

치과재료 생물학적 안전성 평가서 품목별 사례집(해설서)

2015. 11.

본 사례집(해설서)은 치과재료 허가/인증 신청 시 필요한 '생물학적 안전에 관한 자료' 중 '치과재료 생물학적 안전성 평가서'의 치과재료품목 4개의 품목별 사례를 제시하고 있습니다.

또한, 이 사례집(해설서)은 치과재료 생물학적 안전성 평가서에 대한 식품의약품안전처의 최근 사례, 내용 등을 알기 쉽게 풀어 설명한 것으로, 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아닙니다.

※ 이 사례집(해설서)에 대하여 의견이 있는 경우 아래로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-230-0576

팩스번호: 043-230-0570



머 리 말



식품의약품안전평가원에서는 지난 2014년부터 오랫동안 임상적으로 사용되어온 치과재료에 대하여 논문, 문헌 및 임상자료 등의 분석을 통하여 작성하는 「치과재료 생물학적 안전성 평가서」를 통하여, 생물학적 안전성을 평가하고 있습니다. 「치과재료 생물학적 안전성 평가서」란 치과재료의 허가·심사 시 의료기기의 생물학적 안전성을 확보하기 위하여 평가하는 자료 중의 하나이며, 지난 5월에 ‘치과재료 생물학적 안전성 평가서 작성 가이드라인’의 발간으로 「치과재료 생물학적 안전성 평가서」의 작성 원칙 및 작성 항목에 등을 제시한 바 있습니다.



현재 「치과재료 생물학적 안전성 평가서」는 허가·심사 기간 및 생물학적 안전성 시험소요 비용의 절감 효과로 인해 널리 활용되고 있습니다. 이에 따라 우리 원에서는 평가서 작성에 어려움을 호소하는 관련 업계의 애로사항을 해소하기 위하여 「치과재료 생물학적 안전성 평가서」작성에 대한 구체적인 참고자료로서, 다양한 품목의 사례를 통해 평가서 작성의 작성 내용 및 작성 방향을 안내하고자 ‘치과재료 생물학적 안전성 평가서 사례집(해설서)’을 발간하게 되었습니다.

이번 사례집(해설서)의 발간으로 「치과재료 생물학적 안전성 평가서」작성에 많은 도움이 되어 앞으로 더욱더 활성화되기를 바랍니다.

감사합니다.

2015년 11월

식품의약품안전평가원 의료기기심사부장

I 서론

치과재료 중 오랫동안 임상적으로 사용되어 논문, 문헌 및 임상자료 등의 안전성에 대한 자료가 확보된 제품의 경우, 의료기기 허가심사 신청 시 제출 자료로서 시험성적서 외 '생물학적 안전성 평가서'를 제출할 수 있도록 하여, 치과재료 제조·수입 업체의 구비서류 간소화 및 치과재료 시험소요 비용 절감 및 허가기간 단축 등을 도모할 수 있게 되었다.

식품의약품안전처에서는 2015년 5월에는 「치과재료 생물학적 안전성 평가서 작성 가이드라인」을 마련하여 생물학적 안전성 평가서 작성을 위한 항목별 작성 원칙을 제시한 바 있다.

본 사례집은 치과재료의 허가/인증된 품목 중 금속, 레진, 도재 및 레진계 시멘트 등 주요 치과재료 품목의 「치과재료 생물학적 안전성 평가서」 사례를 모아 치과재료에 대한 치과재료 생물학적 안전성 평가서를 작성하는데 있어 도움이 되는 예시를 제시하고자 한다.

Ⅱ 평가서 작성 주요 항목

1. 평가서 적용범위

- 1) 해당 평가서의 평가 대상 의료기기, 평가 범위 및 목적

2. 평가서 인용규격

- 1) 해당 평가서의 생물학적 안전성 평가를 위해 인용한 식약처장이 고시한 규격 또는 국제규격 등

3. 해당 의료기기에 대한 일반사항

1) 명칭 등

- 해당 의료기기의 명칭(“제조(수입)업소명·제품명”, “품목명”, “모델명”), 제조원 정보(소재지)

2) 사용목적

- 해당 의료기기의 적응증, 효능·효과 또는 사용목적

3) 작용원리

- 해당 의료기기의 개발 시 사용목적을 달성하기 위하여 작용한 과학적 원리로서 생물학적 안전성에 영향을 줄 수 있는 작용원리

4) 인체접촉특성

- 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」(식약처 고시) 또는 ISO 10993-1 및 ISO 7405에 따른 해당 의료기기의 인체 접촉의 특성(구체적인 접촉 부위 및 지속 기간)
- 해당 의료기기의 접촉부위 및 지속기간을 판정하게 된 임상적 근거

5) 원재료에 대한 정보

- 해당 의료기기에 사용된 원재료 및 색소, 첨가제 등을 포함한 전

성분별 명칭(일반명, 화학명, CAS 번호 등), 배합목적(필요한 경우), 분량(단위포함) 및 혼합비

- 각 원재료별 물리·화학적 특성(용출 특성, 분해산물에 대한 독성 정보)
 - 상기 특성을 확인하기 위한 시험관련 규격은 규정*에 따른 원재료별 시험방법을 권고함

* 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」(식약처 고시)제8장, 제12장~제17장

- 각 원재료별 제조자가 제공하는 COA(Certificate of analysis) 및 물질안전보건자료(MSDS) 내용 중 생물학적 안전성 관련 정보
- 의료기기를 원재료의 화학적 반응(예 : 중합 등)을 통하여 제조하는 경우, 최종 제품의 물리·화학적 특성(용출 특성, 분해산물에 대한 독성 정보)에 관한 정보

* 예 : 레진, 합금, 도재 등

6) 원재료의 임상적 사용 경험에 대한 조사

- 해당 의료기기에 사용된 원재료가 유사 의료기기에 사용된 임상적 사용경험(clinical history)에 대한 조사 결과
- 해당 의료기기와 품목명은 다르나, 원재료가 동일 또는 유사 하고 인체접촉 특성(접촉부위 및 접촉지속기간)이 동등이상인 기허가 받은 의료기기간의 생물학적 안전성 비교 평가

4. 유사 의료기기와 비교

1) 동일 품목명의 유사 의료기기와 비교

- 해당 의료기기와 동일한 품목명에 원재료가 동일 또는 유사한 기허가 제품 간의 생물학적 안전성 측면(사용목적, 작용원리, 원재료, 접촉특성, 접촉지속기간 등) 비교 평가

5. 생물학적 안전성 평가

1) 생물학적 안전성 평가 시험항목 선정

- 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」(식약처 고시) 또는 ISO 10993-1 및 ISO 7405 인체접촉 특성에 따라 해당 의료기기에 대한 생물학적 안전성 평가 시험항목 선정

2) 시험성적서 제출 평가시험항목에 대한 평가

- 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」(식약처 고시) 또는 ISO 10993-1 및 ISO 7405에 따라 실시한 생물학적 안전성 시험성적서의 결과를 평가

3) 시험성적서 미제출 평가시험항목에 대한 평가

- “생물학적 안전성 시험항목 선정”항의 시험항목 중 미실시한 시험에 대한 평가를 아래의 자료를 토대로 함
 - 이전에 수행되었던 관련 연구로부터 결과를 입수할 수 있는 경우
 - 생물학적 평가의 요구기준을 충족하는 안전하게 사용된 이력이 포함된 기존의 전임상 및 임상 데이터 입수할 수 있는 경우 등

6. 결론 및 고찰

1) 해당 제품의 생물학적 안전성 확보여부에 대한 종합평가 결과

7. 참고문헌 및 첨부자료

- 1) 본 평가서 작성에 참고가 된 학술 및 연구논문 등 참고문헌에 대한 정보
- 2) 해당 의료기기에 대한 생물학적 안전성 시험성적서 및 물리·화학적 특성에 관한 시험성적서(원재료 화학적 특성·분석 시험, 용출물 및 분해산물 확인 및 정량시험 등)

1 교정용 브라켓

1. 평가서 적용범위

- 교정용 브라켓은 교정력을 치아에 전달하기 위하여 치아에 부착하는 장치로서, 치과교정용선재를 유지하며 치아의 이동을 목적으로 한다. 이 보고서는 모델명 ○○○○ 외 ○ 건[주)△△△, 대한민국]의 잠재적 부작용과 독성을 결정하고 생물학적 안전성을 평가 및 입증하기 위하여 작성되었다. 이를 위하여, 해당 의료기기 및 원재료의 용해될 수 있는 화학물질을 분석하였으며, 제품의 사용목적, 인체에 접촉하는 부위 및 기간 등을 고려하여 생물학적 안전성을 평가하였다.

2. 평가서 인용규격

- 2.1 식품의약품안전처 고시 제2014-115호 “의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격”
- 2.2 식품의약품안전처 고시 제2014-155호 “의료기기 기준규격” 중 5. 교정용브라켓
- 2.3 ISO 27020:2010, Dentistry - Brackets and tubes for use in orthodontics
- 2.4 ISO 7405:2008, Evaluation of biocompatibility of medical devices use in dentistry
- 2.5 ISO 10993-1:2009, Evaluation and testing within a risk management process
- 2.6 ISO 10993-2:2006, Animal welfare requirements
- 2.7 ISO 10993-3:2003, Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
- 2.8 ISO 10993-5:2009, Tests for in vitro cytotoxicity
- 2.9 ISO 10993-10:2010, Test for irritation and skin sensitization
- 2.10 ISO 10993-11:2006, Test for systemic toxicity
- 2.11 ISO 10993-12:2012, Sample preparation and reference materials
- 2.12 ISO 10993-13:2010, Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
- 2.13 ISO 10993-15:2000, Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
- 2.14 ISO 10993-17:2002, Establishment of allowable limits for leachable substances

3. 해당 의료기기에 대한 일반사항

3.1 의료기기에 대한 일반사항

3.1.1 모델명 : ○○○○ 외 ○ 건

3.1.2 품목명, 품목분류번호, 등급 : 교정용 브라켓, C17020.01, 2등급

3.1.3 제조의뢰자(국가) : -

3.1.4 제조자(국가) : (주)△△△(대한민국)

3.1.5 외형 :



3.2 사용목적

- 윗니와 아랫니가 정상교합이 되도록 치아 위치와 배열을 정렬시키기 위해 교정용선재 및 장치를 연결하여 치아를 교정하는 장치

3.3 작용원리

- 윗니와 아랫니가 비정상적인 관계인 부정교합의 심미적 및 기능적인 회복을 위하여 치아에 부착하는 장치로, 치과교정용선재를 연결하여 치아의 이동을 유발한다.

3.4 인체접촉특성

- 식품의약품안전처 고시 제2014-115호“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격” 제1장 표1에 따라,

3.4.1 접촉특성에 따른 분류 : 표면접촉형 의료기기

3.4.2 접촉부위 : 구강점막, 치아표면

3.4.3 접촉시간 : 30일 초과

- 해당 의료기기는 레진시멘트에 의해 치아에 부착되므로 타액에 의하여 치아표면과 간접 접촉하고, 구강점막과 직접 접촉한다. 임상 사용기간은 1 년 이상이다.

3.5 원재료에 대한 정보

3.5.1 이 제품은 폴리카보네이트(polycarbonate)로 제조된 플라스틱 브라켓이다. 폴리카보네이트로 제조된 슬롯에는 마모저항도를 높이기 위해서 금속슬롯이 삽입되어 있으며, 금속 슬롯의 재질은 ○○○이다. 따라서 ○○○에 대한 규격 ASTM ○○○에 따라 구성성분을 ○○, ○○, ○○, ○○, ○○, 등 ○가지로

간주하였고, 평가함량은 ASTM에서 요구되는 함량범위 중 최대함량으로 하였다. 이 제품은 하나당 평균 무게가 〇〇 mg으로, 그 중 금속의 비율이 약 〇〇 % 이고, 폴리머가 〇〇 %이다. 이 제품은 매우 작고 투명하기 때문에 술자가 시술 시 혼란이 생기지 않도록 치아별로 제품을 식별하기 위하여 〇〇, 〇〇, 〇〇 등 〇가지 색상점이 찍혀있다. 색소의 반죽을 위하여 〇〇가 사용된다. 평가용 함량은 최대함량 중 구성비를 곱해주어 결정하였고, 소수점이하는 전부올림 방식을 택하여 정수로 기재하였다. 따라서 미량으로 사용되는 성분들은 대부분 1 %로 간주하였다. 이 재료가 분해되어 나오는 이온의 종류는 〇〇, 〇〇, 〇〇 등 〇가지이다.

표1. 원재료

구조	연 번	성분	규격	최대함량 (%)	구성비 (wt.%)	평가함량 (%)
레진브라켓	1	폴리카보네이트	자사규격 1	100	〇〇	〇〇
금속슬롯 (〇〇〇)	2	〇〇	자사규격 2	〇〇	〇〇	〇〇
	3	〇〇	자사규격 3	〇〇	〇〇	〇〇

색상점	...	〇〇	자사규격 〇	〇〇	〇〇	〇〇
	...	〇〇	자사규격 〇	〇〇	〇〇	〇〇

총합				100	〇〇	

3.5.2 각 원재료별 물리·화학적 특성 및 생물학적 안전성 관련 정보

1) 폴리카보네이트

- 일반 폴리카보네이트는 IARC 발암물질이 아니고, GHS 위험물질도 아니다. 따라서 급성독성, 과민성, 변이원성 그리고 반복노출에 의한 표적 장기 등은 모두 '자료없음' 상태이다. 따라서 폴리카보네이트 재질은 위험 분석이 필요하지 않다. 그러나 이 재질이 분해되면 BPA가 유리될 수 있다.

2) 〇〇

- 〇〇은 발암성물질이 아니고 에서 과민성과 유전독성이 없고 표적장기가 없다. 급성독성 LD50은 랫트에서 〇〇 mg/kg 또는 마우스에서 〇〇

mg/kg이다. 사람 어린이에 경구투여 시 독성을 보이는 최저농도는 ○○ mg/kg로 매우 안전하다. 평가대상제품인 폴리카보네이트 브라켓의 임상사용량을 1 g으로 하면, ○○의 평가함량이 ○○ %이므로, 단회투여하면 섭취량은 ○○ mg/kg이므로, 급성독성이나 만성독성이 일어나지 않는다. 따라서 ○○은 위험요소를 가지지 않는다.

- 3) ○○
- ○○은 ….

(이하 생략)

3.5.3 분해산물 분석

1) 분석과정의 개요

- 분해시험은 평가대상 제품이 고분자와 금속으로 이루어졌으므로 두 가지 방법으로 분해시험을 실시하였다.

2) 고분자재질의 분해시험

- ISO 10993-13:2010, Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices의 방법을 준용하여 시험·분석하였다. 완제품 브라켓을 검체로 사용하였다. ISO 10993-13에 따라 시편 무게 1 g 당 10배에 해당하는 3 % 과산화수소수 용액을 함께 … ○○일 간 보관하였다. 시험 전 후의 시편건조방법은 … 분해시험은 ….

(이하 생략)

3) 금속재질의 분해시험

- ISO 10993-13:2010, Identification and quantification of degradation products from metals and alloys의 방법으로 시험·분석하였다. 전해액은 ….

(이하 생략)

4) 분해시험 결과

가. 고분자 재질의 분해시험 결과

- 시편 무게의 변화 : 강력한 산화제인 3 % 과산화수소수에 침지하여 ○○℃에서 ○○일간 보관한 시편의 용해도는 ○○ %였고, ….

(이하 생략)

- 고분자 성질의 변화 : 일반적으로 폴리카보네이트는 TGA로 측정하였을 때 분해되어 무게가 급격히 감소되는 분해온도는 ... 이 제품의 DSC 차트에서는 침지하지 않은 제품의 경우 ○○℃부터 분해가 시작되어 ○○℃에 종료되었으며, ○○일간 과산화수소수에 침지했던 제품은 ○○℃가 분해시작온도였고 ○○℃가 분해종료온도였다. ... 즉, 고분자가 분해된다고는 볼 수 없다.

(이하 생략)

고분자 성질의 변화를 분석한 그래프 등 첨부

- FT-IR 분석 : 첫번째 그래프는 시편을 침지하지 않은 공시험액의 FT-IR의 결과를 제시한 것이고, 두 번째는 ○○일간 침지한 경우의 FT-IR의 결과를 ...

(이하 생략)

FT-IR의 결과를 분석한 그래프 등 첨부

- Gas Chromatography 분석 : ○○일 침지시킨 분해산물을 GC로 분석한 결과는 다음 그래프와 같고, 각각의 피크를 library program으로 분석한 결과 중 일치도가 ○○% 이상이거나, ○○%이상 농도를 보이는 것을 선별하여 ... ○일 침지한 경우, ○○개 피크가 검출되었고, 위의 방법에

따라 부정확한 정보를 제거하면 ○○가지 물질이 평가대상으로 선정되었고, 가장 많은 함량을 보이는 것은 ○○○○○이었다. ….

(이하 생략)

Gas Chromatography의 결과를 분석한 그래프 등 첨부

- HPLC 분석 : 표준물질 ○○을 ○○ $\mu\text{g/ml}$, ○○ $\mu\text{g/ml}$, 그리고 ○○ $\mu\text{g/ml}$ 로 기기를 보정(calibration)한 분석결과를 아래에 제시하였다. 결정계수는 0.99 이상이었다. RT는 … 이러한 측정 조건에서 시편을 ○○일 침지한 … ○○가 전혀 검출되지 않았다.

HPLC의 결과를 분석한 그래프 등 첨부

- ICP 분석 : 시편을 침지했던 용액의 ICP 분석결과를 아래 표에 기재하였다. 각 원소별 검출한계를 DL에 기재하였고, 단위는 ppb이다. 공시험의 측정값을 구하여 VL에 기재하였으며, 실측치를 Act에 기재한 후 공시험액의 측정값을 빼주어 Rev에 기재하였다. DL을 제외하고는 모든 단위는 ppm이다.

ICP의 결과를 분석한 표 등 첨부

나. 금속재질의 분해시험 결과

- 침지시험 결과 : 시험시편에서의 침지부식의 요약 결과를 아래의 표에 기재하였다. 생리식염수 내에 ○○일간 보관한 경우, 평가대상 제품의 무게감소로 구한 부식용해율이 ○○ %/○○일로 나타났고, 이온용출은 ○○, ○○, ○○, ○○ 등이 분해되어 유리되었다. 아래의 사진들은 브라켓의 금속 슬롯이 침지 부식된 표면을 보이는 결과이다. ...

(이하 생략)

침지시험 결과를 분석한 표, 사진 등 첨부

5) 분해물질의 위험분석

가. ○○○○○

- ○○○○○은 위험물질이 아니다. 끓는점이 ○○ °C이므로 섭취가능성이 없다. IARC에서 발암성 물질도 아니다. 따라서 이 분해산물에는 잠재적 위험요소는 없다.

나. ○○○○○

- ○○○○○은 ...

(이하 생략)

6) 분해시험 결과의 요약

- 분해시험 결과, 분해물질을 위험분석해야하는 것은 고분자 분해산물 성분 ○ 가지와 금속분해 산물 ○ 가지였다. 그 결과 고분자 분해산물 ○ 가지는 위험물질이 아니어서 위험요소가 없었고, 금속 분해산물 중 ○○과 ○○은 각각 섭취용량과 NOAEL 등의 안전기준에 못 미쳐 역시 위험요소가 없었다. 생식독성을 유발할 수 있는 ○○는 전혀 분해되지 않았다. 그러므로 이 제품의 위험요소는 없다.

3.5 원재료의 임상적 사용 경험에 대한 조사

- ○○의 정보에 따르면, 치과에서 폴리카보네이트 브라켓이 사용된 것은 1975년부터이므로 40년 이상 사용되어 오고 있다. (Khowassah *et al*, 1975) 치과용 폴리카보네이트 레진 브라켓은 ...

(이하 생략)

4. 유사 의료기기와 비교

- 폴리카보네이트 재질의 브라켓은 ○○년도에 ○○사에서 허가받은 ○○이 있다(허가번호 : ○○-○○호). 이 제품과 평가 대상 브라켓은 원재료가 동일함을 확인할 수 있다.

5. 생물학적 안전성 평가

5.1 생물학적안전성 평가 시험항목 선정

- 해당 의료기기는 레진시멘트에 의해 치아에 부착되므로 타액에 의하여 치아표면과 간접 접촉하고, 구강점막과 직접 접촉한다. 접촉기간은 30일을 초과 하며, 시험항목으로는 세포독성시험, 자극성시험, 감작성시험, 급성독성시험, 아만성독성시험, 유전독성시험, 이식시험, 만성독성시험 등 8가지이다.

5.2 생물학적 안전성 시험의 평가

- 시험이 수행된 3가지 시험항목의 결과를 요약하면 다음 표와 같다.

표3. 생물학적 안전성 시험성적서 요약

연 번	시험항목	시험방법	보고서번호	시험기준	시험성적	판정
1	세포독성	MTT	○○-○○○○	≥ 70 %	○○	○○
2	구강점막자극	용출물적용	○○-○○○○	≤ 4/16	극성: ○○ 비극성: ○○	○○
3	감작성	기니픽	○○-○○○○	< 1	극성: ○○ 비극성: ○○	○○
4	급성독성	시험 미 실시			생물 평가서 제출	
5	유전독성					
6	아만성독성					
7	이식					
8	만성독성					

5.2.1 세포독성(MTT)

- 평가대상 제품인 교정용 브라켓을 완제품 자체로 시험에 이용하였다. 교정용 브라켓은 형태가 복잡하여 평면 세포층이나 한천면과 접촉시키기

어렵고, 또한 여러 가지 색상을 동시에 시험하기 위해서 함께 용출시키는 방법을 적용할 수 있는 MTT 방법을 택하였다.

시편을 혈청이 포함된 배양액에 4 g/20 ml 비율로 담그고, $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 에서 (24 ± 2) 시간 동안 용출하였다. 96 well plate 내에 L929 세포를 주입하고 24시간 배양하여 세포가 well 내에 부착하도록 한 후, 여분의 배양액을 제거하고, 시험군과 음성대조군 그리고 양성대조군을 넣어 주고 그 조건에서 다시 24시간동안 배양하였다. 규정된 시간 동안 세포 배양 후 MTT 용액을 각 well에 넣어, 생존하여 증식된 세포의 효소가 MTT와 반응하여 포르마잔을 형성함으로써 발색되도록 한 후, ELISA reader에서 wavelength 570 nm로 분석하여 측정된 OD 값을 세포의 생존율로 간주하였다. 시험군은 용출된 100 % 원액 뿐 아니라 용출원액을 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 20 %, 10 % 포함하도록 하는 희석액도 시험하여, 농도의존성이 나타나는지 여부를 세포독성 판정에 사용하였다.

시험결과는 100 % 용출원액의 경우 세포생존율이 〇〇 % 였고, 농도의존성은 ...

(이하 생략)

- 결론 : 평가대상 제품은 〇〇으로 인해 세포독성이 농도의존성이 있었으나, ISO 기준에는 적합한 세포독성을 나타내었다.

5.2.2 구강점막자극(용출물)

- 평가대상 제품인 교정용브라켓을 완제품 자체로 시험에 이용하였다. 시편을 생리식염수 또는 면실유에 4 g/20 ml 비율로 담귀 $(50 \pm 2)^\circ\text{C}$ 에서 (72 ± 2) 시간을 용출하고, 용출물을 생면 펠리트에 0.3g을 적셔 햄스터의 볼주머니에 4시간 동안 5회를 접촉하고 육안관찰과 조직관찰을 시행하였다. 조직관찰은 병리전문가에 의해서 이루어졌다. 극성용출물(pH 6.42)을 접촉 시켰던 볼주머니는 육안관찰에서 자극지수가 〇〇이었고 조직관찰에서 자극지수가 〇〇으로 ...

(이하 생략)

- 결론 : 평가대상제품은 구강점막에 대한 홍반, 가피, 발적 등의 유의한 자극성을 나타내지 않았다.

5.2.3 감작성(기니픽 극대화 시험)

- 평가대상 제품인 교정용브라켓을 완제품 자체로 시험에 이용하였다. 시편을 생리식염수 또는 면실유에 4 g/20 ml 비율로 담귀 (50 ± 2)°C에서 (72 ± 2)시간을 용출하였다. 두 가지 용출액은 희석하지 않고 20마리 기니픽에게 투여되었으며, 대조군으로는 10마리의 기니픽이 사용되었다. 피내유도단계에서는 순수 검액과 FCA를 혼합한 검액이 기니픽에게 0.1 ml 투여되었으며, 7일후 국소유도단계에서는 48시간 동안 검액을 적신 거즈로 첩포하여 주었다. 14일 후 시행되는 유발단계에서는 다시 24시간 동안 검액으로 첩포를 하여 주었다. 그 후 피부 홍반과 부종을 매그누슨과 클리그만 등급표에 따라 평가하였다. 유도단계에서 반응이 전혀없는 경우에는 SDS로 처리하여 주었다. 시험결과는 ...

(이하 생략)

- 결론 : 평가대상제품은 ○○을 원재료 성분에 포함하고 있으나, 기니픽에서는 감작을 유발하지 않았다. 기니픽 감작이 발생되지 않은 이유는 ○○ 용출량이 안전 기준보다 작기 때문이다.

5.2.4 급성독성

- 폴리카보네이트 브라켓에 의한 급성독성 위해가능성은 PubMed에서 전혀 검색이 되지 않는다. 평가대상제품의 원재료 중에서 급성독성유발 가능성이 있는 것은 ○○이고, ○○의 LDLo는 랫트에서 ○○ mg/kg이다. 따라서 ISO에 따른 시험동물인 마우스에 이 수치를 그대로 적용할 수 있다. 침지부식시험에서 평가를 위한 평가대상 검체로부터 ○○의 분해량은 ○일 동안 ○○ ppm이었으므로, 시편 무게당 ○○ μg/g이 분해되어 나오는 것이고, ... 급성독성은 일어나지 않는다.

- 결론 : 마우스에서 폴리카보네이트 브라켓에 의한 급성독성 유발이 전혀 보고된 바 없고, 분해시험결과도 ... 때문에 급성독성은 일어날 수가 없다. 따라서 급성독성시험은 하지 않아도 생물학적 안전성 평가에는 영향이 없다.

5.2.5 유전독성

- 이 제품의 위험분석 결과 유전독성을 유발할 수 있는 성분은 ○○와 ○○이다. 그러나 ○○는 분해시험에서 전혀 분해되어 나오지 않아 검출되지 않았고, ○○ 역시 ... 유전독성은 나타날 수가 없다.

- 결론 : ... 때문에 AMES 방법에 의한 유전독성을 보이지 않으며, 소핵 시험을 하여도 유전독성은 일어나지 않는다.

5.2.6 아만성독성

- 앞서 기술한 대로 이 제품에서 아만성독성을 유발할 수 있는 성분은 ○○와 ○○ 및 ○○이다. 분해시험 결과에서 ... 아만성독성은 일어나지 않는다.

- 결론 : 폴리카보네이트 브라켓에서 아만성과 직결되는 성분은 ○○이다. 이 검체는 ○○를 전혀 유리하지 않았고, ... 충분하였으므로 생물학적 안전성 평가를 위한 아만성독성시험은 필요하지 않다.

5.2.7 이식

- 이 제품은 원래 이식용이 아니다. 폴리카보네이트 역시 생체 내에서 완벽하게 불활성이 아니므로 임플란트 소재로 사용되지 않는다. 따라서 폴리카보네이트 브라켓을 이식하면, ... 전신적인 효과는 전혀 없을 것이다. 따라서 연구자들은 폴리카보네이트의 표면에는 이나 티타늄을 코팅해서

- 결론 : 폴리카보네이트는 이식소재가 아니지만, 이 제품을 이식한다면 ... 결과를 예측할 수 있었으므로 이식시험을 하지 않았다.

5.2.8 만성독성

- 만성독성시험은 아만성독성시험의 연장이다. 분해산물시험에서 위험요소인 ○○와 ○○ 그리고 ○○의 ... 만성독성시험은 필요하지 않다. 더욱이 브라켓은 만성독성 시험기간인 1년 보다는 환자 구강 내에 사용기간이 길지만 수복재와 같이 영구히 사용하는 재료가 아니다.

- 결론 : 브라켓은 영구히 시술되는 재료가 아니고 치료목적이 달성되면 제거하는 재료이다. 물론 그 사용기간이 만성독성시험기간인 1년보다는 통상 길지만, 사람에게 만성독성을 유발할 정도로 오래 사용하지는 않는다. ... 만성독성이 발현되는 것은 불가능하다.

6. 결론 및 고찰

- 평가대상 제품은 ○가지 색상구별점을 가지는 폴리카보네이트 브라켓으로서 슬롯이 ○○으로 만들어진 제품이었다. 폴리카보네이트 재질의 가장 큰 위험요소는 분해산물로서 ○○를 방출하여 ○○을 유발하는 것이다. 따라서 원재료의 성분 ○○가지와 ○○를 위험분석하였다. 그 결과 위험성분은 ○○,

○○이었고 이 세 가지 성분에 대해서 각각의 안전기준을 설정하였다. 나머지 성분들은 사용량에서 이미 안전한 것들 이거나 위험물질이 아닌 것들이었다. 분해시험은 고분자방법과 금속방법 두 가지를 모두 진행하였다. 분해시험 결과 가장 중요한 ○○는 분해되어 유리되지 않음이 확인되었다. 니켈의 분해량은

(이하 생략)

따라서 일부 시험은 진행되지 않았지만, 원재료와 분해산물의 생물학적 안전성 분석 결과가 충분한 안전역을 보였고, 이미 진행된 시험결과들에서 독성 징후가 없었으므로, 이상의 사실들을 검토할 때, 이 제품은 생물학적 안전성을 가지는 것으로 평가할 수 있다.

7. 참고문헌 및 첨부자료

- 생물학적 안전성 평가서를 작성하기 위하여 참고한 문헌, 논문 등의 목록 및 목차 기재

8. 평가자 및 소속기관장 확인

- 작성자의 의료기기 관련 학력, 경력 등에 대한 정보 기재
- 평가서가 해당 의료기기의 생물학적 안전성을 평가함에 있어 과학적이고 합리적 기준에 의해 평가되었으며, 기술된 내용에 거짓이나 부정이 없음을 확인하는 평가서 작성자가 속한 소속기관장의 확인(서명 등) 기재

2 심미수복용복합레진

1. 평가서 적용범위

- 이 보고서는 모델명 ○○○○ 외 ○ 건[(주)△△△, 대한민국]의 생물학적 영향을 평가하는 시험방법에 대한 고찰이다. 이 보고서는 시험된 의료기기의 구성 요소의 약리학적 작용 또는 효능에 대하여 평가하지 않았다. 이 보고서는 환자의 신체에 접촉하는 부위 및 기간에 따라 생물학적 안전성에 관한 평가 방법을 선택하는 방식을 따랐다.

2. 평가서 인용규격

- 2.1 식품의약품안전처 고시 제2014-115호“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격”
- 2.2 ISO 4049:2009, Dentistry - Polymer-based restorative materials
- 2.3 ISO 7405:2008, Evaluation of biocompatibility of medical devices use in dentistry
- 2.4 ISO 10993-1:2009, Evaluation and testing within a risk management process
- 2.5 ISO 10993-2:2006, Animal welfare requirements
- 2.6 ISO 10993-3:2003, Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
- 2.7 ISO 10993-5:2009, Tests for in vitro cytotoxicity
- 2.8 ISO 10993-10:2010, Test for irritation and skin sensitization
- 2.9 ISO 10993-11:2006, Test for systemic toxicity
- 2.10 ISO 10993-12:2012, Sample preparation and reference materials
- 2.11 ISO 10993-13:2010, Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
- 2.12 ISO 10993-17:2002, Establishment of allowable limits for leachable substances

3. 해당 의료기기에 대한 일반사항

3.1 의료기기에 대한 일반사항

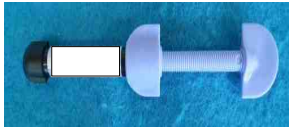
3.1.1 모델명 : ○○○○ 외 ○ 건

3.1.2 품목명, 품목분류번호, 등급 : 심미 수복용 복합 레진, C06050.01, 2등급

3.1.3 제조의뢰자(국가) : -

3.1.4 제조자(국가) : (주)△△△(대한민국)

3.1.5 외형 :



3.2 사용목적

- 구강 내 와동에 주입한 후 광중합시켜 심미수복에 사용하는 레진기질과 복합필러를 성분으로 하는 광중합형 복합레진이다.

3.3 인체접촉특성

- 식품의약품안전처 고시 제2014-115호“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격” 제1장 표1에 따라,

3.3.1 분류 : 체내외 연결 의료기기

3.4.2 접촉부위 : 조직, 뼈 및 상아질(구강 내 접촉)

3.3.3 접촉 지속시간 : 영구적(30일 초과)

3.4 원재료에 대한 정보

3.4.1 원재료 또는 성분 및 분량(의료용품)

일련 번호	명 칭	원재료 또는 성분	분량	규 격	인체접촉 여부	비고
1	○○○○ 외 ○ 건			자사규격1	예	치아
2				자사규격2	예	치아
3				자사규격3	예	치아
4				자사규격4	예	치아
5				자사규격5	예	치아
6				자사규격6	예	치아
...		예	치아

구분	화학식	분자량	점도	밀도	순도	잔류 모노머	기타
자사규격1							
자사규격2							
자사규격3							
자사규격4							
자사규격5							
자사규격6							
...

구분	구 조 식
자사규격1	
자사규격2	
자사규격3	
...	...

3.4.2 물리적 특성

- 본 제품(○○○○ 외 ○ 건)은 ISO 4049에 따르면 제1형과 제2형에 모두 포함되며, 제2급 제1군으로 분류된다. 이 경우, 중합깊이는 ○○ mm

이상, 굴곡강도는 ○○ MPa 이상, 물 흡수도 및 용해도는 ○○ $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, ○○ $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 이하 이므로, 본 제품(○○○○ 외 ○ 건)은 요구되는 물리·화학적 특성 및 성능을 모두 만족시켰다.

물리적·화학적 특성 및 성능	특성수치
중합깊이 (Class 2)	
굴곡강도 (Type 1, Class 2, group 1)	
물 흡수도 및 용해도	

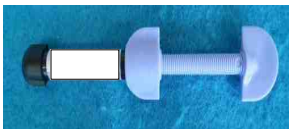
3.4.3 용출 특성

1) 시험규격 : 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격(제 2014-115호(2014. 4.24, 개정))-제12장 고분자 소재 의료기기에서 얻어진 분해 산물의 확인과 정량 (관련규격: ISO 10993-13:2010)

2) 분해산물

- 시편정보

i) 시험군 : ○○○○, (주)△△△



ii) 대조군 : □□□□, ☆☆☆



- 분해산물 결과

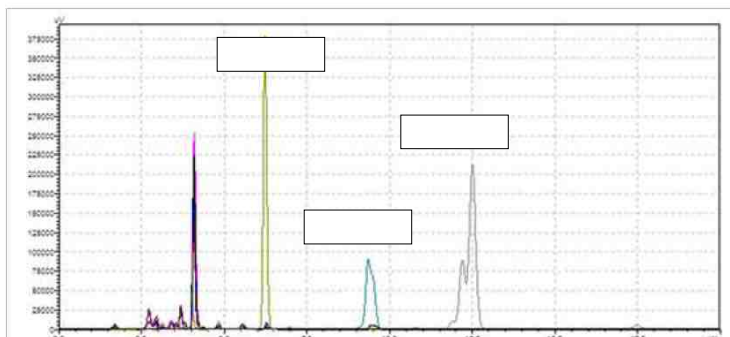


Table 1. Amount of release [] according to storage time (mg/mL)

Materials	Compounds	Retention time (min)	Release (mg/mL)	
[] (시험군)				
[] (대조군)				

3) 분해산물 결과에 따른 기준

Substance	LD50 [mg/kg (rats)]

(참조 : [])

- 위의 결과에서 보듯이 시험군(○○○○)은 대조군인 □□□□과 비교하였을 때 유사한 ○○, ○○의 용출을 보였으며 특히 문제가 될 수 있는 ○○는 대조군과 마찬가지로 전혀 용출되지 않았다. 또한 용출된 양은 LD50에 비해 극히 미량이어서 분해산물에 의해 구강 내 치아 및 경조직과 연조직에의 위해성을 끼칠 가능성은 극히 낮은 것으로 사료된다.

3.4.4 원재료의 임상적 사용 경험에 대한 조사

1) 생체의료용 복합레진

- 일반적으로 복합레진은 직접 수복용 복합 재료로 사용되는 충전재 (filler) 입자를 함유한 복합 재료를 지칭한다. 특히 입자-강화 고분자 기질 복합체(particulate-reinforced polymer matrix composite)를 의미하며, 치의학에서는 수복 재료로 사용되는 ... 가시광선에 의해 중합되는 복합 레진은 현재 임상에서 가장 널리 쓰이는 수복재료가 되었고, 계속해서 수은에 의한 독성 문제가 제기되는 아말감의 대체 재료로 가장 각광받고 있다.

2) 치과용 충전, 수복 및 접착용 레진의 분류 및 기본적인 요구사항

- 고분자 제재의 충전용, 수복용 및 합착용 재료를 위한 ISO 4049 (ANSI/ADA 규격 제27호)는 복합 레진을 다음과 같은 2가지 유형(type)과 3가지 등급(class)으로 분류하고 있다.

i) 제1형: 교합면을 포함하는 수복물에 적합한 고분자 재료

ii) 제2형: 그 외의 고분자 재료

제1급: 자가중합형 재료

제2급: 광중합형 재료

제1군: 에너지를 구강 내에서 적용

제2군: 에너지를 구강 외에서 적용

제3급: 이중중합형 재료

- 본 시험제품(○○○○)은 교합면에 사용될 수도 있고 교합면이 아닌 경우에도 사용할 수 있으므로 제1형과 제2형에 모두 포함된다. 또한 기본적으로 에너지를 구강 내에서 적용하는 광중합형 재료이므로 제2급 제1군으로 분류된다.

표. 충전 및 수복용 재료에 대한 물리, 화학적 요구 사항

재료 구분	요구 사항				
	작업시간 (5.2.3) 최소 초	경화시간 (5.2.5, 5.2.6) 최대 분	중합깊이 ^a (5.2.8) 최소 분	물 흡수도 (5.2.10) $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ 최대	용해도 (5.2.10) $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ 최대
제 1 급	90	5 (5.2.5)	-	40	7.5
제 2 급	-	-	1(불투명 색조) 1.5(그 외)	40	7.5
제 3 급	90	10 (5.2.6)	-	40	7.5

^a모든 재료에 대해서 제조사가 제시한 값 보다 0.5 mm 이상 낮아서는 안 된다.

표. 접착용 재료에 대한 물리, 화학적 요구 사항

재료 구분	요구 사항					
	필름두께 ^a (5.2.2) μm 최대	작업시간 (5.2.4) 최소 초	경화시간 (5.2.4, 5.2.6) 최대 분	중합깊이 ^b (5.2.8) mm 최소	물 흡수도 (5.2.10) $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ 최대	용해도 (5.2.10) $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ 최대
제 1 급	50	60	10 (5.2.5)	-	40	7.5
제 2 급	50	-	-	0.5(불투명) 1.5(그 외)	40	7.5
제 3 급	50	60	10 (5.2.6)	-	40	7.5

^a 제조사가 제시한 값 보다 10 μm 이상 높으면 안 된다.
^b 불투명 접착 재료를 제외하고 모든 재료에 대해서는 제조사가 제시한 값 보다 0.5 mm 이상 낮아서는 안 된다.

4. 유사 의료기기와 비교

4.1 본질적 동등품목 비교

[별지 제3호 서식]

본질적 동등품목 비교표

번호	비교항목 ¹⁾	기허가 제품	신청제품	동등여부 ²⁾
1	품목명 (분류번호 및 등급)	치과용충전재 (C05020,2등급)	심미수복용복합레진 (C06050.01, 2등급)	
2	제품명(모델명)			
3	제조(수입)업소명			
4	제조원 및 소재지			
5	허가번호			
6	사용목적			
7	작용원리			
8	원재료			
...	...			

4.2 유사 의료기기과의 관련성 및 차별성

- 복합 레진의 거의 모든 주요 성분들(Bis-GMA, TEGDMA, UDMA 등)은 단독으로 사용된다면 생체 외에서 세포 독성을 나타내나 중합된 복합 레진은 이 성분들이 용출되는 정도에 따라 나타내는 생물학적 경향이 다르다. 비록 복합 레진이 중합 후 몇 주까지 어느 정도의 성분 용출을 보이지만, 이러한 성분들의 생물학적 효과에 대해서는 아직 밝혀져 있지 않다. 용출량은 복합 레진의 종류, 중합 방법과 중합도에 의해 크게 좌우된다. 광중합형 복합레진은 미중합된 채로 출시되어 치과에서 광중합기에 의해 효율적으로 중합되므로 복합레진의 생물학적 안전성의 많은 부분은 제조 단계보다 치과에서 사용하는 방법에 의해 크게 좌우된다. 또한 복합 레진을 이용한 수복 과정 중 치아의 상아질 ...

(이하 생략)

이러한 용출로 인해 가장 위험성이 높은 조직은 오랜기간 복합 레진과 접촉하고 있는 인접한 구강 점막일 것이다. ...

(이하 생략)

5. 작용원리

- 본 시험제품은 치아수복에 사용하는 복합레진으로 치과용 충전재이다. 광중합형 복합레진의 중합에 필요한 노출시간은 광중합기의 종류와 복합 레진의 종류, 깊이, 색상에 따라 다르다. 2 mm 두께의 수복물을 중합시키는데 필요한 시간은 20~60초로다양하다. 미세입자형 복합 레진은 작은 충전재 입자들이 빛을 더 산란시키므로 미세혼합형 복합 레진보다 더 긴 노출 시간을 필요로 한다. 어두운 색상 또는 불투명한 색상의 복합 레진은 밝은 색상이나 투명한 복합 레진보다 더 긴 노출 시간(60초까지)을 필요로 한다. 깊은 와동인 경우에는 복합 레진을 2 mm 두께로 위치시키고 중합시켜야 한다. 이전 층이 오염되지 않았다면 연속된 두개의 층은 강도의 저하 없이 결합한다. 복합 레진의 표면은 공기가 표면의 중합을 억제하기 때문에 중합 직후 광택을 나타낸다. 일정한 크기의 광중합 복합 레진의 중합 시간과 중합 깊이는 빛의 강도, 파장, 침투력에 의해 좌우된다. ...

(이하 생략)

6. 생물학적 안전성 평가

6.1 생물학적 안전성 평가 시험항목 선정

표 1 접촉부위 및 시간에 따른 초기 평가시험

의료기기 분류			생물학적 영향								
신체 접촉의 특성 (5.2 참조)		접촉 지속기간 (5.3 참조) A- 제한적 (24시간 이하) B- 연장 (24시간 초과 30일까지) C- 영구적 (30일 초과)	세포 독성 시험	감작시험	자극 또는 피내 반응시험	전신 독성 (급성) 시험	아만성 독성 (아급성 독성)시험	유전 독성 시험	이식 시험	혈액 적합성 시험	
분류	접촉부위										
체내외 연결 의료기기	간접적 혈액경로	A	○	○	○	○				○	
		B	○	○	○	○	△			○	
		C	○	○	△	○	○	○	△	○	
	조직, 뼈 및 상아질	A	○	○	○	△					
		B	○	○	○	○	○	○	○	○	
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	
	순환 혈액	A	○	○	○	○			△		○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ = ISO 규격에서 지정한 시험
△ = 지정된 시험 외에 추가로 적용될 수 있는 시험

표 2 추가적 생물학적 평가시험

의료기기 분류			생물학적 영향					
신체 접촉의 특성 (5.2 참조)		접촉 지속기간 (5.3 참조) A- 제한적 (24시간 이하) B- 연장 (24시간 초과 30일까지) C- 영구적 (30일 초과)	만성 독성 시험	발암성 시험	생식 독성 시험	생분해성 시험	독성 동태 시험	면역 독성 시험
분류	접촉부위							
체내외 연결 의료기기	간접적 혈액경로	A						
		B						
		C	○	○				
	조직, 뼈 및 상아질	A						
		B						
		C	○	○				
	순환 혈액	A						
		B						
		C	○	○				

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

출처 : 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격 (제2014-115호(2014. 4. 24, 개정))

※ 안전성 시험항목 목록

의료기기 분류		생물학적 영향									
신체 접촉의 특성 (5.2 참조)		접촉 지속기간 (5.3 참조) A- 제한적 (24시간 이하) B- 연장 (24시간 초과 30일까지) C- 영구적 (30일 초과)	세포 독성 시험	감작시험	자극 또는 피내 반응시험	전신 독성 (급성) 시험	아만성 독성 (아급성 독성)시험	유전 독성 시험	이식 시험	혈액 적합성 시험	
분류	접촉부위										
체내외 연결 의료기기	간접적 혈액경로	A	○	○	○	○				○	
		B	○	○	○	○	△			○	
		C	○	○	△	○	○	○	△	○	
	조직, 뼈 및 상아질	A	○	○	○	△					
		B	○	○	○	○	○	○	○	○	
		C	○	○	○	○	×	×	×		
	순환 혈액	A	○	○	○	○		△			○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ = 시험 실시
× = 시험 미실시

의료기기 분류		생물학적 영향							
신체 접촉의 특성 (5.2 참조)		접촉 지속기간 (5.3 참조) A- 제한적 (24시간 이하) B- 연장 (24시간 초과 30일까지) C- 영구적 (30일 초과)	만성 독성 시험	발암성 시험	생식 독성 시험	생분해성 시험	독성 동태 시험	면역 독성 시험	
분류	접촉부위								
체내외 연결 의료기기	간접적 혈액경로	A							
		B							
		C	○	○					
	조직, 뼈 및 상아질	A							
		B							
		C	×	×					
	순환 혈액	A							
		B							
		C	○	○					

○ = 시험 실시
× = 시험 미실시

6.2 생물학적 안전성 시험보고서 요약

- 본 의료기기(○○○○ 외 ○ 건; 심미수복용복합레진)의 안전성 평가를 위해 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격 및 ISO 10993 등의 시험규격을 기준으로 구강 내 점막자극시험, 감작성시험, 단기간 전신독성 시험, 세포독성 시험을 실시한 결과 모든 시험에서 평가기준에 적합한 결과를 얻을 수 있었다.

6.2.1 구강 내 점막자극시험

- 건강한 syrian hamster 수컷 3마리로 구강내 점막자극시험을 시행한 결과 육안관찰에서 홍반이나 가피형성이 관찰되지 않고, 조직관찰을 한 결과 상피, 백혈구 침투, 혈관 울혈, 부종에 대하여 특기할 이상 소견이 없었다. 또한 본 시험물질은 조직평가등급의 점수를 ... 이므로 자극이 없는 것으로 판단되어 진다.

(출처 :)

- 조직평가 등급

구분	동물 번호	상피	백혈구 침투	혈관 울혈	부종	평 균	자극지수					
시험군	1						없음					
	2											
	3											
대조군	1											없음
	2											
	3											

- 조직평가 현미경 사진

동물 번호	시험군	대조군
1	[Blank area for histology images]	
2		
3		

6.2.2 감작성시험

- 감작성 시험은 극성용매 15마리, 비극성용매 15마리를 시험한 결과, 임상적 이상 또는 사망이 관찰되지 않았으며, 체중감소 또한 관찰되지 않았다. 또한 모든 관찰기간 동안 시험물질 처치부위와 대조부위에는 홍반이나, 가피형성 및 부종 등의 어떠한 자극성도 관찰되지 않았다.

(출처 :)

- 시험동물

구 분		동물번호	무 게 (g)	적용부위 관찰	임상증상 및 상태
극성용매	시험군	E01			
		E02			
		E03			
		E04			
		E05			
		E06			
		E07			
		E08			
		E09			
		E10			
	대조군	C01			
		C02			
		C03			
		C04			
		C05			
비극성용매	시험군	E01			
		E02			
		E03			
		E04			
		E05			
		E06			
		E07			
		E08			
		E09			
		E10			
	대조군	C01			
		C02			
		C03			
		C04			
		C05			

- Test data

구 분	관 찰	평균등급	양성유발율 (%)	동물수										
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
목양예물	시험군	24시간												
		48시간												
	대조군	24시간												
		48시간												
프리양예물	시험군	24시간												
		48시간												
	대조군	24시간												
		48시간												

6.2.3 단기간 전신독성시험

- 단기간 전신독성시험에서는 극성용매 20마리, 비극성용매 20마리를 시험한 결과, 임상적 이상 또는 사망이 관찰되지 않았으며, 체중감소 또한 관찰되지 않았다.

(출처 :)

- 시험동물

구 분		동물번호	시작일 무게(g)	1일 후 무게 (g)	3일 후 무게 (g)	5일 후 무게(g)	7일 후 무게(g)	14일 후 무게(g)
극성 용매	시험군	E01(♀)						
		E02(♀)						
		E03(♀)						
		E04(♀)						
		E05(♀)						
		E06(♂)						
		E07(♂)						
		E08(♂)						
		E09(♂)						
		E10(♂)						
	대조군	C01(♀)						
		C02(♀)						
		C03(♀)						
		C04(♀)						
		C05(♀)						
		C06(♂)						
		C07(♂)						
		C08(♂)						
		C09(♂)						
		C10(♂)						
비극성 용매	시험군	E01(♀)						
		E02(♀)						
		E03(♀)						
		E04(♀)						
		E05(♀)						
		E06(♂)						
		E07(♂)						
		E08(♂)						
		E09(♂)						
		E10(♂)						
	대조군	C01(♀)						
		C02(♀)						
		C03(♀)						
		C04(♀)						
		C05(♀)						
		C06(♂)						
		C07(♂)						
		C08(♂)						
		C09(♂)						
		C10(♂)						

- Test data

구 분		동물번호	임상적 이상 판정	체중 감소
구 성 용 매	시험군	E01(♀)		
		E02(♀)		
		E03(♀)		
		E04(♀)		
		E05(♀)		
		E06(♂)		
		E07(♂)		
		E08(♂)		
		E09(♂)		
		E10(♂)		
	대조군	C01(♀)		
		C02(♀)		
		C03(♀)		
		C04(♀)		
		C05(♀)		
		C06(♂)		
		C07(♂)		
		C08(♂)		
		C09(♂)		
		C10(♂)		
비 구 성 용 매	시험군	E01(♀)		
		E02(♀)		
		E03(♀)		
		E04(♀)		
		E05(♀)		
		E06(♂)		
		E07(♂)		
		E08(♂)		
		E09(♂)		
		E10(♂)		
	대조군	C01(♀)		
		C02(♀)		
		C03(♀)		
		C04(♀)		
		C05(♀)		
		C06(♂)		
		C07(♂)		
		C08(♂)		
		C09(♂)		
		C10(♂)		

6.2.4 세포독성시험

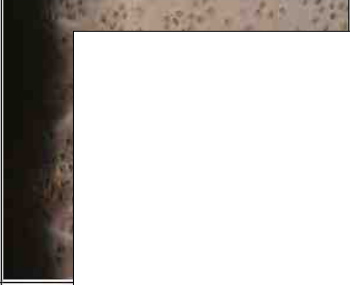








- 세포독성 시험에서는 양성과 음성대조가 정확할 때 평가기준 Grade 2에 해당되는 경미함(Mild)이내 이어야 하며, 본 의료기기는 시험결과 Grade 0, 00에 해당되어 세포독성이 없는 것으로 확인되었다.

(출처 :)

- 육안관찰

	Specimens	Reactivity	Grade
Test 1	Positive control		
	Negative control		
	Sample		
Test 2	Positive control		
	Negative control		
	Sample		
Test 3	Positive control		
	Negative control		
	Sample		

- 현미경관찰

	Positive control	Negative control	Sample
Test 1			
Test 2			
Test 3			

6.3 미 실시 생물학적 안전성 시험에 대한 설명

- 본 시험제품에 대하여 실시한 생물학적 안전성 시험 항목은 다음과 같으며 이전 항목에서 시험결과를 보고하였다.

- 세포독성시험
- 감각시험
- 자극시험
- 전신독성시험

- 위 네 가지 시험을 시험제품(○○○○ 외 ○ 건)에 실시한 결과 본 제품은 생물학적으로 위해성을 나타내지 않는 것으로 평가되었다. 본 시험제품에 대하여 미실시한 생물학적 안전성 시험 항목과 이에 대한 설명은 다음과 같다.

6.3.1 아만성 독성(아급성 독성)시험

- 급성독성보다 장기간에 걸쳐 반복 투여함으로써 초래되는 독성을 평가
- 90일 경구투여, 30-90일 흡입시험

6.3.2 만성독성 시험

- 시험 동물의 생존기간 또는 한세대 이상에 걸쳐 수행
- 6개월-2년 동안 낮은 용량의 화학물질을 사용하여 노출시킴
- 많은 수의 동물 사용, 높은 비용

6.3.3 유전 독성 시험

- 물질이 생체의 유전자 변이, 염색체의 구조 변화 또는 기타 DNA나 유전자에 변화를 일으키는지 확인하기 위하여 포유동물세포 또는 비포유 동물세포, 박테리아, 효모 또는 진균을 이용하여 하는 시험

- Ames test: 돌연변이성시험 중 대표적인 시험법. 외인성 히스티딘 (exogenous histidine)을 필요로 하는 *Salmonella typhimurium*의 돌연변이 종을 이용. 정상적인 박테리아는 외인성 히스티딘을 필요로 하지 않으므로 히스티딘을 제외한 배지에 시험할 화학물질을 올려놓아 돌연변이종이 정상 종으로 변화되는 능력을 검사. 정상적으로 돌아가려는 능력이 클수록 그 화학물질은 유전물질을 변화시킬 가능성이 큰 것이므로 그만큼 돌연변이성이 크다고 평가함

6.3.4 발암성 시험

- 생체 내에서 종양을 일으키는 성질을 평가하는 시험법
- 후성돌연변이원(epigenetic mutagen)은 DNA 자체를 변화시키는 것은 아니지만 세포의 생화학성, 면역체계를 변화시킴으로써 또한 내분비나 다른 기전으로 작용하여 암세포의 증식을 일으킴
- 돌연변이성과 발암성은 매우 복잡한 관계를 가지므로 시험을 정량화

하거나 관련성을 규명하기가 매우 어려움

6.3.5 이식 시험

- 어떤 형태로 제작된 재료를 동물의 연조직 또는 경조직에 이식하여 그 주위의 조직반응을 평가하는 시험법

- 일반적으로 수복재료는 연조직에 이식하여 조직 반응을 평가하며 치과용 임플란트는 뼈에 이식한 후 주위 조직의 반응과 골과의 결합력을 평가

- 결론 : 레진계 치과생체재료의 역할은 수복치료분야에서 급진적으로 확대되어 왔으며, 최신재료의 개발에 힘입어 물성적 측면에서 비약적인 발전을 거듭하여 현대 치과치료의 필수적 재료로 자리 잡고 있다. 이들의 높은 사용빈도에 비하여 비교적 낮은 빈도로 생물학적 문제가 보고되어 왔으며, 이는 레진계 치과재료의 우수한 생체적합성을 제시하는 것이라 할 수 있다. 그러나 ...

(이하 생략)

1) 레진 단량체의 중합

- 현재 사용되고 있는 수복용 복합 레진의 레진 성분은 Bis-GMA를 기본으로 하며 UDMA, TEGDMA 등이 혼합되어 있다. 광조사에 의한 레진 단량체의 중합은 이론상 100%까지 가능하나, 실제 임상에서는 약 25% 정도의 단량체가 미중합된 상태로 남아있는 것으로 보고된 바 있다. 미중합된 단량체가 유출될 경우 ... 단량체에 대한 분해산물 시험을 수행한 결과 본 제품은 충분히 광중합된다면 생물학적인 위해성을 나타낼 수준으로 ... 증명하였다. 따라서 ...

(이하 생략)

2) 레진 단량체의 세포독성 및 동물시험에 의한 생물학적 위해성

- 레진 단량체의 세포독성 평가는 주로 생체 외 시험에서 시행되어 왔으며 시험결과의 편차를 줄이기 위해 주로 섬유아세포의 확립주와 같이 안정된 세포를 이용하여 왔다. 상기의 레진 단량체 중 Bis-GMA와 UDMA가 상대적으로 강한 세포독성을 나타내는 것으로 보고되었고, 불완전하게 중합된 재료의 유출성분 분석에서 ... 하지만 본 제품(○○○○ 외 ○ 건)에서 ... 세포독성시험에서도 본 제품은 독성이 발견되지 않았다. 또한 감각시험, 피내반응시험, 전신 독성 (급성) 시험에서도 본 제품은 생물학적

으로 안전한 것으로 평가되었다. 따라서 보다 장기간의 시험법인 아만성, 만성 시험에서도 본 제품은 생물학적 위해성을 나타내지는 않을 것으로 예상된다.

3) 레진 단량체의 유전독성 및 발암성

- 유전독성 평가에는 박테리아혹은 동물세포를 이용한 다양한 방법들이 이용되고 있으며, 방법에 따라 서로 상이한 결과를 보이기도 한다. 레진 단량체의 경우 *Salmonella typhimurium*을 이용한 Ames test에서 glycidyl dimethacrylate (GMA)를 제외한 다른 단량체는 유전독성이 없는 것으로 보고되었다. ... 유전독성 및 발암성을 나타낼 가능성은 극히 낮은 것으로 보인다.

4) 레진의 시험방법에 따른 생물학적 안전성과의 관계

- 경화된 광중합형 레진에서의 세포독성은 재료에서 용출된 레진 성분에 의해 야기되는 것으로 보인다. ... 이식시험에서, 방출된 성분들이 어느 정도의 세포독성을 일으킬 수 있지만 그 정도는 주위 조직의 독성물질을 분산시키는 능력에 의해 감소된다. ... 실제 복합 레진을 사용한 적용 시험에서 나타난 미약한 반응은 재료 자체의 독성에 의한 것이 아니라 수복물 주위의 미세누출 때문에 야기되었을 수 있다. ... 따라서 복합레진이 분해 산물 시험, 세포독성, 감각시험, 급성독성, 피내반응 시험에서 생물학적 위해성이 발견되지 않았다면 이식 시험에서 주위 조직에 대한 위해한 반응을 나타낼 가능성은 극히 낮은 것으로 보인다.

7. 참고문헌 및 첨부자료

- 생물학적 안전성 평가서를 작성하기 위하여 참고한 문헌, 논문 등의 목록 및 목차 기재

8. 평가자 및 소속기관장 확인

- 작성자의 의료기기 관련 학력, 경력 등에 대한 정보 기재
- 평가서가 해당 의료기기의 생물학적 안전성을 평가함에 있어 과학적이고 합리적 기준에 의해 평가되었으며, 기술된 내용에 거짓이나 부정이 없음을 확인하는 평가서 작성자가 속한 소속기관장의 확인(서명 등) 기재

3 절삭 가공용 치과 도재

1. 평가서 적용범위

- 절삭 가공용 치과 도재는 치과 수복물을 제작하기 위해 사용되는 도재로, 블록형태로서 치과용 CAD/CAM 가공용이다. 생물학적 안전성 평가는 독성학적 원리를 응용하여 의료기기, 원자재, 용해될 수 있는 화학물질을 분석하고 제품의 사용목적, 노출특성 및 접촉기간 등을 고려하여 의료기기의 안전성을 입증하는데 목적이 있다.

2. 평가서 인용규격

- 2.1 식품의약품안전처 고시 제2014-115호 “의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격”
- 2.2 식품의약품안전처 고시 제2014-155호 “의료기기 기준규격” 중 30. 일반용치과 도재, 유리용융침투용치과도재, 가압주조용치과도재, 금속도재시스템용치과도재, 절삭가공용치과도재, 주조용치과도재
- 2.3 ISO 6872:2008, Dentistry - Ceramic materials
- 2.4 ISO 7405:2008, Evaluation of biocompatibility of medical devices use in dentistry
- 2.5 ISO 10993-1:2009, Evaluation and testing within a risk management process
- 2.6 ISO 10993-2:2006, Animal welfare requirements
- 2.7 ISO 10993-3:2003, Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
- 2.8 ISO 10993-5:2009, Tests for in vitro cytotoxicity
- 2.9 ISO 10993-10:2010, Test for irritation and skin sensitization
- 2.10 ISO 10993-11:2006, Test for systemic toxicity
- 2.11 ISO 10993-12:2012, Sample preparation and reference materials
- 2.12 ISO 10993-14:2001, Identification and quantification of degradation products from ceramics
- 2.13 ISO 10993-17:2002, Establishment of allowable limits for leachable substances

3. 해당 의료기기에 대한 일반사항

- 3.1 의료기기에 대한 일반사항

3.1.1 모델명 : ○○○○ 외 ○ 건

3.1.2 품목명, 품목분류번호, 등급 : 절삭 가공용 치과 도재, C07050.01, 2등급

3.1.3 제조원(국가) : □□□(☆☆)

3.1.4 수입원 : (주)△△△

3.2 작용원리

- 절삭가공용치과도재는 질병이나 사고에 따른 치아의 외상이나 구조적 상실을 회복해 줄 목적으로 인레이, 크라운, 브릿지, 인공치 등의 치과수복물을 제작하기 위해서 사용하는 세라믹으로서, 치과용 컴퓨터 지원설계, 제조유닛 (CAD/CAM)으로 절삭가공하여 제작하는데 사용된다. 본 제품은 약 ○○%의 ○○을 포함하고 있다. 이렇게 ○○를 소량 포함시키게 되면 지르코니아는 ... 특징을 만들어 준다. 이와 같은 특성은 세라믹 재료의 가장 취약한 파절성을 보완하는 역할을 한다. 가공과정, 충격 혹은 파절에 의해서 유발 되는 ...

(이하 생략)

3.3 인체접촉특성

3.3.1 적용부위

- 본 제품은 식품의약품안전처 공고 제2015-107호(2015.04.01 제정) “의료 기기 품목의 소분류 및 등급”에 따른 “C07050.01 절삭 가공용 치과 도재”이며, 2등급으로 지정되어 있고, 치아 삭제 후 주로 인레이, 크라운, 브릿지, 인공치 등 영구적인 치과수복물을 제작하기 위하여 사용할 수 있는 세라믹으로서 치과용 컴퓨터 지원설계, 제조 유닛으로 절삭가공하는 세라믹을 말한다.

- 본 제품은 식품의약품안전처 고시 제2014-155호(2014.9.5. 개정)“의료 기기 기준규격” 제 30호 절삭가공용치과도재에 해당하는 세라믹 재료이다. 본 제품은 식품의약품안전처 고시 제2014-115호(2014.4.24. 개정)“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격”과 이에 바탕이 된 ISO 10993-1:2009 또는 ISO7405:2008의 분류기준에 따라 “체·내외연결의료기기/접촉부위-조직, 뼈 및 상아질 접촉”으로 분류된다. 이는 영구수복물을 장착하기 위하여 삭제 되어 보통 상아질이 노출된 치아와 치은 및 구강 점막과 접촉되는 것을 말한다.

3.3.2 접촉기간

- 본 제품은 구강 내 치아 조직의 외상과 손실을 회복하기 위하여 삭제된

지대치아에 영구적으로 사용하는 절삭가공 세라믹 재료로서 식품의약품 안전처 고시 제2014-115호(2014.4.24. 개정)“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격”과 이에 바탕이 된 ISO 10993-1:2009 또는 ISO7405:2008의 분류기준에 따라 “접촉 지속시간/C-영구적(30일 초과)”로 분류된다. 이는 삭제된 치아에 장착되어 구강 환경에 노출된 상태로 30일 이상 영구적으로 사용된다는 것을 말한다.

3.4 원재료에 대한 정보

3.4.1 주요원자재 및 구성성분

- 본 제품은 ○○ % 이상의 지르코니아(ZrO_2)로 구성되어 있으며, ○○(○○)가 안정화 원소로 ○○ % 함유되어 있다. 이 밖에 소량의 ○○, ○○, ○○, ○○, ○○이 포함되어 있다. 통상 지르코니아는 단사정계(mono clinic), 정방정계(tetragonal) 및 입방정계(cubic) 등 3가지 결정상이 존재한다. 단사정계 결정상은 1170 °C에서, 2370 °C까지는 정방정계 결정상으로 존재하며 그 이상의 온도에서 용점(약 2680 °C)까지는 입방정계 결정상으로 존재한다. 고온에서 안정적인 정방정계 결정상을 ...

(이하 생략)

주 성분 표는 아래 표 1과 같다.

표 1. 성분 및 함량

연번	원자재	규격	분량(wt%)
1	산화지르코늄(ZrO_2)	자사규격	
2			
3			
4			
5			
6			
...			

3.4.2 각 원재료별 생물학적 안전성 관련 정보 및 물리·화학적 특성

1) 성분의 영향

- 본 제품의 주성분인 산화지르코늄은 1969년 Driskell과 Helmer에 의해 처음 의료용으로 사용되기 시작하였다. 이로부터 20년 후에 지르코니아가 알루미늄을 대신하여 total hip replacement에 사용되기 시작하였다. 치과에서는 1075년 Cranin 등(1975)이 vitallium(Co-Cr 세라믹) 세라믹표면을

알루미나와 지르코니아로 코팅하여 골막하 임플란트로 이용하면서 처음 도입되었다. 생체 적합성 재료로 널리 알려진 지르코니아는 체내에서 분해 산물이 거의 발생하지 않는 특징을 갖는다. 지르코니아와 같이 "Bioinert"한 성질을 갖는 재료들은 체내에서 염증반응은 물론, 알러지 ... 반면, Y-TZP의 마모에 의한 지르코니아 분해물이 섬유아세포에 미치는 영향을 비교 분석 ... 이러한 연구결과를 토대로 세라믹 원소와 그로부터 유래된 세라믹 이온들은 인체에 위험성을 초래할 수 있으나, 본 제품과 같이 ... 어떠한 인체접촉을 통해서도 위험성을 초래하고 있지 않음을 문헌을 통해 알 수 있다.

본 제품의 성분 별 독성학적인 자료를 평가하기 위하여 이용한 ○○○○社의 물질안전보건자료(Material Safety Data Sheet, MSDS)에서도 각 성분에 대한 ○○ 또는 ○○의 값을 ... 매우 안전한 물질로 보고하고 있다.

2) 용출특성 및 분해산물의 영향

- 절삭 가공용 치과 도재를 치과 보철물로 제작하게 되면 구강 내 환경에 노출된다. 구강 내 환경은 따뜻하고 습하며 연속적으로 산도의 변화를 받는다. 섭취된 음식물과 음료들은 넓은 영역의 산도를 가지고 있다. 음식이 분해되는 동안 산이 방출되고 음식물 잔사는 종종 세라믹 수복물에 단단하게 달라 붙어 치태 또는 치석을 만들어 낸다.

지르코니아 세라믹을 이용하여 렛트, 개, 쥐 그리고 원숭이를 이용한 많은 시험의 결과가 있었다. 대부분은 동물에 식립하고 ... 대조군에 비해 어떠한 부작용도 나타나지 않았다고 하였다.

뿐만 아니라 ○○○에서 발행한 성적서()에 따르면 식품의약품안전처 고시 제2014-155호, 별표 1에 따라 시행한 화학적 용해도 시험에서 본 제품의 화학적 용해도가 ○○ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 기준값 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 에 훨씬 못 미쳐 매우 안전한 재료로 판명되었다.

3) 사용방법의 영향

- 본 제품은 소성하기 전 단계에 있는 partially stabilized ZrO_2 (PSZ)를 가공하여 최종 소성시킴으로써 완성된다. 이 과정에서 단단한 세라믹 tool을 이용하여 pre-sintered ZrO_2 를 밀링 가공하여 치아의 형태를 만든다. ...

(이하 생략)

본 제품의 물리 기계적 특성은 식품의약품안전처 고시 제2014-155호

(2014.9.5. 개정)“의료기기 기준규격” 제 30호 절삭가공용치과도재에 따라 ○○○에서 시행한 치과의료기기시험성적서()에 따르면 ... 블록 형태의 재료를 가공기계(치과용 CAD/CAM)로 가공하는 과정과 열처리 방법 등에 의해 세라믹 구조물의 표면변화나 기계적 물성의 저하를 초래할 수 있어 ...

(이하 생략)

3.4.3 원재료의 임상적 사용 경험에 대한 조사

- 산화 지르코늄은 1969년 Helmer에 의해 처음 의료용으로 사용되기 시작하였다. 이로부터 20년 후에 지르코니아가 알루미나를 대신하여 total hip joint replacement에 사용되기 시작하였다. 치과에서는 1975년 Cranin 등 (1975)이 vitallium(Co-Cr 합금) 표면을 알루미나와 지르코니아로 코팅하여 골막하 임플란트로 이용하면서 처음 도입되었다.

하지만 최근에는 상기 평가대상 제품과 같은 CAD/CAM 방식의 치과용 보철물 소재로 지르코니아가 널리 사용되고 있다. 지르코니아 소재를 치과 분야에서 본격적으로 이용하기 시작한 것은 ...

(이하 생략)

4. 유사 의료기기와 비교

- 의뢰인(주)△△△은 본 제품과 성분, 사용목적 및 사용방법이 유사한 시판 의료기기로 ◇◇◇社의 절삭 가공용 치과 도재 “○○○○”를 제시했다. 두 제품은 인레이, 인공치, 크라운, 브릿지 등의 치과수복물을 제작하기 위해서 치과용 컴퓨터 지원 설계, 제조 유닛으로 ...

(이하 생략)

본질적 동등품목 비교표

번호	비교항목	기허가 제품	신청제품	동등여부
1	품목명 (분류번호 및 등급)	[Blank area for comparison details]		
2	제품명(모델명)			
3	제조(수입)업소명			
4	제조원 및 소재지			
5	허가번호			
6	사용목적			
7	작용원리			
...

5. 생물학적 안전성 평가

5.1 생물학적안전성 평가 시험항목 선정

- 식품의약품안전처 고시 제2014-115호(2014.4.24. 개정)“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격”과 이에 바탕이 된 ISO 10993-1:2009, ISO7405:2008 및 의료기기 허가 심사 첨부자료 가이드라인(2013.7.24,

B2-2013-5-028)에 따라 '절삭가공용치과도재'는 아래 표의 시험이 추천되고 있다.

관련 규정	품목 분류	등급	접촉 부위	접촉 시간	세포 독성 시험	감작 시험	자극 또는 피내 반응 시험	전신 독성 (급성) 시험	아만성 독성 (아급성 독성)시험	유전 독성 시험	이식 시험	만성 독성 시험	발암 성 시험
기준 규격	C. 07010.01	2	조직, 뼈 및 상아질	30 일 초과	○	○	○	○	○	○	○	○	○
가이드 라인	C. 07010.01	2	법랑질, 상아질, 백악질	30 일 초과	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ISO 10993-1	-	-	조직, 뼈 및 상아질	30 일 초과	○	○	○	○	○	○	○		
ISO 7405	-	-	조직, 뼈 및 상아질	30 일 초과	○	○	○	○	○	○	○		

본 제품은 절삭가공용치과도재로 분류되고, 의료기기 기준규격 등에서 추천하고 있는 생물학적 시험 중 세포독성(한천중층), 감작성, 구강점막자극, 급성전신독성(경구) 시험은 실시되었고, 아급성, 유전독성, 이식시험, 만성독성 및 발암성시험은 실시되지 않았다.

시험여부	접촉 부위	접촉 시간	세포 독성	감작성	자극성 피내	전신 독성	아급성 아만성	유전 독성	이식	만성 독성	발암성
시험 실시	조직, 뼈 및 상아질	30 일 초과	●	●	●	●					
시험 미실시	조직, 뼈 및 상아질	30 일 초과					●	●	●	●	●

5.2 생물학적안전성 평가시험보고서 평가

5.2.1 세포독성(한천중층)시험

- 세포독성시험은 세포배양 기술을 이용하여 의료기기 또는 이의 용출물에 의한 세포의 용해(세포의 사멸), 세포 성장의 저해, 군집 형성, 기타 세포에 대한 영향을 측정하는 시험이다 식품의약품안전처 고시 제2014-115호 (2014.4.24. 개정)“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격” 제5장 7.4.1항 및 7.5항에 따라 ○○○에서 수행된 치과의료기기시험성적서 ()에 따르면, 본 제품에 대한 세포독성시험(한천중층

시험) 결과, ...

(이하 생략)

5.2.2 감작성시험(국소림프절시험, LLNA)

- 감작반응은 어떤 물질이 1회 또는 수회동안 인체 내에 노출된 후 면역 체계에 의해 시작되고 유도된다. 식품의약품안전처 고시 제2014-115호(2014.4.24. 개정)“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격” 제9장 마우스 국소림프절시험법(LLNA) 및 OECD Guideline for the testing of chemicals 442B - Skin sensitization : Local Lymphnode assay : BrdU-ELISA 에 따라 ○○○에서 수행된 치과의료기기시험성적서()의 결과 ...

(이하 생략)

시험군	용매	재료	자극지수
G1	Saline	본 제품	
G2	Saline	-	
G3	AOO	본 제품	
G4	AOO	-	

5.2.3 구강점막자극시험

- 피부자극성 시험은 의료기기 또는 이의 용출물에 의한 피부자극을 측정하는 시험으로 치과재료는 구강 내 점막조직에 대한 자극성을 평가한다. 식품의약품안전처 고시 제2014-115호(2014.4.24. 개정)“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격” 제9장 자극성과 피부감작성 시험 부록 B 추가 자극성 시험방법 B.3 구강점막자극성시험에 따라 수행된 ○○○에서 수행된 치과의료기기시험성적서()의 결과 ...

(이하 생략)

5.2.4 급성 전신독성시험(구강단회투여독성시험)

- 급성 전신독성시험은 인체와 의료기기의 접촉 부위에서 발생하는 부작용에 국한하지 않고 투여한 지점부터 유해한 영향이 발생하는 전신에 걸친 독성 물질의 흡수와 분포를 단기간에 평가하는 시험이다. 식품의약품안전처 고시 제2014-115호(2014.4.24. 개정)“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준 규격” 제10장 전신독성시험, 4. 급성전신독성시험에 따라 수행된 ○○○에서

수행된 치과의료기기시험성적서()의 결과 ...

(이하 생략)

5.3 미평가된 생물학적안전성 시험의 타당성

- 미평가된 생물학적안전성 시험의 타당성 입증을 위하여 원재료 및 동등 제품으로 문헌조사를 실시하였다. 국외 문헌검색은 논문 검색사이트인 www.sciencedirect.com ...

(이하 생략)

5.3.1 아급성 전신독성시험

- 아급성 전신독성시험은 검체로부터 추출된 용출물을 14일에서 28일 사이에 수 회 또는 연속적으로 노출시킨 후 반복 노출에 따른 전신적 부작용을 관찰하는 시험이다. 식품의약품안전처 고시 제2014-115호(2014.4.24. 개정)“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격” 제1장 6.1에 기술된 내용에 따라 평가하였다. 상기 평가대상 제품에 원재료는 국제규격에서 의료용 소재로 관리하고 있는 세라믹소재를 사용하였으며, ... 따라서 추가적인 아급성 독성시험을 통한 이익이 동물의 윤리나 복지보다 높지 않을 것으로 판단된다.

5.3.2 유전독성시험

- 식품의약품안전처 고시 제2014-115호(2014.4.24. 개정)“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격” 제1장 6.1 일반사항에 기술된 내용에 따라 문헌 평가하였다. Y-TZP 세라믹은 치과용 세라믹재료로서 40년 넘게 치과수복재료뿐만 아니라 임플란트와 같은 ... 따라서 이전에 수행되었던 관련 연구에 의해 본 제품의 유전독성 결과를 충분히 예상할 수 있었으므로 문헌을 통한 유전독성의 결과가 충분히 확보되었다고 사료된다.

5.3.3 이식시험

- 식품의약품안전처 고시 제2014-115호(2014.4.24. 개정)“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격” 제1장 6.1 일반사항에 기술된 내용에 따라 문헌 평가하였다. 본 제품과 동일 소재로 연구된 ○○○ 등의 연구에 따르면, ... 이식시험을 생물학적안전성 평가방법으로 설정하는 것이 타당하지 않다고 사료된다.

5.3.4 만성독성시험

- 식품의약품안전처 고시 제2014-115호(2014.4.24. 개정)“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격” 제1장 6.1 일반사항에 기술된 내용에 따라 문헌 평가하였다. 이전에 수행되었던 관련 연구로부터, 본 제품과 동일한 규격 조성(Y-TZP)으로 이루어진 절삭가공용치과도재는 1970년대 초반부터 약 40년 이상 임상에서 ... 따라서 기존의 전임상 및 임상 데이터로서 생물학적 평가 결과가 충분히 확보되었다고 사료되므로 추가적인 만성독성 시험을 통한 이익이 동물의 윤리나 복지보다 높지 않을 것으로 사료된다.

5.3.5 발암성시험

- 식품의약품안전처 고시 제2014-115호(2014.4.24. 개정)“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격” 제1장 6.1 일반사항에 기술된 내용에 따라 평가하였다. ○○○ 등은 본 제품에 포함되어있는 산화 알루미늄과 비교군인 니켈 합금에 대한 24개월 동물시험에서 ... 이상의 문헌보고나 방사선방출량시험 결과에 따라 추가적인 발암성 시험을 통한 이익이 동물의 윤리보다 높지 않을 것으로 사료된다.

6. 결론 및 고찰

- 의뢰자 (주)△△△가 제공한 “절삭가공용치과도재(모델명 : ○○○○ 외 ○ 건)”에 대한 생물학적안전성을 평가한 바, 본 제품은 시판 절삭가공용 치과도재와 비교하였을 때 특별히 첨가되거나 유의한 차이를 갖는 조성원소 또는 혼합비를 갖지 않는 것으로 사료되었다.

- “절삭가공용치과도재(모델명 : ○○○○ 외 ○ 건)”에 대한 생물학적안전성을 평가한 바, 상기 제품은 시판 유사 절삭가공용치과도재와 비교하였을 때 사용 방법 및 사용목적이 ...

(이하 생략)

- “절삭가공용치과도재(모델명 : ○○○○ 외 ○ 건)”에 대한 생물학적안전에 관한 시험보고서를 평가한 바, 세포독성 반응이 관찰되지 않았으며, 피부나 구강점막 조직에 대한 자극성이 없고 급성 전신독성 반응을 보이지 않았다.

- “절삭가공용치과도재(모델명 : ○○○○ 외 ○ 건)”에 대한 추가적인 생물학적안전에 관한 시험에 관하여는, 오랜 사용 경험을 갖는 문헌자료의

검토 및 화학적 용해도 분석을 통하여 독성과 이익에 대한 자료를 충분히 확보할 수 있으므로 식품의약품안전처 고시 제2014-115호(2014.4.24. 개정) “의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격”과 이에 바탕이 된 ISO 10993-1:2009, ISO7405:2008 및 의료기기 허가 심사 첨부자료 가이드라인 (2013.7.24, B2-2013-5-028)에서 추천하는 아급성 전신독성시험, 유전독성, 만성 독성시험, 이식시험 및 발암성 시험을 생물학적 안전에 관한 품질시험 항목으로 설정하는 것은 시험을 통한 이익이 동물의 윤리보다 높지 않을 것으로 사료된다.

위 결과를 종합할 때 상기의 “절삭가공용치과도재(모델명 : ○○○○ 외 ○ 건)”은 제조사가 제시한 사용목적 및 사용방법에 의해 사용될 때, 유사 시판 제품이 갖는 위험과 이익에 상응하는 수준의 생물학적 안전성을 갖는 것으로 판단하였다.

7. 참고문헌 및 첨부자료

- 생물학적 안전성 평가서를 작성하기 위하여 참고한 문헌, 논문 등의 목록 및 목차 기재

8. 평가자 및 소속기관장 확인

- 작성자의 의료기기 관련 학력, 경력 등에 대한 정보 기재
- 평가서가 해당 의료기기의 생물학적 안전성을 평가함에 있어 과학적이고 합리적 기준에 의해 평가되었으며, 기술된 내용에 거짓이나 부정이 없음을 확인하는 평가서 작성자가 속한 소속기관장의 확인(서명 등) 기재

4 치과용 레진계 시멘트

1. 평가서 적용범위

- 치과용 레진계 시멘트는 브라켓, 수복물 등을 치면에 합착하기 위해 사용하는 레진계 접착재료이다. 아크릴 또는 컴포짓 레진을 응용한 레진 시멘트는 금관, 고정성 국소의치, 레진합착형 가공의치와 세라믹 심미수복물의 합착 및 교정용 브라켓의 직접 부착법 등 다양한 용도에 사용되고 있다. 인체에 접촉하거나 삽입되는 의료기기의 잠재적인 부작용 및 독성을 결정하고 안전성을 입증하기 위해서 의료기기의 생물학적 안전성 평가가 수행되어야 한다. 의료기기와 원자재의 생체적합성을 입증하는 것은 원자재의 성분, 오염물질 또는 부산물 등이 인체 내에 유입될 경우 생물학적 부작용이 발생할 수 있기 때문에 매우 중요하다. 생물학적 안전성 평가는 독성학적 원리를 응용하여 의료기기, 원자재, 용해될 수 있는 화학물질을 분석하고 제품의 사용목적, 노출특성 및 접촉기간 등을 고려하여 의료기기의 안전성을 입증한다.

2. 평가서 인용규격

- 2.1 식품의약품안전처 고시 제2014-115호 “의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격”
- 2.2 식품의약품안전처 고시 제2014-155호 “의료기기 기준규격” 중 42 치과용레진계시멘트
- 2.3 ISO 4049:2010, Dentistry - Brackets and tubes for use in orthodontics
- 2.4 ISO 7405:2008, Evaluation of biocompatibility of medical devices use in dentistry
- 2.5 ISO 10993-1:2009, Evaluation and testing within a risk management process
- 2.6 ISO 10993-2:2006, Animal welfare requirements
- 2.7 ISO 10993-3:2003, Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
- 2.8 ISO 10993-5:2009, Tests for in vitro cytotoxicity
- 2.9 ISO 10993-10:2010, Test for irritation and skin sensitization
- 2.10 ISO 10993-11:2006, Test for systemic toxicity
- 2.11 ISO 10993-12:2012, Sample preparation and reference materials
- 2.12 ISO 10993-13:2010, Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
- 2.13 ISO 10993-17:2002, Establishment of allowable limits for leachable substances

3. 해당 의료기기에 대한 일반사항

3.1 의료기기에 대한 일반사항

3.1.1 모델명 : ○○○○ 외 ○ 건

3.1.2 품목명, 품목분류번호, 등급 : 치과용 레진 시멘트, C11050.01, 2등급

3.1.3 제조의뢰자(국가) : -

3.1.4 제조자(국가) : (주)△△△(대한민국)

3.1.5 외형 :



3.2 사용목적

- 치과용 직접 및 간접 수복물(인레이, 온레이, 포셀린 크라운이나 기공소에서 제작된 컴포ジット 레진 등)을 치아에 접착(cementation)하는데 사용한다.

3.3 작용원리

- ISO 4049 Type ○, Class ○에 해당하는 ○○○○형 치과용 레진계 시멘트로 두가지 색조(shade)로 구성되어 있으며 직접 및 간접 수복물(인레이, 온레이, 포셀린 크라운이나 기공소에서 제작된 컴포ジット 레진 등)의 접착용으로 사용할 수 있다. 또한 색상이 투명한 제품은 심미적인 요구에 따라 광범위한 색조에 적용될 수 있다.

3.4 인체접촉특성

- 식품의약품안전처 고시 제2014-115호“의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격” 제1장 표1에 따라,

3.4.1 접촉특성에 따른 분류 : 체내·외 연결형 의료기기

3.4.2 접촉부위 : 구강 내 상아질계

3.4.3 접촉시간 : 30일 초과

3.5 원재료에 대한 정보

3.5.1 원재료의 성분

표 1. [] Catalyst'의 주요성분

일련 번호	사용목적	원재료명	CAS No.	분량 (wt%)
1	Filler			
2				
3	Monomer	BisGMA: Bisphenol A Diglycidyl Methacrylate		
4	Diluting monomer			
5	Co-initiator			

표 2. [] Base'의 주요성분

일련 번호	사용목적	원재료명	CAS No.	분량 (wt%)
1	Filler			
2				
3				
4				
5				
6	Coloring agent			
7				
8				
9	Monomer			
10				
11	Diluting monomer			
12	Inhibitor			
13	Initiator			

3.5.2 각 원재료별 물리·화학적 특성 및 생물학적 안전성 관련 정보

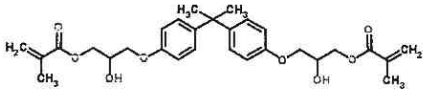
1) Bisphenol A Diglycidyl Methacrylate

가. 물리·화학적 특성

- Bis-GMA(bisphenol A glycidyl methacrylate)는 치과용 레진의 모노머로서 약 30년간 사용되고 있으며, 중합수축이 적고, 분자 내에 기능기(functional group)가 2개 있으므로 고도로 가교된 망상의 폴리머를 만들 수

있다. 구강 내에서 빨리 경화되고, 휘발성이 없는 장점이 있으며, 분자량이 크고 안전성이 높아 많은 사용레진에서 이용되고 있으나 점도가 높고, 반응성이 낮아 희석용 모노머가 필요하다. ○○과 같은 희석 모노머는 점도가 낮고 유연성을 지니므로 레진의 반응성을 향상시키고 보다 많은 필러를 첨가할 수 있도록 하지만 ….

(이하 생략)

구조식	물리·화학적 특성	
	화학식	C ₂₉ H ₃₆ O ₈
	화학명 (IUPAC)	2,2-Propanediylbis(4,1-phenyleneoxy-2-hydroxy-3,1-propanediyl) bis(2-methylacrylate)
	CAS No.	1565-94-2
	분자량	512.591 g/mol
	밀도	1.2 ± 0.1 g/cm ³
	끓는점	670.3 ± 55.0 °C at 760 mmHg

나. 독성에 관한 정보

- 치과용 폴리머 재료에서 BPA(bisphenol A)는 Bis-GMA의 전구물질로 사용되고 있는데, BPA가 Bis-GMA로 완전히 전환되지 않을 경우 최종성분으로 치과재료에 포함될 수 있다. BPA는 식품포장재 원료로서 널리 사용되고 있으며 생체로 유입될 경우 이종 에스트로젠으로써 에스트로젠의 역할을 모방할 수 있다. 치과재료의 BPA 유출정도와 이종 에스트로젠 효과에 대한 다수의 연구가 … 지속적인 모니터링을 통해 생물학적 안전성이 확보될 필요가 있다.

- 유전독성 : Ames salmonella thypimurium test에서 TA97A, TA98, TA100 및 TA102 균주로 시험한 결과, Bis-GMA와 BPA의 돌연변이 유발효과는 나타나지 않았으며, Bis-GMA와 BPA의 포유류 세포를 이용한 assay (V79/HPRT) 결과 ….

(이하 생략)

2) ○○

- 레진 시멘트에는 물성을 강화하기 위한 목적으로 다양한 무기물이 필러로서 첨가되는데, 첨가량은 필러입자 크기와 형상에 따라 차이가 있지만 50~70 % 정도를 함유하고 있다. 그 성분은 주로 실리카계의 무기물 (silicate glass)이 이용되었으며, 초기에는 알칼리 글라스(alkali glass)가 사용되었지만 ...

(이하 생략)

가. 물리·화학적 특성

구조식	물리·화학적 특성

나. 독성에 관한 정보

Organism	Test type	Route	Reported dose (Normalized dose)	Effect	Source
rat	LD50	intra-venous			

3) ○○

- ○○은 ...

(이하 생략)

3.5.3 분해산물 분석

1) 시험기준

- ISO 10993-13:2010, Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices

2) 시험목적

- 레진 모노머의 중합은 이론상 100 %까지 가능하나, 실제 임상에서는 모노머가 미 중합된 상태로 남아있는 것으로 알려져 있다. 미 중합된 모노머가 유출될 경우 치아의 치수세포 등에 영향을 미칠 수 있으므로 치과용 레진계 재료의 중합도는 생체적합성에 큰 영향을 줄 수 있는 주요 인자이다. 또한 중합된 레진은 고분자 형태로서 미 중합 레진보다 안정된 상태이나 타액 효소 등에 의해 가수분해되어 생체 조직에 흡수될 수 있다고 하여, 원재료의 미 중합 모노머 및 분해산물을 가속분해시험으로 확인하고 정량화하여 인체에 미치는 유해성을 간접적으로 확인한다.

3) 시험방법

- 시험품 “○○○○”을 제조사에서 제시한 방법대로 ○중합하여 디스크 형태의(지름 ○○×○○ mm) 시편을 제작하였다. 제작한 시편을 ○ cm²/○ml 비율 조건으로 ○○○에 담아 ○○℃에서 ○○일간 용출한다. HPLC 분석 장비를 이용하여 원재료에서 분해될 수 있는 ○○○, …를 검출한다.

4) 시험결과

시험결과	Test 1	Test 2	평균 ± 편차

4. 유사 의료기기와의 비교

- 최근 심미치과 치료에 관심이 증가되면서 레진계 시멘트의 임상 적용 범위가 급속히 확대되고 있다. 레진계 시멘트는 컴포지트 레진과 세라믹 인레이나 온레이, 보철물 및 교정용 브라켓 등의 접착에 사용되고 있다.

레진 시멘트는 지속적으로 성분이 개선되어, 범랑질 부식기법과 상아질에 대한 결합 등의 특성을 가지면서, 심미치과분야의 발달과 함께 최근 10년간 꾸준히 사용되고 있다.

국내 시판중인 레진계 시멘트

제품명	제조사	수입원	제품사진	구성성분

5. 생물학적 안전성 평가

5.1 생물학적안전성 평가 시험항목 선정

5.1.1 시험항목의 선정 근거

1) 식품의약품안전처의 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격 (제2014-115호(2014.4.24)) : 제1장 평가와 시험

2) ISO 10993-1:2009 Biological evaluation of medical device-Part 1: Evaluation and testing within a risk management process. Annex A Table A.1 - Evaluation tests for consideration

5.2 생물학적 안전성 시험항목 목록

- 치과용 레진계 시멘트인 '○○○○ 외 ○ 건'은 치과 보철물 등을 접착 (cementation)하는데 사용하는 재료로 인체 접촉부위는 구강 내 상아질계로 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격에 따라 체내·외 연결형 의료 기기이며, 접촉기간은 영구접촉(C)으로 구분된다.

- 접촉부위 및 기간에 따른 생물학적안정성 평가시험은 세포독성시험 [cytotoxicity test], 감작성시험[sensitization], 자극 또는 피내반응시험 [irritation or intracutaneous reactivity test], 전신독성(급성)시험[systemic toxicity(acute) test], 아만성(아급성)독성시험[subchronic(subacute) toxicity], 유전독성시험[genotoxicity test], 이식시험[implantation test]으로 선정된다.

접촉부위 및 기간에 따른 초기 평가시험.

의료기기 분류		생물학적 영향								
신체 접촉의 특성 (5.2 참조)	접촉 지속기간 (5.3 참조)									
분류	접촉부위	A: 제한적 (24시간 이하) B: 연장 (24시간 초과 30일까지) C: 영구적 (30일 초과)	세포 독성 시험	감작 시험	자극 또는 피내 반응 시험	전신 독성 (급성) 시험	아만성 독성 (아급성 독성) 시험	유전 독성 시험	이식 시험	혈액 적합성 시험
체내외 연결 의료기기	상아질	C	○	○	○	○	○	○	○	

5.3 생물학적 안전성 시험보고서 요약

- 생물학적 안전성 시험[세포독성시험, 감작성시험(LLNA), 구강점막자극 시험, 급성독성시험]은 ○○○에서 다음과 같이 시행하였고, 각각의 시험기준에 적합하였다.(성적서 번호 :)

5.3.1 세포독성시험

1) 시료 : ○○○○ / Lot No. ○○○○○○

2) 시험기간 : ○○년 ○○월 ○○일 ~ ○○년 ○○월 ○○일

3) 시험규격

- ISO 10993-5:2009 Biological evaluation of medical device-Part 5: Tests for *in vitro* cytotoxicity. 8.4.2 filter diffusion

- 「의료기기 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」: 제5장 세포독성 시험 (식품의약품안전처 고시 제2014-115호, 2014.04.24)

4) 시험방법 및 결과

- 시료는 지름 ○ mm, 두께 ○ mm의 디스크형으로 제조사에서 제시한 방법 (○중합)에 따라 제작하고, 음성대조군은 High density polyethylene film (HDPE), 양성대조군은 ZDEC polyurethane film을 사용한다. 지름 5 cm의 petri dish 9개에 NCTC Clone 929(ATCC CLC-1) 세포를 5% CO₂, 37 °C incubator에서 24시간 이상 배양한 후 80 % 정도 monolayer 형성을 확인한다. 배지를 제거한 뒤 한천용액(2.0 %)과 배지 (2× MEM)를 섞어 5ml 증충하고 양성 대조군(3회), 음성 대조군(3회) 및 실험군(3회)을 각 배양용기에 올려 놓는다. 한천 평판을 5 % CO₂, 37 °C incubator에서 24시간 이상 배양한 뒤 0.02% neutral red 염색을 하여 광학현미경으로 관찰하고 세포등급을 측정한다.

- 시험결과, 본 시험 조건 하에서 실험군은 마우스의 섬유아세포에 어떤 독성이나 용해를 야기하지 않았으며, 식품의약품안전처고시 제 2014-115호의 판단기준에 따라 세포독성등급 ○으로 판단되었다. 한편 시험 상에서 용매 대조군, 음성 대조군, 양성 대조군은 예상된 결과를 보였다.

5.3.2 감작성시험(LLNA)

1) 시료 : ○○○○ / Lot No. ○○○○○○

2) 시험기간 : ○○년 ○○월 ○○일 ~ ○○년 ○○월 ○○일

3) 시험규격

- OECD Guideline for the testing of chemicals 442B(2010) Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA

- ISO 10993-10:2010 Biological evaluation of medical device-Part 10: Test for irritation and skin sensitization. 7.2 Murine Local Lymph Node Assay(LLNA)

- 식품의약품안전처 고시 제2014-115호 의료기기 생물학적 안전에 관한 공통기준규격

4) 시험방법 및 결과

- 시험에 사용된 검액은 4.0 g/20ml의 조건으로 극성용액은 생리식염수 (0.9 % NaCl), 비극성용액은 면실유(cotton seed oil)를 사용하여 〇〇℃에서 〇〇시간 동안 용출하였으며, 음성 대조군 및 양성 대조군과 함께 마우스 양쪽 귀 등에 1회씩 3일간 도포하였다. 마지막 도포 48시간 후 BrdU 용액을 〇〇 ml씩 단일 복강 투여하고 투여 24시간 후 마우스 양쪽 이개 림프절을 채취하고 단일화된 세포를 회수하여 BrdU-ELISA assay 처리하고 370 nm, 492 nm에서 흡광도를 측정하였다. 시험 물질의 도포에 의한 독성 유무를 관찰한 결과 홍반과 부종이 관찰되지 않았고, 자극지수 (SI)도 “〇〇 ± 〇〇”로 확인되었다. 이상 결과로 보아 잠재적인 감작성은 없는 것으로 평가되었다.

홍반반응 및 자극지수 (SI) 결과

구 분		홍반반응			자극지수 (SI)	자극지수 (SI) 평균 ± 편차
		1일	2일	3일		
음성대조군	N1					
	N2					
	N3					
	N4					
	N5					
양성대조군	P1					
	P2					
	P3					
	P4					
	P5					
실험군	T1					
	T2					
	T3					
	T4					
	T5					

5.3.3 구강점막자극시험

- 1) 시료 : 〇〇〇〇 / Lot No. 〇〇〇〇〇〇
- 2) 시험기간 : 〇〇년 〇〇월 〇〇일 ~ 〇〇년 〇〇월 〇〇일
- 3) 시험규격

- ISO 10993-10:2010 Biological evaluation of medical device-Part 10: Test for irritation and skin sensitization. B.3 oral mucosa irritation test

- 「의료기기 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」: 제9장 자극성과 피부 감작성시험, B.3 구강 점막 자극성 시험 (식품의약품안전처 고시 제 2014-115호, 2014.04.24)

4) 시험방법 및 결과

- 시료는 지름 ○ mm, 두께 ○ mm의 디스크형으로 제조사에서 제시한 방법 (○중합)에 따라 제작한다. 시험 전 시험동물에 목걸이를 채운 뒤 7일 동안 체중을 측정하고, 구강 내의 양쪽 볼 주머니를 생리식염수로 닦아내고 시험물질을 적용하기 전 점막 조직에 이상 증상이 있는지 확인한다.

- 시험 물질의 적용 부위의 육안관찰 결과 홍반과 가피 형성이 없어 자극지수 “0”으로 관찰되었고, 조직병리학적 관찰 결과 구강점막조직에 대한 자극지수가 “○”로 자극이 없는 것으로 평가되었다.

구강반응 및 조직반응 결과

구 분		구강반응	구강조직반응								
			상피	백혈구 침투	혈관 울혈	부종					
대조군	N1										
	N2										
	N3										
실험군	T1										
	T2										
	T3										
자극지수											

5.3.4 전신독성(급성)시험

1) 시료 : ○○○○ / Lot No. ○○○○○○

2) 시험기간 : ○○년 ○○월 ○○일 ~ ○○년 ○○월 ○○일

3) 시험규격

- ISO 10993-11:2006 Biological evaluation of medical device-Part 10: Test for Systemic Toxicity.

- 「의료기기 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」: 제10장 전신독성 시험 (식품의약품안전처 고시 제2014-115호, 2014.04.24)

4) 시험방법 및 결과

- 시험에 사용된 검액은 4.0 g/20ml의 조건으로 극성용액은 생리식염수(0.9 % NaCl), 비극성용액은 면실유(cotton seed oil)를 사용하여 〇〇℃에서 〇〇시간 용출하였으며, 마우스에 대조군 및 실험군에 따라 50ml/kg (B.W.)의 용량으로 극성용액은 꼬리정맥 투여를 하고, 비극성용액은 복강 투여를 하였다. 투여 전, 투여 후 24시간, 48시간 및 72시간 후에 행동을 관찰하고 체중을 측정하여 기록하였다.

- 시험물질 적용 후 72 시간 동안 관찰 결과 사망한 동물, 체중감소 동물, 임상적 이상 동물이 관찰되지 않았다.

5.4 아만성(아급성)독성 및 유전독성, 이식시험 평가

- 치과용 레진계 시멘트‘〇〇〇〇 외 〇 건’의 아만성(아급성)독성, 유전독성, 이식시험에 대한 생물학적 안전성 평가는 기 허가제품과의 동등성, 분해산물 분석 및 원자재의 독성평가로 종합하여 판단하였다.

5.4.1 기 허가제품과의 동등성

- 치과용 레진계 시멘트‘〇〇〇〇 외 〇 건’과 국내 기 허가제품인(□□-□□호) ◇◇社의 ‘◎◎◎ 외 ◎건’의 사용목적, 작용원리, 원재료 및 사용방법 등을 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제21조 동등제품 판단기준에 따라 비교하였다.

두 제품은 치과용 보철물 등의 접착을 하기 위해 사용되는 치과용 레진계 시멘트로, BisGMA와 〇〇을 주요 원재료로 사용하고 있다. 따라서 ‘〇〇〇〇 외 〇 건’과 기 허가제품 ‘◎◎◎ 외 ◎건’과의 사용목적, 작용원리, 사용방법, 접착특성 및 접착지속기간을 비교하였을 시 두 제품의 동등성은 확인되었다.

본질적 동등품목과의 비교표 (기 허가제품)

번호	비교항목 ¹⁾	기허가 제품	신청제품	동등여부 ²⁾
1	품목명 (분류번호 및 등급)	치과용레진계시멘트 C11050.01(2)	치과용레진계시멘트 C11050.01(2)	동등
2	제품명(모델명)			
3	제조업소명			
	수입업소명 (제조의뢰자)			
4	제조원 및 소재지			
5	허가번호			
6	사용목적			
7	작용원리			
8	원재료			
9	성능			
10	시험규격			
11	사용방법			

5.4.2 분해산물 분석

- '○○○○ 외 ○ 건'이 다양한 구강환경에서 생성될 가능성이 있는 원재료의 분해산물(BPA, ○○ 및 ○○)을 확인하기 위하여 그에 대한 정량분석은 ISO 10993-13에 따라 실시하였다. 레진 모노머 분해산물의 용출 유·무 확인을 위한 정성 분석방법으로는 액체시료로 분석이 가능하고, 신속하고 재현성이 우수한 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석법을 사용하였다. 제작한 시편을 ○○일 간 용출시킨 용액을 대상으로 HPLC를 이용하여 분석한 결과, ….

(이하 생략)

5.4.3 아만성(아급성)독성

- 치과용 레진계 시멘트의 구강 내 적용 시 유지되는 시간은 최소 30일 이상으로 구강 내 접촉부위 뿐만 아니라 인체의 전신반응에 미치는 잠재적 영향에 대한 확인이 필요하며, 이는 아만성 시험으로 평가할 수 있다. 아만성 시험은 실험동물 수명의 일부 기간 동안 시험 검체를 반복적 또는 연속적으로 투여한 후에 나타나는 부작용 및 위해요소와 같은 일반적인 정보 뿐 아니라, 독성영향, 표적장기, 가역성과 같은 생물학적 안전성 평가를 위한 중요한 정보를 제공한다. 치과용 재료는 실제로 적용되는 경우와 유사한 재현을 위하여 경구 투여를 통해 실시하는데 주로 쥐를 이용한다. 치사량까지 투여하여 시료의 독성 농도를 비교하고자 할 때에는 LD50이라 하여 실험동물의 경구 또는 복강으로 유입되는 재료나 물질의 치사효과를 측정하는 시험법을 적용하는데 치과용 재료 자체를 섭취하는 경우는 없으므로 대부분 일정 비율로 용출시킨 용출액으로 평가한다. 다양한 농도의 용출물을 쥐(rat)의 위나 복강에 투여하고 독성효과를 기록하여 LD50 또는 50%의 치사를 가져오는 투여량을 계산한다.

레진 시멘트의 주요 성분인 Bis-GMA에서 유출할 수 있는 bisphenol-A에 의한 아만성독성 가능성을 우려할 수 있으나, ... 인체 내 미치는 만성독성 영향은 없는 것으로 보였다.

5.4.4 유전독성

- 유전독성시험은 의료기기 및 원자재 또는 이들의 용출물 노출이 DNA, 유전자 혹은 염색체 수준에서 유전적 손상을 유발하는지를 평가하는 방법으로, 보다 장기적인 독성인 발암성을 모니터링하는데 유효한 방법으로 알려져 있다. 그 중 소핵시험은 염색체의 구조적 이상과 수적 이상까지 검출해 낼 수 있다는 점에서 다른 유전독성시험법에 비해 상대적으로 더 넓은 범위의 유전독성을 검출할 수 있다는 장점이 있다.

레진 시멘트 성분의 약 00 wt%를 차지하는 0000는 DNA 돌연변이에 미치는 영향이 없으며, 레진 모노머로서 약 00 wt%를 차지하는 Bis-GMA와 00 및 희석용 모노머로 약 00 wt%를 차지하는 000의 Ames salmonella typhymurium test, 포유류 세포를 이용한 assay (V79/HPRT) ... 인체에 미치는 유전학적 독성은 없는 것으로 보였다.

5.4.4 이식

- 이식시험은 피하조직이나 골과 접촉 시 일어나는 재료의 효과를 평가

하는 시험으로 이식부위는 결합조직, 골, 근육 등 그 재료가 사용되는 부분으로 다양하다. 주로 치과용 임플란트 소재나 골대체재 등이 평가 대상이 되며, 실제 재료가 이식될 조직에 이식한 후 단기는 최대 12주, 장기는 12주 이후부터 최장 108주까지 유지한 후에 희생하여 이식체와 주변 조직의 조직학적 평가를 시행한다. 치과용 레진계 시멘트인 '○○○○ 외 ○ 건'은 치과용 보철물 등의 접착에 사용되는 재료로 구강 내 상아질과 접촉하여 체·내외 연결형 의료기기로 분류되며, 원자재 또한 완제품의 검체를 이식 부위 또는 적절한 조직에 외과적으로 이식하는 체내 이식형 의료기기와는 차이가 있다. 또한 분해산물 시험결과 원재료부터 생성되는 분해산물이 없는 것으로 확인되어, 구강 내 조직에 미치는 국소병리학적 영향이 없을 것으로 사료된다.

6. 결론 및 고찰

- 치과용 레진계 시멘트는 상아질-치수 복합체와의 근접성으로 인해 원재료의 생물학적 위해성은 생체적합성의 중요한 인자로 생각되고 있다. '○○○○ 외 ○ 건'은 현재 임상에서 쓰이고 있는 제품과의 동등성을 비교한 결과, 사용방법 및 작용원리, 원재료에 대하여 임상적으로 안전성이 입증되었으며, 원자재의 독성평가 및 분해산물의 결과를 통하여 구강 내 조직 및 상아질계와 영구접촉으로 인한 인체 유해성은 없을 것으로 평가하였다.

따라서 '○○○○ 외 ○ 건'은 구강 내 적용 시 생체적합성이 확보된 치과용 재료로 판단된다.

7. 참고문헌 및 첨부자료

- 생물학적 안전성 평가서를 작성하기 위하여 참고한 문헌, 논문 등의 목록 및 목차 기재

8. 평가자 및 소속기관장 확인

- 작성자의 의료기기 관련 학력, 경력 등에 대한 정보 기재
 - 평가서가 해당 의료기기의 생물학적 안전성을 평가함에 있어 과학적이고 합리적 기준에 의해 평가되었으며, 기술된 내용에 거짓이나 부정이 없음을 확인하는 평가서 작성자가 속한 소속기관장의 확인(서명 등) 기재

치과재료 생물학적안전성 평가서 품목별 사례집

발행처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
발행일	2015년 11월
발행인	손여원
편집위원장	정희교
편집위원	박인숙, 윤미옥, 박해대, 성홍모, 백성인, 양승하, 이용태, 이수경, 김수진, 박남정, 유원영, 채인희
문의처	363-954 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명5로 303 국도푸르미르빌딩 5층 (식품의약품안전처 별관)
	식품의약품안전평가원 의료기기심사부 구강소화기기과
	전화: 043-230-0576
	팩스: 043-230-0570

363-951 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명5로 303
국도 푸르미르빌딩 5층 (식품의약품안전처 별관)
식품의약품안전평가원
의료기기심사부 구강소화기기과
TEL : 043) 230-0576 FAX : 043) 230-0570
<http://www.mfds.go.kr/medicaldevice>

