

DIN EN ISO 10993-11



ICS 11.100.20

Ersatz für
DIN EN ISO 10993-11:2006-11
Siehe jedoch Beginn der
Gültigkeit

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –
Teil 11: Prüfungen auf systemische Toxizität (ISO 10993-11:2006);
Deutsche Fassung EN ISO 10993-11:2009**

Biological evaluation of medical devices –
Part 11: Tests for systemic toxicity (ISO 10993-11:2006);
German version EN ISO 10993-11:2009

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –
Partie 11: Essais de toxicité systémique (ISO 10993-11:2006);
Version allemande EN ISO 10993-11:2009

Gesamtumfang 36 Seiten

Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN

Beginn der Gültigkeit

Diese Norm gilt ab 2009-08-01.

Daneben darf DIN EN ISO 10993-11:2006-11 noch bis 2010-03-21 angewendet werden

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10993-11:2009) wurde vom ISO/TC 194 „Biological evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem CEN/TC 206 "Biologische Beurteilung von Medizinprodukten" erarbeitet, dessen Sekretariat vom NEN (Niederlande) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Gremium ist der NA 027-02-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ im Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

Dieses Dokument konkretisiert die einschlägigen Anforderungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte.

ISO 10993 besteht unter dem allgemeinen Titel „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ aus folgenden Teilen:

- Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems
- Teil 2: Tierschutzbestimmungen
- Teil 3: Prüfungen auf Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität
- Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut
- Teil 5: Prüfungen auf in-vitro-Zytotoxizität
- Teil 6: Prüfungen auf lokale Effekte nach Implantation
- Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände
- Teil 9: Rahmen zur Identifizierung und Quantifizierung von möglichen Abbauprodukten
- Teil 10: Prüfungen auf Irritation und Allergien vom verzögerten Typ
- Teil 11: Prüfungen auf systemische Toxizität
- Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien
- Teil 13: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten in Medizinprodukten aus Polymeren
- Teil 14: Qualitativer und quantitativer Nachweis von keramischen Abbauprodukten
- Teil 15: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten aus Metallen und Legierungen
- Teil 16: Entwurf und Auslegung toxikokinetischer Untersuchungen hinsichtlich Abbauprodukten und Extrakten

- Teil 17: Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile
- Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen
- Teil 19: Physikalisch/chemische, mechanische und morphologische Charakterisierung [Technische Spezifikation]
- Teil 20: Prinzipien und Verfahren für die Immuntoxikologische Prüfung von Medizinprodukten [Technische Spezifikation]

Für die im Abschnitt 2 zitierten Internationalen und Europäischen Normen wird im Folgenden auf die entsprechenden Deutschen Normen hingewiesen:

ISO 10993-1	siehe	DIN EN ISO 10993-1
ISO 10993-2	siehe	DIN EN ISO 10993-2
ISO 10993-12	siehe	DIN EN ISO 10993-12

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 10993-11:2006-11 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aktualisierung der informativen Anhänge ZA und ZB über den Zusammenhang zwischen der Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte auf der Basis der EG-Richtlinie 2007/47/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. September 2007 zur Änderung der Richtlinie 90/385/EWG des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften über aktive implantierbare medizinische Geräte und 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte sowie der Richtlinie 98/8/EG über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten.

Frühere Ausgaben

DIN EN ISO 10993-11: 1995-12, 2006-11

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 10993-1:2003-1, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 1: Beurteilung und Prüfungen*

DIN EN ISO 10993-2, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 2: Tierschutzbestimmungen*

DIN EN ISO 10993-12, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien*

— Leerseite —

Deutsche Fassung

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten —
Teil 11: Prüfungen auf systemische Toxizität
(ISO 10993-11:2006)

Biological evaluation of medical devices —
Part 11: Tests for systemic toxicity
(ISO 10993-11:2006)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —
Partie 11: Essais de toxicité systémique
(ISO 10993-11:2006)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 12. April 2009 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim Management-Zentrum des CEN oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Schweiz, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

Management-Zentrum: Avenue Marnix 17, B-1000 Brüssel

Inhalt

	Seite
Vorwort	4
Einleitung.....	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	6
4 Allgemeine Überlegungen	7
4.1 Allgemeines	7
4.2 Wahl der Tierarten	8
4.3 Zustand der Tiere.....	8
4.4 Tierpflege und -haltung	8
4.5 Größe und Anzahl der Gruppen	8
4.5.1 Größe der Gruppen.....	8
4.5.2 Anzahl der Gruppen.....	9
4.5.3 Kontrollversuche für die Exposition.....	9
4.6 Expositionsweg.....	10
4.7 Probenvorbereitung.....	10
4.8 Dosierung	10
4.8.1 Verabreichung des Prüfmusters	10
4.8.2 Dosierungsvolumen	10
4.8.3 Häufigkeit der Dosenverabreichung	11
4.9 Körpergewicht und Aufnahme von Futter bzw. Wasser	11
4.10 Klinische Beobachtungen.....	11
4.11 Klinische Pathologie	12
4.12 Anatomische Pathologie	12
4.13 Aufbau der Studie	12
4.14 Qualität der Untersuchung	13
5 Akute systemische Toxizität.....	13
5.1 Allgemeines	13
5.2 Aufbau der Studie	13
5.2.1 Vorbereitungen	13
5.2.2 Versuchstiere	13
5.2.3 Prüfbedingungen	14
5.2.4 Körpergewichte.....	14
5.2.5 Klinische Beobachtungen.....	14
5.2.6 Pathologie.....	14
5.3 Beurteilungskriterien.....	15
5.3.1 Allgemeines	15
5.3.2 Beurteilung der Ergebnisse	16
5.4 Abschlussbericht.....	16
6 Systemische Toxizität bei wiederholter Exposition (subakute, subchronische und chronische systemische Toxizität)	17
6.1 Allgemeines	17
6.2 Aufbau der Studie	17
6.2.1 Vorbereitungen	17
6.2.2 Versuchstiere	18
6.2.3 Prüfbedingungen	18
6.2.4 Körpergewicht.....	18
6.2.5 Klinische Beobachtungen.....	19
6.2.6 Pathologie.....	19
6.3 Beurteilungskriterien.....	20
6.3.1 Allgemeines	20
6.3.2 Auswertung der Ergebnisse	20
6.4 Abschlussbericht.....	20

Anhang A (informativ) Verabreichungswege	21
A.1 Allgemeines	21
A.2 Kutan.....	21
A.3 Implantation	21
A.4 Einatmen.....	21
A.5 Intrakutan	21
A.6 Intramuskulär	21
A.7 Intraperitoneal.....	22
A.8 Intravenös.....	22
A.9 Oral.....	22
A.10 Subkutan	22
Anhang B (informativ) Dosierungsvolumen.....	23
B.1 Allgemeines	23
B.2 Verweisungen zum Dosierungsvolumen	23
Anhang C (informativ) Übliche klinische Symptome und Beobachtungen	24
Anhang D (informativ) Vorgeschlagene hämatologische, klinisch-chemische und Urinuntersuchungen	25
D.1 Hämatologie	25
D.2 Klinische Chemie.....	25
D.3 Urinuntersuchungen (Sammelurin, z. B. 16 h bis 24 h).....	26
Anhang E (informativ) Aufstellung vorgeschlagener Organe für die histopathologische Auswertung.....	27
Anhang F (informativ) Informationen zu durch das Material vermittelten Pyrogenen.....	29
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte.....	30
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte	31
Literaturhinweise	32

Tabellen

Tabelle 1 — Empfohlene Mindestgruppengrößen.....	9
Tabelle 2 — Zusammenfassung der Beobachtungen bzw. Untersuchungen	12
Tabelle B.1 — Höchstdosierungsvolumen bei der Verabreichung von Prüfmustern	23
Tabelle C.1 — Übliche klinische Symptome und Beobachtungen.....	24
Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte	30
Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und der Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte	31

Vorwort

Der Text der ISO 10993-11:2006 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological evaluation of medical devices“ erarbeitet und als EN ISO 10993-11:2009 vom Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ übernommen, dessen Sekretariat vom NEN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Oktober 2009, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis März 2010 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Texte dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN [und/oder] CENELEC sind nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 10993-11:2006.

Dieses Dokument wurde unter einem Mandat erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EG-Richtlinien 93/42/EWG über Medizinprodukte und 90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte.

Zum Zusammenhang mit EG-Richtlinien siehe informativen Anhang ZA und ZB, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

Entsprechend der CEN/CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 10993-11:2006 wurde vom CEN als EN ISO 10993-11:2009 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Die systemische Toxizität ist eine mögliche nachteilige Wirkung von Medizinprodukten. Allgemeine Auswirkungen wie auch Auswirkungen auf Organe und Organsysteme können sich ergeben, wenn herauslösbare Substanzen aus dem Medizinprodukt oder dessen Materialien in Körperteile aufgenommen werden, mit denen sie nicht in direktem Kontakt stehen, sich in diesen verteilen und in deren Stoffwechsel gelangen. Dieser Teil von ISO 10993 behandelt die Bewertung der generalisierten systemischen Toxizität, nicht die Toxizität für spezifische Zielorgane oder Organsysteme, selbst wenn diese Wirkungen sich aus der systemischen Aufnahme und Verteilung toxischer Substanzen ergeben können.

Wegen der großen Bandbreite von Medizinprodukten, ihrer Materialien und ihrer vorgesehenen Anwendung schreibt dieser Teil von ISO 10993 nicht übermäßig viel vor. Während er besondere bei der Anlage von Prüfungen auf systemische Toxizität zu berücksichtigende methodologische Gesichtspunkte behandelt, muss die richtige Anlage der Studie selbst einzig und allein auf die Art der Materialien für das bestimmte Produkt und dessen vorgesehene klinische Anwendung zugeschnitten sein.

Andere Elemente dieses Teils der ISO 10993 sind naturgemäß vorschreibend, einschließlich der Punkte, die die Vereinbarkeit mit der Guten Laborpraxis behandeln, und der Elemente, die in die Berichterstattung aufzunehmen sind.

Während einige Prüfungen auf systemische Toxizität (z. B. Langzeitimplantation oder Studien zur Hauttoxizität) so gestaltet werden können, dass mit ihnen sowohl systemische Auswirkungen als auch örtliche, karzinogene oder reproduktionstoxische Auswirkungen untersucht werden, richtet dieses Dokument sein Augenmerk nur auf die Gesichtspunkte solcher Studien, die zur Ermittlung systemischer Auswirkungen vorgesehen sind. Studien, die zur Behandlung anderer toxikologischer Endpunkte vorgesehen sind, werden in ISO 10993-3, ISO 10993-6, ISO 10993-10 und ISO/TS 10993-20 angesprochen.

Die Pyrogenität (siehe Anhang F) stellt eine zusätzliche systemische Auswirkung dar, die aus historischen Gründen in diesen Teil von ISO 10993 aufgenommen wurde. Es werden jedoch Bemühungen unternommen, die Pyrogenität in einer ihr gewidmeten, für sich stehenden Norm zu behandeln.

Letztendlich ist die Toxikologie eine unvollkommene Wissenschaft. Das Ergebnis irgendeiner Einzelprüfung sollte nicht die einzige Grundlage für die Entscheidung sein, ob ein Medizinprodukt für seine vorgesehene Verwendung sicher ist.

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil von ISO 10993 legt Anforderungen an Verfahren fest und gibt eine Anleitung, die bei der Beurteilung des Potenzials von Materialien für Medizinprodukte zur Auslösung nachteiliger systemischer Reaktionen zu befolgen sind.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 10993-1, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing*

ISO 10993-2, *Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements*

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

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 10993-1 und die folgenden.

3.1

Dosis

Dosierung

die Menge der angewendeten Probe (z. B. Masse, Volumen), angegeben je Einheit Körpergewicht oder Körperoberfläche

3.2

Dosis-Wirkung

die Beziehung zwischen der Dosierung und der Größe einer definierten biologischen Auswirkung bei einem Einzelwesen oder in einer Stichprobe aus einer Population

3.3

Dosis-Reaktion

die Beziehung zwischen der Dosierung und dem Spektrum der Auswirkungen, die mit der Exposition gegenüber dem Untersuchungsgut zusammenhängen.

ANMERKUNG Es gibt zwei Arten von Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Die erste Art ist die Reaktion eines Einzelwesens auf einen Dosisbereich. Die zweite Art ist die Verteilung der Reaktionen in einer Population von Einzelwesen auf einen Dosisbereich.

3.4

herauslösbare Substanz

durch die Einwirkung von Wasser oder sonstigen Flüssigkeiten extrahierbarer Bestandteil eines Materials, der mit der Verwendung des Medizinprodukts zusammenhängt und der kein chemisches Abbauprodukt ist

ANMERKUNG Beispiele von herauslösbaren Substanzen sind u. a. Zusatzstoffe, Sterilisationsrückstände, Verfahrensrückstände, Abbauprodukte, Lösemittel, Weichmacher, Schmiermittel, Katalysatoren, Stabilisatoren, Antioxidantien, Farbstoffe, Füllstoffe und Monomere.

3.5

Grenzwertprüfung

Verwendung einer einzigen Gruppe zu untersuchender Individuen mit einer geeigneten Dosierung des Prüfmusters zur Abgrenzung des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins einer toxischen Gefährdung als Information für die sich daraus ergebende Risikobeurteilung

3.6

systemische Toxizität

Toxizität, die nicht auf nachteilige Wirkungen an der Kontaktstelle zwischen dem Körper und dem Medizinprodukt begrenzt ist

ANMERKUNG Die systemische Toxizität erfordert die Aufnahme und Verteilung einer toxischen Substanz von ihrem Eintrittsort zu einer entfernten Körperstelle, an der schädliche Folgen ausgelöst werden.

3.7

akute systemische Toxizität

nachteilige Auswirkungen zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb von 24 h nach einer einzigen, mehrfachen oder fortgesetzten Exposition gegenüber einem Prüfmuster

3.8

subakute systemische Toxizität

nachteilige Auswirkungen, die nach einer mehrfachen oder fortgesetzten Exposition zwischen 24 h und 28 Tagen auftreten

ANMERKUNG Da dieser Begriff von der Wortwahl her unrichtig ist, können die im festgelegten Zeitraum auftretenden nachteiligen Auswirkungen auch als Kurzzeitstudie zur systemischen Toxizität mit wiederholter Exposition beschrieben werden. Die Wahl von Zeitabständen zwischen 14 Tagen und 28 Tagen ist mit den meisten als Bestimmungen geltenden internationalen Richtlinien vereinbar und wird als begründete Vorgehensweise angesehen. Studien zur subakuten systemischen Toxizität mit intravenöser Gabe werden im Allgemeinen als Behandlungsdauer über 24 h, aber unter 14 Tagen definiert.

3.9

subchronische systemische Toxizität

nachteilige Auswirkungen, die nach der wiederholten oder fortgesetzten Anwendung eines Prüfmusters während eines Teil der Lebensdauer auftreten

ANMERKUNG Studien zur subchronischen Toxizität dauern üblicherweise 90 Tage bei Nagern, aber nicht mehr als 10 % der Lebensdauer anderer Tierarten. Studien zur subchronischen Toxizität mit intravenöser Gabe werden im Allgemeinen als Behandlungsdauer zwischen 14 Tagen und 28 Tagen definiert.

3.10

chronische systemische Toxizität

nachteilige Auswirkungen, die nach der wiederholten oder fortgesetzten Anwendung eines Prüfmusters über einen größeren Anteil der Lebensdauer auftreten

ANMERKUNG Studien zur chronischen Toxizität dauern üblicherweise 6 bis 12 Monate.

3.11

Prüfmuster

Material, Medizinprodukt, Medizinproduktteil, Bestandteil, Extrakt oder Anteil des Extraktes, das oder der einer biologischen oder chemischen Prüfung oder Bewertung unterzogen wird

4 Allgemeine Überlegungen

4.1 Allgemeines

Die Wahl der geeigneten Prüfung(en) für ein Medizinprodukt muss ISO 10993-1 entsprechen, unter angemessener Berücksichtigung von Art und Dauer des Kontakts.