

❖ 한국기업 미국 의료기기 시장 진출을 위한 FDA 의료기기 인허가 가이드북

WMedical, KHIDI USA

Contents

- I. 미국FDA의료기기 규제 배경 및 법령
- II. FDA 의료기기 인허가 절차
- III. 의료기기 인허가 사례모음



I 미국FDA의기기 규제 배경 및 법령

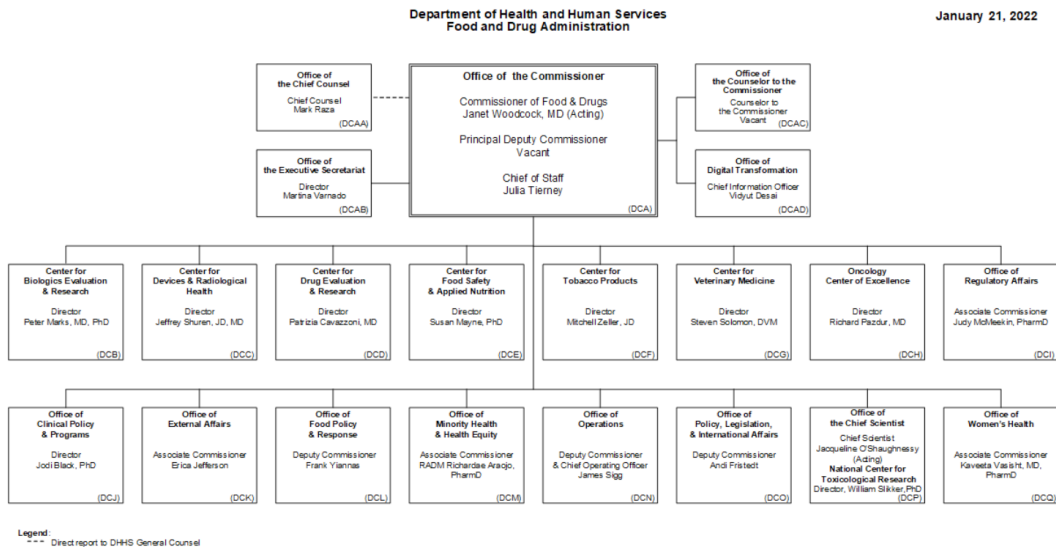
1.1 미국 의료기기 규제 기관 소개¹⁾

● 식품의약품 (Food and Drug Administration, FDA)

미국 보건 복지부의 산하기관으로 소비자 보호기관의 역할을 하는 국민보건법의 주무부처이다. 사람과 동물을 위한 의약품, 백신, 생물학의약품의 사용 및 의료기기에 대한 안전성과 효과성 확보를 통해 국민의 건강을 보호하는 것을 주요 목적으로 한다. 1906년 6월 30일에 창립되었으며, 본부는 메릴랜드 실버 스프링 (Silver Spring, MD) 에 위치해 있고, 부처 설립자는 테오도르 루즈벨트, 하비 워싱턴 윌리 (Theodore Roosevelt, Harvey Washington Wiley) 등이다.

● 식품의약품은 9개의 센터 및 13개의 실 조직으로 구성

아래 링크를 클릭하면 식품의약품의 조직 구조와 산하 9개의 센터 및 13개의 실로 구성되어 있는 조직도를 볼 수 있다. (그림. 1)²⁾



[그림 1] 미국 FDA 조직도

1. 식품의약품 산하 센터 (9개)³⁾

● Center for Biologics Evaluation and Research

CBER(생물의약품평가연구센터)는 공공 건강 서비스 법령 (Public Health Service Act) 및 연방 식품, 의약, 및 화장품 법령(Food, Drug and Cosmetic Act)등에 따라 생물학 제재에 관한 사항을 규정 및 관리하는 센터이다.

1) <https://www.fda.gov/>

2) FDA Overview Chart, including the Office of the Commissioner and FDA HQ offices

3) <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-biologics-evaluation-and-research-cber>

④ Center for Devices and Radiological Health⁴⁾

CDRH(의료기기및방사능건강센터)는 환자와 의료인이 안전하고, 효과적이며 우수한 품질의 의료기기와 방사능 관련 기기 인허가를 심사 및 규제하는 센터이다.

④ Center for Drug Evaluation and Research⁵⁾

CDER(의약품평가연구센터)는 안전하고 효과적인 의약품 개발을 통해 공공의 건강을 증진하는 역할을 하는 센터이다.

④ Center for Food Safety and Applied Nutrition

CFSAN(식품안전 및 응용영양센터)는 식품과 화장품 산업에 대한 과학적 분석과 연구; 관련 정책의 수립 및 규제를 담당하는 센터이다. CFSAN의 본부는 메릴랜드 주 칼리지 파크 (College Park)에 위치해 있으며, 메릴랜드의 로렐, 일리노이주 베드포드, 알리바바 주의 더플린 아일랜드 등에 분원이 위치해 있다.

④ Center for Tobacco Products

CTP(담배 제품 센터)는 흡연 방지와 담배 규제 법령의 실행을 감독하는 역할을 한다. 이 법규를 관장하는 기관들의 역할은 실행 기준을 정하고, 신규, 일반 담배 제품에 대한 시판전 위험을 평가하고, 위험을 표기하는 라벨링을 감독 관리, 광고와 홍보에 대한 제한을 제시하고 강화하는 역할을 한다.

④ Center for Veterinary Medicine

CVM(수의약품 센터)은 인간과 동물의 건강을 보호하는 것을 목적으로 하는 센터이다. 동물 의약품의 허가를 위해 제품의 안전성과 효과성을 확인하고 관리하는 것을 주목적으로 한다. 본 센터에서는 개, 고양이, 말 등의 애완동물은 물론 돼지, 닭, 꿀벌과 같은 가축들의 의약품 개발 및 승인도 관장한다. 본 센터에서는 고기나 우유, 달걀, 꿀 등 인간에게 먹거리를 제공하는 동물들이 섭취할 수 있는 약물에 대한 안전성도 관리한다. 관리의 대상이 되는 영역은 다음과 같다.

- 시판되고 있는 동물 의약품이 안전하고 효과적인지 감시;
- 동물, 애완동물 사료, 혹은 간식을 포함한 동물에게 주는 음식이 안전하고, 위생상태가 양호한지, 혹은 적절히 표기가 되었는지 확인;
- 동물 사료에 들어간 식품 첨가물이 안전하고 효과적인지 승인 전에 확인;
- 동물 의약품, 사료, 및 동물을 사용하여 만든 식품이 안전한지 확인하기 위한 연구 시행;
- 물고기, 햄스터, 앵무새 같은 소수 개체의 동물은 물론 개와 가축 등 다수 개체의 동물들을 위해서도 관련 약물의 최소 사용을 위한 의약품 개발 지원

④ National Center for Toxicological Research

NCTR(독성연구센터)은 공공의 건강을 지킨다는 식품의약품의 목적을 달성하기 위해 필수적인 혁신적 정책을 개발하고, 이의 근간이 되는 필수 데이터들을 생산, 제공하기 위한 연구를 수행하는 센터이다. 독성연구 센터(NCTR)는 식품의약품 산하 기관 중 유일하게 워싱턴 DC 지역 외부에 소재하고 있으며, 알칸사 주의 제퍼슨에 위치하고 있다.

4) <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-devices-and-radiological-health>

5) <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-drug-evaluation-and-research-cder>

● Office of Regulatory Affairs

식품의약국의 규제업무총괄실(ORA)은 모든 관련 조직들의 현장 규제업무를 총괄하는 기구이다. ORA 는 규제 대상 제품과 제조 기업을 관리감독하고, 규제 대상 품목의 사례조사를 실시하며 미국에 수입되는 제품들에 대한 심사를 하는 역할을 담당한다. 이를 위해 ORA 는 주정부, 지방 정부기관 및 외국의 기관들과 협업한다.

● Office of Operations

식품의약국의 운영총괄실(OO)은 기관이 비용 및 시간 효과적으로 양질의 서비스를 제공하는 것을 가능하게 만들기 위해 식품의약국과 관련 당국자들에게 운영과 관련된 종합적인 지원을 하는 실조직이다. 업무기획, 분석, 정보보급, 결정 지원 및 기술적 전문성을 통해 식품의약국의 행정 기획과 운영을 체계적으로 지원한다. 임직원 교육 및 관리를 통해 규제 기관의 전반적인 안전 정책과 관련 프로그램의 개발 및 수행을 담당한다.

2. 13 개의 실 조직⁶⁾

- Office of the Chief Council
- Office of the Counselor to the Commissioner
- Office of the Executive Secretariat
- Office of Digital Transformation
- Office of Regulatory Affairs
- Office of Clinical Policy & Programs
- Office of External Affairs
- Office of Food Policy & response
- Office of Minority & Health Equity
- Office of Operations
- Office of Policy, Legislation, International Affairs
- Office of the Chief Scientist
- Office of the Women’s Health

1.2 연방 식품, 의약품 및, 화장품 법령 201(h) 항 소개⁷⁾⁸⁾⁹⁾

- 1938 년 ‘연방 식품, 의약품 및 화장품 법령 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, 1938)’ 의 제정은 정부의 법적 강화의 일환으로 시행되었으며, 불법 화장품과 의료기기를 포함한 보건의료 품목의 규제 강화를 목적으로 입안되었다.
- 제품이 기기(device)로 분류되기 위해서는 식품, 의약품, 및 화장품 법 201 (h) 항의 규정에 따른 의료기기의 개념을 충족해야 한다. 이 법령의 201 (h)에 따른 기기(device)란: “도구, 기구, 수단, 기계, 연구, 시약, 혹은 다른 유사한 품목이거나 관련 부품 및 부속물”을 포함한 아래에 해당되는 품목이다:

6) <https://www.fda.gov/about-fda/office-commissioner/office-chief-counsel>
 7) <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/how-did-federal-food-drug-and-cosmetic-act-come-about>
 8) <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras#:~:text=Under%20sections%20201%20%28s%29%20and%20409%20of%20the,excepted%20from%20the%20definition%20of%20a%20food%20additive>
 9) <https://www.fda.gov/medical-devices/classify-your-medical-device/how-determine-if-your-product-medical-device>



- 1) 미국 등재 의약품목 (National Formulary)이나 미국 약전 (United States Pharmacopoeia), 혹은 그에 준하는 기관이 공식적으로 정한 기준에 포함되거나,
- 2) 사람이나 동물의 질환 진단이나 이와 유사한 상태의 치료 및 증상완화, 처방이나 질환의 방지를 목적으로 사용되거나,
- 3) 사람이나 동물의 신체의 기능을 포함해 어떤 형태로든 영향을 주도적으로 사용되는 품목 중, 주된 목적이 신체의 화학적 반응을 야기하거나 신진대사에 작용하는 품목이 아닌 것을 의미한다. “기기” 라는 용어에 소프트웨어 기능은 520 (o) 항에 의거하여 제외된다.

1.3 2021 주요 FDA 의료기기 가이드라인 변경 사항

● COVID-19 및 보건의료 비상사태 기간에 따른 의료 임상 가이드라인¹⁰⁾

- 식품의약품(FDA)은 2021년 1월 COVID-19 및 그에 따른 전국적 의료보건 비상사태로 인한 약품 및 의료기기 임상 개발자와 임상 참가자 그리고 임상 병원 모두의 안전과 원활한 COVID-19 대응 약품 및 의료기기 개발을 위해 신규 가이드라인을 발표하였고 각층의 의견을 수렴하여 2021년 8월 최종 가이드라인이 업데이트 되었다.
- 본 가이드라인을 통해서 FDA는 임상 개발회사들이 임상에 참여하는 모든 인원들에 대한 충분한 COVID-19 안전대책 마련을 요구하고 있으며 COVID-19 이전 FDA 허가를 받은 임상 IND들도 임상 프로토콜 변경 등을 통해 실제 임상 진행이 COVID-19로 지연되거나 임상참가자들 사이에서 COVID-19가 전파되는 것을 방지하도록 명시하고 있다.
- 또 한 실제 COVID-19의 영향으로 임상진행에 문제가 발생한 다양한 실제 사례들에 대한 답변을 가이드라인에 포함시켜 산업 전반에 명확한 메세지 전달과 함께 FDA가 COVID-19 방지를 위한 신규 가이드라인 아래 임상시험 허가 및 모니터링을 하고 있음을 알 수 있다.

● FDA 의료기기 실행 계획으로서 인공지능/머신러닝 기반 소프트웨어 가이드라인 (2021년 3월 12일)

- 2021 1월 12일, 미국 FDA는 의료기기 실행 계획으로서 인공지능 및 머신러닝 기반 소프트웨어 가이드라인 (Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML) - Based Software as a Medical Device (SaMD) Action Plan, 2021.1) 을 발표했다. 실행 계획(Action Plan) 은 2019년 4월 토론 문서인 “의료기기로서 인공지능/머신러닝 기반 소프트웨어 수정을 위해 제안된 규제 프레임워크 (Proposed Regulatory framework for Modification to Artificial Intelligence/Machine Learning-Based Software as a Medical Device)” 문서의 이해관계자 피드백에 대한 FDA의 직접적인 응답이고, 주요 내용은 아래와 같다:
 - 1) 인공지능/머신러닝 기반 SaMD에 맞춤형된 규제 프레임 워크'로 업데이트 실시
 - 2) Good Machine Learning Practice (GMLP) 개발 촉진
 - 3) 사용자에게 투명성을 제공하는 환자 중심 접근방식
 - 4) 알고리즘 편향 식별, 제거 및 견고성과 관련된 규제과학 방법론 개발
 - 5) 인공지능/머신러닝 기반 SaMD를 위한 Real-World Performance (RWP) 프로세스를 시험하는 관계자와의 협력

10) <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>

II FDA 의료기기 인허가 절차⁸⁾⁹⁾

2.1 미국 의료기기 등급 분류 체계

식품의약국은 의료기기를 약1,700개의 종류로 분류해 놓고 있으며, 이를 패널(panel)이라 명명하는 16개의 의료 전문분야 카테고리로 재구성해 놓고 있다. 이 같이 다양한 의료기기 종류에 포함되는 품목들은 1976년 연방 식품, 의약품 및 화장품 법의 의료기기법 개정 이후로 크게 세 가지 등급으로 분류되기 시작했다. 이 세 가지 등급은 다양한 종류의 의료기기들의 안전성과 효과성을 확인, 규제하기 위한 목적으로 만들어졌다.¹³⁾

④ 의료기기의 등급과 인허가분류

- 1) 1등급 (일반 규제, General Control): 1등급에 속하는 의료기기들은 사용자에 대해 최소한의 위해요인을 가지고 있는 기기들로 의료기기 위험 등급 2, 3 보다 간단한 디자인으로 된 품목들이다. 1등급의 예로는 관장 키트와 압박붕대 등이 있다. 47%의 의료기기가 이 카테고리 안에 포함되며 이 중 95%가 규제 절차에서 면제된다.
- 2) 2등급 (일반규제 및 특별 규제, General and Special Control): 대다수의 의료기기들은 위험도에 따라 2등급 품목으로 분류된다. 2등급 기기들의 예는 전동휠체어와 임신 테스트기 등을 포함한다. 43%의 의료기기가 이 카테고리에 포함된다.
- 3) 3등급 (일반 규제와 시판전 승인 (PMA) 이 등급에 속하는 기기들은 일반적으로 생명을 유지하거나 보존하기 위해 설치, 사용되거나 또는 의도치 않은 질병 및 상해 유발 등 예측되지 않는 잠재 위험을 가지고 있는 최고 등급의 품목들이다.
- 4) 위에서 열거한 바와 같이 일반규제 (General Control)의 경우는 모든 등급(1,2,3)에 해당하는 의료기기 품목들 전체에 적용되는 규제사항으로 실제 FDA행정절차에 있어서의 실용적인 의미는 어떤 서류를 준비해서 제출해야 하는가로 귀결되는데 일반규제에 따라 이행이 요구되는 행정절차들은 1) 공장시설등록 (Establishment Registration, FDA 2891), 2) 의료기기 리스팅 (Medical Device Listing, FDA 2892), 3) 의료기기 표시사항 (Labeling) 제출, 4) 시판 전 신고서인 510(k) 제출 및 5) 품질시스템(QSR) 확인사항 제출이라고 이해하면 된다.

또한 위에서 언급한 특별규제 (Special Control)의 경우는 2등급의 의료기기들에 보통 적용되는데 전 등급에 동일하게 적용되는 일반규제에 대한 사항들을 충족한 이후 추가적인 서류들을 더 제출해야 하며, 이들 서류들은 1) 특별 표시사항 표기, 2) 해당 품목에 대한 사용자 모니터링 결과, 3) 제품에 대한 상세한 사용설명서 제공 4) 시판 후 감시 등을 포함한다.

여기에 PMA(시판 전 승인)은 위험 등급 3에 해당하는 의료기기들로 일반규제의 내용들을 충족한 이후에도 1) 임상실험을 통한 임상자료 2) 비임상 실험을 통한 동물실험자료를 제출해야 하며 3) 공장 등 생산 시설 설비에 대해 cGMP(Current Good Manufacturing Practices) 심사를 받아야 한다.

- 5) 인허가 면제: 만약 의료기기가 1등급의 기기로서 인허가가 면제되는 카테고리에 포함되면, 시판전 신고 신청과 식품의약국의 허가 등의 규제절차를 필요로 하지 않는다. 다만, 제조기업은 식품의약국에 업체 신청 등록과 일반 품목 등록을 진행해야 한다. 이러한 면제 대상 기기의 예로 수동 청진기, 수은 온도계 등이 있다.

11) <https://www.fda.gov/medical-devices/overview-device-regulation/classify-your-medical-device>

12) <https://www.fda.gov/patients/device-development-process/step-3-pathway-approval>

13) <https://www.fda.gov/medical-devices/consumers-medical-devices/learn-if-medical-device-has-been-cleared-fda-marketing>

- 6) 시판전 신고 (PMN) 혹은 510(k): 식품의약품 및 화장품 법은 제조기업이 기기를 시판하기 전 해당 품목을 식품의약품에 신고 및 등록할 것을 규정하고 있다. 이 절차를 시판전 신고(PMN) 혹은 510 (k) 라고 한다. 510(k) 에 따르면, 제조기업이 의료기기를 미국에서 판매하기 위해서는 시판 전에 해당 의료기기가 이미 시장에서 판매 및 활용되고 있는 의료기기와 본질적으로 동등하다는 것을 증명해야 한다. 만약 식품의약품이 해당 기기가 본질적으로 동등하다고 인정하면, 제조기업은 기기를 판매할 수 있다. 시판전 신고를 통해 출시된 제품들의 목록은 FDA's 510(k) releasable database.¹⁴⁾의 링크에서 찾아볼 수 있다.
- 7) 임상시험용 의료기기의 적용 면제 (IDE) : IDE 제도는 안전성 및 유효성 자료 수집을 위해서, 임상 연구에서 사용되는 미승인 의료기기를 합법적으로 수송하도록 허용하는 제도로 위험성이 있는 의료기기의 임상연구에서 피험자 등록을 가능하게 하는 기능을 한다. FDA의 규정은 IDE 신청서에 관한 세 가지 FDA 조치를 제공하며 이는 승인(Approval), 조건부 승인(Approval with Conditions), 비승인(Disapproval)으로 나뉜다.

④ 의료기기 등급 분류 정보

의료기기의 등급 분류를 찾아보거나 인허가 면제 대상인지 여부를 확인하기 위해서는 두 가지 데이터베이스를 활용할 수 있다. classification database¹⁵⁾를 통해 검색하는 방법과 해당 의료기기의 카테고리 패널을 아는 경우는 device panel¹⁶⁾에서 해당 정보를 확인하고 그에 상응하는 규정을 찾는 방법이다.

어떤 카테고리 패널에 포함되어 있는지를 알고 있다면 패널로 직접 접속할 수 있지만 명확하지 않은 경우는 PRODUCT CODE CLASSIFICATION DATABASE¹⁷⁾에 가면 품목 키워드 사전을 검색할 수 있다. 각각의 기기 분류 번호는 7 개의 숫자로 구성되어 있다 (예: 21 CFR 880.2920, 임상 수은 온도계). 일단 의료기기를 패널 목록에서 찾았다면 다음 단계로 진행한다. 위의 예인 임상 수은 온도계는 21 CFR 880.2920¹⁸⁾로 접속해 클래스 II 로 분류되어 있음을 알 수 있다. 이와 유사한 온도계를 검색어로 찾으면 분류 데이터베이스가 나오고, 여러가지 종류의 온도계를 찾을 수 있다. FLK 로 된 세 알파벳 철자로 된 상품 코드는, 임상 수은 온도계 데이터베이스에 속하고 의료 기기 목록 양식에 사용되는 분류 코드이다.

관련 등급을 확인하면 What are the Classification Panels¹⁹⁾에 링크되어 있는 CFR Search page 로 가야 한다. 1등급인 의료기기의 경우 인허가 절차가 면제되는 경우가 다수 있으며, 전체의 약 74%에 해당하는 1등급 품목들이 시판전 신고 과정에서 면제된다. 이러한 면제는 21 CFR의 분류 규정에 속하며 Medical Device Exemptions²⁰⁾ 문서를 활용한다.

식품의약품으로부터 공식적인 기기에 대한 분류 결정을 받고 싶으면, 513(g) 에 의한 요청 신청을 할 수 있다. 513(g) 요청을 할 때 사용심사료가 부과된다. Reduced Medical Device User Fees: Small Business Determination (SBD) Program²¹⁾에 가면 자격 요건, 신청 프로세스, 신청 가이드 문서, CDRH Learn²²⁾ 같은 교육 프로그램을 포함하여, 사용심사료에 대한 자세한 정보를 알 수 있다.

14) <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm>

15) <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpcd/classification.cfm>

16) <https://www.fda.gov/medical-devices/classify-your-medical-device/device-classification-panels>

17) <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPCD/classification.cfm>

18) <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?FR=880.2920>

19) <https://www.fda.gov/medical-devices/classify-your-medical-device/device-classification-panels>

20) <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpcd/315.cfm>

21) <https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions/reduced-medical-device-user-fees-small-business-determination-sbd-program>

22) <https://www.fda.gov/training-and-continuing-education/cdrh-learn>

④ 의료기기의 등급에 따른 인허가 규제 및 관리

제조기업의 의료기기가 어떤 등급에 속하는지에 따라 어떤 규제 절차를 따라야 하는지가 결정된다.

만약 의료기기가 1등급 혹은 2등급에 속한다면 510K 시판전 신고가 판매를 위해 요구된다. 인허가 면제 기기로 분류된 것은 면제에 대한 규제 절차를 따르면 된다. 인허가 면제 기기에 대한 규제 절차는 21 CFR 862~892.9에 따라 규정된다.

3등급은 의료기기의 가장 엄격한 규제 범위이다. 3등급의 의료기기들은 일반규제 또는 특별규제만으로는 그 안전성과 효능을 확인하기에 불충분한 정보들이 존재하는 경우들로 대개 사람의 생명을 유지시키는 기구들로서 사람의 건강상의 위해를 예방할 때 실제적으로 중요하고, 혹은 질병이나 부상의 잠재적 위험을 유발하는 기구들이다.

따라서 3등급 기기의 안정성과 효능을 확인하기 위한 과학적 심사과정으로 시판전 허가(PMA) 제도가 필수적이다. 다만, 모든 3등급 기기에 대해 PMA가 필요한 것은 아니다. 1976년 5월 28일 이전 공식적으로 시판된 기기들에 해당하는 3등급 기기들은 FDA에서 그런 종류의 기기 제조업자들에 대한 PMA자료 제출 요구조건을 공고할 때까지는 시판전 신고 510(k) 과정을 통해 시판될 수 있다.

의료기기의 등급 분류는 기기를 어떤 용도로 사용할 것인지에 따라 또한 사용법에 따라서 정해진다. 예를 들어, 수술용 메스의 일반적 사용 목적은 조직을 절개하기 위함이다. 상세한 사용 목적은 기구에 대한 표시가 “각막을 절개하는데 사용된다” 이라는 설명이 추가되거나, 판매 시 구두로 설명되었을 경우처럼 특수한 목적을 추가하는 경우 사용된다. ‘사용목적(intended use)’의 정의에 대한 상세한 논의 내용은 The 510(k) Program: Evaluating Substantial Equivalence in Premarket Notification [510(k)]²³⁾ 를 참고할 수 있다.

이에 덧붙여 의료기기의 등급 분류는 위험성의 정도에 따라서도 달라진다. 여기서 위험성이란, 환자에게 해당 기구가 부여하는 위험의 정도를 의미한다. 1등급 의료기기는 위험도가 낮은 기구들임에 비해 3등급의 기기들은 고위험도의 기구들로 볼 수 있다.

2.2 인허가 프로세스²⁴⁾

④ 의료기기 승인 신청 프로세스

상기했듯이 미국 식품의약국은 연방 식품, 의약품 및 화장품 법령의 513 항에 따라 의료기기를 위험도에 따라 1부터 3까지의 등급으로 구분했으며 이에 대한 인허가 절차는 다음과 같다.

④ 의료기기 등급별 규제절차

510 (k) 는 해당 의료기기가 ‘미국내에서 합법적으로 판매되고 있으며, 시판전 승인 (PMA) 을 필요로 하지 않는 특정 의료기기’와 본질적 동등성 (SE: substantially equivalent) 을 보유했음을 증명해야 한다.

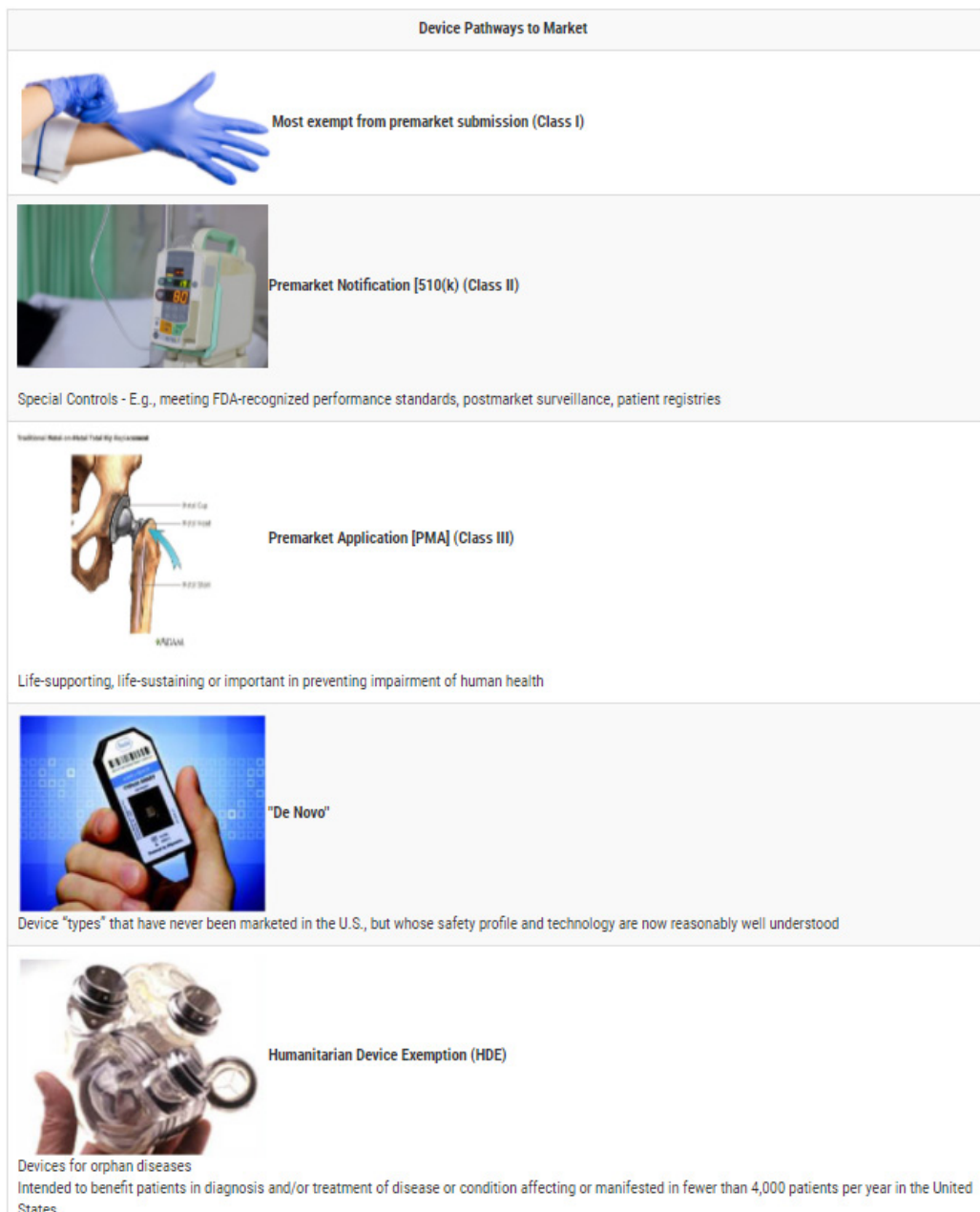
④ 본질적 동등성 (Substantial equivalence)

만약 현재 미국에서 합법적으로 판매되고 있는 특정 의료기기와 사용목적이 동일하거나 기술적 특성이 동일하다고 증명되는 경우에 본질적 동등성이 성립된다. 합법적으로 판매되고 있는 특정 의료기기는 다음의 사항 중 하나를 충족해야 한다.

23) <https://www.fda.gov/media/82395/download>

24) Step 3: Pathway to Approval | FDA

- 시판전 승인 (PMA) 이 요구되지 않는 1976년 5월 28일(의료기기 규제법안 최초 시행일) 이전에 합법적으로 판매 (“규제 전 의료기기”) 된 기기
 - 3등급에서 2등급 혹은 1등급으로 등급이 재분류된 기기
 - 510(k) 를 통해 본질적 동등성이 확인된 의료기기
- 신청자는 대상 의료기기가 합법적으로 시판된 의료기기와 비교하여 본질적 동등성을 보유하고 있음을 증명해야 한다. 만약 의료기기가 시판 중인 의료기기와 본질적으로 동등하다면 동일한 등급으로 판정된다. 만약 동등하지 않다면 본질적 동등성 (SE) 이 증명되지 않으며 3등급으로 분류된다.



[그림 2] 미국 FDA 인허가 종류와 그 예

④ 인허가 프로세스의 분류와 예시:

위의 그림2를 보면 시판되는 판매 제품의 프로세스 분류와 예시를 보여주고 있다. 장갑과 같은 의료 기기 종류는 1등급으로 분류되며 시판전 승인 신청에서 면제된다.

두 번째인 2등급은 시판전 신고의 대상이 되는 것이 일반적이며, 3등 품목들은 시판전 승인 (PMA) 을 받아야 하는 것이 일반적이다. “De Novo” 등급은 실질적 동등성을 가진 동등 의료기기를 지정할 수 없는 신기술 의료기기이지만 위험성에 있어 3등급 지정은 타당하지 않은 경우에 신청절차를 간소화하기 위해 마련된 등급이다. 미국 식품의약국은 의료기기에 중대한 위험은 없더라도 비교할 만한 동등 의료기기가 없는 경우 주로 3등급으로 분류해 왔으나, 위험성(risk)이 크지 않은 새로운 제품들이 PMA보다 수월하게 시장에 진출할 수 있도록 돕기 위해 해당 제도를 신설했다.

마지막으로 인도적 의료기기의 적용면제 (HDE, Humanitarian Device Exemption)제도가 있다. 인도적 사용목적 의료기기는 매년 미국에서 4천명 미만의 환자에 서 발생하거나 발현되는 질환이나 증상의 치료 또는 진단을 위해 환자에게 사용되는 의료기기를 말하며, 인도주의적 의료기기 적용면제(HDE)는 해당 기기에 적용되는 규제절차를 뜻한다. 이 제도는 시판전 승인 (PMA)과 유사한 신청이지만 법령이 정한 유효성 요건 으로부터 면제된다. 인도적 의료기기는 제한된 상황을 제외하고 판매 이익을 얻을 수 없으며 특수한 응급상황을 제외하고는 IRB가 사용을 허가한 시설에서만 사용될 수 있다.

2.3 510 (k) Premarket Notification 시판 전 신고

④ 시판 전 510 (k) 신고 - 21 CFR Part 807 Subpart E

시판 전 신고가 필요한 의료기기일 경우에 FDA 심사를 통해 판매에 대한 허가를 받은 뒤, 시판이 가능하다. 이러한 시판 전 신고는 특정 등급의 의료기기를 미국에서 합법적으로 판매하고 상업적 이익을 얻을 수 있는 행위를 허가를 준다는 의미이다.

미국에서 시판하기 위한 품목이 시판 전 신고 510(k) 대상인지 여부를 판단하기 위해서는 제조기업이 FDA의 관련 법령인 21 CFR Parts 800~1299의 최신 개정안을 참조하여야 하며, 해당 조항들에서는 각 제품별 위험 등급과 510(k) 혹은 PMA 필요 여부를 상세히 규정하고 있다.

시판 전 신고 510(k) 서식은 FDA에 제출하는 신청서인데, FDA가 신청서를 통해 심사하는 것은 시판 예정 의료기기 품목이 미국에서 과거 혹은 현재 합법적으로 판매되고 있는 의료기기 품목들과 본질적 동등성(SE, Substantially Equivalent)을 가지고 있음이 증명될 수 있는지 여부이다.

위에서 언급한 과거 혹은 현재 합법적으로 판매되고 있는 의료기기 품목들을 ‘기 허가 의료기기 (Predicate Device)’ 라고 규정한다. 기허가 의료기기들은 의료기기 관련법령이 최초로 제정된 발효일 1976년 5월 28일 이전에 미국에서 합법적으로 시판된 기기이거나, 위험 등급에 대한 분류가 3등급에서 2등급 혹은 1등급으로 재조정된 의료기기 품목 혹은 이미 시판 전 신고 510(k) 절차를 통해 이러한 의료기기와의 본질적 동등성을 증명한 의료기기들을 의미한다. 따라서 어떤 제품이 신청기업의 의료기기와 동등성을 평가할 기 허가 의료기기(Predicate Device)라고 판단하는지의 절차도 신청자 입장에서는 매우 중요하다.

여기서 의료기기가 본질적 동등성을 가진다는 의미는 ‘신고 대상 의료기기’가 ‘기허가 의료기기’와 동일해야 함을 의미하는 것은 아니다. 의료기기의 본질적 동등성을 판단하는 기준은 다음과 같으며 아래의 경우를 충족하는 경우 신고를 신청하는 의료기기가 기허가 의료기기와 본질적 동등성을 가진다고 판단한다.

- 기허가 의료기기와 동일한 용도로 사용하는 경우; 그리고(and)
- 기허가 의료기기와 동일한 기술적 특성을 가지고 있는 경우; 또는(or)

기허가 의료기기와 기술적 특성이 다르더라도 FDA에 제공한 자료가 안전성 및 효과성에 있어 새로운 문제가 없고, 기허가 의료기기와 동일한 안전성 및 효과성을 증명하는 경우이다.

FDA는 신고서를 제출한 의료기기를 심사하여 본질적 동등성 여부를 판단하며, 본질적으로 동등하다고 판단하면 시판전 신고를 허가하는 통지문인 SE(Substantially Equivalent) Letter를 신청기업에 송부한다. 신청기업은 해당 SE Letter를 받은 이후 신고 제품을 미국 시장에서 상업적으로 판매할 수 있다. 반면, FDA가 신고 품목이 기허가 의료기기와 본질적으로 동등하지 않다고 판단하는 경우는 시판 전 신고를 불허하는 공문인 NSE(Not-substantially equivalent) Letter'를 신청기업에게 제공한다. 불허 공문을 제공받은 경우 신청기업은 510(k)를 재작성해 제출할 수도 있고 관련법령 513(f)에 의한 등급분류 재조정 청원을 할 수도 있으며 시판 전 승인 (PMA)의 절차로 변경할 수도 있다. 다만 FDA는 심사를 탈락시키기 위해 존재하는 것이 아니라 안전하고 효능이 좋은 제품이 시장에 출시되는 것을 지원하는 역할도 가지고 있으므로 이 모든 과정에서 FDA의 심사관과 지속적인 소통을 통해 대응방안을 모색해 가는 것이 반드시 필요하다.

위에서 언급된 1976년 5월 28일은 의료기기 관련법령이 최초로 제정된 발효일로 해당 일 이전에 미국에서 이미 합법적으로 시판된 의료기기의 경우는 '규제 시행 전 의료기기'(Pre-amendment Device)라고 부른다. 규제 시행 전 의료기기가 하더라도 1976년 5월 28일 이후, 의료기기에 대한 중대한 변화나 변경이 기기의 중대한 변화 또는 변경이 있었는지 여부는 검토가 필요하다. 규제 시행 전 의료기기 품목에 포함되는지 여부에 대한 판단을 위해서는 시판 전 신고를 신청하는 제조기업이 510(k)에 명시된 변경사항 관련 조항을 세밀히 검토해야 한다.

● 510(k) 신고 기술심사비용 (User Fee)

2002년 10월 26일에 MDUFMA(의료기기 기술심사로 및 제도 현대화에 대한 법령)이 신설되었다. 이 법은 FDA가 시판전 의료기기에 대한 심사를 하기 위해서 신청자에게 기술심사를 위한 심사 비용을 부과하는 것을 허용하는 것을 골자로 한다. 중소기업에 해당되는 신청기업들의 경우 할인율을 적용 받는다. 해당 기술심사료에 대한 법령은 각각 2007년(MDUFA2), 2012년(MDUFA3) 및 2017년(MDUFA4)에 걸쳐 세 차례 개정되었으며 2017년 개정된 기술심사비용에 대한 규정은 2022년 9월 30일까지 적용된다. 상세한 비용 금액에 대한 내용은 아래 표에 나와있다.

● 심사종류별 기술심사료 (User Fee) 차트

Application Type	Standard Fee	Small Business Fee†
510(k)	\$12,745	\$3,186
513(g)	\$5,061	\$2,530
PMA,PDP,PMR,BLA	\$374,858	\$93,714
De Novo Classification Request	\$112,457	\$28,114
Panel-track Supplement	\$281,143	\$70,286
180-Day Supplement	\$56,229	\$14,057
Real-Time Supplement	\$26,240	\$6,560
BLA Efficacy Supplement	\$374,858	\$93,714
30-Day Notice	\$5,998	\$2,999
Annual Fee for Periodic Reporting on a Class III device (PMAs,PDPs, and PMRs)	\$13,120	\$3,280

[그림 3] MDUMFA에 따른 FDA 인허가 심사료

2.4 Premarket Approval (PMA): 시판 전 승인

● 시판전 승인 (PMA) - 21 CFR Part 814

시판 전 승인(PMA, Premarket Approval)의 대상이 되는 의료기기 품목들은 의료기기 위험등급의 3등급으로 분류되는 제품군으로 사람의 생명과 건강에 위협이 될 수 있는 위험성을 가지는 의료기기에 해당된다. 일반적으로PMA절차에서는 해당 품목의 효과성을 증명할 수 있는 자료 및 이를 뒷받침하는 임상시험(clinical trial)이 필요하므로 시판 전 신고와는 비교하기 어려울 정도로 비용과 시간이 많이 든다.

일부 3등급의 의료기기 품목들 중 시판 전 승인(PMA)가 면제되고 시판 전 신고(510(k))로 대체하는 품목도 있기 때문에 이에 대한 상세한 조사 및 준비가 필요하며, FDA 심사관과의 소통을 통해 이를 철저히 분석해야 한다.

위의 섹션들에서 언급된 바와 같이 시판 전 승인 제품들은 일반규제(General Control)의 충족 요건들도 모두 갖추어야 한다. 즉 1) 공장시설등록 (Establishment Registration, FDA 2891), 2) 의료기기 리스팅 (Medical Device Listing, FDA 2892), 3) 의료기기 표시사항 (Labeling) 제출 및 4) 품질시스템(QSR) 확인사항 제출 등의 일반규제 절차를 충족해야 한다. 여기에 더해 PMA에서만 요청되는 자료들을 제출해야 하는데 이들은 5) 임상시험을 통한 임상자료 6) 비임상 시험을 통한 동물시험자료7) 공장 등 생산 시설 설비에 대한 cGMP(Current Good Manufacturing Practices) 심사자료 등을 의미한다. cGMP 기준이란 미국 FDA의 우수품질제조관리기준으로 의료기기의 제조, 포장, 보관, 설치에 사용되는 설비 및 이의 관리 방법에 대해 규정하고 있으며, 미국 외 시설설비를 가지는 국외 제조기업도 해당 기준을 충족해야 한다.

PMA의 규제 대상이 되는 3등급의 품목들의 경우는 상술했듯이 인체의 건강과 안전에 심각한 영향을 끼칠 수 있는 기구들로 이식용 심장밸브나 페이스메이커, 혈관 수술용 레이저, 유방확대용 실리콘 등의 다양한 제품군이 포함된다.

또한 설계관리를 포함한 품질시스템의 구비 등 다양한 품질보증의 요건들이 지속적으로 강화되고 있다. 상기 시판 전 신고 섹션에서 제시된 표에 보여지듯이 별도의 기술심사료가 있으며, 식품의약품의 심사기간도 최소 1년에서 길게는 수년까지 걸리는 등 규제의 강도가 매우 강하다. 상기 항목에서 설명한 바를 이 항목에서도 다시 강조한다면, FDA는 심사를 탈락시키기 위해 존재하는 것이 아니라 안전하고 효능이 좋은 제품이 시장에 출시되는 것을 지원하는 역할도 가지고 있으므로 PMA 과정에서도 FDA의 심사관과 지속적인 소통을 통해 대응방안을 모색해 가는 것이 반드시 필요하다.

2.5 De Novo(신기술 의료기기) 허가 제도²⁵⁾

De Novo절차는 실질적 동등성을 가진 동등 ‘기 허가 의료기기(Predicate Device)’를 지정할 수 없는 신기술 의료기기지지만, 위험성에 있어 3등급 지정은 타당하지 않은 경우에 신청절차를 간소화하기 위해 마련된 규제 제도이다. 미국 식품의약품은 의료기기에 중대한 위험은 없더라도 비교할 만한 동등 의료기기가 없는 경우 3등급으로 분류해 왔으나, 위험성(risk)이 크지 않은 새로운 제품들이 PMA보다 수월하게 시장에 진출할 수 있도록 돕기 위해 해당 제도를 신설했다.

최초 법제화는 1997 년의 식품, 의약품 규제 현대화 법 (FDAMA)를 통해 이루어졌으며, 510(k) 시판 전 신고에 대해 FDA로부터 ‘기허가 의료기기 품목’과의 동등성 불인정(NSE letter) 판정을 받는 경우 자동적으로 3등급의 제품에 속한 의료기기로 PMA의 규제 대상이 된다고 분류해 왔는데, 이에 대한 추가 보완 절차로 ‘드 노보 (De Novo)’라는 규제 제도를 추가한 것이다.

25) <https://www.fda.gov/about-fda/cdrh-transparency/evaluation-automatic-class-iii-designation-de-novo-summaries>

④ 위험도가 낮은 신기술 의료기기에 대한 De Novo 신청

De Novo 신청은 두 가지 절차에 의해 할 수 있다.

첫번째는 시판 전 신고를 우선적으로 진행했으나 여기에 대해 기허가 의료기기와의 동등성을 불인정 (NSE)한다는 통지를 받은 경우이다. 510 (k) 시판 전 신고에 대해 US FDA가 기허가 의료기기와의 동등성을 불인정하는 NSE(Not Substantially Equivalent) 판정 통지를 받은 신청기업의 경우는 해당 통지를 수령한 이후 30 일 이내에 De Novo 청원을 통해 해당 의료기기의 등급을 재조정하는 신청을 진행할 수 있다.

두번째는 이러한 신청 절차 없이 FDA에 ‘청원 전 사전 검토신청 (Pre De Novo submission(PDS))’을 할 수 있다. 이 절차를 통해 De Novo 청원을 진행하기에 앞서 FDA 심사관들로부터 해당 신청 의료기기가 de Novo 후보로 분류될 수 있는지 또한 어떠한 특정 자료를 FDA에게 제공해야 하는지를 사전 검토하고 문의하는 과정이다.

2010 년 이후, FDA 는 드 노보로 분류된 기기에 대한 가이드라인을 발표하기 시작했다. 이것은 드 노보 요청에 대한 수락하는 결정을 내리는데 필요한 과학적인 증명에 대한 목적과 요약을 설명한 것으로, 의료기기 제조기업들이 자사의 품목이 de Novo에 해당하는지를 판단하는데 중요한 기준으로 활용된다.

2.6 복합제품(Combination Products) 허가 제도

복합 제품 (Combination Products) 이란, 의약품, 생물약품 또는 의료기기의 기능이 복합적으로 포함되어 있는 치료 및 진단 제품을 통칭한다.

미국 식품의약국은 복합제품(combination products)의 분류 및 주관부서 지정 등에 대해 연방법률 및 관련 규정을 통해 정해놓고 있으며, 2002년 ‘의료기기 기술심사로 및 현대화법(MDUFMA)’에 의거 복합제품의 주관부서인 복합품목 총괄실 (OCP, Office of Combination Products) 을 신설한 이후 복합 제품 규제의 효율성 및 예측가능성 제고를 위한 규정과 절차를 마련했다.

복합품목총괄실에서는 해당 품목의 주작용방식(복합제품의 심사·규제의 중요한 판단 근거가 되는 주작용 방식(PMOA, Primary Mode of Action)에 따라 해당 품목의 심사절차와 경로를 특화한다. 예를들어 의약품, 의료기기 복합품목의 주작용이 의약품인 경우에는 의약품평가연구센터(CDER)가 주관이 되며 의료기기평가연구센터(CDRH)는 협력실사를 담당하게 된다. 기본적으로 복합 품에 대한 규제는 의약품, 의료기기 및 생물약품에 적용되는 개별 법령 및 규정의 절차를 따르는데 허가 신청서 제, 심사에 필요한 각 구성 부분에 대한 안전성·효과성, 유효성 등에 대한 자료는 소관 센터에서 검토한다.

III 의료기기 인허가 사례모음

<2020 & 2021 에 승인된 의료기기 사례들>

3.1 시판 전 신고 (510(k)) 허가 사례

● 사례 1. Device: AcuPebble SA100, 기업: Acurable / 영국, 런던²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾

- AcuPebble SA100 라는 성인들의 수면 무호흡증을 자동 감시하는 홈 테스트가 가능한 작고 몸에 착용할 수 있는 기기이며, 미국에서 클래스 II 의료 기기로 510K 시판전 신고 허가를 식약국에서 받았다. 2020년에 클래스 II 로 CE 승인을 받았으며, 영국에 소재하고 있는 Acurable이 개발하고 상업화 시켰으며 Esther Rodriguez-Villegas 교수가 런던의 임페리얼 대학의 '몸에 착용할 수 있는 기술(wearable medical device technology) 개발' 실험실에서 십여 년 간 연구를 계속하고 있다.
- 영국에 위치한 NHS 로얄 프리 병원에서의 임상 시험은 150 명의 외래 환자를 기준 대상으로 AcuPebble SA 100 과 멀티 채널 홈 거짓말 탐지기와 비교했다. 이 시험은 AHI 와 ODI 을 바탕으로 하고 수면 전문가의 매뉴얼 시그널 분석과 함께, 3% 와 4% 의 불포화 기준 (94% PPV, 98% NPV) 의 외래 표준과 동등한 진단과 AcuPebble을 집에서 100 % 의 환자들이 교육이나 도움없이 테스트를 할 수 있었다는 뜻이다.
- NHS 국립 병원의 신경학 및 신경외과에서의 임상 시험은 30 명의 환자를 대상으로 AcuPebble의 초기 버전과 수면다원검사 소프트웨어와 비교하여 클리닉 안에서 수면 테스트를 했다. 이 시험은 수면 전문가와의 90% 의 감지와 7 배 더 정확한 수면다원검사 소프트웨어와 12% 의 일치율을 보여줬고, AcuPebble는 보통 내지는 심각한 수면 무호흡증을 100% 정확하게 진단했다.
- AcuPebble은 많은 시간을 요구되는 임상 해석이 필요한 심폐 탐지기의 표준 기준 방법을 사용하여 얻어진 결과의 정확성과 동등한 OSA 진단 결과 수치를 포함한 즉석 수면 테스트 결과를 보여준다. 이 기기의 센서는 매우 작고 몸에 침투하지 않는다. 동종 모바일 앱에 대한 간단한 안내설명은 환자들이 특별한 교육없이 수면 연구를 통해 환자들이 원활하게 제품을 이용할 수 있게 한다.

● 사례 2. Device: Siemens NAEOTOM Alpha, 기업: Siemens Medical Solutions Inc. / 미국-독일에 등록된 의료 기기 회사²⁹⁾

- 미국 식품의약국은 사용량을 줄이면서 CT의 공간 문제를 해소할 수 있게 디자인 된 지멘스 헬스니어 (Siemens Healthineer) 의 이미지 진단 기기에 대해 510(k) 승인을 함으로써, 거의 십여 년만에 처음으로 CT 이미징 기술 향상을 시킨 셈이다. 전통적인 CT 이미징은 기술적 제한과 사용량을 크게 줄일 수 없다는 문제 때문에 향상의 여지가 거의 없다고 여겨지고 있었다. 십여 년 만에 처음으로 CT 기술을 발전시킨 지멘스의 기기는 다른 엑스레이 이미지 분야에도 이미 쓰이는 광자 계산 탐지기술을 활용하고 있다. 이 기술은 현재의 더 많은 정보를 제공하지 않는 효과적이지 않는 엑스레이가 지니는 총 에너지를 탐지하는 시스템과는 달리, 엑스레이가 환자의 몸에 지나가는 엑스레이 각각의 광자 수를 계산하여 환자에 좀더 자세한 정보를 제공하는 기술이라고 FDA는 평가했다. 지멘스가 이미지 시장에서의 선두자로 나아가는 동안에, 경쟁자들은 GE Healthcare 와 함께 프리즘 센서 기술을 가짐으로써 이 산업에 진출하려고 하고 있다.

26) UK Medical Device Company Acurable Receives US FDA Clearance for Its Home Sleep Apnea Testing Device AcuPebble SA100 (yahoo.com)

27) UK medical device company Acurable receives FDA 510(k) clearance for its home sleep apnoea testing device. | medthority.com

28) Clinical Evidence | Acurable

29) Siemens Healthineers Launches World's First CT Scanner With Photon-Counting Technology | Imaging

● 사례 3. 기기명: Wrist-worn wearable device, 기업명: Verily / 미국, 샌프란시스코³⁰⁾

- 최근에 식품의약국은 심전도와 불규칙한 맥박 측정을 하는 Verily 의 측정 시계에 대한 510(k) 인증을 허가했다. Verily 는 이 후 파킨슨 병에 대한 의약 개발을 위한 기기 사용으로 등록 제출 했다. 이 새로운 기능은 환자들이 의료시설을 방문하지 않고, 자택에서 20 분 안에 Part III of the Movement Disorders Society Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) 의 움직임 둔화에 대한 평가가 가능한지 시험하는 것이었다. MDS-UPDRS Part III 는 파킨슨 환자들이 빠르게, 계속해서 엄지손가락과 집게 손가락을 움직이는 능력을 여러가지 형태로 운동력 기능을 시험하는 것이다. 식품의약국은 일상생활에서 필요한 환자들의 모든 면을 평가하는데에 있어서 운동력 평가를 하는 이 기기가 제한 적이라는 결론을 내리고 제품 승인을 거절했다. 이러한 거절은 일상 생활에서의 전반적인 운동력에 대한 평가를 내리는 내용인 식품의약국의 “MDS-UPDRS Part II” 에 대해 중요하게 생각하는 의미라고 할 수 있다.

● 사례 4. 기기명: iChopper, 기업명: Oculight / 한국, 성남

- iChopper는 백내장 수술에 사용할 수 있는 안내 조명장치로, 전통적인 안외조명 장치와 다르게, 안구 반대쪽을 세밀하게 살필 수 있고, 수술시간 동안 밝은 조명을 쳐다보며 견뎌야 하는 환자의 불편을 극복할 수 있게 만든 제품이다.

- 의료기기의 FDA 510(k) 인증을 위해 오큐라이트는 기술 개발 및 시제품 단계에서부터 FDA 허가 제조시설을 이용하여 멸균 등 전 공정이 FDA validate에 문제가 없도록 준비하였으며 FDA 허가 이후에도 안정성 및 기존 수술 대비 효과 검증을 위한 시판 후 비교임상시험을 진행하여 미국 진출에서 발생할 수 있는 다양한 법적 의료책임에 대한 준비에 만반을 기하고 있다.

- 기존 안내조명 수술장치들의 의료기기 사용목적에 일반적으로 백내장 수술이 포함되어 있지 않고 망막등으로 명시되어 있었기에 동등성 입증에 대한 어려움이 예상되었으나 다양한 안정성 평가 시험 자료 준비를 통해 백내장 수술 및 수정체 제거 목적으로 사용함에 문제가 없음을 증명하였다. 이는 기존 predicate 장비들 대비 일정 부분 사용 목적 등 일치하지 않는 정보가 있는 경우에도 FDA와의 소통 및 자료 준비를 통해 충분히 510K 인증이 가능하다는 것을 보여주는 사례로 판단된다.

3.2 시판전 승인 (PMA) 허가 사례

● 사례 1. 기기명: Harmony Transcatheter Pulmonary Valve (TPV) System, 기업명: Medtronic / 미국-아일랜드에 등록된 의료기기 회사

- 미국 식품의약국은 세계 최초로 순수 혹은 수술로RVOT (우심실에서 폐로 혈액을 이동하는 심장의 부분)에 비수술 심장 밸브로 소아, 및 성인 환자들을 치료하는 것을 승인 했다. 이 기기는 심각한 폐 판막 역류, 즉 선천성 심장병 환자를 위해서 디자인 됐다. TPV 라고 불리는 이 기기는 현재 보통 치료법인 심장을 여는 수술을 하지 않고 심한 폐 판막 역류 증상을 가진 환자의 폐 혈액류를 향상시키기 위한 것이다.

- 이 Harmony TPV 기기는 시판전 승인을 통해 허가를 받은 기기이다. 시판전 승인은 FDA가 요구하는 가장 엄격한 형태의 기기 마케팅 적용방법이며, PMA적용이 이 기기가 의도된 사용법처럼 안전하고 효과적인지 이치에 맞고 합당한 과학적 증거가 있는지가 중요하다. 이러한 승인은 선천성 판막 질병의 환자들을 위해 고안된 첫 번째 기기이며 중요 임상 데이터를 기반으로 하여 제작되었다. TCTD 의 보고서에 의하면 6 개월간의 결과가 작년에 ‘2020 Cardiovascular Angiography and Interventions’ 온라인 미팅에서 발표 되었다.

30) FDA rejects Verily filing for wrist-worn Parkinson’s clinical trial device | MedTech Dive

● 사례 2. 기기명: OPRA Implant System 기업명: Integrum AB / 스웨덴³¹⁾

- 미국 식품의약국은 성인의 대퇴골 혹은 무릎위 절개에 전통적인 소켓 보철물을 사용할 수 없거나 임플란트를 해야 하는 환자들을 대상으로하는 OPRA (절단환자의 재활을 돕는 고정 보철물: Osseoanchored Protheses for the Rehabilitation of Amputees) 임플란트 시스템을 미국에서 최초로 판매에 대한 승인을 했다.
- OPRA 임플란트 시스템은 인도적 기기 면제로 2015년 이후로 판매되고 있다. 인도적 사용 기기는 미국에서 연간 8,000명 이하의 환자들의 질병이나 상태 진단으로 환자에게 이익을 가져다 주기 위한 인도적 사용 기기로 의도 된 것이다. 이러한 승인으로 환자의 기기 사용 자격이 되는 수를 증가시켰고, 무릎위 절개에 보철물에 대한 선택권을 넓혔으며 재활이 힘든 경우나 일반적인 소켓 보철물로는 상태가 나아지지 않는 환자들에게 도움을 줬다.
- 식품의약국은 시판전 (PMA) 승인으로 OPRA 임플란트 시스템을 평가 했다. PMA 식품의약국의 가장 엄격한 형태의 기기 판매 신청방법에 해당되며, 이러한 시판 전 승인 신청에는 기기가 안전하고 효과적인 사용을 목적이라는 충분하고 합당한 과학적 증거가 있어야 한다.

● 사례 3. Foundation Medicine의 종합 암종 액체 검사 테스트³²⁾

- FDA가 모든 고형 암에 대한 처방 결정에 대한 정보를 주기 위해 300개 이상의 유전자와 게놈 집단을 분석하는 종합 암종 액체 검사 테스트에 대한 승인을 했다. 이 승인은 메사추세츠 캠브리지에 위치한 이 회사의 종합 암종 혈액 검사에 부과된 두 번째 승인이다. 이번 FDA의 승인은 30개가 넘는 암 유형에 대한 7,500개의 샘플과 30,000개의 독특한 변형에 대한 분석, 임상 검증에 기초한 것이다.
- FoundationOne CDx 라는 회사의 2017년 모든 고형 암 환자들에게 메디케어 적용이 되면서 FDA에서 승인받은 NGS를 기반으로 한 테스트와 비슷한 특수검사에 대한 규정 승인의 시초를 닦아 놓았다. 이 제품은 또한 시판전 승인 절차를 마치고 FDA의 승인을 받은 첫 번째 기기였고, FDA와 CMS의 동시 검사 프로그램에서 인증받은 두 번째 IVD라는데에 의미가 있다.

● 사례 4. Guardant Health의 암 염기서열 혈액 검사³³⁾³⁴⁾

- Guardant Health는 한방울의 혈액 테스트로 몸 속에 위치한 유전적 고형 암체에 대한 액체 검사를 최초로 FDA가 허용한 선도적인 승인이다. 이번 승인은 여러 종류의 암 형태와 연관이 있는 55개의 유전자에 대한 바이오마커와 변형 정보를 중앙 전문가에게 제공할 수 있는 기회를 줄 것이다. 하지만, 건강 식약 보건 당국은 표피 성장 수용체 혹은 EGFR변경에 따른 AstraZeneca의 Tagrisso로 효과를 볼 수 있는 작지 않은 전이성 세포 암을 판정하는 동종 특수 증상 테스트에 대한 승인을 한 것이다. 그 테스트와 동종 특수 증상에 대한 승인은 5,000개가 넘는 혈액 샘플 데이터와 Tagrisso의 임상 3단계 두 개의 시도에서 수집한 데이터에 대한 분석에 기반한 것이다. Guardant 360 CDx에 대한 FDA의 승인은 중앙학자와 특히 그들이 다루는 환자들에게 액체 검사에 대한 중요성을 다시금 각인하게 한 획기적인 결정이다.

31) FDA Approves Prosthetic Implant for Above-the-Knee Amputations | FDA

32) Foundation Medicine wins FDA OK for pan-tumor test as liquid biopsy market heats up | MedTech Dive

33) FDA approves Guardant's tumor-sequencing blood test as a Tagrisso lung cancer diagnostic | FierceBiotech

34) <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/guardant360-cdx-p200010s001>

● 사례 5. Medtronic의 심장 밸브 / Breakthrough Device³⁵⁾

- 현재까지 폐 판막 역류를 치료하는 방법은 침습 수술을 통한 치료에 의존해 왔다. 메드트로닉의 선천적 심장 병을 가진 환자를 치료하는 비침습 치료 방법이 FDA의 승인을 처음으로 받았다. Medtronic의 'Harmony Transcatheter Pulmonary Valve'는 이 회사가 조사한 바에 따르면 미국의 전 연령대에 걸쳐 2백만이 넘는 선천적 심장병을 가진 소아, 성인 환자 모두에게 사용 될 수 있다. 이러한 보건당국의 승인 이후, 십 여년 간에 걸쳐 이 기기를 사용하는 70여 명의 환자에 대한 추적 연구가 지속될 것이다.

3.3드 노보 (De Novo) 허가 사례

● 사례 1. 기기명: CARPEDIEM System 기업명: Medtronic, Inc. / 미국-아일랜드에 등록된 의료기기 회사³⁶⁾

- 미국 FDA는 무게가 2.5~10킬로그램에 해당하는 심각하게 중증인 소아 환자에게 지속적인 혈액 투석 및 혈액 여과 치료를 하는 새로운 기기에 대한 시판을 허가했다. 세 번의 치료를 하는 전통적인 방식과 달리 쉬지 않고 계속해서 환자의 혈액을 지속적인 기간 동안 여과하기 위해 사용되는 혈액 투석 기계나 특별한 필터를 통해 치료하는 CRRT를 활용한다. CRRT는 보통 집중 케어 유닛 장치로 (ICU) 사용된다. CARPEDIEM 시스템은 급작스럽게 혹은 일시적으로 신장기능을 잃거나 신장이 제 기능을 못해서 몸에 수분 과다 상태의 2.5~10kg의 저체중 특정 소아 환자에게 사용될 수 있는 첫 번째 CRRT 기기이다. 미국에서 약 10,000명의 어린이 치명적인 신장 상해를 입는다. 이러한 어린이들은 대부분 ICU 장치가 된 치료를 받고 38-43퍼센트 정도밖에 안되는 생존율을 가진다. 하지만, 미국시장에 있는 CRRT 현존 기기들은 주로 최소한 20kg이상의 몸무게의 환자에게 사용하므로 2.5 ~ 10kg의 소아 환자들을 치료하기 쉽지 않다. 이 시스템은 이러한 2.5 ~ 10kg의 소아 환자들을 치료하기 위해 고안된 것이다. 미국 식품의약국은 소, 중 위험도를 가진 새로운 형태의 기기들을 규정하는 방법인 드 노보 시판전 평가를 통해 Medtronic사의 CARPEDIEM 시스템에 대한 판매를 허가했다.

● 사례 2. 기기명 : Hominis Surgical System 기업명: Memic Innovative Surgery Ltd. / 이스라엘 지사, Memic Innovative Surgery Inc / 미국, 플로리다³⁷⁾

- 미국 식품의약국은 특정 환자에게 자궁적출술을 하는 새로운 로봇 지원 수술 디바이스 (RASD)인 호미니스 수술 시스템(Hominis Surgical System)에 대한 판매 허가를 내렸다. 이 시스템은 난관난소절제술(나팔관과 난소를 제거)을 통한 자궁적출술(자궁에서 암을 제거하기 위한)에 사용하기 위한 것이다. 식품의약국은 저, 중도 위험의 새로운 형태의 기기를 위한 규정 방법인 드 노보 시판전 심사 방법을 통하여 기기를 심사했다. 이러한 승인과 함께, 식품의약국은 이와 비슷한 형태의 특별한 기기에 대한 규제를 표기나 성능 테스트에 관련된 사항을 규제하기 시작했다. 일반적인 규제와 함께 조건에 맞는 특별 규제는 이러한 형태의 기기에 대한 안전과 효율성에 대한 합리적인 증명 해야 한다. 미국 식품의약국은 Memic Innovative Surgery사의 호미니스 수술 시스템(Hominis Surgical System)에 대한 판매 허가를 내렸다.

35) Medtronic's transcatheter pulmonary heart valve nets world-first approval from FDA | FierceBiotech

36) FDA Grants Marketing of New Device for Continuous Dialysis Therapy for use in Pediatric Patients with

37) FDA Authorizes First Robotically-Assisted Surgical Device for Performing Transvaginal Hysterectomy | FDA

● 사례 3. 기기명 : eXciteOSA prescription mouthpiece 기업명: Signifier Medical Technologies / 영국, 런던³⁸⁾³⁹⁾

- 미국식품의약국은 클래스 II 로 분류된 약한 무호흡증과 심각한 코골이 같은 수면 장애로 고통받는 사람들을 위한 입 및, 혀 근육을 강화하는 기기에 대해 ‘드 노보’허가를 내렸다. 보통 환자들이 수면상태에 있을때 사용되는 기기와는 달리, 혀 근육 기능을 향상시키기 위해 깨어있을때 사용되는 첫 번째 기기로서 혀가 수면시 뒤로 말려 공기를 형성하는 것을 방지하는데 도움이 된다. 비슷한 의료 기술개발인, eXciteOSA (입에 착용하는 처방 기기) 는 환자가 일상생활에서 깨어 있을때 최소한 6주 동안 하루에 20 분씩 착용하도록 고안되었다. 이 기기는 전자 자극을 줘서 근육이 쉬지 않게 해서 수면동안 공기가 형성되지 않게 하는 기기이다. 식품의약국의 안과, 마취, 호흡, ENT, 및 치과 기기 사무국장인 말비나 에이델먼 (Malvina Eydelman) 은 “수면 무호흡 장애는 치료 하지 않으면, 수면의 질뿐만 아니라 다른 건강에 대한 심각한 영향을 준다. 오늘날 당국의 승인은 코골이와 약한 수준의 수면 무호흡증을 갖고 있는 수 천 명의 환자들을 위한 새로운 방법을 찾았다.” 라고 했다.

3.4 디지털 치료기기 허가 사례

● 사례 1. 기기명: Vorvida 기업명: Orexo / 스웨덴⁴⁰⁾

- 엄격한 기밀 유지 온라인 프로그램인 볼비다 (Vorvida) 는 인증된 ‘인식 행동 치료 법’ 으로 환자들이 알콜 문제를 치료할 수 있도록 한다. 이 회사의 웹사이트의 비디오는 환자들이 완전히 술을 끊지 않고 술마시는 양을 줄이도록 디자인 되어 있다. Orexo는 물질남용과 정신 건강에 대한 디지털 치료 런칭을 서두르려는 계획은 아니었다. 하지만, 4월 FDA 규정이 바뀜으로서, 코비드 바이러스의 발생과 더불어 물질남용과 정신건강의 문제가 심각해지는 것에 적극적으로 대응했다. 4월에 FDA 가 환자와 건강 관련 전문인력간의 신체 접촉을 줄이기 위한 특정 디지털 건강 제품에 대한 규정을 약화함에 따라 Orexo가 빨리 대응한 것이다. 이러한 규정 변화에 따라, FDA는 코로나19팬데믹 동안 환자와 건강 전문가들의 직접 접촉을 주이고 정신치료를 받게 하는 디지털 헬스 치료법을 확장하고 환자들에게 제공하는 정책을 장려하는 것이다.

● 사례 2. 기기명: EndeavorRx 기업명: Akili Interactive / 미국, 보스톤⁴¹⁾

- 미국 식품의약국은 처음으로 ADHD를 갖고 있는 아이들의 집중력을 향상시키는 게임을 바탕으로한 디지털 치료 기기에 대한 판매를 허가 했다. EndeavorRX 라고 불리는 게임을 바탕으로 처방전이 있어야 구입할 수 있는 기기로, 8~12 살의 집중력 문제가 있는 ADHD 복합형태의 소아 환자들을 위한 것이다. EndeavorRX 는 컴퓨터 테스트를 바탕으로한 방법으로 집중력 기능을 향상시키며, ADHD 와 관련된 증상을 치료하는 첫 게임바탕 및 디지털 치료법이다. 식품의약국은 Akili Interactive 사의 EndeavorRX 를 드 노보 시판 전 평가를 했으며, 새로운 형태의 저,중도의 위험을 가진 기기로 규정하는 방법으로 판매에 대한 허가를 내렸다. 식품의약국은 이번 승인을 내리기 전에 600명 이상의 어린이들을 대상으로 여러번의 임상 연구를 한 데이터를 리뷰했다고 밝혔다. 제프린 슈렌 (Jeffrey Shuren), 기기 및 방사선 건강 센터장은 “Akili 의 게임은 ADHD 를 가진 어린이를 치료하는 비 제약 방법이며, 디지털 치료 내지 치료법이라는 성장하는 산업의 한 중요한 예다.” 라고 하면서 EndeavorRx 제품에 대한 언급을 했다. 식품의약국의 이번 승인은 Akili사의 수년간의 연구와 개발에 대한 산물이다.

38) FDA Authorizes Marketing of Novel Device to Reduce Snoring and Mild Obstructive Sleep Apnea in Patients 18 Years and Older | FDA

39) FDA clears electric tongue muscle strengthener to treat sleep apnea, snoring | FierceBiotech

40) Orexo backs up new digital therapeutic launches with social, online marketing | FiercePharma

41) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-first-game-based-digital-therapeutic-improve-attention-function-children-adhd>



● 사례 3. 기기명: Somryst, 기업명: Pear Therapeutics / 미국, 보스톤⁴²⁾

- Pear Therapeutics 사는 미국 식품의약국으로부터 Somryst 라는 22 세 이상의 만성 불면증 환자에 대한 첫 처방전이 필요한 디지털 치료법 (PDT) 에 대한 승인을 했다고 밝혔다. 솜리스트(Somryst) 는 환자의 불면증 증상을 향상시키며 치료하는 기기이다. 이 제품은 FDA 의 510(k) 신고를 통해 제출한 첫 번째 기기이며 식품의약국의 Digital Health Precertification Working Model 1.0 를 테스트하기 위한 식품의약국의 소프트웨어에 대한 증명전 파일럿 프로그램으로써 동시에 심사받았다. 이 기업이 두 개의 임의적인 통제와 1,100 명의 심각한 불면증을 갖고 있는 성인의 9 주 간의 Somryst 제품 사용에 대한 실험에 대한 데이터를 제출한 신청이었다. 이 실험대상자들은 18 개월동안 지속적으로 불면증이 크게 낮아지고 심각한 우울증도 크게 좋아진 효과를 경험했다. 솜리스트는 식품의약국의 소프트웨어를 기본으로한 의료기기에 대한 승인 프로세스인 새로운 소프트웨어 증명 전 파일럿 프로그램 뿐 아니라 의료기기를 위한 전통적인 510 (k) 시판전 신고 방법으로 제출, 승인 받았다. 파일럿 프로그램에 대한 뒷배경은 미래의 승인을 받기 쉬운 소프트웨어의 개발자에 대한 첫 번째 인식이다.
- Pear 는 제품에 대한 사이트 제품 성능, 질 평가, 사이버안전, 환자 안전, 및 다른 자격기준과 함께 이 프로그램의 승환으로 첫 번째 우수 업체 선정이 되었다. Pea Therapeutics 는 이전 2017 년 경에 약물복용 장애에 대한 치료로 reSET 에 대해 또, 아편복용 장애에 대한 치료 제품인 reSET-O 에 대한 디지털 치료법 승인을 받았다. 디지털 치료에 대해 이와 같이 첫 번째의 선구적인 승인을 받았지만 아직 성공적이라는 확실한 증거가 성립되지 않았다. 기업들은 제약회사 파트너와 함께 전문의들이 가까이 처방할 제품을 개발해야 한다.
- Pear 는 이미 임상 연구, 의사들, 헬스 플랜등의 뒷받침으로 아직도 디지털 치료법에 대한 처방이나 결제를 하는 방법을 해결하려는 경쟁자보다 우위에 서 있다. Pear 는 Sandoz (Novartis의 reSET 치료법을 상용화 하려는 일반 사업체) 와 파트너십을 맺었다. 하지만 2019 년 말에, Sandoz 의 경영진이 바뀌면서 계약이 해지됐지만, 노바티스는 Pear 의 투자자로 남아 있는 상태였다. 최근에 Pear는 GI 의약품의 개발자인 Ironwood Pharmaceuticals 와 미래의 치료제를 위한 계약을 체결했다. Pear 와 Irowwood 는 위장 상태에 대한 가능 치료로 디지털 치료법에 대한 평가를 받을 것이다.

3.5 인도적 사용 기기 프로그램 (HUD) 허가 사례

● 사례 1. 기기명: Sonalleve MRHIFU, 기기명: Profound Medical Inc. / 캐나다, 온타리오⁴³⁾⁴⁴⁾

- 승인날짜 : 2020년 11월 27 일
- Sonalleve MR-HIFU 는 보통 어린이와 젊은 성인의 팔과 다리에 생기는 골종을 치료하기 위해 전문가들이 집중, 고강화 초음파를 사용할때 도움이 되는 MRI 를 사용한다. 식품의약국의 기기 및 방사선 건강 (CDRH) 센터는 Sonalleve MRHIFU 에 대한 인도적 기기 면제 (HDE) 에 대한 신청 심사를 마쳤고 승인을 내렸다.

42) Pear gets FDA clearance for insomnia therapeutic - MedCity News

43) Correspondence Generator (CorGen) (fda.gov)

44) Sonalleve MR-HIFU - H190003 | FDA

● 사례 2. 기기명: 최소한의 침투로 기형을 보정하는 시스템 (Minimally Invasive Deformity Correction (MID-C) System) 기업명: ApiFix, Ltd. / 이스라엘⁴⁵⁾

- 승인날짜: 2019년 8 월 23 일

- 식품의약품의 기기 및 방사선 건강 센터 (CDRH) 는 MID-C 시스템에 대한 인도적 기기 면제 (HDE) 신청에 대한 심사를 마치고 승인을 했다. 이 시스템은 특별성 척추측만증이 있는 젊은 환자의 척추가 휘는 것을 방지하기 위해 고안된 비융합 척추기기이다. 또한, 이 기기는 나사를 이용한 척추에 부착하는 티탄 합금 성분으로 만들어진 래칭로드가 포함된다. 이 기기는 젊은 특별성 척추측만증을 가진 성인 환자의 Lenke1(주 흉부 측만증) 으로 분류 됐거나 Lenke 5 (주 흉 요추 및 요추 측만증) 으로 분류됐고 코브각도 45-60 도를 방사선 사진상 측면이 30 도 이하나 동등, 내지는 후만증 각도가 T5 와 T12 사이의 55 도 이하로 하나의 만증을 치료하기 위한 것이다.

3.6복합제품(Combination) 허가 사례

● 사례 1. Roche's Susvimo⁴⁶⁾

- Roche 는 미국 식약 보건 국이 항혈관내피 성장요소 주입에 최소한 두 번 이상 반응한 신생혈관이나 황반변성액에 대한 치료가 필요한 환자들에게 접안렌즈 임플란트를 통한 유리체내 사용을 위해 100 mg/ml Susvimo (라비니주맵) 을 허가 한다고 밝혔다.

- 이러한 승인은 시력 + 0.2 +0.5 시력을 기준으로 46-40 주 동안 다달이 라비니주맵 주입을 받은 nAMD 환자가 Susivimo 처방으로 시력을 회복한 Archway III 임상 연구의 긍정적인 결과를 바탕으로 된 것이다. 게다가, 1.6 % 의 환자만 다음 주입 시기 전에 부가적인 라비니주맵 처방을 받았고, 98 %이상이 6개월 동안 주입 처방을 받지 않아도 됐다.

45) Minimally Invasive Deformity Correction (MID-C) System - H170001 | FDA

46) Roche - FDA approves Roche's Susvimo, a first-of-its-kind therapeutic approach for neovascular or "wet" age-related macular degeneration (nAMD)

- 집필자 : WMedical, KHIDI USA 연구진
- 문의 : contact@khidiusa.org
- 본 보고서의 내용은 작성자 개인의 의견으로서 한국보건산업진흥원의 공식 견해와 다를 수 있습니다. 보고서의 내용을 사용 또는 인용할 경우에는 출처를 명시하시기 바랍니다.
- 본 간행물은 한국보건산업진흥원 홈페이지(<https://www.khidi.or.kr>) 및 보건산업통계포털(<https://www.khiss.go.kr>)에 게시되며 PDF 파일로 다운로드 가능합니다.

