenses and contact lens care products - Determination of biocompatibility by ocular study with rabbit eyes	콘택트 렌즈 관련한 토끼 동물 시험 모델을 이용한 반응 시험
10993-1	Biological evaluation of medical devices-Part 1: Evaluation and testing within a risk management process	의료기기의 생체적합성 평가를 위한 문제 위험 관리 과정
10993-3	Tests for genotoxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity	의료기기의 생체적합성 평가를 위한 유전독성, 발암성, 그리고 생식독성에 대한 시험 방법
10993-4	Selection of tests for interactions with blood (Hemolysis Test)	의료기기의 생체적합성 평가를 위한 혈액적합성에 대한 시험방법
10993-5	Tests for in vitro cytotoxicity	의료기기의 생체적합성 평가를 위한 세포독성시험에 대한 시험방법을 제시함
10993-6	Tests for local effects after implantation	이식 후 국소적 영향에 대한 평가방법을 제시함
10993-10	Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity	의료기기의 생체적합성 평가를 위한 피내반응과 감작성에 대한 시험방법을 제시함
10993-11	Tests for systemic toxicity	의료기기의 생체적합성 평가를 위한 급성독성에 대한 시험방법을 제시함

10993-13	Biological evaluation of medical devices--Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical device	의료기기의 생체적합성 평가 중 고분자 재질 유래의 분해 산물 확인
10993-17	Biological evaluation of medical devices--Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances	의료기기의 생체적합성 평가 중 용해산물의 한계점 설정
10993-18	Biological evaluation of medical devices - Part 18: Chemical characterization of materials	의료기기의 생체적합성 평가 중 재료의 화학적 특성 확인
11979	Ophthalmic implants - Intraocular lenses	시각 기관 이식용 기기 - 안구 내 렌즈
18369	Ophthalmic optics -- Contact lenses	시각 기관 관련 광학 기구 - 콘택트 렌즈
22442	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives	동물 조직 유래물을 이용한 의료기기
22979	Ophthalmic implants - Intraocular lenses - Guidance on assessment of the need for clinical investigation of intraocular lens design modifications	시각 기관 이식용 기기 - 안구 내 렌즈 - 안구 내 렌즈 디자인 변형에 대한 임상적 검사의 접근 방법

5. 안전성 평가 항목

가. 생물학적 안전성 시험

- ※ 각막상피 재생 인공각막은 특성상 고분자 재료를 사용하게 되며 사용 목적에 따라 접촉시간을 정하고, 주요 접촉부위는 조직에 이식되는 “체내 이식형 의료기기”로 분류된다.
- ※ 따라서 아래의 표를 기준으로 ISO 10993의 시험방법 및 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」(식품의약품안전처 고시)에 따라 시험한다.

[표 5] 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격

의료기기 분류		초기 평가시험									추가 평가 시험		
신체 접촉의 특성	분류	접촉 부위	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 시험 (급성)	아만성 독성 (아급성 독성) 시험	유전 독성 시험	이식 시험	혈액 적합성 시험	만성 독성 시험	발암성 시험
이식 의료기기	조직, 뼈	A		○	○	○	△						
		B		○	○	○	○	○	○	○			
		C		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	혈액	A		○	○	○	○	○		○	○		
		B		○	○	○	○	○	○	○	○		
		C		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

※ 단, 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」(식품의약품안전처 고시)에 제시된 항목들 중 다음 시험항목은 아래의 조건을 추가적으로 만족시켜야 한다.

○ 세포독성시험 시 Nd-YAG 노출 시험은 아래의 절차에 따라 실험하여 Nd-YAG 레이저 노출 후 시료를 시험할 때 적합하여야 한다.

(1) 이 시험은 인공각막을 이식받는 환자에게 일반적으로 제공되는 Nd-YAG 레이저 처치가 독성물질의 누출을 일으키지 않음을 확인하기 위하여 Nd-YAG 노출의 물리적 및 화학적 영향을 측정하기 위함이다.

(2) 시험 방법

① 인공각막을 2ml의 식염수를 포함하는 광학 큐벳에 담그고 5mJ의 에너지 레벨에 설정된 Nd-YAG 레이저로부터 50개의 단일 펄스에 노출시킨다.(Nd-YAG 레이저로는 레이저 수정체낭절개(capsulotomy)에 임상적으로 사용되는 것과 같은 세극 등 현미경에 장착된 Nd-YAG 레이저가 적합하다.)

② 레이저를 인공각막의 후면에 초점을 맞춘다. 각각의 펄스에 대해 레이저의 초점을 다시 맞춘다.

③ 반점(spot)을 인공각막 광학부 중심 3mm 위에 걸쳐 고르게 분산시킨다. 큐벳으로부터 인공각막을 제거하고 생리식염수를 분석을 위해 수거한다.

④ 인공각막에 사용된 생리식염수를 화학분석과 세포독성 시험을 위해 모은다.

⑤ Nd-YAG 레이저 처리 후 생리식염수 용액의 세포독성을 시험한다.

6. 성능 평가 항목

※ 아래 제시하는 시험항목 등은 식약처장이 인정한 규격(KS, ISO 등)을 참고한 것으로, 관련 규격이 개정되거나 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

가. 인공각막의 물리·화학적 특성

※ 아래 사항을 포함하여 기재사항은 「의료기기법」 제20조부터 제24조까지, 같은 법 시행규칙 제26조 및 제27조에 부합하도록 기재하여야 한다.

(1) 치수, 재질 확인

인공각막 전면(이식할 때 공기에 노출되는 면), 후면(이식할 때 안구의 방수와 접하는 면)

1) 형상 및 외관

- ① 인공각막을 $\times 10$ 확대하여 육안 관찰한다. 광학부에 투명함, 요철, 기포, 부착물, 표면결함(긁힘, 우묵함) 유무를 확인한다.
- ② 광학부와 지지부 사이에 요철, 부착물, 표면 결함, 찌개짐 유무를 확인한다.
- ③ 지지부에 현저한 가는 줄, 흠집, 손상, 찌개짐 등의 결점 유무를 확인한다.

2) 지름

- ① 상온 $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 측정하며, ISO 18369-3의 표준 생리식염수용액(PBS)에 담가 최소 30분 이상 평형을 유지시킨 후 측정한다.
- ② 광학부의 지름을 V-groove gauge(광학부가 하드타입인 경우 가능) 또는 projection comparator 등의 방법으로 0.05 mm까지 측정한다.
- ③ 인공각막 전면 및 후면의 광학부의 지름(단위 : mm), 지지부의 지름(단위 : mm), 지지부를 포함한 전체 길이(단위 : mm), 지지부를 포함한 전체 길이(단위 : mm) 등으로 모두 측정한다.

3) 두께 : 인공각막 전면 및 후면의 두께(단위 mm로 소수점이하 2자리까지 기재)

- ① 하드타입의 광학부를 가진 경우 광학부의 중심부를 다이얼 게이지 (눈금 0.01 mm)로 1.4 N 이하의 힘을 가하여 측정한다. 측정 시 오차의 범위는 표시한 두께의 ± 0.02 mm 이내가 되도록 한다.
- ② 소프트타입 재질로 만들어진 광학부를 가진 제품의 경우는 $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 의 ISO 18369-3의 표준 생리식염수용액 (PBS)에서 30 분 동안 평형을 유지시킨 후 Low-force 다이얼 게이지 (눈금 0.001 mm)로 0.015 N 이하의 힘을 가하여 측정하거나 광학 미세곡률계로 측정한다.
- ③ 측정 시 오차의 범위는 다음과 같아야한다.

측정 오차

(단위 : mm)

소프트타입 광학부	두께 ≤ 0.1	$\pm \{0.010 + (\text{표시치} \times 0.1)\}$
	두께 > 0.1	$\pm \{0.015 + (\text{표시치} \times 0.05)\}$

- ④ 두께 측정은 광학부의 종류에 상관없이, 상온 $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 측정한다.

4) 곡률반경

- ① Microspherometer (광학부가 하드타입인 인공각막), Ophthalmometer 또는 Sagittal depth 측정 방식인 Optical comparator나 Spherometer 등의 기기를 이용하여 측정한다.
- ② 인공각막 전면(이식할 때 공기에 노출되는 면) 및 후면(이식할 때 안구의 방수와 접하는 면)의 곡률반경을 모두 측정한다. 인공각막의 형태에 따라 iso/is 18369-3에 제시된 측정 방법 중 제품의 특징에 맞는 방법을 선택하여 적용 또는 변형하여 적용할 수 있다.
- ③ 측정 시 오차의 범위는 PMMA 재질의 광학부가 하드타입인 인공각막은 표시한 곡률반경의 ± 0.025 mm, 광학부가 소프트 타입인 인공각막은 표시한 곡률반경의 ± 0.2 mm 이내이어야 한다.

5) 중량측정

- ① 100 °C ~ 110 °C (인공각막 재질이 변성될 경우 60 °C ± 5 °C)에서 무게변화가 없을 때까지 건조 한 후 무게를 측정한다.
- ② 인공각막 시료는 100 mg~300 mg을 사용하며, 무게는 0.1 mg 단위로 측정한다.
- ③ 함수율은 다음 식을 이용하여 퍼센트로 계산한다.

$$W_{H_2O} = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \times 100$$

(m1 :건조 전 인공각막 무게, m2 : 건조 후 인공각막 무게)

6) 재질

- 폴리머의 “분자량(Molecular weight), 분자량 분포(The molecular weight distribution, PDI), 결정정도 백분율(Percent crystallinity, χ_c , 측정 불가 시 근거 첨부), 녹는 온도(Melting temperature, T_m), 유리전이 온도(Glass transition temperature, T_g), 잔류 모노머 성분 (Residual monomer content), 잔류 free radical(Residual free radicals), 구조적 온전성(Structural integrity)” 등에 대한 구체적이고 실험적 증거가 가능한 자료를 제출하여야 한다.
- 폴리머에 대한 특징 정보 자료를 제출할 수 없는 경우, 해당 폴리머를 용해시킬 수 있는 용매(그에 합당한 근거 자료 첨부 필요)를 사용하여 용해시킨 뒤, HPLC, GC, IR, NMR등의 방법으로 분석하여, 표준품 (신뢰성이 확보된 폴리머)과 해당 폴리머의 흡광도, 흡수스펙트럼, retention time 등이 일치하는지를 평가하여 항목별 결과를 제출하여야 한다.

(2) 용출물시험

1) 완전용출 시험(exhaustive extraction test)

- 시편은 용출 매체, 온도 및 기간을 포함하는 여러 가지 용출상태에 관한 아래에 기술된 방법에 따라 완전용출상태에서 용출물에 대해 시험해야 한다. 타당성이 있는 대체방법을 사용할 수 있다.
- 각 용매를 선정한 이유를 문서화한다.
- 용매는 용출 종료 시에 공정 오염물, 잔류 단량체, 첨가물 및 기타 용출 가능한 성분과 같은 재료의 가능한 용출물 성분에 대해 정성적 및 정량적으로 측정한다. 용출물에 대한 검출한계는 환자에 대한 총 노출의 위험 평가를 기반으로 확립해야 하고 재료의 $\mu\text{g/g}$ 단위로 표시한다.
- 시편의 용출 전, 후의 중량을 측정하고 모든 질량 변동을 계산한다.
- 용출성분으로부터의 잠재적으로 유해한 영향에 대한 위험을 평가하기 위해 결과를 기록한다.
- 검체는 멸균된 인공각막 완제품 200mg 이상을 사용한다.
- 시약은 증류수, 유기용매 (분석용 등급), 비등석 (boiling stone), 활성 흡습제를 준비하여 사용한다.
- 시험기구는 속슬렛 용출기구{응축기, 둥근 플라스크 및 표준적 붕규산 (borosilicate) 실험실용 유리로 된 유리구성품을 갖춘 가열망태}, 용출 골무(유리섬유 플러그 혹은 기타 적절한 봉합부가 부착된 천공 스테인리스강, 소결유리 종이 또는 동등품으로 제작), 건조기, 정밀도 0.1mg 이상의 분석용 천칭, 고압 액체 크로마토그래피(HPLC), 가스 크로마토그래피(GC), 가스 크로마토그래피/질량 분광광도계(GC/MS), 회전식

증발기를 사용할 수 있다.

- ① 인공각막을 약 (60 ± 5) °C에서 진공 하에서 일정한 질량으로 건조시킨다.
- ② 중량을 측정하기 전에 인공각막을 진공 하에서 실온으로 냉각시킨다.
인공각막이 습기를 흡수하는 경우, 건조기에서 제습기로 옮겨 건조제 위에서 냉각시킨다.
- ③ 건조된 인공각막을 0.1mg 단위로 측정한다.
- ④ 인공각막을 용출관에 넣는다. 필요한 경우에는 비등석을 플라스크에 넣고 적절한 용매로 플라스크를 용량의 약 70% 정도 채운다. 용출관을 속슬렛 기구에 넣고, 플라스크, 속슬렛기구를 조립한다. 플라스크를 가열망태에 놓는다.
- ⑤ 용출속도를 시간 당 약 4 ~ 6 골무 플러시(flush)로 설정하고 적어도 4시간 동안 용출한다. 물과 같은 일부 용매를 사용하는 경우, 원하는 용출속도를 달성하기 위해 용출기구를 포일(foil)로 감싸서 단열시킬 필요가 있을 수 있다.
- ⑥ 용매가 실온까지 냉각되도록 방치한다.
- ⑦ 인공각막을 용출관에서 꺼내어 ①에 설명된 바와 같이 일정한 질량으로 건조한다. 용출 후의 인공각막의 총 질량을 결정하고 용출에 의한 질량변동을 계산한다.
- ⑧ 인공각막이 수화상태로 판매되는 경우, 용출된 재료에 수화용액의 염분 질량을 추가하여 수화물의 염분함량에 대해 교정한다.
- ⑨ 수화되어 무기염을 포함한 용액 내에서 공급된 제품은 계산된 결과에 대한 염분함량의 영향을 정확하게 결정하기 위해서 렌즈의 수분 함량을 파악하거나 ISO 10339에 따라 측정한다. 이 때 시험에 앞서 실온에서

24시간 동안 적어도 물을 두 번 교환하여 렌즈를 평형시킬 수 있다.

- ⑩ 용출물 분석을 위해 속슬렛 기구에서 용출된 액을 꺼낸 후 실온으로 평형시킨다. 회전식 증발기나 동등한 기구를 사용하여 용출물을 약 10ml로 농축시킨다. HPLC, GC, GC/MS 또는 기타 적절한 방법으로, 생산과정으로부터의 UV 흡수제, 첨가제, 분해산물 및 기타 불순물과 같은 용해물질의 정성적 및 정량적으로 분석한다.
- ⑪ 대조액을 동일한 용출절차를 거친 후 정성 및 정량시험을 수행한다.
- ⑫ 검체의 용출물 정량 및 정성분석 결과를 대조액의 해당 분석결과와 비교하고, 가능한 재료변화의 측면에서 조사결과를 해석한다.

2) 용해산물(leachable) 시험

- 시편은 용매, 온도 및 기간을 포함하는 여러 가지 용출조건을 규정을 고려한 아래에 기술된 방법에 따라 모의 생리학적 조건 하에서 용해 산물에 대해 시험한다. 타당성이 있는 대체방법을 사용할 수 있다.
- 각 용매를 선정한 이유를 문서화한다.
- 용매는 용출 종료 시에 공정오염물, 잔류 단량체, 첨가물 및 기타 용출 가능한 성분과 같은 재료의 가능한 용출물 성분에 대해 정성적 및 정량적으로 분석한다. 용출물에 대한 검출한계는 환자에 대한 총 노출의 위험 평가를 기반으로 확립해야 하고 재료의 $\mu\text{g/g}$ 단위로 표시한다.
- 용출성분으로부터의 잠재적으로 유해한 영향에 대한 위험을 평가하기 위해 결과를 기록한다.
- 멸균된 인공각막 완제품 4g 이상을 사용한다.

- 검체의 용출물과의 비교를 위해 완전용출시험 과정 중 ⑦에 설명된 것과 동일한 절차를 거친 대조액을 사용한다.
- 시험기구는 유리병(glass vial) : 「대한민국약전」(식품의약품안전처 고시)에 따른 가수분해 1등급, 주사기, 분석용 천칭, 진탕기(shaker), 배양기, 원심분리기, 고압 액체 가스크로마토그래프(HPLC), 가스 크로마토그래프(GC), 자외선/가시광선(UV/VI) 분광광도계를 사용할 수 있다.
 - ① 검체는 수성(aqueous), 친지질(lipophilic) 용매 두 가지 용매를 선택한다.
 - ② 두 가지 용매의 배양을 위해 검체를 동일하게 두 부분으로 나눈다. 각 부분의 질량을 측정한다.
 - ③ 용매 100ml 당 검체 10g의 비율을 맞추기 위해 충분한 부피의 매체를 포함하는 유리병에 검체를 넣는다. 용출하는 동안 검체의 모든 표면이 잠길 수 있도록 교반시킨다.
 - ④ 검체를 (72 ± 1) 시간 동안 $(35 \pm 2)^\circ\text{C}$ 에서 용출한다.
 - ⑤ 용출물 분석을 위해 배양기로부터 유리병을 꺼내어 실온으로 평형시킨다. 검체를 유리병에서 꺼내고 ③에 규정된 바와 같이 시험한다.
 - ⑥ 적절하게 HPLC, GC 또는 분광 광도법에 의해 UV 흡수제, 첨가물 및 분해산물과 같은 용해물질에 대한 정성 및 정량분석을 수행한다. 각 유리병의 용출물을 별도로 분석한다.
 - ⑦ 동일한 처리를 거친 대조액의 정성 및 정량분석을 수행한다.
 - ⑧ 검체 용출물의 정량 및 정성분석 결과를 대조액의 해당 분석결과와 비교하고 가능한 재료변화의 측면에서 조사결과를 분석한다.
 - ⑨ 검체 분석을 위해 각 용출 상태에서 무작위로 5개의 검체를 취하고,

ISO 11979-2에 기술된 바와 같이 투과스펙트럼을 결정한다. 처리된 검체의 투과스펙트럼을 처리되지 않은 검체의 투과스펙트럼과 비교하고 변동 사항을 기록한다.

나. 인공각막의 성능 시험

(1) 광학적 특성 평가

- ※ 아래 항목들은 필수적으로 적용해야 하는 항목들이지만 제품의 설계 특성에 따라 적용되지 않을 수도 있으며, 추가적인 시험도 가능함.
- ※ 제품 설계 특성에 따라 특정 항목을 적용하지 않거나, 추가적인 시험 방법을 적용할 경우에는 그에 타당한 근거나 이유를 제시하여야 함.

1) 정점굴절력, 원주굴절력 및 원주축

※ 참고규격

- ISO 11979-2'Ophthalmic implants - Intraocular lenses - part 2'

- FDA Guidance on 510(k) Submissions for Keratoprotheses

① Focimeter를 사용하여 측정한다.

② 측정 전 최소 30분 동안 $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 의 ISO 18369-3의 표준 생리식 염수용액 (PBS) 안에 담가 평형을 유지시킨 후 흡수성 천이나 거름종이로 인공각막표면의 액체를 제거한 후 10초 내에 측정기 지지대 위에 올려놓고 측정한다.

③ 굴절력 측정값이 [표 6] 및 [표 7]에 적합한지 확인한다.

④ 원주축의 허용차가 표시치의 $\pm 5^{\circ}$ 이내인지 확인한다.

[표 6] 정점굴절력 허용차

(단위 : Diopter)

소프트 타입 광학부 인공각막		하드 타입 광학부 인공각막 (Rigid)	
정점굴절력	허용차	정점굴절력	허용차
± 10.0 이하	± 0.25	± 5.0 이하	± 0.12
± 10.0 초과, ± 20.0 이하	± 0.50	± 5.0 초과, ± 10.0 이하	± 0.18
± 20.0 초과	± 1.00	± 10.0 초과, ± 15.0 이하	± 0.25
		± 15.0 초과, ± 20.0 이하	± 0.37
		± 20.0 초과	± 0.50

[표 7] 원주굴절력 허용차

(단위 : Diopter)

소프트 타입 광학부 인공각막		하드 타입 광학부 인공각막 (Rigid)	
± 2.00 이하	± 0.25	2.00 이하	± 0.25
± 2.00 초과, ± 4.00 이하	± 0.37	2.00 초과, 4.00 이하	± 0.37
± 4.00 초과	± 0.50	4.00 초과	± 0.50

2) 해상력

※ 참고규격 - ISO 11979-2 Ophthalmic implants - Intraocular lenses - part 2

- 해상력 시험은 부속서 A 혹은 부속서 B에 기술된 방법 중 하나를 선택하여 실험한다.
- 부속서 A에 의거하여 결정되는 경우에는, 해상도 효율은 해당 인공각막의 이상적인 인공각막(the diffraction-limited cut-off spatial frequency)에 대하여 60 % 이상이어야 한다.
- 부속서 B에 의거하여 결정되는 경우에는, 인공각막의 model eye 시스템의 MTF(변조전달함수: Modulation Transfer Function)값은, 100mm⁻¹에서 아래에 주어지는 2개의 조건들 중의 하나를 만족시켜야 한다.

㉠ 0.43보다 크거나 같다.

㉡ model eye 시스템에서 얻을 수 있는 최대한의 계산치의 70%와 크거나 같다. 어떤 경우에서도 0.28과 같거나 더 커야한다.

3) 투과율

※ 참고규격

- ISO 8599 Optics and optical instruments - Contact lenses - Determination of the spectral and luminous transmittance

- ISO 11979-2 Ophthalmic Implants - Intraocular lenses - Part 2

- ISO 18369-3 Ophthalmic Optics - Contact Lenses - Part 3

○ 각 형태의 인공각막에 있어서 (300~1200)nm 까지 범위에서의 스펙트럼 투과율은 20D 굴절력 혹은 이와 동등치를 가진 인공각막에서 측정하고 기록한다.

○ 분광광도계는 3mm 조리개를 가지고 있어야 하며 5nm이내의 밴드 폭과 투과율에 있어서 $\pm 2\%$ 의 정확성을 가져야 한다.

○ 시료는 실제 인공각막 혹은 인공각막 광학부의 원재료로 만든 편평한 조각을 사용할 수 있다. 이때 이 원자재 시료는 20D 인공각막의 중앙 두께와 동일한 3mm의 평균 두께를 가져야 하고, 멸균을 포함하여 최종 제품과 동일한 생산 처리과정을 거쳐야 한다.

○ 분광 투과율 - 입사된 분광 방사속에 대한 투과된 분광 방사속의 비율 $\tau(\lambda)$ 는 파장 $\Delta\lambda$ 의 작은 범위에 걸쳐 있으며, $\Delta\Phi_e = \Delta\Phi_e \lambda \Delta\lambda$ 식에 의해 주어진 방사속 $\Delta\Phi_e$ 에 관계되어 있음.

○ 분광 투과율 $\tau(\lambda)$ 을 측정하기 위해서는 인공각막을 사용할 때와 하지 않을 때의 상대적인 방사속 값이 측정되어야 하며, 식(1)로부터 $\tau(\lambda)$ 이 계산된다.

$$\phi_{e\lambda} = \frac{d\phi_e}{d\lambda} \quad , \quad \phi_{e\lambda\tau} = \frac{d\phi_{e\tau}}{d\lambda} \quad , \quad \tau(\lambda) = \frac{\phi_{e\lambda\tau}}{\phi_{e\lambda}} \quad \dots\dots\dots (1)$$

- 시감 투과율 - 입사 광속에 대한 투과 광속의 비율
- 시감 투과율에서 인간의 눈의 상대적인 분광 시감 효율 $V(\lambda)$ 은 방사의 판단 기준이 됨. Φ 의 값은 항상 사용되는 발광체(광원)의 상대적인 분광 분포에 의존하여 이것은 $(\Phi_{e\lambda})_{rel}$ 로 주어져야 함. 따라서 표준 광원이 제시되어야함.
- 시감 투과율 τ 는 식(2)을 사용하여 계산된 분광 투과율 값 $\tau(\lambda)$ 에 의해 결정됨. 이 경우에는 표준 광원이 사용되어야 한다. 시감 투과율 측정에 사용된 기기가 적분식 형태가 아니라면 분리된 투과율 측정은 적어도 모두 10 nm마다 행해진다. 시감 투과율 τ 는 식(2)에 의해 계산될 수 있다.

$$\tau = \frac{\phi_{\tau}}{\phi} = \frac{\int_{\lambda=380nm}^{780nm} (\phi_{e\lambda})_{rel} \tau(\lambda) V(\lambda) d\lambda}{\int_{\lambda=380nm}^{780nm} (\phi_{e\lambda})_{rel} V(\lambda) d\lambda} \quad \dots\dots\dots (2)$$

- 시감 투과율 측정을 위해 사용되는 기기는 전 측정 범위에 걸쳐 10 nm나 그 이하의 대역폭($\Delta\lambda$)을 가져야 하며 측정 시 파장 λ 에 중심을 맞추어야 한다.
- 시감 투과율은 보통 공기 중에서 측정되므로, 이 값들을 표준 식염수 안에서 측정된 값들로 교정하기 위해서는 공기를 이용한 방법과 식염수를 이용한 방법들 사이의 표면 반사율의 차이를 고려해야한다. 재료별 굴절률(3)과 전환된 시감투과율(4)은 다음 식을 이용하여 계산할 수 있다.

- n_1, n_2 : 두 개의 재료에 대한 각각의 굴절률

$$T = \frac{4n_1n_2}{(n_1 + n_2)^2} \quad \dots\dots\dots (3)$$

$$M = \left[\frac{(n_{air} + n_{cl})^2}{(n_{saline} + n_{cl})^2} \cdot \frac{n_{saline}}{n_{air}} \right]^2 \dots\dots\dots (4)$$

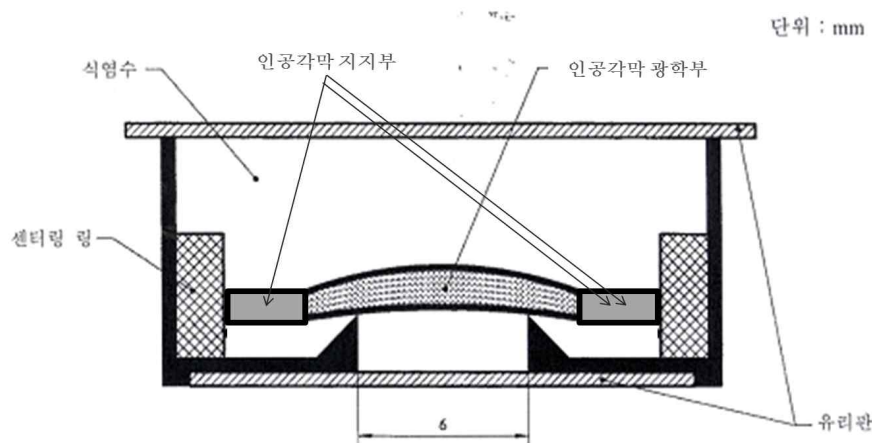
$$\tau_{saline} = M\tau_{air}$$

$$n_{air} = 1$$

n_{saline} : 표준 식염수의 굴절률

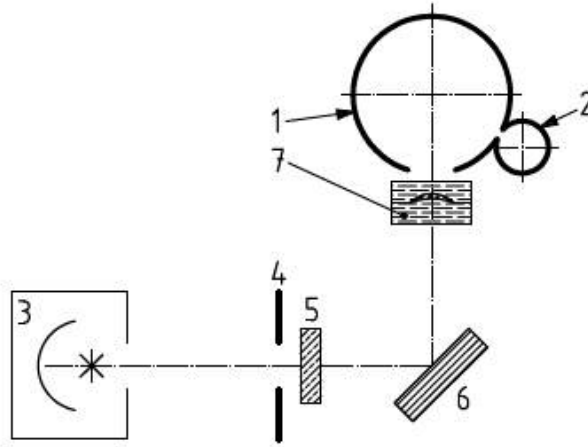
n_{cl} : 인공각막 재료의 굴절률

- ① 투과도 측정은 식염수 안에서 시행한다.
- ② [그림 1]과 같은 형태의 측정용 용기(cuvette)에 인공각막의 광학부를 센터링을 이용하여 등근 격막 위에 위치시킨다.



[그림 1] cuvette 에 장치시킨 인공각막 모식도

- ③ 큐벳을 유리판으로 덮어 표준식염수의 일정한 깊이를 확보한다.
- ④ 측정 큐벳 안의 표준 식염수로 인해 인공각막이 산소를 가득 머금게 하고, 지름 6 mm의 평형 빔을 인공각막에 대해 수직으로 하여 [그림 2]와 같이 투과율을 측정한다.



1. 투과광 반사구, 2. 리시버, 3. 광원, 4. 가로막
5. 필터, 6. 반사거울, 7. 인공각막이 장착된 큐벳

[그림 2] 투과도 시험 모식도

⑤ 인공각막을 위치한 상태와 위치하지 않는 상태에서 값을 측정하고, 식(1)또는 (2)을 통해 $\tau(\lambda)$ 를 계산한다.

4) 가시광선투과율 및 자외선투과율

※ 참고규격

- ISO 8599 Optics and optical instruments - Contact lenses - Determination of the spectral and luminous transmittance
- ISO 11979-2 Ophthalmic Implants - Intraocular lenses - Part 2
- ISO 18369-3 Ophthalmic Optics - Contact Lenses - Part 3

○ 소프트 타입 광학부의 인공각막은 충분히 수화시킨 인공각막을 18369-3의 표준생리식염수용액 (PBS)과 함께 측정 큐벳에 넣고 측정한다. 하드 타입 광학부의 인공각막은 공기 중에서 측정한다.

○ 투과율측정은 인공각막의 광학부에서 측정한다.

① 인공각막 또는 인공각막과 동일 제조조건인 원재료 평판을 가시광선 범위 내에서 시감투과율 시험기를 이용하여 가시광선투과율을 측정한다.

- ② 측정값의 오차 범위가 표시치의 $\pm 5\%$ 이내인지 확인한다.
- ③ 자외선투과율 시험기를 이용하여 자외선투과율을 측정할 때 오차의 범위는 표시치 이내이거나 별도의 표시가 없을 경우 다음 표에 적합한지 확인한다. 단, 자외선투과율시험은 자외선차단제가 포함되어 있는 제품에 한한다.
- ④ 이외에 ISO 18369 또는 이와 동등 이상의 방법에 따라 실시할 수 있다.

[표 8] 가시광선 및 자외선투과율 허용차

	UV-A	UV-B
	316~380 nm	280~315 nm
Class 1*	자외선투과율 < 0.1 × 가시광선투과율	자외선투과율 < 0.01 × 가시광선투과율
Class 2*	자외선투과율 < 0.5 × 가시광선투과율	자외선투과율 < 0.05 × 가시광선투과율

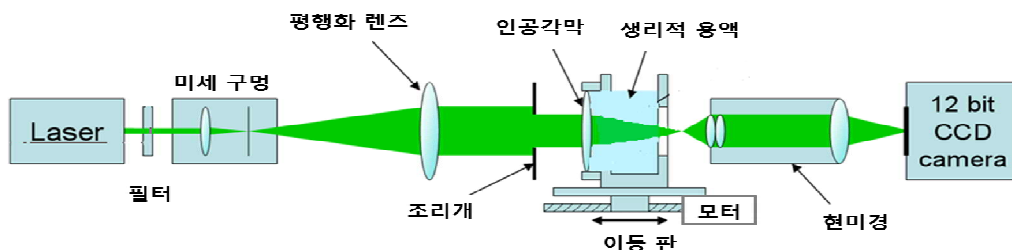
* FDA class ; American National Standards Institute Z80.20 기준 참고

5) 광학적 성능 평가에 적용할 수 있는 시험 모형

※ 참고자료

- CORNEA Final Activity Report R00 20081018 ‘Development of an Artificial Cornea for the Human Eye’

- 인공각막은 생체에 이식 시 콘택트렌즈나 인공수정체와 달리 전면은 공기 중에 노출되고 후면은 안구 방수에만 노출되는 구조적 특징이 있기 때문에 그와 유사한 모형 환경([그림 3] 참고)에서도 평가해야 함.



[그림 3] 광학적 성능 평가에 적용 가능한 시험 모형 모식도

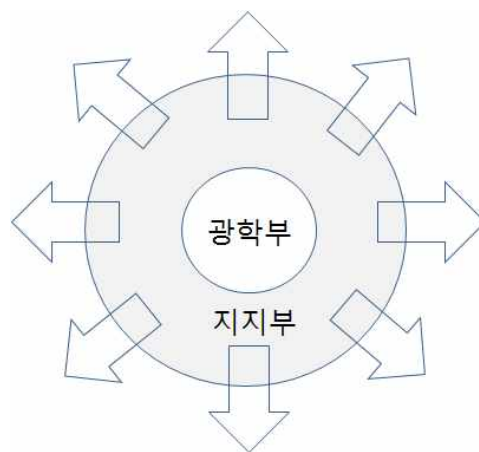
(2) 인공각막의 기계적 물성 평가

- ※ 이하 제시된 시험 항목들은 기본적으로 검증이 필요한 항목들이지만 제품의 설계 특성에 따라 선택적 시험 수행을 할 수 있으며, 추가적인 시험도 가능함.
- ※ 선택적 시험을 시행할 경우 제시된 시험 방법을 제외한 것에 대한 타당한 근거를 첨부하여야 함.

1) 지지부 인장강도

※ 참고규격

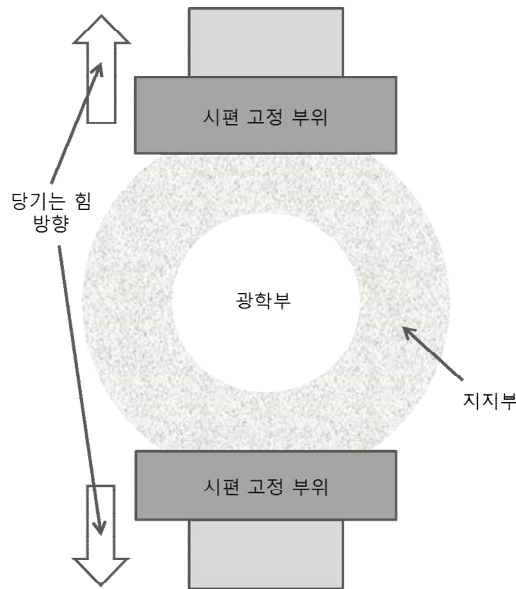
- ISO 5834-2 Implants for surgery - Ultra high molecular weight polyethylene
 - ISO 527-1 Plastics - Determination of tensile properties
- 광학부와 지지부 사이 접합 부위의 온전성 및 견고성을 확인하기 위한 목적으로 시행한다.
 - 인공각막이 안조직에 이식된 후 상처가 회복되면서 광학부와 지지부 사이 또는 인공각막 전체에 받게 될 수도 있는 힘([그림 4] 참고)을 방향과 크기를 고려하여 시행할 수 있다.



[그림 4] 인공각막이 이식 후 주변 조직으로부터 받을 수 있는 인장력 모식도 예시

○ 시험 시료는 멸균된 인공각막 완제품을 사용한다.

- ① 인장력 시험기기(다양한 시제품을 사용 가능하며, 해당 기기를 사용한 근거 자료 첨부가 필요)의 시료 고정 장치 양쪽에 인공각막 지지부를 고정시킨다. ([그림 5] 참고)



[그림 5] 광학부/지지부 인장력 시험 모식도 예시

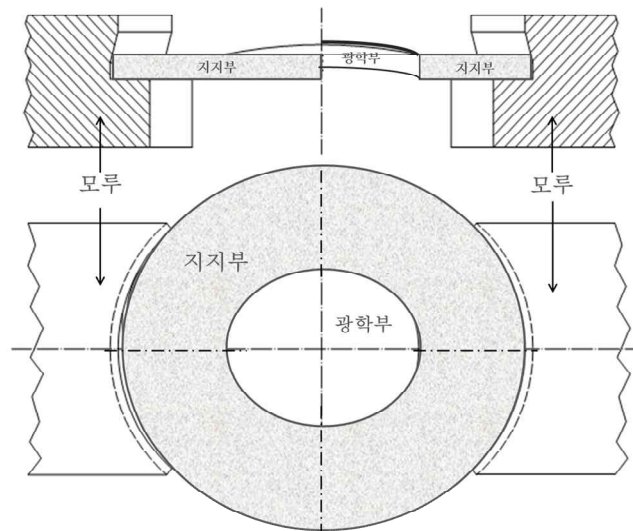
- ② 시료의 양측 방향으로 설정한 힘을 지속적으로 가한다.
- ③ 인공각막의 광학부와 지지부가 파열되기 전까지 버티는 힘을 측정한다.
- ④ 인공각막의 광학부와 지지부가 파열되는 시점의 힘을 측정한다. 최대 허용 한계 힘의 크기는 제품마다 다를 수 있다.
- ⑤ 인장력 시험 동안 인공각막에 가해지는 힘의 변화와 인공각막 시편의 변형 상태를 그래프로 그린다.

2) 압축강도

※ 참고규격

- ISO 11979-3 Ophthalmic Implants - Intraocular lenses - Part 3

- 지지부에 의해 가해지는 압력은 몸체의 움직임이 자유로운 상태에서 인공 각막을 규정된 직경의 틀에 넣은 상태로 측정한다.
- 2개의 모루 - 모루는 지지부 회전 제약을 최소화하기 위하여 저 마찰 재질로 제조되고, 2개의 모루는 각각 평행하게 배치한다.
- 최소한 ± 0.1 mN 까지 힘을 측정한다.
 - ① 수평면 상에서 인공각막 시험을 수행한다.
 - ② 전체 인공각막 치수와 거의 같은 거리에 모루를 배치하고 인공각막을 2개의 모루 사이에 놓는다.([그림 6])



[그림 6] 모루와 인공각막 배치

- ③ 압축선이 압축상태에서 접촉각을 2등분할 수 있도록 인공각막을 비압축 상태에 배치하거나, 다중 접촉이 있는 인공각막의 경우 압축선이 압축상태에서 극단적인 접촉각을 2등분하도록 배치한다.
- ④ 모루를 미리 정한 직경이 되도록 양쪽에서 지지부에서 광학부 방향을 향해 같은 힘으로 오므린다.
- ⑤ 10초에서 30초 동안 인공각막을 고정시킨 다음 압축력을 계측한다.
- ⑥ 인공각막의 광학부가 변형되지 않는 한계까지 압축된 상태까지 확인

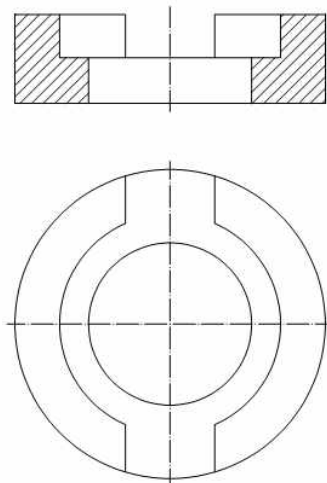
하여 힘을 측정한다.

3) 축 변화 측정

※ 참고규격

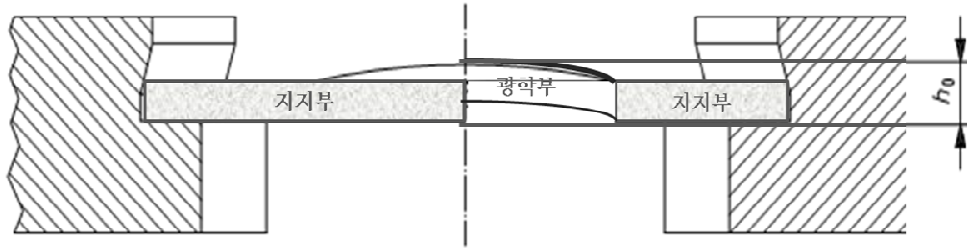
- ISO 11979-3 Ophthalmic Implants - Intraocular lenses - Part 3

- 압축 상태에서의 축 변화 측정은 압축강도 측정에 사용된 것과 동일한 직경 하에서 측정되고 보고되어야 한다.
- 원통형 용기 - 지정 값 $\pm 0.04\text{mm}$ 미만의 내경을 가지며, 지지부를 고정시키는 틀이 있으며 측면에서 인공각막을 볼 수 있도록 해주는 가장자리가 있고, 지지부 회전 제약을 최소화하기 위하여 저마찰 재질로 제조한다 ([그림 7] 참조). 아니면, 지정 값 $\pm 0.02\text{mm}$ 반경의 면을 가진 2개의 모루로서, 고리 회전 제약을 최소화하기 위하여 저 마찰 재질로 제조되고, 압축력 시험에 기술된 것처럼 각각 평행하게 배치한다.



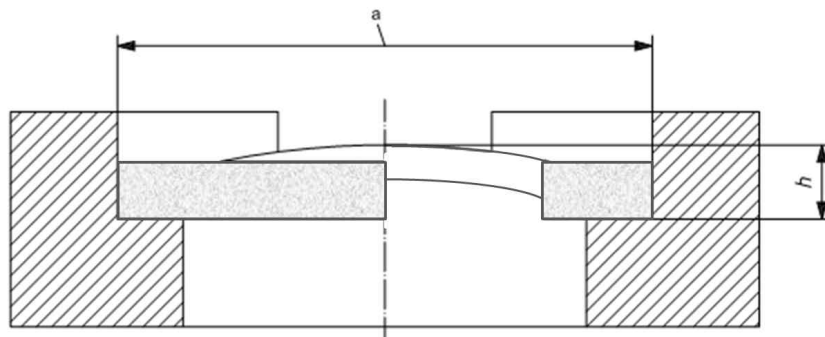
[그림 7] 압축하의 축방향 변이를 결정하기 위한 원통형 용기 예시

- 윤곽 투사기 - 0.01mm 까지의 정밀도를 가져야 한다.
- ① 인공각막을 원통형 용기에 놓고 인공각막이 압축되지 않은 상태에서 윤곽 투사기를 사용하여 [그림 8] 에 보이는 거리 h_0 를 측정한다.



[그림 8] 비 압축된 상태의 인공각막이 있는 원통형 용기

- ② 인공각막을 원통형 용기에 두고 지나친 힘을 가하지 않고 인공각막을 눈으로 보면서 중심을 맞춘다. 그렇지 않으면, 모루 사이에 인공각막을 놓고, 압축강도 시험에 기술된 것처럼 모루를 지정된 직경까지 오므린다.
- ③ 윤곽 투사기를 사용하여 [그림 9] 에 보이는 거리 h 를 측정한다.



a - $\varnothing\varnothing 10.00\pm 0.04$ 또는 $\varnothing\varnothing 11.00\pm 0.02$.

[그림 9] 압축된 상태의 인공각막이 있는 원통형 용기

- ④ 축방향 변이 $h-h_0$ 를 계산한다. 양의 값은 이식 후 망막 쪽으로 이동을 나타내는 표시이다.

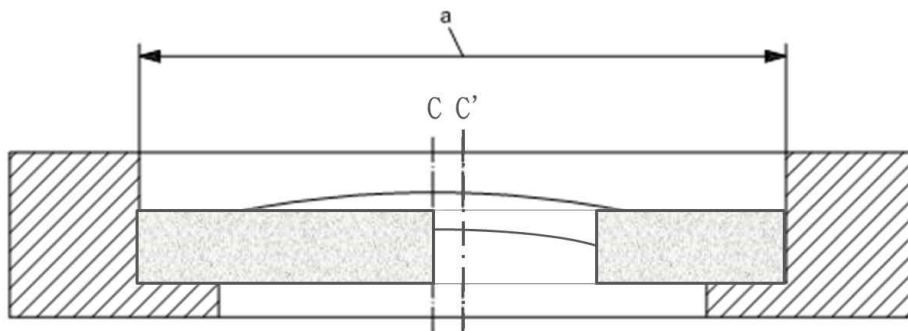
4) 광학부 중심 이탈

※ 참고규격

- ISO 11979-3 Ophthalmic Implants - Intraocular lenses - Part 3

- 광학부 중심 이탈시험은 부압축강도 측정에 사용된 것과 동일한 직경 하에서 측정한다.

- 광학부 중심 이탈의 산술평균과 2개의 표준편차의 합계는 투명광학부의 10 %를 초과해서는 안된다.
- 원통형 용기 - 지정 값 $\pm 0.04\text{mm}$ 미만의 내경을 가지며, 지지부를 고정시키는 틀이 있으며 측면에서 인공각막을 볼 수 있도록 해주는 가장자리가 있고, 지지부 회전 제약을 최소화하기 위하여 저마찰 재질로 제조한다 (그림 7 참조). 아니면, 지정 값 $\pm 0.02\text{mm}$ 반경의 면을 가진 2개의 모루로서, 고리 회전 제약을 최소화하기 위하여 저 마찰 재질로 제조되고, 압축력 시험에 기술된 것처럼 각각 평행하게 배치한다.
- 윤곽 투사기 - 0.01mm 까지의 정밀도를 가져야 한다.
- ① 인공각막을 지지부가 기반에 자리 잡도록 [그림 10] 과 같이 원통형 용기에 위치시키고, 지나친 힘을 가하지 않고 인공각막을 눈으로 보면서 중심을 맞춘다. 그렇지 않으면, 인공각막을 모루 사이에 두고 압축강도시험에서처럼 모루를 지정된 직경까지 오므린다.



C 광학부의 중심

C' 원통형 용기의 중심

a - $\varnothing 10.00 \pm 0.04$ 또는 $\varnothing 11.00 \pm 0.04$

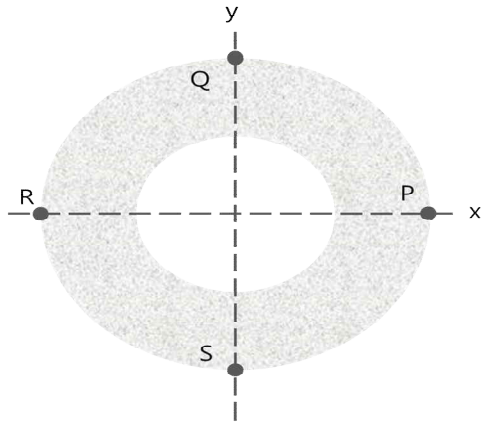
[그림 10] 광학부 중심이탈 측정을 위한 인공각막이 있는 원통형 용기

5) 광학부 기울기 측정

※ 참고규격

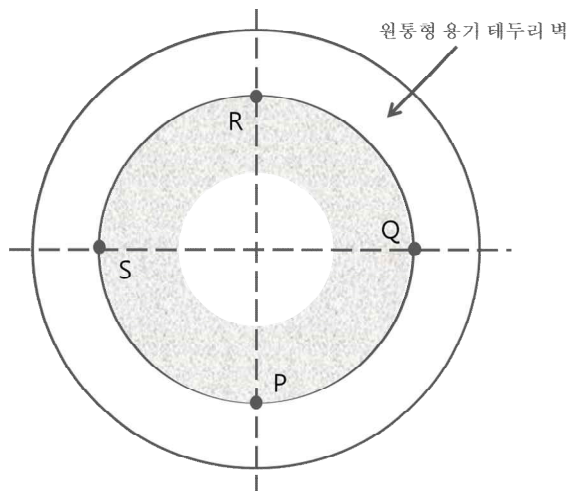
- ISO 11979-3 Ophthalmic Implants - Intraocular lenses - Part 3

- 인공각막을 특정한 직경으로 제한한 상태에서 광학부 기울기를 측정하기 위함이다.
- 원통형 용기 - 지정 값 $\pm 0.04\text{mm}$ 미만의 내경을 가지며, 지지부를 고정시키는 틀이 있으며 측면에서 인공각막을 볼 수 있도록 해주는 가장자리가 있고, 지지부 회전 제약을 최소화하기 위하여 저마찰 재질로 제조한다 (그림 7). 아니면, 지정 값 $\pm 0.02\text{mm}$ 반경의 면을 가진 2개의 모루로서, 고리 회전 제약을 최소화하기 위하여 저 마찰 재질로 제조되고, 압축력 시험에 기술된 것처럼 각각 평행하게 배치한다.
- 윤곽 투사기 - 0.01mm 까지의 정밀도를 가져야 한다.
- 현미경 - 0.01mm 까지 정밀한 높이 측정기를 가져야한다.
- x/y-이동 위치기기(translation stage) - 0.01mm 까지 정밀한 위치 측정이 가능해야 한다.
 - ① 좌표의 원점을 인공각막의 중심에 두고, 그림 1 에서 보는 것과 같이 인공각막의 데카르트 좌표 x, y축을 정의한다.
 - ② 인공각막의 가장자리와 좌표 각 축과의 4개 교차점을 표시한다. ([그림 11)의 P, Q, R, S)

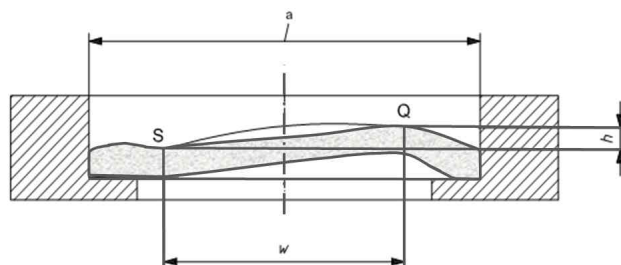


[그림 11] 광학부 기울기 결정을 위한 점들

- ③ 인공각막의 지지부가 기반에 자리 잡도록([그림 12] 참조) 원통형 용기에 위치시키고, 지나친 힘을 가하지 않고 인공각막을 눈으로 보면서 최대한 중앙에 위치시킨다. 그렇지 않으면, 인공각막을 모루 사이에 두고 압축강도 시험에서처럼 모루를 지정된 직경까지 오므린다.



[그림 12] 광학부 기울기의 결정



[그림 13] 광학부 기울기의 결정

- ④ 지지부가 자리 잡을 곳인 원통형 용기 또는 모루의 기반이 x/y-이동위치 기기와 평행하도록 한다.
- ⑤ 높이 측정기가 있는 현미경과 x, y 측정기가 있는 이동위치기기를 사용하여 점 Q와 S간의 수평, 수직거리(그림 10의 w와 h)와 점 P와 R간의 수평, 수직거리를 측정한다.
- ⑥ 선 QS의 기울기 s1([그림 13]의 h/w)과 선 PR의 기울기 s2를 계산한다.
- ⑦ 도수로 표시한 시각 기울기 θ 를 다음과 같이 계산한다.

$$\theta = \tan^{-1} \sqrt{s_1^2 + s_2^2}$$

s1= 선 QS의 기울기

s2= 선 PR의 기울기

- ⑧ 광학부 기울기의 산술평균과 2개의 표준편차의 합은 5°를 초과하는지 확인한다.

6) 잔여 압축강도 측정

※ 참고규격

- ISO 11979-3 Ophthalmic Implants - Intraocular lenses - Part 3

- 잔여 압축강도 측정 시험은 생체에 이식된 조건 가정에서 특정한 직경에 특정한 시간 동안 한정되었을 때 잔여압축강도 측정을 하기 위한 목적임.
- 압축강도 측정에 사용된 것과 동일한 직경에서 측정해야 한다.
- 인공각막의 지지부는 인공각막을 제 위치에 고정시키기 위하여 안구의 이식부위의 직경에 맞추거나 직경보다 약간 크게 제작되어야하고, 안구에 이식된 상태는 얼마간의 압력을 받을 수 밖에 없으므로, 이식 후 일정 기간 동안은 그것을 유지하여야 한다.

- ① 압축강도 측정 후 30분 이내에, 인공각막을 원통형 용기에 위치시키고 24시간 ± 60분 동안 수조에 담근다.
- ② 2)의 압축강도 측정에 기술된 방법을 사용하여 압축강도를 측정한다.
- ③ 결과는 압축상태에서 1일, 3일, 5일, 7일, 14일, 21일, 1개월이 경과된 이후에 각 요구 압축직경에서의 잔여 압축강도를 측정한다.

다. 안정성 시험

(1) 수화 안정성 시험

※ 참고규격

- ISO 11979-5 Ophthalmic Implants - Intraocular lenses - Part 5

- 수화 안정성 시험은 부속서 C에 따라 시험한다.
- 다음 사항을 관찰해야 한다.
- 시험은 적어도 7년의 기간 동안 (35 ± 2)°C의 수중환경에서 혹은 적어도 7년의 모의 노출기간 동안 상승된 온도의 수중환경에서 시료의 안정성을 평가하도록 설계되어야 한다.
- 모의노출 기간은 실제 연구기간에 다음 계수 F를 곱하여 결정한다.

$$F = 2,0^{(T_a - T_0)/10}$$

T_a : 가속온도 , T₀ : 안구 내의 온도 (35°C)

- 노출기간이 종료된 후 시험시료는 시험 전과 후에 10배 또는 그 이상의 배율로 광학 현미경으로 그리고 500배 또는 그 이상의 배율로 주사전자 현미경(scanning electron microscopy: SEM)으로 검사해야 한다. 시험시료를 처리하지 않은 시료와 비교해야 하며 표면 외관에 (예: 거품, 돌기 파손 및 균열) 현저한 차이가 있는지 확인한다.

- 시험 후에는 자외선과 가시광선(UV/VI) 스펙트럼 구역에서 시험시료의 광학적 투과스펙트럼을 기록한다. 스펙트럼의 비교에 의해 분광투과율에 현저한 변동이 없음을 확인한다. 또한 시험 전과 후에 굴절력 또는 굴절률에 현저한 변동이 없는 것을 확인 한다.

(2) 광안정성 시험

※ 참고규격

- ISO 11979-5 Ophthalmic Implants - Intraocular lenses - Part 5

- 광안정성 시험을 부속서 D에 따라 시험한다.
- 자외선에 노출된 시료와 노출되지 않는 대조군 시료에서 자외선과 가시광선 스펙트럼 측정 시 현저한 변동이 없어야 한다.
- 확산광 조건으로 인공각막을 위치할 때 300 nm에서 400 nm 범위의 생체 내 UV-A 방사선강도 (I_1) : 0.3mW/cm²
- 태양광에 대한 일일 노출시간 (t) : 3시간
- 생체 내 노출시간 (T1) : 7년
(생체 내 노출 시간은 제품을 시험하는 당시의 생체각막 이식 평균 대기 기간을 기준으로 6개월이 더 긴 기간을 기준으로 삼을 수 있다)
- 강도계수 (n) : 1 (즉 태양광을 고려했을 때의 최대 강도)
- 생체 내 시험기간 (T2 날짜 단위)은 다음 공식을 사용하여 계산할 수 있다.
여기에서 I_2 는 300nm에서 400nm 범위의 방사선의 생체 내 강도이다.

$$T_2 = 365 \times T_1 \left[\left(\frac{I_2}{I_1} \right)^n \times \left(\frac{24}{t} \right) \right]^{-1}$$

예) $I_2 = 10 \text{ mW/cm}^2$ $T_2 = 27.4 \text{ 일(日)}$

라. 안구 내 이식을 통한 in vivo 유효성 시험

- 생체 이식 환경에서 시험시료와 안구조직의 상호내성(reciprocal tolerance)을 평가하기 위함이며, 적절한 기간 동안 적절한 동물모형의 안구에 시료를 외과적으로 이식함으로써 인공각막의 생체적합 유효성을 평가한다.
- 검체는 멸균된 인공각막 완제품을 사용한다. 사람과 시험 동물 눈 사이의 크기 차이를 감안하여 인공각막은 동물의 해부학적 이식부위에 적합하도록 맞춤형 설계가 요구될 수 있다.
- 대조 시료는 가능한 한 현재 국내외에서 임상 적용 허가를 받아 사용되어온 인공각막 중 멸균된 인공각막 완제품이어야 하며 현저한 시료 관련 부작용과 연관된 적이 없어야 한다. 정당화되는 경우에는 대표적인 표본시료를 사용할 수 있다. 대표적인 표본 시료는 인공각막 완제품과 동등하거나 더 큰 질량을 가져야 하고 회수 후 평가가 가능한 형태와 크기를 갖춰야 한다. 대조시료의 사용에 대한 요건은 사례별로 결정될 수 있고, 타당하게 정당화되어야 한다.
- 국내외에 비교 이식 가능한 유사 제품이 없어서 대조 시료를 사용할 수 없는 경우 동일 종 다른 개체에서 채취한 생체 각막을 해당 종 다른 개체의 안구에 이식한 후 비교 대조 할 수 있다.
- 시약과 재료는 생리식염수 또는 평형염액, 마취제, 수술 전 및 수술 후 치료용 약품 등을 사용할 수 있다.
- 시험기구는 수술용 현미경, 세극등 현미경, 개검기(lid speculum), 도상 검안경(indirect ophthalmoscope), 봉합사, 수술도구 등을 사용할 수 있다.
- 동물 모델은 토끼는 반드시 포함시키며, 이외 동물을 선정하여 추가 시험할 수 있다. 모형의 특정한 한계에 의해 일련 요건으로부터의

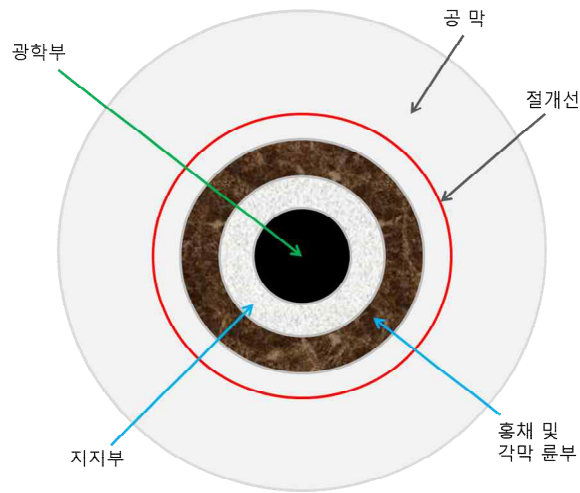
벗어난 요건이 요구되는 경우에는 이를 정당화해야 한다.

- 동물복지 요건에 관한 ISO 11993-2에 따라 사용되는 동물의 수를 최소한으로 유지한다.
- 이식은 각막 이식기법에 경험이 있고 숙달된 사람이 수행해야 한다.
- 이식절차는 가능한 경우에는 언제나 가능한 한 의도된 임상적 사용과 가까워야 한다.
- 조직 재생 유도과 같은 추가 기능 목적의 물질(예, 콜라겐 등등) 첨가 시 해당 물질 및 해당 물질로 만든 완제품에 대한 구체적이고 실험적 증거가 가능한 특징 정보 자료를 제출하여야 한다. 만약 콜라겐을 첨가 물질로 사용하는 경우 ASTM F2212 "Standard Guide for Characterization of Type I Collagen as Starting Material for Surgical Implants and Substrates for Tissue Engineered Medical Products (TEMPs)" 의 내용 일체를 참고하여 첨가 콜라겐에 해당되는 항목에 대한 평가를 시행한 결과를 첨부해야하고, ISO 22442 "Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives" 의 내용 일체를 참고하여 첨가 콜라겐에 해당되는 항목에 대한 평가를 시행한 결과 및 근거자료를 제출할 수 있는 제품을 사용해야 한다. 그리고 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정(식품의약품안전처 고시)」에서 정하고 있는 사항에 해당하는 내용을 포함해야 한다.
- ① 각각의 동물의 한 쪽 안구에 시험표본을 이식한다. 다른 눈에는 대조 표본을 이식한다. 쌍안 이식이 바람직하지만 현지 규정의 요구가 있는 경우에는 단안 이식도 허용할 수 있다.
- ② 수술 중 시험시료와 각막륜 부위 내피 사이의 접촉, 후방(後房) 붕괴

또는 손상, 홍채 손상 및 출혈, 수정체 손상 및 출혈, 인공각막 지지부 고정과 광학부 중심잡기, 비정상적인 외과적 문제와 그 외 모든 발생 상황을 기록한다.

- ③ 동물모델의 각막이 제거된 부위에 인공각막을 이식 후 최소 12개월 이상 관찰하며, 이식 후 1일, 3일, 7일, 14일, 21일, 1개월, 3개월, 6개월, 12개월 시점에는 반드시 관찰하고 평가 한다. 이식 수술 시행 후 최소 6개월이 지난 후에 봉합사를 제거한다.
- ④ ③ 항목에 나열된 관찰 시점에는 육안적 검사, 세극등 검사를 시행 후 동물을 희생하여 현미경적으로 해부조직학적 평가를 시행한다. 평가 항목 중 섬유소, 발적, 유착, 신생혈관증식, 이식 부위 부종, 광학부의 투명도, 인공각막 지지부의 온전성 및 위치 변화, 인공각막 광학부 중심의 위치 변화 및 온전성에 대한 내용은 반드시 포함시키고 결과에 대하여 대조군 및 관찰 시점 전 후 상태를 비교 가능하도록 사진 촬영한다.
- ⑤ 추적기간이 끝나면 동물을 희생시키고 안구를 적출한다. 사망하거나 안구와 무관한 문제로 인해 연구과정에서 안락사 시킨 모든 동물의 안구도 적출한다. 적출된 안구의 평가를 위해서는 두 가지 대안이 가능하다. 적출된 안구를 차후에 다음에 기술된 바와 같이 안구절개와 그에 뒤이은 평가를 수행할 수 있도록 보관을 위해 즉시 적절한 고정액에 담가둔다.
- ⑥ 적출 후에 즉시 안구를 인공각막의 지지부와 닿아있는 각막륜 주변을 따라 공막을 포함하여 절개([그림 14] 참조)하고 내부 검사를 수행한다. 눈에 보이는 모든 이상, 이식위치 및 해당사항이 있는 경우에는 중심 위치를 기록한다. 특히 인공각막 지지부와 조직 사이의 봉합 부위를

검사한다. 관찰사항을 뒷받침하는 사진을 촬영한다.



[그림 14] 인공각막 제거 시 절개선 예시

- ⑦ 인공각막이나 인공각막 시료표본을 주의하여 제거한 다음 안구의 앞부분과 뒷부분의 조직병리학적 평가를 수행한다. 적출된 안구를 고정액에 보관하면 인공각막 재료의 변화가 일어날 수 있으므로 그에 대한 고려가 필요하다.

7. 기타(부속서)

부속서 A

해상력 시험

1. 원리

이 시험은 인공각막의 해상력을 측정하기 위함이며, 동일한 초점 거리를 가지는 이상적 렌즈의 회절 제한 차단 공간 진동수의 퍼센트로 표시되는 인공각막의 해상도 한계는 조리개, 파장 및 주위 매체의 동일한 조건들 하에서 결정된다.

2. 시험기구

2.1 굴절력 실험 장치에서 표시된 것과 같은 광학 벤치는 다음과 같은 특징들을 가지고 있다.

2.1.1 사용되는 광원과 조합되어 수차(收差)가 거의 없는 분광기 색 지움 렌즈(Collimator achromat)로써 측정되는 인공각막의 초점 거리보다 최소한 10배의 초점 거리를 갖는 것이 바람직하다.

2.1.2 $(546 \pm 10)\text{nm}$ 의 단색 광원에 의하여 확산 조명되며, 분광기의 초점 평면이 되는, 미국 공군 1951 해상도 목표 (U.S. Mil Std 150-A-1961: 사진 용 렌즈, § 5.1.1.7)로써 알려진 목표

2.1.3 측정되는 인공각막의 전방 최소 3 mm에 배치된 $(3.0 \pm 0.1)\text{mm}$ 의 조리개 스톱

2.1.4 주변 매질은 공기

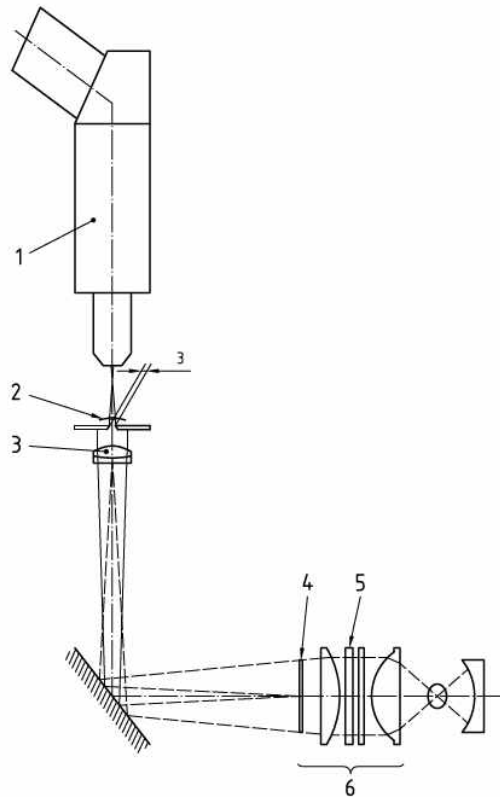
2.1.5 0.3보다 더 큰 NA(Numerical Aperture)를 가지고 10x에서 20x 확대가

가능한 현미경 대물렌즈

2.1.6 약 10x 확대용 아이피스(eye-piece)

3. 시험절차

3.1 인공각막을 광학 벤치(그림 1. 참조) 상에 위치시키고 벤치의 광학축 상에 있으면서 동시에 중앙에 놓이도록 주의를 기울인다.



[그림 A-1] 광학 벤치

1. 현미경, 2. 인공각막, 3. 시준기(collimator)

4. 미공군 해상도 목표, 5. 이색성 필터, 6. 콘덴서

3.2 현미경 대물렌즈를 움직여 굵은 패턴 및 섬세한 패턴이 잘 보이도록 목표물의 이미지에 초점을 맞춘다.

3.3 수평 및 수직 세션들이 잘 보이고 모든 거친 패턴들도 또한 잘 보이는 추가적인 요건을 만족시키는 최정예 패턴 (그룹, 요소)을 결정한다. 패턴이

잘 보이는 경우에서의 결정 방법에 대한 ISO 6328을 참조한다. 구면 수차(收差)가 아닌 수차(收差)에 대하여 이미지를 추가적으로 조사한다.

4. 계산

최상의 패턴에 대하여, 밀리미터의 역수로 표현되는 공간 진동수, v ,는 다음 방정식으로부터 계산된다.

$$v=(F/f) \cdot 2[G+(E-1)/6]$$

G: 패턴의 그룹

E: 패턴의 그 그룹 내에서의 요소

F: 밀리미터로 나타내는 분광기의 초점 거리

f: 밀리미터로 나타내는 인공각막의 초점 거리

밀리미터의 역수로 표현되는 회절 제한 차단 진동수, w , 는 다음 방정식에 의하여 계산된다.

$$w=(2n \cdot \sin u)/\lambda$$

n: 주위 매질의 굴절도

λ : 밀리미터로 나타내는 빛의 파장

u: 주변 광선의 모서리 각도.

작은 각도인 경우, 이 값은 밀리미터의 역수로써 다음 방정식과 같이 간소화시킬 수 있다.

$$w=(nd)/(f\lambda)$$

d: 밀리미터로 표시되는 조리개 스톱의 직경

차단 공간 진동수의 퍼센트로써 표현되는 해상도 효율(RE)은 다음 방정식으로부터 계산된다.

$$RE=100\times 2[G+(E-1)/6]\times(f\lambda)/(nd)$$

n=1 (공기)

d= 3 mm

λ = 0.000546 mm

4.1 해상력측정도표를 정초점에 놓고 각 해상요소를 관찰하여 선을 구별할 수 있는 해상요소를 기록하고 표3에서 1 mm당 선수를 나타내는 계수를 찾아 다음 식에 의하여 해상력(VL)을 구한다.

$$VL(lp/mm) = 1 \text{ mm당 선수를 나타내는 계수} \times FL/f$$

FL : 공기 중에서의 조준렌즈의 초점거리(mm)

[표 A-1] 밀리미터 당 선수(線數)를 나타내는 계수

Element Number	Group Number							
	0	1	2	3	4	5	6	7
1	1.00	2.00	4.00	8.00	16.00	32.0	64.0	128
2	1.12	2.24	4.49	8.98	17.95	36.0	71.8	144
3	1.26	2.52	5.04	10.1	20.16	40.3	80.6	161
4	1.41	2.83	5.66	11.1	22.62	45.3	90.5	181
5	1.59	3.17	6.35	12.7	25.39	50.8	102	203
6	1.78	3.56	7.13	14.3	28.51	57.0	114	228

4.2 해상률 : 다음 식에 의하여 해상률을 구할 때 안내렌즈의 해상률(RE)은 해당렌즈에 대한 이상렌즈의 이론적 해상력의 60 % 이상이어야 한다.

$$RE(\%) = VL / VO \times 100$$

VL : 인공각막의 해상력

VO : 이론적 해상력

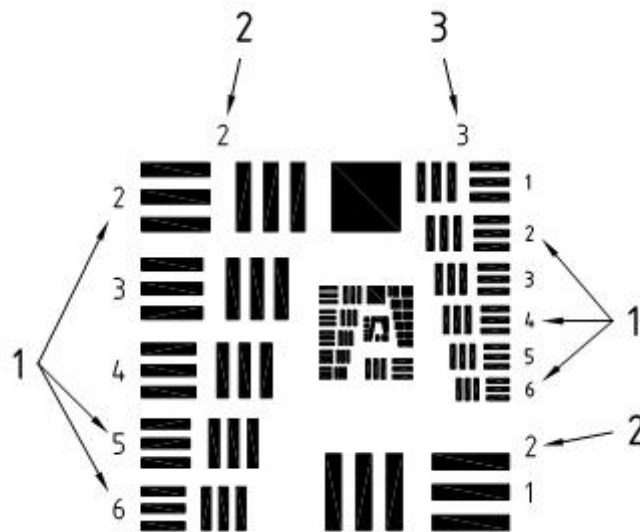
$$VO = (n \cdot d) / (f \cdot \lambda) = 5407 / f$$

λ : 측정에 쓰인 광의 파장(0.000555 mm)

n : 주위매질의 굴절률(공기, n=1.000)

d : 구멍의 지름(mm, 3.0 mm)

f : 공기중에서의 렌즈의 실제 초점거리



1. 요소 번호, 2. 그룹 2, 3. 그룹 3

[그림 A-2] 그룹 0과 1을 제외시킨 미국 공군 1951 해상도 목표

부속서 B

MTF 측정

1. 원리

MTF은 모델 눈(model eye)에 설치된 인공각막을 단색광을 사용하여 측정한다.

주1) ISO 9334 및 ISO 9335는 MTF 측정 장치 및 측정에 대한 기본 작업 절차를 제공한다.

2. 시험기구

2.1 모델 눈(model eye)

2.1.1 인공각막 전방 표면은 모델 각막 그 자체의 초점 전방 27 mm 및 28 mm 사이의 평면에 배치되며 이미지 공간의 굴절력은 1.336을 취한다.

주2) 이 면의 위치를 계산하기 위해, 모델 눈(model eye)을 채운 액체 내에 이미지가 형성되도록 모델 눈(model eye)이 아주 깊이 있다고 가정한다.

2.1.2 모델 각막으로부터의 광선을 집중하여 인공각막의 중앙 광원 지름이 $(3.0 \pm 0.1)\text{mm}$ 가 되도록 투사한다.

주3) 이를 위해 3.0mm 조리개를 인공각막의 전방에 위치시킬 수 있다.

주4) 또 다른 방법으로 조리개를 각막 앞에 위치시킬 수 있다. 인공각막의 중앙 원형 부분을 노출시키기 위하여 각막에 따라서 조리개의 직경을 선정한다. 이 형태는 축 상에서의 측정의 경우에만 가능하다.

2.1.3 인공각막은 2개의 평면 원도 사이에 있는 액체 매질에 배치한다.

2.1.4 인공각막과 액체 매질 사이의 굴절 지수의 차이는 체내 조건 하에서의 굴절 지수의 0.005 단위 이내이다.

주5) 실제적인 시험 목적 상, 많은 경우에 있어서 생리 식염수가 수액의 대체물로 사용된다.

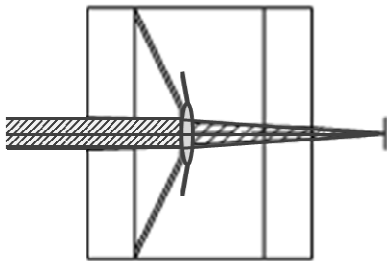
주6) 인공각막의 광학 원재료와 수액 사이에 상호 작용이 발생하지 않는 경우에는 순수(純水)를 사용할 수 있다.

2.1.5 모델 각막에는 사용된 광원과 관련된 실제 수차는 없으므로 이 장치에 수차가 발생하는 것은 인공각막에서 기인한다.

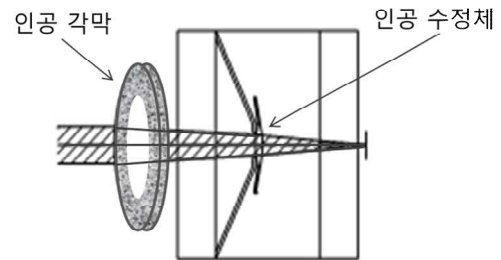
주7) 적합한 모델 눈이 그림 1에 표시된다. 치수와 렌즈 형태가 표 1에 기재된다.

2.1.6 이미지 평면은 최종 원도를 넘어, 공기 중에 자리 잡게 된다.

1) 인공각막이 포함되지 않는 경우



2) 올바른 위치에 인공각막 장착 후



[그림 B-1] 모델 눈(Model eye)

[표 B-1] 2.1.5의 요건을 충족시키는 모델 눈의 설계

표면 수	표면 반경	분리 간격 공간	구경	재질/매질
1	24.590		16	
		5.21		SSK4
2	-15.580		16	
		1.72		SF8
3	-90.200		16	
		3.0		공기
4	평면		32	
		6.0		BK7 원도
5	평면		32	
		6.25		액체
6	평면		3.0	조리개
		10.0		액체
7	평면		32	
		6.0		BK7 원도
8	평면		32	
		9.25		공기
9	평면			이미지 평면

주) 여기에 주어진 설계는 모델 각막으로써 Melles-Griot LAO 034를 활용한다. SSF4, SF8 및 BK7은 Schott사의 렌즈 유리 제품 코드이다. 이 정보는 ISO 11979의 이 부분의 사용자들의 편이를 위하여 제공되는 것이며 이 제품들에 대한 ISO의 승인을 행하는 것이 아니다. 동일한 결과로 이어진다는 것을 증명할 수 있는 경우에는 동등한 렌즈 및 유리들도 사용될 수 있다.

2.2 광학 벤치

모델 눈은 ISO 9335의 요건에 부합하는 MTF의 측정을 위한 광학 벤치 상에 설치된다. 광 소스는 필터 과정을 거치거나 $546 \pm 10\text{nm}$ 에 국한된다. 인공각막 치수가 체내 조건 하에서보다 크게 이탈되지 않는 경우에는, 설명된 장치를 가지고 측정을 상온에서 수행할 수가 있다. 그렇지 않은 경우에는, 측정은 체내 조건 온도에서 수행되어야 한다.

3 시험절차

광학 벤치에 모델 눈을 위치시킨다. 인공각막이 올바른 위치에 있고, 전체 유니트가 벤치의 광학 축과 잘 정렬되어 있고, 100 mm^{-1} 에서 최대 MTF를 얻기 위하여 초점이 맞추어져 있는지를 확인한다. 이 MTF 값을 기록한다.

부속서 C

수화 안정성 시험

1. 목적

이 시험은 가수분해로부터의 가능한 분해산물의 검출과 정량화를 통해 수성 환경에서 인공각막 시료의 안정성과 물리적 외형, 광학적 특성 및 가스 크로마토그래프 특성의 변동을 결정하기 위함이다.

2. 일반 사항

유의성 있는 농도를 검출하기에 충분한 민감도와 잘 확립된 정당화될 수 있는 분석방법을 선택한다.

3. 검체

멸균된 인공각막 완제품 또는 대표적인 표본시료를 사용한다. 온도와 기간의 각 조합에 대해 최소한 15개의 시험시료가 요구된다.

4. 대조군

시험에 사용된 용매와의 비교를 위한 대조군으로 6.1항에 설명된 절차를 거친 대조액을 사용한다.

5. 시험기구

5.1 배양매체 (수성용매)

5.2 유리병(glass vial) : 「대한약전」(식품의약품안전처 고시)에 따른

가수분해 1등급을 충족하는 유리병

5.3 실험실 유리제품

5.4 주사기

5.5 분석용 천칭

5.6 진탕기(shaker)

5.7 배양기

5.8 원심분리기

5.9 자외선/가시광선(UV/VI) 분광광도계

5.10 광학 현미경

5.11 주사전자현미경(scanning electron microscopy: SEM)

6 시험절차

6.1 처리

용매 100ml 당 시험시료 10g의 비율을 달성하기 위해 충분한 부피의 용매를 포함하는 유리병에 시험시료를 넣고 시험시료에 적합한 온도에서 배양한다. 각각의 시간과 기간을 고려하여 최소한 2개의 유리병을 준비한다. 시험시료의 모든 표면에서 용출이 가능하도록 전체 용출기간 동안 교반시켜준다.

6.2 배양매체 노출 후의 용매 분석

배양기에서 유리병을 꺼내고 실온으로 평형 시킨다. 용매에서 시험시료를 꺼낸 후 6.3에 따라 검사하고 상층액은 정성 및 정량분석을 위해 실험설계에 따라 HPLC, GC 및/또는 자외선과 가시광선 분광광도계로 분석한다. 각 유리병으로부터의 상층액은 분리하여 분석해야 한다.

동일한 처리를 거친 용매 블랭크에 대해서도 해당되는 분석을 수행한다.

시험시료 용출물과 용매 블랭크의 해당 분석결과를 비교하고 가능한 시료 변화의 측면에서 조사결과를 해석한다.

주) 용출이 상승된 온도에서 용출이 이루어진 경우 온도의 영향을 평가하기 위한 추가분석이 요구될 수 있다.

6.3 시험시료의 분석

배양 후 시험시료를 행구고 건조시킨다.

무작위적으로 5개의 시험시료를 취하고 투과스펙트럼을 결정한다. 처리된 시험시료의 투과스펙트럼을 처리되지 않은 시료의 투과스펙트럼과 비교하고 변동사항을 기록한다. 무작위적으로 5개의 인공각막을 취하고 굴절력 측정 부분에 기술된 바와 같이 굴절력을 측정한다. 시험에 대표적인 표본시료가 사용된 경우, 검증된 방법을 사용하여 굴절력 대신에 5개 표본의 굴절계수를 측정한다. 처리된 시료의 굴절력이나 굴절계수를 대조시료의 굴절력이나 굴절계수와 비교하고 변동 사항을 기록한다. 광학현미경에 의해 10배 배율로 그 다음에는 SEM에 의해 500배 배율로 시험시료와 처리되지 않은 시료를 검사하고 사진을 찍는다. 필요한 경우에는 처리되지 않은 시료와의 비교를 위해 현미경 작업에 앞서 시험시료를 탈수시킨다. 시험시료와 처리되지 않은 시료의 관찰결과와 사진을 비교하여 예를 들어 거품, 돌기 파손 및 균열에서 외관에 대한 변동을 검출한다.

주) 용출이 상승된 온도에서 용출이 이루어진 경우 온도의 영향을 평가하기 위한 추가분석이 요구될 수 있다.

부속서 D

광 안정성 시험

1 목적

이 시험은 (300 ~ 400)nm 파장 범위의 방사선에 노출된 인공각막 시료의 광안정성을 결정하기 위함이다.

2 검체

인공각막 완제품 10개 또는 인공각막과 유사한 두께의 대표적인 표본 시료 10개

3 대조 시료

인공각막 완제품 10개 또는 인공각막과 유사한 두께의 대표적인 표본시료 10개. 이들은 UV 방사선에 노출되지 않은 것이어야 한다.

4 시약

4.1 생리 식염수

5 시험기구

5.1 유리병

용량 5ml, (300 ~ 800)nm까지의 파장에 대해 투명하고 화학적으로 불활성이고 안정된 유리로 「대한약전」(식품의약품안전처 고시)에 따르는 가수분해 1등급 유리

5.2 크세논 아크 등 : 300nm보다 짧은 파장의 광선을 제외시킬 수 있는 필터를 가진 등

6 시험절차

6.1 시험시료를 2ml의 생리식염수가 담겨있는 유리병에 넣는다. 유리병을 요구되는 시간동안 크세논 아크등에 노출시키되 노출기간 동안 유리병의 시험 시료는 $(35 \pm 2)^\circ\text{C}$ 를 유지해야 한다. 방사선의 강도는 개별적으로 선택할 수 있으나 $30\text{mW}/\text{cm}^2$ 을 초과하지 않아야 되고 시료에서 과도하게 급속한 광분해가 야기되지 않아야 한다.

주) UV 강도의 계산에는 (300 ~ 400)nm 사이의 파장의 크세논 아크등 강도만이 사용된다. 조사기간 동안 유리병에 미생물이 성장하는 것을 방지하기 위해 미생물 오염을 피하도록 주의해야 한다. 대조 시료에 대해서는 재료가 방사선에 노출되는 것을 방지하면서 동일한 절차를 수행한다.

7 노출 후 평가

계산된 노출시간이 끝나면 식염수 용액에서 용출된 성분을 분석한다.

5개의 조사된 표본과 5개의 조사되지 않은 표본에 대해 자외선과 가시광선 스펙트럼을 측정한다. 스펙트럼 차이를 검사하고 UV 노출로 인한 변동 사항을 기록한다. 인공각막의 굴절력과 해상도를 측정한다. 전방(前房)인공각막에 대해서는 ISO 11979-3에 따라 적어도 5개의 인공각막을 UV 방사선에 노출시킨 다음 관련된 기계적 특성을 측정한다. 현저한 질적 저하가 발생하지 않았음을 확인하기 위해 결과를 방사선을 조사하지 않은 인공각막의 결과와 비교한다.

8. 참고문헌

1. 의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정 (식약처고시 제2016-79호)
2. 의료기기 기준규격 (30. 인공수정체 및 부속서 C, D, E, F, G, J, K, L, M, N, O) (식약처고시 제 2016-90호)
3. 의료기기 기준규격 (61. 하드콘택트렌즈, 소프트콘택트렌즈) (식약처고시 제 2016-90호)
4. 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격 (식약처고시 제2014-115호)
5. ISO 10993-3:2014 (Biological evaluation of medical devices -- Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity)
6. ISO 10993-5:2009 (Biological evaluation of medical devices -- Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity)
7. ISO 10993-6:2007 (Biological evaluation of medical devices -- Part 6: Tests for local effects after implantation)
8. ISO 10993-10:2010 (Biological evaluation of medical devices -- Part 10: Tests for irritation and skin sensitization)
9. ISO 10993-11:2006 (Biological evaluation of medical devices -- Part 11: Tests for systemic toxicity)
10. ISO 10993-12:2012 (Biological evaluation of medical devices -- Part 12: Sample preparation and reference materials)
11. ISO 11979-2:2014 (Ophthalmic implants-Intraocular lenses-Part2: Optical properties and test methods)
12. ISO 11979-3:2012 (Ophthalmic implants-Intraocular lenses-Part3:Mechanical properties and test methods)
13. ISO 11979-5:2006 (Ophthalmic implants-Intraocular lenses-Part5:Biocompatibility)
14. ISO 18369-4(Ophthalmic optics - Contact lenses - Part 4 Physicochemical properties of contact lens materials)
15. ISO 11979, IS/ISO 18369-3:2006 (Ophthalmic optics-Contact Lenses-Part3 measurement method)
16. ISO 527 (Plastics- Determination of tensile properties)
17. ISO 5834 (Implants for surgery - Ultra-high-molecular-weight polyethylene)
18. FDA Guidance (Guidance on 510(k) submissions for keratoprotheses)
19. ASTM F648 (Standard Specification for Ultra-High-Molecular-Weight Polyethylene Powder and Fabricated Form for Surgical Implants)
20. ASTM D882-12 Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheet
21. ASTM D618-13 Standard Practice for Conditioning Plastics for Testing
22. ASTM D638-14 Standard Test Method for Tensile Properties of Plastics
23. Boschetti, F., V. Triacca, L. Spinelli and A. Pandolfi (2012). "Mechanical characterization of porcine corneas." J Biomech Eng 134(3): 031003.

24. Caporossi, A., C. Mazzotta, A. Balestrazzi, R. Occhini, P. Toti and C. Traversi (2006). "Histopathology of explanted AlphaCor due to keratoprosthesis extrusion." *Clin Exp Ophthalmol* 134(5): 457-459.
25. Crosson, C. E., S. D. Klyce and R. W. Beuerman (1986). "Epithelial wound closure in the rabbit cornea. A biphasic process." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27(4): 464-473.
26. Daxer, A. (2015). "Biomechanics of Corneal Ring Implants." *Cornea* 34(11): 1493-1498.
27. Erb, M. H., M. Taban, C. A. Barsam, P. M. Sweet and R. S. Chuck (2004). "Mechanical stability of microkeratome-assisted intracorneal keratoprosthesis implantation." *Arch Ophthalmol* 122(12): 1839-1843.
28. Friedenwald, J. S. (1951). "Growth pressure and metaplasia of conjunctival and corneal epithelium." *Doc Ophthalmol* 15-6: 184-192.
29. Hicks, C. R., G. J. Crawford, J. K. Dart, G. Grabner, E. J. Holland, R. D. Stulting, D. T. Tan and M. Bulsara (2006). "AlphaCor: Clinical outcomes." *Cornea* 25(9): 1034-1042.
30. Hicks, C. R., G. J. Crawford, X. Lou, D. T. Tan, G. R. Snibson, G. Sutton, N. Downie, L. Werner, T. V. Chirila and I. J. Constable (2003). "Corneal replacement using a synthetic hydrogel cornea, AlphaCor: device, preliminary outcomes and complications." *Eye(Lond)*17(3): 385-392.
31. Hjortdal, J. O. (1996). "Regional elastic performance of the human cornea." *J Biomech* 29(7): 931-942.
32. Jiraskova, N., P. Rozsival, M. Burova and M. Kalfertova (2011). "AlphaCor artificial cornea: clinical outcome." *Eye(Lond)*25(9): 1138-1146.
33. Jiraskova, N., L. Werner, N. Mamalis and P. Rozsival (2014). "Histologic evaluation of AlphaCor keratoprosthesis explanted following various complications." *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 158(1): 50-55.
34. Jue, B. and D. M. Maurice (1986). "The mechanical properties of the rabbit and human cornea." *J Biomech* 19(10): 847-853.
35. Kim, M. K., J. L. Lee, W. R. Wee and J. H. Lee (2002). "Comparative experiments for in vivo fibroplasia and biological stability of four porous polymers intended for use in the Seoul-type keratoprosthesis." *Br J Ophthalmol* 86(7): 809-814.
36. Kim, M. K., S. M. Lee, J. L. Lee, T. Y. Chung, Y. H. Kim, W. R. Wee and J. H. Lee (2007). "Long-term outcome in ocular intractable surface disease with Seoul-type keratoprosthesis." *Cornea* 26(5): 546-551.
37. Ko, M. W., L. K. Leung, D. C. Lam and C. K. Leung (2013). "Characterization of corneal tangent modulus in vivo." *Acta Ophthalmol* 91(4): e263-269.

38. Kruse, F. E. (1994). "Stem cells and corneal epithelial regeneration." *Eye(Lond)*8 (Pt 2): 170-183.
39. Nash, I. S., P. R. Greene and C. S. Foster (1982). "Comparison of mechanical properties of keratoconus and normal corneas." *Exp Eye Res* 35(5): 413-424.
40. Ngakeng, V., M. J. Hauck, M. O. Price and F. W. Price, Jr. (2008). "AlphaCor keratoprosthesis: a novel approach to minimize the risks of long-term postoperative complications." *Cornea* 27(8): 905-910.
41. Ruberti, J. W., A. S. Roy and C. J. Roberts (2011). "Corneal biomechanics and biomaterials." *Annu Rev Biomed Eng* 13: 269-295.
42. Sharma, A. and W. H. Coles (1989). "Kinetics of corneal epithelial maintenance and graft loss. A population balance model." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30(9): 1962-1971.
43. Trichet, E., G. Carles, F. Matonti, H. Proust, B. Ridings, J. Conrath and L. Hoffart (2013). "[Alphacor keratoprosthesis: device, surgical technique and clinical outcomes]." *J Fr Ophtalmol* 36(5): 393-401.
44. Wang, R., J. Raykin, R. L. Gleason, Jr. and C. R. Ethier (2015). "Residual deformations in ocular tissues." *JR Soc Interface* 12 (105).
45. Xu, J., F. Zeng, H. Wu, C. Yu and S. Wu (2015). "Dual-targeting nanosystem for enhancing photodynamic therapy efficiency." *ACS Appl Mater Interfaces* 7(17): 9287-9296.
46. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Inc 2015 Annual Meeting Abstracts
47. Yanjun Zenga, Jian Yanga, Kun Huanga, Zhihui Leeb, Xiuyun Leec (2001) "A comparison of biomechanical properties between human and porcine cornea." *Journal of Biomechanics* (34) 533 - .537
48. Jungsung Kim, Daegon Woo, Dohyung Lim, Mi Hee Lee, Yong Sik Kim, Inho Han, and Jong-Chul Park (2009) "Effect of Electron Beam Irradiation on Load-displacement Responses of UHMWPE" *Biomaterials Research* 13(1) : 7-10
49. CORNEA Final Activity Report R00 20081018 "Development of an Artificial Cornea for the Human Eye"

[별첨] 국내 · 외 연구동향

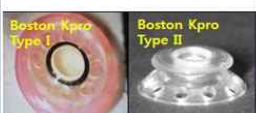



(1) 각막상피 재생 인공각막의 국내외 개발 현황

(가) 생체재료 기술의 발전으로 생체 고분자 화합물을 이용한 인공각막 개발 가능성이 높아지고 있다.

(나) 현재 개발되어 있는 인공각막 제품들은 광학부에 생체 기증 각막을 추가로 결합해야하거나 이식 후 혼탁 발생 및 인공각막의 불완전 생착 등 생체 각막에 비하여 유사한 수준의 성능이 안 되는 한계가 있다. 미국에서 Boston Kpro, Alphacor 등은 FDA의 허가를 받아 사용되고 있으며, 한국은 서울대학교병원 안과에서 연구 개발 중인 Seoul type Kpro가 시도되고 있다.

(다) 기존에 개발된 제품들과 달리 생체 각막 수준의 성능을 가지면서 광학부와 지지부 모두 생체적합 재료를 이용한 인공각막이 개발이 된다면 각막 손상으로 인하여 삶의 질이 저하되는 환자들에 대하여 치료적 접근이 가능할 것이다.

[표 1] 인공각막 국내외 연구 개발 및 허가 동향 비교

제품명	Boston Keratoprosthesis	Alphacor	C-clear	Seoul type Keratoprosthesis
품목명	Artificial Keratoprosthesis (B0413.015, 4등급)			
FDA 허가 / 국내 유통	FDA 허가 / 국내 미도입	FDA 허가 / 국내 미도입	개발 중	국내 연구용 사용 중
제조사	Massachusetts Eye & Ear Infirmary	Hydron Pty Ltd.	(주)티이바이오스	서울대학교 안과학교실
원자재 / 구성품	지지부 : PMMA 광학부 : 인체 기증 각막	지지부 : PHEMA 광학부 : PHEMA	지지부 : PHEMA/PMMA 광학부 : PHEMA/PMMA 도포물 : Collagen	지지부 : Polyurethane, Polypropylene 광학부 : PMMA
실물 사진				

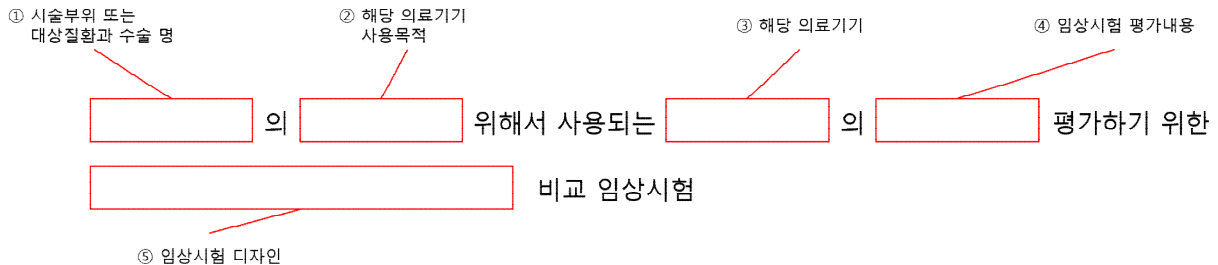
II

임상시험계획서 작성 및 평가

1. 임상시험의 제목

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

임상시험용 '각막상피재생용 인공각막'의 안전성과 유효성을 증명하고자 하는 임상시험의 목적을 구체적으로 알 수 있도록 기입함.



예시)

주안점: 각막이식 고위험 환자 대상으로 각막이식술을 위해 사용되는 각막상피재생용 인공각막의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 비교 임상시험

(1) 시술부위 또는 대상질환

시술부위 : 각막

대상질환 : 동종각막이식 실패력이 있거나 심각한 각막혼탁을 유발하는 안질환

(2) 해당 의료기기의 사용목적 :

동종각막이식 실패력이 있거나 심각한 각막손상을 유발한 안질환이 있어 각막이식술이 필요한 피험자를 대상으로 기존의 생체 각막을 대체하기 위해 개발된 각막상피재생용 인공각막의 안전성과 유효성을 확인하기 위함

(3) 해당 의료기기 : 각막상피재생용 인공각막

(4) 임상시험 평가내용 : 각막상피재생용 인공각막 이식술 후 인공각막의 지속적인 유지(안전성 평가) 및 시력(유효성 평가)이 유효한지 평가한다.

(5) 임상시험 디자인 : 다기관, 전향적 임상시험

2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지

- 의료기기 임상시험기관은 「의료기기 임상시험기관 지정에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)에 따라 식품의약품안전처장으로부터 의료기기 임상시험 실시기관으로 지정받은 곳이어야 함

예시)

가. 임상시험 실시기관

기관명	소재지	전화	팩스
○○○병원	○○시 ○○구	○○○-○○○○	○○○-○○○○
○○○병원	○○시 ○○구	○○○-○○○○	○○○-○○○○

3. 임상시험 책임자 · 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

- 시험자는 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 포함함.
- 시험책임자는 임상시험기관에서 임상시험 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람으로서, 전문지식과 윤리적 소양을 갖추고 해당 의료기기의 임상시험을 실시하기에 충분한 경험이 있는 자가 선정되어야 함.
- 시험담당자는 시험책임자의 위임 및 감독 하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사, 치과의사, 한의사 및 그 밖의 임상 시험에 관여하는 사람을 말하며, 각 임상시험기관의 적절한 임상시험의 수행을 위하여 임상시험기관 및 시험자의 의견을 조정하기 위하여 조정위원회를 설치하고 시험조정자를 선정할 수 있음.
- 의학통계전문가, 의료기기전문가 등 공동연구자가 있을 경우 이를 포함하여 작성할 수 있음

예시)

가. 시험책임자

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

나. 시험담당자

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

다. 공동연구자

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

4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

- 임상시험기관에서 임상시험용 해당 의료기기를 보관, 관리하는 임상의를, 의료기사 또는 간호사 등으로서 임상시험기관의 장이 지정한 자를 말함.
- 임상시험용 해당 의료기기와 비교하기 위하여 대조시험용 의료기기를 사용할 경우 함께 관리함. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명, 소속 기관명 및 직명 등 인적사항을 기재함.

예시)

가. 의료기기 관리자

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

5. 임상시험 의뢰자의 성명 및 주소

임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임이 있는 자로서 해당 의료기기의 제조업자 또는 수입업자가 해당됨. 의뢰자는 임상시험모니터 요원을 지정하여야 함. 임상시험모니터 요원의 선정, 자격기준, 수행임무 등에 대한 사항을 의료기기 임상시험 관리기준(의료기기법 시행규칙 [별표 3])에서 정하고 있음.

예시)

가. 의뢰자

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

나. 모니터요원

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

다. 임상시험 수탁업체

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

※ 임상시험 수탁기관(CRO: Contact Reserach Organization)이 있는 경우 해당 내용을 기재함.

6. 임상시험의 목적 및 배경

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

- 임상시험의 목적은 해당 의료기기의 안전성과 유효성 평가에 대하여 구체적으로 기술 하는 것을 말함.
- 임상시험의 배경은 임상시험을 실시하게 된 동기로서 제품의 일반적인 사항, 해당 제품의 개발경위 및 임상시험용 의료기기의 작동원리, 설계 또는 디자인 특성, 원자재 및 화학적 구성요소, 성능, 새로운 제조방법 등에 대한 특이성을 함께 기재함.

예시)

6.1. 임상시험의 목적

각막 이식술에서 각막상피재생용 인공각막의 안전성과 유효성을 평가한다.

각막상피재생용 인공각막을 이식한 후 안전성 및 유효성을 평가하고 기존의 인공각막 및 반복적 생체 각막이식술에 비해 열등하지 않음을 확인한다.

6.2. 임상시험의 배경

심한 각막혼탁을 가진 환자에서 동종 생체각막이식술은 21세기의 시작 이래로 괄목할만한 성공률의 증가를 가져왔다. 그러나 반복적인 동종각막이식의 실패 경험이 있는 경우, 스티븐 존슨 증후군, 안천포창, 심한 화학화상 등과 같은 만성적인 염증이 있는 질환들은 각막 상피세포의 간세포 결핍이 있어 동종 생체각막이식술을 받더라도 반복적인 상피세포의 탈락과 이차적인 각막염이 발생하게 되고 거부반응이 빈번하게 발생되어 이식편의 유지가 어려운 경우가 많아 이식실패 위험이 매우 높다 (Ilhan-Sarac, 2005). 또한 수요에 비해 생체 공여 각막의 공급은 제한적인 실정이다. 공여 생체각막을 대체하기 위하여 현재까지 인공각막의 소재와 설계에 대한 많은 연구, 개발 노력이 있어 왔는데, 1960년대에 들어 Cardona가 볼트와 너트 형의 인공각막을 개발한 이래 많은 연구자들이 인공각막을 변형 발전시켜 왔다.

그 중 보스톤 1형 인공각막은 polymethylmethacrylate (PMMA) 재질의 collar-button 형태로 개발되었으며 여러 번 디자인 수정을 거쳐 오면서 뛰어난 광학부, 넓은 시야, 이식편의 안정성 및 좋은 유지 상태를 보여 주었다(Cardona, 1962). 이러한 인공각막이식술이 공여 생체각막이 부족한 각막이식술을 대체하는 대안이 될 수 있지만 여전히 수술방법이 복잡하고 수술 후 단기간과 장기간에 걸친 여러 합병증의 발생으로 보편적으로 시행되기에 어려움이 있어 아직 생체각막을 대체하기에는 요원한 실정이다(Ilhan-Sarac, 2005). 따라서 생체적으로 장기간 유지되고 시력적으로 유효성 있는 인공각막의 필요성은 시대적 요구 사항이며 이를 위해 인공각막을 효과적으로 검증할 수 있는 임상시험과 안전성과 유효성을 평가할 수 있는 임상시험의 가이드라인이 필요한 실정이다.

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

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

7.1. 임상시험용 의료기기 사용 목적

해당 임상시험용 의료기기의 사용목적과 그 사용범위를 구체적으로 기재하며 대상 질환 또는 적응증을 포함하도록 함.

예시)

각막질환으로 시력장애가 발생한 환자들에게 이식하기 위한 이식용 의료기기

7.2. 임상시험용 의료기기 정보

해당 임상시험용 의료기기 및 대조시험용 의료기기의 코드명/품목명, 제조회사, 원자재, 형상, 구조, 치수/중량, 성능, 보관조건 등을 구체적으로 기재하도록 함.

예시)

1) 코드명/품목명: B04130.01/인공각막

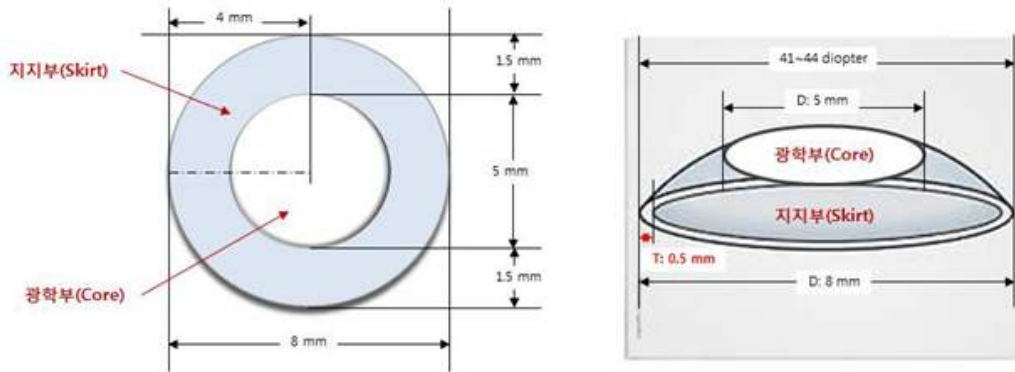
2) 제조회사:

3) 원자재:

번호	원재료명 또는 성분명	분량		비고
		Core	Skirt	
1	HEMA (2-Hydroxyethyl methacrylate)	70% ± 0.01%	45.7% ± 0.03%	
2	MMA (Methyl methacrylate)	7% ± 0.01%	9.94% ± 0.03%	

4) 형상: 투명한 중간 광학부와 불투명 지지부를 포함한 일체형 원형 각막 형태임

5) 구조:



6) 치수/중량:

번호	형 명	치수	
		사이즈	두께
1	인공각막	직경 8mm ± 0.001mm (광학부 5mm ± 0.001mm)	0.5mm ± 0.005mm

7) 성능:

- ▶ 제조원에서 표방하는 성능을 기재
- 가. 세계최초의 각막 형태를 모방한 super-porous 구조
- 나. 기타 등등

8) 보관조건:

- ▶ 제시된 방법으로 포장 및 멸균하여
- 가. 시술 전까지 햇빛이 직접 닿지 않는 실온에서 보관할 것.
- 나. 사용 전까지 무균상태를 유지할 것.

7.3. 임상시험용 의료기기 사용방법

예시)

1. 사용 전 준비사항

- 1) C-clear 인공각막을 이식할 곳의 상태와 손상 크기를 확인한다.

*필요시 이식부위에 대한 적절한 검사가 필요하다.

- 2) 시술자는 본 제품의 시술기구를 이용한 수술 방법과 임상 적응증, 주의사항 등에

대하여 완벽하게 숙지하고 있어야 한다.

- 3) 수술결과를 저해할 수 있는 요소의 여부를 확인한다.
- 4) 사용되는 모든 시술기구는 사전에 멸균처리 되어야 한다.
- 5) 제품의 포장과 내용물의 파손, 변색 및 이물질 여부를 확인한다.
- 6) 제품의 포장지에 표기된 유효기간을 확인한다.

2. 사용방법

- 1) 멸균 제품을 포장지에서 꺼내기 전 이식할 곳의 크기를 파악한 후 재단이 필요할 경우 멸균된 수술 가위를 사용하여 재단한다.
- 2) 이식 부위 설정을 위해 수술 전 마취를 한 후 시술 부위를 확인할 수 있도록 조직을 절개한다.
- 3) 시술부위 절개 후 위치에 맞게 C-clear 인공각막을 위치시킨다.
- 4) 봉합 전, 가 봉합을 하여 위치가 틀어지지 않도록 고정한다.
- 5) 주변 조직과 C-Clear 지지부를 봉합함으로써 수술을 완료한다. (10~20수)
- 6) 봉합이 완료되면 이식 부위에 점안액 주입한다.

* 필요에 따라서 수술 부위의 고정기구를 사용할 수 있다.

3. 사용 후 보관 및 관리방법

- 1) 본 제품은 일회용 감마멸균 제품이므로 포장 개봉 후 즉시 사용
- 2) 사용 후 남은 잔존물 재사용 금지
- 3) 사용 후 남은 잔존물은 의료폐기물 함에 수거 후 폐기

7.4. 임상시험용 의료기기의 공급 및 관리

예시)

1. 멸균

1) 멸균방법 : 감마 멸균법

2) 멸균조건

- 멸균 방법 및 소스 : 감마 방사 (코발트 60 소스)
- 방사량 : Min. 25 kGy (2.5 Mard) (최대조사량 : 40kGy)
- 무균 보증 레벨 : 10^{-6}

3) 멸균외주업체 정보

- 회사명: 000
- 주소 :

4) 멸균일자 표기

- 감마멸균 된 제품에 멸균일자를 표기 후 멸균

2. 포장

1) 포장방법

1차 포장 - 제조번호가 인쇄된 된 Tyvek지를 전기접착기로 밀봉 후, 감마멸균 인디케이터를 부착

2차 포장 - 제조번호가 인쇄된 폴리에틸렌텔레프탈레이트지에 1차 포장된 제품을 넣은 뒤, 전기접착기로 밀봉

3차 포장 - 2차 포장된 제품을 종이 박스에 담고 스티커로 봉인

8. 피험자의 선정기준 · 제외기준 · 인원 및 그 근거

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

* 피험자의 선정기준/제외기준 · 인원 및 근거

- 피험자(Subject)란 임상시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상시험에 참여하는 사람을 말하며, 시험디자인에 적합한 구체적이고 엄격한 피험자의 선정기준과 제외기준을 제시하여야 함. 이때 임상시험 참여와 연관된 이익을 기대하거나, 참여를 거부할 경우 조직의 상급자에게서 받게 될 불이익을 우려하여 자발적인 참여 결정에 영향을 받을 소지가 있는 등, 취약한 환경에 있는 피험자(Vulnerable Subjects)는 선정대상에서 제외함. 또한, 시험군과 대조군을 포함한 피험자 수는 해당 의료기기의 특성, 임상시험디자인, 근거를 통한 시험에서 기대하는 연구결과의 사전 예측, 통계적 유의성, 검정 방법, 탈락률 등을 반영하여 통계학적으로 타당하게 제시되어야 하며, 임상시험의 효능 및 안전성 입증에 필요한 충분한 수가 확보되어야 함.

* 피험자 수: 시험대상수 산출시 일반적인 고려사항

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

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

예시)

8.1. 피험자 선정기준

선정기준 중 가), 나), 다)의 기준을 모두 만족하는 자

가) 만 18세 이상의 남성 또는 여성

나) 다음 중에 하나 이상 해당하는 자

- 동종각막이식 실패력이 있고 반복 각막이식이 필요한 자
- 선천성 각막 질환 (선천성 무홍채증, 피터스 기형, 선천성 유전성 각막 내피 이영양증 등)
- 안표면질환 (각막화상, 안천포장, 스티븐존슨 증후군 등)

다) 임상시험에 자발적으로 동의하고 시험계획서를 준수할 의지가 있으며 준수할 수 있는 환자

8.2. 피험자 제외기준

제외 기준 중 어느 하나라도 해당하는 항목이 있는 경우 본 임상시험에서 배제된다.

가) 각막이식술을 시행 받을 눈의 최대교정시력이 스넬렌 시력 20/200 이상이거나 빛 인지불능인 자

나) 각막이식술을 시행 받을 눈의 반대편 눈 최대교정시력이 안전수동 이하인 자

다) 시력 저하의 주된 원인이 망막 혹은 시신경의 질환인 자

라) 녹내장으로 인하여 약물 및 수술적 치료에도 불구하고 안압조절이 되지 않는 자

마) 약물 조절이 되지 않는 진행성 안염증이 있는 자

바) 임신, 수유 중인 여성

사) 정신질환자

자) 기타, 연구자의 판단에 따라 본 임상시험 참여가 적합하지 않다고 판단되는 경우

* 구체적 사유는 증례기록서에 기록

8.3. 목표대상자 수 및 그 근거

- * 연구피험자 수를 결정하기 위해서는 사전 정보가 필요하며, 아래의 항목과 같을 수 있다.
- (1) 연구가설
 - (2) 유의수준
 - (3) 통계적 검정법 : 임상시험에서 사용하는 통계적 검정법에는 우월성 비교, 비열등성 또는 동등성 비교가 있다.
 - (4) 사용될 통계적 분석방법(즉, 연구디자인과도 관련)
 - (5) 선행연구 또는 문헌 리뷰를 통한 예상되는 효과 차이 (및 표준편차): 피험자 수는 임상시험 방법에 따라 “의료기기 임상시험 관련 통계기법 가이드라인”을 적용한다.

예시)

본 임상시험에서는 최소 37안의 피험자 등록하기로 계획한다.

산출근거 :

최소 피험자수를 산출하기 위하여 1차적으로 해부학적 평가 기준을 고려한 통계검정 산출을 시행하였다. 인공각막 이식술과 대비되는 반복적 생체각막이식술에서 2년간 60%이상의 해부학적 유지율을 보고한 바 있다. 이에 따라 비율검정(One-sample one-sided Chi-square test for proportion comparison with historical control)을 이용하여 기존 선행연구의 생체각막 유지율과 본 연구의 해부학적 인공각막유지율(기준치: 80%)의 차이(difference)를 산입하여 최소 표본수 33안을 산출하였고 탈락률 10%를 감안하여 최소 피험자수 37안을 결정하였다.

1. Sample size calculation for safety evaluation using binary outcome

(a) One-sample one-sided Chi-square test for proportion comparison with historical control

$$H_0: p=p_0 \quad \text{vs} \quad H_1: p > p_0$$

(가설: 기존 보다 제안하는 방법이 인공각막 유지 비율이 높다)

p = 제안하는 방법 (각막상피재생용 인공각막)의 유지되는 비율

p_0 = 기존 방법 (반복적 생체각막이식)의 유지되는 비율

(b) Set $p_0 = 60\%$ based on references

(c) expected $p = 80\%$

(d) significance level (α)=0.05

(e) drop-out rate = 10% (F/U duration = 24 months)

Expected power (%)	80%
Sample size required for test (n)	33
Sample size to be enrolled (n')	37

또한 최소 피험자의 산출에 있어서 시력적 평가 기준을 고려한 통계검정 산출도 필요하나 해부학적 평가기준으로 산출된 최소 피험자수 37안에 대한 시력적 평가기준의 통계적 검정력(expected power)을 대신 평가하기로 하였는데, 이는 본 임상연구는 최초로 시행되는 전임상연구이고 인공각막이식술 대상 피험자를 모집하기 쉽지 않은 국내환경을 고려한 것이다. 반복적 생체각막이식술에서 24개월째 50%이상의 비율에서 20/200이상의 시력을 나타낸 선행논문과 본 연구의 시력적 평가기준인 20/200이상 시력이 70%이상 비율의 차이(difference)에 근거하여 검정력 80%를 계산할 수 있었다. 최종적으로 통계검정에 따른 최소 피험자수 37안을 선택하는 것이 타당하다.

2. Power calculation for efficacy evaluation with a total sample size of 33

※ 분석에 사용한 software: nQuery + nTerim (version 4.0)

(a) One-sample one-sided Chi-square test for proportion comparison with historical control

$$H_0: p=p_0 \quad \text{vs} \quad H_1: p > p_0$$

(기존 보다 제안하는 방법이 이식술 후 12개월 및 24개월째 최대교정시력이 20/200 이상인 자의 비율이 높다)

p = 제안하는 방법 (각막상피재생용 인공각막)의 최대교정시력이 20/200 이상인 자의 비율

p0 = 기존 방법 (반복적 생체각막이식)의 최대교정시력이 20/200 이상인 자의 비율

(b) Set p0 = 50% based on references

(c) expected p = 70%

(d) significance level (alpha)=0.05

(e) maximum number of patients who can be enrolled = 7~8 per month

(f) Expected enroll period = 6 months

(g) drop-out rate = 10% (F/U duration = 24 months)

Sample size required for test (n)	33
Sample size to be enrolled (n')	37
p0	55%
Expected power (%)	80%

분석에 사용한 software: nQuery + nTerim (version 4.0)

※ 위 사항에서 사용된 통계가설 및 피험자수 산출 시 사용된 수치 값들은 예시이므로, 승인을 위한 임상시험계획서 작성 시에는 해당 임상시험 목적을 기반으로 타당한 수치값(근거문헌 제출)을 사용하여 산출하시기 바랍니다.

<참고문헌>

Ahmad, S., Mathews, P.M., Lindsley, K., Alkharashi, M., Hwang, F.S., Ng, S.M., Aldave, A.J., and Akpek, E.K. (2016). Boston Type 1 Keratoprosthesis versus Repeat Donor Keratoplasty for Corneal Graft Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology* 123, 165 - 177.

Cortina, M.S., and de la Cruz, J. (2015). *Keratoprotheses and Artificial Corneas* (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg).

9. 임상시험기간

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

피험자의 모집기간, 임상관찰 및 시험수행 기간, 통계처리 기간, 결과보고서 작성 기간, 임상시험심사위원회 심사기간 등 충분한 기간을 고려하여 “식품의약품안전처의 임상계획 승인일로부터 OO개월”로 표시하고 근거자료 제출함.

예시)

본 시험계획서를 식품의약품안전처에 제출하여 그 타당성을 승인 받은 날을 시험 개시일로 하여 30개월 이내에 시험을 종료하는 것을 원칙으로 한다.

- (1) 피험자 모집기간: 5개월
- (2) 임상관찰 및 시험수행 기간: 24개월
- (3) 통계처리기간 및 결과보고서 작성기간: 1개월

- 근거자료

: 반복 생체각막 이식술과 인공각막 Boston Type 1 Kpro를 이식한 연구들을 메타 분석으로 비교한 문헌(Sumayya et al., 2016)에 따르면 각막이식술 후 성공 지표로 여겨지는 이식각막 유지비율 및 최대시력 유지 비율을 적어도 2년까지 관찰하는 것이 타당한 것으로 보고하였다. 이는 각막 이식술 후 단기적 합병증 외에 경과관찰기간의 증가에 따른 장기적 합병증(안내염, 녹내장 등)의 발생이 증가하고 이로 인하여 인공 각막이 유지되지 못할 경우 적출이 필요할 수도 있기 때문이다. 따라서 안전성 측면에서 각막상피재생용 인공각막 이식술 후 인공각막 제거, 동종각막이식 혹은 안구 적출 없이 인공각막이 유지되는 비율을 확인하기 위해 24개월까지 경과관찰이 필요하다.

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

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

10.1. 시험방법

임상시험 방법은 해당 의료기기의 각 구성품에 대한 형상, 구조 및 사용 전 준비 사항/피험자에 대한 준비 등 임상시험을 위한 준비절차와 사용 단계 절차의 각 단계별 조작 순서, 병용 요법 등을 기술함. 임상 시험을 위한 피험자 동의 및 준비, 치료 및 수술 절차, 관찰 및 평가 절차 등을 상세히 시험방법을 기술함

예시)

가. 시험기기 대조기기 정보

- 시험기기 : 각막상피재생용 인공각막
- 대조기기 : 없음

나. 시험방법

* 개요

1. 수술 전 스크리닝
 - 선정/제외기준 확인
 - 피험자 동의 및 준비
 - 인구학적/ 병력/ 병용약물 조사
 - 피험자 식별코드 부여
 - 수술전 검사
2. 임상시험 수행 절차
3. 이상 사례 관찰
4. 관찰 및 평가절차
 1. 시력 검사
 2. 굴절 검사

3. 세극등 현미경검사
4. 전안부 사진촬영
5. 전안부 광학단층촬영 검사
6. 안압 검사 (촉진)
7. 골드만 동적 시야검사
8. 안저 검사
9. 망막신경섬유층 두께 검사
10. 이상사례/중대한 이상사례
11. 병용약물 및 안약

* 상세 기술

(1) 수술 전 스크리닝

가) 선정/제외기준 확인

나) 피험자 동의 및 준비

본 임상시험을 실시하기에 앞서, 시험자는 임상시험에 관한 내용을 피험자 본인 및 대리인에게 설명하고, 피험자 및 대리인이 내용을 잘 이해한 것을 확인한 다음, 자유 의사에 따른 임상시험 참가의 동의를 문서로 받는다. 또한 동의를 서명한 연월일을 기록한다. 또한 동의서 사본을 환자에게 제공하여 환자가 지속적으로 임상시험에 대한 사항을 확인할 수 있도록 해야 한다.

다) 인구학적 조사, 병력조사

임상시험에 들어가기 전에 피험자의 인구학적 조사 및 병력 등에 대하여 면담, 차트 확인 및 질문 등을 통하여 점검하고 증례기록서에 기록한다.

- ① 인구학적 정보: 성명, 나이, 성별, 교육수준, 직업
- ② 신체 및 활력징후
- ③ 병력조사 : 당뇨병, 고혈압, 뇌졸중, 허혈성심질환, 안질환, 지속복용 약물, 자가 면역질환, 안외상, 안수술 경력, 흡연력 등
- ④ 병용약물 조사

라) 피험자 식별코드 부여

- ① 임상시험 참여에 동의하고 인구학적 조사, 병력 문진 등을 통하여 피험자 선정 및 제외 기준에 적합한 피험자에 한하여 피험자 식별코드를 부여한다.
- ② 피험자 적합성 평가 : 피험자 선정 및 제외기준에 적합한지 평가한다.
- ③ 피험자 식별코드는 아래의 방법에 따라 기입한다.

‘피험자 식별코드 : 실시기관 코드-실시년도-시험 일련번호-등록된 순
예) XXX-16-XX-56

마) 수술전 검사를 통한 자료 수집

- ① 시력검사
- ② 굴절검사
- ③ 세극등 현미경검사
- ④ 안압검사
 - 녹내장 유무의 평가
- ⑤ 안저검사, 시유발전위검사, 망막전위도검사, 초음파검사
 - 망막 및 시신경 질환의 유무의 평가

(2) 임상시험 수행 절차 (치료 수술 절차)

인공각막 이식수술 시 임상시험용 의료기기를 사용하여 수술을 수행한다

- 1. 각막상피재생용 인공각막을 무균 처리하여 준비한다.
- 2. 전신 마취를 하고 눈을 포함해 얼굴 전면부를 넓게 소독한 뒤 무균 수술포로 도포한다.
- 3. 피험자의 각막을 Trephine을 사용하여 원형 절제하고 수여부를 준비한 뒤 10-0 나일론 봉합사를 이용한 16 bite 이상의 단속봉합을 시행하여 각막상피재생용 인공각막을 수여부에 고정한다.
- 4. 치료용 콘택트렌즈를 착용 시킨 후 수술을 마친다.

(3) 이상사례 조사

시험자는 임상시험에 사용되는 의료기기 사용 후 나타나는 이상사례 여부를 방문

일마다 피험자에 대한 진찰을 통해 관찰하고, 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 대하여 증례 기록지에 내용을 기록한다.

(4) 관찰 및 평가절차

가) 추적관찰 방법

- 정기적 방문 예정일에 경과관찰
- 병용 약물 (복용약 및 안약) 기록
- 이상반응 혹은 중대한 사례 발생 시 증례기록서에 기록

나) 해부학적 평가(안전성)를 위한 자료 수집

- 세극등 현미경 검사, 전안부 사진 촬영, 전안부 광학단층촬영 검사
- ㄱ) 플루오레신 염색을 통한 인공각막 및 수여자 각막의 표층 상피화 정도 및 안구표면 상태 평가
- ㄴ) 인공각막-수여자 각막 경계부의 무결성(integrity) 평가
- ㄷ) 각막과 홍채 사이의 각도와 유착 정도 평가
- ㄹ) 각막의 후면 섬유막 형성 여부

다) 시력적 평가(유효성)를 위한 자료 수집

- 나안시력 및 최대교정시력
- 굴절교정검사 (현성굴절검사, 자동굴절검사)

라) 기타 합병증의 평가를 위한 자료 수집

- 안압 검사 (촉진)
- 안저 검사, 골드만 동적시야검사, 망막신경섬유층 두께 검사
- ㄱ) 안압 변화 추적, 시신경 유두 형태 변화 추적관찰 - 녹내장의 유무 및 진행 평가
- ㄴ) 망막 사진 촬영을 통한 망막 질환의 유무 및 진행 평가

마) 기저 안질환에 따른 이식 성공률의 세부 평가

인공각막의 생착이 해부학적으로 유지되는 비율과 인공 각막 이식술 이전에 동반된 안질환의 분류에 따른 목표 시력(20/200 이상) 유지되는 비율을 평가

10.2. 설계방법

임상시험디자인에서 많이 사용되는 설계방법에 대한 내용을 참고하여 선택하고 그 외 임상시험의 목적에 따라 다른 디자인을 사용할 수도 있음. 피험자 배정과 처리 할당에 있어 편의(Bias)를 줄이기 위한 무작위배정(Randomization)와 눈가림(Blinding) 전략이 잘 포함되어야 함.

예시)

1. 피험자 설정: 각막상피재생용 인공각막 이식술을 시행 받는 자

2. 단일 임상으로 진행

- 근거 :

본 각막상피재생용 인공각막을 이용한 각막이식술은 처음으로 시도 되는 임상연구이기 때문에 대조군의 설정 없이 단일 임상으로 안전성 및 유효성을 평가하여도 충분할 것으로 생각된다. 그 이유는 타 의료기기에 비하여 인공각막 이식술은 피험자의 눈의 장기적인 시력 운명을 결정하는 측면에서 맹검연구 혹은 무작위 배정 연구으로 디자인하기 어려운 현실적인 측면이 있으며, 기존 상당수의 해외 문헌에서 대조군 없이 단일임상으로 인공각막 이식술만을 시행한 군에서 안전성 및 유효성 평가를 실시하였음을 보고하였다. 또한 인공각막 이식술에 대비되는 고식적 치료인 반복적 생체 각막이식의 임상 결과는 많이 알려져 있으므로 이는 인공각막의 해부학적 유지율 및 시력유지율의 임상시험 척도가 될 수 있다.

3. 비맹검, 공개임상

ex) 임상시험용 의료기기 특성 상 맹검이 불가하므로 공개 임상시험으로 수행한다

11. 관찰항목, 임상검사항목 및 관찰검사방법

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

- 임상 시험 전, 중, 후에 관찰해야 한 항목들을 나열함.
- 임상시험 전 피험자 선정과정에서의 확인해야 할 사항, 임상검사, 피험자 동의서 유/무, 피험자 기초정보, 병력조사, 선정 및 제외기준, 식별코드 부여 등에 대해서 기술함.
- 피험자의 방문일에 따른 관찰시기별 관찰항목·임상검사항목과 관찰검사방법을 명시함.
- 임상시험 중 관찰항목에 대해서 기술함. 임상시험 후 이상사례 확인에 대해서 기술함.

11.1. 관찰항목/임상검사항목(일정표)

예시)

	스크리닝	시술일	추적관찰기관									
			방문0	방문1	방문2	방문3	방문4	방문5	방문6	방문7	방문8	방문9
방문일	방문0	방문1	방문2	방문3	방문4	방문5	방문6	방문7	방문8	방문9	방문10	
경과일수	시술전 1~90일	Day0	1주	2주	1개월	2개월	3개월	6개월	12개월	18개월	24개월	
Visit window	-	-	±3일	±3일	±1주	±2주	±2주	±2주	±2주	±2주	±2주	
관찰형태	내원	입원	내원	내원	내원	내원	내원	내원	내원	내원	내원	
선정/제외기준 확인	x											
인구학적조사	x											
신체검사	x											
병력조사	x											
인공각막 이식술		x										
시력 검사	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
굴절 검사	x				x		x	x	x	x	x	
세극등 현미경 검사	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
안압 검사	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
안저 검사	x				x		x	x	x	x	x	
시유발전위검사	x											
망막전위도검사	x											

초음파검사	x										
전안부 사진촬영					x		x	x	x	x	x
전안부 광학단층촬영 검사					x		x	x	x	x	x
골드만 동적 시야검사					x		x	x	x	x	x
망막신경섬유층 두께 검사					x		x	x	x	x	x
이상사례/중대한 이상사례		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
병용약물 및 안약	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

방문일	스크리닝	시술일	추적관찰 기간	
	방문1	방문2	방문3	방문4
경과일수	시술전 14~7일	Day0	시술 4시간	1주
Visit window	-	-	-	±3일
관찰형태	내원	입원	입원	내원
연구 참여 동의서 취득	○			
폐 생검 시술 동의서 취득		○		
선정/제외기준 확인	○			
인구학적 정보	○			
활력징후	○	○	○	○
과거병력 및 병용약물 조사	○	○		
무작위배정	○			
혈액검사	○			
폐기능 검사	○			
생검 시술		○		
DLP 및 유효선량 측정		○		
이상사례 확인		○	○	○

11.2. 관찰 검사 방법(임상시험 절차)

예시)

(1) VISIT 0 (시술전 1~90일)

- 선정/제외기준 확인, 인구학적 조사, 신체검사, 병력조사
시력검사, 굴절 검사, 세극등 현미경 검사, 안압 검사, 안저 검사, 시유발전위검사,
망막전위도검사, 초음파검사, 이상사례/중대한 이상사례 조사, 병용약물 및 안약 기록

(2) VISIT 1 (시술일)

인공각막 이식술, 이상사례/중대한 이상사례 조사, 병용약물 및 안약 기록

(3) VISIT 2, 3 (1, 2주, ±3일)

시력검사, 세극등 현미경 검사, 안압 검사, 이상사례/중대한 이상사례 조사, 병용약물 및 안약 기록

(4) VISIT 4 (1개월, ±1주)

시력검사, 굴절검사, 세극등 현미경 검사, 안압 검사, 전안부 사진촬영, 전안부 광학
단층 촬영 검사, 골드만 동적 시야검사, 안저 검사, 망막신경섬유층 두께 검사, 이상
사례/중대한 이상사례 조사, 병용약물 및 안약 기록

(5) VISIT 5 (2개월, ±2주)

시력검사, 세극등 현미경 검사, 안압 검사, 이상사례/중대한 이상사례 조사, 병용약물
및 안약 기록

(6) VISIT 6, 7, 8, 9, 10 (3, 6, 12, 18, 24개월, ±2주)

시력검사, 굴절검사, 세극등 현미경 검사, 안압 검사, 전안부 사진촬영, 전안부 광학
단층 촬영 검사, 골드만 동적 시야검사, 안저 검사, 망막신경섬유층 두께 검사, 이상
사례/중대한 이상사례 조사, 병용약물 및 안약 기록

12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

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

예시)

12.1 예측되는 부작용

본 임상 시험에서 예측되는 부작용은 다음과 같다.

1. 인공각막 후면부 막 형성
2. 녹내장
3. 감염 - 안내염, 결막염, 공막염
4. 인공각막-수여부 각막 접합부위의 열개, 누출
5. 인공각막 누출
6. 포도막염
7. 망막부종
8. 망막박리

경고 : 본 제품은 염증반응을 초래할 수 있으며 심할 경우 감염 혹은 이물반응으로 인하여 염증 조절이 되지 않아 안구를 적출하는 경우에까지 이를 수 있다.

12.2 사용상의 주의사항

예시)

* 대상자의 주의사항

: 눈을 비비거나 놀리는 행동을 삼가야 한다. 안압을 높이는 행동을 삼가야 한다 (예) 거꾸로 서기, 복부에 지속적으로 과도한 힘을 주기 등). 안구감염을 일으킬 수 있는 행동을 제한해야 한다(눈 주위 청결 유지 및 손위생 필요). 경구약 및 안약 복용 지도를 체계적으로 받아야 한다.

* 인공각막이식 시술자의 주의사항

: 환자가 부작용을 일으킬 수 있는 가능성이 있으면 사용해서는 안 된다. 약물 조절이 되지 않는 진행성 안염증이 있는 환자에게 본 제품을 이식하였을 경우 제품이 주변 조직과 반응하여 더 심한 이물, 염증 및 과민 반응을 일으킬 수도 있다. 또한 포장이 파손 되거나 사용기간이 끝난 제품 사용 시 감염을 초래할 수 있다.

* 일반적 주의사항 :

1. 멸균된 포장상태를 확인 후 사용한다.
2. 포장이 뜯겨져 있거나 손상된 제품은 사용하지 않는다.
3. 유효기간이 경과된 제품은 사용해서는 안 된다.
4. 제품이 오염되지 않도록 주의하며, 만약 오염된 제품이 발견되면 폐기 또는 반환한다.
5. 한번 멸균된 제품은 재 멸균을 해서 사용하지 않는다.
6. 전문 의료인에 의하여 사용되어야 하며, 사용목적 이외의 사용을 금한다.
7. 담당의사의 특별한 처방 없이 세균 감염된 곳이나 시술할 부위의 주위가 감염된 곳, 감염이 진행 중인 곳에 사용 하여서는 안 된다.

* 안전사고의 예방에 필요한 사항

1. 수술실 혹은 무균실 이외에서 사용 시 외부 오염물질에 의한 감염으로 발열 및 염증반응 등 부작용이 발생할 수 있다.
2. 사용기간이 지난 제품 및 보관 불량제품을 사용 시 제품 효능저하 혹은 이식된 부위에서 염증반응이 발생할 수 있다.

13. 중지 · 탈락 기준

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

이상사례 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 제시함. “중지 처리”에는 각 중지 기준에 대한 유효성 평가 통계처리 시 그 산입 여부와 피험자별 중지사유를 포함한 관련 임상시험자료의 처리방법을 제시함. 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 제시함.

예시)

1. 중지의 정의

- (가) 이상사례 발생 등으로 인하여 임상시험을 진행할 수 없거나 임상시험의 진행이 피험자의 안전보호를 위협하여 그 진행을 멈추는 것
- (나) 중지를 할 세부기준을 제시함
- (다) 중지의 처리방법에는 각 중지 기준에 대한 유효성 평가 통계처리 시 그 산입 여부와 피험자별 중지사유를 포함한 관련 임상시험자료의 처리방법을 제시

2. 중지의 기준

- (가) 총 임상시험기간 동안 각막상피재생용 인공각막 이식술 후 고식적 치료로 교정되지 않는 이식편의 지속적인 노출 혹은 누출, 조절되지 않는 안내염 등의 이상사례 발생 등으로 인하여 인공각막을 제거, 동종각막이식 혹은 안구적출이 발생한 경우 중지에 해당됨.
- (나) 임상시험은 시험책임자, 임상시험심사위원회에 의해 조기종료 또는 일시중지 시킬 수 있음.

(다) 임상시험 진행 중 관찰되는 상황이 임상시험을 계속 진행하는 것에 무리가 있다고 판단되는 다음의 경우에는 임상시험책임자는 임상시험심사위원회의 결정에 따라 임상시험을 중지할 수 있음.

- 중지 세부기준 : 임상관찰기간 12개월 중간 결과를 평가하였을 때 해부학적 평가 (안전성) 기준을 만족하지 못할 경우 모든 임상시험을 조기종료 또는 중단할 수 있음.

3. 중지의 처리

(가) 중지 및 탈락 일시와 사유를 증례기록서 기재, 추적관찰 등 시험 치료의 중단 후 피험자는 그들의 의사로부터 적절한 치료 및 적절한 간호를 받게 될 것이다.

(나) 탈락한 피험자에 대해서도 임상시험 연구자는 반드시 신체검진, 사진촬영, 진단적 검사 등을 포함한 모든 필요한 절차를 밟아 피험자의 안전성을 확보해야 한다.

(다) 추적관찰이 실패한 경우, 시험기관의 담당직원은 반드시 모든 가능한 노력을 기울여 피험자와 연락하고 시험 중단의 원인을 파악하도록 해야 한다. 추적관찰에 사용된 방법은 반드시 기록한다.

(라) 피험자들은 임상시험 중 어느 시점에서든 그 이유를 제시할 의무나 불이익 또는 철회하지 않았다면 당연히 받았을 이익의 손실 없이 시험 참여에 대한 동의를 철회할 수 있다.

(마) 재시술과 관련된 비용은 연구비에서 지원하며 추적관찰을 통해 이상 반응 발생 여부를 확인한다.

(바) 중대한 임상시험계획서 위반인 경우 피험자 분석에서 탈락처리 함이 원칙

① 동의서 미취득

② 선정/제외기준 위배, 약물처치/복용

③ 1차 유효성 평가 항목 누락, 기타 중대한 위반사항 등 기타 연구 결과 해석에 영향이 없는 경미한 위반사항은 시험자, 의뢰자, 모니터, 통계학자가 종합적으로 고찰하여 피험자 군에 포함

(사) 안전성 평가 통계처리 시 산입 여부

해부학적 평가(안전성 평가)에서 인공각막 유지비율에 대한 Kaplan-Meier 생존분석

통계분석시 아래와 같은 기준에 따라 산입 여부를 결정한다

- ① 상기 중지의 기준 (가)에서 제시된 총 임상시험기간 동안 각막상피재생용 인공 각막 이식술 후 고식적 치료로 교정되지 않는 이식편의 지속적인 노출 혹은 누출, 조절되지 않는 안내염 등의 이상사례 발생 등으로 인하여 인공각막을 제거, 동종각막이식 혹은 안구적출이 발생한 경우 중지로 처리하며 Kaplan-Meier 생존분석에서 사건(event)으로 처리한다.

4. 탈락의 정의

- (가) “탈락”이란 피험자의 요구 또는 중대한 임상시험 계획서 위반 등의 이유로 임상시험이 완료 되지 못한 경우
- (나) 탈락의 분류기준과 탈락의 사유와 관련 임상자료의 처리방법을 구체적으로 제시

5. 탈락 기준

- (가) 피험자 또는 법정 대리권자가 임상시험 참여 중단을 요청하는 경우
- (나) 안전성, 유효성 평가에 영향을 줄 수 있는 수술, 약물, 또는 의료기기를 병행하여 사용한 경우
- (다) 치료방법을 제대로 수행하지 않은 경우
- (라) 피험자가 시험자의 지시에 불응하거나 또는 동의서에 제시된 사항을 준수하지 않아 그 유효율의 평가에 영향을 미치는 경우
- (마) 임상시험과 관련이 없는 사유로 피험자가 사망하는 경우
- (바) 기타 임상시험 담당자가 임상시험 진행에 문제가 있다고 판단하는 경우

6. 탈락 처리

- (가) 1차 유효성 평가 항목 누락, 기타 중대한 위반사항 등 기타 연구 결과 해석에 영향이 없는 경우 시험자, 의뢰자, 모니터, 통계학자가 종합적으로 고찰하여 임상시험군에 포함한다.
- (나) 다만 해부학적 평가(안전성 평가)에서 인공각막 유지비율에 대한 Kaplan

-Meier 통계 분석시 피험자가 탈락 처리된 시점을 중도절단(censored data)으로 처리한다.

- (다) 또한 시력적 평가(유효성 평가)에서 임상시험기간 12개월 및 24개월째 최대교정 시력 20/200이상인 자의 비율을 각각 계산할 때 그 이전까지 탈락된 피험자를 제외한 나머지 피험자수를 분모로 하여 처리한다.

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

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

- 성능 평가 기준: 해당 의료기기의 임상시험에 따른 성능(유효성)평가는 사용된 모든 의료기기를 대상으로 실시하며, 일차 유효성 평가변수의 근거되는 성능평가 기준을 제시함. 그밖에 임상시험결과의 사용 범위에 따른 성능평가를 위하여 이차 유효성 평가변수를 제시하여 각 임상검사항목 및 검사방법에 대한 기준을 제시함.
- 성능평가방법: 임상시험 기간 동안 일차/이차/ 유효성 평가변수에 대한 시험군과 대조군간의 비교분석방법을 통계적으로 타당하게 제시함.
- 통계분석에 의한 평가방법: 통계분석방법에 따른 통계적 유의성에 대해 평가방법과 기준을 제시함. 의료기기기술문서 등 심사에 관한 규정에 따라 임상시험을 실시하는 병원은 2군데 이상이어야 한다. 기관에 따라 임상시험결과에 차이가 있는지에 대한 여부를 분석해야 하며, 기관에 따른 영향력 차이를 보정할 수 있는 경우는 이를 반영하여 분석결과를 제시해야함.

예시)

가. 주안점

(1) 유효성 평가기준

- (가) 해당 의료기기의 임상시험에 따른 유효성 평가는 사용된 모든 의료기기를 대상으로 실시함
- (나) 1차 유효성 평가변수 : 임상시험의 목적을 과학적으로 입증할 수 있는 주된 척도를 제시
- (다) 2차 유효성 평가변수 : 일차 유효성 평가변수 이외에 부가적으로 확인하고자 하는 척도를 제시

나. 성능 평가방법 :

- 1차 유효성 평가 변수에 근거하여

- (1) 총 임상시험기간(24개월) 동안 각막상피재생용 각막이식술 후 인공각막 제거, 동종각막이식 혹은 안구 적출 없이 인공각막이 유지되는 비율이 80% 이상 (Kaplan-Meier 생존분석)인 경우 안전성이 있다고 평가함
- (2) 각막상피재생용 인공각막 이식술 후 12개월 및 24개월째 최대교정시력이 20/200 이상인 자가 70% 이상인 경우 유효성이 있다고 평가함
- (3) 임상시험기간 12개월 중간 결과를 평가하였을 때 인공각막이 유지되는 비율이 80% 이상 되지 않을 경우 모든 임상시험을 조기 종료 또는 중단할 수 있음.

14.1. 유효성(성능)의 평가기준

예시)

* 1차 유효성 평가변수

각막상피재생용 각막이식술 후 인공각막의 해후학적 유지비율 및 시력적 평가

(가) 임상시험기간 12, 24개월째 인공각막이 유지된 자의 비율

(나) 임상시험기간 12, 24개월째 최대교정시력이 20/200이상 유지된 자의 비율

* 2차 유효성 평가변수

(가) 인공각막-수여자 각막 경계부의 상피화 정도

(나) 망막신경섬유층 두께 검사

(다) 안압

(라) 시야 협착 정도

14.2. 통계분석방법

예시)

가. 분석 대상군

본 임상시험의 피험자로부터 얻어진 자료는 크게 Safety set, FA (Full Analysis) set, PP (Per-Protocol) set 으로 나뉜다. 본 임상시험의 주 분석 집단 (main population)은 FA set 으로 하고 추가 분석은 PP set 을 대상으로 하며, 안전성에

대한 자료는 Safety set 을 대상으로 분석한다. 모든 군에 대한 결과를 비교하여, 군간 결과가 상이할 때는 각 분석법의 결과를 제시하고, 그 이유를 상세히 기술한다.

1. Safety set 대상

임상시험용의료기기를 적용받았던 모든 피험자를 포함한다.

2. FA set 대상

무작위 배정 후, 최소한 한 번이라도 임상시험용의료기기를 적용받았고, 의료기기 적용 이후 한번의 1 차 유효성 평가변수가 측정된 피험자를 분석에 포함한다.

3. PP set 대상

PP set 은 본 임상시험에서 FA set 에 포함되는 피험자 중 임상시험계획서에 따라 임상시험을 완료한 집단을 의미하고, 다음의 경우에 해당하는 피험자는 제외한다.

- 연구계획서에 명시한 기간을 채우지 못하고 임상시험에서 중도 탈락한 피험자
- 선정/제외 기준을 위반한 피험자
- 그 외 중대한 계획서 위반으로 간주할 수 있는 경우

나. 유효성 분석

모든 유효성 분석은 FA (Full Analysis) Set 을 주 분석군으로 분석될 것이다. 연속 변수(continuous variable)는 평균±표준편차로 표시되며, 명목 변수 (categorical variable)는 도수(백분율)로 표시될 것이다. 일차 유효성 평가변수의 검정 유의수준은 단측 5% (0.025)로 하며, 그 외 모든 평가변수의 검정 유의수준은 양측 2.5% (0.05)로 한다.

다음 두 가지 해부학적, 시력적 평가를 모두 만족해야 한다.

1) 해부학적 평가 (안전성)

- 총 임상시험기간(24개월) 동안 각막상피재생용 각막이식술 후 인공각막 제거, 동종각막이식 혹은 안구 적출 없이 인공각막이 유지되는 비율이 80% 이상 (Kaplan-Meier 생존분석)인 경우 안전성이 있다고 평가함.

* Kaplan-Meier 생존분석 개요

가. 사건(event)의 정의

임상피험자들이 각막상피재생용 각막이식술 후 이식받은 이후 인공각막 제거, 동종 각막이식 혹은 안구적출을 시행 받아 인공각막을 유지되지 못한 경우로 정의한다.

나. 생존시간(survival time)의 정의

임상피험자들이 인공각막을 이식받은 시점부터 인공각막 제거, 동종각막이식 혹은 안구적출이 발생하여 인공각막을 유지하지 못하게 되는 사건(event)이 일어날 때까지 관측되는 시점 또는 인공각막이 지속적으로 유지되었을 때 가장 최근에 경과관찰 하였던 시점을 생존시간으로 정의한다.

관례적으로 T로 표시하며 개월수 단위로 한다.

다. 중도절단(censored data)의 정의

생존시간 T의 값이 총 임상시험기간(24개월) 동안 완전하게 관측되지 못하고 탈락 기준에 해당하여 연구가 종료되거나 중도에 연구대상이 낙오되어 T의 값이 부분적으로만 관측됨 (사건(event)와 관계가 없는 경우에 해당함)

- 중도절단 기준 (탈락 기준과 동일함)

(가) 피험자 또는 법정 대리권자가 임상시험 참여 중단을 요청하는 경우

(나) 안전성, 유효성 평가에 영향을 줄 수 있는 수술, 약물, 또는 의료기기를 병행 하여 사용한 경우

(다) 치료방법을 제대로 수행하지 않은 경우

(라) 피험자가 시험자의 지시에 불응하거나 또는 동의서에 제시된 사항을 준수하지 않아 그 유효율의 평가에 영향을 미치는 경우

(마) 임상시험과 관련이 없는 사유로 피험자가 사망하는 경우

(바) 기타 임상시험 담당자가 임상시험 진행에 문제가 있다고 판단하는 경우

* 중간 평가 기준

- 임상시험기간 12개월 중간 결과를 평가하였을 때 인공각막이 유지되는 비율이

80% 이상 되지 않을 경우 (해부학적 평가 기준과 동일) 모든 임상시험을 조기 종료 또는 중단할 수 있음.

2) 시력적 평가 (유효성)

- 각막상피재생용 인공각막 이식술 후 12개월 및 24개월째 최대교정시력이 20/200 이상인 자가 70% 이상인 경우 유효성이 있다고 평가함.

가. 각막상피재생용 인공각막 이식술 후 12개월 및 24개월째 각각의 시점에서 인공각막이 지속적으로 유지되고 탈락(중도절단) 되지 않은 임상피험자들에 한정하여 최대교정시력 20/200 이상인 자의 비율을 계산한다. 본 연구의 유효성 평가변수에 결측이 발생할 경우, 결측값은 마지막으로 관측된 값으로 모두 대체하는 LOCF 방법으로 대체한다.

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준 · 평가방법 및 보고방법

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

- 이상사례에 대한 인과관계 평가기준
- 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 함.

예시)

가. 주안점

- 이상사례에 대한 인과관계 평가기준

이상사례(이상의료기기반응, 심각한 이상사례/이상의료기기반응 포함)의 발생 시 ‘의료기기법 시행규칙 [별표 3] 의료기기 임상시험 관리기준’ 및 ‘의료기기법 시행규칙 제24조 ‘임상시험 실시기준 등)에 의거하여 정한 기간 내에 가능한 신속한 보고가 되어야 하며, 이상사례 등에 대한 의학적 소견 정도와 임상시험용 의료기기와의 인과관계를 평가하여 증례 기록서에 기록하여야 한다. 따라서 이상사례에 대한 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 대한 평가 기준을 제시하여야 한다.

나. 안전성 평가

연구자는 본 계획서에 명시된 이상사례 또는 중대한 이상사례의 정의와 기준에 해당되는 증상들을 발견하고 문서화할 책임이 있다. 연구자는 시험기간 동안 피험자에게 적절한 의학적 치료를 할 책임이 있다. 연구자는 적절한 치료 방법을 통하여, 중대하거나 시험 종료 전에 피험자를 중단시킨 원인이 된 이상 사례를 추적관찰 할 책임이 있다. 피험자는 그 반응이 소실되거나 설명될 때까지 추적관찰하며 추적 방문의 횟수는 연구자의 판단에 따른다.

(1) 안전성 지표

(가) 임상적 이상사례 유무 및 양상평가

(나) 세극등 현미경 검사: 인공각막과 수여자 각막 경계부의 누공 및 누출 여부, 안내염의 여부

(다) 시력검사, 안압검사, 시야검사, 안저 검사: 시신경의 녹내장 진행 정도 판별

(2) 이상사례의 정의

본 임상시험에서의 이상사례이란 임상시험용 의료기기를 이용하여 수술시 각막상피 재생용 인공각막을 사용한 후에 피험자에게 발생하는 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후(sign), 증상(symptom), 질병을 말하며, 해당 임상시험에 사용된 의료기기와 반드시 인과관계가 있어야 하는 것은 아니다.

(3) 심각한 이상사례(Serious Adverse Events)의 정의

심각한 이상사례(Serious Adverse Events)이라 함은 임상시험에 사용되는 의료기기로 인하여 발생하는 이상 반응 중에서 다음 사항의 해당되는 경우를 말한다.

(가) 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우

(나) 지속적 또는 의미 있는 장애나 기능 저하를 초래하는 경우

예시)

1. 인공각막과 수여자 각막 경계부의 누공 혹은 누출이 있어 보존적 치료를 시행 하여도 인공각막을 유지할 수 없는 경우
2. 약물로 조절되지 않는 안내염이 발생하는 경우
3. 약물로 조절이 되지 않는 녹내장이 발생하여 잠재시력을 잃을 가능성이 있는 경우

* 시험자는 임상시험 기간 중에 발생한 모든 심각한 이상사례, 이상의료기기 반응을 임상시험용 의료 기기의 연관성과 관계없이 24시간 이내에 모니터요원에게 알려야 하고, 3일 이내에 이상 보고서를 작성하여 보고하여야 하므로 그 보고내용과

보고방법을 제시한다. 또한 보고내용에는 임상시험용 의료기기와 연관된 유의한 위험, 금기, 부작용, 주의사항을 시사한 사건 등을 포함 한다. 그밖에 최종 보고서에 심각한 이상사례/이상의료기기 반응에 대한 발생시간, 정도, 처치 내용, 경과, 임상 시험용 의료기기와의 인과관계 등에 대한 사항을 증례기록서에 기록해야한다.

(4) 이상사례 평가

(가) 이상사례 평가

이상사례가 보고되면 다음의 위해정도(Severity) 평가기준에 의해 평가한다.

가. 경미(mild)

해당 의료기기 사용자의 정상적인 일상생활(기능)을 저해하지 않고, 최소한의 불편을 야기하며 쉽게 견딜 수 있는 경우

나. 중증(moderate)

해당 의료기기 사용자의 정상적인 일상생활(기능)을 유의하게 저해하는 불편을 야기하는 경우

다. 심각(severe)

해당 의료기기 사용자의 정상적인 일상생활(기능)을 불가능하게 하는 경우

(나) 이상사례와 의료기기와의 인과관계 평가

이상사례 발견 시 해당 의료기기와의 관련성 여부는 다음 각목의 기준에 의하여 평가한다.

가. 관련성 명백함(Definitely related)

이상사례 발생과 의료기기 사용 전후관계가 타당하며, 다른 어떤 이유보다 해당 의료기기의 사용에 의해 가장 개연성 있게 설명되고, 해당 의료기기의 사용 중단으로 발생된 이상사례 증상이 사라지고, 재사용(재사용이 가능한 경우에만 실시) 했을 때 이상사례 증상이 나타나는 경우. 또한, 발생된 이상사례가 해당 의료기기 또는 동일 계열의 의료기기에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된

양상을 보이는 경우

나. 관련성이 많음(Probably related)

해당 의료기기를 사용하였다는 증거가 있고, 의료기기의 사용과 이상사례 발생의 시간적 순서가 타당하며, 다른 원인보다 해당 의료기기의 사용에 의해 더욱 개연성 있게 설명되고, 해당 의료기기의 사용 중단으로 발생한 이상사례 증상이 사라지는 경우

다. 관련성이 의심됨(Possibly related)

해당 의료기기를 사용하였다는 증거가 있고, 의료기기의 사용과 이상사례 발생의 시간적 순서가 타당하며, 다른 가능성이 있는 원인들과 같은 수준으로 해당 의료기기의 사용에 기인한다고 판단되며, 해당 의료기기의 사용 중단으로 발생한 이상사례 증상이 사라지는 경우

라. 관련성이 적음(Possibly not related)

해당 의료기기를 사용하였다는 증거가 있고, 이상사례에 대해 보다 가능성 있는 원인이 있으며, 해당 의료기기의 사용 중단으로 발생한 이상사례 증상이 사라지거나 모호한 경우 그리고 해당 의료기기의 재사용(재사용이 가능한 경우에만 실시) 결과가 이상사례 증상이 나타나지 않거나 모호한 경우

마. 관련성이 없음(Definitely not related)

해당 의료기기를 사용하지 않았거나, 해당 의료기기의 사용과 이상사례 발현과의 시간적 순서가 타당하지 않거나 이상사례에 대해 다른 명백한 원인이 있는 경우

바. 평가 불가능(Unknown)

정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

발생된 모든 이상반응은 '(MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities)', 'WHO-ART(WHO Adverse Reaction Terminology)', '의료기기 부작용 등 안전성 정보 관리에 관한 규정 별표 2' (이상사례에 대한 환자, 의료기기 구성요소의 표준코드 중 택일)를 이용하여 표준화한다.

(다) 이상사례와 관련하여 취해진 조치 표준화

0 = 취해진 조치 없음(No action taken)

1 = 임상연구용 기기 일시적 적용 중단(Study device temporarily interrupted)

2 = 임상연구용 기기 적용 중단(Study device permanently discontinued)

3 = 치료약물 병용 투여(Concomitant medication taken)

4 = 비약물치료(Non-drug therapy given)

5 = 입원/입원 기간의 연장(Hospitalization / Prolonged hospitalization)

(5) 이상사례 및 중대한 이상사례 기록

연구자는 증례기록서(CRF)에 이상 반응 및 중대한 이상 반응과 관련된 모든 정보 즉, 이상사례명, 발생일, 종료일, 강도, 임상시험용 의료기기와의 연관성, 결과, 치료 여부, 중대한 이상사례 여부에 대한 기록을 한다.

(6) 이상사례 및 중대한 이상사례의 처치

이상사례를 경험한 모든 환자는 증상이 소실되고 비정상적 임상 검사치가 정상치로 회복되거나, 혹은 관찰된 변화에 대해 만족스러운 설명이 있을 때까지 가능한 모니터링 해야 한다. 또한 이상사례에 관한 모든 관찰 결과는 증례기록서와 환자 의무기록지에 기록한다.

(7) 중대한 이상사례의 보고

임상시험 기간 중에 발생한 모든 중대한 이상사례의 경우, 시험책임자 또는 시험 담당자는 임상시험용 의료기기와의 관련성 유무에 관계없이 중대한 이상사례를 연구자가 알게 된 시점에서 24시간 이내에 중대한 이상사례 보고양식을 이용하여 의뢰기관(혹은 모니터요원)과 임상시험심사위원회(IRB)에 보고한다.

필요한 경우 시험책임자 또는 시험담당자는 중대한 이상사례에 대한 새로운 정보를 포함하는 추적조사 보고서를 작성하여 의뢰기관(혹은 모니터요원)과 임상시험심사위원회(IRB)에 보고한다.

(8) 분석

이상사례 전체 명수, 건수, 종류명 명수, 건수 비율 등을 산출한다.

예시)

- 안전성 평가 변수

- * 이상사례 모니터링
- * 세극등 현미경 검사
- * 시력검사, 안압검사, 시야검사, 안저 검사

- 평가 방법

- * 이상사례: 스크리닝 ~ 종료시까지 수집, 증상/시작일/지속시간/강도/인과관계 등 증례기록서 기록
- * 세극등 현미경 검사: 각 실시기관의 정상범위에 따라 정상/비정상으로 분류하여 임상 전과 비교하여 유의한 변화가 있는 경우 소견 기록
- * 시력검사, 안압검사, 시야검사, 안저 검사 : 각 실시기관의 정상범위에 따라 정상/비정상으로 분류하여 각막이식술 전과 비교하여 유의한 변화가 있는 경우 소견 기록

16. 피험자 동의서 서식

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

시험 책임자는 의료기기법 시행규칙 제24조제1항제4호의 규정에 따라 임상시험을 시작하기 전에 피험자로부터 동의를 받고 이를 문서화 할 때, 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙과 이 기준을 준수하여야 하며 피험자에게 주어지는 동의서 서식, 피험자 설명서 및 그 밖의 문서화된 정보는 심사위원회의 승인을 받아야 함. 피험자 동의와 관련한 준수사항은 의료기기 임상시험 관리기준(의료기기법 시행규칙 [별표 3])에서 정하고 있음. 이에 따른 피험자 동의서 서식을 제시하여야 하며, 피험자 설명서에는 동 기준의 제7호(아목의10)을 포함하여야 함.

예시)

가. 피험자동의서에 반드시 포함되어야 하는 사항

- (1) 임상시험은 연구 목적으로 수행된다는 사실
- (2) 임상시험의 목적
- (3) 임상시험용 의약품에 관한 정보 및 시험군 또는 대조군에 무작위배정 될 확률
- (4) 침습적 시술(invasive procedure)을 포함하여 임상시험에서 피험자가 받게 될 각종 검사나 절차
- (5) 피험자가 준수하여야 할 사항
- (6) 검증되지 않은 임상시험이라는 사실
- (7) 피험자(임부를 대상으로 하는 경우에는 태아를 포함하며, 수유부를 대상으로 하는 경우에는 영유아를 포함한다)에게 미칠 것으로 예상되는 위험이나 불편
- (8) 기대되는 이익이 있거나 피험자에게 기대되는 이익이 없을 경우 그 사실
- (9) 피험자가 선택할 수 있는 다른 치료방법이나 종류 및 그 치료방법의 잠재적 위험과 이익
- (10) 임상시험과 관련한 손상이 발생하였을 경우 피험자에게 주어질 보상이나 치료방법
- (11) 피험자가 임상시험에 참여함으로써 받게 될 금전적 보상이 있는 경우 예상 금액 및 이 금액이 임상시험 참여의 정도나 기간에 따라 조정될 것이라고 하는 것
- (12) 임상시험에 참여함으로써 피험자에게 예상되는 비용

- (13) 피험자의 임상시험 참여 여부 결정은 자발적이어야 하며, 피험자가 원래 받을 수 있는 이익에 대한 손실 없이 임상시험의 참여를 거부하거나 임상시험 도중 언제라도 참여를 포기할 수 있다는 사실
- (14) 제 8호 항목에 따른 모니터요원, 제 8호 항목에 따른 점검을 실시하는 자, 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전식품의약품안전처장이 관계 법령에 따라 임상시험의 실시 절차와 자료의 품질을 검증하기 위하여 피험자의 신상에 관한 비밀이 보호되는 범위에서 피험자의 의무기록을 열람할 수 있다는 사실과 피험자 또는 피험자의 대리인의 동의서 서명이 이러한 자료의 열람을 허용하게 된다는 사실
- (15) 피험자의 신상을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보호될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우 피험자의 신상은 비밀로 보호될 것이라는 사실
- (16) 피험자의 임상시험 계속 참여 여부에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보를 취득하면 적시에 피험자 또는 피험자의 대리인에게 알릴 것이라는 사실
- (17) 임상시험과 피험자의 권익에 관하여 추가적인 정보를 얻고자 하거나 임상시험과 관련이 있는 손상이 발생한 경우에 연락해야 하는 사람
- (18) 임상시험 도중 피험자의 임상시험 참여가 중지되는 경우 및 그 사유
- (19) 피험자의 임상시험 예상 참여기간
- (20) 임상시험에 참여하는 대략의 피험자

나. 피험자 동의의 일반적 요건

- (1) 연구자는 연구를 시작하기 전에 임상시험심사위원회로부터 피험자에게 제공될 설명서 및 동의서, 기타 문서화된 정보의 사전 서면승인을 받아야 한다.
- (2) 연구자는 임상시험심사위원회의 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

제공해야한다.

- (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 안된다.
- (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 연구 책임자는 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.

다. 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 함.

라. “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, 제약회사의 직원, 군인 등을 말한다), 불치병에 걸린 사람, 제31조의 2에 따른 집단시설에 수용

되어 있는 사람, 실업자, 빈곤자, 응급상황에 처한 환자, 소수 인종, 부랑인, 노숙자, 난민, 미성년자 및 자유 의지에 따른 동의를 할 수 없는 피험자를 말함.

마. “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 함.

바. “입회자”란

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

사. 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 제공 받아야 하며, 가능하다면 피험자는 동의서 서식에 서명하고 자필로 날짜를 기재하여야 함.

또한, 피험자의 대리인임을 확인할 수 있는 근거자료 등을 확보하고, 피험자 동의 설명서 등에 대리인의 동의 사유를 구체적으로 기술할 것을 권장함.

아. 미성년자용 동의서

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

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

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

「소아 피험자의 승낙의 연령별 구분」

- (1) 6세 이하의 소아의 경우, 이해할 수 있는 수준으로 구두로 승낙을 얻도록 노력해야 하며 문서화된 승낙은 면제가 가능함.
- (2) 7세부터 12세 소아의 경우, 쉬운 언어로 기술된 승낙을 문서로 받도록 함.
- (3) 13세 이상 소아의 경우, 연구자는 문서화된 동의 양식을 제공하여 승낙을 구해야 함. 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 함.

- 피험자 설명문 예시

피험자 설명문

연구제목:

각막이식 고위험 환자 대상으로 각막이식술을 위해 사용되는 각막상피재생용 인공각막의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 비교 임상시험

연구책임자: ○○○

의뢰자: 없음

이 설명문은 본 연구의 목적, 절차, 위험, 이익, 불편, 주의사항 등을 기술하고 있습니다. 본 임상시험은 검증되지 않은 임상시험입니다. 귀하께서는 연구에 관한 다음의 설명을 읽고 충분히 이해하고 생각하신 후에 연구 참여에 동의할지의 여부를 결정하여 주시기 바랍니다.

1. 연구 수행 배경, 연구의 목적

동종각막이식 실패력이 있거나 심각한 각막손상을 유발한 안질환이 있어 각막이식술이 필요한 피험자를 대상으로 기존의 생체 각막을 대체하기 위한 각막상피재생용 인공각막의 안전성과 유효성을 확인하기 위함입니다.

2. 연구 참여 피험자 수 및 연구 기간

이 연구는 본 기관에서만 진행되며, 모두 ○○명의 환자에게서 진행됩니다. 연구 기간은 약 ○○개월입니다.

3. 시술 또는 절차에 대한 설명

(1) 시험 피험자 선정 과정

본 연구의 임상시험은 아래의 선정기준에 부합하는 피험자를 대상으로 한다.

선정기준 중 가), 나), 다)의 기준을 모두 만족하는 자

가) 만 18세 이상의 남성 또는 여성

나) 다음 중에 하나 이상 해당하는 자

- 동종각막이식 실패력이 있고 반복 각막이식이 필요한 자

- 선천성 각막 질환 (선천성 무홍채증, 피터스 기형, 선천성 유전성 각막 내피 이영양증 등)
- 안표면질환 (각막화상, 안천포장, 스티븐존슨 증후군 등)

다) 임상시험에 자발적으로 동의하고 시험계획서를 준수할 의지가 있으며 준수할 수 있는 환자

(2) 시험 피험자 제외 과정

제외 기준 중 어느 하나라도 해당하는 항목이 있는 경우 본 임상시험에서 배제된다.

- 가) 각막이식술을 시행 받을 눈의 최대교정시력이 스넬렌 시력 20/200 이상이거나 빛 인지불능인 자
- 나) 각막이식술을 시행 받을 눈의 반대편 눈 최대교정시력이 안전수동 이하인 자
- 다) 시력 저하의 주된 원인이 망막 혹은 시신경의 질환인 자
- 라) 녹내장으로 인하여 약물 및 수술적 치료에도 불구하고 안압조절이 되지 않는 자
- 마) 약물 조절이 되지 않는 진행성 안염증이 있는 자
- 바) 임신, 수유 중인 여성
- 사) 정신질환자
- 자) 기타, 연구자의 판단에 따라 본 임상시험 참여가 적합하지 않다고 판단되는 경우

4. 대체 치료 방법

임상시험 중 발생하는 상황에 치료를 적용하게 됩니다.

5. 임상연구 참여에 따른 비용

연구를 위해 추가적으로 수행되는 진료, 검사, 약제 등은 없으며, 추가 비용은 발생하지 않습니다.

6. 상해에 대한 보상

임상시험에 참여함으로써 예상치 못한 부작용이나 합병증이 발생할 경우 이에 대한 치료에 있어서 별도의 보상을 제공하지 않습니다. 하지만 임상시험용 의료기기가 직접적 원인이 되어 피험자에게 손상이 발생하여 응급조치가 필요한 경우 시험책임자가 가입한 보험에 의해 보상합니다. 그 외 안구 적출을 유발할 수 있는 중대한 이상사례/의료기기 이상반응이 발생하는 경우 또는 발생된 이상 반응 처치를 위해서 인공각막이 유지가 되지 않는 부작용이 발생하였을때 임상시험을 중단할 수 있고 모두 인간 각막으로 교체하며 그 비용은 의뢰한 회사에서 부담할 예정입니다.

7. 시험 피험자가 준수하여야 하는 사항

본 연구에 참여함으로써 귀하께서는 충분 설명을 들은 후 동의를 하시기 바라며, 임상연구와

관련하여 이상 반응이 나타나면 책임연구자나 연구담당 간호사에게 연락 바랍니다. 아울러, 귀하께서는 연구 내용의 정보 및 연구 성과에 따른 이익을 요구 할 수 없습니다.

8. 연구 참여에 따른 위험성 및 부작용, 불편

기존의 인공각막 이식술 후의 알려진 부작용으로는 녹내장, 감염, 염증, 망막박리 및 망막부종 등의 부작용이 발생할 수 있습니다. 또한 인공각막과 수여자 각막 경계부의 누공 혹은 누출이 발생하여 고식적 치료를 시행하여도 인공각막을 유지할 수 없는 경우 인공각막의 적출이 필요할 수도 있습니다.

9. 연구 참여에 따른 이익

귀하에게 직접적으로 발생하는 연구 참여에 따른 이익은 없으나 향후 본 연구로 인하여 각막 상피재생용 인공각막의 발전에 기여할 수 있습니다.

10. 연구 참여에 따른 보상

본 연구에 참여함으로써 시험자 사례비를 받을 수 있습니다.

11. 중도 탈락

귀하께서는 본 연구에 동의하셨더라도 이후 동의 철회가 가능합니다.

12. 연구용 검체의 수집 및 보관

본 연구와 관련하여 환자분의 검체를 수집하거나 보관하지 않습니다.

13. 기록에 대한 비밀보장

귀하께서 본 연구에 참여하시는 동안에 수집되는 귀하의 기록은 비밀로 보장될 것이며, 연구의 결과가 보고서로 작성되거나 출판 또는 발표되는 경우에도 귀하의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀 상태로 유지될 것입니다. 본 연구를 모니터/점검하는 자, 임상시험심사위원회(IRB) 및 식품의약품안전처장은 귀하의 비밀 보장을 침해하지 않고 관련 규정이 정하는 범위 안에서 연구의 실시 절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위해 귀하의 의무기록을 직접 열람할 수 있습니다. 귀하께서는 본 동의서 서식에 서명함으로써 귀하 또는 귀하의 법정대리인이 이러한 자료의 직접열람을 허용하게 됩니다.

14. 참여/철회의 자발성

귀하께서는 임상 연구에 참여 할 수도 있고 참여하지 않을 수도 있습니다. 또한 이후 언제라도 연구 참여를 그만 둘 수 있습니다. 귀하의 결정은 향후 귀하께서 받게 되실 치료에 영향을 주지 않습니다. 연구에 참여하지 않거나 중도에 그만 두기로 결정하더라도 귀하에 대한 어떠한 불이익이 발생하지 않을 것이며 귀하께서 원래 받을 수 있는 이익에 대한 어떠한 손실도 없을 것입니다. 연구에 계속해서 참여할 지의 여부를 결정하는 데에 영향을 줄 만한 새로운 정보가 수집될 경우, 연구자는 이 정보를 귀하 또는 귀하의 법정 대리인에게 적시에 알려드릴 것입니다.

15. 연락처

본 연구에 관하여 궁금한 점이 있거나 연구와 관련이 있는 상해가 발생한 경우에는 아래의 연구자에게 연락하여 주십시오.

연구자 성명 : 000

연구자 주소 : 000

☎ 000 / 24시간 연락처 : 000

피험자로서 귀하의 권리에 대하여 질문이 있는 경우에는 연구자에게 말씀하시거나 다음의 번호로 문의하실 수 있습니다.

000 임상연구심의위원회 ☎ 000

000 임상연구보호센터 ☎ 000

예시) 피험자 동의서 양식

피험자 동의서

연구제목: 각막이식 고위험 환자 대상으로 각막이식술을 위해 사용되는 각막상피재생용 인공각막의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 비교 임상시험

본인은 담당 연구원으로부터 본 임상연구의 목적, 방법, 비밀보장 및 위험성에 대하여 설명을 들었으며, 충분히 이해하였으며 상기 사항들에 대한 서면 설명문을 받아 보았습니다.

또한, 본인의 인적 사항 및 모든 자료는 연구 이외의 목적으로 사용되지 않을 것임을 설명 들었고, 본 연구에 동의한 후에라도 언제든지 이를 철회할 수 있음을 확인하였습니다.

본인은 본 연구로 의학발전에 기여할 수 있을 것으로 생각하여 자유로운 의사에 따라 자발적으로 본 임상연구에 참가하는 것을 동의합니다.

(피험자) 성명: _____ (서명)_____

서명일자: ____년 ____월 ____일

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

(대리인)성명:_____ 환자와의 관계:_____ (서명)_____

서명일자 : ____년 ____월 ____일

(입회인)성명:_____ 환자와의 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

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

임상시험과 관련하여 발생한 손상에 대한 피험자의 치료비 및 치료방법 등을 제공하여 원칙과 절차를 수립하여 제시함. 피해자 보상에 대한 규약에는 보상원칙과 보상이 되지 않는 경우에 대한 원칙, 보상수준에 대한 기준을 포함함. 이 규약에는 피험자 보상사유, 보상요건, 보상 제외사유, 보상기준, 보상절차, 적용범위 등을 작성함.

예시)

본 임상시험에 참여함으로써 예측 가능한 예상치 못한 부작용이나 합병증이 발생할 경우 이에 대한 치료에 있어서 별도의 보상을 제공하지 않는다. 하지만 임상시험용 의료기기가 직접적 원인이 되어 피험자에게 손상이 발생하여 응급조치가 필요한 경우 시험책임자가 가입한 보험에 의해 보상한다. 본 임상시험과 관련이 없는 부작용이 발생한 경우에도 해당 과와의 긴밀한 협조를 통하여 신속한 검사와 처치를 시행한다.

* 각막상피재생용 인공각막이 직접적 원인이 되어 신체적인 손상과의 인과관계가 인정되는 경우

- 녹내장, 망막박리, 안구누출, 안내염

- 그 외 연구자가 판단하였을 때 의료기기로 인해 발생한 부작용에 해당하는 경우

* 보상원칙

임상시험을 하려는 자는 임상시험의 참여로 인하여 임상시험 대상자의 신체적인 손상(사망 포함)이 발생한 경우에 대상자에게 보상한다.

임상시험과 신체적인 손상과의 인과관계가 인정되지 않는 경우(즉, '임상시험 참여로 인한 손상'이 아닌 경우)는 보상의 대상에서 제외할 수 있다.

임상시험의 참여로 인한 대상자의 신체적 손상이 발생할 경우, 금전적 보상에 대하여 확정되기 전이라도 임상시험책임자(위임받은 시험담당자)를 통한 적절한 치료

또는 치료기회를 우선적으로 제공한다.

임상시험용 의료기기에 의해 발생한 이상사례나 이상사례 처치 과정에서 발생한 손상이 있는 경우도 보상 대상으로 고려한다.

해당 이상사례로 인한 손상이 예상되었으며 임상시험 대상자(피험자)가 자발적으로 해당 임상시험 참여에 동의하였다 하더라도 보상의 대상으로 고려한다.

임상시험 중이 아니어도 일어났을 것이라고 예상되거나 판단되는 사고 또는 사건 등에 기인한 것은 보상의 대상에서 제외될 수 있다.

임상시험 대상자(피험자) 또는 그 보호자의 시험자의 지시사항 및 임상시험계획서 미준수, 고의 또는 중대한 과실로 발생한 손상은 보상액을 줄이거나 또는 보상의 대상에서 제외될 수 있다.

임상시험 책임자가 임상시험 대상자(피험자)에게 발생한 손상에 대하여 적절한 의학적 처치를 수행하여 회복된 경우는 보상의 대상에서 제외할 수 있다.

그 외 안구 적출을 유발할 수 있는 중대한 이상사례/의료기기 이상반응이 발생하는 경우 또는 발생한 이상 반응 처치를 위해서 임상시험을 중지할 수 있으며 아래와 같은 신속한 처치를 시행한다.

- 임상시험 진행과정 중 2년이 되지 않았어도, 해부학적으로 인공각막이 유지가 되지 않는 부작용이 발생하였을 때 임상시험을 중단할 수 있고 모두 인간 각막으로 교체하며 그 비용은 의뢰한 회사에서 부담한다.

- 중대한 이상사례/의료기기 이상반응의 정의

- 가) 지속적인 누출 및 저안압이 있으며 고식적인 치료에 반응하지 않고 새로운 각막이 필요한 경우

- 나) 지속적인 감염성 안내염이 있으며 고식적인 항생제 투여 및 수술적 치료에 반응하지 않고 인공각막의 제거가 필요한 경우

- 근거 : 인공각막의 유지 실패는 피험자에게 가장 크게 부담되는 부분이다. 고식적 치료에 반응하지 않고 해부학적으로 유지되지 못하는 인공각막은 지속적인 누출, 혹은 저안압이 발생할 수 있고 심한 안통을 느끼거나 감염 위험도 상승이 발생할

수 있다. 이 때 고식적 치료가 적절하게 시행되더라도 필요에 따라 불가피하게 인공각막의 제거 및 새로운 생체 각막이식이 필요할 수 있다. 따라서 피험자의 우려를 덜어내고 최소한의 피험자 안전을 보장하기 위해 상기와 같은 보장이 필요하다.

* 피해자보상에 관한 규약

1. 아래의 원칙에 준하여 피해 보상을 하고자 한다.

- 1) 임상시험에 참여함으로써 발생한 환자(피험자)의 신체 손상(사망포함), 육체적·정신적 질병, 장애에 대하여 보상한다.
- 2) 단, 임상시험용 의료기기가 직접적인 원인이 된 손상에 대해서만 보상한다.

2. 다음의 경우에는 보상하지 않는다.

- 1) 본 연구자의 감독과 승인 하에 집행되지 않았거나 연구자가 제공하지 않는 임상시험에 사용되는 의료기기로 발생한 부작용에 의한 손상
- 2) 임상시험에 사용되는 의료기기 적용에 따른 효과 또는 혜택을 제공받지 못한 것에 대한 보상
- 3) 서로 합의한 임상시험계획서에서 이탈함으로써 야기된 손상
- 4) 피험자의 명백한 부주의에서 초래된 손상
- 5) 임상시험용 의료기기 사용과는 무관하게 피험자가 원래부터 가지고 있었던 질환이나 병발 질환에 기인한 손상

3. 보상평가기준

- 1) 보상 수준은 손상의 본질, 그 정도, 지속성 여부 등에 적절한 액수여야 하며, 한국의 법정에 의해 유사손상들에 대해 일반적으로 지급되는 것과 동일해야 한다.
- 2) 보상수준이나 보상과 관련된 분쟁에 대해서는 연구자를 대신하여 임상시험용 의료기기를 제공하는 티바이오스에서 배상책임보험을 가입한 보험회사가 피험자와 협의하여 해결하며 만일 피험자와 보험회사 사이에 이견이 있을 경우 양자가 수용할 수 있는 전문가의 자문을 구하여야 한다.

본 연구자는 앞으로 언급한 여러 제반 내용을 참고하여 피험자가 본 임상시험에 의해 어떠한 불이익도 받지 않도록 주의하며, 만약 본 임상시험에 의해 문제점이 발생한 경우 피해자에 대한 보상규약에 의거하여 성실히 이행할 것을 서약한다.

년 월 일
임상시험책임자 (인)

18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

임상시험이 종료된 후 피험자에게 발생한 부작용 및 이상사례 등에 대하여 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 따른 피험자에 대한 보상 및 치료방법 등을 제공하여 원칙과 절차를 수립하여 제시함.

예시)

본 임상시험이 종료된 후 피험자는 이후의 진료에 대하여 병원에서 진행하던 치료 절차가 임상시험 참여 전과 다름없이 진행되며, 이후의 치료비는 피험자가 지불하여야 한다. 이는 임상시험연구기간 24개월 동안에 각막상피재생용 인공각막으로 인하여 발생할 수 있는 부작용에 대한 임상적 조치가 가능하고 또한 임상시험연구기간 내 인공각막에 대한 안전성이 확보될 수 있음을 가정한 것이기 때문에 임상시험 종료 후 발생한 부작용 및 이상사례에 대해서 따로 보상하지 않는다.

- * 각막상피재생용 인공각막이 직접적 원인이 되어 신체적인 손상과의 인과관계가 인정되는 부작용의 경우
 - 녹내장, 망막박리, 안구누출, 안내염 등
 - 그 외 연구자가 판단하였을 때 의료기기로 인해 발생한 부작용에 해당하는 경우

- * 중대한 이상사례/의료기기 이상반응의 정의
 - 지속적인 누출 및 저안압이 있으며 고식적인 치료에 반응하지 않고 새로운 각막이 필요한 경우
 - 지속적인 감염성 안내염이 있으며 고식적인 항생제 투여 및 수술적 치료에 반응하지 않고 인공각막의 제거가 필요한 경우

19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

피험자의 안전보호를 위한 임상시험 실시기관 및 임상시험심사위원회, 시험책임자 및 시험자, 의뢰자, 모니터링요원 등의 의무사항을 정하여 제시함.

예시)

가. 임상시험 실시기관

- (1) 임상시험실시기관의 장은 해당 임상시험의 실시에 필요한 임상시험실, 설비와 전문 인력을 갖추어야 하고, 긴급 시 필요한 조치를 취할 수 있도록 하는 등 해당 임상시험을 적절하게 실시할 수 있도록 하여야 한다.

나. 임상시험심사위원회

- (1) 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)는 국내 법규/관례에 따라 구성되어 있어야 한다. 임상시험심사위원회는 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 동의가 적절하게 얻어지지 않았거나 임상시험이 임상시험계획서에 따라 진행되지 않은 경우 또는 중대한 이상사례/의료기기이상반응이 나타난 경우에는 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 중지 명령 등 필요한 조치를 시험책임자에게 하여야 한다.

다. 시험자

- (1) 시험자(Investigator)라 함은 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 말한다. 시험자는 의뢰자와 합의되고 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장의 승인을 득한 임상시험 계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다.
- (2) 임상시험 중 또는 임상시험 이후에도, 시험자는 임상적으로 의미 있는 실험실적 검사치의 이상을 포함하여 임상시험에서 발생한 모든 이상사례에 대해 피험자가

적절한 의학적 처치를 받을 수 있도록 조치하여야 하고, 시험자가 알게 된 피험자의 병발질환에 대해 의학적 처치가 필요한 경우 이를 피험자에게 알려주어야 한다.

- (3) 시험자는 임상시험계획을 정확히 분석 및 숙지하고, 대상 피험자의 문제점을 적극적으로 대응한다.

라. 의뢰자

- (1) 임상연구의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임을 갖고 있는 자로 통상의료기기 임상시험의 경우 의료기기 제조업자(수입자를 포함한다)를 말한다.
- (2) 임상시험대상, 시험방법, 증례보고서의 서식과 내용 등이 임상시험 계획서의 절차에 따라 이루어지도록 하여야 한다.
- (3) 의뢰자의 점검 계획과 절차는 임상시험의 중요도, 피험자 수, 임상시험의 종류와 복잡성, 피험자에게 미칠 수 있는 잠재적인 위험의 정도 및 이미 확인된 임상시험 실시상의 문제점 등에 따라 결정되어야 한다.

마. 모니터링

- (1) 모니터링(Monitoring)이라 함은 임상시험 진행 과정을 감독하고, 해당 임상시험이 임상시험 계획서, 표준작업지침서, 임상시험 실시기준 및 관련 규정에 따라 실시, 기록 되는지 여부를 검토, 확인하는 활동을 말한다.
- (2) 임상시험에 대한 모니터링은 임상시험 모니터요원의 정기적인 임상시험 실시기관 방문과 전화 등을 통해서 이루어 질 것이다.
- (3) 또한, 임상시험 모니터요원은 임상시험 진행과정을 잘 살피고, 문제가 있을 경우 시험자와 상의한다.

바. 임상시험계획서의 변경

- (1) 임상시험계획서를 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장으로부터 승인 받은 후, 시험절차가 광범위해지거나 위험도가 높아지거나 피험자 선정기준에 변화가 있거나 추가적인 안전성 정보로 인해 임상시험계획서를 변경하는 경우에는

임상시험심사위원회 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, 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장의 변경승인 이전에는 계획서와 다르게 임상시험을 실시하여서는 안된다. 만일 피험자에게 발생한 즉각적 위험요소를 제거하기 위해 임상시험심사위원회의 승인을 얻기 전에 이러한 임상시험 계획서의 변경을 적용하게 되는 경우, 가능한 한 빨리 변경에 대하여 임상시험심사위원회(사후검토 승인을 위하여), 의뢰자, 식품의약품안전처장에게 제출하여야 한다. 그리고 임상시험심사위원회 위원장이나 간사가 승인한 문서를 의뢰자에게 보내야 한다.
- (4) 임상시험에 영향을 주지 않는 사소한 수정이나 명시는 승인이 반드시 필요한 것은 아니며 행정상 변경이 필요하다.

사. 피험자 동의

- (1) 피험자 동의(Informed Consent)라 함은 피험자가 임상시험 참여 유무를 결정하기 전에 피험자를 위한 설명서를 통해 해당 임상시험과 관련된 모든 정보를 제공 받고, 서명과 서명 날짜가 포함된 문서를 통해 본인이 자발적으로 임상시험에 참여함을 확인하는 절차를 말한다.
- (2) 피험자 본인 또는 대리인이 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보를 읽을 수 없는 경우에는 공정한 입회자가 동의를 얻는 전 과정에 참석하여야 한다.
- (3) 동의를 얻기 전에 시험자는 피험자 또는 대리인이 임상시험의 세부 사항에 대해 질문하고 해당 임상시험의 참여 여부를 결정할 수 있도록 충분한 시간과 기회를 주어야 하며, 모든 임상시험 관련 질문에 대해 피험자 또는 대리인이 만족할 수 있도록 대답해 주어야 한다.

아. 피험자 기록의 비밀보장

- (1) 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상 시험의 결과가 출판될 경우에도 피험자의 신원을 비밀상태로 유지한다.
- (2) 본 임상시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 임상시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 피험자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험 계획서에 서명함으로써, 국내의 법규와 윤리적 측면에서 임상시험 의뢰자 또는 모니터 및 점검자가 피험자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 검토하거나 복사할 수도 있음을 인정한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 한다.
- (3) 증례기록서 등 임상 시험에 관련된 모든 서류에는 피험자 이름이 아닌 피험자 식별코드(일반적으로 피험자 이니셜)로 기록하고 구분한다.

자. 기록의 보존

- (1) 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록을 잘 보존하도록 하여야 하며 보안을 유지하도록 한다. 제조허가·수입허가 또는 그 변경허가를 위한 임상시험 관련 자료는 허가일로부터 3년간 보존하도록 하고, 그 밖의 임상시험 관련 자료는 임상시험이 끝난 날부터 3년간 보존하도록 한다. 다만, 식품의약품안전처장이 지시하거나 시험책임자가 필요하다고 판단한 경우에는 보관기간을 연장할 수 있다.

20. 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 하기 위하여 필요한 사항

임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 그 밖에 필요한 서류로 증례 기록서(Case Report Form, CRF), 의뢰자와 임상시험기관 장과의 계약서, 시험 책임자의 이력사항 및 임상시험용 의료기기의 사용 및 관리, 임상시험에 사용되는 의료기기의 공급과 취급에 관한 사항을 추가로 확보할 수 있음.

가. 임상시험용 의료기기의 사용 및 관리

- (1) 임상시험용 의료기기는 해당 임상시험실시기관의 장이 지정한 자가 관리한다. 임상시험용 의료기기는 기재사항에 기술되어 있는 대로 취급, 저장하며 “임상시험용”이라는 문구가 있어야 한다. 임상시험용 의료기기 관리자는 임상시험에 사용되는 의료기기에 대해 인수, 재고관리, 반납 등의 업무를 수행하고 관련 기록을 유지하여야 한다.

나. 임상시험용 의료기기의 공급과 취급

- (1) 의뢰자는 임상시험계획서에 대한 임상시험심사위원회와 식품의약품안전처장의 승인을 얻기 이전에는 임상시험용 의료기기를 관리자 등에게 공급해서는 아니 된다.
- (2) 의뢰자는 임상시험용 의료기기의 인수·취급·보관 및 미사용 의료기기를 피험자로부터 반납받거나 의뢰자에게 반납하는 방법에 관한 지침을 마련하여 시험 책임자 및 관리자 등에게 주어야 하며, 임상시험용 의료기기의 공급, 인수, 반납 및 폐기에 관한 기록을 작성·보관하여야 한다.
- (3) 의뢰자는 임상시험용 의료기기를 적시에 공급하여야 하며, 임상시험기관으로의 공급, 임상시험기관의 인수, 임상시험기관으로부터의 반납 및 폐기에 관한 기록을 작성·보관하여야 한다.
- (4) 의뢰자는 임상시험용 의료기기에 고장 등 문제가 발생하거나 임상시험의 완료(조기종료를 포함한다) 및 임상시험용 의료기기의 사용기한의 또는 유효기한의 만료 등의 사유로 임상시험용 의료기기를 회수해야 하는 경우에 대한 절차를 마련하고 임상시험용 의료기기의 회수내용을 기록하여야 한다.

21. 참고문헌

1. Kelly, T. L., Coster, D. J. & Williams, K. A. Repeat penetrating corneal transplantation in patients with keratoconus. *Ophthalmology* 118, 1538 - 1542 (2011).
2. Srikumaran, D. et al. Long-term outcomes of Boston type 1 keratoprosthesis implantation: A retrospective multicenter cohort. *Ophthalmology* 121, 2159 - 2164 (2014).
3. Ahmad, S. et al. Boston Type 1 Keratoprosthesis versus Repeat Donor Keratoplasty for Corneal Graft Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology* 123, 165 - 177 (2016).
4. Akpek, E. K., Alkharashi, M., Hwang, F. S., Ng, S. M. & Lindsley, K. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Akpek, E. K.) 11, (John Wiley & Sons, Ltd, 2014).
5. Greiner, M. A., Li, J. Y. & Mannis, M. J. Longer-term vision outcomes and complications with the boston type 1 keratoprosthesis at the university of California, Davis. *Ophthalmology* 118, 1543 - 1550 (2011).
6. Crawford, G. J. et al. The Chirila Keratoprosthesis: Phase I human clinical trial. *Ophthalmology* 109, 883 - 889 (2002).
7. Ciolino, J. B., Belin, M. W., Todani, A., Al-Arfaj, K. & Rudnisky, C. J. Retention of the Boston keratoprosthesis type 1: Multicenter study results. *Ophthalmology* 120, 1195 - 1200 (2013).
8. Yaghouti, F. et al. Keratoprosthesis: preoperative prognostic categories. *Cornea* 20, 19 - 23 (2001).
9. Cortina, M. S. & de la Cruz, J. *Keratoprotheses and Artificial Corneas*. (Springer Berlin Heidelberg, 2015).

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 품목의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

증례기록서 (예시)

각막이식 고위험 환자 대상으로 각막상피재생용 인공각막 이식에 대한
안전성, 유효성 평가 임상시험

임상시험 실시기관 및 책임 연구자 (소속과/직위/성명)
0000 병원 000 과/교수/000
Ver. 0.0

피험자 이니셜(영문)	<input type="text"/>
피험자 식별번호	<input type="text"/>

Case Report Form 작성 지침

일반적인 지침 사항

- 1) 검정색 볼펜을 사용하여 기록하여 주십시오.
- 2) 가능하면 약어의 사용을 피하고 **Full term**으로 기록하여 주십시오.
- 3) 정해진 칸 이외의 여백에 기록하지 마십시오.
- 4) 증례 기록서 내에 기록하며, 모든 칸은 빈칸으로 두지 마십시오.
- 5) 자료를 기록할 수 없는 경우 “**실시하지 않음(ND: not done)**” 또는 “**알 수 없음(UK: Unknown)**”과 같이 분명한 이유를 기록하여 주십시오.
- 6) 서명은 반드시 **시험책임자** 혹은 **시험 담당자가 서명**하여 주십시오.

증례 기록서 수정 방법

- 1) 잘못 기입된 부분은 한 줄로 긋고, 수정날짜(YY/MM/DD)와 수정자 서명, 필요시 수정 사유에 대하여 기록하여 주십시오.

11.6 10/03/30 홍길동(오기)

예) Hb 8.6 → Hb 8.6

- 2) 잘못 기입된 글자를 **overwrite** 해서 고치거나 수정액을 사용하여서는 안 됩니다.

증례기록서 작성에 대한 세부사항

- 1) 피험자 이니셜과 피험자 번호를 모든 페이지에서 적절하게 기록하여 주십시오.
 - 탈락 또는 임상시험이 중지된 피험자의 경우 실시된 visit까지 기록함.
- 2) 방문이 누락된 경우에는 해당 visit의 방문일란에 “ND”로 기록하여 주십시오.
- 3) 임상시험이 종료(완료, 탈락 또는 중지)된 피험자의 경우, 증례결론란에 세부내용을 기록하여 주십시오.

피험자 이니셜(영문)		

피험자식별코드		

피험자 방문일 (YY/MM/DD)					

	스크리닝	시술일	추적관찰기관									
			방문1	방문2	방문3	방문4	방문5	방문6	방문7	방문8	방문9	방문10
방문일	방문0	방문1	방문2	방문3	방문4	방문5	방문6	방문7	방문8	방문9	방문10	
경과일수	시술전 1~90일	Day0	1주	2주	1개월	2개월	3개월	6개월	12개월	18개월	24개월	
Visit window	-	-	±3일	±3일	±1주	±2주	±2주	±2주	±2주	±2주	±2주	
관찰형태	내원	입원	내원	내원	내원	내원	내원	내원	내원	내원	내원	
선정/제외기준 확인	x											
인구학적조사	x											
신체검사	x											
병력조사	x											
인공각막 이식술		x										
시력 검사	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
굴절 검사	x				x		x	x	x	x	x	
세극등 현미경 검사	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
안압 검사	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
안저 검사	x				x		x	x	x	x	x	
시유발전위검사	x											
망막전위도검사	x											
초음파검사	x											
전안부 사진촬영					x		x	x	x	x	x	
전안부 광학단층촬영 검사					x		x	x	x	x	x	
골드만 동적 시야검사					x		x	x	x	x	x	
망막신경섬유층 두께 검사					x		x	x	x	x	x	
이상사례/중대한 이상사례		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
병용약물 및 안약	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	

◆ Visit 0

◆ 피험자에게 서면 동의를 받았습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
서면 동의 일자(YY/MM/DD)	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>

◆ 인구학적 정보			
생년월일(YY/MM/DD)	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	성별	<input type="checkbox"/> 남 <input type="checkbox"/> 여

◆ 측정된 기록의 정보	
나이	<input type="text"/>
신장	<input type="text"/>
몸무게	<input type="text"/>

◆ 과거력 및 병용약물 조사	
과거력	<input type="checkbox"/> 있음 (page 에 기입) <input type="checkbox"/> 없음
병용약물	<input type="checkbox"/> 있음 (page 에 기입) <input type="checkbox"/> 없음

◆ 활력 징후	
혈압	<input type="text"/> / <input type="text"/> mmHg
맥박	<input type="text"/> 회/min

◆ 선정기준		
선정 기준	예	아니오
(1) 만 18세 이상의 남성 또는 여성		
(2) 다음 중에 하나 이상 해당하는 자 - 동종각막이식 실패력이 있고 반복 각막이식이 필요한 자 - 선천성 각막 질환 (선천성 무홍채증, 피터스 기형, 선천성 유전성 각막 내피 이영양증 등) - 안표면질환 (각막화상, 안천포장, 스티븐존슨 증후군 등)		
(3) 임상시험에 자발적으로 동의하고 시험계획서를 준수할 의지가 있으며 준수할 수 있는 환자		
*선정 기준 사항이 모두 ‘예’ 를 만족하는 대상자만 임상시험에 참여할 수 있습니다.		
◆ 제외기준		
제외 기준	예	아니오
(1) 각막이식술을 시행 받을 눈의 최대교정시력이 스넬렌 시력 20/200 이상이거나 빛 인지불능인 자		
(2) 각막이식술을 시행 받을 눈의 반대편 눈 최대교정시력이 안전수동 이하인 자		
(3) 시력 저하의 주된 원인이 망막 혹은 시신경의 질환인 자		
(4) 녹내장으로 인하여 약물 및 수술적 치료에도 불구하고 안압조절이 되지 않는 자		
(5) 약물 조절이 되지 않는 진행성 안염증이 있는 자		
(6) 임신, 수유 중인 여성		
(7) 정신질환자		
(8) 기타, 연구자의 판단에 따라 본 임상시험 참여가 적합하지 않다고 판단되는 경우		
● 제외 기준 사항이 모두 ‘아니오’ 를 만족하는 피험자만 임상시험에 참여할 수 있습니다.		

◆ 그 외 전신질환 병력조사				
NO	진단명	발생년월	지속여부	수술여부
1			<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 수술일 : () 수술명 : ()
2			<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 수술일 : () 수술명 : ()
3			<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 수술일 : () 수술명 : ()
4			<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 수술일 : () 수술명 : ()
5			<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 수술일 : () 수술명 : ()

◆ 수술 전 진단명	
수술전 진단명 (Full term 기입)	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>

◆ 시력검사	
나안시력	우안 _____ 좌안 _____
최대교정시력	우안 _____ 좌안 _____

◆ 굴절 검사	
현성 굴절 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl Axis
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl Axis
자동 굴절 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl Axis
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl Axis

◆ 세극등 현미경 검사	
세극등 현미경 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 안압 검사	
안압 검사 (촉진)	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 안저 검사	
안저 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 시유발전위검사	
시유발전위검사	우안: 미 실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____
	좌안: 미 실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 망막전위도검사	
망막전위도검사	우안: 미 실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____
	좌안: 미 실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 초음파검사	
초음파검사	우안: 미 실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____
	좌안: 미 실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 병용약물 및 안약		
약제명 (성분명)	1일 투여량	투여경로

*투여경로 : ED - 점안투여, PO - 경구투여, IV - 정맥주사, IM - 근육주사, Others
- 기타

◆ 임상시험 진행 평가

◆ 임상시험 진행 여부	<input type="checkbox"/> 계속 진행 <input type="checkbox"/> 탈락						
임상시험 진행 여부 평가일(YY/MM/DD)	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> </table>						

◆ 탈락 시 사유	<input type="checkbox"/> 피험자의 동의 철회 <input type="checkbox"/> 선정 및 제외 기준 위반 <input type="checkbox"/> 피험자가 책임 연구자의 지시에 불응 <input type="checkbox"/> 임상시험 담당자가 시험을 중지하여야 한다고 판단하는 경우
-----------	---

◆ 피험자 등록 번호	0 0 - <table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> </table>				

서명 날짜(YY/MM/DD)	연구자 성명	서명			
	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> </table>				

◆ Visit 1

◆ 선정 및 제외 기준 재 확인 하였습니다	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오						
◆ 수술일 (YY/MM/DD)	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 20px;"> </td> <td style="width: 20px;"> </td> <td style="width: 20px;"> </td> <td style="width: 20px;"> </td> <td style="width: 20px;"> </td> <td style="width: 20px;"> </td> </tr> </table>						

◆ 인공각막 이식술	
<input type="checkbox"/> 예	<input type="checkbox"/> 아니오

◆ 병용약물 및 안약		
약제명 (성분명)	1일 투여량	투여경로

*투여경로 : ED - 점안투여, PO - 경구투여, IV - 정맥주사, IM - 근육주사, Others - 기타

◆ 그 밖의 이상사례가 발생하였습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오(확인하여 주십시오)
*이상사례 발생 시 이상사례 서식지에 기입하여 주십시오.	

◆ Visit 2

◆ 시력검사	
나안시력	우안 _____ 좌안 _____
최대교정시력	우안 _____ 좌안 _____

◆ 세극등 현미경 검사	
세극등 현미경 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ _____

◆ 안압 검사	
안압 검사 (촉진)	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 병용약물 및 안약		
약제명 (성분명)	1일 투여량	투여경로

*투여경로 : ED - 점안투여, PO - 경구투여, IV - 정맥주사, IM - 근육주사, Others
- 기타

◆ 그 밖의 이상사례가 발생하였습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오(확인하여 주십시오)
*이상사례 발생 시 이상사례 서식지에 기입하여 주십시오.	

서명 날짜(YY/MM/DD)	연구자 성명	서명
	<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%; display: flex; justify-content: space-around;"> </div>	

◆ Visit 3

◆ 시력검사	
나안시력	우안 _____ 좌안 _____
최대교정시력	우안 _____ 좌안 _____

◆ 세극등 현미경 검사	
세극등 현미경 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ _____

◆ 안압 검사	
안압 검사 (촉진)	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 병용약물 및 안약		
약제명 (성분명)	1일 투여량	투여경로

*투여경로 : ED - 점안투여, PO - 경구투여, IV - 정맥주사, IM - 근육주사, Others - 기타

◆ 그 밖의 이상사례가 발생하였습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오(확인하여 주십시오)
*이상사례 발생 시 이상사례 서식지에 기입하여 주십시오.	

서명 날짜(YY/MM/DD)	연구자 성명	서명
	<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>	

◆ Visit 4

◆ 시력검사	
나안시력	우안 _____ 좌안 _____
최대교정시력	우안 _____ 좌안 _____

◆ 굴절 검사	
현성 굴절 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl Axis _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl Axis _____
자동 굴절 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl Axis _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl Axis _____

◆ 세극등 현미경 검사	
세극등 현미경 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ _____

◆ 안압 검사	
안압 검사 (촉진)	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 안저 검사	
안저 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 전안부 사진촬영	
전안부 사진촬영	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/>

◆ 전안부 광학단층촬영 검사	
전안부 광학단층촬영 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 골드만 동적 시야검사	
골드만 동적 시야검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 망막신경섬유층 두께 검사	
망막신경섬 유층 두께 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 병용약물 및 안약		
약제명 (성분명)	1일 투여량	투여경로

*투여경로 : ED - 점안투여, PO - 경구투여, IV - 정맥주사, IM - 근육주사, Others
- 기타

◆ 그 밖의 이상사례가 발생하였습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오(확인하여 주십시오)
*이상사례 발생 시 이상사례 서식지에 기입하여 주십시오.	

서명 날짜(YY/MM/DD)	연구자 성명	서명

◆ Visit 5

◆ 시력검사	
나안시력	우안 _____ 좌안 _____
최대교정시력	우안 _____ 좌안 _____

◆ 세극등 현미경 검사	
세극등 현미경 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ _____

◆ 안압 검사	
안압 검사 (촉진)	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 병용약물 및 안약		
약제명 (성분명)	1일 투여량	투여경로

*투여경로 : ED - 점안투여, PO - 경구투여, IV - 정맥주사, IM - 근육주사, Others - 기타

◆ Visit 6

◆ 시력검사	
나안시력	우안 _____ 좌안 _____
최대교정시력	우안 _____ 좌안 _____

◆ 굴절 검사	
현성 굴절 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis
자동 굴절 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis

◆ 세극등 현미경 검사	
세극등 현미경 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ _____

◆ 안압 검사	
안압 검사 (촉진)	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/> 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 안저 검사	
안저 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 전안부 사진촬영	
전안부 사진촬영	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/>

◆ 전안부 광학단층촬영 검사	
전안부 광학단층촬영 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/> 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 골드만 동적 시야검사	
골드만 동적 시야검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 망막신경섬유층 두께 검사	
망막신경섬 유층 두께 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 병용약물 및 안약		
약제명 (성분명)	1일 투여량	투여경로

*투여경로 : ED - 점안투여, PO - 경구투여, IV - 정맥주사, IM - 근육주사, Others - 기타

◆ Visit 7

◆ 시력검사	
나안시력	우안 _____ 좌안 _____
최대교정시력	우안 _____ 좌안 _____

◆ 굴절 검사	
현성 굴절 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis
자동 굴절 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis

◆ 세극등 현미경 검사	
세극등 현미경 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ _____

◆ 안압 검사	
안압 검사 (촉진)	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/> 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 안저 검사	
안저 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 전안부 사진촬영	
전안부 사진촬영	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/>

◆ 전안부 광학단층촬영 검사	
전안부 광학단층촬영 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/> 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 골드만 동적 시야검사	
골드만 동적 시야검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 망막신경섬유층 두께 검사	
망막신경섬 유층 두께 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 병용약물 및 안약		
약제명 (성분명)	1일 투여량	투여경로

*투여경로 : ED - 점안투여, PO - 경구투여, IV - 정맥주사, IM - 근육주사, Others - 기타

◆ 그 밖의 이상사례가 발생하였습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오(확인하여 주십시오)
-----------------------	--

*이상사례 발생 시 이상사례 서식지에 기입하여 주십시오.

서명 날짜(YY/MM/DD)	연구자 성명	서명
	<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> </div>	

◆ Visit 8

◆ 시력검사	
나안시력	우안 _____ 좌안 _____
최대교정시력	우안 _____ 좌안 _____

◆ 굴절 검사	
현성 굴절 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis
자동 굴절 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis

◆ 세극등 현미경 검사	
세극등 현미경 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 안압 검사	
안압 검사 (촉진)	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 안저 검사	
안저 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 전안부 사진촬영	
전안부 사진촬영	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/>

◆ 전안부 광학단층촬영 검사	
전안부 광학단층촬영 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/> 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 골드만 동적 시야검사	
골드만 동적 시야검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 망막신경섬유층 두께 검사	
망막신경섬 유층 두께 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 병용약물 및 안약		
약제명 (성분명)	1일 투여량	투여경로

*투여경로 : ED - 점안투여, PO - 경구투여, IV - 정맥주사, IM - 근육주사, Others - 기타

◆ 그 밖의 이상사례가 발생하였습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오(확인하여 주십시오)
-----------------------	--

*이상사례 발생 시 이상사례 서식지에 기입하여 주십시오.

서명 날짜(YY/MM/DD)	연구자 성명	서명
	<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 30px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 30px;"></div>	

◆ Visit 9

◆ 시력검사	
나안시력	우안 _____ 좌안 _____
최대교정시력	우안 _____ 좌안 _____

◆ 굴절 검사	
현성 굴절 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis
자동 굴절 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis

◆ 세극등 현미경 검사	
세극등 현미경 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ _____

◆ 안압 검사	
안압 검사 (촉진)	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/> 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 안저 검사	
안저 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 전안부 사진촬영	
전안부 사진촬영	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/>

◆ 전안부 광학단층촬영 검사	
전안부 광학단층촬영 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/> 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 골드만 동적 시야검사	
골드만 동적 시야검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 망막신경섬유층 두께 검사	
망막신경섬 유층 두께 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 병용약물 및 안약		
약제명 (성분명)	1일 투여량	투여경로

*투여경로 : ED - 점안투여, PO - 경구투여, IV - 정맥주사, IM - 근육주사, Others - 기타

◆ 그 밖의 이상사례가 발생하였습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오(확인하여 주십시오)
-----------------------	--

*이상사례 발생 시 이상사례 서식지에 기입하여 주십시오.

서명 날짜(YY/MM/DD)	연구자 성명	서명
	<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%; display: flex; justify-content: space-around;"> </div>	

◆ Visit 10

◆ 시력검사	
나안시력	우안 _____ 좌안 _____
최대교정시력	우안 _____ 좌안 _____

◆ 굴절 검사	
현성 굴절 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis
자동 굴절 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> _____ Dsph _____ Dcyl _____ Axis

◆ 세극등 현미경 검사	
세극등 현미경 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____
	좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 안압 검사	
안압 검사 (촉진)	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/> 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 안저 검사	
안저 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 전안부 사진촬영	
전안부 사진촬영	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/>

◆ 전안부 광학단층촬영 검사	
전안부 광학단층촬영 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/> 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 이상없음 <input type="checkbox"/>

◆ 골드만 동적 시야검사	
골드만 동적 시야검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 망막신경섬유층 두께 검사	
망막신경섬 유층 두께 검사	우안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____ 좌안: 미실시 <input type="checkbox"/> 검사불능 <input type="checkbox"/> 이상없음 <input type="checkbox"/> 이상있음 <input type="checkbox"/> _____

◆ 병용 약물 및 안약		
약제명 (성분명)	1일 투여량	투여경로

*투여경로 : ED - 점안투여, PO - 경구투여, IV - 정맥주사, IM - 근육주사, Others - 기타

◆ 그 밖의 이상사례가 발생하였습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오(확인하여 주십시오)
*이상사례 발생 시 이상사례 서식지에 기입하여 주십시오.	

서명 날짜(YY/MM/DD)	연구자 성명	서명
	<div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div>	

※ 아래 제시하는 항목 및 예시는 참고용으로 작성한 것으로 사안에 따라 변경될 수 있으며, 품목의 특성에 따라 자율적으로 설정이 가능함

이상사례 서식지(예시)

(Special form)

SPECIAL FORM 이상사례서식지

‘이상 의료기기’의 반응

임상시험에 사용되는 임상시험용 의료기기에서 발생한, 모든 유해하고 의도되지 않은 반응으로서, 임상시험에 사용되는 임상 시험용 의료기기와의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말한다. 이용 가능한 임상시험용 의료기기 정보를 참고하여 인과관계를 평가한다.

‘중증도’ 판정 참고기준

1) 경증 (mild)

- 피험자의 정상적인 일상생활(또는 기능)을 저해하지 않고, 최소한의 불편을 야기하며, 피험자가 쉽게 견딜 수 있는 경우

2) 중증도 (moderate)

- 피험자의 정상적인 일상생활(또는 기능)을 유의하게 저해하는 불편을 야기하는 경우

3) 중증 (severe)

- 피험자의 정상적인 일상생활(또는 기능)을 불가능하게 하는 경우

‘의료기기와의 관련성’ 판정 참고기준

1) 평가 불가능 (Unknown)

- 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

2) 관련성이 없음 (Not related)

- 이상사례가 명백하게 피험자의 임상적 상태 또는 시험절차/조건에 기인한 경우

3) 관련성이 적음 (Unlikely)

- 이상사례와 임상시험용 의료기기 간의 시간적 연관성으로 볼 때 어떠한 합리적인 관련도 있을 것 같지 않은 경우

4) 관련성이 의심됨 (Possible)

- 이상사례가 임상시험용 의료기기의 시술 시점으로부터 합리적인 시간적 연관성을 가지고 있으나, 해당 의료기기에서 알려진 이상사례와 직접적인 관련성이 없고, 피험자의 임상적 상태 또는 시험 절차/조건에 의해 발생하였을 가능성이 있는 경우

5) 관련성이 많음 (Probable)

- 이상사례가 임상시험용 의료기기 시술 시점으로부터 합리적인 시간적 연관성을 가지고 있으며, 해당 의료기기의 알려진 특징으로 합리적인 설명을 할 수 있는 경우

6) 관련성이 명백함(Definite)

- 이상사례가 임상시험용 의료기기의 시술 시점으로부터 합리적인 시간적 연관성을 가지고 있으며, 해당 의료기기의 알려진 이상사례와 직접적인 연관성을 배제할 수 없으며, 피험자의 임상적 상태에 대하여 알려진 특징으로는 합리적인 설명을 할 수 없는 경우.

중대한 이상사례/ 이상 의료기기의 반응

- 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
- 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우

피험자 이니셜(영문)		

피험자식별코드		

피험자 방문일 (YY/MM/DD)					

참 고 코 드						
증상의 범위	증상의 정도	의료기기와의 관련성	의료기기에 대한 조치	치료	결과	중대성
1. 국소 2. 전신	1. 경증 2. 중등 3. 중증	1. 평가 불가능 2. 관련성이 없음 3. 관련성이 적음 4. 관련성이 의심됨 5. 관련성이 많음 6. 관련성이 명백함	1. 이식체 삽입유지 2. 이식체 제거	1. 치료하지 않음 2. 약물치료 3. 비약물치료 4. 수술적치료	1. 회복 2. 진행 중 3. 후유 증 4. 사망	1. 중대하지 않음 2. 중대함

이상 반응명	발생일. 종료일 (yy/mm/dd)	지속시간 (hours/minutes)	증상의 범위	증상의 정도	기기와의 관련성	기기에 대한 조치	치료	결과	중대성
	____/____/____ ____/____/____								
	____/____/____ ____/____/____								
	____/____/____ ____/____/____								
	____/____/____ ____/____/____								
	____/____/____ ____/____/____								

각막상피재생용 인공각막 평가 가이드라인

발행처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
발행일	2016년 12월
발행인	손여원
편집위원장	정희교
편집위원	조양하, 정진백, 강영규, 양원선, 한영민, 손승호, 우대곤, 김건소, 이춘길, 박세일, 최윤정, 오민진, 김미선, 배은경, 김서윤, 곽수영, 유현옥, 윤지영, 김윤영, 김민정 28166 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명 5로 303 국도 푸르미르빌딩 5층 (식품의약품안전처 별관)
문의처	식품의약품안전평가원 첨단의료기기과 전화: 043-230-0502~0524 팩스: 043-230-0500

(우28166) 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명 5로 303
국도푸르미르빌딩 5층 (식품의약품안전처 별관)
식품의약품안전평가원
의료기기심사부 첨단의료기기과
TEL : 043) 230-0502~0524 FAX : 043) 230-0500
<http://www.mfds.go.kr/medicaldevice>



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원