

DIN EN ISO 22442-1

ICS 11.100.20

Entwurf

Einsprüche bis 2018-09-27
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 22442-1:2016-05

**Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von
Medizinprodukten eingesetzt werden –
Teil 1: Anwendung des Risikomanagements (ISO/DIS 22442-1:2018);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 22442-1:2018**

Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives –
Part 1: Application of risk management (ISO/DIS 22442-1:2018);
German and English version prEN ISO 22442-1:2018

Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés –
Partie 1: Application de la gestion des risques (ISO/DIS 22442-1:2018);
Version allemande et anglaise prEN ISO 22442-1:2018

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2018-07-27 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und
Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm 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.

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 73 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 22442-1:2018) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological 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 deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-01-21 AA „Medizinische Produkte auf Basis des Tissue Engineering“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

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: Kontrollen 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)

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 internationalen Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 10993-1	siehe DIN EN ISO 10993-1
ISO 10993-2	siehe DIN EN ISO 10993-2
ISO 10993-3	siehe DIN EN ISO 10993-2
ISO 10993-4	siehe DIN EN ISO 10993-2
ISO 10993-5	siehe DIN EN ISO 10993-2
ISO 10993-6	siehe DIN EN ISO 10993-6
ISO 10993-7	siehe DIN EN ISO 10993-7
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 11135 (all parts)	siehe DIN EN ISO 11135 (alle Teile)
ISO 11137 (all parts)	siehe DIN EN ISO 11137 (alle Teile)
ISO 11737	siehe DIN EN ISO 11737
ISO 13408-1	siehe DIN EN ISO 13408-1
ISO 13408-2	siehe DIN EN ISO 13408-2

ISO 13408-3	siehe DIN EN ISO 13408-3
ISO 13408-4	siehe DIN EN ISO 13408-4
ISO 13408-5	siehe DIN EN ISO 13408-5
ISO 13408-6	siehe DIN EN ISO 13408-6
ISO 13408-7	siehe DIN EN ISO 13408-7
ISO 14160	siehe DIN EN ISO 14160
ISO 14937	siehe DIN EN ISO 14937
ISO 14971	siehe DIN EN ISO 14971
ISO 17664	siehe DIN EN ISO 17664
ISO 17665-1	siehe DIN EN ISO 17665-1
ISO 22442-2:2015	siehe DIN EN ISO 22442-2:2016-05
ISO 22442-3:2007	siehe DIN EN ISO 22442-3: 2008-03

Hinweise zur Übersetzung: Der Begriff „**sourcing**“ wurde mit „**Beschaffung**“ übersetzt. „**Procurement**“ ist ein Synonym von „sourcing“ und wurde ebenfalls mit „**Beschaffung**“ übersetzt. „**Source**“ wurde mit „**Herkunft**“ und „**collection**“ mit „**Materialgewinnung**“ übersetzt.

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 22442-1:2016-05 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aktualisierung des Weblinks in C.2 Collagen, Punkt 1, C.3.3 Knochen als Ausgangsmaterialien und C.4.4 Betäubungsverfahren;
- b) Aktualisierung des Weblinks in D.3.3 Geographische Herkunft;
- c) Aktualisierung des Bildes B.1;
- d) Aktualisierung der Literaturhinweise;
- e) editorielle Überarbeitung.

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

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

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

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

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

DIN EN ISO 10993-7, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände*

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

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

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

DIN EN ISO 10993-12, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 12: Prüfungen auf systemische Toxizität*

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

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

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

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

DIN EN ISO 10993-17, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 17: Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile*

DIN EN ISO 10993-18, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen*

DIN EN ISO 11135 (alle Teile), *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Ethylenoxid — Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 11137 (alle Teile), *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen*

DIN EN ISO 11737 (alle Teile), *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Mikrobiologische Verfahren*

DIN EN ISO 13408-1, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 13408-2, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 2: Sterilfiltration*

DIN EN ISO 13408-3, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 3: Gefriertrocknung*

DIN EN ISO 13408-4, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 4: Reinigung vor Ort*

DIN EN ISO 13408-5, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 5: Sterilisation vor Ort*

DIN EN ISO 13408-6, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 6: Isolatorensysteme*

DIN EN ISO 13408-7, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 7: Alternative Verfahren für Medizinprodukte und Kombinationsprodukte*

DIN EN ISO 13485, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke*

DIN EN ISO 14160, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Flüssige chemische Sterilisiermittel für Medizinprodukte für den einmaligen Gebrauch, bei denen tierische Gewebe und deren Derivate verwendet werden — Anforderungen an die Charakterisierung, Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 14937, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Allgemeine Anforderungen an die Charakterisierung eines sterilisierenden Agens und an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

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

DIN EN ISO 17664, *Aufbereitung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Vom Medizinprodukt-Hersteller bereitzustellende Informationen für die Aufbereitung von Medizinprodukten*

DIN EN ISO 17665-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Feuchte Hitze — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 22442-2:2016-05, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 2: Kontrollen der Beschaffung, Materialgewinnung und Handhabung (ISO 22442-2:2015); Deutsche Fassung EN ISO 22442-2:2015*

DIN EN ISO 22442-3:2008-03, *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 spongiösen Enzephalopathie (TSE) (ISO 22442-3:2007); Deutsche Fassung EN ISO 22442-1:2007*

— Leerseite —

**Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von
Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 1: Anwendung des
Risikomanagements (ISO/DIS 22442-1:2018)**

*Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés — Partie 1 : Application de la gestion des risques
(ISO/DIS 22442-1:2018)*

*Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 1: Application of risk management
(ISO/DIS 22442-1:2018)*

ICS: 11.100.20

Deskriptoren:

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	3
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der durch die Verordnung Nr. 772/2012 geänderten Richtlinie der Kommission EU 93/42/EWG.....	4
Vorwort	5
Einleitung	6
1 Anwendungsbereich	7
2 Normative Verweisungen	7
3 Begriffe	8
4 Risikomanagement-Prozess	10
4.1 Allgemeines	10
4.2 Risikoanalyse	10
4.2.1 Feststellung der qualitativen und quantitativen Eigenschaften im Zusammenhang mit der Sicherheit von Medizinprodukten.....	10
4.2.2 Feststellung von Gefährdungen und Gefährdungssituationen	11
4.3 Risikobewertung.....	11
4.4 Risikokontrolle.....	12
4.4.1 Allgemeines	12
4.4.2 Risikokontrolle bei Viren und TSE-Erregern	12
4.4.3 Risikokontrolle anderer Gefahren.....	12
4.4.4 Bewertung des Restrisikos	13
4.5 Abschließende Bewertung der Akzeptanz des TSE-Restrisikos	13
4.5.1 Allgemeines	13
4.5.2 Dokumentation	14
4.6 System zur Sammlung von Informationen während der Produktion und den nachgelagerten Phasen	14
Anhang A (informativ) Anleitung zur Anwendung dieses Dokuments.....	15
Anhang B (informativ) Grafische Darstellung eines Teils des Risikomanagement-Prozesses für Medizinprodukte, die unter Verwendung von tierischem Material hergestellt wurden.....	16
Anhang C (normativ) Besondere Anforderungen an einige Materialien tierischen Ursprungs unter Berücksichtigung des Risikomanagements bei TSE-Erregern	18
Anhang D (informativ) Relevante Information für das TSE-Risikomanagement	24
Literaturhinweise.....	34

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 22442-1:2018) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological 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 22442-1:2015 ersetzen.

Dieses Dokument wurde im Rahmen eines Normungsauftrages erarbeitet, den die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

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

Die folgenden in Bezug genommenen Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen). Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Jedoch sollte der Anwender bei der Anwendung dieser Norm im Sinne von Anhang ZA stets überprüfen, ob in Bezug genommene Dokumente ersetzt worden sind und ob deren betreffende Inhalte weiterhin als der allgemein anerkannte Stand der Technik erachtet werden können.

Wenn im Text der ISO-Norm auf eine IEC- oder ISO-Norm verwiesen wird, muss dies als normative Verweisung auf die entsprechende EN-Norm, sofern vorhanden, und andernfalls auf die datierte Ausgabe der ISO- oder IEC-Norm, wie unten aufgeführt, verstanden werden.

ANMERKUNG Die Art und Weise, wie auf diese in Bezug genommenen Dokumente in normativen Anforderungen verwiesen wird, bestimmt das Ausmaß (als Ganzes oder teilweise), in dem sie gelten.

Tabelle — Zusammenhang zwischen normativen Verweisungen und datierten EN- und ISO-Normen

Normative Verweisungen wie in Abschnitt 2 der ISO Norm aufgeführt	Entsprechende datierte Norm	
	EN	ISO
ISO 10993-1	EN ISO 10993-1:2009	ISO 10993-1:2009
ISO 14971	EN ISO 14971:2012	ISO 14971:2015
ISO 22442-2:2015	EN ISO 22442-2:2015	ISO 22442-2:2015
ISO 22442-3:2007	EN ISO 22442-3:2007	ISO 22442-3:2007

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 22442-1:2018 wurde von CEN als prEN ISO 22442-1:2018 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Anhang ZA (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der durch die Verordnung Nr. 722/2012 geänderten Richtlinie der Kommission EU 93/42/EWG

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines Mandates, das dem CEN von der Europäischen Kommission und der Europäischen Freihandelszone erteilt wurde, erarbeitet, um ein Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Anforderungen der nach dem neuen Konzept verfassten EU-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte, die durch die Verordnung der Kommission Nr. 722/2012 mit detaillierten Spezifikationen in Bezug auf Medizinprodukte unter Verwendung von Geweben tierischen Ursprungs geändert wurde, bereitzustellen.

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Rahmen der betreffenden Richtlinie in Bezug genommen und in mindestens einem der Mitgliedstaaten als nationale Norm umgesetzt worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZA.1 aufgeführten Abschnitten dieser Norm innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereichs dieser Norm zu der Annahme, dass eine Übereinstimmung mit den entsprechenden grundlegenden Anforderungen der Richtlinie und der zugehörigen EFTA-Vorschriften gegeben ist.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Richtlinie 93/42/EWG, geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Anforderung, Risiken „weitestgehend“ verringert, „auf ein Minimum“ verringert, „soweit wie möglich“ verringert, „minimiert“ oder „ausgeschlossen/beseitigt“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Herangehensweise des Herstellers zur Festlegung des **akzeptablen Risikos** muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 11 und 12 der Richtlinie stehen.

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZA beruht auf den normativen Verweisungen nach der Tabelle mit den Verweisungen im Europäischen Vorwort, die die Verweisungen im Haupttext ersetzen.

ANMERKUNG 4 Wenn eine grundlegende Anforderung nicht in der Tabelle ZA.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

**Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Internationalen Norm und der
Richtlinie 93/42/EWG, geändert durch die Verordnung der Kommission (EU) Nr. 722/2012**

Abschnitte/Unterabschnitte dieser Europäischen Norm	Grundlegende Anforderungen der durch die Verordnung der Kommission Nr. 722/2012 geänderten Richtlinie 93/42/EWG	Erläuterungen/Anmerkungen
4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 und Anhang C	7.1	
4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 und Anhang C	7.2	
4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 und Anhang C	8.1	
4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 und Anhang C	8.2	
Anhänge C und D	Anhang I der Verordnung der Kommission Nr. 722/2012	Anhänge C und D sind dem TSE-Risiko gewidmet, aber Abschnitte 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 sind ebenfalls relevant.

WARNHINWEIS — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Anforderungen und weitere EU-Richtlinien 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-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

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

Eine Erläuterung zum freiwilligen Charakter von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT) berücksichtigt, enthält der folgende Link: www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194, *Clinical and biological evaluation of medical devices*, Unterkomitee SC 1 *Tissue product safety* erarbeitet.

Diese dritte Ausgabe ersetzt die zweite Ausgabe (ISO 22442-1:2015), die technisch überarbeitet wurde.

Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

- Aktualisierung von Weblinks in C.2 Collagen, Punkt 1, C.3.3 Knochen als Ausgangsmaterialien und C.4.4 Betäubungsverfahren;
- Aktualisierung von Weblink D.3.3 Geographische Herkunft;
- Aktualisierung der Literaturhinweise;
- editorielle Überarbeitung.

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 22442 ist auf der ISO-Internetseite abrufbar.

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 Produkt-imprägnierung (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 sowie kontrolliert, und die Wirksamkeit dieser Kontrolle während des gesamten Lebenszyklus überwacht. Dieses Dokument bietet zusätzliche Anforderungen und Anleitungen zur Bewertung von Medizinprodukten, die unter Verwendung nicht lebensfähiger oder abgetöteter tierischer Gewebe hergestellt werden.

Dieses Dokument ist zur Behandlung von Medizinprodukten vorgesehen, einschließlich aktiver implantierbarer Medizinprodukte, wie implantierbare Infusionspumpen.

Dieses Dokument gilt nicht für *in-vitro*-Diagnostika.

Dieses Dokument kann nur in Verbindung mit ISO 14971 verwendet werden und ist keine selbständige Norm.

ANMERKUNG Um die Einhaltung dieses Dokuments 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

Dieses Dokument 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 im Zusammenhang mit diesen Produkten, zur Abschätzung und Beurteilung der sich ergebenden Risiken, zur Kontrolle dieser Risiken und zur Überwachung der Wirksamkeit dieser Kontrolle. Zusätzlich umschreibt er den Entscheidungsprozess für die Annehmbarkeit des Restrisikos, indem das Restrisiko, wie in ISO 14971 definiert, abgewägt und der erwartete medizinische Nutzen, verglichen mit verfügbaren Alternativen, einander gegenübergestellt wird. Dieses Dokument 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, 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.

Dieses Dokument 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.

Dieses Dokument legt kein Qualitätsmanagementsystem zur Kontrolle aller Produktionsschritte eines Medizinproduktes fest.

Dieses Dokument gilt nicht für die Verwendung von menschlichen Geweben in Medizinprodukten.

ANMERKUNG 1 Es ist keine Anforderung von diesem Dokument, ein vollständiges Qualitätsmanagementsystem für die Herstellung zu nutzen. 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 Dokuments 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 22442-2:2015, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 2: Control on sourcing, collection and handling*

ISO 22442-3:2007, *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*

3 Begriffe

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

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

- IEC Electropedia: unter <http://www.electropedia.org/>
- ISO Online Browsing Platform: unter <http://www.iso.org/obp>

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 aus einem tierischen Material durch ein Herstellungsverfahren gewonnen wird, das direkt in die Herstellung des Medizinprodukts einbezogen ist, oder ein Teil des fertigen Medizinprodukts ist

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

3.4

Eliminierung

Entfernungsverfahren, 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 die Vermeidung von Infektionen und pathogenen Reaktionen, die durch übertragbare Krankheitserreger verursacht werden.

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: Dieses Dokument 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. Die Übereinstimmung mit diesen Anforderungen muss durch die Inspektion des Risikomanagementberichts überprüft werden.

ANMERKUNG Weitere Informationen zum medizinischen Nutzen und der Risiko/Nutzen-Analyse finden sich in ISO 14971.

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 kommt, müssen in der Risikoanalyse berücksichtigt werden. Anleitungen für TSE sind in D.3.7 enthalten.

ANMERKUNG 1 Medizinprodukte, 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 Medizinprodukt in Berührung?

Die folgenden Faktoren müssen, falls anwendbar, behandelt werden:

- a) falls lebensfähiges tierisches Material bei der Herstellung des Medizinprodukts 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 zusammengeführte Materialien 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 in das Medizinprodukt.

Für die Fälle, in denen das Medizinprodukt aus verschiedenen relevanten Bestandteilen (z. B. von verschiedenen Tierarten, Herkunftsn 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, in Bezug auf Folgendes zu beachten:

- 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

In Übereinstimmung 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 auf die verschiedenen Kategorien von übertragbaren Erregern getrennt behandeln. Anhang B identifiziert die Hauptkategorien der Risiken, die berücksichtigt werden sollten. In Bezug auf das TSE-Risiko kann die Übereinstimmung mit den in Anhang C angegebenen Anforderungen für bestimmte tierische Materialien auf die Annehmbarkeit des Risikos hindeuten.

ANMERKUNG Anhang C kombiniert Elemente der 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 Dokuments irgendein anderes Risiko identifiziert wird, darf 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 Produkts muss der Hersteller die relevanten Anforderungen von ISO 22442-2 und ISO 22442-3 erfüllen, sofern es sich nicht um eine Tierart handelt, bei der Hersteller die Anforderungen nach ISO 22442-2 nicht vollständig erfüllen können oder eine Eliminierung nach ISO 22442-3 eine nicht annehmbare Zersetzung auslösen würde.

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.

In Bezug auf das TSE-Risiko müssen die für bestimmte Materialien in Anhang C spezifizierten Anforderungen, falls erforderlich, angewandt werden. Wenn der Hersteller eine beliebige Anforderung als nicht relevant erachtet, muss die Begründung und Rechtfertigung dokumentiert werden.

Bei Medizinprodukten, bei denen ein Inaktivierungsprozess zu einer nicht annehmbaren Zersetzung führt, darf sich der Hersteller vornehmlich auf ISO 22442-2 beziehen, um die Anforderungen dieses Dokuments 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, zur Erreichung eines akzeptablen Risiko-Niveau ausreichend ist.

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 in Bezug 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 können relevant sein:

- 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 darf 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 ISO 22442-2:2015, 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, darf das abschließende Restrisiko nur durch einen außergewöhnlichen Nutzen und eine 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, Folgendes behandeln

- 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, darf das abschließende Restrisiko nur durch einen außergewöhnlichen Nutzen und eine Machbarkeitserwägung aufgewogen werden.

4.5.2 Dokumentation

Die Begründung, dass das 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 das System Änderungen im Zoonose-Status der gewählten Quelle des tierischen Materials identifizieren wird.

Anhang A (informativ)

Anleitung zur Anwendung dieses Dokuments

A.1 Allgemeines

Immer dann, wenn in diesem Dokument 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, z. B. aus Haien gewonnenes 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, z. B. Rinderserumalbumin, Enzyme, Kulturmedien, einschließlich derer, die für die Herstellung von Arbeitszellbanken, Masterzellbanken oder Masterstämmen für Produkte, z. B. Hyaluronsäure, verwendet werden.

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

Dieses Dokument 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, kann aber, wenn erforderlich, durch zusätzliche Informationen von Dritten oder vom Zulieferanten ergänzt werden.

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.