

해설서 등록번호

C0-2016-5-002



치과재료 생물학적 안전성 평가서 품목별 사례 해설서

2016. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

구강소화기과

“청렴한 식약처 국민 안심의 시작”

본 해설서는 치과재료 허가/인증 신청 시 필요한 '생물학적 안전에 관한 자료' 중 '치과재료 생물학적 안전성 평가서'의 치과재료 품목 9개의 품목별 사례를 제시하고 있습니다.

또한, 본 해설서는 치과재료 생물학적 안전성 평가서에 대한 식품의약품안전처의 최근 사례, 내용 등을 알기 쉽게 풀어 설명한 것으로서, 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아닙니다.

또한 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거한 것이므로 새로운 과학적 근거가 있을 경우 또는 관련 규정의 개정에 따라 추후 변경될 수 있습니다.

※ 해설서란 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식품의약품안전처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 질의응답하는 것임(식품의약품안전처 지침 등의 관리에 관한 규정(식약처 예규))

1. 관련규정

- (1) 「의료기기법」 제6조 (제조업의 허가 등)
- (2) 「의료기기법」 제15조 (수입업허가 등)
- (3) 「의료기기법 시행규칙」 제5조 (제조허가의 절차)
- (4) 「의료기기법 시행규칙」 제9조 (기술문서 등의 심사)
- (5) 「의료기기법 시행규칙」 제30조 (수입허가 신청 등)
- (6) 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시)
- (7) 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시)
- (8) 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」 (식품의약품안전처 고시)

2. 문의처

본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 구강소화기기과로 문의하시기 바랍니다.

전화 : (043) 230-0585

팩스 : (043) 230-0570

목 차

1. 제·개정 이력	1
2. 서론	2
3. 평가서 작성 주요 항목	3

【품목별 사례】

① 교정용브라켓	7
② 심미수복용복합레진	19
③ 절삭 가공용 치과 도재	38
④ 치과용 레진계 시멘트	49
⑤ 고형근관충전재	63
⑥ 치과용임플란트상부구조물	77
⑦ 의치착색제	101
⑧ 절삭가공용 치과금속	127
⑨ 임시치관용레진	141

1 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.

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

2 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 시험 방법을 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 사용 경험(clinical history)에 대한 조사 결과

- 해당 의료기기와 품목명은 다르나, 원재료가 동일 또는 유사하고 인체 접촉 특성(접촉부위 및 접촉지속기간)이 동등이상인 기허가 받은 의료 기기간의 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)

8. 평가자 및 소속기관장 확인

- 1) 해당 제품의 생물학적 안전성 평가가 적절함을 확인할 수 있는 작성자의 의료기기 관련 학력, 경력 등에 대한 정보 기재
- 2) 평가서가 해당 의료기기의 생물학적 안전성을 평가함에 있어 과학적이고 합리적인 기준에 의해 평가되었으며, 기술된 내용에 거짓이나 부정이 없음을 확인하는 평가서 작성자가 속한 소속기관장의 확인

3 품목별 사례

1 교정용 브라켓

1. 평가서 적용범위

- 교정용 브라켓은 교정력을 치아에 전달하기 위하여 치아에 부착하는 장치로서, 치과 교정용선재를 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 비정상적 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 1년 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 ○○ mg으로, 그 중 금속의 비율이 약 ○○ % 이고, 폴리머가 ○○ %이다. 이 제품은 매우 작고 투명하기 때문에 술자가 시술 시 혼란이 생기지 않도록 치아별로 제품을 식별하기 위하여 ○○, ○○, ○○ 등 ○가지 색상점이 찍혀있다. 색소의 반죽을 위하여 ○○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 ○○, ○○, ○○ 등 ○가지이다.

표1. 원재료

구조	연번	성분	규격	최대함량 (%)	구성비 (wt.%)	평가함량 (%)
레진브라켓	1	폴리카보네이트	자사규격 1	100	○○	○○
금속슬롯 (○○○)	2	○○	자사규격 2	○○	○○	○○
	3	○○	자사규격 3	○○	○○	○○

색상점	...	○○	자사규격 ○	○○	○○	○○
	...	○○	자사규격 ○	○○	○○	○○

총합				100	○○	

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) ○○

- ○○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 〇〇 mg/kg로 매우 안전하다. 평가대상제품인 폴리카보네이트 브라켓의 임상사용량을 1 g으로 하면, 〇〇의 평가함량이 〇〇 %이므로, 단회투여하면 섭취량은 〇〇 mg/kg이므로, 급성독성이나 만성독성이 일어나지 않는다. 따라서 〇〇은 위험요소를 가지지 않는다.

- 3) 〇〇
- 〇〇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 ... 〇〇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 〇〇 % 이상이거나, 〇〇 % 이상 농도를 보이는 것을 선별하여 ... 〇일 침지한 경우, 〇〇개 피크가 검출되었고, 위의 방법에 따라 부정확한 정보를 제거하면 〇〇가지 물질이 평가대상으로 선정되었고, 가장 많은 함량을 보이는 것은 〇〇〇〇〇이었다. ...

(이하 생략)

Gas Chromatography의 결과를 분석한 그래프 등 첨부

- HPLC 분석 : 표준물질 〇〇을 〇〇 $\mu\text{g/ml}$, 〇〇 $\mu\text{g/ml}$, 그리고 〇〇 $\mu\text{g/ml}$ 로 기기를 보정(calibration)한 분석결과를 아래에 제시하였다. 결정계수는 0.99 이상이었다. RT는 ... 이러한 측정 조건에서 시편을 〇〇일 침지한 ... 〇〇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 〇〇일간 보관한 경우, 평가대상 제품의 무게감소로 구한 부식용해율이 〇〇 %/〇〇일로 나타났고, 이온용출은 〇〇, 〇〇, 〇〇, 〇〇 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. 〇〇〇〇〇

- 〇〇〇〇〇은 위험물질이 아니다. 끓는점이 〇〇 ℃이므로 섭취가능성이 없다. IARC에서 발암성 물질도 아니다. 따라서 이 분해산물에는 잠재적 위험요소는 없다.

나. 〇〇〇〇〇

- 〇〇〇〇〇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 아니라서 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

연번	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 ± 1)°C에서 (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 ○○ % 였고, 농도의존성은 ...

(이하 생략)

- 결론 : 평가대상 제품은 ○○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 ± 2)°C에서 (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 접촉시켰던 볼주머니는 육안관찰에서 자극지수가 ○○이었고 조직관찰에서 자극지수가 ○○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 매그 누슨과 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 발현되지 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, 소핵시험을 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 분해 산물로서 ○○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 금속 방법 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

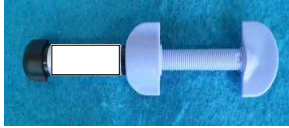
3.1.1 모델명 : ○○○○ 외 ○ 건

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 복합 필러를 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 00 mm 이상, 굴곡강도는 00 MPa 이상, 물 흡수도 및 용해도는 00 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, 00 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 이하 이므로, 본 제품(0000 외 0 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	

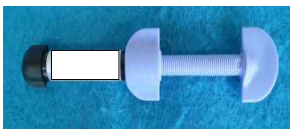
3.4.3 용출 특성

1) 시험규격 : 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격(제2014-115호 (2014. 4.24, 개정))-제12장 고분자 소재 의료기기에서 얻어진 분해산물의 확인과 정량 (관련규격: ISO 10993-13:2010)

2) 분해산물

- 시편정보

i) 시험군 : 0000, (주)△△△



ii) 대조군 : □□□□, ☆☆☆



- 분해산물 결과

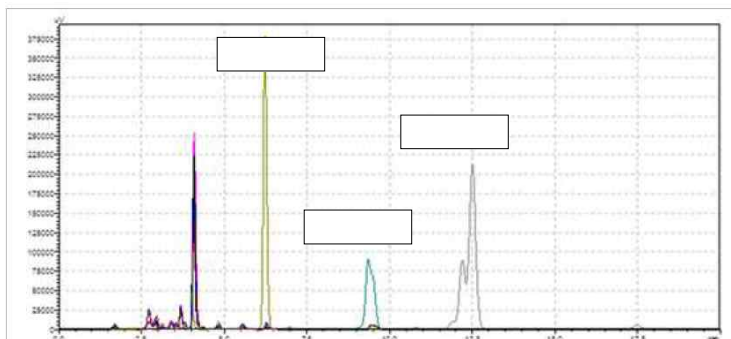


Table 1. Amount of release [] according to storage time (mg/mL)

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 3가

지 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 20~60초로 다양하다. 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	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ = 시험실시
× = 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	○	○				

○ = 시험실시
× = 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 전신독성시험, 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 histological 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	
극성용매	시험군	24시간												
		48시간												
	대조군	24시간												
		48시간												
비극성용매	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 비포유동물세포, 박테리아, 효모 또는 진균을 이용하여 하는 시험

- Ames test: 돌연변이성시험 중 대표적인 시험법. 외인성 히스티딘(exogenous histidine)을 필요로 하는 Salmonella typhimurium의 돌연변이종을 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 정량화하거나 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 임플

란트는 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 생물학적으로 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 typhimurium을 이용한 Ames test에서 glycidylmethacrylate (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 세포 독성을 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 분해산물 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 합리적인 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, 블록 형태로서 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. 일반용치과도재, 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 유발되는 ...

(이하 생략)

3.3 인체접촉특성

3.3.1 적용부위

- 본 제품은 식품의약품안전처 공고 제2015-107호(2015.04.01 제정) “의료기기 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)“의료기기 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 삭제되어 보통 상아질이 노출된 치아와 치은 및 구강 점막과 접촉되는 것을 말한다.

3.3.2 접착기간

- 본 제품은 구강 내 치아 조직의 외상과 손실을 회복하기 위하여 삭제된 지대 치아에 영구적으로 사용하는 절삭가공 세라믹 재료로서 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 “접착 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 〇〇 % 이상의 지르코니아(ZrO_2)로 구성되어 있으며, 〇〇(〇〇)가 안정화 원소로 〇〇 % 함유되어 있다. 이 밖에 소량의 〇〇, 〇〇, 〇〇, 〇〇, 〇〇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 융점(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 알루미나를 대신하여 total hip replacement에 사용되기 시작하였다. 치과에서는 1075년

Cranin 등(1975)이 vitallium(Co-Cr 세라믹) 세라믹표면을 알루미늄과 지르코니아로 코팅하여 골막하 임플란트로 이용하면서 처음 도입되었다. 생체 적합성 재료로 널리 알려진 지르코니아는 체내에서 분해산물이 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 치과분야에서 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)			
2	제품명(모델명)			
3	제조(수입)업소명			
4	제조원 및 소재지			
5	허가번호			
6	사용목적			
7	작용원리			
...	...	해당한다.	해당한다.	...

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	감작성 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, 급성전신 독성(경구) 시험은 실시되었고, 아급성, 유전독성, 이식시험, 만성독성 및 발암성 시험은 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(한천중층시험) 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 국소림프절 시험법(LLNA) 및 OECD Guideline for the testing of chemicals 442B - Skin sensitization : Local Lymphnode assay : BrdU-ELISA에 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 독성물질의 흡수와 분포를 단기간에 평가하는 시험이다. 식품의약품안전처 고시 제2014-115호(2014.4.24. 개정) “의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격” 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 동등제품으로 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 만성독성시험을 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 절삭가공용치과도재와 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 사용방법 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 생물학적 안전에 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 생물

학적 안전에 관한 품질시험항목으로 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 컴포짓트 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 컴포짓트 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 공통 기준규격” 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

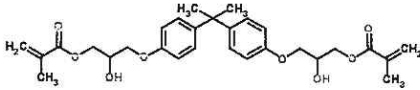
1) Bisphenol A Diglycidyl Methacrylate

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 치과 재료에 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 이용되었

으며, 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 가속 분해시험으로 확인하고 정량화하여 인체에 미치는 유해성을 간접적으로 확인한다.

3) 시험방법

- 시험품 “○○○○”을 제조사에서 제시한 방법대로 ○중합하여 디스크 형태의 (지름 ○○×○○ mm) 시편을 제작하였다. 제작한 시편을 ○ cm³/○ml 비율 조건으로 ○○○에 담아 ○○℃에서 ○○일간 용출한다. HPLC 분석장비를 이용하여 원재료에서 분해될 수 있는 ○○○, …를 검출한다.

4) 시험결과

시험결과	Test 1	Test 2	평균 ± 편차

4. 유사 의료기기와 비교

- 최근 심미치과 치료에 관심이 증가되면서 레진계 시멘트의 임상 적용 범위가 급속히 확대되고 있다. 레진계 시멘트는 컴포ジット 레진과 세라믹 인레이나 온레이, 보철물 및 교정용 브라켓 등의 접착에 사용되고 있다. 레진 시멘트는 지속적으로 성분이 개선되어, 법랑질 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 (제 2014-115호(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 의료 기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격에 따라 체내·외 연결형 의료기기이며, 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)	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), 구강점막자극시험, 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 세포독성시험

(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), 양성 대조군은 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 중층하고 양성 대조군(3회), 음성 대조군(3회) 및 실험군(3회)을 각 배양용기에 올려놓는다. 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 공통 기준규격

4) 시험방법 및 결과

- 시험에 사용된 검액은 4.0 g/20ml의 조건으로 극성용액은 생리식염수(0.9 % NaCl), 비극성용액은 면실유(cotton seed oil)를 사용하여 ○○℃에서 ○○시간 동안 용출하였으며, 음성 대조군 및 양성 대조군과 함께 마우스 양쪽 귀 등에 1회씩 3일간 도포하였다. 마지막 도포 48시간 후 BrdU 용액을 ○○ ml씩 단일 복강 투여 하고 투여 24시간 후 마우스 양쪽 이개 림프절을 채취하고 단일화된 세포를 회수 하여 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 제2014-115호, 2014.04.24)

4) 시험방법 및 결과

- 시료는 지름 〇 mm, 두께 〇 mm의 디스크형으로 제조사에서 제시한 방법(〇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 “0”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 전신독성시험 (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 ○○℃에서 ○○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'○○○○ 외 ○ 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'○○○○ 외 ○ 건'과 국내 기 허가제품인(□□-□□호) ◇◇社の '○○○ 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 ○○을 주요 원재료로 사용하고 있다. 따라서 '○○○○ 외 ○ 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⁾	기 허가 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 ○○ wt%를 차지하는 ○○○○는 DNA 돌연변이에 미치는

영향이 없으며, 레진 모노머로서 약 〇〇 wt%를 차지하는 Bis-GMA와 〇〇 및 희석용 모노머로 약 〇〇 wt%를 차지하는 〇〇〇의 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 평가하는 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 ‘〇〇〇〇 외 〇 건’은 치과용 보철물 등의 접착에 사용되는 재료로 구강 내 상아질과 접촉하여 체·내외 연결형 의료기기로 분류되며, 원자재 또한 완제품의 검체를 이식부위 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. ‘〇〇〇〇 외 〇 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 ‘〇〇〇〇 외 〇 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

5 고형근관충전재

1. 평가서 적용범위

- 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.
- 본 평가보고서는 고형 근관충전재 ‘모델명’ [제조사, 제조국]의 생물학적 안전성을 평가함에 있어 과학적이고 합리적인 기준에 의해 평가하였으며, 기술된 내용에는 거짓이나 부정이 없음을 선언한다.
- 본 평가보고서는 본 기관의 승인 없이 홍보, 선전, 광고 및 소송의 용도로 사용될 수 없으며, 용도 이외의 사용을 금한다. 또한 본 기관의 승인 없이 평가서의 일부만을 복사하여 사용할 수 없다.

2. 평가서 인용규격

- 2.1 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격 (식품의약품안전처 고시 제 2014-115호)
- 2.2 ISO 10993-1:2009, Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- 2.3 ISO 10993-3:2003, Biological evaluation of medical devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
- 2.4 ISO 10993-5:2009, Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
- 2.5 ISO 10993-6:2007, Biological evaluation of medical devices - Part 6: Tests for local effects after implantation

- 2.6 OECD Guideline for the testing of chemicals 442B(2010), Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA
- 2.7 ISO 10993-10:2010, Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization
- 2.8 ISO 10993-11:2006, Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity
- 2.9 ISO 10993-12:2012, Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
- 2.10 ISO 10993-13:2010, Biological evaluation of medical devices Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices

3. 해당 의료기기에 대한 일반사항

3.1 의료기기에 대한 일반사항

- 3.1.1 제조(수입)업소명: (주)OOO
- 3.1.2 품목명: 고형 근관충전재[C10010.01, 2 등급]
- 3.1.3 제품명(모델명): -
- 3.1.4 제조국: -
- 3.1.5 제조의뢰자: 회사명(국가) / 주소
- 3.1.6 제조원: 회사명(국가) / 주소
- 3.1.7 외형



3.2 사용목적

- 치근단 조직으로 근관을 통한 감염경로 차단 및 치유에 직간접적인 사용

3.3 작용원리

- 본 제품은 polyisoprene과 무기물 재료를 첨가하여 제조한 치과재료로서, 근관 치료의 마지막 단계에서 사용되는 제품이며, 근관 형성과 근관소독 후에 근관을 충전하지 않고 방치 시 발생하는 치근단 병소의 재발을 방지하기 위해 근관의 밀폐를 위한 충전용 재료로서 사용한다. 본 제품은 각각의 직경, 길이에 따라 분류할 수 있다.

3.4 인체접촉특성

3.4.1 시험항목 선정 근거

- 식품의약품안전처의 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격: 제1장 평가와 시험 제 2014-115호(2014. 4. 24)
- ISO 10993-1:2009 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing with in a risk management process Annex A Table A.1-Evaluation tests for consideration

3.4.2 접촉특성에 따른 분류: 고형근관충전재는 근관충전을 위하여 사용하는 재료로 인체 접촉부위는 치아 내부의 연조직인 치수부위로 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격에 따라 이식형 의료기기이며, 접촉기간은 영구접촉 (C)으로 구분된다.

3.4.3 접촉부위 및 기간에 따른 생물학적 안전성 평가시험: 세포독성시험(cytotoxicity test), 감작성시험(sensitization test), 자극 또는 피내반응시험(irritation or intracutaneous reactivity test), 전신독성(급성)시험(systemic(acute) toxicity test), 아만성(아급성) 독성시험(subchronic (subacute) toxicity test), 유전독성시험 (genotoxicity test), 이식시험(implantation test)으로 선정된다.(표 생략)

3.5 원재료에 대한 정보

3.5.1 원재료

- 거타퍼차는 폴리이소프렌(polyisoprene) 중합체의 총칭으로 시스-1,4결합과 트랜스-1,4결합한 중합체가 주요 성분이며 다른 종류로 1,2결합과 3,4결합의 중합체가 있다. 헤비어브라질리엔시스(hevea-brasiliensis)라는 고무나무의 분비물로부터 얻은 천연고무의 주요 성분은 시스-1,4-폴리이소프렌이고, 발라타(balata)와 구타(gutta)나무의 분비물에서 얻은 구타페르카라는 고무는 트랜스-1,4-폴리이소프렌이 주요 성분이다.
- 이 시스와 트랜스의 상위 (相違)는 물성에도 영향을 미치는데 천연고무는 매우 큰 고무탄성을 가지고 있는 반면 구타페르카(거타퍼차)는 탄성을 가지고 있지 않다.
- 거타퍼차는 갈색 - 적갈색의 고체로 25 - 30 °C에서 연화되고 100 °C에서 분해를 시작하며 검(gum)의 기본 원료로 사용된다. 산화아연(zinc oxide)은 산소와 아연의 화합물로서, 분자량은 81.4이고, 녹는점은 가압 하에서 1,975 °C이다. 천연에서는 홍아연석으로 산출되고, 공업적으로는 금속아연을 연소시켜서 만든다.
- 순수한 산화아연은 상온에서 무색의 결정 (홍아연석은 육방정계) 또는 분말이다. 백색 안료로 페인트·그림물감 등으로 사용되고, 시멘트·에나멜·유탁(乳濁) 유리 등의 원료로 사용되기도 하며, 고무충전재 등에도 사용된다. 입자가 고운 상질(上質)의 것은 의약품·화장품·치과 충전재로 이용되고 있다. 특히 치과분야에서 다양하게 사용되며, 전통적으로 치과용 시멘트의 주원료로 사용되어 왔다.
- 본 의료기기는 열대성 나무 (taban) 수액을 응고시킨 거타퍼차 고분자(1,4-trans polyisoprene 00%)를 주요성분으로 하며, 가소제 역할을 하는 000(00%)와, 필러 역할을 하는 무기성분 000(00%)으로 구성된 유무기 복합체이다.

일련번호	원재료명	CAS No.	함량
1	1,4-trans polyisoprene	24937-78-8	00%
2	생략		00%
3	생략		00%
4	생략		00%
5	생략		00%

3.5.2 원재료의 물리·화학적 특성

- 제조사 별 제품에 따라 차이는 있지만 근관 충전용 거타퍼차는 거타퍼차와, 산화아연, 등이 첨가된다.
- 즉, 대부분의 근관 충전용 거타퍼차는 약 25 %의 유기물(거타퍼차, 왁스 및 레진 등)과 75 %의 무기물 (산화아연, 금속황화물)로 구성되어 있다. 거타퍼차와 산화아연 같은 특정 성분의 비율을 조절하면 재료의 취성, 강성, 인장강도 및 방사선 투과도 등의 특성을 변화시킬 수 있다. 최근에는 산화아연의 함량을 84.3 % (상품명) 또는 82.0 % (상품명) 까지 증가시킨 제품도 시판되고 있다.
- 거타퍼차 cone의 경도는 산화아연의 함유율이 높을수록 증가한다. 또한 거타퍼차 함량이 증가될수록 취성에 의해 쉽게 깨질 수 있게 된다. 거타퍼차의 단점으로는 치질과의 접착성이 없고, 산화와 빛에 의해 경시적으로 열화되어 약화될 수 있으며, 경화와 더불어 체적이 감소되고, 열팽창이 크다는 점이다. 표에 거타퍼차 상용 제품의 기계적 특성 값을 정리하였다.

<i>표 생략(근관충전재 사용 제품의 화학성분 분석 결과)</i>
<i>표 생략(근관충전재 상용 제품의 기계적 특성)</i>

- 거타퍼차는 자연 상태에서 α-형으로 존재하는데 이를 65 °C 이상으로 가열하면 무정형이 되면서 녹는다. 이를 아주 느린 속도(0.5 °C/hr 이하)로 냉각시키면 다시 α-형으로 되돌아가나 보통 속도로 냉각시키면 임상에서 일반적으로 사용되는 β-형 거타퍼차가 된다. α-형과 β-형 거타퍼차는 기본적으로 같은 화학식을 가지나 결정을 형성하는 구조가 달라 가열과 냉각 시 부피변화가 다르다. 거타퍼차는 chloroform, halothane 및 xylene 등과 같은 유기용매에 용해된다.

치과용 거타퍼차 cone은 일반적으로 제조사가 방사선으로 멸균하여 공급하고 있는데, 진료실에서는 5.25% sodium hypochlorite(NaOCl) 용액에 1분간 소독하여 사용한다.

3.5.3 원재료의 생물학적 안전성 관련 정보

(1) 세포독성(cytotoxicity)

- 근관치료 중 근관을 밀폐하는 재료로 사용되는 거타퍼차와 근관충전재 또는

근관충전용실러 (root canal sealer)는 치근단 조직과의 근접성으로 인해 우수한 생체적합성이 요구된다. 근관충전재가 치근단공을 통해 용출되거나 확산되어 나올 경우 치근 부위에서 염증과 같은 생물학적 부작용이 발생할 수 있다. 생체 외 세포배양 실험에서는 에폭시 레진계와 산화아연유지놀계 근관충전재가 수산화칼슘계 근관충전재보다 대체적으로 높은 세포독성을 보였으며, 세포괴사와 세포사멸을 유도하는 것으로 보고되었다.

- 에폭시 레진계와 산화아연유지놀계 근관충전재의 세포독성에 관련된 기작으로서 세포 내 글루타치온 감소에 의한 산화 손상(oxidative damage)이 의심된다. 에폭시 레진계와 산화아연유지놀계 근관충전재는 염증발생의 주요 매개효소인 시클로옥시게나아제-2 (COX-2)의 발현을 단기간 동안 증대시키는 것으로 보고된 바 있으며, 이는 근관치료 치근주위에서 단기적으로 관찰된 바 있는 염증 반응에 관련된 결과로 생각되나, 치료 후 잔존 박테리아 혹은 박테리아와 근관충전재의 복합작용 또한 염증 원인으로 작용할 가능성이 있다. 그러므로 근관치료의 성공과 안전성은 재료자체의 생물학적 안전성은 물론 시술자의 치료 기술과 과정에도 깊게 연관되어 있다고 할 수 있다. *(이하 생략)*

- 거타퍼차는 실험 시에 무독한 대조군으로 사용되기도 하지만 성상에 따라 흐름성이 높은 경우 6%의 세포독성을 보이기도 한다. 그러나 1990년 Pascon과 Spångberg의 시판 거타퍼차 14 종에 관한 연구에 따르면 대부분의 시판 거타퍼차가 세포독성을 보이며, 그 이유는 거타퍼차 성분 중 기질로 사용되는 거타퍼차와 barium sulfate 자체의 세포독성에 비해 산화아연과 아연이온이 심한 세포독성을 나타내기 때문이라는 것을 실험적으로 입증하였다. *(이하 생략)*

- 그러나 산화아연은 심한 세포독성을 보임에도 불구하고 과거부터 치과재료로서 뿐만 아니라 일반 의료용 재료로 널리 사용되어 왔기 때문에 세포독성 시험 결과만으로 재료의 사용을 제한하지 않고 생체 내 시험 등을 추가로 시행하여 그 재료의 생체적합성을 평가하여야 한다고 제안하였다.

(2) 유전독성(genotoxicity)

- 유전독성시험이란 물질이 생체의 유전자 변이, 염색체의 구조 변화 또는 기타 DNA나 유전자에 변화를 일으키는지 확인하기 위하여 포유동물세포 또는 비

포유동물세포, 박테리아, 효모 또는 진균을 이용하여 하는 시험이다. 유전독성 평가의 하나로 돌연변이성(mutagenicity)을 평가할 수 있는데, 이것은 세포의 유전물질에 대한 재료의 효과를 평가하는 것으로서 세포의 유전물질에 영향을 미치는 기전은 매우 다양하게 나타난다.(이하생략)

- Brzovic 등 (2009)은 ZnO-silicone계(제품명), resin계(제품명), ZnO- eugenol계(제품명) 등 다양한 유형의 근관충전재 제품의 유전독성을 평가한 결과 모든 제품은 적합한 판정을 내릴 수 있었다고 하였다.(이하생략)

- 현재 사용되고 있는 근관충전재는 주로 유지놀계, 에폭시 레진계, 수산화칼슘계로 나눌 수 있으며, 에폭시 레진계 재료에 대한 유전독성이 보고된 바 있다. 이들은 주로 유전자 절단을 지표로 하는 코미트법 (comet assay)을 이용한 생체 외 시험 결과들이며, 다른 시험계를 이용한 유전독성 평가를 통하여 종합적인 판단이 필요하다. 또한 인체에 대한 근관충전재의 실제적인 유전적 유해성을 판단하기 위해서는 체내 흡수 가능성 및 흡수량, 흡수된 재료의 체내 대사 등이 고려되어야 한다.

(3) 아만성독성(systemic toxicity)

- 거타퍼차의 생체적합성은 cytotoxicity, mutagenicity, implantation 및 usage tests 등으로 철저하게 검증되었는데, 이러한 시험을 통하여 거타퍼차는 근관충전재로 생체적합성이 입증되었고, 다른 근관충전재 보다 독성이 적게 관찰되었다고 하였다 Schwarze 등(2002)은 다양한 근관충전재(AH Plus, Apexit, Endomethasone, Ketac Endo, N2, Roeko Seal 및 gutta-percha point)의 장기간(1년) cytocompatibility를 평가한 결과 모든 근관충전재들은 세포 대사(cell metabolism)를 유의하게 변화시키지 않았다고 보고하였다.

- 거타퍼차를 동물에 이식하여 실험한 결과를 토대로 거타퍼차는 낮은 정도의 독성을 갖지만 적절한 생체적합성을 보이는 재료로 알려져 있다. 실제 실험실 실험에서는 세포독성이 관찰되었지만, 거타퍼차를 식립한 주변에 염증 숙주 반응이 매우 적거나 전혀 없이 교원질 피막이 형성된 것이 관찰되었다는 보고가 있다.(이하 생략)

3.5.4 원재료의 분해산물 평가

(1) 시험기준

- 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」 제12장 고분자 소재 의료 기기에서 얻어진 분해산물의 확인과 정량(식약처고시 2014-115호, 2014.04.24)
- ISO 10993-13:2010 Biological evaluation of medical devices Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices

(2) 시험목적

- 고분자 의료기기나 또는 이에 상응하는 원자재 검체에서 분해 산물의 검출량을 확인하고, 정량화 하여 인체에 미치는 유해성을 간접적으로 확인하였다.

(3) 시험방법

- ICP 분석

- ① ISO 3693에 따른 2등급의 분석 실험용 물을 준비하였다.
- ② 3개의(Test 1, 2, 3) 시료를 1g/10 ml 조건으로 DW에 침지시킨 후 $70 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 항온수조에서 30 일 동안 용출한다. 동일 용출 조건하에 시료를 넣지 않은 DW를 공시험액으로 하였다.
- ③ 30 일 동안 용출 후, ICP(Inductively coupled plasma)로 공시험액 및 3개의 Test 용액을 zinc oxide의 주성분인 아연 (Zn) 원소를 정량 분석하였다.
- ④ 1 ppm, 2 ppm, 10 ppm의 비율로 아연 (Zn) 원소를 포함한 standard curve를 그리고, 시료에서 용출된 아연 (Zn) 원소를 ICP로 2 회 측정하여 정량분석 하였다.

- FT-IR 분석

- ① ICP 분석 시와 동일한 조건으로 공시험액 및 Test 1, 2, 3 을 용출하였다.
- ② FT-IR 피크를 전체적으로 확인 할 수 있도록 범위를 $500 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ 로 설정하여 검출된 피크를 통해 시험액과 공시험액의 피크변화 차이를 비교하고 시험 용액에 검출될 수 있는 분자내의 작용기 및 결합의 종류를 분석하였다.

(4) 시험결과

- 30일 침지기간 동안 Test 1, Test 2, Test 3에서 유출되는 아연은 각 00, 00, 00mg/L으로 평균 00 ± 00 mg/L 으로 검출되었다. (이하생략)

표 생략(FT-IR 결과 분석 그래프)

4. 유사 의료기기와 비교

- 일반적으로 근관충전재는 치수조직의 발수 및 근관 형성 후, 근관을 영구적으로 밀봉할 때 사용하는 재료로 각종 세균의 침입을 막아 근관 재감염을 방지하는 역할을 하므로, 근관치료의 최종 성패를 결정짓는데 중요한 역할을 한다. 현재 사용되고 있는 근관충전용 재료엔 거타퍼차와 치과근관충전용실러 (제품명) 등이 있다. 현재 국내에서 사용되고 있는 거타퍼차는 표와 같다.

표 7. 국내에서 시판중인 거타퍼차 제품

제품명	허가번호	제조사	수입업체	제품사진

5. 생물학적 안전성 평가

5.1 생물학적 안전성 평가 시험항목 선정

- 고형근관충전재 (상품명)는 근관충전을 위하여 사용하는 재료로 인체 접촉부위는 치아 내부의 연조직인 치수부위로 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격에 따라 이식형 의료기기이며, 접촉기간은 영구접촉 (C)으로 구분된다.
- 접촉부위 및 기간에 따른 생물학적 안전성 평가시험은 세포독성시험(cytotoxicity test), 감작성시험(sensitization test), 자극 또는 피내반응시험(irritation or intracutaneous reactivity test), 전신독성(급성)시험(systemic(acute) toxicity test), 아만성(아급성) 독성시험(subchronic (subacute) toxicity test), 유전독성시험(genotoxicity test), 이식시험(implantation test)으로 선정된다.

5.2 생물학적 안전성 시험의 평가

- 생물학적 안전성 시험 중 세포독성시험(MTT), 감작성시험(LLNA), 구강점막자극 시험은 경희대학교 치과재료시험개발센터에서 시행하였고, 급성독성시험은 서울대학교 치과병원 치과재료기기평가센터에서 다음과 같이 시행하였으며, 각 시험항목의 해당 기준에 적합하였다.

5.2.1 세포독성시험(MTT)

(시료, 시험기간, 시험규격, 방법 및 결과 기재)

- L929 세포를 플레이트에 분주하고 24 시간 동안 배양하여 반 증식된 단층상태 (semi-confluent monolayer)를 형성시킨다. 그 후 다양한 농도의 시험액을 넣어 주고 24 시간 배양 후 포르마잔 (formazan)의 양을 측정하여 이를 대조군과 비교한다. 각 시험 농도에 대하여 성장 저해율을 구하며, 용출 원액을 ... (이하 생략)

5.2.2 감작성시험(LLNA)

(시료, 시험기간, 시험규격, 방법 및 결과 기재)

- 4 g의 시험시료를 20 ml의 생리식염수 및 면실유에서 용출한 용출물을 시험액으로 사용하였다. 시험액은 25 μ l 용량으로 도포하였다. Balb/c 생쥐의 몸무게와 임상증상 등을 관찰하였다. (이하 생략)

5.2.3 구강점막자극시험

(시료, 시험기간, 시험규격, 방법 및 결과 기재)

- 시험시료를 지름이 5 mm가 넘지 않도록 제작하여 시험동물 구강점막 조직에 4 시간마다 총 5회 적용하였으며 (5 분 이상/1 회 적용), 시험시료를 적용하지 않은 구강점막 조직을 대조군으로 하였다. 대조동물은 2 마리를 사용하였으며, 생리식염수를 생면 펠리트 (pellet)에 적셔, 대조동물 구강 점막 조직에 4 시간 동안 매 시간마다 총 5 회 적용하였다 (5 분 이상/1 회 적용)... (이하 생략)

5.2.4 전신(급성)독성시험

(시료, 시험기간, 시험규격, 방법 및 결과 기재)

- 시험시료를 제조사에서 제시한 4 g/20 ml 조건으로 극성용액은 생리식염수 (0.9% NaCl), 비극성용액은 면실유 (Cotton Seed Oil)를 사용하여 50 °C에서 72 시간 동안 시료를 용출하였으며, 대조군은 극성용액, 비극성용액에 시료를 넣지 않고 실험군과 동일 조건으로 용출하였다... (이하 생략)

5.2.5 아만성(아급성)독성 및 유전독성 평가

- 고형 근관충전재 (상품명)의 아만성(아급성)독성, 유전독성, 이식시험에 대한 생물학적 안전성 평가는 기 허가제품과의 동등성, 분해산물 분석 및 원자재의 독성평가로 종합하여 판단하였다.

5.2.5.1 기 허가제품과의 동등성

- 고형 근관충전재 (상품명)와 국내 기 허가제품인 (수허00-00호) 제품의 사용목적, 작용원리, 원재료 및 성능, 인체 내 접촉부위 및 접촉기간 등을 의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정 제21조 동등제품 판단기준에 따라 비교 한 결과, 두 제품은 근관의 밀폐를 위한 충전용 재료로, 두 제품의 동등성은 확인되었다. (본질적 동등품목 비교표 생략)

5.2.5.2 분해산물 시험결과

- (상품명)는 인체 내 영구적으로 이식되는 의료기기로서 다양한 구강 환경에서 생성될 수 있는 분해산물에 대한 평가를 가속분해시험을 ISO 10993-13에 따라 실시하였다. 분해산물의 검출 유·무 확인을 위한 정량분석에는 1.0×10^6 이상의 민감도를 갖는 ICP(Inductively Coupled Plasma) 분석 장비를 사용하였다. 추가적으로 시험용액의 분자내의 작용기 및 결합의 종류를 분석하고자 FT-IR 분석법을 선택하였다.

① ICP 분석결과

: 3개의 시료를 70 °C에서 30 일 기간 동안 침지한 DW 용액을 ICP로 분석한 결과, 각 00mg/L, 00mg/L, 00mg/L으로 평균 00 ± 00 mg/L 으로 검출되었다.

② FT-IR 분석

: 공시험액과 시험액의 적외선 흡수 스펙트럼을 500~4000 cm⁻¹ 영역에서 측정된 결과, 동일하게 3400 cm⁻¹, 2070 cm⁻¹, 1635 cm⁻¹, 474~701 cm⁻¹ 부근에서 유의한 피크가 검출되었다. 3400 cm⁻¹에서는 -OH기, 2070 cm⁻¹에서는 CO₂, 1635 cm⁻¹와 474~701 cm⁻¹에서 피크는 -OH기 진동 때문에 나타나는 피크로 알려져 있다.

: 검출된 OH기는 용매로 사용된 증류수에서 유래된 것으로 사료되며, CO₂는 분석 환경에 따른 노이즈로 판단된다. 측정 된 적외선 흡수 스펙트럼에서 상기 피크 외 결합 및 작용기에 따른 피크가 검출되지 않은 점으로 미루어 볼 때 시편에서 유래 되는 분해산물은 없는 것으로 판단된다. 이는 실험조건에서 원재료가 가수분해 되지 않았음을 의미한다.

5.2.5.3 아만성독성 시험

- 거타퍼차의 생체적합성은 cytotoxicity, mutagenicity, implantation 및 usage tests 등으로 철저히 검증되었는데, 이러한 시험을 통하여 거타퍼차는 근관충전재로 생체적합성이 입증되었고, 다른 근관충전재 보다 독성이 적게 관찰되었다고 하였다. Schwarze 등 (2002)은 다양한 근관충전재의 장기간(1년) cytocompatibility를 평가한 결과 모든 근관충전재들은 세포 대사(cell metabolism)를 유의하게 변화시키지 않았다고 보고하였다.

5.2.5.4 유전독성 시험

- Eldeniz 등 (2007)은 평가한 근관충전재들이 Epiphany와 GuttaFlow가 human gingiva와 L929 섬유아세포에 상당한 독성을 보였다고 하였으나, GuttaFlow는 가장 미약한 독성을 보였다고 하였다. Brzovic 등 (2009)은 다양한 유형의 근관충전재 제품의 유전독성을 평가한 결과 모든 제품에서 유전독성은 관찰되지 않았다고 하였다.(이하생략)

5.2.5.5 이식시험

- 거타퍼차를 동물에 이식하여 실험한 결과를 토대로 거타퍼차는 낮은 정도의 독성을 갖지만 적절한 생체적합성을 보이는 재료로 알려져 있다. 실제 실험실 실험에서는 세포독성이 관찰되었지만, 거타퍼차를 식립한 주변에 염증 숙주 반응이 매우 적거나 전혀 없이 교원질 피막이 형성된 것이 관찰되었다는 보고가 있다.
- Olsson 등 (1985)은 거타퍼차를 토끼의 근육조직에 식립하여 조직을 관찰하였을 때 아주 약한 정도의 염증반응을 보였다고 보고하였고, *(이하생략)*
- 고형 근관충전재 ‘Gutta Percha Root Canal Points’는 근관치료 시 근관의 밀폐를 위하여 사용되는 충전재료로서, 원자재 또는 완제품의 검체를 이식부위 또는 적절한 조직에 외과적으로 이식하는 체내 이식형 의료기기와는 차이가 있다. 또한, 분해산물 시험결과 원재료로부터 생성되는 분해산물이 없는 것으로 확인되어, 구강 내 조직에 미치는 국소병리학적 영향이 없을 것으로 사료된다.

6. 결론 및 고찰

- 인체에 적용되는 생체재료가 반드시 갖추어야 할 조건으로 첫째는 조직과 세포에 대한 독성을 최소화시키는 생체적합성이 우수한 재료여야 한다. 둘째는 인체에서 독성을 줄 수 있는 성분 용출을 최소화시킬 수 있도록 위해 성분 함량이 적어야 하며, 셋째는 물성과 기계적 특성이 사용 용도에 적합하여야 한다. 거타퍼차 근관 충전용 재료는 오래전부터 다양한 유형으로 치과 임상에서 사용되고 있으며, 본 평가서에서는 생물학적 특성 평가 결과 및 해당 시료의 분해산물 시험결과에서 거타퍼차로부터 유출되는 금속 이온의 양은 인체에 임상적 영향을 미치지 않는 범위 내에 있음을 확인하였다. 또한, 조골세포 및 섬유아세포의 독성평가에서 독성이 관찰되지 않았으며, 이식 후 장기적인 독성평가에서도 우수한 생체적합성을 보였다.
- 따라서, 본 제품은 인체에 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

6 치과용임플란트상부구조물

1. 평가서 적용범위

- 이 보고서는 평가대상검체의 생물학적 평가이며, 구성요소의 유효성 또는 효능에 관해서 평가하지 않았다. 원재료의 잠재적 부작용과 독성 등 위험요소는 MSDS에 기재된 독성을 우선 대상으로 하였으며, 참고로 논문 등에서 보고된 독성을 참고로 하였다. 아울러 유사의료기기에서 보고되어 있는 위해정보를 이용하였다.
- 조사된 독성의 발현여부는 임상적 사용량을 정한 후, 일일섭취량을 구하여, 이미 알려진 안전기준과 비교하여 안전역이 있는지 여부로 결정하였다. 원재료의 임상적 사용량에 따른 일일섭취량이 안전기준과 안전역이 없는 경우에는 분해시험에서 얻어진 결과를 안전기준과 적용하여 생물학적 안전성을 평가하였다.
- 제품의 사용목적과 인체에 접촉부위 및 기간을 참고로 하여, 시험항목을 결정하였으며, 실제 시행된 시험결과의 타당성 분석하고, 시험하지 않은 항목의 생물학적 안전성을 확인하였다.

2. 평가서 인용규격

- 2.1 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격 (식품의약품안전처 고시 제 2014-115호)
- 2.2 ISO 10993-1:2009, Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- 2.3 ISO 10993-2:2006, Biological evaluation of medical devices - Part 2: Animal welfare requirements
- 2.4 ISO 10993-3:2003, Biological evaluation of medical devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
- 2.5 ISO 10993-5:2009 Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
- 2.6 ISO 10993-6:2007 Biological evaluation of medical devices - Part 6: Tests for local effects after implantation
- 2.7 OECD Guideline for the testing of chemicals 442B(2010) Skin

Sensitization: Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA

- 2.8 ISO 10993-10:2010, Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization
- 2.9 ISO 10993-11:2006, Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity
- 2.10 ISO 10993-12:2012, Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
- 2.11 ISO 10993-14:2010, Biological evaluation of medical devices Part 13: Identification and quantification of degradation products from ceramics
- 2.12 ISO 6872:2008, Dentistry -- Ceramic materials
- 2.13 ISO 10993-17:2002, Biological evaluation of medical devices Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances

3. 해당 의료기기에 대한 일반사항

3.1 의료기기에 대한 일반사항

- 3.1.1 제품명 : 00 외 00종
- 3.1.2 품목분류 : 치과용임플란트상부구조물(C20040.01, [2등급])
- 3.1.3 제조원 : -
- 3.1.4 제조국 : -
- 3.1.5 의뢰기관 : -

3.2 사용목적

알루미나 강화 지르코니아(ATZ)로 제작된 치과용임플란트상부구조물로서 결손된 치아의 저작기능회복, 형태복원에 사용

3.3 인체접촉특성

- 3.3.1 분류: 체내외 연결 의료기기
- 3.3.2 접촉부위: 점막
- 3.3.3 접촉시간: 영구적(30 일 초과)

3.4 원재료에 대한 정보

3.4.1 원재료 또는 성분 및 분량

일련 번호	명칭	원재료명 또는 성분명	분량 (%)	규격	인체접촉 여부	비고
1	지르코니아	ZrO2	생략	생략	예	치아
2		Y2O3	생략	생략	예	치아
3		Al2O3	생략	생략	예	치아
4		Fe2O3	생략	생략	예	치아
5		SiO2	생략	생략	예	치아
6		Na2O	생략	생략	예	치아
7	티타늄 합금	Titanium 6-4 ELI	생략	생략	예	치아
			생략	생략	예	치아
			생략	생략	예	치아

3.4.2 화학적 특성

- 제품이 기술문서에 제시한 원재료들로만 이루어져 있고, 제조공정중의 첨가물이나 보조재료가 잔류되어 있지 않음을 확인하기 위해서 EDX(Scanning electron microscope(SEM/EDX))로 표면을 분석하였고 그 결과를 다음 표에 제시 (표 내용은 생략)하였다. 분석은 ATZ 지르코니아와 screw 와 washer 등의 티타늄합금을 분리하여 시행하였다. 분석 결과는... (이하생략)
- 그러므로 이 제품은 Zr-Al 을 기본으로 하는 ATZ 지르코니아와 000 티타늄 합금으로서 원재료 표에 등록되지 않은, 공정상의 잔류물이 존재하지 않음이 확인 된 것으로 간주할 수 있었다.

The image shows two side-by-side empty tables for EDX analysis results. Each table has three columns: 'Element', 'Weight%', and 'Atomic%'. The tables are currently blank, indicating that the analysis data has not been entered or is not visible.

EDX analysis result of ATZ zirconia (left) and titanium alloy (right)

3.4.3 원재료의 위험평가

3.4.3.1 Zirconium dioxide

- 산화지르코늄은 MSDS에서 급성전신독성 LD50 이 랫드에서 8,800 mg/kg 이상으로 매우 안전하며 따라서 GHS 위험물질 분류 그룹에 해당되지 않는다. 자극성과 발암성과 유전독성은 자료없음 상태이고, 지르코늄 산화물이 아닌 다른 화합물은 발암성이 있다. 반복노출에 의해서 발생하는 것은 독성이 아닌 피부질환이다. (이하생략)
- 안정화시킨 지르코니아는 8 주령의 랫드 피하에 이식하고 12 개월이 경과하면, 섬유성결체조직에 의해 둘러쌓이게 되고 어떠한 독성도 나타나지 않으며, 지르코니아의 분해도 확인되지 않고, 3점 굴곡강도도 그대로 유지되므로, 지르코니아는 생체친화성 소재이다. (Ichikawa et al., 1992) (이하생략)
- 10 마리씩의 송우 랫드에게, ZrO₂가 20.9 % 포함된 zirconium carbonate를 체중의 0 %, 0.2 %, 2.0 % 그리고 20 %의 용량으로 60 일간 투여한 결과 실험종료시까지 사망한 랫드가 없었고, 대조군과 차이가 없었다. 따라서 랫드에서 지르코늄으로서 NOAEL은 1.12 mg/kg/day가 된다. (Harrison et al., 1951)
- 성인 남자가 섭취하는 각종 음식물에는 3 ppm 내지 10 ppm의 지르코늄이 들어있고, 지르코늄의 정상섭취량은 3.5 mg이다. 따라서 정상인의 섭취량은 50 µg/kg/day이다. (TOXNET, 2009)
- 평가대상 제품에서 지르코니아의 평가함량은 00% 이므로, 이에 따른 지르코니아로서 일일섭취량 (00 µg/kg/day) 은 정상남자의 지르코늄의 일일섭취량 (50 µg/kg/day) 에 비해 안전역이 없지만 지르코늄은 위험요소가 없으므로 잠재적인 생물학적 위험요소를 가지지 않는다. 하지만 분해시험에서 지르코늄의 분해정도를 확인하는 것이 필요하다.

3.4.3.2 Yttrium Oxide

- 이트리아는 MSDS에서 복강투여 시 급성전신독성 LD50 이 마우스에서 230 mg/kg 이고, 자극성, 과민성, 변이원성, 그리고 반복투여에 의한 표적장기는 자료없음 상태이고 발암성은 없다. 하지만 경구투여시 랫드에서 LDLo 가 10,000 mg/kg 이상으로 안전하다. (NIH, 1978) CCRIS에서 발암성 물질로 분류되지도 않는다.
- 지르코니아에서 지적되었던 문제점은 대퇴골 대체재로 사용되었던 지르코니아의 저온열화였다. (Cales et al., 1994).
- 이 문제는 이트리아를 지르코니아에 첨가함으로서 해결되었고, 이트리아가 없이는 지르코니아를 의료기기로 사용할 수 없다. 치과용으로 현재 사용되는 지르코니아는 모두 Yttrium-oxide-partially-stabilized zirconia(Y-PSZ) 또는 Ytria-stabilized Tetragonal Zirconia Polycrystal ceramics(Y-TZP) 이다.
- 이트리아로 안정화시킨 지르코니아는 균열의 끝에서 정방정계 (tetragonal) 에서 단사정계 (monoclinic)으로 마르텐사이트와 유사한 변형 (martensitic-like transformation)을 일으키므로 지르코니아는 더욱 강해지고, 굴곡강도는 900 MPa 내지 1200 MPa에 이르며, 탄성율은 200 GPa 으로 적다. 파괴인성은 9 내지 10 MN/m^{3/2}으로 높은 값을 보인다. 이트리아 안정화 지르코니아는 실온의 생리식염수에 100 일간 두어도 파괴인성이 변하지 않으며, 랫드의 근육 내에 12 주를 이식하여도 부작용이 없다. (Christel et al., 1989) *(이하생략)*
- 이트리아가 배합된 Y-TZP는 1년간 시효처리 (aging)하여도, 표면에서 단사정상 (monoclinic)이 증가되지 않고, 동물에게 이식하였던 시편도 경도를 이용한 파괴인성측정법에서도 열화를 보이지 않는다. 사람에게 2 년간 이식되었던 지르코니아를 적출하여 강도를 측정하면 강도의 감소를 보이지 않는다. 따라서 지르코니아는 우수한 유용성을 가질 수 있다. (Cales et al., 1994)
- 이상과 같이 치과에서 이트리아는 임상에서 안전사용역사가 있고, 생물학적 위해는 보고되지 않는다. *(이하생략)*
- 이 제품에서의 이트리아 평가함량은 00% 이며, 이에 따른 일일섭취량 (00 µg/kg/day) 은 이트륨으로서 NOAEL (11.7 µg/kg/day)과 안전역이 없다. 따라서 이트륨의 분해정도를 확인해서, 세포독성과 유전독성 등의 위험요인이 있

는지를 판단할 필요가 있다. (이하생략)

- 지르코니아의 안정화를 위해서 배합되는 이트리아는, 분해시험에서 이트륨이 대량으로 용출되지 않는 한, 이트리아는 안전한 원재료이다.

3.4.3.3 Aluminium oxide

- 알루미늄은 발암성물질에 등록되어 있지 않고, MSDS에서는 랫드에서 경구투여에 의한 급성독성 LD50 값이 5,000 mg/kg 이상으로 안전하고, 과민성은 자료없음 상태이고 에임스와 소핵시험에서는 음성이다. 표적장기의 관점에서는 분말상태로 흡입하지 않는 한 알루미늄은 안전하다.

- 그러나 TOXNET에는 알루미늄에 의한 유전독성이 등록되어 있다. 알루미늄 경구투여량이 750 mg/kg 이상이 되면 유전독성이 나타날 가능성이 있다. 유전독성 안전농도는 알루미늄로서 750 mg/kg이며, 알루미늄으로는 402 mg/kg이다. 사람에서는 402 μ g/kg 으로 간주할 수 있다. (Balasubramanyam et al., 2009) (이하생략)

- 이 제품은 알루미늄 재질의 평가함량은 00 % 이므로, 임상적 사용량을 적용하면 일일섭취량 (00 μ g/kg/day) 은 알루미늄의 최소위험용량 MRL (1 mg/kg/day) 에 비해 안전역이 확인되므로, 유전독성 그리고 아만성독성과 만성독성은 일어나지 않는다.

- 이 제품 중에 알루미늄을 주성분으로 하는 원재료의 함량합계는 00 % 이다. 이 제품을 단회투여하는 경우의 알루미늄의 사용량에 따른 단회섭취량 (00 mg/kg)은 사람에서 알루미늄의 유전독성 유발농도 (402 μ g/kg) 에 비해서 안전역이 없으므로 분해정도를 확인해야 했다.

3.4.3.4 Ferric Oxide

- 산화철은 IARC group 3 발암물질 (인체발암성미분류물질) 이지만 흡입에 의해서만 발암성이 있다. MSDS에서 경구투여에 의한 랫드에서의 급성독성 LD50 수치가 10,000 mg/kg 이상으로 안전하다. 자극성은 있지만, 과민성은 음성이다. 변이원성은 자료없음 상태이고, 분진에 반복 노출 시 폐에 영향을 미친다. NIH 에 등록된 사항은 개에서 피하투여의 의한 LDLo 는 30 mg/kg

이다. (NIH, 1935)

- Fe₂O₃:CaO:P₂O₅를 46:40:14의 비율로 혼합하고 1100 °C의 온도에서 소결한 것을 FECAP라고 부르며, 랫드에게 이식한 후 21 일후에 조직검사하면 임플란트로서 대단히 생체적합성을 가진다. 따라서 FECAP는 치과와 의과에서 임플란트 소재로 사용될 수 있다. (Stricker et al., 1992)

- MgO-CaO-SiO₂-P₂O₅ 로 만들어진 글라스-세라믹을 열처리하면 하이드록시아파타이트가 형성되어 뛰어난 생체활성도와 우수한 기계적 성질을 가지므로 뼈대체재로 널리 이용된다. 한편 CaO-SiO₂ 계열의 글라스-세라믹에 Fe₃O₄ 를 넣어주고 열처리하면 Fe₂O₃-CaO-SiO₂-B₂O₃-P₂O₅ 글라스-세라믹이 형성되며 이는 암치료의 발열소자 (thermoseed)로 사용된다. (Kokubo, 1991)

- 산화철은 위험물이 아니며 선학들의 연구에서 의학분야에서 임플란트 소재로서 그리고 치과에서 색소로서 그리고 도재용 합금에서는 강화와 도재결합을 위해서 사용되는 원재료이므로 미량원소로서의 위험요소는 없다.

- 평가대상 제품에서 산화철 사용량은 00%로서 이에 따른 일일섭취량은 00 µg/kg/day 이다.

- 산화철은 구강 내 조건에서 분해되어 분해산물로서 철 (Fe)를 방출한다. 분해산물로서 철은 발암성물질이 아니고, MSDS에서 과민성과 유전독성이 없고, 반복노출에 의한 표적장기가 없다. 경구투여에 의한 급성독성 LD50은 랫드에서 984 mg/kg이지만, 경구투여에 의한 급성독성 LD50은 마우스에서는 7,500 mg/kg 이므로 안전하다. NIH에서는, 랫드에서 경구투여 시 급성독성 LD50 을 30 g/kg 으로 대단히 안전한 것으로 하고 있다. (Rodgers et al., 1987)

- 18 세 내지 24 세의 젊은 여성이 매일 섭취하는 철의 일일섭취량 평균은 0.18 mg/kg/day이고 영양권장량 RDA는 0.21 mg/kg/day이다. (Murphy & Calloway, 1986)

- 정상인의 철의 일일섭취량은 0.8 mg/kg/day이다. (EFSA, 2008)

- 영양소로서 철의 일일섭취권장량 RDI 는 1 mg/kg/day이다. (NIH, 2014)

- 산화철은 이미 치과용으로 오랜 기간 사용되어 왔고, 의료용이나 화장품용으로도 사용되고 있으며, 이 제품에서 산화철의 사용량은 평가함량이 00% 이므로 이에 따른 일일섭취량 (00µg/kg/day) 은 철로서 섭취권장량 RDI

(1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) 에 비해 십만 배 이상의 안전역이 있으므로 철은 원래 위험요소도 없을뿐더러 사용량의 관점에서 전혀 위험하지 않다.

3.4.3.5 Silicon dioxide

- SAS (synthetic amorphous silica) 실리카는 IARC 발암물질 그룹 3 (인체 발암성미분류물질) 이다. MSDS에서 경구투여에 의한 급성전신독성 LD50 수치는 랫드에서 3160 mg/kg 이고, 자극성은 약하지만 과민성은 음성이다. 변이원성은 자료없음 상태이고 분진의 반복노출에 의해한 표적장기는 적혈 및 백혈 세포, 호중성 백혈구 수 증가와 폐가 붓고 림프절이 커지며, 폐 무게와 폐속 콜라겐 함량이 증가하는 것이다. 분진 흡입독성은 반수치사농도가 랫드에서 2.2 mg/L로 위험하다.

- NIH 에는 랫드에게 경구투여 시 치저치사량 LDLo 가 5000 mg/kg 으로 되어 있다.

- SAS 는 백색이고 매우 가벼운 가루이다. 이 분말은 친수성이지만 표면처리를 하면 소수성으로 변한다. SAS 는 습식으로 제조되면 silica gel 이 되고 건식으로 제조하면 pyrogenic silica 가 된다. SAS 를 장기간 동물에게 흡입시키면, 폐의 염증이나 폐의 콜라겐 함량이 변한다. 그러나 흡입이나 경구투여 모두에서 발암을 유발하지는 않는다. 그러나 IARC 에서는 분진을 직업적으로 흡입하면 암이 유발될 수 있기 때문에 실험동물에서의 증거부족과 사람에서의 역학조사 결과가 없음에도 불구하고 그룹 3 발암물질 (인체발암성미분류물질) 로 분류하였다.

- SAS 로서 동물에서의 NOAEL 은 1000 mg/kg/day 이다. 따라서 사람에서 NOAEL 은 불확도를 감안하여 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 으로 정할 수 있다. (ECETOC, 2006)

- SAS 의 위험요소는 발암성 3 군 (인체발암성미분류물질) 과 표적장기로 인한 아만성독성과 만성독성이지만, 발암성과 표적장기는 흡입에 의해서 유발되므로 치과에서의 용도에서는 관련이 없다.

- SAS 의 사용량 (00%) 에 따른 일일섭취량 (00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) 은 SAS 로서 사람에서 NOAEL (1 mg/kg/day) 에 비해 4 만 배 이상의 안전역이 확인되므로 위험요소는 없다.

- SAS 는 분해되면 실리콘이 방출된다. 분해물질로서 실리콘은 IARC에서 발암물질이 아니며, MSDS에서는 경구투여에 의한 급성독성이 랫드에서

LD50 수치가 3,160 mg/kg이며, 따라서 GHS category 5 로 안전하다. 분말의 경우에만 자극성을 가지며, 피부자극과 변이원성 그리고 반복노출에 의한 표적장기등은 자료없음 상태이다.

- 세포독성을 유발하지 않는 물질의 농도를 안전 이온농도 (Safe Ion Cencentraion) 이라고 할 때, 실리콘의 안전 이온농도는 37 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이다.(Li et al., 2010)
- 실리콘의 사람에서의 상한섭취량 UL 은 0.8 mg/kg/day이다. (EFSA, 2004)
- 실리콘은 치과에서 수십 년간 안전하게 사용되어 온 성분이다. 또한 평가 대상 제품의 실리콘의 평가함량은 00 % 이므로, 그에 따른 실리콘의 일일섭취량 (00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) 은 분해산물로서 실리콘의 안전기준인 상한섭취량 UL (800 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) 에 비해 4 만 배 가까운 안전역이 존재하므로 위험하지 않다. 따라서 이 제품에서 실리카는 위험요소도 없거니와 사용량의 관점에서 위험요소가 아니다.
- 평가대상 제품의 용해도를 100 % 로 가정하면, 세포독성 용출물중의 가상 실리콘 농도는 00 mg/ml 로서 세포독성 유발농도 (37 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 와 안전역이 있다. 따라서 이 제품에서 실리콘에 의한 세포독성은 일어나지 않는다.

3.4.3.6 Sodium oxide

- 산화나트륨은 IARC에 등록된 발암성 물질이 아니며, MSDS에서는 미약한 자극성이 있을 뿐, 급성독성, 과민성, 변이원성, 반복노출에 의한 표적장기등에 관해서 전부 자료없음 상태이다.
- 알카리가 많은 bioglass 또는 글라스-세라믹이나 알카리가 적은 글라스-세라믹은 뼈와 직접 물리화학적 결합을 이룬다. 글라스-세라믹의 용해도를 줄이는 방법은 Na₂O 함량을 줄이고 Al₂O₃, Ta₂O₅, TiO₂, Sb₂O₃ 를 증량해 주는 것이다. 이와같은 방법으로 용해도를 감소시킨 글라스-세라믹을 랫드의 뼈에 245 일간 이식하면 결합이 되게 되는데 계면에서는 chondroid cell 이 osteoblasts 로 변환되는 것을 막아주고 석회화를 방해하기 때문에 주변에는 soft tissue, chondroid 그리고 osteoid 로 구성된다. 따라서 Na₂O 함량은 주변뼈의 석회화 정도에 영향을 미친다. (Gross & Strunz, 1980)
- 이식재로 사용하기 위해서 SiO₂를 66.6 % Na₂O를 33.3 % 로 해서 유리를 만들면 쥐의 복강 내에 60 일간 이식하였을 때 분해율은 $71 \times 10^{-4} \text{ g}/\text{cm}^2$

/day 로 첫주 동안에 모두 분해된다. 그러나 SiO₂ 를 75 % Na₂O 를 25 % 로 해서 유리를 만들어 이식하면 분해율이 2.6 x 10⁻⁴ g/cm²/day로 감소하여 그와 같이 빨리 분해되지 않는다. (Pernot et al., 1985)

- Na₂O 12 %, CaO 28 %, SiO₂ 50 %, P₂O₅ 10 %를 혼합하여 유리를 만들면 굴곡강도 120 MPa 내지 140 MPa, 압축강도 600 MPa 내지 750 MPa 의 생체용 유리가 되며 β-Ca₂P₂P₇ 결정과 Na₂Ca₃Si₆O₁₆ 결정이 만들어 진다. 이 재료를 랫드의 어깨에 이식하여 두면, 주변조직과 결합하는 생체적합성을 보인다. (Lin & Hon, 1988)

- 치과용 도재에서 산화나트륨은 필수성분이고 오랜기간 안전하게 사용되어 왔다. DSC로 치과용 도재의 Tg 를 측정하면, 일루미나 함량이 가장 중요한 요인이고, 산화나트륨은 활성화에너지 (activation energy)를 낮추므로, 초저온 용융도재를 제저하기 위해서는 산화나트륨함량을 증가시켜야만 한다. (Ban et al., 1997) (이하생략)

- 산화나트륨은 생체활성유리의 원재료이며, 글라스 재질의 융점 하강제로서 치과에서는 오랜 기간 안전하게 사용되어 왔고, 생체적합성이 확인된 재질이다.

- 산화나트륨의 생물학적 안전성은 이미 연구논문에서 확인이 되어 있고, 유전 독성도 없으므로, 과량을 사용했을 때의 자극성이외의는 위험요소가 없다.

- 이 제품에서 사용분량은 00% 에 지나지 않으므로 일일섭취량은 0.07 00 μg/kg/day 이고, 잠재적인 생물학적 위험요인은 없다.

3.4.3.7 Ti-6Al-4V ELI

- Ti-6Al-4V 합금은 ISO 5832-3 에서 외과용 임플란트 재질로 공인된 것이다. 또한 ASTM F136 에서도 Ti-6Al-4V ELI 합금은 오랜 기간 사람에게 뼈와 연조직용 이식재로 사용되어 왔고, 부작용 보고가 없었으므로 외과용 이식재로 공인하고 있다.

- 따라서 Ti-6Al-4V 합금은 IARC 발암물질이 아니며, 급성전신독성, 자극성, 과민성, 변이원성, 반복노출에 의한 표적장기 등이 모두 안전한 생물학적 위험요소가 없는 재질이다.

- 분해산물로는 티타늄, 알루미늄, 바나듐 등을 생각할 수 있다. (이하생략)

- 티타늄은 현재 일반적으로 사용되는 치근형 골내 임플란트가 개발되기 이전 1974 년경부터 blade 형태의 골내 임플란트로서 치과에서 많이 이식되어왔다. 따라서 티타늄의 치과용 임플란트로서 임상사용역사는 40 년이 넘는다. (Richards et al., 1974) (이하생략)

3.4.4 분해산물 분석

3.4.1.1 분석 개요

- ISO 10993-14 (2001) Biological evaluation of medical devices – Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics 의 방법에 따라 시험·분석하였다.
- 평가대상 ATZ 지르코니아 어버트먼트는 ATZ 어버트먼트와 함께 티타늄 합금으로 제조된 screw 와 washer 를 함께 사용하는 제품이다. 따라서 분해 시험에는 ATZ 어버트먼트, screw, washer 를 동시에 분해하였다. 다음 사진에 시험편의 사진(사진생략)을 제시하였다. 시험 한 세트의 표면적의 합은 00 cm² 이다.
- 분해시험을 하기 이전에 시험편을 극한용액 100 ml 에 하루를 침지하여 두어 검체의 용해성 (solubility characterization)을 확인하였다.
- 시험은 극한용액 시험(Extream solution test)과 모의용액 시험 (Simulation solution test)로 나뉘어 시행되었고, 극한용액시험에 사용된 침지조건과 침지액은 ISO 10993-14에서 지시한 대로 ISO 6872 7.6 항의 용해도 시험법에 따랐다. 따라서 침지액은 4 % 초산액이었고, 표면적 30 cm² 이상이 100 ml 의 용액과 접촉되도록 하였다. 용기는 250 ml 용량의 PP 용기를 이용하였다.
- 모의용액시험은 Tris-HCl 완충 용액을 사용하였다. 1 mol/L 농도의 염산으로, (37 ± 1) °C 에서 pH (7.4 ± 0.1) 이 되도록 하였다. 극한용액시험과 마찬가지로 용액부피와 표면적 비율은 100 ml/30 cm² 이었다.
- 두 시험 모두 (37 ± 1) °C 온도조건에서 2 Hz 주기로 진동을 가하여 (120 ± 1)시간 동안 분해시켰다.
- 용해전후의 무게를 측정하여 용해율을 구하였으며, 이때 건조 방법은 질량 변화량이 0.1 % 미만의 변화가 있을 때까지 (100 ± 2) °C 온도의 항온조에서

2 시간 간격으로 무게를 측정하였다.

3.4.1.2 분석 결과

① 용해성(Solubility characterization)

: 극한용액에 침지했던 시편의 무게 감소율은 0 % 로서, 시험대상 검체는 저용해성 (low solubility) 의 제품이었다.

② 시편 무게 변화(Weight Changes) 와 pH

: 검체는 극한용액에서의 용해도 (표면적)는 00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 였고, 용해율은 00 % 였으며, 모의용액에서는 용해도 (표면적)는 00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 였고, 용해율은 00 % 였다. 검체에 의한 pH 변화는 1.5 이하로서, pH 에는 영향이 없는 것으로 확인되었다.

시편 조건	공시험액 pH	시험액 pH	pH 변화	표면적 (cm ²)	침지전 무게 (g)	침지 후 무게 (g)			무게 감량 (mg)	용해도, 표면적 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	용해율, 무게 (%)
						시료 무게	잔류물 무게	합			
극한용액	[Blank Data]										
모의용액											
평균											

③ ICP 분석결과(ICP analysis)

: ICP 분석 원소는 평가대상 검체 즉 지르코니아 와 티타늄 합금에 사용된 성분 7 가지였다. 원소별 검출한계와 극한용액 및 모의 용액에서의 측정결과를 요약하면 다음 표와 같다.

: 표의 구성은 일련번호와 함께 측정원소 명칭이 제시되었고, ICP 에서의 해당 원소의 검출한계 (DL) 를 제시하였다. 검출한계의 단위는 ppb 로 기재하였다. 이어서 침지조건 두 가지 즉, 극한용액과 모의용액을 시험할 당시의 공시험액의 원소별 농도와 세가지 시험액의 원소별 농도를 ppm 단위로 기재하였다.

(이하생략)

: 극한용액에서는 00 등 5 가지 원소가 검출되었고. 분해총량은 00 ppm 이었다. 분석된 원소 중 Zr, Al, Si 등 3 가지는 분석된 분석량이 검출한계이였으므로, 평가대상으로 하지 않았다. 그밖에 Y, V 등 2 가지 원소는 전혀 검출되지를 않았다.

: 모의용액에서는 00 등 4 가지 원소가 검출되었고. 분해총량은 00 ppm 이었다. 분석된 원소 중 Zr, Al 원소는 분석된 분석량이 검출한계이였으므로, 평가

대상으로 하지 않았다. 그밖에 Y, Yi, V 등 3 가지 원소는 전혀 검출되지 않았다.

생물학적 안전성평가 대상원소는 Fe (00 ppm), Si (00 ppm), Ti (00 ppm) 이다. 이 원소들의 면적당일일분해율은 Fe ($00 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$), Si ($00 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$), Ti ($00 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$) 이다. (이하생략)

: Fe 는 생물학적 위험요소가 없으므로 Fe 의 면적당일일분해율 ($00 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$) 로부터 구해진 일일섭취량 ($00 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) 은 잠재적 위험요소를 가지지 않는다.

세포독성이 위험요소였던 Si 의 면적당일일분해율 ($00 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$) 로부터 세포독성 시험용액 중의 가상 실리콘 농도 ($00 \mu\text{g}/\text{ml}$) 는 실리콘의 세포독성 유발농도 ($00 \mu\text{g}/\text{ml}$) 에 비해 안전역이 있으므로 평가대상 제품은 실리콘에 의한 세포독성이 유발되지 않는다. 또한 일일섭취량 ($00 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) 은 실리콘의 안전기준인 상한섭취량 UL ($00 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) 에 비해 안전역이 존재하므로 위험하지 않다. 따라서 이 제품에서 실리카는 위험요소도 없거니와 사용량의 관점에서 위험요소가 되지 못한다. (이하 생략)

: 원재료의 위험분석에서 위험원소로 결정되어 분해시험하기로 했던 성분은 Y, Al 였고, 참고로 관찰하기로 했던 원소는 Si 이었다. 나머지 원소들은 사용량의 관점에서 안전한 것들이었다. Y 은 검출한계 이하로 검출되었고, Al 은 아예 검출되지 않았으므로 평가대상 제품은 유전독성과 아만성독성 및 만성독성 으로부터 안전하다. 또한 Si 의 면적당일일분해율 ($00 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$) 로부터 세포독성 시험용액 중의 가상 실리콘 농도 ($00 \mu\text{g}/\text{ml}$) 는 실리콘의 세포독성 유발농도 ($00 \mu\text{g}/\text{ml}$) 에 비해 안전역이 있으므로 평가대상 제품은 실리콘에 의한 세포독성이 유발되지 않는다.

1. 시험결과, 극한용액 (면적 : 27.72 cm ²)											
일련 번호	원소	검출한 계 (DL) ppb	극한용액분석 (ppm)						평균 위험분석 농도 (ppm)	면적당 일일분해율 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$)	
			공시험 액	여과액 1		여과액 2		여과액 3			
				분석값	판정 결과	분석값	판정 결과	분석값			판정 결과
1	Zr										
2	Y										
3	Al										
4	Fe									표 생략	
5	Si										
6	Ti										
7	V										
		Total									

판정결과 = 분석값 - 공시험액 값, Abbreviation : "-" means 0 value, * : 검출한계 이하
 면적당일일분해율 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$) = 위험분석농도 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) X 용액량 (ml) ÷ 표면적 (cm²) ÷ 침지기간 (day)

2. 시험결과, 모의용액 (면적 : 27.72 cm ²)											
일련 번호	원소	검출한 계 (DL) ppb	모의용액분석 (ppm)						평균 위험분석 농도 (ppm)	면적당 일일분해율 (µg/cm ² /day)	
			공시험 액	여과액 1		여과액 2		여과액 3			
				분석값	판정 결과	분석값	판정 결과	분석값			판정 결과
1	Zr										
2	Y										
3	Al										
4	Fe										
5	Si										
6	Ti										
7	V										
			Total								
판정결과 = 분석값 - 공시험액 값, Abbreviation : "-" means 0 value, * : 검출한계 이하 면적당일일분해율 (µg/cm ² /day) = 위험분석농도 (µg/ml) X 용액량 (ml) ÷ 표면적 (cm ²) ÷ 침지기간 (day)											

4. 유사 의료기기와 비교

4.1 선정논리

- 치과용 세라믹 어버트먼트 재질로 사용되는 것은 yttrium-stabilized tetragonal zirconia polycrystals(3Y-TZP), alumina-toughened zirconia(ATZ), zirconia-toughened alumina(ZTA) 세 가지 이다. 평가대상 지르코니아 어버트먼트 제품은 ATZ 로 이루어진 것이었다. 하지만 ATZ 는 3Y-TZP 와 20 % 알루미나를 혼합한 것이므로, 유사의료기기로는 ATZ 외에 3Y-TZP 를 포함하여 선정하였다. 티타늄 이나 CCM 어버트먼트는 유사의료기기 선정기준에 포함하지 않았다.

4.2 유사의료기기 임상정보

- 의뢰업체에서 본질적 동등품목으로 제출한 것은 00이고, 식약처의 허가번호는 00이다. 이 제품은 00라는 제품명으로 미국 FDA 승인을 받았다. 501(k) 번호는 00이다. 주성분은 이트리아로 안정화시킨 지르코니아로서 산화 니오비움과 알루미나를 포함한다. 품목분류는 치과용임플란트상부구조물였다. MSDS 에 따르면...
(이하생략)

- 지르코니아 어버트먼트로는 00를 들수 있으며, 510(k) 번호는 00이고 품목분류는 임플란트용 어버트먼트였다. 미국 FDA 에서는...(이하생략)

- 알루미나 어버트먼트로는 00가 있으며, 510(k) 번호는...(이하생략)
- 따라서 지르코니아 어버트먼트의 유사의료기기로서 임상사용역사는 13 년이다.
- 지르코니아 어버트먼트에 관한 부작용 보고 MAUDE 에는 주로 지르코니아 어버트먼트의 적합정밀도가 좋지 않아서 치과 의사가 고생한 사례가 보고되었지만, 환자에게 위해나 생물학적인 부작용은 없다고 하였다.
- 이상과 같이 지르코니아 어버트먼트의 생물학적인 위해는 보고되지 않는다. 따라서 이 제품군의 안전사용역사는 13 년이 된다.

5. 생물학적 안전성 평가

5.1 생물학적 안전성 평가 시험항목 선정

- 품목명: 치과용임플란트상부구조물, C20040.01
- 접촉부위: 점막
- 접촉시간: 30 일 초과

- 치과용임플란트상부구조물은 fixture 위에 고정된 후 보철물로 표면이 덮히게 된다. 따라서 구강내로 노출되는 면적은 극히 적으며, 노출부분은 치은연하의 점막과 접촉된다. 그러므로 위해성분의 섭취경로는 점막접촉을 우선적으로 간주할 수 있다.
- ISO 10993-1 (2010), 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」(제 2014-115호), 「의료기기 허가·심사 첨부자료 가이드라인」(2013. 7)에 따라 따라 BSA (Biological safety assessment)를 위해서 검토해야 하는 시험항목 및 적용 규격은 아래와 같다.

- 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」(식약처 고시 제2014-115호)	
- 생물평가	ISO 10993-1 (2010)
- 시편제작	ISO 10993-12 (2012)
- 세포독성시험	ISO 10993-5 (2009)
- 감작성시험	ISO 10993-10 (2010) , OECD 0442B (2010)
- 구강점막자극시험	ISO 10993-10 (2010)
- 유전독성시험	ISO 10993-3 (2003)
- 급성독성시험	ISO 10993-11 (2006)
- 아만성독성시험	ISO 10993-11 (2006)
- 만성독성시험	ISO 10993-11 (2006)
- 이식시험	ISO 10993-6 (2007)
- 분해산물 (세라믹)	ISO 10993-14 (2001) , ISO 6872 (2008)
- 허용한계환산	ISO 10993-17 (2002)
- 동물복지	ISO 10993-2 (2006)

5.2 실시된 생물학적 안전성 시험보고서 요약

- 생물학적 안전성 평가를 위해서 시험이 수행된 4 가지 시험항목의 시험결과를 요약하면 다음 표와 같다.

번호	시험항목	시험방법	보고서번호	시험기준	시험성적	판정
1	세포독성	MTT		생략		적합
2	감작성	LLNA				적합
3	구강점막자극	용출물적용				적합
4	급성독성	정맥 및 복강 단회 투여				적합
5	유전독성	시험 미 실시		생물학적 안전성 평가서		
6	이식					
7	아만성독성					
8	만성독성					

5.2.1 세포독성(MTT)

- 평가대상 제품은 ATZ 어버트먼트와 Ti-6Al-4V ELI 합금으로 제조된 screw 와 washer 를 포함하였지만 Ti-6Al-4V ELI 합금은 ASTM F136 에서 외과용 이식재로 인정하고 있었으므로 생물시험이 면제이다. 따라서 ATZ 재질의 어버트먼트 완제품을 시편으로 사용하였다. 평가대상 제품은 비멸균 제품이므로 기술문서에 따라 132 °C 에서 5 분간 멸균한 후 시험하였다...(이하 생략) 평가대상 검체는 세포독성이 없는 것으로 판정하였다.

5.2.2 감작성(LLNA, 세라믹)

- 용매는 극성 (saline) 과 비극성 (cotton seed oil) 이었고, 각각의 용매에 시편 4 g 용매 20 ml 비율로 첨가하고, (121 ± 2) °C 온도에서 (1 ± 0.1) 시간동안 용출하였다.

- 용출액은 balb/c 마우스 귓등에 25 µl 씩 3 회 도포하였고, BrdU 를 복강주사 하여 림프세포에 부착한 후, 림프절을 적출하여 림프세포를 분리하였고, anti-BrdU 를 이용하여 발색하였다. 발색정도를 spectrophotometer 에서 370 nm 파장에서 분석하였다.

- 대조군에 비하여 증식된 정도를 SI 로 표현하였고, 이 시험에서는 극성용매 추출물의 SI 가 0.99 (p=0.8391) 이었고, 비극성용매 추출물도 SI 가 0.99 (p=0.9219) 로 모두 정상치인 1.0 에 가까웠으며, 극성용매와 비극성용매 용출물 모두 p > 0.05 이었다. 이 시험에서 신뢰성 확인을 위한 양성대조군은 SI 가 4.86 (p < 0.0001) 로 정확히 반응하였고 감작을 유발하였다. 따라서 평가대상

제품은 감각을 유발하지 않는 것으로 결론지어졌다. (이하생략)

5.2.3 구강점막자극(용출물)

- 시편을 생리식염수와 면실유에 각각 4 g/20 ml 비율로 담귀 (121 ± 2) °C 온도에서 (1 ± 0.1) 시간 동안 용출하였다. 용출물을 생면 펠리트에 0.3 g 을 적셔 햄스터의 볼주머니에 4 시간 동안 5 회를 접촉하고 육안관찰과 조직관찰을 시행하였다. 조직관찰은 병리전문가에 의해서 이루어졌다.
- 극성용출물 (pH 7.62) 을 접촉시켰던 볼주머니는 육안관찰에서 자극지수가 0/20 이었고, 조직관찰에서는 자극지수가 0.3/16 으로 자극이 없었다. 비극성용출물을 접촉시켰던 볼주머니의 육안관찰에서는 자극지수가 0/20 이었고 조직관찰에서 자극지수가 0.4/16 으로 자극이 없었다. 따라서 검체는 자극성이 없는 것으로 판정이 내려졌다. (이하생략)

5.2.4 급성독성 (정맥 및 복강투여)

- 시료 4 g에 생리식염수 및 면실유 20 ml 비율로 첨가하여 (121 ± 2) °C 온도에서 (1 ± 0.1) 시간동안 용출하였다. 용출물을 ICR 마우스에게 50 ml/kg 비율로 정맥(극성용출물) 및 복강투여(비극성용출물) 하고, 임상증상을 관찰하였으며, 몸무게를 측정하였다. 몸무게 측정은 주사직후와 주사 후 4 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간에 측정하였다.
- 임상증상 관찰에서는 이상 및 사망을 보인 동물은 없었고, 몸무게 증가양상은 대조군을 100 %로 하였을 때, 극성용출물은 117.4 %, 그리고 비극성용출물은 101.1 %의 몸무게 증가율을 보였다. 사망한 것은 없었고, 임상관찰에서 독성의 징후는 전혀 없는 것으로 확인되었다. 대조군에 비해 극성과 비극성용출물 모두 대조군에 비해 더 높은 체중 증가율을 보였으므로 독성의 경향은 없는 것이다. 시험종료시 (3일) 시험군과 대조군의 몸무게 차이를 통계처리하면, 극성용출물에서의 p value 는 0.2704 로 대조군과 시험군의 차이는 없고 (p>0.05), 비극성용출물에서의 p value 도 0.4515 로서 대조군과 시험군의 차이는 없다 (p>0.05). 따라서 평가대상 검체는 급성독성을 일으키지 않는 것

으로 결론지어졌다.

5.2.5 미 실시 생물학적 안전성 시험에 대한 설명

5.2.5.1 유전독성(genotoxicity)

- 지르코니아에 들어 있을 수 있는 방사능물질에 의한 세포의 돌연변이나 발암성을 연구한 논문에서는, 특수한 방법으로 TZP로부터 모든 방사능물질을 제거한 경우와 그렇지 않는 경우를 세포돌연변이 발생여부를 시험했고, 양성 대조군은 선형가속시험기에서 방사능에 노출시킨 세포를 이용하였다. 그 결과는 방사능물질이 없다면 지르코니아에 의한 유전독성은 일어나지 않는다고 하였다. (Covacci et al., 1999) *(이하생략)*

- 크롬과 지르코니아로 알루미늄을 강화시키면 (chromia-doped ZTA), 경도와 강도 그리고 파괴인성이 작은 관절에 사용할 정도로 개선된다. 크롬은 발암성이 있지만 이와 같이 소재를 제조하면, 포유류 세포에서 DNA 손상이나, 돌연변이, 그리고 발암성을 보이지 않는다. 따라서 지르코니아는 유전독성을 유발하는 성분이 아닌 것이다. (Maccauro et al., 2009) *(이하생략)*

- 순수한 지르코니아에는 레진이 결합하지 않는다. 따라서 지르코니아 표면을 실리카로 코팅을 하게 되는데, 마찰을 이용해서 코팅 (tribochemical) 방법과 졸-겔 (sol-gel) 방법이 있다. Y-TZP (Everest, KaVo Co.) 의 표면을 실리카로 코팅해 주어도 에임스 방법에 의한 유전독성 시험, L929 세포를 이용한 한천 중층법에 의한 세포독성 시험, 햄스터 볼주머니를 이용한 점막자극 시험에서 전혀 반응을 보이지 않는다. 따라서 Y-TZP 는 유전독성과 세포독성 그리고 자극성이 없다. (Chen et al., 2013) *(이하생략)*

- 유전독성이 위험요소인 원재료는 이트륨, 알루미늄 등이었으며, 평가대상 제품의 용해도를 100 % 로 가정하면, 유전독성 용출물중의 가상 이트륨 농도는 00 mg/ml 로서 유전독성 유발농도 (6.1 $\mu\text{g/ml}$) 를 초과한다. 따라서 이트륨의 분해정도를 확인해야 했다. 알루미늄은, 이 제품중에 알루미늄을 주성분으로 하는 원재료의 함량합계는 00 % 이다. 이 제품을 단회투여하는 경우의 알루미늄의 사용량에 따른 단회섭취량 (00 mg/kg) 은 사람에서 알루미늄의 유전독성 유발농도 (402 $\mu\text{g/kg}$) 에 비해서 안전역이 없었으므로 알루미늄의 분해정도도 확인해야 했다.

- 분해시험에서 이트륨은 전혀 검출이 되지 않았으므로 평가대상 제품에 의해서는 유전독성이 유발될 수 없다. 알루미늄은 분해시험에서 검출한계 이하로 검출이 되어 의미가 없었다.

5.2.5.2 이식시험(implantation)

- 지르코니아(PSZ)는 simulated body solution (Ringer's solution) 내에서 표면이 tetragonal 에서 monoclinic zirconia 로 변하기 때문에 이식재료로는 적당하지 않은 것으로 생각되었던 시절이 있었다. 그러나 지르코니아가 보이는 불활성 때문에 많은 학자들은 이식재료로 사용하고자 노력해 왔다. (Thompson & Rawlings, 1990) *(이하생략)*

- 지르코니아의 골융합강도를 높이기 위해 순수한 지르코니아에 일정간격으로 하이드록시아파타이드를 증량 배합하고, 직경 3 mm 높이 10 mm 원기둥을 만들어, 토끼의 대퇴골에 이식한 후 12 개월이 지난 후에 뽑힘강도를 측정하면, 하이드록시아파타이드가 배합된 검체는 뽑힘강도가 20 MPa 인 반면 순수한 지르코니아는 7 MPa 정도이다. 이는 순수한 지르코니아도 약간의 골융합 능력이 있다는 것과 1년 동안에 전신독성이나 국소자극이 유발되지 않았음을 의미한다. (Matsuno et al., 2003) *(이하생략)*

- 알루미늄과 이트리아 안정화 지르코니아 그리고 알루미늄에 지르코니아를 혼합하여 강화시킨 것 (ZTA)을 직경 4 mm 높이 10 mm로 제작해서 48 마리의 토끼에게 골내 이식하고 12 개월을 관찰하였을 때, 3 가지 재료 모두 말초장기등에서 전신독성이 관찰되지 않으며, 종양 생성도 없었다. 그러므로 지르코니아와 알루미늄은 만성독성과 발암성이 없는 재료이다. (Maccauro et al., 2010) *(이하생략)*

- 학자들에 따르면, 지르코니아는 이식시에 저온열화가 생길 수 있어 이식재료로 널리 사용되지는 않는다. 지르코니아는 골내이식하면 티타늄과 유사한 반응을 보이며, HA나 티타늄에 비해서는 덜 하지만 다소의 골침착이 일어나 골유착이 시작되고, 그렇지 않은 경우에는 섬유성결체조직으로 감싸인다. HA를 첨가하면 골유도능도 기대할 수 있다. 그렇지만 골유착 강도는 HA에 비해서는 작다. 이 과정에서 골흡수나 골괴사는 일어나지 않고 일반 도재에서 비해서는 주변조직이 빨리 결합되어 12 주면 골고정이 된다. *(이하생략)*

- 지르코니아(PSZ)와 알루미늄의 비교시험에서 랫드의 피하에 12 개월 이식

시험하면 49 μm 두께의 얇은 섬유성 결체조직 (a thin fibrous connective tissue)로 완전히 둘러 쌓인다. 뿐만 아니라 무게감량이나 굴곡강도의 변화가 전혀없다. 이러한 결과는 생체적합성과 분해가 전혀 일어나지 않음을 의미한다. (Ichikawa et al., 1992) (이하생략)

- 지르코니아는 3년간의 고정정보철물 추적에서 임상결과가 우수하였고, 근육이나 골내이식에서 부작용이 없으며 발암성이 없고 세포생존율 역시 우수하다고 하였다. (Manicone et al., 2007)

- 학자들의 연구에서 밝혀진 지르코니아의 피하조직내 이식시의 반응은 섬유화이고 염증반응이나 괴사반응은 보고되지 않는다. 지르코니아는 불활성 재질이므로 골내 및 피하 이식재로 사용할 수 있는 재료이고, 이식을 하여도 조직반응이 유도되지는 않을 것이며, 티타늄이나 HA에 비해서는 골융합강도가 낮고, 피하이식시에도 주변조직에 자극을 주지 않고 섬유성낭으로 둘러 쌓이는 결과를 보일 것이다.

5.2.5.3 아만성독성시험(subchronic toxicity)

- 앞서 제시한 이식시험 연구 논문 중 이식기간이 90 일을 넘는 논문들은 시간의 관점에서 아만성시험으로 간주할 수 있다. HA 를 첨가하면 골형성이 빨라지고, TZP (tetragonal zirconia polycrystals) 를 그대로 사용하여도 약한 골유착강도를 얻을 수 있다는 결과만 보고되었을 뿐, 다른 장기의 이상소견은 보고되지 않았다.

- 개의 약골에 Vitallium을 ZrO₂ 로 코팅하고 이식하여 주고, 32 주를 관찰한 연구 (Cranin et al., 1975) 및 개의 대퇴골에 지르코니아를 이식하고 12 주 후 골융합강도를 측정 한 연구 (Hayashi et al., 1993) 와 정방정계 (tetragonal)의 ZrO₂ 를 5.31 mol % 의 Y₂O₃ 로 안정화시키거나 4.45 mol %의 Nb₂O₅ 로 안정화시킨 것과 부피비로 20 % Al₂O₃ 를 혼합하여 소결하여 3 개월간 기니피그에게 이식하여 두어도 연조직반응이 일어나지 않는다. (이하생략)

- 선학들의 연구에 의하면 ZrO₂, Y-TZP, ATZ, HA-ZrO₂ 등이 아만성독성을 유발하지 않음을 보이고 있다.

- 원재료 중에서 아만성독성의 위험이 있는 것은 분해산물로서 알루미늄 였으나, 알루미늄 재질의 평가함량은 00 % 이므로, 임상적 사용량을 적용하면 일일섭취량 (00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)은 알루미늄의 최소위험용량 MRL (1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안

전역이 있으므로, 평가대상 제품에 의해서는 아만성독성이 유발되지 않는다.

- 원재료의 위험분석에서 위험원소로 결정되어 분해시험하기로 했던 성분은 Y 와 Al 였고, 나머지 원소들은 사용량의 관점에서 안전한 것들이었다. Y 는 검출되지 않았고, Al 은 검출한계 이하로 검출되었다. 검출된 분해산물은 Fe (00 ppm), Si (00 ppm), Ti (00 ppm) 이었다. 이들 원소는 아만성독성과 관련 되는 생물학적 위험요소가 없었다. 따라서 분해산물은 아만성독성의 관점에서 위험요소가 되지 못한다. 그러므로 이 제품에 의해서는 아만성독성이 일어날 수 없다.
- 실제 시행한 시험 결과에서도 세포독성이나 자극성, 감작성들이 없었으므로 표적장기가 있다고 할 지라도 표적장기의 반응을 유도할 수가 없다.

5.2.5.4 만성독성시험(chronic toxicity)

- 앞서 설명한 아만성독성 미실시 사유가 만성독성에도 적용될 수 있다. 원재료 중에서 만성독성의 위험이 있는 것은 분해산물로서 알루미늄 였으나, 알루미나 재질의 평가함량은 00 % 이므로, 임상적 사용량을 적용하면 일일섭취량 (00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)은 알루미늄의 최소위험용량 MRL (1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있으므로, 평가대상 제품에 의해서는 만성독성이 유발되지 않는다. 원재료의 위험분석에서 위험원소로 결정되어 분해시험하기로 했던 성분은 Y 와 Al 였고, 나머지 원소들은 사용량의 관점에서 안전한 것들이었다. Y 는 검출되지 않았고, Al 은 검출한계 이하로 검출되었다. (이하생략) 따라서 분해산물은 만성독성의 관점에서 위험요소가 되지 못한다. 그러므로 이 제품에 의해서는 만성독성이 일어날 수 없다.
- 실제 시행한 시험 결과에서도 세포독성이나 자극성, 감작성들이 없었으므로 표적장기가 있다고 할 지라도 표적장기의 반응을 유도할 수가 없다. (이하생략)

6. 결론 및 고찰

- 평가대상 지르코니아 어버트먼트는 이트리아 함량 00 wt.% 이므로 3Y-TZP 안정화 지르코니아를 기본으로 하고 알루미나 약 20 % 로 지르코니아를 강화시키는 ATZ (alumina toughened zirconia) 제품이므로 굴곡강도가 1900 MPa 이며 파괴 인성이 5.0 $\text{MPa}\cdot\text{m}^{1/2}$ 에 달하는 TZP 보다 고강도의 제품이다. 위해원소가 사용되지

않았으므로 생물학적인 위험이 없고, 선학들의 연구에서도 위험요소가 보고된 것이 없으므로 잠재적인 생물학적 위험요소가 없는 안전한 것이다.

- 평가대상 지르코니아 어버트먼트 제품은 유사의료기기로서 안전임상사용역사 (history of safe use) 가 13 년이고, 임상적으로 생물학적 위해는 보고된 것이 없다. (이하생략)

- 선학들의 임상 연구에 의하면 지르코니아는 티타늄에 비해 골융합이 유사하고, 염증이 적으며, 연조직 반응은 유사하다. 결체조직의 부착은 유사하고 치태침착은 더 적다. 임상에서의 어버트먼트로서 생존율은 100 % 였다. (이하생략)

- 따라서 지르코니아 어버트먼트는 임상에서 위해 보고가 없었고, 임상연구에서도 잠재적 생물학적 위험요소가 보고된 바 없으므로, 잠재적인 위험요소가 없는 안전한 물질이다. 더욱이 Y-TZP 에 비해 강도가 더욱 높은 ATZ 는 생물학적으로나 성능면에서 위험요소가 없는 안전한 재료이다. (이하생략)

- 이 제품에 의해서는 사용량의 관점에서 급성독성과 아만성독성 및 만성독성, 발암성 등은 유발될 수 없었다. 분해시험에서 이트륨과 알루미늄 분해율이 안전기준에 적합하면 유전독성도 유발되지 않는다. (이하생략)

- 원재료의 위험분석에서 위험원소로 결정되어 분해시험하기로 했던 성분은 Y, Al 였고, 참고로 관찰하기로 했던 원소는 Si 이었다. 나머지 원소들은 사용량의 관점에서 안전한 것들이었다. Y 는 검출되지 않았고, Al 은 검출한계 이하로 검출 되었으므로 평가대상 제품은 유전독성과 아만성독성 및 만성독성으로부터 안전하다. 또한 Si 의 면적당일일분해율 ($00 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$) 로부터 세포독성 시험용액 중의 가상 실리콘 농도 ($00 \mu\text{g}/\text{ml}$) 는 실리콘의 세포독성 유발농도 ($37 \mu\text{g}/\text{ml}$) 에 비해 안전역이 있으므로 평가대상 제품은 실리콘에 의한 세포독성도 유발되지 않는다. (이하생략)

- 따라서 이 제품에 의해서는 사용량의 관점에서 급성독성, 감작성, 아만성독성과 만성독성 및 발암성 등은 유발될 수 없고, 분해시험 결과 이트륨과 알루미늄이 분해되지 않았으므로 유전독성이 유발될 수 없음이 확인되었고, 실리콘의 분해량 역시 안전기준에 적합하므로 세포독성도 유발되지 않는 제품이다. 평가대상 제품은 위해원소가 전혀 방출되지 않았으므로, 안전한 물건으로서, ISO 10993-1에 정해진 모든 시험에서 적합일 것으로 예측이 가능하다. (이하생략)

- 따라서 유전독성시험, 이식시험, 아만성독성시험, 만성독성시험, 발암성시험 등은 각 시험에 관련되는 생물학적 안전성을 확인할 수 있었으므로 시행을 계획하지 않았고, 점막자극 시험은 실시를 계획했고 세포독성, 감각시험과 급성독성 시험은 확인 차원에서 시행을 계획했다.
- 따라서 일부 시험은 진행되지 않았지만, 원재료와 분해산물의 안전성 분석 결과가 적합이고, 이미 진행된 시험결과들에서 독성 징후가 없었으며, 안전사용기간 (history of safe use) 동안 임상적으로 위에 제시한 자극이나 감각 그리고 독성 및 발암에 관한 문제가 도출된 것이 없으므로, 이상의 사실들을 토대로 하여, 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 합리적인 기준에 의해 평가되었으며, 기술된 내용에 거짓이나 부정이 없음을 확인하는 평가서 작성자가 속한 소속기관장의 확인(서명 등) 기재

7 의치착색재

1. 평가서 적용범위

- 이 보고서는 평가대상검체의 생물학적 평가이며, 구성요소의 유효성 또는 효능에 관해서 평가하지 않았다. 원재료의 잠재적 부작용과 독성 등 위험요소는 MSDS에 기재된 독성을 우선 대상으로 하였으며, 참고로 논문 등에서 보고된 독성을 참고로 하였다. 아울러 유사의료기기에서 보고되어 있는 위해정보를 이용하였다.
- 조사된 독성의 발현여부는 임상적 사용량을 정한 후, 일일섭취량을 구하여, 이미 알려진 안전기준과 비교하여 안전역이 있는지 여부로 결정하였다. 원재료의 임상적 사용량에 따른 일일섭취량이 안전기준과 안전역이 없는 경우에는 분해시험에서 얻어진 결과를 안전기준과 적용하여 생물학적 안전성을 평가하였다.
- 제품의 사용목적과 인체에 접촉부위 및 기간을 참고로 하여, 시험항목을 결정하였으며, 실제 시행된 시험결과의 타당성 분석하고, 시험하지 않은 항목의 생물학적 안전성을 확인하였다.

2. 평가서 인용규격

- 2.1 식품의약품안전처 고시 제2014-115호 “의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통 기준규격”
- 2.2 ISO 10993-1:2010, Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- 2.3 ISO 10993-2:2006, Biological evaluation of medical devices - Part 2: Animal welfare requirements
- 2.4 ISO 10993-3:2003, Biological evaluation of medical devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
- 2.5 ISO 10993-5:2009, Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
- 2.6 ISO 10993-6:2007, Biological evaluation of medical devices - Part 6: Tests for local effects after implantation

- 2.7 OECD Guideline for the testing of chemicals 442B(2010) Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA
- 2.8 ISO 10993-10:2010 Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization
- 2.9 ISO 10993-11:2006 Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity
- 2.10 ISO 10993-12:2012 Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
- 2.11 ISO 10993-14:2001, Biological evaluation of medical devices - Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics
- 2.12 ISO 6872:2008, Dentistry -- Ceramic materials
- 2.13 ISO 10993-17:2002, Biological evaluation of medical devices - Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances

3. 해당 의료기기에 대한 일반사항

3.1 의료기기에 대한 일반사항

- 3.1.1 제품명 : 00 외 00종
- 3.1.2 품목분류 : 의치착색재(C08150.01, [2등급])
- 3.1.3 제조원 : -
- 3.1.4 제조국 : -
- 3.1.5 의뢰기관 : -

3.2 사용목적

- 의치착색재(coloring liquid)는, 플라스틱 용기에 포장된 색상용액으로 용량은 5 ml, 10 ml, 15 ml, 30 ml, 50 ml이다. CAD/CAM으로 코어 또는 프레임 형태로 절삭 가공된 가소결체 지르코니아에 붓 등을 이용하여 색상용액을 도포하여 준 후, 1,530 °C 에서 2 시간 동안 지르코니아와 함께 소결되며, 지르코니아 블록에 치아와 유사한 바탕 색상을 부여한다.

3.3 인체접촉특성

3.3.1 분류: 표면접촉의료기기

3.3.2 접촉부위: 점막

3.3.3 접촉시간: 영구적(30 일 초과)

3.4 원재료에 대한 정보

- 평가대상 제품인 지르코니아 착색재의 원재료는 안료와 용매로 분류할 수 있었고, 안료 원재료는 9 가지였으며, 용매는 1 가지였다. 따라서 모든 원재료는 10 가지였다.
- 아래 표에 기재한 원재료 명칭은 업체에서 제출한 것을 우선으로 기재하였으므로, 국제순수·응용화학연합(IUPAC)의 물질명명법과는 차이가 있다.

일련번호	원재료명 또는 성분명	평가함량 (%)
1	Aluminum nitrate nonahydrate (AlN3O9 · 9H2O)	
2	Cobalt(II) nitrate hexahydrate (CoN2O6 · 6H2O)	
3	Chromium(III) nitrate nonahydrate (CrN3O9 · 9H2O)	
4	Copper(II) nitrate hydrate (CuN2O6 · xH2O)	
5	Iron(III) nitrate nonahydrate (FeN3O9 · 9H2O)	
6	Magnesium nitrate hexahydrate (MgN2O6 · 6H2O)	
7	Zinc nitrate hydrate (N2O6Zn · xH2O)	
8	Iridium(III) chloride hydrate (Cl3Ir · xH2O)	
9	Vanadium(III) chloride (Cl3VCl3V)	
10	증류수	

3.4.2 화학적 특성

- 제품이 기술문서에 제시한 원재료들로만 이루어져 있고, 제조공정중의 첨가물이나 보조재료가 잔류되어 있지 않은지 (residue from process aids or additives used in its manufacture)를 확인하기 위해서 EDX와 XPS로 표면을 분석하였고 그 결과를 다음 표와 차트에 제시하였다. 평가대상 제품은 착색제를 사용하고 있는데, 착색제는 염화물 또는 질화물이었다. 그러므로 염소와 질소 성분들이 고온에서 소결 후에도 남아 있지 않은가를 확인하였다.

- 분석 결과는, 무게비로 Al (00 %), Mg (00 %), Co (00 %), Cr (00 %), Cu (00 %), Fe (00 %), Zn (00 %), Ir (00 %), V (00 %) 만 분석이 되었고, 염소 (Cl)와 질소 (N)은 전혀 분석되지 않았다. 그러므로 이 제품은 원재료 표에 등록되지 않은, 공정상의 잔류물이 존재하지 않음이 확인된 것으로 간주할 수 있었다. 또한, XPS를 분석하여 9 가지 착색제 성분의 피크존재여부를 확인했다. 다음의 차트는 full scan chart와 9 개의 피크를 제시한 것이다.

해당 제품에 대한 EDX 분석결과 생략
해당 제품에 대한 XPS 분석결과 생략

3.4.3 원재료의 위험평가

3.4.3.1 Aluminum nitrate nonahydrate($\text{Al}_3\text{N}_3\text{O}_9 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$)

- 질산알루미늄은 IARC 발암물질이 아니다. MSDS에서는 경구투여에 의한 급성전신독성 LD50 수치는 랫드에서 3671 mg/kg이고, 자극성이 있지만 과민성은 음성이고 변이원성과 반복노출에 의한 표적장기 등은 자료없음 상태이다.

- 질산알루미늄은 지르코니아의 소결과정에서 산화물로 변하게 된다. 산화물로서 알루미늄은 발암성물질에 등록되어 있지 않고, MSDS에서는 랫드에서 경구투여에 의한 급성독성 LD50값이 5,000 mg/kg 이상으로 안전하고, 과민성은 자료없음 상태이고 에임스와 소핵시험에서는 음성이다. 표적장기의 관점에서는 분말상태로 흡입하지 않는 한 알루미늄은 안전하다.

- 그러나 TOXNET에는 알루미늄에 의한 유전독성이 등록되어 있다. 알루미늄 경구투여량이 750 mg/kg 이상이 되면 유전독성이 나타날 가능성이 있다. 유전독성 안전농도는 알루미늄으로서 750 mg/kg이며, 알루미늄으로는 402 mg/kg이다. 사람에서는 402 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 간주할 수 있다. (Balasubramanyam et al., 2009)

- 알루미늄은 오래전부터 치과임상에서 사용되어 온 안전성이 확인된 물질이다. 분해산물로서 알루미늄은 MSDS에서 경구투여 시 급성독성 LD50 수치는 랫드에서 6,171 mg/kg으로 GHS 위험물질 범위에 해당되지 않고, 자극성, 과민성, 변이원성 등은 자료없음 상태이고, 반복노출에 의한 표적 장기는 신경계통으로 되어 있다.

- 마우스에게 사료 중 알루미늄을 100 mg/kg, 500 mg/kg, 1,000 mg/kg 농도로 30일간 투여하면, 이는 섭취량으로 환산해서 26 mg/kg/day, 130 mg/kg/day, 260 mg/kg/day이며, 26 mg/kg/day으로 알루미늄을 섭취하는 경우 이외에는 운동기능이 감소하여 팔다리의 쥐는 힘이 유의하게 감소한다. 따라서 마우스에서 알루미늄의 MRL은 26 mg/kg/day이 된다. (Golub & Germann, 2001)
- 알루미늄이 어류 세포에서 유전독성을 보이는 농도는 539 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이다. (Pereira et al., 2013)
- 유럽식품안전위원회에서는 성인의 경우 알루미늄을 0.21 mg/kg/day를 식품으로부터 자연적으로 섭취한다고 되어 있다. (EFSA, 2008)
- 사람에서 알루미늄으로서 잠정적으로 결정된 섭취허용량(temporary ADI)은 0.6 mg/kg/day이다. (WHO, 2007)
- FDA에서 1993년에 조사한 바에 따르면, 식품에서 섭취하는 알루미늄의 양이, 6내지 11개월의 유아는 0.1 mg/kg/day이며, 2내지 6세의 어린이는 0.35 mg/kg/day이고 그 후로는 점차 줄어든다고 한다. 정상적 섭취량이 아닌 약품으로 부터는 더 많은 양을 섭취한다. 제산제를 복용하는 사람의 경우 12내지 71 mg/kg/day에 이르게 된다. 따라서 독성물질등록국에서는 알루미늄의 사람에서 경구투여 시 최소 위험용량 MRL는 1 mg/kg/day으로 정해졌다. (ATSDR, 2008)
- 이 제품은 알루미늄 재질의 평가함량은 00%이므로, 임상적 사용량을 적용하면 일일섭취량(00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)은 알루미늄의 최소위험용량 MRL(1 mg/kg/day)에 비해 안전역이 만 배 이상이므로, 급성독성과 유전독성 그리고 아만성독성과 만성독성은 일어나지 않는다.

3.4.3.2 Cobalt(II) nitrate hexahydrate ($\text{CoN}_2\text{O}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)

- 질산코발트는 발암성 그룹 2B (인체발암가능물질)이다. MSDS에서는 경구투여에 의한 랫드에서의 급성독성 LD50이 455 mg/kg이고 마우스에서는 434 mg/kg 내지 691 mg/kg로 위험물질 4등급이다. 변이원성이 있으며, 자극성, 과민성, 그리고 반복노출에 의한 사항 등은 자료없음 상태이다. 고온에서는 산화코발트로 변하게 된다.
- 산화물로서 산화코발트 중 CoO는 흡입 할 때 IARC Group 2B로서 사람에게 발암가능성이 있음으로 분류되어 있고, MSDS와 NIH에서 랫드와 마우스 경구투여 급성독성이 각각 LD50 159 mg/kg와 202 mg/kg으로 GHS category 3에

해당하는 위험물질이다. 피부과민성 물질이며, 자극성과 변이원성 및 표적 장기는 자료없음 상태이다. 랫드에서 흡입투여 시 LDLo는 50 mg/kg이고, 개에게 경구투여 시 LDLo는 89 mg/kg 이다.

- 이 제품 중에 코발트 화합물을 주성분으로 하는 원재료의 함량합계는 00 % 이다. 이 제품의 원재료로서 산화코발트의 LD50을 159 mg/kg로 GHS category 3의 물질로 간주할 때 이 제품을 단회 투여하는 경우의 산화크롬의 사용량에 따른 단회섭취량 (00 mg/kg)은 개에서 산화크롬으로서 LDLo (89 mg/kg)에 비해서 안전역이 확인되므로 이 제품에 의해서는 랫드나 마우스 등의 동물에서 급성독성이 일어날 수 없다.

- Cr2O3도 CoO와 유사하지만, MSDS에 LD50이 자료없음 상태이고, 랫드에서의 복강투여 시 LD50이 5,000 mg/kg로 GHS category 5에 해당하는 안전한 물질이다.

- 삼산화코발트는 코발트화합물로서 IARC 발암물질 2B (인체발암가능물질)이다.

- MSDS에서는 경구투여에 의한 급성전신독성 LD50 수치가 랫드에서 3,672 mg/kg이고, 마우스에서는 5,000 mg/kg 이상으로 GHS 카테고리 5의 안전한 물질이다. 자극성은 없지만 과민성이 양성이고, 변이원성은 자료없음 상태이며 반복노출에 의한 표적 장기는 폐기종이다.

- 분해산물로서 코발트는 IARC 그룹 2B (인체발암가능물질)에 해당하는 사람에게서 발암기능이 있는 성분이다. MSDS에서 급성독성인 LD50이 랫드에서 6,171 mg/kg로 안전해 보이지만, 과민반응이 있고 표적장기가 있다. 사람에서 호흡기 자극성, 폐기능 저하, 천식, 폐렴, 섬유화, 심근증, 심실의 기능적 영향, 심장비대, 심부전 등을 일으킨다.

- 랫드를 대상으로 한 8 주간의 연구에서 코발트의 NOAEL은 0.6 mg/kg/day, LOAEL은 2.5 µg/kg/day이다. (2010, KFDA)

- 발암은 대개 합금분진을 흡입 하므로서 유발된다. (2010, KFDA)

- 랫드에서 정맥투여 시 최저치사량 LDLo는 100 mg/kg이다. (NIH 2014)

- 코발트의 만성독성 실험군에서 최하위 투여 농도인 5 mg/kg 실험군을 종말점 (QCE)로 하고 연구결과에 adjustment factor를 36으로 적용하면, 사람에게서 독성 참고수치 (TRV)를 0.14 mg/kg/day로 정할 수 있다. (INL, 1999)

- 동물실험결과로부터, 코발트 상태로서 사람에게서의 NOAEL은 110 µg/kg/day로 설정할 수 있다. (ATSDR, 2011)

- 이 제품에는 평가함량으로 00%의 코발트화합물이 사용되는 것으로 간주할 때, 일일섭취량(00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)은 코발트로서 안전기준인 독성참고수치 TRV (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 천 배 이상의 안전역이 있으므로 위험요소가 되지 못하고, 유전독성, 감작과 아만성 및 만성독성은 발생하지 않는다. 코발트는 사용량의 관점에서 안전하지만, 위험요소가 많은 성분이므로 분해시험 시 분해여부를 확인할 필요가 있다.

3.4.3.3 Chromium(III) nitrate nonahydrate ($\text{CrN}_3\text{O}_9 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$)

- 질산크롬은 발암물질 그룹 3(인체발암성미분류물질)이다. MSDS에서는 경구투여에 따른 랫드의 급성독성 LD50 수치가 3,250 mg/kg이므로 위험등급은 5 이다. 자극성은 자료없음 상태이고, 과민성과 변이원성은 양성이다. 반복노출에 의한 표적증상은 면역시스템 중 감작이다. 이 물질은 지르코니아와 함께 소결되면 산화크롬으로 변한다.

- 산화물로서 산화크롬 중 Cr_2O_3 는 MSDS에서 랫드 급성독성 수치인 LD50 이 10,000 mg/kg 으로 GHS 위험물 category에 해당되지 않고, 발암성은 사람에게서 발암성이 없는 group 3 (인체발암성미분류물질)에 해당하며, 가벼운 자극성은 있으나, 과민성은 음성이다. 그리고 변이원성과 반복투여에 의한 표적 장기는 자료없음 상태이다. NIH에도 독성자료는 없다.

- 다른 산화크롬인 CrO_3 는 MSDS에서 랫드에서의 급성독성 LD50 이 80 mg/kg 내지 52 mg/kg 으로 매우 작고 자극성과 과민성이 있으며, IARC 발암성물질 그룹 1 (인체발암물질)로 분류된다. 유전독성도 양성이며, 반복노출 표적장기로는 비중격 천공, 기관 및 기관지 염증, 편평표피 성장 등이 보고되어 있다.

- 산화크롬은 랫드에게 과량을 투여해도 어떠한 부작용이 없으며, 이는 산화크롬 상태에서는 불용성이므로 생체에서 이용 되지 않기 때문이다. 따라서 산화크롬 상태는 매우 안전하다. 반면 물에 녹을 수 있는 염화크롬으로 랫드에게 20 주간 투여하면 크롬으로 7 mg/kg/day 투여량이 LOAEL 이 된다. (INCHEM, 2009)

- 이 제품 중에 크롬화합물을 주성분으로 하는 원재료의 함량합계는 00 % 이다. 이 제품의 원재료로서 CrO_3 의 LD50 을 52 mg/kg로 GHS category 3 의 물질로 간주할 때 이 제품을 단회 투여하는 경우의 CrO_3 의 사용량에 따른 단회섭취량 (00 mg/kg)은 랫드에서 염화크롬으로서 LOAEL (7 mg/kg/day)에 비해서 안전역이 확인되므로 이 제품에 의해서는 랫드나 마우스의 급성독성이 일어날 수 없다.

- 분해산물로서 크롬은 발암성이 있지만, IARC Group 3로 사람에게서의 발암성은 확인되지 않는다. (인체발암성미분류물질) MSDS에서 급성독성과 반복노출에 의한 표적 장기는 자료없음 상태이지만, 자극성과 과민성이 있으며, 변이원성은 염색체 이상 시험에서 양성반응을 보인다. 랫드에서 LD50은 27.5 mg/kg으로 GHS category 2의 위험물질이다.
- 동물을 크롬을 흡입시킬 경우, 호흡기계의 자극이 자극성의 대표적인 경우이다. 조직학적 검사에서는 염화크롬을 30 분간 0.9 mg 내지 25 mg 흡입시켰을 때 약한 자극성을 보인다. 치과에서 사용되는 재질은 흡입의 위험이 없으므로 크롬에 의한 자극성은 나타나지 않는다. (Henderson et al., 1979)
- 크롬을 음식물과 식수에 저농도로 포함시켜 동물에게 장시간 섭취하게 하면 해로운 효과가 관찰되지 않기도 하지만, 장기간 섭취에서는 폐종양과 함께 소화기계, 그리고 간과 신장에 독작용이 나타날 수 있다.(ATSDR, 2008)
- 경구투여 시 마우스에서 크롬의 경구투여 시 NOAEL은 20 mg/kg/day 이고, (ECHA, 2005) 사람에서 NOAEL은 3 μ g/kg/day이다. (IRIS, 1958)
- 평가대상 제품의 크롬계 물질의 총 평가함량은 00 % 이므로, 설정된 사용조건에서의 일일섭취량(00 μ g/kg/day)은 크롬으로서 사람에서의 NOAEL(3 μ g/kg/day)에 비하여 안전역이 충분하므로 발암과 감각 및 유전독성은 이 제품에 의해서 유발되지 않는다. 그러나 크롬은 위험요소가 많으므로 분해정도를 확인해야 했다.

3.4.3.4 Copper(II) nitrate hydrate ($\text{CuN}_2\text{O}_6 \cdot x\text{H}_2\text{O}$)

- 질산구리는 IARC 발암물질이 아니다. MSDS에서는 경구투여에 의한 급성전신 독성 LD50 수치는 랫드에서 794 mg/kg이고, 자극성은 있지만, 과민성 및 변이원성, 표적장기 등은 모두 자료없음 상태이다. 인체 조직의 구리 중독 증상은 모세관 손상, 두통, 식은땀, 약한 맥박, 신장과 간 손상, 우울, 황달, 경련, 마비를 수반하는 중추신경계 흥분, 혼수상태, 쇼크 혹은 신장 기능 이상으로 사망할 수 있고, 만성 구리 중독은 간경변, 뇌 손상과 탈수초화, 신장 손상의 증세를 보이고 윌슨병 환자의 예를 보면 각막에 구리가 축적되기도 한다. 구리 중독은 용혈성 빈혈을 일으키고 동맥경화를 악화시키는 것으로 알려졌다.

- 이 성분은 가열에 의해서 산화구리로 변한다. 산화물로서 산화구리 중 CuO 는 발암성 물질로 등록되어 있지 않고, MSDS에서 경구투여에 의한 급성독성 LD50 은 랫드에서 470 mg/kg 이고 마우스에서는 2,500 mg/kg 이상이다. 자극성은 있으나 과민상은 음성이며, 변이원성은 자료없음 상태이고 반복노출에 의한 표적장기가 있다.
- 또 다른 형태인 Cu2O 도 발암물질로 등록되어 있지 않으며, MSDS에서 급성독성 LD50 은 랫드에서 470 mg/kg 이고, 자극성은 있지만, 과민성과 변이원성 그리고 반복 노출에 의한 표적장기는 자료없음 상태이다. Cu2O 의 랫드에서의 NOEL은 15.2 mg/kg/day 내지 23.5 mg/kg/day 이다.
- 분해산물로서 구리는 MSDS에서 발암물질이 아니며, 급성독성이나 자극성, 과민성, 변이원성등이 모두 자료없음 상태이고, 반복노출에 의해서 간손상이 나타나는 것으로 되어 있다. 마우스에서 복강투여에 의한 LD50은 3.5 mg/kg으로 위험 물질이며 영양소로서 구리의 섭취권장량 RDI는 성인에서 12.9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 이다. (Univ. Maryland, 2011)
- 이 제품에서 구리화합물의 사용량은 00 % 였으므로, 그에 따른 일일섭취량 (00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)은 안전기준인 섭취권장량 RDI (12.9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해서 백 배 이상의 안전역이 존재하므로 이 제품에 의해서는 아만성독성이나 만성독성이 유발되지 않는다.
- 이 제품의 산화구리 LD50을 470 mg/kg로 GHS category 4 의 물질로 간주할 때 이 제품을 단회 투여하는 경우의 구리화합물의 사용량에 따른 단회섭취량 (00 mg /kg)은 랫드에서 산화구리로서 NOEL (15.2 mg/kg/day)에 비해서 안전역이 확인 되므로 이 제품에 의해서는 랫드나 마우스의 급성독성이 일어날 수 없다.

3.4.3.5 Iron(III) nitrate nonahydrate

- 질산철은 발암물질이 아니다. MSDS에서는 랫드에서 경구투여에 의한 급성독성 LD50 수치가 3,250 mg/kg으로 위험등급 5이다. 자극성은 있지만, 기니피그 감각 시험에서 음성이다. 유전독성과 반복노출은 자료없음 상태이다.
- 지르코니아에서 사용되는 질산철은 소결과정 중에 산화철로 변하게 된다. 산화물로서 산화철 중 적색 산화철 (pigment red)은 IARC group 3 발암물질 (인체발암

성미분류물질) 이지만 흡입에 의해서만 발암성이 있다. MSDS에서 경구투여 의한 랫드에서의 급성독성 LD50 수치가 10,000 mg/kg 이상으로 안전하다. 자극성은 있지만, 과민성은 음성이다. 변이원성은 자료없음 상태이고, 분진에 반복 노출 시 폐에 영향을 미친다. NIH에 등록된 사항은 개에서 피하투여의 의한 LDLo는 30 mg/kg이다. (NIH, 1935)

- 미국 FDA에서는 규정 21CFR73.2250에서 화장품용으로 눈에 도포하는 경우에는 사용인증절차를 면제하고 있다. 화장품 색소 번호는 C.I. 77491이며, Red 101과 102에 해당한다. (이하생략)

- 미국 FDA에서는 규정 21CFR73.1200에서 수화된 철은 약품의 색소로 사용하도록 하고, 철로서 하루 복용량이 5 mg을 초과하지 않는 경우에는 인증절차를 면제하도록 하고 있다. Pigment Yellow 42와 43이며 C.I. 77492 색소로 분류된다.

- 산화철 황색 안료는 치과용 소재로 이미 사용되고 있고, 위험물질이 아니다. 이 제품의 사용 시에 00 % 산화철의 일일섭취량(00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)으로 부터 체중을 무시하면 산화철의 섭취량(00 mg/kg)은 산화철 안료의 일일허용복용량(5 mg/day)에 비해 안전역이 있으므로 안전하다.

- 산화철은 구강 내 조건에서 분해되어 분해산물로서 철(Fe)를 방출한다. 분해산물로서 철은 발암성물질이 아니고, MSDS에서 과민성과 유전독성이 없고, 반복노출에 의한 표적장기가 없다. 경구투여에 의한 급성독성 LD50은 랫드에서 984 mg/kg이지만, 경구투여에 의한 급성독성 LD50은 마우스에서는 7,500 mg/kg이므로 안전하다. NIH에서는, 랫드에서 경구투여 시 급성독성 LD50을 30 g/kg으로 대단히 안전한 것으로 하고 있다. (Rodgers et al., 1987) (이하생략)

- 산화철은 이미 치과용으로 오랜 기간 사용되어 왔고, 의료용이나 화장품용으로도 사용되고 있으며, 이 제품에서 사용량은 평가함량이 00 %이므로 이에 따른 일일 섭취량(00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)은 철로서 섭취권장량 RDI(1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 만 배 이상의 안전역이 있으므로 철은 위험요소가 전혀 없다.

3.4.3.6 Magnesium nitrate hexahydrate ($\text{MgN}_2\text{O}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)

- 질화마그네슘은 IARC 발암물질 그룹 2A(인체발암추정물질)이다. MSDS에서 경구투여에 의한 급성전신독성 LD50 수치는 마우스에서 5440 mg/kg이고, 자극성은 미약하며 과민성, 변이원성, 표적장기 등은 자료없음 상태이다.

- 질산마그네슘은 소결 과정 중에 산화마그네슘으로 변하게 된다. 산화물로서 산화마그네슘은 IARC에서 발암물질이 아니다. MSDS에 따르면, GHS 위험물질이 아니며, 경구투여 시 급성독성 LD50이나, 과민성, 변이원성 그리고 표적장기 등이 모두 자료없음 상태이다. 분진 흡입시의 최저독성농도 TCLo 400 mg/m³로 보고되어 있다. (NIH, 1981) *(이하생략)*
- 이 제품에서 마그네슘화합물의 사용량은 00 %이므로 이에 따른 일일섭취량(00 µg/kg/day)은 영양권장량 RDA (4 mg/kg/day)에 비해 5 만 배 이상의 안전역이 확인되므로 위험요소가 없다.

3.4.3.7 Zinc nitrate hydrate (N₂O₆Zn · xH₂O)

- 질산아연은 IARC 발암물질이 아니다. MSDS에서 경구투여에 의한 급성전신독성 LD50 수치는 랫드에서 1190 mg/kg이고, 자극성은 약하다. 그밖에 과민성, 변이원성, 표적장기 등은 모두 자료없음 상태이다. 질산아연은 소결과정 중에 산화아연으로 변하게 된다.
- 산화물로서 산화아연은 IARC 발암물질이 아니다. MSDS에서 경구투여 시 급성독성 LD50이 랫드에서 7,950 mg/kg으로 GHS category에 해당하지 않고 따라서 위험물질이 아니다. 자극성과 과민성 그리고 발암성은 없고 변이원성에서 DNA 형태변화가 있음으로 되어 있다.
- 산화아연과 그로부터 방출되는 아연 이온은 많은 세포독성을 보인다. (Pascon & Spangberg, 1990)
- 산화아연 분말을 사용하는 산화아연-유지놀 시멘트는 세포와 접촉 4 시간 만에 세포의 50 % 를 사멸시킨다. 그러나 PMMA 재질은 접촉 48 시간 후에야 45 % 의 생존율을 보인다. 따라서 산화아연-유지놀 시멘트는 세포독성이 있는 것으로 결론지을 수 있다. (Dahl & Orstavik, 1976)
- 치과재료로부터는 세포독성 유발농도보다 많은 아연이온이 방출되지만, 실제 구강 내에서는 상아질 층이 있기 때문에 아연이온이 상아질을 투과하지 못하여 치수세포 사멸을 일으키지 못한다. 따라서 실험실내 연구에서는 대부분의 아연방출 재료들이 세포독성이 있는 것으로 보고되지만, 임상에서 세포독성이 보고되는 경우는 없다. (Meryon & Jakeman, 1986)

- 다른 연구에서는 아연 (Zn^{+2})이온으로서 HeLa cell과 상피세포에 독성을 일으키는 농도는 $9.8 \mu\text{g/ml}$ 이다. 자유라디칼제거제(free radical scavengers)를 넣어 주어도 독성은 줄어들지 않지만, 착화합물을 형성하는 EDTA를 첨가하면 독성이 줄어든다. 또한 Fe^{2+} 이나 Ca^{2+} 이 있으면 아연독성이 줄어들지만 Mg^{2+} 이온은 효과가 없다. 아연의 독성은 철, 구리, 망간, 코발트 보다 강하므로 위험한 양이온 (dangerous cation)이다. (Borovansky & Riley, 1989) (이하생략)
- 선학들의 연구에서 세포독성을 일으키는 아연이온의 농도는 약 $10 \mu\text{g/ml}$ 정도였으며, 산화아연으로부터 유리 되는 아연이온의 농도가 $8.2 \mu\text{g/ml}$ 정도이면 세포독성을 유발하는 것으로 생각할 수 있다. (이하생략)
- Comet 방법으로 분얼세포 (Allium cepa)에서 산화아연과 이산화티타늄 나노입자의 유전독성을 $10 \mu\text{g/ml}$, $100 \mu\text{g/ml}$, $1000 \mu\text{g/ml}$ 의 농도로 시험하면 산화아연 나노입자가 유전독성을 일으키는 농도는 $100 \mu\text{g/ml}$ 이고 이산화티타늄 나노입자가 유전독성을 일으키는 농도는 $1000 \mu\text{g/ml}$ 으로 안전하다. (Demir et al., 2014)
- 그러므로 아연이온의 농도가 $100 \mu\text{g/ml}$ 이상에서는 유전독성을 나타낼 수 있는 것으로 생각할 수 있다.
- 산화아연의 위험요소는 세포독성과 유전독성이고, 산화아연이 100 % 분해율을 가진다고 가정하고 세포독성이나 유전독성 시험시의 용출조건을 적용하면, $00 \mu\text{g/ml}$ 의 농도를 가지게 되므로 세포독성 시험 ($10 \mu\text{g/ml}$)이나 유전독성 시험의 안전기준 ($100 \mu\text{g/ml}$) 보다 커서 위험하다. 그러므로 분해시험을 해서 실제 분해율을 확인하는 것이 필요하다. (이하생략)
- 이 제품에서 아연화합물의 총사용량은 00 % 이므로, 이에 따른 일일섭취량 ($00 \mu\text{g/kg/day}$)은 아연의 안전기준인 RDA ($170 \mu\text{g/kg/day}$)에 비해 천 배이상의 안전역이 존재하므로 산화아연이 위험요소는 아니다. 그렇지만 아연의 분해정도는 확인을 해야 하였다.

3.4.3.8 Vanadium(III) chloride (Cl_3VCl_3V)

- 염화이리듐은 IARC 발암물질이 아니다. MSDS에는 급성전신독성, 자극성, 과민성, 변이원성, 표적장기 등이 모두 자료없음 상태이다. 염화이리듐은 소결과정중에 산화이리듐으로 변하게 된다.

- 산화물로서 산화이리듐은 IARC 발암물질이 아니고 GHS 위험물질에도 해당되지 않는다. MSDS에서는 급성전신독성, 자극성, 과민성, 변이원성, 표적장기 등이 모두 자료없음 상태이다. 그러므로 위험요소를 가지지 않는다.
- 분해산물로서 이리듐은 IARC 발암물질이 아니다. MSDS에는 급성전신독성이 자료없음 상태이며, 자극성은 있지만 그밖에 과민성, 변이원성, 반복노출에 의한 표적장기 등은 모두 자료없음 상태이다.
- 이리듐은 귀금속 성분이고 알려진 독성이 없으므로 섭취기준 등이 정해지지 않았다. 따라서 이리듐계 화합물이 가지는 위험요소는 없다.

3.4.3.9 Iridium(III) chloride hydrate ($\text{Cl}_3\text{Ir} \cdot x\text{H}_2\text{O}$)

- 염화바나듐은 IARC 발암물질이 아니다. MSDS에서 경구투여에 의한 급성전신 독성 LD50 수치는 랫드에서 350 mg/kg이고, 자극성은 양성이며 과민성은 자료없음 상태이지만 변이원성은 음성이다. 반복노출에 의한 표적장기는 자료없음 상태이다. 염화바나듐은 소결과정 중에 산화바나듐으로 변하게 된다.
- 산화물로서 산화바나듐 중 반디아(V2O5)는 MSDS에 따르면 분진 흡입시에는 발암성 group 2B(인체발암가능물질)이며, 랫드와 마우스에서의 급성독성 LD50 이 10 mg/kg 으로 위험물질 category 2 에 해당한다. 자극성이 있고 변이원성을 보이며, 에임스에서 양성이다. 과민성은 자료없음 상태이고 반복노출 표적장기는 사람에서 기침, 기관지염, 중증의 호흡기 자극이 나타나며, 헤모글로빈 농도의 이상, 허약, 신경성 무력증을 일으키고, 실험동물에서 코출혈, 폐의 국소성 수종, 국소성 간세포 괴사를 수반하는 지방 변성을 일으키는 것으로 되어 있다.
- 반디아(V2O5)를 마우스에게 2 년간 경구투여 시 NOAEL은 4.1 mg/kg/day이다. (Gummow, 2011)
- 반디아(V2O5)를 랫드에게 2.5 년간 투여할 때 털에 시스테인 농도가 증가하지 않는 랫드에서의 NOAEL은 0.89 mg/kg/day이다. (Mountain et al., 1953) IRIS에서는 이 결과를 토대로 하고 불확도계수를 100으로 하여 반디아의 사람에서 독성참고량 RfD를 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 로 정했다. (ATSDR, 2014) *(이하생략)*
- 이 제품중 반디아의 평가합량은 00 % 로 정했고, 사용량을 감안한 일일섭취량 (00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)은 반디아로서 안전기준인 RfD (9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 백 배의 안전역이 있으므로 반디아사용은 위험요소가 아니며, 급성독성과 유전독성, 그리고 아만성독성과 만성독성은 유발되지 않는다. *(이하생략)*

- 인슐린 비 의존성 당뇨병 (non-insulin-dependent diabetes mellitus)환자에서 간 및 말초의 인슐린 반응감도를 향상시키기 위해서 바나듐을 사용한다. 바나듐의 형태는 Vanadium(IV) oxide sulfate hydrate ($\text{VOSO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ MW 163.00 (anhydrous basis))이고 환자에게 100 mg을 2 회 투약한다. 바나듐으로서 28 mg /day를 LOAEL 값으로 간주할 수 있고, 환자의 체중을 80.6 kg으로 할 때 사람에서의 LOAEL은 0.35 mg/kg/day가 된다. (ATSDR, 2012)
- 또 다른 연구에서는 당뇨병 환자에게서 바나듐을 사용할 때 하루에 3 회 vandyl sulfate를 25 mg, 50 mg, 100 mg 씩을 6 주간 투약하고 혈압과 소화기능 등에서 부작용증상을 관찰하였다. 그 결과 vandyl sulfate로서 25 mg 투여 군을 증상이 없는 군으로 선정하였다. 이는 바나듐으로서 사람에서의 NOAEL은 체중을 109 kg으로 할 때 0.2 mg/kg/day이 되며, 사람간의 차이에 관련한 불확도계수 UF를 10으로 하면, 최소위험용량MRL은 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 이 된다. (Goldfine et al., 2000)
- 평가대상 제품의 바나듐화합물의 사용량은 00 % 이므로 이에 따른 바나듐의 일일 섭취량($00\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)은 바나듐으로서 안전기준인 최소위험용량 MRL ($20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있으므로 이 제품에 의해서 급성독성, 유전독성, 아만성 독성과 만성독성과 같은 위험요소는 없다.

3.4.3.10 증류수

- 물은 IARC 발암물질이 아니다. MSDS에서, GHS 위험물질이 아니고, 경구투여 시 급성독성 LD50 수치는 랫드에서 90,000 mg/kg (> 90 ml/kg) 이상으로 안전하다. 그밖에 자극성, 과민성, 변이원성, 반복노출 등은 모두 자료없음 상태이다.
- 이 제품에서 고온에서 지르코니아의 소결과정을 거치면 물은 모두 증발되므로 위험분석 대상이 아니다.

3.4.4 분해산물 분석

3.4.1.1 분석 개요

- ISO 10993-14 (2001) Biological evaluation of medical devices – Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics 의 방법에 따라 시험 · 분석하였다.

- 평가대상 지르코니아 착색제 중에서 00 등 모두 6 가지의 색상을 동량으로 혼합한 후 가로 12 mm 세로 12 mm 두께 1.7 mm 의 지르코니아에 착색하고 1530 °C 에서 2 시간 가열하여 소결시켰다. 이것을 분해시험 시편으로 사용하였고, 착색제 색상의 선택은 의뢰업체 의해 이루어졌다. 시편 8 개의 표면적의 합은 30 cm² 이상이다.
- 분해시험을 하기 이전에 시편을 극한용액 100 ml 에 하루를 침지하여 두어 검체의 용해성 (solubility characterization)을 확인하였다. 시험은 극한용액 시험 (Extream solution test) 과 모의용액 시험 (Simulation solution test)로 나누어 시행되었고, 극한용액시험에 사용된 침지조건과 침지액은 ISO 10993-14에서 지시한 대로 ISO 6872 7.6 항의 용해도 시험법에 따랐다.
- 따라서 침지액은 4 % 초산액이었고, 표면적 30 cm² 이상이 100 ml 의 용액과 접촉되도록 하였다. 용기는 250 ml 용량의 PP 용기를 이용하였다. 모의용액 시험은 Tris-HCl 완충 용액을 사용하였다. 1 mol/L 농도의 염산으로, (37 ± 1) °C 에서 pH (7.4 ± 0.1) 이 되도록 하였다. 극한용액시험과 마찬가지로 용액 부피와 표면적 비율은 100 ml/30 cm²이었다.
- 두 시험 모두 (37 ± 1) °C 온도조건에서 2 Hz 주기로 진동을 가하여 (120 ± 1) 시간 동안 분해시켰다.
- 용해전후의 무게를 측정하여 용해율을 구하였으며, 이때 건조 방법은 질량 변화량이 0.1 % 미만의 변화가 있을 때까지 (100 ± 2) °C 온도의 항온조에서 2 시간 간격으로 무게를 측정하였다.
- 극한용액과 모의용액에 침지하기 전에 시편의 밀도와 표면 거칠기 를 구하였고, XRD 로 결정상을 분석하였고, 침지가 완료된 후에는 극한용액과 모의용액으로 분해되어 유리된 무기질 이온의 농도를 ICP 로 분석하고, ICP 분석시의 검출한계를 원소별로 구하였다.

3.4.1.2 분석 결과

밀도 측정값 및 분석결과 생략
표면거칠기 측정값 및 분석결과 생략
용해성 측정값 및 분석결과 생략
XRD 측정데이터 및 분석결과 생략
시편 무게 변화 측정값 및 분석결과 생략
ICP 측정데이터 및 분석결과 생략

4. 유사 의료기기와 비교

4.1 선정논리

- 평가대상 제품은 착색제로서, 코발트, 크롬, 구리, 철, 마그네슘, 바나듐을 주성분으로 하는 제품이다. 다른 제품들은 코발트, 프라세오디뮴, 세륨 등을 성분으로 사용하고 있지만, 사용방법들은 모두 유사하므로 유사의료기기 선정시 성분의 차이는 고려하지 않았다.

4.2 유사의료기기 임상정보

- 의뢰업체로부터 유사의료기기로서 제출된 것은 (제품명)였고, 510(k)는 000이다. 000의 주성분은 프라세오디뮴 (Pr), 에르븀 (Er), 세륨 (Ce) 그리고 네오디뮴 (Nd)이다.

- 또다른 유사의료기기로는 (제품명)이고 510(k) 번호는 000이다. 이 제품의 원재료는 510(k)에 명시되지 않았다.

- 다른 유사의료기기로서 (제품명)가 제출되었고, 이 제품의 510(k) 번호는 000이며, acid-base 제품과 water-base 제품으로 나뉘어 있었다. acid-base 제품은 pH가 1 내지 1.5로서 유효기간이 6 개월로 water-base 제품의 3 내지 4 년에 비해 짧다.

- 또 유사의료기기로서 (제품명)가 제출되었고, 이 제품의 510(k) 번호는 000이다. 이 510(k)는 착색제와 함께 착색제가 도포되는 중간투명성 (medium translucency)의 지르코니아 블록 (Zenostar MT)을 동시에 검토한 것이었다. 지르코니아 블록의 굽힘강도는 550 MPa로서 ISO class 5 였다.

- 또 다른 지르코니아 착색용액의 유사의료기기로는 (제품명)를 들수 있고, 이 제품의 510(k)는 000이다.

- 이 제품들을 포함하여 착색용액에 관한 MAUDE는 보고·등록된 사항이 없다. 따라서 이 제품의 안전사용역사는 7 년으로 간주할 수 있다.

- 이 제품은 연구자들에 의해서 2010 년부터 연구·보고되어 왔고, 현재까지 6 건의 연구가 이루어졌으나, 지르코니아를 산부식해서 표면거칠기를 증가시키는 방법에 관한 보고가 전부였고, 생물학적 위해가능성이나 독성에 관한 보고는 없다. (Casucci et al., 2010)

- 다른 연구로는 임플란트 고정체에 끼워지는 지르코니아 어버트먼트를 기성 제품과 CAD/CAM을 이용하는 절삭가공 제품으로 구분하고 그 둘의 적합정밀도를 SEM 등으로 비교하였을 때 차이가 없다는 것이었다. (Apicella et al., 2010)

5. 생물학적 안전성 평가

5.1 생물학적 안전성 평가 시험항목 선정

- 품목명: 의치착색재, C08150.01
- 접촉부위: 점막
- 접촉시간: 30 일 초과

- 이 제품은 지르코니아 코어의 표층에 도포되어 사용되므로, 실제 사용시 법랑질과 접촉될 가능성은 희박하고, 상아질이나 백악질과는 접촉되지 않는다. 주로 혀와 뺨과 같은 점막에 의해서 주로 접촉된다.

- ISO 10993-1 (2010), 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」(제 2014-115호), 「의료기기 허가·심사 첨부자료 가이드라인」(2013. 7)에 따라 따라 BSA (Biological safety assessment)를 위해서 검토해야 하는 시험항목 및 적용 규격은 아래와 같다.

- 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」(식약처 고시 제2014-115호)
- 생물평가 ISO 10993-1 (2010)
- 시편제작 ISO 10993-12 (2012)
- 세포독성시험 ISO 10993-5 (2009)
- 감작성시험 ISO 10993-10 (2010) , OECD 0442B (2010)
- 구강점막자극시험 ISO 10993-10 (2010)
- 유전독성시험 ISO 10993-3 (2003)
- 급성독성시험 ISO 10993-11 (2006)
- 아만성독성시험 ISO 10993-11 (2006)
- 만성독성시험 ISO 10993-11 (2006)
- 이식시험 ISO 10993-6 (2007)
- 분해산물 (세라믹) ISO 10993-14 (2001) , ISO 6872 (2008)
- 허용한계환산 ISO 10993-17 (2002)
- 동물복지 ISO 10993-2 (2006)

5.2 실시된 생물학적 안전성 시험보고서 요약

- 생물학적 안전성 평가를 위해서 시험이 수행된 4 가지 시험항목의 시험결과를 요약하면 다음 표와 같다.

번호	시험항목	시험방법	보고서번호	시험기준	시험성적	판정
1	세포독성	한천확산방법		생략		적합
2	감작성	LLNA				적합
3	구강점막자극	용출물적용				적합
4	급성독성	경구 및 복강단회 투여				적합
5	유전독성	시험 미실시		생물학적 안전성 평가서		
6	이식					
7	아만성독성					
8	만성독성					

5.2.1 세포독성(한천확산법)

- 업체에서 제출한 12 mm × 12 mm × 2 mm 크기의 지르코니아에 6 가지 의치착색재 용액을 동량 혼합한 용액을 도포한 뒤 전기로에 넣어 1530 °C에서 2 시간 계류시켜 소결하였다. 착색제의 색상 선택은 업체에 의해 이루어졌고, 착색제가 소결된 사각판상 시료를 시편으로 사용하였다.

- 플레이트에 단층으로 배양한 L929 세포위에 한천을 덮고 시편을 올려놓아 24 시간 접촉시킨 후의 세포사멸을 관찰하여, 세포독성을 확인하였다.

- 시험방법과 시험기준은 ISO 10993-5에 따랐으며, 음성대조 및 양성대조와 함께 시험이 이루어졌다. 시험결과는 세포사멸에 의한 zone은 전혀 나타나지 않았으며, 인접면과 직하방 세포들의 용해도 없었다. 따라서 세포독성 등급은 0 등급으로 세포독성 없음으로 판정되었다. (이하생략)

- 평가대상 제품의 원재료 중에서 세포독성이 위험요소인 원재료는 아연이었고, 분해율을 100 %로 가정하고 사용량으로부터 가상해서 구한 용출물 중 아연이온 농도 (00 µg/ml)는 세포독성 안전기준 (10 µg/ml)과 안전역이 없었다. 그러나 분해시험 결과 Zn의 일일분해율은 0 µg/ml이었으므로 세포독성 유발농도 (10 µg/ml)와 안전역이 충분하므로 이 제품에 의해서 세포독성은 유발되지 않는다.

5.2.2 감작성(LLNA, 세라믹)

- 업체에서 제출한 12 mm × 12 mm × 2 mm 크기의 지르코니아에 6 가지 의치착색제 용액을 동량 혼합한 용액을 도포한 뒤 전기로에 넣어 1530 °C에서 2 시간 계류시켜 소결하였다. 착색제의 색상 선택은 업체에 의해 이루어졌고, 착색제가 소결된 사각판상 시료를 시편으로 사용하였다.
- 용매는 극성 (saline)과 비극성 (cotton seed oil)이었고, 각각의 용매에 시편 4g 용매 20 ml 비율로 첨가하고, (121 ± 2) °C 온도에서 (1 ± 0.1) 시간동안 용출하였다. 용출액은 balb/c 마우스 귀등에 25 μl 씩 3 회 도포하였고, BrdU를 복강주사하여 림프세포에 부착한 후, 림파절을 적출하여 림프세포를 분리하였고, anti-BrdU를 이용하여 발색하였다. 발색정도를 spectrophotometer에서 370 nm 파장에서 분석하였다.
- 대조군에 비하여 증식된 정도를 SI로 표현하였고, 이 시험에서는 극성용매 추출물의 SI가 1.02 (p=0.6922) 이었고, 비극성용매 추출물도 SI가 1.06 (p=0.2216) 로 모두 정상치인 1.0 에 가까웠으며, 극성용매와 비극성용매 용출물 모두 p > 0.05 이었다. 이 시험에서 신뢰성 확인을 위한 양성대조군은 SI가 4.99 (p < 0.0001) 로 정확히 반응하였고 감작을 유발하였다. 따라서 평가대상 제품은 감작을 유발하지 않는 것으로 결론지었다. (이하생략)
- 선학들의 연구에 따르면 감작의 원인으로 대표적인 원소는 니켈, 코발트, 크롬이고, 그중에서 코발트가 가장 의미가 있는 감작제이다.
- 평가대상 원재료 중에서 감작을 일으킬 수 있는 것은 코발트와 크롬이었지만, 분해산물 시험에서 코발트와 크롬은 극한용액과 모의용액 모두에서 전혀 검출되지 않았다. 따라서 이 제품에서는 감작이 발생하지 않는다. 원재료 사용량 평가에서는 코발트의 일일섭취량 (00 μg/kg/day)이 독성참고수치 TRV (140 μg/kg/day) 보다 적었으므로 이 제품은 감작을 유발할 수 없다. 크롬 역시 사용량에 따른 일일섭취량이 사람에서의 NOAEL (3 μg/kg/day)에 비해 안전역이 있어서 안전하였다.

5.2.3 구강점막자극(용출물)

- 업체에서 제출한 12 mm × 12 mm × 2 mm 크기의 지르코니아에 6 가지 의치착색제

용액을 동량 혼합한 용액을 도포한 뒤 전기로에 넣어 1530 °C에서 2 시간 계류시켜 소결하였다. 착색제의 색상 선택은 업체에 의해 이루어졌고, 착색제가 소결된 사각판상 시료를 시편으로 사용하였다.

- 시편을 생리식염수와 면실유에 각각 4 g/20 ml 비율로 담귀 (121 ± 2) °C 온도에서 (1 ± 0.1) 시간 동안 용출하였다. 용출물을 생면 펄리트에 0.3 g 을 적셔 햄스터의 볼주머니에 4 시간 동안 5 회를 접촉하고 육안관찰과 조직관찰을 시행하였다. 조직관찰은 병리전문가에 의해서 이루어졌다.

- 극성용출물 (pH 7.18) 을 접촉시켰던 볼주머니는 육안관찰에서 자극지수가 0/20 이었고, 조직관찰에서는 자극지수가 0/16으로 자극이 없었다. 비극성용출물을 접촉시켰던 볼주머니의 육안관찰에서도 자극지수가 0/20 이었고 조직관찰에서 자극지수가 0/16으로 자극이 전혀 없었다. 따라서 검체는 자극성이 없는 것으로 결론이 내려졌다. (이하생략)

5.2.4 급성독성(경구 및 복강투여)

- 업체에서 제출한 12 mm × 12 mm × 2 mm 크기의 지르코니아에 6 가지 의치착색제 용액을 동량 혼합한 용액을 도포한 뒤 전기로에 넣어 1530 °C에서 2 시간 계류시켜 소결하였다. 착색제의 색상 선택은 업체에 의해 이루어졌고, 착색제가 소결된 사각판상 시료를 시편으로 사용하였다.

- 시료 4 g에 생리식염수 및 면실유 20 ml 비율로 첨가하여 (121 ± 2) °C 온도에서 (1 ± 0.1) 시간동안 용출하였다. 용출물을 ICR 마우스에게 50 ml/kg 비율로 극성용출물은 경구투여하고 비극성용출물은 복강투여한 후, 임상증상을 관찰하고, 투여후 1 일, 2 일, 3 일, 7 일, 그리고 14 일에 몸무게를 측정하였다.

- 임상증상 관찰에서는 이상 및 사망을 보인 동물은 없었고, 몸무게 증가양상은 대조군 증가율을 100 %로 간주할 때, 극성 용출물은 121.4 %의 증가율을 보였고, 비극성 용출물은 98.2 %의 몸무게 증가율을 보였다. 사망한 것은 없었고, 임상관찰에서 독성의 징후는 전혀 없는 것으로 확인되었다. 시험종료시 (14 일) 시험군과 대조군의 몸무게 차이를 통계처리하면, 극성 용출물에서의 p value는 0.7610으로 대조군과 시험군의 차이는 없고 (p>0.05), 비극성 용출물에서의 p value도 0.23422로서 대조군과 시험군의 차이는 없다 (p>0.05). 따라서 평가대상 검체는 급성독성을 일으키지 않는 것으로 결론지어졌다. (이하생략)

5.2.5 미 실시 생물학적 안전성 시험에 대한 설명

5.2.5.1 유전독성(genotoxicity)

- 석면과 니켈, 크롬, 비소 등은 유전독성을 일으키는 물질이지만, 특히 니켈이 유전독성을 일으키기 위해서는 용해(solubility)가 이루어져야 한다. (Norseth, 1980)
- 코발트가 유전자의 구조에 영향을 미치기 위해서는 $5.893 \mu\text{g}/\text{ml}$ 농도 이상이 되어야 한다. 이 제품에서는 극한용액과 모의용액에서 코발트나 크롬이 분해되어 용출되지 않았으므로 유전독성은 일어날 수가 없다. (Magaye et al., 2012)
- 산화아연이 들어있는 산화아연-유지놀 실러와 산화아연이 혼합된 거타-퍼차는 에임스방법에서는 *Salmonella typhimurium* TA 98와 TA 100 균주에 대해서 돌연변이를 일으키지 않는다, 에폭시 실러에서 포르말린이 방출되는 경우에만 유전독성이 나타난다. 즉 통상적으로 산화아연은 유전독성을 일으키지 않는다 (Orstavik & Hongslo, 1985)
- 근관충전용 실러를 산화아연-유지놀, 수산화칼슘, 그리고 에폭시로 분류할 때, 산화아연-유지놀과 수산화칼슘은 DNA 손상을 일으키지 않고, 에폭시 실러가 가장 심한 DNA 손상을 일으킨다. 따라서 산화아연은 유전독성을 일으키지 않는다. (Huang et al., 2001)
- 선학들의 연구에서는 니켈, 크롬, 비소, 코발트가 유전독성을 일으키는 물질이고, 산화아연은 유전독성을 일으키지 않는 것으로 보고되고 있다.
- 유전독성이 위험요소인 원재료는 산화물로서 알루미늄, 코발트, 크롬, 아연, 바나듐 등 이었으며, 알루미늄 사용량 (00 %)에 따른 일일섭취량 ($00 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)은 알루미늄으로서 안전기준인 최소위험용량 MRL ($1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있었고, 코발트 사용량에 따른 일일섭취량은 코발트로서 안전기준인 독성참고수치 TRV ($140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있었으며, 크롬 사용량에 따른 일일섭취량은 크롬으로서 사람에서의 NOAEL ($3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있었다. 아연은 산화아연이 100 % 분해율을 가진다고 가정하고 유전독성 시험시의 용출조건을 적용하면, $00 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도를 가지게 되므로 유전독성 시험의 안전기준 ($100 \mu\text{g}/\text{ml}$) 보다 커서 위험하다. 그러므로 분해시험을 해서 아연의 실제 분해율을 확인하는 것이 필요했다. 바나듐 사용량에 따른 일일섭취량은 바나듐으로서 안전기준인 최소위험용량 MRL ($20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에

비해 안전역이 있었다. 따라서 평가대상 제품은 원재료 사용량 관점에서 알루미늄, 코발트, 크롬, 바나듐은 안전하였고, 분해시험에서 아연의 분해율이 안전기준에 적합하면 평가대상 제품에 의해서는 유전독성은 유발되지 않는다.

- 분해시험 결과, Al의 면적당 일일분해율로부터 구한 일일섭취량 ($00 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)은 안전기준인 최소위험용량 MRL ($1000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 만 배 이상 안전역이 있으므로, Al의 분해는 이 제품에서 유전독성에 관하여 생물학적으로 문제가 되지 않는다. 그 밖의 Co, Cr, Zn, V 등은 전혀 분해가 되지 않았으므로 평가대상 제품에 의해서는 유전독성이 유발될 수 없다.

5.2.5.2 이식시험(implantation)

- 지르코니아 착색제는 이식을 목적으로 하는 제품이 아니다.

- 지르코니아는 불활성 재질이므로 골내 및 피하 이식재로 사용할 수 있는 재료이고, 그 표면에 착색재를 침투시켜 고온에서 지르코니아와 함께 소결하면, 착색재 성분들은 산화물의 형태로 지르코니아와 함께 융착되어 분리되지 않으므로 이식을 하여도 조직반응이 유도되지는 않을 것이며, 티타늄이나 HA에 비해서는 골융합강도가 낮고, 피하이식시에도 주변조직에 자극을 주지 않고 섬유성낭으로 둘러싸이는 결과를 보일 것이다.

- 더욱이 착색재의 성분인 Fe와 Mg 그리고 Ir은 안전한 것이고 Co, Cr, Cu, Zn, V는 분해시험에서 극한용액에서조차 검출한계 이하로 분해되었거나 전혀 분해되지 않았으며, 분해된 Al도 분해정도가 안전기준에 비해 안전역이 있었으므로 주변조직을 자극하지 않을 것이다.

- 아울러 실제로 시험한 세포독성, 점막자극, 감작성 등이 전혀 없으므로, 이식 시험을 하여도 주변조직의 자극은 일어나지 않는다.

5.2.5.3 아만성독성시험(subchronic toxicity)

- 원재료 중에서 아만성독성의 위험이 있는 알루미늄, 코발트, 크롬, 구리, 바나듐이 있었으나, 사용량의 관점에서 알루미늄 사용량 (00 %)에 따른 일일섭취량 ($00 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)은 알루미늄으로서 안전기준인 최소위험용량 MRL ($1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있었고, 코발트 사용량에 따른 일일섭취량은 코발트로서

안전기준인 독성참고수치 TRV ($140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있었으며, 크롬 사용량에 따른 일일섭취량은 크롬으로서 사람에서의 NOAEL ($3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있었다. 구리는 사용량에 따른 일일섭취량이 구리로서 안전기준인 섭취권장량 RDI ($12.9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있었다. 바나듐 사용량에 따른 일일섭취량은 바나듐으로서 안전기준인 최소위험용량 MRL ($20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있었다. 따라서 평가대상 제품은 원재료 사용량 관점에서 알루미늄, 코발트, 크롬, 구리, 바나듐 등은 안전하였고, 따라서 평가대상 제품에 의해서는 아만성독성은 유발되지 않는다.

- 분해시험 결과는 알루미늄의 면적당 일일분해율로부터 구한 일일섭취량 ($00 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)은 안전기준인 최소위험용량 MRL ($1000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 만 배 이상 안전역이 있으므로, 알루미늄의 분해는 이 제품에서 아만성독성에 관하여 생물학적으로 문제가 되지 않는다. 또한 극한용액과 모의용액 모두에서 코발트, 크롬, 구리, 바나듐은 검출되지 않거나 검출한계 이하로 검출되었다. 따라서 이 제품에 의해서는 아만성독성이 일어날 수 없다.

- 실제 시행한 시험 결과에서도 세포독성이나 자극성, 감작성 등이 없었으므로 표적장기가 있다고 할지라도 표적장기의 반응을 유도할 수가 없다.

5.2.5.4 만성독성시험(chronic toxicity)

- 앞서 설명한 아만성독성 미실시 사유가 만성독성에도 적용될 수 있다. 원재료 중에서 만성독성의 위험이 있는 알루미늄, 코발트, 크롬, 구리, 바나듐이 있었으나, 사용량의 관점에서 알루미늄 사용량 (00 %)에 따른 일일섭취량 ($00 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)은 알루미늄으로서 안전기준인 최소위험용량 MRL ($1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있었고, 코발트 사용량에 따른 일일섭취량은 코발트로서 안전기준인 독성참고수치 TRV ($140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있었으며, 크롬 사용량에 따른 일일섭취량은 크롬으로서 사람에서의 NOAEL ($3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있었다. 구리는 사용량에 따른 일일섭취량이 구리로서 안전기준인 섭취권장량 RDI ($12.9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있었다. 바나듐 사용량에 따른 일일섭취량은 바나듐으로서 안전기준인 최소위험용량 MRL ($20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있었다. 따라서 평가대상 제품은 원재료 사용량 관점에서 알루미늄, 코발트, 크롬, 구리, 바나듐 등은 안전하였고, 따라서 평가대상 제품에 의해서는 아만성독성은 유발되지 않는다.

- 분해시험 결과는 알루미늄의 면적당 일일분해율로부터 구한 일일섭취량 ($00 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)은 안전기준인 최소위험용량 MRL ($1000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 만배 이상 안전역이 있으므로, 알루미늄의 분해는 이 제품에서 만성독성에 관하여 생물학적으로 문제가 되지 않는다. 또한 극한용액과 모의용액 모두에서 코발트, 크롬, 구리, 바나듐은 검출되지 않거나 검출한계 이하로 검출되었다. 따라서 평가대상 제품에 의해서는 만성독성이 일어날 수 없다.
- 실제 시행한 시험 결과에서도 세포독성이나 자극성, 감작성들이 없었으므로 표적장기가 있다고 할지라도 표적장기의 반응을 유도할 수가 없다.

6. 결론 및 고찰

- 평가대상 제품은 코발트, 크롬, 구리, 철, 마그네슘, 바나듐 등 9 가지 안료를 이용하여, 지르코니아를 착색하는 제품이다. 바나듐, 크롬, 코발트 등이 사용되었지만, 선학의 연구에서 이러한 원소들의 분해가 거의 일어나지 않음이 보고되었으므로, 잠재적인 생물학적 위험요소를 가지지 않는 안전한 물건이다. 지르코니아 착색제는 지르코니아가 사용된 이후 심미성의 필요에 의해 개발되었으므로, 안전임상사용 역사는 7 년으로 지르코니아의 14 년에 비해 짧지만, 임상적으로 보고된 생물학적 위해는 없으며, 유사의료기기를 대상으로 한 선학들의 연구에서 지적된 생물학적 위험요소도 없는 안전한 물건이다. *(이하생략)*
- 평가대상 제품의 원재료는 10 가지였고 그중 안료성분이 9 가지였고 평가함량은 모두 00 %였으므로 반복투여 시 일일섭취량은 모두 $00 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 이었고 단회 섭취량은 $0.03 \text{ mg}/\text{kg}$ 이었다.
- 원재료 중 OECD 423에서 낮은 급성독성 위험이 있는 Category 5를 제외한 LD50이 $2000 \text{ mg}/\text{kg}$ 이하인 것은 산화물로서 코발트 ($159 \text{ mg}/\text{kg}$, GHS category 3), 크롬 ($52 \text{ mg}/\text{kg}$, GHS category 2), 구리 ($470 \text{ mg}/\text{kg}$, GHS category 4), 바나듐 ($10 \text{ mg}/\text{kg}$, GHS category 2) 등 4 가지였지만, 코발트는 이 제품을 단회 투여하는 경우의 단회섭취량이 개에서의 LDLo ($59 \text{ mg}/\text{kg}$)에 비해 안전역이 확인되고, 크롬은 단회섭취량이 랫드에서 염화크롬으로서 LOAEL ($7 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 확인되며, 구리는 단회섭취량이 랫드에서 산화구리로서 NOEL ($15.2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 확인되었고, 바나듐은 단회섭취량이 마우스에서

반디아로서 NOAEL (4.1 mg/kg/day) 에 비해 안전역이 확인되었다. 따라서 이 제품에 의해서는 랫드나 마우스와 같은 동물에서는 급성독성이 유발되지 않는다.

(이하생략)

- 산화물로서 아만성독성과 만성독성의 위험이 있는 것은 알루미늄, 코발트, 크롬, 구리, 바나듐이었으며, 그중 알루미늄, 코발트, 크롬, 바나듐은 사용량의 관점에서 이미 안전하였다. 구리는 사용량에 따른 일일섭취량이 구리로서 안전기준인 섭취권장량 RDI (12.9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)에 비해 안전역이 있었다. 따라서 평가대상 제품에 의해서는 아만성독성과 만성독성이 유발되지 않는다.

- 발암성 물질은 코발트 (발암그룹 2B, 인체발암가능물질), 크롬 (발암그룹 3, 인체발암성미분류물질), 철 (발암그룹 3), 바나듐 (발암그룹 2B)로 4 가지였지만 코발트, 철, 바나듐은 흡입에 의해서 발암이 되므로 관련이 없었고, 크롬은 사람에서는 암을 유발하지 않으며, 일일섭취량도 안전기준과 안전역이 있었으므로 평가대상 제품에 의해서는 암이 유발되지 않는다.

- 따라서 이 제품에 의해서는 급성독성과 감각 그리고 아만성독성과 만성독성 및 발암성 등은 유발될 수 없고,, 분해시험에서 아연의 분해량이 안전기준에 적합하면, 평가대상 제품은 세포독성과 유전독성이 유발되지 않는 안전한 제품이다.

- 세포독성, 감각 그리고 점막자극 시험은 실시를 계획했고 급성독성시험은 확인차원에서 시행을 계획했다. 분해시험은 아연만 확인하면 되었지만, 이미 안전했던 코발트와 크롬도 위험요소를 많이 가지고 있었으므로 동시에 확인하고자 하였다.

- 평가대상 지르코니아 착색제는 사용목적이 이식용이 아니고, 세포독성, 감각 그리고 점막자극 등이 관찰되지 않고, 분해시험에서 무기질성분이 안전기준을 초과해서 분해가 일어나지 않으면, 이 제품은 이식시험에서도 적합일 것이라는 결과예측이 가능하므로 이식시험 진행여부는 분해시험 후 결정하기로 하였다.

(이하생략)

- 평가대상 제품은 위해원소가 전혀 방출되지 않거나 안전기준에 적합하므로, 안전한 물건으로서, ISO 10993-1에 정해진 모든 시험에서 적합일 것으로 예측이 가능하다.

- 평가대상 지르코니아 착색제는 사용목적이 이식용이 아니고, 세포독성, 감각 그리고 점막자극 등이 관찰되지 않고, 분해시험에서 무기질성분이 안전기준을

초과해서 분해가 일어나지 않았으므로, 이 제품은 이식시험에서도 조직친화성을 보이는 적합일 것이라는 결과예측이 가능하므로 이식시험은 하지 않았다.

- 따라서 일부 시험은 진행되지 않았지만, 원재료와 분해산물의 안전성 분석 결과가 적합이고, 이미 진행된 시험결과들에서 독성 징후가 없었으며, 안전사용기간 (history of safe use)동안 임상적으로 위에 제시한 자극이나 감각 그리고 독성 및 발암에 관한 문제가 도출된 것이 없으므로, 이상의 사실들을 토대로 하여, 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

8] 절삭가공용 치과금속

1. 평가서 적용범위

- 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.
- 본 평가보고서는 절삭가공용 치과금속의 생물학적 안전성을 평가함에 있어 과학적이고 합리적인 기준에 의해 평가하였으며, 기술된 내용에는 거짓이나 부정이 없음을 선언한다.
- 본 평가보고서는 본 기관의 승인 없이 홍보, 선전, 광고 및 소송의 용도로 사용될 수 없으며, 용도 이외의 사용을 금한다. 또한 본 기관의 승인 없이 평가서의 일부만을 복사하여 사용할 수 없다.

2. 평가서 인용규격

- 2.1 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격(식약처 고시 제2014-115호)
- 2.2 ISO 10993-1:2009, Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- 2.3 ISO 10993-3:2003, Biological evaluation of medical devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
- 2.4 ISO 10993-5:2009, Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
- 2.5 ISO 10993-6:2007, Biological evaluation of medical devices - Part 6: Tests for local effects after implantation

2.6 ISO 10993-10:2010, Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization

2.7 ISO 10993-11:2006, Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity

2.8 ISO 10993-12:2012, Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials

2.9 ISO 10993-15:2000, Biological evaluation of medical devices - Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys

3. 해당 의료기기에 대한 일반사항

3.1 의료기기에 대한 일반사항

3.1.1 제조(수입)업소명: (주)OOO

3.1.2 품목명: 절삭가공용 치과금속 [C01020.01, 2등급]

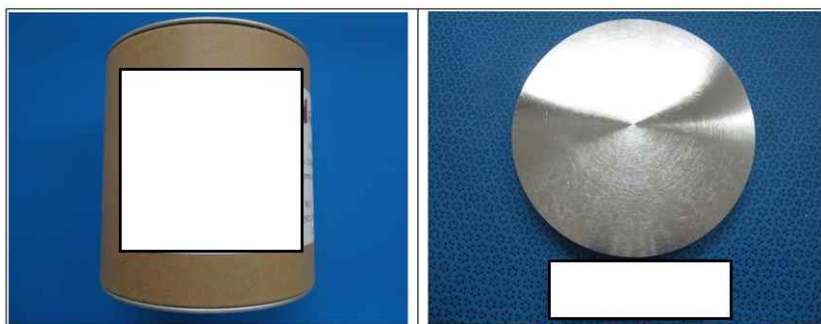
3.1.3 제품명(모델명): -

3.1.4 제조국: -

3.1.5 제조의뢰자: 회사명(국가) / 주소

3.1.6 제조원: 회사명(국가) / 주소

3.1.7 외형



3.2 사용목적

- 인레이, 인공치, 크라운, 브릿지 등의 치과 수복물의 제작에 사용한다.

3.3 작용원리

- 인레이, 인공치, 크라운, 브릿지 등의 치과 수복물을 제작하기 위해서 사용하는 금속으로서 치과용 컴퓨터 지원 설계, 제조유닛으로 절삭가공하는 금속으로 사용된다.

3.4 인체접촉특성

3.4.1 시험항목 선정 근거

- 식품의약품안전처의 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격: 제1장 평가와 시험 제 2014-115호(2014. 4. 24)
- ISO 10993-1:2009 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing with in a risk management process Annex A Table A.1-Evaluation tests for consideration

3.4.2 접촉특성에 따른 분류: 해당 의료기기는 인레이, 인공치, 크라운 및 브릿지 등의 치과 수복물 제작에 사용되는 절삭가공용 치과금속으로 인체 접촉부위는 조직, 뼈 및 상아질로 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격에 따라 ‘체내·외 연결형 의료기기’이며, 접촉기간은 영구접촉(C)으로 구분된다.

3.4.3 접촉부위 및 기간에 따른 생물학적 안전성 평가시험: 세포독성시험 (cytotoxicity test), 감작성시험 (sensitization test), 자극 또는 피내반응시험 (irritation or intracutaneous reactivity test), 전신 (급성) 독성시험[systemic (acute) toxicity test], 아만성 (아급성) 독성시험 [subchronic (subacute) toxicity test], 유전독성시험 (genotoxicity test), 이식시험 (implantation test) 등으로 선정된다.(표 생략)

3.5 원재료에 대한 정보

3.5.1 원재료

- 절삭가공용 치과금속은 코발트-크롬계 합금이며, 조성비는 아래와 같다.

일련번호	원재료명	함량(wt%)
1	Cobalt (Co)	생략
2	Chromium (Cr)	생략
3	Aluminum (Al)	생략
4	Silicon (Si)	생략
5	Yttrium (Y)	생략

3.5.2 원재료의 물리·화학적 특성

3.5.2.1 코발트-크롬계 합금

- (이전 생략)... 코발트계 합금은 1930 년대 Co-Cr-Mo 합금인 'Vitallium' 이 치과용으로 사용된 것이 처음 의료용으로 적용된 사례이다. 1940 년대 초에는 Austin Moore가 처음으로 Co-Cr Hip stem을 개발하였고, 1950 년대에 코발트계 합금으로 주조하여 제작한 여러 가지 생체 내 보철물들이 소개되었으며 현재 까지도 기본 디자인은 그대로 사용되고 있다. 그 후 1956년경 McKee에 의해 metal-on-metal Co-Cr-Mo 합금으로 제작한 고관절 임플란트가 소개되었다. 코발트-크롬계 합금은 기계적 성질, 부식저항성 및 생체적합성 등이 우수하여 치과용 의치상, 바, 클래스프, 교정용 선재 및 브라켓 등 다양한 용도로 광범위하게 적용되고 있다.

- 코발트-크롬계 합금은 스테인리스 강에 비하여 내식성과 강도가 월등히 우수하여 1960 년대 중반에 heart valve cage, 1970 년대에 forged hip stem, 1980 년대에는 artificial knee joint 부품 등에 이어 1990 년대에는 stent에 이르기 까지 의료용으로 광범한 영역에서 사용되고 있다. 코발트-크롬계 합금 성분 중에서 코발트 (Co)는 탄소의 용해도를 증가시키고, 고용강화에 의한 강도 향상 및 내산화성 개선과 열팽창을 조절하는 역할을 한다. 일반적으로 10 - 32 % 함유되는 크롬 (Cr)은 부동태 산화막을 형성하여 내식성, 내산화 및 내황화성을 개선시킬 수 있는데, 18 % 이하 함유하는 경우 할로젠 또는 고온 할로젠 화합물에 대한 저항성이 증가되고, 20 % 이상 함유되면 강도가 향상되고 금속-세라믹 접착력이 감소된다고 하지만, 22 % 이하로 함유될 경우 내식성이 충분하지 못할 수 있다.

- 몰리브덴 (Mo)은 강도 등 기계적 특성과 열팽창 특성 개선을 위해 소량 첨가하며, 5.5 % 이하로 함유되면 내식성과 기계적 강도 개선 효과가 불충분하며, 7.5 % 이상 함유할 경우 합금의 가공성에 문제가 발생할 수 있다고 한다.

- 실리콘 (Si)은 주조성을 향상시키기 위해 소량 첨가하는데 고용 강화기전으로 기계적 특성을 향상시킬 수 있으나 4.5 % 이상 함유되면 취성을 보일 수 있다.

- 망간 (Mn)은 고용 강화와 결정립 미세화에 의한 기계적 특성을 개선할 수 있으며, 내식성 및 주조성을 향상시키고, 탈산제로 작용한다. 외과에 적용되는

임플란트용 코발트 합금에 대한 ASTM 규격은 여러 가지가 규정되어 있지만, 기본적인 조성과 제조공정을 기준으로 분류하면 F75(Cast Co-28Cr- 6Mo), F90 Co-20Cr-15W-10Ni), F799(TMP Co- 28Cr-6Mo), F562(Wrought Co-35Ni-20Cr- 10Mo)의 4 종류로 분류된다. *(이하생략)*

3.5.2.2 가공용 (wrought) 코발트-크롬계 합금

- 대표적인 것이 F90 합금으로서 면심입방정 (fcc)구조의 오스테나이트 조직을 가지고 있다. 합금을 650℃ 이상의 온도에서 열간 단조하면, 결정들은 가공방향으로 연신되나 오스테나이트 조직은 재결정되지 않는다. 반면 650℃ 이하의 온도에서 냉간가공하면 조밀육방정 (hcp) 구조의 입실론 (σ)상이 형성된다. F562 (MP35N) 합금은 미세한 오스테나이트 결정립을 가지며, 가열시 650℃ 부근에서 hcp구조가 fcc구조로 변태를 한다. 변태온도 이상으로 가열 후 냉각 시에는 주조합금에서와 같이 fcc 구조가 대부분 그대로 유지되면서 변태 산물로 폭이 좁은 hcp 밴드가 형성된다. 이를 425-650℃에서 소둔 (annealing) 열처리하면 hcp 밴드 영역에 Co₃Mo가 석출하게 된다. 코발트-크롬계 합금은 가공용 합금으로 제조하기 위하여 탄소 함량이 주조용 합금의 약 20 % 수준으로 낮춰야 한다. *(이하생략)*

3.5.2.3 주조용 코발트-크롬계 합금

- 주조용 코발트-크롬계 합금으로는 F75 합금이 대표적이며 보통 1,350-1,450℃에서 주조하여 제품을 제작한다. 미세조직을 보면 수지상 중심부는 Co-rich 조성을 갖고, 수지상간 영역은 Co-rich γ 상, Cr-rich M₂₃C₆, M₇C₃ 및 Cr/Mo-rich σ 상으로 구성되며 수지상 응고 편석의 특징으로 주조결함인 미세 기공이 많이 형성된다.

- 주조용 코발트-크롬계 합금은 약 890℃로 가열되면 hcp 구조에서 fcc 구조로 동소 변태가 진행되며, 변태된 fcc 구조는 냉각을 해도 유지된다. 이를 다시 890℃ 이하의 온도에서 소둔 열처리하면 hcp 구조의 밴드 조직이 나타나게 되며, 밴드 내에는 M₂₃C₆ 탄화물이 많이 형성되는 것을 관찰할 수 있다. 주조용 코발트-크롬계 합금의 공정 (eutectic) 온도는 1,235 ℃로 합금을 이 온도 이상

으로 가열하면 수지상간이나 입계부위 등 공정상이 존재하는 국부적인 영역이 채용해 된 후 (incipient melting), 냉각 시 시그마, 감마, M23C6 탄화물 등 취약한 상들이 형성된다. 이 상들은 연성을 크게 감소시킬 뿐 아니라 내식성도 저하시키므로 코발트-크롬계 주조용 합금의 용체화 처리 (solution treatment) 온도는 대략 1,225 °C로 하고 있다. (이하생략)

3.5.2.4 코발트-크롬계 합금의 특성

- 코발트-크롬계 합금은 경도가 높기 때문에 주조된 제품을 가공하기 위하여 특수한 기구들이 필요하며, 연성 (ductility)을 향상시키기 위한 연구도 진행되고 있다. 의료용으로 사용 가능한 코발트-크롬계 합금은 경도가 HB 260 - 400으로 치과용 합금 중에서 가장 단단한 합금에 속한다. 조성에 따라 경도에 차이가 있는데, 고경도의 합금은 주조법으로, 중경도의 합금은 주조법 또는 열간 단조법으로 최종 제품을 제작한다. 치과용으로 적용할 때는 정밀주조법 또는 왁스소환법 (investment casting; lost wax process)으로 수복물 또는 보철물 등을 제작하여 사용하고 있다.

3.5.3 금속 이온의 용출 특성

- 치과 주조용 비귀금속계 합금 구성 성분인 니켈, 코발트, 크롬, 구리 등의 용출 (leach)은 합금의 조성, 표면의 처리상태, 합금의 상 (phase) 및 교합 마모 (occlusal wear) 등에 의해 영향을 받는다. 니켈-크롬계 합금과 코발트-크롬계 합금에서 크롬의 양은 크롬 화합물을 주성분으로 하는 산화 부동태막 형성에 영향을 준다. Brune (1988)은 코발트-크롬 합금에서 크롬과 코발트 이온의 용출 양상이 시간의 흐름에 따라 용출되는 비율이 급격히 감소하며, 감소는 크롬 산화 부동태막의 형성에 기인한다고 하였다. 최 등 (1999)도 코발트 이온의 경우 24 시간에 0.85 ppm 용출되었으나, 그 후 용출량이 증가되지는 않았는데 이는 합금 표면에 형성된 크롬 부동태막 형성 때문이라고 추측하였다. 또한, 크롬은 모든 실험 합금에서 니켈 또는 코발트에 비해 1/1000 정도의 극미량이 검출되었다고 하였는데 이는 Park과 Shrearer (1983), Bumguardner와 Lucas (1995)의 결과와 일치한다고 하였다. Naji와 Harmand (1990)는 치과용 합금 표면이 거칠게 되면 전해질과 접촉했을 때 표면적 증가 뿐 아니라 틈새부식 (crevice

corrosion)이 증가되어 금속 이온 용출량을 증가시킨다 하였다. Stenberg (1982)는 코발트-크롬계 합금으로 제작한 상악 국소의치를 장착한 환자의 타액과 혀 조직에서 고농도의 코발트 이온이 검출되었다고 하였고, Brendlinger와 Tarsitano (1972)은 국소 의치상으로 사용된 코발트-크롬계 합금에 의한 과민반응을 보고한 바 있다.

3.5.4 원재료의 독성평가

- 치과 주조용 비귀금속계 합금의 성분, 특히 니켈, 크롬, 코발트, 구리 등은 알레르기성 피부질환, 폐질환 등을 일으키며 특히 발암물질로 알려져 있다. 치과 주조용 비귀금속계 합금의 생체위해성에 대한 연구로는 Wood (1974), Hubler와 Hubler (1983) 등이 코발트-크롬계 합금으로 제작된 의치에 의한 구강점막의 과민증을 보고한 바 있는데, 이러한 치과 주조용 비귀금속계 합금의 생체 위해성은 이들로 제작한 수복물에서 구성 성분이 구강 내에서 용출되어 인체로 흡수되기 때문이다.

- 치과 주조용 비귀금속계 합금으로 수복물을 제작하여 구강 내에 장착하면 수복물의 표면에서 전해질인 타액과 합금의 구성 성분 사이의 전기화학적 반응이 일어나 금속 이온이 용출되며, 용출된 금속 이온은 organometallic complex를 형성하여 구강 점막으로 흡수되거나, 타액에 유리되어 인체 각 부위로 이동하게 된다. 이렇게 용출되는 치과 주조용 비귀금속계 합금의 성분은 니켈, 크롬, 코발트 등으로 세포독성과 과민반응을 일으키며 암을 유발시키는 물질로 알려져 있다. 니켈은 주위 환경에 널리 분포하고, 인체 내에서는 argininase을 활성화시키는 등의 작용을 하는 중요한 성분이지만 다량의 니켈은 독성물질, allergen 및 발암 물질로 알려져 있다. 코발트는 vitamin B12의 주요구성 성분으로 인체의 필수 요소이다. 그러나 다량의 코발트는 세포핵과 미토콘드리아에 축적되며 축적된 코발트는 DNA와 RNA 대사에 영향을 줄 수 있고, 세포내 산화작용을 억제할 수 있으며, 암세포의 형성을 유도할 수 있다고 한다. Bearden과 Cooke (1980), Kawata 등 (1981), Hanawa 등 (1992), Naji와 Harmand (1990) 등은 코발트가 강한 세포독성을 보인다고 하였다.

- Bearden과 Cooke (1980)에 따르면 섬유아 세포의 성장은 코발트 또는 니켈 이온 농도에 매우 민감하며, 코발트 이온의 농도가 비록 낮더라도 섬유아 세포의

성장을 억제할 수 있다고 하였다. Kawahara 등 (1968)은 치과용 비귀금속계 합금의 경우에서 크롬은 합금 표면에 Cr₂O₃ 부동태 피막을 형성하며 세포독성을 거의 나타내지 않는 금속 원소로 알려져 있다고 하였다. 크롬은 유기 물질에 널리 분포해 있고, 인슐린의 보조인자로 작용을 하는데, 체액과 반응하면 Cr⁶⁺ 또는 Cr³⁺의 형태로 유리된다. Cr⁶⁺은 강한 발암 물질이며 적혈구나 백혈구에 의해 흡수가 되며, Cr³⁺은 혈장 단백질과 결합을 한다고 한다. (이하생략)

3.5.5 원재료의 분해산물 평가

(1) 시험기준

- 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」 제14장 금속과 합금 소재 의료 기기에서 얻어진 분해 산물의 확인과 정량
- ISO 10993-15:2000 Biological evaluation of medical devices-Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys

(2) 시험목적

- 금속성 의료기기나 또는 이에 상응하는 원자재 검체에서 분해 산물의 검출량을 확인하고 정량화 하여 인체에 미치는 유해성을 간접적으로 확인한다.

(3) 시험방법

- 분해산물 시험

- ① 시험 검사품 제작과정에서 오염될 수 있는 이물질을 제거하기 위하여 증류수에 1 시간 동안 초음파 세척 후 건조하였다.
- ② 전해질 용액으로는 pH가 6.5 ± 0.1인 생리식염수를 준비하였다.
- ③ 시험 검사품 표면이 유리용기 안의 전해질 용액에 완전히 잠길 수 있도록 하였고, 이때 전해질 용액 1 ml당 표면적 1 cm² 비율로 맞춰서 유리 용기에 전해질 용액을 채웠다.
- ④ 37°C로 유지시킨 항온 수조에서 7 일, 14 일 및 21 일 기간 동안 ICP-AES 분석을 위하여 침지하였다. 7 일, 14 일 및 21 일 기간 마다 분석을 위하여 5 ml의 전해질 용액을 채취하였고, 동량의 새로운 전해질 용액을 첨가하였다.

⑤ 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 비율로 표준곡선 (standard curve)을 그리고, 각 용출기간마다 시험 검사품에서 용출된 금속 원소 (Co, Cr, Al, Si, Y)를 ICP-AES로 정량 분석하였다.

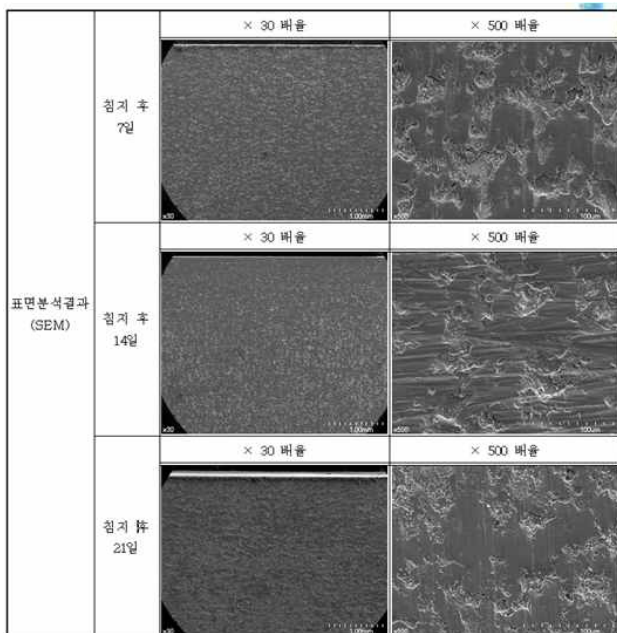
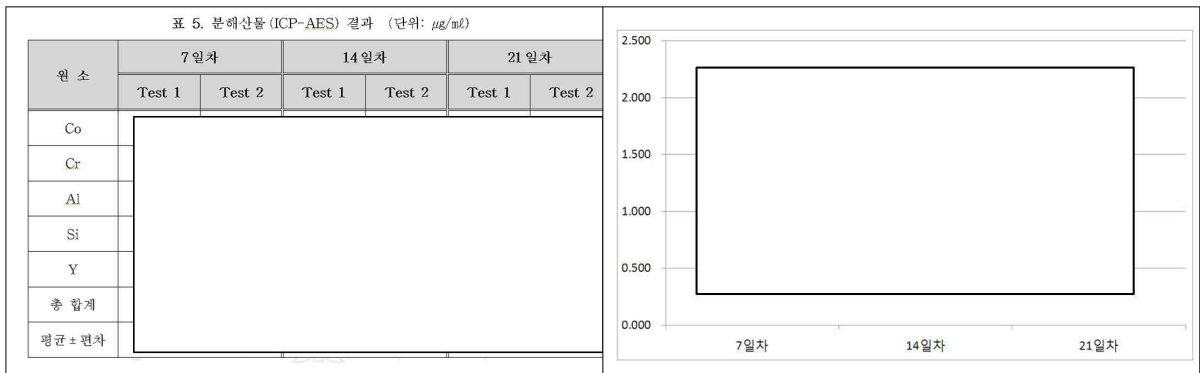
- 시험 검사품 표면 관찰

① 분해산물 시험을 위한 시험 검사품 준비과정을 따르고, 7 일, 14 일, 21 일 동안 시험 검사품을 pH 6.5의 0.9 % NaCl 용액에 침지하였다.

② 주사전자현미경을 이용하여 침지기간에 따른 시험 검사품의 표면변화를 30 배와 500 배 배율로 관찰하였다.

(4) 시험결과

- 21 일 침지기간 동안 코발트, 알루미늄, 규소 이온은 검출되었지만, 크롬과 이트륨 이온은 전해질 용액에서 검출되지 않았다. (이하생략)



4. 유사 의료기기와 비교

- 현재 국내에서 사용되고 있는 치과용 절삭가공용 합금은 대부분 코발트-크롬계 합금으로 다양한 용도로 임상에 적용되고 있다. (표 생략)

5. 생물학적 안전성 평가

5.1 생물학적 안전성 평가 시험항목 선정

- 해당 의료기기는 인레이, 인공치, 크라운 및 브릿지 등의 치과 수복물 제작에 사용되는 절삭가공용 치과금속으로 인체 접촉부위는 조직, 뼈 및 상아질로 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격에 따라 체내·외 연결형 의료기기이며, 접촉기간은 영구접촉 (C)으로 구분된다.
- 접촉 부위 및 기간에 따른 생물학적 안전성 평가시험은 세포독성시험(cytotoxicity test), 감작성시험(sensitization test), 자극 또는 피내반응시험(irritation or intracutaneous reactivity test), 전신 (급성) 독성시험[systemic (acute) toxicity test], 아만성 (아급성) 독성시험[subchronic (subacute) toxicity test], 유전독성시험(genotoxicity test), 이식시험(implantation test) 등으로 선정된다. (표 생략)

5.2 생물학적 안전성 시험의 평가

5.2.1 세포독성시험(MTT)

(시료, 시험기간, 시험규격, 방법 및 결과 기재)

- L929 세포를 플레이트에 분주하고 24 시간 동안 배양하여 반 증식된 단층상태 (semi-confluent monolayer)를 형성시킨다. 그 후 다양한 농도의 시험액을 넣어 주고 24 시간 배양 후 포르마잔 (formazan)의 양을 측정하여 이를 대조군과 비교한다. 각 시험 농도에 대하여 성장 저해율을 구하며, 용출 원액을 ... (이하 생략)

5.2.2 감작성시험(LLNA)

(시료, 시험기간, 시험규격, 방법 및 결과 기재)

- 4 g의 시험시료를 20 ml의 생리식염수 및 면실유에서 용출한 용출물을 시험액으로 사용하였다. 시험액은 25 μ l 용량으로 도포하였다. Balb/c 생쥐의 몸무게와 임상증상 등을 관찰하였다. (이하 생략)

5.2.3 구강점막자극시험

(시료, 시험기간, 시험규격, 방법 및 결과 기재)

- 시험시료를 지름이 5 mm가 넘지 않도록 제작하여 시험동물 구강점막 조직에 4 시간마다 총 5회 적용하였으며 (5 분 이상/1 회 적용), 시험시료를 적용하지 않은 구강점막 조직을 대조군으로 하였다. 대조동물은 2 마리를 사용하였으며, 생리식염수를 생면 펠리트 (pellet)에 적셔, 대조동물 구강 점막 조직에 4 시간 동안 매 시간마다 총 5 회 적용하였다 (5 분 이상/1 회 적용)... (이하 생략)

5.2.4 전신(급성)독성시험

(시료, 시험기간, 시험규격, 방법 및 결과 기재)

- 시험시료를 제조사에서 제시한 4 g/20 ml 조건으로 극성용액은 생리식염수 (0.9% NaCl), 비극성용액은 면실유 (Cotton Seed Oil)를 사용하여 50 °C에서 72 시간 동안 시료를 용출하였으며, 대조군은 극성용액, 비극성용액에 시료를 넣지 않고 실험군과 동일 조건으로 용출하였다... (이하 생략)

5.2.5 아만성(아급성)독성 및 유전독성 평가

- 철삭가공용 치과금속의 전신독성 (급성), 아만성 (아급성)독성, 유전독성, 이식시험에 대한 생물학적 안전성 평가는 기 허가제품과의 동등성, 분해산물 분석 및 원자재의 독성평가로 종합하여 판단하였다.

5.2.5.1 기허가제품과의 동등성

- 해당 의료기기와 국내 기허가제품인 (제허 00-0000호)의 사용목적, 작용원리, 원재료, 성능 및 사용방법 등을 의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정 제21조 동등제품 판단기준에 따라 비교하였다. (본질적 동등품목비교표 생략)
- 두 제품은 인레이, 인공치, 크라운, 브릿지 등의 치과 수복물을 제작하기 위하여 사용하는 철삭가공용 치과금속으로서 코발트-크롬계 합금을 원재료로 하며, 동일한 작용원리, 성능 및 사용방법으로 인체에 사용된다. 따라서, 해당 의료기기는 기허가제품과 비교 시 인체에 미치는 위험성이 없는 것으로 판단된다.

5.2.5.2 금속이온의 용출

- 해당 의료기기는 구강 내 상아질 및 점막에 접촉하는 의료기기로서 다양한 구강환경에서 생성될 수 있는 분해산물을 확인 및 정량 분석하고자, ISO

10993-15에 기술된 침지시험방법을 선택하여 체외 가속분해시험을 실시하였다. 정량분석에는 1.0×10^6 이상의 민감도를 갖는 ICP(Inductively Coupled Plasma) 분석 장비를 사용하였다. 추가적으로 침지 후 시험 검사품 표면의 부식 영향을 전자현미경사진을 촬영하여 확인하였다.

침지시험 결과 생략
표면관찰 결과 생략

5.2.5.3 아만성독성 시험

- 치과 수복물은 구강 내에서 영구적으로 유지되므로 구강 내 접촉 부위 뿐만 아니라 인체의 전신반응에 미치는 잠재적 영향에 대한 확인이 필요하며, 이는 아만성독성 시험으로 평가할 수 있다. 아만성독성 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.

- Strehblow 등 (2007)은 코발트-크롬계 합금으로 제작한 스텐트 (Arthos Pico)를 경피적 관상동맥 중재술 (percutaneous coronary interventions)로 삽입하고 6 개월과 12 개월간 추적 관찰하여 분석한 결과 안전성과 유효성이 입증되었다고 하였다. Bocksch 등 (2010)도 2,315 명 환자에게 코발트-크롬계 합금으로 제작한 스텐트를 삽입한 임상시험에서 6 개월간 추적 조사한 결과 안전성과 유효성을 확인할 수 있었다고 하였다. 또한 정형외과용 임플란트로 장기간 사용 중인 코발트-크롬계 합금에서 어떠한 아만성 독성도 보고된 바 없다. 따라서 이러한 연구결과들을 종합하여 판단하면 코발트-크롬계 합금으로 제작한 절삭가공용 치과금속에서 용출되는 금속 이온이 인체에 미치는 전신독성 영향은 없을 것으로 예측되며, 코발트-크롬계 합금 적용에 따른 아만성 독성은 없는 것으로 사료된다.

5.2.5.4 유전독성 시험

- 유전독성 시험은 의료기기 및 원자재 또는 이들의 용출물 노출이 DNA, 유전자 혹은 염색체 수준에서 유전적 손상을 유발하는지를 평가하는 방법으로, 보다 장기적인 독성인 발암성을 모니터링 하는데 유효한 방법으로 알려져 있다. 그 중

소핵시험은 염색체의 구조적 이상과 수적이상까지 검출해 낼 수 있다는 점에서 다른 유전독성시험법에 비해 상대적으로 더 넓은 범위의 유전독성을 검출할 수 있다는 장점이 있다.

- Tsaousi 등 (2010)⁴²)은 정형외과용 임플란트 재료로 사용되는 알루미나와 코발트-크롬계 합금 입자의 유전독성을 평가한 결과 코발트-크롬계 합금의 경우 입자 크기에 따라 유전독성에 주는 영향은 차이가 있다고 하였다. Qiao와 Ma (2013)는 Cu²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Cr²⁺, Fe²⁺, Al³⁺ 금속 이온 모두 DNA damage와 유전독성을 유발시킬 수 있다고 하였는데, 구리 이온의 경우 1 μM의 낮은 농도에서도 DNA damage를 초래할 수 있으며, 코발트 이온은 5 μM, 니켈 이온은 10 μM, 알루미늄 이온은 50 μM에서 DNA 손상이 진행될 수 있다고 하였다.

- Gajski 등 (2014)은 정형외과용 임플란트로 사용되고 있는 Ti-6Al-4V 합금과 Co-Cr-Mo 합금의 경우 세포독성과 유전독성은 문제가 없는 것으로 알려져 있지만, 용출된 금속 이온 농도가 10 μg/ml인 환자의 경우에는 예상치 못한 위해성을 대비하여 적절한 모니터링이 필요하다고 제안하였다. 그러나, Christian 등 (2014)⁴⁵)은 코발트-크롬계 합금으로 제작한 고관절 임플란트의 마모과정에서 나오는 코발트-크롬 합금 입자의 발암성과 유전독성을 국제학술지에 보고된 80 여 편의 논문을 분석한 결과 금속 이온 용출량은 너무 적어 발암성과 유전독성 우려는 없다고 하였다.

- 따라서 이러한 연구결과들을 종합하여 판단하면 코발트-크롬계 합금으로 제작한 절삭가공용 치과금속의 유전독성 영향은 없을 것으로 예측된다.

6. 결론 및 고찰

- 인체에 적용되는 금속재료가 반드시 갖추어야 할 조건으로 첫째는 조직과 세포에 대한 독성을 최소화시키는 생체적합성이 우수한 재료여야 한다. 둘째는 인체에서 독성을 가진 금속 이온의 용출을 최소화시킬 수 있도록 우수한 내식성을 갖추어야 하며, 셋째는 인장강도, 탄성률, 내마모성 및 피로강도 등 기계적 성질이 우수하여야 한다.

- 코발트-크롬계 합금으로 제작한 절삭가공용 치과금속은 현재 임상에서 사용되고 있으며, 본 평가서에서는 생물학적 특성 평가 결과 및 해당 시료의 분해산물 시험 결과에서 코발트-크롬계 합금 절삭가공용 치과금속으로 부터 유출되는 금속 이온의

양은 인체에 임상적 영향을 미치지 않는 범위 내에 있음을 확인하였다. 또한, 장기적인 독성평가에서도 우수한 생체적합성을 보였다.

- 따라서, 해당 의료기기는 부식저항성 특성을 가지며, 인체에 적용 시 영향을 미칠 만큼의 금속 이온이 용출되지 않아 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

9] 임시치관용레진

1. 평가서 적용범위

- 생물학적 안전성 평가는 독성학적 원리를 응용하여 의료기기, 원자재, 용해될 수 있는 화학물질을 분석하고 제품의 사용목적, 노출특성 및 접촉기간 등을 고려하여 의료기기의 안전성을 입증한다.
- 본 평가보고서는 임시치관용레진 '모델명' [제조사, 제조국]의 생물학적 안전성을 평가함에 있어 과학적이고 합리적인 기준에 의해 평가하였으며, 기술된 내용에는 거짓이나 부정이 없음을 선언한다.

2. 평가서 인용규격

- 2.1 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격 (식품의약품안전처 고시 제 2014-115호)
- 2.2 ISO 10993-1:2009, Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- 2.3 ISO 10993-2:2006, Biological evaluation of medical devices - Part 2: Animal welfare requirements
- 2.4 ISO 10993-3:2003, Biological evaluation of medical devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
- 2.5 ISO 10993-5:2009 Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
- 2.6 ISO 10993-6:2007 Biological evaluation of medical devices - Part 6: Tests for local effects after implantation
- 2.7 OECD Guideline for the testing of chemicals 442B(2010) Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA
- 2.8 ISO 10993-10:2010, Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization

2.9 ISO 10993-11:2006, Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity

2.10 ISO 10993-12:2012, Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials

3. 해당 의료기기에 대한 일반사항

3.1 의료기기에 대한 일반사항

3.1.1 제조(수입)업소명: (주)OOO

3.1.2 품목명: 임시치관용레진[C07090.01, 2 등급]

3.1.3 제품명(모델명): -

3.1.4 제조국: -

3.1.5 제조의뢰자: 회사명(국가) / 주소

3.1.6 제조원: 회사명(국가) / 주소

3.2 사용목적

- 영구수복물이 완성될때까지 사용하는 피복관 브릿지등의 임시보철물을 제작하기 위한 치과용 고분자 재료

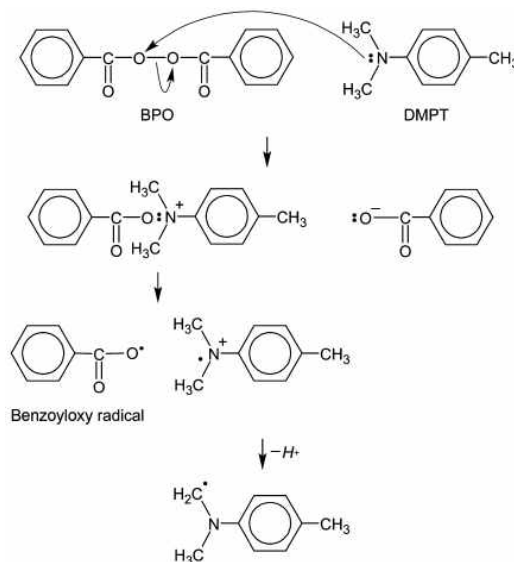
3.3 작용원리

- 치과에서는 치과용 영구(permanent) 수복물 혹은 보철물을 제작하기 위해서 치아를 삭제하게 되고 영구 수복물을 제작하기 위해서는 일반적으로 시간이 소요되게 된다. 치아의 삭제로부터 영구 수복물이 완성되어 장착되기까지 소요되는 기간 중 치아의 위치를 유지시키면서 심미적인 면과 삭제된 치아를 보호하는 역할을 하기 위해서는 임시(temporary or provisional) 수복물이 필요하다.



<치아를 삭제 후 제작한 임시치관용레진을 임시로 장착한 모습>

- 임시 수복물은 치과 진료에 있어서 매우 중요한 위치를 차지하고 있다. 진료 여건에 따라서 치과의사가 직접 제작하거나 기공사에게 의뢰하는 경우도 있고 치과위생사가 이를 담당하기도 한다. 어떤 경우든 임시 수복물이 잘못 만들어 지게 되면 최종 수복물의 장착 시 문제가 생기게 되고 심지어는 최종 수복물을 재제작하는 경우도 생기게 된다.
- 임시 수복물을 위한 레진 재료는 뛰어난 심미적 성질 때문에 상실된 치질의 임시 수복에 아주 적합한 재료이다. 치의학에서 가장 폭넓게 쓰이는 아크릴 레진인 PMMA(polymethyl methacrylate)는 단량체인MMA(methyl methacrylate)로부터 중합된 중합체이다. PMMA의 성질은 가교결합체나 다양한 단량체와의 혼합을 통해서 그 물성이 최적화된다. 임시 수복물을 위한 치과용 레진은 전형적으로 분말과 액의 형태로 공급된다(PMMA/MMA). 치아 삭제 후 또는 와동 형성 후 분말과 액을 혼합한 레진 덩어리를 치아에 적용하면 레진 재료는 상온에서 중합된다.



<아크릴 레진(PMMA/MMA)의 분말과 액을 혼합한 경우 나타나는 자가중합 기전>

- 임시 수복물 제작에 있어서 특히 치아가 생활치인 경우 임시치관용레진의 자가 중합 과정에서 발생하는 열은 굉장히 뜨겁고 어느 순간에 갑자기 일어나는 이유로 인해 치수에 자극을 주거나 심한 경우 치수염 또는 괴사를 야기할 수도 있다. 또한 치은에도 자극을 줄 수 있고 때로는 레진의 강한 냄새는 환자와 진료 스태프들에게 불쾌감을 야기하기도 한다. 하지만 임시치관용레진이 잘못 만들어지게 되면 잇몸의 염증을 유발시키거나 인접치의 이동으로 교합이나 접촉점 또는 면의 변화를 야기할 수도 있어 최종 보철물 장착에 심각한 문제를 야기할 수도 있으므로 간과해서는 안된다.

3.4 인체접촉특성

- 분류: 체내외 연결 의료기기
- 접촉부위: 조직, 뼈 및 상아질(구강내 접촉)
- 접촉 지속기간: 영구적(30일 초과)

3.5 원재료에 대한 정보

3.5.1 원재료

일련 번호	부분품의 명칭		원재료명 또는 성분명	규격	분량	인체접촉 여부
1	Resin block	Powder	Polymethylmethacrylate (PMMA)	자사규격1		인체접촉 (구강)
			Lucidol (benzoyl peroxide)	자사규격2		
			색조	색조 표 참조		
2	Liquid	Methylmethacrylate (MMA)	자사규격3		인체접촉 (구강)	
		Ethylenglycol-dimethacrylate (EGDMA)	자사규격4			
		N.N-Dimethyl-P-toluidine	자사규격5			

색조표 삭제(색소 배합비율 등 포함)

3.5.2 원재료의 물흡수도 용해도

- 본 의료기기의 물흡수도, 용해도시험은 경북대학교 생체재료연구소 치과재료시험평가센터에서 시행하고 각각의 시험기준에 적합하였다(제 0000호).

- 시험규격: ISO 10477:2004(E) 7.8항

- 시험방법: 제조사가 준비한 샘플 5개의 부피를 구하고, 샘플을 37 °C에서 22 시간, 23 °C에서 2시간을 반복·건조하여 일정한 무게가 되었을 때 최종 샘플 무게를 측정 후, 증류수 20 mL을 넣고 (37 ± 1) °C 물에 7일 동안 침지시켜 7일 후, 샘플을 제거·건조 후 무게를 측정한다. 측정 후 샘플을 37 °C에서 22 시간, 23 °C에서 2시간을 반복·건조하여 일정한 무게가 되었을 때 최종무게를 측정 후, 물흡수도와 용해도를 구하였다.

- 시험결과:

시편명	물흡수도 ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$)	용해도($\mu\text{g}/\text{mm}^3$)	평가기준 (ISO 10477:2004(E) 5.7항, 5.8항 참고.)
000 가공시편	삭제	삭제	물흡수도 : 40 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ 용해도 : 7.5 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$
	삭제	삭제	
	삭제	삭제	
	삭제	삭제	
	삭제	삭제	
	삭제	삭제	

3.5.3 원재료의 임상적 사용 경험에 대한 조사

- 임시 치관용 레진을 성분에 따라 크게 분류하면 PMMA형, PEMA(polyethyl methacrylate) 형, Bis-acryl형, epimine plastics형, 필러함유 레진 형 등으로 구분할 수 있다. (각 유형에 대한 설명 생략)

- (레진 선택시 고려할 사항 생략)

- (임시수복물 제작 시의 주의사항 생략)

- (CAD/CAM을 이용한 임시치관용레진 제작에 대한 사항 앞부분 생략)... 이들은 기본적으로는 기존의 임시치관용레진에 사용되던 재료와 유사하게 PMMA 시스템으로 되어 있으나 구강 내에서 분말과 액의 혼합체를 이용하여 경화시키는 방식이 아닌, 구강 외에서 제작하여 최종적으로 시멘트로 장착하기 때문에 더욱 정확하고 환자에게 안전하다고 할 수 있다.

4. 유사 의료기기와 비교

- (유사 제품과 비교한 본질적 동등품목 비교표 생략)

5. 생물학적 안전성 평가

5.1 생물학적 안전성 평가 시험항목 선정

- 임시치관용레진은 품목코드 C07090.01 이며 2등급으로 영구수복물이 완성될 때까지 사용하는 피복관, 브릿지 등의 임시 보철물을 제작하기 위한 치과용 고분자 재료이다.

- 인체 접촉부위는 조직 및 뼈 및 상아질로 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격에 따라 체내외 연결 의료기기이며 접촉기간은 영구적 접촉(C)으로 구분된다. 시험항목으로는 세포독성시험, 감작시험, 자극 또는 피내반응시험, 전신독성(급성)시험, 아만성독성(아급성독성)시험, 유전독성시험, 이식시험, 만성독성시험, 발암성시험이 선정된다.

<접촉부위 및 기간에 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	감작 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									
체내외 연결 의료기기	조직, 뼈 및 상아질	A	0	0	0	△				
		B	0	0	0	0	0	0	0	
		C	0	0	0	0	0	0	0	0
신체 접촉의 특성 (5.2 참조)		"	만성 독성 시험	발암성 시험	생식 독성 시험	생분 해성 시험	독성 동태 시험	면역 독성 시험		
분류	접촉부위									
체내외 연결 의료기기	조직, 뼈 및 상아질	A								
		B								
		C	0	0						

5.2 생물학적 안전성 시험항목의 평가

- 본 의료기기 00 외 15건의 세포독성시험, 감작성시험, 자극 또는 피내반응시험, 전신독성(급성)시험은 경북대학교 생체재료연구소 치과재료시험평가센터에서 시행하였고 각각의 시험기준에 적합하였다.

연번	생물학적 안전성 평가항목	시험성적서 번호(시험검사기관)	시험방법	시험결과
1	세포독성	삭제 (경북대 치과재료시험평가센터)	한천중층법	None
2	감작성		LLNA	SI 삭제
3	구강점막자극		용출법 (극성/비극성)	자극지수 삭제
4	급성전신독성 (Oral)		경구투여	관찰기간 동안 사망없음, 임상적 이상징후 없음
5	아만성독성	미 실시 (생물학적 안전성 평가 보고서)		
6	유전독성			
7	이식			
6	만성독성			
7	발암성			

5.2.1 세포독성시험(MTT)

(시료, 시험기간, 시험규격, 방법 및 결과 기재)

- L929 세포를 플레이트에 분주하고 24 시간 동안 배양하여 반 증식된 단층상태 (semi-confluent monolayer)를 형성시킨다. 그 후 다양한 농도의 시험액을 넣어 주고

24 시간 배양 후 포르마잔 (formazan)의 양을 측정하여 이를 대조군과 비교한다. 각 시험 농도에 대하여 생장 저해율을 구하며, 용출 원액을 ... (이하 생략)

5.2.2 감작성시험(LLNA)

(시료, 시험기간, 시험규격, 방법 및 결과 기재)

- 4 g의 시험시료를 20 ml의 생리식염수 및 면실유에서 용출한 용출물을 시험액으로 사용하였다. 시험액은 25 μ l 용량으로 도포하였다. Balb/c 생쥐의 몸무게와 임상증상 등을 관찰하였다. (이하 생략)

5.2.3 구강점막자극시험

(시료, 시험기간, 시험규격, 방법 및 결과 기재)

- 시험시료를 지름이 5 mm가 넘지 않도록 제작하여 시험동물 구강점막 조직에 4 시간 마다 총 5회 적용하였으며 (5 분 이상/1 회 적용), 시험시료를 적용하지 않은 구강 점막 조직을 대조군으로 하였다. 대조동물은 2 마리를 사용하였으며, 생리식염수를 생면 펠리트 (pellet)에 적셔, 대조동물 구강 점막 조직에 4 시간 동안 매 시간마다 총 5 회 적용하였다 (5 분 이상/1 회 적용)... (이하 생략)

5.2.4 전신(급성)독성시험

(시료, 시험기간, 시험규격, 방법 및 결과 기재)

- 시험시료를 제조사에서 제시한 4 g/20 ml 조건으로 극성용액은 생리식염수 (0.9% NaCl), 비극성용액은 면실유 (Cotton Seed Oil)를 사용하여 50 °C에서 72 시간 동안 시료를 용출하였으며, 대조군은 극성용액, 비극성용액에 시료를 넣지 않고 실험군과 동일 조건으로 용출하였다... (이하 생략)

5.2.5 미 실시 생물학적 안전성 시험에 대한 설명

- 일반적으로 임시 수복물을 임시치관용레진을 이용하여 제작하는 경우 특히 치아가 생활치인 경우 나타나는 주된 문제는 레진의 자가중합 과정에서 발생하는 열이 급작스럽게 발생하고 굉장히 온도가 높기 때문에 치수에 자극을 주거나 심한 경우 치수염 또는 괴사를 야기할 수 있다는 점이다. 또한 과도하게 변연이 연장된 임시 수복물은 치수에 자극을 주어 치수염을 야기할 수 있고, 레진의 경화 전 강한 냄새가 환자와 진료 스태프들에게 불쾌감을 야기한다. 또한 잘못된 만들어진 임시 수복물은 인접치의 이동으로 교합이나 접촉점 또는 면의 변화를 야기할 수도 있어 최종 보철물 장착에 심각한 문제를 야기할 수 있다.

- 일반적으로 치과용 레진에서 전신 독성은 거의 유발되지 않는 것으로 보고되고 있고, 국소적인 독성 반응은 주로 치과용 레진의 불충분한 중합의 정도(%전환율) 때문으로 알려져 있다. 기존의 임시치관용레진은 아크릴계로 알레르기 반응이 거의 일어나지 않고 간혹 임시 수복물 장착 후 유발되는 의치유발성 구내동통(denture sore mouth)의 원인은 재료 자체보다는 불량한 구강 내 위생 또는 연조직 부위에 지나치게 압력을 가하거나 잘 맞지 않는 수복물에 의한 결과인 것으로 알려졌다.

- 본 센터에서 평가한 임시치관용레진의 원재료는 표 1에서 나타난 바와 같이 PMMA/MMA 시스템이다. 중합을 위해 benzoyl peroxide와 삼차 아민이 첨가되고 색상 조절을 위한 산화물은 극히 미량으로 첨가된다. 따라서 기존의 아크릴레진과 그 성분은 거의 동일하되 제작 기법이 구강 외에서 열/압력을 가해 제작되기 때문에 오히려 생체적합성은 더욱 우수하다고 할 수 있다. 본 센터에서 평가한 물흡수도와 용해도 결과를 보면 물흡수도는 ISO 10477: 2004(E) 5.7항 기준의 절반 정도인 $00 \mu\text{g}/\text{mm}^3$ 으로 나타났고 용해도는 ISO 10477:2004(E) 5.8항 기준의 약 1/4 정도인 $00 \mu\text{g}/\text{mm}^3$ 의 값을 보였다. 따라서 임시치관용레진은 우수한 중합 특성을 가지므로 구강 내에서 잔류 모노머의 용출이 거의 없는, 생체적합성이 우수한 재료라고 할 수 있다.

- 실제로 본 센터에서 의료기기의 세포독성시험, 감작성시험, 자극 또는 피내 반응시험, 전신독성(급성)시험을 실시한 결과, 먼저 세포독성시험에서는 Grade가 0으로 나타나 전혀 독성이 없는 것으로 판단되었다. 감작성 시험에서는 마우스의 임상적 이상 또는 사망이 관찰되지 않았고, 시험물질의 SI값이 1.6 미만으로 나타나 기준에 적합하였다. 또한 구강점막자극 시험에서 시험군의 일부 조직에 미세종양이 관찰 되었지만 특기할 이상은 없었고, 최소의 자극 반응만 나타났다. 급성 전신독성 시험에서는 마우스의 이상 또는 사망이 관찰되지 않아 시험기준에 적합한 것으로 나타났다.

- 임시치관용레진은 실제로 구강 내에서 영구 수복물이 장착되기 전 수 일 또는 수 주 정도만 장착된다. 특별한 경우 임시 수복물의 장착 기간이 길어질 수 있으나 그 동안 문제가 생긴 경우는 쉽게 수리가 가능하다. 따라서 급성독성보다 장기간에 걸쳐 반복 투여함으로써 초래되는 독성을 평가하는 아만성독성 시험은 본 센터에서 실험한 4가지 생물학적 안전성 시험 결과를 고려해 볼 때 특별히 이 시험에서 문제를 나타낼 가능성은 극히 낮은 것으로 판단된다. 비슷한

이유로 임시치관용레진의 임상적인 장착 기간을 고려한다면 유전독성 시험의 필요성도 낮은 것으로 생각된다. 임시치관용레진은 임상적으로 사용 시 연조직 또는 경조직에 이식되는 것이 아니라 단지 치아와 치은 또는 구강 점막에만 접촉된다. 치은에 대한 자극성은 CAD/CAM 기법에 의해 잘 맞는 수복물이 만들어지므로 최소화될 수 있다. 또한 구강점막자극 시험에서 시험군의 일부 조직에서 미세종양이 관찰 되었지만 특기할 이상 소견이 없었고, 최소의 자극 반응 결과가 나타났기 때문에 이식 시험의 필요성은 제한되는 것으로 판단된다. 마지막으로 발암성 시험의 필요성은 임시치관용레진의 장착 기간, 주된 접촉 부위(치아, 치은, 구강점막)을 고려해볼 때 낮은 것으로 생각된다.

6. 결론 및 고찰

- 임시치관용레진은 다음과 같은 이유로 생체합성이 우수한 구강 내 재료로 사용하기에 안전한 재료로 판단된다.
- 임시치관용레진은 원재료에서 보는 바와 같이 기존의 임시치관용레진인 PMMA/MMA 레진과 그 성분이 유사하나, 구강 외에서 열/압력을 가해 제조되므로 %전환율이 극히 높아져서 잔류모노머의 구강 내 용출이 극히 미미하다고 할 수 있고, 이는 본 센터의 물습수도 용해도 시험에서 시험 재료가 기준 규격에 비해 극히 소량의 용해도를 나타낸 것으로 알 수 있다.
- 임시치관용레진은 구강 내에서 분말과 액을 혼합하여 제작되는 기존의 레진과 달리 생활치의 치수에 자극을 주거나 치수염 또는 괴사를 야기할 가능성이 전혀 없다.
- 임시치관용레진은 디지털 기법에 의해 정교하게 제작되므로 불완전한 변연형성으로 인한 치은 자극 및 치은염을 초래할 가능성이 낮다. 또한 디지털 기법을 이용하여 그 형태를 재현하기 때문에 직접 손으로 작업하여 만드는 임시수복물에 비해 더욱 정확한 임시수복물의 제작이 가능하다. 따라서 인접치의 이동으로 교합이나 접촉점 또는 면의 변화를 야기할 가능성이 극히 적다.
- 임시치관용레진은 기존의 레진에서 나타나는 불쾌한 냄새나 자극이 없다.
- 본 시험제품에 대하여 실시한 생물학적 안전성 시험(세포독성 시험, 감작성 시험, 구강점막자극 시험, 급성전신독성(Oral) 시험)에서 임시치관용레진은 거의 또는 전혀 독성을 나타내지 않았다. 따라서 위의 결과를 종합하면 비록 아만성 독성 시험, 유전독성 시험, 이식 시험, 만성독성 시험, 발암성 시험을 실시하지는

않았으나 임시치관용레진은 구강 내 재료로 사용하는데 있어서 충분히 생체적 합성이 우수한 안전한 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 생물학적 안전성 평가서 품목별 사례 해설서

발행일 2016년 12월

발행인 손여원

편집위원장 정희교

편집위원 구강소화기과
박인숙, 이성희, 박해대, 백성인, 양승하, 김희정, 유흥일, 이은정

도움주신분 경북대학교 생체재료연구소 치과재료시험평가센터, 경희대학교 치과재료시험
개발센터, 서울대학교치과병원 치과재료기기평가센터, 연세대학교 치과대학
치과의료기기시험평가센터 (가나다 순)

발행처 구강소화기과
