

민원인 안내서 등록번호

안내서-1503-01



**자궁경부암 선별용
HPV(사람유두종바이러스) 유전자
검사시약의 동등성 평가 가이드라인
[민원인 안내서]**

2026. 4. 30.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의료기기심사부 체외진단기기과



공공누리

공공저작물 자유이용허락

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

자궁경부암 선별용 HPV(사람유두종바이러스) 유전자 검사시약의 동등성 평가 가이드라인(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

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

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2026년 4월 30일

담당자

홍 지 영

확 인(부서장)

정 호 상

본 민원인 안내서(해설서)는 자궁경부암 선별용 HPV 유전자 검사를 위해 개발되는 제품을 위한 성능(동등성) 평가 시 과학적 고려 사항을 안내하는 내용의 식약처 입장이 기재되었습니다.

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

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

※ 본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 체외진단기기과로 문의하시기 바랍니다.

- 전화 : 043-719-4651 ~ 4670
- 팩스 : 043-719-4650

제·개정 이력

자궁경부암 선별용 HPV(사람유두종바이러스) 유전자 검사시약의 동등성 평가 가이드라인(민원인 안내서)

제·개정번호	승인일자	주요 내용
제정 (안내서-1503-01)	2026.04.30.	「자궁경부암 선별용 HPV(사람유두종바이러스) 유전자 검사시약의 동등성 평가 가이드라인」 제정

목 차

I . 개요	1
1. 서론(Introduction)	1
2. 적용범위(Scope)	3
II . 용어 설명	4
III . 일반적 원칙	6
IV . 동등성 평가 시 고려사항	8
1. 분석적 성능시험에 관한 자료	8
1.1 분석적 민감도	8
1.2 정밀도	10
1.3 분석적 특이도	12
1.4 캐리오버 및 교차오염(자동화 장비 사용 시)	15
1.5 검체 보관 및 운반 조건	16
1.6 시약 안정성	16
2. 임상적 성능시험에 관한 자료	17
2.1 국내 자궁경부암 선별검사용 HPV 유전자 검사시약	17
2.2 연구 설계	18
2.3 불일치 검증	26
2.4 성능 결과	26
3. 기타 편향의 최소화	27
참고문헌(References)	28

1. 서론

현재까지 국내 허가받은 자궁경부암 선별용 목적의 HPV 유전자 검사제품은 국내 여성을 대상으로 수행된 연구는 부재하며 국외(미국)에서 개발되어 미국 규제 당국에서 제시한 가이드라인 「FDA Guidance, Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Human Papillomaviruses(2017)」 [ref. 13]에 따라 대규모 전향적 연구를 수행하여 임상적 성능을 입증한 제품은 유일하다(1개社 2개 제품). FDA Guidance에서는 크게 3가지의 사용목적(ASC-US Triage¹⁾, Adjunct²⁾, Primary screening³⁾)하고 각 사용목적에 적합한 대상자를 수집하여 전향적·종단적 대규모 임상적 성능 연구를 수행하는 것을 권고한다.

본 가이드라인은 국내 자궁경부암 선별검사를 위한 사람유두종바이러스(HPV) 검사 진료 권고안⁴⁾을 고려하여 일반 세포검사[세포검사(Pap smear) 또는 액상세포검사(Liquid-Based Cytology, LBC)]가 필요한 여성 전체 집단(25세 이상)을 대상으로 세포검사와 HPV 유전자 검사를 병행하여 시행하는 공동검사(co-testing)에 적용한다.

공동검사(co-testing)는 세포검사와 HPV 유전자 검사 결과를 병행하여 자궁경부암 선별검사의 정확도를 향상시키는 것을 목적으로 하며, 본 가이드라인은 이러한 공동검사(공동검사)에서 수행되는 HPV 유전자 검사시약의 성능(동등성)을 평가하기 위한 기준을 제시한다.

자궁경부암은 사람유두종바이러스(Human Papillomavirus, HPV)의 지속 감염으로 발생하는 대표적인 여성 생식기 암으로 조기 발견 시 치료 가능성이 매우 높은 질환이다.

- 1) 비정형 상피세포가 관찰되었지만 원인이 불확실한 경우로 해당 세포 이상이 자궁경부암의 전 단계일 가능성을 선별하는 목적으로 이를 HPV 검사를 통해 고위험 HPV 양성 또는 고위험 HPV 음성으로 결과를 분류하여 후속조치를 결정, 권고하는 검사목적으로 사용됨
- 2) 30세 이상 여성에서 1차로 세포 검사결과가 정상(음성)인 대상자(상피내 병변 또는 악성종양 음성)의 보조검사로 권고하는 검사목적으로 사용됨
- 3) 무증상인 정기검진 대상자를 대상으로 수행하는 자궁경부암(전암)을 선별하기 위한 검사목적으로 사용됨
- 4) 자궁경부암 선별검사를 위한 사람유두종바이러스(HPV) 검사 진료 권고안(제정, '26.3) : 대한부인종양학회에서 주관하고 대한병리학회 및 대한진단검사의학회의 전문 자문을 바탕으로 개발된 가이드라인으로 HPV 검사 대상 선정, 검사 주기 결정, 적절한 검사 방법의 선택 및 시행 절차, 결과 확인 및 정도 관리에 이르기까지 실질적이고 구체적인 진료 지침을 포함

국내에서는 1999년부터 국가암검진사업을 통해 20세 이상 여성(현행 기준: 20세 이상 모든 여성)을 대상으로 자궁경부 세포검사(Pap smear)를 이용한 선별검사가 정기적으로 시행되어 왔으며, 이러한 검진 프로그램은 자궁경부암의 발생률과 사망률을 유의하게 감소시키는 데 기여하였다.

최근에는 HPV 감염이 자궁경부암 발생의 주요 원인임이 확인됨에 따라, HPV 유전자 검사를 활용한 분자 기반 선별검사(molecular primary screening)가 국제적으로 확산되고 있다.

또한 세계보건기구(WHO) 및 주요국(미국, 유럽 등)에서는 HPV 유전자 검사 단독 또는 세포검사와 공동검사(co-testing)를 자궁경부암 조기 선별의 권장 방법으로 제시하고 있다.

이에 따라 우리나라에서도 HPV 유전자 검사의 과학적 근거와 임상적 유효성을 기반으로 국가암검진 체계의 개선 논의가 이루어지고 있다.

본 가이드라인은 자궁경부암 선별용 목적의 체외진단의료기기(HPV 유전자 검사시약 등)에 대해, 국내 자궁경부암 검사 진료 권고안 및 국가암검진 체계의 방향성을 반영하여 성능(동등성)평가의 과학적 타당성과 일관된 심사 기준을 제시하고자 한다.

이를 통해 제조자는 제품의 개발단계부터 규제 요건을 충분히 이해하고, 허가 신청 시 요구되는 시험 설계 및 자료를 체계적으로 준비할 수 있을 것이다.

나아가 본 가이드라인은 국내 허가를 위해 제출되는 성능(동등성)평가 자료의 신뢰성과 투명성을 제고하고, 심사 과정에서의 효율성 및 일관성을 확보함으로써, 자궁경부암 조기선별용 HPV 유전자 검사제품의 품질과 임상적 유효성을 높이는 데 기여할 것으로 기대된다.

2. 적용범위

본 가이드라인은 자궁경부암 조기 선별을 주된 사용목적으로 하는 체외진단의료기기 중 자궁경부 세포검사[세포검사(Pap smear) 또는 액상세포검사(Liquid-Based Cytology, LBC)]와 병행하여 시행되는 공동검사(co-testing)로서의 사람유두종바이러스(HPV) 유전자 검사시약에 적용한다.

본 가이드라인의 성능(동등성) 기준 권고사항은 HPV 유전자를 검출하여 감염 여부를 확인하거나 진단을 보조하기 위한 제품이 아니라, 자궁경부암 선별검사에서 자궁경부 세포검사와 함께 공동으로 수행되는 HPV 유전자 검사시약에 적용된다.

이러한 공동검사(co-testing) 방식의 HPV 유전자 검사는 단독 검사 결과만으로 자궁경부암 또는 전암 단계를 선별하는 데 사용되지 않으며, 자궁경부 세포검사 결과와의 종합적인 해석(알고리즘)을 통한 환자 분류에 사용될 수 있다.

본 가이드라인에서 제시하고 있지 않은 성능평가에 대한 일반적인 고려사항은 「고위험성 감염체 체외진단시약 성능평가 가이드라인」(민원인 안내서) 등을 참고한다.

II

용어 설명

체외진단의료기기 임상적 성능(Clinical Performance of an IVD medical device)
모집단 및 의도된 사용자에 따라 특정 임상적 상태/생리학적 상태와 상관관계가 있는
결과를 산출하는 체외진단의료기기의 성능

자궁경부 세포검사(Cervical Conventional Cytology, 이하 Pap smear라 함)

자궁경부에서 채취한 세포를 현미경으로 관찰하여 세포 이상 여부를 평가하는
전통적인 도말검사

자궁경부 액상세포검사(Cervical Liquid-Based Cytology, 이하 LBC라 함)

자궁경부에서 채취한 세포를 액체보존용액에 담아 혈액, 점액 등 불순물을 제거하고
현미경으로 관찰하여 세포 이상 여부를 평가하는 검사

고위험형 HPV (High-risk HPV, 이하 hrHPV라 함)

자궁경부암 발생과 관련성이 높은 HPV 유전자형을 말하며, 대표적으로 HPV 16형 및
18형을 포함한 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68형

자궁경부암 단독검사 (Primary HPV testing)

자궁경부에서 채취한 검체에서 고위험형 HPV DNA를 정성 검출하는 초기 선별용 단독 검사

자궁경부암 공동검사 (Co-testing)

자궁경부에서 채취한 검체를 이용하여 현미경으로 세포를 관찰하는 세포검사와
동시에 수행하여 고위험형 HPV DNA를 정성 검출하여 종합적인 해석(알고리즘)을
시행하는 선별용 검사

참조방법

진단하고자 하는 질병이나 특정 상태의 유무를 확인하는 의학적으로 확립된 방법(임상적
확진 표준이나 참조표준방법 등)

임상적 민감도

특정 질환을 가지고 있는 사람들 중 검사 결과가 양성으로 나오는 비율
(임상적 진양성을 임상적 진양성과 위음성의 합으로 나눈 비율)

임상적 특이도

특정 질환을 가지고 있지 않은 사람들 중 검사 결과가 음성으로 나오는 비율로 질병이나 어떤 상태를 가지지 않는 대상군에서 음성결과를 보고할 수 있는 능력
(임상적 진음성을 임상적 진음성과 위양성의 합으로 나눈 비율)

상대적 임상적 민감도

참조방법을 통해 양성으로 확인된 환자군에서 신청기기의 양성으로 나오는 결과와 동등 성능의 대조기기에서 양성으로 나오는 결과를 통계적 한계값을 통해 비교하여 대조기기와의 동등성을 검증하는 지표

상대적 임상적 특이도

참조방법을 통해 음성으로 확인된 환자군에서 신청기기의 음성으로 나오는 결과와 동등 성능의 대조기기에서 음성으로 나오는 결과를 통계적 한계값을 통해 비교하여 대조기기와의 동등성을 검증하는 지표

Ⅲ

일반적 원칙

국내 자궁경부암을 조기 발견하기 위한 선별 목적의 HPV 유전자 검사시약의 체외 진단의료기기 허가를 신청하고자 하는 제조자는 기기 정보에 대한 사항을 명확히 작성해서 관련 규정에 따라 제출하여야 한다. 제출하는 첨부 자료 등은 「체외 진단의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정(식품의약품안전처고시)」 제25조에 첨부자료 종류와 범위, 제27조에는 첨부자료 요건에 대한 사항이 기술되어 있다.

< 첨부 자료 종류 >

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

첨부 자료 중 제25조제1항제5조의 ‘사용목적’ 자료는 해당 제품의 검사대상, 검체 유형, 분석물질(검사항목), 질환명, 작용원리 및 결과판정방법(정성 또는 정량 등)을 확인 할 수 있는 자료를 근거로 제출할 수 있다.

국내 자궁경부암 선별검사를 위한 국내 HPV 검사 진료 권고안에 따라 자궁경부암의 선별용 HPV 유전자 검사시약에 대한 사용목적은 고위험 HPV 유전형 16형 및

18형은 반드시 유전형을 검출하고 각 유전형을 구별하여 결과가 보고되어야 하며 고위험 HPV 유전형 중 16형 및 18형을 제외한 12개 유전자형(31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68형)은 기타 고위험 유전자형으로 집단화(grouping)하여 결과를 보고하고, 유전형 구별은 특별히 요구되지 않는다.

사용목적 예시

여성의 자궁경부 세포 검체(검체 유형) 중에 존재하는 14종의 고위험(High-Risk(HR)) 사람유두종바이러스(human papillomavirus(HPV))의 DNA를 실시간 증합효소연쇄반응(Real Time-PCR)을 이용하여 HPV 16형과 HPV 18형 및 기타 고위험 유전형 12종(31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)을 정성적으로 검출하여 자궁경부암을 조기 발견하기 위한 환자 선별에 도움을 주는 체외진단의료기기

- 자궁경부 세포검사와 공동검사 용도로 사용해야 한다.

또한 유전자 검사시약에 사용되는 유전자 추출(핵산 전처리) 및 반응 장비에 따라 제품의 성능에 영향을 줄 수 있으므로, 신청기기 성능 입증에 사용되는 유전자 추출시약·장비 등을 구체적으로 명시하는 것이 필요하다.

분석적 및 임상적 성능에 대표 추출 시약 및 장비를 이용한 성능(동등성) 평가는 가능하나, 사용방법에 여러 종류의 추출 시약 또는 장비를 사용하고자 하는 경우에는 추출 시약 또는 장비별로 성능이 동등한지에 대한 자료가 추가로 제출되어야 한다.

1. 분석적 성능시험에 관한 자료

1.1 분석적 민감도

가. 최소검출한계(Limit of Detection, LoD)

제조자는 신청기기의 최소검출한계(LoD)를 결정할 때 검체 채취 시약(sample collection buffer)에서 HPV 유전체 DNA 또는 RNA 전사물의 연속희석(serial dilutions)을 이용할 것을 권고한다.

이때 기질(matrix)은 사용 검체 유형과 가장 유사한 기질을 선정하는 것이 타당하며 HPV 음성 세포주(또는 음성 임상 LBC 검체)를 사용할 것을 권고한다.

HPV 음성 세포주를 이용한 LoD와 인공 검체 기질의 LoD를 비교하여 동등성이 입증되는 경우에만 분석적 성능의 다른 평가 항목(예: 분석적 특이도 등)에 인공 검체 기질로 대체하여 평가가 가능하다.

HPV는 배양이 불가능하므로 유전체 DNA 전사물, RNA 전사물, 인공 검체 등을 이용하여 여러 타겟 유전자형에 대한 LoD를 평가할 수 있으나, 고위험성 유전형 16형 및 18형은 해당 HPV 유전형에 감염된 세포주를 양성물질로 사용하여 평가할 것을 권고한다.

해당 HPV에 감염된 세포주의 양성물질은 HeLa cell line(HPV 18) 및 SiHa cell line(HPV 16)을 사용하며, 음성물질은 HPV 미감염 자궁경부 세포주(또는 음성 임상 검체)의 사용을 권고한다.

또한 검체 채취 시약(배지)이 여러 가지일 경우에는 시약(배지)별로 시험하여 각각의 HPV 유전형에 대한 LoD를 평가하여야 한다.

검체 채취 시약이 액상세포검사(LBC)를 위한 검체로서 HPV 유전자 검사 전에 자궁경부 액상세포검사 검체의 원심분리 및 LBC 배지(상층액) 제거가 포함되는

전처리가 있는 경우에는 원심분리 단계 전후에 LoD가 동일 한지 여부를 평가하여 해당 전처리 과정이 검사 성능에 미치는 영향을 평가하여야 한다.

이 경우, 동일 검체에서 원심분리 전·후 조건에서 성능에 영향이 없음을 입증하기 위해 HPV 16형, HPV 18형이 포함된 모든 유전형의 일치율 비교(최소 20건 이상) 또는 LoD 동일성 여부를 평가하기 위한 LoD 근처 농도(예: $2 \times \text{LoD}$)에서의 검출률을 평가하는 것을 권고한다.

제조자는 공란한계(Limit of Blank, LoB)를 평가할 것을 권고하며, 환자 검체에서 LoB보다 높은 신호가 측정되면 바이러스가 검출되었음을 의미하며, 제조자는 95% 검출률(LoD)을 나타내는 바이러스 농도를 계산해야 한다.

최근에 개발되는 HPV 유전자 검사시약의 경우, 민감도가 매우 개선된 유전자 분석 장비 및 시약을 사용하고 있으므로, 이 경우 LoD는 다양한 희석 농도에서 히트 비율(hit rate: 검출된 바이러스의 백분율)을 이용하여 프로빗(Probit) 분석을 통해 산출하는 것을 권고한다.

LoD는 최소검출한계 농도에서 적어도 20번의 반복시험을 실시하여 확인되어야 하고 HPV 바이러스에 대한 95% 이상의 검출률이 입증되어야 한다.

LoD 실험은 각 표적 HPV 유전형, 세포주 또는 검체 종류에 따른 연속희석(serial dilutions)을 여러 단계 포함해야 하며, 평가방법은 2로트 이상의 제품으로 3~5일 동안 3~5개의 검체를 5개 농도로(프로빗 분석 시) 검사함으로써 LoD 실험에 적절한 농도 단계가 포함되도록 평가되어야 한다.

나. 판정기준치(Cut-Off Value)

자궁경부암 선별의 목적의 HPV 유전자 검사시약은 단순히 HPV 바이러스 검출만으로 자궁경부암 선별의 목적을 달성할 수 없다.

임상 검체에서 HPV 유전자 검사의 양성/음성 결과를 규정하는 임상적 판정기준치는 HPV 바이러스의 존재 여부를 분석적으로 판정하는 LoB보다 더 높을 수 있음에 유의해야 한다.

분석물질의 C95 농도는 이 검체에 대한 반복시험 결과가 약 95% 양성이 되는 임상적 판정기준치 바로 위의 분석물 농도로서 LoB가 임상적 판정기준치로 사용될 경우, 그 때는 C95가 LoD와 동일하게 설정할 수 있다.

임상적 판정기준치가 LoB보다 더 높은 경우에는 농도 C95가 LoD 농도와 다르게 설정 될 수 있으며, 임상 검체를 이용한 ROC 분석 등을 통해 임상적 결정치인 판정기준치를 설정할 것을 권고하고, 설정된 판정기준치를 확증 임상적 성능 시험을 통해 제품의 임상적 유효성을 입증해야 한다.

1.2 정밀도

가. 검사실 내 정밀도 / 반복정밀도 시험용 검체

정밀도 시험을 위해 HPV 유전형과 분석 농도가 잘 정의된 패널 멤버(panel member)를 제조(또는 구매)하여 평가하는 것이 필요하고, 이 때 제조자는 중간(moderate) 수준의 분석물질 농도를 나타내는 검체와 더불어 의학적 의사결정점 근처 농도의 검체를 사용하여 성능을 평가하여야 한다.

HPV는 배양이 불가능하므로 HPV에 감염된 인간 세포주(HPV 음성 세포주 포함)를 사용하여 임상 검체를 모방하면서 HPV 분석물질의 목표 농도를 갖는 패널 멤버를 제조할 수 있다.

LBC 검체에 세포주의 활용은 이질적인 세포현탁액의 채취 및 처리에 따른 변동성(variability) 문제를 해결할 수 있기 때문에 세포주를 활용하는 것은 중요하다.

제조자가 시험에 사용할 HPV 유전형의 감염 세포주를 사용하지 못할 경우에는 HPV DNA 플라스미드 또는 RNA 전사물로부터 유래된 패널 멤버를 사용할 수 있다.

다만, 세포주와 HPV DNA 플라스미드만으로는 임상 검체에 존재하는 변동성을 모두 반영할 수 없기 때문에 실제 임상 검체를 사용을 권고하며, 임상 검체는 충분한 양을 구성하고 원하는 수준의 바이러스 농도를 달성하기 위해 혼합이 가능하다.

제조자는 적절한 농도의 HPV 감염 세포 또는 HPV 핵산 검체에 추가하여 임상적 판정기준치에 근접한 4개 이상의 실제 임상 검체와 1개 이상의 HPV 음성 임상 검체를 시험 패널에 포함시키는 것을 권고한다.

제조자는 임상검체를 사용한 반복측정에서 양성 또는 음성으로 나타나는 검체 (예 : 양성으로 나타나는 비율이 5 ~ 95%)를 포함시킴으로서 의학적 의사결정점 (즉, 임상적 판정기준치)을 확인해야 한다.

그렇게 함으로써 최종사용자는 어떤 산출 신호 레벨이 정성적 평가 결과에 대해 변동성을 나타내는지를 알 수 있다.

세포주 또는 실제 임상 검체로부터 유래된 패널 멤버는 핵산 추출 단계 이전에 LBC 배지의 현탁액부터 시작하여 실제 LBC 검체로 처리되어야 한다.

나. 검사실 간 재현성

임상적 성능평가를 위해 다기관으로 수행하는 것이 권고되므로, 임상적 성능시험을 수행하고자 하는 기관 간 재현성 평가를 권고한다.

재현성 평가는 다음과 같은 요소가 고려되어야 한다.

- 서로 다른 임상적 성능시험 수행기관 포함(제조사 실험실 포함)
- 제조사가 제공한 표준시료(양성표준패널)를 배포하여 수행
- 5일 검사 프로토콜 사용: 검체 패널별로 최소한 하루에 2번 측정(검사 설계상 하루 여러번 측정이 배제되는 경우는 제외), 그리고 검사 차수(run)당 각 농도의 검체를 3번 반복 검사
- 전 자동화 분석기기를 이용하는 경우를 제외하고, 검사실별로 하루에 적어도 2명의 검사자가 검사 수행
- 검사실 내 정밀도 시험에 사용된 검체 패널을 사용(제조자의 재현성 시험에서 검사실 내 정밀도 시험을 통해 계산한 C5 및 C95 검체 포함). 제조자의 재현성 시험의 경우, 핵산 추출 단계부터 시작하여 각 검사 차수별로 세포주 패널 멤버와 임상 검체 패널 멤버를 처리(각 검사 차수에 대해 독립적으로 추출).
- 장비 간 부정확성은 제조자의 자체 정밀도 시험이 진행되는 동안이 아니라 스폰서의 재현성 시험의 일환으로 평가하는 수가 많기 때문에 각 검사실 별로 서로 다른 장비를 사용하여 검사를 수행(이 설계에서는 장비 간 정밀도가 검사실 정밀도와 혼동되므로 만약 검사실 간에 유의한 정밀도 차이가 관찰될 경우에는 스폰서의 책임 하에 또 다른 시험을 수행하여 부정확성이 검사실 때문인지 아니면 장비 때문인지 판단해야 함)

다. 정밀도 시험 결과 제시

정밀도 시험의 결과(기관 내 반복성, 기관 간 재현성)는 평균값 및 분산 성분(표준편차와 CV 백분율)을 제시할 것을 권장하며, 아울러 정밀도 시험에 사용된 검체별로 판정기준치 아래와 위 값의 백분율을 제시하여야 한다.

특히, 재현성 시험의 경우에는 평균값, 분산 성분 및 검사실별, 결합 데이터별 판정기준치 아래와 위 값의 백분율을 제시하여야 한다.

재현성 시험 설계 및 통계분석에 대한 자세한 사항은 Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI) 문서 EP05-A3: “정량적 측정절차의 정밀도 평가(Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures)” [Ref. 5] 및 「고위험성감염체 체외진단시약 성능평가 가이드라인(민원인안내서)」 [Ref. 6]를 참고한다.

1.3 분석적 특이도

가. 교차반응

교차반응 평가를 위해 생식기관에 서식하는 것으로 알려진 다른 생물체(성접촉으로 전달되는 인간 병원균 포함)와 신청기기가 교차반응을 나타낼 가능성을 고려하여 시험하여야 한다.

이때 제조자는 의학적으로 연관성이 있는 농도의 바이러스와 박테리아(일반적으로 바이러스는 10^5 pfu/ml 이상, 박테리아는 10^6 cfu/ml 이상)를 시험하는 것을 권고한다.

교차반응에 추천되는 대표적인 미생물 예시는 표 1에 제시한다.

유병률, 임상적 연관성 또는 둘 모두에 따른 특이적 종이 추천되지만, 제조자의 타당한 사유에 대한 근거에 따라 그 외 다른 종으로도 시험할 수 있다.

새로이 발견된 종의 경우, 생식관에 서식하는 것으로 알려진 미생물을 선택하고 교차반응이 일어날 것으로 의심되면(즉, 교차반응의 임상적 증거, 선택한 프로브/프라이머 염기서열의 상동성) 추가적인 평가를 수행하여야 한다.

생식기 암을 일으키는 100여 종의 HPV 유전형을 대상으로 여러 유전자형을 동시에 정성 검출하는 제품이므로, 교차반응은 가장 밀접한 관계 또는 임상적 유의성이 있는 비표적(non-targeted) HPV 유전형을 포함하여 반응 여부 확인을 위해 시험하여야 한다.

교차반응을 통해 임상적 유의성이 있는 비표적(non-targeted) HPV 유전형을 포함하여 시험을 수행하였다더라도 HPV 모든 유전자형에 대하여 시험할 수 없으므로 *in-silico* 방법 등으로 염기서열의 상동성을 분석하여 결과를 제시하는 것을 권고한다.

이 경우, 평가하는 시점을 기준으로 관련 웹사이트에 보고된 HPV 유전자형 서열 정보와 분석방법, 상세한 분석결과 등을 제시해야 한다.

HPV는 배양이 어려우므로 HPV 유전형은 표적 분석물질에 따라 전체 유전자 서열을 포함하는 체외 전사물(IVT RNA, DNA)로 시험할 수 있다.

표 1. 사람유두종바이러스(HPV) 제품 교차반응 물질 예시

종 류	비 고
<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>All non-targeted alpha-HPV genotypes.</i> <i>Alpha-HPV genotypes include the following: HPV 16, 18, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85</i>
<i>Streptococcus faecalis</i>	<i>HPV 6, 11</i>
<i>Streptococcus pyogens</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Any non-targeted genital-HPV genotypes that are likely to cross-react with your assay based on probe-homology analysis (such as blast search results)</i>
<i>Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli, Enterococcus spp., Clostridium spp., Peptostreptococcus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp. Proteus spp., Pseudomonas spp., Bacteroids spp., Bifidobacterium spp. Fusobacterium spp., Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum</i>	
<i>Adenovirus, Cytomegalovirus, Epstein Barr virus, Herpes simplex virus 1</i> <i>Herpes simplex virus 2</i>	
<i>Candida albicans, Trichomonas vaginalis</i>	

나. 간섭반응

제조자는 자궁경부 검체에서 나타나는 물질의 잠재적 억제 효과를 평가하기 위해 의학적으로 연관성이 있는 농도의 간섭물질 및 HPV 유전형(HPV 16형 및 HPV 18형)을 대표유형으로 선정하여 개별적인 간섭 시험을 수행할 것을 권고한다.

잠재적 간섭물질의 예로는 사람의 전혈, 백혈구, 피임약 및 여성청결제 등이 있으나 이에 한정되지는 않으며, 선정된 간섭물질의 유효성분과 브랜드명 및 시험 농도를 제조자의 라벨링에 표시해야 한다.

잠재적 간섭물질의 대표적인 예시는 표 2에 제시한다.

표 2. 간섭물질 예시

간섭물질	
사람의 전혈	살정제
백혈구	질윤활제
피임젤리	여성용 청결 스프레이
질세척액	질내 호르몬
항균크림	정액

임상적 판정기준치(예: C95) 근처에서 의학적 의사결정을 방해할 수 있는 잠재적 간섭물질의 적절한 농도를 사용하여 간섭 여부를 평가할 것을 권고한다.

각 간섭물질은 최고 농도(즉, “최악의 상황”)에 대해서도 평가해야 하며, 그 예시로 검체 채취 장치를 잠재적 간섭물질에 담근 후 그 채취 장치를 실험 검체의 한 분액에 담그고 나머지 분액은 간섭물질 없이 실험하여 대응 표본간의 신호를 비교할 수 있다.

이 접근법에서는 적정 재현물(적어도 4 ~ 7개의 재현물)이 있는 환자 검체와 동일한 방법으로 하나의 분석 차수에서 두 분액(잠재적 간섭물질이 있는 경우와 없는 경우) 모두 시험하고 측정된 간섭효과는 두 분액 간의 평균값의 차이를 통해 산출하여 동 간섭효과의 95% 양측 신뢰구간을 계산한다.

임상적으로 유의한 효과가 관찰되지 않았다면 더 이상의 시험은 수행하지 않아도 되며, 간접 실험에 대한 자세한 사항은 Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI) 문서 EP07-A2: “임상화학 검사에서의 간접 실험-승인 지침 (Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline)” [Ref. 7] 또는 「고위험성감염체 체외진단시약 성능평가 가이드라인(민원인안내서)」 [Ref. 6]를 참고한다.

다. 경쟁적 간섭반응

두 개 이상의 HPV 유전형을 검출하거나 고위험성 유전형 14종을 검사하는 유전자 검사시약의 경우, 제조자는 표적 유전형 간의 경쟁적 간섭반응을 평가해야 한다.

타겟별 유전형을 동시에 검출하는 제품의 경우 ‘경쟁적 간섭반응’을 평가해야 하며, 유전자형별 조합과 농도 조합을 통해 평가해야 한다.(시험은 5 반복 권장)

세계보건기구(WHO)의 “Sexually Transmitted Infection(STI) Nucleic Acid Test(NAT) 검증 가이드라인(Technical Specifications Series (TSS)-24) / 3.05.06 Analytical specificity/ 3.05.06d Competitive interference” 를 참고한다.[Ref. 8].

1.4 캐리오버 및 교차오염(자동화 장비 사용 시)

제품의 사용방법에 따라 자동화 장비를 사용했을 때 캐리오버 및 교차오염이 발생하지 않는다는 사실을 입증하여야 한다.

캐리오버 및 교차오염 시험에서는 기기의 작동 기능에 따라 높은 양성 검체와 음성 검체를 번갈아 가며 연속적으로 사용하는 것이 바람직하며, 최소 5회 이상 수행하는 것을 권고한다.

시험에서 사용하는 “높은 양성 검체”는 대상 모집단 중 질병이 있는 환자의 검체에서 얻은 결과를 95% 이상의 농도로 높일 것을 권장하며, 캐리오버 및 교차오염 효과는 캐리오버 시험에서 높은 양성 검체에 인접한 음성 검체의 음성 결과(%)와 양성 검체가 인접하지 않은 상태(즉, 플레이트에 음성 검체만 검사)에서의 음성 결과(%)를 비교하여 산출할 수 있다.

이와 관련한 세부사항은 「고위험성감염체 체외진단시약 성능평가 가이드라인(민원인안내서)」 [Ref. 6]를 참조한다.

1.5 검체 보관 및 운반 조건

제조자는 권장 기간 동안 보관되는 검체가 일정 시점에 수행된 검사에서 영점시간 (time zero, T_0)에 대해 항상 동등한 결과를 나타낸다는 것을 입증해야 한다.

평가에 포함된 보관 온도는 권장 온도 범위의 극한값(즉, “최악의 상황”)을 반영하는 것을 권고하며, 제조자는 제품의 적응증에 사용된 검체 종류를 대표하는 실제 임상 검체 패널 및 검사법의 의학적 의사결정에 근접하는 분석물질 농도를 활용하여 검체 보관 조건과 운반 조건을 수립하는 것을 권고한다.

신호의 백분율 변화(T_0 대비)는 모든 패널 멤버 전체에 대한 것뿐만 아니라 각 측정 시점에서 각 패널 멤버 별로 표시해야 하며, 모든 검체는 회귀분석법을 통해 각각 분석하여 권장 보관 시간과 영점시간(T_0)간에 신호의 절대차(absolute difference, delta; Δ)와 백분율 차이(percent difference)를 95% 신뢰구간으로 계산한다.

시험에 사용된 검체에 대한 상세 정보를 포함하여 환자로부터 검체를 채취한 날짜(일시)와 검체를 시험한 날짜, 시험기기, 시험 결과 등을 모두 기재한다.

아울러 검체 종류의 안정성에 대한 우려가 있을 경우에는 더욱 주의 깊게 T_0 를 수립하기 위해 인공 검체를 활용한 추가 시험이 요구될 수도 있다.

1.6 시약 안정성

제조자는 권장 기간 동안 보관되는 체외진단시약이 일정 시점에 수행된 검사에서 영점시간(T_0)에 대해 항상 동등한 결과를 나타낸다는 것을 입증해야 한다.

평가에 포함된 보관 온도는 권장 온도 범위의 극한값(즉, “최악의 상황”)을 반영하는 것을 권고한다.

「의료기기의 안정성 시험기준」(식품의약품안전처 고시), Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI) 문서 EP25-A2: “체외진단 시약의 안정성 평가(Evaluation of Stability in In Vitro Diagnostic Reagents)” [Ref. 9] 또는 ISO 23640를 참고한다.

시약 안정성의 평가에는 가속 노화시험도 가능하며 제조자의 첨부자료에 기재되는 데이터는 실시간 성능을 나타내야 한다.

제조자는 제품의 사용목적에 따른 검체 종류 및 검사법의 의학적 의사결정에 근접하는 분석물질 농도를 활용하여 시약 보관 조건과 운반 조건을 수립해야 한다.

신호의 백분율(영점시간 대비)은 모든 패널 멤버 전체뿐만 아니라 각 측정시점에서 각 패널 멤버별로 표시해야 하며, 모든 검체는 회귀분석법을 통해 각각 분석하여 권장 시약 보관 시간과 T0 사이의 신호의 절대차(absolute difference, delta; Δ)와 백분율 차이를 95% 신뢰구간으로 계산한다.

2. 임상적 성능시험에 관한 자료

2.1 국내 자궁경부암 선별검사용 HPV 유전자 검사시약

자궁경부암 조기 진단용 선별검사 방법으로 자궁경부 세포검사와 공동검사로 수행하기 위한 자궁경부암 선별용 HPV 유전자 검사의 용도와 검사목적에 고려하여 HPV 유전자 검사시약의 임상적 성능시험 설계를 위해 고려되는 과학적 주요 사항 및 성능(동등성) 평가기준을 제시하고자 한다.

제조자는 신청기기의 허가심사를 위해 동 가이드라인을 참고하여 기허가 대조기기와의 동등성 검정으로 전향적(또는 전·후향적) 임상적 성능시험을 설계하고 평가하는 것을 권고한다.

이를 위한 임상적 성능시험은 자궁경부암 조기 발견을 목적으로 세포검사를 수행한 여성을 대상으로 하며, 검사 가능한 연령(25세 이상)의 시험대상자가 골고루 포함될 수 있도록 하여야 한다.

가. 검체 채취 및 처리

세포검사를 위해 채취된 자궁경부 검체와 동일 일자에 채취된 자궁경부 검체를 이용하여

신청기기와 대조기기와의 동등성 검정을 통해 임상적 성능시험을 수행하여야 한다. 자궁경부 세포검사용 검체를 채취한 시점과 HPV 유전자 검사용 검체를 채취한 시점이 다를 경우, HPV 감염 정도의 동일성을 확인할 수 없어 검체 추출 편향이 발생할 수 있으므로 반드시 동일한 채취 일자의 검체를 사용하여 대조기기와 시험기기의 비교 시험이 수행되어야 한다.

전·후향적인 연구로 설계 시, 후향적 수집된 검체의 경우에는 사용되는 검체 정보에 대한 다음과 같은 내용을 확인하는 것이 필요하다.

후향적 검체 수집에 대한 선정 및 제외 기준 설정을 위해, 세포검사 및 신청기기 (또는 대조기기) 시험을 위해 채취되는 검체채취도구(신고번호, 제품명 등)의 종류가 명확하게 확인되고 일치되어야 한다. 또한 검체 제공 대상자의 의미 있는 인구학적 정보(성별, 나이 등)를 포함하여 적절한 모집단이 대상자로 선정되었는지를 확인할 수 있어야 하며, 검체 채취 시점, 보관 시점을 포함하여 임신 여부, 백신접종 이력, 부인과 관련 질환(자궁경부 관련 치료적 시술 이력, 자궁 적출 수술 이력, 자궁경부암 진단 이력 등) 유무 등이 모두 확인되는 검체 수집이 권고된다.

장기 보관된 잔여검체의 경우, 냉동의 조건에서 보관될 수 있으므로 이 경우에는 냉·해동 횟수 등에 대한 추가적인 검체 내 분석물질의 안정성의 검증 결과가 제시되어야 한다.

단일 대상자에서 여러 번 검체를 채취하고자 하는 경우, 그 채취 방법, 간격 등 근거자료를 바탕으로 계획되어야 하며 이를 검증한 자료 제출이 필요하다.

검체가 별도의 검체 제공기관에서 수집되고 시험은 책임 기관에서 수행하는 경우에는 수집 후 익명화, 무작위 배정 및 맹검 후 연구를 수행하여야 한다.

2.2 연구 설계

자궁경부암 선별을 목적으로 자궁경부 세포검사와 공동으로 검사하는 HPV 유전자 검사시약의 임상적 성능시험은 전향적 연구를 통해 수행하는 것이 원칙이지만 국내 임상 환경에서 충분한 양성검체를 수집하기 어려운 경우 전·후향적 설계도 가능하다.

전·후향적 임상적 성능시험 설계에서 조직학적 검사 결과(CIN \geq 2)를 보유한 대상자 군을 수집하는 기관(예 : 전문 산부인과 등)과 무증상자 대상의 선별용 검체 채취의 대상자 군(CIN $<$ 2)을 수집하는 기관(예 : 건강검진 센터 등)이 다를 경우, 다기관 연구 설계를 갖추어야 하며 대상자 모집군에 따른 민감도 검사 코호트(CIN \geq 2) 및 특이도 검사 코호트(CIN $<$ 2)를 분리하여 평가가 가능하다.

민감도 검사 코호트의 경우, 조직학적 검사 결과가 상피내종양 2 수준 이상(CIN \geq 2)인 집단을 양성으로 하여 조직검사 전에 이미 세포검사를 수행한 자궁경부 검체를 사용하거나 새로이 자궁경부 검체를 채취하여, 신청기기와 대조기기를 이용한 HPV 유전자 검사를 수행하여 임상적 민감도를 계산하여야 한다.

특이도 검사 코호트의 경우, 세포검사 결과가 상피내종양 2 수준 미만(CIN $<$ 2)에 상응하는 ASC-US 또는 LSIL 결과를 나타내거나 NILM 결과인 집단을 음성으로 하여 동일 채취 일자의 자궁경부 검체로 신청기기와 대조기기로 HPV 유전자 검사를 수행하여 임상적 특이도를 계산하여야 한다.

임상적 유효성 평가변수를 민감도·특이도로 설정할 수 있으며 구체적인 방법 및 고려사항은 아래와 같다.

가. 임상적 참조표준

산부인과 등 전문병원에 내원하는 대상자 군(민감도 검사 코호트)은 세포검사를 생략하고 조직학적 검사만으로 확진하는 경우가 많아, 조직학적 검사 결과인 상피내종양 2 수준 이상(CIN \geq 2)이 양성 대상자 군의 임상적 참조표준으로 설정한다. 세포검사 없이 조직학적 검사 결과로 이미 확진된 환자가 양성 대상으로 선정되는 경우, HPV 유전자 검사를 위해 추가적으로 자궁경부 검체를 채취하고 동일 검체(동일 채취 일자)로 신청기기와 대조기기의 시험이 수행되어야 한다.

무증상 건강검진 대상자 군(특이도 검사 코호트)의 경우 조직학적 검사의 상피내종양 2 수준 미만(CIN $<$ 2)에 상응하는 세포검사 결과, ASC-US 또는 LSIL이거나 NILM(정상)이면 추가적으로 조직학적 검사를 시행하지 않으므로 세포검사 결과를 음성 대상자 군의 임상적 참조표준으로 설정한다.

다만, 세포검사 결과가 고위험 비정형 편평상피세포(ASC-H), 저등급 편평상피내병변(LSIL) 이상으로 질확대경 검사가 필요한 대상자에 대하여는 추가 검사를 수행

하는 절차를 계획하여야 한다.

자궁경부 세포검사의 기준은 2014 자궁경부 세포검사 보고용 베데스다 시스템 (2014 Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, 일명 2014 베데스다 시스템) 또는 더 최신의 베데스다 시스템으로 변환이 가능한 세포검사 보고 용어를 사용할 수 있다.

나. 대조기기 선정

자궁경부암 선별 목적의 HPV 유전자 검사시약의 임상적 성능을 입증하기 위해 전향적 연구가 필요하다. 다만, 국내 검진 환경과 검체수급의 현실적인 사항을 고려하여 임상적 민감도 및 특이도는 조직학적 검사 결과만을 이용하여 평가하는 방법이 아닌, 민감도 검사 코호트와 특이도 검사 코호트로 분리하여 기허가 대조기기와의 임상적 성능을 상대적으로 비교하는 동등성 평가가 가능하다.

국내 기허가된 자궁경부암 선별용 HPV 유전자 검사시약을 대조기기로 선정할 경우, 신청기기 대비 동등 이상의 성능을 나타낼 수 있는 제품을 대조기기로 선정하는 것이 필요하다. 기허가 대조기기는 사용목적에 자궁경부암 선별을 위하여 세포검사와 공동검사를 표방하는 HPV 유전자 검사시약으로 HPV 16형 및 18형을 구별할 수 있어야 하며, 나머지 기타 고위험 HPV 12개 유전자형은 구별하지 않아도 무방하다.

현재(가이드라인 발간 시점) 국내에서 사용목적에 자궁경부암 선별용으로 허가된 HPV 유전자 검사시약은 1개社 2개의 제품이 있으며 그중 최신 허가된 제품의 사용목적은 다음과 같다.

***기허가 대조기기 사용목적**

사람의 자궁경부 세포 검체(ThinPrep PreservCyt) 중에 존재하는 14종의 고위험(high-risk(HR)) 인간 유두종바이러스(human papillomavirus (HPV))의 DNA를 중합효소연쇄반응(Polymerase Chain Reaction)을 이용하여 HPV16과 HPV18 및 기타 고위험 유형(31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)을 정성적으로 검출하여 자궁경부암을 조기 발견하기 위한 환자 선별에 도움을 주는 체외 진단의료기기

- cervical cytology 결과 ASC-US로 분류되는 여성에서 추가적인 colposcopy 검사의 필요성을 확인 하는데 도움을 줌
- cervical cytology 결과 ASC-US로 분류되는 여성에서 high-risk HPV 16, 18번의 유무를 확인하기 위해 사용될 수 있음
- high-risk HPV 유무를 확인하기 위해 cervical cytology 검사에 부가적으로 (adjunctively) 사용될 수 있음
- high-risk HPV 16, 18번의 유무를 확인하기 위해 cervical cytology 검사에 부가적으로 (adjunctively) 사용될 수 있음
- 자궁경부암 또는 고등급병변의 발생 위험률을 확인하기 위한 HPV 단독검사(first-line primary screening test)에 사용될 수 있음
- high-risk HPV 16, 18번의 유무를 확인하기 위한 단독검사(first-line primary screening test)에 사용될 수 있음

다만, 국내 기허가 대조기기의 변경, 단종 또는 부재 등으로 인해 본 가이드라인에서 제시하는 연구 설계가 적용 곤란한 경우에는, 대조기기 선정에 대하여 규제기관과 사전에 논의할 필요가 있다.

다. 1차 유효성 평가 방법 및 기준

자궁경부암 선별 목적의 HPV 유전자 검사시약의 임상적 성능을 입증하기 위해 조직학적 진단결과(CIN≥2)를 기준으로 1차 유효성 평가변수는 선별의 사용목적으로 기허가된 대조기기와의 상대적 민감도·상대적 특이도 평가 방법을 권고한다.

이 경우, 상대적 성능(상대적 민감도, 상대적 특이도) 기준을 만족하고 동시에 대조기기와의 동등성 통계적 허용 기준을 만족하여야 한다.

동등성 가설을 검정하는 방법은 동등성 오차범위 하한(Lower limit)과 상한(Upper limit)을 모두 만족하는 검정이다.

즉, 오차범위 하한과 상한에 대한 두 가지 단측 검정을 수행하는 것 또는 주어진 유의수준에서의 영가설(H_0)이 기각되면 신청기기는 대조기기의 민감도(특이도)와 동등 수준임을 입증한 것이다.

임상적 민감도는 상피내종양 2 수준 이상(CIN≥2) 환자에 대하여 신청기기(또는 대조기기) 검사 결과가 양성으로 나오는 비율이다.

민감도 검사 코호트에서 조직학적 검사 결과로 확인된 CIN≥2의 대상자는 HPV 양성 및 음성을 모두 포함하여 평가해야 한다.

또한 CIN 3 이상의 병변은 CIN 2 이상의 병변에 비해 자궁경부암으로 발전할 가능성이 더 크기 때문에, CIN 3 이상(CIN≥3)을 대상으로 하는 신청기기의 임상적 성능도 추가적으로 제시하는 것이 필요하다.

임상적 특이도는 세포검사 음성(NILM) 결과를 포함하여 추가적인 조직학적 검사가 불필요한 세포검사 결과(ASC-US 또는 LSIL)를 보이는 대상자를 모두 포함한 모집군에서 신청기기(또는 대조기기) 검사 결과에서 음성으로 나오는 비율이다.

특이도 검사 코호트에서 세포검사 결과, ASC-US, LSIL 또는 NILM인 대상자 중에 신청기기(또는 대조기기) 결과가 HPV 음성으로 나오는 비율을 임상적 특이도로 계산한다.

결론적으로 대조기기와의 상대적 민감도·상대적 특이도의 동등성 평가는 동일 모집단에 대한 대조기기의 민감도·특이도 결과와 신청기기의 민감도·특이도를 상대적으로 비교하여 양성/음성 일치율(상대적 민감도, 상대적 특이도)을 평가하는 것이다.

자궁경부암 선별 목적의 HPV 유전자 검사제품의 임상적 성능 기준은 다음과 같다.

표 3. 성능 기준

	상대적 민감도	상대적 특이도
성능 ⁵⁾	95% 신뢰구간 하한 90% 이상	95% 신뢰구간 하한 98% 이상
통계적 허용기준 ⁶⁾	△ %의 95% 신뢰구간이 오차범위 ± 5 % 범위 만족	△ %의 95% 신뢰구간이 오차범위 ± 5 % 범위 만족

5) 대상군에서 신청기기 양·음성 결과와 대조기기의 양·음성 결과의 양·음성 일치율 평가

6) 동일 대상군에서 대조기기과 신청기기의 민감도 및 특이도의 차이(△%)에 대한 통계적 허용범위

신청기기의 상대적 민감도 성능 기준이 90% 이상이라는 의미는 95% 신뢰수준에서 신뢰구간의 하한치가 90% 이상이어야 적합하다는 의미이다.

$$\text{상대적 민감도 \%} = 100 \times \frac{\text{신청기기 민감도}}{\text{대조기기 민감도}}$$

또한 설정된 통계적 허용기준(Equivalent margin: 임상적으로 허용가능한 범위, 오차범위 5 %)에 따라 신청기기의 상대적 민감도가 계산될 수 있다.

이 경우, 신청기기 민감도는 상대적 민감도 성능기준인 95% 신뢰구간 하한 90% 이상으로 만족하는지 먼저 확인한다. 이후, 상기 계산식으로 도출된 Δ %가 초기 설정한 통계적 허용기준의 범위(오차범위 ± 5 %)에 포함되는지 통계적인 산출 결과로 최종적으로 확인하여야 한다.

상대적 민감도 성능기준(조건 1)과 통계적 허용기준(조건 2)을 모두 만족하였을 경우 신청기기의 임상적 민감도 성능 입증에 타당한 것으로 판단된다.

상대적 특이도의 경우, 신청기기의 상대적 특이도 성능 기준이 98% 이상이라는 의미는 95% 신뢰수준에서 신뢰구간 하한치가 98% 이상이어야 적합하다는 의미이다.

$$\text{상대적 특이도 \%} = 100 \times \frac{\text{신청기기 특이도}}{\text{대조기기 특이도}}$$

또한, 설정된 통계적 허용기준(임상적으로 허용가능한 범위, 오차범위 5 %)에 따라 신청기기의 상대적 특이도가 계산될 수 있다.

이 경우, 신청기기 특이도는 상대적 특이도 성능기준인 95% 신뢰구간 하한 98% 이상으로 만족하는지 먼저 확인한다. 이후, 상기 계산식으로 도출된 Δ %가 초기 설정한 통계적 허용기준의 범위(오차범위 ± 5 %)에 포함되는지 통계적인 산출 결과로 최종적으로 확인하여야 한다.

상대적 특이도 성능기준(조건 1)과 통계적 허용기준(조건 2)을 모두 만족하였을 경우 신청기기의 임상적 특이도 성능 입증에 타당한 것으로 판단된다.

라. 검체 수 산출

검체 수 산출의 기본적인 원칙은 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 시 일반적 고려사항(민원인안내서)」에 자세하게 설명되어 있어 참고할 수 있다[Ref. 10].

표본(대상자) 수는 일반적으로 시험의 일차 목적(평가변수) 및 이차 목적(평가변수)에 따라 결정되며, 표준적인 통계 기법을 사용하여 산출한다.

검체 수는 시험 목적에 따라 설정한 가설에 대하여 신뢰할 수 있는 결과를 제공할 수 있을 만큼 충분히 커야 한다.

유병률이 낮은 질환을 대상으로 하는 선별검사는 높은 특이도가 요구되므로 많은 수의 검체가 필요할 수 있다.

특히, 자궁경부암 선별의 목적으로 세포검사와 공동검사로 사용되는 HPV 유전자 검사는 정확대경 검사가 필요한 환자를 분류하고자 하는 선별 목적으로써 적절한 대상자에 대한 특이도 평가가 수행되어, 설정된 목표 특이도 성능을 입증하는 것이 중요하다.

또한 유효성 평가를 위한 설계를 고려하여 동일한 검체에서 신청기기와 기허가 대조기기의 검사 결과의 상대적 민감도 및 상대적 특이도를 산출하여 동등성을 평가하고자 하는 검체 수를 표 3. 성능 기준을 고려하고 관련 문헌[Ref. 16 -18]을 참고하여 아래와 같이 산출할 수 있다.

성능은 상대적 성능 기준을 만족(조건 1)하고 동시에 대조기기와의 동등성 통계적 허용 기준을 만족(조건 2)하여야 한다.

각 조건에서의 양성 검체 수(민감도), 음성 검체 수(특이도)를 산출하여 모두를 만족하는 검체 수를 목표 검체 수로 선택하는 것으로 제시하였다.

단, 대조기기의 예상되는 민감도(또는 특이도), 대조기기를 기준으로 동등한 수준의 신청기기의 예상되는 민감도(또는 특이도) 및 두 기기의 상대적 민감도(또는 상대적 특이도)의 상관계수(0.9)에 대한 가정으로 적용 값을 제시하여 산출한 목표 검체 수 예시는 다음과 같다[Ref. 19].

- 대조기기(p2)의 민감도⁷⁾ 및 특이도⁸⁾: 87.1 %, 92.2 %
- 신청기기(p1)의 예상 민감도 및 예상 특이도(동등 기준): 87.1 %, 92.2 %
- 검정력(power) = 0.8, 동등성 마진(alpha) = ±0.05
- 두 기기 민감도 또는 특이도의 상관계수(ρ) = 0.9

표 4. 양성 검체수 산출(CIN2 이상, 상관계수(ρ) = 0.9 일 경우)

alpha	p1 (신청기기 민감도)	p2 (대조기기 민감도)	조건 1에 의한 양성 검체 수	조건 2에 의한 양성 검체 수	조건1 & 2를 모두 만족하는 양성검체 수
0.05	0.851	0.871	269	279	279
0.05	0.871	0.871	148	141	148
0.05	0.89	0.871	103	249	249

표 5. 음성 검체수 산출(CIN1 이하, 상관계수(ρ) = 0.9 일 경우)

alpha	p1 (신청기기 특이도)	p2 (대조기기 특이도)	조건 1에 의한 음성 검체 수	조건 2에 의한 음성 검체 수	조건1 & 2를 모두 만족하는 음성 검체 수
0.05	0.912	0.922	9,622	143	9,622
0.05	0.922	0.922	1,827	117	1,827
0.05	0.942	0.922	781	137	781

마. 2차 유효성 평가 방법

2차 유효성 평가는 신청기기의 사용목적에 위한 추가적인 확인 또는 추가적인 시험 목적의 유효성을 분석하기 위해 선정될 수 있으며, 전체 코호트 내에서 대조기기와의 HPV 양성 일치율, HPV 음성 일치율 및 전체 일치율로 평가하는 것을 권고한다.

필요한 경우, 신청제품이 HPV 개별 유전자형을 구별하는 제품일 경우에는 유전자서열분석(sequencing)의 방법을 사용하여 전체 양성 중 유전자형별 일치율 비교 결과를 제시할 수 있다.

7),8) 대조기기를 사용한 국외 임상적 성능 결과를 참고(FDA Approval Letter, PMA P230003)

2.3 불일치 검증

신청기기와 대조기기와 불일치 결과에 대한 불일치 검증 및 고찰은 필수적이다.

이에, 임상적 성능시험 계획서에 불일치 결과에 대한 처리 절차 및 평가 방법을 포함하여야 한다.

유전자 검사시약의 경우, 불일치 검증에 사용되는 체외진단의료기기는 국내외 허가·인증된 제3의 제품으로 수행하거나 유전자 서열 분석(sequencing)을 사용할 것을 권장하며, 불일치 검증 결과는 통계적 분석 결과에는 반영되지 않으나, 불일치에 대한 검증 및 고찰은 반드시 연구 결과보고서에 기술되어야 한다.

2.4 성능 결과

자궁경부암 선별 목적의 HPV 유전자 검사제품의 임상적 성능을 평가하여, 성능 결과를 제시하는 경우에는 다음의 성능 결과표를 참고하여 결과를 제출할 수 있다.

표 6. 임상적 민감도 결과 (신청기기/대조기기)

신청기기 또는 대조기기	조직 검사 결과 (CIN≥2 수준)		총합
	CIN2	CIN3	
HPV 양성	A ₁	A ₂	A ₁ +A ₂
HPV 음성	B ₁	B ₂	B ₁ +B ₂
합	A ₁ +B ₁	A ₂ +B ₂	N

· 임상적 민감도: $(A_1+A_2)/(A_1+B_1+A_2+B_2)$

표 7. 임상적 특이도 결과 (신청기기/대조기기)

신청기기 또는 대조기기	세포검사 결과 ASC-US, LSIL 또는 NILM (조직학적 CIN<2 수준)
HPV 양성	A ₁
HPV 음성	B ₁
합	A ₁ +B ₁

· 임상적 특이도: $B_1/(A_1+B_1)$

표 8. 양성 및 음성 일치율 결과 (전체 코호트)

신청기기	대조기기		총합
	HPV 양성	HPV 음성	
HPV 양성	A ₁	A ₂	A ₁ +A ₂
HPV 음성	B ₁	B ₂	B ₁ +B ₂
합	A ₁ +B ₁	A ₂ +B ₂	N

- 양성일치율: A_1+A_2/A_1+B_1 (95% 신뢰구간 범위)
- 음성일치율: B_1+B_2/A_2+B_2 (95% 신뢰구간 범위)
- 전체일치율: $A_1+B_2/A_1+A_2+B_1+B_2$ (95% 신뢰구간 범위)

표 9. 전체 성능 결과(신청기기 기준)

항목	성능 결과
임상적 민감도	㉓ % (95%신뢰구간)
임상적 특이도	㉔ % (95%신뢰구간)
상대적 민감도	㉕ % (95%신뢰구간)
상대적 특이도	㉖ % (95%신뢰구간)
양성일치도	㉗ % (95%신뢰구간)
음성일치도	㉘ % (95%신뢰구간)
전체일치도	㉙ % (95%신뢰구간)

3. 기타 편향의 최소화

연구자, 환자 및 임상(세포검사)은 임상시험 결과의 편향을 막기 위해 임상적 성능시험이 종료될 때까지 사전에 계획한 계획서에 따라 맹점을 유지해야 한다.

아울러 의도치 않게 연구가 편향되는 것을 막기 위해 최종적으로 어떤 테스트 결과가 특정 연구 참여자, 연구자에게 어떠한 방법으로 언제 공개될 것인지, 또한 어떤 경우에 자궁경부 세포검사 및 HPV 유전자 검사 결과의 맹점이 해제되는지에 대한 구체적인 절차 및 대한 사항이 임상적 성능시험 계획서에 분명히 명시되어야 한다.

상세 사항은 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 시 일반적 고려사항(가이드라인)」 [Ref. 10] 및 「체외진단의료기기 임상적 성능시험을 위한 계획서 및 보고서 작성 해설서」[Ref. 12]를 참고할 수 있다.

참고문헌 [Reference literature]

1. 「체외진단의료기기법」, 「체외진단의료기기법 시행규칙」
2. 「체외진단의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)
3. 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 계획 승인에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)
4. 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 실시 및 관리에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)
5. Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI) EP05-A3: Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures
6. 고위험성감염체 체외진단시약 성능평가 가이드라인(민원인안내서)」
7. Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI) EP07-A2: Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline
8. WHO_TSS-24: Technical Specifications Series for submission to WHO Prequalification - Diagnostic Assessment
9. Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI) 문서 EP25-A2 : Evaluation of Stability in *In Vitro* Diagnostic Reagents
10. 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 시 일반적 고려사항(가이드라인)」
11. 「체외진단의료기기 임상적 성능시험 시 통계적 고려사항(해설서)」
12. 「체외진단의료기기 임상적 성능시험을 위한 계획서 및 보고서 작성 해설서」
13. FDA Guidance, Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Human Papillomaviruses (2017)
14. WHO TPP, Target product profiles for human papillomavirus screening tests to detect cervical pre-cancer and cancer (2024)
15. Meijer 기준, Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older (2009, Int. J. Cancer)
16. Nam J-M, Blackwelder WC (2002) Analysis of the ratio of marginal probabilities in a matched-pair setting. Stat Med 21(5):689-699
17. Liu, J., Hsueh, H., Hsieh, E., and Chen, J.J. 2002. 'Tests for equivalence or non-inferiority for paired binary data', Statistics in Medicine, Volume 21, pages 231-245.
18. Ouh et al. Comparative performance of various human papillomavirus assays available in Korea for detecting cervical intraepithelial neoplasia. J Obstet Gynaecol Res 2022 Jan;48(1):207-214.
19. Tang, Man-Lai, et al. "Sample Size Determination for Establishing Equivalence/Noninferiority via Ratio of Two Proportions in Matched-Pair Design." Biometrics 58.4 (2002): 957-963.

「자궁경부암 선별용 HPV(사람유두종바이러스) 유전자 검사시약의 동등성 평가 가이드라인 (민원인 안내서)」

발행처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 체외진단기기과
발행일	2026년 4월 30일
발행인	강석연
편집위원장	노혜원
편집위원	정호상, 김진아, 배민석, 홍지영, 박상진, 박세욱, 이소라, 이정원, 손미진, 김규동, 임지현, 임세린, 김윤지, 이율미, 최윤혁, 연하림, 김별희
문의처	(우 28159) 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187, 식품의약품 안전처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 체외진단기기과 전화 : 043-719-4651~4670 팩스 : 043-719-4650



“청렴한 식약처
국민 안심의 시작”

공익신고자 보호제도란?

- 공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신분보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도
- ♣ 보호조치 요구 방법 : 우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 신고자보호과
전화 국번없이 110 또는 1398번 / 팩스 044-200-7949