

등록번호
안내서-1137-01


청결·세상

국민의 내일을 위한 정부혁신
보다 나은 정부 

고위험성 감염체 체외진단시약 성능평가 가이드라인(민원인 안내서)

2021. 7. 30

 식품의약품안전처

 식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

고위험성 감염체 제외진단시약 성능평가 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.	
<p>상기 사항에 대하여 확인하였습니다.</p> <p>2021년 7월 30일</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;"> <p>담당자 확 인(부서장)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>이 용 경 이 원 규</p> </div> </div>		

본 안내서는 고위험성 감염체 진단시약 허가심사 시 요구되는 성능평가 자료의 요건을 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 2021년 7월 30일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ 민원인 안내서란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 민원인 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 체외진단기기과에 문의하시기 바랍니다.

- 전화번호 : 043-719-4653~4665

- 팩스번호 : 043-719-4650



목 차

I. 개 요	1
1. 목적 및 적용 범위	1
2. 용어의 정의	2
3. 관련 규정	7
II. 유전자 검사 제품	8
1. 분석적 성능시험에 관한 자료 요건	8
2. 분석적 성능시험에 관한 자료	11
3. 임상적 성능시험에 관한 자료 요건	33
4. 임상적 성능시험에 관한 자료	38
III. 면역 검사 제품	43
1. 분석적 성능시험에 관한 자료 요건	43
2. 분석적 성능시험에 관한 자료	43
3. 임상적 성능시험에 관한 자료 요건	61
4. 임상적 성능시험에 관한 자료	61
IV. 기 허가제품과 상관성 평가	66

1 목적 및 적용범위

1. 목적

본 가이드라인(민원인 안내서)은 고위험성 감염체를 진단하기 위해 사용되는 체외진단의료기기의 허가심사 시 요구되는 성능시험에 대한 참고자료로 허가 신청자 또는 허가심사 업무 관련자의 이해를 돕는 것을 목적으로 한다. 이 가이드라인에서 언급되는 고위험성 감염체는 ‘체외진단의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정’에서 정하고 있는 고위험성 감염체 유전자 또는 면역검사시약의 정의에 해당되는 감염체를 말한다.

2. 적용 범위

본 가이드라인(민원인 안내서)은 고위험성 감염체 진단에 도움을 주거나 보조적으로 사용하는 체외진단의료기기의 허가심사 시 제출되는 자료 중 성능시험을 안내하기 위하여 작성된 것으로 본문에 기재된 예시는 허가 신청 시 이해를 돕기 위해 제공된 정보이므로 신청 업체는 신청하고자 하는 체외진단의료기기에 적합한 자료를 제출하여야 한다. 또한, 본문 예시에 미기재된 4등급 고위험성 감염체 진단시약, 인플루엔자 바이러스, 코로나19 체외진단의료기기와 같이 별도로 정한 경우는 해당 가이드라인의 안내 사항을 우선적으로 고려하여야 하며, 해당 가이드라인에 미 기재된 내용은 이 가이드라인의 내용을 참고할 수 있다.

2 용어의 정의

1) 간섭 (Interference)

분석 물질의 농도나 강도가 명백함에도 검출시약이나 신호 자체에 비특이적으로 반응하는 물질의 존재로 인해 일어나는 인위적인 증가나 감소를 말함. 검출 시스템의 비특이성에서 기인하기도 하고, 반응지시약 반응의 억제, 분석 대상(효소)의 억제, 또는 검체에 의해 발생하는 바이어스의 다른 원인에 기인하기도 한다.

2) 검출한계 (Limit of Detection, LoD)

검출될 수 있는 분석 물질의 최소량(CLSI EP17, 규정된 확률로 검출 가능한 검체의 측정물질의 최소량)

3) 공란한계 (Limit of Blank, LoB)

[정해진 확률(α) 조건하에서] 공시료로부터 관측될 수 있는 최고 측정결과(CLSI EP17, 영점대조 한계, 영점대조 검체에서 관찰될 수 있는 가장 높은 측정결과)

4) 정량한계 (Limit of quantitation, LoQ)

제시된 실험 환경하에서 규정된 정확도로, 정량적으로 측정될 수 있는 물질 속 측정량의 최저값(CLSI EP17, 총 오차 혹은 바이어스 및 정밀도의 독립적 요구사항으로써 정량적으로 측정될 수 있는 물질 속 측정량의 최저값)

5) 교차반응 (Cross-reactivity)

항원 이외에 공유되거나 유사한 또는 동일한 항원 결정기를 가진 항원과 항체와 특이적으로 반응하는 현상

6) 대조물질 (Control / Control material)

정도 관리를 위해 이용되는 기기, 액체, 또는 동결건조 물질

7) 특이도 / 분석적 특이도 (Analytical specificity)

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

8) 비특이도 (Non-specificity)

분석하려는 물질 외에 다른 물질과 항원이 반응하는 정도로 보통 분석물질이 아닌 물질에 결합하고 반응하는 항체, 효소, ionophore, 시약에 의해 발생한다.

9) 보정물질 (Calibration material / Calibrator)

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

- 가) 보정물질에서 분석물질 양은 그의 제조과정에서 확인된 한계(limit) 내에 있으며, 분석법의 반응과 측정되는 특성과의 관계를 설정하는데 사용될 수 있다.
- 나) 보정물질은 국가 또는 국제 표준물질이나 참고 물질에 소급성을 가져야 한다.
- 다) 분석물질의 다른 양을 갖는 보정물질은 보정 곡선을 설정하는데 사용될 수 있다.
- 라) “일차”와 “이차 표준”이란 용어는 보정물질을 지칭하는 용어로 WHO와 ISO에서 사용되고 있다.

10) 신뢰구간 (Confidence interval)

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

11) 양성예측도 (Positive predictive value)

표적 질환(참조표준 검사법에 의해 결정되는)을 가지고 있는 환자에서 양성 결과를 보이는 비율. 정량검사가 정해진 기준보다 높은 값일 경우 환자가 의학적 결정을 하는 대상군이거나(검사법이 정량화된 검사와 연관된 질병이 있는 것으로 알려진 환자를 진료하는데 이용될 경우) 질병이나 질병의 특정 상태에 해당할(검사가 진단에 이용될 경우) 확률

[PPV= 진양성 결과 (TP) / (진양성 결과 (TP)+위양성 결과 (FP))]

양성예측도(PPV)는 반드시 관심대상 조건(참조표준에 의해 결정되는)의 유병률에 맞추어 해석해야 한다. PPV의 추정값은 $100 \times TP / (TP + FP)$ 로 계산된다. 만약 검사가 100% 특이도를 보인다면, PPV는 100% (양성결과를 보이는 모든 대상은 표적 질환을 가진다.)이다.

12) 음성예측도 (Negative predictive value)

음성 검사 결과를 보이는 환자가 질환이 없거나 검사가 감지하도록 고안된 다른 특징을 가지지 않을 우도. 정량검사가 정해진 기준보다 낮은 값일 경우 환자가 의학적 결정을 하는 대상군이 아니거나(검사법이 정량화된 검사와 연관된 질병이 있는 것으로 알려진 환자를 진료하는데 이용될 경우) 질병이 없을(검사가 진단에 이용될 경우) 확률

[NPV=진음성결과(TN)/(진음성결과(TN)+위음성결과(FN))]

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

질병이나 증상이 없는 상태에서 이를 시사하는 양성검사결과

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

질병이나 증상이 없는 상태에서 이를 시사하는 음성검사결과

15) 인체 유래물

인체로부터 수집하거나 채취한 조직, 세포, 혈액, 체액 등 인체 구성물 또는 이들로부터 분리된 혈청, 혈장, 염색체, DNA, RNA, 단백질 등을 말한다.

16) 임상적 민감도(Clinical Sensitivity)

특정 질환을 가지고 있는 사람들 중 검사 결과가 양성으로 나오는 비율

가) 임상적 진양성을 임상적 진양성과 위음성의 합으로 나눈 비율.

나) 질환은 검사와 독립적인 기준에 의해 정의되어야만 한다.

다) 임상적 민감도(미국)는 진단민감도(유럽, diagnostic sensitivity)와 동의어다. 특정 질환을 가지고 있는 환자 중 양성 검사결과 비율

17) 임상적 특이도(Clinical Specificity)

특정 질환을 가지고 있지 않은 사람들 중 검사 결과가 음성으로 나오는 비율로 질병이나 어떤 상태를 가지지 않는 대상군에서 음성결과를 보고할 수 있는 능력

가) 임상적 진음성을 임상적 진음성과 위양성의 합으로 나눈 비율

나) 임상적 특이도(미국)는 진단특이도(유럽, diagnostic specificity))와 동의어다.

18) 잔여 검체(Left-over Specimen)

의료기관에서 진단 또는 치료 목적으로 사용하고 남아 있거나 특정한 연구 목적으로 채취되어 사용하고 남은 인체에서 유래한 검체 중 다른 목적으로 2차적으로 사용할 것에 대하여 검체제공자로 부터 포괄적인 동의를 받은 검체를 말한다.

19) 재현성 (Reproducibility)

다른 측정조건에서 수행된 동일한 측정물의 결과값 사이의 일치도의 근접성

20) 정밀도 (Precision)

규정된 조건 하에서 얻어진 독립적인 검사결과들 가운데 일치도의 근접성. 정밀도는 전형적으로 숫자 값으로 표현되지 않지만 비정밀도(imprecision, 반복 측정값 결과들의 표준편차 또는 변이계수)라는 용어로 정량적으로 표현된다. 규정된 조건하에서 얻는 별개의 검사 결과 간의 일치도. 정밀도는 무작위 오차의 분포에만 의존하며, 참값 또는 특정 값과 관련이 없다.

21) 정확도 (Accuracy)

“측정치”와 “참” 값 사이의 일치도 평가. 정확도로부터 벗어나는 것에 관해 정량화 가능하며, 계통오차 또는 바이어스로 표현한다.

22) 직선성 (Linearity)

실험 검체에 있는 분석물질의 농도[양]에 정비례하는 측정값(농도, 양)결과를 제공할 수 있는 능력

23) 조합체외진단의료기기

- 가) 2가지 이상의 체외진단시약으로 구성되어 하나 이상의 검사를 할 수 있는 체외진단시약
- 나) 2가지 이상의 체외진단장비가 모여 하나의 체외진단장비가 되는 것으로서 복합적인 기능을 발휘하는 체외진단장비(제조사가 동일한 2가지 이상의 체외진단장비가 연결된 것으로 연속하여 다른 체외진단 검사를 실시하는 것을 포함)

24) 한벌구성체외진단의료기기

2가지 이상의 체외진단의료기기 등이 하나의 포장단위로 구성된 체외진단의료기기

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

- 가) 하나 또는 그 이상의 특성 값이 충분히 균일하고 기구의 보정, 측정방법의 평가 또는 물질에 값을 할당하기 위해서 사용되는 물질
- 나) 인증참고물질(CRM) : 기술적으로 입증된 과정에 의해 공인되었고 인증서나 다른 인증기관에 의해 발행된 서류가 있거나 추적 가능한 하나 또는 그 이상의 값을 갖는 참고물질
 - a) 인증참고물질(CRM)은 ‘인증서가 있는 참고물질로서 하나 또는 그 이상의 특성 값이 절차에 따라 공인되며, 그 절차는 특성 값이 표현되는 단위의 정확한 구현에 대한 추적을 할 수 있고, 그것에 대해 각 공인된 값은 신뢰의 명시된 수준에서의 불확실성과 함께 한다.’ 라고 정의한다.
 - b) 표준참고물질(SRM)은 인증참고물질(CRM)의 한 이름으로서 과거에 국립표준원(NBS)으로 알려졌던 미국정부기관으로, 국립표준기술연구소(NIST)에 의해 인증되고 배포되는 인증참고물질의 상품명이다.

26) 참조표준 (Reference standard)

진단하고자 하는 질병이나 특정 상태의 유무를 확인하기 위해 사용되는 최선의 방법(관심 조건이나 특징의 있음 또는 없음을 결정하는 가장 유용한 방법).

- 가) 참조표준은 단일 검사방법 또는 다수의 검사방법과 기술을 조합한 것으로 임상 추적조사를 포함할 수 있다.
- 나) 참조표준은 분석 시스템의 진보로 발전할 수 있으며, 주어진 상황에서 규제기관의 참조표준과 다를 수 있다.

27) 측정가능범위 (Analytical measurement range, AMR)

일상적인 측정 과정의 일부가 아닌 희석, 농축, 또는 기타 전처리 없이 어떤 검사법이 검체에서 직접 측정할 수 있는 분석물질 값의 범위

28) 판정기준치 (Cut-off value)

결과가 임상적 또는 분석적 결정점(decision point)의 위 또는 아래에 있는지(양성 또는 음성)

결정하는데 사용되는 측정물질의 정량값

29) 반복성(Repeatability)

반복성 평가 조건(동일 시험법, 동일 시험자, 동일 측정시스템, 동일 시험조건, 동일 장소에서 짧은 기간동안 동일 또는 유사한 물질을 반복하여 측정하는 것)하에 측정된 정밀도

30) 총 오차(Total Error, TE)

분석 결과의 정확도에 영향을 줄 수 있는 일련의 정의된 정밀도 및 바이어스 오차가 미치는 복합 영향

3 관련 규정

- 「체외진단의료기기법」 제4조 (다른 법률과의 관계)
- 「체외진단의료기기법」 제5조 (제조업의 허가 등)
- 「체외진단의료기기법」 제11조 (수입업허가 등)
- 「체외진단의료기기법 시행규칙」 제6조 (제조허가의 절차 및 방법 등)
- 「체외진단의료기기법 시행규칙」 제8조 (제조인증의 절차 및 방법 등)
- 「체외진단의료기기법 시행규칙」 제9조 (제조신고의 절차 및 방법 등)
- 「체외진단의료기기법 시행규칙」 제26조 (수입허가 등의 절차 및 방법 등)
- 「체외진단의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」
- 「체외진단의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」
- 「의료기기의 안정성 시험 기준」

1 분석적 성능시험에 관한 자료 요건

1. 분석적 성능을 확인하기 위한 자료는 다음과 같다.

가. 분석적 민감도(판정기준치(cut-off value), 최소검출한계, 측정범위 등)

나. 분석적 특이도(교차반응 등)

다. 정밀도(반복, 재현성 등)

라. 정확도

2. 분석적 성능에 관한 첨부자료의 요건은 다음과 같다.

가. 「의료기기법」 제27조에 따라 식약처장이 지정한 시험 검사기관에서 발급한 **시험성적서**

나. 해당 체외진단시약에 대하여 경제협력개발기구(OECD) 회원국에 허가 당시 제출되어 평가된 **시험성적서**로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록기관이 제출받아 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료

다. 「체외진단의료기기 제조 및 품질관리기준」(식품의약품안전처 고시) 또는 이와 동등 이상의 규격에 따른 제조사의 품질관리시스템 하에서 실시된 **시험성적서**

라. 대학 또는 연구기관 등 국내·외의 전문기관에서 시험한 것으로서 해당 전문기관의 장이 발급하고 그 내용(전문기관의 시험시설 개요, 주요설비, 연구인력 구성, 시험자의 연구경력 등을 포함한다)을 검토하여 타당하다고 인정할 수 있는 **시험성적서**

3. 제조사의 품질관리시스템 하에서 실시한 시험성적서에는 다음의 항목이 포함되어야 한다.

가. 업체 명 및 주소

나. 시험성적서의 일련번호 및 각 페이지와 전체 페이지 번호

다. 시험 대상에 대한 명칭 및 정보

1) 품목명 및 모델명, 상품명과 저장 조건 등

2) 검체 및 시험에 사용된 표준물질의 정보, 저장 조건 등

- 라. 시험일자(기간)
- 마. 시험성적서 발급 일자
- 바. 시험성적서에 대한 책임있는 자의 서명 또는 직인
- 사. 시험방법과 기준
- 아. 시험결과 및 결론
- 자. 시험 환경요인(시험결과에 영향을 주는 경우에 한함)

4. 성능에 관한 자료로 대학 또는 연구기관 등 국내외 전문기관에서 발행한 시험성적서를 제출하는 경우에는 시험성적서의 신뢰성을 확보할 수 있는 다음의 자료를 제출한다.

- 가. 시험기관의 명칭 주소
- 나. 시험검사 의뢰 업체명, 대표자 및 주소
- 다. 시험성적서의 일련번호 및 각 페이지와 전체 페이지 번호
- 라. 시험 대상에 대한 명칭 및 정보
 - 1) 품목명 및 모델명, 상품명과 저장 조건 등
 - 2) 검체 및 시험에 사용된 표준물질의 정보, 저장 조건 등

- 마. 시험접수일자 또는 시험일자(기간)
- 바. 시험성적서 발급일자
- 사. 시험성적서에 대한 책임 있는 자의 서명 또는 직인
- 아. 시험방법 및 시험기준. 단, 규격이 없는 경우 이에 대한 설정 사유
- 자. 시험결과 및 결론
- 차. 시험 환경요인(시험결과에 영향을 주는 경우에 한함)

5. 추가 제출자료(대학 또는 연구기관 등 국내외 전문기관에서 시험한 자료의 경우)

- 가. 시험시설개요 : 전문기관의 명칭, 주소, 인증현황, 검사기능 분야, 연구인력 구성, 주요설비 목록 등을 기재한다.
- 나. 주요설비 : 시험검사에 사용된 장비명칭, 장비사양, 검·교정 기록서 등에 대한 사항이 기재되고 관련 증빙자료를 함께 제출한다.
- 다. 연구인력 구성 : 시험검사를 실시한 전문기관 담당부서에 속한 연구인력에 대한 정보를 기재한다.

라. 시험자의 연구경력 : 시험검사를 실시한 시험자가 해당 검사를 실시하기에 적합한 전공, 경력 등을 가지고 있는지에 대해 기재하고, 해당 전문기관에서 규정한 요건에 적합한 시험자가 시험하였는지에 대한 자료를 제출한다.

2 분석적 성능시험에 관한 자료

※ 분석적 성능시험에 관한 자료 작성 시 다음의 사항을 참고한다.

1. 분석적 민감도

- 정량제품의 경우 공란한계(Limit of Blank, LoB), 최소검출한계(Limit of detection, LoD), 정량한계(Limit of Quantification, LoQ), 직선성, 측정범위를 평가하고 설정 배경을 제시한다.
- 양성과 음성으로 판정하는 판정기준치(cut-off value)가 있는 정성(또는 반정량) 제품의 경우 판정 기준치 설정 근거를 제시한다. 정성 제품의 경우 제품의 특성상 분석적 민감도 시험 항목 중 일부에 대하여 시험을 수행하지 않을 수 있으나, 일반적으로 최소검출한계에 대한 평가는 수행한다.

가. 공란한계(Limit of blank, LoB) 및 최소검출한계(Limit of detection, LoD)

1) 일반사항

- 가) 제품 사용목적에 기재된 것과 동일한 기질의 시료를 사용하여 측정하는 것을 원칙으로 한다.
 - 사용목적에 기재된 검체의 종류(예, 비인두 도말, 객담, 소변, 혈장 등)가 여러 가지일 경우 각 기질별로 측정을 수행한다.
- 나) 호환되는 기질(matrix)로 희석하거나 분석 대상 물질을 일정량 첨가한 시료를 낮은 농도 시료로 이용할 수 있다.
- 다) 시료에서 핵산을 추출하는 시약 및 측정 장비(PCR 장비)에 대하여 기재한다.
 - 기인증된 핵산추출시약을 사용해야 하고, 시약별로 시험한 자료를 제출해야 한다.
 - 여러 개의 유전자증폭장치를 사용할 경우, 장비별로 시험한 자료를 제출해야 한다.
- 라) 세균이나 바이러스의 핵산을 검출하는 제품의 경우, 세균이나 바이러스 양(예, PUF/ml, CFU/ml 등)이 정확히 알려진 물질 또는 표준물질(reference material)을 이용하여 평가할 것을 권장한다.
- 마) 검체를 수송배지에 보관하는 경우, 수송배지별로 평가한 자료를 제출해야 한다.

2) 시험물질

가) 각 검체 종류별로 최소 4개의 각각의 개별 공시료(blank)와 저농도 양성 시료(low level)로 시험하는 것을 권장한다.

- 최소검출한계 시험에 사용되는 저농도 시료의 경우, 시험방법에 따라 검체 수가 달라질 수 있다.

나) 저농도 시료의 경우 고농도 시료를 동일한 기질로 희석하거나, 공시료에 측정 물질을 첨가하여 제작할 수 있다.

다) 공시료는 측정물질이 없는 환자 검체를 사용하는 것이 원칙이다.

- 단, 사람(또는 환자)의 검체와 성능이 유사하다는 것이 시험을 통해 확인된 경우에는 생리 식염수(saline), 물(water), 단백질액(protein solution) 등을 공시료로 사용할 수 있다.

3) 시험방법

가) CLSI-EP17 최신 지침에 따라 평가하는 것을 권장한다.

- CLSI-EP17-A2에 따르면, 공란한계와 최소검출한계를 평가하는 3가지 방법이 아래와 제시되어 있고 각각 시험방법의 일반적 적용대상 및 장단점이 기술되어 있으니 신청제품에 가장 적합한 방법을 선택하여 시험할 것을 권장한다.

• 공란한계 및 최소검출한계 평가 시험법(CLSI EP17-A2)

시험방법	공란한계	최소검출한계	적용 예시
전통적(Classical) * EP17-A 제시 방법	○	○	화학 또는 면역화학 측정법을 이용하는 방법에 널리 적용
정밀도 프로파일 (Precision profile)	×	○	정밀도 측정결과가 추정된 최소검출한계 범위에 중대한 변경을 주는 경우 적용 가능 (단, 정밀도 시험 시 검출가능한 측정 범위보다 더 넓은 범위로 시험을 수행해야 함)
프로빗 (Probit)	×	○	모든 공시료 또는 음성 검체를 일반적으로 음성으로 판정하는 감염체를 유전자검사법으로 시험하는 제품에 적용 가능

- CLSI EP17-A2에서 제시하는 공란한계와 최소검출한계 평가(Evaluation) 방법은 다음과 같다.

	전통적(Classical) * EP17-A 제시 방법	정밀도 프로파일 (Precision profile)	프로빗 (Probit)
로트 수	2개	2개	2개
장비	1대	1대	1대
시험기간	3일	5일	3일
공시료 수	4개	5개 검체 (추정되는 LoB~10×LoB)	30개 음성 환자 검체
저농도 시료 수	4개		농도를 아는 양성 검체 3 개를 5개 농도로 희석한 검체(총 18개 농도 검체)
시험방법	검체 당 2반복(각 검체로트, 시험일, 장비 당)하여 로 트당 60번 반복시험 결과 도출	검체 당 5회 반복(시험 일, 장비당)하여 검체당 40회 및 로트당 50회 반 복시험 결과 도출	· 음성검체: 검체당 2반복 (검체별, 로트별) · 양성검체: 검체당 20회 반복(희석검체별, 양성 검체별, 로트별)

나) 시험에 사용한 시료 종류와 준비과정(기질, 시료 수, 측정횟수, 시료에 포함된 분석물질의 농도, 농도를 확인한 방법 등)을 상세히 기술한다.

- 신청제품의 사용방법에 따라 시험을 수행한다.

다) 시험방법은 참고한 문헌 기호를 인용하여 요약 제출할 수 있다.

4) 결과제시

가) 통계적으로 유효한 공란한계와 최소검출한계를 제시하고, 설정에 사용된 시료 종류, 시료 수, 반복횟수, 계산법 등을 함께 제시한다.

나) 두 개 이상의 로트를 사용하는 경우에는 시약의 로트별 공란한계와 최소검출한계값과 전체 시험결과를 종합한 공란한계와 최소검출한계를 각각 제시한다.

- 2개~3개 로트로 시험하는 경우에는 각 로트별로 산출된 공란한계와 최소검출한계 중 가장 높은 값을 신청제품의 공란한계와 최소검출한계로 정할 수 있다.

- 4개 이상 로트로 시험하는 경우에는 모든 시험결과를 종합하여 신청제품의 공란한계와 최소검출한계로 정할 수 있다.

다) 측정결과의 정규성 검토를 수행하고 해당 결과에 따라 모수적 또는 비모수적 방법으로 공란한계와 최소검출한계를 추정하는 것을 권장한다.

- 단, 프로빗 시험방법의 경우 추정한 공란한계가 ‘0(zero)’ 라는 것을 확인해야 한다.

라) 시험결과는 pfu/ml, copy number, IU/ml 등의 단위로 제시할 수 있으며 해당 농도에서의 Ct값을 함께 제시해야 한다.

- 시험결과의 유효성을 확인하기 위해 각 시험의 내부대조물질, 양성 및 음성대조물질의 시험결과를 함께 제시한다.

마) 검체의 종류가 다른 경우 종류별로 시험결과를 제시한다.

나. 정량한계(Limit of Quantitation)

1) 일반사항

가) 일반적으로 정성검사의 경우 생략할 수 있다.

나) 신청제품의 사용목적에 기재된 검체와 동일한 기질의 시료를 사용하여 측정한다.

다) 호환되는 기질로 희석하거나 분석 대상 물질을 일정량 첨가한 시료를 사용할 수 있다.

라) 유전자 제품의 경우 검체에서 핵산을 추출하는 시약 및 측정장비에 대하여 기재한다.

마) 시료에서 핵산을 추출하는 시약 및 측정 장비(PCR 장비)에 대하여 기재한다.

- 기인증된 핵산추출시약을 사용해야 하고, 시약별로 시험한 자료를 제출해야 한다.

- 여러 개의 유전자증폭장치를 사용할 경우, 장비별로 시험한 자료를 제출해야 한다.

바) 세균이나 바이러스의 핵산을 검출하는 제품의 경우, 세균이나 바이러스 양(예, PUF/ml, CFU/ml 등)이 정확히 알려진 물질 또는 표준물질(reference material)을 이용하여 평가할 것을 권장한다. RNA 바이러스를 검출하는 제품의 경우 플라스미드 DNA(plasmid DNA)는 표준물질로 사용할 수 없다.

마) 검체를 수송패지에 보관하는 경우, 수송패지별로 평가한 자료를 제출해야 한다.

2) 시험물질

가) 각 검체 종류별로 최소 4개의 각각의 저농도 양성 시료(low level)로 시험하는 것을 권장한다.

- 저농도 양성 시료의 경우 측정물질의 농도를 정확히 알고 있어야 한다.

나) 저농도 시료의 경우 고농도 시료를 동일한 기질로 희석하거나, 공시료에 측정 물질을 첨가하여 제작할 수 있다.

3) 시험방법

가) CLSI EP17 최신 지침에 따라 평가하는 것을 권장한다.

- CLSI EP17A-2에서 제시하는 정량한계 평가방법은 다음과 같다.

- 4개의 저농도 시료를 2개 로트 시약과 1대의 장비로 검체당 3회 반복하며 3일간 시험하여 로트당 총 36회 반복시험 수행

나) 최소검출한계 시험과 혼합하여 평가할 수 있다.

다) 시험에 사용한 시료 종류와 준비과정(기질, 시료 수, 측정횟수, 시료에 포함된 분석물질의 농도, 농도를 확인한 방법 등)을 상세히 기술한다.

- 신청제품의 사용방법에 따라 시험을 수행한다.

라) 시험방법은 참고한 문헌 기호를 인용하여 요약 제출할 수 있다.

4) 결과제시

가) 통계적으로 유효한 최소정량한계를 제시하고, 설정에 사용된 시료 종류, 시료 수, 반복 횟수, 계산법 등을 함께 제시한다.

나) 두 개 이상 로트를 사용하는 경우에는 시약의 로트별 최소정량한계와 전체 시험결과를 종합한 최소정량한계를 각각 제시한다.

- 2개~3개 로트로 시험하는 경우에는 각 로트별로 산출된 최소정량한계 중 가장 높은 값을 신청제품의 최소정량한계로 정할 수 있다.

- 4개 이상 로트로 시험하는 경우에는 모든 시험결과를 종합하여 신청제품의 최소정량한계로 정할 수 있다.

다) 시험결과는 pfu/ml, copy number, IU/ml 등의 농도로 제시할 수 있으며 해당 농도에서의 Ct값을 함께 제시해야 한다.

- 시험결과의 유효성을 확인하기 위해 각 시험의 내부대조물질, 양성 및 음성대조물질의 시험결과를 함께 제시한다.

라) 검체의 종류가 다른 경우 종류별로 시험결과를 제시한다.

다. 측정범위(Measurement range)

1) 일반사항

- 가) 일반적으로 정성검사는 생략할 수 있다.
- 나) 측정범위는 기존의 알려진 농도 값을 해당 검사가 정확하게 재현해 낼 수 있는 농도 범위를 말하며 최소정량한계는 측정범위의 가장 낮은 농도를 제시한다.
- 다) 측정항목, 측정원리, 결과산출방법 등에 따라 측정범위를 평가할 때 사용하는 물질과 회석 방법, 결과 평가 방법이 달라질 수 있으므로 시험을 고려할 때 전문가 지문 등을 거칠 것을 권장한다.
- 라) 측정범위 이상의 값을 회석하여 보고할 수 있는지 여부와 회석에 사용할 수 있는 회석액을 명시하고, 그 근거를 제시해야 한다.

2) 시험물질

- 가) 시험물질은 측정법에 적합한 기질(matrix)을 가진 물질이어야 한다.
- 나) 표준품에 비교된 참고물질로 적합한 기질 성상과 목표치를 알고 있는 물질의 사용을 권장한다.
- 다) 참고물질을 구할 수 없는 경우 측정하고자 하는 물질에 대한 농도가 알려진 고농도의 임상 검체를 이용한다.
- 라) 만약 둘 이상의 감염체를 검출할 수 있는 제품이라면 각각의 유전자형, 아형에 대해 실험용 양성 시료를 준비해야 하고 감염체 유전자형, 아형 각각의 검사에서 검출한계와 측정범위를 결정한다.
- 마) 임상 검체로 시험하는 것이 원칙이나 이를 구할 수 없는 경우, 측정하고자 하는 물질 (항원·항체)을 포함하지 않는 검체에 해당 물질을 일정 농도로 첨가하여 사용한다. 기질 및 농도가 잘 알려진 물질을 사용하여야 한다.
- 바) 회석에 사용하는 음성 시료나 첨가할 음성 시료는 기질효과를 고려하여 해당 제품의 대상이 되는 음성 검체(비인두 도말, 소변, 혈청, 혈장, 전혈 등)를 사용하여야 한다.

3) 시험방법

- 가) 고농도 시료와 음성 시료를 혼합하여 제조하거나 고농도 시료와 가장 낮은 농도 시료를 혼합하여 중간 단계의 시료를 제조한다(7개 이상의 다양한 농도로 구성한다.).

나) 예상되는 측정범위의 상한값과 하한값을 포함하여야 하며 임상적으로 중요한 농도 등이 포함되어야 한다.

다) 각 농도 별로 2회 이상 측정하되 동일한 로트의 시약으로 시행한다.

라) 직선성 범위 : 제시하는 직선성 범위를 포괄하는 (예상되는 측정범위보다 20-30% 더 넓은 범위를 포함할 것을 권장한다) 최소 7개 이상의 알려진 농도를 가지는 시료를 이용하거나 희석을 통해 농도가 확립된 시료를 이용한다. 희석은 고농도와 저농도 시료를 비율적으로 혼합하여 같은 간격으로 중간 농도의 검체를 만드는 것이 권장되나, 농도 간격이 일정하지 않을 수도 있다. 측정은 각 농도별로 2-4회 반복 측정한다.

4) 결과제시

가) 결과는 Linear 또는 Best Fit Model로 분석하여 직선성이 유지되는 구간을 제시한다.

나) 예측치와 실측치 간의 차이와 농도별 재현성을 제시한다.

다) 비선형 calibration 모델을 사용하는 제품에 대하여는 근거자료를 제시한다.

라) 농도의 단위는 세계보건기구 등의 국제적 공인 단위가 있을 경우, 공인 단위의 사용을 권장한다. 국제적 공인 단위가 없는 경우에는 카피 수, 질량, 분자량 등의 객관적 단위 사용을 권장한다. 다만 질량과 활동도의 관계가 명확하지 않거나 객관적 정량이 극히 어려울 경우에는 임의 단위(arbitrary unit)를 사용할 수 있다.

라. 판정기준치(cut-off value)

1) 일반사항

가) 일반적으로 정량검사에서는 생략할 수 있다.

나) 임상적 성능시험(다른 검사 결과, 치료에 대한 반응, 임상적 진단 등)에 의해 설정된 판정기준치의 적절성을 평가할 수 있다.

다) 신청 제품의 사용목적에 기재된 검체(혈청, 혈장, 전혈, 비인두 도말, 구인두 도말, 소변 등)를 사용하여 측정할 것을 권장한다.

라) 판정기준치를 결정한 근거 자료를 제시한다.

마) 측정항목, 측정원리, 판독방법 등에 따라 판정기준치의 설정 방법이 달라질 수 있으므로 전문가 자문 등을 거칠 것을 권장한다.

2) 시험방법

가) 검사과정에서 판정기준치를 산정하는 방법을 명시한다.

나) 임상 검체로 시험한 결과로 ROC(Receiver Operating Curve)를 그려 판정기준치를 설정하는 것을 권장한다.

- CLSI EP12-A2, CLSI EP24-A2의 내용을 참고하여 판정기준치를 설정할 수 있다.

다) 양성, 음성 결과외에 불확정 구간(equivocal)이 있다면 불확정 구간에 대한 설정근거를 제시한다.

3) 결과제시

가) 판정기준치(농도)

나) 판정기준치에서의 임상적 민감도 및 특이도

다) 분자유전 제품의 판정기준치는 실시간중합효소연쇄반응에서 Ct값 또는 복제수(copy number) 등으로 설정한다.

마. 포괄성(Strain reactivity)

1) 일반사항

가) 신청제품이 검출하는 고위험성감염체에 여러 형별, 혈청형, 아형 등이 있다면, 이에 대하여 검출 가능한지를 평가해야 한다.

- 로타 또는 아데노바이러스를 검출할 수 있는 제품의 경우 다양한 표준 균주와 아형에 대해 평가를 수행한다.

예) ATCC NO. VR-2018, Rotavirus_Wa, ATCC NO. VR-930, 931, Adenovirus, 국내바이러스 표준균주

- 뎅기 바이러스 검사 제품의 경우 4가지 뎅기(DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) 혈청형을 모두 검출가능한 제품이라면 이에 대하여 모두 평가를 수행해야 한다.

- MTP complex 또는 비결핵 항산균 검사 제품의 경우라면 다음의 균주를 포함하여 평가하는 것을 권장한다.

구분	사용목적	포괄성 평가 균주
결핵균 검출 제품	결핵균(MTB-complex) 검출	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. bovis</i> BCG, <i>M. africanum</i> , <i>M. microti</i> , <i>M. caprae</i>

	인형결핵균(<i>M. tuberculosis</i>) 검출	<i>M. tuberculosis</i> ,
	인형결핵균(<i>M. tuberculosis</i>) 및 우형결핵균(<i>M. bovis</i>)검출	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i>
결핵균 및/또는 비 결핵 항산균 속을 동시 검출 제품	마이코박테리아 속 검출키트	<i>MTB-complex</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. massiliense</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. terrae complex</i> , <i>M. mucogenicum</i> , <i>M. triviale</i> , <i>M. gordonae</i>
	M. avium complex (MAC complex) 검출	<i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. avium sp. paratuberculosis</i>
	비결핵 항산균 검출시약	<i>M. intracellulare</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. massiliense</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. terrae complex</i> , <i>M. mucogenicum</i> , <i>M. triviale</i> , <i>M. gordonae</i>

- 노로바이러스의 경우 한 종류 이상 GI 형과 비교적 검출률이 높은 GII.2, GII.3, GII.4, GII.6, GII.13 등이 포함되는 것을 권장한다.

유전형	분석 권장 균주
Genogroup I	GI.1, GI.2, GI.3, GI.4, GI.5, GI.6, GI.7, GI.8
Genogroup II	GII.1-10, GII.12, GII.13, GII.14, GII.15, GII.16, GII.17
Genogroup IV	GIV.1

- 나) 감염체의 다른 형별, 혈청형, 아형 등을 포함하고 있는 검체로 구성된 패널을 평가한다.
- 다) 제품이 개발되는 시점에 감염체 유행 및 발생 상황을 고려하여 추가로 다른 종에 대한 평가가 필요할 수 있다.

2) 시험방법

- 가) 시료 종류와 준비 과정(시료 종류, 기질, 시료의 수, 측정횟수, 분석물질의 농도, 농도를 확인한 방법 등)을 기술한다.
- 감염체의 유전자형, 아형 등을 확인한 방법이 있다면 해당 방법을 기술해야 한다.

- 나) 신청제품의 포괄성을 평가한 시험방법(반복횟수, 측정방법 등)을 상세히 기술한다.
- 다) 유전자 검사 제품의 경우, 염기서열에 대한 검출 능력을 *in silico* 방법으로 평가할 수 있지만 병원성을 유발하는 주요 혈청형, 아형 등은 시험을 통해 결과를 제시해야 한다.

3) 시험결과

- 가) 신청제품으로 검출할 수 있는 고위험성감염체 혈청형, 아형 등을 명확히 기술한다.
- 나) 고위험성감염체 혈청형, 아형별 신청제품이 검출할 수 있는 최소검출한계를 기술한다.
- 다) 분석에 사용한 세포주 정보를 명확히 제시한다.
 - *in silico* 방법으로 염기서열에 대한 검출 능력을 평가하는 경우에는 염기서열의 상동성을 평가하는 기준과 시험방법, 상세한 시험결과 등을 제시해야 한다.

2. 분석적 특이도

가. 교차반응(Cross-Reactivity)

1) 일반사항

- 가) 일반적으로 해당 감염체가 감염된 경우와 유사한 증상을 일으키거나 염기서열 등이 유사하여 교차반응을 일으킬 수 있는 다른 미생물(바이러스, 박테리아 등) 등과 교차반응 평가를 권장한다.
- 나) 의학적으로 의미 있는 농도의 바이러스 또는 세균에 대하여 평가한다. 박테리아는 10^6 cfu/mL 이상, 바이러스는 10^5 pfu/mL 이상의 농도를 사용할 것을 권장한다.

2) 시험물질

- 가) 교차반응이 일어날 수 있는 병원체가 포함된 시료를 사용한다.
- 나) 계통 발생학적으로 밀접하게 연관된 다른 미생물, 검사하고자 하는 감염체와 비슷한 질환을 일으키는 미생물을 포함한다.
 - 고위험성감염체별 교차반응 평가 균주 예시는 다음과 같다.

예 매독검사 제품 교차반응 평가 물질

<i>Treponema paraluis-cuniculi</i>	<i>Leptospira interrogans</i>
<i>Treponema hyodysenteriae</i>	<i>Cytomegalovirus (CMV)</i>

<i>Borrelia hermsii</i>	Dengue
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Epstein-Barr virus (EBV)

예 Group A 스트렙토코커스 제품 교차반응

<i>Streptococcus Group B, C, G, F</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Neisseria: lactamica</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Neisseria subflava</i>	<i>Streptococcus oralis</i>
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>
<i>Serratia marcescens</i>	<i>Neisseria sicca</i>
<i>Streptococcus anginosus</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Streptococcus mutans</i>	

예 로타바이러스 제품 교차반응

<i>Adenovirus type 1</i>	<i>Adenovirus type 2</i>
<i>Adenovirus type 3</i>	<i>Adenovirus type 31</i>
<i>Adenovirus type 40</i>	<i>Adenovirus type 41</i>
<i>Poliovirus type 1</i>	<i>Poliovirus type 2</i>
<i>Poliovirus type 3</i>	<i>Coxsackie virus type B-4</i>
<i>Echovirus type 9</i>	<i>Echovirus type 25</i>
<i>Reovirus type 1</i>	<i>Reovirus type 2</i>
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Eubacterium lentum</i>	<i>Lactobacillus catenaforme</i>
<i>Bifidobacterium dentium</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Providencia rettgeri</i>	<i>Escherichia coli O157:H7</i>
<i>Clostridium ramosum</i>	<i>Salmonella enteritidis</i>
<i>Veillonella parvula</i>	<i>Citrobacter freundii</i>

<i>Shigella dysenteriae</i>	<i>Clostridium difficile</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Campylobacter coli</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Vibrio parahemolyticus</i>
<i>Bacteroides thetaiotamicron</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>

예 아데노바이러스 제품 교차반응

<i>Poliovirus type 1</i>	<i>Poliovirus type 2</i>
<i>Poliovirus type 3</i>	<i>Coxsackie virus type B-4</i>
<i>Echovirus type 9</i>	<i>Echovirus type 25</i>
<i>Reovirus type 1</i>	<i>Reovirus type 2</i>
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Eubacterium lentum</i>	<i>Lactobacillus catenaforme</i>
<i>Bifidobacterium dentium</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Providencia rettgeri</i>	<i>Escherichia coli O157:H7</i>
<i>Clostridium ramosum</i>	<i>Salmonella enteritidis</i>
<i>Veillonella parvula</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Shigella dysenteriae</i>	<i>Clostridium difficile</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Campylobacter coli</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Vibrio parahemolyticus</i>
<i>Bacteroides thetaiotamicron</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>

예 인유두종바이러스(HPV) 제품 교차반응

종 류	비 고
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>All non-targeted alpha-HPV genotypes.</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Alpha-HPV genotypes include the following: HPV 16, 18, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53,</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85</i>

<i>Streptococcus faecalis</i>	HPV 6, 11
<i>Streptococcus pyogens</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Corynebacterium spp.</i>	Any non-targeted genital-HPV genotypes that are likely to cross-react with your assay based on probe-homology analysis (such as blast search results)
<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Bacteroids spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<i>Adenovirus</i> , <i>Cytomegalovirus</i> , <i>Epstein Barr virus</i> , <i>Herpes simplex virus 1</i> <i>Herpes simplex virus 2</i>	
<i>Candida albicans</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i>	

예 말라리아 제품 교차반응


<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Babesia microti</i>
<i>Trypanosoma cruzi</i>	<i>Trypanosoma rangeli</i>
<i>leptosporosis</i>	<i>Leishmania sp.</i>
<i>Leptospira sp.</i>	<i>Treponema pallidum</i>
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Schistosoma sp.</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Brucella sp.</i>
<i>Cytomegalovirus (CMV)</i>	<i>Dengue</i>
<i>Epstein-Barr virus (EBV)</i>	

예 결핵 및 비결핵 항산균 제품 교차반응

<i>M. tuberculosis*</i>	<i>M. bovis*</i>	<i>M. massiliense</i>
<i>M. abscessus</i>	<i>M. gordonae</i>	<i>M. scrofulaceum</i>
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. simiae</i>
<i>M. avium</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M. smegmatis</i>
<i>M. celatum</i>	<i>M. kumamotoense</i>	<i>M. szulgai</i>
<i>M. chelonae</i>	<i>M. leprae</i>	<i>M. terrae complex</i>
<i>M. flavescens</i>	<i>M. malmoense</i>	<i>M. thermoresistibile</i>
<i>M. fortuitum</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. triviale</i>
<i>M. gastri</i>	<i>M. mucogenicum</i>	<i>M. xenopi</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Penicillium spp.</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Rhizopus spp.</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Scedosporium spp.</i>


Adenovirus	Rhinovirus	Mumps Virus
Human Immunodeficiency Virus	Rubella Virus	Varicella Zoster Virus
Human Influenza Virus(Types A and B)	Human Metapneumovirus	Respiratory Syncytial Virus
Rubeola Virus	Human Parainfluenza Virus(Types 1,2,3,4)	
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Haemophilus parahemolyticus</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Streptococcus equi</i>
<i>Chlamydophila(Chlamydia) pneumoniae</i>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Legionella micdadei</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Clostridium spp.</i>	<i>Leuconostoc spp.</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Eikemella corrodens</i>	<i>Neisseria sicca</i>	<i>Streptomyces anulatus</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Veillonella spp.</i>
<i>Enterobacteriaceae (including ESBL and KPC producers)</i>	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>	<i>Viridans Group Streptococcus (a minimum of 5 different species)</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria lactamica</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Pediococcus spp.</i>	<i>Nocardia farcinica</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	<i>Nocardia brasiliensis</i>
<i>Fusobacterium spp</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Rhodococcus equi</i>

※ NTM 검출키트의 경우 MTB를 교차반응 물질로 추가

 예) 노로바이러스 제품 교차반응

<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Salmonella bongori</i>
<i>Aeromonas caviae complex</i>	<i>Salmonella enterica</i>
<i>Aeromonas hydrophila complex</i>	<i>Serratia proteamaculans (liquefaciens)</i>
<i>Campylobacter coli</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Shigella sonnei</i>

<i>Citrobacter freundii</i>	Toxin-producing <i>Staphylococcus aureus</i> (food poisoning)
<i>Clostridium difficile</i> toxin A/B producers	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Clostridium sordellii</i>	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Vibrio cholerae</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Viridans Streptococci</i>
<i>Escherichia coli</i> O157:H7	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Escherichia coli</i> O26	Astrovirus
<i>Escherichia coli</i> O45	Adenovirus
<i>Escherichia coli</i> O103	Coxsackie
<i>Escherichia coli</i> O111	Echovirus
<i>Escherichia coli</i> O121	Rotavirus
<i>Escherichia coli</i> O145	<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Escherichia hermannii</i>	<i>Lactococcus lactis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	Sapovirus
<i>Morganella morganii</i>	<i>Bacillus cereus</i> toxin
<i>Pleisiomonas shigelloides</i>	<i>Blastocystis hominis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Cryptosporidium parvum</i>
<i>Providencia stuartii</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Giardia lamblia</i>
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Shigatoxin STX1
<i>Pseudomonas putida</i>	Shigatoxin STX2
<i>Salmonella agona</i>	

 뎅기바이러스 제품 교차반응

<i>West Nile virus</i>	<i>Leptospirosis</i>
<i>Japanese encephalitis virus</i>	<i>Cytomegalovirus</i>
<i>Saint Louis encephalitis virus</i>	<i>Rheumatoid Factor</i>
<i>Yellow fever virus</i>	<i>Anti-Nuclear Antibodies</i>
<i>Hepatitis A virus</i>	<i>Eastern equine encephalitis virus</i>
<i>Hepatitis B virus</i>	<i>Chikungunya virus</i>
<i>Hepatitis C virus</i>	<i>Influenza A and B virus</i>
<i>Epstein Barr virus</i>	<i>Measles virus</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i>	

3) 시험방법

가) 교차반응 물질의 종류, 농도, 시료 종류(예, 교차반응 예상 물질을 첨가한 시료, 자연적으로

교차반응 예상 물질을 함유한 검체 등), 분석 물질의 농도 및 결과 등에 대하여 상세히 기술한다.

- 유전자 제품 : 유전자 추출시약 및 PCR 장비가 확인되도록 시험방법을 기재한다.

나) 교차반응평가 시료는 최소한 3회 반복 시험하여 평가하는 것을 권장한다.

4) 결과제시

가) 교차반응 평가에 사용된 양성물질의 종류(strain, type, subtype 등), 농도를 제시한다.

나) 교차반응 물질의 종류와 농도, 시험기준, 교차반응 여부를 제시한다.

나. 간섭(Interference)

1) 일반사항

가) 신청 제품을 사용하면서 나타날 수 있는 간섭에 대하여 포괄적으로 시험을 해야 한다.

나) 간섭 물질이 존재할 때 가장 최악의 상황을 고려하여 검체 내 간섭물질이 존재할 수 있는 가장 높은 농도에서 시험할 것을 권장한다.

2) 시험물질

가) 측정 대상이 되는 검체와 호환되는 기질의 검체를 이용한다.

나) CLSI EP07, EP37 지침을 참고하여 간섭물질을 선정할 수 있다.

다) 간섭물질은 검체에 존재하는 내부 요인이 될 수도 있고 외부 요인일 수도 있으며, 측정방법에 따라 다양하므로 검사법에 따라 결과에 영향을 미칠 것으로 예측되는 다음과 같은 물질에 대하여 간섭 평가를 권장한다. 유전자 검사제품의 경우 사람 유전물질(Human genomic DNA)에 대한 평가를 포함하는 것을 권장한다.

- ① 환자가 섭취 가능한 물질 : 의약품, 술, 비타민, 음식 등
- ② 검체 처리에 첨가된 물질 : 보존제, 안정제, 항응고제 등
- ③ 검체에 포함될 수 있는 물질 : 혈색소, 백혈구, 단백질, 뮤신, 지질, 빌리루빈 등

예 스트렙토코커스 검사 제품 간섭평가 물질

검체 종류	예시
질 도말	혈액 (blood) (≤ 60%), 정액, 점액 (mucus), Vaginal products, treatment and contraceptives , 치질 시 이용하는 크립

	(hemorrhoid cream), 백혈구 (1×10^6 cells/mL) , 질내 호르몬 (intravaginal hormones)
소변	혈액 (blood) ($\leq 1\%$) , 정액 , 점액 (mucus), 항균제, 진통제, 데오도란트 (deodorant sprays and powders), 호르몬 (hormones), 백혈구 , 알부민당 (<1 mg/mL), 산성 소변 (pH 4.0) , 알카리 소변 (pH 9.0), 빌리루빈 요도감염과 연관된 미생물
인후 도말	가글 (mouthwashes), 녹여서 먹는 약 (lozenges), 목 스프레이 (throat sprays), 기침 시럽약 (cough syrups)

예 결핵균 및 비결핵 항산균 간섭 물질

간섭물질 및 분류	예시
마취제 (기관내 삽관)	Lidocaine
항균제, 전신성	Tobramycin, Amoxicillin, Levofloxacin
항생제, 비용 연고	Mupirocin
항결핵약	Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamide, Ethambutol, Streptomycin
항바이러스제	Zanamivir
사람 혈액	
기관지확장제	Ephedrine hydrochloride, Epinephrine, Theophylline
위산 억제제	
알레르기 완화 요법제	Stinging Nettle, Goldenseal, Butterbur, Tea Tree Oil
사람 DNA	
흡입 기관지확장제	Albuterol sulfate, Formoterol, Budesonide
인트라나잘 인플루엔자 바이러스 생백신 (FluMist®)	Live influenza virus vaccine
가글액	Eucalyptol, Methyl, Salicylate, Thymol, Cetylpyridinium Chloride, Denatured Alcohol
Mucin: Bovine submaxillary gland, type I-S	Purified mucin protein
Nasal corticosteroids	Beclomethasone, Dexamethasone, Flunisolide, Triamcinolone, Budesonide, Mometasone, Fluticasone
Nasal gel (homeopathic)	Luffa operculata, Sulfur
Nasal sprays or drops	Phenylephrine, Oxymetazoline, Sodium chloride with preservatives
Nebulizing solution (hypertonic saline)	NaCl(3-5%)
Oral anesthetic/and Analgesic	Benzocain, Menthol
Oral Expectorant	Guaifenesin
Physiologic Saline	NaCl(0.9%)
Pneumocystis jiroveci medications	Pentamidine
Specimen Processing Reagents	Cetylpyridinium Chloride (CPC), Oxalic Acid, Neutralization Buffer

Nicotin	
사람 백혈구(White Blood Cells)	

예 노로바이러스 검사 제품 간섭물질

간섭물질 및 분류	예시
Mucin	Bovine submaxillary gland
Purified mucin protein	Mucin type I -S
Hemoglobin and plasma proteins	Human blood
Contrast medium	Barium sulfate
Active ingredient in Imodium and several anti-diarrheal drugs	Loperamide
Active ingredient in Pepto-Bismol and several anti-diarrheal drugs	Bismuth subsalicylate
Stearic acid/Palmitic acid(1:1)(fatty acids)	
Commonly used antibiotic	Amoxicillin, Metronidazole
Commonly used analgesic	Acetaminophen, Ibuprofen
Commonly used artificial sweetener	Aspartame

3) 시험방법

- 가) 신청제품의 사용목적에 기재된 검체, 시험방법을 고려하여 평가한 간섭물질을 선정한다.
- 나) 시료의 종류, 간섭물질의 종류, 간섭물질의 농도, 분석물질의 농도, 시료의 제조방법(예, 간섭물질의 혼합한 시료, 자연적으로 간섭물질의 농도가 높은 검체 등) 등 시험방법에 대하여 상세히 기재한다.
- 다) 각 분석물질에 대한 각 간섭물질의 영향을 평가하기 위해 다음과 같은 4가지 형태의 세트를 준비한다. 검체 대상 물질의 농도는 판정기준치 근처로 한다.
 - 분석물질 양성시료 (간섭물질 없음)
 - 분석물질 양성시료 + 간섭물질
 - 분석물질 음성시료 (간섭물질 없음)
 - 분석물질 음성시료 + 간섭물질
- 라) 간섭물질의 농도는 임상 검체에서 보일 수 있는 최대농도보다 높은 농도가 되도록 하며, 간섭물질 및 각 물질의 농도 선택 근거를 함께 제시한다.
- 마) 각 시료를 3회 이상 반복 검사한다.
- 바) 간섭물질을 함유한 시료와 간섭물질의 함유하지 않은 시료의 결과를 비교한다.

사) 높은 농도의 간섭물질에 영향을 받지 않는 경우는 더 이상 평가를 시행하지 않아도 되지만 영향을 받는 경우는 간섭물질의 농도에 따른 영향을 보기 위하여 용량-반응검사(dose-response test)를 실시한다.

아) CLSI EP7 최신 지침에 따라서 시험할 것을 권장한다.

4) 결과제시

가) 간섭물질을 함유한 시료와 간섭물질을 함유하지 않은 시료의 결과값을 제시한다.

나) 간섭이 확인된 물질의 경우 구체적 농도와 결과 차이를 기술한다.

다) 간섭물질에 대한 분석물질의 결과에 경향이 있다면 경향을 기술한다.(예, 높은 농도의 물질 X는 분석물질의 결과를 감소시킨다.)

라) 상품명으로 간섭물질을 기재할 경우, 그 제품에 포함된 성분 중 간섭을 평가하고자 하는 주성분(active ingredient)과 주성분의 농도를 제시한다.

3. 정밀도

가. 실험실 내 정밀도(Within-Laboratory Precision) 및 반복성(Within-Run Precision/Repeatability)

1) 일반사항

가) 동일 시료를 일정기간 동안 반복 측정된 결과를 분석하여 정밀도 자료로 제출한다.

나) 반복성은 단일기관(실험실 내)에서 실시한 결과를 분석하여 제출한다.

다) 평가 수행기관은 평가를 시행하기 전에 검사법에 익숙해지는 시기를 거친 다음에 평가를 수행하도록 한다.

2) 시험물질

가) 시험에 사용되는 시료는 최소 4개 이상이어야 하며, 판정기준치(Cut-off) 근처 농도의 검체를 포함하도록 한다.

나) 사용한 시험물질을 명시한다.(예, 양성대조물질, 음성대조물질, 고농도 음성 및 저농도 양성 시료)

3) 시험방법

가) 시료의 종류, 시료 수, 측정방법, 측정횟수 등 상세한 시험방법을 제시한다.

나) 1개 로트 제품으로 1일 2회, 5일 이상 시험하며 1회 시험 시 각 검체를 2회 반복시험하여

검사하는 것을 권장한다.

4) 시험결과

가) 검사내 정밀도(intra-assay), 검사간 정밀도(inter-assay), 로트간 정밀도(inter-lot) 자료를 제시한다.

나. 실험실 간 정밀도/재현성(Between-Laboratory Precision/Reproducibility)

1) 일반사항

가) 동일 시료를 일정기간 동안 반복 측정된 결과를 분석하여 정밀도 자료로 제출한다.

나) 재현성은 다수의 기관에서 실시한 결과를 분석하여 제출한다.

다) 평가 수행기관은 평가를 시행하기 전에 검사법에 익숙해지는 시기를 거친 다음에 평가를 수행하도록 한다.

2) 시험물질

가) 시험에 사용되는 시료는 최소 3개 이상이어야 하며, 판정기준치(Cut-off) 근처 농도의 시료를 포함하도록 한다.

나) 사용한 시험물질을 명시한다.(예, 음성대조물질, 고농도 음성 및 저농도 양성 검체)

3) 시험방법

가) 시료의 종류, 시료 수, 측정방법, 측정횟수 등 상세한 시험방법을 제시한다.

나) 2개 로트를 이용하여 2곳의 검사실(제조사 포함)에서 2인 이상의 검사자가 1일 2회 이상, 5일 이상을 시험하며, 1번 시험 검체는 2회 반복하는 것을 권장한다.

다) CLSI EP05-A2, CLSI EP12-A2, CLSI EP15-A2 지침을 참고하는 것을 권장한다.

4) 시험결과

가) 각 검사실 별로 반복성 결과를 기재한다.

나) 모든 검사실 결과를 합한 반복성 결과(reproducibility)와 검사 기관 간(between-site) 결과를 제시한다.

4. 정확도

가. 시험물질

- 1) 표준물질, 국제표준품 등 특성이 명시되어 있는 물질이 존재할 경우에는 이를 사용할 것을 권장한다.

나. 시험방법

- 1) 표준물질, 국제표준품 등 특성이 명시되어 있는 물질이 존재할 경우에는 이를 사용하여 평가할 것을 권장하며 최소 2회 반복 측정한다.

다. 결과제시

- 1) 표준물질의 목표 결과와 실측 결과를 제시한다.
- 2) 시약의 표준화(standardization)를 위해 사용된 방법을 기술한다.
- 3) 보정물질(calibrator)의 설정농도, 소급성(traceability)에 대해 기술한다.
- 4) 대조물질의 제조방법, 설정 농도 및 반복 측정 결과를 기술한다.
- 5) 표준물질을 이용하기 어려운 경우, 분석물질을 표준법에서 측정한 값과 평가 대상 장비에서 측정한 값을 비교할 수 있다. (예: 항원, 항체검사의 정확도 평가를 위해 PCR 양성 결과와 비교)

5. Carry-over와 교차오염(Cross-contamination)

가. 일반사항

- 1) 장비를 사용하여 여러 개의 검체를 시험하는 제품의 경우 Carry-over와 교차오염에 대하여 평가한다.

나. 시험물질

- 1) 양성 시료와 음성 시료를 사용한다.
- 2) 제품의 성능 및 시험목적에 고려하여 적절한 농도를 설정한다.

다. 시험방법

- 1) 기기의 성능에 따라 양성 및 음성 시료로 시험한다.

2) 양성 시료와 음성 시료를 번갈아 가며 최소 5회 반복 시험한다.

라. 결과제시

1) 고농도 음성 시료를 측정하였을 때, 음성이 나오는 비율을 백분율로 나타낸다.

3 임상적 성능시험에 관한 자료 요건

1. 제품의 임상적 성능을 확인하기 위한 자료는 다음의 자료를 포함한다.

가. 임상적 성능시험에 관한 자료

체외진단 의료기기의 성능 및 유효성을 입증하기 위하여 1개 또는 그 이상의 임상적 성능시험 실시기관에서 실시한 사람에서 유래된 잔여 검체 또는 전향적으로 모집된 피험자에서 수집된 검체를 대상으로 시험한 자료로서 다음의 평가항목을 포함한다.

- 1) 임상적 민감도
- 2) 임상적 특이도

나. 분석적 성능시험 및 임상적 성능시험에 해당하는 자료는 국내·외 허가된 체외진단 의료기기와의 상관성을 확인할 수 있는 비교 시험성적서를 포함하여야 한다. 다만, 측정 원리 및 측정항목이 새로운 경우에는 동일목적으로 사용되는 제품과 비교할 수 있으며, 임상적 성능시험 자료 제출 대상 체외진단 의료기기의 경우에는 임상적 성능 자료에 비교시험 성적서를 포함하여 제출한다.

2. 임상적 성능자료의 경우 다음의 어느 하나에 해당하는 자료여야 한다.

- 1) 식약처장이 지정한 임상적 성능시험기관에서 시험한 자료
- 2) 외국자료로서 그 내용을 검토하여 실시기관의 신뢰성이 인정되고 「체외진단의료기기법 시행규칙」 제17조제1항 임상적 성능시험 실시·관리 기준에 의하여 실시한 시험자료 또는 이에 준하는 것으로 인정되는 시험자료
- 3) 해당 의료기기에 대하여 경제협력개발기구(OECD) 회원국에 허가 당시 제출되어 평가된 임상적 성능 시험자료로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록기관이 제출 받아 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료
- 4) 과학논문인용색인(Science Citation Index) 또는 과학논문추가인용색인(Science Citation Index Expanded)에 등재된 전문학회지에 게재된 자료

3. 임상적 성능시험 자료는 다음의 사항을 포함하여야 한다.

1) 임상적 성능시험 방법

(가) 피험자의 선정기준, 제외기준 및 목표한 피험자의 수

원칙적으로 하나의 검사 질환명 마다 해당 체외진단시약의 특성과 임상적 성능 시험방법 등을 종합적으로 고려하여, 통계적으로 타당하게 임상적 성능시험 예수가 결정되었음을 입증하는 자료. 다만, 적응질환의 발생 증례 자체가 적어 임상적 성능시험 예수의 확보가 현실적으로 곤란한 경우에는 이를 입증할 수 있는 자료를 추가로 첨부하여야 한다.

- (나) 조작방법 또는 사용방법과 그 설정사유
- (다) 비교시험용 체외진단시약을 사용하는 경우 그 선택사유
- (라) 병용사용의 유무
- (마) 관찰항목, 측정항목, 임상검사항목, 측정기준 및 검사방법
- (바) 유효성 평가기준, 평가방법 및 해석방법
- (아) 부작용을 포함한 안전성의 평가기준 및 시험방법

2) 임상적 성능 결과는 다음의 사항을 포함하여야 한다.

- (가) 임상적 성능시험의 성적(임상례에 대한 계획된 수, 실제 대상 수, 완료된 수, 중도탈락자 수 및 이유 등을 포함하며, 이 경우 피험자별 부작용 등에 대한 사항이 포함되어야 한다)
- (나) 증례기록 요약
- (다) 기타 임상적 성능시험 성적의 확인에 필요한 자료

3) 임상적 성능 평가는 해당 검사 질환명에 대한 체외진단시약의 유효율이 의학적·한의학적 원리에 기준하여 임상적 유의성이 있음을 입증하는 자료로 그 타당성이 판단되는 경우 이를 인정할 수 있다.

4) 민족적 요인의 차이가 있어 외국 임상적 성능시험에 관한 자료를 그대로 적용하기가 어렵다고 판단되는 경우, 식약처장은 국내에 거주하는 한국인으로부터 유래한 검체를 대상으로 한 자료를 추가 제출할 것을 요구할 수 있다.

5) 생명을 위협하는 희귀한 질환에 적용되는 희소체외진단의료기기의 경우에는 식약처장이 타당하다고 인정하는 범위의 임상적 성능시험에 관한 자료로 갈음할 수 있다.

4. 임상적 성능시험 자료 중 외국에서 실시한 체외진단의료기기의 임상적 성능시험은 국내와는 달리 해당 국가의 규정에 따라 임상시험이 실시되므로 임상적 성능시험 자료 요건 중 하나인 ‘실시기관의 신뢰성이 인정’ 되는 기준과 ‘인정되는 시험자료’의 요건을 다음과 같다.

- 연구책임자, 임상시험실시기관, 윤리원칙 준수, 임상시험 실시기준에 해당되는 자료를 제출해야 하며, 각 구분별로는 제시한 기준 중 어느 하나에 해당하는 자료여야 한다.

구분	Non-interventional Study	Interventional Study	비고
연구책임자	○ 의사(MD) ○ 전문가(PhD)의 경우 의뢰자의 책임자 선정 기준 및 자격 입증 자료(연구 경력 및 논문 리스트 등) 등 자료 제출	○ 의사(MD)	실시기관 신뢰성 인정 여부
임상시험 실시기관	○ ICH-GCP 및 헬싱키 선언에 포함된 윤리원칙을 준수하는 의료기관(병원 및 의원) ○ 국가 또는 국가가 위임한 기관에서 인증한 임상검사실 - 예시 : CLIA(미국), ISO 15189(임상검사실), 영국 MHRA 인증기관, EU 인증 Central Lab. 등	○ ICH-GCP 및 헬싱키 선언에 포함된 윤리원칙을 준수하는 의료기관 (병원 및 의원)	민간 인증 및 업체 (자체 연구소) 자료 제외
윤리 원칙 준수	○ 헬싱키 선언에 포함된 윤리원칙 준수하였음을 명시한 임상시험 계획서 및 결과보고서 ○ 피험자의 권리, 안전, 복지가 적절히 보호되고 있음을 입증하는 문서(임상기관 발급 문서) ○ 연구책임자와 기관(또는 국가) 윤리위원회간의 과제 승인/견해에 관한 내용(임상기관 발급 문서) ○ 기관(또는 국가) 윤리위원회 신고(보고)를 입증하는 자료(임상기관 발급 문서 또는 증빙자료) ○ 해당국의 심의 면제 등 관련 규정이 있는 경우에는 해당 규정을 포함하여 같이 제출	○ 기관 IRB 승인서 (피험자 동의 여부 포함)	피험자 보호 등 윤리원칙 준수 여부
임상시험 실시기준	○ 임상시험 실시 기관의 신뢰성(CLIA, ISO 15189 등)이 확인된 경우 인정	○ 의료기기 임상시험 관리기준(GCP) 또는 ICH-GCP	-

5. 임상적 성능시험에 관한 자료 작성 시 다음의 사항을 참고한다.

1) 일반사항

가. 임상적 성능시험계획서는 「체외진단의료기기법 시행규칙」 제13조제1항에 따라 해당 내용을 포함하여 작성해야 한다.

- ① 임상적 성능시험의 제목
- ② 임상적 성능시험기관의 명칭 및 소재지
- ③ 임상적 성능시험의 책임자·담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명
- ④ 임상적 성능시험용 체외진단의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

- ⑤ 임상적 성능시험을 하려는 자의 성명 및 주소
- ⑥ 임상적 성능시험의 목적 및 배경
- ⑦ 임상적 성능시험용 체외진단의료기기에 관한 사항(검사대상, 검체종류, 검사항목, 작용원리, 결과 판정방법)
- ⑧ 임상적 성능시험 대상자의 선정기준·제외기준·인원 및 그 근거
- ⑨ 임상적 성능시험 기간
- ⑩ 임상적 성능시험 방법(임상적 성능시험 설계를 파악할 수 있는 내용, 검체의 수급 및 관리에 관한 사항, 제공받은 검체정보, 병용요법 등을 포함한다)
- ⑪ 임상적 성능시험의 관찰항목·임상적 성능시험 항목 및 관찰검사 방법
- ⑫ 임상적 성능시험의 중지·탈락 기준 및 중지·탈락 기준 처리방법
- ⑬ 임상적 성능시험의 유효성 평가 기준·방법 및 해석방법(통계분석 방법에 따른다)
- ⑭ 임상적 성능시험 과정에서 발생 가능한 이상사례, 부작용을 포함한 안전성의 평가 기준·방법, 보고, 결과처리 방법 및 사용 시 주의사항
- ⑮ 시험 대상자 동의에 관한 사항
- ⑯ 시험 대상자 피해 보상에 관한 사항
- ⑰ 임상적 성능시험 후 시험 대상자의 진료에 관한 사항
- ⑱ 시험 대상자의 안전보호에 대한 대책
- ⑲ 그 밖에 임상적 성능시험을 안전하고 과학적으로 하기 위하여 필요한 사항

나. 임상적 성능시험의 목적(선별, 진단, 진단보조 등)과 사용자(전문가용, 개인용)를 명시하고 이에 따라 임상적 성능시험을 설계하여야 한다.

- IMDRF에서 제시하는 체외진단의료기기 사용목적별 설명은 다음과 같다.

사용목적	설명
진단(Diagnosis)	<ul style="list-style-type: none"> • 환자의 임상 상태를 판단, 검증, 확인하는데 유일한 결정인자(sole determinant)로 사용된다. 단독 확진 검사(이전 시험 결과 검증)와 단독 배제 검사(특정 조건 배제)도 포함된다.

	<ul style="list-style-type: none"> 환자의 현재 상태를 평가하기 위해 설계된 것이다.
진단 보조 (Aid to Diagnosis)	<ul style="list-style-type: none"> 환자의 임상적 상태를 판단하거나 확인하는데 도움을 주기 위해 추가 정보를 제공하는데 사용된다. 유일한 결정인자는 아니다. 환자의 현재 상태를 평가하기 위해 설계된 것이다.
선별 (Screening)	<ul style="list-style-type: none"> 증상이 없는 자의 질병 상태와 장애, 또는 기타 생리적 상태를 판단하는데 사용된다. 유전자 선별 검사, 생리적 타이핑 검사 그리고 산 전염병 전과 위험을 줄이기 위한 선별검사와 기증자 선별(수혈 또는 이식) 등이 포함된다. 건강 상태와 대상 환자 집단에 따라, 선별검사는 정기적으로 사용되거나 “위험” 환자에게만 제한하여 사용될 수 있다. 개인의 현재 상태를 검사하기 위해 설계된 것이다.
모니터링 (Monitoring)	<ul style="list-style-type: none"> 필요시 치료/개입을 조절하기 위한 목적으로 사용된다. 다음의 내용을 포함한다. <ul style="list-style-type: none"> 분석물질이 생리적 수준이나 결정된 치료제 범위에 있다는 것을 확인하기 위한 검사로 현재 환자의 상태를 모니터링 하기 위한 것 질병 진행/감소, 질병 재발, 최소 잔존 질병, 치료에 대한 반응/저항, 및 치료에 대한 부작용을 검출/평가하기 위하여 오랜 기간동안 연속적으로 측정하는 것으로 개인의 상태 변화를 검사하기 위한 것
소인 (Predisposition)	<ul style="list-style-type: none"> 증상 전 환자의 발병 가능성을 판단하는데(즉, 향후 질병이 발생할 위험을 평가하는데) 사용된다. 충분한 위험이 있는 환자의 경우(시험 결과로 판단했을 때), 예방적 개입을 취할 수 있다. 환자의 향후 상태를 평가하기 위해 설계된 것이다.
예후 (Prognosis)	<ul style="list-style-type: none"> 치료 방법과 관계없이 임상학적 결과와 관련되는 인자를 검사하는데 사용된다. 이러한 시험은 질병의 자연적 진행을 검사하거나(즉, 치료가 없을 시의 결과), 치료 개입과 상관없이 임상학적 결과의 가능성을 판단하는데 사용될 수 있다. 환자의 향후 상태를 평가하기 위해 설계된 것이다.
치료 반응 또는 반응 예측 (Prediction of Treatment Response or Reaction)	<ul style="list-style-type: none"> 특정 치료에 대한 환자의 반응이나 부작용 가능성을 결정하는 인자를 측정하는데 사용된다. 대상 치료법과 함께 사용하도록 특별히 설계된 예측 검사는 “동반 진단(companion diagnostics)” 또는 “개인맞춤형 의료” 라고도 한다. 환자의 향후 상태를 평가하기 위해 설계된 것이다.
생리적 상태 판단 (Determination of Physiological Status)	<ul style="list-style-type: none"> 생리적 상태 판단 검사는 개인의 건강 상태나 특성을 파악하기 위해 개인의 생리적 상태를 검사하는데 사용된다. 환자의 현재 상태를 평가하기 위해 설계된 것이다.

4 임상적 성능시험에 관한 자료

1. 선정기준 및 제외기준

가. 시험 대상자 선정 및 제외기준

1) 시험 대상자의 선정 및 제외기준을 명확히 제시한다.

- 잔여 검체를 사용할 경우에도 검체를 제공하는 시험 대상자에 대한 선정 및 제외기준을 제시하는 것을 권장한다.
- 시험 대상자는 신청제품의 사용목적과 관련 문헌 등을 근거로 하여 설정한다.

예 시험기기 사용목적과 시험 대상자 선정 기준

시험기기의 사용목적이 “설사 및 구토가 있는 환자에서 노로바이러스의 유전자를 실시간 유전자증폭법으로 정성하는 제품” 이라면, 임상적 성능시험 시 시험 대상자는 설사 및 구토가 있는 환자로 선정

나. 검체 선정 및 제외기준

1) 검체의 선정 및 제외기준을 명확히 제시한다.

- 검체 종류, 검체 채취방법, 검체량, 보관방법, 보관기간 등에 대한 정보를 포함해야 한다.

2) 잔여검체를 사용하는 후향적 시험 시에는 검체가 다음 조건을 만족하는 지에 대하여 확인한다.

- 수집된 잔여검체가 신청 제품에서 평가하고자 하는 대상을 대표할 수 있는지
- 수집된 잔여검체가 무작위로 검체가 수집되었다는 것을 반영할 수 있을 만큼 충분히 수의 집단에서 유래된 검체인지
- 검체를 제공한 환자의 임상적 상태에 관한 자료가 있는지
- 검체가 제품의 측정 범위 내에 골고루 분포되어 있는지
- 검체를 선택함으로써 발생할 수 있는 바이어스(bias)가 최소화되어 있는지
- 분석 물질이 안정(stable)한 지

3) 사람에서 유래된 검체를 희석이나 농축 등 조작 없이 그대로 시험하는 것을 원칙으로 한다.

4) 질환이 있음과 없음(“임상적 참값”)을 규명한 방법, 대상군(환자 선택기준/배제기준, 환자 수), 검체종류 등에 대한 자세한 방법을 제시해야 한다.

- 임상적 참값을 규명한 방법은 문헌 등을 근거로 설정하는 것을 권장하며, 설정 근거를 함께 제시한다.
- 5) 양성 검체는 각 질환의 다양한 임상 단계와 유전형을 포함하도록 한다.
- 단, 신청제품이 유전형, 아형 등을 구별하여 결과를 제시하는 제품이라면 유전형, 아형 등 별로 통계적으로 타당한 검체 수로 시험을 해야 한다.
 - 고위험 HPV를 한꺼번에 검사하는 경우엔 WHO IARC에서 발암성으로 규정한 고위험 유전형인 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58와 59 형을 포함하는 것을 권장한다.
- 6) 검체 종류별로 통계적으로 검체 수를 산출하고, 이에 따라 시험을 수행하는 것을 원칙으로 한다.(예, 통계적으로 산출된 양성 검체 수가 150개일 경우, 비인두 및 구인두 도말 양성 검체 150개, 객담 양성 검체 150개로 평가)
- 7) 후향적 시험시 신청제품이 실제로 의료 현장에서 사용되는 환경을 고려하여 저농도의 병원체를 포함하는 등 검체가 특정 농도에 치우침이 없도록 평가되어야 한다.

2. 검체수 산정

가. 신청기기의 임상적 민감도, 특이도 추정

- 1) 확증 임상시험에서 표방하고자 하는 임상적 유효성(민감도, 특이도)의 타당한 근거 자료를 제시한다. 가능하다면, 탐색적 임상을 통하여 제품이 표방하고자 하는 임상적 민감도와 특이도를 산출을 권장한다.

가) 임상적 유효성 판단기준 및 해당 시약의 일반적인 임상적 민감도, 특이도를 근거로 산출하여야 한다.

나) 다른 방법(논문, 실사용 정보(Real World Data)) 등으로 해당 시약의 민감도와 특이도를 추정할 수 있다면 해당 방법을 이용하는 것도 가능하다.

나. 임상적 유효성 판단기준

- 1) 임상적 유효성 판단기준은 타당한 근거자료(기허가 제품/논문/RWD/교과서 등에서 제시한 임상적 민감도, 특이도에 대한 예측치)를 토대로 설정하여야 하는 것이 원칙이다.

다. 검체 수 산출식

1) 검체 수 산출은 아래의 식을 참고하여 산출할 수 있다.

- 정량 제품의 경우, 시험의 목적에 따라 적절한 통계적 방법으로 검체 수를 산출해야 한다.

임상적 민감도 및 특이도 분석을 위하여 아래의 공식을 이용하여 검체수를 산정할 수 있다.

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times P_1(1 - P_1)}{(P_1 - P_0)^2}$$

P1 : 기기의 추정 민감도(또는 특이도)
P0 : 임상적 목표 민감도(또는 특이도) 신뢰구간의 하한치
 $Z_{\frac{\alpha}{2}}$: 1종 오류(α)의 z 값
 Z_{β} : 2종 오류(β)의 z 값

2) 민감도 혹은 특이도가 1에 가까운 극단적인 P1 값에 대하여 지나치게 작은 표본크기가 산출하게 됨에 따라 신청 제품의 추정 민감도 또는 특이도를 95%보다 큰 값으로 설정하고자 하는 경우*, 95% 정확신뢰구간이 성공기준 보다 크도록 Simulation 방법 등을 사용하여 추정하는 것을 권장한다.

* 추정 민감도(또는 특이도)를 1에 가까운 극단적인 값으로 가정하는 경우 근거자료(탐색 시험 결과 등)가 필요하며, 위음성(또는 위양성) 발생위험을 확인할 수 있도록 검체 수를 산출하여야 한다.

3) 검체 수 산정시 고려해야하는 사항

가) 검체 수를 구하는 이유는 기기의 임상적 민감도와 특이도가 유효한지를 확인하기 위한 최적의 검체 수를 찾는 목적이 있으며, 검정력 80%은 고정된 값은 아니다.

나) 추정된 검체 수로 임상을 진행하였음에도 불구하고 추정한 민감도, 특이도 보다 미달되어 임상적으로 유효함을 입증하지 못할 수 있으며, 탈락율을 고려하여 추정되는 검체 수 보다 많은 검체 수를 사용하는 것을 권장한다.

4. 시험방법

- 가. 참조표준방법 또는 임상적 진단 결과와 비교한 임상적 민감도, 임상적 특이도 등을 구체적으로 제시한다.
- 나. 제품의 정확한 성능을 사용자에게 제공하기 위하여 다음 내용을 포함한 평가가 추가로 실시되어야 한다.
 - 임상시험 종료 후 각 결과 값(Ct값)을 확인할 수 있는 임상증례기록서 요약을 제출하여야 한다.
- 다. 평가 전에 결과 해석에 대한 알고리즘 및 불일치한 경우 추가 검사 등의 원인 분석 방법을 미리 확립하고 이를 명시한다.
- 라. 참고표준검사가 유전자 검사법일 경우 두 검사 프라이머 및 프로브의 염기서열이 달라야 한다.

5. 성능 평가 기준

- 가. 1차 유효성 평가 변수로 임상적 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도를 설정한다.
 - 1) 임상적 민감도, 임상적 특이도의 기준은 타당한 근거자료를 참고하여 설정한다.
 - 2) 해당하는 경우, 양성 일치율과 음성 일치율을 제시한다.
- 나. 2차 유효성 평가의 경우 신청기와 유사한 기 허가된 제품과 비교한 상관성 시험자료를 제출한다.
 - 1) 양성 일치율, 음성 일치율, 전체 일치율을 제시한다.

6. 평가방법 및 해석방법

- 가. 시험 대상자의 인구학적, 임상적 특성에 대한 고찰을 포함하는 것이 원칙이다.
- 나. 참조표준방법 설정
 - 1) 질환이 있음을 규명한 참조표준방법은 표적물질의 유무를 알기 위해 시행되는 한 가지 방법일 수도 있고 여러 방법을 종합한 방법일 수도 있다. 종합한 방법일 경우 참값으로 규정한 진단 방법과 그 근거자료를 기술한다.

예 말라리아 검사시약 참고표준법

박층도말법(thin smear)과 후층도말법(thick smear)

예 결핵 및 비결핵 항산균 검사시약 참고표준법

① 핵산증폭법(기허가 진단제품, 허가받지 않은 핵산증폭법 포함) 또는 배양결과(확진 검사방법)로 확인하였음을 기술한 자료 또는 양성임을 증명하는 임상자료를 제시한다.

② 결과 해석

표준 검사법		결과 해석
직접 배양법	PCR	
+	-	+
-	+	+
+	+	+
-	-	-

예 뎅기 검사시약 참고표준법

RT-PCR법을 이용한 제품
 * RT-PCR을 사용할 경우 양방향 시퀀싱(bi-lateral sequencing)으로 뎅기 혈청형을 밝혀야 한다

다. 임상적 유효성 판단

- 1) 임상시험의 결과로 확인된 임상적 민감도와 특이도의 95% 신뢰구간의 하한치가 임상적 목표 민감도와 특이도와 신뢰구간 하한치보다 높은지를 확인하여 임상적 유효성을 증명하여야 한다.
- 2) 임상시험의 결과로 확인된 95% 신뢰구간의 하한치가 임상적 목표의 신뢰구간 하한치보다 낮다면, 시험한 민감도가 목표 민감도보다 높다고 하더라도 임상적으로 유의함을 증명하지 못하는 것이다.

Ⅲ

면역 검사 제품

1 분석적 성능시험에 관한 자료 요건

※ 유전자검사제품에 기재된 분석적 성능시험에 관한 자료 요건과 동일

2 분석적 성능시험에 관한 자료

※ 해당 부분에서 기재되어 있지 않은 사항을 유전자 검사 제품에 대한 내용을 참고

1. 분석적 민감도

- 정량제품의 경우 공란한계(Limit of Blank, LoB), 최소검출한계(Limit of detection, LoD), 정량한계(Limit of Quantification, LoQ), 직선성, 측정범위를 평가하고 설정 배경을 제시한다.
- 양성과 음성으로 판정하는 판정기준치(cut-off value)가 있는 정성(또는 반정량) 제품의 경우 판정기준치 설정 근거를 제시한다. 정성 제품의 경우 제품의 특성상 분석적 민감도 시험 항목 중 일부에 대하여 시험을 수행하지 않을 수 있으나, 일반적으로 최소검출한계 대한 평가는 수행한다.

가. 공란한계(Limit of blank, LoB) 및 최소검출한계(Limit of detection, LoD)

1) 일반사항

- 가) 제품 사용목적에 기재된 것과 동일한 기질의 시료를 사용하여 측정하는 것을 원칙으로 한다.
 - 사용목적에 기재된 검체의 종류(예, 비인두 도말, 객담, 소변, 혈장 등)가 여러 가지일 경우 각 검체별로 측정을 수행한다.
- 나) 호환되는 기질(matrix)로 검체를 희석하거나 분석 대상 물질을 일정량 첨가한 시료를 낮은 농도 시료로 이용할 수 있다.

다) 세균이나 바이러스의 항원을 검출하는 제품의 경우, 세균이나 바이러스 양(예, PUF/ml, CFU/ml 등)이 정확히 알려진 물질 또는 표준물질(reference material)을 이용하여 평가할 것을 권장한다.

라) 세균이나 바이러스의 항체를 검출하는 제품의 경우, 항체 종류 및 양이 정확히 알려진 표준물질(reference material)을 이용하여 평가할 것을 권장한다.

- 표준물질이 없다면, 항체의 양을 평가할 수 있는 표준시험법을 사용하여 측정된 물질을 사용하는 것을 권장한다.

마) 검체를 수송배지에 보관하는 경우, 수송배지별로 평가한 자료를 제출해야 한다.

- 수송배지 등에 검체를 접종한 상태로 보관할 경우 신선 검체가 회석되어 신선 검체에 포함된 감염체양보다 적어지므로 수송배지에 보관된 검체 상태를 반영한 시료를 사용하여 평가한 최소검출한계 자료를 제출해야 한다.

바) 결과판독시 장비를 사용하는 제품의 경우 장비에 대한 정보(신고 또는 인증번호 등)를 제시하고, 여러 개의 장비를 사용할 경우, 장비별로 시험한 자료를 제출해야 한다.

2) 시험물질

가) 각 검체 종류별로 최소 4개의 각각의 개별 공시료(blank)와 저농도 양성 시료(low level)로 시험하는 것을 권장한다.

- 최소검출한계 시험에 사용되는 저농도 시료의 경우, 시험방법에 따라 검체 수가 달라질 수 있다.

나) 저농도 시료의 경우 고농도 시료를 동일한 기질로 희석하거나, 공시료에 측정 물질을 첨가하여 제작할 수 있다.

다) 공시료는 측정물질이 없는 환자 검체를 사용하는 것이 원칙이다.

- 단, 사람(또는 환자)의 검체와 성능이 유사하다는 것이 시험을 통해 확인된 경우에는 생리 식염수(saline), 물(water), 단백질액(protein solution) 등을 공시료로 사용할 수 있다.

3) 시험방법

가) CLSI-EP17 최신 지침에 따라 평가하는 것을 권장한다.

나) 공란한계 및 최소검출한계의 영향을 줄 수 있는 여러 변수를 고려하기 위해 2로트로 3-5일 이상, 검체별 20회 이상 반복측정할 수 있다.

다) 시험에 사용한 시료 종류와 준비과정(기질, 시료 수, 측정 횟수, 시료에 포함된 분석물질의 농도, 농도를 확인한 방법 등)을 상세히 기술한다.

- 신청제품의 사용방법에 따라 시험을 수행한다. 신청제품이 신선 검체와 검체 수송배지 등에 보관된 검체를 모두 사용할 수 있다면, 각각의 시험방법에 따라 평가를 수행해야 한다.

라) 시험방법은 참고한 문헌 기호를 인용하여 요약 제출할 수 있다.

4) 결과제시

가) 통계적으로 유효한 공란한계와 최소검출한계를 제시하고, 설정에 사용된 시료 종류, 시료 수, 반복횟수, 계산법 등을 함께 제시한다.

나) 두 개 이상 로트를 사용하는 경우에는 시약의 로트별 공란한계와 최소검출한계값과 전체 시험결과를 종합한 공란한계와 최소검출한계를 각각 제시한다.

- 2개~3개 로트로 시험하는 경우에는 각 로트별로 산출된 공란한계와 최소검출한계 중 가장 높은 값을 신청제품의 공란한계와 최소검출한계로 정할 수 있다.

- 4개 이상 로트로 시험하는 경우에는 모든 시험결과를 종합하여 신청제품의 공란한계와 최소검출한계로 정할 수 있다.

다) 측정결과의 정규성 검토를 수행하고 해당 결과에 따라 모수적 또는 비모수적 방법으로 공란한계와 최소검출한계를 추정하는 것을 권장한다.

- 단, 프로핏 시험방법은 감염체를 진단하는 유전자 검사제품에 적합한 방법으로 면역검사 제품에는 권장하지 않는다.

라) 시험결과는 pfu/ml, cfu/ml 또는 IU/ml 등으로 제시할 수 있으며 해당 농도에서의 Ct값을 함께 제시하는 것을 권장한다. 단, 항체검사 제품의 경우 Ct값은 제시하지 않아도 된다.

- 시험결과의 유효성을 확인하기 위해 각 시험의 유효성 평가 결과를 함께 제시해야 한다.

마) 검체의 종류가 다른 경우 종류별로 시험결과를 제시한다.

나. 혈청전환패널(Seroconversion panel) 평가

1) 일반사항

가) HAV 항체를 검출하는 제품에 대하여 평가를 권장한다. 다른 감염체를 측정하는 제품에

서도 혈청전환패널 평가가 필요할 수 있으니 식약처와 미리 논의하는 것을 권장한다.

2) 시험물질

가) 분석물질(예, HAV IgM 항체)이 나타나기 전 검체, 감소시작 시점의 검체 포함하여 시험할 것을 권장한다.

나) 시판 패널을 사용할 경우, 패널 구입시 제공된 반응성을 적절한 분석법으로 재평가 할 것을 권장한다.

3) 시험방법

가) 혈청전환패널을 대조검사와 비교평가를 실시한다.

나) 대조기기 선정사유, 시험방법, 시험기준 등을 상세히 기재한다.

4) 시험결과

가) 각 패널에 대하여 양전 및 음전일수(post bleed day of 1st & last reactive result) 비교한 결과를 제시한다.

다. 정량한계(Limit of Quantitation)

1) 일반사항

가) 일반적으로 정성검사의 경우 생략할 수 있다.

나) 신청제품의 사용목적에 기재된 검체와 동일한 기질의 시료를 사용하여 측정한다.

다) 호환되는 기질로 희석하거나 분석 대상 물질을 일정량 첨가한 시료를 사용할 수 있다.

라) 결과판독시 장비를 사용하는 제품의 경우 장비에 대한 정보(신고 또는 인증번호 등)을 제시하고, 여러 개의 장비를 사용할 경우, 장비별로 시험한 자료를 제출해야 한다.

마) 세균이나 바이러스의 항원을 검출하는 제품의 경우, 세균이나 바이러스 양(예, PUF/ml, CFU/ml 등)이 정확히 알려진 물질 또는 표준물질(reference material)을 이용하여 평가할 것을 권장한다.

바) 세균이나 바이러스의 항체를 검출하는 제품의 경우, 항체 종류 및 양이 정확히 알려진

표준물질(reference material)을 이용하여 평가할 것을 권장한다.

- 표준물질이 없다면, 항체의 양을 평가할 수 있는 표준시험법을 사용하여 측정된 물질을 사용하는 것을 권장한다.

사) 검체를 수송배지에 보관하는 경우, 수송배지별로 평가한 자료를 제출해야 한다.

2) 시험물질

가) 각 검체 종류별로 최소 4개의 각각의 저농도 양성 시료(low level)로 시험하는 것을 권장한다.

- 저농도 양성 시료의 경우 측정물질의 농도를 정확히 알고 있어야 한다.

나) 저농도 시료의 경우 고농도 시료를 동일한 기질로 희석하거나, 공시료에 측정 물질을 첨가하여 제작할 수 있다.

3) 시험방법

가) CLSI EP17 최신 지침에 따라 평가하는 것을 권장한다.

- CLSI EP17A-2에서는 제시하는 정량한계 평가방법은 다음과 같다.

- 4개의 저농도 시료를 2개 로트 시약과 1대의 장비로 검체당 3회 반복하여 3일간 시험하여 로트당 총 36회 반복시험 수행

나) 최소검출한계 시험과 혼합하여 평가할 수 있다.

다) 시험에 사용한 시료 종류와 준비과정(기질, 시료 수, 측정횟수, 시료에 포함된 분석물질의 농도, 농도를 확인한 방법 등)을 상세히 기술한다.

- 신청제품의 사용방법에 따라 시험을 수행한다.

라) 시험방법은 참고한 문헌 기호를 인용하여 요약 제출할 수 있다.

4) 결과제시

가) 통계적으로 유효한 최소정량한계를 제시하고, 설정에 사용된 시료 종류, 시료 수, 반복 횟수, 계산법 등을 함께 제시한다.

나) 두 개 이상 로트를 사용하는 경우에는 시약의 로트별 최소정량한계와 전체 시험결과를 종합한 최소정량한계를 각각 제시한다.

- 2개~3개 로트로 시험하는 경우에는 각 로트별로 산출된 최소정량한계 중 가장 높은 값을

신청제품의 최소정량한계로 정할 수 있다.

- 4개 이상 로트로 시험하는 경우에는 모든 시험결과를 종합하여 신청제품의 최소정량한계로 정할 수 있다.

다) 시험결과는 pfu/ml, cfu/ml, IU/ml 등으로 제시할 수 있으며 해당 농도에서의 Ct값을 함께 제시하는 것을 권장한다. 단, 항체검사제품의 경우 Ct값은 제시하지 않아도 된다.

- 시험결과의 유효성을 확인하기 위해 각 시험의 유효성 평가 결과를 함께 제시해야 한다.

라) 검체의 종류가 다른 경우 종류별로 시험결과를 제시한다.

라. 측정범위(Measurement range)

1) 일반사항

가) 일반적으로 정성검사는 생략할 수 있다.

나) 측정범위는 기존의 알려진 농도 값을 해당 검사가 정확하게 재현해 낼 수 있는 농도 범위를 말하며 최소정량한계는 측정범위의 가장 낮은 농도를 제시한다.

다) 측정항목, 측정원리, 결과산출방법 등에 따라 측정범위를 평가할 때 사용하는 물질과 희석 방법, 결과평가방법이 달라질 수 있으므로 시험을 고려할 때 전문가 그룹의 자문 등을 거칠 것을 권장한다.

라) 측정범위 이상의 값을 희석하여 보고할 수 있는지 여부와 희석에 사용할 수 있는 희석액을 명시하고, 그 근거를 제시해야 한다.

2) 시험물질

가) 시험물질은 측정법에 적합한 기질(matrix)을 가진 물질이어야 한다.

나) 표준품에 비교된 참고물질로 적합한 기질 성상과 목표치를 알고 있는 물질의 사용을 권장한다.

다) 참고물질을 구할 수 없는 경우 측정하고자 하는 물질에 대한 농도가 알려진 고농도의 임상 검체를 이용한다.

라) 만약 둘 이상의 감염체를 검출할 수 있는 제품이라면 각각의 혈청형, 아형에 대해 실험용 양성 시료를 준비해야 하고 감염체 혈청형, 아형 각각의 검사에서 검출한 계와 측정범위를 결정한다.

마) 임상 검체를 구할 수 없는 경우, 측정하고자 하는 물질(항원·항체)을 포함하지 않는 시료에 해당 물질을 일정 농도로 첨가하여 사용한다. 기질 및 농도가 잘 알려진 물질을 사용하여야 한다.

바) 희석에 사용하는 음성 시료나 첨가할 음성 시료는 기질효과를 고려하여 해당 제품의 대상이 되는 음성 검체(비인두 도말, 소변, 혈청, 혈장, 전혈 등)를 사용하여야 한다.

3) 시험방법

가) 고농도 시료와 음성 시료를 혼합하여 제조하거나 고농도 시료와 가장 낮은 농도 시료를 혼합하여 중간 단계의 시료를 제조한다(7개 이상의 다양한 농도로 구성한다.).

나) 예상되는 측정범위의 상한값과 하한값을 포함하여야 하며 임상적으로 중요한 농도 등이 포함되어야 한다.

다) 각 농도 별로 2회 이상 측정하되 동일한 로트의 시약으로 시행한다.

라) 직선성 범위 : 제시하는 직선성 범위를 포괄하는 (예상되는 측정범위보다 20-30% 더 넓은 범위를 포함할 것을 권장한다) 최소 7개 이상의 알려진 농도를 가지는 시리즈 시료를 이용하거나 희석을 통해 농도가 확립된 시료를 이용한다. 희석은 고농도와 저농도 시료를 비율적으로 혼합하여 같은 간격으로 중간 농도의 검체를 만드는 것이 권장되나, 농도간의 간격이 일정하지 않을 수도 있다. 측정은 각 농도별로 2-4회 반복 측정한다.

4) 결과제시

가) 결과는 Linear 또는 Best Fit Model로 분석하여 직선성이 유지되는 구간을 제시한다.

나) 예측치와 실측치 간의 차이와 농도별 재현성을 제시한다.

다) 비선형 calibration 모델을 사용하는 제품에 대하여는 근거자료를 제시한다.

라) 농도의 단위는 세계보건기구 등의 국제적 공인 단위가 있을 경우, 공인 단위의 사용을 권장한다.

마. 판정기준치(cut-off value)

1) 일반사항

가) 일반적으로 정량검사에서는 생략할 수 있다.

- 나) 임상적 성능시험(다른 검사 결과, 치료에 대한 반응, 임상적 진단 등)에 의해 설정된 판정기준치의 적절성을 평가할 수 있다.
- 다) 신청 제품의 사용목적에 기재된 검체(혈청, 혈장, 전혈, 비인두 도말, 구인두 도말, 소변 등)를 사용하여 측정할 것을 권장한다.
- 라) 판정기준치를 결정한 근거 자료를 제시한다.
- 마) 측정항목, 측정원리, 판독방법 등에 따라 판정기준치의 설정 방법이 달라질 수 있으므로 전문가 그룹의 자문 등을 거칠 것을 권장한다.

2) 시험방법

- 가) 검사과정에서 판정기준치를 산정하는 방법을 명시한다.
- 나) 임상 검체로 시험한 결과로 ROC(Receiver Operating Curve)를 그려 판정기준치를 설정하는 것을 권장한다.
 - CLSI EP12-A2, CLSI EP24-A2의 내용을 참고하여 판정기준치를 설정할 수 있다.
- 다) 양성, 음성 결과외에 불확정 구간(equivocal)이 있다면 불확정 구간에 대한 설정근거를 제시한다.

3) 결과제시

- 가) 판정기준치(농도)
- 나) 판정기준치에서의 임상적 민감도 및 특이도

바. 포괄성(Strain reactivity)

1) 일반사항

- 가) 신청 제품이 검출하는 고위험성감염체에 여러 형별, 혈청형, 아형 등이 있다면, 이에 대하여 검출가능한지 평가해야 한다.
 - 로타 또는 아데노바이러스를 검출할 수 있는 제품의 경우 다양한 표준 균주와 아형에 대해 평가를 수행한다.
 - 예) ATCC NO. VR-2018, Rotavirus_Wa, ATCC NO. VR-930, 931, Adenovirus, 국내바이러스 표준균주
 - 뎅기 바이러스 검사 제품의 경우 4가지 뎅기(DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) 혈청형을 모두 검출가능한 제품이라면 이에 대하여 모두 평가를 수행해야 한다.

- MTP complex 또는 비결핵 항산균 검사 제품의 경우라면 다음의 균주를 포함하여 평가하는 것을 권장한다.

구분	사용목적	포괄성 평가 균주
결핵균 검출 제품	결핵균(MTB-complex) 검출	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. bovis</i> BCG, <i>M. africanum</i> , <i>M. microti</i> , <i>M. caprae</i>
	인형결핵균(<i>M. tuberculosis</i>) 검출	<i>M. tuberculosis</i> ,
	인형결핵균(<i>M. tuberculosis</i>) 및 우형결핵균(<i>M. bovis</i>)검출	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i>
결핵균 및/또는 비결핵 항산균 속을 동시 검출 제품	마이코박테리아 속 검출키트	<i>MTB-complex</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. massiliense</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. terrae complex</i> , <i>M. mucogenicum</i> , <i>M. triviale</i> , <i>M. gordonae</i>
	<i>M. avium</i> complex (MAC complex) 검출	<i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. avium</i> sp. <i>paratuberculosis</i>
	비결핵 항산균 검출시약	<i>M. intracellulare</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. massiliense</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. terrae complex</i> , <i>M. mucogenicum</i> , <i>M. triviale</i> , <i>M. gordonae</i>

- 노로바이러스의 경우 한 종류 이상 GI 형과 비교적 검출률이 높은 GII.2, GII.3, GII.4, GII.6, GII.13 등이 포함되는 것을 권장한다.

유전형	분석 권장 균주
Genogroup I	GI.1, GI.2, GI.3, GI.4, GI.5, GI.6, GI.7, GI.8
Genogroup II	GII.1-10, GII.12, GII.13, GII.14, GII.15, GII.16, GII.17
Genogroup IV	GIV.1

나) 감염체의 다른 형별, 혈청형, 아형 등을 포함하고 있는 검체로 구성된 패널을 평가한다.

다) 제품이 개발되는 시점에 감염체 유행 및 발생 상황을 고려하여 추가로 다른 종에 대한 평가가 필요할 수 있다.

2) 시험방법

가) 시료 종류와 준비 과정(시료 종류, 기질, 시료의 수, 측정횟수, 분석물질의 농도, 농도를 확인한 방법 등)을 기술한다.

- 감염체의 혈청형, 아형 등을 확인한 방법이 있다면 해당 방법을 기술해야 한다.

나) 신청 제품의 포괄성을 평가한 시험방법(반복횟수, 측정방법 등)을 상세히 기술한다.

3) 시험결과

가) 신청제품으로 검출할 수 있는 고위험성감염체의 혈청형, 아형 등을 명확히 기술한다.

나) 고위험성감염체의 혈청형, 아형별 검출할 수 있는 최소검출한계를 기술한다.

다) 분석에 사용한 세포주 정보를 명확히 제시한다.

2. 분석적 특이도

가. 교차반응(Cross-Reactivity)

1) 일반사항

가) 일반적으로 해당 감염체가 감염된 경우와 유사한 증상을 일으키거나 염기서열 등이 유사하여 교차반응을 일으킬 수 있는 다른 미생물(바이러스, 박테리아 등) 등과 교차반응 평가를 권장한다.

나) 의학적으로 의미 있는 농도의 바이러스 또는 세균에 대하여 평가한다. 박테리아는 10^6 cfu/mL 이상, 바이러스는 10^5 pfu/mL 이상의 농도를 사용할 것을 권장한다.

2) 시험물질

가) 교차반응이 일어날 수 있는 병원체가 포함된 시료를 사용한다.

나) 계통발생학적으로 밀접하게 연관된 다른 미생물, 검사하고자 하는 검체와 비슷한 질환을 일으키는 미생물을 포함한다. 항체검사 제품의 경우 계통발생학적으로 밀접하게 연관된 다른 미생물, 검사하고자 하는 검체와 비슷한 질환을 일으키는 미생물에 대항 항체가 포함된 시료를 사용

해야 한다.

- 고위험성감염체 항원검사 제품의 교차반응 평가 균주 예시는 유전자 검사 제품에 기술된 내용과 동일하며, A형간염바이러스 항체 검사시약에 대한 예시만 추가되었다.
- 항체를 검사하는 제품의 경우, Rheumatoid factor, Antinuclear antibodies (ANA), human anti-mouse Ab (HAMA), 이중의 면역글로블린 등에 대한 평가를 포함하는 것을 권장한다.

예 A형간염바이러스 항체 검사시약 교차반응 물질

Cytomegalovirus IgG	Varicella zoster virus
Cytomegalovirus IgM	Toxoplasmosis
anti-Epstein Barr Virus	rheumatoid factor
anti-Hepatitis B virus	Antinuclear antibodies (ANA)
anti-Hepatitis C virus	human anti-mouse Ab (HAMA)
anti-Rubella virus	고농도 IgG
Mumps virus	고농도 IgM
Herpes simplex virus IgG	anti-HIV 1 positive

3) 시험방법

가) 교차반응 물질의 종류, 농도, 시료 종류(예, 교차반응 예상 물질을 첨가한 시료, 자연적으로 교차반응 예상물질을 함유한 검체 등), 분석물질의 농도 및 결과 등에 대하여 상세히 기술한다.

- 장비를 사용하여 검사하는 제품의 경우 장비에 대한 정보를 명확히 기재한다.

나) 교차반응평가 시료는 최소한 3회 반복 시험하여 평가하는 것을 권장한다.

4) 결과제시

가) 교차반응 평가에 사용된 양성물질의 종류(strain, type, subtype 등), 농도를 제시한다.

나) 교차반응 물질의 종류와 농도, 시험기준, 교차반응 여부를 제시한다.

나. 간섭(Interference)

1) 일반사항

가) 신청제품을 사용하면서 나타날 수 있는 간섭에 대하여 포괄적으로 시험을 해야 한다.

나) 간섭 물질이 존재할 때 가장 최악의 상황을 고려하여 검체 내 간섭물질이 존재할 수 있는

가장 높은 농도에서 시험할 것을 권장한다.

2) 시험물질

가) 측정 대상이 되는 검체와 호환되는 기질의 시료를 이용한다.

나) CLSI EP07, EP37 지침을 참고하여 간섭물질을 선정할 수 있다.

다) 간섭물질은 검체에 존재하는 내부 요인이 될 수도 있고 외부 요인일 수도 있으며, 측정방법에 따라 다양하므로 검사법에 따라 결과에 영향을 미칠 것으로 예측되는 다음과 같은 물질에 대하여 간섭 평가를 권장한다. Biotin-Streptoavidin이 반응이 포함된 제품의 경우 Biotin에 대한 간섭을 평가해야 한다.

- ① 환자가 섭취 가능한 물질 : 의약품, 술, 비타민, 음식 등
- ② 검체 처리에 첨가된 물질 : 보존제, 안정제, 항응고제 등
- ③ 검체에 포함될 수 있는 물질 : 혈액소, 백혈구, 단백질, 뮤신, 지질, 빌리루빈 등

예 스트렙토코커스 검사 제품 간섭평가 물질

검체 종류	예시
질 도말	혈액 (blood) ($\leq 60\%$), 정액, 점액 (mucus), Vaginal products, treatment and contraceptives , 치질 시 이용하는 크림 (hemorrhoid cream), 백혈구 (1×10^6 cells/mL) , 질내 호르몬 (intravaginal hormones)
소변	혈액 (blood) ($\leq 1\%$) , 정액 , 점액 (mucus), 항균제, 진통제, 데오도란트 (deodorant sprays and powders), 호르몬 (hormones), 백혈구 , 알부민당 (< 1 mg/mL), 산성 소변 (pH 4.0) , 알카리 소변 (pH 9.0), 빌리루빈 요도감염과 연관된 미생물
인후 도말	가글 (mouthwashes), 녹여먹는 약 (lozenges), 목 스프레이 (throat sprays), 기침 시럽약 (cough syrups)

예 결핵균 및 비결핵 항산균 간섭 물질

간섭물질 및 분류	예시
마취제 (기관내 삽관)	Lidocaine
항균제, 전신성	Tobramycin, Amoxicillin, Levofloxacin
항생제, 비용 연고	Mupirocin
항결핵약	Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamide, Ethambutol, Streptomycin
항바이러스제	Zanamivir
사람 혈액	

기관지확장제	Ephedrine hydrochloride, Epinephrine, Theophylline
위산	
알레르기 완화 요법제	Stinging Nettle, Goldenseal, Butterbur, Tea Tree Oil
사람 DNA	
흡입 기관지확장제	Albuterol sulfate, Formoterol, Budesonide
인트라나잘 인플루엔자 바이러스 생백신 (FluMist®)	Live influenza virus vaccine
가글액	Eucalyptol, Methyl, Salicylate, Thymol, Cetylpyridinium Chloride, Denatured Alcohol
Mucin: Bovine submaxillary gland, type I-S	Purified mucin protein
Nasal corticosteroids	Beclomethasone, Dexamethasone, Flunisolide, Triamcinolone, Budesonide, Mometasone, Fluticasone
Nasal gel (homeopathic)	Luffa operculata, Sulfur
Nasal sprays or drops	Phenylephrine, Oxymetazoline, Sodium chloride with preservatives
Nebulizing solution (hypertonic saline)	NaCl(3-5%)
Oral anesthetic/and Analgesic	Benzocain, Menthol
Oral Expectorant	Guaifenesin
Physiologic Saline	NaCl(0.9%)
Pneumocystis jiroveci medications	Pentamidine
Specimen Processing Reagents	Cetylpyridinium Chloride (CPC), Oxalic Acid, Neutralization Buffer
Nicotin	
사람 백혈구(White Blood Cells)	

예 노로바이러스 검사 제품 간섭물질

간섭물질 및 분류	예시
Mucin	Bovine submaxillary gland
Purified mucin protein	Mucin type I -S
Hemoglobin and plasma proteins	Human blood
Contrast medium	Barium sulfate
Active ingredient in Imodium and several anti-diarrheal drugs	Loperamide
Active ingredient in Pepto-Bismol and several anti-diarrheal drugs	Bismuth subsalicylate
Stearic acid/Palmitic acid(1:1)(fatty acids)	
Commonly used antibiotic	Amoxicillin, Metronidazole
Commonly used analgesic	Acetaminophen, Ibuprofen

Commonly used artificial sweetener	Aspartame
------------------------------------	-----------

예 A형 간염바이러스 항체 검사 제품 간섭물질

간섭물질	예시
내인성	고지혈증(트리글리세롤), 사람 혈청 알부민, 치료약물, 헤모글로빈, 빌리루빈 류마토이드 인자, ANA(anti-nuclear antibody), 고농도 IgG 또는 IgM, HAMA(Human anti-mouse antibody) 등
외인성	항응고제와 같은 보존제 등(EDTA, heparin, citrate 등)

3) 시험방법

- 가) 신청제품 사용목적에 기재된 검체, 시험방법을 고려하여 평가한 간섭물질을 선정한다.
- 나) 시료의 종류, 간섭물질의 종류, 간섭물질의 농도, 분석물질의 농도, 시료의 제조방법(예, 간섭물질의 혼합한 시료, 자연적으로 간섭물질의 농도가 높은 검체 등) 등 시험방법에 대하여 상세히 기재한다.
- 다) 각 분석물질에 대한 각 간섭물질의 영향을 평가하기 위해 다음과 같은 4가지 형태의 세트를 준비한다. 검체 대상 물질의 농도는 판정기준치 근처로 한다.
 - 분석물질 양성시료 (간섭물질 없음)
 - 분석물질 양성시료 + 간섭물질
 - 분석물질 음성시료 (간섭물질 없음)
 - 분석물질 음성시료 + 간섭물질
- 라) 간섭물질의 농도는 임상 검체에서 보일 수 있는 최대농도보다 높은 농도가 되도록 하며, 간섭물질 및 각 물질의 농도 선택 근거를 함께 제시한다.
- 마) 각 검체를 3회 이상 반복 검사한다.
- 바) 간섭물질을 함유한 시료와 간섭물질의 함유하지 않은 시료의 결과를 비교한다.
- 사) 높은 농도의 간섭물질에 영향을 받지 않는 경우는 더 이상 평가를 시행하지 않아도 되지만 영향을 받는 경우는 간섭물질의 농도에 따른 영향을 보기 위하여 용량-반응검사(dose-response test)를 실시한다.
- 아) CLSI EP7-A2 지침에 따라서 시험할 것을 권장한다.

4) 결과제시

- 가) 간섭물질을 함유한 시료와 간섭물질을 함유하지 않은 시료의 결과값을 제시한다.
- 나) 간섭이 확인된 물질의 경우 구체적 농도와 결과 차이를 기술한다.
- 다) 간섭물질에 대한 분석물질의 결과에 경향이 있다면 경향을 기술한다.(예, 높은 농도의 물질 X는 분석물질의 결과를 감소시킨다.)
- 라) 상품명으로 간섭물질을 기재할 경우, 그 제품에 포함된 성분 중 간섭을 평가하고자 하는 주성분(active ingredient)과 주성분의 농도를 제시한다.

다. Class 특이도(Class specificity)

가) 목적

- 1) 항체 검사 제품이 IgM과 IgG를 정확히 구분하여 검출할 수 있는지 확인하기 위한 시험이다.

나) 적용 및 제외범위

- 1) 총 항체(total antibody) 검사 제품이거나 검출하는 면역글로블린 간의 차이가 없는 경우에는 해당 시험을 수행하지 않아도 된다.
- 2) 분석적 성능시험 시 IgG 및 IgM에 대한 특성이 명확히 밝혀진 검체를 사용했다면 해당 시험을 수행하지 않아도 된다.

다) 시험방법

- 1) IgM과 IgG에 대한 명확한 정보가 있는 시료를 각각 5개 이상씩 사용하여 평가한다.
- 2) 각 검체 당 2회씩 반복시험을 수행한다.
- 3) IgM과 IgG가 혼합된 검체에 DTT(Dithiothreitol)을 처리한 후 IgM과 IgG의 결과 변화를 관찰하여 결과를 제시할 수 있다.

3. 정밀도

- 가. 실험실 내 정밀도(Within-Laboratory Precision) 및 반복성(Within-Run Precision/Repeatability)

1) 일반사항

가) 동일 시료를 일정기간 동안 반복 측정된 결과를 분석하여 정밀도 자료로 제출한다.

나) 반복성은 단일기관(실험실 내)에서 실시한 결과를 분석하여 제출한다.

다) 평가 수행기관은 평가를 시행하기 전에 검사법에 익숙해지는 시기를 거친 다음에 평가를 수행하도록 한다.

2) 시험물질

가) 시험에 사용되는 시료는 최소 4개 이상이어야 하며, 판정기준치(Cut-off) 근처 농도의 검체를 포함하도록 한다.

나) 사용한 시험물질을 명시한다.(예, 양성대조물질, 음성대조물질, 고농도 음성 및 저농도 양성 시료)

3) 시험방법

가) 시료의 종류, 시료 수, 측정방법, 측정횟수 등 상세한 시험방법을 제시한다.

나) 1개 로트 제품으로 1일 2회, 5일 이상 시험하며 1회 시험 시 각 검체를 2회 반복시험하여 검사하는 것을 권장한다.

4) 시험결과

가) 검사내 정밀도(intra-assay), 검사간 정밀도(inter-assay), 로트간 정밀도(inter-lot) 자료를 제시한다.

나. 실험실 간 정밀도/재현성(Between-Laboratory Precision/Reproducibility)

1) 일반사항

가) 동일 시료를 일정기간 동안 반복 측정된 결과를 분석하여 정밀도 자료로 제출한다.

나) 재현성은 다수의 기관에서 실시한 결과를 분석하여 제출한다.

다) 평가 수행기관은 평가를 시행하기 전에 검사법에 익숙해지는 시기를 거친 다음에 평가를 수행하도록 한다.

2) 시험물질

가) 시험에 사용되는 시료는 최소 3개 이상이어야 하며, 판정기준치(Cut-off) 근처 농도의 시료를 포함하도록 한다.

나) 사용한 시험물질을 명시한다.(예, 음성대조물질, 고농도 음성 및 저농도 양성 시료)

3) 시험방법

가) 시료의 종류, 시료 수, 측정방법, 측정횟수 등 상세한 시험방법을 제시한다.

나) 2로트를 이용하여 2곳의 검사실(제조사 포함)에서 2인 이상의 검사자가 1일 2회 이상, 5일 이상을 시험하며, 1번 시험 검체는 2회 반복하는 것을 권장한다.

다) CLSI EP05-A2, CLSI EP12-A2, CLSI EP15-A2 지침을 참고하는 것을 권장한다.

4) 시험결과

가) 각 검사실 별로 반복성 결과를 기재한다.

나) 모든 검사실 결과를 합한 반복성 결과(reproducibility)와 검사 기관 간(between-site) 결과를 제시한다.

4. 정확도

가. 시험물질

1) 표준물질, 국제표준품 등 특성이 명시되어 있는 물질이 존재할 경우에는 이를 사용할 것을 권장한다.

나. 시험방법

1) 표준물질, 국제표준품 등 특성이 명시되어 있는 물질이 존재할 경우에는 이를 사용하여 평가할 것을 권장하며 최소 2회 반복 측정한다.

다. 결과제시

1) 표준물질의 목표 결과와 실측 결과를 제시한다.

2) 시약의 표준화(standardization)를 위해 사용된 방법을 기술한다.

3) 보정물질(calibrator)의 설정농도, 소급성(traceability)에 대해 기술한다.

4) 대조물질의 제조방법, 설정 농도 및 반복 측정 결과를 기술한다.

5) 표준물질을 이용하기 어려운 경우, 분석물질을 표준법에서 측정한 값과 평가 대상 장비에서 측정한 값을 비교할 수 있다.(예, 항원, 항체검사의 정확도 평가를 위해 PCR 양성 결과와 비교)

5. Carry-over와 교차오염(Cross-contamination)

가. 일반사항

- 1) 장비를 사용하여 여러 개의 검체를 시험하는 제품의 경우 Carry-over와 교차오염에 대하여 평가한다.

나. 시험물질

- 1) 양성 시료와 음성 시료를 사용한다.
- 2) 제품의 성능 및 시험목적에 고려하여 적절한 농도를 설정한다.

다. 시험방법

- 1) 기기의 성능에 따라 양성 및 음성 시료로 시험한다.
- 2) 양성 시료와 음성 시료를 번갈아 가며 최소 5회 반복 시험한다.

라. 결과제시

- 1) 고농도 음성 시료를 측정하였을 때, 음성이 나오는 비율을 백분율로 나타낸다.

3 임상적 성능시험에 관한 자료 요건

※ 유전자검사제품에 기재된 임상적 성능시험에 관한 자료 요건과 동일

4 임상적 성능시험에 관한 자료

1. 선정기준 및 제외기준

가. 시험 대상자 선정 및 제외기준

1) 시험 대상자의 선정 및 제외기준을 명확히 제시한다.

- 잔여 검체를 사용할 경우에도 검체를 제공하는 시험 대상자에 대한 선정 및 제외기준을 제시하는 것을 권장한다.
- 시험 대상자는 신청제품의 사용목적과 관련 문헌 등을 근거로 하여 설정한다.

예 시험기기 사용목적과 시험 대상자 선정 기준

시험기기의 사용목적이 “설사 및 구토가 있는 환자에서 노로바이러스의 유전자를 실시간 유전자증폭법으로 정성하는 제품” 이라면, 임상적 성능시험 시 시험 대상자는 설사 및 구토가 있는 환자로 선정

나. 검체 선정 및 제외기준

1) 검체의 선정 및 제외기준을 명확히 제시한다.

- 검체 종류, 검체 채취방법, 검체량, 보관방법, 보관기간 등에 대한 정보를 포함해야 한다.

2) 잔여검체를 사용하는 후향적 시험 시에는 검체가 다음 조건을 만족하는 지 확인한다.

- 수집된 잔여검체가 신청 제품에서 평가하고자 하는 대상을 대표할 수 있는지
- 수집된 잔여검체가 무작위로 검체가 수집되었다는 것을 반영할 수 있을 만큼 충분히 수의 집단에서 유래된 검체인지
- 검체를 제공한 환자의 임상적 상태에 관한 자료가 있는지
- 검체가 제품의 측정 범위 내에 골고루 분포되어 있는지
- 검체를 선택함으로써 발생할 수 있는 바이어스(bias)가 최소화되어 있는지

- 분석 물질이 안정(stable)한 지
- 3) 사람에서 유래된 검체를 희석이나 농축 등 조작 없이 그대로 시험하는 것을 원칙으로 한다.
- 4) 질환이 있음과 없음(“임상적 참값”)을 규명한 방법, 대상군(환자 선택기준/배제기준, 환자 수), 검체종류 등에 대한 자세한 방법을 제시해야 한다.
 - 임상적 참값을 규명한 방법은 문헌 등을 근거로 설정하는 것을 권장하며, 설정 근거를 함께 제시한다.
- 5) 양성 검체는 각 질환의 다양한 임상단계와 유전형질을 포함하도록 한다.
 - 단, 신청제품이 유전형, 아형 등을 구별하여 결과를 제시하는 제품이라면 유전형, 아형 등 별로 통계적으로 타당한 검체 수로 시험을 해야 한다.
 - 고위험 HPV를 한꺼번에 검사하는 경우엔 WHO IARC에서 발암성으로 규정한 고위험 유전형인 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58와 59 형을 포함하는 것을 권장한다.
- 6) 검체 종류별로 통계적으로 검체 수를 산출하고, 이에 따라 시험을 수행하는 것을 원칙으로 한다.(예, 통계적으로 산출된 양성 검체 수가 150개일 경우, 비인두 및 구인두 도말 양성 검체 150개, 객담 양성 검체 150개로 평가)
- 7) 후향적 시험시 신청제품이 실제로 의료 현장에서 사용되는 환경을 고려하여 저농도의 병원체를 포함하는 등 검체가 특정 농도에 치우침이 없도록 평가되어야 한다.

2. 검체수 산정

가. 신청기기의 임상적 민감도, 특이도 추정

- 1) 확증 임상시험에서 표방하고자 하는 임상적 유효성(민감도, 특이도)의 타당한 근거 자료를 제시한다. 가능하다면, 탐색적 임상을 통하여 제품이 표방하고자 하는 임상적 민감도와 특이도를 산출을 권장한다.
 - 가) 임상적 유효성 판단기준 및 해당 시약의 일반적인 임상적 민감도, 특이도를 근거로 산출하여야 한다.
 - 나) 다른 방법(논문, 실사용 정보(Real World Data)) 등으로 해당 시약의 민감도와 특이도를 추정할 수 있다면 해당 방법을 이용하는 것도 가능하다.

나. 임상적 유효성 판단기준

- 1) 임상적 유효성 판단기준은 타당한 근거자료(기허가 제품/논문/RWD/교과서 등에서 제시한 임상적 민감도, 특이도에 대한 예측치)를 토대로 설정하여야 하는 것이 원칙이다.

다. 검체 수 산출식

- 1) 검체 수 산출은 아래의 식을 참고하여 산출할 수 있다.
 - 정량 제품의 경우, 시험의 목적에 따라 적절한 통계적 방법으로 검체 수를 산출해야 한다.

임상적 민감도 및 특이도 분석을 위하여 아래의 공식을 이용하여 검체수를 산정할 수 있다.

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times P_1(1 - P_1)}{(P_1 - P_0)^2}$$

P1 : 기기의 추정 민감도(또는 특이도)
 P0 : 임상적 목표 민감도(또는 특이도) 신뢰구간의 하한치
 $Z_{\frac{\alpha}{2}}$: 1종 오류(α)의 z 값
 Z_{β} : 2종 오류(β)의 z 값

- 2) 민감도 혹은 특이도가 1에 가까운 극단적인 P1 값에 대하여 지나치게 작은 표본크기가 산출하게 됨에 따라 신청 제품의 추정 민감도 또는 특이도를 95%보다 큰 값으로 설정하고자 하는 경우*, 95% 정확신뢰구간이 성공기준 보다 크도록 Simulation 방법 등을 사용하여 추정하는 것을 권장한다.

* 추정민감도(또는 특이도)를 1에 가까운 극단적인 값으로 가정하는 경우 근거자료(탐색 시험 결과 등)가 필요하며, 위음성(또는 위양성) 발생위험을 확인할 수 있도록 검체 수를 산출하여야 한다.

3) 검체 수 산정시 고려해야하는 사항

가) 검체 수를 구하는 이유는 기기의 임상적 민감도와 특이도가 유효한지를 확인하기 위한 최적의 검체 수를 찾는 목적이 있으며, 검정력 80%은 고정된 값은 아니다.

나) 추정된 검체 수로 임상을 진행하였음에도 불구하고 추정한 민감도, 특이도 보다 미달 되어 임상적으로 유효함을 입증하지 못할 수 있으며, 탈락율을 고려하여 추정되는

검체 수 보다 많은 검체 수를 사용하는 것을 권장한다.

4. 시험방법

- 가. 참조표준방법 또는 임상적 진단 결과와 비교한 임상적 민감도, 임상적 특이도 등을 구체적으로 제시한다.
- 나. 제품의 정확한 성능을 사용자에게 제공하기 위하여 다음 내용을 포함한 평가가 추가로 실시되어야 한다.
 - 임상시험 종료 후 각 결과 값(Ct 값)을 확인할 수 있는 임상증례기록서 요약을 제출하여야 한다.
- 다. 평가 전에 결과 해석에 대한 알고리즘 및 불일치한 경우 추가 검사 등의 원인 분석 방법을 미리 확립하고 이를 명시한다.
- 라. 참고표준검사가 유전자 검사법일 경우 두 검사 프라이머 및 프로브의 염기서열이 달라야 한다.

5. 성능 평가 기준

- 가. 1차 유효성 평가 변수로 임상적 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도를 설정한다.
 - 1) 임상적 민감도, 임상적 특이도의 기준은 타당한 근거자료를 참고하여 설정한다.
 - 2) 해당하는 경우, 양성 일치율과 음성 일치율을 제시한다.
- 나. 2차 유효성 평가의 경우 신청기기와 유사한 기 허가된 제품과 비교한 상관성 시험자료를 제출한다.
 - 1) 양성 일치율, 음성 일치율, 전체 일치율을 제시한다.

6. 평가방법 및 해석방법

- 가. 시험 대상자의 인구학적, 임상적 특성에 대한 고찰을 포함하는 것이 원칙이다.
- 나. 참조표준방법 설정
 - 1) 질환이 있음을 규명한 참조표준방법은 표적물질의 유무를 알기 위해 시행되는 한 가지 방법일 수도 있고 여러 방법을 종합한 방법일 수도 있다. 종합한 방법일 경우 참값으로

규정한 진단 방법과 그 근거자료를 기술한다.

예 말라리아 검사시약 참고표준법

박층도말법(thin smear)과 후층도말법(thick smear)

예 결핵 및 비결핵 항산균 검사시약 참고표준법

① 핵산증폭법(기허가 진단제품, 허가받지 않은 핵산증폭법 포함) 또는 배양결과(확진검사방법)으로 확인하였음을 기술한 자료 또는 양성임을 증명하는 임상자료를 제시한다.

② 결과 해석

표준 검사법		결과 해석
직접 배양법	PCR	
+	-	+
-	+	+
+	+	+
-	-	-

예 뎅기 혈청학적 검사시약 참고표준법

- ELISA를 이용한 뎅기 IgM 측정법
- 적혈구 응집 억제(hemagglutination inhibition, HAI)

예 뎅기 항원 검사시약 참고표준법

RT-PCR법을 이용한 제품
 * RT-PCR을 사용할 경우 양방향 시퀀싱(bi-lateral sequencing)으로 뎅기 혈청형을 밝혀야 한다

다. 임상적 유효성 판단

- 1) 임상시험의 결과로 확인된 임상적 민감도와 특이도의 95% 신뢰구간의 하한치가 임상적 목표 민감도와 특이도와 신뢰구간 하한치보다 높은지를 확인하여 임상적 유효성을 증명하여야 한다.
- 2) 임상시험의 결과로 확인된 95% 신뢰구간의 하한치가 임상적 목표의 신뢰구간 하한치보다 낮다면, 시험한 민감도가 목표 민감도보다 높다고 하더라도 임상적으로 유의함을 증명하지 못하는 것이다.

1. 일반사항

- 가. 국내외 허가된 체외진단 의료기기와의 상관성을 확인할 수 있는 비교시험성적서를 포함하여야 한다. 다만, 측정원리 및 측정항목이 새로운 경우 동일목적으로 사용되는 제품과 비교할 수 있다.
- 나. 임상적 민감도와 임상적 특이도를 산출하기 위해 시행한 검사에서 기존검사법(기허가 제품)을 병행하여 검사하였을 경우, 도출된 두 검사 결과를 정리하여 상관성의 자료로 제시할 수 있다. 임상적 성능시험 자료로 상관성 평가한 결과를 제출했을 경우 분석적 성능시험으로 비교시험 성적서를 제출하는 것은 아니할 수 있다.

2. 시험물질 검체

- 가. 통계적으로 해석 가능한 임상 검체수를 산정하고 비교시험을 수행한다.
- 상관성 시험에 사용되는 검체도 한쪽에 치우침 없이 골고루 분포되어야 한다.
 - 정량 제품의 경우, 신청제품이 정량할 수 있는 농도 범위에서 골고루 검체를 분포시켜야 한다.
- 나. 임상검체는 기 허가된 방법이거나 여타 검증된 방법으로 검사되어 검체의 이력 등이 밝혀진 검체를 사용할 것을 권장한다.

3. 시험방법

- 가. 해당 제품과 측정 원리 및 항목이 가장 유사한 국내 허가 제품 또는 외국 허가 제품(국내 허가 제품이 없을 시)과의 비교시험을 실시한다.
- 나. 비교 제품은 각 제품의 사용방법에 따라서 시험한다.
- 다. 결과가 불일치하는 경우, 다른 검사를 통해 불일치의 원인을 분석하고 이에 대한 자료를 제공하는 것을 권장한다.

4. 결과제시

- 가. 전체 결과 및 특이 환자 그룹이 있다면 그룹별 결과를 제시한다.
- 나. 비교검사와의 양성일치도, 음성일치도, 총일치도를 95% 신뢰구간과 함께 제시한다.

- 정량 제품의 경우 일치도가 아닌 측정값 간의 상관성 또는 bias 등을 분석하여 결과로 제시할 수 있다.

다. 결과가 불일치하는 경우 불일치의 원인분석에 대한 자료를 제출한다.

고위험성 감염체 체외진단시약 성능평가 가이드라인(민원인 안내서)

발행일 2021년 7월 30일

발행인 서경원

편집위원장 이정림

편집위원 이원규, 류승렬, 안영욱, 차지훈, 이용경, 권용국, 박세욱, 이소라, 이정원, 최해룡, 손미진, 김아연, 이율미, 진솔, 최진우, 최다영, 김혜린, 박지혜, 최주광, 한보름

도움주신분

발행처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 체외진단기기과



363-700 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운
식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 체외진단기기과

TEL : 043) 719-4653 FAX : 043) 719-4650

<http://www.mfds.go.kr> (식품의약품안전처)

<http://nifds.go.kr> (식품의약품안전평가원)

“내가 지킨 청렴실천 모아지면 청렴사회”