



의료기기 멸균 밸리데이션 가이드라인

[Guidelines for Sterilization Validation of Medical devices]



I. 총 론

감염관리는 의료기기의 제조에서 시작된다

의료기기의 사용 환경 및 환자가 기대하는 멸균 품질을 이해할 때 적절한 수준의 멸균 프로세스가 결정 될 수 있다. 멸균 프로세스를 빠르고, 효과적이고 그리고 저비용으로 수행하기 위해서는 무엇보다 바이오버든(생균 수)을 낮추어야 한다. 또한, 제품 특성에 맞는 멸균 및 포장 방법을 선택해야 하고 그리고 보증할 수 있는 멸균수락 방법을 수립하여야 한다.

본 문서들은 국내에서 가장 널리 사용되는 산화에칠렌 감마 및 증기 멸균을 위한 규격 및 지침서들이다.

멸균 공정은 KGMP의 정의 하에서 하나의 특수 공정이다 즉, 멸균 후 뒤이은 검사나 시험에서 멸균을 완전히 확인 할 수 없기 때문에 특수하게 관리 되어야 한다이와 같은 특수한 관리는 벨리테이션(검증)에서 시작된다. 제품에 있는 생균 수가 많을수록 멸균 공정이 더욱 복잡해지며, 특히 발열성과 관련한 제품일 경우 생균 및 생균 수의 관리가 더욱 중요해진다. 공정 벨리테이션은 IQ(설치 적격성 검증), OQ(운용 적격성 검증), 그리고 PQ(성과 적격성 검증)로 구분하며 세척(적용 시), 청정실, 포장 및 멸균 공정이 벨리테이션(검증) 범주에 포함 된다. 멸균 방법을 결정할 때 고찰 사항들 중의 하나가 제품의 양립성이다. 예를 들어, 감마 멸균은 쉽고 빠르지만 테프론 재질에 맞지 않다. E-Beam(전자빔) 멸균은 배터리나 전자부품을 가진 제품에 해롭다 산화에칠렌은 잔류물이 걱정되고, 스팀 멸균은 그 사용에 제한을 받는다 이러한 이유로 제조자들은 지속적으로 새로운 방법을 꿈꾼다. 재질에 더하여, 의료기기의 디자인 형태가 산화에칠렌 멸균 절차에 영향을 주기도 한다. 그런데, 감마 멸균은 디자인 형상에 영향을 받지 않는다

산화에칠렌 멸균에서 멸균공정을 매우 신속하게 완료 할 수 있는 파라메트릭 릴리스를 거론하지 않을 수 없다. 전통적인 산화에칠렌 멸균 후 멸균(sterility) 시험이 실시되는데 이는 제품과 함께 멸균된 BI(인디케이터)의 절멸을 확인하는 것이다. 이 시험은 대개 이틀에서 일주일의 소요 된다. 이 기간은 각 국가 혹은 지역의 규정에 따라 다르다. 파라메트릭 릴리스는 주요 멸균 변수들의 측정에 의존하기 때문에 그와 같은 멸균(sterility) 시험을 필요로 하지 않는다. 멸균공정 동안 챔버에서 얻은 측정치들이 규정된 요구사항을 만족시킨다면 제품들은 더 이상의 검사나 시험 없이 곧 바로 출하될 수 있다. 파라메트릭 릴리스에서는 전통적인 멸균 공정들에서 요구되지 않는 세 단계를 필요로 한다. 산화에칠렌 개스의 농도, 상대습도, 및 제품의 온도를 직접 측정하는 것이다. BI(인디케이터) 릴리스 방식에서는 간접적인 방법으로 계산하는 것이 일반적인데

이와 같이 핵심 변수를 직접적으로 측정 함으로서 멸균의 신뢰성을 높일 수 있다 그런데, 파라메트릭 릴리스는 단순히 멸균(sterility) 시험에 의존하는 방법들에 비해 보다 엄격한 벨리데이션(검증)을 요구한다. 바이오버든의 엄격한 관리는 물론 최신 기술이 접목된 그리고 국제 기준에 맞는 멸균 설비를 사용하여야 한다 어려움이 수반되지만 그 결과는 예상 보다 크다. 첫 째, BI(인디케이터)를 사용할 필요가 없다. 둘 째, 생산성이 높아짐은 물론 출하가 신속히 이루어진다. 전통적인 산화에틸렌 멸균의 경우BI 시험을 위해 일주일 동안 기다려야 하고, 감마 멸균의 경우에도 사흘 이상 소요되는데 비해 파라메트릭 릴리스 방식은 단 하루에 출하가 가능하다 물론, 조기 출하가 이로울 경우에 채택할 수 있으며 이 경우, 프리컨디션닝과 에어레이션 둘 다를 챔버에서 수행할 경우 멸균 프로세스 타임을 드라마틱하게 줄일 수 있다

어떤 멸균법도 강점과 약점을 가진다 BI(인디케이터) 릴리스 방법도 시간 단축을 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. BI시험이 이틀 혹은 그 안에 종료될 수 있다면 파라메트릭 릴리스 방식에 견주어 손색이 없을 것이다

이와 같이 가장 흔하게 사용되는 에틸렌옥사이드(EO) 멸균 방식도 제조자에 따라 멸균공정의 주거나 보증수준의 신뢰성이 크게 다를 수 있다 공정 주기 및 비용 그리고 고객의 요구사항을 고려하여 멸균 방법을 선택해야 한다 또한, 지속적으로 발전되는 멸균 방법에 주목하여야 한다

멸균의 실패는 감염과 직결된다. 뒤이은 검사나 시험으로 멸균을 완전히 확인할 수 없을지라도생산된 모든 제품이 완전히 멸균 되었으며 감염으로부터 자유롭다고 선언할 수 있어야 한다. 여기에 기술된 멸균 공정의 벨리데이션(검증) 방법 및 그 지침들이 효율적으로 사용될 수 있기를 기대한다

의료기기 - EO 멸균 밸리데이션 및 일상 관리(ISO 11135)

(Medical devices - Validation and routine control of ethylene oxide sterilization)

소개

‘멸균제품’이란 생명력 있는 미생물이 없는 제품이다 의료기기에 대한 유럽 표준은 멸균제품을 공급할 필요가 있을 때 모든 원천에 의한 의료기기의 우발적인 미생물 오염은 가능한 모든 방법에 의해서 최소화되어야 함을 요구한다 그렇더라도, 의료기기에 대한 품질 체계 조건을 준수한 표준 제조 조건 하에서 생산된 제품들은 멸균전에 비록 적은 숫자라 할지라도 미생물을 가질 수도 있다 멸균 처리의 목적은 미생물 오염균을 비활성화 하는 것과 이로 인해 비멸균 품목을 멸균 품목으로 변형시키는 것이다

의료기기를 멸균시키기 위해 사용되는 물리적 그리고/또는 화학적 용제에 의한 미생물의 순수배양의 비활성화는 종종 지수 관계에 근접 한다 불가피하게, 사용한 처리(멸균)의 범위에 관계없이 미생물이 생존할 정형적인 가능성이 있음을 의미한다주어진 처리에 대해서, 이러한 생존 가능성은 미생물의 수와 형태에 의해서 그리고 처리(멸균) 동안 미생물이 존속하는 환경에 의해서 결정된다 멸균처리 된 아이템들 중 어떤 개수의 균을 가진 임의의 어떤 아이템의 무균(sterility)은 보증될 수 없으며, 처리(멸균)된 아이템들의 균수의 무균(sterility)은 그 균수(population)에서 비멸균 아이템이 존재할 가능성으로 정의된다. 이 가능성에 의해 취한 수치는 다른 곳에 명시된다(EN 556참조). 그러나 이 규격에 규정된 원칙들은 언급된 가능성과 무관하게 적용된다.

의료기기의 디자인/개발, 제조, 설치 및 서비스에 대한 품질 시스템 요구사항들은 ISO 13485에 나타나 있다. 만약 뒤이은 검사와 시험으로 그 결과가 완전히 확인될 수 없을 경우 그 공정은, ‘스페셜 프로세스(특수공정)’으로 정의 된다. 제품의 검사와 시험으로 프로세스 효력이 확인될 수 없기 때문에 멸균(sterilization)은 특수공정의 한 예이다. 이와 같은 이유로, 멸균공정은 사용 전에 밸리데이션 돼야만 하고, 일상적으로 모니터링 (감시) 되어야 하고 그리고 장비가 유지되어야 한다.

올바로 밸리데이션되고 그리고 세밀히 관리된 멸균 공정의 조사(照射)가 제품의 무균(sterile)과 의도된 사용에 적합함을 신뢰성 있게 보증 할 유일한 요소가 아님을 알아야 한다. 또한, 수입 원자재들 그리고/또는 부품들의 미생물학적 상태(바이오버든), 그들의 뒤이은 보관을 포함한 여러 요인들 그리고 제품이 제조 조립 및 포장되는 환경 관리에 주의를 기울여야 한다.

이 규격의 목적은 의료기기를 멸균하는 사람들이 수행하는 E.O(산화에틸렌) 멸균공정 및 절차들의 밸리데이션 및 일상관리를 표준화하는 것이다. 멸균 절차들의 밸리데이션은 멸균 장비가 적절한 스펙(사양)에 적합함을 전제로 한다.

이 규격은 E.O가스에 의한 멸균의 밸리데이션 및 일상적인 감시를 위한 요구사항을 포함 한다. 이 규격의 사용에 관한 지침은 부록 B에 있다.

노트: 요구사항들은 적합여부가 관찰되어진다는 점에서 이 표준의 의무 부분이 된다
첨부 B에 주어진 지침은 의무적이지 않으며 심사원들을 위한 체크리스트로 제공되지 않는다.

1. 범위

1.1 이 표준은 산화에틸렌을 사용한 의료기기 멸균의 개발, 밸리데이션, 프로세스 관리 및 감시를 위한 요구사항을 규정한다

1.2 이 표준은 제조의 모든 단계를 관리하기 위한 품질 보증 체계를 기술하지는 않는다

노트: 멸균 공정을 포함해서 제조의 모든 단계를 관리하는 품질 체계에 대한 규격에 주의를 기울여야 한다. 제조 동안의 완전한 품질 체계를 갖는 것은 이 표준의 요구사항이 아니나, 그러한 체계의 특정 요소들이 요구되어지고 이들이 본문의 적절한 위치에서 규범적으로 참조된다

1.3 이 표준은 운용자의 안전을 다루지 않는다. (노트를 참조하십시오).

노트: 산화에틸렌은 독성 가연성이고 폭발성이다. 산화에틸렌을 다루는 데 대한 그리고 사용되는 공장에 대한 안전 요건을 규정하는 국가 규정에 주의를 기울여야 한다

1.4 이 표준은 의료기기 내에 있는 잔류하는 산화에틸렌의 수준을 다루지 않는다

노트: 의료기기 내에 존재하는 산화에틸렌 잔류량의 수준을 명시하는 국가 표준에 주의를 기울여야 한다.

2. 참고 규격

이 표준은 날짜가 적혀 있거나 혹은 적혀 있지 않은 참조로 다른 간행물의 조항을 합동한다. 이 참고들은 본문의 적절한 장소에서 인용되며 그 간행물은 이후에 목록 된다 날짜가 적힌 참조물의 경우, 차후의 수정이나 또는 개정은, 수정이나 개정에 의해 그것에 합동될 경우에만 이 표준에 적용한다 날짜가 적히지 않은 참조문에 대해서는 그 간행물의 최신판이 적용된다.

EN 556 ¹⁾ 의료기기의 멸균- 'STERILE'로 라벨링 한 의료기기에 대한 요구사항들

EN 866-2 ¹⁾ 멸균기를 시험하기 위한 생물학적 시스템들

파트2: 산화에틸렌 멸균기에 사용할 시스템들

EN 1174-1¹⁾ 의료기기의 멸균- 제품에 있는 미생물의 개체수의 개산

파트 1: 요구사항들

ISO 13485:2003 의료기기 - 인허가 목적의 의료기기 품질경영 시스템

3. 정의

이 표준의 목적을 위해서, 다음의 정의가 적용된다.

3.1 통기(aeration) : 멸균 공정의 일부로서 에틸렌옥사이드 그리고/또는 그 반응물이 미리 정한 수준까지 의료기기로부터 없어지는 과정.

노트: 이것은 멸균기내에서 그리고/또는 별도의 챔버나 방에서 수행될 수 있다

3.2 바이오버든(생균 수) : 제품 그리고/또는 포장(패키지)의 생명력 있는 미생물 개체 수

3.3 BI(생물학적 지시자) : 1차 포장 내에 저장된 집중된 캐리어

3.4 챔버: 제품을 채우는 멸균기의 밀폐된 에어리어

3.5 커미셔닝 : 장비가 그 사양에 맞게 제공되었고 그리고 설치되었으며 운용 지침에 따라 가동되었을 때 미리 정해진 한계 내에서 작동한다는 증거를 얻고문서화하는 것

3.6 컨디셔닝: 멸균제를 투입하기 전에, 멸균 로드(적재물) 전체에 미리 정해진 온도와 상대습도를 이르게 하기 위한 멸균 사이클 내의 제품 처리

노트: 멸균 주기의 이 부분은 기압이나 진공상태에서 행해질 수도 있다(프리컨디셔닝 참조)

3.7 주기 완료(cycle completion) : 멸균 로드(적재)가 챔버에서 제거될 준비가 된 멸균 주기의 완료 후 시간

3.8 D-값(십진 감소치) : 명시된 노출 조건 하에서 테스트 유기체의 90%를 확실하게 비활성화 시키는데 필요한 시간(분으로 표시) 또는 방사 (이라디에이션) 도스 (킬로그래이로 표시).

3.9 노출 시간(exposed time) : 멸균 챔버가 명시된 온도, 멸균제 농도, 압력, 습도에서 유지되는 시간

3.10 플러싱(flushing) : 다음 중 하나에 의해 멸균 로드(적재)와 챔버로부터 남은 멸균제가 제거 되는 절차

- a) 챔버에 여과된 공기 혹은 비활성 가스를 채우고 빼기를 여러 번 반복 한다. 혹은
- b) 로드(적재)와 챔버를 통한 여과된 공기나 활성이 없는 가스의 계속된 통과

3.11 접종된 캐리어 : 한정된 숫자의 명시된 미생물이 집어넣어진 보조물

3.12 의료기기 : ISO 13485 참조

3.13 파라메트릭 릴리스 : 샘플 테스트 혹은 BI(바이오-인디케이터) 결과를 기초하기 보다는 물리적 프로세스(공정) 데이터에 기초한 제품의 “무균” 선언

3.14 퍼포먼스 퀄리피케이션(성과 적격성 확인) : 장비가 커미셔닝한 대로 프로세스(공정) 스펙에 따라 운용될 때 합격품을 생산할 것이라는 증거를 얻고 문서화하는 것

3.15 프리컨디셔닝: 멸균 주기이전에, 멸균 로드(적재) 전체에 미리 정한 온도와 상대습도에 이르기 위한 제품의 처리(컨디셔닝 참조).

3.16 프리컨디셔닝 에어리어: 프리컨디셔닝이 일어나는 챔버나 방

3.17 시험용 디바이스(PCD_Process Challenge Device): 멸균 될 상품에서 멸균제(들)에 최악의(멸균하기에 가장 힘들) 조건을 모의한 대상

노트 1 : 이 기구는 멸균제가 도달하기 가장 어려운 장소에 BI가 배열되도록 구성되어진다. 이 시험용 디바이스의 디자인은 멸균되어질 상품 종류와 멸균 절차에 따라 다르다. BI(바이오-인디케이터)는 PCD의 기능을 간섭해서는 안 된다.

노트 2 : 어떤 시험용 디바이스(PCD)에서는 접종된 매개체가 BI의 장소에서 사용될 수 있다.

3.18 제품 적합성/양립성: 제품에 해로운 영향을 미치지 않고 의도된 결과를 얻는 멸균사이클의 능력

3.19 참조 적재(reference load) : 멸균 될 제품들의 가장 어려운 조합을 나타내기 위해 만든 로드(적재)

3.20 입증된 확립된 밸리데이션을 확인하기 위한 문서화된 절차

3.21 방(room) : 한 번에 멸균기 보다 더 많은 제품을 수용할 수 있는 밀폐된 지역

3.22 멸균제 투입 단계(sterilant injection stage): 멸균제를 처음으로 챔버에 투입하기 시작해서 세트 오퍼레이팅 압력이 도달되는 때면 언제나 (투입이) 끝나는 단계 (스테이지)

3.23 멸균제 투입 시간 : 멸균제 투입 단계의 기간

3.24 멸균제 제거 시간: 멸균 주기의 한 부분으로서, 여기서는 기체 산화에틸렌을 챔버와 멸균 로드(적재)로부터 제거하지만 반드시 개별 제품들로부터 제거되지는 않는다(또한 통기를 참조하십시오).

3.25 멸균(sterile) : 살아있는 미생물이 없는 의료기기의 상태 (EN 556을 참조하십시오).

3.26 멸균 주기(cycle): 멸균을 목적으로 멸균기에서 행해지는 자동 연속 작동 단계들

노트 : 산화에틸렌 멸균에서 밀봉된 챔버 내 처리는 컨디셔닝(만약 사용된다면), 산화에틸렌 노출 산화에틸렌의 제거 및 플러싱(만약 사용된다면)으로 구성된다.

3.27 멸균 로드(적재) : 멸균 챔버에서 동시에 멸균되어지거나 멸균된 상품들(goods)

노트 : 멸균 로드(적재)는 한 개 이상의 제조 배치 혹은 로트를 포함할 수도 있다.

3.28 사용 가능한 멸균기 챔버 크기: 고정형 혹은 이동형 파트들(적재 유닛, 팔레트 등)에 제한되지 않고, 그 결과로서 멸균 로드(적재)를 수용하는 멸균기 챔버 내부의 공간

노트 : 이것은 대체로 높이, 넓이와 깊이로 표현되어진다.

3.29 밸리데이션 : 어떤 공정이 미리 정한 스펙에 시종일관하게 적합할 것임을 보이기 위해 요구된 데이터를 얻고, 기록하고 그리고 해석하기 위한 문서화된 절차

노트 : 산화에틸렌 멸균에 있어서 밸리데이션은 커미셔닝과 퍼포먼스 퀄리피케이션 (성과 적격성 입증) 으로 구성된 총체적인 프로그램으로 간주된다.

4. 총론(General)

멸균될 의료기기는 그들의 바이오버든(생균 수)이 일관성 있게 낮다는 것을 보장하는 조건 하에서 제조되어야 한다(EN 556을 참조하시오). ISO 13485를 준수하는 품질 시스템을 채택하는 것은 이 요구사항을 만족한다.

이 표준에 의해서 요구되어진 문서화된 절차(procedures)와 지침(instructions)은 효과적으로 실행되어야 한다. 문서와 기록은 지정인에 의해 검토되고 승인 되어야 한다.

4.1 직원

장비의 유지, E.O 멸균의 밸리데이션 및 일상 관리 그리고 제품의 릴리스(무균 선언)를 위한 책임은 ISO 13485의 관련 조항들에서 규정하는 바와 같이 유자격자에게 주어져야 한다.

4.2 공정(프로세스) 개발 및 제품 적합성

4.2.1 새로운 혹은 변화된 제품, 포장, 적재 패턴과 멸균 공정의 소개에 앞서, 밸리데이션 될 프로세스가 정의되고 문서화되어야 한다. 이전에 밸리데이션 된 제품, 포장 혹은 적재 패턴과 유사함을 나타낸다는 것은 이 요구사항을 만족하는 것으로 간주되어질 것이다. 어떠한 유사함의 증거도 문서화되어야 한다.

4.2.2 제품과 포장은 공기의 제거와 증기 및 산화에틸렌의 유입이 가능하게 디자인 되어야 한다. 멸균이 가장 어려운 제품 내의 위치는 식별되어야 한다.

4.2.3 명시된 멸균 공정이 제품과 그 포장의 완전한 기능에 어떠한 영향도 미치지 않는다는 것이 증명되어야 한다.

4.2.4 만약 재멸균이 허용되어지면, 그 처리의 영향도 평가되어야 한다.

4.3 프로세스(공정)

프로세스는 프리컨디셔닝 그리고/또는 컨디셔닝, 멸균, 및 통기를 포함해야 한다.

4.3.1 프리컨디셔닝 그리고/또는 컨디셔닝(사전 조정 그리고/또는 조정)

프리컨디셔닝 그리고/또는 컨디셔닝 처리들은 적재(로드) 내의 명시된 온도와 상대 습도를 얻기 위해 명시된 시간 동안 관리된 조건 하에서 수행되어야 한다

프리컨디셔닝 그리고/또는 컨디셔닝 동안 습도는 프리컨디셔닝 에어리어와 멸균기로 각각 스팀을 공급함으로써 생성되어야 한다.

4.3.2 멸균 주기

멸균 주기는 다음을 포함 한다.

- 공기 제거(air removal)
- 컨디셔닝(조정)(사용되어진다면)(conditioning)(if used)
- 멸균제 투입(sterilant injection)
- 노출 시간 동안 명시된 조건의 유지(maintenance of specified conditions for the exposed time)
- 멸균제 제거(sterilant removal)
- 플러싱(사용되어진다면)(flushing)(if used)
- 대기압식 공기 주입(air admission to atmospheric pressure)

4.3.3 통기

제품은 정해진 기간동안 통기를 위해서 명시된 조건아래에서 유지되어야 한다(5.3.4를 참조하시오)

노트: 통기는 멸균기나 분리된 챔버나 방내에서 행해질 수 있다

4.4 장비

4.4.1 컨디셔닝 에어리어, 멸균기 및 통기(에어레이션) 에어리어를 포함해서 E.O 멸균에 사용되는 장비의 스펙(사양)은 문서화되어야 한다.

4.4.2 사용 전과 사용 중에 멸균제의 저장을 위해서 사용되어지는 조건들은 그 품질과 성분이 스펙(사양) 내에 있음을 보증해야한다.

4.5 교정(calibration)

멸균 공정의 밸리데이션 일상 관리를 위해 사용된 모든 제어, 지시 및 기록계기들

(instruments)의 교정을 위한 효과적인 시스템이 수립되고 문서화되고 그리고 유지되어야 한다.

4.6 정비(유지)(maintenance)

4.6.1 예방정비가 문서화된 절차에 따라서 계획 되고 수행되어야 한다 각각의 계획된 보수 업무와 행해질 빈도는 명시되고 문서화되어야 한다

4.6.2 장비(4.4.1 참조)는 모든 보수 업무가 만족스럽게 완료되고 기록되어질 때까지는 의료기기를 처리하기 위해 사용되어서는 안 된다.

4.6.3 정비 기록들은 보존되어야 한다.

4.6.4 정비 계획(scheme), 정비 절차와 정비 기록들은 정기적으로 지정된 사람에 의해서 검토되어야 한다.(4.1을 참조하시오).

5. 밸리데이션

5.1 총론

밸리데이션을 위한 절차들이 문서화되고 각 밸리데이션에 대한 기록들은 보존되어야 한다.

5.2 커미셔닝

커미셔닝은 프리컨디셔닝(사용되었다면), 멸균 및 통기 장비에 대한 설비 스펙이 만족됨을 증명한다.

커미셔닝은 멸균 공정을 통제하고, 지시하고, 기록하기 위한 모든 계기의 교정으로 시작한다.

5.3 퍼포먼스 퀄리피케이션(성과 적격성 증명) - 피지컬(물리적)

5.3.1 물리적 성과 적격성 증명은 이전에 확인된 제품 포장, 로드(적재) 패턴 조합과 유사하다는 것이 증명되지 않는 한 새롭거나 혹은 수정된 제품, 포장, 설비나 공정-파라미터들이 소개되는 대로 행해져야 한다. 이 유사함의 증명은 문서화되어야 한다

5.3.2 물리적 성과 적격성 증명에 사용된 제품은 멸균을 위해서 일상적으로 행해지는 것과 동일한 방법으로 포장되어야 한다.

5.3.3 (만일 사용된다면) 프리컨디셔닝(사전 조정)으로부터의 로드(적재)의 제거와 멸균 주기의 개시 사이의 최대 경과시간이 설정되고 문서화되어야 한다

5.3.4 물리적 성과 적격성 증명은 다음을 나타내야한다.

- a) 정해진 프리컨디셔닝(사전조정) 시간의 마지막에, 멸균 로드(적재)의 모든 파트들이 프리컨디셔닝 스펙에 문서화된 온도와 습도 내에 있어야 한다는 것
- b) 습도와 증기 투여에 따른 압력의 증가 간의 상관관계
- c) 멸균기 챔버로 멸균제를 투입 시, 멸균 로드(적재)의 모든 부분들이 멸균 공정 스펙에 문서화된 온도와 습도 범위 내에 있어야 한다는 것
- d) 멸균 공정 스펙에 문서화된 물리적 조건들이 멸균 로드(적재)를 전체에 도달되어 지고 전 노출 시간동안 유지되어진다는 것
- e) 기체 멸균제가 멸균기 챔버에 투입되어진다는 것.
- f) 멸균 로드(적재)의 모든 부분에서의 명시된 통기 온도의 도달

5.3.5 잔류하는 산화에틸렌의 수준과 문서화된 절차에 따른 통기후의 반응물은 통기 후의 수준이 명시된 제한량 보다 낮다는 것을 증명하도록 정해져야 한다

5.4 성과 적격성 증명 -미생물학적

5.4.1 미생물학적 성과 적격성 증명은 만약 이전에 확인된 제품 포장, 로드(적재) 패턴 조합과 유사하다는 것이 증명되지 않으면, 새롭거나 혹은 수정된 제품, 포장, 설비나 프로세스 파라미터가 소개되는 대로 행해져야 한다. 이 유사함의 증명은 문서화되어야 한다.

5.4.2 미생물학적 성과 적격성 증명은 제품의 멸균을 위한 처리의 적절성을 산화에틸렌 멸균을 위한 지표의 비활성에 의해서 증명해야 하고 EN 866-2를 준수해야한다.

이들 지표들은 명시된 멸균 주기의 적용에 있어서 멸균을 위해 명시된 조건이 만족되어지도록 정기적으로 사용되어지는 것보다 치명성을 덜 옮기도록 선택된 멸균 주기 조건들 아래에서 전체 멸균 로드(적재) 중 대표적인 위치에 배치되어야 한다

5.4.3 미생물학적 성과 적격성 증명에 사용된 제품은 멸균을 위해서 정기적으로 제공되어질 때의 것과 동일한 방법으로 포장되어야 한다.

5.4.4 제품의 모의실험을 위해 고안된 시험용 디바이스가 산화에틸렌 멸균을 위한 지표와 공동으로 정기적인 감시를 위해 사용되어 지는 것이라면 그 시험용 디바이스의 적합성은 미생물학적 성능 증명의 부분으로서 증명되어야 한다

5.4.5 산화에틸렌 멸균에 대한 지표는 사전 조정이전에 멸균 로드(적재)내에 위치되어야 하고, 만약 사용되어 진다면, 멸균 주기 동안에 위치를 유지해야 한다.

5.4.6 제품의 바이오버든(생균 수)은 EN 1174-1에서 명시된 대로 설정되어야 한다

5.5 밸리데이션의 인증(서티피케이션)

5.5.1 밸리데이션 보고서는 문서화되어야 한다 이 보고서는 보고서를 준비하고 검토하고 승인하도록 지정된 사람들에 의해서 서명되어야 한다 이 확인 보고서는 보존해야 한다.

5.5.2 이 확인 보고서는 산화에틸렌 멸균 공정을 위한 문서화된 스펙을 담고 있거나 참조를 해야 한다. 이 스펙은 다음에 대한 값이나 허용오차 뿐만 아니라 로드(적재) 환경의 세부사항을 포함해야 한다.

a) 프리컨디셔닝(사전 조정), 만약 사용되어 진다면 (4.3.1 참조)

- 시간, 온도, 습도
- 프리컨디셔닝에 들어가도록 허용된 제품의 최소 온도
- 프리컨디셔닝 에어리어 내의 적재 패턴 및 제품의 분리
- 멸균 로드(적재)의 온도와 습도
- 프리컨디셔닝으로부터 로드(적재)의 제거와 멸균 사이클 개시 사이의 최대 경과시간

b) 컨디셔닝(조정), 만약 사용되어 진다면 (4.3.1 참조)

- 만약 사용되어진다면, 성취하기 위해 취해지는 최초 진공 수준과 시간
- 진공 하에서의 유지 시간
- 시간, 온도, 압력 및 습도
- 멸균 로드(적재)의 온도와 습도

c) 멸균

- 멸균제 주입 압력 증가, 멸균제 주입 시간 및 최종 압력
- 적어도 다음 중 하나를 사용한 압력에서의 증가와는 독립적으로 결정되는 산화 에틸렌 농도:
 - i) 사용되어진 멸균제의 무게
 - ii) 사용되어진 멸균제의 용량
 - iii) 챔버 환경의 직접 분석.
- 챔버 온도
- 노출 시간
- 멸균 로드(적재)의 온도.

d) 통기(aeration)

- 시간과 온도
- (어느 것이든) 챔버나 방 내의 압력 변화(4.3.3참조)
- 공기나 다른 기체의 변화율
- 멸균 로드(적재)의 온도.

5.6 리밸리데이션

5.61 밸리데이션과 뒤이은 리밸리데이션 데이터는 정해진 간격으로 재검토되어야 하고 리밸리데이션이 요구되어야 하는지 여부가 결정되고 문서화되어야 한다. 밸리데이션 및 리밸리데이션 데이터의 재검토에 대한 절차들이 문서화되어야 하고 리밸리데이션의 기록은 보존되어야 한다.

5.6.2 리밸리데이션 보고서는 문서화되어야 한다. 이 보고서는 오리지널 밸리데이션 보고서를 재검토하고 승인했던 동일한 부서/조직에 의해 지정된 사람들이 서명해야 한다.

6. 공정관리 및 감시

6.1 멸균 공정 스펙이 지켜졌음을 증명하기 위해서 각 멸균 로드(적재)에 대한 데이터가 기록되고 보존되어야 한다. 이들 데이터는 적어도 다음을 포함해야 한다.:

- 명시된 조건들을 맞추기에 가장 어려운 위치에서 모니터링하고 기록한 프리컨디셔닝 에어리어 내의 온도와 습도(만일 프로컨디셔닝이 사용된다면)

- 각 멸균 로드(적재)의, 프리컨디셔닝 개시 시간 및 프리컨디셔닝에서 로드(적재)를 제거한 시간(만일 프리컨디셔닝이 사용된다면)
- 각 멸균 로드(적재)의, 멸균 사이클의 개시 시간
- 챔버 내의 대표적인 위치에서 측정된 멸균 주기 동안의 챔버 내 온도 및 압력
- 기체 멸균제가 멸균기 챔버에 주입되었다 증거
- 사용된 산화에틸렌의 양이나 챔버 내 산화에틸렌 농도의 측정
- 노출 시간
- 통기 동안(만일 사용된다면) 시간, 온도, 압력 변화(어떤 것이든) 그리고/또는 공기 공급 오퍼레이션
- 산화에틸렌 멸균을 위한 시험 인디케이터들의 결과(6.3 참조)

6.2 모든 기록들은 보존해야 한다.

6.3 멸균 공정을 감시하기 위해서 사용되는 대 멸균용 인디케이터들 리커버리 미디어(회수 배지)와 컬처(배양) 조건들은 EN 866-2를 준수해야 한다.

6.4 명시된 간격으로 바이오버든(생균 수)은 EN 1174-1에서 명시된 대로 개산되어야 한다.

7. 멸균으로부터 제품 릴리스(무균 선언)

7.1 제품의 전통적인 릴리스

7.1.1 특정한 멸균 로드(적재)를 위해 사용된 멸균 공정을 확인된 것으로 나타내기 위한 기준이 문서화돼야 한다. 그 기준은 다음을 포함 한다:

- a) 멸균 주기를 위해서 명시된 물리적 파라미터들과의 적합
- b) E.O 멸균에 프로세스 된 어떤 인디케이터로부터도 인큐베이션(배양) 후 테스트 올거니즘(미생물)의 성장 없음.

7.1.2 아래의 경우 어느 것이든, 부적합한 것으로서 간주되어지고 다루어져야 한다

- a) 물리적 주기 변수가 문서화된 허용 오차 밖에 있다 혹은
- b) E.O 멸균을 위해 프로세스 된 인디케이터들의 어떤 배양이 시험 유기체(미생물)의 성장을 보인다(6.3 참조).

7.2 파라메트릭(매개변수) 릴리스

노트 : 이 하부조항의 내용은 만약 파라메트릭 릴리스(방출)가 멸균 공정에서 일상적으로 사용되어진다면 이 표준의 절 4에서 7.1 까지의 조건을 보충하거나 수정한다.

7.2.1 성과 적격성 증명-미생물학적

7.2.1.1 총론

다음의 요구사항이 이 표준의 5.4에서 명시된 것들에 더하여 주어진다.

미생물학적 적격성 증명은 방법 A(7.2.1.2참조)나 방법 B(7.2.1.3참조)에 의한 주기의 치명성을 결정함으로써 해서 수행된다.

만일 완전한 피지컬 퍼포먼스 퀄리피케이션을 함으로서, 동일한 공장에서 동일한 프로세스 파라미터들을 내는 다른 멸균 챔버들이 이 멸균공정에 사용되어진다면 이 멸균 챔버들은 다음 중 하나로 퀄리피케이션(적격성증명) 되어야한다:

- a) 원래의 멸균기 챔버와 같은 방법으로, 혹은
- b) 요구되는 수준의 생물학적 치명상의 도달을 증명하는 축소된 미생물학적 퍼포먼스 퀄리피케이션을 이용해서.

7.2.1.2 방법 A. 생존자 곡선 구성(survivor curve construction)

멸균 주기의 치명성은 생존자의 직접계산을 통한 생존자 곡선의 구성에 의해서 결정되어야 한다. 적어도 5개의 지점에서, 시간을 제외한 모든 다른 프로세스 파라미터를 상수로 두고, 산화에틸렌에 분류된 노출시간들을 채택하는 것이 생존자 곡선에 포함되어야 한다. 최초의 카운트(예, 생존자 곡선에서 시간 제로)가 멸균제 주입이전에 모든 단계의 멸균 주기에 노출되어진 산화에틸렌 멸균에 대한 지표에 대하여 설정되어야 한다. 실험 유기체의 생존의 명시된 가능성에 도달하기 위해 요구되어지는 노출시간이 계산되어야 한다.

7.2.1.3 방법 B. 프랙션-네거티브(음분수) 방법(fraction-negative method)

산화에틸렌 멸균에 대한 지표들은 시간을 제외한 모든 프로세스 파라미터를 상수로 두고 산화에틸렌에 대한 분류된 노출량에 노출되어야 한다. 노출 이후, 산화에틸렌 멸균에 대한 지표들은 적절한 배지(culture media)에 직접 담근 후에 실험되어야 한다. 인큐베이션 후 어떠한 성장도 보이지 않음을 보이면서, 산화에틸렌 멸균에 대한 지표들은 그 비율로서 계산되어야 한다. 다음과 같이 최소한 7 노출 시간이 사용되어야 한다:

- a) 적어도 하나의 노출 시간 후에, 모든 실험은 성장을 나타낸다.
- b) 적어도 4 노출 시간들 후에 이 실험들의 부분들이 성장을 나타낸다(quantal 지역).
그리고
- c) 적어도 2 노출 시간 후에는 어떠한 성장도 관찰되지 않는다

D-벨류(값)가 이 표준의 첨부 A에서 명시된 방법을 사용하여 얻어진 결과로부터 계산되어야 한다. 실험 유기체의 생존의 명시된 가능성에 도달하기 위해 요구되어지는 노출 시간이 이 D-벨류(값)로부터 계산되어야 한다.

7.2.2 밸리데이션의 써티피케이션

이 표준의 5.2.2에서 명시된 조건은 다음과 교체 된다

밸리데이션 보고서는 산화에틸렌 멸균 공정을 위한 문서화된 스펙을 담고 있거나 참조해야 한다. 이 스펙은 다음에 대한 값이나 허용오차 뿐 아니라 로드(적재) 환경의 세부사항을 포함해야 한다.

- a) 프리컨디셔닝(사전 조정), 만약 사용되어 진다면 (4.3.1 참조)
 - 시간, 온도, 습도
 - 사전 조정에 들어갈 수 있도록 하는 제품의 최소 온도
 - 사전 조정지역 내에서의 적재 패턴 및 제품의 분리
 - 멸균 로드(적재)의 온도와 습도
 - 사전 조정으로부터의 로드(적재)의 제거와 멸균 주기의 개시 사이의 최대 경과시간
- b) 컨디셔닝(조정), 만약 사용되어 진다면 (4.3.1 참조)
 - 만약 사용되어진다면, 성취하기 위해 취해지는 최초 진공 수준과 시간

- 진공하의 유지 시간
- 시간, 온도, 압력 및 습도
- 멸균 로드(적재)의 온도와 습도

c) 멸균

- 멸균제 주입 압력 증가, 멸균제 주입 시간 및 최종 압력
- 적어도 다음 중 하나를 사용한 압력에서의 증가와는 독립적으로 결정되는 산화 에틸렌 농도:
- 챔버 온도
- 멸균 로드(적재)의 온도.
- 노출 시간

d) 통기

- 시간과 온도
- (어느 것이든) 챔버 그리고/또는 방 내에서의 압력 변화(4.3.3참조)
- 공기나 다른 기체의 변화율
- 멸균 로드(적재)의 온도.

7.2.3 리밸리데이션

다음 요구사항은 이 표준의 5.6에서 제시된 것에 더해지는 것이다

멸균 공정의 리밸리데이션은 미생물학적 리퀄리피케이션을 포함해야 한다

7.2.4 일상 관리와 감시

이 표준의 6.1에서 명시된 조건들은 다음으로 교체되어진다

멸균 처리 스펙이 지켜졌다는 것을 증명하도록 각 멸균 로드(적재)에 대한 데이터가 기록되어지고 보존되어야한다. 이들 데이터는 적어도 다음을 포함 한다.

- 명시된 조건에 도달하기에 가장 어려운 위치로부터 감시되고 기록되어진 프리컨디셔닝 지역 내에서의 온도와 습도(만일 사용된다면)
- 프리컨디셔닝(사전 조정) 동안의 멸균 로드(적재)내의 온도(만일 사용된다면)
- 각 멸균 로드(적재)의 프리컨디셔닝(사전 조정)에서 멸균 로드(적재)의 개시와 제거 시간(만일 사용된다면)

- 각 멸균 로드(의 멸균 사이클 개시 시간
- 프리컨디셔닝(사전 조정)으로부터의 멸균 로드(적재)의 제거와 멸균 주기의 개시 사이의 경과 시간(만일 사용된다면)
- 멸균 주기 동안의 멸균 로드(적재)내의 온도
- 직접 측정에 의한 컨디셔닝(조정) 동안의 습도(만일 사용된다면)
- 멸균 주기 동안의 챔버 내에서의 압력
- 최소 2 지점으로부터의 챔버 내에서의 온도
- 기체로 된 멸균제가 멸균기 챔버에 주입되었다는 것의 증거
- 직접 분석에 의해 결정된 챔버 내에서의 산화에틸렌의 농도
- 노출 시간
- 시간, 온도, 압력 변경들 및 통기 동안의 공기 공급의 운용(만일 사용된다면)
- 멸균 주기 동안 순환(circulation) 시스템이 작동되었다는 표시(indication)(만일 사용된다면)

이 표준의 6.3에서 명시된 조건은 파라메트릭 릴리스가 사용되어질 때는 적용되지 않는다.

6.2와 6.4에서 명시된 조건들이 적용된다.

7.2.5 제품 릴리스

이 표준의 7.1에서 명시된 조건들은 만약 파라메트릭 릴리스(방출)가 사용되어질 때는 적용되지 않는다.

만약 멸균 사이클 변수가가 문서화된 오차 한계 외에 있다면 제품은 부적합한 것으로 간주되어지고 다루어져야한다.

부록 A (규범)

미생물학적 성과 적격성 증명 방법 B를 사용한 D-(값) 계산 방법

노트 1: 이 부록에 주어진 미생물학적 성과 적격성 증명 방법B를 사용한 D-값 계산의 세부내용은 Pflug, I J 와 Holcomb, R G¹⁾에 의해서 기술된 방법에 기초한다

이 표준의 7.2.1.3을 준수하는 방법 B의 이행은 다음과 같은 데이터를 생성 할 것이다.

멸균제에의 노출 시간	노출된 실험 샘플의 수	성장을 보이지 않은 실험 샘플의 수
t1	n1	0
t2	n2	r2
t3	n3	r3
t4	n4	r4
t5	n5	r5
t6	n6	n6
t7	n7	n7

노트 2 : t1은 멸균제에 대한 최소 노출 시간이고 모든 실험 샘플은 성장을 보여준다 t2에서 t5까지의 노출제의 노출의 시간들은 quantal(퀀탈) 지역에서 노출시간을 증가시키고 있다. 노출 시간 t6과 t7은 모든 실험 샘플이 성장을 보이지 않는 2개의 노출 시간이다.

t1에서 t6의 멸균제에의 노출시간에 대해서 x와 y요소들은 다음과 같이 계산된다.

$$x_i = \frac{t_i + t_{i+1} + 1}{2}$$

$$y_i = \frac{r_i + 1}{n_i + 1} - \frac{r_i}{n_i}$$

노트 3 : t1에서, 모든 실험 샘플들은 성장을 보였고 그래서 $y_i = r_i + 1 / n_i + 1$ 이다.

위의 x_i 와 y_i 의 계산된 수초로부터 수치 u_i 가 다음과 같이 각각의 노출시간에 대해서 계산될 수 있다

$$u_i = x_i y_i$$

1) Pflug, I. J.와 Holcomb, R. G., 멸균, 멸균, 저장상에서의 미생물의 열과파의 원칙들 3판(1983) ed S S Block, -- Lee 와 -- Febiger, Philadelphia.

한 실험 샘플로부터의 무-성장에 도달하기 위한 평균 시간인 u 가 t_1 에서 t_6 까지의 각각의 노출 시간에 대한 u_i 의 합으로써 계산되어질 수 있다.

$$u = \sum_{i=1}^{i=6} u_i$$

평균 D-값은 다음의 방정식으로부터 계산될 수 있다

$$D = \frac{u}{0.2507 + \log_{10} N_0}$$

식에서 N_0 = 실험 샘플 당 유기체의 최초 접종물.

이 방법을 사용하여 멸균기간을 계산하기 위한 목적으로 D에 대한 95% 신뢰도인 D_{calc} 가 사용되어야 한다. 이것은 다음 방정식으로부터 계산될 수 있다

$$D_{calc} = D + 2\sqrt{V}$$

식에서 V 는 다음과 같이 얻어질 수 있다.

$$a = 0.25 \sum_{i=2}^{i=6} (t_{i+1} - t_{i-1})^2 \left\{ \frac{r_i(n_i - r_i)}{n_i^2(n_i - 1)} \right\}$$

$$\text{그리고, } V = a \left\{ \frac{2.3026}{0.57722 + \ln N_0} \right\}^2$$

부록 B (규범) EN 550의 응용에 관한 지침

B.1 소개

노트: 이 안내는 EN 550의 준수를 평가하기 위한 점검표로서 의도된 것은 아니다

이 안내는 명시된 조건을 준수하기에 적절한 것으로써 받아들여지는 방법뿐만 아니라 설명을 제공한다. 이 안내는 EN 550의 일관된 이해와 실행을 얻는데 도움을 준다. 이 안내에서 제시된 것이 아닌 다른 방법들도 사용될 수 있다 그러나 이러한 방법들은 EN 550의 요구사항에 대한 적합을 성취하는데 있어 효과적인 것으로 증명될 필요가 있다.

이 첨부에서 제공된 지침은 이 표준에 있는 요구사항의 실행을 도울 뿐 아니라 EN 550의 더 나은 이해의 제공을 목적으로 한다. 주어진 지침은 속속들이 규명해 내는 것으로 의도된 것이 아니라, 주의가 기울여져야 하는 중요한 요소들을 강조하기 위해 제공된다 이것은 어떻게 조건을 만족시키는지의 예시를 제공하고 같은 목적을 달성하는 다른 방법들이 동시에 받아들여 질 수 있음을 인식한다 이것은 또한 어떻게 조건을 만족시키는지에 대한 일반적인 충고를 제공하고 의료기기의 멸균에 익숙하지 않은 사람들에게는 확실하지 않을 수도 있는 조건들에 대한 관심을 끌어낸다

이 부록에서 구체적으로 적용되는 지침에 대한 이 표준에서의 절들은 꺾쇠 괄호 안에 있는 관련 절의 수에 의해서 표시되어진다

B.2 총론[4]

노트 : 의료기기의 제조에 있어서 완전한 품질 시스템을 가지는 것이 EN 550의 조건이 아니라고 해도, 어떤 요소들은 요구되어지고 그리고 어떤 것들은 EN 550의 적절한 곳에 인용 된다. 제조자들은 제조 과정의 미생물의 통제가 최종 제품 멸균(sterility) 보증의 중요한 부분이라는 것을 인식해야 하고 완전 품질 시스템의 실행을 고려하도록 권고 받는다.

B.2.1 직원 [4.1]

다양한 수준으로 직원들에게 요구되는 자격 훈련, 경험의 수준은 행해지는 활동에 달려있을 것이다.

다음과 같은 책임을 가지고 있는 직원은 특별한 자격과 훈련을 필요할 수 있다

- 미생물학적 실험
- 설비의 설치
- 설비 관리
- 물리적 성과의 적격성 확인(physical performance qualification)
- 일상 멸균기 운용
- 검교정
- 공정 디자인
- 장비 스펙(사양)

B.2.2 프로세스 개발과 제품 적합성[4.2]

특정 의료기기에 대한 멸균 프로세스의 개발은 그 의료기기에 효과적이고 호환성이 있는 프로세스를 설정할 필요가 있다. 따라서 멸균 프로세스를 확인하고 최적화 하는 실험을 포함하여 제품 적합성에 대한 최초의 조사가 제품이 디자인 단계에 있을 동안에 시행될 수 있다.

노트 1 : 의료기기의 설계를 포함하는 품질 시스템의 조건들은 KGMP에 명시되어 있다. 비활성 의료기기와 활성 의료기기에 대한 품질 시스템의 응용에 대한 안내는 EN 724와 EN 61272에 제시되어 있다(첨부 C 참조).

산화에틸렌 멸균 프로세스 동안에, 제품들은 진공이나 압력 변화, 높은 온도와 습도 변화와 같은 환경 적인 압력에 놓이게 될 수 있다. 제품은 또한 산화에틸렌과 희석 가스에 반응할 수도 있다. 제품 설계는 기능과 안전성이 예기된 수준의 멸균 조건에 노출됨으로 해서 손상 받지 않는다는 것을 보장해야 한다. 게다가, 높은 습기량과 압력 변화는 결과로서 일어나는 완전성의 손실로 포장 봉합력에 영향을 미칠 수도 있다.

의료기기를 위해 사용되는 멸균 공정의 선택은 그 공정의 효능에 영향을 미치는 모든 요소를 고려해야 한다. 다음과 같은 것들이 고려되어질 수 있다.

- 멸균 설비의 가용성
- 가능한 멸균 설비 내에서 얻어질 수 있는 조건의 범위

- 다른 제품에 이미 사용되고 있는 멸균 공정
- 잔류 산화에틸렌 및 그 반응물의 수준에 대한 조건들
- 공정(프로세스) 개발 실험의 결과.

처리 개발 실험은 많은 요소로 구성될 수 있다.

- 프리컨디셔닝(사전 조정) 동안 온도와 습도의 명시된 조건에 도달하기 위해서 요구되어지는 시간의 결정(만약 사전 조정이 사용된다면)
- 멸균 공정의 변수에 대한 한계(limits)의 결정(4.3과 B.2.3 참조)
- 제품에 대한 바이오버든(생균 수)의 평가, 이 평가에서 바이오버든(생균 수)에 의해 멸균 주기에 나타난 문제들이 정해져야 하고, 성과의 적격성과 일상 감시(모니터링)를 위해 사용되어질 BI의 적합성도 확인되어야 한다(노트 참조).
- 산화에틸렌과 반응에 따른 부산물이 EN 30993-7에서 설정된 수준이하가 되도록 하기 위해서 충분히 기체를 빼도록 하는 명시된 조건에서의 최소 통기 시간의 확정

노트 2 : 바이오버든(생균 수) 평가에 대한 안내나 조건들은 EN 1174-1에 제시되어 있다.

공정개발 활동의 결과로서 멸균 공정이 정의될 수 있다. 이 멸균 공정의 적절성은 성과 적격성 연구(퍼포먼스 퀄리피케이션 스터디)에서 증명되어진다(5.3과 B.3.3 과 B.3.4 참조)

B.2.3 프로세스 [4.3]

B.2.3.1 프리컨디셔닝 그리고/또는 컨디셔닝(사전조정 그리고/또는 조정) [4.3.1]

E.O를 사용한 비활성에 대한 미생물의 저항은 수분 함유량에 의해서 영향을 받는다. 이러한 이유로, 미생물이 갖는 수분함량과 주변의 조건들을 같게 하기 위해 제품이 노출되는 대기의 습도를 통제하고 감시하는 것을 기본으로 한다. 멸균 주기를 시작하기에 앞서, 규정지어진 온도와 습도에서 제품을 사전 조정(프리컨디셔닝)하는 것은 일반적이다. 그러한 사전조정은 멸균 주기의 시간을 줄일 수 있다.

프리컨디셔닝(사전조정) 지역은 조립과 포장 지역과는 분리되어야 한다.

프리컨디셔닝은 멸균 챔버에서 멸균 주기이전에 수행될 수 있으나 멸균 주기의 일부가 아니며, 이러한 목적을 위해 별도의 프리컨디셔닝 에어리어를 사용하는 것이

가장 일반적이다. 프리컨디셔닝(사전조정) 지역은 쉽게 청소할 수 있어야 내구성이 있어야 한다.

프리컨디셔닝 에어리어의 디자인과 구성은 다른 멸균 로드(적재)의 분리와 식별을 위한 설비와 제품과 직원의 입구와 출구 통제를 위한 설비를 제공해야 한다 이 에어리어는 제품의 빠른 이동을 쉽게 하도록 하기 위해서 멸균기에 근접해야 한다.

프리컨디셔닝 에어리어의 온도와 습도는 멸균기에 들어가는 멸균 로드(적재)의 온도와 습도가 너무 낮아서 액화나 부적당하게 긴 가열 시간을 야기 시키거나 너무 높아서 멸균 주기의 온도 통제가 손상을 입을 정도가 되어서는 안 되도록 해야 한다

프리컨디셔닝 에어리어는 멸균 로드(적재) 주위에서 그리고 그 지역을 통한 공기 순환을 보조하는 것이 권고된다.

진입문이 개방되어지는 시간의 길이는 제한되어야 한다 만약 분리된 문들이 직원의 접근을 위해서 제공되어진다면, 그들은 자동 폐쇄식이어야 한다. 문들이 개방되어질 때는 조작자에게 경고하는 방법이 제공되어야 한다 미지 조절된 지연시간 후에 활동하는 청각과 시각 정보가 제공되어질 수 있다

증기 주입에 의한 가습이 EN 550에 의해서 요구되어진다. 왜냐하면, 예를 들어 디스크 가습기와 분무기를 돌리면서, 분무기로서 가열되지 않은 물의 분무에 의해서 작동하는 분무기는 세균에 의한 오염의 유력한 원천이 될 수 있기 때문이다 EN 1422에서 명시된 정도의 습도

만약 폐쇄된 챔버내의 습도가 압력 증가와의 상관관계에 의해 통제된다면, 이 상관관계는 결정되어야 한다.

30%이상의 챔버 습도는 그 로드(적재)를 축이기 위해서 일반적으로 사용되어진다. 습도의 선택은 멸균되어질 제품에 기인하고 신중한 고려가 필요하다 과도한 습도가 제품과 포장에 야기할 수 있는 잠재적인 효과에 대한 고려되어야 한다

프리컨디셔닝(사전 조정)의 마지막 단계에서, 멸균 로드(적재)내의 측정된 온도와 습도 범위는 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 온도와 $\pm 15\%$ 습도를 초과해서는 안 된다. 실질적인 온도와 습도 범위는

물리적인 성과의 적격성 검증 동안에 결정되어야 한다(5.3과 B.3.3 참조).

B.2.3.2 멸균 주기 [4.3.2]

고려되어야 할 멸균 처리내의 물리적 성능 요소는 다음을 포함 한다

- a) 깊이와 진공 달성률
- b) 챔버 누출률 [인쇄 불량으로 읽을 수 없는 부분]
- c) 조정 단계 동안에, 압력은 습도의 주입을 증가 시킨다
- d) 압력증가와 멸균제의 투입에 따른 명시된 압력 달성률, 산화 에틸렌 농도를 감시하기 위해 고안된 요소들의 상관관계
- e) 멸균제를 제거하기 위해 사용되어진 진공의 달성률과 깊이
- f) 압력증가와 공기의 투입에 따른 압력의 달성률(혹은 멸균 주기의 이 단계 동안에 사용된 다른 기체)
- g) 마지막 두 단계가 반복되는 수와 계속되는 반복에서의 변화량

멸균기 챔버와 멸균 로드(적재)를 통해서 재생할 수 있는 산화에틸렌 분산을 달성하기 위해서는, 산화에틸렌과 공기가 정적인 상황에서는 잘 섞이지 않기 때문에 멸균제 주입이 있기 전에 잔류하는 챔버 공기 함유량을 통제할 필요가 있다. 딥-이베큐에이션을 사용한 공기 제거는 순수 산화에틸렌이나 가연성 가스 혼합물이 사용될 때는 일반적이다. 비가연성 산화에틸렌 희석용 기체 혼합물은 깊은 진공 공기 제거에 저항할 수 없는 제품에 있어서 일반적이다. 이베큐에이션에 의한 공기 제거가 관례지만 기체 제거에 의한 공기 제거가, 특별한 안전 예방조치들과 요구되어진 기체 농도에 도달하기 위해 필요한 제거 조건의 확인으로 실행될 수 있다.

300mg/ℓ를 초과하는 산화에틸렌 농도가 일반적으로 사용되어 지지만 1200mg/ℓ보다 큰 농도는 이 멸균 처리의 효과에 있어서의 잠재적인 증가의 결과를 낳지는 않는다. 멸균제 혼합과 사용되어진 압력은 궁극적으로 멸균제 농도를 결정한다.

요구되어진 set point의 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 이하의 멸균제 노출기간동안 빈 챔버내에서 기록된 온도 범위가 얻어져야 한다.

노출 시간동안, 멸균 로드(적재)는 최소 명시 온도에 도달해야하고 제품 로드(적재)의 온도범위는 멸균제 노출기간동안 어떤 시간에서도 $\pm 10^{\circ}\text{C}$ 이하이어야 한다. 실제 온도는

물리적 성과의 적격성 검증 동안에 결정되어야 한다

B.2.3.3 통기 [4.3.3]

산화에틸렌의 잔류물과 그것의 반응 제품은 위험할 수도 있다 제조자가 그 제품에 있는 잔류물의 가능한 발생에 대하여 인식하고 있는 것은 필수 불가결한 것이다 온도, 휴지기간, 강제 공기 순환, 적재 특성, 제품과 포장 재료는 모두 통기의 효율에 영향을 미친다.

통기는 멸균기내에서 행해질 수 있다 분리된 지역에서, 혹은 두 지역과 연합하여.

만약 통기가 몇몇 멸균 배치를 담고 있는 지역에서 행해진다면 새로운 묶음의 제품의 첨가는 그 지역내의 산화에틸렌의 농도를 증가시킬 수도 있고 따라서 다른 배치에 대한 통기의 효과를 바꿀 수도 있다.

B.2.4 설비 [4.4]

실린더, 탱크 혹은 산화에틸렌의 카트리지가 멸균제 기체 혼합물을 위해 사용된 지역들은 안전해야 하고 환기가 되어져야 한다.

노트 : 산화에틸렌 저장에 관한 규제에 대한 몇몇 나라에서의 존재에 주의가 기울여져야 한다.

주위의 조건들이 공급자에 의해서 추천된 범위보다 더 큰 온도 변화에 놓여진다면 산화에틸렌의 저장고를 위한 저장 지역은 온도 통제에 대한 조항을 포함해야 한다

만약 멸균기에 대한 산화에틸렌 공급물이 정기적으로 보충되는 벌크 저장 탱크로부터 나온 것이라면, 그 탱크는 분석을 위한 샘플을 제거하는 방법들 산화에틸렌의 탱크를 완전히 비울 수 있는 방법들과 우연한 오염이나 폴리머의 과도한 축적의 경우에 세척을 위한 항목이 갖추어져 있어야 한다

멸균 주기의 조정 단계 동안에 습도에 대한 독자적인 감시는 조정 감시를 위한 선호되는 방법이다. 멸균기내의 습도를 측정하는 다른 방법들은 증기를 주입시키는 동안에

압력 증가를 감시함으로 해서 그 수치를 해석하는 것을 포함한다 압력 증가를 사용해서 감시할 때, 그 증가가 습도와 정확하게 관련이 될 수 있다는 것을 보증하기 위해서는 관리가 요구되어진다.

멸균기에 대한 멸균제의 주입을 위한 시스템은 멸균기 챔버에 주입되는 액체의 산화에틸렌을 막기 위해서 기화기를 갖추어야 한다 액체의 산화에틸렌은 먼지 녹, 폴리머의 입자의 제거를 확실하게 하기 위해서 기화기의 주입이 있기 전에 여과되어야 한다

가습기로부터 멸균기 챔버로 흐르는 산화에틸렌 가스의 온도는 기체의 산화에틸렌이 생산된다는 것을 증명하기 위해서 측정되어져 한다 이것은 액체의 산화에틸렌이 멸균기 챔버로 들어가는 것을 막기 위해서 온도가 미리 정해진 수치 아래로 떨어질 때 산화에틸렌의 공급을 막기 위한 차단 밸브를 통제할 수도 있다 가습기에서의 온도를 감시하는 것이 기체 산화에틸렌이 생성된다는 것을 항상 나타내는 것은 아니다

멸균 챔버내의 조건의 동질성이 강요된 순환에 의해 도움을 받을 수 있다

챔버 온도를 측정하기 위한 최소 2가지 시험이 사용되어야 한다 이중 적어도 하나는 커미셔닝 동안에 결정된 가장 차가운 지역에서나 다른 관련된 지역에서 그 챔버내에서 위치되어야 한다. 처음의 시험에서와 같은 지역에서 2번째 온도 시험의 위치를 정하는 것은 저장 시스템의 기능이 증명되어지는 것을 가능케 한다

확인이나 산화에틸렌의 멸균 처리의 정기적 사용동안에 사용되어질 습도 센서의 선택은 특별한 주의를 요구한다. 고려되어야 할 요소들은 다음을 포함 한다.

- a) 만약 그 센서가 산화에틸렌의 흡착(작용)에 의해 못쓰게 될 가능성이 있다면 그 센서를 산화에틸렌의 주입이 있기 전에 챔버 환경에서 분리시키거나 그 센서를 가스제거에 적절한 방법으로 제거하도록 조항이 만들어져야한다
- b) 만약 센서들이 제거되거나 가스제거가 된다면 그들은 범위를 대표해서 측정되어질 최소 2 지점에서 눈금을 다시 측정해야 한다

B.2.6 관리 [4.6]

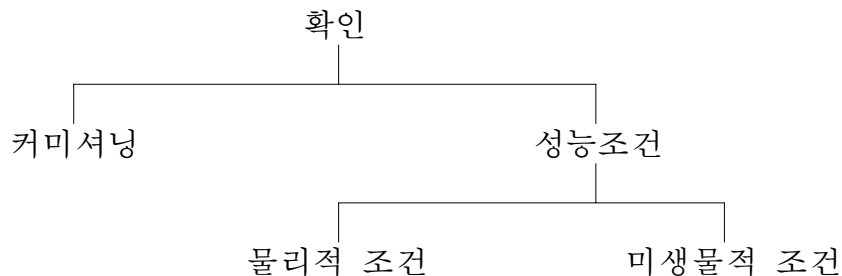
누설 실험이 사용되는 주기와 관계없이 예방하는 관리 프로그램의 부분으로서 모든 챔버에서 행해져야 한다. 만약 작동 주기의 부분으로서 자동 누설 실험이 있다면 자동 시스템의 정확한 기능이 명시된 간격에서 확인되어야 한다

멸균기 챔버에 주입되는 공기를 위한 여과기의 교체는 계획된 예방 관리 계획에 포함되어져야 한다. 그러한 여과기의 교체의 빈도는 local 작동 조건에 의존할 것이고 명시되어야 한다. 명시된 간격은 여과기의 제조자의 추천, local 작동 조건의 경험과 멸균기 성능에 기초를 두어 결정되어야 한다. 기화기의 내부 표면의 세척과 교체는 계획된 예방관리 계획에 포함되어져야 한다

B.3 확인[3]

B.3.1 총론 [5.1]

확인 은 커미셔닝과 성과의 적격성 검증으로 구성된 총 프로그램으로서 간주되어진다 이러한 기간사이의 관계는 아래에 나타나 있다



커미셔닝은 따라서 그 설비가 스펙을 따른다는 것과 관련이 있고 성능 증명이, 위임된 설비가 문서화된 절차를 준수하면서 사용되어질 때 만족스러운 제품이 생산될 것이라는 것을 증명한다는 것과 관련이 있다.

B.3.2 커미셔닝 [5.2]

B.3.2.1 사전 조정

커미셔닝은 디자인 기준이 충족됨을 설정하기 위해 사전조정 지역을 비운 채 행해져야 한다.

평균 로드(적재)에 의해 점령되어질 지역전체의 공기 순환의 패턴이 결정되어야 한다. 이것은 공기 변화율의 계산과 풍력측정의 결정치와 함께 증기 실험에 의해서 행해질 수 있다.

수치가 대표한다는 것을 나타내기엔 충분히 긴 기간동안 온도와 습도는 감시되어야 한다. 사전 조정 지역을 통해 배포되는 많은 지역에서의 온도와 습도가 정해져야 한다 감시를 위한 위치들은 사전조정 지역 스펙의 극단점에 있을 가능성이 있는 어떠한 위치도 포함하도록 선택되어야 한다. 적어도 2번의 온도 조사와 하나의 습도 센서가 사용되어야 하고 실지 경험으로부터, 최소 2.5m³의 사전 조정 지역에 대한 하나의 온도 조사와 하나의 습도 센서가 빈 지역의 적절한 윤곽을 제시하는 것으로 밝혀졌다

B.3.2.2 조정

사전 조정된 제품은 평균 주기의 진공 단계동안에 습도를 잃을 수도 있고 그래서 증기 주입이, 수분 수준을 보유하기 위해서 조정동안에 사용될 수 있다

조정의 커미셔닝이 보통 평균기의 일반적인 커미셔닝과 동시에 행해진다(아래 참조).

B.3.2.3 평균

커미셔닝은 평균의 효능에 영향을 주는 요소에 대한 운영상의 제한을 설정하기 위해서 평균 챔버를 비운 채 행해진다. 얻어진 데이터는 성과의 적격성 검증을 위해서 사용되어진다.

만약 활성이 없는 가스가 산화에틸렌 대신에 사용되어진다면 그 결과를 평가할 때, 상대 가열양에서의 차이에 대해서 고려되어야 한다

빈 챔버의 내부 표면의 온도의 상태는 챔버 벽에 직접 온도 센서를 부착함으로써 얻어져야 한다. 게다가, 빈 챔버 공간의 온도의 상태가 결정되어야 한다. 사용된 많은 센서들은 내부 표면과 빈 챔버 공기의 완전한 온도의 상태를 제공해야 한다. 센서들의 숫자는 평균기의 디자인과 평균 처리 스펙에 의존할 것이다. 실질적인 경험으로부터, 다음의 수의 센서들이 내부 표면이나 빈 챔버 공간의 적절한 온도의 상태를 제공하는 것으로 밝혀져 있다.

- a) 5m^3 이하의 사용가능한 멸균기 크기를 가진 챔버를 위해서는, 적어도 10개를 고르게 배치한다.
- b) 5m^3 이상의 사용 가능한 멸균기 크기를 가진 챔버를 위해서는, 적어도 하나의 추가적인 위치가 각각의 추가 1m^3 의 챔버 크기에 대해서 측정되어야 한다.

노트 : 많은 수의 측정에 대해서, 인접한 수치들 사이에 있는 적어도 3개의 일반적인 위치를 가진 챔버의 계속되는 섹션의 실험에 의해서 매핑이 행해질 수 있다

온도 센서는 멸균 챔버나 문의 가열되지 않은 위치에 가까이 있는 위치나 증기나 멸균제 주입로 근처에 있는 위치 같은 최고 온도차를 나타낼 가능성이 많은 위치에 배치되어야 한다. 남아있는 온도 센서들은 전 멸균기를 걸쳐서 고르게 배치되어야 한다.

멸균의 물리적인 성능 요소들은 빈 챔버에 대해서 결정되어야 한다. 이들 요소들은 다음을 포함 한다:

- 1) 진공 달성률과 깊이
- 2) 챔버 누설률(대기중 보다 낮은 주기를 위한 진공상태에서나 진공아래서나 최고 기압 주기를 위한 압력에서 행해짐)
- 3) 조정 단계동안에 증기의 주입에 있어서의 압력 증가
- 4) 멸균제 주입에 대한 달성률과 압력 증가와 멸균제 농도를 감시하기 위해 고안된 요소들의 상관관계
- 5) 산화 에틸렌을 제거하기 위해서 사용되어지는 진공 달성률과 깊이
- 6) 공기나 다른 기체의 주입에 따른 압력의 증가와 압력 달성률
- 7) 여러 번 마지막 2 단계는 반복되어지고 계속되는 반복에서의 어떠한 변형

커미셔닝은 또한 관련된 부수적인 시스템의 성능을 결정해야 한다 예를 들어, 공급된 증기의 품질, 최소 기체 주입 온도에 도달하기 위한 멸균제 기화기의 품질 멸균기에 대한 여과된 공기와 수분 공급의 신뢰도, 요구되어지는 품질의 공급을 유지하기 위한 증기 발생기의 능력 등이 증명되어야 한다.

반복된 주기들이 통제의 반복성을 나타내기 위해서 행해져야 한다.

B.3.2.4 통기

통기 지역의 온도의 상태가 사전 조정 지역을 위해서 추천된 것과 같은 방법으로

결정되어야 한다(5.2.1 참조). 이 지역을 통한 공기 유입율과 유입 형태가 결정되어야 한다.

B.3.2.5 커미셔닝의 반복

다음과 같은 경우에:

- a) 멸균기에 영향 미칠 수 있는 공학적 공사 혹은
- b) 장기간동안 사용되어지지 않은 중요한 부분의 성능에 영향을 미칠 수도 있는 멸균기

멸균기는 다시 커미션 되어져야 한다. 성과의 적격성 검증 실험이 반복되어야 하는지 않은지에 대한 공식적 재검토가 행해져야 하고 문서화되어야 한다

만약 리커미셔닝 동안에 멸균기의 성능이 현존하는 멸균 처리 스펙의 오차한도 내에 있다는 것이 밝혀지면, 그 원인이 밝혀져야 한다.

B.3.2.6 최초 미생물적 챌린지(시험디바이스)

최초 생물학적 지표 시험은 물리적 실험과 동시에 빈 챔버에서 행해질 수 있다 커미셔닝동안의 그러한 실험을 포함시킨다는 것은 성과의 적격성 검증이전에 멸균기의 성능에 대한 정보를 제공할 수도 있지만 생성된 데이터가 최종 제품 멸균과 관계가 없을 수도 있다.

노트 : 빈, 챔버에서 생물학적 지표를 사용할 때 그 생물학적 지표들을 멸균 처리의 제안된 사전 조정과 조정단계에 노출시키는 것은 중요하다

B.3.3 성과의 적격성 검증- 물리적 [5.3]

B.3.3.1 총론

제품, 포장, 자격이 부여되어야 하는 처리에서의 중요한 변화의 예는 다음을 포함한다

- 포장
- 제품 디자인

- 멸균 로드(적재) 환경과 밀도
- 멸균 설비
- 처리 주기.

사전조정과 통기를 포함하는 멸균 처리의 모든 단계에서의 그러한 변화의 효과가 결정되어야 한다.

커미셔닝으로부터 얻어진 결과는 성과의 적격성 검증동안에 특별 조사가 필요한 특성을 확인하기 위해서 사용되어야 한다.

B.3.3.2 사전 조정

성과의 적격성 검증은 사전조정지역에 완전히 로드(적재)된 그리고 특별하게 부분적으로 로드(적재)된 상태에서 행해져야 한다. 성과의 적격성은 문서화된 절차에서 명시된 로드(적재) 패턴과 팹레트 분리에 행해져야 한다.

많은 경우에 사전조정을 시작하는 제품을 위해서 명시된 최소온도나 최소온도이하에서 제품은 성과의 적격성 연구를 위해서 사용되어야 한다

멸균 로드(적재) 내에서의 온도와 습도의 상태는 멸균 로드(적재)가 미리 정해진 최소 온도와 습도에 도달하기 위해서 요구되어지는 시간에 걸쳐 얻어져야 한다. 최대 허용된 사전조정기간이후에 멸균 로드(적재)내에서 얻어진 온도와 습도는 또한 최대 허용된 사전조정 시간이 사용되어질 때 스펙내의 조건들이 달성될 것이라는 것을 확인하기 위해서 설정되어야 한다.

사용된 많은 센서들은 멸균 로드(적재)의 완전한 프로우파일을 제공해야 한다. 많은 센서들은 사전 조정 지역의 디자인, 커미셔닝 데이터, 멸균 처리 스펙에 의존할 것이다. 실질적인 경험으로부터, 다음과 같은 수의 센서들이 적절한 프로우파일을 제공한다고 밝혀졌다.

- 2,5m³ 이상이 아닌 최소 용량의 멸균 로드(적재)에 대한 5개의 온도 조사와 2개의 습도 센서
- 2,5m³을 초과하는 제품의 크기에 있어서는 각각 최소 2,5m³의 제품내의 2번의 온도 조사와 한번의 습도 조사

- c) 최소 50m³ 이상의 제품을 저장하는 더 커다란 사전조정 지역에 대해서 각각 최소 2.5m³의 제품에 조사가 배치되어야 할 필요는 없지만 그 프로우파일은 각각의 멸균 로드(적재)를 걸쳐서 요구되어지는 조건들의 달성을 나타내기 위해서 충분한 위치를 포함해야 한다.

온도와 습도 센서는 유닛 저장기내에 배치되어야 하고, 다른 포장은 멸균기내에 배치되어야 한다.

B.3.3.3 조정

사전조정의 물리적 성과의 적격성에 대한 안내는 또한 조정의 성과의 적격성에 적용된다. 실질적인 경험은 적절한 프로우파일이 다음과 같은 수의 온도 조사를 사용하여 얻어질 수 있다는 것을 나타냈다.

- a) 5m³이하의 사용 가능한 멸균기 크기를 가진 챔버를 위해서는, 적어도 10개가 고르게 배치된다.
- b) 5m³이상의 사용 가능한 멸균기 크기를 가진 챔버를 위해서는, 적어도 하나의 추가적인 위치가 각각의 추가 1 m³의 챔버 크기에 대해서 측정되어야 한다.

노트 : 많은 수의 측정에 대해서, 인접한 수치들 사이에서 있는 적어도 3개의 일반적인 위치를 가진 챔버의 계속되는 섹션의 실험에 의해서 매핑이 행해질 수 있다

B.3.3.4 멸균

멸균 처리의 적절함이 증명되어진다는 것을 확실히 하기 위해서, 이러한 성과의 적격성을 위해 사용된 제품들은 여러 경우에 멸균기에 로드(적재)되어진 제품을 위해 명시된 최소 온도나 최소온도 이하이어야 한다. 만약 사전 조정이 사용되어진다면, 그 제품은 명시된 최소 시간동안 사전조정 되어져야 한다

로드(적재) 패턴은 각각의 멸균제에 대해 문서화되어야 한다 그 로드(적재) 패턴 내에서 허용된 제품의 조합들은 문서화되어야 한다 만약 각각의 형태의 제품을 멸균 하는데 있어서의 상대적인 어려움에 대한 충분한 지식과 각각의 제품의 효과에 대한 지식이 존재한다면, 참조 로드(적재)가 명시되어질 수 있고 확인을 위해서 사용되어질 수도 있다.

만약 멸균에서 더 큰 위험을 나타내는 것으로 판결이 난다면 새로운 제품은 이 참조 로드(적재)와 비교되어야 하고, 모든 성과의 적격성 연구에 제시되어야 한다

멸균 로드(적재)의 온도 프로우파일은 각각의 로드(적재) 패턴과 참조 로드(적재)에 따라서 결정되어야 한다. 실질적인 경험으로부터, 커미셔닝동안 빈 챔버에서의 온도 배치를 위한 것과 같은 수의 조사의 사용은 적절한 프로우파일을 제공한다는 것이 밝혀졌다. 멸균 로드(적재)를 걸쳐서 조사의 위치가 최대 온도 변화를 결정하기 위해서 선택되어야 하고 커미셔닝동안에 배치된 뜨겁거나 차가운 지점을 고려해야 한다

물리적 성능 요소들은 작동 스펙을 준비하기 위해서 명시된 로드(적재) 패턴에 대하여 결정되어야 한다. 이러한 요소들은 다음을 포함한다.

- a) 진공 달성률과 깊이
- b) 챔버 누설률(대기 중 보다 낮은 주기를 위한 진공상태에서나 진공아래서나 최고 기압 주기를 위한 압력에서 행해짐)
- c) 조정 단계동안에 증기의 주입에 있어서의 압력 증가
- d) 멸균제 주입에 대한 달성률과 압력 증가와 멸균제 농도를 감시하기 위해 고안된 요소들의 상관관계
- e) 산화 에틸렌을 제거하기 위해서 사용되어지는 진공 달성률과 깊이
- f) 공기나 다른 기체의 주입에 따른 압력의 증가와 압력 달성률
- g) 여러 번 ,마지막 2 단계는 반복되어지고 계속되는 반복에서의 어떠한 변형

B.3.3.5 통기

노트 : 산화에틸렌과 반응 제품의 받아들여지는 수준의 정의는 이 표준의 범위바깥에 있거나 제품의 생물학적 적합성이 CEN/TC 206에 의해서 현재 준비되어지고 있는 분리된 유럽 표준에 의해서 다루어진다.

통기 처리동안에 멸균 로드(적재) 이내의 온도는 그 로드(적재)의 온도가 안정되어지기 위해서 요구되어지는 시간에 걸쳐서 측정되어야 한다

B.3.4 성과의 적격성-생물학적 [5.4]

B.3.4.1 총론

제품, 포장이나 처리에 있어서의 현저한 변화들은 검증을 필요로 한다 예들은 다음에서의 변화를 포함한다.

- 포장 물질
- 제품 디자인
- 제품의 바이오버든(생균 수)
- 멸균 로드(적재) 환경이나 밀도
- 멸균 설비
- 멸균 주기.

사전조정과 통기를 포함하는 멸균 처리의 모든 단계에서의 그러한 변화의 효과가 결정되어야 한다.

커미셔닝과 물리적 성과의 적격성으로부터 얻어진 결과는 미생물학적 성과의 적격성 동안의 특별 조사를 위해서 중요한 특성을 확인하기 위해서 사용되어야 한다

멸균 이전에는 어떤 특정 item에서의 미생물의 수나 저항이 밝혀지지 않기 때문에 멸균 주기의 효과는 산화에틸렌에 대해서 알려진 비교적 높은 저항을 가진 미생물을 사용하여 증명되어진다. 이러한 미생물의 저항은 멸균이전에 items에 대한 유기체의 정도에 대한 지식과 함께, 멸균 주기 스펙을 설정하기 위해서 사용되어진다. 명시된 허용오차의 적합성은 성과의 적격성동안에 증명되어야 한다. 미생물학적 검증은 명시된 최소 비교 습도, 산화에틸렌 농도, 온도나 이하에서 행해질 수 있다. 그러나 이러한 물리적 요소들의 어떠한 것에서의 변화는 다른 계수를 반드시 변화시킬 것이고 이러한 영향들은 고려되어질 필요가 있다.

생물학적 지표들은 멸균하기 가장 어려운 제품의 부분에 배치되어야 한다 제품의 디자인이 생물학적 지표가 멸균하기 가장 어려운 부분에 배치될 수 없도록 되어있다면 그 제품은 알려진 수의 가능한 인자를 제공할 수 있도록 인자 보유액이 접종되어야 한다.

노트 : 접종되어지는 제품의 표면에 인자의 고른 배치를 이루는 것은 중요하다 제품의 표면 특징은 인자의 배치에 영향을 미칠 것이고 다른 챌린지(시험디바이스) 시스템과

비교해서 저항 형태에서 차이를 나타낼 수 있을 것이다

생물학적 지표나 접종되어지는 물질은 멸균 로드(적재)에서 고르게 배분되어야 한다 하지만 배분은 멸균 조건이 달성하기 가장 어려운 위치를 포함해야 한다. 미생물학적 성과의 적격성을 위해 사용된 많은 생물학적 지표들은 멸균 로드(적재)를 통해서 미생물의 비활성을 증명해야 한다. 실제 경험으로부터 다음과 같은 수의 생물학적 지표가 멸균 로드(적재)의 적절한 프로우파일을 제공하는 것으로 밝혀졌다.

- a) 5m³ 이하의 사용 가능한 멸균기 챔버 크기에 대해서는, 적어도 20
- b) 5m³과 10m³사이의 사용 가능한 멸균기 챔버 크기에 대해서는, 생물학적 지표의 수가 모든 추가적인 1m³에 대해 2씩 증가되어야 한다.
- c) 10m³ 이상의 사용 가능한 멸균기 챔버 크기에 대해서는, 생물학적 지표의 수가 모든 추가적인 2m³에 대해 2씩 증가되어야 한다.

생물학적 성과의 적격성은 다음의 일반적인 방법들 중의 하나를 사용하여 행해져야 한다(5.4.2, 5.4.3, 5.4.4 참조).

B.3.4.2 방법 A. 생존자 곡선 구성

EN 550의 7.2.1.2에서 기술된 방법이 가이드로서 사용되어질 수 있다(5.4.3의 노트 참조)

B.3.4.3 방법 B. 프랙션-네거티브(음분수) 방법

EN 550의 7.2.1.3에서 기술된 방법이 가이드로서 사용되어질 수 있다

노트 : 위의 방법 A나 B를 사용하여 노출 시간을 결정할 때, 제품의 멸균 전 미생물학적 오염 수준에 대해서 고려되어야 한다 멸균전 미생물학적 오염을 결정하기 위해서 사용되어지는 방법의 정확성은 노출 시간을 결정하기 위해 이러한 방법을 사용할 때 또한 고려되어질 필요가 있다.

B.3.4.4. 방법 C. 반 주기 방법

이 방법은, 시간을 제외한 모든 프로세스 파라미터를 일정하게 한 상태에서 산화에틸렌의 최소 노출 시간을 결정하는 것을 포함한다. 이 방법에서는 생존자는 없다. 최소 기간을 확정하기 위해서 두 가지의 추가 실험이 행해져야 한다. 두 가지 모두 생물학적 지표로부터 어떠한 성장도 보여서는 안 된다. 이렇게 명시된 노출 시간은 적어도 이 최소 시간을 두 배로 만들어야 한다. 생존자가 복구될 수 있는 단기간의 주기는 또한 회복 기술의 정확성을 증명하기 위해서 시행되어야 한다.

B.3.5 밸리데이션의 인증 [5.5]

밸리데이션 보고서는 다음을 포함하거나 참고해야한다:

- a) 멸균된 제품의 세부사항 (멸균기에서의 포장과 로드(적재) 패턴을 포함)
- b) 멸균기의 스펙
- c) 커미셔닝 데이터
- d) 모든 성과의 적격성 시험의 물리적, 생물학적 기록들
- e) 모든 게이지와 기록 등이 성과의 적격성의 시기에 눈금이 정해졌던 표시
- f) 앞으로의 검토와 재평가에 대한 조항
- g) 확인 조약서
- h) 사용된 문서화된 절차
- i) 훈련 매뉴얼과 모든 관련 요원의 기록들
- j) 공정관리 제한을 포함하는 문서화된 운영 절차
- k) 관리와 눈금 절차.

밸리데이션 프로그램이 완료되고 나면, 그 실험 결과는 실험 보고서로 만들어져야 한다. 따라서 어떤 특정 멸균기에 대한 제품/포장/로드(적재) 패턴 조합의 확인은 제조자의 품질 시스템에 지명된 사람(들)의 승인에 의해서 검증되어질 것이다.

B.3.6 리밸리데이션 [5.6]

리밸리데이션은 의도하지 않은 처리 변화가 나타나지 않았다는 것을 확인하고 원 밸리데이션 보고서가 유효함을 증명하기 위해서 행해져야 한다. 재확인 리커미셔닝과 리밸리데이션의 요소들을 포함할 것이다. 전형적으로 리밸리데이션은 참조 로드(적재)나 샘플 제품 형태를 위해서 행해질 것이다. 그러나 만약 리커미셔닝과 리밸리데이션이 처리 변화를 감지하면, 커미셔닝과 성과의 적격성은 다시 행해질 필요가 있을지도

모른다.

이전의 밸리데이션 및 리밸리데이션 결과가 리밸리데이션 계획서를 수립하는데 있어서 고려되어야 한다. 한번의 리커미셔닝과 리밸리데이션의 주기는 일반적으로 행해진다. 리밸리데이션으로부터 나온 데이터는 최초의 것이 유지되었다는 것을 확인하기 위해서 최초 밸리데이션(그리고 다른 계속된 리밸리데이션)의 기록과 비교되어야 한다. 이 비교는 밸리데이션 및 리밸리데이션 보고서를 위한 일반적 형식에 의해 촉진되어진다

리밸리데이션에서는 다음이 고려되어야 한다.

a) 리커미셔닝은 다음을 포함한다.

- 모든 수단의 눈금 상태의 확인
- 챔버 누출률 실험(4.5 참조)
- 증기 발생기와 멸균제 분무기 같은 관련된 부속 시스템의 성능 확인(5.2 참조)
- 빈 챔버 온도 프로우파일(5.2.1 참조)
- 다음과 같은 빈 챔버에 대한 물리적 성능 요소의 결정
 - 1) 진공 달성률과 깊이
 - 2) 조정 단계동안에 증기의 주입에 있어서의 압력 증가
 - 3) 멸균제 주입에 대한 달성률과 압력 증가
 - 4) 산화에틸렌 농도를 감시하기 위해서 사용된 다른 방법과 압력 증가와의 상관관계
 - 5) 산화에틸렌을 제거하기 위해서 사용되어지는 진공 달성률과 깊이
 - 6) 공기나 다른 기체의 주입에 따른 압력의 증가와 압력 달성률
 - 7) 5)와 6)의 반복수와 계속되는 반복에서의 변형(5.2.1 참조)
- 관리 심사와 눈금 기록

b) 리밸리데이션은 다음을 포함한다:

- 사전 조정기간동안 멸균 로드(적재) 온도와 습도 프로우파일 결정(5.3.2 참조)
- 조정기간동안 멸균 로드(적재) 온도와 습도 프로우파일 결정(5.3.3 참조)
- 멸균제 노출동안 멸균 로드(적재) 온도 프로우파일 결정(5.3.4 참조)
- 다음과 같은 로드(적재)된 챔버를 위한 물리적 성능 요소의 결정
 - 1) 진공 달성률과 깊이
 - 2) 조정 단계동안에 증기의 주입에 있어서의 압력 증가
 - 3) 멸균제 주입에 대한 달성률과 압력 증가

- 4) 산화에틸렌 농도를 감시하기 위해서 사용된 다른 방법과 압력 증가와의 상관관계
 - 5) 산화에틸렌을 제거하기 위해서 사용되어지는 진공 달성률과 깊이
 - 6) 공기나 다른 기체의 주입에 따른 압력의 증가와 압력 달성률
 - 7) 5)와 6)의 반복수와 계속되는 반복에서의 변형(5.3.4 참조)
- 통기 기간 동안의 평균 로드(적재) 온도 프로파일과 공기나 다른 기체의 유동률의 결정(5.3.5 참조)
 - 미생물학적 성과의 적격성(5.4 참조).

B.4 공정관리와 감시 [6]

평균 처리의 정기적 작동을 위한 절차를 문서화하는 운영상의 명세서가 준비되어야 한다.

B.4.1 사전조정

사전조정 동안의 온도와 상대 습도를 감시하기 위한 참조 위치는 바람직한 조건을 달성하기에 가장 어려운 위치가 되어야 한다. 이러한 정기적인 감시에 대한 데이터는 제품이 평균을 위해서 [인쇄 불량]되기 전에 용인성에 대해서 검토되어야 한다

사전 조정 지역에 들어가는 제품의 상온은 확인기간동안에 명시된 최소 온도와 같거나 낮아야 한다 (5.3.2 참조). 저장 조건이 밝혀진 곳에서는 사전 조정이전에 제품의 온도를 정기적으로 결정해야 할 필요가 없다. 만약 극한적인 기후 조건에서의 평균을 위해서 이동되어진다면, 사전 조정이전에 제품의 저장을 위한 특별조항이 필요할 수도 있다. 이 로드(적재) 패턴과 제품의 분리는 확인동안에 결정된 것을 따라야 한다. 각각의 평균 로드(적재)에 대해서 사전 조정 지역으로부터의 입장과 퇴장 시간은 기록되어야 한다. 기록들은 저장되어야 하고 평균 문서화와 관련이 있어야 한다. 사전 조정 지역내의 모든 제품들은 그들이 평균 문서화와 관련될 수 있도록 확인되어야 한다

사전조정 지역은 문서화된 계획에 따라서 세척되어야 하고 세척 기록은 저장되어야 한다. 사전 조정 지역의 환경은 미생물의 오염을 최소화하도록 통제되어야 한다. 균류의 성장을 피하기 위해서 특별한 주의가 기울여져야 한다. 각각의 처리된 평균 로드(적재)에 대해서, 사전 조정동안의 경과시간, 온도, 습도의 읽을 수 있는 기록들이 보관되어야 한다.

B.4.2 조정

조정동안의 계속되는 습도의 감시와 기록은 또한 멸균 주기의 이 단계에서 추가적인 데이터를 제공하기 위해서 사용될 수 있다

B.4.3 멸균

멸균제 주입에서의 압력 증가는 멸균제 챔버에서의 산화에틸렌 농도의 간접 측정을 제공한다. 산화에틸렌 농도가 멸균 처리의 효능을 바꾸는 중요한 변수이기 때문에 압력 증가가 사실은 산화에틸렌 주입 때문이라는 것을 증명하기 위한 분리된 2차 시스템이 제공되어지는 것이 필수 불가결한 것으로 간주되어진다 이 2차 시스템은 다음 중 하나일 수 있다.

- a) 멸균제 공급의 무게 손실
- b) 사용된 멸균제의 양 혹은
- c) 챔버내의 산화에틸렌 농도의 직접 측정

직접 산화에틸렌 기체 농축은 기체 색층 분석이나 적외선 분석에 의해서 얻어질 수 있다. 습도의 측정으로서 챔버 수분 용량의 결정을 가능하게 할 시스템의 사용이 유리할 수 있다. 분석 방법의 정확성이 알려져 있어야 하고 분석 설비가 눈금 프로그램에 포함되어져야 한다 (4.5 참조).

정기적인 사용을 위한 많은 생물학적 지표들은 멸균 로드(적재)를 통해서 충분한 지표가 배치되도록 제공해야 한다. 정기적인 미생물학적 감시를 위한 검증 관례는 다음과 같은 수의 생물학적 지표를 사용하는 것이다

- 1) 5m³ 이하의 사용 가능한 멸균기 챔버 크기에 대해서는, 적어도 10
- 2) 10m³ 이상의 사용 가능한 멸균기 챔버 크기에 대해서는, 생물학적 지표의 수가 모든 추가적인 1m³에 대해 1씩 증가되어져야 한다.
- 3) 10m³ 이상의 사용 가능한 멸균기 챔버 크기에 대해서는, 생물학적 지표의 수가 모든 추가적인 2m³에 대해 1씩 증가되어져야 한다.

어떤 규정된 멸균 처리의 감시를 위해 선택된 생물학적 지표의 정확한 수는 얻어지는 확인 데이터에 의존할 것이다.

생물학적 지표들은 검증동안에 멸균하기 가장 어려운 곳에 발견되어지는 위치에 배치되어져야 한다. 그리고 멸균 로드(적재)를 통하여 균등하게 배치되어져야 한다. 생물

학적 지표들은 멸균 로드(적재)내에서나, 혹은 사전 조정이전에, 멸균 로드(적재)이내에 위치하는 시험용 디바이스 내에 배치되어야 한다. 생물학적 지표들은 멸균 로드(적재)로부터 제거되어야 하고, 주기가 완료되고 통기가 있기 전에 가능한 한 빨리 적응되어야 한다. 지연된 회복의 효과는, 잔류하는 산화에틸렌에 특정한 노출에서 결정되어야 한다.

노트 : 산화에틸렌에 대한 요원들의 노출에 대한 몇몇 나라들에서 존재하는 국가 규제의 존재에 대해서 주의가 기울여진다.

물리적 처리 스펙을 만족하지 못하는데 원인이 되지 않는 생물학적 지표들에 대한 증가의 계속된 관찰들은 분석되어야 되고 그 분석은 확인이 반복되어질 필요가 있게 만들 수도 있다.

하나의 시스템이 제품이 처리되었는지 아닌지에 대해 긍정적으로 확인하기 위해서 사용되어야 한다.

B.5 멸균으로부터 제품 발매 [7]

B.5.1 제품의 전통적인 발매

전통적인 제품 발매에 있어서 물리적 멸균 처리 변수와 생물학적 지표 인큐베이션의 결과는 멸균 처리의 적합성을 평가하기 위해서 검토되어 진다.

물리학적 스펙을 만족시키는 데 실패하는 것이나 생물학적 지표의 증가는 배양 이후 멸균 로드(적재)가 검역이 되도록 배치하게 해야 하고 실패의 원인이 조사되어야 한다. 조사는 문서화되어야 하고 제품의 출하는 부적합 제품의 통제를 위한 문서화된 절차를 준수해야 한다. 재검토와 부적합 제품의 처리에 대한 지시사항은 EN 724에 포함되어져 있다.

만약 물리적 멸균 처리 변수가 스펙의 최소 한계오차 아래에 있거나 실험 유기체의 성장이 관찰되어진다면, 그 멸균 로드(적재)는 그대로 발매되어서는 안 된다 제품은 재멸균 되거나 폐기 처분되어야 한다.

만약 어떤 멸균 로드(적재)가 재멸균 된다면, 멸균 절차는 확인되어야 한다(4.2 참조). 재멸균을 위한 제품과 포장의 적합성과 멸균 처리의 반복된 노출의 제품 기능에 대한

효과와 잔류하는 산화에틸렌과 반응 제품의 효과는 고려되어야할 필요가 있다(4.2 참조). 최초 멸균의 기록들이 재멸균 기록으로부터 유추될 수 있어야 한다.

B.5.2 파라메트릭 릴리스 [7.2]

B.5.2.1 총론 [7.2.1.1]

명시된 한계오차 내에서 작동하는 멸균 주기가 효과적이고 재생산적이라는 것이 증명되어졌다면, 프로세스 파라미터가 한계오차 내에 있다는 확인은 그 주기의 적합성의 증거로서 채택되어진다. 파라메트릭 릴리스(방출)는 제품 샘플의 실험결과나 생물학적 지표보다는, 물리적 계수의 측정과 평가에 기초를 둔 제품의 멸균 적합성의 선언이다

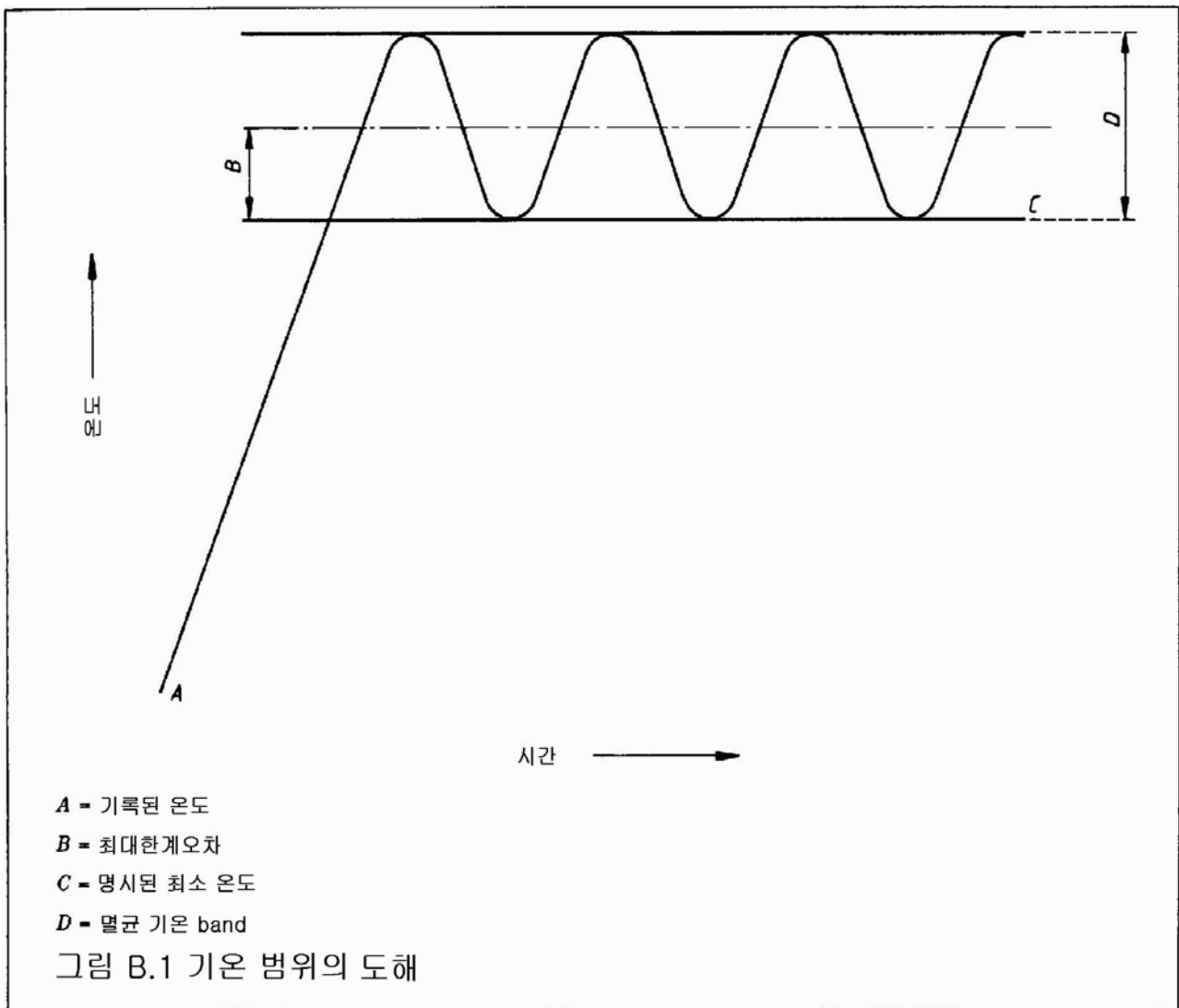
멸균 처리를 강조하는 과학은 멸균 에이전트에 대한 노출에 있어서의 미생물의 비활성의 동력학을 광범위하게 이해하는 것을 요구한다 산화 에틸렌 노출의 경우에는 미생물의 비활성에 영향을 미치는 많은 요소들이 있다 이러한 많은 요소의 상호관계의 결과로, 실지로, 산화에틸렌 멸균을 위한 파라메트릭 릴리스(방출)의 시스템의 사용은 멸균 계수의 통제와 더 많은 지식을 요구한다 게다가, 멸균 로드(적재)의 영향력 때문에, [인쇄 불량]. 멸균 로드(적재)와 로드(적재) 환경은 따라서 프로세스 파라미터로서 간주되어야 한다.

파라메트릭 릴리스(방출)가 멸균 처리의 작동에서 정기적으로 사용되어질 때 이 조항의 내용은 이 표준의 7.1의 조항 4를 보충하거나 수정하는 것이다.

B.5.2.2 멸균 [7.2.2c)]

4.3.2에서 주어진 안내는 수정되어서 다음과 합쳐져야 한다

산화에틸렌 노출의 기간동안 멸균 로드(적재) 내에서의 온도는 만약 이 멸균 주기의 명시되어진 최소 온도의 $-0^{\circ}\text{C}/+3^{\circ}\text{C}$ 내에서 유지될 수 있다면 만족스러운 것으로 간주되어 진다 (그림 B.1 참조)



B.5.2.3 통기 [7.2.2.])

다음 안내는 4.3.3에 추가되는 것이다.

확인되어 지고, 잘 정의되고, 감시된 가스제거 절차는 파라메트릭 릴리스(방출)를 사용하는 산화에틸렌 처리의 부분으로서 뒤따라야 한다 왜냐하면 생물학적 감시의 사용에 관련된 지연에 대한 조건은 없기 때문이다 가스 제거는 멸균기 내에서나 분리된 지역에서 행해질 수 있지만 두 가지의 조합이 일반적으로 사용되어진다

B.5.2.4 설비

다음 안내는 4.4에 추가되는 것이다.

평균기 챔버내에서의 조건의 동질성은 강요된 순환에 의해서 도움을 받을 수 있다. 평균제 순환 시스템은 순환이 비효과적일 때를 나타내는 감시 기구가 갖추어져 있다. 웬이나 펌프에 “전원”을 감시하는 기구는 충분하지 않다. 요구되는 평균제 흐름이 관리되어지고 있다.

B.5.3 정기적인 통제와 감시 [7.2.4]

다음 안내는 6조항에서 제시되어진 것에 추가되는 것이다.

통기 동안에 온도 프로우파일과 기체 유입은 제품이 통기로 배치되거나 통기로부터 빠져나오는 시간과 함께 감시되어지고 기록되어야 한다.

부록 C (규범) 참고 문헌

EN 724 비활성 의료기기에 대한 ISO 13485의 응용에 대한 안내

EN 29004 품질 관리와 품질 시스템 요소 - 안내

EN 30993-7 의료기기의 생물학적 평가 Part 7: 산화에틸렌 잔류물

EN 61272 활성(활동의 삽입가능을 포함하는) 의료기기 산업에 대한 ISO 9001/EN 46001와 ISO/EN 46002의 응용에 대한 안내

EN 1422 의학적 목적의 멸균가 산화에틸렌 멸균가 스펙(CEN/TC 102/WG 6)

90/385/EEC 활성 삽입 가능한 의료기기와 관련된 구성 국가의 유사법에 대한 1990년 6월 20일의 위원회 지시

93/42/EEC 의료기기와 관련된 1993년 6월 14일의 위원회 지시

의료기기의 멸균-EO 멸균 밸리데이션 및 일상 관리(EN 550)
(Sterilization of medical devices - Validation and routine control
of ethylene oxide sterilization)

서문

이 규격은 3가지 주요 멸균 공정 및 관리 과정과 관련된 일련의 규격 중 하나로 간주되고 있으며, 그 세부 내용은 다음과 같다.

- EN 550 의료기기의 멸균 - 산화에틸렌 멸균 확인 및 일상 관리
- EN 552 의료기기의 멸균 - 조사멸균 확인 및 일상 관리
- EN 554 의료기기의 멸균 - 습열에 의한 멸균 확인 및 일상 관리
- EN 556 의료기기의 멸균 - 의료기기에 대한 '멸균' 라벨 부착 기준

소개

‘멸균제품’이란 생명력 있는 미생물이 없는 제품이다 의료기기에 대한 유럽 표준은 멸균제품을 공급할 필요가 있을 때, 모든 원천에 의한 의료기기의 우발적인 미생물 오염은 가능한 모든 방법에 의해서 최소화되어야 함을 요구한다 그렇더라도, 의료기기에 대한 품질 체계 조건을 준수한 표준 제조 조건 하에서 생산된 제품들은 멸균전에, 비록 적은 숫자라 할지라도 미생물을 가질 수도 있다 멸균 처리의 목적은 미생물 오염균을 비활성화 하는 것과 이로 인해 비멸균 품목을 멸균 품목으로 변형시키는 것이다

의료기기를 멸균시키기 위해 사용되는 물리적 그리고/또는 화학적 용제에 의한 미생물의 순수배양의 비활성화는 종종 지수 관계에 근접 한다 불가피하게, 사용한 처리(멸균)의 범위에 관계없이 미생물이 생존할 정형적인 가능성이 있음을 의미한다 주어진 처리에 대해서, 이러한 생존 가능성은 미생물의 수와 형태에 의해서 그리고 처리(멸균) 동안 미생물이 존속하는 환경에 의해서 결정된다 멸균처리 된 아이템들 중 어떤 개수의 균을 가진 임의의 어떤 아이템의 무균(sterility)은 보증될 수 없으며, 처리(멸균)된 아이템들의 균수의 무균(sterility)은 그 균수(population)에서 비멸균 아이템이 존재할 가능성으로 정의된다. 이 가능성에 의해 취한 수치는 다른 곳에 명시된다(EN 556참조). 그러나 이 규격에 규정된 원칙들은 언급된 가능성과 무관하게 적용된다.

의료기기의 디자인/개발, 제조, 설치 및 서비스에 대한 품질 시스템 요구사항들은 ISO 13485에 나타나 있다. ISO 13485에 따라, 만약 뒤이은 검사와 시험으로 그 결과가 완전히 확인될 수 없을 경우 그 공정은, ‘스페셜 프로세스(특수공정)’으로 정의 된다. 제품의 검사와 시험으로 프로세스 효력이 확인될 수 없기 때문에 멸균(sterilization)은 특수공정의 한 예이다. 이와 같은 이유로, 멸균공정은 사용 전에 밸리데이션 돼야만 하고, 일상적으로 모니터링(감시) 되어야 하고 그리고 장비가 유지되어야 한다.

올바로 밸리데이션되고 그리고 세밀히 관리된 멸균 공정의 조사(照射)가 제품의 무균(sterile)과 의도된 사용에 적합함을 신뢰성 있게 보증 할 유일한 요소가 아님을 알아야 한다. 또한, 수입 원자재들 그리고/또는 부품들의 미생물학적 상태(바이오버든), 그들의 뒤이은 보관을 포함한 여러 요인들 그리고 제품이 제조 조립 및 포장되는 환경 관리에 주의를 기울여야 한다.

이 규격의 목적은 의료기기를 멸균하는 사람들이 수행하는 E.O(산화에틸렌) 멸균

공정들 및 절차들의 밸리데이션 및 일상관리를 표준화하는 것이다. 멸균 절차들의 밸리데이션은 멸균 장비가 적절한 스펙(사양)에 적합함을 전제로 한다.

이 규격은 E.O가스에 의한 멸균의 밸리데이션 및 일상적인 감시를 위한 요구사항을 포함한다. 이 규격의 사용에 관한 지침은 부록 B에 있다.

노트 : 요구사항들은 적합여부가 관찰되어진다는 점에서 이 표준의 의무 부분이 된다. 첨부 B에 주어진 지침은 의무적이지 않으며 심사원들을 위한 체크리스트로 제공되지 않는다.

1. 적용범위

1.1 이 표준은 산화에틸렌을 사용한 의료기기 멸균의 개발, 밸리데이션, 프로세스 관리 및 감시를 위한 요구사항을 규정한다

1.2 이 표준은 제조의 모든 단계를 관리하기 위한 품질 보증 체계를 기술하지는 않는다

노트 : 멸균 공정을 포함해서 제조의 모든 단계를 관리하는 품질 체계에 대한 규격에 주의를 기울여야 한다. 제조 동안의 완전한 품질 체계를 갖는 것은 이 표준의 요구사항이 아니나, 그러한 체계의 특정 요소들이 요구되어지고 이들이 본문의 적절한 위치에서 규범적으로 참조된다.

1.3 이 표준은 운용자의 안전을 다루지 않는다. (노트를 참조하시오).

노트 : 산화에틸렌은 독성 가연성이고 폭발성이다. 산화에틸렌을 다루는 데 대한 그리고 사용되는 공장에 대한 안전 요건을 규정하는 국가 규정에 주의를 기울여야 한다

1.4 이 표준은 의료기기 내에 있는 잔류하는 산화에틸렌의 수준을 다루지 않는다

노트 : 의료기기 내에 존재하는 산화에틸렌 잔류량의 수준을 명시하는 국가 표준에 주의를 기울여야 한다.

2. 참고 규격

이 표준은 날짜가 적혀 있거나 혹은 적혀 있지 않은 참조로 다른 간행물의 조항을 합동한다. 이 참고들은 본문의 적절한 장소에서 인용되며 그 간행물은 이후에 목록 된다 날짜가 적힌 참조물의 경우, 차후의 수정이나 또는 개정은, 수정이나 개정에 의해 그것에 합동될 경우에만 이 표준에 적용한다. 날짜가 적히지 않은 참조문에 대해서는 그 간행물의 최신판이 적용된다.

EN 556 멸균 의료기기 표시에 대한 요구사항

EN 866-2 멸균기를 시험하기 위한 생물학적 시스템
파트2: 산화에틸렌 멸균기에 사용할 시스템

EN 1174-1 제품에 있는 미생물의 개체수의 계산
파트 1: 요구사항

ISO 13485:2003 품질경영시스템 - 의료기기 품질경영 시스템

3. 정의

이 표준의 목적을 위해서, 다음의 정의가 적용된다.

3.1 통기(aeration): 멸균 공정의 일부로서 에틸렌옥사이드 그리고/또는 그 반응물이 미리 정한 수준까지 의료기기로부터 없어지는 과정.

노트 : 이것은 멸균기내에서 그리고/또는 별도의 챔버나 방에서 수행될 수 있다

3.2 바이오버든(생균 수): 제품 그리고/또는 포장(패키지)의 생명력 있는 미생물 개체 수

3.3 BI(생물학적 지시자) : 1차 포장내에 저장된 접종된 캐리어

3.4 챔버: 제품을 채우는 멸균기의 밀폐된 에어리어

3.5 커미셔닝: 장비가 그 사양에 맞게 제공되었고 그리고 설치되었으며 운용 지침에 따라 가동되었을 때 미리 정해진 한계 내에서 작동한다는 증거를 얻고 문서화하는 것

3.6 컨디셔닝: 멸균제를 투입하기 전에, 멸균 로드(적재물) 전체에 미리 정해진 온도와 상대습도를 이르게 하기 위한 멸균 사이클 내의 제품 처리

노트 : 멸균 주기의 이 부분은 기압이나 진공상태에서 행해질 수도 있다(프리컨디셔닝 참조)

3.7 주기 완료(cycle completion): 멸균 로드(적재)가 챔버에서 제거될 준비가 된 멸균 주기의 완료 후 시간.

3.8 D-값; 십진 감소치: 명시된 노출 조건 하에서 테스트 유기체의 90%를 확실하게 비활성화 시키는데 필요한 시간(분으로 표시) 또는 방사(이라디에이션) 도스(킬로그래이로 표시)

3.9 노출 시간(exposed time): 멸균 챔버가 명시된 온도, 멸균제 농도, 압력, 습도에서 유지되는 시간

3.10 플러싱(flushing): 다음 중 하나에 의해 멸균 로드(적재)와 챔버로부터 남은 멸균제가 제거 되는 절차

- a) 챔버에 여과된 공기 혹은 비활성 가스를 채우고 빼기를 여러 번 반복 한다, 혹은
- b) 로드(적재)와 챔버를 통한 여과된 공기나 활성이 없는 가스의 계속된 통과

3.11 접종된 캐리어: 한정된 숫자의 명시된 미생물이 집어넣어진 보조물

3.12 의료기기 : ISO 13485에 있는 정의 참조

3.13 파라메트릭 릴리스: 샘플 테스트링 혹은 BI(바이오-인디케이터) 결과를 기초하기 보다는 물리적 프로세스(공정) 데이터에 기초한 제품의 “무균” 선언.

3.14 퍼포먼스 퀄리피케이션(성과 적격성 확인): 장비가 커미셔닝한 대로 프로세스(공정) 스펙에 따라 운용될 때 합격품을 생산할 것이라는 증거를 얻고 문서화하는 것

3.15 프리컨디셔닝: 멸균 주기이전에, 멸균 로드(적재) 전체에 미리 정한 온도와 상대 습도에 이르기 위한 제품의 처리(컨디셔닝 참조).

3.16 프리컨디셔닝 에어리어: 프리컨디셔닝이 일어나는 챔버나 방

3.17 시험용 디바이스(PCD_Process Challenge Device): 멸균 될 상품에서 멸균제(들)에 최악의(멸균하기에 가장 힘들) 조건을 모의한 대상.

노트 1 : 이 기구는 멸균제가 도달하기 가장 어려운 장소에 BI가 배열되도록 구성되어진다. 이 시험용 디바이스의 디자인은 멸균되어질 상품 종류와 멸균 절차에 따라 다르다. BI(바이오-인디케이터)는 PCD의 기능을 간섭해서는 안 된다.

노트 2 : 어떤 시험용 디바이스(PCD)에서는 접종된 매개체가 BI의 장소에서 사용될 수 있다.

3.18 제품 적합성/양립성: 제품에 해로운 영향을 미치지 않고 의도된 결과를 얻는 멸균 사이클의 능력.

3.19 참조 적재(reference load): 멸균 될 제품들의 가장 어려운 조합을 나타내기 위해 만든 로드(적재)

3.20 입증된 확립된 밸리데이션을 확인하기 위한 문서화된 절차

3.21 방(room): 한 번에 멸균기 보다 더 많은 제품을 수용할 수 있는 밀폐된 지역

3.22 멸균제 투입 단계(sterilant injection stage): 멸균제를 처음으로 챔버에 투입하기 시작해서 세트 오퍼레이팅 압력이 도달되는 때면 언제나 (투입이) 끝나는 단계(스테이지)

3.23 멸균제 투입 시간: 멸균제 투입 단계의 기간

3.24 멸균제 제거 시간: 멸균 주기의 한 부분으로서, 여기서는 기체 산화에틸렌을 챔버와 멸균 로드(적재)로부터 제거하지만 반드시 개별 제품들로부터 제거되지는 않는다 (또한 통기를 참조하십시오).

3.25 멸균(sterile): 살아있는 미생물이 없는 의료기기의 상태 (EN 556을 참조하십시오).

3.26 멸균 주기(cycle): 멸균을 목적으로 멸균기에서 행해지는 자동 연속 작동 단계들.

노트 : 산화에틸렌 멸균에서 밀봉된 챔버 내 처리는 컨디셔닝(만약 사용되어진다면), 산화에틸렌 노출 산화에틸렌의 제거 및 플래싱(만약 사용되어진다면)으로 구성된다.

3.27 멸균 로드(적재): 멸균 챔버에서 동시에 멸균되어지거나 멸균된 상품들(goods).

노트 : 멸균 로드(적재)는 한 개 이상의 제조 배치 혹은 로트를 포함할 수도 있다.

3.28 사용 가능한 멸균기 챔버 크기: 고정형 혹은 이동형 파트들(적재 유닛, 팔레트 등)에 제한되지 않고, 그 결과로서 멸균 로드(적재)를 수용하는 멸균기 챔버 내부의 공간

노트 : 이것은 대체로 높이, 넓이와 깊이로 표현되어진다.

3.29 밸리데이션 : 어떤 공정이 미리 정한 스펙에 시종일관하게 적합할 것임을 보이기 위해 요구된 데이터를 얻고, 기록하고 그리고 해석하기 위한 문서화된 절차.

노트: 산화에틸렌 멸균에 있어서 밸리데이션은 커미셔닝과 퍼포먼스 퀄리피케이션 (성과 적격성 입증) 으로 구성된 총체적인 프로그램으로 간주된다.

4. 총론(General)

멸균될 의료기기는 그들의 바이오버든(생균 수)이 일관성 있게 낮다는 것을 보장하는 조건하에서 제조되어야 한다(EN 556을 참조하시오). ISO 13485를 준수하는 품질 시스템을 채택하는 것은 이 요구사항을 만족한다.

이 표준에 의해서 요구되어진 문서화된 절차(procedures)와 지침(instructions)은 효과적으로 실행되어야 한다. 문서와 기록은 지정인에 의해 검토되고 승인 되어야 한다.

4.1 직원

장비의 유지, E.O 멸균의 밸리데이션 및 일상 관리 그리고 제품의 릴리스(무균 선언)를 위한 책임은 ISO 13485의 관련 조항들에서 규정하는 바와 같이 유자격자에게 주어져야 한다.

4.2 공정(프로세스) 개발 및 제품 적합성

4.2.1 새로운 혹은 변화된 제품, 포장, 적재 패턴과 멸균 공정의 소개에 앞서, 밸리데이션 될 프로세스가 정의되고 문서화되어야 한다. 이전에 밸리데이션 된 제품, 포장 혹은 적재 패턴과 유사함을 나타낸다는 것은 이 요구사항을 만족하는 것으로 간주되어질 것이다. 어떠한 유사함의 증거도 문서화되어야 한다.

4.2.2 제품과 포장은 공기의 제거와 증기 및 산화에틸렌의 유입이 가능하게 디자인 되어야 한다. 멸균이 가장 어려운 제품 내의 위치는 식별되어야 한다.

4.2.3 명시된 멸균 공정이 제품과 그 포장의 완전한 기능에 어떠한 영향도 미치지 않는다는 것이 증명되어야 한다.

4.2.4 만약 재멸균이 허용되어지면, 그 처리의 영향도 평가되어야 한다.

4.3 프로세스(공정)

프로세스는 프리컨디셔닝 그리고/또는 컨디셔닝, 멸균, 및 통기를 포함해야 한다.

4.3.1 프리컨디셔닝 그리고/또는 컨디셔닝(사전 조정 그리고/또는 조정)

프리컨디셔닝 그리고/또는 컨디셔닝 처리들은 적재(로드) 내의 명시된 온도와 상대 습도를 얻기 위해 명시된 시간 동안 관리된 조건 하에서 수행돼야 한다

프리컨디셔닝 그리고/또는 컨디셔닝 동안 습도는 프리컨디셔닝 에어리어와 멸균기로 각각 스팀을 공급함으로써 생성돼야 한다.

4.3.2 멸균 주기

멸균 주기는 다음을 포함 한다.

- 공기 제거(air removal)
- 컨디셔닝(조정)(사용되어진다면)(conditioning)(if used)
- 멸균제 투입(sterilant injection)
- 노출 시간 동안 명시된 조건의 유지(maintenance of specified conditions for the exposed time)
- 멸균제 제거(sterilant removal)
- 플러싱(사용되어진다면)(flushing)(if used)
- 대기압식 공기 주입(air admission to atmospheric pressure)

4.3.3 통기

제품은 정해진 기간동안 통기를 위해서 명시된 조건아래에서 유지되어야 한다(5.3.4를 참조하시오)

노트: 통기는 멸균기나 분리된 챔버나 방내에서 행해질 수 있다.

4.4 장비

4.4.1 컨디셔닝 에어리어, 멸균기 및 통기(에어레이션) 에어리어를 포함해서 E.O 멸균에 사용되는 장비의 스펙(사양)은 문서화돼야 한다.

4.4.2 사용 전과 사용 중에 멸균제의 저장을 위해서 사용되어지는 조건들은 그 품질과 성분이 스펙(사양) 내에 있음을 보증해야한다.

4.5 교정(calibration)

멸균 공정의 밸리데이션 일상 관리를 위해 사용된 모든 제어, 지시 및 기록계기들(instruments)의 교정을 위한 효과적인 시스템이 수립되고 문서화되고 그리고 유지돼야 한다. 이 시스템은 ISO 13485의 요구사항을 만족해야 한다.

4.6 정비(유지)(maintenance)

4.6.1 예방정비가 문서화된 절차에 따라서 계획 되고 수행되어야 한다 각각의 계획된 보수 업무와 행해질 빈도는 명시되고 문서화되어야 한다

4.6.2 장비(4.4.1 참조)는 모든 보수 업무가 만족스럽게 완료되고 기록되어질 때까지는 의료기기를 처리하기 위해 사용되어서는 안 된다.

4.6.3 정비 기록들은 ISO 13485에서 명시된 대로 보존되어야 한다.

4.6.4 정비 계획(scheme), 정비 절차와 정비 기록들은 정기적으로 지정된 사람에 의해서 검토되어야 한다.(4.1을 참조하시오).

5. 밸리데이션

5.1 총론

밸리데이션을 위한 절차들이 문서화되고 각 밸리데이션에 대한 기록들은 보존되어야 한다.

5.2 커미셔닝

커미셔닝은 프리컨디셔닝(사용되었다면), 멸균 및 통기 장비에 대한 설비 스펙이 만족됨을 증명한다.

커미셔닝은 멸균 공정을 통제하고, 지시하고, 기록하기 위한 모든 계기의 교정으로 시작한다.

5.3 퍼포먼스 퀄리피케이션(성과 적격성 증명) - 피지컬(물리적)

5.3.1 물리적 성과 적격성 증명은 이전에 확인된 제품 포장, 로드(적재) 패턴 조합과 유사하다는 것이 증명되지 않는 한 새롭거나 혹은 수정된 제품, 포장, 설비나 공정-파라미터들이 소개되는 대로 행해져야 한다. 이 유사함의 증명은 문서화되어야 한다.

5.3.2 물리적 성과 적격성 증명에 사용된 제품은 멸균을 위해서 일상적으로 행해지는 것과 동일한 방법으로 포장되어야 한다.

5.3.3 (만일 사용된다면) 프리컨디셔닝(사전 조정)으로부터의 로드(적재)의 제거와 멸균 주기의 개시 사이의 최대 경과시간이 설정되고 문서화되어야 한다

5.3.4 물리적 성과 적격성 증명은 다음을 나타내야한다:

- a) 정해진 프리컨디셔닝(사전조정) 시간의 마지막에, 멸균 로드(적재)의 모든 파트들이 프리컨디셔닝 스펙에 문서화된 온도와 습도 내에 있어야 한다는 것
- b) 습도와 증기 투여에 따른 압력의 증가 간의 상관관계;
- c) 멸균기 챔버로 멸균제를 투입 시, 멸균 로드(적재)의 모든 부분들이 멸균 공정 스펙에 문서화된 온도와 습도 범위 내에 있어야 한다는 것
- d) 멸균공정 스펙에 문서화된 물리적 조건들이 멸균 로드(적재)를 전체에 도달되어 지고 전 노출 시간동안 유지되어진다는 것
- e) 기체 멸균제가 멸균기 챔버에 투입되어진다는 것.
- f) 멸균 로드(적재)의 모든 부분에서의 명시된 통기 온도의 도달.

5.3.5 잔류하는 산화에틸렌의 수준과 문서화된 절차에 따른 통기후의 반응물은 통기 후의 수준이 명시된 제한량 보다 낮다는 것을 증명하도록 정해져야 한다

5.4 성과 적격성 증명 -미생물학적

5.4.1 미생물학적 성과 적격성 증명은 만약 이전에 확인된 제품 포장, 로드(적재) 패턴 조합과 유사하다는 것이 증명되지 않으면, 새롭거나 혹은 수정된 제품, 포장, 설비나 프로세스 파라미터가 소개되는 대로 행해져야 한다. 이 유사함의 증명은 문서화되어야 한다.

5.4.2 미생물학적 성과 적격성 증명은 제품의 멸균을 위한 처리의 적절성을 산화에틸렌 멸균을 위한 지표의 비활성에 의해서 증명해야 하고 EN 866-2를 준수해야한다.

이들 지표들은 명시된 멸균 주기의 적용에 있어서 멸균을 위해 명시된 조건이 만족되어지도록 정기적으로 사용되어지는 것보다 치명성을 덜 옹기도록 선택된 멸균 주기 조건들 아래에서 전체 멸균 로드(적재) 중 대표적인 위치에 배치되어야 한다

5.4.3 미생물학적 성과 적격성 증명에 사용된 제품은 멸균을 위해서 정기적으로 제공되어질 때의 것과 동일한 방법으로 포장되어야 한다.

5.4.4 제품의 모의실험을 위해 고안된 시험용 디바이스가 산화에틸렌 멸균을 위한 지표와 공동으로 정기적인 감시를 위해 사용되어 지는 것이라면 그 시험용 디바이스의 적합성은 미생물학적 성능 증명의 부분으로서 증명되어야 한다

5.4.5 산화에틸렌 멸균에 대한 지표는 사전 조정이전에 멸균 로드(적재)내에 위치되어야 하고, 만약 사용되어 진다면, 멸균 주기 동안에 위치를 유지해야 한다.

5.4.6 제품의 바이오버든(생균 수)은 EN 1174-1에서 명시된 대로 설정되어야 한다.

5.5 밸리데이션의 인증(서티피케이션)

5.5.1 밸리데이션 보고서는 문서화되어야 한다. 이 보고서는 보고서를 준비하고, 검토하고 승인하도록 지정된 사람들에 의해서 서명되어야 한다. 이 확인 보고서는 ISO 13485에 명시된 대로 보존해야 한다.

5.5.2 이 확인 보고서는 산화에틸렌 멸균 공정을 위한 문서화된 스펙을 담고 있거나 참조를 해야 한다. 이 스펙은 다음에 대한 값이나 허용오차 뿐만 아니라 로드(적재) 환경의 세부사항을 포함해야 한다.

a) 프리컨디셔닝(사전 조정), 만약 사용되어 진다면 (4.3.1 참조)

- 시간, 온도, 습도
- 프리컨디셔닝에 들어가도록 허용된 제품의 최소 온도
- 프리컨디셔닝 에어리어 내의 적재 패턴 및 제품의 분리
- 멸균 로드(적재)의 온도와 습도
- 프리컨디셔닝으로부터 로드(적재)의 제거와 멸균 사이클 개시 사이의 최대 경과 시간

b) 컨디셔닝(조정), 만약 사용되어 진다면 (4.3.1 참조)

- 만약 사용되어진다면, 성취하기 위해 취해지는 최초 진공 수준과 시간
- 진공 하에서의 유지 시간
- 시간, 온도, 압력 및 습도;
- 멸균 로드(적재)의 온도와 습도

c) 멸균

- 멸균제 주입 압력 증가, 멸균제 주입 시간 및 최종 압력;
- 적어도 다음 중 하나를 사용한 압력에서의 증가와는 독립적으로 결정되는 산화 에틸렌 농도
 - i) 사용되어진 멸균제의 무게;
 - ii) 사용되어진 멸균제의 용량;
 - iii) 챔버 환경의 직접 분석.
- 챔버 온도;
- 노출 시간;
- 멸균 로드(적재)의 온도.

d) 통기(aeration)

- 시간과 온도;
- (어느 것이든) 챔버나 방 내의 압력 변화(4.3.3참조);
- 공기나 다른 기체의 변화율;
- 멸균 로드(적재)의 온도.

5.6 리밸리데이션

5.61 밸리데이션과 뒤이은 리밸리데이션 데이터는 정해진 간격으로 재검토되어야 하고 리밸리데이션이 요구되어야 하는지 여부가 결정되고 문서화되어야 한다. 밸리데이션 및 리밸리데이션 데이터의 재검토에 대한 절차들이 문서화되어야 하고 리밸리데이션의 기록은 보존되어야 한다.

5.6.2 리밸리데이션 보고서는 문서화되어야 한다. 이 보고서는 오리지널 밸리데이션 보고서를 재검토하고 승인했던 동일한 부서/조직에 의해 지정된 사람들이 서명해야 한다.

6. 공정관리 및 감시

6.1 멸균 공정 스펙이 지켜졌음을 증명하기 위해서 각 멸균 로드(적재)에 대한 데이터가 기록되고 보존되어야 한다. 이들 데이터는 적어도 다음을 포함해야 한다:

- 명시된 조건들을 맞추기에 가장 어려운 위치에서 모니터링하고 기록한 프리컨디셔닝 에어리어 내의 온도와 습도(만일 프리컨디셔닝이 사용된다면);

- 각 멸균 로드(적재)의, 프리컨디셔닝 개시 시간 및 프리컨디셔닝에서 로드(적재)를 제거한 시간(만일 프리컨디셔닝이 사용된다면);
- 각 멸균 로드(적재)의, 멸균 사이클의 개시 시간
- 챔버 내의 대표적인 위치에서 측정된 멸균 주기 동안의 챔버 내 온도 및 압력
- 기체 멸균제가 멸균기 챔버에 주입되었다 증거;
- 사용된 산화에틸렌의 양이나 챔버 내 산화에틸렌 농도의 측정
- 노출 시간;
- 통기 동안(만일 사용된다면) 시간, 온도, 압력 변화(어떤 것이든) 그리고/또는 공기 공급 오퍼레이션;
- 산화에틸렌 멸균을 위한 시험 인디케이터들의 결과(6.3 참조)

6.2 모든 기록들은 ISO 13485에 명시된 대로 보존해야 한다.

6.3 멸균 공정을 감시하기 위해서 사용되는 대 멸균용 인디케이터들 리커버리 미디어(회수 배지)와 컬처(배양) 조건들은 EN 866-2를 준수해야 한다.

6.4 명시된 간격으로 바이오버든(생균 수)은 EN 1174-1에서 명시된 대로 개산되어야 한다.

7. 멸균으로부터 제품 릴리스(무균 선언)

7.1 제품의 전통적인 릴리스

7.1.1 특정한 멸균 로드(적재)를 위해 사용된 멸균 공정을 확인된 것으로 나타내기 위한 기준이 문서화돼야 한다. 그 기준은 다음을 포함 한다:

- a) 멸균 주기를 위해서 명시된 물리적 파라미터들과의 적합
- b) E.O 멸균에 프로세스 된 어떤 인디케이터로부터도 인큐베이션(배양) 후 테스트 올거니즘(미생물)의 성장 없음.

7.1.2 아래의 경우 어느 것이든, 부적합한 것으로서 간주되어지고 ISO 13485에서 명시되어진 대로 다루어져야 한다.

- a) 물리적 주기 변수가 문서화된 허용 오차 밖에 있다 혹은
- b) E.O 멸균을 위해 프로세스 된 인디케이터들의 어떤 배양이 시험 유기체(미생물)의 성장을 보인다(6.3 참조)

7.2 파라메트릭(매개변수) 릴리스

노트 : 이 하부조항의 내용은 만약 파라메트릭 릴리스(방출)가 멸균 공정에서 일상적으로 사용되어진다면 이 표준의 절 4에서 7.1 까지의 조건을 보충하거나 수정한다.

7.2.1 성과 적격성 증명-미생물학적

7.2.1.1 총론

다음의 요구사항이 이 표준의 5.4에서 명시된 것들에 더하여 주어진다.

미생물학적 적격성 증명은 방법 A(7.2.1.2참조)나 방법 B(7.2.1.3참조)에 의한 주기의 치명성을 결정함으로 해서 수행된다.

만일 완전한 피지컬 퍼포먼스 퀄리피케이션을 함으로서, 동일한 공장에서 동일한 프로세스 파라미터들을 내는 다른 멸균 챔버들이 이 멸균공정에 사용되어진다면 이 멸균 챔버들은 다음 중 하나로 퀄리피케이션(적격성증명) 되어야한다:

- a) 원래의 멸균기 챔버와 같은 방법으로; 혹은
- b) 요구되는 수준의 생물학적 치명상의 도달을 증명하는 축소된 미생물학적 퍼포먼스 퀄리피케이션을 이용해서.

7.2.1.2 방법 A. 생존자 곡선 구성(survivor curve construction)

멸균 주기의 치명성은 생존자의 직접계산을 통한 생존자 곡선의 구성에 의해서 결정되어야 한다. 적어도 5개의 지점에서, 시간을 제외한 모든 다른 프로세스 파라미터를 상수로 두고, 산화에틸렌에 분류된 노출시간들을 채택하는 것이 생존자 곡선에 포함되어야 한다. 최초의 카운트(예, 생존자 곡선에서 시간 제로)가 멸균제 주입이전에 모든 단계의 멸균 주기에 노출되어진 산화에틸렌 멸균에 대한 지표에 대하여 설정되어야 한다. 실험 유기체의 생존의 명시된 가능성에 도달하기 위해 요구되어지는 노출시간이 계산되어야 한다.

7.2.1.3 방법 B. 프랙션-네거티브(음분수) 방법(fraction-negative method)

산화에틸렌 멸균에 대한 지표들은 시간을 제외한 모든 프로세스 파라미터를 상수로 두고 산화에틸렌에 대한 분류된 노출량에 노출되어야 한다. 노출 이후, 산화에틸렌 멸균에 대한 지표들은 적절한 배지(culture media)에 직접 담근 후에 실험되어야 한다. 인큐베이션 후 어떠한 성장도 보이지 않음을 보이면서, 산화에틸렌 멸균에 대한 지표들은 그 비율로서 계산되어야 한다. 다음과 같이 최소한 7 노출 시간이 사용되어야 한다.

- a) 적어도 하나의 노출 시간 후에, 모든 실험은 성장을 나타낸다.
- b) 적어도 4 노출 시간들 후에 이 실험들의 부분들이 성장을 나타낸다(quantal 지역). 그리고
- c) 적어도 2 노출 시간 후에는 어떠한 성장도 관찰되지 않는다

D-벨류(값)가 이 표준의 첨부 A에서 명시된 방법을 사용하여 얻어진 결과로부터 계산되어야 한다. 실험 유기체의 생존의 명시된 가능성에 도달하기 위해 요구되어지는 노출 시간이 이 D-벨류(값)로부터 계산되어야 한다.

7.2.2 벨리테이션의 써티피케이션

이 표준의 5.2.2에서 명시된 조건은 다음과 교체 된다.

벨리테이션 보고서는 산화에틸렌 멸균 공정을 위한 문서화된 스펙을 담고 있거나 참조해야 한다. 이 스펙은 다음에 대한 값이나 허용오차 뿐 아니라 로드(적재) 환경의 세부사항을 포함해야 한다.

- a) 프리컨디셔닝(사전 조정), 만약 사용되어 진다면 (4.3.1 참조)
 - 시간, 온도, 습도
 - 사전 조정에 들어갈 수 있도록 하는 제품의 최소 온도
 - 사전 조정지역 내에서의 적재 패턴 및 제품의 분리
 - 멸균 로드(적재)의 온도와 습도
 - 사전 조정으로부터의 로드(적재)의 제거와 멸균 주기의 개시 사이의 최대 경과시간
- b) 컨디셔닝(조정), 만약 사용되어 진다면 (4.3.1 참조)
 - 만약 사용되어진다면, 성취하기 위해 취해지는 최초 진공 수준과 시간
 - 진공하의 유지 시간;
 - 시간, 온도, 압력 및 습도;
 - 멸균 로드(적재)의 온도와 습도
- c) 멸균
 - 멸균제 주입 압력 증가, 멸균제 주입 시간 및 최종 압력;
 - 적어도 다음 중 하나를 사용한 압력에서의 증가와는 독립적으로 결정되는 산화에틸렌 농도:
 - 챔버 온도;

- 멸균 로드(적재)의 온도.
- 노출 시간;

d) 통기

- 시간과 온도;
- (어느 것이든) 챔버 그리고/또는 방 내에서의 압력 변화(4.3.3참조);
- 공기나 다른 기체의 변화율;
- 멸균 로드(적재)의 온도.

7.2.3 리밸리데이션

다음 요구사항은 이 표준의 5.6에서 제시된 것에 더해지는 것이다

멸균 공정의 리밸리데이션은 미생물학적 리퀄리피케이션(재증명)을 포함해야 한다.

7.2.4 일상 관리와 감시

이 표준의 6.1에서 명시된 조건들은 다음으로 교체되어진다.

멸균 처리 스펙이 지켜졌다는 것을 증명하도록 각 멸균 로드(적재)에 대한 데이터가 기록되어지고 보존되어야한다. 이들 데이터는 적어도 다음을 포함 한다.

- 명시된 조건에 도달하기에 가장 어려운 위치로부터 감시되고 기록되어진 프리컨디셔닝 지역 내에서의 온도와 습도(만일 사용된다면);
- 프리컨디셔닝(사전 조정) 동안의 멸균 로드(적재)내의 온도(만일 사용된다면);
- 각 멸균 로드(적재)의 프리컨디셔닝(사전 조정)에서 멸균 로드(적재)의 개시와 제거 시간(만일 사용된다면);
- 각 멸균 로드의 멸균 사이클 개시 시간
- 프리컨디셔닝(사전 조정)으로부터의 멸균 로드(적재)의 제거와 멸균 주기의 개시 사이의 경과 시간(만일 사용된다면);
- 멸균 주기 동안의 멸균 로드(적재)내의 온도;
- 직접 측정에 의한 컨디셔닝(조정) 동안의 습도(만일 사용된다면);
- 멸균 주기 동안의 챔버 내에서의 압력;
- 최소 2 지점으로부터의 챔버 내에서의 온도;
- 기체로 된 멸균제가 멸균기 챔버에 주입되었다는 것의 증거;
- 직접 분석에 의해 결정된 챔버 내에서의 산화에틸렌의 농도
- 노출 시간;

- 시간, 온도, 압력 변경들 및 통기 동안의 공기 공급의 운용(만일 사용된다면);
- 멸균 주기 동안 순환(circulation) 시스템이 작동되었다는 표시(indication)(만일 사용된다면);

이 표준의 6.3에서 명시된 조건은 파라메트릭 릴리스가 사용되어질 때는 적용되지 않는다.

6.2와 6.4에서 명시된 조건들이 적용된다.

7.2.5 제품 릴리스

이 표준의 7.1에서 명시된 조건들은 만약 파라메트릭 릴리스(방출)가 사용되어질 때는 적용되지 않는다.

만약 멸균 사이클 변수가가 문서화된 오차 한계 외에 있다면 제품은 부적합한 것으로 간주되어지고 ISO 13485에 명시되어진 대로 다루어져야한다.

**부록 A (규범) 미생물학적 성과 적격성 증명 방법 B를
사용한 D-값 계산 방법
(Method for calculating D-values using microbiological
performance qualification method B)**

노트 1 : 이 부록에 주어진 미생물학적 성과 적격성 증명 방법 B를 사용한 D-값 계산의 세부내용은 Pflug, I J 와 Holcomb, R G¹⁾에 의해서 기술된 방법에 기초한다.

이 표준의 7.2.1.3을 준수하는 방법 B의 이행은 다음과 같은 데이터를 생성 할 것이다.

멸균제에의 노출 시간	노출된 실험 샘플의 수	성장을 보이지 않은 실험 샘플의 수
t1	n1	0
t2	n2	r2
t3	n3	r3
t4	n4	r4
t5	n5	r5
t6	n6	n6
t7	n7	n7

노트 2 : t1은 멸균제에 대한 최소 노출 시간이고 모든 실험 샘플은 성장을 보여준다. t2에서 t5까지의 노출제의 노출의 시간들은 quantal(퀀탈) 지역에서 노출시간을 증가시키고 있다. 노출 시간 t6과 t7은 모든 실험 샘플이 성장을 보이지 않는 2개의 노출 시간이다.

t1에서 t6의 멸균제에의 노출시간에 대해서 x와 y요소들은 다음과 같이 계산된다.

$$x_i = \frac{t_i + t_{i+1} + 1}{2}$$

$$y_i = \frac{r_i + 1}{n_i + 1} - \frac{r_i}{n_i}$$

1) Pflug, I. J.와 Holcomb, R. G., 멸균, 멸균, 저장상에서의 미생물의 열과파괴의 원칙들 3판(1983) ed S S Block, -- Lee 와 -- Febiger, Philadelphia.

노트 3 : t1에서, 모든 실험 샘플들은 선장을 보였고 그래서 $y_i = r_{i+1}/n_{i+1}$ 이다.

위의 x_i 와 y_i 의 계산된 수초로부터, 수치 u_i 가 다음과 같이 각각의 노출시간에 대해서 계산될 수 있다

$$u_i = x_i y_i.$$

한 실험 샘플로부터의 무-성장에 도달하기 위한 평균 시간인 u 가 t1에서 t6까지의 각각의 노출 시간에 대한 u_i 의 합으로써 계산되어질 수 있다

$$u = \sum_{i=1}^{i=6} u_i$$

평균 D-값은 다음의 방정식으로부터 계산될 수 있다

$$D = \frac{u}{0.2507 + \log_{10} N_0}$$

식에서 N_0 = 실험 샘플 당 유기체의 최초 접종물.

이 방법을 사용하여 멸균기간을 계산하기 위한 목적으로 D에 대한 95% 신뢰도인 D_{calc} 가 사용되어야 한다. 이것은 다음 방정식으로부터 계산될 수 있다

$$D_{calc} = D + 2\sqrt{V}$$

식에서 V는 다음과 같이 얻어질 수 있다.

$$a = 0.25 \sum_{i=2}^{i=6} (t_{i+1} - t_{i-1})^2 \left\{ \frac{r_i(n_i - r_i)}{n_i^2(n_i - 1)} \right\}$$

$$\text{그리고, } V = a \left\{ \frac{2.3026}{0.57722 + \ln N_0} \right\}^2$$

부록 B (규범) EN 550의 응용에 관한 지침 (Guidance on the application of EN 550)

B.1 소개

노트 : 이 안내는 EN 550의 준수를 평가하기 위한 점검표로서 의도된 것은 아니다

이 안내는 명시된 조건을 준수하기에 적절한 것으로써 받아들여지는 방법뿐만 아니라 설명을 제공한다. 이 안내는 EN 550의 일관된 이해와 실행을 얻는데 도움을 준다. 이 안내에서 제시된 것이 아닌 다른 방법들도 사용될 수 있다 그러나 이러한 방법들은 EN 550의 요구사항에 대한 적합을 성취하는데 있어 효과적인 것으로 증명될 필요가 있다.

이 첨부에서 제공된 지침은 이 표준에 있는 요구사항의 실행을 도울 뿐 아니라 EN 550의 더 나은 이해의 제공을 목적으로 한다. 주어진 지침은 속속들이 규명해 내는 것으로 의도된 것이 아니라, 주의가 기울여져야 하는 중요한 요소들을 강조하기 위해 제공된다. 이것은 어떻게 조건을 만족시키는지의 예시를 제공하고 같은 목적을 달성하는 다른 방법들이 동시에 받아들여 질 수 있음을 인식한다 이것은 또한 어떻게 조건을 만족시키는지에 대한 일반적인 충고를 제공하고 의료기기의 멸균에 익숙하지 않은 사람들에게는 확실하지 않을 수도 있는 조건들에 대한 관심을 끌어낸다

이 부록에서 구체적으로 적용되는 지침에 대한 이 표준에서의 절들은 꺾쇠 괄호 안에 있는 관련 절의 수에 의해서 표시되어진다

B.2 총론 [4]

노트 : 의료기기의 제조에 있어서 완전한 품질 시스템을 가지는 것이 EN 550의 조건이 아니라고 해도, 어떤 요소들은 요구되어지고 그리고 어떤 것들은 EN 550의 적절한 곳에 인용 된다. 제조자들은 제조 과정의 미생물의 통제가 최종 제품 멸균 (sterility) 보증의 중요한 부분이라는 것을 인식해야 하고 완전 품질 시스템의 실행을 고려하도록 권고 받는다. 적절한 모델은 ISO 13485로서 대표된다.

B.2.1 직원 [4.1]

다양한 수준으로 직원들에게 요구되는 자격 훈련, 경험의 수준은 행해지는 활동에 달려있을 것이다. 품질 보증의 종합적인 시스템의 부분으로서의 훈련에 대한 일반적인 안내는 ISO 13485에 제시되어 있다.

다음과 같은 책임을 가지고 있는 직원은 특별한 자격과 훈련을 필요할 수 있다

- 미생물학적 실험
- 설비의 설치;
- 설비 관리;
- 물리적 성과의 적격성 확인(physical performance qualification);
- 일상 멸균기 운용;
- 검교정
- 공정 디자인;
- 장비 스펙(사양)

B.2.2 프로세스 개발과 제품 적합성 [4.2]

특정 의료기기에 대한 멸균 프로세스의 개발은 그 의료기기에 효과적이고 호환성이 있는 프로세스를 설정할 필요가 있다. 따라서 멸균 프로세스를 확인하고 최적화 하는 실험을 포함하여 제품 적합성에 대한 최초의 조사가 제품이 디자인 단계에 있을 동안에 시행될 수 있다.

노트 1 : 의료기기의 설계를 포함하는 품질 시스템의 조건들은 ISO 13485에 명시되어 있다. 비활성 의료기기와 활성 의료기기에 대한 품질 시스템의 응용에 대한 안내는 EN 724와 EN 61272에 제시되어 있다(첨부 C 참조).

산화에틸렌 멸균 프로세스 동안에, 제품들은 진공이나 압력 변화, 높은 온도와 습도 변화와 같은 환경 적인 압력에 놓이게 될 수 있다. 제품은 또한 산화에틸렌과 희석 가스에 반응할 수도 있다. 제품 설계는 기능과 안전성이 예기된 수준의 멸균 조건에 노출됨으로 해서 손상 받지 않는다는 것을 보장해야 한다. 게다가, 높은 습기량과 압력 변화는 결과로서 일어나는 완전성의 손실로 포장 봉합력에 영향을 미칠 수도 있다

의료기기를 위해 사용되는 멸균 공정의 선택은 그 공정의 효능에 영향을 미치는 모든 요소를 고려해야 한다. 다음과 같은 것들이 고려되어질 수 있다:

- 멸균 설비의 가용성;
- 가능한 멸균 설비 내에서 얻어질 수 있는 조건의 범위
- 다른 제품에 이미 사용되고 있는 멸균 공정
- 잔류 산화에틸렌 및 그 반응물의 수준에 대한 조건들
- 공정(프로세스) 개발 실험의 결과.

처리 개발 실험은 많은 요소로 구성될 수 있다.

- 프리컨디셔닝(사전 조정) 동안 온도와 습도의 명시된 조건에 도달하기 위해서 요구되어지는 시간의 결정(만약 사전 조정이 사용된다면);
- 멸균 공정의 변수에 대한 한계(limits)의 결정(4.3과 B.2.3 참조)
- 제품에 대한 바이오버든(생균 수)의 평가, 이 평가에서 바이오버든(생균 수)에 의해 멸균 주기에 나타난 문제들이 정해져야 하고, 성과의 적격성과 일상 감시(모니터링)를 위해 사용되어질 BI의 적합성도 확인되어야 한다(노트 참조).
- 산화에틸렌과 반응에 따른 부산물이 EN 30993-7에서 설정된 수준이하가 되도록 하기 위해서 충분히 기체를 빼도록 하는 명시된 조건에서의 최소 통기 시간의 확정

노트 2 : 바이오버든(생균 수) 평가에 대한 안내나 조건들은 EN 1174-1에 제시되어져 있다.

공정개발 활동의 결과로서 멸균 공정이 정의될 수 있다. 이 멸균 공정의 적절성은 성과 적격성 연구(퍼포먼스 퀄리피케이션 스터디)에서 증명되어진다(5.3과 B.3.3 과 B.3.4 참조).

B.2.3 프로세스 [4.3]

B.2.3.1 프리컨디셔닝 그리고/또는 컨디셔닝(사전조정 그리고/또는 조정) [4.3.1]

E.O를 사용한 비활성에 대한 미생물의 저항은 수분 함유량에 의해서 영향을 받는다. 이러한 이유로, 미생물이 갖는 수분함량과 주변의 조건들을 같게 하기 위해 제품이 노출되는 대기의 습도를 통제하고 감시하는 것을 기본으로 한다. 멸균 주기를 시작하기에 앞서, 규정지어진 온도와 습도에서 제품을 사전 조정(프리컨디셔닝)하는 것은 일반적이다. 그러한 사전조정은 멸균 주기의 시간을 줄일 수 있다.

프리컨디셔닝(사전조정) 지역은 조립과 포장 지역과는 분리되어야 한다.

프리컨디셔닝은 멸균 챔버에서 멸균 주기이전에 수행될 수 있으나 멸균 주기의 일부가 아니며, 이러한 목적을 위해 별도의 프리컨디셔닝 에어리어를 사용하는 것이 가장 일반적이다. 프리컨디셔닝(사전조정) 지역은 쉽게 청소할 수 있어야 내구성이 있어야 한다.

프리컨디셔닝 에어리어의 디자인과 구성은 다른 멸균 로드(적재)의 분리와 식별을 위한 설비와 제품과 직원의 입구와 출구 통제를 위한 설비를 제공해야 한다 이 에어리어는 제품의 빠른 이동을 쉽게 하도록 하기 위해서 멸균기에 근접해야 한다.

프리컨디셔닝 에어리어의 온도와 습도는 멸균기에 들어가는 멸균 로드(적재)의 온도와 습도가 너무 낮아서 액화나 부적당하게 긴 가열 시간을 야기 시키거나 너무 높아서 멸균 주기의 온도 통제가 손상을 입을 정도가 되어서는 안 되도록 해야 한다.

프리컨디셔닝 에어리어는 멸균 로드(적재) 주위에서 그리고 그 지역을 통한 공기 순환을 보조하는 것이 권고된다.

진입문이 개방되어지는 시간의 길이는 제한되어야 한다 만약 분리된 문들이 직원의 접근을 위해서 제공되어진다면, 그들은 자동 폐쇄식이어야 한다. 문들이 개방되어질 때는 조작자에게 경고하는 방법이 제공되어야 한다 미지 조절된 지연시간 후에 활동하는 청각과 시각 정보가 제공되어질 수 있다

증기 주입에 의한 가습이 EN 550에 의해서 요구되어진다. 왜냐하면, 예를 들어 디스크 가습기와 분무기를 돌리면서, 분무기로서 가열되지 않은 물의 분무에 의해서 작동하는 분무기는 세균에 의한 오염의 유력한 원천이 될 수 있기 때문이다 EN 1422에서 명시된 정도의 습도

만약 폐쇄된 챔버내의 습도가 압력 증가와의 상관관계에 의해 통제된다면, 이 상관관계는 결정되어야 한다.

30%이상의 챔버 습도는 그 로드(적재)를 축이기 위해서 일반적으로 사용되어진다. 습도의 선택은 멸균되어질 제품에 기인하고 신중한 고려가 필요하다 과도한 습도가 제품과 포장에 야기할 수 있는 잠재적인 효과에 대한 고려되어야 한다

프리컨디셔닝(사전 조정)의 마지막 단계에서, 멸균 로드(적재)내의 측정된 온도와 습도 범위는 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 온도와 $\pm 15\%$ 습도를 초과해서는 안 된다. 실질적인 온도와 습도 범위는 물리적인 성과의 적격성 검증 동안에 결정되어야 한다(5.3과 B.3.3 참조).

B.2.3.2 멸균 주기 [4.3.2]

고려되어야 할 멸균 처리내의 물리적 성능 요소는 다음을 포함 한다

- a) 깊이와 진공 달성률;
- b) 챔버 누출률 [인쇄 불량으로 읽을 수 없는 부분]
- c) 조정 단계 동안에, 압력은 습도의 주입을 증가 시킨다;
- d) 압력증가와 멸균제의 투입에 따른 명시된 압력 달성률, 산화 에틸렌 농도를 감시하기 위해 고안된 요소들의 상관관계;
- e) 멸균제를 제거하기 위해 사용되어진 진공의 달성률과 깊이;
- f) 압력증가와 공기의 투입에 따른 압력의 달성률(혹은 멸균 주기의 이 단계 동안에 사용된 다른 기체);
- g) 마지막 두 단계가 반복되는 수와 계속되는 반복에서의 변화량

멸균기 챔버와 멸균 로드(적재)를 통해서 재생할 수 있는 산화에틸렌 분산을 달성하기 위해서는, 산화에틸렌과 공기가 정적인 상황에서는 잘 섞이지 않기 때문에 멸균제 주입이 있기 전에 잔류하는 챔버 공기 함유량을 통제할 필요가 있다. 덤-이베큐에이션을 사용한 공기 제거는 순수 산화에틸렌이나 가연성 가스 혼합물이 사용될 때는 일반적이다. 비 가연성 산화에틸렌 희석용 기체 혼합물은 깊은 진공 공기 제거에 저항할 수 없는 제품에 있어서 일반적이다. 이베큐에이션에 의한 공기 제거가 관례지만 기체 제거에 의한 공기 제거가, 특별한 안전 예방조치들과 요구되어진 기체 농도에 도달하기 위해 필요한 제거 조건의 확인으로 실행될 수 있다.

300mg/ℓ를 초과하는 산화에틸렌 농도가 일반적으로 사용되어 지지만 1200mg/ℓ보다 큰 농도는 이 멸균 처리의 효과에 있어서의 잠재적인 증가의 결과를 낳지는 않는다. 멸균제 혼합과 사용되어진 압력은 궁극적으로 멸균제 농도를 결정한다.

요구되어진 set point의 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 이하의 멸균제 노출기간동안 빈 챔버내에서 기록된 온도 범위가 얻어져야 한다.

노출 시간동안, 평균 로드(적재)는 최소 명시 온도에 도달해야하고 제품 로드(적재)의 온도범위는 평균제 노출기간동안 어떤 시간에서도 $\pm 10^{\circ}\text{C}$ 이하이어야 한다. 실제 온도는 물리적 성과의 적격성 검증 동안에 결정되어야 한다

B.2.3.3 통기 [4.3.3]

산화에틸렌의 잔류물과 그것의 반응 제품은 위험할 수도 있다 제조자가 그 제품에 있는 잔류물의 가능한 발생에 대하여 인식하고 있는 것은 필수 불가결한 것이다 온도, 휴지기간, 강제 공기 순환, 적재 특성, 제품과 포장 재료는 모두 통기의 효율에 영향을 미친다.

통기는 평균기내에서 행해질 수 있다 분리된 지역에서, 혹은 두 지역과 연합하여.

만약 통기가 몇몇 평균 배치를 담고 있는 지역에서 행해진다면 새로운 묶음의 제품의 첨가는 그 지역내의 산화에틸렌의 농도를 증가시킬 수도 있고 따라서 다른 배치에 대한 통기의 효과를 바꿀 수도 있다.

B.2.4 설비 [4.4]

실린더, 탱크 혹은 산화에틸렌의 카트리지가나 평균제 기체 혼합물을 위해 사용된 지역들은 안전해야 하고 환기가 되어져야 한다.

노트 : 산화에틸렌 저장에 관한 규제에 대한 몇몇 나라에서의 존재에 주의가 기울여져야 한다.

주위의 조건들이 공급자에 의해서 추천된 범위보다 더 큰 온도 변화에 놓여진다면 산화에틸렌의 저장고를 위한 저장 지역은 온도 통제에 대한 조항을 포함해야 한다

만약 평균기에 대한 산화에틸렌 공급물이 정기적으로 보충되는 벌크 저장 탱크로부터 나온 것이라면, 그 탱크는 분석을 위한 샘플을 제거하는 방법들 산화에틸렌의 탱크를 완전히 비울 수 있는 방법들과 우연한 오염이나 폴리머의 과도한 축적의 경우에 세척을 위한 항목이 갖추어져 있어야 한다

평균 주기의 조정 단계 동안에 습도에 대한 독자적인 감시는 조정 감시를 위한 선호되는 방법이다. 평균기내의 습도를 측정하는 다른 방법들은 증기를 주입시키는 동안에 압력 증가를 감시함으로써 해서 그 수치를 해석하는 것을 포함한다 압력 증가를 사용해서

감시할 때, 그 증가가 습도와 정확하게 관련이 될 수 있다는 것을 보증하기 위해서는 관리가 요구되어진다.

멸균기에 대한 멸균제의 주입을 위한 시스템은 멸균기 챔버에 주입되는 액체의 산화에틸렌을 막기 위해서 기화기를 갖추어야 한다 액체의 산화에틸렌은 먼지 녹, 폴리머의 입자의 제거를 확실하게 하기 위해서 기화기의 주입이 있기 전에 여과되어야 한다

가습기로부터 멸균기 챔버로 흐르는 산화에틸렌 가스의 온도는 기체의 산화에틸렌이 생산된다는 것을 증명하기 위해서 측정되어야 한다 이것은 액체의 산화에틸렌이 멸균기 챔버로 들어가는 것을 막기 위해서 온도가 미리 정해진 수치 아래로 떨어질 때 산화에틸렌의 공급을 막기 위한 차단 밸브를 통제할 수도 있다 가습기에서의 온도를 감시하는 것이 기체 산화에틸렌이 생성된다는 것을 항상 나타내는 것은 아니다

멸균 챔버내의 조건의 동질성이 강요된 순환에 의해 도움을 받을 수 있다

챔버 온도를 측정하기 위한 최소 2가지 시험이 사용되어야 한다 이중 적어도 하나는 커미셔닝 동안에 결정된 가장 차가운 지역에서나 다른 관련된 지역에서 그 챔버내에서 위치되어야 한다. 처음의 시험에서와 같은 지역에서 2번째 온도 시험의 위치를 정하는 것은 저장 시스템의 기능이 증명되어지는 것을 가능케 한다

확인이나 산화에틸렌의 멸균 처리의 정기적 사용동안에 사용되어질 습도 센서의 선택은 특별한 주의를 요구한다. 고려되어야 할 요소들은 다음을 포함 한다.

- a) 만약 그 센서가 산화에틸렌의 흡착(작용)에 의해 못쓰게 될 가능성이 있다면, 그 센서를 산화에틸렌의 주입이 있기 전에 챔버 환경에서 분리시키거나 그 센서를 가스제거에 적절한 방법으로 제거하도록 조항이 만들어져야한다
- b) 만약 센서들이 제거되거나 가스제거가 된다면 그들은 범위를 대표해서 측정되어질 최소 2 지점에서 눈금을 다시 측정해야 한다.

B.2.6 관리 [4.6]

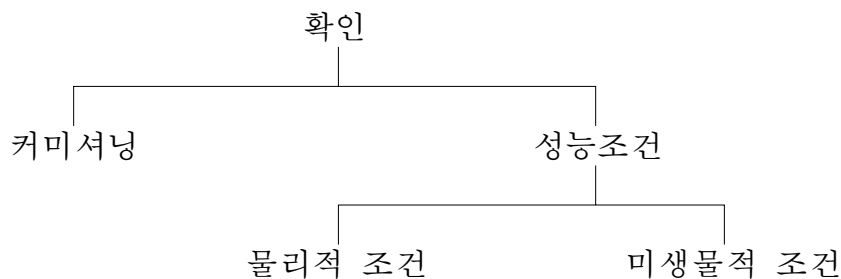
누설 실험이 사용되는 주기와 관계없이 예방하는 관리 프로그램의 부분으로서 모든 챔버에서 행해져야 한다. 만약 작동 주기의 부분으로서 자동 누설 실험이 있다면, 자동 시스템의 정확한 기능이 명시된 간격에서 확인되어야 한다

멸균기 챔버에 주입되는 공기를 위한 여과기의 교체는 계획된 예방 관리 계획에 포함되어져야 한다. 그러한 여과기의 교체의 빈도는 local 작동 조건에 의존할 것이고 명시되어져야 한다. 명시된 간격은 여과기의 제조자의 추천 local 작동 조건의 경험과 멸균기 성능에 기초를 두어 결정되어져야 한다. 기화기의 내부 표면의 세척과 교체는 계획된 예방관리 계획에 포함되어져야 한다

B.3 확인 [3]

B.3.1 총론 [5.1]

확인 은 커미셔닝과 성과의 적격성 검증으로 구성된 총 프로그램으로서 간주되어진다 이러한 기간사이의 관계는 아래에 나타나 있다



커미셔닝은 따라서 그 설비가 스펙을 따른다는 것과 관련이 있고, 성능 증명이, 위임된 설비가 문서화된 절차를 준수하면서 사용되어질 때, 만족스러운 제품이 생산될 것이라는 것을 증명한다는 것과 관련이 있다.

B.3.2 커미셔닝 [5.2]

B.3.2.1 사전 조정

커미셔닝은 디자인 기준이 충족됨을 설정하기 위해 사전조정 지역을 비운 채 행해져야 한다.

멸균 로드(적재)에 의해 점령되어질 지역전체의 공기 순환의 패턴이 결정되어져야 한다. 이것은 공기 변화율의 계산과 풍력측정의 결정치와 함께 증기 실험에 의해서 행해질 수 있다.

수치가 대표한다는 것을 나타내기에는 충분히 긴 기간동안 온도와 습도는 감시되어야 한다. 사전 조정 지역을 통해 배포되는 많은 지역에서의 온도와 습도가 정해져야 한다. 감시를 위한 위치들은 사전조정 지역 스펙의 극단점에 있을 가능성이 있는 어떠한 위치도 포함하도록 선택되어야 한다. 적어도 2번의 온도 조사와 하나의 습도 센서가 사용되어야 하고 실지 경험으로부터, 최소 2.5m³의 사전 조정 지역에 대한 하나의 온도 조사와 하나의 습도 센서가 빈 지역의 적절한 윤곽을 제시하는 것으로 밝혀졌다

B.3.2.2 조정

사전 조정된 제품은 멸균 주기의 진공 단계동안에 습도를 잃을 수도 있고 그래서 증기 주입이, 수분 수준을 보유하기 위해서 조정동안에 사용될 수 있다

조정의 커미셔닝이 보통 멸균기의 일반적인 커미셔닝과 동시에 행해진다(아래 참조).

B.3.2.3 멸균

커미셔닝은 멸균의 효능에 영향을 주는 요소에 대한 운영상의 제한을 설정하기 위해서 멸균 챔버를 비운 채 행해진다. 얻어진 데이터는 성과의 적격성 검증을 위해서 사용되어진다.

만약 활성이 없는 가스가 산화에틸렌 대신에 사용되어진다면 그 결과를 평가할 때, 상대 가열량에서의 차이에 대해서 고려되어야 한다

빈 챔버의 내부 표면의 온도의 상태는 챔버 벽에 직접 온도 센서를 부착함으로써 얻어져야 한다. 게다가, 빈 챔버 공간의 온도의 상태가 결정되어야 한다. 사용된 많은 센서들은 내부 표면과 빈 챔버 공기의 완전한 온도의 상태를 제공해야 한다. 센서들의 숫자는 멸균기의 디자인과 멸균 처리 스펙에 의존할 것이다. 실질적인 경험으로부터, 다음의 수의 센서들이 내부 표면이나 빈 챔버 공간의 적절한 온도의 상태를 제공하는 것으로 밝혀져 있다.

- a) 5m³이하의 사용가능한 멸균기 크기를 가진 챔버를 위해서는, 적어도 10개를 고르게 배치한다.
- b) 5m³이상의 사용 가능한 멸균기 크기를 가진 챔버를 위해서는, 적어도 하나의 추가적인 위치가 각각의 추가 1 m³의 챔버 크기에 대해서 측정되어야 한다.

노트 : 많은 수의 측정에 대해서, 인접한 수치들 사이에 있는 적어도 3개의 일반적인 위치를 가진 챔버의 계속되는 섹션의 실험에 의해서 매핑이 행해질 수 있다

온도 센서는 멸균 챔버나 문의 가열되지 않은 위치에 가까이 있는 위치나 증기나 멸균제 주입로 근처에 있는 위치 같은 최고 온도차를 나타낼 가능성이 많은 위치에 배치되어야 한다. 남아있는 온도 센서들은 전 멸균기를 걸쳐서 고르게 배치되어야 한다.

멸균의 물리적인 성능 요소들은 빈 챔버에 대해서 결정되어야 한다. 이들 요소들은 다음을 포함 한다.

- 1) 진공 달성률과 깊이
- 2) 챔버 누설률(대기중 보다 낮은 주기를 위한 진공상태에서나 진공아래서나 최고 기압 주기를 위한 압력에서 행해진);
- 3) 조정 단계동안에 증기의 주입에 있어서의 압력 증가
- 4) 멸균제 주입에 대한 달성률과 압력 증가와 멸균제 농도를 감시하기 위해 고안된 요소들의 상관관계;
- 5) 산화 에틸렌을 제거하기 위해서 사용되어지는 진공 달성률과 깊이
- 6) 공기나 다른 기체의 주입에 따른 압력의 증가와 압력 달성률;
- 7) 여러 번 마지막 2 단계는 반복되어지고 계속되는 반복에서의 어떠한 변형

커미셔닝은 또한 관련된 부수적인 시스템의 성능을 결정해야 한다 예를 들어, 공급된 증기의 품질, 최소 기체 주입 온도에 도달하기 위한 멸균제 기화기의 품질 멸균기에 대한 여과된 공기와 수분 공급의 신뢰도, 요구되어지는 품질의 공급을 유지하기 위한 증기 발생기의 능력 등이 증명되어야 한다.

반복된 주기들이 통제의 반복성을 나타내기 위해서 행해져야 한다.

B.3.2.4 통기

통기 지역의 온도의 상태가 사전 조정 지역을 위해서 추천된 것과 같은 방법으로 결정되어야 한다(5.2.1 참조). 이 지역을 통한 공기 유입율과 유입 형태가 결정되어야 한다.

B.3.2.5 커미셔닝의 반복

다음과 같은 경우에:

- a) 멸균기에 영향 미칠 수 있는 공학적 공사 혹은
- b) 장기간동안 사용되어지지 않은 중요한 부분의 성능에 영향을 미칠 수도 있는 멸균기

멸균기는 다시 커미션 되어져야 한다. 성과의 적격성 검증 실험이 반복되어져야 하는지 않은지에 대한 공식적 재검토가 행해져야 하고 문서화되어야 한다

만약 리커미셔닝 동안에 멸균기의 성능이 현존하는 멸균 처리 스펙의 오차한도 내에 있다는 것이 밝혀지면, 그 원인이 밝혀져야 한다.

B.3.2.6 최초 미생물적 챌린지(시험디바이스)

최초 생물학적 지표 시험은 물리적 실험과 동시에 빈 챔버에서 행해질 수 있다 커미셔닝동안의 그러한 실험을 포함시킨다는 것은 성과의 적격성 검증이전에 멸균기의 성능에 대한 정보를 제공할 수도 있지만 생성된 데이터가 최종 제품 멸균과 관계가 없을 수도 있다.

노트 : 빈, 챔버에서 생물학적 지표를 사용할 때 그 생물학적 지표들을 멸균 처리의 제안된 사전 조정과 조정단계에 노출시키는 것은 중요하다

B.3.3 성과의 적격성 검증- 물리적 [5.3]

B.3.3.1 총론

제품, 포장, 자격이 부여되어야 하는 처리에서의 중요한 변화의 예는 다음을 포함한다

- 포장;
- 제품 디자인;
- 멸균 로드(적재) 환경과 밀도;
- 멸균 설비;
- 처리 주기.

사전조정과 통기를 포함하는 멸균 처리의 모든 단계에서의 그러한 변화의 효과가 결정되어져야 한다.

커미셔닝으로부터 얻어진 결과는 성과의 적격성 검증동안에 특별 조사가 필요한 특성을 확인하기 위해서 사용되어야 한다.

B.3.3.2 사전 조정

성과의 적격성 검증은 사전조정지역에 완전히 로드(적재)된 그리고 특별하게 부분적으로 로드(적재)된 상태에서 행해져야 한다. 성과의 적격성은 문서화된 절차에서 명시된 로드(적재) 패턴과 팔레트 분리에 행해져야 한다.

많은 경우에 사전조정을 시작하는 제품을 위해서 명시된 최소온도나 최소온도이하에서 제품은 성과의 적격성 연구를 위해서 사용되어야 한다

평균 로드(적재) 내에서의 온도와 습도의 상태는 평균 로드(적재)가 미리 정해진 최소 온도와 습도에 도달하기 위해서 요구되어지는 시간에 걸쳐 얻어져야 한다. 최대 허용된 사전조정기간이후에 평균 로드(적재)내에서 얻어진 온도와 습도는 또한 최대 허용된 사전조정 시간이 사용되어질 때 스펙내의 조건들이 달성될 것이라는 것을 확인하기 위해서 설정되어야 한다.

사용된 많은 센서들은 평균 로드(적재)의 완전한 프로우파일을 제공해야 한다. 많은 센서들은 사전 조정 지역의 디자인, 커미셔닝 데이터, 평균 처리 스펙에 의존할 것이다. 실질적인 경험으로부터, 다음과 같은 수의 센서들이 적절한 프로우파일을 제공한다고 밝혀졌다;

- a) 2,5m³ 이상이 아닌 최소 용량의 평균 로드(적재)에 대한 5개의 온도 조사와 2개의 습도 센서;
- b) 2,5m³을 초과하는 제품의 크기에 있어서는 각각 최소 2,5 m³의 제품내의 2번의 온도 조사와 한번의 습도 조사
- c) 최소 50m³ 이상의 제품을 저장하는 더 커다란 사전조정 지역에 대해서 각각 최소 2,5m³의 제품에 조사가 배치되어야 할 필요는 없지만 그 프로우파일은 각각의 평균 로드(적재)를 걸쳐서 요구되어지는 조건들의 달성을 나타내기 위해서 충분한 위치를 포함해야 한다.

온도와 습도 센서는 유닛 저장기내에 배치되어야 하고, 다른 포장은 평균기내에 배치되어야 한다.

B.3.3.3 조정

사전조정의 물리적 성과의 적격성에 대한 안내는 또한 조정의 성과의 적격성에 적용된다. 실질적인 경험은 적절한 프로우파일이 다음과 같은 수의 온도 조사를 사용하여 얻어질 수 있다는 것을 나타냈다.

- a) 5m³이하의 사용 가능한 멸균기 크기를 가진 챔버를 위해서는, 적어도 10개가 고르게 배치된다.
- b) 5m³이상의 사용 가능한 멸균기 크기를 가진 챔버를 위해서는, 적어도 하나의 추가적인 위치가 각각의 추가 1m³의 챔버 크기에 대해서 측정되어야 한다.

노트 : 많은 수의 측정에 대해서, 인접한 수치들 사이에서 있는 적어도 3개의 일반적인 위치를 가진 챔버의 계속되는 섹션의 실험에 의해서 매핑이 행해질 수 있다

B.3.3.4 멸균

멸균 처리의 적절함이 증명되어진다는 것을 확실히 하기 위해서, 이러한 성과의 적격성을 위해 사용된 제품들은 여러 경우에 멸균기에 로드(적재)되어진 제품을 위해 명시된 최소 온도나 최소온도 이하이어야 한다. 만약 사전 조정이 사용되어진다면 그 제품은 명시된 최소 시간동안 사전조정 되어져야 한다

로드(적재) 패턴은 각각의 멸균제에 대해 문서화되어야 한다 그 로드(적재) 패턴 내에서 허용된 제품의 조합들은 문서화되어야 한다 만약 각각의 형태의 제품을 멸균 하는데 있어서의 상대적인 어려움에 대한 충분한 지식과 각각의 제품의 효과에 대한 지식이 존재한다면, 참조 로드(적재)가 명시되어질 수 있고 확인을 위해서 사용되어질 수도 있다.

만약 멸균에서 더 큰 위험을 나타내는 것으로 판결이 난다면 새로운 제품은 이 참조 로드(적재)와 비교되어야 하고, 모든 성과의 적격성 연구에 제시되어야 한다

멸균 로드(적재)의 온도 프로우파일은 각각의 로드(적재) 패턴과 참조 로드(적재)에 따라서 결정되어야 한다. 실질적인 경험으로부터, 커미셔닝동안 빈 챔버에서의 온도 배치를 위한 것과 같은 수의 조사의 사용은 적절한 프로우파일을 제공한다는 것이 밝혀졌다. 멸균 로드(적재)를 걸쳐서 조사의 위치가 최대 온도 변화를 결정하기 위해서 선택되어야 하고 커미셔닝동안에 배치된 뜨겁거나 차가운 지점을 고려해야 한다

물리적 성능 요소들은 작동 스펙을 준비하기 위해서 명시된 로드(적재) 패턴에 대하여 결정되어야 한다. 이러한 요소들은 다음을 포함한다.

- a) 진공 달성률과 깊이
- b) 챔버 누설률(대기 중 보다 낮은 주기를 위한 진공상태에서나 진공아래서나 최고 기압 주기를 위한 압력에서 행해진);
- c) 조정 단계동안에 증기의 주입에 있어서의 압력 증가
- d) 멸균제 주입에 대한 달성률과 압력 증가와 멸균제 농도를 감시하기 위해 고안된 요소들의 상관관계;
- e) 산화 에틸렌을 제거하기 위해서 사용되어지는 진공 달성률과 깊이
- f) 공기나 다른 기체의 주입에 따른 압력의 증가와 압력 달성률;
- g) 여러 번 ,마지막 2 단계는 반복되어지고 계속되는 반복에서의 어떠한 변형

B.3.3.5 통기

노트 : 산화에틸렌과 반응 제품의 받아들여지는 수준의 정의는 이 표준의 범위바깥에 있거나 제품의 생물학적 적합성이 CEN/TC 206에 의해서 현재 준비되어지고 있는 분리된 유럽 표준에 의해서 다루어진다.

통기 처리동안에 멸균 로드(적재) 이내의 온도는 그 로드(적재)의 온도가 안정되어지기 위해서 요구되어지는 시간에 걸쳐서 측정되어야 한다

B.3.4 성과의 적격성-생물학적 [5.4]

B.3.4.1 총론

제품, 포장이나 처리에 있어서의 현저한 변화들은 검증을 필요로 한다 예들은 다음에서의 변화를 포함한다.

- 포장 물질;
- 제품 디자인;
- 제품의 바이오버든(생균 수);
- 멸균 로드(적재) 환경이나 밀도;
- 멸균 설비;
- 멸균 주기.

사전조정과 통기를 포함하는 멸균 처리의 모든 단계에서의 그러한 변화의 효과가 결정되어야 한다.

커미셔닝과 물리적 성과의 적격성으로부터 얻어진 결과는 미생물학적 성과의 적격성 동안의 특별 조사를 위해서 중요한 특성을 확인하기 위해서 사용되어야 한다

멸균 이전에는 어떤 특정 item에서의 미생물의 수나 저항이 밝혀지지 않기 때문에 멸균 주기의 효과는 산화에틸렌에 대해서 알려진 비교적 높은 저항을 가진 미생물을 사용하여 증명되어진다. 이러한 미생물의 저항은 멸균이전에 items에 대한 유기체의 정도에 대한 지식과 함께, 멸균 주기 스펙을 설정하기 위해서 사용되어진다. 명시된 허용오차의 적합성은 성과의 적격성동안에 증명되어야 한다. 미생물학적 검증은 명시된 최소 비교 습도, 산화에틸렌 농도, 온도나 이하에서 행해질 수 있다. 그러나 이러한 물리적 요소들의 어떠한 것에서의 변화는 다른 계수를 반드시 변화시킬 것이고 이러한 영향들은 고려되어질 필요가 있다.

생물학적 지표들은 멸균하기 가장 어려운 제품의 부분에 배치되어야 한다. 제품의 디자인이 생물학적 지표가 멸균하기 가장 어려운 부분에 배치될 수 없도록 되어있다면 그 제품은 알려진 수의 가능한 인자를 제공할 수 있도록 인자 보유액이 접종되어야 한다.

노트 : 접종되어지는 제품의 표면에 인자의 고른 배치를 이루는 것은 중요하다. 제품의 표면 특징은 인자의 배치에 영향을 미칠 것이고 다른 챌린지(시험디바이스) 시스템과 비교해서 저항 형태에서 차이를 나타낼 수 있을 것이다.

생물학적 지표나 접종되어지는 물질은 멸균 로드(적재)에서 고르게 배분되어야 한다. 하지만 배분은 멸균 조건이 달성하기 가장 어려운 위치를 포함해야 한다. 미생물학적 성과의 적격성을 위해 사용된 많은 생물학적 지표들은 멸균 로드(적재)를 통해서 미생물의 비활성을 증명해야 한다. 실제 경험으로부터 다음과 같은 수의 생물학적 지표가 멸균 로드(적재)의 적절한 프로우파일을 제공하는 것으로 밝혀졌다.

- a) 5m³ 이하의 사용 가능한 멸균기 챔버 크기에 대해서는, 적어도 20;
- b) 5m³ 과 10m³ 사이의 사용 가능한 멸균기 챔버 크기에 대해서는, 생물학적 지표의 수가 모든 추가적인 1m³에 대해 2씩 증가되어야 한다.
- c) 10m³ 이상의 사용 가능한 멸균기 챔버 크기에 대해서는, 생물학적 지표의 수가 모든 추가적인 2m³에 대해 2씩 증가되어야 한다.

생물학적 성과의 적격성은 다음의 일반적인 방법들 중의 하나를 사용하여 행해져야 한다(5.4.2, 5.4.3, 5.4.4 참조).

B.3.4.2 방법 A. 생존자 곡선 구성

EN 550의 7.2.1.2에서 기술된 방법이 가이드로서 사용되어질 수 있다(5.4.3의 노트 참조)

B.3.4.3 방법 B. 프랙션-네거티브(음분수) 방법

EN 550의 7.2.1.3에서 기술된 방법이 가이드로서 사용되어질 수 있다

노트 : 위의 방법 A나 B를 사용하여 노출 시간을 결정할 때, 제품의 멸균 전 미생물학적 오염 수준에 대해서 고려되어야 한다. 멸균 전 미생물학적 오염을 결정하기 위해서 사용되어지는 방법의 정확성은 노출 시간을 결정하기 위해 이러한 방법을 사용할 때, 또한 고려되어질 필요가 있다.

B.3.4.4. 방법 C. 반 주기 방법

이 방법은, 시간을 제외한 모든 프로세스 파라미터를 일정하게 한 상태에서 산화 에틸렌의 최소 노출 시간을 결정하는 것을 포함한다. 이 방법에서는 생존자는 없다. 최소 기간을 확정하기 위해서 두 가지의 추가 실험이 행해져야 한다. 두 가지 모두 생물학적 지표로부터 어떠한 성장도 보여서는 안 된다. 이렇게 명시된 노출 시간은 적어도 이 최소 시간을 두 배로 만들어야 한다. 생존자가 복구될 수 있는 단기간의 주기는 또한 회복 기술의 정확성을 증명하기 위해서 시행되어야 한다.

B.3.5 밸리데이션의 인증 [5.5]

밸리데이션 보고서는 다음을 포함하거나 참고해야한다.

- a) 멸균된 제품의 세부사항 (멸균기에서의 포장과 로드(적재) 패턴을 포함);
- b) 멸균기의 스펙;
- c) 커미셔닝 데이터;
- d) 모든 성과의 적격성 시험의 물리적, 생물학적 기록들;
- e) 모든 게이지와 기록 등이 성과의 적격성의 시기에 눈금이 정해졌던 표사;
- f) 앞으로의 검토와 재평가에 대한 조항;
- g) 확인 조약서;
- h) 사용된 문서화된 절차;

- i) 훈련 매뉴얼과 모든 관련 요원의 기록들;
- j) 공정관리 제한을 포함하는 문서화된 운영 절차;
- k) 관리와 눈금 절차.

밸리데이션 프로그램이 완료되고 나면, 그 실험 결과는 실험 보고서로 만들어져야 한다. 따라서 어떤 특정 멸균기에 대한 제품/포장/로드(적재) 패턴 조합의 확인은 제조자의 품질 시스템에 지명된 사람(들)의 승인에 의해서 검증되어질 것이다.

B.3.6 리밸리데이션 [5.6]

리밸리데이션은 의도하지 않은 처리 변화가 나타나지 않았다는 것을 확인하고 원 밸리데이션 보고서가 유효함을 증명하기 위해서 행해져야 한다. 재확인 리커미셔닝과 리밸리데이션의 요소들을 포함할 것이다. 전형적으로 리밸리데이션은 참조 로드(적재)나 샘플 제품 형태를 위해서 행해질 것이다. 그러나 만약 리커미셔닝과 리밸리데이션이 처리 변화를 감지하면, 커미셔닝과 성과의 적격성은 다시 행해질 필요가 있을지도 모른다.

이전의 밸리데이션 및 리밸리데이션 결과가 리밸리데이션 계획서를 수립하는데 있어서 고려되어야 한다. 한번의 리커미셔닝과 리밸리데이션의 주기는 일반적으로 행해진다. 리밸리데이션으로부터 나온 데이터는 최초의 것이 유지되었다는 것을 확인하기 위해서 최초 밸리데이션(그리고 다른 계속된 리밸리데이션)의 기록과 비교되어야 한다. 이 비교는 밸리데이션 및 리밸리데이션 보고서를 위한 일반적 형식에 의해 촉진되어진다.

리밸리데이션에서는 다음이 고려되어야 한다.

- a) 리커미셔닝은 다음을 포함한다;
 - 모든 수단의 눈금 상태의 확인;
 - 챔버 누출률 실험(4.5 참조)
 - 증기 발생기와 멸균제 분무기 같은 관련된 부속 시스템의 성능 확인(5.2 참조);
 - 빈 챔버 온도 프로우파일(5.2.1 참조);

다음과 같은 빈 챔버에 대한 물리적 성능 요소의 결정

- 1) 진공 달성률과 깊이
- 2) 조정 단계동안에 증기의 주입에 있어서의 압력 증가
- 3) 멸균제 주입에 대한 달성률과 압력 증가
- 4) 산화에틸렌 농도를 감시하기 위해서 사용된 다른 방법과 압력 증가와의 상관관계

- 5) 산화에틸렌을 제거하기 위해서 사용되어지는 진공 달성률과 깊이
- 6) 공기나 다른 기체의 주입에 따른 압력의 증가와 압력 달성률;
- 7) 5)와 6)의 반복수와 계속되는 반복에서의 변형(5.2.1 참조);
- 관리 심사와 눈금 기록.

b) 리밸리데이션은 다음을 포함한다:

- 사전 조정기간동안 평균 로드(적재) 온도와 습도 프로우파일 결정(5.3.2 참조);
- 조정기간동안 평균 로드(적재) 온도와 습도 프로우파일 결정(5.3.3 참조);
- 평균제 노출동안 평균 로드(적재) 온도 프로우파일 결정(5.3.4 참조);
- 다음과 같은 로드(적재)된 챔버를 위한 물리적 성능 요소의 결장
 - 1) 진공 달성률과 깊이
 - 2) 조정 단계동안에 증기의 주입에 있어서의 압력 증가
 - 3) 평균제 주입에 대한 달성률과 압력 증가
 - 4) 산화에틸렌 농도를 감시하기 위해서 사용된 다른 방법과 압력 증가와의상관관계
 - 5) 산화에틸렌을 제거하기 위해서 사용되어지는 진공 달성률과 깊이
 - 6) 공기나 다른 기체의 주입에 따른 압력의 증가와 압력 달성률;
 - 7) 5)와 6)의 반복수와 계속되는 반복에서의 변형(5.3.4 참조);
- 통기 기간 동안의 평균 로드(적재) 온도 프로우파일과 공기나 다른 기체의 유동률의 결정(5.3.5 참조);
- 미생물학적 성과의 적격성(5.4 참조).

B.4 공정관리와 감시 [6]

평균 처리의 정기적 작동을 위한 절차를 문서화하는 운영상의 명세서가 준비되어져야 한다.

B.4.1 사전조정

사전조정 동안의 온도와 상대 습도를 감시하기 위한 참조 위치는 바람직한 조건을 달성하기에 가장 어려운 위치가 되어야 한다. 이러한 정기적인 감시에 대한 데이터는 제품이 평균을 위해서 [인쇄 불량]되기 전에 용인성에 대해서 검토되어져야 한다.

사전 조정 지역에 들어가는 제품의 상온은 확인기간동안에 명시된 최소 온도와 같거나 낮아야 한다 (5.3.2 참조). 저장 조건이 밝혀진 곳에서는 사전 조정이전에 제품의 온도를 정기적으로 결정해야 할 필요가 없다. 만약 극한적인 기후 조건에서의 평균을 위해서 이동되어진다면, 사전 조정이전에 제품의 저장을 위한 특별조항이 필요할 수도 있다

이 로드(적재) 패턴과 제품의 분리는 확인동안에 결정된 것을 따라야 한다. 각각의 멸균 로드(적재)에 대해서 사전 조정 지역으로부터의 입장과 퇴장 시간은 기록되어야 한다. 기록들은 저장되어야 하고 멸균 문서화와 관련이 있어야 한다. 사전 조정 지역내의 모든 제품들은 그들이 멸균 문서화와 관련될 수 있도록 확인되어야 한다.

사전조정 지역은 문서화된 계획에 따라서 세척되어야 하고 세척 기록은 저장되어야 한다. 사전 조정 지역의 환경은 미생물의 오염을 최소화하도록 통제되어야 한다. 균류의 성장을 피하기 위해서 특별한 주의가 기울여져야 한다. 각각의 처리된 멸균 로드(적재)에 대해서, 사전 조정동안의 경과시간, 온도, 습도의 읽을 수 있는 기록들이 보관되어야 한다.

B.4.2 조정

조정동안의 계속되는 습도의 감시와 기록은 또한 멸균 주기의 이 단계에서 추가적인 데이터를 제공하기 위해서 사용될 수 있다.

B.4.3 멸균

멸균제 주입에서의 압력 증가는 멸균제 챔버에서의 산화에틸렌 농도의 간접 측정을 제공한다. 산화에틸렌 농도가 멸균 처리의 효능을 바꾸는 중요한 변수이기 때문에 압력 증가가 사실은 산화에틸렌 주입 때문이라는 것을 증명하기 위한 분리된 2차 시스템이 제공되어야 하는 것이 필수 불가결한 것으로 간주되어진다. 이 2차 시스템은 다음 중 하나일 수 있다.

- a) 멸균제 공급의 무게 손실;
- b) 사용된 멸균제의 양; 혹은
- c) 챔버내의 산화에틸렌 농도의 직접 측정

직접 산화에틸렌 기체 농축은 기체 색층 분석이나 적외선 분석에 의해서 얻어질 수 있다. 습도의 측정으로서 챔버 수분 용량의 결정을 가능하게 할 시스템의 사용이 유리할 수 있다. 분석 방법의 정확성이 알려져 있어야 하고 분석 설비가 눈금 프로그램에 포함되어져야 한다 (4.5 참조).

정기적인 사용을 위한 많은 생물학적 지표들은 멸균 로드(적재)를 통해서 충분한 지표가 배치되도록 제공해야 한다. 정기적인 미생물학적 감시를 위한 검증 관례는 다음과 같은 수의 생물학적 지표를 사용하는 것이다.

- 1) 5m³ 이하의 사용 가능한 멸균기 챔버 크기에 대해서는, 적어도 10;
- 2) 10m³ 이상의 사용 가능한 멸균기 챔버 크기에 대해서는, 생물학적 지표의 수가 모든 추가적인 1m³에 대해 1씩 증가되어야 한다.
- 3) 10m³ 이상의 사용 가능한 멸균기 챔버 크기에 대해서는, 생물학적 지표의 수가 모든 추가적인 2m³에 대해 1씩 증가되어야 한다.

어떤 규정된 멸균 처리의 감시를 위해 선택된 생물학적 지표의 정확한 수는 얻어지는 확인 데이터에 의존할 것이다.

생물학적 지표들은 검증동안에 멸균하기 가장 어려운 곳에 발견되어지는 위치에 배치되어야 한다. 그리고 멸균 로드(적재)를 통하여 균등하게 배치되어야 한다. 생물학적 지표들은 멸균 로드(적재)내에서나, 혹은 사전 조정이전에, 멸균 로드(적재)이내에 위치하는 시험용 디바이스 내에 배치되어야 한다. 생물학적 지표들은 멸균 로드(적재)로부터 제거되어야 하고, 주기가 완료되고 통기가 있기 전에 가능한 한 빨리 적용되어야 한다. 지연된 회복의 효과는, 잔류하는 산화에틸렌에 특정한 노출에서 결정되어야 한다.

노트 : 산화에틸렌에 대한 요원들의 노출에 대한 몇몇 나라들에서 존재하는 국가 규제의 존재에 대해서 주의가 기울여진다.

물리적 처리 스펙을 만족하지 못하는데 원인이 되지 않는 생물학적 지표들에 대한 증가의 계속된 관찰들은 분석되어야 되고 그 분석은 확인이 반복되어질 필요가 있게 만들 수도 있다.

하나의 시스템이 제품이 처리되었는지 아닌지에 대해 긍정적으로 확인하기 위해서 사용되어야 한다.

B.5 멸균으로부터 제품 발매 [7]

B.5.1 제품의 전통적인 발매

전통적인 제품 발매에 있어서 물리적 멸균 처리 변수와 생물학적 지표 인큐베이션의 결과는 멸균 처리의 적합성을 평가하기 위해서 검토되어 진다.

물리학적 스펙을 만족시키는 데 실패하는 것이나 생물학적 지표의 증가는 배양 이후 멸균 로드(적재)가 검역이 되도록 배치하게 해야 하고 실패의 원인이 조사되어야 한다

조사는 문서화되어야 하고 제품의 출하는 ISO 13485에 의해서 요구되어지는 부적합 제품의 통제를 위한 문서화된 절차를 준수해야 한다 재검토와 부적합 제품의 처리에 대한 지시사항은 EN 724에 포함되어져 있다.

만약 물리적 멸균 처리 변수가 스펙의 최소 한계오차 아래에 있거나 실험 유기체의 성장이 관찰되어진다면, 그 멸균 로드(적재)는 그대로 발매되어서는 안 된다, 제품은 재멸균 되거나 폐기 처분되어야 한다.

만약 어떤 멸균 로드(적재)가 재멸균 된다면, 멸균 절차는 확인되어야 한다(4.2 참조). 재멸균을 위한 제품과 포장의 적합성과 멸균 처리의 반복된 노출의 제품 기능에 대한 효과와 잔류하는 산화에틸렌과 반응 제품의 효과는 고려되어야할 필요가 있다(4.2 참조). 최초 멸균의 기록들이 재멸균 기록으로부터 유추될 수 있어야 한다.

B.5.2 파라메트릭 릴리스 [7.2]

B.5.2.1 총론 [7.2.1.1]

명시된 한계오차 내에서 작동하는 멸균 주기가 효과적이고 재생산적 이라는 것이 증명되어졌다면, 프로세스 파라미터가 한계오차 내에 있다는 확인은 그 주기의 적합성의 증거로서 채택되어진다. 파라메트릭 릴리스(방출)는 제품 샘플의 실험결과나 생물학적 지표보다는, 물리적 계수의 측정과 평가에 기초를 둔 제품의 멸균 적합성의 선언이다

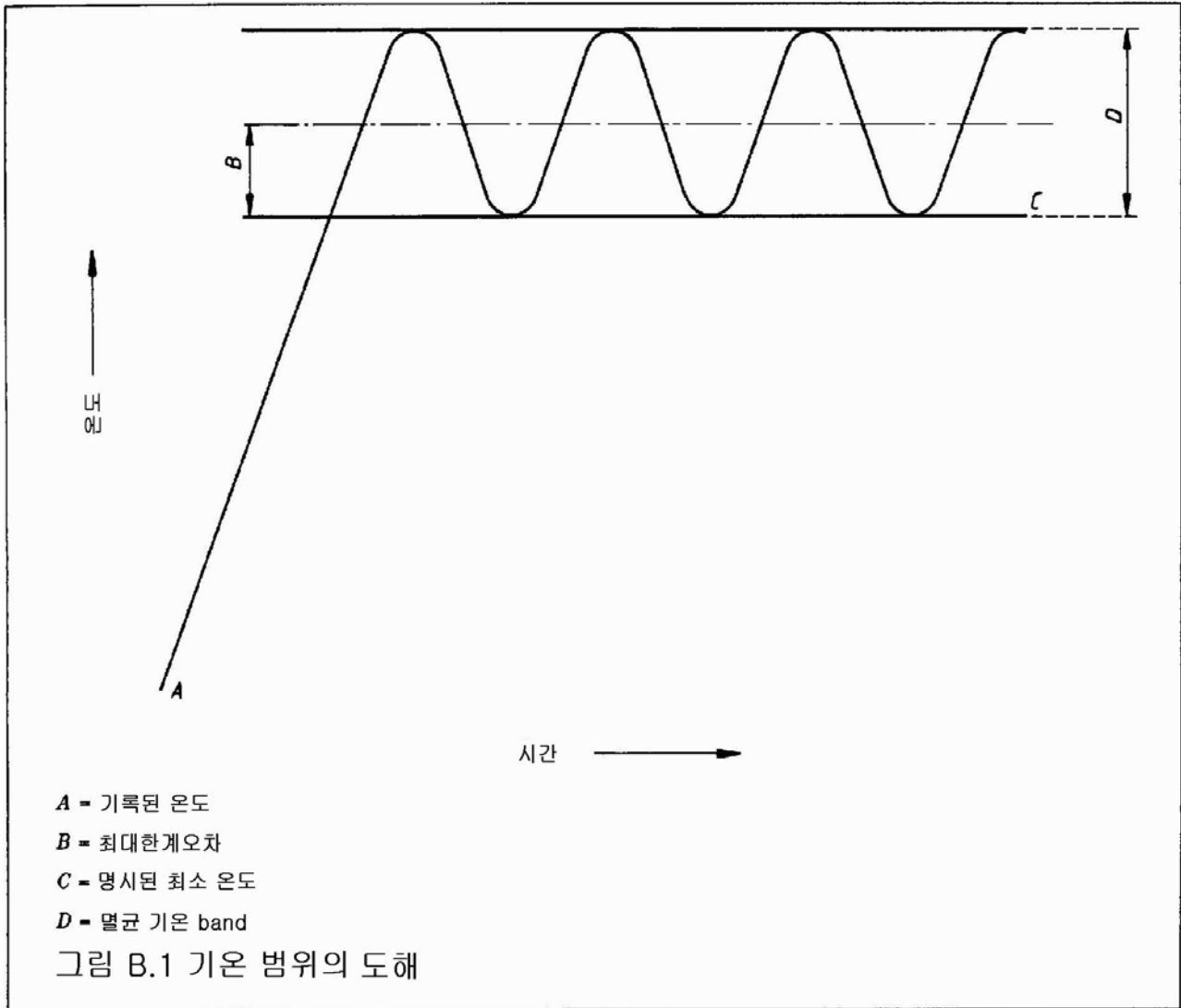
멸균 처리를 강조하는 과학은 멸균 에이전트에 대한 노출에 있어서의 미생물의 비활성의 동력학을 광범위하게 이해하는 것을 요구한다 산화 에틸렌 노출의 경우에는 미생물의 비활성에 영향을 미치는 많은 요소들이 있다 이러한 많은 요소의 상호관계의 결과로, 실제로, 산화에틸렌 멸균을 위한 파라메트릭 릴리스(방출)의 시스템의 사용은 멸균 계수의 통제와 더 많은 지식을 요구한다 게다가, 멸균 로드(적재)의 영향력 때문에, [인쇄 불량]. 멸균 로드(적재)와 로드(적재) 환경은 따라서 프로세스 파라미터로서 간주되어야 한다.

파라메트릭 릴리스(방출)가 멸균 처리의 작동에서 정기적으로 사용되어질 때 이 조항의 내용은 이 표준의 7.1의 조항 4를 보충하거나 수정하는 것이다.

B.5.2.2 멸균 [7.2.2c)]

4.3.2에서 주어진 안내는 수정되어서 다음과 합쳐져야 한다.

산화에틸렌 노출의 기간동안 평균 로드(적재) 내에서의 온도는 만약 이 평균 주기의 명시되어진 최소 온도의 $-0^{\circ}\text{C}/+3^{\circ}\text{C}$ 내에서 유지될 수 있다면 만족스러운 것으로 간주되어 진다 (그림 B.1 참조)



B.5.2.3 통기 [7.2.2.)]

다음 안내는 4.3.3에 추가되는 것이다.

확인되어 지고, 잘 정의되고, 감시된 가스제거 절차는 파라메트릭 릴리스(방출)를 사용하는 산화에틸렌 처리의 부분으로서 뒤따라야 한다 왜냐하면 생물학적 감시의 사용에 관련된 지연에 대한 조건은 없기 때문이다 가스 제거는 멸균기 내에서나 분리된 지역에서 행해질 수 있지만 두 가지의 조합이 일반적으로 사용되어진다

B.5.2.4 설비

다음 안내는 4.4에 추가되는 것이다.

멸균기 챔버내에서의 조건의 동질성은 강요된 순환에 의해서 도움을 받을 수 있다. 멸균제 순환 시스템은 순환이 비효과적일 때를 나타내는 감시 기구가 갖추어져 있다. 웬이나 펌프에 “전원”을 감시하는 기구는 충분하지 않다. 요구되는 멸균제 흐름이 관리되어지고 있다.

B.5.3 정기적인 통제와 감시 [7.2.4]

다음 안내는 6조항에서 제시되어진 것에 추가되는 것이다

통기 동안에 온도 프로우파일과 기체 유입은 제품이 통기로 배치되거나 통기로부터 빠져나오는 시간과 함께 감시되어지고 기록되어야 한다.

부록 C (규범) 참조 목록(Bibliography)

EN 724 비활성 의료기기에 대한 ISO 13485의 응용에 대한 안내

EN 29004 품질 관리와 품질 시스템 요소 - 안내

EN 30993-7 의료기기의 생물학적 평가 Part 7: 산화에틸렌 잔류물

EN 61272 활성(활동의 삽입가능을 포함하는) 의료기기 산업에 대한 ISO 9001/EN 46001와 ISO/EN 46002의 응용에 대한 안내

EN 1422 의학적 목적의 멸균가 산화에틸렌 멸균가 스펙(CEN/TC 102/WG 6)

90/385/EEC 활성 삽입 가능한 의료기기와 관련된 구성 국가의 유사법에 대한 1990년 6월 20일의 위원회 지시

93/42/EEC 의료기기와 관련된 1993년 6월 14일의 위원회 지시

산화에틸렌 계약 멸균

서문

의료기기 산업에서 계약 멸균 활동이 빠른 속도로 확산되고 있다. 계약 멸균된 의료기기의 비율이 상승함에 따라 이러한 경향을 지원하기 위한 추가 지도가 요구된다. 계약 멸균 시설 사용의 직접 영향은 의료기기 제조업자의 자원 내 멸균 지원 및 기술 지식의 축소이다. 경험에 비추어 볼 때, 계약 멸균 절차상 훌륭히 제어된 멸균 공정을 확보하기 위해 제조업자와 계약자간의 의사소통의 개선이 요구된다. 계약 멸균 산업이 계속 증가함에 따라, 멸균 책임은 의료기기 제조업자와 계약 멸균 시설에 의해 공유되는 것이 점점 더 명백해지고 있다. 나아가, 양쪽 당사자가 책임의 분담을 분명히 정의하고 이해하는 것이 필수적이다¹⁾

1. 범위

계약 멸균 시설을 사용하는 의료기기 제조업자 및 계약 멸균 활동에 대한 ISO 11135, 의료기기-산화에틸렌 멸균의 밸리데이션 및 일상 관리를 증대시키기 위한 추가 지침을 제공한다. TIR에서는 미국내 시판되는 의료기기에 대한 산화에틸렌 멸균 활동에 ISO 11135가 어떻게 적용되는지 다룬다.

2. 용어정의

본 기술정보보고의 목적상, 다음 용어정의가 적용된다.

2.1 세균발육저지/균류생장저지 시험 : 미생물의 번식을 억제하는 물질의 존재를 입증하기 위해 선택된 미생물로 수행되는 시험

2.2 교정 : 미검증된 측정 시스템 또는 기기의 소정의 수행능력 한계의 변화를 탐지하고 상호 관련시키거나 보고하고 또는 조절을 통해 제거하기 위한 기지의 정확성국가

1) 본 기술보고는 "참고 정보(informative)" 보고서로 간주되며, "한다(shall)."과 "해야 한다(should)." 식의 표현의 사용은 본 기술보고의 맥락 내에서만 고려되어야 한다. 즉, 본 기술보고에 제시된 특정 방법을 사용하기로 결정이 내려지는 경우 해당 방법은 본 기술보고에 명시된 요건("한다.)과 권고("해야 한다")에 따라 준수되어야 한다.

기준에 추적 가능함) 측정 시스템 또는 기기와 미지의 정확성 측정 시스템 또는 기기의 비교

2.3 계약 멸균 시설: 다른 제조소에 의해 제조되는 의료기기를 멸균하기 위한 계약상 서비스를 제공하는 시설²⁾

2.4 완제품 의료기가 포장이나 라벨부착 여부와 상관없이 상업적 배포 목적으로 사용하기에 적합한 의료기기 또는 의료기기의 부속품

2.5 제조업자: 완제품 의료기기를 제조 제작, 조립 또는 가공하는 제조소(포장 또는 라벨 재작업소 포함).

2.6 공정모험기구(PCD): 멸균 대상 제품 내 멸균제에 대해 부여됨으로써 최악의 경우를 시뮬레이션하는 물체⁴⁾⁵⁾

2.7 자격부여: 소정의 모든 설계 및 수행능력 요건이 충족되었음을 문서로 입증하는 것

2.8 밸리데이션 : 공정이 사전에 결정된 명세를 지속적으로 준수하는 것을 증명하기 위해 요구되는 데이터의 획득 기록 및 해석을 위한 문서화된 절차⁶⁾

2.9 검증: 시스템 사용을 위한 최신 작동 또는 적용 가능성을 보증하기 위해 수행되는 평가⁷⁾

3. 멸균 시설의 선택

2) 이 용어정의에는 동일 기업 내의 다른 제조소에 의해 제조되는 제품을 멸균하는 시설이 포함될 수

3) 공정모험기구는 멸균제가 도달하기 가장 어려운 곳에 생물학적 지표가 배열될 수 있도록 구성되어 있다

4) 공정모험기구의 설계는 멸균 대상 제품의 종류와 멸균 절차에 좌우된다 생물학적 지표는 시험체의 기능에 방해가 되어서는 안 된다.

5) 어떤 공정모험기구의 경우, 생물학적 지표 대신에 접종 보균자가 사용될 수 있다

6) 밸리데이션은 시운전 및 수행 적합성(PQ)으로 구성되는 전체 프로그램으로 간주된다.

7) 산화에틸렌 멸균의 경우, 사용 범위의 열전쌍에 대한 단일점 평가는 기기의 올바른 기능을 확보하기 위해 자격부여를 수행한 전후에 수행될 수 있다 기타 모니터링 기기에 대해서도 그 사용 여부에 따라, 검증이 적용될 수 있다 예를 들어, 압력 변환기와 같은 2차적 측정기기는 자격부여를 수행하기 전에 멸균 용기에 부가되며, 해당 기기는 사용 전에 교정되어야 하며 사용 후 용기를 제거하기 전에 검증될 수 있다

3.1 우선, 멸균이 계약 시설에 의해 수행되는지의 여부 또는 사내 처리를 위한 능력이 있는지의 여부를 결정하기 위한 평가가 요구된다 제조업자는 멸균 장소를 신중하게 선택해야 한다. 일단 이 평가가 수행되면 계약 멸균이 선택 사항으로 결정된 것으로 간주되며, 여러 요소들로 인해, 제조업자의 요구사항에 최적으로 부합되는 계약자를 식별하기 위한 평가가 요구된다

장소의 선택에 영향을 미치는 문제점의 예를 들면

- a) 시설과 제조업자의 인접성
- b) 제조물의 예상 양과 관련하여 챔버의 크기 및 수용력
- c) 전조절(프리컨디션닝) 방, 멸균 챔버 및 통기 방에 대한 시설의 처리 능력
- d) 처리(멸균 및 발송 포함) 비용
- e) OSHA, EPA 및 안전 준수
- f) 계약자의 실험실 서비스 이용가능성/실험실 서비스와 계약자의 인접성
- g) 시설의 규제 준수 이력

3.2 계약자의 용인성을 적절히 판단하기 위해 제조업자 또는 피지명자는 고려 중에 있는 계약 멸균 시설에 대한 감사를 실시해야 한다 감사의 중요성 때문에, 감사를 실시하는 사람은 고려 대상인 멸균 방법에 대한 지식을 갖추어야 한다 감사에서는 다음 문제들을 다루어야 한다.

- a) 유지보수 및 교정(calibration) 프로그램
- b) 용기 및 환경 챔버(사용되는 경우)의 설치/시운전 자격부여
- c) 용기 및 환경 챔버(사용되는 경우)의 운전 자격부여
- d) 인원 교육
- e) 관리 교육 및 경험
- f) 변경 제어 및 문서화 절차
- g) 품질 시스템의 이용
- h) 소프트웨어 밸리데이션
- i) OSHA, EPA 및 안전 준수

3.3 감사 절차를 용이하게 하기 위해 국내 및 국제 규제 요건을 반영하는 사전 결정된 감사 문서를 갖추는 것이 종종 도움이 된다 이로 인해 감사자는 계약자의 준수에 관해 적절한 정보에 기초한 결정을 내릴 수 있게 된다 일단 감사가 종료되면 감사자는 계약자의 용인성을 명시하는 보고서를 제공해야 한다 이 보고서에는, 해당되는 경우, 취해야 할 시정 조치 목록이 포함되어야 한다 이 시정 조치를 처리 및 문서화하여, 감사 절차를 종료시킬 수 있는 감사자에게 제공하는 것이 계약자의 책임이다 시정 조치가

식별되지 않는 경우, 감사가 실시된 것을 명시하는 보고서가 발행되어야 한다. 시정조치의 종료 직후, 제조업자는 감사를 종료하는 계약자에게 서한을 발부해야 한다. 시정 조치가 단기간에 완료될 수 없을 경우, 예상되는 완료일을 기술한 시간표가 감사자에게 제공되어야 한다. 물류적 관심사와 연계하여 고려 중인 멸균 시설에 대한 감사는 전문적 지식에 기초한 선택을 하기에 충분한 정보를 제조업자에게 제공한다. 장소의 용인에 대한 최종 요건은 선택 과정에서 사용된 논리 및 기준을 문서화하는 것이다.

4. 제품 제조업자와 계약 멸균 시설간의 계약서

계약 멸균 처리를 시작하기 전에, 당사자 쌍방에 의해 공급 및 준수될 서비스 및 절차의 개요를 기술하는 계약서가 작성 및 체결되어야 한다. 이들 두 당사자간의 계약 요건에 대해서는 21 연방규칙집 801.150(e)을 참조한다.

이 규칙의 해당 섹션은 주간(州間) 발송과 관련된 경우에 계약서를 요구한다. 주내(州內) 서비스의 경우, 의료기기 마스터 기록에 대한 GMP 요건의 준수를 확보하기 위해 계약이 권고된다(21 CFR 820.181). 해당 규칙은 멸균 공정의 상세한 묘사에 대한 요건을 포함하여 계약의 내용을 명시하고 있다. 계약 멸균 시설의 본 규칙의 준수 여부를 조사할 필요가 있다. 21 CFR 801.150의 요건 이외에, 훌륭한 비즈니스 관행상 책임의 분담을 명시하기 위해 계약서에 포함되는 기타 사항을 요구할 수 있다.

계약서는 당사자 쌍방이 서명하는 계약 또는 표준운영절차(SOP)의 형태가 될 수 있다. 계약서는, 직접 또는 기존 문서를 참조로 하여, 멸균 공정과 관련된 모든 GMP 요건의 완성을 보증하기 위한 각 당사자의 책임을 지시한다. 산화에틸렌 멸균의 경우, 계약서에는 적어도 다음 사항이 포함되거나 참조로 언급되어야 한다

- a) 정보 이전-계약서에는 시설간의 정보 교류의 조정 및 절차 변경 승인에 대한 책임이 있는 각 시설의 개인들이 명시되어야 한다
- b) 기록-계약서에는 사용 및 보존이 요구되는 소정의 모든 문서(예: 절차, 처리 기록)가 명시되어야 한다. 당사자 쌍방은 문서 변경의 방식에 합의해야 한다
- c) 공정 밸리데이션-계약서에는 계약자에 의해 자격이 부여될 모든 매개변수와 재자격부여의 기준이 명시되어야 한다
- d) 적재품 구성-계약서에는 팔레트 패턴, 용기 적재 구성, 포장(예: 상자 또는 조각)을 비롯하여 각 제품 또는 제품 계열에 대해 적재품이 사전에 일관 포장되거나 수축 포장되는지의 여부에 대해 명시되어야 한다
- e) 생물학적 지표(BI) 및 제품 시료-계약서에는 BI 및 제품 시료의 발송 전 배치 불출, 취급, 처리 및 최대 시간 간격에 대한 책임이 명시되어야 한다. 계약서

에는 분석용으로 시험 실험실에 보낼 BI 및 제품 시료의 포장 및 발송에 대한 지침이 포함되어야 한다.

- f) 주기 매개변수 및 공정 제어-계약서에는, 일단 멸균 공정이 밸리데이션되면 멸균을 위해 달성되어야 할 공정 매개변수가 명시되어야 한다
- g) 사후 멸균 처리-계약서에는 배포를 위한 출하 전 제품의 사후 멸균 검역 절차가 명시되어야 한다.
- h) 배치(batch) 기록 및 검토-계약서에는 출하 전 멸균 배치 기록의 승인 절차 및 책임이 명시되어야 한다.⁸⁾
- i) 완제품 출하-계약서에는 제품 출하 절차가 명시되어야 하며, 배포를 위한 출하의 승인 책임자가 확인되어야 한다.
- j) 감사-계약서에는 감사의 범위, 시정 조치, 감사의 문서화 및 비밀보장이 명시되어야 한다.⁹⁾
- k) 변경, 공정 편차 및 제품 파손의 관리-본 계약서에는 제조 또는 멸균 공정에서의 변경 또는 편차에 대해 통지를 받아야 할 개인들이 명시되어야 한다 또한, 계약서에는 제품의 파손 시 계약 멸균 시설에서 제품이 어떻게 처리되어야 할지를 결정하기 위해 연락해야 할 제조업자 또는 제조 시설의 담당자가 명시되어야 한다.
- l) 적재의 재처리-계약서에는 재처리 조치 및 제품이 밸리데이션 및 일상 처리 명세 기준에 부합되도록 하기 위한 재처리 절차의 수립 이행 및 관리 방법이 명시되어야 한다.
- m) 재료 취급 및 문서화-라벨 관리를 위해 Title 21, CFR, Part 801.150의 준수가 요구된다. 계약서에는 해당 준수 관리/실시 방법이 명시되어야 한다
- n) 계약합의기준-계약서에는 발송 라벨링을 포함한 모든 발송 준비사항을 비롯하여, 시료 검사에 사용될 실험실이 명시되어야 한다

5. 밸리데이션 프로그램

5.1 책임

해당 주기의 밸리데이션은 의료기기 제조업자의 책임이다. 밸리데이션 과제에 대한 책임은 계약을 통해 계약 멸균 시설에 위임될 수 있다. 계약 멸균 시설이 밸리데이션에 대한 책임을 인수한 경우라 하더라도, 제조업자는 자체적으로 제조하는 해당 의료기기의 안전 및 효능에 대해 여전히 궁극적으로 책임이 있다. 계약 멸균 시설은 의료기기

8) 제조업자는 영리 목적의 배포를 위한 제품의 출하 전에 문서 검토의 책임이 있다

9) 제조업자는 제조업자의 품질 시스템에 따라 감사가 실시되도록 보증할 책임이 있다

제조업자의 사업의 연장으로 간주되며, 해당 시설에서 수행하는 제조 활동의 각 구성 요소에 책임이 있다.

5.2 밸리데이션 프로그램 개요

전형적인 밸리데이션 프로그램의 개요는 표1에 제시된 바와 같다.

사전평가 제품 자격부여
평균 기준 결정(SAL, 실행가능성)
평균 능력 결정(침투, 통기, 포장)
적합성 결정(온도, 습도, 압력, 화학물질, 주기 설계)
최대 반복 평균 결정
제품 자격부여
사후 노출 수행 결정(제품 및 포장 기능, 물리, 효과성)
잔여 용인성 결정(한계, 유지시간, 제품 인도 가능성)
평균 시설 및 제품 밸리데이션
자격부여 연구 실시(치명성으로 인한 단편적인 노출)
평균 능력의 성공 평가(침투, 통기, 포장)
적합성 확인(주기 설계)(온도, 습도, 압력, 화학물질)
사후 노출 수행 결정
(제품 및 포장 기능, 물리, 효과성)
잔여 용인성 확인(한계, 유지시간)
밸리데이션 유지 프로그램
전체 주기 평균

[표 1] 전형적인 밸리데이션 프로그램의 개요

5.3 평균용 제품 계열

제품 계열 제조업자에 의한 밸리데이션 프로그램의 시작으로 정의 및 설정된다. 제품의 계열은 전형적으로 공통 특징(예: 유사 제품 설계 및 기능 유사 포장, 유사 미생물 존재량, 유사 재료 및 챔버 온도 분포에 대한 유사 영향)을 포함하는 여러 제품들로 구성된다. 평균 중, 이 제품들은 일정한 평균 시설 적제품 내에 포함될 수 있다. 제조업자가 여러 제품 계열을 가지고 있는 경우 이 제품 계열은 밸리데이션 프로그램이

허용하는 경우에 함께 멸균될 수도 있다.

계약 멸균 시설이 처리 주기에서 다른 제조업자들의 제품과 혼합하는 것은 바람직하지 않다. 단, 밸리데이션 연구에서 해당 혼합 또는 최악의 경우도 고려한 혼합에 대한 주기의 효과성이 입증되고, 고객이 이에 대해 통지를 받고 동의한 경우는 예외로 한다

6. 제품 견본 및 BI 시료의 취급

시료 선택, 준비, 적재품 배치 또는 불출, 발송 및 최종 검사의 조정을 위해 적용될 방법을 상세히 설명하고 정의하는 문서는 제품 취급에 책임이 있는 모든 당사자들과 함께 검토되어야 한다.

문서에는 다음 사항이 명시되어야 한다

- a) 시료의 준비(수량, 시험 방법, 식별)
- b) 사전 멸균 저장(장소 및 저장 수명);
- c) 시료의 배치
- d) 제거 및 책임
- e) 멸균 후 시료의 저장(장소 및 기간)
- f) 실험실로 시료 발송.

일단의 시료가 통상적으로 요구되는 시험 카테고리의 개요 및 관련 기술 참조사항에 대해서는 표2를 참조한다.

문서 번호*	참조 문서	시험 설명
[11]	ANSI/AAMI/ISO 11737-1	미생물 존재량
[14] [29]	ANSI/AAMI/ISO 11737-2 USP<71>	무균-천연제품
[23] [29]	ISO 11138-2 USP<71>	세균발육저지/균류생장저지 무균-모험기구공정
[5] [7] [9] [4] [29]	ANSI/AAMI/ISO 10993-1 ANSI/AAMI/ISO 10993-6 ANSI/AAMI/ISO 10993-9 ANSI/AAMI/ISO 10993-11 USP <161>	생물학적 적합성-일반
[8]	ANSI/AAMI/ISO 10993-7	EO 잔여물
[28]	FDA 제안 규칙 06/23/78	최대 잔여 한도에 대한 제안 규칙
[15] [29]	CDC 지침 (12-87) USP <161> & <85>	LAL 시험-발열물질
[13]	ANSI/AAMI/ISO 11607	기능성-제품 및 포장

[18]	HIMA 포장	포장
*참조 문서에 대한 전체 인용에 대해서는 부록 C, 참고 문헌을 참조한다 문서 번호는 부록 C의 목록에 입력되어 있다.		

[표 2] 시험 설명 및 관련 기술 참조사항

평균 공정 및 분석을 통한 시료 제어가 유지되도록 문서 관리 시스템이 계획되어야 해야 한다. A description of the 시료 및 수량, 시료 ID, 시료 준비 및 취급과 조정에 관한 설명이 문서 관리 시스템의 일부로 포함되어야 한다

시료의 추적성은 준비 및 분석 기간 내내 모니터링 되어야 한다. 밸리데이션 기간 중 흔히 발생하는 오류를 피하기 위해 다양한 시료 취급 단계가 간단명료하게 문서화되어야 한다. 시료 처분에 대해 효과적으로 문서화하는 한편 시료 취급에 대한 관리의 효율성을 증진하기 위해 사용될 수 있는 한 가지 방법은 다양한 유형의 검사를 위한 시료 조정 양식을 포함하는 시료 작업공정도를 작성하는 것이다. 작업공정도 및 양식은 프로토콜의 첨부로 제시될 수 있다. 적재품 내의 개별 시료의 위치를 묘사하는 시료 위치도가 프로토콜에 포함되어야 한다.

7. 평균 처리 문서화

7.1 밸리데이션 문서화

다음은 밸리데이션 패키지에 최소한 포함되어야 하는 문서 목록이다

a) 평균 공정

- 1) 전조절(프리컨디션닝)(사용되는 경우), 용기 및 통기(사용되는 경우) 식별, 시설 위치
- 2) 시운전 정보
- 3) 교정 및 검증 정보(평균 공정의 모니터링/제어를 위해 사용되는 기기에 대해)

b) 문서

- 1) 밸리데이션 프로토콜 절차서
- 2) 최종 밸리데이션 보고서
- 3) 제조업자와 계약자간 계약서.

c) 제품 및 BI 정보

- 1) 밸리데이션에 포함되는 제품 또는 제품 계열 목록

- 2) 시료 배치 위치를 포함하기 위한 팔레트 또는 적재 구성
- 3) 밸리데이션에 사용되는 제품의 로트 및 수량
- 4) 제품 및 BI 시료에 대한 설명.
- 5) 화물갈개(사용되는 경우, 예: 불합격 재료, 시뮬레이션 된 재료, 제품 등)에 대한 설명.
- 6) 제품 계열(사용되는 경우)의 개발 이유.
- 7) 공정모험기구(사용되는 경우)의 선택 이유(표준은 설명 섹션에 참조로 표시됨)
- 8) 의료기기 내에서 멸균이 가장 어려운 위치의 선택 이유
- 9) 멸균 시설 적재품 내 시료 위치의 선택 이유
- 10) BI 라벨 정보(제조업자, 로트 #, 만료일, 포자 인구 및 D-값).
- 11) 의료기기 또는 공정모험기구에 설치된 날짜BI.
- 12) 적재품 내 시료의 배치 및 불출 시간 및 날짜

d) 온도, 상대습도 및 압력 정보

- 1) 사용된 열전쌍, 습도 센서 및 압력 변환기 목록.
- 2) 제품 적재품 내 위치
- 3) 전조절(프리컨디션닝)(사용되는 경우), 용기 및 통기(사용되는 경우)를 위한 온도 프로파일 정보, 전조절(프리컨디션닝)을 위한 그리고 용기 내 가스 주입 시까지의 상대습도
- 4) 전조절(프리컨디션닝)(사용되는 경우) 전 적재품의 온도
- 5) 전조절(프리컨디션닝)(사용되는 경우), 용기 및 통기(사용되는 경우), 이전 시간(사용되는 경우)의 출입 시간.
- 6) 멸균시설 적재품 내 센서 배치의 선택 이유

e) 매개변수 정보

- 1) 전조절(프리컨디션닝) 기록(사용되는 경우).
- 2) 멸균 주기 프린트 출력 또는 기록.
- 3) 통기 기록(사용되는 경우).
- 4) 사용된 가스의 양 및 로트 번호
- 5) 가스 인증.

f) 기타 정보

- 1) 미생물 존재량 정보

- 2) EO 잔여물 정보.
- 3) 제품 및 포장 기능성 검사.
- 4) BI 실험실 시험 결과.
- 5) 제품 멸균성 시험 결과.
- 6) 합격서.
- 7) 생물학적 적합성
- 8) 발열물질 시험 결과(해당되는 경우).
- 9) 세균발육저지/균류생장저지 검사.

7.2 주기 개발 문서

치사랑에 가까운 주기의 경우, 7.1 a) ~ e) 및 f) 1), 4), 5), 6) 및 9)에 열거된 모든 정보가, 해당되는 경우, 주기 개발 문서에 포함되어야 한다.

7.3 일상 처리 문서

다음은 일상 처리에 최소한 포함되어야 하는 문서 목록이다

a) 정기적 정보

- 1) BI 배치 및 불출 정보를 포함한 정기적 명세.
- 2) 시료 전달.
- 3) 수령, 멸균 및 발송된 로트 번호, 카탈로그 번호 및 수량.
- 4) 전조절(프리컨디션닝)(사용되는 경우) 또는 멸균 전 또는 시작 시 냉동 제품을 수용하기 위한 제품 온도 및 유지시간(해당되는 경우).
- 5) 전조절(프리컨디션닝)(사용되는 경우), 멸균 및 통기(사용되는 경우)의 출입 시간 및 날짜.
- 6) 전조절(프리컨디션닝)(사용되는 경우), 멸균 및 통기(사용되는 경우)의 조건에 대한 기록
- 7) BI 정보(예: 로트 및 준비 정보).
- 8) BI 결과.
- 9) 멸균 처리 기록의 출하 및 수락서

b) 기타 정보

- 1) 파손에 대한 문서화.
- 2) 편차 정보.
- 3) 변경 관리

8. 일상 처리 제어

8.1 제품 적재 구성

각 제품 또는 제품 계열에 대한 적재 구성도가 명시되어야 한다. 정기적 제품 적하 구성은 밸리데이션된 적하 구성과 일치되어야 한다. 명시된 적재 매개변수는 최소한, 팔레트 도표 또는 패턴이 포함되어야 한다.

- a) 수축 포장 및 가죽 끈으로 묶기
- b) 팔레트 당 유닛의 최소/최대 수
- c) 챔버 당 팔레트의 최소/최대 수
- d) 제품 또는 제품 계열에 적합한 특정 챔버의 식별
- e) 사용된 시료(예: 멸균성, 발열성 및 잔여 검사, 사용되는 경우를 위한 공정 모험기구 및 시료)의 위치 및 수량

8.2 처리용 제품의 발송 및 수령

8.2.1 의료기기 제조업자는 다음 사항에 대해 책임이 있다

- a) 제품의 완전성과 청결을 유지하기 위해 제품을 포장함
- b) 계약서가 발송전에 작성 및 서명되도록 함.
- c) 제품 및 시료(사용되는 경우)의 수량이 문서화되도록 함.
- d) 각 팔레트, 상자 또는 지정된 발송 유닛이 비멸균 성격임을 보여주기 위해 눈에 띄게 표시함(예: "추후 처리를 위한 비멸균 발송").
- e) 발송된 제품이 밸리데이션 공정을 갖추고 계약서에 포함되도록 함.
- f) 파손되는 제품의 취급에 관한 지시사항을 계약 멸균 시설에 비치함¹⁰⁾

8.2.2 계약자는 다음 사항에 대해 책임이 있다

- a) 수령된 제품 및 시료의 수량을 문서화하고, 불일치에 대해서는 제조업자와 함께 해결함.
- b) 처리된 제품을 계약서에 포함시킴.
- c) 멸균 제품과 비멸균 제품의 혼합을 피하기 위해 재료를 분리함
- d) 파손된 재료를 문서화하고 계약서에 따라 처리함.

8.2.3 공정 제어

계약자는 공정 문서화를 통해 공정 명세의 목적이 정기적으로 달성되고 있음을 보증

10) 파손으로 인해 계약 멸균 시설에 의해 처리(멸균)되지 않는 제품은 비멸균 상태임을 나타내는 라벨이 부착되지 않은 경우에 발송되지 않도록 함.

및 입증해야 한다. 특정 제품 및 제조업자에 대한 각 적격 주기가 문서화 이행 및 s 모니터링 되어야 한다. 처리 제품과 비처리 제품의 혼합을 방지하기 위해 재료의 멸균 장소 출입 흐름이 제어되어야 한다.

8.2.4 공정 문서 검토

제조업자에게 제품을 출하하기 전에, 계약자는 처리 명세의 충족 여부를 확인하기 위해 각 멸균 적재품에 대한 모든 문서를 검토 및 승인해야 한다 마찬가지로, 제품의 배포를 위한 출하 전에, 제조업자는 합의된 공정 명세의 충족 여부를 확인하기 위해 계약자로부터 수령한 처리 문서를 검토한다. 소정의 교육 및 경험을 갖춘 인원이 이 검토를 수행한다.

"멸균 제품"으로서 제품의 출하에 대한 궁극적인 책임은 제조업자에게 있다 출하와 관련된 일정한 과제가 계약 멸균 시설에 위임될 수 있는 반면에 책임은 여전히 제조업자에게 있다. 제조업자는 제품의 출하를 승인하기 위한 절차를 수립한다 제조업자는 출하 기준에 기초하여 제품의 출하를 승인한다 이 출하 기준에는 공정 매개변수, 멸균성 시험 결과, 생물학적 지표 시험 결과 균체 내 독소(LAL 시험), 잔여물 결과 및 제품/포장 기능성(이에 국한되지 않음)이 포함될 수 있다.

8.2.5 지표 및 시료

시료의 정기적 저장 적재품 배치, 제거, 발송 및 검사를 정의하기 위해 표준화된 운영 절차를 마련한다. 또한, 표준 운영 절차에는 각 취급 단계에 요구되는 문서화가 포함 되어야 한다.

8.2.6 변경 관리 및 공정 편차

제조 또는 멸균 공정의 변경 사항에 대응하기 위한 절차가 작성되어야 한다 제조업자와 계약자는 멸균 공정 또는 제품의 효과성에 영향을 미칠 수 있는 이에 따라 주기의 재자격부여가 요구될 수 있는 변경 사항 또는 편차에 대해 서로 정보를 교환하기로 합의해야 한다. 해당 사례를 들면 아래와 같다(이에 국한되지 않음).

- a) 미생물학적 또는 물리적 결함
- b) 제어 시스템 또는 교정 문제
- c) 기기 수정
- d) 제품 및 포장의 재료 또는 구성상 변경
- e) 제조 또는 멸균 환경의 변경

계약서에는 지정된 계약자 및 제조업자 대표에게 해당 변경 사항을 통지하기 위한 상호 통지 절차가 포함되어야 한다.

8.7 재떨균

제품/포장 열화 및 EO 잔여물에 대한 재떨균(해당되는 경우)의 효과가 알려져야 하며, 이 효과에 대한 특정 조항이 제정되어야 한다 계약서에서는 재떨균 기준에 대한 제조업자 및 계약자의 책임을 다룬다.

8.8 처리 후 제품의 발송

8.8.1 계약자는 다음 사항에 대해 책임이 있다

- a) 선적된 제품의 수량 조정
- b) 제품 상태의 확인-검역 발송을 위한 제조업자의 출하가 승인을 얻는 경우 각 팔레트, 상자 또는 지정된 발송 유닛에 다음과 같이 눈에 띄게 표시한다
예: "떨균됨 - 시험 결과 대기 중."

8.8.2 제조업자는 수령한 제품 및 시료의 수량을 문서화하고 불일치에 대해 운송업자 또는 계약자와 함께 해결할 책임이 있다.

9. 계약관계의 유지

제품 제조업자와 계약 떨균 시설간의 관계 유지가 필수적이다 당사자 쌍방간의 의사소통을 개방할 경우, 제품 제조업자의 요구사항에 대한 이해가 촉진되고 계약 떨균시설에 의해 제공된 서비스가 개선될 것이다 정기적 연락 이외에, 아래와 같은 활동이 정기적으로 실시되어야 한다.

- a) 계약 떨균 시설에 대한 감사 실시
- b) 연간 재자격부여 문서의 검토(교정, 전조절(프리컨디션닝) 방(사용되는 경우), 용기 및 통기 방(사용되는 경우)의 검사, 용기 증가(사용되는 경우)의 비교, 초기 시설 자격부여 데이터와의 비교 포함
- c) 각 제품 또는 제품 계열 공정 매개변수의 재자격부여 문서의 검토
- d) 공정 편차 경향 분석의 검토
- e) 계약서 내용의 최신화하기 위한 검토

부록 A (참고 정보) 센서 모니터링 표

A.1 시운전(빈 상태)

장소 크기		ISO 11135		EN 550	
m ³	ft ³	# 온도 프로브	# 습도 센서	# 온도 프로브	# 습도 센서
2.5	90	4	2	5*	2
5	175	4	2	4	2
10	350	4	4	4	4
15	530	6	6	6	6
25	885	10	10	10	10
35	1235	14	14	14	14
40	1410	16	16	16	16
50	1765	20	20	20	20
100	3500	20	20	20	20

[표 A.1] 전 조절(프리컨디셔닝)

프로브의 수를 결정하기 위한 규칙—ISO11135 및 EN 550

m³=2.5 ~ 5의 경우, 4 온도 프로브 및 2 습도 센서.

m³>5 및 <50의 경우, (m³ x 0.4) = 온도 프로브 및 습도 센서.

m³≥50의 경우, 20 온도 프로브 및 20 습도 센서.

* 이 수치는 EN 550에 따라 정확함.

챔버 크기		ISO 11135	EN 550
M ³	FT ³	# 온도 프로브	
2.5	90	10	10
5	175	10	10
10	350	15	15
15	530	20	20
20	705	20	25
25	885	20	30
35	1235	20	35
40	1410	20	40
50	1765	20	55
100	3500	20	105

[표 A.2] 열균

프로브의 수를 결정하기 위한 규칙-

· ISO 11135

M3<5의 경우, 10 온도 프로브.

M3≥5 and <10의 경우, (M3 + 5) = 온도 프로브.

M3≥10의 경우, 20 온도 프로브.

· EN 550

M3>5의 경우, (M3 + 5) = 온도 프로브.

통기: 전조절(프리컨디셔닝)을 위해 위에 사용된 온도 프로브의 수와 동일함

A.2 수행 자격부여(제품 포함)

제품 적재품 크기		ISO 11135		EN 550	
M ³	FT ³	# 온도 프로브	# 습도 센서	# 온도 프로브	# 습도 센서
2.5	90	4	2	5	2
5	175	4*	2	4	2
10	350	8	4	8	4
15	530	12	6	12	6
25	885	20	10	20	10
35	1235	28	14	28	14
50	1765	40	20	40	20
100	3500	40	20	40	20

[표 A.3] 전조절(프리컨디션닝) 및 조절

센서의 수를 결정하기 위한 규칙-ISO 11135 및 EN 550

M³<2.5의 경우, 5 온도 프로브 및 2 습도 센서.

M³≥5 및 < 50의 경우, (M³ x 0.8) = 온도 프로브 및 (M³ x 0.4) = 습도 센서.

M³≥50의 경우, 40 온도 프로브 및 20 습도 센서.

* 비록 4가 정확하더라도, 공칭 크기가 2.5 M³ 이하인 경우에 권장되는 온도 프로브의 수는 5개이다.

제품 크기		ISO 11135		EN 550	
M ³	FT ³	# 온도 프로브	# BIs	# 온도 프로브	# BIs
2.5	90	10	20	10	20
5	175	10	20	10	20
10	350	15	30	15	30
15	530	20	35	20	35
20	705	20	40	25	40
25	885	20	45	30	45
30	1060	20	50	35	50
35	1235	20	55	40	55
50	1765	20	70	55	70
100	3500	20	120	105	120

[표 A.4] 평균

프로브의 수를 결정하기 위한 규칙-

• ISO 11135

M3<5의 경우, 10 온도 프로브.

M3≥5 및 <10의 경우, (M3 + 5) = 온도 프로브.

M3≥10의 경우, 20 온도 프로브.

• EN 550

M3>5의 경우, (M3 + 5) = 온도 프로브.

BI의 수를 결정하기 위한 규칙-ISO 11135 및 EN 550

M3<5의 경우, 20 BI.

M3>5 및 <10의 경우, [(M3 - 5) 2] + 20 = BI.

M3>10의 경우, M3 + 20 = BI.

* 통기 : 온도 프로브의 수에 대한 지침 없음 프로브가 멸균용으로 생산 중이기 때문에, 위의 수와 동일하다.

제품 크기		ISO 11135	EN 550
M ³	FT ³	# 생물학적 지표	
2.5	90	10	10
5	175	10	10
10	350	15	15
15	530	20	20
20	705	20	25
25	885	20	30
30	1235	20	35
50	1765	20	55
100	3500	20	105

[표 A.5] 정기적 멸균

BI의 수를 결정하기 위한 규칙-ISO 11135 및 EN 550

M³<5의 경우, 10 BI.

M³≥5 및 <10의 경우, (M³ + 5) = BI.

M³≥10의 경우, $\frac{(M^3-10)}{2} + 15 = \text{BI}$.

부록 B (참고 정보) 프로토콜 절차서 작성

B.1 개요

시운전의 모든 측면을 확실히 하기 위해, 주기 개발 및 공정 밸리데이션이 다루어지고 실행계획서가 프로토콜의 형식으로 작성되어야 한다. 프로토콜은 실행 전에 유자격 인원에 의해 심사 및 승인되어야 한다.

실행 및 데이터 분석 후, 프로토콜 종료를 보증하고, 기타 이해당사자에게 제시할 수 있는 방식으로 결과를 문서화할 수단을 제공하는 요약문서가 작성되어야 한다.¹¹⁾

B.2 프로토콜 포맷

다음 프로토콜 포맷은 실행 계획의 작성 시에 사용될 수 있다.

B.2.1 프로토콜 표제지

프로토콜의 표제지에는 심사자로 하여금 그 목적 및 내용을 확인하게 해주는 특정 정보가 포함되어야 한다. 프로토콜 실행 중 데이터 관리 및 추적을 용이하게 하기 위해 프로토콜 식별의 독특한 수단이 마련되어야 한다. 프로토콜의 심사자가 확인되어야 하며, 심사자의 조치 및 승인을 문서화하기 위한 수단이 제공되어야 한다.

B.2.2 목표/배경

프로토콜을 필요로 한 상황을 이해하기 위해 요구되는 정보를 심사자에게 제공하고 최종 목표를 수립하기 위해 간단한 설명서가 제공되어야 한다.

B.2.3 범위

범위 섹션에서는 프로토콜 절차서의 범위 및 한도가 규정되어야 한다.

B.2.4 참고 자료

프로토콜의 설계에 적용된 요건 및 지침의 모든 출처에 대한 참고 자료가 확인되어야 한다.

B.2.5 용어정의

용어정의 섹션에서는 프로토콜에서 심사자에게 생소할 수 있는 모든 용어를 열거하고 그 뜻을 밝혀야 한다.

11) 합리적인 기간 내에 완료될 수 있는 프로토콜 범위를 정하기 위해 주의를 기울여야 한다.

B.2.6 책임

책임 섹션에서는 프로토콜의 설계, 실행 및 분석과 관련된 모든 당사자들과 그들의 특정 책임 영역이 열거되어야 한다.

B.2.7 기기/재료

기기 및 재료 섹션에서는 프로토콜의 실행과 관련된 모든 재료 및 기기를 열거하고 교정 또는 인증 요건을 참조문으로 인용해야 한다

B.2.8 절차

절차 섹션에서는 프로토콜의 실행에 적용될 모든 검사 활동에 대해 체계적으로 설명해야 한다. 모든 시험 방법론이 발생 순서대로 일목요연하게 다루어져야 한다 모든 활동에 대한 문서화의 요건이 제정되어야 하며, 일련의 문서화 작업의 정확성 및 완벽성을 기하기 위해 필요한 양식이 제공되어야 한다

B.2.9 합격/불합격 기준

합격/불합격 기준이 데이터 분석 기간 중 심사 기준으로 열거 및 활용되어야 한다 기준 규정, 명세 및 지침에 대한 특정한 언급이 해명 및 참고 목적으로 포함될 수 있다.

B.2.10 문서화

문서화 섹션에서는 문서의 배포 및 보관을 포함하여 프로토콜과 관련된 모든 데이터의 문서화 및 유지 요건에 대해 언급한다.

B.3 프로토콜 종료

일단 모든 검사의 수행 후에 결과가 분석되면 종료 선언서가 작성되어야 한다.

종료의 범위 내에서, 프로토콜 검사 결과에 대해 요약하고, 검사 계획의 편차 및 뜻밖의 결과를 처리해야 한다. 프로토콜 종료는 검사 프로토콜의 승인에 책임이 있는 것으로 확인된 자에 의해 심사 및 승인을 받아야 한다

부록 C (참고 정보) 참고 문헌

- [1] ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. Biological evaluation of medical devices—Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity. ANSI/AAMI/ISO 10993-3. Arlington (VA): AAMI, 1993.
- [2] ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. Biological evaluation of medical devices—Part 4: Selection of tests for interactions with blood. ANSI/AAMI/ISO 10993-4. Arlington (VA): AAMI, 1993.
- [3] ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. Biological evaluation of medical devices—Part 5: Tests for cytotoxicity: In Vitro methods. ANSI/AAMI/ISO 10993-5. Arlington (VA): AAMI, 1993.
- [4] ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. Biological evaluation of medical devices—Part 11: Tests for systemic toxicity. ANSI/AAMI 10993-11. Arlington (VA): AAMI, 1993.
- [5] ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. Biological evaluation of medical devices—Part 1: Guidance on selection of tests. ANSI/AAMI 10993-1. Arlington (VA): AAMI, 1994.
- [6] ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. Medical devices—Validation and routine control of ethylene oxide sterilization. ANSI/AAMI/ISO 11135. Arlington (VA): AAMI, 1994.
- [7] ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. Biological evaluation of medical devices—Part 6: Tests for local effects after implantation. ANSI/AAMI/ISO 10993-6. Arlington (VA): AAMI, 1995.
- [8] ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. Biological evaluation of medical devices—Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals. ANSI/AAMI/ISO 10993-7. Arlington (VA): AAMI, 1995.
- [9] ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. Biological evaluation of medical devices—Part 9: Degradation of materials related to biological testing. AAMI TIR 10993-9. Arlington (VA): AAMI, 1995.
- [10] ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. Biological evaluation of medical devices—Part 10: Tests for irritation and sensitization. ANSI/AAMI/ISO 10993-10. Arlington (VA): AAMI, 1995.

- [11] ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 1: Estimation of population of microorganisms on products. ANSI/AAMI/ISO 11737-1. Arlington (VA): AAMI, 1995.
- [12] ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. Biological evaluation of medical devices—Part 12: Sample preparation and reference materials. ANSI/AAMI/ISO/CEN 10993-12. Arlington (VA):AAMI, 1996.
- [13] ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. Packaging for terminally sterilized medical devices. ANSI/AAMI/ISO 11607. Arlington (VA): AAMI, 1997.
- [14] ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 2: Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process. ANSI/AAMI/ISO 11737-2. Arlington (VA): AAMI, (in preparation).
- [15] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guideline on validation of the limulus amebocyte lysate test as an end-product endotoxin test for human and animal parenteral drugs, biological products, and medical devices. Atlanta, GA: CDC, 1987.
- [16] ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. National emission standards for hazardous air pollutants for ethylene oxide commercial sterilization and fumigation operations. Code of Federal Regulations, Title 40, Parts 9 and 63. Washington, DC: EPA, 1992.
- [17] EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION. Sterilization of medical devices—Validation and routine control of ethylene oxide sterilization. EN 550. Brussels: CEN, 1994.
- [18] HEALTH INDUSTRY MANUFACTURERS ASSOCIATION. Reference on Sterile Packaging. HIMA Report No. 93-7. Washington, DC: HIMA, 1993.
- [19] INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. Sampling procedures for inspection by attributes—Part 1: Sampling plans indexed by acceptable quality level (AQL) for lot-by-lot inspection. ISO 2859-1. Geneva: ISO, 1989.
- [20] INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. Quality systems—Model for quality assurance in design, development, production, installation and servicing. ISO 9001. Geneva: ISO, 1994.

- [21] INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. Quality systems—Model for quality assurance in production, installation and servicing. ISO 9002. Geneva: ISO, 1994.
- [22] INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. Sterilization of health care products—Biological indicators—Part 1: General. ISO 11138-1. Geneva: ISO, 1994.
- [23] INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. Sterilization of health care products—Biological indicators—Part 2: Biological indicators for ethylene oxide sterilization. ISO 11138-2. Geneva: ISO, 1994.
- [24] INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. Quality management and quality system elements—Part 1: Guidelines. ISO 9004-1. Geneva: ISO, 1994.
- [25] OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION. Occupational exposure to ethylene oxide. Code of Federal Regulations, Title 29, Part 1910.1047. Washington, DC: OSHA, 1994.
- [26] U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Medical devices—processing, labeling, or repacking. Code of Federal Regulations, Title 21, Part 801.150. Washington, DC: FDA, 1976.
- [27] U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Good manufacturing practices for medical devices—General. Code of Federal Regulations, Title 21, Part 820. Washington, DC: FDA, 1978.
- [28] U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Ethylene oxide, ethylene chlorohydrin, and ethylene glycol: Proposed maximum residue limits and maximum levels of exposure. HEW/FDA. Federal Register. Washington, DC: 43 (122) 1978.
- [29] UNITED STATES PHARMACOPOEIA. United States Pharmacopeial Convention. In: United States Pharmacopoeia (23rd ed.). Easton, PA: Mack Publishing Co., 1994.

의료기기의 멸균 - 조사(照射)멸균의 밸리데이션 및 일상 관리(EN 552)
(Sterilization of medical devices - Validation and routine control
of sterilization by irradiation)

서문

이 규격은 3가지 주요 멸균 공정 및 관리 과정과 관련된 일련의 규격 중 하나로 간주되고 있으며, 그 세부 내용은 다음과 같다.

- EN 550 의료기기의 멸균 - 산화에틸렌 멸균 확인 및 일상 관리
- EN 552 의료기기의 멸균 - 조사멸균 확인 및 일상 관리
- EN 554 의료기기의 멸균 - 습열에 의한 멸균 확인 및 일상 관리
- EN 556 의료기기의 멸균 - 의료기기에 대한 '멸균' 라벨 부착 기준

서론

‘멸균’ 제품은 살아있는 미생물이 하나도 남아있지 않은 제품을 의미한다. 의료기기 관련 규격은 멸균 제품을 공급해야 하는 상황에서 제반 오염원을 통한 의료기기의 우발적 미생물 오염 발생 가능성을 모든 가능한 수단을 이용 최소화할 것을 요구하고 있다. 그러나 의료기기에 대한 품질 관리 기준을 준수하는 표준 제작 조건 하에서 생산되는 제품은 비록 적은 숫자라 할지라도, 멸균 전, 어느 정도의 미생물에 오염되어 있을 수 있다. 이 경우 이들 제품은 비멸균 상태를 유지하게 된다. 따라서 멸균 처리 목적은 미생물 오염균을 비활성화시킴으로써 비멸균 제품을 멸균 제품으로 변형시키는데 있는 것이다.

의료기기의 멸균을 위해 사용되는 물리적/화학적 용제(agent)를 통한 미생물 순수 배양 비활성화 과정은 지수 관계와 상당히 비슷한 양상을 보여주고 있는 바 이 같은 사실은 부득불 적용된 멸균 처리 정도와 관계없이 제한된 범위에서 항상 미생물 생존 가능성이 존재한다는 사실을 의미한다. 특정 멸균 처리 과정과 관련된 미생물 생존 가능성은 미생물 수 및 내성 정도, 그리고 멸균 처리 기간 중의 미생물 생존 환경에 의해 결정된다. 멸균 처리 대상이 되는 제품 모집단에서 특정 제품에 대한 멸균성을 보장할 수는 없으며, 처리된 제품 모집단의 멸균성은 해당 모집단 내의 비멸균 제품 존재 가능성 측면에서 정의되어야 한다. 이 확률을 통해 얻어지는 값은 다른 자료에 보다 구체적으로 기술되어 있다(EN 552 참조). 그러나 이 표준에 명시되어 있는 제반 원칙들은 특정 확률과 상관없이 적용될 수 있다.

의료기기 설계/개발, 제작, 설치 및 서비스에 대한 품질 관리 기준은 ISO 13485에 제시되어 있다.

ISO 13485에서는 후속 제품 검사 및 시험 과정을 통해 최종 결과를 충분히 확인할 수 없는 특정 제조 공정을 “특수공정”으로 정의 한다. 따라서 멸균 처리 과정은 제품 검사 및 시험 과정을 통해 공정 효능을 확인할 수 없기 때문에 이 특수공정 중 한 가지 사례에 해당된다. 이런 이유로 인해, 멸균 처리 과정은 사용 전 확인 절차를 거쳐야 하며, 프로세스 성과를 정기적으로 감시·감독하는 동시에, 관련 장비 또한 지속적으로 유지 관리되어야 할 것이다.

적절한 확인 과정을 거치는 동시에 정확히 통제되는 멸균 처리 과정이 그 제품의 멸균 상태 및 당초 계획된 용도에 적합하다는 사실을 보증해주는 유일한 요소가 아니

라는 사실을 명확히 인식하는 동시에, 투입 원재료 및/또는 구성 부품의 미생물학적 번식 정도(생균수), 후속 보관 상태, 그리고 제품 생산, 조립 및 포장 환경 통제 장치를 포함하는 수많은 요소에 대해서도 상당한 관심 및 주의를 기울여야 한다

이 규격의 목적은 의료기기 멸균 담당자에 의해 수행되는 조사멸균 처리 과정 및 절차에 대한 밸리데이션(유효성 확인) 및 일상 관리의 표준화라고 할 수 있다. 이 멸균 처리 확인 과정은 관련 멸균 장비가 적정 사양 조건에 부합한다는 사실을 전제로 한다

이 규격에는 조사멸균 확인 및 일상 관리 과정과 관련된 세부 기준이 수록되어 있으며, 이 표준 적용 지침은 정보 제공용 부록 A 자료에 별도 제시되어 있다.¹⁾

이 규격은 조사멸균 처리 과정이 제대로 수행되고 있는지 여부를 확인할 수 있는 세부 기준에 대해 제시하고 있는 바 그 세부 진행 과정은 특정 범위 안에서 진행되는 조사멸균 처리 과정이 사전 지정된 최소 및 최대 선량(線量) 처리 제품을 지속적으로 산출할 것이라는 사실을 구체적으로 입증할 수 있도록 설계된 일련의 서면 작업 프로그램으로 구성되어 있다.

조사멸균 처리 과정은 특정 제품을 고에너지 방사선에 노출시키는 물리적 프로세스의 일종으로, 밀폐 장치에 포장되어 있는 제품을 특수 설계 기구를 통해 코발트 60 또는 세슘 137 방사성 동위 원소상의 감마선이나 또는 전자 빔 발생기에 노출시키게 된다

이 조사멸균 처리 과정은 적절히 수행되는 경우 안전하고 신뢰할 수 있는 산업용 멸균처리 프로세스로 작용할 것이다.

1) 이 세부 기준은 법규 준수 목적을 달성하기 위해 반드시 실천해야 하는 본 규격의 강제 의무 항목을 구성하고 있으나, 부록 A 제시 지침은 강제 의무 항목을 구성하고 있지 않기 때문에 감사를 위한 체크리스트로 별도 제공되지 않고 있다.

1. 적용 범위

1.1 이 규격은 의료기기의 조사멸균 확인, 공정 제어 및 감독 업무와 관련된 세부 기준에 대해 규정하고 있는 바, 기계 장치를 통해 생성되는 10 MeV 이하의 전자 빔을 이용하는 방사선 조사 장치와 코발트 60 또는 세슘 137 방사성 동위 원소를 이용하는 연속 및 일괄 처리 형식의 감마 방사선 조사기(照射器)에 적용될 수 있다.

1.2 이 규격은 사전 지정 멸균선량이 멸균 처리 제품을 통해 지속적으로 흡수되도록 보장하기 위한 세부 기준에 대해 규정하고 있다.

1.3 이 규격은 전 생산 단계를 통제하기 위한 품질 보증 시스템에 대해 기술하고 있지 않다.²⁾

1.4 이 규격은 최대 선량(線量) 결정 과정에 대해 다루고 있지만 특정 제품이 조사멸균 처리 후 당초 계획 용도에 적합한지 여부에 대한 분석 과정에 대해서는 다루지 않고 있다.

1.5 이 규격은 조사(照射) 설비 작동 과정과 관련된 방사선 보호 기준에 대해서는 다루지 않고 있다.³⁾

2. 인용 규격

이 규격에는 날짜가 표시되어 있거나 또는 표시되지 않은 각종 참조 및 다른 간행물 발췌 사항이 포함되어 있다. 이 인용 규격은 본문 가운데 적정 장소에 언급되어 있으며 관련 간행물 목록 또한 추가 제시되어 있을 것이다. 날짜 표시 참조 자료와 관련된 특정 간행물의 후속 수정 또는 개정 사항은 그 수정 또는 개정 과정을 통해 반영되는 경우에만 이 규격에 적용될 수 있다. 날짜가 표시되어 있지 않은 참조 자료의 경우에는 인용 간행물의 최신판 내용을 적용한다.

2) 멸균 처리 과정을 포함, 전 생산 단계를 통제하기 위한 품질 관리 시스템 관련 표준에 각별한 관심과 주의를 기울여야 한다. 이 표준 문서에 전 생산 과정을 위한 총체적 품질 관리 시스템을 반드시 규정해 두어야 하는 것은 아니지만, 특정 품질 관리 요소가 필수 요구되고 있기 때문에 이들 요소들은 해당 본문 중 적정한 곳에 인용규격 형식으로 제시해 두었다.

3) 특정 국가에 조사(照射) 설비 작동 시 안전 기준에 대해 기술하고 있는 국가 규정이 존재하고 있는지 여부에 대해 각별히 유의한다.

EN 552 의료기기의 멸균 - 의료기기에 대한 '멸균' 라벨 부착 기준

EN 1174-1¹⁾ 의료기기의 멸균 - 제품상의 미생물 모집단 추정 - 제1부: 세부 기준

ISO 13485 품질경영시스템- 의료기기 품질경영시스템

3. 용어 정의

이 규격 관련 목적상 다음 용어 정의 기준을 적용한다.

3.1 흡수선량(吸收線量): 단위중량당에 흡수된 방사선 에너지 양⁴⁾

3.2 누적선량(累積線量): 방사선 노출 상태의 연속성 여부와 상관없는 흡수선량 합계

3.3 평균 빔전류(beam current): 전자 빔 발전기에 의해 생성되는 시간평균 전류

3.4 배치(batch): 특정 제작 주기 중 생산되는 중간 또는 완제품으로 그 기본 특성 및 품질이 동일하도록 사전 예정 또는 계획되어 있는 대단위 처리 용량으로 정의

3.5 배치타입(batch-type) 조사기(照射器): 조사기가 작동되는 동안 제품을 적재 또는 제거할 수 없는 조사기

3.6 생균수(bioburden): 특정 제품 및/또는 패키지 단위에 살아있는 미생물 모집단⁵⁾

3.7 벌크 밀도(bulk density): 조사(照射) 용기안의 제품 및 관련 패키지 단위를 가장 바깥쪽 패키지 규격에 의해 산정되는 체적으로 나눈 값

3.8 보정: 사전 검증되지 않는 측정 시스템 또는 장치의 필수 성능 한계상의 차이를 정밀 조정 과정을 통해 검출, 대비, 보고 또는 제거하기 위해 정확도가 확인되지 않는 측정 시스템 또는 장치 및 정확도가 확인된 측정 시스템 또는 장치를 상호 비교하는 과정

3.9 위임(commissioning): '설치 입증' 참조

3.10 연속(형) 조사기(照射器): 조사기가 작동되는 동안 제품을 적재 또는 제거할 수 있는 조사기

4) 흡수선량 산정 단위는 그레이(Gy)로 1그레이는 킬로그램당 1줄[= 100 rad(라드)] 흡수에 해당된다.

5) 각 배치 단위는 특정 숫자 또는 코드로 구분된다.

6) 조사멸균 처리 과정상의 생균수는 멸균 시점 직전 결정된다.

- 3.11 선량(線量): '흡수선량' 참조
- 3.12 선량 분포도: 사전 지정 범위 및 재료상의 공간적 흡수량 차이
- 3.13 선량 매핑: 사전 지정 조건의 조사(照射) 용기에 배치되어 있는 특정 밀도의 제품 또는 모의 제품 적재 과정 중 방사선량 분포도를 결정하기 위해 수행되는 실습 과정
- 3.14 선량계: 특정 위치의 흡수량 측정 과정에 사용될 수 있는 재생 가능 방사선 측정 반응 장치 또는 재료
- 3.15 선량 측정 시스템: 선량 측정 과정에 사용되는 측정 장치 및 선량계 구성 시스템
- 3.16 선량 측정: 선량계를 이용한 흡수선량 측정 과정
- 3.17 전자 빔: 연속 또는 파동 형식의 고에너지 전자 흐름
- 3.18 전자 에너지: 평균적 전자 운동 에너지
- 3.19 설치 입증; 위임: 관련 장비가 세부 사양에 따라 제공 및 설치되었으며, 세부 지침에 따라 작동하는 경우 사전 지정 범위에서 정상 작동할 것이라는 구체적 입증 자료 취득 및 문서화 과정
- 3.20 조사용기(照射容器): 가장 바깥쪽의 제품 방사선 조사 용기
- 3.21 조사기(照射器): 방사선원, 컨베이어 및 원천 메커니즘, 안전장치, 차폐 보호막을 모두 포함한 상태에서 안전하고 신뢰할 수 있는 멸균 처리 과정을 허용해 주는 방사선 조립 장치
- 3.22 조사기(照射器) 운영자: 의료기기(제품)에 대한 사전 지정 선량 조사 업무 담당 회사 또는 기관
- 3.23 의료기기 (ISO 13485에 제시되어 있는 용어 정의 기준 적용)
- 3.24 국가 표준: 특정 국가에서 다른 모든 수량 관련 값을 설정하기 위한 기초 자료로 국가적 의사결정 과정을 통해 공식 확인된 표준)

3.25 파라메트릭 인도: 표본 실험이나 생물학적 지표 결과에 기초하기 보다는 물리적 공정 데이터에 기초하여 제품 “멸균” 상태를 공표하는 행위

3.26 성능 입증: 관련 위임 장비가 해당 공정 사양에 따라 작동되는 경우 수용 가능한 제품을 생산할 것이라는 구체적 입증 자료 취득 및 문서화 과정

3.27 1차 제조업체: 의료기기의 조립, 성능 및 안전 업무 담당 회사 또는 기관

3.28 1차 표준: 다른 표준을 참조하지 않은 상태에서 관련 값이 공식 채택되고 있는 동시에, 계량학적 측면에서 최상의 품질을 보유하고 있는 것으로 폭넓게 인정 또는 지정되어 있는 표준

3.29 제품 범주

- 1) 감마선 조사를 통한 멸균 처리 과정과 관련하여 서로 비슷한 형태의 선량 분포도를 보여주는 유사 벌크 밀도 제품
- 2) 전자방사선 방식을 통한 멸균 처리 과정과 관련하여 서로 비슷한 형태의 선량 분포도를 보여주는 유사 최대 표면 중량 제품

3.30 제품 경로: 방사선원(放射線源) 위치 관련, 멸균 처리 과정 중 조사기 상 제품 이동 경로

3.31 2차 표준: 1차 표준과의 상호 비교 과정을 통해 관련 값이 할당되는 표준

3.32 선원방사능(線源放射能): 방사선원에 존재하는 동시에 베크렐 단위로 표시되는 코발트 60 또는 세슘 137 방사성 동위 원소량⁸⁾

3.33 멸균 상태: 의료기기에 살아있는 미생물이 하나도 남아있지 않은 상태(EN 552 참조)

3.34 멸균선량: EN 552 기준을 준수하기 위해 필수 요구되는 그레이 단위 흡수선량

3.35 멸균선량 감사: 멸균선량 변경 여부를 확인하기 위해 취해지는 특정 조치

7) 특정 국가의 국가 표준은 종종 1차 표준(3.28)으로 구성되어 있다.

8) 어떤 경우에는 선원방사능을 퀴리 (ci) 단위로 표시할 수 있다

1 ci = 3.7×10^{10} Bq.

3.36 표면 중량

- 1) 가장 바깥쪽 패키지 내부 적재 제품 또는
- 2) 전자 빔 조사 방향 쪽 조사용기를 관통하는 단위 표면 영역상의 종단면 중량⁹⁾

3.37 최대 표면 중량: 최대값 위치에서의 종단면 표면 중량

3.38 타이머 설정: 조사 노출 지속시간을 통제하기 위해 사전 지정된 타이머 설정 주기

3.39 전환 표준: 다른 표준, 주요 치수 또는 측정 계기와 비교하기 위한 중간 매개체로 사용되는 표준

3.40 확인: 특정 공정이 사전 지정 사양과 지속적으로 일치하고 있는지 여부를 확인하기 위한 일련의 필수 서면 자료 입수, 기록 및 해석 절차¹⁰⁾

4. 일반 사항¹¹⁾

멸균 대상 의료기기는 생균수가 지속적으로 낮은 수준을 유지할 수 있는 상태에서 제작되어야 한다(EN 552 참조). ISO 13485 기준에 부합되는 품질 관리 시스템을 채택하는 경우 이 요건을 충족한다고 할 수 있다.

이 규격에 의해 필수 요구되는 서면 절차 및 지침을 효과적으로 실천하며 공식 지정 담당자는 관련 문서 및 기록에 대한 검토 및 승인 업무를 수행한다(4.1 참조).

4.1 적정 요원 배정

조사기 유지 관리, 조사멸균 확인 및 일상 관리, 제품 인도 업무는 ISO 13485 규정에 따라 적정 요원에게 배정한다.

4.2 멸균선량 지정

아래 4.2.1 및 4.2.2에 기술된 바와 같이 멸균선량 지정 방법과 관련하여 다음 두 가지 대안 중 한 가지를 선택한다.

9) 표면 중량 단위는 평방 센티미터당 그램으로 표시한다

10) 조사멸균 과정상의 확인 절차는 설치 입증, 공정 사양 수립 및 성능 입증 등의 세 가지 업무 분야로 구성되어 있다.

11) 의료기기 제조업체는 적정 멸균선량 지정 과정을 포함하여 제품 품질에 대해 책임지고 방사선 멸균 시설 운영자(조사기 운영자)는 사전 규정된 흡수선량 조사 업무를 책임진다.

4.2.1 멸균선량을 결정하기 위해 의료기기상에 내재하는 미생물 모집단 수 및 방사선 내성 관련 정보를 수집 및 활용한다.

이 과정을 통해 결정되는 멸균선량은 EN 552 기준에 상호 부합될 수 있어야 한다. 시간 경과에 따른 일관성을 유지하는 동시에 필수 정보를 도출하기 위한 기술상 세부 기준에는 다음 제반 사항이 포함되어 있어야 한다

- a) 적정 미생물 실험 서비스 이용 가능성
- b) 1kGy 단위를 상회하는 일련의 선량 또는 특정 멸균선량 미만의 선량을 정확하고 정밀하게 처리할 수 있는 방사선원 접근성. 정기적 멸균 처리 과정과 관련하여 감마선 조사기가 채택된 경우에는 코발트 60 또는 세슘 137 방사선원을 이용하고, 정기적 멸균 처리 과정과 관련하여 전자 조사기가 채택된 경우에는 동 채택 장치와 동일한 작업 조건에 따라 작동되는 전자 조사기를 이용한다. 선량 허용 오차는 목표 선량 규모에 따라 다양할 수 있기 때문에 이 허용 오차를 지정한 합리적 근거를 문서로 기록하는 동시에, 그 값을 구체적으로 명기해 두어야 한다.
- c) EN 1174-1 기준에 의한 생균수 추정 시 적어도 3개 이상 대표적 생산 제품 배치 가운데 임의로 추출되는 의료기기 샘플 이용 가능성
- d) 천연 미생물 모집단의 방사선 내성 결정 시 1개 이상 대표적 생산 제품 배치 가운데 임의로 추출되는 의료기기 샘플 이용 가능성
- e) 1차 제조업체 지정 주기별 멸균선량 감사 절차 수행

상기 a), b), c), d) 및 e) 조항 기준을 적의 충족할 수 없는 경우에는 이 멸균선량 결정 방법을 따르지 않아야 한다.

4.2.2 25 kGy 단위의 최소 선량으로 제품에 대한 멸균 처리 과정을 수행한다¹²⁾

이 접근 방법을 따르는 경우 1차 제조업체는 EN 552 기준 준수 여부를 입증할 수 있는 증거 자료를 갖추고 있어야 한다. 따라서 1차 제조업체는 구체적 입증 자료를 확보하는 과정에서 적정 미생물 실험 서비스를 이용할 수 있어야 할 것이다

12) 역사적으로 25 kGy 정도의 선량이 유효 멸균선량을 구성하는 것으로 확인되었다.

4.3 선량 측정¹³⁾¹⁴⁾

4.3.1 흡수선량 측정 작업은 정확도 및 정밀도 수준이 확인된 선량 측정 시스템을 이용하여 수행한다. 각 선량 측정 시스템 눈금은 적정 국가 표준 단위까지 나타낼 수 있어야 한다.

4.3.2 선량 결정 시 조사(照射) 전후의 온도 영향을 고려해야 한다.

4.4 설치 입증, 성능 입증, 조사별균 처리 과정 통제 및 감시 과정에 사용되는 측정 장비 보정 작업을 위해 ISO 13485에 명시되어 있는 문서 기록 시스템을 수립 운용해야 한다.

관련 장비에 대한 재보정 작업은 안정성, 목적 및 용도를 기준으로 수립된 적정 주기별로 수행한다.

4.5 장비 유지 관리

4.5.1 서면 지침에 따라 사전 예방 차원의 유지 관리 계획을 수립 및 시행하고 사전 계획된 각 정비 업무 수행 절차 및 횟수를 구체적으로 명시 및 기록한다

4.5.2 모든 정비 업무를 만족할만한 수준까지 기록 및 완료할 때까지는 의료기기에 대한 멸균 처리 과정에 조사기를 사용할 수 없다.

4.5.3 ISO 13485의 명시 기준에 따라 정비 관련 기록을 보존 관리한다.

4.5.4 공식 지정 담당자를 통해 정비 계획, 정비 절차 및 정비 기록을 주기적으로 점검 관리한다(4.1 참조).

13) 조사기 설치 입증 및 공정 성능 입증과 관련된 선량 매핑 작업은 조사용기 내 복수 지점에서의 흡수선량 측정 과정 중 수행하게 된다(각각 5.1.1.3 및 5.2.1.3 참조).

14) 정기 공정 제어와 관련된 흡수선량 측정 작업은 조사용기 바깥쪽 표면상의 특정 지점 또는 복수 지점에서 수행하게 된다(6.1.2 및 6.2.2 참조).

5. 확인

5.1 설치 입증

5.1.1 감마선 조사기

5.1.1.1 설계

제반 작동 변수(주 15 참조)를 주기적으로 통제 및 점검 확인하는 동시에 이 점검 기록을 보존 관리한다.¹⁵⁾

연속형 조사기의 경우에는, 이들 요소가 주요 작동 변수, 컨베이어 경로, 속도 및 타이머 설정에 영향을 미치며, 배치형 조사기의 경우에는, 작동 변수, 조사 지속시간에 영향을 미친다.

가능하면 이 변수에 대한 지속적 감시 작업을 수행해야 한다

조사(照射) 대상 제품과 조사 비대상 제품을 상호 분리할 수 있는 수단을 제공한다

멀처리 과정 중 방사선원이 정확한 위치에 배치되어 있으며, 제품 컨베이어 시스템이 정확하게 작동하고 있다는 명시적 신호를 제시한다

공정제어 타이머 또는 컨베이어 시스템이 정상 작동하지 않는 경우 방사선원을 원 보관 위치로 자동 복귀시킬 수 있는 수단을 제공한다 아울러, 방사선원이 원 보관 위치로 복귀되었다는 명시적 신호를 제시한다

5.1.1.2 사용설명서

조사기 및 관련 컨베이어 시스템과 그 작동 과정에 대해 설명하고 있는 사용설명서가 구비되어 있어야 한다.

15) 사전 지정 기간 동안 방사선 조사 영역의 특정 지점에 위치하는 방사선 조사 대상 제품의 특수 구간에 조사되는 흡수선량은 다음 제반 요소에 따라 결정된다

- a) 방사선원(放射線源)의 방사능 및 구조
- b) 방사선원에서 제품까지의 간격
- c) 제품 구조, 밀도 및 적재 형식
- d) 다른 제품을 포함하여, 방사선원 및 특정 제품 구간 사이 위치한 물질 구조 및 밀도

사용설명서에는 다음 제반 사항을 수록한다

- a) 조사기 사양 및 주요 특성
- b) 조사 대상 제품과 조사 비대상 제품을 상호 분리하기 위해 제공되는 장치 및 조사기 설치 장소를 포함하는 해당 설비 관련 기술 사항
- c) 부속 컨베이어 시스템 작동 및 시공 관련 기술 사항
- d) 조사용기 시공 및 자재 관련 기술 사항 및 규격
- e) 조사기 및 부속 컨베이어 시스템 작동 및 유지 관리 방법 관련 기술 사항
- f) 측정 확인서 포함 선원방사능 관련 원시 문서 및 선원(線源) 프레임상의 개별 선원 튜브 위치 관련 기술 사항

설치 과정 중 진행된 제반 수정 사항을 기록으로 남겨둔다.

조사(照射) 중 컨베이어 속도, 순환 시간 또는 노출 시간을 제어, 감시 및 기록하기 위해 사용되는 계기 관련 사용설명서가 구비되어 있어야 한다

ISO 13485에 명시되어 있는 기간 동안 사용설명서를 보존 관리한다.

5.1.1.3 선량 매핑

동일 밀도의 재료를 이용하여 선량 매핑 작업을 수행한다. 이 과정은 사전 확인된 다양한 재료 밀도에서 흡수선량을 결정하기 위해 사용되는 것이다. 당초 계획 용량에 도달할 때까지 재료를 조사용기에 채운다. 조사용기 내부의 재료 충전 과정 진행시 다수 지점에 선량계를 설치할 수 있도록 여유 공간을 배치한다

방사선에 제품 경로가 하나 이상 존재하는 경우에는 각 경로별로 선량 매핑 작업을 수행해야 한다.

조사기 작동 조건 관련 기록, 선량 매핑 과정을 통한 최종 결과 및 결론을 포함하는 모든 기록 자료는 ISO 13485에 명시되어 있는 기간 동안 보존 관리한다.

5.1.1.4 설치 재입증

제품상의 선량 분포도에 영향을 미치는 조사기 변경사항이 발생하는 경우에는 설치 입증 절차를 전부 또는 일부 반복해서 수행해야 한다.

5.1.2 전자빔 조사기

5.1.2.1 설계

제반 작동 변수(주 16 참조)를 주기적으로 통제 및 점검 확인하는 동시에, 이 점검 기록을 보존 관리한다.¹⁶⁾

주요 작동 변수는 전자 에너지, 평균 빔 전류, 조사 폭, 조사 통일성 및 컨베이어 속도로 구성되어 있다.

가능하면 이 변수에 대한 지속적 감시 작업을 수행해야 한다

조사 대상 제품과 조사 비대상 제품을 상호 분리할 수 있는 수단을 제공한다

컨베이어 시스템 작동 이상 시, 조사 과정을 즉각 중단한다. 조사기와 관련된 결함사항이 발생하는 경우 그로 인해 영향 받는 제품이 즉각 표시될 수 있어야 한다

5.1.2.2 사용설명서

조사기 및 부속 컨베이어 시스템과 그 작동 과정에 대해 설명하고 있는 사용설명서가 구비되어 있어야 한다.

사용설명서에는 다음 제반 사항을 수록한다

- a) 조사기 사양 및 주요 특성
- b) 조사 대상 제품과 조사 비대상 제품을 상호 분리하기 위해 제공되는 장치 및 조사기 설치 장소를 포함하는 해당 설비 관련 기술 사항
- c) 부속 컨베이어 시스템 작동 및 시공 관련 기술 사항
- d) 조사용기 시공 및 자재 관련 기술 사항 및 규격
- e) 조사기 및 부속 컨베이어 시스템 작동 및 유지 관리 방법 관련 기술 사항

설치 과정 중 진행된 제반 수정 사항을 기록으로 남겨둔다.

16) 방사선 조사 영역의 특정 지점에 위치하는 방사선 조사 대상 제품의 특정 부분에 조사되는 흡수선량은 다음 제반 요소에 따라 결정된다.

- a) 전자빔의 주요 특성(즉, 전자 에너지, 평균 빔 전류, 조사 폭 및 조사 통일성)
- b) 컨베이어 속도
- c) 제품 구조 및 밀도
- d) 출력 창 및 특정 제품 구간 사이 위치한 물질 구조 농도 및 두께
- e) 출력 창에서 제품까지의 간격

조사 과정 중 컨베이어 속도 및 전자 빔 특성을 제어, 감시 및 기록하기 위해 사용되는 계기 관련 사용설명서가 구비되어 있어야 한다

ISO 13485에 명시되어 있는 기간 동안 사용설명서를 보존 관리한다

5.1.2.3 선량 매핑

동일 농도의 재료를 이용하여 선량 매핑 작업을 수행한다. 이 과정은 사전 확인된 다양한 재료 농도에서 흡수선량을 결정하기 위해 사용되는 것이다. 당초 계획 용량에 도달할 때까지 재료를 조사용기에 채운다. 조사용기 내부의 재료 충전 과정 진행 시 다수 지점에 선량계를 설치할 수 있도록 여유 공간을 배치한다

방사선에 제품 경로가 하나 이상 존재하는 경우에는 각 경로별로 선량 매핑 작업을 수행해야 한다.

선량 매핑 과정 중 확인되는 조사기 작동 조건 편차는 조사기 사양 범위 안에서 유지되고 있어야 한다.

선량 매핑 작업에는 제품에 대한 방사선 조사 과정 중 적용되는 극한 작동 조건에서의 조사기 운영 조건 변동성 결정 과정이 포함되어 있어야 하는 동시에, 이 결정 과정은 작동 변수 수용 가능 범위를 수립하기 위한 목적으로 활용되어야 한다

조사기 작동 조건 및 그 변동성, 선량 매핑 과정을 통한 최종 결과 및 결론을 포함하는 모든 기록 자료는 ISO 13485에 명시되어 있는 기간 동안 보존 관리한다

5.1.2.4 설치 재입증

제품상의 선량 분포도에 영향을 미치는 조사기 변경사항이 발생하는 경우에는 설치 입증 절차를 전부 또는 일부 반복해서 수행해야 한다

5.2 성능 입증

5.2.1 감마선 조사기

5.2.1.1 선량 관련 기준

성능 입증 작업 개시 전 각 제품별 최소 및 최대 선량을 확정한다¹⁷⁾¹⁸⁾

17) 최소 선량은 평균 처리 과정에 필수 요구되는 선량을 의미한다

18) 최대 선량은 방사선 조사 과정을 통해 파생되는 제품 및/또는 패키지상의 수용 불가 변화 사항에 의해 제한된다.

5.2.1.2 제품, 제품 적재 형식 및 조사용기

성능 입증 과정 개시 전 다음 제반 사항을 확정 및 서면 기록한다

- a) 수용 가능 편차와 함께 패키지 내부 제품 위치 확정 규격 및 밀도를 포함하는 패키지 제품 관련 기술 사항
- b) 조사용기 내부의 제품 적재 형식 관련 기술 사항
- c) 조사용기 규격
- d) 조사기 내부의 다른 모든 제품 관련 기술 사항

5.2.1.3 선량 매핑

사전 규정된 적재 형식에 따라 제품과 함께 적재되어 있는 조사용기 전역에 다수의 선량계 배치 과정을 통해 선량 매핑 작업을 수행한다[5.2.1.2 b) 참조].

가장 끝 쪽 조사 지점 및 정기적 감시 지점상의 흡수선량을 결정한 후 관련 자료를 기록으로 남겨둔다.

특히 예상되는 가장 끝 쪽 조사 지점 및 정기적 감시 지점에서 이들 용기 사이의 흡수선량 변동성을 결정하기 위해 충분한 수량의 대표적 조사용기를 이용하여 선량 매핑 작업을 수행한다.

제품 멸균 처리 과정에 사용되는 각 경로 각 적재 형식, 각 제품 또는 제품 범주별로 별도의 선량 매핑 실습 작업을 수행한다.

선량 매핑 과정을 통한 최종 결과 및 결론, 그리고 방사선 조사 변수(5.1.1.1 참조)를 포함하는 모든 기록 자료를 보존 관리한다(6.1.3 참조).

5.2.1.4 공정 관련 사양

멸균 진행 과정 및 그 전후의 각 제품 처리 방법에 대해 기술하고 있는 서면 공정 관련 사양을 확정한다.

이 공정 관련 사양에는 다음 제반 사항이 수록되어 있어야 한다

- a) 해당 사양의 수용 가능 편차와 함께 패키지 내부 제품 위치 확정 규격 및 밀도를 포함하는 패키지 제품 관련 기술 사항
- b) 조사용기 내부의 제품 적재 형식 관련 기술 사항
- c) 조사용기 규격 관련 기술 사항
- d) 멸균선량 및 최대 선량 관련 기술 사항

- e) 정기 선량계 감시 지점 관련 기술 사항
- f) 최소 및 최대 선량 지점에서 정기 선량계 측정 자료를 흡수선량으로 변환하기 위해 이 정기 선량 계측장치에 적용해야 하는 제반 조정 작업 관련 기술 사항
- g) 사전 지정 제품과 동일 시점에 조사기에 존재할 수 있는 다른 제품 밀도 수용 가능 범위 관련 기술 사항

제품 위치 재확정 과정을 수반하는 방사선 조사 영역에 대상 제품을 수차례 노출시켜야 하는 경우에는, 이 요구 사항도 공정 관련 사양에 반영되어 있어야 한다

5.2.1.5 성능 재적격성 확인

제품상의 선량 분포도에 영향을 미치는 변경사항이 발생하는 경우에는 신규 공정 사양을 확정하기 위한 재입증 작업을 수행해야 한다.

5.2.2 전자빔 조사기

5.2.2.1 선량 관련 기준

성능 입증 작업 개시 전 각 제품별 최소 및 최대 선량을 확정한다¹⁹⁾²⁰⁾

5.2.2.2 제품, 제품 적재 형식 및 조사용기

성능 입증 과정 개시 전 다음 제반 사항을 확정 및 서면 기록한다

- a) 수용 가능 편차와 함께 패키지 내부 제품 위치 확정 규격 및 밀도를 포함하는 패키지 제품 관련 기술 사항
- b) 조사용기 내부의 제품 적재 형식 관련 기술 사항
- c) 조사용기 규격
- d) 조사기 내부의 다른 모든 제품 관련 기술 사항

5.2.2.3 선량 매핑

사전 규정된 적재 형식에 따라 제품과 함께 적재되어 있는 조사용기 전역에 다수의 선량계 배치 과정을 통해 선량 매핑 작업을 수행한다[5.2.2.2 b) 참조].

가장 끝 쪽 조사 지점 및 정기적 감시 지점상의 흡수선량을 결정한 후 관련 자료를 기록으로 남겨둔다.

19) 최소 선량은 평균 처리 과정에 필수 요구되는 선량을 의미한다

20) 최대 선량은 방사선 조사 과정을 통해 파생되는 제품 및/또는 패키지상의 수용 불가 변화 사항에 의해 제한된다.

특히 예상되는 가장 끝 쪽 조사 지점 및 정기적 감시 지점에서 이들 용기 사이의 흡수선량 변동성을 결정하기 위해 충분한 수량의 대표적 조사용기를 이용하여 선량 매핑 작업을 수행한다.

제품 멸균 처리 과정에 사용되는 각 경로, 각 적재 형식, 각 제품 또는 제품 범주별로 별도의 선량 매핑 실습 작업을 수행한다.

선량 매핑 과정을 통한 최종 결과 및 결론, 그리고 방사선 조사 변수(5.1.2.1 참조)를 포함하는 모든 기록 자료를 보존 관리한다(6.2.3 참조).

5.2.2.4 공정 관련 사양

멸균 진행 과정 및 그 전후의 각 제품 처리 방법에 대해 기술하고 있는 서면 공정 관련 사양을 확정한다.

이 공정 관련 사양에는 다음 제반 사항이 수록되어 있어야 한다

- a) 해당 사양의 수용 가능 편차와 함께 패키지 내부 제품 위치 확정 규격 및 밀도를 포함하는 패키지 제품 관련 기술 사항
- b) 조사용기 내부의 제품 적재 형식 관련 기술 사항
- c) 조사용기 규격 관련 기술 사항
- d) 정기 선량계 감시 지점 관련 기술 사항
- e) 최소 및 최대 선량 지점에서 정기 선량계 측정 자료를 흡수선량으로 변환하기 위해 이 정기 선량계 측정치에 적용해야 하는 제반 조정 작업 관련 기술 사항
- f) 멸균선량 및 최대 흡수선량 관련 기술 사항
- g) 조사장치 작동 조건 관련 기술 사항

제품 위치 재확정 과정을 수반하는 방사선 조사 영역에 대상 제품을 수차례 노출시켜야 하는 경우에는, 이 요구 사항도 공정 관련 사양에 반영되어 있어야 한다

5.2.2.5 성능 재적격성 확인

제품상의 선량 분포도에 영향을 미치는 변경사항이 발생하는 경우에는 신규 공정 사양을 확정하기 위한 재입증 작업을 수행해야 한다(또한 5.1.2.4 참조).

6. 공정 제어 및 감시

6.1 감마선 조사기

6.1.1 공정 제어

사전 확정 및 문서화된 공정 관련 사양에 부합되는 방향으로 방사선 조사기 운영 및 동 유지 관리 업무를 수행할 수 있도록 공정 제어 시스템을 수립 및 문서화한다

특정 제품과 관련된 방사선원 부식 및 추가 과정에 따라 타이머 설정 및 컨베이어 속도를 조절하는 동시에, 타이머 설정 또는 속도 유효 기간을 서면 관리한다. 조사기에 상이한 공정 사양 제품이 동시 존재하는 경우에는 공정 제어 과정에 필수 요구되는 각각의 공정 사양 및 추가 사용설명서에 따라 관련 업무를 수행한다.

6.1.2 공정 감시

정기 선량계를 이용하여 제품 흡수선량을 표시한다 이 장치는 최소 조사 지점 또는 최소 조사 지점 관련 위치에 설치되어 있어야 한다[5.2.1.4 f) 참조]. 제품 흡수선량이 항상 사전 지정 범위를 유지하고 있는지 여부를 확인할 수 있도록 충분한 수량의 선량계를 배치 운영한다. 조사기상의 각 제품 경로에 적어도 하나 이상의 선량계가 설치되어 있어야 한다.

선량계 판독 내용상 선량이 특정 범위를 벗어난 것으로 표시되어 있는 경우에는 사실 여부에 대한 검사 작업을 실시해야 한다 만족할 만한 수준의 검사 작업이 완료되어 문서로 정리될 때까지는 이 판독 내용과 관련된 멸균 처리 제품을 인도하지 않아야 한다

방사선에 민감한 시각적 표시기는 방사선 조사 제품과 방사선 비조사 제품을 구분하기 위한 단일 수단이나 또는 방사선 처리 공정에 대해 만족할 수 있는 증거 장치로 사용될 수 없다.

6.1.3 기록 보존

제품에 대한 방사선 처리 공정은 추후 확인 가능하도록 기록으로 남겨둔다 이 기록 자료에는 다음 제반 사항이 수록되어 있어야 한다

- a) 타이머 설정 및/또는 컨베이어 속도
- b) 방사선원 위치
- c) 제품 처리 순서
- d) 정기적 선량 측정 결과
- e) 제품 경로

모든 기록 자료는 ISO 13485 관련 규정에 따라 보존 관리한다.

6.2 전자빔 조사기

6.2.1 공정 제어

사전 확정 및 문서화된 공정 관련 사양에 부합되는 방향으로 조사기 운영 및 동 유지 관리 업무를 수행할 수 있도록 공정 제어 시스템을 수립 및 문서화한다

조사기에 상이한 공정 사양 제품이 동시 존재하는 경우에는, 공정 제어 과정에 필수 요구되는 각각의 공정 사양 및 추가 사용설명서에 따라 관련 업무를 수행한다

6.2.2 공정 감시

전자 에너지, 평균 빔 전류, 조사 폭 및 컨베이어 속도에 대한 감시 작업을 실시한 후 관련 자료를 기록으로 남겨둔다.

제반 작동 변수 값이 사전 지정된 수용 가능 범위를 벗어난 것으로 확인되는 경우에는 (5.1.2.4 넷째 문항 참조) 사실 여부에 대한 조사 작업을 실시해야 한다 만족할 만한 수준의 조사 작업이 완료되어 문서로 정리될 때까지는 이 확인 값과 관련된 멸균 처리 제품을 인도하지 않아야 한다

정기 선량계를 이용하여 제품에 의해 흡수된 방사선량을 표시한다 이 장치는 최소 조사 지점 또는 최소 조사 지점 관련 위치에 설치되어 있어야 한다[5.2.2.4 e) 참조]. 제품 흡수선량이 사전 지정 범위를 유지하고 있는지 여부를 확인할 수 있도록 충분한 수량의 선량계를 배치 운영한다.21)

선량계 판독 내용상 선량이 특정 범위를 벗어난 것으로 표시되어 있는 경우에는 사실 여부에 대한 조사 작업을 실시해야 한다 만족할 만한 수준의 검사 작업이 완료되어 · 문서로 정리될 때까지는 이 판독 내용과 관련된 멸균 처리 제품을 인도하지 않아야 한다

방사선에 민감한 시각적 표시기는 방사선 조사 제품과 방사선 비조사 제품을 구분하기 위한 단일 수단이나 또는 방사선 처리 공정에 대해 만족할 수 있는 증거 장치로 사용될 수 없다.

6.2.3 기록 보존

제품에 대한 방사선 처리 공정은 추후 확인 가능하도록 기록으로 남겨둔다

21) 선량계는 통상 동일한 방사선 조사 장치 작동 조건을 이용하여 멸균 공정이 진행되는 최초, 중간 및 최종 조사용기 상에 설치되어 있어야 한다.

이 기록 자료에는 다음 제반 사항이 수록되어 있어야 한다

- a) 감시 대상 조사기 작동 조건
- b) 제품 처리 순서
- c) 정기적 선량 측정 결과
- d) 제품 경로

모든 기록 자료는 ISO 13485 관련 규정에 따라 보존 관리한다.

7. 제품 멸균 인도 (파라메트릭 인도)²²⁾

7.1 관련 제품이 멸균 상태로 인정받기 위해서는 멸균 처리 과정이 이 규격의 세부 요구 조건과 상호 일치하고 있음을 입증할 수 있는 기록 자료가 존재하고 있어야 한다.²³⁾

7.2 하자 제품은 ISO 13485 관련 규정에 따라 처리한다.

22) 이 규격은 제품 인도(파라메트릭 인도) 과정과 관련하여 멸균 후 미생물 시험을 요구하지 않고 있다

23) 관련 제품을 멸균 상태로 인도한 후 이를 다시 유통 공급하기 위해서는 품질 관리 시스템 및또는 품질 관리 계획에 명시되어 있는 추가 제품 제조 및 검사 기록이 요구될 것이다

부록 A (정보 제공용) EN 552 적용 지침 (Guidance on the application of EN 552)

A.1 서론

이 지침은 EN 552 준수 여부를 평가하기 위한 체크리스트로 작성된 것이 아니다. 이 부록은 멸균선량 결정과 관련된 지침 제시 과정에서 멸균성 보증 수준(SAL)이라는 개념을 사용하고 있다. 이 부록에 사용되는 SAL 용어는 멸균 처리된 의료기기 모집단에 속해 있는 특정 의료기기가 유효 멸균 처리 과정 노출 후 비멸균 상태로 남아있을 확률로서 정의된다. “멸균” 상태로 표시되어 있는 장치의 SAL 값은 EN 552 4.1에 규정되어 있는 것과 동일한 값을 갖는 것으로 간주될 수 있다.

이 지침은 EN 552 세부 기준 적용 과정에 있어 우수 방사선 멸균 처리 실무를 유지할 수 있도록 사전 합의된 공통 기준을 제공하기 위한 목적으로 작성되었다.

이 지침은 새로운 개념이나 기술 개발 과정을 제한하기 위한 용도로 제시되어 있는 것이 아니다. 각종 개선 사항을 반영하기 위해 수정 보완 사항이 필요하다고 판단되는 경우에는 그에 상응하는 방향으로 개정 변경해야 한다.

이 부록에 기술되어 있진 않지만 EN 552 세부 기준을 충족시킬 수 있는 여타 방법 및 절차가 별도 존재할 수도 있을 것이다.

이 지침이 전문 분석 자료를 대체하기 위한 것은 아니지만 이 문서에 제시되어 있는 지침을 적용하는 과정에서 사용자가 일반 물리학에 대한 이해를 어느 정도 파악하고 있을 것이라 전제하고 있다.

방사선 멸균 처리 과정과 제품 상호간 호환성이 EN 552의 주요 관심사를 구성하고 있지는 않지만 그럼에도 불구하고 정보 제공 차원에서 다음 제반 사항을 개진해 두었다. 방사선 멸균 처리 과정 중 의료기기에 초래되는 제반 상황은 동 의료기기의 화학 및 물리적 속성에 영향을 미침으로써 그 품질 안전 및 성능에 중대한 파급 효과를 초래할 수 있다. 따라서 멸균 처리 효과를 사전 예측할 수 없는 경우에는, 방사선 처리 과정이 제품 속성에 미치는 작용을 입증하기 위한 시험 프로그램을 실시해야 하며, 이 시험 프로그램 설계 과정 진행시 다음 제반 사항의 변동 가능성을 고려해야 할 것이다.

- a) 제품 생산 과정 (예: 원재료, 주형 및 사출 온도 등)
- b) 멸균 처리 공정 (예: 방사선 흡수선량, 선량 비율, 온도, 오존 수치, 방사선 조사 후 보관 상태)

시험 프로그램 및 그 실행 과정은 1차 제조업체 측에서 책임져야 한다. 조사기(照射器) 운영자는 일반적 맥락에서 시험용 샘플 제품에 대한 방사선 조사 업무를 통지 및 실시

할 수 있지만, 시험 운용 결과에 대한 해석 책임을 부담하지 아니한다

이 부록 자료는 EN 552에 명시되어 있는 세부 기준 준수 여부 확인 과정에 사용될 수 있는 제반 방법 및 절차 관련 지침 및 정보를 제공하고 있을 뿐 조사기 설계, 작업자 교육 및 안전에 대한 권고 사항을 수록하지 않고 있다

본 부록의 세부 지침이 적용되는 표준 관련 조항은 괄호안의 해당 숫자로 표시되어 있다.

A.2 일반 사항 (4)

의료기기 제조 과정과 관련하여 완전한 품질 관리 시스템을 구비하도록 EN 552에 규정되어 있지 않다 할지라도, 특정 요소들에 대해서는 EN 552 일부 항목에 언급 및 필수 요구되고 있는 것도 사실이다. 따라서 제조업체들은 제조 공정상 미생물 통제 업무가 최종 제품 멸균 여부를 보장하기 위한

핵심 부분이라는 사실을 명확히 인식하는 동시에, 완전한 품질 관리 시스템 시행 방안에 대해 면밀히 고찰해야 할 것이다. 적정 모델은 해당 사례별로 ISO 13485에 보다 상세히 기술되어 있다.

EN 552 관련 규정을 지속적으로 준수 이행하기 위해서는, 의료기기의 생균수가 안정적인 동시에 가능한 수적으로 낮은 수준을 유지하고 있어야 한다. 제조 공정 진행 중 품질 관리 시스템의 일부를 구성하고 있는 적정 대책 및 지침을 엄격히 준수하는 행위는 일종의 생균수 통제 수단으로 간주된다. 제조 환경, 제품 구성 장치(포장 재료 포함) 및 원재료에 대한 미생물학적 감시 과정과 함께 생균수에 대한 정기적 추정 과정을 통해 적정 통제 업무가 수행되고 있다는 사실을 입증할 수 있어야 할 것이다(EN 1174-1 참조). 통상 군체 형성 단위 개수 과정을 통해 수집되며, 주기적 감시 과정을 통해 도출되는 생균수 추정 데이터는 시간 경과 여부와 상관없이 일관성을 유지하고 있어야 한다.

1차 제조업체가 이 같은 품질 관리 시스템 운영 과정에서 해결해야 할 주요 현안 문제를 살펴보면 다음과 같다.

- a) 제품 생균수를 추정하기 위한 시험 방법 설계
- b) 기타 미생물학적 시험 방법 선정
- c) 미생물학적 시험 방법 검증
- d) 표본 크기 및 표본 추출 횟수
- e) 허용 가능 편차 및 데이터에 대한 통계학적 분석
- f) 통제력 상실 상태 하에서의 대처 방안

A.3 담당자 교육 (4.1)

다양한 직급별 담당자에 의해 필수 요구되는 교육 훈련 경험 및 자격 수준은 관련 업무 수행 활동에 의해 결정될 것이다. 총체적 품질 보증 시스템의 일부를 구성하는 교육훈련 과정에 대한 일반 지침은 ISO 13485에 제시되어 있다.

A.4 멸균선량 결정 (4.2)

멸균선량 결정 과정은 1차 제조업체 측에서 책임진다. 적정 멸균선량을 선정하기 위한 방법으로 두 가지 (4.2.1 또는 4.2.2) 대안을 선택할 수 있다.

A.4.1 특정 제품 중심의 멸균선량 관련 지침 (4.2.1)

특정 제품에 자연 상태로 존재하는 미생물 수 및 방사선 조사 과정에 대한 반응 정보를 기준으로 멸균선량 결정 과정에 대해 서면 지침을 적용할 수 있는 바 이와 관련하여 가장 광범위하게 적용되고 있는 방법은 ISO 11137:2006 B.3.4.1 및 B.3.4.2에 각각 기술되어 있는 방법 1 및 방법 2라고 할 수 있다.

1차 제조업체에 의해 제공되는 특정 의료기기에 적합한 멸균선량을 결정하기 위해서는 ISO 11137:2006에 나와 있는 적정 방법을 준수해야 한다

멸균선량 결정 과정은 멸균 공정 수행 전 의료기기상 미생물 오염 과정을 특성화하기 위한 실험 결과와 이 멸균선량 결정 수준에서 사전 지정 SAL 값을 달성할 수 있다는 전망을 토대로 1차 의료기기 제조업체에 의해 수행된다.

주1) ISO 11137:2006 상의 멸균선량 결정 방법은 방사선 조사 공정이 수행되는 제반 품목의 미생물 비활성화 과정에 대한 컴퓨터 시뮬레이션 기법을 통해 개발된 것이다

상기 방법 개발 과정에는 다음 제반 사항이 기본 전제 조건으로 설정되어 있다

- a) 제품상의 생균수를 구성하는 특정 형식의 미생물 비활성화 상태는 특성적 D10 기능을 통해 기술될 수 있다.
- b) 특정 미생물 생존 확률은 당해 제품에 존재하는 다른 미생물 생존 확률과 상호 독립되어 있다.
- c) 생균수에 대한 D10 값 분포도는 생균수 크기와 상호 독립되어 있다.

주2) 멸균선량 결정 방법 1은 방사선 조사 과정에 대한 제품상의 미소 식물 반응이 표준 분포도의 내성(또는 D10 값)을 지닌 미생물 모집단 반응보다 크다는 실험 검사에 의존한다.

주 3) 방법 2에 대한 합리적 근거는 10p2의 SAL 값을 산출하는 방사선 선량 노출 후 (내성 또는 D10 값 측면에서) 거의 동일한 미생물 모집단이 발생할 것이라는 전제에 기초하고 있다. 이 멸균선량 결정 방식의 유효성은 일반적으로 동일 모집단의 내성 (D10 값) 추정치를 적용하여 SAL 값이 10p2 수준을 상회하는 선량 대 선량 및 SAL 관련 그래프 추정치의 유효성에 달려있게 된다.

방법 1을 적용하여 멸균선량을 결정하는 경우 방법 2보다 훨씬 더 적은 자원이 소요 되기 때문에, 대다수 1차 제조업체들은 처음 선량 결정 방안 수립 시 방법 1 적용 방안을 보다 선호하고 있다.

특정 멸균선량이 결정된 제품에 대해서는 오염 작용을 일으키는 미생물 수 및 방사선 조사 과정에 대한 미생물 반응 측면에서 정의되는 미생물학적 특성이 시간 경과 여부와 상관없이 일정 기간 안정성을 유지하고 있어야 한다는 사실이 특히 중요하다. 사전 지정 SAL 값을 달성하는 과정에서 멸균선량의 지속적 유효성과 이 안정성을 확실히 담보하기 위해서는 멸균선량 감사 업무를 정기적으로 수행해야 한다. 멸균선량 감사 기법 중 한 가지는 사전 규정된 주기별로 방법 1 또는 방법 2를 이용하는 것이고, 또 다른 접근 방법은 ISO 11137:2006 B.3.5에 기술되어 있는 멸균선량 감사 기법을 적용하는 것이다 (아래 주 4 참조).

방법 1 및 방법 2 적용 과정에서 해결해야 할 주요 현안 문제를 살펴보면 다음과 같다.

<방법 B1 관련 현안 문제>

- 1) 제품 생균수 추정 및 “선량 검증” 실험 과정에 적용하기 위한 시험조건 결정(매체 성분, 배양 온도 등)
- 2) 미생물학적 시험 방법 확인
- 3) 명목상의 “선량 검증” 과정에 노출된 전체 제품 단위의 “선량” 차이
- 4) 멸균선량 감사 절차 수행 주기

<방법 B2 관련 현안 문제>

- 1) “증분식 선량 실험” 과정에 적용하기 위한 멸균성 시험조건 결정(매체 성분, 배양 온도 등)
- 2) 명목상의 “증분식 선량”에 노출된 전체 제품 단위의 “선량” 차이
- 3) 멸균선량 감사 절차 수행 주기

주 4) 멸균선량 감사 방법 적용 과정에서의 시험 조건은 멸균선량 결정 시 방법1 또는 방법 2와 관련하여 당초 적용된 시험 조건과 동일해야 한다. 별도 규정되어 있는 경우를 제외하고, 선량 감사 기법은 매 3개월마다 1회 이상 주기로 실시한다.

A.4.2 25kGy 최소 선량 관련 지침 (4.2.2)

A.4.2.1 이 최소 선량 노출 과정을 통해 멸균되는 제품에 대한 방법1 또는 방법 2 (각각 ISO 11137:2006 B3.4.1 및 B.3.4.2 참조) 적용 실험 과정을 통해 25kGy가 EN 552 기준에 부합된다는 입증 자료를 확보할 수 있다. 이 실험 과정을 통해 산출되는 멸균 선량은 25kGy 보다 적은 수준을 유지하고 있어야 한다.

이 실험 수행 과정에서 해결해야 할 주요 현안 문제를 살펴보면 다음과 같다.

- a) 적합하다고 판단되는 경우 상기 방법 1 또는 방법 2에 기술되어 있는 제반 사항
- b) 상기 확인용 실험 수행 주기

A.4.2.2 25kGy의 유효성을 뒷받침해 주는 다른 형태의 입증 자료 중에는 다음 제반 사항이 포함된다.

- a) 제조 공정상 품질 관리 시스템의 제반 다른 측면과 낮은 수준의 생균수 달성을 포함하는 멸균 공정 노출 제품의 미생물학적 특성 정기적으로 생산되는 제품의 경우, 시간 경과에 따른 생균수 동일성이 입증될 수 있어야 한다
- b) 방사선에 대한 이 격리 집단 반응이 제품에 발생하는 내성 유기체 반응을 대표하고 있다는 전제하에, 하위 멸균 공정에서 살아남은 유기체의 방사선 내성에 대한 실험실 측정 및 이 측정 지표를 통한 25 kGy의 유효성 추정 과정. 이와 관련된 실험 설계 과정에서 대상 유기체가 제품에 자연적으로 존재하는 제반 조건과의 상호 연관성, 그리고 여기에 사용되는 시험 단위의 본질적 특성에 각별한 관심을 기울여야 한다. 또한 시험 단위로 합류되기 전의 격리 집단 성장 조건, 시험 단위 보관 및 회수 과정에 대해서도 면밀히 고찰해야 할 것이다.

A.5 선량 측정 (4.3)

A.5.1 선량 측정 시스템 (4.3.1)

의료기기의 흡수선량 측정 정확성은 선량 측정 시스템 품질과 직접적으로 관련되어 있다.

가장 일반적인 형태의 선량계 판독 결과는 UV 또는 가시 영역상의 광학적 흡수선량 변경 수치에 의해 결정된다. 이 흡수선량 측정 작업은 특수 형태의 선량계에 맞춰 설계된 측광기 또는 전용 장치를 통해 수행되고 있다.

광학적 흡수선량 이외의 선량계 판독 형식에는 온도 측정치(열량계의 경우) 및 전자상자성체 공진(알라닌 선량계의 경우) 등이 포함된다.

상당수 선량계는 농도에 대한 측정 기능을 요구하고 있다 이 같은 경우에는 농도 측정 장치가 선량 측정 시스템의 일부를 구성하게 된다.

일부 선량계는 습도와 같은 환경 조건에 대한 통제 기능을 요구하고 있다 이 같은 경우에는 이 환경 조건에 대한 제어 장비가 선량 측정 시스템의 일부를 구성하게 된다

A.5.2 선량계 (4.3.1)

선량계는 표준 계층 위치에 따라 다음과 같이 분류될 수 있다 (1차-기준-정기 선량계)

그 중 가장 정상의 위치에 있는 것은 통상 국가 표준 실험실에 의해 설정 및 유지 관리되는 1차 선량계라 할 수 있다. 이 선량계는 전리실 또는 열량계로 구성되어 있으며 약 $\pm 1\%$ 의 불확실성으로 탄소 또는 금속에 대한 흡수선량을 측정하게 된다 이 과정에서 측정 선량을 통상 방사선 평균 과정에 적용되는 선량 즉, 물에 대한 흡수선량으로 전환하기 위한 이론적 단계가 요구되는 바 그에 따른 전체적 불확실성은 $\pm 2\%$ 수준까지 올라가게 될 것이다.

이 연쇄적 표준 계열의 다음 단계는 기준 선량계로 알려져 있는 일군의 선량계 계층이라 할 수 있는데, 이것은 일반적으로 방사선 조사 과정과 온도 및 선량 비율과 같은 여타 요소에 대한 반응을 재생할 수 있는 동시에 체계적으로 특성화할 수 있는 화학적 선량계로 구성되어 있다. 공통적으로 사용되는 기준 선량계 사례로는 세륨 함유 및 중크롬산염 용액과 고체 알라닌을 들 수 있다. 기준 선량계는 고비용 및/또는 사용 과정의 어려움으로 인해 일반적으로 정기적 선량 측정 시스템 오류를 점검하기 위한 목적이나 또는 적격성 입증 과정 중 수행되는 선량 매핑 실습 과정의 일환으로 채택되고 있을 뿐이다(4.4.2 참조). 통상 전자빔 조사 장치용으로 사용되는 기준 선량계는 눈금식 열량계로, 기준 선량계와 관련된 표준 불확실성은 약 $\pm 3\%$ 수준인 것으로 확인되고 있다.

정기 선량계의 성능은 특히 환경 영향 요소와 관련하여 기준 선량계의 성능만큼 효율적이지 못한 실정이다. 하지만, 낮은 비용과 사용 편리성은 많은 양의 선량계가 요구되는 상황에서, 즉 방사선 평균 처리 과정에 대한 정기적 감시 및 선량 매핑 실습 과정에 사용하기 적합하도록 만들어 주고 있다. 일반적으로 사용되는 정기 선량계는 몇 밀리미터 두께의 염색 플라스틱 조각이나 아주 얇은 플라스틱 필름 기반의 선량계로서, 이 정기 선량계와 관련된 불확실성은 잘해야 $\pm 5\%$ 수준에 그치는 것으로 확인되고

있다. 그리고 온도 및 습도와 같은 환경 요소 또한 적절히 관리되지 못할 경우 심각한 오류 상황을 초래할 수 있을 것이다.

전환 표준 선량계는 선량 측정 표준 또는 선량계 측정치를 상호 비교하기 위한 매개체로 사용된다. 선량계 측정 눈금은 국가 표준 단위까지 표시할 수 있어야 하는 동시에 이 표시 과정을 관리하기 위한 문서 관리 시스템이 구비되어 있어야 한다

선량계 형식 및 그 적용 분야에 대한 세부 자료는 (1991년) ANSI/AAMI ST 32 "감마선 조사멸균 지침"과 같은 간행물이나 또는 1989년 런던, 테일러 및 프란시스, 맥러플린外 공저 "조사(照射) 공정을 위한 선량 측정"과 같은 교본을 통해 확인할 수 있다.

선량계 제조업체는 특정 선량계 판독 결과 및 그 사용 과정에 영향을 미치는 제반 요소 관련 정보를 이용자에 제공해 주어야 한다

A.5.3 선량 측정 시스템 선정 시 주요 고려 사항 (4.3.1)

선량 측정 시스템 설계 및 개발 시 다음 제반 사항²⁴⁾을 고려해야 한다.

- a) 1차 표준 단위로 표시할 수 있으며 1차 표준과 상호 일치하는 측정 시스템의 존재 여부
- b) 선량 측정 시스템의 보정 주기
- c) 선량계 배치 그룹 사이의 편차
- d) 특정 흡수선량에 대한 선량계 반응 재생 가능성
- e) 선량계 규격 및 밀도
- f) 사용 편의성
- g) 멸균 처리 과정 중 의료기기에 흡수되는 선량 관련 흡수선량 범위
- h) 흡수선량 비율 효과
- i) 조사(照射) 과정, 측정 기간 및 조사(照射) 전후 보관 기간 중 빛에 대한 노출, 온도 및 습도 효과
- j) 조사 전후 안정성 및 특성 변화(fading)
- k) 정균 처리 환경에서의 시스템 관련 선량계 및 부속 장비 처리 및 사용 과정 중 피해 저항도
- l) 구조 동질성 및 농도 균일성
- m) 조사(照射) 후 다중 점검 가능성

24) 이 목록은 일반적 사항으로 전체를 모두 포괄하고 있는 것이 아니다

- n) 선량 측정 시스템과 관련된 총체적 불확실성
- o) 경제적 요소

A.5.4 선량 측정 기록 (4.3.1)

조사(照射) 과정의 모든 단계(설치 검증, 성능 검증 및 정기 통제)에 대해 선량 측정 기록을 보존해야 하는 바, 이 기록에는 다음 제반 사항이 포함되어 있어야 할 것이다

- a) 선량계 형식, 제조업체 및 배치 번호
- b) 선량계 사용 및 판독 과정에 영향을 미치는 제반 요소 관련 대응 조치
- c) 측정 계기 형식 및 일련 번호 등, 그리고 해당 시 측정 작업 수행 담당자 및 실험실 식별 기호
- d) 선량 측정 시스템 구성 장치 보정 방법, 보정 결과 및 일자
- e) 보정 및 처리 과정에 사용되는 조사기(照射器) 작동 변수
- f) 조사(照射) 일자 및 시간 (해당 시), 그리고 (해당 시) 측정 시간
- g) 제품 적재 형식과 관련된 각 선량계 설치 장소 및 그 장소별 선량 측정치
- h) 해당 시, 추가 판독 과정을 위해 설치되어 있는 조사 선량계 보관 상태
- i) 평균 공정 배치 번호

A.6 보정 작업 (4.4)

A.6.1 일반 사항

타이머, 측광기 및 농도계와 같이 설치 검증, 성능 검증 및 공정 제어 과정에 사용되는 모든 계기 장치에 대해서는 문서화된 보정 계획에 따라 정밀 조정 및 재보정 작업을 실시해야 한다.

적정 범위에서 측정 장비 재보정 주기를 설정해야 하는 바, 정밀 조정 및 재보정 작업에 관한 추가 정보는 ISO 13485에 보다 상세히 제시되어 있다.

A.6.2 선량 측정 시스템 보정

선량 측정 시스템의 일환으로 사용되는 각 장비 품목(예: 측광기, 농도계 등)은 문서화된 보정 계획에 모두 포함되어 있어야 한다.

측광기는 가장 일반적 형태의 측정 계기로 흡수선량 및 파장 크기에 대한 보정 작업을 동시에 수행할 수 있어야 한다. 계기 제조업체나 국가 표준 실험실을 통해 직접 구할 수 있는 공인 중립 밀도 필터는 흡수선량 규모를 조절할 수 있는 가장 편리한 방법이라 할

수 있다. 파장 크기는 특수 유리 필터 (예: 산화 홀륨) 또는 가스 배출 램프를 통한 방사선을 이용하여 정밀 조정할 수 있다. 발생 가능한 주요 결과의 장기적 변동 추세에 관심을 집중할 수 있도록 흡수선량 및 파장 규모를 정기적으로 점검하는 동시에 관련 자료를 기록으로 남겨둔다.

사전 확인된 일련의 선량을 통해 방사선이 조사된 선량계 샘플을 이용, 판독 계기, 통상 측광기에 대한 반응 곡선을 산출하는 방식으로 A.5.3 a)에 기술되어 있는 선량 측정 시스템을 정밀 조정한다.

선량은 물에 대한 흡수선량을 기준으로 표시되어야 하며 선량 측정 시스템이 사전 지정 수준의 정확도 및 정밀도를 유지해야 한다는 요구 조건을 충족할 수 있도록 선량계 반응에 영향을 미칠 수 있는 온도 습도 및 선량 비율과 같은 환경 요소를 모두 고려해야 한다.

일반적으로 특정 형식의 선량계와 관련하여 상이한 방식으로 생산된 배치 단위의 방사선 조사 반응은 동일하지 않을 수 있기 때문에 각 배치 단위별로 별도의 반응곡선을 산출해야 한다. 선량계는 시간 경과에 따라 변동될 수 있으므로 선량계 제조업체에 의해 지시된 경우에는, 특정 배치 단위 선량계에 대한 재보정 작업을 연 단위 또는 그보다 자주 실시해야 할 것이다.

보정 기간 중의 선량계 조사 작업은 예상사용 범위보다 넓은 조사 범위에 걸쳐 수행되어야 하는 동시에, 적정 국가 표준 또는 1차 표준 단위까지 선량 비율을 표시할 수 있는 방사선 조사 영역에서 실시되어야 한다. 이 같은 방사선 조사 작업은 통상 국가 표준 실험실이나 또는 공식 승인된 2차 표준 실험실에서 수행되고 있다.

선량계 보정 작업을 위해 공식 승인받지 않은 시설을 이용하게 되면 일반적으로 국가 표준 또는 1차 표준에 대한 일련의 추적 경로 상에 균열점이 발생한 것으로 간주될 것이다.

특정 상황에서는 멸균 시설 내 방사선 조사 영역이나 또는 당해 시설 자체에서 선량계에 대한 보정 작업이 실시될 수 있다. 이 같은 경우 국가 표준에 대한 추적 관리 기능을 확실하게 담보하기 위해서는 국가 표준 실험실이나 또는 공식 승인된 2차 표준 실험실을 통해 기준 표준 선량계를 이용하여 전체 선량이나 또는 당해 현장 선량 비율을 결정해야 한다.

전체 선량계, 그중에서도 특히 정기 선량계는 다음 제25)환경 요소에 의해 영향 받게 된다.

- a) 습도
- b) 온도
- c) 조사(照射) 과정, 측정 기간 및 조사(照射) 전후 보관 기간 중 빛에 대한 노출
- d) 선량 비율

또한 A.5.3에 기술되어 있는 a) ~ o) 항목을 참조한다.

이 중 몇몇 요소는 상호 영향을 미칠 수 있기 때문에 선량 측정 시스템의 총체적 불확실성을 결정할 때는 이 같은 사실을 충분히 감안해야 할 것이다. 상기 요소가 선량계 사용 과정 및 성능에 미치는 영향과 관련된 정보는 선량계 제조업체 및 과학적 연구 자료를 통해 동시 탐구되어야 한다. 보정 기간 중 선량계에 의해 직면하게 되는 방사선 조사 조건은 조사기(照射器) 내부에서의 사용 조건과 가능한 유사해야 할 것이다. 보정 실험실에서는 또한 조사기(照射器) 내부에서 선량계가 직면하게 되는 온도 조건에서 방사선을 조사할 수 있어야 한다. 종종 거의 근사치 수준의 선량 비율을 구하는 것도 가능하지만, 감마선 조사기의 경우에는 전체 조사(照射) 시간에 대해서만 이 같은 작업이 가능할 수 있을 것으로 추정된다. 박막형 필름 선량계는 습도 변화에 특히 민감하기 때문에, 특별한 예방책(예: 소형 포일 봉지 안에 밀폐)이 요구될 수 있다.

보정 조건은 기껏해야 조사기 안에서 발생하는 조건에 대한 근사치만을 구할 수 있을 것으로 추정된다. 선량계 사용 또는 정밀 조정 과정에서의 제반 조건 차이로 인해 중대한 오류가 발생할 수도 있을 것이다. 이를 확인할 수 있는 한 가지 수단은 조사기 안의 정기 선량계와 상당히 근접한 위치에서 상당수 기준 선량계(예: 중크롬산염 또는 알라닌)에 방사선을 조사하는 방법이다. 이 방법은 종종 검증용 선량 매핑 작업의 일환으로 가장 간편하게 수행되고 있지만 새로운 배치 단위 선량계를 도입할 때에도 항상 이 방법에 대해 면밀히 고찰해야 할 것이다. 국가 표준 실험실에 대한 추적 관리 기능을 확실히 담보하기 위해서는 국가 표준 실험실 또는 공식 승인된 2차 표준 실험실을 통해 기준 선량계에 대한 정밀 보정 작업을 실시해야 한다.

하나의 지침 사항으로 정기 및 기준 선량계 사이의 상호 일치점은 $\pm 5\%$ 이내 범위에서 유지되어야 하며, 차이점이 이보다 크게 되면 하나 이상의 환경 영향 요소가 제대로

25) 이 목록은 일반적 사항으로 전체를 모두 포괄하고 있는 것이 아니다.

고려되지 않았다는 사실을 시사할 수 있다

A.7 확인 과정 (5)

A.7.1 설치 검증 (5.1)

A.7.1.1 감마선 조사기 (5.1.1)

A.7.1.1.1 설계 (5.1.1.1)

멸균 과정을 위해 제공된 제품에 적정 방사선 조사 작업이 수행될 수 있도록 필요한 모든 조치를 취해야 하는 바, 그 중에서도 특히 제품이 서로 섞이지 않도록 설계된 서면 지침에 따라 방사선 조사 제품 및 방사선 비조사 제품을 보관 및 처리할 수 있는 대책이 수립되어 있어야 한다.

이 지침을 설계하는 과정에서 다음 제반 사항에 대해 기술한다

- a) 제품의 물리적 분리
- b) 라벨 및/또는 스탬프 부착
- c) 방사선에 민감한 색상 표시기 이용
- d) 신뢰할 수 있는 재고 관리 시스템

정전, 부정확한 컨베이어 이동, 온도 변화 및 화재 등과 같이) 정상 작동 조건에서 벗어나는 경우 작업 공정을 즉각 중단하는 동시에, 방사선원을 자동으로 안전하게 보관할 수 있어야 한다. 이와 관련하여 작업 공정 중단 사유 및 지속 시간을 기록으로 남겨두는 동시에, 재시동 관련 절차를 수립 및 준수 이행한다.

A.7.1.1.2 사용설명서 (5.1.1.2)

어떤 지침도 제시되어 있지 않음

A.7.1.1.3 선량 매핑 (5.1.1.3)

선량 매핑 실습 과정은 사전 밀도가 확인된 다양한 농도의 흡수재 및 방사선 조사 영역에서 선량 분포도 및 동질성에 대한 정보를 제공할 수 있어야 한다 선량 매핑 실습 과정 진행시 조사기에는 동질의 재료가 충전되어 있어야 하며, 한번은 조사기를 사용하도록 예정되어 있는 보다 낮은 범위의 농도 수준을 지닌 재료를 이용하고 또 다른 한번은 보다 높은 영역에 위치한 재료를 이용하여 적어도 2회 이상 실습 과정을 수행해야 한다. 선량 매핑 과정 중 특정 재료 및 선량계가 들어 있는 조사용기는 서로 비슷한 농도 재료로 채워진 조사용기에 둘러싸인 조사기를 통과하게 된다. 선량계는 조사용기 전역에 3차원 격자 형태로 배치되어 있어야 한다. 선량계 수는 조사용기 크기에 의해 결정될 것이다. 예를 들어, 용기 사이즈가 1.0m x 1.0m x 0.5m인 경우 선량계는 조사용기 전역에 20cm 격자 크기로 (즉, 20 cm 간격으로) 배치되어 있어야

한다. 종전 실습 과정을 통해 수집된 데이터는 선량계 위치 선정 과정을 최적화하기 위한 용도로 활용될 수 있다.

설치 검증 단계에서의 선량 매핑 과정을 통해 수집된 데이터 및/또는 반복적 연구 조사 과정을 통해 특정 제품 적재 영역상의 최소 및 최대 선량 가능 범위를 표시하게 될 것이다.

A.7.1.1.4 설치 재검증 (5.1.1.4)

설치 재검증 작업을 수행해야 하는 주요 사례를 살펴보면 다음과 같다.

- a) 방사선원 재충전 후
- b) 방사선원의 기하학적 구조 및 위치 변경 후
- c) 방사선원 통과 컨베이어 변경 후
- d) 제품 경로 변경 후
- e) 조사용기 변경 후

설치 재검증 작업의 범위는 변경 형식 및 정도에 의해 결정될 것이다. 예를 들어, 방사선원 재충전 과정은 완전 재검증 과정을 요구하는 반면 컨베이어 부품 교체 과정은 컨베이어가 제대로 작동하는지 여부에 대한 확인 작업만을 요구할 것으로 전망된다.

A.7.1.2 전자빔 조사기 (5.1.2)

A.7.1.2.1 설계 (5.1.2.1)

멸균 과정을 위해 제공된 제품에 적정 방사선 조사 작업이 수행될 수 있도록 필요한 모든 조치를 취해야 하는 바, 그 중에서도 특히 제품이 서로 섞이지 않도록 설계된 서면 지침에 따라 방사선 조사 제품 및 방사선 비조사 제품을 보관 및 처리할 수 있는 대책이 수립되어 있어야 한다.

이 지침을 설계하는 과정에서 다음 제반 사항에 대해 기술한다.

- a) 제품의 물리적 분리
- b) 라벨 및/또는 스탬프 부착
- c) 방사선에 민감한 색상 표시기 이용
- d) 신뢰할 수 있는 재고 관리 시스템

정전, 부정확한 컨베이어 이동, 온도 변화 및 화재 등과 같이) 정상 작동 조건에서 벗어나는 경우 작업공정을 즉각 중단할 수 있어야 한다. 이와 관련하여 작업 공정 중단 사유 및 지속 시간을 기록으로 남겨두는 동시에 재시동 관련 절차를 수립 및 준수 이행한다.

작업 공정 중단 후 조사기 시동 중 방사선 조사 영역에서 제품에 적어도 최소량 이상의 방사선이 조사될 수 있도록 확인하기 위한 선량 측정 작업을 수행한다 이 측정 결과는 또한 작업 중단 사태가 제품상의 최대 선량에 미치는 영향에 대해서도 표시하고 있어야 할 것이다.

A.7.1.2.2 사용설명서 (5.1.2.2)

어떤 지침도 제시되어 있지 않음

A.7.1.2.3 선량 매핑 (5.1.2.3)

선량 매핑 실습 과정은 사전 밀도가 확인된 다양한 농도의 흡수재 및 방사선 조사 영역에서 선량 분포도 및 동질성에 대한 정보를 제공할 수 있어야 한다 이 과정은 선량계가 시트 표면 또는 시트 사이에 배치되어 있는 일단의 동일 흡수재 시트 내부 지점에서 흡수선량 수준을 확인하는 방식으로 수행된다

이 선량 매핑 작업은 조사용기 중 가장 효과적으로 설계된 영역을 포함하고 있어야 하는 동시에, 가능하면 방사선 조사 대상 제품과 유사한 농도 수준의 재료를 이용하여 그 실습 과정을 수행해야 한다. 방사선 조사 영역의 기하학적 한계 범위 관련 정보를 제공해 주는 추가 실습 과정은 대기 중에서 선량 매핑 작업을 수행하기 위한 것이라 할 수 있다.

이 선량 매핑 실습 과정은 손쉽게 재생할 수 있는 방법으로 서면 지침서에 기술되어 있어야 할 것이다.

A.7.1.2.4 설치 재검증 (5.1.2.4)

성능에 영향을 미칠 수 있는 변경 작업이 조사기에 실시되는 경우에는 설치 재검증 작업을 수행해야 한다. 주요 변경 작업 사례를 살펴보면 다음과 같다.

- a) 조사용기 중 가장 효과적으로 설계된 영역 증가
- b) 조사용 자석 복구 또는 교체
- c) 벤딩(bending) 자석 복구 또는 교체
- d) 평형 광선 자석 복구 또는 교체
- e) 분산 효과를 초래하는 조사기 요소 변경

설치 재검증 작업의 범위는 변경 형식 및 정도에 의해 결정될 것이다. 예를 들어, 조사용기 중 가장 효과적으로 설계된 영역이 증가하는 경우에는 완전 재검증 과정을 요구하는 반면, 컨베이어 부품 교체 과정은 컨베이어가 제대로 작동하는지 여부에 대한 확인 작업만을 요구할 수 있다

A.7.2 성능 검증 (5.2)

A.7.2.1 감마선 조사기 (5.2.1)

A.7.2.1.1 선량 관련 기준 (5.2.1.1)

a) 일반 사항

제품 및 조사기 특성에 따라 상이한 제품 위치에서의 흡수선량 변동 상황이 발생할 것으로 전망된다. 따라서 감마선 조사 작업을 실시하기 전 특정 제품에 대한 최소 및 최대 선량 변동 한계 값을 고려해야 할 것이다.

b) 최대 선량

1차 제조업체는 방사선 조사 과정에 의해 발생하는 제품 및/또는 패키지 변경 사항에 대해 분석 작업을 실시해야 한다. 평균 제품 이용의 적정성 여부를 결정하기 위해서는 시험 프로그램을 설정 및 준수 이행해야 하는 바 이 시험 프로그램은 다른 정보 중에서도 특히 제품 또는 제품 범주와 관련하여 수용 가능한 최대 선량에 대해 세부 사양을 제공해 줄 수 있어야 할 것이다.

A.7.2.1.2 제품, 제품 적재 형식 및 조사용기 (5.2.1.2)

어떤 지침도 제시되어 있지 않음

A.7.2.1.3 선량 매핑 (5.2.1.3)

제품 적재 및 조사기와 관련된 몇몇 변수는 선량 분포도에 영향을 미치는 바 이 선량 분포도는 선량 매핑 실습 과정을 통해 분석되고 있다. 이 실습 과정을 통해 수집되는 데이터는 특정 제품상의 최소 및 최대 선량 범위를 확인하고 사전 지정된 최소 선량을 투여하기 위한 컨베이어 속도상의 타이머 조절점을 설정하며, 당해 제품에 투여되는 선량의 재생 가능성을 수립하는 동시에 정기 멸균 처리 과정에 이용되는 정기 감시 위치를 선정하기 위해 활용된다.

성능 검증의 일부를 구성하고 있는 선량 매핑 실습 작업은 사전 선정된 적재 형식에 따라 조사용기에 적재되어 있는 제품 전역에 선량계를 배치하고 조사기를 통해 사전 지정 경로를 따라 제품을 이송하며, 모든 작동 변수를 일정하게 유지하는 동시에 선량계를 판독하여, 그 판독 결과를 기록하는 일련의 과정으로 구성되어 있다. 선량계가 배치되어 있는 조사용기는 이 실습 과정 중 동일 제품 형식 또는 제품 범주가 배치되어 있는 다른 조사 용기로 둘러싸여 있어야 할 것이다.

선량 매핑 과정 중 선량계는 사전 지정 형식에 따라 제품 적재 장소 전역에 배치되어 있어야 한다. 설치 검증 및/또는 반복 실습 과정상의 선량 매핑 작업을 통해 수집되는

데이터를 이용하여 제품 적재 영역 내부의 최소 및 최대 선량 가능 영역을 표시할 수 있다. 이 영역은 평균 조사 범위보다 훨씬 더 조밀하게 도해되어 있어야 할 것이다. 조사용기 및/또는 제품 적재 용기 내부의 제품 밀도 불일치 영역은 보다 세부적인 선량 매핑 과정을 요구할 수 있다.

공간이 비어있어 밀도가 크게 차이가 나는 영역에서는 흡수선량이 아주 심각할 정도로 변동될 수 있다. 예를 들어, 금속 표면상의 흡수선량은 일반적으로 평균 흡수선량과 매우 상이할 것으로 예상된다. 따라서 이 영역에 대해서는 매우 각별한 주의를 기울여야 하는 바, 이 표면 선량을 설정하기 위해 박막형 선량 측정 필름이 요구될 수 있을 것이다.

또한 선량 결정 시에는 감시 위치와 최소 및 최대 선량 위치에서 확인되는 상이한 온도, 그리고 조사 후 열, 빛 또는 습도에 의해 초래되는 페이딩 현상과 같이 선량계 판독 결과에 영향을 미치는 다른 요소(4.3 참조)에 대해서도 충분히 고려해야 한다.

A.7.2.1.4 공정 관련 사양 (5.2.1.4)

어떤 지침도 제시되어 있지 않음

A.7.2.1.5 성능 재검증 (5.2.1.5)

성능 재검증 작업을 수행해야 하는 주요 사례를 살펴보면 다음과 같다.

- a) 제품 또는 포장재에 사용되는 재료 변경 후
- b) 제품 밀도 또는 제품 밀도 동질성에 영향을 미치는 제품 변경 후
- c) 방사선원의 기하학적 구조 변경 후

A.7.2.2 전자빔 조사기 (5.2.2)

A.7.2.2.1 선량 관련 기준 (5.2.2.1)

1차 제조업체는 방사선 조사 과정에 의해 발생하는 제품 및/또는 패키지 변경 사항에 대해 분석 작업을 실시해야 한다. 멸균 제품 이용의 적정성 여부를 결정하기 위해서는 시험 프로그램을 설정 및 준수 이행해야 하는 바, 이 시험 프로그램은 다른 정보 중에서도 특히 제품 또는 제품 범주와 관련하여 수용 가능한 최대 선량에 대해 세부 사양을 제공해 줄 수 있어야 할 것이다.

A.7.2.2.2 제품, 제품 적재 형식 및 조사용기 (5.2.2.2)

어떤 지침도 제시되어 있지 않음

A.7.2.2.3 선량 매핑 (5.2.2.3)

특정 제품의 가장 끝 쪽 조사 위치는 제품 구성 및 밀도 광선 및 특정 제품 위치 사이에 놓여 있는 물질 그리고 주변 물질과 같은 여러 가지 요소에 의해 결정된다 따라서 가장 끝 쪽 조사 위치를 사전 예측하는 것이 항상 가능지만은 않다고 할 수 있다 선량 매핑 실습 과정에 대한 지침 중 하나로 선량계는 초기 단계에서 시행착오 과정을 거쳐 확정된 최상의 위치에 3차원 격자 형태로 배치되어 있어야 한다.

선량 매핑 작업 결과는 특정 조건의 평균 처리 상태와 관련하여 정기 감시 위치상의 흡수선량과 함께 최소 및 최대 흡수선량 관련 정보를 제공해 주어야 하는 바 이와 관련된 임의의 불확실성을 해소하기 위해 이 위치에서의 선량을 반복 측정 평균값으로 산출한다.

A.7.2.2.4 공정 관련 사양 (5.2.2.4)

2개의 반대쪽 방향에서 방사선을 조사해야 하는 제품이 정확히 처리될 수 있도록 보장하기 위해 관련 서면 지침을 제시 및 준수 이행해야 한다

A.7.2.2.5 성능 재검증 (5.2.2.5)

성능 재검증 작업을 수행해야 하는 주요 사례를 살펴보면 다음과 같다.

- a) 제품 또는 포장재에 사용되는 재료 변경 후
- b) 제품 방향 변경 후
- c) 제품 밀도 또는 제품 밀도 동질성에 영향을 미치는 제품 변경 후
- d) 광선의 기하학적 구조 변경 후

A.8 공정 제어 및 감시 (6)

A.8.1 감마선 조사기 (6.1)

A.8.1.1 공정 제어 (6.1.1)

방사선원 부식을 보완하기 위한 타이머 설정 및/또는 컨베이어 속도 조절 기능을 허용하기 위해 특정 방사선원 구성 과정에 대한 서면 지침을 준수 이행한다 연속적 조절 간격은 적어도 평균선량을 제품에 투여할 수 있을 정도로 유지되어야 할 것이다

A.8.1.2 공정 감시 (6.1.2)

A.8.1.2.1 일반 사항

정기 선량 측정 및 작동 변수 감시 결과에 대한 검토 자료는 해당 제품이 세부 사양에 따라 처리되고 있다는 사실을 확인하기 위한 용도로 사용되어야 하며 이 검토 자료에는

다음 제반 사항이 포함되어 있어야 한다.

- a) 판독 결과가 특정 범위에서 벗어나 있는 경우의 대처 방안
- b) 작업 공정 중단 시의 대처 방안

A.8.1.2.2 특정 범위에서 벗어나는 판독 자료

이 같은 (예를 들어, 비정상적 판독 결과에 대한 신뢰성 확인 재처리, 제품 폐기, 추가 공정 소요) 상황에서의 대처 방안에 대해 기술하고 있는 서면 지침을 수립 및 적용할 수 있어야 한다.

조사기 또는 컨베이어 시스템의 결함 발생시에는 후속 대책을 통해 최소 선량이 투여된 제품을 제공할 수 있도록 보장할 수 있는 서면 지침을 준수 이행해야 한다. 재노출의 경우에는 수용 가능한 최대 선량 범위를 초과하지 않도록 각별히 유의한다.

A.8.1.2.3 작업 공정 중단

- a) 미생물 증식 과정을 입증할 수 없는 제품의 경우

미생물에 대한 방사선량의 누적 효과로 인해 제품을 조사기로 이동하지 않은 상태에서 작업 공정이 중단되는 경우에는 일반적으로 후속 대책을 필요로 하지 않게 된다. 그럼에도 불구하고, 선량계 판독 결과가 정확한지 여부를 확인하기 위해서는 이 같은 공정 중단 상황을 문서로 정리한 후, 이를 면밀히 검토해야 할 것이다.

- b) 미생물 증식 과정을 입증할 수 있는 제품의 경우

이런 유형의 제품의 경우에는 통상 공정 관련 사양에 다음 제반 사항이 수록되어 있기 마련이다.

- 1) 제조 공정 완료 및 멸균 처리 공정 완료 시점 사이에 허용 가능한 최대 경과 시간
- 2) 조사(照射) 과정을 포함하여 이 경과 시간 중 적용해야 하는 보관 및 운송 조건

해당 제품의 미생물학적 특성이 궁극적으로 제품 멸균 상태를 위협하지 않을 수 있는 수준에서 유지될 수 있도록 보장하기 위해 이 시간 및 조건을 적정 범위에서 결정한다 (EN 552 참조). 멸균 처리 공정 중 공정 중단 사태가 발생함으로써 이로 인해 특정 범위를 벗어나는 수준까지 멸균 처리 완료 시간을 지연시키는 경우에는 제품의 미생물학적 특성에 미치는 효과를 명확히 규명한 후 적정 조치를 취해야 할 것이다. 그 대책 중에는 제품 폐기 과정이 포함될 수 있다.

A.8.1.3 기록 보존 (6.1.3)

EN 552 6.1.3에 명시되어 있는 공정 변수와 관련하여 선호되고 있는 우선적 기록 생성 방식은 자동 기록이라 할 수 있다.

A.8.2 전자빔 조사기 (6.2)

A.8.2.1 공정 제어 (6.2.1)

어떤 지침도 제시되어 있지 않음

A.8.2.2 공정 감시 (6.2.2)

A.8.2.2.1 일반 사항

전자빔 조사기는 공정 감시 방법 및 주요 특성 면에 있어 상당히 다양한 양상을 보여주고 있다. 사전 지정된 최소 흡수선량을 제품에 투여할 수 있도록 보장하기 위해 정기 선량계 성능 및 작동 변수를 면밀히 감시함으로써 얻게 되는 효과는 조사기별로 큰 차이를 나타내기 마련이다. 따라서 조사기 운영자는 평균 처리 과정이 적절히 수행되고 있다는 확신을 제공할 수 있도록 정기 선량계 성능 및 작동 변수 감시 과정을 포함하는 공정 감시 지침을 수립 운용해야 할 것이다.

A.8.2.2 특정 범위에서 벗어나는 판독 자료

이 같은 (예를 들어, 비정상적 판독 결과에 대한 신뢰성 확인 재처리, 제품 폐기, 추가 공정 소요) 상황에서의 대처 방안에 대해 기술하고 있는 서면 지침을 수립 및 적용할 수 있어야 한다.

조사기 또는 컨베이어 시스템의 결함 발생시에는 후속 대책을 통해 최소 선량이 투여된 제품을 제공할 수 있도록 보장할 수 있는 서면 지침을 준수 이행해야 한다. 재노출의 경우에는 수용 가능한 최대 선량 범위를 초과하지 않도록 각별히 유의한다.

A.8.2.2.3 작업 공정 중단

a) 미생물 증식 과정을 입증할 수 없는 제품의 경우

미생물에 대한 방사선량의 누적 효과로 인해 제품을 조사기로 이동하지 않은 상태에서 작업 공정이 중단되는 경우에는 일반적으로 후속 대책을 필요로 하지 않게 된다. 그럼에도 불구하고, 선량계 판독 결과가 정확한지 여부를 확인하기 위해서는 이 같은 공정 중단 상황을 문서로 정리한 후, 이를 면밀히 검토해야 할 것이다.

b) 미생물 증식 과정을 입증할 수 있는 제품의 경우

이런 유형의 제품의 경우에는 통상 공정 관련 사양에 다음 제반 사항이 수록되어 있기 마련이다.

- 1) 제조 공정 완료 및 멸균 처리 공정 완료 시점 사이에 허용 가능한 최대 경과 시간
- 2) 조사(照射) 과정을 포함하여 이 경과 시간 중 적용해야 하는 보관 및 운송 조건

해당 제품의 미생물학적 특성이 궁극적으로 제품 멸균 상태를 위협하지 않을 수 있는 수준에서 유지될 수 있도록 보장하기 위해 이 시간 및 조건을 적정 범위에서 결정한다 (EN 552 참조). 멸균 처리 과정 중 공정 중단 사태가 발생함으로써 이로 인해 특정 범위를 벗어나는 수준까지 멸균 처리 완료 시간을 지연시키는 경우에는 제품의 미생물학적 특성에 미치는 효과를 명확히 규명한 후, 적정 조치를 취해야 할 것이다. 그 대책 중에는 제품 폐기 과정이 포함될 수 있다

A.8.2.3 기록 보존 (6.2.3)

EN 552 6.2.3에 명시되어 있는 공정 변수와 관련하여 선호되고 있는 우선적 기록 생성 방식은 자동 기록이라 할 수 있다.

개별 제품 상자에 대한 숫자 및 라벨 표시 과정은 제품이 처리된 순서를 추적 관리할 수 있는 아주 적절한 방법이다. 문서로 기록된 다른 형식의 이 순서 관리 방식도 채택 가능할 것으로 판단된다.

A.9 제품 멸균 인도 (파라메트릭 인도) (7)

어떤 지침도 제시되어 있지 않음

부록 B (정보 제공용) 참조 문헌(Bibliography)

- ISO 13485 의료기기 인허가 목적의 품질경영 시스템
- ISO 11137:2006 건강관리제품 멸균 - 조사멸균 - 확인 및 일상 관리 기준
- AAMI RS-3/84 의료기기의 감마선 조사멸균을 위한 공정 제어 지침 AAMI, Arlington (Vir.), 1984 (ISBN 0-910275-38-6)
- ANSI/AAMI ST 31-1990 의료기기의 전자빔 조사멸균 지침, AAMI, Arlington (Vir.), 1990 (ISBN 0-910275-52-1)
- ANSI/AAMI ST 32-1991 의료기기의 감마선 조사멸균 지침, Arlington (Vir.): AAMI, 1991 미국 국가 표준. ISBN 0-910275-69-6.
- 1989년 런던, 테일러 및 프란시스, 맥러플린外 공저 “조사 공정을 위한 선량 측정”
- 이식 가능한 활성 의료기기에 관한 회원국 법률 준용에 관한 1990년 6월 20일자 90/385/EEC 의회 지침
- 의료기기에 관한 1993년 6월 14일자 93/42/EEC 의회 지침

의료기기 멸균 - 제품에 있는 미생물의 개체수의 계산 (Estimation of the population of micro-organisms on product)

제 1 부. 요구사항(Requirements) (EN 1174-1)

본 규격은 일련의 표준으로 구성되어 있으며 다음 내용을 포함한다.

EN 1174 의료기기 멸균 - 제품에 있는 미생물 개체수의 계산

제 1 부 : 요구사항

제 2 부 : 지침

제 3 부 : 미생물학적 기법의 밸리데이션 방법에 대한 가이드

본 규격은 3가지 주용 멸균공정 및 관리와 관련된 다음과 같은 규격의 연속으로 간주된다.

- EN 550 의료기기의 멸균 - 산화에틸렌 멸균 확인 및 일상 관리
- EN 552 의료기기의 멸균 - 조사멸균 확인 및 일상 관리
- EN 554 의료기기의 멸균 - 습열에 의한 멸균 확인 및 일상 관리
- EN 556 의료기기의 멸균 - 의료기기에 대한 '멸균' 라벨 부착 기준

서문

멸균 제품은 생존 가능 미생물이 제거된 품목이다. 의료기기 관련 규정에 따르면, 멸균 제품의 공급 시, 각종 오염원에서 비롯되는 의료기기의 우발적인 미생물학적 오염을 실용적인 모든 수단으로 최소화시켜야 한다. 더욱이 의료기기의 품질 시스템 요건에 따라 표준 제조 조건하에서 생산되는 제품조차 멸균 전에 비록 그 수가 적을지라도 미생물을 포함하고 있을 수 있다. 그러한 제품은 비멸균 상태이다. 멸균 처리의 목적은 미생물학적 오염물질을 비활성화시킴으로써 비멸균 품목을 멸균 품목이 되도록 하는 데 있다.

의료기기의 멸균 처리에 사용되는 물리/화학 약품으로 미생물의 순수 배양을 비활성화시킬 경우에 종종 기하급수적인 관계에 가까워진다. 결국, 이것은 적용된 처리의 범위와 상관없이 미생물이 생존할 수 있다는 한정된 확률이 항상 존재하는 것을 의미한다. 일정한 처리의 경우, 생존 확률은 미생물의 수 및 저항과, 처리 중 해당 미생물이 존재하는 환경에 의해 결정된다. 그것이 사실이라면, 멸균 처리 대상 품목의 집단에서 어느 하나의 품목도 멸균성이 보장될 수 없으며, 품목 중 처리된 집단의 멸균성은 해당 집단 내 비멸균 품목의 존재의 가능성 측면에서 정의된다.

의료기기의 설계/개발, 생산, 설치 및 서비스 제공을 위한 품질 시스템의 요건은 ISO 13485에서 제시한다. ISO 13485는 결과가 제품의 후속적인 검사 및 시험에 의해 전적으로 검증될 수 없는 공정을 '특수공정'으로 정의한다. 공정 효능이 제품의 검사 및 시험에 의해 검증될 수 없기 때문에 멸균은 특수공정의 한 예로 들 수 있다. 이런 이유로, 사용 전에 멸균 공정에 대한 밸리데이션 각 공정의 수행에 대한 정기적 모니터링 및 기기의 적정 유지보수가 실시될 필요가 있다.

의료기기의 멸균 처리에 사용되는 공정의 밸리데이션 및 일상 관리는 EN 550, EN 552, EN 554에 제시되어 있다. 그러나 적절히 밸리데이션 되고 정확히 제어된 멸균 공정에서의 노출이 제품의 멸균 및 용도 적합성의 보증과 관련된 유일한 요소는 아니라는 점을 인식하는 것이 중요하다. 실제로, 멸균 공정의 효과적인 밸리데이션 및 일상관리를 위해, 미생물의 수, 정체 및 속성 측면에서, 해당 공정에 제기되는 미생물학적 공격에 대해서도 인식하는 것이 중요하다.

멸균 전 미생물학적 오염은 여러 오염원으로부터 야기된 총체적인 오염이다 따라서 유입 원재료 및 구성요소의 미생물학적 상태, 후속적인 저장과, 제품의 제조, 조립 및 포장 환경의 관리를 포함한 여러 요소에 유의하는 것도 중요하다.

생균수라는 용어는 재료 또는 제품에 존재하는 생존 가능 미생물의 개체수를 설명하기 위해 흔히 사용된다. 생균수를 정확히 결정하는 것은 불가능하기 때문에, 사실상, 생존 가능 미생물의 계수는 정의된 방법을 이용하여 결정된다.

밸리데이션은 교정 계수의 적용을 통해 이 생존 가능 미생물의 계수를 재료 또는 제품에 대한 생균수의 계산과 관련시키기 위해 수행된다.

생균수에 대한 지식은 미생물학적 오염 레벨의 조사에서 비롯된다. 생균수 계산은 다음 사항의 일환으로 별도의 여러 상황에서 수행된다.

- a) 멸균 조건에의 노출 범위가 생균수 계산과 직결되는 멸균 공정의 밸리데이션 및 리밸리데이션
 - b) 멸균 조건에의 노출 범위가 생균수 계산과 직결되지 않지만, 생균수에 대한 일반 지식이 요구되는 멸균 공정의 밸리데이션 및 리밸리데이션
 - c) 상기 a)에 명시된 바와 같이 멸균 밸리데이션이 된 멸균 제품을 위한 제조 공정의 일상 관리
 - d) 상기 b)에 명시된 바와 같이 멸균 밸리데이션이 된 멸균 제품을 위한 제조 공정의 일상 관리
- 다음 사항의 요소로서 의료기기의 제조를 위한 품질 시스템의 일환으로 생균수의 계산이 사용될 수 있다.
- e) 전반적 환경 모니터링 프로그램
 - f) 미생물 제거에 있어서 세척 공정의 효능의 평가
 - g) 비멸균 상태로 공급되지만 미생물학적 청결도가 명시되는 제품에 대한 공정 모니터링
 - h) 원재료, 구성요소 또는 포장에 대한 모니터링.

의료기기의 생균수의 계산은 일반적으로 다음 4단계로 구성된다.

- 의료기기에서 미생물 제거
- 격리된 미생물의 배양 조건으로의 이동
- 후속적인 특성으로 미생물 열거
- 멸균 전 미생물의 계수로부터 생균수를 계산하기 위해 생균수 회복 연구 중에 결정된 교정 계수의 적용

개요

의료기기의 구조 및 설계에 대한 재료의 다양성으로 인해, 모든 상황에서 미생물을 제거하기 위해 사용될 단일 방법을 정의할 수는 없다. 더욱이, 열거 조건의 특성은 예상될 수 있는 오염물질의 종류에 의해 영향을 받게 된다.

따라서 표준에서 이 부분은 생균수의 계산에 적용될 일반 기준을 명시한다. 본 규격의 파트2와 3은 기법의 밸리데이션을 위해 사용될 수 있는 특정 적용 및 방법에 적합할 수 있는 기법에 대해 안내한다.

1. 범위

1.1 EN 1174의 본 파트는 의료기기에서 또는 구성요소, 원재료 또는 포장에서 생존 가능 미생물 수의 계산에 적용될 일반 기준을 명시한다. 이 계산은 미생물 집단의 열거 및 특성 부여로 구성된다.

주 1) 정기적인 사용 전에, 제품상 미생물의 수를 계산하기 위한 방법이 밸리데이션된다. 특성 부여 중에 식별이 필요한 레벨은 생성 데이터의 사용용도에 좌우된다.

주2) 본 규격의 파트2와 3은 선택된 기법의 밸리데이션에 사용될 수 있는 방법의 개요를 설명하고 기법의 선택에 대한 지침을 제공한다

주 3) 유용한 표준의 참고 문헌은 부록 A에 제시한다.

1.2 EN 1174의 본 파트는 바이러스 오염의 열거 또는 식별에 적용될 수 없다.

1.3 EN 1174의 본 파트는 의료기기가 제조되는 환경의 미생물학적 모니터링에 적용될 수 없다(주1 참조)

주 1) 환경 모니터링에 대한 표준에 대해서는 CEN/TC243에 의해 작성 중이다.

주 2) 멸균 공정을 포함한 제조의 모든 단계를 제어하는 품질 시스템의 표준에 유의한다. 제조 중에 완료된 품질 시스템을 갖추는 것이 이 표준의 요건은 아니지만 해당 시스템의 일정한 요소가 요구되며, 이들 요건은 본문에서 적합한 경우에 규범적 참조사항으로 인용된다.

2. 참고 규격

규격의 본 파트는 날짜가 표시되거나 날짜가 표시되지 않은 참조에 의해 다른 간행물의 규정을 포함한다. 이 참고 표준은 본문의 적합한 곳에서 인용되며 이후에 간행물 목록에 기입된다. 날짜가 표시된 참조의 경우, 수정 또는 개정에 의해 본 규격에 포함

되는 경우에 한해, 이 간행물의 후속적인 수정 또는 개정 사항이 본 규격에 적용된다.
날짜가 표시되지 않은 참조의 경우 언급된 간행물의 최신판이 적용된다.

ISO 13485 품질경영시스템 - 의료기기 품질경영시스템

3. 용어정의

EN 1174의 본 파트의 목적상, 다음 용어정의가 적용된다.

3.1 생균수(bioburden) : 제품 및 포장상의 생존 가능 미생물 집단

3.2 생균수 계산

회복 효율성 보정 계수를 생존 가능 미생물의 계수 또는 멸균 전 미생물의 계수에 적용함으로써, 생균수를 구성하는 미생물의 수에 대해 설정된 값

3.3 교정 계수

제품으로부터의 미생물의 불완전한 제거를 보정함으로써 생균수의 계산을 하기 위해 생존 가능 미생물의 계수 또는 멸균 전 미생물의 계수에 적용되는 수치

3.4 배양 조건

미생물의 발아, 성장 및 번식을 촉진하기 위해 사용되는 배양의 기간 및 온도와, 성장 매체를 포함하는 조건과의 소정의 결합.

3.5 의료기기

아래와 같은 목적으로 인간을 위해 사용하기로 제조업자에 의해 의도된 적절한 적용에 필요한 소프트웨어를 포함하여, 단독으로 또는 결합하여 사용되는 기구, 장치, 재료 또는 기타 품목으로서, 약학, 면역학 또는 신진대사 수단에 의해 인체 내 또는 인체에 대한 작용의 주된 목적을 달성하지는 않지만 해당 수단에 의한 기능상 지원이 가능하다.

- 병의 진단, 예방, 모니터링, 치료 또는 완화
- 상해 또는 장애를 보상하기 위한 진단, 모니터링, 치료, 완화
- 해부학 또는 생리학적 공정의 조사, 교체 또는 수정
- 피임

3.6 멸균 전 미생물의 계수 : 멸균 전에 얻은 생존 가능 미생물의 계수

3.7 제품

완료된 의료기기, 또는 원재료, 하위부품 또는 중간 장치와 같은, 의료기기의 구성품

3.8 회복 효율성 : 특정 방법의 제품상 미생물 제거 능력의 척도

3.9 리밸리데이션: 설정된 밸리데이션을 확인하기 위한 일련의 문서화된 절차

3.10 밸리데이션

공정이 사전에 결정된 명세서를 지속적으로 준수하는 것을 보여주기 위해 요구되는 데이터의 획득, 기록 및 해석을 위한 문서화된 절차

주 : 생균수의 계산의 맥락에서, '공정'은 시험 방법이며, '제품'은 시험 결과이다. 생균수의 계산을 위한 기법의 밸리데이션은 시험 방법의 효과성 및 번식 능력을 결정하기 위한 일련의 조사로 구성된다.

3.11 생존 가능 미생물의 계수

소정의 배양 조건하에 분리된 군체의 성장에 의해 계산된 미생물의 수

주 : 분리된 군체가 반드시 단일한 생존 가능 미생물에서 비롯되는 것이 아닐 수 있다.

4. 일반 요건

4.1 문서화

4.1.1 적용될 시험 기법과, 모든 관련 기기의 이용 및 작동에 대한 절차 및 지시사항이 문서화되어 이용이 가능해야 한다. 이들 절차와 지시사항은 발행에 대한 승인을 얻고 ISO 13485에 명시된 바와 같이 제어되어야 한다.

4.1.2 EN 1174의 본 파트에 의해 요구되는 절차 및 지시사항이 효과적으로 이행되어야 한다.

4.1.3 계산 및 데이터 전송에 대해 적절한 점검이 이루어져야 한다

주 : 계산이 전자데이터처리기법에 의해 수행되는 경우, 소프트웨어는 사용 전에 밸리데이션 되어야 하며, 이 밸리데이션의 기록이 보관되어야 한다

4.1.4 모든 최초 관찰, 계산, 파생 데이터 및 최종 보고의 기록은 ISO 13485에 명시된 바와 같이 보관되어야 한다. 해당 기록에는 샘플링, 준비 및 시험에 관여된 모든 인원의 신원이 포함된다.

4.2 인원

4.2.1 생균수의 계산에 대한 책임은 ISO 13485에 명시된 특정 인원에 부여된다.

4.2.2 문서화된 절차에 따라 교육을 실시한다. 기술 인원의 관련 자격 부여, 교육 및 경험에 대한 기록을 유지한다.

4.3 기기

4.3.1 소정의 시험 및 측정의 올바른 수행에 요구되는 모든 기기 품목이 구비되어야 한다.

4.3.2 문서화된 절차에 따라 계획적인 유지보수를 요하는 모든 기기의 유지보수를 실시한다. 유지보수의 기록을 보관한다.

4.3.3 측정 또는 제어 기능을 갖춘 모든 기기의 교정을 위해 효과적인 시스템을 수립하고, 문서화하여 유지한다. 이 시스템은 ISO 13485에 따른다.

4.4 매체 및 재료

적합한 품질 시험을 포함하여, 생균수의 계산에 사용되는 재료의 준비 및 멸균 방법을 설정하여 문서화한다.

주 : 해당 품질 시험에는 매체의 배치 또는 각 매체의 각 배치에 대한 성장 촉진 시험이 포함되어야 한다.

5. 제품의 선택

5.1 해당 제품이 일상적인 생산을 대표할 수 있도록 시험용 제품의 선택 및 조달 절차가 수립되어야 한다.

5.2 제품의 특정 부분이 사용되는 경우, 전체 제품을 대표하는 미생물을 보유하기 위해 해당 부분이 선택되어야 한다. 미생물이 제품상에 고르게 분포되는 것이 입증된 경우, 무작위 위치에서 해당 부분이 선택되어야 한다. 그러한 입증이 없는 경우, 해당 부분은 무작위의 여러 위치에서 제품 조각으로 구성된다.

6. 기법의 선택

6.1 식별된 제품의 경우, 해당 제거가 기법의 일부인 경우, 제품에서 생존 가능 미생물의 제거 효능과 관련된 요인을 고려하여 기록한다. 해당 요인에는 다음 사항이 포함된다.

- a) 미생물학적 오염의 제거 능력
- b) 제품상의 오염 미생물의 종류 및 위치
- c) 미생물학적 오염의 생존 가능성에 대한 제거 방법의 효과
- d) 시험 대상 제품의 물리적 또는 화학적 특성

6.2 시험 대상 제품(6.1의 d) 참조)의 물리적 또는 화학적 특성상, 탐지된 미생물의 수 또는 종류에 불리한 영향이 미치게 되어 물질이 방출될 수 있는 경우, 방출된 해당 물질의 효과를 무력화 또는 제거하거나, 이것이 불가능한 경우, 최소화하기 위한 시스템이 사용된다. 각 시스템의 효과성이 입증되어야 한다.

주 : 본 규격의 후속 파트는 살균성 또는 미생물정역학적인 물질의 방출을 평가하기 위해 사용될 수 있는 방법에 대해 설명한다.

6.3 존재하는 것으로 예상되는 미생물의 종류를 고려한 후에 배양 조건을 선택한다. 이러한 고려의 결과 및 해당 결정의 이유를 문서화한다.

6.4 선택된 기법은 7항에 명시된 바와 같이 밸리데이션 되어야 한다.

7. 기법의 밸리데이션

7.1 생균수의 밸리데이션에 대한 각 절차를 문서화한다.

7.2 밸리데이션 절차는 다음 단계로 이루어진다.

- a) 해당 제거가 기법의 일부인 경우, 제품으로부터 미생물을 제거하기 위해 사용되는 기법의 적합성에 대한 평가
- b) 미생물학적 계산 기법 및 배양 조건을 포함하여, 제거된 미생물을 열거하기 위해 사용되는 기법의 적합성에 대한 평가
- c) 교정 계수가 계산될 수 있도록 하기 위해 사용되는 방법의 회복 효능 입증.

주 : 본 규격의 후속 파트는 생균수의 계산 기법의 밸리데이션에 사용될 수 있는 방법에 대해 설명한다.

7.3 정기적인 방법의 변경사항을 평가한다 이 평가에는 다음 사항이 포함된다.

- a) 변경사항에 대한 평가
- b) 개정된 방법의 회복 효능 입증.

8. 리밸리데이션

8.1 밸리데이션 데이터 및 후속 밸리데이션 데이터를 정기적으로 검토하고 밸리데이션의 범위를 결정하여 문서화한다. 밸리데이션의 검토 및 리밸리데이션 절차를 문서화하고, 리밸리데이션 기록을 보관한다.

8.2 리밸리데이션 보고 내용을 문서화한다. 최초 밸리데이션 보고서를 작성 검토 및 수락한 동일한 기능/조직에 의해 지정된 당사자들이 보고서에 서명한다.

9. 기법의 이용

9.1 멸균 전 미생물의 계수는 정의된 샘플링 주기 및 샘플 크기가 포함된 문서화된 샘플링 계획에 따라 수행한다.

9.2 통상적으로 마주치지 않는 오염물질이 멸균 전 미생물의 계수 중에 분리되는 경우, 해당 오염물질은 특성을 부여하여 나타낸다. 멸균 공정을 포함하여 제조 공정에 대한 오염물질의 잠재적 영향을 고려하여 문서화한다.

9.3 멸균 전 미생물의 계수 또는 생균수의 계산에 대한 허용 가능한 한도는 이전의 데이터 및 문서를 기초로 하여 확인한다. 이 한도가 초과되는 경우, ISO 13485에 명시된 바와 같이 시정조치를 취한다. 확인된 한도에 대해서는 통상적으로 일정한 간격으로 검토하고, 필요할 경우에 개정한다.

9.4 샘플 크기, 샘플링 주기 및 허용 가능한 한도를 정의하기 위해 통계적 방법을 사용할 경우에 ISO 13485에 따른다.

9.5 멸균 공정의 처리 범위를 결정하기 위해 멸균 전 미생물의 계수가 사용되는 경우 (단, 특정 멸균 공정의 밸리데이션 표준의 요건이 달리 규정하는 경우는 제외함),

- a) 밸리데이션 기간(7.2 참조) 중 결정된 회복 효능에 기초한 교정 계수는 처리 범위를 결정하기 전에 미생물의 존재량을 계산하기 위해 멸균 전 계수에 적용한다.

- b) 처리 범위의 결정 시, 제품상 존재하는 집단으로 구성된 미생물의 저항이 고려되어야 한다.

주 : 방사선에 의한 멸균용 완전멸균선량을 확인하기 위해 미생물학적 데이터의 적용시(EN 552: 2006의 부록 A 참조), 검증 및 완전멸균선량을 선택하기 위해 멸균 전 미생물의 계수가 사용될 수 있다.

9.6 멸균 공정의 처리의 범위를 결정하기 위해 생균수의 계산이 사용된 경우,

- a) 허용 가능 한도가 초과되는 경우, 멸균성의 보증에 대한 영향을 고려한다.
- b) 통상적으로 마주치지 않는 오염물질의 특성 부여에 멸균 공정에 대한 해당 오염물질의 저항에 대한 계산이 포함된다.

멸균성의 보증에 대하여, 멸균 공정에 대한 높은 저항력을 갖춘 오염물질의 제품상 존재의 b)에서의 영향을 고려한다.

이러한 모든 고려사항을 문서화하여 시정조치의 결정에 포함시킨다. 이 시정조치는 ISO 13485에 따른다.

9.7 생균수의 변화를 초래할 가능성이 있는지의 여부를 결정하기 위해 제품 및 공정에 대한 변화를 정식으로 검토하고(9.3 참조), 검토의 결과를 문서화한다. 생균수의 잠재적 변화가 결정되는 경우, 해당 변화의 영향을 평가하기 위해 특정 생균수의 계산을 실시한다.

부록 A (정보 제공용) 참고 문헌(Bibliography)

EN 550	의료기기의 멸균 처리 - 에틸렌옥사이드 멸균의 밸리데이션 및 일상 관리
EN 552	의료기기의 멸균 처리 - 방사선에 의한 멸균의 밸리데이션 및 일상 관리
EN 554	의료기기의 멸균 처리 - 습열에 의한 멸균의 밸리데이션 및 일상 관리
EN 556	의료기기의 멸균 처리 - “멸균” 라벨이 붙는 의료기기의 요건
ISO 14969724	ISO 13485 해설서
EN-866-1	멸균기 시험용 생물학적 시스템 - 파트1: 일반 요건
EN 1174-2	의료기기의 멸균 처리 - 제품상에 존재하는 미생물 모집단 계산 - 파트2: 안내
EN 1174-3	의료기기의 멸균 처리 - 제품상에 존재하는 미생물 모집단 계산 - 파트3: 미생물학적 기법의 밸리데이션 방법의 지침
EN1632	청정실 기술 - 생물오염 통제
EN45001	시험실의 운영에 대한 일반 기준

의료기기 멸균 - 제품에 있는 미생물 개체수의 계산
(Estimation of the population of micro-organisms on product)

제 2 부. 지침(Guidance)

본 규격은 일련의 표준으로 구성되어 있으며 다음 내용을 포함한다.

EN 1174 의료기기 멸균 - 제품에 있는 미생물 개체수의 계산

제 1 부 : 요구사항

제 2 부 : 지침

제 3 부 : 미생물학적 기법의 밸리데이션 방법에 대한 가이드

개 요

의료기기의 제조 과정에서 생균수(bioburden) 추정에 대한 요구사항을 EN 1174-1에 규정한다. 이 EN 1174-1의 본 파트에는 EN 1174의 실행에 관한 내용이 들어 있다. 지침에 들어 있는 것 외의 방법도 사용할 수 있지만, EN 1174-1의 요구사항의 준수와 관련하여 이 대안의 방법이 유효하다는 것을 증명하여야 한다

1. 범위

본 규격의 이 파트에서는 EN 1174-1에서 규정하고 있는 요구사항의 적용에 대한 지침을 제공한다. 여기에는 EN 1174의 요구사항을 실행하는 것뿐만 아니라 이의 이해를 더 잘 할 수 있도록 도움을 줄 목적도 있다. 목표는 제시된 지침이 포괄적이어야 한다는 데 있는 것이 아니라 주의를 기울여야 할 중요한 부분을 들어내어 나타내는 데 있다

주 : EN 1174-1의 본 파트는 정보 제공을 위한 것이므로 요구사항이 포함되어 있지는 않다.

본 규격의 본 파트는 EN 1174-1의 준수 여부를 평가할 점검 목록(check list)을 제공하고자 하는 것은 아니다.

2. 인용 규격

본 규격에는 날짜가 적혀 있거나 그렇지 않거나 가리지 않고 다른 간행물의 규정을 참조하여 이를 반영하고 있다. 이러한 참고 규범은 본 표준서 내용 중 적절한 장소에 인용되어 있으며, 이에 이어서 간행물의 이름을 열거하였다. 일자가 적혀 있는 참조 문헌의 경우, 이러한 간행물의 후속 개정 내용은 이들이 본 표준에 반영된 경우에만 본 규격에 적용된다. 날짜가 적혀 있지 않은 규범의 경우, 가장 최근의 참조 간행물을 적용한다.

EN 1174-1:2006 의료기기 멸균-제품에 있는 미생물의 개체수의 계산- 파트 1:요구사항

3. 정의

EN 1174의 본 파트의 목적을 위해서는 EN 1174-1: 2006에 규정되어 있는 정의를 적용한다.

4. 일반 사항

4.1 실험실의 운영

생균수의 추정을 수행할 때에 얻어지는 데이터가 신뢰성이 있고 재현이 가능하기 위하여서는 추정이 통제된 상황에서 이루어져야 한다는 점이 중요하다. 그렇기 때문에 이 실험실이 의료기기 제조자의 현장에 있거나 현장 외의 원거리에 있거나를 불문하고 추정에 사용되는 실험 시설은 문서화된 품질 시스템에 의하여 관리되고 운영되어야 한다. 만일 생균수 추정이 의료기기의 제작자가 직접 관리하는 실험실에서 수행된다면, 실험실의 운영은 제작자의 품질관리 시스템 내에서 이루어져야 한다. 외부 실험실을 이용하는 경우, 그러한 실험실은 EN 45001에 따라서 이미 승인을 받은 실험실일이어야 권장한다.

어떠한 실험실이라도 품질이 우수한 서비스를 제공하리라는 약속을 하여야 하고 이 약속은 품질정책의 하나로써 문서화되어 있어야 한다. 실험실 조직 내의 권한 및 책임선은 문서로 정해져 있어야 한다. 실험실의 품질 시스템의 설정 책임자가 선정되어 있어야 하며, 그에게는 그 시스템을 실현할 충분한 권한

이 부여되어 있어야 한다.

실험실의 운영 상태는 정기적으로 내부 감사를 받아야 한다. 감사의 결과는 문서로 작성되어서 실험실의 책임자가 검토하여야 한다.

EN 45001에서는 실험실의 품질 시스템에 대한 요구사항이 요약되어 있으며 의료기기 제조자들을 위한 품질 시스템의 특별한 요구사항은 ISO 13485에 규정되어 있다.

4.2 장비 및 재료

4.2.1 전자 데이터 처리

데이터의 직간접 수집, 처리, 저장을 위하여 컴퓨터를 사용할 수 있다. 그러한 목적에 사용하는 컴퓨터의 하드웨어와 소프트웨어는 모두 통제하에 놓여 있어야 한다. 사용하는 컴퓨터는 하드웨어와 소프트웨어 모두가 구별되어 있어야 하고 하드웨어나 소프트웨어의 변경이 있을 때에는 언제나 문서로써 이루어지고 사전 승인을 받아야 한다.

소프트웨어에 대해서는 다음과 같은 사항을 기술하는 문서가 있어야 한다.

- a) 컴퓨터 시스템에서 작동하고 있는 응용 소프트웨어
- b) 운영 소프트웨어(OS)
- c) 사용하고 있는 데이터 패키지

모든 소프트웨어는 실무에 투입하기 전에 허용 시험을 받아야 한다.

상용 소프트웨어 패키지를 구입할 때에는 이것이 ISO 13485에서 기술하고 있는 품질 시스템 하에서 제작된 것이어야 한다.

자체적으로 소프트웨어를 개발할 때에는 다음과 같은 사실을 담보하도록 절차를 개발하여야 한다.

1) 소스코드를 포함하여 개발문서를 확보한다.

2) 허용 시험 기록을 확보한다.

3) 프로그램의 수정은 문서화한다.

4) 장비의 변경을 문서화하고 실무에 사용하기 이전에 공식적으로 시험하여야 한다.

이러한 통제는 일체의 상용 소프트웨어 패키지의 변경과 주문 제작에도 적용되어야 한다.

프로그램의 임의 변경을 검출하고 방지할 수 있는 절차가 수립되어 있어야 한다.

데이터를 조직하고 표로 만들며 통계 또는 기타 수학적 절차에 붙이거나 아니면 전자적으로 저장되어 있는 데이터를 처리하거나 분석하는 소프트웨어 프로그램은 원래 입력된 데이터를 다시 불러 낼 수 있어야 한다. 컴퓨터 데이터를 압축할 수 있는 특별한 절차가 필요하며 이러한 절차는 문서화 되어 있어야 한다.

4.2.2 실험실 장비

각 실험실 장비의 정비에 관한 요구사항을 식별할 수 있는 시스템이 있어야 한다. 교정이 필요 없는 장비는 분명하게 표시되어 있어야 한다. 시험 중에 제품, 용리액, 배지, 등에 접촉하는 장비 및 그 부품은 멸균하여야 한다.

4.3 미생물학적 배지

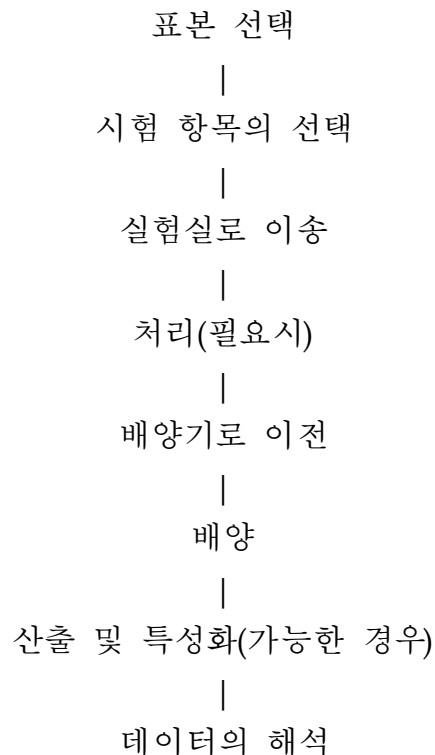
제품으로부터 미생물을 분리하기 위하여 사용하는 미생물학적 배지나 용리액은 멸균이 확보될 수 있는 방법으로 준비하여야 한다.

미생물의 성장을 도와주는 미생물학적 배지의 능력을 설정하여야 한다. 이것은 선택한 낮은 숫자(10~100 개체군 단위(cfu)를 형성하는)의 미생물 종균을 사용하는 각 배치(batch)의 배지에 대해서 성장 촉진 시험을 수행함으로써 얻어질 수 있다. 성장 촉진 시험은 약전 단행본들에 기술되어 있으며, 이 단행본들에서는 어떤 미생물이 적합한가를 상세하게 도시하고 있다.

5. 기술의 선택

5.1 일반 사항

미생물 오염의 추정을 가능하게 하는 기술의 핵심 단계는 그 절차를 다음과 같이 도식할 수 있다.



이와 같은 실험에 책임이 있는 자는 원자재, 부분품, 제조 환경, 생산 절차, 제품의 성질에 관한 지식을 이용하여 각 단계별로 적절한 방법을 선택하여야 한다. EN 1174-1에서 표시하고 있는 바와 같이 생균수 추정은 다양한 경우에서 사용할 수 있다. 책임자는 표집 주기, 배양 범위, 배양 조건의 선택 시에 방법의 개발과 유효성의 정도를 고려함은 물론 특수 상황도 고려하여야 한다. 이러한 고려 상황과 선택한 방법에 대한 논거를 문서로 정하면 후속 절차의 검토에 도움이 된다.

만일 멸균 조건에 노출되는 정도를 직접 선택하기 위하여 생균수 추정을 사용하여야 한다면, 생균수의 추정 프로그램 내에 포장 재료를 포함시킬 것인가를 고려하여야 한다. 이상적으로 말하자면, 생균수는 정상적인 방법에 따라서 각 제품 별로 추정하는 것이다. 그러나 광범위한 제조 제품의 범위가 주어져 있는 상황에서는 이 방법이 항상 실용적인 것은 아니며, 그러한 환경에서는 제품은 제품의 형식과 사용된 원자재로 그룹화 할 수 있다. 제품을 그러한 그룹으로 묶는 논거는 문서로서 정하여야 하며, 데이터가 모든 그룹의 제품을 대표할 수 있어야 한다.

5.2 생균수 추정의 요소

5.2.1 일반

표본을 선택하여 취급하는 방법은 불리한 환경이 개입되고 표본 내의 미생물의 숫자와 성격에 심각한 변경이 발생하는 것을 피하도록 선택하여야 한다. 표집 시스템은 일정한 시간 간격으로 비교가 이루어질 수 있도록 변화가 없어야 한다

일반적으로 말해서 미생물은 시료로부터 이전하거나 시료의 대표 부분을 용리액에 담그거나, 용리액으로 씻거나, 용리액으로 용해시키는 방법을 통하여 배양기에 이전한다 그 후 용리액을 배양기에 놓여 있는 막 필터를 통과시키거나 용리액을 직접 배양기의 접시에 놓는다. 비가시적 대형 시료는 표면 표집에서 사용하는 방법으로 시험할 수 있다 (5.2.4.7, 5.2.4.8, 5.2.4.9를 참조하라).

제품의 표면으로부터 얻은 미생물의 발현은 용리액에 있는 표면 활성 용액의 존재에 의하여 그리고 제품을 용액에 담그고 있는 동안 물리적인 처치를 가함으로써 증진할 수 있다. 범용 용리액은 5.2.5에서 기술한다.

5.2.2 표본의 선택

5.2.2.1 사전 멸균을 위한 표본 제품의 선택에는 다음의 두 가지 방법이 가능하다.

- a) 멸균 전에 무작위로 표본을 선택하기
- b) 폐기하여야 할 또는 거부된 판매 가치가 없는 제품을 선택

많은 요소에 의하여 표본의 선택이 이루어지지만 최우선적으로 요구되는 사항은 멸균시에 표본이 나타내는 그러한 특징을 선택된 표본이 가장 유사하게 나타내야 한다는 점이다. 만일 거부된 제품을 사용하기로 결정하였으면, 그 제품의 선택은 청소 및 포장 절차를 포함하여 기본적인 생산 과정을 모두 거친 제품에 한 한다는 원칙을 적용하여 이루어져야 한다는 것이다. 상기 a)에서 표시한 바에 따라서 선택된 제품이 더욱 바람직한 표본이다.

청결 상태의 확인이나 생산 과정의 평가와 같은 타 목적의 생균수 추정을 위한 표본 선택시에는 별도의 전략을 도입하여야 한다.

5.2.2.2 실용적인 경우에는 생균수 추정에서는 제품의 크기가 실험실에서 사용하는 유리 용기에 집어넣기에 적합하지 않아서 비록 사용 가능성이 없어 보이더라도 언제나 제품을 통째로 이용하여야 한다. 제품의 크기가 적절하지 않은 경우에는 가능한 가장 큰 조각을 이용할 수 있도록 하여야 하며, 그 조각으로 추정을 완료하였을 때에는 추정하는 제품에 존재하는 생균수를 알 수 있어야 한다. 그러므로 외과의의 가운데나 외부 배출 키트와 같은 대형 제품의 시험에서는 사용하는 제품의 일부를 조심스럽게 선택하는 일이 중요하다.

5.2.2.3 생균수의 추정을 위한 표집을 할 때에는 제품을 표준 포장 상태에서 보관하도록 조심하여야 한다.

제품의 일부를 생균수 시험을 위하여 채취할 때에는 제품을 조작하는 동안에 주의를 기울여야 한다. 만약 제품에서 일부를 분리하여야 한다면 이것은 오염을 일으키지 않도록 청정 환경(예를 들면, 층류가 있는 캐비닛의 내부)에서 이루어져야 한다.

5.2.3 표집주기

생균수의 추정 주기는 다음을 포함하여 다양한 요소를 고려하며 설정하여야 한다.

- a) 이전의 생균수 추정 데이터
- b) 추정을 사용하는 방법
- c) 사용되는 제조절차
- d) 배치 크기
- e) 제품의 생산 주기
- f) 사용되는 재료
- g) 생균수 추정의 변수들

표집은 '월별로'와 같이 시간을 근거로 하거나 '대안 배치'와 같이 생산 양을 근거로 하는 주기에 따라서 수행할 수 있다. 그렇지만 기본 기준을 설정하기 위하여 새로운 제품의 첫 생산 시에는 빈번한 주기로 생균수 추정을 실시하는 것이 일반적이며 이러한 주기는 제품의 생균수에 관한 지식이 늘어나면서 줄어든다(7.4를 참조하라).

생균수의 추정 주기는, 예를 들면, 계절별 변화, 제조 변경, 재료의 변경과 같은 이유로 변화 되어가는 생균수의 검출이 가능하도록 설정하여야 한다.

5.2.4 처리

5.2.4.1 일반

미생물이 표면에 부착되는 정도는 표면의 성질, 관련 미생물의 성질, 예를 들면, 윤활제와 같은 물질의 존재에 따라서 변한다. 오염원도 미생물 부착의 정도에 영향을 미친다. 미생물을 분리하기 위하여 채택한 처리 방법은 일종의 물리적 힘이나 직접 표면 표집과 함께 세척 등으로 구성될 수 있다. 미생물 발현을 촉진하기 위하여 계면활성제를 사용할 수도 있으나 농도가 짙은 계면활성제는 오히려 미생물의 증식에 방해줄 수 있다는 사실을 주지하여야 한다(5.2.5를 참조하라).

어떤 물질에서는 미생물이 생물막으로 발현될 수도 있다. 생물막은 미생물이 표면에 강력하게 부착된 격자에 둘러싸여 있는 유일한 구조이다. 생물막으로 둘러싸여 있는

미생물은 멸균 처리 절차에 대하여 항진된 저항성을 나타낸다. 생물막의 형성은 의료 기기의 제조 시에 일상적으로 나타나는 것은 아니라고 생각되지만, 예를 들면, 동물성 재료와 같은 몇몇의 경우에는 생물막이 형성되기도 한다. 그러한 경우, 잠재적인 생물막 형성에 대한 고려가 이루어져야 하며 5.2.4.2 ~ 5.2.4.10에서 기술하고 있는 처리 방법이 미생물이 생물막을 형성하는 것을 완벽하게 막기에 적절할 것이라고 가정하지 말아야 한다. 미생물 분리 기술을 확인 하는 동안에 만약 높은 미생물 개체수가 반복 처리 과정마다 계속적으로 나타나면, 생물막의 형성 징후로 볼 수 있다(6.2.2를 참조하라).

생균수 추정에서 사용되는 모든 처리는 재현이 가능하여야 하고 과도한 공동화 전단력, 온도 상승, 삼투성 충격과 같은 미생물의 생존력에 영향을 미칠 것으로 여겨지는 조건은 피하여야 한다.

처리 방법의 난이도는 방법에 따라 상이하다 처리 방법의 변수와 이러한 변수를 통제하는 수단은 처리 방법을 선택하여 이러한 변수의 적절한 조합을 만들어 내는 과정에서 고려하여야 한다. 예를 들면, 어떤 처리 방법이 주어져 있을 때, 시간을 연장 한다거나 기계적 교반의 특성을 변경함으로써 미생물의 분리가 항진되도록 할 수 있다. 어떤 처리 방법은 시험 상태에 놓여 있는 제품을 분해하기도 하는데, 예로는 붕괴, 소화 작용, 소용돌이 흡수 등이다. 분해물질이 존재하면 미생물의 추산이 어려워져서 예를 들면, 용리액에서 분해 물질을 분리해 내는 추가처리가 필요할 수도 있다 이 때에는 얻어진 숫자가 대표성을 유지할 수 있도록 각별한 주의를 기울여야 한다.

시료는 가능한 한 신속하게 실험실로 이송하도록 모든 노력을 기울여야 한다 이송의 지연이 불가피한 경우에는 시료 저장 조건이 미생물의 손실이나 미생물의 개체수가 변하지 않도록 설정되어야 한다. 최

대 저장 시간은 규정되어 있어야 한다. 제습은 미생물 개체 수 감소의 중요한 원인이 될 수 있으므로 저장 조건이나 저장 시간의 선택 시 고려하여야 한다.

5.2.4.2 소화

시료와 알려진 용리액은 멸균 소화 주머니에 싸서 보관한다 노 모양의 막대기를 왕복 운동시켜서 용리액이 시료 주변이나 그 안쪽으로 잘 스며들도록 하여야 한다 이 방법은 특히 부드러운 섬유성 및/또는 흡수성 물질에 적합하지만, 바늘을 가지고 있는 기구나 특히 부피가 커서 자루에 구멍을 낼 수 있는 재료에는 부적당하다. 처리 시간은 규정되어 있어야 한다.

이 방법은 낮은 농도의 미생물을 포함하는 현탁액을 만들어 낼 수 있는데, 사용되는 용리액의 양이 비교적 많기 때문이다. 막 필터링(5.2.6.2를 참조하라)이나 주입 평판법(5.2.6.3을 참조하라)과 같은 기술을 사용한 경우에는 후속 추산이 필요할 수도 있다.

5.2.4.3 초음파 조사

시료는 적절한 용기에 담긴 용적을 알 수 있는 용리액에 담근다. 용기나 내용물이나 모두 초음파 조사 처리를 하거나 담겨있는 용리액에 초음파 프로브를 넣을 수도 있다. 초음파 주파수와 처리 시간은 정의되어 있어야 한다. 더욱이 초음파 조(槽)에 놓을 시료의 위치도 정의되어 있어야 한다. 초음파 힘의 전달이 막힐 수 있기 때문에 동시에 시험할 수 있는 시료의 개수를 제한할 생각도 하여야 한다.

이 방법은 특히 불투수성을 가지는 고형 시료와 복잡한 모양을 띄고 있는 시료에 대하여 적합하다. 몇몇 의료기기에는 치명적이어서, 특히 전자 부품을 내장하고 있는 장비, 예를 들면, 이식 가능 펄스발생기 등은 파괴될 수도 있다. 초음파 조사 에너지와 조사 시간은 미생물을 붕괴시켜 죽이거나 용리액을 가열 시키지 않을 정도의 강도이어야 한다.

5.2.4.4 유리판과 함께 또는 유리판 없이 젖기

시료는 적절한 용기에 담긴 용적을 알 수 있는 용리액에 담가서 미생물 분리에 도움이 되도록 기계적 운동(왕복운동, 궤도운동, 손목운동)을 이용하여 저을 수 있다. 수동으로 저을 수도 있지만 이것은 젖는 사람마다 효율성이 상이할 수 있다. 표면마찰을 높여서 그로인한 미생물 발현 효율을 높이기 위해서 규격이 정해진 유리판을 추가할 수 있다. 추가하는 유리판의 규격은 젖는 주기와 지속시간과 함께 미생물에 과열이나 손상을 일으키지 않도록 선택되어야 한다.

유리판을 더하면 표면적이 넓어지므로 그곳에 미생물이 부착하게 된다는 점은 반드시 주목하여야 한다.

젖는 주기와 시간은 정의되어 있어야 한다.

5.2.4.5 소용돌이 혼합

시료는 막혀진 용기에 담긴 용적을 알 수 있는 용리액에 담근 후 소용돌이 믹서의 회전 패드로 눌러 소용돌이를 일으킬 수 있다.

사용할 용기, 혼합 시간, 믹서에 설정된 속도는 정의되어 있어야 한다. 형성된 소용돌이는 수동으로 가해진 압력에 따라서 달라지며, 따라서 가변적이다. 이 방법은 사용이 쉽고 별다른 준비가 필요 없기는 하지만, 규칙적인 표면을 가진 소형 시료에 적합하다.

5.2.4.6 세척

용리액은 제품의 내부 관강(lumen)을 통과할 수 있어야 한다. 액체의 흐름은 중력에 의하거나 펌프질에 의하여 이루어진다. 대안으로서 제품에 용리액을 가득 붓고 클램프를 채운 후 흔들어 주는 방법도 있다.

기기와 용리액의 접촉 시간, 세척율, 액체의 양은 정의되어 있어야 한다.

5.2.4.7 분해(혼합하기)

시료는 적절한 용기에 담긴 용적을 알 수 있는 용리액에 담근다. 시료를 혼합하거나 특정 시간 동안 잘게 썬다. 특정 시간은 시료와 혼합기에 따라서 달라지지만, 용리액이 과열되고 미생물을 파괴할 정도까지는 되지 않아야 한다. 이 방법을 사용함으로써 시료를 충분히 작게 분리할 수 있고, 미생물을 적절한 방법으로 산출할 수 있는 길이 열린다

5.2.4.8 흡치기

스왑(swab)은 임의 형태의 막대기나 손잡이에 매단 흡수 재료로 구성되어 있다. 표집 재료는 용해성이거나, 아닐 수도 있다.

통상적인 사용법은 스왑을 완충 용액이나 액체배지로 적셔서 사전에 정해진 표본 표면을 훑쳐내는 것이다. 경우에 따라서는 처음에는 표면을 적신 후에 다른 스왑으로 닦아내기를 함으로써 발현 효율을 개선할 수 있다. 그 후에 스왑은 완충 용액이나 액체배지로 이전하여 스왑으로부터 미생물을 분리하기 위하여 흔들어준다.

대안으로 용해성 스왑을 사용한 경우에는 스왑을 완충용액이나 액체배지에 녹인다. 그 결과로 얻어진 혼탁액은 필터링, 평판 계수(計數), 기타 방법을 통하여 분석한다. 스왑은 불규칙적인 모양을 가지고 있는 시료나 상대적으로 접근이 어려운 지점의 표집 방법으로 유용하다.

특별히 이 방법은 스왑을 조작하는 방법이 다양할 수 있기 때문에 오류에 취약하다 더욱이 표본에 존재하는 모든 미생물을 스왑으로 수집할 수 있으리라고는 보이지 않는다. 수집된 미생물도 스왑 자체의 격자에 갇혀서 검출이 안 될 수도 있다. 스왑에는 살균제나 미생물발육 억제제가 절대로 없어야 한다.

5.2.4.9 한천 압사

생균수가 낮고 모양이 적합할 때에는 용융 한천 배양액(최대 45°C에서 녹인)으로 제품의 표면을 도포하고 시각적으로 군체를 식별할 수 있을 때까지 배양을 하는 방법을 적용할 수 있다.

세포들이 표면에 엉겨 붙고 한천의 표면을 따라서 군체가 퍼지며 한천의 건조로 혐기성 장소가 발생할 가능성이 내재되어 있는 단점이 있다

5.2.4.10 접촉 평판법

접촉 평판이나 슬라이드는 활동성 미생물이 배양지의 표면에 부착할 수 있도록 표면에 고정 배지를 도포할 수 있는 방법이다. 그 후에 평판이나 슬라이드를 배양함으로써 계수할 수 있는 군체를 생성하게 할 수 있다.

이러한 시스템은 사용이 용이하다는 장점이 있다 결과는 고정 배지가 묻어있는 면적과 정비례한다.

주 : 이 방법은 효율성이 떨어지기 때문에 다른 방법을 적용하기가 불가능한 경우에만 사용하여야 한다. 접촉 평판 및 슬라이드는 일반적으로 평평하거나 적어도 규칙적인 면에 놓일 때만 유용하다.

5.2.5 용리액, 희석제 및 수송배지

생균수를 추정 시, 제품에서 미생물을 분리해 내기 위하여 용리액을 사용할 수 있다. 수송배지는 산출을 위해 분리된 미생물을 이송할 때 사용할 수 있으며, 희석제는 계수가 가능한 미생물을 포함하고 있는 혼탁액을 얻기 위하여 사용할 수 있다.

용리액과 희석제의 특성은 사용하는 방법의 전체적인 효율에 영향을 미칠 수 있다. 희석제와 용리액을 선택할 때에는 그의 조성(예를 들면 구성 물질, 농도, 오스몰 농도(osmolarity), 산도)을 고려하여야 한다. 조성은 미생물의 증식이나 불활성화가 발생하지 않는 것이어야 한다.

고체 표면에서 미생물을 분리하기 위하여 액체를 사용할 때에는 계면활성제의 혼합을 고려할 수 있다.

공통적으로 사용하는 용리액과 희석제에는 표1에 수록된 것들이 있다.

[표 1] 용리액과 희석제의 보기

용액	농도	용도
물		물 표본의 희석. 계수 전 용해성 재료에 대한 등장액의 준비
링거액	1/4 강도	일반
펩톤액	0.1~1.0%	일반
완충 펩톤수	0.067M 인산 0.43% 염화나트륨 0.1% 펩톤	일반
인산염 완충 식염수	0.02M 인산염 0.9% 염화나트륨	일반

티오황산 링거액	1/4 강도	잔존 염소의 중화
염화나트륨	0.25~0.9%	일반
주: 본 목록은 전체가 아님.		

폴리소르베이트 80과 같은 계면활성제를 용리액이나 희석제에 첨가할 수 있다. 특정한 용도에 따라서 농도 0.01~0.1%를 일반적으로 사용한다. 거품이 일 수 있기 때문에, 농도는 특정 처리에 알맞도록 주의 깊게 선택하여야 한다.

5.2.6 배양지로의 이전

5.2.6.1 일반

처리를 거치는 동안에 용리액에는 미생물의 혼탁액이 생성될 수 있는데, 이는 아래의 5.2.6.2 ~ 5.2.6.6에서 기술하고 있는 방법 중 하나를 사용하여 활성 미생물의 존재를 검사함으로써 알 수 있다.

배양지로 이전하기 전에 추가 처리가 필요할 수도 있는데 이는 미생물의 응집을 붕괴시켜 변화를 줄이기 위한 것이다. 어떤 경우에는 시험하고 있는 시료에서 미생물을 분리하기 위하여 사용하는 방법을 가지고도 그러한 응집을 파괴시킬 수 있으나 어떤 경우에는 추가 처리가 필요할 수도 있다.

만일 살균 물질이나 미생물발육 억제제가 용리액에 존재하면 이것들은 효과가 없어질 때까지 희석제로 희석시키거나 필터를 통하여 제거하거나 화학적으로 불활성화시킬 수 있다. 그러므로 살균제나 미생물발육 억제제가 존재하면 산출 방법을 선택하는데 영향을 줄 수 있다.

균체 계수를 사용하는 산출방법을 채택할 때에는 배양을 통하여 생성된 균체의 수에 제한을 둘 것을 고려하여야한다. 이 제한은 변경이 가능하고 각 활성 미생물이 자신의 주변 미생물에 의하여 나쁜 영향을 받지 않고 자신을 스스로 눈으로 식별할 수 있는 군체로 나타낼 수 있는 그러한 것이어야 한다.

추가로 섬유소가 존재하면 불연속적인 군체의 형성에 방해가 되어 산출이 어려워진다

5.2.6.2 막 필터링

일반적으로 막 필터링 시에는 필터링을 한 후에 가시적인 군체의 형성을 위하여 필터를 적절한 배양지에 놓아 배양을 하게 되는데, 이는 오염을 확인하는 효과적인 방법이다. 적절한 기공의 크기를 가지고 있는 막 필터는 자신을 통과하는 용리액으로부터 미생물을 분리해 낼 수 있는 능력이 있다. 일반적으로 기공의 크기가 0.45μm인 필터를 사용하여 군체 형성을 가능하게 한다. 배양을 위하여 막 필터를 해면의 표면이나

중성 배양액으로 적신 흡수 패드 위에 놓을 수 있다. 막 필터의 표면에 형성된 군체는 추가적인 식별을 위하여 계수하여 따로 격리할 수 있다. 막 여과는 특히 미생물의 농도가 낮을 경우에 유용하다.

미생물을 용리액에서 분리하여 배양하기 이전에 막 상에서 세척할 수 있기 때문에 여과는 액상 추출물질이 미생물을 포함하고 있다는 의심이 생길 때 유용하다. 그러나 어떤 형태의 막은 미생물의 성장을 방해하는 물질을 흡수하거나 방출할 수 있기 때문에 미생물의 산출에 적합한 막 필터만을 사용하도록 하는 것이 중요하다. 막 필터와 용리액은 서로 사용에 적합하여야 한다.

보통 진공 또는 상황에 따라서는 압력원이 필요하다. 막 필터를 왜곡시키거나 파손할 수 있는 과도한 역압이 발생하지 않도록 주의를 하여야 한다. 섬유 잔존물을 포함하고 있는 용리액을 막 필터로 여과하는 일은 막필터가 막힐 수 있기 때문에 어렵다.

5.2.6.3 주입 평판법

주입 평판기술에서는 현탁액의 별도 분취량을 용융 한천과 함께 최고 온도 45°C 이하의 온도에서 혼합한 후에 예를 들면 페트리 접시와 같은 평판 상에서 굳게 놓아둔다. 이 후에 주입 평판을 배양하여 군체를 계수한다. 주입 평판법은 용리액에서 미생물을 분리하지는 않는다. 만일 살균제나 미생물발육 억제제가 존재하면 이와 관련하여 5.2.6.1에 요약되어 있는 고려도 하여야 한다.

5.2.6.4 살포 평판법

살포 평판법에서는 살포기를 사용하여 현탁액의 별도 분취량을 고형 배양지의 표면에 살포할 수 있다. 배양지의 표면에 살포된 현탁액의 분취량은 이산 군체가 자라날 수 있도록 흡수되어야 한다. 흡수의 필요성에 따라서 하나의 평판에서 처리될 수 있는 분취량의 부피가 결정된다.

만일 살균제나 미생물발육 억제제가 존재하면 이와 관련하여 5.2.6.1에서 요약하고 있는 고려도 하여야 한다.

5.2.6.5 계열 희석액을 위한 최확수(MPN) 법

충분한 양의 용리액이 주어져 있으면 계열 희석액을 중성 배양지에 주입하여 주입된 배양지의 조각이 후속 배양에서 가시적인 군체를 형성하지 못하게 할 수 있다. 가시적인 배양을 나타내는 희석제의 수를 통계적으로 평가함으로써 원래의 미생물의 숫자를 예측할 수가 있다. 예를 들면, 드망¹⁾ 표는 적절한 통계적인 가정을 사용하여 만들어져 있기 때문에, 미생물의 최확수를 직접적으로 예측할 수 있다.

1) 드망(DeMan J.C.)(1983) 수정 MPN 표, European J. Appl. Microbiol, 17, 301~305

최확수법은 수행은 용이한 반면에 적용할 수 있는 배양 가능성의 범위가 제한되어 있어서, 방법이 가지고 있는 통계학적인 기초에 의하여 판단하여 보건데 본 방법은 정확한 결정의 목적으로 사용하기보다는 개괄적인 평가의 목적으로서 사용하기에 더 적합하다. 만일 살균제나 미생물발육 억제제가 존재하면 이와 관련하여 5.2.6.1에 요약하고 있는 고려도 하여야 한다.

5.2.6.6 나사선 판법

자동기기를 사용하면, 미생물 현탁액의 분취량을 고정 배양지에 살포할 수가 있다. 현탁액은 배양 판의 중심에서부터 주변으로 나아감에 따라서 점증하는 비율로 살포한다. 그러나 나사선 트랙에서는 현탁액은 배양 판의 중심에서부터 주변으로 나아감에 따라서 오히려 감소하는 비율로 살포된다.

적절한 배양이 이루어진 후에는 특수 계수 격자를 사용하여 원래의 현탁액에서 미생물을 계수하게 되는데, 판 전체 계수나 부분 계수나 어느 하나를 계산의 기초로 삼는다. 만일 살균제나 미생물발육 억제제가 존재하면 이와 관련하여 5.2.6.1에 요약하고 있는 고려도 하여야 한다.

나사선판법은 기존의 계열 희석액 및 표면 살포 평판법을 사용하는 방법들과 매우 조화를 잘 이루는 재현 가능한 결과를 얻기 위하여 사용되기 시작하였다 기구의 설계와 모세관 사용 및 작은 용적 덕분에 나사선 판법은 우선적으로 매우 균일하고 재료의 응집이 없는 현탁액 주입을 할 수 있게 한다.

5.2.6.7 고정 시료에 대한 최확수(MPN) 법

최확수법은 소형 이산 시료에 대하여서도 적용할 수 있는데 이 때는 시료의 생균수가 충분히 작고 배양지에 직접 투입된 시료의 비율로 판단하건데 배양의 수단으로는 성장을 일으키지 못할 정도로 미미한 생균수가 살포되어 있느냐에 따른다. 결과는 5.2.6.5에서 기술하고 있는 바에 따라서 평가한다. 어떤 제품에 대해서는 이 방법이 하나 이상의 시료를 각 배양지의 분취량에 주입하기에 적절할 수 있다.

만일 살균제나 미생물발육 억제제가 존재하면 이와 관련하여 5.2.6.1에 요약하고 있는 고려도 하여야 한다.

5.2.7 기타 미생물 검출 방법

생균수의 추산을 위하여 군체 계수 외의 방법도 사용할 수 있으며, 이에는 임피던스법(impediometry)이나 형광법(epifluorescence)과 같은 신진대사 활동의 측정법이 포함된다. 그러한 방법들은 5.2.6에서 정의하는 방법들이 가시적 미생물의 숫자와 관련되는 의미를 가지기 때문에 “간접적”이라는 용어를 붙이는데, 그들은 군체 계수에 대하여 교정을

하여야만 한다. 이러한 기법에 존재하는 하나의 중요한 제한점은 표본의 용리액에 현탁될 필요가 있는 미생물의 숫자가 비교적 높다는 것이다. 일반적으로 검출된 하한선의 숫자가 100 cfu(colony-forming unit)를 초과한다.

5.3 배지 및 배양조건의 선택

배지 및 배양조건을 선택할 때에는 다음과 같은 사항을 고려하여야 한다

- 단 하나의 배지-배양조건의 조합을 가지고 모든 배양이 가능한 것은 절대 아니라는 점이다. 그러나 어떤 조합으로는 다른 것에 비하여 더욱 대표성을 지니는 결과를 얻을 수도 있다.
- 확인을 실시하는 데는 일상적으로 사용하는 방법들에 비하여 더욱 광범위한 배지 배양조건의 조합이 필요할 수 있다.
- 선택적인 배지에 대하여 직접 평판법을 사용하면 생리학적으로 스트레스를 받았거나 손상된 미생물의 성장을 허용하지 않을 수 있다.
- 배양조건의 선택은 시험할 제품의 성격에 대한 이해를 바탕으로 이루어져야 한다. 마찬가지로 미생물 오염원과 부딪치게 될 미생물의 특성도 이해하여야 한다. 배지와 배양조건의 예는 표2에 수록되어 있다(표4.3도 참조하라).

이스트와 곰팡이는 추가적으로 3일에서 7일까지 표2에 인용되어 있는 저온에서 적절한 배양지의 호기성 박테리아 판에 재배양을 함으로써 배양할 수 있다. 그러나 이러한 기법에는 조심스런 평가가 있어야 한다

모든 비선택적 혐기성 배양법으로도 임의의 혐기성 미생물의 성장이 가능하다는 점에 주목하여야 한다.

[표 2] 배양지 및 배양조건의 예¹⁾

미생물 종류	고형 배양지	액상 배양지	배양조건 ²⁾
비선택적 혐기성 박테리아	트립톤 소야 한천(콩 카세인 소화 한천) 중성 한천 혈액 한천 베이스 글루코오스 트립톤 한천	트립톤 소야 액체배지(콩 카세인 소화 액체배지) 중성 액체배지	30°C~35°C 에서 2~5일간
이스트 및 곰팡이	사보로오드 텍스트로스 한천 맥아 추출 한천 벵골 장미 약제 클로람페니콜 한천 트립톤 소야 한천(소야 카세인 다이제스트 한천)	사보로오드 텍스트로스 액체배지 트립톤 소야 액체배지(콩 카세인 소화 액체배지)	20°C~25°C 에서 5~7일간

호기성 박테리아	강화 방추형 한천 ³⁾ 쉐들러 한천 ³⁾ 사전 감수 혈액 한천 ³⁾ 까다로운 호기 한천 ³⁾ 윌켄-살그린 한천 ³⁾	로버트슨의 조리 밀 액상배지 액체 티오글리코레이트 액상배지	30°C~35°C 에서 3~5일간
1) 본 목록이 전부는 아니다. 2) 수록된 배양조건은 수록된 미생물의 배양에 통상적으로 사용되는 조건을 나타낸다. 3) 호기성 환경에서 배양된			

6. 생균수 기술의 확인

6.1 일반 사항

생균수의 추정 방법 확인은 궁극적으로 제품에 존재하는 미생물의 통찰로 유도된다. 향후에도 생균수를 신뢰성 있게 만들기 위하여 EN 1174-1에서는 모든 사용 기술을 확인할 것과 발현 효율은 결정되어 있을 것이 요구된다.

6.2 미생물의 분리를 위한 기술의 확인

6.2.1 접근

의료기기로부터의 미생물 분리 효율을 확인 하는 데는 근본적으로 두 가지의 접근법이 있다.

- a) 표본 제품의 반복적인 처리
- b) 미생물의 알려진 수준을 이용한 제품 접종

이 두 접근법 중 첫 번째 것은 자연적으로 발생한 생물학적인 오염을 이용한다는 이점이 있지만, 상대적으로 높은 초기 생균수가 있어야 한다. 그러한 시스템의 사용에는 자연 상태에서도 이 방법을 적용할 수 있느냐라는 의문이 생겨난다 그러나 이 접근법은 낮은 수준의 오염을 나타내는 제품에는 사용이 적합하다.

6.2.2 반복처리법

본 방법의 근저에 있는 원리는 발현된 미생물의 누적 숫자가 급격하게 증가하는 경우가 없을 때까지 생균수 추정법을 반복하여 실행하여야 한다는 것이다. 각 반복을 행한 이후에 용리액은 제품이나 제품의 일부에서 전량 수거하여 추산하여야 한다. 연속적인 발현으로 누적된 결과는 서로 비교한다. 그러나 이 방법은 정밀하여야 할 필요까지는 없다는 점에 주목한다. 발현된 미생물의 숫자와 제품에 존재하는 실 숫자와의 관계는 언제나 증명될 수 있는 것은 아니다.

6.2.3 제품 접종 방법

미생물 발현의 효율을 높이기 위하여 알려진 숫자의 미생물을 제품에 접종함으로써 인위적인 생균수를 만들 수가 있다. 미생물은 배양이 가능한 세포이거나 포자여도 되지만 가장 흔한 접근법은 호기성 박테리아 포자를 이용하는 것이다. 배양이 가능한 세포를 사용하는 방법은 건조 상태에서 수시로 발생하는 생명력의 상실로 인하여서 실제적으로는 사용이 어렵다.

본 확인 연구에 사용하는 미생물은 자연에서 발견되는 생균수를 반영하도록 선택할 수 있다.

선택된 생균수에는 다음과 같은 사항이 포함될 수 있다.

- a) 곰팡이
- b) 중온성 배양 가능한 미생물(그람 양성 및/또는 그람 음성)
- c) 포자형성 그람 양성균의 포자

확인 연구를 위한 대표적인 혐기성 포자형성체의 사용은 중요한 실무적 어려움을 나타낼 수 있다.

생균측정은 접종 시점에서 확인하여야 한다. 접종이 건조해지기를 기다린 후 만일 제품에 적절하다면 미생물을 특정 제품에서 분리하기 위하여 선택한 방법을 사용한다. 초기 접종에 대한 발현된 미생물의 비율은 특정 방법 및 제품에 대한 발현 효율이 된다.

미생물 접종에는 외피형성, 현탁액의 부착, 응집 및 접종 수준의 변화와 같은 한계가 있으며, 제품에 접종을 할 때에는 이러한 한계를 고려하여야 한다.

흡수 재료로 만들어진 제품에 대한 접종은 선택된 미생물의 현탁액에 잠기게 함으로써 이루어진다. 이러한 절차는 제품상에 균일한 미생물의 분포를 이루게 할 수 있다.

6.2.4 용리액

용리액은 제품에서 분리한 미생물의 복제를 가능하게도 방해하기도 한다. 용리액의 효율을 설정하기 위하여 알고 있는 낮은 수의 미생물을 제품 위에 접종하여 최악의 취급 시간을 대표하는 시간 동안 용리액에 놓아둔다. 그 후에 생균수 추정 방법을 사용하여 가능한 증진 효과나 억제 효과를 증명할 수 있어야 한다.

6.2.5 물리력

물리력을 사용하여 제품에서 미생물을 분리할 수 있다(5.2.4를 참조하라). 생균수 추정에 대한 이러한 힘의 효과는 평가가 가능하여야 한다. 알고 있는 낮은 수(약 100cfu)는 사용되는 물리력에 노출되어 있어야 한다. 미생물을 추산함으로써 물리력의 효과를 측정할 수 있다. 그러나 제품에서 분리한 미생물의 생존에 대하여 용리액이 미칠 수 있는 효과를 고려하여야 한다(6.2.4를 참조하라).

6.3 추산방법의 확인

6.3.1 추산방법의 확인에는 다음 사항이 고려되어야 한다.

- a) 해당 미생물
- b) 기대 오염 미생물 수(이에는 농축이나 희석에 대한 필요와 같은 고려가 필요하다)
- c) 숫자를 추산하기 위하여 생리활동을 사용할 수 있는 가능성

6.3.2 생균수 추정의 타당성은 대부분 다음 사항에 따라서 달라진다.

- a) 선택된 배지가 배양을 지원할 능력(생균수를 이루는 미생물의 발현을 확실하게 하는 능력)
- b) 선택한 온도와 배양 시간이 선택 배지에서 배양을 지원할 능력

7. 기술의 사용

7.1 일반 사항

멸균과정에서 처리의 수준을 결정하기 위하여 생균수를 추정할 때에 정확한 추정값을 얻는다는 것은 대단히 중요하다. 더구나 통상적으로 제조과정을 통제하는데 있어서 멸균절차의 확인에 영향을 주는 수준에 도달하기 이전에 변화를 검출하기 위하여 정밀한 생균수 추정 방법을 채택하는 것도 중요하다.

설정된 멸균절차가 타당한가를 결정하기 위하여 생균수에 관한 일반적인 지식이 필요할 때에 현실적으로 가능한 정도의 정밀성과 정확성을 지니는 추정치를 얻는 것은 중요하다.

초기 확인단계에서 생성된 생균수 추정치에 따라서 변화를 평가하는 기본 값이 주어지며, 이러한 추정치는 예상 밖의 변화를 검출하거나 제조절차나 환경의 변화 효과를 결정하는 기준이 된다. 절차 통제 한계의 결정과 경향분석은 생균수의 변화를 검출하는 민감한 방법일 수 있다.

7.2 절차 감시를 위한 제한 설정

절차감시에서 채택하는 생균수 추정을 위한 제한을 선택할 때에는 기록되어온 데이터에 기초하여 이루어진다. 데이터는 예를 들면 정상분포, 포아송 분포, 이항분포와 같은 인정되어 있는 수학적 분포에 적합한지를 알기 위하여 분석하여야 한다. 숙련된 통계학자의 지도를 받아 데이터를 변환하여(예를 들면, 로그함수, 근 또는 역을 취함으로써) 인정되어 있는 수학적 분포에 적합하게 만들 수 있다. 만일 그러한 시도가 성공적이면 추정에 대한 신뢰도 제한 값을 계산해 낼 수 있다. 그렇지만 수학적 분포함수로 변환이 적절하지 못하게 이루어지는 경우에는 타당성을 입증할 수 없는 표준적합도를 만들어 낼 수도 있다.

인정되어 있는 수학적 분포에 적합한 표준적합도가 존재하지 않는 경우 가장 손쉽고 때로는 가장 적절한 제한값 설정 방법은 기록되어 있는 데이터를 검사하여 그 아래로 계수의 95%(또는 90% 또는 99% 어떤 것이던 선택한 수준에 따름)가 포함되어 있는 수준을 찾아내는 것이다. 채택한 제한의 주기적 검토는 EN 1174-1에 의하여 요구되는데, 본 기준에 따라서 수행될 수 있다.

7.3 절차감시를 위한 경향 분석

경향분석의 목적은 비록 추정이 설정된 제한 내에 들기는 하지만 절차 변경이 발생했다는 사실에 대한 증거를 찾는 데 있다. 분석은 통상적인 추정의 무작위 분포로부터의 편차에 대한 데이터를 검사함으로써 이루어진다

통계적 절차 통제²⁾, 예를 들면 CUSUM³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾(누적합)분석법을 적용할 수 있다.

검출에서 벗어난 절차의 성격은 우발 편차나 알려진 주기적 변동, 예를 들면, 계절적 영향으로 가려진 계수(計數) 시의 점증 상향 경향이다. 적절한 경우 이동평균을 검사하는 것도 가치 있는 일이다.

대부분 일정한 기간 동안 미생물학적인 데이터는 만족스런 수준을 유지하다가 순간적으로 명백한 '스파이크'를 보인다. 이러한 스파이크가 발생하는 빈도를 감시하여 이 빈도가 변하는 가를 관찰하고 그렇게 함으로써 검사를 보증한다

7.4 절차감시를 위한 표집주기

새로운 제품의 생산 초기나 새로운 생산 절차나 장비의 도입 초기에는 절차의 통제에 관한 신뢰를 높이기 위하여 상대적으로 높은 빈도로 생균수 추정을 수행하는 것이 일반적이다. 일단 신뢰수준에 도달하면 빈도를 감소시켜 일상적인 감시 절차에 따른다. 빈도는 시간이 지남에 따라, 예를 들면, 계절적 변화에 따라서 나타나는 생균수의 변화를 검출할 수 있도록 선택하여야 한다.

2) 몰 오웬, SPC 및 지속적 개선, IFC Publication, 1989

3) 루카스, 제임스 M., V-Mask 통계 구조의 설계 및 사용, '품질 기술 저널' 권8 1호, 1976년 1월

4) 존슨, R.A 및 브래드쇼, M., CUSUM 시험의 수행에 대한 계열 상관의 효과 'Techno Metrics', 권16, 103~112쪽, 1974

5) 골드스미스, R.A 및 휘트필드, H., 누적 차트 품질 관리 구조에서의 평균 런 길이 'Techno Metrics', 권3, 11-29쪽, 1961

6) 페이지, E.S., 누적합 차트, 'Techno Metrics', 권3 1~9쪽, 1961

부록 A (정보 제공용) 참고문헌(Bibliography)

- ISO 13485 품질경영시스템 - 의료기기 품질경영시스템
EN 45001 실험실의 운영에 관한 일반 기준

의료기기 멸균 - 제품에 있는 미생물 개체수의 계산
(Estimation of the population of micro-organisms on product)

제 3 부. 미생물학적 기법의 밸리데이션 방법에 대한 가이드(EN 1174-3)
(Guide to the methods for validation of microbiological techniques)

본 규격은 일련의 표준으로 구성되어 있으며 다음 내용을 포함한다.

EN 1174 의료기기 멸균 - 제품에 있는 미생물의 개체수의 계산

제 1 부 : 요구사항

제 2 부 : 지침

제 3 부 : 미생물학적 기법의 밸리데이션 방법에 대한 가이드

서 문

EN 1174의 이 부분은 제품의 생균수 추정 기술의 밸리데이션에 사용될 수 있는 접근방식을 설명한다. 이러한 일반적 접근법들의 목적은 EN 1174-1의 요구사항 실행에 관한 지침을 제공하는 데 있다. 여기서 약속된 이외의 접근법도 사용될 수 있다.

이러한 접근법의 정확한 응용에는 적절히 훈련받고 자격을 갖춘 이의 판단이 요구되며 제품의 생균수 중에서 특정 오염물질 추적이 이루어지는 제품 구성 및 상황을 고려하는 것이 중요하다.

1. 범위

EN 1174의 이 부분은 제품의 생균수 추정 기술을 밸리데이션 할 때 취할 수 있는 접근법들을 설명함으로써 지침을 제시한다. 이 지침은 완전한 게 아니며 주목해야 할 중요 방법론적인 측면을 조명하는 데 있다. 이 문서는 정보 제공을 위한 참조용이며 특정 요구사항을 다루고 있지 않다.

2. 참고 표준

이 규격은 날짜를 표시하거나 날짜 표시 없이 다른 간행물들의 규정들을 포함한다. 이러한 참고 표준은 텍스트의 적절한 곳에서 인용되며 간행물들의 목록은 아래에 나와 있다. 날짜가 표시된 규격에 관해서는 이들 간행물 중 어떤 것이든 이후의 수정이나 개정은 수정이나 개정에 의해서 그것들이 규격에 포함될 경우에만 이 규격에 적용된다. 날짜 표시가 없는 규격에 대해서는 해당 간행물의 최신판이 적용된다.

EN 1174-1:2006 의료기기 멸균 - 제품에 있는 미생물 개체수의 계산 제1부: 요구사항

3. 정의

EN 1174의 이 부분의 목적을 위해서는 EN 1174-1: 2006의 정의가 적용된다.

4. 제품의 제균 기술의 밸리데이션

주 : 이 문서는 EN 1174-2: 2006의 6.2에 소개된 제품의 제균 밸리데이션에 관한 두 가지 접근법을 개관한다. 4.1에는 반복적인 처리법(EN 1174-2: 2006의 6.2.2를 참조)이 설명되며 4.2에서는 집중 제품을 사용한 방식(EN 1174-2: 2006의 6.2.3을 참조)이 설명된다.

4.1 반복적 처리를 사용한 확인

주 : 이 접근법은 공정의 확인을 위해 제품에 자연히 발생하는 생균수를 이용한다. “소진 회수(exhaustive recovery)”라고도 불린다.

4.1.1 제품 제균 기술의 밸리데이션 공정을 실시하기 전에 확인될 기술은 정의되고 기록되어야 한다.

주 : 밸리데이션 작업이 시작되면 기술을 수정하지 않는 게 중요하다. 따라서 이 기술을 정의하기 위해서는 확인될 기술을 인지하고 최적화하기 위한 사전 실험을 하는 게 필요할 수도 있다.

4.1.2 회수율이 결정될 많은 제품 또는 그 일부가 선정되어야 한다. 각 제품은 제품의 미생물 수를 추정하기 위해서는 개별적으로, 정의된 기술(4.1.1을 참조) 시험을 받아야 한다.

제품에 대한 평가를 한 다음에는 미생물이 추가로 제거됐는지를 입증하기 위해 이 기술을 동일 제품에 다시 적용할 수 있다. 이 기술을 동일 제품에 적용하는 과정은 한정된 경우에 반복할 수 있다.

주 : 적용되는 반복의 정확한 수는 제품의 성격, 제품의 생균수를 구성하는 미생물과 최초의 오염 수준을 포함한 많은 요인들에 좌우된다. 적용될 반복의 수를 정하기 위해 사전 실험(4.1.1 참조)이 이용될 수 있다.

4.1.3 일부 제품들에서는 반복적 처리 이후 제품에 남아 있는 생존력 있는 미생물의 존재 여부를 입증하기 위해 다음 조치가 권고된다.

- (a) 제품 표면에 굳어지도록 용해된 회복배지를 입히거나 배양시 형성되는 미생물 군체수를 세기 전 명시된 배양 조건(EN 1174-2: 2006의 5.2.4.9 참조)에 노출된 제품에 회복배지를 입히거나 또는
- (b) 제품을 명시된 배양 조건에 노출되고 증식되는지 조사하기 위해 액체 회복배지에 담근다.

주 : 만약, 액체배지에 담가 배양 후, 제품들 중 소량이 생존력 있는 미생물의 존재를 나타낼 경우 그 결과는 최확수법(MPN법)(EN 1174-2: 2006의 5.2.6.7 참조)에 따라 계산될 수 있다. 하지만, 모든 결과가 증식을 보여줄 경우, MPN 법은 적용될 수 없으며 이 밸리데이션 방식은 재고돼야 한다.

4.1.4 제균 기술(4.1.2를 참조)의 최초 적용 후의 군체수는 총 군체수의 분수로 표현된다.

주 : 총 균체수의 분수는 개개 제품에 대해 계산되며 제균 효율성을 입증하기 위해 사용된다. EN 1174의 A.2.1은 공정 예를 제공한다.

4.2 접종 제품을 사용한 밸리데이션

4.2.1 제품 제균 기술 밸리데이션 공정을 실시하기 전에, 확인돼야 할 기술을 정의하고 기록해야 한다.

주 : 일단 확인 작업이 시작되면 그 기술은 수정하지 않는 것이 중요하다. 그러므로 이 기술을 정의하기 위해서는 확인될 기술을 인식하고 최적화하기 위해 사전 실험을 실시하는 것이 필요할 수도 있다.

4.2.2 접종될 제품의 미생물 현탁액이 준비되고 그 생균수가 결정돼야 한다.

주 : 제품 접종으로 확인할 때 사용될 미생물의 선택은 EN 1174-2:2006의 6.2.3에서 다룬다. 중요한 것은 접종용으로 선정된 미생물들이 건조 상태에 대한 저항능력을 지니고 있어야 하며, 따라서 호기성 박테리아 포자가 흔히 사용된다. BACILLUS SUBTILIS VAR NIGER의 포자가 가용성이 높으므로 편리하게 사용할 수 있다. EN 866-2에 부합하도록 제조된 BACILLUS SUBTILIS VAR NIGER의 수용성 현탁액 (aqueous suspension)이 적절할 수 있다.

4.2.3 이 현탁액(suspension)을 적절히 희석한 것이 준비되어야 하고 이 희석액의 생균수를 결정해야 한다.

주 : 적절한 희석(4.2.1을 참조)을 입증하기 위한 사전 실험이 필요할 수 있다. 접종제의 생균수는 제품의 자연적 오염과 동일한 규모가 되어야 한다. 생균수가 적은 품목들에 대해서는 대략 100개의 생존력 있는 미생물을 제품에 침전시킬 수 있는 적당한 농도의 현탁액 분량이 요구된다.

4.2.4 회수율 결정을 위한 많은 멸균 제품 또는 그 부속물이 선정되어야 한다. 각 제품은 미생물이 포함된 일정 분량의 현탁액으로 접종되며(4.2.3 참조), 특정 제품에 적절할 경우, 층류(LAF)방식으로 건조되도록 한다.

주 1) 품목이 에틸렌옥사이드로 멸균되었을 경우 잔존물의 영향을 감소시키기 위해서는 이 품목에 공기를 충분히 공급해야 한다. 제품에서 추출된 물질에 억제 효과가 있을 경우에는 사전 실험에서 조사되어야 한다(4.2.1과 6항 참조).

주 2) 현탁액은 자연 오염 제거가 가장 어려운 제품 부분이 포함되도록 제품에 살포되어야 한다.

4.2.5 정의된 기술(4.2.1 참조)은 제품에서 제거되는 접종 미생물들의 수를 입증하는 데 사용된다.

4.2.6 제균수는 제품에 접종된 수의 분수로 표현된다.

주 1) 이 분수는 개개 제품에 대해 계산될 수 있으며(4.3.4 참조) 제균 효율성을 입증하는 데 사용된다. EN 1174의 이 부분 A.2.2에 계산 예가 있다.

주 2) 직접 접종과 관련된 생균수 회수 방식의 밸리데이션에서 도출되는 결과는 신중히 고려되어야 한다. 왜냐하면 이 방식은 생균수를 100% 정확히 모방하지 않을 수도 있기 때문이다.

5. 배양 조건의 평가

주 : 생균수 추정에 사용되기 위해 선정된 배양 조건 즉, 배지 및 배양 조건은 모든 잠재 오염물질을 발견하는 것으로 예상할 수 없다. 따라서 실제로는 생균수가 과소평가되는 현상을 피할 수 없다. 그럼에도, 사용될 배양 조건에 대해 결정해야만 하며 EN 1174-1: 2006의 6.2에서는 선정된 조건이 기술의 밸리데이션시 평가되어야 함을 규정하고 있다. EN 1174의 이 부분에 관한 이 조항은 선정의 적정성을 평가하는 데 사용될 수 있는 접근법을 설명한다.

배양 조건의 평가에 관한 한 가지 접근법은 제조 과정, 환경 및 소재에 관한 지식에 기초하여 배양 조건들에 대한 제안을 합리적으로 선정한 다음 이러한 배양 조건하에 열거된 미생물들을 배지 및 배양 조건의 또 다른 결합에 의해 발견되는 미생물들과 비교하는 것으로 구성된다. 이 접근법이 낮은 비율의 생균수가 열거되고 있음을 나타낼 경우, 제안된 배양 조건은 얻어진 측정치를 최적화하기 위해서 재고되어야 한다. 이 접근법의 예는 A.3에 나와 있다.

5.1 배양 조건을 확인하는 데 사용되는 기술의 밸리데이션 공정을 시작하기 전에 확인될 조건이 정의되고 기록된다.

주 : 일단 확인 작업이 시작되면 그 기술은 수정하지 않는 것이 중요하다. 그러므로 이 기술을 정의하기 위해서는 확인될 기술을 인식하고 최적화하기 위해 사전 실험을 실시하는 것이 필요할 수도 있다.

5.2 다수의 제품이 선정되며 각 제품은 생균수를 제거하는 정의된 기술(5.1을 참조) 시험을 실시해야 하며 생균수를 추정하는 데는 통상적으로 사용될 배양 조건이 이용된다.

주 : 제품에 사용된 제조 과정과 존재할 것으로 예상되는 미생물과 같은 일련의 요인들을 고려한 후에는 추가적인 배지 및 배양 조건 범위의 선정이 이루어진다. 이 같은 평가 작업을 위한 선정된 배양 조건 범위는 선정된 이유와 함께 기록돼야 한다. 고려해야 할 배지 및 배양 조건에는 EN 1174-2: 2006의 도표 2의 명단에 나와 있는 것들이 포함된다.

5.3 48시간과 5일과 같은 정의된 배양 기간 이후에는 개체군이 측정된다. 이 측정치로부터 최대 회수 가능 미생물수가 결정될 수 있다.

주 : 이러한 결정을 할 때는 한 가지 유형 이상의 배지에서의 미생물 증식 현상을 고려해야 한다. 하나 이상의 배지 상에서 동일한 미생물을 중복 측정하지 않도록 조심해야 한다.

5.4 밸리데이션 중의 배양 조건을 사용하여 발견되는 미생물의 수는 발견 가능한 미생물의 최대수와 비교한다.

6. 생균수 추정에 부정적 영향을 미치는 물질의 배출 조사

주 : 스크리닝은 제품에서 현탁용액으로 배출될 수 있는 물질들이 갖고 있는 잠재적으로 취약한 미생물에 대한 영향을 조사하는 게 목적이다. 이는 EN 1174-1의 5.2를 따르는 기술인지를 평가하는 데 사용될 수 있는 접근법의 한 예이다. 이밖에 EN 1174-2: 2006의 5.2.6을 참조해야 한다.

6.1 멸균된 제품을 선정하고 각 제품에 통상적으로 사용될 제균 기술을 사용하도록 해야 한다. 이 제균 기술이 용리제(溶離劑)를 사용할 경우, 6.2의 절차를 따를 수 있는 반면, 제품이 배지로 직접 도입될 경우에는 6.3을 따르는 것이 더 적절할 수 있다.

6.2 제균 기술이 용리제(EN 1174-2: 2006의 5.2.4 참조)를 사용할 경우, 한정된 수의 잠재적으로 취약한 미생물이 6.1로부터 용리제로 도입된다. 사용되는 미생물 수는 대략 100개가 되어야 한다.

주: 유럽 약전(藥典)에 설명되어 있는 박테리아 증식 억제 시험이 사용 가능한 미생물에 대해서 상술하고 있으며 아니면 그 대안으로 (그람음성균인 슈도모나스 플루어레스스) *Pseudomonas fluorescens*가 적합할 수 있다. 이에 따른 현탁액은 생균수 추정 중에 허용되는 최대 시간과 최소한 동등한 시간 동안 유지되며 생존 가능한 미생물의 숫자가 입증된다.

6.3 제품이 회복배지로 직접 도입되어야 할 경우(예를 들어, MPN 추산에서처럼; EN 1174-2: 2006의 5.2.6.5를 참조), 유럽 약전의 부록 V2.1에 설명된 박테리아 증식 억제 시험이 이용될 수 있다.

이 실험에서, 제품은 배지로 도입되고 한정된 기간 배양된다. 적은 수의 미생물(위의 6.2 참조)이 그때 배지로 도입되고 배양은 계속된다. 한정된 기간 이후, 그 배양기에 가시적 증식이 있었는지 조사된다.

6.4 6.2에서 접종된 미생물 수와 회수된 수가 상당히 다를 경우나 또는 6.3에서 미생물의 증식이 발견되지 않을 경우, 이 생균수 추정 기술은 재고돼야 한다. 억제성 물질을 제거하기 위해 중화 또는 여과 단계가 필요할 수도 있다.(EN 1174-2: 2006의 5.2.6.3과 5.2.6.5를 참조).

부록 A (정보 제공용) 보정계수 계산 사례 (Worked examples to illustrate the calculation of correction factors)

A.1 서문

보정 계수 계산을 설명하기 위한 예들을 제시된다. 인용된 값은 밸리데이션 작업을 수행할 때 반드시 얻게 되는 값을 나타내는 데 사용되어서는 안 된다.

A.2 제균 기술의 밸리데이션

A.2.1 반복적 처리

A.2.1.1 이 예에서는 반복적 처리에 의한 밸리데이션을 위한 일련의 이상적 데이터가 도표 A.1에 나타나 있다. 이 데이터들은 하나의 의료기기에 대한 5개의 복제배양을 나타낸다.

[표 A.1] 의료기기의 복제배양을 위한 반복적 처리에서 결정된 집락수(Colony Count/CC)						
처리	복제배양					평균 CC
	1	2	3	4	5	
1	60	50	70	55	45	56.0
2	10	12	5	2	3	6.4
3	1	0	2	0	0	0.6
4	0	1	0	0	1	0.4
한천 피복법 ¹⁾	10	5	7	4	2	5.6
총 집락수	81	68	84	61	51	69.0

¹⁾이 이상적인 상황에서 한천피복이 수행되었고 계산에 포함되었음. 어떤 의료기기들은 특성상 한천피복을 배제할 수도 있음(EN 1174-2: 2006의 5.2.4.9를 참조).

A.2.1.2 표 A.1의 자료에서부터 제균율은 다음과 같이 계산될 수 있다.

첫 처리	60	50	70	55	45
총	81	68	84	61	51
제균(%)	74	74	83	90	88

평균 회수=81.8%, 범위=74%에서 90%

A.2.1.3 평균 제균율을 이용하여 제균 효율성을 위한 보정계수는 다음과 같다.

$$\frac{100}{81.8}=1.22$$

주 : 일부 응용에서는 최악의 경우를 반영하기 위해 제균율 범위의 최저값을 이용할 수 있다.

A.2.2 제품 접종

A.2.2.1 확인을 위해, 사전 실험 결과 생균수가 매우 적은 것으로 나타났기 때문에 제품 접종 방식이 선정되었다.

A.2.2.2 *Bacillus subtilis* var *niger*의 수성 현탁액이 준비되었고 현탁액 속의 생균수가 최적 배양 조건을 이용하여 결정되었다.

A.2.2.3 현탁액의 희석은 분할검액 0.1밀리리터에 100개의 포자가 들어 있도록 준비되었다. 의료기기의 일부가 이 희석 현탁액의 0.1밀리리터로 접종되었고 층류(LAF) 방식 건조가 허용되었다.

A.2.2.4 접종된 제품들에는 선정된 제균 기술을 적용하였고 *Bacillus subtilis* 포자들의 평균수는 35였으며 범위는 25-40이었다.

A.2.2.5 제균 효율성에 대한 보정 계수는 따라서 $\frac{100}{35}=2.9$ 이었다.

A.2.3 생균수 추정치의 계산

생균수 추정치는 멸균 전 수치를 A.2.1.3 또는 A.2.2.5의 교정 계수로 곱하면 얻을 수 있다.

A.3 회복 조건

A.3.1 이 예에서는 Tryptone soya agar의 사용이 일상적 생균수 추정치를 위해 선택되었다. 몇몇 제품들에 개별적으로 제균 기술을 적용하였으며 그 결과 용리제는 7개의 분할검액에 혼합되고 분리되었으며 각 분할검액은 별개의 멤브레인 필터를 통해 여과되었다. 각 필터는 7개의 사전 선정된 회복배지중 하나의 표면에 부착되어 배양되었다. 한정된 시간이 지난 후 멤브레인에 발생한 집락의 수를 세었다. 생성된 데이터는 표 A.2에 나타나 있다.

주 : 이런 유형의 조사에 사용되는 배지 및 배양은 제품 제조에 사용된 조건과 존재할 것으로 예상될 수 있는 오염물질에 대한 지식에 기초하여 신중히 선정돼야 한다. 표 A.2에 주어진 예들은 설명 목적만을 위한 것이고 어떤 경우에는 한 개 배양 조건 이상을 사용하는 것이 적절할 수도 있다. 더욱이, 이 조사는 배치(batch)간의 편차를 조사하기 위해 한 종류의 의료기기의 각기 다른 배치에 반복될 수 있다.

A.3.2 조건(1)을 이용하여 분리된 3개의 집락 유형 중 각각은 확인되고 있는 배양 조건들에 복제평판 배양을 이용하여 계대 배양되었다(조건 (7)). 이는 조건 (2)에서 (6)까지에 반복되었으며 따라서 모든 집락 유형들은 확인되고 있는 배양 조건들에서 계대 배양되었다.

[표 A.2] 상이한 사전 선정 배양 조건하 배양 후 결정된 집락수(CC)

조건번호	배지	배양 조건(섭씨)	필터 당 수	집락 유형의 수
1	트립톤 소야 한천 (Tryptone soya agar)	35도에서 37도, 3일, 호기성	30	3
2	사브로우드 텍스트로즈 한천 (Sabouraud dextrose agar)	20도에서 25도, 5일, 호기성	2	1
3	플레이트 카운트 한천 (Plate count agar)	28도에서 30도, 5일, 호기성	45	4
4	맥아 추출 한천 (Malt extract agar)	20도에서 25도, 5일, 호기성	15	2
5	까다로운 혐기성 한천 (Fastidious anaerobe agar)	28도에서 30도, 5일, 혐기성	5	2
6	효모 추출 한천 (Yeast extract agar)	20도에서 25도, 5일, 호기성	30	4
7	트립톤 소야 한천 (제안된 일상적 조건)	28도에서 32도, 5일, 호기성	60	5

A.3.3 배양 후 조건(5)에서 한 집락 그리고 조건(6)에서 두 집락이 밸리데이션 중인 배양 조건(조건 (7))을 사용할 때 가시적인 집락을 형성하지 못했다.

A.3.4 조건(5)에서 배양된 5개 집락 중에서 3개 집락은 밸리데이션 중의 조건에서 자라지 않은 유형의 것이었다. 이와 유사하게, 조건(6)에서는 밸리데이션 중의 조건에서 자라지 않은 유형의 10개 집락이 있었다. 이는 제안된 배양 조건이 일상적인 사용에 적합하다는 것을 시사한다.

부록 B (정보 제공용) 참고 문헌 (Bibliography)

- EN-866-2 멸균제 시험을 위한 생물학적 시스템 - 제 2부: 에틸렌옥사이드 멸균제에 사용되는 특정 시스템
- EN 1174-2: 의료기기 멸균 - 제품에 있는 미생물 개체수의 계산(2006)-제2부: 가이드스
- 유럽 약전(PhEur), 제 2판, 부록 V.2.1, Maisonneuve SA, 57 St Ruffino, 프랑스, 1980

의료기기 멸균-습열 멸균 밸리데이션 및 일상 관리(EN 554)
**(Sterilization of medical devices - Validation and routine control of
sterilization by moist heat)**

서문

이 규격은 3가지 주요 멸균 공정 및 관리 과정과 관련된 일련의 규격 중 하나로 간주되고 있으며, 그 세부 내용은 다음과 같다.

- EN 550 의료기기의 멸균 - 산화에틸렌 멸균 확인 및 일상 관리
- EN 552 의료기기의 멸균 - 조사멸균 확인 및 일상 관리
- EN 554 의료기기의 멸균 - 습열에 의한 멸균 확인 및 일상 관리
- EN 556 의료기기의 멸균 - 의료기기에 대한 '멸균' 라벨 부착 기준

서문

멸균 제품은 생존 가능 미생물이 제거된 품목이다 의료기기의 규격에 따르면, 멸균 제품의 공급 시, 각종 오염원에서 비롯되는 의료기기의 우발적인 미생물학적 오염을 실용적인 모든 수단으로 최소화시켜야 한다 더욱이 의료기기의 품질 시스템 요건에 따라 규격 제조 조건하에서 생산되는 제품조차 멸균 전에 비록 그 수가 적을지라도 미생물을 포함하고 있을 수 있다. 그러한 제품은 비멸균 상태이다. 멸균 처리의 목적은 미생물학적 오염물질을 비활성화시킴으로써 비멸균 제품을 멸균 제품이 되도록 하는데 있다.

의료기기의 멸균 처리에 사용되는 물리/화학 약품으로 미생물의 순수 배양을 비활성화 시킬 경우에 종종 기하급수적인 관계에 가까워진다 결국, 이것은 적용된 처리의 범위와 상관없이 미생물이 생존할 수 있다는 한정된 확률이 항상 존재하는 것을 의미한다. 일정한 처리의 경우, 생존 확률은 미생물의 수 및 저항과 처리 중 해당 미생물이 존재하는 환경에 의해 결정된다. 그것이 사실이라면, 멸균 처리 대상 품목의 집단에서 어느 하나의 품목도 멸균성이 보장될 수 없으며, 품목 중 처리된 집단의 멸균성은 해당 집단 내 비멸균 품목의 존재 확률 측면에서 정의되어야 한다. 이 확률에 의해 얻은 값은 다른 곳에 명시된다(EN 556 참조). 그러나 본 규격에 명시된 원칙은 해당 확률과 상관없이 적용 가능하다. 의료기기의 설계/개발, 생산, 설치 및 서비스 제공을 위한 품질 시스템의 요건은 ISO 13485에 제시된다.

품질시스템 규격인 ISO 13485는, 의료기기의 제조에 사용된 어떤 공정의 결과가 뒤이은 검사 및 시험에 의해 완전히 검증될 수 없는 경우, 그 공정을 '특수공정'으로 지정한다. 공정의 결과가 뒤이은 검사 및 시험에 의해 검증될 수 없기 때문에 멸균은 일종의 특수공정의 예로 들 수 있다. 이런 이유로, 생산 전에 멸균 공정에 대한 밸리데이션 그리고 공정의 수행에 대한 정기적 모니터링(감시) 및 장비의 적절한 유지보수가 필수적이다.

밸리데이션하고 정확히 관리되는 멸균 과정을 거치는 것만이 제품의 멸균 상태를 보장하고 따라서 제품의 사용 목적에 적합할 수 있음을 보장하는 유일한 요인은 아니라는 것을 인식하는 것이 중요하다. 이외에도 유입되는 원자재와 부품들, 이후 저장 상태에서의 미생물학적 상태를 포함한 다수의 요인들에 유의해야 하며 그 제품이 생산되고 조립되고 포장되는 환경을 관리하는 데도 주의를 기울여야 한다.

본 규격의 목적은 의료기기를 멸균하는 자에 의해 수행되는 습열 멸균 공정 및 절차에 대한 밸리데이션 및 정기적인 감시의 표준화에 있다. 멸균 절차의 밸리데이션은 멸균기가 해당 스펙(사양)을 준수하는 것을 전제로 한다.

본 규격은 습열에 의한 멸균의 밸리데이션 및 정기적 감시의 요구사항을 다루고 있다. 본 규격의 적용에 대한 지침에 대해서는 부록A(정보)를 참조한다.

주 : 이들 요건은 본 규격을 이행하기 위해서 반드시 준수해야 하는 점에서 본 규격의 의무사항에 해당된다. 해당 요건의 준수를 위해 적합한 것으로 인정되는 방법을 포함하는 부록 A에 제시된 지침은 의무사항은 아니며 심사원의 체크리스트에 포함되지 않는다.

1. 범위

1.1 본 규격은 습열을 이용한 의료기기 멸균 처리 공정의 개발, 밸리데이션, 공정 관리 및 감시의 요구사항을 규정한다

1.2 이 방법은 제품을 멸균 상태로 만드는 물리적인 요소에 대한 감시에 기초하며 밸리데이션하기 전에 멸균기 및 멸균장치가 해당 사양에 부합되는 것을 전제로 한다

주 : 멸균기 사양은 곧 준비될 예정이다.

1.3 본 규격에서는 제조의 모든 단계를 관리하기 위한 품질보증시스템을 설명하지 않는다.

주 : 멸균 공정을 포함한 제조의 모든 단계를 관리하는 품질 시스템을 참조하라 완전한 품질 시스템을 갖추는 것이 이 규격의 요구사항은 아니지만 해당 시스템의 일정한 요소가 요구되며, 이들 요건은 본문에서 적합한 경우에 규범적 참조 사항으로 인용된다.

1.4 제한적인 경우의 특별한 적용을 제외하고 이 관행들은 습열 멸균 측면에서 가치가 제한적이기 때문에 본 규격은 정기적인 샘플 시험(무균시험)이나 바이오 인디케이터의 이용을 다루지 않는다. 특별적용 시, 해당 적용은 물리적 매개변수의 측정에 부가되는 것으로 간주되어야 한다.

2. 참고 규격

본 규격은 날짜가 표시되거나 날짜가 표시되지 않은 참조에 의해 다른 간행물의 규정을 포함한다. 이 참고 규격은 본문의 적합한 곳에서 인용되며 이후에 간행물 목록에 기입된다. 날짜가 표시된 참조의 경우, 수정 또는 개정에 의해 본 규격에 포함되는 경우에 한해, 이 간행물의 후속적인 수정 또는 개정 사항이 본 규격에 적용된다. 날짜가 표시되지 않은 참조의 경우, 언급된 간행물의 최신판이 적용된다.

- EN 556 멸균 의료기기 표시에 대한 요구사항
- EN 1174-1 제품에 있는 미생물의 개체수의 계산 파트1-요구사항
- ISO 13485 품질경영시스템-의료기기 품질경영시스템

3. 용어정의

본 규격의 목적상, 다음 용어정의가 적용된다.

3.1 생균수(bioburden) : 제품 및 포장상의 생존 가능 미생물 집단

3.2 바이오 인디케이터 : 1차 포장 내에 포함된 접종 보균자

3.3 챔버 온도 : 멸균기 챔버 내의 온도

3.4 시운전(commissioning)

기기가 해당 사양에 따라 공급, 설치되었고 또한 운전 지침(operational instructions)에 따라 운전할 때 사전에 결정된 한도 내에서 작동한다는 증거를 확보하고 문서화하는 것

3.5 평형시간(equilibration time)

멸균기 챔버 내 온도가 멸균 온도에 도달한 후 적재품 내 모든 포인트의 온도가 멸균 온도에 도달하기까지 소요되는 시간

3.6 유지시간(holding time)

멸균기 적재품 내 모든 포인트의 온도가 멸균 온도 대역 내에서 유지되는 기간
주 : 유지시간은 평형시간 직후에 이어진다. 유지시간의 범위는 멸균온도와 관련이 있다.

3.7 접종 물질(inoculated carrier)

특정 미생물이 지정된 일정 수만큼 존재하는 지지물(supporting material)의 조각

3.8 설치 자격부여 : 시운전 참조(3.4)

3.9 설치 시험 : 사용 장소에서 멸균기의 설치 후 수행된 일련의 검사 및 시험

3.10 의료기기 : ISO 13485의 용어 정의 참조

3.11 습열 : 물에서 액체 또는 압력수증기 형태로 추출된 열

3.12 국가 규격

국가의 공식적인 결정에 따라 해당 국가 내에서 관련 수량에 대한 모든 표준 값을 결정하기 위한 근거로 인정된 규격

주: 한 국가의 국가규격은 종종 1차 규격이라고 한다.

3.13 매개변수적 출하(parametric release)

샘플 검사 또는 바이오 인디케이터 결과에 기초하기보다는 물리적 공정 데이터에 기초하여 제품을 '멸균'이라고 선언하는 것

3.14 PQ(퍼포먼스 검증)

시운전의 경우처럼 기기가 공정의 사양에 따라 운전될 때 만족스러운 제품을 생산한다는 증거를 확보하고 문서화하는 것

3.15 PQ 재검증 : PQ 검증 기간 중 기록된 데이터를 확인하기 위한 절차

3.16 1차 규격

최고의 도량형 속성을 갖춘 것으로 지정되거나 널리 인정된 규격으로서, 그 가치가 기타 규격에 상관없이 용인되는 규격

3.17 제품 적합성(product compatibility)

제품에 손상을 미치지 않고 의도하는 결과를 얻을 수 있는 멸균 주기의 능력

3.18 재시운전(recommissioning)

멸균기가 사양에 따라 작동하는지와 시운전 기간 중 확증된 데이터가 여전히 유효한지를 확인하기 위한 절차

3.19 적재 기준(reference load)

멸균 대상 제품의 가장 어려운 조합을 나타내는 기준으로 지정된 적재
(Specified load made up to represent the most difficult combination of products to be sterilized.)

3.20 포화 수증기 : 발생원 액체의 끓는점에 상응하는 온도에서의 수증기

3.21 센서 : 측정 대상 변수에 직접 적용되는 측정기기 또는 측정 체인의 요소

3.22 멸균 : 생존 가능한 미생물이 없는 의료기기의 상태(EN 556 참조)

3.23 멸균 주기 : 멸균 목적으로 멸균기 내에서 수행되는 자동 반복 운전 단계

3.24 멸균 온도 : 멸균 온도 대역의 최소 온도(Minimum temperature of the sterilization temperature band.)

3.25 멸균 온도 대역 : 멸균 온도 및 최대 허용가능 온도로 표시되는 온도의 범위를 가리킨다. 멸균 온도 대역은 유지시간(holding time) 중 적재품 전체에 퍼져있을 수 있다.

주 : 이 온도는 일반적으로 전체 섭씨온도(whole degrees celsius)로 표시된다.

3.26 멸균 적재품 : 동일 멸균기 챔버에서 동시에 멸균된 제품

3.27 멸균기 챔버 : 멸균기 적재품을 받아들이는 멸균기의 부분

3.28 멸균기 적재품 : 동일 멸균기 챔버에서 동시에 멸균될 제품

3.29 밸리데이션

공정이 사전에 결정된 사양을 지속적으로 준수하는 것을 보여주기 위해 요구되는 데이터의 획득, 기록 및 해석을 위한 문서화된 절차

주 : 습열 멸균기의 경우, 밸리데이션은 시운전과 퍼포먼스 검증(PQ)으로 구성되는 전체 프로그램으로 간주된다.

4. 일반 요건

멸균 대상 의료기기는 생균수가 지속적으로 낮은 상태로 유지되는 조건하에서 제조된다(EN 556 참조). ISO 13485에 부합하는 품질시스템을 사용할 경우 이 요건이 충족된다.

본 규격에 명시된 문서화된 절차 및 지침은 효과적으로 제공 및 이행되어야 한다 문서화 및 기록은 지정 인원에 의해 검토 및 승인되어야 한다(4.1 참조).

4.1 인원

습열 멸균기의 설치 및 유지보수, 습열 멸균기의 밸리데이션 및 일상 관리, 멸균 제

품의 출하에 대한 책임은 ISO 13485에 명시된 특정 인원에게 부여된다.

4.2 제품 적합성

4.2.1 제품은 멸균 주기 동안 멸균기 챔버에서 발생하는 환경 변화에 적합하도록 설계되어야 한다.

4.2.2 포장의 재료 및 절차는 문서화 양식에 명시되어 밸리데이션되어야 한다.

4.3 제품 보관

멸균 후 및 제품 출하 전, 제품 보관 및 취급 상태로 인해 제품의 품질이 훼손되어서는 안 된다.

4.4 기기(멸균기)

4.4.1 설치, 서비스 요건 및 설치 시험을 포함한 멸균기 명세가 문서화되어야 한다.

4.4.2 멸균기 사양에는 멸균기 챔버 전체에 걸쳐 멸균 조건이 재생 가능하게 균일하게 충족되어야 하는 요건이 포함된다. 수증기의 시간, 온도, 압력 및 포화 정도의 가변성이 멸균 주기에 대해 명시되어야 한다. 이 요건은 다음 각 경우에 충족되는 것으로 간주한다.

- a) 멸균 주기 전체에 걸쳐 멸균기 챔버의 모든 부분의 온도 및 압력이 사전에 결정된 프로필을 따름
- b) 유지시간 전체에 걸쳐 멸균기 챔버 내 측정된 온도가
 - 1) 멸균 온도+3K를 상한선으로 하여 소정의 멸균 온도 대역 내에 해당됨
 - 2) 1K를 초과하여 변동되지 않음
 - 3) 상호간에 2K를 초과하여 차이가 없음.
- c) 멸균기 챔버 내에 포화수증기 환경이 요구될 때,
 - 1) 의료기기상의 수증기가 멸균 온도 대역 내의 온도 및 수증기 압력에 상응하는 온도에 해당됨
 - 2) 의료기기상에 멸균기 챔버 중 온도가 가장 높은 부분의 멸균 온도의 도달과 온도가 가장 낮은 부분의 멸균 온도의 도달간에 시간 간격이 800 l 미만의 멸균기 챔버의 경우에 15초를, 이보다 큰 멸균기 챔버의 경우에 30초를 각기 초과하지 않는다.

4.4.3 멸균기가 해당 명세를 따르고 있음을 입증하기 위해 증거 서류가 제공되어야 한다.

4.4.4 멸균기가 설치된 장소의 명세가 문서화되어야 한다.

4.4.5 의료기기와 접촉된 환경의 순도로 인해 제품의 안전이 손상되어서는 안 된다.

4.4.6 멸균기와 함께 제공된 문서는 구매자가 동의하는 언어로 작성되어야 한다.

4.5 공정

4.5.1 유지시간 중, 공정 주기는 멸균 환경으로 하여금 재생 가능하게, 의료기기상의 멸균 상태가 요구되는 모든 표면상에, 멸균 환경이 존재하도록 해야 한다.

4.5.2 멸균 주기 중에 발생하는 물리적 조건으로 인하여 의료기기 또는 그 포장의 퍼포먼스 품질이 훼손되어서는 안 된다.

4.6 측정

4.6.1 멸균 주기의 밸리데이션 및 일상 관리에 사용되는 모든 제어, 표시 및 기록 기기의 교정을 위한 효과적인 시스템이 수립 문서화 및 유지보수 되어야 한다. 이 시스템은 ISO 13485에 따라야 한다.

4.6.2 시험기구의 정확도는 멸균기에 적합한 기기의 정확도 이상이어야 하며, 멸균기의 성능을 판단하기 위해 요구되는 측정의 정확도를 적어도 제2인자만큼 초과해야 한다.

4.6.3 온도 및 압력 센서는 소정의 정확도가 확실히 유지되도록 선택 설치 및 사용되어야 한다.

4.6.4 퍼포먼스 검증(PQ) 및 재검증에 사용되는 온도 센서의 수가 명시되어야 한다. 사용된 수가 멸균기 챔버와 멸균기 적제품 내 온도 분배를 위한 퍼포먼스 사양에 따르고 있음을 입증하기에 충분한 것을 보여주기 위해 증거 서류가 제공되어야 한다.

4.6.5 밸리데이션에 사용되는 온도 측정 시스템의 교정은 순차적 시험의 각 프로그램의 전후에 멸균 온도 대역 내의 온도로 확인되어야 한다.

4.6.6 일정한 시한의 측정은 $\pm 1\%$ 의 정확도로 제어되어야 한다.

4.7 유지보수

4.7.1 예방 유지보수가 문서화된 절차에 따라 계획 및 수행되어야 한다. 계획된 각 유지보수 작업의 절차 및 실시 주기가 문서로 명시되어야 한다.

4.7.2 멸균기는 모든 유지보수 작업이 성공적으로 완료되어 문서화될 때까지 의료기기의 공정에 사용되어서는 안 된다.

4.7.3 유지보수 기록은 ISO 13485에 명시된 바와 같이 유지되어야 한다.

4.7.4 유지보수 계획, 유지보수 절차 및 유지보수 기록은 지정된 자에 의해 정기적으로 검토되어야 한다(4.1 참조).

5. 밸리데이션

5.1. 일반 요건

5.1.1 밸리데이션 절차는 문서화되어야 한다.

5.1.2 시운전, 퍼포먼스 검증(PQ), 재시운전 및 퍼포먼스 재검증 재부여는 ISO 13485에 명시된 바와 같이 이 전문 분야에 경험이 있는 지정된 자에게 부여된다.

5.2 시운전

5.2.1 멸균기와 멸균기 설치 장소가 명세에 부합되며, 제어, 표시 및 기록에 사용되는 기기의 교정이 소정의 한도 내에 있음을 시운전을 통해 입증한다.

5.2.2 시운전 중 수행될 시험 및 점검은 상세히 기록 및 문서화되어야 한다.

5.3 퍼포먼스 검증(PQ)

5.3.1 퍼포먼스 검증은 시운전의 종료 후에 수행된다. 밸리데이션된 참조 적재품이나 이전에 밸리데이션된 제품, 포장 또는 적재 패턴 결합과의 가치가 동등함이 입증된 경우를 제외하고, 퍼포먼스 검증은 새로운 또는 수정된 제품, 포장, 적재 패턴, 기기 또는 공정 매개변수의 도입에 대해 수행된다.

5.3.2 퍼포먼스 검증은 지정된 멸균기 적재품 전체에 걸쳐 소정의 멸균 조건의 충족을 입증한다(EN 556 참조).

주 : 멸균 대상 표면에 포화수증기 환경이 요구될 때 의료기기상에 다음 조건이 충족되어야 한다.

- a) 유지시간 전체에 걸쳐 온도 및 압력이 일정하게 유지되거나 사전에 결정된 프로필을 따라야 한다.
- b) 유지시간 전체에 걸쳐 측정된 온도는
 - 1) 멸균 온도+3K를 상한선으로 하여 소정의 멸균 온도 대역 내에 해당되어야 함
 - 2) 1K를 초과하여 변동되지 않아야 함
 - 3) 상호간에 2K를 초과하여 차이가 없어야 함.
- c) 평형시간은 800 l 미만의 멸균기 챔버의 경우에 15초를, 이보다 큰 멸균기 챔버의 경우에 30초를 각기 초과해서는 안 된다.
- d) 수증기가 멸균 온도 대역 내의 온도 및 수증기 압력에 상응하는 온도에 해당되어야 함

5.3.3 지정 멸균 조건:

- a) 특정 공정을 위해 정해진 시간/온도에 기초함(예: 유럽약전(European Pharmacopoeia)에 의해 권고에 따를 경우, 최소 유지시간 15분에 대해 121℃ 또는, 효능이 입증될 수 있는 경우에 한해, 기타 온도 및 기간의 조합).
- b) 의료기기의 생균수에 대한 지식과 특정 공정에 대한 생균수 저항에 대한 지식에 기초함
방법 b)가 선택될 경우마다,
 - 1) 요구를 충족시키는 미생물학적 서비스 제공이 존재함
 - 2) 퍼포먼스 검증 중 결정된 물리적 매개변수가 각 후속 생산 주기에 대해 신뢰성 있게 획득될 수 있도록 보증함
 - 3) 의료기기의 샘플이 공정에 대한 생균수의 저항을 결정하기 위해 사용된 제조 제품 2개 이상의 대표 배치에서 추출됨
 - 4) 생균수의 추정치 EN 1174-1에 설명된 바와 같이 성립되고, 제조 제품 3개 이상의 대표 배치에서 무작위로 추출된 의료기기로부터 결정되어야 함.

5.3.4 각 멸균 공정과 각종 멸균기 적재품 및, 공정이 유효한 적재 패턴이 명시 및 문서화되어야 한다.

5.3.5 각 멸균 주기 동안, 멸균기 챔버 내의 압력과 멸균기 챔버 자유 공간 중 온도가 가장 낮은 부분의 온도가 지속적으로 모니터링 되고 시험기구에 의해 기록되어야 한다(4.6.3 참조).

5.3.6 각종 멸균기 적재품 또는 참조 적재품에 대해 용인될 수 있는 주기 변화의 한도가 명시 및 문서화되어야 한다.

5.4 밸리데이션의 확인

5.4.1 시운전, 퍼포먼스 검증, 재시운전 및 퍼포먼스 재검증에 관한 보고서가 해당 보고서의 작성, 검토 및 수락 책임자로 지정된 자에 의해 작성 및 서명되어야 한다.

5.4.2 퍼포먼스 검증(PQ)에 관한 보고서에는 멸균 공정의 명세가 포함되거나 참조로 인용되어야 한다. 해당 명세에는 다음 사항이 포함된다.

- a) 멸균기 챔버 내의 적재 유형 및 적재 패턴에 대한 설명
- b) 선택된 주기
- c) 멸균 주기의 모든 중요 부분의 챔버 온도, 챔버 압력, 단계 횟수 및 진공 레벨 (적용 가능한 경우)의 값 및 공차(예: 각 단계 또는 하위 단계로부터의 변화)
- d) 멸균 전 공기의 제거를 요하는 의료기기의 경우, 멸균기 내부로의 수증기 침투의 최소 조건의 충족 여부를 확인하기 위해 사용된 방법

5.4.3 이들 기록의 유지 및 갱신에 대한 책임은 지정된 자에게 부여된다 이들 기록에는 보고서 및 문서를 비롯하여 참조도 포함될 수 있다
최종 멸균 주기 후, 이들 기록은 ISO 13485에 명시된 기간 동안 보관된다.

5.5 재시운전

5.5.1 재시운전은 다음의 경우에 수행된다.

- a) 멸균기의 수행에 영향을 미칠 수 있는 기기에 대해 변경 또는 엔지니어링 작업이 실시되는 경우
- b) 정기적 모니터링, 정기적 검사 및 퍼포먼스 재검증에 대한 기록의 검토가 밸리데이션 기간 중 결정된 데이터와 용인할 수 없는 편차가 있는 경우

5.5.2 시운전의 반복 요소의 필요성 및 범위의 결정에 대한 책임은 이 전문 분야의 교육을 이수한 지정된 자에게 부여된다(5.1.2 참조).

5.5.3 각 시험 또는 점검의 경우, 재시운전에 대해 기록된 데이터는 시운전 기간 중 기록된 데이터의 한도 내에 해당되어야 한다.

5.6 퍼포먼스 재검증

5.6.1 퍼포먼스 재검증은 소정의 간격으로, 퍼포먼스 검증(PQ) 보고서에 명시된 한도 내에 해당되지 않는 멸균기 적재품에 변경이 가해질 때마다 실시되어야 한다.

5.6.2 시운전의 반복 부분의 필요성 및 범위의 결정에 대한 책임은 이 전문 분야의 교육을 이수한 지정된 자에게 부여된다(5.1.2 참조).

6. 공정 제어 및 모니터링

6.1 일반 요건

멸균기가 생산 목적으로 사용되기 전에 모든 교정, 유지보수 및 퍼포먼스 검증(PQ)이 지정된 자에 의해 성공적으로 완료, 문서화 및 승인되어야 한다.

6.2 공정 제어

6.2.1 멸균 공정 사양에 따라 정기적 멸균이 실시되어야 한다.

6.2.2 처리된 품목과 비처리된 품목을 구별하기 위한 시스템이 사용되어야 한다

6.2.3 멸균기의 고장 여부를 확인하기 위해 멸균 적재품이 검사되어야 한다

6.2.4 멸균기 공정의 효능 또는 포장의 완전성이 의심될 때마다, 멸균 적재품은 비멸균 상태로 간주된다.

6.2.5 각 멸균 적재에 대해, 챔버 온도, 챔버 압력 및 시간의 영구적인 식별 가능한 기록이 멸균기에 적합한 계측으로부터 확보되어야 한다

6.3 정기적 모니터링 및 검사

6.3.1 멸균 주기의 정기적 모니터링에 대한 문서화된 절차가 제공되어야 한다

6.3.2 밸리데이션된 멸균 주기의 재생 가능성을 입증하기 위해 문서화된 계획에 따

라 멸균기에 대한 정기적 검사가 실시되어야 한다.

6.3.3 사용될 모든 시험, 점검 및 재료가 명시 및 문서화되어야 한다.

6.3.4 멸균 공정에 제품으로부터의 공기 제거가 포함되는 경우 멸균기 사용 각 예정 일의 시작 시에 수증기 침투 시험이 실시되어야 한다.

6.4 기록

6.4.1 제품이 모든 사양에 따라 멸균되었음을 증명하기 위한 기록이 ISO 13485에 명시된 바와 같이 제출 및 보관되어야 한다.

6.4.2 각 멸균 적재품의 경우, 발행 문서는

- a) 적재품을 명시하거나 적재품의 명세에 대한 참조를 포함한다
- b) 정기적 검사로부터의 기록을 포함한다.
- c) 멸균 주기로부터의 기록을 포함한다.

7. 멸균 후 제품 출하

7.1 멸균 후 제품의 출하를 위한 시스템이 설정 및 유지되어야 한다 이 시스템은 밸리데이션된 멸균 주기가 소정의 한도 기간 내에 재생되었음을 보증한다.

7.2 비준수 제품은 ISO 13485에 명시된 바와 같이 처리한다.

부록 A(정보 제공용) EN 554의 적용에 관한 안내 (guidance on the application of EN 554)

A.1 서문

주: 본 안내는 EN 554에 부합됨을 보여주기 위한 체크리스트의 기능은 없다

본 부록은 소정의 요건 준수에 적합한 것으로 인정되는 방법을 제시하고 이에 대해 설명한다. 본 안내는 EN 554의 균일한 이해 및 이행의 확보를 지원하기 위한 것이다. 본 안내에 제시되지 않은 방법도 사용될 수 있지만 이 방법들은 EN 554의 요건의 준수에 효과적인 것으로 입증될 필요가 있다

본 부록에 제시된 안내의 목적은 해당 요건의 이행을 지원하는 동시에 EN 554에 대한 이해를 촉진하는 데 있다. 해당 안내는 심도 있게 제시되지는 않았지만 주의해야 할 중요 사항을 강조하기 위해 제시되었다. EN 554의 요건을 충족시키기 위한 방법의 예를 제시하는 한편 동일한 목적을 달성하는 기타 방법도 동등하게 용인될 수 있다는 점을 인정한다. 해당 요건의 충족 방법에 대한 일반적인 조언도 제시하는 한편 해당 요건 중 의료기기의 멸균 처리에 익숙지 않은 사람들이 간과하기 쉬운 측면에 유의하고 있다.

본 부록의 안내가 특히 적용되는 본 규격의 조항은 꺾쇠 괄호로 표시되어 있다

A.2 일반 요건[4]

A.2.1 인원[4.1]

다양한 레벨의 인원에 의해 요구되는 자격 교육 및 경험의 수준은 수행 중인 활동에 좌우된다. 품질 보증의 전체 시스템의 일환으로 교육에 관한 일반 안내는 ISO 13485에 제시되어 있다.

해당 인원이 특정 자격을 갖추고 교육을 이수해야 하는 분야는 다음과 같다.

- a) 멸균기 명세
- b) 공정 설계
- c) 환경 제어
- d) 설치 및 설치 검사
- e) 시운전

- f) 퍼포먼스 검증(PQ)
- g) 정기적 멸균기 운전
- h) 기기 교정
- I) 유지보수
- j) 미생물학

A.2.2 제품 적합성[4.2]

지정된 온도로 일정 기간 동안 유지된 습열은 멸균을 달성하기 위해 의료기기상에 멸균 상태가 될 필요가 있는 표면에 존재해야 한다

선택된 공정의 유형은 의료기기의 종류와, 멸균 주기 중 획득된 최고 압력, 온도 및 진공상태(해당되는 경우)를 견디는 능력에 좌우된다. 더욱이, 압력, 온도 및 진공상태의 변경률이 고려될 필요가 있다.

멸균기를 지정하기 전에 의료기기 및 포장의 퍼포먼스 특성에 용인할 수 없는 변화를 야기하기 시작하는 압력, 온도 및 진공상태의 레벨 및 변경률을 결정하기 위해 제품 및 포장에 관한 예비 시험을 먼저 실시함으로써 적합한 공정을 식별할 필요가 있을 수 있다.

포장에 사용되는 재료는 포함된 제품과 호환되어야 한다 예를 들어, 포화수증기 환경이 요구되는 랩 포장된 제품 및 다공성 적재품의 경우 공기의 제거 및 수증기의 침투를 제한할 수 있는 가스를 생성해서는 안 된다

지시에 따라 취급될 때, 포장은 물리적 파손으로부터 제품을 보호하고 사용 시점까지 의료기기의 멸균 처리성을 유지해야 한다.

현재, G-/TC102는 일회용 래핑 재료 및 재사용 가능 컨테이너에 대한 기준을 작성하고 있다.

A.2.3 제품 보관[4.3]

습도, 온도 및 압력 변화로 인해 포장을 통해 또는 컨테이너 밀봉 전체에 걸쳐 미생물학적 오염이 발생할 수 있다 환경 제어가 필요할 수 있다

A.2.4 기기(멸균기)[4.4]

의료기기 및 포장상의 화학 및 미생물학적 오염의 레벨이 명시될 때 이행된 서비스의 품질(예: 압축 공기, 배수, 수증기, 물 및 전기)과 멸균기 챔버에 서비스를 이행하는 멸균기상의 구성요소의 구조물에 대해서 멸균기 제조업자와 합의되어야 한다. 멸균기 챔버 내 압력을 초과하는 밀폐된 컨테이너 내의 압력을 방지하기 위해 멸균 주기의 전부 또는 일부 기간 동안 사용되는 압축 공기는 기름 미립자 및 미생물 여과액을

갖추어야 한다. 이와 유사하게 물이 밀폐된 컨테이너와 직접 접촉될 때, 미립자 및 미생물 여과액도 포함되어야 한다. 수증기의 순도도 명시될 필요가 있을 수 있다

멸균기가 위치한 장소의 환경 변화 및 멸균기의 설치된 방식을 고려해야 한다. 멸균기 및 구성요소 탑재의 불안정성으로 인해 정상 기능이 방해될 수 있다(예: 누설). 환경 변화로 인해 구성요소와 계측에 용인할 수 없는 교정 오류가 야기될 수 있다 멸균기로부터의 열 발산 및 공기 조절이 요구되는지의 여부도 신중히 고려해야 한다

수증기 멸균기에 대한 규격은 현재 G-/TC102에 의해 제정 중이다(예: 랩으로 포장된 다공성 적재품을 처리하기 위해 사용된 대형 멸균기의 요건을 명시하는 G-285). 이들 규격은 습열 멸균기 및 설비의 설치 시에 고려되어야 한다.

A.2.5 공정[4.5]

의료기기는, 그 종류에 따라, 필터 또는 밸브를 갖춘 견고한 컨테이너에 넣어져 다공성 재료로 포장되거나, 수성용액이 함유된 밀폐 유리 또는 플라스틱 컨테이너 내에서 보호를 받거나, 물 분자 구조물의 다공성에 의존할 수도 있다

멸균기 챔버 내 멸균 환경은 통상적으로 지정 온도로 포화된 수증기 상태이다. 그 환경은 물 또는 수증기 및 공기일수도 있다. 의료기기상의 표면의 멸균 환경은 의료기기가 수성용액 내에 있는 경우에 유도에 의존하며, 기타 모든 종류의 경우에 수증기와의 직접 접촉에 의존한다.

의료기기의 완전성이 멸균 주기 중 존재하는 물리적 조건에 의해 훼손될 수 있을 경우를 제외하고, 포화 수증기는 선호되는 방법이다

빈 멸균기 챔버 내의 포화 수증기 환경은 포화 수증기를 도입하여 공기가 제거됨으로써 얻을 수 있다. 그러나 멸균기 적재품이 있는 경우, 공기는 멸균기 챔버와 멸균기 적재품 내의 임의의 위치에 갇히게 됨으로써 이들 위치에 용인할 수 없는 환경이 야기될 수 있다. 이러한 상황은 다공성 포장 재료에 특히 심하며, 비응축 가스에 낮은 수증기원과 함께, 포장된 제품 및 다공성 적재품에 공기의 강제 제거가 중요한 이유가 바로 여기에 있다.

포함된 수성용액 내 멸균 환경을 조성하기 위해 사용되는 열원은 부분적 또는 전체적 수침 상태의 온수 또는 수증기 및 압축 공기에 의한 온수에 해당되는 포화 수증기일 수 있다. 압축 공기는 설계 최고치를 초과하는 컨테이너의 내부와 외부 사이의 압력을 방지하기 위해 주기의 전부 또는 일부 기간 동안 사용될 수 있다

멸균 주기의 종료 시, 포장 재료는 멸균 장벽 속성을 유지하기 위해 충분히 건조되어야 한다.

습열 멸균 공정의 개발 시, 제어 계측의 부정확성 및 멸균 환경의 재생 가능성이 고려될 필요가 있다. 이들 요소는 작은 변화가 공정의 치명성에 극적인 영향을 미칠 수 있을 때(예: 수증기 멸균 방법 F₀) 매우 중요할 수 있다.

A.2.6 계측[4.6]

밸리데이션에 사용되는 시험기구가 교정용으로 또는 멸균 주기의 일상 관리를 위한 계측 교정의 검증용으로 요구될 수 있다. 관독에서 발견되는 차이가 참조 기구의 부정확성에 의해 야기되지 않는다는 것을 1:10 정도로 보증하기 때문에, 제3인자가 선택되었다.

센서가 올바르게 설치되지 않을 때 부정확성이 야기될 수 있다. 열경사도 전체에 걸쳐 왜곡, 압축 또는 늘림 현상이 발생하는 경우, 열전쌍의 열 특성이 변경될 수 있다. 이와 유사하게, 기구가 외풍이 있는 위치에서 사용되거나 압력 감지 요소가 멸균 주기 내 발생하는 압력 변경과 관련된 온도로부터 보호되지 않을 때, 기구 및 압력 변환기 감지 요소가 급속한 온도 변화의 영향을 받을 경우에도 부정확성이 발생할 수 있다.

시험기구의 요건을 포함한 멸균기 규격은 G-/TC 102에 의해 제정 중이다. 이들 요건도 기타 습열 공정을 밸리데이션하기 위해 사용되는 시험기구에 적용된다.

A.2.7 유지보수[4.7]

멸균기 제조업자, 기구 제조업자 및 기기 제조업자에 의해 제공된 일정과 공장내에서 수행되는 일반 과제 및 시험과 경험을 바탕으로 유지보수 계획이 수립되어야 한다. 유지보수 계획과 각 과제의 수행 주기는 제조업자와 전문 경험을 갖춘 사람의 권고에 기초해야 한다. 또한, 유용성, 안전에 대한 위험 및 이용 극대화 필요성이 고려되어야 한다.

각 유지보수 과제의 절차는 제조업자의 지침에 기초해야 한다. 지정된 자는 일정에 따른/예고 없는 유지보수에 관한 모든 항목에 서명하고 날짜를 기입한 후, 필요한 모든 작업 및 시험이 만족스럽게 완료되었음을 기술해야 한다. 고장 재발 시에는 확인 후에 시정 조치를 취한다.

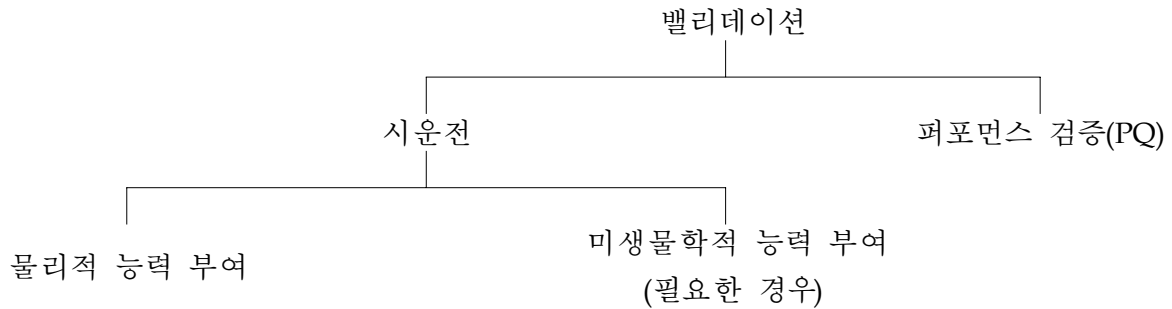
유지보수 기록의 검토는 다음 사항을 확인하는 것을 목적으로 한다.

- a) 새로운 하자
- b) 유지보수 계획상 요구되는 변경
- c) 유지보수 절차상의 변경
- d) 유지보수 담당자에 의해 요구되는 추가 교육
- e) 기록이 만족스럽게 작성되었는지, 서명과 날짜 기입이 되었는지의 여부.

A.3 밸리데이션[5]

A.3.1 일반 요건[5.1]

밸리데이션은 시운전과 퍼포먼스 검증(PQ)으로 구성되는 총체적 공정으로 간주된다. 이들 용어간의 관계를 예시하면 아래와 같다.



피지명자로 지정된 사람은 멸균 및 밸리데이션 분야에서의 능력을 입증해야 한다. 이들 활동을 하도급 주는 경우, 피지명자는 하도급자가 5.1.2에 따라 지정된 과제를 수행할 능력이 있음을 확인해야 한다.

A.3.2 시운전[5.2]

A.3.2.1 우선, 멸균기가 제공된 후에 도면과 사양(편차에 대해서는 계약 단계에서 합의됨)에 따라 설치되어야 한다. 멸균기의 범위가 이전에 유형시험 대상인 경우 품질 시스템(예: ISO 13485)에 따라 제조되는 것이 보다 바람직하다.

멸균기와 함께 공급된 문서에는 적어도 다음 사항이 포함되어야 한다

- a) 운전지침
- b) 유지보수매뉴얼
- c) 압력용기증명서
- d) 각 유형시험증명서 사본(해당되는 경우)
- e) 공정의 매개변수를 제어, 모니터링 및 기록하기 위해 사용된 기구의 정식 명세 및 정확도의 검증
- f) 공정 제어 목적으로 자동 컨트롤러가 설정되는 레벨 또는 디폴트값

A.3.2.2 시운전 계획에는 멸균기 및 연결 서비스가 사양 및 퍼포먼스 기준을 이행하는 것과 멸균기가 사용하기에 안전하고 적합하다는 것을 보증할 절차가 포함되어야 한다. 이 계획에는 다음 사항을 확인하기 위한 점검 및 검사도 포함되어야 한다

- a) 과도한 변경으로 인해, 잘못된 허용 주기를 초래할 수 있는, 제어 매개변수 및 계측에 오류가 야기될 수 있기 때문에, 멸균기 설치 장소에서 환기 시스템이 소

정의 한도 내에서 환경 온도 및 습도를 유지함

- b) 멸균 주기 동안, 다른 기기로부터의 간섭 증거가 없음
- c) 국가 규격 또는 1차 규격으로 추적될 수 있는 계측 또는 교정에 의해 검증될 때 온도 및 압력 측정의 정확도가 소정의 한도 내에 있음
- d) 빈 멸균기 챔버로 운전 시, 멸균기에 영구적으로 적합한 멸균 주기 전체에 걸쳐 기록/표시된 온도 및 압력
- e) 멸균 주기가 진공에 의한 공기 제거를 포함하는 경우, 멸균기 챔버 안으로의 누설은 소정의 최고치를 초과하지 않으며, 정기적 생산 주기가 불확실한 것으로 사용자에게 경고하기 위해 공기 탐지기와 같은 용구가 사용되는 경우 설정이 올바르게 된 것임

주 : 누설율의 측정과 공기 탐지기의 설정을 위한 멸균기 및 검사 방법의 규격에 대해서는 G-/TC 102에 의해 작성 중이다.

- f) 멸균 주기의 작업 범위 내에서의 온도 또는 압력으로 수증기 압축 공기, 물 및 폐수로부터의 눈에 띄는 누설은 없음.
- g) 멸균 주기의 일부 기간 중
 - 1) 수증기, 물 및 압축 공기 압력
 - 2) 수질 및 온도
 - 3) 수증기의 질멸균기 사양에 따름

A.3.3 퍼포먼스 검증(PQ)[5.3]

멸균기 챔버(챔버 가구를 제외하고 빈 상태) 내의 온도 프로필이 유지시간 전체에 걸쳐 결정되어야 한다. 이것은 멸균기 챔버 전체에 걸쳐 배포된 적정 수의 여러 온도 센서를 사용한 측정에 의해 얻을 수 있다. 사용되는 센서의 수는 공정의 유형과 챔버의 크기에 좌우된다. 그러나 경험에 따르면, 입방미터 당 12개 센서면 대체로 충분하다. 챔버 내 환경의 동질성이 다를 수 있는 일부 공정의 경우(예: 공기/수증기 및 수침 시스템), 순차적 시험에 의해 완전한 온도 프로필의 설정이 필요할 수 있다 이 경우에 각 시험에 대해 적어도 2개의 센서가 동일한 위치에 설치되어야 하며, 판독 값은 계측의 정확도 내에 해당되어야 한다.

사전에 프로그래밍 된 멸균기가 설치되는 경우마다, 빈 챔버 내의 온도 프로필에 대한 결정이 시운전 절차에 포함될 수 있다

각종 멸균기 적재품 안으로의 열 침투는 여러 제품 포장 내에서 또는 참조 적재품 내에서 측정된 온도를 기반으로 결정되어야 한다. 온도 센서가 삽입되는 포장 또는 참조 적재품은 챔버 프로필 연구를 통해 확인된 멸균기 챔버 중 가장 온도가 낮은 부

분에 위치해야 한다. 사용되는 온도 센서의 수는 기기 및 컨트롤러를 가리키는 기록 기기에 연결된 온도 센서에 인접한 곳에 하나 이상의 센서가 위치한 챔버 프로파일 연구 목적으로 사용된 수보다 적어서는 안 된다. 용인할 수 있는 한도 내의 재생 가능성에 대해서는 최소한의 3가지 복제 주기를 사용하여 점검되어야 한다.

퍼포먼스 검증(PQ) 보고서는 해당 시험을 실시하거나 해당 보고서를 작성할 의무가 없는 지정된 사람에 의해 검토 및 수락되어야 한다.

A.3.4 밸리데이션의 검증[5.4]

기록은 대체로 다음 사항으로 구성된다.

- a) 멸균기에 대한 최초 사양 사본 및 후속 변경 사항 해당 멸균기의 구조 및 운전에 대한 설명과, 멸균 공정의 매개변수를 제어, 모니터링 및 기록하기 위해 사용된 계측에 대한 설명이 포함되어야 한다. 또한, 멸균기에 적합한 모든 안전장치와, 용어 정의가 가능한 경우, 설정 환경에 대한 설명도 명시되어야 한다.
- b) 멸균기의 위치 및 고유 식별 수단(예: 제조업자의 명칭 및 주소, 멸균기의 종류 및 모델 참조와 일련번호)
- c) 안전 사양에 부합됨을 입증하는 문서(IEC1010 참조)
- d) 압력 용기 증명서
- e) 유지보수 매뉴얼
- f) 운전 지침
- g) 유형시험 증명서 사본(해당되는 경우)
- h) 멸균기에 적합한 모든 계측에 대한 교정의 검증(과거, 현재)
- i) 설치 지침
- j) 기록된 모든 데이터와 함께 밸리데이션, 재밸리데이션 및 정기적 검사를 위한 프로그램
- k) 모든 유지보수, 점검 및 시험에 대한 운전 절차
- l) 일정에 따른/예고 없는 유지보수에 관한 내역과 함께, 멸균기에 대한 계획된 유지보수 일정
- m) 멸균기, 계측 또는 제어에 대한 수정 내역
- n) 멸균기에서 발견된 하자 및 시정 방법에 대한 내역
- o) 시험 검토 및 유지보수 프로그램 절차
- p) 멸균기 챔버 내의 온도 분포 및 각종 멸균기 적재품에 대한 기록
- q) 멸균기 챔버, 열 침투 연구, 멸균 주기를 제어하기 위해 사용된 매개변수에 대한 기록, 멸균 공정 사양 사본
- r) 교육 매뉴얼 및 모든 관련 인원에 대한 기록

밸리데이션 프로그램의 종료 시, 시험 데이터는 시험 보고서로 편집된 다음에 지정된 자에 의해 승인을 받아야 한다.

A.3.5 재시운전[5.5]

정기적 모니터링, 정기적 검사 및 퍼포먼스 재검증의 기록이 밸리데이션 기간 중 결정된 데이터로부터 용인할 수 없는 편차를 가리킬 때마다 그 이유를 규명하여 시정하고 멸균기를 재시운전해야 한다. 이와 유사하게, 비사용 기간 후 또는 서비스에 변경이 가해질 때에도 재시운전이 요구될 수 있다

사양에 따라 설치가 되었는지 고장의 징후(예: 누설 또는 전기 간섭)는 없는지의 여부를 확인하기 위해 멸균기가 주기적으로 검사되어야 한다. 기기의 안전성(IEC1010 참조)과 서비스의 만족스러움을 증명하기 위해 검사 및 시험이 실시되어야 한다

재시운전의 범위는 퍼포먼스의 불일치 이유에 좌우된다. 구성요소가 변경되거나 제어시스템이 수정되는 경우, 시운전된 멸균 주기의 반복 가능성을 보여줄 필요만이 있을 수 있다. 포장된 제품 및 다공성 적재품 공정의 경우, 해당 이유가 멸균기 챔버 내의 누설로 보이는 경우, 멸균기 챔버에 대한 누설 시험을 반복한 다음에 수증기 침투 시험을 실시할 필요만이 있을 수 있다

멸균기에 수정을 가해야 할 경우, 또는 재시운전을 통해 최초 데이터의 밸리데이션을 하지 못하고 외견상 명백한 하자가 없는 경우, 최초 데이터는 더 이상 유효한 것으로 추정되지 아니하며, 밸리데이션의 반복이 필요하다.

A.3.6 퍼포먼스 재검증[5.6]

재시운전 후에 또는 제품 변경 제품 포장 또는 적재품 패턴과 같은 중간 기간에 또는 멸균기 적재품에 대한 데이터가 소정의 한도 내에 없는 경우 퍼포먼스 재검증이 수행될 필요가 있을 수 있다. 단, 후자의 경우, 시운전의 일부를 먼저 반복한 다음에 새로운 데이터가 밸리데이션 기간 중 획득된 데이터와 용인할 수 없을 정도로 다른 경우에 밸리데이션의 반복이 요구된다.

정기적인 퍼포먼스 재검증은 대체로 연간 행사로 수행되어야 하며 정기적으로 멸균된 하나 이상의 멸균기 적재품에 대한 퍼포먼스 검증(PQ)의 반복이어야 하며, 이에 대한 퍼포먼스 검증(PQ) 기록의 열람이 가능해야 한다.

퍼포먼스 검증과 퍼포먼스 재검증 데이터의 비교를 용이하게 하기 위해 일반적으로 동일한 보고서 형식이 사용된다.

A.4 공정 제어 및 모니터링[6]

A.4.1 일반 요건[6.1]

멸균 책임자는 생산을 위해 멸균기가 사용되기 전에 기기 교정의 검증뿐 아니라 일정애 따른/예고 없는 유지보수가 만족스럽게 완료된 사실과 퍼포먼스 검증 보고서에 멸균 대상 적재품의 유형이 포함되는 것을 입증할 증거를 확보해야 한다

A.4.2 공정 제어[6.2]

각 멸균 적재품의 문서에는 다음 사항이 포함되어야 한다

- a) 멸균기 및 기기의 기록에 대한 참조
- b) 정기적 시작품 검사의 결과에 대한 참조예: Bowie & Dick 시험)
- c) 멸균 주기 중 측정된 온도 및 압력의 영구 기록
- d) 선택된 멸균 주기
- e) 운전자 이름 또는 참조 코드
- f) 멸균 적재품에 대한 설명 또는 코드

멸균 적재품상에 멸균기 주기의 이상이 발견될 때마다(예: 적재품의 비건조 상태, 포장의 파손 또는 화학적 지표(사용된 경우)의 불충분한 색상 변경), 취해진 조치가 기록되어야 한다.

A.4.3 정기적 모니터링 및 검사[6.3]

정기 검사 계획에 시험 및 점검과 멸균 주기의 매개변수가 퍼포먼스 검증 기간 중 결정된 것과 동등한 한도 내에 해당됨을 보증하기에 충분할 정도의 시험 및 점검의 실시 주기가 포함되어야 한다.

G-/TC 102에 의해 제정 중인 멸균기 규격은, 해당되는 경우, 12개월 시험 계획에 포함될 수도 있는 설치 시험을 위한 여러 시험을 명시하고 있다
유지보수 후 및 보다 짧은 시간 간격으로 실시되는 시험에 다음 사항의 일부 또는 전부가 포함될 수 있다.

- a) 멸균 주기 명세의 준수에 대한 증명
- b) 누설 검사(멸균 주기에 진공 단계가 포함되는 경우)
- c) 공기 탐지기 기능 검사(공기 탐지기가 적합한 경우)
- d) 특정 멸균기 적재품(예: 참조 적재품)의 경우, 해당 멸균기에 적합한 계측으로부터 획득된 데이터가 동일한 유형의 멸균기 적재품의 부여 퍼포먼스 검증 기간 중 획득된 데이터의 한도 내에 해당됨을 확인함.
- e) 수증기 침투 시험(지정된 경우)

주 : 포화 수증기 공정에 적합한 침투 시험에 대해서는 G-/TC 102에 의해 작성 중이다.

A.4.4 기록[6.4]

제시된 안내 사항 없음.

A.5 멸균 후 제품 출해[7]

제시된 안내 사항 없음.

부록 B (정보 제공용) 참고 문헌(Bibliography)

- G-285 멸균 - 수증기 멸균기 - 대형 멸균기 - 요건 및 검사
- G-724 비활성 의료기기의 G-29001 및 G-46001과 G-29002 및 G-46002의 적용에 관한 안내
- G-866 멸균기 시험용 생물학적 시스템
파트1. 일반 요건
파트3. 수증기 멸균기용 시스템
- G-867 멸균기 시험용 비생물학적 시스템
파트1. 일반 요건
파트2. 공정 지표(클래스 A)
파트3. Bowie & Dick 시험용 클래스 B 지표 명세서
- G-868 포장 제품의 멸균용 포장 재료
파트1. 일반 요건 및 최종 멸균된 기기의 포장의 밸리데이션 요건
파트2. 멸균 포장 - 요건 및 시험
파트3. 종이봉지의 제조와 파우치 및 릴의 제조용 종이 - 요건 및 시험
파트4. 종이봉지 - 요건 및 시험
파트5. 종이 및 플라스틱 필름 구조의 가열 밀봉 파우치 및 릴 재료-요건 및 시험
파트8. 재사용 가능 멸균 컨테이너 - 요건 및 시험
- G-29004 품질 관리 및 품질 시스템 요소 - 안내
- IEC1010 측정, 제어 및 실험실 사용을 위한 전기 설비 안전 요건
파트1. 일반 요건
파트2. 의료재료의 처리 및 실험실 공정을 위한 수증기 사용 고압솔의 특정 요건
- ISO3746:1979 음향학 - 소음원의 음향출력레벨의 결정 - 조사 방법
- ISO11134 의료 제품의 멸균 - 밸리데이션 및 일상 관리 요건 - 산업용 습열 멸균
- 90/385/EEC 능동 이식 가능 의료기기에 관한 회원국의 법의 접근에 대한 1990년 6월 20일의 이사회 지침(Council Directive)
- 93/42/EEC 의료기기에 관한 1993년 6월14일 이사회 지침

G-29004	품질 관리 및 품질 시스템 요소 - 안내
IEC1010	측정, 제어 및 실험실 사용을 위한 전기 설비 안전 요건 파트1. 일반 요건 파트2. 의료재료의 처리 및 실험실 공정을 위한 수증기 사용 고압솔의 특정 요건
ISO3746:1979	음향학 - 소음원의 음향출력레벨의 결정 - 조사 방법
ISO11134	의료 제품의 멸균 - 밸리데이션 및 일상 관리 요건 - 산업용 습열 멸균
90/385/EEC	능동 이식 가능 의료기기에 관한 회원국의 법의 접근에 대한 1990년 6월20일의 이사회 지침(Council Directive)
93/42/EEC	의료기기에 관한 1993년 6월14일 이사회 지침

의료기기 멸균-멸균 의료기기 표시에 대한 요구사항(EN 556)
(Sterilization of medical devices - Requirements for
terminally-sterilized devices to be labelled 'Sterile')

이 규격은 3가지 주요 멸균 공정 및 관리 과정과 관련된 일련의 규격 중 하나로 간주되고 있으며, 그 세부 내용은 다음과 같다.

- EN 550 의료기기의 멸균 - 산화에틸렌 멸균 확인 및 일상 관리
- EN 552 의료기기의 멸균 - 조사멸균 확인 및 일상 관리
- EN 554 의료기기의 멸균 - 습열에 의한 멸균 확인 및 일상 관리
- EN 1174 의료기기 멸균 - 제품에 있는 미생물 개체수의 계산
- ISO 14160 의료기기 멸균 - 액체 화학 멸균제에 의한 동물성 재료를 혼합하는 일회용기기의 멸균 밸리데이션 및 일상 관리
- ISO 14937 의료기기 멸균 - 멸균제의 특징 서술에 관한 제반 요건 및 멸균 공정의 개발, 밸리데이션 및 일상 관리

서 문

멸균 제품이란 생존 가능한 미생물이 없는 제품을 말한다 의료기기에 관한 규격은 멸균 제품의 공급이 필요할 때 의료기기가 모든 원천으로부터 발생하는 예기치 않은 미생물에 오염되는 것을 모든 실제적인 수단을 사용하여 극소화할 것을 요구한다. 그렇지라도, 의료기기에 대한 품질 시스템 요건들에 따라 표준 제조 환경에서 생산된 제품들은 멸균 전에 비록 적은 숫자일지라도 미생물이 있을 가능성이 있다 이 같은 제품들은 멸균되지 않은 것이다. 멸균 공정의 목적은 미생물 오염물질을 불활성화하고 따라서 비멸균 제품들을 멸균된 제품들로 바꾸는 것이다

의료기기의 멸균에 사용되는 물리적/화학적 물질에 의한 미생물의 순수한 배양을 불활성화하는 것은 종종 지수적 상관관계에 가깝다 필연적으로 이는 적용된 멸균 처리 정도에 관계없이 미생물이 살아남을 수 있다는 가능성은 제한적이지만 언제나 있다는 것을 의미한다. 특정한 멸균 처리에 있어 그 생존 확률은 미생물의 수와 저항력 및 처리 중 미생물이 존재하는 환경에 의해 결정된다 따라서 멸균 공정을 거친 모집단 내의 한 개체의 멸균 상태는 보장될 수 없으며 처리된 모집단의 멸균은 그 모집단 내의 비멸균 개체가 존재할 확률이라는 측면에서 정의되어야 한다

품질관리 시스템의 기준은 제품의 후속되는 검사와 시험으로도 완전히 확인될 수는 없는 공정이 있음을 인정한다. 멸균이란 바로 이러한 공정의 한 예이다. 왜냐하면 세균이 생존할 확률 값이 낮기 때문이다. 따라서 멸균 공정의 효과는 완제품의 검사와 시험에 의해 입증될 수 없다. 이 때문에, 멸균 공정은 사용 전에 밸리데이션 되어야 하고 공정의 수행이 일상적으로 관찰돼야 하며 장비는 엄격히 관리돼야 한다

밸리데이션 하고 정확히 관리되는 멸균 공정을 거치는 것만이 제품의 멸균 상태를 보장하고 따라서 제품의 사용 목적에 적합할 수 있음을 보장하는 유일한 요인은 아니라는 것을 인식하는 것이 중요하다. 이외에도 유입되는 원자재와 부품들 이후 저장 상태에서의 미생물학적 상태를 포함한 다수의 요인들에 유의해야 하며 그 제품이 생산되고 조립되고 포장되는 환경을 관리하는 데도 주의를 기울여야 한다

1. 범위

이 규격은 제조 공정의 최종 단계에서 멸균되는 의료기기가 “멸균됨”이라고 분류되기 위한 요건을 명시한다.

주 의료기기에 관하여 의료기기를 “멸균됨”이라고 나타내는 것은 밸리데이션 된 멸균공정이 적용되었을 경우에만 허용된다. 의료기기 멸균 공정의 밸리데이션과 일상적 관리에 관한 요구사항은 EN 550, EN 552, ISO 14160과 ISO 14937에 명시된다.

2. 참고 표준

이 규격은 날짜를 표시하거나 날짜 표시 없이 다른 간행물들의 규정들을 포함한다. 이러한 참고 표준은 텍스트의 적절한 곳에서 인용되며 간행물들의 목록은 아래에 나와 있다. 날짜가 표시된 참고 표준에 관해서는, 이들 간행물 중 어떤 것이든 이후의 수정이나 개정은 수정이나 개정에 의해서 그것들이 규격에 포함될 경우에만 이 규격에 적용된다. 날짜 표시가 없는 참고 표준에 대해서는 해당 간행물의 최신판이 적용된다.

ISO 13485 품질경영시스템-의료기기 품질경영시스템

3. 용어 및 정의

이 표준의 목적상 아래의 정의가 적용된다.

3.1 생균수(bioburden) : 제품이나 포장에 붙어 있는 살아남을 수 있는 미생물 개체군

3.2 의료기기

제조업자가 그것이 단독으로 쓰이든 결합하여 쓰이든 적절한 응용을 위해 필요한 소프트웨어를 포함한 도구, 기기, 기구, 자재 또는 기타 물건을 다음의 목적을 위해 사용하려고 하는 것을 말한다.

- 질병의 진단, 예방, 관찰, 치료 혹은 경감.
- 부상이나 장애의 진단, 관찰, 치료, 경감 또는 보상.
- 해부 또는 생리적 과정의 조사 대체 또는 수정.
- 임신의 조절.

그리고 인체 내에서도 외에서 약리학적 면역학적 또는 신진대사적 수단에 의해 본래 의도했던 주요 작용을 달성하지 못하지만 그러한 수단에 의해 기능상 도움을 받을 수 있는 것.

3.3 멸균 : 살아남을 수 있는 미생물이 없는 상태

3.4 멸균된 상태 : 살아남을 수 있는 미생물이 없는 의료기기의 상태.

주 : 불활성화에 대한 동력학적 특징으로 인해 미생물이 살아남을 확률은 제한적이나마 상존한다. 의료기기들은 예측 가능한, 최대한의 미생물 생존 확률을 확보하기 위해 밸리데이션 된 멸균 공정을 거치게 된다

3.5 최종 멸균된 상태

해당 의료기기 전체가 멸균된 상태라고 주장하는 경우, 봉인된 1차 포장에 싸여 있는 동안 또는 해당 의료기기의 내부만이 소독된 상태라고 주장하는 경우, 봉인되어 있는 동안 멸균 공정을 거친 의료기기의 상태를 말함.

4. 요구사항

4.1 최종 소독된 의료기기가 “멸균됨”으로 분류되기 위해서는 기구에 살아남을 수 있는 미생물이 존재할 이론적 확률은 1백만분의 1 이하가 되어야 한다.

4.2 생산자나 공급자는 의료기기가 밸리데이션 된 멸균 공정을 거쳐 요구사항을 충족시켰음을 증명하는 문서 및 기록의 제공을 통해 준수 여부를 입증하여야 한다(4.1).

문서와 기록은 ISO 13485에 명시된 바와 같이 확보되어야 한다.

주 1) 의료기기가 멸균되었다는 증거는 다음에서 나온다. i) 멸균공정의 최초 밸리데이션과 당해 공정의 허용 가능성을 입증하는 이후의 추가적 밸리데이션 그리고 ii) 밸리데이션 된 공정이 실제 이행되었음을 증명하는 일상적 관리와 관찰 중 수집된 정보

주 2) 멸균 상태의 달성은 제품상의 생균수, 미생물의 저항 및 멸균 공정 처리 정도에서 예측할 수 있다.

부록 A (정보 제공용) 참고 문헌(Bibliography)

- EN 550 의료기기의 멸균 - 산화에틸렌 멸균 확인 및 일상 관리
- EN 552 의료기기의 멸균 - 조사멸균 확인 및 일상 관리
- EN 554 의료기기의 멸균 - 습열에 의한 멸균 확인 및 일상 관리
- ISO 14971 의료기기 위험관리의 적용
- ISO 14160 의료기기의 멸균-액체 화학 멸균제에 의한 동물성 재료가 혼합되는 일회용 기기 멸균의 유효성 확인 및 일상적 관리
- ISO 14937 의료기기의 멸균-멸균제의 특정 서술의 일반 요건과 멸균공정의 밸리데이션 및 일상 관리(준비 중)