



**액상생검 (Liquid Biopsy)을 이용한
동반진단 의료기기 안전성 · 성능 및
임상시험계획서
평가 가이드라인 (민원인 안내서)**

2018. 2.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의료기기심사부 체외진단기기과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

액상생검 (Liquid Biopsy)을 이용한 동반진단 의료기기 안전성·성능 및 임상시험 계획서 평가 가이드라인 (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

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

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2018 년 2 월 22 일

담당자
 확 인(부서장)

안 영 욱
 이 원 규

이 안내서는 액상생검 (Liquid Biopsy)을 이용한 동반진단 의료기기 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

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

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

1. 관련 법규 등

- 가. 「의료기기법」
- 나. 「의료기기법 시행령」
- 다. 「의료기기법 시행규칙」
- 라. 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」(식약처 고시)
- 마. 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」(식약처 고시)
- 바. 「의료기기 제조 및 품질관리 기준」(식약처 고시)
- 사. 「의료기기 표시·기재 등에 관한 규정」

2. 문의처

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

전화 : 043-719-4654 팩스 : (043) 719-4650

목 차

I . 안전성·성능 평가	1
1. 적용범위	1
2. 약어 및 용어정리	3
3. 국내·외 규격	17
4. 안전성 및 성능평가 고려사항	18
5. 공통 고려사항	23
6. 성능시험에 대한 상세사항	24
7. 분석적 성능시험 자료	30
8. 완제품의 품질관리 시험성적서	42
9. 분석적 성능시험에 사용된 표준물질에 관한 자료	43
10. 검체 보관 및 취급(온도, 습도 등) 상의 조건 설정 근거 자료	44
11. 상관성 평가	46
12. 참고문헌	49
[별첨] 기술개발 사례 및 국제동향	50
II . 임상시험계획서 작성 및 평가	56

개 요

1. 목적

본 가이드라인의 목적은 다음과 같다.

- 액상생검을 통한 circulating tumor DNA 등 혈액 내 종양 유전자를 활용한 동반진단 의료기기의 특징을 이해한다.
- 액상생검에서의 혈액 내 종양 유전자를 활용한 동반진단 의료기기의 성능평가 등을 제시한다.
- 동반진단 의료기기의 허가·심사 시 요구되는 제출자료의 작성을 위한 참고자료로 제품 허가업무 또는 허가심사 업무 관련자의 이해를 돕고자 한다.

2. 배경

특정 환자의 치료에 의약품을 사용하기 위해 약물의 반응성 및 안전성을 미리 예측하는 검사를 수행하는 것을 동반진단(Companion diagnostics; CDx)이라 하며 그에 따른 검사 시스템을 동반진단 의료기기(In vitro Companion Diagnostic Devices; IVD CDx)라고 한다.

그 중 액상생검(Liquid Biopsy)은 비침습적 검체 채취방법으로 기존의 침습적 방법의 대안으로 주목 받고 있다. 기존 암 진단방법은 조직 샘플 채취 및 내시경 검사 등을 이용하였으나, 액상생검은 혈액 등 체액을 이용함으로써 암세포 유래 DNA 분석으로 암 발생 및 전이 등에 대한 상세한 관찰이 가능하다. 분자 진단 기술이 발전함에 따라 혈액 내의 혈액 내 종양 유전자 circulating tumor DNA 등을 이용하면 약물을

처방 받은 환자에 대한 약물 반응성을 지속적으로 모니터링 할 수 있다. 이러한 장점을 바탕으로 동반진단 의료기기와 시약들을 개발하여 표적 의약품과 동시에 허가를 진행하고자 하는 국내의 제조업체 및 수입업체의 관련 평가사항 및 평가 방법에 대한 안내가 필요하다. 기존의 '동반진단 의료기기 허가·심사 가이드라인'과 구별되는 특징을 바탕으로 액상 생검을 이용한 동반진단 의료기기에 대한 별도의 가이드라인을 제시하고자 하였다.

1. 적용범위

본 가이드라인의 적용범위는 아래의 사용목적을 가진 동반진단 의료기기 중, 액상생검을 이용하여 혈액 내 종양 유전자를 검출하는 기능을 포함한 제품에 한정된다.

- 1) 특정 치료제에 대한 높은 효과를 기대할 수 있는 환자의 선별
- 2) 특정 치료제에 의한 심각한 부작용의 위험성이 있는 환자의 선별
- 3) 특정 환자에게 특정 치료제에 대한 투여량, 투여 시기, 투여 중지 등을 결정
- 4) 다른 집단에서는 치료제에 대해 안전성과 효율성에 대한 정보는 부족하다 할지라도, 치료제가 충분히 연구되어 효율적이라고 확인된 집단에서 환자를 선별

※ 공여자와 잠재적 수요자의 혈액, 혈액 구성물, 세포, 조직, 기관 일치를 확인하기 위해 수행되는 테스트는 포함하지 않는다. 단, Human Leukocyte 항원(HLA) 분석 방법의 경우 공여자와 잠재적 수요자의 적합성을 보기 위한 용도가 아닌, HLA 분석 방법이 의약품의 안전하고 효과적인 사용을 위해 필수적일 때는 동반진단 의료기기의 적용 범위에 해당한다.

치료제 개발과정에서 치료제의 임상 연구 데이터를 근거로 해당 동반진단 의료기기의 임상적 유효성과 성능 평가를 통하여 동시에 개발하는 것이 이상적이지만 치료제 개발이후, 동반진단 의료기기의 개발도 가능하다.

액상생검을 이용한 동반진단 의료기기의 개발 형태

가. 새로운 IVD-CDx가 개발되는 경우

- (1) 신규 의약품과 신규 동반진단 의료기기를 동시 개발
- (2) 이미 허가된 의약품에 적용할 신규 동반진단 의료기기를 개발

나. 이미 허가된 제품과 동등한 IVD-CDx가 개발되는 경우
다. IVD-CDx의 사용 목적 변경 및 추가된 경우

- (1) 기존에 허가 받은 동반진단 의료기기가 액상생검을 이용하여 사용목적이 다르게 적용

본 가이드라인(안)은 법적 강제성이 없다. 다만, 본 가이드라인은 동반진단 의료기기의 허가심사 방법을 국제조화에 일치시키고 관련 산업의 발전을 위하여 설명하고 있다. 따라서 특정 규정이나 법적 요구 사항으로 제도화되기 전까지 권고사항에 해당된다.

2. 약어 및 용어정리

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

가. 간섭(Interference)

분석물질의 농도나 강도가 명백함에도 검출시약이나 신호 자체에 비특이적으로 반응하는 물질의 존재로 인해 일어나는 인위적인 증가나 감소
☞ 검출 시스템의 비특이성에서 기인하기도 하고, 반응 지시약 반응의 억제, 분석 대상 (효소)의 억제 또는 검체에 의해 발생하는 바이어스의 다른 원인에 기인하기도 함

나. 간섭물질(Interfering substances)

임상 검체에 존재하는 내부물질(예 : 혈액 구성요소, acidic poly saccharides) 또는 외부물질(예 : 항응고제 등)으로 위양성 또는 위음성 결과를 야기할 수 있는 물질

다. 강건성(robustness)

분석과정의 강건성은 방법적 변수의 고의적 변동에 대한 안정성을 보여줌으로써 일상적인 사용과정에 대한 신뢰도를 보여주는 지표

라. 검출한계(Limit of detection, LoD)

검출될 수 있는 분석 물질의 최소량

마. 경계 사이클(Threshold cycle, Ct)

배경 값 수준의 형광신호를 벗어난 사이클 수를 의미하는 것

- ☞ 정량 PCR에서 검출반응은 형광신호가 축적되는 것을 인식하는 방식으로 이루어짐
- ☞ 경계 사이클(Ct)은 배경값 수준의 형광신호를 벗어난 사이클 수를 의미하는 것으로 경계 사이클 수는 초기 검체량과 반비례의 관계를 가짐

바. 공란한계(Limit of blank, LoB)

blank 검체에서 관찰 가능할 수 있는 가장 높은 측정치

사. 관해(Remission)

병이 호전되는 것.

- ☞ 부분관해(Partial Remission) : 암의 경우, 치료를 통하여 50%이상 암이 감소한 것을 의미
- ☞ 완전관해(Complete Remission) : 암의 경우, 치료를 통하여 암이 모두 제거된 것을 의미
- ☞ 암의 완전관해는 완치를 의미하는 것이 아니라 암이 제거된 것으로 재발 위험은 잔존함

아. 교차반응(Cross-reactivity)

항원 이외에 공유되었거나, 유사한 또는 동일한 항원 결정기를 가진 항원과 항체가 반응하는 현상

자. 기질효과(Matrix effect)

측정하고자 하는 분석물질 이외에 검체의 특성이 분석물질의 측정에 영향을 미치는 경우

☞ 검체의 점성, 표면장력, 혼탁도, 이온 강도, pH 등이 기질효과에 주된 요인

차. 내부 대조물질(Internal control)

동일한 검체 튜브에 목표로 하지 않은 염기서열을 넣어서 목표로 하는 염기서열과 동시에 증폭되게 하여 thermal cycler의 오작동, 시약의 적절성 또는 중합효소의 활성 또는 방해물질에 의한 증폭 방해를 동정하기 위한 목적으로 사용

카. 대조물질(Control material)

정도 관리를 위해 이용되는 물질

타. 돌연변이(Mutation)

생물의 형질에 부모의 계통에 없던 새로운 비정상적 형질이 갑자기 출현하는 현상

파. 동반진단(Companion Diagnostics: CDx)

특정 치료 제품에 대해 효과를 볼 수 있는 환자군을 사전 선별 할 수 있도록, 바이오마커(단백질 또는 유전자)를 기반한 스크리닝 기술

하. 동적 범위(Dynamic range)

분석 결과값을 나타 낼 수 있는 총 범위

- ☞ a) 분석적으로 분석물질 농도가 정확하고 정밀하게 측정될 수 있는
기능적 범위
- b) 물리적으로 환자 검체에서 기대되는 분석물질 농도의 총 범위

가. 바이어스(Bias)

검사 결과의 예상치와 허용된 기준치 사이의 차이

나. 발현(Expression)

유전자를 구성하는 유전 정보, 즉 유전자에 의해 생물을 구성하는
다양한 단백질이 형성되는 과정

다. 방해물질(Interfering substances)

임상 검체에 존재하는 내부물질(예: 혈액 구성요소, acidic polysaccharides)
또는 외부물질(예: 항응고제 등)로 위양성 또는 위음성 결과를 야기
할 수 있는 물질

라. 보관 시 안정성(Storage stability)

최종 디자인(포장) 상태에서 시약의 유효기간

마. 보정(Calibration)

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

바. 보정물질(Calibrator / Calibration material)

측정과정을 보정하기 위해서 또는 검체의 반응을 비교하기 위해서 사용되는 체외진단용 시약 중 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 사용 가능
- b) 보정물질은 국가 또는 국제 표준물질이나 참고물질에 소급성을 가져야 함
- c) 분석물질의 다른 양을 갖는 보정물질은 보정 곡선을 설정하는 데 사용 가능
- d) “일차”와 “이차표준”이란 용어는 보정물질을 지칭하는 용어로 WHO와 ISO에서 사용

샤. 분석물질(Analyte)

검사실이 수행하는 검사의 물질 또는 구성요소

야. 분석적 특이도(Analytical specificity)

정량검사에서 측정하고자 하는 물질만 측정되고 검체 내 다른 물질은 측정되지 않는 분석법의 능력

자. 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 보통분석물질이 아닌 물질에 결합하고, 반응하는 항체, 효소, ionophore, 시약에 의해 발생

차. 사용 시 안정성(in - use stability)

제조사에서 제공한 용기를 개봉한 이후에 사용자의 작동 조건에서 시약의 유효기간내의 검사 수행능력.

카. 상관계수(Correlation coefficient, r)

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

타. 선별검사(Screening test)

특정질환의 증상이 없어 의학적 주의를 받지 못하는 사람들 중에 해당질환의 고위험군을 발견하여 추가적인 관찰이나 직접적 예방 활동을 하기 위한 체계적인 검사

파. 세포주(Cell line)

세포 배양을 통해 지속적으로 수를 증가시키는 세포들이며, 세포주를 구성하는 세포들이 한 가지 클론에서 유래하므로 모두 동일한 유전형과 표현형을 가지며, 배양 중 언제나 그 특성을 유지

☞ 암 세포주(Cancer cell line)는 불멸화된 암세포이며, 동일한 암 유전자 변이를 가지고 있기 때문에 암유전자 연구에 주로 사용되는 세포주

하. 수송 안정성 실험(Transport stability)

제품 운송 도중 발생 가능한 환경변화가 제품 성능에 미치는 영향을 평가하는 것

☞ 최악의 상황을 시험해야 함

거. 신뢰구간(Confidence interval)

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

너. 실시간 안정성 실험 (Real time stability)

시약을 추천하는 정상적인 보관과 사용 환경에 두고 그 안정성을 평가하는 실험

다. 혈액 내 종양 유전자 (Circulating tumor DNA, Ct DNA)

세포의 사멸(Apoptosis) 및 괴사(necrosis) 등 혈액에 떠다니는 유전자 (DNA 등, Oncogene 포함) 조각으로, 암의 단계와 전이 시 이동됨.

러. 양성 예측도(Predictive value of positive result, PPV)

표적질환(진단 정확도 기준에 의해 결정되는)을 가지고 있는 환자에서 양성 결과를 보이는 비율(100을 곱한값)

☞ a) 양성 예측도는 반드시 관심대상조건 (진단정확도 기준에 의해 결정되는)의 유병률에 맞추어 해석

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

머. 액상생검(Liquid Biopsy)

액상생검은 고형의 생물학적 조직에서 분석되는 것이 아닌 액체상태의 검체를 분석하여 암과 같은 질병을 진단하고 관찰할 때 사용되는 기술이며, 가장 큰 장점은 비침습적인 검체 채취방법임.

☞ 혈청, 혈장, 엑소좀, 혈액 내암세포(CTC), 뇌척수액(CSF), 소변, 타액 등의 혈액 및 체액이 검체로 활용됨.

버. 위양성(False positive, FP)

질병이나 증상이 없는 상태에서 이를 시사하는 양성검사 결과

☞ 예시 : 질환에 이환되지 않은 개체에서 비정상 결과

서. 위음성(False negative, FN)

양성 환자나 양성 검체에서의 음성검사 결과

어. 임상적 민감도(Clinical sensitivity)

특정질환을 가지고 있는 사람들 중 검사 결과가 양성으로 나오는 비율

저. 임상적 보고가능범위(Clinically reportable range, CCR)

분석측정범위를 연장하기 위해 검체에 대한 희석, 농축, 또는 기타 전처리를 하여 정량 결과 값으로 보고할 수 있는 분석물질 값의 범위

처. 임상적 특이도(Clinical specificity)

특정질환을 가지고 있지 않은 사람들 중 검사 결과가 음성으로 나오는 비율

커. 재현성(Reproducibility)

다른 측정조건에서 수행된 동일한 측정물의 결과값 사이의 일치도

터. 전사물(transcript)

DNA에서 RNA 중합효소에 의해 합성되는 RNA

펴. 전위(Translocation)

염색체의 일부가 위치를 변경하여 염색체상의 위치를 바꾸는 것.

☞ 예) 질환과 관련된 예를 들면, 만성 골수 백혈병 환자에서는 9번

염색체와 22번 염색체의 각각에서 일정 부분이 절단된 후 두 조각이 서로 위치를 바꾸어 이동하는 현상, 즉 전위 $t(9;22)(q34;q11)$ 에 의해서 생긴 필라델피아 염색체가 관찰

허. 정규분포(Normal distribution)

가우스 분포라고 표현되며 측정값을 곡선의 x축에, 관측치의 빈도를 곡선의 y축에 표시

- ☞ 관측치가 평균의 양측에 균일하게 분포하면 결과그래프는 전형적인 종형곡선을 갖음

겨. 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

녀. 정성분석(Qualitative assay)

분석물질의 농도가 아니라 단지 분석물질이 있고 없음을 알려주는 검사 시스템

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

더. 정확도(Accuracy)

측정치와 참값 사이의 일치도

- ☞ 평가대상 검사법에 의한 다수의 연속적인 결과 값들에서 얻은 평균값과 공인된 참고값(accepted reference value)사이의 일치 근접도(closeness of agreement) 중합효소(polymerase)핵산의 중합 반응을 일으키는 효소

려. 직선성(Linearity)

실험 검체에 있는 분석물질의 농도[양]에 정비례하는 결과를 제공할 수 있는 능력

며. 진단검사(Diagnostic test)

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

- ☞ 진단적 검체의 측정 또는 검사

벼. 진양성(True positive, TP)

환자의 질병 상태와 검사의 양성판정이 일치하는 결과

셔. 진음성(True negative, TN)

환자의 질병 상태와 검사의 음성판정이 일치하는 결과

여. 참고구간(Reference interval)

상하 두 개의 참고 한계치 내의 간격

☞ 하한 참고치와 상한 참고치 간의 간격으로 명시됨. 참고물질/참고 제작(Reference material / Reference preparation, RM).

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

1) 하나 또는 그 이상의 특성값이 충분히 균일하고 기구의 보정, 측정 방법의 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 참고 물질

☞ 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 함께한다” 라고 정의

b) 표준참고물질(SRM)은 인증참고물질(CRM)의 한 이름으로서 과거에 국립표준원(NBS)으로 알려졌던 미국정부기관으로, 국립표준기술연구소(NIST)에 의해 인증되고 배포되는 인증참고물질의 상품명

c) 혈액 내 종양유전자는 해당하는 유전자 크기만큼 분절하여 유전자 조각으로 추출해서 표준물질로 사용하고, 혈장 및 돌연

변이보유의 세포주 등에서 유전자를 추출하여 분절하여 사용하는 등 사용하고자 하는 시료의 분자생물학적 특징을 고려하여 그와 동일한 특징을 가지도록 고려하여 표준참고물질을 제작하여야 함.

쳐. 체액 내 종양 유전자 (Body fluid tumor DNA)

세포의 사멸(Apoptosis) 및 괴사 (necrosis) 등 체액에 떠다니는 유전자 (DNA 등, Oncogene 포함) 조각으로, 암의 단계와 전이시 이동됨.

켜. 탐색자(Probe)

단일가닥 핵산으로 상보적 염기서열을 가지고 있는 특정 DNA나 RNA를 동정하는 목적으로 사용

터. 특이도/분석적 특이도(Specificity/Analytical specificity)

정량검사에서 측정하고자 하는 물질만 측정되고 검체 내 다른 물질은 측정되지 않는 분석법의 능력

펴. 판정기준치(Cut-off value)

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

혀. 프라이머(Primer)

oligonucleotide로 목표 DNA와 상보적 결합을 하여 DNA 중합효소와 nucleotide triphosphates를 같이 사용하여 DNA 합성을 시작할 수 있게 하는 물질

고. 핵산추출(Nucleic acid extraction)

핵산을 증폭하고 분석하기 위해 핵산을 생물학적 물질로부터 분리 얻어진 임상시험의 결과에 따라 의약품등의 개발 전략을 수정할 수 있음

3. 국내·외 규격

액상생검을 이용한 동반진단 의료기기에 대한 국제규격은 없으며, 안전성과 관련된 규격 및 성능평가를 위해 참고한 규격은 다음과 같다.

[표 1] 국내외 가이드라인 및 가이드스

년도	제 목
2015	체외동반진단기기(In Vitro Companion Diagnostics Devices) 허가·심사 가이드라인
2016	Principles for Codevelopment of an In Vitro Companion Diagnostic Device with a Therapeutic Product

[표 2] CLSI 가이드라인

번호	제 목
EP6-A	Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline.
EP17-A2	Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline-Second Edition.
EP25-A	Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline.
H3-H6	Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture.
H21-A5	Collection, Transport, and Processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assay and molecular hemostasis assay.
GP44-A4	Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests, 4th Edition

4. 안전성 및 성능평가 고려사항

가. 새로운 IVD-CDx가 개발되는 경우

- (1) 동반진단 의료기기에 의해 선별된 환자군에서의 의약품 유효성에 대해서는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 또는 「생물학적제제의 품목허가·심사 규정」에 따라 의약품(바이오생약)심사부에서 검토되고 동반진단 의료기기는 「의료기기 품목허가·신고·심사 등에 관한 규정」에 따라 의료기기심사부에서 검토한다.
- (2) IVD-CDx의 임상적 유효성은 무작위 환자군보다 IVD-CDx로 선별된 환자군에서 (통계적으로 유의하게) 약물반응의 우월성이 입증(의약품의 허가증, 의약품안유심사적합)되었는지를 확인하고 IVD-CDx의 임상적 성능(민감도, 특이도, 또는 고식적 방법과의 일치도)를 검토한다.
- (3) IVD-CDx의 분석적 성능(민감도, 특이도, 정확도, 재현성, 직선성 등)을 검토한다.
- (4) 이 때, 원발암의 고형 암조직 및 같은 환자로부터의 액상생검을 이용한 혈액 내 종양 유전자의 약물반응성을 포함한 성능평가가 수행되어야 한다. 또한, 혈액 내 종양 유전자의 시험결과를 입증하기 위한 다른 검사방법과의 비교 분석 자료를 검토한다.

나. 이미 허가된 제품과 동등한 혈액 내 종양 유전자를 이용한 동반진단 의료기기가 개발된 경우

(1) 이미 허가된 동반진단 의료기기와 동등한 제품 개발한 경우, 이미 허가된 제품과 신규제품간의 동등성 비교 임상 시험자료 (동등 제품과 임상시험한 상관성, 일치도 등의 자료)를 검토한다.

※ 동일 사용목적으로 두 가지 검체(조직 또는 액상생검)를 사용하는 동반진단용 의료기기는 검체간 약물반응성의 예측 일치도가 확인되어야하고 그 수준의 적절성에 대하여 검토되어야 한다.

두 가지 검체를 사용하는 이미 허가된 동반진단 의료기기가 있어 이를 대조용 의료기기로 비교 시험할 경우, 일치도(검체 종류별 시험용-대조용의 일치도, 검체간의 일치도)만을 평가할 수 있으나,

액상생검을 사용하는 허가된 대조용 의료기기가 없어 시험용 의료기기가 액상생검을 새로운 사용검체로 추가할 경우, 일치도 외 약물반응성에 대한 예측도의 정확성이 평가 되어야 한다.

대한병리학회 의견

원발암의 고형 암조직에 대한 기허가 제품과 신규제품, 그리고 혈액 내 종양 유전자 기허가 제품과 신규제품 비교를 수행하는 것뿐만 아니라, 동일한 환자의 고형 암조직과 그 환자의 혈액 내 종양 유전자의 검사 결과를 확인해야 한다.

- ① FFPE (기존제품, 신규제품) 동등성 비교 (통계학적 자료)
- ② CtDNA (기존제품, 신규제품) 동등성 비교 (통계학적 자료)
- ③ 같은 환자 유래의 FFPE 및 CtDNA 이용 (기존제품, 신규제품) 동등성 비교 (제품의 사용목적에 대한 정보 제공)

(2) IVD-CDx의 분석적 성능(민감도, 특이도, 정확도, 재현성, 직선성 등)을 검토한다.

※ 제너릭 의약품 개발에 따른 동반진단 의료기기의 사용목적 추가 의약품과 동반진단 의료기기가 허가 받은 이후, 해당 의약품의 제너릭 의약품이 동등성을 입증한 자료가 있다면, 동반진단 의료기기의 사용목적에 제너릭 의약품을 추가할 수 있다.

※ 혈액으로부터 종양 유전자를 추출하기 위해서는 핵산 추출 키트를 사용하며, 이 때 핵산 추출 키트는 식약처에 인허가 된 제품을 사용하여야 한다. 또한, 혈액 내 종양유전자의 양이 혈액 및 혈장 등에 매우 소량 존재하며, 인체의 혈관 내를 순환하면서 핵산 손상을 받기 때문에 혈액 내 종양 유전자의 질에 따른 검사의 영향력이 매우 크다. 따라서, 추출된 핵산의 양과 질을 평가를 수행할 것을 권장한다.

또한, 손상 받은 핵산 중 증폭 가능한 핵산의 양을 측정 할 수있도록 고안된 내부 참조 물질 (Internal quality control)이 개발하고자 하는 동반진단 의료기기에 포함 될 것을 권장 한다.

다. IVD-CDx의 사용 목적 변경 및 추가된 경우

- (1) 동반진단 의료기기에 의해 선별된 환자군에서의 의약품 유효성에 대해서는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 또는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따라 의약품(바이오생약)심사부에서 검토되고 동반진단 의료기기는 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」에 따라 의료기기심사부에서 검토한다.
- (2) IVD-CDx의 임상적 유효성은 무작위 환자군보다 IVD-CDx로 선별된 환자군에서 (통계적으로 유의하게) 약물반응의 우월성이 입증(의약품의 허가증, 의약품안유심사적합)되었는지를 확인하고 IVD-CDx의 임상적 성능(민감도, 특이도, 또는 고식적방법과의 일치도)를 검토한다.
- (3) IVD-CDx의 분석적 성능(민감도, 특이도, 정확도, 재현성, 직선성 등)을 검토한다.
- (4) 기존의 동반진단 의료기기 중 포르말린 고정 파라핀 포매 (이하, FFPE) 종양 샘플로부터 추출된 유전물질을 이용하는 동반진단 의료기기로 등록된 경우, FFPE 종양 샘플로부터 추출한 유전 물질과 그와 매치되는 액상생검을 통하여 선별된 환자로부터 약물 반응성을 포함하여 추출한 혈액 내 종양 유전자의 분석 결과를 비교 및 임상 시험을(동등제품과 비교 임상시험한 상관성, 일치도

등의 자료)수행해야 한다. 또한, 혈액 내 종양 유전자의 시험 결과를 입증하기 위하여 분석적 성능 시험 자료가 있는 다른 검사 방법으로 그 결과를 비교 분석하여야 한다.

5. 공통 고려사항

동반진단 의료기기의 허가·심사에는 위험요소 기반의 접근법을 적용하는 것이 타당하므로 다음의 사항을 중심으로 검토한다.

가. 동반진단 의료기기의 사용목적

나. 안전성과 유효성에 대한 합리적인 확신을 제공하는지의 여부

다. 동반진단 의료기기 위양성·위음성 결과에 따른 위해도 수준

의약품과 동반진단 의료기기의 동시 개발이 진행 될 경우, 제약사와 의료기기 제조업자는 서로 정보를 공유하여 제품의 허가를 동시에 받을 수 있도록 일정을 조율해야 한다.

의약품과 동시 개발된 동반진단 의료기기의 동시 허가를 위하여 동반진단 의료기기 개발자들에게 의약품의 임상개발과 허가신청서 시기를 맞추도록 안내한다. 따라서 의약품 및 동반진단 의료기기의 개발 초기에 식품의약품안전처 관련부서와 충분한 사전 상담이 필요하다.

6. 성능시험에 대한 상세사항

바이오마커를 이용하여 의약품의 투여 대상 환자를 선별 경우 해당 의약품의 안전성·유효성 및 효율성은 동반진단 의료기기 성능의 직접적인 영향을 받는다.

가. 의약품 임상시험에서의 동반진단 의료기기

동반진단 의료기기의 임상적 의의 및 임상적 판정기준치(cut-off) 값의 설정과 평가는 동반진단 의료기기에 의한 검사에 따라 구분된 환자를 대상으로 수행한 의약품의 임상시험 성적을 이용하여 이루어지므로 의료기기 개발자는 기존의 임상시험과 관련된 정보를 해당 제약사 등으로 부터 미리 입수하여 협력할 필요가 있다.

※ 의약품 임상시험계획승인 신청 시, 허가 받지 않은 동반진단 의료기기의 사용을 포함할 경우, 의료기기 임상시험계획승인을 별도로 신청해야 한다.

또한 허가 신청 시, 동반진단 의료기기의 임상적 의의 및 임상 판정 기준치 값은 해당 임상시험에 사용 된 의약품의 명칭, 시험명, 시험방법 및 시험 결과의 개요 등에 관한 정보를 포함한 해당 의약품의 임상 시험성적의 개요를 이용하여 설명해야 한다.

나. 동반진단 의료기기의 동등성 평가에 관한 시험

(1) 동반진단 의료기기의 동등성 평가

여러 가지 사유로 의약품의 검증, 임상시험에서 허가 신청 예정인 동반진단 의료기기가 사용되지 못한 경우에는 대조군으로 설정할 수 있는 기허가 받은 제품을 사용하여 동반진단 의료기기 간의 동등성 시험(임상시험)이 가능하다.

(2) 동반진단 의료기기의 동등성 시험 시 유의 사항

동반진단 의료기기의 동등성 시험 시 관련 의약품의 임상시험에 참여하였던 피험자로부터 채취된 검체를 이용하는 것이 가장 적합하나, 여러 이유로 임상시험에 포함된 피험자의 검체를 사용하는 것이 곤란한 경우 해당 임상시험과 동등한 선택기준으로 채취·보존된 신규 피험자 집단의 검체를 이용하여 동등성 시험을 별도로 실시할 수도 있다. 다만, 이러한 경우 검체 채취 시기 및 병변의 질, 고정 상태 및 저장 상태 등의 관점에서 검체가 제대로 관리되고 있는지의 여부를 기존 임상시험과 비교하여야 하며 사전에 식품의약품안전처와 상담하는 것을 권고한다.

(3) 동반진단 의료기기로 적절하다고 판단하는 데 필요한 양성 일치율

또는 음성일치율 등의 기준은 대상 질병의 특성과 대상 환자 수 (현실적으로 확인 가능 기능 증례수), 신뢰구간 등을 감안하여 검토해야 하며, 그 타당성은 식품의약품안전처에 문의하기를 권고한다.

다. 분석적 성능 평가에 대한 고려사항

동반진단 의료기기의 성능 평가 시 아래 사항이 포함될 수 있다.

- (1) 정확도(Accuracy)
- (2) 정밀도(Precision)
- (3) 특이도(Specificity)
- (4) 정량 범위 또는 검출 한계 등의 측정 범위 및 선형성 구간
- (5) 분석적 판정기준치 (Analytical Cut-off)
- (6) 표준물질 및 내부 표준물질
- (7) 검체 채취 방법, 처리 방법, 저장 방법 등 채취하는 검체에 대한정보
- (8) 반응 조건 등 분석 조건 및 비특이적 반응이 발생할 가능성과 그 억제 방법
- (9) 오염에 의한 오판의 가능성과 그들을 제거하는 대책

아울러 분석법 검증에 의해 규정된 측정(감지)계를 변경하는 경우에는 변경 전후 동일하게 측정/검출 가능하다는 필요 충분한 검증 항목의 성적을 제시해야 한다.

라. 임상적 성능 평가에 대한 고려 사항

- (1) 바이오마커의 상태와 관련된 예후의 영향에 관한 증거

치료효과가 예후에 미치는 영향을 판별하는데 대안으로 이용된다. 이는 환자에게 양성 바이오마커가 존재하거나, 부재인 경우 일반적인 치료를 받았을 때의 결과 비교를 요구한다.

(2) 제시된 검사가 환자의 건강 미치는 영향에 대한 증거

환자가 제시된 검사를 받는지 또는 받지 않는지에 대해 무작위로 선택이 되었는지, 그리고 제시된 의약품이 투여 될 집단 및 일반적인 치료를 받을 집단에 건강상태가 비슷한 환자들이 적절히 할당 되었는지에 대해 확인해야 한다. 직접적인 양질의 증거 확보와 이를 통한 환자에게의 통계적 유의성 판단이 매우 중요하다. 이를 위해 임상적 안전성·유효성 및 효율성 모두를 평가하여야 한다.

마. 사회경제적 고려사항

환자 및 의료 재정에 주어지는 경제적 혜택에 대한 분석이 적절하게 제시되어야 한다.

(1) 유전자 검사 시험의 임상적 유효성을 평가하기 위해서는 미리 치료의 잠재적 치료경로(clinical pathway)가 구체화되어야 하며, 검사에 따라 수행할 모든 치료방법이 결정되어야 한다. 이러한 치료경로는 중간지표를 대표해야 한다.

(2) 유전자 검사 시험의 임상적 유효성을 평가하는 연구에는 환자의 관점에서 잠재적인 이익과 손해가 포함되어야 한다. (예)질병의 관해 및 진행, 치료 반응, 기능성 및 부작용, 그 밖에 생존, 의료 자원의 이용 등) 임상적 유효성 연구에서 일차 유효성 평가변수는 현재 존재하는 근거에 의해 정해져야한다. 그러나 의사의 행동 등의 과정에 대한 지표설정은 적절하지 않다.

- (3) 바이오마커 검사의 임상적 유효성은 무작위임상시험(Randomized controlled trial, RCT)으로 연구되어야 한다. 특정 바이오마커를 가진 환자만을 제외시키거나 또는 포함 시키는 Enrichment design은 명확하고 검증된 이유가 없는 한 사용되어서는 안 된다. 환자를 유전자 검사에 기반한 치료군과 일반적 치료군으로 구분하여 무작위 임상을 선정하는 전략은 시험군과 비교군에 조치가 중복되고 유전자 검사 효과에 대한 통계적 검정력을 떨어뜨려 더 많은 샘플수를 필요로 하기 때문에 최선의 선택이 아니다.
- (4) 보관 검체를 이용한 적절한 연구설계 및 검정력 시험의 경우 전향-후향적 연구는 임상적 유효성연구의 적절한 근거가 될 수 있다. 재연구 또는 비슷한 검체를 이용한 무작위임상 연구방법을 통해 원인적 연관성에 대한 한계와 부족한 검체 수에서 비롯된 한계를 극복할 수 있다.
- (5) 다음의 조건을 만족시키면 유전자 검사의 임상적 유효성을 single arm 연구로 할 수 있다.
- (가) 유전자 검사 시험이 주요 임상시험을 통해 식품의약품안전처의 승인을 받은 의약품과 함께 개발될 경우
 - (나) 조직샘플이 부족한 경우
 - (다) 부분관해율(PR) 혹은 완전관해율(CR)과 같이 관해율이 일차 유효성평가변수로 사용 가능한 경우
 - (라) 동시에 비교하지 않은 비슷한 코호트 연구의 반응률에 대한 결과가 있을 때

- (6) 무작위임상을 수행하지 못하는 것에 대한 논리가 충분한 경우, 전향적 코호트 연구, 명시적으로 비교군을 포함한 환자레지스트리 연구, 다그룹의 사전/사후 연구설계는 유전자 검사의 임상적 유효성을 연구에 사용될 수 있다. 일반적으로 2차 데이터 베이스에는 유전자 검사 시험의 임상적 유효성을 평가하기 위한 지표가 없기 때문에 후향적 관찰연구는 적절하지 않다. 전향적 연구에서는 2차 데이터베이스를 참고자료로 활용할 수 있으나, 누락된 데이터 (missing data)에 대해 전향적 자료가 포함되어 보충되어야 한다.
- (7) 결정분석 모형의 간단한 형태인 시나리오 모형에서 유전자 검사의 임상적 타당성과 임상적 유효성이 있는 경우, 결정분석 모형이 유전자 검사의 결과에 대한 관계를 설명하기 위해 사용될 수 있다. 모형에는 남아있는 생존기간과 삶의 질과 관계한 환자의 모든 적절한 편익과 위해가 포함되어야 한다. 임상적 사건이나 기대 수명 및 삶의 질 보정 생존기간(quality-adjusted life years) 등은 적절한 모델링의 결과 지표로 사용된다.

7. 분석적 성능시험 자료

※ 분석적 성능시험자료의 작성 시 권장사항

가. 분석적 민감도

(1) 최소검출한계(Limit of detection)

(가) 일반사항

- ① 유전형이 실험적으로 검증되어진 임상 검체를 이용하여 측정할 것을 권장 하며, 임상 검체 수급이 어려울 경우 표준물질, 국제표준품을 이용하여 측정 가능 하며, 일관되게 검출되는 최소 농도값으로 설정할 수 있다. 일관성 있게 검출이 가능한 핵산 농도 및 전체 검체중의 종양 돌연변이 분율을 최소검출 한계로 설정하는 것이 보편적이다.
- ② 표준물질, 국제표준품을 구할 수 없는 항목이나 아형의 경우에는 국내·외 허가된 동반진단 의료기기와의 비교 시험성적서 첨부를 권장한다.
- ③ 정량검사에서 최소정량 한계와 최소검출 한계가 같다면, 정량 범위의 근거자료로 대체할 수 있다.

(나) 시험물질

- ① 유전형이 실험적으로 검증되어진 임상 검체를 사용하여 평가 할 것을 권장한다. 하지만 임상 검체의 수급이 어려울 경우 유전형이 실험적으로 검증 되어진 암세포주(cancer cell line) 및 표준 물질을 사용하여 평가할 수 있다.

② 돌연변이를 가진 DNA 검체의 비율을 최소 5단계 이상 계대 희석한 검체를 검사하여 분석적 민감도를 판정한다.

※ 예시: EGFR 돌연변이 유전자가 검증된 표준물질(cell line DNA 또는 plasmid DNA)와 EGFR 돌연변이를 가지고 있지 않는 Healthy Donor Plasma(HD plasma) 이용하여 EGFR Mutation Test의 분석적민감도 시험을 진행한다. 가장 흔하게 관찰되는 EGFR 대표 돌연변이를 가진 8개의 표준물질과 EGFR WT Human gDNA를 Focused-ultra sonicator를 사용하여 ~200 bp로 단편화 시킨다. 단편화 된 EGFR 돌연변이를 가진 표준물질과 EGFR WT Human gDNA을 혼합하여 최종 조성이 genomic DNA 동등치를 바탕으로 ○% mutant frequency(EGFR WT 대비 EGFR 돌연변이 함량, %)가 되도록 한다. 원액 ○% Mutant frequency는 단계적으로 희석하여 1ml HD plasma에 혼합한 뒤 ctDNA 추출 제품을 사용하여 ctDNA를 추출한다. 추출된 ctDNA는 ○개 로트의 EGFR Mutation Test 키트를 가지고 각 ○○회 반복 시험한다. 분석적 민감도는 총 수행 시험 중 Target 돌연변이에 대해 ○○% 이상 “돌연변이가 검출됨 (Mutation detected)” 으로 판정되는 농도를 최소 검출한계로 설정한다.

③ 검체 희석 시에는 DNA의 성상이 안정적으로 유지될 수 있도록 일반적으로 DNA추출에 사용되는 용액을 이용한다.

④ 해당 혈액 내 종양 유전자의 크기를 고려하여 유사한 크기로 분절(Fragmentation)하는 등 임상검체와 동일한 환경에 맞게 제작하며, 일반인 혹은 해당 돌연변이 없는 환자의 플라즈마 등에 희석하여 사용한다.

- ⑤ 혈액에서 혈액 내 종양유전자 추출 시 자동화 및 매뉴얼 방법은 국내 허가된 체외진단용 의료기기의 제품을 사용한다.

(다) 시험방법

- ① 추정되는 검출한계의 주변 농도 근처 농도 중의 최소 3개의 희석 검체는 검체 당 24회 이상 반복 검사한다.
- ② 총 시험 건수 중 95%에서 양성으로 판정될 수 있는 검체의 농도를 probit analysis로 산정하여 최소검출한계를 결정한다. 계산된 값이 실제로 측정되지 않은 농도라면 실제 측정 농도 중 계산값과 가장 가까운 높은 값의 농도로 결정하거나, 계산값에 대해 95% 검출되는지를 시험을 통해 재확인한다.

(라) 결과제시

- ① 통계적으로 유효한 검출 한계치와 설정에 사용된 검체의 종류, 검체수, 반복회수, 계산법을 함께 제시한다.
- ② 검체 유형별(검체의 종류 및 양), 종류별로 설정된 최소검출 한계를 제시한다.
- ③ 동반진단 의료기기의 최소검출한계는 카피수(copy number)/(m)L 또는 돌연변이 비율(%) 로 표기하는 것을 권장한다.

※ 공란한계(Limit of Blank)

- 측정하고자 하는 표적 유전자 돌연변이가 없는 사람에서 채취한 혈액 으로부터 분리된 액상시료를 사용한다.
- 최소 4종 이상의 독립된 검체를 사용하며, 2개 이상의 제품 Lot을 사용한다. Lot 당 60회 반복 시험한다.

(2) 측정범위(Measurement range)

(가) 일반사항

- ① 정성검사는 생략할 수 있다.

(3) 판정기준치(cut-off value)

(가) 약물반응에 대한 기대 판정기준치를 결정한 근거 자료를 제시한다.

(나) 측정항목, 측정원리, 판독방법 등에 따라 판정기준치의 설정 방법이 달라질 수 있으므로 전문가 그룹의 자문 등을 거쳐 것을 권장한다.

(다) 판정기준치가 최소검출한계의 산출을 근거로 설정된 경우에는 해당 자료로 대신 할 수 있다.

(라) 판정기준치가 공란한계의 산출을 근거로 설정된 경우 결과분포 및 설정방법을 명시한다.

(마) 분자유전 제품의 판정기준치는 실시간 중합효소 연쇄반응에서 Ct값 또는 카피수 (copy number) 등으로 설정한다.

(바) 검사과정에서 판정기준치를 산정하는 방법을 명시한다.

(사) 경계범위(gray zone 또는 equivocal zone)가 있을 경우 이를 설정한 근거를 제시한다.

※ 판정기준치의 설정이 임상적 판정기준치(민감도, 특이도)를 바탕으로 한 경우, 타당한 임상적 근거를 제시한다.(임상적 민감도 참고)

나. 분석적 특이도

(1) 일반사항

- (가) 간섭반응을 일으킬 수 있는 물질에 대하여 시험한 뒤, 결과를 제시하고, 이를 주의사항에 반드시 기록하여야 한다.
- (나) 간섭반응은 검체의 유형, 측정항목, 측정원리, 처리시약 등에 따라 다양하므로 해당 검사(예: 핵산 증폭검사법)의 잠재적 간섭물질 등 시험 결과에 영향을 줄 수 있는 인자에 대해 검토하고, 자료를 제시하여야 한다.
- (다) 간섭 물질은 검체 내부 또는 외부 요인일 수 있다. 간섭 물질의 가능성이 있는 모든 물질의 목록을 제시하고 자료를 제공한다.
- (라) 종양 세포 등 검체의 상태를 반영하는 지표를 포함하도록 한다.
- (마) 각 분석물질에 대한 각 간섭물질의 영향을 평가하기 위해 다음과 같은 4가지 형태의 세트를 준비한다.
 - ① 분석물질 약양성 검체 (간섭물질 없음)
 - ② 분석물질 약양성 검체 + 간섭물질
 - ③ 분석물질 음성 검체 + 간섭물질
 - ④ 분석물질 음성 검체 (간섭물질 없음)

(2) 시험물질

- (가) 측정대상이 되는 검체와 동일한 기질의 검체를 이용하거나 임상검체를 구하기 힘들 경우 DNA plasmid를 활용한다.

(나) 예를 들어, EGFR 유전자 돌연변이 동반진단 의료기기에서 검출되는 돌연변이 이외의 다른 돌연변이를 가지는 검체

※ 예시: 구조적으로 표피 수용체 티로신키나제 단백질과 유사한 서열을 가진 단백질 유사체(EGFR/HER1, HER2, HER3 및 HER4)들은 EGFR Mutation Test에서 증폭/검출과정 전에 정제된 DNA stock에 동일한 게놈 복제 수를 가진 ○○ng의 PCR 시료에 추가되었을 때 교차반응이 일어나지 않는지 확인하고 플라스미드 DNA가 들어가 있지 않은 대조군도 포함한다.

(3) 시험방법

(가) 검체의 종류, 간섭물질의 종류, 간섭물질의 농도, 분석물질의 농도, 검체의 제조방법에 대한 실험프로토콜을 제공한다.

(나) 사용 검체의 종류가 다양하다면 검체의 종류별로 자료를 제출한다.

(다) 검체에 영향을 줄 수 있는 간섭물질의 목록을 작성하고 각 간섭물질별 자료를 제출한다.

(라) 간섭물질을 함유한 검체와 간섭물질을 함유하지 않은 검체의 결과를 비교한다.

(마) 분석물질(해당 항원·항체·표적 유전자 등)이 음성이고, 간섭물질을 포함한 검체도 검사하여 위양성 결과를 보이는지 확인한다.

(바) 높은 농도의 간섭물질에 영향을 받지 않는 경우는 더 이상의 평가를 시행하지 않아도 되고 영향을 받는 경우는 간섭물질을 희석하여 재검사한다.

(사) 각 검체별로 3번 반복검사를 시행한다.

(4) 결과제시

- (가) 간섭물질을 함유한 검체와 간섭물질을 함유하지 않은 검체의 결과값을 제시한다.
- (나) 경향이 있다면 경향을 기술한다.(예: 높은 농도의 X물질은 분석물질의 결과를 감소시킴)

다. 정밀도 (반복, 재현성, 안정성 등)

(1) 일반사항

- (가) 동일 검체를 일정기간 동안 반복 측정된 결과를 분석하여 정밀도 자료를 제시한다.
- (나) 단일 기관에서 실시한 정밀도(반복성)와 다수의 기관에서 실시한 재현성으로 구분하여 평가한다.
- (다) 각 평가 수행기관은 평가를 시행하기 전 검사방법에 익숙해진 후에 평가를 수행하도록 한다.

(2) 반복성

(가) 실험방법 및 기타 세부사항

- ① 측정하고자 하는 물질을 포함하는 검체, 표준품에 준한 물질을 사용할 수 있다.
- ② 측정범위를 포함하는 두 가지 이상의 농도의 물질을 선택한다.
- ③ 정량검사의 경우 측정범위의 낮은값, 중간값, 높은값을 모두 포함하도록 한다.

- ④ 정성검사의 경우 음성, 양성, 판정기준치 주변값의 검체를 모두 포함하도록 한다.

(나) 결과제시방법

- ① 반복 측정된 결과의 일치도를 %로 표기하여 비교한다.

(다) 시험물질

- ① 측정하고자 하는 물질을 포함하는 임상검체나, 표준품에 준한 물질을 사용할 수 있다.
- ② 임상 검체를 구할 수 없는 경우에는 측정하고자 하는 물질 (유전자)을 포함하지 않는 혈장/혈청에 해당 물질을 일정 농도로 spiking하여 사용한다.
- ③ 측정범위를 포함하는 두 가지 이상의 농도의 물질을 선택한다.
- ④ 정량검사의 경우 측정범위의 낮은값, 중간값, 높은값을 모두 포함하도록 한다.
- ⑤ 정성검사의 경우 음성, 양성, 판정기준치 주변 값의 검체를 모두 포함하도록 한다.
- ⑥ 제품 내에 포함된 정도관리물질을 이용한 평가를 포함하는 것을 권장한다.

(라) 시험방법

- ① 시행기관은 검사특성에 맞추어 일정기간동안 매일 반복 측정하는 계획을 수립하여 시행한다.
- ② 20일 이상 동안 매일 2회의 run, 각 run 당 2회 이상 반복 측정하는 것을 권장한다.

(마) 결과제시

- ① 시험결과 및 정밀도를 나타내는 다음 지표들을 제시한다. 반복성 혹은 동시 재현성, 검사 간 정밀도, 일간 정밀도, 총 정밀도 등
- ② 필요에 따라 통계처리 과정에서 로그변환을 할 수 있다.

(3) 재현성

(가) 시험물질: 반복성 평가와 동일하다.

(나) 시험방법

- ① 검사 장소(기관) 간, 장비 간, 검사자 간, 로트 간 정밀도 자료를 제시한다.
- ② 장소 간 정밀도를 위해 두 군데 이상의 기관(제조사 포함)에서 평가한다.
- ③ 5일 이상, 매일 2회 이상, 매 검사마다 2회 이상 반복 검사를 실시한다.
- ④ 각 장소마다 다수의 검사자가 평가에 참여하도록 한다.
- ⑤ 여러 추출법이 적용되는 경우 다양한 추출법이 평가에 포함 되도록 계획을 수립한다.

(다) 결과제시

- ① 검사장소 간, 장비 간, 검사자 간, 로트 간 정밀도 자료를 제시한다.
- ② 동반진단 의료기기의 경우 필요에 따라 통계처리 과정에서 로그 변환을 할 수 있다.

※ 재현성에 사용되는 시험물질은 EGFR 돌연변이를 포함하는 표준물질을 Ultra-sonicator를 사용하여 약 200bp 로 단편화 시킨다. 단편화 된 EGFR 돌연변이를 1ml HD plasma에 혼합하여, 검증된 ctDNA 추출 키트를 사용하여 추출하였다. 시험의 수행은 ○개의 기관에서 ○명의 숙련된 시험자가 ○개의 Lot 을 사용하여 샘플 당 매 ○회 반복, ○일 동안 매일 ○회 반복 시험을 수행 한다.

[결과: 모든 표본과 시험자의 조합에서 EGFR Mutation Test의 일치도는 백분율(%) (○○○/○○○)로 확인한다. 검사 장소 간, 장비 간, 시험자 간, Lot 간 재현성 자료를 제출한다.]

(4) 강건성(robustness)

분석과정의 강건성은 방법적 변수의 고의적 변동에 대한 안정성을 보여줌으로써 일상적인 사용과정에 대한 신뢰도를 보여주는 지표

(가) 시험물질: 반복성 평가와 동일하다.

(나) 시험방법

- ① 시행기관의 특성에 맞게 20개 이상의 검체에 대해 1회 이상 평가한다.
- ② 정상 검체에 비해 20% 이상 높은 검체에 대해 1회 이상 검사를 실시한다.
- ③ 검사 시 양성과 음성을 교대로 배치하여 검증한다.
- ④ 원재료(e.g., MgCl₂, primer, probe, dNTP, etc) 농도 변동에 대해 1회 이상 검증한다.
- ⑤ 여러 추출법이 적용되는 경우 다양한 추출법이 평가에 포함 되도록 계획을 수립한다.

(다) 결과제시

- ① 양성검체 농도, 교차오염 방지, 원재료 농도 변동 등에 대한 자료를 제시한다.
- ② 유전자 분석용 시약의 경우 필요에 따라 통계처리 과정에서 로그 변환을 할 수 있다.

라. 정확도

- (1) WHO International reference standard 물질 등 국제표준품, 상용 패널, 제조사 제조표준물질 등 특성이 명시되어 있는 물질을 사용하여 평가할 것을 권장하며 최소 2회 반복 측정한다.
- (2) 표준물질의 목표 결과와 실측 결과(정량검사의 경우 결과값과 bias)를 제시한다.
- (3) 시약의 표준화(standardization)를 위해 사용된 방법을 기술한다.
- (4) 보정물질(calibrator)의 설정농도, 소급성(traceability)에 대해 기술한다.
- (5) 양성 및 음성대조물질의 제조방법, 설정 농도 및 반복 측정 결과를 기술한다.

마. 교차반응

(1) 일반사항

다른 관련성 있는 유전자와 측정의 대상이 되는 돌연변이 유전자와 상동성이 높은 유전형에 대한 교차반응에 대한 자료를 제공한다.

(2) 시험물질

교차반응을 일으킬 수 있는 유전자를 포함하는 검체를 이용하여 교차반응성을 평가하며, 임상적으로 나타날 수 있는 고농도를 사용할 것을 권장한다.

(3) 시험방법

- ① 준비된 시험물질을 3회 반복 측정한다.
- ② 위양성률을 계산한다. 위양성을 보이는 검체에 대해 원인을 분석 조사한다.

(4) 결과제시

- ① 교차반응 평가에 사용된 양성물질의 종류, 농도, 측정한 원시자료를 제시한다.
- ② 교차반응을 보이는 물질의 종류와 빈도를 제시한다.

8. 완제품의 품질관리 시험성적서

- 가. 연속적인 3회(3배치 1회 이상 또는 1배치 3회)에 대해 시험규격에 따른 시험성적서 또는 품질관리 시험에 관한 자료를 제출하여 제품의 균일성을 제시한다.

- 나. 시험규격 설정에 따른 시험 기준 및 방법에 관한 자료와 품질관리 물질(표준물질 등)이 사용된 경우, 이에 관한 자료를 제출한다.

- 다. 시험항목은 품질의 동등성을 입증할 수 있는 항목(민감도, 특이도, 정밀도 등)을 권장한다.

9. 분석적 성능시험에 사용된 표준물질에 관한 자료

가. 국제 표준물질 혹은 타사 표준물질을 구매하여 사용한 경우 아래의 자료를 제출한다.

- (1) 국제 표준품 또는 기타 사용된 표준물질의 확인서(certificate)
- (2) 출처 및 근거 자료

나. 자사 표준물질을 제작하여 사용할 경우, 다음의 자료를 제출한다.

- (1) 표준물질의 농도별 설정 기준을 입증할 수 있는 시험자료 및 결과 해석자료
- (2) 표준물질 관리방법 및 관리기록서(정도관리 포함)
- (3) 표준물질의 제작 시 혈액 내 종양 유전자 분리(DNA isolation) 방법 및 분절(fragmentation) 등 임상검체와 같은 환경으로 조정하는 방법
- (4) 표준물질화 된 유전자의 평가결과다. 표준물질을 이용하여 혈액 내 종양 유전자를 제작하여 사용할 경우, 다음의 자료를 제출한다.

- (1) 국제 표준품 또는 기타 사용된 표준물질의 확인서(certificate)
- (2) 혈액 내 종양 유전자 분절(fragmentation) 등을 위해 사용한 방법 및 분절된 유전자 크기
- (3) 표준물질화 된 유전자의 평가결과

10. 검체보관 및 취급상(온도, 습도 등)의 조건 설정 근거자료

- 가. 시험결과를 근거로 하여, 검사에 이용할 수 있는 검체의 취급방법, 보관 조건 및 방법, 사용기간, 주의사항 등에 대하여 기재한다. 이는 원심분리 조건 등을 포함한 검체 전 처리 과정 및 냉동 및 해동된 검체의 사용 가능성 및 제한점 등을 포함한다.
- 나. 검체 취급 및 보관조건에 대한 시험 결과를 제시한다. 이는 제시된 시간, 온도, 습도 등의 항목에 대해 유효하다고 제시된 구간 중 몇 단계에 대해 동일한 검사 결과를 보임을 입증해야 한다. 이 시험은 제시된 구간의 양측 한계치 이상에서 평가된 결과이어야 하며 조건 변화에 따른 결과의 변화를 제시하고 평가에 사용된 만족 기준을 함께 기록한다.
- 다. 시험에 사용된 방법, 검체 수, 검체 범위, 표준 농도, 계산법, 통계 처리법, 허용기준, 결과 등을 요약하여 제시한다.
- 라. 혈액샘플의 보관방법 및 플라즈마를 추출하는 과정 등을 명시해야 하며, 다음과 같은 방법처럼 자체 정도관리에 대한 정보 제공을 해야 한다.

(예시)

- (1) 전혈에서 플라즈마를 추출하기 위한 원심 분리의 조건은 1,600g의 속도로 15분간 4℃ 로 실시한다.
- (2) 채혈 후 4℃ 보관 후 1시간 이내에 원심분리 하여 추출한 플라즈마의 경우 “우수” 라고 판정하고, 4℃ 보관의 경우에 한해 1~12 시간

이내에 원심 분리하여 추출한 플라즈마의 경우 “적합” 으로 판정한다.

(3) 혈액샘플 라벨링은 검체튜브에 먼저 표기하지 않고, 혈액샘플을 명확하게 옮긴 후 표기를 해야 한다.

(4) 추출된 플라즈마의 보관은 기계식 냉동고 또는 액체질소 냉동고에 보관한다.

(5) 혈액 내에서 유전자를 추출할 때. 추출 전에는 8일까지 2~8 °C로 보관해야 하며, 만약 DNA 추출 전에 보관하고자 한다면 -80°C에 보관해야 한다.

마. 혈액 내 종양 유전자 추출 후 보관조건을 제시해야하며, 냉장조건 시 21일까지, 냉동조건 시 60일, 32 °C에서는 7일 이내에 사용하는 등의 자체 정도 관리에 대한 기준 및 정보를 제공해야 한다.

11. 상관성 평가

가. 일반사항

- (1) 국내외 허가된 동반진단 의료기기와의 상관성을 확인할 수 있는 비교 시험 성적서를 포함하여야 한다. 다만, 측정원리 및 측정 항목이 새로운 경우 동일목적으로 사용되는 제품과 비교할 수 있다.
- (2) 성능시험 과정에서 기허가 제품과 비교검사를 실시하였다면 그 자료를 정리하여 상관성 검사의 결과로 제시할 수 있다.
- (3) 추가적으로 상관성 평가가 필요할 경우 아래의 원칙을 따른다.

나. 시험물질 검체

- (1) 다양한 역가의 표준물질과 통계적으로 해석 가능한 임상 검체 수를 포함하여 비교시험을 수행한다.
- (2) 임상 검체는 기 허가된 방법이거나 여타 검증된 방법으로 검사 되어 검체의 이력 등이 밝혀진 검체를 사용할 것을 권장한다.
- (3) 임상 검체의 경우 다양한 임상 상을 포함하는 검체를 포함하여 비교하도록 한다.
- (4) 정량검사의 임상 검체는 측정범위 내의 다양한 농도가 포함되도록 하고 최소 40개 이상의 검체를 시험하도록 권장한다.

다. 시험방법

- (1) 액상생검을 이용한 동반진단을 사용 목적으로 하는 허가신청 제품은 기 허가된 동반진단 의료기기 또는 외국 허가 제품(국내 허가 제품이 없을 시)으로 상관성 비교시험을 실시한다.
- (2) 가능한 2개 이상의 회사 제품과 비교 시험할 것을 권장한다.
- (3) 비교 제품은 각 제품의 사용방법에 따라서 시험한다.
- (4) 정량검사의 경우 각 검사를 2회 이상 반복수행을 권장한다.
- (5) 결과가 불일치하는 경우 다른 검사를 통해 불일치의 원인을 분석하고 이에 대한 자료를 제공하여야 한다. 불일치의 원인을 분석할 때는 가능한 확인방법(조직에서의 결과가 기허가된 동반진단 의료기기 또는 외국에서 허가받은 동등제품으로 확인)과 비교한다.

※ 국내·외 허가받은 제품이 비교시약만 있을 경우에 한하여 염기서열법을 인정함

라. 결과판독

동반진단 의료기기의 분석 소프트웨어를 이용하여 돌연변이가 검출되는 유무를 판정하는 기준과 그 결과 자료(raw data)를 제출한다.

※ 예시: 판정기준

- (1) Mutant Control, Negative Control의 Control Status가 Valid로 떠야 한다.
- (2) 샘플의 Test Result가 Mutation Detected(Mutation Result 확인)

혹은 Mutation Not Detected로 떠야 한다.

(3) 샘플의 Test Result가 Invalid로 뜨는 경우 Flags 내용을 확인한다.

마. 결과제시

- (1) 전체 결과 및 특이 환자 그룹이 있다면 그룹별 결과를 제시한다.
- (2) 정량검사에 대해서는 기울기, 절편(신뢰구간과 함께), 상관계수 및 의학적 결정치에서의 바이어스(bias)를 제시한다.
- (3) 정성 또는 반정량검사에 대해서는 양성과 음성 검체에 대한 비교검사와의 % 일치도를 제시(신뢰구간과 함께) 한다.
- (4) 결과가 불일치하는 경우 불일치의 원인분석에 대한 자료를 제출한다.

12. 참고 문헌

1. 식품의약품안전처 홈페이지 www.mfds.go.kr
2. 의료기기 안전국 홈페이지 www.mfds.go.kr/medicaldevice
3. 미국 식약처 홈페이지 www.fda.gov
4. KEIT PD issue report, 액체생검(Liquid Biopsy), 2016.11
5. Luis A.Diaz Jr et al., Journal of Clinical Oncology (2014) 32:579-586
6. Florence mauger et al.,Anal Bioanal Chem (2015) 407:6873-6878
7. Niki Karachaliou et al.,Ann Transl Med 2015;3(3):36
8. <http://blog.naver.com/PostView.nhn?blogId=hyouncho2&logNo=220950892911>
9. <http://www.hkn24.com/news/articleView.html?idxno=144417>
10. http://www.edgc.com/cancer_lb
11. <http://www.newstomato.com/ReadNews.aspx?no=719653>
12. 질병관리본부, 혈액원 표준업무안내서
13. 인체자원은행 자원관리 표준지침
14. 「의료기기법」 제6조 (제조업의 허가 등)
15. 「의료기기법」 제15조 (수입업허가 등)
16. 「의료기기법 시행규칙」 제5조 (제조허가 및 제조신고의 절차)
17. 「의료기기법 시행규칙」 제7조 (기술문서 등의 심사)
18. 「의료기기법 시행규칙」 제29조 (수입허가 신청 등)
19. 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시)
20. 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시)
21. 「의료기기 안정성시험 기준」 (식품의약품안전처 고시)
22. 체외동반진단기기 허가·심사 가이드라인 (식품의약품안전처, 2015년)
23. Principles for Codevelopment of an In Vitro Companion Diagnostic Device with Therapeutic Product (FDA, 2016년)
24. CLSI EP6-A 'Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline.'
25. CLSI EP17-A2 'Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline-Second Edition.'
26. CLSI EP25-A 'Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline.'
27. CLSI H3-H6 'Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture.'
28. CLSI H21-A5 'Collection, Transport, and Processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assay and molecular hemostasis assay.'
29. CLSI GP44-A4 'Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests, 4th Edition.'

[별첨] 기술개발 사례 및 국제동향

가. 기술개발 사례조사

- (1) 특정 환자의 치료를 위한 의약품을 사용하기 위해 약물의 반응성 및 안전성을 미리 예측하는 검사인 동반진단 의료기기의 발전에 따라 기존의 암 진단 방법과는 다른 액상생검이 각광받고 있다. 이러한 액상생검은 혈액 등의 체액 검사 수행, 신체 부위별 암 세포 유리 DNA를 분석하여 암 발생 및 전이 등에 대한 상세한 관찰이 가능한 기술이다.
- (2) 액상생검 중 혈액 내 모든 non-encapsulated DNA인 cell free DNA(cfDNA)를 이용한 기술개발을 통해 암의 초기 진단 및 암의 전이 기전 파악을 통한 타 기관으로의 전이나 그 가능성의 판단하고 치료를 위한 바이오마커 발굴 및 약물 저항성을 파악할 수 있으며, 치료 효과의 지속적 모니터링도 가능할 것으로 기대하고 있다. 이는 기존의 조직 검사 등의 단점을 해소할 수 있는 기술이며, 기존에는 기술적 한계에 의해 연구의 어려움이 있었지만, 분자진단 기술의 발전에 따라 접근이 가능해지고 있다.
- (3) PCR 기술이 계속적으로 발전함에 따라 암 조직 뿐만 아니라 조직 내에 존재하는 미량의 바이오마커 및 혈액 내 종양 유전자 (Circulating Tumor DNA, ctDNA) 등을 타겟으로 분석할 수 있는 기술이 발전하게 되었다.

Technique	Sensitivity	Optimal Application
Sanger sequencing	> 10%	Tumor tissue
Pyrosequencing	10%	Tumor tissue
Next-generation sequencing	2%	Tumor tissue
Quantative PCR	1%	Tumor tissue
ARMS	0.10%	Tumor tissue
BEAMing, PAP, Digital PCR, TAM-Seq	0.01% or lower	ctDNA, rare variants in tumor tissue

[그림 1] 분자생물학 기술의 발전

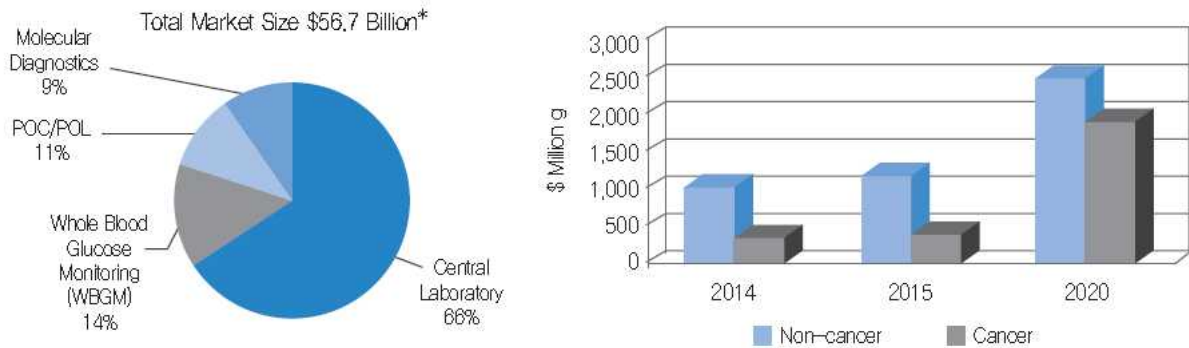
(출처: BCC Research/Liuis A Diaz Jr, Journal of Clinical Oncology, vol 32, 6, 2014)

- (4) 미국의 한 연구팀은 액상 생체검사를 이용하여 초기 단계의 암 전이과정을 지속적으로 모니터링하고 항암제 내성에 대한 연구 진행하고 있는데, 혈액검사가 자궁암 진단에 효과적임을 확인하였고 폐암, 전립선암 진단에서도 성공적인 연구결과 도출하였다.
- (5) 체외진단용 동반진단 의료기기는 1998년 등록된 HercepTest 이후, 치료 약제에 대한 생물학적 타겟 및 특정 약물에 대한 환자의 반응을 인지하는 indicator로 활용 가능성이 발견되었으며, 2016년 6월에는 미국 FDA가 폐암의 표적치료제인 erlotinib 치료를 결정할 때 필요한 EGFR 유전자 변이를 혈액으로 검사할 수 있는 cobas EGFR Mutation Test V2를 승인하였다. 이는 폐암 조직에서 혈액으로 방출된 암 관련 유전자(DNA)를 환자 혈액에서 검출하는 액상생검 방법으로, 세계 최초로 승인된 결과이다. 앞으로 액상생검의 효율성이 확인되면서 다양한 암의 조기진단 선별 또는 확인검사로 적용될 것이다.

- (6) 해외 연구팀에서 혈액 검사를 통해 고질적 난치병을 조기 진단할 수 있는 기술을 개발하고 있으며, 엑소좀 등의 체액(Body fluid)를 이용하여 췌장암을 조기 진단하는 등 폐암 뿐만 아니라 다양한 타겟을 대상으로 액상생검에 대한 연구 및 제품화가 이루어지고 있다.
- (7) 기존 조직 샘플은 일부 분석만이 가능한 반면에, 액체 생체 샘플은 질병에 대한 다각적인 분석을 가능하여 의료계에 폭넓게 활용될 것으로 전망된다.
- (8) 하지만 현재 액상생검의 효과를 확인한 대규모 연구결과가 아직은 부족하여 시장진입의 장애물로 작용하고 있다. 현재 액상생검 진단법의 정확도에 대한 충분한 연구가 선행되지 않아 조직 생체검사가 어려운 경우나 암 발생시기가 명확하지 않은 경우에만 제한적으로 사용하고 있으나, 재현성을 향상 시키고, 원하는 타겟을 분리하는 순도를 증가시키는 등의 노력으로 최신 기술로 조명되어지고 있다.

나. 국제적 동향

- (1) 분자 단위의 분석기술 발달에 따라 분자진단 시장은 혈액, 소변, 뇌, 척수액 등 생체에서 채취한 소량의 샘플로 체외에서 진단 검사를 하는 비침습적인 액상생검 시장이 성장하고 있다. 특히, 유방암과 폐암 분야가 연구의 진척도가 높다.



[그림 2] 세계 체외진단 시장 규모 및 적용분야에 따른 액상생검 시장
 <출처: DxMA Global Marketing Summit, BCC Research>

(2) 미국의 BCC Research에 따르면 액상생검이 차지하는 시장의 경우, 2015년 기준글로벌 시장 규모가 16억 달러로 추산되고 매년 22.3 % 성장하여 2020년에 45억 달러에 이를 것으로 전망된다.

(가) 진단에 사용되는 분석방식 별로는 NGS 기반의 형태가 약 70%정도의 시장을 형성하고, 나머지 PCR이나 Microarray에 기반을 둔 방식이다.

(나) 액상생검의 주요 시장인 세계 암 진단 시장은 2015년 4억 달러 규모를 이루고 매년 36.2% 성장하여 2020년에는 19억 달러에 이를 것으로 전망되어지고 있다.

(다) 액상생검이 적용되는 암 진단시장은 조기검진/진단/동반진단, 예후추적 분야 등으로 세분화될 수 있는데, 상업화가 가장 많이 진전된 분야는 동반진단과 치료에 따른 예후 분석 분야 이고 조기검진 분야가 그 다음으로 개발되어지고 있다.

**CANCER MARKET BY BIOMARKER CLASS, THROUGH 2020
(\$ MILLIONS)**

Biomarker Class	2014	2015	2020	CAGR% 2015-2020
CTC	193.8	223.5	621.5	22.7
cfDNA	174.2	191.0	1,256.0	45.7
EV	---	---	67.2	---
Total	368.0	414.5	1,944.7	36.2

[표3] 바이오마커 종류별 세계 시장 및 연평균 성장률
<출처:BCC Research>

**CFDNA CANCER MARKET BY INDICATION, THROUGH 2020
(\$ MILLIONS)**

Indication	2014	2015	2020	CAGR% 2015-2020
Breast	33.3	36.5	307.1	53.1
Lung	71.8	76.4	192.8	20.3
Prostate	8.0	8.7	37.5	33.9
Colorectal	6.1	8.9	79.9	55.1
Melanoma	---	---	180.6	---
Bladder	---	---	92.0	---
Pancreatic	---	---	91.6	---
Stomach	---	---	56.8	---
Cervical	---	---	45.0	---
Thyroid	---	---	37.1	---
Kidney	---	---	29.0	---
Brain	---	---	26.9	---
Other	55.0	60.5	79.7	5.7
Total	174.2	191.0	1,256.0	45.7

[표4] 암 종류별 암유전자 개발 현황 <출처:BCC Research>

(3) 미국 안에서 주목받는 액상생검 전문 업체는 여러 곳이 있으며, 각 업체의 연구 동향은 다음과 같다.

[표5] 액상생검 전문업체 별 연구동향<출처 : FierceDiagnostics>

업체	소개
A 업체	혈액 내 종양세포로부터 얻은 DNA 및 RNA를 스크리닝하고 엑소좀(Exosome)으로부터 RNA를 정제하여 암을 진단하는 키트로 시장에서 큰 부분을 차지하고 있다. 암 진단기술을 도입하기 위해 이 업체와의 제휴 및 기술거래를 원하는 제약업체들이 급증하고 있다.
B 업체	캘리포니아에 위치한 이 업체는 액체 생체검사기술에 기반을 둔 암 진단기기가 주력 상품이다. 적극적으로 IPO상장을 시도하고 있으며, 현재 R&D 및 상품화를 위한 펀드 조성 중이다.
C 업체	이 업체는 6000만달러(620억원) 규모의 기업공개를 신청한 바 있다. 자금은 현재 연구 중인 디지털 비말(Digital droplet) 기술과 주요 암 DNA 돌연변이를 스캐닝하기 위한 PCR 시스템 개발에 사용될 예정이다.
D 업체	2014년에 공개 상장한 업체로 액체 생체검사 기술개발에 주력하고 있다. 최근 EGFR 돌연변이를 분석하여 비소세포성폐암(small cell lung cancer)을 진단하는 기기를 상품화했다.
E 업체	샌디에이고에 위치한 이 업체는 액체 생체검사 테스트 개발에 주력하고 있다. 현재 소변 기반의 진단방식을 이용해 기존 방식보다 민감하며 치료제 처리 시간에 따라 돌연변이의 반응을 추정할 수 있는 초단(ultrashort) DNA 염기서열 분석법을 개발했다.

II

임상시험계획서 작성 및 평가

1. 임상시험의 제목

임상시험을 위한 체외진단용 의료기기의 안전성과 유효성을 증명하고자 하는 임상시험의 목적을 구체적으로 알 수 있도록 기입한다.

예시)

폐암 중 비소세포폐암으로 진단받은 환자를 대상으로, 항암제에 대한 감수성을 예측하는 ‘액체생검을 이용한 동반진단 의료기기(제품명: 미정)’의 유효성을 평가하기 위한 다기관, 대응짝군간, 전향적, 동등성 비교 임상 시험

※ 전향적 시험이 이상적이거나, 대조용 의료기기가 시험용 의료기기와 동등한 제품으로 이미 허가되고 동일 검체 제공자로부터 유래된 조직검체와 액상검체가 잔여검체로서 양존하면서 검체 안정성이 확보될 경우, 후향적 또는 전·후향적 시험도 가능함

- 대상질환: 폐암 중 비소세포폐암
- 해당 의료기기의 사용 목적: 항암제에 대한 감수성을 예측
- 해당 의료기기: 액체생검을 이용한 동반진단 의료기기
- 임상시험 평가내용: 정확도 평가
- 임상시험 디자인: 다기관, 비무작위배정, 단일설계, 전향적 임상시험

2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지

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

예시)

임상시험 실시기관

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

3. 임상시험 책임자 · 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

시험자는 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 포함한다.
 시험책임자는 임상시험기관에서 임상시험 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람으로서, 전문지식과 윤리적 소양을 갖추고 해당 의료기기의 임상시험을 실시하기에 충분한 경험이 있는 자가 선정되어야 한다.
 시험담당자는 시험책임자의 위임 및 감독 하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사, 치과의사, 한의사 및 그 밖의 임상시험에 관여하는 사람을 말하며, 각 임상시험기관의 적절한 임상시험의 수행을 위하여 임상시험기관 및 시험자의 의견을 조정하기 위하여 조정위원회를 설치하고 시험조정자를 선정할 수 있다.
 공동연구자로 의학통계전문가, 의료기기 전문가 등을 포함하여 작성한다.

예시)

가. 시험책임자

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

나. 시험담당자

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

다. 공동연구자

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

4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

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

예시)

의료기기 관리자

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

5. 임상시험을 하려는 자의 성명 및 주소

임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임이 있는 자로서 해당 의료기기의 제조업자 또는 수입업자가 해당된다. 의뢰자는 임상시험 모니터 요원을 지정하여야 한다. 임상시험모니터 요원을 지정하여야 한다. 임상시험모니터요원의 선정, 자격기준, 수행임무 등에 대한 사항은 [의료기기법 시행규칙] 별표3의 “의료기기의 임상시험 관리 기준” 제8호 머목 (모니터링)에서 정하고 있다.

예시)

가. 의뢰자

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

나. 모니터요원

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

다. 임상시험 수탁업체

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

※ 임상시험 수탁기관(CRO: Contact Reserach Organization)이 있는 경우 해당 내용을 기재함.

6. 임상시험의 목적 및 배경

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

예시)

가. 임상시험의 목적

본 임상시험은 폐암 중 비소세포폐암을 진단받은 환자의 FFPE 조직 검체 또는 혈액에서 항암제에 대한 감수성을 예측하는 변이를 검출하는 시험용 의료기기의 안전성·유효성을 이미 허가된 대조용 의료기기와 비교 평가하기 위함

(단, 시험용 의료기기의 결과가 피험자의 치료적 결정에 영향을 주어서 안된다.)

나. 임상시험의 배경

폐암은 전세계 암사망의 주 원인이 되며, 국내 암사망 원인 중 1위를 차지함. 비소세포성폐암(Non-small cell lung cancer; NSCLC)이 원발성 폐암의 85% 이상을 차지하며, 이 중 선암(adenocarcinoma)이 약 40%로 발생 빈도가 가장 높음.

개별 폐암 환자의 조직형과 분자유전학적 특성에 따라 자연 경과 및 치료에 대한 반응이 달라지기 때문에 폐암 치료 전 정확한 조직검사와 유전자 변이 검사가 필요함. 특히, 비소세포성폐암 환자에서 상피세포

성장인자 수용체(Epidermal growth factor receptor; EGFR) 유전자 변이가 있는 경우 EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR TKI)를 이용한 표적 치료를 1차 치료로 선택할 수 있음. EGFR 변이는 비소세포성폐암의 20-40%에서 발생하는데 특히 유럽에 비해 아시아에서 높고 남성에 비해 여성에서 높음. EGFR TKI로 치료하는 경우 치료 반응률이 약 56~74%, 무진행 생존비율(progression-free survival)이 약 10~14개월로 종래의 platinum-based doublet chemotherapy보다 치료 효과가 우수함. EGFR TKI에는 1세대(gefitinib, erlotinib), 2세대(afatinib), 3세대(osimertinib) 치료제가 개발되어 있음. EGFR 변이가 없는 경우에는 platinum 계열의 항암제를 근간으로 하는 항암화학 치료를 1차 치료로 선택함. Platinum-based doublet chemotherapy (cisplatin 혹은 carboplatin과 gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine 등 3세대 항암제의 병합치료)의 경우 약 15~30%의 환자에서만 항암 치료 효과를 보임. 1차 치료에서 실패한 경우 taxane-based salvage chemotherapy를 시행하며, 이 경우 치료 반응률은 25% 미만으로 보고되어 있음.

비소세포성폐암 환자에서 특정 변이가 폐암의 예후 및 치료반응을 예측하는데 활용됨. EGFR 변이가 있는 경우 EGFR TKI 약제 반응률과 생존율이 좋은 것으로 알려져 있음. 국내 선암 환자의 약 25~35%에서 EGFR 변이가 있는 것으로 보고되어 있음. K-ras 변이가 있는 경우 wild type에 비해 치료와 상관없이 더 나쁜 예후를 가지며, EGFR TKI 약제 반응률에 대한 음성 예측인자로 작용함. 즉, TKI에 민감하게 반응하는 돌연변이는 exon 19의 deletion과 exon 21의 L858R이 대표적이고

그 외 exon 18의 G719X와 exon21의 L861Q가 있고, TKI에 내성을 일으키는 돌연변이는 exon 12의 T790M이 대표적임. PRM1 유전자는 ribonucleotide reductase의 regulatory subunit을 encoding하는 유전자로써, PRM1 유전자 발현이 증가되어 있는 경우 좋은 예후를 보이며 gemcitabine 치료 효과가 떨어지는 것으로 보고되어 있음. ERCC1은 nucleotide excision repair complex의 5' endonuclease로써, ERCC1의 발현정도가 낮을 때 platinum 계열의 항암제 치료 반응이 좋은 것으로 알려져 있음. EML4-ALK (echinoderm microtubule associated protein like 4 - anaplastic lymphoma kinase fusion protein)는 주로 젊은 연령의 비흡연 선암 환자에서 발현됨. EML4-ALK 양성 폐암 환자는 ALK 억제제를 사용한 표적치료를 시행할 수 있으며 전체적인 치료 반응률은 약 57%, 6개월 무진행 생존비율은 약 71%로 보고되어 있음.

액체생체검사 (liquid biopsy)는 CTC (Circulating Tumor Cell) 혹은 암 세포로부터 유래한 cfDNA (cell-free DNA) 등을 이용하여 암의 조기진단 (스크리닝), 재발 가능성 (모니터링) 및 항암제 효과 (동반진단)를 분석하는 검사임. 검출한 암세포 유래 cfDNA를 분자유전학적 기술을 통해 해독하고 암을 유발하는 변이가 있는지, 사용하고자 하는 항암제에 대해 효과를 볼 수 있는지 나아가서는 혈액 속에서 암을 유발하거나 암세포가 있는지 등을 확인하는 최첨단 개인 맞춤형 정밀의학 서비스임.

본 연구는 폐암 중 비소세포성폐암을 진단받은 환자의 혈액에서 항암제에 대한 감수성을 예측하는 변이를 검출하는 키트의 유효성 평가에 목적이 있음. 키트가 검출하는 변이 종류가 이미 약물반응성과의 관계가 입증된 경우와 그렇지 않은 경우로 나누어서 확인하고자 함.

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

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

예시)

가. 의료기기의 사용목적

비소세포성폐암환자의 FFPE 암조직 또는 혈액에 순환되는 암세포에서 추출된 유전자를 중합체연쇄반응법으로 증폭하고 exon 19 deletion, exon 21 L858R, exon 18 G719X, exon21 L861Q, exon 12 T790M의 유전자 변이를 정성하여 ○○○○(의약품명 및 성분명)의 처방을 위한 환자 선별에 사용하는 체외진단용 의료기기

※ 기 허가된 대조용 의료기기의 사용목적에 참고하고 의약품 임상시험이 동반되지 않는 체외진단용 의료기기간(시험용 의료기기-대조용 의료기기)의 단독 성능 비교 시험으로는 대조시약의 사용목적에 초과할 수 없음

나. 품목명, 제조회사, 모양, 치수, 재료 등의 기본 정보

항목	내용
품목명	해당 품목명 기재
모델명(형명)	해당 모델명 기재
제조회사	해당 제조회사 기재
원자재	원자재에 대한 특성 기술
시약목록	구성시약별로 일반명칭 기재
모양 및 구조-외형	모양 및 구조-제품사진 첨부 및 구성에 대하여 기술
포장 및 라벨링	의료기기의 포장 및 라벨링의 대해서 기술

8. 피험자의 선정기준 · 제외기준 · 인원 및 그 근거

연구대상자(Subject)란 임상시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상시험에 참여하는 사람을 말하며, 시험디자인에 적합한 구체적이고 엄격한 연구대상자의 선정기준과 제외기준을 제시하여야 함. 이때 임상시험 참여와 연관된 이익을 기대하거나, 참여를 거부할 경우 조직의 상급자에게서 받게 될 불이익을 우려하여 자발적인 참여 결정에 영향을 받을 소지가 있는 등, 취약 한 환경에 있는 연구대상자는 선정대상에서 제외함. 또한, 시험군과 대조군을 포함한 대상자 수는 해당 의료기기의 특성, 임상시험디자인, 근거를 통한 시험에서 기대하는 연구결과의 사전 예측, 통계적 유의성, 검정 방법, 탈락률 등을 반영하여 통계학적으로 타당하게 제시되어야 하며, 임상시험의 효능 및 안전성 입증에 필요한 충분한 수가 확보되어야 한다.

임상연구에서 연구대상자의 수는 연구 목적을 달성할 수 있을 정도의 충분한 수가 보장되어야 하며, 일반적으로 1차 주효과 변수를 기준으로 정해지고, 연구 계획서상에 정확한 연구대상자 수의 결정방법, 근거에 대한 기술이 포함되어야 함. 그러나 최근의 임상연구에서는 임상연구가 점차 복잡해지고 다양한 연구 목적을 평가하기 위하여 1차 주효과 변수뿐만 아니라 안전성평가변수 및 2차 주효과 변수, 1차 주효과 변수의 조합 등을 고려하여 수행되고 있다.

예시)

평가 대상 제품으로 검출하는 변이의 종류가 이미 약물반응성과의 관계가 입증되었고 이미 허가된 제품(조직 및 액체생검을 동시 이용한 동반진단 제품)과 시험용 의료기기의 비교시험을 잔여검체로 후향적으로

임상 할 경우,

가. 연구대상자 선정 기준

- 1) 폐암이 의심되어 조직검사로 비소세포성 폐암으로 진단된 대상자
- 2) 자발적으로 동의한 대상자 또는 동의면제 사항에 해당할 수 있는 대상자 (잔여 검체를 사용하는 연구로, 대상자의 동의를 받는 것이 현실적으로 불가능하거나 대상자가 동의를 거부할 특별한 사유가 없고, 동의를 받지 아니하여도 임상시험이 대상자에게 미치는 위험이 극히 낮은 경우)
- 3) 조직 채취일로부터 혈액 검체 채취 이전까지 약물 치료 이력이 없는 대상자(단, 2차 치료제에 대한 처방 대상을 선별하기 위하여 1차 TKI 치료가 선행되는 경우는 제외)

나. 검체 선정 기준

- 1) 조직 검체
 - 채취한 조직을 파라핀 포매된 검체
 - 시험에 사용하기에 충분한 양의 section 이 가능한 검체 (10um 두께로 2장 이상)
- 2) 혈액 검체
 - 시험에 사용하기에 충분한 양을 확보 할 수 있는 검체
 - 검체의 안정성이 확보된 검체

다. 연구대상자 제외 기준

- 1) 동의면제 사항에 해당하지 않으나 동의서를 미취득한 경우
- 2) 대상자의 임상정보를 알 수 없는 경우
- 3) 혈액 검체 수집 이전에 항암치료가 시작된 경우

라. 검체 제외 기준

1) 조직 및 혈액검체 공통

- 검체의 양이 검사를 하기에 부족한 경우
- 검체가 부적절하게 채취된 경우
- 검체가 부적절하게 보관된 경우

2) 조직 검체

- 파라핀으로 포매하지 않은 잔여 검체 (비 FFPE 잔여 검체)
- 블록의 상태가 조직, 병리학적으로 임상시험에 사용 가능하지 않다고 병리학자가 판단한 검체
 - 블록내 조직에 괴사가 심각한 경우
 - 블록의 표면이 심각하게 말라 조직이 패여 있는 경우 등
 - 종양조직 부위에 천공이 있는 검체

3) 혈액 검체

- 보관된 검체에 hemolysis 가 있거나 안정성이 확보되지 않은 검체

마. 인원 및 근거

연구가설, 유의수준, 통계적 검정력, 사용될 통계적 방법, 계산에 사용된 표본 수 공식, 탈락률이 포함되도록 기술

고형 암조직에 대한 대조용 의료기기와 시험용 의료기기, 그리고 혈액 내

종양 유전자에 대한 대조용 의료기기와 시험용 의료기기 비교를 수행하는 것뿐만 아니라, 동일 환자의 고품 암조직과 그 환자의 혈액 내 종양 유전자의 검사결과 비교

- 같은 환자 유래의 FFPE 및 ctDNA를 통한 (대조용 의료기기, 평가제품) 동등성 비교
- FFPE (대조용 의료기기, 시험용 의료기기) 동등성 비교
- ctDNA (대조용 의료기기, 시험용 의료기기) 동등성 비교

위 세 가지의 평가 변수 중 같은 환자 유래의 FFPE 및 ctDNA를 통한 동등성 비교를 기준으로 연구대상자 수를 산출

바. 비교임상에 따른 통계적 산출근거

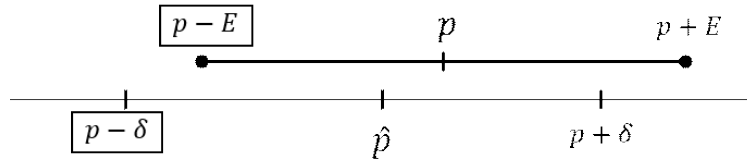
		대조용 의료기기		Total
		검체간 결과 일치	검체간 결과 불일치	
시험용 의료기기	검체간 결과 일치	a	b	a+b
	검체간 결과 불일치	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	n

사. 가설

시험을 통해 산출된 일치도 (p)가 기준으로 설정한 비율 (\hat{p}) 보다 높음을 증명하고자 함. 대립가설을 설정된 기준값의 신뢰 범위($\hat{p}-\delta, \hat{p}+\delta$)보다 산출된 일치도의 95% 신뢰구간 하한값($p-E$)이 항상 클 것으로 설정함. 따라서 귀무가설(H_0)과 대립가설(H_1)은 아래 식과 같고 아래 그림은 임상의 성공기준을 만족하는 대립가설의 결과를 도식화 함.

$$H_0 : p - \hat{p} < 0$$

$$H_1 : p - \hat{p} \geq 0$$



Notation:

p : 대조용 의료기기에서 검체 간 (FFPE, ctDNA) 결과 일치여부와 시험용 의료기기에서 검체 간(FFPE, ctDNA) 결과 일치 여부의 전체 일치율(Overall Percent Agreement, OPA) ex) 방향의 표 , $p = (a+d)/n$

\hat{p} : Expected Overall Percent Agreement

$$E : z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

δ_o : margin

아. 표본 수 산출

유의수준 $\alpha\%$ 를 사용하고, drop-out을 고려하지 않을 시 표본 수 산출 공식:

$$n = \hat{p} \times (1 - \hat{p}) \times \left(\frac{z_{\alpha/2}}{\delta_o} \right)^2$$

Notation:

\hat{p} : Expected Overall Percent Agreement

δ_o : margin

α : significance level

ref:

[1] Introductory Applied Biostatistics, by Ralph B. D'Agostino, Lisa M. Sullivan, Alexa S.

Beiser, Thomson Brooks/Cole, 2006, pp328

[2] Hajian-Tilaki, Karimollah. "Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics." Journal of biomedical informatics 48 (2014): 193-204.

6. Sample size for studies with binary test outcome

6.1. Sample size for adequate sensitivity/specificity

First, assume we wish to determine the number of cases to estimate sensitivity (Se) of new diagnostic test. Similarly, one may estimate specificity (Sp). Since sensitivity (or specificity) is a proportion, for estimation of sensitivity (or specificity) alone when the diseased status is known, the formula for sampler size with $(1-\alpha)\%$ confidence level and with maximum marginal error of estimate of d for constructing confidence interval of true value of sensitivity (or specificity) using normal approximation is driven as follows:

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 \hat{P} \times (1 - \hat{P})}{d^2}$$

where \hat{P} is pre-determined value of sensitivity (or specificity) that is ascertained by previous published data or clinician experience/ judgment and for $\alpha = 0.05$, $z_{\alpha/2}$ is inserted by 1.96. This is an estimate of sample size for sensitivity or specificity alone when the true condition of disease status is known.

유의수준 $\alpha = 0.05$ 에서 오차범위(E)를 0.05로 설정하였을 때, 위의 공식에 따라 80% 이상의 전체 일치도 (\hat{p})를 보이기 위해 필요한 최소 대상자 수는 246례이다.

전체 일치도 (OPA)	오차범위 (Margin of Error)	유의수준 α	최소 대상자 수
80%	0.05	0.05	246

총 246개의 검체 중 Tarceva® 및 Tagrisso® 와의 관계가 입증된 돌연변이에 대해 유의미한 민감도를 확인 하기 위해 양성 검체는 아래의 표에 명시된 검체수 이상으로 진행한다. 목표 대상자수에 도달하더라도 대조기기 조직검체 선정기준으로 돌연변이 양성 검체수가 충족되지 않을 경우 검체를 추가 등록 한다.

	Mutation type		
	19del	L858R	T790M
대조기기 조직 기준	90		60

* 본 평가 변수와 임상 설계는 시험용 의료기기가 대조용 의료기기에서 검체간 결과 일치 여부를 얼마나 동일하게 나타내는가를 비교 평가하는 설계로 목표 양성검체 (대조용 의료기기에서 고형 조직검사로 해당 유전자 검출이 확인된 검체)의 수는 별도로 명시하고 진행한다.

\hat{p}	δ_o	n	\hat{p}	δ_o	n
0.7	0.04	505	0.77	0.04	426
	0.045	399		0.045	336
	0.05	323		0.05	273
	0.055	267		0.055	225
	0.06	225		0.06	189
0.73	0.04	474	0.8	0.04	385
	0.045	374		0.045	304
	0.05	303		0.05	246
	0.055	251		0.055	204
	0.06	211		0.06	171
0.75	0.04	451	0.83	0.04	339
	0.045	356		0.045	268
	0.05	289		0.05	217
	0.055	239		0.055	180
	0.06	201		0.06	151

\hat{p}	δ_o	n	\hat{p}	δ_o	n
0.85	0.04	307	0.92	0.04	177
	0.045	242		0.045	140
	0.05	196		0.05	114
	0.055	162		0.055	94
	0.06	137		0.06	79
0.87	0.04	272	0.93	0.04	157
	0.045	215		0.045	124
	0.05	174		0.05	101
	0.055	144		0.055	83
	0.06	121		0.06	70
0.9	0.04	217	0.95	0.035	149
	0.045	171		0.045	91
	0.05	139		0.05	73
	0.055	115		0.055	61
	0.06	97		0.06	51

drop-out을 고려할 시 표본 수 산출 공식:

$$N = n \times \frac{1}{1-r}$$

r : drop-out rate

탈락률은 약 20%로 예상한다. 이에 따른 탈락률을 고려한 총 목표 대상자 수는 308례이다.

총 목표 대상자 수 308례 = 최소 대상자 수 246례 X (1 / (1-0.2))

자. 분석대상군

연구대상자 선정군 중 중지와 탈락 뺀 나머지가 분석 대상군이 됨.

9. 임상시험기간

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

※ 임상관찰 및 시험수행 기간 설정에 대한 근거자료 제출 필요

예시)

식품의약품안전처 및 임상시험기관 임상시험심사위원회(IRB)의 임상 시험계획서 승인일로부터 14개월

가. 대상자 모집기간 및 임상시험 수행 기간 : 약 12개월

나. 통계처리 기간 : 약 1 개월

다. 결과보고서 작성기간 : 약 1 개월

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

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

가. 임상시험 디자인 및 피험자 배정

의약품 임상시험이 동반될 경우, 의약품의 임상설계에 따라 동반진단 의료기기의 피험자가 설정되는데, 임상시험디자인은 임상시험의 계획 단계로 연구자가 임상시험을 통해 얻고자 하는 결과를 과학적으로 뒷받침해줄 수 있는 부분으로 임상시험의 목적에 맞도록 적절한 디자인을 사용하여 임상시험을 수행하여야 한다. 의약품 임상시험디자인에서 많이 사용되는 평행설계 (parallel design)에 대한 내용은 <표1>을 참고한다.

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

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

[표 1] 평행 설계

구분	평행 설계
정의	피험자가 2개 이상의 군 중 한 군에 무작위 배정되며 각 피험자는 하나의 치료만을 받음
장점	<ul style="list-style-type: none"> · 간단하고 수행하기 쉬움 · 보편적으로 인정 · 급성 질병에도 적용 가능 · 통계적 분석 및 해석이 용이
단점	<ul style="list-style-type: none"> · 예후 인자의 고려가 어려움 · 피험자 모집이 느림

[표 2] 확률화 방법

구분	설명
단순 확률화 (simple randomization)	<ul style="list-style-type: none"> · 각 피험자는 각 군에 할당될 확률이 모두 같음 · 처리 할당의 확률화는 전체 N명의 피험자 각각에 대해 독립적으로 수행 · 실행하기 쉽지만 처리 불균형이 나타날 확률이 높음 · 임상시험에서는 거의 사용하지 않음
블록 확률화 (block randomization)	<ul style="list-style-type: none"> · 블록 지정 후 각 블록에서 확률화 할당 · 처리 불균형 해소 · 예후인자 고려가 힘들
층화 확률화 (stratified randomization)	<ul style="list-style-type: none"> · 주 변수의 영향을 미치는 예후인자에 대하여 층화한 후 각 층에서 단순 확률화 · 예후인자의 고려가 용이 · 예후인자가 많은 경우 수행이 힘들

[표 3] 눈가림 방법

구분	설명
개방형 (open-label)	<ul style="list-style-type: none"> · 눈가림을 사용하지 않는 임상시험 · 피험자가 어떤 치료를 받고 있는지 조사자와 피험자가 모두 아는 시험 · 조사자와 피험자의 심리에 따른 편의 (bias) 발생 가능
단일 눈가림 (single-blind)	<ul style="list-style-type: none"> · 피험자 혹은 조사자 어느 한쪽만이 처리 할당에 대해 모름 · 대부분 피험자 쪽에 눈가림 실시 · 눈가림되지 않는 쪽에 의한 임상적 평가의 편의 (bias) 발생 가능
이중 눈가림 (double-blind)	<ul style="list-style-type: none"> · 조사자와 피험자 모두 어떤 치료를 받고 있는지 모름 · 최적의 방법으로 약물치료의 경우는 double-dummy 사용

예시)

평가 대상 제품으로 검출하는 변이의 종류가 이미 약물반응성과의 관계가 입증되었고 이미 허가된 제품(조직 및 액체생검을 동시 이용한 동반진단 제품)과 시험용 의료기기의 비교시험을 잔여검체로 후향적으로 임상 할 경우,

가. 임상시험디자인 및 연구대상자 배정

(1) 임상시험설계

본 연구는 폐암 환자에서 기허가 액체생검을 이용한 동반진단 제품과 비교하여 신제품의 유효성을 확인하기 위한 다기관, 대응짝군간, 후향적, 동등성 비교 임상시험임.

(2) 대상자 모집 방법 및 동의 절차

본 임상시험을 실시하기에 앞서, 시험자는 임상시험에 관한 내용을 연구대상자 본인 및 대리인에게 설명하고, 연구대상자 및 대리인이 내용을 잘 이해한 것을 확인한 다음, 자유의사에 따른 임상시험 참가의 동의를 문서로 받음. 또한 동의를 서명한 연월일을 기록함. 또한 동의서 사본을 환자에게 제공하여 환자가 지속적으로 임상시험에 대한 사항을 확인할 수 있도록 해야 함.

아래와 같이 동의 면제 사항에 해당하는 경우, 동의 면제 하에 진행할 것임.

- 잔여 검체를 사용하는 연구로, 대상자의 동의를 받는 것이 현실적으로 불가능하거나 대상자가 동의를 거부할 특별한 사유가 없고, 동의를 받지 아니하여도 임상시험이 대상자에게 미치는

위험이 극히 낮은 경우

(3) 대상자 식별코드 부여

(가) 임상시험 참여에 동의하고 인구학적 조사, 병력 문진 등을 통하여 연구대상자 선정 및 제외 기준에 적합한 연구대상자에 한하여 식별코드를 부여함. 식별코드를 통해 대상자의 정보 및 시험 결과는 익명화 할 것이며, 익명화는 연구와 무관한 제 3의 익명화 담당자를 통해 수행 될 것임

(나) 대상자 적합성 평가 : 연구대상자 선정 및 제외기준에 적합한지 평가함

(다) 대상자 식별코드는 아래의 방법에 따라 기입함

(라) 대상자 식별코드 : 실시기관 코드-실시년도-시험 일련 번호
-등록된 순 예) KFDA-17-01-01

(4) 스크리닝 검사 항목 및 방법

(가) 인구학적 정보: 대상자의 이니셜, 생년월일, 성별

(나) 병력조사: ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status), 흡연 상태, 폐암 병기, 암조직 종류, 치료 이력

나. 시험방법

(1) 조직 검체 및 혈장 검체로 기허가 액체생검을 이용한 동반진단 제품과 평가 대상 제품으로 서로 다른 시험자가 시험함(시험자간 결과에 대한 정보 공유가 없어야 함).

(2) 기허가 동반진단 제품과 평가 대상 제품으로 검사하는 방법은 제조자의 안내에 따름.

(3) 남은 혈장 검체는 -70도 이하로 냉동 보관.

다. 사용방법

기 허가 액체생검 및 FFPE 조직을 이용한 대조용 의료기기와 시험용 의료기기 모두 제품설명서대로 검사 시행함.

FFPE 조직의 경우, 통상적으로 5um section 슬라이드 1장이 필요하고 10% 이상 암 조직이 포함된 검체 사용이 권장됨.

11. 관찰항목, 임상검사항목 및 관찰검사방법

해당 임상시험용 의료기기의 성능 및 유효성 평가를 위하여 측정하는 변수를 구체적으로 명확히 기술하며, 관찰항목 및 임상검사항목, 관찰검사방법(선정검체 대상자 식별코드부여, 임상평가, 이상반응조사, 관찰항목별 평가 도구, 평가방법 등) 및 결과관정 방법을 해당 임상시험방법의 진행순서대로 기재하되, 대조군 및 확인군이 있는 경우 해당 임상시험용 의료기기(시험군)의 기술 형태와 마찬가지로 대조군 및 확인군 해당 항목별로 순서에 따라 개별 기술한다.

예시)

평가 대상 제품으로 검출하는 변이의 종류가 이미 약물반응성과의 관계가 입증되었고 기허가 액체생검을 이용한 동반진단 제품이 있는 경우

가. 관찰항목

방문일/ 관찰형태/ 조직검사/ 동의서 취득/ 선정·제외기준 확인/
인구학적 정보/ 병력 조사/ 연구대상자 식별코드/ 검체 채취/ 검사 및 분석

나. 관찰검사방법

- (1) 방문일: 방문년월일
- (2) 관찰형태: 외래 / 입원
- (3) 동의서 취득: 임상시험에 들어가기 전, 본 임상시험의 목적과 내용에 대하여 대상자 또는 법정대리인에게 상세히 설명함. 서명일 및

서명일자를 정확히 기재하여야 하며 작성된 서명 동의서의 원본은 시험자가 보관하고 사본은 시험대상자 또는 법정 대리인에게 교부.

- (4) 선정/제외기준 확인: 대상자가 본 시험에 적합함을 보증하기 위해 시험자 또는 그 위임자가 모든 선정 및 제외기준을 검토
- (5) 인구학적 정보: 대상자 성명, 생년월일, 성별 등을 조사
- (6) 병력 조사: ECOG PS, 흡연 상태, 폐암 병기, 암조직 종류 조사
- (7) 연구대상자 식별코드: 실시기관 코드-실시년도-시험 일련번호-등록된 순
예) KFDA-17-01-01
- (8) 검체 채취: 약 5mL 채취 후 4시간 이내에 혈장을 분리하고 남은 검체는 -70°C 이하로 냉동 보관. 재검이 필요할 시 사용하고 2차적 목적으로는 사용하지 않음.
- (9) 검사 및 분석: 기허가 액체생검을 이용한 동반진단 제품과 평기제품에서 약물반응성 변이 검출 검사를 시행.

12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

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

아래 사항은 의약품 임상시험이 동반되는 임상시험에 해당되는 것으로, 의약품 임상시험이 동반되지 않고 잔여검체를 이용한 후향적 임상시험의 경우, 시험용 의료기기와 대조용 의료기기의 사용 시 주의사항만을 기재한다.

예시)

가. 예측되는 부작용

(1) 혈액검체 채취를 위한 채혈 과정에서 통증, 신경손상, 어지럼증, 메스꺼움, 구토, 혈종, 출혈점(피부표면 아래에 적은 양의 출혈을 의미하는 작고 붉은 반점)과 같은 부작용 증세가 발생할 수 있다.

(2) 혈관미주신경 반응

(가) 드물지만 채혈할 때 일시적으로 의식이 소실되어 하는 경우가 있음. 침에 찔리자마자 실신할 수도 있고 단순히 피 또는 주사침을 보는 것만으로도 쓰러질 수 있음. 처음으로 유발될 수도 있지만 과거력이 있는 경우도 있다. 어지럽고 메스껍고, 얼굴이 창백해지고 이 나며, 맥박수가 줄어듦, 혈압이 심하게 떨어지며, 심하면 의식을 잃어 쓰러지게 됨. 이것은 혈관미주신경 반응에 의해 일어나며 피 또는 주사침에 대한 공포심과 관련이 있음. 채혈에 대한 두려움 등 과민한 정신적인 반응으로 교감신경이 흥분한 상태에서 주사침에 찔리게 되면 갑자기 부교감신경인

미주신경이 반사적으로 작용하여 뇌혈류를 감소시키고 심장 박동을 감소시켜 일시적으로 의식 소실이 유발되는 것임.

(나) 치료

- 증상이 나타나면 즉시 주저앉거나 머리를 다리보다 낮은 자세로 10분 이상 휴식을 취하면 대부분 회복됨.
- 채혈에 대한 두려움을 없게 하기 위해 반드시 채혈 전에 채혈자를 안심시키는 것이 중요함.
- 넥타이와 허리띠를 느슨히 풀어주며 천천히 깊은 숨을 쉬도록 격려해 줌.
- 혈관미주신경 반응에 의한 실신은 후유증 없이 완전히 회복되지만 다른 원인에 의해서도 실신이 일어날 수 있으므로 회복이 안 되거나 경련이 동반되거나 하면 의료진에게 알리고 적절히 조치할 수 있도록 함.

(3) 피하 출혈 및 혈종

(가) 주사침이 정맥에 걸쳐 있거나 관통하는 경우 혈액이 새어 나와 피부 아래에 고여서 생긴 것이다. 주사침을 찌른 부위의 피부가 부어오르면 혈종이 생긴 것임.

(나) 치료

- 주사침을 찌르다가 만약 피부가 부어오르면 재빨리 압박대를 풀고 주사침을 빼 후 압박 지혈을 함.
- 혈종은 채혈 시 외에도 환자가 채혈 후 지혈을 충분히 하지 않은 경우에도 발생할 수 있으므로 충분한 지혈을 하도록 환자에게 교육함.

- (4) 채혈 이후에는 채혈된 전혈 검체만을 사용하는 체외진단 검사이므로 예측되는 연구대상자의 부작용에 대한 내용은 해당사항 없음.

나. 사용상의 주의사항

(1) 측정기 주의사항

- 반드시 체외진단용으로 사용해야 함.
- 본 측정기를 전문 의료인의 지시 없이 사용하여서는 안 됨.
- 본 측정기는 오직 당사에서 제조한 키트 구성물로만 사용 가능함.
- 키트 구성물은 서로 다른 lot를 섞어서 사용하면 안 됨.
- 키트는 사용기한 이내에 사용해야 함.

(2) 검사 시 주의사항

- 채혈 후 4시간 안에 분리된 혈장 검체를 사용해야 함.
- 분리된 검체는 냉장에서 3일 이내, -70도 이하에서 12개월 이내 사용.
- 검사에 필요한 충분한 양의 검체를 사용해야 함.

(3) 일반적 주의사항

- 본 키트는 체외진단용 기기이므로 다른 목적으로 사용을 금함.
- 검체는 감염성 질환에 대한 감염을 배제할 수 없으므로 취급에 주의해야 함.

13. 중지 · 탈락 기준

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

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

예시)

본 임상시험은 폐암 중 비소세포폐암을 진단받은 환자의 혈액에서 항암제에 대한 감수성을 예측하는 변이를 검출하는 키트의 유효성을 평가하기 위하여 환자의 정맥혈을 채취하여 체외에서 검사가 이뤄지므로 환자 또는 연구대상자에게 직접적인 위해를 발생시키지 않음. 그러므로 아래 중지기준에 따라 본 임상시험의 일시중지 후 재개 가능함.

가. 중지기준

- (1) 임상시험은 시험책임자, 임상시험심사위원회에 의해 조기종료 또는 일시중지 시킬 수 있음.
- (2) 임상시험 진행 중 관찰되는 상황이 임상시험을 계속 진행하는 것에

무리가 있다고 판단되는 경우(연구대상자 제공 검체의 외부 오염, 연구대상자가 자발적 의사에 의해 임상시험에 대한 참여를 거부)에는 임상시험 책임자는 임상시험을 중지할 수 있음.

나. 중지처리

- (1) 임상시험은 시험책임자, 임상시험심사위원회에 의해 조기종료 또는 일시중지 시킬 수 있음.
- (2) 중지 시점까지의 검사결과 관련 자료는 성능과 안전성 평가를 위한 통계 처리 시 삽입할 수 있음.

다. 탈락기준

- (1) 부적합 검체여서 검사를 진행할 수 없는 경우
- (2) 검사를 진행하였는데 음성대조와 양성대조가 나오지 않은 경우
- (3) 선정제외기준 위반

라. 탈락처리

부족한 개수만큼 연구대상자를 추가 모집하고, 증례기록서에 탈락의 사유를 기재함.

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

성능 평가기준: 해당 의료기기의 임상시험에 따른 성능(유효성)평가는 사용된 모든 의료기기를 대상으로 실시하며, 일차 유효성 평가변수의 근거되는 성능평가 기준을 제시한다. 그밖에 임상시험결과의 사용 범위에 따른 성능평가를 위하여 이차 유효성 평가변수를 제시하여 각 임상검사항목 및 검사방법에 대한 기준을 제시한다.

성능 평가방법: 임상시험 기간 동안 일차/이차/ 유효성 평가변수에 대한 시험군과 대조군간의 비교분석방법을 통계적으로 타당하게 제시한다.

통계분석에 의한 평가방법: 통계분석방법에 따른 통계적 유의성에 대해 평가 방법과 기준을 제시한다. 의료기기기술문서 등 심사에 관한 규정에 따라 임상시험을 실시하는 병원은 2군데 이상에서 실시할 수 있다. 다기관 임상적 성능평가의 경우, 임상시험결과에 차이가 있는지에 대한 여부를 분석해야 하며, 기관에 따른 영향력 차이를 보정할 수 있는 경우는 이를 반영하여 분석결과를 제시해야 한다.

예시)

평가 대상 제품으로 검출하는 변이의 종류가 이미 약물반응성과의 관계가 입증되었고 이미 허가된 제품(조직 및 액체생검을 동시 이용한 동반진단 제품)과 시험용 의료기기의 비교시험을 잔여검체로 후향적으로 임상 할 경우,

가. 평가기준

(1) 일차 유효성 평가 변수는 다음과 같다.

- 대조용 의료기기에서 검체 간(FFPE, ctDNA) 결과 일치여부와 시험용 의료기기에서 검체 간(FFPE, ctDNA) 결과 일치 여부의 전체 일치율 : 80%
- FFPE를 통한 대조용 의료기기와 시험용 의료기기의 전체 일치도 : 90%
- ctDNA를 통한 대조용 의료기기와 시험용 의료기기의 전체 일치도 : 90%

(2) 두 검사의 검체간(FFPE, ctDNA) 결과 일치여부의 일치도는 아래 표에서 전체 검체에 대한 a, c에 해당하는 검체의 비율을 의미함.

		대조용 의료기기		Total
		검체간 결과 일치	검체간 결과 불일치	
시험용 의료기 기	검체간 결과 일치	a	b	a+b
	검체간 결과 불일치	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	n

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

※ 본 평가변수는 동일한 대상자로부터 채취된 조직 검체와 혈액 검체의 검사결과에서의 일치여부에 대한 대조기기와 시험기기에서의 결과가 동등함을 비교하고자 위와 같은 2X2 Table을 구성하고 평가 기준을 설정함. 대조용 의료기기에서의 검체간 결과 일치율과 시험용 의료기기에서의 검체간 결과 일치율을비교하는 디자인의 경우, 각각의 일치율이 동등하다고 하더라도 비율만 동등할 뿐 동일한 검체에 대해 두 기기는 다른 결과를 나타낼 수 있어 두 기기의 성능이 동등하다고 말하기는 어려움.

본 평가변수 디자인에 따르면 각 검체에 대한 대조용 의료기기와 시험용 의료기기에서의 일치여부를 비교할 수 있으며, 이에 따라 두 기기간 성능의 동등함에 대해 검증할 수 있을 것으로 기대함.

(3) 두 검사 간 전체 일치도는 전체 검체에 대한 두 검사에서 판정이 일치하는 검체의 비율로 계산함.

		대조용 의료기기		Total
		돌연변이 양성	돌연변이 음성	
시험용 의료기 기	돌연변이 양성	a	b	a+b
	돌연변이 음성	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	n

- 민감도(%) = $a / (a + c) \times 100$

- 특이도(%) = $d / (b + d) \times 100$

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

(4) 모든 일치도를 계산하기 위한 기준은 대조용 의료기기로 함

나. 평가방법

(1) 데이터 분석 전 임상시험 시 발생한 오류를 확인하고, 유효한 것으로 인정한 데이터는 평가에서 제외할 수 없음.

(가) 모든 절차상 오류와 변이검출 검사 실패를 조사하여 그 원인을 파악해야 함. 조사 과정과 결과를 보고서에 문서화 함.

(나) 프로토콜에 정의된 절차를 통해 데이터에 이상 값이 있는지 조사.

(2) 아래의 결과를 보고

- 분석한 총 검체 수
- 각 약물반응성 관련 변이 별로 대조기기를 통한 조직에서 양성인 검체 수, 대조기기를 통한 액체생검에서 양성인 검체 수, 시험기기를 통한 조직에서 양성인 검체 수, 시험기기를 통한 액체생검에서 양성인 검체 수
- 혈액검체를 이용한 대조용 의료기기와 시험용 의료기기에서 정량

혹은 반정량 값을 보고한다면, 변이 정량값 혹은 반정량값의 분포 범위

다. 해석방법

- (1) 각 비교 결과는 전체일치도, 민감도, 특이도는 백분율로 표현하며 양측 95% 신뢰구간도 함께 제시
- (2) 95% 신뢰구간의 하한값과 설계시 설정한 기준범위(Margin 고려)를 비교하여 평가
- (3) 대조기기에서 조직검체와 혈액검체간의 결과 일치여부와 시험기기에서 조직검체와 혈액검체간의 결과 일치여부 비교를 통해 사용목적에 대한 평가

라. 결측치 및 이상치 처리

- (1) 같은 연구대상자의 검사 중 기 허가제품의 결과가 나오지 않으면 분석에서 제외
- (2) 결측치에 대한 보정은 실시하지 않음

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준 · 평가방법 및 보고방법

이상사례(의료기기이상반응, 중대한 이상사례/의료기기이상반응 포함)의 발생 시 의료기기 임상시험 관리기준(의료기기법 시행규칙 [별표 3])에 의거, 정한 기간 내에 가능한 신속한 보고가 되어야하며, 이상사례 등에 대한 의학적 소견 · 정도와 임상시험용 의료기기와의 인과관계를 평가하여 증례기록서에 기록하여야 함. 따라서 이상사례에 대한 임상시험용 의료기기와의 인과관계에 대한 평가기준을 제시하여야 한다.

예시)

가. 연구대상자 안전성(해당사항 없음)

해당 임상시험은 정맥혈액 검체에 대한 체외진단용 의료기기의 임상적 평가에 대한 임상시험으로 연구대상자가 직접적으로 받는 인체의 위해도가 없어 예측되는 부작용에 따른 안전성 평가 및 방법은 따로 기재하지 않는다.

나. 시험자 안전성

임상시험용 의료기기인 체외진단용 의료기기는 인체 유래물질을 포함하고 있지 않기 때문에 해당 의료기기에 의한 감염위험성은 없다. 다만, 검체가 감염성 물질을 포함하고 있을 가능성이 있는 인체 유래물이기 때문에 검사실 생물학적 안전수칙 및 사용 시 주의사항을 참고하여 취급해야 한다.

16. 피험자 동의서 서식

시험 책임자는 의료기기법 시행규칙 제24조 제1항 제4호의 규정에 따라 임상시험을 시작하기 전에 연구대상자로부터 동의를 받고 이를 문서화 할 때, 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙과 이 기준을 준수하여야 하며 연구대상자에게 주어지는 동의서 서식, 연구대상자 설명서 및 그 밖의 문서화된 정보는 심사위원회의 승인을 받아야 한다. 연구대상자 동의와 관련한 준수사항은 의료기기 임상시험 관리기준에서 정하고 있음. 이에 따른 연구대상자 동의서 서식을 제시하여야하며, 연구대상자 설명서에는 동 기준의 제7호 아목의 10)을 포함하여야 한다.

예시)

연구과제 대상자 설명문 및 동의서

동의서 버전 또는 버전 날짜: Version _____ date _____

연구 제목: 폐암 중 비소세포폐암으로 진단받은 환자를 대상으로, 항암제에 대한 감수성을 예측하는 '액체생검을 이용한 동반진단 의료기기(제품명: 미정)'의 유효성을 평가하기 위한 다기관, 대응짝군간, 전향적, 동등성 비교 임상시험

연구책임자: (성명) _____ (소속) _____ (연락처) _____

연구담당자: (성명) _____ (소속) _____ (연락처) _____

인체유래물 기증자의 권리에 대한 문의처 _____ 연구대상자보호 _____ (연락처) _____

연구윤리담당자

* 만일 본 연구에 문의사항이 있으시거나, 위험이나 불편 또는 손상이 발생할 경우, 상기 연구책임자 또는 연구담당자에게 연락하여 주시기 바랍니다.

1. 참여 권유

- 본 연구책임자는 귀하로부터 연구 참여에 대한 동의를 받고 이를 문서화 할 때 관련 규정을 준수하며 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙을 바탕으로 합법적인 절차를 따를 것입니다.

귀하는 본 연구에 참여할 것인지 여부를 결정하기 전에, 이 동의서를 신중하게 읽어보셔야 합니다. 이 연구는 왜 수행되며, 무엇을 조사하고 귀하의 정보와 검체는 어떻게 사용될지, 본 연구에 따른 위험이나 불편은 무엇인지 귀하가 이해하는 것이 중요합니다. 충분한 시간을 가지고 결정해 주시기 바라며 궁금한 점이 있으면 언제든지 질문하여 주십시오. 귀하께서 궁금해 하는 모든 질문에 대해 답을 얻으셨고, 이 연구 참여를 결정하였다면 본 동의서에 서명과 서명일자를 직접 적어야 합니다.

2. 인체 유래물이란?

- “인체 유래물”이란 인체로부터 수집하거나 채취한 조직, 세포, 혈액, 체액 등이나 또는 이들로부터 분리된 혈장, 혈청, 핵산, 단백질 등을 말합니다. 본 동의서에서는 “검체”라는 용어로 부릅니다.

3. 연구의 목적

- 암의 종류에 따라 암조직에서 특정 유전적인 변이가 검출되면 그것이 특정 항암제에 대한 감수성과 연관이 있습니다. 기존에는 조직검사를 통하여 유전적인 변이가 있는지 여부를 검사하였으나, 최근에는 암조직이 혈액으로 나온 것을 이용하여 간편하게 검사하는 키트들이 개발되고 있습니다.

- 본 임상연구의 목적은 암 환자에서 국내에서 처음 개발된 혈액을 이용한 암조직의 변이를 검출하고 약물반응성을 확인하는 키트의 정확성을 평가하는 것입니다.

4. 연구 방법 및 절차

- 본 연구에 참여하게 되면 문진 및 혈액채취를 하게 됩니다. 문진에는 진단받은 암에 관련한 병력조사와 약제 복용 유무에 대한 질문이 포함됩니다. 이후 약 10 mL의 정맥혈을 채취하여 암조직의 변이들을 검출하는 검사가 시행됩니다. 본 연구를 위한 검사비용은 연구비에서 지불되며, 단 귀하가 본 연구 목적으로 귀하의 검체를 사용하는 것을 허락하여야만 검체 채취가 가능합니다.

5. 예상되는 위험 및 불편

- 본 연구에 참여함으로써 인하여 혈액을 채취하게 되므로 그 과정에서 약간의 통증 및 어지러움이 발생할 수도 있으며 혈액을 채취한 자리가 부어오르는 등의 약간의 부작용이 나타날 수 있습니다. 그러나 이는 보통 일시적인 증상으로 금방 해소될 것이지만 증상이 지속될 경우 관련 진료 후 필요한 치료를 받으실 수 있습니다.

6. 연구에 참여함으로써 기대되는 이익

- 이 연구의 참여로 귀하에게 직접적으로 기대되는 이익은 없으나, 귀하의 혈액에서 암조직의 변이 특성을 확인할 수 있을 것으로 기대합니다. 또한 궁극적으로는 혈액을 이용한 암조직의 변이를 검출하고 약물반응성을 확인하는 키트의 개발 및 성능평가를 통해 암 환자들이 기존의 조직검사보다 간편한 혈액검사를 통하여 변이를 검출하고 항암제를 선택할 수 있게 하는데 많은 도움을 줄 수 있습니다.

7. 검체의 처리 및 제공

- 귀하의 검체는 관련 법규 및 병원규정에 따라 적절히 처리됩니다.
- 귀하는 귀하의 검체에 대해, 언제까지 보존하도록 허용할 것인지, 다른 사람 또는 다른 연구 목적에 대해 제공을 허용할 것인지, 만약 제공을 허용한다면 개인정보도 함께 제공하도록 허용할 것인지 여부 등에 대해 인체유래물연구동의서에서 선택 결정할 수 있습니다.
- 연구가 종료된 후 남은 검체는 귀하가 지정한 보존기간에 따라 폐기될 것입니다. 만약 검체를 제공한 후 마음이 변해서 동의를 철회할 경우, 검체가 익명화(귀하와 귀하의 검체 간의 연결이 존재하지 않음)되지 않았다면 귀하의 검체는 귀하의 요청에 따라 즉시 폐기될 것이며 더 이상 정보수집이 되지 않을 것입니다. 만약 익명화된 경우라도 귀하가 지정한 보존기간에 따라 폐기될 것입니다.

8. 자유의사에 의한 연구 참여 동의 및 철회

- 본 연구에 참여할지 여부는 전적으로 귀하의 선택에 의한 것이며 참여하지 않을 경우에도 전혀 불이익은 없습니다. 또한 참여에 동의한 이후에도 언제라도 아무런 불이익 없이 연구 참여를 중단할 수 있습니다. 동의 철회를 원할 경우 귀하의 보존된 검체 및 조사된 자료는 폐기하도록 요청하실 수 있으며 이 경우 이미 연구에 사용된 정보와 자원을 제외하고 모든 잔여 검체 및 자료는 적절한 절차에 따라 폐기됩니다.

9. 개인정보 보호

- 만약 귀하가 본 연구에 참여하신다면 본 연구에서는 귀하의 개인정보(성명과 같은 개인 식별정보 및 건강에 관한 정보 등)를 수집하게 됩니다. 이렇게 수집된 개인 정보는 관련 법규에 따라 엄격하게 관리되며 연구에 관련된 담당자만이 수집된 자료에 접근할 수 있습니다. 수집된 개인정보 중 개인식별정보는 연구에 직접 이용되거나 필요한 정보가 아니며 연구로 인해 획득되는 검체 및 임상 자료와 귀하를 연결하기 위한 목적으로만 사용됩니다. 귀하의 개인정보는 연구 목적을 달성할 때까지 사용하게 되며 수집된 정보는 개인정보보호법에 따라 적절히 관리됩니다.

10. 연구대상자 동의

- 본인은 본 동의서의 내용에 대해 충분히 설명을 들었고 그 내용을 잘 이해하였으며 자발적으로 이 연구에 참여하는 것에 동의합니다.
- 본인은 본인의 정보와 검체가 질병 연구목적을 위하여 이용되는 것에 동의합니다.
- 본인은 언제든지 자유롭게 본 연구참여를 거절할 수 있으며 또한 이로 인하여 본인의 진료나 법적인 권리에 어떤 불이익도 없다는 것을 설명 받았으며 또한 참여에 동의한 이후에도, 언제라도 이 동의를 철회할 수 있음을 이해합니다.
- 본인은 본 연구를 위한 본인의 개인정보 수집 및 이용에 동의합니다.
- 본인은 “연구과제 대상자 동의서”에 서명 후, 본 설명문 및 연구과제 대상자 동의서의 사본을 제공받을 것임을 알고 있습니다

아래 귀하의 서명은 이 연구에 참여함을 허락하며 귀하의 혈액이 이 연구목적을 위해 사용될 것임을 의미합니다.

* 만 18세 미만의 연구대상자의 경우 법정대리인도 동의서에 서명해야 합니다.

연구대상자 :

(성명) (서명) (날짜) 년 월 일

법정 대리인(필요 시):

(성명) (서명) (날짜) 년 월 일
(연구대상자와의 관계)

연구자:

(성명) (서명) (날짜) 년 월 일

17. 피해자 보상에 대한 규약

임상시험과 관련하여 발생한 손상에 대한 연구대상자의 치료비 및 치료방법 등을 제공하여 원칙과 절차를 수립하여 제시함. 피해자 보상에 대한 규약에는 보상원칙과 보상이 되지 않는 경우에 대한 원칙, 보상수준에 대한 기준을 포함한다. 이 규약에는 연구대상자 보상사유, 보상요건, 보상 제외사유, 보상기준, 보상절차, 적용 범위 등을 작성한다.

예시)

해당 임상시험은 정맥혈액 검체를 이용한 체외진단용 의료기기의 임상적 유효성 평가를 목적으로 하는 임상시험으로 연구대상자에게 발생할 피해가 없으므로 연구대상자 보상 규정은 없음.

18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

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

예시)

본 임상시험이 종료된 후 연구대상자는 이후의 진료에 대하여 병원에서 진행하던 치료 절차가 임상시험 참여 전과 다름없이 진행되며, 이후의 치료비는 연구대상자가 지불하여야 한다.

19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

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

예시)

가. 임상시험 실시기관

임상시험실시기관의 장은 해당 임상시험의 실시에 필요한 임상시험실, 설비와 전문 인력을 갖추어야 하고, 긴급 시 필요한 조치를 취할 수 있도록 하는 등 해당 임상시험을 적절하게 실시할 수 있도록 하여야 함.

나. 임상시험심사위원회

(1) 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)는 국내 법규/관례에 따라 구성되어 있어야 함. 임상시험심사위원회는 연구대상자의 권리, 안전, 복지를 보호해야 하며, 취약한 환경에 있는 연구대상자가 임상시험에 참여하는 경우에는 그 이유의 타당성을 면밀히 검토 하여야 함.

(2) 임상시험심사위원회는 임무를 수행함에 있어 연구대상자의 시험참가 동의를 적절하게 얻어지지 않았거나 임상시험이 임상시험계획서에 따라 진행되지 않은 경우 또는 중대한 이상사례/의료기기이상반응이 나타난 경우에는 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 중지 명령 등 필요한 조치를 시험책임자에게 할 수 있음.

다. 시험자

- (1) 시험자(Investigator)라 함은 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 말함. 시험자는 의뢰자와 합의되고 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장의 승인을 득한 임상시험 계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 함.
- (2) 임상시험 중 또는 임상시험 이후에도, 시험자는 임상적으로 의미 있는 실험실적 검사치의 이상을 포함하여 임상시험에서 발생한 모든 이상사례에 대해 연구대상자가 적절한 의학적 처치를 받을 수 있도록 조치하여야 하고, 시험자가 알게 된 연구대상자의 병발 질환에 대해 의학적 처치가 필요한 경우 이를 연구대상자에게 알려주어야 함.
- (3) 시험자는 임상시험계획을 정확히 분석 및 숙지하고, 대상 연구대상자의 문제점을 적극적으로 대응함.

라. 의뢰자

- (1) 임상연구의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임을 갖고 있는 자로 통상의료기기 임상시험의 경우 의료기기 제조업자(수입자를 포함한다)를 말함.
- (2) 임상시험대상, 시험방법, 증례보고서의 서식과 내용 등이 임상시험 계획서의 절차에 따라 이루어지도록 하여야 함
- (3) 의뢰자의 점검 계획과 절차는 임상시험의 중요도, 연구대상자 수, 임상시험의 종류와 복잡성, 연구대상자에게 미칠 수 있는 잠재적인 위험의 정도 및 이미 확인된 임상시험 실시상의 문제점 등에 따라 결정되어야 함.

마. 모니터링

- (1) 모니터링(Monitoring)이라 함은 임상시험 진행 과정을 감독하고, 해당 임상시험이 임상시험 계획서, 표준작업지침서, 임상시험 실시기준 및 관련 규정에 따라 실시, 기록 되는지 여부를 검토, 확인하는 활동을 말함.
- (2) 임상시험에 대한 모니터링은 임상시험 모니터요원의 정기적인 임상시험 실시기관 방문과 전화 등을 통해서 이루어 질 것임.
- (3) 또한, 임상시험 모니터요원은 임상시험 진행과정을 잘 살피고, 문제가 있을 경우 시험자와 상의함.

바. 임상시험계획서의 변경

- (1) 임상시험계획서를 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장으로부터 승인 받은 후, 시험절차가 광범위해지거나 위험도가 높아지거나 연구대상자 선정기준에 변화가 있거나 추가적인 안전성 정보로 인해 임상시험계획서를 변경하는 경우에는 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장의 승인을 받아야 함.
- (2) 임상시험계획서를 수정할 때에는 개정 일자, 개정 이유, 개정 내용 등을 기록하여 보관하여야 함.
- (3) 시험자는 연구대상자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장의 변경승인 이전에는 계획서와 다르게 임상시험을 실시하여서는 안 됨. 만일 연구대상자에게 발생한 즉각적 위험요소를 제거하기 위해 임상시험심사위원회의 승인을 얻기 전에 이러한 임상시험 계획서의

변경을 적용하게 되는 경우, 가능한 한 빨리 변경에 대하여 임상 시험 심사위원회(사후검토 승인을 위하여), 의뢰자, 식품의약품안전처장에게 제출하여야 함. 그리고 임상시험심사위원회 위원장이 나 간사가 승인한 문서를 의뢰자에게 보내야 함.

- (4) 임상시험에 영향을 주지 않는 사소한 수정이나 명시는 승인이 반드시 필요한 것은 아니며 행정상 변경이 필요함.

사. 연구대상자 동의

- (1) 연구대상자 동의(Informed Consent)라 함은 연구대상자가 임상시험 참여 유무를 결정하기 전에 연구대상자를 위한 설명서를 통해 해당 임상시험과 관련된 모든 정보를 제공받고, 서명과 서명 날짜가 포함된 문서를 통해 본인이 자발적으로 임상시험에 참여함을 확인하는 절차를 말함.
- (2) 연구대상자 본인 또는 대리인이 동의서 서식, 연구대상자설명서 및 기타 문서화된 정보를 읽을 수 없는 경우에는 공정한 입회자가 동의를 얻는 전 과정에 참석하여야 함.
- (3) 동의를 얻기 전에 시험자는 연구대상자 또는 대리인이 임상시험의 세부 사항에 대해 질문하고 해당 임상시험의 참여 여부를 결정할 수 있도록 충분한 시간과 기회를 주어야 하며, 모든 임상시험 관련 질문에 대해 연구대상자 또는 대리인이 만족할 수 있도록 대답해 주어야 함.

아. 연구대상자 기록의 비밀보장

- (1) 연구대상자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상 시험의 결과가 출판될 경우에도 연구대상자의 신원을 비밀 상태로 유지함.
- (2) 본 임상시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 임상시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 연구대상자의 기록을 열람할 수 있음. 시험자는 본 임상시험 계획서에 서명함으로써, 국내의 법규와 윤리적 측면에서 임상시험 의뢰자 또는 모니터 및 점검자가 연구대상자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 검토하거나 복사할 수도 있음을 인정한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 함.
- (3) 증례기록서 등 임상 시험에 관련된 모든 서류에는 연구대상자 이름이 아닌 연구대상자 식별코드(일반적으로 연구대상자 이니셜)로 기록하고 구분함.

자. 자료의 품질보증 및 기록의 보존

- (1) 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록을 잘 보존하도록 하여야 하며 보안을 유지하도록 함. 제조허가·수입허가 또는 그 변경허가를 위한 임상시험 관련 자료는 허가일로부터 3년간 보존하도록 하고, 그 밖의 임상시험 관련 자료는 임상시험이 끝난 날부터 3년간 보존하도록 함. 다만, 식품의약품안전처장이 지시하거나 시험책임자가 필요하다고 판단한 경우에는 보관기간을 연장할 수 있음.

20. 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 하기 위하여 필요한 사항

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

(예시)

가. 임상시험용 의료기기의 사용 및 관리

임상시험용 의료기기는 해당 임상시험실시기관의 장이 지정한 자가 관리함. 임상시험용 의료기기는 기재사항에 기술되어 있는 대로 취급, 저장하며 “임상시험용”이라는 문구가 있어야한다. 임상시험용 의료기기 관리자는 임상시험에 사용되는 의료기기에 대해 인수, 재고관리, 반납 등의 업무를 수행하고 관련 기록을 유지하여야 함.

나. 임상시험용 의료기기의 공급과 취급

- (1) 의뢰자는 임상시험계획서에 대한 임상시험심사위원회와 식품의약품 안전처장의 승인을 얻기 이전에는 임상시험용 의료기기를 관리자 등에게 공급해서는 안 됨.
- (2) 의뢰자는 임상시험용 의료기기의 인수·취급·보관 및 미사용 의료기기를 연구대상자로부터 반납받거나 의뢰자에게 반납하는 방법에 관한 지침을 마련하여 시험책임자 및 관리자 등에게 주어야 하며, 임상시험용 의료기기의 공급, 인수, 반납 및 폐기에 관한

기록을 작성·보관하여야 함.

- (3) 의뢰자는 임상시험용 의료기기를 적시에 공급하여야 하며, 임상시험기관으로의 공급, 임상시험기관의 인수, 임상시험기관으로부터의 반납 및 폐기에 관한 기록을 작성·보관하여야 함.
- (4) 의뢰자는 임상시험용 의료기기에 고장 등 문제가 발생하거나 임상시험의 완료 (조기종료를 포함한다) 및 임상시험용 의료기기의 사용기한의 또는 유효기한의 만료 등의 사유로 임상시험용 의료기기를 회수해야 하는 경우에 대한 절차를 마련하고 임상시험용 의료기기의 회수내용을 기록하여야 함.

액상생검 (Liquid Biopsy)을 이용한 동반진단 의료기기 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인(민원인 안내서)

발행처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
발행일	2018년 2월
발행인	이선희
편집위원장	오현주
편집위원	이원규, 조양하, 류승렬, 정진백, 안영욱, 양원선, 우승민, 이용경, 황선진, 서두원, 남미향, 김현홍, 손미진, 백승엽, 배은경, 김윤영
문의처	28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 체외진단기기과 전화: 043-719-4654 팩스: 043-719-4650

28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187
오송보건의료행정타운
식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
의료기기심사부 체외진단기기과
TEL : 043)719-4654 FAX : 043)719-4650
<http://www.mfds.go.kr/medicaldevice>



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원