

의료기기 생물학적 안전성 평가 가이드라인

2015. 2.

본 가이드라인은 의료기기 생물학적 안전성 평가관련 참고할 만한 사항 등을 구체적이고 알기 쉽게 설명한 것으로서 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거한 것이므로 새로운 과학적 근거가 있을 경우 또는 관련 규정의 개정에 따라 추후 변경될 수 있습니다.

또한 본 가이드라인은 현재의 의료기기 생물학적 안전성 평가에 대한 일반적인 해석을 기술하고 있는 것으로서 법적 효력이 있는 사항이 아니며, 개별 사항에 따라 다르게 해석할 수 있음을 알려드립니다.

1. 관련법규 등

- (1) 「의료기기법」 제6조 (제조업의 허가 등)
- (2) 「의료기기법」 제15조 (수입업허가 등)
- (3) 「의료기기법 시행규칙」 제5조 (제조허가 및 제조신고의 절차)
- (4) 「의료기기법 시행규칙」 제7조 (기술문서 등의 심사)
- (5) 「의료기기법 시행규칙」 제18조 (수입허가 신청 등)
- (6) 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」
- (7) 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」

목 차

1. 배 경	1
1-1. 관련규정	
1-1. 추진배경	
2. 목 적	2
3. 용어 정의	3
3-1. 원자재	
3-2. 완제품	
3-3. 위해요소	
3-4. 위험(risk)	
4. 국내 및 국제 시험규격의 활용	4
5. 생물학적 안전성 평가에 대한 기본원칙	5
5-1. 위험(risk)분석	
5-2. 평가 시 고려사항	
5-3. 평가자 기본 요건	
5-4. 생물학적 안전성 재평가 대상	
5-5. 평가항목의 선택	
6. 시험방법의 선택	11
7. 안전성 평가에 사용되는시험용의료기기요건	12
8. 동물복지	13
9. 참고자료	14

1 배 경

1-1 관련 규정

- 의료기기 허가·기술문서 심사 시의 생물학적 안전성 평가
 - 의료기기의 허가·기술문서·심사 의뢰서(변경 포함) 작성 시 “시험규격”에 『생물학적 안전성 평가』 항을 기재하고, 시험성적서 등 생물학적 안전에 관한 자료를 제출하도록 되어 있음
- ※ 생물학적 안전성 평가 관련 규정
 - 의료기기법, 의료기기법 시행규칙, 의료기기허가신고·심사 등에 관한 규정, 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격

1-2 추진 배경

- 생물학적 안전성 평가는 인체에 접촉되는 모든 의료기기에 적용될 정도로 의료기기의 안전성 확보에 절대적인 영향을 미치며, 허가심사 시 안전성 평가 첨부자료로 민원처리와 밀접한 관계가 있음
 - 다양한 제출자료, 시험방법, 시험기준 등으로 시험검사기관 및 심사자마다 평가기준이 달라질 수 있어 일관성 문제해결을 위한 가이드라인 필요
- 생물학적 안전성 평가를 위한 시험방법과 시험항목 등에 대한 국제규정 및 우리처에서 고시한 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격은 있으나, 다음 사항에 대한 범위 등 세부사항이 규정된 국제기준이나 국내 가이드라인 부재로 허가심사 일관성 및 시험검사기관간의 일관성 결여로 민원발생 우려

- 원자재 변경 시 생물학적 안전성 재시험 대상 여부
 - 허가변경, 기술문서변경 시 생물학적 시험항목 추가 및 재시험 여부
 - 생물학적 안전성 평가에 필요한 시험용 의료기기 조건
 - 시험방법 선택 조건 및 성적서 인정 여부
- “의료기기 제도개선”으로 시험성적서 제출 폐지가 추진되고 있음
- 이들 제도가 원활히 추진 및 운영되기 위해서는 생물학적 안전성 관련 시험자료 평가를 위한 기본 지침서로서의 가이드라인 개발 필요
- 국제규정에 ISO 14971 「Medical devices - Application of risk management to medical devices」에 규정된 “위험(risk)분석을 통한 생물학적 안전성 평가”를 활용한 국제조화와 시판 후 관리 체계와 연계하여 의료기기 안전 평가업무에 대한 신뢰성 제고

2 | 목 적

- 의료기기 허가심사 시 평가자료인 “생물학적 안전성 평가”에 필요한 기본원칙을 제시하여,
- 시험검사기관의 생물학적 안전성 시험 및 성적서 인정 여부 검토, 허가심사 시 생물학적 안전성 자료 심사, 의료기기 제조수입업자의 제품설계 등에 활용될 수 있도록 함

3 용어 정의

3-1 원재료

- 의료기기 혹은 의료기기의 부분품으로 사용되는 합성 또는 천연 중합체, 금속, 합금, 세라믹, 자생력이 없어진 생물체에서 유래한 조직 등을 포함한다
- 의료기기를 구성하는 원재료로서 주요 원재료와 의료기기의 제조 공정 중에 첨가(배합)되는 재료 중 제조원이 완제품에 남도록 의도한 원재료를 포함할 수 있다.

《첨가(배합)되는 모든 재료》

- ◆ 제조공정 중에 첨가되는 각종 첨가제뿐만 아니라 원재료에 배합되는 화학물질이나 제조공정·멸균공정 중에 분해 또는 상호 결합되어 생성될 수 있는 물질(잠재적 분해물질) 등도 모두 포함
- ◆ 첨가(배합) 되는 재료: 첨가제(또는 배합제), 가소제, 산화방지제, 안정제, 광택제, 색소 및 안료, 충전제, 유연제, 결정 핵제 등

3-2 완제품

- 그 자체가 의료기기로 사용되는 것을 말한다.
- 사용목적에 적합하게 실제로 사용될 수 있는 상태의 의료기기
 - 멸균제품의 경우 멸균 후의 제품
 - 제품 출하 후 사용전 준비(예: 혼합, 조립, 단순변형)가 완료된 상태의 제품

《사용전 준비 및 출하제품》

- ◆ **사용전 준비** : 출하된 제품을 임상적으로 사용하기에 앞서 전문의료인 등 사용자가 제품설명서 등에 따라 해당 의료기기의 사용목적에 따라 혼합, 조립, 또는 단순조립하는 등의 활동 (예: 골시멘트의 파우더와 액상의 혼합)
- ◆ **출하제품** : 전문의료인 등 사용자에게 공급하는 상태의 제품. 사용전 준비가 불필요한 경우 완제품과 동일

3-3 | 위해요소(hazard)

- 유전독성, 감작성, 만성독성 등과 같이 인체에 위해(또는 불이익)를 미치는 원인이 될 수 있는 요소

3-4 | 위험(risk)

- 인체에 위해(또는 불이익)를 미치는 위해요소(hazard)가 발생할 확률과 미치는 영향정도

4 | 국내 및 국제 시험규격의 활용

- 의료기기의 생물학적 안전성 평가는 원칙적으로 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격(식약처고시 제2014-115호) 또는 국제 시험규격인 ISO 10993-1~20(이하 ISO 10993 시리즈) 「Biological

evaluation of medicale devices(의료기기의 생물학적 평가)」에 따라 수행되어야 함. 즉 ISO 10993-1 「Evaluation and testing(평가와 시험 방법)」의 틀과 원칙에 따라 의료기기의 접촉부위와 접촉시간을 고려하여 필요한 시험항목이 선택되어야 함

- 시험항목은 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격 또는 ISO 10993-2 에서 제시된 시험방법을 참고하여 제품의 안전성 확보에 가장 적절한 것으로 선정·평가
- 그러나, ISO 10993 시리즈에서 제시된 시험방법은 대부분 평가시험 항목별 복수의 시험방법이 열거되어 있지만,
 - 각 시험방법 중 어떤 시험법이 어떻게 적용되는 것이 당해 의료기기에 적절한가와 이들 시험에서 얻어진 결과는 의료기기의 평가에 어떻게 이용되어야 하는지 등이 명확하게 제시되어 있지 않음
 - 따라서 ISO 10993에 따라 생물학적 안전성을 평가할 때에는 본 가이드라인에서 제시된 지침에 따라 적절한 시험방법이 선택되어야 함
- 우리처 기준규격 및 국제기준은 과학기술의 발전과 더불어 수시로 제·개정되므로, 생물학적 안전성 평가는 가장 최근의 국제 시험규격과 관련 법규가 적용된 시험방법에 따라 수행되어야 함

5

생물학적 안전성 평가에 대한 기본원칙

5-1

위험(risk) 분석

- 원자재 및 의료기의 생물학적 안전성 평가는 ISO 14971 「Application of risk management to medical devices; 의료기기-의료기기에 대한 위험관리 적용」에서 제시된 위험(risk) 분석법에 따라 수행되어야 함
즉 의도하는 사용목적과 의료기기의 안전성에 대한 특징을 명확히 하고, 이미 알려진 혹은 예상 가능한 위해요소(hazard)를 특정화하여, 각 위해요소별 위험(risk)를 추정하여야 함
- 양성의 위험(risk) 분석결과는 위해요소가 검출·특정화될 가능성을 의미하지만, 해당 의료기기가 부적합하다는 것을 뜻하지는 않으며, 해당 의료기기의 최종 안전성은 위험(risk) 평가에 따라 판단되어야 함

5-2 | 평가 시 고려사항

- 생물학적 안전성 평가는 아래의 (1)~(6)(참조: ISO10993-1)관련 정보와 함께 본 가이드라인에 따라 수행된 생물학적 안전성 시험결과 자료, 해당 의료기기만의 독특한 안전성 시험결과 자료, 관련 최신 과학기술 문헌자료, 기타 비임상시험 자료, 임상 시험 자료 (시판 후 조사 포함), 위험(risk)/이익(benefit) 분석 결과 자료 등을 종합적으로 고려하여 평가되어야 함
- 의료기기의 생물학적 평가와 관련하여 고려해야 할 사항
 - (1) 제조에 사용되는 원재료
 - 주요 원재료 및 제조과정 중에 첨가된 각종 첨가물에 관한 정보
 - (2) 공정과정에서의 첨가물, 혼합물, 잔류물
 - 주요 원재료 및 첨가물의 잔류량과 제조과정 중 발생된 오염물질에 관한

정보

(3) 용출물

- 완제품에서 용출될 수 있는 화학물질의 종류 및 양에 관한 정보
- 안전성이 확보된 경우 무시할 수 있음

(4) 분해산물

- 인체내에서 분해되는 생성물에 관한 정보

(5) 완제품의 구성성분간의 상호작용

- 완제품의 구성성분간의 상호작용에 관한 정보

(6) 완제품의 성질과 특성

5-3 평가자 기본 요건

- 생물학적 안전평가는 충분한 교육훈련을 받고, 경험이 풍부하여 실험결과와 문헌정보 등의 자료로 과학적이고 타당한 평가를 할 수 있는 전문가에 의해 수행되어야 함

5-4 생물학적 안전성 재평가 대상

- 다음 사항 중 한 가지 이상에 해당 된다면 생물학적 재평가가 고려되어야 하며, 필요 시 재시험을 실시할 수 있음.
 - 다만, 용출된 양이 독성학적 견지에서 무시 가능한 양이거나, 그 독성이 이미 알려진 것으로 받아들일 수 있는 정도의 양인 경우 및 생물학적 안전성이 동등한 경우 등에는 재시험할 필요는 없음

(1) 제품 원재료의 출처나 규격의 변화

- 원재료의 출처 또는 공급원이 변경된 경우, 제조원의 원재료 성적서 등(예: Certificate of Analysis)으로 비교 평가를 할 수 있음
 - 원재료의 규격이 변경된 경우, 이전 규격과의 비교 평가
- (2) 조성, 공정, 1차 포장 또는 멸균방법에 대한 변화
- 원자재의 종류 또는 배합량 (또는 성분비), 제조공정, 제품의 멸균 방법 또는 포장형태가 달라지는 경우
- (3) 저장중인 완제품의 변화
- 보관 중 제품에 변질이 발생한 경우
- (4) 제품의 사용목적의 변화
- (5) 사람에게 사용되었을 때 부작용이 발생할 수 있다는 정보가 있는 경우
- 제품에 대한 심각한 부작용 등의 안전성 정보가 추가된 경우

《첨가제 등이 변경(또는 추가된) 경우》

◆ 완제품의 주요 원재료는 변경되지 않았으나, 구성 첨가제 등이 새로운 화학물질 등으로 대체(또는 추가)되었을 시는 최종 제품에 대한 생물학적 안전성 재평가가 이루어져야 함. 다만, 변경전 원재료와 대체(또는 추가)된 구성 첨가제간의 상호작용이 안전성에 영향이 없는 경우, 대체(또는 추가)된 화학물질 자체에 대한 시험평가를 완제품에 대한 시험평가로 갈음할 수 있음.

- 의료기기의 생물학적 안전성을 입증하기 위한 필요한 시험평가 항목은 ISO 10993-1 및 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준 규격에 제시되어 있음
- 평가항목은 접촉부위 및 접촉기간뿐만 아니라 사용목적 등도 종합적으로 고려하여 선택
- 어느 분류에도 해당되지 않는 경우에는 가장 가깝다고 생각되는 분류 선택
- 복수의 접촉시간 분류에 해당되는 경우 보다 장기간 접촉하는 분류에 적용
- 복수의 접촉부위 분류에 걸쳐 있는 경우 각각에 적용되는 시험 항목에 대해서 모두 평가

① 의료기기 접촉부위에 따른 분류

(가) 표면접촉 의료기기

- 피부 : 손상되지 않은 피부에만 접촉하는 의료기기
- 점 막 : 손상되지 않은 구강, 식도, 요도관 등 점막기관에 접촉되는 의료기기
- 파열 또는 외상 표면 : 상처가 난 피부 혹은 점막기관에 접촉되는 의료기기

(나) 체내와 체외를 연결 의료기기

- 간접적 혈액 경로 : 혈관에 약물 등을 주입하는 의료기기와 같이 한쪽 끝 부분이 혈관과 접촉되는 의료기기
- 조직/뼈/상아질 : 조직, 뼈 및 상아질과 접촉하는 의료기기
- 순환혈관 : 순환혈액과 접촉되는 의료기기

(다) 이식 의료기기

- 조직/뼈 : 조직 및 또는 골과 접촉되는 의료기기
- 혈액 : 혈액과 접촉하는 의료기기

② 접촉시간에 따른 분류

- 제한적 접촉 : 접촉시간이 24시간 이하인 의료기기
- 연장 접촉 : 접촉시간이 총 24시간초과 30일까지인 의료기기
- 영구적 접촉 : 접촉시간이 총 30일을 초과하는 의료기기

(2) 공문 또는 고시 등에 규정된 시험평가 항목은 표1에 나타난 시험항목을 대신할 수 있음. 단, 표에서 제시된 평가항목이 다른 평가항목으로 대체 또는 생략될 경우 그 사유 및 타당성을 명확히 하고 이를 과학적으로 입증하여야 함

(3) 의료기기의 접촉시간, 접촉부위, 원재료의 특성 등에 따라 표2를 참조하여, 만성독성, 발암성, 생식/발생독성, 생분해성, 독성동태, 면역독성 등에 대한 시험평가 여부 결정

(4) 급성전신독성, 아급성독성 및 만성독성 시험항목은 이식시험으로 대체될 수 있음. 단, 이식시험 결과에는 이들 독성시험 평가에 필요한 관찰항목 및 생화학데이터 등 관련 정보가 모두 포함되어 있어야 함

(5) 표1 및 표2에서 제시된 시험항목만으로 생물학적 안전성 평가가 불충분한 경우나, 적용 불가능한 경우 해당 의료기기의 특성을 충분히 고려하여 시험평가항목 추가 등을 검토

(예) : 독성시험 결과 등으로부터 면역독성이 의심되는 결과가 나타난 경우에는 면역독성시험 필요

6

시험방법 선택

(1) 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격 및 ISO-10993에 게재되어 있는 각 시험항목에는 다양한 시험방법이 기술되어 있으나, 그 중 어떤 시험방법이 선택되어야 적절한지 여부는 규정되어 있지 않음. 특정 시험항목에 복수의 시험방법이 게재되어 있는 경우의 시험방법 선택은 시험 원리, 감도, 정량성, 재현성, 시험시료의 적용방법과 그 제한 등을 충분히 감안하여 결정되어야 함. 세포독성, 감작성시험 및 유전독성시험은 다음 사항을 특히 유의하여 선택

(가) 세포독성시험

- 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격 제2장과 ISO 10993-5 세포독성시험(in-vitro cytotoxicity)에는 추출용액법(colony-forming assay, subconfluent monolayer), 간접접촉법(agar diffusion test, Filter diffusion test), 직접접촉법(직접접촉에 의한 subconfluent)이 제시되어 있음. 이들 시험방법은 감도 및 정량성 등이 서로 다르므로 위험(risk) 평가시에는 감도가 높고 정량성 있는 시험방법(예: 추출액에 의한 시험방법) 선택

(나) 감작성시험 및 유전독성시험

- 추출용매에 따라서는 시료용액 중에 함유된 용출물질(용액에 함유된 용출된 물질)의 농도가 낮아질 수가 있음. 이 경우 시험에 이용되는 용출물에 제한이 따를 수 있어 실제와는 다른 평가결과가 나타날 수 있음. 따라서 10993-12의 용출용매에 관한 규정에는 “위험(risk)평가를 위한 위해요소 검출에는 가

혹한 추출방법이 고려되어야 한다”라고 제시되어 있으므로, 의료기
기 중에 함유된 미지의 물질에 대한 독성 평가 시는 추출률이 높
은 용매가 선택되어야 함

- (다) 모든 의료기기에 일률적인 시험방법이 적용되는 것은 합리적이지
못하지만, 특정 시험방법만이 고수되는 것 또한 바람직하지 않음.
선택된 시험방법으로부터 얻어진 결과는 임상적 안전성
평가에 충분히 활용 또는 입증될 수 있는 근거가 되어야 하며,
그 타당성도 명확하여야 함

7 안전성 평가에 사용되는 시험용 의료기기요건

- (1) 생물학적 안전성시험에 필요한 시험용 의료기기(또는 시료)에는
완제품과 완제품의 일부(부분품) 및 원재료 등이 있음. 완제품이 시험
용 시료로 이용되어야 하나, 완제품이 사용되지 않은 경우 선택
된 시료에 대한 평가가 완제품의 안전성 평가로 같음될 수 있는
지를 충분히 고려하여야 함
- (2) 의료기기는 복수의 원재료가 조합 또는 혼합되어 제조되는 경우가
많고, 사용된 원재료가 제조과정(멸균공정도 포함)중에 열에너지
등으로 인하여 물리·화학적으로 변화될 수 있음. 제조과정에서
원재료가 변화될 경우 완제품 혹은 동일조건에서 제조된 모의시
험시료를 이용하여 시험 수행. 단, 원재료가 제조공정에 상호작용
물리·화학적으로 변화되지 않는다면 원재료 자체를 시험시료로
이용할 수 있으나 이 경우 완제품의 제조공정에 포함되지 않은
첨가제 등이 추가되지 않아야 하며, 공정상에서 처리온도 및 압

력 등 각종 물리·화학적 요인 등으로 원재료가 변하지 않는다는 것을 과학적으로 입증하여야 함

- (3) 기허가된 제품으로서 원재료에 사용된 일부 첨가 화학물질(일부 원재료)이 변경되었으나, 그 변경된 화학물질이 다른 원재료 구성 성분과 화학적 결합이 일어나는 등과 같은 본질적 변화가 발생되지 않고,
- 완제품을 시험시료로 이용하는 것 보다 해당 화학물질로 시험하는 것이 시험수행 및 평가 상 합리적인 경우에는 완제품에 대한 평가를 당해 화학물질에 대한 시험평가로 갈음할 수 있음

8 동물 복지

- ISO 10993-2 「Animal welfare requirements (동물복지에 관한 요구 사항)」에 따라 시험평가에 동물이 이용되는 경우 동물복지에 노력하여야 함.

그림1. 생물학적 안전성 평가 흐름도

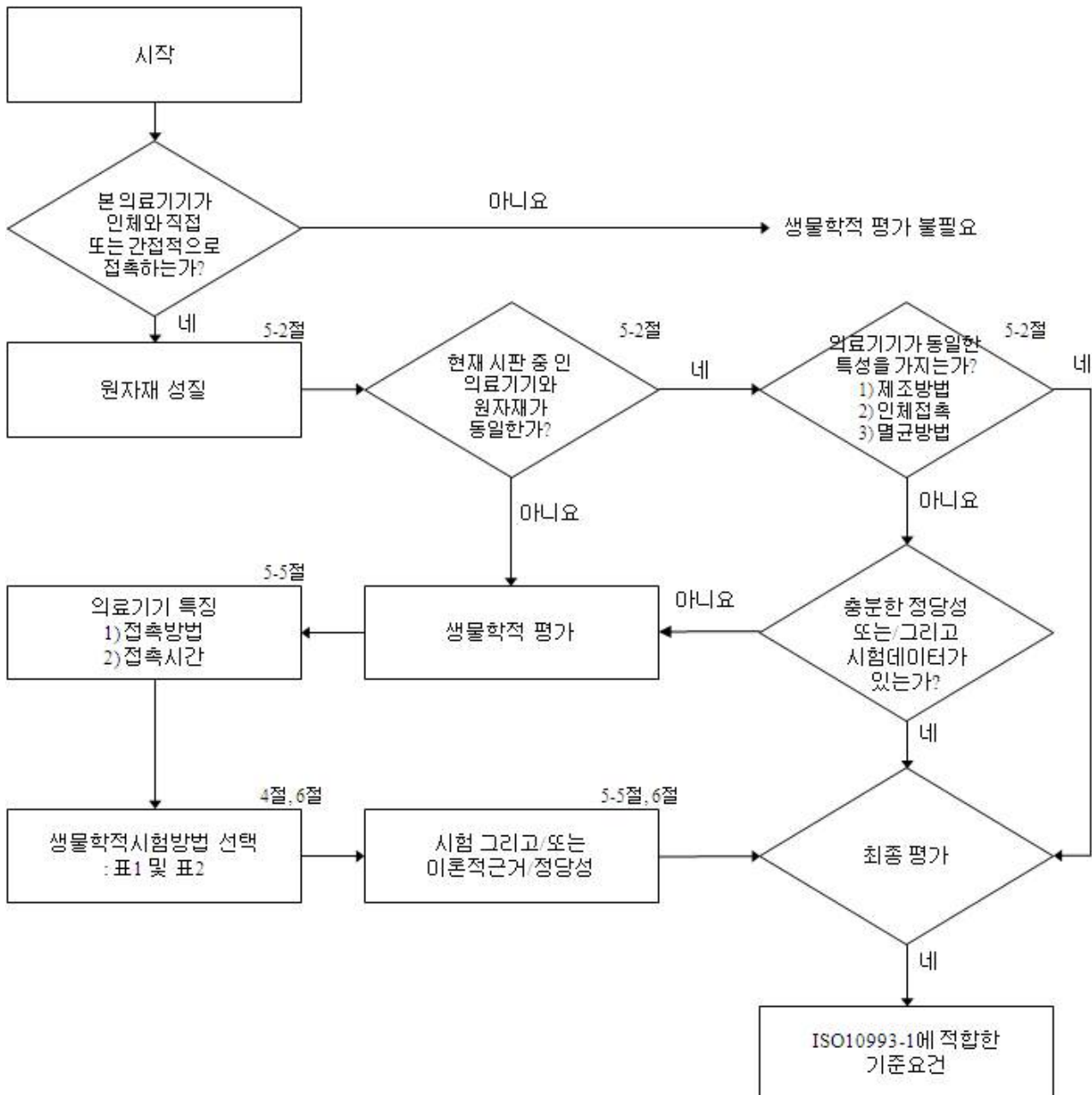


표1. 접촉부위 및 시간에 따른 초기 평가 지침[참조 : 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격]

의료기기 분류		생물학적 영향								
신체 접촉의 특성 (5.2항 참조)		접촉 지속시간 A - 제한적 (24시간 이하) B - 연장 (24초과 30일까지) C - 영구적 (30일 초과)	세포 독성 시험	감작 성시 험	자극 또는 피내 반응 시험	전신 독성 (급성) 시험	아급 성독 성(아 급성 독성) 시험	유전 독성 시험	이식 시험	혈액 적합 성시 험
분류	접촉부위									
표면접촉 의료기기	피부	A	○	○	○					
		B	○	○	○					
		C	○	○	○					
	점막	A	○	○	○					
		B	○	○	○	△	△		△	
		C	○	○	○	△	○	○	△	
	파열 또는 외상 표면	A	○	○	○	△				
		B	○	○	○	△	△		△	
		C	○	○	○	△	○	○	△	
체내외 연결 의료기기	간접적 혈액경로	A	○	○	○	○				○
		B	○	○	○	○	△			○
		C	○	○	△	○	○	○	△	○
	조직, 뼈 및 상아질	A	○	○	○	△				
		B	○	○	○	○	○	○	○	
		C	○	○	○	○	○	○	○	
	순환혈액	A	○	○	○	○		△		○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○
이식 의료기기	조직, 뼈	A	○	○	○	△				
		B	○	○	○	○	○	○	○	
		C	○	○	○	○	○	○	○	
	혈액	A	○	○	○	○	○		○	○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○

○ = ISO규격에서 지정한 시험
△ = 지정된 시험 외에 추가로 적용될 수 있는 시험

표2. 추가적 생물학적 평가시험[참조: 의료기기의 생물학적안전에 관한 공통기준규격]

의료기기 분류			생물학적 영향					
신체 접촉의 특성 (5.2항 참조)	접촉부위	접촉 지속시간 A - 제한적 (24시간 이하) B - 연장 (24초과 30일까지) C - 영구적 (30일 초과)	만성 독성 시험	발암 성시 험	생식 독성 시험	생분 해성 시험	독성 동태 시험	면역 독성 시험
표면접촉 의료기기	피부	A						
		B						
		C						
	점막	A						
		B						
		C	△					
	파열 또는 외상 표면	A						
		B						
		C	△					
체내외 연결 의료기기	간접적 혈액경로	A						
		B						
		C	○	○				
	조직, 뼈 및 상아질	A						
		B						
		C	○	○				
	순환혈액	A						
		B						
		C	○	○				
이식 의료기기	조직, 뼈	A						
		B						
		C	○	○				
	혈액	A						
		B						
		C	○	○				
○ = ISO규격에서 지정한 시험 △ = 지정된 시험 외에 추가로 적용될 수 있는 시험								

363-951 충북 청원군 오송읍 오송생명2로 187
오송보건의료행정타운

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
의료기기심사부 구강소화기기과

TEL : 043)230-0577 FAX : 043)230-0570

<http://www.mfds.go.kr/medicaldevice>

