

등록번호

안내서- 1023 - 01



코로나19 체외진단용 의료기기 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)

2020. 4. 24

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

코로나19 체외진단용 의료기기
허가 · 심사 가이드라인(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 ‘예’ 라고 답하신 경우 기존의 지침서 · 안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서 · 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 ‘예’ 에 해당되는 경우에 지침서 · 안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서 · 안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정 사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시 · 훈령 · 예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술 하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 ‘예’ 라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2020 년 4 월 24 일 <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;"> 담당자 확 인(부서장) </div> <div style="text-align: center;"> 서 두 원 이 원 규 </div> </div>		

개정 이력서

코로나19 체외진단용 의료기기
허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)

[illegible]

본 안내서는 2020년 우리나라에 유행한 코로나19(SARS-CoV-2 감염에 의한 호흡기 증후군) 제외진단용 의료기기의 허가·심사 시 요구되는 신청서 작성 방법 및 제출자료 요건을 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2020년 4월 24일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

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

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

- 전화번호 : 043-719-4654~4665
- 팩스번호 : 043-719-4650



목 차

I. 개 요	1
1. 목적·배경 및 적용 범위	1
2. 용어의 정의	4
3. 관련 규정	8
II. 신청서 기재 항목 및 기술문서 제출자료	9
1. 제조·수입 허가 신청서 기재항목	9
2. 기술문서에 관한 자료	9
III. 제조 및 수입 허가 신청서 기재항목	10
1. 명칭(제품명, 품목명, 모델명)	10
2. 분류번호(등급)	11
3. 모양 및 구조	13
4. 원재료	19
5. 제조방법	23
6. 사용목적	24
7. 사용방법	31
8. 사용시 주의사항	36
9. 포장단위	37
10. 저장방법 및 사용기간	38
11. 시험규격	39
12. 제조원	41



목 차

IV. 기술문서 등의 심사를 위한 제출자료	42
1. 개발경위, 측정원리 방법 및 국내외 사용현황에 관한 자료	43
2. 원재료 및 제조방법에 관한 자료	44
3. 사용목적에 관한 자료	45
4. 저장방법과 사용기간 또는 유효기간에 관한 자료	46
5. 제품의 성능을 확인하기 위한 자료	47
6. 체외진단용 의료기기의 취급자 안전에 관한 자료	49
7. 이미 허가받은 제품과 비교한 자료	50
 V. 성능시험에 대한 상세사항	 51
1. 분석적 성능 시험에 관한 자료	54
2. 임상적 성능 시험에 관한 자료	66
3. 완제품의 품질관리 시험성적서 또는 품질관리 시험에 관한 자료	73
4. 표준물질 및 검체보관 등에 관한 자료	74
5. 상관성 평가	75

1 목적, 배경 및 적용범위

1. 목 적

본 가이드라인(민원인 안내서)은 사스 코로나바이러스(SARS-CoV-2)의 감염에 의한 호흡기 증후군인 코로나 바이러스감염증-19(COVID-19)를 진단하기 위해 사용되는 체외진단용 의료기기의 허가심사 시 요구되는 신청서 및 제출자료 작성을 위한 참고자료로 허가 신청자 또는 허가심사 업무 관련자의 이해를 돕는 것을 목적으로 한다.

2. 배 경

2019년 12월 중국 후베이 성 우한시에서 원인불명의 바이러스에 의한 폐렴 집단 발생이 보고되었다. 초기에는 원인을 알 수 없는 호흡기 전염병으로 알려졌으나 세계보건기구(WHO)에서 새로운 유형의 코로나 바이러스로 확인하였고, 2020년 1월 20일 국내에 처음 해외유입 환자가 발생됨에 따라 감염병 위기정보를 ‘주의’로, 1월 27일에는 ‘경계’로, 2월 23일에는 ‘심각’으로 격상하였다. 국내뿐만 아니라 유럽, 미국 등으로 확산되면서 WHO는 3월 11일 코로나19에 대해 1968년의 홍콩 독감, 2009년의 신종 인플루엔자에 이어 세 번째로 팬데믹(pandemic, 대유행)을 선언하였다.

이 원인 병원체는 2002년에 발생한 중증급성호흡기증후군(SARS, Severe Acute Respiratory Syndrome) 코로나바이러스와 구조가 유사하기 때문에 국제 바이러스 명명 위원회(International Committee on Taxonomy of Viruses)에서는 ‘Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)’로 제안하였다. 2월 12일에는 이 감염증의 국내 공식 명칭을 WHO에서 권고하는 ‘코로나바이러스감염증-19(COVID-19, Coronavirus Disease-2019, 이하 ‘코로나19’)’라고 명명하였다.

코로나바이러스는 사람과 동물에 감염될 수 있는 바이러스로 유전자의 크기는 약 30kb의 RNA 바이러스이다. 질병관리본부가 지난 2월 27일에 국내 환자 6명으로부터 얻은 유전자를 분석한 결과 유전자 염기서열은 29,800개로 구성되어 있으며, 국외에서 발생한 환자 유래 바이러스의 유전자 염기서열과 99.7% 이상 동일하고 일부 0.03%(8~9개 염기)에서 차이가 나는 것으로 확인되었다.

코로나바이러스과(Coronaviridae)에는 4개의 속(알파, 베타, 감마, 델타)가 있으며, 알파와 베타는 사람과 동물에 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다. 바이러스 형태는 바이러스의 명명과 같이 외부 spike 단백질이 특징적인 크라운 형태의 구형 모습을 가지고 있다. 이 신종바이러스가 알려

지기 전 사람 감염을 일으키는 코로나바이러스로는 6종이 알려져 있었다. 감기를 일으키는 4개의 유형(229E, OC43, NL63, HKU1)과 중증의 폐렴을 일으키는 2개의 유형(SARS-CoV, MERS-CoV)이 있었다. 이번에 확인된 SARS-CoV-2는 중증 폐렴을 일으키는 3번째 유형이 되는 것이다.

속(Genus)	사람에게 감염되는 코로나바이러스	사람 이외에 감염되는 코로나바이러스
알파 코로나 바이러스	229E, NL63	돼지 유행성 설사 바이러스(porcine epidemic diarrhea virus : PEDV), (돼지)전염성 위장염 바이러스(transmissible gastroenteritis virus : TGEV), 개 코로나 바이러스(canine coronavirus : CCoV), 고양이 코로나 바이러스(feline coronavirus : FCoV), Miniopterus bat(박쥐) coronavirus 1, Miniopterus bat(박쥐) coronavirus HKU8, Rhinolophus bat(박쥐) coronavirus HKU2, Scotophilus bat(박쥐) coronavirus 512
베타 코로나 바이러스	OC43, KHU1, SARS-CoV, MERS-CoV	돼지 혈구 응집성뇌척수염 바이러스(porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus : PHEV), 우코로나 바이러스(bovine coronavirus : BCoV), 말코로나바이러스(equine coronavirus : EqCoV), 쥐코로나 바이러스(murine coronavirus : MuCoV), Tylonycteris bat(박쥐) coronavirus HKU4, pipistrellus bat(박쥐) coronavirus HKU5, Rousettus bat(박쥐), coronavirus HKU9
감마 코로나 바이러스	없음	새 코로나바이러스(Avian coronavirus), 흰색 돌고래(beluga whale)-코로나바이러스 SW1
델타 코로나 바이러스	없음	제주 직박구리(Bulbul)-코로나바이러스 KHU11, 개똥지빠귀(Thrush)-코로나바이러스 HKU12, 킨바라(munia)-코로나바이러스 KHU13

* 출처 : 질병관리본부

SARS-CoV-2의 감염에 의한 호흡기 증후군인 코로나19는 기침이나 재채기를 할 때 생긴 비말(침방울) 또는 바이러스에 오염된 물건을 접촉하여 전파되는 것으로 알려져 있으며, 잠복기는 1일~ 14일(평균 4~7일)로 발열, 권태감, 기침, 호흡곤란 및 폐렴 등이 나타나며, 가래, 인후통, 두통, 객혈과 오심, 설사 등도 나타난다. 바이러스에 의한 인체내의 발현 양상(재발현 등)이 아직 명확하지 않다.

2020년 4월 현재 국내의 코로나19 진단에는 임상양상에 관계없이 진단을 위한 검사기준은 검체

에서 바이러스를 분리하거나 특이적인 바이러스 유전자를 검출하는 방법이다. 여기에 사용된 유전자 검사는 실시간 역전사 중합효소연쇄반응법(Real-time Reverse Transcription PCR, Real-time RT-PCR)으로 다양한 프로토콜이 제시되었으며, 방법마다 검출하는 유전자 부위에 차이가 있다. 국내의 경우에는 2개 이상의 유전자로 제작된 제품이 정식 의료기기 허가 절차가 아닌 긴급사용 승인제도를 통해 사용되고 있다. 긴급 사용 승인제도는 신종 감염병 또는 해외 유입 전염병에 대응하기 위하여 긴급히 진단시약이 필요하나 국내에 허가제품이 없거나 부족한 경우, 질병관리본부를 포함한 중앙행정기관의 장이 요청한 진단시약을 식약처장이 한시적으로 제조·판매·사용할 수 있도록 승인하는 제도로, 2016년 메르스(중동호흡기증후군) 및 지카바이러스의 국내 발생에 따라 처음 만들어진 제도로, 올해 4월 24일 현재 5개 제품이 긴급사용 승인되어 사용중이다.

본 가이드라인에서는 코로나19 진단에 사용하는 체외진단의료기기 제조·수입 허가시 신청 자료에 포함되어야 하는 기술문서 및 첨부자료 내용을 안내하고자 한다.

3. 적용 범위

본 가이드라인은 호흡기 질환 의심환자의 검체로부터 SARS-CoV-2를 유전자 검사법 또는 면역 검사법으로 검사하여 코로나19 진단에 도움을 주거나 보조적으로 사용하는 체외진단의료기기의 허가·심사를 위하여 마련된 것이다. 본문의 예시는 이해를 돕기 위해 제공되는 정보로 신청 업체는 신청 기기에 적합하게 작성하여야 한다.

2 용어의 정의

1) 간섭 (Interference)

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

2) 검출한계 (Limit of Detection, LoD)

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

3) 공란한계 (Limit of Blank, LoB)

Blank 검체에서 관찰할 수 있는 가장 높은 측정치(CLSI EP17-A, 영점대조 한계, 영점대조 검체에서 관찰될 수 있는 가장 높은 측정결과)

4) 정량한계 (Limit of quantitation, LoQ)

미리 정의된 정확도 목표를 만족시키는 최소 측정농도(CLSI EP17-A, 타당한 정밀도, 정확도를 가지고 정량적으로 측정 가능한 검체 내 분석물질의 최소량)

5) 교차반응 (Cross-reactivity)

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

6) 대조물질 (Control / Control material)

정도 관리를 위해 이용되는 기기, 액체, 또는 동결건조 물질

7) 특이도 / 분석적 특이도 (Specificity / Analytical specificity)

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

8) 비특이도 (Non-specificity)

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

9) 보정물질 (Calibration material / Calibrator)

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.

10) 신뢰구간 (Confidence interval)

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

11) 양성예측도 (Positive predictive value)

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

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

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

12) 음성예측도 (Negative predictive value)

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

[NPV=진음성결과(TN)/(진음성결과(TN)+위음성결과(FN))]

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

질병이나 증상이 없는 상태에서 이를 시사하는 양성검사결과

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

질병이나 증상이 없는 상태에서 이를 시사하는 음성검사결과

15) 인체유래물

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

16) 임상적 민감도

특정 질환을 가지고 있는 사람들 중 검사 결과가 양성으로 나오는 비율

가) 임상적 진양성을 임상적 진양성과 위음성의 합으로 나눈 비율.

나) 질환은 검사와 독립적인 기준에 의해 정의되어야만 한다.

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

17) 임상적 특이도

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

가) 임상적 진음성을 임상적 진음성과 위양성의 합으로 나눈 비율

나) 임상적 특이도(미국)는 진단특이도(유럽)와 동의어다.

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 검체제공자로 부터 포괄적인 동의를 받은 검체를 말한다.

19) 재현성 (Reproducibility)

다른 측정조건에서 수행된 동일한 측정물의 결과값 사이의 일치도의 근접성

20) 정밀도 (Precision)

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

21) 정확도 (Accuracy)

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

22) 직선성 (Linearity)

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

23) 조합의료기기

2가지 이상의 의료기기가 모여 하나의 의료기기가 되는 것으로서 복합적인 기능을 발휘하는 의료기기

24) 한벌구성의료기기

2가지 이상의 의료기기를 하나의 포장단위로 구성한 의료기기

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

가) 하나 또는 그 이상의 특성 값이 충분히 균일하고 기구의 보정, 측정방법의 평가 또는 물질에 값을 할당하기 위해서 사용되는 물질

나) 인증참고물질(CRM) : 기술적으로 입증된 과정에 의해 공인되었고 인증서나 다른 인증기관에 의해 발행된 서류가 있거나 추적 가능한 하나 또는 그 이상의 값을 갖는 참고물질

a) 인증참고물질(CRM)은 ‘인증서가 있는 참고물질로서 하나 또는 그 이상의 특성 값이 절차에 따라 공인되며, 그 절차는 특성 값이 표현되는 단위의 정확한 구현에 대한 추적을 할 수 있고, 그것에 대해 각 공인된 값은 신뢰의 명시된 수준에서의 불확실성과 함께 한다.’ 라고 정의한다.

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

26) 참조표준 (Reference standard)

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

가) 참조표준은 단일 검사방법 또는 다수의 검사방법과 기술을 조합한 것으로 임상 추적조사를 포함할 수 있다.

나) 참조표준은 분석 시스템의 진보로 발전할 수 있으며, 주어진 상황에서 규제기관의 참조표준과 다를 수 있다.

27) 측정가능범위 (Analytical measurement range, AMR)

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

28) 판정기준치 (Cut-off value)

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

3 관련 규정

- 「의료기기법」 제6조 (제조업의 허가 등)
- 「의료기기법」 제15조 (수입업의 허가 등)
- 「의료기기법 시행규칙」 제5조 (제조허가의 절차)
- 「의료기기법 시행규칙」 제6조 (제조인증의 절차)
- 「의료기기법 시행규칙」 제7조 (제조신고의 절차)
- 「의료기기법 시행규칙」 제9조 (기술문서 등의 심사)
- 「의료기기법 시행규칙」 제25조 (사전 검토의 대상 등)
- 「의료기기법 시행규칙」 제27조 (제조업자의 준수사항 등)
- 「의료기기법 시행규칙」 제30조 (수입허가 신청 등)
- 「의료기기법 시행규칙」 제33조 (수입업자의 준수사항 등)
- 「의료기기 허가, 신고, 심사 등에 관한 규정」
- 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」
- 「의료기기 안정성시험 기준」

II

신청서 기재 항목 및 기술문서 제출자료

1 제조·수입허가 신청서 기재항목

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

2 기술문서에 관한 자료

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

1 명칭(제품명, 품목명, 모델명)

1. 의료기기의 명칭은 다음 어느 하나에 따라 기재한다.

가. 제품명을 기재하는 경우 “제조(수입)업소명·제품명”, “품목명”, “모델명”의 순서로 기재한다. 다만, 제조(수입)업소명은 생략할 수 있고 제품명은 두 개 이상 인정한다.

나. 제품명을 기재하지 아니하는 경우에는 “제조(수입)업소명·품목명”, “모델명”을 각각 기재한다.

2. 제품명은 이미 허가·인증을 받거나 신고한 의료기기의 제품명과 동일하여서는 아니된다. 다만, 다음의 경우에는 그러하지 아니하다.

가. 허가·인증·신고가 취소된 의료기기와 사용목적, 작용원리 및 원재료 등이 동일한 의료기기로서 취소된 날부터 1년이 지난 경우

나. 동일한 제조(수입)업자가 허가·인증·신고 취하 후 동일한 제품을 허가·인증·신고하는 경우

다. 서로 다른 수입업자가 제조원이 같은 동일한 제품을 수입하는 경우에 수입업소명을 병기하여 구분하는 경우

3. 품목명은 식품의약품안전처장이 고시한 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」에 따라 분류된 품목 중 어느 하나에 해당할 경우 그 품목명에 품목분류번호 및 등급을 기재한다.

4. 조합의료기기 및 한별구성의료기기의 경우에는 주된 사용목적 및 상위등급에 따라 각각의 의료기기별로 규정에 따라 기재한다.

5. 이미 허가를 받거나 신고한 그 제품과 유사한 사용목적에 해당하는 품목의 경우에는 허가받은 제품의 제품명에 문자, 단어 또는 숫자를 덧붙이거나 교체한 제품명(예: △△-에이 디 에스 등, △△-2)을 기재할 수 있다.

6. 수출명을 따로 기재할 필요가 있는 경우에는 “수출명: ○○○○”의 형식으로 괄호 안에 병기한다.

※ 제조(수입)업소명, 품목명 및 모델명 예시

(주)오송진단	고위험성감염체면역검사시약	2019-nCoV IgG/IgM
↓	↓	↓
제조(수입)업소명	품목명	모델명

※ 별첨 기재 예시 1.

<제 품명>

1. 품목명 : 고위험성감염체면역검사시약
2. 모델명 : 2019-nCoV IgG/IgM
3. 품목분류번호 : D04160.01
4. 등급 : 3등급

※ 별첨 기재 예시 2.

<제 품명>

1. 품목명 : 고위험성감염체유전자검사시약
2. 모델명 : 2019-nCoV RT-PCR
3. 품목분류번호 : D06080.01
4. 등급 : 3등급

2 분류번호(등급)

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

※ 예시

- 고위험성감염체 유전자검사시약[D06080.01, 3등급]
- 고위험성감염체 면역검사시약[D04160.01, 3등급]

3 모양 및 구조

1. 모양 및 구조 - 작용원리

제품의 개요를 포함하여, 해당 제품을 개발하기 위하여 적용한 측정원리 및 제품의 구성 등을 포함하여 기재한다. 적용되는 전용 장비가 있는 경우에는 해당 내용도 함께 기술한다.

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

※ 예시

1) 면역 검사 제품

코로나바이러스과(Coronaviridae)에는 4개의 속(알파, 베타, 감마, 델타)가 있으며, 알파와 베타는 사람과 동물에 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다. 바이러스 형태는 바이러스의 명명과 같이 외부 spike 단백질이 특징적인 크라운 형태의 구형 모습을 가지고 있다. 이 신종바이러스가 알려지기 전에는 사람 감염을 일으키는 코로나바이러스로는 6종이 알려져 있었다. 감기를 일으키는 4개의 유형(229E, OC43, NL63, HKU1)과 중증의 폐렴을 일으키는 2개의 유형(SARS-CoV, MERS-CoV)이 있었다. 이번에 확인된 SARS-CoV-2는 중증 폐렴을 일으키는 3번째 유형이 되는 것이다.

본 제품은 코로나 바이러스 감염 증상이 있는 사람으로부터 채취한 혈액에서 코로나 바이러스 항원의 유무를 면역크로마토프로브법으로 확인하기 위한 제품이다.

2) 유전자 검사 제품

코로나바이러스과(Coronaviridae)에는 4개의 속(알파, 베타, 감마, 델타)가 있으며, 알파와 베타는 사람과 동물에 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다. 바이러스 형태는 바이러스의 명명과 같이 외부 spike 단백질이 특징적인 크라운 형태의 구형 모습을 가지고 있다. 이 신종바이러스가 알려지기 전에는 사람 감염을 일으키는 코로나바이러스로는 6종이 알려져 있었다. 감기를 일으키는 4개의 유형(229E, OC43, NL63, HKU1)과 중증의 폐렴을 일으키는 2개의 유형(SARS-CoV, MERS-CoV)이 있었다. 이번에 확인된 SARS-CoV-2는 중증 폐렴을 일으키는 3번째 유형이 되는 것이다.

코로나19 바이러스에서 특정 유전자(RdRp, N, E gene 등)를 RT-PCR 방법으로 증폭하여 감염 여부를 확인하는 제품이다.

나. 측정원리 : 해당 진단의 측정 원리를 아래의 예와 같이 작성한다.

※ 예시

1) 면역 검사 제품

니트로셀룰로오스 막 표면에 COVID-19 항원에 대한 대조선(C), 검사선(T)의 두가지 선이 있다. 검체 투입 전 결과 창에 대조선과 검사선이 나타나지 않는다. 마우스 단일클론 anti-COVID-19 IgG 항체는 검사선 영역에 코팅되고 마우스 단일클론 anti-Chicken IgY 항체는 대조선 영역에 코팅된다. 마우스 단일클론 anti-COVID IgG 항체와 접합된 금나노 입자는 COVID-19 항원의 검출기로 사용된다. 검사 과정 중 검체 내의 COVID-19 항원은 금나노 입자와 접합된 단일클론 anti-COVID-19 IgG 항체 반응하여 항원-항체 복합체를 형성한다. 이 복합체는 막의 모세관 작용으로 검사선까지 이동하며, 검사선의 마우스 단일클론 anti-COVID-IgG 항체에 포획된다. 검체에 COVID-19 항원이 존재하는 경우 결과 창에 보라색 선이 표시된다. COVID-19 항원이 존재 하지 않으면 검사선에 색상이 나타나지 않는다.

2) 유전자 검사법을 이용한 제품

실시간 역전사 중합효소 연쇄반응(Real-time RT PCR)은 유전자의 증폭산물에 결합된 probe로부터 방출되는 형광량을 실시간으로 측정하여 증폭산물의 증가량을 확인하는 방법이다. 5' 말단에 형광을 3' 말단에는 5'말단에 부착된 형광 염료의 발색을 억제할 수 있는 퀀처(quencher)가 부착된 oligomer로 구성된다. PCR 과정 중 annealing 과정에서 주형 DNA에 특이적으로 결합된 probe는 extension 과정에서 Taq DNA polymerase의 5'→3'exonuclease 활성에 의해 가수분해되고 이때 형광을 억제하고 있던 quencher와 떨어진 형광 염료의 형광이 Real time PCR에 부착된 Fluorescence meter에 검출된다. PCR product의 증가량을 형광량으로 변환해 수치화 할 수 있는 Real time PCR 방법은 전기영동이 필요없어 신속하고 간편하게 해석할 수 있음 역전사효소를 통해 코로나19 RNA로부터 complementary DNA가 합성되고 난 후, 코로나19 특이적 시발체(primer)와 중합효소 연쇄반응을 함으로써 cDNA를 대량 증폭하는데, 이 때, 증폭에 비례적으로 형광 프로브가 시그널을 발생함으로써 코로나19 바이러스를 검출한다.

다. 장비 및 소프트웨어

제품에 이용되는 장비 및 소프트웨어가 있을 경우 제품명과 제품의 특성, 원리를 기술하고 기 허가 제품의 경우 허가정보(허가번호, 품목명 등)를 기재한다.

2. 모양 및 구조 - 외형

가. 체외진단의료기기 제품의 특성에 맞게 자세히 기술하며, 각 구성별로 분류하여 중량, 재질, 색, 성상, 액성 등 외관상 특징을 포함하여 기재한다.

나. 액상제품의 경우 액체의 성상(색, 투명도) 및 형태에 대해 기재한다.

다. 면역크로마토그래피법을 이용한 제품(스트립 또는 카세트)의 경우 검체 점적부위, 결과 판정부위에 대하여 기재한다.

라. 컬러사진 또는 그림을 첨부한다.

※ 만약 체외진단의료기기(시약)와 함께 사용되어야 하는 별도의 구성품(별도판매구성품)을 포함할 경우, 별도 판매 구성품에 대하여 추가로 외관사진 및 구성표를 제시한다.

※ 예시 1.

1. 구성

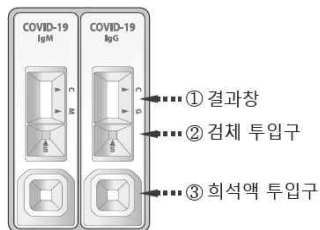
본 제품 000은 테스트 스트립, 검체 전개액으로 구성되어 있다.

일련 번호	명칭	세부구성	외관상 특징
1	테스트스트립	단일구성	흰색의 직사각형 플라스틱 카세트이다.양쪽 하단에 원형의 검체 점적부위가 있으면 표시창에는 대조선(C)과 검사선(T)의 위치가 표시되어 있다.
2	검체 전개액	단일구성	무색 투명한 튜브에 담긴 무색 투명한 액체이다.

2. 외관사진

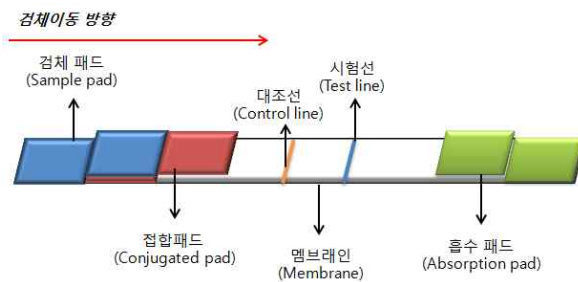
가. 테스트스트립

1) 외형 사진



<검사용 디바이스>

2) 테스트스트립 구조



나 검체 전개액



※ 예시 2.

1. 구성

본 체외진단의료기기는 Primer/Probe Mix, RT-PCR Mix, Positive control, Internal control, Nuclease free water 등으로 구성되어 있다.

일련 번호	명칭	세부구성	외관상 특징
1	000 Primer/Probe Mix	단일구성	갈색 불투명한 튜브에 담긴 옅은 푸른색 투명한 액체
2	000 RT-PCR Mix	단일구성	무색 투명한 튜브에 담긴 무색 투명한 액체
3	000 Positive control (E, RdRp)	단일구성	무색 투명한 튜브에 담긴 무색 투명한 액체
4	Internal Control	단일구성	무색 투명한 튜브에 담긴 무색 투명한 액체
5	Nuclease free water	단일구성	무색 투명한 튜브에 담긴 무색 투명한 액체

2. 외관사진



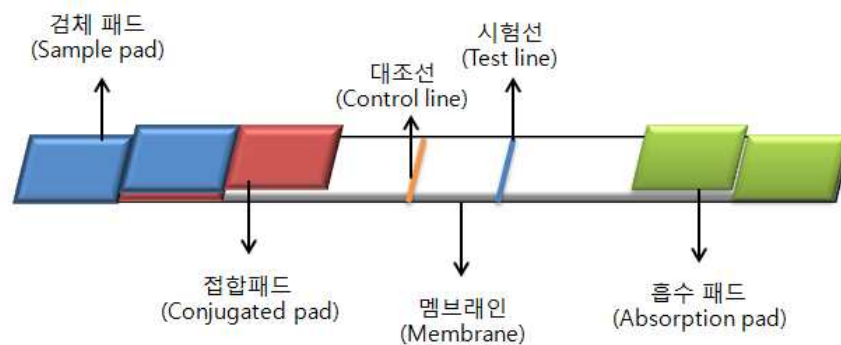
일련번호	명칭
1	000 Primer/Probe Mix
2	000 RT-PCR Mix
3	Nuclease free water
4	000 Positive control (E, RdRp)
5	Internal Control

3. 모양 및 구조 - 치수

가. 면역크로마토그래피법을 이용한 제품은 스트립의 치수를 기재한다.

나. 스트립의 전체의 가로 x 세로 x 두께를 기재하고 검체 점적부위로부터 대조선, 검체 점적부위로부터 검사선까지의 거리를 기재한다.

※ 예시



1. 스트립 치수 (가로 x 세로 x 두께) : 5.0mm x 50.0 mm x 0.1 mm
2. 검체 점적부위에서 대조선, 시험선까지의 거리
 - 검체 점적부위에서 대조선까지 거리 : 20.0mm
 - 검체 점적부위에서 시험선까지 거리 : 30.0mm

4 원재료

1. 원재료는 다음의 표에 따라 기재한다.

일련번호	명칭	배합목적	원재료명 또는 성분명	분량	규격	비고

2. 명칭 : 각 제품을 구성하고 있는 구성 시약의 명칭을 기재한다.

가. 각 제품을 구성하고 있는 구성 시약의 명칭을 기재한다.

나. 스트립 또는 카세트 형태의 제품의 경우 각 부위별로 구분하여 기재한다.

3. 배합목적과 원재료명 (또는 성분명)

가. 체외진단의료기기의 특성에 맞게 배합 목적(예, 주성분, 안정제, 보존제 등)과 각 원재료명 (일반명 또는 화학명)을 각각 기재한다.

나. 주성분이 항체인 경우 기원(사람 또는 동물의 종)을 기재하고, 단클론 항체인 경우 클론번호 (clone number)를 기재한다.

다. 재조합 항원의 경우 발현시스템(expression system)을 기재한다.

4. 분량

가. 각 성분의 분량(역가, 소요량 등) 및 단위(mL, mg, v/v, w/v, w/w 등)를 기재한다.

나. 주성분(항체, 항원, 중합효소, 역전사효소, 프라이머 및 프로브 등) 이외의 성분(반응 보조제, 보존제, 반응안정제, 반응정지제, 희석액 등)은 “적량” 으로 표시 가능하다.

다. 중합 효소의 경우에는 효소의 활성도(Units/ml 등)를 기재하고 단위의 정의도 제시한다.

5. 규격

가. 원재료에 대한 규격이 있는 경우에는 해당 규격(KP, USP 등)을 기재하고, 규격이 없는 경우에는 자사규격 등을 기재한다.

나. 재조합 항원, 프라이머, 프로브에 대해서는 자사규격을 상세하게 기재한다. 재조합 항원은 발현시스템, 분자량, 순도 등을 기재하고, 프라이머 및 프로브는 분자량, mer 수 등을 기재한다.

6. 비고 : 각 구성 시약의 총량 및 수량 등을 기재한다.

※ 예시 1.

일련 번호	명칭		배합목적	원재료명 또는 성분명	분량 (1 test기준)	규격	비고
1	테스트 스트립	검체패드	지지체	Glass fiber	5.0 x 10.0 x 0.1 mm	자사 규격	20 개 스트립/ 1 상자
		접합패드	주성분	Gold nanoparticle conjugated mouse monoclonal anti-human SARS CoV-2 IgG (Clone: ABC1A)	1.0 ± 0.1 mg	자사 규격	
			주성분	Gold nanoparticle conjugated Goat anti-Chicken IgY	1.0 ± 0.1 mg	자사 규격	
			지지체	Glass fiber	5.0 x 10.0 x 0.1 mm	자사 규격	
		멤브 레인	대조선	Chicken IgY	1.0 ± 0.1 mg	자사 규격	
			시험선	Mouse monoclonal anti-human SARS-CoV-2 IgG (Clone: BCD2D)	1.0 ± 0.1 mg	자사 규격	
			지지체	Nitrocellulose membrane	5.0 x 50.0 x 0.1 mm	자사 규격	
		흡수패드	지지체	Cotton membrane	1.0 ± 0.1 mg	자사 규격	
		외관 플라스틱	지지체	PVC	6.0 x 55.0 x 0.2 mm	자사 규격	
2	검체 전개액		계면활성제	Triton-X 100	20%	자사 규격	5 ml/병 x 1개
			보존제	Sodium citrate	10%	자사 규격	
			완충액	PBS	70%	자사 규격	

※ 예시 2.

일련 번호	명 칭	배합목적	원재료명 또는 성분명	분량	규격	비고 (용량 및 수량)
1	Internal Control	대조물질	Internal control DNA	5 pmol/ul	자사 규격	0.53mL /병
		보존제	Sodium azide	적량	자사 규격	
		완충액	Tris Buffer	적량	자사 규격	
2	Real-time RT-PCR Premix	주성분	DNA Polymerase (6~7 Units/ul)	50 ul	자사 규격	120μL/병
		주성분	Reverse transcriptase (50 Units/ul)	50 ul	자사 규격	
		완충액	Tris Buffer	적량	자사 규격	
		계면활성제	Tween 20	적량	자사 규격	
3	Primer/Probe Mix (E/RdRp)	주성분	Internal control primer(F)	2 pmol/ul	자사 규격*	0.6mL/병
		주성분	Internal control primer(R)	2 pmol/ul	자사 규격*	
		주성분	2019-nCoV-E primer(F1)	2 pmol/ul	자사 규격*	
		주성분	2019-nCoV-E primer(R1)	2 pmol/ul	자사 규격*	
		주성분	2019-nCoV-RdRp primer(F1)	2 pmol/ul	자사 규격*	
		주성분	2019-nCoV-RdRp primer(R1)	2 pmol/ul	자사 규격*	
		주성분	dNTPs	5.8mM	자사 규격*	
		주성분	2019-nCoV-E Probe	0.196%	자사 규격*	
		주성분	2019-nCoV-RdRp Probe	0.109%	자사 규격*	
		주성분	IC Probe	0.01%	자사 규격*	
		완충제	Tris Buffer	적량	자사 규격	
		보존제	Sodium azide	적량	자사 규격	
4	Control (E/RdRp)	주성분	2019-nCoV-E, RdRp in vitro transcript RNA	적량	자사 규격	0.7mL/병
		완충액	증류수	적량	자사 규격	
		보존제	Proclin 950	적량	자사 규격	

<자사규격*>

원재료명 또는 성분명	분자량 (Dalton)	염기서열수 (Oligonucleotide 길이(bp))
Primer ○○○ Forward	○○○	○○
Primer ○○○ Reverse	○○○	○○
Probe ○○○	○○○	○○

5 제조방법

1. “제조원의 제조방법에 따른다.” 라고 기재한다. 다만, 다음 각 호에 해당하는 경우에는 해당사항을 추가하여 기재한다.
 - 가. 멸균 의료기기의 제조방법의 경우 멸균방법은 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」(식약처 고시) [별표 2] 또는 이와 동등이상 규격의 멸균방법을 기재한다.
 - 나. 동물유래 성분을 함유하거나 제조과정 중 동물유래성분을 사용하는 경우 동물의 명칭, 원산국, 연령, 사용부위, 처리공정, 성분명 등을 기재하고, 그 규격(KS, ASTM, ISO 등)을 참고하여 적합하게 기재한다.

6 사용목적

1. 사용목적은 성능을 포함하여 근거자료에 따라 검사대상, 검체종류, 검사항목, 측정원리 및 결과판정 방법 등을 구체적으로 기재한다.

가. 검사대상 : 검사의 적응증이 되는 인구집단(대상) 명시

나. 검체 종류 : 해당 제품의 적용 가능한 검체의 종류를 기술한다. 혈장의 경우 사용 가능한 항응고제 종류를 함께 기재한다.

다. 검사 항목

1) 검출하고자 하는 항원이나 항체, 유전자(gene)를 명확히 기재한다.

- 유전자의 구성은 2개 이상이 사용되어야 하며,
- 항체의 경우는 IgM 또는 IgG를 각각 명확히 구분되어야 함.

2) 항원, 항체를 이용한 제품의 경우에는 코로나19 진단 보조임을 명시하여 기재한다.

※ 예시 1.

호흡기 감염병 의심 환자의 검체(객담, 구인두 및 비인두 가검물)에서 사스 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2)의 유전자(E gene과 RdRp gene)를 실시간역전사증합효소연쇄반응법(Real time RT-PCR) 이용하여 코로나19 감염진단(확진)에 사용되는 체외진단용 의료기기

※ 예시 2.

호흡기 감염병 의심 환자의 검체(객담, 구인두 및 비인두 가검물)에서 사스 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2)의 항원(N 단백질)을 면역크로마토그래피법(Immunochromatographic assay, ICA)으로 정성하여 코로나19 감염의 진단(선별)에 보조하는데 사용되는 체외진단용 의료기기

※ 예시 3.

코로나19 증상을 보인 후 7일 이상 된 사람의 혈장(Lithium heparin 처리)에서 사스 코로나바이러스(SARS-CoV-2)의 Ig M과 IgG 항체를 면역크로마토그래피법(Immunochromatographic assay, ICA)으로 정성하여 코로나19 감염의 진단보조 또는 면역학적 상태를 알기 위해 사용되는 체외진단용 의료기기.

2. 성능은 근거자료를 바탕으로 사용설명서에 수치적으로 제시된 성능을 기재한다. 당해 제품의 특성에 맞는 성능을 기재하되, 추상적이고 명확하지 않는 성능 배제, 구체적 근거 자료로 제시해야 한다.

면역 검사 예시

본 성능은 참고용이므로 제품의 특성에 따라 일부 성능 항목은 변경될 수 있습니다.

1. 분석적 민감도(최소검출한계) : 1.0 pfu/ml

B형 코로나-19 바이러스를 사람의 상기도 및 하기도 음성 검체에 각각 첨가하여 만든 10.0 pfu/ml, 5.0 pfu/ml, 2.5 pfu/ml, 1.0 pfu/ml, 0.5 pfu/ml, 0 pfu/ml 농도의 검체를 5일 동안, 3개 로트 제품으로 각 검체당 20회 반복시험하여 95%가 양성으로 판정되는 최소 농도를 확인한 결과는 다음과 같다. 확인된 최소검출한계는 1.0 pfu/ml 이다.

일련번호	검체 농도(pfu/ml)	반복횟수	양성 판정 수	양성 판정율(%)
1	10.0	20	20	100
2	5.0	20	20	100
3	2.5	20	20	100
4	1.0	20	20	100
5	0.5	20	10	50
6	0	20	0	0

2. 포괄성

A, B, C형 코로나-19 바이러스를 사람의 상기도 및 하기도 음성 검체에 각각 첨가하여 최소검출한계인 1.0 pfu/ml로 만든 검체를 5일 동안, 3개 로트 제품으로 각 검체당 20회 반복시험한 결과 모두 1.0 pfu/ml에서 100% 양성으로 판정되었다.

3. 고농도 후크효과

B형 코로나-19 바이러스를 사람의 상기도 및 하기도 음성 검체에 각각 최소검출한계의 100배인 100 pfu/ml로 첨가하여 만든 후 음성 상기도 및 하기도 검체로 10배씩 희석하여 5개 농도의 검체를 만들고 각 검체를 20회 반복측정하여 고농도 후크효과를 관찰한 결과 최고 100 pfu/ml까지 고농도 후크효과가 관찰되지 않았다.

4. 분석적 특이도(간섭)

B형 코로나-19 바이러스를 사람의 상기도 및 하기도 음성 검체에 희석하여 만든 저, 중, 고농도 검체와 음성 검체(사람의 음성 검체)에 아래와 같이 간섭 가능 물질을 첨가하여 간섭반응을 확인한 결과 간섭은 확인되지 않았다.

일련번호	간섭 물질	농도(mg/ml)
1	결합 빌리루빈(Conjugated Bilirubin)	20
2	콜레스테롤(Cholesterol)	15
3	지질(Lipids)	20
4	헤파린(Sodium Heparin)	30
5	구연산 나트륨(Na citrate)	10
6	K ₃ -EDTA	20
7	알부민(Albumin)	30
8	헤모글로빈(Hemoglobin)	40

5. 분석적 특이도(교차반응)

B형 코로나-19 바이러스를 음성 상기도 및 하기도에 다음의 교차반응 물질을 첨가한 검체로 교차반응을 평가한 결과 교차반응은 관찰되지 않았다.

일련번호	교차반응 물질	농도
1	Legionella pneumoniae	10 ⁵ cfu/ml
2	Mycoplasma pneumoniae	10 ⁵ cfu/ml
3	Human coronavirus NL63	10 ⁵ pfu/ml
4	Human coronavirus 229E	10 ⁵ pfu/ml
5	Betacoronavirus(strain HCoV-OC43)	10 ⁵ pfu/ml
6	Human coronavirus HKU1(HCOV-HKU1)	10 ⁵ pfu/ml
7	Middle East respiratory syndrom-related coronavirus (MERS-CoV)	10 ⁵ pfu/ml
8	SARS	10 ⁵ pfu/ml
9	Influenza A	10 ⁵ pfu/ml
10	Influenza B	10 ⁵ pfu/ml
11	Rhinovirus/Enterovirus	10 ⁵ pfu/ml
12	Respiratory syncytial virus A/B	10 ⁵ pfu/ml
13	Parainfluenza 1, 2, 3 virus	10 ⁵ pfu/ml
14	Parainfluenza A, B virus	10 ⁵ pfu/ml
15	Human metapneumovirus	10 ⁵ pfu/ml
16	Adenovirus	10 ⁵ pfu/ml

6. 정밀도

1) 반복성

B형 코로나-19 바이러스를 사람의 음성 검체에 첨가하여 저, 중, 고 농도로 만든 양성검체와 음성검체를 1명의 시험자가 하루에 2회씩 20일간 반복시험하며, 1회 시험 시 2 run을 실시한 결과 모두 동일한 결과를 보였다.

2) 재현성

B형 코로나-19 바이러스를 사람의 음성 검체에 첨가하여 저, 중, 고 농도로 만든 양성검체와 음성검체를 3명의 시험자가 3개 로트 제품으로 3곳의 각기 다른 장소에서 하루에 2회씩 5일간 반복시험하며, 1회 시험 시 2 run을 실시한 결과 모두 동일한 결과를 보였다.

7. 임상적 성능

1) 임상적 민감도 및 임상적 특이도

코로나-19 감염이 의심되는 환자의 객담을 이용하여 긴급사용승인(또는 허가된)된 RT-PCR 제품으로 코로나-19 바이러스 항원의 유·무를 확인한 객담을 사용하였다. 총 470개(양성 270개, 음성 200개)의 혈청으로 임상적 성능을 평가하였다.

		표준시험법		총 합계
		양성	음성	
신청 제품	양성	265	0	265
	음성	5	200	205
총 합계		270	200	470

- ① 임상적 민감도 : 98.1%(265/270) (95%신뢰구간: 00% ~ 00%)
- ② 임상적 특이도 : 100.0%(200/200) (95%신뢰구간: 00% ~ 00%)
- ③ 양성 예측율 : 100.0%(265/265) (95%신뢰구간: 00% ~ 00%)
- ④ 음성 예측율 : 97.6%(200/205) (95%신뢰구간: 00% ~ 00%)

8. 기 허가 제품과 상관성

RT-PCR 제품으로 코로나-19 바이러스 항원의 유·무를 확인한 객담 총 470개(양성 270개, 음성 200개)를 대상으로 기 허가 받은 대조기기(A 제품)와 신청 제품의 상관성을 확인한 결과는 다음과 같다.

		대 조 의 료 기 기		총 합계
		양성	음성	
신청 제품	양성	250	20	270
	음성	20	180	200
총 합계		270	200	470

- ① 양성 일치율 : 92.6%(250/270) (95% 신뢰구간: 00% ~ 00%)
- ② 음성 일치율 : 90.0%(180/200) (95% 신뢰구간: 00% ~ 00%)
- ③ 총 일치율 : 91.5%(430/470) (95% 신뢰구간: 00% ~ 00%)
- ④ Cohen's kappa : 0.8

유전자 검사 예시

본 성능은 참고용이므로 제품의 특성에 따라 일부 성능 항목은 변경될 수 있습니다.

1. 분석적 민감도(최소검출한계) : 1.0 pfu/ml

분석적 민감도를 측정하기 위해 in vitro transcription으로 생성한 RNA를 $10^6 \sim 10^0$ copies/ul로 순차적으로 희석하여 검출가능한 범위를 확인하였고, $10^1 \sim 10^0$ copies/ul 사이의 농도를 각각 24 반복 시험한 결과를 통해 최저 검출한계를 결정하였다.(Bio-rad CFX96)

1) E gene 최소검출한계

LoD: 5 copies/ul

2) RdRp gene 최소검출한계

LoD: 3 copies/ul

2. 분석적 특이도(간섭)

최소검출한계 농도로 E gene, RdRp 표준물질을 이용하여 간섭물질에 영향 여부를 확인하였다. 테스트는 1개의 로트를 사용하여, 1대의 장비에서 3반복 하였다. 그 결과, 검사 결과에 영향이 없음을 확인하였다.

Interfering substance	Concentration
Human blood	5% v/v
mucin(Bovine submaxillary gland, type 1-S)	60ug ug/ml
Nasal spray	0.1%

5. 분석적 특이도(교차반응)

감염 시 유사증상이 나타나거나 채취된 검체에 상재 가능한 병인체 및 바이러스 양성 물질에 대한 교차 반응시험을 수행한 결과 양성대조군을 제외한 다른 시료에서는 검출되지 않는 것을 확인하였다. PCR 반응의 저해 여부를 확인 할 수 있는 IC는 모든 반응액에서 검출되었으므로 결과의 유효성을 확인할 수 있었다. 테스트는 1개의 로트를 사용하여, 1대의 장비에서 3반복 하였다. 그 결과, 바이러스주를 제외하고는 다른 박테리아와 바이러스 표준균주에서 목표 핵산이 증폭 또는 검출되지 않았다.

<사용 바이러스 주 일부 예시>

NO.	Organism	Source	농도
1	HCoV OC43	자체제작	10^6 copies/ml
2	HCoV 229E	자체제작	10^6 copies/ml
3	HCoV NL63	자체제작	10^6 copies/ml
4	HCoV HKU1	자체제작	10^6 copies/ml
5	MERS-CoV	자체제작	10^6 copies/ml
6	Influenza A(H1N1)	Vircell	10^6 copies/ml
7	Influenza A(H3)	Vircell	10^6 copies/ml
8	Influenza A(H5)	Vircell	10^6 copies/ml

9	Influenza B	Vircell	10 ⁶ copies/ml
10	Adenovirus	Vircell	10 ⁶ copies/ml
11	Parainfluenza virus 1	Vircell	10 ⁶ copies/ml
12	Parainfluenza virus 2	Vircell	10 ⁶ copies/ml
13	Parainfluenza virus 3	Vircell	10 ⁶ copies/ml
14	RSV subtype A	Vircell	10 ⁶ copies/ml
15	RSV subtype B	Vircell	10 ⁶ copies/ml
16	Enterovirus D68	Vircell	10 ⁶ copies/ml
17	Human Rhinovirus	Vircell	10 ⁶ copies/ml
18	Coxsackie A6	Vircell	10 ⁶ copies/ml
19	Echovirus 5	Vircell	10 ⁶ copies/ml
20	Enterovirus 71	Vircell	10 ⁶ copies/ml
21	Streptococcus pneumonia	Vircell	10 ⁶ copies/ml
22	Haemophilus Influenzae	Vircell	10 ⁶ copies/ml
23	Mycoplasma pneumoniae	Vircell	10 ⁶ copies/ml
24	Legionella pneumophila	Vircell	10 ⁶ copies/ml

6. 정밀도

1) 반복성

검출한계 근처의 약양성을 포함하는 18개의 양성 검체과 3개의 음성검체로 구성된 21개 검체(타겟별 3개)를 이용하여 실험하였다. 각 검체의 농도는 0.5 x LoD, 1 x LoD, 3 x LoD로 구성되어 있고 두명의 실험자가 1로트를 이용하여 실험당 2반복(오전/오후)씩 20일 동안 실험하였다. 실험 결과, Moderate positive(3 x LoD)에서는 모든검체에서 100% 검출되었고 Low positive(1xLoD)에서도 100% 검출되었다. 또한 Within-Run, Run to Run, Day to Day에 대한 각 결과값의 CV(%)를 분석하였고 분석 방법은 다음과 같다. $CV(\%) = [(Standard\ Deviation / Mean) \times 100]$

Within-Run 의 CV(%) 값은 최소 0.91%에서 최대 2.98%로 확인되었고 Run to Run 의 CV(%) 값은 최소 0.8%에서 3.1%로 확인되었으며 Day to Day 의 CV(%) 값은 최소 0.51%에서 2.7%로 확인되었다. 결론적으로 반복성 판정기준 조건인 Moderate positive(3xLoD) 100% 검출, Low positive(1xLoD) 최소 96.67% 이상 검출을 각각 만족하므로 반복성을 확인하였다.

2) 재현성

검출한계 근처의 약양성을 포함하는 18개의 양성 검체과 3개의 음성검체로 구성된 21개 검체(타겟별 3개)를 이용하여 실험하였다. 각 타겟별 농도는 0.5 x LoD, 1 x LoD, 3 x LoD로 구성되어 있고 3곳의 장소(장소당 1명 이상의 실험자), 실험당 3반복, 3대 장비, 5일동안, 3개의 로트를 사용하여 재현성이 평가되었다. 실험 결과 Moderate positive(3 x LoD)에서는 모든 타겟이 100% 검출되었고 Low positive(1 x LoD)에서는 최소 96.67%이상으로 검출되었고 최소검출한계 이하 농도(0.5 x LoD)에서는 23.3%의 양성율을 보였다. 이는 재현성 판정 조건인 Moderate positive(3 x LoD) 100% 검출, Low positive(1 x LoD) 최소 96.67% 이상 검출을 만족하므로 장소간, 장비간, 사람간, 날짜간, 로트간에 관계없이 유지되는 것으로 확인되었다.

7. 임상적 성능

1) 임상적 민감도 및 임상적 특이도

임상기관은 3곳의 지정된 의료기기 임상시험기관에서 수행되었으며, 실험에 사용된 피험자 선정기준은 해당 병원에 내원한 코로나19 의심 환자로부터 검사가 의뢰되었던 잔여검체를 이용하여 진행되었다. 코로나19 의심 환자로부터 검사가 의뢰되었던 검체 중, 확진 되어 익명화된 양/음성 잔여 검체를 대상으로 제품 결과와 확진 결과를 비교하였다. 실험에 사용된 양성검체 및 음성검체 개수는 양성 100개, 음성 600개로 탈락 검체는 없었다.

2) 코로나19 Real-time PCR Kit 의 결과

		검체 결과	
		양성	음성
코로나19 Real-time PCR Kit	양성	98 (True Positive)	1 (False Positive)
	음성	2 (False Negative)	599 (True Negative)

코로나19 민감도 = 98% (98/100) (95%CI : 93% ~ 99%)

코로나19 특이도 = 99.8% (599/600) (95%CI : 99% ~ 100%)

7 사용방법

1. 검체 준비 및 저장방법, 검사 전 준비사항, 검사과정, 결과판정 및 정도관리, 장비(해당 장비의 제조사, 모델명, 허가번호 등) 등을 아래와 같이 기재한다.

가. 검체 준비 및 저장방법

- 1) 검체 대상 및 채취 방법(혈액 검체의 경우 사용가능한 항응고제 종류 기재)
- 2) 사용되는 검체의 종류별 필요 분량
- 3) 검체 보관조건, 방법 및 저장기간 등
- 4) 냉동 및 해동된 검체의 사용 가능성 및 제한점 등
- 5) 검체의 전 처리과정 등 (원심분리 조건, DNA 또는 RNA 추출 키트 등)

나. 검사 전 준비사항

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

다. 검사과정

- 1) 시험방법이 구분되어 있는 경우 각각을 구분하여 상세히 기재
- 2) 사용되는 검체 분량 기재
- 3) 검체 전 처리과정(검체 희석 시 희석액 분량 및 희석방법), 부유액 제조 등의 반응 전 처리방법 기재
- 4) 반응 시간, 반응 온도, 반응 조건 등 기재
- 5) 결과 판독 시간 기재
- 6) 검사 과정 중의 주의사항 기재

라. 결과판정

1) 결과가 판정되는 과정을 기재

2) 양성, 음성, 무효(Invalid), 재시험 등 예측되는 경우의 시험결과와 그에 따른 해석 기준을 기재

※ 코로나19가 국내에서 종식되지 않은 상황을 고려하여 판정 기준은 질병관리본부에서 마련한 ‘코로나바이러스 감염증-19 검사실 진단 지침’을 준용하여 작성한다.

바. 정도관리

1) 사용자가 정도 관리를 할 수 있는 방법 제시

2) 제공하는 정도관리물질과 그 물질의 목표값이 있을 경우, 제시된 기준값에 적합함을 확인하는 과정 제공

3) 정도 관리 결과가 적합하지 않을 때 제시할 수 있는 대책 기술

면역 검사 예시

1. 검체 준비 및 저장 방법

가. 상기도(구인두, 비인두 도말) 및 하기도(객담)를 검체로 사용한다.

나. 수집된 검체는 냉장보관(2~8℃) 조건에서 72시간 이내에 검사가 이루어지도록 하며, 그 이상(72시간 이상)이 걸릴 경우에는 -20℃이하로 냉동 보관한다.

2. 검사 전 준비사항

가. 모든 검체와 시약은 검사 시작 전에 검사실내 실온(15~30℃)에 놓아둔다.

나. 검체를 반복적으로 냉동/해동하는 것은 피해야한다.

3. 검사 과정

가. 검사 전, 은박포(포장된 검사 디바이스)와 희석된 검체를 실온에 꺼내둔다.

나. 검사 직전 은박포를 개봉하여 검사용 디바이스를 꺼낸 후 편평한 곳에 둔다.

다. 일회용 드롭퍼를 사용하여 표시선까지 추출된 검체를 빨아올린 후 디바이스의 검체점적부위(S)에 4방울(약 100 μ l)을 떨어뜨린다.

라. 검사 개시 후 15분이 지나면 결과를 판독하며, 15분 이상 경과된 결과는 판정에 포함시키지 않는다.

4. 결과 판정

가. 음성 : 대조선(C) 위치에만 밴드가 나타나는 경우

나. 양성 : 대조선(C)과 검사선(T) 위치에 모두 밴드가 나타나는 경우

다. 무효 : 어떠한 밴드도 나타나지 않는 경우 혹은 검사선에만 밴드가 나타나는 경우

- 대조선(C)에 밴드가 나타나지 않거나 검사선에만 밴드가 나타나는 경우에는 검사가 잘못되었거나 시약의 품질에 문제가 있을 가능성이 있으므로, 이 검사는 무효화시키고 새로운 시약으로 재시험 한다.

유전자 검사 예시

1. 검체 준비 및 저장방법

가. 사용 가능한 검체는 사람의 상기도(구인두, 비인두 도말) 및 하기도(객담)검체이다.

나. 검체 용기에 보관된 검체는 냉장보관(2~8℃)시 48시간 이내에 검사해야 하며, 장기 보관 시에는 -70℃에 보관하여야 한다. 운송 용기에 보관된 검체는 검사 시까지 냉장보관(2~8℃)하여야 하며, 2~3일 이상 보관 시에는 -70℃에서 보관 가능하다.

다. 반복되는 검체의 냉동/해동은 핵산을 분해시켜 검사 민감도를 감소시키므로 삼간다.

2. 검사 전 준비 과정

가. 시약은 -20℃에서 보관하며, 얼리고 녹이는 과정의 반복을 피한다.

나. 시약은 얼음에서 완전히 녹인 후에 사용한다.

다. 검사에 필요한 장비

- 1) 핵산추출기구
- 2) 유전자증폭장치

3. 검사 과정

가. 검사 전 준비사항

해당 장비 메뉴얼에 따른다.

나. 검체 전처리

1) 검체

가) 하기도 검체(가래)는 멸균 50ml 튜브에서 검체량 3ml 이상, 상기도 검체는 하나의 VTM 배지에 비인두와 구인두 도말물 동시 채취하여 4℃ 냉장보관하고, 72시간 내 운송 불가능한 경우 -80℃도 보관한다.

다. 핵산 추출

- 1) 검체를 매뉴얼 시약인 DNA/RNA Extraction Kit(수신00-00호, MFDS)를 이용하여 핵산을 추출한다.

※ 검체 추출과정은 해당 제조원의 사용 설명서에 따른다.

라. 시약준비

- 1) 제품 박스를 개봉하고 키트 내에 들어 있는 구성품을 꺼내 아이스에서 해동한다. 완전히 해동된 시약은 가볍게 원심분리 하여 튜브 밑으로 모이게 한다.

마. 시약혼합

- 1) Real-time RT-PCR Master Mix, Primer/Probe Mix (E/RdRp), Internal control, Template RNA를 다음과 같은 비율로 혼합한다.

Composition	Volume / 1회
Real-time RT-PCR Master Mix	8 $\mu\ell$
Primer/Probe Mix (E/RdRp)	5 $\mu\ell$
Internal Control	2 $\mu\ell$
Template RNA	5 $\mu\ell$
Total	20 $\mu\ell$

- 2) 양성대조군으로서 제품에 제공된 Positive control DNA를 넣은 Positive control (PC) 및 음성대조군으로서 T.E 또는 D.W. 를 넣은 No template control (NC)를 반드시 함께 반응하여야 한다.

바. 장비 설정

다음 표의 조건에 따라 코로나19 Real-time PCR Kit에 사용된 2가지 target을 설정한다.

Target	Fluorophore
E	FAM
RdRp	VIC
IC	Cy5

사. 반응 조건

코로나19 Real-time PCR Kit의 반응 조건은 다음 표와 같다.

Temperature	Time	Cycle
50 °C	30 min	1
95 °C	10 min	1
95 °C	15 sec	40
60 °C	1 min	

4. 결과 판정 및 결과 해석

가. 각 Target 별 Threshold 및 Baseline 은 다음과 같이 설정한다.

Target	Threshold	Baseline Start	Baseline End
E	0.40	5	15
RdRp	0.40	5	15
IC	1.50	5	15

나. 추출된 결과, 각 시료의 target 별 Ct 값을 확인한 후 Ct 값 ≤ 35 인 경우는 “+”, Ct 값 > 35 인 경우는 “-” 로 기재

Sample type	Positive Control	Negative Control	Target			Interpretation
			E	RdRp	IC	
Case 1	+	-	+	+	+	2019-nCoV 양성
Case 2	+	-	-	-	+	음성
Case 3	+	-	-	-	-	Invalid result / Retest
Case 4	+	+	+/-	+/-	+/-	Invalid result / Retest
Case 5	-	+	+/-	+/-	+/-	Invalid result / Retest
Case 6	-	-	+/-	+/-	+/-	Invalid result / Retest

8 사용 시 주의사항

1. 체외진단용으로 사용해야 함을 기재한다.
2. 전문가(의료인 포함)가 사용해야 함을 명시한다.
3. 항체 검사 제품의 경우 사용목적에 따라 다음 사항을 명시한다.
 - 본 시험 결과만으로 진단할 수 없으며, 증상 발현후 0일 이상인 사람에게서만 사용하여야 한다.
 - 본 검사 결과만으로 감염상태를 확인할 수 없다.
4. 일반적인 실험실 안전 및 생물학적 위험물질(검체, 감염 가능성 물질 및 폐기물 등) 취급 시 안전 등의 주의사항을 기재한다.
5. 경고사항 및 제품 취급 및 보관상의 주의, 적용상의 주의, 결과 판정상 주의, 제품 폐기 시 주의 등에 관한 내용을 기재한다.
 - 가. 구성 시약 중 유해물질이 포함될 경우 이에 대한 경고사항
 - 나. 사용한 검체 및 제품의 처리 및 폐기방법 및 주의사항
 - 다. 검체 및 제품 취급 및 보관상의 주의사항(온도, 습도의 영향 등)
 - 라. 위양성 또는 위음성 반응의 가능성을 기재
 - 마. 간섭 또는 교차반응 물질이 존재 시 주의사항을 기재
 - 바. 검사의 한계 등에 대하여 기재
6. 다른 체외진단의료기기과 결합하여 사용하는 경우, 적절한 조합에 대한 정보를 기재한다.
7. 일회용의 경우 재사용하지 않도록 주의사항을 기재한다.
8. 국내·외 발생한, 제품사용과 관련된 새로운 안전성 정보(국내외 정부 기관에서 사용 시 주의사항에 추가할 것을 권고한 정보)를 알게 된 경우에는 사용 시 주의사항에 추가하여야 한다.

9 포장단위

체외진단의료기기의 포장단위는 취급상 용이한 최소 단위로 기재하되, 제조 체외진단의료기기의 경우에는 “자사 포장단위” 로, 수입 체외진단용 의료기기의 경우에는 “제조원 포장단위” 로 기재할 수 있다.

10 저장방법 및 사용기간

1. 저장방법 및 사용기간은 「의료기기의 안정성시험 기준」(식약처 고시)에 따라 저장방법 및 사용기간 또는 유효기간을 설정하여 기재한다.

가. 키트 또는 세트 제품인 경우 구성품별 보관온도 등을 각각 기재하고, 사용기간(유효기간)이 다른 경우에는 가장 짧은 제품의 기한을 기재한다.

나. 개봉 후 시약의 저장방법 및 사용기한 또는 유효기간 등이 포함되도록 기재한다. 다만 일회용으로서 날개 포장 되어 있는 체외진단용 의료기기는 제외한다.

다. 시약의 재구성이 필요할 경우 재구성 후 보관조건 및 사용기간(유효기간)을 기재한다.

면역 검사 예시

체외진단용 의료기기 : 제조일로부터 24개월

일련번호	명칭	개봉여부	보관조건	유효기간 (제조일로부터)	비고
1	테스트 스트립	미개봉	1~30℃	24개월	완제품 (일회용)
2	검체 희석액	미개봉	1~30℃	24개월	완제품
		개봉	1~30℃	24개월	

유전자 검사 예시

일련번호	명칭	개봉여부	보관조건	유효기간 (제조일로부터)	비고
1	Internal control	미개봉	-20℃(냉동보관)	24개월	완제품
		개봉	-20℃(냉동보관)	1개월	
2	Real-time RT-PCR Premix	미개봉	-20℃(냉동보관)	24개월	완제품
		개봉	-20℃(냉동보관)	1주	
3	Primer/Probe Mix (E/RdRp)	미개봉	-20℃(냉동보관)	30개월	완제품
		개봉	-20℃(냉동보관)	1개월	
4	Control (E/RdRp)	미개봉	-20℃(냉동보관)	24개월	완제품
		개봉	-20℃(냉동보관)	1주	

11 시험규격

1. 시약의 품질관리에 적정을 기할 수 있도록 제품의 특성에 따라 성능 등을 고려하여, 제조단위별 · 제조단계별로 안전성 · 성능을 검증하기 위하여 적용할 수 있는 시험규격을 명시한다.
2. 시험규격은 제조사의 품질관리시험 자료에 따라 자사가 설정한 시험항목, 시험기준, 시험방법을 기재한다.

가. 시험항목

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

나. 시험기준 : 시험결과의 적부판정의 기준이 되는 기준치의 허용 범위를 명확히 기재하여야 하며, 시험결과가 온도/습도 등 주위조건에 영향을 받는 경우에는 그 조건을 명시하여야 한다.

다. 시험방법 : 시험방법은 순서에 따라 시험결과를 정확히 산출할 수 있도록 구체적, 개조식으로 기재하고 표준물질이 사용된 경우, 해당 표준물질명(관리번호 또는 상품명)을 기재한다.

면역 검사 예시

일련 번호	시험항목	시험기준		시험방법
1	외관검사	검사용 디바이스 검체 희석액 일회용 드롭퍼	라벨 인쇄상태, 이물질 여부. 제품 손상, 파우치 밀봉상태 , 구성품의 누락 등의 이상 여부를 확인한다.	제조원의 완제품 품질관리시험절 차서(문서번호: MFDS-1234)에 따른다.
2	성능검사	양성 표준물질	저농도 표준물질(코로나-19 바이러스 10 pfu/ml)로 10회 시험시 모두 양성으로 나와야 한다.	
		음성 표준물질	음성 표준물질로 10회 시험 시 모두 음성으로 나와야 한다.	

유전자 검사 예시

본 제품에 대하여 자체 정도관리를 시행할 경우 다음과 같이 시험한다.

- 검체 : 제품에 포함되어 있는 양성대조군(PC)과 음성대조군(NC)을 사용한다.

번호	시험항목	시험기준	시험방법
1	외관검사	튜브 내 이물질 유무, 라벨 인쇄상태, 구성품 순서 및 누락여부, 제품박스 종류 확인, Cat. No., Lot. No. 등의 이상 여부를 확인한다.	품질관리절차서 (문서번호 MFDS-123)에 따른다.
2	성능 검사	<ul style="list-style-type: none"> - Negative control : IC 이외에는 증폭되지 않는 것을 기준으로 한다. - Positive control : Ct값 25±2의 범위에 포함되는지 확인한다. - 제품을 개봉하여 사용방법에 명시된 방법으로 혼합한 후 키트에 동봉된 Control DNA (10⁵ copies/μl) 와 Negative control을 함께 시험 진행한다. <p>Negative control : 5회 반복 Positive control : 3회 반복</p>	품질관리절차서 (문서번호 MFDS-212)에 따른다.

12 제조원(수입 또는 제조공정 전부 위탁의 경우)

1. 수입 체외진단용 의료기기의 경우에는 제조원의 제조국, 제조사명 및 주소를 기재한다.
2. 모든 제조공정을 위탁하여 제조하는 경우에는 제조의뢰자와 제조자의 상호와 주소를 모두 기재한다. 다만, 제조자가 외국회사일 경우에는 제조국을 추가로 기재한다.
3. 제조자와 제조의뢰자가 다른 경우 구분하여 기재하여야 한다.

※ 예시

1. 제조의뢰자

가. 상호 : (주)오송진단식약(주)

나. 주소: 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187

2. 제조자

가. 상호 : ABCD

나. 제조국 : 미국

다. 주소: 0000 U.S Highway 000, CA 0000, USA

IV

기술문서 등의 심사를 위한 첨부 자료

1. 허가를 위한 첨부 자료는 「의료기기법 시행규칙」 별지 제8호 서식에 따라 작성하여야 한다.
2. 첨부자료는 식품의약품안전처장이 정한 전용프로그램으로 작성하거나, 전자적 기록매체(CD, USB 등)와 함께 제출한다.
3. 해당 제품 특성상 첨부자료 일부가 불필요한 경우, 그 사유를 구체적으로 기재하여야 한다.
4. 외국의 자료는 주요사항을 발췌한 한글 요약문 및 원문을 첨부하여야 하며, 필요한 경우 한하여 번역물을 요구할 수 있다. 다만, 영어 외의 외국어 자료는 공증된 전체 번역문을 첨부하여야 한다.

1 개발경위, 측정원리 방법 및 국내외 사용현황에 관한 자료

1. 개발경위는 측정하고자 하는 대상의 설명과 개발배경이 포함된 논문, 문헌 등 자료를 제출한다.

2. 측정원리 및 방법은 해당 제품에 적용된 원리에 관한 자료를 제출한다.

가. 타겟(유전자, 항원, 항체) 선정 근거 관련 정보

나. 면역검사 제품의 경우, 반응 단계를 확인할 수 있는 자료

다. 유전자검사 제품의 경우, 증폭을 위해 사용된 프라이머, 프로브, 양성대조액, 내부대조물질
염기서열 설계 방법 및 근거 자료

1) 프라이머, 프로브 내 자체결합(예, Self dimer) 최소화를 위한 방법 및 근거

2) 유전자 증폭을 위해 사용된 프라이머, 프로브 간 경쟁반응 최소화를 위한 방법 및 근거

3) 프라이머, 프로브의 Specificity* (Inclusivity/Exclusivity) In silico 분석 자료(NCBI blast, GASAIID 등, 분석 parameter 제시)

* Specificity : 특정 프라이머, 프로브가 목적하는 유전자만 검출하는지, 또는 목적하지 않은 다른 유전자와의 유사성(상동성)여부

3. 국내·외 사용현황에 관한 자료는 다음의 사항을 제출한다.

가. 외국의 판매 또는 허가현황 및 제조품목허가 경위 등과 관련된 자료

나. 사용시 보고된 측정 오류

다. 제조국에서 사용되지 않는 경우 그 사유

※ 예시

가. 외국허가 현황 : 미국(510K (K000000), 1999.10.5)에 대한 근거자료

나. 사용 시 보고된 측정오류 : 다년간 사용 시 보고된 측정오류의 사례(제조국 정부의 관리체계, 자사의 조사 등)

다. 제조허가 경위 등과 관련된 자료 : 당해 제품에 대하여 다국가 허가진행 등

라. 제조국에서 사용되지 않는 사유 : 제조사의 사정으로 제조국이 아닌 다른 국가에서 허가가 먼저 진행되는 사유 등

2 원재료 및 제조방법에 관한 자료

1. 원재료의 성분 또는 분량을 확인할 수 있는 근거자료

가. 해당제품의 성분, 배합목적과 분량을 확인할 수 있는 자료

나. 원재료 중 주성분의 기원 및 특성을 확인할 수 있는 자료

다. 공급처에서 원재료(마스터 믹스 등)의 분량 및 특성 등을 신청인에게 직접 제공하기 어려운 경우, 식품의약품안전처(심사담당자)로 직접 제출할 수 있음

※ 예시

- 1) 반응효소(증폭효소) 및 dNTP 등 Master mix에 포함된 개별 성분을 확인할 수 있는 자료
- 2) 프라이머, 프로브, 양성대조물질, 내부대조물질의 유전자 선택부위, 염기서열, 분자량, 순도 등
- 3) 항체의 클론번호, 면역원, 기원, 역가, 분자량, 순도 등
- 4) 재조합 항원의 염기 또는 아미노산 서열, 발현시스템(Vector 정보 등), 분자량, 순도 등

2. 제조공정의 흐름도를 포함한 제조공정에 관한 자료

가. 제조공정의 흐름을 파악할 수 있는 자료(제조과정상의 제조 단계별 시험 및 완제품 품질 관리 시험의 단계를 확인할 수 있는 자료)를 제출한다.

나. 원료물질(항원, 항체, 프라이머, 프로브, 효소 등)의 제조방법을 간략하게 기술하고 이를 구매할 경우, 이를 확인할 수 있는 자료를 제출한다.

다. 일부 구성제품이 OEM 제품인 경우, 구성품의 제조원(제조자의 상호와 주소)을 확인할 수 있는 자료도 포함한다.

3 사용목적에 관한 자료

1. 허가신청서에 기재한 해당 제품의 사용목적의 세부 사항(검사대상, 검체종류, 검사항목, 측정 원리 및 결과판정 방법)에 대한 근거자료를 제출한다.
2. 제조의 경우, 해당 제품의 검사대상, 검체종류, 검사항목 등을 알 수 있도록 근거자료를 바탕으로 작성하고 근거자료(매뉴얼 등)를 함께 제출하여야 한다.
3. 수입의 경우, 해당 제품의 검사대상, 검체종류, 검사항목 등이 기재되어 있는 제조원의 사용자 매뉴얼(영문 또는 국문 매뉴얼) 등을 제출하여야 한다.

4 저장방법과 사용기간 또는 유효기간에 관한 자료

1. 저장조건 및 사용(유효)기간 설정자료는 「의료기기의 안정성시험기준」(식약처 고시)에 따라 시험한 시험성적서를 제출한다.

2. 안정성 시험자료는 평가계획, 평가방법, 허용기준, 검사간격(시험개시와 마지막 시점을 포함하여 최초 2회 시점) 등에 대한 시험 프로토콜과 함께 제출한다.

가. 유전자 진단시약은 SARS-CoV-2의 유전자를 참고하여 제조된 in vitro transcript RNA 또는 국가(국제) 표준품을 다양한 농도로 평가할 수 있다.

* 판정기준치(Cut-off)의 농도를 포함하여 다양한 농도(저, 중, 고농도)를 포함한다.

나. 저장방법 및 사용기간(유효기간)에 대한 시험은 개봉 전 3 로트, 개봉 후 1 로트 이상의 시험 성적서를 제출한다. (근거 : ISO23640)

다. 제품 사용방법과 관련하여 해당되는 경우, 개봉 후의 유효기간에 관한자료를 포함한다.

1) 장비에 장착하여 사용하는 제품의 경우 ‘on-board’

2) 용제로 녹여 사용하는 등 재구성하는 제품의 경우 ‘reconstitution’

3) 개봉 후 여러번 사용하는 제품의 경우 open vial/bottle

단, 일회용으로 날개 포장되어 있는 체외진단용 의료기기는 제외한다.

3. 유효기간 설정과 관련하여 가속노화를 통해 단기간에 그 유효성을 검증하고자 하는 경우에도 「의료기기의 안정성시험 기준」(식약처 고시)에 따라야 하며, 가속노화시간 산정에 대한 근거 자료를 같이 첨부하여 제출한다.

4. 개봉후의 안정성시험은 실제 사용환경을 고려하여 사용방법에 기재된 조건에서 안정성을 평가 하여야 한다.

5 제품의 성능을 확인하기 위한 자료

1. 제품의 성능을 확인하기 위한 자료는 다음의 자료를 포함한다.

가. 분석적 성능시험에 관한 자료

- 1) 분석적민감도(판정기준치(cut-off value), 최소검출한계, 측정범위 등)
- 2) 분석적특이도(교차반응 등)
- 3) 정밀도(반복, 재현성 등)
- 4) 정확도

나. 임상적 성능시험에 관한 자료

체외진단용 의료기기의 성능 및 유효성을 입증하기 위하여 사람에서 유래된 검체를 대상으로 시험한 자료로서 다음의 평가항목을 포함한다.

- 1) 임상적민감도
- 2) 임상적특이도

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

라. 표준물질 및 검체보관 등에 관한 자료

- 1) 완제품 품질관리 시험에 사용된 표준물질에 관한 자료
- 2) 검체보관 및 취급상(온도, 습도 등)의 조건 설정 근거 자료

2. 분석적 성능시험 또는 임상적 성능시험에 해당하는 자료는 국내·외 허가된 체외진단의료기기와의 상관성을 확인할 수 있는 비교 시험성적서를 포함하여야 한다. 다만, 측정원리 및 측정항목이 새로운 경우에는 동일목적으로 사용되는 제품과 비교할 수 있다.

3. 인정되는 분석적 성능시험 자료는 다음과 같다.

가. 식약처장이 지정한 시험검사기관에서 발급한 시험성적서

나. 해당 의료기기에 대하여 경제협력기구(OECD) 회원국에 허가 당시 제출되어 평가된 시험에 관한 자료로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록기관이 제출받아 승인하였음을

확인한 자료 또는 이를 공증한 자료

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

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

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

가. 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」제33조제2항제5호가목 2) 중 제2항제5호다목에 해당하는 경우

- 1) 식약처장이 지정한 임상시험기관에서 시험한 자료
- 2) 외국자료로서 그 내용을 검토하여 실시기관의 신뢰성이 인정되고 「의료기기 임상시험 관리기준」에 의하여 실시한 시험자료 또는 이에 준하는 것으로 인정되는 시험자료
- 3) 해당 의료기기에 대하여 경제협력개발기구(OECD) 회원국에 허가 당시 제출되어 평가된 임상적 성능 시험자료로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록기관이 제출받아 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료
- 4) 과학논문인용색인(Science Citation Index) 또는 과학논문추가인용색인(Science Citation Index Expanded)에 등재된 전문학회지에 게재된 자료

나. 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」제33조제2항제5호가목 2) 중 제2항제5호다목에 해당하지 않는 경우

- 1) 다음의 어느 하나에서 해당하는 기관에서 별표 14 임상적 성능시험 관리 기준에 의하여 실시한 자료
 - 가) 「감염병의 예방 및 관리에 관한 시행규칙」 제4조제9호에 해당하는 기관
 - 나) 「혈액관리법」 제6조제3항에 따라 허가받은 공급혈액원
 - 다) 「의료기기법」 제10조제3항에 따라 식약처장이 지정한 임상시험기관
- 2) 외국자료로서 그 내용을 검토하여 실시기관의 신뢰성이 인정되고 별표 14 임상적 성능시험 관리기준에 의하여 실시한 시험자료 또는 이에 준하는 것으로 인정되는 시험자료

6 체외진단용 의료기기의 취급자 안전에 관한 자료

1. 구성시약 중 인간혈액 유래물질이 포함되었을 경우 사람면역결핍바이러스(HIV), C형 간염 바이러스(HCV), B형간염바이러스(HBV)가 음성 또는 불활화하여 감염력이 없음을 입증하는 자료를 제출한다.
2. 유해물질(독성, 가연성 등) 등 취급자 안전 및 적합성을 확인한 자료를 제출한다.
(예: MSDS 등)

7 이미 허가·인증받은 제품과 비교한 자료

이미 허가·인증받은 제품과 명칭(제품명, 품목명, 모델명), 제조(수입) 업소명, 제조원 및 소재지, 허가(인증)번호, 사용목적, 작용원리, 원재료, 성능 등을 비교한 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」(식약처 고시) [별지 제5호 서식]의 비교표를 제출하여야 한다. 현재 허가된 제품이 없어 기 알려진 코로나바이러스(OC43, HKU1 등) 진단 제품과 비교한 자료를 제출하여야 한다.

[별지 제5호서식]

체외진단용 의료기기의 본질적 동등품목 비교표

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

VII

성능시험에 관한 상세사항

※ 아래 내용에도 불구하고, 제품의 특성상 일부 항목에 대하여 시험이 불가능하거나 타 자료로 대체 가능한 경우에는 해당 사유를 제시하여야 한다.

1. 성능시험에 관한 자료는 분석적 성능 시험자료, 임상적 성능 시험자료, 완제품의 품질관리 시험 성적서, 분석적 성능시험에 사용된 표준물질에 관한 자료, 검체 보관 및 취급상(온도, 습도 등)의 조건 설정 근거자료를 제출한다.
2. 분석적 성능시험은 식약처 가이드라인 또는 국외 가이드라인(CLSI 가이드라인 등)의 시험방법에 따라 수행할 수 있고, 분석적 성능시험의 시험기준은 본 가이드라인 또는 국외 가이드라인을 준용하여 타당하게 설정한다.
3. 제조사의 품질관리 시스템 하에서 실시한 제품의 성능에 관한 시험성적서에 다음의 항목이 포함되어야 한다.

가. 업체 명 및 주소

나. 시험성적서의 일련번호 및 각 페이지와 전체 페이지 번호

다. 시험 대상에 대한 명칭 및 정보

- 1) 품목명 및 모델명, 상품명과 저장 조건 등
- 2) 검체 및 시험에 사용된 표준물질의 정보, 저장 조건 등

라. 시험일자(기간)

마. 시험성적서 발급 일자

바. 시험성적서에 대한 책임있는 자의 서명 또는 직인

사. 시험방법과 기준

아. 시험결과 및 결론

자. 시험 환경요인(시험결과에 영향을 주는 경우에 한함)

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

가. 시험기관의 명칭 주소

나. 시험검사 의뢰 업체명, 대표자 및 주소

다. 시험성적서의 일련번호 및 각 페이지와 전체 페이지 번호

라. 시험 대상에 대한 명칭 및 정보

1) 품목명 및 모델명, 상품명과 저장 조건 등

2) 검체 및 시험에 사용된 표준물질의 정보, 저장 조건 등

마. 시험접수일자 또는 시험일자(기간)

바. 시험성적서 발급일자

사. 시험성적서에 대한 책임 있는 자의 서명 또는 직인

아. 시험방법 및 시험기준. 단, 규격이 없는 경우 이에 대한 설정 사유

자. 시험결과 및 결론

차. 시험 환경요인(시험결과에 영향을 주는 경우에 한함)

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

가. 시험시설개요 : 전문기관의 명칭, 주소, 인증현황, 검사기능 분야, 연구인력 구성, 주요설비 목록 등을 기재한다.

나. 주요설비 : 시험검사에 사용된 장비명칭, 장비사양, 검·교정 기록서 등에 대한 사항이 기재되고 관련 증빙자료를 함께 제출한다.

다. 연구인력 구성 : 시험검사를 실시한 전문기관 담당부서에 속한 연구인력에 대한 정보를 기재한다.

라. 시험자의 연구경력 : 시험검사를 실시한 실험자가 해당 검사를 실시하기에 적합한 전공, 경력 등을

가지고 있는지에 대해 기재하고, 해당 전문기관에서 규정한 요건에 적합한 시험자가 시험하였는지에 대한 자료를 제출한다.

1 분석적 성능시험 자료

※ 분석적 성능시험에 관한 자료 작성 시 다음의 사항을 참고한다.

1. 분석적 민감도

정량제품의 경우 공란한계(Limit of Blank, LoB), 최소검출한계(Limit of detection, LoD), 정량한계(Limit of Quantification, LoQ), 측정범위를 평가하고 설정 배경을 제시한다. 양성과 음성을 판정하는 판정기준치(cut-off value)가 있을 경우 판정기준치를 설정 근거를 제시한다. 정성 제품의 경우 제품의 특성상 일부 항목에 대하여 시험을 수행하지 않을 수 있다.

가. 공란한계(Limit of blank, LoB), 최소검출한계(Limit of detection, LoD), 정량한계(Limit of quantitation, LoQ)

1) 일반사항

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

나) 호환되는 기질(matrix)로 희석하거나 분석 대상 물질을 일정량 첨가한 검체를 낮은 농도 검체로 이용할 수 있다.

다) 유전자 제품의 경우 검체에서 핵산을 추출하는 시약 및 측정 장비(PCR 장비)에 대하여 기재한다.

- 핵산을 추출하는 시약은 기 인증된 시약을 기재하고, 추출 시약별로 시험한 자료를 제출해야 한다.

- 여러 개의 유전자 증폭장치를 사용할 경우, 장비별 시험을 수행한 자료를 제출해야 한다.

라) 항체 검출 제품의 경우 항체의 역가를 정확히 확인할 수 있는 검체를 사용할 것을 권장한다.

마) 핵산을 검출하는 제품과 항원을 검사하는 제품은 전체 바이러스를 배양한 검체나 바이러스 양이 정확히 알려진 stock(pfu/ml, copies/ml, ug/ml)을 이용하여 2019-nCoV의 최소검출한계를 측정할 것을 권장한다. 유전자 검사 제품의 경우 in vitro transcription RNA 또는 바이러스 분리주(또는 표준품)를 이용하여 평가하는 것을 권장한다.

바) 검체를 수송배지에 보관하는 경우, 수송배지별로 분석적 성능을 평가한 자료를 제출하여야 한다.

2) 시험물질

가) 측정 가능한 검체 종류별 시험 결과를 제시한다.

※ 예시
- 객담 : 10 pfu/ml, 구인두 스왑 : 20 pfu/ml

나) 항체의 경우 역가를 확인하기 위하여 사용된 방법을 제시한다.

다) 제조사에서 제시하는 검체와 호환되는(commutable) 기질(matrix)에 분석대상물질을 일정량 첨가한 검체, 표준물질 또는 양성검체를 희석한 검체 등을 사용한다.

라) 추정되는 검출한계 전후의 농도값을 포함하여 최소 5단계 이상의 검체 사용을 권장한다.

3) 시험방법

가) 검체종류와 검체 준비과정(검체 종류, 기질, 검체의 수, 측정횟수, 분석물질의 농도, 농도를 확인한 방법 등)을 기술한다.

나) 시험방법은 참고한 부분에 한해서 문헌 기호를 인용하여 실험방법을 요약 제출할 수 있다.

다) 검출한계에 영향을 줄 수 있는 여러 변수를 고려하기 위해 검사일은 3-5일 이상, 반복 측정횟수 20회 이상 반복검사를 권장한다.

라) CLSI EP17의 지침에 따라 평가하는 것을 권장한다.

4) 결과제시

가) 통계적으로 유효한 검출한계와 설정에 사용된 검체의 종류, 검체수, 반복회수, 계산법을 함께 제시한다.

나) 유전자 검출 제품의 경우 pfu/ml나 RNA copy number로 결과를 제시한다.

다) 항원 검출 제품의 경우 pfu/m 또는 ug/ml로 결과를 제시한다.

라) 항체 검출 제품의 경우 역가로 결과를 제시하되, 역가 확인 방법도 기재한다.

마) 검체의 매트릭스가 다른 경우 매트릭스 별로 결과를 제시한다.

나. 판정기준치(cut-off value)

1) 일반사항

가) 임상적 성능시험(다른 검사 결과, 치료에 대한 반응, 임상적 진단 등)에 의해 판정 기준치의 적절성을 평가할 수 있다.

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

다) 판정기준치를 결정한 근거 자료를 제시한다.

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

2) 시험방법

가) 검사과정에서 판정기준치를 산정하는 방법을 명시한다.

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

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

3) 결과제시

가) 판정기준치(농도)

나) 판정기준치에서의 임상적 민감도 및 특이도

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

다. 측정범위(Measurement range)

1) 일반사항

가) 일반적으로 정성검사는 생략할 수 있다.

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

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

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

2) 시험물질

- 가) 시험물질은 측정법에 적합한 기질(matrix)을 가진 물질이어야 한다.
- 나) 표준품에 비교된 참고물질로 적합한 기질 성상과 목표치를 알고 있는 물질의 사용을 권장한다.
- 다) 참고물질을 구할 수 없는 경우 측정하고자 하는 물질에 대한 농도가 알려진 고농도의 임상 검체를 이용한다.
- 라) 만약 둘 이상의 SARS-CoV-2 감염을 검출할 수 있는 제품이라면 각각의 아형에 대해 실험용 양성 검체를 준비해야 하고 SARS-CoV-2 아형 각각의 검사에서 검출한계와 측정범위를 결정한다.
- 마) 임상 검체를 구할 수 없는 경우, 측정하고자 하는 물질(항원 · 항체)을 포함하지 않는 검체에 해당 물질을 일정 농도로 spiking하여 사용한다. 기질 및 농도가 잘 알려진 물질을 사용하여야 한다.
- 바) 회석에 사용하는 음성 검체나 spiking할 음성 검체는 기질효과를 고려하여 해당 제품의 대상이 되는 사람의 음성 검체(비인두 도말, 구인두 도말, 객담, 혈청, 혈장, 전혈 등)를 사용하여야 한다.

3) 시험방법

- 가) 고농도검체와 음성검체를 혼합하여 제조하거나 고농도의 검체를 계단 희석하여 시험 물질을 제조한다. (5개 이상의 다양한 농도로 구성한다.)
- 나) 예상되는 측정범위의 상한값과 하한값을 포함하여야 하며 임상적으로 중요한 농도 등이 포함되어야 한다.
- 다) 분석 대상 물질이 인체 내에서 생성되거나 (예: 항체) 객관적 정량이 가능한 순수 물질을 얻기가 극히 어려운 경우에는 검출 한계 (limit of detection) 측정을 생략할 수 있다. 단, 이러한 경우에도 정량 검사는 공란 한계 (limit of blank)와 직선성 범위를 측정하여 제시해야 하고 정성 검사는 공란 한계를 제시해야 한다.
- 라) 공란 한계 (limit of blank, LoB): 분석 물질이 없는 검체를 20회 이상 반복 측정한 평균 값에 표준편차의 1.65배를 더한 값을 구할 수 있다.
- 마) 각 농도 별로 3회 이상 측정하되 동일한 로트의 시약으로 시행한다.

바) 직선성 범위 : 제시하는 직선성 범위를 포괄하는 (예상되는 측정범위보다 20-30% 더 넓은 범위를 포함할 것을 권장한다) 최소 5개 이상의 알려진 농도를 가지는 시리즈 검체를 이용하거나 희석을 통해 농도가 확립된 검체를 이용한다. 희석은 고농도와 저농도 검체를 비율적으로 혼합하여 같은 간격으로 중간 농도의 검체를 만드는 것이 권장되나, 농도간의 간격이 일정하지 않을 수도 있다. 측정은 각 농도별로 2-4회 반복 측정한다.

4) 결과제시

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

나) 예측치와 실측치 간의 차이와 농도별 재현성을 제시한다.

다) 비선형 calibration 모델을 사용하는 제품에 대하여는 근거자료를 제시한다.

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

마) 검출한계는 pfu/ml, ug/ml, U/ml, genomic DNA copy 수 등으로 정의할 수 있다.

라. 포괄성(Strain reactivity)

1) 일반사항

가) 신청 제품으로 3가지 아형의 SARS-CoV-2 혈청형 항원 또는 항체에 대하여 평가해야 한다.

나) 다른 SARS-CoV-2 바이러스 아형을 포함하고 있는 SARS-CoV-2 검체로 구성된 패널을 평가한다.

다) 제품이 개발되는 시점에 SARS-CoV-2 바이러스 유행 및 발생 상황을 고려하여 제시한 SARS-CoV-2 바이러스 이외의 추가로 다른 종이 추가될 수 있다.

라) 시험에서 일부 SARS-CoV-2 아형에 대하여 평가하지 않았으며, 시험에서 평가하지 않은 SARS-CoV-2 아형에 대하여 검출할 수 있다는 타당한 자료(문헌 등)를 제출할 수도 있다.

2) 시험방법

가) 검체 종류와 검체 준비 과정(검체종류, 기질, 검체의 수, 측정횟수, 분석물질의 농도, 농도를 확인한 방법 등)을 기술한다.

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

다) 유전자 검사 제품의 경우, SARS-CoV-2 염기서열에 대한 검출능력을 in silico 방법으로 분석할 수 있다.

3) 시험결과

가) 신청 제품으로 검출할 수 있는 SARS-CoV-2 아형을 명확히 기술한다.

나) SARS-CoV-2 아형별 신청 제품이 검출할 수 있는 검출한계를 기술한다.

다) 분석에 사용한 SARS-CoV-2 세포주 정보, in silico 방법 및 결과를 제시한다.

2. 분석적 특이도

가. 교차반응(Cross-Reactivity)

1) 일반사항

가) 호흡기 감염을 유발하는 미생물(바이러스, 박테리아 등) 등과의 교차반응 평가를 권장한다.

나) 알파 코로나바이러스 중 Human coronavirus NL63, Human coronavirus 229E와 베타 코로나바이러스 중 Betacoronavirus(strain HCoV-OC43), Human coronavirus HKU1(HCOV-HKU1), Middle East respiratory syndrom-related coronavirus (MERS-CoV), SARS 평가를 권장한다.

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

2) 시험물질

가) 교차 반응 가능한 병원체 양성인 검체를 사용한다.

나) 계통 발생학적으로 밀접하게 연관된 다른 미생물, 검사하고자 하는 검체와 비슷한 질환을 일으키는 미생물을 포함한다.

다) 항체 검사 제품의 경우 교차반응이 예상되는 병원체에 대한 항체(IgM, IgG)가 포함된 물질을 사용해야 한다.

3) 시험방법

가) 교차반응 물질의 종류, 농도, 검체종류(예, 교차반응 예상 물질을 첨가한 검체, 자연적으로 교차

반응 예상물질을 함유한 검체 등), 분석물질의 농도 및 결과 등에 대하여 상세히 기술한다.

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

나) 교차반응평가 검체는 최소한 3회 반복 시험하여 평가하기를 권장한다.

4) 결과제시

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

나) 교차반응 물질의 종류와 농도, 교차반응 여부를 제시한다.

※ 예시. 교차반응 미생물 종류

Test Organism
Bacteria
<i>Legionella spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
Virus
<i>Human coronavirus NL63</i>
<i>Human coronavirus 229E</i>
<i>Betacoronavirus(strain HCoV-OC43)</i>
<i>Human coronavirus HKU1(HCoV-HKU1)</i>
<i>Middle East respiratory syndrom-related coronavirus(MERS-CoV)</i>
<i>SARS</i>
<i>Influenza A(H1N1/09, H3N2)</i>
<i>Influenza B(H5N1)</i>
<i>Rhinovirus/Enterovirus</i>
<i>Respiratory syncytial virus A/B</i>
<i>Parainfluenza 1, 2, 3 virus</i>
<i>Parainfluenza A, B virus</i>
<i>Human metapneumovirus</i>
<i>Adenovirus</i>
<i>Human Bocavirus</i>

나. 간섭(Interference)

1) 일반사항

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

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

2) 시험물질

가) 측정 대상이 되는 검체와 호환되는 기질의 검체를 이용한다.

나) 간섭물질은 검체에 존재하는 내부 요인이 될 수도 있고 외부 요인일 수도 있으며, 측정방법에 따라 다양하므로 검사법에 따라 결과에 영향을 미칠 것으로 예측되는 다음과 같은 물질에 대하여 간섭 평가를 권장한다.

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

※ 예시. 간섭물질 예시

일련번호	물질
1	Mucin
2	Blood
3	항바이러스제
4	헤파린(Heparin)
5	구연산 나트륨(Na citrate)
6	EDTA
7	알부민(Albumin)
8	헤모글로빈(Hemoglobin)
9	Human DNA
10	Conjugated Bilirubin
11	Lipid
12	ANA
13	Rheumatoid factor

3) 시험방법

가) 검체, 시험방법을 고려하여 평가한 간섭물질을 선정한다.

나) 검체의 종류, 간섭물질의 종류, 간섭물질의 농도, 분석물질의 농도, 검체의 제조방법(예, 간섭물질의 혼합한 검체, 자연적으로 간섭물질의 농도가 높은 검체 등)등에 시험방법에 대하여 상세히 기재한다.

- 다) 검체 대상 물질의 농도는 판정기준치 근처로 한다.
- 라) 간섭물질의 농도는 임상 검체에서 보일 수 있는 최대농도보다 높은 농도가 되도록 한다.
- 마) 각 검체를 3회 이상 반복 검사한다.
- 바) 간섭물질을 함유한 검체와 간섭물질의 함유하지 않은 검체의 결과를 비교한다.
- 사) 높은 농도의 간섭물질에 영향을 받지 않는 경우는 더 이상 평가를 시행하지 않아도 되지만 영향을 받는 경우는 간섭물질의 농도에 따른 영향을 보기 위하여 용량-반응검사(dose-response test)를 실시한다.
- 아) CLSI EP7-A2 지침에 따라서 시험할 것을 권장한다.

4) 결과제시

- 가) 간섭물질을 함유한 검체와 간섭물질을 함유하지 않은 검체의 결과값을 제시한다.
- 나) 간섭이 확인된 물질의 경우 구체적 농도와 결과 차이를 기술한다.
- 다) 간섭물질에 대한 분석물질의 결과에 경향이 있다면 경향을 기술한다.(예, 높은 농도의 물질 X는 분석물질의 결과를 감소시킨다.)

3. 정밀도

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

1) 일반사항

- 가) 동일 검체를 일정기간 동안 반복 측정된 결과를 분석하여 정밀도 자료로 제출한다.
- 나) 반복성은 단일기관(실험실 내)에서 실시한 결과를 분석하여 제출한다.
- 다) 평가 수행기관은 평가를 시행하기 전에 검사법에 익숙해지는 시기를 거친 다음에 평가를 수행하도록 한다.
- 라) 측정하는 장비가 필요하지 않는 정성적 시험방법(예, 면역크로마토그래피법 등)의 경우, 반복성 평가 자료가 반드시 요구되지 않을 수도 있다.

2) 시험물질

- 가) 시험에 사용되는 검체는 최소 4개 이상이어야 하며, 판정기준치(Cut-off) 근처 농도의 검체를 포

함하도록 한다.

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

3) 시험방법

가) 검체의 종류, 검체 수, 측정방법, 측정횟수 등 상세한 시험방법을 제시한다.

나) 3개 로트 제품으로 1일 2회, 10일 이상 시험하며 1회 시험 시 각 검체를 3회 반복시험하여 검사하는 것을 권장한다.

4) 시험결과

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

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

1) 일반사항

가) 동일 검체를 일정기간 동안 반복 측정한 결과를 분석하여 정밀도 자료로 제출한다.

나) 재현성은 다수의 기관에서 실시한 결과를 분석하여 제출한다.

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

2) 시험물질

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

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

3) 시험방법

가) 검체의 종류, 검체 수, 측정방법, 측정횟수 등 상세한 시험방법을 제시한다.

나) 3곳의 검사실(제조사 포함)에서 2인 이상의 검사자가 1일 2회 이상, 5일 이상을 시험하며, 1번 시험 검체는 3회 반복하는 것을 권장한다.

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

4) 시험결과

가) 각 검사실 별로 반복성 결과를 기재한다.

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

4. 정확도

가. 시험물질

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

나. 시험방법

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

다. 결과제시

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

5. Carry-over와 교차오염(Cross-contamination)

가. 일반사항

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

나. 시험물질

- 1) 양성 검체와 음성 검체를 사용한다.

2) 제품의 성능 및 시험목적에 고려하여 적절한 농도를 설정한다.

다. 시험방법

1) 기기의 성능에 따라 양성 및 음성 검체로 시험한다.

2) 양성 검체와 음성 검체를 번갈아 가며 최소 5회 반복 시험한다.

라. 결과제시

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

2 임상적 성능시험 자료

※ 임상적 성능시험에 관한 자료 작성 시 다음의 사항을 참고한다.

1. 일반사항

가. 임상시험계획서는 의료기기법 시행규칙 제20조에 따라 작성해야 한다.

나. 본 가이드라인은 의료기기위원회(진단검사의학과 소분과위원회) 및 실사용 데이터 활용을 위한 전문가 의견을 반영하여 작성되었다. 임상시험의 목적(진단, 진단보조 등)과 사용자(의료종사자)를 명시하고 이에 따라 임상시험을 설계하여야 한다.

2. 피험자 선정기준 및 제외기준

가. 검체의 선정기준 및 제외기준을 명확히 제시한다.

나. 사람에서 유래된 검체를 희석이나 농축 등 조작없이 그대로 시험하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 일부(전체 30% 이내) 양성검체는 각기 다른 사람에서 유래한 음성 임상검체에 양성검체를 spiking하여 평가한 자료도 인정 가능하다.

다. 유전자검사(PCR)의 경우, 인공검체는 기허가 제품결과가 1X LoD에서 3X LoD까지 균등하게 분포된 검체로 평가하여야 한다.

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

※ 예시

가. 피험자 선정기준

- 1) 만 19세 이상의 성인 남녀
- 2) 발열, 인후통, 호흡곤란 및 폐렴 등 다양하게 경증에서 중증까지 질병관리본부 진료지침에 따라 호흡기감염증이 의심되는 환자

나. 검체 선정기준

- 1) 2020년 3월까지 00병원에 질병관리본부 진료지침에 따라 신종 코로나바이러스 진단을 받은 환자의 잔여 비인두 도말 검체
- 2) MFDS-VTM 3ml에 보관된 검체로 -20도에서 1년 이내 보관된 검체
- 3) 확진 결과를 확인할 수 있는 잔여검체

4) 오염되지 않은 검체

5) RNA로 보관된 경우 제신00-000호(사용방법에 기재된 유전자 추출시약)로 추출된 검체임을 확인할 수 있는 검체

3. 검체수 산정

가. 신청기기의 임상적 민감도, 특이도 추정

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

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

나) 다른 방법(논문, 실사용 데이터(RWD) 등)으로 해당시약의 민감도와 특이도를 추정할 수 있다면 해당 방법을 이용하는 것도 가능하다.

나. 임상적 유효성 판단기준

1) 임상적 유효성 판단기준은 타당한 근거자료(기허가 제품, 논문, 교과서 등에서 제시한 임상적 민감도, 특이도에 대한 예측치)를 토대로 설정하여야 하지만 신종 바이러스(코로나19)와 같이 임상적 유효성 판단기준을 설정할 근거를 찾기 어려운 경우에는 기존 유전자 검사 시약의 특성을 고려할 시 민감도 95%, 민감도의 신뢰구간 하한치를 90%, 특이도 97%, 특이도의 신뢰구간 하한치를 95%로 임상적 유효성을 설정할 수 있으며, 기존 면역 검사제품의 경우 미 FDA 인플루엔자의 기준을 참고하여 민감도 80% 이상, 민감도의 신뢰구간 하한치를 70%, 특이도 95%, 특이도의 신뢰구간 하한치를 90%로 임상적 유효성을 설정할 수 있다

2) 검체수 산출 식

가) 검체수 산출은 아래의 식을 참조할 수 있다.

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

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

P1 : 기기의 추정 민감도(또는 특이도)

P0 : 임상적 목표 민감도(또는 특이도) 신뢰구간의 하한치

$Z_{\frac{\alpha}{2}}$: 1종 오류(α)의 t 값

Z_{β} : 2종 오류(β)의 t 값

※ 검체수 산정 예시)

- 기기의 추정민감도 : 95%
- 임상적 목표 민감도 신뢰구간의 하한치 : 90%
- 1종 오류(α)의 t 값, 유의수준(α)을 0.05로 설정하였을 때 : 1.96
- 2종 오류(β)의 t 값, 검정력을 80%로 하였을 때 : 0.84

$$149 = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \times 0.95(1 - 0.95)}{(0.95 - 0.90)^2}$$

149 ≒ 150

나) 기기의 추정 민감도를 95%보다 큰 값으로 설정하고자 하는 경우, 95% 정확신뢰구간이 성공기준 90%보다 크도록 Simulation 방법 등을 사용하여 추정하는 것을 권장한다.

3) 검체수 산정시 고려해야하는 사항

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

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

3. 임상시험방법

가. 참조표준방법 또는 임상적 진단 결과와 비교한 임상적 민감도, 임상적 특이도 등을 구체적

으로 제시한다. 또한, 제품의 정확한 성능을 사용자에게 제공하기 위하여 다음 내용을 포함한 평가가 추가로 실시되어야 한다.

1) 유전자검사 제품 및 면역검사제품(항원)의 경우

가) 임상시험 종료 후 각 결과 값(Ct값 등)을 확인할 수 있는 임상증례기록서 요약을 제출하여야 한다.

2) 면역검사 제품(항체)의 경우

가) 일정한 수의 혈청 전환 검체를 사용하여 평가한다. 동일 환자에서 연속적으로 분리하여 유전자 검사법(긴급사용 승인된 제품 또는 허가된 제품)과 비교하여 평가된 혈청 전환 검체를 이용하여 평가한다. 만약 충분한 검체를 확보하기 어려운 경우에는 타당한 근거를 제시하여야 한다.

나) 다만, 항체 검사 제품의 경우 사용목적에 따라 다음의 사항을 고려하여야 한다.

- 동일한 감염시기(± 1 일)의 검체를 대상으로 시험하는 것을 권장한다.
- 감염시기별 검체를 포함하여 시험하는 것을 권장한다. 이러한 경우 감염시기별로 산정된 검체수를 각각 적용하여 시험한다.(예, 증상발현 후 ~일 이내 검체 등)

4. 성능 평가 기준

가. 1차 유효성 평가 변수로 임상적 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도를 설정한다.

- 1) 임상적 민감도, 임상적 특이도의 기준은 타당한 근거자료를 참고하여 설정한다.
- 2) 해당하는 경우, 양성 일치율과 음성 일치율을 제시한다.

나. 2차 유효성 평가 지표로 다음과 같은 결과를 포함한다.

- 1) 유전자 검사에서 인공검체를 사용한 경우에는 위에서 언급한 확진방법과 비교하여 1X LOD ~ 3X LOD까지 희석한 검체에 대한 비교 평가한 결과를 추가로 기재한다.
- 2) 인공검체 없이 모든 환자검체를 사용한 경우, 전체 검체의 10%에 해당하는 검체를 10배수 등으로 연속 희석하여 양성결과가 음성결과로 전환되는 시점까지 평가한 자료를 제출하여야 한다.
- 3) 혈청학적 검사 제품 경우 혈청전환검체, 연속적 채취한 검체 또는 감염시기별 검체에 대한 평가결과를 추가로 기재한다.

5. 평가방법 및 해석방법

가. 참조표준방법 설정

- 1) 질환이 있음을 규명한 참조표준방법은 표적물질의 유무를 알기 위해 시행되는 한 가지 방법일 수도 있고 여러 방법을 종합한 방법일 수도 있다. 종합한 방법일 경우 참값으로 규정한 진단 방법과 그 근거자료를 기술한다.
- 2) 신청 제품 평가를 위해 국내에서 현재 긴급사용 승인된 제품을 참조표준방법으로 사용할 수 있다. 긴급사용 승인된 제품(A)이 임상적 성능시험을 수행하고자 할 때는 다른 긴급사용 승인 제품(B)을 비교 검사법으로 사용할 수 있다.
- 3) 유전자검사의 신청 제품 결과가 확진방법 결과와 불일치 시 제3의 긴급사용승인 제품, 질병관리본부에서 사용 중인 방법, 염기서열분석법(sequencing) 등의 방법으로 추가 검사를 수행할 수 있다. 해당 결과는 불일치 사유를 확인하기 위해서만 사용해야 한다.

나. 임상적 유효성 판단

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

※ 임상적 유효성 결과 예시)

- 임상적 목표 민감도 : 95%
- 임상적 목표 민감도의 신뢰구간 하한치 : 90%
- 임상적 목표 특이도 : 97%
- 임상적 목표 특이도의 신뢰구간 하한치 : 95%

1) 검체수를 양성검체 100명, 음성검체 200명으로 하였을 경우

		확증방법		합계
		양성	음성	
신청기기	양성	96	4	100
	음성	4	196	200
합계		100	200	300

- 민감도 : 96%(CI, 95% : 90.2 - 98.4)
- 특이도 : 98%(CI, 95% : 95.0 - 99.2)
- 임상 결과 분석 : 민감도 및 특이도의 신뢰구간 하한치가 임상적 목표 및 임상적 목표의 신뢰구간 하한치(민감도 : 90%, 특이도 : 95%)이상이므로 **임상적 유효성 있음**

2) 검체수를 양성검체 70명, 음성검체 110명으로 하였을 경우

		확증방법		합계
		양성	음성	
신청기기	양성	67	2	69
	음성	3	108	111
합계		70	110	180

- 민감도 : 95.7%(CI, 95% : 88.1 - 98.5)
- 특이도 : 98.2%(CI, 95% : 93.6 - 99.5)
- 임상 결과 분석 : 민감도 및 특이도의 신뢰구간 하한치가 임상적 목표 및 임상적 목표의 신뢰구간 하한치(민감도 : 90%, 특이도 : 95%)이하이므로 **임상적 유효성 없음**

3) 검체수를 양성검체 70명, 음성검체 110명으로 하였을 경우

		확증방법		합계
		양성	음성	
신청기기	양성	68	1	69
	음성	2	109	111
합계		70	110	180

- 민감도 : 97.1%(CI, 95% : 88.1 - 98.5)
- 특이도 : 99.1%(CI, 95% : 95.0 - 99.8)
- 임상 결과 분석 : 민감도 및 특이도의 신뢰구간 하한치가 임상적 목표 및 임상적 목표의 신뢰구간 하한치(민감도 : 90%, 특이도 : 95%)이상이므로 **임상적 유효성 있음**

※ 제품별 임상적 성능시험 검체 수 및 유효성 평가 기준(참고)

- 유전자 검사 제품

임상적 민감도

임상적 유효성 기준 : 95%

신뢰구간 하한치 : 90%

검체수 산정	민감도(추정)	95%	96%	97%
	양성검체	150개	100개	70개
임상결과	민감도(결과)	95.3%	96.0%	97.1%
	양성검체	143개	96개	68개
	신뢰구간	90.7-97.7	90.2-98.4	90.2-99.2

임상적 특이도

임상적 유효성 기준 : 97%

신뢰구간 하한치 : 95%

검체수 산정	특이도(추정)	97%	98%	99%
	음성검체	500개	200개	110개
임상결과	특이도(결과)	97.2%	98%	99.1%
	음성검체	486개	196개	109개
	신뢰구간	95.4-98.3	95.0-99.2	95.0-99.8

- 면역 검사 제품

임상적 민감도

임상적 유효성 기준 : 80%

신뢰구간 하한치 : 70%

검체수 산정	민감도(추정)	80%	85%	90%
	양성검체	130개	55개	30개
임상결과	민감도(결과)	80.8%	85.5%	90.0%
	양성검체	105개	47개	27개
	신뢰구간	73.2-86.6	73.8-92.4	74.4-96.5

임상적 특이도

임상적 유효성 기준 : 95%

신뢰구간 하한치 : 90%

검체수 산정	특이도(추정)	95%	96%	97%
	음성검체	150개	100개	70개
임상결과	특이도(결과)	95.3%	96.0%	97.1%
	음성검체	143개	96개	68개
	신뢰구간	90.7-97.7	90.2-98.4	90.2-99.2

3 완제품의 품질관리 시험성적서 또는 품질관리 시험에 관한 자료

1. 제조원의 시험규격에 따른 완제품 품질관리 시험성적서 또는 완제품 품질관리 시험에 관한 자료(3 배치 1회 이상 또는 1배치 3회 이상)를 제출하여 제품의 균일성을 제시한다.
2. 제조원의 시험규격 설정에 따른 기준 및 시험방법에 관한 자료와 표준물질이 사용된 경우, 이에 관한 자료를 제출한다.
3. 시험항목은 품질의 동등성을 입증할 수 있는 항목(민감도, 특이도, 정밀도 등)을 설정한다.

4 표준물질 및 검체보관 등에 관한 자료

1. 표준물질 혹은 타사 표준물질을 구매하여 사용한 경우, 아래의 자료를 제출한다.
 - 가. 표준품 또는 기타 사용된 표준물질의 확인서(certificate)
 - 나. 출처 및 근거 자료
2. 자사 표준물질을 제작하여 사용할 경우, 다음의 자료를 제출한다.
 - 가. 표준물질의 농도별 설정 기준을 입증할 수 있는 시험자료 및 결과 분석 자료
 - 나. 표준물질 관리방법 및 관리기록서(정도관리 포함), 표준물질의 확인서(certificate)
3. 시험결과를 근거로 하여, 검체의 취급방법, 보관조건 및 방법, 사용기간, 주의사항 등에 대하여 기재한다. 이는 원심분리 조건 등을 포함한 검체 전처리과정 및 냉동 및 해동된 검체의 사용가능성 및 제한점 등을 포함한다.
4. 검체 취급 및 보관조건에 대한 시험 결과를 제시한다. 이는 제시된 시간, 온도, 결과를 보임을 입증해야 한다. 이 시험은 제시된 구간의 양측 한계습도 등의 항목에 대해 유효하다고 제시된 구간 중 몇 단계에 대해 동일한 검사 치 이상에서 평가된 결과여야 하며, 조건 변화에 따른 결과의 변화를 제시하고 평가에 사용된 만족 기준을 함께 기록한다.

5 상관성 평가

1. 일반사항

- 가. 국내·외 허가된 체외진단용 의료기기와의 상관성을 확인할 수 있는 비교시험성적서를 포함하여야 한다. 다만, 측정원리 및 측정항목이 새로운 경우 동일목적으로 사용되는 제품과 비교할 수 있다.
- 나. 임상적 민감도와 임상적 특이도를 산출하기 위해 시행한 검사에서 기존검사법(기허가 제품)을 병행하여 검사하였을 경우, 도출된 두 검사 결과를 정리하여 상관성의 자료로 제시할 수 있다. 분석적 성능시험 과정에서 기존검사법과의 비교 자료가 있을 경우에도 상관성의 추가 자료로 제시할 수 있다.

2. 시험물질 검체

- 가. 통계적으로 해석 가능한 임상 검체수를 산정하고 비교시험을 수행한다.
- 나. 임상검체는 기 허가된 방법이거나 여타 검증된 방법으로 검사되어 검체의 이력 등이 밝혀진 검체를 사용할 것을 권장한다.

3. 시험방법

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

4. 결과제시

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

코로나바이러스 감염증-19(코로나19) 체외진단용 의료기기 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)

발행일 2020년 4월 24일

발행인 이동희

편집위원장 오현주

편집위원 이원규, 류승렬, 안영욱, 차지훈, 이용경, 서두원, 권용국,
손미진, 이정원, 김아연, 배성화, 이울미, 김빛나

도움주신분

발행처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 체외진단기기과



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

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

<http://www.mfds.go.kr> (식품의약품안전처)

<http://nifds.go.kr> (식품의약품안전평가원)

“내가 지킨 청렴실천 모아지면 청렴사회”