

체외진단용 의료기기 허가·심사 가이드라인 해설

-임상적 성능시험 중심으로-

의료기기심사부 체외진단기기과



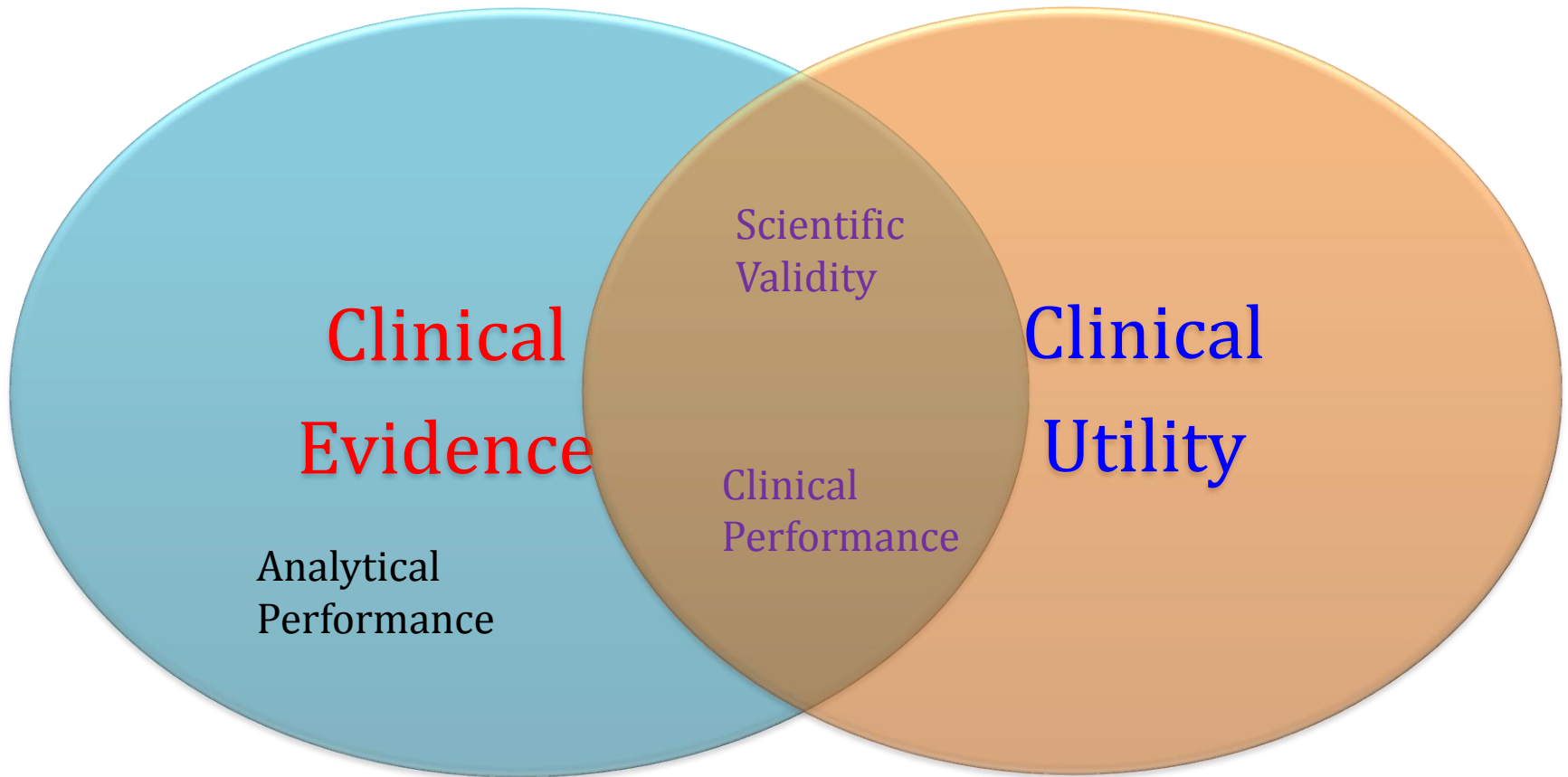
목차

1. 체외진단용 의료기기 가이드라인 종류
2. 체외진단용 의료기기의 임상적 증거
3. 체외진단용 의료기기의 임상시험
4. 품목 유형별 임상설계 및 임상적 성능 평가방법
5. ABO 혈액형 검사 시약

체외진단용 의료기기 허가·심사 가이드라인 종류



체외진단용 의료기기의 임상적 증거

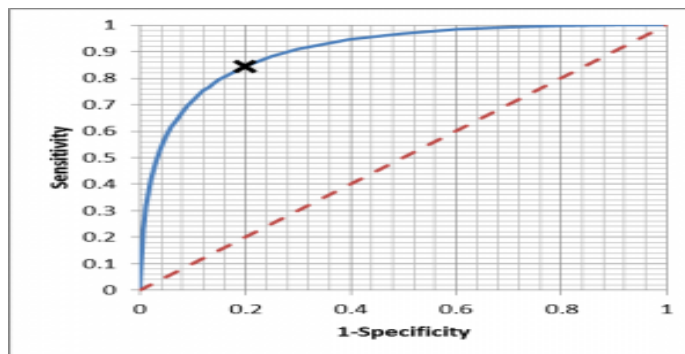


Scientific Validity: An analyte \leftrightarrow a clinical condition/physiological state

Clinical Performance: The result of IVD \leftrightarrow a clinical condition/physiological state



체외진단용 의료기기의 임상 시험

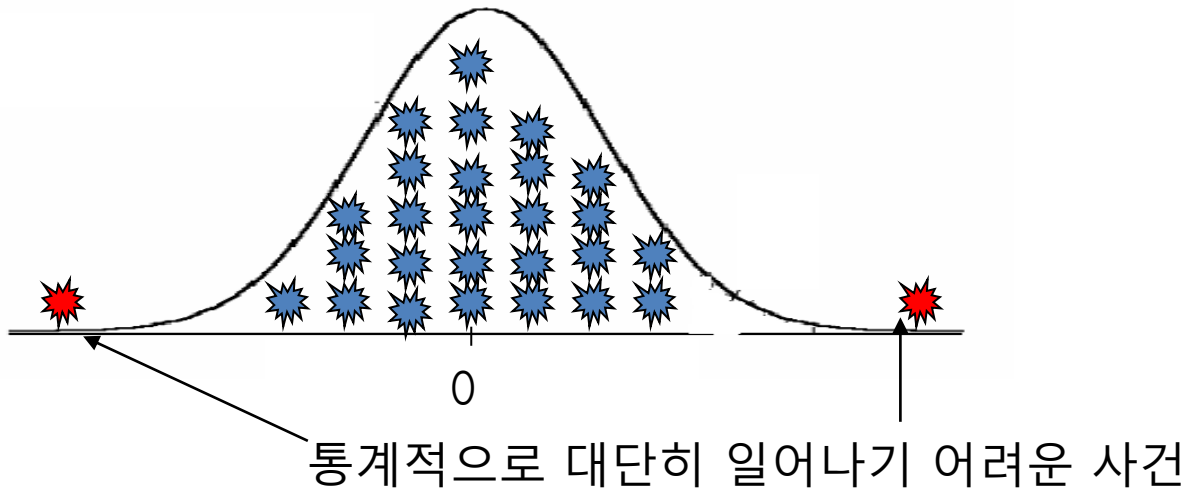


체외진단용 의료기기의 임상설계시 고려사항(1)

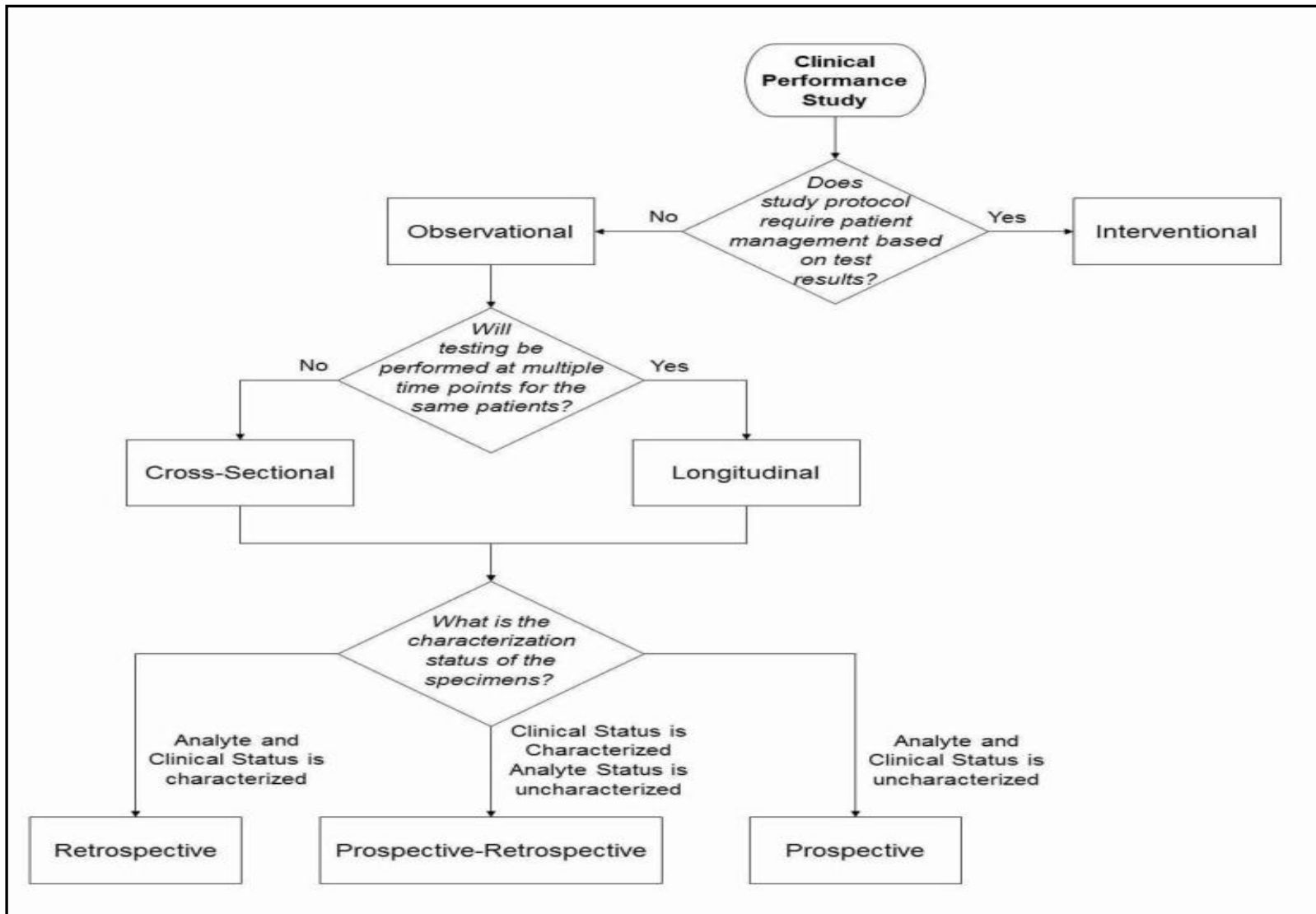
- 임상시험의 목적
- **제품 사용목적**
 - ✓ 제품을 사용하는 임상적 목적(진단, 선별, 추적관찰, 예후, 예측 등)
 - ✓ 검사 대상(성별, 나이, 인종, 지역, 임상적 상태 등)
 - ✓ 검체 종류(전혈, 혈청, 소변, 암조직 등)
 - ✓ 사용자(전문가용, 개인용)
- 확인된 분석적 성능
- 예상되는 임상적 성능(from 탐색적 임상 혹은 상업적 패널을 이용한 성능 시험)
- 새로운 검사법 and/or 새로운 임상 적용(관련된 기존 검사법 유무)
- 환자의 임상적 상태를 확인하는 적절한 방법의 유효성

체외진단용 의료기기의 임상설계시 고려사항(2)

- 검체 수집(동의서 받은 검체, 잔여검체 등)
- 임상시험기관(단일, 다기관)
- 통계적 설계(검체수 산정, 평가방법, 평가기준, 중지&탈락 등)
- 잠재적 위험(검체 제공자, 사용자)
- 윤리(피험자 권리, 동의서, 보상 등)



체외진단용 의료기기의 임상설계 유형-결정



체외진단용 의료기기의 임상설계 유형-정의

- **관찰형(Observational)** : 대부분의 IVD 임상설계로 시험제품을 대체할 검사법이 존재
 - ✓ **횡단설계**(Cross-sectional): 단일시점의 검사로 환자의 임상적 상태를 파악할 수 있는 검사
ex) HPV Screening(HPV Infec.), Troponin(myocardial infraction)
 - ✓ **종단설계**(Longitudinal): 여러시점의 검사를 해야 환자의 임상적 상태 파악이 가능하거나 추적 관찰이 필요한 검사 ex) FSH(조기난소부전), cystatin C(신장기능), HIV Viral load(HIV 치료시기)
 - ✓ **후향적설계**(Retrospective): 분석물질과 피험자의 임상적 상태가 이미 확인된 검체- 연구시작 시점 이전에 수집된 검체로 시험 ※ 후향적 설계를 위한 조건
 - ✓ **전향적설계**(Prospective): 분석물질과 피험자의 임상적 상태가 확인되지 않은 검체- 연구 시작전 또는 후에 수집된 검체로 시험 ex) 미래 환자 상태를 판단(소인, 예후, 예측)하는 MD제품의 임상
 - ✓ **전후향설계**(Prospective-retrospective): 분석물질은 확인되지 않고 피험자의 임상적 상태만 확인된 검체로 시험 ex) 유병률이 낮은 질환(HIV1/2에서 anti-HIV2 양성 검체)

IVD 임상은 기본적으로 전향적설계가 치우침을 최소화하는 이상적인 설계임

체외진단용 의료기기의 임상설계 유형-정의

- **개입형(Interventional)**: 시험결과가 시험에 참가하는 피험자에게 치료적 선택과 같이 직접적인 영향을 주는 임상 설계
 1. 환자관리에 확립된 검사법이 없고 잔여검체로 불가능한 임상
 2. 제조자가 'IVD의 결과에 의하여 환자의 임상결과에 영향을 미친다.' 고 입증하고자 할 경우
 3. Companion Drug과 IVD-CDx가 동시에 개발되어 임상시험시에 참여한 환자의 치료에 영향을 미치게 되는 경우

후향적 임상 설계

※ IVD 후향적 설계의 기준 (에 충족하지 않으면 전향적 설계)

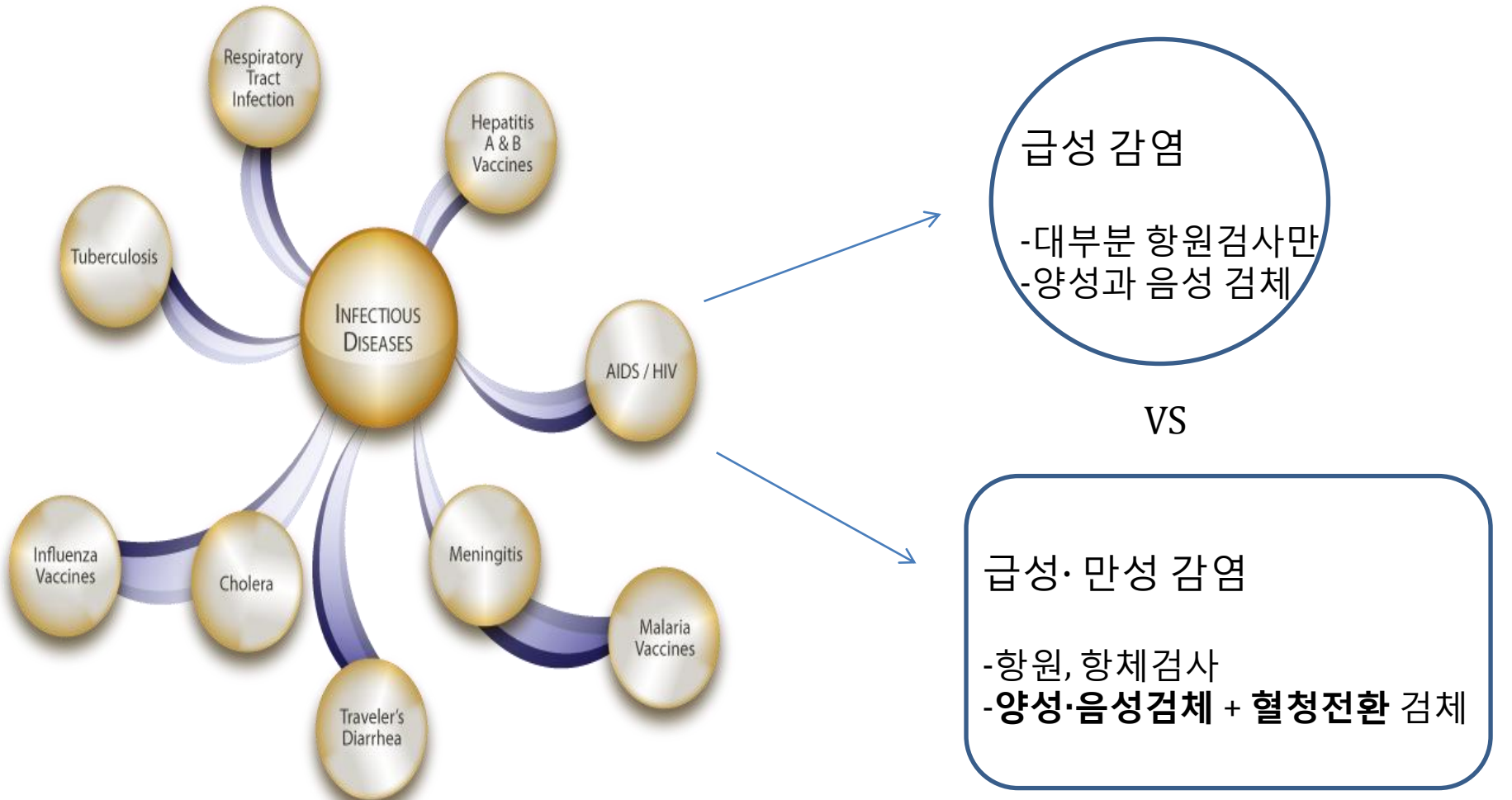
1. 수집된 검체가 적용 대상 집단을 대표할 수 있는가?(수집된 검체가 특정경우에 국한되지 않고 환자의 다양한 임상적 상태를 반영할 수 있는가?)
2. 수집된 검체가 무작위 선정을 반영되도록 충분한 피험자 수에서 채취되었는가?
3. 본 임상을 하기 위해 필요한 환자의 임상적 정보가 충분히 확보되었는가?
4. 시험제품의 분석 가능 범위를 확인할 수 있도록 검체에 포함된 분석물질의 양 또는 농도가 적합한가?
5. 피험자 그룹 선정 및 검체 선별이 치우침을 최소화하도록 이루어 졌는가?
6. 분석물질의 안정성이 확보되어 있는가?



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

IVD 품목 유형별 임상 설계 & 임상적 성능 평가방법

1. 감염체 검사 시약



임상 설계 - 감염체 검사 시약

1. 개발한 제품을 대체할 기허가 제품 또는 고식적 방법이 있는가?

있다 - **관찰형** / 없다 - 개입형

2. 특정기간 2회 이상 감염체의 감염 혹은 양을 추적 검사해야 하는가?

아니다 - **횡단설계** (대부분의 감염체 선별검사)

그렇다 - **종단설계**(치료 경과 확인) 감염된 환자의 감염 수준을 검사하여
치료 시기, 치료 효과, 치료 방법 등을 파악 ex) HIV viral load

3. 검체내 분석물질의 상태와 검체 제공자(피험자)의 임상적 상태가 이미 확인되었는가?

둘다 미확인 - **전향적설계**

임상적 상태만 - **전후향혼합설계** (유병율이 낮은 질환의 경우)

ex) HIV 1/2 assay = random blood donors(pro) + HIV/AIDS patients + anti-HIV2

둘다 확인 - **후향적설계**

일반적 임상 성능 평가 방법- 감염체 검사 시약

◆ 기허가 제품이 있는 경우

◎ 시험시약과 대조시약의 비교임상, 후향적 설계에서의 평가 기준

- 2 × 2 표를 이용한 일치도 제시(양성 일치도, 음성 일치도)
- 이미 알고 있는 분석물질의 상태와 검체 제공자의 임상적 상태를 참값으로 하여 임상적 민감도와 특이도 제시

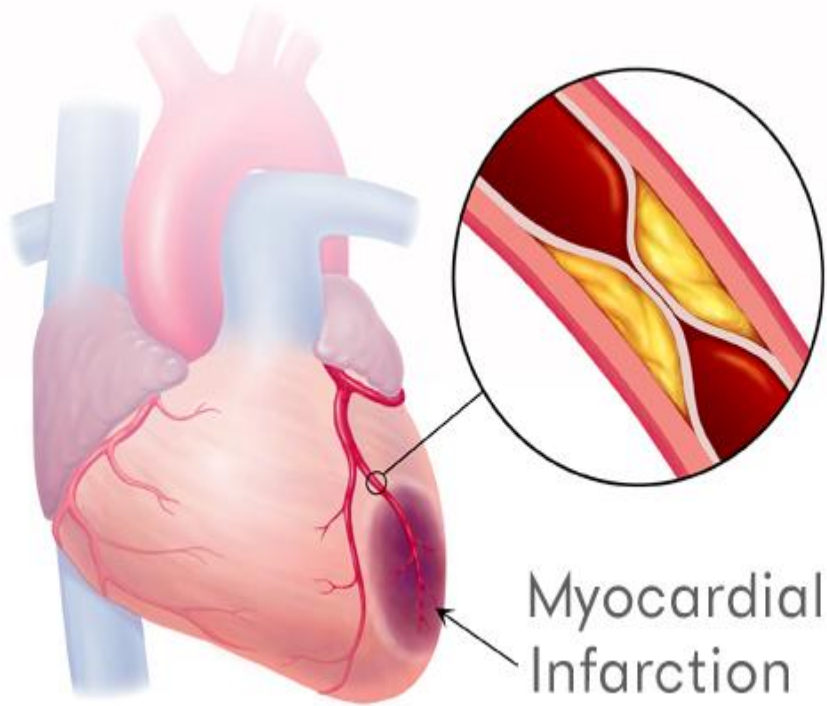
◆ 기허가 제품 등 대체 제품이 없는 경우,

◎ 시험시약과 고식적 방법(배양법 등)의 비교임상, 전향적 설계에서의 평가 기준

- 2 × 2 표를 이용한 일치도 제시
- 배양법 결과를 참값으로 하여 임상적 민감도와 특이도 제시

2. 심근표지자 검사 시약

심근 경색

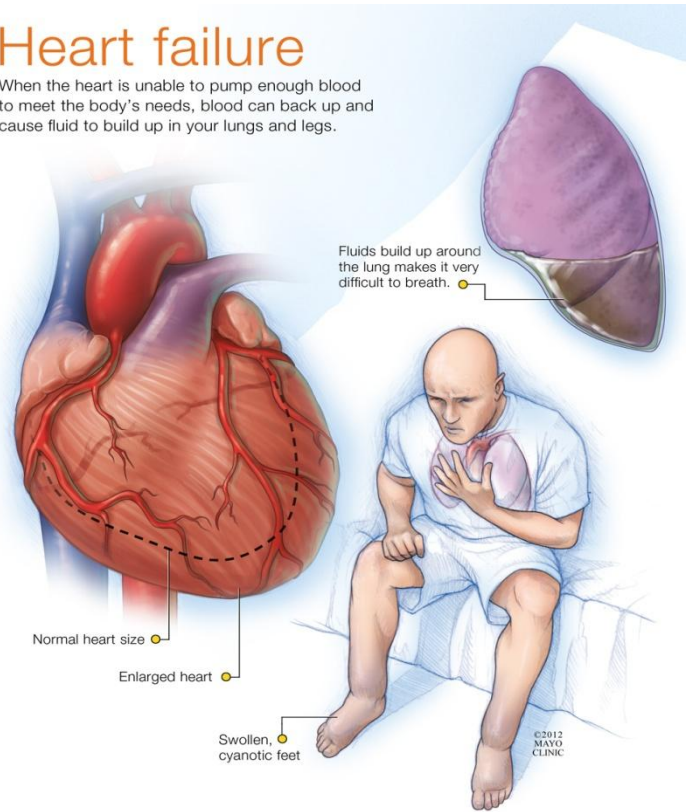


Troponin I

심부전

Heart failure

When the heart is unable to pump enough blood to meet the body's needs, blood can back up and cause fluid to build up in your lungs and legs.



NT pro-BNP

임상 설계 - 심근질환표지자

1. 개발한 제품을 대체할 기허가 제품 또는 고식적 방법이 있는가?

있다 - **관찰형** / 없다 - **개입형**

2. 특정기간 2회 이상 심근질환표지자의 양을 추적 검사해야 하는가?

아니다 - **횡단설계** (심근경색의 지표) : **Troponin I(TnI)**

그렇다 - **종단설계** (심부전 환자의 경과와 치료 감시) : **NT-pro BNP**

3. 검체내 분석물질의 상태와 검체 제공자(피험자)의 임상적 상태가 이미 확인되었는가?

둘다 미확인 - **전향적설계**

임상적 상태만 - **전후향혼합설계(응급실 검체를 포함)**

둘다 확인 - **후향적설계(기허가 제품과의 비교)**

일반적 임상 성능 평가 방법- 심근질환표지자

◆ 기허가 제품이 있는 경우

◎ 시험시약과 대조시약의 비교임상, 전후향적 설계에서의 평가 기준

- 기허가 정량제품과의 상관성 : 후향적 설계

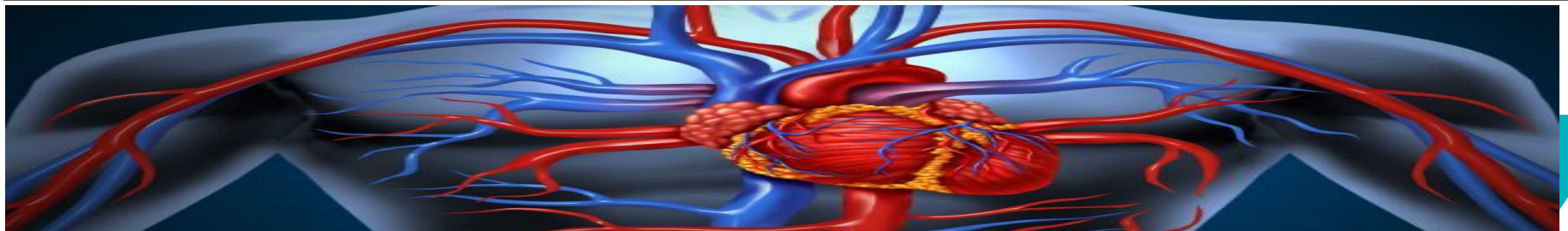
Deming Regression/Passing boblock Regression

- 기대치 설정

TnI : 정상인과 심근경색환자의
기대치
(전후향적 설계)

BNP : 정상인과 심부전환자의
연령, 남녀별, 심부전 정도 별
기대치
(전후향적 설계)

- 임상적 민감도, 특이도 : 후향적 설계



3. 종양 검사 시약

| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|-------------------|---------------|-------------|-----------------|
| Oesophagus | CA 19-9 | serum | 4 hours |
| | CEA | serum | 4 hours |
| | SCC | serum | 4 days |

| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| Bronchial/ Lung | NSE* | serum | 10 days |
| | SCC* | serum | 4 days |
| | CEA | serum | 4 hours |
| | Cyfra 21-1 | serum | 7 days |
| | TPA | serum | 3 days |

| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|------------------|---------------|-------------|-----------------|
| Bile duct | CA 19-9 | serum | 4 hours |
| | CEA | serum | 4 hours |
| | CA 72-4 | serum | 5 days |

| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|-----------------|---------------|-------------|-----------------|
| Pancreas | CA 19-9 | serum | 4 hours |
| | CEA | serum | 4 hours |
| | CEA | serum | 4 hours |

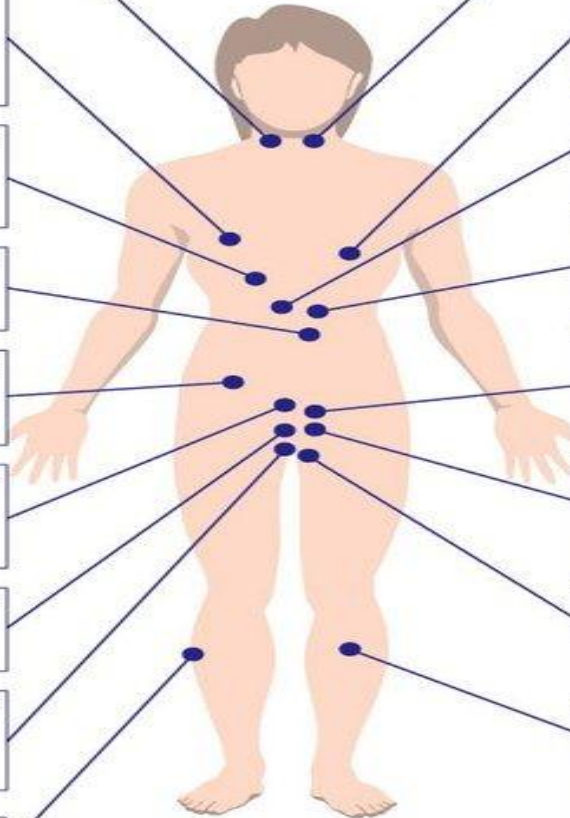
| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|------------------|---------------|-------------------------|-----------------|
| Carcinoid | 5-HIAA | 24 hour urine/acidified | 4 days |

| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| Bladder/Chorion | CEA | serum | 4 hours |
| | CA 50 | serum | 5 days |
| | NMP22 | urine | 3-5 days |

| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|-----------------------|---------------|-------------|-----------------|
| Cervix/ Uterus | SCC | serum | 4 days |
| | CEA | serum | 4 hours |

| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|-----------------|-------------------------------------|-------------|-----------------|
| Prostate | Prostate Profile (Total + Free PSA) | serum | 4 hours |
| | PCA3 | serum | 6 days |

| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|-----------------|---------------|-------------|-----------------|
| Melanoma | S-100 | serum | 4 days |



| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|----------------|---------------|------------------|-----------------|
| Thyroid | CEA | serum | 4 hours |
| | Thyroglobulin | serum | 4 hours |
| | Calcitonin | 1ml Frozen serum | 5 days |

| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|---------------|---------------|-------------|-----------------|
| Breast | BRCA 1/2 | EDTA serum | 8 weeks |
| | CA 15-3 | serum | 4 hours |
| | CEA | serum | 4 hours |

| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|--------------|---------------|-------------|-----------------|
| Liver | AFP | serum | 4 hours |
| | CEA | serum | 4 hours |
| | Ferritin | serum | 4 hours |

| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|-------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| Gastro-intestine | CEA | serum | 4 hours |
| | CA 19-9 | serum | 4 hours |
| | CA 72-4 | serum | 5 days |

| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|--------------|---------------|-------------|-----------------|
| Ovary | CA 125 | serum | 4 hours |
| | CA 15-3 | serum | 4 hours |
| | HE4 | serum | 1 day |
| | AFP | serum | 4 hours |

| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|--------------|---------------|-------------|-----------------|
| Colon | CEA | serum | 4 hours |
| | CA 19-9 | serum | 4 hours |
| | CA 50 | serum | 5 days |

| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|---------------|-------------------------|-------------|-----------------|
| Testes | AFP | serum | 4 hours |
| | Beta HCG (quantitative) | serum | 4 hours |

| Site | Tumour marker | Sample type | Turnaround time |
|-------------|---------------|----------------|-----------------|
| Bone | Bone Alk Phos | serum (frozen) | 3 days |
| | Osteocalcin | serum (frozen) | 4 days |

* NSE: Neurone Specific Enolase
 SCC: Squamous Cell Carcinoma

임상 설계 - 종양 검사 시약

1. 개발한 제품을 대체할 기허가 제품 또는 고식적 방법이 있는가?

있다 - **관찰형** / 없다 - **개입형 (표적항암제-IVD-CDx)**

2. 특정기간 2회 이상 종양마커의 양을 추적 검사해야 하는가?

아니다 - **횡단설계** (대부분의 종양 선별검사)

그렇다 - **종단설계** (종양 치료 경과 확인) ex) 급성백혈병 - WT1

3. 검체내 분석물질의 상태와 검체 제공자(피험자)의 임상적 상태가

이미 확인되었는가?

둘다 확인 - **후향적설계**

후향적 코호트 연구 (predisposition, prognosis, prediction)

일반적 임상 성능 평가 방법- 종양 검사 시약

◆ 기허가 제품이 있는 경우

◎ 시험시약과 대조시약의 비교임상, 후향적 설계에서의 평가 기준

- 2 × 2 표를 이용한 일치도 제시

- **cohen kappa** 를 이용한 일치도(우연의 일치를 보정한 통계적 일치도-정성제품)

- 이미 알고 있는 분석물질의 상태와 검체 제공자의 임상적 상태를 참값으로 하여 시험시약의 임상적 민감도와 특이도 제시

◆ 기허가 제품 등 대체 제품이 없는 경우,

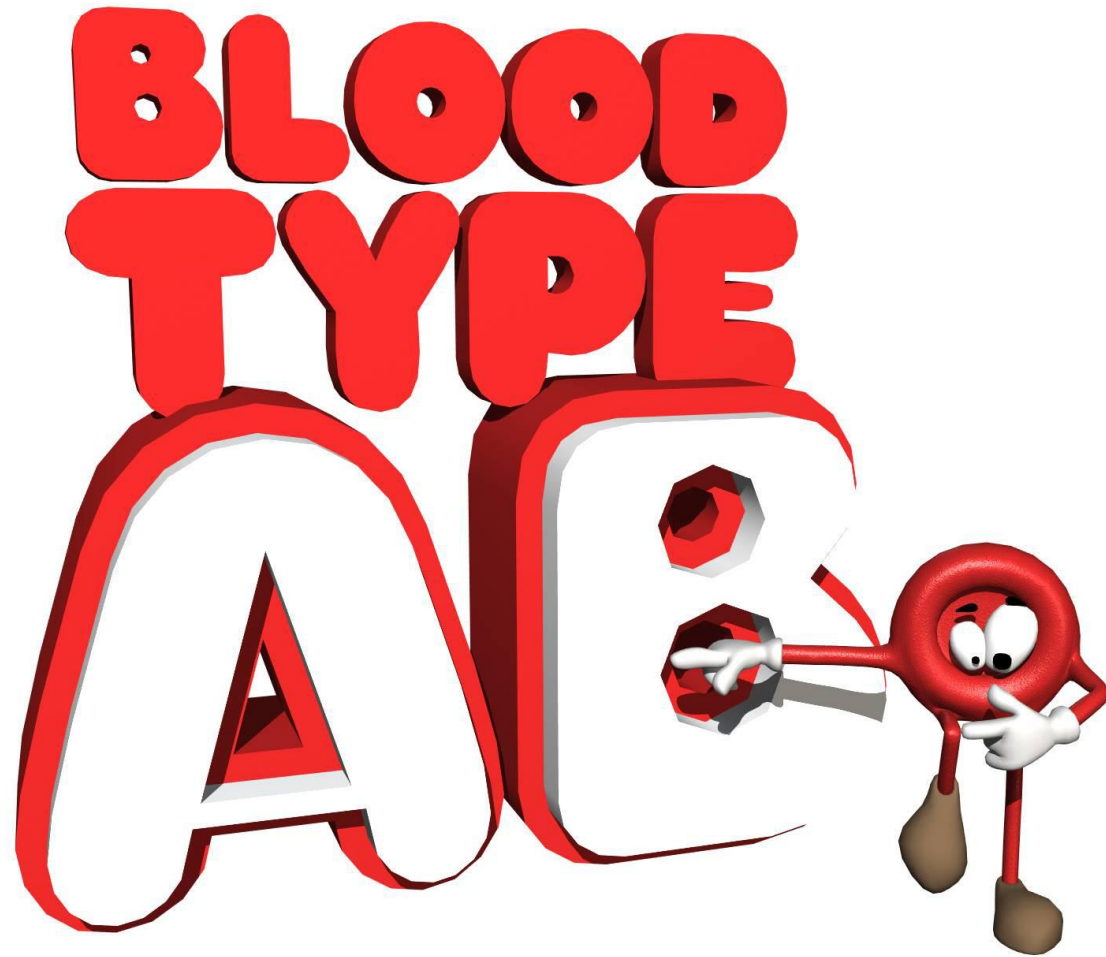
시험시약과 고식적 방법(염기서열분석 등)의 비교임상, 후향적 설계에서의 평가 기준

- 2 × 2 표를 이용한 일치도 제시

- Cohen Kappa 계수-(유전변이검사 등 정성 제품)

- 염기서열 결과를 참값으로 하여 임상적 민감도와 특이도 제시

3. ABO 혈액형 검사 시약



ABO 혈액형 이란?

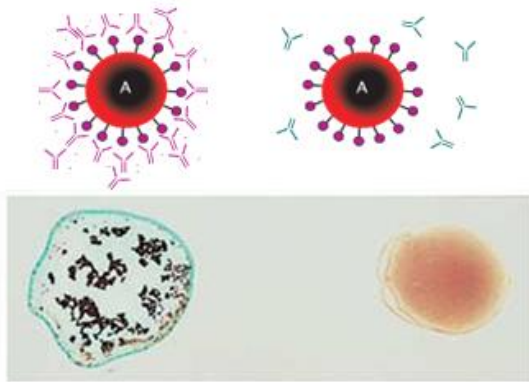
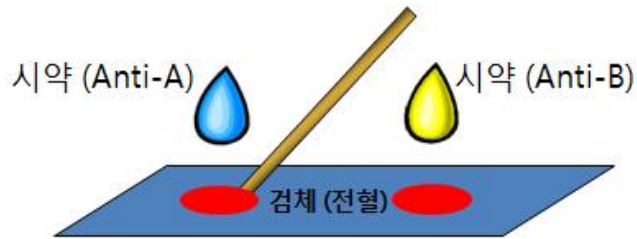
Forward typing
혈구형 검사

Reverse typing
혈청형 검사

| | Group A | Group B | Group AB | Group O |
|----------------------------|-------------------------|--------------------------|---|---------|
| Red blood cell type | | | | |
| Antibodies in Plasma | | | None | |
| Antigens in Red Blood Cell | A antigen (pink circle) | B antigen (green square) | A and B antigens (pink circle and green square) | None |

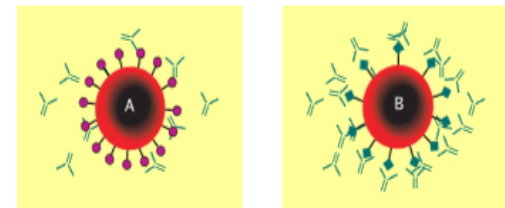
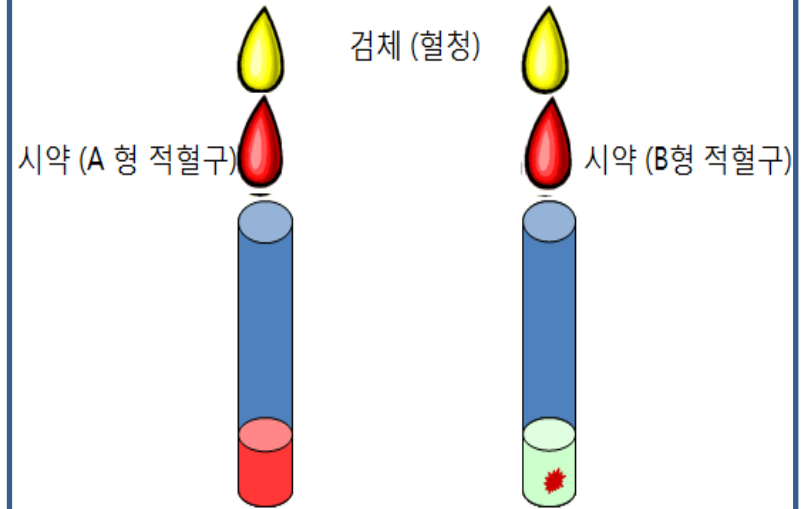
ABO 혈액형 검사 시약은~

혈구형 검사시약 (Forward typing)



시험결과 : A

혈청형 검사시약 (Reverse typing)



시험결과 : A

ABO 혈액형 검사 시약의 분석적 성능(1)

육안으로 결과 판정

기기가 결과 판정

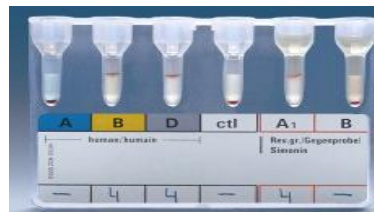
Slide method

Tube method

반응성, 특이성,
역가, 응집력

Column
Agglutination Test

반응성, 특이성



ABO 혈액형 검사 시약의 분석적 성능(2)

1. 반응성 및 특이성(Reactivity, Specificity)

항원 혹은 항체가 해당 혈액형에 일치하도록 반응하고

다른 혈액형에는 반응이 일어나지 않는지를 정성적으로 평가

2. 역가(Potency, Titter)

항원-항체 반응이 일어나는 항체의 최대 희석배수

3. 응집력(Avidity)

표준검체와 반응하였을 때, 단위시간내 일어나는 응집의 크기를 평가

분석적 성능 기준(예) anti-A)

| 구분 | 국가 | 국내 | | |
|------------------------|----------------------|---|----------------|-------------------------------------|
| | 자료원 | ABO 혈액형검사용 시약허가·심사 가이드라인 | | |
| | 시험항목(최소) | 적혈구종류 | 최소예수 | 반응기준 |
| 항A 혈액형 판정용 항체 | 반응성 (Reactivity) | A1 A2 A2B | 3예 1예 1예 | ≥2+ ≥2+ ≥2+ |
| | 특이성 (Specificity) | B(항응고제, 우혈청 알부민, 생리식염수) O(항응고제, 우혈청 알부민) | 5예 10예 | 음성 반응 |
| | 역가 (Potency) | A A2 A2B | 3예 1예 1예 | ≥ 256 ≥ 128 ≥ 128 |
| | 응집력 (Avidity) | A A2 A2B | 3예 1예 1예 | ≤ 제조사 설정시간 (제조사 설정시간 내 응괴) |

임상 설계 -ABO 검사 시약

1. 개발한 제품을 대체할 기허가 제품 또는 고식적 방법이 있는가?

있다 - **관찰형** / 없다 - 개입형

2. 특정기간 2회 이상 혈액형을 추적 검사해야 하는가?

아니다 - **횡단설계** (대부분의 선별검사)

~~그렇다 - 종단설계~~

3. **후향적 설계 (혈청형 검사), 전향적 설계 (혈구형 검사)**

혈청형 검사 (검체-혈청)

혈구형 검사 (검체-적혈구 또는 전혈)

임상적 성능평가 방법- ABO 검사시약 (1)

| | 혈구형 검사 제품 | 혈청형 검사 제품 |
|---------------|---|---|
| 총 검체 수 | 3000(무작위 검체) | 3000(무작위 검체) |
| | <ul style="list-style-type: none"> - A형과 B형이 각각 30%이상 포함 - 환자검체(의료기관의 무작위 환자검체) 10%이상, 신생아검체(생후 1개월 미만) 2%이상, RhD 음성 0.15% 이상이 포함 - 기 허가된 제품과 동일한 제형으로 희석 등의 변형제품의 경우 전혈 100개 검체 - 한국인 임상이 추가되는 경우 제조국 임상 검체수와 무관하게 3,000개 권고 | <ul style="list-style-type: none"> - A형과 B형이 각각 30%이상 포함 - 환자검체(의료기관의 무작위 환자검체) 10%이상 - 기 허가된 제품과 동일한 제형으로 희석 등의 변형제품의 경우 혈청 또는 혈장 1000 검체 - 한국인 임상이 추가되는 경우 제조국 임상 검체수와 무관하게 3,000개 권고 |
| 채혈 및 저장 조건 차이 | <ul style="list-style-type: none"> - 응고된 검체, 항응고제 처리 검체, 채혈 후 3일 이내 신선검체를 각각 20검체 이상 수행 - 동결/해동 적혈구는 20검체 이내 - 항응고제로 CPDA를 사용하여 35일간 보관된 검체는 20검체 이상 수행 | <ul style="list-style-type: none"> - 응고된 검체, 항응고제 처리된 검체 (EDTA, CPDA 등), 채혈 후 3일 이내의 신선한 검체를 각각 20검체 이상을 수행 |

임상적 성능평가 방법 - ABO 검사시약 (2)

| | 혈구형 검사 제품 | 혈청형 검사 제품 |
|--------------|--|--|
| 연령 차이에 따른 영향 | <ul style="list-style-type: none"> - 80세 이상의 고령자 20검체 이상 - 제대혈 검체는 5검체 내외 | <ul style="list-style-type: none"> - 80세 이상의 고령자 20검체 이상 |
| 혈액형 변이형의 영향 | <ul style="list-style-type: none"> - 변이형 10검체를 포함하고 A형, B형 각 3개 검체 이상 (단, 국내 희귀혈액형의 경우 동결적 혈구 표준패널 등을 이용하여 수행할 수 있음) | <ul style="list-style-type: none"> - 변이형 10검체를 포함하고 A형, B형 각 3개 검체 이상 (단, 국내 희귀혈액형의 경우 동결적 혈구 표준패널 등을 이용하여 수행할 수 있음) |
| 질병의 영향 | <ul style="list-style-type: none"> - 다발성골수증, 발덴슈트롬거대글로불린 혈증 (Waldenstrom's Macroglobulinemia), 림프종, 백혈병 등의 혈액암 검체 포함 20검체 - 자가면역용혈성빈혈 10검체 - 임신부 10검체 | <ul style="list-style-type: none"> - 다발성골수증, 발덴슈트롬거대글로불린 혈증 (Waldenstrom's Macroglobulinemia), 림프종, 백혈병 등의 혈액암 검체 포함 20검체 - 임신부 10검체 |
| 간섭물질의 영향 | <ul style="list-style-type: none"> - 직접항글로블린 검사 양성 검체 5검체 내외 - 고지혈(lipemic) 검체 10검체 이상 - 용혈된 검체 10검체 이상 | <ul style="list-style-type: none"> - 직접항글로블린 검사 양성 검체 5검체 내외 - 고지혈(lipemic) 검체 10검체 이상 - 용혈된 검체 10검체 이상 |

임상적 성능 평가 기준- ABO 검사시약

| | 혈구형 검사 제품 | 혈청형 검사 제품 |
|-------|---|---|
| 평가 기준 | <ul style="list-style-type: none">- 총 3000검체에서 기허가 제품과 일치도 평가· A형 $\geq 99\%$· B형 $\geq 99\%$ | <ul style="list-style-type: none">- 총 3000검체에서 기허가 제품과 일치도 평가· A형 $\geq 99\%$· B형 $\geq 99\%$ |

감사합니다.