

| | | | |
|---|--------------------------------|---------|-------------|
|  | <h1>사용설명서</h1> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | 제. 개정일자 | 2021.04.23 |

질병관리본부 공고 제 2020-701호에 따른 『응급용 긴급사용승인제품 - 선별용』 임
『체외진단의료기기』이며, 『일회용의료기기』로 『재사용 금지』

제품명 : Xpert Xpress SARS-CoV-2

공고번호 (공고일자) : 제 2020-701호 (2020년 07월 24일)

수입업자 : (주)진엑스, Tel. 02-3432-8555 FAX. 02-3432-8556

(영업소) 서울특별시 송파구 송파대로 201,제비동 제2층 제비-209호 (문정동,송파테라타워2)
(창고2,시험실2) 서울특별시 송파구 송파대로 201 제에이동 제지2층 제지-213호, 214호
(문정동, 송파테라타워2)

수입업허가번호 : 체외 제 3039호

제조의뢰자 : Cepheid USA (904, Caribbean Drive, Sunnyvale, CA 94089, USA)

제조사 1 : Cepheid USA (904, Caribbean Drive, Sunnyvale, CA 94089, USA)

제조사 2 : Cepheid AB (Rontgenvagen 5, SE-171 54 Solna, Sweden)

제조번호 및 유효기간 : 제조원 표시사항 참고

포장단위 : 제조원 포장 단위에 따른다.

저장방법 및 사용기간 : 2~28°C에서 제조일로부터 12개월

사용목적 : 호흡기 감염병 의심 환자의 검체 (비인두 및 구인두 가검물)에서 SARS-CoV-2 유전자

(E gene, N gene)를 실시간 역전사중합효소연쇄반응법 (Real-time RT-PCR)으로 정성 검출하여 COVID-19

응급용 선별 검사에 도움을 주는 체외진단 의료기기

| | | | |
|---|--------------------------------|---------|-------------|
|  | <h1>사용설명서</h1> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | 제. 개정일자 | 2021.04.23 |

[모양 및 구조 - 작용원리]

1. 임상적 의의

중국 후베이성 우한시에서 병인이 알려지지 않은 호흡기 질환이 발생했다고 2019년 12월 31일에 세계 보건기구 (WHO, World Health Organization)에 처음 보고되었다.¹ 중국 당국은 새로운 코로나 바이러스(2019-nCoV)를 확인했으며, 중국 전역 여러 지방에서 수 천 건의 인체 감염이 확인되었고, 몇몇 동남아시아 국가와 최근에는 미국에서도 감염 사례가 발생하였으며, 중증 및 사망사례도 보고되었다. 국제 바이러스 분류 위원회 (ICTV, International Committee for Taxonomy of Viruses)는 바이러스 이름을 SARS-CoV-2로 변경했다.²

본 제품은 SARS-CoV-2의 검출 및 진단을 확인하는 체외 분자 진단 제품이며 널리 사용되는 핵산 증폭 기술을 기반으로 한다. 본 제품에는 상기도 검체에서 SARS-CoV-2 RNA를 역전사중합효소연쇄반응법 (RT real-time PCR)로 정성 검출하는 프라이머(primer)와 프로브(probe) 및 내부 대조 물질(Internal controls)이 포함되어 있다.

2. 검사 원리

본 제품은 SARS-CoV-2의 핵산을 정성 검출하기 위한 자동 체외진단용 의료기기이다. 본 제품은 N01030.01 (2) 실시간유전자증폭장치인 GeneXpert Dx System (체외 수인10-309호 GenXpert IV, 체외 수인 12-1446호 GX-XVI R2 및 체외 수인 15-1075호 GeneXpert II - 이하 GeneXpert Dx System)에서 수행된다.

GeneXpert Dx System는 실시간 역전사중합효소연쇄반응 (Real-time RT-PCR)을 사용해 단일 혹은 복합적인 검체에서 검체 준비, 핵산 추출, 증폭 및 표적 서열 검출을 통합하고 자동화된 장비이다. GeneXpert Dx System은 검사를 진행하고 결과를 확인할 수 있도록 장비, 운용 computer와 사전에 설치된 운용 소프트웨어로 구성되어 있다. GeneXpert Dx System에는 RT-PCR을 제공하고 RT-PCR 과정을 진행하는 일회용 카트리지를 사용해야 한다. 카트리지는 단일 규격으로 되어있기 때문에, 검체 간 교차 오염이 최소화된다. GeneXpert Dx System에 대한 자세한 설명은 제품 설명서를 참고한다.

본 제품은 비인두(nasopharyngeal)도말, 구인두(oropharyngeal)도말에서 SARS-CoV-2 의 RNA 검출을 위한 시약으로 구성되어 있다. GeneXpert Dx System에서 사용하는 카트리지는 SPC (Sample Processing Control) 및 PCC (Probe Check Control)도 포함되어 있다. SPC는 검체를 적절히 처리했는지 제어하고 RT real-time PCR에서 잠재적인 억제제들을 모니터링하기 위해 사용된다. 또한 RT real-time PCR반응 조건(온도 및 시간)이 증폭 반응에 적합하고 RT-PCR 시약이 기능을 하는지 확인할 수 있다. PCC는 재수화, PCR 튜브 충전을 확인하고 프로브의 무결성 및 염료 안정성 모니터링을 포함하여 모든 반응 성분이 카트리지에 있는지 확인한다.

비인두 도말, 구인두 도말에서 검체를 채취하여 3ml의 바이러스 수송배지를 함유한 수송튜브 또는 saline에 보관한다. 수송튜브를 5번 빠르게 뒤집어서 검체를 간단히 혼합한다. 제공된 transfer pipette을 사용하여 검체를 본 제품의 카트리지로 주입

| | | | |
|---|--------------------------------|---------|-------------|
|  | <h1>사용설명서</h1> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | 제. 개정일자 | 2021.04.23 |

한다. GeneXpert 카트리지는 GeneXpert Dx System 장비 내에 장착되어 바이러스 RNA의 탐지를 위해 검체 처리 및 RT real-time PCR이 자동화되어 처리된다.

참고문헌

- Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Accessed February 9, 2020.
- bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Accessed March 3, 2020.

3. GeneXpert Dx System 장비 검사원리

(1) GeneXpert Dx System 장비에 검체가 추가된 카트리지 삽입

- ① 샘플을 카트리지에 주입하기 위해, transfer pipette의 상단(300 μ l)을 완전히 눌러 Sample Chamber에 샘플을 넣는다. 사용한 피펫은 폐기한다.
- ② 사용설명서에 설명된 단계에 따라 GeneXpert Dx System 장비에 카트리지를 장착한다.

(2) 검체 용해 및 핵산 추출

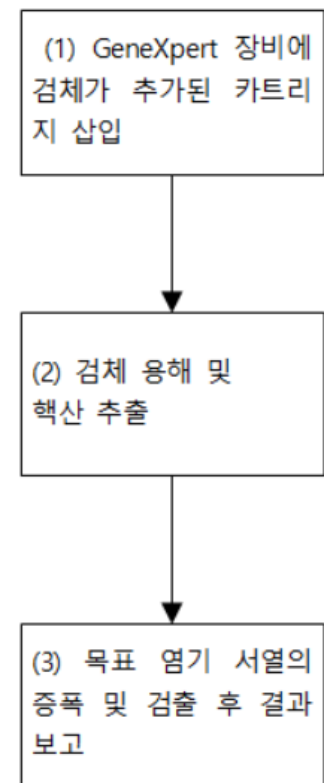
검체 처리 단계는 GeneXpert Dx System 장비에서 진행된다.
분석 프로토콜에 따라 검체 내 세포를 용해하고 핵산을 추출한다.

(3) 목표 염기 서열의 증폭 및 검출 후 결과 보고

검체 용해 과정에서 추출된 핵산은 표적 서열의 증폭에 사용된다.
표적 특이적인 프로브로부터 형광이 검출되고,
분석 프로토콜에 정의된 알고리즘에 따라 결과가 보고된다.

※ 총 검사시간 : 본 제품의 소요 시간은 약 45분이다.

가장 빠른 결과 보고의 시간은 약 30분으로 계산된다.



| | | | |
|---|--------------------------------|---------|-------------|
|  | <h1>사용설명서</h1> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | | 제. 개정일자 |

[사용방법]

1. 검체 준비 및 저장방법

1) 검체 준비

① 비인두 도말 검체 채취 절차

면봉을 콧 구멍에 삽입한 후 비인강 (posterior nasopharynx)에 삽입한다. (그림 1 참고) 비인두에 닿이도록 면봉을 여러 번 회전시킨다. 면봉을 꺼내 바이러스용 수송배지(3 ml) 또는 식염수 3 ml에 넣는다. 표시된 라인에서 면봉을 끊고 수송배지를 잠근다.

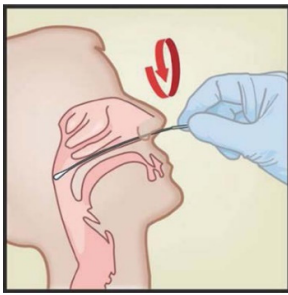


그림 1. 비인두도말 검체 채취

② 구인두 도말 검체 채취 절차



가. 인두, 편도선 및 기타 염증 부위를 닦아낸다. 검체를 채취할 때 면봉이 혀, 뺨 및 치아에 닿지 않게 한다.

나. 면봉을 꺼내고 바이러스용 수송배지(3 ml) 또는 식염수 3 ml에 넣는다. 표시된 라인에서 면봉을 끊고 바이러스 수송배지 튜브를 잠근다.

2) 저장 방법

- 본 제품을 수행하기 위해, 검체 수집, 보관 및 운반이 적절해야 한다.
- 부적절한 검체 수집, 부적절한 검체 취급 및/또는 운반은 잘못된 결과를 초래할 수 있다. 사용방법 1 항의 검체 준비 절차를 참고한다.

- 검체 준비 절차 중 ① 비인두 도말 검체 채취 절차, ② 구인두 도말 검체 채취 절차를 확인한다.



 • 비 인두 도말, 구인두 도말은 실온 (15~30°C)에서 최대 8시간 보관하고 냉장 (2~8°C)에서는 GeneXpert Dx System에 서 검사를 진행하기 전까지 최대 7일까지 보관할 수 있다.

- 신종코로나바이러스 2019 (COVID-19)에 대한 조사대상유증상자 (PUI : Persons Under Investigation)의 임상 검체 채취, 취급 및 검사에 대한 CDC 가이드라인을 참고한다.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>

| | | | |
|---|----------------|---------|-------------|
|  | <h1>사용설명서</h1> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| Xpert Xpress SARS-CoV-2 | | 제. 개정일자 | 2021.04.23 |

2. 검사 전 준비 과정

1) 카트리지(Cartridge) 준비

중요 : 카트리지에 검체를 주입한 후 30 분 이내 검사를 시작해야 한다.

- ① 파우치에서 카트리지를 꺼낸다.
- ② 바이러스용 수송배지가 닫혀 있는지 확인한다.
- ③ 바이러스용 수송배지를 5 회 빠르게 뒤집어서 섞어준다. 바이러스용 수송배지 마개를 개봉한다.
- ④ 카트리지 덮개를 연다.
- ⑤ 제공되는 transfer pipette 을 꺼낸다.
- ⑥ transfer pipette 의 상단을 완전히 누른 상태에서 피펫 끝을 수송배지에 삽입한다. (그림 5 참고)

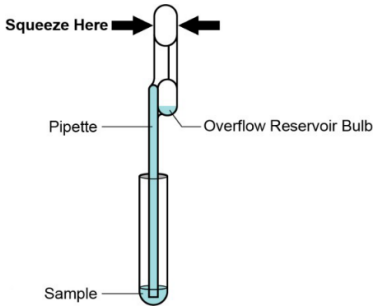


그림 5. transfer pipette

- ⑦ 바이러스용 수송배지에서 transfer pipette 을 분리하기 전에 상단을 풀어 피펫을 채운다. 피펫을 채우면 피펫의 Overflow Reservoir Bulb 까지 샘플이 채워진다. 피펫에 거품이 없는지 확인한다.
- ⑧ 샘플을 카트리지에 주입하기 위해, transfer pipette 의 상단(300 μl)을 완전히 눌러 그림 6 의 큰 구멍 (Sample Chamber)에 샘플을 넣는다. 사용한 피펫은 폐기한다.

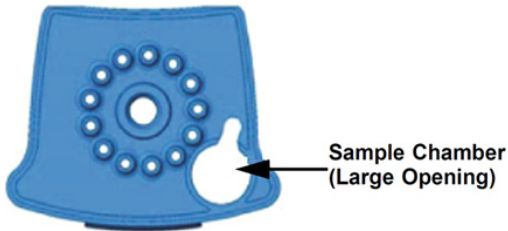


그림 6. Xpert Xpress SARS-CoV-2 카트리지 (상단)

주의 : 샘플 전량을 검체 주입부 (Sample Chamber)에 넣도록 주의한다. 불충분한 샘플이 카트리지에 주입될 경우 위음성을 초래할 수 있다.

- ⑨ 카트리지 덮개를 닫는다.

| | | | |
|---|--------------------------------|---------|-------------|
|  | <h1>사용설명서</h1> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | 제. 개정일자 | 2021.04.23 |

3. 검사 과정

1) 검사 시작

※ 중요 : GeneXpert Dx System(체외 수인 10-309 호, 체외 수인 12-1446 호 및 체외 수인 15-1075 호 이하 생략)을 사용하는 경우, 검사를 시작하기 전에 소프트웨어에 Xpert Xpress SARS-CoV-2 Assay 분석 프로그램이 설치되어 있는지 확인하고, GeneXpert Dx 프로그램 버전이 4.7b 또는 그 이상 인지 확인한다.

이 과정에서는 검사의 기본 단계를 설명한다. 자세한 내용은 GeneXpert Dx System의 사용설명서를 참조한다.

주의 : 시스템 관리자가 시스템의 Workflow를 변경한 경우 검사 방법은 변경될 수 있다.

① GeneXpert Dx system 을 켜다 :

- GeneXpert Dx system 장비를 사용한다면, 가장 먼저 장비를 켜 후, 컴퓨터를 켜다. GeneXpert Dx software 는 자동으로 시작되거나 Windows® 바탕화면에서 GeneXpert Dx 바로가기 아이콘을 두 번 클릭해야 할 수도 있다.

② 시스템 소프트웨어에 로그인한다. 로그인 화면이 나타나면, 사용자 이름과 비밀번호를 입력한다.

③ GeneXpert 창에서 **Create Test** 를 클릭한다.

④ Patient ID 를 스캔하거나 직접 입력한다. (선택사항) Patient ID 를 입력하는 경우 Patient ID 가 올바르게 입력되었는지 확인한다. 환자 ID 는 View Result 왼쪽 화면에 표시되며, 검사 결과와 연관된다.

⑤ Sample ID 를 스캔하거나 직접 입력한다. Sample ID 를 입력하는 경우 Sample ID 가 올바르게 입력되었는지 확인한다. Patient ID 는 View Result 왼쪽 화면에 표시되며, 검사 결과와 연관된다.

⑥ 카트리지의 바코드를 스캔한다. 바코드 정보를 사용하여 소프트웨어는 시약 제조번호(Lot ID), 카트리지 일련번호 (SN) 및 유효기간과 선택된 검사의 필드 값을 자동으로 채운다.

주의 : 카트리지의 바코드가 스캔되지 않으면 새 카트리지로 테스트를 반복한다.

⑦ **Start Test** 를 클릭한다. 필요한 경우, 사용자의 비밀번호를 입력한다.

GeneXpert Dx System 장비에서 :

A. 감박이는 녹색 표시 등으로 기기 모듈 문(door)을 열고 카트리지를 삽입한다.

B. 모듈 문을 닫는다. 검사가 시작되고 녹색 표시 등이 감박임을 멈춘다. 검사가 완료되면 표시 등이 꺼지며 모듈문 잠금이 해제된다. 모듈에서 카트리지를 꺼낸다.

C. 사용한 카트리는 해당 기관의 표준 지침에 따라 적절한 검체 폐기물 용기에 폐기한다.

2) 결과 확인 및 출력

결과를 확인하고 출력하기 위한 기본 단계가 나열되어 있다. 결과를 확인하고 인쇄하는 자세한 방법은 GeneXpert Dx System의 사용설명서를 참고한다.

| | | | |
|---|--------------------------------|---------|-------------|
|  | <h1>사용설명서</h1> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | 제. 개정일자 | 2021.04.23 |

4. 결과 해석

1) 결과 해석

결과는 GeneXpert Dx System 에 의해 자동으로 분석되며 “View Result” 창에서 확인할 수 있다. 본 제품검사는 표 1 에 표시된 알고리즘에 따라 2 개의 Target 유전자의 검출에 기초하여 결과를 제공한다.

표 1. Xpert Xpress SARS-CoV-2 에서 가능한 결과

| Result Text | N2 | E | SPC |
|---------------------------------|----|-----|-----|
| SARS-CoV-2 POSITIVE | + | +/- | +/- |
| SARS-CoV-2 PRESUMPTIVE POSITIVE | - | + | +/- |
| SARS-CoV-2 NEGATIVE | - | - | + |
| INVALID | - | - | - |

본 제품 검사에 대한 결과 해석은 표 2 를 참고한다.

표 2. Xpert Xpress SARS-CoV-2 결과 및 해석

| 결과 | 해석 |
|--|---|
| SARS-CoV-2 POSITIVE | <p>신종코로나바이러스 (SARS-CoV-2)의 Target 유전자가 검출되었다.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2의 Target 유전자인 N2 또는 N2와 E 유전자가 동시에 유효 범위 내의 Ct값을 가지며, 마지막 결과(EndPt)는 설정된 최소값 보다 높다. SPC : NA (해당 사항 없음). 신종코로나바이러스 Target 유전자 증폭이 발생하였기 때문에 SPC 신호는 무시한다. Probe Check: PASS. 모든 Probe 검사 적합 |
| SARS-CoV-2 PRESUMPTIVE POSITIVE | <p>신종코로나바이러스 (SARS-CoV-2)의 Target 유전자가 존재 할 수 있다.</p> <p>사용방법 4-2 항의 재검사 절차를 따라 재검을 수행한다.</p> <p>반복적으로 PRESUMPTIVE POSITIVE 가 보고되는 검체는 필요한 경우 역학 조사 또는 임상 관리를 위해 SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 또는 사람을 감염시킬 수 있으며 알려지지 않은 새로운 Sarbecovirus 인지 구별하기 위해 추가 실험을 수행할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2 의 Target 유전자인 E 유전자만 유효 범위 내의 Ct 값을 가지며, 마지막 결과(EndPt)는 설정된 최소값 보다 높다. SPC : NA (해당 사항 없음). 신종코로나바이러스 Target 유전자 증폭이 발생하였기 때문에 SPC 신호는 무시한다. Probe Check: PASS. 모든 Probe 검사 적합 |

| | | | |
|---|--------------------------------|---------|-------------|
|  | <h1>사용설명서</h1> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | | 제. 개정일자 |

| | |
|----------------------------|--|
| SARS-CoV-2 NEGATIVE | <p>신종코로나바이러스 (SARS-CoV-2)의 Target 유전자가 검출되지 않았다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2개의 SARS-CoV-2의 Target 유전자(N2 및 E) 유전자가 유효 범위 내의 Ct값을 갖지 않고, 마지막 결과(EndPt)는 설정된 최소값 보다 높다. ● SPC : PASS. SPC는 설정된 최소값 보다 높은 최종 결과(EndPt)값을 가지며 Ct가 유효 범위 내에 있다. ● Probe Check: PASS. 모든 Probe 검사 적합 |
| INVALID | <p>SPC 가 허용 기준을 충족하지 않았다.</p> <p>신종코로나바이러스 (SARS-CoV-2) 유전자의 존재 또는 부재를 결정하지 못했다. 재검 절차를 통해 재검을 수행한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SPC : FAIL. 신종코로나바이러스(SARS-CoV-2) 및 SPC는 설정된 최소값 보다 높은 최종 결과(EndPt)값을 갖지 않으며 Ct가 유효한 범위 내에 있지 않다. ● Probe Check: PASS. 모든 Probe 검사 적합 |
| ERROR | <p>신종코로나바이러스 (SARS-CoV-2) 유전자의 존재 또는 부재를 결정하지 못했다. 재검 절차를 통해 재검을 수행한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 신종코로나바이러스 (SARS-CoV-2) : NO RESULT ● SPC : NO RESULT ● Probe Check: FAIL. 모든 Probe 검사 부적합 <p>주 : Probe 검사가 적합(Pass)한 경우 최대 압력 한계가 허용 범위를 초과했거나 검체를 삽입하지 않았거나 시스템 구성 요소 오류로 인해 ERROR 가 발생한다.</p> |
| NO RESULT | <p>신종코로나바이러스 (SARS-CoV-2) 유전자의 존재 또는 부재를 결정하지 못했다. 재검 절차를 통해 재검을 수행한다. NO RESULT 는 불충분한 data 가 수집되었다는 것을 의미한다. 예를 들어, 작업자가 진행 중인 테스트를 중지했다.</p> <p>신종코로나바이러스 (SARS-CoV-2) : NO RESULT</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SPC : NO RESULT ● Probe Check: NA (해당 사항 없음). |

본 제품에는 45회 PCR 주기가 완료되기 전에 표적 핵산의 신호가 미리 결정된 임계값에 도달하는 경우 높은 역가 표본을 생성할 수 있는 조기 분석 종료 (EAT : Early Assay Termination) 기능이 포함되어 있어, 높은 역가의 검체 결과를 빠르게 제공할 수 있다. SARS-CoV-2 역가가 EAT 기능을 시작하기에 충분하면, SPC 증폭 곡선이 보이지 않고 결과가 보고되지 않을 수 있다.

| | | | |
|---|--------------------------------|---------|-------------|
|  | <h1>사용설명서</h1> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | 제. 개정일자 | 2021.04.23 |

2) 재검사

2-1) 재검이 필요한 경우

다음 테스트 결과 중 하나가 발생하면 재검 지침에 따라 재검을 진행한다.

- **PRESUMPTIVE POS** 는 신종코로나바이러스(SARS-CoV-2)의 핵산이 존재 할 수 있음을 나타낸다. SARS-CoV-2 의 타겟 부위 중 E 유전자만 검출이 되었고, 다른 타겟 부위인 N2 유전자는 검출되지 않았다.
- **INVALID**: SPC 결과가 Fail(부적합)인 경우를 나타낸다. 검체가 적절히 처리되지 않았거나 PCR 이 억제되었거나, 검체가 제대로 채취되지 않았다.
- **ERROR**: Probe Check Control 실패, 시스템 구성 요소 장애, 검체 미 삽입 또는 최대 압력 한계를 초과할 수 있지만, 이에 국한되지는 않는다.
- **NO RESULT**: 불충분한 데이터가 수집되었음을 나타낸다. 예를 들어, 카트리지가 무결성 테스트에서 실패했거나, 검사자가 진행중인 검사를 중단시키거나 정전이 발생한 경우이다.
 - 외부 정도관리물질의 평가가 제대로 수행되지 않으면, 외부 정도관리물질에 대한 검사를 반복하거나 제조사(Cepheid)에게 연락하여 지원을 요청한다.

2-2) 재검 방법

- 결과가 결정되지 않은 경우(INVALID, NO RESULT, ERROR 또는 PRESUMPTIVE POS) 재검을 하기 위해 새 카트리지를 사용한다.
 - 잔여 검체의 바이러스 수송배지 튜브 또는 새 외부 정도관리물질 튜브에서 남은 샘플을 사용한다.
- ① 깨끗한 장갑을 착용한다. 새 카트리지와 transfer pipette 을 준비한다.
 - ② 바이러스 수송배지 튜브 또는 외부 정도관리물질 튜브가 닫혀 있는지 확인한다.
 - ③ 바이러스 수송배지 튜브 또는 외부 정도관리물질 튜브를 5 회 빠르게 뒤집어서 섞어준 후 개봉한다.
 - ④ 카트리지가 덮개를 연다.
 - ⑤ 제공된 transfer pipette 을 이용하여 샘플을 1 번 흡입한 후 카트리지의 검체주입부(Sample Chamber) 에 주입한다.
 - ⑥ 카트리지가 덮개를 닫는다.

5. 정도관리 (Quality Control)

1) 내부정도관리

- 각 카트리지는 Sample Processing Control (SPC)와 Probe Check Control (PCC)가 포함되어 있다.

| | | | |
|---|--------------------------------|---------|-------------|
|  | <h1>사용설명서</h1> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | | 제. 개정일자 |

① **Sample Processing Control (SPC)** – 검체가 올바르게 처리되었는지 확인한다. SPC 는 검체 처리가 적절한 지 확인한다. 또한 본 정도관리는 real-time PCR 분석의 검체 관련 억제를 검출하고, PCR 반응 조건 (온도 및 시간)이 증폭 반응에 적합하고 PCR 시약이 적합한 지를 보장한다. SPC 는 음성 검체에서 양성이어야 하고 양성 검체에서는 음성이거나 양성일 수 있다. SPC 가 검증된 허용 기준을 충족하면 적합하다.

② **Probe Check Control (PCC)** - PCR 반응을 시작하기 전에 GeneXpert Dx System 은 프로브(probe)의 형광 신호를 측정하여 비드의 재수화, 반응 튜브의 충전(filling), 프로브(probe)의 무결성 및 염료 안정성을 모니터링한다. PCC 는 검증된 허용 기준을 충족하면 적합하다.

2) 외부정도관리

외부정도관리물질은 해당 시 지역 및 각 국가 기관의 지침에 따라 사용해야 한다.

[성능]

1. 임상적 성능

1) 임상 평가 – 국외 임상평가 자료

본 제품의 임상 성능은 바이러스 수송배지에 보관된 비인두 (NP : nasopharyngeal) 도말 검체를 사용하여 평가했다. 총 SARS-CoV-2 양성 45개와 SARS-CoV-2 음성 45개 검체의 NP 도말 검체를 본 제품으로 무작위적이고(randomized) 눈가림(Blind)으로 평가했다.

모든 SARS-CoV-2 양성 45개와 SARS-CoV-2 음성 45개 검체 중 30개는 미국 COVID-19 대유행 동안 채취되었으며, 이전에 EUA RT-PCR 검사로 SARS-CoV-2 가 양성 혹은 음성인지 확인된 검체이다. SARS-CoV-2 음성 45개 검체 중 15개 검체는 2019년 12월 이전에 채취된 검체이며, SARS-CoV-2 음성으로 예상되었다.

본 제품 결과와 예상 결과를 비교하여 PPA (양성 일치율) 및 NPA (음성 일치율)를 계산하였다. 90개의 보관된 임상 NP 도말 검체의 결과는 다음과 같다. PPA 는 97.8% (95% CI : 88.4%-99.6%)이고 NPA 는 95.6% (95% CI : 85.2%-98.8%) 이다.

표3. 본 제품의 성능 결과

| | | Expected Results | | |
|------------------------------------|----------|-------------------------------|----------------|-------|
| | | Positive | Negative | Total |
| Xpert Xpress SARS-CoV-2 | Positive | 44 ^a | 2 ^b | 46 |
| | Negative | 1 | 43 | 44 |
| | Total | 45 | 45 | 90 |
| PPA | | 97.8% (95% CI: 88.4% - 99.6%) | | |
| NPA | | 95.6% (95% CI: 85.2% - 98.8%) | | |

a. 한 개 검체에서 최초 검사 시 “SARS-CoV-2 Presumptive Pos” 결과가 확인되었고 재검사에서 “SARS-CoV-2 Positive” 검사 결과로 확인되었다.

b. COVID-19 대유행 기간 동안 두 개의 위양성 검체가 채취되었다.

| | | | |
|---|-------------------------|---------|-------------|
|  | <h1>사용설명서</h1> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | | 제. 개정일자 |

2) 임상 평가 - 국내 잔여 검체로 기존 RT-PCR 긴급사용승인 제품과의 비교

국내 SARS-CoV-2 PCR 검사 종료 후 폐기 전 잔여 검체 (상기도 검체 : 비인두 도말 (Nasopharyngeal swab)과 구인두 도말 (Oropharyngeal swab) 혼합) - 양성 36개, 음성 41개 검체로 기존 RT-PCR 긴급사용승인 제품과의 민감도, 특이도를 평가하였으며, 결과는 다음 표로 정리했다.

표 7. 국내 잔여 검체 민감도 특이도 - 기존 RT-PCR 긴급사용승인 제품과 비교

| | 기존 RT-PCR 긴급사용승인 제품 결과 양성 | 기존 RT-PCR 긴급사용승인 제품 결과 음성 | % 일치율 |
|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------|
| Xpert Xpress SARS-CoV-2 양성 | 36 | 0 | 100% (민감도) |
| Xpert Xpress SARS-CoV-2 음성 | 0 | 41 | 100% (특이도) |

2. 분석적 성능

1) 분석적 민감도 (검출한계농도, LoD) - 살아있는 SARS-CoV2 바이러스

이 연구는 본 제품의 검출한계농도(LoD)를 결정하기 위해 수행됐다. 본 제품의 LoD는 살아있는 SARS-CoV2 바이러스 (USA_WA1/2020 균주)로 한 개의 lot 시약 및 제한적인 희석을 사용하여 평가했다. LoD 평가에서 95% 이상 적중하는 농도 수준은 N2 및 E에 대해 각각 0.0050 및 0.0200 PFU/mL이다. (표4) 특정된 LoD에 대한 검증은 pooling 한 NP 면봉에 준비된 20 개의 임상 매트릭스에서 하나의 lot 시약에서 평가했다. LoD는 95% 신뢰도로 95% 이상의 시간 동안 음성 검체와 재현 가능한 살아있는 SARS-CoV-2 바이러스 샘플의 최저 농도 (PFU/mL로 보고됨)이다. 본 연구를 통해 특정된 LoD는 0.0200 PFU/mL이다. (표4)

표4. USA-WA1/2020 균주를 사용한 LoD 평가

| Strain | Concentration (PFU/mL) | Total Valid Results | Hit Rate (%) | | Mean Ct | |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|----------|-----------|----------|
| | | | N2 Target | E Target | N2 Target | E Target |
| SARS-CoV-2 virus (USA_WA1/2020) | 0.0200 | 20 | 100 | 95.0 | 38.3 | 36.4 |
| | 0.0050 | 22 | 95.5 | 68.2 | 40.5 | 39.1 |
| | 0.0025 | 22 | 90.9 | 36.4 | 41.5 | 39.6 |
| | 0.0010 | 22 | 50.0 | 18.2 | 42.0 | 42.0 |
| | 0.0005 | 22 | 45.5 | 18.2 | 41.7 | 41.5 |
| | 0.0003 | 22 | 18.2 | 4.5 | 42.1 | 44.9 |
| | 0.0001 | 22 | 9.1 | 0 | 42.9 | N/A |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A |

2) 분석적 포괄도 (Analytical Reactivity - Inclusivity)

본 제품의 포괄도는 GISAID 유전자 데이터베이스에서 두개의 타겟 유전자인 E와 N2 관련된 110,206개의 SARS-CoV-2 서열과

| | | | |
|---|--------------------------------|---------|-------------|
|  | <h1>사용설명서</h1> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | 제. 개정일자 | 2021.04.23 |

(2020년 10월 21일 기준) 본 제품의 제품 프라이머(primer) 및 프로브(probe)에 대하여 *in Silico* 분석을 통해 평가했다.

E 타겟 유전자의 경우, 모호한 코드 214개의 염기서열을 제외하고 총 109,992개의 염기서열로 평가했다. 본 제품에서 단일 불일치 926개의 염기서열과 추가적인 불일치가 있는 서열 21개의 염기서열을 제외하고, 99.14% 일치했다. 추가 불일치가 있는 21개의 염기서열에서 다음과 같다.

- 1개의 서열에서 정방향 프라이머(Forward Primer) 영역에서 1개의 불일치를 포함하고, Oligos 사이에서 두 번째 불일치를 포함하고 있다.
- 1개의 서열에서 프로브(Probe) 결합 부위(Binding Region)에서 1개의 불일치를 포함하고, Oligos 사이에서 두 번째 불일치를 포함하고 있다.
- 1개의 서열에서 프로브(Probe) 결합 부위(Binding Region)에서 두개의 불일치를 포함하고 있다.
- 1개의 서열에서 3개의 뉴클레오타이드(nucleotide)가 삭제 되어있고, 3' 말단에 여러 개의 불일치를 포함하고 있다.
- 2개의 서열에서 정방향 프라이머(Forward Primer) 영역에서 두 개의 불일치를 포함하고 있다.
- 3개의 서열에서 3'말단 앰플리콘(Amplicon)에 여러 개의 불일치가 존재하는 프로브(Probe) 결합 부위(Binding Region)에 6-뉴클레오타이드(6-nucleotide)가 삭제 되어있다.
- 12개의 서열에서 'AA' 디뉴클레오타이드를 포함하지만, 이는 분석에 사용된 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotides) 사이에 있다.

이러한 불일치는 제품의 성능에 부정적인 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

N2 타겟 유전자의 경우, 모호한 코드로 211개의 염기서열을 제외하고 총 109,995개의 염기서열로 평가했다. 본 제품에서 단일 불일치 2,919개의 염기서열과 추가적인 불일치가 있는 서열 63개의 염기서열을 제외하고, 97.29% 일치했다. 추가 불일치가 있는 63개의 염기서열은 다음과 같다.

- 1개의 서열에서 프로브(Probe) 결합 부위(Binding Region)에서 2개의 불일치를 포함하고, Oligos 사이에서 세 번째 불일치를 포함하고 있다.
- 2개의 서열에서 정방향 프라이머(Forward Primer) 영역에서 1개의 불일치를 포함하고, 역방향 프라이머(Reverse Primer) 영역에서 두 번째 불일치를 포함하고 있다.
- 6개의 서열에서 정방향 프라이머(Forward Primer) 영역에서 1개의 불일치를 포함하고, Oligos 사이에서 두 번째 불일치를 포함하고 있다.
- 27개의 서열에서 프로브(Probe) 결합 부위(Binding Region)에서 1개의 불일치를 포함하고, Oligos 사이에서 두 번째 불일치를 포함하고 있다.

| | | | |
|---|--------------------------------|---------|-------------|
|  | <h1>사용설명서</h1> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | | 제. 개정일자 |

- 27개의 서열에서 정방향 프라이머(Forward Primer) 영역에서 1개의 불일치를 포함하고, 프로브(Probe) 결합 부위 (Binding Region)에서 두 번째 불일치를 포함하고 있다.

이러한 불일치는 제품의 성능에 부정적인 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

3) 분석적 특이도 (Analytical Specificity - Exclusivity)

표 5에 열거된 GISAID 데이터베이스에서 얻은(2020년 3월 13일 기준) 모든 유기체와 본 제품의 프라이머(primer)와 프로브(probe) 사이의 가능한 교차 반응을 확인하기 위하여 *in silico* 분석을 수행했다.

E 타겟 유전자에 대한 프라이머(primer)와 프로브(probe)는 SARS-CoV-2 검출에 특정되지 않으며 인간과 박쥐 SARS-coronavirus를 검출할 수 있다. 표 5에 열거된 다른 유기체와의 잠재적으로 의도하지 않은 교차 반응성은 *in Silico* 분석에서 예상되지 않는다.

표 5. Xpert Xpress SARS-CoV-2 Analytical Specificity Microorganisms

| Microorganisms from the Same Genetic Family | High Priority Organisms |
|---|--|
| Human coronavirus 229E | A denovirus (e.g. C1 Ad. 71) |
| Human coronavirus OC43 | Human Metapneumovirus (hMPV) |
| Human coronavirus HKU1 | Parainfluenza virus 1-4 |
| Human coronavirus NL63 | Influenza A |
| SARS-coronavirus | Influenza B |
| MERS-coronavirus | Influenza C |
| Bat coronavirus | Enterovirus (e.g. EV68) |
| | Respiratory syncytial virus |
| | Rhinovirus |
| | <i>Chlamydia pneumoniae</i> |
| | <i>Haemophilus influenzae</i> |
| | <i>Legionella pneumophila</i> |
| | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| | <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| | <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| | <i>Bordetella pertussis</i> |
| | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| | <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PIP) |
| | Parechovirus |
| | <i>Candida albicans</i> |
| | <i>Corynebacterium diphtheriae</i> |
| | <i>Legionella non-pneumophila</i> |
| | <i>Bacillus anthracis</i> (Anthrax) |
| | <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| | <i>Neisseria elongate and meningitidis</i> |
| | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| | <i>Staphylococcus epidermidis</i> |
| | <i>Staphylococcus salivarius</i> |
| | <i>Leptospira</i> |
| | <i>Chlamydia psittaci</i> |
| | <i>Coxiella burnetii</i> (Q-Fever) |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> |

| | | | |
|---|--------------------------------|---------|-------------|
|  | <h1>사용설명서</h1> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | 제. 개정일자 | 2021.04.23 |

[사용시 주의사항]

1. 일반적인 주의사항

- 본 제품은 체외진단용 의료기기이다.
- 본 제품은 선별용으로만 사용되며, 최종 확진을 위해서는 긴급사용 승인 또는 허가된 제품 (RT-PCR)을 사용하여야 한다.
- 양성결과는 SARS-CoV-2-RNA가 존재를 나타낸다.
- 본 제품의 성능은 사용 목적에 기술된 검체 유형으로만 평가되어 있다. 다른 검체 유형에 대한 분석적 성능이 평가되지 않았다
- ⚠️ • 사용한 카트리지를 포함한 모든 생물학적 검체는 전염시킬 수 있는 감염원으로 취급한다. 어떤 것에 감염될 수 있는지 파악하는 것은 종종 불가능하기 때문에 모든 생물학적 검체는 표준 예방 조치로 처리해야 한다. 검체 취급에 대한 가이드라인은 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 및 CLSI (Clinical and Laboratory Standards institute)에서 제공된다.
- 화학물질을 취급하고 생물학적 검체를 처리하기 위해 기관에서 설정한 안전 절차를 따른다.
- 감염 우려가 있는 사용한 카트리지의 적절한 폐기에 대해서는 해당 기관의 환경 폐기물 담당자에게 문의한다. 이러한 물질은 특정 폐기 요구 사항이 필요한 연방 EPA RCRA (Resource Conservation and Recovery Act) 유해 폐기물의 특성을 나타낼 수 있다. 연방 처분 규정과 다를 수 있으므로 국가 또는 지역 규정을 확인해야 한다.

2. 취급상의 주의사항

1) 검체

- 검체 운송 중 적절한 보관 조건을 유지하여 검체의 품질을 확보한다. (사용방법 1항 검체 준비 및 저장방법을 참고)
- 권장 조건 이외의 운송 조건에서의 검체 안정성은 평가되지 않았다.

2) 검사 시약

- 검체를 추가할 때를 제외하고는 본 제품의 덮개를 열지 않는다.
- 포장에서 제거한 후 떨어뜨린 카트리지는 사용하지 않는다.
- 카트리지를 흔들지 않는다. 카트리지 덮개를 연후 카트리지를 흔들거나 떨어뜨리면 잘못된 결과가 발생할 수 있다.
- 카트리지 ID 또는 바코드 라벨에 검체 ID 라벨을 덮지 않는다.
- 손상된 바코드 라벨의 카트리지를 사용하지 않는다.
- 반응 튜브가 손상된 카트리지를 사용하지 않는다.
- ② • 본 제품의 각 일회용 카트리지는 한 번의 검사를 처리하는 데 사용된다. 검사한 카트리지를 재사용하지 않는다.
- ② • 각 일회용 피펫을 사용하여 하나의 검체를 옮긴다. 일회용 피펫을 재사용하지 않는다.

| | | | |
|---|--------------------------------|---------|-------------|
|  | <h1>사용설명서</h1> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | 제. 개정일자 | 2021.04.23 |

- 카트리지가 젖은 것처럼 보이거나 덮개 밀봉이 파손된 것이 보이면 사용하지 않는다.
- 깨끗한 실험복과 장갑을 착용한다. 각 검체의 취급 사이에는 장갑을 교체한다.
- 검체 또는 정도관리물질이 유출될 경우 장갑을 착용하고 종이 타월로 유출물을 흡수한다. 그 후 새로 준비한 염소 표백제를 1:10으로 희석하여 오염된 부위를 철저히 청소한다. 최종 활성 염소 농도는 해당 국가의 가정용 표백제 농도에 관계없이 0.5% 이어야 하며, 2분 이상 청소한다. 표백제의 잔류물을 제거하기 위해 70% 변성 에탄올을 사용하기 전에 검사 준비 영역이 건조되도록 한다. 혹은 오염 또는 유출에 대한 기관의 표준 절차를 따른다. 장비의 경우, 오염 제거에 대한 제조 업체의 권장 사항을 따른다.

3) 화학적 위험

신호어 : 경고

UN GHS 예방조치 문구

- 삼키면 유해함
- 피부와 접촉하면 유해할 수 있음
- 눈에 자극을 일으킴

UN GHS 예방조치 문구

(1) 예방

- 취급 후에는 손을 철저히 씻으시오.

(2) 대응

- 불편함을 느끼면 의료기관/의사 의 진찰을 받으시오.
- 피부 자극이 나타나면 : 의학적인 조치/조언을 받으시오.
- 눈에 묻으면 : 몇 분간 물로 조심해서 씻으시오. 가능하면 콘택트렌즈를 제거하십시오. 계속 씻으시오.
- 눈에 자극이 지속되면 : 의학적인 조치/조언을 받으시오.

3. 분석상의 주의사항

- 본 제품의 성능은 비인두 도말 및 구인두 도말 검체에서만 평가됐다. 해당 검체 이외의 검체 유형은 부정확한 결과를 제공할 수 있다.
- 비강 도말, 중비갑개 도말 검체 및 본 제품에 사용하기에 적합한 검체 유형으로 간주되지만 이러한 검체 유형의 성능은 평가되지 않았다. 비강 및 중비갑개 도말 검체 검사 (의료 서비스 제공자의 감독 또는 채취에 따라 자체 채취)는 COVID-19

| | | | |
|---|--------------------------------|---------|-------------|
|  | <h2>사용설명서</h2> | 문서번호 | XP-COV-PI13 |
| | | 제. 개정번호 | 4 |
| | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | 제. 개정일자 | 2021.04.23 |

증상이 있는 환자로 제한된다. 추가적인 정보는 SARS CoV-2 진단검사에 대한 FDA 의 FAQ를 참고한다.

- 검체를 부적절하게 채취, 운반 또는 취급할 경우 위음성 결과가 발생할 수 있다. 검체에 유기체의 수가 불충분할 경우 역시 위음성 결과가 발생할 수 있다.
- 모든 분자진단검사와 마찬가지로 본 제품의 목표 범위 내의 돌연변이는 프라이머(primer) 및/ 또는 프로브(probe) 결합에 영향을 미쳐 바이러스의 존재를 검출하지 못할 수 있다.
- 본 제품은 다른 세균 또는 바이러스 병원균으로 인한 질병을 배제할 수 없다.
- 본 제품의 성능은 COVID-19 백신 접종을 받은 집단에서 평가되지 않았다.

Copyright © 2020-2021 Cepheid