

체외진단의료기기 임상적 성능시험 실무 매뉴얼

식품의약품안전처 지정 종사자 교육과정 표준 실무 가이드

1. 임상적 성능시험의 IRB(임상시험심사위원회) 심사 및 윤리적 관리 실무

1.1 IRB의 기본 개념 및 주요 심사 항목 (기본)

- 목적: 시험대상자의 권리·안전·유복 도모 및 임상적 성능시험의 과학적·윤리적 타당성 검토
- 주요 심사 항목 Checklist:
 1. 대상자 설명서 및 동의서(ICF)의 타당성: 검체 수집 절차, 동의 철회 권리, 데이터 활용 범위, 익명화 방식 명시 여부
 2. 위험 대비 이득 분석: 채혈, 조직 채취 등 검체 수집 시 발생하는 최소 위험 대비 성능 입증으로 얻는 사회적/임상적 이득의 균형
 3. 개인정보 보호 및 익명화 계획: 식별 정보 제거 후 무작위 부호(Subject ID) 부여 및 해독불가 무작위 부호화(De-identification) 적용
 4. 성능시험기관의 적절성: 적합한 설비(냉동/냉장 보관고, 분석 장비) 및 적격 임상시험 종사자(시험책임자, 담당자) 확보 여부

1.2 심사 유형별 업무 절차 (기본)

- 정기심사(Initial Review): 최초 시험 계획서 승인 심사
- 신속심사(Expedited Review): 대상자에게 미치는 위험이 최소 위험 이하이거나, 이미 승인된 계획서의 경미한 변경 처리
- 지속심사(Continuing Review): 최소 연 1회 이상 시험 진행 상황 및 안전성 재평가
- 변경심사(Amendment Review): 계획서, 동의서, 연구자 변경 등 사전 승인 심사
- 종료/종단 보고 심사(Termination/Completion Review): 시험 완료 또는 조기 중단 시 최종 보고서 제출 심사

1.3 잔여검체 활용 및 서면동의 면제 심사 실무 (전문)

- 잔여검체 활용 요건 (체외진단의료기기법 및 생명윤리법 연계): 진단 및 치료 목적으로 채취되고 남은 검체 활용 시 추가적인 침습적 행위가 없는 경우
- 서면동의 면제 심사 기준:
 1. 연구 대상자에게 미치는 위험이 극히 낮은 경우
 2. 동의를 받는 것이 연구 진행상 불가능하거나 연구의 결과에 심각한 왜곡을 초래할 수 있는 경우
 3. 익명화 처리가 확실하여 개인식별 정보를 추적할 수 없는 경우

1.4 취약한 환경의 대상자 보호 및 이상사례 처리 (전문)

- **취약한 환경의 대상자:** 미성년자, 고령자, 임산부, 희귀질환자, 수형자 등 (미성년자의 경우 법정대리인 동의서 및 본인 승낙 서식 별도 구비)
- **이상사례(AE) 및 중대한 이상사례(SAE) 대응:** 검체 채취 과정에서 발생한 이상반응 관리 및 SAE 발생 시 인지 후 24시간 이내 서면 보고

2. 임상적 성능시험 의뢰자(Sponsor) 운영 및 품질 관리 실무

2.1 의뢰자의 핵심 책무 및 계약 (기본)

- **기획 및 관리:** 성능시험의 전체 일정, 예산, 윤리적·과학적 타당성 확보
- **기관 및 연구자 선정:** 식약처 지정 임상적 성능시험기관 선정, 시험책임자(PI) 자격 검증, 표준 위수탁 계약서 작성 (비용, 책임 한계, 지식재산권 명시)

2.2 성능시험용 체외진단의료기기 관리 (기본)

- **품질 및 표시기재:** 제조·수입 품질관리기준(GMP) 충족 시약 제공, “임상적 성능시험용” 표시, 제조번호/유효기간/보관조건 명시
- **수불 및 폐기 관리:** 입출고 및 잔여량 수불대장 기록, 유효기간 경과 시약 회수 및 폐기

2.3 위험기반 모니터링(RBM) 및 품질보증(QA/QC) (전문)

- **위험기반 모니터링(Risk-Based Monitoring):** Critical to Quality(CtQ) 요인 설정, 원격/현장 방문 모니터링 체계 운용
- **점검(Audit) 및 검사(Inspection):** 독립적 QA팀 Audit 실시, 식약처 실태조사 대비 Trial Master File(TMF) 상시 정비

2.4 식약처 승인(IND), 데이터 관리(EDC) 및 결과 보고 (전문)

- **식약처 승인 절차:** 고위험군 체외진단의료기기 등에 대해 임상적 성능시험계획 승인신청서 제출
- **전자 데이터 관리 System(EDC):** eCRF 설계, Validation Rule 설정, Query 해결 후 Data Lock 진행
- **최종 결과보고서 제출:** Data Lock 후 통계 분석 결과 기반으로 식약처 및 IRB 최종 보고

3. 체외진단의료기기 및 임상적 성능시험의 기본 원칙

3.1 체외진단의료기기(IVD)의 정의 및 특징 (기본)

- **정의:** 인체 유래 검체(혈액, 소변, 조직, 타액 등)를 체외에서 검사하여 질병 진단, 예후 예측, 감염 확인 등을 목적으로 사용하는 의료기기 및 시약
- **특징:** 인체에 직접 적용되지 않으나 검사 결과의 오류로 인한 오진 및 치료 지연 등의 간접적 위험 존재

3.2 등급별(1-4등급) 성능시험 접근 전략 (전문)

등급	위험도 수준	주요 제품 예시	성능시험 및 인허가 전략
1등급	극히 낮음	일반 검체 용기, 분석 장비	분석적 성능 자료 위주 (임상 시험 면제 가능)
2등급	낮음	일반 생화학/혈액학 시약	기존 허가 제품과의 비교 또는 임상적 성능 시험
3등급	중등도	암 진단, 유전자 검사 시약	엄격한 임상적 민감도/특이도 검증
4등급	고위험군	HIV, HCV, COVID-19 등	식약처 사전 계획승인(IND) 필수, 표준검체 검증

표 1: 체외진단의료기기 등급별 성능시험 접근 전략

3.3 검체(Specimen) 전주기 품질 관리 및 소모성/소방성 (전문)

- **검체 전주기 관리:** 채취 용기 준수, 운송 시 Data Logger 활용, 동결-해동(Freeze-Thaw) 사이클 횟수 관리
- **소방성/소망성(Traceability) 확보:** 국제 표준물질(Standard Reference Material) 및 비교 대조법(Gold Standard) 명확한 지정

3.4 분석적 성능 vs 임상적 성능 (전문)

- **분석적 성능 (Analytical Performance):** Analyte 측정 정확도 (정밀도, 정확도, LoD/LoQ, 교차반응성, 간섭물질)
- **임상적 성능 (Clinical Performance):** 질병/상태 판별 능력 (임상적 민감도, 임상적 특이도, PPV/NPV, ROC-AUC)

4. 임상적 성능시험 관련 법령 및 규제 준수 실무 (공통)

4.1 법령 체계 구조

- **1단:** 「체외진단의료기기법」 (법률)
- **2단:** 「체외진단의료기기법 시행령」 및 「시행규칙」 (부령)
- **3단:** 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 관리기준(GCP)」 (식약처 고시)
- **연계 법령:** 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」

4.2 식약처 승인 대상 vs IRB 승인 대상 구분

1. **식약처 승인 필요 대상 (IND 필요):** 미허가 체외진단의료기기를 이용한 새로운 진단 목적 설정, 암/고위험 감염병 등 3-4등급 고위험군, 중대한 침습적 검체 채취 동반 시
2. **IRB 승인만으로 가능한 대상:** 허가 제품의 사용목적 범위 내 시험, 탐색적 성능시험, 위험도가 극히 낮은 잔여검체 활용 시험

4.3 종사자 법정 교육 의무 및 법적 리스크 관리

- 교육 대상 및 주기: 시험책임자, 시험담당자, IRB 위원, 모니터요원(CRA), 코디네이터(CRC) 매년 보수교육 이수
- 위반 시 처분: 식약처 미승인 시험 진행 시 형사고발, GCP 미준수 및 동의서 미구비 시 업무정지 및 과태료 부과

5. 임상적 성능시험 계획서 및 결과보고서 작성 가이드 (공통)

5.1 임상적 성능시험 계획서(Protocol) 작성 항목

1. 시험의 명칭 및 목적: 평가 대상 기기 및 임상적 유용성 목적 명시
2. 시험 디자인: 단편적(Cross-sectional), 전향적(Prospective) 또는 후향적(Retrospective) 설계
3. 대상자/검체 선정 및 제외 기준: Inclusion / Exclusion Criteria 명확화
4. 평가 변수 및 판정 기준: Primary Endpoint(민감도, 특이도), Secondary Endpoint(일치율)
5. 통계적 산출 근거: 신뢰구간 및 허용 오차 기반 최소 표본 수 산정

5.2 임상적 성능시험 결과보고서(Clinical Performance Report) 작성 항목

1. 검체 요약 및 Flowchart: 총 수집 검체 수 및 부적합 검체 제외 사유
2. 성능 평가 결과 표기: 2×2 분할표 제시, 민감도, 특이도, 95% 신뢰구간(95% CI) 작성
3. 불일치 결과(Discrepant Results) 분석: 대조법과의 불일치 발생 원인 분석 및 재검사 결과 별도 제시
4. 결론: 사용목적에 따른 임상적 성능 및 안전성 입증 여부 종합

6. 임상적 성능시험 통계 분석 및 해석 실무 (공통)

6.1 핵심 진단성능 통계 지표 및 산출 공식

진단 정확도 평가를 위한 기본 2×2 분할표:

	확진 양성 (Gold Standard +)	확진 음성 (Gold Standard -)	합계
시험기기 양성 (+)	True Positive (TP)	False Positive (FP)	$TP + FP$
시험기기 음성 (-)	False Negative (FN)	True Negative (TN)	$FN + TN$
합계	$TP + FN$	$FP + TN$	N

- 임상적 민감도 (Clinical Sensitivity):

$$\text{Sensitivity} = \frac{TP}{TP + FN}$$

- 임상적 특이도 (Clinical Specificity):

$$\text{Specificity} = \frac{TN}{FP + TN}$$

- 양성예측도 (Positive Predictive Value, PPV):

$$\text{PPV} = \frac{TP}{TP + FP}$$

- 음성예측도 (Negative Predictive Value, NPV):

$$\text{NPV} = \frac{TN}{TN + FN}$$

- 양성 우도비 (Positive Likelihood Ratio, PLR):

$$\text{PLR} = \frac{\text{Sensitivity}}{1 - \text{Specificity}}$$

- 음성 우도비 (Negative Likelihood Ratio, NLR):

$$\text{NLR} = \frac{1 - \text{Sensitivity}}{\text{Specificity}}$$

6.2 일치도 분석 (Agreement Analysis)

- 카파 계수 (Cohen's Kappa, κ): 두 측정 방법 간의 범주형 데이터 일치도 산출

$$\kappa = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

(p_o : 관측된 일치 비율, p_e : 우연히 일치할 기대 비율, $\kappa > 0.8$: 매우 양호)

- Bland-Altman Plot: 연속형 변수 측정 시 편향(Bias) 및 합의 한계(Limits of Agreement) 검증

6.3 표본수(Sample Size) 산정 산출식

목표 민감도(P) 및 허용오차(d), 신뢰수준($Z_{1-\alpha/2}$)에 기반한 최소 검체 수 계산 공식:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot P \cdot (1 - P)}{d^2}$$

계산 예시: 목표 민감도 $P = 0.95$, 신뢰수준 95% ($Z_{0.975} = 1.96$), 허용오차 $d = 0.05$ 일 경우

$$n = \frac{1.96^2 \cdot 0.95 \cdot 0.05}{0.05^2} \approx 73 \text{ 명 (양성 검체 수)}$$

유병률(P_{prev})을 고려한 총 필요 검체 수(N): $N = \frac{n}{P_{\text{prev}}}$

6.4 ROC 곡선 및 불일치 분석(Discrepant Analysis) 지침

- **ROC / AUC:** Optimal Cut-off 결정은 Youden's Index ($J = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1$)를 최대화하는 지점 선택
- **불일치 분석 주의사항:** 주 분석(Primary Analysis)은 반드시 1차 Gold Standard와의 결과로만 계산해야 하며, 3차 확진법(Resolution Test) 결과로 민감도/특이도를 보정 및 재계산하여 부풀려 산출하는 것은 인정되지 않음 (보조 자료로만 제시)