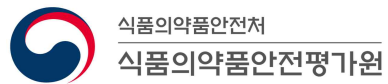

**다중유전자증폭을 이용한
체외진단용 의료기기 허가·심사
민원인 안내서**

2017. 7.



의료기기심사부 체외진단기기과

식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 [별지 제1호 서식]

지침서·안내서 제·개정 점검표	
명칭	다중유전자증폭을 이용한 체외진단용의료기기 허가심사 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
	<input checked="" type="checkbox"/> 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
<input checked="" type="checkbox"/> 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
	<input checked="" type="checkbox"/> 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.
상기 사항에 대하여 확인하였음.	

2017년 7월 6일

담당자 황선진
확인 오현주

이 안내서는 다중유전자증폭 체외진단용 의료기기의 허가심사시 요구되는 신청서 작성 방법 및 제출자료 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 2017년 7월 25일 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 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

- 전화번호 : 043-719-4654~4663

- 팩스번호 : 043-719-4650

제·개정 이력서

다중유전자증폭을 이용한 체외진단용 의료기기 허가·심사
민원인 안내서

제·개정번호	승인일자	주요내용
	'17. 7. 25.	다중유전자증폭을 이용한 체외진단용 의료기기 허가·심사 민원인 안내서 제정

목 차

I. 개요	1
1. 목적, 배경 및 적용범위	1
2. 용어의 정의	3
3. 관련규정	11
II. 신청서 기재 항목 및 기술문서 제출자료	12
1. 허가신청서 및 신고서 기재항목	12
2. 기술문서에 관한 자료	13
III. 성능시험에 대한 상세사항	14
1. 분석적 성능시험에 관한 자료	16
2. 임상적 성능시험에 관한 자료	31
3. 완제품의 품질관리 시험성적서(또는 시험에 관한 자료)	36
4. 완제품 품질관리시험에 사용된 표준물질에 관한 자료	37
5. 보관 및 취급상(온도, 습도 등)의 조건 설정 근거자료	38
6. 상관성 평가	39
IV. 허가신청서 및 신고서 기재항목	41
1. 명칭(제품명, 품목명, 모델명)	41
2. 분류번호(등급)	43
3. 모양 및 구조	44
4. 원재료	47
5. 제조방법	50

목 차

6. 사용목적.....	51
7. 사용방법.....	54
8. 사용 시 주의사항.....	61
9. 포장단위.....	63
10. 저장방법 및 사용기간.....	64
11. 시험규격.....	65
12. 제조원.....	67
13. 비고.....	68
V. 기술문서 등의 심사를 위한 제출자료.....	69
1. 원칙.....	69
2. 시험자료의 요건(임상시험 자료요건은 별도제시).....	70
3. 개발경위, 측정원리.방법 및 국내·외 사용 현황에 관한 자료.....	71
4. 원재료 및 제조방법에 관한 자료.....	73
5. 사용목적에 관한 자료.....	74
6. 저장방법 및 사용기간 또는 유효기간에 관한 자료.....	75
7. 제품의 성능을 확인하기 위한 자료.....	76
8. 체외진단용 의료기기 취급자 안전에 관한 자료.....	77
9. 이미 허가·인증 받은 제품과 비교한 자료.....	78
VI. 참고문헌.....	79

I. 개요

1 목적, 배경 및 적용범위

1. 목적

본 민원인 안내서는 다중 유전자 증폭 체외진단용 의료기기(Multiplex Nucleic Acid Based IVD) 성능평가 시 요구되는 제출자료 작성을 위한 참고자료로 제품 허가 업무 또는 성능평가 관련자의 이해를 돕는 것을 목적으로 한다.

2. 배경

유전자 증폭 검사는 진단검사의학 분야에서 가장 비약적으로 발전하는 분야이다. 과거에는 단일 표적을 검출하고 정량하는데 집중하였지만 최근에는 다중 유전자 증폭 검사의 범위가 검사실 자체 개발 검사뿐 아니라 상용화 검사에까지 확대되고 있다.

다중 유전자 증폭 검사는 유전질환의 보인자 선별검사, 약물유전학, 감염질환패널검사, 병원균 유전자형 분석, 유전질환의 위험도 계산 등에 적용되고 있다. 다양한 플랫폼과 기술이 사용되며 DNA 및 RNA 모두를 표적으로 활용한다. 이런 다중 유전자 증폭 검사에는 여러 기술들이 적용될 수 있지만 검체 관리, 온도관리 원칙, 데이터 분석, 결과 보고 등에는 공통된 고유 원칙이 적용되어야 한다. 다중 유전자 증폭 검사에서 신뢰할 수 있는 결과를 얻기 위해서는 검체 수집 및 핵산 준비부터 자료 분석, 결과보고까지의 전 과정이 잘 관리되어야 하며, 각 표적의 반응 간에 경쟁이 일어나므로 비특이적 반응 및 배경 신호 발생을 방지하기 위해 검체의 순도, 검체의 사용량, 시약 및 플랫폼에 대한 좀 더 엄격한 조건들이 적용되어야 한다. 단일 반응 검사법과 비교할 때 다중 검사법은 더 많은 수의 대조물질이 필요하고, 수행능 평가, 자료 분석 알고리즘 및 결과 보고가 좀 더 복잡하다. 다중 유전자 증폭 검사를 적절하게 검증하고 검증하기 위해서 적절하고 충분한 대조물질과 참고물질을 적용하는 것이 매우 중요하다. 그러므로 다중 유전자 증폭 체외진단용 의료기기(Multiplex Nucleic Acid Based IVD)에 대한 검증 및 검증의 다양한 측면과 권고사항에 대해서 제시하며, 각 검사실과 제조사가 다중 유전자 증폭 검사를 개발하고 검증하고 검증하며 시행하는 단계에 도움이 되고자 마련되었다.

3. 적용범위

인체에서 유래하는 시료를 검체로 하여 두 가지 이상의 사람이나 병원체의 유전자를 증폭하여 동시에 검출하고 동정하는 의료기기를 대상으로 한다. 이 민원인 안내서에서는 적어도 두 가지 이상의 표적에 대하여 검체 준비, 표적이나 신호의 증폭, 검출, 결과 판독 등의 공통적인 과정을 통해 동시에 검출하는 것을 다중 검사라고 정의한다.

2

용어의 정의

- ※ 본 민원인 안내서에서 사용되는 용어의 정의는 이해를 돕기 위해 사용되는 것이므로 단순 참고용임
- ※ 본 민원인 안내서에서 제시하는 용어의 정의는 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준, 생명윤리 및 안전에 관한 법률, 의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정(식품의약품안전처고시 제2017-58호)에 포함된 용어 및 용어의 정의 중 일부를 발췌하였으며 의료기기법 또는 생명윤리 및 안전에 관한 법률에 포함되지 않은 용어는 진단검사의학용어집(대한진단검사의학회)을 바탕으로 작성되었음

간섭(Interference)

분석 물질의 농도나 강도가 명백함에도 검출시약이나 신호 자체에 비 특이적으로 반응하는 물질의 존재로 인해 일어나는 인위적인 증가나 감소

- ☞ 검출 시스템의 비특이성에서 기인하기도 하고, 반응지시약 반응의 억제, 분석 대상(효소)의 억제, 또는 검체에 의해 발생하는 바이어스의 다른 원인에 기인하기도 한다.

검출한계(Limit of Detection, LoD)

검출될 수 있는 분석 물질의 최소량

경계 사이클(Threshold cycle, Ct)

배경값 수준의 형광신호를 벗어난 사이클 수를 의미하는 것

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

근거자료(Source Data)

임상시험을 재현 또는 평가하는 데 필요한 관련 임상 소견, 관찰 및 그 밖의 행위 등이 기록된 원본 또는 원본의 공식 사본에 담겨있는 모든 정보를 말한다.

다중유전자증폭검사

두 쌍 이상의 프라이머를 동시에 사용하여 두 개 이상의 서로 다른 유전자를 동시에 증폭하고 검출하는 검사

대조물질(Control / Control material)

정도 관리를 위해 이용되는 기기, 액체 또는 동결건조 물질

바이어스(Bias)

검사 결과의 예상치와 허용된 기준치 사이의 차이

반정량분석(Semiquantitative assay)

반정량 분석시스템은 정성검사법에 반응 강도의 추가 옵션을 제공한다.

검사법에 의해 검출된 양성 신호의 변이는 흔히 증가되는 정도(titer, grade 또는 class)로 표현된다.

보정물질(Calibration material / Calibrator)

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

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

분석물질>Analyte)

검사실이 수행하는 검사의 물질 또는 구성요소

분석적 민감도>Analytical sensitivity)

분석물질을 매우 낮은 농도로 검출할 수 있는 성능으로 최소 검출한계, 측정범위, 판정 기준치 등으로 제시됨

특이도 / 분석적 특이도(Specificity / Analytical specificity)

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

교차반응(Cross-reactivity)

분석물질과 유전적 유사성으로 인해 나타나는 양성반응

시험자(Investigator)

시험책임자, 시험담당자 및 임상시험 조정자를 말한다.

임상적 성능시험(Clinical trial / Study)

의료기기의 안전성과 유효성을 증명하기 위하여 사람을 대상으로 시험하거나 연구하는 것을 말한다.

임상시험용 의료기기(Investigational device)

임상시험에 사용되는 시험기기 및 대조기기를 말한다.

가. 시험기기(Test medical device) : 임상시험용 의료기기 중 대조기기를 제외한 의료기기를 말한다.

나. 대조기기(Comparator) : 시험기기와 비교할 목적으로 사용되는 모의품 또는 개발 중이거나 시판 중인 의료기기를 말한다.

임상시험피험자(Subject / Trial subject, 이하 “피험자”)

임상시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상시험에 참여하는 사람을 말한다.

취약한 환경에 있는 피험자(Vulnerable Subjects)

임상시험 참여와 관련한 이익에 대한 기대 또는 참여를 거부하는 경우 조직 위계상 상급자로부터 받게 될 불이익에 대한 우려가 자발적인 참여 결정에 영향을 줄 가능성이 있는 피험자(의과대학·한의과대학·약학대학·치과대학·간호대학의 학생, 의료기관·연구소의 근무자, 제조업소의 직원, 군인 또는 수감자 등을 말한다), 불치병에 걸린 사람, 의료기기법 시행규칙 제22조에 따른 집단시설에 수용되어 있는 사람, 실업자, 빈곤자, 응급상황에 처한 환자, 소수 인종, 부랑인, 노숙자, 난민, 미성년자 및 자유의지에 따른 동의를 할 수 없는 피험자를 말한다.

양성예측도(Positive predictive value)

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

$$[PPV = \text{진양성 결과 (TP)} / (\text{진양성 결과 (TP)} + \text{위양성 결과 (FN)})]$$

양성예측도(PPV)는 반드시 관심대상 조건(참고표준에 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.

임상적 민감도(Clinical sensitivity)

특정질환을 가지고 있는 사람들 중 검사 결과가 양성으로 나오는 비율

임상적 특이도(Clinical specificity)

특정 질환을 가지고 있지 않은 사람들 중 검사 결과가 음성으로 나오는 비율

음성예측도(Predictive value of negative result, NPV)

음성 결과를 가진 사람들 중 특정질환을 가지지 않은 사람들의 비율

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

질병이나 증상이 없는 상태에서 이를 시사하는 양성검사 결과

☞ 예시 : 질병에 이환되지 않은 신생아에서 비정상 결과

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

양성 환자나 양성 검체에서의 음성검사 결과

간여검체

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

재현성(Reproducibility)

다른 측정조건에서 수행된 동일한 측정물의 결과값 사이의 일치도의 근접성

정성분석(Qualitative assay)

분석물질의 농도가 아니라 단지 분석물질의 있고 없음을 알려주는 검사 시스템

☞ 양성검사 결과는 검사신호가 분석역치를 넘는 것만을 의미하고 양성 cut-off점은 진단 민감도와 특이도의 인위적 조합에 의해 구해진다.

정밀도(Precision)

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

중합효소연쇄반응(Polymerase chain reaction, PCR)

DNA 또는 RNA 분절을 다량으로 복제하는 방법, 가장 흔히 사용되는 DNA 증폭방법은 올리고뉴클레오타이드 프라이머 및 DNA 중합효소를 사용하여 가열, 냉각 과정을 반복하여 DNA를 복제한다.

직선성(Linearity)

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

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

- 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 국립표준기술연구소(NIST)에 의해 인증되고 배포되는 인증참고물질의 제품명이다.

참고표준(Reference standard)

진단하고자 하는 질병이나 특정 상태의 유무를 확인하기 위해 사용되는 최선의 방법(관심 조건이나 특성의 있음 또는 없음을 결정하는 가능한 최고의 검사방법).

- a) 참고표준은 단일 검사방법 또는 다수의 검사방법과 기술을 조합한 것으로 임상 추적 조사를 포함한다.
- b) 참고표준은 분석 시스템의 진보로 발전할 수 있으며, 주어진 상황에서 규제기관의 참고표준과 다를 수 있다.

체외진단용 의약품

인체에서 유래한 시료를 검체로 하여 검체 중의 물질을 검사하여 질병 진단, 예후 관찰, 혈액 또는 조직 적합성 판단 등의 정보 제공을 목적으로 체외에서 사용되는 시약을 말한다. 다만, 실험실에서 조제하여 사용하는 조제시약은 제외한다.

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

탐색자(Probe)

단일가닥 핵산으로 상보적 염기서열을 가지고 있는 특정 DNA나 RNA를 동정하는 목적으로 사용된다.

판정기준치(Cut-off value)

결과가 임상적 또는 분석적 결정점(Decision point)의 위 또는 아래에 있는지(양성 또는 음성) 결정하는데 사용되는 측정물질의 정량값

프라이머(Primer)

oligonucleotide를 목표 DNA와 상보적 결합을 하여 DNA 중합효소와 nucleotide triphosphates(NTP)를 같이 사용하여 DNA 합성을 시작할 수 있게 된다.

핵산추출(Nucleic acid extraction)

핵산을 증폭하고 분석하기 위해 핵산을 생물학적 물질로부터 분리하는 것

확진검사(Confirmation test)

선별검사와는 다르며 특이도가 더 높은 생리 화학적 방법에 기반하여 양성 선별검사 결과를 확진하는데 사용되는 검사

50%세포감염용량(Tissue Culture Infectious dose₅₀, TCID₅₀)

세포 배양시 세포의 50%를 감염시켜 세포병변을 나타낼수 있는 바이러스 양을 의미함. 세포배양시 세포에 존재하는 바이러스 양의 정량 분석에 이용하며 세포 병변이 진행되는 속도와 세포병변의 변화는 바이러스 종류에 따라 다르게 나타남.

Basic Local Alignment Search Tool(BLAST)

미국립의학도서관에서 제공하는 뉴클레오타이드 또는 단백질의 유전자 염기서열을 비교하여 생물학적 염기서열 사이의 유사성을 찾는 데 활용되는 프로그램(<http://www.nlm.nih.gov/>)

기대값(Expect-value, E-value)

BLAST 분석 이후에 서로 다른 두 개의 유전자가 우연히 일치할 확률, 기대값이 낮거나 '0'에 가까울수록 유사성이 높음

Base calling

염기서열 분석 과정 중에 할당되는 하나하나의 염기를 실제 염기서열로 바꾸는 과정

Phred quality score

염기서열 분석에서 각 염기(base)의 신뢰성을 수치적으로 표시한 점수 즉, base calling 이 얼마나 정확한지를 수치적으로 표시하는 기준으로 base calling의 정확도는 염기서열 분석의 정확성을 평가하는데 가장 많이 사용되는 기준임

3

관련규정

- 「의료기기법」 제6조(제조업의 허가 등)
- 「의료기기법」 제15조(수입업허가 등)
- 「의료기기법 시행규칙」 제5조(제조허가의 절차)
- 「의료기기법 시행규칙」 제6조(제조인증의 절차)
- 「의료기기법 시행규칙」 제9조(기술문서 등의 심사)
- 「의료기기법 시행규칙」 제30조(수입허가 신청 등)
- 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」
- 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」
- 「의료기기 안정성시험 기준」

II. 신청서 기재 항목 및 기술문서 제출 자료

1 허가신청서 및 신고서 기재항목

- 명칭(제품명, 품목명, 모델명)
- 분류번호(등급)
- 모양 및 구조
- 원재료
- 제조방법
- 성능
- 사용목적
- 사용방법
- 사용 시 주의사항
- 포장단위
- 저장방법 및 사용기간
- 시험규격
- 제조원(수입 또는 제조공정 전부 위탁의 경우)
- 허가(인증)조건
- 비교

2 기술문서에 관한 자료

- 개발경위, 측정원리 및 방법, 국내·외 사용현황에 관한 자료
- 원재료 및 제조방법에 관한 자료
- 사용목적에 관한 자료
- 저장방법과 사용기간 또는 유효기간에 관한 자료
- 제품의 성능을 확인하기 위한자료
- 체외진단용 의료기기의 취급자 안전에 관한 자료
- 이미 허가·인증 받은 제품과 비교한 자료

III. 성능시험에 대한 상세사항

※ 성능시험자료의 작성 시 준수 사항

- 분석적 성능시험에 관한 자료, 완제품의 품질관리 시험성적서 또는 품질관리 시험에 관한 자료, 표준물질 및 검체 보관 등에 관한 자료는 다음의 어느 하나에 해당하는 자료이어야 한다.
 - 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제33조제2항제4호 및 제5호가목 1), 3), 4)에 해당하는 경우
 - ① 식약처장이 지정한 시험·검사기관에서 발급한 시험성적서
 - ② 해당 의료기기에 대하여 경제협력개발기구(OECD) 회원국에 허가 당시 제출되어 평가된 시험에 관한 자료로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록기관이 제출 받아 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료
 - ③ 의료기기 제조 및 품질관리기준(GMP) 또는 이와 동등 이상의 규격에 따른 제조사의 품질관리시스템 하에서 실시된 시험자료
 - ④ 대학 또는 연구기관 등 국내외의 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

- 임상적 성능자료의 경우 다음의 어느 하나에 해당하는 자료여야 한다.
 - 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제33조제2항제5호가목 2) 중 제2항 제5호 다목에 해당하는 경우
 - ① 식약처장이 지정한 임상시험기관에서 시험한 자료
 - ② 외국자료로서 그 내용을 검토하여 실시기관의 신뢰성이 인정되고 「의료기기 임상시험 관리기준」에 의하여 실시한 것으로 판단되는 자료
 - ③ 해당 의료기기에 대하여 경제협력개발기구(OECD) 회원국에 허가 당시 제출되어 평가된 임상시험에 관한 자료로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록기관이 제출받아 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료
 - ④ 과학논문인용색인(Science citation index)에 등재된 전문학회지에 게재된 자료
 - 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제33조제2항제5호가목 2) 중 제2항 제5호 다목에 해당하지 않는 경우
 - 1. 다음 어느 하나에 해당하는 기관에서 별표 14 임상적 성능시험 관리 기준에 의하여 실시한 자료
 - ① 「감염병의 예방 및 관리에 관한 시행규칙」 제4조제9호에 해당하는 기관
 - ② 「혈액관리법」 제6조제3항에 따라 허가받은 공급혈액원
 - ③ 「의료기기법」 제10조제3항에 따라 식약처장이 지정한 임상시험기관
 - 2. 외국자료로서 그 내용을 검토하여 실시기관의 신뢰성이 인정되고 별표14 임상적 성능시험 관리기준에 의하여 실시한 시험자료 또는 이에 준하는 것으로 인정되는 시험자료

- ※ 모든 성능 시험은 개별 분석물질에 대하여 입증하여야 한다.
- ※ 여러 분석물질의 측정 시, 가장 높은 등급의 분석물질 품목분류 등급에 맞춰 성능 자료를 제출한다.

1. 분석적 민감도(최소검출한계, 판정기준치, 측정범위 등)

가. 최소검출한계(Limit of detection, LoD)

1) 일반사항

- 가) 표준물질, 국제표준품을 이용하여 측정할 것을 권장하며 95% 검출률을 보이는 최저 농도를 최소검출한계로 설정하는 것을 권장한다.
- 나) 유전자형 검사제품의 경우, 다중 유전자 증폭 검사의 각 검사항목에 시험하되, 각각의 유전자형(genotype) 및 아형(subtype), 계통(strain)의 최소검출한계 검증은 해당 지역과 인구의 유행률을 감안하여 필수적인 것을 포함하고, 모든 형이 반드시 포함될 필요는 없다.
- 다) 유전자형 검사제품의 경우, 가장 유행률이 높고 문제가 되는 유전자형 및 아형에 대해서 최소검출한계를 설정하고, 그 설정된 최소검출한계에서 다른 형들이 95%까지 검출되는지 확인할 수 있다.
- 라) 대상 분석물질에 대하여 각각의 LoD가 평가되어야 한다.
- 마) 복수의 핵산추출법을 권장한다면 각각에 대해서 LoD를 검증할 것을 권장한다. 분석적 민감도 자료 제출시 각각의 분석물질에 대한 민감도를 제출한다. (단, 복수의 감염체 그룹 즉, 그람양성균, 그람음성균, 진균, RNA 바이러스, DNA 바이러스를 동시에 검출하는 제품의 경우, 각 그룹별 대표감염체를 설정하여 평가할 수 있다.)

2) 시험물질

- 가) 국제표준품(권장), 표준패널, 제조사 품질관리용 표준물질 등을 연속 회석한다.
- 나) 다중 유전자 증폭 검사에 포함되어 있는 각 검사항목에 대한 개별적인 시험물질에 대해서 시험한다.
- 다) 냉동보관 검체 또는 호환되는 기질(commutable matrix)에 분석대상물질을 일정량 첨가한 시험물질 또는 국제표준물질을 회석한 시험물질 등의 사용을 권장한다.
- 라) 기질은 검사대상물질을 혼합(spiking)하기 전에 음성 여부를 확인해야 하고, 자연(natural clinical)기질(예 : 음성인 호흡기 검체 등)의 사용을 권장한다. 만약 인공(simulated)기질을 사용하거나 제품설명서에 이를 권장한다면 적절한 수의 시험물질로 자연기질과의 동등성을 먼저 확인해야 한다.
- 마) 시험 전에 분석대상물질의 농도를 확인해야 하며 검사항목에 따라 그 단위는 TCID₅₀, CFU/mL, copies/mL, PFU/mL 등일 수 있다.
- 바) 측정 가능한 검체유형별로 시험 결과를 제시한다.

3) 시험방법

- 가) 검체종류와 검체 준비 과정(검체종류, 기질, 검체의 수, 측정횟수, 분석물질의 농도, 농도를 확인하는 방법 등)을 기술한다. 시험은 검체 전처리에서 핵산 증폭, 검출 등 전 과정을 포함해야 한다.
- 나) 시험방법은 참고한 부분에 한해서 문헌 기호를 인용하여 실험 방법을 요약 제출할 수 있다.
- 다) 연속 회석한 여러 농도의 검체를 수회 반복 검사하여 최소검출한계를 추정하고 이를 최소 20번 이상 반복 측정하여 95% 검출률을 보이는 최저 농도를 최소 검출한계로 확정한다.
- 라) 참고
가이드라인(CLSI EP17)에 따라 평가하는 것을 권장한다. 이 가이드라인에 따르면 LoD는 매우 낮은 농도의 양성 검체의 표준편차를 이용하거나 hit rate (percent of virus detected)로 구할 수 있다. LoD를 검증하는 방법은 LoD 농도의 검체를 20번 이상 반복 측정하여 95% 이상 검출이 되는지를 확인하는 것이다. 이를 위해 3~5개의 검체를 3~5일간 2~3회 반복적으로 평가한다.

4) 결과제시

가) 통계적으로 유효한 최소검출한계와 설정에 사용된 분석대상, 검체의 종류, 기질(matrix), 검체 수, 분석물질의 농도, 농도 확인법, 각 농도에서 시험한 반복회수, 계산법을 함께 제시한다.

나) 분석한 검체 유형별, 유전자형 및 아형, 계통별로 최소검출한계를 제시해야 한다. 단, 검체 유형별 상관성(동등성) 자료를 별도로 제출할 경우 검체유형 별 민감도 자료를 대체할 수 있다.

※ 예시

4개의 Influenza A (2개의 H1N1과 2개의 H3N2), 2개의 Influenza B, 2개의 Respiratory Syncytial Virus Type A, 2개의 Respiratory Syncytial Virus Type B 계통의 정량된 세포배양액을 임상에서 채취한 비인두검체 기질로 연속 희석함. 각 바이러스를 핵산 추출하였고, 제시한 LoD는 20번 반복 검사한 결과임. LoD는 전체 반복검사 중에서 95% 이상 양성인 가장 낮은 농도로 정의함. 범위는 $10^2 \sim 1$ TCID₅₀/mL 이었음.

바이러스 계통	LoD 농도
Influenza a/Port Chalmes/1/73 (H3N2)	10^1 TCID ₅₀ /mL
Influenza A/CA/7/04 (H3N2)	10^0 TCID ₅₀ /mL
Influenza A/New Caledonia/12/99 (H1N1)	10^2 TCID ₅₀ /mL
Influenza A/WS/33 (H1N1)	10^0 TCID ₅₀ /mL
Influenza B/Lee/40	10^1 TCID ₅₀ /mL
Influenza B/Wisconsin/2/06	10^0 TCID ₅₀ /mL
Respiratory Syncytial Virus Type A Strain Long	10^0 TCID ₅₀ /mL
Respiratory Syncytial Virus Type A Strain A-2	10^1 TCID ₅₀ /mL
Respiratory Syncytial Virus Type B Strain Wildtype B-1	10^{-1} TCID ₅₀ /mL
Respiratory Syncytial Virus Type B Strain Wash/18537/62	10^1 TCID ₅₀ /mL

○ TCID₅₀ → copy수로 환산방법



○ Copy 수 계산 방법

- 분광광도계로 측정된 ng/μl를 copies/μl로 변환하기 위해서는 아래의 계산식을 활용한다.

$$(6.02 \times 10^{23} \text{ Copy 수 / mol}) \times (\text{DNA 농도 g}) / (\text{MW g/mol})$$

$$= (6.02 \times 10^{23} \text{ Copy 수 / mol}) \times (\text{DNA 농도 ng} \times 10^{-9}) / (\text{MW g/mol})$$

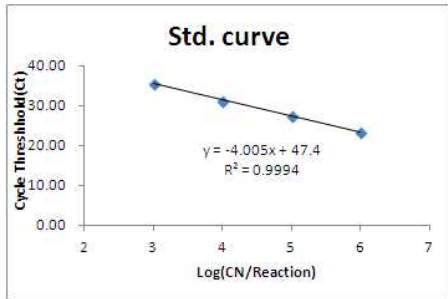
*DNA의 Molecular weight를 base당 660dalton으로 계산함
 *RNA의 Molecular weight를 base당 330dalton으로 계산함
 *g → ng으로 단위 환산에 따른 변화

※ 예시 : DNA의 크기가 3,000bp이며, 농도가 10ng/μl로 측정되었다면 아래와 같이 계산한다.

- DNA의 molecular weight: $3,000\text{bp} \times 660 = 1,980,000$ dalton
- 계산식: $6.02 \times 10^{23} \times 10\text{ng} \times 10^{-9} / 1,980,000 = 3.04 \times 10^9$ copies/μl

○ 정량선에 따른 농도값 산출 방법

※ 예시 : 계산된 Plasmid를 2×10^6 , 2×10^5 , 2×10^4 , 2×10^3 copies/μl의 4개 농도로 희석한 측정값을 이용하여 정량선 (Standard curve)을 그리며, 이를 바탕으로 측정된 TCID₅₀의 따른 virus양을 copy수로 환산한다.



Standard curve 예시 및 농도 값 산출 예시

- TCID₅₀ 농도 값에 따른 측정 Ct 값: 27.5

- 정량선에 따른 농도 값 산출:

$$\begin{aligned} \text{농도 값 } x &= 10^{(27.5 - 47.4) / -4.005} \\ &= 93,006 \text{ (copies/reaction)} \\ &\text{or } 18,613 \text{ (copies/ul)} \end{aligned}$$

나. 판정기준치(cut-off value)

1) 일반사항

- 가) 각 검사항목에 대한 판정 기준치가 어떻게 결정되고 통계방법을 포함하여 어떻게 검증되었는지 제시한다.
- 나) 임상적 성능시험(다른 검사 결과, 치료에 대한 반응, 임상적 진단 등)에 의해 판정기준치의 적절성을 평가할 수 있다.
- 다) 양성과 음성의 판정기준치를 결정한 근거 자료(분석물질을 포함하지 않는 임상검체에서의 결과치의 분포, 95th/99th percentile, 양성 및 경계값(equivocal) 결과의 비율 등)을 제시한다.
- 라) 검사 목적에 따라 원하는 임상적 민감도와 특이도에 따른 판정기준치를 Receiver Operating Curve(ROC) 분석을 통해 구할 수 있다.
- 마) 필요한 경우 경계값(Equivocal) 결과에 대한 설명도 제시한다.
- 바) 평가 전에 결과해석에 대한 알고리즘을 확립하고 이를 준수한다.
- 사) 검사항목, 측정원리, 판독방법 등에 따라 판정기준치의 설정 방법이 달라질 수 있으므로 전문가 그룹의 자문 등을 통해 검토할 것을 권장한다.

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

2) 결과제시

가) 판정기준치를 제시한다.

다. 분석반응도(포괄성)

- 1) 다양한 유전자형 및 아형, 계통에 대해 시기적, 지역적 다양성을 대표하는 것을 포함하도록 권장(예, Salmonella spp.를 검출하고 동정하는 검사의 경우 다양한 Salmonella species 뿐 아니라 Salmonella enterica의 여러 subspecies, 지역에서 유행하는 Salmonella enterica subsp. enterica의 혈청형까지 포함함)
- 2) 분석대상물질의 농도는 최소검출한계(LoD)의 2~3배 이하여야 함
- 3) 각 시험 3번 이상 검사를 권장함
- 4) 검사항목과 농도를 제시
- 5) 가능한 경우 해당 검사의 표적 염기서열 배열 상동성(target sequence alignment identity)에 기초한 in silico 분석 결과를 실제 시험할(wet test) 계통을 선택하는데 참고할 수 있다. 이를 통해 표적 염기서열과의 낮은 상동성을 보이는 계통을 실제 시험하는데 선택할 수 있다.
- 6) 해당 계통과 기질을 선택한 이유를 합리적으로 설명할 수 있어야 하며 목표료하는 염기서열 부위에서 프라이머나 프로브와의 alignment를 명확히 제시할 수 있어야 함.

※ 예시(Influenza virus panel)

Influenza 바이러스 계통	농도	Influenza (FAM)	RSV (TET)	Influenza B (Tex Red)
A/New Caledonia/20/1999	10 ² TCID ₅₀ /mL	+	-	-
A2/Wisconsin/67/2005 or Ag equiv A/Hiroshima/522005	10 ² TCID ₅₀ /mL	+	-	-
B/Malaysia/2506/2004 or Ag equiv B/Ohio/1/2005	10 ² TCID ₅₀ /mL	-	-	+
A/PR/8/34	10 ² TCID ₅₀ /mL	+	-	-
A/FM/1/47	10 ² TCID ₅₀ /mL	+	-	-
A/NWS/33	10 ² TCID ₅₀ /mL	+	-	-
A1/Denver/1/57	10 ² TCID ₅₀ /mL	+	-	-

A/New Jersey/8/76	10 ² TCID ₅₀ /mL	+	-	-
A/Port Chalmers/1/73	10 ² TCID ₅₀ /mL	+	-	-
A/Hong Kong/8/86	10 ² TCID ₅₀ /mL	+	-	-
A2/Aichi/2/68	10 ² TCID ₅₀ /mL	+	-	-
A/Victoria/3/75	10 ² TCID ₅₀ /mL	+	-	-
A/NY/55/2004	10 ² TCID ₅₀ /mL	+	-	-
A/Hawaii/15/2001	10 ² TCID ₅₀ /mL	+	-	-
B/Lee/40	10 ² TCID ₅₀ /mL	-	-	+

라. 측정범위(Measurement range)

1) 일반사항

- 가) 다중 유전자 증폭 검사의 경우는 일반적으로 정성검사이며, 이 경우 측정범위에 대한 기술은 생략할 수 있다.
- 나) 측정범위는 기존의 알려진 농도값을 해당 검사가 정확하게 재현해 낼 수 있는 농도 범위를 말한다.
- 다) 측정항목, 측정원리, 결과산출 방법 등에 따라 측정범위를 평가할 때 사용하는 물질과 회석방법, 결과평가 방법이 달라질 수 있으므로 시험을 고려할 때 전문가 그룹의 자문 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 임상검체를 이용한다.
- 라) 임상검체를 구할 수 없는 경우, 측정하고자 하는 물질을 포함하지 않는 검체에 해당 물질을 일정 농도로 혼합하여 사용한다. 기질 및 농도가 잘 알려진 물질을 사용하여야 한다.

3) 시험방법

- 가) 고농도검체와 음성검체를 혼합하여 제조하거나, 고농도의 검체를 단계 희석하여 시험물질을 제조한다.
- 나) 제시하는 직선성 범위를 포괄하는(예상되는 측정범위보다 20~30% 더 넓은 범위를 포함할 것을 권장한다) 최소 5개 이상의 알려진 농도를 가지는 검체를 이용하거나 희석을 통해 농도가 확립된 검체를 이용한다. 희석은 고농도와 저농도 검체를 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) 직선성 범위의 농도 구간을 제시한다.
- 나) 비선형 calibration 모델을 사용하는 제품에 대하여는 근거자료를 제시한다.

2. 분석적 특이도(간섭)

가. 시험물질

- 1) 측정 대상이 되는 검체와 호환되는 기질의 검체를 이용한다.
- 2) 간섭물질은 내부 또는 외부 요인일 수 있고 측정법에 따라 다양하므로, 검사법에 따라 결과에 영향을 미칠 것으로 예측되는 다음과 같은 물질에 대한 간섭 평가 자료를 제출해야 한다.
 - 가) 환자가 섭취한 물질: 약, 술, 비타민, 음식 등
 - 나) 검체 처치에 첨가된 물질: 보존제, 안정제 등
 - 다) 검체에 포함될 수 있는 물질: 혈액소, 뮤신, 지질, 빌리루빈 등

※ 예시(Respiratory virus panel)

번호	물질	활성성분
1	뮤신(Mucin) bovine submaxillary gland, type I-S	정제된 mucin 단백질
2	사람 혈액	
3	비강분무액 또는 점적액	Phenylephrine, Oxymetazoline, 보존제 포함 Sodium chloride

4	비강 스테로이드	Beclomethasone, Dexamethasone, Flunisolide, Triamcinolone, Budesonide, Mometasone, Fluticasone
5	Nasal gel	Luffa operculata, sulfur
6	동종요법 알레르기 완화 약물	Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum
7	FluMist©	인플루엔자 생바이러스 백신(비강내)
8	목/기침캔디, 구강진통 및 마취제	벤조카인(Benzocaine), 멘톨(Menthol)
9	항바이러스제	Zanamivir
10	항생제, 비강연고	Mupirocin
11	항생제, 전신적	Tobramycin

나. 시험방법

- 1) 시험할 간섭물질의 목록을 작성한다.
- 2) 검체의 종류, 간섭물질의 종류, 간섭물질의 농도, 분석물질의 농도, 검체의 제조 방법(예: 간섭물질을 혼합한 검체, 자연적으로 높은 간섭물질을 함유한 검체 등) 등에 대한 실험방법을 제공한다.
- 3) 검사대상 물질의 농도는 최소검출한계 근처로 한다.
- 4) 간섭물질의 농도는 임상 검체에서 보일 수 있는 최대농도보다 높은 농도가 되도록 선정되도록 한다.
- 5) 각 검체를 3회 이상 반복 검사한다.
- 6) 간섭물질을 함유한 검체와 간섭물질을 함유하지 않은 검체의 결과를 비교한다. 정량검사의 경우는 bias를 구한다.
- 7) 높은 농도의 간섭물질에 영향을 받지 않는 경우는 더 이상의 평가를 시행하지 않아도 되고, 영향을 받는 경우는 간섭물질의 농도에 따른 영향을 보기 위해 용량-반응검사(dose-response test)를 실시한다.

다. 결과제시

- 1) 간섭물질을 함유한 검체와 간섭물질을 함유하지 않은 검체의 결과값을 제시한다. 정량검사라면 결과를 비교하여 bias가 있는지 확인하고 두 값의 차이가 허용범위(d_{max})보다 작은지 판단한다.
- 2) 간섭이 확인된 물질의 경우 간섭을 보이는 구체적 농도와 결과 차이를 기술한다. 검사대상물질을 함유하지 않고 간섭 가능한 물질만 포함된 검체의 실측한 자료를

바탕으로 배경한계와 검출한계를 넘지 않는 결과를 보인 최대 간섭물질 농도를 기재한다.

- 3) 간섭물질에 대한 분석물질 결과에 경향이 있다면 경향을 기술한다(예 : 높은 농도의 물질 X는 분석물질의 결과를 감소시킴).

3. 분석물질간 경쟁적 간섭(Competitive interference)

복수 이상의 분석물질간의 농도가 상이할 경우, 높은 농도의 분석물질이 낮은 농도의 분석물질 검출에 간섭을 일으킬 수 있는지 평가하여야 한다. 즉, 복수의 분석물질 중 어느 하나를 LoD 근처 혹은 cut-off 근처의 농도로 하고, 다른 분석물질은 높은 농도로 하여 분석물질간 간섭반응을 평가하고, 복수의 분석물질 모두 LoD 근처 혹은 cut-off 근처의 농도로 설정하여 간섭반응을 평가하여야 한다. 이러한 간섭성능은 LoD 혹은 cut-off 설정과 정밀도 성능 평가에서 동시에 평가될 수 있다.

4. 교차반응

가. 일반사항

- 1) 해당 다중 유전자 증폭 검사의 표적과 관련성 있는 유전자 또는 미생물 대상 검사의 경우 유사한 증상을 일으키는 다른 미생물 등과의 교차반응성 평가를 권장한다.
- 2) 의학적으로 의미 있는 농도의 유전자, 바이러스 또는 세균에 대하여 평가한다. (예, 바이러스의 경우 $\geq 10^5$ pfu/ml, 세균의 경우 $\geq 10^6$ cfu/ml)
- 3) 각 검체별로 존재가능성이 높은 유전자 및 미생물에 대하여 평가한다.
- 4) 검사항목이 유전자형인 검사의 경우는 다른 유전자형과의 교차반응 평가에 대한 자료를 제공해야 한다.

나. 시험물질

- 1) 다양한 교차 반응 가능 물질이 포함된 검체
- 2) 계통발생학적으로 밀접하게 연관된 다른 미생물, 검사하고자 하는 검체의 상계 균을 대표하는 미생물, 비슷한 질환을 일으키는 미생물을 포함

※ 예시(HPV genotyping)

구분	종류	비고
세균	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	All non-targeted alpha-HPV genotypes. Alpha-HPV genotypes include the following: HPV 16, 18, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85
	<i>Streptococcus faecalis</i>	HPV 6, 11
	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> Corynebacterium spp.	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> , Enterococcus spp. Clostridium spp., Paptostreptococcus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp. Proteus spp., Pseudomonas spp., Bacteroides spp., Bifidobacterium spp. Fusobacterium spp.	
바이러스	Adeonovirus, Cytomegalovirus, Epstein Barr virus, Herpes simplex virus 1 Herpes simplex virus 2	
기타	<i>Candida albicans</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i>	

※ 예시(respiratory virus panel)

구분	종류	비고
세균	<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium</i> sp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Lactobacillus</i> sp., <i>Legionella</i> sp., <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> avirulent, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria</i> sp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus salivarius</i>	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Protein A producer
바이러스	Adenovirus	Type 1-5, 7, 11, 14, 22, 31, 35
	Enterovirus	Coxsackie, echovirus, poliovirus
	Human papillomavirus	Type 1-4
	Coronavirus	HKU1, 229E, OC43, NL63
	Human metapneumovirus	1A, 1B, 2A, 2B
	Respiratory syncytial virus	Type A, Type B
	Rhinovirus	Type 1A (groups A, B, C, E, F)
	Cytomegalovirus, Herpes simplex virus Type 1, Varicella-zoster virus, Epstein Barr Virus, Measles, Mumps virus	

다. 시험방법

- 1) 교차반응 물질의 종류, 교차반응 물질의 농도, 검체종류(예 : 교차반응 예상 물질을 인위적으로 첨가한 검체, 자연적으로 높은 교차 반응 예상물질을 함유한 검체 등), 비교검체(예 : 교차반응물질이 없는 검체 등), 분석물질의 농도 및 결과 등에 대한 실험 프로토콜을 제공한다.
- 2) 교차반응평가를 위해 준비된 검체는 최소 3회 반복 검사하기를 권장한다.

라. 결과제시

- 1) 교차반응 평가에 사용된 양성물질의 종류, 농도를 제시한다.
- 2) 교차반응을 보이는 물질의 종류와 빈도를 제시한다.

※ 예시(respiratory virus panel)

구분	균주	Adeno	반응에 대해 양성(+) 또는 음성(-)으로 표기.					RSV
			Flu A	Flu B	Para 1	Para 2	Para 3	
Adenovirus	Type 1	+	-	-	-	-	-	-
	Type 3	+	-	-	-	-	-	-
	Type 5	+	-	-	-	-	-	-
	Type 6	+	-	-	-	-	-	-
	Type 7	+	-	-	-	-	-	-
	Type 10	+	-	-	-	-	-	-
	Type 13	+	-	-	-	-	-	-
	Type 14	+	-	-	-	-	-	-
	Type 18	+	-	-	-	-	-	-
	Type 31	+	-	-	-	-	-	-
	Type 40	+	-	-	-	-	-	-
Type 41	+	-	-	-	-	-	-	
Influenza A	Aichi(H3N2)	-	+	-	-	-	-	-
	Mal(H1N1)	-	+	-	-	-	-	-
	Hong kong(H3N2)	-	+	-	-	-	-	-
	Denver(H1N1)	-	+	-	-	-	-	-
	Port Chalmers(H3N2)	-	+	-	-	-	-	-
	Victoria(H3N2)	-	+	-	-	-	-	-
	New Jersey(H SWN1)	-	+	-	-	-	-	-
	WS(H1N1)	-	+	-	-	-	-	-
	P=(H1N1)	-	+	-	-	-	-	-
	Hong Kong	-	-	+	-	-	-	-
Influenza B	Maryland	-	-	+	-	-	-	-
	Mass	-	-	+	-	-	-	-
	Taiwan	-	-	+	-	-	-	-
	GL	-	-	+	-	-	-	-
	Russia	-	-	+	-	-	-	-
RSV	Long	-	-	-	-	-	-	+
	Wash	-	-	-	-	-	-	+
	9320	-	-	-	-	-	-	+

마. Carry-Over 평가

- 1) 한 번에 여러 검체를 검사하는 다중 유전자 증폭 검사 제외진단용 의료기기(시약)에서는 carry-over와 교차오염이 발생하지 않음을 입증해야 한다.
- 2) 최소 5회 이상 고농도 양성검체와 고농도 음성검체를 교대로 검사한다.
- 3) 고농도 양성검체: 예상되는 최고농도
- 4) 고민감도 제품에서 고농도 음성 검체 대신 음성검체 사용 가능
- 5) Carry-over 및 교차오염효과 추산: 고농도 음성검체 중 음성결과가 95% 정도이면 양호

5. 정밀도(반복성, 재현성 등)

가. 일반사항

- 1) 동일 검체를 일정기간 동안 반복 측정된 결과를 분석하여 정밀도 자료를 제시한다.
- 2) 단일 기관에서 실시한 정밀도(반복성)와 다수의 기관에서 실시한 재현성으로 구분하여 평가한다.
- 3) 각 평가 수행기관은 평가를 시행하기 전에 검사방법에 익숙해지는 시기를 거친 다음 평가를 수행하도록 한다.
- 4) 복수의 핵산 추출법을 권장한다면 각각에 대해서 검증할 것을 권장한다.(단, 복수의 감염체 그룹 즉, 그람양성균, 그람음성균, 진균, RNA 바이러스, DNA 바이러스를 동시에 검출하는 제품의 경우, 각 그룹별 대표감염체를 설정하여 평가할 수 있다.)

나. 시험물질

- 1) 표준물질, 환자 검체, 정도관리물질 등을 이용하여 검사한다.
- 2) 음성시험물질, 저농도 양성시험물질, 중간농도 양성시험물질 포함한다.
 - 저농도 양성시험물질: 반복검사의 95%에서 양성결과 보이는 농도
 - 중간농도 양성시험물질: 100%의 검사에서 양성결과 예상되는 농도(대부분 판정 기준치(cut-off)의 2-3배)
- 3) 사용한 시험물질 명시한다.(예, 양성대조물질, 음성대조물질, 고농도 음성 및 저농도 양성 혈청 pool)

다. 시험방법

- 1) 검체의 종류, 검체 수, 측정방법, 측정횟수 등에 대한 실험프로토콜을 제시한다.
 - 가) 재현성(Reproducibility)
 - 2곳 이상의 검사실(제조사 포함)에서 2인 이상의 검사자, 1일 2회 이상(가능할 경우), 5일 이상, 2~3회 이상 반복(duplicate or triplicate) 검사를 권장한다.
 - 나) 반복성(Repeatability)
 - 2가지 농도 이상의 검체를 1일 1회(run) 이상, 최소 10일 동안(20일 이상 권장), 2~3회 이상 반복(duplicate or triplicate) 검사를 권장한다.

라. 결과제시

- 1) 반복성 : 검사 내 정밀도(within-run), 검사 간 정밀도(between-run), 날짜 간 정밀도(between-day), lot간 정밀도(between-lot), 검사실 내 정밀도(within-laboratory) 자료를 제시한다.
- 2) 재현성 : 각 검사실 별로 반복성 결과를 기재하고, 모든 검사실 결과를 합한 반복성 결과와 검사기관간(between-site) 결과를 제시한다.
- 3) 정량검사는 각 정밀도 항목에 대해 농도별로 표준편차 또는 변이계수를 산출하여 기재한다. 정성결과로 보고하는 검사라도 정량값이 출력되는 검사라면 표준편차, 변이계수를 산출한다.
- 4) 해당하는 경우 다음의 사항들을 기술한다.
 - 가) 검사를 시행한 검체의 농도
 - 나) 각각의 농도에서의 반복정밀도 표준편차
 - 다) 각각의 농도에서의 검사실내 정밀도 표준편차
 - 라) 반복정밀도 및 검사실내 정밀도 표준편차의 신뢰구간
 - 마) 실제 검사일수, 검사실의 수
 - 바) 총 run의 수(해당되는 경우 제시)
 - 사) 총 관찰치의 수 : optional
 - 아) 시약 lot의 수
 - 자) Calibration 시행 횟수와 calibrator lot의 수

※ 예시

패널ID	기관1			기관2			기관3			전체 일치도	95% 신뢰구간
	일치도	평균Ct	%CV	일치도	평균 Ct	%CV	일치도	평균 Ct	%CV		
음성	20/20	30.5	3.20%	20/20	31.2	7.10%	19/20	32.2	2.40%	59/60(98%)	91% - 100%
IFN A 약양성	10/10	36	3.30%	9/10	36.4	3.90%	7/10	37.8	5.30%	26/30(87%)	70% - 95%
IFN A 중양성	10/10	32.6	1.40%	10/10	33.4	4.00%	10/10	33	2.50%	30/30(100%)	89% - 100%
IFN B 약양성	10/10	32.7	1.40%	10/10	32.6	1.40%	10/10	32.2	1.90%	30/30(100%)	89% - 100%
IFN B 중양성	10/10	30.5	1.30%	10/10	30.1	0.70%	10/10	29.7	0.80%	30/30(100%)	89% - 100%
RSV A 약양성	8/10	30.1	8.30%	8/10	32.5	6.20%	8/10	30.7	6.80%	24/30(80%)	63% - 90%
RSV A 중양성	10/10	29.5	3.00%	10/10	29.5	3.00%	10/10	29.2	2.70%	30/30(100%)	89% - 100%
RSV B 약양성	10/10	31.9	3.50%	10/10	32.3	5.50%	10/10	31.8	5.10%	30/30(100%)	89% - 100%
RSV B 중양성	10/10	29.5	1.90%	10/10	29.5	4.00%	10/10	28.7	4.20%	30/30(100%)	89% - 100%
INF A RNA 대조	10/10	33.5	1.60%	10/10	32.9	4.20%	10/10	34.4	0.90%	30/30(100%)	89% - 100%
INF B RNA 대조	10/10	32.8	1.40%	10/10	32.1	3.10%	10/10	33.8	1.30%	30/30(100%)	89% - 100%
RSV A RNA 대조	10/10	33.7	1.80%	10/10	32.3	3.10%	10/10	34.8	1.50%	30/30(100%)	89% - 100%
RSV B RNA 대조	10/10	32.1	1.60%	10/10	31.9	4.30%	10/10	35.2	2.50%	30/30(100%)	89% - 100%
음성 대조	10/10	28.9	4.00%	10/10	29.6	5.20%	10/10	30.2	1.40%	30/30(100%)	89% - 100%
전체 일치도	148/150 (99%)			147/150 (98%)			144/150 (96%)			439/450 (98%)	96% - 99%

2

임상적 성능시험에 관한 자료

※ 다중 유전자 증폭 검사의 임상적 성능시험에 관한 자료의 작성 시 준수사항

- 체외진단용 의료기기(시약)의 성능 및 유효성을 증명하기 위하여 사람에서 유래된 검체를 대상으로 시험한 자료를 제출한다.
- 다중 유전자 증폭 검사는 여러 검사항목이 있으므로 임상적 성능시험의 대상 환자군을 검사항목 전체를 평가할 수 있게 고르게 선택해야 한다. (예, 소화기 병원균 검출 다중 유전자 증폭 검사에서 C. difficile 감염 환자군만 너무 많이 포함해서는 안 됨)
- 국내에서 우리나라 사람을 대상으로 한 자료를 제출하는 것을 원칙으로 한다. 이는 인종 및 지역에 따라 유병률이 다를 수 있기 때문이다. 민족적 요인의 차이가 있어 외국 임상적 성능시험을 그대로 적용하기가 어렵다고 판단되는 경우, 처장은 국내에 거주하는 한국인으로부터 유래한 검체를 대상으로 한 자료를 추가 제출할 것을 요구할 수 있다.
- 질환이 있음과 없음(“임상적 참값”)을 규명한 방법, 대상군(환자 선택기준/배제기준, 환자 수), 검체종류, 검사방법, 통계 방법 등에 대한 자세한 실험프로토콜을 제공해야 한다. 질환이 있음을 규명한 참고표준방법은 표적물질의 유무를 알기 위해 시행되는 한 가지 방법일 수도 있고 여러 방법(진단검사의학 검사, 영상의학 검사, 병리 검사, 임상 소견, 두 가지 이상의 기허가 제품으로 확인 등)을 종합한 방법일 수도 있다. 종합한 방법일 경우 참값으로 규정한 알고리즘을 기술한다.
- ※ 예시(소화기 병원균 다중 유전자 증폭 검사의 참고표준방법)
 - 식약처 허가, 인증된 다른 체외진단용 의료기기(시약)와 비교
 - 평가가 다 이루어진 핵산증폭 및 양방향 염기서열 분석법 2가지
 - 배양이나 식약처 허가, 인증된 효소면역검사법(EIA)과 하나의 평가가 이루어진 핵산 증폭 및 양방향 염기서열 분석법 1가지

- 미생물 대상 검사에 대해 핵산증폭 및 양방향 염기서열 분석법을 참고표준방법으로 사용할 때는 해당 프라이머의 염기서열이 잘 밝혀져 있고 평가되어 있어야 하며, 해당 제품의 LoD와 분석 반응도에 대해서도 알아야 한다. 참고표준방법으로 염기서열 분석법을 이용했을 경우
 - 양방향 염기서열분석에서 최소한 200개의 적절한 질(quality)의 염기를 가질 것을 권고하며, 적절한 질은 Phred quality score가 20 이상인 전체 염기의 최소 99% 수준을 의미한다.
 - Ambiguous nucleotide를 포함한 염기서열에서 적절한 quality를 가지는 염기서열에서의 ambiguous nucleotide 비율이 전체 염기의 5% 이내가 되도록 권고한다. (혹은 <10염기/200염기쌍)
 - 적절한 quality를 가지는 염기서열의 Blast 분석에서 reference와 비교해서 최소 95%의 query coverage를 가져야 하며, 최소한 reference와 95%의 상동성을 가질 것을 권고한다.
 - 특정한 타깃에 대해서 reference와 match가 되던지 Expected value (E-Value)가 <10~30인 consensus sequence와 match가 되도록 권고한다.(GenBank에서의 BLAST search에 대한 것임)

Phred quality score

Phred Quality Score	Probability of incorrect base call	base call accuracy
10	1 in 10	90%
20	1 in 100	99%
30	1 in 1,000	99.9%
40	1 in 10,000	99.99%
50	1 in 100,000	99.999%
60	1 in 1,000,000	99.9999%

- 신선 검체를 사용하는 것을 원칙으로 하나, 충분한 수의 신선 검체를 확보하기 어려운 경우, 냉동 검체를 사용할 수 있다. 단, 냉동 검체와 신선 검체의 결과에 차이가 없다는 자료를 첨부해야한다.

- 다중 유전자 증폭 검사의 경우는 검사항목이 여러 개이기 때문에 전체적인 평가를 위해서 일정한 계획을 가지고 후향적으로 보관한 검체를 선택하여 사용할 수 있다. 주의할 점은 같은 환자에서 복수의 검체를 선택해서는 안 되며, 검사자에 대해 맹검법을 적용하여 음성검체를 추가하고 무작위로 검사하여 bias를 줄여야 한다.
- 제조사가 아닌 임상적 성능시험기관에서 IRB 승인 등의 과정을 거쳐 임상적 성능 시험이 수행되어야 하며, 임상적 성능시험 결과보고서(임상시험계획서 포함)를 제출해야 한다.
- 참고표준방법의 결과 대비 양성일치도, 음성일치도, 전체 일치도를 구체적으로 제시한다.

1. 임상적 민감도

가. 시험물질

- 1) 제조사에서 표방하는 모든 검체 유형에 대해 평가한다.
- 2) 제조사의 모든 검사항목에 대해서 검사해야 한다.
- 3) 임상검체가 양성 또는 음성임을 확인한 방법을 기술한 자료를 제출한다.
 - ※ 예시
기허가 진단제품 또는 확진검사방법 등으로 확인하였음을 기술한 자료 또는 양성임을 증명하는 임상자료 등. 평가대상 제품의 결과와 관계없는 기준이여야 함
- 4) 검사의 목적, 유행률과 제품의 분석능에 따라 통계적으로 의미 있는 검체수가 다르므로 검사의 목적, 유행률, 제품의 분석능에 따라 통계적으로 의미있는 검체수를 산정한다.
- 5) 전향적으로 포함 기준에 맞는 모든 검체를 수집하는 것을 권장하지만 유행률이 너무 낮아서 신선 검체를 확보하기 어려운 경우, 보관된 냉동 검체를 사용할 수 있다. 후향적으로 보관된 잔여 검체를 사용할 경우에도 포함기준에 맞는 모든 검체를 사용하여 selection bias가 없도록 주의한다.
- 6) 유전자형을 검사하는 경우, 임상적으로 유의미하고 유행률이 높은 형을 반드시 포함하여야 한다.

나. 시험방법

- 1) 피험자 선정/제외 기준, 검체종류와 수, 시험 상 주의사항, 통계분석법 등에 대한 자세한 실험 프로토콜을 제공한다.
- 2) 계획 및 결과해석에 근거자료를 이용한 경우 명시한다(예, CLSI EP12-A2, CLSI MM3-A2).
- 3) 검사항목에 해당하는 물질과 검체 유형에 대해 비교 평가한다.
- 4) 통계적으로 타당하게 검체수가 결정되었음을 입증하는 자료를 제시한다.
- 5) 검사항목, 측정항목, 측정기준, 검사방법을 명시한다.
- 6) 2군데 이상의 독립된 검사실에서 검사를 시행할 것을 권장한다.
- 7) 유효성 평가기준, 평가방법 및 해석방법을 명시한다.
- 8) 평가 전에 시험 의료기기와 대조 의료기기 간의 결과가 상이할 경우 확진 검사법 또는 참고표준방법을 미리 확립하고 이를 명시하여야 한다.
- 9) 선택한 참고표준방법(제품명 포함) 및 제품설명서를 제출한다.
- 10) 참고표준방법의 신뢰성을 뒷받침하는 문헌자료나 검사실 데이터를 제출한다.
- 11) 참고표준방법과 평가대상 검사의 프라이머의 염기서열이 달라야 한다.
- 12) 검사를 시행할 집단에서의 유병률을 평가할 것을 권장한다.

다. 결과제시

- 1) 검사항목 각각에 대해 임상적 민감도 및 95% 신뢰구간을 제시한다. 임상적 민감도란 질병이나 특정 상태를 가지는 대상군에서 검사 결과가 양성(판정기준치 이상)으로 나오는 환자의 비율이다.
- 2) 전체 결과, 특이 결과, 구별되는 소견이 있는 세부 집단별 결과 등을 제시한다. 유병률을 구한 경우에는 유병률도 제시한다.
- 3) 불일치한 검체에 대해 원인을 분석한 자료를 제출하고 해석을 제시한다.
- 4) 참고표준방법의 결과 대비 양성 일치도를 구체적으로 제시한다.
- 5) 임상시험에서도 해당 다중 유전자 증폭 검사의 이미 작성된 사용자 지시에 따라 검사를 시행해야 하며, 사용자 지시에 equivocal이나 invalid 결과를 재검한다고 되어 있으면 임상시험에서도 재검하여 결과를 통계에 포함해야 한다.

- Equivocal로 재검한 비율, invalid로 재검한 비율을 각 검사 대상별로, 또 전체적으로 기술한다. 최종 equivocal과 invalid 검체의 비율을 제시한다.
- 6) 전향적으로 목표하는 검체 수가 될 때까지 모든 양성 및 음성검체를 수집하였을 경우 유병률, 양성예측도, 음성예측도를 구할 수 있으므로 임상적 민감도, 임상적 특이도와 함께 유병률, 양성예측도, 음성예측도 제시를 권장한다.

2. 임상적 특이도

가. 시험물질

- 1) 진단의 목표가 되는 질환이 없음이 확인된 임상검체를 이용하여 평가한다.
- 2) 검체는 적용하고자 하는 대상 인구집단을 반영하여야 한다.

나. 시험방법

- 1) 임상적 특이도란 질환이 없는 환자군에서 음성결과를 보이는 환자의 비율이다.
- 2) 음성예측도와 양성예측도는 질환 유병률과 상관이 있으므로, 검사가 이용될 인구집단을 대상으로 산출되어야 한다.
- 3) 양성 결과를 보인 경우 임상소견 확인 및 확진 검사를 시행하여 진양성 유무를 확인토록 한다. 진양성인 검체는 특이도 분석에서 제외한다.
- 4) 피험자 선정/제외 기준, 검체종류와 수, 시험 상 주의사항, 통계분석법 등을 미리 확립한다.
- 5) 평가 전에 시험 의료기기와 대조 의료기기 간의 결과가 상이할 경우 확진 검사법 또는 참고표준방법을 미리 확립하고 이를 명시하여야 한다.
- 6) 선택한 비교평가 방법을 명시하고, 선택한 사유를 기술한다.

다. 결과제시

- 1) 임상적 특이도 및 95% 신뢰구간을 제시한다. 임상적 특이도란 질병이나 특정 상태가 아닌 대상군에서 검사 결과가 음성(판정기준치 미만)으로 나오는 환자의 비율이다.
- 2) 전체 결과, 특이 결과, 구별되는 소견이 있는 세부 집단별 결과 등을 제시한다.
- 3) 불일치한 검체에 대해 원인을 분석한 자료를 제출하고, 해석을 제시한다.
- 4) 참고표준방법의 결과 대비 음성일치도를 구체적으로 제시한다.

3

완제품의 품질관리 시험성적서(또는 시험에 관한 자료)

1. 완제품의 품질관리 시험성적서(또는 시험에 관한 자료)는 해당 제품의 품질관리시험절차서에 제시된 시험방법에 따라 시험항목 별로 시험한 시험성적서를 품질관리 시험방법과 기준을 확인할 수 있는 자료(품질관리시험절차서 등)를 함께 제출한다.(3배치 1회 이상 또는 1배치 3회 이상)
2. 완제품의 품질관리 시험성적서(또는 시험에 관한 자료)는 아래의 요건에 해당하는 자료여야 한다.
 - 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제32조제3항제1호
 - 1) 식약처장이 지정한 시험·검사기관에서 발급한 시험성적서
 - 2) 해당 의료기기에 대하여 경제협력개발기구(OECD) 회원국에 허가 당시 제출되어 평가된 시험성적서로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록기관이 제출받아 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료 또는 이와 동등 이상의 규격에 따른 제조사의 품질관리시스템 하에서 실시된 시험성적서
 - 3) 「의료기기 제조 및 품질관리기준」(식품의약품안전처 고시) 또는 이와 동등 이상의 규격에 따른 제조사의 품질관리시스템 하에서 실시된 시험성적서
 - 4) 대학 또는 연구기관 등 국내외의 전문기관에서 시험한 것으로서 해당 전문기관의장이 발급하고 그 내용(전문기관의 시험시설 개요, 주요설비, 연구인력 구성, 시험자의 연구경력 등을 포함한다)을 검토하여 타당하다고 인정할 수 있는 시험성적서

4

완제품 품질관리 시험에 사용된 표준물질에 관한 자료

1. 국제표준물질 혹은 타사 표준물질을 구매하여 사용한 경우, 아래의 자료를 제출한다.
 - 가. 국제표준품 또는 기타 사용된 표준물질의 확인서(certificate)
 - 나. 출처 및 근거 자료
2. 자사 표준물질을 제작하여 사용할 경우, 다음의 자료를 제출한다.
 - 가. 표준물질의 농도별 설정 기준을 입증할 수 있는 시험 자료 및 결과 분석 자료
 - 나. 표준물질의 확인서(certificate)

1. 시험결과를 근거로 하여, 검사에 이용할 수 있는 검체의 취급방법, 보관조건 및 방법, 사용기간, 주의사항 등에 대하여 기재한다. 이는 원심분리 조건 등을 포함한 검체 전처리 과정 및 냉동 및 해동된 검체의 사용 가능성 및 제한점 등을 포함한다.
2. 검체 취급 및 보관조건에 대한 시험 결과를 제시한다. 이는 제시된 시간, 온도, 결과를 보임을 입증해야 한다. 이 시험은 제시된 구간의 양측 한계습도 등의 항목에 대해 유효하다고 제시된 구간 중 몇 단계에 대해 동일한 검사 치 이상에서 평가된 결과여야 하며, 조건 변화에 따른 결과의 변화를 제시하고 평가에 사용된 만족기준을 함께 기록한다.
3. 검체 보관 및 취급상의 조건 설정 시험성적서는 아래의 요건에 해당하는 자료여야 한다.
 - 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제32조제3항제1호
 - 1) 식약처장이 지정한 시험·검사기관에서 발급한 시험성적서
 - 2) 해당 의료기기에 대하여 경제협력개발기구(OECD) 회원국에 허가당시 제출되어 평가된 시험성적서로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록기관이 제출받아 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료
 - 3) 「의료기기 제조 및 품질관리기준」(식품의약품안전처 고시) 또는 이와 동등 이상의 규격에 따른 제조사의 품질관리시스템 하에서 실시된 시험성적서
 - 4) 대학 또는 연구기관 등 국내·외의 전문기관에서 시험한 것으로서 해당 전문기관의 장이 발급하고 그 내용(전문기관의 시험시설 개요, 주요설비, 연구인력 구성, 시험자의 연구 경력 등을 포함한다.)을 검토하여 타당하다고 인정할 수 있는 시험성적서

1. 일반사항
 - 가. 국내·외 허가·인증 받은 체외진단용 의료기기(시약)의 상관성을 확인할 수 있는 비교시험 성적서를 포함하여야 한다. 다만, 측정원리 및 검사항목이 새로운 경우 등 일목적으로 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. 분석적 성능시험 과정에서 기존검사법과의 비교 자료가 있을 경우에도 상관성의 추가 자료로 제시할 수 있다.
2. 시험물질 검체
 - 가. 통계적으로 해석 가능한 임상 검체수를 산정하고 비교시험을 수행한다.
 - 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 검사항목이 가장 유사한 국내 허가 제품 또는 외국 허가 제품(국내 허가 제품이 없을 시)과의 비교시험을 실시한다.
 - 나. 가능한 2개 이상의 회사 제품과 비교시험 할 것을 권장한다.
 - 다. 비교 제품은 각 제품의 사용방법에 따라서 시험한다.
 - 라. 정량검사의 경우 각 검사를 2회 이상 반복 측정을 권장한다.
 - 마. 결과가 불일치하는 경우, 다른 검사를 통해 불일치의 원인을 분석하고 이에 대한 자료를 제공하여야 한다.

4. 결과제시

- 가. 전체 결과 및 특이 환자 그룹이 있다면 그룹별 결과를 제시한다.
- 나. 비교검사와의 양성일치도, 음성일치도, 총일치도를 95% 신뢰구간과 함께 제시한다.
- 다. 결과가 불일치하는 경우 불일치의 원인분석에 대한 자료를 제출한다.

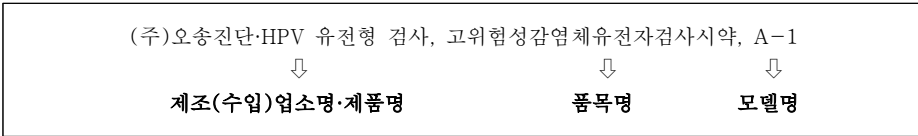
IV. 허가신청서 및 신고서 기재항목

1 명칭(제품명, 품목명, 모델명)

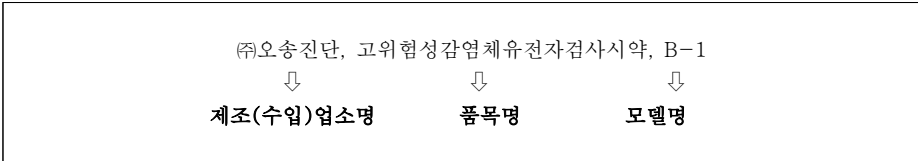
1. 제품명, 품목명, 모델명을 각각 기재한다.
 - 1) 제품명은 해당 의료기기의 브랜드명(상품명)을 의미한다.
 - 2) 품목명은 의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정의 소분류명을 의미한다.
 - 3) 모델명은 심사대상의 모델명을 기재한다.
2. 이미 허가, 인증을 받거나 신고한 의료기기의 제품명이 동일하게 되는 것을 금지하였다.
「의료기기 표시·기재 등에 관한 규정」 제6조제1항에 따라 용기나 외장에 기재하는 명칭(제품명, 품목명, 모델명)은 본 고시에 따라 허가(신고)시 작성된 “제조(수입)업소명·제품명”, “품목명”, “모델명”과 동일하게 기재하여야 한다.
3. 이미 허가를 받은 제품과 사용목적이 유사하여 허가받은 제품의 제품명에 문자, 단어 또는 숫자 등을 덧붙여 상품명을 기재할 수 있다.
4. 조합의료기기 및 한벌구성의료기기의 경우 등급은 구성 의료기기 중 상위 등급을 기재하며, 품목명은 주된 사용목적에 가진 의료기기로 한다.
※ 한벌구성의료기기가 신청제품에 포함되는 경우, 해당 모양 및 구조-외형 및 원재료 항에는 기 허가(신고, 인증)된 의료기기의 해당정보를 기재한다.
5. 제조, 수입허가를 득한 의료기기에 대해 수출용 의료기기 이 별도로 필요한 경우 “수출명 : 0000”의 형식으로 괄호 안에 병기한다.

※ 예시

1) 제품명을 기재하는 경우



2) 제품명을 기재하지 않는 경우



2

분류번호(등급)

1. 의료기기의 품목 및 품목별 등급에 관한 규정에서 정한 해당제품의 품목분류번호와 등급을 기재한다.

※ 예시

- 고위험성감염체유전자검사시약[D06080.01, 3등급]

1. 모양 및 구조 - 작용원리

해당 다중 유전자 증폭 검사의 용도 및 배경(임상의의 등)을 포함하여, 해당 제품을 개발하기 위하여 적용한 측정원리 및 제품의 구성 등을 포함하여 기재한다. 적용되는 전용 장비가 있을 경우 함께 기재한다.

가. 배경(임상의의 등) : 필요에 따라 해당 검사의 임상의의 등을 기재할 수 있다.

※ 예시

OOO는 박테리아, 바이러스, 기생충을 포함하는 다양한 소화기 감염균의 검출 및 식별을 동시에 하기 위한 정성적 복합 분자 테스트기이다. 한 개의 샘플에서 다양한 대상을 검출하기 위해서 전매특허인 A Technology와 B Technology를 이용한다. 본 제품은 병원감염의 원인이 되는 Clostridium difficile, norovirus, foodborne illness agents like E. coli 혹은 Salmonella나 5세 미만과 유아에서 설사를 유발하는 일반적인 rotavirus A, Campylobacter, Shigella를 검출할 수 있다.

OOO는 전염성 대장염 또는 위장염의 징후나 증상을 가진 개개인으로부터 채취한 인간 대변 샘플에서 복합적인 바이러스성, 기생충에 의한, 그리고 박테리아 핵산의 검출과 식별을 동시에 정량적으로 수행하기 위한 다중 핵산테스트이다.

나. 측정원리 : 해당 다중 유전자 증폭 검사의 측정원리를 아래의 예와 같이 작성한다.

※ 예시

OOO는 중합효소를 이용하여 DNA의 양을 증폭시키는 기술과 A 플랫폼에서 유니버설 태그를 분류하는 과정을 포함하여 진행된다. 이 분석은 또한 추출하기 전 샘플에 더해지는 내부컨트롤(박테리아파지 MS2)을 감지한다. 각각의 샘플은 10μL의 핵산이 단일 다중 RT-PCR에서 증폭된다. 샘플에서 각 타겟 또는 내부 컨트롤은 58~293bp(24-mer tag 불포함) 범위의 PCR 앰플리머의 결과로 나타난다. RT-PCR의 5μL 부분표본은 그 다음 스트랩타아비딘과 형광단백질인 알-피코에리트린 한 쌍과 유니버설 태그가 함유되어 혼성화/감지된다.

다. 장비

해당 다중 유전자 증폭 검사에 이용되는 장비가 있을 경우 제품명과 제품의 특성, 원리를 기술하고 기 허가제품의 경우 허가정보(허가번호, 품목명 등)를 기재한다.

2. 모양 및 구조 - 외형

가. 외형사진

제품을 육안으로 식별할 수 있도록 제품의 전체 및 구성하는 시약을 확인할 수 있는 컬러사진과 함께 사진에 제시된 구성품에 일련번호를 제시한다.

나. 외관설명

고형의 구성제품에 대해서는 모양·구조·중량 및 치수 등을 기재하며, 액상 또는 분말의 시약인 경우에는 색, 성상, 액성, 냄새 등을 기재한다.

※ 만일 체외진단용 의료기기(시약)와 함께 사용되어야 하는 별도의 구성품을 포함할 경우, 별도판매용 구성품에 대하여 추가로 외관사진 및 구성표를 제시한다.

※ 예시



일련번호	명칭	세부구성	외관상 특징
1	OOO Primer Mix	2 tubes	무색 투명한 액상
2	OOO Bead Mix	1 tube	무색 투명한 액상
3	OOO Reporter Buffer	1 tube	무색 투명한 액상
4	OOO OneStep Enzyme Mix	4 tube	무색 투명한 액상
5	OOO OneStep Buffer, 5x	1 tube	무색 투명한 액상
6	OOO OneStep RNase/DNase free water	1 tube	무색 투명한 액상
7	OOO BSA	1 tube	무색 투명한 액상
8	OOO 0.22 SAPE	1 tube	무색 투명한 액상
9	OOO MS2	2 tubes	무색 투명한 액상

4 원재료

1. 원재료는 다음 양식의 표를 사용하여 기재한다.

일련번호	명칭	배합목적	원재료명 또는 성분명	분량	규격	비고

※ 별도 포장판매 구성품이 있을 경우에는 원재료를 함께 기재한다.

가. 명칭

보조시약을 포함하여 해당 구성시약별로 일반명칭을 기재한다. 두 세트 이상이 함께 사용되어 하나의 사용 목적을 달성하는 경우에는 세트별로 구분하여 기재한다.

※ PCR 프리믹스, 프라이머, 프로브 등은 nucleotide(mer) 수와 분자량을 성분명란 혹은 별도로 자사 규격항을 추가하여 기재한다. 이 경우에는 염기서열 및 프라이머 결합 부위에 관한 근거자료는 제출하여야 한다.

나. 배합목적

체외진단용 의료기기(시약)의 특성에 맞게 각 성분의 배합 목적을 기재한다.

※ 예시: 반응주성분, 반응보조제, 보존제, 반응안정제, 반응정지제 등

다. 원재료명 또는 성분명

각 구성 시약의 원재료명 또는 성분명을 기재한다.

화학물질은 화학명으로 기재하되, 국문 또는 영문으로 통일하여 기재한다.

라. 분량

1) 각 성분의 분량(역가, 소요량 등) 및 단위(ml, mg, v/v, w/v, w/w 등)를 기재하고 범위의 설정도 가능하다.

2) 주성분(중합효소, 역전사효소, 프라이머 및 프로브 등) 이외의 성분(반응보조제, 보존제, 반응안정제, 반응정지제, 희석액 등)은 “적량”으로 표시 가능하다.

3) 중합효소의 경우, 활성도(μ/λ 등)를 기재하고 단위의 정의도 제시한다.

마. 규격

원재료에 대한 규격이 있는 경우 당해 규격(KP, USP 등)을 기재하고 규격이 없는 경우 자사규격 등을 기재한다.

바. 비고

비고란에는 각 구성 시약의 총량 및 수량 등을 기재한다.

※ 예시

일련 번호	명칭	배합목적	원재료명 또는 성분명	분량	규격	비고 (용량 및 수량)			
1	OOO Primer Mix	주성분	A 프라이머	2 pmol/ul	자사규격	120μL (2병)			
		주성분	B 프라이머	2 pmol/ul	자사규격				
		주성분	dNTPs	5.8mM	자사규격				
		보조성분 (○○액)	Tetramethylammonium chloride(TMAC)	적량	자사규격				
2	OOO Bead Mix	주성분	Carboxylated magnetic microspheres	1.1 x 10 ⁷ beads/mL이상	자사규격	1.92ml			
		주성분	MES(2-(N-Morpholino) ethanesulfonic Acid Monohydrate)	0.2M	자사규격				
		주성분	EDC (1-Ethyl-3-[3-dimethyl aminopropyl] carbodiimide Hydrochloride)	5~15mg	자사규격				
		보조성분 (○○액)	Tween 20	적량	자사규격				
		보조성분 (○○액)	SDS(Sodium Dodecyl Sulfate)	적량	자사규격				
		보조성분 (완충액)	TE buffer solution	적량	자사규격				
		보조성분 (○○액)	Tris hydrochloride	적량	자사규격				
		보조성분 (○○액)	Tris	적량	자사규격				
		보조성분 (○○액)	NaCl	적량	자사규격				
		보조성분 (○○액)	Triton X-100	적량	자사규격				
		희석액 (○○액)	RNase/DNase-free water	적량	자사규격				
		3	OOO Reporter	보조성분 (○○액)	Tris hydrochloride		적량	자사규격	12mL (1병)

	Buffer	보조성분 (○○액)	NaCl	적량	자사규격	
		보조성분 (○○액)	Triton X-100	적량	자사규격	
		보조성분 (○○액)	RNase/DNase-free water	적량	자사규격	
4	OOO OneStep Enzyme	보조성분 (○○액)	dithiothreitol(DTT)	적량	자사규격	57μL (4병)
		보조성분 (○○액)	EDTA	적량	자사규격	
		보조성분 (○○액)	Nonidet P-40	적량	자사규격	
		보조성분 (○○액)	Tween 20	적량	자사규격	
		보조성분 (○○액)	glycerol	적량	자사규격	
	OOO OneStep Buffer, 5x	보조성분 (○○액)	Tris-Cl	적량	자사규격	1.0mL (1병)
		보조성분 (○○액)	KCL	적량	자사규격	
		보조성분 (○○액)	(NH ₄) ₂ SO ₄	적량	자사규격	
		보조성분 (○○액)	MgCl ₂	적량	자사규격	
		보조성분 (○○액)	DTT	적량	자사규격	
6	OOO RNase-free Water	희석제 (○○액)	RNase-free water	적량	자사규격	1.9mL (1병)
7	OOO BSA	보조성분 (○○액)	Bovine Serum Albumin	적량	자사규격	1.0mL (1병)
8	OOO 0.22 SAPE	보조성분 (○○액)	Streptavidin-PE conjugate	적량	자사규격	188μL (1병)
9	OOO MS2	대조물질	E.coli pahse MS2	적량	자사규격	1.5mL (1병)

[OOO Primer Mix 주성분(프라이머) 규격]

구분	명칭	분자량(daltons)	Oligonucleotide 길이(bp)
A 프라이머	Primer ○○○ Forward	○○○	○○
	Primer ○○○ Reverse	○○○	○○
B 프라이머	Primer ○○○ Forward	○○○	○○
	Primer ○○○ Reverse	○○○	○○

1. '제조원의 제조방법을 따른다.' 라고 기재한다. 다만, 다음 각 호에 해당하는 경우에는 해당사항을 추가하여 기재한다.

가. 멸균의료기기의 제조방법의 경우 멸균방법은 의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정 별표2의 멸균방법 또는 이와 동등이상 규격의 멸균방법을 기재한다.

※ 예시 : 무균처리(ISO13408-1, ISO13408-2에 따른다.)

멸균의료기기의 멸균방법(제10조 제1호 관련)

나. 최종제품이 동물유래성분을 함유하거나 제조과정 중 동물유래성분을 사용하는 경우 동물의 명칭, 원산국, 연령, 사용부위, 처리공정, 성분명 등을 기재하고, 그 규격(KS, ASTM, ISO 등)을 참고하여 적합하게 기재한다.

1. 하나의 시약이 두 개 이상의 사용목적 및 성능을 갖는 경우에는 각각의 사용목적과 성능을 모두 기재한다.

2. 사용 목적을 작성할 때에는 사용목적이 포함되어 있는 제조원의 사용설명서 또는 적응증, 효능·효과를 입증한 임상시험에 관한 자료를 근거로 기재한다.

3. 성능은 제품의 사용설명서 또는 상품안내서(Catalog)에 제시된 성능평가(Performance evaluation) 및 이를 확인할 수 있는 성능에 관한 근거자료(분석적 및 임상적 성능 시험자료)에 따라 기재한다.

※ 예시

사람의 분변 검체에서 노로바이러스 GI, 노로바이러스 GII, 로타바이러스, 아데노바이러스, 아스트로바이러스, 사포바이러스를 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응 방법으로 동시 또는 단독으로 정성하는 체외진단용 의료기기(시약)

가. 검사대상

1) 검사의 적응증이 되는 인구집단(대상) 명시

※ 예시: 바이러스성 호흡기감염 의심 환자

나. 검체 종류

1) 해당 제품의 적용이 가능한 검체의 종류를 기술한다. 사람의 혈청, 혈장, 전혈(정맥, 모세관), 타액 및 기타 체액 등을 포함한다.

다. 검사항목

1) 검출하고자 하는 유전자(gene)나 유전자형(genotype), 세균이나 바이러스의 종류 및 유전자형(genotype)이나 아형(subtype)을 분류하여 기재한다.

2) 검출대상이 되는 물질(DNA, RNA 등)을 기재한다.

※ 예시: Adenovirus DNA 혹은 Norovirus GI/GII, Rotavirus A RNA 등

라. 측정원리

1) 측정에 사용된 검사 원리를 명시한다.

※ 예시: 실시간 중합효소연쇄반응(real-time PCR), 역전사 중합효소연쇄반응(RT-PCR) 등

마. 결과판정방법

검사 목적 및 해당 제품의 특성에 따라 정성, 정량, 반정량 검사용 등을 명확하게 기재한다.

4. 성능은 근거자료를 바탕으로 당해 제품의 특성에 맞는 성능을 사용설명서

(Instruction for user, IFU)에 제시된 대로 수치적으로 제시하되, 추상적이고 명확하지 않는 성능은 기재하지 않는다.

※ 예시

번호	성능 항목	결과																																																																						
1	분석 특이도 (교차 반응)	205종(ATCC 균주 47종, KCTC 균주 40종, KCCM 균주 35종, ZMC 균주 36종, QCMD 13종, WAVA 균주 10종, NCCP 균주 7종, BBI 균주 4종, BEI 균주 3종, NIBSC 균주 1종, Korean isolate 9종)의 서로 다른 박테리아와 바이러스 표준균주와 임상분리주를 이용하여 교차반응 테스트를 수행한 결과, 목표 바이러스주를 제외하고는 다른 박테리아와 바이러스 표준균주에서 목표 산이 증폭 또는 검출되지 않았다. <사용 바이러스 주 일부 예시>																																																																						
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>NO.</th> <th>Organism</th> <th>Source</th> <th>Isolate No.</th> <th>Result †</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Adenovirus 40</td> <td>ATCC</td> <td>VR931</td> <td>ADV-F</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Adenovirus 41</td> <td>ATCC</td> <td>VR930</td> <td>ADV-F</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Astrovirus</td> <td>QCMD</td> <td>GastroV13-03</td> <td>ASV</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Norovirus-GI</td> <td>ATCC</td> <td>VR-3199SD</td> <td>NVG1</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Norovirus-GII</td> <td>ATCC</td> <td>VR-3200SD</td> <td>NVG2</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Rotavirus</td> <td>QCMD</td> <td>GastroV13-06</td> <td>ROV</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>Hepatitis A virus (HAV)</td> <td>ATCC</td> <td>VR-1402</td> <td>미검출</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>Hepatitis B virus-c (HBV genotype c)</td> <td>BBI</td> <td>PHD350-04</td> <td>미검출</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>Hepatitis C virus (HCV)</td> <td>BBI</td> <td>A306-6515</td> <td>미검출</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td><i>Serratia marcescens</i> (ATCC 27117)</td> <td>KCCM</td> <td>40105</td> <td>미검출</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td><i>Vibrio vulnificus</i> (ATCC 27562)</td> <td>KCCM</td> <td>41665</td> <td>미검출</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td><i>Cryptosporidium muris</i></td> <td>ATCC</td> <td>87666</td> <td>미검출</td> </tr> <tr> <td>13</td> <td><i>Cytomegalovirus</i> (AD169)</td> <td>NIBSC</td> <td>09/162</td> <td>미검출</td> </tr> </tbody> </table>	NO.	Organism	Source	Isolate No.	Result †	1	Adenovirus 40	ATCC	VR931	ADV-F	2	Adenovirus 41	ATCC	VR930	ADV-F	3	Astrovirus	QCMD	GastroV13-03	ASV	4	Norovirus-GI	ATCC	VR-3199SD	NVG1	5	Norovirus-GII	ATCC	VR-3200SD	NVG2	6	Rotavirus	QCMD	GastroV13-06	ROV	7	Hepatitis A virus (HAV)	ATCC	VR-1402	미검출	8	Hepatitis B virus-c (HBV genotype c)	BBI	PHD350-04	미검출	9	Hepatitis C virus (HCV)	BBI	A306-6515	미검출	10	<i>Serratia marcescens</i> (ATCC 27117)	KCCM	40105	미검출	11	<i>Vibrio vulnificus</i> (ATCC 27562)	KCCM	41665	미검출	12	<i>Cryptosporidium muris</i>	ATCC	87666	미검출	13	<i>Cytomegalovirus</i> (AD169)	NIBSC	09/162	미검출
		NO.	Organism	Source	Isolate No.	Result †																																																																		
		1	Adenovirus 40	ATCC	VR931	ADV-F																																																																		
		2	Adenovirus 41	ATCC	VR930	ADV-F																																																																		
		3	Astrovirus	QCMD	GastroV13-03	ASV																																																																		
		4	Norovirus-GI	ATCC	VR-3199SD	NVG1																																																																		
		5	Norovirus-GII	ATCC	VR-3200SD	NVG2																																																																		
		6	Rotavirus	QCMD	GastroV13-06	ROV																																																																		
		7	Hepatitis A virus (HAV)	ATCC	VR-1402	미검출																																																																		
		8	Hepatitis B virus-c (HBV genotype c)	BBI	PHD350-04	미검출																																																																		
		9	Hepatitis C virus (HCV)	BBI	A306-6515	미검출																																																																		
		10	<i>Serratia marcescens</i> (ATCC 27117)	KCCM	40105	미검출																																																																		
		11	<i>Vibrio vulnificus</i> (ATCC 27562)	KCCM	41665	미검출																																																																		
12	<i>Cryptosporidium muris</i>	ATCC	87666	미검출																																																																				
13	<i>Cytomegalovirus</i> (AD169)	NIBSC	09/162	미검출																																																																				

2	분석 특이도 (간섭 물질)	노로바이러스 GI, 노로바이러스 GII, 로타바이러스, 아데노바이러스, 아스트로바이러스, 사포바이러스 각각 최소검출한계농도의 3배 농도 목표 물질이 아래의 표와 같은 간섭물질에 의해 영향을 받는지 확인한 결과, 검사 결과에 영향이 없음을 확인하였다.																			
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interfering substance</th> <th>Concentration</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Human whole blood</td> <td>40% v/v</td> </tr> <tr> <td>Hemoglobin</td> <td>12.5% w/v</td> </tr> <tr> <td>Imodium</td> <td>5% w/v</td> </tr> <tr> <td>Ampicillin sodium salt</td> <td>152 umol/L</td> </tr> <tr> <td>Fecal fat</td> <td>4.8% w/v</td> </tr> <tr> <td>Pepto-Bismol</td> <td>5% w/v</td> </tr> <tr> <td>Mineral oil</td> <td>50% v/v</td> </tr> <tr> <td>Polymyxin B sulfate, bacitracin zinc</td> <td>50% w/v</td> </tr> </tbody> </table>	Interfering substance	Concentration	Human whole blood	40% v/v	Hemoglobin	12.5% w/v	Imodium	5% w/v	Ampicillin sodium salt	152 umol/L	Fecal fat	4.8% w/v	Pepto-Bismol	5% w/v	Mineral oil	50% v/v	Polymyxin B sulfate, bacitracin zinc	50% w/v	
Interfering substance	Concentration																				
Human whole blood	40% v/v																				
Hemoglobin	12.5% w/v																				
Imodium	5% w/v																				
Ampicillin sodium salt	152 umol/L																				
Fecal fat	4.8% w/v																				
Pepto-Bismol	5% w/v																				
Mineral oil	50% v/v																				
Polymyxin B sulfate, bacitracin zinc	50% w/v																				
3	분석 민감도 (최소 검출 한계)	정량화된 cultured fluid 3종(NoroGI, NoroGII, AdV), in vitro transcription RNA 3종 (RotaV, AstroV, SapoV)을 negative matrix에 희석하여 serial dilution한 후 95%이상 검출되는 농도를 확인한 결과 각 타겟의 검출한계치(LoD)는 다음과 같았다.																			
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Pathogen</th> <th>LoD</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NoroGI</td> <td>75 TCID50/mL</td> <td>86.20~100.00</td> </tr> <tr> <td>NoroGII</td> <td>5 TCID50/mL</td> <td>79.76~99.26</td> </tr> <tr> <td>Adeno-F</td> <td>0.5 TCID50/mL</td> <td>86.20~100.00</td> </tr> <tr> <td>RotaV</td> <td>50 RNA Copies/rxn</td> <td>86.20~100.00</td> </tr> <tr> <td>AstroV</td> <td>500 RNA Copies/rxn</td> <td>79.76~99.26</td> </tr> <tr> <td>SapoV</td> <td>5000 RNA Copies/rxn</td> <td>86.20~100.00</td> </tr> </tbody> </table>	Pathogen	LoD	95% CI	NoroGI	75 TCID50/mL	86.20~100.00	NoroGII	5 TCID50/mL	79.76~99.26	Adeno-F	0.5 TCID50/mL	86.20~100.00	RotaV	50 RNA Copies/rxn	86.20~100.00	AstroV	500 RNA Copies/rxn	79.76~99.26	SapoV
Pathogen	LoD	95% CI																			
NoroGI	75 TCID50/mL	86.20~100.00																			
NoroGII	5 TCID50/mL	79.76~99.26																			
Adeno-F	0.5 TCID50/mL	86.20~100.00																			
RotaV	50 RNA Copies/rxn	86.20~100.00																			
AstroV	500 RNA Copies/rxn	79.76~99.26																			
SapoV	5000 RNA Copies/rxn	86.20~100.00																			
4	정밀도 (재현성) 2곳 이상 검사실	검출한계 근처의 약양성을 포함하는 18개의 양성 검체과 3개의 음성검체로 구성된 21개 검체(타겟별 3개)를 이용하여 실험하였다. 각 타겟별 농도는 0.5xLoD, 1xLoD, 3xLoD로 구성되어 있고 3곳의 장소(장소당 1명 이상의 실험자), 실험당 3반복, 5일동안, 3개의 로트를 사용하여 재현성이 평가되었다. 실험 결과 Moderate positive(3xLoD)에서는 모든 타겟이 100% 검출되었고 Low positive(1xLoD)에서는 최소 96.67%이상으로 검출되었고 최소검출한계 이하 농도(0.5X LoD)에서는 23.3%의 양성율을 보였다. 이는 재현성 판정 조건인 Moderate positive(3xLoD) 100% 검출, Low positive(1xLoD) 최소 96.67% 이상 검출을 만족하므로 장소간, 사람간, 날짜간, 로트간에 관계없이 유지되는 것으로 확인되었다. 세부결과는 아래표와 같다.																			
		검출한계 근처의 약양성을 포함하는 18개의 양성 검체과 3개의 음성검체로 구성된 21개 검체(타겟별 3개)를 이용하여 실험하였다. 각 검체의 농도는 0.5xLoD, 1xLoD, 3xLoD로 구성되어 있고 두명의 실험자가 1로트를 이용하여 실험당 2반복(오전/오후)씩 20일 동안 실험하였다. 실험 결과, Moderate positive(3xLoD)에서는 모든검체에서 100% 검출되었고 Low positive(1xLoD)에서도 100% 검출되었다. 또한 Within-Run, Run to Run, Day to Day에 대한 각 결과값의 CV(%)를 분석하였고 분석 방법은 다음과 같다. CV(%) = [(Standard Deviation/Mean) x 100] Within-Run 의 CV(%) 값은 최소 0.91%에서 최대 2.98%로 확인되었고 Run to Run 의 CV(%) 값은 최소 0.8%에서 3.1%로 확인되었으며 Day to Day 의 CV(%) 값은 최소 0.51%에서 2.7%로 확인되었다. 결론적으로 반복성 판정기준 조건인 Moderate positive(3xLoD) 100% 검출, Low positive(1xLoD) 최소 96.67% 이상 검출을 각각 만족하므로 반복성을 확인하였다.																			

※ 상기 성능은 예시(참고용)에 해당되므로 제품의 특성에 따라 일부 해당 성능 항목을 가감할 수 있다.

1. 검체준비 및 저장방법, 검사 전 준비사항, 검사과정, 결과판정 및 정도관리, 장비(해당 장비의 제조사, 모델명) 등을 아래와 같이 포함하여 체외진단용 의료기기(시약)를 중심으로 사용방법을 기술한다.

가. 검체 준비 및 저장방법

- 1) 검체 대상 및 채취방법 등
- 2) 검체 종류별 사용 가능한 항응고제
- 3) 사용되는 검체의 종류별 필요 분량
- 4) 검체 보관조건, 방법 및 사용기간 등
- 5) 냉동 및 해동된 검체의 사용 가능성 및 제한점 등
- 6) 원심분리 조건 등을 포함한 검체 전 처리과정 등

나. 검사 전 준비사항

- 1) 검사 키트, 시약의 사용조건(온도 또는 습도 등)
- 2) 검사 전 시약의 조제가 필요한 경우 조제 방법 및 조건
- 3) 조제 후 시약의 저장방법 및 사용기간
- 4) 검사에 필요한 기구, 장비 및 조건
- 5) 필요한 경우, 시약의 성능과 판정에 영향을 줄 수 있는 장비(추출, 증폭 및 측정 장비 등)를 기재
- 6) 보정물질에 대한 설명, 보정방법

다. 검사과정

환자의 검체를 전처리하는 과정(검체 전처리, 반응시간, 실험실 온도 조건 등), 검사과정(반응시간, 온도조건, 세척과정 및 건조과정, 장비의 운용 방법 등) 및 결과판독과정(과장, 판독시간, 판독방법, 결과 출력 방법 등)을 상세하게 기재한다.

라. 대조물질(Controls)

다중 유전자 증폭 검사에서 대조물질은 실제 검체의 구성과 핵산의 농도와 유사하게 제조하여 검사를 적절히 검증할 수 있어야 하며, 판정 기준치 근처에서 재현성을 가져야 한다. 적절한 대조물질을 검사시마다 검사해야 한다. 양성, 음성 대조물질이 제공되어야 하며, 외부 대조물질도 공급하는 것을 권장한다.

1) 다음 사항에 대한 기술이 필요하다.

- 가) 해당 의료기기에 포함되거나 권장되는 다양한 대조물질의 성상과 기능
- 나) 대조물질은 검사의 모든 과정과 중요한 반응들이 오염이나 교차교잡 없이 적절히 진행되었는지 사용자가 결정할 수 있도록 구성되어야 함
- 다) 해당 의료기기가 대조물질과 Calibrator 물질의 측정치를 결정하고 검증하는 방법
- 라) 해당 의료기기가 검사 실패를 인지하는데 사용되는 제어 변수

2) 특정한 대조물질을 고안할 때는 식약처나 전문가 자문위원회에 문의를 권장함. 대조물질은 (1) 검체의 질, (2) 핵산의 질, (3) 검사과정의 질에 대한 정보를 제공해야 함.

3) 다음의 대조물질을 포함할 것을 권장함.

가) 음성대조물질

(1) 비핵산 혹은 비주형 음성대조물질

비핵산 음성대조물질은 핵산을 제외한 분석에 필요한 모든 성분으로 구성된다. 이는 분석하고자 하는 핵산의 오염이나 background 증폭을 배제하기 위해 사용된다. 단일검사나 일회용 카트리지를, 시험관을 쓰는 검사에서는 비핵산 음성대조물질을 사용하지 않아도 되는 경우가 있다.

(2) 비표적 핵산 음성대조물질

비표적 핵산 음성대조물질은 비표적 핵산으로 구성된다. 핵산 추출 과정 평가 목적을 위해서는 해당 검사법이 표적으로 하지 않는 생물체를 통째로 이용할 수도 있다. 이는 표적 염기서열이 존재하지 않을 때에 음성을 보여 비특이적인 결과를 평가한다. 비표적 핵산 음성대조물질로 이용 가능한 물질의 예로 다음을 들 수 있다.

- 호흡기바이러스 검출 다중 유전자 증폭 검사에서 비호흡기바이러스에 감염된 환자로부터 채취한 환자 검체
- 혈액배양 세균 검출 다중 유전자 증폭 검사에서 음성 혈액배양 검체
- 음성대조물질 대용물 (예: 추출된 DNA)

나) 양성 대조물질

(1) 외부 양성대조물질(External positive control)

양성 대조물질은 환자의 검체와 유사하게 제작되어 표적 핵산을 함유한다. 이는 핵산 추출, 증폭, 검출 전 과정을 관리하기 위한 목적으로 사용된다. 적절한 matrix에 검사법으로 검출되는 검사항목의 핵산을 포함한 양성 대조물질로 사용 가능하다. 양성 대조물질은 환자 검체와 함께 독립된 검사로 시행하며, 시행 빈도는 검사실 질 관리에 따라 결정한다. 사용가능한 외부 양성 대조물질의 예로 다음을 들 수 있다.

- 호흡기바이러스 검출 다중유전자 증폭 검사에서 검출되는 바이러스 중 비병원성 균주를 감염시킨 세포주
- 혈액배양 세균 검출 다중 유전자 증폭 검사에서 혈액과 검사항목인 세균 자체를 포함한 혈액배양액

(2) 내부 양성대조물질(Internal positive control)

내부 대조물질은 표적핵산과 함께 추출되고 증폭되는 비표적 핵산 염기서열이다. 이는 중합효소, 시발체 등의 시약과 핵산 증폭기 등의 장비 성능의 무결성 및 검체 내 억제제의 존재 등을 검증하는 데에 이용된다.

내부 대조물질로 이용 가능한 물질의 예로 호흡기바이러스 검출 다중 유전자 증폭 검사의 내부 대조물질로 인플루엔자바이러스와 함께 추출한 인간 핵산과 RNaseP, β -actin과 같은 인간 housekeeping genes 시발체 등이 있다. 내부 대조물질은 각각의 경우에 따라 결정한다.

마. 결과판정

- 1) 환자 검체의 검사 결과를 판독하기 전에 확인해야 할 대조물질 및 보정결과 확인 절차에 대해 제시한다.

- 2) 양성, 음성, 경계값(equivocal), 미확정(indeterminate), 무효(invalid) 등의 예측되는 모든 경우의 시험 결과를 판정하는 기준과 해석을 제시한다.(예 : 결과 출력과 측정범위, 단위 등을 명시)

- 3) 정량검사인 경우, 정량값 판정 등의 기준을 제시한다.

- 4) 경계값, 미확정, 또는 무효 결과를 어떻게 처리해야 하는지에 대한 가이드라인을 제시한다.

가) 그대로 보고하는지 재검사가 필요한지 여부

나) 재검사는 동일 검체로 하는지, 동일 원검체를 다시 처리하는지, 재채취하는지 여부

다) 처음의 결과와 재검 결과를 조합하여 결과를 판독하는 경우의 알고리즘을 제시

- 5) 결과판정상의 주의사항을 기재한다.

바. 정도관리

- 1) 사용자가 정도 관리를 할 수 있는 방법을 제시한다.
- 2) 제공하는 정도관리물질과 그 물질의 목표값이 있을 경우, 제시된 기준값에 적합함을 확인하는 과정을 제공한다.
- 3) 정도 관리 결과가 적합하지 않을 때 제시할 수 있는 대책을 기술한다.

※ 예시(사용방법)

1. 검체 수집 및 준비

- (1) 사람 분변을 증상이 시작된 후 최대한 빠른 시간 안에 수집한다. 이 때 분변 시료는 멸균되고, 누출이 방지되며, 입구가 넓은 무방부제 컨테이너나 고정 배지를 포함한 컨테이너에 넣어져야 한다.
- (2) 4℃로 시료를 운반한다. 고정배지 안에 있는 분변은 실온에서 운반되어야 한다.
- (3) 만일 2~3 일 이내로 OOO를 사용하여 시험할 예정이면 고정배지 안에 있는 시료를 받은 후 2~8℃로 냉장 보관한다. 이 때 2~3일 이내로 시험하지 않으면 -70℃로 즉시 얼릴 수 있다. 냉동과 해동을 반복하는 것은 권장되지 않는다.
- (4) OOO 또는 동등 이상의 핵산 추출 제품을 사용하여 신선하거나 새 분변 시료를 이용하여 핵산을 추출한다.
- (5) 각 튜브에 OOO lysis buffer를 1 mL 첨가하여 전처리 튜브를 준비한다.
- (6) 전처리 고정 시료(일반적으로 Bristol types 1~5)에, 약 100~150mg의 분변을 OOO 비드 튜브에 첨가한다. 액상 시료(일반적으로 Bristol types 6~7)에는, 100 uL의 분변이 OOO 비드 튜브에 첨가한다.
- (7) 분변 시료에 제공되는 10uL의 bacteriophage MS2를 모든 OOO 튜브에 extraction control/internal control로 첨가 한다

- (8) 시료와 MS2 control 이 들어 있는 SK38 튜브를 5분간 불텍싱하고, 실온에서 10분간 놓아둔 후 불용성 물질을 침전시키기 위해서 2분간 14,000rpm에서 원심 분리한다.
- (9) 전처리 시료의 상청액을 그 뒤 XXX 또는 OOO 추출방법으로 추출한다. 이 두 방법들은 제조사의 프로토콜에 따라 200uL의 전처리 상청액을 사용한다.
- (10) 추출된 핵산을 그 뒤 OOO buffer 안에서 용출한다. 이 때 남은 전처리 시료의 상청액은 -80°C 에서 보관한다.
- (11) 배양된 물질은 시료 전처리로 추출되거나 전처리 없이 추출될 수 있다 200uL의 배양물질을 직접 사용하고 제조사의 추출방법을 따른다.

2. 검사 전 준비사항

본 검사를 위하여 필요하지만 제공되지 않는 장비 및 소모품은 다음과 같다.

(1) 추천 추출 물질

<해당 추천 물질을 기재>

(2) 장비

<해당 사용 장비를 다음과 같이 기재>

- OOO system (OOO 100/200), or OOO including OOO® software, calibrators, verifiers and controls
- Mini centrifuge (OOOScience, C-XXX) or equivalent
- Multichannel pipettes (1~10 uL or 5~50 uL, 50~200 uL)
- Pipettes (OOO, P100, P200, P1000)
- Racks for 1.5 mL and 0.5 mL microcentrifuge tubes
- Racks for 0.2 mL thin wall tubes for PCR
- Sonicator bath (Ultrasonic XXX, OOO®, A-00) or equivalent
- Thermal cycler for 0.2 mL thin wall PCR tubes and 96-well plates
- PCR cooler rack (OOO, XXXX09) or equivalent
- Vortex
- Optional: for pre-treatment step, a Vortex 24-tube adapter (OOOBio, Cat. # OOO-VI-OO) or equivalent

(3) 소모품

<해당 소모품을 다음과 같이 기재>

- 0.2 mL thin wall polypropylene tubes for PCR (appropriate for thermal cycler)
- 0.5 mL or 1.5 mL polypropylene microcentrifuge tubes
- 15 mL polypropylene tubes (OOO® Tubes) or borosilicate glass tubes (5 or 10 mL)

- 50 mL OOO tubes
- OOO® thin-wall polycarbonate 96-well plates (OOO Cat. No. OO) or equivalent
- OOO® to cover 96-well plate
- Aerosol resistant tips for pipettes
- Reservoir basins

(4) 운영 환경

<해당 장비의 운용 환경에 대하여 다음과 같이 기재>

- Operating System: OOO®
- CPU: OOO® 4 - 1 GHz or better
- Memory: 256 MB or more of RAM
- Disk Space: at least 1 gigabyte (GB) of free space
- CD-ROM: 24x or faster CD/DVD drive
- Monitor: CRT or LCD monitor with resolution of 1024 x 768 or better

3. 검사절차

(1) 멀티플렉스 PCR

- 1) OOO OneStep Buffer 5X, xTAG RNase-free water, and xTAG BSA를 해당 하여 실온에 놔둔다.
- 2) 사용 전에 반드시 식별 가능한 첨가물이 완전히 용해되게 하기 위하여 OOO OneStep Buffer를 최소 20초간 충분히 흔들어 준다. 절대로 원심분리하지 않는다.
- 3) OOO RNase-free water와 OOO BSA를 혼합시약에 첨가하고 2~5초간 충분히 흔들어 준다. 시약이 튜브 중앙으로 오게 하기 위해서 2~5초간 원심 분리한다.
- 4) 사용 준비가 되었을 때 OOO OneStep Enzyme mix와 the OOO Primer Mix를 냉동고에서 꺼낸 다음 사용 후에는 즉시 다시 냉동고에 넣는다. OOO OneStep Enzyme Mix를 거꾸로 뒤집어 가볍게 쳐서 섞는다. OOO Primer Mix를 해동 한다. 시약을 중앙에 위치시키기 위해서 2~5초간 원심 분리한다.
- 5) 0.2mL의 얇은 PCR 튜브에 적절한 숫자를 라벨링한다. 적어도 하나는 음성대조를 포함해야 한다. 튜브를 PCR 컬러 선반에 넣는다.
- 6) MM으로 미세 원심분리 튜브에 1.5mL을 라벨링한다 시약들을 추가한다.
- 7) 시약을 혼합하기 위하여 마스터믹스를 2~5초간 충분히 흔들어 준다. 시약이 튜브 중앙으로 모이게 하기 위하여 2~5초간 원심 분리한다.
- 8) PCR 컬러 안의 선반에 놓인 0.2 mL로 라벨링된 PCR튜브 각각에 15 uL의 마스터 믹스를 첨가한다.
- 9) 각 라벨링된 튜브에 10 uL의 적절히 추출된 핵산 시료를 첨가한다. 시료를 넣은 후에는 즉시 튜브를 닫는다.

- 10) 음성대조를 위해서 10 uL의 000 RNase-free water를 튜브에 첨가한다.
마지막 튜브는 반드시 음성대조여야 한다.
- 11) 시약을 혼합하기 위하여 2~5초간 PCR 튜브를 충분히 흔들어 주고 시약을 튜브 중앙으로 위치시키기 위하여 2~5초간 원심 분리한다.
- 12) 53°C로 예열된 유전자 증폭기에 PCR 튜브를 위치시키고 다음 조건을 사용하여 증폭한다.
1 cycle 53°C-20min → 1 cycle 95°C-15min → 38 cycles (95°C-30sec/58°C-30sec/72°C-30sec) → 1 cycle 72°C-2min → End 4°C-Hold
- 13) PCR 튜브는 사용이 준비 될 때 까지 2~8°C 에서 12시간 까지 저장될 수 있다.

(2) 데이터 취득 및 분석

- 1) 플레이트/웰로부터 마이크로셀을 제거하고, 플레이트/웰을 000 플레이트 히터 블록 위에 위치시킨다. 홀더를 열기 위하여 Retract 버튼을 클릭한다.
- 2) 펜딩 배치 리스트에서 배치를 선택하고 Run Batch를 클릭한다.
- 3) 마지막 시료가 판독된 후, 배치데이터가 익스포트 되었는지 확인한다.
- 4) 히터블록으로부터 플레이트/웰을 제거하고 히터 온도를 OFF한다.
- 5) 000 장비를 세척하고, 장비 매뉴얼을 따라 표준 절차를 따른다.

4. 결과 판정

(1) 데이터 분석

- 1) 000 소프트웨어를 인스톨하였는지 확인한다.
- 2) 소프트웨어 버전을 확인한다.
- 3) 데이터를 분석한다.

8

사용시 주의사항

1. 다음의 사항을 포함하여 기재한다.

- 가. 체외진단용으로 사용하여야 하며, 전문가(의료인 포함)가 사용하여야 한다.
- 나. 일반적인 실험실 안전가이드라인 및 생물학적 위험물질(검체, 감염 가능성 물질 및 폐기물 등) 취급 시 안전 등의 주의사항을 기재한다.
- 다. 구성시약 중 유해물질이 포함될 경우 이에 대한 경고사항을 기재한다.
- 라. 사용한 검체 및 키트의 처리, 폐기방법 및 주의사항을 기재한다.
- 마. 경고사항을 포함하여 검체 및 키트 취급 및 보관상의 주의사항(온도, 습도의 영향 등)을 명시한다.
- 바. 임상 적용 대상 및 미적용 대상을 포함하여 적용상의 주의사항 및 결과판정 상 주의사항을 기재한다.
- 사. 검사에 영향을 미치는 내용(예 : 간섭 및 교차반응 물질, 위양성 및 위음성도) 등을 기재한다.
- 아. 다른 의료기기와 결합하여 사용하는 경우 적절한 조합에 대한 정보를 제공한다.
- 자. 일회용의 경우 재사용하지 않도록 주의사항을 기재한다.

※ 이하 작성 예시

사용 시 주의사항

1. 포장재가 손상되었을 경우에는 물질안전보건자료의 설명을 참조한다.
2. 본 제품은 해당 제품에 대한 훈련을 받은 전문 의료인만이 체외진단을 위하여만 사용할 수 있다
3. 000 Primer Mix는 Canadian Controlled Products Regulations에 따라 Class D-2B (고독성)으로 분류되어 있다. 물질안전보건자료를 참조.
4. 000 OneStep Buffer, 5x는 Canadian Controlled Products Regulations 에 따라 Class D-1A (고독성)으로 분류되어 있다. 물질안전보건자료를 참조.
5. 훈련받은 전문 의료인은 환자의 임상 정후나 증상과 다른 진단결과와 함께 000로부터 얻어지는 결과를 주의 깊게 판독해야 한다.
6. 잠재적인 감염성 물질을 취급, 보관 및 폐기할 때는 주의한다. 000 키트 사용의 모든 단계에서 잠재적인 병원체에 대한 보호를 제공하는 장갑 및 보안경을 포함한 적절한 보호 수단을 사용해야한다. 사람에게서 추출한 검체나 1 차 세포를 사용

하여 작업할 때 감염원이 존재할 수 있는 경우에는 적절한 지역 및 현지 생물 안전 및 생물 위험 가이드라인이나 규정을 준수해야 한다. 항상 장갑 및 보안경을 착용해야 한다. 폐기물은 허용되는 의료적 방법 및 관련 규정에 따라 처리해야 한다.

7. 이월 오염을 막기 위한 예방 조치를 PCR 전 및 후 활동을 위한 별도의 구역을 지정해야 한다. 각 구역에서 깨끗한 새 장갑을 착용하고 해당 구역에서 나가기 전에 교환해야 한다.
8. 입으로 피펫팅하지 마시오.
9. 분석전 단계(샘플 추출)에는 샘플 추출 시스템과 함께 제공된 절차를 사용하십시오.
10. 이 패키지 삽입물에 설명된 절차를 따라야 한다. 설명된 프로토콜을 준수하지 않으면 검사 실패나 잘못된 결과가 초래될 수 있다.
11. 키트 용기 라벨에 표시된 유통기간이 지난 키트나 키트 구성 요소를 사용하지 말 것. 다른 키트 lot의 키트 구성 요소를 상호 변경하지 말 것 키트 lot는 커트 용기 라벨에 식별되어 있다.
12. 만약 위장 감염의 정후나 증상을 나타내는 환자에서 음성 결과가 얻어지면, 후속 확인 방법으로 결과를 확인해야 한다.
13. 키트 용기 라벨에 표시된 유통기간이 지난 키트나 키트 구성 요소를 사용하지 마십시오.
14. 000 검사는 $-70^{\circ}\text{C}\sim-80^{\circ}\text{C}$ 에서 최장 6 개월 간 보관된 정제된 핵산을 사용하여 실시합니다.
15. 보관했던 샘플은 시험 직전에 해동해야 합니다. 정제된 핵산 샘플을 사용할 때는 표준 주의 사항을 준수하여 샘플 분해를 최소화하십시오.
16. 정제된 핵산 샘플은 얼음 위에서 해동하십시오. 해동 후 핵산을 반응에 첨가하기까지의 시간을 최소화하십시오.
17. 000 검사는 $-70^{\circ}\text{C}\sim-80^{\circ}\text{C}$ 에서 최장 6 개월 간 보관된 세포 용해용 완충액으로 전처리된 대변 샘플에서 정제한 핵산을 사용하여 실시합니다.
18. 000 검사는 $-70^{\circ}\text{C}\sim-80^{\circ}\text{C}$ 에서 최장 6 개월 간 보관된 미가공 대변 샘플에서 정제한 핵산을 사용하여 실시합니다.

1. 체외진단용 의료기기(시약)의 포장단위는 취급상 용이한 최소 단위로 기재하되, 제조의 경우 “자사포장단위”, 수입의 경우는 “제조원포장단위”로 기재한다.

10 저장방법 및 사용기간

1. 저장방법은 체외진단용 의료기기(시약)의 특성을 고려하여 안정성이 보장될 수 있도록 검증된 자료에 의한 구체적인 보관 조건(온도, 습도, 차광, 밀폐 등), 사용기간(유효기간) 등을 병기하여야 한다.

※ 「의료기기의 안정성시험 기준」(식품의약품안전처 고시)에 따라 시험된 자료를 근거로 저장방법 및 사용기간(유효기간)을 설정하여 기재한다.

가. 키트 또는 세트의 제품인 경우, 구성품별로 보관조건을 기재하고, 사용기간(유효기간)이 서로 다른 경우 가장 짧은 기간으로 기재한다.

나. 일회용 체외진단용 의료기기(시약)가 아닐 경우, 개봉 후 시약의 저장방법(온도, 습도, 차광, 밀폐, 보관용기 등) 및 사용기간(유효기간)등이 포함되도록 한다.

다. 시약의 조제가 필요할 경우 조제 후 보관 조건 및 사용기간(유효기간)을 기재한다.

라. 전자민원 접수 시 ‘저장방법’ 항목은 ‘사용기간에 따름’으로 표기하고 ‘사용기간’ 항목에 아래 표와 같이 저장방법과 사용기간을 기재한다.

※ 예시

명칭		개봉여부	보관조건	유효기간 (제조일로부터)	비고
0000 Gram-Positive Blood Culture Nuclear Acid Test Kit(OO-005-018)	000 OO-00 Test Cartridge (OO-006-018)	미개봉	2~8℃	제조일로부터 6개월	냉동금지
	000 OO-00 Extraction Tray (OO-009-018)				
0000 Gram-Positive Blood Culture Utility Kit (OO-012-018)	000 Utility Tray (OO-011-018)	미개봉	≤8℃	제조일로부터 6개월	냉장 또는 냉동보관

11 시험규격

1. 시약의 품질관리에 적정을 기할 수 있도록 제품의 특성에 따라 성능 등을 고려하여, 제조단위별로 안전성·성능을 검증하기 위하여 적용할 수 있는 시험규격을 명시한다.

2. 시험규격은 제조사의 품질관리시험 자료에 따라 자사가 설정한 시험항목, 시험기준, 시험방법을 기재한다.

가. 시험항목

- 1) 완제품의 최종 품질관리에 따른 성능시험을 포함한다.
- 2) 분석적 성능시험(민감도, 특이도, 재현성 등)을 포함하는 것을 권장하고, 그 외 자사가 설정한 시험항목을 설정할 수 있다.

나. 시험기준

- 1) 시험결과와 적부판정의 기준이 되는 기준치의 허용범위를 명확히 기재하여야 하며, 시험결과가 온도, 습도 등 주위조건에 영향을 받는 경우에는 그 조건을 명시하여야 한다.

다. 시험방법

- 1) 시험방법은 순서에 따라 시험결과를 정확히 산출할 수 있도록 구체적, 개조식으로 기재한다.
- 2) 표준물질이 사용된 경우, 고, 중, 저 역가를 포함한 각각 최소 3개 이상의 표준물질을 사용할 것을 권장하고 해당 표준물질명을 기재한다.
 - 가) 저농도 표준물질인 경우, 정량 및 정성검출한계를 근거로 하여 설정한다.
 - 나) 표준물질의 농도는 재현성, 직선성, 최소검출한계를 고려하여 설정한다.
 - 다) 표준물질 농도는 가능하면 임상적으로 중요한 농도여야 한다.

※ 예시

시험항목	시험기준	시험방법
외관검사	제품의 손상유무, 라벨 인쇄상태, 구성품 누락여부를 확인한다.	육안으로 확인한다. (※세부절차는 000문서(SOP No. 000)에 따른다)
정확도 (Accuracy)	100%	제조사 품질관리 시험방법(문서번호 : QCSTM-076)에 따른다.
Call Rate	≥ 95%	제조사 품질관리 시험방법(문서번호 : QCSTM-076)에 따른다.

[제조사 품질관리 시험방법 SOP 예시]

1. -80℃에서 보관한 QC 샘플을 상온에서 해동한다.
2. Utility tray를 Vortex를 이용하여 혼합하고, 가볍게 두드려 가라앉힌다. tube는 tray에 결합 시킨다.
3. extraction tray는 장착하기 전에 흔들어 magnetic bead가 퍼지게 하고, 가볍게 두드려 시약이 가라앉도록 한다.
4. OOOO Reader에서 샘플ID를 입력하고 카트리지의 덮개를 제거한 후 가볍게 두드려 시약이 고르게 퍼지게 한다.
5. 각 위치에 소모품들을 장착하고 드로워 클램프를 내려 닫아 고정시킨다.
6. 준비한 QC샘플 350µl를 extraction tray의 sample well 에 분주하고 Processor SP 드로워를 닫아 검사를 자동적으로 시작한다.
7. 과정이 완료된 후, 카트리지를 꺼내 OOOO Reader를 이용하여 결과 data를 분석한다.

12

제조원

1. 수입 의료기기의 경우 제조원의 제조국, 제조사명 및 주소를 기재한다.
2. 모든 제조공정을 위탁하여 제조하는 경우에는 제조의뢰자와 제조자의 상호와 주소를 모두 기재한다. 다만, 제조자가 외국회사일 경우에는 제조국을 추가로 기재한다.

※ 설명

- 제조자와 제조의뢰자가 다른 경우, 구분하여 기재하여야 한다.

※ 예시

1. 제조의뢰자

- 1) 상호 : 식약(주)
- 2) 주소 : 서울특별시 종로구 광장동 191가 식약타워 00층

2. 제조자

- 1) 상호 : FDAS
- 2) 제조국 : 미국
- 3) 주소 : 0000 U.S Highway 000, CA 0000, USA

13 비교

1. 수출만을 목적으로 하는 의료기기의 경우 “수출용에 한함”, 일회용인 경우 “일회용”이라는 표기를 하여야 한다.

V. 기술문서 등의 심사를 위한 제출자료

1 원칙

1. 기술문서 등의 심사를 받고자 하는 자는 시행규칙 별지 제8호 서식에 따라 ‘의료기기 기술문서 등 심사의뢰서’를 작성하여야 한다.
2. 첨부 자료 등을 식품의약품안전처장이 정한 전용프로그램으로 작성된 전자적 기록매체 (CD 및 디스켓 등)와 함께 제출한다.
3. 해당 제품의 특성상 첨부 자료의 일부가 불필요한 경우, 그 사유를 구체적으로 기재하여야 한다.
4. 외국의 자료는 주요사항을 발췌한 한글요약문 및 원문을 첨부하여야 하며, 필요한 경우에 한하여 번역물을 요구할 수 있다. 다만, 영어 외의 외국어 자료는 공증된 전체 번역문을 첨부하여야 한다.

1. 인정범위

- 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제29조(첨부자료의 요건)
- 가. 식약처장이 지정한 시험검사기관에서 발급한 시험성적서
- 나. 해당 의료기기에 대하여 경제협력기구(OECD) 회원국에 허가 당시 제출되어 평가된 시험에 관한 자료로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록기관이 제출받아 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료
- 다. 「의료기기 제조·수입 및 품질관리기준」 또는 이와 동등 이상의 규격에 따른 제조사의 품질관리시스템 하에서 실시된 시험자료
- 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 시험자료

2. 추가 기재내용(대학 또는 연구기관 등 국내외 전문기관에서 시험한 자료의 경우)

- 가. 시험시설개요
 - 전문기관의 명칭, 주소, 인증현황, 검사기능 분야, 연구 인력구성, 주요설비 목록 등이 기재되어 있어야 함
- 나. 주요설비
 - 시험검사에 사용된 장비명칭, 장비사양, 검·교정 기록서 등에 대한 사항이 기재되고 관련 증빙자료를 함께 제출하여야 함
- 다. 연구 인력구성
 - 시험검사를 실시한 전문기관 담당부서에 속한 연구 인력들에 대한 정보가 기재되어야 함
- 라. 시험자의 연구경력
 - 시험검사를 실시한 시험자가 해당 검사를 하기에 적합한 전공, 경력 등을 가지고 있는지에 대해 기재하고, 해당 전문기관에서 규정한 요건에 적합한 시험자가 시험하였는지에 대한 자료를 제출

1. 개발경위

- 가. 측정하고자 하는 대상 또는 질병이나 증후군의 설명 및 개발배경이 포함된 논문, 문헌 등의 자료를 제출한다.

2. 측정원리·방법

- 가. 해당제품의 측정 및 질병진단의 목적을 달성하기 위하여 적용된 원리에 관한 자료이다.
 - 1) Target gene 선정 근거 관련 정보(진단 유용성 또는 적합성 등)
 - 2) 다중유전자 증폭을 위해 사용된 올리고 sequence설계 방법 및 근거
 - 올리고 내 자체결합(예, Self dimer) 최소화를 위한 방법 및 근거
 - 서로 다른 유전자 증폭을 위해 사용된 올리고 간 경쟁반응 최소화를 위한 방법 및 근거
 - 올리고의 Specificity* (Inclusivity/Exclusivity) In silico 분석 자료(NCBI blast 등, 분석 parameter 제시)
 - * Specificity : 특정 올리고가 목적하는 유전자만 검출하는지, 또는 목적하지 않은 다른 유전자와의 유사성(상동성)여부
- 나. 해당 제품에 적용된 원리 및 성능에 관련된 논문, 문헌 등 설명자료를 제출한다.

3. 국내외 사용현황에 관한 자료는 제조사에서 제공하는 근거자료를 바탕으로 작성한다.

- 가. 국내외의 판매 또는 허가현황 및 제조품목허가 경위 등과 관련된 자료
- 나. 사용시 보고된 측정오류 : 외국에서 시판 중인 제품의 경우, 제품 안전성 및 성능과 관련된 유해사례보고 요약
- 다. 제조국에서 사용되지 않는 경우는 그 사유에 관한 자료

※ 예시

1. 외국허가 현황 : 미국 (510K (K000000), 1999.10.5)에 대한 근거자료
2. 제조허가 경위 등과 관련된 자료 : 당해 제품에 대하여 다국가 허가진행 사항 등

3. 사용시 보고된 측정오류 : 다년간 사용 시 보고된 측정오류의 사례(제조국 정부의 관리체계, 자사의 조사 등)
4. 제조국에서 사용되지 않는 사유 : 제조사의 사정으로 제조국이 아닌 다른 국가에서 허가가 먼저 진행되는 사유 등

4

원재료 및 제조방법에 관한 자료

1. 원재료의 성분 또는 분량을 확인할 수 있는 근거자료

- 가. 해당시약의 성분과 분량을 확인할 수 있는 자료
- 나. 원재료의 주반응시약 중 주성분의 기원 및 특성을 확인할 수 있는 자료
 - ※ 예시 : 프라이머, 프로브의 유전자 선택부위 등
- 다. 원재료의 품질 확인 근거자료

2. 제조공정의 흐름도를 포함한 제조공정에 관한 자료

- 가. 제조공정의 흐름을 파악할 수 있는 자료를 제출한다.(제조공정상의 제조 단계별 시험 및 완제품 품질관리 시험의 단계를 확인할 수 있는 자료)
- 나. 원료물질(프라이머, 프로브, 효소 등)의 제조방법을 간략하게 기술하고, 이를 구매할 경우, 이를 확인할 수 있는 자료를 제출한다.
- 다. 일부 구성제품이 OEM제조품인 경우, 구성품의 제조원(제조자의 상호와 주소)을 확인할 수 있는 자료도 포함한다.

5**사용목적에 관한 자료**

1. 허가신청서에 기재한 해당 제품의 사용목적의 세부 사항(검사대상, 검체종류, 검사항목, 측정원리 및 정성 또는 정량 등)에 대한 근거자료를 제출한다.
2. 해당 제품의 제품설명서(insert)를 제출하여야 한다.

6**저장방법과 사용기간 또는 유효기간에 관한 자료**

1. 완제품 및 개봉 후 시약의 안정성에 관한 자료로서 저장방법, 사용기간 등에 대한 시험성적서를 제출한다.
 - 가. 의료기기의 안정성시험 기준에 근거하여 체외진단용 의료기기(시약)의 특성에 맞게 시험된 성적서를 제출한다.
 - 나. 구성 시약별로 구분하여 안정성 시험 자료를 제출한다.
 - 다. 시험성적서는 평가계획, 시험간격, 허용기준, 결과 등의 내용을 포함한다.
 - 라. 저장방법 및 사용기간(유효기간)에 대한 시험은 완제품 3 로트, 개봉 후 1 로트 이상(단, 기 허가 제품을 변경하고자 할 경우 ISO14971에 따라 안정성에 영향이 없음을 확인할 수 있는 자료를 제출한 경우 1로트 생략 가능)의 시험성적서를 제출한다.
 - 마. 다수의 표적 유전자 중 안정성에 취약하다고 판단되는 2종 이상의 Primer, Probe 세트를 설정하여 안정성 시험을 할 수 있다. (단, 안정성 시험에 사용한 Primer, Probe 세트의 선정 근거를 제시하여야 한다.)
 - 마. 제품 사용방법과 관련하여 해당되는 경우, 개봉 후의 유효기간에 관한 자료를 포함한다.
 - 바. 수송 조건(환경 및 운반조건 변화)을 고려에 따른 안정성 자료의 제출을 권장한다.
 - 사. 저장방법 및 사용기간(유효기간)에 대한 시험 자료는 시험성적서의 인정 범위내의 자료이어야 한다.
2. 저장방법과 사용기간(유효기간)에 관한 시험 자료는 다음의 어느 하나에 해당하는 자료이어야 한다.
 - 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제33조제2항제4호
 - 가. 식약처장이 지정한 시험검사기관에서 발급한 시험성적서
 - 나. 해당 의료기기에 대하여 경제협력기구(OECD) 회원국에 허가 당시 제출되어 평가된 시험에 관한 자료로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록기관이 제출받아 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료
 - 다. 의료기기 제조 및 품질관리기준, 또는 이와 동등 이상의 규격에 따른 제조사의 품질관리시스템 하에서 실시된 시험자료

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 시험자료

7

제품의 성능을 확인하기 위한 자료

1. 제품의 성능을 확인하기 위한 자료는 다음의 자료를 포함한다.

- 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제33조제2항제5호가. 분석적 성능시험에 관한 자료

- 1) 분석적 민감도
- 2) 분석적 특이도(교차반응 등)
- 3) 정밀도(반복, 재현성 등)
- 4) 분석물질간 간섭반응(Competitive interference)

※ 모든 성능시험은 개별 분석물질에 대하여 입증되어야 한다.

※ 제품내에 여러 분석물질에 대한 성능 평가시, 가장 높은 등급의 분석물질에 대한 성능자료를 제출한다.

나. 임상적 성능시험에 관한 자료

- 1) 임상적 민감도
- 2) 임상적 특이도

※ 체외진단용 의료기기의 성능 및 유효성을 입증하기 위하여 사람에서 유래된 검체를 대상으로 시험한 자료로서 다음의 평가항목을 포함한다. 다만, 민족적 요인의 차이가 있어 외국 임상적 성능 시험을 그대로 적용하기가 어렵다고 판단되는 경우, 식약처장은 국내에 거주하는 한국인으로부터 유래한 검체를 대상으로 한 자료를 추가 제출할 것을 요구 할 수 있다.

다. 완제품의 품질관리 시험성적서 또는 완제품 품질관리 시험에 관한 자료(3배치 1회 이상 또는 1배치 3회 이상)

라. 완제품 품질관리 시험에 사용한 표준물질에 관한 자료

마. 검체 보관 및 취급상(온도, 습도 등)의 조건 설정 근거 자료

2. 국내·외 허가제품과의 상관성 시험에 대한 시험성적서

분석적 성능시험에 관한 자료 또는 임상적 성능시험에 관한 자료는 국내·외 허가된 체외진단용 의료기기와의 상관성을 확인할 수 있는 비교시험성적서를 포함하여야 한다. 다만, 측정원리 및 측정항목이 새로운 경우 동일목적으로 사용되는 제품과 비교할 수 있다.

8 체외진단용 의료기기 취급자 안전에 관한 자료

- 구성시약 중 인간혈액 유래물질이 포함되었을 경우에는 사람면역결핍바이러스(HIV), C형간염바이러스(HCV), B형간염바이러스(HBV)가 음성 또는 불활화하여 감염력이 없음을 입증하는 자료를 제출한다.
- 유해물질(독성, 가연성 등) 등 취급자 안전 및 적합성을 확인한 자료를 제출한다.

9 이미 허가·인증받은 제품과 비교한 자료

- 이미 허가받은 제품과 명칭(품목명, 모델명), 제조(수입)업소명, 제조원 및 소재지, 허가번호, 사용목적, 작용원리, 원재료, 성능 등을 비교한 [별지 제5호서식]의 비교표를 기재하여야 한다.

[별지 제5호서식]

<체외진단용 의료기기의 본질적 동등품목 비교표>

번호	비교항목 ¹⁾	기 허가(인증) 제품	신청제품	동등여부 ²⁾	
				예	[]
1	명칭 (제품명, 품목명, 모델명)				
2	분류번호 및 등급				
3	제조(수입)업소명				
4	제조원 및 소재지				
5	허가(인증)번호				
6	사용목적			예	[]
				아니오	[]
7	작용원리			예	[]
				아니오	[]
8	원재료			예	[]
				아니오	[]
9	성능			예	[]
				아니오	[]
위와 같이 동등함을 확인하였음.					
년 월 일 신청자 (서명 또는 인)					

- 기 허가·인증된 의료기기와의 차이가 명확하게 입증토록 필요한 항목을 기재하여야 한다.
- 각 항목에 대한 정보가 기 허가·인증된 의료기기와 동등한 경우 '예'에 체크하고, 동등하지 않을 경우 '아니오'란에 체크한다.

VI. 참고문헌

1. CLSI. Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. CLSI document EP25-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2009
2. CLSI. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition. CLSI document EP5-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2004
3. CLSI. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline - Second Edition. CLSI document EP12-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2008
4. CLSI. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI document EP17-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2004
5. CLSI. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP6-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2003
6. CLSI. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Second Edition (Interim Revision). CLSI document EP9-A2-IR. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2010
7. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition. CLSI document EP7-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2005
8. Guidance for Industry and FDA Staff: Design Considerations for Devices Intended for Home Use - Draft Guidance, 2012
9. Guidance for Industry and FDA Staff: Self-Monitoring Blood Glucose Test Systems for Over-the-Counter Use - Draft Guidance, 2014
10. Guidance for Industry and FDA Reviewers/Staff: Guidance for Over-the-Counter (OTC) Human Chorionic Gonadotropin (hCG) 510(k)s
11. Guidance for Industry and FDA Staff: Highly Multiplexed Microbiological Medical Countermeasure: In Vitro Nucleic Acid Based Diagnostic Devices, 2014
12. CLSI. Verification and Validation of Multiplex Nucleic Acid Assays; Approved Guideline. CLSI document MM17-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2008

[전문협의회 위원]

소속기관	분야	성명	추천기관
분당서울대학교병원	학계 (진단검사의학)	박경운	진단검사학회
고려대 구로병원	학계 (병리학)	김정렬	병리학회
(주)바이오니아	분자 유전학	김남일	산업협회
(주)씨젠	생화학 및 분자 유전학	유화리	산업협회
(주)씨젠	생화학 및 분자 유전학	고성일	바이오협회
(주)영동제약	분자 유전학	황성모	공업협동조합
(주)지멘스	분자 유전학	손종은	산업협회
한국로슈진단(주)	생명과학	이원경	산업협회
(주)진매트릭스	분자 유전학	양승민	바이오협회

공익신고자 보호법 개정



제작: 문화체육관광부 여론과 ☎ 044-203-2922 / 자료제공: 국민권익위원회(공익심사정책과) ☎ 044-200-7754

다중유전자증폭을 이용한 체외진단용 의료기기 허가·심사 민원인 안내서

발행처 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부

발행일 2017년 7월

발행인 손여원

편집위원장 정희교

편집위원 오현주, 박창원, 류승렬, 이인수, 민혜경, 안영욱, 우승민, 이용경,
황선진, 서두원, 이정주, 조은정, 김 산, 이승열, 류지혜, 이승일,
이승노, 김형식, 남미향, 김현홍, 손미진, 백승엽, 김빛나

(28159) 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187

문의처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 체외진단기기과
전화 : 043-719-4656
팩스 : 043-719-4650
