Journal of Radiation Industry 14(2) : 203~211(2020)

Technical Paper

의료기기 멸균을 위한 전자빔의 멸균선량 설정

김유리[1,*] · 김자연[1] · 이준희[1] · 노영창[1]

[1]이비테크(주)

Establishing the Sterilization Dose of Electron Beam for Sterilization of Medical Devices

Yuri Kim[1,*], Jayeon Kim[1], Junhee Lee[1] and Youngchang Nho[1]

[1]*EB Tech Co., Ltd. 170-9 Techno 2-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34028, Republic of Korea*

Abstract - Sterilized products are products in which no living microorganisms remain, and sterilization is to deactivate contaminated microorganisms and transform them into sterile products. The electron beam has the advantage of being easy to sterilize under the packaged state of the complete product, having a very short processing time, and not requiring separate treatment after sterilization or toxic substances. In the sterilization method using an electron beam accelerator, the sterilization dose determination and management are the main points of the quality management system. There are three methods for determining sterile doses: determining doses using bioburden information from Method 1, dose setting using molecular nucleus culture information from the incremental dose process to determine an extrapolation factor in Method 2, and determination of 25 kGy or 15 kGy of VD_{max}. In order to produce a complete sterilized product, the sterilization dose audit should be conducted at regular cycles in consideration of the degree of bioburden and packaging material of the product to be sterilized.

Key words : Electron beam, Sterilization dose, Bioburden, Medical devices, VD_{max}

서 론

멸균제품은 살아있는 미생물이 하나도 남아있지 않은 제품을 말하는데, 멸균처리목적은 오염된 미생물을 비활성화하여 비멸균 제품군을 멸균 제품군으로 만드는 것이다. 의료기기 허가, 신고, 심사 등에 관한 규정이 개정됨에 따라, 인허가 품목에 대한 서류심사 과정인 기술문서 심사 및 신고 신청이 KGMP (Korea Good Manufacturing Practice) 품질적합 관리 시 심사가 되도록 바뀌었다(KFDA 2007). 의료기기 제조자가 멸균밸리데이션의 수행과 일상멸균을 모두 하는 경우에는 공정에 대한 품질관리가 매우 중요하므로, KGMP 심사 시 멸균밸리데이션 자료의 검토와 일상 멸균의 기록과 유지관리기록 등을 같이 심사하는 것이 타당하다. 사용 전 멸균의료기기의 경우, 멸균밸리데이션의 수행은 의료기기 제조자가 수행하지만, 일상 멸균은 병원 등 실사용자가 수행하게 된다. 그러므로, 멸균밸리데이션을 통해 입증된 멸균방법이 실사용자에게 전달되어지고, 검토 시 멸균밸리데이션의 타당성도 같이 심사되고 있다. USFDA, CE, WHO는 재사용 가능 의료기기와 사용전 멸균의료기기의 서류 심사 시에 멸균밸리데이션 자료를 동시에 요구하고 있다(한국산업기술시험원 2012).

의료기기의 멸균방법은 고압증기를 이용하는 멸균법, 산화에틸렌 가스를 사용하는 멸균법, 제균여과, 무균적 조작

* Corresponding author: Yuri Kim, Tel. +82-42-930-7508, Fax. +82-42-930-7500, E-mail. yrkim@eb-tech.com

처리를 이용한 무균제품의 제조법, 고에너지 방사선을 조사하는 멸균법 등이 있다(KFDA 2007). 고압증기를 이용하는 멸균은 열과 수증기를 이용하므로 롯트별 뱃지로만 진행되고, 건조시간이 별도로 필요하다. 산화에틸렌 가스를 사용하는 멸균법은 에틸렌옥사이드 가스를 이용하여 멸균처리되고, 롯트별 뱃지로 생산되며, 발암성 잔류물질로 인해 정화하는데 시간이 별도로 필요하다. 고에너지 방사선을 조사하는 멸균법 중 전자빔가속기는 완전제품 포장상태에서 컨베이어 밸트를 이용하여 멸균공정이 연속적, 대량 생산공정으로 진행되므로 처리시간이 아주 짧으며, 독성물질이나 멸균 후 별도의 처리 작업이 필요 없는 멸균의료기기의 생산 방법이다(한국산업기술시험원 2012).

방사선을 이용한 의료기기의 멸균 관련 국내 산업체 동향은 2002년 G사의 감마선 시설이 국내 최초로 해외인증원으로부터 ISO13485 인증을 받았고, 2010년 E사의 전자빔 시설이 해외인증원으로부터 ISO13485 인증을 받았다. 국내의 방사선 시설을 이용한 의료기기의 멸균공정은 해외인증업체의 국제규격 기준의 심사와 USFDA, CE, WHO 등의 요구사항에 따라 진행되므로 규격 준수에 용이한 의료기기만 진행되고 있다. 그러므로, 선량결정론 개발에 따른 세부연구사례는 전무한 상태이고, 국제규격이 요구하는 결정론으로 현장평가를 진행하다 보니 의료기기에 과다한 조사선량이 조사되는 경우가 존재하였고, 의료기기 규제기관의 요구사항이 있으므로 조사선량을 낮출 수 없는 어려움도 있다.

본 고는 국제규격이 요구하는 기준에 따라 전자빔 가속기를 이용하는 멸균선량의 선량결정 및 의료기기 품질관리시스템의 주요 관리 인자를 확인하고, 멸균의 유효성을 평가와 효과를 입증하기 위한 방법론으로 제시하는 멸균조건의 설정방법을 비교하였다. 의료기기 멸균을 위한 전자빔의 선량 결정은 가장 안전한 의료기기 제품을 생산하는데 필요한 요소기술이므로 단계별 평가 및 계산법, 설정방법의 기준 등을 고찰하였다. 또한 향후 의료기기 멸균 진행시 문제점과 경제적인 멸균공정으로 선정하기 위한 기준 자료를 마련하고자 한다.

연구 및 방법

1. 멸균선량 설정을 위한 대상제품

멸균대상 제품은 포장 시스템 내의 개별 의료기기 제품, 포장 시스템 내의 구성물 세트, 포장 시스템 내의 여러 개의 동종 의료기기 및 시술 관련 의료기기 키트로 구성된다. 선량을 설정할 때에는 가장 높은 멸균선량을 요구하는 의료기기를 기준으로 멸균선량을 설정하였다. 의료기기 제품의 일부분만 멸균이 필요한 경우에는 해당 부분만을 기준으로 멸균선량을 설정할 수도 있다(Booth 2018).

2. 샘플품목비율(Sample item portion: SIP)

바이오버든(bioburden, 제품의 오염을 측정하는데 이용하는 미생물) 평균이 1.0 이상인 제품의 경우, 가능하다면 제품 전체를 샘플품목비율(SIP＝1.0)의 시험용으로 사용하였다. 제품 전체를 사용하는 것이 비현실적일 때에는 제품에서 샘플품목비율을 조정해도 무관하다. 샘플품목비율은 이론적으로 대상 샘플품목에서 가능한 한 큰 샘플품목이 적합하고, 시험 중에 취급할 수 있는 크기의 것을 선정한다. 또한 길이, 질량, 부피 또는 표면적 등을 기준으로 산출할 수 있다(Booth 2018).

품목 표면 및 내부에 바이오버든이 균일하게 분포되어 있지 않은 경우, 샘플품목비율은 제품을 제조하는 데 사용한 각 재료의 대표성에 비례하여 무작위로 선택한 부분 또는 멸균 공정에서 가장 큰 부하를 받는다고 생각되는 제품 부위를 선택하였다. 샘플품목비율의 준비와 포장은 바이오버든에 최소한의 변화만 주는 조건에서 이루어져야 하고, 샘플품목비율의 준비를 위해서는 관리되는 환경조건에서 사용하는 것이 좋았고, 가능한 포장재는 완제품을 사용하였다. 검증선량을 결정할 때 바이오버든의 결정에 사용하는 것처럼 검증선량 실험을 수행할 때도 멸균시험 수행에 제품 품목과 같은 부분을 사용하였다.

3. 샘플선택방법

멸균선량의 설정 또는 감사 대상 제품은 일상처리 절차와 조건에 부합하는 제품을 대표 제품으로 하였다. 생산에서 제품을 선택하고, 검증선량 실험을 수행하는 동안에 경과되는 시간은 최종 생산단계에서 제품 멸균에 걸리는 시간으로 고려하였다.

4. 미생물시험

바이오버든 결정과 멸균시험은 각각 평가하였다. 멸균시험에서 단일 배지를 사용하는 경우 일반적으로 액상 티오글리콜산배지와 변형 티오글리콜산배지는 30～35°C에서 배양하지만 대두카제인소화배지는 20～25°C에서 14일간 배양하는 것을 사용하였다(ISO11737-1). 배지의 무균성 검증은 14일간 배양 했을 때 미생물의 증식이 있으면 안 되고, 검체의 무균시험 실시하기 전 또는 동시에 병행하여 실험하였다. 배지의 성능시험은 조제 로트(lot), 판매되는 액체 배지의 로트를 각각 실시하고, 배지 당 각 균주는 100개 미만으로 접종한다. 세균은 3일간 이내로 배양하고, 진균은 5일간 이내 명확하게 배양하였다. 의료기기 멸균 제품 중 검체에 미생물의 발육저지 활성제가 있는 것으로 판단되는 제품은 항균성을 제거하고, 배양하였다.

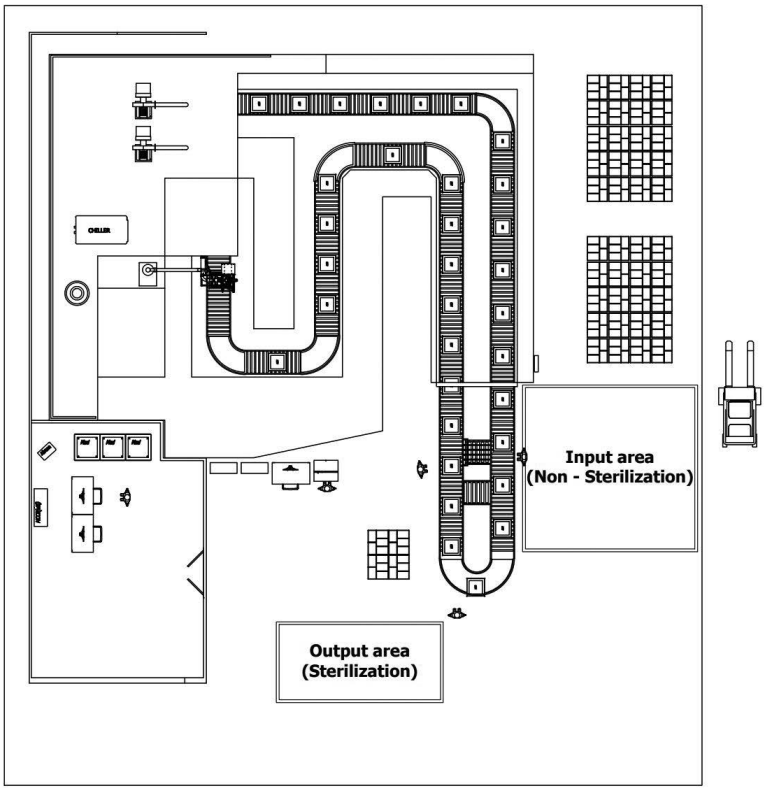

Fig. 1. Schematic diagram of electron beam sterilization system (EB Tech Co., Ltd.).

5. 전자빔 가속기 조사

의료기기 제품의 멸균선량 설정 시, 사용하는 전자빔 가속기에 대해 설치적격성평가, 운전적격성평가 및 성능 적격성평가를 실시하여 설비의 안전성과 유효성을 유지할 수 있도록하여 사용하였다(ISO13485). 전자빔의 선량계측과 설비유지는 국제규격에 따라 운영되어야 하고, 조사하는 제품군에 대한 최고 및 최저 선량을 확인할 수 있도록 충분한 선량분포도를 작성하였다(ISO11137-1, ISO11137-3).

전자빔 가속기를 운전할 때는 원자력법에서 제시하는 허가기준에 따라 관리되어야 하며, 운영업체의 방사선 안전관리규정에 따라 정기점검을 실시하였고, 의료기기 멸균공정에 사용하는 전자빔 멸균시스템은 Fig. 1의 개념도로 나타내었다. 멸균선량 결정에 사용한 전자빔 가속기는 10 MeV, 10 kW, 펄스형 가속기로 전자빔 조사시 의료기기 제품은 완제품 포장상태에서 양면조사로 진행하였다.

6. 멸균선량 설정방법

멸균선량 설정방법은 바이오버든 정보를 이용하는 선량설정, 외삽법 인자를 정하기 위해 증량 선량과정에서 얻은 분핵양성정보(molecular nucleus culture information)를 사용한 선량 설정, 그리고 멸균선량 설정과정에서 미리 정해 놓은 10^{-2} 이상의 멸균보증수준을 제공할 것으로 예상되는 방사선의 최대선량의 VD_{max}를 정하여 입증하는 방법으로 선택한 의료기기 제품군에 따라 결정할 수 있다(ISO11737-2, Kowalski *et al*. 2000). 사전에 지정된 멸균선량은 멸균처리를 통해 지속적으로 흡수되도록 보장하고, 세부기준에 대해서도 검증하였다.

결과 및 고찰

멸균 요구사항을 달성하기 위해 필요한 최소선량을 설정하는 방법과 25 kGy 또는 15 kGy를 멸균선량으로 사용하여 10^{-6}의 멸균 보증수준에 적합한 방법에 대하여 정리하였고, 멸균선량의 지속적 효과성을 입증하기 위해 실시하는 선량감사방법을 고찰하고자 한다. 멸균선량을 설정하고, 멸균선량 감사를 시행하는 것은 공정의 정의와 공정의 유효성 유지 및 효과에 포함되어야 한다(ISO13485). Fig. 2에 멸균 유효성의 방법별 선량 설정조건을 나타내었고, Table 1에 멸균방법에 따른 선량 결정을 비교하였고, VD_{max} 방법을 세분화하였다. VD_{max}^{25}는 25 kGy의 규정된 멸균선량에서 10^{-6}의 멸균보증수준을 일관되게 얻는 수준으로 주어진 바이오버든에 대한 최대검증선량을 나타내고, VD_{max}^{15}는 15kGy의

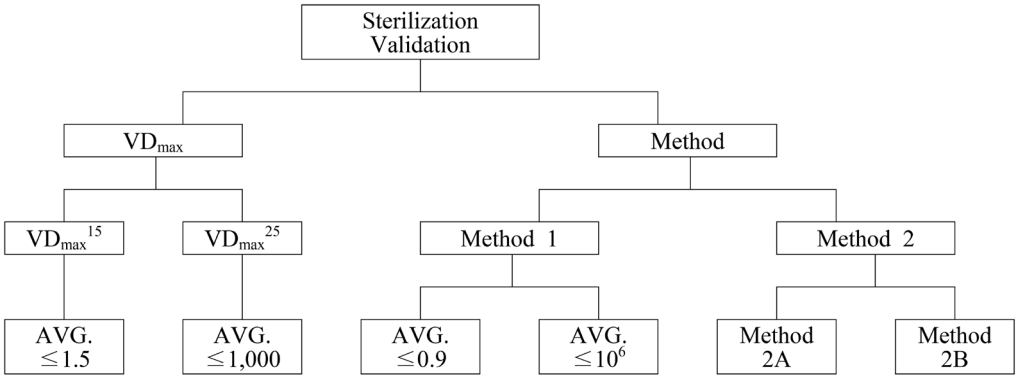

Fig. 2. Several methods of sterilization validation for dose setting.

Table 1. Comparison of methods for the dose setting

	VD_{max}	Method 1	Method 2 A and B
Rationale	Assume 25 kGy produces SAL = 10^{-6}	Estimate dose for SAL = 10^{-2}, extrapolate to required SAL	Determine dose by incremental dosing, calculate dose required for SAL
Production lot size	All	All	Medium - Large
Production rate	Any	Any	Frequent
Bioburden limit	≤1,000	10^6	None
Samples for testing	40	130	Method 2A-840 Method 2B-780 (200 can be returned to inventory)

규정된 멸균선량에서 10^{-6}의 멸균보증수준을 일관되게 얻는 수준으로 주어진 바이오버든에 대한 최대검증선량을 나타낸 방법으로 의료기기 제품군은 기본적으로 의료기기 제품 표면 또는 내부에 존재하는 바이오버든, 미생물의 수와 종류에 따라 멸균선량을 결정하며, 전자빔에 대한 저항성과 관련하여 결정할 수 있었다(ISO11137-2).

Table 1을 설명하면, Method 1과 VD_{max} 방법은 바이오버든 값을 기준으로 방법을 선택하였다. Method 1의 경우 바이오버든 값이 0.1~1,000,000의 범위 안에 있을 때 선량 값을 결정할 수 있으며, VD_{max}^{25}와 VD_{max}^{15}의 경우, 선량을 25 kGy 및 15 kGy로 지정한 후 바이오버든 값이 0.1~1000일 경우 VD_{max}^{25}을 적용하였고, 0.1~1.5일 경우 VD_{max}^{15} 방법을 적용하였다. Method 2A, 2B는 Method 1과 VD_{max} 방법처럼 정해진 표에 의해서 선량이 결정되는 것이 아니라 2 kGy나 1 kGy씩 멸균선량을 증가시키면서 최적의 선량을 추론하는 방법으로 결정할 수 있다. 선량 결정을 하기 위하여 실험을 진행하는 바이오버든의 제조된 완제품의 의료기기 샘플 수량은 VD_{max}는 40개, Method 1은 130개, Method 2는 780~840개가 필요함으로 대부분 의료기기 제조업체는 바이오버든 수량 적은 방법을 선호하여 진행하고 있다(Booth 2018).

1. 바이오버든 정보를 이용한 선량 결정하는 Method 1

멸균선량을 설정하는 Method 1의 선량 결정은 바이오버든의 방사선 저항성이 표준 저항분포(Standard Distribution of Resistance: SDR)를 가진 미생물이 나타내는 반응보다 같거나 낮다는 시험의 검증결과에 따른다. 이에 따라 SDR에 대한 합리적인 선택이 결정되었다. SDR은 D_{10} 값에 해당하는 미생물의 저항성과 전체 미생물 집단에서 발생할 수 있는 확률을 나타내는데, D_{10}은 일정한 조건에서 시험대상 미생물 수의 90%를 비활성화시키기 위해 필요한 선량이다. 계산방식을 사용하여 SDR을 가진 바이오버든 평균의 수준을 증가시키기 위해 10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5} 및 10^{-6}의 멸균보증수준(Sterility Assurance Level: SAL)을 달성하는 데 필요한 각각의 선량을 산정하였고, 바이오버든 평균에 대하여 산출된 선량결정 값이다(ISO11137-2).

실제적인 예시로 Method 1에 대한 A 회사의 의료기기제품의 최종용도가 10^{-6}의 SAL이고, 바이오버든이 1.0 미만인 제품 품목 전체비율(SIP = 1.0)을 사용하였다. 멸균선량 결정과 검증에 대한 결과는 Table 2에서와 같이 계산되었고, 무균시험을 통해 확정하였다(ISO11137-2). Fig. 3은 Table 2 의료기기 회사 제품의 멸균선량 설정 후 무균시험을 진행한 결과를 나타내었고, 모든 샘플이 음성으로 판정되었다.

Test of Sterility

Test Unit: 10ea

Test environment: (23.4±2.0)℃, (43.9±5.0)%R.H.

Test start date: April 4, 2019

Test end date: April 18, 2019

Sample	FTM	TSB
1	Negative	Negative
2	Negative	Negative
3	Negative	Negative
4	Negative	Negative
5	Negative	Negative
6	Negative	Negative
7	Negative	Negative
8	Negative	Negative
9	Negative	Negative
10	Negative	Negative
Sum	0 Positive	0 Positive
Criteria	≤1 Positive	≤1 Positive
Results	PASS	PASS
Negative Control	Negative	Negative

Fig. 3. Analysis and results of sterility tests of related companies in Table 2.

Table 2. Determination of sterilization dose (Method 1, SIP = 1.0, Bioburden < 1.0). A company sterilization validation (Report No: EBT 190420-1)

Term	Value	Comment
Stage 1		
SAL	10^{-6}	For the example, the product end use required an SAL of 10^{-6}.
SIP	1.0	For bioburden values < 1.0, it is required to use the entire product item for bioburden determination and the verification dose experiment.
Stage 2		
Overall average bioburden	0.43	The bioburden results from the three individual batches gave average results of 0.4, 0.64, and 0.5, giving an overall average bioburden of 0.43. None of the individual batch average bioburdens was twice the overall average bioburden, and therefore 0.43 was used to select the verification dose.
Stage 3		
Verification dose	2.3 kGy	The average bioburden of 0.43 is not listed in Table*; the next larger tabulated value of 0.45 is used to obtain the verification dose.
Stage 4		
Verification dose experiment	2.5 kGy	The highest dose to the product items was within the specified dose range (i.e. < 3.0 kGy).
Stage 5		
Interpretation of results	1 positives	The verification dose was within the specified dose range (i.e. < 3 kGy) and the test-of-sterility results were acceptable (i.e. < 2 positives); therefore, verification is accepted.
Stage 6		
Sterilization dose for an SAL of 10^{-6}	13.1 kGy	The 10^{-6} sterilization dose for an average product bioburden of 0.43 is 13.1 kGy, from Table*(ISO 11137-2).

Table *: Radiation dose (kGy) required to achieve a given SAL for an average bioburden in the range 0.1 to 0.9 having the standard distribution of resistances. As a calculated average bioburden of 0.43 is not listed in the table, the next larger tabulated average bioburden of 0.45 is used.

Table 3. Method 2 for determination of sterilization dose

Step	Term	Determination value and comment
Stage 1	Select SAL and obtain samples of product (3 Batches)	Number of product items for irradiation at various incremental doses
Stage 2	Perform incremental dose experiment and calculations	Number of positive tests of sterility from 20 tests performed on individual SIPs (Batch 1 ffp, Batch 2 ffp, Batch 3 ffp, *A*, FFP, Batch 1 *d* *, Batch 2 *d* *, Batch 3 *d* *, *D**, *CD** batch)
Stage 3	Perform verification dose experiment and calculations	(*D**, *DD**, *CD**, *FNP*)
Stage 4	Consideration of results and establishing the sterilization dose	Stage 3 experiment. Stage 2 experiment. Stage 1 decision. (*CD**, *DD**, FNP, FFP, DS, D**)
Stage 5	Establishing the sterilization dose	Sterilization dose for an SAL of 10^{-6}

1. Batch: defined quantity of product, intended or purported to be uniform in character and quality, which has been produced during a defined cycle of manufacture
2. *A*: dose to adjust the median ffp dose downwards, to the FFP dose
3. *CD**: number of positive tests of sterility obtained from tests performed individually on 100 product items irradiated in a Method 2 verification dose experiment
4. *d* *: dose derived from an incremental dose experiment performed on product items drawn from a given production batch
5. *D**: initial estimate of the dose to provide an SAL of 10^{-2} for the test items
6. *D***: final estimate of the dose to provide an SAL of 10^{-2} for the test items, which is used in the calculation of the sterilization dose
7. *DD**: dose delivered in a Method 2 verification dose experiment
8. *DS*: estimate of D_{10} value of microorganisms present on product after exposure to *DD**
9. ffp (first fraction positive dose): lowest dose of an incremental dose series, applied to product items drawn from a given production batch, at which at least one of the associated 20 tests of sterility is negative
10. FFP (First Fraction Positive dose): dose at which 19 positives out of the 20 tests of sterility are expected to occur, calculated by subtracting *A* from the median of 3 ffp doses
11. FNP (First No Positive dose): estimate of the dose to provide an SAL of 10^{-2} for the test items, which is used in the calculation of DS

2. 외삽법 인자결정을 위한 증량과정의 분핵양성정보를 사용한 선량결정 Method 2

Method 2는 미생물이 제품에 있을 때 전자빔 조사에 대한 미생물의 저항에 관한 정보를 얻는다. 100개의 제품 품목 중에서 한 개만이 비멸균으로 남는(10^{-2}의 SAL) 선량을 추정하기 위해 일련의 증량 선량에 노출시킨 제품 표본의 멸균시험 결과를 얻는데 이 방법을 이용하였다. 선량에서 미생물이 살아남는 노출은 초기의 바이오버든보다 더 균일한 D_{10} 값을 나타내야만 적합하다. 증량 선량시험에서 D_{10} 값에 의해 추정값이 산출되며, 이 추정값을 10^{-2} 이하의 SAL에 대해서 외삽법을 이용하여 멸균선량을 설정한다. Table 3에 멸균조사선량을 결정하기 위한 Method 2를 단계별 용어, 결정 방법과 값에 대해 제시하였다(ISO11137-2).

Table 3과 같이 Method 2는 산출된 멸균선량의 유효성은 일반적으로 10^{-2}의 SAL을 달성할 것으로 기대되며, 선량을 초과한 외삽법의 유효성에 의존한다. Method 2A와 Method 2B의 2가지 절차는 동일한 방법으로 진행되며, Method 2A는 정상적 제조 공정에서 생성되는 바이오버든을 가진 제품에 이용하고, Method 2B는 일관되게 매우 낮은 바이오버든을 가진 제품에 이용한다.

Method 2B를 사용하기 위해 갖추어야 할 조건은 전체 제품(SIP＝1.0)을 요구하는 반면 Method 2A에서는 제품 또는 제품의 일부(SIP가 1.0 미만)를 사용해도 된다. Method 2에서는 사용할 멸균선량 설정에서 바이오버든에 대한 결정을 하지 않는다. 그러나 정규 제품 모니터링의 일부분으로서 바이오버든 결정을 필요로 한다(ISO11137-1).

3. 멸균선량으로서 25 kGy 또는 15 kGy 결정하는 VD_{max}

선정된 멸균선량을 입증하기 위한 이 방법은 Method 1에서 선량을 고정하는 방법과 유사하게 바이오버든의 결정과 검증 선량 실험을 평가한다. 최대 선량 검증 방법으로 멸균하기 전에 제품에서 바이오버든이 선택된 멸균선량에서 항상 10^{-6} SAL에 도달하는 최대 저항치를 갖는 미생물 집단보다 전자빔 저항치가 낮다는 것을 검증해야한다. 이 때 검증 선량 실험에서 전자빔에 조사된 제품품목 10개를 사용하여 10^{-1}의 SAL 조건에서 검증한다. 이 SAL에 대응하는 선량(최대 검증 선량: VD_{max})은 바이오버든 수준 및 관련 최대 저항의 특성이다. 어떤 특정한 바이오버든 수준에서 최대 저항치를 설정하는 것은 다양한 표준 저항 분포(SDR) 구성물 중에서 명확하게 알려져 있으므로 Method 1의 기본이 되었다. 10^{-6} SAL에 도달하는 데 확실하게 영향을 미치는 높은 저항성의 표준 저항 분포(SDR) 구성물은 이와 같은 입증방법을 기반으로 하여 최대 저항치로 정의하였다(AAMI 2001).

Table 4. VD_{max}^{25} substantiation (SIP < 1.0). B company sterilization validation (Report No: EBT 190930-1)

Term	Value	Comment
Stage 1		
SAL	10^{-6}	This method substantiates 25 kGy as a sterilization dose to achieve maximally an SAL of 10^{-6}.
SIP	0.5	The product was too large for the ready performance of tests of sterility; a ½ portion was selected for testing.
Number of product items	40	10 from each of 3 batches for bioburden determination plus 10 for the verification dose experiment.
Stage 2		
Overall SIP average bioburden	10.7	SIP bioburdens of 10, 12 and 10 were observed for the three batches tested for an overall SIP average bioburden of 10.7.
Overall average bioburden	21.3	The average bioburden for the entire product of each of the batches is calculated: 10/0.5 = 20, 12/0.5 = 24, 10/0.5 = 20 The overall average bioburden is 21.3. None of the individual batch average bioburdens was twice the overall average bioburden of 21.3, therefore the overall average bioburden is used to calculate the verification dose.
Stage 3		
Verification dose	7.0 kGy	Use Table * to obtain the verification dose. A bioburden of 21.3 is not listed in the table, so the next higher bioburden of 22 is used. The VD_{max}^{25} dose for an SIP of 0.5 is calculated using the following equation* SIP VD_{max} = 8.0 kGy + (3.4 kGy × log 0.5) = 7.0 kGy
Stage 4		
Results of tests of sterility	0 positives	Highest dose to any item was 7.7 kGy and the arithmetic mean was 6.3 kGy. The doses delivered to the product items were within the specified range.
Sterilization dose	25 kGy	The test of sterility results were acceptable as the allowed limit is one positive test. Therefore, 25 kGy has been substantiated.

*SIP VD_{max}^{25} = (SIP = 1.0 VD_{max}^{25}) + (SIP dose reduction factor × log SIP) (Kowalski & Tallentire, 2000)
Table*: Values of VD_{max}^{25} and SIP dose reduction factors for levels of avaerge bioburden ≤ 1,000 cfu (ISO11137-2).

Fig. 4는 멤브레인 필터법을 이용한 바이오버든 평가 과정 중 양성대조 시험을 진행한 결과를 나타내었고, 양성대조시험은 바이오버든 시험에 사용되는 배지의 성능시험을 같이 평가할 수 있었다.

Table 4에서 보는 바와 같이 VD_{max} 선량을 단계별로 구하였고, 검증 선량 실험도 동일한 선량으로 진행하였다. 제품 품목 10개 또는 일부에 VD_{max} 선량을 조사하고, 제품 품목 각각을 개별로 멸균시험을 진행하였다. 시험 10회 중에서 양성 멸균시험이 1회 이상 없을 경우 이전에 선택한 선량이 멸균선량으로 입증될 수 있음을 확인하였다. 일반적으로 3회 반복 평가를 진행하고 실제로 바이오버든 평균을 정하여 멸균선량을 결정한다.

VD_{max} 표준 방법은 멸균선량으로 25 kGy 및 15 kGy를 선택하는데, 25 kGy를 위한 방법은 1,000 이하의 바이오버든 평균을 가진 제품에 대분분 적용하였고, 15 kGy 방법은 1.5 미만의 바이오버든을 가진 제품에 적용하였다. 15 kGy에 대한 VD_{max} 방법의 도입은 낮은 바이오버든 평균을 가진 제품의 선량을 선정하는데 Method 1의 변형으로도 현장에서는 많이 사용하였다.

4. 멸균선량 감사

멸균선량이 설정된 후에는 선량이 지속적으로 적합한지 여부를 확인하기 위해 주기적인 감사를 실시하였다. 멸균선량 감사로 부터 모든 행위의 결과는 제품군을 구성하는 모든 제품에 적용된다. 멸균선량 감사의 주기는 Table 5와 같이 멸균선량 방법별로 정리하였다.

멸균선량 감사 시행기간의 간격을 정할 때는 멸균선량 감사 간격을 3개월로 정하거나 멸균선량 감사기간의 간격을 선택한 이론적 설명을 문서화하였다(ISO11137-3). 이론적 설명을 제시할 때에는 바이오버든 결정에 활용한 데이터, 데이터를 취득한 기간 및 바이오버든을 측정한 미생물의 특징(세포형태, 세포군락(colony), 염색특성 또는 선택배양), 바이오버든을 성립하는 미생물의 저항성에 대한 데이터, 멸균선량을 설정한 방법 및 그 방법의 객관적 보장성, 선택한 멸균선량과 일상적 선량의 차이 및 그 차이에 대한 객관적 보장성, 제품 구성 소재 및 소재의 미생물 품질관리, 제조공정의 관리 및 감시절차, 제조환경에 대한 사항이 기록, 검토하고 결론을 제시하였다(ISO13485).

제품 생산을 하지 않는 동안에는 선량감사는 필요하지 않

Table 5. Cycle of sterilization dose audit

	Average bioburden of product	Cycle of bioburden test	Cycle of sterilization dose audit
Method 1	≥1.5	up to 3 months	up to 3 months
	≤1.5	up to 1 month	up to 1 month
VD_{max}^{15}	≤1.5	up to 1 month	up to 1 month
VD_{max}^{25}	≤1,000	up to 3 months	up to 3 months

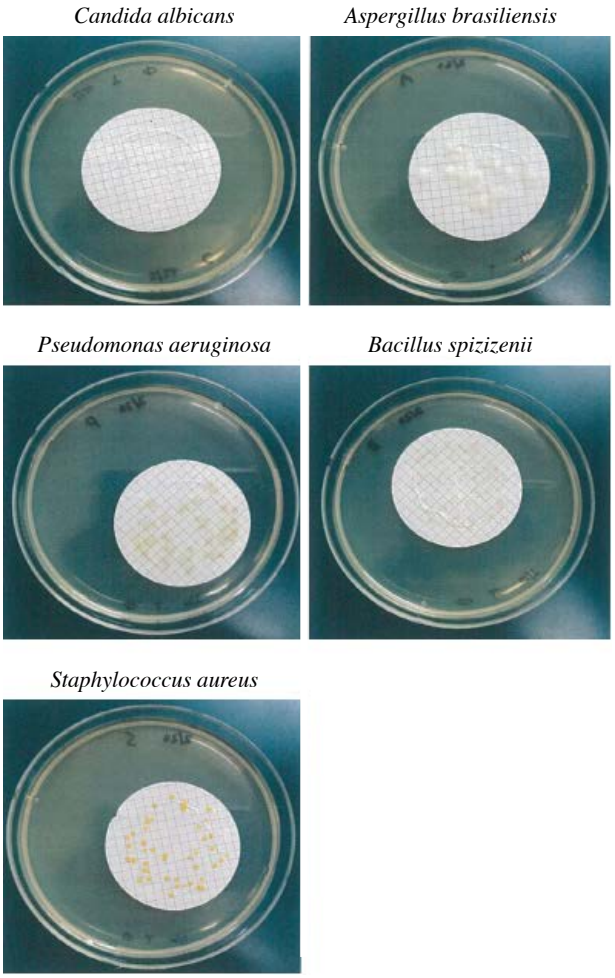

Fig. 4. Bioburden experiment using membrane filter method (positive control test).

다. 멸균선량의 재확립이 요구되는 멸균선량 감사의 실패가 발생할 경우에는 실패의 원인을 찾고 시정 및 시정조치를 하여야 한다. 조사의 일부로, 이전에 처리된 생산 배치의 규정된 SAL의 달성을 위해 멸균선량 감사에서 실패한 멸균선량 조건에서 처리한 제품의 효과를 고려하여야 한다. 사용 적합성에 따라 위험평가를 착수하고, 품질 감사를 비롯한 멸균선량 감사의 모든 행위는 모두 기록으로 보관하여야 한다(ISO13485, ISO11137-1).

결 론

멸균제품은 살아있는 미생물이 하나도 남아있지 않은 제품을 말하는데, 멸균처리는 오염된 미생물을 비활성화하여 비멸균 제품군을 멸균 제품군으로 변화시키는 것이다. 멸균목적을 달성하는데 필요한 의료기기의 멸균방법 중 전자빔 가속기 조사방법은 완전제품 포장상태에서 멸균이 용이하고, 처리시간이 아주 짧다. 또한 독성물질이나 멸균 후 별도의 처리 작업이 필요 없는 장점도 가지고 있다.

전자빔 가속기를 이용한 멸균방법은 멸균선량 결정 및 관리가 의료기기 품질관리시스템의 주요 관리사항이기 때문에 중요하다. 설정된 멸균선량의 지속적 유효성을 입증하기 위해서는 의료기기 제품상에 존재하는 바이오버든 규정에 관련된 미생물의 수를 관측하기 위한 바이오버든 결정, 의료기기 제품의 전자빔 저항을 관측하기 위한 멸균선량의 감사를 철저히 진행해야 한다.

멸균선량 결정은 Method 1의 바이오버든 정보를 이용한 선량결정, Method 2의 외삽법 인자를 정하기 위한 증량 선량 과정의 분핵양성정보를 사용한 선량결정, 그리고 VD_{max}의 25 kGy 또는 15 kGy 결정법으로 멸균 대상제품의 바이오버든 정도와 포장 재질 등을 고려하여 일정한 주기로 멸균선량 감사를 진행해야만 완전 멸균제품을 생산할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

사 사

본 연구는 과학기술정보통신부의 원자력연구개발사업(NRF-2020M2D8A1045973) 재원으로 수행되었습니다.

참 고 문 헌

이비테크(주). 2019. A company sterilization validation. Report No: EBT 190420-1.

이비테크(주). 2019. B company sterilization validation. Report No: EBT 190930-1.

한국산업기술시험원. 2012. The Study on the development of Sterilization Validation Guideline for Sterilized Medical

Device Prior to Use, Report No.12172의료기507.

Association for the Advancement of Medical Instrumentation, 2001. Sterilization of Health Care Products-Radiation Sterilization-Substantiation of 25 kGy as a Sterilization Dose-Method VDmax, TIR27, Arlington, VA.

Booth AF. 2018. Sterilization Validation & Routine Operation Handbook: Radiation, CRC Press. pp. 25-58.

International Organization for Standardization ISO. 2006. Sterilization of health care products-Requirements for validation and routine control-Radiation-Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices. ISO11137-1:2006(en).

International Organization for Standardization ISO. 2009. Sterilization of medical devices-Microbiological methods-Part 2: Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process. ISO11737-2:2009(en).

International Organization for Standardization ISO. 2013. Sterilization of health care products-Requirements for validation and routine control-Radiation-Part 2: Establishing the sterilization dose. ISO11137-2:2013(en).

International Organization for Standardization ISO. 2016. Medical Devices Quality Management Systems-Requirements for Regulatory Purposes. ISO13485:2016(en).

International Organization for Standardization ISO. 2017. Sterilization of health care products-Radiation-Part 3: Guidance on dosimetric aspects of development, validation and routine control. ISO11137-3:2017(en).

International Organization for Standardization ISO. 2018. Sterilization of health care products-Microbiological methods-Part 1: Determination of a population of microorganisms on products. ISO11737-1:2018(en).

KFDA. 2007. Guidelines for sterilization validation of Medical devices, MDQMF-AG-2007-02.

Kowalski J, Aoshuang Y and Tallentire A. 2000. A. Radiation sterilization-Evaluation of a new method for substantiation of 25 kGy, *Radiat. Phys. Chem.* **58**:77-86.

Received: 17 April 2020
Revised: 11 May 2020
Revision accepted: 30 May 2020