

발간등록번호

안내서-0640-03



---

# 체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인 (민원인 안내서)

---

2020. 11. 26.



식품의약품안전처



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

## 제 · 개정 이력서

### 체 외 진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인(민원인 안내서)

제 · 개정 번호	승인 일자	주요 내용
B1-2014-5-029	2014.11.17	「체외진단용의료기기의 임상적 성능 허가·심사 가이드라인」 제정
B1-2015-5-165	2015. 2.	「의료기기법 시행규칙」 및 「의료기기 허가신고·심사 등에 관한 규정」 개정사항 반영
안내서-0640-01	2017. 5.	「체외진단용의료기기의 임상적 성능 허가·심사 가이드라인[민원인 해설서]」명칭 변경 및 제·개정 점검표 등 추가 [근거: 「식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정, '17.5.1]
안내서-0640-02	2018. 7.	「체외진단용의료기기의 임상적 성능 허가·심사 가이드라인 [민원인 해설서]」개정 (현재 적용중인 의료기기 허가규정의 개정내용을 반영)
안내서-0640-03	2020. 11. 26	「체외진단의료기기법」 시행(‘20.5.1)에 따라 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인 [민원인 안내서]」로 명칭 변경 및 전면 개정 (‘체외진단용의료기기의 임상적 성능시험계획서 작성 가이드라인’ 및 ‘체외진단용의료기기의 임상적 성능시험(통계) 민원인안내서’ 폐지)

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

**명칭**

체외진단의료기기 임상적 성능시험계획서 작성 가이드라인(민원인 안내서)

**아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.**

<b>등록대상 여부</b>	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : )	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
<b>지침서·안내서 구분</b>	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
<b>기타 확인 사항</b>	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2020년    11월    26일		
담당자 확 인(부서장)		권 용 국 이 원 규

# 목 차

I. 개 요 .....	1
1. 목적 및 적용범위 .....	1
2. 용어의 정의 .....	2
3. 관련 규정 .....	12
II. 임상적 성능시험 대상 및 시험항목 .....	13
1. 임상적 성능 관련 자료제출 대상 .....	13
2. 임상적 성능 관련 자료제출 범위 .....	15
III. 임상적 성능시험 계획서 작성 .....	19
1. 임상적 성능시험 계획 승인 진행 절차 및 대상 .....	19
2. 임상적 성능시험 계획서 포함 사항 .....	20
3. 임상적 성능시험 계획서 작성 방법 .....	21
IV. 임상적 성능시험 자료 작성 .....	52
1. 임상적 성능시험 자료의 인정범위 .....	52
2. 검체에 관한 사항 .....	53
3. 임상적 성능시험 결과 및 평가에 관한 사항 .....	57
4. 임상적 성능시험 결과보고서 예시 .....	63
V. 임상적 성능시험 시 통계적 고려사항 .....	82
1. 임상적 성능시험 관련 통계 이론 .....	82
2. 임상적 성능시험 설계시 통계적 고려사항 .....	89
3. 임상적 성능시험 수행 및 분석시 통계적 고려사항 .....	97
VI. 부록 .....	101
1. 체외진단의료기기의 임상디자인 설계 유형 .....	101
VII. 참고문헌 .....	106

본 안내서는 기존의 '체외진단용의료기기의 임상적 성능 허가심사 가이드라인'(2015), '체외진단용의료기기 임상적 성능시험계획서 작성 가이드라인'(2015), '체외진단용의료기기의 임상적 성능시험(통계) 민원인 안내서'(2019)를 정비하여, 체외진단의료기기 임상적 성능에 대한 허가심사 시 요구되는 자료제출의 대상 및 범위, 임상적 성능시험 항목 및 결과산출 방법, 임상적 성능시험 계획서 작성법, 임상적 성능시험 관련 통계에 대하여 작성되었습니다

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

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

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

전화번호: 043-719-4652~65

팩스번호: 043-719-4650

# I. 개 요

## 1 목적 및 적용범위

### 1. 목적

본 가이드라인은 체외진단의료기기의 허가·심사 시 요구되는 임상적 성능에 대한 제출 자료의 작성을 위해 참고자료로 활용하는 것을 목적으로 한다.

### 2. 적용범위

본 가이드라인은 사람에서 유래한 검체를 대상으로 하여 체외에서 검사하기 위하여 시행되는 체외진단의료기기의 임상적 성능시험에 관한 것이다. 2020년 5월부터 시행된 「체외진단의료기기법」(이하 ‘체진법’이라 한다) 제2조에서 임상적 성능시험을 ‘체외진단의료기기의 성능을 증명하기 위하여 검체를 분석하여 임상적·생리적·병리학적 상태와 관련된 결과를 확인하는 시험’으로 정의하고 있다. 이러한 임상적 성능시험은 체외진단의료기기가 표방하는 사용목적에 입증하기 위하여 임상적 성능 평가를 통해 확인하는 과정으로 이 과정에서 요구되는 절차와 제출 자료 등에 대한 내용을 포함한다. 본 가이드라인에도 불구하고 개별 시약에 대한 임상적 성능 평가를 위한 세부 지침이 존재하는 경우에는 이를 우선으로 적용될 수 있다.

본 가이드라인에서 제시하는 용어의 정의는 「체외진단의료기기법 시행규칙」 제17조 임상적 성능시험 실시·관리기준, 생명윤리 및 안전에 관한 법률, 체외진단의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정, 체외진단의료기기 임상적 성능시험계획 승인에 관한 규정, 체외진단의료기기 임상적 성능시험기관 지정 및 종사자 교육에 관한 규정, 체외진단의료기기 임상적 성능시험 기본문서 관리에 관한 규정에 포함된 용어 및 용어의 정의 중 일부를 발췌하였으며 체외진단의료기기법 또는 생명윤리 및 안전에 관한 법률에 포함되지 않은 용어는 진단검사의학용어집(대한진단검사의학회)을 바탕으로 작성되었습니다.

- 1) 체외진단의료기기: 사람이나 동물로부터 유래하는 검체를 체외에서 검사하기 위하여 단독 또는 조합하여 사용되는 시약, 대조·보정 물질, 기구·기계·장치, 소프트웨어 등 「의료기기법」 제2조제1항에 따른 의료기기로서 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 제품을 말한다.
  - 가. 생리학적 또는 병리학적 상태를 진단할 목적으로 사용되는 제품
  - 나. 질병의 소인(素因)을 판단하거나 질병의 예후를 관찰하기 위한 목적으로 사용되는 제품
  - 다. 선천적인 장애에 대한 정보 제공을 목적으로 사용되는 제품
  - 라. 혈액, 조직 등을 다른 사람에게 수혈하거나 이식하고자 할 때 안전성 및 적합성 판단에 필요한 정보 제공을 목적으로 사용되는 제품
  - 마. 치료 반응 및 치료 결과를 예측하기 위한 목적으로 사용되는 제품
  - 바. 치료 방법을 결정하거나 치료 효과 또는 부작용을 모니터링하기 위한 목적으로 사용되는 제품
- 2) 체외진단시약 : 체진법제2조제1호에 따른 체외진단의료기기 중 시약, 대조·보정 물질 (체외진단의료기기에 범용으로 사용되는 것에 한한다)을 말한다. 다만, 실험실에서 조제하여 사용하는 조제시약은 제외한다.
- 3) 체외진단장비 : 체진법 제2조제1호에 따른 체외진단의료기기 중 기구·기계·장치, 소프트웨어 등을 말한다.
- 4) 임상적 성능시험(Clinical Trial): 체외진단의료기기의 성능을 증명하기 위하여 검체를 분석하여 임상적·생리적·병리학적 상태와 관련된 결과를 확인하는 시험을 말한다.

- 5) 다기관 임상적 성능시험(Multicenter Trial): 하나의 임상적 성능시험 계획서에 따라 둘 이상의 임상적 성능시험 기관에서 수행되는 임상적 성능시험을 말한다.
- 6) 임상적 성능시험 계획서(Protocol): 해당 임상적 성능시험의 배경이나 근거를 제공하기 위해 임상적 성능시험의 목적, 대상, 시험(연구)방법론, 통계적 고려사항, 관련 조직 등을 기술한 문서를 말한다.
- 7) 임상적 성능시험 변경계획서(Protocol Amendment, 이하 “변경계획서”): 임상적 성능시험 계획서의 내용을 변경하거나 임상적 성능시험계획서의 불명료한 부분을 명확하게 다시 기술한 문서를 말한다
- 8) 임상적 성능시험 심사위원회(IRB, Institutional Review Board): 임상적 성능시험계획서 또는 변경계획서, 피험자로부터 서면 동의를 얻기 위해 사용하는 방법이나 제공되는 정보를 검토하고 지속적으로 이를 확인함으로써 임상적 성능시험에 참여하는 피험자의 권리, 안전, 복지를 보호하기 위해 임상적 성능시험기관 내 독립적으로 설치한 상설위원회
- 9) 증례기록서(Case Report Form, CRF): 개개 피험자별로 임상적 성능시험계획서에서 요구한 정보를 기록하여 임상적 성능시험 의뢰자(이하 “의뢰자”라 한다)에게 전달할 목적으로 인쇄하거나 전자문서화한 문서를 말한다.
- 10) 임상적 성능시험 결과보고서(Clinical Trial/Study Report, 이하 “결과보고서”): 임상적 성능시험에서 얻은 결과를 임상적 · 통계적 측면에서 통합하여 기술한 문서를 말한다.
- 11) 시험자(investigator): 시험책임자, 시험담당자, 공동연구자, 임상적 성능시험조정자 및 통계담당자를 말한다.
- (\*통계담당자는 임상통계, 의학통계 등 통계관련 전공과 통계 관련 교육 등을 이수한 사람 중 의료기기 임상적 성능시험에서 통계업무를 실시한 경험을 갖춘 통계전문가임)
- 12) 임상적 성능시험용 의료기기(investigational device): 임상적 성능시험에 사용되는 시험기기 및 대조기기를 말한다.
- 가. 시험기기(test medical device): 임상적 성능시험용 의료기기 중 대조기기를 제외한



의료기기를 말한다.

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

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

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

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

- (1) 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
- (2) 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
- (3) 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
- (4) 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우

16) 예상하지 못한 의료기기이상반응(Unexpected Adverse Device Effect): 임상적 성능시험자 자료집 또는 의료기기의 첨부문서 등 이용 가능한 의료기기 관련 정보에 비추어 의료기기이상반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

17) 취약한 환경에 있는 피험자(Vulnerable Subjects): 임상적 성능시험 참여와 관련한 이익에 대한 기대 또는 참여를 거부하는 경우 조직 위계상 상급자로부터 받게 될 불이익에 대한 우려가 자발적인 참여 결정에 영향을 줄 가능성이 있는 피험자(의과대학 · 한의과대학 · 약학대학 · 치과대학 · 간호대학의 학생, 의료기관 · 연구소의 근무자, 제조업소의 직원, 군인 또는 수감자 등을 말한다), 불치병에 걸린 사람, 제22조에 따른 집단시설에 수용되어 있는 사람, 실업자, 빈곤자, 응급상황에 처한 환자, 소수 인종, 부랑인, 노숙자,

난민, 미성년자 및 자유의지에 따른 동의를 할 수 없는 피험자를 말한다.

- 18) 인체유래물: 인체로부터 수집하거나 채취한 조직, 세포, 혈액, 체액 등 인체 구성물 또는 이들로부터 분리된 혈청, 혈장, 염색체, DNA, RNA, 단백질 등을 말한다.
- 19) 잔여검체: 의료기관에서 진단 또는 치료 목적으로 사용하고 남아 있거나 특정한 연구 목적으로 채취되어 사용하고 남은 인체에서 유래한 검체 중 다른 목적으로 2차적으로 사용할 것에 대하여 검체제공자로부터 포괄적인 동의를 받은 검체를 말한다.
- 20) 익명화: 개인식별정보를 영구적으로 삭제하거나, 개인식별 정보의 전부 또는 일부를 해당 기관의 고유식별기호로 대체하는 것을 말한다.
- 21) 피험자 식별코드(Subject Identification Code): 피험자의 신원을 보호하기 위하여 시험 책임자가 각각의 피험자에게 부여한 고유 식별기호로서, 시험책임자가 이상사례 또는 그 밖의 임상적 성능시험 관련 자료를 보고할 경우 피험자의 성명 대신 사용하는 것을 말한다.
- 22) 눈가림(Blinding/Masking): 임상적 성능시험에 관여하는 사람 또는 부서 등이 배정된 치료법에 대해 알지 못하도록 하는 절차를 말한다.
- 23) 무작위배정(Randomization): 임상적 성능시험 과정에서 발생할 수 있는 뒤흔림(bias)을 줄이기 위해 확률의 원리에 따라 피험자를 각 치료군에 배정하는 것을 말한다.
- 24) 근거자료(Source Data): 임상적 성능시험을 재현 또는 평가하는 데 필요한 관련 임상 소견, 관찰 및 그 밖의 행위 등이 기록된 원본 또는 원본의 공식 사본에 담겨있는 모든 정보를 말한다.
- 25) 근거문서(Source Document): 병원기록, 의무기록, 피험자기록, 메모, 병리검사결과, 피험자일기, 평가점검표, 의료기기 불출 기록, 자동화 검사기기에 기록된 자료, 검사인증서 및 그 공식 사본, 마이크로피쉬(microfiches), 마이크로필름, 방사선학적 검사자료, 자기테이프, 병리검사실 기록자료 등과 같이 근거자료를 담고 있는 모든 문서(전자문서를 포함한다) · 자료 및 기록을 말한다.
- 26) 임상적 성능시험 기본문서(Essential Document, 이하 “기본문서”): 임상적 성능시험의 수행과 그로부터 얻은 자료의 품질에 대한 개별적 또는 전체적 평가에 사용되는

모든 문서(전자문서를 포함한다)를 말한다.

27) 임상적 성능시험자자료집(Investigator's Brochure): 임상적 성능시험용 의료기기와 관련된 임상 정보 및 비임상 정보를 정리하여 시험자에게 제공하는 자료집을 말한다.

28) 임상적 민감도: 특정 질환을 가지고 있는 사람들 중 검사 결과와 양성으로 나오는 비율

가. 임상적 진양성을 임상적 진양성과 위음성의 합으로 나눈 비율.

나. 질환은 검사와 독립적인 기준에 의해 정의되어야만 한다.

다. 임상적 민감도(미국)는 진단민감도(유럽)와 동의어다.

29) 임상적 특이도: 특정 질환을 가지고 있지 않은 사람들 중 검사 결과와 음성으로 나오는

비율로 질병이나 어떤 상태를 가지지 않는 대상군에서 음성결과를 보고할 수 있는 능력

가. 임상적 진음성을 임상적 진음성과 위양성의 합으로 나눈 비율

나. 임상적 특이도(미국)는 진단특이도(유럽)와 동의어다.

30) 정량분석(Quantitative assay): 검체에서 분석물질의 농도를 측정할 수 있는 시스템. 정량

분석은 표준 참고 물질에 맞춘 보정곡선으로부터 동종 또는 이종 인터폴레이션을 통해 이루어진다.

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

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

32) 양성예측도 (Positive predictive value, PPV): 표적 질환(참고표준 검사법에 의해 결정되는)을

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

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

- 양성예측도(PPV)는 반드시 관심대상 조건(참고표준에 의해 결정되는)의 유병률에 맞추어

해석해야 한다. PPV의 추정값은  $100 \times TP / (TP + FP)$ 로 계산된다. 만약 검사가 100% 특이도를 보인다면, PPV는 100% (양성결과를 보이는 모든 대상은 표적 질환을 가진다.)이다.

- 33) 양성일치율(Positive percent agreement, PPA): 양성 결과를 보이는 검사법이 대조 검사법과 양성 검사 결과가 일치하는 비율(100을 곱한 값)

		비교방법		전체
		양성	음성	
후보 검사법	양성	a	b	a + b
	음성	c	d	c + d
	전체	a + c	b + d	n

양성 일치율(Percent positive agreement, PPA) =  $100 \times a / (a + c)$

음성 일치율(Percent negative agreement, PNA) =  $100 \times d / (b + d)$

총 일치율(Overall percent agreement) =  $100 \times (a + d) / n$

- 34) 진양성 결과(True-positive result / True positive, TP): 환자의 질병 상태와 검사의 양성 판정이 일치하는 결과

- 35) 진음성 결과(True-negative result / True negative, TN): 환자의 질병 상태와 검사의 음성 판정이 일치하는 결과

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

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

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

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

- 38) 음성일치율(Negative percent agreement, NPA): 음성결과를 보이는 검사법이 대조 검사법과 음성 검사 결과가 일치하는 비율(100을 곱한 값)
- 39) 참고표준방법(Reference method): 하나 또는 그 이상의 특성값을 정확히 측정하기 위해 필요한 조건 및 과정이 정확하고 분명하게 기술되어 있고, 철저히 조사된 방법으로 동일한 특성값을 측정하는 다른 방법의 정확도를 평가하거나 참고물질에 대한 참고방법의 값을 지정하기 위해 사용하는데 적합하게 정확도와 정밀도가 문서화되어 있는 방법
- 40) 바이어스(Bias): 검사 결과의 예상치와 허용된 기준치 사이의 차이
- 41) 위양성 결과(False-positive result / False positive, FP): 질병이나 증상이 없는 상태에서 이를 시사하는 양성검사결과
- 42) 위음성 결과 (False-negative result / False negative, FN): 질병이나 증상이 없는 상태에서 이를 시사하는 음성검사결과
- 43) 정성분석(Qualitative assay): 분석물질의 농도가 아니라 단지 분석물질의 있고 없음을 알려주는 검사 시스템
- 양성검사 결과는 검사신호가 분석역치를 넘는 것만을 의미하고 양성 cut-off점은 진단 민감도와 특이도의 인위적 조합에 의해 구해진다.
- 44) 반응성(Reactivity): 항원 혹은 항체가 다른 물질과 결합하는 것에 대한 정성적 평가
- 검사 결과를 보고할 때, 때때로 “양성(Positive)” 과 동의어로 사용된다.
- 45) 항원(Antigen): 생체에 대한 면역반응을 유도하여 생산된 항체와 특이적으로 반응하는 성질의 물질
- 46) 항체(Antibody): 면역계 내에서 항원의 자극에 의하여 혈청이나 조직에 만들어지는 물질
- 면역원 노출에 반응하여 B림프구에서 생산되는 특이 면역글로불린으로 면역원 (immunogen)과 결합한다.

- 47) 혈청전환(Seroconversion): 의문되는 감염원에 대한 환자 혈청 내 항체 검사가 음성에서 양성으로의 전환
- 48) 확진검사(Confirmation test): 선별검사와는 다르며 특이도가 더 높은 생리 화학적 방법에 기반하여 양성 선별검사 결과를 확진하는데 사용되는 검사
- 확진검사는 정량검사로 실시하며, 최종적으로 검체가 양성 또는 음성으로 보고될지 결정한다.
- 49) 종단연구(Longitudinal study): 관심 결과변수를 동일한 대상자에 시간의 흐름에 따라 반복적으로 측정한 연구
- 50) 관찰연구(Observation study): 시험대상자 또는 검체에 특정 진단법의 결정에 영향을 끼치는 조작을 수행하지 않고 결과변수를 측정하는 연구
- 51) 횡단연구(Cross-sectional study): 체외진단의료기기의 임상적 성능 시점에서 검체의 검사결과와 질병상태 모두를 한 시점에서 측정하는 연구
- 52) 다중성(Multiplicity): 통계적 검정과정에서 발생하는 문제로 동일 자료의 반복적인 통계적인 검정, 3개군 이상의 비교, 여러 개의 유효성 평가 목표에 대한 검정 등으로 실제 제1종 오류가 명목 제1종 오류에 비해 증가하는 현상
- 53) 독립적 중개인(Honest broker): 임상적 성능 평가 시험에서 연구에 참여하는 담당자가 저장된 검체, 임상정보를 추출 및 전달 시 개별 정보를 식별할 수 없도록 대리하여 중개하는 자
- 54) 부집단 분석(Subgroup analysis): 임상적 성능평가 시험에서 고려한 목표 모집단의 전체 자료 중 일부를 대상으로 분석을 수행하는 과정. 확증적 부집단 분석과 탐색적 부집단 분석으로 구분하며, 확증적 부집단 분석을 위해서는 사전에 연구계획서에 분석할 부집단을 지정하고, 통계적 유의수준 보정을 고려해야 함
- 55) 비교군 연구(Comparative study): 임상적 성능평가 시험에서 연구 체외진단의료기기의 성능을 대조 의료기기와의 비교하는 연구

- 56) 비열등성/동등성 시험(Non-inferiority, equivalence trial): 비교 연구에 있어 대조 체외 진단의료기기에 비하여 시험용 체외진단의료기기의 성능이 열등하지 않음을 보이거나, 동등함을 보이는 연구시험
- 57) 성능목표(Performance goal): 시험용 체외진단의료기기가 유효 하다고 판단할 수 있는 임상적 성능 기준
- 58) 수행적 편의(Operational bias): 임상적 성능평가 수행 중에 발생될 수 있는 편의
- 59) 실험연구(Experimental study): 연구대상자 또는 연구 검체가 특정한 배정 규칙에 따라 결정 되는 연구
- 60) 우월성 시험(Superiority trial): 대조 체외진단의료기기에 비하여 시험용 체외진단의료 기기의 성능이 우월함을 확인하기 위한 시험
- 61) 유의수준(Significance level): 통계적 검정 시 제1종 오류의 허용 한계치
- 62) 일치성 연구(Agreement study): 참고표준이 없거나 측정할 수 없을 경우 두 체외진단의 료기기의 결과가 일치함을 보이는 연구 설계
- 63) 전향적 연구(Prospective study): 연구개시 이후 검체를 수집하여 환자의 질병 상태와 검사의 결과를 얻은 연구 설계 방법
- 64) 전향적-후향적 연구(Prospective-retrospective study): 임상적인 환자의 질병 상태와 검체 수집은 과거에 수행되었고, 연구개시 후 검사를 수행하여 결과를 얻는 방법
- 65) 통계적 오류(Statistical error): 통계적 검정과정에서 발생할 수 있는 오류. 제1종 오류는 연구 가설이 옳지 않을 경우 연구 가설이 옳다고 최종 판정하는 오류이며, 제2종 오류는 연구 가설이 옳은 경우 연구 가설을 철회하고 귀무가설을 채택하는 오류
- 66) 확증적 임상적 성능시험(Pivotal clinical study): 체외진단의료기기의 허가를 위한 임 상적 증거를 제공하는 시험

- 67) 차이 검정(Inequality test): 대조 의료기기와 비교하여 성능평가 값이 차이가 있는지 평가하는 검정
- 68) 카파 지수(Kappa index): 두 검사법의 결과의 일치 정도를 제시하는 측도로 0~1 사이의 값을 갖고, 1인 경우 완전히 일치함을 의미
- 69) 통계적 가설(Statistical hypothesis): 연구가설(또는 대립가설)은 임상적 성능평가 시험에 입증하려는 목표와 관련된 주장이며, 귀무가설은 연구가설을 입증할 수 없을 때 받아들일 수밖에 없는 임의적 가설
- 70) 통계적 검정력(Statistical power): 연구가설이 옳을 때, 연구가설을 채택할 확률. 제1종, 제2종 오류의 확률값
- 71) 통계적 추정(Statistical estimation): 표본에서 측정된 자료를 통해 성능 평가에 대한 정보를 추출하는 과정으로 점추정과 구간추정(예: 신뢰구간)이 있음
- 72) 후향적 연구(Retrospective study): 연구개시 시점의 이전에 측정된 검체 또는 임상자료를 활용한 연구
- 73) ROC(Receiver Operation Characteristic) curve: 연속형으로 측정된 검사 결과 값의 판정 기준값을 달리함에 따라 계산된 민감도와 특이도를 그래프를 이용하여 제시하는 방법



- 「체외진단의료기기법」 제5조 (제조업의 허가 등)
- 「체외진단의료기기법」 제7조 (임상적 성능시험 등)
- 「체외진단의료기기법」 제11조 (수입업허가 등)
- 「체외진단의료기기법 시행규칙」 제6조 (제조허가의 절차 및 방법 등)
- 「체외진단의료기기법 시행규칙」 제13조 (임상적 성능시험 계획의 승인 등)
- 「체외진단의료기기법 시행규칙」 제17조 (임상적 성능시험 실시·관리기준 등)
- 「체외진단의료기기법 시행규칙」 제26조 (수입허가 등의 절차 및 방법 등)
- 「체외진단의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시)
- 「체외진단의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시)
- 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 기본문서 관리에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시)
- 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 계획 승인에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시)

## II. 임상적 성능시험 대상 및 시험항목

### 1 임상적 성능 관련 자료 제출 대상

1. 체외진단의료기기의 임상적 성능에 대한 관련 자료 제출 대상은 다음과 같다.

가. 새로운 체외진단의료기기

- 이미 허가를 받은 의료기기과 사용목적, 작용원리 또는 원재료 등이 동등하지 아니한 의료기기를 말함(예 : 새로운 분석물질, 새로운 기술(기존의 분석물질을 측정하는 새로운 기술), 새로운 대상군(측정항목), 기존 기술을 새로운 사용목적에 적용하는 경우 등이 있음)

※ 예시

새로운 적용

- 일반 CRP 는 염증 표지자인 반면, high sensitivity CRP 는 심장질환의 표지자로 사용
- 새로운 분석물질
- 암 표지자로 조명되는 circulating tumor cell (CTC)
- 약물유전학 (CCR5)

새로운 감염원

- SARS, H1N1, 기타 새로운 병원체 (vCJD)

새로운 기술

- 혈액형 결정을 위한 새로운 기술인 DNA 증폭 (이전엔 혈구응집)
- 면역억제제를 추적검사 하는 면역학적 방법 (이전엔 질량분석기)
- Cystic fibrosis 를 진단하는 새로운 기술 (이전엔 RFLP, SNP 유전자형 분석)

나. 한국인 대상 임상적 성능시험 자료 제출 대상 품목

- 개인과 공중에 미치는 위해도가 가장 높은 제품군으로 한국인을 대상으로 하는 임상적 성능에 대한 자료를 제출해야 하는 품목

. 한국인 대상 임상적 성능시험 자료 제출 의무대상 품목 4등급(4개) :

- ABO · RhD혈액형검사시약[4]
- ABO · RhD혈액형분지잔단검사시약[4]
- HIV·HBV·HCV·HTLV진단면역검사시약[4]
- HIV·HBV·HCV·HTLV유전자검사시약[4]

- 민족적 요인의 차이에 따라 **외국인을 대상으로 한 임상적 성능시험 자료를 그대로 적용하기 어려운 경우에는** 한국인을 대상으로 임상적 성능시험 자료가 요구될 수 있다.

※ 한국인 대상 임상적 성능시험 자료가 요구될 수 있는 품목 예시

- **2등급(2개)** : 질환진단용조직면역검사시약(2), 질환진단용조직유전검사시약(2)
- **3등급(12개)** : 종양표지자면역검사시약(3), 유전성대사질환검사시약(3), 수혈및이식용 조직면역검사시약(3), 유세포분석용조직적합성검사시약(3), 고위험성감염체면역검사시약(3), 유전질환분자진단검사시약(3), 세포및조직염색시약Ⅲ(3), 종양관련유전자검사시약(3), 약물 유전체검사시약(3), HIV·HBV·HCV·HTLV유전형검사시약(3), 고위험성감염체유전자검사시약(3), 수혈및이식용조직유전자검사시약(3)

#### 다. 기타

- **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
- **2등급** 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

#### 라. 참고사항

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

## 2

## 임상적 성능 관련 자료 제출 범위

## 1. 체외진단의료기기의 제출 범위는 다음 표와 같다.

가. 2등급 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 동등품 목록 비교표	개발경위	측정원리	사용현황	원재료 및 제조방법	사용목적	저장방법 및 사용기간	분석적 성능 주2)	임상적 성능 주1)주2)	품질시험 성적서	표준물질	검체조건 설정	시약의 취급 안전
1. 새로운 제품	가. 사용목적이 다른 것	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○
	나. 작용원리가 다른 것	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○
	2. 개량 제품													
	다. 원재료가 다른 것	○	X	X	○	○	○	○	○	△	○	○	△	○
2. 개량 제품	라. 성능이 다른 것	○	X	X	○	○	○	○	○	△	○	○	△	X
	3. 동등제품	○	X	X	○	○	○	○	○	X	○	○	X	X

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

주1) 성능 및 유효성을 입증하기 위한 임상적 평가 기준(판정기준치 등)이 필요한 제품은 임상적 성능 자료 제출하여야 함

주2) 국내·외 허가된 체외진단의료기기와의 상관성을 확인할 수 있는 비교시험성적서를 포함하여야 함. 단, 임상적 성능으로 비교시험성적서를 제출한 경우 분석적 성능으로 비교시험 성적서를 제출하지 아니할 수 있다.

※ 조합되거나 한벌 구성되어 환자에 접촉하는 부분품이 있는 경우는 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 ‘의료용품분야’의 자료를 추가로 제출하여야 함

나. 3등급 제외진단시약의 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 동등품목 비교표	개발경위	측정원리	사용현황	원재료 및 제조방법	사용목적	저장 방법 및 사용기간	분석적 성능 <sup>주 4)</sup>	임상적 성능 <sup>주 1) 주 2) 주 4)</sup>	품질 시험 성적서	표준물질	검체 조건 설정	시약의 취급 안전
1. 새로운 제품	가. 사용목적이 다른 것	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	나. 작용원리가 다른 것	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	2. 개량 제품													
	다. 원재료가 다른 것	○	X	○	○	○	○	○	○	○ <sup>주 3)</sup>	○	○	○	○
	라. 성능이 다른 것	○	X	○	○	○	○	○	○	○ <sup>주 3)</sup>	○	○	○	○
3. 동등제품		○	X	X	○	○	○	○	○	○ <sup>주 3)</sup>	○	○	○	○

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

주1) 성능 및 유효성을 입증하기 위한 임상적 평가 기준이 필요한 제품은 임상적 성능 자료 제출하여야 함. 단, 혈당측정시스템은 별표에 따라 임상적 성능자료를 제출하여야 함

주2) 유전성대사질환검사시약, 유전질환검사시약 등 민족적 요인의 차이가 있어 외국인을 대상으로 한 임상적 성능시험을 그대로 적용하기가 어렵다고 판단되는 경우에 한함.

주3) 혈액응고검사시약, 치료적약물농도검사시약, 수혈용혈구응집검사시약은 임상적 성능을 제출하지 아니 할 수 있다.

주4) 국내·외 허가된 제외진단의료기기와의 상관성을 확인할 수 있는 비교시험성적서를 포함하여야 함. 단, 임상적 성능으로 비교시험성적서를 제출한 경우 분석적 성능으로 비교시험 성적서를 제출하지 아니할 수 있다.

※ 조합되거나 한벌 구성되어 환자에 접촉하는 부분품이 있는 경우는 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 ‘의료용품분야’의 자료를 추가로 제출하여야 함

다. 4등급 제외진단시약의 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 동등품목 비교표	개발경위	측정원리	사용현황	원재료 및 제조방법	사용목적	저장방법 및 사용기간	분석적 성능	임상적 성능 주1)주2)	품질시험성적서	표준물질	검체조건 설정	시약의 취급·자 안전
1. 새로운 제품	가. 사용목적이 다른 것	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	나. 작용원리가 다른 것	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	2. 개량 제품	다. 원재료가 다른 것	○	X	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	라. 성능이 다른 것	○	X	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 동등제품		○	X	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

주1) 민족적 요인의 차이가 있어 외국인을 대상으로 한 임상적 성능시험을 그대로 적용하기가 어렵다고 판단되는 경우 한국인 임상적 성능시험자료를 제출하여야 함.

주2) 국내·외 허가된 제외진단의료기기와의 상관성을 확인할 수 있는 비교시험성적서를 포함하여야 함. 단, 임상적 성능으로 비교시험성적서를 제출한 경우 분석적 성능으로 비교시험 성적서를 제출하지 아니할 수 있다.

※ 조합되거나 한벌 구성되어 환자에 접촉하는 부분품이 있는 경우는 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 ‘의료용품분야’의 자료를 추가로 제출하여야 함

라. 제외진단장비 기술문서 등 제출 자료의 범위

구분 \ 제출자료		1	2	3	4-가	4-나	4-다	4-라	4-마	4-바	5	6	7
		본질적 동등 품목 비교표	사용 목적	작용 원리	전기	방사선	전자파	성능	물리화학	안정성	영상	기원·발견 및 개발 경위	외국 사용 현황
1. 새로운 제품	가. 사용목적이 다른 것	○	○	X	○	△ <sub>4)</sub>	○	○	X	X	○	○	○
	나. 작용원리가 다른 것	○	X	○	○	△ <sub>4)</sub>	○	○	X	X	○	○	○
	다. 원재료가 다른 것	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	라. 성능이 다른 것	○	X	X	X	X	X	○	X	X	△ <sub>1)</sub>	X	X
	마. 시험규격이 다른 것	○	X	X	○ <sub>2)</sub>	△ <sub>2)4)</sub>	○ <sub>2)</sub>	X	X	X	X	X	X
	바. 사용방법이 다른 것	○	X	X	X	X	X	X	X	X	△ <sub>3)</sub>	○	○
3. 동등제품		○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

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

주1) 영상을 통해서만 개량된 성능을 확인할 수 있는 경우(예: 의료용 소프트웨어에 CAD (Computer Aided Diagnosis)기능이 추가되어 성능이 일부 달라진 경우)

주2) 식약처장이 인정한 시험규격 이외의 규격을 설정한 경우

주3) 적용부위 및 조작방법이 달라 안전성·유효성 확인이 필요한 경우

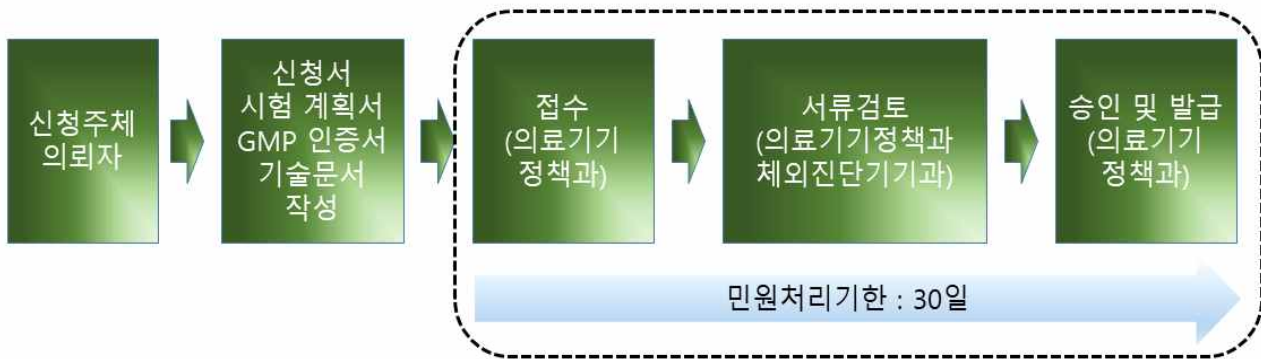
주3) “방사선에 관한 안전성자료”는 방사선기기에 한함

※ 조합되거나 한 별 구성되어 환자에 접촉하는 부분품이 있는 경우는 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 ‘의료용품분야’의 자료를 추가로 제출하여야 함

### Ⅲ. 임상적 성능시험 계획서 작성

#### 1 임상적 성능시험 계획 승인 진행 절차 및 대상

##### 체외진단의료기기 임상적 성능시험계획 승인 진행 절차도



※ 식약처장의 임상적 성능시험 계획승인 대상(체진법 제7조제1항)

1. 인체로부터 검체를 채취하는 방법의 위해도가 큰 경우
2. 이미 확립된 의학적 진단방법 또는 허가·인증받은 체외진단의료기기로는 임상적 성능시험의 결과를 확인할 수 없는 경우
3. 동반진단의료기기로서 임상적 성능시험을 하려는 경우. 다만, 이미 허가·인증받은 의료기기와 사용목적, 작용원리 등이 동등하지 아니한 동반진단의료기기에 한정한다.



## 2 임상적 성능시험 계획서 포함 사항

체외진단의료기기법 제7조(임상적 성능시험계획의 승인 등) 및 체외진단의료기기 임상적 성능시험 계획승인에 관한 규정 제3조(제출자료의 작성)제1항에 따르면 임상적 성능시험계획서에 포함되어야 할 사항은 다음과 같다.

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 (검체종류, 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 검체정보, 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

### 3 임상적 성능시험 계획서 작성 방법

#### 1. 임상적 성능시험의 제목

<작성 시 참고사항>

- 임상적 성능시험용 체외진단의료기기의 성능 및 유효성을 증명하고자 하는 임상적 성능시험의 목적 및 임상적 성능시험 디자인을 구체적이고 명확하게 기술하여야 한다.

<예시> 사람의 객담에서 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis* complex)을 루프 매개 등온증폭법(Loop-mediated isothermal amplification assay, LAMP)으로 검출하는 임상적 성능시험용 의료기기 “MFDS™ MTP plus kit”의 임상적 민감도 및 임상적 특이도 평가를 평가하고 기허가 의료기기인 “KFDA™ MTP kit”와의 비교평가를 위한 단일기관, 단일눈가림, 무작위 배정, 후향적 확증 임상적 성능시험

#### 2. 임상적 성능시험기관의 명칭 및 소재지

<작성 시 참고사항>

- 실시하는 기관의 기관명, 소재지, 연락처 등 정보를 기재한다.

<예시>

기관명	소재지	전화	팩스
오송대학교병원	충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187	043-719-4653	043-719-4650

### 3. 임상적 성능시험의 책임자·담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

<작성 시 참고사항>

- 임상적 성능시험 책임자, 시험담당자 등 해당 임상적 성능시험에 참여하는 시험자의 소속, 성명, 전공, 직책, 연락처 등의 정보사항을 기술한다.
- 다기관 임상적 성능시험의 경우 임상적 성능시험조정자의 정보를 추가 기재하며, 통계담당자 등이 별도로 있는 경우 해당 전문가의 정보사항을 추가 기재한다.

<예시>

#### 3.1. 임상적 성능시험 책임자

성명	소속	전공	직위	전화
홍○○	오송대학병원	진단검사의학	교수 (진단의학과전문의)	043-719-4653

#### 3.2. 임상적 성능시험 담당자

성명	소속	전공	직위	전화
김○○	오송대학병원	진단검사의학	전공의	043-719-4654

#### 3.3. 공동연구자

성명	소속	전공	직위	전화
이○○	오송대학병원	진단검사의학	부교수	043-719-4656

#### 3.4. 통계담당자

성명	소속	전공	직위	전화
송○○	오송대학병원	임상통계학	부교수	043-719-4657

#### 4. 임상적 성능시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명

<작성 시 참고사항>

- 임상적 성능시험기관에서 임상적 성능시험용 의료기기를 보관, 관리하는 의료기기 관리자의 소속, 성명, 전공, 직책, 연락처 등 정보사항을 기술한다.

<예시>

성명	소속	전공	직위	전화
강○○	오송대학병원	의공학	의공기사 (의공학교실)	043-719-4658

#### 5. 임상적 성능시험을 하려는 자의 성명 및 주소

<작성 시 참고사항>

- 임상적 성능시험을 하려는 자(임상적 성능시험 의뢰자)는 임상적 성능시험의 계획, 관리, 재정 등에 책임이 있는 자로 일반적으로 해당 임상적 성능시험용 의료기기의 제조업체 또는 수입업체 대표자이다.
- 임상적 성능시험 의뢰자는 임상적 성능시험관리기준(의료기기법 시행규칙 별표 3)에서 정하고 있는 임상적 성능시험모니터 요원을 지정하고 해당 정보를 기재한다.

<예시>

##### 5.1. 임상적 성능시험 의뢰자

회사명	대표이사	소재지	전화
(주)식약진단	정○○	충청북도 청주시 흥덕구 오송읍	043-719-4659

##### 5.2. 시험모니터 요원

회사명	성명	소재지	전화
(주)식약진단	박○○	충청북도 청주시 흥덕구 오송읍	043-719-4660

## 6. 임상적 성능시험의 목적 및 배경

### <작성 시 참고사항>

- 임상적 성능시험용 의료기기의 성능 및 유효성을 증명하고자 하는 임상적 성능시험의 목적을 구체적이고 명확하게 기술하여야 한다.
- 임상적 성능시험을 실시하게 된 배경으로 임상적 성능시험용 의료기기로 진단, 선별, 모니터링 등을 하고자 하는 대상 질환이나 상태 등에 대한 설명, 국내·외 진단검사 방법 및 관련 의료기기 사용현황, 임상적 성능시험 필요성 등을 기술하고 참고문헌을 기재한다.

### <예시>

#### 6.1. 임상적 성능시험의 목적

본 임상적 성능시험은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis* complex)의 핵산을 실시간 중합효소연쇄반응법(real-time PCR)으로 정성하여 결핵균 감염 진단에 도움을 주는 임상적 성능시험용 의료기기 “MFDS™ MTP plus kit”의 임상적 민감도 및 임상적 특이도 평가를 목적으로 한다. 이를 위하여 결핵 감염 환자의 객담 잔여검체를 이용하여 임상적 성능시험용 의료기기의 임상적 민감도 및 특이도를 평가하고 기허가 대조용 의료기기인 “KFDA™ MTP kit”와의 비교평가를 수행한다.

- MFDS™ MTP plus kit의 임상적 민감도 및 임상적 특이도 평가를 통한 유효성 평가
- 기허가 제품 KFDA™ MTP kit 및 항산균 배양법과의 상관성(일치도)를 각각 평가

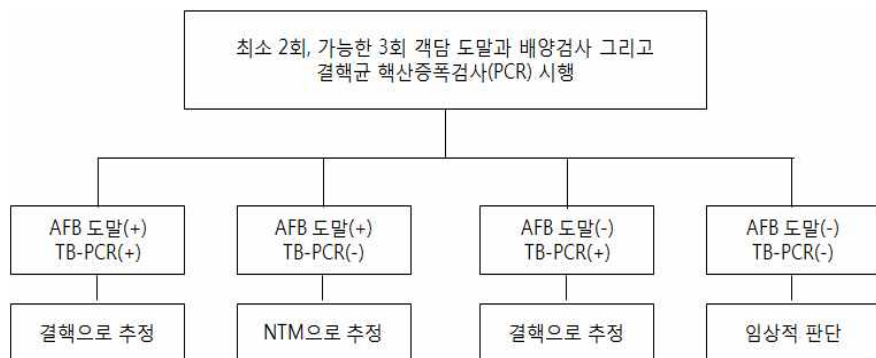
#### 6.2. 임상적 성능시험의 배경

결핵(Tuberculosis)은 전 세계적으로 연간 940여만 명의 환자가 발생하고, 130여만 명이 사망하는 질병이다. 우리나라의 경우 지난 수년간 매년 30,00~35,000명 정도의 환자가 지속적으로 발생하고 있다. 질병관리본부의 자료에 따르면 2009년 한해 35,845명의 환자가 발생하였고, 2,292명이 결핵으로 사망한 것으로 나타났다. 우리나라의 결핵 연간 발생률과 사망률은 인구 10만 명당 각각 90명, 8.3명으로 경제개발협력기구(OECD) 가입국 중 가장 높은 결핵발생률과 사망률을 보이고 있다.

결핵은 MTB-complex(*Mycobacterium tuberculosis* complex는 *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedi*, *M. mungi*, *M. orygis*가 포함) 감염이 원인으로 결핵균의 침범 부위에 따라 다양한 증상이 나타나지만, 성인에

서는 폐결핵이 가장 흔한 반면 소아에서는 폐외결핵이 상대적으로 더 많이 발생한다.

초기 결핵의 경우에는 무증상인 경우도 많으며 시간이 지나면서 증상이 발생하게 된다. 폐결핵의 가장 흔한 증상은 지속되는 기침이다. 따라서, 뚜렷한 원인 없이 2-3주 이상 기침 등의 호흡기 증상이 있으면 결핵의 가능성을 고려하여 이에 대한 검사를 시행해야 한다<sup>1,2)</sup>. 결핵균의 감염은 활동성 폐결핵 환자가 방출한 비말에 존재하는 MTB-complex를 흡입하여 공기감염으로 전파된다. MTB-complex가 폐결핵을 유발하는 것으로 알려져 있으나 인형결핵균인 *M. tuberculosis* 감염에 의한 폐결핵이 가장 흔하며 우형결핵균인 *M. bovis*에 의한 폐결핵은 2%이내에서 보고되고 있다. 반면 *M. tuberculosis*, *M. bovis*를 제외한 기타 MTB-complex 균종에 의한 폐결핵 빈도는 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 결핵균에 감염된 대부분은 무증상인 잠복결핵으로 지속되다가 이중 5-10%가 활동성 결핵으로 진행된다. 2013년 국내의 결핵 유병률은 10만 명당 89.6명으로 이중 대부분이 폐결핵 환자이다. 결핵은 공기를 통해 전파되는 전염병으로 결핵환자와 가까이 지냈던 사람이 결핵균에 감염되거나 결핵으로 이환될 가능성이 높다. 최근 미국의 보고에 따르면 접촉자 검진을 받은 사람의 1%에서 활동성 결핵으로, 20-30%에서 잠복결핵감염으로 진단되었다. 그리고 접촉자 중에서 결핵으로 진행한 사람의 반은 접촉 후 1년 이내에 결핵이 발생하였다. 그러므로 결핵환자를 조기에 발견하여 치료함으로써 결핵균 전파를 조기에 차단하는 것이 중요하다. 그러나 결핵은 다양한 임상 소견을 보이기 때문에 진단이 어려운 경우가 많다. 2017 결핵진료지침에서 제시한 폐결핵 진단 과정을 보면 호흡기 증상으로 내원한 환자의 임상 소견상 폐결핵이 의심되면 먼저 흉부 X선 검사와 객담 항산균 도말 및 배양검사 그리고 결핵균 핵산증폭검사를 시행하고 그 결과에 따라 폐결핵을 진단한다.



\* TB-PCR(*M. tuberculosis*-polymerase chain reaction), AFB(acid-fast bacilli),  
NTM(nontuberculous mycobacteria)

그림 1. 폐결핵의 진단과정

결핵 진단 과정에서 나타난 것과 같이 결핵의 진단을 위해서는 항산균 도말검사, 항산균 배양검사, 결핵균 핵산증폭검사를 해야 한다. 항산균 도말검사는 결핵균의 특성을 이용한 검사법으로 배양검사와 비교하였을 때 민감도가 25-80%로 낮은 편이나 전염력이 높은 환자를 신속하게 진단할 수 있는 장점이 있다. 하지만 도말검사는 결핵균뿐만 아니라 비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria, NTM)도 양성으로 나올 수 있다. 항산균 배양검사는 결핵을 확진하기 위한 가장 중요한 검사로 결핵균을 분리, 동정함으로써 결핵을 확진할 수 있지만 다른 검사방법에 비해 결과를 얻는 데 시간이 오래 걸리고 검사과정이 복잡한 단점이 있다<sup>3)</sup>. 결핵균 핵산증폭검사는 결핵균에만 존재하는 핵산(DNA)의 특정 염기서열을 증폭하여 결핵균 유무를 확인하는 검사이다. 핵산증폭검사가 기존의 도말과 배양검사를 전적으로 대체할 수는 없지만 특이도가 매우 높고, 결과를 얻기까지의 시간이 짧으며, 도말검사보다 높은 민감도를 보이는 장점이 있으므로 결핵이 의심되는 경우에 유용하다<sup>4)</sup>. 하지만 중합효소 연쇄반응법은 장비가 고가이고, 시험자의 숙련도가 필요하며, 시험 시간이 오래 걸리는 단점이 있다.

등온증폭법(isothermal DNA amplification)은 기존의 전용장비 없이 비교적 간단하게 핵산을 증폭할 수 있는 방법으로 일본, 유럽 등에서 신속검출기법으로 알려져 있지만 국내에는 잘 알려지지 않은 핵산증폭법이다. 본 업체는 보다 많은 실험실에서 보다 쉽게 결핵균을 검사할 수 있게 하기 위하여 중합효소 연쇄반응법보다 기반 비용이 적게 소요되고 검사 소요시간을 단축시킬 수 있는 등온증폭법을 이용한 결핵균 진단 키트를 개발하였다.

## 6.2.2. 임상적 성능시험용 의료기기의 측정원리 및 방법

### 1) 등온증폭법의 장점

등온증폭법(isothermal DNA amplification)은 증폭산물이 루프(loop) 형태로 나타나 루프 매개 등온 증폭법(LAMP, loop-mediated isothermal amplification)이라고도 한다. LAMP의 가장 큰 특징은 등온에서 유전자의 증폭이 일어난다는 것이다. 그래서 온도 구배가 필요한 일반 PCR에 비하여 상대적으로 반응시간이 짧아진다. 또한 온도 변화에 따른 DNA 손실 및 손상이 없기 때문에 증폭효율이 높고 다른 장비와 다르게 현장에서 사용할 수 있다는 장점이 있다. 루프 매개 등온증폭법 (Loop-mediated isothermal amplification assay, LAMP)은 기존의 PCR법과 유사하지만 기존의 PCR법이 변성(denaturation), 접합

(annealing), 신장(extension) 등의 세 가지 단계를 거치면서 온도의 변화를 주어야 하는 반면, LAMP를 포함한 등온증폭법은 일정한 온도에서 접합 및 신장이 가능하다. 검사하는 균마다 다르지만 증폭반응을 위하여 등온 조건으로 약 60 내지 65℃ 정도 범위 내에 서 한 가지 온도가 사용되며 기존 PCR법에서는 1쌍의 primer를 사용하지만 LAMP법 은 2쌍 또는 3쌍의 프라이머를 사용하여 특이도를 훨씬 높였다. 증폭산물의 양 역시 PCR법에 비 해 약 1,000배 정도 높다. DNA 증폭을 위해서 일정한 온도만 유지하면 되기 때문에 고가 의 전용 장비가 필요하지 않고 항온수조 등 간단한 장비만 가지고도 반응이 가능하다.

## 2) 등온증폭법 작용원리

LAMP 반응에는 기존의 PCR에서 사용되는 Taq DNA polymerase 대신 *Geobacillus stearothermophilus*에서 분리한 Bst DNA polymerase가 사용된다. Bst DNA polymerase large fragmen는 5'-3' polymerase활성을 보유하고 있으나 5'-3' exonuclease 활성을 보유하고 있지 않다. Bst DNA polymerase large fragment는 strand displacement 활성이 높아 서 primer에 의하여 시작된 새로운 DNA의 중합반응 동안에 세 번째 DNA strand를 대체 하여 새롭게 생성된 단일 DNA strand가 그 다음 단계의 primer접합과 DNA 중합반응에 이용될 수 있도록 한다. Bst DNA polymerase는 매우 높은 활성을 갖고 있기 때문에 짧은 시간 내에 상당량의 분자량이 큰 DNA 를 합성할 수 있다. 이 Bst DNA polymerase의 중 합반응은 약 60 내지 65℃에서 가장 잘 일어나므로 한 가지 온도조건 하에서도 대상 DNA를 대량으로 증폭할 수 있으므로 LAMP 방법에 있어서 주요한 핵심요소로 이용된다. Forward internal primer (FIP), F3 primer와 backward internal primer (BIP), B3 primer가 target으로 하는 DNA 단편의 왼쪽과 오른쪽 방향에 접합할 수 있다. 그러므로 forward 방향으로 3 부분 (FIP에 의한 2 부분과 F3에 의한 1 부분)과 backward 방향으로 3 부분 (BIP에 의한 2 부분과 B3에 의한 1부분)에 각각 접합할 수 있다. 그러므로 결과적으로 기 존 PCR방법에서 사용되는 forward primer에 의한 1 부분 접합과 backward primer에 의 한 1 부분 접합하는 방법보다 접합 부분이 더 많아서 DNA 중합 반응시에 선택성을 더 높일 수 있다. 그리고 증폭 과정에서 생성된 아령모양 DNA구조에 FIP와 BIP가 양쪽방향 에서 접합하여 증폭이 계속적으로 이루어지면 Stem-loop DNA 구조를 이루면서 증폭이 계속적으로 이루어진다. Loop primer는 LAMP 과정 중에 만들어지는 DNA의 양을 더욱 대량으로 증폭시키기 위하여 선택적으로 반응에 첨가되어 사용될 수 있다.



### 3) 등온증폭법을 이용한 DNA 증폭 방법

LAMP 반응 과정동안에 template DNA 분자로부터 Bst DNA polymerase에 의하여 strand displacement 및 polymerization 반응을 통하여 생성되는 DNA 산물이 형성되는 기전은 다음과 같다.

- ① 처음 이중가닥 DNA는 65℃ 온도에서 동적 평형 환경에 있다. LAMP primer중 하나는 이중가닥의 목표 DNA에 붙을 수 있다. 그 때, LAMP 방법으로 단일가닥 DNA로 만들며, 연장시키는 DNA 중합효소에 이용해서 증폭 (PCR과 다른 점). 이중가닥 DNA를 단일가닥으로 해체되는데 열 변성이 필요 없다. 다음 증폭 메커니즘은 단일가닥으로 된 주형 DNA에 forward inner primer(FIP)가 붙는 것에서 시작된다.
- ② 단일가닥으로 해체하는 DNA 중합효소의 활성을 및 합성능을 통해서 F2부분에서 주형 DNA의 3'에서 5'으로 합성된다.
- ③ FIP의 바깥부분에서 F3 primer가 F3c 부분에 붙고 이중가닥 DNA가 해체되면서 주형 DNA가 합성된다.
- ④ F3 primer와 주형 DNA로부터 합성된 이중가닥 DNA가 형성된다.
- ⑤ F3 primer로부터 합성된 상보 DNA로 인하여, FIP가 부착된 상보DNA는 단일가닥으로 존재한다. 이 때 단일가닥으로 존재하는 상보DNA는 F1과 F1c 부분에 의해서 stem-loop 구조를 형성한다.
- ⑥ 형성된 단일가닥의 상보 DNA는 backward inner primer(BIP)를 시작으로 DNA가 합성되고 B3 primer가 연이어서 DNA가 합성된다. BIP가 붙은 DNA는 3'에서 시작하여 합성된다. 이로 인하여 loop 구조가 직선구조 DNA로 형성되고 다른 DNA는 BIP에 의해서 다시 loop 구조를 형성한다.
- ⑦ 이중가닥 DNA가 합성이 되며, loop 구조 상보 DNA 또한 양쪽 모두 loop 구조를 형성한다.
- ⑧ 양쪽 loop 구조를 갖는 DNA 또한 FIP와 BIP에 의해서 계속 증폭된다.

## 7. 임상적 성능시험용 체외진단의료기기의 개요(검체종류, 검사항목, 측정원리, 결과의 판정방법을 포함한다)

### <작성 시 참고사항>

- 임상적 성능시험용 의료기기의 사용목적, 측정원리 및 방법 등을 기술하고 이를 이용하여 진단, 선별 등을 하고자 하는 대상질환 또는 적응증 등 명확하게 기재한다.

### <예시>

- 1) 품목명(품목 등급) : 고위험성감염체유전자검사시약(3)
- 2) 모델명 : MFDS™ MTB plus kit
- 3) 제조원 : MFDS
- 4) 사용목적 : 사람의 객담 검체에서 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis* complex)의 핵산을 루프 매개 등온증폭법(Loop-mediated isothermal amplification assay, LAMP)으로 정성하여 결핵균 감염 진단에 도움을 주는 체외진단의료기기이다.

## 8. 임상적 성능시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상적 성능시험대상자 (이하 “피험자“라 한다)의 선정기준·제외기준·인원 및 그 근거

### <작성 시 참고사항>

- 임상적 성능시험의 목적에 맞게 피험자(검체)를 선정한 기준과 제외기준을 윤리적, 의학적 타당성을 바탕으로 제시해야 한다.
- 피험자 수(검체 수)는 통계학적 방법에 따라 명확하게 기술해야 한다.
- 선정 및 제외기준, 시험군 및 대조군의 피험자 수(검체 수)를 산출한 통계식 적용방법 등 기술내용에 대한 참고문헌을 기재하고 제출한다.

## <예시>

### 8.1. 선정기준

○ 본 임상적 성능시험과 관련 없이 오송대학병원에 내원한 환자의 객담 중에 아래의 검체 제공자 및 검체 선정기준을 모두 만족하는 환자의 잔여 검체

#### 1) 검체 제공자 선정기준

- ① 18세 이상 60세 미만의 성인 남녀
- ② 2017년 결핵진료지침에 따라 도말검사법, 항산균 배양검사법 및 PCR 방법으로 결핵균 감염 여부가 확인된 환자

#### 2) 검체 선정기준

- ① 익명화가 보장된 검체
- ② 오송대학병원에서 지정하는 방법으로 채취한 객담
- ③ 지정된 용기에 담겨 4℃에서 1주일 이내로 보관된 검체
- ④ 보관된 양이 100  $\mu$ l 이상인 검체

○ 양성 검체 및 음성 검체

#### 1) 양성 검체

본 임상적 성능시험과 관련없이 오송대학병원에 내원한 환자에서 채취한 객담으로 위에 기술한 검체제공자 및 검체 선정기준을 만족하는 검체 중 활동성 결핵으로 이미 확진된 환자의 객담 잔여검체 또는 2017년 결핵진료지침에 따라 도말검사법, 항산균 배양검사법 및 PCR 방법으로 결핵균 감염이 확인된 환자로부터 채취한 객담 잔여검체

#### 2) 음성 검체

본 임상적 성능시험과 관련없이 오송대학병원에 내원한 환자에서 채취한 객담으로 위에 기술한 검체제공자 및 검체 선정기준을 만족하는 검체 중 2017년 결핵진료지침에 따라 도말검사법, 항산균 배양검사법 및 PCR 방법으로 결핵균 감염이 되지 않았음이 확인된 환자로부터 채취한 객담 잔여검체

## 8.2. 제외기준

### 1) 검체 제공자 제외기준

- ① 18세 미만이거나 60세 이상인 남녀
- ② 결핵균 감염 여부를 알 수 없는 환자

### 2) 검체 제외기준

- ① 보관된 검체의 양이 100  $\mu$ L 미만인 검체
- ② 미생물의 오염이 의심되는 검체
- ③ 부적절하게 보관되었거나 보관 방법을 확인할 수 없는 검체
- ④ 객담이 아닌 타액으로 구성된 검체
- ⑤ 여러 검체를 하나로 모아 만든 객담 검체
- ⑥ 검체 용기가 파손되었거나 라벨이 없는 경우
- ⑦ 객담 잔여검체에서 추출한 DNA의 양이 15 ng/ $\mu$ l 이하인 경우

## 8.3. 검체 수 및 산출근거

시험자수는 시험군과 대조군을 포함하여 해당 임상적 성능시험에 적용한 통계학적 방법에 따라 명확하게 산출되어야 하며, 시험자 수 산출 근거는 통계학적으로 해석이 가능한 충분한 시험자(검체)수를 산정하여 평가해야 하며, 검사의 목적, 유병율과 제품의 분석능에 따라 통계적으로 의미 있는 검체수를 산정하고 근거를 제시하여야 한다. 유병율은 국내에서 발표되는 유병율에 대한 자료나 국내 유병율 사이트([www.kostat.go.kr](http://www.kostat.go.kr)) 등을 참고할 수 있으며, 동 가이드라인의 <14.1 임상적 성능연구를 위한 통계적 설계 고려사항> 및 “진단법의 검체수(연구대상자) 산정(크기)의 추정 공식”을 참고하면 해당 신청제품에 적용되는 진단검사법에 따른 임상적 민감도 및 임상적 특이도의 통계 공식을 활용하여 검체수(연구대상자) 산정(크기)이 가능하다. 다만, 상기의 추정 공식 이외 다양한 방법이 제시될 수 있으므로 검체수(연구대상자) 산정(크기) 근거는 반드시 제시할 수 있어야 한다.

### 1) 검체수 산출시 고려사항

- 고위험성감염체 OOOO를 진단하는 검사시약의 경우 최소 90%의 민감도와 95%의 특이도를 유의적으로 넘어야 함. 유의하게 넘는다는 의미는 민감도의 신뢰구간의 하한

치가 90%를 넘어야 한다는 것이다.

- 이때 검체수를 산정하기 위하여 기기의 민감도를 추정하는 것이 필요하다. 기기의 추정민감도는 탐색 임상적 성능시험을 통하여 추정하는 것을 권장한다.
- 기기의 추정민감도/특이도와 임상적 유효성기준(예: 민감도90%, 특이도95%)을 이용하여 신청기기의 임상적 유효성을 입증할 수 있는 검체수를 산정하는 것이 타당하다.
- 150명의 양성환자를 대상으로 95%의 임상적 민감도가 나왔을 경우 신뢰구간의 하한치가 90%를 넘기 때문에 임상적으로 유효하다고 판단할 수 있다. 따라서 기기의 추정민감도가 95%라고 판단된다면 150명의 양성환자를 대상으로 평가함이 바람직하다.
- 마찬가지로, 202명의 음성환자를 대상으로 98%의 임상적 특이도가 나왔을 경우 신뢰구간의 하한치가 95%를 넘기 때문에 임상적으로 유효하다고 판단할 수 있다. 따라서 기기의 추정특이도가 98%라고 판단된다면 202명의 음성환자를 대상으로 평가함이 바람직하다.
- 다만, 추정 민감도/특이도이기 때문에 더 많은 수의 환자로 평가함이 타당하다고 할 수 있다.

## 2) 임상적 민감도를 위한 양성검체

- 임상적 민감도란 질환이 있는 환자군에서 양성결과를 보이는 환자의 비율로서 다양한 농도를 포함한 양성 임상검체를 이용하여 평가한다.
- 임상검체가 양성 또는 음성임을 확인한 방법을 기술한 자료를 제출한다. 양성 또는 음성결과의 확인방법에 따라 결과의 통계적인 분석이 달라질 수 있으므로 가능하면 표준방법을 선택하여 수행한다. 이미 허가된 진단제품 또는 확진검사방법 등으로 확인하였음을 기술한 자료와 양성임을 증명하는 임상자료 등으로 평가 대상 제품의 결과와는 관계없는 기준이어야 하며, 양성 검체는 각 질환의 다양한 임상단계가 포함되도록 한다.

## 3) 임상적 특이도를 위한 음성검체

- 임상적 특이도란 질환이 없는 환자군에서 음성결과를 보이는 환자의 비율로서 진단의 목표가 되는 질환이 없음이 확인된 임상검체를 이용하여 평가한다.
- 검체는 적용하고자 하는 대상 인구집단을 반영하여야 한다.(예: 가슴통증으로 응급실 내원한 환자, 입원환자 등)

## 9. 임상적 성능시험기간

### <작성 시 참고사항>

- 임상적 성능시험의 임상적 성능시험심사위원회(Institutional review board, IRB) 승인일로부터 임상관찰, 시험수행, 결과분석, 통계처리, 결과보고서 작성 등을 고려하여 임상적 성능시험 기간을 구체적으로 설정하고 작성한다.

### <예시>

임상적 성능시험심사위원회(Institutional review board, IRB) 승인일로부터 1년

- 검체 선정 및 시험 전 준비 3개월
- 임상적 성능시험수행 기간 4개월
- 분석 및 통계처리기간 4개월
- 결과보고서 작성 기간 2개월

시험기간(개월)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
검체 선정 및 시험 전 준비												
시험 수행												
결과 분석 및 통계처리												
결과보고서 작성												

## 10. 임상적 성능시험방법(사용량 · 사용방법 · 사용기간 · 병용요법 등을 포함한다)

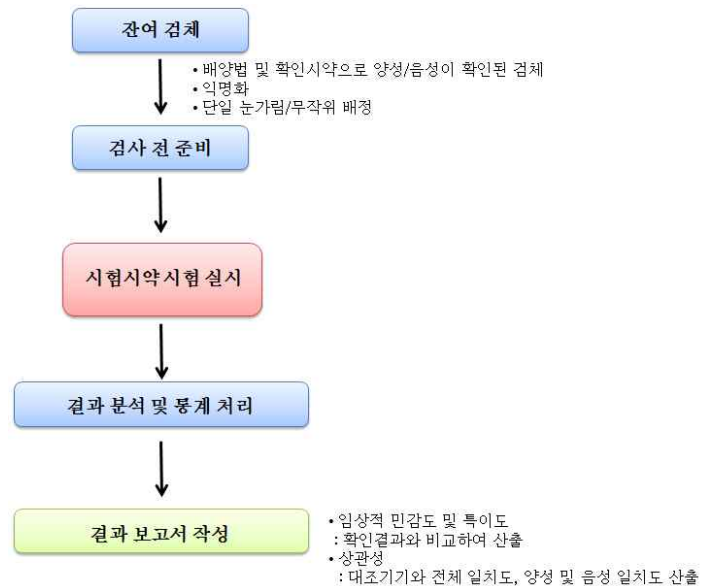
### <작성 시 참고사항>

- 임상적 성능시험 목적에 맞게 임상적 성능시험 설계방법(무작위배정, 단일 또는 이중 눈가림 등)을 기술하고 잔여검체를 이용한 임상적 성능시험의 경우 무작위 배정, 고유번호 부여 등 개인정보 익명화 방법을 기재한다.
- 임상적 성능시험용 의료기기, 대조의료기기, 확인시약(또는 검사법)의 사용량, 사용방법(검체 수집 및 저장보관 등), 검사 전 준비사항, 검사과정, 결과판정 및 해석 등을 구체적으로 기술한다.

### <예시>

#### 10.1. 임상적 성능시험 설계

본 임상적 성능시험은 사람의 객담 검체에서 임상적 성능시험용 의료기기의 임상적 민감도, 특이도 및 대조의료기기와의 상관성(일치율) 평가를 목적으로 무작위 배정, 단일 눈가림, 후향적 방법으로 실시한다.



- 1) 시험시약(또는 방법): 임상적 성능시험에 사용되는 모든 검체에 대하여 MFDS™ MTP plus kit 시험을 실시한다.
- 2) 대조시약(또는 방법): 임상적 성능시험에 사용되는 모든 검체에 대하여 KFDA™ MTP kit 시험과 항산균 배양검사를 실시한다.

[주] 본 예시에서 제시한 검체는 대조시약(기 허가된 의료기기)에 대한 시험결과가 이미 있어, 임상적 성능시험 시 대조시약으로 시험을 수행하지 않았다. 그러나 임상적 성능 시험에 사용하는 검체가 대조시약에 대한 결과가 없다면 임상적 성능시험 시 대조시약에 대한 시험을 수행해야 할 수도 있다.

3) 확인시약(또는 방법): 임상적 성능시험에 사용되는 모든 검체에 대하여 KFDA™ MTP kit시험과 항산균 도말검사, 항산균 배양검사 실시한 후 폐결핵 진단 방법에 따라 양성, 음성으로 진단한 결과를 이용한다.

## <예시>

본 임상적 성능시험에 사용하는 검체는 실시간 중합효소 연쇄반응법으로 결핵균을 진단하는 목적으로 허가된 기허가 제품 KFDA™ MTP kit(수허 14-000호)와 항산균 도말검사법, 항산균 배양검사법의 시험결과가 있는 검체로 본 임상적 성능시험에서는 시험용 의료기기(MFDS™ MTP plus kit)만 시험을 실시한다.

본 임상적 성능시험에 사용된 검체는 익명화되고 무작위 배정하여 임상적 성능시험 담당자가 검체에 대한 정보를 알 수 없도록 한다.

임상적 성능시험 담당자는 고유식별코드가 부여된 잔여검체에 대하여 임상적 성능시험용 의료기기(MFDS™ MTB Plus kit)로 시험을 한다. 잔여검체에 대하여 임상적 성능시험용 의료기기로 1회 시험한 결과 무효(Invalid)로 판정되면 재시험을 실시한다. 재시험 실시 결과가 양성으로 나오면 시험결과는 양성으로 판정하며, 음성으로 나오면 시험결과는 음성으로 판정한다. 재시험에서도 무효(Invalid)가 나오면 추가로 1회 반복시험을 실시하며, 추가 시험에서 양성으로 나오면 시험결과는 양성으로 판정하며, 음성으로 나오면 시험결과는 음성으로 판정한다. 그러나 추가 시험에서도 무효(Invalid)로 나오면 최종 무효(Invalid)로 판정한다.

## 10.2. 임상적 성능시험 검체

### 1) 검체의 종류

본 임상적 성능시험과 무관하게 오송대학병원에 내원하여 항산균 도말법, 항산균 배양법 및 분자유전학적 방법(KFDA™ MTP kit)으로 결핵균 감염 여부를 확인한 후 익명으로



보관 중인 객담 잔여검체

## 2) 검체의 안정성

결핵검사지침(2013, 대한임상미생물학회)에서 결핵 검사를 위한 객담 검체가 4℃에서 7일 정도 보관이 가능하다고 제시하고 있으므로, 본 임상 시험에도 4℃에서 7일 이하로 보관한 객담 잔여검체를 사용한다.

## 3) 검체 선별

8.1. 검체 선정기준 및 8.2. 검체 선정 제외기준에 따라 임상적 성능시험에 사용될 객담 잔여 검체를 선별한다.

## 4) 검체 익명화 및 무작위 배정

본 임상적 성능시험의 연구자로 포함되어 있지만 실제로 임상적 성능시험을 실시하지 않는 공동연구자(이○○)는 선정 및 제외기준에 따라 선정된 잔여검체를 익명화시키고 환자식별코드를 삭제한다. 공동연구자(이○○)는 익명화된 잔여검체의 무작위배정을 위하여 난수표(Microsoft excel 2010 이용)를 생성한 후 ‘Osong-TBC-세자리수 번호(예, Osong-TBC-001)’로 각 검체에 고유식별코드를 부여하여 시험 담당자가 잔여 검체에 대한 정보를 알 수 없도록 한다. 이 후 고유식별코드가 부여된 잔여검체를 임상적 성능시험 담당자에게 전달한다.

## 10.3. 임상적 성능시험 방법

### 1) 임상적 성능시험용 의료기기(MFDS™ MTP plus kit) 시험방법

#### 가) 검체 전 처리 방법

- ① 검체와 동량의 1% CPC-2% NaCl 용액을 넣고 검체가 액화될 때까지 손으로 흔든다.
- ② 검체 균질화와 오염제거에는 최소한 24시간이 필요하다.
- ③ 검체용기에 멸균증류수나 중화완충액을 50 ml 눈금까지 채운다.
- ④ 뚜껑을 꼭 닫은 후 몇 차례 뒤집어 섞는다.
- ⑤ 3,000 × g로 15-20분간 원심분리를 시행한다. 원심분리기의 내부에는 비말이 날리지 않게 밀봉된 원심분리용 컵을 사용하여야 한다.
- ⑥ 원심분리가 끝난 상층액은 살균소독제가 채워진 용기에 따라 버린다.

#### 나) DNA 추출

- ① 검체 전 처리 방법에 따라 처리한 검체를 MFDS™ DNA Extraction kit(수신 00-000호)으로 DNA를 추출한다.
- ② 추출한 DNA는 Nanodrop 장비를 이용하여 농도를 확인측정하고 15 ng/μl로 농도를 조절한다.

#### 다) 유전자 증폭 준비

- ① 키트의 구성품을 상온에 꺼내서 완전히 녹인 후 vortex하여 잘 섞어준다.
- ② 0.2 mL PCR 튜브에 검체 식별코드를 기재한다. 추출한 DNA 30 ng에 isoPCR PreMix와 MTB mix를 아래와 같은 양으로 넣어 준비한다.

시약	Volume (μl)
DNA	2
2× isoPCR PreMix	10
MTB mix	3
총량	15

#### 라) 유전자 증폭장비

- ① Quick Real-time LAMP(유전자증폭장비, 수인 00-000호) 장비의 전원을 켜고 준비한다.
- ② 준비한 반응액을 20 μl 씩 PCR plate에 분주하고 sealing film을 plate에 완전히 흡착시킨다.
- ③ Plate를 원심분리시켜 공기방울을 제거하고 내용물을 튜브 바닥에 모이게 한다.
- ④ Quick Real-time LAMP(유전자증폭장비, 수인 00-000호)에 plate를 넣고 65℃에서 증폭을 실시한다.

#### 마) 결과분석

- ① 반응이 종료되면 결과분석 소프트웨어로 결과를 분석한다.

#### 바) 결과판정

- ① 양성대조물질 및 음성대조물질의 결과가 유효할 때  $Ct > 30$ 이면 양성으로 판정한다.
- ② 양성대조물질 및 음성대조물질의 결과가 유효할 때  $Ct \leq 30$ 이면 음성으로 판정한다.

## 2) 대조 의료기기(KFDA™ MTP kit) 시험방법

### 가) 검체 전 처리 방법

- ① 검체와 동량의 1% CPC-2% NaCl 용액을 넣고 검체가 액화될 때까지 손으로 흔든다.
- ② 검체 균질화와 오염제거에는 최소한 24시간이 필요하다.
- ③ 검체용기에 멸균증류수나 중화완충액을 50 ml 눈금까지 채운다.
- ④ 뚜껑을 꼭 닫은 후 몇 차례 뒤집어 섞는다.
- ⑤  $3,000 \times g$ 로 15-20분간 원심분리를 시행한다. 원심분리기의 내부에는 비말이 날리지 않게 밀봉된 원심분리용 컵을 사용하여야 한다.
- ⑥ 원심분리가 끝난 상층액은 살균소독제가 채워진 용기에 따라 버린다.

### 나) DNA 추출

- ① 검체 전 처리 방법에 따라 처리한 검체를 MFDS™ DNA Extraction kit(수신 00-000호)으로 DNA를 추출한다.
- ② 추출한 DNA는 Nanodrop 장비를 이용하여 농도를 확인측정하고 20 ng/μl로 농도를 조절한다.

### 다) 유전자 증폭 준비

- ① 키트의 구성품을 상온에 꺼내서 완전히 녹인 후 vortex하여 잘 섞어준다.
- ② 0.2 mL PCR 튜브에 검체 식별코드를 기재한다. 추출한 DNA 40 ng에 PCR PreMix와 MTB mix를 아래와 같은 양으로 넣어 준비한다.

시약	Volume (μl)
DNA	2
2× PCR PreMix	10
MTB mix	3
총량	15

### 라) 유전자 증폭장비

- ① Quick Real-time(유전자증폭장비, 수신 00-000호) 장비의 전원을 켜고 준비한다.
- ② 준비한 반응액을 20 μl 씩 PCR plate에 분주하고 sealing film을 plate에 완전히 흡착시킨다.

- ③ Plate를 원심분리시켜 공기방울을 제거하고 내용물을 튜브 바닥에 모이게 한다.
- ④ Quick Real-time(유전자증폭장비, 수인 00-000호)에 plate를 넣고 65℃에서 증폭을 실시한다.

#### 마) 결과분석

- ① 반응이 종료되면 결과분석 소프트웨어로 결과를 분석한다.

#### 바) 결과판정

- ① 양성대조물질 및 음성대조물질의 결과가 유효할 때  $Ct > 30$ 이면 양성으로 판정한다.
- ② 양성대조물질 및 음성대조물질의 결과가 유효할 때  $Ct \leq 30$ 이면 음성으로 판정한다.

#### 3) 항산균 도말검사 시험방법

- ① 검체의 침사를 멸균된 직경 3 mm 미생물검사용 루프로 떼서 도말을 만든다.
- ② 도말 슬라이드를 생물안전 작업대에서 건조시킨다.
- ③ 도말 고정을 위해서 슬라이드 건조기에서 65-75℃로 2시간 고정시킨다.
- ④ Auramine O 용액으로 건조된 슬라이드를 염색한다.
- ⑤ 염색한 슬라이드를 200배에서 현미경 관찰한다.

#### 4) 항산균 배양법

- ① 100-200  $\mu$ l 검체를 LJ 배지에 전체적으로 퍼지게 한다.
- ② 처음 1-2일은 마개를 느슨하게 하고 사면이 수평을 이루게 하여 접종된 검체가 골고루 퍼지게 한다. 검체가 완전히 흡수된 것을 확인한 후 마개를 막고 배양병을 세워 배양한다.
- ③ 결핵균은 35-37℃에서 배양하며 배양 후 1주부터 매주 관찰한다.

## 11. 관찰항목 · 임상검사항목 및 관찰검사방법

### <작성 시 참고사항>

- 임상적 성능시험용 의료기기의 성능 및 유효성을 평가하기 위하여 측정하는 변수를 구체적이고 명확하게 기술한다.
- 관찰항목, 임상검사항목, 관찰검사방법(선정검체 피험자 식별코드 부여 등) 및 결과판정 방법을 해당 임상적 성능시험방법의 진행 순서대로 기재하되, 대조군 및 확인군이 있는 경우 해당 임상적 성능시험용 의료기기의 기술형태와 같이 해당 항목별 순서에 따라 개별 기술한다.

### <예시>

#### 11.1. 관찰항목

항목	관찰 내용
검체 상태	• 11.2 관찰검사방법에 따라 검체 상태를 관찰
시험시약	• 시약의 유효기간, 표시상태, 사용 가능량 점검
대조시약 또는 시험방법	• 시약의 유효기간, 표시상태, 사용 가능량 점검 • 결핵진단지침에 따라 표준화된 시험방법, 배양배지, 염색시약 사용량 점검, 배양 장비, 현미경 장비 확인, 정도관리 여부 확인

#### 11.2. 관찰검사방법

##### 1) 검체

검체에 대하여 아래와 같이 육안 검사를 실시한다.

- ① 결핵균 감염 확진자의 검체 여부
- ② 검체의 오염 여부
- ③ 검체의 양 (최소 100 uL)
- ④ 검체의 보관용기에 표시되어 있는 고유 번호 및 표시 상태
- ⑤ 익명화 여부
- ⑥ 검체의 보관조건 및 기간

- ⑦ 검체에 객담외에 타액이 혼합되어 있는지 여부
- ⑧ 검체로부터 추출된 DNA 농도 (최소 15 ng/μl 이상)

## 2) 피험자 식별코드 부여 및 확인

- 수집된 잔여검체는 무작위 배정을 통하여 아래의 방법에 따라 식별코드를 부여하고 검체에 식별코드가 있는지 확인한다.

식별코드 : Osong-MTB-000(숫자 3자리)

## 11.3. 결과판정 방법

수집한 검체 중 선정기준에 적합한 검체를 선정하고 임상적 성능시험용 의료기기 (MFDS™ MTB plus kit)의 시험결과를 아래와 같이 해석한다. 임상적 성능시험용 의료기기의 최종 시험결과를 기존 분석 결과와 비교를 통해 임상적 민감도 및 임상적 특이도를 평가하고 대조시약(KFDA™ MTB kit)와 분석을 통해 상관성(일치도)을 평가한다.

확진 결과	시험기기 시험 결과	1차 재시험	2차 재시험	최종 판정
양성	양성	—	—	양성
	음성	—	—	위음성
	무효	양성	—	양성
		음성	—	위음성
		무효	양성	양성
			음성	위음성
음성	양성	—	—	위양성
	음성	—	—	음성
	무효	양성	—	위양성
		음성	—	음성
		무효	양성	위양성
			음성	음성
			무효	무효

## 12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

### <작성 시 참고사항>

- 해당 임상적 성능시험을 실시하는 동안 발생할 수 있는 부작용 및 사용시 주의사항을 상세하게 기재한다.
- 검체를 이용한 임상적 성능시험의 경우 검체 채취 시 발생할 수 있는 피험자에 대한 부작용 및 주의사항을 포함하여 자세히 기술한다.

### <예시>

#### 12.1. 예측되는 부작용

본 임상적 성능시험은 결핵의 진단 검사 의뢰를 하여 사용한 후 남은 잔여검체를 사용하며 피험자에 직접 작용하는 것이 아니므로 이 경우에는 예측되는 피험자의 부작용에 대한 사항은 없다.

#### 12.2. 사용 시 주의사항

##### 1) 임상적 성능시험 의료기기의 사용 시 주의사항

- ① 본 제품은 체외진단의료기기roman 사용해야 한다.
- ② 일회용 제품으로 재사용을 하지 않는다.
- ③ 사용하기 전 반드시 설명서를 읽어보고 설명서대로 수행한다.
- ④ 절대 용도 이외의 사용은 하지 않는다.
- ⑤ 유효기간이 지난 제품은 사용하지 않는다.
- ⑥ 검체는 미지의 병원성 바이러스나 세균의 감염 여부를 배제할 수 없으므로 실험복과 보호용 장갑, 안경을 착용해야 하며, 취급 후에는 손을 깨끗이 씻어야 한다.
- ⑦ 다른 로트(lot)의 구성물을 사용하지 않는다.

##### 2) 대조시험 의료기기의 사용 시 주의사항

- ① 본 제품은 체외진단의료기기roman 사용해야 한다.
- ② 일회용 제품으로 재사용을 하지 않는다.

- ③ 사용하기 전 반드시 설명서를 읽어보고 설명서대로 수행한다.
- ④ 절대 용도 이외의 사용은 하지 않는다.
- ⑤ 유효기간이 지난 제품은 사용하지 않는다.
- ⑥ 검체는 미지의 병원성 바이러스나 세균의 감염 여부를 배제할 수 없으므로 실험복과 보호용 장갑, 안경을 착용해야 하며, 취급 후에는 손을 깨끗이 씻어야 한다.
- ⑦ 다른 로트(lot)의 구성물을 사용하지 않는다.

### 13. 중지 · 탈락 기준

#### <작성 시 참고사항>

- 임상적 성능시험의 중지 및 탈락 기준을 각각 제시하고 해당 사항 및 관련 임상자료 처리 방법(통계 처리 시 산입여부 등 임상적 성능시험자료의 처리방법 제시 포함)을 명확하게 기재해야 한다.
- 중지의 경우 부작용, 이상반응 발생 등으로 인하여 임상적 성능시험을 진행할 수 없거나 임상적 성능시험의 진행이 피험자의 안전보호를 위협하여 그 진행을 멈춰야 하는 경우를 기재한다.
- 탈락은 임상적 성능시험 진행 중 피험자의 요구 또는 중대한 임상적 성능시험계획서 위반, 검체손상(오염) 등의 이유로 임상적 성능시험이 완료되지 못하고 중도에 탈락되는 경우를 기재한다.

#### <예시>

##### 13.1. 중지 기준

본 임상적 성능시험은 잔여검체를 대상으로 하는 임상적 성능시험이다. 잔여검체는 피험자 신원이 식별되지 않도록 익명화되어 피험자 추적이 불가능하므로 피험자 재방문, 피험자 안전성 또는 피험자 치료 등을 이유로 시험이 중지되는 경우는 없는 것으로 간주한다.

##### 13.2. 탈락기준 및 처리

###### 1) 탈락기준



- ① 임상적 성능시험 방법에 따라 시험을 수행 시 시험에 사용된 장비의 결함 및 외부 환경에 의한 시험실패한 경우
- ② 외부 요인에 의하여 맹검이 유지되지 못 한 경우
- ③ 정해진 시험방법에 따라 시험을 수행하지 않은 경우
- ④ 최초 시험 시 불확정 결과가 나올 경우 재시험에 필요한 검체량이 부족할 경우
- ⑤ 샘플이 오염된 경우

## 2) 탈락 처리

- ① 탈락 기준에 따라 탈락된 검체는 통계처리에서 제외한다.
- ② 탈락된 검체는 탈락 시점과 사유를 증례기록서에 명확하게 기재한다.

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

### <작성 시 참고사항>

- 일차 및 이차 유효성 평가변수의 근거가 되는 성능 평가 기준을 제시한다.
- 성능 평가방법을 임상적 성능시험기간 동안 성능평가 기준(임상적 민감도, 임상적 특이도 제시 및 평가)에 따라 실시되는 구체적인 방법을 근거에 따라 제시해야 한다.
- 성능 평가기준, 평가방법 및 해석방법에 적용된 통계분석 방법은 과학적 타당성과 근거자료를 바탕으로 제시되어야 하며, 통계적 유의성이나 임상적 성능시험 목적에 타당하도록 결과 해석 방법 등을 명확히 기술해야 한다.

### <예시>

#### 14.1. 유효성의 평가기준

##### 14.1.1. 1차 유효성 평가기준

본 임상적 성능시험에 사용되는 검체는 본 임상적 성능시험과 관련 없이 내원한 환자의 객담을 채취한 후 항산균 도말검사법, 항산균 배양검사법과 기 허가된 제품(KFDA™ MTP kit, 수허14-000호)로 결핵균 양성 또는 음성으로 확인된 잔여검체를

대상으로 시험 기기의 임상적 특이도 및 임상적 민감도를 평가하는 것을 목적으로 평가기준은 다음과 같다.

- 임상 민감도와 임상 특이도가 기허가 제품과 비교하여 동등 이상을 보여야 한다.
- 임상 민감도의 95% 신뢰구간의 낮은 값이 항산균염색 양성 검체에서는 90% 이상일 때 임상적으로 유효하다고 판단한다.
- 임상 특이도의 95% 신뢰구간의 낮은 값이 약 96% 정도 되어야 하고 기허가 제품과 비교시험 하는 경우 동등성 검정 혹은 비열등성 검정 등을 시행하여 해당 성능을 증명해야 한다.

#### 14.1.2. 2차 유효성 평가기준

본 임상적 성능시험에 사용되는 검체는 본 임상적 성능시험과 관련 없이 내원한 환자의 객담을 채취한 후 항산균 도말검사법, 항산균 배양검사법과 기 허가된 제품(KFDA™ MTP kit, 수허14-000호)로 결핵균 양성 또는 음성으로 확인된 잔여검체를 대상으로 시험기기와 대조기기(KFDA™ MTB kit), 항산균 배양법과의 비교를 목적으로 전체 일치율, 양성 일치율, 음성일치율을 제시하고 일치도(Cohens' kappa값 0.80이상)를 평가하는 것을 목적으로 한다.

### 14.2. 유효성의 평가방법 및 해석방법

#### 14.2.1. 1차 유효성 평가방법 및 해석방법

##### 1) 임상적 특이도

임상적 특이도는 아래와 같이 계산하며 95% 신뢰구간과 함께 제시한다.

시험기기 결과	확진 결과	
	양성	음성
양성	진양성(A)	위양성(B)
음성	위음성(C)	진음성(D)
	A+C	D

$$\text{임상적 특이도}(\%) = \text{진음성/위양성+진음성+무효} = D/(B+D) \times 100$$

\* 시험기기 시험결과 최종 무효로 판정된 검체 수와 무효 판정된 사유를 분석하여 제시한다.

## 2) 임상적 민감도

임상적 특이도는 아래와 같이 계산하며 95% 신뢰구간과 함께 제시한다.

시험기기 결과	확진 결과	
	양성	음성
양성	진양성(A)	위양성(B)
음성	위음성(C)	진음성(D)
	A+C	B+D

$$\text{임상적 민감도}(\%) = \text{진양성/진양성+위음성+무효} = A/(A+C)$$

\* 시험기기 시험결과 최종 무효로 판정된 검체 수와 무효 판정된 사유를 분석하여 제시한다.

### 14.2.2. 2차 유효성 평가방법 및 해석방법

대조기기, 배양법과 전체일치도, 양성일치도, 음성일치도를 아래의 계산 공식을 사용하여 각각 산출한다.

		대조기기	
		양성	음성
시험기기	양성	A	B
	음성	C	D

#### 1) 일치도

$$\text{① 양성일치도}(\%) = A/(A+C) \times 100$$

$$\text{② 음성일치도}(\%) = D/(B+D) \times 100$$

$$\text{③ 전체일치도}(\%) = (A+D)/(A+B+C+D) \times 100$$

## 2) Cohen's kappa( $\kappa$ )

t= 전체검체의 수

$$K = \frac{\Pr(a) - \Pr(e)}{1 - \Pr(e)}$$

$$\Pr(a) = \frac{a+d}{t}$$

$$\Pr(e) = \left\{ \left( \frac{a+c}{t} \right) \times \left( \frac{b+d}{t} \right) \right\} + \left\{ \left( \frac{a+b}{t} \right) \times \left( \frac{c+d}{t} \right) \right\}$$

일치도를 측정하는 통계적 방법으로 Cohen's kappa( $\kappa$ )를 사용하며, 0과 1로 평가한다.  $\kappa=0$ 이면 완벽히 서로 다르게 평가함을 나타내고,  $\kappa=1$ 이면 완벽히 일치하게 평가함을 나타낸다. Cohen's kappa를 기준으로 아래와 같이 알려져 있다. Cohen's kappa( $\kappa$ )을 산출하여 0.8 이상이 나오는지 확인한다.

kappa 값	일치도 평가
$\kappa \leq 0.2$	일치도 매우 낮음
$0.2 < \kappa \leq 0.4$	일치도 낮음
$0.4 < \kappa \leq 0.6$	일치도 중간
$0.6 < \kappa \leq 0.8$	일치도 좋음
$0.8 < \kappa$	일치도 매우 좋음

## 15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준·평가방법 및 보고방법

<작성 시 참고사항>

- 부작용을 포함한 이상사례 발생 시 보고방법 등 피험자의 안전성 및 시험자의 안전성에 대한 평가기준, 평가방법, 보고방법을 순서대로 기술하고 모니터링 계획을 포함한다. 다만, 잔여검체를 이용하는 경우 피험자에 대한 직접적인 영향이 없다면 피험자가 직접적으로 받는 인체의 위해도는 없으므로 피험자의 안전성 평가 부분은 생략이 가능하다.

## <예시>

본 임상적 성능시험은 잔여검체를 대상으로 하는 시험으로 피험자가 직접적으로 받는 인체의 위해도가 없어 안전성 평가 기준 및 방법은 따로 기재하지 않는다.

## 16. 피험자동의서 서식

### <작성 시 참고사항>

- 피험자로부터 동의를 얻어 임상적 성능시험을 실시하는 경우 동의를 얻는 과정에서 피험자 또는 피험자의 대리인에게 제공되는 정보, 동의서 서식, 피험자 설명문 및 그 밖에 문서화된 정보를 ‘의료기기법 시행규칙’ 별표 3 의료기기 임상적 성능시험 관리기준 제7호아목10호에서 정한 사항을 기재한다.
- 잔여검체를 이용하여 임상적 성능시험을 실시하는 경우 동의면제와 관련한 내용은 체외진단의료기기 임상적 성능시험 관리기준(의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 기준 별표 14)을 참고한다.
- 잔여검체 중 포괄적 동의를 얻어 사용하는 경우 동의서 양식은 인체유래물 연구동의서(생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙 별지 제34호)를 사용할 수도 있다.

## <예시>

본 임상적 성능시험은 결핵 진단 검사후 남은 잔여검체를 익명화하여 임상적 성능시험 관련자가 해당 검체의 개인식별 및 추적이 불가능하도록 하여 이용하는 임상적 성능시험으로 별도의 피험자동의는 득하지 않았다.

의료기기임상적 성능시험 윤리심의위원회에 연구계획심의를 위해 피험자 동의면제신청서를 함께 첨부하여 의뢰하였고, 피험자 동의 면제로 승인되었다.

## 17. 피해자 보상에 대한 규약

### <작성 시 참고사항>

- 임상적 성능시험과 관련하여 발생한 손상에 대한 피험자의 치료비, 치료방법 등을 제공하는 원칙과 절차를 수립하여 제시한다.
- 다만, 해당 임상적 성능시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하는 임상적 성능시험으로 피험자의 직접적인 영향이 없는 경우에는 피해자 보상에 대한 규약은 별도로 규정하지 않음을 기술한다.

### <예시>

본 임상적 성능시험과 관련 없이 결핵 진단 검사후 남은 잔여검체를 익명화하여 임상적 성능시험 관련자가 해당검체의 개인식별 및 추적이 불가능하도록 하여 체외진단의료기기의 민감도, 특이도를 평가하는 임상적 성능시험으로, 시험 결과가 진단에 영향을 미치지 않는 시험이므로 피험자 동의 면제에 해당되며, 임상적 성능시험기관의 IRB로부터 피험자의 서면 동의 면제를 승인받아 진행한다. 또한 검체 제공자의 개인정보 보호를 위해 검체를 익명화 처리하여 피험자 식별코드를 부여하여 관리하는 등 체외진단의료기기의 임상적 성능을 평가하는 임상적 성능시험으로 피험자에 대한 직접적인 영향이 없으므로 ‘피해자 보상에 대한 규약’은 별도로 규정하지 않는다.

## 18. 임상적 성능시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

### <작성 시 참고사항>

- 임상적 성능시험 종료 후 피험자에게 발생한 부작용 등에 대하여 해당 임상적 성능시험용 의료기기와의 인과관계에 따라 피험자의 진료가 필요한 상황에 대해 진료 절차 및 방법 등을 기술한다.
- 다만, 해당 임상적 성능시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하는 임상적 성능시험으로 피험자의 직접적인 영향이 없는 경우에는 임상적 성능시험 후 피험자의 진료에 관한 사항은 별도로 규정하지 않음을 기술한다.

## <예시>

본 임상적 성능시험과 관련 없이 결핵 진단 검사 후 남은 잔여검체를 익명화하여 임상적 성능시험관련자가 해당검체의 개인식별 및 추적이 불가능하도록 하여 체외진단 의료기기의 민감도, 특이도를 평가하는 임상적 성능시험으로, 시험 결과가 진단에 영향을 미치지 않는 시험이므로 피험자 동의 면제에 해당되며, 임상적 성능시험 실시기관의 IRB로부터 피험자의 서면 동의 면제를 승인받아 진행한다. 또한 검체 제공자의 개인정보 보호를 위해 검체를 익명화 처리하여 피험자 식별코드를 부여하여 관리하는 등 체외진단 의료기기의 임상적 성능을 평가하는 임상적 성능시험으로 임상 시험 후 피험자에 대한 별도의 진료가 수반되지 않으므로 ‘임상적 성능시험 후 피험자의 진료에 관한 사항’은 별도로 규정하지 않는다.

## 19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

### <작성 시 참고사항>

- 피험자의 안전보호를 위하여 임상적 성능시험기관 및 임상적 성능시험심사위원회, 시험자의 의무사항을 정하여 기술한다.
- 다만, 해당 임상적 성능시험과 상관없이 내원한 환자의 일상적 검사에서 획득한 잔여검체를 이용하는 임상적 성능시험으로 피험자의 직접적인 영향이 없는 경우에는 피험자의 안전보호에 관한 대책은 별도로 규정 않음을 기술한다.

## <예시>

본 임상적 성능시험은 내원한 사람이 결핵 진단 검사 의뢰를 하여 사용한 후 남은 잔여검체를 익명화하여 임상적 성능시험 관련자가 해당 검체의 개인식별 및 추적이 불가능하도록 하여 체외진단의료기기의 민감도, 특이도를 평가하는 임상적 성능시험으로, 시험 결과가 진단에 영향을 미치지 않는 시험이므로 피험자 동의 면제에 해당되며, 임상적 성능시험기관의 IRB로부터 피험자의 서면 동의 면제를 승인받아 진행한다. 또한 검체 제공자의 개인정보 보호를 위해 검체를 익명화 처리하여 피험자 식별코드를

부여하여 관리하는 등 체외진단의료기기의 임상적 성능을 평가하는 임상적 성능시험으로 피험자에 대한 직접적인 영향이 없으므로 ‘피험자 안전보호에 관한 대책’은 별도로 규정하지 않는다. 다만, 개인정보보호에 관한 사항 및 잔여 검체 폐기에 관한 사항은 내부 규정을 따른다.

## 20. 그 밖에 임상적 성능시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

### <작성 시 참고사항>

- 증례기록서와 같은 기본 문서의 작성, 열람 및 보관, 임상적 성능시험 계약, 임상적 성능시험용 의료기기의 관리, 모니터링 절차 및 방법, 임상적 성능시험 관련 자료의 보관 규정 및 절차 등을 포함하여 필요한 사항을 정하여 기술한다.

시험담당자는 임상적 성능시험 증례기록서를 작성하며 시험책임자는 정확성을 보증하기 위해 각각의 증례기록서에 있는 시험책임자 서명란에 반드시 서명해야 한다.



## Ⅳ. 임상적 성능시험 자료 작성

### 1. 임상적 성능시험 자료의 인정 범위

1. 임상적 성능시험의 첨부자료의 요건은 다음에 해당하는 자료이어야 한다.

가. 식약처장이 지정한 임상적 성능시험기관에서 시험한 자료

나. 외국 자료로서 그 내용을 검토하여 실시기관의 신뢰성이 인정되고 시행규칙 제17조 제1항의 임상적 성능시험 실시·관리기준에 의하여 실시한 시험자료 또는 이에 준하는 것으로 인정되는 자료

다. 해당 체외진단시약에 대하여 경제협력개발기구(OECD) 회원국에 허가 당시 제출되어 평가된 임상적 성능시험 자료로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록 기관이 제출받아 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료

라. 과학논문인용색인(Science Citation Index) 또는 과학논문추가인용색인(Science Citation Index Expanded)에 등재된 전문학회지에 게재된 자료

## 2 검체에 관한 사항

1. 임상적 성능시험은 신선 검체(병리학적인 경우 고정검체 또는 파라핀 포매된 조직검체 등 포함)를 사용하는 것을 원칙으로 하나, 충분한 수의 신선 검체를 확보하기 어려울 경우, 보관검체를 사용할 수 있다.

### 2. 검체의 기원

가. 체외진단의료기기의 임상적 성능시험을 위해 일반적으로 사용되는 검체는 임상적 성능시험을 위해 별도로 수집된 검체, 일상적인 진단 검사나 다른 연구목적으로 수집되었다가 사용하고 남은 잔여검체와 과거에 수집되어 인체유래물은행 등에 보관되었다가 은행 등을 통해 얻을 수 있는 보관검체이다. 이 중에서 임상적 성능시험의 목적에 적합한 검체를 선택하여 사용해야 한다.

나. 치료 계획으로 인한 편향된 결과를 방지하기 위하여 특정 예후 또는 예측 시험을 평가하기 위해서 잔여 검체나 보관 검체를 사용할 때에는 각별히 주의해야 한다. 환자 집단 간에 최소한의 치료 이질성이 존재하는 경우에는 잔여검체나 보관 검체를 사용할 수도 있다.

다. 검체의 완전성을 뒷받침하기 위해서 검체의 특성은 가능하면 구체적으로 기술해야 한다.

#### ※ 예시

1. 00 환자의 혈청 검체는 00 병원에서 00으로 진단된 신선 혈청 20 예와 000 인체유래물 은행에서 제공받은 혈청검체 80예를 대상으로 하였다.  
(은행 검체의 보관기간은 2년 이내였다.)
2. 한국인을 대상으로 하여 잔여검체와 개인식별정보가 없는 익명화 검체를 수집하였다.  
혈청검체는 000 병원에서 수집하였고, 혈장검체는 000은행에서 제공받았다.

### 3. 검체의 유형

가. 해당 제품의 적용이 가능한 검체의 유형(전혈, 혈청, 혈장(항응고제의 종류), 소변 등)

별로 기술하고 이 중 임상적 성능시험을 시행한 종류를 기술한다.

별도로 수집된 검체	특정 임상적 성능시험에 사용할 목적으로 환자로부터 확보한 검체를 말한다. 이런 검체는 수집 후 바로 사용하거나(예: 신선 상태) 또는 향후 시험을 위해 보관될 수 있다(예: 냉장 또는 냉동)
잔여 검체 (※생명윤리 및 안전에 관한 법률에 따라 적합하게 관리되고 제공받은 인체유래물)	<p>· 의료기관에서 일상적인 치료 또는 진단 목적으로 사용 후 남아 폐기할 검체를 활용하는 것으로 이 경우에는 검체기증자의 개인정보가 익명화되고, 검체기증자의 동의서 면제가 가능하다고 해당 임상적 성능시험기관의 IRB로부터 승인 받은 잔여검체를 말한다.</p> <p>· 다른 연구 사용 후 남은 검체 중 채취 시 2차적 사용의 제공여부를 검체 기증자로부터 포괄적 동의를 얻어 해당 임상적 성능시험기관의 IRB로부터 승인 받은 잔여검체를 말한다.</p> <p>(예: 기본 연구, 의약품 임상적 성능시험, 이전 체외진단의료기기의 임상적 성능시험 또는 의료기기 임상적 성능시험 등)</p>
이미 보관중인 검체	<p>과거에 수집되어 인체유래물은행 등에 보관되었다가 은행 등을 통해 얻을 수 있는 검체이다. 보관된 검체는 잘 특징지어져 있고 분석 결과 또는 환자의 임상 정보가 알려져 있는 경우가 보통이지만, 일부 검체는 정보가 확인되지 않은 상태에서 보관되어 있을 수 있다. 충분한 양의 잘 보관된, 임상적으로 매우 드문 양성/음성 검체는 적절한 기간 내에 임상적 성능시험을 수행하는데 도움이 된다.(인체유래물은행이 기증받아 수집·보관하고 있는 검체 포함)</p> <p>(참고 : 보관검체에 대해 검체기증자로부터 동의를 받는 것이 연구 진행과정에서 현실적으로 불가능한 경우(검체기증자가 사망하거나 연락처 및 소재 파악이 불가능한 경우 등)와 검체기증자의 동의거부 의사를 추정할 사유가 없고, 면제해도 검체기증자의 위험이 극히 낮은 경우로 보관검체 개인식별번호를 익명화하여 사용가능한 경우에 해당하며, 익명이 보장된 보관검체를 사용함에 따라 해당 연구를 위한 별도의 추가검체 채취가 불필요하고, 생명윤리 및 안전에 관한 법률에 따라 연구대상자에게 미치는 위험이 없으므로 IRB에서 검체사용에 대한 검체기증자의 동의 면제 사유에 해당하는 것으로 승인한 경우에 한함)</p>

#### 4. 검체수 산정

가. 통계학적으로 해석이 가능한 충분한 검체수를 산정하여 평가한다.

나. 검사의 목적, 유병률과 제품의 분석능에 따라 통계적으로 의미있는 검체수를 산정

하고 근거를 제시한다.

다. 유병률은 국내에 발표되는 유병률에 대한 자료나 웹페이지 등을 참고한다. (부록 4 참고)

## < 검체수 추정 방법(정성제품) 예시>

### 1) 최소 민감도 및 특이도가 정해져 있는 경우

제품의 사용목적에 따라 요구되는 최소 임상적 민감도(또는 임상적 특이도)가 있는 경우, 신청제품에서 추정되는 임상적 민감도(또는 임상적 특이도)의 신뢰구간의 하한값이 요구되는 최소 임상적 민감도(또는 임상적 특이도) 이상이라는 것을 위한 임상적 성능시험 시 다음 수식을 사용할 수 있다.

$$n = (1.96 + 1.28)^2 \frac{p(1-p)}{(p-p_0)^2}$$

(예시) 임상적 성능시험 대상 제품의 임상적 민감도 추정치가 80%이고, 요구되는 최소 임상적 민감도가 70%일 때, 10%의 차이를 확인하고자 할 때 통계적 파워가 90%이고 95% 신뢰도를 갖는다고 가정할 때 필요한 양성 검체 수는 다음과 같다.

$$168 = (1.96 + 1.28)^2 \frac{0.8(1-0.8)}{(0.8-0.7)^2}$$

해당 수식을 통해 얻은 최소 검체수는 168개 필요하다는 의미이다.

### 2) 두 제품의 민감도(또는 특이도)를 비교할 때

동일한 사용목적의 두 제품을 비교하여 대조제품보다 시험제품의 임상적 민감도(특이도)가 유의적인 차이가 있다는 것을 확인하기 위하여 필요한 검체 수는 다음과 같은 방법으로 산출할 수 있으며, 이 때, 다음과 같은 수식을 사용할 수 있다.

$$n = \frac{[Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2 \times \bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$P1$  = 대조기기의 임상적 민감도(또는 임상적 특이도)

$P2$  = 시험기기의 임상적 민감도(또는 임상적 특이도)

$\bar{P}$  = 대조기기의 임상적 민감도와 시험기기의 임상적 민감도 평균

(예시) 대조기기의 민감도가 70%(시험기기의 민감도가 80%이며, 민감도의 평균이 0.75) 10%의 차이를 확인하고자 할 때 통계적 파워가 80%이고 95%신뢰도를 갖는다고 가정할 때 필요한 검체 수는 다음과 같다.

$$n = \frac{(1.96 \times \sqrt{2 \times 0.75 \times 0.25} + 0.84 \times \sqrt{0.70 \times 0.30 + 0.80 \times 0.20})^2}{(0.10)^2} = 293(\text{개})$$

#### 5. 임상적 민감도를 위한 양성검체

가. 임상적 민감도란 질환이 있는 환자군에서 양성결과를 보이는 환자의 비율이다.

나. 다양한 농도를 포함한 양성 임상검체를 이용하여 평가한다.

다. 임상검체가 양성 또는 음성임을 확인한 방법을 기술한 자료를 제출한다. 양성 또는 음성결과의 확인방법에 따라 결과의 통계적인 분석이 달라질 수 있으므로 가능하면 표준방법을 선택하여 수행한다. 이미 허가된 진단제품 또는 확진검사방법 등으로 확인하였음을 기술한 자료와 양성임을 증명하는 임상자료 등으로 평가 대상 제품의 결과와는 관계없는 기준이어야 한다.

라. 양성 검체는 각 질환의 다양한 임상단계가 포함되도록 한다.

#### 6. 임상적 특이도를 위한 음성검체

가. 임상적 특이도란 질환이 없는 환자군에서 음성결과를 보이는 환자의 비율이다.

나. 진단의 목표가 되는 질환이 없음이 확인된 임상검체를 이용하여 평가한다.

다. 검체는 적용하고자 하는 대상 인구집단을 반영하여야 한다.

(예시 : 가슴통증으로 응급실 내원한 환자, 입원환자 등)

체외진단의료기기의 임상적 성능시험 자료는 해당 시약의 성능 및 유효성을 입증하기 위해 사람에서 유래된 검체를 대상으로 시험한 자료로 임상적 민감도 및 임상적 특이도에 대한 평가항목을 포함하여야 하며, 민족적 요인의 차이가 있어 외국의 임상적 성능시험 자료를 그대로 적용하기 어렵다고 판단되는 경우, 식약처장은 국내에서 거주하는 한국인으로부터 유래한 검체를 대상으로 한 자료를 추가 제출할 것을 요구할 수 있다.

또한, 임상적 성능시험의 설계에는 미리 통계적 고려사항이 있어야 하며, 과학적 원리와 방법론을 바탕으로 이루어져야 한다. 통계적 설계를 위해서는 다음 사항에 대한 고려를 포함하여 각별히 주의해야 한다.

- 1) 통계적 유의도, 파워
- 2) 신뢰 구간과 임상적 성능 척도(예: 민감도, 특이도)를 추정하기 위해 적절한 표본 크기(N)
- 3) 적절한 대상 포함 및 배제 기준(예: 연령, 질병 상태)
- 4) 적절한 검체 포함 및 배제 기준(예: 검체 완전성)
- 5) 선택 편견, 범위 편견, 확인 편견 등 편견의 최소화(예: 검체 선택, 수집, 취급, 보관: 환자의 임상적 상태에 대해 작업자가 모르게 하는 것)
- 6) 재검사 및 분석 기준(예: 모호한 결과, 모순된 결과 등)
- 7) 데이터 배제 기준(예: 프로토콜 편차)
- 8) 분석 방법론
- 9) 임상적으로 연관된 성능의 특성(예: 민감도, 특이도, 양성우도비, 음성우도비, 양성예측도, 음성예측도, 유병률, 일치도, 임상적 중점/결과의 상관관계, 예측치 등)

## 1. 일반 원칙

가. 체외진단의료기기의 임상적 성능은 임상적 민감도와 임상적 특이도를 근간으로 한다.

나. 불일치한 검체에 대해 원인을 분석한 자료를 제출하고 해석을 제시한다.

다. 전체 결과, 특이 결과, 구별되는 소견이 있는 세부 집단별 결과 등을 제시한다.

라. 임상적 민감도와 임상적 특이도를 평가하기 위해 사용된 질병 또는 특정 상태를 진단한 참고표준(reference standard) 방법이 기술되어야 한다. 참고표준이 비실용적이거나, 유용하지 않을 경우 대체할 수 있는 방법에 대해 고려해야 한다.

마. 질병이나 특정 상태를 진단할 수 있는 유용한 참고표준이 없거나 적용할 수 없는 경우는 다른 진단법 또는 검사법과의 전반적 일치율, 양성일치율, 음성일치율을 산정하고, 95% 신뢰구간과 함께 제시한다. 이 경우, 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 등을 평가할 수 없다.

바. 제품의 사용목적이 진단이 아니라 진단보조, 예후 판정, 추적검사, 치료반응 예측 등일 경우 효과 판정 등일 경우 등의 사유로 임상적 민감도와 임상적 특이도를 제시할

수 없을 때에는 다른 진단법 및 검사법과의 일치율, 정확도가 알려진 다른 방법으로의 확인 결과, 다른 임상적 지표와의 일치율, 환자군별 측정 결과의 분포양상 등의 분석 자료를 제시할 수 있다.

## 2. 임상적 민감도와 임상적 특이도

- 가. 임상적 민감도 및 95% 신뢰구간을 제시한다. 임상적 민감도란 질병이나 특정 상태를 가지는 대상군에서 검사 결과가 양성(판정기준치 이상)으로 나오는 환자의 비율이다.
- 나. 임상적 특이도 및 95% 신뢰구간을 제시한다. 임상적 특이도란 질병이나 특정 상태가 아닌 대상군에서 검사 결과가 음성(판정기준치 미만)으로 나오는 환자의 비율이다.
- 다. 전향적으로 목표하는 검체 수가 될 때까지 모든 양성 및 음성 검체를 수집하였을 경우 유병률, 양성예측도, 음성예측도를 구할 수 있으므로 임상적 민감도, 임상적 특이도와 함께 유병률, 양성예측도, 음성예측도 제시를 권장한다.

## 3. 결과 보고 시 고려사항

가. 모든 결과 보고 시에는 다음과 같은 하위 그룹별 결과를 모두 각각 제시한다.

- 1) 임상적 성능시험기관 또는 검체 수집 기관
- 2) 검체 처리 기관 또는 검사 수행 기관
- 3) 임상적 또는 인구역학적 대상군 하위 그룹

나. 결과의 제시

- 1) 참고 표준 또는 비교 방법에 대한 결과를 비교표(2x2표 등)를 사용하여 보고하는 것이 권장된다.
- 2) 정량적 결과는 결과 범위, 히스토그램, ROC plot 등과 같은 방법을 통해 요약 기술한다. 정성검사 시약이라도 정량적 수치가 산출되는 경우 이를 요약 기술한다.

다. 정확도 측정 도구

민감도, 특이도, 양성우도비 및 음성우도비, 양성일치도 및 음성일치도와 각각의 95% 신뢰구간을 보고한다. 각각 관측치를 분수형태로 보고하고(예, 985/1,000), 백분율을 함께 보고한다.

라. 대상 및 검사 결과의 수

연구가 계획된 대상 수, 실제 검사를 수행한 대상 수, 최종 분석에 사용된 대상 수, 최종 분석에서 제외된 대상 수 등을 보고한다.

마. 사용 대상 집단이 아닌 집단에서 얻은 결과

해당 시약의 사용목적에 부합하는 대상 집단이 아닌 군에서 얻은 결과는 별도로 보고해야 한다. 만약 건강한 사람이 대상 집단이 아니라면, 건강한 사람에서 얻은 결과를 이용해 특이도를 산출해서는 안 된다.

바. 불일치검체의 결과에 대한 수정

평가하고자 하는 시약과 비교 방법 간의 결과가 불일치할 경우, 원인을 분석하기 위해 재검사를 수행하거나 다른 방법과 비교하고 기술할 수 있다. 그러나, 이러한 재검사 결과가 원래의 결과를 대체하거나 갱신하는데 사용되어서는 안 된다.

## (1) 임상적 성능시험 결과 산출 방법

### 가. 참고 표준 결과와의 비교

1) 두 방법의 결과는 2x2 표 형식으로 다음과 같이 산출한다.

질병 또는 상태		참고표준	
		양성	음성
평가 방법	양성	# 진양성 TP	# 위양성 FP
	음성	# 위음성 FN	# 진음성 TN
	전체	진양성 + 위음성	위양성 + 진음성

가) 임상적 민감도 =  $100\% \times \text{진양성 수(TP)} / [\text{진양성 수(TP)} + \text{위음성 수(FN)}]$

나) 임상적 특이도 =  $100\% \times \text{진음성 수(TN)} / [\text{위양성 수(FP)} + \text{진음성 수(TN)}]$

다) 양성예측도 =  $100\% \times \text{진양성 수(TP)} / [\text{진양성 수(TP)} + \text{위양성 수(FP)}]$

라) 음성예측도 =  $100\% \times \text{진음성 수(TN)} / [\text{진음성 수(TN)} + \text{위음성 수(FN)}]$



<예시>

질병 또는 상태		참고표준		전체
		양성	음성	
평가 방법	양성	44	1	45
	음성	7	168	175
	전체	51	169	220

가) 임상적 민감도 =  $100\% \times 44/51 = 86.3\%$  (95% 신뢰구간 74.3%, 93.2%)

나) 임상적 특이도 =  $100\% \times 168/169 = 99.4\%$  (95% 신뢰구간 96.7%, 99.9%)

나. 비참고표준 결과와의 비교

- 1) 질병의 표준진단법이 명확하지 않거나 참고표준과 비교하기 어려운 경우 기존 제품과의 비교평가를 통해 임상적 성능을 제시할 수 있다.
- 2) 일치율은 진단정확도를 의미하는 지표가 아니므로 임상적 민감도와 특이도 분석에 비해 낮은 수준의 평가 방법이다. 또한, 일치율에 대한 적절한 판정 기준이 없으므로 해석에 유의하여야 한다.
- 3) 임상적 민감도와 특이도와 유사한 방법으로 평가를 시행하지만, 임상적 민감도와 임상적 특이도 정보 대신 일치율에 대한 자료를 제시한다.
- 4) 통상적인 2x2 표 형식을 이용하여 다음과 같이 일치율을 산출할 수 있다.

결과		비교방법	
		양성	음성
평가 방법	양성	a	b
	음성	c	d

가) 전체 일치율 (overall percent agreement) =  $100 \times (a+d)/(a+b+c+d)$  (%)

나) 양성 일치율 (percent positive agreement) =  $100 \times a/(a+c)$  (%)

다) 음성 일치율 (percent negative agreement) =  $100 \times d/(b+d)$  (%)

라) Kappa 통계량 =  $2(ad-bc)/[(a+b)(b+d)+(a+c)(c+d)]$

<예 시>

질병 또는 상태		비참고표준		전체
		양성	음성	
평가 방법	양성	40	5	45
	음성	4	171	175
	전체	44	176	220

가) 양성 일치율 =  $100\% \times 40/44 = 90.9\%$  (95% 신뢰구간 78.8%, 96.4%)

나) 음성 일치율 =  $100\% \times 171/176 = 97.2\%$  (95% 신뢰구간 93.5%, 98.8%)

다) 전체 일치율 =  $100\% \times (40+171)/220 = 95.9\%$  (95% 신뢰구간 92.4%, 97.8%)

라) kappa 통계량 =  $2[(40 \times 171) - (5 \times 4)] / [(40+5)(5+171) + (40+4)(4+171)] = 0.87$

#### 다. 평가방법, 비참고표준, 참고표준과의 3가지 비교 결과표

##### <예시>

평가 방법	비참고표준	소계	참고표준	
			양성	음성
양성	양성	50	49	1
양성	음성	15	15	0
음성	양성	14	1	13
음성	음성	171	6	165
	전체	250	71	179

##### <예시>

참고표준 양성				참고표준 음성			
		비교방법 (비참고표준)				비교방법 (비참고표준)	
		양성	음성			양성	음성
평가 방법	양성	a	b	평가 방법	양성	a	b
	음성	c	d		음성	c	d
	전체	a + c	b + d		전체	a + c	b + d

## (2) 판정기준치(cut-off value)

정성검사의 양성과 음성을 구분하는 지점을 판정기준치라 하며, 이를 근거로 임상적 성능 결과가 영향을 받으므로 이에 대한 설정 근거 자료를 제출해야 한다.

## (3) 참고치(reference value)

**임상적 성능시험 항목의 자료로 제출받기 위해서 필요한 제한사항 (CLSI 가이드라인 참고)**

- 참고치는 질병의 유무 판단을 위한 비교근거로 사용되기 때문에 임상적 성능시험 자료로 제출하기 위해서는 참고집단의 특성과, 참고인 선정기준, 검체가 얻어진 물리적, 환경적 조건, 검체 채취, 운반, 준비 보관의 방법 및 시간, 정확도, 정밀도, 정도관리를 포함한 검사방법에 대한 기술, 참고 검체로부터 얻은 원래 검사값, 적용한 통계학적 방법, 계산된 참고치 등을 자세히 기술해야 한다.
- 검사방법이 동등할지라도, 참고 모집단의 차이로 인한 참고치 차이가 발생할 수 있으므로 (일부 아시아 국가에서 몇몇 단백질의 지역적 차이 발생) 외국에서 설정된 참고치를 적용하기 위해서는, 참고치 설정의 인구 구성에 인종적, 사회적 또는 환경적 차이가 없음을 제시해야 한다.
- 참고치를 참고구간으로 제시할 경우, 참고인에서의 관찰값의 중앙 95%를 포함하는 상한과 하한 한계를 포함해야 한다. 다만, 관찰값이 한쪽으로 치우쳐 있는 경우에는 한쪽의 95%를 구분하는 참고 한계를 제공할 수 있다.
- 참고치의 설정은 CLSI (CLSI C28-A3)를 참조한다.

## 4 임상적 성능시험 결과보고서 예시

사람의 객담에서 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis* complex)을 루프 매개 등온증폭법(Loop-mediated isothermal amplification assay, LAMP)으로 검출하는 임상적 성능시험용 의료기기 “MFDS™ MTP plus kit”의 임상적 민감도 및 임상적 특이도 평가를 평가하고 기허가 의료기기인 “KFDA™ MTP kit”와의 비교평가를 위한 단일기관, 단일눈가림, 무작위 배정, 후향적 확증 임상적 성능시험

2020. 10. 1.

오송대학병원 진단검사의학과

홍길동 (인)

## 임상적 성능시험결과 요약

임상적 성능시험 명칭	사람의 객담에서 결핵균( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex)을 루프 매개 등온증폭법(Loop-mediated isothermal amplification assay, LAMP)으로 검출하는 임상적 성능시험용 의료기기 “MFDS™ MTP plus kit”의 임상적 민감도 및 임상적 특이도 평가를 평가하고 기허가 의료기기인 “KFDA™ MTP kit”와의 비교평가를 위한 단일기관, 단일눈가림, 무작위 배정, 후향적 확증 임상적 성능시험
임상적 성능시험 책임자	오송대학병원 진단검사의학과 홍○○ 교수
임상적 성능시험 실시기관	오송대학병원
임상적 성능시험 목적	<p>결핵 감염 환자의 객담 잔여검체를 이용하여 임상적 성능시험용 의료기기의 임상적 민감도 및 특이도를 평가하고 기허가 대조용 의료기기인 “KFDA™ MTP kit”와의 비교평가 수행</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1차 유효성 평가변수: MFDS™ MTP plus kit의 임상적 민감도 및 임상적 특이도 평가</li> <li>• 2차 유효성 평가변수: 기허가 제품 KFDA™ MTP kit 및 항산균 배양법과의 상관성(일치도) 평가</li> </ul>
임상적 성능시험 설계	단일기관, 단일눈가림, 무작위 배정, 후향적 확증 임상적 성능시험
임상적 성능시험 기간	12개월
피험자 수	피험자 선정기준에 적합한 잔여검체를 총 304개(양성 65개, 음성239개)를 수집하였으며, 탈락된 검체는 3개이다.
피험자 및 검체 선정 기준	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 피험자 선정기준 <ol style="list-style-type: none"> <li>① 18세 이상 60세 미만의 성인 남녀</li> <li>② 활동성 결핵으로 이미 확진된 환자</li> <li>③ 2017년 결핵진료지침에 따라 도말검사법, 항산균 배양검사법 및 PCR 방법으로 결핵균 감염 여부가 확인된 환자</li> </ol> </li> <li>2. 검체 선정기준</li> </ol>

	① 익명화가 보장된 검체 ② 오송대학병원에서 지정하는 방법으로 채취한 객담 ③ 지정된 용기에 담겨 4℃에서 1주일 이내로 보관된 검체 ④ 보관된 양이 100 $\mu$ l 이상인 검체
피험자 및 검체 제 외 기준	① 보관된 검체의 양이 100 $\mu$ L 미만인 검체 ② 미생물의 오염이 의심되는 검체 ③ 부적절하게 보관되었거나 보관 방법을 확인할 수 없는 검체 ④ 객담이 아닌 타액으로 구성된 검체 ⑤ 여러 검체를 하나로 모아 만든 객담 검체 ⑥ 검체 용기가 파손되었거나 라벨이 없는 경우 ⑦ 객담 잔여검체에서 추출한 DNA의 양이 15 ng/ $\mu$ l 이하인 경우
임상적 성능시험 방 법	결핵균 감염여부를 확인한 객담 잔여 검체를 임상적 성능시험용 의료기기로 결핵균 유무를 검사하여 임상적 민감도 및 특이도를 평가한다. 또한 기 허가된 의료기기 및 항산균 배양법과 일치도를 각각 평가한다.
시험결과	선정기준에 따라 430개 객담 잔여검체를 선정한 후 임상적 민감도를 산출한 결과 임상적 민감도는 98.2%이고 임상적 특이도는 99.2%로 확인되었다.

## 목 차

1. 임상적 성능시험의 명칭 .....	1
2. 임상적 성능시험 실시기관의 명칭 및 주소 .....	1
3. 임상적 성능시험의 책임자·담당자 및 공동연구자 .....	1
4. 임상적 성능시험용 의료기기 관리자 .....	2
5. 임상적 성능시험의뢰자 .....	2
6. 연구배경 및 목적 .....	3
7. 임상적 성능시험 디자인 및 방법 .....	6
8. 임상적 성능시험 결과 .....	9
9. 참고문헌 .....	13
10. 별첨 .....	13

## 1. 임상적 성능시험의 명칭

사람의 객담에서 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis* complex)을 루프 매개 등온증폭법 (Loop-mediated isothermal amplification assay, LAMP)으로 검출하는 임상적 성능시험용 의료 기기 “MFDS™ MTP plus kit”의 임상적 민감도 및 임상적 특이도 평가를 평가하고 기허가 의료 기기인 “KFDA™ MTP kit”와의 비교평가를 위한 단일기관, 단일눈가림, 무작위 배정, 후향적 확증 임상적 성능시험

## 2. 임상적 성능시험 실시기관의 명칭 및 주소

기관명	소재지	전화	팩스
오송대학교병원	충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187	043-719-4653	043-719-4650

## 3. 임상적 성능시험의 책임자·담당자 및 공동연구자

### 3.1. 임상적 성능시험 책임자

성명	소속	전공	직위	전화
홍○○	오송대학병원	진단검사의학	교수 (진단의학파전문의)	043-719-4653

### 3.2. 임상적 성능시험 담당자

성명	소속	전공	직위	전화
김○○	오송대학병원	진단검사의학	전공의	043-719-4654

### 3.3. 공동연구자

성명	소속	전공	직위	전화
이○○	오송대학병원	진단검사의학	부교수	043-719-4656



#### 4. 임상적 성능시험용 의료기기 관리자

성명	소속	전공	직위	전화
강○○	오송대학병원	의공학	의공기사 (의공학교실)	043-719-4658

#### 5. 임상적 성능시험의뢰자

##### 5.1. 임상적 성능시험의뢰자

회사명	대표이사	소재지	전화
(주)식약진단	정○○	충청북도 청주시 흥덕구 오송읍	043-719-4659

##### 5.2. 모니터 요원

회사명	성명	소재지	전화
(주)식약진단	박○○	충청북도 청주시 흥덕구 오송읍	043-719-4660

#### 6. 연구배경 및 목적

##### 6.1. 임상적 성능시험의 목적

본 임상적 성능시험은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis* complex)의 핵산을 실시간 중합효소연쇄반응법(real-time PCR)으로 정성하여 결핵균 감염 진단에 도움을 주는 임상적 성능시험용 의료기기 “MFDS™ MTP plus kit”의 임상적 민감도 및 임상적 특이도 평가를 목적으로 한다. 이를 위하여 결핵 감염 환자의 객담 잔여검체를 이용하여 임상적 성능시험용 의료기기의 임상적 민감도 및 특이도를 평가하고 기허가 대조용 의료기기인 “KFDA™ MTP kit”와의 비교평가를 수행한다.

- MFDS™ MTP plus kit의 임상적 민감도 및 임상적 특이도 평가를 통한 유효성 평가
- 기허가 제품 KFDA™ MTP kit 및 항산균 배양법과의 상관성(일치도)를 각각 평가

##### 6.2. 임상적 성능시험의 배경

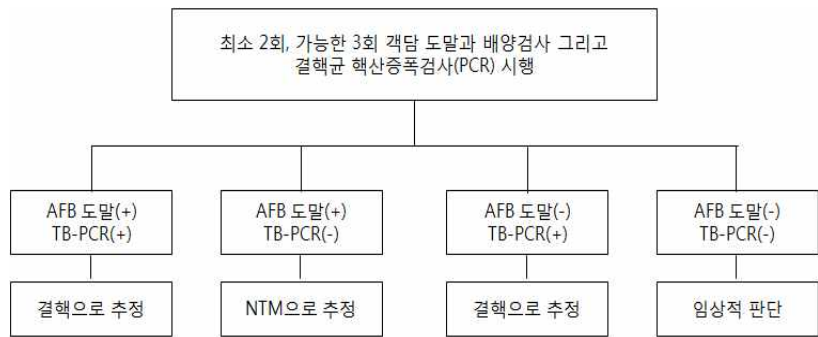
결핵(Tuberculosis)은 전 세계적으로 연간 940여만 명의 환자가 발생하고, 130여만 명이 사망하는 질병이다. 우리나라의 경우 지난 수년간 매년 30,00~35,000명 정도의 환자가 지속적으로 발생하고 있다. 질병관리본부의 자료에 따르면 2009년 한해 35,845명의 환자가 발생하였고, 2,292명이 결핵으로 사망한 것으로 나타났다. 우리나라의 결핵 연간 발생률과 사망률은 인구 10만 명당 각각 90명, 8.3명으로 경제개발협력기구(OECD) 가입국 중 가장 높은 결핵발생률과 사망률을 보이고 있다.

결핵은 MTB-complex(*Mycobacterium tuberculosis* complex는 *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedi*, *M. mungi*, *M. orygis*가 포함) 감염이 원인으로 결핵균의 침범 부위에 따라 다양한 증상이 나타나지만, 성인에서는 폐결핵이 가장 흔한 반면 소아에서는 폐외결핵이 상대적으로 더 많이 발생한다.

초기 결핵의 경우에는 무증상인 경우도 많으며 시간이 지나면서 증상이 발생하게 된다. 폐결핵의 가장 흔한 증상은 지속되는 기침이다. 따라서, 뚜렷한 원인이 없이 2-3주 이상 기침 등의 호흡기 증상이 있으면 결핵의 가능성을 고려하여 이에 대한 검사를 시행해야 한다<sup>1,2)</sup>. 결핵균의 감염은 활동성 폐결핵 환자가 방출한 비말에 존재하는 MTB-complex를 흡입하여 공기감염으로 전파된다. MTB-complex가 폐결핵을 유발하는 것으로 알려져 있으나 인형결핵균인 *M. tuberculosis* 감염에 의한 폐결핵이 가장 흔하며 우형결핵균인 *M. bovis*에 의한 폐결핵은 2%이내에서 보고되고 있다. 반면 *M. tuberculosis*, *M. bovis*를 제외한 기타 MTB-complex 균종에 의한 폐결핵 빈도는 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 결핵균에 감염된 대부분은 무증상인 잠복결핵으로 지속되다가 이중 5-10%가 활동성 결핵으로 진행된다. 2013년 국내의 결핵 유병률은 10만 명당 89.6명으로 이중 대부분이 폐결핵 환자이다.

결핵은 공기를 통해 전파되는 전염병으로 결핵환자와 가까이 지냈던 사람이 결핵균에 감염되거나 결핵으로 이환될 가능성이 높다. 최근 미국의 보고에 따르면 접촉자 검진을 받은 사람의 1%에서 활동성 결핵으로, 20-30%에서 잠복결핵감염으로 진단되었다. 그리고 접촉자 중에서 결핵으로 진행한 사람의 반은 접촉 후 1년 이내에 결핵이 발생하였다. 그러므로 결핵환자를 조기에 발견하여 치료함으로써 결핵균 전파를 조기에 차단하는 것이 중요하다. 그러나 결핵은 다양한 임상 소견을 보이기 때문에 진단이 어려운 경우가 많다. 2017 결핵진료지침에서 제시한 폐결핵 진단 과정을 보면 호흡기 증상으로 내원한 환자의

임상 소견상 폐결핵이 의심되면 먼저 흉부 X선 검사와 객담 항산균 도말 및 배양검사 그리고 결핵균 핵산증폭검사를 시행하고 그 결과에 따라 폐결핵을 진단한다.



\* TB-PCR(M. tuberculosis-polymerase chain reaction), AFB(acid-fast bacilli),  
NTM(nontuberculous mycobacteria)

그림 1. 폐결핵의 진단과정

결핵 진단 과정에서 나타난 것과 같이 결핵의 진단을 위해서는 항산균 도말검사, 항산균 배양검사, 결핵균 핵산증폭검사를 해야 한다. 항산균 도말검사는 결핵균의 특성을 이용한 검사법으로 배양검사와 비교하였을 때 민감도가 25-80%로 낮은 편이나 전염력이 높은 환자를 신속하게 진단할 수 있는 장점이 있다. 하지만 도말검사는 결핵균뿐만 아니라 비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria, NTM)도 양성으로 나올 수 있다. 항산균 배양검사는 결핵을 확진하기 위한 가장 중요한 검사로 결핵균을 분리, 동정함으로써 결핵을 확진할 수 있지만 다른 검사방법에 비해 결과를 얻는 데 시간이 오래 걸리고 검사과정이 복잡한 단점이 있다<sup>3)</sup>. 결핵균 핵산증폭검사는 결핵균에만 존재하는 핵산(DNA)의 특정 염기서열을 증폭하여 결핵균 유무를 확인하는 검사이다. 핵산증폭검사가 기존의 도말과 배양검사를 전적으로 대체할 수는 없지만 특이도가 매우 높고, 결과를 얻기까지의 시간이 짧으며, 도말검사보다 높은 민감도를 보이는 장점이 있으므로 결핵이 의심되는 경우에 유용하다<sup>4)</sup>. 하지만 중합효소 연쇄반응법은 장비가 고가이고, 시험자의 숙련도가 필요하며, 시험 시간이 오래 걸리는 단점이 있다.

등온증폭법(isothermal DNA amplification)은 기존의 전용장비 없이 비교적 간단하게 핵산을 증폭할 수 있는 방법으로 일본, 유럽 등에서 신속검출기법으로 알려져 있지만 국내에는 잘 알려지지 않은 핵산증폭법이다. 본 업체는 보다 많은 실험실에서 보다 쉽게 결핵

균을 검사할 수 있게 하기 위하여 중합효소 연쇄반응법보다 기반 비용이 적게 소요되고 검사 소요시간을 단축시킬 수 있는 등온증폭법을 이용한 결핵균 진단 키트를 개발하였다.

## 6.2.2. 임상적 성능시험용 의료기기의 측정원리 및 방법

### 1) 등온증폭법의 장점

등온증폭법(isothermal DNA amplification)은 증폭산물이 루프(loop) 형태로 나타나 루프 매개 등온 증폭법(LAMP, loop-mediated isothermal amplification)이라고도 한다. LAMP의 가장 큰 특징은 등온에서 유전자의 증폭이 일어난다는 것이다. 그래서 온도 구배가 필요한 일반 PCR에 비하여 상대적으로 반응시간이 짧아진다. 또한 온도 변화에 따른 DNA 손실 및 손상이 없기 때문에 증폭효율이 높고 다른 장비와 다르게 현장에서 사용할 수 있다는 장점이 있다. 루프 매개 등온증폭법 (Loop-mediated isothermal amplification assay, LAMP)은 기존의 PCR법과 유사하지만 기존의 PCR법이 변성(denaturation), 접합(annealing), 신장(extension) 등의 세 가지 단계를 거치면서 온도의 변화를 주어야 하는 반면, LAMP를 포함한 등온증폭법은 일정한 온도에서 접합 및 신장이 가능하다. 검사하는 균마다 다르지만 증폭반응을 위하여 등온 조건으로 약 60 내지 65℃ 정도 범위 내에 서한 가지 온도가 사용되며 기존 PCR법에서는 1쌍의 primer를 사용하지만 LAMP법은 2쌍 또는 3쌍의 프라이머를 사용하여 특이도를 훨씬 높였다. 증폭산물의 양 역시 PCR법에 비해 약 1,000배 정도 높다. DNA 증폭을 위해서 일정한 온도만 유지하면 되기 때문에 고가의 전용 장비가 필요하지 않고 항온수조 등 간단한 장비만 가지고도 반응이 가능하다.

### 2) 등온증폭법 작용원리

LAMP 반응에는 기존의 PCR에서 사용되는 Taq DNA polymerase 대신 *Geobacillus stearothermophilus*에서 분리한 Bst DNA polymerase가 사용된다. Bst DNA polymerase large fragment는 5'-3' polymerase활성을 보유하고 있으나 5'-3' exonuclease 활성을 보유하고 있지 않다. Bst DNA polymerase large fragment는 strand displacement 활성이 높아서 primer에 의하여 시작된 새로운 DNA의 중합반응 동안에 세 번째 DNA strand를 대체하여 새롭게 생성된 단일 DNA strand가 그 다음 단계의 primer접합과 DNA 중합반응에 이용될 수 있도록 한다. Bst DNA polymerase는 매우 높은 활성을 갖고 있기 때문에 짧은

시간 내에 상당량의 분자량이 큰 DNA 를 합성할 수 있다. 이 Bst DNA polymerase의 중합반응은 약 60 내지 65℃에서 가장 잘 일어나므로 한 가지 온도조건 하에서도 대상 DNA를 대량으로 증폭할 수 있으므로 LAMP 방법에 있어서 주요한 핵심요소로 이용된다. Forward internal primer (FIP), F3 primer와 backward internal primer (BIP), B3 primer가 target으로 하는 DNA 단편의 왼쪽과 오른쪽 방향에 접합할 수 있다. 그러므로 forward 방향으로 3 부분 (FIP에 의한 2 부분과 F3에 의한 1 부분)과 backward 방향으로 3 부분 (BIP에 의한 2 부분과 B3에 의한 1부분)에 각각 접합할 수 있다. 그러므로 결과적으로 기존 PCR방법에서 사용되는 forward primer에 의한 1 부분 접합과 backward primer에 의한 1 부분 접합하는 방법보다 접합 부분이 더 많아서 DNA 중합 반응시에 선택성을 더 높일 수 있다. 그리고 증폭 과정에서 생성된 아령모양 DNA구조에 FIP와 BIP가 양쪽방향에서 접합하여 증폭이 계속적으로 이루어지면 Stem-loop DNA 구조를 이루면서 증폭이 계속적으로 이루어진다. Loop primer는 LAMP 과정 중에 만들어지는 DNA의 양을 더욱 대량으로 증폭시키기 위하여 선택적으로 반응에 첨가되어 사용될 수 있다.

### 3) 등온증폭법을 이용한 DNA 증폭 방법

LAMP 반응 과정동안에 template DNA 분자로부터 Bst DNA polymerase에 의하여 strand displacement 및 polymerization 반응을 통하여 생성되는 DNA 산물이 형성되는 기전은 다음과 같다.

- ① 처음 이중가닥 DNA는 65℃ 온도에서 동적 평형 환경에 있다. LAMP primer중 하나는 이중가닥의 목표 DNA에 붙을 수 있다. 그 때, LAMP 방법으로 단일가닥 DNA로 만들며, 연장시키는 DNA 중합효소에 이용해서 증폭 (PCR과 다른 점). 이중가닥 DNA를 단일가닥으로 해체되는데 열 변성이 필요 없다. 다음 증폭 메커니즘은 단일가닥으로 된 주형 DNA에 forward inner primer(FIP)가 붙는 것에서 시작된다.
- ② 단일가닥으로 해체하는 DNA 중합효소의 활성을 및 합성능을 통해서 F2부분에서 주형 DNA의 3'에서 5'으로 합성된다.
- ③ FIP의 바깥부분에서 F3 primer가 F3c 부분에 붙고 이중가닥 DNA가 해체되면서 주형 DNA가 합성된다.
- ④ F3 primer와 주형 DNA로부터 합성된 이중가닥 DNA가 형성된다.
- ⑤ F3 primer로부터 합성된 상보 DNA로 인하여, FIP가 부착된 상보DNA는 단일가닥으로 존재한다. 이 때 단일가닥으로 존재하는 상보DNA는 F1과 F1c 부분에 의해서 stem-loop 구조를 형성한다.
- ⑥ 형성된 단일가닥의 상보 DNA는 backward inner primer(BIP)를 시작으로 DNA가 합성

되고 B3 primer가 연이어서 DNA가 합성된다. BIP가 붙은 DNA는 3'에서 시작하여 합성된다. 이로 인하여 loop 구조가 직선구조 DNA로 형성되고 다른 DNA는 BIP에 의해서 다시 loop 구조를 형성한다.

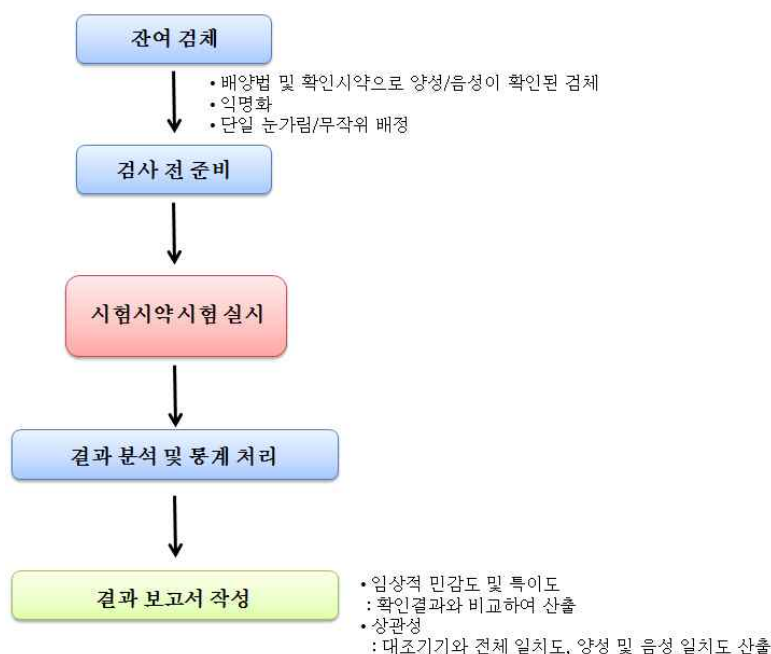
⑦ 이중가닥 DNA가 합성이 되며, loop 구조 상보 DNA 또한 양쪽 모두 loop 구조를 형성한다.

⑧ 양쪽 loop 구조를 갖는 DNA 또한 FIP와 BIP에 의해서 계속 증폭된다.

## 7. 임상적 성능시험 디자인 및 방법

### 7.1. 임상적 성능시험 설계

본 임상적 성능시험은 사람의 객담 검체에서 임상적 성능시험용 의료기기의 임상적 민감도, 특이도 및 대조의료기기와의 상관성(일치율) 평가를 목적으로 무작위 배정, 단일 눈가림, 후향적 방법으로 실시한다.



1) 시험시약(또는 방법): 임상적 성능시험에 사용되는 모든 검체에 대하여 MFDS™ MTP plus kit 시험을 실시한다.

2) 대조시약(또는 방법): 임상적 성능시험에 사용되는 모든 검체에 대하여 KFDA™ MTP kit시험과 항산균 배양검사를 실시한다.

3) 확인시약(또는 방법): 임상적 성능시험에 사용되는 모든 검체에 대하여 KFDA™ MTP kit시험과 항산균 도말검사, 항산균 배양검사 실시한 후 폐결핵 진단 방법에 따라 양성, 음성으로 진단한 결과를 이용한다.

본 임상적 성능시험에 사용하는 검체는 실시간 중합효소 연쇄반응법으로 결핵균을 진단하는 목적으로 허가된 기허가 제품 KFDA™ MTP kit(수허 14-000호)와 항산균 도말검사법, 항산균 배양검사법의 시험결과가 있는 검체로 본 임상적 성능시험에서는 시험용 의료기기(MFDS™ MTP plus kit)만 시험을 실시한다.

본 임상적 성능시험에 사용된 검체는 익명화되고 무작위 배정하여 임상적 성능시험 담당자가 검체에 대한 정보를 알 수 없도록 한다.

임상적 성능시험 담당자는 고유식별코드가 부여된 잔여검체에 대하여 임상적 성능시험용 의료기기(MFDS™ MTB Plus kit)로 시험을 한다. 잔여검체에 대하여 임상적 성능시험용 의료기기로 1회 시험한 결과 무효(Invalid)로 판정되면 재시험을 실시한다. 재시험 실시 결과가 양성으로 나오면 시험결과는 양성으로 판정하며, 음성으로 나오면 시험결과는 음성으로 판정한다. 재시험에서도 무효(Invalid)가 나오면 추가로 1회 반복시험을 실시하며, 추가 시험에서 양성으로 나오면 시험결과는 양성으로 판정하며, 음성으로 나오면 시험결과는 음성으로 판정한다. 그러나 추가 시험에서도 무효(Invalid)로 나오면 최종 무효(Invalid)로 판정한다.

## 7.2. 임상적 성능시험 검체

### 1) 검체의 종류

본 임상적 성능시험과 무관하게 오송대학병원에 내원하여 항산균 도말법, 항산균 배양법 및 분자유전학적 방법(KFDA™ MTP kit)으로 결핵균 감염 여부를 확인한 후 익명으로 보관 중인 객담 잔여검체

### 2) 검체의 안정성

결핵검사지침(2013, 대한임상미생물학회)에서 결핵 검사를 위한 객담 검체가 4℃에서 7일 정도 보관이 가능하다고 제시하고 있으므로, 본 임상 시험에도 4℃에서 7일 이하로 보관한 객담 잔여검체를 사용한다.

### 3) 검체 선별

8.1. 검체 선정기준 및 8.2. 검체 선정 제외기준에 따라 임상적 성능시험에 사용될 객담

잔여 검체를 선별한다.

#### 4) 검체 식명화 및 무작위 배정

본 임상적 성능시험의 연구자로 포함되어 있지만 실제로 임상적 성능시험을 실시하지 않는 공동연구자(이○○)는 선정 및 제외기준에 따라 선정된 잔여검체를 식명화시키고 환자식별코드를 삭제한다. 공동연구자(이○○)는 식명화된 잔여검체의 무작위배정을 위하여 난수표(Microsoft excel 2010 이용)를 생성한 후 ‘Osong-TBC-세자리수 번호(예, Osong-TBC-001)’로 각 검체에 고유식별코드를 부여하여 시험 담당자가 잔여 검체에 대한 정보를 알 수 없도록 한다. 이 후 고유식별코드가 부여된 잔여검체를 임상적 성능시험 담당자에게 전달한다.

### 7.3. 임상적 성능시험 방법

#### 1) 임상적 성능시험용 의료기기(MFDS™ MTP plus kit) 시험방법

##### 가) 검체 전 처리 방법

- ① 검체와 동량의 1% CPC-2% NaCl 용액을 넣고 검체가 액화될 때까지 손으로 흔든다.
- ② 검체 균질화와 오염제거에는 최소한 24시간이 필요하다.
- ③ 검체용기에 멸균증류수나 중화완충액을 50 ml 눈금까지 채운다.
- ④ 뚜껑을 꼭 닫은 후 몇 차례 뒤집어 섞는다.
- ⑤ 3,000 × g로 15-20분간 원심분리를 시행한다. 원심분리기의 내부에는 비말이 날리지 않게 밀봉된 원심분리용 컵을 사용하여야 한다.
- ⑥ 원심분리가 끝난 상층액은 살균소독제가 채워진 용기에 따라 버린다.

##### 나) DNA 추출

- ① 검체 전 처리 방법에 따라 처리한 검체를 MFDS™ DNA Extraction kit(수신 00-000호)으로 DNA를 추출한다.
- ② 추출한 DNA는 Nanodrop 장비를 이용하여 농도를 확인측정하고 15 ng/μl로 농도를 조절한다.

##### 다) 유전자 증폭 준비

- ① 키트의 구성품을 상온에 꺼내서 완전히 녹인 후 vortex하여 잘 섞어준다.
- ② 0.2 mL PCR 튜브에 검체 식별코드를 기재한다. 추출한 DNA 30 ng에 isoPCR PreMix



와 MTB mix를 아래와 같은 양으로 넣어 준비한다.

시약	Volume (μl)
DNA	2
2× isoPCR PreMix	10
MTB mix	3
총량	15

라) 유전자 증폭장비

- ① Quick Real-time LAMP(유전자증폭장비, 수인 00-000호) 장비의 전원을 켜고 준비한다.
- ② 준비한 반응액을 20 μl 씩 PCR plate에 분주하고 sealing film을 plate에 완전히 흡착시킨다.
- ③ Plate를 원심분리시켜 공기방울을 제거하고 내용물을 튜브 바닥에 모이게 한다.
- ④ Quick Real-time LAMP(유전자증폭장비, 수인 00-000호)에 plate를 넣고 65℃에서 증폭을 실시한다.

마) 결과분석

- ① 반응이 종료되면 결과분석 소프트웨어로 결과를 분석한다.

바) 결과판정

- ① 양성대조물질 및 음성대조물질의 결과가 유효할 때 Ct > 30이면 양성으로 판정한다.
- ② 양성대조물질 및 음성대조물질의 결과가 유효할 Ct ≤ 30이면 음성으로 판정한다.

2) 대조 의료기기(KFDA™ MTP kit) 시험방법

가) 검체 전 처리 방법

- ① 검체와 동량의 1% CPC-2% NaCl 용액을 넣고 검체가 액화될 때까지 손으로 흔든다.
- ② 검체 균질화와 오염제거에는 최소한 24시간이 필요하다.
- ③ 검체용기에 멸균증류수나 중화완충액을 50 ml 눈금까지 채운다.
- ④ 뚜껑을 꼭 닫은 후 몇 차례 뒤집어 섞는다.
- ⑤ 3,000 × g로 15-20분간 원심분리를 시행한다. 원심분리기의 내부에는 비말이 날리지 않게 밀봉된 원심분리용 컵을 사용하여야 한다.
- ⑥ 원심분리가 끝난 상층액은 살균소독제가 채워진 용기에 따라 버린다.

#### 나) DNA 추출

- ① 검체 전 처리 방법에 따라 처리한 검체를 MFDS™ DNA Extraction kit(수신 00-000호)으로 DNA를 추출한다.
- ② 추출한 DNA는 Nanodrop 장비를 이용하여 농도를 확인측정하고 20 ng/μl로 농도를 조절한다.

#### 다) 유전자 증폭 준비

- ① 키트의 구성품을 상온에 꺼내서 완전히 녹인 후 vortex하여 잘 섞어준다.
- ② 0.2 mL PCR 튜브에 검체 식별코드를 기재한다. 추출한 DNA 40 ng에 PCR PreMix와 MTB mix를 아래와 같은 양으로 넣어 준비한다.

시약	Volume (μl)
DNA	2
2× PCR PreMix	10
MTB mix	3
총량	15

#### 라) 유전자 증폭장비

- ① Quick Real-time(유전자증폭장비, 수신 00-000호) 장비의 전원을 켜고 준비한다.
- ② 준비한 반응액을 20 μl 씩 PCR plate에 분주하고 sealing film을 plate에 완전히 흡착시킨다.
- ③ Plate를 원심분리시켜 공기방울을 제거하고 내용물을 튜브 바닥에 모이게 한다.
- ④ Quick Real-time(유전자증폭장비, 수신 00-000호)에 plate를 넣고 65℃에서 증폭을 실시한다.

#### 마) 결과분석

- ① 반응이 종료되면 결과분석 소프트웨어로 결과를 분석한다.

#### 바) 결과판정

- ① 양성대조물질 및 음성대조물질의 결과가 유효할 때  $Ct > 30$ 이면 양성으로 판정한다.
- ② 양성대조물질 및 음성대조물질의 결과가 유효할 때  $Ct \leq 30$ 이면 음성으로 판정한다.

### 3) 항산균 도말검사 시험방법

- ① 검체의 침사를 멸균된 직경 3 mm 미생물검사용 루프로 떼서 도말을 만든다.
- ② 도말 슬라이드를 생물안전작업대에서 건조시킨다.
- ③ 도말 고정을 위해서 슬라이드건조기에서 65-75℃로 2시간 고정시킨다.
- ④ Auramine O 용액으로 건조된 슬라이드를 염색한다.
- ⑤ 염색한 슬라이드를 200배에서 관찰한다.

### 4) 항산균 배양법

- ① 100-200  $\mu$ l 검체를 LJ 배지 사면에 전체적으로 퍼지게 한다.
- ② 처음 1-2일은 마개를 느슨하게 하고 사면이 수평을 이루게 하여 접종된 검체가 골고루 퍼지게 한다. 검체가 완전히 흡수된 것을 확인한 후 마개를 막고 배양병을 세워 배양한다.
- ③ 결핵균은 35-37℃에서 배양하며 배양 후 1주부터 매주 관찰한다.

## 8. 임상적 성능시험 결과

오송대학병원에서 항산균 도말검사법, 항산균 배양법과 PCR법을 이용하여 결핵균 감염 여부를 확인하는 기 허가된 체외진단의료기기(KFDA™ MTP kit)로 시험하여 결핵균진료 지침에 따라 결핵 감염 여부를 확인한 430개(양성 191개, 음성 239개) 객담 잔여검체를 이용하여 선정기준에 적합한 검체를 선택한 후 결핵 감염 여부 확인 결과와 임상적 성능시험용 의료기기의 시험 결과를 비교하여 임상적 민감도 및 임상적 특이도를 산출하였다.

### 8.1. 시험결과

#### 1) 임상적 민감도 및 특이도

임상적 성능시험용 의료기기 결과	확진 결과	
	양성	음성
양성	185	2
음성	6	234
총합	191	236

- 임상적 민감도 : 96.9%(185/191)(95% 신뢰구간: 96.8%-96.9%)

- 임상적 특이도 : 99.2%(234/236)(95% 신뢰구간: 99.1%-99.2%)
- 선정기준에 따라 선정된 객담 잔여검체 430개(양성 191개, 음성 239개)로 임상적 성능 시험용 의료기기로 시험을 수행한 결과 1차 시험 시 불확정으로 판정되어 재시험을 수행한 검체는 총 10개(양성 5개, 음성 5개)였다. 재시험 결과 양성 5개 검체는 모두 양성으로 판정되었으나 음성 5개 중 2개 검체는 음성으로 판정되어 최종 음성으로 판정하였다. 하지만 음성 3개 검체는 불확정으로 판정되어 시험방법에 따라 2차 재시험을 수행하였으나 2차 재시험에서도 판정되어 최종 불확정으로 판정되었다. 최종 불확정 판정된 검체를 불확정 판정 사유를 분석한 결과 같이 사용한 검체내에 다량의 면역글로블린 A가 포함되어 있었고, 이 면역글로블린 A가 시험결과에 영향을 미친 것으로 분석되었다.

## 2) 일치도 평가

### 가) 기 허가 제품과 일치도 평가

		대조기기	
		양성	음성
시험기기	양성	185	2
	음성	6	234

- 전체 일치도 : 97.4%(419/430)(95% 신뢰구간: 97.2%-97.9%)
- 양성 일치도 : 96.9%(185/191)(95% 신뢰구간: 96.8%-96.9%)
- 음성 일치도 : 99.2%(234/236)(95% 신뢰구간: 98.7%-100%)
- Cohen' s kappa = 0.97

### 나) 항산균 배양법과 일치도 평가

		항산균 배양법	
		양성	음성
시험기기	양성	180	2
	음성	11	234

- 전체 일치도 : 96.3%(414/430)(95% 신뢰구간: 95.8%-96.8%)

- 양성 일치도 : 94.2%(180/191)(95% 신뢰구간: 93.8%-94.7%)
- 음성 일치도 : 99.2%(234/236)(95% 신뢰구간: 98.7%-100%)
- Cohen's kappa = 0.93

## 8.2. 결론

MFDS™ MTP plus kit의 임상적 성능을 평가하기 위하여 항산균 도말검사법, 항산균 배양법, 기 허가된 대조시약(KFDA™ MTP kit)으로 실시한 시험결과를 결핵진료지침에 따라 해석하여 결핵균 감염여부를 최종확인한 결과와 비교하여 임상적 민감도 및 임상적 특이도를 평가하였다. 본 제품은 피험자의 객담을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로, 검체 채취 과정 이외에는 피험자에게 직접적인 위해를 가하지 않아 검사수행에 따른 안전성에 문제가 없는 것으로 평가하였다. 피험자 및 검체 선정기준에 적합한 414명의 잔여검체인 객담을 수집하여 중도 또는 탈락 처리된 검체는 없었으므로, 414개의 객담검체에 대하여 평가를 수행하였다.

임상적 성능시험용 의료기기로 시험을 수행한 결과 1차 시험 시 불확정으로 판정되어 재시험을 수행한 검체는 총 10개(양성 5개, 음성 5개)였다. 재시험 결과 양성 5개 검체는 모두 양성으로 판정되었으나 음성 5개 중 2개 검체는 음성으로 판정되어 최종 음성으로 판정하였다. 하지만 음성 3개 검체는 불확정으로 판정되어 시험방법에 따라 2차 재시험을 수행하였으나 2차 재시험에서도 판정되어 최종 불확정으로 판정되었다. 최종 불확정 판정된 검체를 불확정 판정 사유를 분석한 결과 같이 사용한 검체내에 다량의 면역글로블린 A가 포함되어 있었고, 이 면역글로블린 A가 시험결과에 영향을 미친 것으로 분석되었다. 최종 불확정으로 판정된 검체를 제외하고 414개의 시험결과를 결핵 확진 결과와 비교한 결과 임상적 민감도는 96.9%(185/191)(95% 신뢰구간: 96.8%-96.9%), 임상적 특이도는 99.2%(234/236)(95% 신뢰구간: 99.1%-99.2%)를 보여 임상적 성능시험계획 시 1차 유효성 평가기준인 임상적 민감도 95%, 임상적 특이도 97%보다 유의적으로 높은 임상적 민감도와 특이도를 보임을 확인하였다.

또한, 414개의 시험결과를 기 허가된 대조시약 시험결과와 항산균 배양법 시험결과 각각 비교하여 상관성을 확인한 결과 기 허가된 대조시약과의 97.4%(419/430)(95% 신뢰구간: 97.2%-97.9%), 94.2%(180/191)(95% 신뢰구간: 93.8%-94.7%), 99.2%(234/236)(95% 신뢰구간:

98.7%-100%)이고 Cohen' s kappa는 0.97로 일치도가 매우 좋다고 확인되었다. 또한 항산균 배양법과 상관성을 확인한 결과 96.3%(414/430)(95% 신뢰구간: 95.8%-96.8%), 94.2%(180/191)(95% 신뢰구간: 93.8%-94.7%), 99.2%(234/236)(95% 신뢰구간: 98.7%-100%)이고, Cohen' s kappa는 0.93로 일치도가 매우 좋다고 확인되었다.

## 9. 참고문헌

- 1) International standards for tuberculosis care, 3rd edition. World Health Organization. 2014.
- 2) European union standards for tuberculosis care. Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, Ibraim E, Caminero JA, De Vries G, et al. Eur Respir J 2012;39:807-19.
- 3) Laboratory detection and identification of mycobacteria. Document M48-A. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). CLSI, Wayne, PA., 2008
- 4) Canadian Tuberculosis Standards. 6th ed. Long R. Ottawa: Canadian Lung Association and Public Health Agency of Canada, 2007.

## 10. 별첨

- 10.1. 임상적 성능시험 시험결과 표
- 10.2. 객담을 이용한 항산균 도말검사법, 항산균 배양법, 대조시약 시험결과
- 10.3. 객담을 이용한 시험시약 시험결과
- 10.4. 증례기록서

## V. 임상적 성능시험 시 통계적 고려사항

### 1. 임상적 성능시험 관련 통계 이론

#### 1. 임상적 성능시험 설계 종류

임상적 성능시험 설계는 체외진단의료기기의 실제 성능을 편의(bias) 없이 정확히 측정하고, 가설을 검증하는데 있다. 체외진단의료기기의 임상적 성능시험의 설계는 관찰연구(observation study), 실험연구(experimental study) 또는 개입연구(interventional study) 형태로 설계할 수 있으며 GHTF(2012)에서는 역학 연구의 분류 측면에서 다음과 같이 관찰연구와 개입연구로 구분하고 있다.

관찰연구는 시험대상자 또는 검체에 특정 진단법의 결정에 영향을 끼치지 않고 시험 결과를 관찰하는 시험으로 측정 시점의 수에 따라 단일 시점에서 검체의 검사 결과와 질병 상태를 모두 관찰하는 횡단연구(cross-sectional study), 시간의 흐름에 따라 동일한 시험대상자의 검체를 반복적으로 측정하는 종단연구(longitudinal study)로 구분하고, 시험 수행의 시점의 방향에 따라 과거에 측정된 환자 상태를 미리 알고 과거에 모아진 검체를 검사하여 결과를 얻는 후향적 연구(retrospective study)과 시험 개시 시 검체를 채취하여 검사를 수행하고 이후 검사 결과와 환자 상태를 확인하는 전향적 연구(prospective study)으로 구분할 수 있다. 이외에도 임상적인 환자의 질병 상태와 검체 수집은 과거에 수행되었고, 시험 개시 후 진단검사를 수행하여 검사 결과를 얻는 전향적-후향적 연구(prospective-retrospective study)가 있다.

#### 2. 전향적·후향적 연구의 선택

임상 증거의 수준(level of clinical evidence) 측면에서 전향적 연구는 후향적 연구에 비하여 장점을 갖고 있고 증거의 수준이 높아 권장되는 설계 방법 중 하나이다. 또한 확률화 배정은 임상 증거의 수준을 평가할 때 적합한 설계 방법이 될 수 있다.

전향적 연구에 비해 후향적 연구는 편의(bias) 발생 가능성이 높다는 점이 있고, 후향적 연구의 경우 1) 목표 모집단의 전체 범주를 모두 반영하여 포집할 수 없거나, 2) 시험대

상자의 질병 상태에 대한 정보가 제한적이거나 정확하지 않을 수 있으며, 3) 표집 과정에서 선택 편이의 발생 가능성이 있으며, 4) 보관된 검체의 오염, 훼손 등의 문제가 발생할 수 있으며, 5) 이미 모아진 검체 정보, 질병 정보의 노출로 인한 편이 발생 가능성과 6) 시간의 경과에 따라 분석 물질의 안정성이 전제 되어야 한다는 점이 고려되어야 한다.

후향적으로 모아진 자료와 검체를 사용할 경우 1) 목표 모집단과 실제 모아진 후향적 자료 간 범주 편이 가능성을 탐색하고, 범주 편이를 최소화하기 위해 진단 결과에 기여할 질병 특성 및 시험대상자의 특성에 따라 층화 추출을 고려하여야 하며 또한 2) 후향적 자료의 선정 과정에 확률적 추출 장치를 도입하여 선택 편이를 최소화 하는데 주의를 하여야 하며, 3) 보관된 검체의 분석적 성능이 선행 연구와 유사한지 평가하는 과정을 거치는 것이 필요하다. 4) 축적된 정보의 비밀유지에 대한 장치를 마련하고, 후향적 자료 및 검체의 추출 과정에 확인되는 정보에 대한 보호(masking) 수단을 도입하여 편이 발생을 최소화 하여야 한다.

### 3. 비교군 시험의 종류

이미 허가된 의료기기가 없거나 최소 성능 목표가 규정되어 있는 경우에 단일군 시험을 적용할 수 있으나, 모든 체외진단의료기기의 임상적 성능평가가 단일군 시험으로 수행되는 것은 아니며 사용목적에 따라 기존에 수행된 시험설계를 감안하여 비교군 시험이 수행되어야 한다.

비교군 시험은 상대적 우수성 또는 유사성을 제시할 수 있는 정보를 제공하고, 임상적 유용성을 파악하기 위한 임상적 근거를 제공할 수 있다. 비교군 시험은 독립적인 두 개 이상의 군별 비교와 대응쌍 비교로 구분할 수 있는데, 체외진단의료기기의 경우 대응쌍(matched pairs) 비교를 적용할 수 있는 특성이 있다. 만약 대응쌍 비교가 어려울 경우 독립적인 두 개 군 이상의 비교는 확률화 배정을 포함하게 되면, 개입 시험 또는 실험 설계의 성격을 가질 수 있다.

임상적 성능시험에서 비교 종류로는 차이 비교, 우월성, 비열등성/동등성으로 구분할 수 있으며, 민감도, 특이도와 같은 성능평가 측도에 대해 임상적 성능시험용 의료기기의 성능이 대조군의 성능보다 뛰어남을 보이는 것이 목적인 경우 우월성 비교에 해당된다. 우월



성 비교는 차이 비교와 구분되는데, 차이비교는 군간 차이여부를 비교하는 접근법인 반면, 우월성 비교는 군간 관심 측도가 특정한 수치 이상의 유의한 차이를 확인하게 된다. 대조군의 유효성과 유사하거나 열등하지 않음을 입증하려는 방법은 비열등성 또는 동등성 비교가 된다.

#### 4. 통계적 추정 및 검정을 고려한 설계

과학적 의사결정 방법인 통계적 추론은 미지의 모집단에서 특성을 평가하는데 있어 표본을 통해 추측하고, 표본 자료에 내재되어 있는 정보를 추출하여 특정 주장을 입증하는 일련의 과정으로 통계적 추정과 가설 검정의 과정으로 나누어진다. 임상적 성능시험에서 설정한 목표와 관련하여 통계적 의사결정 과정이 주요한 역할을 하게 되는데, 체외진단의료기기의 임상적 성능평가에서는 통계적 추정에 기초한 설계와 추정 및 검정을 고려한 설계로 나눌 수 있다.

통계적 추정은 모집단에서의 특성값에 대해 표본을 활용하여 그 특성값을 추측해 보는 과정이고, 통계적 가설 검정은 모집단에 대한 특정 주장에 대해 옳고 그름을 평가하는 의사결정 과정이 된다. 예컨대 임상적 성능평가 시험에서 민감도가 80% 이상일 것임을 입증하고자 하여 통계적 추정을 고려한 설계를 적용하여 표본에서 얻은 민감도의 추정값과 이와 관련된 신뢰구간을 구하게 된다. 여기서의 추정값의 의미는 표본에서의 민감도가 80%임을 의미하나 통계적 가설 검정을 고려한 설계를 적용하게 되면 유의성 평가를 통해 민감도가 80% 이상이라는 주장에서 대해 입증 판단을 할 수 있게 된다. 이와 같은 통계적 가설 검정 과정을 통해 연구 가설을 입증하는 과정을 포함하고 그 결과에 따라 특정 주장의 유의성을 인정하게 되는 절차를 갖게 된다. 통계적 가설 검정을 고려하는 시험에서는 통계적 검정에 대한 가설, 유의수준, 검정력, 예상되는 효과 등에 대한 정보가 필요하게 된다.

임상적 성능시험은 추정에 기초한 설계를 활용하는 경우가 있으나, 추정에 기초한 방법 외에도 통계적 가설에 기초한 설계를 고려할 수 있다. 단일군 시험과 비교군 시험과의 관계와 유사하게 기대되는 성능목표를 설정할 수 없을 경우, 신뢰구간의 신뢰계수(confidence coefficient)와 신뢰한계(confidence limit)를 고려하여 통계적 추정을 이용한

설계를 할 수 있으나 단순히 추정에 기초한 설계는 권장하지 않는다.

## 5. 성능평가 측도

임상적 성능시험에서는 시험대상자 또는 검체의 일반적 정보, 질병정보, 질병관련 변수 등이 측정된다. 주요한 측정값인 검사 결과는 이항변수, 범주형 변수, 연속형 변수 등 다양한 형태를 갖고 있으며, 이항변수를 제외하고는 적절한 cut-off 수치를 확정하여 이항변수로 변환하는 절차를 거치게 된다. 검사의 결과의 변환 과정에는 일부 계산적 알고리즘 또는 통계적 모형이 사용되는데, 변환 과정은 내적, 외적검증(interval, external validation)이 완료된 방법을 사용하여야 한다.

참고 표준은 이항, 범주형, 연속형 변수 등 다양한 변수 형태를 가지고 있으며, 일반적으로는 이항변수로 변환되어 질병 여부를 판정하게 된다. 그러나 예후, 예측, 소인 등과 관련된 체외진단의료기기에서 참고 표준 또는 결과 변수는 재발까지의 시간, 사망까지의 시간, 약화 정도 등을 이항변수로 변환하지 않고, 원 자료 형태를 사용하는 경우도 있을 수 있다. 예컨대 예측 또는 치료 효과의 소인, 예후, 예측 관련 다지표 또는 동반 체외진단의료기기의 임상적 성능시험에서 참고 표준 또는 결과변수는 재발까지의 시간, 생존율, 종양악성도, 거부반응 위험률 등 다양할 수 있다.

임상적 성능시험의 기본적인 측도는 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, ROC(Receiver Operation Characteristic) curve 등이 활용되고 있으며, 민감도와 특이도를 결합한 우도비(likelihood ratio), 오즈비(odds ratio) 등도 널리 사용되고 있다. 만약 참고 표준이 없고, 기허가 된 체외진단의료기기와의 일치성을 확인하는 시험(agreement study)를 수행하는 경우 평가 측도는 전체 일치도, 양성 일치도 그리고 음성 일치도가 사용될 수 있다.

## 6. 편의(Bias) 발생

편의(bias)란, 임상적 성능시험을 통해 확인된 체외진단의료기기의 성능이 실제 성능과 벗어나게 만드는 요소들의 체계적인 경향을 의미한다. 편이는 임상적 성능평가의 계획뿐만 아니라 수행 과정에서도 발생할 수 있으며, 시험의 수행과정에 발생하는 편이를 수행적

편의(operational bias)라고 하고 시험 수행 중 임상적 성능시험 정보의 누출 또는 인지로 인해 발생된다. 편의는 임상적 성능시험으로부터 왜곡된 결과를 도출하게 되어 시험의 성공여부를 판단하는 중요한 요인이 되는 것으로 편의 발생 가능성을 최소화하는 방법을 강구하여야 하며, 시험 수행 시 사용되는 정보의 보호 방안을 마련하고, 수행적 편의의 예방을 위한 지속적인 모니터링이 필요하다. 특히 후향적으로 모아진 검체 및 질병자료를 활용하는 관찰연구의 경우에는 전향적 임상적 성능시험보다 편의 발생 가능성이 높아 많은 주의가 필요하다.

임상적 성능시험에서 편의를 예방하기 위해 확률화 배정(randomized allocation)과 맹검(blindness)이 활용되고 있으나 체외진단의료기기의 임상적 성능시험에서는 전향적 시험 외에 후향적 자료 및 검체를 사용하는 경우에는 확률화 배정 또는 맹검을 적용하기 어려워 임상적 성능시험의 편의 발생을 충분히 고려한 설계가 이뤄져야 한다.

#### 〈임상적 성능시험 시 발생 가능한 대표적 편의 사례〉

편의	설명	최소화방법
선택편의 (selection bias)	검사 수행이 잘될 것 같은 일부 검체만을 선택하여 분석을 수행하거나, 비교시험에서 일부 검체, 대상자만을 편중되게 모집하여 나타나는 편의	객관적이고 투명한 선정 절차, 확률화 배정
범주편의 (spectrum bias)	해당 의료기기를 사용할 목표 모집단을 모두 포괄하지 못하고 일부만 선정하여 나타나는 편의 (예: 위험도가 높은 대상자 또는 검체만 모집)	목표 모집단의 범위를 포괄하는 대상자 선정
검증편의 (verification bias)	참고표준 검사를 일부만 측정하였거나 참고표준 검사가 부정확할 경우 발생하는 편의	참고 표준 검사 정확성 검증 및 모든 검체의 측정
표집편의 (sampling bias)	검사 대상자 또는 검체가 매우 부족하여 목표 모집단의 특징을 잘 반영하지 못하여 발생하는 편의	충분한 대상자 또는 검체 수집
검사자, 정보편의 (review, observer, information bias)	검체 검사, 측정과 관련되거나, 임상 정보의 전달과정에서 인지된 정보에 의한 편의	검체, 자료의 맹검, 확률화 배정을 통한 검사 순서 설정

## 7. 검체의 표집, 배정 및 층화 접근의 확률적 방법

후향적으로 모아진 자료 또는 검체를 사용하여 임상적 성능시험을 수행하는 경우 한 실시기관에서 모아진 자료 또는 검체의 유사한 특성에 따라 정리되거나, 특정한 규칙에 따라 배열될 수 있기 때문에 선택 편의 또는 범주 편의의 발생 가능성이 있다. 이를 예방하기 위해 후향적 자료를 사용할 경우 편의 표집, 의도 표집과 같은 비확률화 표집 방법을 지양하고 확률적 장치에 따라 선정하는 확률 표집(probability sampling)을 적용하여야 한다.

가장 직관적인 방법은 계통 표집(systematic sampling)으로 일정한 표집 간격을 정하여 일련의 표집 대상을 선정하는 것이다. 만약 검체의 일반적 정보 또는 질병 특성 정보를 활용할 수 있다면 해당 정보를 층(stratum)으로 고려하여 각 층 안에서 단순 확률화 표집(simple random sampling)을 수행하는 방법이 있을 수 있다. 층화 확률화 표집(stratified random sampling) 외에도 임상적 성능시험 설계에 적합한 확률화 표집 방법을 활용하여야 한다.

대조 의료기기가 있는 비교시험에서 확률화 배정(randomization)은 한 시험대상자 또는 검체에 배정할 체외진단의료기기를 시험에 참여하는 자 또는 임의 방법으로 할당하는 것이 아니라 확률적 장치에 의하여 배정하는 방법을 의미한다. 확률화 배정은 각 군에 배정되는 시험대상자 또는 검체의 일반적 정보, 질병 특성 정보의 분포가 배정군에 균등히 배분될 수 있는 가능성을 높여주는 효과를 가지고 있다. 일반적으로 확률화 배정은 일정 수의 대상자를 블록으로 설정하여 한 블록 내에 배정군이 동일한 수로 배정되도록 하는 확률화 블록 배정이 흔하게 적용되고 있는데, 이 방법은 모집되는 일련의 시험대상자 또는 검체의 순서에서 질병 관련 특성의 분포가 상이한 특징을 가져도 각 배정군에 배정될 가능성을 유사하게 설정할 수 있는 특징을 가지고 있다.

후향적 자료 및 검체를 사용하는 시험에서 확률화 배정이 가능하다면 시험 연구와 동일하게 적용할 것을 권장하며 대응쌍 비교시험의 경우 한 검체를 분주하여 각 배정군에 체외진단의료기기를 적용하거나, 각 검사가 시차를 두고 이루어지는 경우, 검체와 검사 순서에 대해 확률화 장치에 의하여 배정 및 검사 순서를 정하는 확률화 배정 과정이 포함되어야 한다.

## 8. 검체 및 시험대상자의 정보 관리

편의를 최소화하기 위한 방법으로 사용되는 맹검(blindness)은 시험대상자 또는 검체의 질병, 임상 관련 정보가 시험대상자 또는 검체에 배정, 후속조치, 중도 탈락, 분석에 영향을 끼치는 편의를 최소화하기 위한 중요한 방법이다. 특히 과거의 질병, 일반적 특징, 질병 치료이력 등을 포함하는 임상 정보, 검체를 사용할 수 있는 시험에서는 정보의 노출 가능성이 전향적으로 실시되는 시험보다 높을 수 있어 후향적 정보를 사용할 경우 1) 보관된 검체의 추출, 선정 및 임상자료 추출, 2) 검체의 사전 프로세싱, 3) 검체의 전달, 4) 검사 수행, 5) 평가, 6) 평가 결과의 기록, 7) 분석과 같은 일련의 과정에서 검체 및 임상 정보가 노출되지 않도록 하고, 이와 같은 역할을 수행 하는 담당자가 독립적일 수 있도록 보호(masking)될 수 있는 수단을 마련하여야 한다. 임상 정보의 보호를 위해 대상자의 임상 정보 또는 검체의 식별 가능한 번호와 구분되는 시험 또는 검체 번호로 대체하고 식별 가능한 번호와 시험, 검체 번호가 연관될 수 있는 자료는 문서 관리자에 의해 별도로 관리되어야 한다. 또한, 각 시험 수행 단계별로 획득된 정보가 검체 전달과정 또는 다음 절차를 수행과 연관되어 노출되지 않도록 독립적 중개인(honest broker) 제도를 활용할 것을 권장한다. 독립적 중개인 제도는 비식별화를 위하여 검체 은행 또는 실시기관의 운용과 임상적 성능시험 활동, 그리고 스폰서 간에 직접 관여하지 않는 집단 또는 개인을 의미하고 있는 것으로, 이는 전향적 시험에서도 동일하게 적용되어야 하며 보호(masking) 계획 및 이행방법이 시험계획서에 포함되어야 한다.

## 2 임상적 성능시험 설계시 통계적 고려사항

### 1. 평가항목의 설정

임상적 성능시험을 계획하기 위해서는 다음의 항목들이 결정되어야 한다. 선행 연구 및 문헌 리뷰를 통해 아래의 내용이 확정되면 구체적인 임상적 성능시험 수행을 위한 계획을 수립하여야 한다.

- 1) 사용목적
- 2) 목표 모집단 및 표본의 정의
- 3) 시험목표 및 가설
- 4) 참고 표준
- 5) 검체 및 자료 수집 계획
- 6) 시험 설계 및 비교 대상군
- 7) 시험대상자 크기
- 8) 성능평가 기준 및 방법

### 2. 사용목적 및 가설 설정

사용목적은 해당 의료기기가 어떤 결과(진단, 선별, 소인, 예후, 예측 등)를 제공하여 주는지 명확히 제시하여야 하고, 목표 조건(target condition) 또는 질병을 구체적으로 명기되어야 한다. 다음과 같은 정보가 포함되도록 하되 대상 의료기기의 질환과 관련 현재의 임상현황을 자세히 기술하도록 한다.

- 1) 측정 또는 검사 물질
- 2) 측정 결과값
- 3) 대상이 되는 검체의 종류, 보관 및 저장, 검체의 유래
- 4) 작동 원리 및 방법
- 5) 측정 방법
- 6) 적응증
- 7) 목표 조건 (target condition)
- 8) 대상 질환 및 목표 모집단

임상적 성능시험은 과학적 타당성에 기초하여 계획되고, 결론은 과학적 가설 설정에 기초하여 통계적으로 합리적이어야 한다. 만약, 추정에 기초한 시험을 고려하는 경우에는 최종적인 결론은 시험을 통해 얻어진 추정값을 통한 판단 기준을 제시하여야 하고, 통계적 검정을 포함한 시험을 고려하는 경우에는 임상적 성능시험의 목적과 통계적 가설이 부합하여야 한다.

### 3. 모집단 및 표본 설정

임상적 성능시험의 표본은 목표 모집단을 잘 대표할 수 있도록 시험의 선정·제외 기준을 제시하여야 한다. 목표한 대상자의 정의와 모집단의 일반적 특성, 질병 위증도, 유병율, 발생율 등 표본의 대표성을 판단할 수 있는 정보도 제시되어야 한다. 목표 모집단과 상이한 표본을 선정할 경우 선택 편의에 의한 시험 결과의 왜곡 현상이 발생하므로 이를 모집단 선정 시 주의하여야 한다.

### 4. 참고표준(표준시험)의 설정

질병 여부 또는 질병 상태를 확인하기 위해 적용되는 참고표준의 선택은 질병 특성과 현재의 임상 환경을 반영한 방법을 제시하여야 한다. 참고표준이 확립되지 않은 경우에는 선정한 참고표준을 고려한 성능평가 결과의 추정 방법을 고려하거나 일치성 평가 시험을 고려하여야 한다.

### 5. 검체 및 자료수집 계획 수립

검체 및 자료 수집 계획은 정보의 노출, 검체의 손실을 예방할 수 있는 전략이 마련 되어 있어야 하고, 그 절차가 임상적 성능시험 계획서에 기술되어야 한다. 특히, 후향적 시험에서는 검체의 선정, 저장, 전달 및 선행 자료의 관리에 주의가 필요하며 수집 계획에는 검체 은행 참여 여부, 잔여 검체의 활용 여부 등을 기술하고, 검체의 추출, 저장, 측정에 대한 일련의 과정이 제시되어야 한다. 임상 자료의 수집은 시험의 시작전에 정보의 취득, 임상적 성능시험 수행과정에 얻어지는 자료의 기록·보관 그리고 비밀 보호 방법을 포함하는 자료 수집 체계를 구성하여야 한다.

검체 및 자료 수집 과정은 후향적 시험일 경우 아래의 각 단계의 절차를 규정하고, 임상 참여진의 독립성을 보장할 수 있는 방법을 제시하도록 한다.

- 1) 대상 검체 및 정보 확보 상황
- 2) 검체 및 자료 추출 방법 및 비식별화 방법
- 3) 검체 전달 계획
- 4) 임상 자료의 수집 및 전달 방법
- 5) 대상 의료기기 및 참고표준의 검사 결과 수집 및 기록 방법
- 6) 증례 기록 방법 및 비밀 유지 계획

## 6. 비교 대상군의 선정방법

시험 설계는 다음의 기준에 따라 분류하여 제시하도록 하고 해당 시험 설계를 선정한 이유를 제시하여야 한다. 비교 시험을 고려할 때에는 비교 대상군을 정의하고 비교 대상군 선정의 이유를 설명하여야 한다.

비교 시험 여부는 비교 대상군이 임상적 성능시험에 포함되는지 여부에 따라 구분하고, 비교 시험을 고려할 경우에는 비교 대상군이 독립군 또는 대응쌍 비교 인지를 구분하도록 한다. 독립군 비교 또는 대응쌍 비교에 따라 성능평가 결과의 추정 및 검정방법이 달라지므로 결과의 분석방법에 대해서도 같이 고려되어야 한다.

만약 통계적 검정을 포함하는 시험에서는 비교 종류도 설정해야 하므로 우월성 검정은 대조의료기기에 비하여 시험의료기기의 임상적 성능이 우월함을 입증할 목적으로 하는 시험이 될 것이며, 비열등성 및 동등성 검정은 시험의료기기의 임상적 성능이 대조의료기기에 비하여 못하지 않거나 유사함을 입증 목적으로 설정하는 시험이 된다. 우월성 검정과 비교하여 차이 검정은 대조기기와 시험기기 간에 임상적 성능이 차이가 있는지를 확인하는 시험으로 우월성 검정은 두 의료기기간의 임상적 성능 정도가 사전에 설정한 수준 이상(우월성 마진)임을 밝히는 시험이며, 차이 검정은 단순히 두 의료기기간의 임상적 성능의 차이 여부를 확인하는 시험이 된다. 예를 들어, 우월성을 입증할 목적으로 한다면 이때의 가설은 두 의료기기의 민감도 차이가 우월성 마진 이상인 것으로 설정할 수 있으며, 차이검정에서의 가설은 두 의료기기의 민감도의 차이는 '0'이 아닌 것으로 설정하게 된다. 우월성 검정과 비열등성 검정은 비교 시험에서만 가능하며, 단일군 시험은 모두



차이검정에 해당된다.

비교 대상군은 체외진단의료기기의 사용목적, 작용원리, 목표 대상자가 동일한 의료기기 중에 1) 현재 임상 현장에서 널리 사용되거나 2) 임상적 성능시험 결과를 통해 임상적 성능이 충분히 확인된 제품을 대조군으로 선정하는 것이 적절하며, 선정근거가 시험계획서에 포함되어야 한다.

## 7. 시험대상자의 규모 추정

시험 대상자(검체) 규모의 추정은 사용목적에 따른 시험목표에 적합한 결론을 얻을 수 있는 정도의 충분한 크기가 산출되어야 한다. 임상적 성능시험에 필요한 시험 대상자의 규모가 규정된 경우를 제외하고 시험대상자 규모 결정을 위한 정보는 설계의 분류방법에 따라 달라질 수 있다.

추정에 기초한 규모 추정	검정에 기초한 규모 추정
1) 예상되는 성능 2) 신뢰수준 (양, 단측) 3) 신뢰한계 또는 신뢰구간의 폭 4) 추정 방법  추가적으로 유병률 정보 등이 필요할 수 있음	1) 예상되는 성능 2) 귀무가설, 대립가설 3) 유의수준 (양, 단측) 4) 검정력 5) 통계적 검정 방법 (대조군 형태 및 비교 종류) 추가적으로 유병률, 일치쌍의 비율, 우월성/비열등성 마진 등이 설계 배치에 따라 필요함

〈추정 및 검정에 기초한 규모 추정 시 고려해야 하는 정보〉

추정에 기초한 단일군 시험을 고려할 경우를 후향적 시험으로 예상되는 성능으로 민감도 및 특이도를 각각  $80\%(s_e)$ ,  $85\%(s_p)$ 를 예상하고, 양측 95% 신뢰수준( $\alpha/2$ )과 한쪽의 신뢰구간의 폭( $d$ )은 각각 5%(전체 신뢰구간 폭은 10%가 되는 경우)로 설정하게 되면 다음과 같은 식을 통해 필요한 양성 대상자가 크기를 계산할 수 있다. 이 결과 246명의 양성 대상자와 196명의 음성 대상자가 필요한 것으로 계산된다.

※ 예시에서 사용된 추정방법은 정규근사를 이용한 방법으로 동일한 예상 성능, 신뢰수준, 신뢰구간 폭을 적용하더라도 추정방법에 따라 대상자 크기는 달라질 수 있다.

추정방법에 따라서 Clopper-Pearson 추정법 사용 시  $N_{pos} = 264$ , 연속보정 정규근사법 사용 시  $N_{pos} = 266$ 으로 추산됨)

$$N_{pos} = \frac{Z_{\alpha/2}^2 (Se(1-Se))}{d^2} = \frac{1.96^2 (0.8(1-0.8))}{0.05^2} = 245.86$$

$$N_{-} = \frac{Z_{\alpha/2}^2 (Sp(1-Sp))}{d^2} = \frac{1.96^2 (0.85(1-0.85))}{0.05^2} = 195.92$$

시험설계가 전향적 시험일 경우에는 시험대상자 크기의 결정에 유병율 정보가 필요하게 되는데, 만약 예상되는 유병율( $P_{prev}$ )이 40 %이라면 유병율에 기초하여 아래와 같이 민감도 기준으로 계산된 전체 대상자 크기( $N_1$ )와 특이도 기준으로 계산된 전체 대상자 크기( $N_2$ ) 중에서 큰 수치를 최종 시험대상자 크기로 정하면 된다. 여기에서는 615명의 전체 대상자가 산출된다.

$$N_1 = \frac{Z_{\alpha/2}^2 (Se(1-Se))}{d^2 P_{prev}} = \frac{1.96^2 (0.8(1-0.8))}{0.05^2 \times 0.4} = 614.66$$

$$N_2 = \frac{Z_{\alpha/2}^2 (Sp(1-Sp))}{d^2 (1-P_{prev})} = \frac{1.96^2 (0.85(1-0.85))}{0.05^2 \times 0.6} = 326.54$$

시험계획서에 대상자 크기 산출에 사용된 공식과 설정 근거에 대한 충분한 근거를 제시하여야 한다. 설정 근거는 선행 시험, 초기 분석적 성능평가 결과 및 유사 진단 의료기기의 선행 연구 정보 등을 종합적으로 검토하여 작성하여야 한다.

위의 예시에 사용된 검정 방법은 정규근사를 이용한 방법으로 대응 짝 비교에 있어 검정 방법, 시뮬레이션 방법의 적용 등에 따라 그 결과가 달라질 수 있다. 추가로 검체수 추정 방법에 관한 내용은 제5장을 참고 바란다.

## 8. 다중성 보정 및 부집단 분석방법

다중성(multiplicity)이란 통계적 검정과정에서 발생하는 이슈로 3개 이상의 배정군의 비교, 1회 이상의 반복적인 검정 또는 여러 개의 성능평가 변수의 검정 시에 발생하는

제 1종 오류의 증가 문제이다. 일반적으로 임상적 성능시험은 민감도와 특이도를 평가하기 때문에 두 개의 성능평가 변수를 사용하지만, 두 성능평가에 대한 대립 가설이 모두 만족해야 해당 의료기기의 임상적 성능이 유효하다고 평가하는 시험이라면 다중성 보정에 대한 고려보다는 두 성능평가 기준을 모두 평가하게 되므로 통계적 검정력에 대해 고려되어야 한다. 따라서 시험대상자 크기를 추정할 때에는 전반적인 통계적 검정력이 일정 수준으로 유지 될 수 있도록 하여야 한다.

일부에서는 질병 특성별로 각각 나누어 부집단 분석을 요구하는 경우가 있다. 부집단 분석은 확증적 부집단 분석과 탐색적 부집단 분석으로 나뉘는데 확증적 부집단 분석은 해당 부집단에서 통계적 유의성을 확증하는데 목적이 있는 경우에 해당한다. 만약 특정 부집단에서 유의성을 확인하는 것이 목적일 경우 다중성 보정이 필요하게 된다. 각 부집단 성능 평가의 유사성 또는 차이를 탐색하는 목적으로 수행되는 부집단 분석은 탐색적 부집단 분석으로 이때는 유의수준을 조정할 필요는 없다.

## 9. 통계적 분석계획 수립

통계적 관점에서 임상적 성능시험의 시험계획서는 다음의 항목들을 자세히 서술하고, 각 항목의 중요 정보들이 확인될 수 있도록 작성하여야 한다.

- 1) 시험 배경 및 목적
- 2) 대상 의료기기의 개요 및 사용 목적
- 3) 목표 모집단 및 표본
- 4) 참고표준
- 5) 시험의 설계, 비교 대상
- 6) 선정/제외기준
- 7) 시험 수행 계획 및 방법
- 8) 검체 및 자료 수집, 처리 방법
- 9) 맹검 및 추출 계획
- 10) 관찰 항목 및 성능평가 기준
- 11) 시험대상자 크기
- 12) 통계적 방법

시험 배경과 목적에는 시험의 필요성이 과학적인 논리에 따라 마련되어야 하며, 시험대상의 임상적 성능에 대해 해당 임상적 성능시험을 통해 얻을 수 있는 합리적 주장에 대한 정보가 포함되어야 한다. 합리적 주장은 통계적 추정 및 검정을 통해 통계적 이론에 부합하도록 작성되어야 한다.

시험대상의 개요 및 사용 목적에는 측정 대상, 제시되는 결과값, 대상 검체 종류, 사용방법, 적용 대상자 그리고 검사자의 자격 등에 대한 내용이 기술되어야 한다. 목표 모집단은 질병 유무에 상관없이 시험대상을 적용할 모든 대상자로 정의하고 표본은 목표 모집단의 일부로 해당 시험에서 측정할 대상자 또는 검체가 되므로, 편의가 발생되지 않도록 표본 표집과정의 자세한 기술이 필요하다.

참고표준은 질병, 예후 등 목표 조건과 관련하여 실제 상태를 의미하는 것으로 임상에서 그 증거가 충분히 마련되어 해당 분야에서 인정된 방법이다. 참고표준은 새로운 지식의 축적, 새로운 측정방법의 개발로 인하여 바뀔 수 있으므로 현재 시점에서 인정될 수 있는 방법을 사용하여야 한다.

선정/제외 기준은 목표 모집단의 정의에 기초하여 실제 모집될 표본의 구체적인 조건을 제시하게 된다. 적합한 표본은 목표 모집단의 특징을 모두 반영하는 표본이 되겠지만, 해당 시험에 포함될 실제 조건들이 제시되도록 한다.

시험의 수행과 계획에는 대상자 또는 검체의 모집부터 최종 결과의 측정까지 모든 단계를 도식화하여 제시하고, 각 단계별로 설명하도록 한다.

검체 및 자료 수집, 처리 방법에서는 대상 검체가 전향적 또는 후향적으로 수집되는 방법에 따라 검체 추출 계획 및 절차, 검체의 검사 과정, 결과 전달 과정 등을 상세히 기술하도록 하며 후향적 자료를 사용하는 경우에는 목표 모집단과 부합 여부, 검체 저장 또는 처리 과정에서 변질, 오염 등의 문제, 검체 추출과정 등의 문제점들에 대해 주의가 필요하다. 또한 검체 추출 및 전달과정에 편의 발생 가능성을 최소화하기 위해 확률화 장치에 의한 추출 계획을 기술하여야 한다.

시험계획서에 성능평가 기준은 대상 의료기기의 성능을 측정할 수 있는 측도로 어떤 항목을 사용할지 제시하고, 시험목적에 부합하는 시험 가설 또는 주장에 기초하여 시험대상자 크기를 제시하도록 한다. 통계적 방법은 시험목적과 성능평가 기준에 따라 적용되

는 방법과 분석대상군의 정의, 결측자료의 처리방법 등을 정확히 기술하여야 한다.

시험계획서에는 추적 관찰 절차, 의사결정 알고리즘, 확률화 배정 방법, Masking, 검체 및 정보 저장 및 전달 체계, 편의 최소화 절차 등과 같은 시험 결과의 완결성 및 유의성을 보장하기 위한 다양한 절차 및 방법을 자세히 기술하여야 한다.

통계적 분석 계획에는 임상 시험으로 얻어진 자료의 정리 변환, 분석 절차, 통계 프로그래밍, 결과 제시방법 등에 대해서도 자세히 기술하도록 한다.

### 1. 모니터링 계획 및 활동

임상적 성능시험의 모니터링은 시험 중 발생하는 예상치 못한 오류 발생과 재발을 최소화 하여 임상적 성능시험 성공에 중요한 역할을 하게 되는 것으로 모니터링에 관한 주요 관찰항목은 다음과 같다.

- 1) 계획서 준수 여부
- 2) 계획한 시험대상자 확보 정도
- 3) 대상 의료기기 또는 참고표준의 측정 오류 또는 의료기기 이상반응
- 4) 검체의 질 평가
- 5) 수집 자료 및 검체의 결과의 비밀 보장
- 6) 선택 편의, 검증 편의 등 편의 발생 탐색

모니터링 계획서는 모든 실시기관에 대해 임상적 성능시험 관리의 일관성을 확보하기 위해 모니터링 계획서를 미리 작성하는 것이 필요하다. 모니터링 계획서는 임상적 성능시험을 수행함에 있어 성능평가 항목, 시험절차, 모니터링 빈도, 자료 및 검체의 전달 절차 등에 대해 확인이 필요한 사항을 명확히 함으로써 일관성을 확보하기 위해서 이다.

모니터링 수행 후 시험대상자 또는 검체 모집, 검사 현황, 모니터링 검토 목록, 근거문서 검토 결과, 발견된 문제점에 대한 내용이 포함하여 결과를 보고서로 작성하여야 한다.

### 2. 자료의 관리

임상적 성능평가 시험에 수집, 작성된 모든 기록은 증례기록지에 기록되어야 한다. 후향적 시험을 수행할 경우 시험 시작 전에 모아진 검체 및 임상정보, 개인 식별정보와 비식별 번호 간 연결 정보, 확률화 배정 정보는 시험자 또는 모니터링 요원이 직접 확인할 수 없도록 비밀 유지가 가능한 관리 체계를 구축해야 하고, 자료 관리자에 의해 관리

되어야 한다. 검사 결과가 자동화 시스템에 의해 직접 전송되는 경우라면, 자료의 무결성 원칙이 보장되어야 한다.

임상적 성능시험 종료 후 분석 자료가 확정되기 전까지는 검사 결과 자료와 참고표준 자료가 임의로 분석되거나 시험자 및 시험의뢰자(sponsor)에 노출되지 않도록 관리하여야 한다.

### 3. 통계적 분석절차

임상적 성능시험의 종료 후 분석 단계에서는 사전에 계획된 통계분석 계획에 따라 분석을 수행한다. 임상적 성능평가 시험의 통계분석은 아래의 과정을 거치게 된다.

- 1) 분석대상군의 정의
- 2) 결측자료의 처리
- 3) 성능평가 변수의 분석
- 4) 편의 발생 탐색 및 보정

임상적 성능평가 시험 자료 분석 시 분석 대상군은 1) 시험에 참여한 모든 대상을 포함한 경우와 2) 계획서 위반 사례를 제외한 분석군으로 구분할 수 있으며, 독립적 배정군 시험일 경우 1) 시험에 참여하여 배정된 모든 시험 대상자군과 2) 계획서 순응군으로 구분하여 분석하게 된다. 임상적 성능시험에서는 전체 검체 중 측정 (불)가능한 검체수와 그 사유(검체 변질, 오염, 검사법의 오류, 검체 누락 등)를 정리하고, 측정한 불가능한 자료의 처리 방법에 대한 방법을 모색하도록 한다. 성능평가 변수의 분석은 분석 대상군별로 추정과 검정의 과정을 거치게 되며, 사전에 계획된 통계적 방법을 통하여 수행되어야 한다. 사전에 계획되지 않은 방법을 통한 사후 분석은 해당 시험의 결과에 왜곡을 발생시킬 수 있어 적용하지 않아야 한다.

### 4. 결측 자료의 처리

임상적 성능시험에서 결측 자료의 발생은 시험결과에 편의를 발생시킬 수 있는 위험요인 중 하나이다. 특히, 참고표준 검사 결과의 결측은 검증 편의를 발생의 원인이 되며, 결측 결과를 제외하고 분석하게 되면 결과의 왜곡이 발생하여 오류의 원인이 된다. 따라서 결측치가 발생할 경우 적절한 대처방법을 적용하여 분석하거나 결측 발생 확률의 역수를 가중치로 두어 분석을 수행하는 통계적 방법을 이용하여야 한다. 이와 같은 결측치 조정 방법

은 성능평가 결과의 정도(precision)를 왜곡된 결과를 줄일 수 있는 특징을 가지고 있다.

검사 결과의 결측 발생 빈도, 분율과 그 사유에 대한 충분한 정보를 사전 계획된 분석 시 제공하여야 하며, 편이 발생에 대한 정보도 함께 제시하여야 한다. 선정된 결측치를 처리하는 방법이 분석결과에 영향을 줄 수 있으므로, 결측치 처리 방법의 영향을 검토하여야 한다.

## 5. 편이탐색 및 보정

분석 단계에서 편이 탐색 및 보정은 임상적 성능평가 결과의 과학적 타당성과 신뢰성을 얻을 수 있는 중요한 과정으로 통계적 접근 방법을 통해 편이의 정도와 편이 보정 과정을 분석 단계에 포함하여야 한다.

## 6. 결과보고서 작성

임상적 성능시험 결과보고서의 구성은 시험계획서에 기술된 항목과 분석결과가 포함되어야 한다. 분석 결과에는 목표한 대상자 및 검체 현황을 제시하고, 대상자의 일반적 사항 및 질병 특성이 요약 정리되도록 한다. 주요한 분석 결과를 제시하기 위한 분석 대상군을 정의하고, 결측 자료의 발생 현황과 결측 자료의 처리 과정이 포함되어야 한다.

### 표를 이용한 결과의 제시

성능평가 결과는 검사 결과와 표준참고의 목표 조건별 대상자가 한눈에 알아볼 수 있도록 정리될 수 있도록 표를 이용하여 정리하는 것을 권장한다. 표를 통해 결과를 제시할 때는 실제 목표 대상자수와 실제 분석 대상자의 수를 정확히 기입하여 혼동의 소지를 최소화한다.

### 추정값을 이용한 결과의 제시

대상자 또는 검체의 일반적 사항, 질병 특성, 성능평가 측도의 추정값을 제시할 때에는 점 추정값 뿐만 아니라, 표준편차 또는 표준오차, 신뢰구간, 범위(range), 최대값, 최소값 등 결과 제시에 필요한 요약 통계량을 제시하고, 추정 방법을 표기하는 것을 권장한다. 추정값은 표 이외에도 막대그래프 등 그림을 통하여 제시하는 것을 권장한다.



## 성능평가 결과

민감도, 특이도, 양성, 음성 예측도, ROC curve, 일치도, kappa index 등 임상적 성능 시험 결과의 추정값은 사전에 계획된 추정 방법을 이용하여 제시하며, 표준오차, 신뢰구간 등의 추정값도 같이 제시하여야 한다. 통계적 검정이 포함된 경우에는 통계량, 유의확률을 정확히 기입하고 사용된 검정방법 또는 편의 보정 방법을 제시하여야 한다.

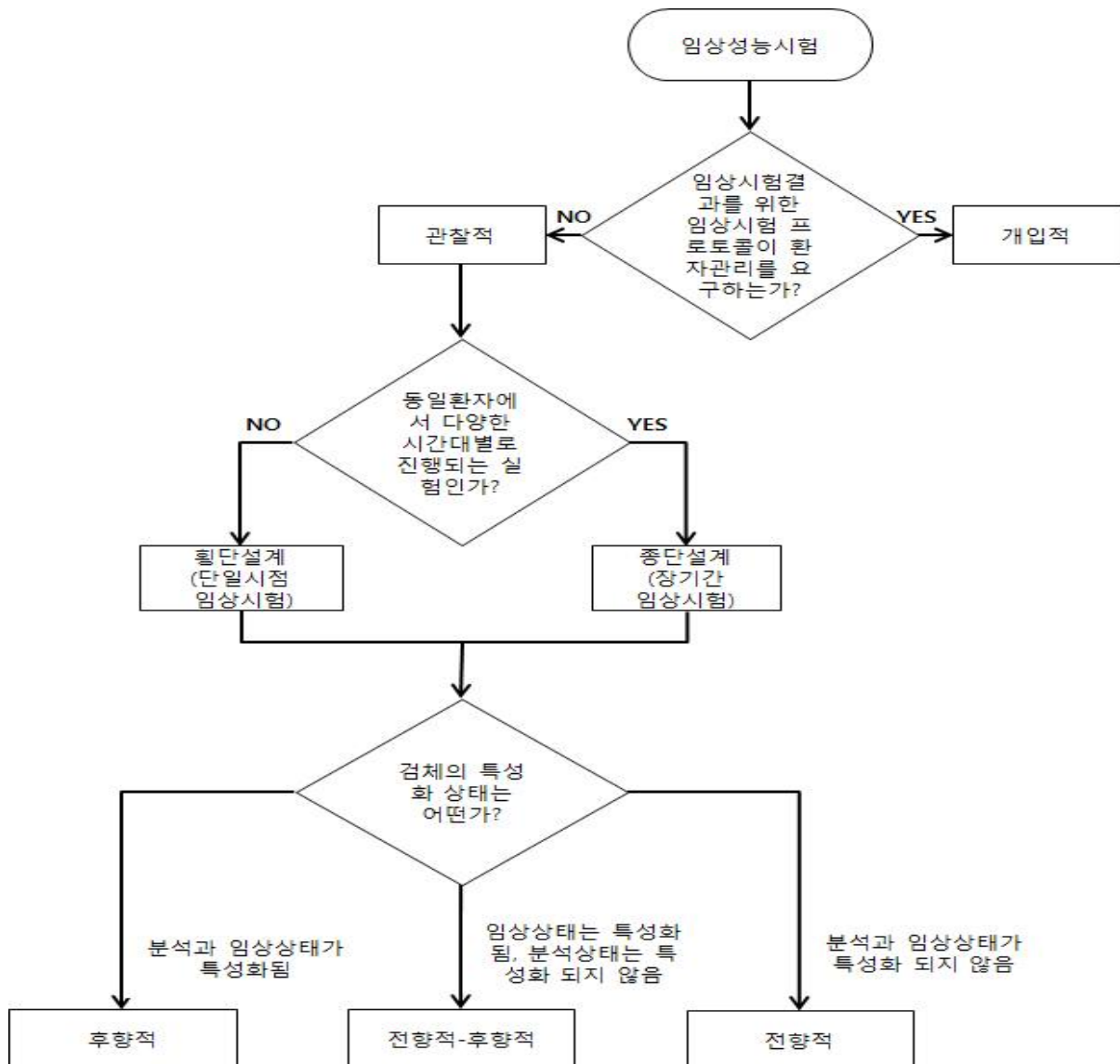
## 탐색적 부집단 분석

임상적 성능평가 결과의 일관성과 편의 발생의 탐색을 위해, 실시기관별, 특성별 성능평가 결과를 각각 제시하는 것을 권장하며, 결과와 부집단별 상호작용이 있는지 여부를 확인할 수 있어야 한다. 각 부집단별 결과가 상이할 경우 그 사유에 대한 다양한 논의가 제시되어야 한다.

## VI 부록

### 1 체외진단의료기기의 임상디자인 설계 유형

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



○ 관찰 설계는 다음과 같은 설계의 조합으로 특징지을 수 있다.

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

## 1. 관찰 설계

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

### 1) 횡단 설계

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

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

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

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

## 2) 종단 설계

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

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

## 3) 후향적 및 전향적 설계

후향적 임상적 성능시험은 다음과 같은 기준이 충족될 경우에 적합하다.

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

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

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

무작위 대조 연구의 경우 전향-후향적 연구에 대해 잠재적인 가치가 있는 표본원이 된다. 예후나 예측에 이 표본을 사용하는 경우에는 다음 사항을 고려해야 한다.

- 표본이 치료 이전에 수집되었는지
- 시험을 위한 표본이 각 연구부(치료 그룹)에서 비교적 동일한 분포를 반영하고 있는지

특정 임상 상황에서는(예: 낮은 유병률) 후향적 연구 설계와 전향적 연구 설계를 결합하는 임상적 성능시험을 설계해야 할 수 있다. 예를 들어, 공여자 스크리닝을 위한 HIV-1/2 분석의 임상적 성능시험에는 무작위의 공여자(즉, 전향적으로 특징지어지지 않은 표본), HIV/AIDS 환자(즉, 임상적 상태에 따라 특징지어진 후향적 표본), 그리고 HIV-2 항체-양성 표본(즉, 분석 상태에 따라 특징지어진 후향적 표본)이 포함될 수 있다.

## 나. 개입 설계

개입 시험은 시험 중 얻은 결과가 환자 관리에 영향을 줄 수 있고 처치 방향을 결정하는데 사용될 수 있는 것을 말한다. 체외진단의료기기의 성능을 관찰 설계로 확인할 수 없는 경우, 다음과 같은 상황에서는 개입 설계가 적합하다.

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

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

## VII 참고문헌

1. European union standards for tuberculosis care. Eur Respir J 39:807-19. Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, Ibraim E, Caminero JA, De Vries G, et al. (2012)
2. Laboratory detection and identification of mycobacteria. Document M48-A. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). CLSI, Wayne, PA. (2008)
3. Canadian Tuberculosis Standards. 6th ed. Long R. Ottawa: Canadian Lung Association and Public Health Agency of Canada (2007)
4. IMDRF 홈페이지 (International Medical Device Regulators Form) GHTF archive ([www.imdrf.org/ghtf/ghtf-archives.asp](http://www.imdrf.org/ghtf/ghtf-archives.asp))
5. International standards for tuberculosis care, 3rd edition. World Health Organization (2014)
6. SG5/N1R8: Clinical Evidence-Key Definitions and Concepts (2007)
7. SG5/N2R8: Clinical Evaluation (2007)
8. SG5/N3: Clinical Investigations (2010)
9. SG5/N6: Clinical Evidence for IVD medical devices-Key Definitions and Concepts, GHTF (2012)
10. SG5/N8: Clinical Evidence for IVD medical devices-Clinical studies for In Vitro Diagnostic Medical Devices, GHTF (2012)
11. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices (IVDD)
12. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on in vitro diagnostic medical devices 2014/2067 (COD) COM (2012) 541 final
13. In Vitro Diagnostic (IVD) Device Studies-Frequently Asked Questions, Guidance for Industry and FDA Staff, U.S FDA (2010)

14. Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests, Guidance for Industry and FDA Staff, U.S. FDA (2007)
15. Statistical Methods in Diagnostic Medicine, 2nd ed, Willey (2003)
16. Clinical Performance Evaluation of Molecular Diagnostic Tests. The Journal of Molecular Diagnostics, 18, 803–812. Biswas, B. (2016)
17. GUIDELINE ON CLINICAL EVALUATION OF DIAGNOSTIC AGENTS EMA(2009)
18. Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests. FDA(2007)
19. In Vitro Diagnostic (IVD) Device Studies –Frequently Asked Questions. FDA (2010)
20. Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices. FDA (2013)
21. Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Human Papillomaviruses. FDA (2017)
22. Investigational IVDs Used in Clinical Investigations of Therapeutic Products FDA (2017)
23. Clinical Evidence for IVD Medical Devices GHTF (2012)
24. Sample size re-estimation in paired comparative diagnostic accuracy studies with a binary response. BMC Medical Research Methodology. 17, 102. McCray, G., Titman, A., Ghaneh, P., Lancaster, G. (2017)
25. Spectrum Bias or Spectrum Effect? Subgroup Variation in Diagnostic Test Evaluation. Ann Intern Med. 137, 598–602. Mulherin, S., Miller, W. (2002)
26. Usher-Smith, J., Sharp, S., Griffin, S. (2016) The spectrum effect in tests for risk prediction, screening, and diagnosis. BMJ, 353, i3139.
27. Principles of performance studies. WHO (2016)
28. Standards applicable to the WHO Prequalification of in vitro diagnostics. WHO (2016)



## 체외진단의료기기 임상적 성능시험 가이드라인(민원인 안내서)

---

발 행 처 식품의약품안전평가원

발 행 일 2020년 11월

발 행 인 이동희

편 집 위 원 장 이정림

편 집 위 원 이원규, 류승렬, 안영욱, 차지훈, 이용경, 서두원, 이승노, 권용국,  
손미진, 김아연, 이율미, 안보민, 전솔, 김혜린

문 의 처 (28166) 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187  
식품의약품안전평가원 의료기기심사부 체외진단기기과  
전화 : 043-230-0471~0482  
팩스 : 043-230-0470  
<http://www.mfds.go.kr/medicaldevice>

---

(우 28159) 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187  
오송보건의료행정타운  
식품의약품안전평가원 의료기기심사부 체외진단기기과  
TEL : 043-719-4652~65 FAX : 043-719-4650

“내가 지킨 청렴실천 모아지면 청렴사회”

