

체외진단용 의료기기의 임상적 성능 허가 · 심사 가이드라인

2014. 11.



본 가이드라인은 체외진단용 의료기기의 임상적 성능에 대한 허가·심사 시 요구되는 자료제출의 대상 및 범위, 임상적 성능시험 항목 및 결과산출 방법, 검체의 유형 및 종류, 결과보고서 작성 시 유의사항 등을 예시로 들어 구체적으로 알기 쉽게 설명하였습니다. 다만, 가이드라인에 기술한 사항은 현재까지의 경험과 과학적 사실을 근거로 작성된 바, 새로운 과학적 사실이 밝혀지거나 관련 규정이 개정될 경우 추후 변경될 수 있습니다.

또한, 본 가이드라인은 체외진단용 의료기기의 임상적 성능에 대한 허가·심사 시 요구되는 사항에 대한 일반적인 해석을 기술하고 있는 것으로서 법적 효력이 있는 사항이 아니며, 개별 사항에 따라 다르게 해석할 수 있음을 알려드립니다.

머 리 말

IT, BT 등 관련 기술의 비약적인 발전과 질병관리의 패러다임이 치료중심에서 조기진단을 위한 예방 및 예측, 나아가 개인 맞춤형 진단제품까지 개발되고 있습니다. 이러한 변화에 맞추어 진단검사 결과의 신뢰성 확보의 중요성이 부각되고 있고, 민감도와 특이도가 향상된 체외진단용 의료기기가 개발되면서 질병의 신속·정확한 진단도 가능하게 되었습니다.



식품의약품안전처에서는 자율관리 되던 체외진단분석기용 시약의 허가 의무화 및 의약품으로 관리되던 체외진단용 의약품의 의료기기 전환('14.11.10)을 통하여 체외진단용 의료기기의 체계적인 관리를 위한 정책을 추진해 왔습니다.

식품의약품안전평가원에서는 허가·심사 규정 해설서 발간, 민원 설명회 등을 통하여 민원편의 제공 및 허가·심사의 공정성 확보를 위해 지속적으로 노력해 왔고, 그 노력의 일환으로 그간 현재까지 총 22종의 가이드라인을 발간한 바 있으며, 금번 체외진단용 의료기기의 임상적 성능 허가·심사 가이드라인을 추가로 개발하게 되었습니다.

동 가이드라인이 체외진단용 의료기기의 임상적 성능과 유효성을 입증하기 위해 허가·심사를 준비하시는 업체에 많은 도움이 되기를 바라며 앞으로도 우리 원에서는 체외진단용 의료기기의 허가·심사 공정성 및 투명성을 확보함과 동시에 신속한 허가·심사 지원을 통하여 관련 산업의 발전을 위하여 지속적으로 노력할 것입니다.

감사합니다.

2014년 11월

식품의약품안전평가원장 왕 진 호 **왕진호**

I. 개요	1
II. 용어의 정의	2
III. 관련 규정	9
IV. 임상적 성능시험 대상 및 시험항목	10
1. 체외진단용 의료기기 임상시험계획 승인 신청 및 진행 절차	10
2. 체외진단용 의료기기의 등급별 허가·심사 신청 및 진행 절차	10
3. 임상적 성능 관련 자료 제출 대상 및 범위	11
1) 검체에 관한 사항	16
2) 임상적 성능시험 항목에 관한 사항	19
3) 임상적 성능시험 결과에 관한 사항	24
V. 임상적 성능시험 자료 작성시 유의사항	27
1. 임상적 성능시험 자료의 인정 범위	27
2. 결과보고서 작성 시 유의사항	27
VI. 참고문헌	29
VII. 부록	30
1. 체외진단용 의료기기의 사용목적별 설명 및 예시	30
2. 체외진단용 의료기기의 설계 유형	33
3. 국내 유병률 참고 사이트	38

I | 개요

1. 목적

본 가이드라인은 체외진단용 의료기기의 임상적 성능에 대한 허가·심사 시 요구되는 제출 자료의 작성을 위해 참고자료로 활용하는 것을 목적으로 한다.

2. 적용범위

본 가이드라인은 사람에서 유래한 검체를 대상으로 하여 체외진단 검사를 시행하는 체외진단용 의료기기의 임상적 성능 허가·심사에 대한 것이다. 본 가이드라인은 체외진단용 의료기기의 임상적 성능 허가·심사를 위한 절차와 제출 자료등에 대한 내용을 포함한다. 본 가이드라인에도 불구하고 개별 시약에 대한 임상적 성능 평가를 위한 세부 지침이 존재하는 경우에는 이를 우선으로 하여야 한다. 본 지침은 허가와 관련하여 제조사들이 제출하는 시판 전 임상적 성능 허가·심사의 적용을 기준으로 한다.



II

용어의 정의

※ 본 가이드라인에서 사용되는 용어의 정의는 본 가이드라인의 이해를 돕기 위해 사용되는 것이므로 단순 참고용임

대조물질 (Control / Control material)

정도 관리를 위해 이용되는 물질

바이어스 (Bias)

검사 결과의 예상치와 허용된 기준치 사이의 차이

보정 (Calibration)

특별한 조건하에서 측정 기기나 측정 시스템이 나타내는 값 또는 물질측정이나 참고물질에 의한 값과 표준물질에 상응하는 값 사이의 관계를 확립하는 일련의 조작

보정물질 (Calibration material / Calibrator)

측정과정을 보정하기 위해서 또는 검체의 반응을 비교하기 위해서 사용되는 알려진 정량적/정성적 특성(예 : 농도, 활성도, 강도, 반응성)을 갖는 물질

- ☞ a) 보정물질에서 분석물질 양은 그의 제조과정에서 확인된 한계(limit) 내에 있으며, 분석법의 반응과 측정되는 특성과의 관계를 설정하는데 사용될 수 있다.
- b) 보정물질은 국가 또는 국제 표준물질이나 참고물질에 소급성을 가져야 한다.
- c) 분석물질의 다른 양을 갖는 보정물질은 보정 곡선을 설정하는데 사용될 수 있다.
- d) “일차표준” 과 “이차표준” 이란 용어는 보정물질을 지칭하는 용어로 WHO와 ISO에서 사용되고 있다.

분석물질 (Analyte)

검사실이 수행하는 검사의 물질 또는 구성요소

비정밀도 (Imprecision)

특별한 조건 하에서 얻어진 측정값의 독립적 결과들의 분산

☞ 표준편차나 변이계수 등의 숫자로 표시된다.

비특이도 (Nonspecificity)

분석하려는 물질 외에 다른 물질과 항원이 반응하는 정도

☞ 비특이도는 보통 분석물질이 아닌 물질에 결합하고, 반응하는 항체, 효소, ionophore, 시약에 의해 발생한다.

상관계수 (Correlation coefficient, r)

측정된 데이터에 대한 두개의 무작위 변수의 공분산(covariance)과 그들의 표준편차의 곱의 비(ratio)

신뢰구간 (Confidence interval)

평균, 분율, 비율 등의 변수의 참값이 정해진 확률 범위 내에서 분포할 것으로 예상되는 계산된 구간

양성 우도비 (Positive likelihood ratio)

참고표준(절대표준)이 양성일 때 검사가 양성일 확률과 참고표준(절대표준)이 음성일 때 검사가 양성일 확률의 비[예민도]/(1-특이도)

양성 예측도 (Predictive value of positive result, PPV)

표적 질환(진단 정확도 기준에 의해 결정되는)을 가지고 있는 환자에서 양성 결과를 보이는 비율(100을 곱한 값)

☞ a) 양성 예측도(PPV)는 반드시 관심대상 조건(진단 정확도 기준에 의해 결정되는)의 유병률에 맞추어 해석해야 한다.

b) PPV의 추정값[추정 유병률은 $100 \times (TP+FN) / (TP+FP+FN+TN)$]은 $100 \times TP / (TP+FP)$ 로 계산된다.

		진단정확도기준		전체
		양성	음성	
방법 X	양성	# 진양성 TP	# 위양성 FP	진양성+ 위양성
	음성	# 위음성 FN	# 진음성 TN	위음성 + 진음성
전체		진양성 + 위음성	위양성 + 진음성	N

양성 일치율 (Positive percent agreement, PPA)

양성 결과를 보이는 검사법이 대조 검사법과 양성 검사 결과가 일치하는 비율(100을 곱한 값)

		비교방법		전체
		양성	음성	
후보 검사법	양성	a	b	a + b
	음성	c	d	c + d
전체		a + c	b + d	n

양성 일치율(Percent positive agreement, PPA) = $100 \times a / (a+c)$

음성 일치율(Percent negative agreement, PNA) = $100 \times d / (b+d)$

총 일치율(Overall percent agreement) = $100 \times (a+d) / n$

진양성 결과 (True-positive result / True positive, TP)

환자의 질병 상태와 검사의 양성판정이 일치하는 결과

진음성 결과 (True-negative result / True negative, TN)

환자의 질병 상태와 검사의 음성판정이 일치하는 결과

위양성 결과 (False-positive result / False positive, FP)

질병이나 증상이 없는 상태에서 이를 시사하는 양성검사 결과

☞ 예시 : 질환에 이환되지 않은 개체에서 비정상 결과

위음성 결과 (False-negative result / False negative, FN)

양성 환자나 양성 검체에서의 음성검사 결과

음성 우도비 (Negative likelihood ratio)

참고표준(절대표준)이 양성일 때 검사가 음성일 확률과 참고표준(절대표준)이 음성일 때 검사가 음성일 확률의 비 $[(1-\text{예민도})/\text{특이도}]$

음성 예측도 (Predictive value of negative result, NPV)

음성 결과를 가진 사람들 중 특정질환을 가지지 않은 사람들의 비율

음성 일치율 (Negative percent agreement, NPA)

음성 결과를 보이는 검사법이 대조 검사법과 음성 검사 결과가 일치하는 비율 (100을 곱한 값)

임상적 민감도 (Clinical sensitivity)

특정질환을 가지고 있는 사람들 중 검사 결과가 양성으로 나오는 비율

임상적 특이도 (Clinical specificity)

특정질환을 가지고 있지 않은 사람들 중 검사 결과가 음성으로 나오는 비율

정량분석 (Quantitative assay)

검체에서 분석물질의 농도를 측정할 수 있는 시스템

☞ 정량 분석은 표준 참고 물질에 맞춘 보정곡선으로부터 동종 또는 이종 인터플레이션을 통해 이루어진다.

정밀도 (Precision)

규정된 조건 하에서 얻어진 독립적인 검사결과들 가운데 일치도의 근접성

☞ 정밀도는 전형적으로 수치로 표현되지 않지만 비정밀도는 반복 측정값 결과들의 ‘표준편차’ 또는 ‘변이계수’ 라는 용어로 정량적으로 표현

정성분석 (Qualitative assay)

분석물질의 농도가 아니라 단지 분석물질이 있고 없음을 알려주는 검사 시스템



- ☞ 양성 검사 결과는 검사신호가 분석 역치를 넘는 것만을 의미하고 판정 기준치(cut-off value)는 진단 민감도와 특이도의 인위적 조합에 의해 구해진다.

정확도 (Accuracy)

측정치와 참값 사이의 일치도

- ☞ 평가대상 검사법에 의한 다수의 연속적인 결과값들에서 얻은 평균값과 공인된 참고값(accepted reference value)사이의 일치 근접도(closeness of agreement)

진단검사 (Diagnostic test)

특정 질환의 진단, 예방, 치료 또는 개개의 환자에서의 건강이나 건강의 손상 정도를 평가하기 위한 목적

- ☞ 진단적 검체의 측정 또는 검사를 칭한다.

참고구간 (Reference interval)

상하 두 개의 참고 한계치 내의 간격

- ☞ 하한 참고치와 상한 참고치 간의 간격으로 명시되어 있다.

참고물질 / 참고제작 (Reference material / Reference preparation, RM)

- 1) 하나 또는 그 이상의 특성값이 충분히 균일하고 기구의 보정, 측정방법의 평가 또는 물질에 값을 할당하기 위해서 사용되는 물질
- 2) 인증참고물질(CRM) - 기술적으로 입증된 과정에 의해 공인되었고 인증서나 다른 인증기관에 의해 발행된 서류가 있거나 추적 가능한 하나 또는 그 이상의 값을 갖는 참고물질
 - a) 인증참고물질(CRM)은 “인증서가 있는 참고물질로서 하나 또는 그 이상의 특성값이 절차에 따라 공인되며, 그 절차는 특성값이 표현되는 단위의 정확한 구현에 대한 추적을 할 수 있고, 그것에 대해 각 공인된 값은 신뢰의 명시된 수준에서의 불확실성과 함께 한다” 라고 정의한다.
 - b) 표준참고물질(SRM)은 인증참고물질(CRM)의 한 이름으로서 과거에

국립표준원(NBS)으로 알려졌던 미국정부기관으로, 국립표준기술연구소(NIST)에 의해 인증되고 배포되는 인증참고물질의 상품명이다.

참고치 (Reference value)

참고개체에서 특정 형태의 양으로 관측 혹은 측정함으로써 얻은 값(검사결과)

참고표준 (Reference standard)

진단하고자 하는 질병이나 특정 상태의 유무를 확인하기 위해 사용되는 최선의 방법. 단일 검사나 방법일 수도 있고, 두 가지 이상의 검사나 기술의 조합일 수 있으며 대상자의 임상적 추적관찰 등을 포함할 수 있다.

비참고표준 (non-reference standard)

참고표준을 사용할 수 없거나 참고표준을 사용하는 것이 비실용적인 경우, 비교를 위하여 사용할 수 있는 방법



참고표준방법 (Reference method)

하나 또는 그 이상의 특성값을 정확히 측정하기 위해 필요한 조건 및 과정이 정확하고 분명하게 기술되어 있고, 철저히 조사된 방법으로 동일한 특성값을 측정하는 다른 방법의 정확도를 평가하거나 참고물질에 대한 참고방법의 값을 지정하기 위해 사용하는데 적합하게 정확도와 정밀도가 문서화되어 있는 방법

판정기준치 (Cut-off value)

정성검사에서는 경계치 이상을 양성으로, 경계치 미만을 음성으로 보고할 수 있는 경계값을 말한다. 정량검사에서는 측정 결과가 임상적 또는 분석적 결정점(Decision point)의 위 또는 아래에 있는지(양성 또는 음성) 결정하는데 사용되는 측정물질의 정량값

임상시험 심사위원회 (IRB, Institutional Review Board)

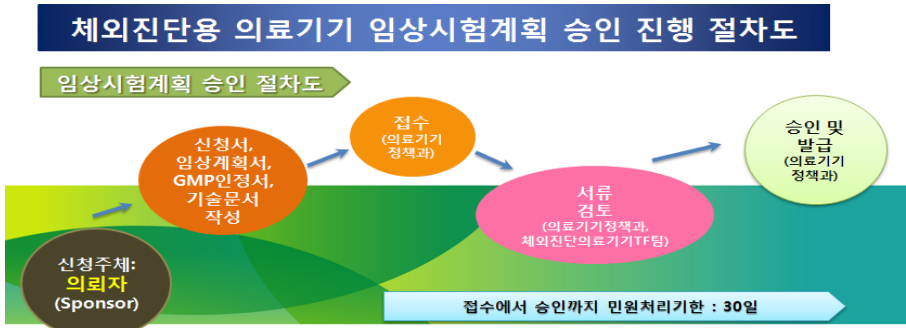
임상시험계획서 또는 변경계획서, 피험자로부터 서면 동의를 얻기 위해 사용하는 방법이나 제공되는 정보를 검토하고 지속적으로 이를 확인함으로써 임상시험에 참여하는 피험자의 권리, 안전, 복지를 보호하기 위해 임상시험 기관 내 독립적으로 설치한 상설위원회

III | 관련규정

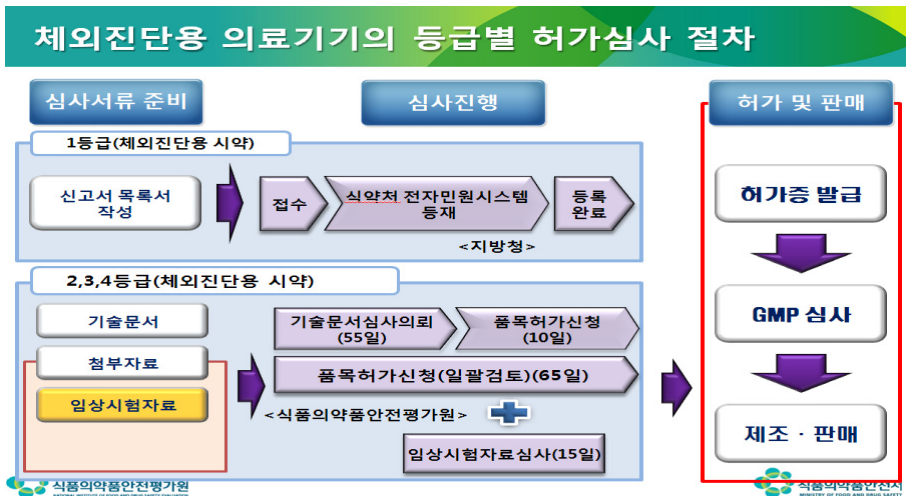
- 「의료기기법」 제6조 (제조업의 허가 등)
- 「의료기기법」 제10조 (임상시험계획의 승인 등)
- 「의료기기법」 제15조 (수입업허가 등)
- 「의료기기법 시행규칙」 제5조 (제조허가 및 제조신고의 절차)
- 「의료기기법 시행규칙」 제7조 (기술문서 등의 심사)
- 「의료기기법 시행규칙」 제12조 (임상시험계획의 승인 등)
- 「의료기기법 시행규칙」 제12조의3 (집단시설)
- 「의료기기법 시행규칙」 제12조의4 (임상시험의 변경 명령 등)
- 「의료기기법 시행규칙」 제26조 (일반행위의 금지)
- 「의료기기법 시행규칙」 제13조 및 별표 2의2 (의료기기 임상시험 관리기준)
- 「의료기기법 시행규칙」 제18조 (수입허가 신청 등)
- 「의료기기 허가신고·심사 등에 관한 규정」
- 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」
- 「의료기기 안정성시험 기준」
- 「의료기기 임상시험계획 승인에 관한 규정」

IV 임상적 성능시험 대상 및 시험항목

1. 체외진단용 의료기기 임상시험계획 승인 신청 및 진행 절차



2. 체외진단용 의료기기의 등급별 허가·심사 신청 및 진행 절차



3. 임상적 성능 관련 자료 제출 대상 및 범위

가. 체외진단용 의료기기의 임상적 성능에 대한 관련 자료 제출 대상은 다음과 같다.

1) 새로운 체외진단용 의료기기

- 이미 허가를 받은 의료기기와 사용목적, 작용원리 또는 원재료 등이 동등하지 아니한 의료기기를 말함(예 : 새로운 분석물질, 새로운 기술(기존의 분석물질을 측정하는 새로운 기술), 새로운 대상군(측정항목), 기존 기술을 새로운 사용목적에 적용하는 경우 등이 있음)

※ 예시

새로운 적용

- 일반 CRP는 염증 표지자인 반면, high sensitivity CRP는 심장질환의 표지자로 사용

새로운 분석물질

- 암 표지자로 조명되는 circulating tumor cell (CTC)
- 약물유전학 (CCR5)

새로운 감염원

- SARS, H1N1, 기타 새로운 병원체 (vCJD)

새로운 기술

- 혈액형 결정을 위한 새로운 기술인 DNA 증폭 (이전엔 혈구응집)
- 면역억제제를 추적검사 하는 면역학적 방법 (이전엔 질량분석기)
- Cystic fibrosis를 진단하는 새로운 기술 (이전엔 RFLP, SNP 유전자형 분석)



※ 새로운 체외진단용 의료기기에 해당하는 경우 임상적 성능시험 자료가 요구될 수 있는 품목

- 성능 및 유효성 입증을 위한 임상적 평가기준이 있는 새로운 제품(사용목적이 다르거나 작용원리가 다른 제품)은 임상적 성능시험 자료 제출 대상에 해당함
- 2등급(17개) : 혈구검사시약(2), 혈액응고일반검사시약(2), 혈구응집검사시약(2), 분변잠혈검사시약(2), 면역화학검사시약(2), 혈액가스분석검사시약(2), 내분비물질검사시약(2), 자가면역질환검사시약(2), 비수혈및비이식용조직유전검사시약(2), 면역화학검사시약(2), 저가염성감염체유전자검사시약(2), 비수혈및이식용조직면역검사시약(2), 저위험성감염체면역검사시약(2), 적혈구침강속도검사시약(2), 요화학검사시약(2), 마약및독성물질대사검사시약(2), 알레르기검사시약(2)
- 3등급(19개) : 혈구응고검사시약(3), 수혈용혈구응집검사시약(3), HIV·HBV·HCV·HTLV혈청형·아형검사시약(3), 개인용면역화학검사시약(3), ABO-RhD이외의혈액형검사시약(3), 심질환표지자검사시약(3), 종양표지자면역검사시약(3), 선천성기형아검사시약(3), 유전성대사질환검사시약(3), 수혈및이식용조직면역검사시약(3), 고위험성감염체면역검사시약(3), 약제감수성및내성표지자검사시약(3), 유전질환검사시약(3), 종양관련유전자검사시약(3), 약물유전자검사시약(3), 수혈및이식용조직유전자검사시약(3), HIV·HBV·HCV·HTLV유전형검사시약(3), 고위험성감염체유전자검사시약(3), 치료적약물농도검사시약(3)
- 4등급(3개) : ABO-RhD혈액형검사시약(4), HIV·HBV·HCV·HTLV면역검사시약(4), HIV·HBV·HCV·HTLV유전자검사시약(4)

2) 한국인 대상 임상적 성능시험 자료 제출 대상 품목

- 개인과 공중에 미치는 위해도가 가장 높은 제품군으로 한국인을 대상으로 하는 임상적 성능에 대한 자료를 제출해야 하는 품목

- 한국인 대상 임상적 성능시험 자료 제출 의무대상 품목 4등급 (3개) :
 - ABO-RhD혈액형검사시약(4)
 - HIV·HBV·HCV·HTLV면역검사시약(4)
 - HIV·HBV·HCV·HTLV유전자검사시약(4)

※ 새로운 체외진단용 의료기기 중 민족적 요인의 차이가 있어 외국인을 대상으로 한 임상적 성능시험 자료를 그대로 적용하기 어렵다고 판단되는 경우 한국인 대상 임상적 성능시험 자료가 요구될 수 있는 품목 예시

- 2등급(2개) : 비수혈및이식용조직면역검사시약(2), 비수혈및비이식용조직유전자검사시약(2)
- 3등급(11개) : 종양표지자면역검사시약(3), 유전성대사질환검사시약(3), 수혈및이식용조직면역검사시약(3), 고위험성감염체면역검사시약(3), 유전질환검사시약(3), 세포및조직병리검사용염색시약Ⅲ(3), 종양관련유전자검사시약(3), 약물유전자검사시약(3), HIV·HBV·HCV·HTLV유전형검사시약(3), 고위험성감염체유전자검사시약(3), 수혈및이식용조직유전자검사시약(3)

3) 기타

- 3등급 중 분석적 성능 평가 결과를 다른 제품과 비교할 수 없거나, 원재료 또는 성능이 기허가 제품과 다른 개량제품에 해당하여 성능 및 유효성을 입증해야 하는 경우로 임상적 성능시험 자료가 요구될 수 있는 품목 예시

- 3등급(16개) : ABORhD이외의 혈액형검사시약(3), 심질환표지자검사시약(3), 종양표지자면역검사시약(3), 선천성기형아검사시약(3), 유전성대사질환검사시약(3), 수혈및이식용조직면역검사시약(3), 유전질환검사시약(3), 고위험성감염체면역검사시약(3), 약제감수성및내성표지자검사시약(3), 종양관련유전자검사시약(3), 약물유전자검사시약(3), 수혈및이식용조직유전자검사시약(3), HIV · HBV · HCV · HTLV유전형검사시약(3), 고위험성감염체유전자검사시약(3), HIV·HBV·HCV·HTLV혈청형·아형검사시약(3), 세포및조직병리검사용염색시약Ⅲ(3)

- 2등급 중 분석적 성능 평가 결과를 다른 제품과 비교할 수 없거나, 원재료 또는 성능이 기허가 제품과 다른 개량제품에 해당하여 성능 및 유효성을 입증해야 하는 경우로 임상적 성능시험 자료가 요구될 수 있는 품목 예시



- 2등급(4개) : 비수혈및이식용조직면역검사시약(2), 저위험성감염체면역검사시약(2), 저위험성감염체유전검사용시약(2), 내분비물질검사시약(2)

4) 참고사항

- 가) 민족적 요인의 차이가 있어 외국 임상시험에 관한 자료를 그대로 적용하기가 어렵다고 판단되는 경우로 식약처장이 국내에서 우리나라 사람을 대상으로 한 자료를 추가 제출할 것을 요구할 수 있다.
- 나) 교차반응 또는 간섭물질 등과 같이 분석적 성능시험을 목적으로 인체유래 검체를 이용한 경우는 분석적 성능으로 간주한다.

나. 제외진단용 의료기기의 자료 제출 범위는 다음 표와 같다.

〈체외진단용 의료기기의 기술문서 등 제출자료의 범위〉

제출자료		1	2-가	2-나	2-다	3	4	5	6-가	6-나	6-다	6-라	6-마	7
		본질적 동등 품목 비교표	개발 경위	측정 원리	사용 현황	원재료 및 제조 방법	사용 목적	저장 방법 및 사용 기간	분자적 성능 ※	임상적 성능 ※	품질 시험 성적서	표준 물질	검체 조건 설정	사위 추정자 안전
1. 새로운 제품	가. 사용목적이 다른 것	○	○	○	○	○	○	○	○	△ 주1) 주2)	○	○	○	○
	나. 작용원리가 다른 것	○	○	○	○	○	△	○	○	△ 주1) 주2)	○	○	○	○
2. 개량 제품	다. 원재료가 다른 것	○	X	X	○	○	△	○	○	△ 주3)	○	○	X	○
	라. 성능이 다른 것	○	X	X	○	○	△	○	○	△ 주3)	○	○	X	○
3. 동등제품		○	X	X	○	○	X	○	○	X	○	○	X	○

○ : 제출하여야 하는 자료, X : 면제되는 자료, △ : 개개 제품에 따라 판단하여야 하는 자료

주1) 성능 및 유효성을 입증하기 위한 임상적 평가 기준이 있는 제품은 임상적 성능 자료 제출하여야 함

주2) 유전성대사질환검사시약, 유전질환검사시약 등 민족적 요인의 차이가 있어 외국인을 대상으로 한 임상적 성능시험을 그대로 적용하기가 어렵다고 판단되는 경우에 한함.

주3) 성능 및 유효성을 입증하기 위한 임상적 평가 기준이 있는 제품은 임상적 성능 자료 제출하여야 함

- 2등급 경우에는 임상적 성능 자료 제출을 면제할 수 있음

※ 국내·외 허가된 체외진단용 의료기기와의 상관성을 확인할 수 있는 비교시험성적서를 포함하여야 함



1 검체의 관한 사항

1. 임상적 성능시험은 신선 검체(병리화적인 경우 고정검체 또는 파라핀 포매된 조직검체 등 포함)를 사용하는 것을 원칙으로 하나, 충분한 수의 신선 검체를 확보하기 어려울 경우, 보관검체를 사용할 수 있다.

2. 검체의 기원

가. 체외진단용 의료기기의 임상적 성능시험을 위해 일반적으로 사용되는 검체는 임상적 성능시험을 위해 별도로 수집된 검체, 일상적인 진단 검사나 다른 연구목적으로 수집되었다가 사용하고 남은 잔여검체와 과거에 수집되어 인체유래물은행 등에 보관되었다가 은행 등을 통해 얻을 수 있는 보관검체이다. 이 중에서 임상적 성능시험의 목적에 적합한 검체를 선택하여 사용해야 한다.

나. 치료 계획으로 인한 편향된 결과를 방지하기 위하여 특정 예후 또는 예측 시험을 평가하기 위해서 잔여 검체나 보관 검체를 사용할 때에는 각별히 주의해야 한다. 환자 집단 간에 최소한의 치료 이질성이 존재하는 경우에는 잔여검체나 보관 검체를 사용할 수도 있다.

다. 검체의 완전성을 뒷받침하기 위해서 검체의 특성은 가능하면 구체적으로 기술해야 한다.

※ 예시

1. 00 환자의 혈청 검체는 00 병원에서 00으로 진단된 신선 혈청 20예와 000 인체유래물은행에서 제공받은 혈청검체 80예를 대상으로 하였다.(은행 검체의 보관기간은 2년 이내였다.)
2. 한국인을 대상으로 하여 잔여검체와 개인식별정보가 없는 익명화 검체를 수집하였다. 혈청검체는 000 병원에서 수집하였고, 혈장검체는 000은행에서 제공받았다.

3. 검체의 유형

해당 제품의 적용이 가능한 검체의 유형(전혈, 혈청, 혈장(항응고제의 종류), 소변 등)별로 기술하고 이 중 임상적 성능시험을 시행한 종류를 기술한다.

4. 검체의 종류

<p>별도로 수집된 검체</p>	<p>특정 임상적 성능시험에 사용할 목적으로 환자로부터 확보한 검체를 말한다. 이런 검체는 수집 후 바로 사용하거나(예: 신선 상태) 또는 향후 시험을 위해 보관될 수 있다(예: 냉장 또는 냉동)</p>
<p>잔여 검체 (※생명윤리 및 안전에 관한 법률에 따라 적합하게 관리되고 제공받은 인체유래물)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 의료기관에서 일상적인 치료 또는 진단 목적으로 사용 후 남아 폐기할 검체를 활용하는 것으로 이 경우에는 검체기증자의 개인정보가 익명화되고, 검체기증자의 동의서 면제가 가능하다고 해당 임상시험기관의 IRB로부터 승인 받은 잔여검체를 말한다. • 다른 연구 사용 후 남은 검체 중 채취 시 2차적 사용의 제공여부를 검체 기증자로부터 포괄적 동의를 얻어 해당 임상시험기관의 IRB로부터 승인 받은 잔여검체를 말한다. <p>(예: 기본 연구, 의약품 임상시험, 이전 체외진단용 의료기기의 임상적 성능시험 또는 의료기기 임상시험 등)</p>
<p>보관된 검체</p>	<p>과거에 수집되어 인체유래물은행 등에 보관되었다가 은행 등을 통해 얻을 수 있는 검체이다. 보관된 검체는 잘 특징지어져 있고 분석 결과 또는 환자의 임상 정보가 알려져 있는 경우가 보통이지만, 일부 검체는 정보가 확인되지 않은 상태에서 보관되어 있을 수 있다. 충분한 양의 잘 보관된, 임상적으로 매우 드문 양성/음성 검체는 적절한 기간 내에 임상시험을 수행하는데 도움이 된다.(인체유래물은행이 기증받아 수집·보관하고 있는 검체 포함)</p> <p>(참고 : 보관검체에 대해 검체기증자로부터 동의를 받는 것이 연구 진행과정에서 현실적으로 불가능한 경우(검체기증자가 사망하거나 연락처 및 소재 파악이 불가능한 경우 등)와 검체기증자의 동의거부 의사를 추정할 사유가 없고, 면제해도 검체기증자의 위험이 극히 낮은 경우로 보관검체 개인식별번호를 익명화하여 사용가능한 경우에 해당하며, 익명이 보장된 보관검체를 사용함에 따라 해당 연구를 위한 별도의 추가검체 채취가 불필요하고, 생명윤리 및 안전에 관한 법률에 따라 연구 대상자에게 미치는 위험이 없으므로 IRB에서 검체사용에 대한 검체기증자의 동의 면제 사유에 해당하는 것으로 승인한 경우에 한함)</p>



5. 검체수 산정

- 가. 통계학적으로 해석이 가능한 충분한 검체수를 산정하여 평가한다.
- 나. 검사의 목적, 유병률과 제품의 분석능에 따라 통계적으로 의미있는 검체수를 산정하고 근거를 제시한다.
- 다. 유병률은 국내에 발표되는 유병률에 대한 자료나 웹페이지 등을 참고한다. (부록 4 참고)

6. 임상적 민감도를 위한 양성검체

- 가. 임상적 민감도란 질환이 있는 환자군에서 양성결과를 보이는 환자의 비율이다.
- 나. 다양한 농도를 포함한 양성 임상검체를 이용하여 평가한다.
- 다. 임상검체가 양성 또는 음성임을 확인한 방법을 기술한 자료를 제출한다. 양성 또는 음성결과의 확인방법에 따라 결과의 통계적인 분석이 달라질 수 있으므로 가능하면 표준방법을 선택하여 수행한다. 이미 허가된 진단제품 또는 확진검사방법 등으로 확인하였음을 기술한 자료와 양성임을 증명하는 임상자료 등으로 평가 대상 제품의 결과와는 관계없는 기준이어야 한다.
- 라. 양성 검체는 각 질환의 다양한 임상단계가 포함되도록 한다.

7. 임상적 특이도를 위한 음성검체

- 가. 임상적 특이도란 질환이 없는 환자군에서 음성결과를 보이는 환자의 비율이다.
- 나. 진단의 목표가 되는 질환이 없음이 확인된 임상검체를 이용하여 평가한다.
- 다. 검체는 적용하고자 하는 대상 인구집단을 반영하여야 한다.
(예시 : 가슴통증으로 응급실 내원한 환자, 입원환자 등)

2 임상적 성능시험 항목에 관한 사항

체외진단용 의료기기의 임상적 성능시험 자료는 해당 시약의 성능 및 유효성을 입증하기 위해 사람에서 유래된 검체를 대상으로 시험한 자료로 임상적 민감도 및 임상적 특이도에 대한 평가항목을 포함하여야 하며, 민족적 요인의 차이가 있어 외국의 임상적 성능시험 자료를 그대로 적용하기 어렵다고 판단되는 경우, 식약처장은 국내에서 거주하는 한국인으로부터 유래한 검체를 대상으로 한 자료를 추가 제출할 것을 요구할 수 있다.

또한, 임상적 성능시험의 설계에는 미리 통계적 고려사항이 있어야 하며, 과학적 원리와 방법론을 바탕으로 이루어져야 한다. 통계적 설계를 위해서는 다음 사항에 대한 고려를 포함하여 각별히 주의해야 한다.

- 1) 통계적 유의도, 파워
- 2) 신뢰 구간과 임상적 성능 척도(예: 민감도, 특이도)를 추정하기 위해 적절한 표본 크기(N)
- 3) 적절한 대상 포함 및 배제 기준(예: 연령, 질병 상태)
- 4) 적절한 검체 포함 및 배제 기준(예: 검체 완전성)
- 5) 선택 편견, 범위 편견, 확인 편견 등 편견의 최소화(예: 검체 선택, 수집, 취급, 보관: 환자의 임상적 상태에 대해 작업자가 모르게 하는 것)
- 6) 재검사 및 분석 기준(예: 모호한 결과, 모순된 결과 등)
- 7) 데이터 배제 기준(예: 프로토콜 편차)
- 8) 분석 방법론
- 9) 임상적으로 연관된 성능의 특성(예: 민감도, 특이도, 양성우도비, 음성우도비, 양성예측도, 음성예측도, 유병률, 일치도, 임상적 종점/결과의 상관관계, 예측치 등)

(1) 임상적 성능시험 결과 산출 방법

가. 참고 표준 결과와의 비교

- 1) 두 방법의 결과는 2x2 표 형식으로 다음과 같이 산출한다.

질병 또는 상태		참고표준	
		양성	음성
평가 방법	양성	# 진양성 TP	# 위양성 FP
	음성	# 위음성 FN	# 진음성 TN
전체		진양성 + 위음성	위양성 + 진음성

가) 임상적 민감도 = $100\% \times \text{진양성 수(TP)} / [\text{진양성 수(TP)} + \text{위음성 수(FN)}]$

나) 임상적 특이도 = $100\% \times \text{진음성 수(TN)} / [\text{위양성 수(FP)} + \text{진음성 수(TN)}]$

다) 양성예측도 = $100\% \times \text{진양성 수(TP)} / [\text{진양성 수(TP)} + \text{위양성 수(FP)}]$

라) 음성예측도 = $100\% \times \text{진음성 수(TN)} / [\text{진음성 수(TN)} + \text{위음성 수(FN)}]$

(예시)

질병 또는 상태		참고표준		
		양성	음성	전체
평가 방법	양성	44	1	45
	음성	7	168	175
전체		51	169	220

가) 임상적 민감도 = $100\% \times 44/51 = 86.3\%$ (95% 신뢰구간 74.3%, 93.2%)

나) 임상적 특이도 = $100\% \times 168/169 = 99.4\%$ (95% 신뢰구간 96.7%, 99.9%)

나. 비참고 표준 결과와의 비교

- 1) 질병의 표준진단법이 명확하지 않거나 참고표준과 비교하기 어려운 경우 기존 제품과의 비교평가를 통해 임상적 성능을 제시할 수 있다.
- 2) 일치율은 진단정확도를 의미하는 지표가 아니므로 임상적 민감도와 특이도 분석에 비해 낮은 수준의 평가 방법이다. 또한, 일치율에 대한 적절한 판정 기준이 없으므로 해석에 유의하여야 한다.
- 3) 임상적 민감도와 특이도와 유사한 방법으로 평가를 시행하지만, 임상적 민감도와 임상적 특이도 정보 대신 일치율에 대한 자료를 제시한다.
- 4) 통상적인 2x2 표 형식을 이용하여 다음과 같이 일치율을 산출할 수 있다.

결과		비교방법	
		양성	음성
평가 방법	양성	a	b
	음성	c	d

가) 전체 일치율 (overall percent agreement) =

$$100 \times (a+d)/(a+b+c+d) (\%)$$

나) 양성 일치율 (percent positive agreement) = $100 \times a/(a+c) (\%)$

다) 음성 일치율 (percent negative agreement) = $100 \times d/(b+d) (\%)$

라) Kappa 통계량 = $2(ad-bc)/[(a+b)(b+d)+(a+c)(c+d)]$

(예시)

질병 또는 상태		비참고표준		
		양성	음성	전체
평가 방법	양성	40	5	45
	음성	4	171	175
	전체	44	176	220

가) 양성 일치율 = $100\% \times 40/44 = 90.9\%$ (95% 신뢰구간 78.8%, 96.4%)

나) 음성 일치율 = $100\% \times 171/176 = 97.2\%$ (95% 신뢰구간 93.5%, 98.8%)

다) 전체 일치율 = $100\% \times (40+171)/220 = 95.9\%$ (95% 신뢰구간 92.4%, 97.8%)

라) kappa 통계량 =

$$2[(40 \times 171) - (5 \times 4)] / [(40+5)(5+171) + (40+4)(4+171)] = 0.87$$

다. 평가방법, 비참고표준, 참고표준과의 3가지 비교 결과표

(예시1)

평가 방법	비 참고표준	소계	참고표준	
			양성	음성
양성	양성	50	49	1
양성	음성	15	15	0
음성	양성	14	1	13
음성	음성	171	6	165
	전체	250	71	179

(예시2)

참고표준 양성				참고표준 음성			
		비교방법 (비참고표준)				비교방법 (비참고표준)	
		양성	음성			양성	음성
평가 방법	양성	a	b	평가 방법	양성	a	b
	음성	c	d		음성	c	d
	전체	a + c	b + d		전체	a + c	b + d

(2) 판정기준치(cut-off value)

정성검사의 양성과 음성을 구분하는 지점을 판정기준치라 하며, 이를 근거로 임상적 성능 결과가 영향을 받으므로 이에 대한 설정 근거 자료를 제출해야 한다.

(3) 참고치(reference value)

**임상적 성능시험 항목의 자료로 제출받기 위해서 필요한 제한사항
(CLSI 가이드라인 참고)**

- 참고치는 질병의 유무 판단을 위한 비교근거로 사용되기 때문에 임상적 성능시험 자료로 제출하기 위해서는 참고집단의 특성과, 참고인 선정기준, 검체가 얻어진 물리적, 환경적 조건, 검체 채취, 운반, 준비 보관의 방법 및 시간, 정확도, 정밀도, 정도관리를 포함한 검사방법에 대한 기술, 참고 검체로부터 얻은 원래 검사값, 적용한 통계학적 방법, 계산된 참고치 등을 자세히 기술해야 한다.
- 검사방법이 동등할지라도, 참고 모집단의 차이로 인한 참고치 차이가 발생할 수 있으므로 (일부 아시아 국가에서 몇몇 단백질의 지역적 차이 발생) 외국에서 설정된 참고치를 적용하기 위해서는, 참고치 설정의 인구 구성에 인종적, 사회적 또는 환경적 차이가 없음을 제시해야 한다.
- 참고치를 참고구간으로 제시할 경우, 참고인에서의 관찰값의 중앙 95%를 포함하는 상한과 하한 한계를 포함해야 한다. 다만, 관찰값이 한쪽으로 치우쳐 있는 경우에는 한쪽의 95%를 구분하는 참고 한계를 제공할 수 있다.
- 참고치의 설정은 CLSI (CLSI C28-A3)를 참조한다.



3

임상적 성능시험 결과에 관한 사항

1. 일반 원칙

- 가. 체외진단용 의료기기의 임상적 성능은 임상적 민감도와 임상적 특이도를 근간으로 한다.
- 나. 불일치한 검체에 대해 원인을 분석한 자료를 제출하고 해석을 제시한다.
- 다. 전체 결과, 특이 결과, 구별되는 소견이 있는 세부 집단별 결과 등을 제시한다.
- 라. 임상적 민감도와 임상적 특이도를 평가하기 위해 사용된 질병 또는 특정 상태를 진단한 참고표준(reference standard) 방법이 기술되어야 한다. 참고표준이 비실용적이거나, 유용하지 않을 경우 대체할 수 있는 방법에 대해 고려해야 한다.
- 마. 질병이나 특정 상태를 진단할 수 있는 유용한 참고표준이 없거나 적용할 수 없는 경우는 다른 진단법 또는 검사법과의 전반적 일치율, 양성일치율, 음성일치율을 산정하고, 95% 신뢰구간과 함께 제시한다. 이 경우, 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 등을 평가할 수 없다.
- 바. 제품의 사용목적이 진단이 아니라 진단보조, 예후 판정, 추적검사, 치료반응 예측 등일 경우 효과 판정 등일 경우 등의 사유로 임상적 민감도와 임상적 특이도를 제시할 수 없을 때에는 다른 진단법 및 검사법과의 일치율, 정확도가 알려진 다른 방법으로의 확인 결과, 다른 임상적 지표와의 일치율, 환자군별 측정 결과의 분포양상 등의 분석 자료를 제시할 수 있다.

2. 임상적 민감도와 임상적 특이도

- 가. 임상적 민감도 및 95% 신뢰구간을 제시한다. 임상적 민감도란 질병이나 특정 상태를 가지는 대상군에서 검사 결과가 양성(판정기준치 이상)으로 나오는 환자의 비율이다.
- 나. 임상적 특이도 및 95% 신뢰구간을 제시한다. 임상적 특이도란 질병이나

특정 상태가 아닌 대상군에서 검사 결과가 음성(판정기준치 미만)으로 나오는 환자의 비율이다.

- 다. 전향적으로 목표하는 검체 수가 될 때까지 모든 양성 및 음성 검체를 수집하였을 경우 유병률, 양성예측도, 음성예측도를 구할 수 있으므로 임상적 민감도, 임상적 특이도와 함께 유병률, 양성예측도, 음성예측도 제시를 권장한다.

3. 결과 보고 시 고려사항

가. 모든 결과 보고 시에는 다음과 같은 하위 그룹별 결과를 모두 각각 제시한다.

- 1) 임상시험기관 또는 검체 수집 기관
- 2) 검체 처리 기관 또는 검사 수행 기관
- 3) 임상적 또는 인구역학적 대상군 하위 그룹

나. 결과의 제시

- 1) 참고 표준 또는 비교 방법에 대한 결과를 비교표(2x2표 등)를 사용하여 보고하는 것이 권장된다.
- 2) 정량적 결과는 결과 범위, 히스토그램, ROC plot 등과 같은 방법을 통해 요약 기술한다. 정성검사 시약이라도 정량적 수치가 산출되는 경우 이를 요약 기술한다.

다. 정확도 측정 도구

민감도, 특이도, 양성우도비 및 음성우도비, 양성일치도 및 음성일치도와 각각의 95% 신뢰구간을 보고한다. 각각 관측치를 분수형태로 보고하고 (예, 985/1,000), 백분율을 함께 보고한다.

라. 대상 및 검사 결과의 수

연구가 계획된 대상 수, 실제 검사를 수행한 대상 수, 최종 분석에 사용된 대상 수, 최종 분석에서 제외된 대상 수 등을 보고한다.

마. 사용 대상 집단이 아닌 집단에서 얻은 결과



해당 시약의 사용목적에 부합하는 대상 집단이 아닌 군에서 얻은 결과는 별도로 보고해야 한다. 만약 건강한 사람이 대상 집단이 아니라면, 건강한 사람에서 얻은 결과를 이용해 특이도를 산출해서는 안 된다.

바. 불일치검체의 결과에 대한 수정

평가하고자 하는 시약과 비교 방법 간의 결과가 불일치할 경우, 원인을 분석하기 위해 재검사를 수행하거나 다른 방법과 비교하고 기술할 수 있다. 그러나, 이러한 재검사 결과가 원래의 결과를 대체하거나 갱신 하는데 사용되어서는 안 된다.

V

임상적 성능시험 자료 작성시 유의사항

1

임상적 성능시험 자료의 인정 범위

가. 임상적 성능시험 자료는 다음의 어느 하나에 해당하는 자료여야 한다.

- 1) 식약처장이 지정한 임상시험기관에서 시험한 자료
- 2) 외국자료로서 그 내용을 검토하여 임상시험기관의 신뢰성이 인정되고 「의료기기 임상시험 관리기준」에 의하여 실시한 것으로 판단되는 자료
- 3) 해당 의료기기에 대하여 경제협력개발기구(OECD) 회원국에 허가 당시 제출되어 평가된 임상시험에 관한 자료로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록기관이 제출받아 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료
- 4) 과학논문인용색인(Science citation index)에 등재된 전문학회지에 게재된 자료

2

결과보고서 작성 시 유의사항

가. 최종 결과보고서는 계획, 과정, 결과와 결론에 대해 명백하게 기술해야 한다.

나. 임상시험 자료 심사 또는 변경심사를 받고자 하는 자는 시행규칙 별지 제7호 서식에 따라 작성하여야 한다.

다. 첨부 자료 등을 식품의약품안전처장이 정한 전용프로그램으로 작성된 전자적 기록매체(CD·디스켓 등)와 함께 제출한다.

라. 해당 제품의 특성상 첨부자료의 일부가 불필요한 경우, 그 사유를 구체적으로 기재하여야 한다.

마. 외국의 자료는 주요사항을 발췌한 한글 요약문 및 원문을 첨부하여야



하며, 필요한 경우에 한하여 번역물을 요구할 수 있다. 다만, 영어 외의 외국어 자료는 공증된 전체 번역문을 첨부하여야 한다.

- 바. 체외진단용 의료기기의 성능 및 유효성을 증명하기 위하여 사람에서 유래된 검체를 대상으로 시험한 자료를 제출한다.
- 사. 임상적 성능에 관한 자료는 임상적 성능시험 결과보고서(임상시험계획서 포함)를 제출해야 한다.

VI | **참고문헌**

GHTF final documents

SG5/N1R8:2007Clinical Evidence–Key Definitions and Concepts

SG5/N2R8:2007 Clinical Evaluation

SG5/N3:2010Clinical Investigations

SG5/N4:2010Post–Market Clinical Follow–up Studies

SG5/N5:2012Reportable Events during Pre–Market Clinical Investigations

SG5/N6:2012Clinical Evidence for IVD medical devices–Key Definitions and Concepts

SG5/N7:2012Clinical Evidence for IVD medical devices–Scientific Validity Determination and Performance Evaluations

SG5/N8:2012Clinical Evidence for IVD medical devices–Clinical studies for in Vitro Diagnostic Medical Devices

Guidance for Industry and FDA Staff; Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating diagnostic Tests, 2007

Guidance for Industry and FDA Staff; In Vitro diagnostic (IVD) Device Studies – Frequently Asked Questions, 2010

VII 부록

1. 체외진단용 의료기기의 사용목적별 설명 및 예시

진단	설명	진단 검사는 환자의 임상 상태를 판단, 검증, 확인하는데 사용된다. 이 검사는 유일한 결정인자가 된다. 이 유형의 검사에는 단독 확진적 분석(이전 시험 결과 검증)과 단독 배제 분석(특정 조건 배제)도 포함된다. 이 검사는 환자의 현재 상태를 평가하기 위해 설계된 것이다.
	예시	태이삭스병(Tay-Sachs) 진단을 위한 유전자 검사 양성 스크리닝 결과를 확인하기 위한 HBs 항원 확인 분석 심부정맥 혈전증의 배제를 위한 D-dimer 분석 Trisomy 18의 진단을 위한 핵형 시험 (에드워드 증후군)
진단 보조	설명	진단 보조 검사는 환자의 임상적 상태를 판단하거나 확인하는데 도움을 주기 위해 추가 정보를 제공하는데 사용된다. 이 검사는 유일한 결정인자가 되지 못한다. 이 검사는 환자의 현재 상태를 평가하기 위해 설계된 것이다.
	예시	심근경색증 진단을 돕기 위한 트로포닌 테스트 가족성 고콜레스테롤혈증(FH)의 진단을 보조하는 유전자 검사 갑상선 기능을 검사하기 위한 갑상선자극호르몬 시험 활동성 감염의 가능성을 판단하기 위한 특소플라스마 IgG 항체 분석 자가면역질환 판단을 위한 ANA 시험 혈전성향증 진단을 돕기 위한 응고인자 V Leiden 돌연변이의 유전자형 검사
선별	설명	선별검사는 증상이 없는 자의 질병 상태와 장애, 또는 기타 생리적 상태를 판단하는데 사용된다. 이 유형의 검사에는 유전자 검사 분석, 생리적 타이핑 검사, 그리고 산전 선별검사와 기증자 선별(수혈 또는 이식)등, 전염병 전파 위험을 줄이기 위한 검사 등이 포함된다. 건강 상태와 대상 환자 집단에 따라, 선별검사는 정기적으로 사용되거나 “위험” 환자에게만 제한하여 사용될 수 있다. 이 검사는 개인의 현재 상태를 검사하기 위해 설계된 것이다.

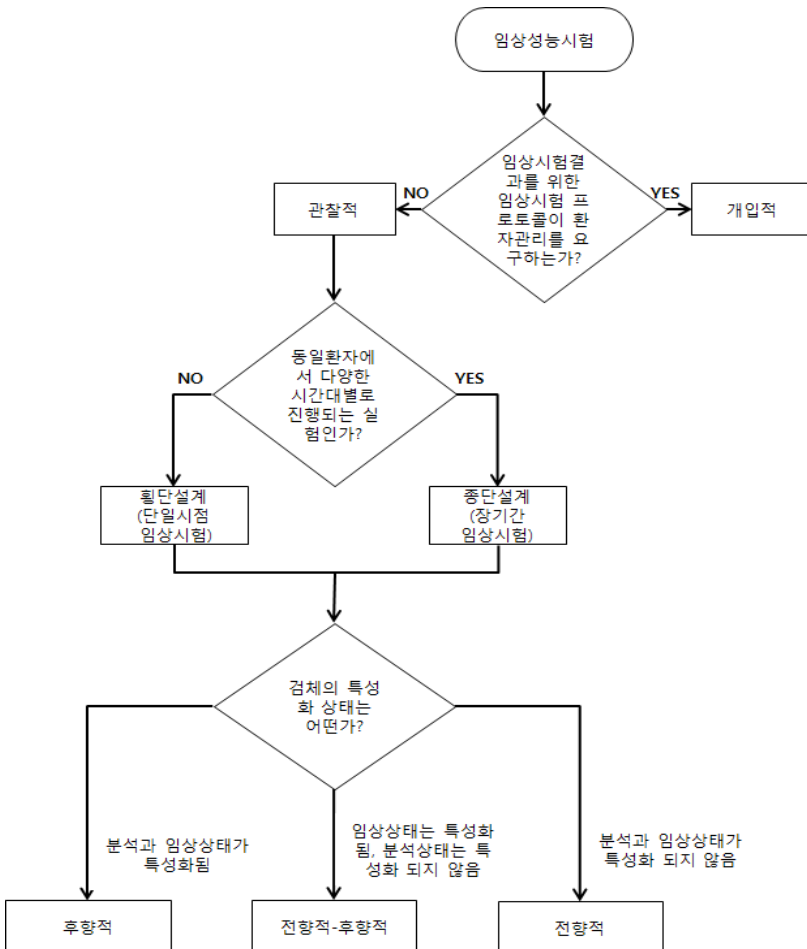
	예시	<p>기증된 혈액 속에서 HBs Ag을 검출하는 검사 임신부의 태아의 풍진 항체 IgG 스크리닝 Trisomy 21에 대한 태아 유전자 검사(다운증후군) 페닐케톤뇨증에 대한 신생아 유전자 검사 헌혈자 매칭을 위해 HLA, 혈액형, 혈액형 인자 판단을 위한 검사</p>
	설명	<p>추적검사 검사는 필요 시 치료/개입을 조절하기 위한 목적으로 사용된다. 분석 사항이 결정된 치료제 범위 내에서 또는 생리적 수준 내에 있는지 확인하는데 사용되는 검사와 시간이 지남에 따라 여러 판단을 내려야 하는 연속 측정에 사용되는 검사</p> <p>이런 종류의 추적검사 검사는 질병 진행/감소, 질병 재발, 최소 잔존 질병, 치료에 대한 반응/저항, 및 치료에 대한 부작용을 검출/평가하는데 사용된다. 이러한 종류의 추적검사 검사는 개인의 상태 변화를 검사하기 위해 설계된 것이다.</p>
모니터링	예시	<p>비정상적 조직의 제거를 확인하기 위해 부갑상선 절제 수술 시 수술 중 iPTH 추적검사 고혈당증 또는 저혈당증에 대한 빠른 반응을 허용하기 위한 포도당 추적검사 자가검사 이식된 기관의 거부 반응을 방지하기 위해 면역억제제의 치료제 추적검사 치료 반응을 판단하고 필요 시 치료법을 조정하기 위해 HIV에 감염된 것으로 알려진 환자의 바이러스 수치 검사 재발을 확인하기 위해, 관해기 상태의 유방암 환자에게서 CA 15-3 레벨을 추적검사 급성 림프구성 백혈병(ALL) 또는 만성 골수성 백혈병(CML)에 대해 치료를 받고 있는 환자에게서 반응/저항을 추적검사하기 위한 BCR-ABL 검출 시험 암환자의 최소 잔존 질병 검출을 위한 면역글로불린과 T-세포 수용체의 유전자재배열 시험</p>
소인	설명	<p>소인 검사는 증상 전 환자의 발병 가능성을 판단하는데(즉, 향후 질병이 발생할 위험을 평가하는데) 사용된다. 충분한 위험이 있는 환자의 경우(시험 결과로 판단했을 때), 예방적 개입을 취할 수 있다.</p> <p>이 검사는 환자의 향후 상태를 평가하기 위해 설계된 것이다.</p>



	예시	<p>알츠하이머병의 발병 위험을 검사하기 위한 아포지방단백 E의 유전자 검사</p> <p>유방암 발병 위험을 검사하기 위한 BRCA1/BRCA2 돌연변이 상태 검사(환자는 자신이 충분한 위험에 처해 있을 경우 예방적 유방절제술을 받을지 선택할 수 있음)</p>
예후	설명	<p>예후 시험은 치료 방법과 관계 없이 임상학적 결과와 관련되는 인자를 검사하는데 사용된다. 이러한 시험은 질병의 자연적 진행을 검사하거나(즉, 치료가 없을 시의 결과), 치료 개입과 상관없이 임상학적 결과의 가능성을 판단하는데 사용될 수 있다.</p> <p>이 시험은 환자의 향후 상태를 평가하기 위해 설계된 것이다.</p>
	예시	<p>향후 심장 질환 발병 가능성을 판단하기 위해, 급성 관동맥 증후군에 대한 환자의 위험 수준을 파악하기 위한 고감도 C 반응성 단백 검사</p> <p>환자의 예후를 검사하기 위해 치료전 HIV-1 RNA 레벨을 측정</p> <p>치료의 공격성을 맞추기 위해 전이 위험에 대한 암 유전자 발현 프로파일 시험</p>
치료 반응 또는 반응 예측	설명	<p>예측 검사는 특정 치료에 대한 환자의 반응이나 부작용 가능성을 결정하는 인자를 측정하는데 사용된다. 대상 치료법과 함께 사용하도록 특별히 설계된 예측 검사는 “동반 진단 (companion diagnostics)” 또는 “개인맞춤형 의료”라고도 한다. 이 검사는 환자의 향후 상태를 평가하기 위해 설계된 것이다.</p>
	예시	<p>표적치료제에 대한 반응 가능성을 평가하기 위해 유방암 환자에게 실시하는 HER-2/neu 검사</p> <p>항혈소판 치료에 대한 잠재적인 치료 이점 또는 부작용을 판단하기 위해 사이토크롬 P450 유전자의 변이(즉, 대사 상태)를 확인</p>
생리적 상태 판단	설명	<p>생리적 상태 판단 검사는 개인의 건강 상태나 특성을 파악하기 위해 개인의 생리적 상태를 검사하는데 사용된다. 이 검사는 환자의 현재 상태를 평가하기 위해 설계된 것이다.</p>
	예시	<p>임신 여부 검사를 위한 hCG 검사</p>

2. 체외진단용 의료기기의 설계 유형

체외진단용 의료기기의 임상적 성능시험의 설계는 관찰적(observational)이거나 개입적(inter-ventional)인 것이 된다. 관찰 연구는 연구 중 얻은 시험 결과나 처치 결정에 사용되거나 영향이 없는 연구를 말한다. 개입연구는 연구 중 얻은 시험 결과가 환자 관리 시 영향을 미칠 수 있고 처치 방향을 결정하는데 사용될 수 있는 연구를 말한다. 다음은 임상설계유형의 흐름도이다.



○ 관찰 설계는 다음과 같은 설계의 조합으로 특징지을 수 있다.

횡단 설계 (단일 시점 설계)

: 단일 시점에서 수집한 환자의 한 개 또는 몇 개의 검체를 시험하는 것

종단 설계

: 장기간 동안 (예: 주, 달, 년) 수집한 환자의 여러 개의 검체를 시험하는 것

후향적 설계

: 연구를 시행하기 전에 분석 상태와 환자의 임상학적 상태를 알고 있고 (특징지어진 검체), 사전에 수집된 검체를 시험하는 것

전향적 설계

: 연구를 수행하기 전이나 연구 중에 수집된 표본이나 연구 중 분석 상태와 환자의 임상학적 상태가 확인된 검체를 시험하는 것

전향적-후향적 설계

: 임상학적 상태를 알고 있으나, 분석적 상태는 알지 못하여 연구 중에 확인될 사전에 수집된 검체를 시험하는 것

가. 관찰 설계

체외진단용 의료기기에 대한 임상적 성능시험의 대부분은 관찰 설계이다. 이 설계는 연구를 일상적인 진단검사와 동시에 수행했을 때, 연구 결과가 환자의 관리 방침을 결정하는데 사용되지 않는다.

1) 횡단 설계

횡단 임상적 성능시험은 임상적 상태와 시험 결과의 상관관계가 단일 시점에 확립되는 연구를 말한다. 횡단 임상적 성능시험의 예시는 다음과 같다.

진단	심근경색증 진단에 대해 트로포닌
선별	무증상 환자에게 인유두종 바이러스(HPV) 검출
소인	심장병 발병 위험을 예측하기 위해 특정 유전자(예: HSPA1A)의 단일염기다형성(SNP) 검출
예후	원격 전이의 위험을 판단하기 위한 유방암 유전자 발현 프로파일 테스트
예측	상피증식인자 수용체(EGFR)-표적 치료에서 발생 가능한 문제의 표시(marker)로서 KRAS 돌연변이 검출

시험이 처음 시점에만 수행되나, 환자는 차후 시점(추적관찰 시)에 평가되어 임상적 상태가 판단되는 변경된 버전의 횡단 설계를 따르기도 하는데, 이를 “지연된 횡단 설계” 라고 하며 다음과 같은 상황에 적용한다.

예시) 체외진단용 의료기기가 이후 상태(소인, 예후, 예측)의 가능성 평가에 사용되는 경우, 시험 시점에 임상적 상태를 확인하기 위한 방법이 존재하지 않거나 해당 방법의 부작용이 우려되어 결과 도출을 위해 추적관찰이 필요한 경우

2) 종단 설계

종단적 임상적 성능시험에는 체외진단용 의료기기의 임상적 성능을 입증하기 위해 시간에 따라 같은 검사를 하는 여러 환자를 측정하는 것이 포함된다. 종단 임상적 성능시험의 예시는 다음과 같다.

진단	6개월 이상 월경 불순을 앓고 있는 40세 미만의 여성에게, 원발성난소부전을 진단하는데 연속 FSH 시험이 유용하다(즉, 폐경기 범위에서 최소 1개월 간격으로 얻은 2개의 FSH 측정값).
선별	신부전증의 위험이 있는 환자에게서 조기 신장 기능 쇠퇴를 검사하는데 연속 시스타틴 C 측정 방법을 사용할 수 있다.
추적검사	HIV 감염 환자에게서, 먼저 기준값을 정한 후 바이러스 수치를 측정하는 방법은 치료 반응을 평가하는데 사용될 수 있다.
소인	암 발병 위험성을 예측하기 위해 체세포 돌연변이 비율을 결정한다.
예후	심장병 환자에게서, 치료를 시작할 때 B형 나트륨이뇨펩티드(BNP) 레벨을 최소로 변화시키는 것은 낮은 사망률 위험과 관련된다.
예측	이마티닙 처치를 받고 있는 만성 골수성 백혈병(CML) 환자의 경우, 시간에 따라 BCR-ABL mRNA 레벨을 크게 줄이는 것은 지속적인 치료 반응을 예측한 것이다.



3) 후향적 및 전향적 설계

후향적 임상시험은 다음과 같은 기준이 충족될 경우에 적합하다.

- (가) 표본이 의도된 사용 집단을 대표하는 경우(예: 일반적인 경우만이 아니라 임상적 상태의 가변성을 반영함).
- (나) 표본이 무작위 샘플링을 반영할 수 있을 만큼 충분히 많은 연구 대상으로부터 확보된 경우
- (다) 환자의 임상학적 상태와 관련된 충분한 데이터가 있는 경우
- (라) 검체가 분석 범위 내에 들어가는 경우(해당되는 경우)
- (마) 표본/시료 선택으로 인해 최소한의 편견이 존재하는 경우
- (바) 시간이 지남에 따라 분석이 안정되는 경우

후향적 연구 설계 적격성의 기준이 충족되지 않는 경우, 임상적 성능 시험은 전향적 설계를 따라야 한다. 환자의 향후 상태(예: 소인, 예후, 예측)를 판단하는데 사용되는 체외진단용 의료기기의 경우, 임상적 성능 시험은 전향적 설계를 바탕으로 이루어지는 경우가 많다. 단, 후향적 설계 또는 전향-후향적 설계의 경우에도 사용될 수 있는데 이는 표본 수집 절차가 결과에 영향을 미치지 않도록 잘 통제되는 경우에 해당된다.

전향-후향적 연구는 다른 프로토콜 하에서 이미 사전에 수집된 검체를 사용할 때도 적용할 수 있다. 이러한 표본은 분석물질의 상태에 대해서는 모르지만, 임상적으로는 특징지어진 상태이다. 이 표본은 후향적으로 수집되며, 시험 중에 전향적으로 특징지어진다.

무작위 대조 연구의 경우 전향-후향적 연구에 대해 잠재적인 가치가 있는 표본원이 된다. 예후나 예측에 이 표본을 사용하는 경우에는 다음 사항을 고려해야 한다.

- 표본이 치료 이전에 수집되었는지
- 시험을 위한 표본이 각 연구부(치료 그룹)에서 비교적 동일한 분포를 반영하고 있는지

특정 임상 상황에서는(예: 낮은 유병률) 후향적 연구 설계와 전향적 연구 설계를 결합하는 임상적 성능시험을 설계해야 할 수 있다. 예를 들어, 공여자 스크리닝을 위한 HIV-1/2 분석의 임상적 성능시험에는 무작위의 공여자(즉, 전향적으로 특징지어지지 않은 표본), HIV/AIDS 환자(즉, 임상적 상태에 따라 특징지어진 후향적 표본), 그리고 HIV-2 항체-양성 표본(즉, 분석 상태에 따라 특징지어진 후향적 표본)이 포함될 수 있다.

나. 개입 설계

개입 시험은 시험 중 얻은 결과가 환자 관리에 영향을 줄 수 있고 처치 방향을 결정하는데 사용될 수 있는 것을 말한다.

체외진단용 의료기기의 성능을 관찰 설계로 확인할 수 없는 경우, 다음과 같은 상황에서는 개입 설계가 적합하다.

- (예 1) 환자 관리에 대한 결정을 내리는데 확립된 방식이 없고 보관된 표본을 사용하는 것이 의도된 성능을 증명하는데 적합하지 않는 경우
- (예 2) 제조업체가 체외진단용 의료기기의 사용이 환자의 임상결과에 영향을 미친다는 것을 증명하고자 하는 경우
- (예 3) 체외진단용 의료기기가 치료제와 함께 공동으로 개발되어, 체외진단용 의료기기가 제공한 정보가 임상시험 시 환자 치료에 영향을 미치게 되는 경우(예: 치료부의 계층화)

이 설계에서는 연구를 위해 특별히 수집되는 검체를 사용하며, 임상적 성능시험의 결과는 환자 관리 의사 결정 시 사용될 수 있다.

진단	환자 결과(즉, 치료 효능)가 올바른 전염병 파악(예: A형 간염과 B형 간염)으로 개선되어 최적의 치료 계획을 선택하는데 도움을 주었는지 판단하기 위해
선별	유전학적 발달 장애에 대한 산전 선별검사로, 생후 바로 치료를 시작할 수 있어서 환자 결과를 개선시켰는지(즉, 질병 완화) 판단하기 위해
추적검사	환자 결과(즉, 치료 효능)가 분석적 집중도의 변화를 정기적으로 추적검사하여 개선되었는지 판단하기 위해
소인	예방적 개입 및/또는 생활습관 변화가 후발성 유전적 상태의 발생 위험이 있는 환자의 결과를 개선시켰는지 판단하기 위해
예후	예후가 불량한 환자에 대해 정확한 질병 병기와 더 공격적인 치료에 의해 환자 결과 (즉, 치료 효능)가 개선되었는지 판단하기 위해
예측	표시(marker)가 표시 상태에 따라 특정 치료의 차별적인 효능이나 안전성을 예측하고 있는지 판단하기 위해(예: 표시를 나타내는 환자가 특정 치료에 대해 반응하는지, 또는 표시가 없는 환자보다 훨씬 더 크게 반응하는지, 또는 치료에 대해 부정적으로 반응하는지 시험하기 위해)

3. 국내 유병률 참고 사이트

가. 통계청(www.kostat.go.kr)

통합검색 창에서 '유병률'을 입력하면 154건의 통계DB와 2건의 e-나라지표를 볼 수 있다(2013년 9월 23일 현재).

통계DB의 예는 다음과 같다.

종류	내용	대상	작성기관	수록기간
사회조사	유병률, 유병일수, 와병일수	2주간, 0세이상	통계청	2012-2012
국민건강영양조사	천식 유병률 추이	성별, 만19세이상	보건복지부	1998-2011
국민건강영양조사	빈혈 유병률 추이	성별, 만10세이상	보건복지부	1998-2011
국민건강영양조사	뇌졸중 유병률 추이	성별, 만50세이상	보건복지부	1998-2011
국민건강영양조사	비만 유병률 추이	성별, 만19세이상	보건복지부	1998-2011
국민건강영양조사	당뇨병 유병률 추이	성별, 만30세이상	보건복지부	1998-2011
국민건강영양조사	고혈압 유병률 추이	성별, 만30세이상	보건복지부	1998-2011
국민건강영양조사	고중성지방혈증 유병률 추이	성별, 만30세이상	보건복지부	1998-2011
국민건강영양조사	폐쇄성폐질환 유병률 추이	성별, 만40세미만	보건복지부	1998-2011

나. 국가암정보센터 <http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/>



〈 그림 국가암정보센터 홈페이지 〉

‘통계로 보는 암’ 을 클릭하면 암 발생률, 사망률, 생존율, 유병률을 볼 수 있다.

암유병률은 암발생과 암생존의 영향을 하나로 종합하여 암의 부담을 나타내는 지표이다. 암유병률은 전국단위 암발생 통계를 산출하기 시작한 1999년부터 2010년까지 암 발생자료를 이용하여 2010년12월31일까지 사망 여부를 추적한 자료를 바탕으로 작성된 자료이다. 이 데이터는 전국단위 암발생 통계를 산출하기 시작한 1999년부터 2010년까지 암유병자수 총 960,654명(남자 434,365명, 여자 526,289명, 2011년 1월1일 기준)를 대상으로 작성되었으며 암 치료 후 완치된 암경험자를 포함하고 있다.

암을 진단받은 환자 중 2011년1월1일에 생존해 있는 암환자 수를 정확하게 추정하기 위하여 암 발생자 중 사망추적이 불가능한 사람의 경우 전체 대상자의 성별, 연령군별, 암종별 생존율을 적용하여 기준일까지의 생존 여부를 추정한 자료를 이용하여 산출한 통계가 제공된다.

‘암종별 암유병률’ 에서는 갑상선, 위, 대장, 유방, 폐, 간, 자궁경부, 전립선, 방광, 비호지킨 림프종 등의 암종별 유병률 및 성별 암 유병률을 볼 수 있다.

체외진단용 의료기기의 임상적 성능 허가·심사 가이드라인

발행처	식품의약품안전처
발행일	2014년 11월
발행인	왕진호
편집위원장	정희교
편집위원	오현주, 이원규, 김정환, 안영욱, 우승민, 김수영, 김현준 (363-954) 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명5로 303 식품의약품안전처 별관(국도푸르미르 빌딩) 601호
문의처	식품의약품안전평가원 체외진단의료기기 T/F팀 전화: 043) 230-0473 ~ 0482 팩스: 043) 230-0470



"내가 지킨 청렴실천 모아지면 청렴사회"

이 책자의 본문은 친환경 용지를 사용하였습니다.



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

식품의약품안전평가원
의료기기심사부 체외진단의료기기TF팀

(363-951) 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명5로 303
TEL. 043-230-0473~7 FAX. 043-230-0470 <http://mfds.go.kr>