

DIN EN ISO 10993-17:2024-02 (D)

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

Inhalt	Seite
Europäisches Vorwort	10
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745	11
Vorwort	15
Einleitung	17
1 Anwendungsbereich	19
2 Normative Verweisungen	19
3 Begriffe	20
4 Abkürzungen und Symbole	26
5 Bewertung des toxikologischen Risikos im Rahmen des biologischen Beurteilungs-Prozesses	28
5.1 Allgemeines	28
5.1.1 Grundsätze der Risikobeurteilung	28
5.1.2 Ermittlung von Gefährdungen	29
5.1.3 Risikoeinschätzung	29
5.2 Prozess der Bewertung des toxikologischen Risikos	32
6 Bestandteil-spezifische toxikologische Informationen	34
6.1 Allgemeines	34
6.2 Identifizierung gefährlicher Bestandteile	35
6.2.1 Allgemeines	35
6.2.2 Anwendung des toxikologischen Screening-Grenzwertes	37
6.2.3 Identifizierung von Humankarzinogenen oder vermuteten Humankarzinogenen	38
6.2.4 Auswahl des Ausgangspunktes	38
7 Tolerierbare Kontakt dose, tolerierbare Aufnahme und toxikologisch relevanter Schwellenwert	39
7.1 Ableitung von TCL und TI	39
7.2 Anwendung des TTC	39
8 Schätzung der Expositions dosis	40
9 Sicherheitsspanne	41
9.1 Allgemeines	41
9.2 Berechnung der Sicherheitsspanne	42
9.2.1 Allgemeines	42
9.2.2 Kombinieren von MoS-Werten zur Untersuchung der Additivität von Schäden	44
10 Akzeptanzkriterien für toxikologische Risiken	45
10.1 Allgemeines	45
10.2 Weitergehende Risikoanalyse, Risikobewertung oder Risikokontrolle	45
11 Anforderungen an die Berichterstattung	46

Anhang A (normativ) Bewertung der Qualität toxikologischer Daten bei der Auswahl eines Ausgangspunktes (POD)	47
Anhang B (normativ) Ableitung toxikologischer Screening-Grenzwerte.....	48
B.1 Allgemeines.....	48
B.2 Berechnung des TSL	49
B.3 Anwendung von toxikologischen Screening-Grenzwerten.....	49
Anhang C (normativ) Ableitung der TI oder TCL eines Bestandteils für ausgewählte Endpunkte	55
C.1 Allgemeines.....	55
C.2 Festlegung der TI für Nicht-Krebs-Endpunkte	55
C.2.1 Allgemeines.....	55
C.2.2 Bestimmung von Unsicherheitsfaktoren.....	55
C.2.3 Bestimmung des Modifikationsfaktors	59
C.2.4 Ableitung des Nicht-Krebs-TI-Wertes.....	59
C.3 Festlegung der TI für Krebs-Endpunkte	60
C.3.1 Allgemeines.....	60
C.3.2 Schätzung des Krebsrisikos	60
C.4 Festlegung der tolerierbaren Kontakt doses.....	62
C.4.1 Allgemeines.....	62
C.4.2 Festlegen der TCL für den Endpunkt Irritation	62
C.4.3 Bestimmung von Unsicherheitsfaktoren für die TCL	63
C.4.4 Bestimmung des TCL-Modifikationsfaktors	63
Anhang D (informativ) Typische Annahmen für biologische Parameter	65
D.1 Allgemeines.....	65
D.2 Annahmen	65
D.2.1 Mensch	65
D.2.2 Ratte	66
D.2.3 Maus	66
D.2.4 Hamster	66
D.2.5 Meerschwein.....	66
D.2.6 Hund	67
D.2.7 Kaninchen.....	67
Anhang E (normativ) Schätzung einer Expositions dosis	68
E.1 Allgemeines.....	68
E.2 Schätzung der Expositions dosis basierend auf Informationen über die Freisetzungskinetik.....	69
E.3 Ermittlung der geschätzten ungünstigsten Expositions dosis basierend auf maximaler Freisetzung.....	72
E.3.1 Allgemeines.....	72
E.3.2 Alternatives Verfahren für die Berechnung einer EED_{max} basierend auf maximaler Freisetzung.....	78
E.4 Schätzung der Expositions dosis für eine reizende Substanz	78
Anhang F (informativ) Bereitstellung von Informationen zur Bewertung des toxikologischen Risikos.....	79
F.1 Allgemeines.....	79
F.2 Erforderliche Begründungen	79
F.3 Bestandteil, Verwendung des Medizinproduktes und Bestandteil-spezifische Bewertung des toxikologischen Risikos.....	80
F.4 Beispiele für die tabellarische Darstellung von Bewertungen des toxikologischen Risikos....	82
Literaturhinweise	88

Bilder

Bild 1 — Bewertung des toxikologischen Risikos im Rahmen des biologischen Beurteilungs-Prozesses.....	32
Bild 2 — Kritische Schritte bei der Bewertung des toxikologischen Risikos	34
Bild 3 — Schätzung der Expositionsdosis	40
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	11
Tabelle ZA.2 — Anwendbare Normen, um die Konformitätsvermutung, wie in diesem Anhang ZA beschrieben, zu begründen	14
Tabelle 1 — MoS-Werte, die zu berücksichtigen sind, wenn Daten zur Freisetzungskinetik von Bestandteilen nicht verfügbar sind	43
Tabelle 2 — Beispiel für die Berechnung einer MoS auf Grundlage einer angenommenen Freisetzung für ein Langzeitimplantat und zwei TI-Werte	43
Tabelle B.1 — Toxikologischer Standard-Screening-Grenzwert TTC und D für TSL-Berechnungen.....	49
Tabelle B.2 — Anwendung von toxikologischen Screening-Grenzwerten für TQ.....	50
Tabelle C.1 — Zusätzliche Unsicherheitsfaktoren, die bei der Ableitung einer TI zu berücksichtigen sind	57
Tabelle E.1 — Auswahl der Zeitspannen für die Beurteilung der HQ_{r.k.}.....	70
Tabelle E.2 — Abschnitt E.2, BEISPIEL 1 — EED_{max}-Werte für einen Bestandteil nach Gleichung (E.1)	71
Tabelle E.3 — Abschnitt E.2, BEISPIEL 2 — EED_{max}-Werte für einen Bestandteil nach Gleichung (E.1)	72
Tabelle E.4 — Auswahl von R_d-Standardwerten	73
Tabelle E.5 — Abschnitt E.3, BEISPIEL 1 — EED_{max}-Werte für ein Gewebe- oder Knochen-Langzeitimplantat nach Gleichung (E.3)	75
Tabelle E.6 — Abschnitt E.3, BEISPIEL 2 — EED_{max}-Werte nach Gleichung (E.3) für ein einzelnes Medizinprodukt zum Einmalgebrauch (Einwegartikel) bei kumulativer langzeitiger Exposition durch wiederholte Anwendung alle 24 h	76
Tabelle E.7 — Abschnitt E.3, BEISPIEL 3 — EED_{max}-Werte nach Gleichung (E.3) für ein einzelnes Medizinprodukt zum Einmalgebrauch (Einwegartikel) bei kumulativer langzeitiger Exposition durch wiederholte Anwendung alle 3 d.....	76

Tabelle E.8 — Abschnitt E.3, BEISPIEL 4 — EED_{max}-Werte nach Gleichung (E.3) für ein einzelnes Medizinprodukt zum Einmalgebrauch (Einwegartikel) bei kumulativer langzeitiger Exposition durch wiederholte Anwendung alle 60 d.....	77
Tabelle F.1 — Zusammenfassung der Begründungen, die in den Bericht aufzunehmen sind.....	79
Tabelle F.2 — Medizinprodukt-spezifische Informationen	82
Tabelle F.3 — Informationen zum TSL.....	82
Tabelle F.4 — Bestandteil-spezifische toxikologische Informationen	83
Tabelle F.5 — Informationen über die tolerierbare Kontaktdosis und die tolerierbare Aufnahme....	83
Tabelle F.6 — Informationen zum toxikologisch relevanten Schwellenwert	84
Tabelle F.7 — Geschätzte Expositionsdosisis.....	85
Tabelle F.8 — Berechnung von Werten für die Sicherheitsspanne	86
Tabelle F.9 — Zusammenfassung der Beurteilung der Sicherheitsspanne	87