행복한
대한민국을 여는
정부 3.0

청렴韓세상

현장용 “자동헤모글로빈측정기” 안전성 및 성능 시험방법 가이드라인

2017. 3

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

의료제품연구부 의료기기연구과

이 가이드라인은 자동헤모글로빈측정기기의 안전성 및 분석적 성능 시험방법에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것으로, 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아님

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

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

전화번호: 043-719-4919
팩스번호: 043-719-4900

제·개정 이력

현장용 “자동헤모글로빈측정기” 안전성 및 성능 시험방법 가이드라인

제 · 개정번호	승인일자	주요 내용
1	2017.03.06	현장용 자동헤모글로빈측정기의 제품화를 위한 연구개발을 하는 연구자나 제조업체에게 성능 시험방법을 제시하여 유용하게 활용할 수 있도록 도움을 주고자 함

서 문

1. 제품의 개요 1
   1.1 정의 및 구성 1
   1.2 개발 현황 2
2. 적용범위 4
3. 시험 적용 규격 6
   3.1 안전성 평가 적용 규격 6
   3.2 성능 평가 적용 규격 8
4. 안전성 및 성능 평가 시험 항목 9
   4.1 안전성 평가 시험 항목 9
   4.2 성능 평가 시험 항목 11
5. 안전성 및 성능 시험 방법 12
   5.1 안전성 시험 방법 12
   5.2 성능 시험 방법 18
6. 안전성 및 성능 평가 시험 항목 요약 37
7. 참고 문헌 39
8. 붙임 40
   A. Cyanmethemoglobin (HiCN) 검사법 40
   B. 용어 정의 43
   C. 성능평가 기록지 및 평가표 예시 45

서 문

자동헤모글로빈측정기는 혈액의 헤모글로빈 농도를 측정하여 환자의 빈혈 진단에 사용되는 의료기기로 중·소 의료기관 및 혈액원 등에서 사용되고 있다. 최근에는 다양한 현장검사가 가능한 POCT(Point-Of-Care-Testing) 형태의 자동헤모글로빈 측정기가 개발되고 있다. 사용 목적이나 환경에 따라 다양한 측정원리와 방법을 이용하고 있으나, 현재까지 성능의 정량적 분석을 위한 과학적 근거는 마련되어 있지 않은 상황이다.

이에 식품의약품안전평가원에서는 POCT 형태의 자동헤모글로빈측정기의 성능에 대한 시험방법 가이드라인을 개발하였다. 본 가이드라인은 허가·심사를 위한 과학적 시험방법을 제시하고, 제조업체와 의료기기 시험검사기관에 성능 확인을 위한 구체적인 시험방법 가이드라인을 제공하고자 한다.

본 가이드라인에서는 국제적으로 합의된 규격인 CLSI(Clinical & Laboratory Standards Institute)의 의료기기 시험방법을 반영하였다. 또한, 제조업체 기술향상 및 의료기기 시험검사기관의 참고자료로 사용될 수 있도록 작성되어 향후 우리나라 의료기기 국제 경쟁력 향상을 위한 유용한 평가도구가 될 것으로 기대한다.

앞으로도 우리 원은 의료기기 가이드라인을 지속적으로 발간하여 국민의 안전과 의료기기 산업 발전을 적극 지원하여 우리나라 의료기기 국제 경쟁력 향상을 위해 힘쓰고자 한다.

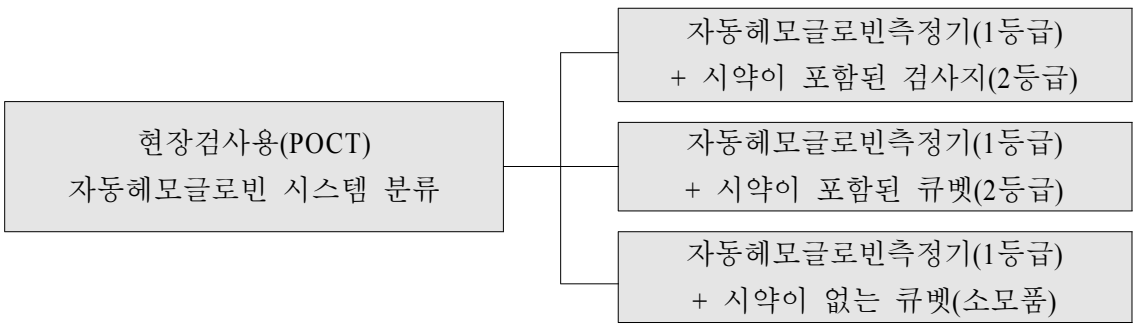
1 제품의 개요

1.1 정의 및 구성

자동헤모글로빈측정기는 적혈구 증가증 및 빈혈 등 생명을 위협할 수 있는 정도 관리를 위한 의료기기로서 헤모글로빈 농도, 백혈구 계수, 혈소판 계수 등과 함께 일반 혈액 검사에 사용되고 있다. 대형 헤모글로빈 측정 장비를 이용하기 어려운 환경 또는 빠른 진단이 필요한 상황에서 주로 사용되고 있는 현장검사용 자동헤모글로빈측정기는 최근 기술의 개발로 광학적 방식과 전기화학적 방식을 이용한 시스템 형태의 현장검사용 자동헤모글로빈 측정기가 개발되어 사용되고 있다.

분광광도법을 이용한 자동헤모글로빈측정시스템은 이동형 측정기(광도계)와 일회용 플라스틱 마이크로큐벳(microcuvette)으로 구성되어 있다. 현재 시판되고 있는 자동헤모글로빈측정시스템은 시약이 함유된 마이크로큐벳을 이용하는 제품과 시약 없이 전혈의 흡광도를 측정해 헤모글로빈의 양을 측정하는 방법으로 구분된다. 전기화학법은 혈액 내 적혈구의 세포막을 깨뜨린 후 유출된 헤모글로빈 내 Fe^{2+}와 전자전달 매개체 간의 반응 시 발생된 전자를 전극을 통해 전기신호로 변환시키고 이 때 발생된 전류를 측정기에 저장된 수식을 이용하여 헤모글로빈 수치로 나타내는 방법이다.

현장검사용 자동헤모글로빈측정기는 측정기와 마이크로큐벳(microcuvette) 또는 검사지(stirp)가 하나의 시스템으로 구성되어 있으며, 자동헤모글로빈시스템의 주요 구성품인 마이크로큐벳 또는 검사지는 모두 일회용이다. 시약이 포함되어 있는 마이크로큐벳과 검사지는 면역화학검사시약 2등급 허가대상으로 관리되고 있으며, 시약이 포함되어 있지 않는 마이크로큐벳은 측정기의 소모품으로 관리되고 있다.



[그림 1] 현장검사(POCT)용 자동헤모글로빈측정기의 분류

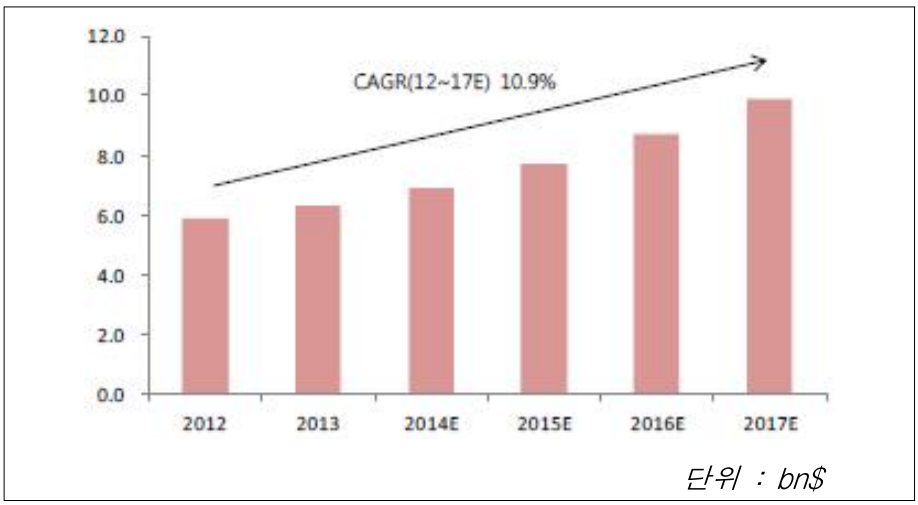
1.2 개발 현황

1. 현장검사(PoCT, Point-of-care Testing) 시장

현장검사(PoCT, Point-of-care Testing)는 “환자가 있는 현장에서 의학적 검사하는 것”으로 정의되며, 응급 현장이나 진단에 대한 제반시설이 갖춰지지 않은 환경 또는 신속한 결과를 원하는 목적에 주로 사용된다. 이 분야는 최근까지 개인용 자가혈당 측정 용도로 많이 사용되어 왔지만, 점차 다양한 용도의 제품이 개발되면서 빠르게 성장하고 있다. 현장검사는 유지가 쉽고, 조작 편의성, 쉬운 이동성 등 다양한 장점을 바탕으로 즉각적인 의학적 진단이 필요한 수술실 또는 사고 현장, 재해 지역 등에서 각광받고 있다.

현장검사 분야는 2013년 기준 전체 체외진단 분야의 13.3%의 매출 비중을 차지하고 있으며, 2012년부터 2017년까지 연평균 성장률은 10.9%로 분자진단에 이어 두 번째로 빠른 성장이 전망된다.

현장검사 시장은 최근까지 개인용 자가혈당 측정 용도로 많이 사용되어 왔지만 수년전부터 점차 다양한 목적으로 사용 및 개발되고 있다. 진단에 대한 기술이 지속적으로 발전됨에 따라 현장검사 분야도 빠르게 성장하고 있으며, 점진적으로 자동화, 소형화, 편리성, 정확도가 증대되고 있다.



[그림 2] 전세계 현장검사(PoCT) 시장의 매출현황 및 전망

* 출처 : PiercePhama, Frost&sullivan, SK증권, 2013년 기준

2. 개발 및 사용 현황

최근 기술의 개발로 광학적 방식과 전기화학적 방식을 이용한 시스템 형태의 현장검사용 자동헤모글로빈측정기가 개발되고 있으며, 헌혈자의 헤모글로빈을 측정하기 위하여 혈액원을 포함한 대형 헤모글로빈 측정 장비를 이용하기 어려운 환경 또는 빠른 진단이 필요한 상황에서 널리 사용되고 있다.

현재 사용 목적이나 환경에 따라 다양한 측정 원리와 방법을 이용하고 있으나, 현재까지 성능의 정량적 평가를 위한 과학적 근거는 마련되어 있지 않은 상황이다. 또한, 기기마다 검체 분석 시 사용방법이 다소 차이가 있고 같은 분석방법을 쓴다고 해도 사용하는 시약이나 여러 요인들에 의해 결과치가 영향을 받을 수 있으므로 새로운 자동헤모글로빈측정기가 검사실에 도입되려면 기기의 경제성, 효율성, 신속성 등과 함께 기능성을 고려해야 하며 기존 기기와의 상관성을 반드시 평가하는 것을 권고한다.

<광학적 방식(Photometry)>

<전기화학적 방식(Electrochemical)>

[그림 3] 측정원리별 현장검사용 자동헤모글로빈측정기

2 적용범위

자동헤모글로빈측정기는 식품의약품안전처 고시 제2017-6호「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」에 따라 A22100.01. 자동헤모글로빈측정기(Haemoglobin analyser)로 대분류 'A. 기구 기계', 중분류 'A21000 체온 측정용 기구'로 분류된다. 자동헤모글로빈측정기에 사용되는 시약은 자동헤모글로빈측정기 자체에 포함되어 있지 않고 D04010.01. 면역화학검사 시약(IVD reagents for clinical Immunochemistry)으로 대분류 'D. 체외진단용 시약', 중분류 'D04000 면역·화학 검사용 시약'에 속한다.

[표 1] 자동헤모글로빈측정기 관련 국내 적용 범위

중분류	소분류	품목명	영문	정의	등급
A21000	A22100.01	자동헤모글로빈측정기	Haemoglobin analyser	혈액 중 헤모글로빈의 양을 분광광도법[1]으로 측정하는 장치	1
D04000	D04010.01	면역화학 검사시약	IVD reagents for clinical Immuno chemistry	Total protein, Albumin, Cholesterol, Lipid, Free fatty acid, Fe, AST, ALT, LD, Phosphatase, Amylase, Lipase, LAP, Aldolase, Cholinesterase, γ-GTP, Glucose, Bilirubin, BUN, Creatinine, Creatine, Uric acid, Hb A1c, Ammonia, Fructosamine, Apolipoproteins, β-lipoprotein, Ferritin, Transferrin, ALP isoenzyme, Amylase isoenzyme, Cystatin C, TIBC, UIBC, Plasma hemoglobin, ICD, HBD, PHI, ADA, ACE, G6PD, δ-ALA dehydratase, 5-Nucleotidase, Pyruvate kinase, Lactate(유전성대사질환 제외),	2

				Ketone body, Bilinogen, Bile acid, AKBR, Lp(a), Folate, Carotene, Carnitine 등 각종 비타민, CK, CK isoenzyme, CRP, Homocysteine, Haptoglobin, Ceruloplasmin, α1-microglobulin, β2-microglobulin, α1-antitrypsin, Immunoglobulin assay (immunoglobulin 아형 검사 포함), Hb electrophoresis, immunoelectrophoresis, anti-steptolysin O(ASO) 등의 면역·화학 검사 시 사용되는 시약 (임상증상 및 증후, 다른 검사결과 참조 필요)	

본 가이드라인은 모세혈 또는 정맥혈을 이용하여 혈액 내의 헤모글로빈 양을 측정하는 시스템형태로 구성된 현장검사용 자동헤모글로빈측정기에 대한 안전성 및 성능 시험방법 가이드라인으로, 의료기기의 품질관리에 도움을 주고자 하며 신속한 허가·심사와 국민의 보건 향상에 활용하고자 한다.

단, 본 성능 시험방법 가이드라인은 1) 빈혈 진단을 위한 의학적 측면을 다루지 않으며, 2) 당화혈색소(HbA1C)[2]를 평가하는 현장검사용 자동헤모글로빈측정기에 대한 평가에는 적용되지 않으며, 3) 진단검사실에서 사용되는 대형 자동헤모글로빈측정기 및 검체에 대한 평가에는 적용되지 않는다.

1) 빛의 스펙트럼을 이용하여 각 파장에 대한 빛에너지의 분포를 조사하기 위해 빛을 분광기를 이용하여 단색광으로 나누고, 그 세기를 측정하는 방법.

2) 당화혈색소(HbA1c) 검사라는 것은 혈액 내에서 산소를 운반해 주는 역할을 하는 적혈구 내의 혈색소가 어느 정도로 당화(糖化)되었나를 보는 검사이며, 적혈구의 평균 수명기간에 따라 최근 2~3개월 정도의 혈당 변화를 반영한다. 정상인에서도 당연히 포도당이 존재하므로 혈액 내에는 혈색소가 어느 정도 당화되어 있는데, 검사 방법에 따라 정상치의 차이가 있으나 대개 5.6% 까지가 정상이다.

3 시험 적용 규격

3.1 안전성 평가 적용 규격

1. 전기·기계적 안전성 관련 규격

자동혜모글로빈측정기에 적용 가능한 국내의 전기·기계적 안전성 기준규격으로는 [표 2]와 같이 식품의약품안전처 고시 제2015-115 호 『의료기기 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격』이 있다. 국외 규격으로는 국제전기기술위원회(International Electro-technical Commission; IEC)의 『IEC 61010-1:2010, Safety requirements for electrical equipment for measurement, Control and laboratory use - Part 1: General requirements』, 『IEC 61010-2-101:2015, Safety requirements for electrical equipment for measurement, control and laboratory use – Part 2-101: Particular requirements for in vitro diagnostic (IVD) medical equipment』, 『IEC 60601-1:2005, Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance』가 전기·기계적 안전성 규격으로 적용이 가능하다.

[표 2] 전기·기계적 안전성 적용 규격 현황

	발행 기관	적용 규격
국내	식품의약품 안전처	의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격
국외	IEC	IEC 61010-1, Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use - Part 1: General requirements
		IEC 61010-2-101, Safety requirements for electrical equipment for measurement, control and laboratory use - Part 2-101: Particular requirements for in vitro diagnostic (IVD) medical equipment
		IEC 60601-1, Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance

2. 전자파 안전성 관련 규격

자동헤모글로빈측정기에 적용 가능한 국내 전자파 안전성 기준규격으로는 [표 3]과 같이 식품의약품안전처 고시 제2015-6호『의료기기의 전자파안전에 관한 공통기준규격』이 있다. 국외 규격으로는 국제전기기술위원회(International Electro-technical Commission; IEC)의 『IEC 61326-1:2012, Electrical equipment for measurement, control and laboratory use - EMC requirements - Part 1: General requirements』, 『IEC 61326-2-6:2012, Electrical equipment for measurement, control and laboratory use - EMC requirements - Part 2-6: Particular requirements - In vitro diagnostic (IVD) medical equipment』가 전자파 안전성 규격으로 적용 가능하다.

[표 3] 전자파 안전성 적용 규격 현황

	발행 기관	적용 규격
국내	식품의약품안전처	의료기기의 전자파 안전에 관한 공통기준규격
국외	IEC	IEC 61326-1, Electrical equipment for measurement, control and laboratory use - EMC requirements - Part 1: General requirements
		IEC 61326-2-6, Electrical equipment for measurement, control and laboratory use - EMC requirements - Part 2-6: Particular requirements - In vitro diagnostic (IVD) medical equipment

3.2 성능 평가 적용 규격

자동헤모글로빈측정기의 성능 평가 대하여 [표 4]와 같이 국제진단검사표준 및 임상검사실 품질협회(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 체외진단용 의료기기 평가 방법의 성능평가를 권고하고 있다. 이에 따라 적용 가능한 기준 규격으로는 정밀도 평가에 관련된 『CLSI EP05-A3, Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline』, 『CLSI H15-A3, Reference and Selected Procedures for the Quantitative Determination of Hemoglobin in Blood, 3rd Edition』, 기기 간 동등성 평가에 관련된 『CLSI EP09-A3, Method Comparison and Bias Estimation using Patient samples; Approved Guideline, 3rd Edition』, 『H15-A3, Reference and Selected Procedures for the Quantitative Determination of Hemoglobin in Blood, 3rd Edition』, 직선성 평가와 관련된 『CLSI EP05-A3, Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline』, 『CLSI H15-A3, Reference and Selected Procedures for the Quantitative Determination of Hemoglobin in Blood, 3rd Edition』, 검체 간 상호오염도에 관련된 『CLSI EP05-A3, Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline』, 잠재적 간섭물질 영향평가에 관련된 『CLSI EP07-A2, Interference Testing in Clinical Chemistry, 2nd Edition』를 성능평가 규격 설정 시 참고할 수 있으며 이외에도 제조자가 품질 요구사항에 충족함을 입증할 수 있는 경우에는 대체방법을 사용할 수 있다.

[표 4] 성능 평가 적용 규격 현황

발행 기관	적용 규격
Clinical and Laboratory Standards Institute	CLSI EP05-A3, Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline
	CLSI EP09-A3, Method Comparison and Bias Estimation using Patient samples; Approved Guideline, 3rd Edition
	CLSI EP07-A2, Interference Testing in Clinical Chemistry, 2nd Edition
	CLSI H15-A3, Reference and Selected Procedures for the Quantitative Determination of Hemoglobin in Blood, 3rd Edition

4 안전성 및 성능 평가 시험 항목

4.1 안전성 평가 시험 항목

1. 전기·기계적 안전성 평가 시험 항목

전기·기계적 안전성 시험 항목은 [표 5]에서와 같이 식품의약품안전처 고시 「의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격」 의 체외진단용 분석기기에 대한 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격인 별표 7의 시험방법을 따른다. 그 중 크게 10가지 항목을 선정하였으며, 세부사항으로 25가지 항목을 선정하였다. 그러나 제품의 특성에 따라 시험 항목들은 가감될 수 있다.

[표 5] 안전성 평가 시험 항목

의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격(식약처 고시) 별표 7		
전기·기계적 안전성 평가 항목	시험 내용	관련 규격
시험	단일 고장 상태에서의 시험	4.4
표시와 문서	주전원	5.1.3
	표시의 내구성	5.3
전기충격에 대한 보호	접촉가능 부분 일반적 조사	6.2.1
	위험 충전부 위에 있는 개구부	6.2.2
	접촉 가능 부분의 허용 한계	6.3.1 ~ 6.3.2
	플러그 연결형 기기의 보호 접속 임피던스	6.5.1.3
	전압 시험	6.8.4
기계적 위해요인에 대한 보호	안전성	7.3
충격과 충돌에 대한 기계적 내성	외장 강성 시험 (정적 시험)	8.1.1
	동적 시험	8.1.2
화재 확산 방지	화재 확산 방지	9.1 ~ 9.3

기기 온도 한계치와 내열성	과열시험	10.1 ~ 10.2
	비금속성 외장 및 절연재료	10.5.2 ~ 10.5.3
유체로 인한 위해요인 방지	유체로 인한 위해요인 방지	11.3 ~ 11.4 11.7.2
레이저 광원 등 복사. 음압 및 초음파 압력에 대한 보호	레이저 광원	12.6
연동 장치에 의한 보호	조작자 보호 인터록 장치의 신뢰성	15.3

2. 전자파 안전성 평가 시험 항목

전자파 안전성 평가 시험 항목은 [표 6]에서와 같이 식품의약품안전처 고시 「의료기기의 전자파 안전에 관한 공통기준규격」 및 IEC 61326-1, IEC 61326-2-6 을 따른다. 그러나 제품의 특성에 따라 시험 항목들은 가감될 수 있다.

[표 6] 전자파 안전성 평가 시험 항목

의료기기의 전자파 안전에 관한 공통기준규격(식약처 고시)		
전자파 안전성 평가 항목	시험 내용	관련 규격
전자파 장해 (간섭)	전자파장해 (간섭)의 허용 기준	5장
	측정 요건	6장
	시험장 측정을 위한 특별 규정(9kHz～1GHz)	7장
	방사 측정 : 1GHz～18GHz	8장
	설치장소 에서의 측정	9장
	안전 예방 조치	10장
	기기의 적합성 평가	11장
전자파 보호(내성)	일반요구사항	1장 4절
	표식, 표시 및 문서	1장 5절
	전자파적합성	2장 6절
IEC (International Electro-technical Commission)		
IEC 61326-1	Control 및 Laboratory에서 적용되는 전자파 안전에 관한 공통 규격	
IEC 61326-2-6	체외진단장비의 관련 전자파 안전에 관한 개별규격	

4.2 성능 평가 시험 항목

자동헤모글로빈측정기의 성능평가 시험의 주요 항목은 체외진단검사 장비와 관련된 4가지의 CLSI 가이드라인을 참고하였다. 성능 평가 시험 항목은 아래 [표 7]에서 제시하는 예시를 참고하여 품목의 특성에 따라 업체에서 자율적으로 설정할 수 있다.

[표 7] 성능 평가 시험 항목 예시

시험 항목	시험 내용	관련 규격
정밀도 시험	각 검사 항목 측정 결과의 재현성 평가 정도관리 물질을 사용해 일정 기간 반복 측정 반복 측정 결과로터 각 정도관리 물질에 대한 CV를 도출하여 기준과 비교	CLSI EP05-A3 CLSI H15-A3
기기 간 동등성 시험	헤모글로빈측정 기준장비와의 기기 간 비교를 통해 측정값 간의 동등성 평가	CLSI EP09-A3 CLSI H15-A3
직선성 시험	혈색소(Hgb)의 정량적 평가에 있어 그 직선성이 측정 범위에서 안정적으로 나타나는지 확인	CLSI EP05-A3 CLSI H15-A3
검체 간 상호오염도 시험	검체 간 상호오염도 평가	CLSI EP05-A3
잠재적 간섭물질 영향 시험	자동헤모글로빈 측정장비의 내·외인성 간섭물질에 대한 영향평가	EP07-A2

5 안전성 및 성능 시험 방법

5.1 안전성 시험 방법

1. 전기·기계적 안전성

자동혜모글로빈측정기를 구성하는 모든 전기사용 시스템은 의료기기 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격에 적합하여야 한다. 자동혜모글로빈측정기는 체외진단기에 포함되므로 의료기기의 전기·기계적 기준규격 별표 7 체외진단용 분석기기에 대한 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격에 있는 시험 방법에 따른다.

[표 8] 전기·기계적 안전성 시험 방법

의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격(식약처 고시) 별표 7		
전기·기계적 안전성 시험 항목	시험 내용	참고 절
제 4절 시험		
단일 고장 상태에서의 시험	관련규격의 단일 고장상태 시험조건의 일반요구사항으로부터 보호임피던스, 단락, 과부하, 절연 등 적용할 수 있는 시험조건에서 적합하여야 한다.	4.4, 6.5.3, 6.8, 14.3, 14.6, 15.3, 7, 8, 11~16
제 5절 표시와 문서		
주전원	측정값은 표시 값의 10 %를 초과해서는 안 된다.	5.1.3
표시의 내구성	표시는 조치 후에도 명료하게 읽기 쉬워야 하며, 접착성의 꼬리표가 벗겨지거나 그 테두리가 벗겨져서는 안 된다.	5.1.2~5.2, 5.3
제 6절 전기충격에 대한 보호		
접촉가능 부분 일반적 조사	부품은 테스트 핑거나 핀에 접촉할 수 있다면 혹은 절연덮개가 없는 상태에서 접촉할 수 있다면 접촉 가능한 것으로 간주한다.	6.2.1

위험 충전부 위에 있는 개구부	단일 고장 상태에서의 보호를 위한 추가 안전 측정은 이 시험에 의해서만 접촉 가능하므로 단독으로는 요구되지 않는다. 또한, 이 시험은 단자에는 적용하지 않는다.	6.2.2
접촉 가능 부분의 허용 한계	접촉 가능 부분이 위해 활전부가 아닌 것을 보증하기 위하여 접촉 가능 부분과 기준 시험 접지 간 또는 거리 1.8 m(표면 위나 공간을 지나) 이내의 거리에 있는 기기의 동일 구조 위의 임의의 2개의 접촉 가능 부분 사이의 전압, 전류, 전하 또는 에너지가 정상 상태에서의 값을, 단일 고장 상태에서의 값을 초과해서는 안 된다.	6.3.1~6.3.2
플러그 연결형 기기의 보호 접속 임피던스	접촉 가능 부분과 보호 접지 단자 사이의 임피던스는 0.1 Ω을 초과해서는 안 된다.	6.5.1.3
내전압 시험	시험동안 절연파괴 또는 섬락의 반복이 생겨서는 안 된다.	6.7.1.1, 6.8.4
제 7절 기계적 위해요인에 대한 보호		
안정성	시험 중에 기기는 넘어지지 않아야 한다.	5.2, 7.3
제 8절 충격과 충돌에 대한 기계적 내성		
외장 강성 시험 (정적 시험)	1) 위해 활전부가 되는 부분에 닿을 수 없다. 2) 외장에는 위험을 일으킬 수 있는 균열이 보이지 않는다. 3) 공간 거리가 허용치 이상이고 내부 배선의 절연물이 손상되지 않는다. 4) 장벽이 손상되지 않았고 풀려있지 않는다. 5) 가동부가 노출되지 않는다.	8.1.1
동적 시험	눈에 띄게 손상된 창이나 표시부 뒤의 위해 활전부에는 접촉할 수 없어야 하며, 외장의 다른 부분은 기초 절연 요구사항을 충족하여야 한다.	8.1.2

제 9절 화재 확산 방지		
화재 확산 방지	기기 외부에 화재가 확산되지 않도록 해야 한다. ※ 적합성 검증방법은 관련규격의 [그림 10]의 흐름도를 통하여 검증한다.	4.4, 4.4.4.3, 9.1~9.3, 9.2.1, 9.4, 14.8
제 10절 기기 온도 한계치와 내열성		
과열시험	1) 온도한계치 접촉하기 쉬운 표면은 정상 상태에서는 표 15의 값을, 혹은 40 ℃의 주위 온도에서 주위 온도가 40 ℃를 초과하는 경우에는 최대 정격 주위 온도에서 105 ℃를 초과하지 않아야 한다. 2) 권선의 온도 과열로 인해 위해요인이 발생할 수 있는 경우에는 권선 절연 재료의 온도가 정상 상태나 단일 고장 상태에서 표 16의 값을 초과하지 않아야 한다.	4.4.2.4, 4.4.2.9, 4.4.2.10, 5.2, 10.1~10.2, 10.4
비금속성 외장 및 절연재료	1) 비금속성 외장 위해 활전부에 접촉할 수 없어야 하며, 기기는 외장 강성 시험과 낙하 시험을 통과하여야 하며, 의심스러운 경우에는 절연 내력 시험(습도 전처리 없음)을 추가로 실시한다. 2) 절연재료 1시간 후 이 장치를 제거하고 시편을 차가운 물에 담갔을 때 10초 내에 구슬에 의해 생긴 압력흔적의 지름이 2 mm를 초과하지 않아야 한다.	4.3, 6.8, 8.1, 8.2, 10.3, 10.5.1~10.5.3
제 11절 유체로 인한 위해요인 방지		
유체로 인한 위험방지	1) 유출 이 처리를 한 후 즉시, 이 기기는 6.8의 전압시험(습도 전처리 없음)을 통과하여야 하며 접촉 가능	6.3.1, 6.8 , 11.3~11.4, 11.7.2

	부분은 6.3.1의 한계치를 초과하지 않아야 한다. 2) 넘침 이 기기는 절연 내력 시험의 전압 시험(습도 전처리 없음)을 통과하여야 하며 접촉 가능 부분은 정상 상태에서의 값의 한계치를 초과하지 않아야 한다.	
제 12절 레이저 광원 등 복사. 음압 및 초음파 압력에 대한 보호		
레이저 광원	제품에 레이저 광원을 사용하는 경우, IEC60825-1의 요구사항에 적합하여야 한다.	12.6
제 15절 연동 장치에 의한 보호		
조작자 보호 인터록 장치의 신뢰성	조작자를 보호하기 위한 인터록 장치는 기기의 예상수명 동안 단일 고장이 발생하거나 위험을 일으킬 가능성이 없어야 하고 스위치 형태의 인터록 장치는 최소한 10,000 동작 사이클로 시험한다.	15.3

2. 전자파 안전성

자동헤모글로빈측정기를 구성하는 모든 전기를 사용하는 시스템은 의료기기 전자파 안전에 관한 공통기준규격 및 IEC 61326-1, IEC 61326-2-6 에 적합하여야 한다.

[표 9] 전자파 안전성 시험 방법

의료기기의 전자파 안전에 관한 공통기준규격(식약처 고시)		
전자파 안전성 시험 항목	시험 내용	참고 절
전자파 장해 (간섭)		
전자파장해 (간섭)의 허용 기준	시험장에서 측정되는 1종 및 2종 기기, 설치 장소에서 측정되는 1종 및 2종 A급 기기 기준 확인	5장
측정 요건	주변잡음, 측정기기, 주파수 측정, 피시험기기(EUT)의 배치, 피시험기기의 부하조건 확인	6장
시험장 측정을 위한 특별 규정 (9kHz~1GHz)	전원 단자 장해 전압 측정, 주파수 범위 9kHz~1GHz 및 30MHz~1GHz 에 대한 방사 시험장 규정 확인	7장
방사 측정 : 1GHz~18GHz	시험 배치, 수신 안테나, 시험장의 확인과 교정, 측정 절차 확인	8장
설치장소 에서의 측정	방사 시험장에서 시험할 수 없는 기기에 대하여 방위각 방향에서 시행된 측정 횟수는 실제 상황이 되도록 많아야 하지만, 최소한 직교 방향에서 4회 측정하고 불리한 영향을 받는 무선 시스템이 존재하는 방향에서 측정	9장
안전 예방 조치	ISM 기기는 인체에 유해한 정도의 전자파를 방출할 가능성이 있으며, 전자파방사 장해 시험을 하기 전에 ISM 기기를 적당한 측정기로 점검	10장
기기의 적합성 평가	대량 생산된 기기의 승인에 대한 통계적 평가, 소량 생산된 기기, 개별 단위로 생산된 기기의 측정 불확도 확인	11장

전자파 보호(내성)		
일반요구사항	ME기기 및 ME시스템의 전자파 적합성에 대한 일반요구사항, ME기기에 대한 단일고장 조건	1장 4절
표식, 표시 및 문서	ME 기기 또는 ME 기기 부품 외관의 표시, 기술설명서 확인	1장 5절
전자파적합성	방사, 내성 확인	2장 6절
IEC (International Electro-technical Commission)		
IEC 61326-1	Control 및 Laboratory에서 적용되는 전자파 안전에 관한 공통규격	
IEC 61326-2-6	체외진단장비의 관련 전자파 안전에 관한 개별규격	

5.2 성능 시험 방법

※ 비고 : 아래에서 제시하는 성능시험 방법 이외에도 제조자가 품질 요구사항을 충족함을 입증할 수 있는 경우에는 대체방법을 사용할 수 있다.

1. 검체 준비

1.1 전처리 시험 방법

1) 정상인으로써 8시간 이상 금식한 자의 혈액(정맥혈)을 진공 채혈관에 채취하여 검체로 사용한다. (의료기기 채혈 방법에 따라 수행함을 원칙으로 한다.)

> ***※참고***
>
> 헤모글로빈 측정에 방해가 되는 용혈, 황달, 지방혈증, 백혈구 수 20×109/L 초과, 혈소판 수 700×109/L 초과, 중증 소구증, 혈구 내 혈색소 감소증, 혈장단백질이 높은 혈액은 시험 검체에서 제외되어야 한다.

2) 튜브에 처리되어 있는 항응고제가 충분히 섞일 수 있도록 채혈관을 부드럽게 흔들어 준다.

3) 검체 채취 용기는 EDTA 를 사용하며 전혈 채취 후 24시간 이내 검사한다.

4) 검체 적합성 판정 기준은 3 ml 의 EDTA 용기에 최소 2 ml 의 전혈이 필요하며, 응고된 검체는 적합하지 않다.

<예시1>EDTA 용기에 채취한 혈액 검체

2. 검체 및 시약

2.1 검체 및 시약 선정

1) 정상인 혈액검체

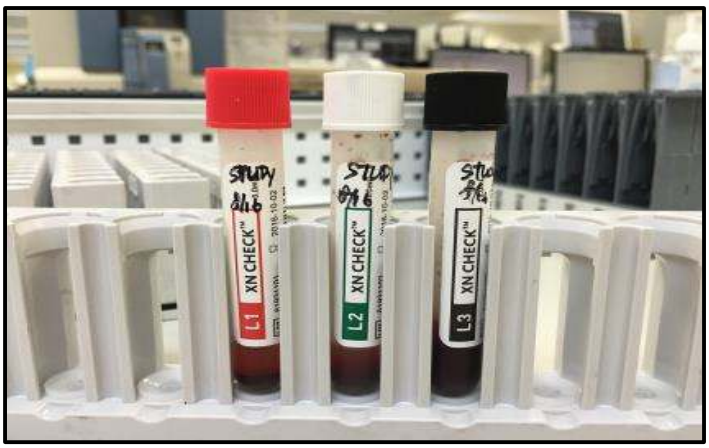
기준장비로 EDTA 용기에 채취한 검체를 측정하여 최저농도 (헤모글로빈 9.0 g/dL 이하), 저농도 (헤모글로빈 9.1~12.0 g/dL), 정상농도 (12.1~17.0 g/dL), 고농도 (17.0 g/dL 이상)의 검체를 준비한다.

2) 정도관리물질

정도관리물질을 기준장비로 측정한다.

> ***※참고***
>
> 대부분의 HiCN(Cyanmethemoglobin) 표준용액은 대략 500~800 mg/L(50~80 mg/dL)의 헤미글로빈시안화물을 함유한다. 혈액 샘플의 250배 희석액을 사용하는 HiCN 방법[3]에서, 125~200 g/L(12.5~20 g/dL)의 등가 헤모글로빈 농도를 제공한다. 국제혈액학표준화위원회(International Council for Standardization in Hematology, ICSH)에 의하여 공표된 사양서에 따라 용액만을 사용할 수 있다.

<예시2>정도관리물질



3) 헤모글로빈 표준검사 방법인 시안메트헤모글로빈(Cyanmethemoglobin)은 540nm에서 최대 흡광도를 나타내며, 안정성이 뛰어난 시안메트헤모글로빈을 이용하는 헤모글로빈 측정방법으로 헤모글로빈 측정 기술의 기준으로 사용되고 있다. 혈액에 potassium cyanide와 potassium ferricyanide를 첨가하여 헤모글로빈을 산화시키고 시안메트헤모글로빈을 형성한다. 시안메트헤모글로빈은 540 nm에서 최대 흡광도를 나타내며, 이를 분광계로 측정하여 헤모글로빈을 측정하는 방식이다. 기준장비는 시안메트헤모글로빈 방식을 사용하거나, 시아멘트헤모글로빈 표준용액과 비교하여 검증된 기기를 사용한다.

2.2 주의사항

1) COHb[4]가 높은 흡연자의 경우 실제보다 높게 측정될 가능성이 있다.

2) 흡광도 측정 장비는 검체 내 혼탁도에 민감하다. 백혈구 수치와 지방이나 혈장 단백질이 높거나, 용해되지 않은 적혈구로 인해 발생될 수 있는 혼탁도의 증가는 혈색소의 측정치를 상승시킨다.

3) 백혈구 수치가 높을 경우 용액을 원심분리하거나 여과하면 간섭효과를 제거할 수 있다.

4) Paraprotein[5]이 있거나 심한 만성 염증성 감염으로 혈장단백질이 높을 경우, 탄산칼륨(potassium carbonate) 혹은 25% 암모니아 용액 한 방울을 첨가함으로써 깨끗해 질 수 있다.

5) 고지혈증으로 인한 혼탁도 발생 시 혈장이나 지질을 diethyl ether 추출과 원심분리를 통해 제거할 수 있다.

6) 간질환의 적상적혈구(target cell) 또는 Hb S 및 Hb C를 함유한 적혈구의 경우 저장용액에 용해되지 않을 수 있으며, 이로 인해 증가된 혼탁도는 실제보다 혈색소가 높게 측정될 수 있다.

7) 정상적인 적혈구에서도 저장용액에 불완전한 용혈을 보일 때도 있다.

4) COHb(carbon monoxide poisoning) : 탄소가 포함된 물질이 불완전 연소되면서 발생하는 무색, 무취, 무미, 비자극성 가스인 일산화탄소에 중독되는 것

5) paraprotein : 형질세포가 종양화될 때 생기는 이상증식 클론에 의해 생성되는 면역글로불린. 단일클론[성] 항체이므로 한 환자에게서 얻은 파라단백질은 1차구조라는 점에서 균일하다. 예를 들면 골수종단백질, 거대글로불린혈증의 이상 IgM 등을 들 수 있다.

3. 정밀도 시험

3.1 목　　적

동일한 실험실에서 동일자가 일간 반복성, 기기/로트(Lot) 간 반복성 및 통합 재현성 시험을 수행하여 측정결과를 표준편차(SD)[6] 혹은 변동계수(CV%)[7] 로 통계 처리하여 결과를 해석한다.

3.2 참고자료

CLSI 가이드라인 EP05-A3, H15-A3

3.3 검체의 준비

1) 저농도, 정상농도, 고농도의 조건으로 총 3개의 정도관리물질을 준비한다([표 10] 참고).

2) 정도관리물질은 H15-A3의 기준을 만족하는 표준물질을 이용하거나, 제조사에서 제공하는 정도관리물질을 이용한다.

> ***※참고***
> H15-A3에서 제시하는 표준물질인 HiCN(Cyanmethemoglobin) 표준용액은 잔해가 남아있지 않는 550～850 mg/L(55～88 mg/dL) 범위 내의 헤미글로빈시안화물 수용액이다. 혈액 샘플의 250배 희석액을 사용하는 HiCN 방법에서, 125～200 g/L(12.5～20 g/dL)의 등가 헤모글로빈 농도를 제공한다.

[표 10] 정밀도 시험을 위한 헤모글로빈 농도 구간

구간	헤모글로빈 농도 g/dL
1(저농도)	17.0 g/dL 이하
2(정상농도)	12.0 ～ 14.0 g/dL
3(고농도)	17.0 g/dL 이상

6) SD(standard deviation) : 자료가 많을 때 자료를 대표하는 하나의 값,즉 대푯값으로 평균을 많이 사용한다. 산포도의 하나인 표준편차는 자료가 평균을 중심으로 얼마나 퍼져 있는지를 나타내는 대표적인 수치이다. 표준편차의 단위는 자료의 단위와 일치한다.

7) 변동계수 (coefficient of variation, CV) : 음수가 아닌 특징값에 있어서, 표준편차와 평균값의 비율 (ISO 3534 -1) ; 비고 1: 이 비율은 백분율로 표현될 표현될 수 있다 ; 비고 2: 때로는 '분산계수'에 대한 대안으로 "상대적 표준편차'라는 용어가 이용되지만 이는 권장하지 않는다 ; 비고 3: 많은 경우, 분산 계수에 100을 곱한 후 백분율로 표현한다.

3.4 장비 및 시약의 준비

1) 자동헤모글로빈 측정장비
   최소 3대의 자동헤모글로빈측정기가 선택되어야 한다.

2) 헤모글로빈 측정검사지
   최소 3종 Lot의 헤모글로빈 측정검사지(strip)가 선택되어야 한다.

3) 기준장비
   병원용 헤모글로빈 측정장비

> ***※참고***
> 기준장비는 헤모글로빈 표준검사 방법인 HiCN(Cyanmethemoglobin) 방법을 사용하는 기기로 CLSI H15-A3 의 조건을 만족하는 표준물질을 이용하여 그 성능이 입증된 장비를 선정한다.
>
> 자동헤모글로빈측정시스템에 의한 측정은 23 ± 5℃ 온도와 평형을 이루는 초기 온도 ± 2℃ 범위 내에서 유지되어야 한다. .

3.5 시험 방법

1) 자동헤모글로빈 측정장비 3대, 헤모글로빈 검사지 3종 Lot 및 검체를 준비한다.

※ 비고 : 검사지는 자동헤모글로빈 측정장비 각각에 대해 동일한 병 또는 포장에서 선택되어야 한다.

2) 자동헤모글로빈 측정장비의 전원을 켜고 측정 가능 상태를 확인한다.

3) 기준장비를 이용하여 검체의 헤모글로빈을 측정한다.

4) Lot 1 검사지를 3대의 자동헤모글로빈 측정장비에 삽입 후, 10회 반복 측정한다.

5) Lot 2, Lot 3 검사지를 이용하여 단계 1) ~ 5) 를 반복하여 측정결과를 얻고, 기준장비로 검체의 헤모글로빈 농도를 검증한다.

6) 단계 1) ~ 5) 를 5일간 반복한다.

> ***※참고***
> 검체 당 1일간 270개의 측정결과를 얻으므로 5일간 1,350개의 측정결과를 얻게 된다.

※참고

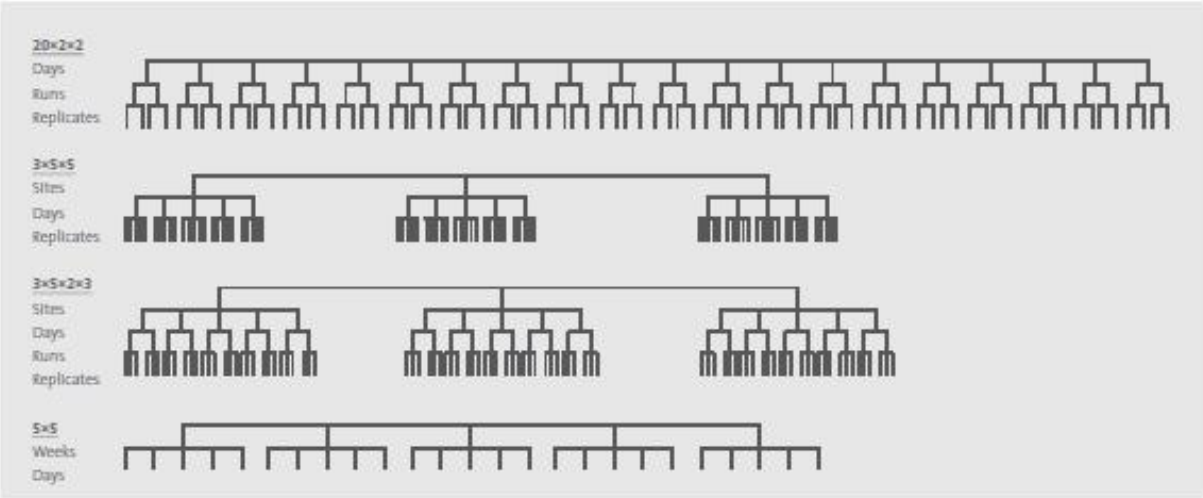
CLSI EP5-A3_1.5.4.1 Making sense of Statistical models "Comb" Diagrams

Single Site 시험

- 20일 × 2회 구동(1일) × 2회 반복 (20 days × 2 runs/day × 2 replicantes)
- 반복성 및 정확도 (Repeatability & within-lab precision)

Multi Site 시험

- 3 사이트 × 5일 × 5회 반복 (3 sites x 5 days x 5 replicates)
- 재현성 (Reproducibility)
- 사이트(site) : 시험실 간, 시험자 간, 기기 간 (lab to lab, operator to operator, instrument to instrument)



3.6 결과 해석

1) 각 검체 별로 반복성, 일 간 정밀도, 기기/Lot 간 정밀도, 통합 재현성 지표를 계산한다 (부록 C. [표 1] 정밀도 시험을 위한 자료분석 표기 참고).

2) CV% (변동계수)는 CLIA(Clinical Laboratory Improvement Amendments)[8]에 따라 7% 이내로 허용기준을 권장한다[9].

8) 미국 CLIA(Clinical Laboratory Improvement Amendments) 제도란? 미국내의 모든 임상검사실에서 자체적으로 개발한 임상검사를 환자들에게 제공할 수 있도록 하는 제도이다. 즉, FDA의 승인하에 일괄적으로 제조하여 판매되는 체외진단 기기나 물질, 약물 등에 대해서는 FDA에서 체외진단용 제품으로 IVD로 규율하고, 임상검사실에서 개발하여 제공하는 임상검사인 LDT(Laboratory Developed Test)는 해당 임상 검사실의 Medical Director의 책임 하에 필요에 따라 개발하여 제공되는 임상 검사 서비스를 말한다.

9) 참고문헌: ""Currrent databases on biolgoic variation: pros, cons and progress" Scand K Clin Lab Invest 1999; 59:491-500

4. 기기 간 동등성 시험

4.1 목　　적

자동헤모글로빈측정기의 정확도를 분석하기 위해 기준장비와의 다른 기기 간 비교를 통해 측정값 간의 동등성을 분석한다.

4.2 참고자료

CLSI 가이드라인 EP09-A3, H15-A3

4.3 검체 및 시약 준비

1) 기준장비를 이용하여 4개 농도의 검체(EDTA 전혈)를 설정한다.

2) 최저농도 (9.0 g/dL 이하), 저농도 (9.1～12.0 g/dL), 정상농도 (12.1～17.0 g/dL), 고농도 (17.0 g/dL 이상)의 검체를 준비한다([표 11] 참고).

> ***※참고***
>
> H15-A3에서 제시하는 표준물질인 HiCN 표준용액은 잔해가 남아있지 않는 550～850 mg/L(55～88 mg/dL) 범위 내의 헤미글로빈시안화물 수용액이다. 혈액 샘플의 251배 희석액을 사용하는 HiCN(Cyanmethemoglobin) 방법에서, 이는 125～200 g/L(12.5～20 g/dL)의 등가 헤모글로빈 농도를 제공한다.

[표 11] 기기 간 동등성 시험을 위한 혈액 검체 헤모글로빈 농도와 시료 비율

구간	검체 개수	검체 비율(%)	헤모글로빈 농도(g/dL)
1	6	15	< 9.1 g/dL
2	10	25	9.1 - 12.0 g/dL
3	20	50	12.1 - 17.0 g/dL
4	4	10	> 17.0 g/dL

4.4 장비 및 시약

1) 자동헤모글로빈 측정장비

최소 2대의 자동헤모글로빈측정기가 선택되어야 한다.

2) 헤모글로빈 측정검사지

최소 3종 Lot의 헤모글로빈 측정검사지(strip)가 선택되어야 한다.

3) 기준장비

병원용 헤모글로빈 측정장비

※참고

기준장비는 헤모글로빈 표준검사 방법인 HiCN(Cyanmethemoglobin) 방법을 사용하는 기기로 CLSI H15-A3 의 조건을 만족하는 표준물질을 이용하여 그 성능이 입증된 장비를 선정한다.

자동헤모글로빈측정시스템에 의한 측정은 23 ± 5℃ 온도와 평형을 이루는 초기 온도 ± 2℃ 범위 내에서 유지되어야 한다.

4.5 시험 방법

1) 2대의 자동헤모글로빈 측정장비, 3종 Lot 검사지 및 검체를 준비한다([표 11] 참고).

※ 비고 : 검사지는 검사 전까지 포장이나 용기에서 미리 꺼내지 않는다.

2) 기준장비를 이용하여 검체의 헤모글로빈을 측정한다.

3) 2대의 자동헤모글로빈 측정장비에 Lot 1 검사지를 삽입하고, 측정 가능 상태를 확인한다.

4) 과정 2) 에서 검증된 검체를 이용하여 헤모글로빈을 측정한다.

5) Lot 2, Lot 3 검사지를 이용하여 단계 3) ~ 4) 를 반복한다.

※참고

단계 1) ~ 4) 수행 시 총 12개의 결과가 도출된다.

6) 기준장비를 이용하여 검체의 헤모글로빈을 재검증한다.

7) 나머지 39개의 검체를 단계 1) ~ 6) 를 반복 수행한다.

4.6 결과 해석

1) 기기 간 동등성 시험은 Passing & Bablok 방식의 회귀분석을 사용하여 y절편(Intercept), 기울기(Slope), 예측값(Expected value)을 구한 후 예측값이 임상적으로 중요한 결정 농도인 12.0g/dL과 17.0g/dL 에서 허용값을 7% 이내로 권장한다. 또한, 기준장비와 평가시스템의 차이가 모두 허용오차에 드는지 확인한다. 이 허용기준[10]은 통상적으로 진단 검사실에서 사용되는 자동헤모글로빈측정기의 허용기준으로 FDA와 CLIA에서도 이 허용기준을 권장한다.

2) 자료 분석방법은 Passing & Bablok 회귀분석에서 도출된 회귀방정식을 통해 2개의 결정 농도에서 예측값이 상한값과 하한값 사이에 들어가면 허용기준을 만족한다고 할 수 있다.

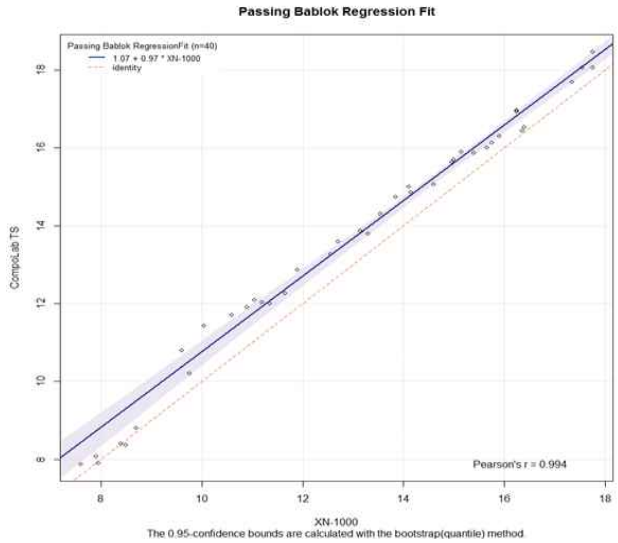
[표 12] Hgb 기기 간 동등성 시험 권장 기준

구 분	허용기준
Hgb 12.0 g/dL	Accepatable performance의 7% 이내
Hgb 17.0 g/dL	Accepatable performance의 7% 이내

3) 기기 간 동등성 시험 결과는 부록 C. [표 3]과 같이 표기하고, 회귀분석 그래프는 회귀방정식을 포함하여 나타낸다. X값은 결정 농도, a는 y절편(Intercept), b는 기울기(Slope)를 이용하여 예측값(Expected value)을 산정한다.

회귀방정식은, Y (예측값) = bX + a

<예시3>기기 간 동등성 시험 결과 그래프



10) 참고문헌: ""Currrent databases on biolgoic variation: pros, cons and progress" Scand K Clin Lab Invest 1999; 59:491-500

5. 직선성 시험

5.1 목 적

혈색소(Hgb)의 정량적 평가에 있어 직선성이 측정범위에서 안정적으로 나타나는지 확인하기 위한 시험으로, Passing & Bablok 방식의 회귀분석을 사용하여 y절편(Intercept), 기울기(Slope), 상관계수(R^2) 값을 구하여 허용오차(total allowable error)에 드는지 확인한다.

5.2 참고자료

CLSI 가이드라인 EP05-A3, H15-A3

5.3 검체의 준비

1) 기준장비를 통해 검증된 Hgb 18.0 g/dL 이상의 검체(EDTA 전혈)를 준비한다.

2) 검체를 단계적으로 희석하여 5개 농도의 검체를 제조한다([표 13] 참고).

3) 검체 희석
   - 검체 1 : 처음 준비했던 원 검체
   - 검체 5 : 생리식염수(Normal saline)
   - 검체 2 : 검체 1과 검체 3을 1:1로 혼합해서 만든 검체
   - 검체 3 : 검체 1과 검체 5를 1:1로 혼합해서 만든 검체
   - 검체 4 : 검체 3과 검체 5를 1:1로 혼합해서 만든 검체

[표 13] 직선성 시험을 위한 검체 제조의 예

검체	예상 농도	희석 방법
#1(고농도)	18.0 g/dL	원 검체
#2	13.5 g/dL	검체 1 + 검체 3
#3	9.0 g/dL	검체 1 + 검체 5
#4	4.5 g/dL	검체 3 + 검체 5
#5(저농도)	0.0 g/dL	생리식염수(Normal saline)

5.4 장비 및 시약의 준비

1) 자동헤모글로빈 측정장비
   최소 3대의 자동헤모글로빈측정기가 선택되어야 한다.

2) 헤모글로빈 측정검사지
   최소 3종 Lot의 헤모글로빈 측정검사지(strip)가 선택되어야 한다.

3) 기준장비
   병원용 헤모글로빈 측정장비

> ***※참고***
>
> 기준장비는 헤모글로빈 표준검사 방법인 HiCN(Cyanmethemoglobin) 방법을 사용하는 기기로 CLSI H15-A3 의 조건을 만족하는 표준물질을 이용하여 그 성능이 입증된 장비를 선정한다.
>
> 자동헤모글로빈측정시스템에 의한 측정은 23 ± 5℃ 온도와 평형을 이루는 초기 온도 ± 2℃ 범위 내에서 유지되어야 한다.

5.5 시험 방법

1) 3대의 자동헤모글로빈 측정장비, 3종 Lot 검사지 및 검체를 준비한다([표 13] 참고).

2) 기준장비를 이용하여 검체 #1 의 헤모글로빈을 측정한다.

3) 3대의 자동헤모글로빈 측정장비에 Lot 1 검사지를 삽입하고, 측정 가능 상태를 확인한다.

4) 단계 3) 에서 검증된 검체 #1 를 이용하여 헤모글로빈을 측정한다.

5) Lot 2, Lot 3 검사지를 이용하여 단계 3) ~ 4) 를 반복한다.

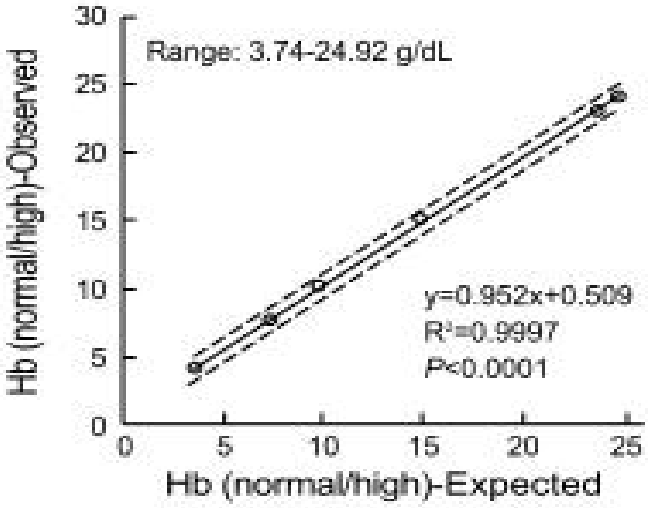
6) 기준장비를 이용하여 검체의 헤모글로빈을 재검증한다.

7) 나머지 4개의 검체를 단계 1) ~ 6) 을 반복 수행한다.

5.6 결과 해석

직선성 시험 결과 그래프 작성을 통하여 측정 농도와 예상 농도의 상관성을 분석한다. Passing & Bablok 방식의 회귀분석을 통해 y절편(Intercept), 기울기(Slope), 상관계수(R^2) 값을 구하여 허용오차에 드는지 확인한다.

<예시4>직선성 시험 결과 그래프



6. 검체 간 상호오염도 시험

6.1 목 적

검사 시 이전 검체가 측정기 내에 잔존하여 다음 검사에 영향을 미칠 수 있으므로, 그 정도를 정량적 방법으로 분석한다.

6.2 관련규격

CLSI 가이드라인 EP05-A3

6.3 검체의 준비

기준장비로 측정된 사람 정맥혈 (EDTA 처리)을 준비한다([표 14] 참고).

[표 14] 검체 간 상호오염도 시험을 위한 검체 농도

검체	헤모글로빈 농도
고농도	Hgb 17.0 g/dL
저농도	Hgb< 8.0 g/dL

6.4 장비 및 시약

1) 자동헤모글로빈 측정장비
   최소 3대의 자동헤모글로빈측정기가 선택되어야 한다.

2) 헤모글로빈 측정검사지
   1종 Lot의 헤모글로빈 측정검사지(strip)가 선택되어야 한다.

> ***※참고***
>
> 검체 오염도는 기기 내 잔존하는 검체 여부를 판단하는 것으로 Lot 간 차이를 고려하지 않아도 된다. 만약 Lot 간 차이를 고려한 연구 설계 시 분산분석(ANOVA)[11]을 수행한다.

11) 분산분석(Analysis of variance, ANOVA)은 통계학에서 두 개 이상 다수의 집단을 비교하고자 할 때 집단 내의 분산, 총 평균과 각 집단의 평균의 차이에 의해 생긴 집단 간 분산의 비교를 통해 만들어진 F분포를 이용하여 가설검정을 하는 방법이다. 통계학자이자 유전학자인 로날드 피셔(R.A. Fisher)에 의해 1920년대에서 1930년대에 걸쳐 만들어졌다.

3) 기준장비

병원용 헤모글로빈 측정장비

> ***※참고***
>
> 기준장비는 헤모글로빈 표준검사 방법인 HiCN(Cyanmethemoglobin) 방법을 사용하는 기기로 CLSI H15-A3 의 조건을 만족하는 표준물질을 이용하여 그 성능이 입증된 장비를 선정한다.
>
> 자동헤모글로빈측정시스템에 의한 측정은 23 ± 5℃ 온도와 평형을 이루는 초기 온도 ± 2℃ 범위 내에서 유지되어야 한다. .

6.5 시험 방법

1) 3대의 자동헤모글로빈 측정장비와 1종 Lot 검사지를 준비한다([표 14] 참고).

2) Lot 1 검사지를 3대의 자동헤모글로빈 측정장비에 삽입하고, 검체의 헤모글로빈을 측정한다.

3) 고농도 검체를 3회 연속 측정하고 그 결과를 기록한다.

4) 저농도 검체를 3회 연속 측정하고 그 결과를 기록한다.

6.5 결과 해석

1) 고농도 검체의 3회 연속 측정값을 H1, H2, H3 으로 기록한다.

2) 저농도 검체의 3회 연속 측정값을 L1, L2, L3 으로 기록한다.

3) 검체 간 상호오염도 (L1-L3) / (H3-L3) * 100 을 구한다(부록 C. [표 6] 검체 간 상호오염도 시험 결과작성 참고).

> ***※참고***
>
> 기기별 허용기준은 FDA와 CLIA 임상검사실의 헤모글로빈 오차 허용기준인 7% 미만으로 설정한다.

[수식 1] 검체 간 상호오염도 산출식

$$(L1 - L3)/(H3 - L3)*100$$

L1: 저농도 첫 번째 측정값　　L3: 저농도 세 번째 측정값

H1: 고농도 첫 번째 측정값　　H3: 고농도 세 번째 측정값

7. 잠재적 간섭물질 영향 시험

7.1 목 적

자동헤모글로빈측정기의 내·외인성 간섭물질에 대한 영향력을 분석하기 위해, 시험군과 대조군의 농도를 측정하여 측정값의 차이를 비교한다.

7.2 관련규격

CLSI 가이드라인 EP7-A2

7.3 검체의 준비

1) 기준장비를 이용하여 고농도와 저농도의 검체를 각각 준비한다.

2) 각 검체를 2개 구간으로 나누어 시험검체와 대조검체를 제조한다.

3) 간섭물질 용액을 시험검체에 첨가하고, 간섭물질을 용해하기 위해 사용된 동일한 부피의 용매를 대조검체에 첨가한다. 검체의 희석을 막기 위해 최소한의 용매를 첨가한다.

> ***※참고***
>
> 검체의 기질 변화를 최소화하기 위해 혈액 검체를 최소로 희석한다.

[표 15] 잠재적 간섭물질 영향 시험 검체 준비의 예시

헤모글로빈 농도		검체
1구간	8.0 g/dL	8.0 g/dL, 시험검체
		8.0 g/dL, 대조검체
2구간	17.0 g/dL	17.0 g/dL, 시험검체
		17.0 g/dL, 대조검체

7.4 장비 및 시약의 준비

1) 자동헤모글로빈 측정장비

잠재적 간섭물질 영향 평가를 위해 1대의 자동헤모글로빈측정기가 선택되어야 한다.

> ***※참고***
>
> 잠재적 간섭물질 영향평가는 간섭물질에 대한 영향을 극대화 할 수 있도록 설계된 연구방법으로 기기별 차이에 대한 변수를 배제하기 위해 1대의 측정기를 이용하였다. 제조업체에서 간섭물질에 대한 영향뿐만 아니라 기기별 차이에 대한 영향도 함께 고려하고자 하는 경우 측정기 수를 늘리고 통계처리 시 분산분석(ANOVA)을 수행하여 변수별 영향에 대한 통계적 고찰이 필요하다.

2) 헤모글로빈 측정검사지

최소 3종 Lot의 헤모글로빈 측정검사지(strip)가 선택되어야 한다.

> ***※참고***
>
> 검체 오염도는 기기 내 잔존하는 검체 여부를 판단하는 것으로 Lot별 차이를 고려하지 않아도 된다.

3) 기준장비

병원용 헤모글로빈 측정장비

> ***※참고***
>
> 기준장비는 헤모글로빈 표준검사 방법인 HiCN(Cyanmethemoglobin) 방법을 사용하는 기기로 CLSI H15-A3의 조건을 만족하는 표준물질을 이용하여 그 성능이 입증된 장비를 선정한다.

4) 잠재적 간섭물질

본 간섭물질은 개인용 혈당측정시스템의 잠재적 간섭물질로 식품의약품안전처 고시 제2016-90호「의료기기 기준규격」에 제시된 물질이다. 자동헤모글로빈시스템은 개인용 혈당측정시스템과 유사한 화학적 상호작용에 의해 생성된 화합물의 파장을 흡광기를 통해 전기화학적으로 측정하는 방식으로, 두 시스템 간의 측정방식이 유사하여 간섭물질 역시 상호영향을 받을 가능성이 높을 것으로 예상된다.

각, 잠재적 간섭물질에 대한 시험농도는 제조사에서 판단하되, 그 근거를 명확히 하고 허용기준을 초과하는 간섭효과가 발견되면, 간섭물질 농도에 따른 간섭정도를 결정하기 위해 투여-응답 기법 (dose-response series)을 통해 최대 간섭물질 농도를 계산한다. 간섭물질 농도가 가장 높은 검체와 대조 검체의 혼합물로부터 간섭물질 농도의 투여-응답 기법을 적용하여 재평가한다. 간섭물질에 대한 농도는 CLSI EP07 을 참고할 수 있다.

[표 16] 잠재적 간섭물질 24종 예시

잠재적 간섭물질 24종	
아세트아미노펜(파라세타몰) (Acetaminophen(paracetamol))	이부프로펜(Ibuprofen)
아스코르브산염(아스코르브산) Ascorbate(ascorbic acid)	아이코덱스트린(Icodextrin)
빌리루빈(Bilirubin)	L-DOPA(L-3,4-dihydroxyphe-nylalanine)
콜레스테롤(Cholesterol)	말토오스(Maltose)
크레아티닌(Creatinine)	메틸(Methyl)-DOPA
도파민(Dopamine)	프랄리독심 요오드화물 (Pralidoxime Iodide(PAM))
EDTA	살리실산염(Salicylate)
갈락토오스(Galactose)	톨부타미드(Tolbutamide)
겐티신산(Gentisic acid)	톨라자마이드(Tolazamide)
글루타티온(Glutathione)	트리글리세라이드(Triglycerides)
헤모글로빈(Haemoglobin)	요산염(요산) Urate (uric acid)
헤파린(Heparin)	자일로오스(Xylose)

※참고

자동혜모글로빈측정기의 성능 확인에 사용되는 간섭물질이 부재하여, 개인용 혈당 측정시스템 평가 시 사용되는 잠재적 간섭물질 24종 중 대표물질을 선정하여 사용하는 것을 권장한다.

7.5 시험 방법

1) 검체, 1대의 자동헤모글로빈 측정장비 및 3종 Lot 검사지를 준비한다([표 15] 참고).

2) 자동헤모글로빈 측정장비와 Lot 1 검사지를 준비하고, 측정 가능 상태를 확인한다.

3) 1구간의 8.0 g/dL 시험검체를 3회 연속 측정하고 그 결과를 기록한다.

4) 1구간의 8.0 g/dL 대조검체를 3회 연속 측정하고 그 결과를 기록한다.

5) 2구간의 17.0 g/dL 시험검체를 3회 연속 측정하고 그 결과를 기록한다.

6) 2구간의 17.0 g/dL 대조검체를 3회 연속 측정하고 그 결과를 기록한다.

7.6 결과 해석

1) 잠재적 간섭물질 영향평가를 위한 기준농도의 설정은 임상적으로 중요한 수치(여성의 빈혈을 판정하는 수치)인 헤모글로빈 10 g/dL 를 기준농도로 설정하였다. 허용기준은 시험군과 대조군의 농도를 측정하여 시험군과 대조군과의 측정값의 차이가 7% 이내이어야 한다([표 17] 참고).

2) 허용기준을 초과하는 간섭효과가 발견되면 간섭물질 농도에 따른 간섭정도를 결정하기 위해 투여-응답 기법 (dose-response series)을 사용하고, 최대 간섭물질 농도를 계산한다. 투여-응답 기법을 통해 간섭물질 농도가 가장 높은 검체와 대조 검체의 혼합물로부터 간섭물질의 농도를 검증한다.

[표 17] 잠재적 간섭물질 영향평가의 허용 권고 기준

기준농도	시험군 측정값 평균과 대조군 측정값 평균의 차이
헤모글로빈 < 10.0 g/dL	허용 기준(Accepatable performance)의 7% 이내
헤모글로빈 > 10.0 g/dL	허용 기준(Accepatable performance)의 7% 이내

3) 잠재적 간섭을 평가할 각 물질에 대하여, 다음과 같이 데이터 분석을 실시하여 각 검체별로 결과를 제시해야 한다(부록 C. [표 7] 잠재적 간섭물질 영향 시험 결과 참고).

- 검체 별 헤모글로빈 측정값의 평균 및 표준편차
- 시험검체의 평균값과 대조검체의 평균값의 차이
- 용량 반응 평가 시, 성능 기준을 초과하는 간섭물질의 농도
- 각 혼합물과 혼합물 조성에 사용된 두 검체에 대하여 헤모글로빈 측정값의 평균 및 표준편차
- 허용가능성 기준을 초과하는 간섭물질의 농도를 산출하고, 그 결과를 사용설명서에 제시
- 다음 정보를 연구보고서에 포함,

(1) 잠재적 간섭에 대하여 평가된 물질의 목록, 시험 농도 및 선정 근거

(2) 상기에 제시된 잠재적 물질이 모두 평가되지 않은 정당한 근거

(3) 다음을 포함하는 연구 결과 및 결론

· 간섭 시험 농도

· 각 검체의 헤모글로빈 기준 값

· 용량 반응 평가 시, x축에는 시험 물질 농도, y축에는 시험군과 대조군 결과 간의 차이를 도식화하고 최대 허용 간섭한계를 점선으로 표시한 결과를 그래프화

6 안전성 및 성능 평가 시험 항목 요약

자동헤모글로빈측정기는 아래의 [표 18]에 제시된 시험항목을 적용한다. 단, 제품의 특성에 따라 시험 항목은 변경될 수 있다.

[표 18] 자동헤모글로빈측정기의 시험 항목

순번	시험 항목		시험 개요 및 방법	비고
1	전기·기계적 안전에 관한 시험		식품의약품안전처 고시 제2015-115호「의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격」의 별표 7「체외진단용 분석기기에 대한 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격」을 따른다.	
2	전자파 안전에 관한 시험		식품의약품안전처 고시 제2015-6 호「의료기기의 전자파안전에 관한 공통기준규격」 및 IEC 61326-1, IEC 61326-2-6을 따른다.	
3	성능 시험	정밀도 시험	검체 및 시약 별 측정 반복성, 일 간 정밀도, Lot 간 정밀도, 기기 간 정밀도 및 통합적 재현성을 시험한다.	
4		기기 간 동등성 시험	자동헤모글로빈측정기의 기준 장비와의 동등성을 측정하여 장비의 정확성을 시험한다.	
5		직선성 시험	혈색소(Hgb)의 정량적 평가에 있어 직선성이 측정범위에서 안정적으로 나타나는지 확인하기 위한 시험이다.	

6		검체 간 상호오염도 시험	이전 검체가 검사기 내에 잔존하여 검사에 영향을 미칠 수 있으므로 그 정도를 시험한다.	
7		잠재적 간섭물질 영향 시험	자동헤모글로빈측정기의 내·외인성 간섭물질 영향을 시험한다.	

7 참고 문헌

[1] CLSI guideline EP05-A3: Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures, 3rd Edition

[2] CLSI guideline EP07-A2: Interference Testing in Clinical Chemistry, 2nd Edition

[3] CLSI guideline EP09-A3: Method Comparison and Bias Estimation using Patient samples; Approved Guideline Third Edition

[4] CLSI guideline H15-A3: Reference and Selected Procedures for the Quantitative Determination of Hemoglobin in Blood, 3rd Edition

[5] 식품의약품안전처 고시 제2015-6호「의료기기의 전자파안전에 관한 공통기준규격」

[6] 식품의약품안전처 고시 제2016-90호「의료기기 기준규격」

[7] 식품의약품안전처 고시 제2015-115호「의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격」

[8] ISO 15197:2013, In vitro diagonostic test systems-Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus, 2013

8 붙임 A. Cyanmethemoglobin (HiCN) 검사법

CLSI 가이드라인 H15-A3에 따르면 Cyanmethemoglobin(HiCN) 검사법은 다른 헤모글로빈 측정법에 대한 기준 시험방법으로 제시된다.

미국 공주위생국 보건복지부는 1988년 임상실험실 개선개성(CLIA '88)의 최종규약에서 임상실험실 시험은 "면제시험", "적당히 복잡한 시험", "굉장히 복잡한 시험"으로 분류한다. "면제시험"은 황산구리 시험법에 의하여 설정된 헤모글로빈 농도가 특정 cut-off 수준보다 낮거나 높을 때의 혈액을 "선별"하는 것을 포함한다.

임상실험실 개선 권고위원회의 권고사항에 따르며, 건조된 형태의 시약을 함유하는 일회용 큐벳 내에 수집된 전체 혈액을 사용하고, 간편한 이동식의 정밀한 광도계를 이용하여 측정하는 헤모글로빈 농도 측정법은 "면제시험" 방법으로 분류되어 있다.

1. 원 리

1) 혈색소를 측정하기 위하여 혼합된 일정량의 전혈에 저장용액(hypotonic solution)을 넣고, 적혈구를 용해시켜 혈색소 용액을 만든다.

2) 적혈구 용해제에 비이온성 세정제를 첨가하면 용혈이 촉진된다.

3) 혈색소 농도는 혈색소 용액의 흡광도나 일정 파장에서 혈색소 유도체의 흡광도로 결정된다. ICSH에서는 Cyanmethemoglobin(HiCN) 방법을 참고방법으로 권장하고 있다.

4) HiCN 방법

(1) hemoglobin, methemoglobin(MetHb), carboxyhemoglobin(COHb)을 cyanmethemoglobin(HiCN)으로 전환시키므로 sulfhemoglobin(SulfHb)을 제외한 모든 혈색소를 측정할 수 있다.

(2) WHO의 국제 표준에 맞는 안정된 이차 물질로 쉽게 교정곡선을 얻을 수 있다. ([그림1] 참고)

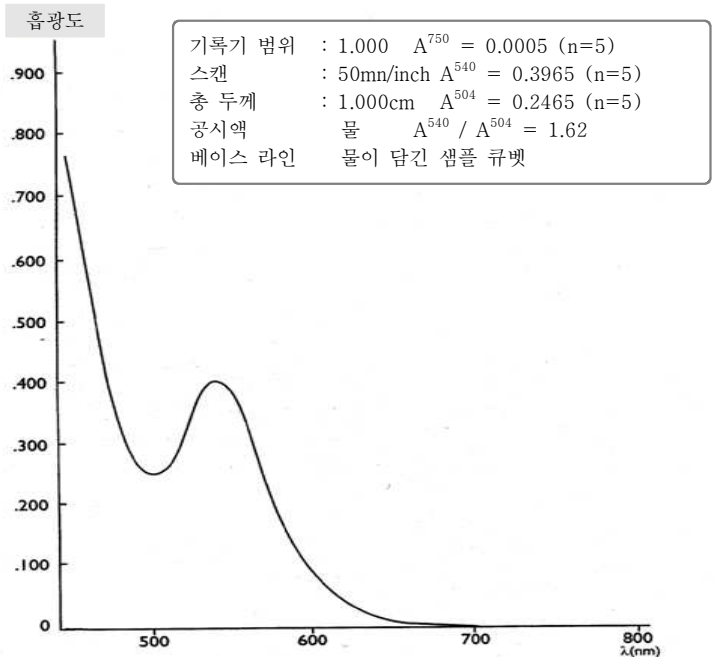
(3) HiCN은 540 nm에서 넓고 상대적으로 평편한 흡광 영역을 가지므로 좁은 흡광 영역의 비색계나 여과광도계(filter photometer) 또는 넓은 파장 영역을 읽는 색도계(colorimeter)에서 측정할 수 있는 장점이 있다.

5) HiCN 참고방법

(1) MetHb으로 효과적으로 전환시키기 위하여 potassium cyanide와 potassium ferricyanide를 첨가한다.

(2) dihydrogen potassium phosphate를 첨가하여 pH를 낮추고 빛 흡수를 3분 내에 빨리 판독할 수 있게 한다.

(3) 세포 용해를 촉진하고 pH 감소로 인한 지단백 침전으로 인한 혼탁을 감소시키기 위해 비이온성 세정제를 첨가한다.



[그림 1] 국제 헤미글로빈시안화물 기준 제조물의 흡수곡선

6) 혈색소 용액의 빛 흡수는 비색계로 540 nm에서 측정된다. 이 파장에서 저장액(희석액)이나 물의 빛 흡수는 0 이므로 맹검액(blank)으로 사용한다.

7) 혈색소는 흔히 yellow-green filter로 대략 540 nm에서의 파장에서 광도계나 색도계의 평균값으로 측정된다. 용액을 통과하는 빛은 광전 세포(photoelectric cell)에 의해 측정되고 장비에서 빛 흡수나 투과율로 나타나게 된다.

8) 혈색소 농도는 혈색소의 분자량과 millimolar 흡광 계수를 이미 알고 있으므로 흡광도로부터 계산될 때는 표준용액은 필요 없으나, 참고 용액에 대한 장비의 흡광도를 측정함으로써 표준곡선이나 변환표를 작성하게 되고 이를 이용하여 혈색소 농도를 측정하는 것이 정확한 방법이다.

9) 장비의 빛 파장이 정확한지를 주기적으로 점검하기 위하여 HiCN 표준 참고용액을 교정에 사용한다.

1. 혈색소 측정 시 오류

1) SulfHb은 HiCN 방법에서는 측정되지 않으므로 혈액 내 SulfHb 농도에 따라 혈색소 농도는 실제보다 낮게 측정된다.
2) COHb은 MetHb으로의 전환 속도가 느리고 540 nm에서 HiCN보다 빛 흡수량이 많으므로 혈색소를 신속히 측정하는 장비일 경우에 혈액내 COHb의 존재는 실제 혈색소 수치보다 높게 측정된다.
3) COHb이 높은 흡연자는 실제보다 높게 측정될 가능성이 있다.
4) 흡광도 측정 장비는 검체 내 혼탁도에 민감하다. 백혈구 수치와 지방이나 혈장 단백질이 높을 때 또는 용해되지 않은 적혈구 때문에 나타날 수 있는 혼탁도의 증가는 혈색소의 측정치를 상승시킨다.
5) 백혈구 수가 높을 때는 용액을 원심분리하거나 여과한 후 흡광도를 측정하면 간섭 효과를 제거할 수 있다.
6) Paraprotein이 있거나 심한 만성 염증성 감염으로 혈장단백질이 높을 때에는 탄산칼륨(potassium carbonate)나 25% 암모니아 용액 한 방울을 첨가함으로써 깨끗해 질 수 있다.
7) 고지혈증으로 인한 혼탁도 발생 시 혈장이나 지질을 diethyl ether 추출과 원심분리로 제거될 수 있다.
8) 간질환의 적상적혈구(target cell) 또는 Hb S나 Hb C를 함유한 적혈구는 저장용액에 용해되지 않을 수 있으며 이로 인해 증가된 혼탁도는 실제보다 혈색소가 높게 측정될 수 있다.
9) 원인은 알 수 없으나 드물게 정상적인 적혈구에서도 저장용액에 불완전한 용혈을 보일 때도 있다.

8 붙임 B. 용어 정의

1 현장검사(Point-of-care testing) = 환자근접검사

POCT, 환자근접 또는 검사결과가 환자진료를 변화시킬 수 있는 장소에서의 검사

2 현장검사(POCT)용 자동헤모글로빈시스템

혈중 헤모글로빈 농도를 측정하기 위해 휴대형 측정기와 시약이 포함되어 있는 큐벳(Cuvette) 또는 검사지(Strip)로 구성된 시스템 또는 휴대형 측정기와 시약이 없는 큐벳으로 구성된 시스템

3 자동헤모글로빈 측정기

분광 광도법을 이용하여 측정된 값 또는 전기적 신호를 헤모글로빈 농도로 변환하는 현장검사(POCT)용 자동헤모글로빈시스템의 구성품

4 헤모글로빈 측정검사지

분광 광도법 또는 전기화학적 방법을 이용한 헤모글로빈 농도 측정 시 사용되는 큐벳 또는 스트립으로 현장검사(POCT)용 자동헤모글로빈시스템의 구성품

5 표준물질

국제혈액학표준화위원회(International Council for Standardization in Hematology, ICSH)가 출판한 사양서와 일치하는 용액만을 수용할 수 있다. 표준용액은 대략 500 mg/L에서 800 mg/L(50~80 mg/dL)의 헤미글로빈시안화물을 함유하며 혈액 샘플의 250배 희석액을 사용하는 시안메트헤모글로빈 방법은 125 g/L에서 200 g/L(12.5에서 20g/dL)의 등가 헤모글로빈 농도를 제공한다.

6 로트(lot)

특성이 균일하고 단일 또는 일련의 제조공정으로 생산된 물질의 정의된 양

※ 비고 : 물질은 초기물질, 중간물질, 완제품 중 하나가 될 수 있다.[ISO 18113-1]

7 정확도(accuracy)

측정값이 기준장비의 값과 일치하는 정도

※ 비고 :

1. 정확도의 개념은 양이 아니므로 수적인 양으로 주어지지 않는다. 측정이 더 작은 측정 오차를 보여줄 때 더 정확하다고 언급된다.
2. 정확도의 용어는 진도(trueness)에 대해 사용되어서는 안 된다. 정밀도의 용어는 정확도에 대해 사용되어서는 안 된다. 그러나 정확도는 정밀도와 진도와 관련이 있다.
3. 정확도는 때때로 하나의 측정량에 대한 측정값들이 일치하는 정도로 이해된다. [ISO 18113-1, Annex A]

8 기종시험(type test)

설계 및 구조가 적용 규격의 하나 이상의 요구사항을 충족시킴을 보여주기 위해, 특정 설계로 만들어진 하나 이상의 장비 시료의 시험

※ 비고 : IEC 61326에서 채택됨.

8 붙임 C. 성능평가 기록지 및 평가표 예시

* 이 양식은 참고용이며, 제품에 맞게 재구성할 수 있음

1 정밀도 시험

[표 1] 정밀도 시험을 위한 자료분석 표기의 예

농도 구간	통합 평균	검사 개수	반복성		중간측정정밀도						통합 재현성	
					일 간		Lot 간		기기 간			
			SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%
저농도												
중농도												
고농도												

※ 비고 : 각각의 CV% (변동계수)는 CLIA에 따라 7% 이내로 허용기준을 삼는다.

[표 2] 정밀도 시험 결과기록지의 예

정밀도 시험 결과기록지																																
○ 시험자 성명 : ○ 시험일자 : ○ 시험장소 : ○ 시험기기 :																																
날짜		Lot 1										Lot 2										Lot 3										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	저																														
	중																														
	고																														
2	저																														
	중																														

	고																												
3	저																												
	중																												
	고																												
4	저																												
	중																												
	고																												
5	저																												
	중																												
	고																												

※ 비고 : 혈액 검체 당 1일간 270개의 측정결과를 얻으므로 5일간 1,350개의 측정결과를 얻게 된다. 변동계수 10% 내에서 95% 이상의 신뢰도를 갖는다.

2 기기 간 동등성 시험

[표 3] 기기 간 동등성 시험 자료분석 표기의 예

결정농도 Hgb	허용기준 (%)	하한점	상한점	기울기	y절편	예측값	결정여부
12.0	7.0	11.16	12.84	1.000	−0.100	11.90	허용
17.0	7.0	15.81	18.19	1.000	−0.100	16.90	허용

※ 비고 : Passing & Bablok 회귀분석에서 도출된 회귀방정식을 통해 2개의 결정농도에서 예측값이 상한값과 하한값 사이에 포함되어야 한다.

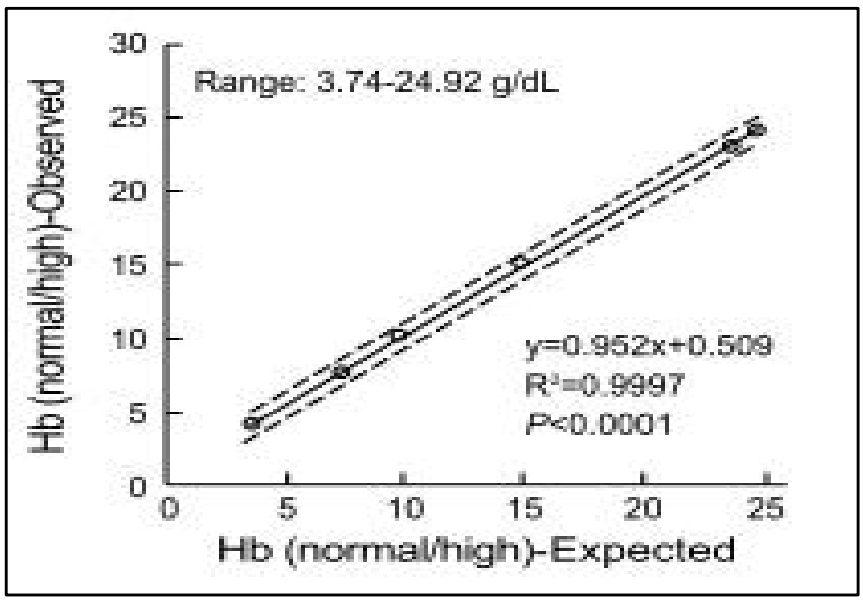
[표 4] 기기 간 동등성 시험 결과기록지

기기 간 동등성 시험 결과기록지								
○ 시험자 성명:					○ 시험일자:			
평가시스템 및 로트			기기 1			기기 2		
농도구간	시료	기준장비	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 1	Lot 2	Lot 3
1	#1							
	#2							
	#3							
	#4							
	#5							
	#6							
2	#7							
	#8							
	#9							
	#10							
	#11							
	#12							
	#13							
	#14							
	#15							
	#16							
3	#17							
	#18							
	#19							
	#20							
	#21							
	#22							
	#23							
	#24							
	#25							
	#26							
	#27							
	#28							
	#29							
	#30							
	#31							
	#32							
	#33							
	#34							
	#35							
	#36							
4	#37							
	#38							
	#39							
	#40							

3 직선성 시험

[표 5] 직선성 시험 결과기록지의 예

직선성 시험 결과기록지										
○ 시험자 성명:					○ 시험일자:					
시료 번호	예상 농도	기기 1			기기 2			기기 3		
		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 1	Lot 2	Lot 3
#1	18.0									
#2	13.5									
#3	9.0									
#4	4.5									
#5	0.0									



[그림 1] 직선성 시험 예

※ 비고 : Passing & Bablok 방식의 회귀분석을 사용해 y절편(Intercept), 기울기(Slope), 상관계수(R^2) 값을 구하여 허용오차에 드는지 확인한다.

5 검체 간 상호오염도 시험

[표 6] 검체 간 상호오염도 시험 결과작성의 예

평가장비	H1	H2	H3	L1	L2	L3	상호오염도(%)	적/부
기기1								
기기2								

※ 비고 : 기기별 허용기준은 FDA와 CLIA 임상검사실의 헤모글로빈 오차 허용기준인 7% 미만으로 설정한다.

6 잠재적 간섭물질 영향 시험

[표 7] 잠재적 간섭물질 영향 시험 결과 예시

측정물질	Hemoglobin	간섭물질	
혈액검체 농도		간섭물질 농도	
Precision (%)	1%	허용	7%
측정시스템		Lot 번호 #	
	대조군	시험군	
평균			
대조군과 시험군의 결과값 차이			
g/dL			
%			

※ 비고 : 허용기준은 시험군과 대조군의 농도를 측정하여 시험군과 대조군의 측정값의 차이가 7% 이내이여야 한다.

현장용 “자동헤모글로빈측정기” 안전성 및 성능 시험방법 가이드라인

발 행 일 2017년 3월

발 행 인 손여원

편 집 위 원 장 서경원

편 집 위 원 박창원, 민혜경, 이인수, 유시형, 이승노, 김보라, 김지은

도 움 주 신 분 송재우

발 행 처 식품의약품안전평가원 의료제품연구부 의료기기연구과

본 가이드라인은 2016년도 식품의약품안전처의 연구개발사업 (자동헤모글로빈측정기의 평가 가이드라인 개발 연구, 16171미래평351)의 결과를 활용하였습니다.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

363-700 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운
식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의료기기연구과
TEL : 043) 719-4905 FAX : 043) 719-4900
http://www.mfds.go.kr (식품의약품안전처)
http://nifds.go.kr (식품의약품안전평가원)

"내가 지킨 청렴실천 모아지면 청렴사회"