



**생체내 조직검사가 가능한
내시경용 광학현미경 안전성 · 성능 및
임상시험계획서 평가 가이드라인
[민원인 안내서]**

2018. 2.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의료기기심사부 심혈관기기과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

생체내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경 안전성·성능 및 임상시험계획서
평가 가이드라인 (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2018 년 2 월 22 일

담당자
확 인(부서장)

김 세 경
윤 미 옥

이 안내서는 생체내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경 안전성·성능 및 임상 시험계획서 평가에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식 (“~하여야 한다” 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2018년 2월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서 등의 관리에 관한 규정 제2조)

1. 관련 법규 등

- 가. 「의료기기법」
- 나. 「의료기기법 시행령」
- 다. 「의료기기법 시행규칙」
- 라. 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」(식약처 고시)
- 마. 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」(식약처 고시)
- 바. 「의료기기 제조 및 품질관리 기준」(식약처 고시)
- 사. 「의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격」
- 아. 「의료기기의 전자파안전에 관한 공통기준규격」
- 자. 「의료기기 표시·기재 등에 관한 규정」
- 차. 「의료기기 기준규격」

2. 문의처

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

전화 : 043-719-3956

팩스 : (043) 719-3950



목 차



I . 안전성·성능 평가	1
1. 개요	1
2. 약어 및 용어정리	3
3. 품목 규격 및 문헌 조사	7
4. 안전성 및 성능 평가 시험 항목	9
5. 참고 문헌	32
[별첨] 국내·외 시장 및 기술·특허동향	34
II . 임상시험계획서 작성 및 평가	55

개 요

식품의약품안전처는 정부지원과제 중 제품화가 임박한 제품에 대한 시험방법 개발, 안전성·성능 평가, 임상시험계획서의 선제적 제공을 통한 제품화 지원체계 구축을 위하여 「융복합 신개발의료기기 제품화 지원을 위한 사업」을 진행하고 있다.

본 가이드라인은 '17년 「융복합 신개발의료기기 제품화 지원을 위한 사업」의 결과물이며, 주요 내용으로 “생체내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경”의 안전성 및 성능평가방법, 임상시험계획서 작성 및 평가방법과 관련된 사항을 구체적으로 제시하여 신속제품화를 위한 맞춤형 기술지원을 목적으로 하는 가이드라인이다.

1. 개요

가. 정의 및 필요성

(1) 정의

‘생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경’은 물리적 절개 없이, 실시간으로 광학적 생체조직검사(optical biopsy)가 가능한 기기이다.

(2) 필요성

기존 의료내시경의 경우 화질의 향상 측면에서 놀랄만한 발전을 보이고 있지만, 여전히 병변을 판단하기 위해서는 스크리닝·생검·조직검사·추가적인진단검사 등의 복잡한 과정을 거쳐야하는 번거로움과 많은 시간 (통상 2~3일 소요)이 걸리는 단점을 가지고 있다.

따라서, 내시경 검사 현장에서 실시간으로 검사의 정확성을 증대시키면서 (in-vivo, 생체 내) 진단이 가능한 병리조직검사 및 진단장치의 개발은 시간, 비용, 환자 및 의료진 편의, 진단 및 예후 판단의 정확성 측면에서 많은 활용 가치가 있을 것으로 사료된다.

하지만 ‘생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경’은 이미지 구현 원리 및 시야 범위가 기존 의료내시경과는 매우 상이하기 때문에 기존 성능 시험방법을 적용할 수 없다.

이러한 시대적 요구에 대응하기 위한 국익 차원의 생체 내 조직 검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 시험 평가 기술 및 성능 평가 가이드라인을 확립하고, 이를 기반으로 한 신 의료기술의 제품화 촉진 및 국가 기술 경쟁력을 제고하는데 목적을 두고자 한다.

나. 적용범위

본 가이드라인에서 다루고 있는 ‘생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경’은 레이저를 광원으로 이용하여 환자의 조직 내 염색된 세포를 영상 촬영하는 기기이며, 인체에 삽입되는 광학현미경 프로브와 영상처리장치, 광학시스템을 포함할 수 있다.

일반적인 의료내시경의 성능 시험을 위해서는 ISO 8600 (Endoscopes - Medical endoscopes and endotherapy devices) 시리즈(Part 1 - Part 7) 를 적용할 수 있으며, 본 가이드라인에서는 적용 제외된다.

- ※ 본 가이드라인은 의료 내시경에 포함되는 ‘생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학 현미경’에 대해 다루고 있으며, 적용 기술 및 임상 범위 변경에 따라 해당되는 품목군이 달라진다면 본 가이드라인 적용 범위에서 제외될 수 있다.

2. 약어 및 용어정리

가. 1, 1M, 2, 2M, 3R, 3B, 4등급 레이저 제품 (Class 1, 2, 3, 3A, 3B or 4 laser product)

IEC 60825-1의 3.18~3.23 및 3.41에서 정의된 레이저를 포함한 의료 적용을 위한 레이저 장비 (IEC 60601-2-22의 201.3.107 참조)

나. 개구(Aperture)

사람에게 레이저 방사의 접근을 허용하도록 레이저 방사를 방출하는 레이저 제품의 보호 하우징 또는 다른 밀폐함에서의 어떤 구멍 (IEC 60825-1의 3.8 참조)

다. 광 스펙트럼 분석기(Optical spectrum analyzer)

레이저의 모드 등 광 스펙트럼을 분석하는 장치. 파브리-페로 간섭계의 광학 간격을 스위칭하여 투과광의 강도를 기록계 또는 오실로스코프에 표시하는 계측기기

라. 광 파워미터(Optical power meter)

각종 발광소자에서 출사(出射)하는 출력 빔 광이나 광섬유로부터의 출력광을 전기신호로 변환하여 측정·표시하는 계측기기

마. 광섬유(Optic fiber)

레이저 빔을 전달하는 유리 물질

바. 근적외선(Near infrared ray)

가시광선에 가까운 적외선. 보통 파장의 범위는 0.8~2.5마이크로미터(μm)

사. 내시경 (Endoscope)

두 감시, 진단 또는 치료를 위한, 자연적 또는 외과적으로 생성된 신체 개구부를 통해 체강 내로 삽입되는 관찰 수단이 장착된 의료기기 (ISO 8600-1 3.1 참조)

아. 레이저(Laser)

분자 안에 있는 전자 또는 분자 자체의 들뜬상태 입자들을 모이게 한 후 동시에 낮은 상태로 전이시킴으로써 보강 간섭을 이용하여 빛을 증폭하는 장치

자. 레이저 비상 정지 장치(Emergency laser stop)

비상시 즉시 레이저 출력을 멈추기 위하여 손이나 발로 작동하는 장치(IEC 60601-2-22의 201.3.108 참조)

차. 레이저 출력(Laser output)

작업 영역에 입사하는 동작 빔의 레이저 방사 출력(IEC 60825-1의 3.65 참조)

카. 부속문서 (Accompanying document)

ME기기, ME시스템, 기기 또는 부속품에 첨부되는 문서로서 책임 있는 조직, 또는 조작자를 위해 특히 기본안전 및 필수성능에 관한 정보를 담고 있는 문서 (IEC60601-1의 3.4 참조)

타. 삽입부 (Insertion portion)

자연적 또는 외과적으로 생성된 신체 개구 혹은 내시경의 기구 채널에 삽입되도록 의도된 내시경 또는 내시경의 부분 (ISO 8600-1 3.9 참조)

파. 시야범위 (Field of view)

광학 내시경을 통해 관찰되는 시야 (ISO 8600-1 3.13 참조)

하. 연속파 레이저 (Continuous wave laser)

0.25s 이상의 시간 동안 레이저 광을 연속적으로 방출하도록 동작되는 레이저 (ISO 11145의 3.23 참조)

가. 오실로스코프(Oscilloscope)

시간에 따른 입력전압의 변화를 화면에 출력하는 장치. 전기진동이나 펄스처럼 시간적 변화가 빠른 신호를 관측하는 계측기기

냐. 작동빔 (Working beam)

외과, 미용, 치료, 진단 목적으로 레이저 기기에서 방출되는 레이저 방사 빔 (IEC 60601-2-22의 201.3.121 참조)

다. 펄스 레이저 (Pulse laser)

단일 펄스 또는 펄스열의 형태로 에너지를 방출하는 레이저. 펄스 지속 시간은 0.25s 미만. (ISO 11145의 3.24 참조)

라. 프레임 속도(Frame rate)

1초당 완성되는 이미지의 개수

마. 해상도 (Resolution)

두 개의 인접 선들의 인식을 허용하는 최소 이격으로 밀리미터 당 선의 쌍(lp/mm, line pairs per millimeter) (ISO 10940 3.1 참조)

3. 품목 규격 및 문헌 조사

가. 안전성 평가 관련 규격

생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경에 대한 국제규격은 없으며, 안전성과 관련된 규격 및 성능평가를 위해 참고한 규격은 다음과 같다.

[표 1] 생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경 안전성 관련 시험 규격

번호	안전성 평가 항목	관련 표준 또는 적용 규격
1	전기·기계적 안전에 관한 시험	<ul style="list-style-type: none"> - 식약처 고시 「의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격」 - IEC 60601-1 Medical electrical equipment - Part1: General requirements for basic safety and essential performance
2	전자파 안전에 관한 시험	<ul style="list-style-type: none"> - 식약처 고시 「의료기기의 전자파 안전에 관한 공통기준규격」 - IEC 60601-1-2 Medical electrical equipment - Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance-Collateral Standard: Electromagnetic disturbances-Requirements and tests
3	생물학적 안전에 관한 시험	<ul style="list-style-type: none"> - 식약처 고시 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」 - ISO 10993-series : Biological evaluation of medical devices
4	의료기기 기준규격	<ul style="list-style-type: none"> - 식약처 고시 「의료기기의 기준규격」 13. 내시경기기 - IEC 60601-2-18 Medical electrical equipment - Part 2-18: Particular requirements for the basic safety and essential performance of endoscopic equipment

나. 성능 평가 관련 규격

[표 2] 생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경 성능 관련 시험 규격

번호	규격 번호	제목	내용
1	IEC 60825-1:2014	Safety of laser products - Part 1: Equipment classification and requirements	레이저의 등급분류 기준 및 등급별 요구사항
2	IEC 60825-1:2007	Safety of laser products - Part 1: Equipment classification and requirements	"
3	KSCIEC 60825-1:2013	레이저 제품의 안전성-제1부: 장비 등급 분류 및 요구사항	"
4	IEC 60601-2-22:20 12	Medical electrical equipment - Part 2-22: Particular requirements for basic safety and essential performance of surgical, cosmetic, therapeutic and diagnostic laser equipment	레이저진료기기의 전기적 안전에 관한 요구사항
5	ISO 86001-1:2013	Endoscopes - Medical endoscopes and endotherapy devices — Part 1: General requirements	내시경의 일반 요구사항
6	ISO 8600-4:2014	Endoscopes - Medical endoscopes and endotherapy devices - Part 4: Determination of maximum width of insertion portion	내시경의 삽입부 최대폭 결정을 위한 사항

4. 안전성 및 성능 평가 시험 항목

가. 안전성 평가 시험항목 및 시험방법

「의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격」에 따른다.

「의료기기의 전자파 안전에 관한 공통기준규격」에 따른다.

「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」에 따른다.

「의료기기의 물리·화학적 특성에 관한 시험」에 따른다.

「의료기기 기준규격」(13.내시경기기)에 따른다.

※ 해당 되는 경우

나. 성능 평가 시험항목 및 시험방법

- ※ 해당 제품의 기능에 따라 성능 시험항목을 선별적으로 적용하며, 시험기준 및 시험방법은 제품의 특성을 고려하여 변경 및 설정 가능하다.
- ※ 소프트웨어가 내장되어 있는 경우에는 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 별표 13에 따른 별지 제13호 서식의 적합성 확인 보고서와 소프트웨어 검증 및 유효성 확인 자료를 성능에 관한 자료로 제출하여야 한다.
 - “모양 및 구조”에 기재된 구조 및 주요기능에 대한 자료를 포함하고 있어야 한다.

(1) 외장표시 사항 시험

(가) 평가목적

생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 외장 표시 사항이 적합한지 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

- IEC60601-2-22:2012 Particular requirements for basic safety and essential performance of surgical, cosmetic, therapeutic and diagnostic laser equipment 201.7.2

(다) 시험방법

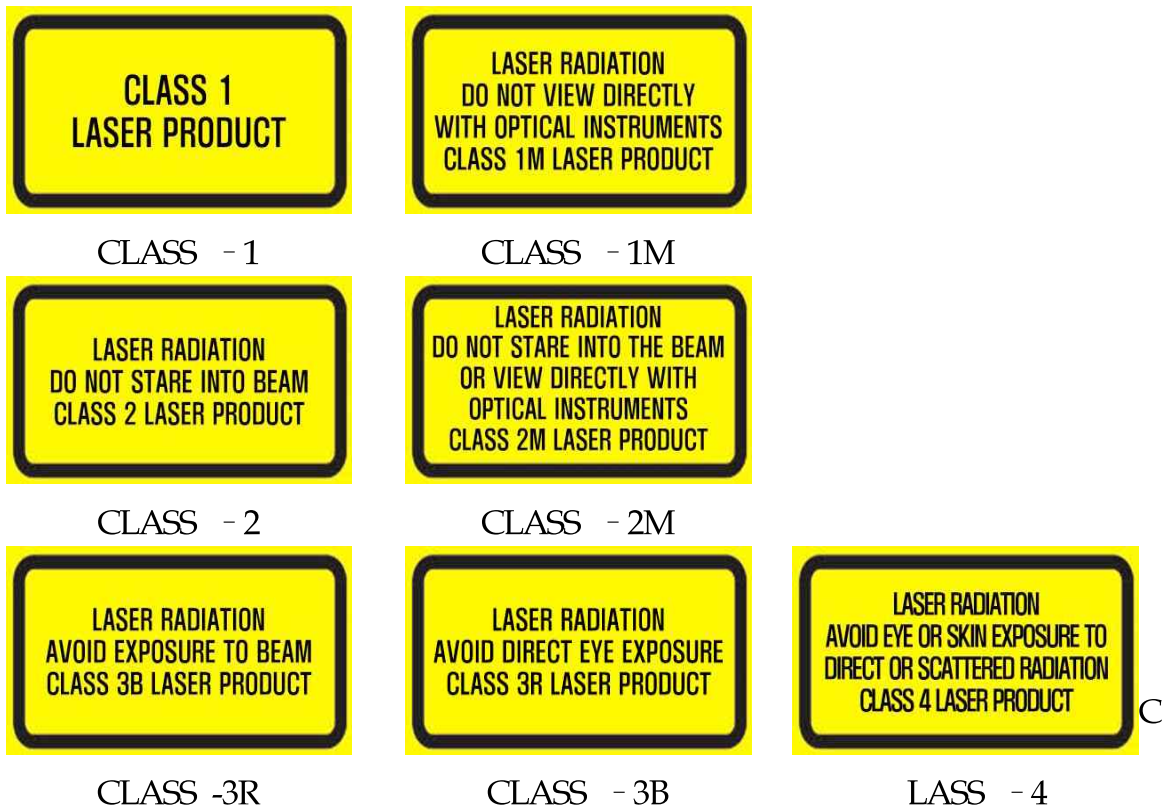
육안으로 확인한다.

(라) 시험기준

- ① 표시는 기기가 작동하고 유지, 서비스되는 동안 내구적이고 영구히 부착되어 명확히 식별할 수 있어야 한다.
- ② 표시는 레이저 방사에 사람이 노출되지 않고 읽을 수 있는 위치에 있어야 한다.
- ③ 제품의 크기나 디자인이 표시를 붙이기에 적합하지 않다면,

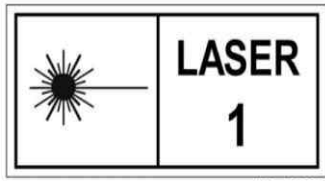
표시는 부속문서에 포함되거나, 패키지 상에 포함되어야 한다.

- ④ IEC 60825-1:2007의 5절(5.5, 5.6, 5.8, 5.9 5.10, 5.11)에 따라 해당되는 라벨이 부착되어 있어야 한다. [그림 1]
- ⑤ 다만 표준 규격 개정에 따라서 IEC 60825-1:2014¹⁾의 7절에서 제시되는 라벨을 부착할 수 도 있다. [그림 2]
- ⑥ 레이저 개구 근처에 다음 중 하나의 기재사항이 부착되어있어야 한다. [그림 3, 4] [표 3]



[그림 1] 레이저 안전등급 표시 (IEC 60825-1 : 2007)

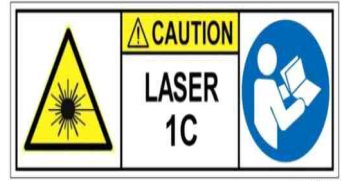
1) 레이저를 사용하는 기기에 대한 규격으로는 IEC60825-1:2014가 최신버전이나 IEC60601-1:2012에서는 IEC60825-1:2007을 참고하고 있어, 본 가이드라인에서는 국제규격과의 조화를 위해 IEC60825-1:2007와 2014를 함께 기재하였음.



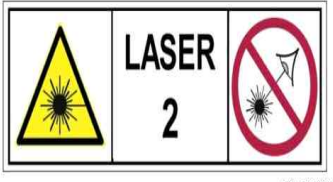
CLASS - 1



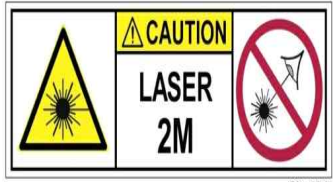
CLASS - 1M



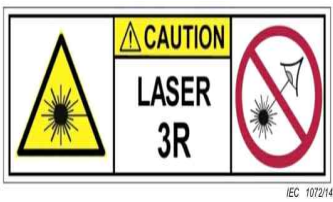
CLASS - 1C



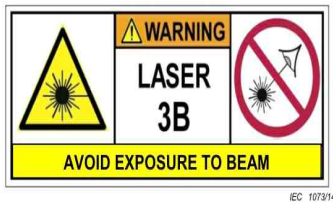
CLASS - 2



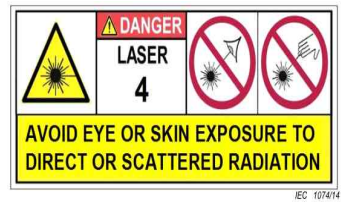
CLASS -2M



CLASS - 3R



CLASS - 3B

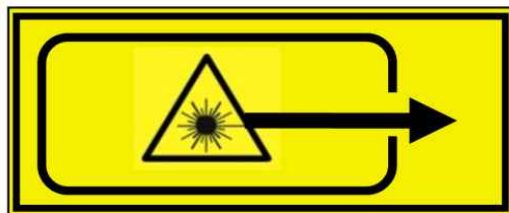


CLASS - 4

[그림 2] 레이저 안전등급 표시 (IEC 60825-1 : 2014)



[그림 3] 경고 표시 - 위험물 표시 (IEC 60825-1 : 2007의 그림 1.)



[그림 4] 경고 라벨 표시 - 위험물 표시 (IEC 60825-1 : 2014의 그림 13.)

[표 3] 경고 라벨 - 위험물 표식

(IEC 60825-1:2014의 7.8 / KS IEC 60825-1:2013의 5.7)

영문	한글
<p>LASER APERTURE or APERTURE FOR LASER RADIATION or AVOID EXPOSURE - LASER RADIATION IS EMITTED FROM THIS APERTURE</p>	<p>레이저 개구 또는 레이저 방사를 위한 개구 또는 노출을 피하십시오 - 개구에서 방출되는 레이저 방사</p>

(2) 레이저 출력 정확도 시험

(가) 평가목적

생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 레이저 출력 정확도를 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

- IEC60601-2-22:2012 Particular requirements for basic safety and essential performance of surgical, cosmetic, therapeutic and diagnostic laser equipment 201.12.1

(다) 시험방법

- ① 광학 테이블위에 내시경용 광학현미경과 레이저 파워 미터를 준비한다.
- ② 레이저 파워 미터 센서와 레이저 개구부를 밀착시킨다.
- ③ 정격전압을 입력하여 내시경용 광학현미경을 정상작동 시킨다.
- ④ 내시경용 광학현미경의 작동빔이 레이저 파워 미터 센서의 계측 영역에 포함되도록 조정한다.
- ⑤ 측정하고자 하는 레이저 출력에 대해 각각의 모드를 선택한다.
- ⑥ 레이저 파워 미터에 표시되는 출력을 측정한다.



[그림 5] 레이저 출력 정확도 시험 Set-Up 예시

(라) 시험기준

조사영역 내에서 측정되는 레이저 출력은 제조사에서 제시한 설정 값으로부터 $\pm 20\%$ 이내여야 한다.

(3) 레이저 출력 안정도 시험

(가) 평가목적

생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 레이저 출력의 안정도를 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

제조사에서 제시한 시험규격 또는 아래 제시된 시험

(다) 시험방법

- ① (2)레이저 출력 정확도 시험의 시험방법 가. ~ 마. 를 따른다.
- ② 최대 출력 모드의 레이저 출력을 수 회 반복 측정한다.
- ③ 출력 값을 안정도 수식에 대입하여 계산한다.

$$\text{안정도}(\%) = \frac{(\text{최대 값} - \text{최소 값})}{\text{평균 값}} \times 100$$

(라) 시험기준

허용 오차 값은 제조사에서 제시한 기준을 준용하되 $\pm 20\%$ 를 초과하지 않아야 한다.

(4) 레이저 출력 단계 조절 시험

(가) 평가목적

생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 레이저 출력 단계 조절 가능 여부를 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

제조사에서 제시한 시험 규격 또는 아래 제시된 시험

(다) 시험방법

- ① (2)레이저 출력 정확도 시험의 시험방법 가. ~ 바. 를 따른다.
- ② 레이저 출력 단계 조절 버튼 구동에 따라 레이저 출력 세기가 조절되는지 확인한다.

(라) 시험기준

각 단계별로 레이저 출력이 정상적으로 조절 되는지 확인한다.

(5) 레이저 출력 형태 시험

(가) 평가목적

생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 레이저 출력 형태를 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

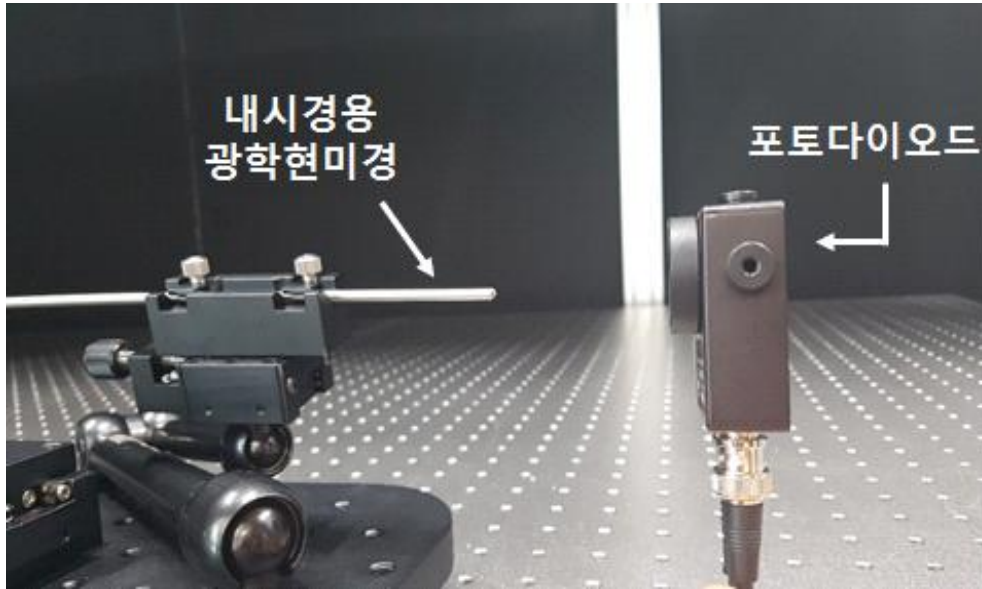
제조사에서 제시한 시험 규격 또는 아래 제시된 시험

(다) 시험방법

- ① 광학 테이블 위에 내시경용 광학현미경과 오실로스코프, 포토다이오드 센서를 준비한다.
- ② 오실로스코프와 포토다이오드 센서를 연결한다.
- ③ 정격전압을 입력하여 내시경용 광학현미경을 정상작동 시킨다.
- ④ 레이저 작동빔이 포토다이오드 센서의 계측 영역에 포함되도록 일직선상에 고정한다.
- ⑤ 측정하고자 하는 출력 모드를 선택한다.
- ⑥ 오실로스코프에 나타나는 레이저 출력 형태를 확인한다.



[그림 6] 레이저 출력 형태 시험 Set-Up 예시(1)



[그림 7] 레이저 출력 형태 시험 Set-Up 예시(2)

(라) 시험기준

- ① 레이저의 출력 형태가 연속(Continuous) 모드 혹은 펄스(Pulse) 모드 인지 확인한다.
- ② 펄스(Pulse) 모드인 경우 다음을 만족해야 한다.
 - 펄스폭 : 제조사에서 제시한 설정치의 $\pm 20\%$ 이내여야 한다.
 - 펄스 반복율 : 제조사에서 제시한 설정치의 $\pm 20\%$ 이내여야 한다.

(6) 레이저 출력 파장 시험

(가) 평가목적

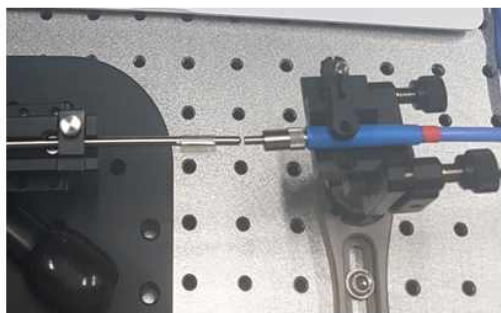
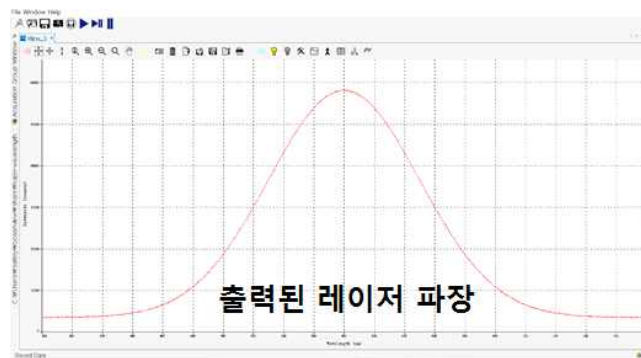
생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 레이저 출력 파장을 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

제조사에서 제시한 시험 규격 또는 아래 제시된 시험

(다) 시험방법

- ① 광학 테이블 위에 내시경용 광학현미경과 파장측정기를 준비한다.
- ② 정격전압을 입력하여 내시경용 광학현미경을 정상작동 시킨다.
- ③ 레이저 작동빔이 파장측정기의 측정 영역에 포함되도록 일직선상에 고정한다.
- ④ 측정하고자 하는 출력 모드를 선택한다.
- ⑤ 출력된 레이저의 중심파장을 측정한다.



내시경용 광학현미경



파장 측정기

[그림 8] 레이저 출력 파장 시험 Set-Up 예시

(라) 시험기준

제조사에서 제시한 중심과장 값과 측정된 중심과장 값의 오차가 $\pm 5\%$ 이내여야 한다.

(7) 최대 시야범위 시험 (Maximum Field Of View 시험)

(가) 평가목적

생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 관측 가능한 최대 시야범위를 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

제조사에서 제시한 시험 규격 또는 아래 제시된 시험

(다) 시험방법

- ① 광학 테이블 위에 내시경용 광학현미경과 관찰 타겟을 준비한다.
- ② 정격전압을 입력하여 내시경용 광학현미경을 정상작동 시킨다.
- ③ 모니터에 표시되는 타겟 이미지를 확인하며 초점을 정확히 맞춘다.
- ④ 초점이 맞춰졌을 때 관찰 가능한 최대 시야 범위를 확인한다.



[그림 9] 최대 시야범위 시험 결과 이미지 예시

(라) 시험기준

제조사에서 제시한 최대 시야 범위 값이 만족되는지 확인한다.

(8) 시야범위 조절 시험 (Field Of View 조절 시험)

(가) 평가목적

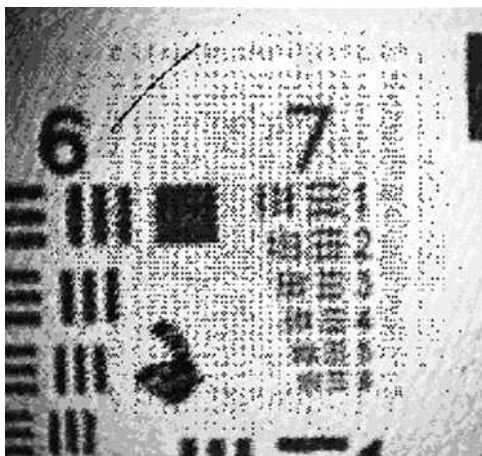
생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 시야범위 조절을 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

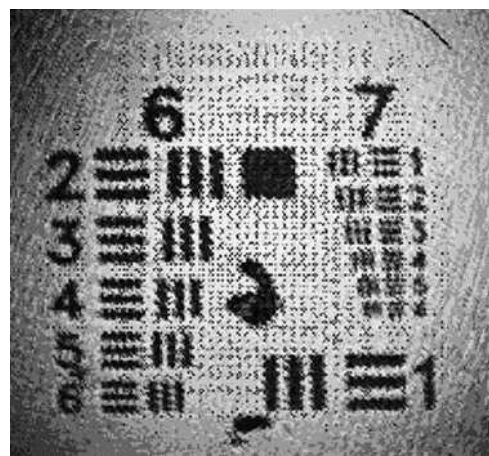
제조사에서 제시한 시험 규격 또는 아래 제시된 시험

(다) 시험방법

- ① (7)최대 시야범위 시험의 시험방법 가. ~ 다. 를 따른다.
- ② 시야범위 조절 버튼을 조정하면서 시야범위가 조절 되는지 육안으로 확인한다.



시야 범위 축소



시야 범위 확대

[그림 10] 시야각 조절 시험 결과 이미지 예시

(라) 시험기준

제조사에서 제시한 시야각 조절 범위가 만족되는지 확인한다.

(9) 이미지 해상도 시험

(가) 평가목적

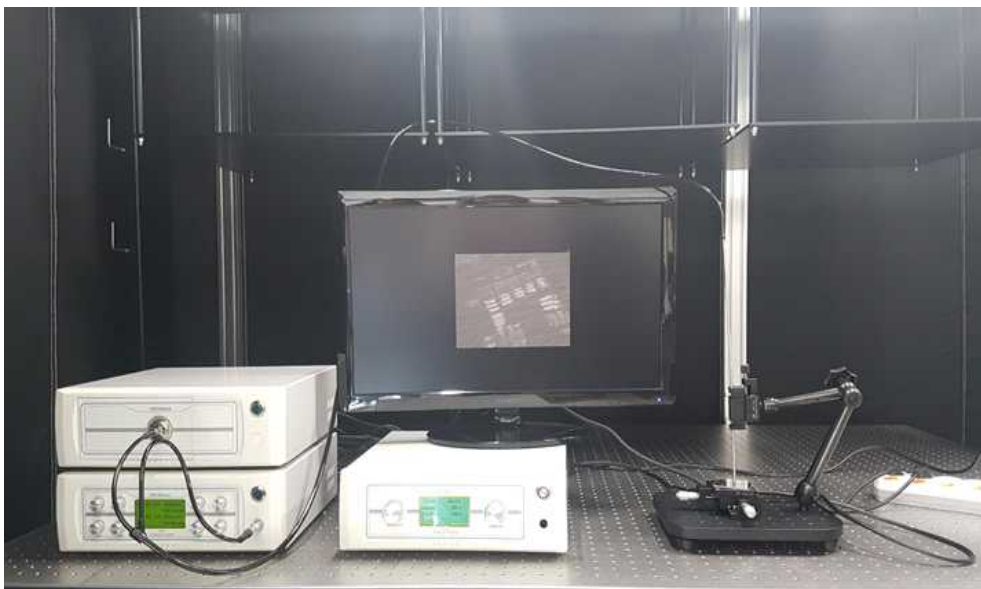
생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 이미지 해상도를 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

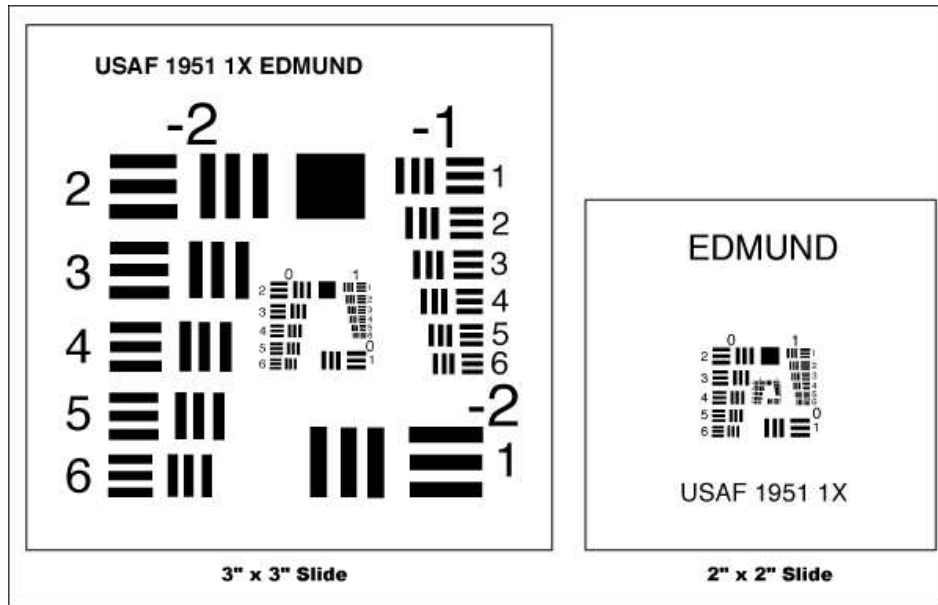
제조사에서 제시한 시험 규격 또는 아래 제시된 시험

(다) 시험방법

- ① 광학 테이블 위에 내시경용 광학현미경과 해상도 타겟(ex. USAF 1951)을 준비한다.
- ② 정격전압을 입력하여 내시경용 광학현미경을 정상작동 시킨다.
- ③ 모니터에 표시되는 타겟 이미지를 확인하며 초점을 정확히 맞춘다.
- ④ 해상도 타겟의 패턴 중에서 구별 가능한 최대 해상도 값(ex. lp/mm)을 확인한다.



[그림 11] 이미지 해상도 시험 Set-Up 예시



[그림 12] 이미지 해상도 테스트 타겟 예시
(1951 USAF Hi-Resolution Target)

(라) 시험기준

제조사에서 제시한 해상도가 만족되는지 확인한다.

(10) 삽입부 폭 측정 시험

(가) 평가목적

생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 삽입부 치수 정확도를 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

- ISO 8600-4:2014 Endoscopes - Medical endoscopes and endotherapy device - Part 4: Determination of maximum width of insertion portion

(다) 시험방법

- ① 내시경용 광학현미경의 삽입부의 공칭축에 수직인 외접원의 최대 지름을 측정한다.
- ② 최대 지름은 삽입부 길이에 따라 공칭 축에 수직인 모든 단면에서 측정된 가장 큰 지름이다.
- ③ 버니어캘리퍼스로 측정하며 단위는 밀리미터(mm)로 한다.

(라) 시험기준

오차 값은 제조사에서 정한 기준을 준용하되 $\pm 10\%$ 를 초과하지 않아야 한다.

(11) 인장강도 시험

(가) 평가목적

생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 프루브의 인장강도를 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

제조사에서 제시한 시험 규격 또는 아래 제시된 시험

(다) 시험방법

- ① 내시경용 광학현미경의 프루브를 인장시험기에 고정시킨다.
- ② 푸쉬풀게이지를 이용하여 프루브의 양단을 ○○ N 의 힘으로 당겨 인장강도를 확인한다.

(라) 시험기준

시험방법에 따라 시험하고, 인장강도의 힘이 ○○ N 이상으로 당겼을 때 이상이 없어야 한다.

(12) 프루브 작동 알림 시험

(가) 평가목적

체내에 삽입된 생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 프루브 작동 알림 여부를 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

제조사에서 제시한 시험 규격 또는 아래 제시된 시험

(다) 시험방법

- ① 정격전압을 입력하여 내시경용 광학현미경을 정상작동 시킨다.
- ② 레이저 출력버튼을 누른 후 개구부에서 레이저가 출력되는지 확인한다. 이때, 프루브 동작 알림 기능이 작동되어야 한다.
- ③ 시각적 또는 청각적 신호 등을 통해 프로브 최종단에서 레이저가 출력됨을 알 수 있는지 확인한다.

(라) 시험기준

제조사는 프루브 동작(레이저 출력을 포함) 여부를 알 수 있는 알림 기능을 제공해야한다. 위의 시험방법으로 시험하였을 때 이상이 없어야 한다.

(13) 풋 스위치(Foot Switch) 페달 작동 시험

(가) 평가목적

생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 풋 스위치의 작동 성능 및 의도한 목적으로 사용되는지를 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

- IEC60601-2-22:2012 Particular requirements for basic safety and essential performance of surgical, cosmetic, therapeutic and diagnostic laser equipment 201.8.10.4.101

(다) 시험방법

- ① 풋 스위치에 10 N 이상의 힘을 가한다. (힘을 가하는 면적 : 625 mm²)
- ② 풋 스위치의 기능이 정상 작동하는지 확인한다.
(예를 들어, 레코딩의 시작/멈춤 혹은 레이저 방출 등)
- ③ 풋 스위치 표면 어디든지 힘을 가하면 작동해야 한다.
- ④ 풋 스위치가 두 개 이상일 경우, 모든 스위치에 대해 반복시험한다.

(라) 시험기준

10 N이하의 힘에서는 작동하지 않아야 하며, 이 힘은 50 N을 초과하지 않아야 한다. 위의 시험방법으로 시험하였을 때 이상이 없어야 한다.

(14) 이미지 획득 모드 시험

(가) 평가목적

생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 소프트웨어 기능을 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

제조사에서 제시한 시험 규격 또는 아래 제시된 시험

(다) 시험방법

- ① 정격전압을 입력하여 내시경용 광학현미경을 정상작동 시킨다.
- ② 제품의 소프트웨어 프로그램을 구동시킨다.
- ③ 프로그램상의 이미지 획득을 위한 아이콘을 클릭한다.

(필요에 따라서 Calibration을 위한 절차가 추가될 수 있다.)

- ④ 프로그램 상에서 이미지가 획득되는지 확인한다.

(라) 시험기준

이미지가 선택한 모드 별로 나타나는지 확인한다.

(15) 이미지 저장 모드 시험

(가) 평가목적

생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 소프트웨어 기능을 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

제조사에서 제시한 시험 규격 또는 아래 제시된 시험

(다) 시험방법

- ① (13)이미지 획득 모드의 시험방법을 따른다.
- ② 획득되는 이미지를 저장하기 위한 아이콘을 클릭한다.
- ③ 저장할 수 있는 파일 형식이 1개 이상이라면 모든 모드에 대해 확인한다.

(라) 시험기준

획득하고 있는 영상을 사진 형태 또는 비디오 형태로 저장하고 확인이 가능해야한다.

16) 안전장치 시험

(가) 평가목적

생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경의 안전장치 동작을 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

제조사에서 제시한 시험규격 또는 아래 제시한 시험

(다) 시험방법

제조사에서 제시한 시험방법 또는 아래 제시한 시험방법

(라) 시험기준

제조사에서 제시한 시험기준 또는 아래 제시한 시험기준

[표 4] 안전장치 시험 예시

순번	시험	시험 방법	시험 기준
1	프루브 감지 시험	① 내시경용 광학현미경이 정상동작 하고 있을 때, 본체에서 프루브를 제거한다. ② 프루브 제거 후, 본체에서 레이저가 출력이 차단되었는지 확인한다.	내시경용 광학현미경 본체에 프루브가 연결되지 않았을 때, 본체에서 레이저 출력이 되지 않아야 한다.
2	레이저 비상 정지 스위치 작동시험	① 내시경용 광학현미경 정상작동 중, 레이저 비상 정지 스위치를 누른다. ② 제품의 레이저 출력이 중단 되는지 확인한다.	레이저 비상 정지 장치를 눌렀을 때 레이저 출력이 중단되어야한다.

(17) 입력 전원 변동 시험

(가) 평가목적

생체 내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경이 불안정한 전원 공급 환경에서도 정상작동 하는지 확인하기 위함이다.

(나) 관련규격

제조사에서 제시한 시험 규격 또는 아래 제시된 시험

(다) 시험방법

- ① 내시경용 광학현미경의 입력전압을 정격의 +10 %로 입력하고, 제품을 작동시킨다.
- ② 제품의 주요 기능을 실행하여 작동 이상 여부를 확인한다.
- ③ 입력전압을 정격의 - 10 %로 입력하고, 제품을 작동시킨다.
- ④ 제품의 주요 기능을 실행하여 작동 이상 여부를 확인한다.

(라) 시험기준

입력전압이 변동되었을 때 각 기능에 이상이 없어야 한다.

5. 참고 문헌

1. 의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」(고시 제2016-4호)
2. 「의료기기의 전기·기계적인 안전에 관한 공통기준규격」(고시 제2015-115호)
3. 「의료기기의 전자파 안전에 관한 공통기준규격」(고시 제2015-6호)
4. 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」(고시 제2014-115호)
5. 「의료기기 기준규격」(13.내시경기기) (고시 제2016-90호)
6. 「의료기기 기준규격」(24.레이저진료기) (고시 제2016-90호)
7. IEC 60601-1:2012, Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance
8. IEC 60601-1-2:2014, Medical electrical equipment - Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance - Collateral Standard: Electromagnetic disturbances - Requirements and tests
9. IEC 60601-2-18:2009, Medical electrical equipment - Part 2-18: Particular requirements for the basic safety and essential performance of endoscopic equipment
10. IEC 60601-2-22:2012, Medical electrical equipment - Part 2-22: Particular requirements for basic safety and essential performance of surgical, cosmetic, therapeutic and diagnostic laser equipment
11. IEC 60529:2013, Consolidated version - Degrees of protection provided by enclosures (IP Code)
12. IEC 60825-1:2007, Safety of laser products - Part 1: Equipment classification and requirements
13. IEC 60825-1:2014, Safety of laser products - Part 1: Equipment classification and requirements
14. ISO 8600-1:2013, Endoscopes - Medical endoscopes and endotherapy devices - Part 1: General requirements
15. ISO 8600-2:2002, Optics and optical instruments - Medical endoscopes and endoscopic accessories - Part 2: Particular requirements for rigid bronchoscopes

16. ISO 8600-3:1997, Optics and Optical instruments – Medical endoscopes and endoscopic accessories - Part 3: Determination of field of view and direction of view of endoscopes with optics
17. ISO 8600-4:2014, Endoscopes - Medical endoscopes and endotherapy devices - Part 4: Determination of maximum width of insertion portion
18. ISO 8600-5:2005, Optics and photonics – Medical endoscopes and endotherapy devices – Part 5: Determination of optical resolution of rigid endoscopes with optics
19. ISO 8600-6:2005, Optics and photonics – Medical endoscopes and endotherapy devices – Part 6: Vocabulary
20. ISO 8600-7:2012, Endoscopes – Medical endoscopes and endotherapy devices – Part 7: Basic requirements for medical endoscopes of water-resistant type

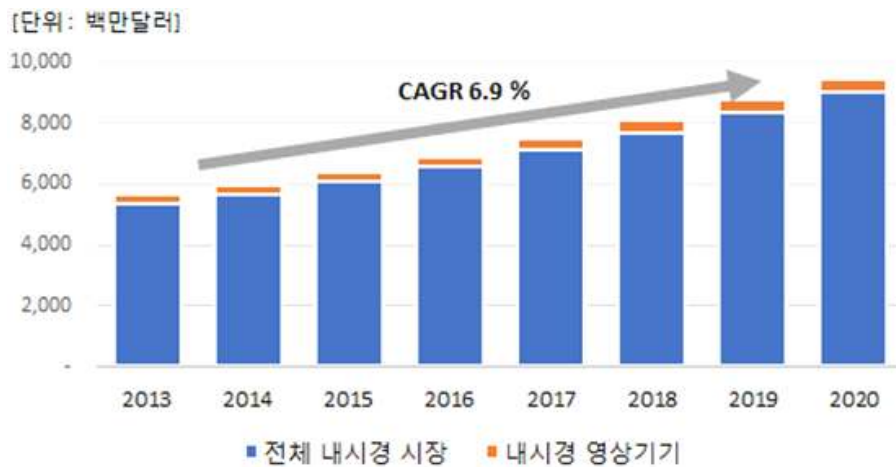
[별첨] 국내·외 시장 및 기술·특허동향

가. 국내외 관련 시장 동향

(1) 국외 시장 현황

(가) 시장 규모

세계 내시경 시장 규모는 2020년까지 6.9%의 연평균 성장률을 갖고 성장해 약 97억 달러에 도달할 것으로 전망됨. 미국은 글로벌 내시경 시장의 48.8%를 점유하고 있으며, 시장 점유율은 미국과 유럽에서 상대적으로 안정적으로 유지될 것으로 전망됨.



[그림 13] 세계 내시경 시장규모 전망(2013-2020)

(출처 : Global Data)

(나) 시장 성장 요인

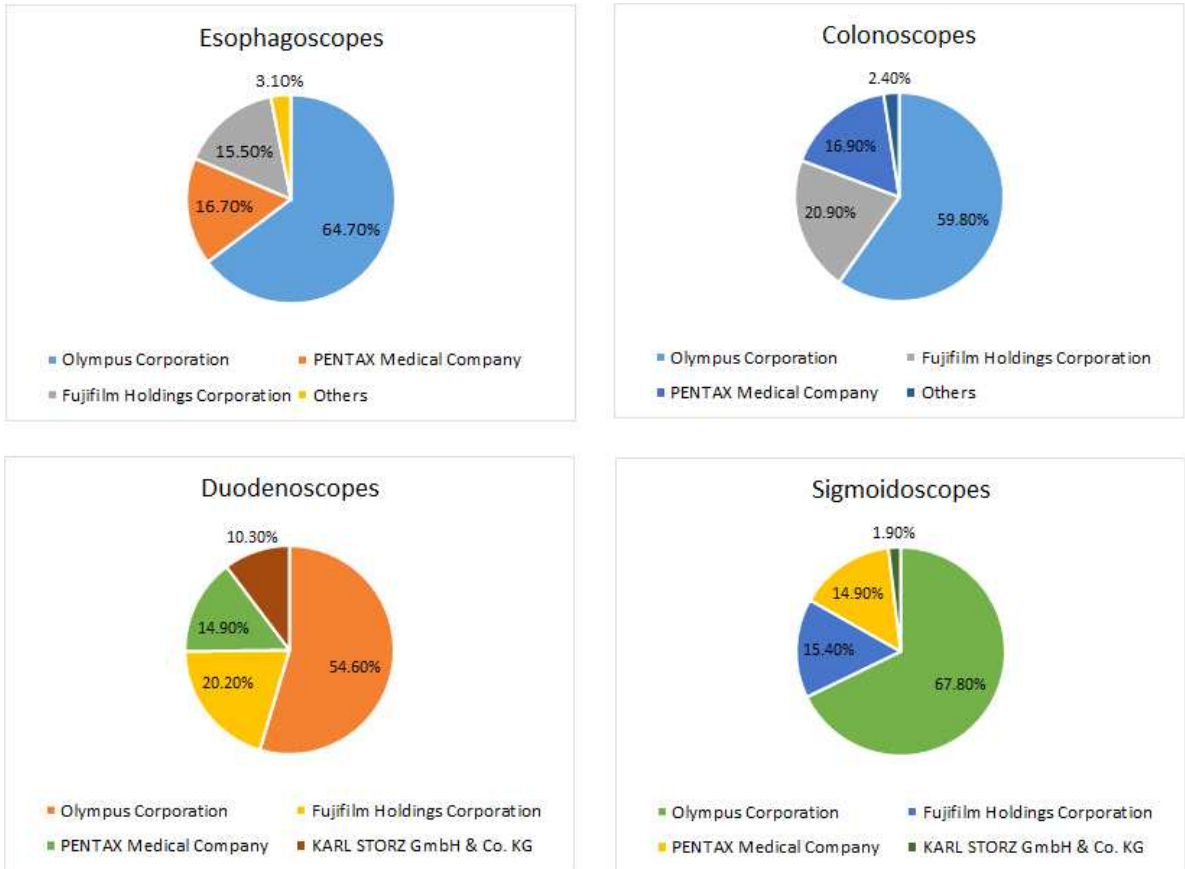
① 인구 고령화와 정부 정책에 의한 환자 수 증가

② 인구 고령화에 따른 수요 증가 : 세계적인 고령화 추세로 노인인구가 증가하고 있으며, 암 유병률 증가로 인한 내시경 이용 환자 수 증가

- ㉔ 정부 정책에 의한 환자수 증가 : 미국, EU, 일본 등 주요 선진 시장에서 대장암에 대한 국가 검진 프로그램에 대장 내시경 검사와 직장경을 채택하고 있으며, 이후 개발도상국의 정부 정책에 의한 내시경 환자수가 증가할 것으로 전망
- ㉕ 비용 효율성과 임상적 결과 향상으로 인한 내시경 수술 채택 증가
- ㉖ 환자의 요구와 인식이 높아짐으로써 향상된 품질의 최소 침습 기술 (minimally-invasive techniques)사용 증가
- ㉗ 향상된 이미징, 폴립(polyp) 감지, 더 큰 종양 제거와 narrow band imaging(NBI), 고배율 내시경, autofluorescence 및 공초점 레이저 현미경 내시경(Confocal Laser Endomicroscopy; CLE) 등 내시경 시장에서 이미징 기술 발전

(다) 주요 글로벌 기업

기업별 내시경 점유율은 Olympus Corporation이 내시경 전 시장에서 2012년 기준 약 60%의 점유율을 차지하고 있으며, Fujinon, Pentax 등 의 일본 기업의 강세가 나타남.



[그림 14] 장치별 주요기업 점유율
(출처: global data)

[표 5] 의료용 내시경 생산업체 주요제품 현황

업체	생산제품
Olympus(일본)	- 연성내시경: 대장경, 위경, 십이지장경, 결장경, 담낭경 등 - 초음파내시경 캡슐내시경
Fujinon(일본)	- 연성내시경: 대장경, 위경, 십이지장경 등/ 초음파내시경
Pentax(일본)	- 연성내시경: 대장경, 십이지장경 등.
Karl Storz(독일)	- 경성내시경: 대장경, 위경, 기관지경 등
Richard Wolf(독일)	- 연성내시경: 요관경, 기관기경 - 경성내시경: 복강경, 관절
Smith & Nephew(미국)	- 경성내시경: 복강경, 관절경

(2) 국내 시장 현황

(가) 시장 규모

국내 내시경 시장은 2012년 기준 330억원의 시장을 형성하고 있으며, 고령화로 인한 암 유병률 증가, 건강검진 활성화 등으로 지속적으로 증가할 것으로 판단됨.

(나) 국내 내시경 생산 및 수출입 현황

국내 내시경 시장은 96% 정도가 수입 제품이며, 국내 기업의 경우 체내 삽입 정도가 낮아 비교적 위험성이 낮고 기술적으로 간단한 제품들로 이루어져 있음. 내시경용기구의 국내 생산량은 2016년 기준 95억원, 수출은 100만 달러 규모임. 국내 기업의 연성내시경, 일회용 내시경 시장 진출로 인해 국내 생산량 및 수출의 증가할 것이라고 전망됨.

(다) 주요 국내 기업

① 엠지비엔도스코피

전자내시경 등을 제조·생산하는 내시경 전문업체이며 서울에 본사가 위치함. 전자기술을 바탕으로 한 내시경용 카메라, 광원, 기복기, 등을 판매하고 있으며, 독일 MGB Endoskopischer에서 생산하는 경성경과 수술기구 등을 동시 판매하고 있음.

[표 6] 엠지비엔도스코피 연도별 매출

(단위 : 백만원)

	2013	2014	2015	2016
매출액	4,809	3,994	4,179	3,925

② 현주인테크

마이크로 내시경, 광학내시경, 전자내시경을 제조·판매하는 내시경 전문 기업으로 서울에 본사가 위치하고 있음. 지름 1mm 이하 마이크로 내시경, 오목가슴수술 내시경, 고화질 HD 카메라 및 LED 광원장치를 개발하여 제조·생산하고 있음.

[표 7] 현주인테크 연도별 매출

(단위 : 백만원)

	2012	2013	2014	2015
매출액	2,462	2,146	1,816	2,084

나. 기술 및 특허 동향

(1) 기술동향

(가) 내시경용 광학현미경 기술배경

의료용 내시경은 의료 목적으로 인체의 기관 내부와 같은 장기 내부에 직접적으로 삽입하여 검사하기 위한 의료 기구를 말하나, 최근 사용 목적 및 요구 기능의 확대로 융복합화로 구현된 내시경 또한 요구하고 있는 추세에 있으며, 이와 함께 광학적 생검을 위한 내시경용 광학적 생검장치가 개발되고 있음.

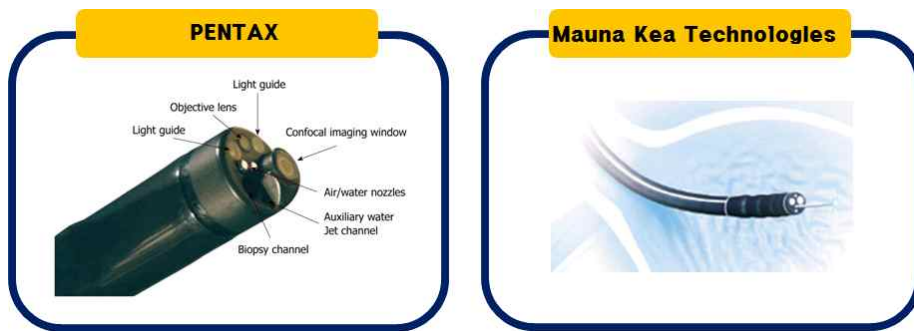
(나) 내시경용 광학적 생검장치 기술 동향

내시경을 이용한 위장관의 선종과 비선종성 질환의 감별, 만성 궤양성 대장염 환자에서의 이형성 진단 등에는 한계가 있어 위장관 병변의 최종 진단은 조직 생검을 통한 병리학적 진단에 의존하고 있음. 그러나 최근 광학기술이 발전하면서 새로운 광학기술을 내시경에 적용시켜 조직을 인체에서 제거하지 않고 내시경 검사만으로 조직진단을 하려는 광학적 조직생검(optical biopsy)에 대한 연구가 활발히 진행되고 있음.

① 공초점현미경내시경(Confocal laser endomicroscopy, CLE)

공초점현미경내시경은 가장 최근에 나온 내시경영상기법으로써, 조직검사를 하지 않고도 내시경 검사를 하면서 점막 표면 및 표면 하층의 세포 및 조직 구조를 실시간으로 관찰하여 광학적 조직 진단을 할 수 있는 새로운 검사법임. 공초점현미경내시경은 레이저를

광원으로 사용하여 단일파장의 강한 빛을 이용함으로써, 형광을 발생시키고, 반사경을 이용하여 특정 파장의 형광영상만을 얻어 1,000배의 확대영상을 얻을 수 있는 검사법임. 현재 장치가 일체화 (endoscope-based CLE, eCLE, Pentax, Japan)된 형태와 프로브 (probe-based CLE, pCLE, Mauna Kea, France) 형태의 두 가지 타입이 있음.



(좌) PENTAX. (우) Manna Kea Technologies
[그림 15] 공초점 내시현미경 구조

㉔ 장치 일체화형 공초점현미경내시경 (eCLE)

Pentax에서 개발한 eCLE (EC 3870CIFK, Pentax, Tokyo, Japan)는 기존 내시경의 선단부에 소형화된 스캐너를 장착한 것으로, 488 nm 파장의 레이저를 방출시키면 점막표면부터 최대 250 μm 까지 침투하였다 되돌아 나오면서 정맥으로 주입한 형광물질의 505 585 nm의 파장을 검출하여 최종적으로 횡단면의 고해상도 흑백 영상을 구현하게 됨. pCLE에 비해 더 우수한 해상도 및 투과력을 보이며 겸자공을 이용할 수 있다는 장점이 있으나 내시경의 직경이 크고 선단부의 구부림에 제한이 있다는 단점이 있음.

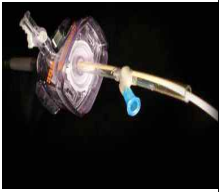
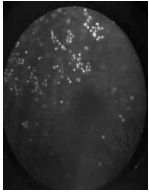
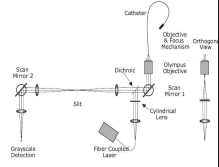
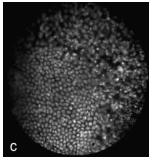
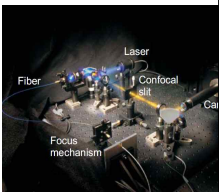
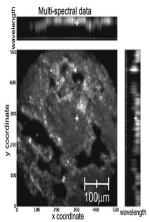
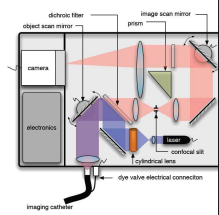
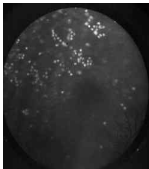
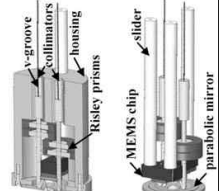
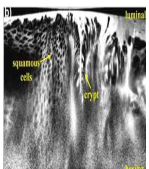
㉔ 프로브형 공초점현미내시경(pCLE)

프로브형 공초점현미경내시경(pCLE)는 eCLE의 단점을 보완한 기술로서, 기존 내시경의 겸자공을 통해 삽입하므로 검사가 간편하고, 영상을 빨리 획득할 수 있으며 eCLE를 사용할 수 없는 내시경적 역행성 담체관 조영술에도 사용이 가능한 기술임.

㉕ 듀얼 축 공초점 현미경

최근 기존 싱글축으로 개발된 공초점 현미경 시스템의 소형화의 한계로 인한 싱글축이 아닌 듀얼축으로 공초점 내시현미경 시스템을 구축하려는 연구가 활발히 진행되고 있음. 듀얼축 공초점 현미경 시스템은 두 개의 콜리메이터 빔(Collimator Beam)이 하나의 포물면 초점 표면에 의해 공통 초점에 집광된 후 2D 멤스 스캐너(MEMS Scanner)에 의해 세포 조직으로 반사됨. 멤스 스캐너를 Z방향으로 이동시켜 단층 이미지를 얻을 수 있고 이 단층 이미지를 이용하여 3D 용적 이미지를 구할 수 있음.

[표 8] 공초점 내시현미경 연구동향

	Confocal Design	Image	FOV	Lateral resolution	Axial Resolution	depth	dia meter	frame rate
1			$430 \times 430 \mu\text{m}^2$	3um	30um	200um	3mm	30fps
2			$450 \times 450 \mu\text{m}^2$	3um	30um	200um	3mm	30fps
3			$450 \times 450 \mu\text{m}^2$	2um	25um	200um	5mm	30fps
4			$430 \times 430 \mu\text{m}^2$	3um	30um	200um	3mm	30fps
5			$800 \times 500 \mu\text{m}^2$	5.5um	7.5um	500um	5.5m	2fps

1. Anthony A. Tanbakuchi et. al. Biomedical optics, 2006.
2. Joshua A. Udovich et al. Proc. of SPIE Vol.6432, 2007.
3. Houssine Makhoul et. al. Journal of Biomedical optics 13(4), 2008.
4. Anthony A. Tanbakuchi et. al. Photonics, 2008.
5. W. Piyawattanametha et al. McGraw Hill Professional, New York, NY, 2011.

② 세포내시경(Endocytoscopy, EC)

세포내시경은 전술한 공초점현미경내시경 (CLE)과 마찬가지로 장치 일체화(endoscope based system)형과 프로브(probe based system)형 두 가지가 존재하며, 최근 연구에서는 methylene blue나 crystal violet 단독 도포보다는, 두 가지 색소를 함께 사용하는 것이 대장 세포의 핵과 선(gland)을 좀 더 빠르게 평가하는데 도움을 주는 것으로 보고되고 있음. 세포내시경은 영상이 컬러로 구현되나, 가장 표면의 세포층 아래로는 볼 수 없다는 단점이 있으며, 아직 상용화 되어 있지 않아 CLE와 세포내시경의 비교 연구에는 제한이 있음.

③ 초음파내시경

초음파내시경을 이용하면 암이 존재하는 부위에서 벽 구조의 단층상 변화를 해석하여 위암의 심달도를 진단할 수 있으며, 또한, 위 주변에 존재하는 림프절 전이 여부도 판정이 가능함.

④ 협대역내시경

내시경에서 사용되는 빛의 영역을 취사선택함으로써 보다 좋은 영상을 얻는 방식인 협대역 필터 영상의 개발로서, 기존의 내시경에서 사용되던 백색광을 버리고 주로 짧은 파장의 빛만을 사용하여 영상을 얻는 방법임. 미세한 혈관상이나 pit pattern을 색소의 도움 없이도 관찰할 수 있다는 장점을 가지고 있음.

⑤ 자가형광내시경

자가형광내시경은 종양에 특이적인 자가형광을 검출하여 진단을 하는 내시경으로서, 조직에서 방출된 자가형광과 반사광을 감지한 후 필터를 이용해 490-625 nm의 파장만 영상화 하도록 하여 반사된 청색빛은 버리고 자가형광, 녹색, 적색 반사광으로 영상을 구성하게 됨.

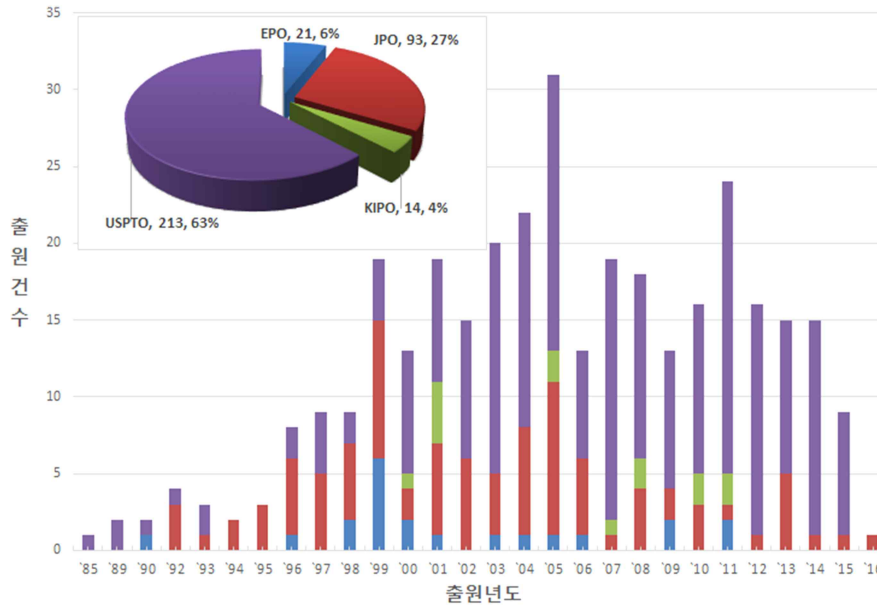
위의 표재성 종양 병변 진단에 대해 일반 내시경과 자가형광내시경을 비교한 연구에서 자가형광내시경은 64%의 민감도를 보여 일반 내시경에 비해 우월한 민감도를 보이지 못했으며 특이도 역시 40%로 낮아 높은 위양성률을 보였음. 또한, 조기위암병변에 대하여 일반 백색광내시경, 자가형광내시경, 색소내시경을 이용해서 병변의 경계를 평가한 연구에서는 검사 정확도가 각각 36%, 68%, 91%로 보고되어 자가형광내시경은 색소내시경에 비해 검사의 정확도가 떨어졌다. 특히 병변이 궤양형이거나 궤양 흔적이 있는 경우, 염증이 심할 경우에 자가형광내시경에서 병변의 범위가 과장되게 나타남.

⑥ OCT의 내시경 응용

OCT 내시 현미경은 OCT의 가장 큰 장점 중 하나인 작은 단모드 광섬유(single-mode fiber)로 구성되어, 상기 광섬유 프로브를 내시경에 삽입하여 외부로부터의 접근이 쉽지 않은 혈관, 후두, 위장 등의 조직을 비침습적 또는 최소침습적으로 진단할 수 있음. OCT 내시 현미경은 빛을 집적하여 스캔하는 방법이 광섬유 프로브의 직경을 크게 늘리지 않는 방식으로 고안될 수 있으면 단독 내시경 형으로 또는 기존의 내시경과 접목되어 임상에 사용될 수 있음.

(2) 특허동향

(가) 전체 연도별 출원 동향



[그림 16] 전체 연도 국가별 출원 동향

생체내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경 분야 전체 출원 동향을 살펴보면, 관련된 출원이 80년대 중반부터 시작되었으며, 본격적으로는 99년대 후반을 넘어서면서 전반적으로 증가한 것을 알 수 있음.

내시경용 광학현미경은 내시경을 통해 조직검사(생검)가 가능할 수 있는 기술을 총망라함. 다만, 내시경에 부착되어 조직을 직접 채취 생검을 진행하는 기능을 제외하고, 광학 생검이 가능한 기술을 중점적으로 확인하였음에 유의하여야함.

80년대 중반부터 90년대 중반에 나타난 출원 건을 살펴보면, 주로 형광 내시경 장치에 관한 것이 주를 이루었으며, 본격적 광학현미경이 도입된 내시경은 90년대 후반부터 나타나기 시작하였음. 특히, 2005년

경에 가장 출원이 많이 진행되었고, 최근까지 유사한 건수로 출원이 진행되고 있는 것으로 확인되고 있음.

특허 점유율 측면에서는, 미국이 전체 특허의 약 63%를 차지하고 있으며, 다음으로 일본이 27%, 유럽 6%, 한국 4% 순의 출원율을 보이고 있음.

내시경용 광학현미경 분야는 현재 상기 특허 점유율뿐만 아니라 그래프에 나타나있는 바와 같이, 비교적 미국 및 일본에서의 출원이 증가하고 있는 추세이며, 유럽 및 한국의 출원은 다소 저조한 것으로 판단됨. 내시경을 통한 광학 생검은 외상이 적고, 비용 절약을 가져올 수 있다는 점에서 성장 가능성이 큰 시장으로 평가받는 것으로 추정됨.

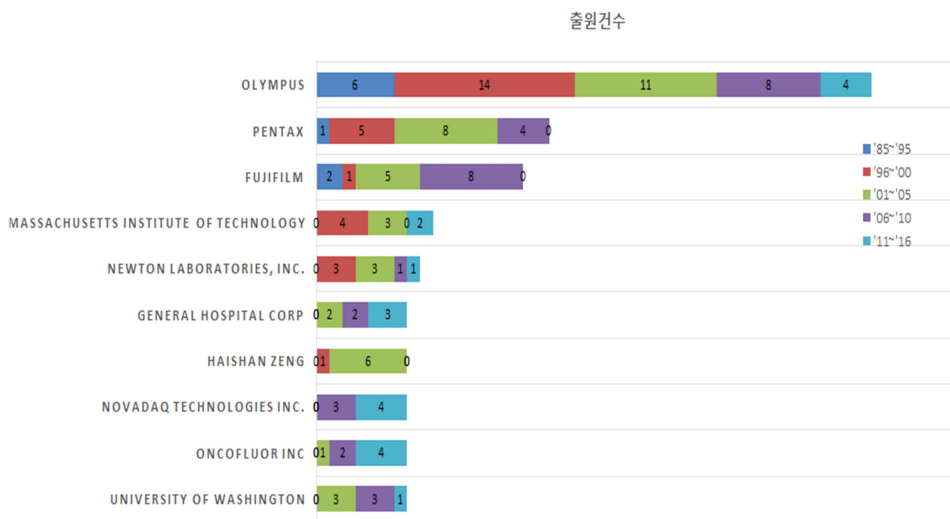
(나) 주요 출원인별 특허동향

출원 동향에서 의미 있는 공동출원인 경우, 공동출원인을 개별 출원인으로 취급하여 분석함. 주요출원인은 다출원을 기준으로 상위 10개의 출원인으로 선택하였음. 주요 출원인은 순서대로 OLYMPUS, PENTAX, FUJIFILM, Massachusetts Institute of Technology, Newton Laboratories, Inc., GENERAL HOSPITAL CORP, Haishan Zeng, Novadaq Technologies Inc., ONCOFLUOR INC, University of Washington이었음.

주요 출원인 중 시장에서 의료 내시경 및 현미경 등 광학 전문 분야에 비교적 잘 알려진 일본 기업 OLYMPUS가 최다 출원인으로 확인되었으며, PENTAX 및 FUJIFILM이 그 뒤를 잇는 최다 출원인으로 주요 광학 전문 분야 기업이 상위권에 포진되어 있는 것을 확인할 수 있었음.

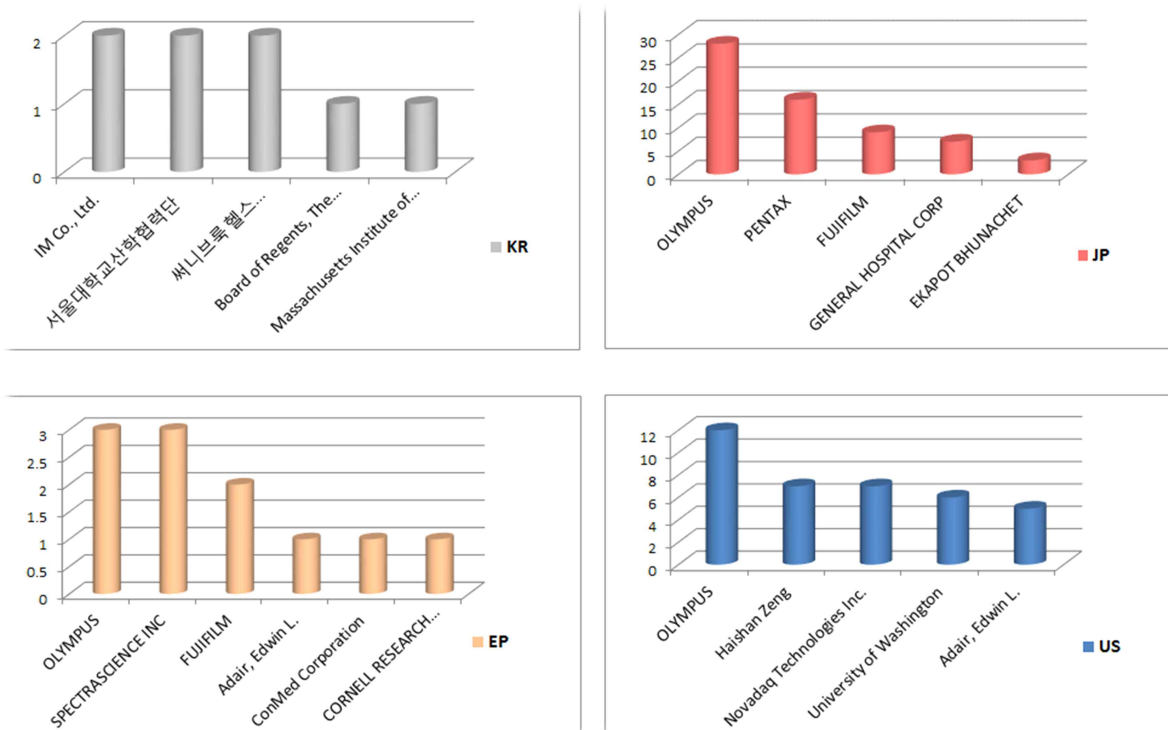
출원인 국적으로 보면, 전술한 바와 같이, 일본 기업이 다출원인 최상위권에 포진되어 있으며, 메사추세츠공과대학교, Newton Laboratories, Inc., 등 미국기업이 다출원인에 포함되어 있음.

일반적으로 전세계 연성 의료내시경 시장은 주로 일본의 Olympus, Pentax, Fujinon 3개 회사에 의해 주도되고 있으며 시장 점유율이 거의 90%에 가까움. 특히 또한 일본 기업들이 많은 것을 알 수 있음. 일본 올림푸스사의 경우 56종의 내시경으로, 세계 내시경시장의 47%를 확보하고 있어, 현재 의료용 내시경 시장에서 국내기술의 진입장벽이 매우 높으나, 이스라엘의 Given Imaging사는 최근 5년간 캡슐형 내시경이라는 혁신 기술을 통해, 진입장벽이 매우 높은 의료 내시경 시장의 5%를 확보하였음. 따라서 신기술을 통한 시장 확보전략이 매우 시급함.



[그림 17] 주요 출원인 출원 동향

(다) 국가별 특허동향



[그림 18] 국가별 출원 동향

각 국가별 관련 특허 출원인을 살펴보면, 한국의 경우, IM CO., LTD, 서울대학교 산학협력단, 써니브룩헬스 사이언시즈 센터가 2 건의 출원으로 가장 많은 출원을 진행하였음. 한국에서 내시경용 광학 현미경 관련 기술 출원은 기업, 학교뿐만 아니라 연구소에서 출원이 진행되고 있는 것을 확인할 수 있음.

일본의 경우에는 내시경용 광학현미경 분야의 최다 출원인은 28건을 출원한 OLYMPUS이며, 그 다음으로 16건의 PENTAX, 9건의 FUJIFILM 등의 순서로 조사되었으며, 일본에서의 출원은 세계적으로 광학 전문 분야로서 기술을 인정받고 있는, 자국 기업이 출원을 많이 진행하고 있는 것으로 확인되었음.

유럽의 경우, 내시경용 광학현미경 분야의 최다 출원인은 3건을 출원한 OLYMPUS 및 SPECTRASCIENCE INC이며, 그 다음으로 2건을 출원한 FUJIFILM 등의 순서로 조사되었으며, 유럽의 경우도 OLYMPUS 및 FUJIFILM이 출원 강세를 나타내고 있는 것을 확인할 수 있었음.

미국의 경우, 내시경용 광학현미경 분야의 최다 출원인은 12건을 출원한 OLYMPUS이며, 그 다음으로 7건을 출원한 Haishan Zang 및 Novadaq Technologies Inc 등의 순서로 조사되었으며, 미국 역시 OLYMPUS사의 기술이 최다 출원을 한 것으로 보이고 있음.

(라) 관련 특허분석

[표 9] 관련 특허분석1

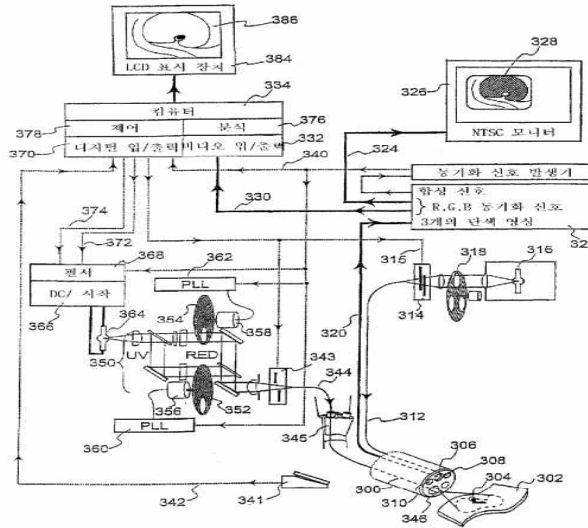
서지사항			
분야	내시경용 광학현미경	출원번호	JP2002-186482(2002.02.26.)
국문 명칭	형광 관찰 내시경용 처치구		
출원인	OLYMPUS CORP		
공개번호	JP 2004-024618	등록번호	
법적상태	공개	세부분야	
발명 요약			
<p>본 발명은 형광 관찰하에서도 시인성이 좋은 형광 관찰 내시경용 처치구를 제공하는 데 있음. 본 발명은 여기광 조사에 의해 생체 조직에서 방사되는 형광을 관찰하기 위한 형광 관찰 내시경과 함께 이용되는 파지 겸자 (1)에 있어서, 그 파지 겸자 (1)의 선단에 적어도 처치구 삽입 방향과는 다른 방향을 향하고 광을 발하는 발광부 (17)를 구비하고 있음.</p> <p>또한, 본 발명은 종양이 발하는 형광의 강약 혹은 색상에 따라 발광 수단으로부터의 발광량이나 색 등의 특성을 변경 가능하기 때문에, 형광의 강도가 미약한 경우나 방식이나 방법식이 다른 형광 관찰에도 종양 조직의 형광 시인성을 저하시키지 않고 대응할 수 있음.</p>			
검토 의견			
<ul style="list-style-type: none"> ○ 조직에 형광제에 투여에 의한 형광 내시경 <ul style="list-style-type: none"> - 여기광 조사함으로써, 종양 조직에 축적한 형광제에서 방출되는 형광상을 관찰하고, 그 형광상의 유무나 형광상의 형상 등을 관찰함으로써, 종양의 유무나 종양 상태의 진단이 가능할 수 있음. ○ 처치구 삽입 방향을 알리게 하는 발광 수단 <ul style="list-style-type: none"> - 형광 관찰에 의한 처치구가 명료하게 나타나지 않는 문제를 해결하기 위한 레이저 광 조사 구성을 제시 			

[표 10] 관련 특허분석2

서지사항			
분야	내시경용 광학현미경	출원번호	KR2001-7009361(2001.07.25.)
국문 명칭	내시경 진단용 자가 형광 영상화 시스템		
영문 명칭	AUTOFLUORESCENCE IMAGING SYSTEM FOR ENDOSCOPY		
출원인	뉴턴 래보러토리스, 인코포레이티드		
공개번호	KR 2001-0110420	등록번호	
법적상태	공개	세부분야	

발명 요약

본 발명은 비디오 내시경을 통해 조직의 자가 형광을 영상화하기 위한 시스템 및 방법을 개을 개시함. 보다 구체적으로, 상기 시스템은 조직의 자가 형광을 유도할 수 있는 자외광과 자가형광을 거의 또는 전혀 유도하지 않는 가시광의 양자를 제공할 수 있는 광원, 양자의 파장 대역을 동일한 겹보기 공간 및 각 방향 광도 분포로 조직에 전송하는 광학 시스템, 내시경의 말단 측 선단부에 있는 단일의 영상화 기준을 사용하여 결과적으로 생긴 가시 형광 영상 및 가시 반사 영상을 디지털 방식으로 얻기 위한 수단, 및 그러한 영상을 디지털 방식으로 처리하여 조직 이형성증의 부위를 지시하는 표시를 하기 위한 최종적인 위색채 영상을 생성하는 수단으로 구성됨



검토 의견

- 조직에 형광제에 투여에 의한 형광 내시경
 - 여기광 조사함으로써, 중앙 조직에 축적한 형광제에서 방출되는 형광상을 관찰하고, 그 형광상의 유무나 형광상의 형상 등을 관찰함으로써, 중앙의 유무나 중앙 상태의 진단이 가능할 수 있음.
- 위색채 영상을 생성하는 수단
 - 이형성증이 있을 가망성이 높은 영역을 지시하는 쉽게 볼 수 있는 위색채(false color) 오버레이할 수 있는 구성을 제시

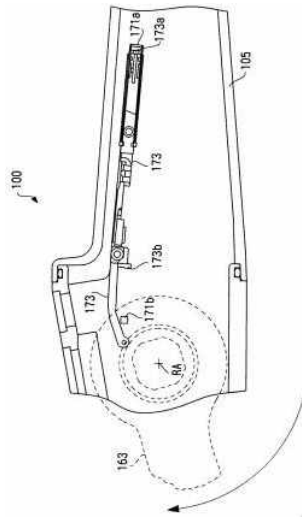
[표 11] 관련 특허분석3

서지사항			
분야	내시경용 광학현미경	출원번호	JP 2005-182150(2005.06.22.)
국문 명칭	공초점 내시경		
출원인	PENTAX CORP		
공개번호	JP 2007-000262	등록번호	
법적상태	공개	세부분야	

발명 요약

본 발명은 광원 장치가 내시경 본체에서 떨어져 있어도 공초점 관찰의 입사 광속의 집광 위치의 Z축 심도를 조정 가능하며 및/또는 내시경 관찰, 공초점 관찰을 하면서 처치구의 조작을 하는 것이 용이한 공초점 내시경을 제공하는 것임.

보다 구체적으로, 공초점 관찰을 위한 공초점 관찰부에 내장된 공초점 관찰용 부재를 구성하는 광학 부재 중 적어도 일부를 구동해 공초점 관찰의 입사 광속의 집광 위치의 심도를 변화시키는 Z축 심도 조절 기구를 조작하기 위한 조작 수단이 공초점 내시경의 핸들부에 마련되어 있는 구성으로 함. 또한, 조작 수단이 제1 위치와 제2 위치 사이에서 이동 가능한 레버를 가지며, 이 레버를 이동시킴으로써 집광 위치의 심도를 변화시키도록 Z축 심도 조절 기구가 구동되는 구성으로 하고 있음.



검토 의견

- 공초점 관찰용 부재
 - 레이저광 등의 광속(이하, 입사 광속과 칭)을 집광렌즈로 소정의 위치에 집광하고 그 집광 위치로부터의 귀환광을 집광 위치와 공액의 위치에서 초점 조절시키고 초점 조절시킨 광의 광량에서 집광 위치의 휘도 정보를 얻는 공초점 주사 시스템을 제시함

[표 12] 관련 특허분석4

서지사항			
분야	내시경용 광학현미경	출원번호	US2007-444703(2007.10.09.)
영문 명칭	Forward-Looking Optical Coherence Tomography Endoscope		
출원인	Martin Feldman외 1명		
공개번호	US 2004-024618	등록번호	
법적상태	공개	세부분야	

발명 요약

본 발명은 진보된 OCT 내시경 프로브에 관한 것으로서, 보다 구체적으로 환자 안에서 조직의 광학 영상을 획득하기 위해서, 종래 내시경에 공간섭단층촬영장치 (OCT)가 결합함으로써, 고체 조직에서 생체 검사 (biopsy)가 가능한 것을 특징으로 함.

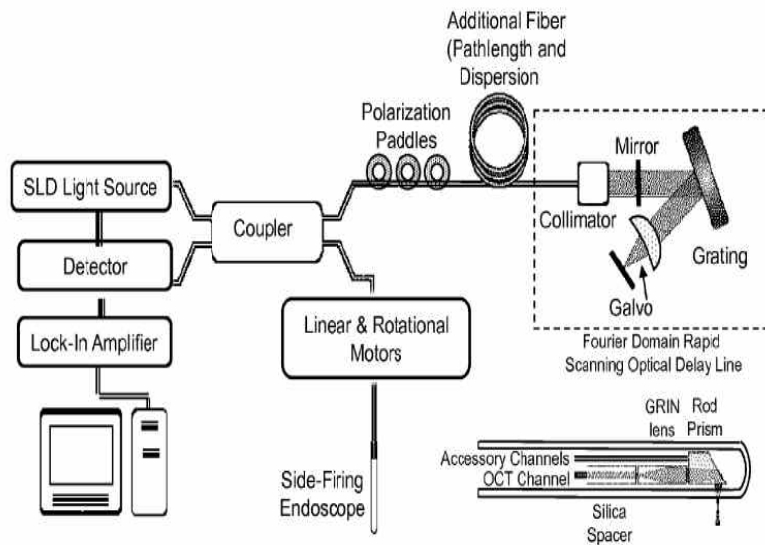


Fig. 4

검토 의견

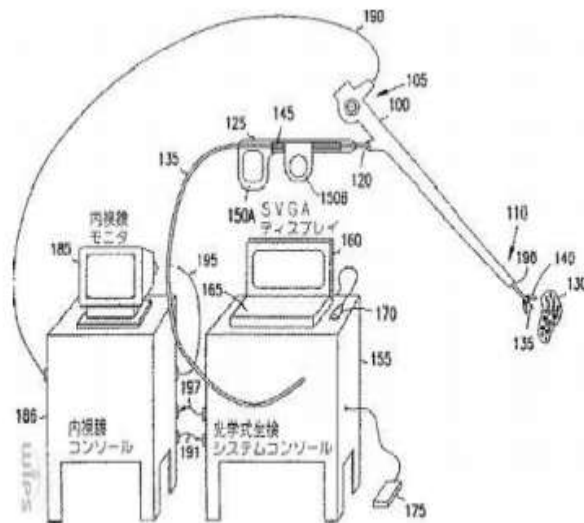
- 공간섭단층촬영장치 (OCT)
 - y 생체에 근적외선을 스캔하면서 조사하여 각 조직에서 반사된 빛의 세기를 여러 각도에서 측정하여 컴퓨터로 신호처리함으로써 조직의 영상을 얻는 구성을 제시하고 있음.

[표 13] 관련 특허분석5

서지사항			
분야	내시경용 광학현미경	출원번호	JP2000-535257(1999.03.09.)
국문 명칭	광학 생검 장치 및 조직 진단 방법		
출원인	SPECTRASCIENCE INC		
공개번호	JP 2002-505900	등록번호	
법적상태	공개	세부분야	

발명 요약

본 발명은 광 유도 형광 등의 형광 분광 분석에 의해 조직을 특정하는 시스템임. 형광 증강제를 필요로 하지 않는 내생 조직으로부터의 자연 형광이 정상 조직, 과형성 조직, 종양 조직 및 선암을 식별하기 위해 사용되며, 즉시적인 진단 및 처치를 위해 통합화된 내시경 진단 처치 장치의 사용을 가능하게 함.



[도 1]

검토 의견

- 종래 현미경
 - 뷰잉 광학 기기와 관을 가지는 내시경을 제시.
- 진단용 광섬유
 - 내시경의 말단부에 도입되어 조직에 전자 여기 에너지를 송수신하여 형광의 스펙트럼을 분석하여 생검할 수 있는 구성을 제시하고 있음.

※ 특허분석은 본 연구의 대상품목의 내용과 완전히 일치하지는 않으나 기술적으로 유사한 특허를 조사 및 분석하였음

1. 임상시험의 제목

‘내시경용 광학현미경’의 안정성과 유효성을 증명하고자 하는 임상시험의 목적을 구체적으로 알 수 있도록 기입한다.

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

예) 위암 환자의 감시림프절생검에서 내시경용 광학현미경의 유효성

위암을 진단 받은 환자에서 림프절 절제술의 시행 여부를 결정하는 감시림프절 생검에서 복강경 내시경용 광학현미경의 유효성을 평가하기 위한 임상시험

2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지

식약처장은 [의료법]에 따른 의료기관 중 임상시험에 필요한 시설, 인력 및 기구를 갖춘 의료기관을 임상시험기관으로 지정하여 운영하고 있으며, 임상시험기관은 [의료기기 임상시험기관 지정에 관한 규정 (식약처 고시)] 에 따라 식약처장으로부터 의료기기 임상시험기관으로 지정받은 곳이어야 한다.

예)

2.1 임상시험 실시기관

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

※ 다국가 임상시험일 경우 임상시험이 실시되는 기관을 기록한다.

3. 임상시험 책임자·담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

시험자는 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 포함한다.

시험책임자는 임상시험기관에서 임상시험 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람으로서, 전문지식과 윤리적 소양을 갖추고 해당 의료기기의 임상시험을 실시하기에 충분한 경험이 있는 자가 선정되어야 한다.

시험담당자는 시험책임자의 위임 및 감독 하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사, 치과의사, 한의사 및 그 밖의 임상시험에 관여하는 사람을 말하며, 각 임상시험기관의 적절한 임상시험의 수행을 위하여 임상시험기관 및 시험자의 의견을 조정하기 위하여 조정위원회를 설치하고 시험조정자를 선정할 수 있다. 공동연구자로 의학통계전문가, 의료기기 전문가 등을 포함하여 작성한다.

예)

3.1 시험책임자

성명	소속기관명	전공	직위	전화
000	000병원	00학	교수	00-000-0000000

3.2 시험담당자

성명	소속기관명	전공	직위	전화
000	000병원	00학	임상의	00-000-0000000
000	000병원	00학	임상의	00-000-0000000

3.3 공동연구자

성명	소속기관명	전공	직위	전화
000	000병원	00학	부교수	00-000-0000000

3.4 통계학자

성명	소속기관명	전공	직위	전화
000	00대학교	00학	000	00-000-0000000

3.5 유효성평가자(해당될 경우)

성명	소속기관명	전공	직위	전화
000	000병원	00학	임상의	00-000-000000

3.6 임상시험조정자

성명	소속기관명	전공	직위	전화
000	00대학교	00학	부교수	00-000-000000

4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

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

예)

4.1 의료기기 관리자

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

5. 임상시험을 하려는 자의 성명 및 주소

임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임이 있는 자로서 해당 의료기기의 제조업자 또는 수입업자가 해당된다. 의뢰자는 임상시험모니터 요원을 지정하여야 한다. 임상시험모니터 요원을 지정하여야 한다. 임상시험모니터요원의 선정, 자격기준, 수행임무 등에 대한 사항은 [의료기기법 시행규칙] 별표2의2 “의료기기의 임상시험 관리기준” 제8호머목 (모니터링)에서 정하고 있다.

예)

5.1 의뢰자

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

5.2 모니터요원

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

5.3 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

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

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

6.1 임상시험의 목적

예) 위암 환자의 감시림프절생검에서 내시경용 광학현미경의 유효성

위암을 진단 받은 환자에서 림프절 절제술의 시행 여부를 결정하는 감시림프절 생검에서 복강경 내시경용 광학현미경의 유효성을 평가하기 위한 임상시험

□안정성 평가

- 합병증 발생율 (Adverse Event Rate)
- 부작용 발생율 (Side Event Rate)

□유효성 평가

- 감시림프절 발견 비율 (Sentinel Node Detection Rate)
- 림프절전이 진단 정확도 (Accuracy of nodal evaluation for metastasis)
- 위음성 감시림프절 생검 결과 (False-negative Sentinel Node Biopsy)

6.2 임상시험의 배경

예)

6.2.1 임상시험용 의료기기

(1) 개발한 내시경용 광학현미경은 아래의 도식도와 같이 내시현미경 카테터, 공초점 광학시스템, 복합영상장치, 이렇게 3가지의 모듈로 이루어져 있음.

내시현미경 카테터의 경우, 전면부 레이저 스캐닝을 위해 PZT(압전소자)를 이용한 광섬유 스캐너, 대물렌즈 등으로 이루어져 있음. 낮은 전압에서 큰 스캐닝

범위를 얻기 위해 광섬유의 공진주파수로 구동함. 또한, 적절한 스캐닝 패턴을 얻기 위해 미세 실리콘 구조물을 설계하여 광섬유에 부착, 광섬유의 공진주파수를 변조시켜 리사쥬 패턴을 구현함.

(2) 공초점 광학 시스템의 경우 레이저에서 나오는 빔을 카테터에 전달하고 카테터를 통해 샘플에서 나오는 형광 빛 신호를 전기 신호로 바꿔주는 검출기로 전달함.

(3) 복합영상장치는 검출기가 측정한 전기 신호를 디지털 신호로 변환하여 영상으로 복원시켜 최종 결과물을 산출함.



그림1. 공초점 내시현미경 시스템

(4) 생체 내 안전 전압인 40Vpp 에서 600um x 600 um 의 스캐닝 범위를 만족하며 빔의 크기는 12 um 으로 측정됨. 내시현미경 카테터로 구현한 리사쥬 스캐닝의 광학 이미지는 아래 그림과 같음.

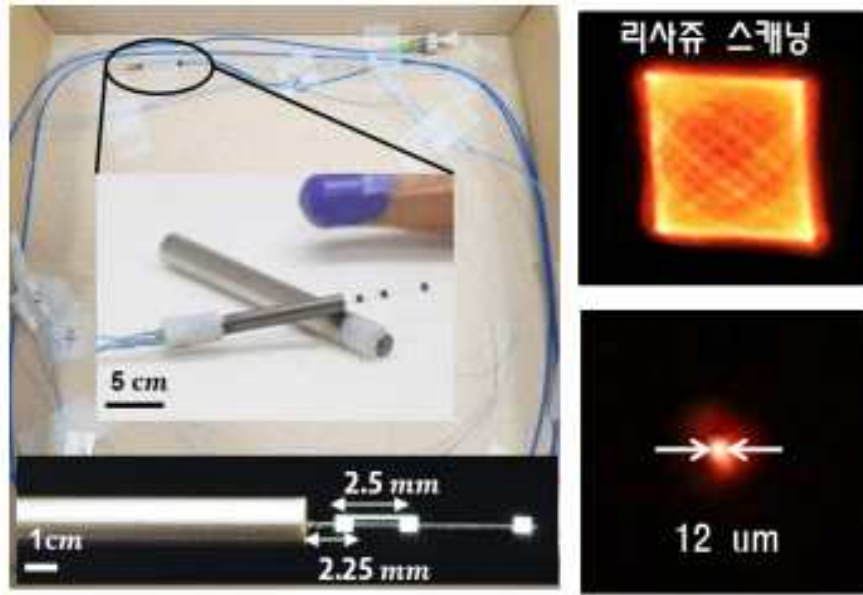


그림2. 리사주 스캐닝 광학 이미지

(5) 1 kHz 근처의 구동주파수를 구현하며 10 Hz의 프레임 속도를 구현하였으며 실시간 금속 패턴 반사 이미지와 in-vivo 쥐 혈관 형광 이미지를 획득함. (Lateral resolution : 7μm) 획득한 이미지 결과는 아래와 같음.

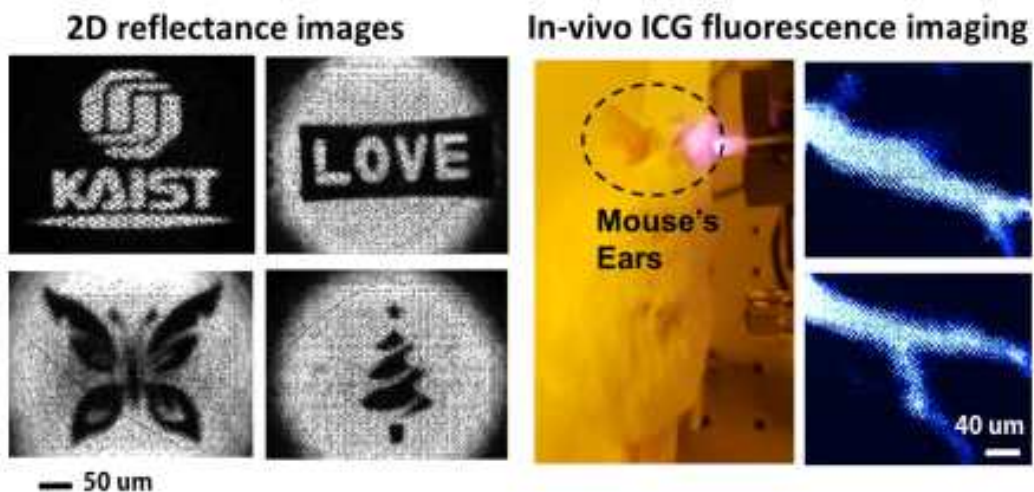


그림3. 금속 패턴 반사 이미지 및 쥐 혈관 형광 이미지

(6) 수술 전 환자의 위암 병변에 내시경을 이용하여 인도시아닌그린 (IndoCyanine Green : ICG) 를 국소주입 후 수술시 복강경 내시경용 광학현미경을 통해 감시림프절을 탐색한다. 광학현미경을 통해 탐색한 감시림프절에 표식을 시행하고 예정된 위절제술 (D2 gastrectomy) 를 시행한다. 수술 후 조직검사를 통해 표식된 감시림프절이 실제 림프절인지를 확인하고 위암의 전이여부를 확인

한다. 그 외 절제한 모든 림프절에서 동일한 결과를 확인한다.

6.2.2 대상질환

(1) 위암 (gastric cancer) 의 특징 : 위암은 우리나라와 일본을 포함한 아시아인에서 가장 높은 발병율과 사망률을 지님.

(2) 위암 (gastric cancer) 의 진단: 위암은 조직검사를 통해 진단되며, 최근 내시경의 발달과 건강검진의 대중화로 조기위암 (Early Gastric Cancer : EGC)으로 진단받는 환자들이 증가하고 있음. 조기위암은 림프절 전이 여부에 관계없이 암의 침윤이 점막층 또는 점막하층에 국한된 위암을 말함. 위암은 조직의 크기 (size), 침범깊이 (depth) 및 주변장기로의 침범여부 (local invasion), 주변 림프절 전이 (lymph node metastasis) 여부 및 원격 전이(distant metastasis) 를 종합하여 병기 (stage) 를 설정하게 됨. 상기에서 언급한 이유로 조기 위암의 진단율이 증가하고 있고, 이는 림프절 전이가 없이 위에 국한된 위암의 진단율이 높아지고 있음을 의미함. 우리나라의 데이터를 보면 위암 환자의 50~60% 가 조기위암 환자임.

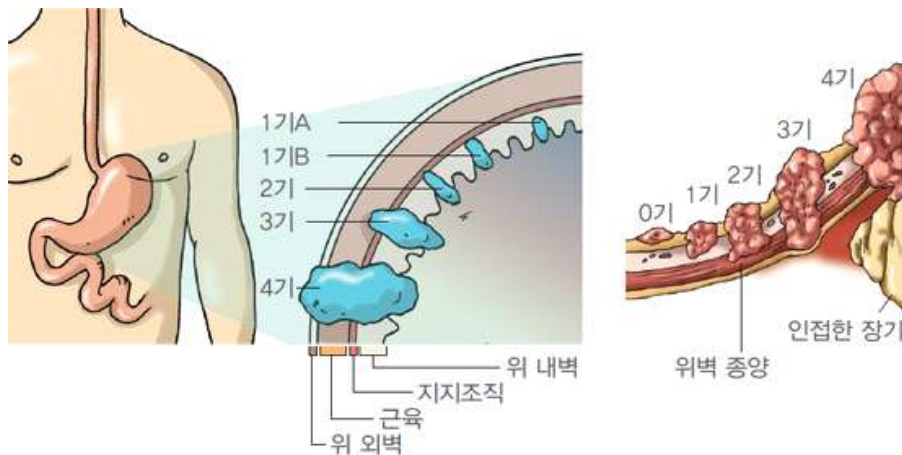


그림1. 위암의 분류

(3) 위암 (gastric cancer) 의 치료 : 내시경적절제가 가능한 조기위암을 제외하면, 수술적 절제가 가능할 경우 위절제술 및 D2 림프절절제술 (gastrectomy with D2 lymph node dissection : D2 gastrectomy) 이 세계적으로 인정받는 표준 수술 방법 (standard surgical approach) 임. 수술적 치료가 불가능할 경우 항암

화학요법 등을 고려함.

진행 단계	내시경 이미지	치료방법	5년 생존율
1기 점막이나 점막하층에 암이 국한되고 주위 림프절에 전이가 없는 단계		내시경적 절제 외과적 수술	86%~95%
2기 암이 근육층까지 침범했고 주변 림프절을 침윤한 단계		외과적 수술	71%
3기 장막층에 침습이 있거나 주위 림프절 전이가 있는 경우		외과적 수술	35%~59%
4기 주위 장기로 전이된 경우		외과적 수술 항암화학요법	17%

그림2. 위암 병기에 따른 치료 및 생존율

(4) 조기위암 (EGC) 의 치료 : 조기 위암은 내시경적 점막절제술, 내시경적 점막절개박리술, 외과적 근치술의 치료 방법이 있다. 그 중 내시경적 위암수술은 1. 림프절전이가 없으며, 2. 분화형 M암, 3. 케양병변이 없으며, 4. 크기가 2cm 이내일 경우만 시행 가능하고 그 외는 상기에서 기술한 D2 gastrectomy를 시행한다. 림프절전이가 없는 환자에서 림프절절제술을 어느 정도 시행해야 하는지는 논란이 있으며 D2 gastrectomy 에 비해 좁은 범위의 림프절을 절제하는 D1 gastrectomy 는 수술 위험도, 합병증 발생 면에서 당연히 더 좋은 결과를 갖는다.

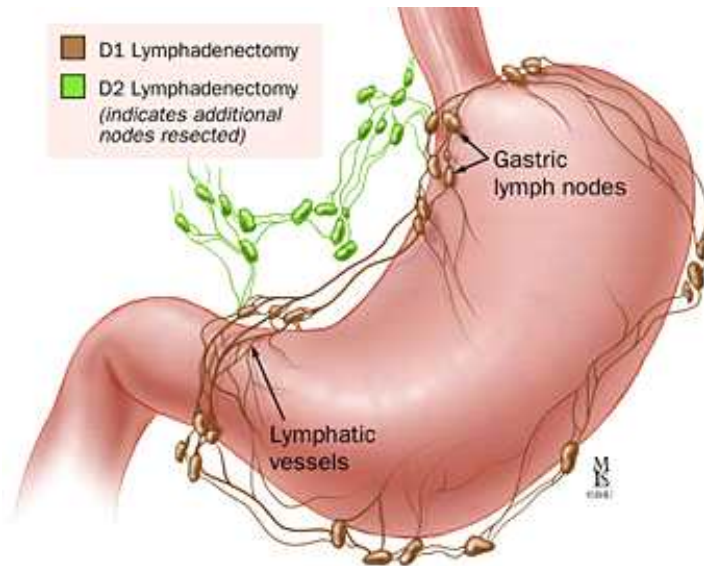


그림3. D1, D2 림프절절제술의 범위 비교

그러나 수술 전 림프절 전이 여부를 정확히 진단할 수 있는 기술이 제한되어 D2 gastrectomy 가 표준 치료로 인정받고 있고, 림프절전이가 없는 환자에게도 치료 방법으로 적용되고 있다. 이에 감시림프절생검 (sentinel node biopsy) 이 새로운 치료법으로 대두되고 있다.

(5) 감시림프절생검 (sentinel node biopsy : SNB) : 감시림프절 (sentinel node : SN) 은 특정 장기에서 가장 먼저 도달하는 림프절로, 감시림프절생검을 시행하고 암 세포의 전이가 없으면 림프절수술을 시행하지 않거나 최소한으로 시행하고, 림프절전이가 있는 경우 림프절절제술을 시행하게 된다. 감시림프절은 특정 장기에서 가장 먼저 도달하는 림프절이며, 림프절전이는 감시림프절부터 전이된 후 다른 림프절로 퍼져나가는 특징이 있다. 감시림프절에 전이가 없을 경우 다른 림프절에도 전이가 없다고 판단할 수 있는 근거가 된다. 감시림프절생검은 이미 악성흑색종이나 유방암에선 표준 치료법으로 인정받고 있으며 위암에서도 최근 감시림프절생검의 중요성이 널리 인정되고 연구되고 있다. 위암 발생율이 높은 일본의 최근 대규모 다기관연구에 따르면 감시림프절 발견 비율은 97.5% (387/397) 에 이르며 그 중 57명에서 림프절전이가 실제로 확인되었고, 53명에서 감시림프절생검술로 미리 진단하여 99% (383/387) 의 림프절전이 진단 정확도를 보였다.

(6) 감시림프절생검 (SNB) 방법 : 감시림프절생검은 수술 전 특수염료를 내시경을 이용하여 암 주변부에 국소주입하고 수술 중 이를 검출할 수 있는 감마프로브 (gamma probe) 를 이용하여 감시림프절을 찾게 된다. 그러나 감마프로브는 실제 감시림프절을 화면으로 보여주는 기술이 아니라, 감시림프절 주변으로 프로브가 위치할 경우 수치 및 경보음을 통해 술자에게 정보를 주는 방식으로 위치 정확도가 높지 않으며 감시림프절을 찾지 못하거나 림프절이 아닌 조직을 생검하게 되는 경우가 많다. 또한 감마프로브를 조작하는 술자의 경험에 따라 정확도에 많은 차이를 보이게 된다.

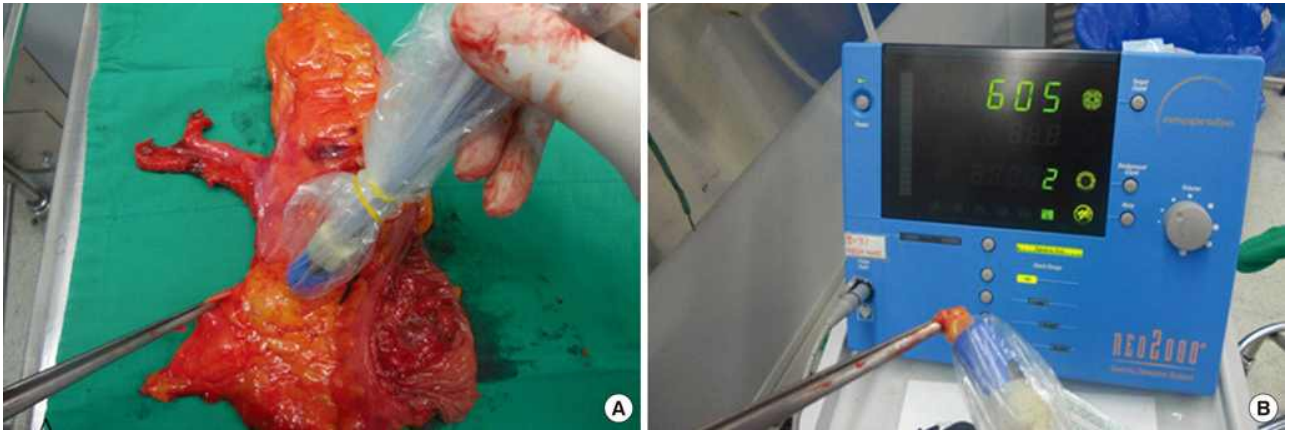


그림4. 감마프로브를 통한 감시림프절의 탐색

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

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

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

예)

7.1 의료기기의 사용목적

위암의 감시림프절생검이 적용되는 질환.

8. 피험자의 선정기준 · 제외기준 · 인원 및 그 근거

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

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

○ 피험자수의 결정

임상연구에서 연구대상자의 수는 연구목표를 분석할 수 있을 정도의 충분한 수가 보장되어야 한다. 1차 주효과 변수를 기준으로 판단해야 하며, 임상시험대상 피험자 수의 결정 방법 및 근거가 기술되어야 한다. 그러나 최근 임상연구가 점차 복잡해짐에 따라, 다양한 연구목적에 평가하기 위하여 1차 주효과 변수 뿐만 아니라 2차 효과 변수와의 조합 등의 방법이 분석에 고려되고 있다.

표본수가 너무 작다면 의료기기의 효과를 파악해낼 수 있는 검정력이 상대적으로 낮아지는 문제점이 있다. 반대로 너무 많으면 지나치게 많은 시간과 자원을 소모하고, 비윤리적이며, 환자들이 더 좋은 처치를 받을 수 있는 기회를 박탈하는 연구가 될 것이다. 따라서 최적의 표본수를 계산한 뒤 연구를 수행하는 것은 매우 중요하다.

○ 선행연구 또는 문헌 리뷰를 통한 예상되는 효과 차이(및 표준편차)

연구대상자 수의 결정 공식은, 연구디자인, 주효과 변수의 종류, 분석방법에 따라 다양한 형태로 구성되어 있기 때문에 이에 대한 전문적인 지식이 요구된다. 연구대상자의 수 산출에 있어 중요한 요건 중 하나는 선행연구 또는 문헌 리뷰를 통해 얻어진 ‘예상되는 치료 효과의 차이’ 및 표준편차에 대한 정보의 획득인데, 선행연구를 통한 근거 자료 및 과학적으로 타당한 설명이 반드시 이루어져야 한다.

※ 아래 제시된 예시는 임상시험계획서 작성편의를 위해 가정에 의해 기술된 사항으로 실제 임상시험을 실시하기 위한 계획서 작성 시에는 해당 임상시험의 목적 및 근거에 따라서 타당하게 작성되어야 한다.

예)

8.1 선정기준

- | |
|--|
| (1) 술전 조직검사서 선암 (adenocarcinoma) 로 진단받은 임상적 병기 T1N0M0 혹은 T2N0M0 의 위암 환자로 단일원발병변의 크기가 4cm 이내여야 한다 |
| (2) 20~70세 사이의 성인으로, 임상 시험에 자발적으로 동의하고 제외 기준에 속하지 않아야 한다 |
| (3) 임상시험에 자발적으로 동의하고 Follow-up 방문이 가능하여야 한다 |

8.2 제외기준

- (1) 내시경적 점막절제술, 내시경적 점막절개박리술의 대상이 되는 환자
- (2) 다른 치료를 받은 과거력이 있는 환자
- (3) 심각한 질환이 있거나 ASA (미국 마취과 학회에서 술 전 환자의 전신상태를 나타내는 지표)가 3인 환자

8.3 피험자의 수

□ 피험자 수는 유의수준을 5% 이하로, 검정력을 80% 이상으로 하여 계산한다. 이전 연구가 있을 시 그 결과 값에 따른 그룹간 차이 및 표준편차를 이용하여 피험자 수를 산정한다.

□ 피험자 수는 연구의 일차 유효성 평가변수(primary endpoint)를 어떤 지표로 하는지에 따라 달라진다. 또, 복강경 내시경용 광학현미경을 통한 감시림프절생검의 정확도에 대한 기대치가 어느 정도인지, 비교 대상이 무엇인지(기존 전통적인 감시림프절생검), 비교 방법(우위성 검정 혹은 비열등성 검정) 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서 각 연구마다 필요한 피험자수는 크게 차이가 날 수 있다.

□ 이런 이유로 피험자 수를 일괄적으로 정하는 것은 대단히 어려운 사항이지만, 기존의 감시림프절생검의 유효성을 평가할 때 어떤 형식의 연구를 수행했고 어느 정도의 피험자 수를 연구에 참여시켰는지를 참고할 수 있다.

□ 감마프로브를 이용한 전통적 방법의 감시림프절절제술과 복강경 내시경 광학현미경을 이용한 감시림프절절제술은 기존 전통적방법이 갖는 **술자의 경험, 기술과 주관적 판단에 의존함**에 비해 광학현미경은 객관적으로 영상을 통해 림프절을 탐색할 수 있기때문에 임상적 이득이 예상된다.

8.4 산출근거

예) 조기위암 환자의 감시림프절생검에서 내시경용 광학현미경의 유효성 평가
본 임상시험의 일차 목적은 복강경 내시경용 광학현미경을 통한 감시림프절 생검이 기존의 감마프로브를 사용한 전통적 감시림프절생검과 비교해 유효성 측면에서 비열등함을 보이하고자 하는 것이다.

본 임상시험의 일차 유효성 평가변수는 감시림프절 생검에 의한 감시림프절 발견 민감도(Sentinel Node Detection Sensitivity)이며, 이를 평가하기 위해 복강경 내시경용 광학현미경을 사용하는 방법이 감마프로브를 사용하는 전통적인 방법과 비교해 비열등함을 보이기 위한 통계적 가설은 다음과 같다:

$$\text{귀무가설: } H_0 : \pi_T - \pi_C \leq -\delta$$

$$\text{대립가설: } H_1 : \pi_T - \pi_C > -\delta \quad (\delta > 0)$$

여기서 π_T 및 π_C 은 각각 모집단 내에서 복강경 내시경용 광학현미경을 사용하는 경우와 기존의 감마프로브를 사용하는 경우의 감시림프절 발견 민감도를 의미하며, δ 는 비열등성 한계값(non-inferior margin)이다.

본 연구는 선정, 제외기준에 부합하는 연구대상자를 대상으로 복강경 내시경용 광학현미경을 사용하는 군과 기존의 감마프로브를 사용하는 군 중 하나에 무작위로 배정하는 평행설계(parallel design), 비열등성(noninferiority) 임상시험으로 계획되었다. 이를 위해 필요한 군 당 목표 분석대상자 수는 다음과 같이 산출된다.

$$\text{군 당 목표 분석 대상자 수: } n_{group} = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2 [\pi_T(1-\pi_T) + \pi_C(1-\pi_C)]}{(\pi_T - \pi_C - \delta)^2}$$

여기서 $z_{1-\alpha}$ 와 $z_{1-\beta}$ 는 각각 단측 유의수준 α 및 검정력 $1-\beta$ 에 해당하는 정규분포의 백분위값이다.

기존 연구 결과에 따르면 감시림프절 발견 민감도는 93.0% (Arigami, et al., 2017)에서 97.5% (Kitagawa, et al., 2013) 사이인 것으로 확인된다. 따라서 본 연구에서는 임상적 유용성을 갖는 감시림프절 발견 민감도로 95.0%를 가정하였다.

따라서 단측 유의수준 2.5% 하에서, 각 군의 감시림프절 발견 민감도가 95.0%라는 가정 하에, 군 당 75명의 연구대상자 수는 비열등성 한계 %를 사용해 복강경 내시경용 광학현미경을 사용한 감시림프절 발견 민감도가 기존의 감마프로브를 사용하는 것에 비해 비열등함을 보일 수 있는 최소 검정력 80%를 보장해주는 인원 수 이다.

$$\text{군 당 분석 대상자 수: } n_{group} = \frac{2(1.96 + 0.842)^2 [0.95(1 - 0.95)]}{0.1^2} = 74.5 \approx 75$$

임상시험 기간 중 중도 탈락률 10%를 감안하면 군 당 84명의 연구대상자 수가 필요하다.

$$\text{군 당 목표 등록 대상자 수: } n_{group}^* = \frac{n_{group}}{1 - 0.1} = 83.3 \approx 84$$

결론적으로 본 임상시험의 연구대상자는 두 군을 합쳐 168명이 필요하다.

9. 임상시험기간

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

※ 임상관찰 및 시험수행 기간 설정에 대한 근거자료 제출 필요

(예)

식품의약품 안전처의 임상계획 승인일로부터 OO 개월

- 대상자 모집기간 : OO 개월
- 임상시험 수행기간 : OO 개월
- 수술 후 평가기간 : OO 개월
- 통계처리 및 결과보고서 작성기간 : OO 개월

월	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
항목별												
대상자 모집기간	■											
임상시험 수행 기간		■	■	■	■	■	■	■	■	■		
수술 후 평가			■	■	■	■	■	■	■	■		
통계처리 및 결과보고서 작성											■	■

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

임상시험 방법은 해당 의료기기의 각 부분품에 대한 모양·구조 및 사용 전 준비사항/피험자에 대한 준비/적용부위의 선정 등 임상시험을 위한 준비절차와 사용 단계 절차, 관찰기간 동안의 절차에 대한 각 단계별 조작 순서, 병용 요법 등을 기술한다.

10.1 임상시험 디자인 및 피험자 배정

임상시험디자인은 임상시험의 계획 단계로 연구자가 임상시험을 통해 얻고자 하는 결과를 과학적으로 뒷받침해줄 수 있는 부분으로 임상시험의 목적에 맞도록 적절한 디자인을 사용하여 임상시험을 수행하여야 한다. 임상시험디자인에서 많이 사용되는 평행설계 (parallel design)에 대한 내용은 <표1>을 참고한다.

디자인 설계와 더불어 대조군 선정도 신중하게 고려되어야 한다. 기술적, 혹은 물리적 그리고 윤리적으로 비교임상을 실시하기에 매우 어려운 경우에는 단일임상을 실시할 수도 있으나 이는 극히 예외적인 경우에만 허용되어야 하며 대조군 설정은 시험군과 비교대상으로 무리가 없어야 한다. 예를 들어 사용목적 및 적용부위, 측정지표 등이 동일해야 한다.

임상시험 디자인에는 피험자 배정과 처리 할당에 있어 편의 (bias)를 줄이기 위한 확률화 (randomization)와 눈가림 (blinding) 전략이 <표2>와 <표3>을 참고하여 적절하게 포함되어야 한다.

[표 1] 평행 설계

구분	평행 설계
정의	피험자가 2개 이상의 군 중 한 군에 무작위 배정되며 각 피험자는 하나의 치료만을 받음
장점	간단하고 수행하기 쉬움 보편적으로 인정 급성 질병에도 적용 가능 통계적 분석 및 해석이 용이
단점	예후 인자의 고려가 어려움 피험자 모집이 느림

[표 2] 확률화 방법

구분	설명
단순 확률화 (simple randomization)	각 피험자는 각 군에 할당될 확률이 모두 같음 처리 할당의 확률화는 전체 N명의 피험자 각각에 대해 독립적으로 수행 실행하기 쉽지만 처리 불균형이 나타날 확률이 높음 임상시험에서는 거의 사용하지 않음
블록 확률화 (block randomization)	블록 지정 후 각 블록에서 확률화 할당 처리 불균형 해소 예후인자 고려가 힘들
층화 확률화 (stratified randomization)	주 변수의 영향을 미치는 예후인자에 대하여 층화한 후 각 층에서 단순 확률화 예후인자의 고려가 용이 예후인자가 많은 경우 수행이 힘들

[표 3] 눈가림 방법

구분	설명
개방형 (open-label)	눈가림을 사용하지 않는 임상시험 피험자가 어떤 치료를 받고 있는지 조사자와 피험자가 모두 아는 시험 조사자와 피험자의 심리에 따른 편의 (bias) 발생 가능
단일 눈가림 (single-blind)	피험자 혹은 조사자 어느 한쪽만이 처리 할당에 대해 모름 대부분 피험자 쪽에 눈가림 실시 눈가림되지 않는 쪽에 의한 임상적 평가의 편의 (bias) 발생 가능
이중 눈가림 (double-blind)	조사자와 피험자 모두 어떤 치료를 받고 있는지 모름 최적의 방법으로 약물치료의 경우는 double-dummy 사용

예)

가. 구체적인 연구방법

(1) IRB 승인 이후 00개월 간 대상 환자를 모집한다. (00명)

(가) 환자 모집 기간: 한달 평균 위암의 수술적 치료가 00건 시행되는 것을 고려하였을 때 총 환자 모집 기간이 00개월정도 소요될 것으로 예상됨.

(나) 감시림프절생검 방법:

1. 모든 환자는 수술 전 내시경을 이용하여 위암 병변을 확인함.

2. 모든 환자는 수술 전 내시경을 이용하여 위암 병변에 ICG를 병변의 상하 좌우 4곳의 점막하 부위에 국소주입을 시행 받음.

3. 수술 전 복강경 내시경용 광학현미경을 통해 감시림프절 여부를 확인하고 탐색되는 감시림프절에 표식을 시행함.

4. 예정된 D2 gastrectomy를 시행하고 수술 후 감시림프절 발견 비율 (Sentinel Node Detection Rate), 림프절전이 진단 정확도 (Accuracy of nodal evaluation for metastasis), 위음성 감시림프절 생검 결과 (False-negative Sentinel Node Biopsy), 부작용발생율 (Adverse Event Rate), 총 수술시간 (Total Operation Time) 등을 기록함.

(2) 조사 내용 및 분석:

- 수술 후 감시림프절 발견 비율 (Sentinel Node Detection Rate), 림프절전이 진단 정확도 (Accuracy of nodal evaluation for metastasis), 위음성 감시림프절 생검 결과 (False-negative Sentinel Node Biopsy), 합병증발생율 (Adverse Event Rate), 총 수술시간 (Total Operation Time) 등을 기존 연구결과와 비교하여 분석함.

나. 비교군 설정 및 무작위 배정 방법: 기존 일본에서 시행된 다기관 대규모 연구. Sentinel Node Mapping for Gastric Cancer: A Prospective Multicenter Trial in Japan

다. 시험약 투여·사용량, 투여·사용 방법, 병용 요법, 대조약 사용시 그 선택사
유: 수술 전 병변이 있는 곳에 국소적으로 ICG를 투여하며 이는 현재 안전성이
확보된 약물임.

11. 관찰항목, 임상검사항목 및 관찰검사방법

임상시험 전, 중, 후에 관찰해야 할 항목들을 나열한다.

임상시험 전 피험자 선정과정에서의 확인해야 할 사항, 임상검사, 피험자 동의서 유/무, 피험자 기초정보, 병력조사, 선정 및 제외기준, 식별코드 부여 등에 대해서 기술한다.

피험자의 방문 일에 따른 관찰시기별 관찰항목, 임상검사항목과 관찰검사 방법을 명시한다.

임상시험 중 관찰항목을 기술한다.

임상시험 후 이상반응 확인에 대해서 기술한다.

예)

11.1 주요 평가 항목

(1) 임상시험 전

(가) 피험자 선정과정 : 임상검사, 피험자 동의서 유/무, 피험자 기초정보, 병력 조사, 선정 및 제외기준, 식별코드 부여

(나) 임상시험 전 방문 일 : 진단, 병변상태, 전신상태, 술 전 합병증 발생여부

(2) 임상시험 중

임상시험에 따르는 전반적인 합병증 및 부작용 발생여부를 확인한다. (수술시간, 출혈량, 입원기간, 통증 등)

(3) 임상시험 후

위절제술과 동시에 시행된 림프절절제술의 검체를 대상으로 한다. 개발된 복강경 내시경용 광학현미경을 이용하여 관찰된 결과와 최종 병리 결과 (pathologic report)의 결과를 확인하여 림프절 유무, 암전이 유무를 판단한다.

광학현미경 표식	립프절 유무	암전이 유무
#1	유 / 무	유 / 무
#2	유 / 무	유 / 무
#3	유 / 무	유 / 무
#4	유 / 무	유 / 무
#5	유 / 무	유 / 무

감시립프절생검 정확도 : 조직검사상 림프절로 확인된 검체 (n) / 광학현미경으로 표식된 감시립프절 전체 (n)

립프절전이여부 판단 정확도 : 조직검사상 림프절의 암전이여부가 확인된 검체 (n) / 광학현미경으로 표식된 감시립프절 전체(n) - 조직검사상 림프절로 확인된 검체 (n)

11.2 기타 평가 항목

감시립프절생검술에 따른 전반적인 위해효소를 평가한다.

임상시험 후 이상반응 발생여부를 확인한다.

12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

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

예)

같이사용하는 병용의약품(ICG) 부작용

쇼크 또는 과민증상

요오드과민증

구토

오심

발열

일반적인 내시경 시술 부작용

13. 중지 · 탈락 기준

부작용, 이상반응 발생 등으로 인하여 임상시험을 진행할 수 없거나 임상시험의 진행이 피험자의 안전보호를 위협하여 그 진행을 멈추는 것을 “중지”라 하며, 임상시험 개시에서 완료까지 중지 될 수 있는 세부사항을 “중지 기준”에 제시한다.

“중지 처리”에는 각 중지 기준에 대한 유효성 평가 통계처리 시 그 산업 여부와, 피험자별 중지사유를 포함한 관련 임상시험자료의 처리방법을 제시한다. 또 “탈락”이란 피험자의 요구 또는 중대한 임상시험 계획서 위반 등의 이유로 임상시험이 완료되지 못한 경우를 말하며, 그 분류기준을 “탈락 기준”에, 탈락의 사유와 관련 임상자료의 처리방법을 “탈락 처리”에 구체적으로 제시한다.

예)

검체손상(오염), 2회 이상 미확정 결과, 2회 이상 fail하거나 유효하지 않은 결과가 나온 경우, 검체양이 부족한 경우, 임상시험계획서 위반 등의 경우 탈락할 수 있음.

가. 임상시험계획서 위반 사항

(1) 임상시험을 진행하는 과정 동안에는 시험자는 임상시험심사위원회(IRB)에서 승인한 계획서를 준수해야 한다. 본 임상시험을 진행하는 동안에는 이러한 일탈과 위반이 많이 발생할 수 있어 그 의미를 기술해 두고 계획서를 준수하지 못하였을 경우 일탈과 위반의 사항에 따라 시험자는 적절히 기록 및 보고를 하여야 한다.

(2) 일탈(Deviation)은 피험자 및 시험자가 계획서의 기술된 내용대로 지키지 못한 사항들이 유효성 및 안전성 평가에 유의한 영향을 미치지 않는 사항들을 말한다. 예를 들어, 피험자가 예정된 방문 기한 내에 방문하지 못하고 일정을 벗어나서 방문을 하였거나 시험약 반납이 적기에 이루어 지지 않았을 경우

결과에 영향을 미치지 않을 수 있는 가벼운 사항들이다.

(3) 위반(Violation)은 일탈과는 달리 계획서의 위반 정도가 유효성 및 안전성 분석의 대상군에서 제외 되어야 하거나 위반의 정도에 따라 피험자의 안전 또는 윤리적 문제 등의 사유로 IRB에 보고의 책임이 부여되는 중요한 위반 사례를 말한다. 예를 들어, 선정 기준을 위반하였거나 시험약의 복용을 계획서의 내용대로 순응하지 않았을 경우 등 위반 정도가 무거운 사항들이다.

(4) 이러한 계획서의 일탈과 위반 사항을 발견하였을 때에는 시험자는 근거 문서 및 증례기록서에 위의 사실을 정확히 기록하고 이에 대한 위반 사항에 대해서는 의뢰자 및 모니터에게 위반 사항을 알려야 한다. 피험자의 안전과 윤리적 문제가 발생한 위반 사항에 대해서는 IRB에 보고 해야 한다.

(5) 의뢰자는 위반사례에 대한 보고를 받게 되면 해당 피험자의 임상시험 지속여부를 결정하게 되며, 무작위배정 코드가 해제된 피험자는 임상시험에서 탈락하게 된다.

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

가. 일차 유효성 평가변수

- 감시림프절 발견 민감도 (Sentinel Node Detection Sensitivity)

나. 이차 유효성 평가변수

- 림프절전이여부 판단 정확도 (Accuracy of Lymph Node Metastatic Status)

다. 기타 이차 유효성 평가변수

- 총 수술시간 (Total Operation Time)
- 실혈량 (Amount of Blood Loss)

라. 안전성 평가변수

- 합병증 발생율 (Complication Rate)
- 부작용 발생율 (Side Effect Rate)
- 활력징후 (Vital Sign)

마. 통계 분석의 일반적 원칙

- 본 임상시험의 일차 평가변수에 대한 분석은 단측 유의수준 2.5%를 사용해 평가하며, 기타 모든 통계분석은 양측 유의수준 5% 하에서 실시된다.
- ITT 분석대상군은 본 연구의 선정 및 제외기준을 모두 만족해 연구에 등록된 후 무작위 배정된 모든 연구대상자들로 구성된다. PP 분석대상군은 ITT 분석대상군 중 중대한 선정/제외기준을 위반하지 않고, 연구계획서에 충실히 순응한 연구대상자들로 구성된다. 즉, 결과변수의 측정치를 이용할 수 없는 경우 및 선정기준을 포함하여 임상시험계획서의 주요한 기준을 위반한 경우, 무작위 배정 오류, 병용금지 약물의 사용, 순응도가 낮은 경우, 결측치 발생한 경우는 PP 분석대상군에서 제외된다. Safety 분석대상군은 무작위 배정되고 임상시험용 의약품 혹은 임상시험 처치가 최소 1회 이상 실시된 모든 연구대상자들로 정의한다.
- 일차 유효성 평가변수에 대해서는 PP 분석대상군을 주 분석대상군으로 사용해 임상시험 결과를 평가하되, 민감도 분석 측면에서 ITT 분석대상군에

대해서도 평가한다. 만일 두 분석대상군의 평가 결과가 불일치하면 그 이유를 파악한다. 2차 및 기타 유효성 평가변수들에 대해서는 ITT 분석대상군 및 PP 분석대상군을 모두 사용하여 분석한다. 최종 결정은 PP 분석 대상군의 결과를 사용하여 그 효과를 판정한다. 안전성 평가변수들은 Saety 분석대상군을 사용해서 평가한다.

바. 결측치 및 이상치 처리

- 환자가 나타나지 않는 등 데이터를 얻지 못하는 경우 혹은 이상값이 발생하는 경우 해당 자료는 결측 처리한다.
- 결측치에 대한 통계적 보정은 실시하지 않는다.

사. 유효성 평가

- 본 임상시험의 일차 유효성 평가변수는 감시림프절생검의 감시림프절 발견 민감도(Sentinel Node Detection Sensitivity)이다. 감시림프절 발견 민감도를 계산하기 위한 기준은 최종 조직검사 소견으로, 다음과 같이 정의된다: 감시림프절 발견 민감도 = (조직검사 상 림프절로 확인된 검체 수) / (광학현미경 혹은 감마프로브로 표식된 감시림프절 전체 검체 수)
- 일차 평가변수에 대한 평가는 다음과 같이 실시한다: 복강경 내시경용 광학현미경을 사용하는 경우의 감시림프절 발견 민감도와 기존의 감마프로브를 사용하는 경우의 감시림프절 발견 민감도 간의 차이[광학현미경 - 감마프로브]에 대한 양측 95% 신뢰구간의 하한(lower confidence limit of two-sided 95% confidence interval)이 연구대상자 수 산출 시 사용된 비열등성 한계값인 -0.1보다 크면 복강경 내시경용 광학현미경을 사용하는 경우의 감시림프절 발견 민감도는 기존의 감마프로브를 사용하는 경우와 비교해 통계적으로 비열등하다고 판단한다.
- 이차 및 기타 유효성 변수에 대한 평가는 다음과 같이 실시한다.

림프절전이여부 판단 정확도(Accuracy of Lymph Node Metastatic Status) = (조직검사상 림프절의 암전이유무가 확인된 검체) / (광학현미경 혹은

감마프로브로 표식된 감시림프절 전체 - 조직검사상 림프절이 아닌 것으로 확인된 검체)

군 간 림프절전이여부 판단 정확도 차이 여부는 z-test for two sample proportion 방법을 사용해 평가한다.

군 간 총 수술시간(Total Operation Time) 및 실혈량(Amount of Blood Loss) 차이는 Student's t-test를 사용해 비교한다.

아. 안전성 평가

두 군 간 합병증 발생율(Complication Rate) 및 부작용 발생율(Side Effect Rate)의 차이는 chi-square test를 사용해 평가한다.

두 군 간 활력징후(Vital Sign)의 차이는 Student's t-test를 사용해 평가한다.

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준 · 평가방법 및 보고방법

가. 이상반응의 정의

- (1) 이상반응(Adverse Event)이라 함은 임상시험 중 피험자에게 발생하는 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후, 증상, 질병을 말하며, 해당 임상시험에 사용되는 의료기기와 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.
- (2) 이상의료기기반응(Adverse Device Effect, ADE)이라 함은 의료기기와 관련된 이상반응을 말한다.

나. 심각한 이상반응/이상의료기기 반응 정의

- (1) 심각한 이상반응(Serious Adverse Event)이라 함은 임상시험에 사용되는 의료기기로 인하여 발생하는 이상반응 중에서 다음 사항의 1에 해당하는 경우를 말한다.
 - (가) 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
 - (나) 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우
 - (다) 지속적 또는 의미 있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우
 - (라) 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우

다. 이상반응의 평가

(1) 중증도 평가

이상반응이 발생하면 다음의 중증도(Severity) 평가기준에 의해 보고하여야 한다.

(가) 경증(mild)

피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 저해하지 않고, 최소한의 불편을 야기 하며 피험자가 쉽게 견딜 수 있는 경우

(나) 중증도(moderate)

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

(다) 중증(severe)

피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 불가능하게 하는 경우

(2) 임상시험용 의료기기와의 인과관계 평가

이상반응 발현 시 임상시험용 의료기기와의 관련성 여부는 시험자가 다음 기준에 의하여 평가하며, 시험자의 의견을 기술한다.

관련성이 명백함(Definitely related)

- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 어떤 이유보다 임상시험용 의료기기의 사용에 의해 가장 개연성이 있게 설명되는 경우
- 사용 중단으로 이상반응이 없어지는 경우
- 재사용(재사용이 가능한 경우에만 실시)결과가 양성인 경우
- 이상반응이 임상시험용 의료기기 또는 동일 계열의 의료기기에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우

관련성이 많음(Probably related)

- 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 원인보다 임상시험용 의료기기의 사용에 의해 더욱 개연성이 있게 설명되는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용 중단으로 이상반응이 사라지는 경우

관련성이 의심됨(Possibly related)

- 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 가능성이 있는 원인들과 같은 수준으로 임상시험용 의료기기의 사용에 기인한다고 판단되는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용의 중단으로(실시된 경우) 이상반응이 사라지는 경우

관련성이 적음(Probably not related)

- 임상시험용 의료기기를 사용하였다는 증거가 있는 경우
- 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 원인이 있는 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용 중단결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우

- 임상시험용 의료기기의 재사용(실시된 경우) 결과가 음성이거나 모호한 경우
- 관련성이 없음(Definitely not related)
- 피험자가 임상시험용 의료기기를 사용하지 않은 경우
- 임상시험용 의료기기의 사용과 이상반응 발현과의 시간적 순서가 타당하지 않은 경우
- 이상반응에 대해 다른 명백한 원인이 있는 경우
- 평가 불가능(Unknown)
- 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

라. 안전성의 평가기준

본 임상시험에서 이상반응은 임상시험 시작 전에 관찰되지 않은 증상이 발생하는 모든 바람직하지 않은 의학적 소견을 이상반응으로 분류한다. 예측되는 부작용도 이상반응으로 분류하며 이상반응의 정도를 경증, 중증도, 중증으로 분류한다.

마. 안전성 평가방법(통계분석방법)

- (1) 발현된 모든 이상반응은 자세한 설명과 함께 나열한다. 임상시험용 의료기기와 연관성이 있는 이상반응과 연관성이 없는 이상반응의 빈도를 기록한다.
- (2) 임상시험용 의료기기와 연관성이 있는 이상반응 발현건수의 시험군별 비교
 - (가) 내시경 검사 중 안전성을 측정하기 위한 지표의 초기 측정치와 ○○주째 측정치를 시험군과 대조군 간에 t-test로 비교한다.
 - (나) 각 집단에서 내시경 검사의 초기와 ○○주째 평균치 차이를 paired t-test로 전·후 차이를 비교한다.
 - (다) 시험군과 대조군 간에 대상자가 호소하는 부작용의 분율에 차이가 있는지를 chi-square test로 분석한다.

바. 이상반응 보고방법

- (1) 이상반응 교육

시험책임자는 시험담당자 및 피험자 또는 대리인에게 임상시험용 의료기기 사용 후 나타날 수 있는 모든 이상반응에 대하여 교육을 실시하고 사용 후 나타나는 모든 현상에 대하여 보고하도록 교육을 실시한다.

(2) 심각한 이상반응/이상의료기기반응 보고

(가) 시험자는 임상시험 기간 중 발생한 모든 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 임상시험용 의료기기 사용의 관련성 여부와 상관없이 24시간 즉시 식품의약품안전처장 및 모니터(홍길동, 전화 : 〇〇-〇〇〇-〇〇〇〇, 팩스 : △△-△△△-△△△△)에게 보고하여야 하며, 늦어도 다음 근무일 까지 보고하여야 한다.

- ① 이외에도 시험자가 중대하다고 간주하거나, 임상시험용 의료기기와의 사용과 연관 지을 수 있는 유의한 위험, 금기, 부작용, 주의사항을 시사하는 사건 등도 심각한 이상반응/이상의료기기반응으로 기록하고 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고 하여야 한다. 그 밖의 중대하거나 예상하지 못한 모든 이상반응이 나타난 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내 보고한다.
- ② 임상시험계획서에 기술한 기일 내에 상세한 내용이 포함된 추가 보고를 문서로 하여야 한다. 이 경우 피험자의 신원을 보호하기 위하여 피험자의 성명, 주민등록번호 및 주소를 기재하는 대신 피험자식별코드를 사용하여야 하며, 심각한 이상반응/이상의료기기반응의 보고에 관한 관련 지침이 있는 경우 시험책임자는 이에 따라야 한다.
- ③ 시험책임자는 안전성 평가에 매우 중요하고 임상시험계획서에 명시된 이상반응 이상의료기기반응이나 실험실검사치의 이상 등에 대하여 임상 시험계획서에 정한 기간 및 보고 방법에 따라 의뢰자에게

보고한다.

- ④ 사망 예를 보고하는 경우 시험책임자는 의뢰자와 심사위원회에 부검 보고서(부검을 실시한 경우에 한함)와 사망진단서 등의 추가정보를 제공한다.
- ⑤ 최종 보고 시에는 가능하다면 다음의 정보가 제공되어야 한다. 발생시간, 정도, 처치, 경과, 임상시험용 의료기기와의 인과관계 등에 대한 정보를 증례기록서에 기록하여야 한다.

(나) 이상반응 발생시 조치사항

본 임상시험 기간 중 시험책임자, 시험담당자는 환자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 예측되지 않은 심각한 이상반응/이상의료기기반응 발생 시에는 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상반응을 최소화하여야 한다.

임상시험 중 '심각한 이상반응/이상의료기기반응' 발생시 각 담당자의 의무는 다음과 같다

① 시험책임자의 의무

시험책임자는 임상시험 중 심각한 이상반응/이상의료기기반응이 발생한 때에는 즉시 임상시험심사위원회 및 의뢰자에게 보고하고 별도의 지시가 있을 때까지 해당 임상시험용 의료기기에 대한 임상시험의 일부 또는 전부를 중지해야 한다.

② 시험담당자의 의무

시험담당자는 임상시험 실시 중에 심각한 이상반응/이상의료기기반응 등이 발생한 경우에는 즉시 시험책임자 및 의뢰자에게 보고하여야 한다.

③ 임상시험심사위원회의 의무

임상시험심사위원회는 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 보고받은 경우 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 시험책임자에게 중지 명령 등

필요한 조치를 하여야 한다.

④ 의뢰자의 의무

의뢰자는 시험책임자 또는 시험담당자로부터 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 보고 받은 경우 시험책임자 또는 시험담당자로부터 제출 받은 보고서를 첨부하여 즉시 식품의약품안전처장에게 제출하여야 하며, 복수의 임상시험실시기관에서 임상시험을 실시하는 경우에는 해당 임상시험실시기관에 즉시 통보하여야 한다.

⑤ 아래의 정한 기한 내에 신속히 보고한다.

㉠ 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고하여야 한다.

㉡ 다른 모든 중대하고 예상하지 못한 이상반응의 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15일 이내

(다) 이상반응의 추적관찰

시험자는 이상반응이 나타난 피험자에 대해 증상이 소실되고 상태가 안정될 때 까지 피험자를 추적 관찰해야 하며, 의뢰자가 요청하는 경우 이상반응의 이후 진행경과에 대한 보고서를 제출하여야 한다.

(3) 안전성 관련 사항의 보고

(가) 시험책임자는 임상시험계획서나 임상시험자료집 등에서 즉시 보고하지 않아도 된다고 명기한 것을 제외한 모든 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 즉시 처장과 의뢰자(홍길동, 전화 : 〇〇-〇〇〇-〇〇〇〇, 팩스 : △△-△△△-△△△△)에게 통보하여야 하며, 임상시험계획서에 기술한 기일 내에 상세한 내용이 포함된 추가보고를 문서로 하여야 한다. 이 경우 피험자의 신원을 보호하기 위하여 피험자의 성명, 주민등록번호 및 주소를 기재하는 대신 피험자식별코드를 사용하여야 하며, 심각한 이상반응/이상의료기기

반응의 보고에 관한 관련 지침이 있는 경우 시험책임자는 이에 따라야 한다.

- (나) 또한 안전성 평가에 매우 중요하고 임상시험계획서에 명시된 이상반응 이상의료기기반응이나 실험실검사치의 이상 등에 대하여 임상시험 계획서에 정한 기간 및 보고 방법에 따라 의뢰자에게 보고한다.
- (다) 의뢰자는 시험자, 심사위원회 및 청장에게 중대하고 예상하지 못한 모든 이상반응(이상의료기기반응, 심각한 이상반응/이상의료기기반응 포함) 을 시험책임자로부터 보고받은 안전성 관련 사항 정보를 첨부하여 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고 하여야 하며, 그 밖의 중대하거나 예상하지 못한 모든 이상반응이 나타난 경우에는 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내 보고하여야 한다.
- (라) 이 때 추가적인 안전성 정보를 해당 이상반응이 종결될 때까지 주기적으로 보고하여야 한다.
- (마) 보고내용에는 임상시험용 의료기기와 연관된 유의한 위험, 금기, 부작용, 주의사항을 시사하는 사건 등을 포함하며, 최종 보고서에는 가능하다면 다음의 정보가 제공되어야 한다. 발생시간, 정도, 처치, 경과, 임상시험용 의료기기와 의 인과관계 등에 대한 정보를 증례기록서에 기록한다.

사. 안전성 관련 사항의 보고체계

본 임상시험 기간 중 시험책임자, 시험담당자는 환자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 예측되지 않은 심각한 이상반응/이상의료기기반응 발생시에 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상반응을 최소화 할 수 있도록 보고 체계를 수립하여야 한다.

아. 임상시험 중 '심각한 이상반응/이상의료기기반응' 발생시 각 담당자의 의무는 다음과 같다.

(1) 임상시험심사위원회의 의무

임상시험심사위원회는 심각한 이상반응/이상의료기기반응을 보고받은 경우 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 시험책임자에게 중지 권고 등 필요한 조치를 하여야 한다.

(2) 시험책임자의 의무

시험책임자는 임상시험 중 심각한 이상반응/이상의료기기반응이 발생한 때에는 즉시 청장과 의뢰자에게 통보하여야 하며, 임상시험계획서에 기술한 기일 내에 상세한 내용이 포함된 추가보고를 문서로 하여야 한다. 사망 예를 보고하는 경우 의뢰자와 심사위원회에 부검보고서(부검을 실시한 경우에만한다)와 사망진단서 등의 추가정보를 제공하여야 한다.

(3) 시험담당자의 의무

시험담당자는 임상시험 실시 중에 심각한 이상반응/이상의료기기반응 등이 발생한 경우에는 즉시 시험책임자 및 의뢰자에게 보고하여야 한다.

(4) 의뢰자의 의무

의뢰자는 예상하지 못한 모든 이상반응을 시험자, 심사위원회 및 처장에게 다음에 제시한 기간 내에 가능한 신속히 보고하여야 한다.

(가) 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고

(나) 다른 모든 중대하고 예상하지 못한 이상반응의 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15일 이내

(예)

ICG를 이용한 림프절 생검이나 유방암 수술에서 일부 통증에 의한 실신, 출혈 등이 보고된 적 있음.

16. 피험자 동의서 서식

시험책임자는 시행규칙 제13조제1항제4호의 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 한다. 피험자 동의와 관련한 준수사항은 의료기기법 시행규칙 별표2의2 (피험자의 동의)에서 정하고 있다. 이에 따른 피험자 동의서 서식을 제시하여야 하며, 피험자 설명서에는 다음의 사항을 포함하여야 한다.

1. 임상시험은 연구 목적으로 수행된다는 사실
2. 임상시험의 목적
3. 임상시험용 의료기기에 관한 정보 및 시험군 또는 대조군에 무작위배정 될 확률
4. 침습적 시술(侵襲的 施術, invasive procedure)을 포함하여 임상시험에서 피험자가 받게 될 각종 검사나 절차
5. 피험자가 준수하여 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 경우에는 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. 제8호머목에 따른 모니터요원, 제8호머목에 따른 점검을 실시하는 자, 심사위원회 및 식품의약품안전처장이 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 참여 기간
20. 임상시험에 참여하는 대략의 피험자 수

예)

연구대상자 동의서

1. 임상연구 제목

위암을 진단 받은 환자에서 림프절 절제술의 시행 여부를 결정하는 감시림프절생검에서 복강경 내시경용 광학현미경의 유효성을 평가하기 위한 임상시험

2. 연구책임자

00병원 00교수

3. 임상연구의 배경 및 목적

위암의 치료방법은 내시경적 절제가 가능한 조기위암을 제외하고는 위를 절제하고 주변 림프절을 예방적, 혹은 치료적으로 절제하게 됩니다.

내시경 및 건강검진의 대중화로 위암을 조기에 진단받는 경우가 많아지면서, 림프절 전이의 확률이 떨어지는 조기위암에서 림프절절제술의 필요성에 대한 많은 연구가 진행되고 있습니다. 감시림프절생검은 위암 병변에 물질을 주입하고 그 병변에서 연결되는 림프절들을 찾는 방법으로 감시림프절을 찾아 조직검사를 시행하면 림프절전이 여부를 높은 확률로 판단할 수 있습니다. 이러한 감시림프절생검은 감마프로브라는 기구를 이용하여 감시림프절을 직접 찾게 되는데, 본 연구에서는 복강경 내시경용 광학현미경을 통해 영상을 통해 감시림프절을 찾고자 합니다.

4. 임상연구 참여대상자 수 및 참여기간

전체 00명을 대상으로 하며 수술 받은 이후에 추가적으로 참여해야 되는 기간은 없습니다.

5. 임상연구의 절차 및 방법

- 1) 수술 전 동의서 취득
- 2) 수술 내시경, CT/MRI 를 포함한 영상 검사
- 3) 수술 전 내시경을 통한 병변부 광학염료 국소주입
- 4) 수술 중 복강경 내시경용 광학현미경을 통해 감시림프절 포식
- 5) 최종 조직 검사 분석

6. 연구대상자에게 예견되는 부작용, 위험과 불편함

기존의 수술 술식에 국소적인 약물 투여와 내시경적 관찰 추가되거나 환자분께 추가적인 비용은 청구되지 않으며 이로 인한 부작용은 거의 없을 것으로 보입니다. 국소적인 약물 투여는 부작용이 거의 없는 것으로 알려져 있고 현재도 사용하는 약물입니다..

7. 연구대상자에게 예견되는 이득

광학현미경을 통해 전이가능성이 높은 감시림프절을 정확하게 찾고 위절제술 및 림프절절제술을 시행하게 되므로, 수술의 정확성이 향상됩니다. 전이된 림프절을 절제하지 못할 확률이 크게 감소되므로 보다 정확하고 확실한 수술을 시행받게 됩니다.

8. 연구 참여 비용 및 손실에 대한 보상

피험자가 연구에 참여함으로써 받게 될 금전적 보상은 없습니다. 다만, 본 연구에 사용되는 복강경 내시경용 광학현미경 사용에 대한 비용을 부담하지 않게 되며 부작용발생시 이에 대한 치료 비용을 전액 지원해드립니다.

9. 자발적 참여 및 동의 철회

귀하는 언제든지 시험에 참여하지 않기로 결정할 수 있고 또한 시험을 그만 둘 수 있습니다. 귀하가 본 연구에 참여하지 않아도 아무런 불이익을 받지 않으며 귀하의 결정은 향후 귀하가 진료를 받는 것에 영향을 미치지 않습니다.

10. 개인정보보호 및 개인정보 제공에 관한 사항

피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장되며 임상시험의 결과가 출판될 경우 피험자의 신원은 비밀상태로 유지되게 됩니다. 다만, 임상연구의 모니터요원, 점검을 실시하는 사람, IRB 및 보건복지부장관이 관계 법령에 따라 연구의 절차와 자료의 품질을 검증하기 위하여 대상자의 신상에 관한 비밀이 보호되는 범위에서 대상자의 연구기록을 열람할 수 있으며 대상자 또는 대상자의 대리인이 서명한 동의서에 의하여 이러한 자료의 열람이 허용될 수 있습니다.

11. 담당자 연락처

귀하는 연구책임자 000 교수(00-000-000) 혹은 연구담당자 000(00-000-000)에게 임상연구

기간 중에 언제든지 추가적인 정보를 요청할 수 있습니다. 연구대상자의 권익에 대한 문제, 우려, 질문이 있을 때 상의할 IRB(00-000-000) 또는 피험자보호센터 연락처(00-000-000)로 연락주시면 됩니다.

- 본인은 임상연구에 대해 구두로 설명을 받고 상기 연구 설명문을 읽었으며 담당 연구원과 이 연구에 대하여 충분히 의논하였습니다.
- 본인은 연구의 위험과 이득에 관하여 들었으며 나의 질문에 만족할 만한 답변을 얻었습니다.
- 본인은 이 연구에 참여하는 것에 대하여 자발적으로 동의합니다.
- 본인은 이후의 치료에 영향을 받지 않고 언제든지 연구의 참여를 거부하거나 연구의 참여를 중도에 철회할 수 있고 이러한 결정이 나에게 어떠한 해가 되지 않을 것이라는 것을 알고 있습니다.
- 본인은 이 설명서 및 동의서에 서명함으로써 의학 연구 목적으로 나의 개인정보가 현행 법률과 규정이 허용하는 범위 내에서 연구자가 수집하고 처리하는데 동의합니다.
- 본인은 연구 설명문 및 동의서의 사본을 받을 것을 알고 있습니다.

연구대상자 성명	서명	날짜(년/월/일)
시험자/연구자 성명	서명	날짜(년/월/일)
법정대리인 성명(필요시)	서명	날짜(년/월/일)
(대상자와 대리인과의 관계)		

17. 피해자 보상에 대한 규약

임상시험과 관련하여 발생한 손상에 대한 피험자의 치료비 및 치료방법 등을 제공하는 원칙과 절차를 수립하여 제시한다. 피해자 보상에 대한 규약에는 보상원칙과 보상이 되지 않는 경우에 대한 원칙, 보상수준에 대한 기준을 포함한다.

예)

피해자 보상에 대한 규약

본 피험자 보상에 대한 규약은 ○○○○가 의뢰하는 모든 임상시험에 참여하여 임상시험에 사용되는 피험자에 대하여 적용되는 보상규약입니다.

가. 피험자 보상 사유

○○○○은 의료기기 임상시험실시기준에 따라 이루어진 임상시험에 있어서 임상 의료기기로 인하여 피험자에게 발생한 유해하고 의도되지 않은 반응에 의한 피험자의 신체상의 손상에 대하여, 다음의 경우에 본 보상규약 및 관련 법률의 규정에 따라 이를 보상합니다.

- (1) 일시적 통증 또는 쉽게 치료될 수 있는 정도의 손상으로서 시험기관이 이에 대한 치료가 필요하다고 판단하는 경우(보상범위는 필요한 치료비에 한정함)
- (2) 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우
- (3) 지속적 또는 의미 있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우
- (4) 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
- (5) 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우

나. 보상요건

본 보상규약에 따른 피험자 보상은 다음의 요건 하에 이루어집니다.

- (1) 본 임상시험용 의료기기로 인하여 발생한 신체상의 손상일 것.
- (2) 시험자가 식품의약품안전처장의 승인을 받은 임상시험계획서의 제반 내용을 준수하였을 것.
- (3) 시험자의 명백한 과실이나 의무태만에 기인하지 아니하였을 것.
- (4) 피험자가 시험책임자 또는 시험담당자의 제반 지시사항을 모두 준수하였을 것.
- (5) 피험자가 당해 신체상의 손상으로 인한 손해의 발생을 최소화하기 위하여 조치를 취하였을 것.

다. 보상 제외사유

전 2조의 규정에 불구하고, 다음의 각 경우에는 본 보상규약에 따른 보상범위에서 제외됩니다.

- (1) 임상시험용 의료기기로부터 기대된 효과, 효능의 불충분으로 인한 손상(피험자의 기왕증의 진행 및 악화로 인한 경우를 포함합니다)
- (2) 피험자의 부주의로 인하여 발생한 손상

라. 보상기준

- (1) 예상된 의료기기 이상반응에 대하여 당사자들간에 미리 합의한 보상액 또는 조치가 있는 경우, 당해 기준에 따라 이를 보상합니다.
- (2) 그 외의 경우에는 신체손상의 정도, 성격, 지속기간, 유사사례 등을 종합적으로 고려하여 당사자들간에 합의한 보상방법에 따라 이를 보상합니다.
- (3) 당사자들간에 전항의 합의가 이루어지지 아니한 경우에는, 법원의 판결 및 이에 준하는 결정의 확정내용에 따라 보상합니다.

마. 보상절차

- (1) 본 보상규약에 따른 신체상의 손상을 입은 피험자는 임상시험의 시험 책임자나 시험기관에 먼저 필요한 의료조치를 요청하여야 합니다.
- (2) 시험책임자나 시험기관의 조치에도 불구하고 신체상의 손상이 완치되지 아니한 피험자는 의뢰기관에 대하여 이에 대한 보상을 요청할 수 있습니다.
- (3) 의뢰기관은 위 보상요청을 받은 후 지체 없이 보상대상 해당여부 및 보상기준에 대한 조사를 마치고 이에 관한 내용을 피험자에게 통보합니다.
- (4) 피험자는 위 통보내용에 대하여 이의가 있는 경우, 위 통보를 받은 날로부터 영업일[5] 이내에 이에 대한 이의내용을 의뢰기관에 통보 하여야 합니다.
- (5) 피험자가 제(3)항의 통보를 받고도 이에 대한 이의를 통보하지 아니한 경우, 양 당사자는 위 통보내용에 따른 보상에 합의한 것으로 양해합니다.
- (6) 피험자가 제(4)항의 규정에 따라 이의를 통보한 경우, 의뢰기관은 피험자에게 위 보상대상 해당여부 및 보상기준에 관하여 판단할 객관적인 전문가를 복수로 추천하고, 피험자를 위 추천일로부터 영업일내에 추천인 중 1명을 지명합니다(피험자가 지명하지 않을 경우 의뢰자가 임의 택일합니다).

바. 적용범위

- (1) 본 보상규약은 의뢰기관이 의뢰하는 모든 임상시험에 참여하는 피험자에 대하여 의뢰기관과 피험자 간에 다른 약정이 없는 한 그 범위 내에서 일반적으로 적용됩니다.
- (2) 피험자가 임상시험에 관한 보상에 대하여 의뢰기관의 승인을 받지 아니하고 임상시험과

관련된 다른 제3자와 체결한 일체의 합의내용은 의뢰기관에 대하여 효력이 없습니다.

폐사는 위의 여러 제반 내용을 참고하여 피험자가 본 임상시험에 의해 어떠한 불이익이라도 받지 않도록 주의하며, 만약 본 임상시험에 의해 문제점이 발생한 경우 피해자 보상규약에 의거하여 책임질 것을 서약합니다.

2018년 0월 0일

의뢰회사 : 주식회사

직 명 : 대표이사

성 명 : 홍길동 (인)

18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

임상시험이 종료된 후 피험자에게 발생한 부작용 및 이상반응 등에 대하여 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 따른 피험자에 대한 보상 및 치료방법 등을 제공하는 원칙과 절차를 수립하여 제시한다.

예)

본 임상시험이 종료된 후 피험자는 이후의 진료에 관하여 해당 병원의 치료절차에 따르며, 이후의 치료비는 피험자가 지불하여야 한다. 다만 부작용 발생시 임상시험에 사용된 의료기기와의 인과관계 유무를 확인한 후, 본 임상시험에 사용된 의료기기로 인하여 부작용이 발생한 경우 (주)XXX에서 치료에 관한 부작용이 소실될 때까지 치료비를 지불한다.

19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

피험자의 안전보호를 위한 임상시험실시기관 및 임상시험심사위원회, 시험책임자 및 시험자, 의뢰자, 모니터링요원 등의 의무사항을 정하여 제시한다.

예시)

가. 연구의 윤리성 확보를 위한 기본 방안

인간을 대상으로 하는 의학 연구에 있어서 피험자의 인권이 의학발전보다 우선한다는 2008년 제59차 세계의사회(WMA) 서울총회에서 개정된 가장 최신 헬싱키 선언의 내용을 준수하며, 더 나아가 환자의 개인 정보 및 인권을 우선적으로 보호할 수 있도록 한다.

나. 연구대상자의 동의 과정

수술 전 수술 상담실에서 본 연구에 대해 의사가 설명하고 위험과 이득에 대해 설명한 뒤 본 연구에 참여하는 동의서를 취득한다. 책임연구자 혹은 연구담당자가 동의서를 취득하며 소아환자는 본 연구에 배제되어 성인환자 만을 포함한다. 연구 설명 후 동의 취득은 바로 할 수 있으며 필요한 경우 수술 직전 외래에 방문할 때나 수술을 위해 입원할 때 동의서를 취득할 수 있다. 본 연구에 대한 충분한 설명을 한 뒤 동의는 환자에게 맡긴다. 연구자는 쉬운 언어로 환자에게 설명을 하며 동의서 양식 역시 알기 쉽게 설명되어 환자가 이해하기 쉽도록 한다.

다. 연구대상자의 보상 방안

환자에게 피해가 발생한다면 이에 대해 합병증에 대해서 최선의 치료를 하기로 하며, 합병증에 대한 치료에 대한 비용을 전액 지원한다. 또한 이로 인한 부작용에 대해서 보상을 약속하기로 한다.

라. 연구대상자의 개인정보보호 방안

비밀 보장을 위해 환자에 관한 정보는 피험자와 연결된 식별자(identifier)를 통해 피험자를 식별할 수 없는 방법으로 조사한다. 본 연구진은 연구의 결과가 연구를 위해서만 사용할 것이며, 어떤 이유로도 타인에게 공개되거나 유출하지

않으며 이중 잠금이 되어 있는 곳에 정보를 보관 후 임상시험이 끝난 날부터 3년간 보존하도록 한다.

마. 취약한 연구대상자를 포함하는 경우 추가적인 보호조치 방안
해당없음

20. 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 하기 위하여 필요한 사항

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

20.1 임상시험용 의료기기의 사용 및 관리

임상시험용 의료기기는 해당 임상시험실시기관의 장이 지정한 자가관리한다. 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.

20.2 임상시험용 의료기기의 공급과 취급

- (1) 의뢰자는 임상시험계획서에 대한 심사위원회와 처장의 승인을 얻기 이전에는 임상시험용 의료기기를 관리자 등에게 공급해서는 아니 된다.
- (2) 의뢰자는 관리자등이 임상시험용 의료기기를 취급하고 보관하는 방법에 대해 문서화된 절차를 가지고 있어야 하며, 이 절차에는 적절하고 안전한 인수, 취급, 보관, 미사용 임상시험용 의료기기의 피험자로부터의 반납 및 의뢰자에 대한 반납 등에 대한 방법이 포함 된다.
- (3) 임상시험용 의료기기를 적시에 공급하여야 하며, 임상시험기관으로의 공급, 임상시험기관의 인수, 임상시험기관으로부터의 반납 및 폐기에 관한 기록을 유지하여야 한다.
- (4) 의뢰자는 임상시험용 의료기기에 고장 등 문제가 발생하거나 임상시험의 종료 또는 사용기간의 만료 등에 의한 임상시험용 의료기기의 회수체계를 확립하고 이를 문서화하여야 한다.

(예)

의뢰자 또는 의뢰자의 피지명자 또는 임상시험심사위원회(IRB) 또는 규제 당국에 의해 본 시험의 품질 보증 점검/실태조사가 수행될 수 있다. 품질 보증 점검자는 모든 의무기록, 시험자의 시험 관련 파일 및 연락 자료, 본 임상시험의 시험대상자 동의 문서를 열람할 수 있을 것이다.

21. 참고문헌

1. Linder A, Markstrom A, Hultcrantz E. Using the carbon dioxide laser for tonsillotomy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;50(1):31-36.
2. Warnock FF, Lander J. Pain progression, intensity and outcomes following tonsillectomy. *Pain* 1998;75(1):37-45.
3. Parsons SP, Cordes SR, Comer B. Comparison of posttonsillectomy pain using the ultrasonic scalpel, coblator, and electrocautery. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 2006;134:106-113.
4. Unkel C, Lehnerdt G, Schmitz KJ, Jahnke K. Lasertonsillotomy for treatment of obstructive tonsillar hyperplasia in early childhood: A retrospective review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:1615-1620.
5. Havel M, Sroka R, Leunig A, Patel P, Betz CS. A doubleblind, randomized, intra-individual controlled feasibility trial comparing the use of 1,470 and 940 nm diode laser for the treatment of hyperplastic inferior nasal turbinates. *Lasers Surg Med* 2011;43(9):881-886.
6. Unkel C, Lehnerdt G, Metz K, Jahnke K, Dost P. Long-term results of laser-tonsillotomy in obstructive tonsillar hyperplasia. *Laryngorhinootologie* 2004;83(7):466-469.
7. Sedlmaier B, Bohlmann P, Jakob O, Reinhardt A. Outpatient diode laser tonsillotomy in children with tonsillar hyperplasia. Clinical results. *HNO* 2010;58(3):244-254.
8. Katz S, Schmelzer B, and Vidts G. Treatment of the obstructive nose by CO₂-laser reduction of the inferior turbinates: Technique and results. *Am J Rhinol* 14:51-55, 2000.

9. Sapcıoğlu T, Sahin B, Karavus A, and Akbulut UG. Comparison of the effects of radiofrequency tissue ablation, CO2 laser ablation, and partial turbinectomy applications on nasal mucociliary functions. *Laryngoscope* 113:514-519, 2003.
10. Hol MK, and Huizing EH. Treatment of inferior turbinate pathology: A review and critical evaluation of the different techniques. *Rhinology* 38:157-166, 2000.
11. Janda P, Sroka R, Baumgartner R, et al. Laser treatment of hyperplastic inferior nasal turbinates: A review. *Lasers Surg Med* 28:404-413, 2001.
12. Lippert BM, and Werner JA. Long-term results after laser turbinectomy. *Lasers Surg Med* 22:126-134, 1998.

생체내 조직검사가 가능한 내시경용 광학현미경 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인(민원인 안내서)

발행처 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

발행일 2018년 2월

발행인 이선희

편집위원장 오현주

편집위원 윤미옥, 이정림, 조양하, 정승환, 송치원, 정진백, 양원선, 김세경, 강세구, 박상진,
차지훈, 이충근, 이한나, 서지원, 송창주, 박지수, 신수경, 백재민, 송길수, 신해지,
배은경, 김윤영

28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187

오송보건의료행정타운

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

문의처 의료기기심사부 심혈관기기과

전화: 043-719-3956

팩스: 043-719-3950

28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187
오송보건의료행정타운
식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
의료기기심사부 심혈관기기과
TEL : 043)719-3956 FAX : 043)719-3950
<http://www.mfds.go.kr/medicaldevice>



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원