

행정간행물 등록번호

11-1470000-002502-01

# HIV, HBV, HCV, HTLV 관련 자동분석기용 면역학적 체외진단용의약품 평가 가이드라인

- 기준 및 시험방법, 안전성 유효성 심사 -

2010. 7

 **식품의약품안전청**  
Korea Food & Drug Administration

생물제제과

## 머 리 말

혈액관련 고위험군 바이러스 HIV (Human Immunodeficiency Virus), HBV (Hepatitis B Virus), HCV (Hepatitis C Virus), HTLV (Human T-Cell lymphotropic Virus) 등의 진단결과가 국민에게 미치는 영향이 크고 현혈혈액의 안전관리의 중요한 이슈가 되어 왔습니다. 이들 바이러스에 대한 진단제품은 미국, 유럽 등 선진국의 경우 위험도가 가장 높은 등급으로 분류되어 엄격하게 심사 및 관리되고 있습니다.

또한, 면역학적 자동분석기용 시약은 인체에서 유래한 시료 중 고위험군 바이러스 항원 항체를 검출하여 진단 등의 목적에 사용하며, 동시에 다수의 검체를 분석할 수 있어 현재 그 적용범위가 크게 확대되고 있는 추세에 있습니다.

우리청은 HIV, HBV, HCV, HTLV 자동분석기용 시약의 중요성을 인식하고 2012.1.1 부터 체외진단용의약품으로 전환하였습니다. 이에 따라 선진국의 임상평가 기준 및 자료조사분석, 국내현황파악, 관련 업계, 학계 전문가 회의 등을 고려하여 국제적으로 조화되고, 국내실정이 반영된 혈액관련 “HIV, HBV, HCV, HTLV 관련 면역학적 자동분석기용 체외진단용의약품 평가 가이드라인”을 마련하게 되었습니다.

본 가이드라인을 작성함에 있어서 좋은 의견을 주신 학계, 업계의 많은 분들에게 이 자리를 빌어 감사의 말씀을 드리며, 이 가이드라인이 HIV, HBV, HCV, HTLV 관련 면역학적 자동분석기용 시약의 허가 또는 심사를 받고자 준비하시는 의뢰인 여러분께 좋은 길잡이가 되길 바랍니다.

2010년 7월

식품의약품안전청  
바이오생약국장 이정석

# 목 차

I. 일반사항 .....	3
II. 관련규정.....	3
III. 제외진단용의약품 기준 및 시험방법, 안전성·유효성 허가 시 제출서류 .....	12
IV. 품목허가 심사의뢰서 작성에 관한 세부 내용 .....	13
1. 원료약품 및 분량 .....	15
2. 성상 .....	17
3. 제조 방법.....	18
4. 효능·효과 .....	19
5. 용법·용량 .....	20
6. 사용상의 주의사항.....	22
7. 포장단위 .....	22
8. 저장방법 및 사용(유효)기간 .....	23
9. 기준 및 시험방법 .....	24
V. 제출 자료범위 및 근거자료.....	26
<b>[기준 및 시험방법]</b> .....	26
1. 개발경위 및 국내·외 사용현황에 관한 자료.....	26
2. 성능시험에 관한 자료 .....	26
3. 표준물질 및 시약·시액에 관한 자료 .....	30
4. 저장방법 및 사용(유효기간) 설정에 관한 자료 .....	31
5. 안전성에 관한 자료 .....	31
6. 효능시험에 관한 자료 .....	31
7. 검체 및 표준물질 .....	32
<b>[안정성 유효성 검사]</b> .....	32
1. 개발경위, 측정원리 및 방법, 외국의 사용현황, 임상진단상의 의의에 관한 자료.....	32
2. 용법·용량의 설정근거에 관한 자료.....	33
3. 사용상 주의사항 설정근거에 관한 자료 .....	33
4. 시험결과에 대한 임상적 고찰.....	34
5. 동일 목적으로 사용되는 다른 제외진단용의약품과의 상관성에 관한 자료.....	34
6. 기타 .....	35
<b>첨부 1. 제외진단용의약품 임상시험 지침</b> .....	36
<b>첨부 2. 유럽의 제외진단제품에 대한 임상 검체수 권장 자료</b> .....	39
<b>첨부 3. 용어 정의</b> .....	44
<b>첨부 4. 참고문헌</b> .....	50
<b>첨부 5. 유럽의 공통기술문서(2009. 02. 03)</b> .....	51

# I. 일반사항

## 1. 목적

본 가이드라인(안)은 HIV, HBV, HCV, HTLV 관련 자동분석기용 면역학적 체외진단용의약품의 허가 또는 심사를 위한 기준 및 시험방법, 안전성 유효성 심사에 요구되는 심사의뢰서 및 제출자료 작성시 참고자료로 활용하는 것을 목적으로 한다.

## 2. 적용범위

인체에서 유래하는 시료를 검체로 하여 인체면역결핍바이러스(HIV)·B 형간염바이러스(HBV)·C 형간염바이러스(HCV) · 인체 T 림프영양성바이러스(HTLV)를 검출하는 자동화분석기용 시약 중 항원-항체반응을 그 원리로 하는 것.

# II. 관련규정

## □ 약사법 제 2 조(의약품의 정의)

4. “의약품”이란 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 물품을 말한다.

나. 사람이나 동물의 질병을 진단·치료·경감·처치 또는 예방할 목적으로 사용하는 물품 중 기구·기계 또는 장치가 아닌 것

## □ 약사법 제 31 조(제조업의 허가 등)

① 의약품 제조를 업으로 하려는 자는 대통령령으로 정하는 시설기준에 따라 필요한 시설을 갖추고 보건복지가족부령으로 정하는 바에 따라 식품의약품안전청장의 허가를 받아야 한다.

② 제 1 항에 따른 제조업자가 그 제조(다른 제조업자에게 제조를 위탁하는 경우를 포함한다)한 의약품을 판매하려는 경우에는 보건복지부령으로 정하는 바에 따라 품목별로 식품의약품안전청장의 제조판매품목허가(이하 “품목허가”라 한다)를 받거나 제조판매품목신고(이하 “품목신고”)를 하여야 한다.

- ⑦ 제 1 항부터 제 4 항까지의 경우에 허가받은 사항 또는 신고한 사항 중 보건복지부령으로 정하는 사항을 변경하려는 때에는 보건복지부령으로 정하는 바에 따라 변경허가를 받거나 변경신고를 하여야 한다.
- ⑧ 제 2 항 및 제 3 항의 경우에 허가를 받으려는 품목이 신약 또는 식품의약품안전청장이 지정하는 의약품인 경우에는 안전성·유효성에 관한 시험성적서·관계 문헌, 그 밖에 필요한 자료를 보건복지부령으로 정하는 바에 따라 제출하여야 한다.

□ 약사법 제 42 조(의약품의 수입허가 등)

- ① 의약품등을 수입하려는 자(이하 “수입자”라 한다)는 보건복지가족부령으로 정하는 바에 따라 품목마다 식품의약품안전청장의 허가를 받거나 신고를 하여야 한다. 허가받은 사항 또는 신고한 사항을 변경하려는 경우에도 또한 같다.

□ 약사법 시행규칙 제 24 조 (제조판매·수입품목의 허가신청)

- ① 법 제 31 조제 2 항부터 제 4 항까지 또는 법 제 42 조제 1 항에 따라 의약품등의 품목허가를 받으려는 자는 별지 제 13 호서식에 따른 신청서(전자문서로 된 신청서를 포함한다)에 다음 각 호의 서류(전자문서를 포함한다)를 첨부하여 식품의약품안전청장에게 제출하여야 한다. <개정 2008.4.18>

1. 제 29 조에 따른 안전성·유효성 심사결과통지서로서 2 년이 지나지 아니한 것 또는 안전성·유효성 심사에 필요한 자료. 다만, 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제 및 이와 유사한 제제(이하 "생물학적제제등"이라 한다)가 아닌 것으로서 가목부터 다목까지 및 마목부터 사목까지에 해당하는 품목과 생물학적제제 등으로서 라목에 해당하는 품목의 경우에는 제출하지 아니한다.
2. 제 30 조에 따른 기준 및 시험방법 심사결과통지서로서 2 년이 지나지 아니한 것 또는 기준 및 시험방법에 관한 자료. 다만, 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 품목의 경우에는 제출하지 아니한다.
4. 수입품의 경우 그 품목의 제조 및 판매에 관한 다음 각 목의 서류. 이 경우 첨부서류의 요건 등에 관한 세부사항은 식품의약품안전청장이 고시하는 바에 따른다.

가. 생산국의 정부 또는 공공기관에서 그 품목이 생산국의 법령에 적합하게 제조되고 있음을 증명하는 제조증명서

나. 허가 또는 등록국의 정부 또는 공공기관에서 그 품목이 그 국가의 법령에 적합하게 판매되고 있음을 증명하는 판매증명서

#### □ 약사법 시행규칙 제 26 조 (제조판매·수입 품목의 신고)

- ① 법 제 31 조제 2 항·제 4 항 또는 법 제 42 조제 1 항에 따라 신고를 해야 하는 의약품등의 품목은 다음 각 호와 같다. 다만, 제 21 조에 따라 제조판매·수입 품목허가와 신고가 제한되는 품목, 제 29 조제 1 항에 따라 안전성·유효성의 심사를 받아야 하는 품목, 생물학적제제등, 방사성의약품은 제외하며, 제 1 호부터 제 4 호까지의 규정에 해당하는 품목이 신고대상 원료의약품인 경우에는 제 1 호부터 제 4 호까지의 규정을 적용하지 아니한다. <개정 2008.4.18, 2009.6.19>

5. 식품의약품안전청장이 신고대상품목으로 고시한 의약품등

#### □ 약사법 시행규칙 제 28 조 (허가기준 등)

법 제 31 조제 9 항 또는 법 제 42 조제 5 항에 따라 식품의약품안전청장은 의약품등의 제조업·위탁제조판매업과 제조판매·수입 품목의 허가·신고 또는 변경허가·신고의 기준, 조건 및 관리 등에 관하여 제 21 조부터 제 27 조까지 및 제 88 조에서 정하지 아니한 세부사항을 정할 수 있다. <개정 2008.4.18>

#### □ 약사법 시행규칙 제 29 조 (안전성·유효성의 심사)

- ① 제 24 조제 1 항, 법 제 31 조제 2 항부터 제 4 항까지·제 7 항부터 제 9 항까지 또는 법 제 42 조제 1 항·제 4 항 및 제 5 항에 따라 의약품등의 품목허가 또는 품목변경허가를 받거나 품목신고 또는 품목변경신고를 하려는 자는 다음 각 호의 자료(전자문서를 포함한다)를 갖추어 그 품목에 대한 안전성·유효성의 심사를 받아야 한다. 이 경우 심사대상 품목, 자료 작성요령, 각 자료의 요건 및 면제범위·심사기준 등에 관한 세부규정과 독성 및 약리작용 등에 관한 자료의 작성을 위하여 실시하는 비임상시험의 관리에 필요한 사항은 식품의약품안전청장이 정하는 바에 따른다. <개정 2008.4.18>

#### □ 약사법 시행규칙 제 30 조 (의약품등의 기준 및 시험방법의 심사)

- ① 법 제 31 조제 9 항 또는 법 제 42 조제 5 항에 따라 의약품등의 품목허가 또는 품목변경허가를 받으려는 자는 그 품목의 제조와 품질관리를 위한 기준 및 시험방법의 심사를 받아야 한다. 이 경우 첨부자료의 종류, 자료 작성요령과 각 자료의 요건 등에 관한 세부적인 사항은 식품의약품안전청장이 고시하는 바에 따른다. <개정 2008.4.18>
- ② 제 1 항에 따라 기준 및 시험방법의 심사를 받으려는 자는 심사대상 물품과 별지 제 20 호서식에 따른 심사의뢰서(전자문서로 된 의뢰서를 포함한다)를 식품의약품안전청장에게 제출하여야 한다.

□ 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정 제 2 조(정의)

4. “체외진단용의약품”이란 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 물품을 말한다. 다만, 체외진단용의약품을 실험실적으로 사용할 때 보조적 또는 부수적으로 사용되는 것으로서 그 자체만으로는 진단 등 목적으로 사용되지 아니하는 실험실적 조제시약, 반응전후 처리시약 등과 나목에 해당하는 품목을 제외한 생화학자동분석기용 시약 등과 같은 보조시약류는 제외한다.

가. 인체에서 유래하는 시료를 검체로 하여 검체중의 물질을 검출하거나 측정하여 인체의 질병감염 여부 등을 판정할 목적으로 사용되는 시약(다른 기구 등(보조시약 포함)과의 조합에 의해 사용하는 경우(예 : 키트)를 포함한다.)

나. 생화학자동분석기용 시약 중 인체면역결핍바이러스(HIV).B 형 간염바이러스(HBV).C 형 간염바이러스(HCV).인체 T 림프영양성바이러스(HTLV) 진단 등 목적에 사용되는 시약

□ 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정 제 4 조(품목허가신청·신고서의 작성 등)

④항

2. 체외진단용의약품

제품명, 원료약품 및 그 분량, 효능·효과 등이 명기된 제조국 또는 제조국 이외의 국가에서 판매되고 있음을 증명하는 서류로서 제조회사의 책임자가 서명한 것으로 공공기관에서 공증한 서류

## □ 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정 제 8 조(체외진단용의약품의 심사자료의 종류 및 요건)

- ① 제 5 조에도 불구하고 체외진단용의약품의 경우에는 다음 각 호의 자료를 제출하여야 한다.
1. 안전성·유효성 심사를 의뢰하는 경우
    - 가. 개발경위, 측정원리 및 방법, 외국의 사용현황, 임상진단상의 의의에 관한 자료
    - 나. 용법·용량의 설정근거에 관한 자료
    - 다. 사용상의 주의사항 설정에 관한 자료
- <삭제>
- 가. 시험결과에 대한 임상적 고찰
  - 바. 동일 목적으로 사용되는 다른 체외진단용의약품과의 상관성에 관한 자료
2. 기준 및 시험방법 심사를 의뢰하는 경우
- 가. 개발 경위 및 국내·외 사용현황에 관한 자료
  - 나. 성능시험에 관한 자료
  - 다. 표준물질 및 시약·시액에 관한 자료
  - 라. 저장방법 및 사용(유효)기간 설정에 관한 자료
  - 마. 안전성에 관한 자료
  - 바. 효능시험에 관한 자료
  - 사. 검체 및 표준물질

② 제 1 항제 1 호에도 불구하고 인체면역결핍바이러스(HIV), B형간염바이러스(HBV), C형간염바이러스(HCV) 및 인체T림프영양성바이러스(HTLV) 진단 등 목적의 체외진단용의약품의 안전성·유효성 심사를 위하여 제출하여야 하는 자료의 범위는 별표 2 의 1 의 체외진단용의약품의 종류 및 제출자료의 범위와 같다.

③ 제 1 항제 2 호에 따른 체외진단용의약품의 기준 및 시험방법의 심사자료의 요건은 다음 각 호와 같다.

가. 개발경위, 측정원리 및 방법, 국내외 사용현황에 관한 자료 :

제 7 조제 1 호, 제 7 호 및 제 8 호에 따라 제품 개발에 관련된 문헌, 자사 제품 성능에 관련된 문헌, 관련 외국 규정, 국내·외에서 사용하는 현황 등에 대한 자료, 수입품의 경우 제조국 또는 판매국의 제조 및 판매증명서 사본이나 품목허가증 또는 그와 유사한 자료를 함께 제출할 수 있다.

나. 성능시험에 관한 자료

1) 분석감도(또는 민감도), 특이도

- 2) 컷오프농도, 최소검출한계
  - 3) 간섭(방해물질), 교차반응성
  - 4) 정밀성
  - 5) 기존제품과의 비교 또는 상관성
- 다. 표준물질 및 시약.시액에 관한 자료 : 표준물질 또는 양성 및 음성 표준액의 규격, 제조방법, 관리방법 등에 관한 자료
- 라. 저장방법 및 사용(유효)기간 설정에 관한 자료 : 제 17 조에 따라 작성한다.
- 마. 안전성에 관한 자료 : 구성시약 중 인간혈액 유래물질이 포함되었을 경우 HIV, HCV, HBV 음성이라는 자료
- 바. 효능시험에 관한 자료
- 1) 최종제품의 기준 및 시험방법에 대한 3 회 이상의 시험성적서
  - 2) 제품의 특성에 따라 최종제품의 품질관리 표준작업지침서, 용법.용량 근거자료를 제출한다.
- 사. 검체 및 표준물질 : 사용(유효)기간이 충분한 검체 및 표준물질을 제출하여야 하며, 제품은 완제의약품 형태로 제출한다.

※ 식품의약품안전청 고시 제 2009-42 호(2009.6.30)에 따라 ‘1. 안전성·유효성 심사를 의뢰하는 경우’ 제출하여야 하는 각 호의 자료에서 ‘라. 저장방법 및 사용기간의 설정에 관한 자료는 제외되었음)

## □ 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정 제 9 조(품목허가·신고항목)

- ① 「약사법 시행규칙」 제 28 조, 제 39 조 또는 제 50 조에 따른 의약품 제조판매품목허가증.신고증, 수입 품목허가증(신고증)에 기재하여 허가 또는 신고의 대상으로 검토.관리하는 항목은 다음 각 호와 같다.
  1. 제품명
  2. 분류번호 및 분류(전문 또는 일반의약품)
  3. 원료약품 및 그 분량
  4. 성상
  5. 제조방법(주성분의 제조소와 모든 제조공정의 소재지를 기재한다)
  6. 효능.효과
  7. 용법.용량
  8. 사용상의 주의사항
  9. 포장단위
  10. 저장방법 및 사용(유효)기간
  11. 기준 및 시험방법
  12. 제조업자 중 제조판매품목허가증.신고증을 보유한 자, 위탁제조판매업자 및 위탁제조판매업자로부터 수탁을 받아 제조하는 제조업자, 수입자(제조원을 포함한다)
  13. 허가조건

- ② 제 1 항의 변경에 관한 사항 중 성상(외관의 형상 또는 색상 등)만을 변경하는 경우에는 기준 및 시험방법을 변경하지 아니할 수 있다.

□ 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정 제 23 조(체외진단용의약품의 품목허가. 신고)

① 제 10 조부터 제 21 조까지의 규정에도 불구하고 체외진단용 의약품 중 동일검체 또는 일련의 시약을 사용하여 복수항목의 검사가 동시 또는 일련으로 행해지는 통상 셋트(Set)의 형태인 페이퍼(Paper)시약, 플레이트(Plate)시약, 배지 또는 디스크(Disk)시약 및 필름(Film)시약은 1 개의 품목으로 허가 또는 신고할 수 있다.((예) △△뇨검사용 페이퍼시약 ○○혈청알부민 측정용 플레이트시약 × × 장내세균동정용 배지 셋트)

② 원료약품 및 그 분량의 기재시 각 성분의 규격은 생략하되 주반응계와 부반응계에 관여하는 성분은 그 성분명과 분량을 기재하여야 한다. 다만, 그 외의 기타 성분에 대하여는 적량으로 표기할 수 있다. ((예) 주성분 : 피크린산 1.4 그램 pH 조정제 : 수산화나트륨 적량)

③ 제 1 항에 따른 허가 또는 신고의 경우에는 그 셋트를 구성하는 단위제품(이하 “구성제품”이라 한다)별로 원료약품 및 그 분량을 모두 기재하여야 한다.

1. 셋트로 되어 있는 경우에는 셋트를 구성하는 단위제품별로 보조시약을 포함한 모든 성분을 구분해서 작성한다.
2. 주성분의 분량은 농도로, 주성분 이외의 부성분의 분량은 “적량”으로 표시 가능하며 명칭 및 용어는 약전 및 관련 규정을 참조하여 작성한다.
3. DNA 칩 제제 등의 원료약품 중 결과 판정에 주요영향을 미칠 수 있는 성분은 별도 규격으로 작성한다.

(예) 구성제품

A : 뇨중 pH 시험지 주성분 : 브롬화크레졸그린 ○○그램 구성제품

B : 뇨중 포도당 시험지 주성분 글루코스옥시다제 ○○ IU 주성분 퍼옥시다제 ○○ IU 구성제품

C : ..... 등

④ 제조방법은 체외진단용의약품의 특성에 맞게 기재하여야 한다. 세트로 구성되어 있는 경우에는 각각의 보조시약 등을 구분해서 작성한다.

(예) A. 피크린산용액 : 피크린산 등으로 제조  
B. 알칼리완충제 : 붕산나트륨 등으로 제조

⑤ 성상, 효능·효과, 용법·용량, 포장단위, 저장방법 및 유효(사용)기간 및 사용상의 주의사항은 체외진단용의약품의 특성에 맞게 다음 각 호의 내용을 원칙으로 하여 합리적으로 표기하여야 한다. 시리즈 제품의 경우는 제 4 항에 표기된 구성제품별로 각각의 성상, 효능·효과, 포장단위, 저장방법 및 유효(사용)기간, 사용상의 주의사항을 표기한다.

1. 성상은 제품의 특성에 맞게 자세히 기술하며 보통 형상, 색, 냄새, 용해도, 액성 등에 대하여 기재한다
2. 효능·효과는 사용할 검사대상물질을 구분하며(예-혈청·혈장·혈액) 검사 목적에 따라 정성 또는 정량 검사용 등을 명확히 기재한다.
3. 용법·용량은 검체준비 및 검체저장방법, 검사준비과정, 검사과정, 결과판정, 정도관리, 개봉된 시약의 저장방법 및 유효(사용)기간 등이 포함되도록 기재한다.
4. 포장단위, 저장방법 및 유효(사용)기간 및 사용상의 주의사항은 체외진단용의약품의 특성에 맞게 합리적으로 표기하여야 한다.

## □ 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정 제 25 조(안전성·유효성 심사대상)

① 「약사법 시행규칙」 제 24 조제 1 항제 1 호 및 제 29 조에 따른 안전성·유효성 심사는 품목허가 또는 품목변경허가를 받거나 품목신고 또는 품목변경신고를 하는 의약품을 대상으로 한다. 다만, 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우는 제외한다.

3. 체외진단용의약품으로서 이미 제조·수입 품목허가 또는 신고된 바 있는 측정원리를 이용하는 품목(측정항목이 새로운 품목은 제외한다)

② 제 1 항단서에도 불구하고 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 의약품의 경우에는 제 5 조 또는 제 8 조에서 정한 자료를 첨부하여 안전성·유효성에 대한 심사를 받아야 한다.

11. 인체면역결핍바이러스(HIV), B 형간염바이러스(HBV), C 형간염바이러스(HCV) 및 인체 T 림프영양성바이러스(HTLV) 진단 등 목적의 체외진단용의약품

**□ 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정 제 27 조(안전성·유효성 심사자료 제출범위)**

- ① 의약품의 안전성·유효성 심사를 위하여 제출하여야 하는 자료의 종류는 제 5 조제 1 항 및 제 8 조제 1 항에서 정한 바와 같으며, 각 의약품의 특성에 따라 제출하여야 하는 자료의 범위는 별표 1 의 의약품의 종류 및 제출자료의 범위 및 별표 2 의 생약·한약제제의 제출자료 및 별표 2 의 1 체외진단용의약품 제출자료와 같다.

**□ 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정 제 40 조(체외진단용의약품의 기준 및 시험방법 작성요령)**

- ① 일반적으로 다음 각 호의 사항에 유의하여 작성한다.
  - 1. 기준 및 시험방법의 용어, 단위, 기호 등은 원칙적으로 「대한약전」에 따른다.
  - 2. 원료약품 및 그 분량, 제조방법, 성상, 효능·효과, 용법·용량, 포장단위의 작성에 대하여는 제 23 조에 따른다.
- ② 성상 및 효능시험을 설정한다.
- ③ 시험방법의 효능시험은 용법·용량항의 조작법 등에 따라 시험을 수행할 수 있도록 기재한다.

**[별표 2 의 1]**

인체면역결핍바이러스(HIV), B 형간염바이러스(HBV), C 형간염바이러스 (HCV) 및 인체 T 림프영양성바이러스(HTLV) 진단 등 목적의 체외진단용의약품 안전성·유효성 심사 제출자료(제 8 조, 제 25 조 관련)

심사대상	제출자료범위 <sup>1)</sup>
------	----------------------

	가	나	다	마	바
① 새로운 측정항목 <sup>2)</sup> 일 경우 <sup>3)</sup>	○	○	○	○	○
② 새로운 측정원리 <sup>4)</sup> 일 경우	○	○	○	○	○
③ 동일한 측정항목 및 측정원리일 경우					
③-1 측정대상(혈액, 뇨 등)이 다른 경우	○	○	△	○	△
③-2 검사형태(정성 또는 정량)가 다른 경우	○	○	△	○ <sup>5)</sup>	
③-3 주반응계에 관여하는 구성성분이 다른 경우	○	○	△	○ <sup>5)</sup>	
③-4 원료약품 및 그 분량, 제조방법 및 제조원이 동일한 경우	○	X	X	X	X
③-5 그 외의 경우	○	△	X	○ <sup>5)</sup>	

주: 1) 제출자료 가부터 다, 마 및 바는 제 8 조제 1 항제 1 호의 자료로서 다음과 같다  
가. 개발경위, 측정원리 및 방법, 외국의 사용현황, 임상진단상의 의의에 관한 자료  
나. 용법 용량의 설정근거에 관한 자료

  검체량, 검체 보관 온도 및 사용기간(\* 동 항목은 완제품이 아닌 임상검체에 대한 저장방법 및 사용(유효)기간 설정에 관한 자료임), 반응조건(온도, 시간 등), 결과판독, 사용기기 등의 설정근거 자료

다. 사용상의 주의사항 설정에 관한 자료

  일반적인 실험실 안전지침 및 생물학적 위험물질 취급 시 안전지침 등의 주의사항. 해당 제품에만 특별하게 요구되는 사용상의 주의사항은 설정근거를 제출함.

마. 시험결과에 관한 임상적 고찰

  해당 제품의 임상적 안전성·유효성에 대한 고찰 자료로서 임상평가 결과(민감도, 특이도 등을 포함) 및 이에 근거하여 임상적 유용성에 대한 기술 등을 포함.

바. 동일목적으로 사용되는 다른 체외진단용의약품과의 상관성에 관한 자료

  해당 제품과 측정원리 및 측정항목이 가장 유사한 제품과의 비교자료로서, 다양한 임상검체 또는 표준물질을 사용하여 비교분석한 자료를 제출함.

주: 2) 측정항목이란 검출 또는 측정대상 물질을 말한다.(예, B 형간염바이러스의 표면항원(HBsAg), 인체면역결핍바이러스의 단백질항원인 p24 항원 등)

주: 3) 기 허가된 품목의 측정항목을 조합하거나 분리한 제품의 복수항목 검사가 서로 간에 영향을 미치지 않는다면 새로운 측정항목으로 보지 아니한다.

주: 4) 측정원리란 반응기전 또는 측정 방법을 말한다.(예, 효소면역측정법, 형광면역측정법, 동소교잡법, 응집반응법, 래피드 등)

주: 5) 제출자료 중 마 또는 바 중의 하나는 제출하여야 한다.

### Ⅲ. 체외진단용의약품 기준 및 시험방법, 안전성·유효성 허가 시 제출서류

기준 및 시험방법	안전성 유효성 심사	허 가
-----------	------------	-----

심사의뢰서	○ 상세내용 성상 제조방법 효능효과 용법용량 사용상 주의사항 <u>포장단위</u> 저장방법 사용(유효)기간 <u>기준 및 시험방법</u> ○ 원료약품 및 그 분량	○ 상세내용 제품명 성상 제조방법 효능효과 용법용량 사용상 주의사항 저장방법 사용(유효)기간 ○ 원료약품 및 그 분량	제품명  분류번호 및 분류 (전문 또는 일반)  원료약품 및 분량  성상  제조방법
	1. 개발경위 및 국내외 사용현황에 대한 자료  2. 성능시험에 관한 자료  3. 표준물질 및 시약 시액에 관한 자료  4. 저장방법 및 사용(유효)기간 설정 자료  5. 안전성에 관한 자료  6. 효능시험에 관한 자료  7. 검체 및 표준물질	1. 개발경위, 측정원리 및 방법, 외국의 사용현황, 임상진단상의 의의에 관한 자료 2. 용법용량의 설정근거에 관한 자료 3. 사용상의 주의사항 설정에 관한 자료 4. 시험결과에 대한 임상적 고찰 5. 동일목적으로 사용되는 다른 체외진단용의약품과의 상관성에 관한 자료	효능·효과  용법·용량  사용상의 주의사항  포장단위  저장방법 및 사용 기간  기준 및 시험 방법  제조원  소재지
	의약품등의 품목허가·신고·심사규정 (식약청고시 제 2010-37 호)	의약품등의 품목허가·신고·심사규정 (식약청고시 제 2010-37 호)	의약품등의 품목허가·신고·심사규정 (식약청고시 제 2010-37 호)

#### IV. 품목허가 심사의뢰서 작성에 관한 세부 내용

※ 심사의뢰서 작성요령

- 제품명, 의약품분류 및 제형코드 기재
- 의뢰서에 기재하기 어려운 내용은 별첨으로 작성
- 수출용, 내수용을 구분
- 수입, 제조를 구분
- 제조원 기재
  - 수입의 경우, 제조증명서에 기재된 제조업소
  - 위탁 시, 전부 또는 일부 공정 위탁을 구분하여 작성

예

## 의약품 제조판매품목 기준 및 시험방법 심사 의뢰서



2.DBarcode

### ○ 의뢰인

<b>[제조소의 명칭]</b>	(주)식약청	<b>[업허가번호]</b>	의약품-2180(제1공장)
<b>[제조소의 소재지]</b>	(122-704)서울 은평구 노변동 식품의약품안전청		
<b>[대표자]</b>	홍길동		

### ○ 상세내용

<b>[제품명]</b>	HIV ELISA KIT	<b>[의약품분류]</b>	전문의약품
<b>[성상]</b>	제조방법 뒤에 별첨	<b>[제형코드]</b>	체외진단용의약품, 정량/정성용
<b>[제조방법]</b>	별첨		
<b>[효능·효과]</b>	별첨		
<b>[용법·용량]</b>	별첨	<b>[투여경로]</b>	체외
<b>[사용상의 주의사항]</b>	별첨	<b>[용도구분]</b>	내수용
<b>[포장단위]</b>	사용상 주의사항 뒤에 별첨		
<b>[저장방법]</b>	기밀용기, 실온보관		
<b>[사용(유효)기간]</b>	제조일로부터 3개월		
<b>[기준 및 시험방법]</b>	별첨		
<b>[분류번호]</b>	면역혈청학적 검사용 시약 (725)	<b>[처방코드]</b>	처방코드
<b>[비고]</b>	비고		
<b>[제조원]</b>	(주)식약청	<b>[공정구분]</b>	자사제조

\*제조원을 추가하시려면 메뉴의 [입력]-[종 추가] 기능을 사용하십시오.

### ○ 담당자

<b>성명:</b> 임경정	<b>이메일:</b> kfda@korea.kr
<b>전화번호:</b> (02) 380-0000	<b>팩스:</b> (02) 382-0000
<b>휴대폰:</b> 010-1111-2222	

## 1. 원료약품 및 분량

- 전체단위, 세부구성, 배합목적, 원료명, 분량, 단위, 규격 등을 상세하게 작성
- 키트 및 셋트로 되어 있는 경우, 구성하는 단위제품별로 구분하여 작성(보조시약을 포함)
- 전체단위는 한 개의 키트 및 셋트 단위로 작성
- 배합목적은 체외진단용의약품 특성에 맞게 기재(적절한 용어 선택)
  - (※ 첨가제 홈페이지 <http://addrug.kfda.go.kr/adddrug/index.jsp> 의 사전 및 첨가제 정보를 참고할 것)
- 원료명은 한글로 작성하며, 영문명을 넣을 경우 추가하여 작성 [예] 한글명(영문명)]
- 원료의 규격은 자사기준, USP, KP 등에 따라 기재 가능
- 각 성분의 분량 및 단위를 구체적으로 작성 (예: 0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ /플레이트, 1.0  $\mu\text{g}/15 \text{ mL}$ /병)
- 주성분(코팅된 항원, 항체 등)의 분량은 농도와 편차로 명시
- 주성분 이외의 부성분의 분량은 "적량"으로 표시 가능
- 양성 및 음성대조액, 보정물질(Calibrator)을 명시
- 구입한 단일제품인 경우 제조원을 명시
- 명칭, 용어 및 단위는 대한약전 및 관련규정을 참조하여 작성

예

○ 원료약품 및 그 분량

전체단위											
검사플레이트 1개 (96웰/플레이트), 접합액 1병 (5mL/병), 양성대조액 1병 (1.0mL/병), 음성대조액 1병 (2.0mL/병)											
세부구성	배합 목적	원료명	활성물질 용량	규격	분량	단위	제조사	DME	반제 여부	비고	
검사플레이트	주성분	양항비형가염바이러스표면항원항체		자사기준	5±0.1	마이크로그램	Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH	DME	×	5µg/1ml/96well	
	완충제	탄산나트륨		자사기준	0.27	밀리그램		DME	×	0.27g/l	
	완충제	탄산수소나트륨		자사기준	0.62	밀리그램		DME	×	0.62g/l	
	희석액	정제수		자사기준	적량	적량		DME	×		
접합액	주성분	퀴달일클론비형가염바이러스항원항체s(비오틴접합)		자사기준	30±0.23	마이크로리터		DME	×	6µl/ml	
	완충제	이차이수소나트륨		자사기준	35	밀리그램	SIGMA-ALDRICH	DME	×	7mg/ml	
	완충제	소단백질		자사기준	75	마이크로그램		DME	×	15µg/ml	
	안정제	글리세린		자사기준	40	그램		DME	×	9g/ml	
	염색보조제	청색 염색제		자사기준	0.5	그램		DME	×	0.1g/ml	
	양성대조액	주성분	항HCV 항HIV에음성인항비형가염바이러스항원함유인혈청		자사기준	0.3-0.32	유니트		DME	×	0.3-0.32U/ml
		보존제	페놀		자사기준	1	밀리그램		DME	×	1mg/ml
희석액		탈이온수		자사기준	적량	적량		DME	×		
음성대조액	주성분	항HIV 항HCV 항HBs항원음성인인혈청		자사기준	20	밀리리터		DME	×	2.0ml	
	보존제	페놀		자사기준	0.2	밀리그램		DME	×	1g/l	

2. 성상

- 체외진단용의약품의 특성에 맞게 자세히 기술
- 컬러사진 및 그림 첨부
- 각 구성별로 분류하여 재질, 색, 형태 등에 대하여 기재
- 시약인 경우, 색, 성상, 액성 등에 대하여 기재

- 스트립 또는 월이 여러 개 인 경우 각 스트립(월) 당 임의로 번호를 설정하여 설명 가능

- 예
1. 마이크로 플레이트: 진공 포장 알루미늄 파우치에 든 8 개 월 플라스틱 스트립 12 개와 장착 틀
  2. 농축세척액(10X): 무색의 액상제제
  3. 음성대조액: 옅은 황색의 액상제제
  4. 양성대조액 : 옅은 황색의 액상제제
  5. 중화 항원: 옅은 적색의 액상제제
  6. 농축 항 OO 콘쥬게이트(5X): 청보라색의 액상제제
  7. 기질 완충액: 무색의 액상제제
  8. 정지액: 무색의 액상제제

### 3. 제조 방법

- 키트나 세트로 되어있는 경우 각각 구성 시약별로 작성
- 제조과정의 흐름을 이해할 수 있도록 각각의 성분을 원료의 제조부터 최종완제품, 키트의 포장까지 단계별로 구분하여 자세하게 기술
- 양성 및 음성대조액, 보정물질을 사용하는 경우, 제조방법 작성
- 코팅된 항원, 항체(항원의 특이부위 및 항체의 세포클론 등을)의 제조방법을 작성
- 혈액을 검체로 사용한 경우, 사용된 특이적인 필터 등에 대해 기재

- 전체 제조공정 흐름도(flow chart) 작성(각 단계별 품질관리 시험항목 기재)
- OEM 제조품(시약)인 경우, 제조원 기재, 제조방법 작성을 권장

#### 4. 효능·효과

- 제품의 용도 및 특성, 검사원리 등에 관한 내용을 요약하여 기술
- 검사대상(사람의 혈장, 혈청, 전혈[정맥, 모세관] 등) 및 검출(측정)대상(항체, 항원 등) 물질을 구분하여 작성
- 검사 목적에 따라 정성, 정량, 반정량 검사용 등을 명확하게 작성
- 검출하고자 하는 유전자형(genotype), 유전자아형(subtype), 혈청형(serotype)을 분류하여 작성
- 성별, 연령층, 특정 질환자나 유전자형 등으로 적용대상이 한정되는 경우에는 그 내용을 명시

예) 사람 혈청 또는 혈장으로부터 HIV1 형과 2 형의 HIV p24 항원을 면역화학발광법(Chemiluminescent microparticle immunoassay(CMIA))을 이용하여 검출하는 정성검사

예) 사람 혈청, 혈장 중에 존재하는 B 형 간염바이러스 표면항원에 대한 항체(anti-HBs)를 효소형광법(Enzyme Linked Fluorescent Assay(ELFA))방법을 이용하여 검출하는 정량검사

## 5. 용법·용량

- 자동분석기를 사용하는 경우, “해당기기 매뉴얼을 참고한다”로 작성 가능
- 주의사항이 필요한 경우, 각 항목별로 주의사항 제시 가능

### 예 『결과판정 항』의 주의사항

양성판정은 의사 등 전문가에 의하여 이루어져야 하며, 면역블롯법(Immunoblot), 핵산증폭테스트: NAT(Nucleic Acid Amplification Test)등 확인검사를 통하여 최종판정 하여야 한다.

- 제품의 검체 준비부터 정도관리까지 내용을 아래와 같이 자세하게 기술

### 1) 검체 준비 및 저장방법

- 사용되는 검체의 필요 분량 작성
- 검체 대상 및 채취방법 등에 대하여 작성
- 검체 보관조건, 방법 및 사용기간 등에 대하여 작성
- 검체 전 처리 과정 등에 대하여 작성

### 2) 검사 전 준비 과정

- 검사 키트의 사용조건(온도 또는 습도 등)에 대하여 작성
- 시험 전 시약 조제가 필요한 경우 조제 방법 및 조건 등에 대하여 작성
- 조제 후 시약의 저장방법 및 사용기간 작성
- 검사에 필요한 기구 및 조건 작성
  - ※ 필요한 경우, 시약의 성능과 판정에 영향을 줄 수 있는 기기 및 소프트웨어의 회사명, 모델명 등을 기재
- 필요한 경우, 보정물질에 대한 설명 및 방법에 대하여 작성

### 3) 개봉 후 저장방법 및 사용(유효)기간

- 개봉 후 시약의 보관조건, 보존(사용)기간을 작성
- 개봉 후 시약의 안정성 시험결과에 따라 작성
- 각 시약을 구성제품별로 구분하여 작성

예

구성 제품	보관조건	보관기간
플레이트	개봉 후 2~8℃ 밀봉	6 개월
접합체, 시약 1, 시약 2	개봉 후 2~8℃	6 주
양성 보정물질(캘리브레이터)	개봉 후 2~8℃	6 주
음성, 양성 대조액	개봉 후 2~8℃	6 주

### 4) 검사 과정

- 시험방법이 구분되어 있는 경우는 각각을 구분하여 작성
- 반응 시간, 온도, 조건 등 검사과정을 상세하게 작성
- 세척과정 및 건조조건 등을 상세하게 작성
- 결과 판독 과정(파장, 판독시간, 방법 등)을 명확하게 작성

### 5) 결과 판정

- 양성, 음성, 재시험(무효), 확인시험 등의 기준 제시
- 정량검사인 경우, 정량값 판정 등의 기준 제시
- 예측되는 모든 경우의 시험 결과와 그에 따른 해석
- 검사의 검출한계(정성 또는 정량) 등에 대하여 제시

### 6) 정도 관리

- 사용자가 정도 관리를 할 수 있는 방법 작성

- 시험의 적합성 기준 제시(양/음성이 검증된 대조군을 사용하여 제시된 기준 값에 적합함을 확인)

## 6. 사용상의 주의사항

- 체외진단용의약품으로 사용해야 함을 명시
- 일반적인 실험실 안전지침 및 생물학적 위험물질 취급시 안전지침 등의 주의사항을 작성
- 사용한 검체 및 키트의 처리, 폐기 방법을 상세하게 작성
- 검체, 키트 등 보관 및 취급상(온도, 습도, 영향 등)의 주의사항 작성
- 필요시 임상 적용 및 미적용 대상에 대해 명확히 기재
- 검사에 영향을 미치는 내용(간섭 및 교차반응 물질, 위양성 및 위음성등) 작성
- 검체, 감염 가능한 물질 및 폐기물 관련 생물학적 위험성에 대한 주의사항
- 일회용일 경우 재사용하지 않도록 주의사항 기재

- 예**
1. 체외 진단용의약품으로만 사용한다.
  2. 유효기간이 지난 물품은 사용하지 않는다
  3. 규정에 따라 적법하게 폐기해야 한다.
  4. 본 제품은 여러 가지 요인으로 인하여 위양성 및 위음성 결과의 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로, 다른 검사방법과 임상소견에 따른 전문의의 판단에 의하여 최종 진단을 내려야 한다. 등

## 7. 포장단위

- 체외진단용의약품의 특성에 맞게 합리적으로 작성

- 제조원의 판매(포장)단위로 작성

예	구성성분	내용
	HCV 항원 플레이트	1 장(96well/plate)
	음성대조액	0.3 ml x 1 병
	양성대조액	0.3 ml x 1 병
	검체희석액	20 ml x 1 병
	기질액	20 ml x 1 병
	반응정지액	20 ml x 1 병

## 8. 저장방법 및 사용(유효)기간

- 체외진단용의약품의 특성에 맞게 합리적으로 작성
- 안정성 시험결과에 근거하여 설정

예	구성 제품	보관조건	보관기간
	플레이트	2~30℃ 밀봉	제조일로부터 12 개월
	접합체, 시약 1, 시약 2	개봉 후 2~8℃	6 주
	음성, 양성 보정물질(캘리브레이터)	2~15℃	3 개월
	음성, 양성 대조액	2~15℃	6 개월

## 9. 기준 및 시험방법

### [기준]

#### 1) 성상

- 키트 내에 포함된 모든 구성제품, 성분 별로 재질, 성상, 색, 액성, 표시기재 확인 등을 명시

#### 2) 효능시험

- 제조사의 품질관리시험(Q.C. SOP) 자료에 근거하여 완제품(또는 반제품), 보정물질, 양성 및 음성대조액에 대한 시험항목 및 규격 설정 (민감도, 특이도, 재현성, 무균시험 등)
- 각 시험항목별 표준물질의 성분, 규격(농도), 범위, 개수를 설정
  - ※ 표준물질은 각각의 검사대상 물질로 설정을 권장
- 고, 중, 저 역가를 포함한 각각 최소 3 개 이상의 표준물질을 권장
  - ※ 저농도 표준물질인 경우, 정량 및 정성검출한계를 근거로 하여 설정
  - ※ 표준물질의 농도는 재현성, 직선성, 최소검출한계를 고려하여 설정
  - ※ 표준물질 농도는 가능하면 임상적으로 중요한 농도여야 함
  - ※ 국제(가)표준 패널 등을 이용하여 표준물질의 농도 설정 권장

### [시험방법]

#### 1) 성상

- 각 구성품 특성에 맞게 성상을 판정할 수 있는 방법을 상세하게 작성

- 예 1. 육안으로 확인한다.
2. 불순물이 없는 지 현미경(배율 등)으로 확인한다.
  3. 표시기재(labeling)가 잘 붙어있으며 내용이 맞는지 확인한다.

## 2) 효능시험

- 용법용량 항에 근거하여 작성
- 희석배율 및 전처리 등이 용법·용량 항과 상이한 경우 시험방법을 상세하게 작성
- 제조사의 품질관리시험자료에 근거하여 시험방법 작성

## V. 제출 자료범위 및 근거자료

### [기준 및 시험방법]

#### 1. 개발경위 및 국내·외 사용현황에 관한 자료

- HCV, HBV, HIV, HTLV에 의해 발생된 감염과 관련된 질병이나 증후군의 설명 자료 및 개발 배경, 자사제품 성능에 관련된 문헌 제출
- 국내·외에서 사용하는 키트현황 등에 대한 자료 제출
- 수입품의 경우 제조국 또는 판매국의 FSC 사본이나 품목허가증 또는 그와 유사한 자료 제출 (원료 분량, 사용목적 등이 명기된 제조국 또는 제조국 이외의 지역에서 판매되고 있음을 증명하는 서류로서 제조사의 책임자가 서명한 것으로 공공기관에서 공증한 서류)
- 수입품의 경우 허가 시 작성된 제품설명서(insert) 제출

#### 2. 성능시험에 관한 자료

- 시험목적, 시험방법, 시험결과(raw data 포함), 결과 판정의 순으로 작성
- 모든 시험 자료는 가능한 한 시험자 서명, 확인자 서명, 시험 일자, 로트(lot) 번호 등이 포함된 시험일지의 사본을 함께 제출
- 검체이름, 시험일자 및 음/양성 판정 결과가 표기된 기초기록서(raw data)를 사진 또는 결과 시트(sheet)의 사본으로 제출
- 기초기록서 제출이 불가능 할 경우, 동 제품의 성능시험 자료의 신뢰성을 입증할 수 있는 시험 수행 책임자의 서명, 제제와 관련되어 제출된 학회지, 임상 기관의 확인서 등으로 대체 가능

- 시험에 사용되는 검체는 종류별(혈청, 혈장, 전혈)로 수행하여 각각의 결과를 분리하여 작성함을 권장
  - 혈청과 혈장으로 시험한 결과가 동일함을 입증하기 위해서는 각각 50 검체 이상을 비교 시험
  - 혈청 및 혈장 이외에 전혈이 가능한 시험은 혈청이나 혈장으로 시험한 결과뿐 아니라 전혈로 성능을 시험한 결과를 제출해야 함
- 시험에 사용된 검체, 균주 및 패널 등에 대한 분양증 및 확인서 제출
- 성능시험에 관한 자료는 아래와 같이 자세하게 작성

### 1) 민감도

- 다양한 농도를 포함한 양성인 임상검체를 이용한 시험결과 자료
- 양성 임상 검체임을 확인 할 수 있는 확인서 또는 확인 시험 결과자료  
(기 허가된 진단제품으로 확인할 것을 권장)
- 연관된 질병, 다른 항체 패턴, 다른 유전자형, 다른 아형, 변이체 등을 포함
- 서로 다른 두 개의 임상기관에서 수행할 것을 권장

### 2) 분석적 감도(최소검출한계 또는 최소정량한계)

- 표준물질, 국제(가)표준품 등을 이용하여 분석적 감도 측정
  - ※ 특성이 명시되어 있는 상용패널 또는 국제표준품을 사용한 제품의 특성 시험 수행 권장  
(Sero-conversion panel, Low Titer Performance Panel, Mixed Titer Performance Panel, Combo Performance Panel, Genotype performance Panel)
- 국제(가)표준품, 표준패널, 자사 품질 관리용 표준물질 등을 연속 희석하여 검출할 수 있는 최소 농도의 검출(정량)한계를 설정

- 통계적으로 유효한 검출 한계치와 설정에 사용되는 검체수와 반복회수를 함께 제시

### 3) 측정범위

- 최대(고) 농도 검체부터 단계 희석하여 직선성을 나타내는 범위 설정
- 검체의 농도(과대/과소)에 따른 실제 검출량과 다른 결과에 대한 영향조사
- 고역가 검체에 의한 간섭 반응(prozone effect) 등에 대한 자료

### 4) 컷오프농도

- 음성과 양성 판정 근거인 컷오프치 설정 결과 및 이에 대한 타당한 자료 제출
- 수회 반복 시험으로 통계적으로 유효한 컷오프치 표시

### 5) 특이도

- HCV, HBV, HIV, HTLV 음성인 임상검체 시험결과 자료 제출
- 음성 임상 검체임을 확인 할 수 있는 확인서 또는 확인 시험결과 자료
- 간섭, 교차반응 물질을 포함한 임상검체 자료 제출

### 6) 간섭반응 및 교차반응

- 사용하는 간섭물질과 교차반응물질은 임상적으로 나타날 수 있는 고농도를 사용할 것을 권장
- 간섭 및 교차반응이 일어나는 경우, 반응의 결과를 제출하고 이를 주의사항에 기록함을 권장
- 측정결과가 검체의 유형, 처리시약에 따른 잠재적 간섭 물질 등에 의해 시험결과에 영향을 줄 수 있는 인자에 대한 자료
- 혈장 및 전혈이 검체로 사용되는 경우: EDTA, heparin, sodium citrate 등 항응고제에 대한 간섭반응 자료

- 트리글리세리드(triglyceride), 빌리루빈(bilirubin), 헤모글로빈 (Hemo -globin), 사람혈청단백(human serum albumin), 치료약품 등의 내인성 물질 검체를 가지고 수행한 시험결과 제출을 권장
- 검출하고자 하는 대상 물질과 반응이 특이적으로 일어나며, 다른 물질과는 교차반응(Cross-reactivity)이 일어나지 않는다는 자료
- HAV, HBV, HCV, HTLV 1/2, Herpes simplex virus, Rubella, Parvovirus, Epstein Barr Virus(EBV), Cytomegalovirus(CMV), rubeola virus, mumps virus, varicella zoster virus(VZV), hemolyzed plasma, lipemia plasma, bacteremic plasma, Phosphate plasma 등의 바이러스성 및 세균성 간질환 검체를 가지고 수행한 시험결과 제출을 권장
- 기타 자가면역질환, 류마티즘성 관절염(rheumatoid arthritis), 혈우병환자(Hemophiliac patients), 전신홍반성낭창증(Systemic Lupus Erythematosus) 등의 유사질환 검체를 가지고 수행한 시험결과 제출을 권장

## 7) 정밀도 (또는 재현성)

- 측정범위의 여러 농도로 구성된 표준물질을 가지고 수행하는 것을 권장함
- 가능한 저 농도의 표준물질(cut-off 의 위 아래 포함)을 포함하여 실험하는 것을 권장함
- 동일인에 의한 로트간, 일자간 시험 및 사람간 반복시험(3 회이상) 등 재현성 시험 자료 제출
- 기계간, 장소간 반복시험 등 재현성 시험 자료 제출
- 다수의 반복 시험을 적절한 통계 처리(변이계수: CV% 또는 상관관계)를 통하여 시험결과 제출.
- 다양한 농도로 회수율 시험 권장
- 다수의 검체를 동시에 검출하는 경우, 강양성에 의한 약양성 검체에 대한 오염(carryover cross reactivity)에 대한 자료 제출

## 8) 기존(허가) 제품과의 비교 또는 상관성

- 동일원리를 이용한 기허가 제품과 비교시험
- 가능한 2개 이상의 기허가 제품과 비교 시험 권장
- 비교제품은 각 제품의 사용방법에 따라서 시험
- 임상 검체 또는 표준물질로 비교시험 하는 것을 권장
- 임상 검체는 기 허가된 방법이거나 여타 검증된 방법으로 검사되어 history, source 등이 밝혀진 검체 사용 권장
- 표준물질을 이용한 타사제품의 검출감도 비교실험 또는 검증된 reference method(예. Western Blot, Sequencing)법과 비교하여 일치율 산정 등을 권장
- 다양한 역가의 표준물질과 통계적 유의성을 가지는 임상검체수를 포함하여 비교시험을 수행하되, 결과 불일치 되는 경우 불일치의 원인분석에 관한 자료 제출 권장
- 비교제품의 제품 설명서 제출

## 3. 표준물질 및 시약·시액에 관한 자료

- 표준물질 제조방법 및 제조기록서 제출
  - 국제(가)표준품 또는 이와 유사한 것을 표준물질로 사용한 경우 확인서(certificate) 제출
  - 표준물질을 구입한 경우, 출처 및 근거 자료 제출
- 표준물질 규격(농도) 설정에 대한 근거 자료 제출
  - 표준물질의 농도별 설정 기준을 입증할 수 있는 시험 자료 및 결과 분석 자료
- 표준물질 관리방법 및 관리기록서(정도관리 포함) 제출
- 표준물질의 관리 및 폐기에 대한 근거 자료 제출
  - 표준물질의 유효기간 설정자료
  - 보관 조건 자료
  - 폐기 방법에 관한 자료
- 제조원의 현지실사를 통하여 해당자료 제출을 대체할 수 있음

#### 4. 저장방법 및 사용(유효기간) 설정에 관한 자료

- 의약품등의 안정성 시험기준(식약청고시 제2007-117호, 2009.8.24)에 근거하여 작성
- 체외진단용의약품 특성에 맞게 작성 하여 제출
  - 온도, 습도 등 제품의 품질에 영향을 줄 수 있는 보관조건 고려하여 시험
  - 고, 중, 저 양성표준물질을 사용하여 기준 및 시험방법에 따라서 시험
  - 사용기간을 초과하여 3 로트 이상의 제품으로 시험
  - 최소 시작 시점을 포함하여 3 시점 이상이 포함되도록 시험함
  - 시험 별 3 회 이상 반복 시험
- 구성 제품별로 구분하여 안정성 시험결과 제출
- 수송조건에 따른 안정성 자료 제출 권장

#### 5. 안전성에 관한 자료

- 구성시약 중 인간혈액 유래물질이 포함되었을 경우 제출
- HIV, HBV, HCV 등이 음성(불활화)이라는 자료 제출
- 시험에 사용한 제품의 제품설명서 제출

#### 6. 효능시험에 관한 자료

- 완제품의 품질관리에 대한 3 회(또는 3 로트) 이상의 시험 성적서 제출
  - 3 로트를 시험하는 경우 연속적인 로트를 사용하여 제품의 균일성을 제시
  - 기준 및 시험 방법에 따라 수행하며, 3 회(또는 3 lot) 이상 시험 결과가 판정 기준에 적합하여야 함.
- 완제품의 품질관리 표준작업지침서 제출
- 제조 단계별 주요 시험 내용 및 관련 표준작업지침서 제출
- 제품 디자인 및 제조 공정에 대한 자료 제출

- 제조사의 기밀인 자료(주성분에 대한 자료 등)는 완제품을 기준으로 제조과정을 자세하게 작성하여 제출
- 용법용량 설정 근거자료 제출
  - 코팅된 항원, 항체의 농도, 콘쥬게이트 농도, 대조액 농도, 반응시간 등 근거자료 제출

## 7. 검체 및 표준물질

- 사용(유효)기간이 충분한 완제품 및 표준물질 제출
- 제품은 완제품으로 제출
- 완제품 및 표준물질 제출시 표준물질의 보관방법 및 주의사항을 시험자에게 명시

## [안전성 유효성 심사]

### 1. 개발경위, 측정원리 및 방법, 외국의 사용현황, 임상진단상의 의의에 관한 자료

- 고위험군 바이러스(HBV, HCV, HIV, HTLV)를 검출(항체, 항원 등) 하는데 사용한 방법 및 측정원리 설명 (제품개발 및 자사제품 성능에 관련된 문헌) 자료 제출
- 제품 검사원리에 대한 기술 및 관련 외국규정 자료 제출
- HCV, HBV, HIV, HTLV에 의해 발생된 감염과 관련된 질병이나 증후군의 설명 자료 및 개발 배경, 기초 연구 결과 제출
- 국내·외에서 사용하는 키트현황 등에 대한 자료 제출
- 수입품의 경우 제조국 또는 판매국의 FSC 사본이나 품목허가증 또는 그와 유사한 자료 제출 (원료 분량, 사용목적 등이 명기된 제조국 또는 제조국 이외의 지역에서 판매되고 있음을 증명하는 서류로서 제조사의 책임자가 서명한 것으로 공공기관에서 공증한 서류)

- 수입품의 경우 허가 시 작성된 제품설명서(insert) 제출
- 임상진단상의 의의에 관한 자료 제출

## 2. 용법·용량의 설정근거에 관한 자료

- 수집된 검체 보관 조건(장소 및 사용기간 등)설정 근거자료 제출
- 해동에 대한 검체의 안정성 근거자료 제출
- 조제시약의 저장방법 및 사용기간 설정 근거자료 제출
- 판정에 영향을 주는 기기를 사용한 시험결과 자료 제출
- 용법·용량 설정 근거자료 제출
  - 검체량, 채취방법, 코팅된 항원의 농도, 콘쥬게이트 농도, 양성·음성대조액 농도 및 반응액 양 등의 설정근거 제출
  - Cut-off, 세척 횟수, 반응시간, 반응온도 및 조건 등의 설정 근거자료 제출
- 용법·용량 각 항에 제시한 주의사항에 관한 근거자료 제출
- 완전자동분석기 또는 각 항목에 해당되는 자동분석기를 사용하는 경우 해당기기 매뉴얼을 제출
- 개봉 후 온도 등 보관조건 변화에 따른 시험 및 관련자료 제출

## 3. 사용상 주의사항 설정근거에 관한 자료

- 당해 제품에만 특별히 요구되는 주의사항에 대한 설정근거 제출
- 설정근거는 문헌 등의 참고자료로 대체 가능

#### 4. 시험결과에 대한 임상적 고찰

- 아래와 같은 자료를 포함하여 제출
  - 연구목적 및 시험설계
  - 시험 재료(검체) 및 수집방법(검체 이력 및 확인시험 포함)
  - 시험방법 (임상적 민감도 및 특이도 등을 포함)
  - 시험결과
  - 임상 시험결과에 대한 고찰
- 연구시험을 의뢰하는 경우, 연구책임자의 이력 제출 권장

#### 5. 동일 목적으로 사용되는 다른 체외진단용의약품과의 상관성에 관한 자료

- 해당 제품과 측정원리 및 항목이 가장 유사한 국내허가제품 또는 외국허가제품과의 비교시험자료 제출
  - 가능한 2 개 이상의 회사 제품과 비교 시험 권장
  - 비교제품은 각 제품의 사용방법에 따라서 시험
- 임상 검체와 표준물질로 비교시험 하는 것을 권장
- 임상 검체는 기 허가된 방법이거나 여타 검증된 방법으로 검사되어 history, source 등이 밝혀진 검체 사용 권장
- 표준물질을 이용한 타사제품의 검출감도 비교실험 또는 검증된 reference method(예. Western Blot, Sequencing)법과 비교하여 일치률 산정 등을 권장
- 다양한 역가의 표준물질과 통계적으로 해석 가능한 임상검체수를 포함하여 비교시험을 수행하되, 결과 불일치 되는 경우 불일치의 원인분석에 관한 자료 제출 권장
- 비교제품의 제품 설명서 제출

## 6. 기타

- 제품 개발에 관련된 문헌
- 자사 제품 성능에 관련된 문헌
- 관련 외국 규정

## 첨부 1. 체외진단용의약품 임상시험 지침

### 1. HIV, HBV, HCV, HTLV 관련 체외진단용의약품 임상시험 지침

#### 일반원칙

- 1) 임상시험은 민감성과 특이성을 포함하여야 한다.
- 2) 체외진단용의약품 임상시험 결과는 한국인 혹은 그에 상응하는 인구집단을 포함하여 수행한 결과이어야 하며, 국내 유행율을 고려하여 작성 한다.
- 3) 제조사가 아닌 임상기관에서 임상시험이 수행되어야 하며, 2 개 이상의 독립된 임상수행기관의 임상결과를 포함하여야 한다. 단, 장비의 희소성 등의 이유로 두 개의 독립된 의료기관에서 임상시험 수행이 불가능할 경우 해당 장비를 소유한 기관에서 임상시험이 수행될 수 있다.
- 4) 체외진단용의약품은 임상수행기관은 외부 신빙도 조사에 참여하고 있고 검사실 신임인증을 받은 기관이어야 한다.
- 5) 성능시험 시 양성 검체는 각 질환의 다양한 임상단계, 항체양상, 유전자형, 아형, 혈청형, 돌연변이 등을 반영할 수 있도록 선택
- 6) 양성시료 및 혈청전환 시료는 다음과 같이 평가한다.
  - (1) 진단용 테스트의 혈청전환시료 민감성은 최신기술을 반영하고 추후 이와 같은 시료로 시험 시 초기 성능이 확인되어야 한다.
  - (2) 선별용의 경우 모든 진양성 시료를 해당 제품이 양성 판정해야 한다.
  - (3) HIV 테스트의 경우 모든 혈청전환 시료를 양성 판정해야 하며, 적어도 40 개의 “초기 혈청전환” 시료를 테스트한다.
- 7) 성능평가의 일환으로 간섭가능물질에 대한 평가해야 한다. 평가되어야 하는 간섭가능물질의 종류는 체외진단용의약품의 조성이나 검사방법 등에 따라 다를 수 있으며 예를 들면 아래와 같은 검체를 포함할 수 있다.
  - (1) 관련된 감염 검체
  - (2) 임신부 또는 류마티스인자 양성 환자
  - (3) 간섭이 보고된 물질 및 질환이 포함된 검체

8) 성능평가에 사용되는 음성 검체는 제제를 적용하고자 하는 대상 인구집단을 반영하여야 하며 (예. 현혈자, 입원환자), 동일 원리 검사와 임상적 소견으로 음성이 판명된 검체이어야 한다.

9) 혈액선별용 검사의 경우 최소한 99.5% 이상의 특이도를 보여야 하며 특이도는 대상표지자에 대해 음성인 현혈자 중 반복반응(위양성)을 보이는 빈도로 계산하여야 한다.

10) 성능시험 평가 중 결과가 불일치할 경우, 아래의 방법으로 이를 가능한 해결하여야 한다.

- (1) 추가검사 수행
- (2) 다른 방법이나 표지자의 이용
- (3) 환자의 임상상태나 진단명 검토
- (4) 추적검사 검사

11) 혈청이나 혈장이외의 다른 체액(예, 뇨, 타액 등)을 이용하는 경우, 혈청이나 혈청에서의 동일한 민감도, 특이도의 기준을 만족해야 하며, 허가 받고자 하는 체액에 대한 검사와 동시에 동일인에게서 얻은 혈청이나 혈장 검사를 수행하여야 한다.

12) 혈청과 혈장을 모두 검사할 수 있는 체외진단용약품의 경우, 성능 평가 시 최소 50 개(25 개 양성, 25 개 음성) 이상의 검체를 대상으로 혈청과 혈장 간에 동등한 성능을 확인하여야 한다.

13) 혈장을 사용하고자 하는 경우에는 제조사가 사용 가능한 것으로 표기한 모든 종류의 항응고제에서 최소 50 개(25 개 양성, 25 개 음성) 이상의 검체를 대상으로 성능을 확인하여야 한다.

14) 동일목적으로 사용되는 다른 체외진단용약품과의 상관성에 관한 자료를 제출하여야 한다.

- (1) 해당 제품과 측정원리 및 항목이 가장 유사한 국내허가제품 또는 외국허가제품(국내허가 제품이 없을 시)과의 비교시험자료 제출
- (2) 다양한 역가의 표준물질과 통계적으로 해석 가능한 임상검체수를 포함하여 비교시험을 수행하되, 결과 불일치 시 확진방법에 의해 결과 분석 자료 제출

(3)비교제품의 제품 설명서 제출

## 2. 면역검사를 이용한 헌혈혈액선별용 체외진단용의약품

### 1) 일반원칙

- (1) 혈액관련 체외진단용의약품의 경우 모든 진양성 검체를 양성으로 검출하여야 한다.
- (2) 혈액관련 체외진단용의약품의 특이도는 최소한 99.5% 이상이어야 한다.
- (3) 감염 초기(혈청전환기) 검체에 대한 민감도는 동일 원리의 기허가 제품과 동등이상 이어야 한다.

### 2) 민감성과 특이성에 대한 검증 및 확인평가 기준 (표 1~6. 참조 )

- (1) 민감성 평가를 위해서는 최소 총 400 개 양성 검체와, 저역가 패널과 혈청전환패널을 포함한 총 10 세트의 패널이 포함되어야 한다. 검사 항목에 따라 양성검체는 다양한 타입 또는 유전형별로 20 개 이상을 포함하여야 한다.
  - 진양성 검체와 저역가 패널의 결과로 민감도를 산정하며, 모든 진양성 검체를 양성으로 검출하여야 한다.
  - 혈청전환패널의 결과를 분석하여 기허가 체외진단용의약품과 성능이 동등이상 이어야 한다.
- (2) 특이성 평가는 초회 헌혈자를 포함한 무작위 헌혈자 검체 5,000 개 이상(래피드 제품의 경우 1000 개 이상)을 대상으로 시행되어야 한다. 또한 입원환자 200 검체와 교차반응이 가능한 100 검체를 대상으로 간섭물질에 의한 영향을 평가하여야 한다.
  - 특이성은 대상 표지자에 대해 음성인 헌혈자중 반복반응(위양성)을 보이는 계산해야 하며, 최소한 99.5%(래피드 제품의 경우 99%, anti-HBc: 96%) 이상의 특이성을 보여야 한다.

첨부 2. 유럽의 체외진단제품에 대한 임상 검체수 권장 자료

표1. 선별 검사(Screening test) 또는 진단검사: 민감성과 특이성에 대한 검증 및 확인평가 기준

	대상검체	Anti-HIV 1/2	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	적합 기준
진단 민감 성	양성 검체 <sup>1)</sup>	HIV 1 400개 HIV 2 100개 non-B 아형 40개 포함, 구할 수 있는 모 든 HIV 1 아형이 최소 3개씩 포함 되어 있어야 함	HTLV I 300개 HTLV II 100개	400개 유전자형 1a-4a 포함: 유전자형 당 최 소 20개 유전자형 5: 유전자형 당 최 소 5개	400개 아형 고려하여 선정	400개 다른 HBV-marker와의 평가를 고려하여 선정	모든 양성 혈액 검체는 양성으로 판정되어야 함 ※ HBsAg와 Anti-HBc는 기 제품과 비교, 동 등 그 이상
	혈정전환패 널	20개 10개(체외진단용 의약품 평가기관 또는 제조사에서 추가로 시행)	패널을 구할 수 있게 되면 결정	20개 10개(체외진단용 의약품 평가기관 또는 제조사에서 추가로 시행)	20개 10개(체외진단용의약 품 평가기관 또는 제 조사에서 추가로 시 행)	패널을 구할 수 있게 되면 결정	최신 기술 (state- of-the-art)을 보 여주어야함
분석 민감 성	표준물질 <sup>2)</sup>				0.130 IU/mL (Second International Standard for HBsAg, 아형 adw2, 유전자형 A, NIBSC code:00/588)		
특이 성	무작위 헌혈 자 검체	5000개	5000개	5000개	5000개	5000	99.5% 이상
	교차반응 가 능 검체	100개	100개	100개	100개	100	
	입원환자	200개	200개	200개	200개	200	

표2. 래피드 검사(Rapid test) : 민감성과 특이성에 대한 검증 및 확인평가 기준

	대상검체	Anti-HIV 1/2	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	적합 기준
진단 민감성	양성 검체 <sup>1)</sup>	HIV 1 400개 HIV 2 100개 non-B 아형 40개 포함, 구할 수 있는 모든 HIV 1 아형이 최소 3개씩 포함되어 있어야 함	HTLV I 300개 HTLV II 100개	400개 유전자형 1a-4a 포함: 유전자형 당 최소 20개 유전자형 4 non- 5: 5개 유전자형 당 최소	400개 아형 고려하여 선정	400개 다른 HBV-marker와의 평가를 고려하여 선정	모든 양성 혈액 검체는 양성으로 판정되어야 함 ※ HBsAg와 Anti-HBc는 기 제품과 비교, 동등 그 이상
	혈정전환패널	20개 10개(체외진단용의약품 평가기관 또는 제조사에서 추가로 시행)	패널을 구할 수 있게 되면 결정	20개 10개(체외진단용의약품 평가기관 또는 제조사에서 추가로 시행)	20개 10개(체외진단용의약품 평가기관 또는 제조사에서 추가로 시행)	패널을 구할 수 있게 되면 결정	최신 기술(state-of-the-art)을 보여주어야함
진단 특이성	무작위 헌혈자 음성검체	1000개	1000개	1000개	1000개	1000개	99% 이상 ( anti-HBc: 96% 이상)
	임상 음성검체	200개	200개	200개	200개	200	
	임산부	200개	200개	200개	200개		
	간섭반응 가능성이 있는 검체	100개	100개	100개	100개	100개	

표3. 컨펌 검사(Confirmatory/supplementary test) : 민감성과 특이성에 대한 검증 및 확인평가 기준

	대상검체	Anti-HIV 1/2	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV	HBsAg	적합 기준
진단 민감 성	양성 검체 <sup>1)</sup>	HIV 1 200개 HIV 2 100개  다양한 감염단계와 항체 패턴의 샘플 포함	HTLV I 200개 HTLV II 100개	300개 유전자형 1-4 포함: 20개 유전자형 5: 5개 이상 유전자형 6: 가능하다면	300개  다양한 감염단계 포함  20개 고농도 (>26IU/ml) 20개 컷오프범위	모든 양성 혈액 검체는 양성으로 판정되어야 함 (HBsAg 는 미적용)
	혈정전환 패널	15개 저농도 패널		15개 저농도 패널	15개 저농도 패널	
분석 민감 성	표준물질 <sup>2)</sup>				Second International Standard for HBsAg, 아형 adw2, 유전자형 A, NIBSC code:00/588	
진단 특이 성	무작위 헌 혈자 음성 검체	200개	200개	200개	10개: 선별검사로 수행 가능한 위양성 샘플	위양성 결과는 없어야 함
	컨펌 진단 에 적절한 검체를 포 함한 교차 반응 가능 검체	50개	50개	50개	50개	
	임상 음성 검체(임산 부 포함)	200개	200개	200개		

표4. B형 간염 진단: 민감성과 특이성에 대한 검증 및 확인평가 기준

	대상검체	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	적합 기준
진단민감성	양성 검체	100명 백신접종자 100명 자연감염자	200개 여러질환단계(급성/만성 등) 검체 포함,  ※ 적합기준은 급성 감염단계에 대해서만 적용됨	200개 여러질환단계(급성/만성 등) 검체 포함	200개 여러질환단계(급성/만성 등) 검체 포함	98% 이상
	혈청전환패널	10 follow-ups 또는 anti-HBs 혈청전환패널	가용할 경우 시험			
분석민감성	표준물질	WHO 1st International Reference Preparation 1977; NIBSC, UK				Anti-HBs의 경우 10 IU/ml 미만
진단 특이성	음성 검체	검체500개 (간섭반응 가능성이 있는 50개 혈액 검체 포함)	200개 공여혈액 200개 임상검체 50개 간섭반응 가능성이 있는 혈액	200개 공여혈액 200개 임상검체 50개 간섭반응 가능성이 있는 혈액	200개 공여혈액 200개 임상검체 50개 간섭반응 가능성이 있는 혈액	98%이상

표5. HIV-1진단: 민감성과 특이성에 대한 검증 및 확인평가 기준			
	대상검체	HIV-1 Antigen	적합 기준
진단 민감성	양성 검체	50개 HIV-1 항원 양성  50개 세포배양액(HIV-1 아형과 hiv-2를 포함하고 있는)	양성은 모두 양성으로 판정함
	혈청전환패널	20개 /저농도 패널	
분석 민감성	표준물질	HIV-1 p24 항원, 최초 국제표준품, NIBSC2 code: 90/636	2 IU/ml 이하
진단 특이성	음성 검체	200개 공여혈액 200개 임상검체 50개 간섭반응 가능성이 있는 혈액	99.5%이상

표6. HCV의 혈청, 유전자형 분석: 민감성과 특이성에 대한 검증 및 확인평가 기준			
	대상검체	HCV serotyping & Genotyping assay	적합 기준
진단 민감성	양성 검체	200개(양성) 다양한 임상단계와 항체 패턴을 포함 유전자형 1-4 포함: 유전자형 당 최소 20개 유전자형 5: 최소 5개 유전자형 6: 가능하면	혈청형과 유전자형 사이의 일치는 95% 이상이어야 함 유전자 형과 염기서열 분석 사이의 일치는 95% 이상이어야 함
진단 특이성	음성 검체	100개	

### 첨부 3. 용어 정의

#### ※ 성능평가에 관한 용어정리

##### 간섭 (Interference)

그 자체로는 측정되지 않는 구성성분으로, 다른 구성성분의 측정 정확도에 영향을 미치는 것(H20-A). 분석물질의 농도나 강도가 명백함에도 검출시약이나 신호 자체에 비특이적으로 반응하는 물질의 존재로 인해 일어나는 인위적인 증가나 감소(GP31-A) 임상 화학에서 검체의 특성 또는 다른 성분의 영향에 의해 측정된 분석물의 농도가 임상적으로 유의한 바이어스를 유발하는 원인. 안내 : 검출 시스템의 비특이성에서 기인하기도 하고, 반응지시약 반응의 억제, 분석 대상(효소)의 억제, 또는 검체에 의해 발생하는 바이어스의 다른 원인에 기인하기도 한다.(EP07-A2)

##### 교차반응 (Cross-reactivity)

면역학에서 항체가 항원-항체 형성이 유도되었던 항원 이외에, 공유된, 유사한 또는 동일한 항원 결정기를 가진 항원과 반응하는 현상

##### 류마티스인자 (Rheumatoid factor)

사람 기원의 면역글로불린의 하나 또는 그 이상의 부류와 반응하는 혈청 샘플의 항체는 분류 또는 하위 분류 특이적일 것이다.

##### 민감도 (Sensitivity)

정성 검사에서 참조 방법에 의해 얻어진 양성 결과들과 일치하는 양성결과를 얻기 위한 시험 방법의 능력, 안내: 장비의 참 특이도는 참조 방법보다 좋아야 하며, 이것의 명백한 특이도는 더 적게 되어야 하고 명백한 위양성 결과의 수준은 더 커질 것이다.

##### 비특이도 (Nonspecificity)

관심 대상인 분석 물질이 아닌 물질에 대한 검사 시스템에서의 시약 반응도. 안내 : 비특이도는 보통 분석물질이 아닌 물질에 결합하고, 반응하는 항체, 효소, ionophores, 시약에 의해 발생한다.(EP07-A2). 분석하려는 물질 외에 다른 물질과 항원이 반응하는 정도(M34-A)

신호 / 측정신호 (Signal//Measurement signal)

측정량으로 표현되고 기능적으로 연관된 수량

##### 역가 (Titer)

1) 주어진 시스템에서 정해진 결과를 내는데 필요한 희석율에 상당하는 수치. 안내 : 역가는 주로 분석물질 농도에 비례한다. 2) 방사면역측정법에서 주어진 조건하에 방사표지 분석물질의 특정 백분율이 결합하는 항체의 희석율

양성예측도/양성예측치 (Predictive value of a positive test result//Predictive value positive)

표적질환(진단 정확도 기준에 의해 결정되는)을 가지고 있는 환자에서 양성 결과를 보이는 비율(100을 곱한 값) 안내 : a) 양성예측치(PPV)는 반드시 관심대상 조건(진단 정확도 기준에 의해 결정되는)의 유병률에 맞추어 해석해야 한다. B) PPV의 추정값[추정 유병률은  $100 \times (TP + FN) / (TP + FP + FN + TN)$ ]은  $100 \times TP / (TP + FP)$ 로 계산된다.

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

질병이나 증상이 없는 상태에서 이를 시사하는 양성검사결과. 혈액배양에 적용할 경우. 안내 a) 혈액배양에서 균혈증의 원인이 아닌 것이 분명한 균이 증식된 경우 b) 혈액배양에서 미생물의 증식의 객관적 증거가 관찰되었으나(예로 검사기기에서 미생물 증식 표시 신호) 계대배양이

나 도말염색에서 음성인 경우(M47-A)  
질환에 이환되지 않은 신생아에서 비정상 결과(I/LA27-A)

**위음성 결과 (False-negative result//False negative, FN)**  
양성환자나 양성 검체에서의 음성 검사 결과

**정밀도 (Precision)**

규정된 조건 하에서 얻어진 독립적인 검사결과들 가운데 일치도의 근사성(ISO 3534-1). 안내 : 정밀도는 전형적으로 숫자값으로 표현되지 않지만 비정밀도(반복 측정값 결과들의 표준편차 또는 변이계수)라는 용어로 정량적으로 표현된다.(H49-A)  
규정된 조건하에서 얻은 별개의 검사 결과 간의 일치도(ISO 3534-11). 안내 : 정밀도는 무작위 오차의 분포에만 의존하며, 참값 또는 특정값과는 관련이 없다.(ISO 3534-11)(C3-A4)

**특이도 // 분석특이도 (Specificity/Analytical specificity)**

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

**판정기준치 (Cut-off value)**

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

※ **일반 용어 정리**

**관리물질 (Control//Control material)**

정도 관리를 위해 이용되는 기기, 액체, 또는 동결건조 물질. 안내 : a) 사용이 확정된 단계나 준비하는 과정에서 분석하고자 하는 물질의 예상되는 반응 또는 농도는 일정 범위에 있음이 알려져 있다. b) 정도 관리물질은 이 물질을 정도 관리용으로 쓰는 동일한 과정 내에서 눈금설정을 위해서는 사용하지 않는다.

**다클론 (Polyclonal)**

동일 항원의 다른 항원결정기로부터 생성된 항체 또는 B세포의 다른 클론들로부터 생성되어 다른 항원들에 친화성을 갖는 항체. 동물의 전통적인 면역화(immunization)로 얻어지는 항혈청은 다클론항체이다.(I/LA15-A)

**단클론 (Monoclonal)**

세포의 단일 클론에서 발생. 안내 : 단클론 항체의 모든 분자들은 중쇄와 경쇄 면역글로불린 사슬 모두 하나씩의 클래스와 서브클래스를 가지고, 단일 항원 결정기 특성을 갖는다.(MM04-A).

세포의 단일 클론으로부터 유래된, 면역글로불린의 경우 세포의 기원을 지칭. 단클론항체는 카파 또는 람다 중 한 타입의 경쇄 1개를 가진 면역글로불린계열. 모든 분자는 동일한 물리화학적 성상과 항체 특이성을 가진다. 단클론항체는 매우 제한적인 구조적 다양성과 균질성을 가진다.(다클론항체와의 차이점) (I/LA15-A)

**동적범위, 역동범위(분석가능범위) (Dynamic range)**

분석이 결과값을 낼 수 있는 총 범위 안내 1) 분석적으로 분석물질 농도가 정확하고 정밀하게 측정될 수 있는 기능적 범위 2) 물리적으로 환자 검체에서 기대되는 분석물질 농도의 총 범위

### **면역측정법 (Immunoassay)**

분석물질에 결합 가능한 특이 항원이나 항체를 이용하는 리간드-결합 분석(C45-A) 항체를 사용하여 물질을 측정하는 검사법. 주.면역측정법은 경합적 또는 비경합적, 고체상 또는 액체상, 동위원소 또는 비동위원소, 항원표지 또는 항체표지, 단일 또는 이중 부위, 균질적 또는 비균질적 방법 일수 있다. 총 IgE와 알레르기 항원 특이 IgE 검사법의 대부분은 비경합적 면역측정법이다.(I/LA20-A)

### **반응성 (Reactivity)**

항원 혹은 항체가 다른 물질과 결합하는 것에 대한 정성적 평가. 안내: 검사 결과를 보고할 때, 때때로 “양성”과 동의어로 사용된다.

### **반정량분석 (Semiquantitative assay)**

반정량분석시스템은 정성검사법에 반응 강도의 추가 옵션을 제공한다. 검사법에 의해 검출된 양성 신호의 변이는 흔히 증가되는 정도(titer, grade 혹은 class)로 표현된다. mL당 임의로 정의된 단위는 공급자-특이 이중 용량-반응 곡선이나 검사법 신호가 음성으로 전환되는 종말점 희석에 대해 상대적으로 결정되거나 정량적 계량 단위와 비교하여 결정된다. 안내: 두점 보정 되었거나, 변형된, 또는 대체 스코어 시스템에서 생성되는 정수를 사용하는 알레르기항원-특이 IgE 검사법은 반정량검사법에서 생성되는 반응-신호 단위가 혈액 내 IgE 항체 수준에 비례하고 알레르기항원특이성에 대한 환자의 민감도가 증명되지 않으면 반정량법으로 간주된다.(I/LA20-A)

추가적인 반응 범위가 있는 정성검사(양성의 정도, 양성값이 얻어진 희석배율, 또는 컬러표에 대한 비교)(M34-A)

### **보정물질 (Calibration material//Calibrator)**

측정방법의 결과를 조정하거나 검체 그리고/또는 샘플의 반응으로 얻어진 반응을 비교하는데 사용되는 알고 있는 또는 정해진 양적 특성(예: 농도, 활성, 강도 반응성)을 갖는 물질 또는 기구(C29-A2). 측정과정을 보정하기 위해 또는 검체의 반응을 비교하기 위해서 사용되는 알려진 정량적/정성적 특성(예 : 농도, 활성도, 강도, 반응성)을 갖는 물질이나 장치. 안내 : a) 보정물질에서 분석물질 양은 그의 제조과정에서 확인된 한계(limit) 내에 있으며, 분석법의 반응과 측정되는 특성과의 관계를 설정하는데 사용될 수 있다.b) 보정물질은 국가 또는 국제 표준 물질이나 참고 물질에 소급성을 가져야 한다. C) 분석물질의 다른 양을 갖는 보정물질은 보정 곡선을 설정하는데 사용될 수 있다. D) “일차”와 “이차 표준”이란 용어는 보정물질을 지칭하는 용어로 WHO와 ISO에서 사용되고 있다.(I/LA20-A)

### **분석물질 (Analyte)**

검사실이 수행하는 검사의 물질 또는 구성요소

### **선별검사 (Screening test)**

: 특정질환의 증상이 없어 의학적 주의를 받지 못하는 사람들 중에 해당질환의 고위험군을 발견하여 추가적인 관찰이나 직접적 예방 활동을 하기 위한 체계적인 검사.

### **재조합항원 (Recombinant-derived antigens)**

유전물질을 다른 숙, 종, 또는 개체에 넣어서 만들어낸 펩타이드 또는 단백질.

### **전지대효과 (Prozone effect) 또는 후크효과(Hook effect)**

항체 또는 항원 과다로 최적 반응을 방해하여 항원-항체 반응이 최적 이하로 나타나는 현상

### 정량분석 (Quantitative assay)

검체에서 분석물질의 농도를 측정할 수 있는 시스템. 정량 분석은 표준 참고 물질에 맞춘 보정 곡선으로부터 동종 또는 이종 인터플레이션을 통해 이루어진다. 안내 : 총 혈청 IgE의 정량법으로 보고된 단위는 정의된 혈청 표준물질(즉, WHO 표준물질 75/502)에 소급성을 가진다. 보정된 동종의 IgE 항체 표준이 없기 때문에 IgE 항체에 대한 현재의 정량법은 인간 혈청 IgE 표준 곡선으로부터의 이종 인터플레이션에 의해 보정 된다. 결과는 ng/mL 또는 IU/mL로 보고 될 수 있다.

### 정성분석 (Qualitative assay)

분석물질의 농도가 아니라 단지 분석물질의 있고 없음을 알려주는 검사 시스템. 양성 검사 결과는 검사 신호가 분석 역치를 넘는 것만을 의미하고 양성 cutoff점은 진단 민감도와 특이도의 인위적 조합에 의해 구해진다. 안내 : 양성 검사 신호는 대상군 혈액 내에 검사된 알레르기 항원 특이 IgE 항체의 존재와 관련되어야 한다.

### 정확도 (Accuracy)

측정치와 참 값 사이의 일치 평가

### 접합체 (Conjugate)

두 개 또는 그 이상의 물질들이 같이 부착되어 만들어진 물질(M34-A). 효소표지, 비오틴표지, 방사선표지, 형광표지된 항체와 같이 두 물질 사이의 공유결합에 의해서 생산된 시약. 안내 : 진단알레르기검사실에서 사용되는 고체상 면역측정법에서의 접합체는 흔히 표지 IgE 항체시약. 최근 액체상 검사법에서의 접합체는 표지 알레르기 항원 시약일 수 있다. (I/LA20-A)

### 진단검사 (Diagnostic test)

: 어떠한 질환의 진단, 예방 및 치료나 개별 환자의 장애나 건강여부를 평가하기 위한 진단 검체의 측정 혹은 검사(E21-P).

특정 질환의 진단, 예방 혹은 치료, 혹은 개개의 환자에서의 건강이나 건강의 손상정도를 평가하기 위한 목적으로, 진단적 검체의 측정 혹은 검사. 안내 : 검사실 검사는 때로는 in vitro diagnostic test(체외 진단 검사)라고 불린다.(MM04-A)

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

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

2) 인정참고물질, CRM, 명사 -기술적으로 입증된 과정에 의해 공인되었고 인증서나 다른 인증기관에 의해 발행된 서류가 있거나 추적 가능한 하나 또는 그 이상의 값을 갖는 참고 물질. 안내 : a)CRM은 “인증서가 있는 참고물질로서 하나 또는 그 이상의 특성 값이 절차에 따라 공인되며, 그 절차는 특성 값이 표현되는 단위의 정확한 구현에 대한 추적을 할 수 있고, 그것에 대해 각 공인된 값은 신뢰의 명시된 수준에서의 불확실성과 함께한다”라고 정의한다. B) 표준참고물질(SRM)은 인정참고물질(CRM)의 한 이름으로서 과거에 국립 표준원(NBS)으로 알려졌던 미국정부기관으로, 국립표준기술연구소(NIST)에 의해 인증되고 배포되는 인정참고물질의 상품명이다.

### 친화력, 친화성 (Affinity)

화학복합물에서 원자, 이온, 분자, 인공 그룹, 입자가 끌리고 모아지는 힘. 면역학에서 한 개의 항원 결정기 부위와 한 개의 항체 사이에 작용하는 힘

## 표준 (Standard)

능력과 특징들을 보이는 권위 있는 “문서”. 안내 : a) 이 정의는 미국 연방기준법(CFR)뿐 아니라 NCCLS의 문맥에서 “표준(standard)”의 사용과 일치한다. b) 정의에 정해진 용어 사용의 모순으로 인해 다음의 정의들에 대한, 어떤 표준용어의 사용도 적절히 문맥 안에 특정지어져야 한다.

일차표준 : n-최고의 계측학적 수준을 가지는 것으로 알려져 있거나 고안된 표준으로 그 값은 같은 양의 다른 표준과 비교하지 않고 받아들여지는 것

이차표준 : n- 같은 양의 일차표준과 비교하여 값이 정해진 표준

기준표준 - n-주어진 장소나 기관에서 측정을 할 때 일반적으로 최고의 계측학적 수준을 가지는 표준

실용표준 - 일상적으로 조정하거나 물질의 측정, 기구의 측정

## 항원 (Antigen)

생체내 항체 생성을 유발하고 그들과 특이적으로 결합할 수 있는 물질

## 항원결정인자 에피토프 (Antigenic determinant//epitope//(determinant))

1) 항원 부위 중 단일클론항체와 반응하는 최소분자구조. 2) 항원 분자 중 항체가 결합할 수 있는 모든 부위의 총칭. 특정 항체군을 결정하는 부위의 화학적 구조.

## 항원항체결합력 (Avidity)

항혈청 또는 항체의 복합적인 반응 강도. 실제적으로 특정 물리-화학 반응 조건에서 항혈청 내 모든 항체 결합 부위의 순 친화력을 지칭. 항원항체결합력은 항혈청 내 모든 항체의 항체결합부위와 가용한 마크로분자의 항원결정기와의 친화력 함수. 때때로 항원항체결합력은 유효 친화 상수로 표현될 수 있다.

## 항체 (Antibody)

항혈청의 기능적 요소, Y 모양인 단백질 분자의 개체로 구성된, 특이 항원의 결정자를 가지고 반응할 수 있는 각각의 구성들. 면역원 노출에 반응하여 B 림프구에서 생산되는 특이 면역글로불린으로 면역원과 결합할 수 있다.

## 항혈청 (Antiserum)

알고자 하는 한 가지 혹은 그 이상의 항원에 대한 항체를 포함하는 동물 또는 인간으로부터 생성된 혈청

## 혈청전환 (Seroconversion)

의문되는 감염원에 대한 환자 혈청 내 항체 검사가 음성에서 양성으로의 전환 효능, 역가, 잠재력 (Potency)

면역검사에서 1)정의된 방법에서 주어진 항체 농도와 기질 항원에 대한 결합성을 나타내는 항체의 특성. 2)정의된 방법에서 항원 농도를 나타내는 항원 용액의 특성

## 형광 (Fluorescence)

원자, 분자 혹은 이온에 의한 방사선(광양자) 흡수의 결과로서 방출되는 짧은 전자기적 방사선. 안내: 일반적으로 형광 방사선은 흡수된 방사선보다 긴 파장을 가진다.

## 효소접합체 (Enzyme conjugate)

항원 혹은 항체가 공유결합에 의하여 효소와의 복합체를 형성하는, 면역측정법에서 사용되는 시약의 하나

### **효율성 (Efficiency)**

면역측정법에서 양성이든 음성이든 참 결과의 백분율(I/LA23-A).  
분석법으로 측정된 참 결과의 백분율로 정의되는 통계지표 (I/LA20-A)  
시스템 또는 구성요소가 자원을 최소한으로 사용해서 그것의 명시된 기능을 수행하는 정도 (AUTO088)

### **흡수 (Absorption)**

다른 용해성 반응물질(예 : 항체 또는 항원)의 첨가를 통해 용액으로부터 항원 또는 항체를 제거하거나 중화하는 것, 물질이 흡수제에 의해 대량으로 화학적으로 또는 물리적으로 흡수되고 내부의 구멍 또는 틈새에 수용되는 과정

### **흡착 (Adsorption)**

이온, 반 데르 발스, 그리고 표면 활성적 힘을 포함한 여러 약한 인력의 결과 기체 또는 액체분자, 원자, 그리고 이온화 물질이 다른 물질의 표면에 붙는 것

### **회복, 회수 (Recovery)**

검체에 동일 물질의 알고 있는 양을 첨가한 후 분석물질 농도의 증가를 확인. 안내 : 분석물질이 첨가되지 않은 혈청 검체와 첨가된 혈청 검체로 분석 물질의 증가가 첨가된 양과 동등한 지를 분석한다. 첨가된 물질의 양을 확인하는 정확도는 회수 실험에 필수적이며 100% 회수가 이상적이다. 회수 실험의 다른 형태는 희석-회수 분석이다.

### **확진 검사 (Confirmation test)**

: 선별검사와는 다른, 특이도가 더 높은 생리화학적 방법에 기반하여 양성 선별검사 결과를 확인하는데 사용되는 검사. 일반적으로 확진검사는 정량검사이다. 안내 : 확진검사는 최종적으로 검체가 양성 또는 음성으로 보고될지 결정한다. 법의학적 확진검사에는 일반적으로 가스크로마토그래피/질량분석기(GC/MS)가 사용된다. 민감도가 높거나 특이도가 높은, 제2의 검사법으로 물질의 존재 여부를 확인하는 검사

#### 첨부 4. 참고문헌

1. Specifications for Immunological Testing for Infectious Diseases; Approved Guideline-Second Edition. Replaces I/LA18-A, Vol.14 No.18. CLINCAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUYTE
2. Guidance for Industry and FDA Staff/ Class II Special Controls Guidance Document: Hepatitis A Virus Serological Assays. Document issued on February 9, 2006. CDRH
3. Commission Decision of 3 February 2009 amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for in vitro-diagnostic medical devices. Official Journal of European Union
4. Premarket Approval Applications for In Vitro Diagnostic Devices Pertaining to Hepatitis C Viruses (HCV): Assays Intended for Diagnosis, Prognosis, or Monitoring of HCV Infection, Hepatitis C, or OTHER hcv-ASSOCIATED Disease; Draft Guidance for Industry and FDA. CDRH
5. Hepatitis B Surface Antigen Assays: Operational Characteristics PHASE I) REPORT 2. World Health Organization
6. Operational Characteristics of Commercially Available Assays to Determine Antibodies to HIV-1 and/or HIV-2 in Human Sera Report 11. WHO/BTS/99.1 UNAIDS/99.5
7. Draft of "Points to Consider in the manufacture and Clinical Evaluation of In Vitro Tests to Detect Antibodies to the Human Immunodeficiency Virus, Type1; FDA document, Aug 08 1989
8. Stability testing of in vitro diagnostic reagents (BS EN 13640:2002)

II

(Acts adopted under the EC Treaty/Euratom Treaty whose publication is not obligatory)

DECISIONS

COMMISSION

COMMISSION DECISION

of 3 February 2009

amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for *in vitro*-diagnostic medical devices

(notified under document number Q(2009) 565)

(Text with EEA relevance)

(2009/108/EC)

THE COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES,

Having regard to the Treaty establishing the European Community,

Having regard to Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro*-diagnostic medical devices <sup>(1)</sup>, and in particular the second subparagraph of Article 5(3) thereof,

Whereas:

(1) The common technical specifications for *in vitro*-diagnostic medical devices are laid down in Commission Decision 2002/364/EC <sup>(2)</sup>.

(2) In the interest of public health and in order to reflect technical progress including the evolution in the performance and analytical sensitivity of devices, it is appropriate to revise the common technical specifications laid down in Decision 2002/364/EC.

(3) The definition of rapid test should be refined in order for it to be more precise. For the sake of clarity further definitions should be included.

(4) To bring the common technical specifications in line with current scientific and technical practices it is necessary to update a number of scientific and technical references.

(5) The requirements for HIV screening assays should be clarified. In order to ensure that the performance criteria appropriate to today's technology is reflected in the common technical specifications it is necessary to add requirements for HIV antibody/antigen combined tests and further specification of the sample requirements for certain assays.

(6) The Annex to Decision 2002/364/EC should therefore be amended accordingly and, for the purpose of clarity, be replaced.

(7) Manufacturers whose devices are already on the market should be given a transition period in order to adapt to the new common technical specifications. On the other hand, in the interest of public health, manufacturers who so wish should be able to apply the new common technical specifications before the expiry of the transition period.

(8) The measures provided for in this Decision are in accordance with the opinion of the committee set up by Article 6(2) of Council Directive 90/385/EEC <sup>(3)</sup>.

<sup>(1)</sup> OJ L 331, 7.12.1998, p. 1.

<sup>(2)</sup> OJ L 131, 16.5.2002, p. 17.

<sup>(3)</sup> OJ L 189, 20.7.1990, p. 17.

HAS ADOPTED THIS DECISION:

*Article 1*

The Annex to Decision 2002/364/EC is replaced by the text in the Annex to this Decision.

*Article 2*

This Decision shall apply from 1 December 2010 for those devices first placed on the market prior to 1 December 2009.

It shall apply from 1 December 2009 for all other devices.

However, Member States shall allow manufacturers to apply the requirements set out in the Annex before the dates set out in the first and second paragraph.

*Article 3*

This Decision is addressed to the Member States.

Done at Brussels, 3 February 2009.

*For the Commission*  
Günter VERHUGEN  
Vice-President

## ANNEX

## ANNEX

COMMON TECHNICAL SPECIFICATIONS (CTS) FOR *IN VITRO* DIAGNOSTIC MEDICAL DEVICES

## 1. SCOPE

The common technical specifications set out in this Annex shall apply for the purposes of Annex II List A to Directive 98/79/EC.

## 2. DEFINITIONS AND TERMS

**(Diagnostic) sensitivity**

The probability that the device gives a positive result in the presence of the target marker.

**True positive**

A specimen known to be positive for the target marker and correctly classified by the device.

**False negative**

A specimen known to be positive for the target marker and misclassified by the device.

**(Diagnostic) specificity**

The probability that the device gives a negative result in the absence of the target marker.

**False positive**

A specimen known to be negative for the target marker and misclassified by the device.

**True negative**

A specimen known to be negative for the target marker and correctly classified by the device.

**Analytical sensitivity**

Analytical sensitivity may be expressed as the limit of detection, i.e. the smallest amount of the target marker that can be precisely detected.

**Analytical specificity**

Analytical specificity means the ability of the method to determine solely the target marker.

**Nucleic acid amplification techniques (NAT)**

The term "NAT" is used for tests for the detection and/or quantification of nucleic acids by either amplification of a target sequence, by amplification of a signal or by hybridisation.

**Rapid test**

"Rapid test" means qualitative or semi-quantitative *in vitro*-diagnostic medical devices, used singly or in a small series, which involve non-automated procedures and have been designed to give a fast result.

**Robustness**

The robustness of an analytical procedure means the capacity of an analytical procedure to remain unaffected by small but deliberate variations in method parameters and provides an indication of its reliability during normal usage.

**Whole system failure rate**

The whole system failure rate means the frequency of failures when the entire process is performed as prescribed by the manufacturer.

**Confirmation assay**

Confirmation assay means an assay used for the confirmation of a reactive result from a screening assay.

**Virus typing assay**

Virus typing assay means an assay used for typing with already known positive samples, not used for primary diagnosis of infection or for screening.

**Seroconversion HIV samples**

Seroconversion HIV samples mean:

- p24 antigen and/or HIV RNA positive, and
- recognised by all of the antibody screening tests, and
- positive or indeterminate confirmatory assays,

**Early seroconversion HIV samples**

Early seroconversion HIV samples mean:

- p24 antigen and/or HIV RNA positive, and
- not recognised by all of the antibody screening tests, and
- indeterminate or negative confirmatory assays.

**3. COMMON TECHNICAL SPECIFICATIONS (CTS) FOR PRODUCTS REFERRED TO IN ANNEX II, LIST A OF DIRECTIVE 98/79/EC****3.1. CTS for performance evaluation of reagents and reagent products for the detection, confirmation and quantification in human specimens of markers of HIV infection (HIV 1 and 2), HTLV I and II, and hepatitis B, C, D****General Principles**

- 3.1.1. Devices which detect virus infections placed on the market for use as either screening or diagnostic tests, shall meet the requirements for sensitivity and specificity set out in Table 1. See also principle 3.1.11 for screening assays.
- 3.1.2. Devices intended by the manufacturer for testing body fluids other than serum or plasma, e.g. urine, saliva, etc. shall meet the same CTS requirements for sensitivity and specificity as serum or plasma tests. The performance evaluation shall test samples from the same individuals in both the tests to be approved and in a respective serum or plasma assay.
- 3.1.3. Devices intended by the manufacturer for self-test, i.e. home use shall meet the same CTS requirements for sensitivity and specificity as respective devices for professional use. Relevant parts of the performance evaluation shall be carried out (or repeated) by appropriate lay users to validate the operation of the device and the instructions for use.
- 3.1.4. All performance evaluations shall be carried out in direct comparison with an established state-of-the-art device. The device used for comparison shall be one bearing CE marking, if on the market at the time of the performance evaluation.
- 3.1.5. If discrepant test results are identified as part of an evaluation, these results shall be resolved as far as possible, for example:
  - by evaluation of the discrepant sample in further test systems,
  - by use of an alternative method or marker,
  - by a review of the clinical status and diagnosis of the patient, and
  - by the testing of follow-up-samples.
- 3.1.6. Performance evaluations shall be performed on a population equivalent to the European population.
- 3.1.7. Positive specimens used in the performance evaluation shall be selected to reflect different stages of the respective disease(s), different antibody patterns, different genotypes, different subtypes, mutants, etc.
- 3.1.8. Sensitivity with true positives and seroconversion samples shall be evaluated as follows:
  - 3.1.8.1. Diagnostic test sensitivity during seroconversion has to represent the state of the art. Whether further testing of the same or additional seroconversion panels is conducted by the notified body or by the manufacturer the results shall confirm the initial performance evaluation data (see Table 1). Seroconversion panels should start with a negative bleed(s) and should have narrow bleeding intervals.

- 3.1.8.2. For blood screening devices (with the exception of HBsAg and anti-HBc tests), all true positive samples shall be identified as positive by the device to be CE marked (Table 1). For HBsAg and anti-HBc tests the new device shall have an overall performance at least equivalent to that of the established device (see 3.1.4).
- 3.1.8.3. Regarding HIV tests:
- all seroconversion HIV samples shall be identified as positive, and
  - at least 40 early seroconversion HIV samples shall be tested. Results should conform to the state of the art.
- 3.1.9. Performance evaluation of screening assays shall include 25 positive (if available in the case of rare infections) "same day" fresh serum and/or plasma samples ( $\leq$  1 day after sampling).
- 3.1.10. Negative specimens used in a performance evaluation shall be defined so as to reflect the target population for which the test is intended, for example blood donors, hospitalised patients, pregnant women, etc.
- 3.1.11. For performance evaluations for screening assays (Table 1) blood donor populations shall be investigated from at least two blood donation centres and consist of consecutive blood donations, which have not been selected to exclude first-time donors.
- 3.1.12. Devices shall have a specificity of at least 99,5 % on blood donations, unless otherwise indicated in the accompanying tables. Specificity shall be calculated using the frequency of repeatedly reactive (i.e. false positive) results in blood donors negative for the target marker.
- 3.1.13. Devices shall be evaluated to establish the effect of potential interfering substances, as part of the performance evaluation. The potential interfering substances to be evaluated will depend to some extent on the composition of the reagent and configuration of the assay. Potential interfering substances shall be identified as part of the risk analysis required by the essential requirements for each new device but may include, for example:
- specimens representing "related" infections,
  - specimens from multipara, i.e. women who have had more than one pregnancy, or rheumatoid factor positive patients,
  - for recombinant antigens, human antibodies to components of the expression system, for example anti-E. coli, or anti-yeast,
- 3.1.14. For devices intended by the manufacturer to be used with serum and plasma the performance evaluation must demonstrate serum to plasma equivalency. This shall be demonstrated for at least 50 donations (25 positive and 25 negative).
- 3.1.15. For devices intended for use with plasma the performance evaluation shall verify the performance of the device using all anticoagulants which the manufacturer indicates for use with the device. This shall be demonstrated for at least 50 donations (25 positive and 25 negative).
- 3.1.16. As part of the required risk analysis the whole system failure rate leading to false-negative results shall be determined in repeat assays on low-positive specimens.
- 3.1.17. If a new *in vitro*-diagnostic medical device belonging to Annex II List A is not specifically covered by the common technical specification, the common technical specification for a related device should be taken into account. Related devices may be identified on different grounds, e.g. by the same or similar intended use or by similar risks.
- 3.2. Additional Requirements for HIV antibody/antigen combined tests**
- 3.2.1. HIV antibody/antigen combined tests intended for anti-HIV and p24 antigen detection which include claims for single p24 antigen detection shall follow Table 1 and Table 5, including criteria for analytical sensitivity for p24 antigen.
- 3.2.2. HIV antibody/antigen combined tests intended for anti-HIV and p24 detection which do not include claims for single p24 detection shall follow Table 1 and Table 5, excluding criteria for analytical sensitivity for p24.
- 3.3. Additional Requirements for Nucleic Acid Amplification Techniques (NAT)**
- The performance evaluation criteria for NAT assays can be found in Table 2.
- 3.3.1. For target sequence amplification assays, a functionality control for each test sample (internal control) shall reflect the state of the art. This control shall as far as possible be used throughout the whole process, i.e. extraction, amplification/hybridisation, detection.

- 3.3.2. The analytical sensitivity or detection limit for NAT assays shall be expressed by the 95 % positive cut-off value. This is the analyte concentration where 95 % of test runs give positive results following serial dilutions of an international reference material for example a WHO standard or calibrated reference material.
- 3.3.3. Genotype detection shall be demonstrated by appropriate primer or probe design validation and shall also be validated by testing characterised genotyped samples.
- 3.3.4. Results of quantitative NAT assays shall be traceable to international standards or calibrated reference materials, if available, and be expressed in international units utilised in the specific field of application.
- 3.3.5. NAT assays may be used to detect virus in antibody negative samples, i.e. pre-seroconversion samples. Viruses within immune-complexes may behave differently in comparison to free viruses, for example during a centrifugation step. It is therefore important that during robustness studies, antibody-negative (pre-seroconversion) samples are included.
- 3.3.6. For investigation of potential carry-over, at least five runs with alternating high-positive and negative specimens shall be performed during robustness studies. The high positive samples shall comprise of samples with naturally occurring high virus titres.
- 3.3.7. The whole system failure rate leading to false-negative results shall be determined by testing low-positive specimens. Low positive specimens shall contain a virus concentration equivalent to three times the 95 % positive cut-off virus concentration.
- 3.4. CTS for the manufacturer's release testing of reagents and reagent products for the detection, confirmation and quantification in human specimens of markers of HIV infection (HIV 1 and 2), HTLV I and II, and hepatitis B, C, D (Immunological assays only)
- 3.4.1. The manufacturer's release testing criteria shall ensure that every batch consistently identifies the relevant antigens, epitopes, and antibodies.
- 3.4.2. The manufacturer's batch release testing for screening assays shall include at least 100 specimens negative for the relevant analyte.
- 3.5. CTS for performance evaluation of reagents and reagent products for determining the following blood group antigens: ABO blood group system ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); Rh blood group system RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Kell blood group system KEL1 (K)
- Criteria for performance evaluation of reagents and reagent products for determining the blood groups antigens: ABO blood group system ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); Rh blood group system RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Kell blood group system KEL1 (K) can be found in Table 9.
- 3.5.1. All performance evaluations shall be carried out in direct comparison with an established state-of-the-art device. The device used for comparison shall be one bearing CE marking, if on the market at the time of the performance evaluation.
- 3.5.2. If discrepant test results are identified as part of an evaluation, these results shall be resolved as far as possible, for example:
- by evaluation of the discrepant sample in further test systems,
  - by use of an alternative method,
- 3.5.3. Performance evaluations shall be performed on a population equivalent to the European population.
- 3.5.4. Positive specimens used in the performance evaluation shall be selected to reflect variant and weak antigen expression.
- 3.5.5. Devices shall be evaluated to establish the effect of potential interfering substances, as part of the performance evaluation. The potential interfering substances to be evaluated will depend to some extent on the composition of the reagent and configuration of the assay. Potential interfering substances shall be identified as part of the risk analysis required by the essential requirements for each new device.
- 3.5.6. For devices intended for use with plasma the performance evaluation shall verify the performance of the device using all anticoagulants which the manufacturer indicates for use with the device. This shall be demonstrated for at least 50 donations.
- 3.6. CTS for the manufacturer's release testing of reagents and reagent products for determining the blood group antigens: ABO blood group system ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); Rh blood group system RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Kell blood group system KEL1 (K)
- 3.6.1. The manufacturer's release testing criteria shall ensure that every batch consistently identifies the relevant antigens, epitopes, and antibodies.
- 3.6.2. Requirements for manufacturer's batch release testing are outlined in Table 10.

Table 1  
 "Screening" assays: anti-HIV 1 and 2, anti-HTLV I and II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

	Anti-HIV-1/2	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostic sensitivity	400 HIV-1 100 HIV-2 including 40 non-B- subtypes, all available HIV/1 subtypes should be represented by at least 3 samples per subtype	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (positive samples) Including samples from different stages of infection and reflecting different antibody patterns. Genotype 1-4: > 20 samples per genotype (including non-a sub-types of genotype 4); 5: > 5 samples; 6: if available	400 Including subtype- consideration	400 Including evaluation of other HBV-markers
Seroconversion panels	20 panels 10 further panels (at Notified Body or manufacturer)	To be defined when available	20 panels 10 further panels (at Notified Body or manufacturer)	20 panels 10 further panels (at Notified Body or manufacturer)	To be defined when available
Analytical sensitivity	Standards			0,1 30 IU/ml (Second International Standard for HBsAg, subtype adw 2, genotype A, NIBSC code 00/588)	
Specificity	Unselected donors (including first-time donors)	5 000	5 000	5 000	5 000
	Hospitalised patients	200	200	200	200
	Potentially cross-reacting blood-specimens (RF+, related viruses, pregnant women, etc.)	100	100	100	100

Table 2  
NAT assays for HIV-1, HCV, HBV, HTLV I/II (qualitative and quantitative; not molecular typing)

	HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Acceptance criteria
	qualitative	quantitative	qualitative	quantitative As for HIV quantitative	qualitative	quantitative As for HBV quantitative	qualitative	quantitative As for HIV quantitative	
NAT  Sensitivity Detection limit Detection of analytical sensitivity (IU/ml; defined on WHO standards or calibrated reference materials)	According to EP validation guideline (1); several dilution series into borderline concentration; statistical analysis (e.g. Probit analysis) on the basis of at least 24 replicates; calculation of 95 % cut-off value	Detection limit: as for qualitative tests Quantification limit dilutions (half-log10 or less) of calibrated reference preparations, definition of lower, upper quarantification limit, precision, accuracy, "linear" measuring range, "dynamic range". Reproducibility at different concentration levels to be shown	According to EP validation guideline (1); several dilution series into borderline concentration; statistical analysis (e.g. Probit analysis) on the basis of at least 24 replicates; calculation of 95 % cut-off value	quantitative As for HIV quantitative	According to EP validation guideline (1); several dilution series into borderline concentration; statistical analysis (e.g. Probit analysis) on the basis of at least 24 replicates; calculation of 95 % cut-off value	quantitative As for HBV quantitative	According to EP validation guideline (1); several dilution series into borderline concentration; statistical analysis (e.g. Probit analysis) on the basis of at least 24 replicates; calculation of 95 % cut-off value	quantitative As for HIV quantitative	
Genotype/subtype detection/ quantification efficiency	At least 10 samples per subtype (as far as available)	Dilution series of all relevant genotypes/ subtypes, preferably of reference materials, as far as available	At least 10 samples per genotype (as far as available)		As far as calibrated reference materials are available		As far as calibrated genotype reference materials are available		

	HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Acceptance criteria
	qualitative	quantitative	qualitative	quantitative As for HIV quantitative	qualitative	quantitative As for HBV quantitative	qualitative	quantitative As for HIV quantitative	
NAT	Cell culture supernatants (could substitute for rare HIV-1 subtypes)	Transcripts or plasmids quantified by appropriate methods may be used.	According to EP validation guideline (*) as far as calibrated subtype reference materials are available; in vitro transcripts could be an option	According to EP validation guideline (*) as far as calibrated subtype reference materials are available; in vitro transcripts could be an option	According to EP validation guideline (*) as far as calibrated subtype reference materials are available; in vitro transcripts could be an option	According to EP validation guideline (*) as far as calibrated subtype reference materials are available; in vitro transcripts could be an option	According to EP validation guideline (*) as far as calibrated subtype reference materials are available; in vitro transcripts could be an option		
Diagnostic specificity negative samples	500 blood donors	100 blood donors	500 blood donors	500 blood donors	500 blood donors	500 individual blood donations			
Potential cross-reactive markers	By suitable assay design evidence (e.g. sequence comparison) and/or testing of at least 10 human retrovirus (e.g. HTLV)-positive samples	As for qualitative tests	By assays design and/or testing of at least 10 human flavivirus (e.g. HCV, YFV) positive samples	By assays design and/or testing of at least 10 other DNA-virus positive samples	By assays design and/or testing of at least 10 human retrovirus (e.g. HIV-) positive samples				
Robustness		As for qualitative tests							

NAT	HIV1		HCV		HBV		HTLV III		Acceptance criteria
	qualitative	quantitative	qualitative	quantitative As for HIV quantitative	qualitative	quantitative As for HBV quantitative	qualitative	quantitative As for HIV quantitative	
Cross-contamination	At least 5 runs using alternating high positive (known to occur naturally) and negative samples		At least 5 runs using alternating high positive (known to occur naturally) and negative samples		At least 5 runs using alternating high positive (known to occur naturally) and negative samples		At least 5 runs using alternating high positive (known to occur naturally) and negative samples		
Inhibition	Internal control preferably to go through the whole NAT procedure		Internal control preferably to go through the whole NAT procedure		Internal control preferably to go through the whole NAT procedure		Internal control preferably to go through the whole NAT procedure		
Whole system failure rate leading to false-neg results	At least 100 samples virus-spiked with 3 x the 95 % pos cut-off concentration		At least 100 samples virus-spiked with 3 x the 95 % pos cut-off concentration		At least 100 samples virus-spiked with 3 x the 95 % pos cut-off concentration		At least 100 samples virus-spiked with 3 x the 95 % pos cut-off concentration		99/100 assays positive

(1) European Pharmacopoeia guideline.

Note: Acceptance criteria for 'whole system failure rate leading to false-neg results' is 99/100 assays positive.

For quantitative NATs a study shall be performed on at least 100 positive specimens reflecting the routine conditions of uses (e.g. no pre-selection of specimens). Comparative results with another NAT test system shall be generated in parallel.

For qualitative NATs a study on diagnostic sensitivity shall be performed using at least 10 seroconversion panels. Comparative results with another NAT test system shall be generated in parallel.

Table 3  
Rapid tests: anti-HIV 1 and 2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HIV I and II

	Anti-HIV 1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	anti-HIV I/II	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	Same criteria as for screening assays	Same criteria as for screening assays	Same criteria as for screening assays	Same criteria as for screening assays	Same criteria as for screening assays
	Seroconversion panels	Same criteria as for screening assays	Same criteria as for screening assays	Same criteria as for screening assays	Same criteria as for screening assays	Same criteria as for screening assays
Diagnostic specificity	Negative specimens	1 000 blood donations 200 clinical specimens 200 samples from pregnant women 100 potentially interfering samples	1 000 blood donations 200 clinical specimens 200 samples from pregnant women 100 potentially interfering samples	1 000 blood donations 200 clinical specimens 100 potentially interfering samples	1 000 blood donations 200 clinical specimens 200 samples from pregnant women 100 potentially interfering samples	≥ 99 % anti-HBc ≥ 96 %

Table 4  
Confirmatory/supplementary assays for anti-HIV 1 and 2, anti-HTLV I and II, anti-HCV, HBsAg

	Anti-HIV Confirmatory Assay	Anti-HTLV Confirmatory Assay	HCV Supplementary Assay	HBsAg Confirmatory Assay	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	200 HIV-1 and 100 HIV-2 Including samples from different stages of infection and reflecting different antibody patterns	200 HTLV-I and 100 HTLV-II	3-00 HCV (positive samples) Including samples from different stages of infection and reflecting different antibody patterns. Genotypes 1 - 4: > 20 samples (including non-a sub-types of genotype 4); 5: > 5 samples; 6: if available	30-0 HBsAg Including samples from different stages of infection 20 "high pos" samples (> 26 IU/ml); 20 samples in the cut-off range	Correct identification as positive (or indeterminate), not negative
Analytical sensitivity	Seroconversion panels 15 seroconversion panels/low titre panels		15 seroconversion panels/low titre panels	15 seroconversion panels/low titre panels	
Diagnostic specificity	Negative specimens 200 blood donations 200 clinical samples including pregnant women 50 potentially interfering samples including samples with indeterminate results in other confirmatory assays	200 blood donation 200 clinical samples including pregnant women 50 potentially interfering samples including samples with indeterminate results in other confirmatory assays	200 blood donations 200 clinical samples including pregnant women 50 potentially interfering samples including samples with indeterminate results in other supplementary assays	10 false positives as available from the performance evaluation of the screening assay. (1) 50 potentially interfering samples	No false-positive results/ (1) no neutralisation

(1) Acceptance criteria no neutralisation for HBsAg confirmatory assay.

Table 5  
HIV 1 Antigen

	Positive specimens	HIV-1 Antigen Assay	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	50 HIV-1 Ag-positive	50 HIV-1 Ag-positive 50 cell culture supernatants including different HIV-1 subtypes and HIV-2	Correct identification (after neutralisation)
	Seroconversion panels		
Analytical sensitivity	Standards	HIV-1 p24 Antigen, 1st International Reference Reagent, NIBSC code: 90/636	$\leq 2$ IU/ml
Diagnostic specificity		200 blood donations	$\geq 99,5$ % after neutralisation
		200 clinical samples 50 potentially interfering samples	

Table 6

Serotyping and Genotyping Assay: HCV

	Positive specimens	HCV Serotyping and Genotyping Assay	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	200 positive samples	200 (positive samples) Including samples from different stages of infection and reflecting different antibody patterns. Genotypes 1 - 4; $\geq 20$ samples (including non-a sub-types of genotype 4); 5: $\geq 5$ samples; 6: if available	$\geq 95$ % agreement between serotyping and genotyping $\geq 95$ % agreement between genotyping and sequencing
	Negative specimens		
Diagnostic specificity	Negative specimens	100	

Table 7  
HBV Markers: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg

	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens 100 vaccinees 100 naturally infected persons	200 Including samples from different stages of infection (acute/chronic, etc.) The acceptance criteria should only be applied on samples from acute infection stage.	200 Including samples from different stages of infection (acute/chronic, etc.)	200 Including samples from different stages of infection (acute/chronic, etc.)	≥ 98 %
	Seroconversion panels	When available			
Analytical sensitivity	Standards	10 follow-ups or anti-HBs seroconversions WHO 1st International Reference Preparation 1977; NIBSC, United Kingdom		HBe – Referenzantigen 8.2; PEI Germany	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
	Negative specimens	500 Including clinical samples 50 potentially interfering samples	200 blood donations 200 clinical samples 50 potentially interfering samples	200 blood donations 200 clinical samples 50 potentially interfering samples	≥ 98 %
Diagnostic specificity					

Table 8  
HDV markers: anti-HDV, anti-HDV IgM, Delta Antigen

Diagnostic sensitivity	Anti-HDV		Anti-HDV IgM	Delta Antigen	Acceptance criteria
	Positive specimens	Number of tests per recommended method	Number of samples to be tested for a launch product	Number of samples to be tested for a new formulation, or use of well-characterised reagents	
Diagnostic specificity	Negative specimens				

Table 9  
Blood group antigens in the ABO, Rh and Kell blood group systems

Specificity	Number of tests per recommended method		Number of samples to be tested for a launch product		Number of samples to be tested for a new formulation, or use of well-characterised reagents	
	1	2	1	2	1	2
Anti-ABO1 (anti-A), anti-ABO2 (anti-B), anti-ABO3 (anti-A,B)	500	500	500	3 000	1 000	1 000
Anti-RH1 (anti-D)	500	500	500	3 000	1 000	1 000
Anti-RH2 (anti-C), anti-RH4 (anti-c), anti-RH3 (anti-E)	100	100	100	1 000	200	200
Anti-RH5 (anti-φ)	100	100	100	500	200	200
Anti-KEL1 (anti-K)	100	100	100	500	200	200

#### Acceptance criteria:

All of the above reagents shall show comparable test results with established reagents with acceptable performance with regard to claimed reactivity of the device. For established reagents, where the application or use has been changed or extended, further testing should be carried out in accordance with the requirements outlined in column 1 (above).

Performance evaluation of anti-D reagents shall include tests against a range of weak RH (D) and partial RH (D) samples, depending on the intended use of the product.

#### Qualifications:

Clinical samples: 10 % of the test population  
 Normal specimens: > 2 % of the test population  
 ABO samples: > 40 % A, B positives  
 "weak D's": > 2 % of RH (D) positives

Table 10

Batch release criteria for reagents and reagent products to determine blood group antigens in the ABO, Rh and Kell blood group systems

Specificity Testing Requirements on each reagent

1. Test reagents

Blood Group Reagents	Minimum number of control cells to be tested					
	Positive reactions				Negative reactions	
	A1	A2B	Ax		B	0
Anti-ABO1 (anti-A)	2	2	2 (*)		2	2
	B	A1B			A1	0
Anti-ABO2 (anti-B)	2	2			2	2
	A1	A2	Ax	B	0	
Anti-ABO3 (anti-A,B)	2	2	2	2	4	
	R1r	R2r	WeakD		r'r	r'r
Anti-RH1 (anti-D)	2	2	2 (*)		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r'r
Anti-RH2 (anti-C)	2	1	1		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1	
Anti-RH4 (anti-c)	1	2	1		3	
	R1R2	R2r	r'r		R1R1	r'r
Anti-RH 3 (anti-E)	2	1	1		1	1
	R1R2	R2r	r'r		R2R2	
Anti-RH5 (anti-e)	2	1	1		3	
	Kk				kk	
Anti-KEL1 (anti-K)	4				3	

(\*) Only by recommended techniques where reactivity against these antigens is claimed.

Note: Polyclonal reagents must be tested against a wider panel of cells to confirm specificity and exclude presence of unwanted contaminating antibodies.

Acceptance Criteria:

Each batch of reagent must exhibit unequivocal positive or negative results by all recommended techniques in accordance with the results obtained from the performance evaluation data.

2. Control Materials (red Cells)

The phenotype of red cells used in the control of blood typing reagents listed above should be confirmed using established device.

## 행정간행물 목록

### 1. 생물약품 국가표준품 카다로그 시리즈

행정간행물 제목	발행 연도	행정간행물 번호	발행과	홈페이지 게재 상태
생물약품 국가표준품 카다로그(2009)	2009	11-1470000-000547-10	생물진단의약품과	자료실/간행물, 지침/363
생물약품 국가표준품 카다로그(2008)	2008	11-1470000-000547-10	생물진단의약품과	자료실/간행물, 지침/288
생물약품 국가표준품 카다로그(2006)	2006	11-1470000-000547-10	생물진단제제팀	자료실/간행물, 지침/159
생물약품 국가표준품 카다로그(2004)	2004	11-1470000-000547-10	생물약품규격과	자료실/간행물, 지침/56
생물약품 국가표준품 카다로그(2003)	2003	11-1470000-000547-10	생물약품규격과	자료실/간행물, 지침/43
생물약품 국가표준품 카다로그(2002)	2002	11-1470000-000547-10	백신과 (舊 바이러스제제과)	자료실/간행물, 지침/22, 23

### 2. 생물약품평가가이드 시리즈

행정간행물 제목	발행 연도	행정간행물 번호	발행과	홈페이지 게재 상태
대유행 인플루엔자 백신의 허가심사 가이드	2010	11-1470000-002493-01	생물제제과	자료실/간행물, 지침/480

HIV, HBV, HCV, HTLV 관련 자동분석기용 체외진단용의약품(유 전자분석용) 심사평가가이드라인	2010	11-1470000-002494-14	생물제제과	자료실/간행물, 지침/479
생약한약제제효력시 험가이드라인-전신홍 반루푸스	2010	가이드라인 관리번호 1-018-2010-0000(0)	생약제제과	자료실/간행물, 지침/474
생약한약제제효력시 험가이드라인_아토피 피부염	2010	가이드라인 관리번호 1-019-2010-0000(0)	생약제제과	자료실/간행물, 지침/474
생약한약제제효력시 험가이드라인-알레르 기비염	2010	가이드라인 관리번호 1-018-2010-0000(0)	생약제제과	자료실/간행물, 지침/474
면역글로불린제제의 임상적 유효성 연구를 위한 가이드라인	2009	11-1470000-002427-14	생물제제과 생물의약품연구과	자료실/간행물, 지침/445
헤모필루스 인플루엔자 비형.단백접합백신의 기준 및 시험방법 작성 지침	2009	11-1470000-002425-01	생물제제과 생물의약품연구과	자료실/간행물, 지침/424
바이오칩 평가 선진 심사 사례	2009	11-1470000-002423-14	생물제제과 생물의약품연구과	자료실/간행물, 지침/417
적혈구 대체제의 안전성.유효성 평가 시 고려사항	2009	11-1470000-002407-01	생물제제과 생물의약품연구과	자료실/간행물, 지침/412

제조 및 품질관리요약서 작성 지침	2009	11-1470000-001906-01	생물제제과 국가검정센터	자료실/간행물, 지침/397
바이오 칩 평가 가이드 - HPV DNA 칩 기준 및 시험방법 작성 지침(개정) -	2009	11-1470000-001924-01	생물제제과 생물의약품연구과	자료실/간행물, 지침/396
당단백질의약품의 당구조 특성분석 및 규격설정에 관한 가이드라인	2009	11-1470000-001905-01	바이오생약심사부 의료제품연구부	자료실/간행물, 지침/395
생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인	2009	11-1470000-001904-01	바이오생약심사부 의료제품연구부	자료실/간행물, 지침/394
동등생물의약품 평가 가이드라인	2009	11-1470000-001903-01	바이오생약심사부 의료제품연구부	자료실/간행물, 지침/
임상시험용 생물학적제제등 품질평가 가이드라인(안)	2008	11-1470000-001739-14	세균백신과 바이러스백신과 혈액제제과 재조합의약품과 유전자치료제과 세포조기공학제제과	자료실/간행물, 지침/388
대유행 인플루엔자 백신의 품질 평가 가이드	2008	11-1470000-001754-14	바이러스백신과	자료실/간행물, 지침/374
보툴리눔 독소제제의 심사자료 작성 가이드라인(품질)	2008	11-1470000-001714-14	세균백신과	자료실/간행물, 지침/359
혈액형판정용 시약의 '기준 및 시험방법' 작성 가이드라인	2008	11-1470000-001744-01	생물진단의약품과	자료실/간행물, 지침/355

생물의약품 안정성시험 가이드라인	2008	11-1470000-001747-14	재조합의약품과	자료실/간행물, 지침/353
정맥주사용 B형 간염 사람면역글로불린제 제의 안전성.유효성 평가 가이드라인	2008	11-1470000-001752-14	혈액제제과	자료실/간행물, 지침/342
혈장분획제제 제조과정 중 감염성 프리온 단백질 제거 조사연구 가이드라인	2008	11-1470000-001753-14	혈액제제과	자료실/간행물, 지침/341
국가검정 대상 의약품 「제조 및 품질관리요약서」 작성 가이드라인	2008	11-1470000-001755-14	세균백신과 바이러스백신과 혈액제제과	자료실/간행물, 지침/339
생물의약품 비임상시험 가이드라인	2008	11-1470000-001713-14	세균백신과	자료실/간행물, 지침/329
HBsAg 진단제제의 기준 및 시험방법 작성 지침	2008	11-1470000-000143-01 (생물의약품평가가이드 33)	생물진단의약품과	자료실/간행물, 지침/289
생물의약품 국제공통기술문서 작성 가이드라인 해설-III. 품질	2007	11-1470000-001625-14 (생물의약품평가가이드 34)	재조합의약품과 바이러스백신과 혈액제제과 유전자치료제과 세포조직공학제제과	자료실/간행물, 지침/315
혈장수출업소 실태조사 지침	2007	11-1470000-001627-01 (생물의약품평가가이드 32)	생물의약품관리팀 혈액제제팀	자료실/간행물, 지침/234
HIV, HBV, HCV, HTLV 관련 체외진단용의약품 안전성.유효성 심사평가 지침서	2007	11-1470000-001622-01 (생물의약품평가가이드 31)	생물진단제제팀	자료실/간행물, 지침/252

대유행 인플루엔자 백신의 임상시험 평가 가이드(안)	2007	11-1470000-001621-01 (생물의약품평가가이드 30)	바이러스백신팀	자료실/간행물, 지침/228
바이러스백신 자가품질관리요약서( I)	2007	11-1470000-001620-01 (생물의약품평가가이드 29)	바이러스백신팀	자료실/간행물, 지침/227
불활화 인플루엔자백신 평가 지침	2007	11-1470000-001587-01 (생물의약품평가가이드 28)	바이러스백신팀	자료실/간행물, 지침/226
당단백질의약품의 당구조 분석 시험법 길라잡이	2007	11-1470000-001589-01 (생물의약품평가가이드 27)	재조합의약품팀	자료실/간행물, 지침/280
류마티스관절염 치료제 임상평가지침	2007	11-1470000-001432-01 (생물의약품평가가이드 26)	재조합의약품팀	자료실/간행물, 지침/190
분획용 혈장 마스터 파일 가이드라인	2007	11-1470000-001560-01 (생물의약품평가가이드 25)	생물의약품관리팀 혈액제제팀	자료실/간행물, 지침/210
인플루엔자백신의 자가 기준 및 시험방법 작성 지침(개정판)	2007	11-1470000-001468-01 (생물의약품평가가이드 24)	바이러스백신팀	자료실/간행물, 지침/197
HIV 항체 진단제제의 '기준 및 시험방법' 작성 지침	2007	11-1470000-001462-01 (생물의약품평가가이드 23)	생물진단제제팀	자료실/간행물, 지침/196
세균백신 자가 기준 및 시험방법 작성 지침서	2007	11-1470000-001428-01 (생물의약품평가가이드 22)	세균백신팀	자료실/간행물, 지침/177
바이오 칩 평가 가이드 -HPV DNA 칩 기준 및 시험방법 작성 지침-	2006	11-1470000-001165-01 (생물의약품평가가이드 21)	생물진단제제팀	자료실/간행물, 지침/154

혈장분획제제 등 바이러스 검증 평가 가이드	2006	11-1470000-001176-01 (생물의약품평가가이드 20)	혈액제제팀	자료실/간행물, 지침/170
유전자재조합의약품 생산용 세포의 발현구조체 분석 및 안정성 평가가이드	2006	11-1470000-001116-01 (생물의약품평가가이드 19)	재조합의약품팀	자료실/간행물, 지침/229
유전자재조합의약품 및 단클론항체의약품의 제조 및 품질관리 자료에 관한 평가가이드	2006	11-1470000-000902-01 (생물의약품평가가이드 18)	재조합의약품팀 생물의약품관리팀	자료실/간행물, 지침/139
이종이식제제의 전임상 및 임상시험에 대한 가이드	2006	11-1470000-001088-01 (생물의약품평가가이드 17)	세포조직공학제제팀 재조합의약품팀 생물의약품안전팀 생물의약품관리팀 국립독성연구원 생명공학지원팀	자료실/간행물, 지침/130
이종이식제제의 품질관리 및 이식 후 감염관리에 대한 가이드	2006	11-1470000-001086-01 (생물의약품평가가이드 16)	세포조직공학제제팀 재조합의약품팀 생물의약품안전팀 생물의약품관리팀 국립독성연구원 생명공학지원팀	자료실/간행물, 지침/130
이종이식제제의 범위 및 원료동물에 대한 가이드	2006	11-1470000-001087-01 (생물의약품평가가이드 15)	세포조직공학제제팀 재조합의약품팀 생물의약품안전팀 생물의약품관리팀 국립독성연구원 생명공학지원팀	자료실/간행물, 지침/130
암치료를 위한	2005	11-1470000-000888-01 (생물의약품평가가이드 14)	재조합의약품팀	자료실/간행물,

수지상 세포치료제 평가 시 고려사항			(舊) 생명공학의약품과 세포조직공학제제팀	지침/116
바이오칩 평가가이드 -DNA 칩의 기준 및 시험방법 작성지침-	2005	11-1470000-000896-01 (생물의약품평가가이드 13)	재조합의약품팀 생물진단체제팀 (舊) 생물의약품규격과	자료실/간행물, 지침/110
유전자치료제의 복제가능 바이러스 시험법에 관한 가이드	2005	11-1470000-000877-01 (생물의약품평가가이드 12)	재조합의약품팀 (舊) 생명공학의약품과 유전자치료제팀	자료실/간행물, 지침/118
임상시험용 유전자치료제의 특성분석, 제조 및 품질관리 평가가이드	2005	11-1470000-000876-01 (생물의약품평가가이드 11)	생명공학의약품과	자료실/간행물, 지침/107
두창백신의 안전성·유효성 평가지 고려사항	2005	11-1470000-000872-01 (생물의약품평가가이드 10)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/105
단클론항체의약품의 평가가이드	2005	11-1470000-000851-01 (생물의약품평가가이드 9)	생명공학의약품과 생물의약품평가과 국립독성연구원 생화학약리과	자료실/간행물, 지침/74
TNF 길항제 사용시 잠복결핵 치료지침	2005	11-1470000-000686-01 (생물의약품평가가이드 8)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/65
DNA 백신의 평가지침서	2004	11-1470000-000669-01 (생물의약품평가가이드 7)	생명공학의약품과 생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/60
생명공학의약품/ 생물학적제제의 규격설정에 관한 가이드	2004	11-1470000-000538-01 (생물의약품평가가이드 6)	생명공학의약품과	자료실/간행물, 지침/59
핵산증폭검사법 검증 가이드라인	2003	11-1470000-000277-01 (생물의약품평가가이드 5)	혈액제제과	자료실/간행물, 지침/44

혈장분획제제 품질평가 가이드	2002	11-1470000-000154-01 (생물의약품평가가이드 4)	혈액제제과	자료실/간행물, 지침/27
세포주로부터 개발한 생물공학제제의 바이러스안전성 평가 가이드	2002	11-1470000-000144-01 (생물의약품평가가이드 3)	백신과 (舊 바이러스제제과)	자료실/간행물, 지침/19
생물의약품의 생산에 사용되는 세포기질관리 가이드	2002	11-1470000-000140-14 (생물의약품평가가이드 2)	생명공학의약품과 (舊 생물공학과)	자료실/간행물, 지침/17
유전자치료제의 품질평가 가이드	2001	11-1470000-000074-14 (생물의약품평가가이드 1)	생명공학의약품과 (舊 생물공학과)	자료실/간행물, 지침/54

### 3. 생물의약품평가자료집 시리즈

행정간행물 제목	발행 연도	행정간행물 번호	발행과	홈페이지 게재 상태
생물의약품 허가 및 심사를 위한 질문/답변집	2009	11-1470000-001887-01	첨단제제과	자료실/간행물, 지침/384
약무행정(허가.심사) 용어해설집	2008	11-1470000-001867-01	생물의약품정책과	자료실/간행물, 지침/364
세포치료제에 적합한 마이코플라스마 부정시험법	2008	11-1470000-001717-14	세포조직공학제제과	자료실/간행물, 지침/347
세포치료제의 임상시험 사례분석	2007	11-1470000-001586-14 (생물의약품평가자료집 50)	세포조직공학제제팀	자료실/간행물, 지침/259
세포치료제의 비임상시험 사례분석	2007	11-1470000-001585-14 (생물의약품평가자료집 49)	세포조직공학제제팀	자료실/간행물, 지침/259
생명공학의약품 생산세포주 관리를 위한 시험방법	2007	11-1470000-000903-01 (생물의약품평가자료집 48)	재조합의약품팀	자료실/간행물, 지침/236
혈액제제의 자가	2007	11-1470000-001457-01 (생물의약품평가자료집 47)	혈액제제팀	자료실/간행물,

기준 및 시험방법 작성 지침				지침/195
혈관질환 등의 유전자치료제 비임상·임상시험 사례분석	2007	11-1470000-001441-10 (생물의약품평가자료집 46)	유전자치료제팀	자료실/간행물, 지침/233
항암 유전자치료제 비임상·임상시험 사례분석	2007	11-1470000-001440-10 (생물의약품평가자료집 45)	유전자치료제팀	자료실/간행물, 지침/209
백신 임상 평가 시 고려사항 2007	2007	11-1470000-001446-10 (생물의약품평가자료집 44)	세균백신팀	자료실/간행물, 지침/192
생바이러스 백신의 자가 기준 및 시험방법 작성 지침	2007	11-1470000-001345-01 (생물의약품평가자료집 43)	바이러스백신팀	자료실/간행물, 지침/172
불활화 바이러스 백신의 자가 기준 및 시험방법 작성 지침	2007	11-1470000-001346-01 (생물의약품평가자료집 42)	바이러스백신팀	자료실/간행물, 지침/173
백신의 임상 평가 시 고려사항	2006	11-1470000-001163-01 (생물의약품평가자료집 41)	바이러스백신팀 세균백신팀	자료실/간행물, 지침 150
DNA 백신의 평가 : WHO 및 미국 FDA 가이드라인	2006	11-1470000-001142-01 (생물의약품평가자료집 40)	유전자치료제팀	자료실/간행물, 지침/168
유전자치료 임상시험- 자연성 이상반응에 대비한 환자 관찰	2006	11-1470000-001141-01 (생물의약품평가자료집 39)	유전자치료제팀	자료실/간행물, 지침/157
유전자치료제의 안전성평가 2006	2006	11-1470000-001140-01 (생물의약품평가자료집 38)	유전자치료제팀	자료실/간행물, 지침/169
세포치료제의 안전성·유효성 및 품질 평가 2006	2006	11-1470000-001146-01 (생물의약품평가자료집 37)	세포조직공학제제팀	자료실/간행물, 지침/148

세포치료제 안전성.유효성 및 품질 평가서 고려사항 2006	2006	11-1470000-001145-01 (생물의약품평가자료집 36)	세포조직공학제제팀	자료실/간행물, 지침/147
세포조직공학제제 (세포치료제, 조직공학제제, 이종이식제제) 가이드라인	2006	11-1470000-001144-01 (생물의약품평가자료집 35)	세포조직공학제제팀 세균백신팀 바이러스백신팀 혈액제제팀 재조합의약품팀 유전자치료제팀	자료실/간행물, 지침/146
생물.생명공학의약품 의 독성평가 사례분석 2006	2006	11-1470000-001143-01 (생물의약품평가자료집 34)	세포조직공학제제팀	자료실/간행물, 지침/145
만성 피부 궤양 및 화상 치료제 개발을 위한 전임상 및 임상 관련 고려사항	2006	11-1470000-001228-01 (생물의약품평가자료집 33)	세포조직공학제제팀	자료실/간행물, 지침/144
미국 약전 세포치료제, 유전자치료제 및 조직공학제제의 보조물질 (ancillary product) 평가자료집	2006	11-1470000-001109-01 (생물의약품평가자료집 32)	세포조직공학제제팀 유전자치료제팀	자료실/간행물, 지침/143
미국 약전 세포치료제 및 유전자치료제	2006	11-1470000-001108-01 (생물의약품평가자료집 31)	세포조직공학제제팀 유전자치료제팀	자료실/간행물, 지침 142
백신의 안전성.유효성 평가 2006	2006	11-1470000-001125-01 (생물의약품평가자료집 30)	세균백신팀 바이러스백신팀	자료실/간행물, 지침/141
인플루엔자 백신 자가 기준 및 시험방법 작성 지침	2006	11-1470000-001114-01 (생물의약품평가자료집 29)	바이러스백신팀	자료실/간행물, 지침/138
생명공학의약품	2006	11-1470000-000895-01	재조합의약품팀	자료실/간행물,

허가를 위한 Q&A		(생물의약품평가자료집 28)	(舊 생명공학의약품과)	지침 127
생명공학의약품 길라잡이	2005	11-1470000-000893-01 (생물의약품평가자료집 27)	재조합의약품팀 (舊 생명공학의약품과)	자료실/간행물, 지침/109
KFDA Bio Handbook	2005	11-1470000-000873-01 (생물의약품평가자료집 26)	생명공학의약품과 생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/91
생명공학의약품의 안전성.유효성 평가 - 비교동등성 평가시 고려사항	2005	11-1470000-000871-01 (생물의약품평가자료집 25)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/103
유전자치료제의 안전성평가 2005	2005	11-1470000-000677-14 (생물의약품평가자료집 24)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/104
백신의 안전성.유효성 평가 2005	2005	11-1470000-000870-01 (생물의약품평가자료집 23)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/102
탄저백신의 안전성.유효성 평가 2005	2005	11-1470000-000867-01 (생물의약품평가자료집 22)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/99
인플루엔자백신의 안전성.유효성 평가 2005	2005	11-1470000-000866-01 (생물의약품평가자료집 21)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/98
항암 생물의약품의 안전성.유효성 평가	2005	11-1470000-000865-01 (생물의약품평가자료집 20)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/101
우수심사기준	2005	11-1470000-000684-01 (생물의약품평가자료집 19)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/100
사람 세포, 조직, 세포 및 조직유래제품: 미 FDA 시설등록 및 등재 규정	2005	11-1470000-000860-01 (생물의약품평가자료집 18)	생명공학의약품과	인체조직정보 방/자료게시판/ 4
사람 세포, 조직, 세포 및	2005	11-1470000-000859-01 (생물의약품평가자료집 17)	생명공학의약품과	인체조직정보 방/자료게시판/

조직유래제품 제조시설의 미 FDA 우수조직관리기준				5
세포치료제 및 유전자치료제 자료집	2004	11-1470000-000685-01 (생물의약품평가자료집 16)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/78
치료용 생명공학의약품등의 2상 및 3상 임상시험계획승인 신청시 고려사항	2004	11-1470000-000684-01 (생물의약품평가자료집 15)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/84
생명공학의약품등의 1상 임상시험계획 승인 신청시 고려사항	2004	11-1470000-000683-01 (생물의약품평가자료집 14)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/83
생물의약품등의 효능입증을 위한 고려사항	2004	11-1470000-000682-01 (생물의약품평가자료집 13)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/82
임상시험의 전반적인 고려사항	2004	11-1470000-000681-01 (생물의약품평가자료집 12)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/79
생물의약품의 독성평가 사례분석	2004	11-1470000-000680-01 (생물의약품평가자료집 11)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/77
혈액제제의 안전성.유효성 평가 2004	2004	11-1470000-000679-14 (생물의약품평가자료집 10)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/76
세포치료제의 안전성.유효성 평가지 고려사항 2004	2004	11-1470000-000678-14 (생물의약품평가자료집 9)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/75
유전자치료제의 안전성평가 2004	2004	11-1470000-000677-14 (생물의약품평가자료집 8)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/72
생명공학의약품의 안전성평가(4)	2004	11-1470000-000676-14 (생물의약품평가자료집 7)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/71

생명공학의약품의 안전성평가(3)	2004	11-1470000-000676-14 (생물의약품평가자료집 6)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/70
생명공학의약품의 안전성평가(2)	2004	11-1470000-000676-14 (생물의약품평가자료집 5)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/69
생명공학의약품의 안전성평가(1)	2004	11-1470000-000676-14 (생물의약품평가자료집 4)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/68
백신의 안전성평가 2004	2004	11-1470000-000675-14 (생물의약품평가자료집 3)	생물의약품평가과	자료실/간행물, 지침/67
HBsAg 진단제제의 '기준 및 시험방법' 작성 지침	2004	11-1470000-000143-01 (생물의약품평가자료집 2)	백신과	자료실/간행물, 지침/48
세포치료제.조직공학 제품 개발동향 및 안전관리	2003	11-1470000-000275-01 (생물의약품평가자료집 1)	생명공학의약품과 (舊 생물공학과)	-

## HIV, HBV, HCV, HTLV 관련 자동분석기용 면역학적 체외진단용의약품 평가 가이드라인

---

발 행 일 : 2010년 7월

편 집 위 원 장 : 식품의약품안전청 바이오생약국장 이정석

편 집 위 원 : 장승엽, 강석연, 김준규, 오호정, 민경일, 민혜경,  
남경탁, 김영림, 이석배, 오상연, 조영래, 양미숙, 이시원, 정기숙,  
서두원, 김지혜, 이태형

발 행 부 서 : 식품의약품안전청 바이오생약심사부 생물제제과

---

연 락 처 : 식품의약품안전청 바이오생약심사부 생물제제과

전 화 번 호 : 02) 380-1744~6

팩 스 번 호 : 02) 382-6381