



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

이학석사 학위논문

국내외 체외진단의료기기의 허가절차 내

성능평가 규정에 대한 고찰 및

PIVKA-II Assay Kit 의 임상적 성능시험 수행

Review of Domestic and International Performance Evaluation
in Regulatory Process for In Vitro Diagnostics, and Clinical
Performance Evaluation of the PIVKA-II Assay Kit

울산대학교 대학원
의과학과
이주희

국내외 체외진단의료기기의 허가절차 내
성능평가 규정에 대한 고찰 및
PIVKA-II Assay Kit 의 임상적 성능시험 수행

지도교수 이 우 창

이 논문을 이학석사 학위 논문으로 제출함

2024년 02월

울산대학교 대학원
의과학과
이주희

이주희의 이학석사 학위 논문을 인준함

심사위원장	전 사 일	(인)
심사위원	이 우 창	(인)
심사위원	김 솔 윳	(인)

울 산 대 학 교 대 학 원

2024 년 02 월

국문초록

체외진단의료기기란 사람이나 동물에서 유래한 검체를 대상으로 체외에서 검사하여 의학적 판단에 필요한 임상적 정보를 제공하는 의료기기다. 체외진단의료기기를 사용한 검사에서 오류가 발생하여 잘못된 의학적 결정을 내리게 될 경우 환자의 건강과 생명에 영향을 미칠 수 있으므로 체외진단의료기기는 시장에 판매되기 전 안전성과 유효성을 확인하기 위한 허가절차를 거쳐야 한다. 체외진단의료기기 중 개인 또는 공중에 미칠 수 있는 잠재적 위험도가 높은 제품은 허가절차에서 안전성 및 유효성을 입증하기 위해 더 많은 성능평가 자료를 제출해야 한다. 체외진단의료기기에 대한 허가절차와 성능평가 과정은 국가별로 규정이 상이해 허가에 필요한 사항을 파악하는데 어려움이 있어 해외 시장 진입 시의 장벽으로 작용할 수 있다.

따라서 본 연구는 글로벌 의료기기 시장에서 1, 2 위 규모를 차지하고 있는 미국, 유럽과 국내의 체외진단의료기기 허가절차 및 성능평가 규정을 조사하고, 성능평가 수행의 예시로 “HISCL PIVKA-II Assay Kit”의 임상적 성능시험을 국내 규정에 따라 수행했다.

PIVKA-II는 간암의 진단 및 예후판정에 활용되는 종양표지자다. 간암의 유병률과 사망률이 높은 국내에서는 PIVKA-II 측정에 사용되는 체외진단시약 “HISCL PIVKA-II Assay Kit”가 3등급에 해당하여 국내에서의 허가를 위해 기술문서와 임상적 성능시험 자료 제출이 요구된다. 이에 따라 임상적 성능시험으로 “HISCL PIVKA-II Assay Kit”의 임상적 유효성 평가와 기허가 기기인 “Lumipulse G PIVKA-II”와의 비교평가를 서울아산병원에서 수행했고, 분석적, 임상적 성능 평가 항목 중 정밀도, 직선성, 상관성, 기대값을 환자 검체를 분석해 평가했다. 국제적으로 통용되는 지침인 CLSI guideline을 참고해 정한 평가 프로토콜을 따라 시험을 수행하고, 기허가 기기의 임상시험자료 및 관련 문헌에서 정한 기준을 참고한 평가 기준으로 결과를 판정했다. 평가 결과 정밀도, 직선성, 상관성 모두 평가 기준을 만족하였고, 기허가 기기와 좋은 일치율을 보였다. 임상적 성능시험 데이터 분석 결과로 결과보고서를 작성하고 “HISCL

PIVKA-II Assay Kit”의 허가를 위한 임상적 성능시험 자료로 식약처에 제출하였다.

아울러 한국, 미국, 유럽의 허가절차와 성능평가의 규정에 대한 조사 내용을 비교하여 각 규제 당국에서 PIVKA-II Assay Kit의 성능평가를 한다고 가정했을 때 따라야 할 절차와 성능평가 시 참고해야 할 사항을 정리했다.

본 연구를 통해 한국, 미국, 유럽의 허가과정, 제출문서, 평가 절차의 세부 사항은 차이가 있지만 잠재적 위해도가 높은, 즉 높은 등급의 기기는 더 복잡한 허가절차와 더 많은 성능평가 자료가 요구된다는 공통점을 확인했다. 또한, 각 규제 당국의 성능평가 지침은 평가 항목, 프로토콜, 평가 기준과 같은 실무적인 부분에 대한 구체적인 지침이 명시되어 있지 않아 CLSI guideline 과 같은 국제 표준 지침과 관련 문헌을 참고하여 임상적 성능시험 계획을 수립하고 규제당국과 협의가 필요함을 확인했다.

차 례

국문초록.....	i
차례.....	iii
표 목차.....	v
그림 목차.....	vii
서론.....	1
방법.....	4
1. 국내외 체외진단의료기기 규정 조사.....	4
2. 임상적 성능시험 수행.....	6
결과.....	9
1. 국내외 체외진단의료기기 규정 조사.....	9
1.1 한국 체외진단의료기기 규정.....	9
1.1.1. 체외진단의료기기 정의.....	9
1.1.2. 등급 및 품목 분류.....	10
1.1.3. 허가·심사 절차.....	12
1.1.4. 기술문서 심사자료.....	15
1.1.5. 임상적 성능시험 규정.....	20
1.2. 미국 체외진단의료기기 규정.....	28
1.2.1. 미국 체외진단의료기기 규정 관련 배경.....	28

1.2.2. 체외진단의료기기 정의	32
1.2.3. 등급분류.....	33
1.2.4. 허가규정.....	36
1.2.5. 임상시험 규정.....	46
1.3. 유럽 체외진단의료기기 규정.....	52
1.3.1. 유럽 체외진단의료기기 규정 관련 배경	52
1.3.2. 체외진단의료기기 정의	58
1.3.3. 등급분류.....	59
1.3.4. 적합성 평가 (Conformity Assessment).....	61
1.3.5. 성능 평가 규정	67
2. 임상적 성능시험 수행.....	81
2.1. 임상적 성능시험 계획서 작성	81
2.2. 피험자 잔여 검체 수집 결과	90
2.3. 평가항목 별 시험 결과.....	91
2.4. 결과 데이터 분석.....	94
2.5. 결과보고서 작성	99
고찰.....	100
참고문헌.....	109
영문초록.....	115

표 목차

표 1. 체외진단의료기기의 등급분류	10
표 2. 체외진단의료기기 품목	11
표 3. 품목 및 품목별 등급 기재 예시	11
표 4. 본질적 동등성에 따른 2 등급 제품 구분	13
표 5. 체외진단시약의 기술문서 심사자료	15
표 6. 분석적 성능시험성적서 요건	17
표 7. 분석적 성능시험 평가항목	17
표 8. 임상적 성능시험 첨부자료 요건	18
표 9. 체외진단의료기기의 임상적 성능 자료 제출 대상	20
표 10. 임상적 성능시험 계획서 포함 사항	21
표 11. 임상적 성능시험 실시 전 IRB 제출 및 검토서류	22
표 12. 체외진단의료기기가 시약 또는 대조·보정 물질에 해당하는 경우 제출 자료	22
표 13. 임상적 성능시험 결과보고서 포함 사항	26
표 14. CDRH (Center for Devices and Radiological Health) 구성 조직	29
표 15. FDA 의 체외진단의료기기 등급분류	34
표 16. FDA 의 체외진단의료기기 분류별 규제번호	35
표 17. 일반규제조항 (General Controls Provisions)	36
표 18. Traditional 510(k) Submission File	40
표 19. Special 510(k) Submission File	41
표 20. GCP (임상시험관리기준) 주요 규정	46
표 21. DCP 기허가 기기의 510(k) SE decision summary 문서 k100464 의 작성 항목	51
표 22. CE IVDR 의 IVD 위험등급분류 및 예시	60
표 23. GSPR (General Safety and Performance Requirements, 일반 안전 및 성능 요구사항)	63
표 24. IVDR 기술문서 제출 요구사항	65
표 25. 기기의 의도한 목적에 요구되는 요소	67
표 26. 과학적 유효성 근거 자료 요건	70

표 27. 분석적 성능 평가 항목.....	71
표 28. 임상적 성능 근거 자료 요건.....	72
표 29. 임상적 성능 평가 항목.....	73
표 30. 등급별 시판 후 감시를 위한 보고서의 업데이트 주기.....	74
표 31. ISO 20916:2019 부록.....	76
표 32. 임상적 성능 연구 설계 고려사항.....	76
표 33. 「ISO 20916:2019」의 Contents of the CPSP.....	77
표 34. 「ISO 20916:2019」의 Responsibilities of the sponsor.....	78
표 35. 「ISO 20916:2019」의 Contents of the CPSR.....	80
표 36. 수집 목표 검체 수.....	84
표 37. 임상적 성능시험 수행 기간.....	84
표 38. Clinical status 에 따른 PIVKA-II 평가표 예시.....	88
표 39. 대조 시약과 일치율 평가표 예시.....	88
표 40. 양성 검체 질환군 별 검체 수.....	90
표 41. 정밀도 평가 결과.....	91
표 42. 직선성 평가 결과.....	92
표 43. Clinical status 에 따른 PIVKA-II 평가 결과.....	93
표 44. 대조 시약과 일치율 평가 결과.....	93
표 45. 정밀도 평가 결과 (within-run CV, total CV).....	94
표 46. 한국, 미국 및 유럽의 체외진단의료기기 성능 평가 관련 사항 비교표.....	100
표 47. 한국, 미국 및 유럽의 PIVKA-II 체외진단시약 분류.....	102
표 48. 한국, 미국 및 유럽의 PIVKA-II 체외진단시약 성능시험 제출자료.....	103

그림 목차

그림 1. 체외진단의료기기 등급별 허가·인증·신고 절차 흐름도.....	12
그림 2. 의료기기전자민원 웹사이트 내 1 등급의료기기 민원신청 페이지.....	13
그림 3. 체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인의 기술문서 등 제출 자료 범위 표 예시	16
그림 4. IRB 의 임상적 성능시험 계획 승인 절차.....	24
그림 5. 식약처의 임상적 성능시험 계획 승인 절차	25
그림 6. FDA 조직도.....	28
그림 7. 미국의 법령체계.....	30
그림 8. FDA 홈페이지의 Product Classification Databases	33
그림 9. Product Classification Databases 에서 확인한 기기에 적용되는 규제 정보.....	34
그림 10. 510(k)에서 Substantial Equivalence 를 판단하기 위한 결정 과정 절차도	38
그림 11. DCP 제품 product code database 에서 확인할 수 있는 Third Party Review 관련 정보	43
그림 12. 21 CFR 820 Subpart C 에 따른 설계 절차 관리 도식.....	50
그림 13. European Commission 홈페이지 NANDO 에서 확인 가능한 NB 정보.....	54
그림 14. MDR 및 IVDR 개정 타임라인	57
그림 15. IVDR Classification Rules 에 따른 등급 분류 절차.....	59
그림 16. 적합성 평가 절차도.....	61
그림 17. 성능 평가를 위한 임상적 근거의 구성 요소.....	69
그림 18. ISO 20916:2019 의 임상적 성능 연구 흐름도	75
그림 19. 직선성 평가 결과의 Scatter Plot	95
그림 20. HISCL PIVKA-II 와 Lumipulse G PIVKA-II 의 상관성 평가 결과의 산포도 .	97
그림 21. Precision 평가를 위한 “20x2x2” 프로토콜 다이어그램	106
그림 22. Precision 의 분산 구성 요소별 편차의 결합 기여 효과를 모델링한 그림.....	106
그림 23. Total precision, within-run precision CV(%) 산출식.....	107

서론

체외진단의료기기(IVD, In Vitro Diagnostics)란 사람이나 동물에서 유래한 검체를 체외에서 검사하여 질병진단, 치료 결과 예측, 예후 관찰, 수혈, 이식 시의 적합성 판단과 같은 정보 제공을 목적으로 사용하는 의료기기다.¹ 체외진단의료기기에서의 잠재적 위해도는 위양성 또는 위음성 결과로 인해 불필요한 치료 또는 추가검사를 하거나, 정확한 진단 및 치료의 지연으로 발생하는 피험자의 건강, 안전, 복지에 대한 위험성의 수준을 말한다.² 체외진단의료기기는 개인 또는 공중에 미치는 잠재적 위해도에 따라 등급이 분류되고, 시장에 판매되기 전 등급에 따라 안전성 및 유효성을 확인하는 허가 절차를 거쳐야 한다. 높은 등급의 허가절차일수록 적용되는 규정과 기준이 더 까다롭고 제품의 안전성과 유효성을 입증하기 위해 더 많은 증빙자료를 제출해야 하며 성능평가 자료 또한 그에 해당한다.^{1,3} 성능평가 자료 중 성능을 증명하기 위해 환자검체를 분석한 임상적 성능시험의 결과를 제출해야 하는 경우도 있다.⁴ 임상적 성능시험의 수행 과정은 환자검체를 확보하기 위해 의료기관과의 연결이 필요하고, 소요되는 비용과 기간으로 인한 부담이 높아 허가 경험이 부족한 업체가 시험을 준비하는데 어려움이 있다.⁵

체외진단의료기기의 글로벌 시장 분석 자료인 중소기업기술정보진흥원 「체외진단 산업동향 및 시장전망」과 Allied Market Research의 「IVD Market Research, 2032」에 따르면 체외진단의료기기 산업의 글로벌 시장 규모는 2018년 612억 달러에서 2022년 925억 달러로 빠른 성장세를 보이며 증가해왔고, 앞으로도 연평균성장률 4.1%로 증가해 2032년에는 약 1384억 달러의 규모에 이를 것으로 전망한다.^{6,7} 이러한 체외진단의료기기 시장의 성장 흐름 속에서 국내 시장은 COVID-19 pandemic 영향으로 국산 코로나 진단 관련 제품의 수출이 급증하며, 한국보건산업통계(KHISS)의 「국내 의료기기 수출(분기별) 통계」상 2019년도까지 약 38억 달러였던 의료기기 수출액이 2020~2022, 3년간 각 70억, 92억, 82억 달러로 괄목할만한 증가를 나타냈다.⁸ 이에 따라 국산 체외진단의료기기 산업의 성장을 위해서는 국내 업체의 해외 시장 진출이 필요함과 그 가능성을 확인할 수 있었다. 그러나 의료기기를 비롯한 체외진단의료기기는 해외 시장 판매를 위해 국내와 마찬가지로 각국에서 요구하는 허가 절차를

거쳐야 한다. 이러한 허가 절차는 각국에서 적용하고 있는 기준, 절차, 요구사항 등이 상이해 시장 진입 시의 무역 장벽으로 작용하기도 한다.⁹

국가암정보센터의 「2020년 암종별 발생 현황」에서 10대 암종 중 간암의 발생률은 10만 명당 29.5 명으로 7 위이고, 통계청의 「2022년 사망원인통계 결과」에 따르면 전체 암 사망률 중 간암에 의한 사망률은 10만 명당 19.9 명으로 2 위에 해당한다.^{10,11} 간암의 사망률은 특히 40대 이상 전연령대에서 3위 내에 속해 주 생산활동 연령층에서 높은 유병률을 보임에 따라 우리나라에서 간암으로 인한 경제적 부담 및 질병 부담이 높다. 대한간암학회 및 국립암센터에서 발간한 「2022 간세포암종 진료 가이드라인」에서는 간세포암종 고위험군의 사망률을 감소시키기 위해 시행하고 있는 감시검사의 유용성을 높일 수 있도록 고위험군에서 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP) 검사를 정기적으로 같이 받도록 권고한다.¹² AFP는 간세포암의 조기진단 및 치료 후 재발 판정에 사용되는 혈청 종양표지자 중 가장 진단 정확도가 높다고 알려져 대표적으로 사용되고 있다. 그러나 AFP는 진행성 간암에서 민감도가 60-70%로 높지 않고, 양성 간 질환에서도 수치가 상승해 특이도가 낮다는 단점이 있다.¹³

PIVKA-II (proteins induced by vitamin K absence or antagonist-II)는 간에서 생성되는 프로트롬빈의 비정상적인 형태로, Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP)라고도 칭한다. 간암인 경우 프로트롬빈 전구물질의 N-terminus 에 존재하는 10 개의 glutamic acid (Glu)가 정상적으로 gamma-carboxyglutamic acid (Gla)로 carboxylation 되지 않아 Glu, Gla가 혼재하고 혈액응고 활성이 없는 프로트롬빈 전구물질을 분비한다. 프로트롬빈 전구물질의 carboxylation 에 관여하는 효소가 vitamin K 의존성이기 때문에 vitamin K 결핍, Warfarin 같은 길항제 또는 광범위 항생제 사용 시에 증가할 수 있다.¹⁴

1984년 Liebman 등이 간세포암 환자에서 혈청 PIVKA-II 상승을 처음 보고한 이후 간세포암의 종양표지자로서 임상적 유용성을 연구하기 시작했고, PIVKA-II는 악성신생물로 진행되기 전 만성 간염, 간 경변증과 같은 상태에서는 수치가 상승하지 않아 특이도가 높고, 초기 소간세포암과 재발 시에 높은 민감도를 나타내며, AFP 보다 짧

은 반감기와 간세포암의 크기에 비례해 양성예측률이 증가한다는 연구 결과가 밝혀졌다. 이에 따라 간세포암의 종양표지자로서 진단, 치료효과 판정, 재발 평가 시의 임상적 유용성을 인정받아 AFP와 함께 간세포암 진단에 활용되고 있다.¹⁵⁻¹⁷

PIVKA-II 측정에 사용되는 체외진단시약 “HISCL PIVKA-II Assay Kit”는 종양표지자 면역검사시약으로 국내 규정상 3등급에 해당하고 판매 시 그에 따른 허가절차를 따라야 한다. 국내 인허가 제도에서 3, 4 등급의 경우 기술문서와 임상적 성능시험 자료 심사 대상임에 따라 서울아산병원에서 “HISCL PIVKA-II Assay Kit”의 임상적 성능시험을 수행했다.^{3,18}

따라서 본 연구에서는 국내외 글로벌 의료기기 시장 내에서 각 1, 2위를 차지하고 있는 미국, 유럽의 체외진단의료기기 허가 절차와 성능평가 시에 필요한 관련 규정을 조사해 비교하고, 이를 바탕으로 시험 수행 과정에서의 실질적인 사항을 파악할 수 있도록 국내에서 수행한 체외진단의료기기 “HISCL PIVKA-II Assay Kit”의 임상적 성능시험 과정을 예시로서 제시하고자 한다.⁹

방법

1. 국내의 체외진단의료기기 규정 조사

1.1. 한국 체외진단의료기기 규정

국가법령정보센터(<https://www.law.go.kr>)에서 확인 가능한 「체외진단의료기기법」, 「체외진단의료기기법 시행령」, 「체외진단의료기기법 시행규칙」 과 식품의약품안전처(<https://www.mfds.go.kr>)에 게시된 고시, 가이드라인, 규정해설서, 민원인 안내서 및 한국의료기기안전정보원(<https://www.nids.or.kr>)에서 발간한 자료, 식품의약품안전평가원 용역연구개발과제, 관련 논문 등을 참고했다. 법령에 규정된 체외진단의료기기의 정의와 등급 및 품목 분류, 등급별 허가 절차와 그 과정에서 제출해야 할 기술문서 및 문서의 요건, 임상적 성능시험의 수행 절차와 제출 문서 요건을 조사했다.

1.2. 미국 체외진단의료기기 규정

미국 식품의약국(U.S. FDA, U.S. Food and Drug Administration)(<https://www.fda.gov>) 과 온라인 미국 연방규정집(eCFR Home)(<https://www.ecfr.gov>)에서 제공하는 규정 정보 및 제품별 데이터베이스 자료, 프로그램 지침과 한국의료기기안전정보원에서 발간한 국가별 규제동향 소식지, 관련 논문 및 문헌 등의 자료를 참고했다. 미국 의료기기 허가 시스템의 이해를 위한 배경지식으로 규제 당국과 법령체계를 먼저 조사하고 국내와 동일하게 체외진단의료기기의 정의, 등급분류, 등급별 허가 절차와 제출 문서의 요건, 임상시험 관련 규정을 파악했다. 구체적 성능평가 항목을 파악하기 위해 DCP 측정 기기의 510(k) 절차 결과인 510(k) SE decision summary (문서번호 k100464)도 참조했다.

1.3. 유럽 체외진단의료기기 규정

유럽연합 집행위원회(EC, European Commission)(https://commission.europa.eu/index_en)에서 제공하는 규정 관련 정보와 IVDR (In-Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation (2017/746/EU) 규정 전문 및 규정 변경 사항을 설명한 홈페이지([The European Union In Vitro Diagnostics Regulation – Regulation \(EU\) 2017/746 \(EU IVDR\)](#))와 MDCG (Medical Device Coordination Group) 가 이턴스, 인증기관(NB) 및 허가과정 컨설팅 업체에서 발간한 분석 자료, 한국의료기기 안전정보원에서 발간한 대응 전략 보고서, 관련 논문 및 문헌 등을 참고했다. 유럽 허가절차를 이해하기 위한 배경지식으로서 규제 개정에 따른 주요 변경 사항과 관련된 규제 기관을 정리하고, 체외진단의료기기의 정의, 등급분류, 등급별 적합성 평가 절차와 제출 문서의 요건, 임상적 성능 평가 관련 지침을 조사했다.

2. 임상적 성능시험 수행

2.1. 임상적 성능시험 계획서 작성

「체외진단의료기기법 시행규칙」 제 13조제 1항에 따른 임상적 성능시험 계획서에 포함되어야 할 사항을 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 계획 승인에 관한 규정」 [식품의약품안전처고시 제 2020-30 호, 2020. 5. 1. 제정]과 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인(민원인 안내서)」을 참고해 작성했다. 작성한 계획서와 임상적 성능시험 시행 전 IRB에 검토 받아야 할 서류를 갖춰 서울아산병원에 설치된 임상적 성능시험 심사위원회에 제출하고 심사 및 승인을 받았다.^{20,21}

2.2. 검체 수집

서울아산병원에서 본 임상적 성능시험과 관계없이 일상적으로 수행되는 진단 검사를 마친 잔여 검체 중에서 수집할 환자검체를 선별했다. 양성 검체는 Lumipulse G PIVKA-II 시약으로 PIVKA-II를 측정된 검체 중 진단명이 간세포암 및 간질환(B형 간염, C형 간염, 간경화)인 사람 중 18세 이상, 75세 미만의 성인 남녀가 균일한 비율로 구성되고, 검체의 측정 결과값이 PIVKA-II의 측정범위(5 – 75,000 mAU/mL) 내에서 골고루 분포한 388개 검체를 수집했다. 음성 검체는 서울아산병원에서 건강검진을 받은 건강한 사람 중 18세 이상, 75세 미만의 성인 남녀가 균일한 비율로 구성하여 264개를 수집했다. 선별된 수집 대상 검체 중에서 다시 냉장 보관(2~8°C) 혹은 냉동 보관(-20°C 이하)되어 있으며 검체량이 최소 160µL 이상인지, 육안상 용혈되거나 지방성이 없는지를 확인해 음성검체 7개 검체를 탈락시키고 최종적으로 양성검체 388개, 음성검체 257개, 총 645개를 평가했다.

2.3. 평가 프로토콜

정밀도(precision) 평가는 저, 고농도 정도관리물질(각 range 50-76, 225-337mAU/mL)과 cut-off 값인 40mAU/mL에 가까운 농도가 되도록 희석한 양성 검체(range 32-48mAU/mL)를 사용해 CLSI EP05-A3 (Evaluation of Precision of Quantitative

Measurement Procedures)에서 단일장소 정밀도 평가연구 시 권장되는 프로토콜인 “20X2X2” 디자인에 따라 20 일간 하루 2 번 검사(오전/오후, 가능한 2 시간 이상 간격), 검사 시마다 2 회 반복 측정했다. 총 80 회의 측정 결과로 총 정밀도(total precision) CV 와 수행 내 정밀도(within-run precision) CV 가 10% 이내인지를 평가했다.²²

직선성(linearity) 평가는 환자 검체 중 측정 가능 범위(5-75,000mAU/mL)의 상/하한 치에 근접하는 농도의 검체를 수집해 CLSI EP06-A 와 CLSI EP06-Ed2 (Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach)를 참고해 수행 능력 내 작동 증명 시 필요한 5 개의 농도 값을 만들기 위해 저농도 검체와 고농도 검체를 4:0, 3:1, 2:2, 1:3, 0:4 의 부피 비로 혼합했다. 혼합한 검체를 저농도부터 농도별로 번호를 부여해 각 4 회씩 반복 측정한 농도별 평균값으로 회귀방정식을 구하고, 결정계수가 허용기준을 만족하는지($r^2 \geq 0.95$), 기울기와 y 절편의 95% 신뢰구간이 각각 1 과 0 을 포함하는지를 평가했다.^{23,24}

상관성(comparison) 평가는 검체 선정기준에 따라 수집한 정상인과 환자군 검체 전체를 사용해 시험시약인 HISCL PIVKA-II Assay Kit 와 대조시약 Lumipulse G PIVKA-II 으로 각각 한 번씩 측정했다. 측정 결과값으로 상관계수를 산출하고 식약처에서 발간한 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인(민원인 안내서)」의 임상적 성능시험 결과보고서 예시에 작성된 사항을 참고하여 correlation coefficient($r \geq 0.95$) 인지를 평가했다.²⁵

Expected value 평가는 시험대상 검체의 clinical status 정보를 확인해 건강인과 간 질환군 별(간세포암, B 형 간염, C 형 간염, 간경화)로 분류하고 상관성 평가를 위해 측정 한 결과로 군별 mean, minimum, maximum, central 95% 의 lower limit, upper limit 을 구했다. 대조 시약과의 일치율은 건강검진과 간 질환군 별로 구분해 시험 시약과 대조 시약의 cut-off 인 40mAU/mL 을 기준으로 평가했다.

2.4. 통계 분석

평가 항목별 결과 데이터는 Microsoft Excel (Office 365) (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)에 입력하고, EP Evaluator® Release 10 software (Data Innovation LLC, South Burlington, VT, USA)을 사용해 통계분석을 수행했다.

2.5. 임상적 성능시험 결과 보고서 작성

「체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인(민원인 안내서)」에 제시된 임상적 성능시험 결과보고서 예시를 참고해 임상적 성능시험 결과 분석 데이터가 항목별 평가 기준을 만족하는지 판별한 결과보고서를 작성했다.²¹

결과

1. 국내외 체외진단의료기기 규정 조사

1.1. 한국 체외진단의료기기 규정

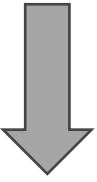
1.1.1. 체외진단의료기기 정의

체외진단의료기기는 의료기기와 다르게 진단을 목적으로 체외에서 사용된다는 특성이 있어 별도의 안전관리체계에 대한 필요성이 대두됨에 따라 2019년 4월 30일 「체외진단의료기기법」이 제정되었고, 제 2조에 주요 사항으로서 체외진단의료기기, 검체, 임상적 성능시험이 정의되어 있다. 해당 정의에 따르면 “체외진단의료기기”란 사람이나 동물로부터 유래하는 검체를 체외에서 검사하기 위하여 단독 또는 조합하여 사용되는 시약, 대조·보정 물질, 기구·기계·장치, 소프트웨어 등 의료기기로 해당하는 사용 목적은 하위 목에 제시되어 있다. “검체”는 인체 또는 동물로부터 수집하거나 채취한 조직·세포·혈액·체액·소변·분변 등과 이들로부터 분리된 혈청, 혈장, 염색체, DNA (deoxyribonucleic acid), RNA (ribonucleic acid), 단백질 등을 뜻한다. “임상적 성능시험”은 체외진단의료기기의 성능을 증명하기 위하여 검체를 분석하여 임상적·생리적·병리학적 상태와 관련된 결과를 확인하는 시험을 의미함에 따라, 평가하는 항목이 분석적·임상적 성능 인지와 관계없이 상기 정의에 해당하는 검체를 분석한 시험이라면 임상적 성능시험이다.¹

1.1.2. 등급 및 품목 분류

「체외진단의료기기법」 제 3 조(등급분류와 지정)에 의거해 체외진단의료기기는 사용 목적과 개인 및 공중보건에 미치는 잠재적 위해성의 차이에 따라 등급을 분류하게 되어있고, 「체외진단의료기기법 시행규칙」 제 2 조(등급분류 및 등급지정에 관한 기준 등)에 따라 안전관리의 수준이 낮은 순서부터 1 등급~4 등급으로 구분된다. 등급 지정에 대한 기준은 1. 체외진단의료기기의 품목 또는 품목류별로 지정할 것, 2. 체외진단의료기기의 사용 목적에 따른 안전관리의 내용 및 수준을 고려할 것, 3. 체외진단의료기기의 사용에 따라 개인이나 공중보건에 미치는 잠재적 위해성을 고려할 것, 4. 체외진단의료기기의 사용에 대한 사회적 영향력이나 파급 효과를 고려할 것, 4 가지 사항을 따르도록 한다.^{1,19}

표 1. 체외진단의료기기의 등급분류

등급	잠재적 위해성	안전관리의 수준
1 등급	개인과 공중보건에 미치는 잠재적 위해성이 낮은 경우	 낮음 높음
2 등급	개인에게 중증도의 잠재적 위해성을 가지며 공중보건에 미치는 잠재적 위해성이 낮은 경우	
3 등급	개인에게 고도의 잠재적 위해성을 가지며 공중보건에 중증도의 잠재적 위해성을 가지는 경우	
4 등급	개인과 공중보건에 고도의 위해성을 가지는 경우	

체외진단의료기기의 품목분류는 체외진단의료기기법 제정 전 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」에 따라 의료기기품목군 4 개 대분류 중 하나인 (D) 체외진단용 시약(IVD Reagents)의 하의 9 개의 중분류, 53 개 소분류로 관리되었고, 현재는 별도로 마련된 「체외진단의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」에 따라 대분류 8 개, 중분류 49 개, 품목군 229 개로 개정되었다. 해당 규정으로 새로운 품목분류를 신설하여 체외진단용 시약과 함께 사용되는 기기들을 분류하고, 사용 목적에 맞게 세분화하여 관리하기 시작했다.^{18,26-28}

표 2. 체외진단의료기기 품목

대분류	품목
(I)	검체 전처리 기기(Devices for Sample Preparation)
(J)	임상화학 검사기기(Devices for Clinical Chemistry)
(K)	면역 검사기기(Devices for Clinical Immunology)
(L)	수혈의학 검사기기(Devices for Blood Transfusion)
(M)	임상미생물 검사기기(Devices for Clinical Microbiology)
(N)	분자진단기기(Devices for Molecular Diagnostics)
(O)	조직병리 검사기기(Devices for Immuno Cyto/Histo Chemistry)
(P)	체외진단 소프트웨어(IVD Software)

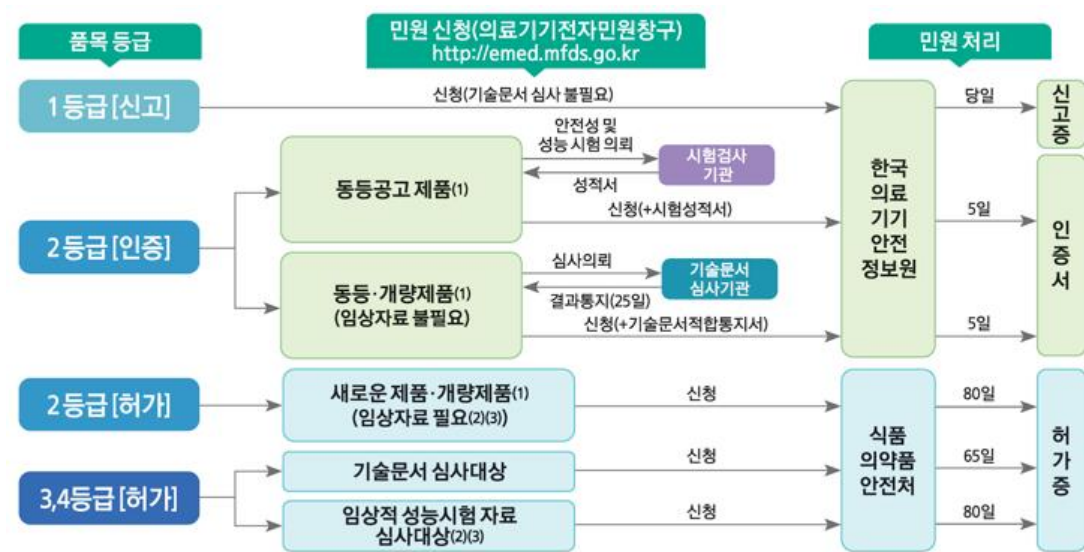
「체외진단의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」의 [별표] 「체외진단의료기기 품목 및 품목별 등급」 문서에서 각 분류별 품목류, 품목명, 품목정의 및 해당 등급을 표 3의 예시와 같이 확인할 수 있다.¹⁸

표 3. 품목 및 품목별 등급 기재 예시

분류 범위	분류 번호	분류/품목 내용
대분류	(K)	면역 검사기기 Devices for Clinical Immunology
중분류	K02000	면역관련단백질 검사시약 IVD reagent for immune related protein test
품목명, 품목정의 및 등급	K02080.01	종양표지자 면역검사시약 [3] IVD reagents for tumor marker 방광암(Bladder Tumor), 암항원(Cancer Antigen), 핵기질 단백질 22(Nuclear Matrix Protein 22), 인간부고환단백 4(Human Epididymis Protein 4), 암배아 항원(Carcinoembryonic Antigen), 전립선 특이 항원(Total Prostatic Specific Antigen), 유리 전립선 특이 항원(Free Prostatic Specific Antigen), 암 관련 혈청 항원(Cancer Associated Serum Antigen), 알파 태아 단백질(Alphafetoprotein, AFP), 신경 특이 에놀라제(Neuron Specific Enolase, NSE), 단백질 S-100B(Protein S-100 B), 크로모그라닌 A (Chromogranin A), PIVKA-II, CYFRA 21-1, 티미딘 인산화효소(Thymidine Kinase), 복합 전립선 특이 항원(Complexed Prostatic Specific Antigen), 조기 전립선암 항원(Early Prostate Cancer Antigen-2) 등 기타 종양 표지 검사 시 사용되는 시약.

1.1.3. 허가·심사 절차

「체외진단의료기기법」 제 5 조(제조업의 허가 등) 및 제 11 조(수입업허가 등)에 따르면 국내에서 체외진단의료기기의 제조 또는 수입을 업으로 하려는 자는 식품의약품 안전처장(이하 식약처장)의 제조 또는 수입업 허가를 받아야 한다. 또한, 제 5 조제 4 항, 제 11 조제 3 항에 따라 업허가를 득하려는 자는 제조 또는 수입하려는 1 개 이상의 체외진단의료기기 품목에 대하여 제조(수입) 허가·인증 또는 신고하여야 한다.¹



출처: 한눈에 보이는 체외진단의료기기 허가절차_2, 식약처-안내서/지침, 2021. 4. 26

그림 1. 체외진단의료기기 등급별 허가·인증·신고 절차 흐름도

품목에 대한 허가 절차는 일반적으로 등급에 따라 구분되며, 잠재적 위해성이 낮은 1 등급 체외진단의료기기는 일부 허가대상인 경우를 제외하고 간단한 신고 절차를 따라 기술문서 심사과정 없이 식약처 홈페이지 의료기기전자민원창구에 신청서, 신고서(해당하는 경우 위탁계약서 사본 등)와 같은 구비서류를 등록하면 지방식품의약품안전청에서 업무를 위임받은 한국의료기기안전정보원(NIDS, National Institute of Medical Device Safety Information)에 의해 신고 처리된다.^{1,3}

민원신청

민원신청
전자민원안내 및 신청
1등급의료기기 민원신청

1등급의료기기 민원신청 도움말

1등급 민원사무명 검색

검색

민원사무명

민원사무분류 및 처리부서

수수료	처리일자

민원신청

≡ 총 8건이 조회되었습니다. 0 모든회원 1 위임받은 개인회원 및 개인/법인사업자

번호	민원사무명	유형	사무구분	회원구분
1	의료기기제조신고	신고	단순민원	0
2	체외진단의료기기 제조신고	신고	단순민원	0
3	의료기기수입신고	신고	단순민원	0
4	체외진단의료기기 수입신고	신고	단순민원	0
5	의료기기변경신고	신고	단순민원	1
6	체외진단의료기기 변경신고	신고	단순민원	1
7	의료기기경미한변경(신고변경)	보고	즉결기타	1
8	체외진단의료기기 경미한변경(신고변경)	신청	즉결기타	1

출처: <https://udiportal.mfds.go.kr/msismext/emd/apy/emdApplyFirstList.do>

그림 2. 의료기기전자민원 웹사이트 내 1 등급의료기기 민원신청 페이지

2 등급 품목은 기허가·인증 기기와의 본질적 동등성 입증 여부에 따라 처리 절차가 나뉜다.

표 4. 본질적 동등성에 따른 2 등급 제품 구분

분류	본질적 동등성 비교 기준
동등광고제품	2 등급 체외진단의료기기 중 동등제품으로 3 회 이상 허가·인증 받은 제품으로 식약처 홈페이지에 광고된 제품
동등제품	기허가·인증 체외진단시약과 사용목적, 작용원리, 원재료, 성능이 모두 동등한 시약
개량제품	기허가·인증 체외진단시약과 사용목적, 작용원리는 동등하나 원재료 또는 성능이 동등하지 않은 시약
새로운제품	기허가·인증 체외진단의료기기와 사용목적 또는 작용원리가 동등하지 않은 제품

2등급 체외진단의료기기 중 허가 대상이 아닌 2등급인 경우 인증 대상이며, 「체외진단의료기기법 시행규칙」 별지 제 5 호서식의 인증신청서와 각 해당하는 경우 첨부 자료로서 시설과 제조 및 품질관리체계를 갖추었음을 증명하는 서류, 기술문서 등의 심사결과통지서, 동등공고시험성적서, 동일함을 입증하는 서류 등을 식약처 홈페이지 의료기기전자민원창구에 등록하면 한국의료기기안전정보원에 의해 인증처리 된다.

2등급 체외진단의료기기 중 본질적 동등성을 입증할 수 없는 새로운 또는 개량 제품으로서 임상 시험 자료가 필요한 경우나 3, 4 등급 체외진단의료기기에 해당하는 경우 허가 심사과정의 대상으로 식약처에 「체외진단의료기기법 시행규칙」 별지 제 3 호서식의 허가신청서, 시설과 제조 및 품질관리체계를 갖추었음을 증명하는 자료(품질관리, 제조공정을 위탁한 경우 위탁계약서 사본), 기술문서 및 임상적 성능시험 자료를 포함한 첨부 자료를 식약처에 제출해야 한다.^{1,3}

1.1.4. 기술문서 심사자료

「체외진단의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정 전문(고시 제 2023-49 호)」 제 25 조(심사자료의 종류 및 범위 등)에 따른 체외진단시약의 기술문서 심사자료는 표 5 와 같다.³

표 5. 체외진단시약의 기술문서 심사자료

기술문서 심사 제출자료
1. 이미 허가·인증 받은 제품과 비교한 자료
2. 기원·개발경위, 검출 또는 측정 원리·방법에 관한 자료
3. 국내·외 사용현황에 관한 자료
4. 원재료 및 제조방법에 관한 자료
5. 사용목적에 관한 자료
6. 저장방법과 사용기간 또는 유효기간에 관한 자료
7. 성능을 확인하기 위한 다음 각 목의 자료
가. 분석적 성능시험에 관한 자료
1) 분석적 민감도
2) 분석적 특이도
3) 정밀도
4) 정확도
나. 임상적 성능시험에 관한 자료
1) 임상적 민감도
2) 임상적 특이도
3) 1) 및 2)를 측정하기 어려운 경우 제품의 특성에 따른 임상적 성능을 제시할 수 있음
다. 품질관리 시험에 관한 자료
라. 표준물질 및 검체보관 등에 관한 자료
8. 취급자 안전에 관한 자료

이러한 기술문서 심사자료는 체외진단시약의 등급별, 새로운·개량·동등 제품별, 본질적 동등 항목별로 제출 범위가 다소 상이해 그림 3 과 같이 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인(민원인 안내서)」(2020. 11. 26.)의 임상적 성능 관련 자료 제출 범위를 확인해야 한다.²¹

나. 3등급 체외진단시약의 기술문서 등 제출 자료의 범위

구분	제출자료		1	2-가	2-나	2-다	3	4	5	6-가	6-나	6-다	6-라	6-마	7
	본질적 동등성 비교표	비교표	본질적 동등성 비교표	개발 경위	측정 원리	사용 현황	원재 료 및 제조 방법	사용 목적	저장 방법 및 사용 기간	분석 적 성 ^{*)} 4)	임상 적 성 ^{*)} 주1)주 2)주4)	품질 시험 성 적 서	표준 물질	검체 조건 설정	시약 의 취 급 자 안 전
1. 새로운 제품	가. 사용 목적 이 다른 것		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	나. 작용 원리 가 다른 것		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2. 개량 제품	다. 원재 료가 다른 것		○	X	○	○	○	○	○	○	○ ^{*)} 3)	○	○	○	○
	라. 성능 이 다른 것		○	X	○	○	○	○	○	○	○ ^{*)} 3)	○	○	○	○
3. 동등 제품			○	X	X	○	○	○	○	○	○ ^{*)} 3)	○	○	○	○

○ : 제출하여야 하는 자료, × : 면제되는 자료, △ : 개개 제품에 따라 판단하여야 하는 자료

출처: 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인(민원인 안내서)」(2020. 11. 26.), 21p

그림 3. 체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인의 기술문서 등 제출 자료 범위 표 예시

이 중 「체외진단의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제 25 조제 1 항제 7 호 제품의 성능을 확인하기 위한 자료는 해당 제품의 분석적 성능, 임상적 성능, 품질관리 시험에 관한 자료, 표준물질 및 검체 보관 등에 관한 자료로 질병의 진단 등의 목적으로 사용되는 체외진단의료기기의 유효성을 입증하는 자료에 해당한다.^{3,29}

가. 분석적 성능시험에 관한 자료

분석적 성능을 확인하기 위한 자료는 국내·외 허가·인증받은 체외진단의료기기와 상관성을 확인할 수 있는 비교시험성적서를 포함해야 한다. (단, 측정원리, 측정항목이 새로운 경우에는 동일목적으로 사용되는 제품과 비교할 수 있다) 이 시험성적서는 표 6에 해당하는 자료여야 한다.^{3,29}

표 6. 분석적 성능시험성적서 요건

분석적 성능시험성적서 요건	
가.	「의료기기법」 제 27 조에 따라 식약처장이 지정한 시험 검사기관에서 발급한 시험성적서
나.	해당 체외진단시약에 대하여 경제협력개발기구(OECD) 회원국에 허가 당시 제출되어 평가된 시험성적서로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록 기관이 제출받아 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료
다.	「체외진단의료기기 제조 및 품질관리기준」(식품의약품안전처 고시) 또는 이와 동등 이상의 규격에 따른 제조사의 품질관리시스템 하에서 실시된 시험성적서
라.	대학 또는 연구기관 등 국내·외의 전문기관에서 시험한 것으로서 해당 전문기관의 장이 발급하고 그 내용(전문기관의 시험시설 개요, 주요설비, 연구인력 구성, 시험자의 연구경력 등을 포함한다)을 검토하여 타당하다고 인정할 수 있는 시험성적서

*시험자료는 제출일 기준으로 발급일로부터 3년이 경과된 자료인 경우 해당 제품이 시험일 이후 변경이 없음을 확인하는 자료를 추가로 제출해야 한다.

「『체외진단의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정』 해설서(민원인 안내서)」(2023. 6. 28.) 제 25 조(심사자료의 종류 및 범위 등)에 제시된 분석적 성능시험 평가항목은 표 7 과 같다.²⁹

표 7. 분석적 성능시험 평가항목

평가항목	정의 및 포함항목
분석적 민감도 (analytic sensitivity)	상당한 확신을 가지고 분석 대상물질이 검출된다고 말할 수 있는 최소농도 판정기준치(cut-off value), 측정범위(measurement range), 최소검출한계(LoD), 공란한계(LoB), 최소정량한계(LoQ) 등
분석적 특이도 (analytic specificity)	유사 또는 기타 다른 물질로부터 분석 대상 물질을 특이적으로 검출해 내는 능력 교차반응(cross-reactivity), 간섭(interference) 등 내인성, 외인성 물질로 선정된 간섭물질의 종류, 농도 선정 근거를 함께 제출하여야 한다.

정밀도 (precision)	명시된 조건에서 균일한 검체로부터 여러 번 수행된 시험 결과값 간의 근접성(분산정도) 반복성(repeatability), 재현성(reproducibility) 등 반복성은 5 일 이상 실시한 검사내, 검사간, 날짜간 평가를, 재현성은 서로 다른 로트간, 사람간, 장소간, 장비간 등 평가를 실시한 자료로 제품의 특성에 따라 추가 또는 면제될 수 있다.
정확도 (accuracy)	측정값이 이미 알고 있는 참값이나 표준값에 근접한 정도 회수율(recovery rate) 등

분석적 성능의 기준 및 시험방법은 「의료기기 기준규격」(식품의약품안전처 고시) 및 식약처장이 공고한 규격 또는 이와 동등 이상의 국제 규격(ISO 등)을 따르거나 식약처장이 고시하거나 공고한 규격이 없는 경우에는 해당 체외진단시약의 국제 규격을 따른다. 다만, 고시 또는 공고한 규격이 없는 경우에는 자사에서 설정한 기준 및 시험방법에 따라 수행해야 한다.^{3,29}

나. 임상적 성능시험에 관한 자료

임상적 성능을 확인하기 위한 자료는 임상적 민감도, 임상적 특이도를 포함해, 임상적 성능시험 예수 결정의 통계적 유효성, 시험 방법, 시험 성적 등 임상적 성능시험 결과와 의학적 원리를 기준으로 임상적 유의성이 있음을 입증하는 자료가 제출되어야 한다. 이러한 첨부 자료는 표 8의 요건을 충족하는 자료여야 한다.^{3,29}

표 8. 임상적 성능시험 첨부 자료 요건

임상적 성능시험 첨부자료 요건	
가.	식약처장이 지정한 임상적 성능시험기관에서 시험한 자료
나.	외국자료로서 그 내용을 검토하여 실시기관의 신뢰성이 인정되고 시행규칙 제 17조제 1항의 임상적 성능시험 실시·관리 기준에 의하여 실시한 시험자료 또는 이에 준하는 것으로 인정되는 시험자료
다.	해당 체외진단시약에 대하여 경제협력개발기구(OECD) 회원국에 허가 당시 제출되어 평가된 임상적 성능시험 자료로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록기관이 제출받아 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료
라.	과학논문인용색인(Science Citation Index) 또는 과학논문 추가인용색인(Science Citation Index Expanded)에 등재된 전문학회지에 게재된 자료

고위험군, 신개발 의료기기 및 민족적 요인의 차이가 있어 외국 임상적 성능 시험을 그대로 적용하기 어렵다고 판단되는 경우, 식약처장의 요구에 의해 국내 거주 한국인 으로부터 유래한 검체를 대상으로 한 시험자료를 추가 제출해야 한다. 민족적 요인 차이에 해당하는 고려 요인으로는 인종 간 참고치, 유병률, 양성률, 간섭요인, 유발 항원 및 항체의 차이 등이 있다. 임상 검체를 사용하는 경우엔 기 허가된 방법이나, 검증된 참고방법(reference method)을 이용하여 증명된 검체를 사용하거나, 국제표준물질 또는 상용 패널 사용을 권장한다.^{3,29}

다. 품질관리 시험에 관한 자료

완제품의 품질관리 시험성적서 또는 품질관리 시험에 관한 자료를 포함한다. (3 배치 1 회 이상 또는 1 배치 3 회 이상)

라. 표준물질 및 검체 보관 등에 관한 자료

완제품 품질관리 시험에 사용된 표준물질에 관한 자료와 검체의 보관 및 취급상(온도, 습도 등)의 조건 설정 근거 자료를 포함한다.

품질관리 시험에 관한 자료와 표준물질 및 검체 보관 등에 관한 자료의 첨부자료 요건은 표 6의 분석적 성능시험성적서 요건과 동일하다.^{3,29}

1.1.5. 임상적 성능시험 규정

「체외진단의료기기법」 제 2 조(정의)제 3 항에서 정의하는 “임상적 성능시험”이란 체외진단의료기기의 성능을 증명하기 위하여 검체를 분석하여 임상적·생리적·병리학적 상태와 관련된 결과를 확인하는 시험이다.¹ 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인(민원인 안내서)」에 명시된 체외진단의료기기의 임상적 성능시험 자료 제출 대상은 표 9 와 같다.⁴

표 9. 체외진단의료기기의 임상적 성능 자료 제출 대상

해당 품목	상세 사항
새로운 체외진단의료기기	기허가 기기와 사용목적, 작용원리 또는 원재료 등이 동등하지 아니한 의료기기(예: 새로운 분석물질, 새로운 기술(기존의 분석물질을 측정하는 새로운 기술), 새로운 대상군(측정항목), 기존 기술을 새로운 사용목적에 적용하는 경우 등)
한국인 대상 임상적 성능시험 자료 제출 대상 품목	<p>개인과 공중에 미치는 위해도가 높아 한국인을 대상으로 하는 임상적 성능시험 자료 제출 의무대상 품목</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4등급(4개): ABO.RhD혈액형검사시약[4], ABO.RhD혈액형 분지잔단검사시약[4], HIV HBV HCV HTLV진단면역검사시약[4], HIV·HBV·HCV·HTLV유전자검사시약[4] <p>민족적 요인의 차이에 따라 외국인을 대상으로 한 임상적 성능시험 자료를 그대로 적용하기 어려운 경우 한국인 대상 임상적 성능시험 자료가 요구될 수 있는 품목</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2등급(2개): 질환진단용조직면역검사시약[2], 질환진단용조직유전자검사시약[2] - 3등급(12개): 종양표지자면역검사시약[3], 유전성대사질환검사시약[3], 수혈및이식용 조직면역검사시약[3], 유세포분석용조직적합성검사시약[3], 고위험성감염체면역검사시약[3], 유전질환분자진단검사시약[3], 세포및조직염색시약III[3], 종양관련유전자검사시약[3], 약물유전체검사시약[3], HIV HBV HCV HTLV유전형검사시약[3], 고위험성감염체유전자검사시약[3], 수혈및이식용조직유전자검사시약[3]
기타	2등급 또는 3등급 중 분석적 성능 평가 결과를 다른 제품과 비교할 수 없거나, 원재료 또는 성능이 기허가 제품과 다른 개량제품에 해당하여 성능 및 유효성을 입증해야 하는 경우로 임상적 성능시험 자료가 요구될 수 있는 품목

*교차반응 또는 간섭물질 등과 같이 분석적 성능시험을 목적으로 인체유래 검체를 이용한 경우는 분석적 성능으로 간주한다.

1.1.5.1. 임상적 성능시험 계획서

체외진단의료기기의 임상적 성능시험을 수행하기 위해서는 「체외진단의료기기법」 제 7 조(임상적 성능시험 등)에 의거하여 임상적 성능시험 계획서를 작성하고, 「체외진단의료기기법」 제 8 조제 2 항 및 「체외진단의료기기법 시행규칙」 제 21 조(심사위원회의 설치·운영)에 따라 임상적 성능시험 기관에서 설치한 임상적 성능시험 심사위원회(IRB, Institutional Review Board)로부터 계획서를 승인받아야 한다. (변경 승인도 동일하다.) 단, 인체로부터 검체를 채취하는 방법의 위해도가 크거나, 확립된 의학적 진단방법 또는 기허가 받은 체외진단의료기기로는 시험의 결과를 확인할 수 없는 경우, 기허가 의료기기와 사용 목적, 작용원리 등이 동등하지 않은 동반진단의료기기로 임상적 성능시험을 하려는 경우에는 시험계획서를 식약처장에게 제출하여 승인 및 변경승인을 받아야 한다.^{1,19}

체외진단의료기기 임상적 성능시험기관은 2023년 11월 29일 기준 107 개소가 지정되어 있으며 해당 기관에 대한 정보는 식약처 홈페이지의 공고 제 2023-565 호 「임상적 성능시험기관 지정현황(2023.11.29)」에서 확인 가능하다.³⁰

「체외진단의료기기 임상적 성능시험 계획승인에 관한 규정」 제 3 조(제출자료의 작성)제 1 항에 따른 임상적 성능시험 계획서에 포함되어야 할 사항은 표 10 과 같다.^{20,21}

표 10. 임상적 성능시험 계획서 포함 사항

임상적 성능시험 계획서 작성 항목

1. 임상적 성능시험의 제목
 2. 임상적 성능시험기관의 명칭 및 소재지
 3. 임상적 성능시험의 책임자·담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명
 4. 임상적 성능시험용 체외진단의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명
 5. 임상적 성능시험을 하려는 자의 성명 및 주소
 6. 임상적 성능시험의 목적 및 배경
 7. 임상적 성능시험용 체외진단의료기기의 개요(검체 종류, 검사항목, 측정원리, 결과의 판정방법)
-

-
8. 임상적 성능시험 대상자의 선정기준·제외기준·인원 및 그 근거
 9. 임상적 성능시험 기간
 10. 임상적 성능시험 방법(임상적 성능시험 설계를 파악할 수 있는 내용, 검체의
수급 및 관리에 관한 사항, 제공받은 검체 정보, 병용요법 등을 포함한다)
 11. 임상적 성능시험의 관찰항목·임상적 성능시험 항목 및 관찰 검사 방법
 12. 임상적 성능시험의 중지·탈락 기준 및 중지·탈락 기준 처리방법
 13. 임상적 성능시험의 유효성 평가 기준·방법 및 해석방법(통계분석 방법에
따른다)
 14. 임상적 성능시험 과정에서 발생 가능한 이상사례, 부작용을 포함한 안전성의
평가 기준·방법, 보고, 결과처리 방법 및 사용 시 주의사항
 15. 시험 대상자 동의서 서식
 16. 시험 대상자 피해 보상에 대한 규약
 17. 임상적 성능시험 후 시험 대상자의 진료에 관한 사항
 18. 시험 대상자의 안전보호에 대한 대책
 19. 그 밖에 임상적 성능시험을 안전하고 과학적으로 하기 위하여 필요한 사항
-

1.1.5.2. 임상적 성능시험 계획서 승인

「의료기기 임상시험 안내서(민원인 안내서)」(2020. 11.)에 따라 임상적 성능시험을 실시하기 전 IRB에 제출하고 승인받아야 하는 서류는 표 11과 같다.³¹

표 11. 임상적 성능시험 실시 전 IRB 제출 및 검토서류

IRB 제출 및 검토서류

1. 임상적 성능시험 계획서
 2. 임상적 성능시험 대상자 서면동의서 서식
 3. 임상적 성능시험 대상자에게 제공되는 서면정보(임상적 성능시험 대상자 설명
-

서 포함)

4. 임상적 성능시험자 자료집
 5. 안전성 정보
 6. 임상적 성능시험 대상자에게 제공되는 보상에 관한 정보
 7. 시험책임자의 이력 및 경력
-

임상적 성능시험 계획서와 위 표의 자료를 검토받은 뒤 「체외진단의료기기법 시행규칙(총리령 제 1898 호)」에 따라 임상시험계획 승인 신청을 위해 시행규칙 별지 제 9 호서식의 임상적 성능시험 계획 승인신청서, 시행규칙 제 10 조제 1 항에 따른 시설과 제조 및 품질관리체계의 기준에 적합하게 제조되고 있음을 증명하는 GMP 적합인정서, 시행규칙 제 13 조제 1 항제 3 호 각 목의 자료를 제출한다. (표 12)¹⁹

표 12. 체외진단의료기기가 시약 또는 대조·보정 물질에 해당하는 경우 제출 자료

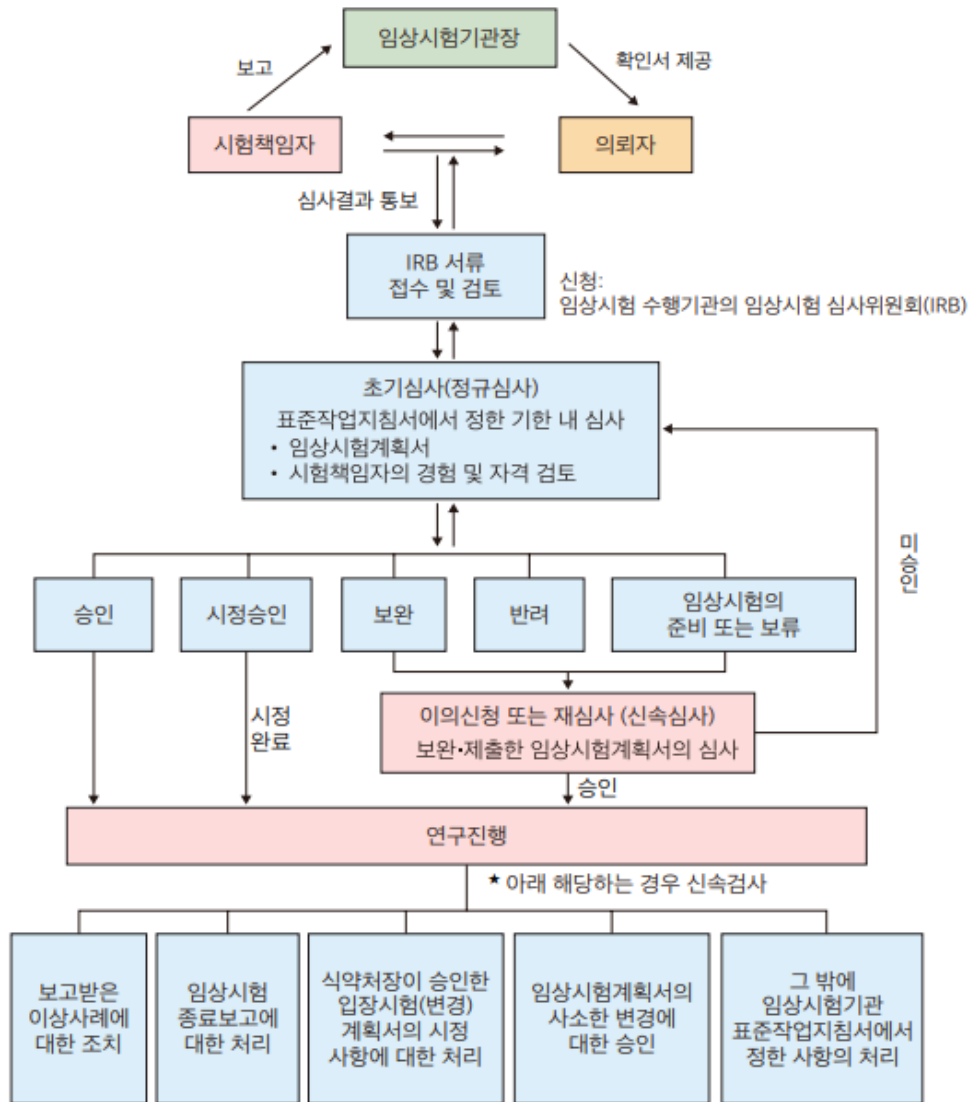
시약 또는 대조·보정 물질의 기술문서에 관한 자료

- 1) 기원 또는 개발경위와 검출·측정의 원리·방법에 관한 자료
 - 2) 사용목적에 관한 자료
 - 3) 원재료 및 제조방법에 관한 자료
 - 4) 저장방법과 사용기간 또는 유효기간에 관한 자료
 - 5) 성능을 확인하기 위한 다음의 자료
 - 1) 분석적 성능시험에 관한 자료
 - 2) 품질관리 시험에 관한 자료
 - 3) 표준물질 및 검체 보관 등에 관한 자료
 - 6) 취급자 안전에 관한 자료
 - 7) 이미 허가 받은 제품과 비교한 자료
 - 8) 국내외 사용현황에 관한 자료
-

IRB 는 제출된 자료를 연구계획서의 윤리적·과학적 타당성, 연구 대상자 등으로부터 적법한 절차에 따른 동의 취득 여부, 연구대상자 등의 안전에 관한 사항, 연구대상자

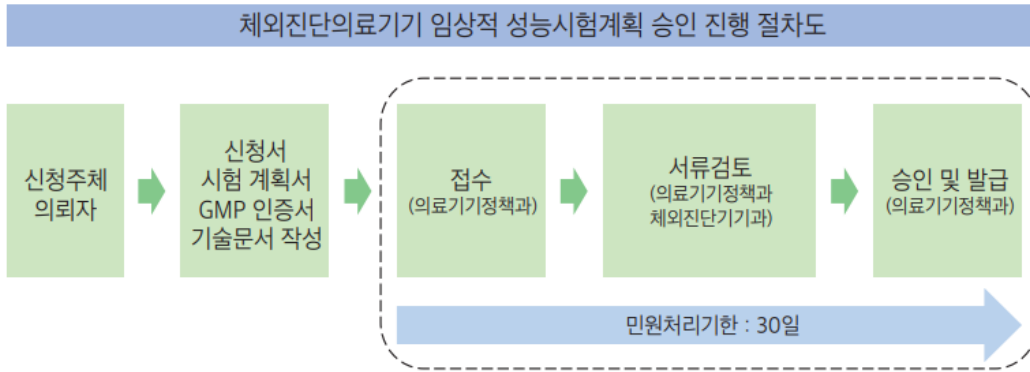
등의 개인정보보호 대책, 그 밖에 생명윤리 및 안전에 관해 필요한 사항들을 기준으로 심사를 진행한다.

임상적 성능시험 계획 승인 과정은 IRB에 제출하는 경우 그림 4, 식약처에 제출하는 경우 그림 5와 같이 진행된다.³²



출처: 마일스톤해설서_체외진단 의료기기(시약), 78p

그림 4. IRB의 임상적 성능시험 계획 승인 절차



※ 임상시험계획 승인에 대한 보완자료 제출기간은 1차보완 30일, 최초 보완의 경우 그 기간연장을 2회까지 가능한 내용으로 규정

출처: 마일스톤해설서_체외진단 의료기기(시약), 77p

그림 5. 식약처의 임상적 성능시험 계획 승인 절차

1.1.5.3. 시험 수행 및 모니터링

「체외진단의료기기법 시행규칙」 제 17조제 1 항제 1 호에 따라 시험 신청 의뢰인은 식약처장 또는 IRB로부터 임상적 성능시험 계획을 승인받은 후 2년 이내에 시험을 개시해야 한다.¹⁹ 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 기본문서 관리에 관한 규정」(고시 제 2021-81 호)에 따라 임상적 성능시험의 수행과정과 그로부터 얻어질 자료의 질에 대한 평가를 위해 임상적 성능시험 기본문서를 작성해야 한다. 이 문서를 통해 시험자, 의뢰자, 모니터 요원이 임상적 성능시험 실시·관리기준을 준수했음을 입증할 수 있다. 또한, 기본문서는 임상적 성능시험이 타당하게 수행되었고 수집된 자료가 정확함을 확인하기 위해 의뢰자가 독립적으로 실시하는 점검이나 식약처장이 실시하는 실태조사의 검토대상으로써 제공되어야 한다. 기본문서는 임상적 성능시험의 진행 단계에 따라 실시 전, 실시 중, 완료 또는 종료 후에 작성할 문서, 보관책임자에 따라 시험책임자/시험기관, 의뢰자 또는 양자 모두가 보존·정리해야 할 문서로 구분되어 있다. 위 규정에서 각 단계별 기본문서의 종류, 목적 및 보관책임자에 대한 사항을 확인할 수 있다.³³

시험 수행 시에는 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 실시 및 관리에 관한 규정」(고시 제 2021-81 호)에 따라 시험대상자의 권리와 복지를 보호하고, 자료의 정확성, 완전성 및 검증가능성을 확인하며, 임상적 성능시험이 계획서, 기준, 관계 법령을 준수하여 수행되는지 확인하기 위해 임상적 성능시험을 실시하는 동안 모니터링을 수

행해야 한다. 이러한 모니터링은 시험 중 발생하는 예상치 못한 오류 발생과 재발을 최소화하여 임상적 성능시험의 성공적인 수행을 위한 중요한 과정이다. 모니터링 시에는 계획서 준수 여부, 계획한 시험대상자 확보 정도, 대상 의료기기 또는 참고표준의 측정 오류 또는 의료기기 이상반응, 검체의 질 평가, 수집 자료 및 검체 결과의 비밀 보장, 선택 편의, 검증 편의 등 편의 발생 탐색을 주요 항목으로 관찰한다. 임상적 성능시험 수행 시 성능평가 항목, 시험절차, 모니터링 빈도, 자료 및 검체의 전달 절차 등에 대해 확인이 필요한 사항을 명확히 함으로써 시험 관리의 일관성을 확보하기 위해 모니터링 계획서를 미리 작성할 필요가 있다. 모니터링 수행 후에는 시험대상자 또는 검체 모집, 검사 현황, 모니터링 검토 목록, 근거문서 검토 결과, 발견된 문제점에 대한 내용을 포함하여 모니터링 보고서를 작성해야 한다.³⁴

「체외진단의료기기법 시행규칙」 제 17 조제 1 항제 5 호에 따라 임상적 성능시험 계획 승인을 받은 자는 매년 2 월 말일까지 해당 승인된 시험별 시험기관, 대상자 수(참여·완료 대상자 수, 증감현황 등) 등의 실시상황을 별지 제 12 호 서식에 따라 작성하여 식약처 또는 심사위원회에 제출해야 한다.¹⁹

1.1.5.4. 시험 종료 및 결과 보고

「체외진단의료기기법 시행규칙」 제 17 조제 1 항제 5 호, 제 6 호에 따라 임상적 성능시험을 종료한 경우에는 종료일로부터 20 일 이내에 별지 제 13 호 서식의 임상적 성능시험 종료보고서를 작성해 식약처 또는 심사위원회에 제출하고, 임상적 성능시험에 관한 기록과 문서를 종료한 날로부터 3 년간 보존해야 한다.¹⁹

임상적 성능시험 결과보고서는 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인 (민원인 안내서)」에 따라 표 13 의 항목을 포함하여 작성하고 IRB 에 제출하여 완료 보고 심사를 받는다.⁴

표 13. 임상적 성능시험 결과보고서 포함 사항

임상적 성능시험 결과보고서 구성 및 내용
표지(임상적 성능시험의 제목, 제출일자, 임상적 성능시험 기관, 제출자)
임상적 성능시험 결과 요약
목차

-
1. 임상적 성능시험의 명칭
 2. 임상적 성능시험 실시기관의 명칭 및 주소
 3. 임상적 성능시험의 책임자·담당자 및 공동연구자
 4. 임상적 성능시험용 의료기기 관리자
 5. 임상적 성능시험의뢰자
 6. 연구배경 및 목적
(임상적 성능시험용 의료기기의 측정원리 및 방법 등)
 7. 임상적 성능시험 디자인 및 방법
 8. 임상적 성능시험 결과
 9. 참고문헌
 10. 별첨

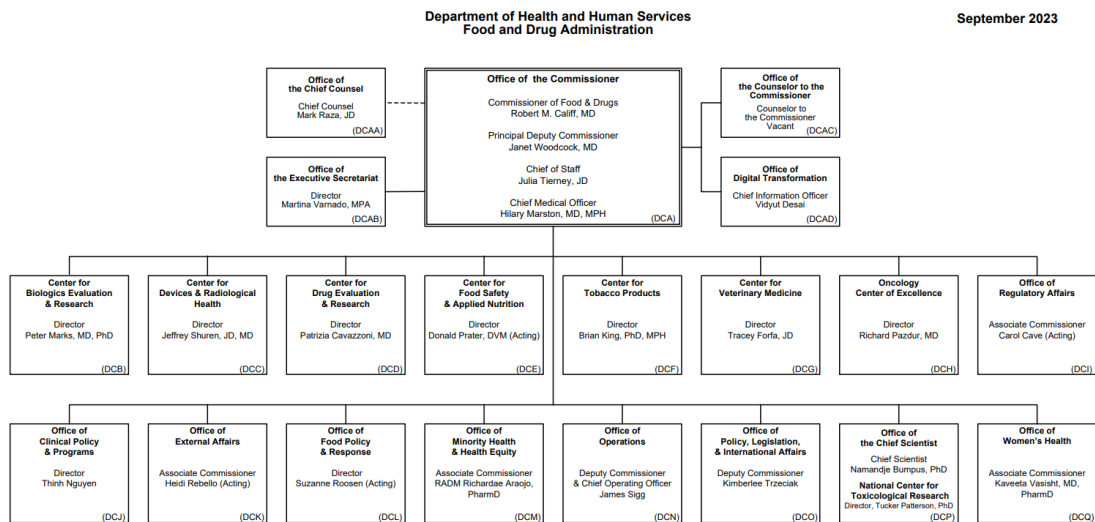
*상기 항목은 식약처 가이드라인 결과보고서 예시에 따른 사항이며 법 또는 시행규칙에 규정된 요건이 아님

1.2. 미국 체외진단의료기기 규정

1.2.1. 미국 체외진단의료기기 규정 관련 배경

1.2.1.1. 규제당국

미국의 의료기기 규제기관은 미국 보건복지부(HHS, U.S. Department of Health and Human Services)의 산하기관인 미국 식품의약국(U.S. FDA, U.S. Food and Drug Administration)이다. FDA는 국내 식약처에 상응하는 기관으로 FD&C 법을 운용하는 주체로서 국민의 건강과 안전을 책임지고 미국 소비자를 보호하고자 한다. 식품 및 의약품 외에 화장품, 담배제품, 방사선제품 등에 이르는 다양한 분야의 안전기준 제정 및 검사·시험·승인 등의 업무정보를 제공한다.³⁵ FDA 기관은 그림 6 과 같이 국장실(Office of the Commissioner)을 중심으로 7 개 센터, 9 개 사무국으로 구성되어 있다.³⁶



출처: FDA 홈페이지, Organization Leadership Chart (2023. 09. 08)

그림 6. FDA 조직도

이 중 의료기기의 허가·심사와 관련된 업무는 CDRH (Center for Devices and Radiological Health, 기기 및 방사보건 센터)의 관할이며, 체외진단의료기기 중 일부 생물학적 제품으로 규정되는 것은 CBER (Center for Biologics Evaluation and Research, 생물학적제제 평가연구센터)와 CDRH의 협약 하에 CBER이 규제 업무를 수행한다.

CDRH는 다시 표 14와 같은 7개 사무실로 구성되며, 이 중 의료기기 인허가 과정과

연관된 부서는 OPEQ (Office of Product Evaluation and Quality, 제품평가 및 품질담당실)이다.³⁵

표 14. CDRH (Center for Devices and Radiological Health) 구성 조직

Office of the Center Director	센터장실
Office of Communication and Education	커뮤니케이션 및 교육실
Office of Policy	정책실
Office of Product Evaluation and Quality (OPEQ)	제품평가 및 품질담당실
Office of Management	경영실
Office of Science and Engineering Laboratories	과학 및 엔지니어링 실험실
Office of Strategic Partnerships and Technology Innovation	전략적 파트너십 및 기술혁신실

OPEQ에서는 의료기기의 판매 또는 임상시험을 위한 510(k), PMA (Pre-market Approval Application), De Novo 등과 같은 평가·승인 프로그램을 운영한다. 이 외에도 리콜, 검사 및 감사, 라벨링, 생물연구 모니터링 등의 프로그램을 통해 의료기기의 법를 준수 여부를 평가, 강화, 보장하며, 역학 프로그램과 의료기기보고서 (MDR, Medical Device Reporting) 분석으로 시장 출시 후에도 지속적인 안전과 효과를 보장한다. 또한, CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments, 임상검사 실험실 인증)를 지원하는 연방법을 관리하는 등 의료기기 인허가 전주기에 관련된 다양한 역할을 수행한다.^{35,36}

1.2.1.2. 법령 체계

미국의 의료기와 관련된 법령체계는 그림 7 과 같다.



그림 7. 미국의 법령 체계

가장 상위 법령인 FD&C Act (Federal Food, Drug & Cosmetic Act, 연방식품의약품화장품법)에 의해 식품, 의약품, 화장품 등과 함께 의료기가 규제·관리된다.

FD&C Act 의 하위 규정인 CFR (Code of Federal Regulation, 미국 연방규정집)은 미국 보건복지부(HHS) 및 U.S. FDA 가 제정하고 발간한 규정과 연방 행정부가 발행한 행정 명령을 모은 것으로 한국의 ‘시행규칙 및 고시’와 비슷한 성격의 규정이다. 의료기를 포함한 의약품 분야는 ‘Title 21’에 해당하며 그 중 의료기와 관련된 규정은 21 CFR Part 1-58, 800-1299 이다. 규정의 내용에 각 기기의 등급, 성능 기준, 미국 내 시판을 위해 제조업체가 취해야 할 절차와 기준이 명시되어 있다.³⁵

표준은 ASTM International (American Society for Testing and Materials, 미국 재료시험학회), UL Solutions (Underwriters Laboratories, 미국 보험협회 안전시험소), AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation, 미국 의료기기 개발협회) 등의 기관에서 개발하는 기준을 참고한다. 이러한 기관에서 규정하는 표준설정 항목은 성능특성의 개발, 테스트 방법, 제조 방법, 제품 규격, 프로토콜 준수 기준, 성분 규격, 표시 등이 있다. FDA 홈페이지의 Recognized Consensus Standards database 에서 의료기 적합성 선언을 위한 자발적 합의 표준의 최신 목록을 확인 가능하고, FDA 가 표준을 인정하는 것으로 결정한 후 연방 관보에 게시하여 공식적으로 인정된 것은 FDA 홈페이지 Federal Register Documents 에 해당 목록이 게시된다.^{35, 36}

공식 FDA 지침 및 기타 규제 지침 등 다양한 Guidance 는 FDA 홈페이지에서 제공된다. 체외진단의료기기의 허가, 임상시험을 위한 가이드선으로는 「The 510(k) Program: Evaluating Substantial Equivalence in Premarket Notifications [510(k)]」, 「Requests for Feedback and Meetings for Medical Device Submissions: The Q-Submission Program」, 「Refuse to Accept Policy for 510(k)s」, 「In Vitro Diagnostic (IVD) Device Studies - Frequently Asked Questions」 등이 있다.³⁶

1.2.2. 체외진단의료기기 정의

FD&C Act Section 201(h)에 따르면 “의료기기”란 기계, 기구, 도구, 장치, 삽입물, 체외 시약 또는 기타 유사하거나 관련된 물품으로 모든 부속품 또는 액세서리를 포함하는 (1) 공식 국가 처방서(the official National Formulary) 또는 미국 약전(the United States Pharmacopeia) 또는 그 부속문서에서 인정되는 것, (2) 사용 목적이 인간 또는 기타 동물의 질병 또는 기타 상태의 진단, 치료, 경감 또는 예방인 것, (3) 인체 또는 동물의 체내 구조 또는 기능에 영향을 미치는 것으로서, 체내 화학작용을 통해 주요 목적을 이루지 않고 그 목적달성을 위해 신진대사에 영향을 받지 않은 것으로 정의한다. 체외진단의료기기는 이 항에서 ‘체외 시약’으로 언급되어 의료기기의 일부로서 포함된다.^{35,36}

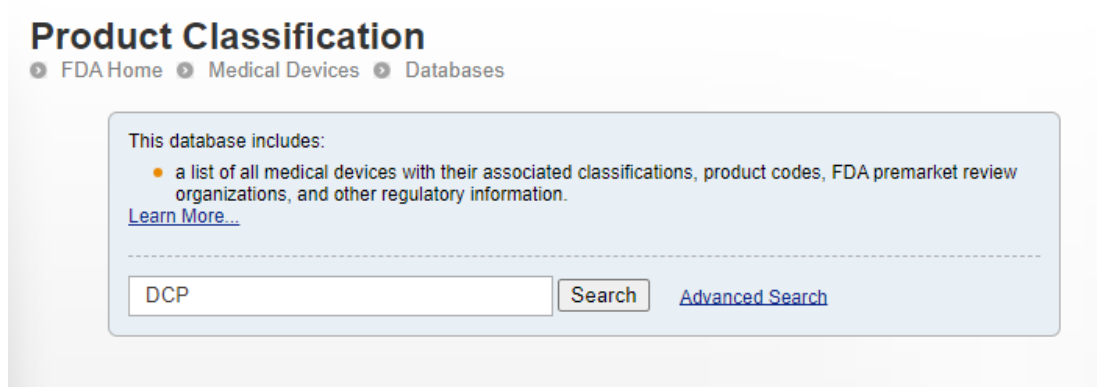
별도의 체외진단의료기기에 대한 정의는 미국연방규정집 21 CFR part 809.3에서 확인할 수 있다. “체외진단 제품”은 질병의 치료, 경감, 처방 및 질병 또는 후유증의 예방을 위해 질병 또는 상태(건강상태의 판단 포함)를 진단하는 것을 목적으로 하는 진단 시약, 기기와 시스템으로 인체로부터 유래한 검체의 수집, 준비, 검사에 사용되는 제품이라고 규정되어 있다.^{35,37}

체외진단의료기기는 미국 보건복지부 법령인 The Public Health Service (PHS) Act (공중보건서비스법) Section 351에 해당하는 생물학적 제품(바이러스, 혈청, 독소, 혈액 성분 등)일 수 있으므로 다른 의료기기 관련 규제인 시판 전 및 시판 후 관리 사항뿐만 아니라 CLIA 88 (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988)의 규제사항도 적용된다.^{35, 36}

1.2.3. 등급분류

미국은 FD&C Act Section 360(c)에 의거하여 의료기기를 사람에게 미치는 위험도의 수준에 따라 Class I-III 으로 등급을 분류한다. 체외진단의료기기도 동일한 등급체계가 적용되며 21 CFR Part 862-866 에 의해 각 품목에 따른 등급분류가 규정되어 있다. FDA 웹사이트(<https://www.fda.gov>)의 510(k)/PMA (Premarket Approval) 등과 같은 database 나 eCFR Home (<https://www.ecfr.gov/>)에서 허가받으려는 기기의 product code 를 찾고 그에 따른 제출형태(submission type; 등급분류와 적용 규제)를 확인할 수 있다. 의료기기의 사용 목적이 결정되면 등급별로 안전성과 유효성 확인을 위해 적용되는 규제가 구분된다.³⁵⁻³⁷

그림 8 의 FDA 홈페이지의 Product Classification Databases 에서 허가받고자 하는 기기를 입력하면 그림 9 에서 확인할 수 있는 바와 같이 product code, submission type, class, regulation number 등 해당 기기에 적용되는 규제 정보를 파악할 수 있다.³⁶



출처: Medical Devices 의 Product Classification 검색 Databases (FDA 홈페이지, 2023. 12. 05)

그림 8. FDA 홈페이지의 Product Classification Databases

Product Classification

[FDA Home](#)
[Medical Devices](#)
[Databases](#)

New Search		Back to Search Results
Device	Des-Gamma-Carboxy-Prothrombin (Dcp), Risk Assessment, Hepatocellular Carcinoma	
Regulation Description	AFP-L3% immunological test system.	
Definition	The test is intended to quantitatively measure dcp in human serum and use as an aid in the risk assessment of patients with chronic liver disease for progression to hepatocellular carcinoma (hcc) in conjunction with other laboratory findings, imaging studies and clinical assessment for risk assessment of patients with chronic liver disease for progression to hepatocellular carcinoma.	
Physical State	An assay kit containing specific antibodies, substrates and reaction columns	
Technical Method	Immunochemical liquid-phase binding assay	
Target Area	peripheral blood	
Regulation Medical Specialty	Immunology	
Review Panel	Immunology	
Product Code	OAU	
Premarket Review	Division of Immunology and Hematology Devices (DIHD) Division of Immunology and Hematology Devices (DIHD)	
Submission Type	510(k)	
Regulation Number	866.6030	
Device Class	2	
Total Product Life Cycle (TPLC)	TPLC Product Code Report	
GMP Exempt?	No	
Summary Malfunction Reporting	Eligible	
Implanted Device?	No	
Life-Sustain/Support Device?	No	
Third Party Review	<ul style="list-style-type: none"> Eligible for 510(k) Third Party Review Program 	
Accredited Persons	<ul style="list-style-type: none"> Global Quality And Regulatory Services Regulatory Technology Services, Llc 	

출처: FDA 홈페이지, DCP 의 Product Classification 정보 (2023. 12. 05)

그림 9. Product Classification Databases 에서 확인한 기기에 적용되는 규제 정보

체외진단의료기기의 등급별로 적용되는 규제는 표 15 와 같이 모든 등급에 적용되는 일반규제(General Controls)와 함께 대부분의 Class I 에는 510(k) 예외, Class II 에는 510(k), Class III 에는 PMA 가 적용되나 product code 에 따라 제출형태가 다르게 적용될 수 있으므로 반드시 확인절차가 필요하다.³⁵

표 15. FDA 의 체외진단의료기기 등급분류

등급	인체에 미치는 위험도	허가 제출 형태	예시
Class I	인체의 건강과 안전에 심각한 위험을 주지 않는 비교적 단순한 기능의 용구	대부분 510(k) 예외, 일반규제 일부 510(k)	-염색체 배양키트 -아스코르브산 시험 시스템

Class II	Class I 보다 인체의 건강과 안전에 직접적인 영향을 끼칠 수 있는 의료기기 진단, 모니터링, 치료법 결정(처방) 관련 제품	대부분 510(k)와 일부 510(k) 예외	-혈당측정 제품 -헤르페스 바이러스 검출 제품
Class III	인체의 건강과 안전에 심각한 영향을 끼칠 수 있는 의료기기 *혈액 선별용 제품은 진단용 제품과 별개로 더욱 까다롭게 관리함	대부분 PMA 와 일부 510(k)	-감염성 질병시험이나 선별, 예후 진단을 위한 새로운 혈청 암 마커에 사용되는 시험 -혈액 관련 제제

등급별 분류 외에 제외진단의료기기의 품목분류별로 적용되는 규정의 번호는 표 16 과 같이 구분된다.³⁵

표 16. FDA 의 제외진단의료기기 분류별 규제번호

21 CFR	CATEGORY
862	Clinical chemistry and clinical toxicology devices (임상 화학 및 임상 독성)
864	Hematology and pathology devices (혈액학 및 병리학)
866	Immunology and microbiology devices (면역학 및 미생물학)

1.2.4. 허가규정

모든 기기의 허가절차에 적용되는 일반규제(General Controls)는 1976년 5월 28일 개정된 FD&C 법 의료기기 개정안(Medical Device Amendments)에 의해 의료기기의 안전성과 유효성을 보장하기 위한 사항을 규정한다. 모든 의료기기와 체외진단의료기기는 법령, 규정에 따른 면제가 명시되지 않는 한 일반규제가 적용된다. 21 CFR 이하 표 17의 조항이 일반규제사항으로 적용된다.^{35,36}

표 17. 일반규제조항(General Controls Provisions)

Section	항목
501	Adulteration (불순물 관리)
502	Misbranding (부정표시)
510	Device registration and listing (업체 등록 및 기기 목록)
510(k)	Premarket notification (시판 전 신고)
516	Banned devices (금지기기)
518(a),(b)	Notification and repair, replacement, and refund (구제 방안(통지, 수리, 교환, 환불))
519	Records and reports (기록 및 보고)
520(e)	Restricted devices (판매, 유통, 사용 제한)
520(f)	Good Manufacturing Practices (품질시스템)

FDA는 일반규제만으로 의료기기의 안전성과 유효성을 보증하기 어려운 기기를 Class II로 분류하고 특별규제를 적용해 안전성과 유효성을 보증하기 위한 충분한 정보를 확보한다. 특별규제에 의해 관리되는 항목은 Performance standards (성능 기준), Postmarket surveillance (시판 후 감시), Patient registries (환자 등록), Special labeling requirements (특별 라벨 요구사항), Premarket data requirements (시판 전 자료 요구사항), Guidelines (가이드라인) 6가지다.

또한, 미국에서 판매되는 의료기기는 FD&C 법과 21 CFR 1-58, 800-1299의 규제를 따른다. 적용되는 규제 및 마케팅 경로는 위험도를 기반으로 구분되어 의료기기의 안전성과 유효성에 대한 합리적인 보증을 보장하고자 한다. 이에 따라 FDA에서는 시판 허가를 위해 제품이 어떤 프로세스를 적용할지 결정하기 위해 4단계 과정을 통해 판단하도록 권장한다.^{35,36}

먼저 1 단계로 기기 분류 및 적용 가능한 규제를 파악하고, 2 단계로 적합한 시판 전 제출 문서를 결정 및 준비한 뒤, 3 단계에서 시판 전 제출 문서를 FDA에 제출해 검토 과정에서 FDA 직원과 소통과정을 거치며, 마지막 4 단계로 시설 등록 및 장치 목록을 포함하여 해당 규제를 준수하는지 확인한다. 이러한 과정을 통해 적용되는 시판 전 허가 프로세스(마케팅 경로)는 Premarket Notification (510(k)) (시판 전 신고), De Novo Classification Request (신규 분류 요청), Premarket Approval (PMA) (시판 전 승인), Humanitarian Use Exemption (HDE) (인도주의적 기기 면제)가 있다.^{35,36}

1.2.4.1. 시판 전 신고: 510(k) (Premarket Notification)

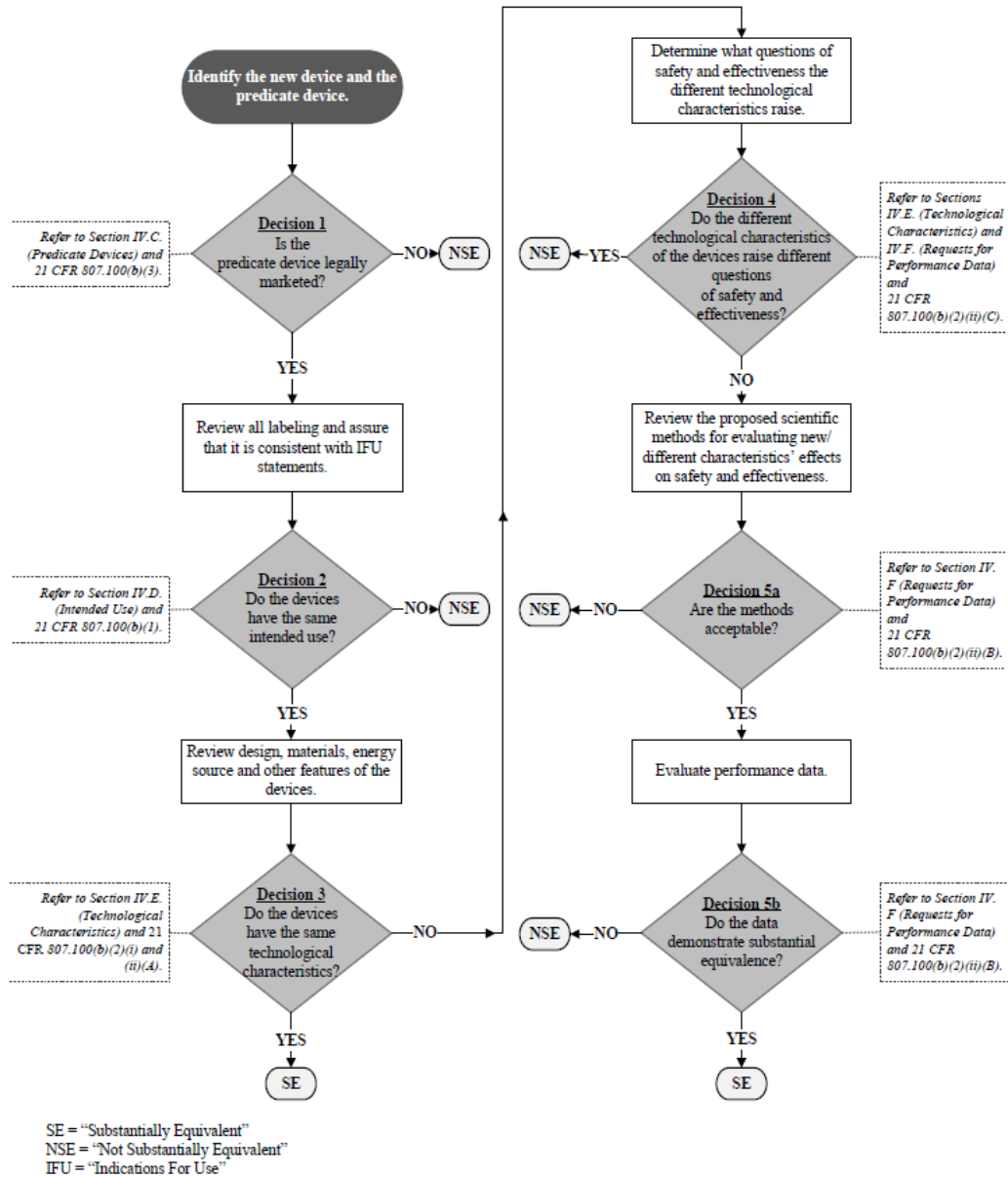
일부 Class I 및 대부분의 Class II 기기는 510(k)가 적용된다. 510(k)에서 의뢰인은 필요한 경우 새로운 기기가 의도된 용도, 기술적 특성 및 성능 테스트 측면에서 기허가된 기기와 실질적으로 동등하다는 것을 입증해야 한다. 21 CFR Part 807 Subpart E에 따른 510(k) 과정의 준비 및 제출 방법은 FDA 홈페이지 Device Advice Premarket Notification [510(k)]에서 확인할 수 있다.^{35,36}

510(k)는 시판하고자 하는 기기가 안전하고, 유효하며 합법적으로 시판되고 있는 기기와 실질적으로 동등함을 입증하는 과정으로 시판 전 최소 90일 전까지 FDA에 서류를 제출해야 한다. 제출자는 자신의 기기와 실질적 동등성을 비교할 하나 이상의 유사하고 합법적으로 시판되는 기기를 주장의 근거로 제시해야 한다. 여기서 제시 가능한 합법적으로 시판된 기허가 기기(predicate device)는 1976년 5월 28일 의료기기 개정안으로 개정되기 전 21 CFR 807.92(a)(3)에 따라 합법적으로 시판된 기기(pre-amendments device, 개정 전 기기), Class III에서 Class I 또는 II로 재분류된 기기, 510(k) 절차를 통해 SE (substantial equivalence)임이 입증된 기기, FD&C 법 513(f)(2) 조항에 따라 시판 전 신고 요건이 면제되지 않고, De Novo 분류 절차를 통해 판매 허가를 받은 기기가 해당된다.³⁵⁻³⁷

실질적 동등성은 21 CFR 807.92(a)(3)에 따라 FDA가 시판하고자 하는 기기가 기허가 기기와 동등하게 안전하고 유효한 제품이라고 결정하는 것이다. 510(k) 절차를 통해 해당 의료기기가 사용 목적, 기술적 특성(디자인, 재료, 에너지원 및 기타 특징)이 같고, 그 외 존재하는 기타 기술적 특성의 차이가 안전성과 유효성에 영향을 미칠 가능성이 없음을 과학적 평가 자료로 입증 가능하며, 성능에 관한 자료가 기술적 특성을 평

가하기 충분한지를 검토하여 실질적 동등성의 여부를 결정한다. FDA 는 이러한 사항을 그림 10 과 같이 6 번의 결정 과정을 거쳐 SE 또는 NSE 로 결정한다.³⁵⁻³⁸

Appendix A. 510(k) Decision-Making Flowchart



출처: The 510(k) Program: Evaluating Substantial Equivalence in Premarket Notifications [510(k)]- Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, Appendix A, 30p

그림 10. 510(k)에서 substantial equivalence 를 판단하기 위한 결정 과정 절차도

성능에 관한 자료에는 임상 검체를 사용한 분석 연구 데이터 및 비임상 벤치 성능 데이터(엔지니어링 성능 테스트, 무균성, 전자기 호환성, 소프트웨어 검증, 생체 적합성 평가 등)를 포함해야 할 수 있다. 비임상 벤치 성능 시험은 피로, 마모, 인장, 강도, 압축, 유량, 파열, 압력 등과 같은 기계적, 전기적, 생물학적, 공학적 성능, 전자파 적합성(EMC, electromagnetic compatibility), 멸균, 안정성/유통기한, 소프트웨어 벨리데이션, 기타 기기별 특성을 포함한 비임상 형태 등을 포함한 다양한 시험 항목이 있다. 이러한 비임상 검사실 연구는 21 CFR Part 58 (Good Laboratory Practice (GLP) for Nonclinical Laboratory Studies)를 준수하여 수행해야 한다.^{36,38}

체외진단의료기기의 경우에는 시판하고자 하는 기기의 정확도, 정밀도, 특이도 및 민감도 평가를 포함한 자료를 제출해야 한다. 또한, 허가받고자 하는 기기와 PD의 기술적 차이가 분명히 존재하나 안전성 및 유효성에 대한 불명확한 사항으로 인해 즉시 NSE로 결정할 수 없는 경우엔 FDA에서 안전성과 유효성에 대하여 허가받고자 하는 기기와 PD를 비교한 임상 데이터를 요구할 수 있다. 예를 들어 새로운 IVD와 PD가 동일한 분석 특이적 화학물질을 사용하지만 그 판독 기술이 다른 경우, 혈당 측정기, 맥박 산소측정기 등 환자의 해부 또는 생리적 데이터를 표시하여 소프트웨어로 간주되는 기기가 분석 방법과 관련된 소프트웨어에 변경 사항이 있는 경우, 자연발생물질이 아닌 재조합 thromboplastin을 사용하는 새로운 prothrombin time(응고 시간) 검사기기와 같이 새로운 기술적 특성으로 인해 동등한 임상적 성능을 나타내는지 입증하기 위한 임상 데이터가 필요한 경우 등에 추가적으로 임상적 성능평가를 수행하고 평가 자료를 제출해야 한다.^{36,38}

510(k) 프로세스는 Traditional, Special, Abbreviated 세 가지로 나뉜다.

Traditional 510(k)는 가장 일반적인 510(k)로 신규 의료기기에 적용된다. 허가절차에서 의료기기의 사용 목적, 기술과 관련된 정보 외에도 본질적 동등성을 확인하기 위한 모든 시험자료를 제출한다. Traditional 510(k) 과정의 제출 자료는 표 18과 같다.^{35,36}

표 18. Traditional 510(k) Submission File

Traditional 510(k) 제출 문서

1. Medical Device User Fee Cover Sheet (Form FDA 3601)
 2. CDRH Premarket Review Submission Cover Sheet (Form FDA 3514)
 3. 510(k) Cover Letter
 4. Indications for Use Statement (Form FDA 3881)
 5. 510(k) Summary or 510(k) Statement
 6. Truthful and Accuracy Statement
 7. (Class III 510(k)인 경우) Class III Summary and Certification
 8. (임상시험정보 포함인 경우) Financial Certification or Disclosure Statement
 9. Declarations of Conformity and Summary Reports (Form FDA 3654)
 10. Executive Summary
 11. Device Description
 12. Substantial Equivalence Discussion
 13. Proposed Labeling
 14. (적용 시) Sterilization and Shelf Life
 15. (적용 시) Biocompatibility
 16. (적용 시) Software Document
 17. (적용 시) Electromagnetic Compatibility and Electrical Safety
 18. Performance Testing - Bench
 19. (적용 시) Performance Testing - Animal
 20. (적용 시) Performance Testing - Clinical
-

Special 510(k)는 기허가 받은 제품의 설계변경이 있는 경우 기허가 기기(ED, existed device)와 변경 기기(MD, modified device) 간에 실질적 동등성이 성립하는지를 확인하기 위한 과정이다. 여기서 변경 기기는 사용 목적이나 작용 원리와 같은 제품의 성능과 안전에 중대한 영향을 미치는 변경이 있는 경우는 해당하지 않는다. 21 CFR 807.81(a)(3)와 FDA 가이드선 「Deciding When to Submit a 510(k) for Change to an Existing Device」를 따라 510(k)의 제출 과정을 생략하고 제품의 설계 변경 적용이 가

능할지를 결정한다. 체외진단의료기기는 RIA 에서 non-RIA 로의 변경, 항체, 검출 시약, 주요 반응 성분, 접합체, 시약의 상태(액체 또는 고체), calibration 및 정도관리물질, 기질, 검체 종류, 검체 처리 절차, 배양 시간 및 온도의 변경이 있는 경우 새로운 510(k) 절차가 필요할 수 있고, 외부포장, 동일 항체 또는 효소의 새로운 로트 또는 배치, 시약 공급업체, 시약 농도의 변경이 있는 경우 Special 510(k) 제출에 해당한다. Special 510(k) 제출 시 신청인은 FDA 품질시스템의 설계변경 프로세스에 따라 적합성 관리 문서 (Conformance to Design Controls)를 제출하여 적격성을 평가받는다. Special 510(k)에 제출하는 자료는 표 19 와 같다.³⁶⁻³⁹

표 19. Special 510(k) Submission File

Special 510(k) 제출 문서
1. Medical Device User Fee Cover Sheet (Form FDA 3601)
2. CDRH Premarket Review Submission Cover Sheet (Form FDA 3514) – “Special 510(k); Device Modification”
3. 510(k) Cover Letter
4. Indications for Use Statement (Form FDA 3881)
5. Declarations of Conformity and Summary Reports (Form FDA 3654)
6. 변경된 제품(modified device)의 설명 <ul style="list-style-type: none"> - 변경사항 - 기 허가 제품(existed device, cleared device)과의 비교 - 기타 라벨 및 변경사항
7. 설계관리(design control) 활동에 대한 요약
8. 위험관리(risk management) 활동에 대한 요약 <ul style="list-style-type: none"> - 변경에 따른 위험분석 - 위험통제 - 위험기반 검증 및 유효성 확인
9. 설계관리 활동에 대한 개별적 책임에 대한 선언

Abbreviated 510(k)는 신규 의료기기에 대한 제출서류가 FDA가 제시하는 적용 규격을 완전히 준수하고 있을 때 신청할 수 있는 약식 심사과정으로 기본 심사 기간인 90일보다 더 신속하게 심사를 받을 수 있다. Abbreviated 510(k)를 적용받기 위해서는 FDA 특별 관리 대상 의료기기, FDA 지정 규격에 부합함을 인정받은 의료기기, FDA 특별 가이드언스의 대상이 되는 의료기기 중에 해당하여야 하고, 신청인이 제출하는 문서가 FDA가 제공하고 있는 가이드언스, 지정 규격, 특별 규제에 적합함을 증명해야 한다. 이에 따라 심사 절차 중 인정기준(Recognized Consensus Standard)에 대한 적합성 선언 과정이 필요하다.^{35,36}

각 절차에 따른 제출문서를 FDA에 제출하면 DCC (Document Control Center)에서 접수레터를 발송한 후 심사부서인 OPEQ (제품평가 및 품질담당실)로 문서를 전달하고, 심사자(lead reviewer)는 적합심사(RTA review) 과정을 통해 제출서류의 항목이 요건에 맞게 제출되었는지 검토한다. 적합심사는 FDA 홈페이지에 게시된 「Refuse to Accept Policy for 510(k)s」 Appendix A~C의 510(k) 심사 과정별(Traditional/Abbreviated/Special) 체크리스트를 참고하여 제출문서의 적합 여부를 판단한다. 적합하다고 판단되면 RTA Acceptance 이메일을 발행하고, 부적합하다고 판단되면 부적합 사항이 기술된 RTA Checklist 결과와 RTA Hold Letter를 발행한다. 심사 결과 적합하다고 판단된 경우에 다음 단계인 실질심사 과정을 진행한다.^{35,36,40}

실질심사 기간 동안 수석 심사자는 510(k) 제출문서를 종합적으로 검토하며, 60일간 제출자와 실질적 상호작용(substantive interaction) 통해 의사소통을 진행한다. 소통 수단은 일반적으로 전화 통화나 이메일을 사용하며, 소통 과정에서 심사자는 심사를 위한 추가적인 자료가 필요할 경우 AI (Additional Information) Request (추가 정보 요청서)를 보낼 수 있다. 심사자가 AI Request를 발송하면 심사과정은 중단되고 제출자는 요청일로부터 180일 이내에 제출자 이름, 510(k) 번호, 510(k)에 대한 AI 제출 증빙 자료, FDA가 추가 정보를 요청한 일자, 요청된 정보를 정리한 내용을 포함하여 답변자료를 제출해야 한다. 180일 이내에 추가 자료 요청에 대한 대응을 완료하지 못하는 경우 FDA는 제출을 철회하는 것으로 간주하여 해당 기기에 대한 제출자료를 심사시스템에서 삭제 조치한다. 이러한 경우 제출자는 새로운 510(k)를 다시 제출해야 하므로 반

드시 기한을 엄수하여 대응할 수 있도록 해야 한다.³⁵

심사 결과 허가받고자 하는 기기가 SE 인지 혹은 NSE 인지가 결정되면 FDA 는 제출자에게 이메일로 결정통지서(Decision Letter)를 발송한다. 해당 제품이 SE 로 결정되면 ‘SE Letter’를 사용 목적 선언서(IFU, Indications for Use Statement), 510(k)요약서 또는 선언서와 함께 첨부하여 발송한다. 이러한 결정은 허가(cleared)로 간주되며, FDA 는 일반적으로 510(k)에 해당하는 제품에 대해 사전 허가시설 검사를 수행하지 않으므로 결정통지서를 수령하는 즉시 미국 내 시판이 가능해진다. NSE 로 결정된 경우에는 부적합 사유와 함께 ‘NSE Letter’를 발송하고 심사가 종결된다. 이러한 경우 신청자는 새로 자료를 작성하여 510(k)를 다시 제출하거나, section 513(f)(2)에 따른 De Novo 절차를 통해 class I 또는 II 로 재조정 청원을 제출하거나, PMA 절차를 신청할 수 있다.^{35,38}

510(k) 심사과정은 제 3자 기관 심사가 지정된 경우 신청자는 FDA 로부터 510(k) 심사 자격을 부여받은 제 3자 기관에 510(k) 제출서류를 제출하고 Third Party Program 절차에 따라 심사를 받을 수 있다. 제 3자 기관은 제출서류를 검토한 뒤 검토보고서를 FDA 에 제출하고, FDA 는 제 3자 기관의 검토보고서를 기반으로 실질적 동등성 여부를 최종적으로 결정한다. 그림 11 과 같이 제품별 제 3자 기관에 의한 심사 여부와 지정된 제 3자 기관은 Product code 에서 확인 가능하다.^{35,36}



Third Party Review

- Eligible for [510\(k\) Third Party Review Program](#)

Accredited Persons

- [Global Quality And Regulatory Services](#)
- [Regulatory Technology Services, Llc](#)

출처: FDA 홈페이지, DCP 의 Product Classification 정보(2023. 12. 05)

그림 11. DCP 제품 product code database 에서 확인할 수 있는 Third Party Review 관련 정보

eSTAR (electronic Submission Template And Resource, 전자 제출 템플릿)은 PDF 템플릿을 활용한 전자 제출 시스템을 통해 510(k) 절차의 자료 제출과 승인 과정의 효율을

높인 방식이다. 신청자는 CDRH 포털을 통해 온라인으로 계정을 등록하고 eCopy (전자사본) 또는 eSTAR 로 510(k) 심사 자료를 제출할 수 있다. eSTAR and eCopy 를 활용한 온라인 자료 제출 방법은 2023 년 10 월 1 일부터 일부 면제 기기를 제외한 모든 510(k) 대상 의료기기에 적용이 의무화되었다.³⁶

1.2.4.2. 시판 전 승인: PMA (Premarket Approval)

Section 515 에 규정된 PMA 프로세스는 위험도에 따른 등급 분류에서 가장 위험도가 높은 Class III 기기의 심사에 적용되는 과학적 검토 절차로서 안전성과 유효성을 보장하기 위한 규제 수준이 가장 높다. 1976년 5월 28일 공포된 개정안에 따라 510(k) 절차 결과 실질적으로 동등하지 않다고 판단된 신규 기기는 자동으로 Class III 에 해당된다. 이러한 경우 시판 전 PMA 절차를 승인받거나 Class I (일반 규제) 또는 Class II (표준)으로 재분류되어 허가 절차를 거쳐야 한다.

이러한 사항에 대해 신청자는 PMA 또는 PDP (Product Development Protocol)를 제출하거나 Class I 또는 II로 재분류 청원을 할 수 있다. PMA, PDP 또는 재분류 청원을 위한 임상 연구는 21 CFR 812 에 의거해 IDE (investigational device exemption, 임상시험용 기기 면제) 규정의 적용을 받게 된다.

PMA 는 기허가 기기와의 실질적 동등성을 평가하는 510(k) 절차와 다르게 특정 제품과의 비교가 아닌 신청 기기 자체의 안전성과 유효성 평가를 한다. PMA 절차는 신청서에 규정된 양식은 없고, 21 CFR Subpart B Section 814.20 (Application)에 명시된 사항을 포함하여 새로운 기기의 안전성과 유효성을 충분히 입증하기 위해 필요한 모든 정보를 포함하도록 해야 한다. 제출된 자료가 불완전하거나 정확성, 적합성에서 미흡한 부분이 있는 경우 PMA 신청이 지연되거나 거절될 수 있다.

PMA 절차는 4 단계의 검토과정을 거친다. 첫 번째는 수락 및 자료 검토(Acceptance and filing reviews)로 제출문서의 완전함을 판단하기 위한 FDA 직원의 행정적 및 제한된 과학적 검토 과정이다. 그다음 심층 검토(In-depth review)에서는 적합한 FDA 담당자에 의해 보다 심층적이고 과학적인 규제 및 품질 시스템 검토(최대 180 일)를 받는다. 이 과정에서 신청자는 PMA 자료를 제출한 후 100 일 이내에 검토 상태를 논의하기 위해 FDA 와 진행하는 미팅인 ‘Day-100 Meetings’ 요청이 가능하다. 세 번째는 패널 검토 (Panel review)로 적합한 외부 자문위원회에 검토 및 권고를 받는다. 실질 심사 중 필요

한 경우에만 패널 검토 과정을 거친다. 마지막은 FDA 결정(FDA Decision)으로 최종 심의 후 문서화 및 FDA 결정 통지(Approvable letter or Not approvable letter)를 받게 된다.³⁵⁻³⁷

1.2.4.3. 신규제품: De Novo

De Novo 심사는 기허가 기기와 실질적 동등성을 비교평가 하는 510(k)와 다르게 동등성을 비교할만한 시판 기기가 없는 신개발 의료기기를 대상으로 진행한다. 일반규제 및 특수규제로 기기의 의도된 용도에 대한 안전성과 유효성을 평가한 뒤, 위험도를 기반으로 한 분류 절차에 따라 등급을 분류한다.

De Novo 허가절차는 비교 가능한 기허가 제품이 없는 신규 의료기기가 특정 기준을 충족하는 경우에 Class I 또는 II 등급으로 분류될 수 있도록 재심사를 하는 절차로서 510(k) 검토절차에서 NSE 결정 통지를 받은 제품만 De Novo 절차를 신청할 수 있었다. 2012년 개정된 FD&C Act section 513(f)(2) (21 U.S.C. 360c(f))에 의해 De Novo 절차 요청은 해당 절차 전 510(k) 과정을 거치지 않고, FDA에 위험도 기반 기기 분류를 대체 경로를 통해 신청할 수 있게 되었다. De Novo 요청 시 필요한 제출 형식 및 요구사항, 수락, 승인, 거부 및 철회에 대한 절차 및 기준을 규정해 두었다.³⁵⁻³⁷

1.2.4.4. 인도주의 의료기기 면제(HDE, Humanitarian Device Exemption)

HDE는 희귀 질병 또는 질환을 가진 환자에게 의료혜택을 제공할 수 있도록 Class III 기기에 예외적인 규제 경로를 제공하는 제도다. HDE로 허가를 받으려면 신청자는 FDA의 OOPD (Office of Orphan Products Development, 희귀의약품개발국)에 신청하여 허가받고자 하는 기기를 HUD (humanitarian use device, 인도주의적 사용 기기)로 지정 받아야 한다. HUD는 Section 520(m)에 따라 Sections 514 및 515에 의한 유효성 요건을 면제받을 수 있다. 해당 신청과정은 21 CFR 814 Subpart H를 참조하면 된다.^{36,37}

1.2.5. 임상시험 규정

임상시험 관리기준(GCP, Good Clinical Practices)은 데이터와 결과에 대한 신뢰와 정확성, 피험자의 권리, 안전 및 복지가 보호된다는 확증을 제공하기 위한 임상시험의 설계, 수행, 모니터링, 감사, 기록, 분석 및 보고에 대한 표준으로서 임상시험을 수행하는 제조업체, 의뢰자, 임상시험자, IRB 및 의료기기에 적용된다. 임상시험 수행 시 준수해야 하는 주요 규정은 표 20 과 같다.^{35,36}

표 20. GCP (임상시험 관리기준) 주요 규정

규정 번호	규정명
21 CFR 812	Investigational Device Exemptions
21 CFR 50	Protection of Human Subjects
21 CFR 56	Institutional Review Boards
21 CFR 54	Financial Disclosure by Clinical Investigators
21 CFR 820 Subpart C	Design Controls of the Quality System Regulation

1.2.5.1. 21 CFR 812 (Investigational Device Exemptions)

21 CFR 812 (Investigational Device Exemptions)는 PMA 또는 510(k)의 허가 절차 전, 기기의 안전성 및 유효성 자료를 확보하기 위해 임상시험용 기기가 임상시험을 목적으로 사용될 수 있도록 허용하는 제도로 신청자, 의뢰자 및 시험자의 책임, 라벨링, 기록 및 보고 등 의료기기를 사용한 임상시험 수행 절차에 관한 내용이다.

임상시험은 대부분의 PMA 절차와 일부 510(k) 절차, 시판 기기의 특성의 변경 또는 새로운 용도 추가 시에 대한 임상 자료 수집을 위해 수행한다. 모든 임상시험에 사용되는 의료기기는 IDE 규정에 해당 또는 예외 여부를 확인해 임상시험을 시작하기 전 승인된 IDE 가 준비되어야 한다. IDE 는 기기를 위험도에 따라 SR (significant risk)과 NSR (non-significant risk)로 구분하고, SR 은 Full Requirement 를 NSR 은 Abbreviated Requirement 를 따라 절차를 진행하도록 한다. SR 에 해당하면 임상시험 승인 시 IRB 뿐만 아니라 FDA 의 승인을 받아야 한다.

IDE 로 승인된 기기는 임상시험을 수행할 목적인 경우 시판 기기에 적용되는 FD&C 법의 기타 요건을 준수하지 않고 합법적으로 배송될 수 있도록 허용된다. 또한, 신청자는 임상시험 수행 기간 동안 PMA 또는 510(k)의 제출, 시설 및 장치 등록을 하지 않아

도 되고, 설계 제어 요건(21 CFR 820.30)을 제외한 QRS (Quality System Regulation)가 면제된다.^{35,36}

체외진단의료기기의 경우 IDE 제도에서 일부 예외조항이 있다. IVD 임상시험에서 시험군 배정 시 IVD 시험 결과를 기준으로 했을 때 발생할 수 있는 심각한 또는 심각하지 않은 위험을 방지하기 위해 시험 대상이 되는 환자군의 선택 또는 배정 시 일반적인 치료적 특성을 기준으로 해야 한다. IVD 시험 결과가 그 임상시험 내에서 환자 관리에 영향을 미치지 않는 경우 correlation studies 는 IDE 절차가 면제된다. 허가 또는 승인된 용도 외에 임상시험에서 IVD 와 결합하여 사용되는 장비, 일회용품, 소프트웨어, 절차 또는 알고리즘 등은 FDA 에 의해 임상시험용 의료기기로 간주되나 IDE 로서도 인정되지 않는다.

FD&C 법은 임상시험에 사용되는 의료기기를 규제하는 것으로, 체외진단의료기기와 관련해 사람을 대상으로 한 검사를 통해 보고된 결과는 CLIA (임상실험실법 개정안)에 따라 관리된다. 피험자 선정, 배정 또는 변경 시 사용 및 보고 자료와 같은 환자 특이적 임상시험 체외진단자료는 CLIA 를 준수하여 준비해야 한다.

동반진단(companion diagnostics)에 해당하는 체외진단의료기기의 IDE 절차는 CDRH 또는 의약품 후보 물질에 대한 임상시험 관련 절차인 IND (investigational new drug) Application (임상시험 계획 승인신청)에 의료기기 평가 정보를 기재하고 CDER 또는 CBER 에 제출할 수 있다.³⁵

1.2.5.2. 21 CFR 50 (Protection of Human Subjects)

21 CFR 50 (Protection of Human Subjects)는 의료기기를 포함하여 FDA 가 관리하는 모든 제품의 연구 또는 판매 허가 신청을 위해 FDA 에 접수된 임상시험의 피험자 권리 및 안전을 위한 규정으로 임상시험 전 피험자 모집 시 사전 동의와 동의 면제 요건을 제시한다.

Section 50.20 에 따른 사전 동의 요건은 일반적인 사항으로 연구 수행 전 Section 50.23 및 50.24 에 규정된 경우를 제외하고 반드시 피험자 또는 피험자의 법정 대리인으로부터 동의를 받아야 한다고 규정한다. 사전 동의 절차 시 피험자가 임상시험에 대해 충분히 이해할 수 있는 정보와 참여 여부를 결정할 기회를 제공하고, 구두 또는 서면으로 작성되는 동의서에는 피험자의 권리를 포기하거나 연구 책임자가 과실에 대한

책임이 면제되는 것처럼 보이는 조항이 포함되지 않아야 한다.

Section 50.23 은 사전 동의의 일반적인 예외 요건에 관해 규정한다. Section 50.23 이 하 사항에 규정된 피험자가 시험 기기 사용이 필요한 생명을 위협받는 상황인 경우, 피험자와 의사소통이 불가능하거나 법적으로 유효한 동의를 얻을 수 없는 경우, 법정 대리인의 동의를 얻기에 시간이 부족한 경우 등의 상황을 서면으로 입증 시 사전 동의 절차가 면제된다.

Section 50.25 는 피험자 또는 대리인에게 제공되어야 하는 정보를 명시한다. 기본적으로 포함되어야 하는 사항으로는 해당 시험이 연구에 포함된다는 사실, 연구 목적 및 피험자의 예상 참여 기간, 절차, 예측 가능한 위험과 기대되는 이익, 적절한 대체 절차 또는 치료 과정, 피험자 식별 정보의 기밀성 유지 수준, 위험 발생 시 보상 여부, 연락 가능한 시험 관계자, 자발적 참여에 대한 내용이 있다.

Section 50.27 은 사전 동의서의 양식에 대해 규정한다. 사전 동의서에는 피험자 또는 법정 대리인이 서명하고 날짜를 직접 기입하며, 동의서 사본이 서명한 자에게 제공되어야 한다. 동의서는 Section 50.25 에 규정된 사항을 구체적으로 작성한 문서로 피험자 또는 대리인에게 충분한 검토의 기회를 제공하고, 해당 동의서와 동의서 사항을 구두로 전달했음을 명시한 요약서에 모두 서명을 받아야 한다.^{36,37}

1.2.5.3. 21 CFR 56 (Institutional Review Boards)

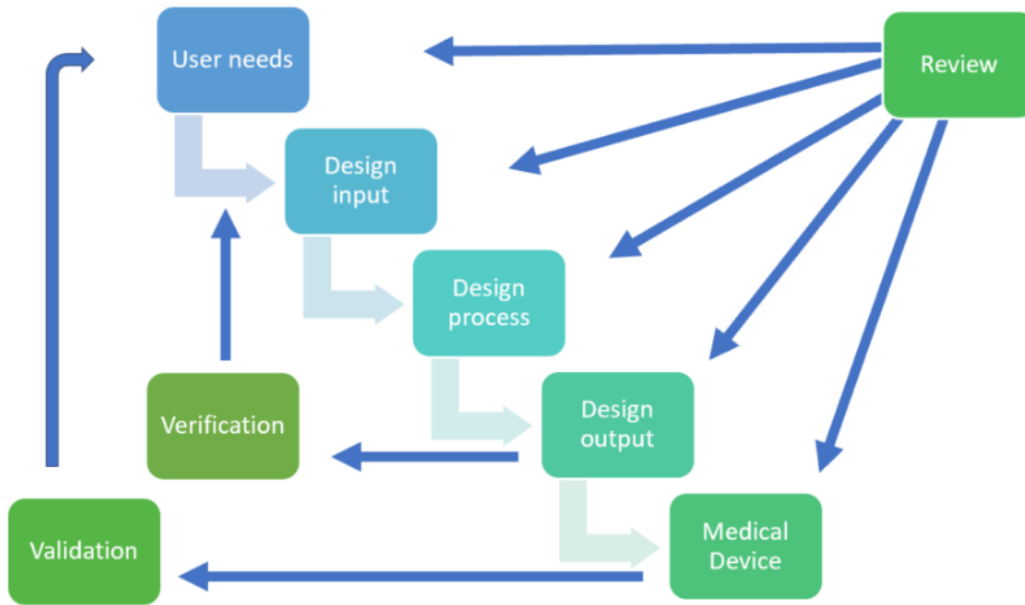
21 CFR 56 (Institutional Review Boards)은 IRB 에 관한 규정으로 피험자의 권리와 복지를 보호하기 위해 임상시험 계획서, 보고서 등을 검토하는 IRB 의 심사 절차 및 책임에 대해 다룬다. FDA 에 21 CFR parts 312, 812, 813 에 따른 사전 제출 요건을 제출하고 IRB 의 검토 및 승인을 반드시 받아야 임상시험을 개시할 수 있고, IRB 의 승인을 받지 않고 수행한 임상시험에서 도출된 데이터는 시판 허가를 위한 입증 자료로서 인정되지 않을 수 있다. IRB 는 임상시험의 개시 및 수행 기간 동안 지속적으로 검토를 수행하고 검토 결과와 조치 사항을 시험자와 기관에 보고한다. 피험자에게 즉각적인 위험 제거 조치가 필요한 경우를 제외하고 IRB 에 승인받은 시험을 변경할 수 없고, 변경 사항이 발생한 경우 신속하게 IRB 에 보고해야 한다. IRB 는 Section 50.25, 50.27 에 따른 피험자에게 제공되는 정보와 사전 동의서를 검토한다.^{36,37}

1.2.5.4. 21 CFR 54 (Financial Disclosure by Clinical Investigators)

21 CFR 54 (Financial Disclosure by Clinical Investigators)는 임상 시험자의 재정적 공개 규정으로 FDA가 임상 시험 자료의 신뢰성을 평가하기 위한 근거 요소로 적용되는 임상 시험자에 대한 재정적 보상 공개에 관한 내용이다. 임상 시험자가 로열티 수령 여부, 제품의 독점적 이해관계(특허 등) 여부, 연구 의뢰자(업체)의 지분보유 여부 등을 파악하여 시판 및 재분류를 위해 제출되는 임상시험자료의 편향 발생을 최소화하고자 한다.^{36,37}

1.2.5.5. 21 CFR 820 Subpart C (Design Controls of the Quality System Regulation)

21 CFR 820 Subpart C (Design Controls of the Quality System Regulation)에선 품질시스템 규정의 지정된 설계 요건을 충족시키기 위해 기기의 설계를 규정하는 절차에 대한 요구사항을 명시한다. 21 CFR 820.30(b)~(g)에 나열된 품질시스템 설계의 전 과정에서 매 단계별 문서화, 검토, 승인 과정을 수행해야 하고, 이러한 과정을 거친 설계가 승인된 설계 계획 및 요구사항을 준수하여 개발되었음을 입증하기 위한 DHF (Design history file, 설계이력파일)를 수립하고 유지해야 한다.^{36,37}



출처: Springboard 홈페이지, Design contro process (2023. 12. 04)

그림 12. 21 CFR 820 Subpart C 에 따른 설계 절차 관리 도식

추가로 미국 규정에서 PIVKA-II 는 다른 명칭인 DCP (des-gamma-carboxy-prothrombin)로 Product Classification database 에서 확인 가능하다. Product code 정보에 따르면 DCP 는 21 CFR 의 Part 866 Immunology and Microbiology Devices 에서 Subpart G Tumor Associated Antigen immunological Test Systems 에 해당하며 간세포암종의 발병 위험 평가에 도움을 주는 체외진단기기인 AFP-L3% immunological test system 에 적용 되는 866.6030 의 규정사항이 동일하게 적용된다. FDA 에서 DCP 로서 866.6030 규정을 적용해 수행한 510(k) 절차 결과인 510(k) SE decision summary (문서번호 k100464)는 표 21 과 같이 구성되어 있고, SE 입증을 위해 첨부한 임상시험 자료의 시험 항목을 확인할 수 있다.^{36,41}

표 21. DCP 기허가 기기의 510(k) SE decision summary 문서 k100464 의 작성 항목

작성 항목

- A. 510(k) Number
 - B. Purpose for Submission
 - C. Measurand
 - D. Type of Test
 - E. Applicant
 - F. Proprietary and Established Names
 - G. Regulatory Information
 - 1. Regulation section
 - 2. Classification
 - 3. Product code
 - 4. Panel
 - H. Intended Use
 - I. Device Description
 - J. Substantial Equivalence Information
 - 1. Predicate 510(k) number(s) and device name(s)
 - 2. Comparison with predicate
 - K. Standard/Guidance Document Referenced (if applicable)
 - L. Test Principle
 - M. Performance Characteristics (if/when applicable)
 - 1. Analytical performance
 - a. Precision/Reproducibility
 - b. Linearity/assay reportable range
 - c. Traceability, Stability, Expected values (controls, calibrators, or methods)
 - d. Detection limit AFP-L1, AFP-L3, and DCP
 - e. Analytical specificity:
 - f. Assay cut-off:
 - 2. Comparison studies
 - a. Method comparison with predicate device
 - b. Matrix comparison
 - 3. Clinical studies
 - 4. Clinical cut-off
 - 5. Expected values/Reference range
 - N. Instrument Name
 - O. System Descriptions
 - 1. Modes of Operation
 - 2. Software
 - P. Other Supportive Instrument Performance Characteristics Data Not Covered in The “Performance Characteristics” Section above
 - Q. Proposed Labeling
 - R. Conclusion
-

1.3. 유럽 체외진단의료기기 규정

1.3.1. 유럽 체외진단의료기기 규정 관련 배경

1.3.1.1. IVDR 주요변경사항

기존 유럽의 체외진단의료기기 관련 지침인 IVDD (In-Vitro Diagnostic Devices Directive (98/79/EC))가 2017년 5월 25일 유럽 연합 의회에 의해 공포된 IVDR (In-Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation (2017/746/EU)) 규정으로 대체됨에 따라 법적 구속력이 생겼다. 이에 따라 각국의 관할 당국과 위원회의 NB (Notified Bodies, 인증기관) 지정에 대한 규제와 모니터링이 강화되는 등 요구사항이 엄격해졌다. 규정에 의한 가장 큰 변화는 체외진단의료기기의 위험분류와 인증기관의 역할에 관한 사항이다.

Article 47 (Classification of devices)에 의거해 등급분류 방식이 기존의 list 기반 분류에서 국제 수준에서 인정된 rule 기반 분류 규칙(GHTF (Global Harmonization Task Force)의 SG1/N045:2008)을 준용해 위험도에 따라 Class A~D의 4단계로 분류하는 것으로 변경되었다.

Article 48 (Conformity assessment procedures)에 따라 임상적 증거와 적합성 평가에 대한 요건이 강화되어 전체 IVD 중 약 85%가 NB의 감독이 필수이고, 동반진단기기는 의약품에 대한 사항을 NB가 관할 당국과 협의해야 하는 것으로 변경되었다. 또한, Article 48 제 5항에 의해 Class D 기기는 적합성 평가 시 제조사가 제시한 성능이 해당되는 공통 사양 기준을 준수하는지 검증하기 위해 EU Reference Laboratory에서의 평가를 받아야 한다.

그 외에 제조사, 공인 대리인, 수입업체 및 유통업체와 같은 관계자의 의무를 명확히 규정하고, 모든 IVD 기기에 UDI (Unique Device Identifier, 고유식별코드)를 적용하며, EUDAMED (European Database on Medical Devices, 유럽 데이터베이스)를 통한 접근성 및 추적성의 강화 등의 변경사항이 있다.⁴²

1.3.1.2. EC (European Commission, 유럽연합 집행위원회)

유럽연합 집행위원회는 EU (European Union, 유럽연합)의 행정부 역할을 수행하는 기관이다. 단독 국가 차원에서 다룰 수 없는 문제에 대해 EU와 유럽 시민의 이익을 수

호하기 위한 목적으로 국제기구, 무역 정책 및 인도적 지원 분야에서 EU 국가들을 대표해 발언한다. 또한, EU 내에서 시행할 법률을 유럽 의회와 이사회가 채택할 수 있도록 제안하고, 결정된 사항을 이행하기 위해 전문가 및 대중의 자문을 구해 기술적인 세부 사항을 파악하는 역할을 담당한다.^{35, 43}

1.3.1.3. CA (Competent Authority, 규제당국)

Article 96 (Competent Authority)에 따라 유럽 연합의 회원국은 IVDR 규정을 이행할 각국의 규제 기관으로서 CA (Competent Authority, 규제당국)를 지정하고, 업무 수행에 필요한 권한, 자원, 장비 및 정보를 위임해야 한다. 회원국이 CA를 지정해 이름과 연락처를 EC에 전달하면, EC는 국가별 CA의 목록을 EC 홈페이지에 게시한다. CA는 각국 정부 소속으로서 유럽규정의 요구사항을 국내 법률로 전환하고, 의료기와 관련하여 당국 간 소통과 협업 및 감시 강화를 위해 CAMD (Competent Authorities for Medical Devices, 의료기기 규제당국) 프로젝트를 설립해 의료기기 및 체외진단의료기기에 관한 규정의 이행과 집행을 수행한다.^{35, 43, 44}

1.3.1.4. CE Marking

CE Marking은 유럽 내 판매되는 IVD에 의무적으로 부착해야 하는 적합성 마크로 해당 요구 기준에 부합하는지 인증과정을 거쳐 발급된다. 적합성 인증 과정은 인증 주체에 따라 기기 제조자 또는 공인 대리인이 직접 기술문서를 작성하고 적합성을 선언하는 DoC (Declaration of Conformity)와 인증기관에 의해 기술문서 검토 및 현장 심사와 같은 적합성 평가를 거쳐 적합성을 인증받는 CoC (Certificate of Conformity)로 구분된다.^{43, 44}

1.3.1.5. NB (Notified Bodies, 인증기관)

NB는 유럽 내 국가별 CA의 허가를 받은 제 3자 인증기관으로 IVD의 적합성 평가를 수행해 증명서를 발급하여 IVD에 CE 마크를 부착할 자격을 부여한다. 적합성 평가 시 제조업체의 품질 시스템 모니터링, 제조업체가 주장한 등급에 따른 절차의 적합 여부와 일반안전 및 성능 요구사항 준수 여부를 확인한다.

IVDR 에서 Chapter IV (Notified Bodies) Article 31~46 에 걸쳐 NB 와 관련된 사항을 규정을 규정해 두었고, 인증 기관으로 지정되기 위한 과학 및 기술 평가 역량 기준이 더 엄격해졌다. Article 48 에 의해 NB 가 심사해야 할 적합성 평가 대상 기기의 범위가 확대되어 멸균된 Class A 및 모든 Class B, C, D 가 NB 심사 대상에 해당한다.^{35, 43, 44}

Bodies

Refine list of bodies using search criteria below and click on body name to view details

Search options

Country
All countries ▼

Body type
All types ▼

Notification status
Active ▼

Legislation
Regulation (EU) 2017/746 on in ▼

Procedure / article or annex
All procedures ▼

Products
All products ▼

Horizontal technical competence
All competences ▼

Show additional criteria

Search results (12)

NOTIFICATION STATUS Active

LEGISLATION Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices

Body type	Body Name	Country
NB 0050	National Standards Authority of Ireland (NSAI)	Ireland
NB 0123	TÜV SÜD Product Service GmbH	Germany
NB 0124	DEKRA Certification GmbH	Germany
NB 0197	TÜV Rheinland LGA Products GmbH	Germany
NB 0344	DEKRA Certification B.V.	Netherlands
NB 0459	GMED SAS	France
NB 0483	MDC MEDICAL DEVICE CERTIFICATION GMBH	Germany
NB 0537	Eurofins Electric & Electronics Finland Oy	Finland
NB 2265	3EC International a.s.	Slovakia
NB 2797	BSI Group The Netherlands B.V.	Netherlands
NB 2962	QMD Services GmbH	Austria
NB 3018	Sertio Oy	Finland

출처: EC 홈페이지, Notified Bodies 중 (EU) 2017/746 검색 결과 (2023. 12. 5.)

그림 13. European Commission 홈페이지 NANDO 에서 확인 가능한 NB 정보

EC 홈페이지의 인증 기관 데이터베이스인 NANDO 에서 현재 지정된 NB 를 확인할 수 있다. 2023 년 12 월 5 일 기준으로 (EU) 2017/746 에 따른 IVDMD 에 대한 심사가 가능한 NB 는 12 개다.

해당 목록에서 각 NB 별 주소, 연락처 및 기관 지정 통지에 대한 세부 정보 등을 확인할 수 있다. 또한, NB 별로 심사할 수 있는 기기 범위, 심사 항목이 상이하므로 제조사는 NB 에 심사 신청 전 해당 여부를 확인해야 한다.⁴³

1.3.1.6. Authorised Representative (공인 대리인)

Article 11 (Authorised Representative)에 따라 EU 회원국 내에 등록된 사업장이 없는 의료기기 제조업체는 유럽 공인 대리인을 지정해야 기기의 유럽 시장 내 유통이 가능하다. 공인 대리인은 유럽에 거주하는 자연인 또는 유럽 내 설립된 법인으로 제조업체와 규제 당국 간의 연락 담당자 역할을 수행하기 위해 서면 위임장을 받고 이를 수락한 자로 정의된다. 공인 대리인은 적합성 선언 및 기술 문서가 작성되었는지, 제조업체가 적절한 적합성 평가 절차를 수행했는지 확인하고, 허가 절차를 위해 작성된 모든 문서의 사본을 보관해 규제 당국의 요청이 있을 경우 제공할 수 있도록 해야 한다.^{43,44}

1.3.1.7. MDCG (Medical Device Coordination Group, 의료기기 조정그룹)

Article 98 에 따라 MDCG (Medical Device Coordination Group, 의료기기 조정그룹)는 EC 의 지원을 받아 (EU) 2017/745 Article 103, 104, 107 에 규정된 업무를 수행한다. 규정된 바에 따르면 MDCG 는 의료기기에 대한 자문, 인증기관의 지정 및 관리·감독, UDI 및 EUDAMED 등의 규제 부분에 대한 협력자로서 역할을 수행한다. MDCG 의 주요 역할은 NB 의 지정 및 감사, 일반 안전 및 성능평가의 요구사항 적용, 특정 적합성 평가 절차 검토, 위원회 조언 및 지침 개발 참여, 임상평가 연구, Vigilance 및 시장 감시 조정과 관련하여 각국의 규제 당국 지원, 의료기기 분류 검토 및 결정 등이 있다.

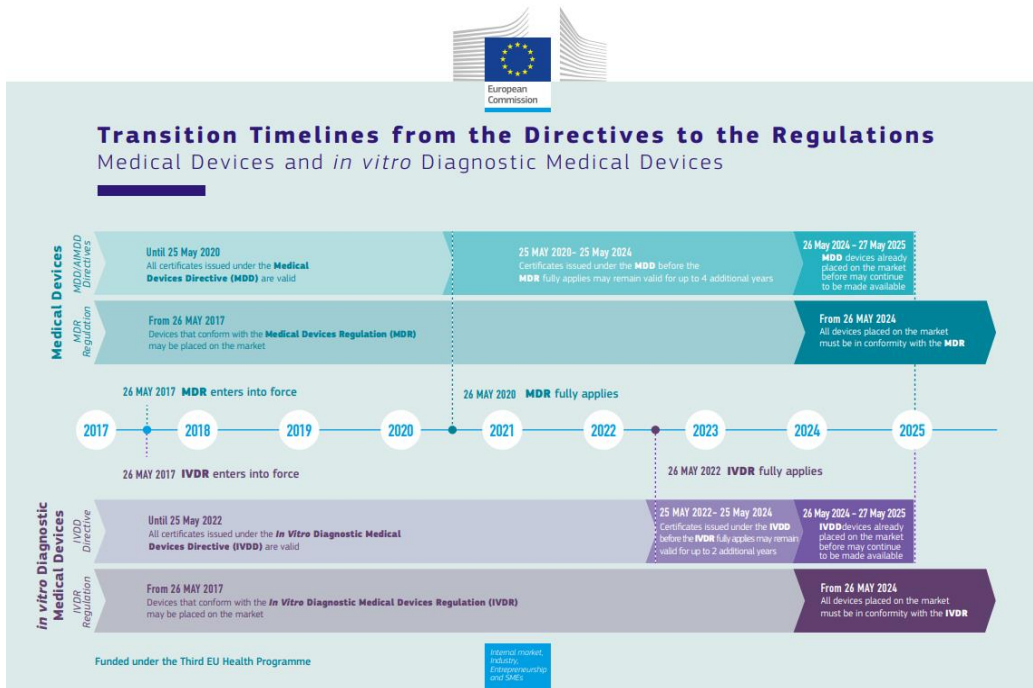
MDCG 에서 개발하는 가이드는 의료기기 관련 법규 내의 Article 과 Annex 에서 제조자, 인증기관, 규제당국 등이 준수해야 하는 사항에 대한 이해를 돕는 상세한 지침이다. 이는 기존 Directive 하에 발간되던 가이드인 MEDDEVs 를 대체하는 것으로 지속적으로 발간 및 업데이트 되고 있다. 「Ongoing guidance development and deliverables of MDCG Subgroups」 문서를 통해 현재 발간되어 적용되고 있는 가이드라인을 확인할 수 있다.^{35, 43, 44}

1.3.1.8. EU reference laboratories (EURLs)

Article 100 (The European Union reference laboratories)에 따라 유럽연합위원회(EC)는 고위험 체외진단의료기기를 평가하기 위한 EU 기준검사실(EURL)을 지정할 수 있다. EU 회원국에 EURL 후보 신청서를 제출하면 EC 가 Article 100 Section 4 에 따른 검사실

의 지식, 경험, 장비, 윤리적 측면의 기준 준수 여부를 평가한 뒤 충족하는 경우 시행령으로 EURL 로 지정한다. 지정된 EURL 의 주요업무는 자문업무와 적합성 평가를 위한 성능 평가가 있다. 자문업무는 시험 및 평가 방법의 조정 및 조화를 이루기 위해 검사실 간 네트워크를 구성해 공통 평가, 해석 기준 수립, peer review 시스템 개발, 정기적 품질 평가 시험 조직 등을 수행하고, 비교 시험 결과 또는 추가 연구를 위한 최신 기술의 상태를 재평가하는 업무 등이 있다. 평가 업무는 기본적으로 위험도가 가장 높은 Class D 기기를 Article 48 Section 3 에 따라 성능 및 CS (Common Specifications, 공통 사양) 준수 여부를 확인하는 것이나, Article 100 Section 1, 2 에 따라 특정 위험과 관련된 기기 또는 범주, 그룹의 기기를 평가하거나, 회원국 요청에 따라 Class C 기기의 성능 검증, 해당 등급의 CS 준수 여부 또는 최소한 그와 동등한 수준의 안전 및 성능을 보장하기 위해 제조사가 다른 방안을 준수하는지 확인하기 위해 EC 가 EURL 을 지정한 경우 명시된 검증을 수행한다. (EU) 2017/746 Article 100 에 규정된 사항 외에 (EU) 2022/944 는 EURLs 의 업무 및 기준을 규정하고, (EU) 2022/945 는 NB, 회원국에 부과하는 수수료에 대해 규정하고 있다.^{43, 44}

1.3.1.9. DoA (Date of Application, 적용일자)



출처: EC 홈페이지, INFOGRAPHIC TIMELINE (2023. 10. 18)

그림 14. MDR 및 IVDR 개정 타임라인

유럽연합은 2017년 5월 25일 MDR, IVDR 개정안 공포 당시 새로운 규정 적용의 전환 기간(transition)으로 향후 5년간 이전에 발급된 MDD, IVDD 인증서를 유효한 것으로 인정하고, 그 후 기존의 인증서를 만료하고 체외진단의료기기는 2022년 5월 26일까지 모든 등급의 기기에 IVDR을 적용하는 것을 목표로 했다. 그러나 COVID-19 영향, 지정 인증기관의 부족 등의 이유로 당초 목표보다 인증 전환이 느리게 진행되었고, 새로운 규제 도입으로 인해 의료기기의 공급이 부족해질 경우 환자에게 중대한 위험이 발생할 가능성에 대한 우려가 제기되었다. 이에 따라 EU 이사회에서는 전환기간 조건부 연장안을 채택하여, 2023년 3월 20일 MDR, IVDR의 전환 기간을 개정하는 규정 (EU) 2023/607을 유럽연합 공식 관보에 게재하여 즉시 발효시켰다. 따라서 높은 등급부터 1년 간격으로 변경된 전환 기간이 적용되어 2027년 5월 26일이 Class A 평균 기기까지의 전환일이 되었다. 개정안에 명시된 조건에 해당하는 경우에만 기존 인증서를 통한 시장의 유통 및 신규 인증을 위한 적합성 평가 절차의 수행 기간을 연장할 수 있으므로 전환 심사가 필요한 업체는 개정안을 확인할 필요가 있다.^{43, 45, 46}

1.3.2. 체외진단의료기기 정의

IVDR Article 2 (Definitions) 제 2 항에 따른 ‘In vitro diagnostic medical device (체외진단의료기기)’란 인체로부터 유래한 검체(혈액, 조직 기증물 포함)를 체외에서 검사하기 위하여 단독 혹은 조합하여 사용하는 것을 제조자가 의도한 시약, 시약 제품, 보정물질, 대조물질, 키트, 기기, 기구, 장비, 소프트웨어 또는 시스템인 의료기기로 (a) 생리학적이거나 병리학적이거나 과정 또는 상태와 관련된 정보, (b) 선천적인 신체적 또는 정신적 장애와 관련된 정보, (c) 의학적 상태 또는 질병에 관한 소인에 대한 정보, (d) 잠재적 수혜자(recipients)에 대한 안전성 및 적합성 결정, (e) 치료 대응 또는 반응을 예측, (f) 치료방법을 규정 또는 모니터링 중 하나 이상의 정보를 제공하기 위한 목적으로 사용되는 것을 의미한다.⁴⁴

이 외에도 Article 2 각 항에서 주요 용어를 개별적으로 정의했다.

제 5 항에 따르면 ‘Device for self-testing’이란 제조사가 의료 관련 전문가가 아닌 일반인이 사용하는 것을 목적으로 하는 기기로, 임신 테스트, DNA 유전자 검사 등이 해당된다.

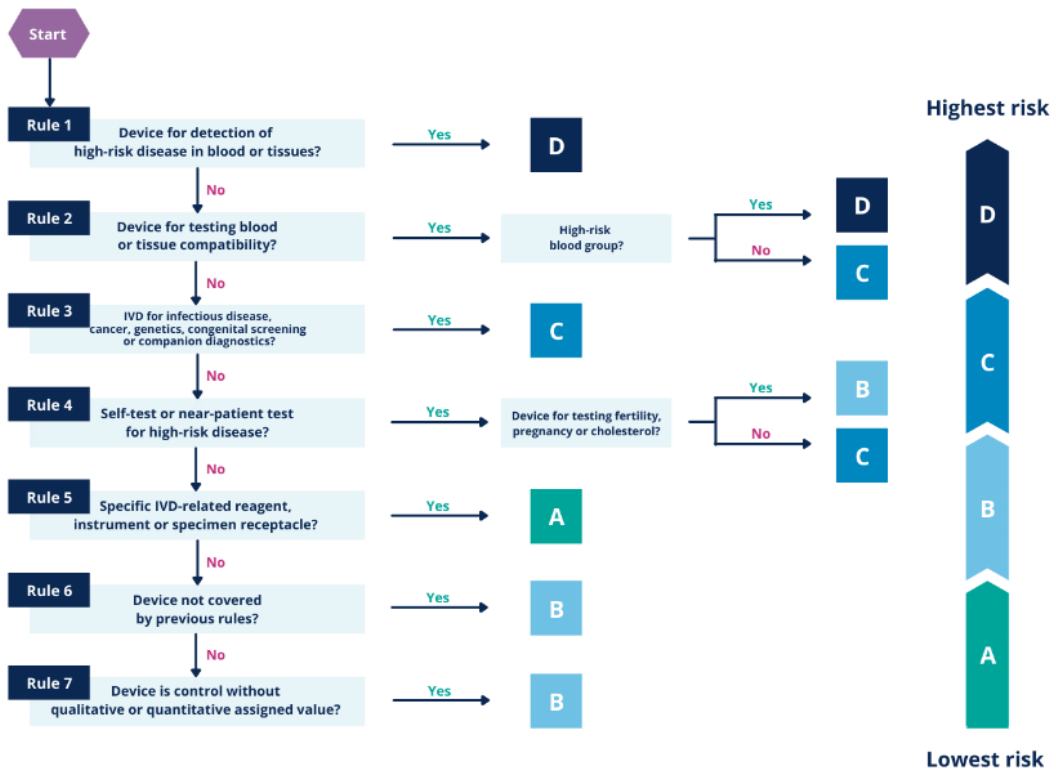
제 6 항의 ‘Device for Near patient-testing’은 self-testing 을 목적으로 사용되는 것이 아닌 의료 전문가가 검사실 외의 환자 근처(입원실, 구급차 등)에서 검사를 수행하기 위해 사용하는 기기이다.

제 7 항에서 정의한 ‘Companion diagnostics (CDx, 동반진단)’은 의약품의 안전하고 효과적인 사용을 위한 기기로, 치료 전/치료 중 검사하여 해당 의약품으로 치료한 결과가 가장 효과가 좋거나 심각한 이상반응이 나타날 위험이 가장 높은 환자를 식별하기 위해 사용되는 기기이다.⁴⁴

1.3.3. 등급분류

IVDR 의 등급 분류 체계는 GHTF 의 SG1/N045:2008 을 준용한 Article 47 (Classification of devices) 및 Annex VIII 에 의해 기기의 의도된 용도에 따른 개인 및 공중에 대한 위험도를 기반으로 7 개의 rule 을 따라 등급을 구분한다.^{2,44}

그림 15 의 등급분류 규칙 절차에 따라 IVD 기기는 위험도가 가장 낮은 Class A 부터 가장 높은 Class D 까지 4 개 등급으로 분류되며, 두 개 이상의 규칙이 적용되는 경우에는 높은 등급으로 분류된다.⁴⁴



출처: QbD GROUP 홈페이지, IVDR classification of in-vitro diagnostic medical devices: a brief guide for manufacturers (2023. 10. 12)

그림 15. IVDR Classification Rules 에 따른 등급 분류 절차

위 규칙에 따라 IVD 기기는 표 22 와 같이 분류되며 등급 분류에 대한 법적 책임은 제조업체에 있으므로 제조자는 자사의 체외진단의료기기를 적합한 등급으로 분류할 수

있도록 Annex VIII 의 규칙을 참조해야 한다. Article 47 제 2 항에 따라 NB 가 제조업체가 제시하는 등급 분류에 동의하지 않는 경우 해당 사안은 제조업체(또는 공인대리인)가 위치한 국가의 관할 CA (규제당국)에 회부되며, 제조업체와 NB 가 서로 다른 CA 의 권한 하에 있는 경우 두 국가의 CA 가 협의하여 결정을 내린다.

표 22. CE IVDR 의 IVD 위험등급분류 및 예시

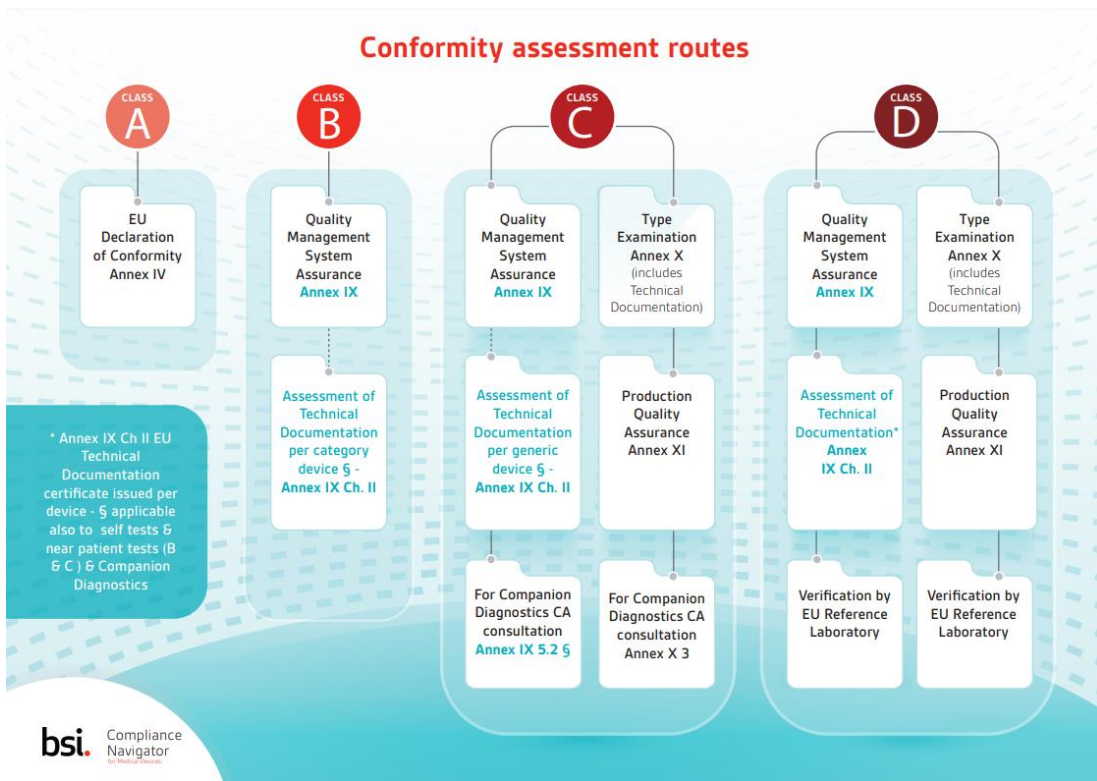
등급	위험도	예시
Class A	개인 및 공중 보건에 낮은 위험	배양 배지, 검체 용기, wash buffer
Class B	개인에 중등도 위험 및 공중 보건에 낮은 위험	임상화학검사, Class C 에 해당하지 않는 자가진단기기(임신, 콜레스테롤 검사 등)
Class C	개인에 고도의 위험 및 공중 보건에 중등도 위험	성 매개 감염, 종양표지자, 유전자 검사, 동반진단기기, 자가진단기기
Class D	개인 및 공중 보건에 고도의 위험	혈액형 검사(ABO, Rhesus, Kell, Kidd, Duffy) 시스템, HIV 1/2, HTLV I/II,

이러한 위험 등급 분류에 따라 적합성 평가 항목, NB 의 심사 여부가 결정된다. 멸균되지 않은 Class A 는 자가 인증을 진행하고, 그 외 멸균한 Class A 와 Class B, C, D 는 NB 에 의한 적합성 평가가 요구된다.^{44,47}

1.3.4. 적합성 평가(Conformity Assessment)

1.3.4.1. 적합성 평가 절차

Article 48 에 따라 CE Marking 에 필요한 적합성 평가 과정에서 NB 는 일반적으로 제조업체의 품질관리시스템에 대한 감사와 장치 분류별 안전 및 성능의 근거자료가 되는 기술문서를 검토한다. 모든 등급의 체외진단의료기기에는 공통으로 Annex I 에 따른 일반 안전 및 성능 요구사항과 Annex II, III 에 따른 기술문서 및 시판 후 감시에 대한 문서 제출이 요구된다. 공통 사항 외에 기기의 위험 등급과 성능 특성에 따른 평가 프로세스는 Article 48 및 Annex IX, X, XI 에 의해 그림 16 과 같이 절차가 나뉜다.^{44, 48}



출처: BSI 홈페이지, Conformity assessment routes (2023. 10. 18)

그림 16. 적합성 평가 절차도

별군하지 않은 일반 Class A 는 Article 17 및 Annex IV 에 따른 자가 선언을 통해 적합성을 선언하고 Annex V 의 CE marking 을 받는다. 별군한 Class A 는 Annex IX 의 Chapters I, III 에 따른 품질 관리 시스템과 관리조항에 관한 사항 및 Annex XI 에 따른

생산 품질 보증에 관한 사항을 추가로 제출하고 자가 선언이 아닌 NB의 승인에 의해 CE marking을 받는다.

Self-testing과 NPT 기기를 제외한 일반 Class B는 Annex IX에서 Chapters I, III에 따른 품질관리시스템과 행정 규정에 관한 사항 및 Annex IX의 Chapter II Section 4에서 요구하는 기술문서(임상적 증거 및 성능 평가 관련 사항)를 제출하면 NB의 승인을 받은 적합선언서로 CE marking을 받을 수 있다. self-testing과 NPT 기기인 Class B는 Annex IX의 Chapter II Section 5.1에 따른 기술문서를 추가로 제출한다.

Self-testing, NPT and CDx에 해당하지 않는 일반 Class C는 일반 Class B와 동일하게 Annex IX의 Chapters I, III에 따른 품질관리시스템과 행정 규정에 관한 사항 및 Annex IX의 Chapter II Section 4에서 요구하는 기술문서(임상적 증거 및 성능 평가 관련 사항)를 제출해 적합성을 심사받는다. Self-testing, NPT에 해당하는 Class C는 Annex IX의 Chapter II Section 5.1에 따른 기술문서를 추가로 제출한다. CDx에 해당하는 Class C는 Section 5.2에 따른 동반진단기기에 요구되는 기술문서를 추가로 제출하고 CA 또는 EMA (European Medicines Agency, 유럽 의약품청)에서 Annex IX Section 5.2 사항에 대한 협의를 거쳐야 한다.^{44, 48}

Class D는 CS (Common Specifications, 공통사양)에 의해 평가 절차가 달라진다. CS는 제외진단의료기기에 적용할만한 Harmonized standard (조화 표준)가 없거나 불충분할 때 적용하기 위해 MDCG와 협의하여 유럽 위원회가 지정한 전문가 패널에 의해 개발된 안전 및 성능 요구사항이다. 제품에 대한 공통 규격이 발행되었는지를 확인해 적용해야 한다. 여기서 Harmonized standard는 CEN (European Committee for Standardization, 유럽표준화위원회), CENELEC (European Committee for Electrotechnical Standardization, 유럽전기기술표준화위원회), ETSI (European Telecommunications Standards Institute, 유럽전기통신표준협회)와 같은 공인된 유럽 표준기관에서 EC의 요청을 받아 적합성 평가를 위해 만드는 제품, 서비스, 프로세스에 대한 적합성 표준이다.^{43,48, 49}

CS가 있는 Class D (CDx 제외)는 Annex IX의 Chapters I, III에 따른 품질관리시스템과 행정 규정에 관한 사항 및 Annex IX에서 Chapter II Section 5를 제외한 나머지 기술문서를 제출하고, Annex IX의 Chapter II Section 4.9항에 따라 EU reference laboratory에서 기기의 안전 및 성능을 검증받아야 한다. NB는 EU reference laboratory가 제시한 과학적 검증 의견이 적합하다고 판단하면 승인 결정을 내리고, Annex IV에 따른 적합

선언서로 CE marking 이 부여된다. CS 가 없는 Class D (CDx 제외)는 CS 가 있는 Class D 의 절차에 추가로 Article 48 Section 6 에 따른 독립적 전문가 패널에 의한 새로운 성능 평가 협의 절차를 수행해야 한다. CDx 에 해당하는 Class D Annex IX 의 Chapters I, III 에 따른 품질관리시스템과 행정 규정에 관한 사항 및 Annex IX 의 Chapter II Section 5.2 에 따른 동반진단기기에 요구되는 기술문서를 제출하고, CA 또는 EMA (European Medicines Agency, 유럽 의약품청)에서 Annex IX Section 5.2 사항에 대한 협의를 거친 뒤, EU reference laboratory 의 검증과 독립적 전문가 패널의 협의 절차를 진행해야 적합성 승인을 받을 수 있다.^{44, 48, 49}

Class C, D 는 추가로 Annex X, XI 에 따른 절차를 선택할 수 있다.

Annex X (Type Examinations)는 형태 시험으로 제조업체가 제품에 대한 고정된 디자인을 가진 경우 이 절차를 주로 선택한다. NB 는 기술문서 및 수명 주기 절차 관련 사항 검토, 기기 생산량 예상에 따른 대표 샘플이 본 규정의 사항을 충족하는지 확인하고 인증한다.

Annex XI (Production Quality Assurance)는 생산품질보증으로 기기의 생산에 대한 품질 시스템 감사가 포함된다. 제조업체는 기기의 제조에 대해 승인된 품질 관리 시스템이 구현되는지 확인하고 최종 검증을 수행하며 이러한 과정에 대한 감시를 받는다.⁴⁹

1.3.4.2. GSPR (General Safety and Performance Requirements, 일반 안전 및 성능 요구사항)

Annex I 에 따른 일반 안전 및 성능 요구사항은 표 23 과 같다.^{44,45}

표 23. GSPR (General Safety and Performance Requirements, 일반 안전 및 성능 요구사항)

CHAPTER I. General Requirements (일반 요구사항)	
1	Safety and Performance (안전 및 성능)
2	Reduction of Risks (위험 감축)
3	Risk Management System (위험 관리 시스템)
4	Risk Control Measures and residual risks (위험 관리 조치 및 잔여 위험)
5	Eliminating or reducing risks related to use error. (사용 오류와 관련된 위험 제거 또는 감축)
6	Effects on device's lifetime (기기 수명 영향 요소)
7	Device designing, manufacturing and packaging (기기 설계, 제조, 포장)
8	Risk mitigation measures during normal use (정상 사용 시 잠재적 이익 대비 발생 위험 수준의 최소화)

CHAPTER II. Requirements regarding Performance, Design and Manufacture
(성능, 설계 및 제조 관련 요구사항)

- 9 Performance characteristics (성능 특성)
- 10 Chemical, physical, and biological properties (화학적, 물리적, 생물학적 특성)
- 11 Infection and microbial contamination (감염 및 미생물 오염)
- 12 Devices incorporating materials of biological origin. (생물학적 유래 물질을 포함하는 기기)
- 13 Construction of devices and interaction with their environment (기기 구성 및 환경과의 상호작용)
- 14 Devices with a measuring function (측정 기능이 있는 장치)
- 15 Protection against radiation (방사선에 대한 보호)
- 16 Electronic programmable systems (전자 프로그램 가능 장치)
- 17 Devices connected to or equipped with an energy source. (에너지원에 연결 또는 에너지원이 장착된 장치)
- 18 Protection against mechanical and thermal risks (기계적, 열적 위험에 대한 보호)
- 19 Protection against the risks posed by devices intended for self-testing or near-patient testing (자가 검사 또는 환자 근처 검사용 기기로 인한 위험에 대한 보호)

CHAPTER III. Requirements regarding information supplied with the device
(기기와 함께 제공되는 정보에 대한 요구사항)

- 20 Label and instructions for use (라벨 및 사용지침)
 - 20.1 General requirements regarding the information supplied by the manufacturer. (제조사 제공 정보에 대한 일반 요구사항)
 - 20.2 Information on the label (라벨 기재 정보)
 - 20.3 Information on the packaging which maintains the sterile condition of a device ('sterile packaging') (기기의 멸균 상태 유지용 포장 정보 ('멸균포장'))
 - 20.4 Information in the instructions for use (사용설명서 정보)
-

1.3.4.3. TD (Technical Documentation, 기술문서)

Annex II 에 명시된 기술문서 요구사항은 표 24 와 같다.^{44, 50}

표 24. IVDR 기술문서 제출 요구사항

Section 1. Device description and specification, including variants and accessories (기기 설명 및 사양(변형 및 액세서리 포함))
1. Product or trade name and general device description (intended purpose & user) (제품명 또는 상품명 및 일반 기기 설명 (사용 목적 및 사용자))
2. Basic UDI-DI (기본; UDI 시스템, 제품코드, 카탈로그 번호, 기타 추적 가능한 참조 정보로 식별되는 데이터 베이스 정보)
3. Intended purpose (e.g., automated, type of specimen(s)) (의도된 목적 (예: 자동화 여부, 대상 검체))
4. Description of the principle (작용 원리 설명)
5. Qualification of the product as a device (제품의 기기 적합 근거)
6. Risk class of the device and Classification rule (기기의 위험 등급 및 등급분류 규칙)
7. Components and Reactive ingredients (e.g., antibodies, antigens) (구성 성분 및 반응성 성분 (예: 항체, 항원))
8. Specimen collection and Transport materials (검체 수집 및 운송 재료 권장 사양)
9. (for automated assay) appropriate assay/instrument characteristics or dedicated instrumentation/assay ((자동분석기기의 경우) 적절한 검사/장비 특성 또는 전용 기기/검사)
10. Software (소프트웨어)
11. List of configurations/variants of the device (기기의 구성/변형 목록)
12. Accessories and device combinations (기기와 조합해 사용하는 액세서리 및 기타 제품)
13. Reference to previous and similar Generations of the Device (이전 또는 유사 세대의 참고기기)
Section 2. Information supplied by the manufacturer (제조사 제공 정보)
1. Label (e.g., single unit/sales/transport packaging) (라벨 정보 (예: 단일 구성/판매/운송 포장))
2. Instructions for use in the languages (언어별 사용설명서)
Section 3. Design and manufacturing information (설계 및 제조 정보)
1. Design Information (critical ingredients, subsystems, software, algorithm) (설계 정보(핵심 부품, 하위 시스템, 소프트웨어, 알고리즘))
2. Manufacturing Information (processes, identification of all sites) (제조 정보 (프로세스, 모든 현장 식별 정보))
Section 4. General Safety and Performance Requirements (일반 안전 및 성능 요구사항)

-
1. Requirements that apply to the device (기기 요구사항)
 2. Methods used to conformity with requirement (요구사항 준수 방법)
 3. Harmonised standards, CS or other solutions (조화 표준, 공통규격, 기타 해결책)
 4. Identity of documents (문서 식별 정보)
-

Section 5. Benefit-Risk Analysis and Risk Management
(이익-위험 분석 및 위험 관리)

1. Benefit-Risk analysis (이익-위험 분석)
 2. Risk Management (위험 관리)
-

Section 6. Product Verification and Validation (제품 검증 및 유효성 확인)

1. Specimen Type (검체 유형)
 2. Analytical Performance (e.g., accuracy, analytical sensitivity/specificity)
(분석적 성능(예: 정확도, 분석적 민감도/특이도))
 3. Clinical Performance, Performance Evaluation Report (on the Scientific Validity, the Clinical/Analytical Performance)
(임상적 성능, 성능 평가 보고서 (과학적 유효성, 임상적/분석적 성능))
 4. Stability (shelf-life, in-use/shipping stability)
(안정성(유통기한, 사용 중/배송 안정성))
 5. Software Verification and Validation (소프트웨어 검증 및 유효성 확인)
 6. Additional information required in specific cases (특별한 경우 요구되는 추가 정보)
-

1.3.5. 성능 평가 규정

Article 56 (Performance evaluation and clinical evidence)에 따른 성능 평가 및 임상적 근거는 제조업체가 의도한 목적에 따라 사용했을 때 기기가 안전하게 의도한 성능을 달성하는지 평가하는 데 적합할 만큼 충분한 수와 품질의 기기로 수행한 임상 데이터 및 성능 평가 결과로 정의된다. IVD의 적합성 입증 시 필요한 임상적 근거는 위험 등급이 높을수록 더 엄격한 수준으로 요구되며, 해당 의료 분야의 최신 기술에 따라 의도한 임상적 성능과 안전성이 달성되었음을 입증해야 한다. 성능 평가에 대한 요구사항은 CHAPTER VI (Clinical Evidence, Performance Evaluation and Performance Studies)의 Article 56~77 과 Annex I, II, III 및 VIII 에 명시되어 있다.

성능 평가는 제조업체가 기기의 의도한 목적에 대한 성능을 평가하는 절차이기 때문에 제조업체는 기기의 의도한 목적이 Annex I Section 20.4.1 에 명시된 요건을 충족하도록 제시해야 하며, 요구사항 외에도 가능한 모든 측면을 고려해 성능 평가를 수행하기 위한 접근방식을 결정할 수 있도록 해야 한다.^{44,51}

표 25. 기기의 의도한 목적에 요구되는 요소

Elements listed in Annex I 20.4.1
1. 검출 또는 측정 대상 물질
2. 기능 (예: 선별, 모니터링, 진단 또는 진단 보조, 예후, 예측, 동반 진단)
3. 제공하려는 정보
4. 자동화 여부
5. 정성, 정량 또는 반정량 여부
6. 검체 유형
7. 검사 대상군
8. (동반 진단인 경우)동반 진단 관련 의약품의 국제 일반명 (INN, International Nonproprietary Name)

1.3.5.1. 성능 평가 과정

유럽의 성능평가는 허가 시뿐만 아니라 품질 관리 시스템의 일부로서 IVD의 수명 주기 전반에 걸쳐 지속적으로 수행된다. 「 MDCG 2022-2, Guidance on general

principles of clinical evidence for In Vitro Diagnostic medical devices (IVDs)」에서는 시장 출시 전 적합성 평가를 위한 근거 데이터의 수집, 생성 및 문서화를 위한 임상적 근거에 대한 일반적 지침과 IVD의 수명주기 동안 업데이트 해야 하는 시판 후 성능 후속 조치, 시판 후 감시에 필요한 성능 평가에 관련된 원칙 사항을 설명한다. 이 지침에서는 Article 56 및 Annex XIII Part A Section 1에 의거한 일반적인 성능 평가의 원칙에 따른 성능 평가 과정을 4 단계로 설명한다.

Annex XIII에 따라 1 단계 Planning은 제조업체가 PEP (Performance evaluation plan, 성능 평가 계획서)를 수립 및 유지 관리해야 한다. PEP 작성은 기기의 의도된 목적, 특성 등에 따라 필요한 임상적 근거를 만들기 위한 접근 방식과 단계를 파악하기 위한 과정이다. 이를 통해 제조업체는 Annex I Sections 1~9에서 요구하는 안전, 위험, 성능(과학적 유효성, 분석적 및 임상적 성능) 및 안정성(기기 수명, 운송/보관 및 사용 중) 등에 관한 사항에 부합하도록 위험 관리 방법과 안전 및 성능을 위한 설계를 구상할 수 있다.

2 단계 Data Establishment는 성능 평가에 필요한 데이터를 수립하고 생성하는 과정으로 먼저 GSPR의 관련 사항 및 의도된 목적에 대한 적합성을 증명하기 위해 적합성 및 관련성 측면에서 활용 가능한 자료를 파악한다. 파악한 결과를 기반으로 적합성을 입증하기 위해 추가로 데이터가 필요한지 확인해 수립하고, 생성할 데이터로 해소되지 않는 문제점 등이 존재하는지 파악한다. 성능 평가를 통해 필요성이 수립된 과학적 유효성, 분석적 및 임상적 성능 데이터를 생성한다.

3 단계는 Analysis, conclusions and documentation으로 성능 평가를 수행한 과학적 유효성, 분석적 및 임상적 성능 데이터를 분석 및 문서화한다. 분석한 데이터를 평가하고 그에 대한 결론을 도출해 PER (Performance Evaluation Report, 성능 평가 보고서)를 작성한다. Class C, D인 경우 추가로 SSP (Summary of Safety and Performance, 안전성 및 성능 요약서)를 작성한다.

4 단계 Continuous monitoring and updates는 시판 후 관리 과정으로 제조업체는 PER, SSP (Class C, D인 경우) 및 기타 관련 문서(PSUR (Periodic Safety Update Report, 정기적 안전성 업데이트 보고서) 등)를 기기의 수명 주기 동안 업데이트하고, 지속적으로 최신 기술을 기반으로 한 평가를 수행해 PMPF (Post Market Performance Follow-up, 시판 후 성능 추적) 보고서를 제출해야 한다.⁵¹

1.3.5.2. 임상적 근거

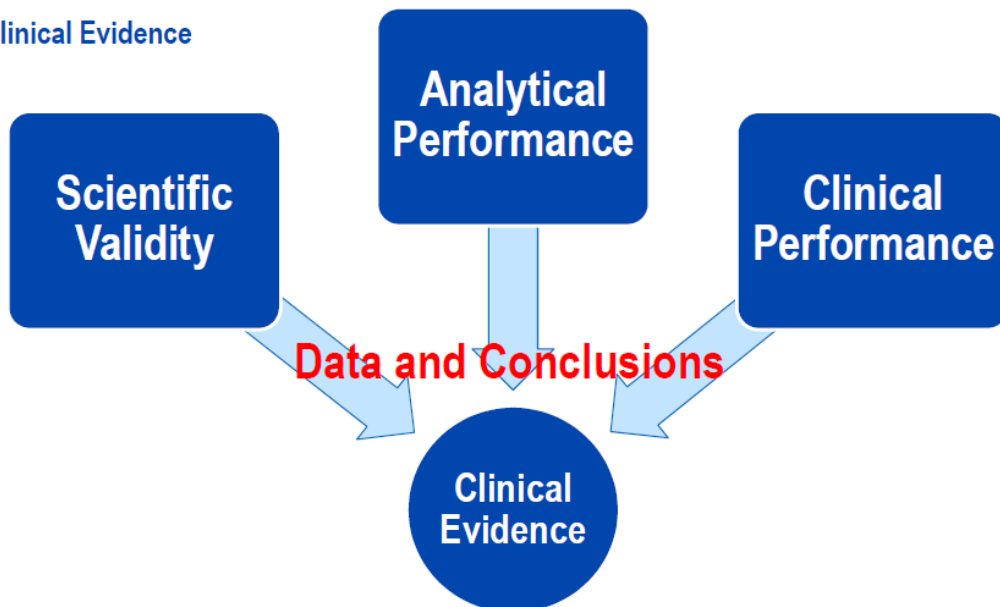
성능 평가 과정에서 필요한 임상적 근거는 과학적 유효성, 분석적 성능, 임상적 성능 3가지 요소로 구성되며, Article 2 Section 38, 40, 41 에 각 요소가 정의되어 있다. ‘과학적 유효성’은 IVD가 측정하고자 하는 분석물질 또는 마커가 타겟으로 하는 생리학적 상태 또는 임상적 상태와 관련성이 있음을 증명하는 것이다. ‘분석적 성능’은 IVD가 특정 분석물질을 정확하고 재현 가능하게 검출하거나 측정할 수 있는 능력이다. 이는 특정 병리적 상태와의 상관관계가 필요하지 않기 때문에 엄밀히 말해 기술적 성능이다. 사람에서 유래한 검체가 아닌 인공 샘플만으로도 분석 성능을 입증할 수 있고, 해당 항목으로는 정확성, 재현성, LoD, 분석적 특이성 등 측정값의 신뢰성을 보장하기 위한 모든 기술적 요소가 해당된다. ‘임상적 성능’은 대상 집단 및 의도된 사용자에 따라 특정 임상 조건이나 생리적/병리적 과정 또는 상태와 상관관계가 있는 결과를 산출하는 IVD의 성능이다.^{44,51}

Requirements regarding Performance Evaluations



Article 56 (3) – IVD Regulation

Clinical Evidence



출처: 「New EU-regulation for in vitro diagnostics」, TÜV SÜD Product Services GmbH, Interreg Stuttgart,

January 30th, 2018. 22p

그림 17. 성능 평가를 위한 임상적 근거의 구성 요소

1.3.5.3. Scientific Validity (과학적 유효성)

과학적 유효성은 최신 기술에 대한 고려를 전제로 기존 데이터를 활용해 입증할 수 있다. 분석물질과 임상적 또는 생리적 상태와의 연관성이 확립되어 있다면, 양적, 질적으로 충분한 과학적 유효성의 입증 증거를 확보할 수 있다. 기존 자료를 근거로 활용하기 위해 문헌 검토 또는 데이터를 검색할 때 제조업체는 체계적인 접근 방법에 따라 데이터를 식별해야 한다. 「MDCG 2022-2」 가이드스에서는 데이터 접근 방법의 권장사항으로 객관적이고 철저한 전략을 통해 관련된 모든 유리한 데이터와 불리한 데이터를 확인할 수 있도록 정보 검색 시작 전 프로토콜을 규정해 두고, 적절히 통합된 기준 또는 관점으로 여러 번 자료 수집을 수행하며, 검색 방법 평가, 결과 검증, 필요한 경우 검색 과정의 재현을 위해 적절한 문서화 절차를 보장하도록 규정하고 있다.

Annex XIII Section 1.2.1 에서 제시하는 입증 근거로 제시할 수 있는 기존 데이터는 표 26 과 같다.

표 26. 과학적 유효성 근거 자료 요건

과학적 유효성 근거로 증빙 가능한 자료
- 동일한 분석물질 또는 표지자를 측정하는 기기의 과학적 유효성에 대한 정보
- (peer-review 된)과학 문헌
- 관련 전문 협회의 합의된 전문가 의견서/입장문
- 개념 증명 연구 결과
- 임상적 성능 시험 결과(SSP 등)

IVD 와 관련성 있는 기존 자료가 없거나, 과학적 유효성을 입증하기에 불충분한 경우 또는 고도의 신규성(새로운 분석물질 또는 새로운 의도된 목적 등)이 있는 경우에는 과학적 근거를 제시하기 위해 새로운 자료 또는 추가적인 자료를 만들어 제출해야 한다. 새로운 생성 근거로는 임상적 성능 시험 수행 자료나 기타 시험(분석적 성능 시험 또는 PMFP 시험)자료를 사용할 수 있다. 근거 자료의 수집 또는 생성 완료 후 제조업체는 데이터를 평가 및 분석해 과학적 유효성 보고서를 작성한다.^{44,51}

1.3.5.4. Analytical Performance (분석적 성능)

GSPR 의 요구사항 중 성능 특성은 IVD 의 분석적 특징과 연관되며, 기존의 데이터 제시 또는 새로운 데이터 생성을 통해 증명한다. 새로운 데이터를 생성해 증명하는 분석적 성능은 반드시 성능 시험의 수행을 통해 얻은 근거자료로만 입증 가능하고, 일상적으로 수행된 진단 검사를 통해 얻은 데이터는 입증이 아닌 뒷받침할 수 있는 근거로만 간주된다. 제조업체는 분석적 성능을 IVD 의 의도된 목적에 명시된 다양한 검체 유형과 검체 채취 조건 등의 사항에 따라 평가하고 입증해야 한다. 필요한 경우 분석적 성능 항목으로 안정성을 보장하기 위한 검체 저장 및 운송 조건이나 분석 방법에 따라 필요한 검체 수집, 저장, 분석 기간, 온도 제한, 권장 동결/해동 횟수 등에 대한 정보가 포함될 수 있다.

IVD 의 분석적 성능 지표는 일반적으로 IVD 간 유사하거나 동일하다고 간주되지만, 분석 기술이나 의도된 사용 환경에 따라 달라질 수 있다. 따라서 IVDR Annex I Section 9.1 와 Annex II Section 6.1 에 명시된 분석적 성능 평가 항목은 항상 모든 항목이 적용되는 것이 아닌 사례별 예외가 있을 수 있으나, 예외 시 그 사유가 명확하게 설명 및 정당화되어야 한다.^{44,51}

표 27. 분석적 성능 평가 항목

Analytical performance indicators
- analytical sensitivity (limits of blank (LoB), limits of detection (LoD), limits of quantitation (LoQ))
- analytical specificity (알려져 있는 관련(시료 또는 시약 내) 내인성 및 외인성 물질의 간섭, 교차 반응의 통제를 위한 적절한 기준 결정 포함)
- accuracy
a) trueness (bias)
b) precision (intermediate precision, repeatability, reproducibility)
- measuring interval/range (LoQ를 하한으로, linearity를 상한으로 설정)
- linearity
- instrument comparison
- cut-off value(s)
- carryover and cross contamination
- use environment
- stability

1.3.5.5. Clinical Performance (임상적 성능)

임상적 성능 평가 시험은 체외진단의료기기의 분류에 관계없이 「ISO 20916:2019 (en) In vitro diagnostic medical devices — Clinical performance studies using specimens from human subjects — Good study practice」와 같이 인체 유래 시료를 사용한 임상적 성능 평가 분야의 정립된 국제 지침을 준수하여 수행되어야 한다. Annex XIII Section 2.3.2에 따라 임상적 성능 시험은 항상 잠재적 위험과 윤리적 요건을 고려하며, 적용되는 모든 법률과 규제 요건을 준수해 시험을 통해 임상적 증거를 제시할 수 있도록 설계되어야 한다. CPSP (Clinical Performance Study Plan, 임상적 성능 시험 계획서)는 이런 요건을 고려한 임상시험의 근거, 목표, 설계, 제안된 분석, 방법론, 모니터링 수행 및 기록 보관 등에 대한 사항을 명시하도록 작성해야 한다. CPSP는 Annex XIII Part A Section 2.3.2.와 「ISO 20916:2019」, 「EN 13612:2002 Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices」에 명시된 세부사항을 참조해 작성할 수 있다.

제조업체는 IVD가 의도된 목적, 대상 집단, 사용 조건, 사용 및 작동 환경, 모든 의도된 사용자 그룹에 대해 시험을 거쳐 임상적으로 관련된 결과를 얻을 수 있음을 입증해야 한다. 비멸균 검체 용기, 현미경용 슬라이드, 범용성 시약 등의 기기는 정당한 사유가 제시되는 경우 Article 2 Section 39에 따른 기기의 성능을 증명하기 위한 임상적 성능 보고서를 제출하지 않을 수 있다. 그 외에는 예외 사유가 정당하게 제시되지 않는 한 임상적 성능을 증명하기 위한 평가 자료를 제출해야 한다. 임상적 성능의 입증 근거로 제시할 수 있는 자료는 표 28과 같다.^{44,51,52}

표 28. 임상적 성능 근거 자료 요건

임상적 성능 근거로 증빙 가능한 자료
- (peer review 된) 과학 문헌 데이터
- 임상적으로 수행된 진단 검사를 통해 얻은 발표된 데이터
- 임상적 성능 시험 데이터
- 기타 임상 성능 데이터

임상적 성능 평가는 통계적 관련성(신뢰구간 및 의도된 목적과 관련된 결과의 신뢰성에 대한 영향 요소의 해석 등)을 중점적으로 고려해 수행해야 한다. 특정 기기의 특

성으로 인해 임상적 데이터를 근거로 한 GSPR 적합성 평가가 적합하지 않다고 판단되어도 성능 평가는 요구되고, PEP 와 PER 에 그에 대한 해명을 문서화하여 제출해야 한다.

임상적 성능을 평가하기 위한 지표는 기기의 의도된 목적과 제조업체가 제시하는 성능 수준에 따라 달라진다. 「MDCG 2022-2」에 제시된 임상적 성능을 평가하는 예시 항목은 표 29 과 같다.⁵¹

표 29. 임상적 성능 평가 항목

임상적 성능 지표
- diagnostic sensitivity
- diagnostic specificity
- positive predictive value
- negative predictive value
- number needed to treat/diagnose (한 사람에게 미치는 영향을 판단하기 위해 치료/진단해야 하는 평균 환자 수)
- number needed to harm/misdiagnose (한 환자에게 미치는 악영향을 판단하기 위해 진단/치료해야 하는 환자 수)
- positive likelihood ratio
- negative likelihood ratio
- odds ratio
- usability / user interface

이 외에도 제조업체는 의도된 사용 환경에서 IVD의 임상적 성능 특성을 입증하기 위해 적용할 기타 변수를 결정해 임상적 성능 시험 보고서에 포함시킬 수 있다. 시험을 통해 얻은 결과 데이터는 Annex XIII Section 2.3.3. 에 따라 CPSR (clinical performance study report, 임상적 성능 시험 보고서)를 작성해 성능 평가 절차에 활용된다.

「MDCG 2022-2」 Appendix II 에 기기의 등급에 따라 성능평가 자료를 포함하여 제출해야 하는 보고서 및 업데이트가 필요한 주기를 정리한 표가 제시되어 있다. (표 30)⁵¹

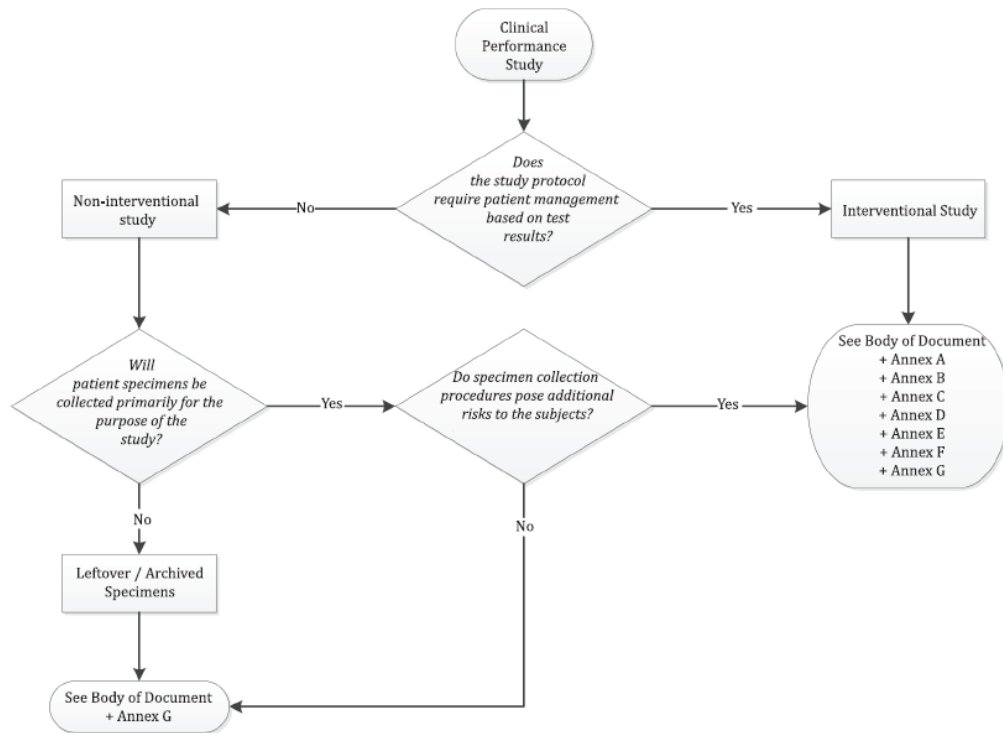
표 30. 등급별 시판 후 감시를 위한 보고서의 업데이트 주기

등급	문서	업데이트 주기	관련 조항
All	Performance Evaluation and associated documentation	Throughout the life cycle of the device. From implementation of the manufacturer's Post Market Performance Follow up (PMPF) plan in accordance with Part B of Annex XIII and the post-market surveillance plan referred to in Article 79 Continuously through product's lifetime based on input from PMS and PMPF for all classes.	Article 56 (6)
	Post Market Surveillance Plan	As necessary	Article 79
	Post-Market Performance Follow-Up (PMPF)	Continuously through product's lifetime based on input from post market surveillance plan (Annex III) As necessary, unless specific justification is given.	Annex XIII Part B
A&B	Performance Evaluation Report	Continuously through product's lifetime based on input from PMS and PMPF for all classes. As necessary and as defined in the PMS plan	Article 56 (6)
	Post Market Surveillance Report	When necessary and made available to the notified body and the competent authority upon request	Article 80
C&D	Performance Evaluation Report	As necessary and at least annually	Article 56 (6)
	Periodic Safety Update Report (PSUR)	At least annually	Article 81 (1)
	Summary of Safety and Performance (SSP)	As soon as possible, where necessary	Article 29 Article 56 (6)

1.3.5.6. ISO 20916:2019

「ISO 20916:2019 (en) In vitro diagnostic medical devices — Clinical performance studies using specimens from human subjects — Good study practice」은 국제표준지침으로서 인체에서 채취한 검체를 대상으로 체외진단의료기기의 임상적 성능 및 안전성을 평가하기 위해 수행하는 임상 성능 시험에 필요한 시험의 설계, 계획, 수행, 기록 및 보고에 대한 기준을 제시한다.

그림 18의 흐름도로 「ISO 20916:2019」가 규정한 CPSP, CPSR 작성사항, 임상적 성능 시험 실시 중 각 주체의 역할, 시험 개시 및 종료 절차 등 임상적 성능 시험 수행 과정에서 이 지침을 참고하여 작성할 수 있는 문서를 제시하고 있다.⁵²



출처: 「ISO 20916:2019 (en) In vitro diagnostic medical devices — Clinical performance studies using specimens from human subjects — Good study practice」, Figure 1 – Clinical performance study flow chart, 2019. 05. vii p

그림 18. ISO 20916:2019의 임상적 성능 시험 흐름도

표 31. ISO 20916:2019 부록

부록	제목
Annex A	Additional general requirements for certain studies
Annex B	Clinical performance study protocol (CPSP)
Annex C	Investigator brochure
Annex D	Clinical performance study report
Annex E	Communication with the ethics committee
Annex F	Informed consent
Annex G	Adverse event categorization
Annex H	Good clinical performance study documentation
Annex I	Auditing

「ISO 20916:2019」는 임상적 성능 시험 설계 시 다음 사항을 고려하여 시험 방법을 선택하도록 제시한다.⁵²

표 32. 임상적 성능 시험 설계 고려사항

Considerations
a) 시험 목적
b) 위험성 평가 결과
c) 사용 목적
1) 시험 목적(예: 진단, 스크리닝, 모니터링)
2) 대상 인구(예: 연령, 인종, 성별, 지역, 임상 상태, 치료 상태)
3) 검체 유형(예: 혈청, 혈장, 소변, 전혈)
4) 의도된 사용자/운영자(검사를 수행하는 사람, 예: 일반인)
d) 검체/시료 취급 및 보관 조건(예: 검체는 냉동 보관할 수 없음)
e) 샘플 크기 추정치 및 계획된 통계 분석에 대한 설명
f) 검체의 품질, 가용성 및 접근성(예: 남은 검체의 수가 제한되어 있음)
g) 검사 장소(예: 현장 진료 환경, 중앙 실험실)
h) 의도된 사용 환경의 환경 조건
i) 확립된 분석적 성능 특성(예: 정밀도, 간섭, 측정 간격(범위), 컷오프, 검출 한계, 정량화 한계);
j) 의도된 임상 성능 특성(예: 민감도, 특이도, 양성 예측값, 음성 예측값, 참조 구간,

컷오프)

- k) 임상적/생리적 또는 병리학적 상태의 유병률
 - l) 기술 및/또는 임상적 사용의 참신성(예: 관련 이전 경험)
 - m) 피험자의 임상 상태를 확립하기 위한 적절한 방법의 가용성
 - n) 품질 관리 자료의 가용성
 - o) 편향성을 피하기 위한 메커니즘
-

1.3.5.7. CPSP (Clinical Performance Study Plan, 임상적 성능 시험 계획서)

Article 68 (Conduct of a performance study)는 성능 시험 수행 시 승인된 성능 시험 계획을 준수하고, 피험자 보호 및 데이터의 신뢰성을 위해 모니터링을 수행하며, 시험 정보에 대한 기록, 보관 및 보호 조치, 현장 점검, 비상 상황 발생 시 대응 절차를 수립하여 시험을 진행하도록 규정한다.

CPSP (Clinical Performance Study Plan, 임상적 성능 시험 계획서)는 성능 시험의 수행 전 해당 시험이 진행되는 국가의 규제 당국 및 윤리 위원회의 승인을 받아야 하는 시험 계획서다. CPSP 작성 시에는 관련 규제 및 윤리적 요건 하에 피험자, 사용자 및 기타 관계자의 권리, 건강 및 안전을 위한 모든 예방 조치를 취하고, 검증된 과학적 원리를 적용하며, 이해관계의 충돌이 불가피한 경우 적절하게 문서화 및 정당화하여 공개해야 한다는 원칙을 따라야 한다.

CPSP 에 포함되어야 하는 사항은 Annex XIII Part A Section 2.3.2.에 규정되어 있고, 각 사항의 구성 요소 및 설명과 작성 양식이 「ISO 20916:2019」의 5.5.3 Contents of the CPSP 와 Annex B, F, G 에 제시되어 있다.^{44,51,52}

표 33. 「ISO 20916:2019」의 Contents of the CPSP

CPSP 작성 항목
1. Identification of the clinical performance study protocol (CPSP 식별 정보)
2. Identification and description of the IVD medical device under investigation (평가 대상 기기의 식별 정보 및 설명)
3. Sponsor (의뢰자)
4. Study site(s) (시험 기관)

-
5. Overall synopsis of the clinical performance study (임상적 성능 시험의 전체 개요)
 6. Objectives of the clinical performance study (임상적 성능 시험 목적)
 7. IVD medical device under investigation and comparator(s) (평가 기기 및 비교 기기)
 8. Specimens and when applicable, subjects providing specimens (검체, 해당되는 경우 검체 제공 피험자)
 9. Procedures (평가 절차)
 10. Monitoring plan (모니터링 계획)
 11. Data management (데이터 관리)
 12. Statistical considerations (통계적 고려사항)
 13. Amendments to the CPSP (CPSP 개정안)
 14. Deviations from clinical performance study protocol (CPSP 이탈 사항)
 15. Accountability of IVD medical devices under investigation (평가 기기에 대한 책임)
 16. Statements of conformity (적합성 성명서)
 17. Informed consent process (사전 동의 절차)
 18. Adverse events, adverse device effects and device deficiencies
(부작용 발생, 기기 부작용 및 기기 결함)
 19. Bibliography (참고문헌)
-

1.3.5.8. 시험 수행

임상적 성능 시험 수행 기간동안 CPSP 를 준수할 수 있도록 「ISO 20916:2019」 Section 7.2 (Responsibilities of the sponsor)에 의뢰자의 책임 사항이 명시되어 있다. (표 34)⁵²

표 34. 「ISO 20916:2019」 의 Responsibilities of the sponsor

의뢰자 책임 사항

- a) 임상적 성능 시험에서 평가 중인 IVD 기기에 대한 책임
 - b) CPSP 작성 원칙의 준수 여부 검토 메커니즘 구축
 - c) 윤리위원회, 규제당국 및 모든 시험 관계자와의 서신 문서화
 - d) 모니터링 계획에 따른 모니터링 실시 여부
-

-
- e) 모니터링 보고서 검토 및 후속 조치
 - f) 적합성 확보를 위한 신속한 조치
 - g) (해당되는 경우) 안전성 요약서, 이탈 사항 또는 시험자 변경 사항 등 진행 보고서 검토 및 윤리위원회, 규제당국 제출
 - h) 의뢰자 책임을 보장하기 위한 메커니즘(예: 보험) 확보
 - i) 표준 치료를 위한 시험 검체의 무결성 유지
-

시험 수행 중 실시하는 모니터링 시 확인해야 할 사항으로는 평가 중인 체외진단 의료기기 및 검체의 적절한 보관 및 정확한 프로세스를 준수한 사용 여부, 필요 시 피험자로부터 사전 동의서 취득 여부, 시험기록 및 CPSP와의 부적합 사항에 대한 기록의 문서화 및 보관, 이상반응 보고, 필요한 시정 및 예방조치의 시행 여부 등이 명시되어 있다.

모니터링 완료 후에는 방문날짜, 시험기관, 모니터 요원 및 접촉한 시험관계자 이름을 포함하여 모니터링 시 확인한 필요 조치사항의 완료 여부, 발견 사항, 결론 및 적합성 충족을 위해 필요한 권장 조치, 검토 및 관찰한 사항에 대한 요약 결과를 보고하도록 한다.

또한, 시험 수행 기간 동안 데이터의 기밀성 유지를 위해 피험자 정보의 보호조치, 데이터 접근 규제 및 공개 시 해당 기록의 문서화와 같은 사항을 준수해야 한다.⁵²

1.3.5.9. CPSR (Clinical performance study report, 임상적 성능 시험 보고서)

시험 종료 후에는 Annex XIII Part A Section 2.3.3. 에 따라 임상적 성능 연구 프로토콜, 부정적인 결과를 포함한 임상적 성능 시험의 결과 및 결론에 대한 문서화된 정보를 포함하여 CPSR (Clinical performance study report, 임상적 성능 시험 보고서)를 작성한다. 결과와 결론은 투명하고 편향 없이 임상적 관련성이 있어야 하고, 다른 문서를 참조하지 않고 해당 보고서만으로 시험과 독립적인 자가 이해할 수 있을 만큼 충분한 정보를 제공해야 한다. 「ISO 20916:2019」 Section 8.2 CPSR 에 명시된 구체적 작성 요건은 표 35 와 같다.^{44,52}

표 35. 「ISO 20916:2019」의 Contents of the CPSR

Contents of the CPSR	
1.	Written form (including electronic or hard copy) (서면 형식)
2.	Title page (시험 식별 정보가 포함된 제목)
3.	Table of contents (목차)
4.	Description of the IVD medical device under investigation (시험 기기에 대한 설명)
5.	Summary of or a reference to the CPSP (CPSP 개정안, 최신본의 요약)
6.	Results (시험 결과 분석 및 시험 수행 조치 사항 기록)
7.	Conclusions (결과 평가, 위험 발생 피험자 조치)
8.	List of abbreviated terms (용어 및 약어 정의)
9.	Section on ethics (IRB 검토 확인서 및 관련 IRB 목록)
10.	Overview of the administrative structure (시험 수행 조직, 관계자, 이해 상충)

2. 임상적 성능시험 수행

1.1. 한국 체외진단의료기기 규정에서 조사한 국내 규정에 따른 임상적 성능시험의 예시로 3 등급 체외진단의료기기 “HISCL PIVKA-II Assay Kit”의 임상적 성능시험을 수행했다.

2.1. 임상적 성능시험 계획서 작성

「체외진단의료기기 임상적 성능시험 계획승인에 관한 규정」 제 3 조제 1 항에 따라 임상적 성능시험 계획서에 요구되는 사항을 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인(민원인 안내서)」을 참고해 작성했다.

2.1.1. 임상적 성능시험의 제목

임상적 성능시험용 체외진단의료기기인 “HISCL PIVKA-II Assay Kit”의 성능인 ‘혈청 내 PIVKA-II 를 CLEIA 법으로 검출’과 시험의 목적인 “HISCL PIVKA-II Assay Kit”의 임상적 유효성 평가와 “Lumipulse G PIVKA-II”와의 비교평가, 시험 디자인인 단일기관, 무작위 배정, 후향적 시험임을 구체적으로 명시했다.

2.1.2. 임상적 성능시험기관의 명칭 및 소재지

2.1.3. 임상적 성능시험의 책임자·담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

2.1.4. 임상적 성능시험용 체외진단의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

2.1.5. 임상적 성능시험을 하려는 자의 성명 및 주소

2~5 번 항목의 임상적 성능시험기관과 관계자 정보는 가이드라인의 양식과 동일하게 표에 해당 정보를 기재했다. 임상적 성능시험기관인 서울아산병원의 명칭, 소재지, 전화번호와 임상적 성능시험과 관련된 책임자, 공동연구자, 임상적 성능시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명, 소속, 전공, 직위, 전화번호, 임상적 성능시험 의뢰자의 회사명, 대표, 소재지, 전화번호 및 모니터 요원의 회사명, 성명, 소재지, 전화번호를 기입했다.

2.1.6. 임상적 성능시험의 목적 및 배경

2.1.6.1 임상적 성능시험의 목적

임상적 성능시험용 체외진단의료기기 “HISCL PIVKA-II assay kit”의 사용 목적인 PIVKA-II 검사를 통한 간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC) 진단의 도움으로 선별 검사 또는 재발 확인에 활용되는 체외진단의료기기의 유효성을 증명하기 위해 HISCL PIVKA-II assay kit의 분석적, 임상적 성능을 평가한다는 연구의 목적을 설명하고, 구체적인 평가 항목으로 ‘기허가 체외진단의료기기와의 상관성(correlation) 평가’와 ‘정상인, 적응증에 대한 expected value 확인’을 기재했다.

2.1.6.2 임상적 성능시험의 배경

PIVKA-II 검사의 대상 질환인 간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC)과 관련하여 국내 간암에 의한 사망률을 보여주는 통계청 자료, 논문을 근거로 한 간암의 원인, 대한간암학회의 「2014년 간세포암종 진료 가이드라인」에 따른 간암 진단 시의 PIVKA-II 검사 활용을 기술했다. 추가적으로 측정물질인 PIVKA-II에 대한 설명과 PIVKA-II의 표준 검사 방법인 수기 면역 측정법의 프로토콜, 국내에서 사용되는 PIVKA-II 측정 시약의 목록을 기재하여 기허가 제품과 같은 검사 원리가 적용되는 “HISCL PIVKA-II assay kit”의 유효성 증명을 위한 비교평가가 임상적 성능시험의 목적이 됨을 설명했다.

2.1.7. 임상적 성능시험용 체외진단의료기기의 개요

2.1.7.1 품목명 [등급]

2.1.7.2 모델명

2.1.7.3 제조원

1. 제조의뢰자
2. 제조자

2.1.7.4 사용목적

HISCL PIVKA-II Assay Kit의 해당하는 품목명과 등급인 중앙표지자면역검사시약 [3], 모델명에 HISCL PIVKA-II Assay Kit, 제조원에 제조의뢰자와 제조업체명을 기입하고, 사용 목적에 대상 검체의 종류와 검사항목인 사람 혈청의 PIVKA-II의 농도, 측정원리인 화학발광효소면역분석법(CLEIA), 대상 질환인 간세포암(HCC)을 포함하도록 작성했다.

2.1.8. 임상적 성능시험 대상자의 선정기준, 제외기준, 인원 및 그 근거

2.1.8.1 선정기준

- 1) 검체 제공자의 선정 기준
- 2) 검체의 양성/음성
- 3) 검체 자체 선정기준

2.1.8.2 제외기준

- 1) 검체 제공자의 제외기준
- 2) 검체 자체의 제외 기준

2.1.8.3 검체 수 및 산출근거

1. 검체 수
2. 산출근거

서울아산병원에서 PIVKA-II 검사에 사용하고 있는 체외진단시약 ‘Lumipulse G PIVKA-II’로 PIVKA-II 를 측정하고 남은 잔여 검체(혈청) 중에서 18 세에서 75 세 사이의 성인 남녀를 가능한 비슷한 수의 비율로 수집할 수 있도록 선별하고, 검체의 PIVKA-II 결과치가 측정범위(5 – 75,000 mAU/mL) 내에 고루 분포하도록 검체 선정 기준을 정했다.

양성 검체는 서울아산병원에서 간세포암 및 간질환(B 형 간염, C 형 간염, 간경화)을 진단받은 사람의 Lumipulse G PIVKA-II 시약으로 PIVKA-II 를 측정한 검체를, 음성 검체는 서울아산병원에서 건강검진을 받은 사람 중 cholesterol, TP, LDL-C, AST, ALT, glucose, creatine, WBC, RBC, Hb, Hct, Platelet, B 형간염, A 형간염, C 형간염 검사 결과가 서울아산병원의 진단 기준으로 정상이며 PIVKA-II 검사 결과가 정상인 사람의 검체를 선정해 수집 대상으로 정했다.

제외기준은 선정기준의 범위 외에 해당하는 경우로 정했고, 추가로 수집 대상 검체 중 검체 수집 시 냉장(2~8°C) 혹은 냉동(-20°C 이하) 보관되지 않고 검체량이 최소요구량인 160 μ l 이하인 검체, 항응고제 등 부적절한 용기나 보존제에 채취된 검체, 육안상 용혈되거나 지방성이 있어 탁한 검체를 제외하도록 검체 자체의 제외기준을 정했다.

검체 수는 위 선정기준에 모두 해당하는 PIVKA-II 검사를 수행한 양성 환자 중 무작위로 선정한 잔여 검체와 음성 검체 기준에 따라 정상 범위에 해당하는 건강검진 잔여 검체를 산출 근거에 기반해 정한 검체 수만큼 수집하는 것으로 정했다.

표 36. 수집 목표 검체 수

대상 검체 종류	환자 상태	시험 검체 수
무작위 선정	PIVKA-II 검사가 의뢰된 환자 검체의 잔여검체	380
음성	정상인 남, 녀 각각 120 검체	240
총 검체 수		620

검체 수 산출근거로 간질환 환자를 대상으로 PIVKA-II 측정의 효용성을 평가한 “혈청 PIVKA-II 측정을 위한 개선된 효소면역측정법의 효용성 평가” 연구 논문과 AFP와 PIVKA-II 의 HCC 진단능을 평가한 “Diagnostic performance of tumor markers AFP and PIVKA-II in Chinese hepatocellular carcinoma patients” 연구 논문을 참고하였다. 각 논문에서 사용한 검체 수가 간질환 환자 389 개, 간세포암 환자 132 개임을 참고해 만성간질환자 검체 380 개는 충분한 수라고 판단했다. 따라서 만성간질환자의 검체 중 무작위로 선정된 380 개 검체, 정상인 남, 녀 각각 120 명의 검체(합 240 개), 총 620 개를 검체 수집 목표 수로 선정했다.

2.1.9. 임상적 성능시험 기간

임상적 성능시험심사위원회(IRB) 승인일로부터 수행기간

- 검체 선정 및 시험 전 준비 기간
- 임상적 성능시험 수행 기간
- 분석 및 통계처리 기간
- 결과보고서 작성 기간

표 37. 임상적 성능시험 총 수행 기간

시험기간 (개월)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
검체 선정, 준비											
임상적 성능 시험 수행											
분석, 통계 처리											

결과보고서 작성											
-------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

임상적 성능시험심사위원회(IRB) 승인일로부터의 총 수행 기간(수개월/수년)과 임상관찰, 시험수행, 결과분석, 통계처리, 결과보고서 작성에 필요한 각각의 기간을 정하고 기재했다. 가이드라인의 예시와 같이 전체적인 진행계획을 확인할 수 있는 표 37 을 작성하였다.

2.1.10. 임상적 성능시험 방법

2.1.10.1 임상적 성능시험 설계

- 1) 잔여 검체 확인
- 2) 가명화, 단일 눈가림/무작위 배정
- 3) 시험시약 시험 실시
- 4) 결과 정리 및 통계 처리
- 5) 결과 보고서 작성

2.1.10.2 임상적 성능시험 검체

- 1) 검체 종류
- 2) 검체 보관
- 3) 검체 선별
- 4) 검체 가명화 및 무작위 배정

2.1.10.3 임상적 성능시험 방법

- 1) 시험시약(HISCL PIVKA-II Assay Kit) 시험 방법
- 2) 대조시약(Lumipulse PIVKA-II) 시험 방법

임상적 성능시험 설계 항목에는 시험 제목에서 밝힌 바와 같이 “HISCL PIVKA-II Assay Kit”의 임상적 유효성을 평가하는 후향적 확증 임상적 성능시험을 진행하기 위해 무작위배정, 단일 눈가림 방법으로 진행함을 다시 언급하고, 잔여 검체 확인에 사용된 대조 시약 및 측정 장비의 정보를 기재했다. 검체의 가명화, 단일 눈가림/무작위 배정을 위해 본 연구와 이해관계가 없는 자가 검체 정보를 고유식별코드로 대체하여 시험 담당자에게 전달함과 검체 제공자의 정보 보관 및 보안 조치를 기술했다. 시험 시약

평가에 필요한 시약과 장비의 정보와 시험 후 결과의 정리 및 통계처리, 결과보고서 작성 시의 데이터 처리 방침에 대해 기술하고 전체 시험과정을 나타내는 flowchart 를 첨부했다.

임상적 성능시험 검체 항목에는 수집하는 검체의 종류, 검체의 전 처리 방법과 수집 후 보관 조건에 대해 기재했다. 검체의 선별 방법은 8 번 항목에서 기술한 선정기준 및 제외기준을 따르고, 검체 가명화를 위한 고유식별코드 부여 방식을 설명했다.

임상적 성능시험 방법 항목에는 시험 시약과 대조 시약의 사용설명서의 내용을 인용하여 검사 수행 시 해당 시약을 사용하기 위한 시험 장비와 시약의 검사원리, 각 시약과 소모품의 유효기간과 보관조건, 사용 방법 및 측정절차와 분석과정을 관련 논문을 참고하여 상세히 기술했다.

2.1.11. 임상적 성능시험의 관찰항목·임상검사 항목 및 관찰 검사 방법

관찰검사 방법 항목은 시험의 수행과정에서 단계별로 확인해야 할 사항을 표로 정리했다. 검체 상태는 수집한 검체를 검사에 사용하기 전 확인하는 육안상 이상 여부, 가명화 및 식별코드 표기, 보관조건 준수와 같은 사항을 기록했다. 시험 시약은 시약의 유효기간, 표시 상태, 가능 test 수 및 재고 관찰에 대한 사항을 기재하고, 시험 방법에 장비의 정확성 및 재현성 유지 상태, 정도관리 여부를 확인하도록 작성했다.

임상적 성능시험 항목 및 관찰 항목은 임상적 유효성 평가와 비교평가를 위해 “HISCL PIVKA-II Assay Kit”의 정밀도와 측정가능범위 내에서의 직선성, “HISCL PIVKA-II Assay Kit”, “Lumipulse G PIVKA-II” 각각의 양성/음성 검체 결과 비교를 통한 상관성과 Expected value 를 확인하도록 기재했다.

2.1.12. 임상적 성능시험의 중지·탈락 기준 및 중지·탈락 기준 처리방법

1.1 중지 기준

1.2 탈락기준 및 처리방법

1) 탈락 기준

2) 탈락 처리방법

본 임상적 성능시험은 검사가 완료된 잔여 검체를 사용하여 수행하기 때문에 중지 기준에 피험자 보호 또는 탈락에 의한 시험 중지는 없을 것으로 간주했다.

탈락 기준은 가이드라인에 제시된 5개 항목 중 ‘샘플이 오염된 경우’를 제외한 4개 항목을 동일하게 기재했다. 탈락 처리 역시 가이드라인을 따라 탈락된 검체는 통계처리에서 제외하고, 탈락 사유, 이상사례 등의 사항을 결과보고서와 증례기록서에 기재할 것을 명시했다.

2.1.13. 임상적 성능시험의 유효성 평가 기준·방법 및 해석방법

11번 임상적 성능시험 관찰 항목에 기재한 정밀도, 직선성, 기허가 제품과의 상관성, Expected value 4가지 항목에 대한 각 사항별 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 가이드라인을 참고해 평가 프로토콜과 판정 기준을 명시했다.

정밀도(precision)는 저/고농도 정도관리물질(각 range 50-76, 225-337mAU/mL)과 cut-off 값인 40mAU/mL에 가까운 농도가 되도록 희석한 양성 검체(range 32-48mAU/mL)를 평가에 사용한다. 평가방법은 CLSI EP 05-A3 (Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures)을 참고해 20일간 하루 2번 검사(오전/오후, 가능한 2시간 이상 간격), 검사 시마다 2회 반복 측정하고, 측정 결과로 산출한 총 정밀도(total precision)와 수행 내 정밀도(within-run precision) CV가 10% 이내인지를 평가 기준으로 정했다.

직선성(linearity)은 측정 가능 범위(5-75,000mAU/mL) 전반의 직선성을 확인하기 위해 환자 검체 중 측정 가능 범위의 상/하한치에 근접하는 농도의 검체를 선정해 평가하도록 했다. 직선성 평가 가이드라인 CLSI EP 06-A (Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach)를 참고해 5단계의 농도물질을 제조하기 위해 저농도 검체와 고농도 검체를 4:0, 3:1, 2:2, 1:3, 0:4의 부피 비로 혼합해 사용한다. 5단계 농도물질을 각 4회씩 반복 측정한 평균값으로 회귀방정식을 구해 결정계수가 허용기준을 만족하는지($r^2 \geq 0.95$), 기울기와 y 절편의 95% 신뢰구간이 각각 1과 0을 포함하는지를 평가 기준으로 정했다.

상관성(comparison) 평가 검체는 8번 항목에서 정한 검체의 선정기준과 검체 수에 따라 수집한 정상인과 환자군 검체 전체를 사용해 시험 시약인 HISCL PIVKA-II Assay Kit와 대조 시약 Lumipulse G PIVKA-II으로 각각 한 번씩 측정한다. 식약처에서 발간한 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인(민원인 안내서)」의 임상적 성능시험 결과보고서 예시에 작성된 사항을 참고하여 correlation coefficient($r \geq 0.95$)을 평가 기준으로 정했다.

Expected value 평가는 시험대상 검체의 clinical status 정보를 확인해 건강인과 간 질환군 별(간세포암, B 형 간염, C 형 간염, 간경화)로 분류하고 상관성 평가를 위해 측정된 결과로 표 38 의 값을 도출한다.

표 38. Clinical status 에 따른 PIVKA-II 평가표 예시

Subject	n	Mean (mAU/mL)	Min (mAU/mL)	Max (mAU/mL)	Central 95% (mAU/mL)	
					Lower limit	Upper limit
건강검진						
간세포암						
B 형 간염						

대조시약과의 일치율도 건강검진과 간 질환군 별로 구분해 시험시약과 대조시약의 cut-off 인 40mAU/mL 을 기준으로 평가한다.

표 39. 대조시약과 일치율 평가표 예시

Subject	건강검진	간세포암
n		
일치율(%)		
Lumipulse		

2.1.14. 통계분석

시험 결과 분석에 사용한 프로그램명 EP Evaluator Release 10 (Data Innovation LLC, South Burlington, VT, USA)과 통계 분석 시에 적용되는 분석방법론적 사항으로서 두 군 사이의 모수 비교는 독립 T-Test, 비모수 분석은 Mann-Whitney U test 를 시행하고, 범주형 변수의 분석이 추가될 경우 Pearson's chi-square test 를 실시하며, 유의성 평가가 필요한 경우 P value<0.05 를 유의성이 있다고 간주함을 명시했다.

2.1.15. 임상적 성능시험 과정에서 발생 가능한 이상사례, 부작용을 포함한 안전성의 평가 기준·방법, 보고, 결과처리 방법 및 사용 시 주의사항

2.1.15.1 발생 가능한 이상사례, 부작용을 포함한 안전성 평가 기준 방법, 보고, 결과처리 방법

2.1.15.2 사용 시 주의사항

12번 항목에서 언급한 바와 같이 본 임상적 성능시험은 검사가 완료된 잔여 검체를 사용하여 수행하기 때문에 시험 수행 과정에서 이상사례나 부작용 등 피험자에게 위험이 발생할 가능성이 없어 안전성에 관한 사항은 필요하지 않음을 명시했다.

시약의 사용설명서에 기재된 주의사항을 참고해 검사 시 오류 발생을 방지하기 위한 사항, 사용자 안전을 위한 사항, 시약 보관 시 주의사항 등을 작성했다.

2.1.16. 시험 대상자 동의서 서식

본 임상시험은 수집된 잔여 검체를 가명화하여 임상시험 관련자가 해당 검체의 개인 식별 및 추적이 불가능하므로 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 관리기준」의 잔여 검체에 대한 피험자(검체제공자) 동의 심사 사항의 피험자 서면 동의 면제 요건을 모두 충족하여 피험자 동의를 득하지 않는다고 명시했다.

2.1.17. 시험 대상자 피해 보상에 대한 규약

2.1.18. 임상적 성능시험 후 시험 대상자의 진료에 관한 사항

2.1.19. 시험 대상자의 안전보호에 대한 대책

위 세 가지 사항 모두 시험과 관계없이 수행된 검사 후 남은 잔여 검체를 가명화하여 시험 수행 관련자가 개인 식별 및 추적이 불가능하도록 처리한 본 임상적 성능시험에서 면제되는 것으로 별도로 규정하지 않았다.

2.1.20. 그 밖에 임상적 성능시험을 안전하고 과학적으로 하기 위하여 필요한 사항

임상적 성능시험 계획서를 준수해 실험을 수행할 것, 정확성을 보증하기 위해 시험책임자가 진행사항을 확인하고 증례기록서에 서명할 것, 시험 데이터의 반출 없이 최종 결과 보고서만 의뢰사에 전달할 것, 그 외 사항은 서울아산병원 자체 규정에 따를 것을 기재했다.

2.2. 피험자 잔여 검체 수집 결과

임상적 성능시험 계획서에 작성한 피험자 선정기준에 부합하는 잔여 검체를 수집해 양성 검체 388 개, 음성 검체 264 개, 총 652 개 검체를 수집했다. 이 중 음성 검체 7 개를 검체량 부족으로 탈락시켜 실제 평가에 사용된 검체 수는 양성 검체 388 개, 음성 검체 267 개, 총 645 개다.

수집된 양성 검체를 간세포암, B형 간염, C형 간염, 간경화 4개 질환군으로 분류했을 때 각 검체 수는 표 40과 같다.

표 40. 양성 검체 질환군 별 검체 수

질환군	간세포암	B형 간염	C형 간염	간경화	총계
검체 수	263	60	20	45	388

2.3. 평가항목 별 시험 결과

2.3.1. 정밀도(Precision)

표 41. 정밀도 평가 결과

Date	구분	QC 1 (저농도)		QC 2 (고농도)		Pooled serum (Cut-off 근사값)	
		Rep1	Rep2	Rep1	Rep2	Rep1	Rep2
Day 1	오전	60.00	61.00	266.00	272.00	44.00	42.00
	오후	60.00	61.00	274.00	268.00	44.00	43.00
Day 2	오전	60.00	59.00	272.00	274.00	45.00	43.00
	오후	63.00	63.00	270.00	274.00	44.00	44.00
Day 3	오전	58.00	60.00	275.00	271.00	41.00	42.00
	오후	63.00	62.00	270.00	268.00	42.00	42.00
Day 4	오전	58.00	61.00	272.00	275.00	43.00	43.00
	오후	60.00	61.00	271.00	269.00	43.00	43.00
Day 5	오전	57.00	61.00	272.00	266.00	43.00	43.00
	오후	59.00	60.00	270.00	272.00	42.00	44.00
Day 6	오전	58.00	58.00	248.00	263.00	42.00	43.00
	오후	57.00	59.00	252.00	264.00	42.00	42.00
Day 7	오전	59.00	59.00	257.00	262.00	42.00	42.00
	오후	59.00	58.00	257.00	267.00	43.00	45.00
Day 8	오전	60.00	59.00	268.00	263.00	42.00	44.00
	오후	59.00	59.00	254.00	264.00	43.00	44.00
Day 9	오전	59.00	60.00	277.00	270.00	44.00	44.00
	오후	61.00	60.00	281.00	280.00	45.00	43.00
Day 10	오전	61.00	61.00	284.00	277.00	44.00	43.00
	오후	61.00	61.00	279.00	282.00	44.00	42.00
Day 11	오전	61.00	63.00	273.00	273.00	44.00	43.00
	오후	64.00	62.00	281.00	290.00	45.00	45.00
Day 12	오전	64.00	64.00	280.00	261.00	45.00	45.00
	오후	60.00	62.00	271.00	270.00	41.00	44.00
Day 13	오전	62.00	59.00	261.00	275.00	44.00	42.00
	오후	61.00	60.00	270.00	276.00	41.00	41.00
Day 14	오전	62.00	58.00	259.00	265.00	44.00	43.00
	오후	58.00	59.00	255.00	256.00	42.00	43.00
Day 15	오전	59.00	59.00	262.00	266.00	44.00	42.00
	오후	59.00	60.00	261.00	267.00	44.00	43.00

Day 16	오전	60.00	62.00	263.00	271.00	43.00	44.00
	오후	60.00	61.00	264.00	272.00	43.00	44.00
Day 17	오전	59.00	61.00	265.00	269.00	43.00	42.00
	오후	60.00	58.00	269.00	274.00	44.00	43.00
Day 18	오전	61.00	61.00	278.00	282.00	44.00	43.00
	오후	62.00	62.00	269.00	278.00	45.00	44.00
Day 19	오전	59.00	61.00	277.00	273.00	44.00	44.00
	오후	62.00	62.00	278.00	269.00	44.00	42.00
Day 20	오전	63.00	62.00	275.00	275.00	45.00	43.00
	오후	61.00	60.00	273.00	278.00	44.00	43.00

2.3.2. 직선성(Linearity)

표 42. 직선성 평가 결과

Sample	Ratio	Expected Value	Replicate #1	Replicate #2	Replicate #3	Replicate #4
1	0:4	7.5	7	8	8	7
2	1:3	18713.0	18942	18659	18823	18902
3	2:2	37418.8	38549	37225	38654	39271
4	3:1	56124.4	54926	55263	56278	54271
5	4:0	74830.0	73497	74579	74003	77241

2.3.3. 상관성(Comparison)

결과값은 생략하고 결과 데이터 분석의 2.4.3. 상관성(comparison) 자료로 대체한다.

2.3.4. Expected value

표 43. Clinical status 에 따른 PIVKA-II 평가 결과

Subject	n	Mean (mAU/mL)	Min (mAU/mL)	Max (mAU/mL)	Central 95% (mAU/mL)	
					Lower limit	Upper limit
건강검진	257	15	5	33	10	25
간세포암	263	5468	8	75000	11	49727
B형 간염	60	23	8	167	10	82
C형 간염	20	19	10	53	11	38
간경화	45	145	7	3527	10	183

표 44. 대조 시약과 일치율 평가 결과

검체군	건강검진	간세포암	B형 간염	C형 간염	간경화
n	257	263	60	20	45
Lumipulse 와 의 일치율	96% (248/257)	96% (252/263)	93% (56/60)	95% (19/20)	98% (44/45)

2.4. 결과 데이터 분석

2.4.1. 정밀도(Precision)

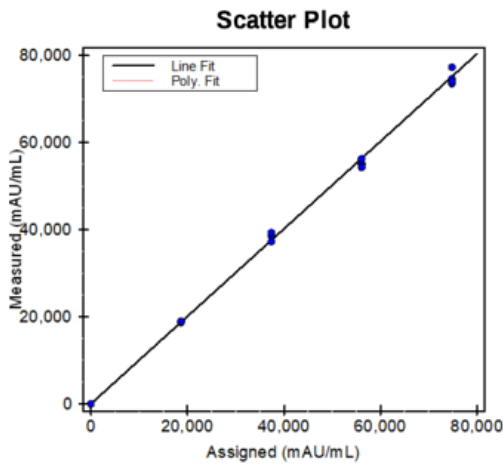
3가지 검체를 20일간 하루 2회씩, 검사마다 2회씩 반복 측정해 총 80회씩 검사한 결과 검체별 within-run CV (%)와 total CV (%)값은 각각 QC 1 1.87%, 2.74%, QC 2 1.87%, 2.92%, pooled serum 2.15%, 2.48%였다. 모든 검사 내 정밀도와 총 정밀도 CV가 10% 이내로 정밀도의 평가기준을 충족했다.

표 42. 정밀도 평가 결과(Within-run CV, Total CV)

Level	Within-run CV (%)	Total CV (%)
QC 1	1.87	2.74
QC 2	1.87	2.92
Pooled serum	2.15	2.48

2.4.2. 직선성(Linearity)

부피비로 희석한 5 level 의 검체를 각 4 회씩 반복 측정 한 결과의 농도별 평균값으로 구한 회귀방정식의 r^2 (결정계수) 값은 제조사가 제시한 측정가능범위인 5-75,000mAU/mL 에서 0.9995 로 허용기준인 0.95 보다 높았다. 기울기와 y 절편의 95% 신뢰구간은 0.996 ~ 1.011 과 -0.78 ~ 0.72mAU/mL 로 각 범위가 1 과 0 을 포함해 평가 기준을 만족했다.



Slope: 1.004 (0.996 ~ 1.011, 95% confidence interval)

Intercept: -0.03 (-0.78 ~ 0.72, 95% confidence interval)

$R^2=0.9995$

그림 19. 직선성 평가 결과의 Scatter Plot

2.4.3. 상관성(Comparison)

645 개 검체를 시험시약 HISCL PIVKA-II Assay Kit 와 대조시약 Lumipulse G PIVKA-II 로 검사해 상관성을 비교한 결과 상관계수(correlation coefficient (r))는 0.9702 로 허용 기준인 0.95 보다 높아 평가기준을 만족하는 상관성을 보였다.

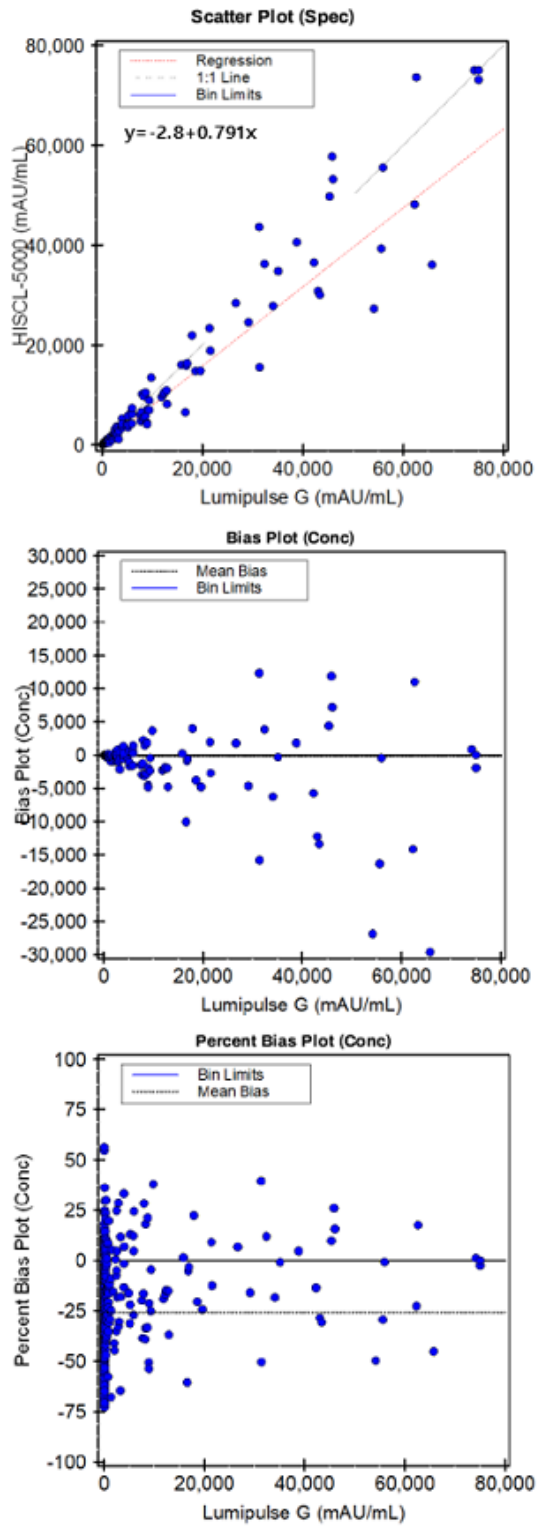


그림 20. HISCL PIVKA-II 와 Lumipulse G PIVKA-II 의 상관성 평가 결과의 산포도

2.4.4. 임상적 성능 평가

전체 645 개 평가 결과값을 검체의 clinical status 로 건강인과 질환군별로 분류하여 각 군의 mean, minimum, maximum, central 95%의 lower limit, upper limit 를 도출해 표 43 의 결과를 확인했고, 같은 결과값을 평가시약과 대조시약의 cut-off 인 40mAU/mL 를 기준으로 분류한 대조시약 Lumipulse G PIVKA-II 와의 일치율은 표 44 와 같이 건강검진, 간세포암, B 형 간염, C 형 간염, 간경화 군에서 각각 96% (248/257), 96% (252/263), 93% (56/60), 95% (19/20), 98% (44/45)였고, 전체 일치율은 96% (619/645)로 대조시약과 좋은 일치율을 보였다.

2.5. 결과보고서 작성

결과보고서 요약서에는 수행한 임상적 성능시험에 대한 기본 정보(제목, 책임자, 수행기관 등)와 시험목적, 검체 선정 기준, 시험 방법을 간략하게 정리한 내용과 시험 수행기간, 피험자 수(수집한 검체 수), 평가항목에 대한 결과 표를 정리했다. 가이드라인 결과보고서 예시의 목차에 나열된 항목 중 8. 임상적 성능시험 결과와 별첨 자료를 제외한 나머지 항목은 임상적 성능시험 계획서와 동일하게 기재했다. (표 10. 임상적 성능시험 결과보고서 포함 사항 참조)

8번 항목 임상적 성능시험 결과에는 2.3. 평가항목 별 시험 결과에서 정리한 바와 같이 시험 결과를 정리하고 평가 기준 충족 여부를 판단해 결론을 도출했다.

고찰

한국, 미국, 유럽의 체외진단의료기기 규정을 조사한 결과 각 규제 당국의 규정체계, 허가절차, 제출문서, 요구사항 등에는 세부적인 사항에서 차이가 존재했다. 그러나 전 세계적으로 조사한 3개 규제 당국을 포함한 다수의 규제 당국이 의료기기의 국제 표준화를 이루기 위해 GHWP (Global Harmonization Working Party, 국제의료기기규제조화회의), IMDRF (International Medical Device Regulators Forum, 국제의료기기규제당국자포럼)와 같은 국제기구를 설립하고 협력하여 글로벌 허가 인증을 위한 표준을 제정하고 당국의 규제에 조화를 이루고자 하고 있다.^{53,54} 이러한 흐름에 따라 한국, 미국, 유럽 규정의 세부 사항은 다르지만, 큰 틀에서 보면 기기의 잠재적 위해도에 비례하여 높은 등급일수록 더 복잡한 허가절차를 적용하여 안전성과 유효성을 확보하고자 하는 공통된 목적에 따라 규정에 담고자 하는 내용은 유사함을 확인할 수 있었다.

조사한 바에 따라 한국, 미국, 유럽에서 체외진단의료기기의 허가를 위한 성능 평가 수행 시 참고해야 할 사항을 비교해 보면 표 46 과 같다.

표 46. 한국, 미국 및 유럽의 체외진단의료기기 성능평가 관련 사항 비교표

비교 사항	한국	미국	유럽
성능평가 명칭	임상적 성능시험	임상 시험	임상적 성능 평가
성능 평가 요구 등급	3, 4 등급 2 등급 중 본질적 동등성을 입증할 수 없는 제품	Class II, III 신규 Class I	Class B, C, D 멸균된 Class A
성능평가 요구절차	허가	510(k), PMA, De Novo	CoC
성능평가 관련 규정	「체외진단의료기기법」 제 7 조, 제 8 조, 제 9 조 「체외진단의료기기법 시행규칙」 제 13 조~제 20 조	21 CFR 812, 50, 56, 54, 820 Subpart C CLIA '88 GCP	IVDR Article 56~77 Annex I, II, III, VIII

성능평가 결과 제출 문서	기술문서 심사자료 중 분석적·임상적 성능시 험에 관한 자료	510(k) submission file, request for De Novo classification, PMA application, HDE application, IDE application	GSPR, TD Section 6, PER, PEP, SSP, PMPF
성능평가 수행 기관	식약처장이 지정한 임 상적 성능시험기관	CLIA certificated clinical laboratory	EU Reference Laboratory
성능평가 결과 심사 기관	식약처	FDA 지정된 경우 Third Party	NB 필요한 경우 CA
성능평가 항목	분석적 민감도, 분석적 특이도, 정밀도, 정확도, 임상적 민감도, 임상적 특이도, 제품 특성에 따 른 임상적 성능 등	- bias or inaccuracy - imprecision - analytical sensitivity - analytical specificity - clinical sensitivity - clinical specificity	analytical sensitivity, analytical specificity, accuracy, measuring interval/range, positive/negative predictive value 등
적용 기준 ·지침	- 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 실시 및 관리에 관한 규정」 - 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이 드라인(민원인 안내 서)」 - 「의료기기 기준규 격」(식품의약품안전 처 고시) - 식약처장이 공고한 규 격 또는 이와 동등 이상 의 국제 규격	- CLSI Guidelines - 「Acceptance of Clinical Data to Support Medical Device Applications and Submissions Frequently Asked Questions」 - 「Guidance on Informed Consent for In Vitro Diagnostic Device Studies Using Leftover Human Specimens that are Not Individually Identifiable」	- 「Guidance on general principles of clinical evidence for In Vitro Diagnostic medical devices (IVDs), MDCG 2022-2」 - 「ISO 20916:2019 (en) In vitro diagnostic medical devices — Clinical performance studies using specimens from human subjects — Good study practice」 - 「EN 13612:2002 Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices」

한국은 3, 4 등급과 기허가 기기와 본질적 동등성을 입증할 수 없는 새로운 또는 개량 2 등급 기기인 경우 허가 절차 대상으로 기술문서 심사 시 임상적 성능시험 자료 제출이 필요하다.³ 미국은 Class II 등급의 510(k) 절차, Class III 의 PMA 절차, Class I 기기 중 신규 기기로서 De Novo 재분류 절차에 해당하는 경우 임상시험 자료를 제출해야 한다.³⁶ 유럽은 Class B, C, D 와 멸균된 Class A 가 NB 심사 대상으로 CoC (적합성 인증) 을 위한 적합성 평가 시 임상적 성능 평가 자료 제출이 요구된다.⁴⁴

예시로 제시한 국내에서의 체외진단의료기기 “HISCL PIVKA-II Assay Kit”의 임상적 성능시험을 미국과 유럽에서 수행한다고 가정했을 때 각 규제에서 PIVKA-II 체외진단시약의 품목 분류에 따라 적용되는 등급 및 허가 절차는 표 47 과 같다.

표 47. 한국, 미국 및 유럽의 PIVKA-II 체외진단시약 분류

분류	한국	미국	유럽
품목 분류 및 품목명	K 02080.01 종양표지자 면역검사 시약 PIVKA-II	OAU Des-Gamma-Carboxy- Prothrombin (DCP) Test, Alpha Fetoprotein L3 Subfraction (AFP- L3%), For Hepatocellular Carcinoma Risk Assessment	W0102039017 Immunochemistry (Immunology) Other Tumour Markers Prothrombin Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II (PIVKA-II)
등급	3 등급	Class II	Class C
허가 절차	허가	510(k) Traditional	일반 Class C 의 NB Conformity assessment

미국에서 PIVKA-II 를 지칭하는 DCP 는 Class II 등급으로 510(k) Traditional 절차에 따라 기허가 기기와 실질적 동등성이 성립하는지 확인하는 과정을 거친다. 임상시험을 통해 얻은 기허가 제품과의 비교 자료를 표 18 의 Traditional 510(k) Submission File 에 작성하여 그림 11 의 Product code database 에서 확인할 수 있는 Third party 기관 ‘Global Quality And Regulatory Services’, ‘Regulatory Technology Services, LLC’에 제출해 Substantial Equivalence 여부를 평가받게 된다.³⁶ 유럽에서는 일반 Class C 등급으로 그림 13 의 NB 에서 Conformity assessment 를 받는다. Conformity assessment 과정에서 제출해야 하는 기술문서 중 Annex IX Chapter II Section 4 에 따른 임상적 증거 및 성능 평가 관련 사항에 필요한 자료를 임상적 성능 평가를 수행해 제출해야 한다.^{44,51}

각 허가 절차에 제출하는 성능평가 자료에서 요구되는 성능평가 항목은 표 48 과 같다.

표 48. 한국, 미국 및 유럽의 PIVKA-II 체외진단시약 성능평가 항목

분류	한국	미국	유럽
분석적 성능	<ul style="list-style-type: none"> - 분석적 민감도(판정기준치, 측정범위, 최소검출한계, 공란한계, 최소정량한계) - 분석적 특이도(교차반응, 간섭) - 정밀도(반복성, 재현성) - 정확도(회수율) 	<ul style="list-style-type: none"> - precision / reproducibility - linearity / assay reportable range - traceability, stability, expected values (controls, calibrators, or methods) - detection limit (LoB, LoD, LoQ) - analytical specificity (interference, HAMA, high dose hook effect) - assay cut-off 	<ul style="list-style-type: none"> - analytical sensitivity (LoB, LoD, LoQ) - analytical specificity (testing against interferences and cross-reacting substances in the presence of other substances / agents in specimen) - accuracy (trueness (bias), precision (intermediate precision, repeatability, reproducibility)) - measuring interval / range (LoQ as the lower limit and linearity as the upper limit) - linearity - instrument comparison - cut-off value(s) - carryover and cross contamination - use environment - stability
임상적 성능	<ul style="list-style-type: none"> - 임상적 민감도 - 임상적 특이도 - 제품의 특성에 따른 임상적 성능 	<ul style="list-style-type: none"> - clinical studies (relative risk) - clinical cut-off - expected values / reference range 	<ul style="list-style-type: none"> - diagnostic sensitivity - diagnostic specificity - positive predictive value - negative predictive value - number needed to treat/diagnose (average number of patients that need to be treated/ diagnosed in order to have an impact on one person) - number needed to harm / misdiagnose (number of patients that need to be diagnosed/ treated in order have an

			adverse effect on one patient)
			- Positive likelihood ratio
			- Negative likelihood ratio
			- Odds ratio
			- Usability / user interface
기타	- 품질관리 시험에 관한 자료	- Comparison studies	- Scientific Validity data
	- 표준물질 및 검체 보관 등에 관한 자료	(Method comparison with predicate device, Matrix comparison)	

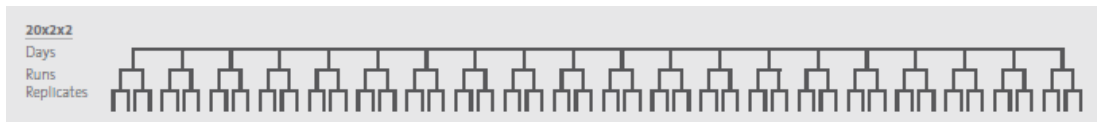
분석적 성능은 각 규제 당국에서 세부 항목에 차이가 있으나 기본적으로 갖춰야 할 성능으로서 민감도, 특이도, 정밀도, 정확도의 평가를 공통적으로 요구한다. 유럽은 체외진단기기의 분석적 성능 지표가 분석 기술이나 의도된 사용 환경에 따라 달라질 수 있음을 고려하여 분석적 성능 항목에서 use environment 와 stability 를 추가로 요구한다.⁵¹ 미국은 실제 평가한 결과자료의 analytical specificity 항목에서 HAMA, high dose hook effect 에 의한 영향이 평가되었으므로 참고가 필요하다.⁴¹ 분석적 성능과 임상적 성능 외에 요구되는 항목으로 한국은 체외진단시약인 경우 품질관리 시험에 관한 자료, 표준물질 및 검체 보관 등에 관한 자료가 요구된다.²⁹ 미국은 기존의 허가받은 제품과의 method 및 matrix 에 대한 비교 시험 자료를 제출해야 하고,⁴¹ 유럽은 성능평가를 위한 임상적 근거의 구성 요소로서 Scientific Validity 에 대한 자료가 필요하다.⁵¹

또한, 한국, 미국, 유럽 체외진단의료기기의 성능평가 규정에는 시험관계자의 책임, 윤리적 준수 사항, 문서 작성 항목, 시험기관에 대한 규정 등은 명시되어 있으나, 체외진단의료기기가 제품의 특성에 따라 임상적 성능이 상이하기 때문에 성능평가 계획 시 필요한 평가 항목, 기준, 프로토콜에 대한 사항은 일괄적으로 적용할 수 있는 규정이나 지침이 구체적으로 제시되어 있지 않았다. 따라서 이러한 사항은 관련 기허가제품의 임상시험자료나 학술지, 국제 표준 등을 참고하여 설정하고 계획서의 허가 절차에서 규제 당국과 협의가 필요하다. 체외진단의료기기 분야에서는 국제 표준 규격 중 임상검사실 표준 기구인 CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute)의 가이드라인이 프로토콜을 설정하기 위한 지침으로서 보편적으로 채택된다.⁵⁵

본 연구에서 수행한 한국 규정에 따른 “HISCL PIVKA-II Assay Kit”의 임상적 성능시험도 CLSI guideline 과 PIVKA-II 기허가 기기의 수행능을 평가한 문헌을 참조하고 식약처와 협의 과정을 거쳐 평가 항목, 프로토콜, 기준을 수립한 계획서를 허가받았다.^{56,57} 허가받은 임상적 성능시험 계획서를 준수하여 분석적 성능을 확인하기 위한 정밀도, 직선성과 국내·외 허가·인증 받은 체외진단의료기기와의 상관성을 확인할 수 있는 비교시험성적서 제출이 요구됨에 따른 상관성, expected value 항목을 평가했다.^{3,21} 참고자료를 바탕으로 수립한 각 항목의 평가 프로토콜과 기준은 다음과 같다.

정밀도(precision)는 명시된 조건 하에서 균일한 검체로 여러 번 수행된 시험 결과값 간의 일치 정도로 정밀도가 좋으면 검사 결과값을 참값에 쉽게 일치시킬 수 있어 높은 정확도의 전제 조건이 된다. 정량 측정법의 정밀도 평가 지침인 CLSI EP 05-A3 에서는

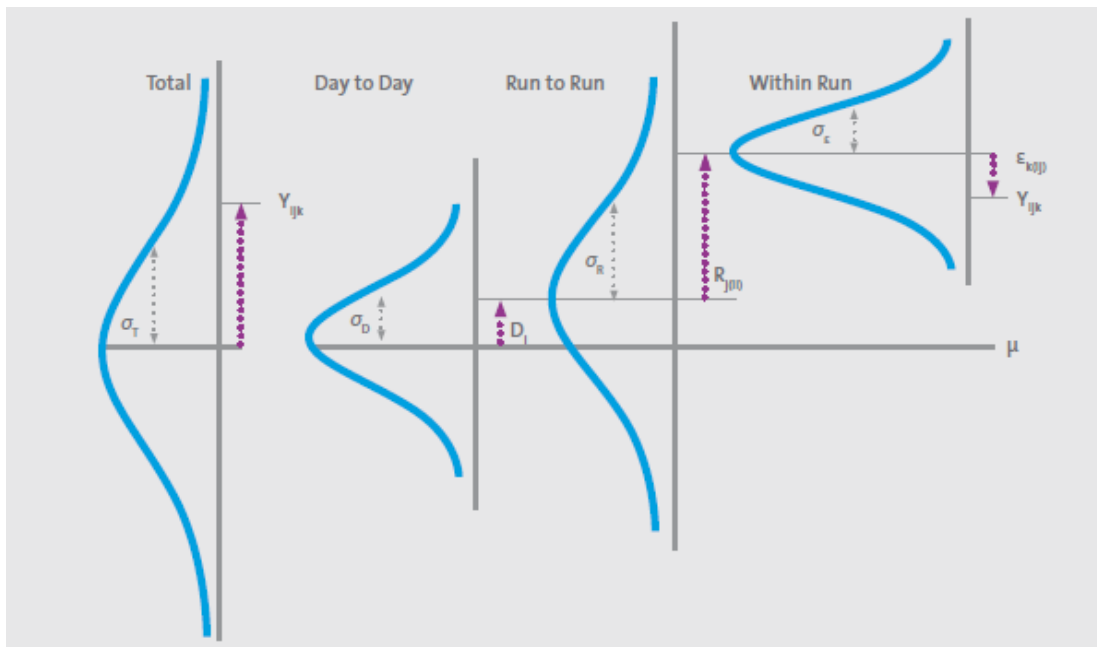
단일장소 정밀도 평가연구 시 “20X2X2” 프로토콜을 권장한다. “20X2X2” 디자인은 그림 21 과 같이 최소 20 일간 하루 2 번(오전/오후, 가능한 2 시간 이상 간격으로) 검사하고 검사 시마다 2 회씩 반복 측정을 시행한다.



출처: 「 Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline. 3rd ed. EP05-A3」, CLSI, September 2014, 17p

그림 21. Precision 평가를 위한 “20x2x2” 프로토콜 다이어그램

이 방법을 통해 검사실 내에서의 날짜 간, 수행 간, 반복측정 간 변이 원인별 분산을 구하고, 그림 22, 23 과 같이 분산 구성 요소별 편차의 결합된 벡터 합으로 총 정밀도를 도출한다.



출처: 「 Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline. 3rd ed. EP05-A3」, CLSI, September 2014, 19p

그림 22. Precision 의 분산 구성 요소별 편차의 결합 기여 효과를 모델링한 그림

$$CV = SD / \text{Mean} \times 100$$

$$S_T = \sqrt{S_{dd}^2 + S_{rr}^2 + S_r^2}$$

$$S_r = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^2 (X_{ij_1} - X_{ij_2})^2}{4I}}$$

where:

- I = total number of days (generally 20)
- j = run number within-day (1 or 2)
- X_{ij₁} = result for replicate 1, run j on day i
- X_{ij₂} = result for replicate 2, run j on day i.

S_T = Total precision SD

S_r = Within Run Precision SD

그림 23. Total precision, within-run precision CV(%) 산출식

저/고농도 정도관리물질과 cut-off 에 가까운 농도가 되도록 희석한 양성 검체를 평가 지침에 따라 총 80 회씩 측정하고, 측정 결과 총 정밀도(total precision)와 검사 내 정밀도(within-run precision) CV(%) ≤10%를 평가기준으로 정했다.²²

직선성(linearity)은 주어진 범위 내에서 측정해서 얻은 관찰값과 참값 간 수학적으로 검증된 직선 관계가 존재하는지를 평가한다. 직선성을 나타낸다고 제시한 범위를 포함한 레벨을 반복 측정하여 구한 회귀선의 비 직선성 오차가 오차 기준 이내에 있을 때 직선적이라고 평가한다. 정량적 측정검사에서는 직선성이 인정된 구간 안에서만 측정 범위를 인정하므로 직선성 평가 시에는 최소분석농도, 최고분석농도 및 의학적 결정 한계(clinical decision point)를 포함하는 농도범위를 설정해야 한다. 정량적 측정 절차의 직선성 평가 지침인 CLSI EP 06-A 에서는 제조사가 제시한 프로토콜에서는 직선구간을 증명하기 위해 5-7 개의 농도를 사용하고 예상 정밀도에 따라 각 레벨에서 2-4 회 반복 측정할 것을 권장한다. 이에 따라 5 개의 농도 점을 만들기 위해 저농도 검체와 고농도 검체를 4:0, 3:1, 2:2, 1:3, 0:4 의 부피 비로 혼합해 측정 검체를 만들고 혼합한 검체를 각 4 회씩 반복 측정했다. CLSI EP06-A 와 CLSI EP06-Ed2 를 참고하여 측정결과의 결정계수 $r^2 \geq 0.95$ 인지, 기울기와 y 절편의 95% 신뢰구간이 각각 1 과 0 을 포함하는지를 평가 기준으로 정했다.^{23,24}

상관성(comparison)은 비교시약과 평가 시약의 측정 결과가 선형적 관계로 설명할 수 있는지를 평가한다. 동일한 성분을 측정하는 두 가지 시험분석법 간 검체의 측정 구간 상에서의 평균 bias 를 추정하여 평가한다. 환자 검체를 이용한 측정법 비교 및 바이어스 추정 지침인 CLSI EP09-A3 을 참고하여 현재 서울아산병원에서 사용하고 있는

Lumipulse G PIVKA-II 를 비교시약으로, HISCL PIVKA-II Assay Kit 를 평가 시약으로 사용하고, 비교 시약의 결과를 x 축(독립변수), 평가 시약의 결과를 y 축(종속변수)에 놓고 분석했다. 지침에서는 성능 검증을 위해 두 측정법의 공통적 측정구간 범위에 걸쳐 고르게 분포한 100 개 이상의 환자 검체를 최소 3~5 일에 걸쳐 평가하도록 권장한다. 이에 따라 두 시약의 측정범위 5-75,000mAU/mL 에 다양한 농도가 고루 분포한 검체 645 개를 5 일에 걸쳐 평가를 수행했다. 평가 결과의 Scatter Plot, Bias Plot, Percent Bias Plot 을 확인하고, Weighted Deming regression 으로 도출한 회귀선으로 구한 상관계수 (correlation coefficient (r^2)) ≥ 0.95 을 평가 기준으로 정했다.²⁵

평가 결과 정밀도, 직선성, 상관성은 모두 임상적 성능시험 계획서에 정한 평가기준을 만족했고, 임상적 성능 평가에서 기허가 시약인 Lumipulse G PIVKA-II 와 준수한 일치도를 나타냈다. 이러한 결론을 결과보고서에 작성하여 허가를 위한 기술문서의 성능 자료로 제출했다.

결론적으로 한국, 미국, 유럽의 체외진단의료기기 규정 조사를 통해 구체적인 사항에서는 차이가 있으나 공통적으로 위해도에 비례한 절차의 가중체계로 안전성과 유효성을 확보할 수 있는 규정을 수립하고 있음을 확인했고, 이에 따라 한국에서 임상적 성능시험을 통한 성능평가 자료가 요구되는 PIVKA-II Assay Kit 는 미국, 유럽에서도 성능평가가 필요함을 알 수 있었다. 또한, 국내 규정 조사 결과를 바탕으로 성능평가 수행 예시로서 PIVKA-II Assay Kit 의 임상적 성능시험을 수행하며 성능평가 시의 실무적 사항인 시험의 평가 항목, 프로토콜, 기준에 대해 구체적으로 규정된 바가 없어 국제 표준 지침이나 관련 문헌자료를 참고하여 규제당국과 협의 과정이 필요함을 알 수 있었다.

참고문헌

1. 국가법령정보센터. 「체외진단의료기기법」 (법률 제16433호). 2019. 4. 30.
2. GHTF/SG1/N045:2008. Principles of In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Devices Classification. 2008.
3. 식품의약품안전처. 「체외진단의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시 제2023-49호(2023. 7. 13, 개정). 2023.
4. 식품의약품안전처. 체외진단의료기기 임상적 성능시험 안내서(민원인 안내서). 등록번호: 안내서-1140-01. 2021. 8. 27.
5. 이재혁. 주요수출국의 체외진단의료기기 시장 현황 비교 및 대응방안 [석사학위]: 충북대학교; 2021.
6. 중소기업기술정보진흥원. 체외진단 산업동향 및 시장전망. 2020. 3;(1)
7. Allied Market Research [인터넷]. In Vitro Diagnostics (IVD) Market Research, 2032. 2023. 10. Access 2023. 10. 22. URL:<https://www.alliedmarketresearch.com/ivd-in-vitro-diagnostics-market>
8. KHISS [인터넷]. 주제별/산업별 통계>의료기기>수출입>수출(분기별). Access 2023. 10. 22. URL:<https://khiss.go.kr/stats?menuId=MENU00346&schText1=EMPLOY#content>
9. 한국보건산업진흥원. 2020년 의료기기산업 분석 보고서. 보고서번호: 자체-의료기기-2020-78. 2021. 3.
10. 국가암정보센터 [인터넷]. 암종별 발생 현황>주요 암발생 현황: 남녀전체, 2020. Access 2023. 10. 22. URL:<https://www.cancer.go.kr/>
11. 통계청. 2022년 사망원인통계 결과. 2023. 9. 21.
12. 대한간암학회. 2022 간세포암종 진료 가이드라인, 대한간암학회-국립암센터. 2022.

6. 24. URL:<https://livercancer.or.kr/study/guidelines.php>
13. 김도영, 백용한, 한광협, 안상훈, 김경규, 김자경, et al. 간세포암의 진단과 재발판정에서 PIVKA-II의 유용성. *대한내과학회지*. 2005;69(1):39-45.
 14. 정숙향. 간세포암종의 종양표지자로서 PIVKA-II의 유용성. *The Korean journal of hepatology*. 2006;12(3):315-7.
 15. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 1984;310(22):1427-31.
 16. 백양현. 간암에서 AFP과 비교한 PIVKA-II의 진단과 예후적 가치 [석사학위]: 동아대학교; 2006.
 17. 김 철, 한광협, 백용한, 송건훈, 정재연, 박정엽, et al. 간세포암종 진단에 있어서 자동화 분석기로 측정한 AFP-L3와 PIVKA-II의 임상적 유용성. *대한간학회지*. 2001;7(4):467-74.
 18. 식품의약품안전처. 「체외진단의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시 제2020-34호). 2020. 5. 1.
 19. 국가법령정보센터. 「체외진단의료기기법 시행규칙」(총리령 제1898호, 2023. 9. 1., 일부개정). 2023. 9. 1.
 20. 식품의약품안전처. 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 계획 승인에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시 제2020-30호). 2020. 5. 1.
 21. 식품의약품안전처. 체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인(민원인 안내서). 등록번호: 안내서-0640-03. 2020. 11. 26.
 22. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline. 3rd ed. EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

23. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline. EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2003.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures. 2nd ed. EP06-Ed2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline. 3rd ed. EP09-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
26. 식품의약품안전처. 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시 제2019-50호, 2019. 6. 20, 개정). 2019. 8. 1.
27. 김혜린. 국내·외 체외진단용 의료기기의 인허가 제도에 관한 고찰 [석사학위]: 연세대학교; 2021.
28. 유강현, 손지민, 권경민, 김유림, 이희성, 장원석, et al. 미국 및 유럽 의료기기 품목 분류 체계 분석을 통한 국내 의료기기 품목분류 개선 연구. *Journal of biomedical engineering research : the official journal of the Korean Society of Medical & Biological Engineering*. 2023;44(1):73-9.
29. 식품의약품안전처. 『체외진단의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정』해설서(민원인 안내서). 등록번호: 안내서-0636-06. 2023. 6. 28.
30. 식품의약품안전처. 임상적 성능시험기관 지정 현황(20231129 기준). 공고 제2023-565호. 2023. 12. 1.
31. 식품의약품안전처. 의료기기 임상시험 안내서(민원인 안내서). 등록번호: 안내서-1068-01. 2020. 11.
32. 식품의약품안전처. 마일스톤해설서_체외진단 의료기기(시약). 2023. 9. 26.

33. 식품의약품안전처. 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 기본문서 관리에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시 제2020-31호). 2020. 5. 1.
34. 식품의약품안전처. 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 실시 및 관리에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시 제2021-81호, 2021. 10. 15. 개정). 2021. 10. 15.
35. 한국의료기기안전정보원. 의료기기 규제과학(RA) 전문가 제5권 해외인허가제도. 1 ed. 광주 광역시: 좋은책 차오름; 2021.
36. U.S. FDA 홈페이지(<https://www.fda.gov/>)
37. eCFR 홈페이지(<https://www.ecfr.gov/>)
38. CDRH. 「The 510(k) Program: Evaluating Substantial Equivalence in Premarket Notifications [510(k)](Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff)」. 등록번호: FDA-2011-D-0652. 2014. 7. 28.
39. CDRH. Deciding When to Submit a 510(k) for a Change to an Existing Device (Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff). 등록번호: FDA-2011-D-0453. 2017. 10. 25.
40. CDRH, CBER. Refuse to Accept Policy for 510(k)s (Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff). 등록번호: FDA-2012-D-0523. 2022. 4. 21.
41. U.S. FDA. 510(k) SUBSTANTIAL EQUIVALENCE DETERMINATION DECISION SUMMARY ASSAY AND INSTRUMENT COMBINATION. 510(k) Number: k100464. 2011. 2. 23.
42. EC. Factsheet for manufacturers of in-vitro diagnostic medical devices. Ref. Ares(2018)4182553. 2018. 9. 8.
43. EC 홈페이지(https://commission.europa.eu/index_en)
44. EUR-Lex. 「Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC

- and Commission Decision 2010/227/EU」 (*OJ L 117*, 5.5.2017, p. 176–332). 2023. 3. 20.
45. 한국의료기기안전정보원. 유럽(CE) 체외진단 의료기기 IVDR 제도 이해 및 대응 전략 보고서. 2023. 7. 27.
46. NSF [인터넷]. European Commission Extends IVDR Transition Period. Access 2023. 10. 18. URL:<https://www.nsf.org/news/european-commission-extends-ivdr-transition-period>
47. MDCG. 「MDCG 2020-16 rev.2, Guidance on Classification Rules for in vitro Diagnostic Medical Devices under Regulation (EU) 2017/746」. 2023. 2.
48. BSI [인터넷]. IVDR Conformity Assessment Routes. Access 2023. 10. 18. URL:<https://www.bsigroup.com/globalassets/meddev/localfiles/en-gb/documents/bsi-md-ivdr-conformity-assessment-routes-booklet-uk-en.pdf>
49. EU IVDR 홈페이지(<https://euivdr.com/>)
50. TÜV SÜD [인터넷]. IVDR Technical Documentation Submission Requirements. Access 2023. 10. 18. URL: <https://www.tuvsud.com/en/-/media/global/pdf-files/brochures-and-infosheets/tuv-sud-ivdr-technical-documentation-submission-requirements.pdf>
51. MDCG. 「MDCG 2022-2, Guidance on general principles of clinical evidence for In Vitro Diagnostic medical devices (IVDs)」. 2022. 1.
52. ISO. 「ISO 20916:2019(E), In vitro diagnostic medical devices — Clinical performance studies using specimens from human subjects — Good study practice」. 2019. 5.
53. IMDRF 홈페이지(<https://www.imdrf.org/>)
54. GHWP 홈페이지(<http://www.ahwp.info/index.php/>)
55. 지서안. 체외진단의료기기의 안전관리체계와 국제조화 [석사학위]: 연세대학교; 2023.

56. 박창훈, 서자영, 김소영, 제갈태영, 강은숙. 혈청 PIVKA-II 측정을 위한 개선된 효소면역측정법의 효용성 평가. *Laboratory Medicine Online*. 2012;2(2):87-94.
57. Huang S, Jiang F, Wang Y, Yu Y, Ren S, Wang X, et al. Diagnostic performance of tumor markers AFP and PIVKA-II in Chinese hepatocellular carcinoma patients. *Tumor Biology*. 2017;39(6):1010428317705763.

Abstract

This study investigates in vitro diagnostic medical devices, which analyze specimens derived from humans or animals outside the body to provide clinically relevant information for medical decisions. Errors in tests using in vitro diagnostic medical devices can lead to incorrect medical decisions, potentially impacting patient health and life. Ensuring the safety and efficacy of these devices before market entry involves approval processes. Products with higher potential risks among in vitro diagnostic medical devices, either for individuals or the public, require the submission of more extensive performance evaluation data to demonstrate safety and efficacy during the approval process. There are some differences in regulations for the approval process and performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices across countries, posing challenges in understanding the necessary requirements for approval. This could potentially act as a barrier when entering foreign markets.

In this study, we examine the approval procedures and performance evaluation regulations for in vitro diagnostic medical devices in the United States and Europe, which collectively dominate the global medical device market, as well as in South Korea. As an example of performance evaluation, a clinical performance test of the "HISCL PIVKA-II Assay Kit" was conducted in accordance with domestic regulations.

PIVKA-II is a tumor marker utilized for the diagnosis and prognosis observation of liver cancer, a disease with a high incidence and mortality rate in South Korea. The "HISCL PIVKA-II Assay Kit," classified as Class III, requires the submission of technical documentation and clinical performance testing data for domestic approval. Consequently, a clinical performance evaluation of the "HISCL PIVKA-II Assay Kit" was performed, and a comparative assessment with the pre-approved device "Lumipulse G PIVKA-II" was conducted at Seoul Asan Medical Center. Analytical and clinical performance evaluation items, including precision, linearity, correlation, and expected values, were assessed by analyzing patient samples. The evaluation followed established protocols based on the internationally recognized CLSI guideline, with criteria determined by referencing data from the pre-approved device and relevant literature. The evaluation results indicated that

precision, linearity, and correlation all met the predefined criteria, demonstrating good concordance with the pre-approved device. A comprehensive clinical performance testing report was prepared based on the analyzed results and submitted to the regulatory authority for approval of the "HISCL PIVKA-II Assay Kit."

Additionally, a summary of the procedures and considerations that should be followed in the performance evaluation of the PIVKA-II Assay Kit, assuming the evaluation is conducted by regulatory authorities in Korea, the United States, and Europe, is provided. Through this research, differences in the detailed aspects of approval processes, submission documents, and evaluation procedures among the three regions were identified. However, a commonality was observed in that devices with higher potential risks, i.e., higher-grade devices, necessitate more complex approval procedures and the submission of more extensive performance evaluation data. It was noted that the performance evaluation guidelines of each regulatory authority, including domestic ones, lack specific guidelines for practical aspects, such as evaluation items, protocols, and criteria. Therefore, it is crucial to establish a clinical performance testing plan and engage in consultations with regulatory authorities, referencing international standard guidelines such as CLSI guidelines and relevant literature when planning clinical performance testing.