DIN EN ISO 10993-17

ICS 11.100.20

Ersatz für
DIN EN ISO 10993-17:2009-08

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 17: Toxikologische Risikobewertung von Medizinproduktbestandteilen (ISO 10993-17:2023); Deutsche Fassung EN ISO 10993-17:2023

Biological evaluation of medical devices –
Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents (ISO 10993-17:2023);
German version EN ISO 10993-17:2023

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –
Partie 17: Appréciation du risque toxicologique des constituants des dispositifs médicaux (ISO 10993-17:2023);
Version allemande EN ISO 10993-17:2023

Gesamtumfang 88 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10993-17:2023) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological and clinical evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-07-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

Für die in diesem Dokument zitierten Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 10993-1:2018	siehe	DIN EN ISO 10993-1:2021-05
ISO 10993-18:2020	siehe	DIN EN ISO 10993-18:2021-03
ISO 14971:2019	siehe	DIN EN ISO 14971:2020-07

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 10993-17:2009-08 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

a) Änderung des Titels;

b) Überarbeitung des Anwendungsbereichs;

c) Streichen verschiedener Begriffe und Hinzufügen neuer Begriffe;

d) Streichen der folgenden Abschnitte: Abschnitt 4, „Allgemeine Grundsätze zur Erarbeitung zulässiger Grenzwerte“, Abschnitt 5, „Festlegung der tolerierbaren Aufnahme (TI) für spezifische herauslösbare Bestandteile“, Abschnitt 6, „Berechnung der tolerierbaren Exposition (TE)“, Abschnitt 7, „Bewertung der Anwendbarkeit“, Abschnitt 8, „Bewertung des Nutzens“, und Abschnitt 9, „Zulässige Grenzwerte“;

e) Hinzufügen der folgenden neuen Abschnitte: Abschnitt 4, „Abkürzungen und Symbole“, Abschnitt 5, „Bewertung des toxikologischen Risikos im Rahmen des biologischen Beurteilungs-Prozesses“, Abschnitt 6, „Bestandteil-spezifische toxikologische Informationen“, Abschnitt 7, „Tolerierbare Kontaktdosis, tolerierbare Aufnahme und toxikologisch relevanter Schwellenwert“, Abschnitt 8, „Schätzung der Expositionsdosis“, und Abschnitt 9, „Sicherheitsspanne“;

f) Anhang A wurde nach Anhang D verschoben;

g) Streichen von Anhang B und Anhang C;

h) Hinzufügen von neuen Anhängen: Anhang A (normativ), „Bewertung der Qualität toxikologischer Daten bei der Auswahl eines PoD“, Anhang B (normativ), „Ableitung toxikologischer Screening-Grenzwerte“, Anhang C (normativ), „Ableitung der TI oder TCL eines Bestandteils für ausgewählte Endpunkte“, Anhang E (normativ), „Schätzung einer Expositionsdosis“ und Anhang F (informativ), „Bereitstellung von Informationen zur Bewertung des toxikologischen Risikos“;

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

i) Hinzufügen eines neuen Anhang ZA für den Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745.

Frühere Ausgaben

DIN EN ISO 10993-17: 2003-06, 2009-08

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

Nationaler Anhang NA
(informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 10993-1:2021-05, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems (ISO 10993-1:2018, einschließlich korrigierte Fassung 2018-10); Deutsche Fassung EN ISO 10993-1:2020*

DIN EN ISO 10993-18:2021-03, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen für Medizinprodukte im Rahmen eines Risikomanagementsystems (ISO 10993-18:2020); Deutsche Fassung EN ISO 10993-18:2020*

DIN EN ISO 14971:2020-07, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2019); Deutsche Fassung EN ISO 14971:2019*

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

EUROPÄISCHE NORM

EUROPEAN STANDARD

NORME EUROPÉENNE

EN ISO 10993-17

November 2023

ICS 11.100.20

Ersetzt EN ISO 10993-17:2009

Deutsche Fassung

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 17: Toxikologische Risikobewertung von Medizinproduktbestandteilen (ISO 10993-17:2023)

Biological evaluation of medical devices — Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents (ISO 10993-17:2023)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 17: Appréciation du risque toxicologique des constituants des dispositifs médicaux (ISO 10993-17:2023)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 2. Juli 2023 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 CEN-CENELEC-Management-Zentrum 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, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, der Republik Nordmazedonien, Rumänien, Schweden, der Schweiz, Serbien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.

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

CEN-CENELEC Management-Zentrum: Rue de la Science 23, B-1040 Brüssel

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

Inhalt

Seite

Europäisches Vorwort **5**
Anhang ZA (informativ) **Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745** **6**
Vorwort **10**
Einleitung **12**
1 Anwendungsbereich **13**
2 Normative Verweisungen **13**
3 Begriffe **14**
4 Abkürzungen und Symbole **19**
5 Bewertung des toxikologischen Risikos im Rahmen des biologischen Beurteilungs-Prozesses **21**
5.1 Allgemeines **21**
5.1.1 Grundsätze der Risikobeurteilung **21**
5.1.2 Ermittlung von Gefährdungen **22**
5.1.3 Risikoeinschätzung **22**
5.2 Prozess der Bewertung des toxikologischen Risikos **24**
6 Bestandteil-spezifische toxikologische Informationen **27**
6.1 Allgemeines **27**
6.2 Identifizierung gefährlicher Bestandteile **28**
6.2.1 Allgemeines **28**
6.2.2 Anwendung des toxikologischen Screening-Grenzwertes **30**
6.2.3 Identifizierung von Humankarzinogenen oder vermuteten Humankarzinogenen **30**
6.2.4 Auswahl des Ausgangspunktes **31**
7 Tolerierbare Kontaktdosis, tolerierbare Aufnahme und toxikologisch relevanter Schwellenwert **31**
7.1 Ableitung von TCL und TI **31**
7.2 Anwendung des TTC **32**
8 Schätzung der Expositionsdosis **33**
9 Sicherheitsspanne **34**
9.1 Allgemeines **34**
9.2 Berechnung der Sicherheitsspanne **34**
9.2.1 Allgemeines **34**
9.2.2 Kombinieren von MoS-Werten zur Untersuchung der Additivität von Schäden **37**
10 Akzeptanzkriterien für toxikologische Risiken **37**
10.1 Allgemeines **37**
10.2 Weitergehende Risikoanalyse, Risikobewertung oder Risikokontrolle **38**
11 Anforderungen an die Berichterstattung **39**
Anhang A (normativ) **Bewertung der Qualität toxikologischer Daten bei der Auswahl eines Ausgangspunktes (POD)** **40**
Anhang B (normativ) **Ableitung toxikologischer Screening-Grenzwerte** **41**
B.1 Allgemeines **41**
B.2 Berechnung des TSL **42**
B.3 Anwendung von toxikologischen Screening-Grenzwerten **42**
Anhang C (normativ) **Ableitung der TI oder TCL eines Bestandteils für ausgewählte Endpunkte** . **48**
C.1 Allgemeines **48**
C.2 Festlegung der TI für Nicht-Krebs-Endpunkte **48**
C.2.1 Allgemeines **48**
C.2.2 Bestimmung von Unsicherheitsfaktoren **48**
C.2.3 Bestimmung des Modifikationsfaktors **52**
C.2.4 Ableitung des Nicht-Krebs-TI-Wertes **52**

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

C.3 Festlegung der TI für Krebs-Endpunkte . . . 52
C.3.1 Allgemeines . . . 52
C.3.2 Schätzung des Krebsrisikos . . . 53
C.4 Festlegung der tolerierbaren Kontaktdosen . . . 54
C.4.1 Allgemeines . . . 54
C.4.2 Festlegen der TCL für den Endpunkt Irritation . . . 54
C.4.3 Bestimmung von Unsicherheitsfaktoren für die TCL . . . 55
C.4.4 Bestimmung des TCL-Modifikationsfaktors . . . 56
Anhang D (informativ) **Typische Annahmen für biologische Parameter** . . . 57
D.1 Allgemeines . . . 57
D.2 Annahmen . . . 57
D.2.1 Mensch . . . 57
D.2.2 Ratte . . . 57
D.2.3 Maus . . . 58
D.2.4 Hamster . . . 58
D.2.5 Meerschwein . . . 58
D.2.6 Hund . . . 58
D.2.7 Kaninchen . . . 59
Anhang E (normativ) **Schätzung einer Expositionsdosis** . . . 60
E.1 Allgemeines . . . 60
E.2 Schätzung der Expositionsdosis basierend auf Informationen über die Freisetzungskinetik . . . 61
E.3 Ermittlung der geschätzten ungünstigsten Expositionsdosis basierend auf maximaler Freisetzung . . . 64
E.3.1 Allgemeines . . . 64
E.3.2 Alternatives Verfahren für die Berechnung einer EED_{max} basierend auf maximaler Freisetzung . . . 69
E.4 Schätzung der Expositionsdosis für eine reizende Substanz . . . 69
Anhang F (informativ) **Bereitstellung von Informationen zur Bewertung des toxikologischen Risikos** . . . 70
F.1 Allgemeines . . . 70
F.2 Erforderliche Begründungen . . . 70
F.3 Bestandteil, Verwendung des Medizinproduktes und Bestandteil-spezifische Bewertung des toxikologischen Risikos . . . 71
F.4 Beispiele für die tabellarische Darstellung von Bewertungen des toxikologischen Risikos 72
Literaturhinweise . . . 77

Bilder

Bild 1 — Bewertung des toxikologischen Risikos im Rahmen des biologischen Beurteilungs-Prozesses . . . 24
Bild 2 — Kritische Schritte bei der Bewertung des toxikologischen Risikos . . . 26
Bild 3 — Schätzung der Expositionsdosis . . . 33

Tabellen

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [Abl. L 117] und zu System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen . . . 7
Tabelle ZA.2 — Anwendbare Normen, um die Konformitätsvermutung, wie in diesem Anhang ZA beschrieben, zu begründen . . . 8

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

Tabelle 1 — MoS-Werte, die zu berücksichtigen sind, wenn Daten zur Freisetzungskinetik von Bestandteilen nicht verfügbar sind . . . 35
Tabelle 2 — Beispiel für die Berechnung einer MoS auf Grundlage einer angenommenen Freisetzung für ein Langzeitimplantat und zwei TI-Werte . . . 36
Tabelle B.1 — Toxikologischer Standard-Screening-Grenzwert TTC und D für TSL-Berechnungen 42
Tabelle B.2 — Anwendung von toxikologischen Screening-Grenzwerten für TQ . . . 43
Tabelle C.1 — Zusätzliche Unsicherheitsfaktoren, die bei der Ableitung einer TI zu berücksichtigen sind . . . 50
Tabelle E.1 — Auswahl der Zeitspannen für die Beurteilung der $HQ_{r.k.}$ . . . 62
Tabelle E.2 — Abschnitt E.2, BEISPIEL 1 — EED_{max}-Werte für einen Bestandteil nach Gleichung (E.1) . . . 63
Tabelle E.3 — Abschnitt E.2, BEISPIEL 2 — EED_{max}-Werte für einen Bestandteil nach Gleichung (E.1) . . . 64
Tabelle E.4 — Auswahl von R_d-Standardwerten . . . 65
Tabelle E.5 — Abschnitt E.3, BEISPIEL 1 — EED_{max}-Werte für ein Gewebe- oder Knochen-Langzeitimplantat nach Gleichung (E.3) . . . 66
Tabelle E.6 — Abschnitt E.3, BEISPIEL 2 — EED_{max}-Werte nach Gleichung (E.3) für ein einzelnes Medizinprodukt zum Einmalgebrauch (Einwegartikel) bei kumulativer langzeitiger Exposition durch wiederholte Anwendung alle 24 h . . . 67
Tabelle E.7 — Abschnitt E.3, BEISPIEL 3 — EED_{max}-Werte nach Gleichung (E.3) für ein einzelnes Medizinprodukt zum Einmalgebrauch (Einwegartikel) bei kumulativer langzeitiger Exposition durch wiederholte Anwendung alle 3 d . . . 68
Tabelle E.8 — Abschnitt E.3, BEISPIEL 4 — EED_{max}-Werte nach Gleichung (E.3) für ein einzelnes Medizinprodukt zum Einmalgebrauch (Einwegartikel) bei kumulativer langzeitiger Exposition durch wiederholte Anwendung alle 60 d . . . 69
Tabelle F.1 — Zusammenfassung der Begründungen, die in den Bericht aufzunehmen sind . . . 70
Tabelle F.2 — Medizinprodukt-spezifische Informationen . . . 72
Tabelle F.3 — Informationen zum TSL . . . 73
Tabelle F.4 — Bestandteil-spezifische toxikologische Informationen . . . 73
Tabelle F.5 — Informationen über die tolerierbare Kontaktdosis und die tolerierbare Aufnahme 74
Tabelle F.6 — Informationen zum toxikologisch relevanten Schwellenwert . . . 74
Tabelle F.7 — Geschätzte Expositionsdosis . . . 75
Tabelle F.8 — Berechnung von Werten für die Sicherheitsspanne . . . 75
Tabelle F.9 — Zusammenfassung der Beurteilung der Sicherheitsspanne . . . 76

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10993-17:2023) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological and clinical evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Mai 2024, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Mai 2024 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 10993-17:2009.

Dieses Dokument wurde im Rahmen eines Normungsauftrages erarbeitet, den die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelsassoziation CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinie(n)/Verordnung(en).

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinie(n)/Verordnung(en) siehe informativen Anhang ZA, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Liste dieser Institute ist auf den Internetseiten von CEN abrufbar.

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

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 10993-17:2023 wurde von CEN als EN ISO 10993-17:2023 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

Anhang ZA
(informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen des von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages M/575 erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 vom 5. April 2017 über Medizinprodukte [Abl. L 117] und der System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen, bereitzustellen.

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Verordnung in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZA.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm und die Anwendung der in Tabelle ZA.2 angegebenen Ausgabe der normativ referenzierten Normen innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen dieser Verordnung und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

Sofern eine Definition in dieser Norm von einer Definition desselben Begriffs in der Verordnung (EU) 2017/745 abweicht, müssen die Unterschiede im vorliegenden Anhang Z angegeben werden. Wird diese Norm zur Unterstützung der in der Verordnung (EU) 2017/745 festgelegten Anforderungen verwendet, haben die Definitionen in der vorgenannten Verordnung Vorrang.

Handelt es sich bei der Europäischen Norm um eine Übernahme einer Internationalen Norm, kann der Anwendungsbereich dieser Norm vom Anwendungsbereich der Europäischen Verordnung, die sie unterstützt, abweichen. Da der Anwendungsbereich der anwendbaren regulatorischen Anforderungen von Land zu Land und von Region zu Region unterschiedlich ist, kann die Norm die europäischen regulatorischen Anforderungen nur in dem Umfang des Anwendungsbereichs der Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte unterstützen.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Verordnung (EU) 2017/745 stehen. Dies bedeutet, dass, nach dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderung, Risiken „so weit wie möglich verringert“, „auf das niedrigstmögliche Maß verringert“, „so weit wie möglich und angemessen verringert“, „beseitigt oder so weit wie möglich verringert“, „eliminiert oder so weit wie möglich verringert“ „beseitigt oder so weit wie möglich minimiert“ oder „minimiert“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des **akzeptablen Risikos** muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21 und 22 der Verordnung stehen.

ANMERKUNG 3 Wenn eine grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung nicht in der Tabelle ZA.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [Abl. L 117] und zu System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen

Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
10.1 a), b), d), e) und h)	5, 6, 7, 8, 9, 10 und Anhang A, Anhang B, Anhang C und Anhang E	*EN ISO 10993-17 befasst sich mit der Auswahl von Materialien im Hinblick auf ihre Toxizität, 10.1 wird jedoch nur teilweise abgedeckt. Entflammbarkeit und mechanische oder physikalische (z. B. Oberflächen-) Eigenschaften werden nicht abgedeckt. Diese Norm enthält Anforderungen an ein Verfahren zur Bewertung des toxikologischen Risikos von Bestandteilen, die in oder an einem Medizinprodukt vorhanden sind oder aus diesem freigesetzt werden.* *Diese Risikobewertung umfasst die Identifizierung von Substanzen, die in der Lage sind, mit biologischen Geweben, Zellen oder Körperflüssigkeiten zu interagieren, sowie die Bewertung der Art und Wahrscheinlichkeit eines damit verbundenen gesundheitlichen Schadens, der sich aus der bestimmungsgemäßen Verwendung des Medizinprodukts ergibt. Eine solche Bewertung kann zwar das Nichtvorhandensein eines nennenswerten toxikologischen Risikos bestätigen, sie belegt jedoch nicht notwendigerweise die Fähigkeit eines Medizinprodukts oder Materials, bei einer bestimmten Anwendung mit einer entsprechenden Reaktion des Wirtes zu funktionieren.* *Die Bewertung des toxikologischen Risikos stützt sich auf die Zusammensetzung des fertigen Medizinprodukts, die zum Teil von den verwendeten Verarbeitungsmaterialien und den Auswirkungen der Prozesse auf die Herstellungsmaterialien abhängt.* *Wo es für die Risikobewertung sinnvoll und notwendig ist, können quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen oder mathematische Modelle als Teil des festgelegten Verfahrens verwendet werden.* *Die Norm enthält Anforderungen an ein Verfahren zur Festlegung eines Expositionsgrades gegenüber einem Bestandteil eines Medizinprodukts, der zu keinem nennenswerten gesundheitlichen Schaden führt, sowie zur Bestätigung, dass ein Medizinprodukt die so festgelegte Spezifikation erfüllt.*
10.2	5, 6, 7, 8, 9, 10 und Anhang A, Anhang B, Anhang C und Anhang E	*EN ISO 10993-17 befasst sich mit den Risiken, die von Verunreinigungen und Rückständen ausgehen. 10.2 wird von dieser Norm jedoch nur teilweise abgedeckt, da die Norm keine Anforderungen an die Auslegung, Herstellung und Verpackung enthält. Obwohl diese Norm die Hersteller nicht dazu verpflichtet, das Risiko, das von Kontaminanten und Rückständen in Medizinprodukten ausgeht, zu minimieren, bietet sie ein Mittel zur Abschätzung dieser Risiken und zum Nachweis, dass sie minimiert wurden.*

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

Tabelle ZA.1 (*fortgesetzt*)

Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
		Das Hauptaugenmerk dieser Norm liegt auf dem Risiko für Patienten, aber auch Risiken für Anwender, die mit einem Medizinprodukt in Kontakt kommen, werden behandelt. Die Norm gilt jedoch nicht für Bestandteile von Medizinprodukten, die nicht mit dem Körper in Kontakt kommen, sodass Risiken für Personen, die mit dem Transport oder der Lagerung von Medizinprodukten zu tun haben, üblicherweise nicht behandelt werden.
10.4.1	5, 6, 7, 8, 9, 10 und Anhang A, Anhang B, Anhang C und Anhang E	*EN ISO 10993-17 befasst sich mit den Risiken, die von Substanzen wie Abbauprodukten und Verarbeitungsrückständen ausgehen. 10.4.1 wird von dieser Norm jedoch nur teilweise abgedeckt, da die Norm weder Anforderungen an die Auslegung und Herstellung enthält noch Risiken behandelt, die mit Partikeln wie z. B. Abrieb von Medizinprodukten verbunden sind. Obwohl diese Norm die Hersteller nicht dazu verpflichtet, das Risiko, das von Kontaminanten und Rückständen in Medizinprodukten ausgeht, zu minimieren, bietet sie ein Mittel zur Abschätzung dieser Risiken und zum Nachweis, dass sie minimiert wurden.* *Das in dieser Norm festgelegte Verfahren umfasst die Identifizierung von Substanzen, die krebserregend, erbgutverändernd oder fortpflanzungstoxisch sind oder endokrinschädigende Eigenschaften haben. Wenn solche Substanzen identifiziert werden, bietet dies ein Mittel zur Abschätzung der potentiellen Exposition von Patienten oder Anwendern gegenüber der Substanz, das als Grundlage für eine Rechtfertigung des Vorhandenseins der Substanz und für eine korrekte Kennzeichnung dienen kann. Die Norm enthält jedoch keine Akzeptanzkriterien oder Kennzeichnungsvorschriften.*

Tabelle ZA.2 — Anwendbare Normen, um die Konformitätsvermutung, wie in diesem Anhang ZA beschrieben, zu begründen

Spalte 1 Verweisung in Abschnitt 2	Spalte 2 Ausgabe der Internationalen Norm	Spalte 3 Titel	Spalte 4 Entsprechende Ausgabe der Europäischen Norm
ISO 10993-1:2018	ISO 10993-1:2018	Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process	EN ISO 10993-1:2020
ISO 10993-18:2020	ISO 10993-18:2020	Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process	EN ISO 10993-18:2020

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

Tabelle ZA.2 (*fortgesetzt*)

Spalte 1 Verweisung in Abschnitt 2	Spalte 2 Ausgabe der Internationalen Norm	Spalte 3 Titel	Spalte 4 Entsprechende Ausgabe der Europäischen Norm
ISO/TS 21726:2019	ISO/TS 21726:2019	Biological evaluation of medical devices — Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents	Anwendbare Ausgabe der Norm siehe Spalte 2
ISO 14971:2019	ISO 14971:2019	Medical devices — Application of risk management to medical devices	EN ISO 14971:2019 EN ISO 14971:2019/A11:2021

Die in Spalte 1 der Tabelle ZA.2 aufgeführten Dokumente werden in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes normativ zitiert, d. h. sie sind für seine Anwendung erforderlich. Das Erreichen der Konformitätsvermutung unterliegt der Anwendung der in Spalte 4 aufgeführten Normausgabe oder, wenn keine Ausgabe einer Europäischen Norm existiert, der in Spalte 2 der Tabelle ZA.2 angegebenen Ausgabe der Internationalen Norm.

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

WARNHINWEIS 2 — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC Directives, Teil 1, beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC Directives, Teil 2, erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

ISO weist auf die Möglichkeit hin, dass die Anwendung dieses Dokuments mit der Verwendung eines oder mehrerer Patente verbunden sein kann. ISO bezieht jedoch in dieser Hinsicht keinerlei Stellung bezüglich Nachweis, Gültigkeit oder Anwendbarkeit jeglicher beanspruchten Patentrechte. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Dokuments lag ISO keine Mitteilung über ein Patent bzw. mehrere Patente vor, welche/s zur Umsetzung dieses Dokuments erforderlich sein könnte/n. Anwender werden jedoch darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise nicht der aktuelle Informationsstand ist. Dieser kann jedoch der Patentdatenbank unter www.iso.org/patents entnommen werden. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 *Biological and clinical evaluation of medical devices*, in Zusammenarbeit mit dem Europäischen Komitee für Normung (CEN), Technisches Komitee CEN/TC 206, *Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten*, in Übereinstimmung mit der Vereinbarung zur technischen Zusammenarbeit zwischen ISO und CEN (Wiener Vereinbarung) erarbeitet.

Diese zweite Ausgabe ersetzt die erste Ausgabe (ISO 10993-17:2002), die technisch überarbeitet wurde.

Die wesentlichen Änderungen sind folgende:

— der Titel wurde geändert;

— der Anwendungsbereich wurde überarbeitet und eine neue Erklärung zur Anwendbarkeit wurde hinzugefügt;

— die folgenden Begriffe wurden entfernt: zulässiger Grenzwert, Nutzenfaktor, begleitender Expositionsfaktor, gesundheitlicher Nutzen, Gesundheitsgefährdung, gesundheitliches Risiko, Gesundheits-Risiko-Analyse, herauslösbarer Bestandteil, mehrfache Exposition, pharmakokinetische Modellierung auf physiologischer Grundlage, proportionaler Expositionsfaktor, wiederholte Anwendung, gleichzeitige Anwendung, TCL-Modifikationsfaktor, tolerierbare Exposition, vertretbares Risiko und Anwendungsfaktor;

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

— die folgenden Begriffe wurden hinzugefügt: *Analogon* (3.1), *untere Konfidenzgrenze der Benchmark-Dosis* (3.2), *Karzinogen* (3.3), *Bestandteil* (3.4), *Dosis-Reaktion* (3.6), *Expositionsdosis* (3.7), *schädliche Dosis* (3.9), *Humankarzinogen* (3.10), *identifizierter Bestandteil* (3.11), *Irritation* (3.12), *Sicherheitsspanne* (3.14), *Ausgangspunkt* (3.19), *Freisetzungskinetik* (3.20), *Steigungsfaktor* (3.21), *vermutetes Humankarzinogen* (3.22), *systemische Toxizität* (3.23), *toxikologisch relevanter Schwellenwert* (3.24), *Gesamtmenge* (3.27), *toxikologisches Risiko*, (3.28), *Bewertung des toxikologischen Risikos* (3.29), *toxikologischer Screening-Grenzwert* (3.30) und *geschätzte ungünstigste Expositionsdosis* (3.32);

— die folgenden Abschnitte wurden entfernt: vorheriger Abschnitt 4 über die allgemeinen Grundsätze zur Erarbeitung zulässiger Grenzwerte, vorheriger Abschnitt 5 über die Festlegung der tolerierbaren Aufnahmewerte für spezifische herauslösbare Bestandteile, vorheriger Abschnitt 6 über die Berechnung der tolerierbaren Exposition, vorheriger Abschnitt 7 über die Bewertung der Anwendbarkeit, vorheriger Abschnitt 8 über die Bewertung des Nutzens und vorheriger Abschnitt 9 über zulässige Grenzwerte;

— die folgenden Abschnitte wurden hinzugefügt: Abschnitt 4 über Abkürzungen und Symbole, Abschnitt 5 über die Bewertung des toxikologischen Risikos im Rahmen des biologischen Beurteilungs-Prozesses, Abschnitt 6 für die Bestandteil-spezifische toxikologische Informationen, Abschnitt 7 über die tolerierbare Kontaktdosis, tolerierbare Aufnahme und toxikologisch relevanten Schwellenwert, Abschnitt 8 über die Schätzung der Expositionsdosis und Abschnitt 9 über die Sicherheitsspanne;

— vorheriger Anhang A wurde in Anhang D verschoben;

— Anhang B und Anhang C wurden entfernt;

— die folgenden Anhänge wurden hinzugefügt: Anhang A über die Bewertung der Qualität toxikologischer Daten bei der Auswahl eines POD, Anhang B über die Ableitung toxikologischer Screening-Grenzwerte, Anhang C über die Ableitung der TI oder der TCL eines Bestandteils für ausgewählte Endpunkte, Anhang E über die Schätzung einer Expositionsdosis und Anhang F zur Bereitstellung von Informationen zur Bewertung des toxikologischen Risikos.

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 10993 ist auf der ISO-Internetseite abrufbar.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

Einleitung

Von einem Medizinprodukt oder Material, das direkten oder indirekten Kontakt mit dem Körper eines Patienten oder des Anwenders hat, wird erwartet, dass es seine Zweckbestimmung erfüllt und dabei zu keinen unannehmbaren Risiken wie etwa biologischen und toxikologischen Risiken führt. Aus diesem Grund werden Medizinprodukte in der Regel im Rahmen eines Risikomanagement-Prozesses einer biologischen Beurteilung unterzogen, um ihre Sicherheit zu bewerten. Die Normenreihe ISO 10993 legt ein Verfahren fest, mit dem der Hersteller eines Medizinprodukts von dem Medizinprodukt ausgehende biologische Gefahren ermitteln, die mit diesen Gefahren verbundenen Risiken abschätzen und bewerten, diese Risiken kontrollieren und die Wirksamkeit der Kontrollen während des gesamten Lebenszyklus des Medizinprodukts überwachen kann.

ISO 10993-1 ermöglicht in Übereinstimmung mit ISO 14971 eine einheitliche Auslegung der biologischen Beurteilung innerhalb eines Risikomanagementprozesses. ISO 10993-18 schließt Verfahren zur Identifizierung und Quantifizierung gefährlicher Bestandteile von Medizinprodukten ein, sodass deren toxikologisches Risiko bewertet werden kann. Darüber hinaus ist in ISO 10993-18 festgelegt, wann die Durchführung einer Bewertung des toxikologischen Risikos nach diesem Dokument zu erwägen ist.

In diesem Dokument werden die Anforderungen an ein Verfahren zur Bewertung des toxikologischen Risikos für bestimmte Bestandteile von Medizinprodukten festgelegt, das im Rahmen des Verfahrens zur biologischen Beurteilung nach ISO 10993-1 und Abschnitt 1 angewendet wird. Die Analyse biologischer Risiken eines Medizinprodukts umfasst beispielsweise die Beschaffung von Informationen über Bestandteile, wie in ISO 10993-1:2018, 6.2 und ISO 10993-18 beschrieben. Der Umfang, in dem Informationen über Bestandteile erforderlich sind, hängt davon ab, was über die Formulierung des Materials und den Herstellungsprozess (d. h. Verarbeitungshilfsstoffe, Prozessschritte usw.) bekannt ist, welche nichtklinischen oder klinischen Informationen vorliegen sowie von der Art und Dauer des Körperkontakts mit dem Medizinprodukt. Dieses Verfahren zur Bewertung des toxikologischen Risikos beruht auf dem Grundsatz, dass das Verfahren der biologischen Beurteilung und Risikobeurteilung am effizientesten und effektivsten ist, wenn zur Bewertung, ob eine Exposition gegenüber einer schädlichen Dosis eines Medizinprodukt-Bestandteils auftreten kann, die erforderlichen Mindestinformationen herangezogen werden. Der Prozess, die Anforderungen, die Kriterien und die Verfahren, die in diesem Dokument festgelegt sind, dienen dazu, die folgenden Informationen zu liefern, welche für die gesamte biologische Risikobeurteilung des Endprodukts nützlich sind:

— ob Bestandteile, die in oder auf Medizinprodukten vorkommen oder aus ihnen extrahierbar sind, in einer Menge vorliegen, die eine mögliche Quelle eines gesundheitlichen Schadens sein kann;

— die Ableitung einer über eine festgelegte Zeitspanne tolerierbaren Aufnahmemenge oder tolerierbaren Kontaktdosis für einen Bestandteil, bezogen auf die Körpermasse oder die Körperoberfläche, von welcher anzunehmen ist, dass sie keinen nennenswerten gesundheitlichen Schaden verursacht;

— eine geschätzte ungünstigste Expositionsdosis für alle Bestandteile und die anschließende Schätzung des toxikologischen Risikos;

— eine Schätzung des toxikologischen Risikos auf Grundlage der tolerierbaren Aufnahmemenge oder der tolerierbaren Kontaktdosis und der geschätzten ungünstigsten Expositionsdosis für jeden einzelnen Bestandteil.

Dieses Dokument ist für die Anwendung durch Toxikologen oder andere sachkundige und erfahrene Fachleute bestimmt, die durch Ausbildung und Erfahrung entsprechend qualifiziert und in der Lage sind, auf der Grundlage wissenschaftlicher Daten und der Kenntnis von Medizinprodukten fundierte Entscheidungen zu treffen.

Schließlich ist diese jüngste Überarbeitung dieses Dokuments umfassender als die vorherige Ausgabe, da sie klarstellt, wann eine Bewertung des toxikologischen Risikos empfohlen wird, wie eine geschätzte ungünstigste Expositionsdosis für einen Bestandteil zu berechnen ist und wann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines gesundheitlichen Schadens auf andere Weise ermittelt werden sollte (z. B. Häufigkeit auf Grundlage der Dosis-Reaktion (falls verfügbar), wahrscheinlichkeitsbasierte Dosis-Reaktion oder biologischer Test).

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt das Verfahren und die Anforderungen für die Bewertung des toxikologischen Risikos von Bestandteilen von Medizinprodukten fest. Darüber hinaus werden Verfahren und Kriterien zur Bewertung, ob die Exposition gegenüber einem Bestandteil ohne nennenswerten Schaden bleibt, festgelegt. Die Bewertung des toxikologischen Risikos kann Teil der biologischen Beurteilung des Endprodukts sein, wie in ISO 10993-1 beschrieben.

Das in diesem Dokument beschriebene Verfahren ist anwendbar auf die Informationen über die chemische Charakterisierung, die nach ISO 10993-18 erhalten wurden. Wenn eine Bewertung des toxikologischen Risikos entweder der Informationen zur Zusammensetzung oder der Daten aus der analytischen Chemie (z. B. Daten zu den extrahierbaren oder herauslösbaren Substanzen) erforderlich ist, um festzustellen, ob die toxikologischen Risiken in Verbindung mit den Bestandteilen vernachlässigbar oder tolerierbar sind.

Das in diesem Dokument beschriebene Verfahren ist nicht für Fälle vorgesehen, in denen das toxikologische Risiko auf andere Weise geschätzt wurde, wie z. B.:

— Bestandteile, mit Ausnahme der Kohorte bedenklicher Stoffe oder ausgeschlossener Chemikalien, die in einer für die Patientenexposition repräsentativen Menge unterhalb einer relevanten, toxikologisch begründeten Berichtsschwelle in einem Medizinprodukt vorhanden oder aus ihm extrahierbar sind (siehe anwendbare Anforderungen in ISO 10993-18:2020, Anhang E und ISO/TS 21726);

— ein neues oder geändertes Medizinprodukt, für das die chemische oder biologische Gleichwertigkeit mit einem vorhandenen biokompatiblen oder klinisch etablierten Medizinprodukt festgestellt wurde (siehe anwendbare Anforderungen in ISO 10993-18:2020, Anhang C).

Außerdem ist das in diesem Dokument beschriebene Verfahren nicht anwendbar auf:

— Bestandteile von Medizinprodukten, die nicht mit dem Körper in Kontakt kommen (z. B. In-vitro-Diagnostika);

— biologische Risiken infolge von physikalischen Wechselwirkungen mit dem Körper (d. h. durch Anwendung von mechanischen Kräften, von Energie oder aufgrund der Oberflächenmorphologie usw.), sofern die chemische Exposition unverändert ist;

— arzneilich wirksame Bestandteile von Produkt-Arzneimittel-Kombinationen oder biologische Komponenten von Produkt-Biologikum-Kombinationen, da hier zusätzliche rechtliche Erwägungen gelten können;

— die Exposition gegenüber einem bestimmten Bestandteil, der aus anderen Quellen als dem Produkt stammt, z. B. aus der Nahrung, dem Wasser oder der Luft.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. 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 10993-1:2018, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process*

ISO 10993-18:2020, *Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process*

ISO/TS 21726:2019, *Biological evaluation of medical devices — Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents*

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

ISO 14971:2019, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

3 Begriffe

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

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

— ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter https://www.iso.org/obp

— IEC Electropedia: verfügbar unter https://www.electropedia.org/

3.1
Analogon
Substanz mit ähnlichen molekularen, physikalischen, chemischen oder toxikologischen Eigenschaften

3.2
untere Konfidenzgrenze der Benchmark-Dosis
BMD_L, en: benchmark dose low
untere einseitige Konfidenzgrenze einer aus der Modellierung einer *Dosis-Reaktion* (3.6) abgeleiteten Dosis, die mit einer spezifizierten Änderung (z. B. um 5 % oder 10 %) in der Dosis-Reaktions-Beziehung verbunden ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine spezifizierte Änderung um 5 % findet Anwendung, wenn sich ein gemeldeter Schaden auf einzelne Tiere bezieht. Eine spezifizierte Änderung um 10 % findet Anwendung, wenn sich ein gemeldeter Schaden auf einen Teil der Tiere in einer Population bezieht.

[QUELLE: EPA 2012 [2]]

3.3
Karzinogen
Bestandteil (3.4), der bei Menschen oder Versuchstieren Krebs verursacht, wie durch gültige experimentelle Daten oder Beobachtungen belegt wurde,

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei Karzinogenen handelt es sich entweder um genotoxische Karzinogene oder um nicht-genotoxische Karzinogene. Ein genotoxisches Karzinogen ist ein Bestandteil, der in der Lage ist, Krebs durch einen Mechanismus zu verursachen, der eine direkte Veränderung des genetischen Materials der Zielzellen als Schlüsselereignis in einem frühen Stadium der Tumorentwicklung umfasst. Ein nicht-genotoxisches Karzinogen ist ein Bestandteil, der in der Lage ist, Krebs durch einen Mechanismus zu erzeugen, bei dem die direkte Genschädigung nicht das Schlüsselereignis bei der Tumorentwicklung ist (C.3.1).

[QUELLE: Internationale Agentur für Krebsforschung [3]]

3.4
Bestandteil
Chemikalie, die in oder auf einem fertiggestellten Medizinprodukt oder dessen Herstellungswerkstoffen vorhanden ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Bestandteile können absichtlich oder unabsichtlich zugesetzte Chemikalien oder Verbindungen, wie Zusatzstoffe (z. B. Weichmacher, Gleitmittel, Stabilisatoren, Antioxidantien, Farbstoffe, Füllstoffe), Rückstände aus dem Herstellungsprozess (z. B. Monomere, Katalysatoren, Lösemittel, Sterilisations- und Reinigungsmittel), Abbauprodukte oder Verunreinigungen (z. B. Bei- oder Nebenprodukte) oder Fremdstoffe sein [5].

[QUELLE: ISO 10993-18:2020, 3.10, modifiziert — „oder auf“ wurde zur Definition hinzugefügt und Anmerkung 1 zum Begriff wurde ersetzt.]

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

3.5
voreingestellter Wert
Standardwert
Wert oder Faktor, der bei der Ableitung einer *geschätzten ungünstigsten Expositionsdosis* (3.32), einer *tolerierbaren Kontaktdosis* (3.25) oder einer *tolerierbaren Aufnahme* (3.26) verwendet wird, wenn keine bestimmten Daten vorliegen [z. B. ein *Unsicherheitsfaktor* (3.31)]

3.6
Dosis-Reaktion
Beziehung zwischen einer Dosis und einem zu beobachtenden Schaden

Anmerkung 1 zum Begriff: Im Allgemeinen gibt es zwei Arten von Dosis-Reaktions-Beziehungen. Die erste Art ist die Änderung der Reaktion eines Individuums auf eine Reihe von Dosen. Die zweite Art ist die zwischen Individuen auftretende Streuung der Reaktion auf eine Reihe von Dosen.

3.7
Expositionsdosis
Menge eines *Bestandteils* (3.4), der über eine festgelegte Zeitspanne auf einem Expositionsweg mit dem Körper in Kontakt kommt oder kommen kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Expositionsdosis wird in Mikrogramm je Kilogramm Körpermasse je Tag (µg/kg/d) oder in Mikrogramm je Quadratzentimeter (µg/cm^2) angegeben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Expositionsdosis ist nicht mit der absorbierten Dosis gleichzusetzen. Die absorbierte Dosis ist die Menge des Bestandteils, die die Eingangspforte passiert und die von der Absorptionsrate des Bestandteils abhängt.

3.8
gesundheitlicher Schaden
unerwünschte Reaktion, wie z. B. eine Veränderung der Morphologie, der Physiologie, des Wachstums, der Entwicklung, der Fortpflanzung oder der Lebenserwartung, die

a) die Funktion eines Organs oder Systems, eines Organismus oder einer (Teil-)Population beeinträchtigt,

b) die Fähigkeit reduziert, eine Funktionsbeeinträchtigung zu tolerieren, oder

c) die Anfälligkeit gegenüber anderen Einflüssen, die die Funktion beeinträchtigen, erhöht.

Anmerkung 1 zum Begriff: Beispiele für (Teil-)Populationen sind u. a. männlich, weiblich, Frühgeborene, Erwachsene.

3.9
schädliche Dosis
Dosis, die geeignet ist, einen nennenswerten *gesundheitlichen Schaden* (3.8) hervorzurufen

3.10
Humankarzinogen
Karzinogen (3.3), für das Humandaten einen Kausalzusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber dem *Bestandteil* (3.4) und dem Auftreten von Krebs belegen

BEISPIEL Humankarzinogene sind u. a. Karzinogene der IARC-Gruppe 1 (en: International Agency for Research on Cancer) oder laut National Toxicology Program (NTP) der USA „als Humankarzinogen bekannte Substanzen". [6] [7]

3.11
identifizierter Bestandteil
Bestandteil (3.4), für den die Molekularstrukturinformationen vollständig vorliegen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Identität eines Bestandteils kann, wie in ISO 10993-18 beschrieben, durch Informationserfassung oder nicht zielgerichtete oder zielgerichtete analytische Vorgehensweisen festgestellt werden.

AVA Documents Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

BEISPIEL Beispiele für Molekularstrukturinformationen sind unter anderem Illustrationen von Molekularstrukturen oder ein SMILES-Code (en: Simplified Molecular Input Line Entry System), die Summenformel und die CAS-Registriernummer (en: Chemical Abstract Service Registry Number, CAS RN®[1]). Molekularstrukturinformationen umfassen Informationen zu atomaren Elementen (Typ, Anzahl, Anordnung) sowie Bindungsinformationen.

3.12
Irritation
örtliche unspezifische entzündliche Reaktion auf eine einmalige, wiederholte oder andauernde Einwirkung einer Substanz/eines Materials

Anmerkung 1 zum Begriff: Hautirritation ist eine reversible Reaktion und wird hauptsächlich durch ein örtliches Erythem (Rötung) und eine Schwellung (Ödem) der Haut charakterisiert.

[QUELLE: ISO 10993-23:2021, 3.7]

3.13
niedrigste Dosis, die eine zu beobachtende unerwünschte Wirkung auslöst
LOAEL, en: lowest observed adverse effect level
niedrigste durch Versuch oder Beobachtung gefundene Konzentration oder Menge eines *identifizierten Bestandteils* (3.11), die unter festgelegten Expositionsbedingungen einen nachweisbaren *gesundheitlichen Schaden* (3.8) verursacht

Anmerkung 1 zum Begriff: Die niedrigste Dosis, die eine zu beobachtende unerwünschte Wirkung auslöst, wird in Mikrogramm je Kilogramm Körpermasse je Tag (µg/kg/d) angegeben.

3.14
Sicherheitsspanne
MoS, en: margin of safety
Verhältnis der *tolerierbaren Kontaktdosis* (3.25) (Zähler), der *tolerierbaren Aufnahme* (3.26) (Zähler) eines Bestandteils und seiner *Expositionsdosis* (3.7) (Nenner)

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Sicherheitsspanne bezieht sich auf *Irritation* (3.12), Genotoxizität, *systemische Toxizität* (3.23), Karzinogenität oder Reproduktions- oder Entwicklungsendpunkte.

3.15
minimal reizende Dosis
MIL, en: minimally irritating level
geringste Menge eines identifizierten *Bestandteils* (3.4) je Oberfläche, die, wie durch gültige experimentelle Belege oder Beobachtung festgestellt, reizend auf das Gewebe an der Kontaktstelle wirkt

Anmerkung 1 zum Begriff: Die minimal reizende Dosis wird in Mikrogramm je Quadratzentimeter (µg/cm^2) angegeben.

3.16
Modifikationsfaktor
MF
mathematisches Produkt von *Unsicherheitsfaktoren* (3.31)

1 Chemical Abstracts Service (CAS) Registry Number® ist eine Marke der American Chemical Society (ACS). Diese Informationen dienen der besseren Zugänglichkeit der Benutzer dieses Dokuments und stellen keine Empfehlung des genannten Produkts durch die ISO dar. Gleichwertige Produkte können verwendet werden, wenn nachgewiesen werden kann, dass sie zu denselben Ergebnissen führen.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

3.17
nicht reizende Dosis
NIL, en: non-irritating level
höchste Menge eines identifizierten *Bestandteils* (3.4) je Oberfläche, die, wie durch gültige experimentelle Belege oder Beobachtung festgestellt, nicht reizend auf das Gewebe an der Kontaktstelle wirkt

Anmerkung 1 zum Begriff: Die nicht reizende Dosis wird in Mikrogramm je Quadratzentimeter (µg/cm^2) angegeben.

3.18
Dosis ohne zu beobachtende unerwünschte Wirkungen
NOAEL, en: no observed adverse effect level
höchste durch Versuch oder Beobachtung gefundene Konzentration oder Menge eines *identifizierten Bestandteils* (3.11), die unter festgelegten Expositionsbedingungen keinen nachweisbaren *gesundheitlichen Schaden* (3.8) verursacht

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Dosis ohne zu beobachtende unerwünschte Wirkungen wird in Mikrogramm je Kilogramm Körpermasse je Tag (µg/kg/d) angegeben.

3.19
Ausgangspunkt
POD, en: point of departure
niedrigster Punkt einer anhand von experimentellen Daten oder Beobachtungen erstellten toxikologischen Dosis-Reaktions-Kurve, der der *unteren Konfidenzgrenze der Benchmark-Dosis* (3.2), der *niedrigsten Dosis, die eine zu beobachtende unerwünschte Wirkung auslöst* (3.13), *der minimal reizenden Dosis* (3.15), *der nicht reizenden Dosis* (3.17) oder der *Dosis ohne zu beobachtende unerwünschte Wirkungen* (3.18) entspricht

Anmerkung 1 zum Begriff: Der POD wird zur Ableitung einer *tolerierbaren Kontaktdosis* (3.25) oder einer *tolerierbaren Aufnahme* (3.26) herangezogen.

[QUELLE: EPA Integrated Risk Information System (IRIS) [8]]

3.20
Freisetzungskinetik
Menge eines *Bestandteils* (3.4), der aus einem Medizinprodukt freigesetzt wird, als Funktion der Zeit

Anmerkung 1 zum Begriff: Daten zur Freisetzungskinetik können durch Versuche erhalten werden (z. B. Untersuchung bei simulierter Anwendung, Untersuchung zu herauslösbaren Substanzen oder andere Arten von Untersuchungen zu extrahierbaren Bestandteilen). Alternativ kann, sofern entsprechende chemische und Materialdaten zur Verfügung stehen, ein qualifiziertes oder validiertes Freisetzungsmodell verwendet werden. Beispiele für experimentelle Prüfverfahren für die Freisetzungskinetik sowie Freisetzungsmodelle wurden in der wissenschaftlichen Literatur über Phthalate und Farbzusatzstoffe veröffentlicht [9] [10].

Anmerkung 2 zum Begriff: Faktoren, die die Freisetzung beeinflussen (z. B. linear vs. nicht linear), sind u. a. physikalisch-chemische Eigenschaften des Bestandteils (z. B. Molekülgröße, Löslichkeit und thermische Stabilität), physikalisch-chemische Eigenschaften des Extraktionslösemittels (z. B. Löslichkeit und thermische Stabilität) sowie der Einfluss der Extraktionstemperatur auf das Material in der Prüfprobe (z. B. vergrößertes freies Volumen eines Polymersystems bei erhöhter Temperatur).

3.21
Steigungsfaktor
Obergrenze des Schätzwerts des Lebenszeit-Krebsrisikos je Dosisinkrement, die zur Ermittlung der Risikowahrscheinlichkeit für verschiedene Expositionsniveaus verwendet werden kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Steigungsfaktor wird als eine vorgegebene Auftretenshäufigkeit (d. h. die Anzahl der Individuen, bei denen das Auftreten der Reaktion je Einheit der *Expositionsdosis* (3.7) zu erwarten ist) angegeben. So wird beispielsweise der Steigungsfaktor für das Krebsrisiko, der die Häufigkeit des Auftretens in einer bestimmten Population repräsentiert, als *x* je 100 000 für jede Erhöhung der Exposition gegenüber dem Bestandteil um 1 µg/kg/d angegeben.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

3.22
vermutetes Humankarzinogen
Karzinogen (3.3), für das nicht an Menschen erhaltene experimentelle Belege einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber dem *Bestandteil* (3.4) und dem Auftreten von Krebs bei Menschen belegen

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein Humankarzinogen gilt als vermutet, wenn die Humandaten nicht ausreichen, um einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber dem Bestandteil und Krebs zu belegen. Vermutete Humankarzinogene können mithilfe von nicht an Menschen erhaltenen *In-vivo*- oder *In-vitro*-Daten auf der Grundlage eines evidenzbasierten Ansatzes (siehe C.3.1) identifiziert werden.

BEISPIEL Vermutete Humankarzinogene sind u. a. Karzinogene der IARC-Gruppe 2A oder 2B oder laut National Toxicology Program (NTP) der USA „nach vernünftigem Ermessen als Humankarzinogen angenommene Substanzen". [6] [7]

3.23
systemische Toxizität
Schaden, der an einem Organ oder System abseits von der Kontaktstelle auftritt

Anmerkung 1 zum Begriff: Systemische Toxizität kann nach einer einmaligen Exposition (d. h. akut) oder nach wiederholter oder anhaltender Exposition (z. B. subakut, subchronisch oder chronisch) gegenüber einer *schädlichen Dosis* (3.9) eines Bestandteils auftreten, der aus einem einzelnen Medizinprodukt oder bei Verwendung mehrerer Medizinprodukte freigesetzt wird.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Kontaktstelle ist der genaue Ort, an dem das Medizinprodukt mit dem Gewebe Kontakt hat oder interagiert.

3.24
toxikologisch relevanter Schwellenwert
TTC, en: threshold of toxicological concern
Grad der Exposition gegenüber Bestandteilen, unterhalb dessen kein nennenswertes Risiko für die menschliche Gesundheit besteht

[QUELLE: ISO/TS 21726:2019, 3.5]

3.25
tolerierbare Kontaktdosis
TCL, en: tolerable contact level
Schätzung der Exposition durch Oberflächenkontakt gegenüber einem *identifizierten Bestandteil* (3.11) ohne nennenswerte *Irritation* (3.12)

Anmerkung 1 zum Begriff: Die tolerierbare Kontaktdosis wird üblicherweise in Mikrogramm je Quadratzentimeter ($\mu g/cm^2$) Gewebe an der Kontaktstelle angegeben.

3.26
tolerierbare Aufnahme
TI, en: tolerable intake
Schätzung der täglichen Exposition gegenüber einem *identifizierten Bestandteil* (3.11) über eine bestimmte Zeitspanne (z. B. akut, subakut, subchronisch oder chronisch) und bezogen auf die Körpermasse, von der anzunehmen ist, dass sie keinen nennenswerten *gesundheitlichen Schaden* (3.8) verursacht

Anmerkung 1 zum Begriff: Die tolerierbare Aufnahme wird in Mikrogramm je Kilogramm Körpermasse je Tag (µg/kg/d) angegeben. Sie wird hergeleitet, um einen toxikologischen Grenzwert für die Exposition gegenüber einem *Bestandteil* (3.4) eines Medizinprodukts festzulegen.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

3.27
Gesamtmenge
TQ, en: total quantity
Menge eines *Bestandteils* (3.4), der in einem Medizinprodukt vorhanden ist oder daraus extrahiert werden kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Gesamtmenge wird in Mikrogramm (µg) angegeben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Gesamtmenge des Bestandteils und seine Freisetzungsrate (oder Freisetzungskinetik) beeinflussen die längste Zeitspanne, über die ein Individuum gegenüber dem *Bestandteil* (3.4) exponiert werden kann [11].

3.28
toxikologisches Risiko
Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines festgelegten Grades einer Nebenwirkung als Reaktion auf einen festgelegten Expositionsgrad

[QUELLE: ISO 10993-1:2018, 3.24]

3.29
Bewertung des toxikologischen Risikos
Bestimmung, ob eine *Expositionsdosis* (3.7) eines *Bestandteils* (3.4) einen nennenswerten *gesundheitlichen Schaden* (3.8) auslösen oder nicht auslösen kann

3.30
toxikologischer Screening-Grenzwert
TSL, en: toxicological screening limit
kumulative *Expositionsdosis* (3.7) gegenüber einem *identifizierten Bestandteil* (3.11) über eine festgelegte Zeitspanne, die keinen nennenswerten *gesundheitlichen Schaden* (3.8) verursacht

Anmerkung 1 zum Begriff: Der TSL wird in Mikrogramm (µg) je exponierte Person angegeben.

3.31
Unsicherheitsfaktor
UF
numerischer Wert zur Berücksichtigung von Unsicherheiten bei der Extrapolation eines *Ausgangspunkts* (3.19) auf Individuen, die gegenüber einem toxikologisch bedenklichen *Bestandteil* (3.4) exponiert sein können

BEISPIEL Extrapolationstypen sind u. a. Extrapolation innerhalb einer Spezies (siehe C.2.2.2), zwischen Spezies (siehe C.2.2.3), hinsichtlich des Anwendungsweges (siehe C.2.2.4) und hinsichtlich der Studiendauer (siehe C.2.2.4).

3.32
geschätzte ungünstigste Expositionsdosis
EED_{max}, en: worst-case estimated exposure dose
Höchstwert der *Expositionsdosis* (3.7) für ein festgelegtes beabsichtigtes klinisches Anwendungsszenario

Anmerkung 1 zum Begriff: Die EED_{max} basiert auf der Auswahl des gesamten Spektrums des vorgesehenen klinischen Anwendungsszenarios, der spezifischen klinischen Anwendungsbedingungen oder der Annahme in Bezug auf das vorgesehene klinische Szenario (weitere Informationen siehe Anhang E).

Anmerkung 2 zum Begriff: Spezifische klinische Anwendungsbedingungen oder Annahmen, die zur Ermittlung der geschätzten ungünstigsten Expositionsdosis verwendet werden, bezwecken es nicht, einen vorsätzlichen Missbrauch eines Medizinprodukts zu berücksichtigen, der nicht vernünftigerweise vorhersehbar ist oder der zu anderen *gesundheitlichen Schäden* (3.8) führt.

4 Abkürzungen und Symbole

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Symbole und Abkürzungen.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

AET	Analytische Beurteilungsschwelle
BMD_L	untere Konfidenzgrenze der Benchmark-Dosis
BW_L	Körpermasse (niedrig)
CoC	Kohorte bedenklicher Stoffe
C_{max}	Höchstkonzentration
CRL	Krebsrisikoniveau
CRSD	krebsrisikospezifische Dosis
CRSDE	Schätzung der krebsrisikospezifischen Dosis
EED_{max}	geschätzte ungünstigste Expositionsdosis (maximal)
HQ	Höchstmenge
HQ_i	Höchstmenge (reizende Substanz)
$HQ_{r.k.}$	Höchstmenge (Freisetzungskinetik)
LOAEL	niedrigste Dosis, die eine zu beobachtende unerwünschte Wirkung auslöst
LOD	Nachweisgrenze
MD	Medizinprodukt
$MD_{a.r.s.}$	Medizinprodukt (Extraktionsuntersuchung, d. h Untersuchung zur angenommenen Freisetzung)
$MD_{b.c.}$	Medizinprodukt (Körperkontakt)
$MD_{r.k.s.}$	Medizinprodukt (Studie zur Freisetzungskinetik)
MF	Modifikationsfaktor
MF_{TCL}	Modifikationsfaktor (tolerierbare Kontaktdosis)
MIL	minimal reizende Dosis
MoS	Sicherheitsspanne
MoS_{com}	Sicherheitsspanne (kombiniert)
MoS_i	Sicherheitsspanne (einzelne oder jede)
NIL	nicht reizende Dosis
NOAEL	Dosis ohne zu beobachtende unerwünschte Wirkungen
POD	Ausgangspunkt
R_d	Freisetzungsdauer
SA_{ext}	Oberfläche (Extraktion)
SlF	Steigungsfaktor
SVOC	halbflüchtige organische Verbindung
SF	Skalierungsfaktor
$SF_{a.r.}$	Skalierungsfaktor (angenommene Freisetzung)
$SF_{r.k.}$	Skalierungsfaktor (Freisetzungskinetik)
TCL	tolerierbare Kontaktdosis
TD_{50}	toxische Dosis (50 %)
TI	tolerierbare Aufnahme
TQ	Gesamtmenge (d. h. vorhanden oder extrahiert)
$TQ_{a.r.}$	Gesamtmenge (angenommene Freisetzung)
TQ_{ext}	Gesamtmenge (extrahiert)
TQ_{max}	Gesamtmenge (höchste)
TRA	Bewertung des toxikologischen Risikos
TSL	toxikologischer Screening-Grenzwert

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

$TSL_{\leq 30d}$	toxikologischer Screening-Grenzwert (kleiner oder gleich 30 Tage)
$TSL_{>30d}$	toxikologischer Screening-Grenzwert (größer 30 Tage)
TTC	toxikologisch relevanter Schwellenwert
UF	Unsicherheitsfaktor
VOC	flüchtige organische Verbindung

5 Bewertung des toxikologischen Risikos im Rahmen des biologischen Beurteilungs-Prozesses

5.1 Allgemeines

5.1.1 Grundsätze der Risikobeurteilung

Dieses Dokument beschreibt einen Ansatz für die Identifizierung, Einschätzung und Bewertung toxikologischer Risiken, die durch die Exposition gegenüber Bestandteilen von Medizinprodukten entstehen können. In Übereinstimmung mit ISO 14971 umfasst die Risikobeurteilung eine Risikoanalyse und eine Risikobewertung. Die Risikoanalyse ist die systematische Verwendung von verfügbaren Informationen zur Identifizierung von Gefährdungen (d. h. möglichen Ursachen von Schäden) und Einschätzung von Risiken. Im Prozess der Risikoeinschätzung werden der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schadens und der Schwere dieses Schadens Werte zugeordnet. Die Risikobewertung ist der Prozess des Vergleichs des eingeschätzten Risikos mit Akzeptanzkriterien, um die Akzeptanz des Risikos zu bestimmen. In ISO 10993-1 ist ausgeführt, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines gesundheitlichen Schadens anhand der bekannten tatsächlichen Verfügbarkeit der toxischen Bestandteile und der bekannten Dosis-Reaktion im relevanten Gewebe geschätzt werden kann.

ANMERKUNG 1 Zu Informationen über relevante Konzepte und Anforderungen des Risikomanagements siehe ISO 14971:2019, 3.19, 3.20, 4.4, 5.4, 5.5 und Abschnitt 6. Zu Informationen über die Anwendung dieser Konzepte auf die biologische Beurteilung siehe ISO 10993-1:2018, B.3.1.

Dieses Dokument beschreibt einen systematischen Ansatz für die Bewertung des toxikologischen Risikos auf der Grundlage:

— von toxikologischen Informationen über Bestandteile, die mögliche Schäden und die Umstände, unter denen diese Schäden auftreten können, beschreiben (siehe Abschnitt 6);

— der Ableitung einer tolerierbaren Kontaktdosis, einer tolerierbaren Aufnahme oder der Auswahl eines toxikologisch relevanten Schwellenwertes (siehe Abschnitt 7);

— einer Schätzung der Expositionsdosis (siehe Abschnitt 8);

— ggf. der Ableitung einer MoS (siehe Abschnitt 9).

Dieser Prozess ist in Bild 1 dargestellt.

Die Bewertung des toxikologischen Risikos muss von Personen durchgeführt werden, die in den Bereichen Toxikologie und Medizinprodukte (d. h. klinische Anwendungsbedingungen, Materialien, Herstellungsverfahren usw.) sowie Schätzung der Expositionsdosis sachkundig und erfahren sind.

ANMERKUNG 2 Die Bewertung des toxikologischen Risikos erfordert in der Regel eine enge Zusammenarbeit von Experten aus den Bereichen Medizinprodukteherstellung oder klinische Anwendung bzw. Design, Materialwissenschaft, analytische Chemie und Toxikologie.

Dieses Dokument darf nicht auf kommerziell vermarktete Medizinprodukte angewendet werden, um eine Neubeurteilung historischer, nach ISO 10993-18 erhaltener Daten über chemische Bestandteile vorzuschreiben, die zuvor unter Verwendung der zum Zeitpunkt der Bewertung aktuellen Ausgabe dieses Dokuments beur-

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

teilt wurden. Die Übereinstimmung mit diesem Dokument (d. h. ISO 10993-17:2023) kann durch eine Begründung für die Zulänglichkeit der historischen Bewertung des toxikologischen Risikos nachgewiesen werden. Darin eingeschlossen ist die Bestätigung, dass keine der in ISO 10993-1:2018, 4.9 genannten Probleme aufgetreten sind; andernfalls ist eine neue toxikologische Risikobewertung für alle relevanten Endpunkte in 6.1 dieses Dokuments erforderlich.

5.1.2 Ermittlung von Gefährdungen

Eine Gefährdung liegt vor, wenn ein Bestandteil eines Medizinprodukts, der einen Schaden verursachen kann, der für die Umstände der Exposition gegenüber dem Medizinprodukt relevant ist, in oder an einem Medizinprodukt vorhanden ist oder aus diesem freigesetzt wird.

Die Relevanz des Schadens muss anhand von Informationen über die bestimmungsgemäße Verwendung des Medizinprodukts auf der Grundlage seiner Kategorisierung nach ISO 10993-1:2018, Abschnitt 5 und 6.2, und unter Berücksichtigung des Expositionsszenarios (siehe 6.2.1) sowie der nach vernünftigem Ermessen vorhersehbaren Abfolgen oder Kombinationen von Ereignissen bei der Verwendung des Medizinprodukts, die zu Gesundheitsschäden führen können, bestimmt werden (siehe anwendbare Anforderungen in ISO 14971).

BEISPIEL Arten der Exposition oder des Kontakts sind u. a. topisch, dermal, oral, gastrointestinal, inhalativ, respiratorisch, subkutan, intramuskulär, Knochen, intravenös oder Blut, Nervengewebe.

ANMERKUNG Vernünftigerweise vorhersehbar bezieht sich auf Abfolgen oder Kombinationen von Ereignissen im Zusammenhang mit der Verwendung von Medizinprodukten, die zu gesundheitlichen Schäden führen können (wenn ein TTC angewendet wird).

Ist der Schaden für die bestimmungsgemäße Verwendung des Medizinprodukts nicht relevant, ist das toxikologische Risiko vernachlässigbar und kann als annehmbar beurteilt werden.

5.1.3 Risikoeinschätzung

Das toxikologische Risiko muss eingeschätzt werden, wenn die Exposition gegenüber einem Bestandteil ein vorher festgelegtes Niveau überschreiten kann, das unter den erwartenden ungünstigsten Verwendungsbedingungen des Medizinprodukts zu einem relevanten Schaden führen kann.

Das toxikologische Risiko ist vernachlässigbar, wenn die Gesamtmenge eines Bestandteils, der in oder auf dem Medizinprodukt vorhanden oder aus ihm extrahierbar ist, bei oder unter dem toxikologischen Screening-Grenzwert liegt (siehe 6.2.2), oder die geschätzte ungünstigste Expositionsdosis unter dem anzuwendenden TTC-Wert liegt (siehe 7.2), oder die geschätzte ungünstigste Expositionsdosis unter der tolerierbaren Kontaktdosis oder der tolerierbaren Aufnahmemenge liegt (siehe Abschnitt 8, Abschnitt 9 und Abschnitt 10).

Die Bewertung des toxikologischen Risikos umfasst die folgenden Schritte:

— auf der Basis konservativer Annahmen wird eine für den Bestandteil spezifische TCL oder TI abgeleitet (siehe 7.1), oder wenn ein für den Bestandteil spezifischer POD nicht verfügbar ist, wird ein TTC angewendet (falls zutreffend; siehe 7.2);

— die Berechnung der geschätzten ungünstigsten Expositionsdosis für den Bestandteil (siehe Abschnitt 8);

— gegebenenfalls die Berechnung der MoS (siehe Abschnitt 9).

ANMERKUNG Die Risikoeinschätzung ist ein Prozess, bei dem der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schadens und dem Schweregrad dieses Schadens Werte zugewiesen werden (siehe ISO 14971:2019, 3.22 und A.2.5.5). Im Fall von Medizinprodukten, bei denen jeder Schaden aufgrund von Toxizität als unannehmbar angesehen wird, ist die Zuweisung eines Wertes für den Schweregrad nicht erforderlich.

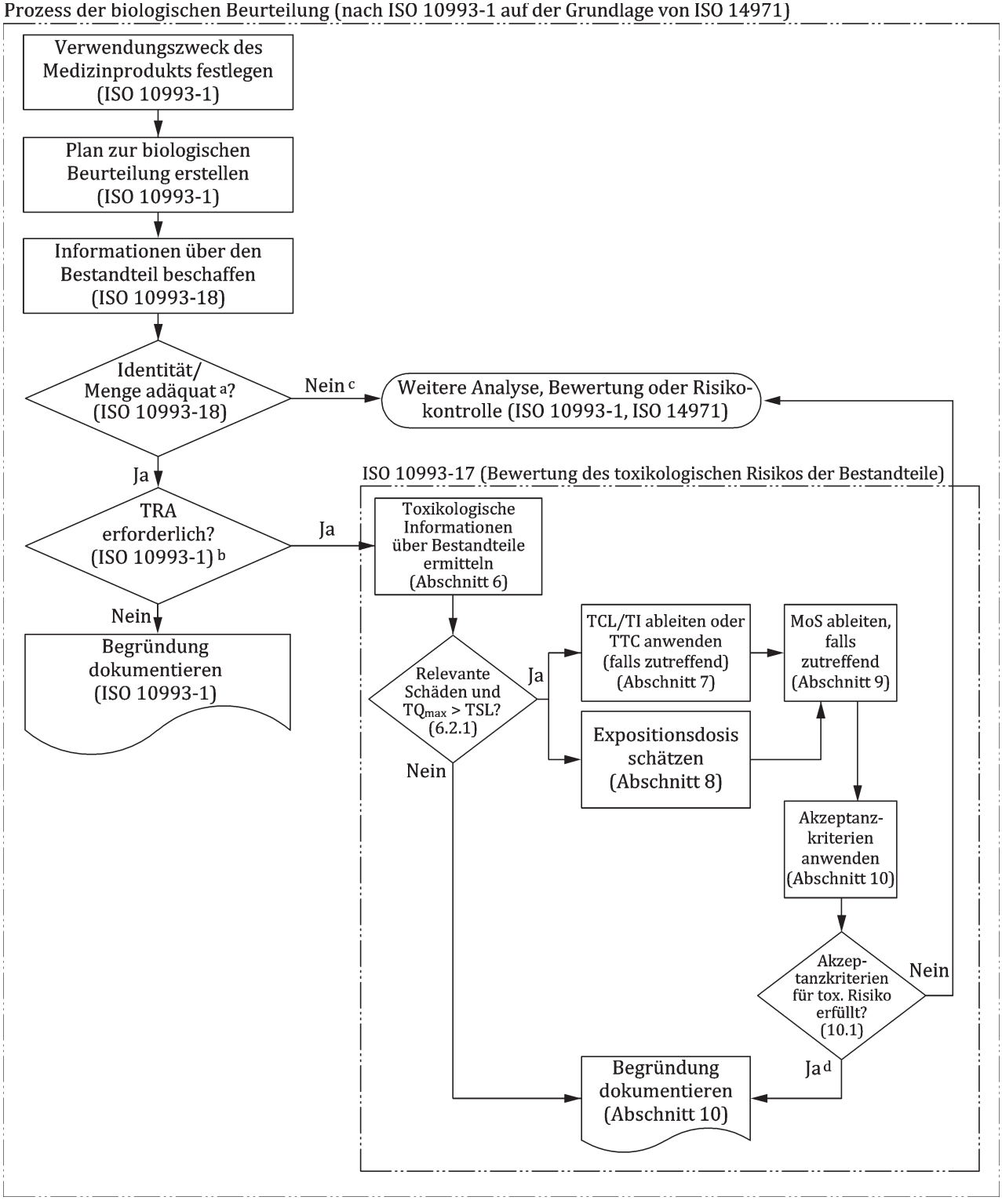
Die Akzeptanz eines Risikos muss sich auf vorher festgelegte Risiko-Akzeptanzkriterien nach ISO 14971:2019, 4.4 d) und ISO 10993-1:2018, 7 b) stützen.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02

Die MoS kann herangezogen werden, um zu bewerten, ob die toxikologischen Risiko-Akzeptanzkriterien erfüllt sind (siehe Abschnitt 9 und Abschnitt 10).

Wenn die Exposition gegenüber einem Bestandteil die Akzeptanzkriterien nicht erfüllt, muss das toxikologische Risiko weiter untersucht werden (siehe 10.2).

Prozess der biologischen Beurteilung (nach ISO 10993-1 auf der Grundlage von ISO 14971)



Documents
Document Sharing Hub
Full document details: DIN EN ISO 10993-17:2024-02