

민원인 안내서 등록번호

안내서-1353-01



# 의료기기의 생물학적 안전성 평가를 위한 비흡수성 고분자 재질의 물리·화학적 특성 평가 가이드라인

2024. 4. 8.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

의료기기의 생물학적 안전성 평가를 위한 비흡수성 고분자 재질의 물리·화학적  
특성 평가 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적 으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : )	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서· 안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.  2024 년    4    월    8    일  <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>담당자 확 인(부서장)</span> <span>유 흥 일 이 광 문</span> </div>		

이 안내서는 의료기기 허가 심사 진행 시 제출하는 의료기기 생물학적 평가를 위한 비흡수성 고분자 재료의 물리·화학적 특성 평가에 대해 민원인이 알기 쉽도록 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2024년 4월 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 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 의료기기심사부 정형재활기기과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-4017

팩스번호: 043-719-4000

제.개정 이력서

# 의료기기의 생물학적 안전성 평가를 위한 비흡수성 고분자 재질의 물리·화학적 특성 평가 가이드라인(민원인안내서)

[illegible]

# 목 차

제 1장 개요 .....	1
제 2장 적용범위 .....	2
제 3장 용어설명 .....	3
제 4장 의료기기의 물리·화학적 분석 및 평가 .....	6
제 5장 물리·화학적 특성 분석 보고서의 예시 .....	19
제 6장 관련 문헌 .....	24

# 1 개 요

본 가이드라인은 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」(식약처 고시 제2023-80호) 제26조제2항, 제29조제1항제5호라목 또는 의료기기의 생물학적 안전에 국제표준(ISO10993-1:2018, ISO10993-18:2020)에서 요구하는 “생물학적 평가보고서” 중 물리·화학적 특성 분석자료에 관한 자료의 요건, 평가 원리 및 과정 등을 설명하여 국내 제조 의료기기의 생물학적 평가자료 준비에 도움을 주고자 마련하였다.

## 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제29조제1항제5호라목

라. 다목에 따른 생물학적 평가보고서는 다음 사항을 모두 포함해야 한다. 이 경우 생물학적 평가보고서에 포함된 시험 자료는 가목에 따른 생물학적 안전에 관한 자료 또는 제9호 가목의 물리·화학적 특성에 관한 자료의 요건에 따른다.

1) 위험관리 기반 생물학적 평가 계획(절차, 적합성 판단기준 및 위험관리계획 등) 및 이에 따른 전반적인 생물학적 안전성에 대한 결론

### 2) 물리·화학적 특성에 관한 사항

3) 기 허가 받은 의료기기(또는 원재료)와의 비교 평가 사항

4) 독성학적 위험 평가 사항

5) 2)부터 4)까지의 평가 결과에 따른 생물학적 안전성 시험결과

본 가이드라인은 여러 가지 원재료 중 비흡수성 고분자 재질 의료기기의 물리·화학적 특성 평가 시 활용할 수 있도록 원재료의 특성, 분석장비, 분석방법, 특성 분석자료에 포함되어야 할 사항 등을 예시로 제공하였으며, 관련 국제규격 등을 참고할 수 있도록 하였다.

## 2 적용범위

본 가이드라인은 비흡수성 고분자 재질 의료기기의 생물학적 안전에 관한 자료 중 물리·화학적 평가자료를 작성할 수 있도록 ISO 10993-1 : 2018(Biological Evaluation of Medical Devices - part 1 : Evaluation and testing within a risk management process, Annex A(informative), Endpoints to be addressed in a biological risk assessment)에 따라 인체와 비접촉 의료기기를 제외한 모든 유형의 의료기기(직접 및 간접 접촉 의료기기)에 대해 적용한다.

# 3

## 용어 설명

- 1) 물질(material) : 의료기기 또는 그 일부로 사용되는 합성 또는 천연 폴리머, 금속 또는 합금, 세라믹 또는 복합재(생존할 수 없게 된 조직 포함)
- 2) 물질 특성화(material characterization) : 물질의 화학, 구조 및 기타 특성에 대한 기존 정보와 해당하는 경우 이러한 특성의 평가를 용이하게 하기 위해 새로운 데이터를 수집하는 광범위하고 일반적인 프로세스
- 3) 화학적 특성화(chemical characterization) : 정보 수집 또는 정보 생성(예: 문헌 조사 또는 화학 시험)을 통해 수행되는 화학적 정보 획득 과정
- 4) 물리 화학적 정보(physical and chemical information) : 추가 생물학적 또는 물질 특성화 시험이 필요한지 여부를 결정하는 데 사용되는 제형, 제조 공정, 기하학적 및 물리적 특성, 신체 접촉 유형 및 임상 용도에 관한 지식
- 5) 화학적 정보(chemical information) : 의료기기 및/또는 구성 원자재의 구성 설정, 구성 및 생산과 관련된 정성 및 정량 지식(해당되는 경우)을 통해 물질 및 기기에 존재하는 성분의 동일성과 양을 설정한다.
- 6) 생체 적합성(biocompatibility) : 특정 응용 분야에서 적절한 숙주 반응으로 수행할 수 있는 의료기기 또는 물질의 능력
- 7) 생물학적 위험(biological risk) : 의료기기 또는 물질 상호작용과 관련된 이상 반응의 결과로 발생하는 건강에 대한 위해 가능성과 해당 위해의 심각성의 조합



- 8) 생물학적 안전성(biological safety) : 의도된 목적으로 해당의료기기 사용시 생물학적 위험이 없음
- 9) 구성품(component) : 의료기기의 일부분을 구성하지만 그 자체는 의료기기가 아닌 물품
- 10) 성분(constituent) : 완성된 의료기기 또는 그 구성 물질에 존재하는 화학물질. 성분은 의도적으로 존재하거나(예: 항산화제와 같은 첨가제) 의도하지 않게 존재할 수 있음(예: 불순물 또는 분해물).
- 11) 화학성분(chemical constituent) : 재료 제조 공정에 사용되는 합성 또는 천연 물질 및/또는 기본 물질, 첨가제(산화방지제, UV 안정제, 색소 등)를 포함한 의료기기 첨가제, 염료 등), 가공조제(용제, 윤활제, 소포제 등)
- 12) 데이터 세트(data set) : 의료기기에 대한 생물학적 반응을 특성화하는 데 필요한 다양한 출처의 물리적 및/또는 화학적 특성, 독성 데이터 등과 같은 정보
- 13) 최종 제품(final product) : 포장 및 해당하는 경우 멸균을 포함하여 "출시 예정" 의료기기의 모든 제조 공정을 거친 의료기기 또는 의료기기 구성 요소
- 14) 기하학(geometry device configuration) : 의료기기 부품의 장치 구성 모양 및 상대적 배열
- 15) 과장 용출(exaggerated extraction) : 임상 사용 조건에서 생성되는 양과 비교하여 더 많은 수 또는 양의 화학성분이 방출되도록 고안된 용출법
- 16) 완전 용출(exhaustive extraction) : 후속 용출 단계에서 용출된 원자재의 양이 초기 용출 단계에서 결정된 중량 분석(또는 다른 방법으로 달성)에 의해 10%

미만이 될 때까지 실시하는 다단계 용출

- 17) 용출물(extractable) : 실험실 용출 조건 및 용매를 사용하여 용출할 때 의료기기 또는 구성 원자재에서 방출되는 물질
- 18) 용출 용매(extraction vehicle) : 시험 약품의 용출물 또는 용해물 프로파일을 확립하기 위해 시험 약품을 용출하는 데 사용되는 매질(용액 또는 용매)
- 19) 침출물(leachable) : 임상 사용 중에 의료기기 또는 물질에서 방출되는 물질
- 20) 물질 구성(material composition) : 물질에 포함된 성분(정성)과 원자재 내 각 물질의 양(정량)을 수록한 목록
- 21) 정성분석(qualitative analysis) : 분석물과 대리물(들)의 상대적 반응을 구체적으로 다루거나 고려하지 않고 선택한 대리물(또는 물질)의 반응을 사용하여 분석물의 농도를 추정하는 분석적 접근법
- 22) 정량분석(quantitative analysis) : 표준품을 사용하여 분석물별로 생성한 반응함수(교정곡선)를 통해서 분석물 농도의 가장 정확한 추정값을 설정하는 분석적 접근법

# 4 의료기기의 물리·화학적 분석 및 평가

## 4.1. 개요

우리 처에서 개발한 「위험관리 기반 의료기기 생물학적 평가 가이드라인」(민원인 안내서) ‘[참고 2] 위험관리 기반 생물학적 평가 주요항목 및 참고사항’에서는 물리·화학적 평가 자료에 대하여 아래와 같이 제시하고 있다.

### 3. 물리적/화학적 정보 기반 독성학적 위험평가

평가 대상 의료기기의 인체 접촉특성, 멸균 방법, 사용목적 등을 고려하여 ISO 10993-1에 따라 위험평가 수행, 시험항목 선정

#### 가. 원재료 특성 분석(material characterization)

- 1) 원재료의 물리적/화학적 정보 - 인체 접촉부위에 사용되는 원재료의 일반정보(원재료명, 분량, 화학식, 구조 및 공급자 정보 등), 원재료 특성화(ISO 10993-18), 물리적 특성화 및 독성정보 등 문헌 정보 이외 체내·외 시험 결과 등
- 2) 원재료의 정성·정량 정보, 제조방법, 원재료 간의 상호작용, 인체 노출 정보, 독성학적 정보, 생물학적 시험정보 등 확인 사항 등 원재료의 독성 영향 식별 정보
- 3) 인체 노출될 수 있는 모든 물질에(예. 침출, 용출, 분해 등) 대한 정성·정량 분석 내용

이러한 물리·화학적 분석자료는 ISO 10993-17의 독성학적 위험사정(Toxicological risk assessment) 및 추가적인 생물학적 시험항목 선정을 위한 중요한 기초자료로서 평가대상 의료기기의 원재료 및 완제품의 특성 및 용도에 잘 맞는 용매와 용출 조건 선정 및 시험 장비, 이론적 근거, 민감도, 특이도 등이 적합하여야 한다. 따라서 아래의

예시에서는 이와 같은 취지를 고려하여 물리·화학적 평가 자료 마련에 도움이 될 수 있도록 상세한 예시와 방법론을 제시하였다.

## 4.2. 시험목적

인체에 사용되는 의료기기는 다양한 원재료, 부분품들이 복합적으로 구성되어 있으며, 품목별로 용출될 수 있는 물질도 다양함. 따라서 모든 의료기기 완제품 및 원재료에 대한 생물학적 평가는 ISO 14971에 따른 위험관리 과정에서의 생물학적 평가계획을 통해 이루어짐. 구체적으로는 아래의 목적에 따라 화학적 특성화가 수행될 수 있음

- 의료기기를 구성하는 구성요소(component)의 식별
- 의료기기를 구성하는 구성요소별 조성(composition)의 식별 및 정량
- 제조과정에서 발생될 수 있는 미지 물질의 식별 및 정량  
(예: 이형제, 첨가제, 공정 오염물, 살균, 멸균 잔여물)
- 의료기기 용출방법(실험실 추출 조건)을 이용한 의료기기로부터 방출될 수 있는 잠재적인 위험물질의 추정, 식별 및 정량
- 임상적 사용 조건하(clinical use condition)에서 방출될 수 있는 잠재적인 위험 물질의 정량
- 분해산물(ISO 10993-13,14,15) 시험용액의 식별 및/또는 정량화

## 4.3. 시험결과의 활용

- ISO 10993-1(생물학적시험선정) 및 ISO 14971(위험관리)의 근거자료
- 재사용 의료기기의 생물학적시험선정 및 위험관리 근거자료
- 독성학적 위험평가(ISO 10993-17)를 위한 정량적인 기초자료
- 안전성확보 의료기기의 공정변경에 따른 추가 안전성확보 기초자료

### 추가설명

- 안전성 확보된 일부 의료기기(예. ISO 5832-1:2016 - Implants for

surgery - Metallic materials 규격 적합소재)를 사용하는 경우 독성학적 평가 또는 생물학적평가가 면제될 수가 있다. 하지만 공정을 새롭게 도입하거나, 세척방법 등이 추가 변경되는 경우와 같이 안전한 원자재를 사용하였다 하더라도 화학적 특성화를 통한 추가적인 안전성을 제시하여야 할 필요가 있다.

- 기허가/인증제품과 허가받고자 하는 제품의 동등성 평가
- 기허가/인증된 의료기기의 변경(제조공정 변경, 제조소 변경, 멸균변경, 원자재 공급처변경, 조성변경 등)의 동등성 평가
- 개발단계의 시제품과 최종제품이 동일 또는 동등하다는 것을 증명하고자 할 때
- 개발단계에서 신소재에 대한 잠재적인 위험성 평가

## 4.4. 시험 장비

- GC-MS (Gas Chromatography-Mass Spectrometry)
- ICP-OES (또는 MS) (Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectrometry)
- LC-UV/VIS (Liquid Chromatograph-UV/visible Detector)
- 플라스크 (500mL, 1000mL 등 - 시료의 모양에 적합한 형태의 플라스크)
- 유리병
- 항온수조
- 코니칼 튜브 및 rack
- 용출장치 (항온조, 응축기, 냉각기 포함)
- 온습도계
- 마이크로피펫 및 팁 (2.5μL, 10μL, 100μL, 200μL, 1,000μL, 5,000μL)

### 추가설명

- \* 용출장치

용출장치란 의료기기를 용매로 추출할 수 있는 장치를 말하며 시험하고자 하는 의료기기의 형태에 따라 다양한 종류의 용출장치를 고안할 수 있다.

## 4.5. 분석 대상

### ▸ 비흡수성 고분자 재료의 의료기기

#### 추가설명

화학적 특성화는 생물학적 평가 및 독성학적 위험 평가와 관련된 의료기기에 대한 화학적 정보를 얻는 모든 과정이므로, 시험전에 의료기기의 구성, 재료, 이미 보유하고 있는 다양한 정보를 수집하여야 한다. 재료의 공급자로부터 얻을 수 있는 정보는 다음과 같다.

- 의료기기의 품목 및 등급
- 의료기기의 사용목적 및 인체적용부위
- 의료기기의 사용기간
- 의료기기의 구성 및 재료
  - 재료 제조업체 또는 공급업체의 이름
  - 재료명 또는 상품명(예, Silastic®, Dacron®, Tetoron®, Pellethane®, Nylon)
  - CAS 번호 또는 IUPAC/USAN 번호
  - 제품 코드 및 번호(예, 펠레우레탄2393-80AE, 메틸비닐폴리실록산0215)
  - 순도, 불순물 분자량, 분자량 분포, 열 특성, 인장 강도, 경도 등
  - 조성 및 조성비(질량분율%), 구조식, 표준번호 ASTM F136-13)
  - 소재에 적용된 표준(예, KS, ISO, ASTM, REACH)
- 제조공정도
- 가공, 표면처리에 사용한 약품과 세척제
- 멸균공정
- 유사 또는 기허가/인증 의료기기 정보(분석목적이 동등성 비교인 경우)
- 의료기기와 접촉하는 1차 포장재의 정보

## 4.6. 사용시약

### ▸ 용출용매

- 증류수, 이소프로필 알코올(isopropyl alcohol, IPA), 노말헥산(n-Hexane) 등

### ▸ 내부표준 (Internal standard)

- 2-플루오로바이페닐(2-Fluorobiphenyl, 2-FBP), 페난트렌(phenanthrene-d<sub>10</sub>) 등

### 추가설명

#### \* 내부표준 (Internal standard)

내부표준은 내부표준법에 사용되는 물질로서, 시료를 정량분석하기 직전에 바탕시료, 교정곡선용 표준물질, 시료 또는 시료추출물에 첨가되는 농도를 알고 있는 화합물이다. 이 화합물은 대상 분석물질의 특성과 유사한 크로마토 그래피 특성을 가져야 한다.

### ▸ 표준물질(Reference material)

### 추가설명

#### \* 표준물질

용출물 중의 구성성분의 정성, 정량분석에 사용할 목적으로 만들어진 하나 또는 그 이상의 특성에 관하여 충분히 균질하고 안정된 물질을 말한다.

#### \* 표준물질 확보 및 표준용액 제조

- 1) 표준물질의 공급사의 성적서 상의 보관조건으로 보관한다.
- 2) 표준용액은 표준물질을 교정받은 전자식저울을 통해 계량하여 제조한다.
- 3) 냉동에서 보관된 표준물질은 사용전 상온에 24시간 이상 방치 후 사용한다.
- 4) 용액상태가 불 균질한 것으로 판단되면 폐기한다.

## 4.7. 시험방법(비흡수성 고분자 분류를 위한 구성시험)

▸ 의료기기 원자재의 원자재 구성을 설정하기 위한 시험방법

- ① 의료용 비흡수성 고분자 분류를 위한 구성시험은 ISO 10993-18:2020, Table 5 – Possible test methodologies for assessing the structural composition of medical device materials에 따라서 시험을 수행한다.

## 추가설명

\* ISO 10993-18에서, 의료용 비흡수성 고분자 분류를 위해 가능한 정성적 분석 시험방법의 예를 제시하고 있으며, 분류를 확인할 수 있는 적절한 방법을 선택한다(ISO 10993-18:2020, Table 3).

특징	방법 예	정성적	정량적
잔류 단량체	GC, LC	O	O
표면 구성	FT-IR	O	O
	XPS	O	O
잔류 촉매제, 기폭제	원자 분광법	O	O
	LC	O	O
첨가제, 공정 잔류물, 흔적	GC, LC, IC	O	O
불순물	XRD	O	—
	점화 잔류물	O	O
	X선 형광 분석법	O	O
	GC, LC, IC	O	O
화학적 구조	FT-IR	O	O
	<sup>13</sup> C 및 <sup>1</sup> H NMR	O	O

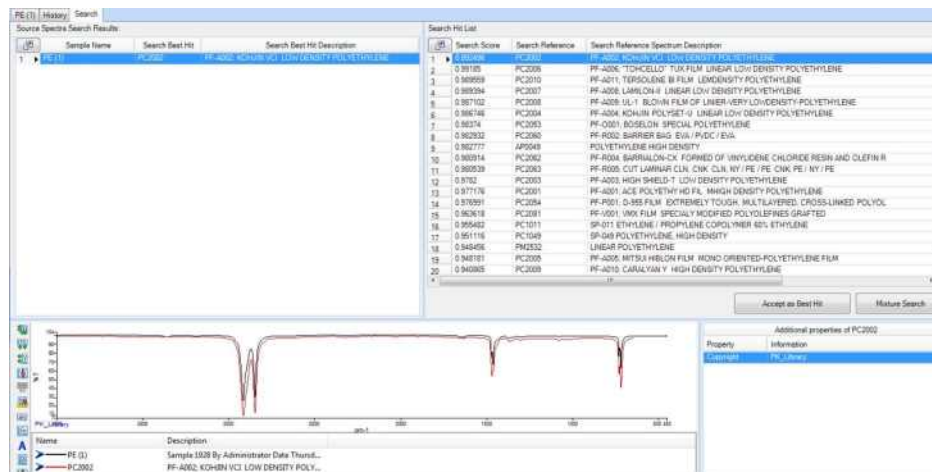
## 예 시



- \* 의료용 비흡수성 고분자 분류를 위해 가능한 정성적 분석 시험방법의 예시는 다음과 같다.

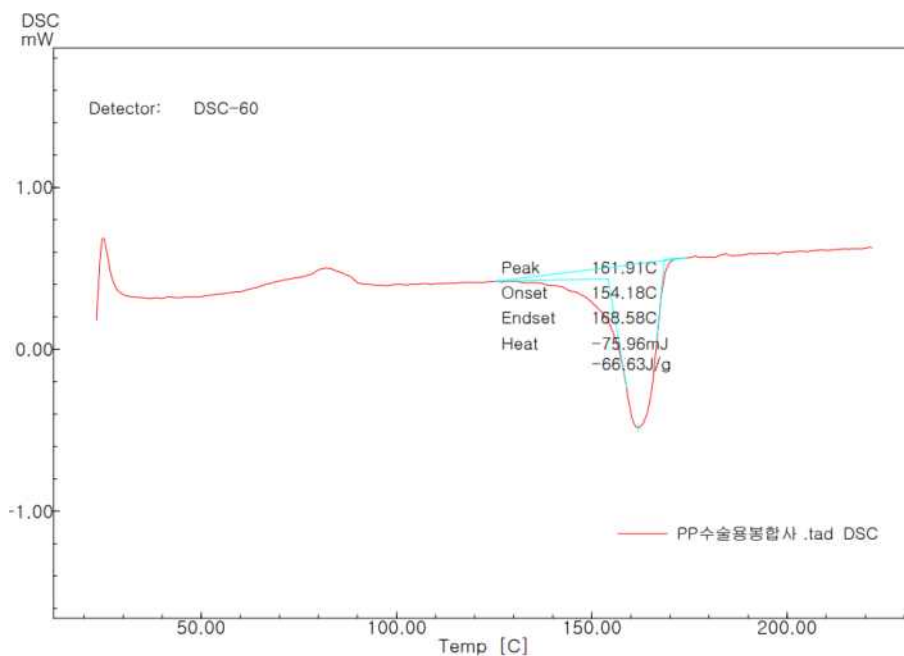
### 예1) Polyethylene의 FT-IR분석

시료가 투명하면 투과모드, 불투명한 경우는 반사모드(Attenuated Total internal Reflection, ATR)로 측정한 후 기입력된 데이터와 비교한다.



### 예2) Polypropylene의 DSC분석

소량(mg단위)의 sampling을 한 후 승온속도 10 °C/min 정도로 측정한다



## 4.8. 시험방법(용출물 및 침출물에 대한 시험)

- 의료용 비흡수성 고분자의 용출물(Extractables) 선별 및 침출물(Leachables) 연구에 사용할 수 있는 시험방법

① ISO 10993-12에 따라, 시험물질을 준비한다.

### 추가설명

\* ISO 10993-12에서, 필요한 용매의 양을 결정하기 위한 표준 표면적과 용출 용매의 부피를 제시하였다.

두께(mm)	추출 비율 (표면적 또는 중량/부피)	재료 형태의 예
<0.5	6 cm <sup>2</sup> /mL	필름, 시트, 관벽
0.5에서 1.0	3 cm <sup>2</sup> /mL	관벽, 슬라브, 소형 성형품
>1.0	3 cm <sup>2</sup> /mL	대형 성형품
>1.0	1.25 cm <sup>2</sup> /mL	탄성 중합체 마개
불규칙 형상의 고형 의료기기	0.2 g/mL	분말, 작은 알갱이, 발포 고무, 비흡성 성형품
불규칙 형상의 다공 의료기기 (저밀도 재료)	0.1 g/mL	막, 섬유

## ② ISO 10993-12에 따른 시험물질의 용출

### 추가설명

\* ISO 10993-12에 따라 용출시험 변수들을 결정한다.

#### 용매선택

	용매 <sup>a</sup>	극성도 <sup>[50]</sup>	끓는점 <sup>b</sup> °C
극성	물 <sup>c</sup>	10.2	100
반극성	디메틸설폭사이드	7.2	189
	아세토나이트릴	5.8	82
	메탄올	5.1	65
	아세톤	5.1	56
	에탄올 <sup>d</sup>	4.3	78
	테트라히드로푸란	4.0	65
	<i>n</i> -프로필 알코올	4.0	97
	<i>i</i> -프로필 알코올	3.9	82
	이염화메탄	3.1	41
	톨루엔	2.4	111
무극성	시클로헥산	0.2	81
	헵탄	0.1 <sup>e</sup>	98
	<i>n</i> -헥산	0.1	69

- ① 용출 용매의 선택은 특정 용출 목적에 따라 다르지만, 장기간 이식재의 경우에는 일반적으로 극성이 다른 용출 용매(예: ISO 10993-12에 부합하는 극성 및 비극성 용매)를 최소 2개 사용하는 것이 적합하다.
- ② 간접 접촉이 있는 의료기기의 경우, 예상 접촉 액체를 복제한 단일 용출용매를 사용하는 것이 적절할 수 있다. 어떠한 경우에도 용출 용매(들) 선택의 타당성을 입증해야 한다.
- ③ 단 용출 용매의 사용에 대한 타당성이 입증되지 않은 경우에는 장기 이식재에는 세 가지 용매(예: 극성, 비극성 및 반극성)를 사용하도록 권장된다.

#### 용출조건

용출온도 및 시간은 ISO 10993-12 10.3 Extraction conditions and method에 의하며 일반적으로는  $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$  for  $(72 \pm 2)$  h의 조건이나 좀더 가혹한 조건으로는  $(50 \pm 2) ^\circ\text{C}$  for  $(72 \pm 2)$  h을 택할 수 있다. 단


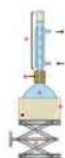
온도나 시간조건이 시료의 형태를 변화(Swelling 등)시키거나 용해 또는 분해를 유발하지 않도록 하여야 한다.

- a)  $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$  for  $(72 \pm 2)$  h;
- b)  $(50 \pm 2) ^\circ\text{C}$  for  $(72 \pm 2)$  h;
- c)  $(70 \pm 2) ^\circ\text{C}$  for  $(24 \pm 2)$  h;
- d)  $(121 \pm 2) ^\circ\text{C}$  for  $(1 \pm 0,1)$  h.

또한 용출시 완전용출 (exhaustive extraction)이 구현될 수 있도록 해야 한다. 완전용출이란 후속 용출 단계에서 용출된 원자재의 양이 초기 용출 단계에서 결정된 중량 분석(또는 다른 방법으로 달성)에 의해 10 % 미만이 될 때까지 실시하는 다단계 용출을 뜻한다. 이를 위해 24시간마다 용출물을 sampling하여 분석함으로써 주된 성분들의 농도변화를 모니터링 할 것을 추천합니다.

## 예 시

\* 의료용 비흡수성 고분자의 용출시험은 다음과 같이 계획할 수 있다.

용출용매	용출 장치 및 조건	용출비율
<p><b>Polarity</b> (극성, 반극성, 비극성 )</p>  <p>Water    IPA    n-Hexane</p>	<p>온도 (50 °C) 시간 (72 hrs)</p> <p>용출방식</p>  <p>Reflux</p>	<p>시료표면적(surface area)/용출용매 부피 (3 cm<sup>2</sup>/mL)</p>

③ 의료용 비흡수성 고분자의 용출물(또는 침출물(leachables))의 분석

### 추가설명

\* ISO 10993-18에 따라, 용출물(또는 침출물(leachables))의 분석은 유기물과 무기물을 모두 고려해야 한다(ISO 10993-18:2020, Table 4.)

특징	방법 예	정성적	정량적
유기 용출물, VOC	FID 및/또는 MS를 포함한 HS-GC 또는 GC	○	○
	총유기탄소(TOC)	—	○
유기 용출물, SVOC	FID 및/또는 MS를 포함한 HS-GC 또는 GC	○	○
	UV, CAD, ELSD 및/또는 MS를 포함하는 HPLC		
	총유기탄소(TOC)	—	○
	NMR	○	○
유기 용출물, NVOC	UV, CAD, ELSD 및/또는 MS를 포함하는 HPLC	○	○
	NMR	○	○
	총유기탄소(TOC)	—	○
	비휘발성 잔류물	—	○
원소 용출물	ICP-AES, ICP-MS	○	○
음이온 및 양이온	이온 크로마토그래피법	○	○

④ ISO 10993-12에 따른 분석기기별 시험물질의 분석한계 도출

### 추가설명

\* 용출물 및 용해물에 대한 시험방법 (ISO 10993-18)을 근거로 한 분석방법의 검출한계(LOD), 정량한계(LOQ) 등의 분석한계 도출

## 예 시

### 검출한계(LOD) 및 정량한계(LOQ) 산출방식

#### 방법1)

검출한계(LOD)는 각 3가지 농도에서 7개 복제 샘플을 분석함으로써 결정될 수 있다. 이 때 최저농도는 0에 상당히 근접한다. 표준편차 대비 농도의 플롯(Plot)을 외삽하여 농도가 0일 때의 표준편차( $s_0$ )를 추정한다. 시험방법의 LOD는  $b + 3s_0$ 이며,  $b$ 는 평균시료 바탕값이다.

#### 방법2)

정량한계(LOQ)의 약 2배에 해당되는 한 가지 농도로 7회의 반복 분석을 수행할 수도 있다. (분석자는 충분한 정보를 바탕으로 해서 적절한 농도를 선정해야 한다.) 이런 경우에는 이 반복 분석의 표준편차를 대략  $s_0$ 로 가정할 수 있으며, 위에서 설명한대로 LOD를 산출할 수 있다.

### ⑤ 검출된 구성성분들에 대한 정량분석

## 추가설명

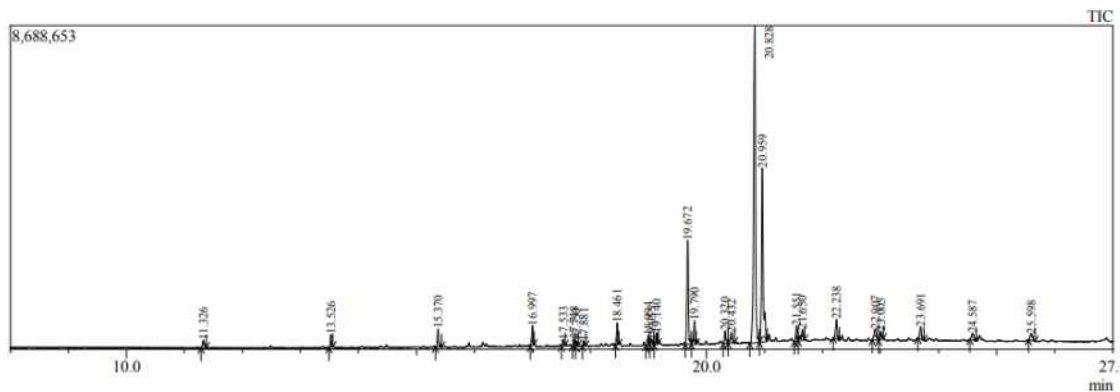
- \* 검출된 성분들에 대한 표준물질을 구한 후 교정곡선 작성을 위한 표준용액을 제조하고 내부표준법으로 정량분석을 실시한다. 표준물질을 구할 수 없는 성분들에 대해서는 구조가 유사한 대리물(Surrogate)를 이용하여 정량할 수 있다.
- \* 내부표준법이란 정량하려는 성분의 순물질 일정량에 내부표준물질의 일정량을 가한 혼합시료의 크로마토그램으로부터 피크의 넓이를 측정한다. X축에 정량하려는 성분량과 내부표준물질의 비를 취하고 분석시료의 크로마토그램에서 측정한 정량할 성분의 피크 넓이와 내부표준물질의 피크넓이의 비를 Y축에 취하여 검량선을 작성하는 방법이다. 이 방법은 주입된 양을 정확히 측정할 필요가 없고 검출기의 반응이 변하더라도 넓이의 비에는 영향을 미치지 않으므로 정량분석에 적합한 방법이다.

## 예 시

- \* 의료용 비흡수성 고분자의 용출물 선별 및 침출물 연구에 사용할 수 있는 시험방법의 예시는 다음과 같다.

### 1) PE(의약품 주입line) 용출물 의 VOC 및 SVOC (GC-MS)

Chromatogram과 성분별 Identification, RT(체류시간), m/z(질량/하전비), 면적값 등의 정보를 포함한다.



Quantitative Result Table

ID#	Name	R.Time	m/z	Area	Height	Similarity
1	Dodecane (C12)	11.327	57.00	106207	47468	99
2	Tetradecane (C14)	13.527	57.00	118985	76703	99
3	Pentadecane (C15)	15.370	57.00	169797	106330	99
4	Octadecane (C16)	16.997	57.00	189416	118103	99
5	Cyclopentane, decyl-	17.533	68.00	28208	17899	97
6	3-Heptadecanone	17.718	72.00	47115	29072	94
7	Carbonic acid, pentadecyl prop-1-en-2-yl ester	17.750	43.00	28510	16750	98
8	7,9-di-tert-butyl-1-oxaspiro[4.5]deca-6,9-diene	17.881	57.00	36798	19877	99
9	Eicosane (C20)	18.461	57.00	199056	127000	99
10	1-Cyclopentyleicosane	18.994	68.00	42251	24899	96
11	Oleannitrile	19.045	55.00	38935	16460	99
12	3-Octadecanone	19.140	57.00	103845	57235	99
13	Hexadecanamide	19.672	59.00	1777838	1012536	99
14	Docosane (C22)	19.790	57.00	218924	124915	99
15	1-Heneicosanol	20.318	68.00	49439	28423	99
16	3-Octadecanone	20.433	72.00	77949	46988	98
17	9-Octadecenamide	20.828	59.00	3136642	1594158	99
18	Octadecanamide	20.960	59.00	2825803	1529703	99
19	Nonacos-1-ene	21.553	68.00	54336	30940	94
20	3-Octadecanone	21.651	72.00	82352	45989	94
21	Nonacosane (C29)	22.237	57.00	220667	100174	99
22	1-Dodecanol, 2-octyl-	22.913	57.00	99097	30836	94
23	3-Pentadecanone	23.005	72.00	71739	34632	97
24	Hexatriacontane (C36)	23.692	57.00	183514	69260	98
25	1-Hentetracontanol	24.584	57.00	75128	21375	97
26	Tetracontane (C40)	25.599	57.00	131242	38531	97

# 5 물리·화학적 특성 분석 보고서의 예시

## 5.1. 요건

「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」(식약처고시) 제29조제1항제5호 및 제9호에 따라 생물학적 평가를 위한 물리·화학적 특성에 관한 자료는 아래의 요건에 해당하여야 한다.

### 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제29조제1항제5호 다목

다. 제26조제2항 단서에 따른 생물학적 평가보고서는 다음 중 어느 하나에 해당하는 자료로서 해당 제품과 모델명이 동일하여야 한다.

- 1) 식약처장이 지정한 의료기기 비임상시험실시기관 또는 의료기기 시험·검사기관에서 발행한 자료
- 2) 경제협력개발기구(OECD) 회원국에 허가 당시 제출되어 평가된 자료로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록기관이 제출받아 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료
- 3) 대학 또는 연구기관 등 국내·외의 전문기관에서 작성한 것으로 해당 기관의 장이 발급하고 그 내용(기관의 시설개요, 주요 설비, 시험자의 연구 경력 등을 포함한다)을 검토하여 타당하다고 인정할 수 있는 자료
- 4) 「의료기기 제조 및 품질관리기준」(식품의약품안전처 고시) 또는 이와 동등 이상의 규격에 따른 제조사의 품질관리시스템 하에서 실시한 시험성적서 또는 적합함을 입증하는 자료

### 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제29조제1항제9호 가목

가. 일반사항

(중략)

- 1) 식약처장이 지정한 시험·검사기관에서 발급한 시험성적서
- 2) 대학 또는 연구기관 등 국내·외의 전문기관에서 시험한 것으로서 해당 전문기관의 장이 발급하고 그 내용(기관의 시험시설 개요, 주요설비, 시험자의 연구경력 등을 포함한다)을 검토하여 타당하다고 인정할 수 있는 시험성적서 또는 자료
- 3) 「의료기기 제조 및 품질관리기준」 또는 이와 동등 이상의 규격에 따른 제조사의 품질관리시스템 하에서 실시한 물리·화학적 특성에 관한 시험성적서 또는 자료



물리·화학적 특성에 관한 자료로 대학 또는 연구기관 등 국내·외 전문기관에서 발행한 시험성적서를 제출하는 경우에는 시험성적서의 신뢰성을 확보할 수 있는 다음의 자료를 제출하여야 한다.

**- 시험성적서에 포함되어야 할 사항**

- 1) 시험기관의 명칭 및 주소
- 2) 시험검사 의뢰 업체명, 대표자명 및 주소
- 3) 시험성적서의 일련번호 및 각 페이지와 전체 페이지 번호
- 4) 시험검사품에 대한 명칭 및 표시
- 5) 시험접수일자 또는 시험일자
- 6) 시험성적서 발급일자
- 7) 시험성적서에 대한 책임 있는 자의 서명 또는 직인
- 8) 시험기준 및 시험방법. 단, 규격이 없는 경우 이에 대한 설정 사유
- 9) 시험검사결과
- 10) 시험검사품 채취 및 방법에 대한 사항(시험을 위한 별도의 전처리가 필요한 경우에 한함)
- 11) 시험계에 대한 정보, 시험동물의 수량, 성별, 계통, 종, 연령 등(동물, 세포 및 미생물을 이용한 시험인 경우에 한함)
- 12) 시험결과에 영향을 주는 경우 시험 환경요인

**- 추가제출자료**

- 1) “시험시설개요”에는 전문기관의 명칭, 주소, 인증현황, 검사가능 분야, 연구인력구성, 주요설비 목록 등이 기재되어 있어야 한다.
- 2) “주요설비”에는 시험검사에 사용된 장비명칭, 장비사양, 검교정 기록서 등에 대한 사항이 기재되고 관련 증빙자료를 함께 제출하여야 한다.
- 3) “연구인력구성”에는 시험검사를 실시한 전문기관 담당부서에 속한 연구인력들에 대한 정보가 기재되어야 한다.
- 4) “시험자의 연구경력”에는 시험검사를 실시한 실험자가 해당 검사를 하기에 적합한 전공, 경력 등을 가지고 있는지에 대해 기재를 해야 하며, 해당 전문기관에서 규정한 요건에 적합한 시험자가 시험하였는지에 대한 자료를 제출하여야 한다.

제조사의 품질관리 시스템 하에서 실시한 제품의 물리·화학적 특성에 관한 시험 성적서에는 다음의 내용이 포함되어야 한다.

- 1) 업체명, 대표자명 및 주소
- 2) 시험성적서의 일련번호 및 각 페이지와 전체 페이지 번호
- 3) 시험검사품에 대한 품목명, 모델명, 상품명(해당하는 경우에 한함)
- 4) 시험일자
- 5) 시험성적서 발급일자
- 6) 시험성적서에 대한 책임 있는 자의 서명 또는 직인
- 7) 시험기준 및 시험방법. 단, 규격이 없는 경우 이에 대한 설정 사유
- 8) 시험검사결과
- 9) 시험검사품 채취 및 방법에 대한 사항(시험을 위한 별도의 전처리가 필요한 경우에 한함)
- 10) 시험계에 대한 정보, 시험동물의 수량, 성별, 계통, 종, 연령 등(동물, 세포 및 미생물을 이용한 시험인 경우에 한함)
- 11) 시험 환경요인(시험결과에 영향을 주는 경우에 한함)

## 5.2. 물리화학적 평가보고서에 포함되어야 할 사항

비흡수성 고분자 재질 의료기기의 물리·화학적 평가 보고서에 포함되어야 할 주요 사항을 아래와 같이 제시하였다.

### ▸ 원자재 분석

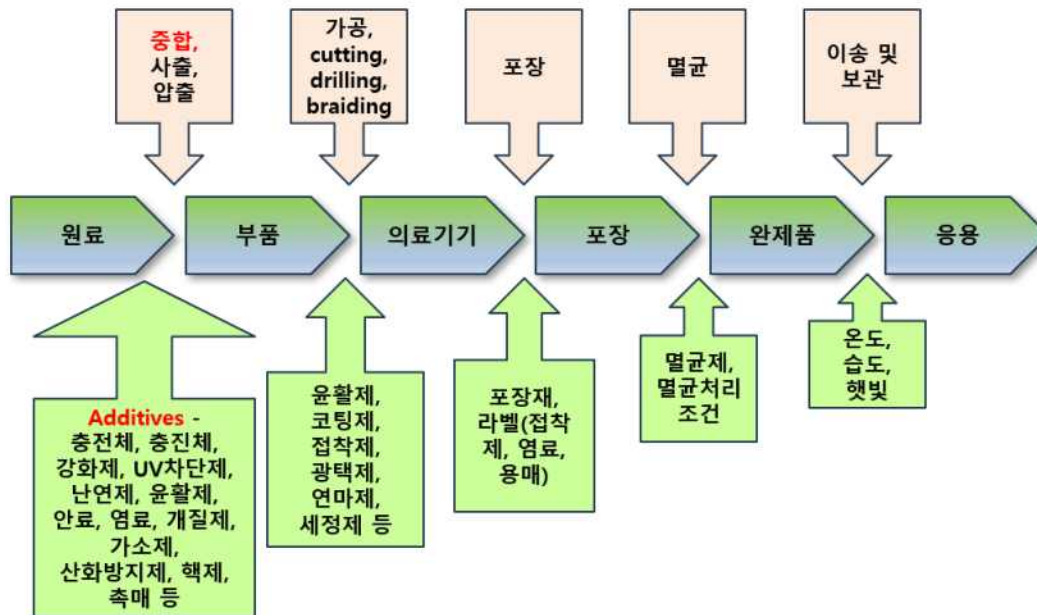
원자재 분석에 적용된 분석법과 분석결과를 서술한다.

### ▸ 정보분석(첨가제 포함)

의료용 비흡수성 고분자의 용출물의 성분과 관련된 화합물 정보조사

### 추가설명

- \* 의료용 비흡수성 고분자의 생산공정, 즉 중합, 가공, 후처리 공정별로의 첨가제 (Slip agent, 산화방지제, 핵제, UV안정제 등)에 대한 심층조사.



## 예 시

### \* 산화방지제(Antioxidant)

비흡수성 고분자 의료기기의 물성을 증진시키기 위해 필수적으로 사용되는 첨가제로서 Butylated hydroxytoluene을 기본구조로 다양한 형태의 물질들이 사용되고 있음.

고분자	구분	성분	CAS #	분자량	Molecular formula	GHS symbol
PE/PP	산화방지제	2,4-Di-tert-butylphenol	96-76-4	206	C14H22O	
		2,5-Bis(5-tert-butyl-2-benzoxazolyl)thiophene [BBOT]	7128-64-5	431	C26H26N2O2S	No symbol
		2,6-Di-tert-butyl-1,4-benzoquinone	719-22-2	220	C14H20O2	
		2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol [BHT]	128-37-0	220	C15H24O	
		2,6-Di-tert-butylphenol	128-39-2	206	C14H22O	
		Pentaerythritol tetrakis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydrocinnamate (Irganox 1010)	6683-19-8	1178	C73H108O12	No symbol
		Octadecyl 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate (Irganox 1076)	2082-79-3	530	C35H62O3	No symbol
		3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzaldehyde [BHA]	1620-98-0	234	C15H22O2	No symbol
		7,9-Di-tert-butyl-1-oxaspiro(4,5)deca-6,9-diene-2,8-dione	82304-66-3	276	C17H24O3	No symbol
		Tert-butylbenzene	98-06-6	134	C10H14	
		Tris(2,4-di-tert-butylphenyl) phosphate	95906-11-9	663	C42H63O4P	No symbol
		Tris(2,4-di-tert-butylphenyl) phosphite [Irgafos 168]	31570-04-4	647	C42H63O3P	No symbol
		BHT-aldehyde	1620-98-0	243	C15H22O2	No symbol

## ▸ 용출시험

용매 종류 및 용출 조건 (온도와 표면적/부피 비율 등)을 서술한다.

## ▸ 분석(정량)

① 채택한 분석방법 별로 용출물 중의 구성성분들에 대한 물질 규명 (Identification) 결과를 서술한다.

② 각 구성성분에 대한 정량분석 결과(시료당 용출된 구성성분의 양( $\mu\text{g}/\text{test article}$ ) 등)를 서술한다.

## 예 시

### \*비흡수성 고분자 재질 의료기기의 용출물의 정량분석 결과

용출물	성분명	농도 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	총량 ( $\mu\text{g}$ )	용출량 ( $\mu\text{g}/\text{test article}$ )	RT (분)	CAS#	MW	분자식	분자구조
PE압력line	Oleamide	24.1	1205	241	20.828	3322-62-1	281	$\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}$	
	Stearamide	11.5	575	115	20.959	124-26-5	283	$\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{NO}$	

구성성분의 용출량( $\mu\text{g}/\text{test article}$ ) 값은 위험요소평가의 중요한 정보(input value)가 된다.

# 6

## 관련 문헌

### 6.1. 국외

- (1) ISO 10993-18 : 2020, Biological evaluation of medical devices - Part 18 : Chemical characterization of medical device materials within a risk management process
- (2) ISO 10993-1 : 2018, Biological Evaluation of Medical Devices - part 1 : Evaluation and testing within a risk management process
- (3) ISO 10993-17 : 2023, Biological Evaluation of Medical Devices - part 17 : Toxicological risk assessment of medical device constituents

### 6.2. 국내

- (1) 식품의약품안전처 고시 제2020-12호 (2020.02.25) : 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격

## 의료기기의 생물학적 안전성 평가를 위한 비흡수성 고분자 재질의 물리·화학적 특성 평가 가이드라인(민원인 안내서)

발 행 일 2024년 4월 8일

발 행 인 박윤주

편 집 위 원 장 이정림

편 집 위 원 이광문, 박미선, 유시형, 유흥일, 권윤희, 권유진, 이정연, 박상명, 장민, 제민정,  
한유나, 김희선, 박윤민, 박동환

도움 주신 분 박해대, 엄준호, 김세경

발 행 처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 정형재활기기과  
(TEL : 043-719-4017, FAX : 043-719-4000)

동 가이드라인은 2023년도 식품의약품안전처의 연구개발사업 (비흡수성 고분자 재질 의료기기의  
물리·화학적 평가시험법, 23202미래기182)의 결과를 활용하였습니다.

### 공익신고자 보호제도란?

- 공익신고자(친족 또는 동거인 포함)등이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신분보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

### [공직자 부조리 및 공직신고안내]

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고 > 공직자 부조리 신고” 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 신고 센터 > 부패·공익신고 상담” 코너

### ♣ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호지원과.  
전화 044-200-7773



“내가 지킨 청렴실천 모아지면 청렴사회”