

DIN EN ISO 22442-1

ICS 11.100.99

Einsprüche bis 2015-09-30
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 22442-1:2008-03

Entwurf

**Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von
Medizinprodukten eingesetzt werden –
Teil 1: Anwendung des Risikomanagements (ISO/FDIS 22442-1:2015);
Deutsche und Englische Fassung FprEN ISO 22442-1:2015**

Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives –
Part 1: Application of risk management (ISO/FDIS 22442-1:2015);
German and English version FprEN ISO 22442-1:2015

Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés –
Partie 1: Application de la gestion des risques (ISO/FDIS 22442-1:2015);
Version allemande et anglaise FprEN ISO 22442-1:2015

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2015-07-31 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfes besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal des DIN unter www.entwuerfe.din.de 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/stellungnahme 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) (Hausanschrift: Alexander-Wellendorff-Str. 2, 75172 Pforzheim).

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 70 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (FprEN ISO 22442-1:2015) wurde vom CEN/TC 316 „Medizinprodukte, hergestellt unter Verwendung von Geweben“ aus der Arbeit des ISO/TC 194 „Biologische und klinische Bewertung von Medizinprodukten, Unterkomitee 1 „Tissue product safety“ (beide Sekretariate: DIN, Deutschland) übernommen.

Im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) ist hierfür der Arbeitsausschuss NA 027-02-21-AA „Medizinische Produkte auf Basis des Tissue Engineering“ zuständig.

ISO 22442 besteht unter dem Allgemeinen Titel „*Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden*“ aus den folgenden Teilen:

- *Teil 1: Anwendung des Risikomanagements*
- *Teil 2: Kontrolle der Beschaffung, Materialgewinnung und Handhabung*
- *Teil 3: Validierung der Eliminierung und/oder Inaktivierung von Viren und Erregern der übertragbaren spongiösen Enzephalopathie (TSE)*
- *Teil 4: Grundlagen zur Entfernung und/oder Inaktivierung der Verursacher der übertragbaren spongiösen Enzephalopathie (TSE) und Verfahren zur Validierung dieser Prozesse (Technischer Report)*

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

ISO 10993-1	siehe	DIN EN ISO 10993-1
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 22442-2	siehe	DIN EN ISO 22442-2
ISO 22442-3	siehe	DIN EN ISO 22442-3

Anmerkung zur Übersetzung:

Die folgenden Begriffe wurden bei der Übersetzung verwendet:

Sourcing wurde übersetzt mit **Beschaffung**

Procurement ist ein Synonym von Sourcing und wurde ebenfalls übersetzt mit **Beschaffung**

Source wurde übersetzt mit **Herkunft**

Collection wurde übersetzt mit **Materialgewinnung**.

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung der FprEN ISO 22442-1 beigefügt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 22442-1:2008-03 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aktualisierung der normativen Verweisungen;
- b) die Tabellen in Anhang D „Relevante Information für das TSE-Risikomanagement“ zu den Risikokategorien wurden ergänzt und aktualisiert;
- c) Aktualisierung des informativen Anhangs ZA über den Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der Medizinprodukterichtlinie;
- d) Die Norm wurde an die aktuellen Gestaltungsregeln angepasst.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 10993-1, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems*

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 22442-2:—, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 2: Kontrollen der Beschaffung, Materialgewinnung und Handhabung*

DIN EN ISO 22442-3, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 3: Validierung der Eliminierung und/oder Inaktivierung von Viren und Erregern der übertragbaren spongösen Enzephalopathie (TSE)*

— Leerseite —

Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 1: Anwendung des Risikomanagements (ISO/FDIS 22442-1:2015)

Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés — Partie 1: Application de la gestion des risques (ISO 22442-1:2015)

Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 1: Application of risk management (ISO 22442-1:2015)

ICS: 11.100.20

Deskriptoren:

Inhalt

	Seite
Vorwort	4
Einleitung.....	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	7
4 Risikomanagement-Prozess	8
4.1 Allgemeines	8
4.2 Risikoanalyse	8
4.2.1 Feststellung der qualitativen und quantitativen Eigenschaften im Zusammenhang mit der Sicherheit von Medizinprodukten	8
4.2.2 Feststellung von Gefährdungen und Gefährdungssituationen	9
4.3 Risikobewertung	10
4.4 Risikokontrolle	10
4.4.1 Allgemeines	10
4.4.2 Risikokontrolle bei Viren und TSE-Erregern	10
4.4.3 Risikokontrolle anderer Gefahren	10
4.4.4 Bewertung des Restrisikos	11
4.5 Abschließende Bewertung der Akzeptanz des TSE-Restrisikos	11
4.5.1 Allgemeines	11
4.5.2 Dokumentation	12
4.6 System zur Sammlung von Informationen während der Produktion und den nachgelagerten Phasen	12
Anhang A (informativ) Anleitung zur Anwendung dieses Teiles von ISO 22442.....	13
A.1 Allgemeines	13
A.2 Anwendung auf Materialien tierischen Ursprungs.....	13
A.3 Anwendung auf Materialien, die von Dritten zur Verfügung gestellt werden.....	13
Anhang B (informativ) Grafische Darstellung eines Teils des Risikomanagement-Prozesses für Medizinprodukte, die unter Verwendung von tierischem Material hergestellt wurden.....	14
Anhang C (normativ) Besondere Anforderungen an einige Materialien tierischen Ursprungs unter Berücksichtigung des Risikomanagements bei TSE-Erregern	16
C.1 Allgemeines	16
C.2 Kollagen	16
C.3 Aus Häuten und Knochen gewonnene Gelatine.....	17
C.3.1 Allgemeines	17
C.3.2 Häute als Ausgangsmaterial.....	17
C.3.3 Knochen als Ausgangsmaterial	17
C.3.4 Herstellungsverfahren.....	18
C.4 Derivate von Rinderblut	18
C.4.1 Allgemeines	18
C.4.2 Rückverfolgbarkeit	19
C.4.3 Geographische Herkunft	19
C.4.4 Betäubungsverfahren.....	19
C.5 Talg-Derivate	19
C.6 Kohle aus tierischem Ausgangsmaterial	20
C.7 Milch und Milch-Derivate	20
C.8 Wolle und ihre Derivate	20

C.9	Aminosäuren	21
Anhang D	(informativ) Relevante Information für das TSE-Risikomanagement	22
D.1	Allgemeines	22
D.2	Risiko für den Menschen	22
D.3	Risikomanagement in Bezug auf TSE-Erreger	22
D.3.1	Kurzbeschreibung	22
D.3.2	Verwendete Tierarten (siehe ISO 22442-2)	23
D.3.3	Geographische Herkunft (siehe ISO 22442-2)	23
D.3.4	Art des Ausgangsgewebes	23
D.3.5	Überwachung der Schlachtung und Verarbeitung (siehe ISO 22442-2)	30
D.3.6	Zur Inaktivierung oder Eliminierung von TSE-Erregern angewendete Verfahren (siehe ISO 22442-3)	30
D.3.7	Exposition TSE-Risiko	30
Anhang ZA	(informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der durch die Richtlinie der Kommission EU 93/42/EWG geänderten Verordnung Nr. 772/2012	32
Literaturhinweise		33

Vorwort

Dieses Dokument (FprEN ISO 22442-1:2015) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological and clinical evaluation of medical devices“, Unterkomitee 1 „Tissue product safety“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 316 „Medizinprodukte, hergestellt unter Verwendung von Geweben“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen formellen Abstimmung vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 22442-1:2007 ersetzen.

Dieses Dokument wurde unter einem Mandat erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

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

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/FDIS 22442-1:2015 wurde vom CEN als FprEN ISO 22442-1:2015 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Einige Medizinprodukte werden unter Verwendung von Materialien tierischen Ursprungs hergestellt.

Tierische Gewebe und deren Derivate werden für das Design und die Herstellung von Medizinprodukten verwendet, um Leistungsmerkmale zu erhalten, die aufgrund ihrer Vorteile gegenüber Materialien nicht tierischen Ursprungs ausgewählt wurden. Art und Menge der Materialien tierischen Ursprungs in Medizinprodukten sind unterschiedlich. Diese Materialien können einen wesentlichen Teil des Produktes ausmachen (z. B. Herzklappen von Rindern oder Schweinen, Knochenersatz für die Anwendung im dentalen und orthopädischen Bereich, blutstillende Mittel), eine Produktbeschichtung oder eine Produktimprägnierung (z. B. Kollagen, Gelatine, Heparin) darstellen oder während des Herstellungsprozesses des Produktes (z. B. Talg-Derivate wie Oleate und Stearate, fötales Kälberserum, Enzyme, Kulturmedien) verwendet werden.

ISO 14971 ist eine allgemeine Norm, die das Verfahren für einen Hersteller festlegt, in dem Gefährdungen und Gefährdungssituationen identifiziert werden, die mit dem Medizinprodukt verbunden sind, einschließlich *in vitro*-Diagnostika, die mit derartigen Gefährdungen verbundenen Risiken abschätzt, bewertet und kontrolliert, und die Wirksamkeit dieser Kontrolle während des gesamten Lebenszyklus überwacht. Dieser Teil von ISO 22442 bietet zusätzliche Anforderungen und Anleitungen zur Bewertung von Medizinprodukten, die unter Verwendung nicht lebensfähiger oder abgetöteter tierischer Gewebe hergestellt werden.

Dieser Teil von ISO 22442 ist dafür vorgesehen, Medizinprodukte zu behandeln, einschließlich aktiver implantierbarer Medizinprodukte, wie z. B. implantierbare Infusionspumpen.

Dieser Teil von ISO 22442 gilt nicht für *in vitro*-Diagnostika.

Dieser Teil von ISO 22442 kann nur in Verbindung mit ISO 14971 verwendet werden und ist keine selbständige Norm.

Um die Einhaltung dieses Teils von ISO 22442 nachzuweisen, sollten seine festgelegten Anforderungen erfüllt werden. Die in den Anmerkungen und in den informativen Anhängen angegebenen Anleitungen sind nicht normativ und sind nicht als Prüfliste für die Auditoren vorgesehen.

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil von ISO 22442 bezieht sich auf Medizinprodukte, mit Ausnahme von *in-vitro*-Diagnostika, hergestellt unter Verwendung von Materialien tierischen Ursprungs, die nicht lebensfähig sind oder abgetötet wurden. Er ergibt in Verbindung mit ISO 14971 ein Verfahren zur Identifizierung der Gefahren und gefährlichen Situationen in Zusammenhang mit diesen Produkten, zur Abschätzung und Beurteilung der sich ergebenden Risiken, zur Kontrolle dieser Risiken und zur Überwachung der Wirksamkeit dieser Kontrolle. Zusätzlich hierzu umreißt er den Entscheidungsprozess für die Annehmbarkeit des Restrisikos, indem sie das Restrisiko, wie in ISO 14971 definiert, abwägt und den erwarteten medizinischen Nutzen verglichen mit verfügbaren Alternativen einander gegenüberstellt. Dieser Teil von ISO 22442 legt Anforderungen und Anleitungen für das Risikomanagement in Bezug auf typische Gefährdungen durch Medizinprodukte fest, die unter Verwendung tierischer Gewebe und deren Derivate hergestellt wurden, wie z. B.

- a) Verunreinigungen durch Bakterien, Schimmelpilze oder Hefepilze;
- b) Verunreinigungen durch Viren;
- c) Verunreinigungen durch Erreger, die übertragbare spongiforme Enzephalopathie (en: Transmissible Spongiform Encephalopathy, TSE) hervorrufen;
- d) für ungewünschte pyrogene, immunologische oder toxikologische Reaktionen verantwortliches Material.

Bei Parasiten und anderen nicht klassifizierten pathogenen Einheiten können ähnliche Prinzipien gelten.

Dieser Teil von ISO 22442 legt keine Anforderungen für die Akzeptanz fest, weil diese von einer Vielzahl von Faktoren bestimmt und in einer solchen Internationalen Norm nicht festgelegt werden können. Ausgenommen sind bestimmte Derivate, die in Anhang C erwähnt werden. Anhang C legt Grade für die Annehmbarkeit von TSE Risiken bei Talg-Derivaten, Kohle aus tierischem Ausgangsmaterial, Milch und Milch-Derivaten, Derivaten von Wolle und Aminosäuren fest.

Dieser Teil von ISO 22442 legt kein Qualitätsmanagementsystem zur Kontrolle aller Produktionsschritte eines Medizinproduktes fest.

Dieser Teil von ISO 22442 gilt nicht für die Verwendung von menschlichen Geweben in Medizinprodukten.

ANMERKUNG 1 Es ist keine Anforderung dieses Teiles von ISO 22442, ein vollständiges Qualitätsmanagementsystem für die Herstellung zu haben. Es wird jedoch auf Internationale Normen für Qualitätsmanagementsysteme (siehe ISO 13485) zur Kontrolle aller Schritte der Produktion und Wiederaufarbeitung von Medizinprodukten hingewiesen.

ANMERKUNG 2 Eine Anleitung zur Anwendung dieses Teiles von ISO 22442 ist in Anhang A gegeben.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente, die in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes zitiert werden, sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 10993-1, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process*

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

ISO 22442-2:—¹⁾ *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 2: Control on sourcing, collection and handling*

ISO 22442-3, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents*

1) wird veröffentlicht.

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 14971 und die folgenden Begriffe.

3.1

Tier

jedes Wirbel- oder wirbellose Tier [einschließlich Amphibie, Arthropode (z. B. Krustentier), Vogel, Koralle, Fisch, Reptil, Molluske und Säugetier], mit Ausnahme des Menschen (*Homo sapiens*)

3.2

Zelle

kleinste organisierte Einheit aller Lebensformen, die zur selbständigen Existenz und zur Reproduktion aus ihrer eigenen Substanz in einer geeigneten Umgebung fähig ist

3.3

Derivat

Substanz, die durch ein Herstellungsverfahren aus einem tierischen Material gewonnen wird

BEISPIEL Hyaluronsäure, Kollagen, Gelatine, monoklonale Antikörper, Chitosan, Albumin

3.4

Eliminierung

Entfernung

Verfahren, durch das die Anzahl der übertragbaren Krankheitserreger vermindert wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Wirksamkeit des Verfahrens zur Eliminierung von Viren und TSE-Erregern sollte durch die Berechnung von Reduktionsfaktoren ausgedrückt werden (siehe C.2 und ISO 22442-3:2007, Anhang F).

Anmerkung 2 zum Begriff: Das Ziel der Eliminierung ist es, Infektionen und pathogene Reaktionen, die durch übertragbare Krankheitserreger verursacht werden, zu vermeiden.

3.5

Inaktivierung

Verfahren, mit dem die Fähigkeit zur Hervorrufung von Infektionen und pathogenen Reaktionen von einem übertragbaren Krankheitserreger vermindert wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Wirksamkeit des Verfahrens zur Inaktivierung von Viren und TSE-Erregern sollte durch die Berechnung von Reduktionsfaktoren ausgedrückt werden (siehe ISO 22442-3:2007, Anhang F).

Anmerkung 2 zum Begriff: Das Ziel der Inaktivierung ist es, die Replikation von übertragbaren Krankheitserregern zu verhindern und damit Infektionen zu vermeiden.

3.6

Medizinprodukt

alle Instrumente, Apparate, Geräte, Maschinen, Vorrichtungen, Implantate, *in vitro*-Reagenzien oder -Kalibriersubstanzen, Software, Stoffe oder andere ähnliche oder zugehörige Gegenstände, die vom Hersteller, einzeln oder miteinander, zur Anwendung für Menschen für einen oder mehrere der folgenden festgelegten Zwecke bestimmt sind:

- Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten;
- Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen;
- Untersuchung, Ersatz, Veränderung oder Unterstützung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs;
- Aufrechterhaltung der Lebensfunktionen und lebensverlängernde Maßnahmen;
- Empfängnisregelung;
- Desinfektion von Medizinprodukten;
- Bereitstellung von Informationen zu medizinischen Zwecken durch eine *in vitro*-Untersuchung von Proben aus dem menschlichen Körper;

und deren bestimmungsgemäße Hauptfunktion im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreicht wird, deren vorgesehene Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann.

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Definition wurde von Global Harmonization Task Force (GHTF) entwickelt [40].

Anmerkung 2 zum Begriff: Dieser Teil von ISO 22442 gilt nicht für *in vitro*-Diagnostika.

3.7

nicht lebensfähig

keine Fähigkeit zum Stoffwechsel oder zur Zellteilung

3.8

technische Vereinbarung

bindender Vertrag zwischen zwei oder mehr Parteien, in dem die Verantwortlichkeiten für die technischen Anforderungen zugeordnet werden

3.9

Gewebe

Organisation von Zellen und/oder extrazellulären Bestandteilen

3.10

übertragbare Krankheitserreger

Bakterien, Schimmelpilze, Hefepilze, Parasiten, Viren, TSE-Erreger und nicht klassifizierte pathogene Einheiten

4 Risikomanagement-Prozess

4.1 Allgemeines

Der Hersteller muss die Verwendung der tierischen Materialien (einschließlich der Auswahl der Tierarten und der Gewebe) auf der Grundlage der Akzeptanz des Restrisikos rechtfertigen, indem er das verbleibende Risiko dem erwarteten medizinischen Nutzen verglichen mit verfügbaren Alternativen gegenüberstellt.

Es gelten die Anforderungen von ISO 14971 und 4.2 bis 4.5. Übereinstimmung mit diesen Anforderungen muss durch Inspektion des Risikomanagementberichts überprüft werden.

ANMERKUNG Weitere Informationen zum medizinischen Nutzen und der Risiko/Nutzen-Analyse finden sich in ISO 14971:2007, D.6.

4.2 Risikoanalyse

4.2.1 Feststellung der qualitativen und quantitativen Eigenschaften im Zusammenhang mit der Sicherheit von Medizinprodukten

4.2.1.1 Kommt das Produkt mit dem Patienten oder anderen Personen in Berührung?

Die Materialmenge, die Kontaktfläche und die Art(en) des Materials, das mit Körpergeweben oder Körperflüssigkeiten in Kontakt kommen, sowie die Art der Körpergewebe oder Körperflüssigkeiten, mit denen es in Kontakt kommen, müssen in der Risikoanalyse berücksichtigt werden. Anleitungen für TSE sind in D.3.7 enthalten.

ANMERKUNG 1 Medizinprodukte wie z. B. orthopädische Schuhe oder Bauteile wie Lederriemen, die nur mit intakter Haut in Berührung kommen, stellen ein geringes Infektionsrisiko dar.

ANMERKUNG 2 Die in Kontakt kommende Materialmenge ist einer der Faktoren zur Erzeugung biologischer Wirkungen. Zur Bewertung solcher Wirkungen siehe ISO 10993 (alle Teile).

ANMERKUNG 3 Die strukturellen Merkmale des zu verarbeitenden tierischen Gewebes können die Inaktivierung und/oder Eliminierung von übertragbaren Krankheitserregern beeinflussen, und das Potenzial für den Erhalt lebensfähiger Zellen kann möglicherweise durch die strukturellen Merkmale der verarbeiteten tierischen Gewebe und deren Derivaten beeinflusst werden.

4.2.1.2 Welche Materialien und/oder Bestandteile werden in das Medizinprodukt integriert, mit ihm verwendet oder kommen mit dem Produkt in Berührung?

Die folgenden Faktoren müssen, falls anwendbar, behandelt werden:

- a) falls lebensfähiges tierisches Material bei der Herstellung von Medizinprodukten verwendet wird, der Nachweis, dass das Endprodukt kein lebensfähiges tierisches Material enthält;
- b) der beabsichtigte Verwendungszweck eines tierischen Gewebes oder Derivats;
- c) geographische Herkunft, Art, Alter und Futter (einschließlich der Verwendung von tierischem Eiweiß) der Tiere;
- d) Veterinärkontrolle, Bedingungen, unter denen die tierischen Materialien entnommen wurden, Möglichkeit einer Kreuzkontamination;
- e) Art und anatomische Herkunft des Gewebes;
- f) der Produktionsprozess, besonders wenn Materialien, zusammengeführt von mehr als einem Tier, verwendet werden;
- g) die Art des im Medizinprodukt verwendeten Materials (z. B. unversehrtes Gewebe, hochgereinigtes Derivat);
- h) die Art der Verwendung oder Integration im Medizinprodukt.

Für die Fälle, in denen das Medizinprodukt aus verschiedenen relevanten Bestandteilen (z. B. von verschiedenen Tierarten, Herkünften oder Geweben) oder verschiedenen ähnlichen Arten von Bestandteilen, die aber unterschiedlich hergestellt wurden, besteht, sollten die einzelnen Bestandteile unabhängig voneinander analysiert werden.

4.2.1.3 Wird das Produkt steril geliefert oder soll es vom Anwender sterilisiert werden oder sind andere Verfahren zur mikrobiologischen Kontrolle anwendbar?

Die durch die biologische Natur der tierischen Gewebe oder Derivate bedingte Schwankung der Keimbelastung durch Bakterien, Schimmelpilze und Hefepilze muss abgeschätzt werden.

ANMERKUNG Siehe auch ISO 11737-1 und ISO 14160.

4.2.1.4 Gibt es unerwünschte Abgaben von Stoffen?

Bei einem möglichen Vorkommen von toxikologischen Rückständen, bedingt durch das angewendete Herstellungsverfahren oder bei Reaktionsprodukten durch Zersetzung, müssen die physikalischen Merkmale (z. B. Porosität, Heterogenität) und die chemische Zusammensetzung der tierischen Gewebe oder Derivate berücksichtigt werden.

ANMERKUNG Siehe auch ISO 10993-1, ISO 10993-9, ISO 10993-17, ISO 10993-18 und ISO 10993-19.

4.2.2 Feststellung von Gefährdungen und Gefährdungssituationen

Die möglichen Gefährdungen, bedingt durch tierische Gewebe oder Derivate, müssen ermittelt und dokumentiert werden. Insbesondere sind die möglichen Gefährdungen, die durch das tierische Gewebe oder durch Derivate entstehen können, zu beachten, und zwar in Bezug auf

- eine mögliche Kontamination durch übertragbare Krankheitserreger und deren Empfindlichkeit gegen Eliminierung und/oder Inaktivierung im Verlauf der Verarbeitung;
- die Möglichkeit einer Kontamination des fertigen Materials, die eine unerwünschte pyrogene, immunologische oder toxikologische Reaktion hervorrufen kann;
- die Möglichkeit, dass das fertige Material selbst eine unerwünschte pyrogene, immunologische oder toxikologische Reaktion hervorruft.

4.3 Risikobewertung

Übereinstimmend mit ISO 14971, müssen alle identifizierten Risiken beurteilt werden. Die biologische Sicherheit muss in Übereinstimmung mit ISO 10993-1 bewertet werden. Die Ausführung der Risikobewertung von übertragbaren Krankheitserregern muss die Risiken in Bezug zu den verschiedenen Kategorien von übertragbaren Erregern getrennt behandeln. In Anhang B sind die Hauptkategorien der zu berücksichtigenden Risiken genannt. In Bezug auf das TSE-Risiko kann Übereinstimmung mit den in Anhang C angegebenen Anforderungen für bestimmte tierische Materialien auf die Annehmbarkeit des Risikos hindeuten.

ANMERKUNG Anhang C kombiniert die Elemente Risikobewertung und Risikokontrolle.

4.4 Risikokontrolle

4.4.1 Allgemeines

Die Optionen zur Risikokontrolle müssen dokumentiert und begründet werden.

Das Flussdiagramm in Anhang B gibt einen Überblick über den Risikomanagement-Prozess. Wenn unter Verwendung dieses Teiles von ISO 22442 irgendein anderes Risiko identifiziert wird, kann der Hersteller des Medizinproduktes entscheiden, eine andere relevante Norm oder einen beliebig anderen Weg zu verfolgen. Die Entscheidung sollte begründet und dokumentiert sein.

4.4.2 Risikokontrolle bei Viren und TSE-Erregern

Die Risikokontrolle muss durch getrenntes Aufführen der Risiken in Bezug auf verschiedene Kategorien von Viren und TSE-Erregern verwirklicht werden. Nach der Festlegung der Eigenschaften des Produktes muss der Hersteller die relevanten Anforderungen von ISO 22442-2 und ISO 22442-3 erfüllen, außer es handelt sich entweder um eine Tierart, bei der Hersteller die Anforderungen nach ISO 22442-2 nicht vollständig erfüllen können oder eine Eliminierung nach ISO 22442-3 würde eine nicht annehmbare Zersetzung auslösen.

Für Talg-Derivate, Kohle aus tierischem Ausgangsmaterial und Aminosäuren, die durch ihre Verarbeitung und nicht durch ihre Beschaffung ein akzeptables TSE-Risiko nach Anhang C darstellen, ist auch für Viren das Risiko als akzeptabel anzusehen.

Bezüglich des TSE-Risikos müssen die für bestimmte Materialien in Anhang C spezifizierten Anforderungen, falls erforderlich, angewandt werden. Wenn der Hersteller eine beliebige Anforderung als nicht relevant ansieht, muss die Begründung und Rechtfertigung dokumentiert werden.

Bei Medizinprodukten, bei denen ein Inaktivierungsprozess zu einer nicht annehmbaren Zersetzung führt, kann sich der Hersteller vornehmlich auf ISO 22442-2 beziehen, um die Anforderungen dieses Teiles von ISO 22442 zu erfüllen.

Wenn die Tierart so ist, dass Hersteller nicht alle Anforderungen von ISO 22442-2 erfüllen können, müssen sie nachweisen, dass der hohe Grad der Inaktivierung der übertragbaren Krankheitserreger in einem validierten Herstellungsprozess, wie er in ISO 22442-3 gefordert wird, ausreichend ist, um ein akzeptables Risiko-Niveau zu erreichen.

ANMERKUNG Für das Risikomanagement von TSE-Risiken werden in Anhang D relevante Kriterien und Prinzipien beschrieben. Anhang D enthält Informationen über relevante Maßnahmen der Risikokontrolle.

4.4.3 Risikokontrolle anderer Gefahren

Die Risikokontrolle bezogen auf Bakterien, Schimmelpilze und Hefepilze sowie auf unerwünschte pyrogene, immunologische und toxikologische Reaktionen muss entsprechend den verfügbaren Normen durchgeführt werden.

Für Talg-Derivate, Kohle aus tierischem Ausgangsmaterial und Aminosäuren, die durch ihre Verarbeitung und nicht durch ihre Beschaffung ein akzeptables TSE-Risiko nach Anhang C darstellen, ist auch für Bakterien, Schimmelpilze und Hefepilze unter Voraussetzung angemessener Lagerungsbedingungen das Risiko als akzeptabel anzusehen.

Der Hersteller muss regelmäßige mikrobiologische Untersuchungen zur Identifizierung und Quantifizierung der initialen Keimbelastung des eingehenden tierischen Materials zur Herstellung von Medizinprodukten durchführen.

ANMERKUNG Die folgenden Internationalen Normen dürfen Anwendung finden:

- a) ISO 11135, ISO 11137, ISO 11737-1, ISO 13408, ISO 14160, ISO 14937, ISO 17664 und ISO 17665-1, soweit sie auf Bakterien, Schimmelpilze und Hefepilze zutreffen können (siehe Literaturhinweise [19] bis [33]);
- b) alle relevanten Teile von ISO 10993, die zum Risikomanagement im Zusammenhang mit unerwünschten pyrogenen, immunologischen und toxikologischen Reaktionen verwendet werden können (siehe Literaturhinweise [1] bis [18]).

Die Anwendung dieser Internationalen Normen ist in Anhang B veranschaulicht.

4.4.4 Bewertung des Restrisikos

4.4.4.1 Allgemeines

Für jedes Risiko muss eine Bewertung des Restrisikos durchgeführt werden.

4.4.4.2 TSE-Risiko

Das TSE-Risiko kann als akzeptabel bewertet werden, falls unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit von alternativen Materialien die folgenden beiden Kriterien eingehalten werden:

- a) die Bewertung des Restrisikos zeigt, dass das TSE-Risiko auf einem akzeptablen Niveau kontrolliert wurde;
- b) der medizinische Nutzen durch den beabsichtigten Gebrauch des Produktes wird größer als das angenommene Restrisiko eingestuft.

ANMERKUNG Eine Anleitung zum Risikomanagement für TSE-Erreger ist in Anhang D enthalten. Annehmbarkeit kann auf Übereinstimmung mit den Anforderungen einiger in Anhang C dieser Norm aufgeführter tierischer Materialien oder Anforderungen bezüglich der Beschaffung, Materialgewinnung und Handhabung von Rindermaterialien nach von ISO 22442-2:—, Anhang A basieren.

Bezüglich des Restrisikos durch TSE sind in Anhang C spezifische Hinweise bereitgestellt. Für einige Derivate, wie Talg-Derivate, Kohle aus tierischem Ausgangsmaterial, Milch-Derivate, Woll-Derivate, Aminosäuren die unter Bedingungen wie in Anhang C angegeben hergestellt wurden, gilt das TSE-Risiko als akzeptabel.

Falls das TSE-Risiko nicht auf einem Niveau kontrolliert wurde, das ein annehmbares Risiko-Niveau für Anwender und Empfänger darstellt, kann das abschließende Restrisiko nur mit einem außergewöhnlichen Nutzen und einer Machbarkeitserwägung aufgewogen werden.

4.5 Abschließende Bewertung der Akzeptanz des TSE-Restrisikos

4.5.1 Allgemeines

Bei der abschließenden Bewertung der Akzeptanz des TSE-Restrisikos muss das Verhältnis zwischen dem Restrisiko nach dem Implementieren aller Risikokontrollmaßnahmen und dem erwarteten medizinischen Nutzen im Vergleich zu verfügbaren Alternativen berücksichtigt werden. Wo Restrisiken in Bezug auf die Verunreinigung mit übertragbaren Krankheitserregern existieren, sollte die Beurteilung insbesondere die Risiken und Vorteile behandeln durch

- den Gebrauch alternativer Materialien, die kein Risiko der Verunreinigung mit diesen übertragbaren Krankheitserregern darstellen, wie etwa synthetische Materialien, Materialien anderer Tierspezies oder Materialien menschlichen Ursprungs, und
- die Anwendung vollkommen anderer Produktalternativen für dieselben Zwecke.

Falls das Risiko nicht auf einem Niveau kontrolliert wurde, das ein annehmbares Risiko-Niveau für Anwender und Empfänger darstellt, kann das abschließende Restrisiko nur durch einen außergewöhnlichen Nutzen und eine Machbarkeitserwägung aufgewogen werden.

4.5.2 Dokumentation

Die Begründung, dass ein Risiko akzeptabel ist, muss im Risikomanagement-Bericht dokumentiert werden.

4.6 System zur Sammlung von Informationen während der Produktion und den nachgelagerten Phasen

Hersteller müssen sicherstellen, dass ihr System Änderungen im Zoonose-Status der gewählten Quelle des tierischen Materials identifizieren wird.

Anhang A (informativ)

Anleitung zur Anwendung dieses Teiles von ISO 22442

A.1 Allgemeines

Immer dann, wenn in diesem Teil von ISO 22442 festgelegt ist, dass etwas „zu berücksichtigen ist“, sollte der Leser entweder Maßnahmen zur Kontrolle des Risikos einleiten oder im Risikomanagement-Bericht begründen, warum das nicht erfolgt ist.

A.2 Anwendung auf Materialien tierischen Ursprungs

Diese Internationale Norm gilt für Materialien, wie z. B.:

- Schweine-Herzklappen, Rinderknochen, Ligamente von Rindern und Rinderperikard;
- Derivate aus tierischen Geweben, wie z. B. aus Haien erhaltenes Chondroitinsulfat und Kollagen aus Häuten, und aus Tierblut oder -serum;
- Materialien, die *in vivo* von bestimmten Tieren erzeugt werden, z. B. Antikörper, die im Herstellungsprozess verwendet werden;
- Ausgangsmaterialien, wie z. B. Rinderserumalbumin, Enzyme, Kulturmedien, einschließlich derer, die für die Herstellung von Arbeitszellbanken, Masterzellbanken oder Masterstämmen für Produkte, wie z. B. Hyaluronsäure, verwendet werden.

A.3 Anwendung auf Materialien, die von Dritten zur Verfügung gestellt werden

Dieser Teil von ISO 22442 kann angewendet werden, wenn die von den Herstellern von Medizinprodukten verwendeten Materialien von Dritten oder Zulieferanten aus tierischen Quellen gewonnen wurden. Ein Beispiel dafür ist Gelatine, die aus tierischen Häuten oder Knochen stammt. Im Hinblick auf die Risiken der Verwendung solcher Ausgangsmaterialien sollte der Hersteller von Medizinprodukten die Unterlagen des Lieferanten daraufhin prüfen, ob relevante Anforderungen in dieser Internationalen Norm bei der Bewertung der Eignung des tierischen Materials angewendet wurden oder ob alternative Vorgehensweisen angewendet wurden. Die erhaltenen Informationen sollten, falls zutreffend, in den Risikomanagement-Bericht für das Medizinprodukt aufgenommen werden und wenn erforderlich durch zusätzliche Informationen von Dritten oder vom Zulieferanten zu ergänzen.

Anhang B
(informativ)

**Grafische Darstellung eines Teils des Risikomanagement-Prozesses für
Medizinprodukte, die unter Verwendung von
tierischem Material hergestellt wurden**

Siehe Bild B.1 umseitig.

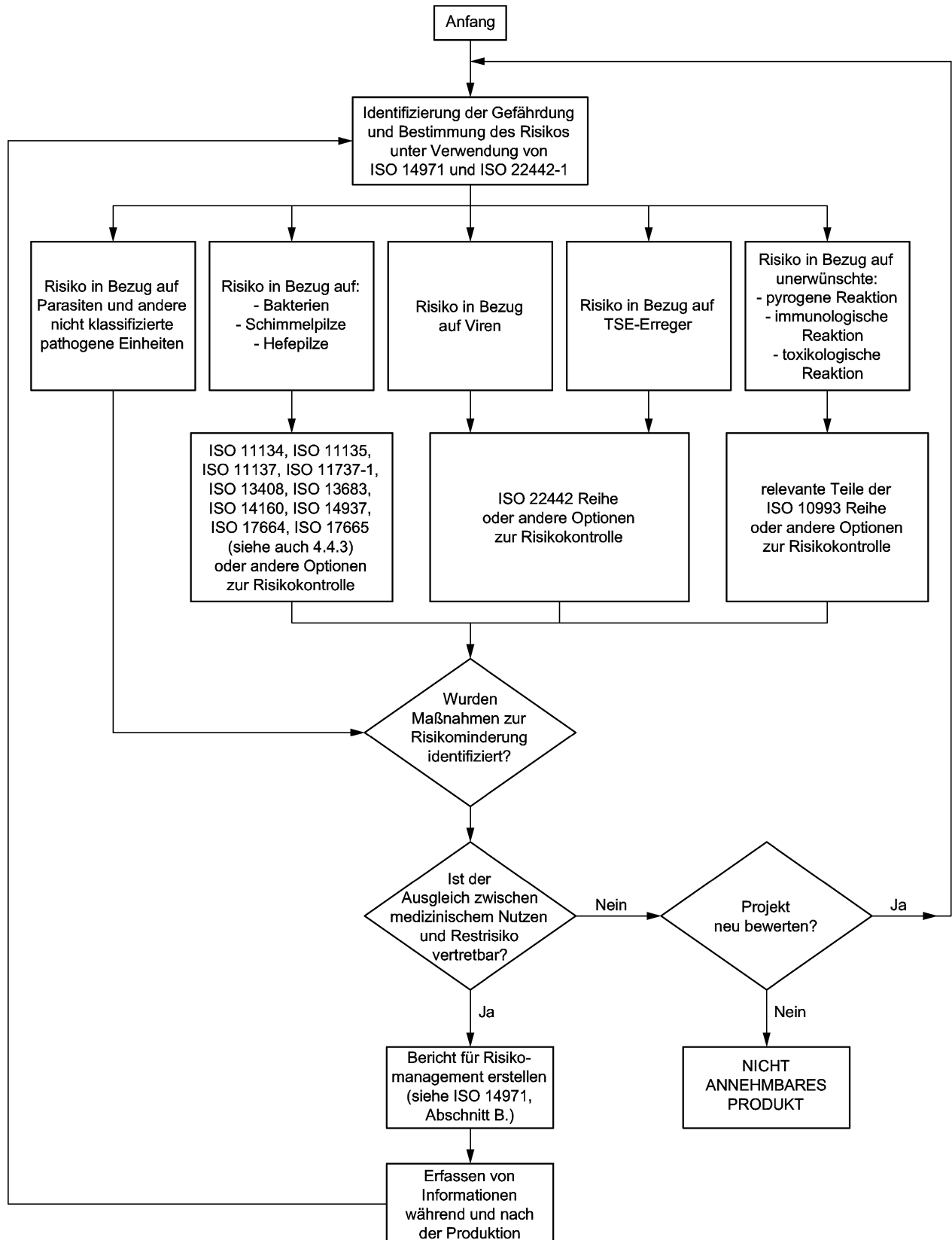


Bild B.1 — Flussdiagramm für Teile des Risikomanagement-Prozesses

Dieses Diagramm stellt Teile des Risikomanagement-Prozesses nach ISO 14971 und diesem Teil von ISO 22442 dar. Der Risikomanagement-Prozess sollte alle in diesem Diagramm dargestellten relevanten Risiken behandeln.

Anhang C (normativ)

Besondere Anforderungen an einige Materialien tierischen Ursprungs unter Berücksichtigung des Risikomanagements bei TSE-Erregern

C.1 Allgemeines

Durch die Anforderungen dieses Anhangs erübrigt sich nicht die Notwendigkeit, eine Risikobeurteilung für Risiken durch TSE als Teil des Risikobeurteilungs- und des Risikomanagementprozesses wie in ISO 14971 beschrieben durchzuführen, einschließlich der Anforderungen in Anhang 4.

Risikomanagement kann bei der Verarbeitung, Beschaffung oder einer Kombination von beidem durchgeführt werden. Talg-Derivate, Kohle aus tierischem Ausgangsmaterial und Aminosäuren haben wegen ihrer Verarbeitung, nicht wegen ihrer Beschaffung, ein akzeptables TSR-Risiko.

Zusätzliche Anforderungen bezüglich der Anwendung dieses Teiles von ISO 22442 auf Rindermaterialien sind in ISO 22442-2:—, Anhang A enthalten.

Zum Nachweis der Übereinstimmung mit den Anforderungen dieses Teiles von ISO 22442 muss eine technische Vereinbarung zwischen dem Hersteller von Medizinprodukten und dem Lieferanten des tierischen Materials/der tierischen Derivate geschlossen werden (siehe ISO 22442-2:—, Abschnitt 6).

C.2 Kollagen

Kollagen ist eine faserige Proteinkomponente des Bindegewebes von Säugetieren.

Bei Kollagen muss eine Dokumentation zum Nachweis der Übereinstimmung mit diesem Teil von ISO 22442 unter Berücksichtigung der in diesem Anhang angeführten relevanten Anforderungen bereitgestellt werden.

Bei der Fertigstellung des nach diesem Teil von ISO 22442 geforderten Risikomanagements ist Folgendes zu berücksichtigen:

- bei aus Knochen hergestelltem Kollagen müssen die Knochen aus Ländern mit minimaler Exposition durch BSE bezogen werden. Die Beschaffung von Knochen aus Ländern mit begrenzter Exposition durch BSE muss durch Angabe von anderen anwendbaren Maßnahmen der Risikokontrolle gerechtfertigt werden. (Siehe ISO 22442-2:—, Anhang A). Knochen dürfen nicht aus Ländern bezogen werden, in denen der BSE-Erreger auf einem höheren Niveau bestätigt ist, außer sie stammen von Tieren einer Herde mit geringem Risiko wie in ISO 22442-2 definiert.
- für aus Knochen hergestelltes Kollagen gelten die für Gelatine spezifizierten Herstellungsbedingungen (siehe unten).
- aus Häuten und Fellen hergestelltes Kollagen stellt üblicherweise kein signifikantes TSE-Risiko dar, vorausgesetzt, dass eine Kreuzkontamination von potentiell infizierten Materialien, z. B. Gewebe aus dem Zentralnervensystem, während deren Beschaffung vermieden wird. Zum Nachweis der Übereinstimmung mit den Anforderungen dieses Teils von ISO 22442 ist es notwendig, Maßnahmen zur Verhinderung von Kreuzkontamination zu berücksichtigen (siehe ISO 22442-2) und die Maßnahmen zu dokumentieren, die in der technischen Vereinbarung zwischen dem Lieferanten des Kollagens und dem Hersteller des Medizinproduktes angenommen wurden, um eine derartige Kreuzkontamination zu verhindern.

Kollagen muss von Tieren gewonnen werden, die als für den menschlichen Verzehr geeignet ausgewiesen wurden (siehe ISO 22442-2).

Herkunftsländer mit „Minimaler Exposition durch BSE“ sollten als Länder mit vernachlässigbarem BSE Risiko ²⁾ ³⁾ ⁴⁾ ausgelegt werden, oder bei Ländern auf der APHIS⁵⁾-Liste oder bei Herden mit geringem Risiko entsprechend der Definition in ISO 22442-2.

Herkunftsländer mit „Begrenzter Exposition durch BSE“ sollten in gleicher Weise als Länder mit kontrolliertem BSE Risiko wie in ¹⁾ ausgelegt werden.

C.3 Aus Häuten und Knochen gewonnene Gelatine

C.3.1 Allgemeines

Gelatine ist ein natürliches, lösliches Protein, gelierend oder nicht gelierend, das durch die teilweise Hydrolyse von Kollagen aus Knochen, Häuten und Fellen, Sehnen und Bändern von Tieren, gewonnen wird.

Bei Gelatine muss eine Dokumentation zum Nachweis der Übereinstimmung mit diesem Teil von ISO 22442 unter Berücksichtigung der in diesem Anhang angeführten relevanten Anforderungen bereitgestellt werden.

Gelatine muss von Tieren gewonnen werden, die für den menschlichen Verzehr als geeignet befunden wurden.

Bei der Fertigstellung der nach diesem Teil von ISO 22442 geforderten Risikobeurteilung und Kontrolle sind C.3.2 bis C.3.4 zu berücksichtigen.

C.3.2 Häute als Ausgangsmaterial

Nach bisherigen Erkenntnissen sind Häute als Ausgangsmaterial für die Gelatineherstellung sicherer als Knochen.

Gelatine, welche aus Häuten hergestellt wird, stellt gewöhnlich kein signifikantes TSE-Risiko dar, vorausgesetzt dass Kreuzkontamination mit möglicherweise infektiösem Material, wie z. B. Gewebe des zentralen Nervensystems, während der Beschaffung vermieden wird. Zum Nachweis der Übereinstimmung mit den Anforderungen dieses Teils von ISO 22442 müssen Maßnahmen ergriffen werden, die eine derartige Kreuzkontamination verhindern (siehe ISO 22442-2) und die Maßnahmen dokumentiert werden, die in der technischen Vereinbarung zwischen dem Lieferanten der Gelatine und dem Hersteller des Medizinproduktes vereinbart wurden, um derartige Kreuzkontamination zu verhindern.

C.3.3 Knochen als Ausgangsmaterial

Wenn für die Herstellung von Gelatine Knochen verwendet werden, ist die Qualität des Ausgangsmaterials der primäre Parameter, durch den die Sicherheit des Endproduktes sichergestellt wird. Deshalb muss Folgendes gelten:

- In Übereinstimmung mit jeweiliger nationaler Gesetzgebung müssen Knochen aus Ländern mit minimaler oder geringer BSE-Exposition gewonnen werden. Knochen dürfen nicht aus Ländern bezogen werden, in denen der BSE-Erreger auf einem höheren Niveau bestätigt ist, außer sie stammen von Tieren einer Herde mit geringem Risiko wie in ISO 22442-2 definiert.

2) Die Welt Organisation of Animal Health (OIE) hält eine Liste aller OIE Mitgliedsländer vor, die offiziell einen vernachlässigbaren oder Kontrollierten BSE-Risiko-Status haben, diese ist verfügbar auf der OIE Website unter <http://oie.int/en/animal-health-in-the-world/official-disease-status/bse/list-of-bse-risk-status/>

3) Von der Europäischen Union wurden für eine Anzahl von Ländern Dokumente zu geographischen BSE-Risiken veröffentlicht, die auf der Website des Wissenschaftlichen Lenkungsausschusses der Kommission der Europäischen Union zur Verfügung stehen: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html

4) Die von EFSA genehmigte Liste kann gefunden werden auf: <http://www.efsa.europa.eu/en/topics.htm>

5) Die vom Animal and Plant Health Inspection Service veröffentlichte genehmigte Liste ist zu finden auf <http://www.aphis.usda.gov/wps/portal/aphis/home/>