

## 다목적 안과용 레이저 시스템 안전성 성능평가 및 임상적 유효성평가 가이드라인 수립을 위한 연구

김유림<sup>1</sup> · 유우진<sup>2</sup> · 박호준<sup>3</sup> · 장원석<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>연세대학교 의과대학 의료기기산업학과  
<sup>2</sup>한국산업기술시험원 의료헬스본부 의료기기연구센터  
<sup>3</sup>한국산업기술시험원 의료헬스본부 의료기기심사센터

## A Study on Safety, Performance and Clinical effectiveness Test Guideline of Versatile Ophthalmic Laser System

You Rim Kim<sup>1</sup>, Woo Jin Yu<sup>2</sup>, Ho Joon Park<sup>3</sup> and Won Seuk Jang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Device Engineering and Management, Yonsei University College of Medicine

<sup>2</sup>Medical Device Research Center, Korea Testing Laboratory

<sup>3</sup>Technical Document Review Center, Korea Testing Laboratory

(Manuscript received 7 October 2019 ; revised 28 November 2019 ; accepted 6 December 2019)

250

**Abstract:** Ophthalmic Laser System is widely used in Selective Laser Trabeculoplasty of Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. Versatile ophthalmic laser system is a medical device with technology that checks the condition of the treatment area by irradiating a continuous laser pulse on the treatment area, and monitoring the microbubble reaction caused by the temperature increase of the melanosome through the ultrasonic signal and the optical signal sensor. It performs selective laser treatment without damaging the photoreceptor by controlling the wavelength of the laser when microbubbles are detected. This study aims to suggest a guideline for evaluating safety, performance and clinical effectiveness of Versatile Ophthalmic Laser System in accordance with the growing technology. International Standards, Regulations, and Clinical Trial Protocols were investigated and analyzed for this study. As a result of this study, the safety, performance and clinical effectiveness test guideline for Versatile Ophthalmic Laser System were proposed. This guideline will ensure the safety and efficacy of Medical device, and furthermore it is expected to be able to promote the development of technology development by supporting a clinical trial plan.

**Key words:** Ophthalmic laser, Safety and performance, Clinical effectiveness, Evaluation

### 1. 서 론

녹내장은 시신경 손상과 시야 결손이 나타나는 질환으로, 전 세계적으로 2010년까지 약 6억 명 이상의 환자들이 녹내장으로 진단받은 것으로 추정된다. 녹내장은 개방각 녹내장과 폐쇄각 녹내장으로 나눌 수 있는데, 개방각 녹내장이 더 많은 비율을 차지하고 있다[1,2]. 2003년 아시아 태평양 녹내장 가이드라인에 따르면 녹내장의 초기 치료목표는 시신경을 최대한 보존하는 것으로, 이를 위한 유일한 치료는 안압을 낮추어 녹내장 진행을 막는 것이다[3,4]. 개방각 녹내장 치료를 위해 안압을 낮추는 방법으로 약물, 레이저 치료, 수술이 시행되고 있다. 레이저 치료 방법으로는 아르곤 레이저 선택적 레이저 섬유주성형술(Selective Laser Trabeculoplasty, SLT)이 있으며, 아르곤 레이저 선택적 레이저 섬유주성형술의 경우 섬유주 조직의 파열 또는 조직 내 콜라겐 수축 현상과 같은 세포 손상이 발

과 폐쇄각 녹내장으로 나눌 수 있는데, 개방각 녹내장이 더 많은 비율을 차지하고 있다[1,2]. 2003년 아시아 태평양 녹내장 가이드라인에 따르면 녹내장의 초기 치료목표는 시신경을 최대한 보존하는 것으로, 이를 위한 유일한 치료는 안압을 낮추어 녹내장 진행을 막는 것이다[3,4]. 개방각 녹내장 치료를 위해 안압을 낮추는 방법으로 약물, 레이저 치료, 수술이 시행되고 있다. 레이저 치료 방법으로는 아르곤 레이저 선택적 레이저 섬유주성형술(Selective Laser Trabeculoplasty, SLT)이 있으며, 아르곤 레이저 선택적 레이저 섬유주성형술의 경우 섬유주 조직의 파열 또는 조직 내 콜라겐 수축 현상과 같은 세포 손상이 발

Corresponding Author : Won Seuk Jang  
Eonju-ro 63-gil, Gangnam-gu, Seoul 06229, Korea, Yonsei University College of Medicine Medical Device Design & Usability Lab

Tel : +82-2-019-5442

E-mail : WS.jang@yuhs.ac

본 연구는 2017년도 식품의약품안전처의 연구개발비(17172의평연370)로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

생하여, 세포 손상이 없는 선택적 레이저 섬유주성형술이 주로 시행되고 있다[3-6]. 다목적 안과용 레이저 시스템은 미세수포 반응을 센서로 감지하며 표적 세포의 미세한 변화를 자세히 모니터링 함으로써 치료영역의 상태를 확인하고, 자동 제어 기술을 기반으로 레이저의 파장을 정밀하게 컨트롤 하여 광수용체의 손상 없이 선택적 레이저 시술을 수행하는 의료기기로 심성장맥락망막병증, 당뇨병성 황반부종, 녹내장 등의 여러 가지 안과질환 치료를 수행한다.

본 연구에서 국내 외 관련 규격과 다목적 안과용 레이저 시스템의 특성을 반영하여 안전성 및 성능평가를 위한 검사 항목 및 시험방법을 도출하고, 임상적 유효성을 입증하기 위한 임상시험 수행에 활용할 수 있는 임상적 유효성 평가 주요 고려항목의 가이드라인을 제안하고자 한다.

## II. 연구 방법

### 1. 국내·외 품목분류 조사

다목적 안과용 레이저 시스템의 품목분류 현황을 조사하기 위해 국내 ‘식품의약품안전처 고시 제2018-83호 의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정’을 분석하였다. 또한, 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 규정과 유럽의 국제의료기기분류표(Global Medical Device Nomenclature, GMDN), 일본 의약품의료기기 종합기구(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)의 일본의료기기분류표(Japan Medical Device Nomenclature, JMDN)를 조사하여 국내와 비교 분석하였다[7].

### 2. 제조·수입허가 및 품목허가 현황 조사

식품의약품안전처 의료기기전자민원창구를 통해 다목적 안과용 레이저 시스템관련 의료기기 품목의 제조 및 수입업체 허가현황과 품목허가 현황을 조사하였다. 또한, 안과용 레이저수술기의 소재와 정의에 따라 분류된 품목별 허가현황을 비교 분석하였다.

### 3. 안전성 및 성능평가 관련 규격 조사

다목적 안과용 레이저 시스템의 안전성 및 성능평가에 적용 가능한 시험평가 항목을 도출하기 위해 식품의약품안전처 고시, 한국산업표준규격(Korea Industrial Standard, KS), 국제전기기술위원회(International Electrotechnical Commission, IEC), 국제표준화기구(International Organization for Standardization, ISO)의 규격을 조사 분석하였다[8].

### 4. 임상시험 관련 법령 및 임상시험 현황 조사

다목적 안과용 레이저 시스템의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 임상적 성능평가 항목을 도출하기 위해 국내 임상

시험 관련 법령의 임상시험계획서 제출 항목에 대해 조사하고, 임상시험데이터 베이스(Clinicaltrials.gov)에 등록된 임상시험 사례를 조사 분석하였다.

## 5. 안전성 성능평가 및 임상적 유효성평가 항목 도출

조사한 규격을 바탕으로 안전성 및 성능평가 항목을 도출하고 기존의 안과용레이저 시스템의 성능평가 항목과 비교하였다. 새로운 평가항목의 시험방법을 제안하고 시험을 진행하였다. 또한, 임상시험 관련 규격과 임상시험 사례를 바탕으로 임상적 유효성 평가 주요 고려 항목과 평가변수를 도출하고 선행연구결과를 바탕으로 임상시험 피험자 수 산출공식을 활용하여 피험자수를 산출, 제안하였다.

## III. 연구결과

### 1. 다목적 안과용 레이저 시스템

안과용 레이저 수술기를 이용한 녹내장 치료법인 선택적 레이저 섬유주성형술은 치료 시작 전 미세수포반응을 일으키는 레이저 펄스 에너지를 찾고, 그 에너지를 환자의 섬유주에 조사하여 안압을 낮추는 수술이다. 미세수포반응을 육안으로 관찰하는 것은 의사의 감각과 판단에 의존하기 때문에 많은 경험을 필요로 하며, 치료부위의 멜라로솜 또는 피그먼트 분포에 따라 에너지가 높아 구조적인 변화를 발생시키거나 에너지가 낮아 치료 효과가 없을 수 있다.

다목적 안과용 레이저 시스템은 이를 개선하기 위해 치료 부위에 연속된 레이저 펄스를 조사하고, 멜라로솜의 온도 상승으로 인해 발생하는 미세수포반응을 초음파 신호와 광신호 센서를 통해 모니터링 함으로써 치료영역의 상태를 확인하며, 자동 제어 기술을 기반으로 미세거품이 감지되면 레이저의 파장을 컨트롤 하여, 광수용체의 손상이 없는 선택적 레이저 시술을 수행하는 의료기이다.

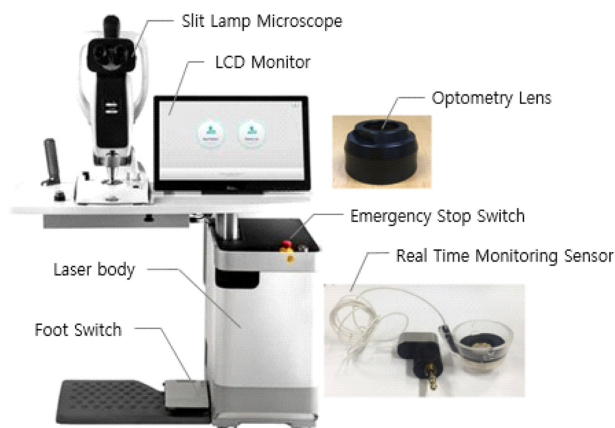


그림 1. 다목적 안과용 레이저 시스템  
Fig. 1. Versatile Ophthalmic Laser System

표 1. 안과용 레이저 수술기 국내 품목분류

Table 1. Classification of Ophthalmic Laser surgical units in domestic country

Mid-Level of Product Category	Low-Level of Product Category	Product group title	Class
A37000 Laser apparatus for medical use	A37030.01	Laser, ophthalmic, argon	3
	A37030.02	Laser, ophthalmic, Nd:YAG	3
	A37030.03	Laser, ophthalmic, krypton	3
	A37030.04	Laser, ophthalmic, diode	3
	A37030.05	Laser, ophthalmic, holmium:YAG	3
	A37030.06	Laser surgical unit, ophthalmic, others	3

2. 다목적 안과용 레이저 시스템의 국내·외 품목분류 현황

(1) 국내 품목분류

다목적 안과용 레이저 시스템은 품목 ‘기타안과용레이저수술기’에 속하여 3등급으로 분류되며, 대분류 ‘A. 기구 기계 (Medical Instruments)’, 중분류 ‘레이저 진료기’에 속한다. ‘기타안과용레이저수술기’ 외에도 아르곤, 엔디야그, 크립톤, 반도체, 홀륨야그 등 소재에 따라 안과용 레이저 품목이 분류되어 있다(표 1)[9].

(2) 해외 품목분류

미국의 ‘Code of Federal Regulation Title 21’중 다목적

안과용 레이저 시스템과 관련된 Part는 ‘Part 886 Ophthalmic devices’로 ‘Subpart E-Surgical Devices/8886.4390 Ophthalmic laser’에 속하며, class II 등급 의료기기로 분류된다[10]. 유럽에서는 국제의료기기분류표에 따라 ‘Ophthalmic solid-state laser system, photocoagulation/photostimulation’로 분류되고 의료기기의 특성에 따라서 class IIa, class IIb 또는 class III 등급으로 분류될 수 있다[11]. 일본의 품목분류로는 ‘Ophthalmic laser photocoagulation system’이며 class III등급의 의료기기에 속한다. 이 외에 안과용 레이저 수술기 품목을 표 2에 정리하였다[12].

표 2. 안과용 레이저 수술기 국외 품목분류

Table 2. Classification of Ophthalmic Laser surgical units in foreign country

	Product code	Device classification name	Class
USA (FDA)	21 CFR 886.4390 (HQF)	Ophthalmic laser	class II
EUROPE (GMDN)	62197	Ophthalmic solid-state laser system, photocoagulation/photostimulation	class IIa class IIb class III
	16947	Ophthalmic solid-state laser system, photodisruption	class III
JAPAN (JMDN)	70634000	Ophthalmic laser photocoagulation system	class III
	70635000	Ophthalmic pulsed laser surgical system	class III

표 3. 안과용레이저수술기 품목별 제조 수입 허가 건수

Table 3. Number of manufacture/import approvals for each Ophthalmic Laser Surgical units

Device classification name	Manufacture/Import	Business	Approvals
Laser surgical unit, ophthalmic, others	manufacture	1	1
	import	8	12
Laser, ophthalmic, Nd:YAG	manufacture	0	0
	import	10	25
Laser, ophthalmic, argon	manufacture	0	0
	import	3	5
Laser, ophthalmic, diode	manufacture	1	1
	import	10	23
Laser surgical unit, ophthalmic	manufacture	0	0
	import	2	3

**3. 다목적 안과용 레이저 시스템 제조·수입 허가 및 품목허가 현황**

다목적 안과용 레이저 시스템에 대한 제조 및 수입업체의 허가현황을 품목별로 조사 분석하였다(표 3). ‘안과용레이저수술기’ 품목류로 허가·인증을 받은 의료기기는 총 70건이 있으며, 그중 68건은 수입 의료기기이고 2건은 제조 의료기기이다. 매질로 엔디야그를 이용하는 ‘안과용에디야그레이저수술기’로 허가·인증을 받은 의료기기가 총 25건으로 가장 많으며, 모두 수입 의료기기다. 다목적 안과용 레이저 시스템의 품목인 ‘기타안과용레이저수술기’는 총 13건의 의료기기가 허가·인증을 받았으며, 1건의 의료기기가 제조, 12건이 수입 의료기기다[13](표 3).

**4. 국내·외 안전성 및 성능평가 관련 규격**

다목적 안과용 레이저 시스템에 적용이 가능한 안전성 성능평가 관련 규격은 크게 (1)전기 기계적 안전성, (2)전자파 안전성, (3)생물학적 안전성, (4)레이저 기기 필수 성능, (5)

레이저 등급분류, (6)광에너지 안전성에 관한 규격으로 분류할 수 있다. 해당 규격을 표 4에 정리하였다. 각각의 규격은 의료기기의 기본 안전 및 필수 성능, 전자파 적합성, 생물학적 안전성, 레이저 제품의 안전성, 레이저 등급분류, 광생물학적 안전성 등의 안과용 레이저기에 적용되는 요구사항과 시험방법에 관해 다루고 있다.

**5. 안전성 및 성능평가 항목 도출 및 평가방법**

(1) 안전성 및 성능평가 항목 도출

다목적 안과용 레이저 시스템은 레이저 본체, 테이블, 검안용 렌즈, 실시간 모니터링 센서, 발판스위치 등으로 구성되어 있으며, 1등급 의료기기인 틸트등현미경과 결합하여 사용하는 의료기기이다. 다목적 안과용 레이저 시스템의 안전성 및 성능평가 항목을 도출하여 표 5에 정리하였다. 내전압 시험, 누설전류시험, 가동부 시험, 거친취급시험 등의 전기·기계적 안전성 시험과 전자파 내성시험, 전자파 장해시험 등의 전자파 안전성 시험은 의료용 전기기기 및 전기시스템에

표 4. 안전성 및 성능평가 관련 규격

Table 4. Safety and Performance relevant standards

	Number of Standard/Public Notification	Standard/Public Notification
Electro-mechanical Safety	MFDS Public Notification No. 2015-115	Common Standards and Specifications on Electromechanical Safety of Medical Devices
	KS C IEC60601-1 IEC 60601-1(2012)	Medical electrical equipment – Part 1 : General requirements for basic safety and essential performance
Electro-magnetic Safety	MFDS Public Notification No. 2017-45	Common Standards and Specifications on Electromagnetic Safety of Medical Devices
	KS C IEC60601-1-2 IEC 60601-1-2(2007)	Medical electrical equipment – Part 1-2:General requirements for basic safety and essential performance – Collateral standard : electromagnetic disturbances – Requirements and tests
Biological Safety	MFDS Public Notification No. 2019-4	Common Standards and Specifications on Biological Safety of Medical Devices
	KS P ISO10993-1 ISO 10993-1(2009)	Biological evaluation of medical devices – Part1 : Evaluation and testing within a risk management process
Basic Safety and Essential performance of Laser System	MFDS Public Notification No. 2019-61	Medical Device Standards and Specifications
	KS C IEC 60601-2-22 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
Laser classification	KS C IEC60825-1 IEC 60825-1(2014)	Safety of laser products – Part 1 : Equipment classification and requirements
Optical energy safety	KS C IEC62471 IEC 62471(2006)	Photobiological safety of lamps and lamp systems Photobiological safety of lamps and lamp systems
	KS P ISO15004-1 ISO 15004-1(2006)	Ophthalmic instruments – Fundamental requirements and test methods – Part 1 : General requirements applicable to all ophthalmic instruments
	KS P ISO15004-2 ISO 15004-2(2007)	Ophthalmic instruments – Fundamental requirements and test methods – Part 2 : Light hazard protection

표 5. 안전성 및 성능평가 항목

Table 5. Safety and Performance Test Contents

No.	Test Contents	Test Method
1	Electromechanical Safety	Apply Common Standards and Specifications on Electromechanical Safety of Medical Devices
2	Electromagnetic Safety	Apply Common Standards and Specifications on Electromagnetic Safety of Medical Devices
3	Biological Safety	Apply Common Standards and Specifications on Biological Safety of Medical Devices
4	Laser Wavelength	Operate the instrument normally and measure it using a spectrophotometer.
5	Aiming Beam Power	Measure the power of the Aiming Beam with a laser power meter
6	Pulse Duration and Repetition Rate	Measure the laser beam with a Photo detector and Calculate pulse duration and repetition rate using the oscilloscope.
7	Spot Size	Irradiate the laser beam to the laser beam profiler and Analyze the diameter of the Spot Size using the software.
8	Laser Pulse Energy	Measure the Laser Pulse Energy using the laser power meter.
9	Pattern	Irradiate the laser beam to the laser beam profiler and Analyze the Pattern of the laser beam using the software.
10	Cable Separation Strength	Measure the separation strength by using a push pull gauge or a tensile strength tester
11	Real time monitoring Sensor	Irradiate the laser to the artificial eye and check the sensor is working properly.
12	Safety Devices Operation	If there are safety devices such as emergency switch, remote interlock, key switch, etc. check that they work properly in the intended environment.

254

수행되어야 하는 안전성 시험이며, 레이저 진료기 규격을 참고하여 레이저 수술기의 특성을 반영한 시험항목과 시험기준, 방법을 도출하였다[14,15].

실시간 모니터링 센서는 환자의 눈에 직접적으로 접촉되기 때문에 ISO 10993-1 Annex A 표에 따라 ‘표면접촉의료기-점막-A’로 분류되어 세포독성시험, 감작성시험, 안자극 시험을 수행해야 한다. 또한, 국내 요구에 따라 멸균 수행에 따른 무균시험과, EO가스 잔류량 시험을 수행해야 할 수 있으며, 환자와 접촉하는 부분이 고분자 물질로 되어 있기 때문에 용출물 시험 수행이 요구될 수 있다[16].

레이저의 파장과 에너지, 출력 형태에 따라 치료 부위의 치료효과 차이가 발생할 수 있기 때문에 정확한 파장이 출력되는지, 레이저 출력 설정값과 측정된 값이 일치하는지, 레이저 출력의 펄스폭 및 반복율이 설계한 대로 출력되는지 확인하는 시험을 평가항목으로 제시하였다. 또한, 치료 범위에 영향을 미치는 요소인 조사직경 시험과 조사패턴 시험을 수행하여 적절한 조사직경 범위 내에 설정한 조사패턴으로 조사되는지 확인해야 한다. 레이저 지시빔은 레이저 조사부의 위치를 파악하기 위한 것으로 낮은 에너지 값이 출력되는지 시험해야 하며, 케이블 분리 강도시험, 안전장치시험 등의 안전에 관한 시험도 수행할 것을 제안하였다. 실시간 모니터링 센서를 통해 치료부위 조직의 반응을 감지하여 부작용을 최소화할 수

있도록 하는 것이 다목적 안과용 레이저 시스템의 필수 성능이 될 수 있으며, 이에 대한 시험으로 치료부위에 적절한 에너지보다 큰 에너지가 조사되었을 때 이를 감지하여 레이저출력이 중단되는지 시험하는 센서의 성능시험이 필요하다.

(2) 기존 안과용 레이저 시스템 성능평가 항목 비교

의료용전기기기, 인체접촉의료기기에 공통적으로 적용되는 전기 기계적 안전성, 전자파 안전성, 생물학적 안전성과 같은 안전성 평가항목을 제외하고, 기존의 안과용 레이저 시스템의 성능평가 항목과 새롭게 도출된 다목적 안과용 레이저 시스템의 성능평가 항목을 비교하여 표 6에 나타냈다. 비교 결과, 실시간 모니터링 센서에 대한 성능시험을 수행해야 하는 차이가 있었다. 모니터링 센서를 통해 치료부위를 모니터링하고 조사되는 에너지를 조절하여 치료부위에 적절한 에너지가 전달되도록 하는 것이 다목적 안과용 레이저 시스템의 핵심 기술이기 때문에 모니터링 센서의 성능평가가 반드시 수행되어야 한다.

(3) 실시간 모니터링 센서 성능시험

1) 모니터링 센서 성능

다목적 안과용 레이저 시스템은 치료(Treatment) 모드에서 설정 에너지값의 50% 수준에서 레이저 조사를 시작하여

표 6. 기존 안과용 레이저 시스템 성능평가 항목 비교

Table 6. Comparison of Performance Test contents of Conventional Ophthalmic Laser System

No.	Test contents	Conventional ophthalmic laser units	Versatile ophthalmic laser system
1	Laser Wavelength	Apply	Apply
2	Aiming Beam Power	Apply	Apply
3	Pulse Duration and Repetition Rate	Apply	Apply
4	Spot Size	Apply	Apply
5	Laser Pulse Energy	Apply	Apply
6	Pattern	Apply	Apply
7	Cable Separation Strength	Apply	Apply
8	Real Time Monitoring Sensor Performance	Not apply	Apply
9	Safety Devices Operation	Apply	Apply

표 7. 모니터링 센서 감지 및 자동 정지 표시

Table 7. Display of Monitoring Sensor Detection and Auto Stop

No.	Auto stop	Arrow icon
1	Auto stop at 1st to 3rd shot	↓
2	Auto stop at 4th to 15th shot (In case the bubble is sensed in the 15th shot)	↔
3	Auto stop at the 15th shot (In case the bubble is not sensed in the 15th shot)	↑

이후 15회 연속으로 조사하는 동안 서서히 증가하고, 총 15회 조사가 진행되는 동안 센서를 통해 미세수포반응이 감지된 경우 자동으로 레이저 조사가 중단된다. 이때, 시술 시 설정한 에너지 및 15회 연속으로 출력된 레이저 조사 중 몇 번째 조사에서 자동으로 정지되었는지를 화살표로 디스플레이 해준다(표 7).

2) 시험방법

인공눈을 다목적 안과용 레이저 시스템의 레이저 출력단에 위치시키고 실시간 모니터링 센서를 검안경용렌즈에 장착시킨다. 레이저의 초점을 인공눈 뒤편 디스크에 맞춘 뒤 낮은

에너지부터 높은 에너지, 적절한 에너지까지 서서히 에너지를 변화시키며 조사한다. 적절한 에너지보다 큰 에너지가 조사되었을 때 센서의 동작으로 인해 레이저 출력이 중단되는 것을 확인한다.

3) 시험 결과

본 연구에서 에너지 40 μJ의 레이저를 조사했을 때 반응을 일으키는 인공눈에 30 μJ의 에너지의 레이저를 조사했을 때 반응이 감지되지 않았고, ‘↑’ 표시가 나타나며 적절한 에너지가 30 μJ보다 크를 나타내 주었다. 60 μJ의 에너지를 가진 레이저를 조사했을 때 센서가 동작하여 자동으로 정지되

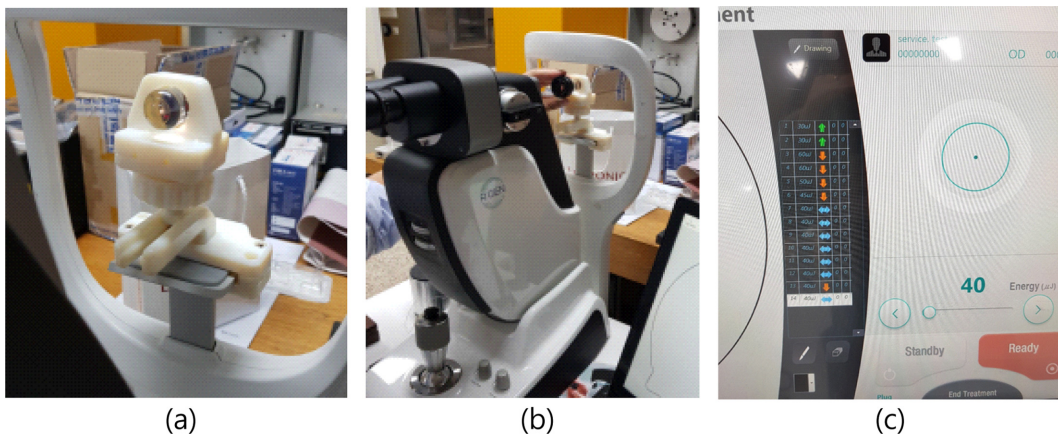


그림 2. 실시간 모니터링 센서 성능시험 (a) 인공눈 설치, (b) 모니터링 센서 장착, (c) 레이저 조사

Fig. 2. Real time Monitoring Sensor Performance Test (a) Artificial eye installation, (b) Monitoring Sensor installation, (c) Laser irradiation

표 8. 모니터링 센서 성능평가 결과

Table 8. Result of Monitoring sensor Performance Test

No.	Energy	Result	No.	Energy	Result
1	30 μJ	↑	6	45 μJ	↓
2	30 μJ	↑	7	40 μJ	↔
3	60 μJ	↓	8	40 μJ	↔
4	60 μJ	↓	9	40 μJ	↔
5	50 μJ	↓	10	40 μJ	↔

었으며, ‘↓’ 표시로 나타내어 적정한 에너지가 60 μJ보다 작음을 나타내 주었다. 이후 50 μJ, 45 μJ과 같이 에너지값을 서서히 감소시키며 조사할 때 센서가 동작하여 자동으로 중지되었고, ‘↓’를 표시하였다. 40 μJ의 에너지를 가진 레이저를 조사했을 때는 조사가 진행되며 ‘↔’가 표시되어 적절한 에너지 범위가 조사되고 있음을 나타내 주었다. 시험 결과, 적절한 에너지를 조사할 수 있도록 치료부위의 반응을 실시간으로 모니터링 할 수 있음을 확인할 수 있었다(표 8).

6. 국내·외 임상시험 규격 및 임상시험 현황

(1) 국내 임상시험 관련 규격

임상시험 관련 규격으로는 의료기기 임상시험계획 승인에 관한 규정, 의료기기 임상시험기관 지정에 관한 규정이 식약처 고시로 있으며, 의료기기법 시행규칙 제20조 제2항에 임상시험 계획서에 포함되어야 할 사항 20가지가 규정되어 임상시험 수행 전 계획하고 고려해야 할 항목들에 대해 다루고 있다.

(2) 국외 임상시험 현황

미국 임상시험데이터 베이스에 등록된 임상시험 중 개방각

녹내장(Open Angle Glaucoma)을 적응증으로 하고, 선택적 레이저 섹유주성형술을 수행하여 의료기기의 안전성과 유효성을 평가한 임상시험은 총 22건이 있었다[17]. 그중 유사성이 높은 임상시험 사례를 표 9에 정리하였다.

(3) 임상시험 평가변수 조사 및 분석

개방각 녹내장 환자의 선택적 레이저 섹유주성형술 임상시험에서 공통적으로 사용된 유효성평가지표는 안압(Intraocular Pressure, IOP)으로 안압의 변화량, 안압이 20% 이상 감소하는 비율, 일일 안압 변화량, IOP 패턴분석 등 다양한 형태로 안압의 변화를 측정하여 비교 분석한다. 그 외 평가변수로는 약물 의존도 변화, 안압을 낮추기 위한 보충치료의 여부, 방수유출변화, 재시술, 시력 등이 사용되었다. 안전성평가변수로는 이상반응, 부작용, 합병증, 염증발생률 등이 있었다(표 10)[17].

7. 임상적 유효성평가 항목 도출

다목적 안과용 레이저 시스템은 선택적 레이저 섹유주성형술을 시행하여 안압 하강을 목적으로 사용되는 안과용 레이

256

표 9. 개방각 녹내장 환자의 선택적 레이저 섹유주성형술 임상시험 현황

Table 9. Clinical Trials status of Selective Laser Trabeculoplasty in Open-angle Glaucoma Patients

No.	Study Identifier	Study title
1	NCT03750201	A Study to Assess an Automated Laser Device for Direct Selective Laser Trabeculoplasty
2	NCT03529591	Is the Reduction in IOP After Treatment of 180 Degrees Equivalent to Treatment of 360 Degrees With SLT?
3	NCT02928289	Randomized Study of the Safety and Effectiveness of the Sight Sciences VISCO360 Viscosurgical System Versus SLT in Primary Open Angle Glaucoma (VISCO360 Study)
4	NCT02226094	Safety and Efficacy of Deep Wave Trabeculoplasty (DWT) in Primary Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension
5	NCT01956942	Micropulse Laser Trabeculoplasty (MLT) Versus Selective Laser Trabeculoplasty (SLT) for Treatment of Open Angle Glaucoma
6	NCT01767753	IOP Fluctuations in Patients With Primary Open-angle Glaucoma, Before and After Selective Laser Trabeculoplasty
7	NCT01687465	A Trial to Compare the Laser Treatment (SLT vs. ALT) in Glaucoma Patients
8	NCT01384149	EXTERNAL SLT Treatment in Patients With Uncontrolled OPEN ANGLE GLAUCOMA
9	NCT01342406	Effects of Selective Laser Trabeculoplasty on Aqueous Humor Dynamics
10	NCT00986141	Effects of Selective Laser Trabeculoplasty

표 10. 개방각 녹내장 환자의 선택적 레이저 섬유주성형술 임상시험 평가변수

Table 10. Clinical Trial Endpoints of Selective Laser Trabeculoplasty in Open-Angle Glaucoma Patients

No.	Study Identifier	Primary Endpoint	Secondary Endpoint
1	NCT03750201	· The difference between the two treatment groups between the mean baseline IOP and the mean IOP after the treatment [6 months]	· Mean percentage reduction in IOP after the treatment [3, 6, and 12 months] · Number of medications as compare to screening visit [12 months]
2	NCT03529591	· Intraocular pressure response [6 months]	· Adverse events/Complications in eyes [6 months]
3	NCT02928289	· Mean change in diurnal IOP	· Proportion of subjects achieving a $\geq 20\%$ reduction in mean diurnal IOP
4	NCT02226094	· Percent decrease in IOP · Change in dependence on IOP-lowering medications · Adverse Events [Intra/post-procedural]	-
5	NCT01956942	· IOP reduction [within 6 weeks to 3 months]	· Incidence of intraocular inflammation [within 6 weeks]
6	NCT01767753	· Differences between the nycthemeral IOP patterns during two 24-hour periods before and after SLT	· Assess IOP patterns of POAG patients during office hours · Safety and tolerability in this patient population
7	NCT01687465	· IOP difference between baseline and 12 month post-laser	· Compare the IOP lowering effect, Visual acuity, Trabecular meshwork pigmentation, Adverse events between the groups [baseline, 1hour, 1week, and 1/ 3/6/12 months], SLT repeatability
8	NCT01384149	· IOP values as a measure for treatment success (success : decrease $\geq 20\%$ )	· Use of supplementary treatment for IOP [6 months]
9	NCT01342406	· Changes in IOP after SLT · Changes in outflow facility [3 years]	-
10	NCT00986141	· To evaluate the effect of SLT on the diurnal intraocular pressure variation in OAG patients [3 years]	-

257

표 11. 임상적 유효성 평가 주요 고려 항목

Table 11. Key consideration contents of Clinical effectiveness Test

No.	Clinical Trial contents	Method
1	Purpose of Study	To evaluate the efficacy and safety of selective laser trabeculoplasty using Versatile Ophthalmic Laser System in patients with open angle glaucoma
2	Condition	Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension
3	Eligibility Criteria	Establish the Inclusion Criteria and Exclusion Criteria to exclude patients with factors that may affect Study result.
4	Study Design	Subjects will be randomly assigned, test group will apply Versatile ophthalmic laser system and control group uses conventional ophthalmic laser equipment. The study is designed with single blind.
5	Number of Subject	Essential information for determining the number of subjects includes research hypotheses, significance levels, statistical power, statistical methods and expected effect differences from previous studies or literature reviews
6	Study Endpoint	Since the medical device is used for the purpose of lowering IOP by performing selective laser trabeculotomy, intraocular pressure drop is the Primary Endpoint and vital signs and adverse events are safety relevant endpoint

저수술기로 이에 대한 임상적 유효성과 안전성을 확인하는 것이 임상시험의 목적이 될 수 있으며, 적응증은 개방각 녹내장 환자 중 선택적 레이저 섬유주성형술이 필요한 경우가 될 수 있다. 시험 피험자 선정 시 선정기준과 제외기준을 통해 스크리닝 단계에서 임상시험 결과에 영향을 미칠 수 있는

요인을 가진 환자를 제외해야 하며, 피험자를 시험군과 대조군으로 무작위배정하고 단일 눈가림을 실시하여 편이 발생을 배제할 수 있도록 설계해야 한다. 유효성을 판단하기 위한 평가변수로 ‘안압을 낮추어 녹내장을 치료’하는 의료기기의 사용목적과 임상시험 사례분석 결과 가장 많이 사용된 ‘안압



의 변화량'을 반영하여 시험군과 대조군의 시술 전과 후의 안압 변화량의 차이를 평가할 것을 제안하였다. 안전성 평가변수로는 활력징후, 세극등현미경 검사와 시야검사, 이상사례 등을 통해 양안에서 눈의 징후에 대해 평가할 것을 제안하였다. 피험자 수는 레이저 섬유주성형술을 시술한 환자를 대상으로 진행된 연구의 시술 한 달 후 안압의 변화량을 참고하여 통계적인 방법을 통해 산출하여 제시하였다(표 11).

(1) 임상시험 피험자 선정

1) 선정기준

만 19세 이상의 성인이며, 임상시험에 자발적으로 서면 동의한 자, 적응증에 해당하는 개방각 녹내장으로 진단받은 자 중 전방각 검사결과 Shaffer classification > Grade II 또는 안압  $\geq 21$  mmHg의 고안압증을 가지고 있는자, 지시사항을 이해하고 따를 수 있으며 임상시험 전 기간 동안에 참여할 수 있는 자를 시험 선정기준으로 한다.

2) 제외기준

스크리닝 단계에서 제외기준을 통해 임상시험 결과에 영향을 미칠 수 있는 요인을 가진 환자는 제외하도록 한다 : (1)전방각 검사 시 주변부 전방 유착이 있는 자, (2)주변홍채앞유착 소견을 보인 자, (3)시야검사의 평균편차값을 기준으로 -20dB 이하로 진행된 녹내장 환자, (4)시술 대상인 눈의 최대교정 시력이 20/80 이하인 자, (5)전신성 염증질환을 가진 자, (6)코르티코스테로이드 또는 면역억제제로 치료받는 자, (7)스크리닝 이전 3개월 이내 눈에 외상 또는 수술을 받은 자, (8)안압 측정 결과에 영향을 줄 수 있는 안질환 및 안 상태인 자, (9)만성 혹은 재발성의 안내 염증 병력이 있는 자, (10)눈의 특성 상 레이저

시술이 적합하지 않은 자, (11)필로카르핀(Pilocarpine)으로 치료받았거나, 치료받을 예정인 자는 임상시험에서 배제되어야 한다.

(2) 임상시험 평가변수

1) 유효성 평가변수

일차 유효성 평가변수는 두 시험군의 선택적 레이저 섬유주성형술 시행 전과 비교하여 시술 후 4주째( $\pm 7$ 일) 안압(IOP)의 변화량을 평가한다. 이차 유효성 평가변수로는 선택적 레이저 섬유주성형술 전과 비교하여 시술 후 1주째( $\pm 3$ 일) 안압(IOP)의 변화량을 비교하고, 시술 후 4주째( $\pm 7$ 일) 측정된 안압이 15%, 20% 이상 하강한 피험자의 비율을 조사한다.

2) 안전성 평가변수

안전성 평가변수는 활력징후, 이상사례, 시야검사, 세극등현미경 검사로, 세극등현미경을 통해 (1)눈꺼풀, (2)결막, (3)각막, (4)수정체, (5)홍채, (6)전방 등 양안에서 눈의 징후에 대해 평가한다.

(3) 임상시험 피험자 수

피험자 수는 임상시험 목적을 달성할 수 있을 정도의 충분한 수가 보장되어야 한다. 개방각 녹내장 및 고안압증을 진단받고 선택적 레이저 섬유주성형술을 시술한 환자를 대상으로 후향적 연구를 진행한 결과, 시술 한 달 후 안압(IOP)의 변화량( $\mu_c \pm \sigma$ )은  $3.77 \pm 3.72$ 이다[18]. 다목적 안과용 레이저 시스템을 이용하였을 때의 변화량( $\mu_e \pm \sigma$ )이  $5.87 \pm 3.72$ 이 될 것이라고 가정한다면, 유의수준( $\alpha$ ) 5%, 검정력( $1-\beta$ ) 80% 하에서 의료기기 임상시험 통계기법 공식 식 (1)에 근거하여

258

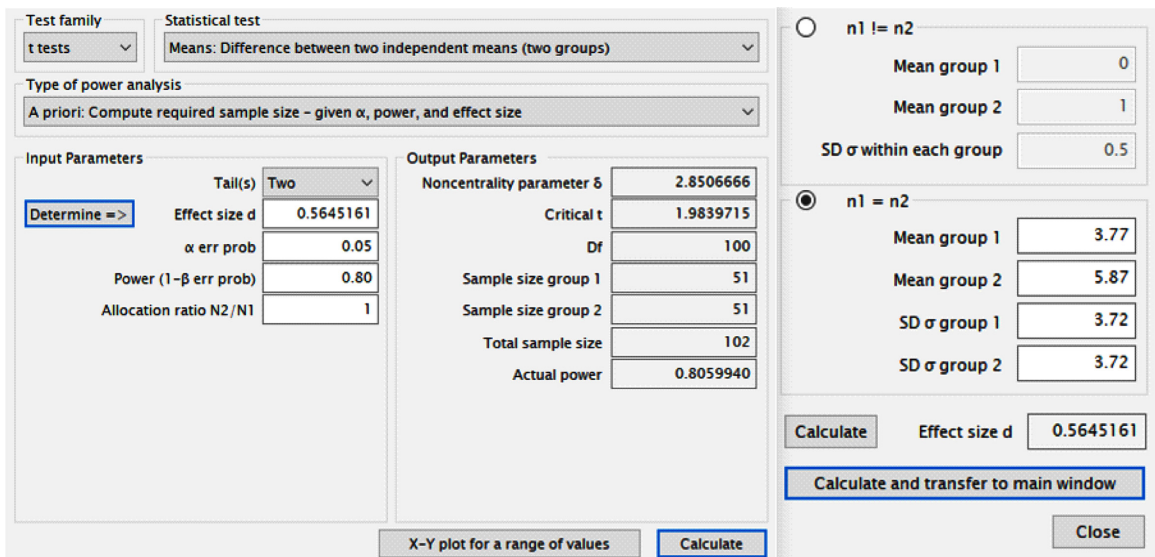


그림 3. G\*power 3.1.9.4를 이용하여 산출한 피험자 수  
Fig. 3. Number of subjects calculated using G\*power 3.1.9.4

피험자 수( $N_A$ )를 산출했을 때 각 군당 51명의 환자가 필요하고 10%의 중도탈락률을 고려하면 각 군당 56명으로 총 112명의 임상시험 피험자가 모집되어야 한다[19].

$$N_A = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma^2}{d^2} \quad (1)$$

$$z_{\alpha/2} = 1.96^* \quad z_{\beta} = 0.84^* \quad d = \mu_c - \mu_t \quad (2)$$

단,  $\alpha = 0.5$   $\beta = 0.2$ 인 경우의 값

#### IV. 고찰 및 결론

레이저를 이용한 안과 수술은 눈을 절개하지 않기 때문에 수술에 따른 합병증이 적으며, 점안마취가 가능해 시술 시간이 짧고 입원이 필요하지 않아 수요가 높다. 특히, 낮은 에너지를 이용하여 광응고로 인한 섬유주 손상이 적고, 반복시술이 가능하며, 일시적인 안압상승, 염증반응과 같은 부작용 및 합병증이 상대적으로 적은 선택적 레이저 섬유주성형술이 주로 수행된다. 최근 시술 시 의사의 감각과 판단에 의존해야 하는 기존 의료기기의 단점을 개선하기 위해 다목적 안과용 레이저 시스템과 같이 치료가 진행되는 동안 치료영역의 상태를 확인하고, 레이저의 파장을 컨트롤하여 세포의 손상 없이 레이저 시술을 수행할 수 있도록 하는 기술이 적용된 의료기기가 연구 개발되고 있다. 그러나, 안전성 및 성능을 입증하기 위한 평가방법이 정립되어 있지 않고, 관련 임상시험이 수행된 사례가 없어 앞으로 인허가를 받고자 하는 업체가 안전성 및 성능평가와 임상시험 계획 및 수행에 어려움이 있을 것으로 보인다.

본 연구는 다목적 안과용 레이저 시스템 관련 국내·외 품목분류, 개발 및 허가 사례 등을 조사하고, 국내·외 관련 규격을 조사하여, 안전성 및 성능을 평가하기 위한 시험항목을 도출하고, 시험방법에 대한 연구를 수행하였으며, 의료기기법 시행규칙 제20조 제2항 임상시험 계획서에 포함되어야 할 사항에 따라 임상시험의 목적, 대상질환과 적응증의 설정, 시험 피험자 선정, 디자인 선정, 피험자 수, 유효성 및 안전성 평가변수 등의 임상적 유효성 평가 시 고려해야 할 주요 항목을 도출하고 개방각 녹내장 환자를 대상으로 선택적 레이저 섬유주성형술을 수행한 임상시험의 사례를 분석하여 임상적 유효성을 입증하기 위한 임상시험 프로토콜 수립에 활용할 수 있는 항목을 도출하였다.

본 연구에서 제시하는 안전성 및 성능평가 항목과 그 시험 방법은 국내 시험 심사기관, 허가 심사기관, 허가를 받고자 하는 의료기기 제조업체에서 활용될 것으로 생각되며, 임상시험 피험자 선정, 디자인 선정, 피험자 수, 유효성 및 안전성 평가변수 등의 임상시험 시 고려해야 할 주요 항목들을 통해,

다목적 안과용 레이저 시스템의 임상적 안전성 및 유효성 평가를 위한 임상시험계획 수립에 도움이 될 것이라 기대한다.

#### References

- [1] Kim CY, et al. Prevalence and characteristics of glaucoma among Korean adults. *Korean J Ophthalmol.* 2011;25(2):110-5.
- [2] Jung YH, et al. Glaucoma pathogenesis and lifestyle modification. *J Korean Med Assoc.* 2017;60(12):978-982.
- [3] Kim CY, et al. Treatment patterns and medication adherence of patients with glaucoma in South Korea. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:801-7.
- [4] Asia-pacific Glaucoma Society. *Asia Pacific Glaucoma Guidelines 3rd ed.* Amsterdam: Kugler Publications; 2016. pp. 1-156.
- [5] Paolo Lanzetta, et al. Immediate intraocular pressure response to selective laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:29-32.
- [6] Seong MCI, et al. The Effectiveness of Selective Laser Trabeculoplasty in Steroid-Induced Ocular Hypertension. *J Korean Ophthalmol Soc.* 2011;52(7):876-880.
- [7] Lim KM, Song TJ. A Study on Classification and Differential Grade Management for Medical Devices. *J Biomed Eng Res.* 2018;39(6):268-77.
- [8] Kim JY, Noh SC, Choi HH, et al. A Study on the Safety and Performance Test Guideline of Low Intensity Therapeutic Ultrasound Device. *J Biomed Eng Res.* 2015;36(5):162-8.
- [9] Regulation on Medical Device Groups and Class by Group, Ministry of Food and Drug Safety Public Notification No. 2017-6.
- [10] FDA, Code of Federal Regulation 21, Part 886 Ophthalmic devices, 8886.4390 Ophthalmic laser.
- [11] Global Medical Device Nomenclature Database, GMDN Agency. Accessed on 20 Aug 2019.
- [12] Pmda, English edition of Japanese Medical Device Nomenclature (JMDN). As of Sep, 2018.
- [13] <https://emed.mfds.go.kr/#!CECAB01F010>. Accessed on 19 July 2019.
- [14] Common Standards and Specifications on Electromechanical Safety of Medical Devices, Ministry of Food & Drug Safety Public Notification No. 2015-115.
- [15] Common Standards and Specifications on Electromagnetic Safety of Medical Devices, Ministry of Food & Drug Safety Public Notification No. 2017-45.
- [16] Common Standards and Specifications on Biological Safety of Medical Devices Ministry of Food & Drug Safety Public Notification No. 2019-4.
- [17] <https://clinicaltrials.gov/>. Accessed on 20 Aug 2019.
- [18] Park JJ, Shao J, Lee JW, Lee KW. Comparison of Clinical Outcomes of Argon Laser Versus Selective Laser Trabeculoplasty in POAG. *J Korean Ophthalmol Soc.* 2008;49(9):1491-500.
- [19] Chow SC, Shao J, Wang H. *Sample Size Calculations in Clinical Research 2nd ed.* Boca Raton, Florida: Chapman & Hall/CRC;2008. pp. 1-449.