

DIN EN ISO 10993-3

ICS 11.100.20

Ersatz für
DIN EN ISO 10993-3:2004-02
Siehe jedoch Beginn der
Gültigkeit

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –
Teil 3: Prüfungen auf Gentoxizität, Karzinogenität und
Reproduktionstoxizität (ISO 10993-3:2003);
Deutsche Fassung EN ISO 10993-3:2009**

Biological evaluation of medical devices –
Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
(ISO 10993-3:2003);
German version EN ISO 10993-3:2009

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –
Partie 3: Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la
reproduction (ISO 10993-3:2003);
Version allemande EN ISO 10993-3:2009

Gesamtumfang 27 Seiten

Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN

Beginn der Gültigkeit

Diese Norm gilt ab 2009-08-01.

Daneben darf DIN EN ISO 10993-3:2004-02 noch bis 2010-03-21 angewendet werden

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10993-3:2009) 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 10993-6	siehe	DIN EN ISO 10993-6

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 10993-3:2004-02 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aktualisierung des informativen Anhangs ZA 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 30993-3:1994-03
DIN EN ISO 10993-3:2004-02

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 10993-6, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 6: Prüfung auf lokale Effekte nach Implantationen*

— Leerseite —

Deutsche Fassung

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten —
Teil 3: Prüfungen auf Gentoxizität, Karzinogenität und
Reproduktionstoxizität
(ISO 10993-3:2003)

Biological evaluation of medical devices —
Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and
reproductive toxicity
(ISO 10993-3:2003)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —
Partie 3: Essais concernant la génotoxicité, la
cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction
(ISO 10993-3:2003)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 28. 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	3
Einleitung	4
1 Anwendungsbereich	5
2 Normative Verweisungen	5
3 Begriffe	6
4 Genotoxizitätsprüfungen	6
4.1 Allgemein	6
4.2 Prüfstrategie	7
4.3 Probenvorbereitung	8
4.4 Prüfmethoden	8
5 Karzinogenitätsprüfungen	8
5.1 Allgemein	8
5.2 Prüfstrategie	9
5.3 Probenvorbereitung	9
5.4 Prüfmethoden	9
6 Reproduktions- und Entwicklungstoxizitätsprüfungen	10
6.1 Allgemein	10
6.2 Prüfstrategie	10
6.3 Probenvorbereitung	10
6.4 Prüfmethoden	11
7 Prüfbericht	11
Anhang A (informativ) Zelltransformationsprüfsysteme	12
Anhang B (informativ) Logische Grundlage der Prüfsysteme	13
B.1 Genotoxizitätsprüfungen	13
B.2 Karzinogenitätsprüfungen	14
B.3 Reproduktions-/Entwicklungstoxizitätsprüfungen	14
Anhang C (informativ) Die Rolle von Implantations-Karzinogenitäts-Prüfungen	15
C.1 Allgemein	15
C.2 Der Entscheidungsprozess und die logische Grundlage	15
C.3 Karzinogenitätsprüfungen, die als Implantationstest durchgeführt werden	16
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte	17
Anhang ZB (normativ) Normative Verweisungen auf internationale Publikationen mit ihren entsprechenden europäischen Publikationen	18
Literaturhinweise	19

Tabellen

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und der Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte	17
--	-----------

Vorwort

Der Text der ISO 10993-3:2003 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological evaluation of medical devices“ erarbeitet und als EN ISO 10993-3:2009 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 November 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 10993-3:2003.

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, 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 10993-3:2003 wurde vom CEN als EN ISO 10993-3:2009 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Die Grundlage zur biologischen Bewertung von Medizinprodukten ist oft empirischer Natur und wird von der Sorge um die Sicherheit des Menschen beeinflusst. Das Risiko ernster und irreversibler Effekte, wie Krebs oder Abnormalitäten in der Nachfolgegeneration, ist von besonderem öffentlichen Interesse. Es ist klar, dass bei Bereitstellung sicherer Medizinprodukte solche Risiken, im Rahmen der Möglichkeiten, auf ein Minimum reduziert werden. Die Beurteilung mutagener, kanzerogener und reproduktiver Gefahren ist eine wichtige Komponente bei der Kontrolle dieser Risiken. Nicht alle Verfahren zur Prüfung auf Gentoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität sind gleichermaßen gut entwickelt; auch ihre Gültigkeit für die Anwendung auf Medizinprodukte ist nicht in jedem Falle gesichert.

Wichtige Einflüsse der Probengröße und -vorbehandlung, wissenschaftliches Verständnis von Krankheitsprozessen und die Validierung der Prüfmethoden limitieren die Aussagekraft der verfügbaren Methoden. Beispielsweise wird die biologische Bedeutung der Festkörper-Karzinogenese nur unzureichend verstanden. Es ist zu erwarten, dass laufende wissenschaftliche und medizinische Fortschritte unser Verständnis der Toxizitätsprüfmethoden und ihre Anwendung ändern werden. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Teils der ISO ISO 10993 waren die genannten Methoden die am besten akzeptierten. Wissenschaftliche fundierte Alternativen zu den vorgeschlagenen Prüfungen sollten insoweit akzeptiert werden, wenn sie wesentliche Aspekte der Sicherheitsbewertung betreffen.

Die Auswahl der Prüfungen, die für die Bewertung eines bestimmten Produktes erforderlich sind, setzt eine sorgfältige Abschätzung der voraussichtlichen Anwendung des Produktes am Menschen und der möglichen Wechselwirkung des Produktes mit verschiedenen biologischen Systemen voraus. Diese Betrachtungen sind in Bereichen wie der Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie besonders wichtig.

Dieser Teil von ISO ISO 10993 bietet Prüfmethoden zum Nachweis spezifischer biologischer Risiken an sowie, wenn notwendig, Strategien für die Auswahl der Tests, die bei der Identifikation möglicher Gefahren helfen. Die Durchführung von Prüfungen zur Identifikation von Gefahren ist nicht immer notwendig oder hilfreich; sollte aber die Notwendigkeit bestehen, ist es wichtig, dass bei der Prüfung auf die maximale Empfindlichkeit zu achten ist. Die meisten der in diesem Teil von ISO ISO 10993 verwendeten Prüfungen basieren auf den Richtlinien für die Prüfung von Chemikalien, ausgearbeitet durch die Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD).

Die Interpretation von Prüfergebnissen und ihre Bedeutung für die Gesundheit des Menschen liegen nicht im Anwendungsbereich dieses Teils von ISO ISO 10993. Wegen der Vielfalt der möglichen Ergebnisse und der Bedeutung von Faktoren, wie Dauer der Exposition, Speziesunterschiede sowie der Berücksichtigung von mechanischen und physikalischen Eigenschaften, kann die Risikobewertung nur fallweise vorgenommen werden.

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil von ISO 10993 spezifiziert die Strategie zur Identifikation der Gefahr sowie die Prüfungen mit den folgenden biologischen Aspekten:

- Genotoxizität,
- Karzinogenität und
- Reproduktions- und Entwicklungstoxizität.

Dieser Teil der ISO 10993 ist anwendbar für die Beurteilung eines Medizinprodukts, dessen Potential hinsichtlich Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität identifiziert wurde.

ANMERKUNG Die Anleitung für die Auswahl der Prüfungen wird in ISO 10993-1 bereitgestellt.

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 10993-1:1997, *Biologische Bewertung von Medizinprodukten — Teil 1: Beurteilung und Prüfung.*

ISO 10993-2:1992, *Biologische Bewertung von Medizinprodukten — Teil 2: Tierschutzanforderungen.*

ISO 10993-6:1994, *Biologische Bewertung von Medizinprodukten — Teil 6: Prüfungen auf lokale Effekte nach Implantation.*

ISO 10993-12:2002, *Biologische Bewertung von Medizinprodukten — Teil 12: Sample preparation and reference materials.*

ISO 10993-18, *Biologische Bewertung von Medizinprodukten — Part 18: Chemische Materialbestimmung von Werkstoffen.*

OECD 414¹⁾, *Prenatal Development Toxicity Study.*

OECD 415, *One-generation Reproduction Toxicity Study.*

OECD 416, *Two-generation Reproduction Toxicity.*

OECD 421, *Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test.*

OECD 451, *Carcinogenicity Studies.*

OECD 453, *Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies.*

OECD 471, *Bacterial Reverse Mutation Test.*

OECD 473, *In vitro Mammalian Chromosome Aberration Test.*

OECD 476, *In vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test.*

1) Organization for Economic Cooperation and Development