

의료기기 허가 · 기술문서 원자재 작성 가이드라인 개발

박기정, 유규하¹, 이성희¹, 이창형¹, 정진백, 이재근², 허찬희, 김형범¹, 최민용¹,
김용우¹, 황상연¹, 정재훈¹, 구자중¹, 홍혜경¹, 임경택¹, 강세구¹, 박지영³

식품의약품안전평가원 의료제품연구부, ¹식품의약품안전청 의료기기안전국,
²서울지방식품의약품안전청,
³대구지방식품의약품안전청

The Development for guideline of raw materials on technical document of Medical Device

Ki-jung-Park, Gyu-Ha Ryu¹, Sung-hee Lee¹, Chang-hyung Lee¹, Jin-baek Jung, Jae-keun Lee², Chan-hoi Hur,
Hyung-bum Kim¹, Min-Yong Choi¹, Yong-woo Kim¹, Sang-yeon Hwang¹, Jae-hoon Jung¹, Ja-jung Koo¹,
Hye-kyung Hong¹, Kyung-Taek Lim¹, Se-ku Kang¹, Young-ji Kwak³

Pharmaceuticals & Medical Device Research Department, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation.

¹Medical Device Safety Bureau, Korea Food and Drug Administration.

²Seoul Metropolitan Korea Food and Drug Administration.

³Daegu Metropolitan Korea Food and Drug Administration.

(Received January 27, 2010. Accepted November 22, 2010)

Abstract

For approval of medical devices manufactured or imported, submission of technical documents as well as the application form is required. The manufacturer (or importer) should properly identify the raw materials the applied product is made of and the manufacturing processes the product undergoes before it is shipped in the application form. In the technical documents, scientific data to evaluate the efficacy, safety, and quality of the applied product that has been described in the application form should be provided. Therefore, identifying the raw materials that were used for the parts of the applied product and describing the physical and chemical characteristics of the raw materials are quite important and essential in ensuring the efficacy, safety, and quality of the applied product. To describe the physical and chemical characteristics of the raw materials correctively, the applicant is required to have broad knowledge in the scientific fields such as chemical, polymer, metal, and ceramic science and engineering. But most of the applicant are not experts in these fields, so that the description in the application form often includes wrong and improper descriptions. Thus, we developed a guideline which explains the raw materials for medical devices, show the their examples. The purpose of this description guideline is to help the applicant properly completing the “Raw materials or constituents and their volumes” part in the application form.

Key words : raw materials, technical documents, guideline

I. 서론

II. 본론

의료기기를 구성하는 원자재는 의료기기의 안전성, 유효성 및 품질에 지대한 영향을 미치므로 원자재에 대한 정확한 기재 및 심사가 필요하며, 또한 「의료기기 기술문서 등 심사에 관한 규정」, 「의료기기 허가 등에 관한 규정」 등 의료기기법 관련 규정에는 “원자재”항을 기재하고 “관련 자료”를 제출하게 되어 있다. 이와 같이 의료기기 허가 · 기술문서 작성 시 정확한 원자재 정

보를 작성하기 위해서는 전문성이 요구되나, 업체 및 허가심사자의 전문성 부족 등으로 정확한 원자재에 대한 기술이 어렵고, 원자재에 대한 부정확한 작성으로 민원 발생가능성이 상존하며, 시험 성적서 인정 여부 검토 시 정확한 원자재 관련 정보의 부재로 시험 검사기관과 민원인 간의 민원이 발생한다. 따라서 허가 및 기술문서 심사의뢰서의 『원자재 또는 성분 및 분량』 작성과 관련 첨부 자료 제출이 적절히 이루어져 의료기기 허가 · 심사 및 민원처리에 도움이 되는 참고자료를 제공하고자 한다.

현재 사용되고 있는 재료 대부분이 안전성 · 유효성 평가를 거

Corresponding Author : 박기정
충북 청원군 강외면 연제리 643 오송보건의료행정타운 식품의약품안전평가원
의료제품연구부
Tel : +82-43-719-4951 / Fax : +82-43-719-4950
E-mail : jebipark@korea.kr

쳐 의료기기에 사용된다고 볼 수 있다. 이들 원자재 종류는 고분자를 포함하는 유기재료, 금속재료, 무기재료, 생물유래 재료, 유기-무기 복합재료 등 매우 다양하고 복잡하다. 유기재료인 고분자만의 경우에도 저분자에서 고분자에 이르기까지의 분자량 차이, 이성질 차이, 분자량분포차이, 공중합 구성비에 따른 차이, 결정성-비결정성 차이, 구조(morphology) 차이, 결정화도 차이 등에 따라 원자재의 특성이 매우 달라 이들 원자재가 이용된 의료기기 또한 안전성 유효성이 달라질 수 있다. 따라서 이들 모든 원자재에 대한 특성이 담긴 가이드라인이 필요하지만, 이를 개발하기에는 너무 방대하여 모든 원자재별 특성보다는 다소 포괄적이지만 현재 사용되는 대부분의 원자재를 담을 수 있는 포괄적인 주요 원자재에 대한 가이드라인을 아래와 같이 개발하였다.

A. 원자재별 적용범위

(1) 금속 (Metals)

- 적용범위

본 장은 의료기기에 사용되는 금속재료를 적용범위로 한다. 현재 의료기기에 사용되는 있는 금속재료의 대표적인 예는 다음과 같다.

- 티타늄
- 티타늄합금
- 스테인리스스틸
- 코발트 · 크롬합금
- 니켈 · 티타늄합금
- 금합금
- 금 · 은 · 팔라듐합금

(2) 고무, 열경화성수지, 열가소성수지(Rubbers, Thermosetting Resins, Thermoplastic Resins)

- 적용범위

본 장은 ①가황 또는 가교된 천연 및 합성고무, ②열가소성수지, ③열경화성수지 및 2-액형(two-liquid mixing) 폴리우레탄을 적용범위로 한다.

(3) 흡수성합성고분자(Absorbent Synthetic Polymers)

- 적용범위

본장은 의료기기에 사용되는 흡수성 합성고분자재료를 적용범위로 한다.

(4) 흡수성천연고분자(Absorbent Natural Polymers)

- 적용범위

본 장은 의료기기에 사용되는 흡수성 천연고분자재료를 적용범위로 한다. 천연고분자에는 동물유래성분, 인체유래성분, 식물유래성분 등이 있다. 이중 해당 보건당국에서 지정한 생물 유래 제품 또는 생물유래물질에 대해서는 본 가이드라인에서 제시된 사항 이외의 최신 정보를 기술한다.

(5) 저분자 화학물질, 첨가제, 색소(Low-molecular Chemical Substances, Additives, Pigments)

- 적용범위

본 장은 의료기기 제조자가 의료기기 제조 시 첨가, 배합에 사용하는 저분자화학물질, 첨가제, 색소 중 새로운 (사용 유래가 없는) 물질에만 적용된다. 사용유래가 있는 저분자물질, 첨가제, 색소 등이 일반 용도의 플라스틱 또는 제조공정 중에 사용되는 경우에는 본 기술 방법이 적용되지 않는다.

본 장에서 언급된 등급 분류는 원칙적으로 해당 의료기기의 등급에 따르지만, 성분 · 화학물질이 접촉되는 부위, 기간에 따라서 의료기기의 등급판정 기준이 달라질 수 있다.

B. 원자재의 특성평가와 관련된 항목 정보

(1) 일반명(General name or common name)

일반명을 기술한다.

(2) 일반적인 화학 정보(General chemical information)

1) 화학명(Chemical name)

IUPAC명명법에 따른다. IUPAC명명법은 “J. Brandrup & E.H. Immergut: POLYMER HANDBOOK 4th Edition, Wiley Interscience, New York, 1999,” 를 참조한다.

2) CAS(Cheical Abstract Service) 번호 및/또는 USAN (United States Accepted Names)

3) 구조식(Structural formula)

고분자의 가교(crosslink) 또는 공중합체(copolymer) 등 3차원 구조는 치환기(R), 반복 단위 수(m, n)등을 활용하여 일반적인 화학 정보를 표시할 수 있다.

4) 분자량 등(Molecular weight, etc.)

분자량 및 분자량분포는 일반적으로 문헌에서 제시되는 방법이 나 기타 추적 가능한 방법으로 측정한다. 예로 “OECD Guidelines for the Testing of Chemicals 118: Determination of the number-averaged molecular weight and Molecular Weight Distribution of Polymers using Gel Permeation Chromatography, 1996”가 있다. 분자량과 상관관계가 높은 중합도, MFR(Melt flow rate) 또는 MI(melt flow index) 등 Flow rate, 용융점도 (melt viscosity), 용액점도(solution viscosity), 또는 팽창계수 (swelling index)가 사용될 수 있다.

5) 저분자 함유량(Low-molecular weight content)

분자량 1,000 이하인 물질의 함유량은 다음 방법 또는 이에 준하는 방법으로 측정할 수 있다.

- “OECD Guidelines for the Testing of Chemicals 119: Determination of the Low Molecular Weight Content of a Polymer Using Gel Permeation Chromatography, 1966”

6) 수용성 함유량

“emulsion polymer” 등과 같은 원자재는 다음 방법에 따라 시험한다.-“OECD Guidelines for the Testing of Chemicals 120:

Solution/Extraction Behavior of Polymers in water, 1996”

(3) 원자재 제조자로부터의 정보(Information from raw material manufacturer)

- 1) 제조자명
원자재 제조자명
 - 2) 제품명(또는 상품명)
원자재 제조자가 부여한 원자재의 이름(상품명)
 - 3) 제조번호 또는 코드
원자재 제조자가 부여한 제조번호 또는 코드
 - 4) 원자재 규격(표준) 또는 제품사양
의료기기 제조자가 원자재의 제조자로부터 원자재를 구매하여 제조하는 경우, 원자재 검수 기준 또는 제품사양
 - 5) 첨가성분의 종류 및 양
 - 원자재에 첨가 또는 배합되어 있는 첨가제 또는 배합제
 - 예) 산화방지제, UV 흡수제, 안정제, 가소제, 색소·안료, 충전제 등
 - 일반명 혹은 화학명, CAS 번호, CFR번호, 제조기호, 색소번호 등
- ※ 주의사항 : C.1 내지 C.4 항목은 품질관리에 필요한 항목으로 허가심사시 고려되는 항목은 아니다.

(4) 공인규격 (표준)명과 번호(Official standard name and number)

공인규격(ASTM, ISO 등)에 적합한 원자재인 경우, 그 규격(표준)의 제목 및 번호.

(5) 마스터파일 등록번호(Master file registration number)

현재 우리나라에는 아직 도입되어 있지 않은 제도이지만 장래 도입시를 고려하여 포함된 항목이다. 다만 미국, 일본 등과 같이 마스터파일 제도가 도입된 국가에 등록된 원자재일 경우에는 국가명과 등록번호를 참고할 수도 있다.

(6) 화학분석(Chemical analysis)

화학분석 시, 그 분석목적을 명확히 하고, 시험방법 선택근거를 제시한다.

- 1) 용출물의 확인 및 정량
메탄올 또는 아세톤 등 유기용매를 사용한 용출물의 주 피크(peak)를 HPLC/MS 분석 등으로 확인하고 정량화 한다. 용출물은 유기용매로 추출한 용출물의 총량 또는 HPLC-MS, GC-MS, HPLC, FT-IR 등의 차트피크(chart peak)에 대한 위치, 수, 크기 등과 같은 패턴으로 확인할 수 있다.

2) 재료화학시험(Material chemical test)

공인규격(표준)의 기준으로 흔히 활용되고 있는 일반 재료화학시험(재료시험 및 분해시험)에 따라 확인한다. 외국 국가에서 인정

하고 있는 제외국의 의료기기인증기준 등에 규정되어 있는 재료화학시험(재질시험 혹은 용출시험)을 활용할 수도 있다.

3) 고분자 구조 분석(Polymer structure analysis)

고분자물질의 구조식이 밝혀지지 않은 경우는 ATR(attenuated total reflectance)/FT-IR 스펙트럼(Fourier transform Infrared spectrum), Pyrolysis-GC(gas chromatography), Thermal Analysis 등으로 확인한다. 측정된 차트를 대신 사용할 수 있다.

III. 고찰 및 결론

본 연구에서 작성된 가이드라인은 이와 같은 취지를 고려하여 의료기기 품목허가·기술문서심사신청서의 「원자재 또는 성분 및 분량」항 작성, 「치과재료 또는 고분자 재료 등을 이용하는 의료기기의 경우 해당 재료에 대한 화학구조, 적외선흡수, 자외선흡수, 원자흡광, 융점, 비점, 내구성, 경도, 색조, 용출물, 표면특성 등의 물리화학적 특성 및 안전성에 관한 자료」항 자료 준비와 품질관리에 참고자료로 활용 될 수 있는 목적으로 만들어 졌다.

우선 전문적 내용을 올바르게 담아내기 위해 의료기기 제조·수입업체 현장에서 개발 또는 관리를 하고 있는 전문가와 의료기기 안전성 시험을 담당하고 있는 시험평가기관, 원자재 관련 전공의 대학교수, 국제규격과 국내규격의 조화에 부합하기 위한 기술 표준원 등에서 협조를 받아 『의료기기의 생물학적 안전성 평가를 위한 원자재의 물리·화학적 특성 가이드라인』 마련을 위한 “전문협의회”를 구성하였다. 전문협의회를 통하여 가장 널리 사용되면서 의료기기 원자재를 포괄적으로 담을 수 있는 의료기기(용품)의 주요 원자재 즉 금속(Metals), 고무, 열경화성수지, 열가소성수지(Rubbers, Thermosetting Resins, Thermoplastic Resins), 흡수성합성고분자(Absorbent Synthetic Polymers), 흡수성천연고분자(Absorbent Natural Polymers), 저분자화학물질(Low-molecular Chemical Substances)을 선정하였으며, 이들 각 원자재에 대하여 현황조사, 국제규격인 ISO10993-18과 일본 후생노동성의 자료, 기허가된 원자재에 대한 자료 조사들을 참고하여 가이드라인(안)을 작성하였고, 3차례의 전문협의회 회의(1차: 2008.09.25. 2차: 2008.10.21. 3차: 2008.11.07.)를 통하여 최종적인 가이드라인을 도출하였다.

전문협의회를 통하여 도출된 『의료기기의 생물학적 안전성 평가를 위한 원자재의 물리·화학적 특성 가이드라인』은 가능한 한 국제기준에 맞도록 다양한 의료기기의 생물학적 안전성 평가 시 고려될 수 있는 원자재의 특성을 나열하였고, 현재 널리 사용되고 있는 원자재에 대해 생물학적 안전성 평가 시 고려사항을 예시하였으며, 관련 국제 및 각국의 규격도 참고하도록 하였다. 본 연구 이전에는 국·내외적으로 『원자재』항의 작성을 돕기 위한 구체적인 가이드라인은 제시되어 있지 않았으며, 허가 및 기술문서 심사의뢰서의 『원자재 또는 성분 및 분량』 작성과 관련된 첨부자료 제출이 적절히 이루어져 의료기기 허가·심사 및 민원처리에 도움

이 되는 참고자료를 제시하고 있으며, 본 연구의 결과는 추후에 영
세한 국내의 제조업체에 대한 제품개발과 품질관리를 위한 기술정
보로 활용되어 의료기기 품질향상 제고에 활용될 수 있을 것이다.

참고문헌

[1] ISO 10993-1 “Biological evaluation of medical devices - Part 1

: Evaluation and testing”

[2] ISO 10993-18 “Biological evaluation of medical devices - Part 18
: Chemical characterization of materials”

[3] “Descriptions of Raw Materials on Medical Device Manufacturing
(Import) Approval Application Form (2004.11.15.)”, Ministry of
Health, labour and Welfare of Japan.