
체외진단용 의료기기 임상시험계획서 작성 가이드라인



식품의약품안전평가원
NATIONAL INSTITUTE OF FOOD AND DRUG SAFETY EVALUATION

머 리 말

인구의 고령화 및 과학 기술의 비약적인 발전과 더불어 질병관리 패러다임이 치료중심에서 조기 진단을 통한 예방중심으로 전환되고 있습니다. 이에 따라, 진단검사 결과의 신뢰성 확보 중요성이 부각되고 있으며 과거 진단기기의 보조적 역할로 인식되던 체외진단용 의료기기가 진단검사 결과의 판정에 결정적인 영향을 주는 제품으로 개발되고 있습니다. 또한, 민감도와 특이도가 향상된 체외 진단용 의료기기의 개발이 꾸준히 증가하면서 제품의 안전성 및 유효성 검증을 통한 진단검사 결과의 신뢰성을 확보하기 위해서는 임상시험이 꼭 필요한 다양한 제품이 개발되고 있습니다.

이에, 우리 평가원은 새로운 의료 패러다임에 맞추어 체외진단 관련 산업과 허가 심사자가 임상시험계획서 작성 및 심사 시에 도움을 주고자 '14년 연구사업을 바탕으로 올해 산·학·관 전문가 협의체를 구성하고 의견을 수렴하여 '체외진단용 의료기기 임상시험계획서 작성 가이드라인'을 마련하였습니다.

그 동안 본 가이드라인을 발간함에 있어 좋은 의견을 주신 분들에게 깊은 감사의 말씀을 드리고 관련 제품을 개발을 위해 체외진단용 의료기기의 임상시험계획서를 작성하시고자 하는 분들에게 좋은 길잡이가 되길 바랍니다.

앞으로도 우리 원에서는 체외진단용 의료기기의 허가심사에 공정성 및 투명성을 확보함과 동시에 신속한 허가심사 지원을 통하여 관련 산업의 발전을 위하여 지속적으로 노력할 것입니다.

감사합니다.

2015년 11월

식품의약품안전평가원장 손 여 원 *손여원*

제 · 개정 이력서

체 외진단용 의료기기 임상시험계획서 작성 가이드라인

[illegible]

목 차

I. 개 요	1
1. 배경 및 목적	1
2. 용어의 정의	3
II. 가이드라인	13
1. 체외진단용 의료기기 임상시험계획서 항목별 작성 가이드	13
2. 체외진단용 의료기기 분류별 임상시험계획서 작성 예시	35
1) 분자진단 분야 임상시험계획서 작성 예시	35
2) 미생물 분야 임상시험계획서 작성 예시	56
3) 면역화학 분야 임상시험계획서 작성 예시	73
4) 면역조직화학 분야 임상시험계획서 작성 예시	89
III. 참고문헌	107
IV. 부록	109
1. 체외진단용 의료기기의 임상디자인 설계 유형	109

일반적인 작성사항

- ▶ 다음의 체외진단용 의료기기 임상시험계획서 작성 가이드라인은 임상시험계획서 작성 방법을 4개 분야별로 알기 쉽게 설명하고자 예시를 들어 해설한 것이므로 특정 회사의 제품과는 관련이 없습니다. 따라서, 체외진단용 의료기기 임상시험계획서 작성 시에는 이를 참고하여 「의료기기법 시행규칙」 제20조제2항에서 정한 임상시험 계획서에 포함되어야 할 20가지 각 항목의 내용에 맞게 귀 회사의 제품 특성 및 임상시험 디자인 등을 고려하여 작성해 주시기 바랍니다.
- ▶ 아울러, 이 가이드라인의 4개 분야별 작성 예시는 해당 분야의 전반적인 내용을 모두 기재한 것은 아니며, 일부의 내용으로 제한하여 예시를 기술한 것이므로 귀 회사의 제품 특성 등에 따라 보강하여 작성하시기 바랍니다.
- ▶ 의료기기 임상시험계획 승인신청서는 「의료기기법 시행규칙」 제 20조(임상시험계획의 승인 등)제1항을 참고하시어, 별지 제19호 서식(전자문서로 된 신청서 포함)을 이용하여 작성하시면 됩니다.
- ▶ 의료기기 임상시험계획승인 신청 시에는 별지 제19호 서식(전자문서로 된 신청서 포함)의 신청서 및 신청서 하단에 기재된 첨부서류와 함께 「의료기기법 시행규칙」 제20조(임상시험계획의 승인 등) 제2항 제1호부터 제20호까지의 각 항목 내용이 포함된 임상시험계획서를 제출하시면 됩니다.

본 가이드라인은 체외진단용 의료기기의 임상시험계획서 작성 시 포함되어야 하는 20가지 항목에 대하여 작성 방법 및 참고할 만한 사항 등에 대해 구체적이고 알기 쉽게 예시를 들어 설명한 것으로서 체외진단용 의료기기 시장에서 많은 분야를 차지하는 대표적인 4개 분야(분자진단, 미생물, 면역화학, 면역조직화학)로 구성하여 임상시험계획서 작성방법 등에 대해 설명하였습니다. 다만, 본 가이드라인은 현재까지의 경험과 과학적 사실을 근거로 작성된 바, 새로운 과학적 사실이 밝혀지거나 관련 규정이 개정될 경우 추후 변경될 수 있습니다.

또한, 본 가이드라인은 체외진단용 의료기기 임상시험계획서 작성에 따른 일반적인 해석을 기술하고 있는 것으로서 대외적으로 법적 효력이 있는 사항이 아니며, 개별 사항에 따라 다르게 해석할 수 있음을 알려드립니다.

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

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

전화번호: 043-230-0473~6

팩스번호: 043-230-0470

I. 개 요

1. 배경 및 목적

체외진단용 제품의 관리체계 일원화를 위하여 2014년 5월 「의료기기법 시행규칙」이 일부 개정되었으며 체외진단분석기용 시약 관리의 경우, 잠재적 위해성이 높은 4등급부터 연차적으로 허가 관리가 이뤄졌고 2012년 1월부터는 4등급, 2013년 1월부터는 3등급, 2014년 1월부터는 1등급 및 2등급, 즉 개인에게 낮거나 중등도의 위해성을 가지거나 공중보건에 미치는 잠재적 위해성이 낮은 모든 체외진단분석기용 시약의 허가가 의무화되었다.

또한, 약사법에서 관리되던 체외진단용 의약품이 「의료기기법 시행규칙」의 개정(14.5.9)에 따라 의료기기로 전환(14.11.10)되면서 체외진단용 의료기기로 관리가 일원화 되었다.

식품의약품안전처에서는 민원의 편의를 위하여 허가 심사 관련 해설서 및 기술 문서 작성 가이드라인 등을 제공하고 있으나, 여러 분류의 체외진단용 의료기기(시약)의 허가 관련 문서 작성에 민원인들은 어려움을 호소하고 있다. 이런 산업계의 요구를 반영하면서 복잡하고 위해도가 높은 체외진단용 의료기기(시약)가 많이 개발되는 실정에 맞춰 평가자 뿐 아니라 업계에 유용한 임상시험계획서 작성 가이드라인이 필요한 실정이다.

또한, 체외진단용 의료기기(시약)의 경우, 과학 기술의 발달에 따라 신규 종목의 추가나 개정이 빠른 편이다. 2012년의 조사에 따르면 전세계적으로 면역화학(면역 및 임상화학분야) 진단 분야가 체외진단 시장에서 가장 많은 부분을 차지하였으며 그 다음으로는 현장검사 그리고 분자진단, 혈액, 임상미생물, 혈액응고 순으로 시장이 형성되고 있다.

미국의 FDA에서도 체외진단 제품을 평가하는 Office of In vitro Diagnostics and Radiological Health에도 이런 다양한 체외진단 제품의 평가를 위한 분과가 화학 및 독성 기기, 면역 및 혈액 기기, 미생물 기기 등으로 구분되어져 있다. 더불어 분자 진단 분야가 급속도로 성장하고 있어 우리나라도 이러한 다양한 분야에 적합한 체외진단용 의료기기(시약)에 대한 평가가 필요한 실정이다.

현재, 체외진단용 의료기기(시약)의 경우 의료기기법 시행규칙에 따라 제조(수입) 허가 및 심사가 이루어지고 있다. 체외진단용 의료기기(시약)의 기술문서 등 심사 제출자료, 임상시험계획의 승인, 제조 및 품질관리 적합성 인정, 등급분류 및 지정에 관한 기준이 「의료기기법 시행규칙」에 포함되어 있다.

식품의약품안전처에서 2014년 의료기기 임상시험계획 승인현황을 조사한 결과, 총 승인 건수는 63건이었으며, 그 중 체외진단용 시약류는 13%를 차지한 8건으로 외국의 연간 임상시험에 비해 낮은 수를 보이고 있지만 앞으로는 체외진단용 제품의 수입, 수출이 늘어나고 있고 과학기술의 발달로 인한 첨단화, 다양화가 가속되는 상황에서 체외진단용 의료기기(시약)에 대한 임상적 성능 평가의 수요는 날로 증가하고 있어 이와 관련하여 체외진단용 의료기기(시약)의 허가 심사를 지원하고 원활히 심사를 시행하기 위해 임상적 성능 평가를 위한 체외진단용 의료기기 임상시험계획서 가이드라인의 개발이 절실한 실정이다.

이에, 「의료기기법 시행규칙」 제20조(임상시험계획의 승인 등)제2항에 근거하여 체외진단용 의료기기(시약)의 임상시험계획서 작성 가이드라인을 제안하고자 한다.

2. 용어의 정의

본 가이드라인에서 제시하는 용어의 정의는 「의료기기법 시행규칙」 별표3 의료기기 임상 시험 관리기준, 생명윤리 및 안전에 관한 법률, 의료기기 허가신고심사 등에 관한 규정, 의료기기 임상시험계획 승인에 관한 규정, 의료기기 임상시험기관 지정에 관한 규정, 의료기기 임상시험 기본문서 관리에 관한 규정에 포함된 용어 및 용어의 정의 중 일부를 발췌하였으며 의료기기법 또는 생명윤리 및 안전에 관한 법률에 포함되지 않은 용어는 진단검사의 학용어집(대한진단검사의학회)을 바탕으로 작성되었습니다.

- 1) 체외진단용 의료기기: 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.
- 2) 임상시험(Clinical Trial): 임상시험에 사용되는 의료기기의 안전성과 유효성을 증명하기 위하여 사람을 대상으로 시험하거나 연구하는 것을 말한다.
- 3) 다기관임상시험(Multicenter Trial): 하나의 임상시험계획서에 따라 둘 이상의 임상시험기관에서 수행되는 임상시험을 말한다.
- 4) 비임상시험(Nonclinical Study): 사람을 대상으로 하지 않는 생의학적 연구를 말한다.
- 5) 임상시험계획서(Protocol): 해당 임상시험의 배경이나 근거를 제공하기 위해 임상시험의 목적, 대상, 시험(연구)방법론, 통계적 고려사항, 관련 조직 등을 기술한 문서를 말한다.
- 6) 임상시험 변경계획서(Protocol Amendment, 이하 “변경계획서”): 임상시험계획서의 내용을 변경하거나 임상시험계획서의 불명료한 부분을 명확하게 다시 기술한 문서를 말한다.
- 7) 증례기록서(Case Report Form, CRF): 개개 피험자별로 임상시험계획서에서 요구한

정보를 기록하여 임상시험 의뢰자(이하 “의뢰자”라 한다)에게 전달할 목적으로 인쇄하거나 전자문서화한 문서를 말한다.

8) 임상시험결과보고서(Clinical Trial/Study Report, 이하 “결과보고서”): 임상시험에서 얻은 결과를 임상적·통계적 측면에서 통합하여 기술한 문서를 말한다.

9) 시험자(investigator): 시험책임자, 시험담당자, 공동연구자, 임상시험조정자 및 통계담당자를 말한다.

(*통계담당자는 임상통계, 의학통계 등 통계관련 전공과 통계 관련 교육 등을 이수한 사람 중 의료기기 임상시험에서 통계업무를 실시한 경험을 갖춘 통계전문가임)

10) 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.

11) 이상사례(adverse event): 임상시험 중 피험자에서 발생한 모든 의도하지 않은 증후(症候, sign, 실험실 실험 결과의 이상 등을 포함한다), 증상(症狀, symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용 의료기기와 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

12) 의료기기이상반응(Adverse Device Effect, ADE): 임상시험용 의료기기로 인하여 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용 의료기기와의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

13) 중대한 이상사례, 의료기기이상반응(Serious AE·ADE): 임상시험에 사용되는 의료기기로 인하여 발생한 이상사례 또는 의료기기이상반응 중에서 다음의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다.

- (1) 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
 - (2) 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
 - (3) 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
 - (4) 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
- 14) 예상하지 못한 의료기기이상반응(Unexpected Adverse Device Effect): 임상시험자 자료집 또는 의료기기의 첨부문서 등 이용 가능한 의료기기 관련 정보에 비추어 의료기기이상반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.
- 15) 임상시험피험자(Subject/Trial subject, 이하 “피험자”): 임상시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상시험에 참여하는 사람을 말한다.
- 16) 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, 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.
- 17) 인체유래물: 인체로부터 수집하거나 채취한 조직, 세포, 혈액, 체액 등 인체 구성물 또는 이들로부터 분리된 혈청, 혈장, 염색체, DNA, RNA, 단백질 등을 말한다.
- 18) 잔여검체: 의료기관에서 진단 또는 치료 목적으로 사용하고 남아 있거나 특정한 연구 목적으로 채취되어 사용하고 남은 인체에서 유래한 검체 중 다른 목적으로 2차적으로 사용할 것에 대하여 검체제공자로부터 포괄적인 동의를 받은 검체를 말한다.

- 19) 익명화: 개인식별정보를 영구적으로 삭제하거나, 개인식별 정보의 전부 또는 일부를 해당 기관의 고유식별기호로 대체하는 것을 말한다.
- 20) 피험자식별코드(Subject Identification Code): 피험자의 신원을 보호하기 위하여 시험책임자가 각각의 피험자에게 부여한 고유 식별기호로서, 시험책임자가 이상사례 또는 그 밖의 임상시험 관련 자료를 보고할 경우 피험자의 성명 대신 사용하는 것을 말한다.
- 21) 눈가림(Blinding/Masking)이란 임상시험에 관여하는 사람 또는 부서 등이 배정된 치료법에 대해 알지 못하도록 하는 절차를 말한다.
- 22) 무작위배정(Randomization): 임상시험 과정에서 발생할 수 있는 뒤흔림(bias)을 줄이기 위해 확률의 원리에 따라 피험자를 각 치료군에 배정하는 것을 말한다.
- 23) 근거자료(Source Data): 임상시험을 재현 또는 평가하는 데 필요한 관련 임상 소견, 관찰 및 그 밖의 행위 등이 기록된 원본 또는 원본의 공식 사본에 담겨 있는 모든 정보를 말한다.
- 24) 근거문서(Source Document): 병원기록, 의무기록, 피험자기록, 메모, 병리검사 결과, 피험자일기, 평가점검표, 의료기기 불출 기록, 자동화 검사기기에 기록된 자료, 검사인증서 및 그 공식 사본, 마이크로피쉬(microfiches), 마이크로필름, 방사선학적 검사자료, 자기테이프, 병리검사실 기록자료 등과 같이 근거자료를 담고 있는 모든 문서(전자문서를 포함한다)·자료 및 기록을 말한다.
- 25) 임상시험 기본문서(Essential Document, 이하 “기본문서”): 임상시험의 수행과 그로부터 얻은 자료의 품질에 대한 개별적 또는 전체적 평가에 사용되는 모든 문서(전자문서를 포함한다)를 말한다.
- 26) 임상시험자자료집(Investigator’s Brochure): 임상시험용 의료기기와 관련된 임상 정보 및 비임상 정보를 정리하여 시험자에게 제공하는 자료집을 말한다.
- 27) 임상적 민감도: 특정 질환을 가지고 있는 사람들 중 검사 결과과 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)와 동의어다.

28) 임상적 특이도: 특정 질환을 가지고 있지 않은 사람들 중 검사 결과와 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)와 동의어다.

29) 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 결과 간의 일치도. 정밀도는 무작위 오차의 분포에만 의존하며, 참값 또는 특정값과 관련이 없다.

30) 정확도(Accuracy): “측정치”와 “참”값 사이의 일치도 평가. 정확도로부터 벗어나는 것에 관해 정량화 가능하며, 계통오차 또는 바이어스로 표현된다.

31) 양성우도비: 참고표준(절대표준)이 양성일 때 검사가 양성일 확률과 참고표준(절대표준)이 음성일 때 검사가 양성일 확률의 비.

- 양성우도비는 표적 질환을 가진 대상이 양성 결과를 가지는 경우가 표적 질환을 가지지 않는 대상에서 양성결과를 보이는 경우보다 몇 배나 많은지를 설명한다 [절대 표준값이 있을 때의 민감도에 대한 위양성의 비, (민감도/(1-특이도))].

32) 양성예측도 (Positive predictive value, PPV): 표적 질환(참고표준 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 이용

될 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.

33) 음성우도비: 참고표준(절대표준)이 양성일 때 검사가 음성일 확률과 참고표준(절대표준)이 음성일 때 검사가 음성일 확률의 비.

- 대상 질환에 이환된 환자에서 음성검사결과를 보일 비율과 대상 질환을 가지지 않은 환자에서 같은 음성검사결과를 보일 비율 $[(1 - \text{민감도}) / \text{특이도}]$.

34) 음성예측도 (Negative predictive value, NPV): 음성 검사 결과를 보이는 환자가 질환이 없거나 검사가 감지하도록 고안된 다른 특징을 가지지 않을 우도. 정량 검사가 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.

$$[NPV = \text{진음성결과} / (\text{진음성결과} + \text{위음성결과})]$$

35) 참고표준(Reference standard): 진단하고자 하는 질병이나 특정 상태의 유무를 확인하기 위해 사용되는 최선의 방법(관심 조건이나 특징의 있음 또는 없음을 결정하는 가능한 최고의 검사방법).

가. 참고표준은 단일 검사방법 또는 다수의 검사방법과 기술을 조합한 것으로 임상 추적조사를 포함한다.

나. 참고표준은 분석 시스템의 진보로 발전할 수 있으며, 주어진 상황에서 규제 기관의 참고표준과 다를 수 있다.

36) 간섭(Interference): 분석 물질의 농도나 강도가 명백함에도 검출시약이나 신호 자체에 비특이적으로 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.
- 37) 교차반응(Cross-reactivity): 항원 이외에 공유되거나 유사한 또는 동일한 항원 결정기를 가진 항원과 항체와 특이적으로 반응하는 현상
- 38) 대조물질(Control / Control material): 정도 관리를 위해 이용되는 기기, 액체, 또는 동결건조 물질
- 39) 바이어스(Bias): 검사 결과의 예상치와 허용된 기준치 사이의 차이
- 40) 분석물질(Analyte): 검사실이 수행하는 검사의 물질 또는 구성요소
- 41) 역가(Titer): 주어진 시스템에서 정해진 결과를 내는데 필요한 희석율에 상당하는 수치 또는 방사면역측정법에서 주어진 조건하에 방사표지 분석물질의 특정 백분율이 결합하는 항체의 희석(역가는 주로 분석물질 농도에 비례한다.)
- 42) 위양성 결과(False-positive result / False positive, FP): 질병이나 증상이 없는 상태에서 이를 시사하는 양성검사결과
- 43) 위음성 결과 (False-negative result / False negative, FN): 질병이나 증상이 없는 상태에서 이를 시사하는 음성검사결과
- 44) 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.
- 45) 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.

46) 최소검출한계(LoD, Limit of Detection): 검출될 수 있는 분석 물질의 최소량

47) 반응성(Reactivity): 항원 혹은 항체가 다른 물질과 결합하는 것에 대한 정성적 평가

- 검사 결과를 보고할 때, 때때로 “양성(Positive)”과 동의어로 사용된다.

48) 분석적 특이도(Analytical specificity): 정량검사에서 측정하고자 하는 물질만 측정되고 검체 내 다른 물질은 측정되지 않는 분석법의 능력

49) 비특이도(Non-specificity): 분석하려는 물질 외에 다른 물질과 항원이 반응하는 정도

- 보통 분석물질이 아닌 물질에 결합하고 반응하는 항체, 효소, ionophore, 시약에 의해 발생한다.

50) 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

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.

51) 직선성(Linearity): 실험 검체에 있는 분석물질의 농도[양]에 정비례하는 결과를 제공할 수 있는 능력

- 52) 재조합 항원 (Recombinant-derived antigens): 유전물질을 다른 숙, 종 또는 개체에 넣어서 만들어낸 펩타이드 또는 단백질
- 53) 재현성(Reproducibility): 다른 측정조건에서 수행된 동일한 측정물의 결과값 사이의 일치도의 근접성
- 54) 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.
- 55) 측정가능범위(Analytical measurement range, AMR): 일상적인 측정 과정의 일부가 아닌 회석, 농축, 또는 기타 전처리 없이 어떤 검사법이 검체에서 직접 측정할 수 있는 분석물질 값의 범위
- 56) 판정기준치(Cut-off value): 결과가 임상적 또는 분석적 결정점(Decision point)의

위 또는 아래에 있는지(양성 또는 음성) 결정하는데 사용되는 측정물질의 정량값

- 57) 항원(Antigen): 생체에 대한 면역반응을 유도하여 생산된 항체와 특이적으로 반응하는 성질의 물질
- 58) 항체(Antibody): 면역계 내에서 항원의 자극에 의하여 혈청이나 조직에 만들어지는 물질
- 면역원 노출에 반응하여 B림프구에서 생산되는 특이 면역글로불린으로 면역원(immunogen)과 결합한다.
- 59) 혈청전환(Seroconversion): 의문되는 감염원에 대한 환자 혈청 내 항체 검사가 음성에서 양성으로의 전환
- 60) 확진검사(Confirmation test); 선별검사와는 다르며 특이도가 더 높은 생리 화학적 방법에 기반하여 양성 선별검사 결과를 확진하는데 사용되는 검사
- 확진검사는 정량검사로 실시하며, 최종적으로 검체가 양성 또는 음성으로 보고될지 결정한다.

II. 가이드라인

1

체외진단용 의료기기 임상시험계획서 항목별 작성 가이드

의료기기법 제10조(임상시험계획의 승인 등) 및 의료기기법 시행규칙 제20조(임상시험계획의 승인 등)제2항 규정에 따르면 임상시험계획서에 포함되어야 할 사항은 다음과 같다.

1. 임상시험의 제목
2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지
3. 임상시험의 책임자·담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명
4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명
5. 임상시험을 하려는 자의 성명 및 주소
6. 임상시험의 목적 및 배경
7. 임상시험용 의료기기의 개요 (사용목적, 대상질환 또는 적응증을 포함한다)
8. 임상시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상시험에 참여하는 사람(이하 "피험자"라 한다)의 선정기준·제외기준·인원 및 그 근거
9. 임상시험기간
10. 임상시험방법(사용량·사용방법·사용기간·병용요법 등을 포함한다)
11. 관찰항목·임상검사항목 및 관찰검사방법
12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항
13. 중지·탈락 기준
14. 유효성의 평가기준, 평가방법 및 해석방법 (통계분석방법에 따른다)
15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준·평가방법 및 보고방법
16. 피험자동의서 서식
17. 피해자 보상에 대한 규약
18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항
19. 피험자의 안전보호에 관한 대책
20. 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

1. 임상시험의 제목

임상시험에 사용되는 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 성능 및 유효성을 증명하고자 하는 목적을 알 수 있도록 명확히 기재한다.

[작성 시 참고사항] 불명확하거나 광범위한 용어의 사용을 자제하고 임상시험용 의료기기의 성능 및 유효성을 증명하고자 실시하는 임상시험 목적(임상적 민감도, 임상적 특이도, 상관성 등)을 알 수 있도록 구체적이고 분명하게 기술되어야 한다. 체외진단용 의료기기(시약)의 경우 사용목적은 질병의 진단, 진단보조, 선별, 모니터링, 예측, 치료반응의 예측 등이며 이를 기술하도 하며 대상이 되는 피험자군이 있는 경우 특정 질환자나, 특정 검사 결과의 양성 등으로 명시하도록 한다.

<예시 : 00질환이 의심되는 환자의 00검체에서 00마커의 정량분석을 통하여 00질환의 진단을 보조하기 위해 000(시험군)와 000(대조군)의 임상적 민감도와 임상적 특이도를 00 평가하는 00기관, 00설계, 00에 관한 후향적(또는 전향적) 확증 임상시험>

2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지

실시하는 임상시험기관의 기관명, 소재지, 연락처 등 필수 정보사항을 기재한다.

<예시>

기관명	소재지	전화	팩스
△△ 대학교병원	서울특별시 △△구 △△대로	02-△△△-△△△△	02-△△△-△△△△
■ ■ 대학교병원	부산광역시 ■ ■ 구 ■ ■ 대로	051-■ ■ ■-■ ■ ■ ■	051-■ ■ ■-■ ■ ■ ■

3. 임상시험의 책임자 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

시험책임자, 시험담당자 등 해당 임상시험에 참여하는 시험자의 소속, 성명, 전공, 직책, 연락처 등 정보사항을 기술하며, 시험책임자의 경력도 간략히 기술한다. 다기관 임상시험으로 진행되는 경우 임상시험조정자의 정보사항을 추가 기재하며, 통계담당자나 유효성 평가자가 별도로 있는 경우 해당 전문가의 정보사항을 추가 기재한다.

[작성 시 참고사항] 시험책임자는 임상시험기관에서 임상시험 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람으로서, 전문지식과 윤리적 소양을 갖추고 해당 의료가기의 임상시험을 실시하기에 충분한 경험이 있는 자로 선정하며, 시험담당자는 시험책임자의 업무 위임 및 감독 하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사 및 그 밖의 임상시험에 관여하는 사람으로 선정한다. 그 밖의 해당 임상시험에 참여하는 공동연구자(시험담당자), 통계담당자 등이 있는 경우 이들의 자격 등을 확인할 수 있는 정보사항을 추가 기재하고, 다기관 임상시험의 경우 각 임상시험기관의 적절한 임상시험 수행을 위해 각 임상시험기관 및 시험자들의 의견을 조정하기 위한 조정위원회를 설치하여 임상시험조정자를 선정할 수 있으므로 임상시험조정자가 선정된 경우 해당 조정자의 정보사항을 추가 기재한다.

3.1 시험책임자

<예시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
김■■■	△△대학교병원	△△학	교수(진단검사의학과 전문의)	02-△△△-▽▽▽▽

3.2 시험담당자

<예시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
이△△	△△대학교병원	△△학	전공의(진단검사의학과)	02-△△△-△△△△
박○○	△△대학교병원	▷▷학	임상의(내과)	02-△△△-○○○○

3.3 공동연구자(해당 임상시험에 공동연구자로 참여하는 시험담당자를 기재)

<예시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
최△△	△△대학교병원	△△학	부교수(진단검사의학과)	02-△△△-△△△△
윤○○	△△대학교병원	▷▷학	부교수(병리과)	02-△△△-○○○○

3.4 통계담당자(해당 임상시험에서 통계업무를 수행하는 통계전문가를 기재)

<예시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
홍△△	△△대학교	△△학	부교수(임상통계학교실)	02-△△△-△△△△

3.5 임상시험조정자(다기관 임상시험 진행 시 해당 임상시험의 총괄 조정자가 있는 경우)

<예시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
권△△	▼▼대학교	△△학	교수(진단검사의학과 전문의)	02-○○○-△△△△

4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

임상시험기관에서 임상시험용 의료기기를 보관, 관리하는 임상직, 의료기사 또는 간호사 등으로서 해당 임상시험기관의 장이 지정한 의료기기관리자를 말하며, 의료기기관리자의 소속, 성명, 전공, 직책, 연락처 등 정보사항을 기술한다.

다만, 해당 임상시험의 특성으로 인해 시험책임자의 요청이 있는 경우 임상시험 심사위원회의 (IRB) 의견을 들어 시험책임자 또는 해당 임상시험에 참여하는 시험담당자로 하여금 임상시험용 의료기기를 관리하게 할 수 있으며, 이 경우엔 해당 임상시험에 한해 별도의 의료기기관리자를 IRB에서 승인하여 지정해 준 확인 근거자료를 제시하여야 한다.

4.1 의료기기 관리자

<예시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
강 △ △	△ △ 대학교병원	△ △ 학	의공기사(의공학교실)	02-△△△-△△△△

5. 임상시험을 하려는 자의 성명 및 주소

임상시험을 하려는 자는 임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임이 있는 자로서 일반적으로 해당 임상시험용 의료기기의 제조업체 또는 수입업체 대표자에 해당하며, 임상시험의뢰자가 된다. 연구자 임상시험인 경우엔 해당 연구의 시험책임자가 대표자로서 임상시험의뢰자 역할과 책임을 갖게 된다. 임상시험의뢰자는 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준(제8호머목)에서 정하고 있는 임상시험모니터 요원을 지정(선정, 자격기준, 수행임무 등)하고, 해당자의 정보사항을 기술한다.

5.1 임상시험의뢰자

<예시>

회사명	대표이사	소재지	전화
(주) △ △ △	○ ○ ○	서울특별시 △△구 △△대로 ○○번지	02-△△△-△△△△

5.2 모니터요원

<예시>

회사명	성명	소재지	전화
(주) △ △ △	○ ○ ○	서울특별시 △△구 △△대로 ○○번지	02-△△△-▽▽▽▽

※ 임상시험수탁기관 (CRO: Contact Research Organization)에서 모니터 업무 등을 계약에 따라 실시하는 경우, 해당 수탁기관의 정보사항(회사명, 대표자, 소재지, 전화번호 등)을 기재한다.

6. 임상시험의 목적 및 배경

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)를 이용하여 임상시험을 실시하게 된 배경(해당 제품의 개발경위 및 작용원리, 설계 또는 디자인 특성, 원자재 및 화학적 구성요소 등 제품의 특성 포함)과 대상질환 또는 적응증 등이 포함된 임상시험의 목적과 해당 제품의 사용범위를 알 수 있도록 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 구체적이고 명확히 기술한다. 아울러, 임상시험의 목적 및 배경으로 기술한 내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

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

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 안전성과 유효성을 평가하고자 하는 임상시험 목적에 맞게 해당 제품의 측정원리 및 방법 등을 기술하고 이를 이용하여 대상질환 또는 적응증 등 사용목적에 알 수 있도록 구체적이고 명확하게 임상시험용 의료기기 제품의 개요를 기술한다. 아울러, 해당 제품관련 국내외 사용현황, 자사 또는 타사에서 이미 허가된 유사제품에 대한 정보 사항 등을 기술하며, 개요에 기술한 해당 제품의 사용목적, 대상질환 또는 적응증 등 기술내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

8. 임상시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상시험에 참여하는 사람(이하 "피험자"라 한다)의 선정기준·제외기준·인원 및 그 근거

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 안전성과 유효성을 평가하고자 하는 임상시험 목적에 맞게 피험자(검체)로 선정한 기준과 제외의 기준은 연령, 인종, 성별, 질환 등을 고려하여 윤리적, 의학적 타당성을 바탕으로 제시해야 하며, 시험군과 대조군을 포함한 피험자(검체)수 및 그 근거를 통계학적 방법에 따라 명확히 설정하여 기술한다. 검체를 이용한 임상시험의 경우, 피험자 선정기준 및 제외기준에 해당하는 검체종류(혈청, 혈장, 소변 등)를 명확히 설정하고, 감사목적, 유통을 등을 고려한 목표피험자(검체)수(양성검체 00례, 음성검체 00례)로 산출한 근거 및 통계적용 방법(산출공식 포함) 등을 명확히 기술되도록 추가적인 고려가 필요하며, 선정 및 제외 기준, 시험군 및 대조군 산정 인원수(검체수) 등 관련 통계식 적용방법 등 기술내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

9. 임상시험기간

임상시험계획승인일로부터 임상관찰, 시험수행, 결과분석, 통계처리, 결과보고서 작성 등을 고려하여 해당 임상시험에서의 기간을 구체적으로 설정하여 기술한다.

<예시>

임상시험계획승인일로부터 12개월

시험기간(월차)	2개월	4개월	6개월	8개월	10개월	12개월
검체 수집						
임상관찰 및 시험수행						
결과분석 및 통계처리						
결과 보고서 작성						

※ 이상반응 조사를 실시하는 경우, 해당 시험기간(월차) 및 개월표에 추가 기재

10. 임상시험방법(사용량·사용방법·사용기간·비용요법 등을 포함한다)

임상시험의 목적에 맞게 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 사용량, 사용방법(검체 수집 및 저장보관 등, 검사 전 준비사항(검체준비, 운송 등), 검사과정, 결과판정 및 해석(결과판정 시 주의사항 포함), 정도관리 등) 및 평가 절차, 사용기간 등을 구체적으로 기술한다. 대조군 및 확인군, 비용요법이 있는 경우 임상시험용 의료기기의 사용방법 기술 형태와 마찬가지로 개별 기술하며, 해당제품을 대조군 및 확인군으로 선정한 사유 및 근거를 포함한다. 아울러, 해당 제품을 통해 측정(검출)하고자 하는 지표에 따라 적용된 측정원리 및 측정방법을 기술하고, 잔여검체를 이용한 임상시험의 경우, 잔여검체 고유번호 부여 등 개인정보 익명화 방법을 기술하고, 임상시험의 설계방법(무작위배정, 단일 또는 이중눈가림, 교차설계 또는 병행설계 등)의 특성이 있는 경우 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 구체적이고 명확히 기술한다. 상기의 기술한 내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부 자료로서 이를 제출한다.

[작성 시 참고사항] 임상시험방법을 기술하기 위해서는 임상시험의 설계가 필요하다. 따라서, 임상시험의 설계는 임상시험을 통해 얻고자 하는 결과를 과학적으로 뒷받침해줄 수 있는 임상시험의 계획

단계로써 해당 임상시험의 목적(진단)에 맞도록 설계되어야 하며, 체외진단용 의료기기(시약)의 임상적 성능 평가를 통해 얻고자 하는 목적에 따라 설계 시 다음의 사항을 고려할 필요가 있다.

- 1) 체외진단용 의료기기(시약)가 측정하는 값 또는 물질
- 2) 체외진단용 의료기기(시약)의 검사목적, 결과값 보고
- 3) 검체의 종류, 보관 및 저장, 검체의 유래
- 4) 체외진단용 의료기기(시약)의 사용자
- 5) 체외진단용 의료기기(시약)의 사용 적응증 등 사용목적
- 6) 체외진단용 의료기기(시약)의 대상질환, 대상환자군
- 7) 임상시험 설계방법(선정된 검체의 무작위 배정 등 배정방법), 설계방법(병행, 교차, 대응쌍 등), 가설검증방법(우월성, 비열등성, 동등성 등) 등

11. 관찰항목 · 임상검사항목 및 관찰검사방법

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 성능 및 유효성 평가를 위하여 측정하는 변수를 구체적으로 명확히 기술하며, 관찰항목 및 임상검사항목, 관찰검사방법(선정검체 피험자 식별코드 부여, 임상평가, 이상반응조사, 관찰항목별 평가도구, 평가방법 등) 및 결과판정 방법을 해당 임상시험방법의 진행순서대로 기재하되, 대조군 및 확인군이 있는 경우 해당 임상시험용 의료기기(시험군)의 기술 형태와 마찬가지로 대조군 및 확인군 해당 항목별로 순서에 따라 개별 기술한다.

12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

해당 임상시험을 실시하는 동안 발생할 수 있는 부작용 및 사용시 주의사항(금기사항, 경고사항, 일반적 주의사항)을 상세하게 기재하되 대조군 및 확인군이 있는 경우 해당 임상시험용 의료기기(시험군)의 기술 형태와 마찬가지로 대조군 및 확인군 해당 항목별로 개별 기술한다. 검체를 이용한 임상시험의 경우 검체 채취 시 발생할 수 있는 피험자에 대한 부작용 및 주의사항을 포함하여 자세히 기술한다.

[작성 시 참고사항] 채혈을 통한 혈액검체 채취의 경우 통증, 신경손상, 어지럼증, 메스꺼움, 구토, 혈종, 출혈점(피부표면 아래에 적은 양의 출혈을 의미하는 작고 붉은 반점)과 같은 부작용 증세가 있을 수 있으며, 부작용에 따른 이상반응 조사(측정, 기록, 보고 등)에 대하여 구체적인 제시가 필요하다. 다만, 잔여검체를 이용하여 임상시험을 실시하는 경우 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없고, 해당 임상시험을 위해 추가적인 검체 획득이 없으므로 피험자에게 미치는 부작용은 없을 수 있으며, 이때에는 검체 보관 및 취급에 대한 주의사항을 기재할 수 있다.

13. 중지·탈락 기준

임상시험의 중지 및 탈락의 기준을 각각 제시하고, 해당 사항 및 관련 임상자료의 처리 방법을 명확히 기재해야 한다. 중지의 경우는 부작용, 이상반응 발생 등으로 인하여 임상시험을 진행할 수 없거나 임상시험의 진행이 피험자의 안전보호를 위협하여 그 진행을 멈춰야 하는 경우에 대해 기재하고, 탈락은 임상시험 진행 중 피험자의 요구 또는 중대한 임상시험계획서 위반, 검체손상(오염) 등의 이유로 임상시험이 완료되지 못하고 중도에 탈락되는 경우를 기재한다. 중지 및 탈락기준에 따른 각각의 처리방법을 포함(중지 및 탈락 기준에 대한 유효성 평가 통계 처리 시 그 산입여부와 검체 이용에 대한 중지 사유 등 임상시험자료의 처리방법 제시 포함)하여 자세히 기술한다.

14. 유효성의 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법에 따른다)

성능 평가기준은 해당 체외진단용 의료기기(시약)의 임상시험에 따른 유효성 평가에 사용된 모든 의료기기를 대상으로 실시하며, 일차 및 이차 유효성 평가변수의 근거가 되는 성능 평가기준을 제시한다. 성능 평가방법은 임상시험기간 동안 성능평가 기준(임상적 민감도, 임상적 특이도 제시 및 평가)에 따라 실시되는 구체적인 방법을 근거에 따라 제시해야 하며, 대조군이 설정된 경우 비교(대조)제품과의 상관성 평가방법 및 그에 대한 평가를 포함하여 구체적으로 명확히 기술한다. 성능 평가기준, 평가방법 및 해석방법에 적용된 통계분석 방법은 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 제시되어야 하며, 통계적 유의성이나 임상시험 목적에 타당하도록 결과해석 방법 등을 명확히 기술해야 한다.

[작성 시 참고사항] 통계적 설계 및 방법 그리고 분석 절차, 시료 개수, 통계적 유의 수준(level of significance)이나 검정력(power), 예상되는 중도탈락율(drop-out rate), 임상시험 결과에 적용

하기 위한 성공과 실패 기준(pass/fail criteria), 가능할 경우 중간분석 방법, 통계적 근거에 의한 임상시험 종료의 기준, 본 통계처리 계획으로부터 편차(deviation)가 발생할 경우 이에 대한 처리 방법, 분석을 위한 하위 그룹(subgroup)의 조건, 모든 데이터를 분석에 적용하기 위한 절차, 중도 탈락이나 취소한 데이터를 포함하여 오류가 있거나 사용하지 않거나, 과도한 데이터의 처리 방법 등이 본 항에서 확인되도록 기술한다.

<14.1 임상적 성능연구를 위한 통계적 설계 고려사항>

[작성 시 참고사항]

○ 임상적 성능평가 및 필수 요소

임상적 성능 연구는 분석적 성능평가 연구, 벤치 테스트 등과 같은 비확증적 연구, 문헌, 선행 경험 등에서 얻지 못한 체외진단 의료기기의 성능에 대한 확증하고, 대상 모집단에서 해당 의료기기의 위험과 이익에 대한 정보를 얻는데 목적을 두고 있다.

일반적으로 이러한 연구들은 임상적 참고 표준과 비교하여 어느 정도 연관성이 높은지를 측정하는 측도들에 따라 평가된다.

임상적 성능평가 연구의 설계를 위해서는 다음과 같은 정보의 설정 또는 확정이 필요하다.

- 1) 연구의 목적
- 2) 사용 목적: 검사목적(진단, 선별, 모니터링 등등)
- 3) 대상 모집단 (연령, 성별 등 외에, 임상적 상태도 포함) 및 시료의 형태: serum, plasma urine 등
- 4) 시험 기기의 특성: 기기 작동방법, 측정 시기, 측정 조건
- 5) 예상 되는 기기 성능 (예, 민감도, 특이도)
- 6) 대조 의료기기

추가적으로 시료 수집 및 처리 방법, 임상연구 기관, 통계적 디자인, 잠재적 위험 및 윤리적 문제에 대한 다양한 고려가 필요하다.

○ 임상적 성능평가 연구의 디자인의 종류

임상적 성능평가 연구 디자인은 잠재적인 편의를 최소화하는 가운데, 진단 의료기기의 특성에 대한 정보를 최대한 얻을 수 있도록 계획되어야 하는데, 진단 의료기기의 경우 임상적 성능평가는 관찰 연구와 중재적 연구의 형태 모두를 고려할 수 있다. 중재 연구 디자인은 1) 환자 관리를 위한 의사 결정에 확립된 방법이 없거나, 저장된 시료를 사용할 수 없거나, 저장된 시료로는 성능평가를 할

수 없을 경우 사용할 수 있으며, 2) 의료기기 개발자가 환자 및 임상적 결과에 영향을 확인하는 연구를 고려할 경우, 3) 진단 의료기기가 치료 관련 기기 또는 약품과 동시에 개발되는 과정에서는 적합한 방법이 될 수 있다.

관찰연구의 디자인은 아래와 같이 구분할 수 있다.

- 1) 단면연구
- 2) 경시적 연구
- 3) 후향적 연구
- 4) 전향적 연구
- 5) 전향-후향적 연구

저장된 시료의 모집과정에 따라 적절한 디자인을 선정할 수 있어야 한다.

관찰연구는 내재적으로 편이의 발생가능성이 매우 높기 때문에 주의가 필요한데, 특히 전향적 연구에서는 시료 또는 환자의 선정, 모집의 과정에 편이가 발생 가능성을 최소화 하는 절차가 필요하며, 후향적 자료에서는 시료의 선정, 모집 뿐만 아니라 다양한 편이 발생의 위험성을 고려하여야 한다.

○ 표준화된 검사 및 Gold Standard

진단 의료기기의 성능평가에 있어 표준화된 검사법의 유무, gold standard의 유무의 성능평가 연구의 디자인을 결정하는데 있어 필수 요건이 된다. 규제과학 측면에서 임상적 참고 표준은 목표 조건과 관련하여 연구대상자의 상태 입증하는데 있어 측정가능한 정확한 방법이라 할 수 있는데, 단일 검사를 통해 또는 여러 검사를 종합하여 확인할 수 있다.

참조 표준과 관련하여서는 아래와 같이 구분할 수 있다.

- 1) 확립되고, 표준화된 검사
- 2) 확립되었으나, 표준화 되지 않은 검사
- 3) 새로운 검사

만약 연구 의료기기의 참조 표준이 확립되어 있지 않거나, 표준화된 검사법이 아닐 경우 임상시험 계획서 평가 및 승인업무 담당 부서와 사전 논의를 통하여 확정하는 것을 권고한다.

임상적 성능평가 연구의 주목적을 달성하기 위해서는 참고표준을 사용하는 비교 연구가 유일한

방법이므로 만약 표준화되거나 인정될 수 있는 참고표준이 없다면 임상적 성능평가는 일치도 평가 연구로 제한된다. 일치도 평가 연구에서는 진단 기기의 정확성을 추정할 수 없게 된다.

○ 통계적 디자인에서의 고려사항

임상적 성능평가를 위해 통계적 고려사항이 계획서에 명시되어야 하는데 통계적 계획을 수행할 때 고려해야할 주요한 내용은 다음과 같다.

- 1) 통계적 유의성 및 검정력
- 2) 적절한 연구대상자의 크기
- 3) 적절한 연구대상자의 포함/제외기준
- 4) 적절한 시료/표본의 포함/제외 기준
- 5) 편의 최소화 방법 (selection, spectrum, verification bias 등등)
- 6) 재검사 시행 기준
- 7) 분석자료 제외 기준
- 8) 분석 방법론
- 9) 임상적으로 관련있는 성능에 대한 특성

이중 적절한 연구대상자의 크기의 결정은 연구의 디자인 및 성능평가 측도, 비교 대상군 여부, 참고표준의 존재 여부등에 따라 다양하므로 적절한 연구대상자 크기 추정 방법을 선정하여 추정하여야 한다.

○ 맹검의 유지 및 임상자료 취급

진단 의료기기의 성능평가에 있어 맹검의 유지는 일반적인 치료 의료기기의 맹검 유지 과정보다, 복잡하고, 편의 발생의 위험이 매우 높다. 특히 전향적 연구의 경우, 연구대상자의 모집 및 선정, 시료 측정 및 검사과정, 대조 진단 기기의 측정 및 검사 과정에서 중요 정보가 노출될 가능성이 매우 높기 때문에 임상연구 일련의 과정에서 맹검 유지를 위한 절차적 장치를 마련하여야 한다.

만약 후향적 시료를 이용하는 연구의 경우 저장된 시료뿐만 아니라 임상 결과자료, 피험자의 질병 관련 정보들을 추출하여 사용되기 때문에 임상 자료의 관리 또한 맹검 유지를 위하여 중요한 관심 대상이 된다.

<진단법의 검체수(연구대상자) 산정(크기)의 추정 공식 예시>

검사법	측도	가설	검체수(연구대상자) 산정(크기) 공식	비고
단일 진단법	민감도 또는 특이도	$H_0 : TPR = TPR_0$ $H_1 : TPR = TPR_1$	$N_D = \frac{(Z_{\alpha/2} \sqrt{TPR_0(1-TPR_0)} + Z_{\beta} \sqrt{TPR_1(1-TPR_1)})^2}{(TPR_0 - TPR_1)^2}$	특이도는 FPR로 변경
단일 진단법	민감도 및 특이도	$H_0 : TPR = TPR_0$ or $FPR = FPR_0$ $H_1 : TPR = TPR_1$ and $FPR = FPR_1$	$N_D = \frac{(Z_{\alpha/2} \sqrt{TPR_0(1-TPR_0)} + Z_{\beta} \sqrt{TPR_1(1-TPR_1)})^2}{(TPR_0 - TPR_1)^2}$ $N_{ND} = \frac{(Z_{\alpha/2} \sqrt{FPR_0(1-FPR_0)} + Z_{\beta} \sqrt{FPR_1(1-FPR_1)})^2}{(FPR_0 - FPR_1)^2}$	
단일진단법	AUC	$H_0 : AUC = AUC_0$ $H_1 : AUC = AUC_1$	$N_D = (kvar_D + var_{ND}) \left(\frac{Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}}{AUC_1 - AUC_0} \right)^2$ $var_D = \int_0^1 (ROC(t))^2 dt - AUC^2$ $var_{ND} = \int_0^1 (ROC^{-1}(t))^2 dt - (1 - AUC)^2$	var_D, var_{ND} 는 binormal 모형에서 정규 분포의 모의자료로 추정
짝진 경우	민감도 및 특이도-우월성	$H_0 : TPR_1 / TPR_2 = \delta_{T0}$ or $FPR_1 / FPR_2 = \delta_{F0}$ $H_1 : TPR_1 / TPR_2 = \delta_{T1}$ and $FPR_1 / FPR_2 = \delta_{F1}$	$N_D = \left\{ \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})}{\log(\delta_{T1}/\delta_{T0})} \right\}^2 \frac{(\delta) T1 + 1}{\delta_{T1}} \frac{TPPR_2 - 2TPPR}{TPR_2^2}$ $N_{ND} = \left\{ \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})}{\log(\delta_{F1}/\delta_{F0})} \right\}^2 \frac{(\delta) F1 + 1}{\delta_{F1}} \frac{FPPR_2 - 2FPPR}{FPR_2^2}$ $TPPR = P(Y_1 = 1 \text{ and } Y_2 = 1 \mid D = Yes)$ $FPPR = P(Y_1 = 1 \text{ and } Y_2 = 1 \mid D = No)$	
독립인 경우	민감도 및 특이도 - 우월성	$H_0 : TPR_1 / TPR_2 = \delta_{T0}$ or $FPR_1 / FPR_2 = \delta_{F0}$ $H_1 : TPR_1 / TPR_2 = \delta_{T1}$ and $FPR_1 / FPR_2 = \delta_{F1}$	$N_D = \left\{ \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})}{\log(\delta_{T1}/\delta_{T0})} \right\}^2 \frac{1 + \delta_{T1} - 2\delta_{T1}TPR_2}{\delta_{T1}TPR_2^2}$ $N_{ND} = \left\{ \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})}{\log(\delta_{F1}/\delta_{F0})} \right\}^2 \frac{1 + \delta_{F1} - 2\delta_{F1}FPR_2}{\delta_{F1}FPR_2^2}$	

* N_D : 질환 양성 연구대상자 크기, N_{ND} : 질환 음성 연구대상자 크기, k : 질환 양성 연구대상자와 음성 연구대상자 크기의 비

* 위의 예시는 진단법에서 사용되는 주요한 설계에서 사용될 수 있는 연구대상자의 크기를 예시로 제시하고 있음. 이외에 다양한 방법이 제시되어 있으므로, Zhou, Obuchowski, McClish (2011) Statistical Methods in Diagnostic Medicine, 2nd ed, Wiley 또는 Pepe (2003) The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction, Oxford Press. 등 참고.

<14.2 임상시험계획서 및 결과보고서에서의 통계 오류 사례>

1) 임상시험계획서의 통계 오류 사례

- 가. 시험군과 대조군으로의 할당 계획을 미기술 또는 명확하고 자세히 기술하지 않은 경우
- 나. 1차 및 2차 평가변수를 명확하게 정의하여 기술하지 않은 경우
- 다. 눈가림 방법에 관해 자세히 기술하지 않은 경우
- 라. 피험자(검체)의 선정 및 제외기준을 명확하게 기술하지 않은 경우
- 마. 단일군으로 시험하는 경우 그 근거가 명확하지 않거나 탈락율의 설정 오류인 경우 등

2) 피험자(검체) 산출에서의 오류 사례

- 가. 비열등성 디자인인 경우 비열등성 한계치 또는 효과의 크기에 대한 근거가 명확하지 않은 경우
- 나. 가설의 설정 및 표현의 오류, 산출 공식의 오류 및 그에 따른 계산의 오류인 경우
- 다. 피험자 수를 제시하지 않은 경우 및 피험자 수 변경 등에 관한 오류인 경우 등

3) 통계 분석 방법의 오류

- 가. 양측, 단측 유의수준의 미지정, 분석군 지정에 관한 오류인 경우
- 나. 잘못된 통계분석 방법의 사용, 결과 측정값 처리에 관한 오류인 경우
- 다. 공변량 보정에 관한 오류, 다기관 임상시험인 경우 다기관별 차이 검정 및 보정에 관한 오류인 경우 등

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준·평가방법 및 보고방법

최소의 위험을 초과하는 모든 연구에서 부작용을 포함한 이상사례 발생 시 보고방법 등 피험자 안전성 및 시험자의 안전성에 대한 평가기준·평가방법, 보고방법을 순서대로 기술하며, 모니터링 계획을 포함한다(응급하게 보고할 경우, 담당자의 연락처 등 기술을 포함). 다만, 잔여검체를 이용하는 경우 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없고, 해당 임상시험을 위해 추가적인 검체 획득이 없다면 피험자가 직접적으로 받는 인체의 위해도는 없으므로 피험자의 안전성 평가 부분은 생략이 가능하다.

다만, 잔여검체 이용이 아닌 피험자에 대해 직접 적용하는 임상시험의 경우 이상사례(의료기기 이상반응, 중대한 이상사례·의료기기이상반응 포함)의 발생 시 안전성 평가는 부작용, 이상의료기기반응, 임상시험용 의료기기와의 연관성이 있는 이상사례의 발현 빈도 등에 대한 시험군과 대조군의 비교평가를 위한 통계분석방법과 평가기준을 제시해야 하며, 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준에서 정한 보고기간 내 신속한 보고가 되도록 평가기준, 평가방법, 보고방법 및 보고체계를 해당 임상시험의 특성에 맞게 구체적으로 기술한다.

- 아울러, 이상사례 등에 대한 의학적 소견 정도와 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)와의 인과관계 평가 등을 바탕으로 증례기록서에 기록되도록 설정하고 이를 기록한다.

16. 피험자동의서 서식

피험자로부터 동의를 얻어 임상시험을 실시하는 경우 동의를 얻는 과정에서 피험자 또는 피험자의 대리인에게 제공되는 정보, 동의서 서식, 피험자설명문 및 그 밖의 문서화 된 정보는 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준 제7호아목10)에서 정한 다음의 20가지 정보사항으로 기재한다.

「의료기기법 시행규칙」 별표3 의료기기 임상시험 관리기준에서 정한 피험자 또는 피험자 대리인에게 전달하여야 하는 정보 사항

- 가) 임상시험은 연구 목적으로 수행된다는 사실
- 나) 임상시험의 목적
- 다) 임상시험용 의료기기에 관한 정보 및 시험군 또는 대조군에 무작위배정될 확률
- 라) 침습적 시술(侵襲的 施術, invasive procedure)을 포함하여 임상시험에서 피험자가 받게 될 각종 검사나 절차

- 마) 피험자가 준수하여 할 사항
- 바) 검증되지 않은 임상시험이라는 사실
- 사) 피험자(임부를 대상으로 하는 경우에는 태아를 포함하며, 수유부를 대상으로 하는 경우에는 영유아를 포함한다)에게 미칠 것으로 예상되는 위험이나 불편
 - 아) 기대되는 이익이 있거나 피험자에게 기대되는 이익이 없을 경우에는 그 사실
- 자) 피험자가 선택할 수 있는 다른 치료방법이나 종류 및 그 치료방법의 잠재적 위험과 이익
- 차) 임상시험과 관련한 손상이 발생하였을 경우 피험자에게 주어질 보상이나 치료방법
- 카) 피험자가 임상시험에 참여함으로써 받게 될 금전적 보상이 있는 경우 예상 금액 및 이 금액이 임상시험 참여의 정도나 기간에 따라 조정될 것이라고 하는 것
- 타) 임상시험에 참여함으로써 피험자에게 예상되는 비용
- 파) 피험자의 임상시험 참여 여부 결정은 자발적이어야 하며, 피험자가 원래 받을 수 있는 이익에 대한 손실 없이 임상시험의 참여를 거부하거나 임상시험 도중 언제라도 참여를 포기할 수 있다는 사실
- 하) 제8호머목에 따른 모니터요원, 제8호버목에 따른 점검을 실시하는 자, 심사위원회 및 식품의약품안전처장이 관계 법령에 따라 임상시험의 실시 절차와 자료의 품질을 검증하기 위하여 피험자의 신상에 관한 비밀이 보호되는 범위에서 피험자의 의무기록을 열람할 수 있다는 사실과 피험자 또는 피험자의 대리인의 동의서 서명이 이러한 자료의 열람을 허용하게 된다는 사실
- 거) 피험자의 신상을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보호될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우 피험자의 신상은 비밀로 보호될 것이라는 사실
- 너) 피험자의 임상시험 계속 참여 여부에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보를 취득하면 적시에 피험자 또는 피험자의 대리인에게 알릴 것이라는 사실
- 더) 임상시험과 피험자의 권익에 관하여 추가적인 정보를 얻고자 하거나 임상시험과 관련이 있는 손상이 발생한 경우에 연락해야 하는 사람
- 러) 임상시험 도중 피험자의 임상시험 참여가 중지되는 경우 및 그 사유
- 머) 피험자의 임상시험 예상 참여 기간
- 버) 임상시험에 참여하는 대략의 피험자 수

다만, 잔여검체를 이용하여 임상시험을 실시하는 경우 동의면제와 관련한 내용은 가이드라인으로 발간된 「체외진단용 의료기기의 임상적 성능시험 관리기준 가이드라인(2015.07.30)」 중 “검체 보관 및 관리에 대한 사항”, “검체제공자의 개인정보 보호 업무에 대한 사항”, “사용검체의 적합성 및 피험자(검체제공자) 동의에 대한 IRB 심사기준 및 절차”, “고위험 감염성 검체를 사용하는 임상적 성능시험 시 시험자 감염 등에 대한 안전보호대책”, “사용 검체의 적합성 등 검토”, “잔여검체에 대한 피험자(검체제공자) 동의 심사”를 참고한다.

아울러, 잔여검체 중 포괄적 동의를 얻어 사용하는 경우 동의서 양식은 “인체유래물 연구동의서”(생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙, 별지 제34호 서식) 사용도 가능하다.

■ 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙 [별지 제34호서식]

인체유래물 연구 동의서

동의서 관리번호			(앞쪽)
인 체 유 래 물 기 증 자	성 명	생년월일	
	주 소		
	전화번호	성별	
법 정 대 리 인	성 명	관계	
	전화번호		
연구책임자	성 명		
	전화번호		
<p>이 동의서는 귀하로부터 수집된 인체유래물등(인체유래물과 그로부터 얻은 유전정보를 말합니다)을 질병의 진단 및 치료 법 개발 등의 연구에 활용하기 위한 것입니다. 동의는 자발적으로 이루어지므로 아래의 내용을 읽고 궁금한 사항은 상담 자에게 묻고 질문할 기회를 가지고 충분히 생각한 후 결정하시기 바라며, 이 동의서에 대한 동의 여부는 귀하의 향후 검 사 및 치료 등에 어떤 영향도 미치지 않습니다.</p>			
<p>※ 위의 모든 사항에 대해 충분한 설명을 듣고, 작성된 동의서 사본을 1부 받아야 합니다.</p>			
동 의 내 용	연구 목적		
	인체유래물 종류 및 수량		
	인체유래물 보존기간	1. 영구보존 [] 2. 동의 후 [] 년	
	보존 기간 내 2차적 사용을 위한 제공 여부	1. 유사한 연구 범위 안에서만 제공하는 것에 동의합니다. [] 2. 포괄적 연구 목적으로 제공하는 것에 동의합니다 [] 3. 동의하지 않습니다. []	
	2차적 사용을 위한 제공 시 개인 식별정보 포함 여부	1. 개인식별정보 포함 [] 2. 개인식별정보 불포함 []	

17. 피해자 보상에 대한 규약

임상시험과 관련하여 발생한 손상에 대한 피험자의 치료비 및 치료방법 등을 제공하는 원칙과 절차를 수립하여 제시한다. 피해자 보상에 대한 규약에는 보상기준, 보상제외 기준, 보상절차, 보상방법, 보상수준 등을 포함하여 기술한다.

다만, 해당 임상시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하여 체외진단용의료기기(시약)의 유효성(성능)을 평가하는 임상시험으로 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없는 경우라면 해당 임상시험의 피해자 보상에 대한 규약은 상기 내용을 기술하여 ‘피해자 보상에 대한 규약’은 별도로 규정하지 않음을 기술한다.

[작성 시 참고사항]

- ☐ 피해자 보상 규약에는 적용 대상이 되는 경우와 보상 제외의 기준을 가능한 한 구체화하도록 한다.
- ☐ 임상시험을 하려는 자는 임상시험의 참여로 인하여 임상시험 대상자의 신체적인 손상(사망 포함)이 발생한 경우에 대상자에게 보상한다.
- ☐ 임상시험과 신체적인 손상과의 인과관계가 인정되지 않는 경우(즉, ‘임상시험 참여로 인한 손상’이 아닌 경우)는 보상의 대상에서 제외할 수 있다.
- ☐ 임상시험의 참여로 인한 대상자의 신체적 손상이 발생할 경우, 금전적 보상에 대하여 확정되기 전이라도 임상시험책임자(위임받은 시험담당자)를 통한 적절한 치료 또는 치료 기회를 우선적으로 제공한다.
- ☐ 임상시험용 의료기기에 의해 발생한 이상사례나 이상사례 처리 과정에서 발생한 손상이 있는 경우도 보상 대상으로 고려한다.
- ☐ 해당 이상사례로 인한 손상이 예상되었으며 임상시험 대상자(피험자)가 자발적으로 해당 임상시험 참여에 동의하였다 하더라도 보상의 대상으로 고려한다.
- ☐ 임신부가 임상시험 대상자(피험자)로 참여하는 임상시험에서 태아에게 ‘임상시험참여로 인한 손상’이 발생한 경우, 해당 태아를 임상시험 대상자(피험자)로 간주하고, 보상의 대상으로 고려한다.
- ☐ 임상시험 중이 아니어도 일어났을 것이라고 예상되거나 판단되는 사고 또는 사건 등에 기인한 것은 보상의 대상에서 제외될 수 있다.

- 임상시험 대상자(피험자) 또는 그 보호자의 시험자의 지시사항 및 임상시험계획서 미준수, 고의 또는 중대한 과실로 발생한 손상은 보상액을 줄이거나 또는 보상의 대상에서 제외될 수 있다.
- 임상시험 책임자가 임상시험 대상자(피험자)에게 발생한 손상에 대하여 적절한 의학적 처치를 수행하여 회복된 경우는 보상의 대상에서 제외할 수 있다.

18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

임상시험이 종료된 후 피험자에게 발생한 부작용 등에 대하여 해당 임상시험용 의료기기(체외 진단용 시약)와의 인과관계에 따라 피험자의 진료가 필요로 하는 상황에 대해 진료 절차 및 방법 등을 기술한다.

다만, 해당 임상시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하여 체외진단용의료기기(시약)의 유효성(성능)을 평가하는 임상시험으로 임상시험 후 피험자에 대한 별도의 진료가 수반되지 않는다면 상기 내용을 기술하여 ‘임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항’은 별도로 규정하지 않음을 기술한다.

19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

피험자의 안전보호를 위하여 임상시험기관 및 임상시험심사위원회, 시험자(시험책임자, 시험담당자 등), 의뢰자(모니터링, 피험자 정보사항 등 기록의 보존 및 비밀보장 등)의 의무사항을 정하여 기술한다.

다만, 해당 임상시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하여 체외진단용의료기기(시약)의 유효성(성능)을 평가하기 위한 것으로 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없다면 상기 내용을 기술하여 ‘피험자 안전보호에 관한 대책’은 별도로 규정하지 않음을 기술하되 대상 잔여검체는 고유번호(AAA-000)로 익명화하여 사용할 것이며 임상시험에 대한 평가 후 병원폐기물 취급 등 관련 법 및 생물학적 관리기준(병원내 규정)에 따라 폐기하도록 설정 후 함께 기술한다.

20. 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

해당 임상시험에서 사용하는 증례기록서와 같은 기본 문서의 작성, 열람 및 보관, 임상시험 계약, 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 관리, 모니터링 절차 및 방법, 임상시험 관련 자료의 보관 규정 및 절차 등을 포함하여 필요한 사항을 정하여 기술한다.

[작성 시 참고사항] 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위해 해당 임상시험의 기록 및 문서 보관, 임상시험용 의료기기 및 검체(인체유래물) 관리 사항 기술 시 다음의 일반 원칙을 고려하여 필요사항을 기술해야 한다.

<임상시험의 기록 및 문서보관>

- ☐ 시험책임자는 의뢰자에게 보고하는 증례기록서나 그 밖의 모든 보고서에 포함된 자료가 정확하고, 완결되며, 읽기 쉽고, 시기적절하도록 하여야 한다.
- ☐ 근거문서를 근거로 한 증례기록서 상의 자료는 근거문서와 일치하여야 하며, 일치하지 않는 내용에 대해서는 설명이 첨부되어야 한다.
- ☐ 문서화 또는 전자화된 증례기록서의 내용을 변경하거나 정정하는 자는 의뢰자가 작성한 수정지침에 따라 원래의 내용을 알아볼 수 있도록 수정하고, 수정일 및 수정 이유를 적고 서명하여야 한다.
- ☐ 시험책임자는 기본문서를 보관하는 장소를 따로 준비하고, 이들 문서가 사고 등에 의해 조기에 파손 또는 분실되지 않도록 하여야 한다.
- ☐ 기본문서의 구체적인 종류와 임상시험 실시 단계별 기본문서 보관 방법 및 문서별 보관 책임자에 관하여는 ‘의료기기 임상시험 기본문서 관리에 관한 규정’을 따른다.
- ☐ 시험책임자는 기본문서와 의료기기 임상시험 관리기준 및 관계 법령에 따라 작성된 임상시험 관련 문서(전자문서 포함)를 관련 법령에 따라 보관하여야 한다.
- ☐ 의뢰자가 지정한 모니터요원, 점검을 실시하는 자, IRB 또는 식품의약품안전처장의 임상시험 관련 문서(전자 문서 포함)에 대한 열람 요청이 있는 경우에는 시험책임자는 이에 적극 협조하여야 한다.

<임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 관리>

- 시험책임자는 의료기기 임상시험 관련 법령과 규정 및 해당 임상시험기관의 정책에 따라 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 보관, 교부, 추적 그리고 감독의 책임을 지고 있다.
- 임상시험용 의료기기를 사용하기 위해서는 시험책임자는 다음의 요구조건을 충족해야 한다.
 - 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)는 해당 임상시험기관의 시험책임자와 임상시험기관의 장이 지정한 의료기기관리자가 관리 책임을 진다.
 - 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용)는 임상시험심사위원회와 식품의약품안전처장의 승인을 받은 용도로만 사용되어야 한다.
 - 시험책임자는 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)를 취급 권한이 주어지지 않은 사람에게는 제공할 수 없다.
 - 임상시험심사위원회의 동의 면제 결정을 제외하고는 임상시험 참여 전 연구대상자(피험자) 또는 피험자 대리인으로부터 동의를 취득하여야 한다.
 - 시험책임자는 의료기기 임상시험 관련 법령과 규정 및 해당 임상시험기관의 정책에 따라서 의료기기의 수불현황, 보관, 교부, 추적 그리고 감독에 대한 책임이 있다.
- 임상시험용 의료기기의 보관(자동화 기기로 데이터를 기록하는 기기를 포함)시에 시험책임자 (또는 의료기기관리자 또는 의료기기관리자 업무를 위임받은 자격을 갖춘 시험담당자)는 다음의 사항을 보장할 책임이 있다.
 - 물리적인 접근을 확인할 수 있는 절차를 마련한다.
 - 잠금 장치가 있고 접근을 통제 할 수 있는 안전한 장소에 의료기기를 보관한다.
 - 연구 장소 내/외부 출입에 대한 통제 시설을 마련한다.
 - 비밀유출 시에 이를 보고하는 보안 절차를 마련한다.
 - 예상되는 비밀유출의 위험을 조사하고 이러한 위험을 예방하기 위한 방법을 마련한다.
 - 자료 백업, 보관 그리고 응급상황 대처 방안을 마련한다.

- 의료기기가 적정 온도에 보관되고 있는지 확인하고, 보관과 온도 일지를 작성한다.

- 시험책임자(또는 의료기기관리자 또는 의료기기관리자 업무를 위임받은 자격을 갖춘 시험담당자)는 교부/사용된 각각의 임상시험용 의료기기에 대한 교부/사용 장소, 연구대상자(피험자)별 교부/사용 기록, 교부/사용한 날짜 및 교부자의 서명/이니셜을 기록한 문서를 작성할 책임이 있다.

2

체외진단용 의료기기 분류별 임상시험계획서 작성 예시

1) 분자진단 분야 임상시험계획서 작성의 예

분자진단 분야 임상시험계획서 작성 예시는 해당 분야의 전반적인 내용을 예시에 모두 기재한 것은 아니며, 일부의 내용으로 제한하여 예시를 기술한 것이므로 참고하시기 바라며, 신청 시에는 귀 회사의 제품 특성 등에 따라 해당 항목별로 내용을 보강하여 작성하시기 바랍니다.

1. 임상시험의 제목

분자진단 분야 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 성능 및 유효성을 증명하고자 하는 목적을 알 수 있도록 명확히 기재한다.

<예 시> 호흡기 검체에서 결핵균과 항결핵제 내성 관련 유전자 돌연변이를 검출하기 위한 'XXX사의 OOO'에 대한 안전성과 유효성 평가를 위한 단일기관, 이중 눈가림, 후향적 확증 임상시험

2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지

실시하는 임상시험기관의 기관명, 소재지, 연락처 등 필수 정보사항을 기재한다.

<예 시>

기관명	소재지	전화	팩스
△△ 대학교병원	서울특별시 △△구 △△대로	02-△△△-△△△△	02-△△△-△△△△
■ ■ 대학교병원	부산광역시 ■ ■ 구 ■ ■ 대로	051-■ ■ ■-■ ■ ■ ■	051-■ ■ ■-■ ■ ■ ■

3. 임상시험의 책임자 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

시험책임자, 시험담당자 등 해당 임상시험에 참여하는 시험자의 소속, 성명, 전공, 직책, 연락처 등 정보사항을 기술하며, 시험책임자의 경력도 간략히 기술한다. 다기관 임상시험으로 진행되는 경우 임상시험조정자의 정보사항을 추가 기재하며, 통계담당자나 유효성 평가자가 별도로 있는 경우 해당 전문가의 정보사항을 추가 기재한다.

3.1 시험책임자

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
김■■■	△△대학교병원	△△학	교수(진단검사의학과 전문의)	02-△△△-▽▽▽▽

3.2 시험담당자

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
이△△	△△대학교병원	△△학	전공의(진단검사의학과)	02-△△△-△△△△
박○○	△△대학교병원	▷▷학	임상의(내과)	02-△△△-○○○○

3.3 공동연구자(해당 임상시험에 공동연구자로 참여하는 시험담당자를 기재)

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
최△△	△△대학교병원	△△학	부교수(진단검사의학과)	02-△△△-△△△△
윤○○	△△대학교병원	▷▷학	부교수(병리과)	02-△△△-○○○○

3.4 통계담당자(해당 임상시험에서 통계업무를 수행하는 통계전문가를 기재)

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
홍 △ △	△ △ 대학교	△ △ 학	부교수(임상통계학교실)	02-△△△-△△△△

3.5 임상시험조정자(다기관 임상시험 진행 시 해당 임상시험의 총괄 조정자가 있는 경우)

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
권 △ △	▼▼대학교	△ △ 학	교수(진단검사의학과 전문의)	02-○○○-△△△△

4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

임상시험기관에서 임상시험용 의료기기를 보관, 관리하는 임상역, 의료기사 또는 간호사 등으로서 해당 임상시험기관의 장이 지정한 의료기기관리자를 말하며, 의료기기관리자의 소속, 성명, 전공, 직책, 연락처 등 정보사항을 기술한다.

다만, 해당 임상시험의 특성으로 인해 시험책임자의 요청이 있는 경우 임상시험 심사위원회의 (IRB) 의견을 들어 시험책임자 또는 해당 임상시험에 참여하는 시험담당자로 하여금 임상시험용 의료기기를 관리하게 할 수 있으며, 이 경우엔 해당 임상시험에 한해 별도의 의료기기관리자를 IRB에서 승인하여 지정해 준 확인 근거자료를 제시하여야 한다.

4.1 의료기기 관리자

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
강 △ △	△ △ 대학교병원	△ △ 학	의공기사(의공학교실)	02-△△△-△△△△

5. 임상시험을 하려는 자의 성명 및 주소

임상시험을 하려는 자는 임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임이 있는 자로서 일반적으로 해당 임상시험용 의료기기의 제조업체 또는 수입업체 대표자에 해당하며, 임상시험의뢰자가 된다. 연구자 임상시험인 경우엔 해당 연구의 시험책임자가 대표자로서 임상시험의뢰자 역할과 책임을 갖게 된다. 임상시험의뢰자는 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준(제8호머목)에서 정하고 있는 임상시험모니터 요원을 지정(선정, 자격기준, 수행임무 등)하고, 해당자의 정보사항을 기술한다.

5.1 임상시험 의뢰자

<예 시>

회사명	대표이사	소재지	전화
(주)△△△	○○○	서울특별시 △△구 △△대로 ○○번지	02-△△△-△△△△

5.2 모니터요원

<예 시>

회사명	성명	소재지	전화
(주)△△△	○○○	서울특별시 △△구 △△대로 ○○번지	02-△△△-▽▽▽▽

※ 임상시험수탁기관 (CRO: Contact Research Organization)에서 모니터 업무 등을 계약에 따라 실시하는 경우, 해당 수탁기관의 정보사항(회사명, 대표자, 소재지, 전화번호 등)을 기재한다.

6. 임상시험의 목적 및 배경

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)를 이용하여 임상시험을 실시하게 된 배경(해당 제품의 개발경위 및 작용원리, 설계 또는 디자인 특성, 원자재 및 화학적 구성요소 등 제품의 특성 포함)과 대상질환 또는 적응증 등이 포함된 임상시험의 목적과 해당 제품의 사용범위를 알수 있도록 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 구체적이고 명확히 기술한다. 아울러, 임상시험의 목적 및 배경으로 기술한 내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

6.1 임상시험의 목적

<예 시> 본 임상시험은 호흡기 검체에서 결핵균 및 항결핵제 내성 관련 유전자 돌연변이를 핵산 기반으로 검출하는 새로운 체외진단용 의료기기의 성능 및 유효성을 입증하기 위한 임상시험을 하는데 그 목적에 맞게 작성하며, 기허가 제품과의 비교 시험인 경우 비교 하고자 하는 시약을 명시한다.

6.2 임상시험의 배경

<예 시> 이제까지 허가되어 시판되고 있는 결핵균 및 항결핵제 내성 관련 유전자 돌연변이의 핵산 기반 검출 체외진단용 의료기기와 다른 새로운 원자재 및 작용원리 등을 가진 체외진단용 의료기기를 개발하게 된 경우, 이 의료기기에 대한 임상적 성능(임상적민감도, 임상적특이도)을 평가할 필요성이 있어 이에 대한 임상시험을 수행한다. 임상시험 배경 작성 시 인용된 논문, 참고자료 등을 기재하고 자료는 첨부한다.

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

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 안전성과 유효성을 평가하고자 하는 임상시험 목적에 맞게 해당 제품의 측정원리 및 방법 등을 기술하고 이를 이용하여 대상질환 또는 적응증 등 사용목적, 알 수 있도록 구체적이고 명확하게 임상시험용 의료기기 제품의 개요를 기술한다. 아울러, 해당 제품관련 국내외 사용현황, 자사 또는 타사에서 이미 허가된 유사제품에 대한 정보사항 등을 기술하며, 개요에 기술한 해당 제품의 사용목적, 대상질환 또는 적응증 등 기술 내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

<예 시> 본 검사는 사람의 호흡기 검체(객담, 기관지흡인액)에 존재하는 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis complex*, MTB)의 DNA와 항결핵제 내성 관련 유전자 돌연변이(*katG*, *inhA*, *rpoB*)를 실시간 중합효소연쇄반응을 이용하여 정성적으로 검출하는 검사이다.

8. 임상시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상시험에 참여하는 사람(이하 "피험자"라 한다)의 선정기준·제외기준·인원 및 그 근거

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 안전성과 유효성을 평가하고자 하는 임상시험 목적에 맞게 피험자(검체)로 선정한 기준과 제외의 기준은 연령, 인종, 성별, 질환 등을 고려하여 윤리적, 의학적 타당성을 바탕으로 제시해야 하며, 시험군과 대조군을 포함한 피험자(검체)수 및 그 근거를 통계학적 방법에 따라 명확히 설정하여 기술한다. 검체를 이용한 임상시험의 경우, 피험자 선정기준 및 제외기준에 해당하는 검체종류(혈청, 혈장, 소변 등)를 명확히 설정하고, 감사목적, 유병률 등을 고려한 목표피험자(검체)수(양성검체 00례, 음성검체 00례)로 산출한 근거 및 통계적용 방법(산출공식 포함) 등을 명확히 기술되도록 추가적인 고려가 필요하며, 선정 및 제외 기준, 시험군 및 대조군 산정 인원수(검체수) 등 관련 통계식 적용방법 등 기술내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

8.1 피험자의 선정 기준

<예 시>

- ☐ 20-80세 사이의 성인 남녀
- ☐ 호흡기 검체의 항산균 배양에서 양성, 음성이 확인된 경우
- ☐ 기허가 방법으로 분리된 균이 결핵균임이 동정된 경우
- ☐ 기허가 방법으로 항결핵제 내성 표현형 검사 결과가 있는 경우
- ☐ 본 의료기기와는 다른 시발체를 사용하는 기허가 방법으로 항결핵제 내성 관련 돌연변이 유무가 검사되고 그 결과가 양방향 염기서열분석으로 최종 확인된 환자
- ☐ 검체의 종류는 호흡기 검체 중에서 객담, 기관지흡인액을 대상으로 함. 등

8.2 제외기준

<예 시>

- ☐ 임상시험 전 6개월 내에 항결핵제를 1주일 이상 복용한 경우
- ☐ 검체의 양이 검사를 하기에 부족한 경우
- ☐ 검체가 부적절하게 채취된 경우
- ☐ 검체가 부적절하게 보관된 경우
- ☐ 해당 임상시험에 참여하기에 부적절한 000약물 등을 복용하거나 복용 중인 경우

8.3 피험자 수

피험자수는 시험군과 대조군을 포함하여 해당 임상시험에 적용한 통계학적 방법에 따라 명확하게 산출되어야 하며, 피험자 수 산출 근거는 통계학적으로 해석이 가능한 충분한 피험자(검체)수를 산정하여 평가해야 하며, 검사의 목적, 유효율과 제품의 분석능에 따라 통계적으로 의미 있는 검체수를 산정하고 근거를 제시하여야 한다. 유효율은 국내에서 발표되는 유효율에 대한 자료나 국내 유효율 사이트 (www.kostat.go.kr) 등을 참고할 수 있으며, 동 가이드라인의 <14.1 임상적 성능 연구를 위한 통계적 설계 고려사항> 및 “진단법의 검체수(연구대상자) 산정(크기)의 추정 공식”을 참고하면 해당 신청제품에 적용되는 진단검사법에 따른 임상적 민감도 및 임상적 특이도의 통계 공식을 활용하여 검체수(연구대상자) 산정(크기)이 가능하다. 다만, 상기의 추정 공식 이 외 다양한 방법이 제시될 수 있으므로 검체수 (연구대상자) 산정(크기) 근거는 반드시 제시할 수 있어야 한다.

<예 시>

- ☐ 정성검사의 경우 일반적인 권장 피험자 수는 000인 이상, 양성 피험자 또는 음성 피험자 중 적은 쪽의 수가 000인 이상이어야 함.

□ 임상적 민감도는 전체 피험자와 검체의 항산균염색 양성인 피험자와 음성인 피험자로 나누어 제시한다. 항산균염색 음성인 피험자를 약 30%, 양성인 피험자를 약 70% 정도 포함시킬 것을 권장한다.

□ 정량검사의 경우 일반적인 권장 피험자 수 이상으로 선정한다.

□ 임상적 민감도를 위한 양성검체

임상적 민감도란 질환이 있는 환자군에서 양성결과를 보이는 환자의 비율로서 다양한 농도를 포함한 양성 임상검체를 이용하여 평가한다.

임상검체가 양성 또는 음성임을 확인한 방법을 기술한 자료를 제출한다. 양성 또는 음성결과의 확인방법에 따라 결과의 통계적인 분석이 달라질 수 있으므로 가능하면 표준방법을 선택하여 수행한다. 이미 허가된 진단제품 또는 확진검사 방법 등으로 확인하였음을 기술한 자료와 양성임을 증명하는 임상자료 등으로 평가 대상 제품의 결과와는 관계없는 기준이어야 하며, 양성 검체는 각 질환의 다양한 임상단계가 포함되도록 한다.

□ 임상적 특이도를 위한 음성검체

임상적 특이도란 질환이 없는 환자군에서 음성결과를 보이는 환자의 비율로서 진단의 목표가 되는 질환이 없음이 확인된 임상검체를 이용하여 평가한다.

검체는 적용하고자 하는 대상 인구집단을 반영하여야 한다.(예: 가슴통증으로 응급실 내원한 환자, 입원환자 등)

9. 임상시험기간

임상시험계획승인일로부터 임상관찰, 시험수행, 결과분석, 통계처리, 결과보고서 작성 등을 고려하여 해당 임상시험에서의 기간을 구체적으로 설정하여 기술한다.

<예 시> 임상시험계획승인일로부터 12개월

- ☐ 검체 수집기간: 6개월('00.00.00.~'00.00.00)
- ☐ 시험수행 기간: 6개월
- ☐ 시험결과 분석 및 통계처리 기간(이상반응 조사 등 포함): 6개월
- ☐ 보고서 작성: 2개월
- ☐ 보고서 IRB 통과: 2주

10. 임상시험방법(사용량·사용방법·사용기간·병용요법 등을 포함한다)

임상시험의 목적에 맞게 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 사용량, 사용방법(검체 수집 및 저장보관 등, 검사 전 준비사항(검체준비, 운송 등), 검사과정, 결과판정 및 해석(결과판정 시 주의사항 포함), 정도관리 등) 및 평가 절차, 사용기간 등을 구체적으로 기술한다. 대조군 및 확인군, 병용요법이 있는 경우 임상시험용 의료기기의 사용방법 기술 형태와 마찬가지로 개별 기술하며, 해당제품을 대조군 및 확인군으로 선택한 사유 및 근거를 포함한다. 아울러, 해당 제품을 통해 측정(검출)하고자 하는 지표에 따라 적용된 측정원리 및 측정방법을 기술하고, 잔여검체를 이용한 임상시험의 경우, 잔여검체 고유번호 부여 등 개인정보 익명화 방법을 기술하고, 임상시험의 설계방법(무작위배정, 단일 또는 이중눈가림, 교차설계 또는 병행설계 등)의 특성이 있는 경우 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 구체적이고 명확히 기술한다. 상기의 기술한 내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부 자료로서 이를 제출한다.

[작성 시 참고사항] 임상시험 설계는 임상시험의 계획 단계로 연구자가 임상시험을 통해 얻고자 하는

결과를 과학적으로 뒷받침해줄 수 있는 부분으로 임상시험의 목적에 맞도록 적절한 디자인을 사용하여 임상시험을 수행하여야 한다.

10.1 임상시험용 의료기기

<예 시>

- ☐ 품목허가번호: 해당될 경우 기재
- ☐ 품목명: “의료기기품목 및 품목별등급에 관한 규정”을 참고하여 기재
- ☐ 형명(모델명): 해당 형명 기재
- ☐ 제조회사: 해당 제조회사 기재
- ☐ 원자재: 임상시험용 의료기기 원자재에 대한 특성 기술

다음의 표를 사용하여 구성품의 명칭, 배합목적, 성분명, 분량, 규격 등을 포함하여 작성한다.

- 별도판매구성품이 있을 경우, 모양 및 구조(외형)와 같이 별도의 표를 사용하여 원재료를 기재
- 다중 성분이 포함된 구성품은 구성품별 성분을 제시

일련번호	명칭	배합목적	원재료명 또는 성분명	분량	규격	비고

- 명칭(제품명, 품목명, 모델명)

해당 구성시약별로 일반명칭을 기재한다. 두 세트 이상이 함께 사용되어 하나의 사용목적을 달성하는 경우에는 세트별로 구분하여 기재한다.

- 배합목적

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

- 원재료명 및 성분명

각 구성 시약의 원재료명 또는 성분명을 기재한다.

- 분량

분량란에는 각 성분의 분량(역가, 소요량 등) 및 단위(mL, mg, v/v, w/v, w/w 등) 기재하고 범위를 설정할 수 있다. 주성분(중합효소, 역전사효소, 프라이머 및 프로브 등)의 분량은 농도와 편차로 표시하되, 주성분 이외의 성분의 경우 “적량”으로 표시 가능하다. 특히, 중합효소의 경우, 활성도(u/λ 등)를 기재하고 단위의 정의도 제시한다.

- 규격

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

※ PCR 프리믹스, 프라이머, 프로브 등은 “별도규격”으로 작성한다.

- 비고

비고란에는 각 구성 시약의 총량 및 수량 등을 기재한다.

<원자재 작성의 예>

일련번호	명칭	배합목적	원재료	분량	규격	비고
1	AB primer mix	주성분	A primer	2 pmol/ul	별도규격	500ul/vial, 1개
			B primer	5 pmol/ul		
		보조성분	TE buffer (1M Tris-HCl (pH8.0), 0.1M EDTA)	적량/500ul	자사규격	

< 주성분의 별도규격 작성의 예>

구성성분명	염기조성	분량
프라이머 A	23mer, 분자량 OO	OO ug/mL 혹은 2 pmol/ul
프라이머 B	22mer, 분자량 OO	OO ug/mL 혹은 5 pmol/ul

□ 모양, 구조 및 치수: 임상시험용 의료기기의 모양, 구조 및 치수 기술

제품의 용도 및 배경을 포함하여, 해당 제품을 개발하기 위하여 적용한 측정원리 및 제품의 구성 등을 포함하여 기재한다. 적용되는 전용 체외진단의료기기가 있을 경우 함께 기술한다.

○ 개요 : 해당 시약의 적용 장비(해당 장비의 제조사, 모델명) 제품의 용도 및 배경 등을 기재한다.

- 본 제품은 일반적인 검체 준비과정을 거쳐, ○○○ 분석기((주)오송)를 이용한 핵산 증폭 및 검출 과정을 통해 호흡기 검체에서 결핵균 DNA와 항결핵제 내성 관련 유전자 돌연변이를 검사하는 시약이다. 본 검사는 내부대조물질 을 이용하여 각각의 검체에 대한 검사 효율을 감시할 수 있으며, △△△ 효소를 이용하여 증폭 산물에 의한 오염 가능성을 줄일 수 있다.

○ 측정원리 : 해당 진단의 측정원리를 아래의 예와 같이 작성한다.

- 본 제품의 측정은 아래와 같은 다섯 가지 주요 과정으로 이루어진다.

① 검체 전처리

② 결핵균 특이적 primer와 항결핵제 내성 관련 유전자의 돌연변이에 특이적인 primer를 이용한 PCR 증폭 과정

③ Oligonucleotide probe 와 증폭산물의 교잡 (hybridization) 반응

④ 형광표지자를 이용한 probe에 결합한 증폭 산물 검출

○ 구성 : 당해 제품의 구성을 제조원 포장 구성에 따라 구분하여 기재한다. 즉, 주반응시약이 포함된 체외진단분석기용 시약과 보조 시약으로만 포함된 별도 판매 구성품으로 포장 이 나누어진 경우 이를 구분하여 작성한다.

- 본 제품은 체외진단분석기용 시약 (MTB MMX, Anti-mycobacteria resistance-associated mutation MMX)과 별도 판매 구성품인 ○○ MultiPrep Specimen Preparation and Control Kit (MP (-) C, MP (+) C, MP LYS) 및 ○○ Wash Buffer (WB) 로 구성된다.

□ 포장 및 라벨링: 임상시험용 의료기기의 포장 및 라벨링에 대해 기술

10.2 시험방법

[작성 시 참고사항] 임상시험을 위한 검체준비 및 저장방법, 검사 전 준비사항, 검사 및 결과판정 절차 등을 상세히 기술하며, 대조시약과 비교 시험을 하는 경우 대조시약의 사용방법 또한 상세히 기술한다.

<예 시>

□ 임상시험방법

- 표준검사방법으로 a) 항산균 배양과 동정 그리고 b) 기허가 핵산 증폭 기반 진단 장비를 사용한 직접 검체 검사로 한다.
- 표준검사방법과 해당 의료기기를 이용한 검사방법으로 임상 군주를 대상으로 검사를 진행한다.
- 표준검사 시행한 사람과 해당 의료기기로 검사한 사람이 서로의 결과에 대해서 알 수 없도록 눈가림 상태로 검사를 수행한다.
- 양성검체는 a) 혹은 b)에서 양성인 검체로 한다. 음성검체는 a)와 b)에서 모두 음성인 검체로 한다.
- 임상적 민감도, 임상적 특이도를 산정한다.

○ 기존 비교방법과의 일치도를 평가한다.

□ 검체준비 및 저장방법

검체 대상 및 채취방법, 검체의 종류별 필요 분량, 검체 보관조건, 방법 및 사용기한, 냉동, 해동된 검체의 사용 가능성 및 제한, 검체 전처리 과정(원심분리 조건 등)에 대하여 기재한다.

□ 검사 전 준비사항

시험 전 시약 조제가 필요한 경우 조제 방법 및 조건, 검사에 필요한 기구 및 조건 등을 기재한다.

○ 적용되는 체외진단용 의료기기(시약)의 조제사 및 모델명을 기재한다.

○ 검사 키트의 사용조건(온도 또는 습도 등)을 기재한다.

○ 필요한 경우, 시약의 성능과 판정에 영향을 줄 수 있는 기기 및 소프트웨어의 회사명, 모델명 등을 기재

○ 필요한 경우, 보정물질에 대한 설명 및 방법에 대하여 기재한다.

□ 검사과정

시험방법이 구분되어 있는 경우는 각각을 구분하여 검사과정(반응시간, 온도조건, 세척과정 및 건조조건 등) 및 결과판독과정(파장, 판독시간, 방법 등)을 상세하게 기재한다.

□ 결과판정

양성, 음성, 경계값(equivocal), 미확정(indeterminate), 무효(invalid) 등의 예측되는 모든 경우의 시험 결과를 판정하는 기준과 해석을 제시한다.

경계값(equivocal), 미확정(indeterminate) 또는 무효(invalid) 결과를 어떻게 처리해야 하는지에 대한 지침을 제시한다.

- 그대로 보고하는지 재검사가 필요한지 여부
- 재검사는 동일검체로 하는지, 동일 원검체를 다시 처리하는지, 재채취하는지 여부
- 처음의 결과와 재검 결과를 조합하여 결과를 판독하는 경우의 알고리즘을 제시
- 환자 검체의 검사 결과를 판독하기 전에 확인해야 할 대조물질 및 보정결과 확인 절차에 대해 제시한다.
- 검사의 검출한계 또는 정량한계 등에 따른 보고가능범위에 대하여 제시하고, 정량검사인 경우, 정량값 판정 등의 기준을 제시한다.

□ 정도관리

정도관리하는 방법을 제시한다. 제공하는 정도관리물질과 그 물질의 목표값이 있을 경우, 제시된 기준값에 적합함을 확인하는 과정을 제공하고, 정도관리 결과가 적합하지 않을 때 제시할 수 있는 대책을 기술하다.

- 외부 양성대조물질을 포함해서 검사한다. 해당 의료기기에 의해 검출되는 하나 이상의 항결핵제 내성 관련 염기서열을 포함하는 결핵균 균주로 한다.
- 내부대조물질을 포함해서 검사한다. 적절한 물질은 항결핵제 내성 관련 염기서열을 포함한 결핵균과 함께 추출한 사람 핵산과 사람 housekeeping genes (RNaseP, beta-actin) 을 증폭하는 시발체를 포함한다.

11. 관찰항목 · 임상검사항목 및 관찰검사방법

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 성능 및 유효성 평가를 위하여 측정하는 변수를 구체적으로 명확히 기술하며, 관찰항목 및 임상검사항목, 관찰검사방법(선정검체 피험자 식별코드 부여, 임상평가, 이상반응조사, 관찰항목별 평가도구, 평가방법 등) 및 결과판정 방법을 해당 임상시험방법의 진행순서대로 기재하되, 대조군 및 확인군이 있는 경우 해당 임상시험용 의료기기(시험군)의 기술 형태와 마찬가지로 대조군 및 확인군 해당 항목별로 순서에 따라 개별 기술한다.

11.1 임상적 민감도

<예 시>

- ☐ 실제로 질병이 있는 대상에서 검사를 통해 “질병이 있다고” 진단하는 확률을 의미
 - TP(진양성), TN(진음성), FP(위양성), FN(위음성)
 - 민감도 (%) = $100 \times TP / (TP+FN)$
- ☐ 양성으로 규명된 검체를 양성으로 판정한 비율을 산정한다.
- ☐ 질환이 있음과 없음 (“임상적 참값”)을 규명하기 위해서 필요한 병력, 증상, 검사 항목을 구체적으로 제시한다.
- ☐ 질환단계를 판단하기 위해 필요한 병력, 증상, 검사 항목을 구체적으로 제시한다.
- ☐ 임상적 참값을 판정하는 기준을 제시한다.
- ☐ 불일치한 검체에 대해 원인을 분석한 자료를 제출하고 해석을 제시한다.
- ☐ 계산된 민감도 및 95% 신뢰구간을 제시한다.

11.2 임상적 특이도

<예 시>

- ☐ 특정질환을 가지고 있지 않은 사람들 중 검사결과가 음성으로 나오는 비율
- TP(진양성), TN(진음성), FP(위양성), FN(위음성)
- 임상 특이도 (%) = $100 \times TN / (TN+FP)$
- ☐ 음성으로 규명된 검체를 음성으로 판정한 비율을 산정한다.
- ☐ 양성결과를 보인 경우에는 임상소견 확인 및 확진검사를 시행하여 진양성 유무를 확인하도록 한다. 진양성인 검체는 특이도 분석에서 제외한다.
- ☐ 불일치한 검체에 대해 원인을 분석한 자료를 제출하고, 해석을 제시한다.
- ☐ 계산된 특이도 및 95% 신뢰구간을 제시한다.

12 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 성능 및 유효성 평가를 위하여 측정하는 변수를 구체적으로 명확히 기술하며, 임상시험을 실시하는 동안 발생할 수 있는 부작용 및 사용시 주의사항(금기사항, 경고사항, 일반적 주의사항)을 상세하게 기재하되 대조군 및 확인군이 있는 경우 해당 임상시험용 의료기기(시험군)의 기술 형태와 마찬가지로 대조군 및 확인군 해당 항목별로 개별 기술한다. 검체를 이용한 임상시험의 경우 검체 채취 시 발생할 수 있는 피험자에 대한 부작용 및 주의사항을 포함하여 자세히 기술한다.

[작성 시 참고사항] 예측되는 부작용에 따른 이상반응 조사(측정, 기록, 보고 등)에 대하여 구체적인 제시가 필요하다. 다만, 잔여검체를 이용하여 임상시험을 실시하는 경우 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없고, 해당 임상시험을 위해 추가적인 검체 획득이 없으므로 피험자에게 미치는 부작용은 없을 수 있으며, 이때에는 검체 보관 및 취급에 대한 주의사항을 기재할 수 있다.

13. 중지·탈락 기준

임상시험의 중지 및 탈락의 기준을 각각 제시하고, 해당 사항 및 관련 임상자료의 처리 방법을 명확히 기재해야 한다. 중지의 경우는 부작용, 이상반응 발생 등으로 인하여 임상시험을 진행할 수 없거나 임상시험의 진행이 피험자의 안전보호를 위협하여 그 진행을 멈춰야 하는 경우에 대해 기재하고, 탈락은 임상시험 진행 중 피험자의 요구 또는 중대한 임상시험계획서 위반, 검체손상(오염) 등의 이유로 임상시험이 완료되지 못하고 중도에 탈락되는 경우를 기재한다. 중지 및 탈락기준에 따른 각각의 처리방법을 포함(중지 및 탈락 기준에 대한 유효성 평가 통계 처리 시 그 산입여부와 검체 이용에 대한 중지 사유 등 임상시험자료의 처리방법 제시 포함)하여 자세히 기술한다.

14. 유효성의 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법에 따른다)

성능 평가기준은 해당 체외진단용 의료기기(시약)의 임상시험에 따른 유효성 평가에 사용된 모든 의료기기를 대상으로 실시하며, 일차 및 이차 유효성 평가변수의 근거가 되는 성능 평가기준을 제시한다. 성능 평가방법은 임상시험기간 동안 성능평가 기준(임상적 민감도, 임상적 특이도 제시 및 평가)에 따라 실시되는 구체적인 방법을 근거에 따라 제시해야 하며, 대조군이 설정된 경우 비교(대조)제품과의 상관성 평가방법 및 그에 대한 평가를 포함하여 구체적으로 명확히 기술한다. 성능 평가기준, 평가방법 및 해석방법에 적용된 통계분석 방법은 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 제시되어야 하며, 통계적 유의성이나 임상시험 목적에 타당하도록 결과해석 방법 등을 명확히 기술해야 한다.

14.1 유효성 평가기준, 평가방법 및 해석방법

<예 시>

- ☐ 임상 민감도와 임상 특이도가 기허가 제품과 비교하여 동등 이상을 보여야 한다.
- ☐ 임상 민감도는 항산균염색 양성 검체에서는 약 99%, 음성 검체에서는 72% 이상일 때 적절하다고 판단한다.

- 임상 특이도의 95% 신뢰구간의 낮은 값이 약 96% 정도 되어야 하고 기허가 제품과 비교시험 하는 경우 동등성 검정 혹은 비열등성 검정 등을 시행하여 해당 성능을 증명해야 한다.

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준·평가방법 및 보고방법

최소의 위험을 초과하는 모든 연구에서 부작용을 포함한 이상사례 발생 시 보고방법 등 피험자 안전성 및 시험자의 안전성에 대한 평가기준·평가방법, 보고방법을 순서대로 기술하며, 모니터링 계획을 포함한다. 다만, 잔여검체를 이용하는 경우 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없고, 해당 임상시험을 위해 추가적인 검체 획득이 없다면 피험자가 직접적으로 받는 인체의 위해도는 없으므로 피험자의 안전성 평가 부분은 생략이 가능하다.

다만, 잔여검체 이용이 아닌 피험자에 대해 직접 적용하는 임상시험의 경우 이상사례(의료기기 이상반응, 중대한 이상사례·의료기기이상반응 포함)의 발생 시 안전성 평가는 부작용, 이상의료기기반응, 임상시험용 의료기기와의 연관성이 있는 이상사례의 발현 빈도 등에 대한 시험군과 대조군의 비교평가를 위한 통계분석방법과 평가기준을 제시해야 하며, 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준에서 정한 보고기간 내 신속한 보고가 되도록 평가기준, 평가방법, 보고방법 및 보고체계를 해당 임상시험의 특성에 맞게 구체적으로 기술한다.

- 아울러, 이상사례 등에 대한 의학적 소견 정도와 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)와의 인과관계 평가 등을 바탕으로 증례기록서에 기록되도록 설정하고 이를 기록한다.

16. 피험자동의서 서식

피험자로부터 동의를 얻어 임상시험을 실시하는 경우 동의를 얻는 과정에서 피험자 또는 피험자의 대리인에게 제공되는 정보, 동의서 서식, 피험자설명문 및 그 밖의 문서화 된 정보는 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준 제7호아목10)에서 정한 다음의 20가지 정보사항으로 기재한다.

다만, 잔여검체를 이용하여 임상시험을 실시하는 경우 동의면제와 관련한 내용은 가이드라인으로

발간된 「체외진단용 의료기기의 임상적 성능시험 관리기준 가이드라인(2015.07.30)」 중 “검체 보관 및 관리에 대한 사항”, “검체제공자의 개인정보 보호 업무에 대한 사항”, “사용검체의 적합성 및 피험자(검체제공자) 동의에 대한 IRB 심사기준 및 절차”, “고위험 감염성 검체를 사용하는 임상적 성능시험 시 시험자 감염 등에 대한 안전보호대책”, “사용 검체의 적합성 등 검토”, “잔여검체에 대한 피험자(검체제공자) 동의 심사”를 참고한다.

아울러, 잔여검체 중 포괄적 동의를 얻어 사용하는 경우 동의서 양식은 “인체유래물 연구동의서”(생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙, 별지 제34호 서식) 사용도 가능하다.

17. 피해자 보상에 대한 규약

임상시험과 관련하여 발생한 손상에 대한 피험자의 치료비 및 치료방법 등을 제공하는 원칙과 절차를 수립하여 제시한다. 피해자 보상에 대한 규약에는 보상기준, 보상제외 기준, 보상절차, 보상방법, 보상수준 등을 포함하여 기술한다.

다만, 해당 임상시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하여 체외진단용의료기기(시약)의 유효성(성능)을 평가하는 임상시험으로 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없는 경우라면 해당 임상시험의 피해자 보상에 대한 규약은 상기 내용을 기술하여 ‘피해자 보상에 대한 규약’은 별도로 규정하지 않음을 기술한다.

18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

임상시험이 종료된 후 피험자에게 발생한 부작용 등에 대하여 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)와의 인과관계에 따라 피험자의 진료가 필요로 하는 상황에 대해 진료 절차 및 방법 등을 기술한다.

다만, 해당 임상시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하여 체외진단용의료기기(시약)의 유효성(성능)을 평가하는 임상시험으로 임상시험 후 피험자에 대한 별도의 진료가 수반되지 않는다면 상기 내용을 기술하여 ‘임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항’은 별도로 규정하지 않음을 기술한다.

19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

피험자의 안전보호를 위하여 임상시험기관 및 임상시험심사위원회, 시험자(시험책임자, 시험담당자 등), 의뢰자(모니터링, 피험자 정보사항 등 기록의 보존 및 비밀보장 등)의 의무사항을 정하여 기술한다.

다만, 해당 임상시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하여 체외진단용의료기기(시약)의 유효성(성능)을 평가하기 위한 것으로 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없다면 상기 내용을 기술하여 ‘피험자 안전보호에 관한 대책’은 별도로 규정하지 않음을 기술하되 대상 잔여검체는 고유번호(AAA-000)로 식명화하여 사용할 것이며 임상시험에 대한 평가 후 병원폐기물 취급 등 관련 법 및 생물학적 관리기준(병원내 규정)에 따라 폐기하도록 설정 후 함께 기술한다.

20. 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

해당 임상시험에서 사용하는 증례기록서와 같은 기본 문서의 작성, 열람 및 보관, 임상시험계약, 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 관리, 모니터링 절차 및 방법, 임상시험 관련 자료의 보관 규정 및 절차 등을 포함하여 필요한 사항을 정하여 기술한다.

2) 미생물 분야 임상시험계획서 작성의 예

미생물 분야 임상시험계획서 작성 예시는 해당 분야의 전반적인 내용을 예시에 모두 기재한 것은 아니며, 일부의 내용으로 제한하여 예시를 기술한 것이므로 참고하시기 바라며, 신청 시에는 귀 회사의 제품 특성 등에 따라 해당 항목별로 내용을 보강하여 작성하시기 바랍니다.

1. 임상시험의 제목

임상시험에 사용되는 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 성능 및 유효성을 증명하고자 하는 목적을 알 수 있도록 명확히 기재한다.

<예 시> 새로운 메티실린 내성 황색포도알균 배양 및 동정장비인 'XXX사 OOO기기'에 대한 안전성과 유효성 평가를 위한 단일기관, 눈가림, 후향적 확증 임상시험

2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지

실시하는 임상시험기관의 기관명, 소재지, 연락처 등 필수 정보사항을 기재한다.

<예 시>

기관명	소재지	전화	팩스
△△ 대학교병원	서울특별시 △△구 △△대로	02-△△△-△△△△	02-△△△-△△△△
■ ■ 대학교병원	부산광역시 ■ ■ 구 ■ ■ 대로	051-■ ■ ■-■ ■ ■ ■	051-■ ■ ■-■ ■ ■ ■

3. 임상시험의 책임자 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

시험책임자, 시험담당자 등 해당 임상시험에 참여하는 시험자의 소속, 성명, 전공, 직책, 연락처 등 정보사항을 기술하며, 시험책임자의 경력도 간략히 기술한다. 다기관 임상시험으로 진행되는 경우 임상시험조정자의 정보사항을 추가 기재하며, 통계담당자나 유효성 평가자가 별도로 있는 경우 해당 전문가의 정보사항을 추가 기재한다.

3.1 시험책임자

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
김■■■	△△대학교병원	△△학	교수(진단검사의학과 전문의)	02-△△△-▽▽▽▽

3.2 시험담당자

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
이△△	△△대학교병원	△△학	전공의(진단검사의학과)	02-△△△-△△△△
박○○	△△대학교병원	▷▷학	임상의(내과)	02-△△△-○○○○

3.3 공동연구자(해당 임상시험에 공동연구자로 참여하는 시험담당자를 기재)

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
최△△	△△대학교병원	△△학	부교수(진단검사의학과)	02-△△△-△△△△
윤○○	△△대학교병원	▷▷학	부교수(병리과)	02-△△△-○○○○

3.4 통계담당자(해당 임상시험에서 통계업무를 수행하는 통계전문가를 기재)

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
홍 △ △	△ △ 대학교	△ △ 학	부교수(임상통계학교실)	02-△△△-△△△△

3.5 임상시험조정자(다기관 임상시험 진행 시 해당 임상시험의 총괄 조정자가 있는 경우)

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
권 △ △	▼▼대학교	△ △ 학	교수(진단검사의학과 전문의)	02-○○○-△△△△

4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

임상시험기관에서 임상시험용 의료기기를 보관, 관리하는 임상역, 의료기사 또는 간호사 등으로서 해당 임상시험기관의 장이 지정한 의료기기관리자를 말하며, 의료기기관리자의 소속, 성명, 전공, 직책, 연락처 등 정보사항을 기술한다.

다만, 해당 임상시험의 특성으로 인해 시험책임자의 요청이 있는 경우 임상시험 심사위원회의 (IRB) 의견을 들어 시험책임자 또는 해당 임상시험에 참여하는 시험담당자로 하여금 임상시험용 의료기기를 관리하게 할 수 있으며, 이 경우엔 해당 임상시험에 한해 별도의 의료기기관리자를 IRB에서 승인하여 지정해 준 확인 근거자료를 제시하여야 한다.

4.1 의료기기 관리자

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
강 △ △	△ △ 대학교병원	△ △ 학	의공기사(의공학교실)	02-△△△-△△△△

5. 임상시험을 하려는 자의 성명 및 주소

임상시험을 하려는 자는 임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임이 있는 자로서 일반적으로 해당 임상시험용 의료기기의 제조업체 또는 수입업체 대표자에 해당하며, 임상시험의뢰자가 된다. 연구자 임상시험인 경우엔 해당 연구의 시험책임자가 대표자로서 임상시험의뢰자 역할과 책임을 갖게 된다. 임상시험의뢰자는 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준(제8호머목)에서 정하고 있는 임상시험모니터 요원을 지정(선정, 자격기준, 수행임무 등)하고, 해당자의 정보 사항을 기술한다.

5.1 임상시험 의뢰자

<예 시>

회사명	대표이사	소재지	전화
(주)△△△	○○○	서울특별시 △△구 △△대로 ○○번지	02-△△△-△△△△

5.2 모니터요원

<예 시>

회사명	성명	소재지	전화
(주)△△△	○○○	서울특별시 △△구 △△대로 ○○번지	02-△△△-▽▽▽▽

※ 임상시험수탁기관 (CRO: Contract Research Organization)에서 모니터 업무 등을 계약에 따라 실시하는 경우, 해당 수탁기관의 정보사항(회사명, 대표자, 소재지, 전화번호 등)을 기재한다.

6. 임상시험의 목적 및 배경

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)를 이용하여 임상시험을 실시하게 된 배경(해당 제품의 개발경위 및 작용원리, 설계 또는 디자인 특성, 원자재 및 화학적 구성요소 등 제품의 특성 포함)과 대상질환 또는 적응증 등이 포함된 임상시험의 목적과 해당 제품의 사용범위를

알 수 있도록 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 구체적이고 명확히 기술한다. 아울러, 임상시험의 목적 및 배경으로 기술한 내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

6.1 임상시험의 목적

<예 시> 본 임상시험은 메티실린 내성 황색포도알균(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)의 진단, 스크리닝 및 모니터링에 있어 새로운 배양 및 동정 장비의 분석능 및 임상적 유효성을 평가하기 위한 임상시험을 하는데 그 목적이 있다.

6.2 임상시험의 배경

<예 시> 메티실린 내성 황색포도알균은 의료 환경에서 쉽게 접할 수 있는 병원균이며 일반적인 항생제에 내성을 발현하는 대표적인 의료관련 감염병의 원인균 중 하나로 알려져 있다. 해당 균주에 의한 감염증은 흔히 침습적인 시술을 받은 환자나 면역저하자 등에 호발하는 경향이 있으며, 병원 내에서는 주로 균혈증, 수술부위 감염, 폐렴 등을 유발하여 환자의 생명에 위협을 주고 있으며, 건강한 사람에 있어서도 피부 질환 등을 유발할 수 있다. 내성을 감수성으로 판정한 경우, 초기 치료의 실패로 인해 환자에게 피해를 미칠 가능성이 있으며, 반대로 감수성을 내성으로 판정할 경우 불필요한 감염관리 활동을 통해 비용 및 인력의 낭비를 초래할 수 있다.

이에 메티실린 내성 황색포도알균으로 인한 병원내 감염의 예방 및 감염증의 치료를 위해 새로운 메티실린 내성 황색포도알균 배양 및 동정법에 대한 임상적 유용성을 평가하기 위해 의료기기 임상시험을 수행하고자 한다.

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

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 안전성과 유효성을 평가하고자 하는 임상시험 목적에 맞게 해당 제품의 측정원리 및 방법 등을 기술하고 이를 이용하여 대상질환 또는 적응증 등 사용목적에 알 수 있도록 구체적이고 명확하게 임상시험용 의료기기 제품의 개요를 기술한다. 아울러, 해당 제품관련 국내외 사용현황, 자사 또는 타사에서 이미 허가된 유사제품에 대한 정보사항 등을 기술하며, 개요에 기술한 해당 제품의 사용목적, 대상질환 또는 적응증 등 기술내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

<예 시> 임상시험을 실시하고자 하는 해당 체외진단용 의료기기는 검체 또는 지속감시 혈액배양 시스템에서 분리되는 황색포도알균에 대해 메티실린 내성 여부를 검출하는 의료기기로서, 선택 배지나 발색 배지를 포함하는 배양 배지, 또는 *mecA* 유전자로 인해 발현되는 PBP2 또는 PBP2 단백질의 검출 기법을 이용한다. 메티실린 내성 황색포도알균에 대한 항체를 측정하는 혈청학적 검사나 다중 핵산 기반 검출기법은 해당되지 않는다.

8. 임상시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상 시험에 참여하는 사람(이하 "피험자"라 한다)의 선정기준·제외기준·인원 및 그 근거

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 안전성과 유효성을 평가하고자 하는 임상시험 목적에 맞게 피험자(검체)로 선정한 기준과 제외의 기준은 연령, 인종, 성별, 질환 등을 고려하여 윤리적, 의학적 타당성을 바탕으로 제시해야 하며, 시험군과 대조군을 포함한 피험자(검체)수 및 그 근거를 통계학적 방법에 따라 명확히 설정하여 기술한다. 검체를 이용한 임상시험의 경우, 피험자 선정기준 및 제외기준에 해당하는 검체종류(혈청, 혈장, 소변 등)를 명확히 설정하고, 감사목적, 유병률 등을 고려한 목표피험자(검체)수(양성검체 00례, 음성검체 00례)로 산출한 근거 및 통계적용 방법(산출공식 포함) 등을 명확히 기술되도록 추가적인 고려가 필요하며, 선정 및 제외 기준, 시험군 및 대조군 산정 인원수(검체수) 등 관련 통계식 적용방법 등 기술내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

8.1 시험대상 군주 선정 기준

[작성 시 참고사항] 조직 또는 지속감시 혈액배양 시스템에서 분리되어 보관 중인 군주나 표준군주를 사용한다. 포괄적인 동의를 받은 잔여검체인 경우 체외진단용 의료기기의 임상적 성능시험 관리기준

가이드라인(2015.07.30)」 중 “검체보관 및 관리에 대한 사항”, “검체제공자의 개인정보 보호 업무에 대한 사항”, “사용검체의 적합성 및 피험자(검체제공자) 동의에 대한 IRB 심사기준 및 절차”, “고위험 감염성 검체를 사용하는 임상적 성능시험 시 시험자 감염 등에 대한 안전보호 대책”, “사용 검체의 적합성 등 검토”, “잔여검체에 대한 피험자(검체제공자) 동의 심사”를 참고한다.

8.2 시험대상 균주 수

[작성 시 참고사항] 시험대상 균주 수는 해당 임상시험에 포함되어야 할 균종 별 최소 균주수 등에 대해 근거를 바탕으로 제시해야 하며, 총 검체 수는 통계적 가설검정에 따라 제시되고 기술되어야 한다.

일반적으로 최소 50종류의 메티실린 내성 황색포도알균 균주로서, ATCC, NARSA 등의 균주 은행에서 균주를 확보하고, 일부는 검사가 시행되어 보관된 균주를 사용하되, 보관균주가 절반을 넘지 않도록 한다. Borderline oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA) 균주는 최소 5건을 포함한다. 서로 다른 종류의 혈액 배양병을 사용하는 경우, 혈액 배양병의 종류 당 20검체 이상이 임상시험에 포함되도록 한다. 혈액 배양병의 종류에 따라 유의한 차이를 보이는 경우, 분리해서 분석하도록 하며, 이런 현상을 완화시키기 위해 처음부터 2가지 이상의 혈액 배양장비에 대해 평가를 진행하는 것이 권장된다.

Heteroresistance 현상을 고려하여 내성 균주와 감수성 균주를 일정 비율 혼합하여 검사할 필요가 있으며, 이를 위해 배양 시간 및 배양 온도를 준수하도록 한다. 표준 균주의 경우, 균주의 특성(분리된 지리적 위치, MIC 수준 등의 생화학적 성상, 유전학적 정보)을 파악하고 있어야 한다. 또한 보관 균주를 사용하는 경우, 한 환자 당 1균주로 제한하며, 환자의 항생제 사용에 대한 정보가 포함되어 있어야 한다.

또한, 동 가이드라인(22p~25p)의 <14.1 임상적 성능연구를 위한 통계적 설계 고려 사항> 및 “진단법의 검체수(연구대상자) 산정(크기)의 추정 공식”을 참고하면 해당 신청제품에 적용되는 진단검사법에 따른 임상적 민감도 및 임상적 특이도의 통계 공식을 활용하여 검체수(연구대상자) 산정(크기)이 가능하다. 다만, 상기의 추정 공식이 외 다양한 방법이 제시될 수 있으므로 검체수(연구대상자) 산정(크기) 근거는 반드시 제시할 수 있어야 한다.

9. 임상시험기간

임상시험계획승인일로부터 임상관찰, 시험수행, 결과분석, 통계처리, 결과보고서 작성 등을 고려하여 해당 임상시험에서의 기간을 구체적으로 설정하여 기술한다.

<예 시> 임상계획승인일로부터 9개월

- ☐ 보고서 IRB 통과: 1개월
- ☐ 군주 수집기간: 4개월('00.00.00.~'00.00.00)
- ☐ 시험기기 및 대조기기를 통한 결과 산출기간: 3개월
- ☐ 결과 분석 및 보고서 작성: 1개월

10. 임상시험방법(사용량·사용방법·사용기간·병용요법 등을 포함한다)

임상시험방법은 사용량·사용방법·사용기간·병용요법 등을 포함한다.

임상시험의 목적에 맞게 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 사용량, 사용방법(검체 수집 및 저장보관 등, 검사 전 준비사항(검체준비, 운송 등), 검사과정, 결과판정 및 해석(결과판정 시 주의사항 포함), 정도관리 등) 및 평가 절차, 사용기간 등을 구체적으로 기술한다. 대조군 및 확인군, 병용요법이 있는 경우 임상시험용 의료기기의 사용방법 기술 형태와 마찬가지로 개별 기술하며, 해당제품을 대조군 및 확인군으로 선택한 사유 및 근거를 포함한다. 아울러, 해당 제품을 통해 측정(검출)하고자 하는 지표에 따라 적용된 측정원리 및 측정방법을 기술하고, 잔여검체를 이용한 임상시험의 경우, 잔여검체 고유번호 부여 등 개인정보 익명화 방법을 기술하고, 임상시험의 설계방법(무작위배정, 단일 또는 이중눈가림, 교차설계 또는 병행설계 등)의 특성이 있는 경우 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 구체적이고 명확히 기술한다. 상기의 기술한 내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

10.1 임상시험용 의료기기

<예 시> 임상시험으로 성능을 평가하고자 하는 체외진단용 의료기기의 적용 검체, 작동 원리 등을 기술한다.

- ☐ 품목허가번호: 해당될 경우 기재
- ☐ 품목명: “의료기기품목 및 품목별 등급에 관한 규정”을 참고하여 기재
- ☐ 형명(모델명): 해당 형명 기재
- ☐ 제조회사: 해당 제조회사 기재
- ☐ 원자재: 시험기기 원자재에 대한 특성 기술
- ☐ 적용 검체: 배양 양성 혈액 배양병에서 분리한 균액 등
- ☐ 작동 원리: 원리 기재

10.2 대조시험용 의료기기

<예 시> 대조하고자 하는 체외진단용 의료기기의 적용 검체, 작동 원리 등을 기술한다.

- ☐ 품목허가번호: 해당될 경우 기재
- ☐ 품목명: “의료기기품목 및 품목별 등급에 관한 규정”을 참고하여 해당될 경우 기재
- ☐ 형명(모델명): 해당될 경우 형명 기재
- ☐ 제조회사: 해당될 경우 해당 제조회사 기재
- ☐ 원자재: 대조기기 원자재에 대한 특성 기술
- ☐ 검체: 배양 양성 혈액 배양병에서 분리한 균액
- ☐ 작동 원리: 표준 방법(reference method)으로서 종균 배지(예. 6.5% NaCl이 포함된 Trypticase Soy Broth)를 이용하여 24~48시간 배양한다. 탁도가 증가하면 혈액 한천배지에 접종하여 배양하도록 하며 황색포도알균으로 의심되는 집락이 있을 경우, 그람염색 후 catalase, coagulase, 라텍스 응집법 등의 검사를 시행한다. 집락은 추가로 체외진단용으로 허가된 생화학적 분석기를 이용하여 동정하여야 하며, 메티실린 내성 여부는 cefoxitin을 이용하여 평가하도록 한다. Cefoxitin을 이용하는 방법 외에 PBP2a에 대한 라텍스 응집법 등을 수행할 수도 있다.

10.3 시험방법

10.3.1. 혼합감염 시험

<예 시> 분석 대상이 아닌 미생물과 혼재되어 있는 경우, MRSA를 검출하는 능력을 평가하기 위해 혼합감염 시험을 시행한다. 각기 다른 비율로 타 미생물과 혼합하여 측정하며 표를 이용하여 정리한다.

10.3.2 분리능력 평가

<예 시> 최소 2개 이상의 표준 균주를 이용하여 체외진단용 의료기기를 통해 어느 정도까지 검출이 가능한지를 확인한다. 각 균주에 대해 계단 희석을 통해 최소 6농도 이상의 균액을 제조하고 이를 최소 2회 반복 측정한다. 결과는 2명의 작업자에 의해 판독하며, 만약 MRSA와 *S. aureus*(비 내성 *Staphylococcus aureus*)를 각각 검출하는 의료기기라면 각각에 대해 평가한다.

10.3.3 분석 특이성 평가

<예 시>

① 교차반응

황색포도알균과 계통적으로 가까운 균주나 병원내 환경에서 흔히 같이 동정되는 균주를 대상으로 평가한다. 집락 형태와 색상을 관찰하여 비교하여 추가로 10^6 CFU/mL 이상의 농도로 검사를 진행한다.

② 간섭

검체 유형에 따라 검사 결과에 영향을 주는 간섭물질에 대해 평가한다. BAP 배지를 대조기로 평가할 수 있다. 다양한 혈액 배양병, 도찰물, 운송배지 등에 대해 평가할 것을 권장한다. 평가가 이루어지지 않은 경우에는 제조사 지침에 기재할 수 있다.

③ 배양 시험

시험 배지 성능을 평가하기 위해 다양한 배양시간에 대한 효과를 비교, 평가한다. 추가로 제조사에서 설정한 배양 시간이 95% 이상을 만족하는지 확인한다.

④ 추가 검사

추가로, 발색 배지를 이용하여 비교 평가를 시행할 수 있다. 이런 경우, 최소 catalase, coagulase 및 라텍스 응집법은 평가항목에 포함되어야 한다.

10.3.4 임상성능 평가

<예 시>

① 재현성

바코드 등을 사용하여 눈가림된 균주를 사용한다. 서로 다른 3곳의 검사실(외부 2곳, 내부 시험실 1곳에서 임상시험용 의료기기의 재현성을 평가한다. 각 검사실마다 최소 2명의 검사자가 판독하여야 한다. 최소 10균주에 대해 시행하되 양성과 음성 대조균주가 포함되어야 하며 5일간 시험을 진행하도록 한다. 허용 가능한 재현성 수준은 최소 95%이다.

10.4 정도관리

<예 시> 대조시험용 의료기기 및 임상시험용 의료기기에 대해 질관리 균주로 다양한 검체(임상시험용 의료기기에서 측정 가능한 범위에 준함)에 대해 매일 검사하도록 한다. 질관리에 이용할 미생물은 CLSI 가이드라인 등을 참고할 수 있다. 제조사 지침에 언급된 접종 방법에 대해 검사실별로 최소 20회의 테스트를 수행할 것 권장하며, 범위를 벗어나는 경우에 대해서는 충분한 조치를 취해야 한다. 임상시험용 의료기기에 대한 정도관리도 95% 이내의 값을 만족해야 하며 해당 정도관리 균주는 제조사 지침에서 권장하는 것으로 채택한다.

11. 관찰항목 · 임상검사항목 및 관찰검사방법

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 성능 및 유효성 평가를 위하여 측정하는 변수를 구체적으로 명확히 기술하며, 관찰항목 및 임상검사항목, 관찰검사방법(선택검체 피험자 식별코드 부여, 임상평가, 이상반응조사, 관찰항목별 평가도구, 평가방법 등) 및 결과판정 방법을 해당 임상시험방법의 진행순서대로 기재하되, 대조군 및 확인군이 있는 경우 해당 임상시험용 의료기기(시험군)의 기술 형태와 마찬가지로 대조군 및 확인군 해당 항목별로 순서에 따라 개별 기술한다.

☐ 혼합 감염

<예 시>

MRSA (* 분리능력 평가에서 얻은 일정한 농도)	MSSA or MR Coagulase negative staphylococci or E. coli	MRSA result
10* CFU/mL	10 ⁸ CFU/mL	
10* CFU/mL	10 ⁹ CFU/mL	

☐ 분리능력 평가

<예 시>

		10 ⁶ CFU/mL	10 ⁵ CFU/mL	10 ⁴ CFU/mL	10 ³ CFU/mL	10 ² CFU/mL	10 CFU/mL
MRSA (ATCC 43300)	Plate 1	>300	>300	121	11	4	0
	Plate 2	>300	>300	122	12	1	0
	Average	>300	>300	121	11	2	0
Control (Non-selective media)							

☐ 분석적 특이도 (간접, 교차반응)

<예 시>

비강 도말검체에 대한 간접 물질

물 질	활성 화합물
비강 스프레이	phenylephrine, oxymetazoline, sodium chloride with preservatives, benzalkonium chloride, sodium phosphate, phenylcarbinol, propylene glycol, sorbitol, benzyl alcohol, disodium edetate, hypromellose, phosphoric acid
비강 코티코스테로이드	beclomethasone, dexamethasone, flunisolide, triamcinolone, budesonide, mometasone, fluticasone
비강용 젤	luffa operculata, sulfur
항바이러스제	zanamivir
항생제 연고	mupirocin

□ 배양시험

<예 시>

	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
양성	0	1	7	14	22	15	43	32	16	2	0
음성	1	6	20	100	150	170	250	160	80	40	0
전체	1	7	27	114	172	185	293	192	96	42	0

12 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 성능 및 유효성 평가를 위하여 측정하는 변수를 구체적으로 명확히 기술하며, 임상시험을 실시하는 동안 발생할 수 있는 부작용 및 사용시 주의사항(금기사항, 경고사항, 일반적 주의사항)을 상세하게 기재하되 대조군 및 확인군이 있는 경우 해당 임상시험용 의료기기(시험군)의 기술 형태와 마찬가지로 대조군 및 확인군 해당 항목별로 개별 기술한다. 검체를 이용한 임상시험의 경우 검체 채취 시 발생할 수 있는 피험자에 대한 부작용 및 주의사항을 포함하여 자세히 기술한다.

[작성 시 참고사항] 예측되는 부작용에 따른 이상반응 조사(측정, 기록, 보고 등)에 대하여 구체적인 제시가 필요하다. 다만, 잔여검체를 이용하여 임상시험을 실시하는 경우 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없고, 해당 임상시험을 위해 추가적인 검체 획득이 없으므로 피험자에게 미치

는 부작용은 없을 수 있으며, 이때에는 검체 보관 및 취급에 대한 주의사항, 생물학적 안전을 위한 주의사항을 기재할 수 있다.

13. 중지·탈락 기준

임상시험의 중지 및 탈락의 기준을 각각 제시하고, 해당 사항 및 관련 임상자료의 처리 방법을 명확히 기재해야 한다. 중지의 경우는 부작용, 이상반응 발생 등으로 인하여 임상시험을 진행할 수 없거나 임상시험의 진행이 피험자의 안전보호를 위협하여 그 진행을 멈춰야 하는 경우에 대해 기재하고, 탈락은 임상시험 진행 중 피험자의 요구 또는 중대한 임상시험계획서 위반, 검체손상(오염) 등의 이유로 임상시험이 완료되지 못하고 중도에 탈락되는 경우를 기재한다. 중지 및 탈락기준에 따른 각각의 처리방법을 포함(중지 및 탈락 기준에 대한 유효성 평가 통계 처리 시 그 산입여부와 검체 이용에 대한 중지 사유 등 임상시험자료의 처리방법 제시 포함)하여 자세히 기술한다.

<예 시> 검체의 제외기준에 해당되는 경우

☐ 보관 상태가 온전하지 않은 균주

☐ 보관 위치와 내용(분리일, 동정명 등)이 일치하지 균주. 등

14. 유효성의 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법에 따른다)

성능 평가기준은 해당 체외진단용 의료기기(시약)의 임상시험에 따른 유효성 평가에 사용된 모든 의료기기를 대상으로 실시하며, 일차 및 이차 유효성 평가변수의 근거가 되는 성능 평가기준을 제시한다. 성능 평가방법은 임상시험기간 동안 성능평가 기준(임상적 민감도, 임상적 특이도 제시 및 평가)에 따라 실시되는 구체적인 방법을 근거에 따라 제시해야 하며, 대조군이 설정된 경우 비교(대조)제품과의 상관성 평가방법 및 그에 대한 평가를 포함하여 구체적으로 명확히 기술한다. 성능 평가기준, 평가방법 및 해석방법에 적용된 통계분석 방법은 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 제시되어야 하며, 통계적 유의성이나 임상시험 목적에 타당하도록 결과해석 방법 등을 명확히 기술해야 한다.

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준·평가방법 및 보고방법

최소의 위험을 초과하는 모든 연구에서 부작용을 포함한 이상사례 발생 시 보고방법 등 피험자 안전성 및 시험자의 안전성에 대한 평가기준·평가방법, 보고방법을 순서대로 기술하며, 모니터링 계획을 포함한다. 다만, 잔여검체를 이용하는 경우 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없고, 해당 임상시험을 위해 추가적인 검체 획득이 없다면 피험자가 직접적으로 받는 인체의 위해도는 없으므로 피험자의 안전성 평가 부분은 생략이 가능하다.

다만, 잔여검체 이용이 아닌 피험자에 대해 직접 적용하는 임상시험의 경우 이상사례(의료기기 이상반응, 중대한 이상사례·의료기기이상반응 포함)의 발생 시 안전성 평가는 부작용, 이상의료기기반응, 임상시험용 의료기기와의 연관성이 있는 이상사례의 발현 빈도 등에 대한 시험군과 대조군의 비교평가를 위한 통계분석방법과 평가기준을 제시해야 하며, 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준에서 정한 보고기간 내 신속한 보고가 되도록 평가기준, 평가방법, 보고방법 및 보고체계를 해당 임상시험의 특성에 맞게 구체적으로 기술한다.

- 아울러, 이상사례 등에 대한 의학적 소견 정도와 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)와의 인과관계 평가 등을 바탕으로 증례기록서에 기록되도록 설정하고 이를 기록한다.

16. 피험자동의서 서식

피험자로부터 동의를 얻어 임상시험을 실시하는 경우 동의를 얻는 과정에서 피험자 또는 피험자의 대리인에게 제공되는 정보, 동의서 서식, 피험자설명문 및 그 밖의 문서화 된 정보는 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준 제7호아목10)에서 정한 다음의 20가지 정보사항으로 기재한다.

다만, 잔여검체를 이용하여 임상시험을 실시하는 경우 동의면제와 관련한 내용은 가이드라인으로 발간된 「체외진단용 의료기기의 임상적 성능시험 관리기준 가이드라인(2015.07.30)」 중 “검체 보관 및 관리에 대한 사항”, “검체제공자의 개인정보 보호 업무에 대한 사항”, “사용검체의 적합성 및 피험자(검체제공자) 동의에 대한 IRB 심사기준 및 절차”, “고위험 감염성 검체를 사용하는 임상적 성능시험 시 시험자 감염 등에 대한 안전보호대책”, “사용 검체의 적합성 등 검토”, “잔여검체에 대한 피험자(검체제공자) 동의 심사”를 참고한다.

아울러, 잔여검체 중 포괄적 동의를 얻어 사용하는 경우 동의서 양식은 “인체유래물 연구동의서”(생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙, 별지 제34호 서식) 사용도 가능하다.

17. 피해자 보상에 대한 규약

임상시험과 관련하여 발생한 손상에 대한 피험자의 치료비 및 치료방법 등을 제공하는 원칙과 절차를 수립하여 제시한다. 피해자 보상에 대한 규약에는 보상기준, 보상제외 기준, 보상절차, 보상방법, 보상수준 등을 포함하여 기술한다.

다만, 해당 임상시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하여 체외진단용의료기기(시약)의 유효성(성능)을 평가하는 임상시험으로 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없는 경우라면 해당 임상시험의 피해자 보상에 대한 규약은 상기 내용을 기술하여 ‘피해자 보상에 대한 규약’은 별도로 규정하지 않음을 기술한다.

18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

임상시험이 종료된 후 피험자에게 발생한 부작용 등에 대하여 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)와의 인과관계에 따라 피험자의 진료가 필요로 하는 상황에 대해 진료 절차 및 방법 등을 기술한다.

다만, 해당 임상시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하여 체외진단용의료기기(시약)의 유효성(성능)을 평가하는 임상시험으로 임상시험 후 피험자에 대한 별도의 진료가 수반되지 않는다면 상기 내용을 기술하여 ‘임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항’은 별도로 규정하지 않음을 기술한다.

19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

피험자의 안전보호를 위하여 임상시험기관 및 임상시험심사위원회, 시험자(시험책임자, 시험담당자 등), 의뢰자(모니터링, 피험자 정보사항 등 기록의 보존 및 비밀보장 등)의 의무사항을 정하여 기술한다.

다만, 해당 임상시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하여 체외진단용의료기기(시약)의 유효성(성능)을 평가하기 위한 것으로 피험자에 대한 직접적인 영

향(인체 위해도)이 없다면 상기 내용을 기술하여 '피험자 안전보호에 관한 대책'은 별도로 규정하지 않음을 기술하되 대상 잔여검체는 고유번호(AAA-000)로 익명화하여 사용할 것이며 임상시험에 대한 평가 후 병원폐기물 취급 등 관련 법 및 생물학적 관리기준(병원내 규정)에 따라 폐기하도록 설정 후 함께 기술한다.

20. 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

해당 임상시험에서 사용하는 증례기록서와 같은 기본 문서의 작성, 열람 및 보관, 임상시험 계약, 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 관리, 모니터링 절차 및 방법, 임상시험 관련 자료의 보관 규정 및 절차 등(사용 검체 폐기 및 보관기간 만료 이후 임상시험 자료 폐기 절차 등 포함)을 포함하여 필요한 사항을 정하여 기술한다.

3) 면역화학 분야 임상시험계획서 작성의 예

면역화학 분야 임상시험계획서 작성 예시는 해당 분야의 전반적인 내용을 예시에 모두 기재한 것은 아니며, 일부의 내용으로 제한하여 예시를 기술한 것이므로 참고하시기 바라며, 신청 시에는 귀 회사의 제품 특성 등에 따라 해당 항목별로 내용을 보강하여 작성하시기 바랍니다.

1. 임상시험의 제목

임상시험에 사용되는 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 성능 및 유효성을 증명하고자 하는 목적을 알 수 있도록 명확히 기재한다.

<예 시> HSV 1 또는 2에 대한 항체를 검출하기 위한 'XXX사의 OOO'에 대한 안전성과 유효성 평가를 위한 단일기관, 눈가림, 후향적 확증 임상시험

2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지

실시하는 임상시험기관의 기관명, 소재지, 연락처 등 필수 정보사항을 기재한다.

<예 시>

기관명	소재지	전화	팩스
△△ 대학교병원	서울특별시 △△구 △△대로	02-△△△-△△△△	02-△△△-△△△△
■ ■ 대학교병원	부산광역시 ■ ■ 구 ■ ■ 대로	051-■ ■ ■-■ ■ ■ ■	051-■ ■ ■-■ ■ ■ ■

3. 임상시험의 책임자 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

시험책임자, 시험담당자 등 해당 임상시험에 참여하는 시험자의 소속, 성명, 전공, 직책, 연락처 등 정보사항을 기술하며, 시험책임자의 경력도 간략히 기술한다. 다기관 임상시험으로 진행되는 경우 임상시험조정자의 정보사항을 추가 기재하며, 통계담당자나 유효성 평가자가 별도로 있는 경우 해당 전문가의 정보사항을 추가 기재한다.

3.1 시험책임자

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
김■■■	△△대학교병원	△△학	교수(진단검사의학과 전문의)	02-△△△-▽▽▽▽

3.2 시험담당자

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
이△△	△△대학교병원	△△학	전공의(진단검사의학과)	02-△△△-△△△△
박○○	△△대학교병원	▷▷학	임상의(내과)	02-△△△-○○○○

3.3 공동연구자(해당 임상시험에 공동연구자로 참여하는 시험담당자를 기재)

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
최△△	△△대학교병원	△△학	부교수(진단검사의학과)	02-△△△-△△△△
윤○○	△△대학교병원	▷▷학	부교수(병리과)	02-△△△-○○○○

3.4 통계담당자(해당 임상시험에서 통계업무를 수행하는 통계전문가를 기재)

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
홍 △ △	△ △ 대학교	△ △ 학	부교수(임상통계학교실)	02-△△△-△△△△

3.5 임상시험조정자(다기관 임상시험 진행 시 해당 임상시험의 총괄 조정자가 있는 경우)

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
권 △ △	▼▼대학교	△ △ 학	교수(진단검사의학과 전문의)	02-○○○-△△△△

4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

임상시험기관에서 임상시험용 의료기기를 보관, 관리하는 임상역, 의료기사 또는 간호사 등으로서 해당 임상시험기관의 장이 지정한 의료기기관리자를 말하며, 의료기기관리자의 소속, 성명, 전공, 직책, 연락처 등 정보사항을 기술한다.

다만, 해당 임상시험의 특성으로 인해 시험책임자의 요청이 있는 경우 임상시험 심사위원회의 (IRB) 의견을 들어 시험책임자 또는 해당 임상시험에 참여하는 시험담당자로 하여금 임상시험용 의료기기를 관리하게 할 수 있으며, 이 경우엔 해당 임상시험에 한해 별도의 의료기기관리자를 IRB에서 승인하여 지정해 준 확인 근거자료를 제시하여야 한다.

4.1 의료기기 관리자

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
강 △ △	△ △ 대학교병원	△ △ 학	의공기사(의공학교실)	02-△△△-△△△△

5. 임상시험을 하려는 자의 성명 및 주소

임상시험을 하려는 자는 임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임이 있는 자로서 일반적으로 해당 임상시험용 의료기기의 제조업체 또는 수입업체 대표자에 해당하며, 임상시험의뢰자가 된다. 연구자 임상시험인 경우엔 해당 연구의 시험책임자가 대표자로서 임상시험의뢰자 역할과 책임을 갖게 된다. 임상시험의뢰자는 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준(제8호머목)에서 정하고 있는 임상시험모니터 요원을 지정(선정, 자격기준, 수행임무 등)하고, 해당자의 정보사항을 기술한다.

5.1 임상시험 의뢰자

<예시>

회사명	대표이사	소재지	전화
(주)△△△	○○○	서울특별시 △△구 △△대로 ○○번지	02-△△△-△△△△

5.2 모니터요원

<예시>

회사명	성명	소재지	전화
(주)△△△	○○○	서울특별시 △△구 △△대로 ○○번지	02-△△△-▽▽▽▽

※ 임상시험수탁기관 (CRO: Contact Research Organization)에서 모니터 업무 등을 계약에 따라 실시하는 경우, 해당 수탁기관의 정보사항(회사명, 대표자, 소재지, 전화번호 등)을 기재한다.

6. 임상시험의 목적 및 배경

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)를 이용하여 임상시험을 실시하게 된 배경(해당 제품의 개발경위 및 작용원리, 설계 또는 디자인 특성, 원자재 및 화학적 구성요소 등 제품의 특성 포함)과 대상질환 또는 적응증 등이 포함된 임상시험의 목적과 해당 제품의 사용범위를 알수 있도록 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 구체적이고 명확히 기술한다. 아울러, 임상시험의 목적 및 배경으로 기술한 내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

6.1 임상시험의 목적

<예 시> 본 임상시험은 새로운 HSV 1 또는 2에 대한 항체를 검출하기 위한 xxx시약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 xxx임상시험을 하는데 그 목적이 있다.

6.2 임상시험의 배경

<예 시> 이제까지 허가되어 시판되고 있는 시약과는 다른 조성으로 HSV 1 또는 2에 대한 항체를 검출하기 위한 xxx시약을 개발하여 이에 대한 임상적 유효성과 안전성을 평가할 필요가 있어 임상시험을 수행한다.

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

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 안전성과 유효성을 평가하고자 하는 임상시험 목적에 맞게 해당 제품의 측정원리 및 방법 등을 기술하고 이를 이용하여 대상질환 또는 적응증 등 사용목적에 알 수 있도록 구체적이고 명확하게 임상시험용 의료기기 제품의 개요를 기술한다. 아울러, 해당 제품관련 국내외 사용현황, 자사 또는 타사에서 이미 허가된 유사제품에 대한 정보사항 등을 기술하며, 개요에 기술한 해당 제품의 사용목적, 대상질환 또는 적응증 등 기술 내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

<예 시> HSV 혈청학적 검사는 항원-항체반응을 이용하여 HSV 감염을 진단하는 목적으로 상기의 임상시험목적 및 배경 등의 내용을 포함하여 제시한다.

8. 임상시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상 시험에 참여하는 사람(이하 "피험자"라 한다)의 선정기준·제외기준·인원 및 그 근거

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 안전성과 유효성을 평가하고자 하는 임상시험 목적에 맞게 피험자(검체)로 선정한 기준과 제외의 기준은 연령, 인종, 성별, 질환 등을 고려하여 윤리적, 의학적 타당성을 바탕으로 제시해야 하며, 시험군과 대조군을 포함한 피험자(검체)수 및 그 근거를 통계학적 방법에 따라 명확히 설정하여 기술한다. 검체를 이용한 임상시험의 경우, 피험자 선정기준 및 제외기준에 해당하는 검체종류(혈청, 혈장, 소변 등)를 명확히 설정하고, 감사목적, 유병률 등을 고려한 목표피험자(검체)수(양성검체 00례, 음성검체 00례)로 산출한 근거 및 통계적용 방법(산출공식 포함) 등을 명확히 기술되도록 추가적인 고려가 필요하며, 선정 및 제외 기준, 시험군 및 대조군 산정 인원수(검체수) 등 관련 통계식 적용방법 등 기술내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

8.1 HSV 혈청학적 검사의 피험자(검체) 선정 기준

<예 시>

☐ HSV 1 또는 HSV 2 감염이 의심되는 사람의 혈청 검체

- 임신부의 검체

- 주 00회 이상 성생활이 활발한 성인의 검체 등

8.2 제외기준

<예 시>

☐ 검체의 양이 검사를 하기에 부족한 경우

☐ 검체가 부적절하게 채취된 경우

☐ 검체가 부적절하게 보관된 경우

☐ 해당 임상시험에 참여하기에 부적절한 000약물 등을 복용하거나 복용 중인 경우 등

8.3 검체의 수

[작성 시 참고사항] 대상 집단의 다양성, 정밀도 (반복, 재현성), 간섭물질, 결과의 표준편차와 그 외 검사 성능의 특징에 따라 다르다. 임상시험에 필요한 검체 수는 대상

집단의 유병률과 검사법의 성능에 따라 다를 수 있으므로 적절한 검체 수 및 검체 수 산정에 대한 통계학적 근거를 제시하여 기재한다.

동 가이드라인(22p~25p)의 <14.1 임상적 성능연구를 위한 통계적 설계 고려사항> 및 “진단법의 검체수(연구대상자) 산정(크기)의 추정 공식”을 참고하면 해당 신청 제품에 적용되는 진단검사법에 따른 임상적 민감도 및 임상적 특이도의 통계 공식을 활용하여 검체수(연구대상자) 산정(크기)이 가능하다. 다만, 상기의 추정 공식 이 외 다양한 방법이 제시될 수 있으므로 검체수(연구대상자) 산정(크기) 근거는 반드시 제시할 수 있어야 한다.

9. 임상시험기간

임상시험계획승인일로부터 임상관찰, 시험수행, 결과분석, 통계처리, 결과보고서 작성 등을 고려하여 해당 임상시험에서의 기간을 구체적으로 설정하여 기술한다.

<예 사> 임상계획승인일로부터 6개월

- ☐ 인체유래물 모집기간: 3개월('00.00.00.~'00.00.00)
- ☐ 전체 인체유래물의 임상기간: 2개월
- ☐ 결과 분석 및 보고서 작성: 2주
- ☐ 보고서 IRB 통과: 2주

10. 임상시험방법(사용량·사용방법·사용기간·병용요법 등을 포함한다)

임상시험의 목적에 맞게 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 사용량, 사용방법(검체 수집 및 저장보관 등, 검사 전 준비사항(검체준비, 운송 등), 검사과정, 결과판정 및 해석(결과 판정 시 주의사항 포함), 정도관리 등) 및 평가 절차, 사용기간 등을 구체적으로 기술한다. 대조군 및 확인군, 병용요법이 있는 경우 임상시험용 의료기기의 사용방법 기술 형태와 마찬가지로 개별 기술하며, 해당제품을 대조군 및 확인군으로 선정한 사유 및 근거를 포함한다.

아울러, 해당 제품을 통해 측정(검출)하고자 하는 지표에 따라 적용된 측정원리 및 측정방법을 기술하고, 잔여검체를 이용한 임상시험의 경우, 잔여검체 고유번호 부여 등 개인정보 익명화 방법을 기술하고, 임상시험의 설계방법(무작위배정, 단일 또는 이중눈가림, 교차설계 또는 병행설계 등)의 특성이 있는 경우 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 구체적이고 명확히 기술한다. 상기의 기술한 내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부 자료로서 이를 제출한다.

10.1 임상시험 디자인

[작성 시 참고사항] 전체적인 임상시험 디자인은 임상시험방법(사용량·사용방법·사용기간·병용요법 등)을 포함하여야 한다. 다만, 검체의 보관과 운반방법, 검체 보관기간, 보관 온도(냉동/해동 포함) 등 검체 수집 경로에 대한 적절한 설명이 뒷받침되어야 하며, HSV 감염 진단과 같은 경우에는 HSV 감염증상이나 증후가 있는 환자들로부터 검체를 채취하여 새로운 시약으로 검사한다. 하지만, 한 기관에서 연속적으로 검체를 모아 저장한 경우에도 잘 고안된 방법으로 검체를 수집하였다면 이를 이용할 수도 있다.

10.2 임상시험용 의료기기

<예 시> 임상시험으로 성능을 평가하고자 하는 체외진단용 의료기기의 적용 검체, 작동 원리 등을 기술한다.

- ☐ 품목허가번호 : 해당될 경우 기재
- ☐ 품목명 : “의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정”을 참고하여 기재
- ☐ 형명(모델명) : 해당 형명 기재
- ☐ 제조회사 : 해당 제조회사 기재
- ☐ 원자재 : 임상시험용 의료기기 원자재에 대한 특성 기술

10.3 대조시험용 의료기기

<예 시>

- ☐ 품목허가번호 : 해당될 경우 기재
- ☐ 품목명 : “의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정”을 참고하여 기재
- ☐ 형명(모델명) : 해당 형명 기재
- ☐ 제조회사 : 해당 제조회사 기재
- ☐ 원자재 : 대조시험용 의료기기 원자재에 대한 특성 기술

10.4 시험방법

<예 시>

- ☐ 검체 선정기준에 맞는 조직을 선정한다.
- ☐ 인체유래물 사용에 대한 동의서 작성 여부를 확인하여 없는 경우 유선 또는 직접 연락하여 인체유래물 사용에 대한 동의서를 작성한다.
- ☐ 선정된 검체를 각각의 기기 제조회사에서 제시하고 있는 사용방법에 따라서 숙련된 검사자가 검사한다.
- ☐ 결과에 대해 각각의 숙련된 독립적 판독자가 판독을 하며, 각각의 판독 결과지를 비교 분석한다.

11. 관찰항목·임상검사항목 및 관찰검사방법

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 성능 및 유효성 평가를 위하여 측정하는 변수를 구체적으로 명확히 기술하며, 관찰항목 및 임상검사항목, 관찰검사방법(선정검체 피험자 식별코드 부여, 임상평가, 이상반응조사, 관찰항목별 평가도구, 평가방법 등) 및 결과판정 방법을 해당 임상시험방법의 진행순서대로 기재하되, 대조군 및 확인군이 있는 경우 해당 임상시험용 의료기기(시험군)의 기술 형태와 마찬가지로 대조군 및 확인군 해당 항목별로 순서에 따라 개별 기술한다.

<예 시>

☐ HSV 혈청학적 검사의 검체 수집과 보관 및 취급

허용 가능한 분석능에 대해 평가하여 검체의 보관과 운반방법 등에 대해 기술하며, 검체의 보관시간, 보관온도, 냉동/해동의 횟수 등에 대한 권고안을 제시한다.

☐ HSV 혈청학적 검사의 정밀도

- CLSI, EP5-A2에 따라 내부 정밀도 검사를 수행한다. 이에 따르면, 정밀도는 외부 세 기관에서 수행하는 것이 추천된다.
- CLSI, EP12-A에 따라 검사내 정밀도, 검사간 정밀도를 명시한다.
- 직접 제공하거나 의료기기에 적합한 환자의 검체, 보정물질, 정도관리물질을 이용한다.
- 판정기준치와 보고범위의 상한/하한치를 포함하여 측정한다.
- 체외진단용 시약의 임상시험계획서에 다음 사항을 포함할 것을 추천한다.

항-HSV 1 또는 2 항체의 농도

정밀도를 측정한 장소

검사를 시행할 날짜, 검사 시행 횟수

검사 수행자

신뢰구간 95%에서 검사내/검사간 정밀도의 표준편차

☐ HSV 혈청학적 검사의 간섭물질

- 검사 수행에 있어서 간섭물질의 영향을 기술한다. 환자의 검체에서 정상적으로

간섭을 일으킬 수 있는 물질은 트리글리세라이드, 혈색소, 빌리루빈, 혈청 알부민이 있다.

- 다음 항목을 포함하여 기술한다.

검사를 시행한 간섭물질의 종류와 양
 검체 내 항체의 양
 검사 수행 횟수
 간섭물질의 영향을 계산한 방법

- 간섭물질 존재 하에 관찰 결과의 범위와 바이어스에 대해 기술한다. 이는 관찰 결과의 범위만 제시하는 것보다 더 많은 정보를 제공한다.

- 간섭을 일으키지 않는 농도에 대해 기술한다.

☐ HSV 혈청학적 검사의 교차반응

- 다른 연관 미생물의 항원 또는 항체에 대한 교차반응을 측정하여 검사의 특이도를 기술한다. 특히, 임상적으로 herpes simplex와 혼동할 수 있는 미생물에 대해서 연구가 시행되어야 한다. 예를 들면, Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Varicella-zoster Virus (VZV), Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum, human papilloma virus (HPV), rubella virus, Toxoplasma gondii, Candida albicans, Neisseria gonorrhea나 세균성 질염을 일으키는 Bacteroides species, Gardnerella vaginalis, Mobiluncus species 등이 이에 해당된다. 만약 재조합된 항원 또는 항체 시약을 이용한다면 재조합 벡터를 대상으로 한 교차반응 결과를 제시한다.
- HSV 1 또는 2의 IgM 검사의 경우 류마티스인자, 항핵항체, 항마우스항체 존재 하에서의 교차반응의 결과를 포함하여야 한다.

□ HSV 혈청학적 검사의 판정기준치

임상적으로 유효한 판정기준치를 설정한 방법에 대해 기술한다. 판정기준치는 양성 환자와 음성 대조군을 감별할 수 있어야 한다. 경계값(equivocal)에 대한 정보를 제공해야 하고, 경계값이 적합하지 않은 경우에는 이에 대해 추가적인 설명을 하여야 한다.

12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 성능 및 유효성 평가를 위하여 측정하는 변수를 구체적으로 명확히 기술하며, 임상시험을 실시하는 동안 발생할 수 있는 부작용 및 사용시 주의사항(금기사항, 경고사항, 일반적 주의사항)을 상세하게 기재하되 대조군 및 확인군이 있는 경우 해당 임상시험용 의료기기(시험군)의 기술 형태와 마찬가지로 대조군 및 확인군 해당 항목별로 개별 기술한다. 검체를 이용한 임상시험의 경우 검체 채취 시 발생할 수 있는 피험자에 대한 부작용 및 주의사항을 포함하여 자세히 기술한다.

[작성 시 참고사항] 이미 채취되어 보관 중인 검체를 이용하기 때문에 추가적인 피험자에 대한 부작용은 없지만 전향적으로 검체를 모집할 경우 예를 들어 뇌척수액을 얻기 위한 경우엔 요추 천자 시행으로 인한 부작용이 있을 수 있다. 요추천자의 일반적인 위험성인 출혈 및 척수압박, 감염, 어지러움, 구토, 요통, 뇌탈출증, 복시, 신경근 증상 등이 있을 수 있다.

13. 중지·탈락 기준

임상시험의 중지 및 탈락의 기준을 각각 제시하고, 해당 사항 및 관련 임상자료의 처리 방법을 명확히 기재해야 한다. 중지의 경우는 부작용, 이상반응 발생 등으로 인하여 임상시험을 진행할 수 없거나 임상시험의 진행이 피험자의 안전보호를 위협하여 그 진행을 멈춰야 하는 경우에 대해 기재하고, 탈락은 임상시험 진행 중 피험자의 요구 또는 중대한 임상시험계획서 위반, 검체손상(오염) 등의 이유로 임상시험이 완료되지 못하고 중도에 탈락되는 경우를 기재한다. 중지 및 탈락기준에 따른 각각의 처리방법을 포함(중지 및 탈락 기준에 대한 유효성 평가 통계 처리 시 그 산입여부와 검체 이용에 대한 중지 사유 등 임상시험자료의 처리방법 제시 포함)하여 자세히 기술한다.

14. 유효성의 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법에 따른다)

성능 평가기준은 해당 채외진단용 의료기기(시약)의 임상시험에 따른 유효성 평가에 사용된 모든 의료기기를 대상으로 실시하며, 일차 및 이차 유효성 평가변수의 근거가 되는 성능 평가기준을 제시한다. 성능 평가방법은 임상시험기간 동안 성능평가 기준(임상적 민감도, 임상적 특이도 제시 및 평가)에 따라 실시되는 구체적인 방법을 근거에 따라 제시해야 하며, 대조군이 설정된 경우 비교(대조)제품과의 상관성 평가방법 및 그에 대한 평가를 포함하여 구체적으로 명확히 기술한다. 성능 평가기준, 평가방법 및 해석방법에 적용된 통계분석 방법은 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 제시되어야 하며, 통계적 유의성이나 임상시험 목적에 타당하도록 결과해석 방법 등을 명확히 기술해야 한다.

<예 시>

□ HSV 혈청학적 검사의 검출능과 비교성능평가

○ 임상적 민감도와 임상적 특이도

HSV 급성감염과 과거감염을 진단하는 적절한 알고리즘을 이용하거나 기시판중이 의료기기를 이용하여 비교성능평가를 시행한다. 혈청전환을 확인하기 위해서 급성감염기와 회복기의 혈청을 각각 급성기와 10-14일 이후에 2번에 걸쳐 수집하여야 한다. 이를 통하여 임상적 민감도와 임상적 특이도를 산정한다.

TP(진양성), TN(진음성), FP(위양성), FN(위음성)

[임상 민감도 (%) = $100 \times TP / (TP+FN)$]

[임상 특이도 (%) = $100 \times TN / (TN+FP)$]

[양성 예측도 (%) = $100 \times TP / (TP+FP)$]

[음성 예측도 (%) = $100 \times TN / (TN+FN)$]

- 항-HSV 1 또는 2의 IgG 검사에서 형특이적 성능평가를 시행하기 위해서 임상 시험을 통해 그 성능을 입증한 웨스턴블롯이나 면역블롯 또는 이미 허가를 받은 면역블롯과 비교할 수 있다. 이 검사들은 형특이적 HSV 혈청학적 검사에 있어 기준검사(reference method)로 간주되기 때문에 임상시험 대상 시약의 민감도와 특이도를 이 검사법과 비교하여 산정할 수 있다.

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준·평가방법 및 보고방법

최소의 위험을 초과하는 모든 연구에서 부작용을 포함한 이상사례 발생 시 보고방법 등 피험자 안전성 및 시험자의 안전성에 대한 평가기준·평가방법, 보고방법을 순서대로 기술하며, 모니터링 계획을 포함한다. 다만, 잔여검체를 이용하는 경우피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없고, 해당 임상시험을 위해 추가적인 검체 획득이 없다면 피험자가 직접적으로 받는 인체의 위해도는 없으므로 피험자의 안전성 평가 부분은 생략이 가능하다.

다만, 잔여검체 이용이 아닌 피험자에 대해 직접 적용하는 임상시험의 경우 이상사례(의료기기 이상반응, 중대한 이상사례·의료기기이상반응 포함)의 발생 시 안전성 평가는 부작용, 이상의료기기반응, 임상시험용 의료기기와의 연관성이 있는 이상사례의 발현 빈도 등에 대한 시험군과 대조군의 비교평가를 위한 통계분석방법과 평가기준을 제시해야 하며, 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준에서 정한 보고기간 내 신속한 보고가 되도록 평가기준, 평가방법, 보고방법 및 보고체계를 해당 임상시험의 특성에 맞게 구체적으로 기술한다.

- 아울러, 이상사례 등에 대한 의학적 소견 정도와 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)와의 인과관계 평가 등을 바탕으로 증례기록서에 기록되도록 설정하고 이를 기록한다.

16. 피험자동의서 서식

피험자로부터 동의를 얻어 임상시험을 실시하는 경우 동의를 얻는 과정에서 피험자 또는 피험자의 대리인에게 제공되는 정보, 동의서 서식, 피험자설명문 및 그 밖의 문서화 된 정보는 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준 제7호아목10)에서 정한 다음의 20가지 정보사항으로 기재한다.

다만, 잔여검체를 이용하여 임상시험을 실시하는 경우 동의면제와 관련한 내용은 가이드라인으로 발간된 「체외진단용 의료기기의 임상적 성능시험 관리기준 가이드라인(2015.07.30)」 중 “검체 보관 및 관리에 대한 사항”, “검체제공자의 개인정보 보호 업무에 대한 사항”, “사용검체의 적합성 및 피험자(검체제공자) 동의에 대한 IRB 심사기준 및 절차”, “고위험 감염성 검체를 사용하는 임상적 성능시험 시 시험자 감염 등에 대한 안전보호대책”, “사용 검체의 적합성 등 검토”, “잔여검체에 대한 피험자(검체제공자) 동의 심사”를 참고한다.

아울러, 잔여검체 중 포괄적 동의를 얻어 사용하는 경우 동의서 양식은 “인체유래물 연구동의서”(생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙, 별지 제34호 서식) 사용도 가능하다.

17. 피해자 보상에 대한 규약

임상시험과 관련하여 발생한 손상에 대한 피험자의 치료비 및 치료방법 등을 제공하는 원칙과 절차를 수립하여 제시한다. 피해자 보상에 대한 규약에는 보상기준, 보상제외 기준, 보상절차, 보상방법, 보상수준 등을 포함하여 기술한다.

다만, 해당 임상시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하여 체외진단용의료기기(시약)의 유효성(성능)을 평가하는 임상시험으로 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없는 경우라면 해당 임상시험의 피해자 보상에 대한 규약은 상기 내용을 기술하여 ‘피해자 보상에 대한 규약’은 별도로 규정하지 않음을 기술한다.

18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

임상시험이 종료된 후 피험자에게 발생한 부작용 등에 대하여 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)와의 인과관계에 따라 피험자의 진료가 필요로 하는 상황에 대해 진료 절차 및 방법 등을 기술한다.

다만, 해당 임상시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하여 체외진단용의료기기(시약)의 유효성(성능)을 평가하는 임상시험으로 임상시험 후 피험자에 대한 별도의 진료가 수반되지 않는다면 상기 내용을 기술하여 ‘임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항’은 별도로 규정하지 않음을 기술한다.

19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

피험자의 안전보호를 위하여 임상시험기관 및 임상시험심사위원회, 시험자(시험책임자, 시험담당자 등), 의뢰자(모니터링, 피험자 정보사항 등 기록의 보존 및 비밀보장 등)의 의무사항을 정하여 기술한다.

다만, 해당 임상시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하여 체외진단용의료기기(시약)의 유효성(성능)을 평가하기 위한 것으로 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없다면 상기 내용을 기술하여 ‘피험자 안전보호에 관한 대책’은 별도로 규정하지 않음을 기술하되 대상 잔여검체는 고유번호(AAA-000)로 식명화하여 사용할 것이며 임상시험에 대한 평가 후 병원폐기물 취급 등 관련 법 및 생물학적 관리기준(병원내 규정)에 따라 폐기하도록 설정 후 함께 기술한다.

20. 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

해당 임상시험에서 사용하는 증례기록서와 같은 기본 문서의 작성, 열람 및 보관, 임상시험계약, 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 관리, 모니터링 절차 및 방법, 임상시험 관련 자료의 보관 규정 및 절차 등을 포함하여 필요한 사항을 정하여 기술한다.

4) 면역조직화학 분야 임상시험계획서 작성의 예

면역조직화학 분야 임상시험계획서 작성 예시는 해당 분야의 전반적인 내용을 예시에 모두 기재한 것은 아니며, 일부의 내용으로 제한하여 예시를 기술한 것이므로 참고하시기 바라며, 신청 시에는 귀 회사의 제품 특성 등에 따라 해당 항목별로 내용을 보강하여 작성하시기 바랍니다.

1. 임상시험의 제목

임상시험에 사용되는 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 성능 및 유효성을 증명하고자 하는 목적을 알 수 있도록 명확히 기재한다.

<예 시> 새로운 면역화학염색장비(또는 면역화학염색시약)인 'XXX사 OOO기기'에 대한 안전성과 유효성 평가를 위한 단일기관, 이중 눈가림, 후향적 확증 임상시험

2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지

실시하는 임상시험기관의 기관명, 소재지, 연락처 등 필수 정보사항을 기재한다.

<예 시>

기관명	소재지	전화	팩스
△△ 대학교병원	서울특별시 △△구 △△대로	02-△△△-△△△△	02-△△△-△△△△
■ ■ 대학교병원	부산광역시 ■ ■ 구 ■ ■ 대로	051-■ ■ ■-■ ■ ■ ■	051-■ ■ ■-■ ■ ■ ■

3. 임상시험의 책임자 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

시험책임자, 시험담당자 등 해당 임상시험에 참여하는 시험자의 소속, 성명, 전공, 직책, 연락처 등 정보사항을 기술하며, 시험책임자의 경력도 간략히 기술한다. 다기관 임상시험으로 진행되는 경우 임상시험조정자의 정보사항을 추가 기재하며, 통계담당자나 유효성 평가자가 별도로 있는 경우 해당 전문가의 정보사항을 추가 기재한다.

3.1 시험책임자

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
김■■■	△△대학교병원	△△학	교수(진단검사의학과 전문의)	02-△△△-▽▽▽▽

3.2 시험담당자

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
이△△	△△대학교병원	△△학	전공의(진단검사의학과)	02-△△△-△△△△
박○○	△△대학교병원	▷▷학	임상의(내과)	02-△△△-○○○○

3.3 공동연구자(해당 임상시험에 공동연구자로 참여하는 시험담당자를 기재)

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
최△△	△△대학교병원	△△학	부교수(진단검사의학과)	02-△△△-△△△△
윤○○	△△대학교병원	▷▷학	부교수(병리과)	02-△△△-○○○○

3.4 통계담당자(해당 임상시험에서 통계업무를 수행하는 통계전문가를 기재)

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
홍 △ △	△ △ 대학교	△ △ 학	부교수(임상통계학교실)	02-△△△-△△△△

3.5 임상시험조정자(다기관 임상시험 진행 시 해당 임상시험의 총괄 조정자가 있는 경우)

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
권 △ △	▼▼대학교	△ △ 학	교수(진단검사의학과 전문의)	02-○○○-△△△△

4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

임상시험기관에서 임상시험용 의료기기를 보관, 관리하는 임상역, 의료기사 또는 간호사 등으로서 해당 임상시험기관의 장이 지정한 의료기기관리자를 말하며, 의료기기관리자의 소속, 성명, 전공, 직책, 연락처 등 정보사항을 기술한다.

다만, 해당 임상시험의 특성으로 인해 시험책임자의 요청이 있는 경우 임상시험 심사위원회의 (IRB) 의견을 들어 시험책임자 또는 해당 임상시험에 참여하는 시험담당자로 하여금 임상시험용 의료기기를 관리하게 할 수 있으며, 이 경우엔 해당 임상시험에 한해 별도의 의료기기관리자를 IRB에서 승인하여 지정해 준 확인 근거자료를 제시하여야 한다.

4.1 의료기기 관리자

<예 시>

성명	소재 기관명	전공	직위	전화
강 △ △	△ △ 대학교병원	△ △ 학	의공기사(의공학교실)	02-△△△-△△△△

5. 임상시험을 하려는 자의 성명 및 주소

임상시험을 하려는 자는 임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임이 있는 자로서 일반적으로 해당 임상시험용 의료기기의 제조업체 또는 수입업체 대표자에 해당하며, 임상시험의뢰자가 된다. 연구자 임상시험인 경우엔 해당 연구의 시험책임자가 대표자로서 임상시험의뢰자 역할과 책임을 갖게 된다. 임상시험의뢰자는 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준(제8호머목)에서 정하고 있는 임상시험모니터 요원을 지정(선정, 자격기준, 수행임무 등)하고, 해당자의 정보사항을 기술한다.

5.1 임상시험 의뢰자

<예시>

회사명	대표이사	소재지	전화
(주)△△△	○○○	서울특별시 △△구 △△대로 ○○번지	02-△△△-△△△△

5.2 모니터요원

<예시>

회사명	성명	소재지	전화
(주)△△△	○○○	서울특별시 △△구 △△대로 ○○번지	02-△△△-▽▽▽▽

※ 임상시험수탁기관 (CRO: Contact Research Organization)에서 모니터 업무 등을 계약에 따라 실시하는 경우, 해당 수탁기관의 정보사항(회사명, 대표자, 소재지, 전화번호 등)을 기재한다.

6. 임상시험의 목적 및 배경

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)를 이용하여 임상시험을 실시하게 된 배경(해당 제품의 개발경위 및 작용원리, 설계 또는 디자인 특성, 원자재 및 화학적 구성요소 등 제품의 특성 포함)과 대상질환 또는 적응증 등이 포함된 임상시험의 목적과 해당 제품의 사용범위를 알수 있도록 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 구체적이고 명확히 기술한다. 아울러, 임상시험의 목적 및 배경으로 기술한 내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

[작성 시 참고사항] 임상시험의 목적을 포함하여 효능, 적응증, 및 임상시험의 과학적 타당성을 제시할 수 있는 배경 등 근거 참고자료 및 학술 논문 등을 기술한다.

6.1 임상시험의 목적

<예 시> 본 임상시험은 새로운 면역화학자동염색기기의 유효성과 안정성을 평가하기 위한 임상시험을 하는데 그 목적이 있다.

6.2 임상시험의 배경

<예 시> 이제까지 허가되어 시판되고 있는 면역화학자동염색기기와는 달리 새로운 시약과 염색과정을 사용하게 되어 새로운 기기에 대한 면역화학 염색의 정확성 등 임상적 유효성과 안전성을 평가할 필요가 있어 이에 대한 임상시험을 수행한다.

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

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 안전성과 유효성을 평가하고자 하는 임상시험 목적에 맞게 해당 제품의 측정원리 및 방법 등을 기술하고 이를 이용하여 대상질환 또는 적응증 등 사용목적에 알 수 있도록 구체적이고 명확하게 임상시험용 의료기기 제품의 개요를 기술한다. 아울러, 해당 제품관련 국내외 사용현황, 자사 또는 타사에서 이미 허가된 유사제품에 대한 정보사항 등을 기술하며, 개요에 기술한 해당 제품의 사용목적, 대상질환 또는 적응증 등 기술 내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

<예 시> 면역화학자동염색기기(또는 면역화학염색시약)는 면역화학염색을 이용하여 특정 질병의 진단 및 스크리닝, 모니터링, 예후 추정, 치료반응 등을 목적으로 한다.

8. 임상시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상 시험에 참여하는 사람(이하 "피험자"라 한다)의 선정기준·제외기준·인원 및 그 근거

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 안전성과 유효성을 평가하고자 하는 임상시험 목적에 맞게 피험자(검체)로 선정한 기준과 제외의 기준은 연령, 인종, 성별, 질환 등을 고려하여 윤리적, 의학적 타당성을 바탕으로 제시해야 하며, 시험군과 대조군을 포함한 피험자(검체)수 및 그 근거를 통계학적 방법에 따라 명확히 설정하여 기술한다. 검체를 이용한 임상시험의 경우, 피험자 선정기준 및 제외기준에 해당하는 검체종류(혈청, 혈장, 소변 등)를 명확히 설정하고, 감사목적, 유병률 등을 고려한 목표피험자(검체)수(양성검체 00례, 음성검체 00례)로 산출한 근거 및 통계적용 방법(산출공식 포함) 등을 명확히 기술되도록 추가적인 고려가 필요하며, 선정 및 제외 기준, 시험군 및 대조군 산정 인원수(검체수) 등 관련 통계식 적용방법 등 기술내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

8.1 검체 선정 기준

<예 시>

- ☐ 정상인 또는 상부 위장관 내시경 생검을 통하여 위암, 위궤양 등 위에 관련된 진단을 받은 환자의 조직
- ☐ 상부 위장관 내시경 생검한 조직을 10% 중성 포르말린에 고정한 후 파라핀으로 포매된 조직
- ☐ 포매된 조직의 길이가 1cm 이상. 등

8.2 제외 기준

<예 시>

- ☐ 위장 질환 외 다른 장기에 관련된 질환으로 진단을 받았거나 치료 중인 환자의 조직
- ☐ 포매된 조직의 길이가 1cm 이하인 미만
- ☐ 보존 상태가 온전하지 않은 조직. 등

8.3 검체수 산정

<예 시>

- 면역화학염색이 양성인 검체 최소한 00개 이상
- 면역화학염색이 음성인 검체 최소한 00개 이상
- 목표 피험자 수: 000례
 - 산출근거, 산출공식에 따른 양성 및 음성검체수, 민감도 및 특이도 예측 결과, 참고문헌을 기재

동 가이드라인(22p~25p)의 <14.1 임상적 성능연구를 위한 통계적 설계 고려사항> 및 “진단법의 검체수(연구대상자) 산정(크기)의 추정 공식”을 참고하면 해당 신청 제품에 적용되는 진단검사법에 따른 임상적 민감도 및 임상적 특이도의 통계 공식을 활용하여 검체수(연구대상자) 산정(크기)이 가능하다. 다만, 상기의 추정 공식 이 외 다양한 방법이 제시될 수 있으므로 검체수(연구대상자) 산정(크기) 근거는 반드시 제시할 수 있어야 한다.

9. 임상시험기간

임상시험계획승인일로부터 임상관찰, 시험수행, 결과분석, 통계처리, 결과보고서 작성 등을 고려하여 해당 임상시험에서의 기간을 구체적으로 설정하여 기술한다.

<예 시> 임상시험계획승인일로부터 6개월

- ☐ 보고서 IRB 통과: 1개월
- ☐ 인체유래물 모집기간: 3개월('00.00.00.~'00.00.00)
- ☐ 면역화학염색기간: 1개월
- ☐ 염색결과 분석 및 보고서 작성: 1개월

10. 임상시험방법(사용량·사용방법·사용기간·병용요법 등을 포함한다)

임상시험의 목적에 맞게 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 사용량, 사용방법(검체 수집 및 저장보관 등, 검사 전 준비사항(검체준비, 운송 등), 검사과정, 결과판정 및 해석(결과판정 시 주의사항 포함), 정도관리 등) 및 평가 절차, 사용기간 등을 구체적으로 기술한다. 대조군 및 확인군, 병용요법이 있는 경우 임상시험용 의료기기의 사용방법 기술 형태와 마찬가지로 개별 기술하며, 해당제품을 대조군 및 확인군으로 선정한 사유 및 근거를 포함한다. 아울러, 해당 제품을 통해 측정(검출)하고자 하는 지표에 따라 적용된 측정원리 및 측정방법을 기술하고, 잔여검체를 이용한 임상시험의 경우, 잔여검체 고유번호 부여 등 개인정보 익명화 방법을 기술하고, 임상시험의 설계방법(무작위배정, 단일 또는 이중눈가림, 교차설계 또는 병행설계 등)의 특성이 있는 경우 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 구체적이고 명확히 기술한다. 상기의 기술한 내용의 근거로서 관련 참고문헌(논문 등)을 하단부에 기재하고, 첨부자료로서 이를 제출한다.

[작성 시 참고사항] 전체적인 임상시험 디자인은 임상시험방법(사용량·사용방법·사용기간·병용요법 등)을 포함하여야 한다. 다만, 검체의 보관과 운반방법, 검체 보관기간, 보관 온도(냉동/해동 포함) 등 검체 수집 경로에 대한 적절한 설명이 뒷받침되어야 한다.

10.1 임상시험용 의료기기

<예 시>

- ☐ 품목허가번호: 해당될 경우 기재
- ☐ 품목명: “의료기기품목 및 품목별 등급에 관한 규정”을 참고하여 기재
- ☐ 형명(모델명): 해당 형명 기재
- ☐ 제조회사: 해당 제조회사 기재
- ☐ 원자재: 대조 시험용 의료기기 원자재에 대한 특성 기술

10.2 대조시험용 의료기기

<예 사>

- ☐ 품목허가번호: 해당될 경우 기재
- ☐ 품목명: “의료기기품목 및 품목별 등급에 관한 규정”을 참고하여 기재
- ☐ 형명(모델명): 해당 형명 기재
- ☐ 제조회사: 해당 제조회사 기재
- ☐ 원자재: 대조 시험용 의료기기 원자재에 대한 특성 기술

10.3 시험방법

<예 사>

- ☐ 검체 선정기준에 맞는 조직을 선정한다.
- ☐ 인체유래물 사용에 대한 동의서 작성 여부를 확인하여 없는 경우 유선 또는 직접 연락하여 인체유래물 사용에 대한 동의서를 작성한다.
- ☐ 파라핀 포매 조직을 각각의 기기 제조회사에서 제시하고 있는 사용방법에 따라서 양성 및 음성검체를 포함하여 면역화학조직염색을 시행한다.
- ☐ 무작위로 번호를 부여한 슬라이드를 각각의 판독자가 판독을 하며, 각각의 판독 결과지를 비교 분석한다.

10.4 고려사항

<예 사>

- ☐ 각각의 조직에 따른 환자 정보는 연구책임자가 검사자 또는 판독자는 알수 없도록 무작위로 번호를 부여하여 관리한다.

- ☐ 검사를 하는 공간과 판독을 하는 공간은 서로 분리되어 있어서 검사자와 판독자 간의 교류가 없도록 한다.

11. 관찰항목 · 임상검사항목 및 관찰검사방법

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 성능 및 유효성 평가를 위하여 측정하는 변수를 구체적으로 명확히 기술하며, 관찰항목 및 임상검사항목, 관찰검사방법(선정검체 피험자 식별코드 부여, 임상평가, 이상반응조사, 관찰항목별 평가도구, 평가방법 등) 및 결과판정 방법을 해당 임상시험방법의 진행순서대로 기재하되, 대조군 및 확인군이 있는 경우 해당 임상시험용 의료기기(시험군)의 기술 형태와 마찬가지로 대조군 및 확인군 해당 항목별로 순서에 따라 개별 기술한다.

11.1 관찰항목 및 임상검사 항목

<예 시>

- ☐ 진단 정확도는 임상적으로 진단을 받은 것을 기준으로 하여 염색결과와 비교하여 임상적 민감도와 특이도를 계산
- ☐ 다른 검사법과의 비교

<예 시> 기존의 다른 기기를 이용한 면역화학염색법 또는 검사자가 직접하는 수 기법이나 유세포분석, FISH 검사 결과와 비교하여 총일치율, 양성 일치율, 음성 일치율 등을 계산

임상시험용 의료기기	대조시험용 의료기기	
	양성	음성
양성	a	b
음성	c	d

[총 일치율 (Overall percent agreement): $(a+d)/n*100$]

[양성 일치율 (Positive percent agreement, PPA): $a/(a+c)*100$]

[음성 일치율 (Negative percent agreement, NPA): $d/(b+d)*100$]

11.2 관찰검사방법

<예 시>

□ 피험자 동의서 서명 또는 인체유래물 기증 동의서 서명

본 임상시험에 실시하기에 앞서, 시험자는 ‘피험자를 위한 설명서’에 관한 내용을 피험자 본인 및 대리인에게 설명하고, 피험자 및 대리인이 내용을 잘 이해한 것을 확인한 다음, 자유의사에 따른 임상시험 참가의 동의를 문서로 받는다.

□ 인구학적 조사 및 병력 조사

<예 시> 임상시험에 들어가기 전에 피험자의 인구학적 조사 및 병력 등에 대하여 면담, 차트 확인 및 질문 등을 통하여 다음 사항 등을 점검하고 증례기록서에 기록한다.

○ 인구학적 조사: 성명, 생년월일, 성별

○ 병력: 당뇨, 고혈압 등

○ 사회력: 담배, 술 기왕력 등

○ 검사: 임상적 검사 등

○ 기타: 약물 복용 유무

☐ 피험자 적합성 평가

피험자 선정 및 제외기준에 적합한지 평가한다.

11.3 피험자 식별코드 부여

<예 시>

☐ 임상시험 참여에 동의학, 인구학적 조사, 병력 조사 문진 등을 통하여 피험자 선정 및 제외기준에 적합한 피험자에 한하여 피험자 식별 코드를 부여한다.

☐ 피험자 식별코드는 아래의 방법에 따라 기입한다.

○ 실시기관 코드: A병원 (AH), B병원 (BH), C병원 (CH)

○ 피험자 식별코드: 실시기관 코드-실시년도-시험일련번호

[예: 2014년도 A병원에서 시행한 첫 번째 등록된 피험자: AH-2014-001]

11.4 시험군 및 대조군으로의 무작위 배정 방법

<예 시> 피험자가 최종 선정되면 시험군 또는 대조군에 피험자를 무작위 배정하고 배정표에 피험자 식별코드를 부여한다.

11.5 이상염색 조사

<예 시> 검사자는 각 조직을 염색할 때 양성검체와 음성검체를 동시에 염색하여 염색의 질을 확인하고 이상염색 슬라이드가 발생할 시에는 기록하여 피험자의 병력 등과의 인관관계를 조사한다.

12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 성능 및 유효성 평가를 위하여 측정하는 변수를 구체적으로 명확히 기술하며, 임상시험을 실시하는 동안 발생할 수 있는 부작용 및 사용시 주의사항(금기사항, 경고사항, 일반적 주의사항)을 상세하게 기재하되 대조군 및 확인군이 있는 경우 해당 임상시험용 의료기기(시험군)의 기술 형태와 마찬가지로 대조군 및 확인군 해당 항목별로 개별 기술한다. 검체를 이용한 임상시험의 경우 검체 채취 시 발생할 수 있는 피험자에 대한 부작용 및 주의사항을 포함하여 자세히 기술한다.

[작성 시 참고사항] 이미 채취되어 보관 중인 검체를 이용하기 때문에 추가적인 피험자에 대한 부작용은 없지만 전향적으로 조직을 모집하게 될 때 시행해야 하는 상부위장관 내시경에 대한 드물지만 합병증이 발생할 수도 있습니다. 내시경 검사를 위하여 사용하는 여러 가지 약물에 의하여 두드러기, 천식 등의 과민반응, 부정맥이나 심근경색증과 같은 심장계통의 합병증, 저산소증이나 흡인, 폐렴과 같은 호흡기계통의 합병증, 발열과 폐혈증과 같은 감염증, 출혈, 천공, 복통 등이 발생할 수 있습니다.

13. 중지·탈락 기준

임상시험의 중지 및 탈락의 기준을 각각 제시하고, 해당 사항 및 관련 임상자료의 처리 방법을 명확히 기재해야 한다. 중지의 경우는 부작용, 이상반응 발생 등으로 인하여 임상시험을 진행할 수 없거나 임상시험의 진행이 피험자의 안전보호를 위협하여 그 진행을 멈춰야 하는 경우에 대해 기재하고, 탈락은 임상시험 진행 중 피험자의 요구 또는 중대한 임상시험계획서 위반, 검체손상(오염) 등의 이유로 임상시험이 완료되지 못하고 중도에 탈락되는 경우를 기재한다. 중지 및 탈락기준에 따른 각각의 처리방법을 포함(중지 및 탈락 기준에 대한 유효성 평가 통계 처리 시 그 산입여부와 검체 이용에 대한 중지 사유 등 임상시험자료의 처리방법 제시 포함)하여 자세히 기술한다.

13.1 검체의 제외기준에 해당되는 경우

<예 시>

- ☐ 위와 관련 있는 질환 외 다른 장기에 관련된 질환으로 진단을 받았거나 치료 중인 환자의 조직
- ☐ 포매된 조직의 길이가 1cm 이하인 미만
- ☐ 보존 상태가 온전하지 않은 조직. 등

13.2 환자의 정보와 검체가 일치 하지 않는 경우

<예 시>

- ☐ 슬라이드의 식별번호가 손상되어 구별할 수 없는 경우
- ☐ 환자의 정보의 신뢰성이 낮은 경우

14. 유효성의 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법에 따른다)

성능 평가기준은 해당 체외진단용 의료기기(시약)의 임상시험에 따른 유효성 평가에 사용된 모든 의료기기를 대상으로 실시하며, 일차 및 이차 유효성 평가변수의 근거가 되는 성능 평가기준을 제시한다. 성능 평가방법은 임상시험기간 동안 성능평가 기준(임상적 민감도, 임상적 특이도 제시 및 평가)에 따라 실시되는 구체적인 방법을 근거에 따라 제시해야 하며, 대조군이 설정된 경우 비교(대조)제품과의 상관성 평가방법 및 그에 대한 평가를 포함하여 구체적으로 명확히 기술한다. 성능 평가기준, 평가방법 및 해석방법에 적용된 통계분석 방법은 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 제시되어야 하며, 통계적 유의성이나 임상시험 목적에 타당하도록 결과해석 방법 등을 명확히 기술해야 한다.

14.1 진단 정확도

<예 시> 임상적으로 진단을 받은 것을 기준으로 하여 염색결과와 비교하여 임상적

민감도와 특이도를 계산하여 임상적 민감도가 xx.x% 이상, 특이도가 xx.x% 이상일 때 특정 질환의 진단에 면역화학염색 기기가 임상적으로 사용할 수 있다고 평가한다.

14.2 다른 검사법과의 비교

<예 시> 기존의 다른 기기를 이용한 면역화학염색법 또는 검사자가 직접하는 수기법이나 유세포분석, FISH 검사 결과와 비교하여 총일치율, 양성 일치율, 음성 일치율 등을 계산하여 총 일치율이 xx.x% 이상 일때만 기존의 방법과 동일하다고 평가한다.

15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준·평가방법 및 보고방법

최소의 위험을 초과하는 모든 연구에서 부작용을 포함한 이상사례 발생 시 보고방법 등 피험자 안전성 및 시험자의 안전성에 대한 평가기준·평가방법, 보고방법을 순서대로 기술하며, 모니터링 계획을 포함한다. 다만, 잔여검체를 이용하는 경우 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없고, 해당 임상시험을 위해 추가적인 검체 획득이 없다면 피험자가 직접적으로 받는 인체의 위해도는 없으므로 피험자의 안전성 평가 부분은 생략이 가능하다.

다만, 잔여검체 이용이 아닌 피험자에 대해 직접 적용하는 임상시험의 경우 이상사례(의료기기 이상반응, 중대한 이상사례·의료기기 이상반응 포함)의 발생 시 안전성 평가는 부작용, 이상의료기기반응, 임상시험용 의료기기와의 연관성이 있는 이상사례의 발현 빈도 등에 대한 시험군과 대조군의 비교평가를 위한 통계분석방법과 평가기준을 제시해야 하며, 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준에서 정한 보고기간 내 신속한 보고가 되도록 평가기준, 평가방법, 보고방법 및 보고체계를 해당 임상시험의 특성에 맞게 구체적으로 기술한다.

- 아울러, 이상사례 등에 대한 의학적 소견 정도와 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)와의 인과관계 평가 등을 바탕으로 증례기록서에 기록되도록 설정하고 이를 기록한다.

15.1 이상 염색의 정의

<예 시> 검사자가 같은 조직을 각각의 방법에 따라서 두 개씩 면역화학염색을 하여 동시에 검사한 양성검체와 음성검체가 정상적인 반응을 보였으나 같은 두 개

의 슬라이드가 서로 다른 반응을 보이는 경우를 말한다.

15.2 이상 염색과 피험자의 병력과 인과관계 평가

<예 시>

- ☐ 이상염색 반응이 피험자의 특정한 병력과 시간적 순서가 타당한 경우
- ☐ 다른 원인보다 피험자의 병력과 이상염색 반응과 개연성 있게 설명이 되는 경우
- ☐ 특정한 피험자의 병력이 없는 경우 이상염색 반응이 나타나지 않는 경우

16. 피험자동의서 서식

피험자로부터 동의를 얻어 임상시험을 실시하는 경우 동의를 얻는 과정에서 피험자 또는 피험자의 대리인에게 제공되는 정보, 동의서 서식, 피험자설명문 및 그 밖의 문서화 된 정보는 의료기기법 시행규칙 별표3 의료기기 임상시험 관리기준 제7호아목10)에서 정한 다음의 20가지 정보사항으로 기재한다.

다만, 잔여검체를 이용하여 임상시험을 실시하는 경우 동의면제와 관련한 내용은 가이드라인으로 발간된 「체외진단용 의료기기의 임상적 성능시험 관리기준 가이드라인(2015.07.30)」 중 “검체 보관 및 관리에 대한 사항”, “검체제공자의 개인정보 보호 업무에 대한 사항”, “사용검체의 적합성 및 피험자(검체제공자) 동의에 대한 IRB 심사기준 및 절차”, “고위험 감염성 검체를 사용하는 임상적 성능시험 시 시험자 감염 등에 대한 안전보호대책”, “사용 검체의 적합성 등 검토”, “잔여검체에 대한 피험자(검체제공자) 동의 심사”를 참고한다.

아울러, 잔여검체 중 포괄적 동의를 얻어 사용하는 경우 동의서 양식은 “인체유래물 연구동의서”(생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙, 별지 제34호 서식) 사용도 가능하다.

17. 피해자 보상에 대한 규약

임상시험과 관련하여 발생한 손상에 대한 피험자의 치료비 및 치료방법 등을 제공하는 원칙과 절차를 수립하여 제시한다. 피해자 보상에 대한 규약에는 보상기준, 보상제외 기준, 보상절차, 보상방법, 보상수준 등을 포함하여 기술한다.

다만, 해당 임상시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하여 체외진단용의료기기(시약)의 유효성(성능)을 평가하는 임상시험으로 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없는 경우라면 해당 임상시험의 피해자 보상에 대한 규약은 상기 내용을 기술하여 ‘피해자 보상에 대한 규약’은 별도로 규정하지 않음을 기술한다.

18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

임상시험이 종료된 후 피험자에게 발생한 부작용 등에 대하여 해당 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)와의 인과관계에 따라 피험자의 진료가 필요로 하는 상황에 대해 진료 절차 및 방법 등을 기술한다.

다만, 해당 임상시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하여 체외진단용의료기기(시약)의 유효성(성능)을 평가하는 임상시험으로 임상시험 후 피험자에 대한 별도의 진료가 수반되지 않는다면 상기 내용을 기술하여 ‘임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항’은 별도로 규정하지 않음을 기술한다.

19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

피험자의 안전보호를 위하여 임상시험기관 및 임상시험심사위원회, 시험자(시험책임자, 시험담당자 등), 의뢰자(모니터링, 피험자 정보사항 등 기록의 보존 및 비밀보장 등)의 의무사항을 정하여 기술한다.

다만, 해당 임상시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하여

체외진단용의료기기(시약)의 유효성(성능)을 평가하기 위한 것으로 피험자에 대한 직접적인 영향(인체 위해도)이 없다면 상기 내용을 기술하여 ‘피험자 안전보호에 관한 대책’은 별도로 규정하지 않음을 기술하되 대상 잔여검체는 고유번호(AAA-000)로 익명화하여 사용할 것이며 임상시험에 대한 평가 후 병원폐기물 취급 등 관련 법 및 생물학적 관리기준(병원내 규정)에 따라 폐기하도록 설정 후 함께 기술한다.

20. 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

해당 임상시험에서 사용하는 증례기록서와 같은 기본 문서의 작성, 열람 및 보관, 임상시험 계약, 임상시험용 의료기기(체외진단용 시약)의 관리, 모니터링 절차 및 방법, 임상시험 관련 자료의 보관 규정 및 절차 등을 포함하여 필요한 사항을 정하여 기술한다.

III. 참고문헌

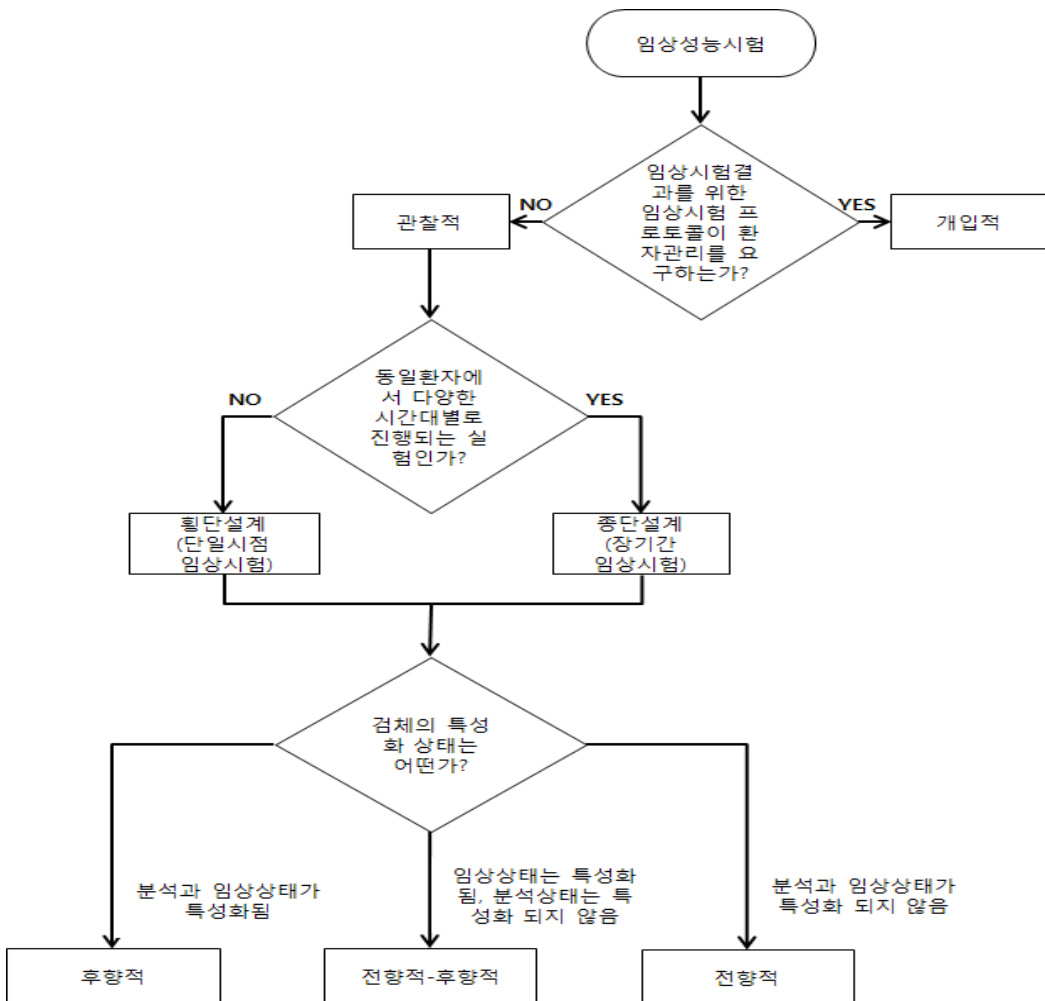
1. 의료기기법 법률 제13116호(2015. 1), 의료기기법 시행령 대통령령 제26375호 (2015. 6), 의료기기법 시행규칙 총리령 제1181호(2015. 7)
2. 식품의약품안전처, 식품의약품안전처 의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정 (고시 제2015-18호, 2015. 4), 의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정(고시 제2015-46호, 2015. 7), 의료기기 임상시험계획 승인에 관한 규정(고시 제2014-178호, 2014. 10), 의료기기 임상시험기관 지정에 관한 규정(고시 제2014-85호, 2014. 2), 의료기기 임상시험 기본문서 관리에 관한 규정(고시 제2013-211호, 2013. 8)
3. 생명윤리 및 안전에 관한 법률 제12447호(2014. 6), 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행령 대통령령 제25050호(2013. 12), 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙 보건복지부령 제228호(2013. 12)
4. 식품의약품안전처, 임상시험 피해자 보상에 대한 규약 및 절차 마련을 위한 가이드라인 (2013)
5. 보건복지부, 한국보건산업진흥원, 의료기기 임상시험 의뢰자과정 표준교육교재 (2013)
7. 체외진단용 의료기기의 임상적 성능 허가·심사 가이드라인 (2014. 11)
8. 체외진단용 의료기기의 임상적 성능시험 관리기준 가이드라인 (2015. 7)
9. IMDRF 홈페이지 (International Medical Device Regulators Form) GHTF archive (www.imdrf.org/ghtf/ghtf-archives.asp)
10. SG5/N1R8: Clinical Evidence-Key Definitions and Concepts (2007)
11. SG5/N2R8: Clinical Evaluation (2007)

12. SG5/N3:Clinical Investigations (2010)
13. SG5/N6:Clinical Evidence for IVD medical devices-Key Definitions and Concepts, GHTF (2012)
14. SG5/N8:Clinical Evidence for IVD medical devices-Clinical studies for In Vitro Diagnostic Medical Devices, GHTF (2012)
15. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices (IVDD)
16. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on in vitro diagnostic medical devices 2014/2067 (COD) COM (2012) 541 final
17. In Vitro Diagnostic (IVD) Device Studies-Frequently Asked Questions, Guidance for Industry and FDA Staff, U.S FDA (2010)
18. Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests, Guidance for Industry and FDA Staff, U.S. FDA (2007)
19. Statistical Methods in Diagnostic Medicine, 2nd ed, Willey (2003)
20. 진단검사의학용어집, 대한진단검사의학회 (2010)

IV. 부록

<체외진단용 의료기기의 임상디자인 설계 유형>

체외진단용 의료기기의 임상적 성능시험의 설계는 관찰적(observational)이거나 개입적(inter-ventional)인 것이 된다. 관찰 연구는 연구 중 얻은 시험 결과나 처치 결정에 사용되거나 영향이 없는 연구를 말한다. 개입연구는 연구 중 얻은 시험 결과가 환자 관리에 영향을 미칠 수 있고 처치 방향을 결정하는데 사용될 수 있는 연구를 말한다. 다음은 임상설계유형의 흐름도이다.



○ 관찰 설계는 다음과 같은 설계의 조합으로 특징지을 수 있다.

- .횡단 설계 (단일 시점 설계)
 - : 단일 시점에서 수집한 환자의 한 개 또는 몇 개의 검체를 시험하는 것
- .종단 설계
 - : 장기간 동안 (예: 주, 달, 년) 수집한 환자의 여러 개의 검체를 시험하는 것
- .후향적 설계
 - : 연구를 시행하기 전에 분석 상태와 환자의 임상학적 상태를 알고 있고(특징지어진 검체), 사전에 수집된 검체를 시험하는 것
- .전향적 설계
 - : 연구를 수행하기 전이나 연구 중에 수집된 표본이나 연구 중 분석 상태와 환자의 임상학적 상태가 확인된 검체를 시험하는 것
- .전향적-후향적 설계
 - : 임상학적 상태를 알고 있으나, 분석적 상태는 알지 못하여 연구 중에 확인될 사전에 수집된 검체를 시험하는 것

가. 관찰 설계

체외진단용 의료기기에 대한 임상적 성능시험의 대부분은 관찰 설계이다. 이 설계는 연구를 일상적인 진단검사와 동시에 수행했을 때, 연구 결과가 환자의 관리 방침을 결정하는데 사용되지 않는다.

1) 횡단 설계

횡단 임상적 성능시험은 임상적 상태와 시험 결과의 상관관계가 단일 시점에 확립되는 연구를 말한다. 횡단 임상적 성능시험의 예시는 다음과 같다.

진단	심근경색증 진단에 대해 트로포닌
선별	무증상 환자에게 인유두종 바이러스(HPV) 검출
소인	심장병 발병 위험을 예측하기 위해 특정 유전자(예: HSPA1A)의 단일염기다형성(SNP) 검출
예후	원격 전이의 위험을 판단하기 위한 유방암 유전자 발현 프로파일 테스트
예측	상피증식인자 수용체(EGFR)-표적 치료에서 발생 가능한 문제의 표시(marker)로서 KRAS 돌연변이 검출

시험이 처음 시점에만 수행되나, 환자는 차후 시점(추적관찰 시)에 평가되어 임상적 상태가 판단되는 변경된 버전의 횡단 설계를 따르기도 하는데, 이를 “지연된 횡단 설계”라고 하며 다음과 같은 상황에 적용한다.

예시) 체외진단용 의료기기가 이후 상태(소인, 예후, 예측)의 가능성 평가에 사용되는 경우, 시험 시점에 임상적 상태를 확인하기 위한 방법이 존재하지 않거나 해당 방법의 부작용이 우려되어 결과 도출을 위해 추적관찰이 필요한 경우

2) 종단 설계

종단적 임상적 성능시험에는 체외진단용 의료기기의 임상적 성능을 입증하기 위해 시간에 따라 같은 검사를 하는 여러 환자를 측정하는 것이 포함된다. 종단 임상적 성능시험의 예시는 다음과 같다.

진단	6개월 이상 월경 불순을 앓고 있는 40세 미만의 여성에게, 원발성난소부전을 진단하는데 연속 FSH 시험이 유용하다(즉, 폐경기 범위에서 최소 1개월 간격으로 얻은 2개의 FSH 측정값).
선별	신부전증의 위험이 있는 환자에게서 조기 신장 기능 쇠퇴를 검사하는데 연속 시스타틴 C 측정 방법을 사용할 수 있다.
추적검사	HIV 감염 환자에게서, 먼저 기준값을 정한 후 바이러스 수치를 측정하는 방법은 치료 반응을 평가하는데 사용될 수 있다.
소인	암 발병 위험성을 예측하기 위해 체세포 돌연변이 비율을 결정한다.
예후	심장병 환자에게서, 치료를 시작할 때 B형 나트륨이뇨펩티드(BNP) 레벨을 최소로 변화시키는 것은 낮은 사망률 위험과 관련된다.
예측	이마티닙 처치를 받고 있는 만성 골수성 백혈병(CML) 환자의 경우, 시간에 따라 BCR-ABL mRNA 레벨을 크게 줄이는 것은 지속적인 치료 반응을 예측한 것이다.

3) 후향적 및 전향적 설계

후향적 임상시험은 다음과 같은 기준이 충족될 경우에 적합하다.

- (가) 표본이 의도된 사용 집단을 대표하는 경우(예: 일반적인 경우만이 아니라 임상적 상태의 가변성을 반영함).
- (나) 표본이 무작위 샘플링을 반영할 수 있을 만큼 충분히 많은 연구 대상으로부터 확보된 경우
- (다) 환자의 임상학적 상태와 관련된 충분한 데이터가 있는 경우
- (라) 검체가 분석 범위 내에 들어가는 경우(해당되는 경우)
- (마) 표본/시료 선택으로 인해 최소한의 편견이 존재하는 경우
- (바) 시간이 지남에 따라 분석이 안정되는 경우

후향적 연구 설계 적격성의 기준이 충족되지 않는 경우, 임상적 성능시험은 전향적 설계를 따라야 한다. 환자의 향후 상태(예: 소인, 예후, 예측)를 판단하는데 사용되는 체외진단용 의료기기의 경우, 임상적 성능시험은 전향적 설계를 바탕으로 이루어지는 경우가 많다. 단, 후향적 설계 또는 전향-후향적 설계의 경우에도 사용될 수 있는데 이는 표본 수집 절차가 결과에 영향을 미치지 않도록 잘 통제되는 경우에 해당된다.

전향-후향적 연구는 다른 프로토콜 하에서 이미 사전에 수집된 검체를 사용할 때도 적용할 수 있다. 이러한 표본은 분석물질의 상태에 대해서는 모르지만, 임상적으로는 특징지어진 상태이다. 이 표본은 후향적으로 수집되며, 시험 중에 전향적으로 특징지어진다.

무작위 대조 연구의 경우 전향-후향적 연구에 대해 잠재적인 가치가 있는 표본원이 된다.

예후나 예측에 이 표본을 사용하는 경우에는 다음 사항을 고려해야 한다.

- 표본이 치료 이전에 수집되었는지
 - 시험을 위한 표본이 각 연구부(치료 그룹)에서 비교적 동일한 분포를 반영하고 있는지
- 특정 임상 상황에서는(예: 낮은 유병률) 후향적 연구 설계와 전향적 연구 설계를 결합하는 임상적 성능시험을 설계해야 할 수 있다. 예를 들어, 공여자 스크리닝을 위한 HIV-1/2 분석의 임상적 성능시험에는 무작위의 공여자(즉, 전향적으로 특징지어지지 않은 표본), HIV/AIDS 환자(즉, 임상적 상태에 따라 특징지어진 후향적 표본), 그리고 HIV-2 항체-양성 표본(즉, 분석 상태에 따라 특징지어진 후향적 표본)이 포함될 수 있다.

나. 개입 설계

개입 시험은 시험 중 얻은 결과가 환자 관리에 영향을 줄 수 있고 처치 방향을 결정하는데 사용될 수 있는 것을 말한다.

체외진단용 의료기기의 성능을 관찰 설계로 확인할 수 없는 경우, 다음과 같은 상황에서는 개입 설계가 적합하다.

- (예 1) 환자 관리에 대한 결정을 내리는데 확립된 방식이 없고 보관된 표본을 사용하는 것이 의도된 성능을 증명하는데 적합하지 않는 경우
- (예 2) 제조업체가 체외진단용 의료기기의 사용이 환자의 임상결과에 영향을 미친다는 것을 증명하고자 하는 경우
- (예 3) 체외진단용 의료기기가 치료제와 함께 공동으로 개발되어, 체외진단용 의료기기가 제공한 정보가 임상시험 시 환자 치료에 영향을 미치게 되는 경우 (예: 치료부의 계층화)
- 이 설계에서는 연구를 위해 특별히 수집되는 검체를 사용하며, 임상적 성능시험의 결과는 환자 관리 의사 결정 시 사용될 수 있다.

진단	환자 결과(즉, 치료 효능)가 올바른 전염병 파악(예: A형 간염과 B형 간염)으로 개선되어 최적의 치료 계획을 선택하는데 도움을 주었는지 판단하기 위해
선별	유전학적 발달 장애에 대한 산전 선별검사로, 생후 바로 치료를 시작할 수 있어서 환자 결과를 개선시켰는지(즉, 질병 완화) 판단하기 위해
추적검사	환자 결과(즉, 치료 효능)가 분석적 집중도의 변화를 정기적으로 추적검사하여 개선되었는지 판단하기 위해
소인	예방적 개입 및/또는 생활습관 변화가 후발성 유전적 상태의 발생 위험이 있는 환자의 결과를 개선시켰는지 판단하기 위해
예후	예후가 불량한 환자에 대해 정확한 질병 병기와 더 공격적인 치료에 의해 환자 결과 (즉, 치료 효능)가 개선되었는지 판단하기 위해
예측	표시(marker)가 표시 상태에 따라 특정 치료의 차별적인 효능이나 안전성을 예측하고 있는지 판단하기 위해(예: 표시를 나타내는 환자가 특정 치료에 대해 반응하는지, 또는 표시가 없는 환자보다 훨씬 더 크게 반응하는지, 또는 치료에 대해 부정적으로 반응하는지 시험하기 위해)

[전문협의회 위원]

소속 기관	분야	성 명	대상 분야
분당서울대학교병원	학계	박경운	분자진단
강북삼성병원	학계	권민정	분자진단
(주)파나진	제조	최재진	분자진단
한국애보트(주)	수입	박소양	분자진단
서울아산병원	학계	성홍섭	미생물
씨젠의료재단	학계	이선화	미생물
(주)노블바이오	제조	김기태	미생물
(주)비오메리으코리아	수입	이종우	미생물
을지대학병원	학계	임춘화	면역화학
한림의대 동탄성심병원	학계	김현수	면역화학
(주)안국약품	제조	배수미	면역화학
한국로슈진단(주)	수입	김수희	면역화학
서울아산병원	학계	조영욱	면역조직화학
가천의대 길병원	학계	안정열	면역조직화학
(주)랩지노믹스	제조	김종원	면역조직화학
(주)라이카코리아	수입	단인호	면역조직화학
고려대학교 의과대학	학계	안형진	임상통계
서울아산병원	학계	이정복	임상통계

체외진단용 의료기기 임상시험계획서 작성 가이드라인

발행처	식품의약품안전평가원
발행일	2015년 11월
발행인	손여원
편집위원장	정희교
편집위원	오현주, 이원규, 안영욱, 우승민, 이용경, 김수영, 김현준, 이태형, 남미향, 손미진, 정지윤, 이효정, 문혜영 (우 28166) 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명5로 303 국도푸르미르빌딩 601호 (식품의약품안전처 별관 6층)
문의처	식품의약품안전평가원 의료기기심사부 체외진단기기과 전화: 043-230-0473~0482 팩스: 043-230-070



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY



식품의약품안전평가원
NATIONAL INSTITUTE OF FOOD AND DRUG SAFETY EVALUATION

(우 28166) 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명5로 303
국도푸르미르빌딩 6층 (식품의약품안전처 별관)
식품의약품안전평가원 의료기기심사부 체외진단기기과
TEL : 043) 230-0473~0482 FAX : 043) 230-0470
<http://www.mfds.go.kr/medicaldevice>

“내가 지킨 청렴실천 모아지면 청렴사회”

