

의료기기 생물학적 안전성 통합 가이드라인(민원인 안내서)

2016. 10.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원
의료기기심사부

제·개정 이력

의료기기 생물학적 안전성 통합 가이드라인(민원인 안내서)

[illegible]

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

의료기기 생물학적 안전성 통합 가이드라인(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	☐ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ☒ 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	☐ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☞지침서) ☒ 아니오
	☐ 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☒ 예(☞안내서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2017 년 6 월 1 일 담당자 이 희 성 확 인(부서장) 홍 충 만		

이 안내서는 의료기기 생물학적 안전성 통합 가이드라인(민원인 안내서)에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2016년 10월 12일 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: 043-719-4005

팩스번호: 043-719-4000

목 차

제1장 일반사항	3
1. 목적	3
2. 용어 정의	3
3. 국내 및 국제 시험규격의 활용	8
4. 의료기기 생물학적 안전성 시험에 대한 기본 원칙	9
4.1 시험항목의 선택	9
4.2 시험의 목적	14
4.3 시험에 사용되는 시험검체 의료기기 요건	20
제2장 의료기기 생물학적 안전에 관한 첨부자료	21
1. 의료기기 생물학적 안전에 관한 첨부자료의 요건	21
2. 의료기기 생물학적 안전에 관한 첨부자료의 주요 보완사항 및 작성 예시	24
2.1 첨부자료의 주요 보완사항	24
3. 의료기기 무균 입증 자료에 관한 요건 및 제출방법	38
3.1 의료기기 멸균	38
3.2 의료기기 무균 입증 방법	41
3.3 무균 입증 자료의 요건	44
3.4 무균 입증 자료 요약 및 제출자료 예시	51
4. 기존 의료기기 생물학적 안전에 관한 자료 인정 범위	91
4.1 적용 대상 의료기기	91
4.2 기존 시험성적서 대체를 위한 확인 방법	92

제3장	의료기기 생물학적 안전에 관한 자료제출 면제		102
1.	의료기기 생물학적 안전성시험 자료제출 면제 대상 원재료 및 의료기기		102
1.1	안전성이 확보된 원재료 및 의료기기		102
1.2	원재료 또는 완제품에 관한 규격을 만족하는 의료기기		104
2.	양극산화 표면처리된 티타늄 소재 의료기기		107
3.	시험이 불가능하거나 무의미하다고 인정되는 생물학적 안전성 시험		109
제4장	참고자료		111

제1장 일반사항

1. 목적

본 가이드라인은 의료기기 생물학적 안전성 시험에 관한 일반적인 원칙을 제시하여 민원인이 의료기기 생물학적 안전성 시험항목을 설정하는데 활용할 수 있도록 하였다.

또한, 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 고시에서 정한 ‘첨부자료’에 대한 사례를 제시하여 허가심사 투명성을 제고하고자 하였으며, 의료기기 생물학적 안전에 관한 자료 제출 면제 관한 세부 사항 등을 정함으로써 민원편의를 도모하고자 하였다.

2. 용어 정의

의료기기 생물학적 안전성 통합 가이드라인에서 사용되는 용어의 정의는 다음과 같다.

☐ 검증(validation)

- 특정 목적에 적합하게 시험방법의 신뢰성과 타당성을 확립하는 공식적인 과정

☐ 공정 매개변수(process parameter)

- 공정변수에 대해 규정된 값

☐ 공정변수(process variable)

- 시간, 온도, 압력, 농도, 습도, 파장 등 멸균공정 조건

☐ 공정시험기기(process challenge device, PCD)

- 멸균공정에 대해 일정 수준 이상의 저항성을 갖도록 설계되고 공정성능을 평가하는 데 사용되는 시험물품

☐ 과잉치사(overkill)

- 제품의 미생물과 동등이상의 저항성을 갖는 생물학적 표시기를 가지고 적어도 12 Spore Log Reduction(SLR)에 도달함을 증명하는 멸균 프로세스

☐ 멸균(sterilization)

- 물리적, 화학적 방법을 이용하여 포자를 포함하여 모든 종류의 미생물을 사멸시키는 과정

☐ 멸균공정(sterilization process)

- 규정된 멸균 요구사항을 달성하는 데 필요한 일련의 작업

☐ 멸균도 보증수준(sterility assurance level, SAL)

- 멸균 후의 제품에 대해 한 개 미생물의 생존 가능성

☐ 멸균제(sterilizing agent)

- 정의된 조건에서 멸균상태를 달성하기 위해 충분한 멸균작용을 하는 물리적 또는 화학적 물질

☐ 무균(sterile)

- 생존 가능한 미생물이 없는 상태

☐ 미생물(microorganism)

- 세균, 진균, 원충 및 바이러스 등 미세한 크기의 개체

☐ 바이오버든(bioburden)

- 제품 또는 멸균포장에 생존 가능한 미생물 개체 수

☐ 반 공정(half cycle)

- 일상적으로 사용되는 멸균공정(full cycle)보다 50%정도 줄어든 시간으로 멸균하는 공정

☐ 부분품(component)

- 그 자체가 의료기기는 아니지만 의료기기의 일부를 구성하는, 초기 원재료로부터 만들어진 물건

☐ 분해(degradation)

- 원재료의 분해

☐ 분해 산물(degradation product)

- 물질이 화학적으로 분해되거나 변질되어서 생성된 산물

☐ 생물학적 안전성 평가(Biological Safety Assessment, BSA)

- 원재료 특성분석, 생물학적 안전성 시험성적서, 관련 문헌 및 임상 보고 등을 통한 종합적인 생물학적 안전성 평가

☐ 생물학적 표시기(biological indicator, BI)

- 특정한 멸균 처리에 대하여 명확한 저항을 제공하는 성장 가능한 미생물을 포함하는 시험장치

□ 세척(cleaning)

- 표면으로부터 오염원이나 미생물을 제거하는데 사용하는 화학적 또는 물리적인 방법

□ 완제품(final product)

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

□ 용출물(extract)

- 시험검체나 대조군을 용출시켜 얻은 액체

□ 원재료(material)

- 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 모든 원재료를 포함할 수 있다.

《첨가(배합)되는 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

☐ 전처리(preconditioning)

- 멸균의료기기 적재물 전체를 미리 정한 상태(온도, 습도 등)로 만들기 위한 멸균공정 내의 제품 처리 과정

☐ 제품군(product family)

- 재료 및 구조 등이 유사하고 동등한 수준의 멸균공정으로 처리될 수 있는 제품 집단

☐ 통기(aeration)

- 멸균공정의 일부로 멸균제 또는 그 반응물을 멸균의료기기로부터 미리 정한 수준까지 제거하는 공정

☐ 포자 감소인자(Spore Log Reduction, SLR)

- 특정 멸균조건에 노출된 생물학적 표시기의 포자(spore)의 객체 수 감소를 표현하기 위해 상용로그 형태로 표현되는 인자

3. 국내 및 국제 시험규격의 활용

- 의료기기의 생물학적 안전성 시험은 원칙적으로 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」(식약처 고시)에 따라 수행되어야 하며, 국제 시험규격인 ISO 10993 시리즈를 활용할 수 있다.

- 의료기기 생물학적 안전성 시험은 의료기기의 인체접촉부위와 인체 접촉기간 등을 고려하여 선택되어야 하며, 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」에서 제시된 시험방법을 참고하여 제품의 안전성 확보에 가장 적절한 것으로 선정·평가되어야 한다.

- 우리처 기준규격 및 국제기준은 과학기술의 발전과 더불어 수시로 제·개정되므로, 의료기기의 생물학적 안전성 시험은 가장 최근의 국제 시험규격과 관련 법규가 적용된 시험방법에 따라 수행되어야 한다.

4. 의료기기 생물학적 안전성 시험에 대한 기본 원칙

4.1 시험항목의 선택

- 의료기기의 생물학적 안전성 입증에 위해 필요한 시험은 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」에 제시되어 있다.
- 시험항목은 인체접촉부위, 인체접촉기간 및 사용목적 등도 종합적으로 고려하여 선택하여야 한다.
- 어느 분류에도 해당되지 않는 경우에는 가장 유사하다고 생각되는 분류를 선택 한다.
- 접촉기간 분류가 복수로 해당되는 경우는 장기간 접촉하는 분류를 적용한다.
- 접촉부위 분류가 복수로 걸쳐 있는 경우는 각각에 적용되는 모든 시험항목을 평가한다.

《시험항목 선택 시 참고사항》

- ◆ 의료기기 생물학적 안전성 시험항목 설정 시 [표 1]에 제시된 항목과 다른 평가항목으로 대체 또는 생략하고자 할 경우 그 사유 및 타당성을 명확히 하고 이를 과학적으로 입증하여야 한다.
- ◆ 의료기기의 접촉기간, 접촉부위, 원재료의 특성 등에 따라 [표 2]를 참조하여, 만성독성, 발암성, 생식/발생독성, 생분해성, 독성동태, 면역독성 등에 대한 시험평가 여부를 결정한다.
- ◆ [표 1] 및 [표 2]에서 제시된 시험항목만으로 생물학적 안전성 평가가 불충분한 경우나 적용이 불가능한 경우, 해당 의료기기의 특성을 충분히 고려하여 시험평가항목의 추가 등을 검토한다.
(예): 독성시험 결과 등으로부터 면역독성이 의심되는 결과가 나타난 경우에는 면역독성시험 필요

□ 접촉부위에 따른 분류

○ 표면접촉 의료기기

- 피부: 피부(손상되지 않은 피부)에만 접촉하는 의료기기
- 점막: 점막과 접촉하는 의료기기
- 파열 또는 외상 표면: 파열되거나 손상된 표면과 접촉하는 의료기기

○ 체내·외 연결형 의료기기

- 혈액과 간접적으로 접촉: 혈관의 한 지점에서 접촉하여 혈관계의 도관역할을 하는 의료기기
- 조직, 뼈 및 상아질계와 접촉: 조직, 뼈 및 상아질계와 접촉하는 의료기기
- 순환 혈액과 접촉: 순환하는 혈액과 접촉하는 의료기기

○ 이식 의료기기

- 뼈: 주로 뼈와 접촉하는 의료기기
- 조직: 주로 조직 또는 조직액과 접촉하는 의료기기
- 혈액: 주로 혈액과 접촉하는 의료기기

□ 접촉기간에 따른 분류

- 제한적 접촉: 24시간 이내에 1회 또는 반복 노출하는 의료기기
- 연장 접촉: 24시간 이상 30일 이내에 1회 또는 반복 노출하는 의료기기
- 영구적 접촉: 30일을 초과하여 1회 노출 또는 반복 노출되는 의료기기

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

의료기기 분류			생물학적 영향							
신체 접촉의 특성		접촉 지속기간 A - 제한적 (24시간 이하) B - 연장 (24초과 30일까지) C - 영구적 (30일 초과)	세포 독성 시험	감작성 시험	자극 또는 피내 반응 시험	전신 독성 (급성) 시험	아만성 독성 (아급성 독성) 시험	유전 독성 시험	이식 시험	혈액 적합성 시험
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 평가시험자료[참조: 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격]

의료기기 분류			생물학적 영향					
신체 접촉의 특성		접촉 지속기간	만 성 독 성 시 험	발 암 성 시 험	생 식 독 성 시 험	생분해성 시 험	독 성 동 태 시 험	면 역 독 성 시 험
분류	접촉부위	A - 제한적 (24시간 이하) B - 연장 (24초과 30일까지) C - 영구적 (30일 초과)						
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								

4.2 시험의 목적

□ 세포독성(cytotoxicity)시험

- 세포배양 기술을 이용하여 의료기기 및 원재료 또는 이들 용출물에 의한 세포의 용해(세포의 사멸), 세포성장의 저해, 군집 형성, 기타 세포에 대한 영향을 측정하는 시험이다.

* 시험은 6일 정도 소요됨

□ 감작성(skin sensitivity)시험

- 시험동물모델을 이용하여 의료기기 및 원재료 또는 이들 용출물에 대한 접촉감작성의 잠재성을 추정하기 위한 시험이다.
- 미량의 잠재적 용해물 노출되거나 접촉됨으로써 알레르기 또는 감작 반응으로 귀결될 수 있기 때문에 감작성 시험은 중요하다.

* 기니피크 극대화시험은 35일 정도 소요됨

□ 자극성(irritation)시험(피내반응 포함)

- 피부, 눈 및 점막과 같은 적용 부위에 대한 의료기기, 원재료 또는 이들 용출물의 잠재적 자극성을 측정하기 위한 시험이다.
- 또한, 의료기기 용출물에 대한 인체 조직의 국소 반응을 평가하려면 피내반응 시험을 수행해야 한다.

* 피내반응, 안점막자극, 피부자극 시험은 12일, 구강점막자극 시험은 23일 정도 소요됨

□ 전신독성(급성)(systemic toxicity(acute))시험

- 시험동물에 의료기기 및 원재료 또는 이들의 용출물을 24시간 이내에 1회 또는 여러 번 노출시켰을 때 시험동물에 미치는 잠재적 위해(harm)를 측정하기 위한 시험이다.
- 해당 시험은 의료기기가 접촉될 때 독성 용해물 및 분해산물이 흡수될 가능성이 있을 때 적절하다.

- 전신독성(급성)시험은 아급성독성과 아만성독성 그리고 이식시험과 함께 수행할 수 있다.

* 시험은 14일 정도 소요됨

- 발열성시험은 의료기기 또는 원재료의 용출물 내에서 발열반응을 일으키는 매개물질을 감지하는 시험으로 발열성물질시험법과 엔도톡신시험법이 있다.

* 시험은 8일 정도 소요됨

《의료기기 발열성 시험 적용기준》

- ◆ 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」 중 발열성시험이 적용되는 의료기기는 다음과 같다.

- 1) 이식의료기기
- 2) 심혈관계·림프계·중추신경계에 직·간접적으로 접촉하는 의료기기
- 3) 전신독성(급성) 시험 대상 의료기기 중 새로운 화학물질, 발열반응을 유발했던 물질 및 동물유래성분을 함유한 물질을 사용하는 의료기기

* 인체접촉부위 및 기간에 따른 발열성 시험 적용여부는 [표 3]을 참고한다.

- ◆ 발열성시험은 발열성물질시험법 적용을 원칙으로 하되 엔도톡신시험법으로 대체할 수 있는 경우는 다음과 같다.

- 1) 원재료가 물질 매개성 발열성을 일으키지 않음이 확인된 경우

* 예: 그간의 과학·기술적 데이터를 근거로 논문 및 문헌을 통해 원재료의 비발열성이 입증된 경우

- 2) 원재료 특성에 따라 발열성물질시험법이 불가능한 경우

* 예: 원재료의 특성 상 용출물을 토끼에게 정맥주입 할 경우 혈관 폐색 발생

◆ 시험자료의 요건

- 1) 발열성물질시험법 및 엔도톡신시험법은 「대한민국약전」[별표5]일반 시험법 또는 이와 동등이상의 방법으로 시험한다.
- 2) 원재료가 물질 매개성 발열성을 일으키지 않음이 확인된 경우, 엔도톡신시험자료는 허가심사 신청한 품목(모델)이 아닌 동일 제조소 및 공정 내에서 제조된 다른 품목인 경우에도 인정 가능하다
* 해당 원재료를 사용하여 동일 제조소 및 공정 내에서 제조되었음을 입증하는 자료 필요
- 3) 엔도톡신시험자료는 「의료기기 제조 및 품질관리기준」 또는 이와 동등 이상의 규격에 다른 제조사의 품질관리시스템 하에서 실시한 시험성적서를 제출 할 수 있다.

표3. 접촉부위 및 기간에 따른 발열성 시험 적용 기준

의료기기 분류			발열성 시험 적용 여부
신체 접촉의 특성		접촉 지속기간 A-제한적 (24시간 이하) B-연장 (24시간 초과 30일까지) C-영구적 (30일 초과)	
분류	접촉부위		
표면접촉 의료기기	피부	A	
		B	
		C	
	점막	A	
		B	
		C	
	파열 또는 외상 표면	A	
		B	△ ¹⁾
		C	△ ¹⁾
체내외 연결 의료기기	간접적 혈액경로	A	○
		B	○
		C	○
	조직, 뼈 및 상아질	A	△ ²⁾
		B	△ ²⁾
		C	△ ²⁾
	순환 혈액	A	○
		B	○
		C	○
이식 의료기기	조직, 뼈	A	○
		B	○
		C	○
	혈액	A	○
		B	○
		C	○

△¹⁾ : 동물유래성분을 함유하거나 새로운 화학물질을 사용하는 의료기기
△²⁾ : 중추신경계에(central nervous system) 연결되는 의료기기

□ 아급성 및 아만성 독성(subacute and subchronic toxicity)시험

- 의약품 및 원재료 또는 이들의 용출물을 24시간 이상에서 시험 동물 수명의 10%(랫드의 경우에는 최대 13주) 이내로 1회 또는 여러 번 노출 시켰을 때 나타나는 영향을 측정하기 위해서 수행한다.
- 만성독성시험자료가 있는 물질이 아급성 및 아만성 독성을 평가 하기에 충분한 경우라면 본 시험이 면제될 수 있으며, 시험을 면제하는 이유에 대해 과학적인 입증 자료가 제출되어야 한다.
- 아급성 및 아만성 전신독성시험방법은 아급성과 아만성 전신 및 국소 영향 평가를 위한 이식시험방법을 포함하여 확대할 수 있다.

* 아급성시험은 40일, 아만성시험은 120일 정도 소요됨

□ 유전독성(genotoxicity)시험

- 체외 유전독성시험은 포유동물 혹은 비포유동물의 세포 배양 또는 다른 기법을 사용하여 의약품 및 원재료 또는 이들의 용출물에 의한 유전자 변이, 염색체 구조 및 수의 변화, DNA 또는 유전자 독성을 평가한다.
- 체외 시험 중 양성 반응이 나타날 경우, 체내 돌연변이 유발성 시험을 수행하거나 원재료가 돌연변이 유발성이라고 가정해야 한다.

* 복귀돌연변이 시험은 9일, 염색체 시험은 14일, 소핵시험은 24일 정도 소요됨

□ 이식(implantation)시험

- 원재료 또는 완제품의 검체를 이식 부위 또는 적용하고자 하는 적절한 조직(특정한 치과용 용도시험)에 외과적으로 이식하거나 배치하여 육안 및 현미경 관찰로 살아있는 조직의 국소병리학적 영향을 평가하기 위한 시험이다.

* 시험은 100일 정도 소요됨

- 이식시험방법은 급성, 아급성, 아만성, 그리고 만성 독성시험의 요구기준을 만족하는 국소 및 전신 영향 평가를 수행하기 위해서 확대될 수도 있다.

□ 혈액적합성(haemocompatibility)시험

- 적절한 시험동물모델 또는 시스템을 사용하여 혈액 또는 혈액 구성성분에 대한 혈액 접촉성 의료기기 및 원재료의 영향을 평가하기 위한 시험이다.
- 혈액적합성시험 중 하나인 용혈반응은 의료기기, 원재료 및/또는 이들의 체외 용출물에 의한 적혈구 용해 및 헤모글로빈 방출 정도를 결정한다.

* 시험은 5일 정도 소요됨

- 기타 특정 혈액적합성시험은 임상적 적용기간동안 의료기기 또는 원재료의 기하학적 구조, 접촉조건과 유체역학적 요소를 모의하고, 혈액, 원재료 및 의료기기의 상호작용을 결정하기 위함이다.

4.3 시험에 사용되는 시험검체 의료기기 요건

- 생물학적 안전성 시험에 필요한 시험용 의료기기(또는 검체)에는 완제품과 완제품의 일부(부분품) 및 원재료 등이 있다. 원칙적으로 완제품이 시험검체로 사용되어야 하나, 완제품을 시험검체로 사용할 수 없는 경우에는 선택된 검체가 완제품의 생물학적 안전성 시험으로 대체될 수 있는지를 충분히 고려하여야 한다.
- 의료기기는 복수의 원재료가 조합 또는 혼합되어 제조되는 경우가 많고, 사용된 원재료가 제조공정(멸균공정도 포함)중에 열에너지 등으로 인하여 물리·화학적으로 변화될 수 있다.
 - 제조공정에서 원재료가 변화될 경우 완제품 혹은 동일조건에서 제조된 모의시험검체를 이용하여 시험 수행할 수 있다. 단, 원재료가 제조공정 중 상호작용으로 물리·화학적 변화가 일어나지 않는다면 원재료 자체를 시험검체로 이용할 수 있으나 이 경우 완제품의 제조공정에 포함되지 않은 첨가제 등이 추가되지 않아야 하며, 공정상에서 처리온도 및 압력 등 각종 물리·화학적 요인 등으로 원재료가 변하지 않는다는 것을 과학적으로 입증하여야 한다.
- 기 허가된 제품으로서 원재료에 사용된 첨가 화학물질(일부 원재료)의 일부가 변경되었으나, 변경된 화학물질이 다른 원재료 성분과 화학적 결합 등 본질적 변화가 발생되지 않고,
 - 완제품을 시험검체로 이용하는 것 보다 해당 화학물질로 시험하는 것이 시험수행 및 평가 상 합리적인 경우에는 완제품에 대한 시험자료를 당해 화학물질에 대한 시험자료로 갈음할 수 있다.

제2장 의료기기 생물학적 안전에 관한 첨부자료

1. 의료기기 생물학적 안전에 관한 첨부자료의 요건

의료기기 기술문서 등의 심사를 위한 생물학적 안전에 관한 첨부자료 요건은 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」(식약처 고시) 제29조에 따라 아래와 같으며, 제출일을 기준으로 발급일로부터 3년이 경과된 시험자료는 해당 제품이 시험 이후에 변경이 없음을 확인하는 자료를 추가로 제출하여야 한다.

□ 일반사항

- 인체에 접촉·삽입되거나 인체에 주입하는 혈액·체액 또는 약물 등과 접촉하는 의료기기 또는 부분품의 경우 제출하여야 하며, 해당 제품과 모델명이 동일하여야 한다.
- 다만, 개발 시 명칭 등으로 자료상의 모델명과 해당 제품의 모델명이 동일하지 않은 경우에는 동일한 제품임을 입증하는 자료를 제출하여야 하며, 무균시험 및 EO가스 잔류량 시험의 경우에는 「의료기기 제조 및 품질관리기준」(식품의약품안전처 고시) 또는 이와 동등 이상의 규격에 따른 제조사의 품질관리시스템 하에서 실시한 시험성적서 또는 적합함을 입증하는 자료를 제출할 수 있다.

□ 해당자료

- 식약처장이 지정한 시험·검사기관에서 발급한 시험성적서
- 경제협력개발기구(OECD)로부터 비임상관리기준(GLP)을 준수하는 OECD 회원국 또는 이를 준수하는 것으로 OECD로부터 인정받은 비회원국의 비임상시험 실시기관에서 발급한 시험자료

- 위 사항에 해당하는 자료로서 해당 제품과 원재료가 동일하고 인체 접촉기간 · 인체접촉부위 등이 동등하거나 동등이상인 제품의 생물학적 안전에 관한 자료

□ 기준 및 시험방법

- 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」(식약처 고시) 또는 이와 동등이상의 국제규격(ISO 등)에 따른다.

《경제협력개발기구(OECD)로부터 비임상관리기준(GLP)을 준수하는 시험자료》

- 경제협력개발기구(OECD)로부터 비임상관리기준(GLP)을 준수하는 OECD 회원국의 비임상시험 실시기관에서 발급한 시험자료 인정

< OECD 회원국 현황 (34개국, '16년 현재) >

그리스	네덜란드	노르웨이	뉴질랜드	덴마크	독일
룩셈부르크	미국	멕시코	벨기에	스웨덴	스위스
스페인	슬로바키아	슬로베니아	아일랜드	아이슬란드	에스토니아
영국	오스트리아	이스라엘	이탈리아	일본	체코
칠레	캐나다	터키	포르투갈	폴란드	프랑스
핀란드	한국	헝가리	호주		

○ 대표적인 GLP 기관

- TOXiKON(미국)
- NAMSA(미국)
- Nelson Laboratories. Inc.(미국)
- BIOMATECH(미국)
- EUROFINS BIOLABs, (이탈리아)
- EVIC BIO (프랑스)
- Charles River Laboratories Preclinical Services Ltd(영국, 아일랜드)
- mdt Medical Device Testing GmbH(독일)
- Medical Device Services-Dr. ROSSBERGER(독일)
- Hatono Research Institute(일본)

○ 경제협력개발기구로부터 인정받은 비회원국의 비임상시험 실시 기관에서 발급한 시험자료 인정

- OECD 비회원국 상호 인정 국가(7개국): 싱가포르, 브라질, 인도, 대만, 남아프리카공화국, 아르헨티나, 말레이시아

* 의료기기분야 GLP 인증 여부, 적용범위, 시험항목 등 확인

** 아르헨티나: 산업용 화학물질, 살충제와 살균제에 대해서만 시험자료 상호 인정 적용

*** 대만: 임시적으로 시험자료 상호 인정 적용

예) 대만 GLP 인정기구(TAF)에서 발행한 GLP Certificate

Front Cover:

TAF
財團法人全國認證基金會
Taiwan Accreditation Foundation

Certificate No.: GLP002-100928

Compliance Registered GLP Facility

This is to certify that

Level Biotechnology Inc.

CRO - Preclinical Testing Center

No.80, Lane 169, Kangning St., Xizhi City, Taipei County 221, Taiwan (R.O.C.)

Complies with No.1:1997 OECD Principles on Good Laboratory Practice

Registered Facility Number : GLP 002
Initial Date of Registration : May 30th, 2008
Valid Date of Registration : Sep. 28th, 2010 to Sep. 27th, 2012
Scope of Compliance Registration and Types of Studies Inspected Described in the Appendix.

인증여부

Jay-San Chen
President, Taiwan Accreditation Foundation
Date: 2010. 2. 28.

Taiwan Accreditation Foundation (TAF) is the compliance monitoring authority on the "OECD Good Laboratory Practice (GLP) National Compliance Monitoring System" established under the request of the Bureau of Standards, Metrology, and Inspection, Ministry of Economic Affairs, Taiwan.
TAF, total 2 pages
The Appendix forms an integral part of this Certificate, which shall be invalid when use without the Appendix.

Back Cover:

TAF
財團法人全國認證基金會
Taiwan Accreditation Foundation

Certificate No.: GLP002-100928

Registered Facility No.: GLP 002

적용범위

Scope of Compliance Registration:

Pharmaceutical products, Medical products

시험항목

Type of Studies Inspected:

02 Toxicity studies
03 Mutagenicity studies
(Null Below)

P2, total 2 pages
The Appendix forms an integral part of this Certificate, which shall be invalid when use without the Appendix.

2. 의료기기 생물학적 안전에 관한 첨부자료의 주요 보완사항 및 작성 예시

의료기기 생물학적 안전에 관한 자료 제출과 관련하여 가장 빈번하게 발생하는 보완사항과 각 보완사항에 대한 제출자료의 사례를 제시하여 도움을 주고자 한다.

2.1 첨부자료의 주요 보완사항

- 의료기기 생물학적 안전에 관한 자료에 대해 보완이 요구되는 경우는 아래와 같다
 - 제출한 시험성적서의 제품과 신청한 제품이 다른 경우
 - 모델명과 신청한 제품의 모델명이 상이한 경우
 - 품목명과 신청한 제품의 품목명이 상이한 경우
 - 완제품에 대한 성적서가 아닌 원재료에 대한 경우
 - 제출한 시험성적서가 발급일로부터 3년이 경과한 경우
 - 제출한 시험성적서가 첨부자료 요건에 적합하지 않은 경우
 - 생물학적 안전성 시험항목이 적절하게 설정되지 않은 경우

2.1.1 제출한 시험성적서의 제품과 신청한 제품이 다른 경우

- 자료 발급 이후 제조사의 사정 등에 의해 모델명이 변경되어, 제출한 생물학적 안전에 관한 자료의 모델명과 신청한 제품의 모델명이 상이한 경우에는,
- 신청한 제품과 상이한 모델명 간의 상관관계를 입증할 수 있는 제조의뢰자의 공문을 제출한다.
 - 제조의뢰자의 공문은 신청한 제품과 제출한 성적서의 제품과의 상관관계에 대하여 제조원, 원재료, 제조방법이 동일함을 설명하는 책임자의 서명이 들어간 문서이어야 한다.

예

수 신 자 : 식품의약품안전청(의료기기안전국 의료기기심사부 000 과) (경 유) 제 목 : 의료기기 기술문서 심사(일괄검토)를 위한 자료 제출의 건			
1. 귀 기관의 일익 번창하심과 무궁한 발전을 기원합니다. 2. (주) 000 에서 의뢰한 의료기기 기술문서 심사(일괄검토) 내용 관련 사항입니다. 3. 기 허가받은 제품(제허 0-00 호 : 외 119건)과 금번 의뢰한 의료기기 기술문서 심사(일괄검토) (외 103건)의 원재료 및 제조방법이 동일함을 입증합니다. 이를 근거로 생물학적 안전에 관한 시험검사의 동일성 대체 인증 자료로 기 품목허가 시 제출하였던 000000000 에서 발행한 시험검사성적서(제 - - 호)를 사본으로 제출하며, 생물학적 안전에 관한 시험검사의 유효성을 당사에서 보증합니다. ※ 동일성 대체 시험검사 항목 : 이식, 세포독성, 급성전신독성, 감각성, 발열성, 피내반응, 유전독성			
주식회사 00000		대표이사 0 0 0 인	
담당 대리 협조자 시행 우 전화	(2012.06.28) 전송	과장 접수 /	대표이사 () http://www. / 공개

- 신청한 제품과 원재료가 동일하고 인체 접촉기간 및 접촉부위가 동등하거나 동등이상인 다른 품목의 자료를 제출한 생물학적 안전에 관한 자료의 품목명과 신청한 제품의 품목명이 상이한 경우에는,
- 제출한 시험성적서와 신청한 제품과의 제조원, 원재료, 제조방법 등이 동일함을 나타내는 제조의뢰자의 공문을 제출한다.
- 제조의뢰자의 공문은 신청한 제품과 제출한 성적서의 제품과의 상관관계에 대하여 제조원, 원재료, 제조방법이 동일함을 설명하는 책임자의 서명이 들어간 문서이어야 한다.

예

주식회사

문서번호 1

발송일자 2013. 05. 20

수 신 식품의약품안전평가원장

참 조 첨단의료기기과장

제 목 합성재료이식용뼈()에 대한 제조사 증명

선			지		
량			시		
점	일자		결		
수	시간		재		
	번호				
처	리	과	공		
답	달	자	람		

1. 귀 원의 무궁한 발전을 기원합니다.

2. 당사에서 접수한 합성재료이식용뼈()의 유전독성시험(CDM-)은 당해제품을 사용하여 시험한 자료를 아래와 같이 인정받고자 하오니 검토 바랍니다.

- 아 래 -

번호	자료명	문서번호
1	유전독성시험(미생물복귀돌연변이시험, 소핵시험)	CDM-12-

유전독성시험 사용 제품: 합성골이식재()

→ 합성골이식재()는 유전독성에 사용한 시험 포함하며, 는 자사의 제품명(가칭)임을 확인 합니다. 또한 본 허가에 해당하는 합성재료이식용뼈 ()는 합성골이식재()와 제조공정, 방법, 원자재, 열균방법 등이 동일한 제품으로 보고서를 동일하게 인정받고자 합니다.

대표이사

- 인체접촉기간 및 접촉부위의 동등 여부를 확인하기 어려운 경우 인체 접촉부위 및 접촉기간이 신청한 제품과 동등하거나 동등 이상임을 입증하는 자료로, 시험된 제품의 적용부위, 사용방법 등을 확인할 수 있는 ①제품사용설명서, ②품질문서 등을 제출한다.

- ☐ 완제품으로 생물학적 안전성 시험에 적용하기 어려워, 완제품에 대한 성적서가 아닌 원재료에 대한 생물학적 안전에 관한 자료를 제출한 경우에는,
- 제출한 시험성적서에서 시험된 원재료가 단순한 기계가공 등의 제조공정을 거쳐 물리적인 변화 이외에 화학적 변화 없이 완제품으로 제조되는지 여부를 확인할 수 있는 제조공정에 대한 요약이 포함된 제조의뢰자의 공문을 제출한다.

1. PURPOSE / OBJECTIVE

2. DESCRIPTION OF THE ORIGINAL TEST

A single extract of the test article was prepared using MEM supplemented with 5% serum and 2% antibiotics based on the ration of 120 cm² : 20 mL. This test extract was placed onto three separate monolayers of L-929 mouse fibroblast cells. Three separate monolayers were prepared for the reagent control, negative control and for the positive control. All monolayers were incubated at 37°C for 48 hours. The monolayer in the test article, reagent control, negative control and positive control wells was examined microscopically at 48 hours to determine any change in cell morphology. The biological reactivity (cytotoxic effect) was graded on a scale of 0 to 4 (none, slight, mild, moderate or severe). Please refer to attachment 1 for details.

The cobalt chromium stent body raw material for . . . and . . . J stents is the same material sourced from the same suppliers to the same specifications (except dimensions). The stents undergo the same manufacturing processes from raw material to finished product. Therefore the test article (silicon carbide coated CoCr stent material, fully processed) is representative of both stents in their finished state.

4. CONCLUSION

ANNEX

ENVIRONMENT

11.

III.

2.1.2 제출한 시험성적서가 발급일로부터 3년이 경과한 경우

- 시험 성적서 발급일로부터 현재까지 제품의 사용목적, 사용방법, 원재료, 제조방법, 성능 등 주요 기술적 특성에 변경이 없음을 확인하는 제조의뢰자의 공문을 제출한다.

예

INC.

(우)
TEL : 031-
FAX : 031-
담당 : (내선 5)

문 서 번 호 :

수 신 : 식품의약품안전청

발 신 : (주) 텍

참 조 : 의료기기심사부/ 기과

제 목 : 시험자료(3년 경과)의 변경사항 없음 확인 증명서

1. 귀청의 무궁한 발전을 기원합니다.

2. 귀청에 제조품목허가심사 의뢰한 제품(제품명:)의 시험자료와 관련입니다.

귀청에 제조품목허가심사를 위해 제출한 첨부자료 중 3년이 경과된 시험자료들(스텐트 생물학적시험 성적서, 전달시스템의 인장강도 시험 보고서, 전달시스템의 Hub와 Tube 결합강도 시험 보고서)은, 발급일 이후부터 현재까지 제품의 사용목적, 사용방법, 원재료 및 제조방법, 사용기한등 주요 기술적 특성에 변경이 없었음을 확인하여 드립니다.

- 끝 -

(주)

대표이사

텍

(직인생략)

2.1.3 제출한 시험성적서가 첨부자료 요건에 적합하지 않은 경우

- GLP 시험기관에서 발급하였으나 GLP 인증 시험항목으로 시험되지 않은 시험성적서를 제출한 하거나, GLP 인증기관이 아닌 시험기관에서 발급한 시험성적서를 제출한 경우에는,
 - GLP 인증기관에서 발급한 GLP 시험자료임을 확인할 수 있는 자료로 아래 사항이 포함된 자료를 제출한다.

- ▶ GLP 시험기관 인증서
- ▶ GLP 시험기관의 GLP 시험항목 확인
- ▶ GLP 시험성적서 상의 품질보증책임자의 서명 확인



► Leaders in Life Science and Technology

TOXIKON FINAL GLP REPORT:

L929 MEM ELUTION TEST – ISO

Test Article

Author

Final Report Date
September 1, 2006

COMPLIANCE
21 CFR, Part 58
Good Laboratory Practice for Non-Clinical Laboratory Studies

MANAGEMENT OF THE STUDY

Performing Laboratory
Toxikon Corporation
15 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730

Sponsor

TABLE OF CONTENTS

Title Page	
Table of Contents	
Study Summary	
Quality Assurance Statement	
Study Director Signature and Verification Dates	
1.0 Purpose	
2.0 References	
3.0 Compliance	
4.0 Identification of Test and Control Articles	
5.0 Identification of Test System	
6.0 Justification of Test System and Route of Administration	
7.0 Experimental Design and Dosage	
8.0 Evaluation Criteria	
9.0 Results	
10.0 Conclusion	
11.0 Records	
12.0 Confidentiality Agreement	

STUDY SUMMARY

No biological reactivity (Grade 0) was observed in the L929 mammalian cells at 48 hours, post exposure to the test article extract. The observed cellular response obtained from the positive control article extract (Grade 4) and negative control article extract (Grade 0) confirmed the suitability of the test system. Based on the criteria of the protocol, the test article,

, is considered non-cytotoxic and meets the requirements of the Elution Test, ISO 10993-5 guidelines.

QUALITY ASSURANCE STATEMENT

This study was conducted in compliance with U.S. Food and Drug Administration regulations set forth in 21 CFR, Part 58.

The sections of the regulations not performed by or under the direction of Toxikon Corporation, exempt from this Good Laboratory Practice Statement, included characterization and stability of the test article and its mixture with carriers, 21 CFR, Parts 58.105 and 58.113.

The Quality Assurance Unit conducted inspections on the following dates. The findings were reported to the Study Director and to Toxikon's Management.

INSPECTIONS	DATE OF INSPECTION	DATE REPORTED STUDY DIRECTOR	DATE REPORTED MANAGEMENT
DOSE ADMINISTRATION	08/25/06	08/25/06	08/25/06
RAW DATA	09/01/06	09/01/06	09/01/06
FINAL REPORT	09/01/06	09/01/06	09/01/06


Allison Lyons-Hook, B.A.
Quality Assurance


Date



STUDY DIRECTOR SIGNATURE AND VERIFICATION DATES

This study meets the technical requirements of the protocol. The study also meets with the requirements of the Good Laboratory Practice Regulations, 21 CFR, Part 58, with the exemptions as stated in the Quality Assurance Statement.

Protocol Number: AMD/VITRO/003-06/000

Study Director: Patricia S. Grutkoski, Ph.D.

Company: Toxikon Corporation

Signature:

P. S. Grutkoski

Date:

9/1/06

Study Supervisor:

Patricia S. Grutkoski, Ph.D.

VERIFICATION DATES:

Protocol Effective Date:	08/11/06
Test Article Receipt:	08/22/06
Project Log Date:	08/22/06
Extraction Dates:	08/24/06 – 08/25/06
Technical Initiation:	08/25/06
Technical Completion:	08/27/06

1.0 PURPOSE

The purpose of the study was to determine the biological reactivity of a mammalian cell culture (L929) in response to the test article. The study was designed for the evaluation of test article extracts (e.g., polymeric materials, high-density materials, etc.).

2.0 REFERENCES

The study was conducted based upon the following references:

- 2.1 ISO 10993-5, 1999, Biological Evaluation of Medical Devices – Part 5: Tests for *In Vitro* Cytotoxicity.
- 2.2 ISO 10993-12, 2002, Biological Evaluation of Medical Devices – Part 12: Sample Preparation and Reference Materials.
- 2.3 ISO/IEC 17025, 2005, General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories.

3.0 COMPLIANCE

The study conformed to the current FDA 21 CFR, Part 58 – Good Laboratory Practice for Non-Clinical Laboratory Studies.

4.0 IDENTIFICATION OF TEST AND CONTROL ARTICLES

The Sponsor supplied the following information on a test requisition form or other correspondence, wherever applicable (excluding confidential or trade secret information). The Sponsor was responsible for all test article characterization data as specified in the GLP regulations.

4.1 Test Article:

Test Article Name:

CAS/Code #: Not Supplied by Sponsor (N/S)

Lot/Batch #:

Physical State: N/S

Color: N/S

Expiration Date: N/S

Density: N/S

Stability: N/S

Solubility: N/S

pH: N/S

Storage Conditions: Room Temperature

Safety Precautions: Standard Toxikon Laboratory Safety Precautions

2.1.4 시험항목이 적절하게 설정되지 않은 경우

□ 의료기기 생물학적 안전성 시험항목 설정은 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」 제1장에서 규정하고 있는 인체 접촉 부위·접촉기간의 특성에 따른 평가항목 설정방법에 적합한 시험 자료를 제출한다.

□ 생물학적 안전에 관한 자료 제출 시 고려하여야 하는 일반사항은 다음과 같다.

○ 검액제조조건

- 생물학적 안전성 시험의 검체는 멸균완제품을 이용하여 시험하는 것이 원칙이다.
- 완제품을 사용하지 못하는 경우 완제품과 같은 방법으로 처리된 검체를 제작하여 사용한다.
- 생물학적 안전성 시험에는 극성 및 비극성 용출물을 모두 사용한다.

○ 기타 고려사항

- 의료기기의 노출형태가 다양한 경우에는 다양한 범주에 대한 시험을 모두 고려하여야 한다.

예) 기관용튜브의 경우 점막과 접촉하는 의료기기이지만, 튜브를 통해 공급된 가스가 환자 기도와 폐에 영향을 미칠 수 있으므로, 점막접촉 및 체내·외 연결형 의료기기로 분류

○ 제시한 평가항목 이외에도 의료기기의 인체 노출에 대한 특성과 지속기간, 새로운 원재료, 새로운 제조방법이 인체의 특정 장기에 미칠 수 있는 영향 등을 고려하여 생물학적 안전성 시험을 추가 수행하여야 한다.

예) 독성동태, 면역독성, 생식·발생독성, 신경독성 또는 표적장기 독성시험 등

□ 의료기기 생물학적 안전성 시험항목 미설정에 대한 타당한 근거 자료를 제출하여야 한다.

(인체 접촉부위 및 접촉시간의 특성에 따라 설정된 시험항목의 일부를 선정하지 않아 미제출한 경우)

○ 생물학적 안전성 시험이 이론적 및 기술적으로 불가능한 경우 또는 시험이 의미가 없는 경우에는 이를 입증하는 자료가 제출되어야 한다.

예1 급성독성시험을 미설정한 경우

☞ 아급성독성, 아만성독성, 이식시험을 수행하면서 해당 의료기기에 대한 임상적 부작용, 체중변화, 육안병리학적 결과, 사망 등 급성전신영향을 평가한 경우 그 결과가 포함된 아급성, 아만성, 이식시험 자료와 시험을 면제한 이유에 대해 과학적인 입증 자료가 제출되어야 한다.

예2 유전독성시험을 미설정한 경우

☞ 원재료의 조성을 검토한 결과 유전자와 상호 작용을 할 수 있는 물질이 완제품에 존재할 가능성이 없음을 입증할 수 있는 문헌, 논문, 독성정보 등의 자료가 제출되어야 한다.

예3 생식독성 및 발생독성을 미설정한 경우

☞ 흡수성이 있는 의료기기의 흡수, 대사, 분포 등 독성동태학적 연구에 대한 자료 등으로 생식독성 및 발생독성이 없다고 밝혀진 문헌, 논문, 독성정보 등의 자료가 제출되어야 한다.

예4 아급성독성 및 아만성독성을 미설정한 경우

☞ 아급성독성 및 아만성독성을 평가하기에 충분한 만성독성시험 자료가 있는 의료기기의 경우 아급성독성 및 아만성독성 시험을 미설정한 이유에 대해 과학적인 입증자료가 제출되어야 한다.

3. 의료기기 무균 입증 자료에 관한 요건 및 제출방법

의료기기 업체가 허가 신청하고자 하는 멸균의료기기의 무균을 입증하기 위해서는 무균시험 성적서 또는 무균 입증 자료 제출이 가능하며, 해당 내용은 멸균의료기기의 허가신청시 첨부자료로 제출할 수 있는 무균 입증 자료의 요건 및 제출방법을 안내함으로써 민원인이 허가서류를 준비하는데 편의를 제공하고자 한다.

3.1 의료기기 멸균

□ 멸균의료기기의 제조과정

- 멸균의료기기는 미생물에 오염되었을 경우 환자에 감염을 유발할 수 있어 사용되기 전에 반드시 무균 상태이어야 한다. 일반적으로 멸균의료기기는 [그림 1]의 제조과정에서 보는 것과 같이 원재료 입고에서부터 제품 포장전까지 세척(cleaning) 및 환경모니터링(environmental monitoring) 과정을 거쳐 미생물에 제품이 오염되지 않도록 관리하며, 최종적으로 멸균공정을 거치게 된다. 이러한 멸균공정은 ‘멸균도 보증수준’(sterility assurance level, SAL)에 따라 관리되는데, 멸균의료기기는 최소한 10^{-6} 의 SAL을 가져야 한다.

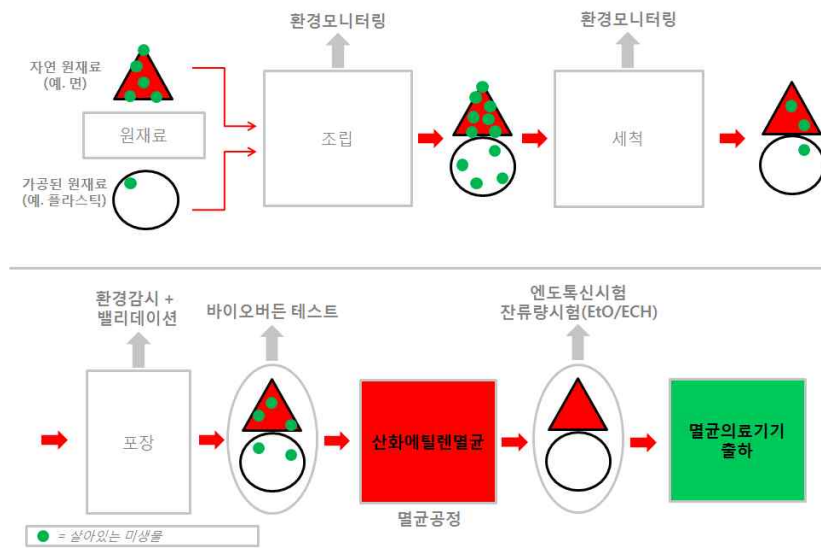


그림1. 멸균의료기기의 일반적인 제조과정

□ 의료기기 멸균 밸리데이션

- 일반적으로 [그림 2]와 같이 무균시설에서 제조되는 의약품은 제조 단위(lot)별로 대량생산되므로, 제조단위별 무균시험을 통해 제품의 무균을 보증하게 된다.
- 반면에, 일반적으로 다품종 소량생산 되는 멸균의료기기는 검체 확보 등의 어려움이 있어 의약품과 같이 제조단위(lot)별 무균시험 (sterility test)을 실시하기보다는 멸균 밸리데이션(validation)을 통해 제품의 무균을 확인한다.

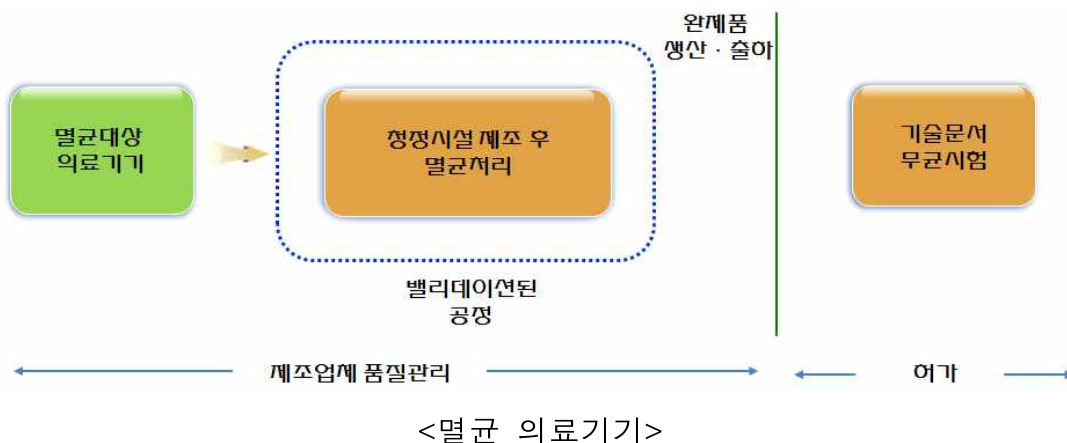
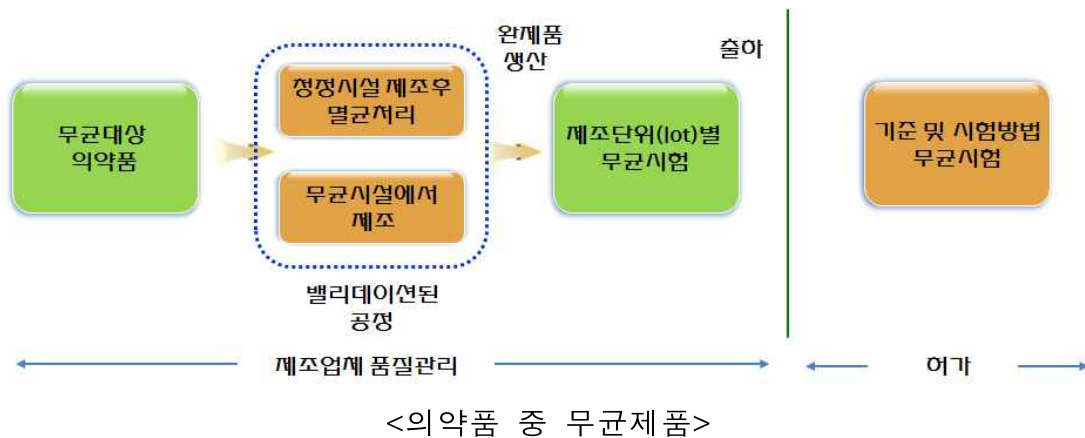


그림2. 의약품과 의료기기의 일반적인 멸균방식 비교

3.2 의료기기 무균 입증 방법

의료기기 업체는 허가 신청하고자 하는 멸균의료기기의 무균을 입증하기 위해 무균시험 성적서 또는 무균 입증 자료를 제출할 수 있다.

□ 무균시험 성적서 제출을 통한 입증

- 의료기기 무균시험은 멸균된 제품에 감염원으로 적용될 수 있는 미생물(microorganism)이 존재하지 않음을 확인하는 시험으로 「의료기기 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」에서는 대한민국 약전과 이와 동등이상의 시험방법에 따라 시험하도록 정하고 있다.
- 대한민국의 약전의 무균시험법에는 ‘멤브레인필터법’과 ‘직접법’을 제시하고 있다. ‘멤브레인필터법’은 여과가능한 제품에 적용하며 ‘직접법’은 검체의 전부 또는 일부를 직접 배지에 넣어서 배양한다. 또한, 배지의 적합성 시험은 무균시험 실시 전에 또는 병행하여 시험한다.
- 측정법의 적합성시험에서 기술하고 있는 제품의 항균활성 여부를 확인하기 위한 시험(발육저지 확인시험)은 의료기기 적용 시 해당 제품의 특성을 고려하여 선택적으로 적용해야 한다. 예를 들면 의료기기에 약물이 포함되어 있거나 항균기능이 있는 제품에는 발육저지 확인시험이 필요하나, 그 이외의 제품에 적용하는 것은 바람직하지 않다. 따라서 품목허가 시 이러한 점을 유의하여 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」의 제29조 첨부자료의 요건에 적합한 시험성적서를 제출해야 한다.

□ 무균 입증 자료 제출을 통한 입증

- 허가 신청제품이 무균임을 입증하는 또 하나의 방법은 무균 입증 자료를 제출하는 방법이다. 기술문서 검토시 업체가 제출한 무균 입증 자료를 검토하여 제품이 무균임을 확인하는 것으로 국제조화된 방식이다.
- 의료기기 업체는 모든 제조단위 멸균의료기기들의 무균을 보증하기 위해 멸균공정에 대하여 멸균 밸리데이션을 수행하게 된다. 이렇게 생산된 자료 중 멸균의료기기가 ‘무균’처리 되었음을 입증하기 위한 무균입증자료에는 최소한 멸균제에 관한 자료, 멸균 밸리데이션 방법에 관한 자료, 멸균도 보증수준(SAL)에 관한 자료, 엔도톡신 시험에 관한 자료가 포함되도록 권장한다.
 - 또한, 동일한 멸균공정에서 이미 멸균도 보증수준(SAL)이 검증된 같은 제품군 내의 다른 제품과 부분품, 제조공정 등에 차이가 없거나, 차이가 있더라도 멸균성능에 영향을 미치지 않음을 입증할 경우에는 타 제품의 무균 입증 자료로도 무균 입증이 가능하다.

《무균 입증 자료》

◆ 멸균제에 관한 자료

- 1) 멸균방법에 대한 설명(방사선 멸균의 경우에는 조사량)
- 2) 멸균제 잔류량 최대 허용기준 및 설정근거

◆ 멸균 밸리데이션 방법에 관한 자료

- 1) 멸균 밸리데이션 방법 설명(밸리데이션 실측치 제외)
- 2) 밸리데이션에 참조된 관련규격 충족여부

◆ 멸균도 보증수준(SAL)에 관한 자료

◆ 엔도톡신 시험에 관한 자료(혈액접촉·이식·중추신경계· non-pyrogenic 멸균의료기기에 해당)

- 1) 엔도톡신 시험 방법 설명
- 2) 시험기준 선정 및 해당 시험기준 충족여부

3.3 무균 입증 자료의 요건

- 멸균 밸리데이션에 의해 생산된 자료는 각 제조사별, 품목별로 자료의 구성, 관리 및 작성방식 등이 다를 수 있고 그 내용 또한 방대하다. 따라서 품목허가 시 무균 입증 자료를 제출할 때에는 제품의 무균을 입증하는데 필요한 자료를 잘 정리해 제출하는 것이 중요하다.
- 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」의 제30조제3항에서는 외국의 자료는 주요사항을 발췌한 한글 요약문 및 원문을 첨부하도록 규정하고 있다. 따라서 외국의 자료는 허가심사에서 요구되는 자료 제출시 민원인에게 자료 준비에 대한 편의를 제공하고 심사 효율성을 제고하기 위해, '3.4 무균 입증 자료 요약 및 제출 자료 예시'와 같은 형식의 한글 요약문 및 무균 입증자료 원문 제출을 권고한다.
- 무균 입증 자료는 해당 자료에 대해 책임있는 자의 서명 또는 직인, 발급기관에 대한 정보 등 자료의 신뢰성을 확인할 수 있는 내용을 포함하여 제출해야 한다.

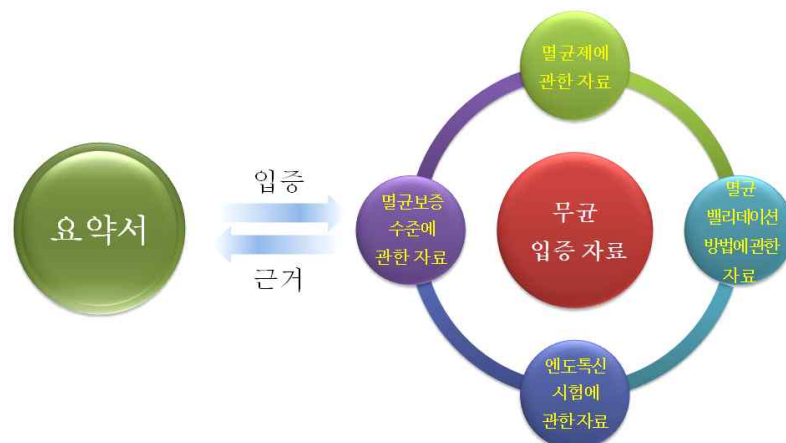


그림3. 무균 입증 자료 제출

3.3.1 멸균제에 관한 자료

□ 멸균방법에 대한 설명

- 의료기기를 멸균하기 위해 사용되는 멸균제 종류(방사선, 산화에틸렌, 습열 등)에 대한 정보를 확인할 수 있는 자료를 제출한다.
 - 참조할 수 있는 국제수준의 규격 등이 없는 멸균법이나 기타 필요한 경우, 멸균제 특성, 멸균 효과, 재질 특성변화 및 환경적 고려사항 등에 대한 자료가 추가적으로 요구될 수 있다.
 - 멸균공정에서 멸균의료기기의 안전성 및 유효성 등에 영향을 미칠 수 있는 공정매개변수에 대한 정보를 확인할 수 있는 자료를 제출한다.
 - 멸균방법 별로 주요 공정매개변수는 다음과 같으며 대상 멸균 의료기기 및 공정 특성 등에 따라 추가되거나 제외될 수 있다.
- * 멸균방법 별 공정매개변수 예
- 방사선 멸균: 방사선원, 조사량, 조사시간 등
 - 산화에틸렌(EO)멸균: 멸균제 노출시간, 농도, 온도, 습도, 압력 등
 - 습열멸균: 멸균제 노출시간, 온도, 압력 등

□ 멸균제 잔류량 최대 허용기준 및 설정근거

- 멸균제 잔류량 최대 허용기준 및 설정근거를 확인 할 수 있는 관련 규격과 해당 규격에서 제시하고 있는 기준 충족여부를 확인할 수 있도록 시험결과(실측치)를 포함한 자료를 제출한다.
 - 산화에틸렌 잔류량 허용기준 등에 대해서는 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」 제7장을 참조할 수 있으며, 해당 자료는 관련 규격에 따른 잔류량 최대 허용기준과 시험결과에 따른 적합여부에 대한 정보를 포함하고 있어야 한다.
 - 잔류량 최대 허용기준 등을 참조할 수 있는 국제수준의 규격 등이 없거나 기타 필요한 경우(예: 이산화염소가스멸균 등), 추가적인 근거자료가 요구될 수 있다.

3.3.2 멸균 밸리데이션 방법에 관한 자료

□ 멸균 밸리데이션 방법 설명

- 멸균 밸리데이션 시험 절차 및 방법에 대한 근거(규격)와 해당 내용을 확인할 수 있는 자료를 제출한다.
- 일반적인 멸균 밸리데이션 절차는 다음과 같다.(ISO 11135 참조)

생물학적 표시기 및 생균수 법	과잉치사(overkill)법
• 제품 내 멸균하기 가장 어려운 위치에 생물학적 표시기(또는 기준 미생물)를 위치 함 • 생물학적 표시기(또는 기준 미생물)가 모두 불활성화 되지 않도록 멸균한 후 생물학적 표시기의 불활성화율을 계산함 • 제품의 오염 미생물과 생물학적 표시기(또는 기준 미생물)의 불활성화율을 토대로 멸균요건을 달성하는데 필요한 멸균조건을 결정함	• 제품 내 멸균하기 가장 어려운 위치에 생물학적 표시기(또는 기준 미생물)를 위치 함 • 일상적인 멸균 공정에서의 조건보다 낮은 노출조건으로 멸균을 실시하고, 제품내의 10^{-6} 미생물을 불활성화하는 멸균 노출조건을 파악함 • 이것을 2회 이상 더 반복하여, 이 때 10^{-6} 미생물의 불활성화가 확인된다면 멸균조건을 확대하여 멸균조건을 결정

- 멸균 밸리데이션 방법을 참조할 수 있는 국제수준의 규격 등이 없거나 기타 필요한 경우, 실측치 자료를 포함해 추가적인 근거 자료가 요구될 수 있다.
- 멸균 밸리데이션 동안 사용된 대표제품과 생물학적 표시기(BI)를 멸균되기 가장 어려운 상황을 가정하여 선정하였음을 확인할 수 있는 자료를 제출한다.
- 대상 제품에 대해 일상적인 멸균공정에서 사용되는 적재 조합에서 요구되는 멸균도 보증수준(SAL)을 달성함을 확인하기 위해 제품군을 대표하는 제품이나 공정시험기기(PCD)를 사용하는 것이 일반적이다.

- 생물학적 표시기(BI)가 대상제품에서 예상되는 바이오버든의 수보다 많고(SAL 10^{-6} 를 입증할 수 있는 수준) 멸균제에 대한 저항성이 더 크다는 것을 입증할 수 있어야 한다.
- 멸균 밸리데이션 동안 사용된 대표제품과 생물학적 표시기(BI)가 멸균되기 가장 어려운 장소에 위치되었음을 확인할 수 있는 자료를 제출한다.
 - 제품 적재패턴의 변화는 멸균공정의 치사율을 감소시킬 수 있으므로, 허용 가능한 제품 적재패턴을 사전에 정의하는 것은 중요하다.
 - 대상 멸균의료기기에 대해 정의된 멸균기 내 적재패턴에서 대표제품과 생물학적 표시기(BI)는 멸균되기 가장 어려운 장소에 위치해야 한다.
- 밸리데이션에 참조된 관련규격 충족여부
 - ‘멸균 밸리데이션 방법 설명’에 참조된 관련규격 리스트와 해당규격에 제시된 기준 충족여부를 확인할 수 있는 자료를 제출한다.
 - 멸균방법 별로 적용 가능한 규격은 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 [별표 2]를 참조할 수 있다.

3.3.3 멸균도 보증수준(SAL)에 관한 자료

- '3.3.2'항에 제시한 멸균 밸리데이션 방법에 따른 시험결과를 근거로 해당 멸균의료기기에 요구되는 멸균도 보증수준(SAL) 충족여부를 확인할 수 있는 자료를 제출한다.
- 멸균 밸리데이션에서 사용된 생물학적 표시기(BI)의 무균여부를 확인할 수 있는 자료를 제출한다.
- 과잉치사법에 따른 멸균 밸리데이션의 경우, 평가된 모든 공정(반 공정(half cycle)과 전체공정)을 거친 생물학적 표시기(BI)의 무균 여부에 대한 정보를 포함하고 있어야 한다.

3.3.4 엔도톡신 시험에 관한 자료 (혈액접촉·이식·중추신경계·non-pyrogenic 멸균의료기기에 해당)

□ 엔도톡신 시험 방법 설명

- 「대한민국약전」 [별표 5] 일반시험법 또는 이와 동등이상의 시험 방법에 의해 시험을 수행하였음을 확인할 수 있는 자료를 제출한다.

□ 시험기준 선정 및 해당 시험기준 충족여부

- 엔도톡신 시험기준 및 설정근거를 확인할 수 있는 관련 규격과 해당 기준 충족여부를 확인할 수 있는 자료를 제출한다.
 - 동일 제조소 및 공정 내에서 제도된 다른 품목에 대한 자료 제출도 가능하다.
 - 참조할 수 있는 국제수준의 규격 등이 없거나 기타 필요한 경우, 추가적인 근거자료가 요구될 수 있다.
- * 단, 국제수준의 규격 등을 근거로 엔도톡신 시험을 적용하지 않아도 됨을 입증하는 경우, 해당 자료의 제출이 면제 될 수 있다.

3.4 무균 입증 자료 요약 및 제출자료 예시

□ 무균 입증 자료에 관한 요약

예1 멸균제에 관한 자료

요건	내용 요약	첨부자료 (페이지)
가. 멸균제에 관한 자료	1) 멸균방법에 대한 설명 ① 멸균제 종류: 산화에틸렌 (100% Ethylene Oxide(EO)) ② 공정 매개변수 (전처리) - 온도: ○ ~ ○°F - 상대습도: ○ ~ ○% - 시간: ○ ~ ○분 (멸균제 노출) - 온도: ○ ~ ○°F - 시간: ○ ~ ○분 - 압력: ○ ~ ○inHgA (통기) - 온도: ○ ~ ○°F - 시간: ○ ~ ○분	① Certificate of Sterility(p.1) ② Certificate of Sterility(p.1), Report-9항.(p.7)
	2) 멸균제 잔류량 최대 허용기준 및 설정근거 ① 잔류량 최대 허용기준 및 설정근거: ISO 10993-7(2008) ② 잔류량시험 적합여부: 적합	① Report-1항.(p.2), 9항.(p.8) ② Report-9항. (p.8), Report-Index G(p.17)

예2 멸균 밸리데이션 방법에 관한 자료

요건	내용 요약	첨부자료 (페이지)
나. 멸균 밸리데이션 방법에 관한 자료	1) 멸균 밸리데이션 방법 설명 ① 시험 절차 및 방법 - ANSI/AAMI/ISO ISO 11135-1(2007)에 따름 - [과잉치사법] PCD/BI를 선정하여 멸균하기 가장 어려운 장소에 위치 → (생물학적 PQ) half cycle거친 BI가 무균임을 입증하여 Full cycle에서 SAL(12SLR)을 달성함을 확인 (4번의 half cycle과 1번의 full cycle) → (물리학적 PQ) 공정 매개변수의 재현성 확인 ② 대표제품 및 BI 선정근거 - 대표제품: 부분 공정에서 PCD와 대상제품을 멸균하여 PCD의 미생물이 더 많이 생존함을 보여줌으로써 PCD가 멸균되기 더 어려운 조건임을 입증 - BI: BI에 (SAL을 검증할 수 있는 미생물이 포함(3.5×10^6 CFU/BI)되어 있음을 확인했으며, 부분공정 결과를 비교하여 BI가 대상 멸균의료기기보다 멸균제에 대한 저항성이 높음을 확인 ③ 대표제품 및 BI 제시방법 - 적재패턴: 최대적재패턴과 최소적재패턴 정의 → 2번의 half cycle에서 각각의 적재패턴에 대해 상대습도분포 조사 → 최대적재패턴이 멸균되기 가장 어려운 적재패턴 결정됨 - 대표제품 및 BI 위치: half cycle와 full cycle에서 PCD 및 BI를 첨부자료의 그림과 같이 (균일하게) 위치시킴	① Report-Index A (p.12~p.16) ② Report-Index J (p.22~p.28) ③ Report-Index I (p.23~p.24), (p.26~p.27)

요건	내용 요약	첨부자료 (페이지)
나. 멸균 밸리데이션 방법에 관한 자료	2) 밸리데이션에 참조된 관련규격 충족여부 ① 관련규격 또는 내부분서 리스트 - ANSI/AAMI/ISO 11135-1 ISO 11135-1(2007): 과잉치사법을 통한 멸균 밸리데이션 - ISO 10993-7(2008): 멸균제 잔류량 최대 허용기준 및 적합여부 - Index A: 멸균 밸리데이션 세부 시험절차/방법 - Index I: 대표제품 및 BI 제시방법 - Index J: 대표제품 및 BI ② 참조된 관련규격/내부분서에 따른 기준 충족여부 - ISO 11135-1(2007)과 ISO 10993-7(2008)에 부합하며, 해당제품이 산화에틸렌 공정에서 멸균되는 것이 검증됨	① Report-2~4항. (p.2~p.3) ② Report-12항.(p.9)

예3 멸균도 보증수준(SAL)에 관한 자료

다. 멸균도 보증수준 (SAL)에 관한 자료	1) 요구되는 멸균도 보증수준(SAL)과 충족여부 ① SAL 충족여부 선언 - 해당제품은 산화에틸렌으로 제시된 공정변수에서 멸균했을 때 SAL10^{-6}보증을 멸균 밸리데이션을 통해 입증함 ② 멸균공정을 거친 BI 무균여부 (과잉치사법) - (1차-half cycle)적합(16개의 BI에서 미생물증식이 없음) - (2차-half cycle)적합(16개의 BI에서 미생물증식이 없음) - (3차-half cycle)적합(16개의 BI에서 미생물증식이 없음) - (4차-half cycle)적합(16개의 BI에서 미생물증식이 없음) - (5차-fullf cycle)적합(8개의 BI에서 미생물증식이 없음)	① Certificate of Sterility(p.1) ② Report-9항. (p.5~p.7)
---	---	--

예4 엔도톡신 시험에 관한 자료

요건	내용 요약	첨부자료 (페이지)
라. 엔도톡신 시험에 관한 자료	1) 엔도톡신 시험 방법 설명 ① 시험 절차 및 방법 - 시험절차: USP LAL-gel-clot method - 시험방법: 해당제품을 상온에서 한 시간 동안 용출한 후 시험절차에 따라 시험함	① Endotoxin Analysis Certificate (p.35)
	2) 시험기준 선정 및 해당 시험기준 충족여부 ① 시험결과(<5EU/device)가 기준치(20EU/device)보다 낮으므로 적합함을 입증	① Endotoxin Analysis Certificate (p.35)

□ 무균 입증에 관한 첨부자료 예시

Certificate of Sterility

Product Name: ○ ○ ○
 Manufacturer Facility: ○ ○ ○ 주소-○ ○ ○
 Legal Manufacturer ○ ○ ○
 REF # REF ○ ○ ○
 Lot # ○ ○ ○, ○ ○ ○, ○ ○ ○, ○ ○ ○

가-1)-① 멸균제 종류

Sterility condition/Sterilization method	Sterile/Ethylene Oxide
Sterilization Site	○ ○ ○
Sterilization Cycle	○ ○ ○
Concentration of gas	100% EO
Temperature	○-○°F
Humidity	○-○%
Pressure difference at EO injection	○-○inHgA
Exposure time: Sterilization dwell:	○-○분
Aeration:	온도 = ○-○°F; 시간 = ○-○시간

가-1)-② 공정매개변수

traditional cycles	Not applicable
Period of leave for de-gas for traditional cycles:	Not applicable
Packaging materials for device out to shelf carton	The ○ ○ ○ is packed in a hoop which is attached to a mounting card and then sealed in a Tyvek pouch. The pouch is then placed in a shelf carton with an IFU.

다-1)-① SAL 충족여부 선언

The sterilization cycle, Sterigenics Cycle 320, is validated to provide a sterility assurance level of 10^{-6} for the product listed above and the process is revalidated in accordance with ○ ○ ○

Final Disposition: APPROVED

Signature:

○ ○ ○

○ ○ ○
 ○ ○ ○

Date:

○.○.○

	Document number ○○○	Rev A	○○○
DESIGN HISTORY DOCUMENT	Title REPORT, EO STERILIZATION VALIDATION, CYCLE ○, CHAMBER ○		

REVISION HISTORY

Rev	DCN	Change Description	Release Date
A		Initial release.	

1. OBJECTIVE

To validate the ethylene oxide sterilization process cycle○ for ○○○ Single Lumen Catheters, Balloon Catheters and Wire Devices using 100% ethylene oxide in chamber○ at ○○
○○○

나-2)-① 관련규격/내부문서 리스트 n and 32 box maximum loading configurations.

2. 가-2)-① 잔류량 최대 허용기준 및 설정근거

ISO 10993-7 (2008): Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals.

ANSI/AAMI/ISO 11135-1 (2007): Sterilization of healthcare products – Ethylene oxide – Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.

3. REFERENCE DOCUMENTS

Document No.	Rev	Document Description
○○○	A	Report, EO Sterilization Process Revalidation & Maximum Load Upsizing, ○○○ Cycle○
○○○	A	Report, EO Sterilization Process Revalidation, ○○○ Cycle○
○○○	A	Report, EO Sterilization Process Revalidation & Maximum Load Upsizing (30 Box), ○○○ Cycle○
○○○	A	Cycle Specification Agreement, EO Sterilization, ○○○/Chamber ○/Cycle○
○○○	T	EO Sterilization Controls

4. ATTACHMENTS

Attachment 1: ○○○ EO Sterilization Process Validation Final Report #○○ with the following indexes:

Index A	Validation Summary Report
Index B	Pre-sterilization Testing – PCD Preparation/BI Population Verification
Index C	Half Cycle #1 – BI Sterility/Temperature and Relative Humidity (RH) Distribution, 32 box maximum loading.
Index D	Half Cycle #2 – BI Sterility/Temperature and Relative Humidity (RH) Distribution, 1 box minimum loading.
Index E	Half Cycle #3 – BI Sterility/Temperature and Relative Humidity (RH) Distribution, 32 box maximum loading.
Index F	Half Cycle #4 – BI Sterility/Temperature and Relative Humidity (RH) Distribution, 32 box maximum loading.
Index G	Full Cycle – BI Sterility/Temperature and Relative Humidity (RH) Distribution/32 box maximum loading/Sterilant Gas Residue Analysis.
Index H	Test Procedures
Index I	Protocol
Index J	Referenced Testing – Comparative Resistance and Bioburden Resistance Studies

Attachment 2: Sterilization dunnage product assembly instructions and record for 1 box min and 32 box max load/ Product weight/density calculation data sheet.

2/35

	Document number ○○○	Rev A	
DESIGN HISTORY DOCUMENT	Title REPORT, EO STERILIZATION VALIDATION, CYCLE ○, CHAMBER ○		

Attachment 2: Sterilization dunnage product assembly instructions and record for 1 box min and 32 box max load/ Product weight/density calculation data sheet.

Attachment 3: ○○○ - Customer Order Forms dated ○○ and ○○ (four half-cycle and one full-cycle). Purchase order # ○○○.

Attachment 4: ○○○ - Sample Submission Forms dated ○○ and ○○○.

5. TEST ARTICLES

Dunnage test articles for this validation were chosen based on product density. Highest density represents the worst case condition. Packaged products from each of the three families (○○○) were weighed and their densities calculated, see Attachment 2. The ○○○ family was found to have the highest density. A total of 2,304 devices, consisting of X5, X6, L4, L5 & L6 ○○○, were packed into thirty-two shipper boxes for use as maximum load configuration in this validation, see Attachment 2 for assembly instructions and build record. A total of 72 devices were packed into one shipper box for use as a minimum load configuration.

The following product test articles were used for Sterilant Gas Residue Analysis testing.

Product Family	Description	REF	Lot Number	Quantity
Single-Lumen Catheters	○○○	○○○	○○○	9
Balloon Catheters	○○○○○○○○○○	○○○	○○○	9
Wire Products	○○○	○○○	○○○	9

The following Process Challenge Devices (PCD) with enclosed biological indicators (BI) were used in this study:

Cycle	○○○ Part Number	○○○ Part Number	Quantity	BI Lot Number
Half Cycle	○○○	○○○	60	○○
Full Cycle	○○○	○○○	17	○○

6. PROTOCOL DEVIATIONS

The temperature spec limit for the Aeration phase is between ○-○°F. While running half-cycle # 2 and #4, the temperature dropped to ○°F (cycle #2) and ○°F (cycle #4) for about 4 minutes. Per ○○○, temperature spike (up and down) is common because products (from different customers) are frequently added to or removed from the room. It is a common practice to add extra aeration time to make up for the time the room went below the lower spec limit. For these two cycles, about 10 minutes extra was added to the aeration time as a result. This out of spec condition does not impact the acceptance criteria because approximately 10 minutes was added to compensate for the 4 minutes the temperature fell below ○°F.

7. TEST LABORATORY

○○○○○○○○○○
 ○○○○○○○○○
 ○○○○○○○○○
 ○○○○○○○○○
 ○○○○○○○○○
 ○○○○○○○○○
 ○○○○○○○○○

	Document number ○○○	Rev A	
DESIGN HISTORY DOCUMENT	Title REPORT, EO STERILIZATION VALIDATION, CYCLE ○, CHAMBER ○		

8. STUDY DATES

Four half-cycles were performed from ○○.○○.○○ through ○○.○○.○○
 One full-cycle was performed on ○○.○○.○○
 All laboratory reports were completed on ○○.○○.○○

Document number		○○○	Rev	A
Title				
REPORT, EO STERILIZATION VALIDATION, CYCLE ○, CHAMBER ○				

9. RESULTS SUMMARY

Attachment	Description	Acceptance Criteria	Results																							
I Index B	Final Report, Process Challenge Device Preparation ○○○○	Population verifications of organism must be performed. BIs must be within expiration date and have a certificate from the manufacturer.	Pass. Population verification was performed on July 12, 2011. BI expiration date was ○○○○. Manufacturer's certificate was received from ○○○○																							
I Index B	Report, Biological Indicator Population Verification ○○○○ Manufacturer's Certification for ○○○○	BI populations must be greater than 1.0×10^6 CFU/strip. They should also not exceed ○ log or fall under ○ log of the labeled population.	Pass. Average population at 48h: ○○○ : 4.5×10^6 CFU/strip. ○○○ : 4.0×10^6 CFU/strip. Manufacturer's labeled population: 3.3×10^6 CFU/strip. Difference in log value: ○○○ : 0.13 ○○○ : 0.08																							
다-1)-② 열균공정을 거친 BI 무균여부																										
I Index C	Final Report, Biological Indicator Sterility Test - Half Cycle #1 (7 Day Incubation)	Per ISO 11135-1, no growth of the indicator organism in a half or full cycle.	Pass - no growth for 16 BIs																							
I Index C	Temperature/Humidity Distribution Study - Half Cycle #1	Cycle parameters must meet ○○○ requirements. Results: Pass.	<table><tr><th>HALF-CYCLE #1</th><th>Acceptance Criteria</th><th>Actual Results</th></tr><tr><td rowspan="3">Preconditioning</td><td>Temp: 100 - 120°F</td><td>○-○°F</td></tr><tr><td>RH: ○-○%</td><td>○-○%</td></tr><tr><td>t: ○mins-○mins</td><td>○mins</td></tr><tr><td rowspan="2">Exposure (Dwell time)</td><td>Temp: ○-○°F</td><td>○-○°F</td></tr><tr><td>t: ○mins-○mins</td><td>○mins</td></tr><tr><td rowspan="2">Aeration</td><td>Pressure: ○-○inHgA</td><td>○-○inHgA</td></tr><tr><td>Temp: ○-○°F</td><td>○-○°F</td></tr><tr><td></td><td>t: ○mins-○mins</td><td>○mins</td></tr></table>	HALF-CYCLE #1	Acceptance Criteria	Actual Results	Preconditioning	Temp: 100 - 120°F	○-○°F	RH: ○-○%	○-○%	t: ○mins-○mins	○mins	Exposure (Dwell time)	Temp: ○-○°F	○-○°F	t: ○mins-○mins	○mins	Aeration	Pressure: ○-○inHgA	○-○inHgA	Temp: ○-○°F	○-○°F		t: ○mins-○mins	○mins
HALF-CYCLE #1	Acceptance Criteria	Actual Results																								
Preconditioning	Temp: 100 - 120°F	○-○°F																								
	RH: ○-○%	○-○%																								
	t: ○mins-○mins	○mins																								
Exposure (Dwell time)	Temp: ○-○°F	○-○°F																								
	t: ○mins-○mins	○mins																								
Aeration	Pressure: ○-○inHgA	○-○inHgA																								
	Temp: ○-○°F	○-○°F																								
	t: ○mins-○mins	○mins																								

Document number		○○○	Rev	A
Title		REPORT, EO STERILIZATION VALIDATION, CYCLE ○, CHAMBER ○		

Attachment	Description	Acceptance Criteria	Results																						
<i>I</i> Index D	Final Report, Biological Indicator Sterility Test – Half Cycle #2 (7 Day Incubation)	Per ISO 11135-1, no growth of the indicator organism in a half or full cycle.	Results: Pass – no growth for 16 BIs																						
<i>I</i> Index D	Temperature/Humidity Distribution Study – Half Cycle #2	Cycle parameters must meet Cycle ○ requirements. Results: Pass with deviation.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>HALF-CYCLE #2</th> <th>Acceptance Criteria</th> <th>Actual Results</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Preconditioning</td> <td>Temp: ○-○°F</td> <td>○-○°F</td> </tr> <tr> <td>RH: ○-○%</td> <td>○-○%</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Exposure (Dwell time)</td> <td>t: ○mins-○mins</td> <td>○mins</td> </tr> <tr> <td>Temp: ○-○°F</td> <td>○-○°F</td> </tr> <tr> <td>t: ○mins-○mins</td> <td>○mins</td> </tr> <tr> <td>Pressure: ○-○inHgA</td> <td>○-○inHgA</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Aeration</td> <td>Temp: ○-○°F</td> <td>○-○°F below 100°F for about 4 minutes). See Deviation section.</td> </tr> <tr> <td>t: ○mins-○mins</td> <td>○mins</td> </tr> </tbody> </table>	HALF-CYCLE #2	Acceptance Criteria	Actual Results	Preconditioning	Temp: ○-○°F	○-○°F	RH: ○-○%	○-○%	Exposure (Dwell time)	t: ○mins-○mins	○mins	Temp: ○-○°F	○-○°F	t: ○mins-○mins	○mins	Pressure: ○-○inHgA	○-○inHgA	Aeration	Temp: ○-○°F	○-○°F below 100°F for about 4 minutes). See Deviation section.	t: ○mins-○mins	○mins
HALF-CYCLE #2	Acceptance Criteria	Actual Results																							
Preconditioning	Temp: ○-○°F	○-○°F																							
	RH: ○-○%	○-○%																							
Exposure (Dwell time)	t: ○mins-○mins	○mins																							
	Temp: ○-○°F	○-○°F																							
	t: ○mins-○mins	○mins																							
	Pressure: ○-○inHgA	○-○inHgA																							
Aeration	Temp: ○-○°F	○-○°F below 100°F for about 4 minutes). See Deviation section.																							
	t: ○mins-○mins	○mins																							
<i>I</i> Index E	Final Report, Biological Indicator Sterility Test – Half Cycle #3 (7 Day Incubation)	Per ISO 11135-1, no growth of the indicator organism in a half or full cycle.	Results: Pass – no growth for 16 BIs																						
<i>I</i> Index E	Temperature/Humidity Distribution Study – Half Cycle #3	Cycle parameters must meet Cycle ○ requirements. Results: Pass.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>HALF-CYCLE #3</th> <th>Acceptance Criteria</th> <th>Actual Results</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Preconditioning</td> <td>Temp: ○-○°F</td> <td>○-○°F</td> </tr> <tr> <td>RH: ○-○%</td> <td>○-○%</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Exposure (Dwell time)</td> <td>t: ○mins-○mins</td> <td>○mins</td> </tr> <tr> <td>Temp: ○-○°F</td> <td>○-○°F</td> </tr> <tr> <td>t: ○mins-○mins</td> <td>○mins</td> </tr> <tr> <td>Pressure: ○-○inHgA</td> <td>○-○inHgA</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Aeration</td> <td>Temp: ○-○°F</td> <td>○-○°F</td> </tr> <tr> <td>t: ○mins-○mins</td> <td>○mins</td> </tr> </tbody> </table>	HALF-CYCLE #3	Acceptance Criteria	Actual Results	Preconditioning	Temp: ○-○°F	○-○°F	RH: ○-○%	○-○%	Exposure (Dwell time)	t: ○mins-○mins	○mins	Temp: ○-○°F	○-○°F	t: ○mins-○mins	○mins	Pressure: ○-○inHgA	○-○inHgA	Aeration	Temp: ○-○°F	○-○°F	t: ○mins-○mins	○mins
HALF-CYCLE #3	Acceptance Criteria	Actual Results																							
Preconditioning	Temp: ○-○°F	○-○°F																							
	RH: ○-○%	○-○%																							
Exposure (Dwell time)	t: ○mins-○mins	○mins																							
	Temp: ○-○°F	○-○°F																							
	t: ○mins-○mins	○mins																							
	Pressure: ○-○inHgA	○-○inHgA																							
Aeration	Temp: ○-○°F	○-○°F																							
	t: ○mins-○mins	○mins																							

Document number		○○○		Rev	A
Title		REPORT, EO STERILIZATION VALIDATION, CYCLE ○, CHAMBER ○			

Attachment	Description	Acceptance Criteria	Results												
I Index F	Final Report, Biological Indicator Sterility Test – Half Cycle #4 (7 Day Incubation)	Per ISO 11135-1, no growth of the indicator organism in a half or full cycle.	Results: Pass – no growth for 16 BIs												
I Index F	Temperature/Humidity Distribution Study – Half Cycle #4	Cycle parameters must meet ○○○○ requirements. Results: Pass with deviation. <table><tr><th>HALF-CYCLE #4</th><th>Acceptance Criteria</th><th>Actual Results</th></tr><tr><td>Preconditioning</td><td>Temp: ○-○°F RH: ○-○% t: ○mins-○mins</td><td>○-○°F ○-○% ○mins</td></tr><tr><td>Exposure (Dwell time)</td><td>Temp: ○-○°F t: ○mins-○mins Pressure: ○-○inHgA Temp: ○-○°F</td><td>○-○°F ○mins ○-○inHgA ○-○°F (below ○°F for about 4 minutes). See Deviation section.</td></tr><tr><td>Aeration</td><td>t: ○mins-○mins</td><td>○mins</td></tr></table>	HALF-CYCLE #4	Acceptance Criteria	Actual Results	Preconditioning	Temp: ○-○°F RH: ○-○% t: ○mins-○mins	○-○°F ○-○% ○mins	Exposure (Dwell time)	Temp: ○-○°F t: ○mins-○mins Pressure: ○-○inHgA Temp: ○-○°F	○-○°F ○mins ○-○inHgA ○-○°F (below ○°F for about 4 minutes). See Deviation section.	Aeration	t: ○mins-○mins	○mins	
HALF-CYCLE #4	Acceptance Criteria	Actual Results													
Preconditioning	Temp: ○-○°F RH: ○-○% t: ○mins-○mins	○-○°F ○-○% ○mins													
Exposure (Dwell time)	Temp: ○-○°F t: ○mins-○mins Pressure: ○-○inHgA Temp: ○-○°F	○-○°F ○mins ○-○inHgA ○-○°F (below ○°F for about 4 minutes). See Deviation section.													
Aeration	t: ○mins-○mins	○mins													
I Index G	Final Report, Biological Indicator Sterility Test – Full Cycle (7 Day Incubation)	Per ISO 11135-1, no growth of the indicator organism in a half or full cycle.	Results: Pass – no growth for 8 BIs												
I Index G	Temperature/Humidity Distribution Study – Full Cycle	가-2)-② 잔류량시험 적합여부 <table><tr><th>Full-Cycle</th><th>Acceptance Criteria</th><th>Actual Results</th></tr><tr><td>Preconditioning</td><td>Temp: ○-○°F RH: ○-○% t: ○mins-○mins</td><td>○-○°F ○-○% ○mins</td></tr><tr><td>Exposure (Dwell time)</td><td>Temp: ○-○°F t: ○mins-○mins Pressure: ○-○inHgA Temp: ○-○°F</td><td>○-○°F ○mins ○-○inHgA ○-○°F</td></tr><tr><td>Aeration</td><td>t: ○mins-○mins</td><td>○mins</td></tr></table>	Full-Cycle	Acceptance Criteria	Actual Results	Preconditioning	Temp: ○-○°F RH: ○-○% t: ○mins-○mins	○-○°F ○-○% ○mins	Exposure (Dwell time)	Temp: ○-○°F t: ○mins-○mins Pressure: ○-○inHgA Temp: ○-○°F	○-○°F ○mins ○-○inHgA ○-○°F	Aeration	t: ○mins-○mins	○mins	
Full-Cycle	Acceptance Criteria	Actual Results													
Preconditioning	Temp: ○-○°F RH: ○-○% t: ○mins-○mins	○-○°F ○-○% ○mins													
Exposure (Dwell time)	Temp: ○-○°F t: ○mins-○mins Pressure: ○-○inHgA Temp: ○-○°F	○-○°F ○mins ○-○inHgA ○-○°F													
Aeration	t: ○mins-○mins	○mins													

Document number		Rev																																																	
○○○		A																																																	
DESIGN HISTORY DOCUMENT REPORT, EO STERILIZATION VALIDATION, CHAMBER ○																																																			
가-2)-① 잔류량 최대 허용기준 및 설정근거																																																			
Attachment I Index G	Description Final Report, Sterilant Gas Residue Analysis (Full Cycle at Day 3, 5, & 7 after completion of aeration)	Acceptance Criteria ISO 10993-7 limits must be met at Day 5 after completion of aeration since this is the earliest possible product release date due to 5-day BI testing: EO – average daily dose to patient shall not exceed 4 mg. ECH – average daily dose to patient shall not exceed 9 mg. Note: Test articles were also tested at “Day 3” which provides further assurance of conformance to the requirement.	Results Results: Pass (ISO 10993-7) <table border="1"> <tr> <th colspan="4">Family 1: Single Lumen Catheters</th> </tr> <tr> <td></td> <td>Day 3</td> <td>Day 5</td> <td>Day 7</td> </tr> <tr> <td>EO (mg/device)</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>ECH (mg/device)</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <th colspan="4">Family 2: Balloon Catheters</th> </tr> <tr> <td></td> <td>Day 3</td> <td>Day 5</td> <td>Day 7</td> </tr> <tr> <td>EO (mg/device)</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>ECH (mg/device)</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <th colspan="4">Family 3: Wire Devices</th> </tr> <tr> <td></td> <td>Day 3</td> <td>Day 5</td> <td>Day 7</td> </tr> <tr> <td>EO (mg/device)</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>ECH (mg/device)</td> <td><0.0</td> <td><0.0</td> <td><0.0</td> </tr> </table>	Family 1: Single Lumen Catheters					Day 3	Day 5	Day 7	EO (mg/device)	0.0	0.0	0.0	ECH (mg/device)	0.0	0.0	0.0	Family 2: Balloon Catheters					Day 3	Day 5	Day 7	EO (mg/device)	0.0	0.0	0.0	ECH (mg/device)	0.0	0.0	0.0	Family 3: Wire Devices					Day 3	Day 5	Day 7	EO (mg/device)	0.0	0.0	0.0	ECH (mg/device)	<0.0	<0.0	<0.0
Family 1: Single Lumen Catheters																																																			
	Day 3	Day 5	Day 7																																																
EO (mg/device)	0.0	0.0	0.0																																																
ECH (mg/device)	0.0	0.0	0.0																																																
Family 2: Balloon Catheters																																																			
	Day 3	Day 5	Day 7																																																
EO (mg/device)	0.0	0.0	0.0																																																
ECH (mg/device)	0.0	0.0	0.0																																																
Family 3: Wire Devices																																																			
	Day 3	Day 5	Day 7																																																
EO (mg/device)	0.0	0.0	0.0																																																
ECH (mg/device)	<0.0	<0.0	<0.0																																																

Note: Temperature and Relative Humidity distribution studies were performed by ○○○ as reference only.

	Document number ○○○	Rev A	
DESIGN HISTORY DOCUMENT	Title REPORT, EO STERILIZATION VALIDATION, CYCLE ○, CHAMBER ○		

10. ROUTINE PROCESS CONTROL PLAN

The process will be routinely controlled in accordance with the procedures listed below (or equivalent):

- : Ethylene Oxide Sterilization Controls
- Cycle Specification Agreement, EO Sterilization, ○/○ Chamber ○/Cycle ○
- : Inspect Pre-Sterile Load
- : Final Inspect Sterile Load

11. REVALIDATION

The EO revalidation is to be performed every 24 months. Based on the December completion of this study, the next revalidation study is due in ○○ .

In addition, the need for revalidation will be considered before implementation of changes controlled per

나-2)-② 참조된 관련규격/내부분서에 따른 기준 충족여부

12. CONCLUSIONS

The study objectives were met.

Compliance with ISO 11135-1 (2007) and ISO 10993-7 (2008) has been demonstrated.

Cycle○ is validated for the following loading configuration: 1-box minimum and 32-box maximum.

	Document number ○○○○○○○	Rev <u>A</u>	
ATTACHMENT	Title		
	SEE SHEET 1		

Attachment ○

Pages Attached ○○
(not including this sheet)

Table of Contents

Lab #○○○

Index	Index Title	Testing Performed	Number of Pages
A	Validation Summary Report	N/A	○○
B	Pre-sterilization Testing	Process Challenge Device (PCD) Preparation / Biological Indicator (BI) Population Verification	○○
C	Half Cycle 1	BI Sterility / Temperature and Relative Humidity (RH) Distribution	○○
D	Half Cycle 2	BI Sterility / Temperature and RH Distribution	○○
E	Half Cycle 3	BI Sterility / Temperature and RH Distribution	○○
F	Half Cycle 4	BI Sterility / Temperature and RH Distribution	○○
G	Full Cycle 1	BI Sterility / Temperature and RH Distribution / Sterilant Gas Residue Analysis	○○
H	Test Procedures	N/A	○○
I	Protocol	N/A	○○
J	Referenced Testing	Comparative Resistance Study / Bioburden Resistance Study	○○

Ethylene Oxide (EO) Sterilization Process Validation Final Report

Test Article: 2011 Validation of New Chamber at ○○○○○
 Laboratory Number: ○○○○○
 Study Received Date: ○○○○○
 Test Procedure(s): Standard Test Protocol (STP) Number: ○○○○○
 Protocol Detail Sheet (PDS) Number: ○○○○○

나-1)-① 멸균 밸리데이션 방법 설명

Summary: This report summarizes the EO sterilization processes performed for the cycle validation intended to sterilize product with the appropriate microbicidal activity. Equipment commissioning and characterization, product definition, installation qualification (IQ) and operational qualification (OQ) are activities not included in the scope of this validation report and are the responsibility of the sponsor and contract sterilizer. The sterilization process definition and the performance qualification are included in this report. The validation of the sterilization cycle for the product produced by the sponsor has been successfully completed.

Contract Sterilizer: ○○○○○
 Chamber Number: ○○○○○
 Chamber Volume: ○○○○○
 Loading Configuration: Minimum load consisting of one shipper box on one pallet
 Maximum load consisting of thirty-two shipper boxes
 (Two total pallets, sixteen shipper boxes per pallet)
 Configuration Product Volume: ≤○○○ (based on the Maximum Load Volume)
 Full Cycle Number: ○○
 Half Cycle Number: ○○
 Type of Product Used: ○○○○○
 Product Name: ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
 Method in which Pallets were Secured: ○○○○○
 Internal Process Challenge Device (PCD) Type: ○○○○○
 Brand of Probes Used: ○○○○○
 Number of Temperature Probes Used: 10
 Number of Relative Humidity (RH) Probes Used: 4

Internal PCDs were used for the process definition and the quantities of the PCDs placed were in compliance with ANSI/AAMI/ISO 11135-1:2007 for load volume. The appropriateness of the internal PCD was previously determined and demonstrated to be more challenging to EO sterilization than both inoculated product, when inoculated in the most difficult-to-sterilize locations, and the products natural bioburden. Comparative resistance testing was performed, in a research sterilizer, under ○○ ○○○○○○○○○○ #○○, #○○ Amended, and #○○. The bioburden resistance testing was performed under NLI lab #○○. Additionally, this testing served to determine and verify the adequacy the sterilization parameters and tolerances for validation.

○○○○○○

Technical Reviewer

○○○○○○

Study Director

○○.○○.○○

Study Completion Date

12/35

The microbiological performance qualification (PQ) of this validation demonstrated that the sterilization process ~~delivered the specified sterility assurance level (SAL) of 10^{-6}~~ when the product and/or load combination were exposed to half of the EO process time (half cycle). Sterility of the biological indicators (BIs) was achieved during the half cycle process consisting of worse case sterilization parameters. In respects to the sterilization parameters: the preconditioning dwell time, the chamber temperature, conditioning dwell time, gas concentration, EO dwell time, and heated aeration dwell time for the half cycle processes were set below the specified routine cycle sterilization parameters (full cycle process). The lethality of the half cycle was determined using the Stumbo-Murphy Cochran (SMC) D-value equation. This method demonstrated the achievement of the required SAL for this sterilization process.

The physical PQ demonstrated that the process is reproducible and that the cycle acceptance criteria were met throughout the chamber for all phases of the cycle. The physical PQ was conducted in parallel with the microbiological PQ, by performing the full cycle process. The physical aspect of the process was confirmed as the load equilibrated near set point after preconditioning and aeration for each cycle process. The pressure rose following the emitting of gaseous EO into the chamber and was found to be within range. During EO dwell, the temperature of the chamber was found to be within range. The temperature and RH of the load during exposure were found to be acceptable. Additionally, the minimum staging time (the time it takes for the load to be pulled from preconditioning and placed into the sterilization chamber) was met. The ranges which were met, as detailed, are in respect to the cycle tolerances outlined in the half and full cycle agreements. All cycle process records were reviewed and approved by the contract sterilizer. The sponsor is responsible for the generation of acceptance criteria for routine sterilization, as determined from the evaluation of the validation load temperature and RH distribution studies.

The product validated is outlined ~~in the summary table~~. The product design and packaging configurations were determined and documented by the sponsor. The sterilant used was 100% EO. The following values and tolerances are included in the cycle process records and sterilization parameters, as provided by the contract sterilizer:

Half Cycle Process:

Preconditioning	Conditioning	EO Injection and Exposure	Aeration
Time, temperature and humidity of the chamber and load	Initial vacuum and time to achieve it	Injection pressure rise, final pressure and time	Time and temperature
Staging time	Vacuum hold time	EO gas concentration	Temperature of the product (if applicable)
Minimum temperature and humidity of load (if applicable)	Time, temperature and pressure of the chamber and load	Chamber and load temperature	Rate of air exchange (if applicable)
		Exposure time	Pressure change (if applicable)

Full Cycle Process:

Preconditioning	Conditioning	EO Injection and Exposure	Aeration
Time, temperature and humidity of the chamber and load	Initial vacuum and time to achieve it	Injection pressure rise, final pressure and time	Time and temperature
Staging time	Vacuum hold time	EO gas concentration	Temperature of the product (if applicable)
Minimum temperature and humidity of load (if applicable)	Time, temperature and pressure of the chamber and load	Chamber and load temperature	Rate of air exchange (if applicable)
		Exposure time	Pressure change (if applicable)

The purpose of this study was to address the microbiological PQ aspect of the validation and to demonstrate that the full cycle at the contract sterilizer produces product that meets the SAL requirements for a sterility claim, of at least 10^{-6} . This is the probability of one unit in a million being non-sterile and is the requirement for terminally sterilized products. The half cycle demonstrated adequate destruction of the BIs to demonstrate greater than a 12 log reduction for the full cycle and routine sterilization.

Each respective half cycle consisted of sixteen internal PCDs and one positive control for the BI lot used. The full cycle consisted of eight internal PCDs and one positive control for the BI lot used. The PCDs were used to verify the lethality of the cycle. The internal PCDs were placed adjacent to the product within the respective product boxes and included locations where sterilization was more difficult to achieve. The number of BIs used for this validation complied with ANSI/AAMI/ISO 11135-1:2007 recommendations for the specified product load volume.

For both the half and full cycles, the internal PCDs were removed from the load following the minimum set point for heated aeration.

By using the SMC equation, an approximation of the number of D_{10} s delivered by the half cycle can be calculated. (ISO 11138:2006-1: Sterilization of health care products – Biological Indicators – Part 1: General Requirements).

$$D_{10} = \frac{t}{\log_{10}(N_0) - \log_{10}\left(\ln\left(\frac{n}{r}\right)\right)}$$

Where: t = Time in minutes
 N_0 = Initial spore population
 n = Total number of BIs exposed
 r = Number of BIs that are sterile
 If: t = ○ minutes
 N_0 = ○○ CFU/BI (For the BI population verified under #○○)
 N_0 = ○○ CFU/BI (For the BI population verified under #○○)
 n = ○○
 r = ○○

^a Assumed one BI with positive growth for calculation purposes, therefore the D-value result is expressed as less than "<" the value obtained and the spore Log result is expressed as greater than ">" the value obtained.

$$D_{10} = \frac{120 \text{ minutes}}{\log_{10}(\text{○ or } \text{○} \times 10^6) - \log_{10}\left(\ln\left(\frac{\text{○}}{\text{○}}\right)\right)}$$

Then:

D-value for BIs under CRM #21930 = < ○ minutes

Therefore, a ○ minute half cycle demonstrated greater than ○ D₁₀s or greater than ○ D₁₀s per full cycle. This is greater than the twelve log reduction required for terminally sterilized products.

Additionally:

D-value for BIs under ○○ = < ○ minutes

Therefore, a 120 minute half cycle demonstrated greater than ○ D₁₀s or greater than ○ D₁₀s per full cycle. This is greater than the twelve log reduction required for terminally sterilized products.

Two loading configurations were evaluated to determine a loading configuration range. The maximum loading configuration was determined to be the worst case. This validation was performed by completing one half cycle consisting of the minimum loading configuration, and three half cycles and one full cycle consisting of the maximum loading configuration. The minimum loading configuration consisted of one shipper box, distributed over one pallet. The maximum loading configuration consisted of thirty-two shipper boxes, distributed over two pallets with sixteen shippers per pallet. The loading configurations consisted of dunnage product that was determined and provided by the sponsor. See the applicable protocol for a description of the diagrams.

The EO and ethylene chlorohydrin (ECH) residual testing demonstrated acceptable results for the product's intended use, following a 1X sterilization process, at the Day 3, Day 5 and Day 7 time points. Approximately twenty-four hours heated aeration and forty-eight hours ambient aeration was completed for the Day 3 result.

These residual results, for all time points considered, demonstrated to be below the allowable limits for the product's intended use, as a limited use device and as outlined in ANSI/AAMI/ISO 10993-7:2008 guidance document.

The temperature and RH profiles were evaluated for each loading configuration used in the half and full cycle processes. These distributions demonstrated that for the preconditioning phase, the load equilibrated. During the gas dwell phase, the product reached and maintained a temperature that demonstrated lethality with the internal BI placements. Additionally, the load was monitored during the heated aeration phase to demonstrate that the load temperature stabilized.

The number of probes used for each cycle within the sterilization load complied with the numbers outlined in ANSI/AAMI/ISO 11135-1:2007 for the respective product volume. The temperature and RH probes in the load were placed adjacent to the BIs covering all areas of the load. The temperature and RH distribution testing was completed by ○ personnel.

Revalidation should be performed approximately annually to detect any inadvertent process changes and to demonstrate that the original validation remains valid. Any changes to the product design, manufacturing facility location, packaging, loading configuration/density or to the sterilizer equipment or process should be addressed to determine the impact of the change(s) with the original validation.

The commissioning, IQ and OQ aspects of the validation are addressed by the contract sterilizer and have been previously performed. A system complying with the applicable clauses of ISO 13485 or ISO 10012 shall be specified for the calibration of all sterilization equipment. All equipment, including instrumentation for test purposes were used in meeting the requirements of this part of ISO 11135-1:2007.

Preventative maintenance of the sterilization equipment is the responsibility of the contract sterilizer and should be planned and performed in accordance with documented internal procedures.

Heat penetration studies performed to determine temperature uniformity and the most difficult to heat locations within the empty chamber are completed annually by the contract sterilizer.

Any data in regards with the maintenance, IQ and OQ are not included in this final report and it is the responsibility of the sponsor to evaluate and address this data accordingly.

This validation was based on ANSI/AAMI/ISO 11135-1:2007, "Sterilization of health care products - Ethylene oxide - Part 1: Requirements for development, validation, and routine control of a sterilization process for medical devices." These procedures are designed to ensure the validity of the sterilization process.

Sterilant Gas Residue Analysis

Laboratory Number: ○○○
 Test Procedure(s): Standard Test Protocol (STP) Number: ○○○○○○

Summary: All test method acceptance criteria were met.

Aeration: ○○○○○○
 Date of Sterilization: ○○.○○.○○
 Date Out of Forced Aeration: ○○.○○.○○
 Date Into Ambient Aeration: ○○.○○.○○
 Date Out of Ambient Aeration: ○○.○○.○○
 Shipping Conditions: ○○○○○○
 Date Into Freezer: ○○.○○.○○
 Date Out of Freezer: ○○.○○.○○
 Date of Extraction: ○○.○○.○○
 Extraction Medium: Nelson deionized (DI) water
 Analytical Analysis: Gas Chromatography (FID)

Extraction Specifics:

Extraction Type	Extraction Temperature	Extraction Time
Immersion	○○~○○℃	○○Hrs

Results:Total Extracted Residues (mg):

Unit Number	Test Article	Number Pooled	EO		ECH	
			Pooled	Per Device	Pooled	Per Device
1	○○○○○○○	○	0.511	0.170	0.210	0.070
2	○○○○○○○	○	3.49	1.16	0.816	0.272
3	○○○○○○○	○	0.460	0.153	<0.116	<0.039

Residual Concentrations (ppm or µg/g):

Unit Number	Test Article	EO	ECH	EG
1	○○○○○○○	18.7	○○	<126
2	○○○○○○○	32.2	7.54	<121
3	○○○○○○○	18.4	<4.63	<139

Residual from Chromatogram (mg/L):

Unit Number	Test Article	EO	ECH	EG
1	○○○○○○	2.22	0.910	<15.0
2	○○○○○○	4.00	0.936	<15.0
3	○○○○○○	1.99	<0.5	<15.0

Note: These values are taken from the raw data and are used in the final residual concentration calculation in ppm or µg/g.

Unit Weights and Extraction Volumes:

Unit Number	Test Article	Unit Weight (g)	Extraction Volume (g) ^b
1	○○○○○○	27.41	230.56
2	○○○○○○	108.18	872.02
3	○○○○○○	24.98	231.56

^b It is assumed that 1 gram = 1 milliliter at 20°C.

Sterilant Gas Residue Analysis

Laboratory Number: ○○○
 Test Procedure(s): Standard Test Protocol (STP) Number: ○○○○○○

Summary: All test method acceptance criteria were met.

Aeration: ○○○○○○
 Date of Sterilization: ○○.○○.○○
 Date Out of Forced Aeration: ○○.○○.○○
 Date Into Ambient Aeration: ○○.○○.○○
 Date Out of Ambient Aeration: ○○.○○.○○
 Shipping Conditions: ○○○○○○
 Date Into Freezer: ○○.○○.○○
 Date Out of Freezer: ○○.○○.○○
 Date of Extraction: ○○.○○.○○
 Extraction Medium: Nelson deionized (DI) water
 Analytical Analysis: Gas Chromatography (FID)

Extraction Specifics:

Extraction Type	Extraction Temperature	Extraction Time
Immersion	○○~○○℃	○○Hrs

Results:

Total Extracted Residues (mg):

Unit Number	Test Article	Number Pooled	EO		ECH	
			Pooled	Per Device	Pooled	Per Device
1	○○○○○○	○	0.349	○○	0.190	0.063
2	○○○○○○	○	0.395	0.132	<0.113	<0.038
3	○○○○○○	○	2.32	○○	0.612	0.204

Residual Concentrations (ppm or µg/g):

Unit Number	Test Article	EO	ECH	EG
1	○○○○○○	12.8	6.98	<123
2	○○○○○○	15.1	<4.34	○○
3	○○○○○○	21.5	5.66	<121

Residual from Chromatogram (mg/L):

Unit Number	Test Article	EO	ECH	EG
1	○○○○○○	1.56	0.849	○○
2	○○○○○○	1.74	<0.5	<15.0
3	○○○○○○	2.67	0.702	<15.0

Note: These values are taken from the raw data and are used in the final residual concentration calculation in ppm or µg/g.

Unit Weights and Extraction Volumes:

Unit Number	Test Article	Unit Weight (g)	Extraction Volume (g) ^b
1	○○○○○○	27.25	223.94
2	○○○○○○	26.11	226.47
3	○○○○○○	108.09	871.41

^b It is assumed that 1 gram = 1 milliliter at 20°C.

Sterilant Gas Residue Analysis

Laboratory Number: ○○○○
 Test Procedure(s): Standard Test Protocol (STP) Number: ○○○○○○

Summary: All test method acceptance criteria were met.

Aeration: ○○○○○○
 Date of Sterilization: ○○.○○.○○
 Date Out of Forced Aeration: ○○.○○.○○
 Date Into Ambient Aeration: ○○.○○.○○
 Date Out of Ambient Aeration: ○○.○○.○○
 Shipping Conditions: ○○○○○○
 Date Into Freezer: ○○.○○.○○
 Date Out of Freezer: ○○.○○.○○
 Date of Extraction: ○○.○○.○○
 Extraction Medium: Nelson deionized (DI) water
 Analytical Analysis: Gas Chromatography (FID)

Extraction Specifics:

Extraction Type	Extraction Temperature	Extraction Time
Immersion	○○~○○℃	○○Hrs

Results:

Total Extracted Residues (mg):

Unit Number	Test Article	Number Pooled	EO		ECH	
			Pooled	Per Device	Pooled	Per Device
1	○○○○○○	○	0.323	0.108	<0.115	<0.038
2	○○○○○○	○	0.188	0.063	0.195	0.065
3	○○○○○○	○	2.22	0.739	0.889	0.296

Residual Concentrations (ppm or µg/g):

Unit Number	Test Article	EO	ECH	EG
1	○○○○○○	14.2	<5.06	<152
2	○○○○○○	8.69	9.01	<158
3	○○○○○○	21.4	8.57	<55.8

21/35

Residual from Chromatogram (mg/L):

Unit Number	Test Article	EO	ECH	EG
1	○○○○○○	1.40	<0.5	<15.0
2	○○○○○○	0.825	0.854	<15.0
3	○○○○○○	5.75	2.31	<15.0

Note: These values are taken from the raw data and are used in the final residual concentration calculation in ppm or µg/g.

Unit Weights and Extraction Volumes:

Unit Number	Test Article	Unit Weight (g)	Extraction Volume (g) ^b
1	○○○○○○	22.74	229.97
2	○○○○○○	21.64	228.09
3	○○○○○○	103.67	385.67

^b It is assumed that 1 gram = 1 milliliter at 20°C.

Lab ○○○ Index I
○○○

FORM TITLE: PDS / SDS / Amendment Supplemental Data Form	NUMBER ○○○
	REVISION: 1

Supplemental data form for: ○○○, Inc
SPONSOR: ○○○, Inc
PDS NUMBER: ○○○
REVISION: 1

SUPPLEMENTAL DATA:

- 1) This is an ethylene oxide (EO) validation for the different types of balloon, retriever, and catheter devices, as produced by ○○○, Inc. The cycle to be validated will be cycle #○. The sterilant to be used for this validation will consist of 100% EO. The contract sterilization facility to be used for this validation is ○○○ located in Salt Lake ○○○. The chamber to be validated will be chamber #○. This validation will be based on a product load volume $\leq 3.8 \text{ m}^3$.
- 2) A total of four half cycles and one full cycle will be completed for this validation. A comprehensive final validation summary report will be written for all ancillary validation testing.

HALF AND FULL CYCLES

- 3) The half cycle cycle #○○ and full cycle cycle #○○ sterilization parameters have been recommended by ○○○○○○○○○○○○○○, provided by ○○○, and approved by ○○○. Parameters are referenced within Appendix A.

나-1)-③ 대표제품 및 BI 제시방법

LOADING CONFIGURATION

- 4) The maximum loading configuration to be validated will consist of thirty-two shipper boxes. The maximum loading configuration will be distributed over two pallets with sixteen shippers per pallet.
- 5) The minimum loading configuration to be validated will consist of one shipper box. The minimum loading configuration will be distributed over one pallet.
- 6) Validating a minimum and maximum loading configuration will permit ○○○ Inc. with the flexibility of sterilizing varying load volumes between this validated loading configuration range. The minimum and maximum loading configurations are referenced in Appendix B.
- 7) The first half cycle process will consist of the minimum or maximum loading configuration. The second half cycle process will consist of the loading configuration not evaluated during the first half cycle process. Following the completion of the two initial half cycle processes, the data generated from the temperature and relative humidity (RH) distributions of the minimum and maximum loading configurations will be evaluated to determine the worst case loading configuration. The remaining two half cycle processes will be processed using the worst case loading configuration.

Lab ○○○ Index I
○○○

FORM TITLE: PDS / SDS / Amendment Supplemental Data Form	NUMBER ○○○
	REVISION: 1

PROCESS CHALLENGE DEVICES

- 8) Process challenge devices (PCDs) will be used to monitor the efficacy of the validation cycles. Multiple comparative resistance studies have been performed and reported under #○○, #○○, #○○, and #○○. The most recent comparative resistance study, #○○, #○○, provided data that ○○ was more difficult to sterilize than the inoculated product, when the product was inoculated in the most difficult to sterilize locations. This validation will be performed using internal PCDs, only. ○○ will be used as the internal PCD.

BIOLOGICAL INDICATORS AND PCD PLACEMENT

- 9) For this validation, sixteen internal PCDs and one positive control for the BI lot will be used to monitor each respective half cycle process.
- 10) For this validation, eight internal PCDs and one positive control for the BI lot will be used to monitor the full and routine production cycle process.
- 11) ○○○○○ will place the internal PCDs throughout the validation load accordingly for each respective cycle process. The placements of the internal and/or external PCDs will be performed according to the placement map referenced in Appendix B.
- 12) Following the completion of heated aeration for each respective half and full cycle process, the internal PCDs will be pulled and delivered to the lab by ○○○○○.

TEMPERATURE AND RELATIVE HUMIDITY (RH) PROBE PLACEMENT

- 13) For this validation, eight temperature probes and four RH probes will be placed to monitor each respective half and full cycle process. Two additional temperature probes will be placed external to the load to monitor the environmental temperature conditions of preconditioning, chamber, and aeration.
- 14) The placements of the temperature and RH probes will be performed by ○○ and according to the placement map referenced in Appendix B.
- 15) Following the completion of heated aeration of the respective half and full cycle process, the temperature and RH probes will be pulled by ○○.

EO RESIDUALS

- 16) EO, ethylene chlorohydrins (ECH), and ethylene glycol (EG) residual levels will be evaluated on samples processed through a minimum of one full cycle. The sample types to be evaluated will be determined and provided by ○○○, Inc.

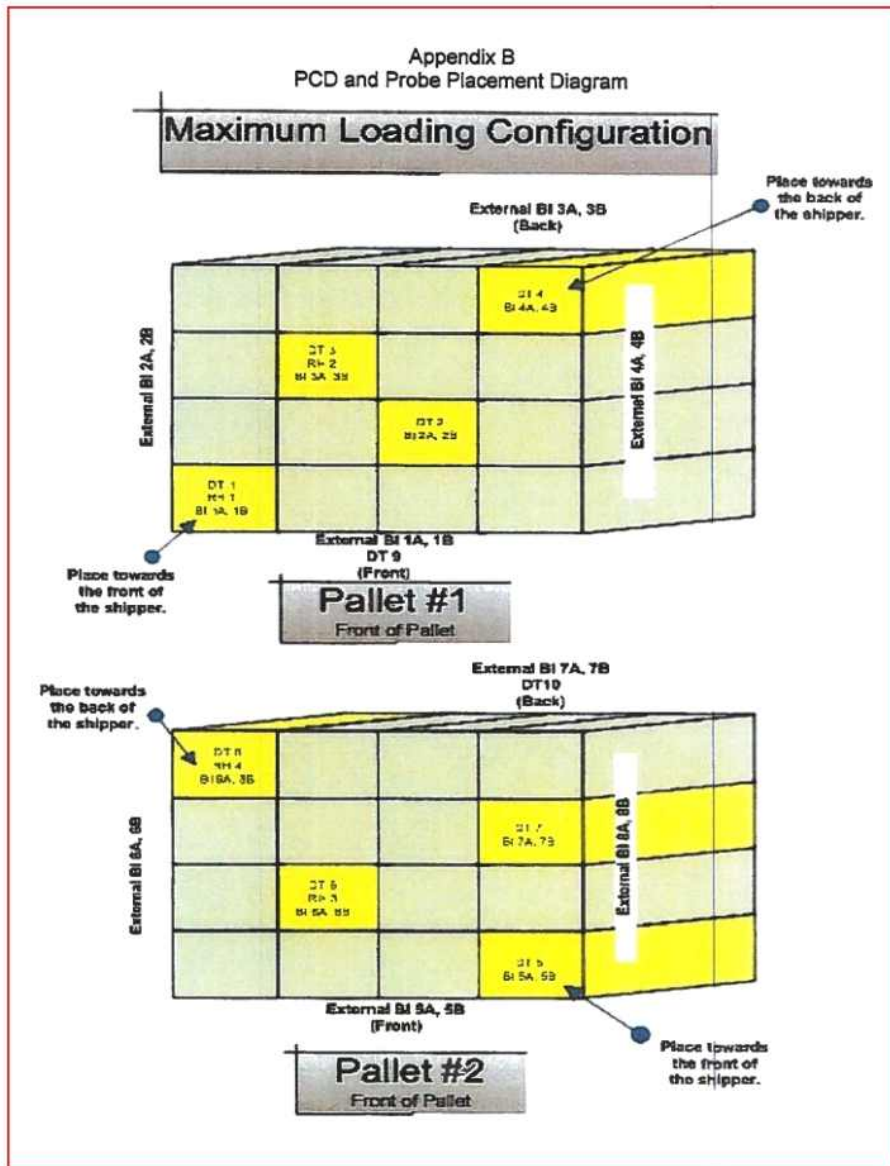
○○○

FORM TITLE:	NUMBER
PDS / SDS / Amendment Supplemental Data Form	○○○
	REVISION:
	1

- 17) Samples processed through 1X sterilization (one full cycle) will be evaluated as follows: All product sample types, as submitted, will be evaluated at Days 3, 5 and 7. Personnel will remove nine residual samples of the new balloon product configuration as well as three residual samples of each retriever and catheter product type, following completion of heated aeration of the full cycle process.
- a) Three samples of each product type will be tested for residuals at each of the following time points: following approximately twenty-four hours of heated aeration and approximately forty-eight hours of ambient aeration for a Day 3 result, following approximately twenty-four hours of heated aeration and approximately ninety-six hours of ambient aeration for a Day 5 result, and following approximately twenty-four hours of heated aeration and approximately 144 hours of ambient aeration for a Day 7 result.
- b) If residual samples cannot be placed on test right away, the samples may be frozen until testing can be started.
- 18) One pre-sterilization sample, known as a "Blank" sample, of the new balloon product configuration may be evaluated for EO, ECH, and EG residuals. This will be determined by the sponsor, if testing will be completed.
- 19) All samples submitted for residual testing will be tested as limited use devices and will be extracted at body temperature for four hours.
- 20) Each test completed for this validation will be performed and reported per the respective and most recent ○ at ○ for this validation.
- 21) Test acceptance criteria is outlined within the most recent revision of the standard test procedure (STP) ○ for EO validation testing.
- 22) A comprehensive final summary report will be written at the conclusion of all validation testing.

Lab Number: 000-00

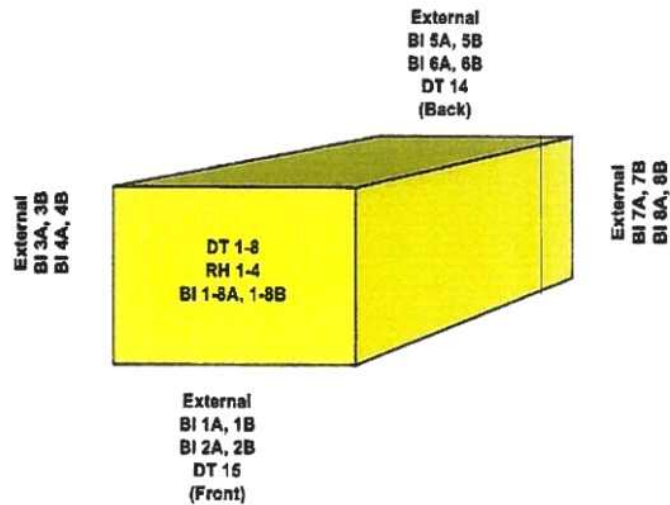
FORM TITLE:	NUMBER
00 / 00 / Amendment Supplemental Data Form	000
	REVISION:
	1



Lab Number: 000-00

FORM TITLE: 00 / 00 / Amendment Supplemental Data Form	NUMBER 000
	REVISION: 1

Minimum Loading Configuration



Pallet #1

Front of Pallet

Note: 00 temperature and RH probes will be evenly distributed throughout the load.

Comparative Resistance Study Final Report

Test Article: 000 00
000 00
Purchase Order: 000
Laboratory Number: 000
Study Received Date: 0000 - 00 - 00
Test Procedure(s): 000

나-1)-② 대표제품 선정근거

Summary: This ethylene oxide (EO) comparative resistance study was performed to compare the resistances of the products listed above, as well as various process challenge devices (PCDs). This was completed by inoculating the test products at the most difficult to sterilize locations. The inoculated products and PCDs were then exposed to fractional sterilization cycles, following which the biological indicators (BIs) inside the PCDs and the test products were tested for sterility.

Throughout the study, the 000 devices demonstrated less resistance to EO sterilization than the 000 devices. In addition, both product types demonstrated less resistance to EO sterilization than 000 and 000. For additional information on comparative resistance studies refer to AAMI TIR28 2009. All test method acceptance criteria were met. Further interpretation of the data is the responsibility of the sponsor and no conclusion can be made by

Results: 000

BI Sterility Test:

Product Type	Site Description	Exposure Time in Minutes		
		120	150	180
000	Center of the packaging hoop lumen	+,+,0	+,+,0	0,0,0
	Center of the insertion tool lumen	0,0,0	0,0,0	0,0,0
000	Center of the packaging hoop lumen	0,0,0	0,0,0	0,0,0
	Center of the insertion tool lumen	0,0,0	0,0,0	0,0,0
000	(direct)	+,0,0	0,0,0	0,0,0
000	(mini spore strip)	0,0,0	0,0,0	0,0,0
000	(direct)	+,+,+	+,+,+	+,+,+
000	(mini spore strip)	+,+,+	+,+,+	+,+,+
000	(direct)	+,0,0	+,+,0	0,0,0
000	(mini spore strip)	+,+,+	+,+,0	+,0,0
Positive Controls		+,+	+,+	+,+
Negative Controls		0,0	0,0	0,0
Environmental Controls		0,0	0,0	0,0
"0" = No Growth		"++" = Growth		

Procedure:

Product Inoculation: The test products were inoculated at four sites with a population of at least colony forming units (CFU)/site of *Bacillus atrophaeus*. The inoculation locations were as follows:

Retriever L4:

- Site #1: Center of the packaging hoop lumen (mini spore strip)
- Site #2: Center of the insertion tool lumen (direct spore suspension)

Trevo-Pro 3:

- Site #3: Center of the packaging hoop lumen (mini spore strip)
- Site #4: Center of the insertion tool lumen (direct spore suspension)

Once inoculated, the products were assembled in their original packaging configuration, which consisted of a single Tyvek® pouch inside a shelf box.

PCD Inoculation: The PCDs were inoculated with a population of at least 10^6 CFU/PCD of *B. atrophaeus*, using mini spore strips and direct spore suspension. All PCDs were assembled according to . The PCD configurations were as follows:



Consisted of approximately  inches of Tygon tubing with red vinyl caps placed at each end. The inoculation location was inside the Tygon tube. The  was then sealed inside a single Tyvek® pouch.

picture1



Consisted of a  ml . Becton Dickinson (BD) syringe with approximately  inches of Tygon tubing placed on the luer lock with a luer adaptor. A red vinyl cap was placed at the opposite end of the tube. The  was inoculated inside the syringe below the  ml mark and the plunger was engaged to the - ml mark. The  was then sealed inside a single Tyvek® pouch.

picture2



Consisted of a  ml BD syringe with approximately two inches of Tygon tubing placed on the luer lock with a luer adaptor. A red vinyl cap was placed at the opposite end of the tube. The  was inoculated inside the syringe below the  ml mark and the plunger was engaged to the - ml mark. The  was then sealed inside a single Tyvek® pouch.

picture3

BI Population Verification: Following the receipt from the manufacturer, the mini spore strips and liquid spore suspension were tested to ensure the initial spore populations were in excess of 1×10^8 CFU/BI and 1×10^8 CFU/mL, respectively. Testing was performed according to 1×10^8

BI Identification	NLI Verified Population	Labeled Population	Labeled D-value
1×10^8 Exp. 02 Sep 2012	2.8×10^8 (CFU/mL)	2.5×10^8 (CFU/mL)	3.7 minutes
1×10^8 Exp. 27 Aug 2012	1.6×10^8 (CFU/BI)	1.2×10^8 (CFU/BI)	3.9 minutes

The direct inoculations were prepared by applying $1 \mu\text{L}$ of spore suspension to each site and allowing them to dry at ambient temperature. By inoculating each site with $1 \mu\text{L}$ of spore suspension, this equates to a population of 1×10^8 CFU/site

EO Exposure: The test products and 1×10^8 were sterilized in a 1×10^8 model 1×10^8 unit 1×10^8 EO sterilizer with the following set points:

Conditioning Phase Set Points:

Temperature: 1×10^8 °C
 Initial Vacuum: 1×10^8
 Relative Humidity (RH): 1×10^8 psia
 Humidity Set Point: 1×10^8 Omg/L
 Steam Dwell Time: 1×10^8 Omin/second

Exposure Phase Set Points:

Temperature: 1×10^8 °C
 Sterilant Set Point: 1×10^8
 EO Concentration: 1×10^8 psia
 Gas Dwell Time: 1×10^8 Omg/L
 1×10^8 Omin/second

Sterility Test: Immediately following the completion of each cycle, the BIs contained in the test products and 1×10^8 were tested for sterility by aseptically immersing them into containers of soybean casein digest broth (SCDB). The containers were then incubated at 1×10^8 °C for a minimum of seven days and scored for growth of the indicator organism, *B. atrophaeus*.

The initial populations of the 1×10^8 and the test products were the same, and the samples were exposed simultaneously in the same cycles. By reducing these variables, the data can be interpreted by observing growth versus no growth to determine the resistance of the product compared to that of the 1×10^8

나-1)-② B선정근거

BIOBURDEN RESISTANCE STUDY		
LABORATORY NUMBER:	☐ ☐ ☐	
PROCEDURE NUMBER:	☐ ☐ ☐	
PROTOCOL DETAIL SHEET NUMBER:	☐ ☐ ☐	
SAMPLE SOURCE:	☐ ☐ ☐	
SAMPLE IDENTIFICATION:	Family #1:	☐ ☐ ☐
	Family #2:	☐ ☐ ☐
	Family #3:	☐ ☐ ☐
DEVIATIONS:	None	
PROTOCOL APPROVAL DATE:	☐ ☐ ☐	
SAMPLE RECEIVED DATE:	☐ ☐ ☐	
LAB PHASE START DATE:	☐ ☐ ☐	
LAB PHASE COMPLETION DATE:	☐ ☐ ☐	
REPORT ISSUE DATE:	☐ ☐ ☐	
INTRODUCTION:		
This ethylene oxide (EO) bioburden resistance study was conducted to compare the resistance of the validated process challenge device (PCD) to the resistance of the natural bioburden on the products listed above. The study consisted of exposing test products and PCDs to a fractional sterilization cycle. After exposure, the test products and biological indicators (BIs) contained in the PCDs were tested for sterility. A bacteriostasis/fungistasis (B/F) test was performed to validate the product sterility test. Bioburden enumeration was also performed on additional samples of each product family that had undergone all manufacturing steps up to, but not including, sterilization.		
PROCEDURES:		
Bioburden: Three samples of each product family that had undergone all manufacturing processes up to, but not including, sterilization were assayed for the number of aerobic bacteria and fungi present on each device. Testing was performed according to ☐☐☐ , ☐☐☐ standard testing protocol (STP) ☐ revision (REV) ☐ .		

Bioburden Resistance Study

Lab Number

PCD Inoculation: The PCDs were inoculated with a population of at least 10^6 CFU/PCD of *B. atrophaeus*, using . The PCD configuration was as follows:

: Consisted of approximately inches of Tygon tubing with red vinyl caps placed at each end. The inoculation location was inside the Tygon tube. The PCD was then sealed inside a single Tyvek® pouch. See Figure 1 for a visual demonstration.

BIs: The spore strips used were manufactured by lot # , with an expiration date of . The labeled EO D-value was minutes and the labeled population was CFU/BI.

BI Population Verification: Following the receipt from the manufacturer, the spore strips were tested to ensure the initial spore population was in excess of CFU/BI. Testing was performed according to REVO.

EO Exposure: Ten test products from each family and ten PCDs were sterilized in a Model 100% EO sterilizer with the following set points:

Conditioning Phase Set Points:

Temperature: °C
Initial Vacuum: pounds per square inch absolute (psia)
Relative Humidity: %
Humidity Set Point: psia
Steam Dwell Time: minutes

Exposure Phase Set Points:

Temperature: °C
Sterilant Set Point: psia
EO Concentration: mg/L
Gas Dwell Time: minutes

Sterility Test: Immediately following cycle completion, the BIs contained in the PCDs were tested for sterility by aseptically immersing them into mL tubes of soybean casein digest broth (SCDB). The tubes were then incubated at °C for a minimum of seven days and then scored for growth of the indicator organism, *B. atrophaeus*.

Lab Number 0000

The test products were aerated overnight at ambient temperature to reduce the occupational hazard of EO gas when testing in the cleanroom. Sterility testing was performed in an ISO class five clean bench contained in an ISO class five clean room. Five samples of each product family were tested in 0mL of SCDB and incubated at 0-0°C for 0 days. The other five of each product family were tested in 0mL of fluid thioglycollate (THIO) and incubated at 0-0°C, also for 0 days. Following incubation, all thirty test samples were scored for growth.

B/F test: In order to validate the product sterility test, a B/F test was performed. After the sterility test, nine containers of SCDB containing the test product (three of each product family) were inoculated with not more than 100 organisms of *Bacillus subtilis*, *Aspergillus niger*, and *Candida albicans*. These samples were incubated at 0-0°C for not more than five days. Nine containers of THIO containing the test product (three of each product family) were inoculated with not more than 100 organisms of *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Clostridium sporogenes*. These samples were incubated at 0-0°C for not more than five days. The samples were then checked for growth and released after incubation. The volume of media used for the B/F test was the same volume that was used for the product sterility test. Positive controls (containers of media without the test product) were also inoculated and incubated as described above.

RESULTS:

The population of the 0000 lot0, was verified to be 3.5×10^6 CFU/BI.

The bioburden enumeration results are summarized in Table 1.

The BI sterility test results of the PCDs are summarized in Table 2.

The product sterility test results are summarized in Table 3.

The B/F test results are summarized in Table 4.

CONCLUSION:

Throughout the study, the naturally occurring bioburden on the test products demonstrated to be less resistant to EO sterilization than the validated PCDs. Furthermore, the B/F test showed that the products are not bacteriostatic or fungistatic. For additional information on bioburden resistance requirements, refer to ANSI/AAMI/ISO 11135-1:2007.

Lab Number ○○○

Further interpretation of the data is the responsibility of the sponsor and no conclusion can be made by ○○

STATEMENT OF UNCERTAINITY:

If applicable, the statement of uncertainty is available to sponsors upon request.

○○○

Technical Reviewer

○○○

Study Director

○○○

Study Completion Date

Endotoxin Analysis Certificate

Test Sample	○○○
Test Facility	○○○
Date of testing conducted	○○○
Test Reagent	
Endotoxin	Manufacturer: ○○○ Lot Number: ○○○ Expiration Date: ○○○ EU/ng ratio: ○○○ Date Reconstituted: ○○○
LAL	Manufacturer: ○○○ Lot Number #: ○○○ Expiration Date: ○○○ ○ EU/ml ○○○
Referenced Endotoxin Test Standard	USP ○○○
Test Method	Lead is extracted in sterile water ○ ml/device for ○ hour at room temperature ○-○℃ or ○ minutes ○℃ (in an incubator shaker). Then test the Pooled Device Extract per LAL gel-clot procedure.
Results	○ EU/device
Conclusion	Bacteria endotoxin is measured in Endotoxin Units (EU). Detected EU was less than ○ EU/device. Therefore, compliance with Medtronic requirement is achieved.

라-1)-① 시험기준 충족여부

Date: ○○○
 Signature: ○○○
 Name: ○○○
 Title: ○○○

4. 기존 의료기기 생물학적 안전에 관한 자료 인정 범위

4.1 적용 대상 의료기기

- 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제29조제5호에 따라 해당 제품과 원재료가 동일하고 인체접촉시간·인체접촉부위 등이 동등하거나 동등이상인 제품의 생물학적 안전에 관한 자료를 제출할 수 있으며,
- 의료기기를 구성하는 원재료 중에서 인체 접촉하는 원재료(구성품)가 단순히 기계적인 원리에 의해 결합되어 있는 상태의 의료기기가 다음의 제조 특성을 만족하는 경우에는 기존 의료기기 생물학적 안전에 관한 자료를 제출할 수 있다.

《 적용 대상 의료기기의 제조 특성 》

- ◆ 의료기기의 인체에 접촉하는 원재료(구성품 포함)는 기계적으로 결합되어 있어야 한다.
- ◆ 기존 시험성적서의 시험검체를 구성하는 원재료별 중량(표면적)은 허가신청 의료기기의 시험검체를 구성하는 원재료별 중량(표면적)보다 크거나 같아야 한다.
- ◆ 기존 시험성적서의 의료기기와 허가신청 의료기기를 구성하는 동일한 원재료는 해당 원재료의 규격이 동일해야 한다.

4.2 기존 시험성적서 대체를 위한 확인 방법

- 의료기기 허가신청 시, 허가받고자 하는 의료기기와 일부 동등한 원재료로 구성되어 있는 의료기기의 생물학적 안전에 관한 자료(기존 시험성적서)는 [그림 4]의 절차에 따라 적합하다면 허가받고자 하는 의료기기의 생물학적 안전에 관한 자료로 인정될 수 있다.
- 또한, [그림 4]에 따른 인정방법은 단계별로 기술한 확인방법과 예시를 참조할 수 있다.

주1.

허가신청 의료기기는
기존시험성적서의 의료기기와
인체 접촉부위가 동일,
인체 접촉시간이 동등이상이며,
제조공정이 동일해야 함.

주2.

의료기기를 구성하는 원재료가 단순히
조립, 미음 및 용접(용접방식이
충진제를 사용하지 않는 welding
방식에 한함)에 의해 기계적으로
결합하는 상태이어야 함.

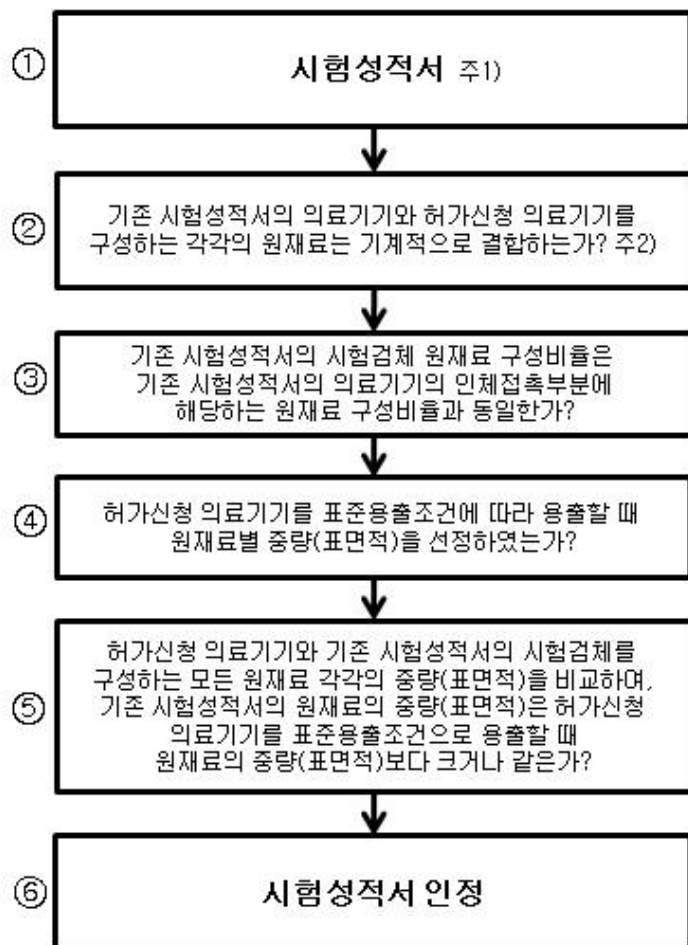


그림4. 인정 절차

- 허가신청 의료기기는 기존 시험성적서의 의료기기와 비교하여
- ① 인체에 접촉하는 부위가 동일하고 접촉기간이 동등이하이며 동일한 제조공정을 거쳐야 한다.

《확인 방법》

◆ 제품의 사용설명서

- ☞ 해당 의료기기의 사용목적과 사용방법을 통하여 인체접촉부위 및 접촉기간을 확인한다.

◆ 제조사의 제조공정 확인서

- ☞ 기존 시험성적서의 의료기기와 허가신청 의료기기가 동일한 제조공정에서 제조되었음을 제조사의 확인서를 통하여 확인한다.

허가신청 의료기기와 기존 시험성적서의 의료기기를 구성하는 원재료(구성품)는 단순히 결쇠, 후크, 못, 볼트, 너트, 스크류, 요철, 맞춤, 스테이플, 리벳 및 탄성력, 마찰력에 의한 고정과 같은 기계적인 원리로 결합되어 있는 상태이어야 한다.

- ② 또한, 스프링, 열수축튜브와 같이 원재료의 탄성과 마찰력에 의한 연결방식 및 레이저용접과 같이 용접용 충진제를 사용하지 않은 용접(welding)방식은 기계적인 결합으로 인정이 가능하다.

다만, 원재료가 불안정하여 원재료가 상호 반응할 수 있는 열수축 튜브나 원재료 변성이 큰 용접방식을 사용하는 경우에는 인정되지 않을 수 있다.

《확인 방법》

◆ 제품의 외형, 도면 및 원재료 목록

- ☞ 해당 의료기기의 기본적인 구조나 원재료의 결합방식은 제품의 외형, 도면 및 원재료 목록 등을 통하여 확인한다.

◆ 제품표준서 또는 제조공정 표준서(제조공정 확인이 필요한 경우)

- ☞ 해당 의료기기의 원재료 결합에 있어 접착, 브레이징, 도금방식 또는 화학적으로 반응하는 물질의 사용이 예상되는 부분(공정)은 제조사의 제품표준서 또는 제조공정 표준서를 확인한다.
- ☞ 용접에 의한 원재료 결합은 제조공정 표준서의 용접방식을 확인하여 용접봉과 같은 충진제를 사용하지 않았음을 확인한다.

※ 제조원에서 제품표준서 또는 제조공정 표준서의 해당내용을 첨부하여 작성한 제조원 확인서도 인정될 수 있다.

기존 시험성적서에서 의료기기의 인체접촉부위에 해당하는 원재료의 구성비율과 시험검체에서 원재료의 구성비율이 동일하여야 한다. 특히 의료기기가 인체접촉부분과 비접촉부분으로 구성되어 있으면 비접촉부분을 제외한 인체접촉부분의 원재료 구성비율이 시험검체에서 변화가 없어야 한다.

③

시험성적서에는 시험검체에 대한 i) 원재료 중량(표면적)과 ii) 원재료별 구성비율이 반드시 포함되어 있어야 한다.

의료기기의 인체접촉부위에 해당하는 모든 원재료의 중량(표면적)과 구성비율은 제품표준서 등에서 확인할 수 있으며, 시험검체를 구성하는 원재료의 중량(표면적)과 구성비율은 시험성적서에서 확인할 수 있다.

《확인 방법》

◆ 기존 시험성적서 및 제품표준서

- ☞ 기존 시험성적서의 의료기기에 대하여 인체접촉부분에 해당하는 모든 원재료의 구성비율은 제품표준서 등의 제조원의 근거자료에 따라 확인하거나 제품표준서에 근거하여 제조사에서 원재료 구성비율을 계산한 자료로 확인한다.
- ☞ 시험검체를 구성하는 원재료 중량(표면적) 및 구성비율은 시험성적서에 기재되어 있는 내용이나 제조원에서 제공하여 첨부되어 있는 자료에서 확인한다.
- ☞ 의료기기의 인체접촉부분에 해당하는 원재료의 구성비율이 기존 시험성적서에서 확인한 시험검체의 원재료 구성비율과 동일함을 확인한다.

◇ 원재료 A, B, E로 구성된 의료기기 예시 ◇

가. 기존 시험성적서의 의료기기에 대한 원재료 구성

구 분	원재료A (인체접촉)	원재료B (인체접촉)	원재료E (인체 비접촉)	합 계
중 량(g)	8	12	80	20
비 율(%)	40	60	N/A	100

※ 인체에 접촉하지 않는 비접촉부분(원재료E)은 의료기기 중량에서 제외

나. 기존 시험성적서의 시험검체에 대한 원재료 구성

구 분	원재료A	원재료B	합 계
중 량(g)	1.6	2.4	4
비 율(%)	40	60	100

$$\text{원재료(A) 시험검체 중량} = \text{시험검체 전체중량} \times \frac{\text{인체접촉부분 원재료(A)의 중량}}{\text{인체접촉부분 원재료 전체중량}}$$

다. 기존 시험성적서의 의료기기에서 인체접촉부분에 해당하는 원재료 A, B는 시험검체를 구성하는 원재료 A, B의 구성비율과 40%, 60%로 모두 동일해야 한다.

허가신청 의료기기는 표준용출조건¹⁾에 따라 인체접촉부분에 해당하는 원재료를 시험검체로 선정하여야 한다.

- ④ 특히 허가신청 의료기기가 인체접촉부분과 비접촉부분으로 구성되면 비접촉부분을 제외한 인체접촉부분의 원재료 구성비율은 선정된 시험검체의 원재료 구성비율과 동일하여야 한다.

《확인 방법》

◆ 허가신청 의료기기의 제품표준서

- ☞ 허가신청 의료기기에 대하여 인체접촉부분에 해당하는 모든 원재료의 구성비율은 제품표준서 등의 제조원의 근거자료에 따라 확인하거나 제품표준서에 근거하여 제조사에서 원재료 구성비율을 계산한 자료로 확인한다.

◆ 허가신청 의료기기의 시험검체 정보

- ☞ 허가신청 의료기기에 대하여 인체접촉부분에 해당하는 모든 원재료를 표준용출조건으로 시험검체를 선정할 때, 시험검체를 구성하는 원재료 중량(표면적) 및 구성비율을 계산한 내용을 확인한다.
- ☞ 허가신청 의료기기의 인체접촉부분에 해당하는 원재료의 구성비율이 표준용출조건으로 선정한 시험검체의 원재료 구성비율과 동일함을 확인한다.

1) 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」 제11장 검체준비와 표준물질 9. 검체의 용출물 준비의 '표17. 표준 표면적과 용출액 부피' 참조

◇ 원재료 A, B, C로 구성된 의료기기 예시 ◇

가. 허가신청 의료기기에 대한 원재료 구성

구 분	원재료A (인체접촉)	원재료B (인체접촉)	원재료C (인체접촉)	합 계
중 량(g)	20	20	10	50
비 율(%)	40	40	20	100

나. 허가신청 의료기기의 시험검체에 대한 원재료 구성

구 분	원재료A	원재료B	원재료C	합 계
중 량(g)	1.6	1.6	0.8	4
비 율(%)	40	40	20	100

$$\text{원재료(A) 시험검체 중량} = \text{시험검체 전체중량} \times \frac{\text{인체접촉부분 원재료(A)의 중량}}{\text{인체접촉부분 원재료 전체중량}}$$

다. 허가신청 의료기기에서 인체접촉부분에 해당하는 원재료 A, B, C는 시험검체를 구성하는 원재료 A, B, C의 구성비율과 40%, 40%, 20%로 모두 동일해야 한다.

기존 시험성적서의 시험검체에 대한 원재료별 중량(표면적)은 허가신청 의료기기의 시험검체에 대한 원재료별 중량(표면적)과 비교하여 크거나 같아야 한다.

⑤

원재료별 중량(표면적)이

기존 시험성적서의 시험검체 $\geq$ 허가신청 의료기기의 시험검체

※ 위 ③, ④의 예시에서 원재료 A($1.6g=1.6g$)는 같으며, 원재료 B($2.4g>1.6g$)는 크다.

기존 시험성적서 시험검체와 허가신청 의료기기 시험검체를 구성하는 원재료별 중량(표면적)에 대한 비교자료는 제조원의 품질 관리시스템 하에서 적합하게 검토, 승인되어야 한다.

《확인 방법》

기존 시험성적서	허가신청 의료기기
1) 기존 시험성적서의 의료기기에서 인체접촉부위 및 원재료의 중량(표면적)과 구성비율을 제조원의 제품표준서로 확인한다. 2) 기존 시험성적서의 시험검체에 대한 중량(표면적)과 구성비율을 시험성적서에서 확인한다. 3) 기존 시험성적서의 의료기기와 시험검체에 대한 원재료의 중량(표면적)과 구성비율을 계산하여 동일함을 확인한다.	1) 허가신청 의료기기의 인체접촉부위, 원재료 중량(표면적)과 구성비율을 제조원 제품표준서에서 확인한다. 2) 허가신청 의료기기가 표준용출조건으로 시험검체를 선정할 때를 가정하여 원재료별 중량(표면적)과 구성비율 계산한다. 3) 허가신청 의료기기와 시험검체의 중량(표면적)과 구성비율을 계산하여 확인한다.



원재료별 중량(표면적) 비교

- 1) 기존 시험성적서의 시험검체에서 원재료별 중량(표면적)과 허가신청 의료기기의 시험검체에서 원재료별 중량(표면적)을 비교한다.
- 2) 기존 시험성적서의 원재료별 중량(표면적)이 허가신청 의료기기의 원재료별 중량(표면적)보다 크거나 같아야 한다.

◇ 원재료 중량(표면적) 및 구성비율 비교 예시 ◇

기존 시험성적서

1) 기존 시험성적서의 의료기기에 대한 원재료 구성

구 분	원재료A (인체접촉)	원재료B (인체접촉)	원재료E (인체 비접촉)	합 계
중 량(g)	8	12	80	20
비 율(%)	40	60	N/A	100

2) 기존 시험성적서의 시험검체에 대한 원재료 구성

구 분	원재료A	원재료B	합 계
중 량(g)	1.6	2.4	4
비 율(%)	40	60	100

3) 의료기기 원재료별 시험검체 중량 계산

$$\text{원재료(A)} = 4g \times \frac{8g}{20g} = 1.6g \quad \text{원재료(B)} = 4g \times \frac{12g}{20g} = 2.4g$$

허가신청 의료기기

1) 허가신청 의료기기에 대한 원재료 구성

구 분	원재료A (인체접촉)	원재료B (인체접촉)	원재료C (인체접촉)	합 계
중 량(g)	20	20	10	50
비 율(%)	40	40	20	100

2) 허가신청 의료기기의 시험검체 선정을 가정하여 계산

구 분	원재료A	원재료B	원재료C	합 계
중 량(g)	1.6	1.6	0.8	4
비 율(%)	40	40	20	100

3) 의료기기 원재료별 시험검체 중량 계산(표준용출조건에 따라 시험검체 선정을 가정)

$$\text{원재료(A)} = 4g \times \frac{20g}{50g} = 1.6g \quad \text{원재료(B)} = 4g \times \frac{20g}{50g} = 1.6g$$

원재료별 중량(표면적) 비교

1) 허가신청 의료기기와 비교하여 기존 시험성적서의 시험검체는 원재료A(1.6g), 원재료B(2.4g)가 같거나 많으므로 기존 시험성적서 인정

2) 허가신청 의료기기의 원재료C는 별도의 시험성적서 또는 국제규격 적합여부 검토

허가신청 의료기기와 기존 시험성적서의 원재료별 중량(표면적)을 비교하여 기존 시험성적서의 원재료가 중량(표면적)이 크거나 같다면, 허가신청 의료기기의 동일한 원재료에 대한 생물학적 안전에 관한 자료로 기존 시험성적서를 인정할 수 있다.

- ⑥ 한편, 허가신청 의료기기의 원재료 종류를 기존 시험성적서와 비교하여 허가신청 의료기기에서 다른 종류의 원재료가 증가한다면, 다른 종류의 원재료에 대해서는 생물학적 안전에 관한 추가적인 시험성적서가 필요하다. 다만, 허가신청 의료기기의 다른 원재료가 생물학적 안전을 확인할 수 있는 국제규격(ASTM, ISO)에 적합하다면 인정할 수 있다.

제3장 의료기기 생물학적 안전에 관한 자료제출 면제

1. 의료기기 생물학적 안전성시험 자료제출 면제 대상 원재료 및 의료기기

- 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제28조(심사자료의 면제)에 따라 안전성이 확보된 원재료와 이를 원료로 제조한 의료기기 또는 그 부분품에 대하여 생물학적 안전성시험 자료제출을 면제하고 있으며, 원재료 또는 완제품에 관한 규격인 KS, ISO, ASTM을 만족하는 경우 생물학적 안전에 관한 자료를 제출하지 아니할 수 있다.
- 의료기기 생물학적 안전에 관한 자료를 면제받기 위해서 민원 신청 시
 - ① 해당 규격에 만족하는 원재료를 사용하였음을 확인할 수 있는 자료, ② 원재료의 공급증명서 또는 이에 준하는 분석서, ③ 물리·화학적 특성 변화가 없어 생물학적 안전성에 영향을 주지 않는 공정(단순기계가공 등)만을 확인할 수 있는 제조원의 설명이 포함된 자료로 제조원 대표자 또는 품질책임자의 서명이 들어있는 확인 증명서를 등을 제출하면 된다.

1.1 안전성이 확보된 원재료 및 의료기기

- 식약처 「의료기기 생물학적 안전성시험 자료 제출 면제 대상 공고」에서 정하고 있는 안전성이 확보된 원재료와 이를 원료로 제조한 의료기기 또는 그 부분품에 대하여 생물학적 안전에 관한 자료를 제출하지 아니할 수 있다.

- 신청하고자 하는 의료기기 또는 그 부분품이 '제3장 1.1'에 따라 안전성이 확보된 원재료를 사용하지만 해당 품목이 없는 경우에는,
- 이미 허가받은 제품과 인체접촉부위·인체접촉기간, 작용원리, 제조 방법, 사용목적, 사용방법 등을 비교하여 안전성이 확보된다고 판단될 경우에는 신청 제품의 생물학적 안전에 관한 자료는 제출하지 아니할 수 있다.

예

ASTM F136(Standard Specification for Wrought Titanium-6Aluminum-4Vanadium ELI(Extra Low Interstitial) Alloy for Surgical Implant Applications(UNS R56401))을 이용하여 전기 수술기용전극에 사용되는 경우의 예

1.2 원재료 또는 완제품에 관한 규격(KS, ISO, ASTM)을 만족하는 의료기기

- 신청하고자 하는 의료기기 또는 그 부분품이 '제3장 1.1'의 「의료기기 생물학적 안전성시험 자료 제출 면제 대상 공고」에서 정하고 있는 원재료를 사용하지는 않지만,
- 신청하고자 하는 의료기기 또는 그 부분품이 원재료 또는 완제품에 관한 규격(KS, ISO, ASTM)의 ① 적용범위 및 사용부위 ② 장기간 임상적 안전성 확보 ③ 생물학적 적합성을 만족하고 ④ 작용원리, 제조방법, 사용목적, 사용방법 등을 고려하여 안전성이 확보된다고 판단될 경우에는 생물학적 안전에 관한 자료는 제출하지 아니할 수 있다.

예 ASTM F1091-12(Standard Specification for Wrought Cobalt-20 Chromium-15Tungsten-10Nickel Alloy Surgical Fixation Wire)를 이용하여 수술용 금속골고정재에 사용되는 경우의 예



Designation: F1091 – 12

Standard Specification for Wrought Cobalt-20Chromium-15Tungsten-10Nickel Alloy Surgical Fixation Wire (UNS R30605)¹

This standard is issued under the fixed designation F1091; the number immediately following the designation indicates the year of original adoption or, in the case of revision, the year of last revision. A number in parentheses indicates the year of last reapproval. A superscript epsilon (ϵ) indicates an editorial change since the last revision or reapproval.

1. Scope*

1.1 This specification covers the chemical, mechanical, and metallurgical requirements for the manufacture of wrought cobalt-20chromium-15tungsten-10nickel surgical fixation wire.

1.2 The values stated in either SI units or inch-pound units are to be regarded separately as standard. The values stated in each system may not be exact equivalents; therefore, each system shall be used independently of the other. Combining values from the two systems may result in non-conformance with the standard.

2. Referenced Documents

2.1 ASTM Standards:²

E8 Test Methods for Tension Testing of Metallic Materials

E29 Practice for Using Significant Digits in Test Data to Determine Conformance with Specifications

F86 Practice for Surface Preparation and Marking of Metallic Surgical Implants

F90 Specification for Wrought Cobalt-20Chromium-15Tungsten-10Nickel Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R30605)

2.2 USP Standards:³

Nonabsorbable Surgical Suture, U.S. Pharmacopeia

2.3 ISO Standard:⁴

ISO 9001 Quality Management Systems—Requirements

¹ This specification is under the jurisdiction of ASTM Committee F04 on Medical and Surgical Materials and Devices and is the direct responsibility of Subcommittee F04.12 on Metallurgical Materials.

Current edition approved Dec. 1, 2012. Published December 2012. Originally approved 1991. Last previous edition approved in 2008 as F1091 – 08. DOI: 10.1520/F1091-12.

² For referenced ASTM standards, visit the ASTM website, www.astm.org, or contact ASTM Customer Service at service@astm.org. For *Annual Book of ASTM Standards* volume information, refer to the standard's Document Summary page on the ASTM website.

³ Available from U.S. Pharmacopeia (USP), 12601 Twinbrook Pkwy., Rockville, MD 20852-1790, <http://www.usp.org>.

⁴ Available from American National Standards Institute (ANSI), 25 W. 43rd St., 4th Floor, New York, NY 10036, <http://www.ansi.org>.

1. 적용범위

3. General Requirements for Delivery

3.1 In addition to the requirements of this specification, all requirements of the current editions of Specification F90 shall apply.

3.2 In cases where a conflict exists between this specification and the standards listed in Section 2, this specification shall take precedence.

4. Terminology

4.1 Definitions of Terms Specific to This Standard:

4.1.1 *lot, n*—the total number of mill products produced from the same melt heat under the same conditions at essentially the same time.

5. Ordering Information

5.1 Inquiries and orders for material under this specification shall include the following information:

5.1.1 Quantity,

5.1.2 ASTM designation and date of issue,

5.1.3 Material requirements (see Section 6),

5.1.4 Mechanical properties (see Section 7),

5.1.5 Form,

5.1.6 Dimensional requirements, including diameter and diameter tolerance,

5.1.7 Surface condition and handling,

5.1.8 Special tests (if applicable), and

5.1.9 Other requirements.

6. Material Requirements

6.1 The starting material used to make fixation wire must meet Specification F90.

6.2 Surgical fixation wire shall conform to the specified chemical requirements of Specification F90.

7. Mechanical Requirements

7.1 Surgical fixation wire shall conform to the appropriate mechanical properties specified in Table 1.

7.2 Perform tension tests in accordance with Test Methods E8 using a 254-mm (10-in.) gage length and crosshead speed of 254 mm/min (10 in./min). Should any of the test specimens not meet the specified requirements, test two additional test

*A Summary of Changes section appears at the end of this standard

Copyright © ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, PA 19380-2959, United States

APPENDIXES

(Nonmandatory Information)

X1. RATIONALE

X1.1 The purpose of this specification is to specify the requirements for the manufacture of wrought cobalt-20chromium-15tungsten-10nickel alloy in the form of surgical fixation wire.

X1.2 Surgical fixation wire shall be handled with care and adequately packaged to prevent damage and contamination of the surface.

X1.3 For this product, SI units are regarded as the standard historic means of size measurement.

1. 사용부위

X2.1 The alloy composition covered by this specification has been employed successfully in human implant applications in contact with soft tissue and bone for over a decade.

X2.2 No known surgical implant material has ever been shown to be completely free of adverse reactions in the human

X2. BIOCOMPATIBILITY

body. Long-term clinical experience of the use of the material referred to in this specification, however, has shown that an acceptable level of biological response can be expected, if the material is used in appropriate applications.

2. 장기간 임상적 안전성 확보

3. 생물학적 적합성 인정

SUMMARY OF CHANGES

Committee F04 has identified the location of selected changes to this standard since the last issue (F1091 – 08) that may impact the use of this standard. (Approved Dec. 1, 2012.)

(I) Editorial corrections have been made throughout in order to meet formatting guidelines established for implant material standards. Units information was updated.

ASTM International takes no position respecting the validity of any patent rights asserted in connection with any item mentioned in this standard. Users of this standard are expressly advised that determination of the validity of any such patent rights, and the risk of infringement of such rights, are entirely their own responsibility.

This standard is subject to revision at any time by the responsible technical committee and must be reviewed every five years and if not revised, either reapproved or withdrawn. Your comments are invited either for revision of this standard or for additional standards and should be addressed to ASTM International Headquarters. Your comments will receive careful consideration at a meeting of the responsible technical committee, which you may attend. If you feel that your comments have not received a fair hearing you should make your views known to the ASTM Committee on Standards, at the address shown below.

This standard is copyrighted by ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, PA 19428-2959, United States. Individual reprints (single or multiple copies) of this standard may be obtained by contacting ASTM at the above address or at 610-832-9585 (phone), 610-832-9555 (fax), or service@astm.org (e-mail); or through the ASTM website (www.astm.org). Permission rights to photocopy the standard may also be secured from the ASTM website (www.astm.org/COPYRIGHT/).

2. 양극산화 표면처리된 티타늄 소재 의료기기

- 미국, 유럽, 일본에서는 원재료가 국제규격(ASTM F67 & F136)을 만족하고 기 승인된 의료기기와 동등성이 입증되며, 해당 원재료가 오랜 기간 동안 임상에서 안전하게 사용되었음이 확인된 경우 양극산화 처리된 티타늄 소재 의료기기에 대한 생물학적 안전에 관한 자료를 검토하지 않고 있다.
- 이에 식약처에도 원재료 또는 완제품에 대한 관한 규격에 적합한 티타늄 금속을 양극산화 표면처리한 경우 다음의 사항에 따라 생물학적 안전에 관한 자료를 제출하지 아니할 수 있도록 하고 있다.

《티타늄 금속의 양극산화 표면처리된 경우》

◆ 적용대상

- 생물학적 안전성이 확보된 국제규격을 만족하는 티타늄(ASTM F67 & F136)을 이용하여 양극산화 처리한 의료기기

◆ 적용범위

- 양극산화 처리 시 pH 12.4 이하의 전해액을 사용하여 발색(colorcoding)을 목적으로 양극산화 처리된 티타늄(단, AMS 2488 규격이 적용된 양극산화 티타늄 Type II는 제외)

◆ 기술문서 작성방법

- 모양 및 구조-외형 및 원재료에 '양극산화'라는 표시와 양극산화 처리 시 사용된 '전해액 pH' 또는 '전해액 종류 및 농도'를 표시

◆ 제출자료

- 양극산화 표면처리 공정에 관한 자료, 세척공정에 관한 밸리데이션 자료 등

◆ 비고

- 양극산화 : 발색 등 식별을 목적으로 전기화학적 방법을 이용하여 티타늄의 표면에 산화막을 형성하는 표면처리 공정. 일정한 전압과 전류가 음극과 양극 사이에 흐르고 있을 때 산화환원반응에 의해서 음극 표면에 산화막 형성
- AMS(Aerospace Material Specification) 2488D : 티타늄(합금)의 양극산화 코팅을 위한 공학적인 요구사항 및 코팅 특성을 기술한 규격임. 동 규격에서 제품의 코팅 상태에 따라 Type I 및 Type II로 나뉨

3. 시험이 불가능하거나 무의미하다고 인정되는 생물학적 안전성 시험

- 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제28조제4항에 따라 시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우에는 생물학적 안전에 관한 자료의 제출을 면제할 수 있다.

예 생물학적 안전성 시험이 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우의 예

- ☞ 실버셀파다이하진 크림이 함유된 창상피복재의 경우 실버셀파다이하진 크림 외의 해당 의료기기 원재료의 생물학적 안전성에 관한 자료 제출하고 실버셀파다이하진 크림의 항균작용으로 인하여 세포 독성을 나타낸다는 근거 자료를 제출하여 시험실시가 무의미함을 입증하여야 한다.

□ 치과재료의 경우, 오랫동안 임상적으로 사용되고 논문·문헌 및 임상 자료 등으로 해당 치과재료의 생물학적 안전성을 평가할 수 있어 생물학적 안전성 시험 자체의 실시가 무의미하다고 인정되는 경우에 생물학적 안전성 평가서를 제출하여 생물학적 안전성 시험을 대체할 수 있다. 이 경우, 생물학적 안전성 평가의 기초가 되는 시험자료 (세포독성시험, 감작성시험, 자극성시험 등)를 비롯하여, 원재료에 대한 정보, 원재료의 임상적 사용 경험에 대한 조사, 유사의료기기와의 비교 및 생물학적 안전성 평가 사항 등을 작성한다.

※ 생물학적 안전성 평가서 작성 및 사례 관련 가이드라인 참조

- 1) 치과재료 생물학적 안전성 평가서 작성 가이드라인(등록번호 B1-2015-5-192)
- 2) 치과재료 생물학적 안전성 평가서 품목별 사례집(해설서)(등록번호 C0-2015-5-011)

예 치과재료의 생물학적 안전성 평가서 제출의 예

☞ 폴리카보네이트로 제조된 교정용 브라켓의 경우, 폴리카보네이트의 규격, 분해산물 분석, 유사의료기기와의 비교, 원재료와 완제품의 임상적 사용경험 및 각 생물학적 평가항목에 대한 고찰과 관련된 문헌·논문·임상자료 등에 대한 내용과 해당 제품과의 상관관계 등을 기재한 생물학적 안전성 평가서를 제출하였을 때 생물학적 안전성 시험의 실시가 무의미함을 입증하여야 한다.

제4장 | 참고자료

1. 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」 (식약처 고시 제2014-115호)
2. 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 (식약처 고시 제2016-96호)
3. 양극산화 처리된 티타늄의 생물학적 안전성 자료제출 간소화 관리 방안
4. 의료기기 무균 입증 자료에 관한 가이드라인
5. 의료기기 발열성 시험 적용 가이드라인
6. 의료기기 생물학적 안전성시험 자료제출 면제 대상 공고
7. 의료기기 생물학적 안전성 평가 가이드라인
8. 의료기기의 생물학적 안전에 관한 자료 심사 지침
9. 의료기기 허가심사 첨부자료 가이드라인
10. 치과재료 생물학적 안전성 평가서 작성 가이드라인
11. 치과재료 생물학적 안전성 평가서 품목별 사례집



철저한 비밀보장과 보호를 약속합니다

보호

- 신분 비밀보장, 신변보호, 각종 불이익조치 금지
- 형벌·징계 및 불리한 행정처분 감면

보상

- 내부 공익신고자에게 최대 20억원의 보상금 지급
- 구조금(치료비, 이사비, 소송비용 등) 지원

신고

- 홈페이지(1398.acrc.go.kr), 부패·공익신고 앱
- 우편(서울시 서대문구 통일로 87, 부패·공익침해신고센터)

상담

- 국번없이 110 또는 1398



신고대상 : 5대분야, 279개 법률 위반행위



의료기기 생물학적 안전성 통합 가이드라인(민원인 안내서)

발행처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부
발행일	2016년 10월
발행인	손여원
편집위원장	정희교
편집위원	홍충만, 조양하, 이정림, 박인숙, 오현주, 이인수, 허찬희, 정진백, 강영규, 정승환, 송치원, 이성희, 박해대, 이원규, 이희성, 김수연, 고동현, 추성욱, 배영우, 양원선, 한영민, 우대곤, 손승호, 김건소, 최윤정, 강세구, 김세경, 이충근, 백성인, 양승하, 김희정, 유홍일, 양세은, 강건우, 김명옥, 정지윤, 구상모, 홍미애, 김다영
문의처	(28159) 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 정형재활기기과 전화 : 043-719-4005 팩스 : 043-719-4000