

민원인 안내서 등록번호

안내서-0654-03



분자유전학적 조직적합성항원(HLA) 검사시약의 허가 · 심사 가이드라인(민원인 안내서)

2026. 6. 30.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의료기기심사부 체외진단기기과

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

분자유전학적 조직적합성항원(HLA) 검사시약의 허가심사 가이드라인(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	☐ 예 ☒ 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.	
	☐ 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ☒ 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	☐ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☞지침서) ☒ 아니오
	☐ 대내외적으로 법령 또는 고시 · 훈령 · 예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☒ 예(☞안내서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2026년 6월 30일 담당자 임 호 재 확 인(부서장) 정 호 상		

본 안내서는 분자유전학적 조직적합성항원(HLA) 검사시약의 허가심사 시에 요구되는 신청서 작성 방법 및 제출자료 요건을 구체적이고 알기 쉽게 설명하였습니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식 (~하여야 한다 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다.

또한, 본 안내서는 2026년 6월 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 체외 진단기기과로 문의하시기 바랍니다.

- 전화 : 043-719-4651 ~ 4676
- 팩스 : 043-719-4650

제·개정 이력

분자유전학적 조직적합성항원(HLA) 검사시약의 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)

제·개정번호	승인일자	주요 내용
제정 (안내서-0654)	2015. 11.	분자유전학적 조직적합성항원(HLA) 검사시약의 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서) 제정
개정 (안내서-0654-01)	2017. 5.	「분자유전학적 조직적합성항원(HLA) 검사시약의 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)」 명칭 변경 및 제·개정 점검표 등 추가 [근거: 「식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정, '17.5.1.]
개정 (안내서-0654-02)	2018. 7.	분자유전학적 조직적합성항원(HLA) 검사시약의 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)」 개정 (현재 적용중인 의료기기 허가규정의 개정내용을 반영)
개정 (안내서-0654-03)	2026. 6.	‘V. 원재료(프라이머/프로브) 변경 시 성능 평가 범위’ 항 신설, 용어 정의 추가, 서론 수정, 기타 편집 상의 변경

목 차

I. 개요	1
1. 서론	1
2. 적용범위	2
II. 용어 설명	3
III. 신청서 기재 항목 및 기술문서 제출자료	11
1. 신청서 기재항목	12
1.1. 명칭	12
1.2. 모양 및 구조	12
1.3. 원재료	15
1.4. 제조방법	16
1.5. 사용목적	17
1.6. 성능	17
1.7. 사용방법	19
1.8. 사용 시 주의사항	20
1.9. 포장단위	21
1.10. 저장방법 및 사용기한	21
1.11. 시험규격	21
1.12. 제조원	22

2. 기술문서 심사를 위한 제출자료.....	23
2.1. 개발경위, 측정원리·방법 및 국내·외 사용현황에 관한 자료.....	23
2.2. 원재료 및 제조방법에 관한 자료.....	23
2.3. 사용목적에 관한 자료.....	24
2.4. 저장방법 및 사용기간 또는 유효기간에 관한 자료.....	24
2.5. 제품의 성능을 확인하기 위한 자료.....	25
2.6. 체외진단시약의 취급자 안전에 관한 자료.....	25
2.7. 이미 허가받은 제품과 비교한 자료.....	26
 IV. 성능시험에 대한 상세사항.....	27
1. 분석적 성능시험 자료.....	27
1.1. 최소검출한계(Limit of detection).....	27
1.2. 정확도 (분석적 민감도, 분석적 특이도).....	29
1.3. 정밀도.....	31
2. 임상적 성능시험 자료.....	33
3. 완제품 품질관리 시험에 관한 자료.....	36
4. 완제품 품질관리 시험에 사용된 표준물질에 관한 자료.....	36
5. 검체보관 및 취급상(온도, 습도 등)의 조건 설정 근거자료.....	37
6. 상관성 평가.....	37
 V. 원재료(프라이머/프로브) 변경 허가 시 제출자료 범위.....	39
 VI. 참고문헌.....	42

1. 서론

주조직적합성복합체(Major Histocompatibility Complex, MHC)의 인간 형태인 인간 백혈구 항원(Human Leukocyte Antigen, HLA)은 6번 염색체 단완에 위치한 유전자군에 의해 발현되는 고도의 다형성(Polymorphic)을 지닌 당단백질이다. HLA 분자는 세포 내외부에서 유래한 펩타이드 항원을 T 림프구에 제시함으로써 면역 체계가 자기(Self)와 비자기(Non-self)를 식별하도록 돕는 면역학적 파수꾼 역할을 수행한다. 이러한 생물학적 기전으로 인해, 조혈모세포 이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) 및 신장 등 고형 장기 이식에 있어 공여자와 수혜자 간의 HLA 대립유전자 일치 여부는 이식편 거부반응(Graft Rejection) 및 치명적인 이식편 대숙주병(Graft-Versus-Host Disease, GVHD)의 발생 위험을 결정짓는 가장 핵심적인 인자로 작용한다. 또한 수혈에서 HLA 형별 검사는 혈소판수혈불응증 환자에게 HLA 적합 혈소판제제 공급을 위한 검사로 활용되고 있다.

최근에는 표면 항원의 발현 여부와 무관하게 환자의 DNA 염기서열 자체를 직접 분석하여 HLA 대립유전자 간 서열 차이를 구별하는 분자유전학적 형별 검사가 임상 현장에서 널리 활용되고 있다. 현재 임상 및 연구 목적으로 상용화된 분자유전학적 HLA 검사 제품은 그 기전과 분석 방법에 따라 서열특이적 프라이머(SSP) 증폭법, 서열 특이적 올리고뉴클레오타이드 프로브(SSO 및 Reverse SSO) 교잡법, 염기서열 기반 형별 검사(SBT), 그리고 최근 급부상하고 있는 차세대염기서열분석법(NGS) 등으로 세분화된다. 또한 복잡한 HLA 유전자의 다형성을 분석하기 위한 참조 데이터베이스가 필수 구성요소로 포함되며, 해석 소프트웨어는 선택적으로 사용할 수 있다.

본 가이드라인은 임상 환경에서 광범위하게 사용되는 이러한 HLA 유전자 검사 제품의 허가를 위한 제출자료 요건을 제시한다. 아울러 국제 면역유전학 정보 데이터베이스(IMGTHLA)에 등록된 HLA 대립유전자 정보가 기하급수적으로 증가함에 따라,

환자의 안전성 확보를 위해 이러한 정보를 지속적으로 제품 설계에 반영해야 하는 제품 특성을 고려하여 특히 빈번하게 발생하는 올리고(프라이머/프로브) 변경에 대한 합리적인 변경허가 심사 요건을 별도로 제안하며, 이를 통해 허가 후 제품의 지속적인 개선 및 환자의 안전성 확보가 촉진될 것으로 기대한다.

2. 적용범위

본 가이드라인은 장기이식 및 조혈모세포이식 등의 시술을 위하여 공여자와 수여자 간의 조직적합성 평가에 도움을 주는 인간백혈구항원(Human Leukocyte Antigen, HLA) 검사로, 인간 염색체 6번에 위치한 주조직적합성복합체(MHC) 유전자 영역의 대립유전자 다형성을 핵산(DNA) 기반으로 분석하여 개인의 HLA 유전자형을 결정하는 체외진단의료기기¹⁾에 적용된다.

- 품목 분류 : 수혈및이식용조직유전자검사시약[3등급]

1) 본 가이드라인에서 “분자유전학적 조직적합성항원 검사(Molecular genetic Histocompatibility antigen (HLA) test)”와 “HLA 유전자 검사(HLA Genotyping)”는 동의어로 사용하도록 한다.

좌위/유전자좌 (Locus)

염색체 상에서 특정 유전자가 위치하는 물리적인 자리

☞ HLA 유전자 검사에서는 검사, 분석 또는 결과 보고의 대상이 되는 특정 HLA 유전자 또는 유전적 위치를 지칭하며, 제품의 사용목적 및 제출자료에 분석 가능한 HLA locus를 명확히 기재하여야 한다²⁾.

* 6번 염색체 단완(6p21.3)에 위치한 주조직적합성복합체(MHC) 영역 내의 개별 유전자 그룹으로, Class I 유전자인 HLA-A, HLA-B, HLA-C 좌위, Class II 유전자인 HLA-DRB1, HLA-DQB1 좌위 등이 대표적

엑손 (Exon)

유전자의 전체 염기서열 중, 실제 아미노산으로 번역되어 단백질을 생성하는 암호화된 부위(coding region)

☞ HLA 유전자는 고도의 다형성(Polymorphism)을 보이는데, 이 변이들이 주로 특정 Exon에 집중되어 있으며, 제출자료에 locus 별로 분석 대상 exon 또는 유전자 구간을 구체적으로 명시하여야 한다.

* Class I(A, B, C)은 주로 Exon 2와 3에, Class II(DR, DQ, DP)는 주로 Exon 2에 면역 반응을 결정짓는 중요 항원결합부위가 존재함

대립유전자 (Allele)

상동염색체의 동일한 유전자 좌위(Locus)에 위치하며, 서열상 차이를 보여 서로 다른 번역학적 특성을 나타낼 수 있는 유전자의 다양한 변이형(Variant form)

☞ HLA 유전자는 사람의 유전체에서 대립유전자의 종류가 가장 많은(가장 다형성이 높은, Hyper-polymorphism) 영역으로, HLA 대립유전자는 유전자 이름 뒤에 별표(*)를 붙이고, 콜론(:)으로 구분된 필드(Field)를 통해 특성을 계층적으로 표현한다.

2) 복수의 locus를 동시에 분석하는 제품은 locus별 검출 범위, 보고 가능한 최소 해상도(예: Allele group, 1st field 등)를 명시해야 하며, 사용된 측정 원리에 따른 근본적인 모호성(Ambiguity) 발생 가능성 및 이에 대한 소프트웨어의 해석 방침을 기술하는 것이 바람직하다.

<예> HLA-A*02:01:01:01	
유전자 좌위	HLA-A
1 st Field (02)	대립유전자 그룹(Alele Group). 과거 혈청학적(Serology)으로 확인되던 항원 그룹과 대체로 일치
2 nd Field (01)	특이적 대립유전자(Specific Allele). 아미노산 서열의 변화를 유발하여 단백질 구조가 바뀌는 변이
3 rd Field (01)	동의 돌연변이(Synonymous Allele). DNA 염기서열은 달라졌으나, 아미노산 서열 및 단백질 구조에는 변
4 th Field (01)	화를 주지 않는 변이 비번역 부위 돌연변이(Non-coding Region). 단백질로 번역되지 않는 Intron, 5'/3' UTR 등 비번역 영역의 서열 변이
접미사	(예) HLA-A*02:01:01:02N 단백질이 정상적으로 세포 표면에 발현되지 않는 Null-Allele은 끝에 'N'을 붙여 표기하며, 중대한 임상적 위험을 초래할 수 있으므로 구별하여 보고해야 함

* 참고 : WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System, IMGT/HLA Database(2010)

해상도 (Resolution)

검사를 통해 특정 대립유전자(Alele)를 어느 수준까지 정밀하게 구별(식별)해 낼 수 있는가를 나타내는 척도

☞ HLA 유전자 검사에서는 Field 기반 명명법으로 대체로 다음과 같이 설명하며, 제품에 대한 설명(제출)자료에 “고해상도” 등과 같이 단순히 기재하는 것이 아니라 보고 가능한 최소 수준을 구체적으로 명시해야 한다(예: 각 Locus별 최소 second-field high resolution 보고).

- Low Resolution (저해상도) : 혈청학적 항원 수준 또는 DNA 명명법상 1st field 수준의 결과
- High Resolution (고해상도) : 아미노산 서열 차이를 반영하는 대립유전자를 구별할 수 있는 수준으로, 일반적으로 2nd field 이상의 결과를 포함
- Allelic Resolution/Full Allelic Resolution : WHO HLA 명명체계에 따라 단백질 서열에 영향을 주지 않는 동의 돌연변이 (Synonymous mutation)나 비번역 부위 (Intron, 5'/3' UTR)의 변이까지 구별하여 대립유전자를 특정하는 해상도(일반적으로 3rd/4th field의 결과를 포함). 이는 차세대염기서열분석(NGS) 등 특정 제품에서 도출 가능한 분석적·기술적 해상도를 의미하며, 임상적 용도에 따라 요구되는 필수 진단적 보고 범위와는 구분됨

커버리지 (Coverage)

진단기기나 검사법이 분석할 수 있는 물리적 염기서열의 범위

- ☞ Target/Sequence Coverage : 프라이머가 붙어 실제 증폭 · 검출 · 분석 · 보고할 수 있는 유전자의 범위

보고 가능 대립유전자 범위 (Allele Reportability)

특정 분석 소프트웨어 및 시약을 통해, 모호성(Ambiguity) 없이 또는 사전 정의된 임상적 해상도(Resolution) 수준에서 최종 검사 결과로 도출 및 보고할 수 있는 대립유전자의 범위 또는 비율

모호성 (Ambiguity)

검사 결과가 단일 대립유전자(또는 단일 유전자형 조합)로 명확히 확정되지 않고, 두 개 이상의 가능한 allele, allele group 또는 allele 조합이 남는 상태

- ☞ HLA(인간백혈구항원) 유전자 검사에서는 검사법이 모든 다형성 위치를 확인하지 못하거나(분석 대상의 유전자 영역 제한), diploid sequencing에서 두 allele의 phase를 결정하지 못하거나(Cis-Trans ambiguity), 서로 다른 allele 간 분석 대상 구간 내 sequence가 동일하거나, HLA database update로 새로운 allele이 추가되는 경우 등에 발생할 수 있다.

간섭 (Interference)

분석물질의 농도나 강도가 명백함에도 검출시약이나 신호 자체에 비특이적으로 반응하는 물질의 존재로 인해 일어나는 인위적인 증가나 감소

- ☞ 검출 시스템의 비특이성에서 기인하기도 하고, 반응지시약 반응의 억제, 분석 대상(효소)의 억제 또는 검체에 의해 발생하는 바이어스의 다른 원인에 기인하기도 한다.

경계 사이클 (Threshold cycle, Ct)

실시간 PCR에서 증폭 산물의 형광 신호가 배경값(Background) 수준을 벗어나 설정된 임계값(Threshold)에 도달한 사이클 수

☞ 초기 표적 핵산량(Initial target amount)의 로그값에 반비례하는 관계를 가진다.

내부 대조물질 (Internal control)

동일한 검체 튜브에 목표로 하지 않은 염기서열을 넣어서 목표로 하는 염기서열과 동시에 증폭되게 하여 thermal cycler의 오작동, 시약의 적절성 또는 중합효소의 활성 또는 방해물질에 의한 증폭 방해를 동정하기 위한 목적으로 사용하는 것

대조물질 (Control / Control material)

검사 과정의 적절성 및 결과의 유효성을 확인하기 위하여 사용되는 물질

돌연변이 (Mutation)

생물의 형질에 부모의 계통에 없던 새로운 비정상적 형질이 갑자기 출현하는 현상

바이어스 (Bias)

검사결과의 예상치와 허용된 기준치 사이의 차이

방해물질 (Interfering substances)

임상검체에 존재하는 내부물질(예를 들면 혈액 구성요소, hemoglobin) 또는 외부 물질(예를 들면, 항응고제 등)로 위양성 또는 위음성 결과를 야기할 수 있는 물질

분석물질 (Analyte)

검사실이 수행하는 검사의 물질 또는 구성요소

보관 시 안정성 (Storage stability)

최종 디자인(포장) 상태에서 시약의 유효기한

사용 시 안정성 (In-use stability)

제조사에서 제공한 용기를 개봉한 이후에 사용자의 작동 조건에서 시약의 유효기간 내의 검사 수행능

세포주 (Cell line)

세포 배양을 통해 지속적으로 수를 증가시키는 세포들이며, 세포주를 구성하는 세포들이 모두 동일한 HLA 유전형을 가지며, 배양 중 언제나 그 특성을 유지하게 됨.

수송 안정성 실험 (Transport stability)

제품 운송 도중 발생 가능한 환경변화가 제품 성능에 미치는 영향을 평가하는 것
☞ 최악의 상황을 시험해야 한다.

신뢰구간 (Confidence interval)

평균, 분율, 비율 등의 변수의 참값이 정해진 확률 범위 내에서 분포할 것으로 예상되는 계산된 구간

실시간 안정성 실험 (Real time stability)

시약을 추천하는 정상적인 보관과 사용 환경에 두고 그 안정성을 평가하는 실험

실시간 PCR (Real time polymerase chain reaction)

동일한 반응튜브에서 PCR과 증폭된 산물의 형광 프로브 검출을 결합하여 동시에 검출하는 PCR 방법

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

해당 대립유전자가 없는 검체에서 해당 대립유전자가 검출되는 검사결과

위음성 결과 (False-negative result / False negative, FN)

해당 대립유전자가 확인된 검체에서 해당 대립유전자가 검출되지 않는 검사결과

임상적 민감도 (Clinical sensitivity)

특정 대립유전자를 가지고 있는 사람들 중에서 해당 대립유전자가 검출되는 비율

임상적 특이도 (Clinical specificity)

특정 대립유전자를 가지고 있지 않는 사람들 중에서 해당 대립유전자가 검출되지 않는 비율

재현성 조건 (Reproducibility condition)

동일한 방법과 동일한 검사 품목으로 다른 검사실에서 다른 사용자가 다른 장비를 사용하여 검사결과를 얻는 조건

재현성 (Reproducibility)

다른 측정조건에서 수행된 동일한 측정물의 결과값 사이의 일치도의 근접성

정밀도 (Precision)

규정된 조건 하에서 얻어진 독립적인 검사결과들 가운데 일치도의 근접성

☞ 정밀도는 전형적으로 수치로 표현되지 않지만 비정밀도는 반복 측정값 결과들의 ‘표준편차’ 또는 ‘변이계수’ 라는 용어로 정량적으로 표현한다.

정확도 (Accuracy)

측정치와 참 값 사이의 일치도

☞ 평가대상 검사법에 의한 대립유전자 검출 결과들과 참고방법에 의한 대립유전자 검출 결과들의 일치율

중합효소(polymerase)

핵산의 중합반응을 일으키는 효소.

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

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

표준패널 (Standard panel)

물질마다의 측정값이 충분히 일정하고 특성이 잘 규명되어 있어서 다른 검사법의 성능평가에 이용될 수 있는 물질의 조합

최소검출한계 (Limit of detection)

일반적으로는 검출될 수 있는 분석 물질의 최소량의 의미이나, HLA 유전자 시약의 성능평가에서는 대립유전자 검출을 위해 사용될 수 있는 최소 DNA양으로 정의

프로브 (Probe)

단일가닥 핵산으로 상보적 염기서열을 가지고 있는 특정 DNA나 RNA를 동정하는 목적으로 사용

특이도/분석특이도 (Specificity/Analytical specificity)

검출하고자 하는 대립유전자만 검출하고 검체 내 다른 물질(다른 HLA 유전자나 유사 유전자)은 검출하지 않는 분석법의 능력

판정기준치 (Cut-off)

경계치 이상을 양성으로, 경계치 미만을 음성으로 보고할 수 있는 경계값

프라이머 (Primer)

oligonucleotide로 목표 DNA와 상보적 결합을 하여 DNA 중합효소와 nucleotide triphosphates를 같이 사용하여 DNA 합성을 시작할 수 있게 하는 물질

핵산추출 (Nucleic acid extraction)

핵산을 증폭하고 분석하기 위해 핵산을 생물학적 물질로부터 분리하는 것

서열 특이적 올리고뉴클레오타이드 프로브(SSO, Sequence-Specific Oligonucleotide)

교잡법(Hybridization Method)

특정 HLA allele에 특징적인 서열 모티프에 결합하는 올리고뉴클레오타이드(프로브)를 이용해 PCR 산물과 교잡(hybridization) 패턴으로 allele group(저/중해상도)을 추정하는 방식

SSOP (Sequence-Specific Oligonucleotide Probe)

SSO와 동의어로 쓰이는 경우가 많고, 특히 “PCR-SSOP(=PCR로 증폭 후 SSOP로 probe hybridization)” 형태로 표현

Reverse SSO (rSSO, reverse sequence-specific oligonucleotide)

프로브가 고정(immobilized)되어 있고 표적 DNA가 결합하는 방식의 SSO로, Luminex 비드 기반(각 비드에 고유 코드를 부여하고 프로브 결합) 방식이 대표적
☞ 표적 DNA를 biotinylated primer로 증폭 후 변성·재결합시키고, 비드에 결합한 프로브와의 hybridization을 형광으로 판독

서열특이적 프라이머 (SSP, Sequence-Specific Primer) 증폭법(Amplification Method) (PCR-SSP)

특정 allele(또는 allele group)에만 결합하도록 설계한 서열-특이적 프라이머로 인한 PCR 증폭산물의 “유무(밴드)”로 판정하는 방식

염기서열 기반 형별 검사 (SBT, Sequence-Based Typing)

PCR로 표적 구간(주로 다형성이 큰 엑손)을 증폭한 뒤 직접 서열을 읽어 allele을 지정하며, 전통적으로 Sanger 원리가 사용됨.

☞ 이형접합체에서 “어떤 변이가 한 염색체(반수체) 유래(cis)인지”를 구분하기 어려운 phase ambiguity가 발생할 수 있으며, 제한된 엑손만 읽는다면 allele ambiguity 가능

차세대염기서열분석법 (NGS) 기반 HLA typing

NGS 방법 기반으로 더 넓은 구간(다수의 엑손 또는 유전자 전장)을 커버해 해상도를 높이고 ambiguity를 감소시킬 수 있음

Ⅲ

신청서 기재 항목 및 기술문서 제출자료

1 제조·수입허가 신청서

- 명칭(상품명, 품목류명, 모델명)
- 모양 및 구조
- 원재료
- 제조방법
- 사용목적
- 성능
- 사용방법
- 사용 시 주의사항
- 포장단위
- 저장방법 및 사용기한
- 시험규격
- 제조원(수입 또는 제조공정 전부 위탁의 경우)
- 허가(인증)조건
- 비고

2 기술문서에 관한 자료

- 개발경위, 측정원리·방법 및 국내·외 사용현황에 관한 자료
- 원재료 및 제조방법에 관한 자료
- 사용목적에 관한 자료
- 저장방법과 사용기간 또는 유효기간에 관한 자료
- 제품의 성능을 확인하기 위한 자료
- 체외진단시약의 취급자 안전에 관한 자료
- 이미 허가·인증받은 제품과 비교한 자료

1. 신청서 기재 항목

1.1 명칭

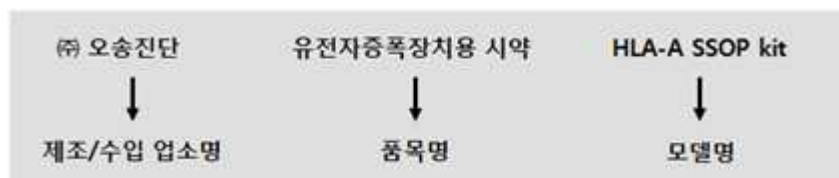
제조(수입)업소명 · 상품명, 품목류명, 모델명을 각각 기재한다.

가. 상품명에 없는 경우, 생략 가능

나. 상품명은 이미 허가를 받거나 신고한 의료기기의 명칭과 동일해선 안 됨

다. 동일제품에 대하여 두 개 이상의 다른 상품명(또는 모델명) 부여는 (수출용 의료기기 제외) 불가

※ 다만, 기허가 제품과 사용목적이 유사하여 허가 받은 제품의 제품명에 문자, 단어, 숫자 등을 붙여 상품을 기재하는 것은 동일제조사 제품에 한하여 가능함



※ 별첨 기재 시 예시

<제품명>
1. 품목명 : 의료용 유전자증폭장치용 시약
2. 모델명 : HLA-A SSOP kit
3. 품목분류번호 : D10520.01
4. 등급 : 3등급

1.2 모양 및 구조

제품의 용도 및 배경을 포함하여, 해당 제품을 개발하기 위하여 적용한 측정원리 및 제품의 구성 등을 포함하여 기재한다.

가. 개요: 해당 시약의 적용 장비(제조사, 모델명)와 검사 대상, 검체, 검사 항목, 측정 원리, 제품의 용도 및 배경 등을 포함하고 정성 · 정량을 구분하여 기재한다.

※ 예시(1): 염색체 6번에 위치하는 인간 주조직적합 HLA(human leukocyte antigen) -DRB1 유전자좌의 유전형을 저해상도 수준(1st field)으로 정성 검출하기 위해 혈액 검체를 이용하여 분자생물학적(DNA) 검사법으로 검사하는 분자진단제품이다.

※ 예시(2): 염색체 6번에 위치하는 인간 주조직적합 HLA(human leukocyte antigen) -DRB1 유전자좌의 유전형을 고해상도 수준(2nd field)으로 정량 검출하기 위해 혈액 검체를 이용하여 분자생물학적(DNA) 검사법으로 검사하는 분자진단제품이다.

나. 측정원리: 해당 진단의 측정 원리를 아래의 예와 같이 작성한다.

※ 예시(1): HLA-DRB1 group-specific primer를 이용하여 HLA-DRB1 유전자 부위를 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)으로 증폭시키고, 증폭된 PCR 산물에 특이적인 sequence-specific oligonucleotides(SSO)를 반응시킨다. SSO는 형광비드에 부착되어 있고, 증폭된 PCR 산물은 biotinylated되어 R-RPhycoerythrin-conjugated Streptavidin(SAPE)와 반응한다. Luminex 200 system(서울 수신 09-2251호)을 이용하여 형광측정법으로 형광비드와 SAPE를 정성적으로 검출한다.

※ 예시(2): HLA-DRB1 group-specific primer를 이용하여 HLA-DRB1 유전자 부위를 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)으로 증폭시키고, 특정 exon에 특이적인 primer와 BigDye 형광물질이 labeling 된 ddNTP를 이용하여 sequencing PCR를 시행한다. 생성된 sequencing PCR 산물을 clean up 한 후 자동형광 DNA 염기서열 분석장치(Sequencer)와 대립유전자형 검사 소프트웨어 프로그램으로 분석하여 고해상도 수준의 HLA-DRB1 allele을 정성적으로 검출한다.

다. 구성: 당해 제품의 구성을 제조원 포장 구성에 따라 구분하여 기재한다. 즉, 주반응시약이 포함된 체외진단시약과 보조 시약으로만 포함된 부분품으로 포장이나누어진 경우 이를 구분하여 작성한다.

- 단, 별도 판매 구성품을 포함할 경우, 해당 체외진단시약과 동일 제조원 제품이 이어야 한다. (제조자가 다르더라도 제조의뢰자가 동일한 경우도 인정)

※ 예시 : 본 제품은 체외진단시약(Denaturation Buffer, Neutralization Buffer, Hybridization Buffer, Wash Buffer, SAPE Buffer, D-mix, Locus-Specific Primers - DRB1 locus, Bead Mixture - DRB1 locus)과 부분품(PE-Conjugated Streptavidin, AmpliTaq)으로 구성된다.

라. 외형: 제품의 구성을 확인할 수 있는 컬러 사진과 함께 사진에 제시된 구성품에 일련번호를 제시하여 해당 구성품의 명칭, 세부구성, 외관상 특징 등을 구성표를 통하여 제시한다. 부분품이 있을 경우, 별도 구성표를 추가하여 제시한다.

※ 예시 :

일련번호	명 칭	세부 구성	외관상 특징
1	Denaturation Buffer	2.25 mL - 1 vial	무색 투명한 액상시약
2	Neutralization Buffer	2.5 mL - 1 vial	무색 투명한 액상시약
3	Hybridization Buffer	3.4 mL - 1 vial	무색 투명한 액상시약
4	Wash Buffer	55 mL - 1 bottle	무색 액상시약
5	SAPE Buffer	단일	무색 액상시약
6	D-mix	단일	분홍 ~ 밝은 보라색 액상시약
7	Locus-Specific Primers - A locus	단일	무색 액상시약
8	Bead Mixture - A locus	단일	HLA Alleles에 대한 probes가 코팅되어 있음



컬러 사진을 첨부한다.

※ 부분품

일련번호	명 칭	세부 구성	외관상 특징
1	PE-Conjugated Streptavidin	단일	동결 건조된 분말
2	AmpliAq	단일	무색의 액상시약

1.3 원재료

다음의 표를 사용하여 구성품의 명칭, 배합목적, 성분명, 분량, 규격 등을 포함하여 작성한다.

※ 부분품이 있을 경우, 모양 및 구조-외형과 같이 별도의 표를 사용하여 원재료를 기재

※ 다중 성분이 포함된 구성품은 구성품별 성분을 제시

일련 번호	명칭	배합목적	원재료명 또는 성분명	분량	규격	비고

가. 명칭 : 해당 구성품명을 기재

나. 배합목적 : 각 성분에 대하여 배합목적을 기재

※ 예시 : 반응주성분 - 반응보조제, 보존제, 반응안정제, 반응정지제 등

다. 원재료명 또는 성분명

- 1) 각 성분에 대하여 화학물질은 화학명을 기재하되, 국문 또는 영문으로 통일하여 기재
- 2) 생물학적 물질인 경우, 다음의 사항도 포함하여 기재
 - 항원 : 재조합 혹은 합성물질을 구분하여 기재
 - 항체 : 다클론 항체 혹은 단클론 항체를 (세포주 유래 포함) 구분하여 기재

라. 분량

- 1) 반응주성분에 대하여 해당 분량을 명시하고 항체의 경우 가급적 역가를 기재
- 2) 제품의 특성에 따라 그 외의(반응 보조제, 보존제, 반응안정제, 반응정지제, 희석액 등)성분은 적량으로 표시 가능
- 3) 단위는 mL, mg, v/v, w/v, w/w 등으로 기재하고 범위의 설정도 가능
- 4) 중합효소의 경우, 활성도(u/λ 등)를 기재하고 단위의 정의도 제시

마. 규격 : 원재료에 대한 규격이 있는 경우 당해 규격(KP, USP 등)을 기재하고
규격이 없는 경우 자사규격으로 기재

바. 비고 : 비고란에는 각 구성 시약의 총량 및 수량 등을 기재한다.

[표 1] 원재료 작성의 예

일련 번호	명 칭	배합목적	원재료명 또는 성분명	분량	규격	비고 (용량 및 수량)
1	Denaturation Buffer	보조성분	Sodium Hydroxide		자사규격	50 μ ℓ-1vial (2.25ml-1vial)
		보조성분	...		자사기준	
		보조성분	HPLC water		자사기준	
2	Neutralization Buffer	보조성분	...Buffer		자사규격	100 μ ℓ-1vial (2.5ml-1vial)
3	Hybridization Buffer	보조성분	...		자사규격	680 μ ℓ-1vial (3.4ml-1vial)
		보조성분	... buffer		자사기준	
		보조성분	...		자사기준	
4	Wash Buffer	보조성분	Phosphate buffer saline		자사규격	10ml-1vial (55ml-1vial)
		보조성분	...		자사기준	
5	SAPE Buffer	보조성분	Bovine serum albumin		자사규격	990 μ ℓ-1vial (4.95ml-1vial)
		보조성분	...		자사기준	
		보조성분	Ionic detergent		자사기준	
6	D-mix	주성분	dNTP		자사규격	276 μ ℓ-1vial (690 μ ℓ-2vial)
		보조성분	KCl		자사기준	
		보조성분	...		자사기준	
		보조성분	Tris HCl		자사기준	
		보조성분	Water		자사기준	
7	Locus-Specific Primers - DRB1 locus	주성분	oligo probe		자사규격	80 μ ℓ-1vial (400 μ ℓ-1vial)
8	Bead Mixture -DRB1 locus	주성분	Luminex® Microspheres		자사규격	80 μ ℓ-1vial (400 μ ℓ-1vial)

포장단위는 제조원에 따른다. 이 예시의 제품은 Package 당 10 Test 또는 50 Test로 판매할 수 있으며, 괄호()의 내용은 50 Test 판매 시 포함된 용량 및 수량이다.

1.4 제조방법

“제조원의 제조 방법에 따른다.” 고 작성한다. 다만, 멸균하여 제조하는 체외진단의료기기 또는 「체외진단의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제2조 제6호에 해당하는 경우에는 별표 2의 멸균방법 또는 이와 동등이상 규격의 멸균방법을 기재한다. 제2조제6호에 해당하는 경우 구성하는 의료기기의 제조방법은 의료기기 허가 규정 제11조에 따라 추가로 기재한다.

1.5 사용목적

일반적으로 이식·수혈용 제품은 “검체 유형, HLA 유전자좌(Locus), 측정원리, 검사목적, 결과 판정방법”을 다음과 같이 기재한다.

<작성 예시>

[검체 유형]에서 추출한 genomic DNA를 이용하여 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 등 HLA 유전자좌(Locus)의 유형을 [측정원리] 방법으로 정성적으로 판별하여, 조혈모세포·장기 이식, 수혈 또는 세포치료(동종 세포치료)를 위한 조직적합성검사에 사용되는 체외진단 의료기기

1.6. 성능

당해 제품의 특성에 맞는 성능을 기재하되, 근거자료를 바탕으로 사용설명서에 수치적으로 제시된 성능 평가 결과를 기재한다.

[표 2] 성능 작성의 예

번호	성능 항목	분석적 성능																									
1	최소검출 DNA양	(1) 시험물질; HLA-A locus DNA panel (n=8) (2) 시험방법 및 결과; DNA양 4-120 ng 을 이용하여 검사한 결과의 일치율은 모두 100%이며, 최소검출 DNA 양은 검체당 4 ng 임 <table><tr><td rowspan="6">A locus</td><td>DNA양 (ng)</td><td>검체 수</td><td>반복횟수</td><td>일치율</td></tr><tr><td>4</td><td>8</td><td>2</td><td>16/16=100%</td></tr><tr><td>10</td><td>8</td><td>2</td><td>16/16=100%</td></tr><tr><td>20</td><td>8</td><td>2</td><td>16/16=100%</td></tr><tr><td>40</td><td>8</td><td>2</td><td>16/16=100%</td></tr><tr><td>120</td><td>8</td><td>2</td><td>16/16=100%</td></tr></table>	A locus	DNA양 (ng)	검체 수	반복횟수	일치율	4	8	2	16/16=100%	10	8	2	16/16=100%	20	8	2	16/16=100%	40	8	2	16/16=100%	120	8	2	16/16=100%
A locus	DNA양 (ng)	검체 수		반복횟수	일치율																						
	4	8		2	16/16=100%																						
	10	8		2	16/16=100%																						
	20	8		2	16/16=100%																						
	40	8		2	16/16=100%																						
	120	8	2	16/16=100%																							
2	정확도	(1) 시험물질: 한국인에서 0.1% 이상의 대립유전자 빈도로 확인된 대립유전자형을 포함하는 표준 DNA 패널 (72개의 DNA) (2) 시험방법 및 결과: 1회 시행한 검사에서 각 probe에 대한 대립유전자 검출 결과는 다음과 같음 <table><tr><td colspan="2" rowspan="2">Locus A</td><td colspan="2">해당 제품의 반응</td></tr><tr><td>음성</td><td>양성</td></tr><tr><td rowspan="2">표준방법에 의한 반응</td><td>음성</td><td>2775</td><td>0</td></tr><tr><td>양성</td><td>0</td><td>1030</td></tr></table> 민감도 = 1030/1030 = 100% (95% 신뢰구간: 99.6 - 100.0%)	Locus A		해당 제품의 반응		음성	양성	표준방법에 의한 반응	음성	2775	0	양성	0	1030												
Locus A		해당 제품의 반응																									
		음성	양성																								
표준방법에 의한 반응	음성	2775	0																								
	양성	0	1030																								

		특이도 = 2775/2775 = 100% (95% 신뢰구간; 99.9 - 100.0%) * 검체종류 (전혈, buffy coats, 구강상피세포, 머리카락)에 대한 10 검체의 유전자형 결과: 일치율 = 100% * 항응고제 (EDTA, ACD) 사용에 대한 10검체의 유전자형 결과: 일치율 = 100% * 3가지 DNA 추출 방법 (A, B, C)에 대한 10검체의 유전자형 결과: 일치율 = 100%																					
3	정밀도	(1) 시험물질: 고빈도 유전자형을 포함하는 3개의 DNA 검체 (2) 시험방법 및 결과: 5일간 매일 2회의 검사를 시행하고 각 검사 당 2회 반복 측정함. 2개 lots 시약을 2명의 검사자가 각각 5회 반복 검사함. <table><tr><td>정밀도 (반복성, 재현성)</td><td>검사횟수</td><td>일치율 (%)</td></tr><tr><td>검사내 (within-run)</td><td>60</td><td>100</td></tr><tr><td>검사간 (between-run)</td><td>60</td><td>100</td></tr><tr><td>날짜간 (between-day)</td><td>60</td><td>100</td></tr><tr><td>검사자간 (between-technician)</td><td>60</td><td>100</td></tr><tr><td>로트간 (between-lots)</td><td>60</td><td>100</td></tr><tr><td>검사기관간 (between-laboratory)</td><td>60</td><td>100</td></tr></table>	정밀도 (반복성, 재현성)	검사횟수	일치율 (%)	검사내 (within-run)	60	100	검사간 (between-run)	60	100	날짜간 (between-day)	60	100	검사자간 (between-technician)	60	100	로트간 (between-lots)	60	100	검사기관간 (between-laboratory)	60	100
정밀도 (반복성, 재현성)	검사횟수	일치율 (%)																					
검사내 (within-run)	60	100																					
검사간 (between-run)	60	100																					
날짜간 (between-day)	60	100																					
검사자간 (between-technician)	60	100																					
로트간 (between-lots)	60	100																					
검사기관간 (between-laboratory)	60	100																					
번호	성능 항목	임상적 성능																					
1	일치도	(1) 시험물질: 비교방법 (bi-directional Sequencing)으로 DNA 대립유전자형이 확인되고 한국인에서 0.1% 이상의 대립유전자 빈도로 확인된 대립 유전자형별을 포함하는 DNA 검체 (2) 시험방법 및 결과: 1회 시행한 검사에서 해당 제품의 결과와 비교방법에 의한 유전자 검출 결과는 다음과 같음 <table><tr><td colspan="2" rowspan="2">A locus</td><td colspan="2">해당 제품의 결과 (alleles)</td></tr><tr><td>음성</td><td>양성</td></tr><tr><td rowspan="2">비교방법의 결과 (alleles)</td><td>음성</td><td>549</td><td>1</td></tr><tr><td>양성</td><td>0</td><td>250</td></tr></table> ● 양성 일치도 = 250/250 alleles = 100% (95% 신뢰구간; 98.5 - 100.0%) ● 음성 일치도 = 549/550 alleles = 99.8% (95% 신뢰구간; 99.0 - 100.0%) ● 일치도 = 799/800 alleles = 99.9% (95% 신뢰구간; 99.3 - 100%)	A locus		해당 제품의 결과 (alleles)		음성	양성	비교방법의 결과 (alleles)	음성	549	1	양성	0	250								
A locus		해당 제품의 결과 (alleles)																					
		음성	양성																				
비교방법의 결과 (alleles)	음성	549	1																				
	양성	0	250																				

1.7. 사용방법

검체준비 및 저장방법, 검사 전 준비사항, 검사과정, 결과판정 및 정도관리 등이 아래와 같이 포함하여 체외진단시약을 중심으로 사용방법을 기술한다.

- 적용되는 체외진단장비의 제조사 및 모델명을 명시

가. 검체 준비 및 저장방법

- 1) 검체 대상 및 채취방법 등
- 2) 검체 종류별 사용 가능한 항응고제
- 3) 사용되는 검체의 종류별 필요 분량
- 4) 검체 보관조건, 방법 및 사용기한 등
- 5) 냉동 및 해동된 검체의 사용 가능성 및 제한점 등
- 6) 원심분리 조건 등을 포함한 검체 전 처리 과정 등

나. 검사 전 준비 사항

- 1) 검사 키트의 사용조건(온도 또는 습도 등)
- 2) 시험 전 시약 조제가 필요한 경우 조제 방법 및 조건 등
- 3) 검사에 필요한 기구 및 조건
- 4) 필요한 경우, 시약의 성능과 판정에 영향을 줄 수 있는 기기 및 소프트웨어의 회사명, 모델명 등
- 5) 필요한 경우, 보정물질에 대한 설명 및 방법

다. 검사 과정

- 1) 시험방법이 구분되어 있는 경우는 각각을 구분
- 2) 반응 시간, 온도, 조건 등
- 3) 세척과정 및 건조조건
- 4) 결과 판독 과정(파장-흡광 혹은 형광측정방식, 판독시간, 방법 등)

라. 결과 판정

- 1) 환자 검체의 검사 결과를 판독하기 전에 확인해야 할 대조물질 및 보정 결과 확인 절차에 대해 제시
- 2) 반응성, 비반응성, 경계값(equivocal), 미확정(indeterminate), 무효(invalid) 등의 결과를 판정하는 기준과 해석 제시
- 3) 예측되는 모든 경우의 시험 결과와 그에 따른 해석을 제시
- 4) 정량검사(real time PCR)인 경우, 정량값 판정 등의 기준을 제시
- 5) 검사의 검출한계(해상도, ambiguous alleles)에 대하여 제시한다.

- 6) 경계값(equivocal), 미확정(indeterminate) 또는 무효(invalid) 결과에 따른 처리에 대한 지침을 제시한다.
 - i) 그대로 보고하는지 재검사가 필요한지 여부
 - ii) 재검사는 동일검체로 하는지, 동일 원검체를 다시 처리하는지, 재채취하는지 여부
 - iii) 처음의 결과와 재검 결과를 조합하여 결과를 판독하는 경우의 알고리즘을 제시
- 7) 결과판정상의 주의사항을 기재한다.

마. 정도관리

- 1) 사용자가 정도관리를 할 수 있는 방법을 제시한다.
- 2) 제공하는 정도관리물질과 그 물질의 목표 값이 있을 경우 제시된 기준값에 적합함을 확인하는 과정을 제공한다.
- 3) 정도 관리 결과가 적합하지 않을 때 제시할 수 있는 대책을 기술한다.

1.8 사용 시 주의사항

다음의 사항을 포함하여 기재한다.

가. 체외진단용으로 사용해야 함을 명시한다.

나. 일반적인 실험실 안전지침 및 생물학적 위험물질(검체, 감염 가능성 물질 및 폐기물 등) 취급 시 안전 등의 주의사항을 기재한다.

다. 경고사항, 제품 취급 및 보관상의 주의, 적용상의 주의, 결과 판정상 주의, 제품 폐기 시 주의 등에 관한 내용을 포함한다.

- i) 구성 시약 중 유해물질이 포함될 경우 이에 대한 경고사항
- ii) 사용한 검체 및 키트의 처리 및 폐기 방법 및 주의사항
- iii) 경고사항을 포함하여 검체 및 키트 취급 및 보관상의 주의사항(온도, 습도의 영향 등)
- iv) 임상 적용 대상 및 미적용 대상을 포함하여 적용상의 주의사항 및 결과 판정상 주의사항
- v) 검사에 영향을 미치는 내용(간섭 및 교차반응 물질, 위양성 및 위음성도) 등
- vi) 검사의 한계 등

라. 다른 의료기기와 결합하여 사용하는 경우 적절한 조합에 대한 정보를 제공한다.

마. 일회용의 경우 재사용하지 않도록 주의사항을 기재한다.

1.9 포장단위

체외진단의료기기의 포장단위는 취급상 용이한 최소 단위로 정하여 기재하되, 제조의 경우 “자사 포장단위”, 수입의 경우는 “제조원 포장단위”로 기재할 수 있다.

1.10 저장방법 및 사용기간

저장방법 및 사용기간은 「의료기기의 안전성시험 기준」에 따라 저장방법 및 사용기간 또는 유효기간을 설정하여 기재한다.

- 가. 키트 또는 세트의 제품인 경우, 구성품별로 보관조건을 기재하고 사용기간(유효기간)이 서로 다른 경우 가장 짧은 기한으로 기재한다.
- 나. 일회용 체외진단의료기기가 아닐 경우, 개봉 후 시약의 저장방법(온도, 습도, 차광, 밀폐, 보관용기 등) 및 사용기한(유효기한) 등이 포함되도록 한다.
- 다. 시약의 조제가 필요할 경우, 조제 후 보관 조건 및 사용기한(유효기한)을 기재한다.

[표 3] 저장방법 및 사용 기한의 예

구성시약	개봉 여부	보관조건	유효기간 (제조일로 부터)	비고
HLA-DR kit	미개봉	2~8 °C	1년	완제품
	개봉	2~25 °C	개봉 후 30분 내 사용	
SAPE	미개봉	8~25 °C	1년	완제품
	개봉	8~25 °C	1년	

1.11 시험규격

시약의 품질관리에 적정을 기할 수 있도록 제품의 특성에 따라 성능 등을 고려하여 제조단위별·제조단계별로 안전성·성능을 검증하기 위하여 적용할 수 있는 시험규격을 명시한다.

시험규격은 제조사의 품질관리시험 자료에 따라 자사가 설정한 시험항목, 시험기준, 시험방법을 기재한다.

가. 시험항목

- 1) 완제품(또는 반제품) 및 보정물질, 양성 및 음성대조액에 대한 시험항목을 포함한다.
- 2) 키트 내의 구성제품, 성상, 색, 액성, 표시기재 확인 등을 포함한다.
- 3) 분석적 성능시험(민감도, 특이도, 재현성 등)을 포함하는 것을 권장하고 그 외 자사가 설정한 시험항목을 설정할 수 있다.

나. 시험기준

- 1) 시험결과의 적부판정의 기준이 되는 기준치의 허용 범위를 명확히 기재하여야 하며, 시험결과가 온도·습도 등 주위조건에 영향을 받는 경우에는 그 조건을 명시하여야 한다.

다. 시험방법

- 1) 시험방법은 순서에 따라 시험결과를 정확히 산출할 수 있도록 구체적, 개조식으로 기재한다.
- 2) 시험항목별로 필요한 표준물질의 성분, 규격(농도) 범위, 개수를 기재한다.
- 3) 고, 중, 저 역가를 포함한 최소 3개 이상의 정도관리물질(표준물질 등)을 사용할 것을 권장한다.
- 4) 저농도 표준물질인 경우, 정량 및 정성검출한계를 근거로 하여 설정한다.
- 5) 표준물질의 농도는 재현성, 직선성, 최소검출한계를 고려하여 설정한다.
- 6) 표준물질 농도는 가능하면 임상적으로 중요한 농도여야 한다.

1.12 제조원

모든 제조공정을 위탁하여 제조하는 경우에는 제조의뢰자와 제조자의 상호와 주소를 모두 기재한다. 다만, 다수의 제조자이거나 다수의 제조국인 경우에는 이를 추가로 기재한다. 수입품의 경우 제조원의 제조국, 제조사명 및 주소를 기재한다. 제조자와 제조의뢰자가 다른 경우, 구분하여 기재하여야 한다.

※ 예시

제조의뢰자	제조자
1) 상호 : 식약(주) 2) 주소 : 서울특별시 00구 00로 00빌딩 00층	1) 상호 : ABCD 2) 제조국 : 미국 3) 주소 : 0000 U.S Highway 000, CA 0000, USA

2. 기술문서 등의 심사를 위한 제출자료

2.1 개발경위, 측정원리·방법 및 국내·외 사용현황에 관한 자료

가. 개발경위

- 1) HLA 유전자 검사에 대한 설명 자료 및 개발 배경이 포함된 논문, 문헌, 기초 연구 결과 등의 자료를 제출한다.
- 2) 프라이머·프로브를 설정한 방법과 표적 선택의 근거를 제시한다.

나. 측정원리 및 방법

- 1) HLA 유전자 검출을 위해 사용한 방법 및 측정원리를 설명하는 자료를 제출한다.
- 2) 제품개발 및 자사제품 성능에 관련된 문헌 자료를 제출한다.
- 3) 제품 검사 원리에 대한 기술 및 관련 외국규정 등의 자료를 제출한다.

다. 국내·외 사용현황

- 1) 국내·외에서 사용현황에 관해 제출할 자료는 다음의 사항을 포함한다.
 - 가) 외국의 판매 또는 허가현황 및 제조품목허가 경위 등과 관련된 자료
 - 나) 사용 시 보고된 측정오류: 외국에서 시판 중인 제품의 경우, 제품 안전성 및 성능과 관련된 유해사례 보고 요약
 - 다) 제조국에서 사용되지 않는 경우는 그 사유

2.2 원재료 및 제조방법에 관한 자료

가. 원재료의 성분 또는 분량을 확인할 수 있는 근거자료

- 1) 해당시약의 성분과 분량을 확인할 수 있는 자료
- 2) 원료물질의 품질확인 근거자료
- 3) 원료물질의 주반응시약 중 중합효소의 기원(bacteria) 및 활성도를 확인할 수 있는 자료
- 4) 프라이머, 프로브에 대한 자료(염기서열자료, 염기서열의 염기수와 분자량 등)

나. 제조공정의 흐름도를 포함한 제조공정에 관한 자료

- 1) 제조공정의 흐름을 파악할 수 있는 자료를 제출(제조과정상의 제조 단계별 시험 및 완제품 품질관리 시험의 단계를 확인할 수 있는 자료)
- 2) 원료물질(항원, 항체, 프라이머, 프로브, 효소 등)의 제조방법을 간략하게 기술하고 이를 구매한 경우, 이를 확인할 수 있는 자료를 제출한다.
- 3) 일부 구성제품이 OEM 제조품인 경우, 구성품의 제조원(제조자의 상호와 주소)을 확인할 수 있는 자료도 포함한다.

2.3 사용목적에 관한 자료

가. 허가신청서에 기재한 해당 제품의 사용목적의 세부 사항(검사대상, 검체종류, 검사항목, 측정원리 및 정성 또는 정량 등)에 대한 근거자료를 제출한다.

나. 해당제품의 제품설명서(IFU)를 제출한다.

2.4 저장방법 및 사용기간 또는 유효기간에 관한 자료

가. 완제품 및 개봉 후 시약의 안정성에 관한 자료로서 저장방법, 사용기한 등에 대한 시험성적서를 제출한다.

나. 「의료기기의 안정성시험 기준」을 참고한다.

다. 시험성적서는 평가계획, 시험간격, 허용기준, 결과 등의 내용을 포함한다.

라. 구성 제품별로 구분하여 안정성 시험 자료를 제출한다.

마. 저장 및 사용기한(유효기한)에 대한 시험은 완제품 3 로트, 개봉 후 1로트 이상의 시험성적서를 제출한다.

바. 일회용으로서 날개 포장되어있는 체외진단분석기용 시약을 제외하고, 개봉후 (on-board, reconstitution, open vial/bottle stability) 안정성자료를 포함한다.

사. 수송 조건(환경 및 운송 조건 변화) 고려에 따른 안정성 자료의 제출을 권장한다.

아. 저장방법 및 사용기한(유효기한)에 대한 시험자료는 시험성적서의 인정범위내의 자료이어야 한다.

2.5 제품의 성능을 확인하기 위한 자료

성능시험에 관한 자료는 다음의 자료를 포함한다.

가. 분석적 성능 시험자료(시험성적서)

분석적 성능시험자료에는 다음의 평가항목을 포함한다.

- 1) 최소검출한계
- 2) 정확도 (분석적 민감도, 특이도)
- 3) 정밀도 (반복, 재현성 등)

나. 임상적 성능 시험자료

- 1) 임상적 민감도
- 2) 임상적 특이도

다. 완제품의 품질관리 시험성적서(3배치 1회 이상 또는 1배치 3회 이상)

- 1) 시험규격 설정에 관한 자료로 시험방법과 기준 결과값 등의 내용을 포함
- 2) 제조사의 분석 인증서 및 시험 방법에 관한 자료 등

라. 표준물질 및 검체보관 등이에 관한 자료

- 1) 완제품 품질관리 시험에 사용된 표준물질에 관한 자료
- 2) 검체 종류, 보관 및 취급상(온도, 습도 등)의 조건 설정 근거 자료

마. 이미 허가·인증받은 제품과 비교한 자료

※ 성능시험에 대한 구체적 사항은 아래의 '성능시험에 대한 지침'을 참조한다.

2.6 체외진단시약의 취급자 안전에 관한 자료

가. 구성시약 중 인간혈액 유래물질이 포함되었을 경우, 사람면역결핍바이러스(HIV), C형간염바이러스(HCV), B형간염바이러스(HBV)가 음성 또는 불활화하여 감염력이 없음을 입증하는 자료를 제출한다.

나. 유해물질(독성, 가연성 등) 취급자 안전 및 적합성을 확인한 자료를 제출한다.

다. 동물유래 물질이 포함된 경우, 안전성을 확인할 수 있는 자료를 제출한다.

2.7 이미 허가받은 제품과 비교한 자료

이미 허가받은 제품과 명칭(품목명, 모델명), 제조(수입)업소명, 제조원 및 소재지, 허가번호, 사용목적, 작용원리, 원재료, 성능 등을 비교한 「체외진단의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 [별지 제2호 서식]의 비교표를 기재하여야 한다.

[별지 제2호서식]

체외진단시약의 본질적 동등품목 비교표

번호	비교항목 ¹⁾	기 허가(인증) 제품	신청제품	동등여부 ²⁾	
1	명칭(제품명, 품목명, 모델명)				
2	분류번호 및 등급				
3	제조(수입)업소명				
4	제조원 및 소재지				
5	허가(인증)번호				
6	사용목적			예	[]
				아니오	[]
7	작용원리			예	[]
				아니오	[]
8	원재료			예	[]
				아니오	[]
9	성능			예	[]
				아니오	[]
위와 같이 동등함을 확인하였음. 년 월 일 신청자 (서명 또는 인)					

1) 기 허가·인증된 체외진단시약과의 차이가 명확하게 입증토록 필요한 항목을 기재하여야 한다.

2) 각 항목에 대한 정보가 기 허가·인증된 체외진단시약과 동등한 경우 '예'에 체크하고, 동등하지 않을 경우 '아니오'란에 체크한다.

1. 분석적 성능시험 자료

※ 분석적 성능시험자료의 작성 시 준수 사항

- 검체종류(전혈, Buffy coats 등), 항응고제 (EDTA, ACD 등), DNA 추출방법에 따라 결과를 제시한다.
- 두 종류 이상의 검체를 검사할 수 있는 시약의 경우, 성능 평가 시에 최소 10개 이상의 검체를 이용하여 검체의 종류 간에 동등한 성능을 확인하여야 한다.
- 제조사가 사용가능한 것으로 표기한 모든 종류의 항응고제에 대해 최소 10개 이상의 검체를 이용하여 성능을 확인하여야 한다.
- 최소 두 가지 이상의 DNA 추출방법에 대해, 최소 10개 이상의 검체를 이용하여 성능을 확인하여야 한다.
- 분석적 성능시험자료는 시험성적서의 인정범위 내의 자료이어야 한다.

1.1 분석적민감도(최소검출한계)(Limit of detection, amount of input DNA)

가. 일반사항

- 1) 해당 유전자형이 확인된 양성검체를 사용한다. (기허가 제품으로 확인된 DNA나 DNA 표준패널을 권장하며, 자사 표준품을 사용할 수도 있다.)
- 2) 표준물질, 국제 표준품을 구할 수 없는 항목이나 아형의 경우에는 국내·외 허가된 체외진단시약과의 비교 시험성적서를 첨부한다.
- 3) 일관되게 검출되는 최소 DNA 양 또는 농도값으로 설정한다.

나. 시험물질

- 1) 표준물질, 국제 표준품, DNA 표준패널 등 유전자형이 명시되어 있는 물질을 사용하여 평가한다.
- 2) 대상 표준물질을 연속 희석한다. 추정되는 검출한계 전후의 농도 값을 포함하여 최소 3단계 이상 희석액을 사용한다.
- 3) 사용가능한 희석액과 측정가능한 검체의 종류를 제시한다.

다. 시험방법

- 1) 다양한 HLA 유전자형을 포함하는 최소 8개 검체를 검출한계의 주변 농도 값이 포함되도록 최소 3단계 이상 희석하여 검체 당 2회 이상 반복 검사한다.
- 2) 총 시험 건수 모두에서(100%) 해당 유전자가 검출될 수 있는 검체의 농도를 최소검출한계로 결정한다.

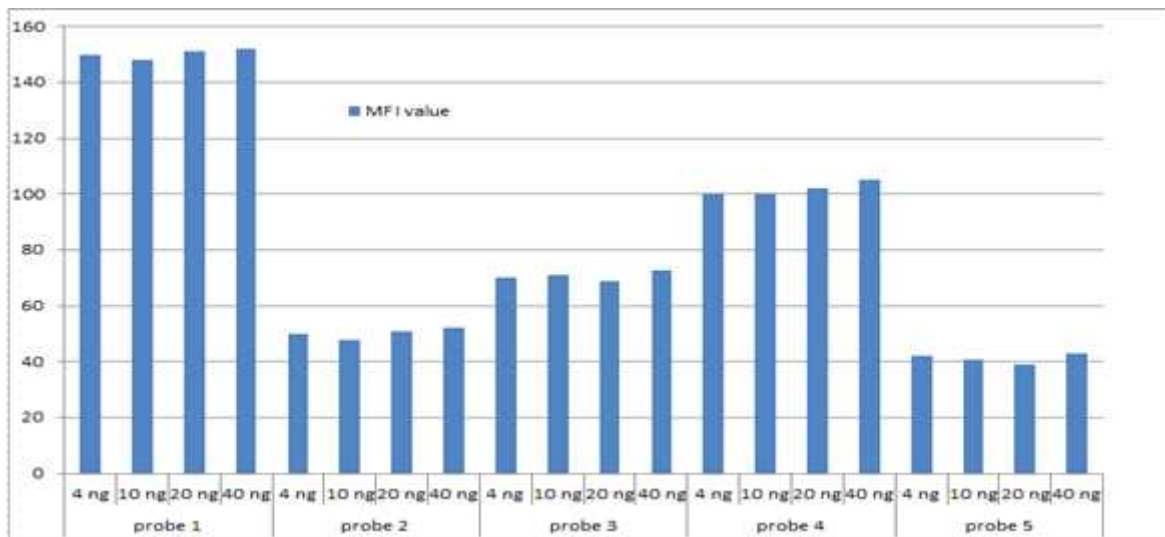
라. 결과 제시

- 1) 최소검출한계치 설정에 사용된 검체의 종류, 유전자형, 검체수, 반복횟수, 계산법을 함께 제시한다.
- 2) 각 locus, 농도별 일치율을 함께 제시한다.
- 3) probe 반응 결과(MFI)는 plotting 제공을 권장한다.
- 4) 검체의 종류별로 설정된 최소 DNA 양을 제시한다.

※ 예시 1) 검체: DNA panel (n=8), A locus

	DNA양 (ng)	검체 수	반복횟수	일치율
A locus	4	8	2	16/16=100%
	10	8	2	16/16=100%
	20	8	2	16/16=100%
	40	8	2	16/16=100%
	120	8	2	16/16=100%

※ 예시 2) probe 반응(MFI)의 plotting 결과



1.2 정확도(분석적 민감도, 분석적 특이도)

가. 일반사항

- 1) 보고되는 HLA 유전자 정보의 해상도 수준이 기술되어야 한다.
- 2) 검사에 사용된 probe/primer 등에 대한 특성이 기술되어야 한다.
 - 가) probe/primer의 oligonucleotide 염기서열과 complementary 염기서열, 목표가 되는 HLA 유전자좌 및 대립유전자
 - 나) 각 SSOP, SSP 양성반응의 여러 조합에 해당하는 HLA 유전자좌 및 대립유전자
 - 다) Ambiguous한 대립유전자 조합
 - 라) 사용된 HLA 염기서열 데이터베이스
- 3) SSP(Sequence specific primer)와 같은 end point PCR을 이용하여 검사하는 경우 적절한 내부대조물질(Internal control)이 사용되고 양성 반응의 판정 기준은 정의되어야 한다.
- 4) SBT(Sequence based typing)는 염기서열 데이터의 허용 및 해석에 대한 기준이 기술되어야 하며, 기준은 피크의 강도, 기준선의 변동(fluctuation), 피크의 모양, 신호-잡음비(signal to noise ratio) 등을 포함하여야 한다.
- 5) 간섭반응은 검체의 유형, 측정항목, 측정원리, 처리시약 등에 따라 다양하므로 해당 검사의 잠재적 간섭 물질 등 시험 결과에 영향을 줄 수 있는 인자에 대해 검토하고, 필요한 경우 자료를 제공하여야 한다.

나. 시험물질

- 1) 국가적, 전세계적으로 가장 흔한 HLA allele을 포함하는 특성이 잘 규명된 DNA 검체를 이용한다. (표준물질, 국제 표준품, DNA 표준패널 등 유전자형이 명시되어 있는 물질이나 기허가 된 제품으로 확인된 DNA 검체 등)
- 2) 저해상도 제품의 경우 주요 대립유전자 그룹(Allele group, 1st field 기준)을 포함하는 검체의 이용을 권장한다.
- 3) 고해상도 제품의 경우, 희귀한 대립유전자 및 한국인에서 0.1% 이상의 유전자 빈도로 확인된 대립유전자를 포함하는 검체의 사용을 권장한다.

다. 시험방법

- 1) 분석적 정확도(일치도)는 분석 대상 각 유전자 좌위별로 평가하여야 한다. 평가에 사용되는 검체 수는 전체 일치율에 대한 95% 신뢰구간의 하한값이 95%를 초과할 수 있도록 통계적으로 산정하여야 하며, 각 검체는 단위 측정한다.
- 2) 분석적 특이도를 입증하기 위해 시약에 포함된 프라이머 및 프로브가 표적(Target) 대립유전자 외에 염기서열 상동성이 높은 다른 HLA 좌위(Locus) 또는 비표적(Off-target) 대립유전자와 교차반응을 일으키지 않음을 확인해야 한다.

라. 결과 제시

1) 판정기준치

- 가) 양성과 음성의 판정기준치를 결정한 근거자료를 제시한다.
- 나) 검사과정에서 판정기준치를 산정하는 방법을 명시한다.
- 다) 실시간중합효소연쇄반응에서는 Ct값 또는 카피수(copy number) 등으로 설정하고, Luminex 장비를 이용한 검사에서는 normalized MFI 값 등으로 설정할 수 있다.
- 라) 유전자좌(locus), 유전자 검출 해상도, 측정원리, 판독방법 등에 따라 판정기준치의 설정 방법이 달라질 수 있으므로 전문가 그룹의 자문 등을 거칠 것을 권장한다.

2) 시험방법, 통계방법 등에 대한 자세한 실험프로토콜을 제공한다.

3) 불일치한 검체에 대해 원인을 분석한 자료를 제출하고, 해석을 제시한다.

4) 각 분석물질에 대하여 검출된 유전자형 결과를 제시한다.

※ 예시

표준방법		해당 시약	
검체번호, 세포주 또는 표준 DNA 번호	유전자형 (SBT)	검체번호, 세포주 또는 표준 DNA 번호	유전자형 (SSOP)
A	A*24:02/33:03	1	A*24/33
B	A*33:03	2	A*33
C	A*01:01/24:02	3	A*01/24
..	..	...	..

- 5) 각 primer 또는 probe별로 검출 대상 대립유전자와 비표적 대립유전자 또는 다른 좌위에 대한 검출 결과를 제시하고, 검출 대상 대립유전자에 대한 민감도 및 95% 신뢰구간을 산출하여 제시한다.

※ 예시

Probe ID	검출 대상 대립유전자 (Alleles specificity)	진양성	위양성	진음성	위음성	총 반응수
1	A*0101,A*01203..	45	0	50	0	95
2						
3						
4						
총합		2775	0	1030	0	3805

Locus A		해당 제품의 반응	
		음성	양성
표준방법에 의한 반응	음성	2775	0
	양성	0	1030

민감도 = $1030/1030 = 100\%$ (95% 신뢰구간; 99.6 - 100.0%)

특이도 = $2775/2775 = 100\%$ (95% 신뢰구간; 99.9 - 100.0%)

1.3 정밀도

가. 일반사항

- 1) 동일 검체를 일정기간 동안 반복 측정한 결과를 분석하여 정밀도 자료를 제시한다.
- 2) 단일 기관에서 실시한 정밀도(반복성)와 다수의 기관에서 실시한 재현성으로 구분하여 평가한다.
- 3) 각 평가 수행기관은 평가를 시행하기 전에 검사방법에 익숙해지는 시기를 거친 다음 평가를 수행하도록 한다.

나. 반복성(기관 내 정밀도)

1) 시험물질

- 가) 표준물질, 국제 표준품, DNA 표준패널 등 유전자형이 명시되어 있는 물질을 사용하거나, 기허가 된 제품으로 확인된 DNA을 이용한다.
- 나) 고빈도 유전자형을 포함하는 최소 2개 이상의 DNA 검체 사용을 권장한다.
- 다) 검체는 시약이 검출할 수 있는 최소 검출 DNA 양을 포함해야 하며, 추가적으로 더 높은 농도 검체를 추가할 수 있다.

2) 시험방법

- 가) 시행기관은 검사특성에 맞추어 일정기간 동안 매일 반복 측정하는 계획을 수립하여 시행한다.
- 나) 검사자는 결과를 모르고 정밀도 평가를 수행해야 한다.
- 다) 5일 이상의 기간 동안 매일 2회의 run, 각 run 당 2회 이상 반복 측정하는 것을 권장한다.

3) 결과 제시

- 가) 검사내(within-run), 검사간(between-run), 날짜간(between-day), 검사실내(within-laboratory) 정밀도 결과를 제시한다.

다. 재현성

1) 시험물질

- 가) 반복성 평가와 동일하다.

2) 시험방법

- 가) 검사 장소(기관)간, 장비간, 검사자간, 로트간 정밀도 자료를 제시한다.
- 나) 장소간 정밀도를 위해 두 군데 이상의 기관(제조사 포함)에서의 평가를 권장한다.
- 다) 연속되지 않는 5일 이상, 매일 2회 이상, 매 검사마다 2회 이상 반복 검사를 실시하는 것을 권장한다.
- 라) 각 장소마다 다수의 검사자가 평가에 참여하는 것을 권장한다.
- 마) 여러 추출법을 사용한다면 다양한 추출법이 평가에 포함되도록 계획을 수립한다.

3) 결과 제시

- 가) 검사 기관간, 장비간, 로트간 재현성(Reproducibility) 자료를 제시한다.

2. 임상적 성능시험 자료

※ 임상적 성능시험 자료의 작성 시 준수 사항

- 체외진단용 의료기기의 성능 및 유효성을 입증하기 위하여 사람에서 유래된 전혈 검체를 대상으로 시험한 자료로서 일치도를 평가한다.
- 만일 Kit 내에 검체 전처리 시약(DNA분리 시약)이 포함되지 않은 경우, 자체의 검체처리과정 및 처리된 검체가 HLA kit 제조사가 제시한 검체처리 조건을 충족하는지 검증해야 한다.
- 기허가 제품이나 bi-directional sequencing 결과와 비교해야 한다. 기허가 제품과의 비교시 불일치한 결과에 대해서는 Sequencing 방법으로 확인한다.
- 한국인 인구집단을 포함하여 수행한 결과여야 한다. 저해상도 유전형 검출용 시약은 주요 대립유전자 그룹(Alele group, 1st field 기준)을 최대한 포함하여야 하며, 고해상도 시약은 희귀한 대립유전자 및 한국인에서 0.1% 이상의 유전자 빈도로 확인된 대립유전자를 포함하는 검체를 사용하여 평가한 결과를 제출해야 한다. 단, 모호성(ambiguity)은 별도로 표기한다.
- 국외에서 수행된 임상적 성능시험 결과를 제출하는 경우에는 한국인 주요 빈도 대립유전자 목록의 검출 성능이 제품 설계 측면에서 반영되었음을 입증하는 또는 임상적 성능 평가 측면에서 평가되었음을 입증하는 근거자료가 제출되어야 한다.
- 불일치한 결과가 나타난 경우, 아래의 방법 등으로 원인을 분석한다.
 - 고해상도(Sequencing) 제품으로 재검사 수행(단, 시험 시약이 고해상도 시약인 경우, 제3의 고해상도 제품을 이용하여 재검사 수행)
 - 해당 환자의 다른 검체를 모집하여 추가 검사 수행
- 신선 검체를 사용하는 것을 원칙으로 하나, 충분한 수의 신선 검체를 확보하기 어려울 경우, 추출 후 냉동보관된 DNA 검체를 사용할 수 있으며, 필요한 경우 표준 핵산 등 유전자형이 판별된 핵산을 사용할 수 있다.

가. 시험물질

- 1) 임상 검체에서 유전자형을 확인한 방법을 기술한다.

※ 예 : 기허가 진단제품 또는 확진검사방법 등으로 확인하였음을 기술한 자료나 유전자형을 확인가능한 서류 등

- 2) 분석 대상이 되는 유전자 좌위(Locus)별로 각각 산출되어야 하며, 전체 일치율의 95% 신뢰구간 하한값이 95%를 초과할 수 있도록 통계적으로 유의미하고 충분한 수의 임상 검체를 사용한다. 검체 수를 산출한 통계적 방법을 제시한다.
- 3) 권장 기준을 적용하기 어려운 경우 타당한 근거를 제시하고, 식품의약품안전처 전문가 그룹의 검토를 거쳐 허용되는 경우 인정할 수 있다.

나. 시험방법

- 1) 대상자 선정/제외 기준, 검체 종류와 수, 시험 상 주의사항, 통계분석방법 등을 미리 확립한다.
- 2) 평가 전에 결과 해석에 대한 알고리즘 및 불일치한 경우 추가 검사 등의 원인 분석 방법을 미리 확립하고 이를 명시한다.
- 3) 선택한 비교평가 방법을 명시하고, 선택한 사유를 기술한다.

다. 결과 제시

- 1) 시험방법, 통계방법 등에 대한 자세한 실험프로토콜을 제공한다.
- 2) 불일치한 검체에 대해 원인을 분석한 자료를 제출하고, 해석을 제시한다.
- 3) 각 분석물질에 대하여 검출된 유전자형 결과를 제시한다.

※ 예시

임상 검체번호	비교방법(또는 기허가 제품)의 대립유전자형 결과	시험 시약의 대립유전자형 결과
A	A: A*01:01/24:20	A: A*01:01/24:20
B	B: A*33:03/68:01	B: A*33:03/68:01
C	C: A*01:24/02:01	C: A*01:24/02:01
..	..	..

- 4) 각 HLA 대립유전자 그룹(저해상도 시약)이나 특정 대립유전자(고해상도 시약)에서 발생한 표적 대립유전자와 비표적 대립유전자 (오관정, 위양성 등) 검출 결과를 제시하고, 유전자 좌위(Locus) 별로 산출된 대립유전자형의 일치도 평가 결과 및

95% 신뢰구간을 함께 제시한다. 일치도 평가 결과는 95% 신뢰구간의 하한값이 95% 초과이어야 하며, 비교방법(또는 기허가 제품)의 결과와 불일치가 발생하면 제3의 독립적인 검증 방법을 사용하여 판독 차이의 원인을 규명할 것을 권장한다.

※ 예시

비교방법에 의한 유전자형	진양성	위양성	진음성	위음성
A*01:01	4	0	36	0
A*02:03	18	1	22	0
A*03:02				
A*11:02				
..	250	1	549	0

A locus		해당제품의 반응	
		음성	양성
비교방법에 의한 반응	음성	549	1
	양성	0	250

양성 일치도 = $250/250 = 100\%$ (95% 신뢰구간; 98.5 - 100.0%)

음성 일치도 = $549/550 = 99.8\%$ (95% 신뢰구간; 99.0 - 100.0%)

일치도 = $799/800 = 99.9\%$

※ 기존 허가 받은 제품에 Locus를 추가하는 경우, 해당 Locus에 대한 임상적 성능자료가 필요하다. 작용원리가 Multiplex PCR인 경우, 해당 제품에 HLA Locus가 추가된다면, 기존 반응을 포함한 임상적 성능자료가 필요하다.

3. 완제품 품질관리 시험에 관한 자료

- 가. 연속적인 3회(3배치 1회 이상 또는 1배치 3회 이상)에 대해 시험규격에 따른 시험성적서를 제출하여 제품의 균일성을 제시한다.
- 나. 시험규격 설정에 따른 시험 기준 및 방법에 관한 자료와 정도관리물질(표준물질 등)이 사용된 경우, 이에 관한 자료를 제출한다.
- 단, 표준물질에 관한 자료와 중복되는 경우 이를 생략한다.
- 다. 시험 항목은 품질의 동등성을 입증할 수 있는 항목(민감도, 특이도, 정밀도 등)을 권장한다.
- 라. 표준물질이 사용되는 시험항목의 경우, 시험항목별 표준물질의 성분, 농도, 범위, 개수 등의 기준이 설정되어 있어야 한다.
- 표준물질은 고, 중, 저 DNA 농도를 포함한 최소 3개 이상의 표준물질을 권장한다.
 - 검출한계 및 재현성을 고려하여 선정하고 임상적으로 중요한 유전자형을 모두 포함하여야 한다.
 - 표준 DNA 패널 등을 이용할 것을 권장한다.

4. 완제품 품질관리 시험에 사용된 표준물질에 관한 자료

- 가. 국제 표준물질 혹은 타사 표준물질을 구매하여 사용한 경우 아래의 자료를 제출한다.
- 1) 국제 표준품 또는 기타 사용된 표준물질의 확인서(certificate)
 - 2) 출처 및 근거 자료
- 나. 자사 표준물질을 제작하여 사용할 경우, 다음의 자료를 제출한다.
- 1) 표준물질의 농도별 설정 기준을 입증할 수 있는 시험 자료 및 결과 분석 자료
 - 2) 표준물질 관리방법 및 관리기록서(정도관리 포함)

5. 검체 보관 및 취급상(온도, 습도 등)의 조건 설정 근거자료

- 가. 시험결과를 근거로 하여, 검사에 이용할 수 있는 검체의 취급방법, 보관조건 및 방법, 사용기한, 주의사항 등에 대하여 기재한다. 이는 원심분리 조건 등을 포함한 검체 전처리 과정 및 냉동 및 해동된 검체의 사용가능성 및 제한점 등을 포함한다.
- 나. 검체 취급 및 보관조건에 대한 시험 결과를 제시한다. 이는 제시된 시간, 온도, 습도 등의 항목에 대해 유효하다고 제시된 구간 중 몇 단계에 대해 동일한 검사 결과를 보임을 입증해야 한다. 이 시험은 제시된 구간의 양측 한계치 이상에서 평가된 결과이어야 하며 조건 변화에 따른 결과의 변화를 제시하고 평가에 사용된 허용 기준을 함께 기록한다.
- 다. 시험에 사용된 방법, 검체 수, 검체 범위, 표준 농도, 계산법, 통계처리법, 허용 기준, 결과 등을 요약하여 제시한다.

6. 상관성 평가

6.1. 일반사항

- 가. 국내·외 기허가 제품과의 상관성을 확인할 수 있는 비교시험성적서를 포함하여야 한다. 다만, 측정원리 및 측정항목이 새로운 경우 동일목적으로 사용되는 방법과 비교할 수 있다.
- 나. 성능시험 과정에서 기허가 제품과 비교 평가를 했다면, 그 자료를 정리하여 상관성 평가 결과로 제시할 수 있다.
- 다. 추가적으로 상관성 평가가 필요할 경우 아래의 원칙을 따른다.

6.2. 시험물질 검체

- 가. 대부분의 HLA 유전자 형별을 포함하는 표준물질과 통계적으로 해석 가능한 임상 검체수를 포함하여 비교시험을 수행한다.
- 나. 임상 검체는 기허가된 방법이거나 여타 검증된 방법으로 검사되어 검체의 이력 등이 밝혀진 검체를 사용할 것을 권장한다.

6.3. 시험방법

- 가. 해당 제품과 측정 원리 및 항목이 가장 유사한 국내 허가 제품 또는 외국 허가 제품(국내 허가 제품이 없을 시)과의 비교시험을 실시한다.
- 나. 가능한 2개 이상의 회사 제품과 비교 시험할 것을 권장한다.
- 다. 비교 제품은 각 제품의 사용방법에 따라서 시험한다.
- 라. 결과가 불일치하는 경우 다른 검사를 통해 불일치의 원인을 분석하고 이에 대한 자료를 제공하여야 한다. 불일치 원인을 분석할 때는 제3의 방법과 비교한다.

6.4. 결과 제시

- 가. 전체 결과 및 특이 환자 그룹이 있다면 그룹별 결과를 제시한다.
- 나. 비교검사와의 % 일치도를 신뢰구간과 함께 제시한다.
- 다. 결과가 불일치하는 경우 불일치의 원인분석에 대한 자료를 제출한다.

유전자 검사시약의 프라이머나 프로브는 판정 결과를 산출하는 핵심 구성 성분으로 변경되는 경우에는 안전성·유효성(성능)에 미치는 영향에 대해 평가가 이루어져야 한다. 그리고 사용목적, 안전성 및 유효성(성능), 판정 결과의 정확도(위양성·위음성 등) 등에 미치는 영향에 대한 위험 기반 판단을 근거로 성능 평가 수준이 결정된다.

그런데 HLA 유전자 검사시약은 매년 국제 면역유전학정보시스템(IMG/HLA) 데이터베이스에 등록되는 새로운 HLA 대립유전자수가 증가하다 보니, 일반적인 질환 관련 유전자 검사시약과 달리 새로이 발견되는 대립유전자를 정확히 식별하거나 기존 제품에서 발생하는 모호성을 해결하기 위해 프라이머와 프로브의 지속적인 업데이트가 요구된다. 이러한 특성을 수용하고, 산업계의 부담을 경감시키기 위하여 HLA 유전자 검사시약의 원재료 변경에 따른 성능 평가 요건을 임상적 위해도를 기준으로 다음과 같이 구분하여 제시한다.

이러한 성능 평가 요건의 차등화는 개선된 시약의 신속한 임상 적용을 위한 위험 기반 허가 관리의 일환일 뿐, 기기의 성능이나 제조원의 제품 성능 검증 및 품질 보증 의무에 대한 완화를 의미하지 않는다. 제조원은 허가 변경 시 제출자료가 간소화되더라도, 우수제조관리기준(GMP) 등 관련 품질경영시스템에 따라 해당 올리고 변경에 대한 철저한 내부 위험 관리와 성능 확인을 수행하여야 한다.

1. 사용목적이 변경되는 새로운 유전자 좌위(New Locus) 추가·삭제, 측정 원리³⁾ 및 검사목적(임상적 용도)의 변경

전체 분석적 성능시험 및 임상적 성능시험 평가가 수행되어야 한다.

2. 사용목적 및 허가된 좌위(Locus)가 변경되지 않더라도, 설계 변경이 기존 대립 유전자(Allele) 식별 범위, 검사 해상도(Resolution), 결과 해석 알고리즘 또는 임상적 성능에 중대한 영향을 미칠 것으로 예상되는 경우

3) 참고로 「체외진단의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제19조제1항 단서에 따르면 작용원리의 변경으로 인한 사용목적의 변경이 필요한 경우에는 신규로 허가·인증을 받거나 신고를 하여야 한다.

최소검출한계, 정확도, 특이도(교차반응)⁴⁾ 및 정밀도 평가를 포함하는 전체 분석적 성능평가가 수행되어야 한다(단, 하기 3항과 같이 데이터베이스 업데이트에 의한 대립 유전자 식별 범위 변경, 모호성 해석 개선을 위한 분석 소프트웨어/알고리즘 변경은 제외).

※ 대표적인 중대한 영향 변경의 예시

- 허가된 검사 해상도(Resolution)을 상향하기 위하여, 기존 분석 범위에 새로운 엑손(Exon) 분석 구간을 추가하는 경우
- 허가된 해상도의 변동 여부와 관계 없이, HLA Class I의 Exon 2 및 3, 또는 Class II의 Exon 2 등 항원결합부위(antigen-recognition domain, ARD)에 해당하는 핵심 분석 영역을 새롭게 추가하거나 구조적으로 변경하는 경우

3. 기타 허가된 사용목적 및 좌위(Locus)가 유지되는 변경사항

변경 사항이 안전성·유효성에 미치는 영향을 고려하여 평가 범위를 결정한다.

예를 들어 사용목적 변경 없이, 기허가된 좌위(Locus) 내에서 공인된 국제 데이터베이스(예: IMGT/HLA)의 최신 대립유전자(Allele) 정보를 반영하기 위한 유지보수 성격의 표적 프라이머 또는 프로브 변경(기존 타겟 검출 성능 최적화 및 새로운 타겟 반영 등을 위한 염기서열 변경, 추가 등) 변경은 기존 대립유전자의 정확한 식별과 함께 변경의 목적이 적절히 달성되었는지 확인할 수 있도록 다음과 같은 수준의 평가 요건이 인정된다.

- 유전자형이 명확히 규명된 국내외 공인된 참조 DNA 패널을 이용한 정확도 평가
 - * 평가자료를 제출할 때에는 올리고 변경 설계에 관한 자료가 포함되어야 한다.
 - * 추가하고자 하는 대립유전자가 희귀하여 시험 목적에 적합한 참조 DNA 패널의 확보가 불가능한 경우에는 자사의 시험물질을 사용할 수 있으며, 이 때 시험물질의 유전자형을 규명한 근거를 제출하여야 한다.
- 1로트(배치)의 완제품 품질관리 시험

4) primer/probe 변경 시에는 변경된 primer/probe가 영향을 주는 Locus, target allele, 비표적 HLA locus와의 교차반응 가능성을 함께 제시하는 것이 적절하다. (제품 설계와 위험평가에 관한 자료로 갈음 가능)

- 1) 「체외진단의료기기 허가.신고.심사 등에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)
- 2) 「체외진단의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)
- 3) 「의료기기 안정성시험 기준」(식품의약품안전처 고시)
- 4) Recommendations for Premarket Notification (510(k)) Submissions for Nucleic Acid-Based Human Leukocyte Antigen (HLA) Test Kits Used for Matching of Donors and Recipients in Transfusion and Transplantation
- 5) Guidance for Sponsors, Institutional Review Boards, Clinical Investigators and FDA Staff: Guidance on Informed Consent for In Vitro Diagnostic Device Studies Using Leftover Human Specimens that Are Not Individually Identifiable, April 25,2006.
- 6) General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff, January 11, 2002.
- 7) European Federation for Immunogenetics; Standards for histocompatibility & Immunogenetics testing, Ver 6.0
- 8) CAP (College of American Pathologists) Histocompatibility checklist; CAP accreditation program
- 9) Guidance for Industry and FDA staff; Statistical guidance on reporting results from studies evaluating diagnostic tests-FDA
- 10) C.J. Brown and C.V. Navarrete. Clinical Relevance of the HLA System in Blood Transfusion. Vox Sanguinis (2011); 101(2), 93–105.
- 11) J. Klein and A. Sato. The HLA System (Part I). The New England Journal of Medicine (2000); 343:702-709.
- 12) J. Klein and A. Sato. The HLA System (Part II). The New England Journal of Medicine (2000); 343:782-786.
- 13) U. Shankarkumar. The Human Leukocyte Antigen System. International Journal of Human Genetics (2004); 4(2): 91-103.
- 14) The International Immunogenetics (IMGT) Information System, <http://www.imgt.org>
- 15) Robinson, J., et. al. "The IMGT/HLA database". Nucleic Acids Research 48.D1(2020)
- 16) Guidance for Industry and FDA Staff: Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices, May 11, 2005.

<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM089593.pdf>

- 17) Guidance for Industry, FDA Reviewers and Compliance on Off-the-Shelf Software Use in Medical Devices, September 9, 1999.
- 18) Guidance for Industry and FDA Staff: Bundling Multiple Devices or Multiple Indications in a Single Submission, June 22, 2007.
- 19) Deciding When to Submit a 510(k) for a Change to an Existing Device (K97-1), January 10, 1997.
- 20) De Santis D, Dinauer D, Duke J, Erlich HA, Holcomb CL, Lind C, Mackiewicz K, Monos D, Moudgil A, Norman P, Parham P, Sasson A, Allcock RJ.16(th) IHIW : review of HLA typing by NGS. *Int J Immunogenet.* 2013 Feb;40(1):72-6. doi: 10.1111/iji.12024.
- 21) Dunckley H. HLA typing by SSO and SSP methods.*Methods Mol Biol.* 2012;882:9-25. doi: 10.1007/978-1-61779-842-9_2. Review.
- 22) Erlich H. HLA DNA typing: past, present, and future. *Tissue Antigens.* 2012 Jul;80(1):1-11. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01881.x. Review
- 23) Dunn PP. Human leucocyte antigen typing: techniques and technology, a critical appraisal. *Int J Immunogenet.* 2011 Dec;38(6):463-73. doi: 10.1111/j.1744-313X.2011.01040.x. Review.
- 24) Marsh SG. Nomenclature for factors of the HLA system, update December 2013. *Int J Immunogenet.* 2014 Apr;41(2):179-84. doi: 10.1111/iji.12111. Epub 2014 Feb 7.
- 25) Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices
- 26) Amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for in vitro diagnostic medical devices
- 27) European Federation for Immunogenetics. Standards for Histocompatibility & Immunogenetics Testing (v8.1)(2024)
- 28) WHO HLA Nomenclature
- 29) Advancements in HLA Typing Techniques and Their Impact on Transplantation Medicine PMC
- 30) US FDA. Medical Devices; Immunology and Microbiology Devices; Classification of Human Leukocyte, Neutrophil and Platelet Antigen and Antibody Tests, 2021
- 31) Haeyoun Choi et al. A walk through the development of human leukocyte

antigen typing: from serologic techniques to next-generation sequencing.
Clinical Transplantation and Research 2024

- 30) Steven G.E. Marsh et al. Nomenclature for Factors of the HLA System, 2026.
HLA Immune Response Genetics. 2026

「분자유전학적 조직적합성(HLA) 검사 시약의 허가·심사 가이드라인」(민원인 안내서)

발행처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 체외진단기기과
발행일	2026년 6월 30일
발행인	강 석 연
편집위원장	노 혜 원
편집위원	정호상, 김진아, 배민석, 박상진, 차지훈, 박세욱, 최윤희, 임호재, 정은미, 이정원, 김윤지, 강영지, 김수미, 김규동, 이율미, 임세린, 연하림, 육한나, 김별희, 이소라
문의처	(우 28159) 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187, 식품의약품 안전처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 체외진단기기과 전화 : 043-719-4651~4676 팩스 : 043-719-4650



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

(우 28159) 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

의료기기심사부 체외진단기기과

TEL : 043)719-4651~4676 FAX : 043)719-4650

<http://www.mfds.go.kr> (식품의약품안전처)

<http://nifds.go.kr> (식품의약품안전평가원)

“내가 지킨 청렴실천 모아지면 청렴사회”