

DIN EN ISO 10993-1



ICS 11.100.20

Einsprüche bis 2024-08-21
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 10993-1:2021-05

Entwurf

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –
Teil 1: Anforderungen und allgemeine Grundsätze für die Beurteilung
der biologischen Sicherheit im Rahmen eines Risikomanagementsystems
(ISO/DIS 10993-1:2024);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 10993-1:2024**

Biological evaluation of medical devices –

Part 1: Requirements and general principles for the evaluation of biological safety within a risk management process (ISO/DIS 10993-1:2024);

German and English version prEN ISO 10993-1:2024

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –

Partie 1: Exigences et principes généraux pour l'évaluation de la sécurité biologique dans le cadre d'un processus de gestion des risques (ISO/DIS 10993-1:2024);

Version allemande et anglaise prEN ISO 10993-1:2024

Anwendungswarnvermerk

Dieser Entwurf mit Erscheinungsdatum 2024-06-21 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil das beabsichtigte Dokument von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an nafuo@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO), Alexander-Wellendorff-Str. 2, 75172 Pforzheim.

Es wird gebeten, mit den Kommentaren zu diesem Entwurf jegliche relevanten Patentrechte, die bekannt sind, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 119 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Nationales Vorwort

Das Dokument prEN ISO 10993-1:2024 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).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

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

ISO 7405	siehe	DIN EN ISO 7405
ISO 10993-2	siehe	DIN EN ISO 10993-2
ISO 10993-3	siehe	DIN EN ISO 10993-3
ISO 10993-4	siehe	DIN EN ISO 10993-4
ISO 10993-5	siehe	DIN EN ISO 10993-5
ISO 10993-6	siehe	DIN EN ISO 10993-6
ISO 10993-9	siehe	DIN EN ISO 10993-9
ISO 10993-10	siehe	DIN EN ISO 10993-10
ISO 10993-11	siehe	DIN EN ISO 10993-11
ISO 10993-12	siehe	DIN EN ISO 10993-12
ISO 10993-13	siehe	DIN EN ISO 10993-13
ISO 10993-14	siehe	DIN EN ISO 10993-14
ISO 10993-15	siehe	DIN EN ISO 10993-15
ISO 10993-16	siehe	DIN EN ISO 10993-16
ISO 10993-17	siehe	DIN EN ISO 10993-17
ISO 10993-18	siehe	DIN EN ISO 10993-18
ISO 10993-23	siehe	DIN EN ISO 10993-23
ISO 13485:2016	siehe	DIN EN ISO 13485:2021-12
ISO 14971:2019	siehe	DIN EN ISO 14971:2022-04
ISO 18562 (alle Teile)	siehe	DIN EN ISO 18562 (alle Teile)
ISO 22442 (alle Teile)	siehe	DIN EN ISO 22442 (alle Teile)

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 10993-1:2021-05 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- vollständige Umstrukturierung des Dokumentes und Änderung des Titels, um sich an den in der ISO 14971 beschriebenen Risikomanagementrahmen anzupassen;
- Hinzufügen detaillierterer Anleitungen und einer Klärung der Berechnung der Expositionsdauer;

- c) Hinzufügen einer detaillierteren Anleitung zur Charakterisierung des Produkts und zur Identifizierung biologischer Gefahren;
- d) Änderung der Identifizierung biologischer Wirkungen (früher als biologische Endpunkte bezeichnet);
- e) Änderung des Begriffes „extern kommunizierend“ durch eine Formulierung, die den spezifischen Gewebekontakt von Produktkomponenten widerspiegelt;
- f) Änderung des Begriffes „Auswirkungen nach der Implantation“ zu „lokale Auswirkungen nach Gewebekontakt“, da einige nicht implantierte Produkte auch diese Art von Bewertung benötigen;
- g) Überarbeitung des Anhang A, um einen Großteil des Inhalts in den normativen Text zu verschieben;
- h) Erstellung eines neuen Anhang B zur Erläuterung der Gründe für die in Tabelle 1 bis Tabelle 4 aufgeführten Änderungen der biologischen Auswirkungen;
- i) Erstellung eines neuen Anhang C mit Hinweisen auf mögliche Ansätze zur biologischen Risikoabschätzung;
- j) Norm redaktionell überarbeitet.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 7405, *Zahnheilkunde — Beurteilung der Biokompatibilität von in der Zahnheilkunde verwendeten Medizinprodukten (ISO 7405)*

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

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

DIN EN ISO 10993-4, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut (ISO 10993-4)*

DIN EN ISO 10993-5, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 5: Prüfungen auf In-vitro-Zytotoxizität (ISO 10993-5)*

DIN EN ISO 10993-6, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 6: Prüfungen auf lokale Effekte nach Implantationen (ISO 10993-6)*

DIN EN ISO 10993-9, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 9: Rahmen zur Identifizierung und Quantifizierung von möglichen Abbauprodukten (ISO 10993-9)*

DIN EN ISO 10993-10, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 10: Prüfungen auf Hautsensibilisierung (ISO 10993-10)*

DIN EN ISO 10993-11, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 11: Prüfungen auf systemische Toxizität (ISO 10993-11)*

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

DIN EN ISO 10993-13, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 13: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten in Medizinprodukten aus Polymeren (ISO 10993-13)*

DIN EN ISO 10993-14, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 14: Qualitativer und quantitativer Nachweis von keramischen Abbauprodukten (ISO 10993-14)*

DIN EN ISO 10993-15, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 15: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten aus Metallen und Legierungen (ISO 10993-15)*

DIN EN ISO 10993-16, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 16: Entwurf und Auslegung toxikokinetischer Untersuchungen hinsichtlich Abbauprodukten und herauslösbaren Substanzen (ISO 10993-16)*

DIN EN ISO 10993-17, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 17: Toxikologische Risikobewertung von Medizinproduktbestandteilen (ISO 10993-17)*

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

DIN EN ISO 10993-23, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 23: Prüfungen auf Irritation (ISO 10993-23)*

DIN EN ISO 13485:2021-12, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke (ISO 13485:2016); Deutsche Fassung EN ISO 13485:2016 + AC:2018 + A11:2021*

DIN EN ISO 14971:2022-04, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2019); Deutsche Fassung EN ISO 14971:2019 + A11:2021*

DIN EN ISO 18562 (alle Teile), *Beurteilung der Biokompatibilität der Atemgaswege bei medizinischen Anwendungen (ISO 18562)*

DIN EN ISO 22442 (alle Teile), *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden (ISO 22442)*

– Leerseite –

Juni 2024

prEN ISO 10993-1

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 1: Anforderungen und allgemeine Grundsätze für die Beurteilung der biologischen Sicherheit im Rahmen eines Risikomanagementsystems (ISO/DIS 10993-1:2024)

Biological evaluation of medical devices – Part 1: Requirements and general principles for the evaluation of biological safety within a risk management process (ISO/DIS 10993-1:2024)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 1: Exigences et principes généraux pour l'évaluation de la sécurité biologique dans le cadre d'un processus de gestion des risques (ISO/DIS 10993-1:2024)

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	11
Einleitung	13
1 Anwendungsbereich	15
2 Normative Verweisungen	16
3 Begriffe	17
4 Allgemeine Grundsätze	23
4.1 <i>Biologische Beurteilung</i> im Rahmen eines Risikomanagements <i>nach</i> ISO 14971	23
4.2 Lebenszyklus eines Medizinprodukts	25
4.3 Tierwohl	26
5 Prozess der biologischen Beurteilung	26
5.1 Überblick	26
5.2 Plan für die biologische Beurteilung	26
6 <i>Analyse des biologischen Risikos</i>	28
6.1 Allgemeiner Ansatz	28
6.2 Ermittlung von Merkmalen im Zusammenhang mit der biologischen Sicherheit	29
6.3 Ermittlung biologischer Gefährdungen, biologischer Gefährdungssituationen und möglicher biologischer Schäden	30
6.4 Kategorisierung von Medizinprodukten und Festlegung des Umfangs der Bewertung	31
6.4.1 Allgemeines	31
6.4.2 Kategorien der Expositionsdauer	32
6.4.3 Berechnung der Expositionsdauer für <i>Medizinprodukte</i> mit täglichem Gewebekontakt	32
6.4.4 Berechnung der Expositionsdauer für <i>Medizinprodukte</i> mit intermittierendem Gewebekontakt	33
6.4.5 Körperkontakt und zu berücksichtigende biologische Effekte	33
6.5 Zur Bewertung ermittelte biologische Effekte	37
6.5.1 Gesamtansatz	37
6.5.2 Zytotoxizität	38
6.5.3 Sensibilisierung	38
6.5.4 Irritation	38
6.5.5 <i>Systemische Toxizität</i>	38
6.5.6 Lokale Effekte nach Gewebekontakt	39
6.5.7 Genotoxizität	40
6.5.8 Karzinogenität	40
6.5.9 Hämkompatibilität	41
6.5.10 Sonstige <i>biologische Effekte</i>	41
6.5.11 Sonstige zu berücksichtigende Faktoren	42
6.6 Lückenanalyse	45
6.6.1 Allgemeines	45
6.6.2 Medizinprodukte, die nach früheren Versionen der Norm beurteilt wurden	45
6.7 Bioäquivalenz	45
6.8 Prüfung	47
6.8.1 Allgemeine Grundsätze	47
6.8.2 Biologische, physikalische und chemische Prüfungen	48
6.8.3 Prüfung auf Abbau	49
6.8.4 Toxikokinetische Untersuchungen	50
6.9 Einschätzung des biologischen Risikos	50
7 <i>Biologische Beurteilung</i>	50

8	Kontrolle des <i>biologischen Risikos</i>	51
9	Bericht über die biologische Beurteilung	52
10	Tätigkeiten während und nach der Herstellung	52
Anhang A (informativ) <i>Materialauswahl und -charakterisierung zur Unterstützung der biologischen Beurteilung eines Medizinprodukts</i>		54
A.1	Hintergrundinformationen	54
A.2	<i>Materialauswahl</i>	54
A.3	<i>Materialcharakterisierung</i>	54
A.3.1	Chemische Charakterisierung	54
A.3.2	Verwendung von Daten zur chemischen Charakterisierung bei einer biologischen Beurteilung	54
A.3.3	Proprietäre <i>Materialformulierungen</i>	55
A.3.4	Physikalische Charakterisierung	55
A.3.5	Auswirkungen der Herstellungsprozesse	56
Anhang B (informativ) <i>Begründung für wesentliche Änderungen hinsichtlich der in Tabelle 1 bis Tabelle 4 aufgeführten biologischen Effekte</i>		57
B.1	Einleitung	57
B.2	Änderungen bezüglich der Kontaktkategorien von Produkten	57
B.3	Änderungen hinsichtlich der Anforderungen an die Bewertung der Genotoxizität und der Karzinogenität	57
B.3.1	Überblick	57
B.3.2	Genotoxizitätsbewertung von Medizinprodukten mit längerem Kontakt (> 1 Tag — 30 Tage)	58
B.3.3	Bewertung der Karzinogenität von Medizinprodukten mit Langzeitkontakt (> 30 Tage)	58
B.4	Streichung der materialbedingten Pyrogenität aus Tabelle 1 bis Tabelle 4	58
Anhang C (informativ) <i>Mögliche Ansätze für die Einschätzung des biologischen Risikos</i>		59
C.1	Einleitung	59
C.2	Einschätzung des Schweregrads	59
C.3	Schätzung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens	60
Literaturhinweise		61

Bilder

Bild 1 — Risikomanagement-Rahmen nach ISO 14971	24
Bild 2 — Prozess der Durchführung einer biologischen Beurteilung	28
Bild 3 — Bioäquivalenz — Darstellung der Zusammenhänge	46
Bild 4 — Darstellung des Verfahrens zur Feststellung von Bioäquivalenz	47

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	7
Tabelle 1 — <i>Biologische Effekte</i> , die bei <i>Medizinprodukten</i> in Kontakt mit intakter Haut zu berücksichtigen sind	34
Tabelle 2 — <i>Biologische Effekte</i> , die bei <i>Medizinprodukten</i> in Kontakt mit intakten Schleimhäuten zu berücksichtigen sind	35

Tabelle 3 — <i>Biologische Effekte</i>, die bei <i>Medizinprodukten</i> zu berücksichtigen sind, die Kontakt entweder mit verletzten oder geschädigten Oberflächen (Haut oder Schleimhäuten) oder mit inneren Geweben außer zirkulierendem Blut haben	36
Tabelle 4 — <i>Biologische Effekte</i>, die bei <i>Medizinprodukten</i> in Kontakt mit zirkulierendem Blut zu berücksichtigen sind	37
Tabelle 5 — Für biologische Prüfungen anwendbare Dokumente der Normenreihe ISO 10993 . .	49
Tabelle A.1 — Beispiel einer Schweregradskala	59

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 10993-1:2024) 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.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 10993-1:2020 ersetzen.

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.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 10993-1:2024 wurde von CEN als prEN ISO 10993-1:2024 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

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 Ausgabe der normativ in Bezug genommenen Normen in Tabelle ZA.2 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, werden die Unterschiede im vorliegenden Anhang Z angegeben. 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 dieses Dokuments 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, gemäß 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 Richtlinie 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.

ANMERKUNG 4 Die in Tabelle ZA.1 aufgeführten grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen betreffen ausschließlich die biologische Sicherheit bei Patienten.

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)	4.1, 4.2, 6.5, 8, 10	Diese Anforderung wird von diesem Dokument nur teilweise abgedeckt, da die Norm keine Anforderungen an die Leistung enthält. Die Entflammbarkeit wird nicht abgedeckt.
10.1. b) und d)	4.1, 4.2, 5.2, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 10	Diese Anforderungen werden von diesem Dokument nur teilweise abgedeckt, da die Norm keine Anforderungen an die Leistung enthält.
10.2	4.1, 4.2, 5.2, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 8, 10	Personen, die am Transport, an der Lagerung und an der Anwendung von Medizinprodukten beteiligt sind, sind nicht abgedeckt, es sei denn, der Anwender ist selbst der Patient.
10.4.1 (erster Absatz)	4.1, 4.2, 5.2, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 8, 10	
10.6	4.1, 4.2, 6.2, 6.3, 6.5, 10	

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 10993-2	ISO 10993-2:2022	Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements	EN ISO 10993-2:2022
ISO 10993-3	ISO 10993-3:2014	Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity	EN ISO 10993-3:2014
ISO 10993-4	ISO 10993-4:2017	Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interactions with blood	EN ISO 10993-4:2017

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 10993-5	ISO 10993-5:2009	Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity	EN ISO 10993-5:2009
ISO 10993-6	ISO 10993-6:2016	Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation	EN ISO 10993-6:2016
ISO 10993-9	ISO 10993-9:2021	Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products	EN ISO 10993-9:2019
ISO 10993-10	ISO 10993-10:2021	Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for skin sensitization	EN ISO 10993-10:2023
ISO 10993-11	ISO 10993-11:2017	Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity	EN ISO 10993-11:2018
ISO 10993-12	ISO 10993-12:2021	Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials	EN ISO 10993-12:2021
ISO 10993-13	ISO 10993-13:2010	Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices	EN ISO 10993-13:2010
ISO 10993-14	ISO 10993-14:2001	Biological evaluation of medical devices — Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics	EN ISO 10993-14:2009
ISO 10993-15	ISO 10993-15:2019	Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys	EN ISO 10993-15:2023

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 10993-16	ISO 10993-16:2017	Biological evaluation of medical devices — Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables	EN ISO 10993-16:2017
ISO 10993-17	ISO 10993-17:2023	Biological evaluation of medical devices — Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents	EN ISO 10993-17:2023
ISO 10993-18	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 EN ISO 10993-18/A1: 2023
ISO/TS 10993-19	ISO/TS 10993-19:2020	Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials	Die anwendbare Ausgabe der Norm ist in Spalte 2 angegeben
ISO/TS 10993-20	ISO/TS 10993-20:2006	Biological evaluation of medical devices — Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices	Die anwendbare Ausgabe der Norm ist in Spalte 2 angegeben
ISO 10993-23	ISO 10993-23:2021	Biological evaluation of medical devices — Part 23: Tests for irritation	EN ISO 10993-23:2021
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, solange 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.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)

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

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsorganisationen (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 Themen 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-Direktiven, 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 sechste Ausgabe ersetzt die fünfte Ausgabe (ISO 10993-1:2018), die technisch überarbeitet wurde.

Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

- Die Norm wurde völlig neu gegliedert und der Titel wurde geändert, um ihn an den in ISO 14971 dargestellten Rahmen für das *Risikomanagement* anzupassen.
- Es wurde zusätzlicher Inhalt hinzugefügt, um detailliertere Leitlinien bereitzustellen und die Berechnung der Expositionsdauer zu erläutern.
- Es wurde zusätzlicher Inhalt hinzugefügt, um detailliertere Leitlinien zur Beschreibung des Produkts und zur Ermittlung der *biologischen Gefährdungen* bereitzustellen.
- Die Bezeichnung *biologische Effekte* (zuvor als biologische Endpunkte bezeichnet) wurde geändert.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)

- Der Ausdruck „von außen in Kontakt kommend“ wurde im normativen Text durch Formulierungen ersetzt, die sich auf den speziellen Gewebekontakt der Produktkomponenten beziehen.
- Der Begriff „Implantationseffekte“ wurde zu „lokale Effekte nach Gewebekontakt“ geändert, da einige nicht implantierte Produkte diese Art von Beurteilung ebenfalls erfordern.
- Anhang A wurde überarbeitet, wobei ein Großteil des Inhalts in den normativen Teil verschoben wurde. Der verbleibende Text in Anhang A beschränkt sich nun auf die Bereitstellung von Leitlinien für die Charakterisierung von *Materialien*.
- Im neuen Anhang B werden die Gründe für die in Tabelle 1 bis Tabelle 4 aufgeführten Änderungen bei den *biologischen Effekten* erläutert.
- Der neue Anhang C enthält einen Leitfaden für mögliche Ansätze bei der *Einschätzung des biologischen 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.

Einleitung

Das Hauptziel dieses Dokuments besteht in der Bereitstellung von Leitlinien und Anforderungen für die *biologische Beurteilung* eines *fertigen Medizinprodukts* im Rahmen eines Prozesses des *Risikomanagements*, um Menschen vor *biologischen Risiken* zu schützen, die sich aus der Verwendung von *Medizinprodukten* ergeben. Bei der *biologischen Beurteilung* wird das geschätzte *biologische Risiko* mit vorgegebenen Risikokriterien verglichen, um die Annehmbarkeit des *biologischen Risikos* im Rahmen des *Risikomanagements* insgesamt zu bestimmen.

Die *biologische Beurteilung* befasst sich in erster Linie mit der *biologischen Sicherheit* von *Medizinprodukten*, wobei die mit *biologischen Gefährdungen* verbundenen Risiken betrachtet werden. Dennoch können einige Tätigkeiten, die im Rahmen der *biologischen Beurteilung* durchgeführt werden, neben der Beurteilung der Langzeitsicherheit auch Informationen über die Produktleistung liefern, so z. B. die Verwendung von Modellen funktioneller *Implantate* zur Beurteilung von Langzeitreaktionen wie dem Einwachsen von Gewebe. Die *biologische Beurteilung*, wie sie in diesem Dokument beschrieben wird, entspricht der *Bewertung der Biokompatibilität*.

Die *biologische Beurteilung* wird an dem *fertigen Medizinprodukt*, so wie es zur Verwendung vorgesehen ist, durchgeführt. Die beschriebenen Grundsätze und Methoden können auch bei der Bewertung von *Material-Kandidaten* oder Prototypprodukten während des Entwicklungsprozesses eines *Medizinprodukts* hilfreich sein, und die aus solchen Bewertungen gewonnenen Daten können bei der Beurteilung des *fertigen Medizinprodukts* von Nutzen sein.

Die Gestaltung von *Medizinprodukten* ist sehr vielfältig, wobei ein *Medizinprodukt* am einen Ende des Spektrums nur aus einem *Material* besteht, das in mehr als einer physikalischen Form vorliegen kann, während es am anderen Ende einen komplexen Artikel darstellt, der aus mehreren Komponenten aus unterschiedlichen *Materialien* besteht. Die *biologische Sicherheit* kann nicht isoliert von der Gesamtgestaltung des *Medizinprodukts* betrachtet werden und kann es erfordern, dass widersprüchliche Anforderungen miteinander in Einklang gebracht werden. So kann beispielsweise die Wahl des hinsichtlich seiner *biologischen Sicherheit* besten *Materials* dazu führen, dass das resultierende *Medizinprodukt* weniger funktional ist.

Die Bewertung der *biologischen Sicherheit* erfolgt auch im Zusammenhang mit der spezifischen *bestimmungsgemäßen Verwendung* des jeweiligen *Medizinprodukts*. *Materialien* können in einem *Medizinprodukt* sicher sein, in einem anderen aber nicht. Es ist unmöglich, allgemeine Schlussfolgerungen über die Sicherheit eines bestimmten *Materials* für sämtliche medizinische Anwendungen zu ziehen. Durch ein *Material* verursachte biologische Reaktionen, die bei einer Anwendung als nachteilig betrachtet werden, gelten möglicherweise bei einer anderen Anwendung nicht als nachteilig.

Sind biologische Prüfungen zur Durchführung einer umfassenden *biologischen Beurteilung* erforderlich, stützen sich diese Prüfungen auf In-vitro-, Ex-vivo- oder In-vivo-Modelle. Die Interpretation der Ergebnisse biologischer Prüfungen erfordert Vorsicht, da die inhärente Variabilität der biologischen Reaktionen zwischen verschiedenen Spezies und Individuen dazu führt, dass die in Tier- oder Zellkulturmodellen beobachtete biologische Reaktion von der bei der klinischen Anwendung beobachteten abweichen kann. Unterschiede in der Reaktion auf das gleiche *Material* zwischen Individuen haben zur Folge, dass bei einigen Individuen selbst bei gut erprobten *Materialien* unerwünschte Reaktionen auftreten können. Daher ist die *biologische Beurteilung* eine Maßnahme des *Risikomanagements*. Wenn sie bei der Bewertung von *Material-Kandidaten* oder Produktprototypen während des Entwicklungsprozesses eines *Medizinprodukts* durchgeführt wird, ermöglicht sie auch die sachkundige und rechtzeitige Erwägung von Risikokontrollmaßnahmen wie die Verwendung alternativer *Materialien*, Herstellungsprozesse oder Gestaltungen.

Die in diesem Dokument beschriebenen Prozesse der *biologischen Beurteilung* stützen sich auf alle verfügbaren Informationsquellen, die für die *biologische Sicherheit* des *Medizinprodukts* von Bedeutung sind, einschließlich nach der Markteinführung erhobener Informationen. Dies ermöglicht eine umfassende Überprüfung des *Medizinprodukts*, die Ermittlung *biologischer Gefährdungen* und daraus möglicherweise resultierender *biologischer Schäden* sowie die Einschätzung der damit verbundenen Risiken. Dieser umfassende Ansatz erlaubt die Feststellung etwaiger Lücken in den vorliegenden Daten sowie der daraus folgenden Notwendigkeit zusätzlicher Beurteilungen (z. B. chemische Analyse und Gefährdungsermittlung oder biologische Prüfungen zur Präzisierung der Einschätzung des *biologischen Risikos*).

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)

Dieses Dokument wird durch eine breite Palette von Prüfverfahren und anderen Anleitungen ergänzt, die in anderen Dokumenten der Normenreihe ISO 10993 sowie in anderen Normen veröffentlicht sind. *Anwender* sollten, sofern verfügbar, auch gezieltere Anleitungen berücksichtigen, die in produktspezifischen Normen enthalten sind. Bei einigen neuartigen oder ungewöhnlichen *Materialien* oder Technologien kann es schwierig sein, die in der Normenreihe ISO 10993 beschriebenen etablierten Verfahren anzuwenden. Dieses Dokument lässt die Anwendung alternativer Verfahren zu, wenn dies wissenschaftlich begründet ist.

Das Tierwohl ist äußerst wichtig, und die Auswahl von Prüfverfahren sowie die Weiterentwicklung der Prüfungen im Rahmen der Normenreihe ISO 10993 zielen darauf ab, die Verwendung von Tieren für biologische Prüfungen weiter zu reduzieren, zu verbessern und, wenn möglich, zu ersetzen.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die Anforderungen und allgemeinen Grundsätze fest, die für die *biologische Beurteilung* von *Medizinprodukten* im Rahmen eines *Risikomanagement*-Prozesses nach ISO 14971 gelten. Dieses Dokument gilt für die Beurteilung von *Medizinprodukten*, die in *direkten Kontakt* oder *indirekten Kontakt* kommen mit:

- dem Körper des Patienten im Rahmen der *bestimmungsgemäßen Verwendung* oder einer *vernünftigerweise vorhersehbaren Fehlanwendung* oder
- dem Körper anderer *Anwender*, bei denen es sich nicht um Patienten handelt, wenn das *Medizinprodukt* für den persönlichen Schutz vorgesehen ist (z. B. medizinische Handschuhe, Masken).

Durch eine *biologische Beurteilung* wird die *biologische Sicherheit* eines *Medizinprodukts* unter Betrachtung der *biologischen Risiken* beurteilt, die verbunden sind mit:

- den *Bestandteilen* eines *Medizinprodukts* und
- den Wechselwirkungen zwischen Produkt und Geweben (einschließlich physikalischer Effekte).

Die in diesem Dokument festgelegte *biologische Beurteilung* kann die *biologische Sicherheit* des *Medizinprodukts* während seines gesamten *Lebenszyklus* von der Konzeption und Entwicklung über die Erstanwendung des *fertigen Medizinprodukts* bis hin zur endgültigen Außerbetriebnahme bzw. Beendigung der Verwendung betreffen. Bei der Beurteilung werden sowohl die *biologische Sicherheit* des fertigen Produkts bei der ersten Verwendung als auch die Bedeutung etwaiger Veränderungen des *Medizinprodukts*, die im Laufe des *Lebenszyklus* auftreten können, berücksichtigt. Die Bewertung der Risiken im Zusammenhang mit den Umweltauswirkungen der Außerbetriebnahme von *Medizinprodukten* fällt jedoch nicht in den Anwendungsbereich dieses Dokuments. Diese Version der Norm schreibt keine erneute Prüfung von *Medizinprodukten* vor, die bereits auf dem Markt sind und ein etabliertes und annehmbares Sicherheitsprofil aufweisen (siehe 6.6.2).

Dieses Dokument kann bei einer klinischen oder Gebrauchstauglichkeitsbewertung von *Medizinprodukten* von Nutzen sein. So ist beispielsweise die *biologische Beurteilung* eine Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung. Dies bedeutet, dass die in dieser Norm dargestellten Grundsätze sowohl auf die Bewertung von Prototypen oder Produkten im Entwicklungsstadium als auch auf *fertige Medizinprodukte* angewendet werden können.

Andere Teile der Normenreihe ISO 10993 befassen sich mit speziellen Aspekten der *biologischen Beurteilung*, wie z. B. der chemischen Charakterisierung, biologischen Prüfung, Probenvorbereitung, dem Tierschutz und der toxikologischen Risikobewertung.

Für einige Arten von *Medizinprodukten* können spezifische Anforderungen aus anderen Normen (außerhalb der Normenreihe ISO 10993) herangezogen werden, wobei im Falle von Unterschieden zwischen den Anforderungen der Normenreihe ISO 10993 und denen in anderen Normen die jeweilige Vorgehensweise zu begründen ist. Beispielsweise enthält die Normenreihe ISO 18562 spezifische Anforderungen an die *biologische Beurteilung* von *Medizinprodukten* für Atemgaswege, und ISO 7405 enthält spezifische Anforderungen an die *biologische Bewertung* von Dentalprodukten.

Die Bewertung von Risiken im Zusammenhang mit Infektionserregern (z. B. Bakterien, Schimmelpilze, Hefen, Viren, Erreger der transmissiblen spongiformen Enzephalopathie (TSE)) fällt nicht in den Anwendungsbereich dieses Dokuments.

ANMERKUNG 1 Die Bewertung von bakteriellen Endotoxinen wird in ISO 11737-3 behandelt.

ANMERKUNG 2 Die Bewertung von Risiken im Zusammenhang mit Viren, TSE-Erregern und anderen Krankheitserregern wird in der Normenreihe ISO 22442 behandelt, die Anforderungen an die Risikobeurteilung von *Materialien* tierischen Ursprungs enthält.

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

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

ISO 10993-4, *Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interactions with blood*

ISO 10993-5, *Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity*

ISO 10993-6, *Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation*

ISO 10993-9, *Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products*

ISO 10993-10, *Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for skin sensitization*

ISO 10993-11, *Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity*

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

ISO 10993-13, *Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices*

ISO 10993-14, *Biological evaluation of medical devices — Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics*

ISO 10993-15, *Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys*

ISO 10993-16, *Biological evaluation of medical devices — Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables*

ISO 10993-17, *Biological evaluation of medical devices — Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents*

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

ISO/TS 10993-19, *Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials*

ISO/TS 10993-20, *Biological evaluation of medical devices — Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices*

ISO 10993-23, *Biological evaluation of medical devices — Part 23: Tests for irritation*

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

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten 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

Biokompatibilität

Fähigkeit eines *Medizinprodukts* (3.25) oder *Materials* (3.24), mit einer angemessenen Host-Reaktion Leistung in einer spezifischen Anwendung zu erbringen

3.2

biologischer Effekt

beobachtbare oder messbare Änderung bei einem lebenden Organismus infolge der Exposition gegenüber den physikalischen Merkmalen oder einem chemischen *Bestandteil* (3.13) eines *Medizinprodukts* (3.25) sowie gegenüber einem physikalischen oder biologischen Arbeitsstoff

3.3

Bioäquivalenz

Umstand, dass die Zusammensetzung, die physikalischen Merkmale und der Herstellungsprozess eines neuen *Medizinprodukts* (3.25) oder *Materials* (3.24) nachweislich mit denen eines bestehenden Komparator-*Medizinprodukts* (3.25) vergleichbar sind, für das bereits Daten vorliegen, die belegen, dass die *biologische Sicherheit* (3.10) bei einer maßgeblichen Art und Dauer des Körperkontakts gegeben ist und keine neuen oder erhöhten *biologischen Risiken* (3.7) für das neue *Medizinprodukt* (3.25) bestehen

3.4

biologische Beurteilung

Bewertung der Biokompatibilität

Prozess des Vergleichens des *biologischen Risikos* (3.7) eines *Medizinprodukts* (3.25) mit definierten Kriterien, um die Akzeptanz des *biologischen Risikos* (3.7) zu bestimmen

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.14, modifiziert – Die Benennung „Risikobewertung“ wurde durch die Benennungen „biologische Beurteilung“ und „Bewertung der Biokompatibilität“ ersetzt; in der Definition wurde „Risikobewertung“ vor „Prozess“ entfernt, „eingeschätzten Risikos“ wurde durch „biologischen Risikos“ ersetzt, „gegebenen Risikokriterien“ wurde durch „definierten Kriterien“ ersetzt und „Risikobewertung“ wurde durch „biologisches Risiko“ ersetzt.]

3.5

biologischer Schaden

unerwünschter *biologischer Effekt* (3.2) im Zusammenhang mit einem *Medizinprodukt* (3.25) oder Wechselwirkungen von *Materialien* (3.24), die sich aus der Exposition gegenüber einer *biologischen Gefährdung* (3.6) ergeben

3.6

biologische Gefährdung

potentielle Quelle eines *biologischen Schadens* (3.5)

Anmerkung 1 zum Begriff: Biologische Gefährdungen, die für die bestimmungsgemäße Verwendung (3.20) von Bedeutung sind, können entweder durch die Exposition gegenüber einem Bestandteil (3.13) eines Medizinprodukts (3.25) oder durch die physikalischen Merkmale (z. B. Textur, Steifigkeit, Konfiguration) des Medizinprodukts (3.25) entstehen.

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.4, modifiziert – In der Benennung wurde „biologische“ vor „Gefährdung“ eingefügt, in der Definition wurde „biologischen“ vor „Schaden“ eingefügt und der Wortlaut entsprechend angepasst, und Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.7

biologisches Risiko

Kombination der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines *biologischen Schadens* (3.5) und dem Schweregrad dieses *biologischen Schadens* (3.5)

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.18, modifiziert – In der Benennung wurde „biologisches“ vor „Risiko“ eingefügt und in der Definition wurde „biologischen“ vor „Schadens“ eingefügt.]

3.8

Analyse des biologischen Risikos

systematische Verwendung von verfügbaren Informationen zur Identifizierung *biologischer Gefährdungen* (3.6) und Einschätzung *biologischer Risiken* (3.7)

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.19, modifiziert – In der Benennung und in der Definition wurde mehrfach „biologisch“ mit den erforderlichen sprachlichen Anpassungen hinzugefügt.]

3.9

Beurteilung des biologischen Risikos

Gesamtheit des Prozesses, der eine *Analyse des biologischen Risikos* (3.8) und eine Bewertung des *biologischen Risikos* (3.7) umfasst

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.20, modifiziert – In der Benennung und in der Definition wurde mehrfach „biologisch“ mit den erforderlichen sprachlichen Anpassungen hinzugefügt.]

3.10

biologische Sicherheit

Freiheit von unvermeidbaren *biologischen Risiken* (3.7) im Zusammenhang mit der *bestimmungsgemäßen Verwendung* (3.20) oder einer *vernünftigerweise vorhersehbaren Fehlanwendung* (3.31)

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.26, modifiziert – In der Benennung wurde „biologische“ vor „Sicherheit“ und in der Definition wurde „biologischen“ vor „Risiken“ eingefügt. Das Konzept der „vernünftigerweise vorhersehbaren Fehlanwendung“ wurde hinzugefügt.]

3.11

biologische Gefährdungssituation

Umstände, die zur Exposition gegenüber einer oder mehreren biologischen *Gefährdungen* (3.6) führen

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.5, modifiziert – In der Benennung wurde „biologische“ vor „Gefährdungssituation“ eingefügt, in der Definition wurde „unter denen Menschen, Güter oder die Umwelt einer oder mehreren Gefährdungen ausgesetzt sind“ durch „die zur Exposition gegenüber einer oder mehreren biologischen Gefährdungen führen“ ersetzt, und Anmerkung 1 zum Begriff wurde gelöscht.]

3.12

Konfiguration

Geometrie

Form, Größe und entsprechende Anordnung der Teile des *Medizinprodukts* (3.25)

3.13

Bestandteil

Chemikalie, die in oder an einem fertigen *Medizinprodukt* (3.25) oder dessen *Herstellungswerkstoffen* (3.24) vorhanden ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese 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, Reaktionsprodukte oder Verunreinigungen oder Fremdstoffe sein.

[QUELLE: ISO 10993-17:2023, 3.4, modifiziert – In Anmerkung 1 zum Begriff wurde „Bestandteile“ entfernt, „Reaktionsprodukte“ hinzugefügt und „(z. B. Bei- oder Nebenprodukte)“ gelöscht.]

3.14

Kontakttag

jeder Tag, an dem ein *Medizinprodukt* (3.25) oder eine Komponente eines solchen in Kontakt mit Geweben oder zirkulierendem Blut kommt, ungeachtet der Dauer dieses Kontakts am betreffenden Tag

3.15

direkter Kontakt

physikalischer Kontakt eines *Medizinprodukts* (3.25) oder einer Komponente eines solchen mit Geweben oder zirkulierendem Blut

3.16

extrahierbare Substanz

Bestandteil (3.13), der aus einem *Medizinprodukt* (3.25) oder *Material* (3.24) freigesetzt wird, wenn dieses unter Anwendung von Labor-Extraktionsbedingungen und Trägersubstanzen extrahiert wird

[QUELLE: ISO 10993-18:2020, 3.16]

3.17

fertiges Medizinprodukt

Medizinprodukt (3.25) das sich, nach allen Herstellungsprozessen wie Verpackung, Lagerung und Sterilisation, in seinem für die Verwendung bestimmten Zustand befindet

3.18

Implantat

Medizinprodukt (3.25) oder Komponente eines solchen, das/die dazu bestimmt ist, mittels eines chirurgischen Eingriffs als Ganzes in den menschlichen Körper eingebracht zu werden oder eine Epitheloberfläche oder die Oberfläche des Auges zu ersetzen und das dazu bestimmt ist, nach dem Verfahren dort zu verbleiben

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Dauer der Implantation hängt von der klinischen Notwendigkeit ab.

3.19

indirekter Kontakt

Medizinprodukt (3.25) oder Komponente eines solchen, durch das/die ein Fluid (Flüssigkeit oder Gas) oder ein halbfestes Material geleitet wird, bevor das Fluid oder das halbfeste Material in physikalischen Kontakt mit dem Gewebe kommt (in diesem Fall kommt das *Medizinprodukt* (3.25) oder die Komponente nicht selbst physikalisch mit dem Körpergewebe in Kontakt)

3.20

bestimmungsgemäße Verwendung vorgesehener Zweck

Anwendung, für die ein Produkt, ein Prozess oder eine Dienstleistung entsprechend den vom *Hersteller* (3.23) bereitgestellten Spezifikationen, Anweisungen und Informationen vorgesehen ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Typische Elemente der *bestimmungsgemäßen Verwendung* sind vorgesehene/-r/-s medizinische Indikation, Patientengruppe, Körperteil oder Gewebeart, mit dem eine Wechselwirkung erfolgt, Anwenderprofil [*Anwender* (3.36)], Verwendungsumgebung und Funktionsprinzip.

[QUELLE: ISO/IEC Guide 63:2019, 3.4]

3.21

herauslösbare Substanz

Substanz, die während des klinischen Gebrauchs aus einem *Medizinprodukt* (3.25) oder einem Werkstoff (3.24) freigesetzt wird

[QUELLE: ISO 10993-18:2020, 3.22; Anmerkung 1 zum Begriff wurde gelöscht.]

3.22

Lebenszyklus

Abfolge aller Phasen im Leben eines *Medizinprodukts* (3.25) von der anfänglichen Konzeption bis zur endgültigen Außerbetriebnahme und Entsorgung

Anmerkung 1 zum Begriff: Phasen des Lebenszyklus können „Nutzungsdauer“, „Gebrauchsdauer“, „Lebensdauer“ oder andere Bezeichnungen, die in verschiedenen Normen verwendet werden, umfassen.

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.8; Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.23

Hersteller

natürliche oder juristische Person, die für das Design oder die Herstellung eines *Medizinprodukts* (3.25) verantwortlich ist und die Absicht besitzt, das *Medizinprodukt* (3.25) unter ihrem Namen für den Gebrauch bereitzustellen, unabhängig davon, ob dieses *Medizinprodukt* (3.25) von dieser Person selbst oder in deren Auftrag von (einer) anderen Person(en) entwickelt oder hergestellt worden ist

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.9, modifiziert – Alle Anmerkungen zum Begriff wurden gelöscht.]

3.24

Material

synthetische oder natürliche Substanz, einschließlich Kunststoffe, Metalle oder Legierungen, Keramiken oder Verbundmaterialien, Gewebe, die als *Medizinprodukt* (3.25) oder Teil eines solchen verwendet werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies kann *Herstellungsmaterialien*, Formulierungszusätze oder Herstellungshilfsstoffe umfassen.

3.25

Medizinprodukt

alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Maschinen, Geräte, *Implantate* (3.18), In-vitro-Reagenzien, Software, *Materialien* (3.24) oder anderen ähnlichen oder damit in Zusammenhang stehenden Elemente, die vom *Hersteller* (3.23) zur Anwendung für Menschen für folgende medizinische Zwecke bestimmt sind:

- Diagnose, Vorbeugung, Überwachung, Behandlung oder Linderung der Krankheit;
- Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Entschädigung für eine Verletzung;

- Untersuchung, Ersatz, Änderung oder Unterstützung der Anatomie oder eines physiologischen Prozesses;
- Unterstützung oder Erhalt eines Lebens;
- Kontrolle der Konzeption;
- Desinfizierung eines *Medizinprodukts* (3.25);
- Bereitstellung von Informationen mittels In-vitro-Untersuchung von Probestücken des menschlichen Körpers

und die ihre primären vorgesehenen Tätigkeiten im oder am menschlichen Körper durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Mittel nicht erreichen, aber in ihrer bestimmungsgemäßen Funktion durch solche Mittel unterstützt werden dürfen.

Anmerkung 1 zum Begriff: Anmerkung zum Begriff: Produkte, die in einigen Fällen der Rechtsprechung als Medizinprodukte angesehen werden können, in anderen jedoch nicht, können sein:

- Desinfektionsmittel;
- Hilfen für Menschen mit Behinderungen;
- *Medizinprodukte* (3.25), die Gewebe tierischen oder menschlichen Ursprungs beinhalten;
- *Medizinprodukte* (3.25) für die In-vitro-Befruchtung oder assistierte Reproduktionsverfahren.

[QUELLE: ISO/IEC Guide 63:2019, 3.7]

3.26

Medizinproduktgruppe

Gruppe von *Medizinprodukten* (3.25), hergestellt durch oder für dieselbe Organisation, und welche die gleichen grundlegenden Design- und Leistungseigenschaften, *Materialien* (3.24) und Herstellungsprozesse im Zusammenhang mit Sicherheit, *bestimmungsgemäßem Gebrauch* (3.20) und Wirkungsweise aufweisen

[QUELLE: ISO 13485:2016, 3.12, modifiziert – „*Materialien* und Herstellungsprozesse“ hinzugefügt.]

3.27

Nanomaterial

Material (3.24) mit einer beliebigen äußeren Abmessung im Nanobereich oder mit einer internen Struktur oder Oberflächenstruktur im Nanobereich, wobei der Nanobereich zwischen ungefähr 1 nm bis 100 nm liegt

[QUELLE: ISO/TR 10993-22:2017, 3.7, modifiziert – Die Anmerkungen zum Begriff wurden gelöscht und in der Definition für *Nanomaterial* wurde der Nanobereich festgelegt.]

3.28

ohne Kontakt

zeigt an, dass ein *Medizinprodukt* (3.25) oder eine Komponente eines solchen weder *direkten Kontakt* (3.14) noch *indirekten Kontakt* (3.19) mit Geweben, einschließlich Blut, hat

3.29

neuartiges Material

Material (3.24), das zuvor noch nicht in einem *Medizinprodukt* (3.25) verwendet worden ist

3.30

physikalische und chemische Information

Wissen bezüglich eines *fertigen Medizinprodukts* (3.25) oder *Materials* (3.24), wie beispielsweise Anbieter und geometrische, chemische und physikalische Eigenschaften

3.31

vernünftigerweise vorhersehbare Fehlanwendung

Verwendung eines *Medizinprodukts* (3.25) in einer Weise, die vom *Hersteller* (3.23) nicht vorgesehen war, aber aus leicht vorhersehbarem menschlichem Verhalten resultieren kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Zu leicht vorhersehbarem menschlichen Verhalten gehört das Verhalten aller *Anwender* (3.36), z. B. nicht fachkundige und fachkundige *Anwender* (3.36).

Anmerkung 2 zum Begriff: *Vernünftigerweise vorhersehbare Fehlanwendung* kann absichtlich oder unabsichtlich geschehen.

[QUELLE: ISO/14971:2019, 3.15, modifiziert – „Produktes“ wurde zu „Medizinprodukts“ geändert.]

3.32

Risikoeinschätzung

Prozess, in dem der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schadens und dem Schweregrad dieses Schadens Werte zugeordnet werden

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.22.]

3.33

Risikomanagement

systematische Anwendung von Managementrichtlinien, Verfahren und Praktiken für die Aufgaben der Analyse, Bewertung, Beherrschung und Überwachung von *biologischen Risiken* (3.7)

[QUELLE: ISO/IEC Guide 63:2019, 3.15, modifiziert – Vor „Risiken“ wurde „biologischen“ eingefügt.]

3.34

gesamte Expositionszeit

Zeitspanne in Tagen, in der ein *Medizinprodukt* (3.25) als mit Gewebe in Kontakt befindlich betrachtet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Abhängig von der Art der Verwendung des Produkts kann diese berechnet werden entweder als:

- Kalendertage zwischen der ersten und der letzten Anwendung eines Medizinprodukts oder eines Ersatzprodukts desselben *Medizinprodukts* (3.25) bei einem einzigen Patienten oder als
- Anzahl der *Kontakttage* zwischen der ersten und der letzten Verwendung eines *Medizinprodukts* (3.25)

[QUELLE: ISO/DIS 18562-1:2022, 3.38, modifiziert – In der Definition wurde zu Tagen „Kontakt-“ hinzugefügt und Anmerkung 1 und Anmerkung 2 sowie „Zubehör“ wurden entfernt.]

3.35

Toxizität

Eigenschaft eines *Bestandteils* (3.13), unter bestimmten Expositions- oder Dosisbedingungen einen *biologischen Schaden* (3.5) zu verursachen

3.36

Anwender

Person, die mit einem *Medizinprodukt* (3.25) während seiner Verwendung in Kontakt [einschließlich *indirekten Kontakt* (3.19)] kommt, was Patienten sowie Personen, die das Produkt während seiner Verwendung bedienen oder handhaben müssen, einschließt

4 Allgemeine Grundsätze

4.1 Biologische Beurteilung im Rahmen eines Risikomanagements nach ISO 14971

Die *biologische Beurteilung* (*Biokompatibilitätsbewertung*) eines *Medizinprodukts* wird im Rahmen eines *Risikomanagement*-Prozesses nach ISO 14971 (siehe Bild 1) durchgeführt, der die Ermittlung *biologischer Gefährdungen*, die Einschätzung der damit verbundenen *biologischen Risiken* und die Bestimmung ihrer Annehmbarkeit umfasst (siehe 5.2).

Die *biologische Beurteilung* muss von sachkundigen und erfahrenen Fachleuten geplant (siehe 5.2), durchgeführt und in Berichten erfasst werden, die durch Ausbildung, Schulung, Fertigkeiten und Erfahrung hinreichend qualifiziert und in der Lage sind, fundierte Entscheidungen auf der Grundlage wissenschaftlicher Daten und der Kenntnis der entsprechenden *Medizinprodukte* zu treffen. Die Qualifikation der Bewerter muss dokumentiert werden (siehe Abschnitt 9).

Um die Beziehung zwischen ISO 14971 und der Normenreihe ISO 10993 zu verstehen, ist es nützlich, die *Risikomanagement*-Terminologie aus ISO 14971 wie folgt anzuwenden:

- *Biologische Gefährdungen* können durch das Vorhandensein von *Bestandteilen*, die sich in oder an dem *Medizinprodukt* befinden, oder durch physikalische Eigenschaften des *Medizinprodukts* entstehen.
- Eine biologische Gefährdungssituation tritt auf, wenn der direkte oder indirekte Kontakt mit einem *Medizinprodukt* eine Exposition gegenüber einem gefährlichen Merkmal oder Bestandteil verursacht.
- Die biologische Gefährdungssituation birgt das Risiko eines unerwünschten biologischen Effekts (biologischer Schaden).
- Das *biologische Risiko* ist die Kombination aus der Wahrscheinlichkeit des Auftretens und dem Schweregrad des unerwünschten *biologischen Effekts*, die sich aus der Exposition gegenüber dem gefährlichen Merkmal oder *Bestandteil* ergibt.

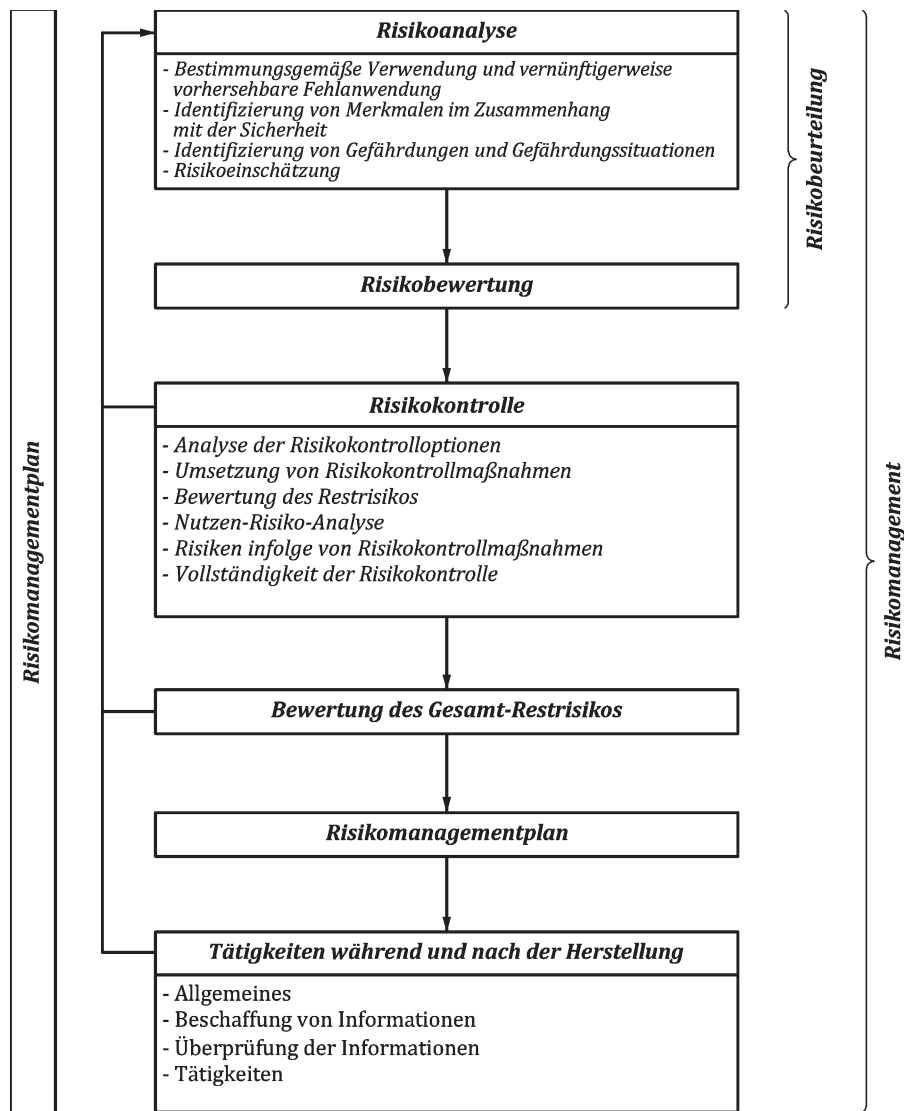


Bild 1 — Risikomanagement-Rahmen nach ISO 14971

Im Folgenden wird die Anwendung der Grundsätze des *Risikomanagements* nach ISO 14971 auf die Bewertung der *biologischen Sicherheit* zusammengefasst.

Die *Analyse des biologischen Risikos* erfordert:

- Beschreibung und Kategorisierung des *Medizinprodukts* einschließlich seiner *Konfiguration*, Zusammensetzung, physikalischen Merkmale und seines Körperkontakts während der Anwendung (unter Berücksichtigung einer *vernünftigerweise vorhersehbaren Fehlanwendung*) (siehe 6.4);
- Ermittlung von Merkmalen im Zusammenhang mit der *biologischen Sicherheit* auf der Grundlage der chemischen und physikalischen Informationen (die sich aus dem möglichen Vorhandensein toxischer *Bestandteile* oder gefährlichen physikalischen Merkmalen ergeben) (siehe 6.2);
- Ermittlung der *biologischen Effekte*, die für die Art und Dauer der Verwendung von Bedeutung sind (siehe 6.3, 6.4.5);
- Ermittlung *biologischer Gefährdungen*, *biologischer Gefährdungssituationen* und möglicher *biologischer Schäden*, die sich aus der Verwendung des *Medizinprodukts* ergeben (siehe 6.3).

Die *Einschätzung des biologischen Risikos* erfordert die Berücksichtigung der wahrscheinlichen Exposition gegenüber gefährlichen *Bestandteilen* oder der Effekte der physikalischen Merkmale des *Medizinprodukts*. Wenn die vorhandenen Daten nicht ausreichen, können weitere physikalische/chemische oder biologische Prüfungen (siehe 6.8) erforderlich sein, um das *biologische Risiko* einzuschätzen (siehe 6.9).

Die *biologische Beurteilung* ist das Abwägen der Annehmbarkeit der geschätzten *biologischen Risiken* (siehe Abschnitt 7).

Die Kontrolle des biologischen Risikos (siehe Abschnitt 8) umfasst alle Maßnahmen, die ergriffen werden, um festgestellte *biologische Risiken* zu mindern. Die Maßnahmen zur Risikokontrolle sollten in der folgenden Rangfolge angewendet werden:

- 1) inhärent sichere Gestaltung und Herstellung;
- 2) Schutzmaßnahmen im Medizinprodukt selbst oder im Herstellungsprozess;
- 3) sicherheitsbezogene Informationen und gegebenenfalls Schulung von *Anwendern*.

Eine erneute Analyse der *biologischen Risiken* (einschließlich einer erneuten Prüfung) kann erforderlich sein, um zu bestätigen, dass das ermittelte *biologische Risiko* gemindert wurde und dass durch die Umsetzung der Maßnahmen zur Kontrolle der *biologischen Risiken* keine unannehmbaren neuen Risiken entstanden sind (siehe Abschnitt 8).

Die Bewertung des Gesamt-Restrisikos wird nach der Umsetzung aller Risikokontrollen durchgeführt (siehe ISO 14971:2019, Abschnitt 8).

Der Prozess der *biologischen Beurteilung* muss durch einen Bericht über die *biologische Beurteilung* dokumentiert werden, der die Ergebnisse und Schlussfolgerungen bezüglich der *biologischen Sicherheit* des fertigen *Medizinprodukts* enthält (siehe Abschnitt 9).

Tätigkeiten während und nach der Herstellung schließen die Überwachung der Rückmeldungen von *Anwendern* bzw. Patienten nach der Markteinführung und die Bewertung beobachteter unerwünschter *biologischer Effekte* ein (siehe Abschnitt 10). Diese Informationen werden verwendet, um die *biologische Beurteilung* zu aktualisieren und zu überarbeiten und fließen gegebenenfalls in die Kontrolle des *biologischen Risikos* ein, z. B. durch Änderungen der Gestaltung (siehe Abschnitt 8).

4.2 Lebenszyklus eines Medizinprodukts

Die *biologische Sicherheit* eines *Medizinprodukts* muss vom *Hersteller* über den gesamten *Lebenszyklus* eines *Medizinprodukts* beurteilt werden.

Die erste Überlegung bei der Auswahl von *Materialien* für die Herstellung von Medizinprodukten muss die Eignung für den jeweiligen Einsatzzweck des Medizinprodukts betreffen, wobei die Merkmale und Eigenschaften des *Materials*, einschließlich seiner chemischen, toxikologischen, physikalischen, elektrischen, morphologischen und mechanischen Eigenschaften, zu berücksichtigen sind. Weiterführende Leitlinien zur Auswahl von *Materialien* finden sich in A.2.

Der *Hersteller* muss die Möglichkeit einer Veränderung der Merkmale des *Medizinprodukts* während des Transports, der Lagerung oder der Verwendung berücksichtigen, einschließlich der Möglichkeit eines chemischen oder physikalischen Abbaus oder möglicher Fälle von physikalischem Versagen, die eine Exposition gegenüber zuvor nicht bewerteten *Materialien* oder *Bestandteilen* verursachen.

Im Fall von wiederverwendbaren Produkten müssen bei der Bewertung der *biologischen Sicherheit* die Aufbereitungszyklen auf Grundlage der erwarteten Gebrauchsdauer einbezogen werden. Wird die Höchstzahl von Aufbereitungszyklen vom *Hersteller* nicht angegeben, müssen die Maßnahmen zur Kontrolle des *biologischen Risikos* begründet und dokumentiert werden.

Nach der Markteinführung erhaltene Daten können zeigen, dass die *biologische Sicherheit* des *fertigen Medizinprodukts* sich von der während seiner Entwicklung angenommenen Sicherheit unterscheiden kann. Daher müssen *biologische Beurteilungen* im Rahmen des Gesamtprozesses des *Risikomanagements* auf der Grundlage der nach der Markteinführung gesammelten Erfahrungen und bei Feststellung neuer oder veränderter *biologischer Risiken* überprüft und aktualisiert werden.

4.3 Tierwohl

Die Durchführung neuer biologischer In-vivo-Prüfungen muss auf das für die *biologische Beurteilung* unbedingt erforderliche Mindestmaß begrenzt werden. Bei der *biologischen Beurteilung* müssen, wenn möglich, die nachstehend angegebenen Maßnahmen in der folgenden Reihenfolge umgesetzt werden:

- Präzisierung der *Einschätzung des biologischen Risikos* durch Einbeziehung einer weitergehenden physikalischen oder chemischen Charakterisierung bzw. Literatur/Datenanalyse;
- Ersetzen von Tierversuchen durch alternative In-vitro- oder In-silico-Techniken, wenn die Relevanz der mit diesen Verfahren erhaltenen Informationen gegenüber In-vivo-Modellen gleichwertig ist;
- Reduzieren der Anzahl der verwendeten Tiere auf ein Mindestmaß, wobei Informationen mit weniger Tieren oder mehr Informationen mit derselben Anzahl von Tieren gewonnen werden; und
- Verbesserung der Durchführung von Tierversuchen, sodass Schmerzen und Leiden auf ein Minimum begrenzt werden.

Der gewählte Ansatz muss begründet und dokumentiert werden. ISO 10993-2 stellt einen Leitfaden für Überlegungen zum Tierwohl bereit und gilt für alle in Betracht gezogenen In-vivo-Prüfungen.

In-vivo-Prüfungen dürfen nicht durchgeführt werden, wenn:

- a) valide Ergebnisse aus maßgeblichen nichtklinischen Studien vorliegen, die zuvor mit dem betreffenden *Medizinprodukt* oder einem anderen *Medizinprodukt* mit nachgewiesener *Bioäquivalenz* durchgeführt wurden (siehe 6.7); oder
- b) valide Ergebnisse, die für die im Einzelnen bewerteten *biologischen Effekte* von Bedeutung sind, den vorliegenden klinischen Daten zu dem *Medizinprodukt* oder einem anderen *Medizinprodukt* mit nachgewiesener *Bioäquivalenz* entnommen werden können (siehe 6.7). Bei der Beurteilung der Daten sollte sowohl die Qualität der Daten als auch die Art der verfügbaren klinischen Informationen berücksichtigt werden.

5 Prozess der biologischen Beurteilung

5.1 Überblick

Der Gesamtprozess der Durchführung einer *biologischen Beurteilung* ist in Bild 2 dargestellt.

5.2 Plan für die biologische Beurteilung

Die *biologische Beurteilung* muss geplant werden und der Plan muss dokumentiert werden (siehe auch ISO 14971). Der Plan für die *biologische Beurteilung* sollte Folgendes beinhalten:

- a) eine Beschreibung des *fertigen Medizinprodukts* oder der *Medizinproduktgruppe*, das bzw. die bewertet wird, mit Angaben zu *Herstellungsmaterialien*, *Konfiguration* und *Herstellungsprozessen* (einschließlich Sterilisation);
- b) *bestimmungsgemäße Verwendung*;
- c) vernünftigerweise vorhersehbare Fehlanwendung;

- d) Kategorisierung des *Medizinprodukts* (einschließlich Häufigkeit, Dauer und Art des Gewebekontakts);
- e) Angabe der Annehmbarkeitskriterien für die mit dem *Medizinprodukt* verbundenen *biologischen Risiken*;
BEISPIEL Annehmbarkeitskriterien (siehe Abschnitt 7) können formuliert werden in Bezug auf:
 - das Nichtauftreten *biologischer Schäden*;
 - den maximal vertretbaren Schweregrad und die höchste Wahrscheinlichkeit des Auftretens *biologischer Schäden* oder
 - das erwartete Ergebnis einer durchgeführten Prüfung.
- f) eine Lückenanalyse bezüglich des Vorliegens maßgeblicher Daten (siehe 6.6);
- g) die Strategie und den geplanten Inhalt der *biologischen Beurteilung* des *Medizinprodukts*, einschließlich etwaiger Anforderungen an die Erstellung zusätzlicher Daten;
- h) Aspekte der biologischen Beurteilung, die bestimmte technische Kompetenzen erfordern (z. B. analytische Prüfung, biologische Prüfung, Toxikologie, Konstruktion) und
- i) für die *biologische Beurteilung* verantwortliche Person(en).

ANMERKUNG Ein Plan kann ein sich entwickelndes Dokument sein, das als Entwurf beginnt und mit der Erfassung von Informationen präzisiert wird (siehe 6.2, 6.3, 6.6).

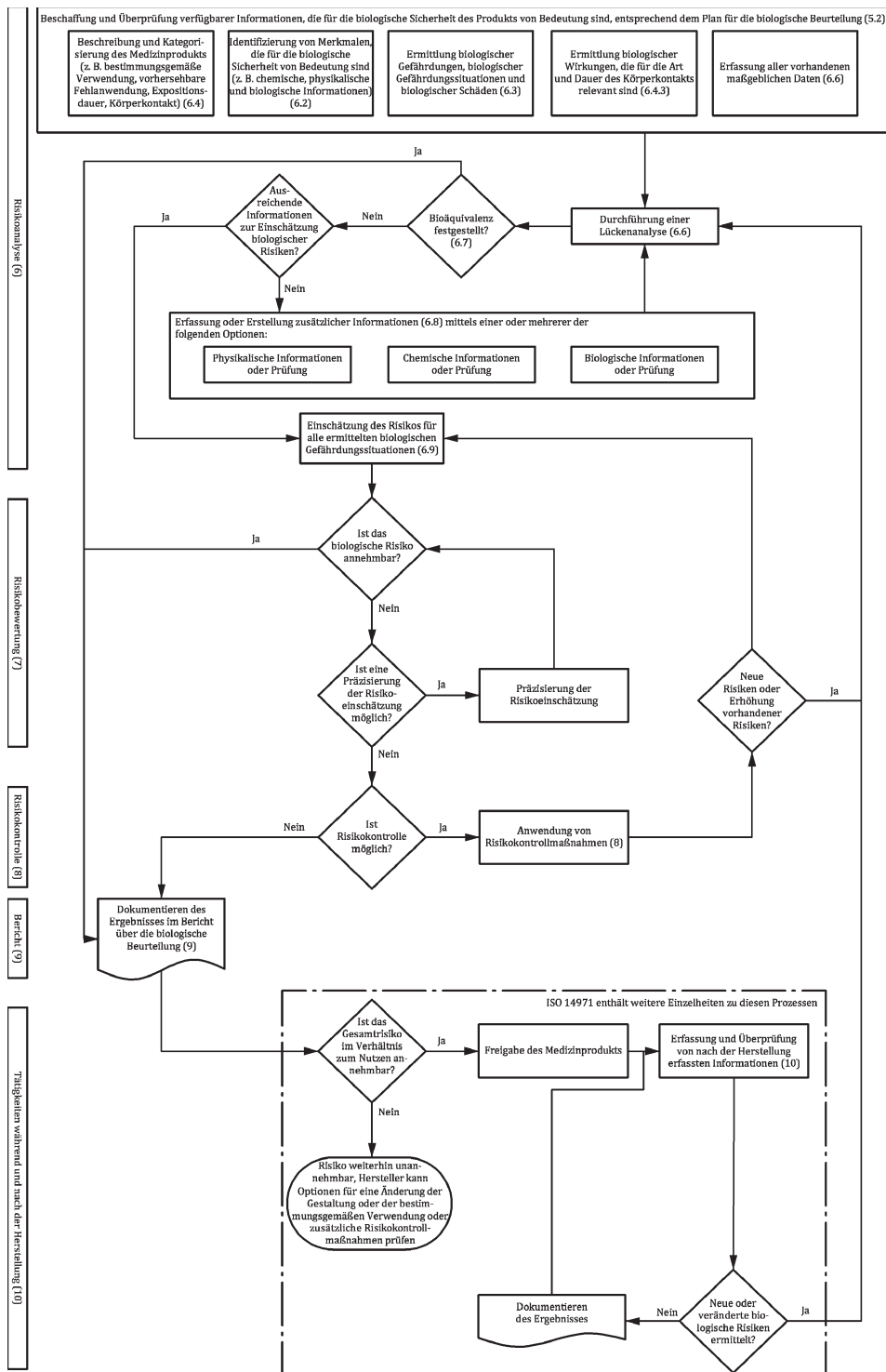


Bild 2 — Prozess der Durchführung einer biologischen Beurteilung

6 Analyse des biologischen Risikos

6.1 Allgemeiner Ansatz

Die *biologische Beurteilung* muss den *Lebenszyklus* des *Medizinprodukts* von der Konzeption und Entwicklung über die Erstanwendung bis hin zur endgültigen Außerbetriebnahme oder Beendigung der Verwendung abdecken. Bei dieser Beurteilung müssen alle verfügbaren maßgeblichen Informationen berücksichtigt werden, ein-

schließlich chemischer und physikalischer Informationen, präklinischer Prüfungen, klinischer Studien, Erfahrungen nach der Markteinführung und sonstiger relevanter Informationen.

Enthält ein *Medizinprodukt* *neuartige Materialien*, zu denen in der Literatur keine ausreichenden toxikologischen Daten vorhanden sind, muss der *Hersteller* für eine *Beurteilung des biologischen Risikos* ausreichende Informationen beschaffen wie in Abschnitt 6.2 ausgeführt.

Die Berücksichtigung von Datenquellen sollte breit angelegt sein. Die Daten dürfen aus *Herstellerinformationen*, öffentlichen behördlichen Informationen wie Datenbanken zu unerwünschten Ereignissen, Kundenrückmeldungen, Toxikologiedatenbanken sowie wissenschaftlicher und klinischer Literatur stammen. Die Informationen können Daten über maßgebliche Medizinprodukte umfassen.

ANMERKUNG 1 Einige der in 6.2 bis 6.5 beschriebenen Prozesse können parallel durchgeführt werden.

ANMERKUNG 2 Der Umfang der Analyse des *biologischen Risikos* kann sehr weit gefasst sein (z. B. bei der Entwicklung eines neuen *Medizinprodukts*, mit dem ein *Hersteller* wenig oder keine Erfahrung hat), oder er kann eingegrenzt sein (z. B. bei der Analyse der Auswirkungen einer Änderung an einem vorhandenen *Medizinprodukt*, zu dem in den Unterlagen des *Herstellers* bereits viele Informationen vorliegen).

6.2 Ermittlung von Merkmalen im Zusammenhang mit der biologischen Sicherheit

Bei der Ermittlung von Merkmalen im Zusammenhang mit der *biologischen Sicherheit* muss den folgenden Eigenschaften des *fertigen Medizinprodukts* besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden:

- a) Gestaltung und *Herstellungsmaterialien* des Produkts (d. h. alle *Materialien* mit *direktem Kontakt* oder *indirektem Kontakt*) und ihre Wechselwirkungen;
- b) physikalische Merkmale – einschließlich, aber nicht beschränkt auf – Porosität, Partikelgröße, Form und Oberflächenmorphologie (siehe ISO/TS 10993-19);

ANMERKUNG 1 *Medizinprodukte*, die *Nanomaterialien* enthalten, freisetzen oder daraus bestehen, können aufgrund ihrer potentiell einzigartigen Eigenschaften spezielle Herausforderungen für die *biologische Beurteilung* darstellen (siehe ISO/TR 10993-22);

- c) Einfluss von Herstellungsprozessen auf *Herstellungsmaterialien* (z. B. Passivierung, Laserbeschriftung, Strahlung);
- d) Einführung zusätzlicher *Bestandteile* bei der Herstellung (z. B. Zusatzstoffe, Prozessverunreinigungen oder Sterilisationsrückstände);

ANMERKUNG 2 ISO 10993-7 enthält Anforderungen im Zusammenhang mit Ethylenoxid-Sterilisationsrückständen.

- e) Primärpackmittel, aus deren *Material Bestandteile* in das *Medizinprodukt* gelangen können;

ANMERKUNG 3 In einigen Fällen können *Bestandteile* aus anderen Verpackungskomponenten (z. B. Leim, Klebstoff) durch die Primärverpackung eingebracht werden und das *biologische Risiko* beeinflussen;

- f) Interaktionen mit anderen *Medizinprodukten* oder Arzneimitteln, die Kontakt zu dem Produkt haben, wodurch *Bestandteile* auf die gewebekontaktierenden Komponenten des *Medizinprodukts* übertragen oder deren physikalische Merkmale beeinflusst werden können;

BEISPIEL Werkzeuge zur Beaufschlagung von Ventilen, zum Crimpen oder Umbiegen.

- g) *Bestandteile*, die auf der Produktoberfläche verfügbar sind oder als *Bestandteile* aus dem *fertigen Medizinprodukt* freigesetzt werden (siehe ISO 10993-17 und ISO 10993-18);

- h) gegebenenfalls mögliche Abbauprodukte (siehe ISO 10993-9 zu allgemeinen Grundsätzen bzw. ISO 10993-13, ISO 10993-14 und ISO 10993-15 zu Abbauprodukten aus Polymeren, Keramiken bzw. Metallen und Legierungen);
- i) Veränderungen hinsichtlich der Leistung und Merkmale des *fertigen Medizinprodukts* während seines *Lebenszyklus*.

Die in die *biologische Beurteilung* einbezogenen Informationen werden in erster Linie durch die Art, Häufigkeit und Dauer des Kontakts (siehe 6.4) und die für das *Medizinprodukt* oder *Material* ermittelten *biologischen Gefährdungen* (siehe 6.5) bestimmt.

Weitere Leitlinien zur *Material*charakterisierung finden sich in Anhang A sowie ISO 10993-18 und ISO/TS 10993-19.

ANMERKUNG 4 ISO/TR 24971:2020, Anhang A behandelt die Ermittlung von Gefährdungen und Merkmalen im Zusammenhang mit der Sicherheit.

6.3 Ermittlung biologischer Gefährdungen, biologischer Gefährdungssituationen und möglicher biologischer Schäden

Die Erfassung *physikalischer und chemischer Informationen* über das *Medizinprodukt* oder eine Komponente eines solchen sowie für die im Herstellungsprozess (einschließlich der Sterilisation) verwendeten *Materialien* ist ein entscheidender erster Schritt der *biologischen Beurteilung*.

Diese Informationen ermöglichen die Ermittlung *biologischer Gefährdungen* in Form des Vorliegens toxischer *Bestandteile* oder gefährlicher physikalischer Merkmale des Produkts.

Aus den Daten zur Charakterisierung des *Medizinprodukts* müssen alle *biologischen Gefährdungen* ermittelt werden. Dies beinhaltet:

- Bestimmung aller vorhandenen gefährlichen *Bestandteile* und, wenn anhand der verfügbaren Informationen möglich, Schätzung der im *fertigen Medizinprodukt* vorhandenen Menge, und
- Bestimmung aller gefährlichen physikalischen Merkmale und der damit verbundenen unerwünschten biologischen Reaktion (*biologischer Schaden*), die das physikalische Merkmal verursachen kann.

Weisen die Daten zur Charakterisierung des Medizinprodukts auf das Vorhandensein eines bekannten gefährlichen *Bestandteils* hin (z. B. eines starken Karzinogens oder Neurotoxins), muss das Risiko zusätzlich zu den anderen *biologischen Effekten*, die der Produktkategorisierung entsprechen, bewertet werden (wie in Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 angegeben).

Mit physikalischen Merkmalen verbundene Gefährdungen können schwieriger zu quantifizieren und zu charakterisieren sein als toxische *Bestandteile* (bei denen eine Schätzung der verfügbaren Masse eine Quantifizierung ermöglicht). Zu den Faktoren, die möglicherweise zu betrachten sind, zählen die Anzahl der in das Gewebe freigesetzten Partikel und Metriken wie Porosität, Textur und Gesamtoberfläche des betreffenden Elements sowie die jeweilige Position im Körper.

Der Umfang der erforderlichen *physikalischen und chemischen Informationen* hängt von der Art und Dauer des Kontakts mit dem *Medizinprodukt* und den ermittelten *biologischen Gefährdungen* ab. Die chemische Charakterisierung muss sich mindestens auf die *Herstellungsmaterialien* sowie auf mögliche Rückstände von Verarbeitungshilfsstoffen oder Zusatzstoffen, die bei der Herstellung verwendet wurden, beziehen. Darüber hinaus sind möglicherweise Informationen zur physikalischen Charakterisierung erforderlich, insbesondere bei implantierten *Medizinprodukten* oder *Medizinprodukten*, die mit Blut in Kontakt kommen. Die physikalische Charakterisierung muss mindestens auf allgemeine Oberflächeneigenschaften und potentiell gefährliche Merkmale eingehen, wenn diese ein *biologisches Risiko* darstellen könnten.