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 Kontaktdosis, tolerierbare Aufnahme und toxikologisch relevanter Schwellenwert ... 39
7.1 Ableitung von TCL und TI ... 39
7.2 Anwendung des TTC ... 39

8 Schätzung der Expositionsdosis ... 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 Kontaktdosen **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 Expositionsdosis **68**
E.1 Allgemeines **68**
E.2 Schätzung der Expositionsdosis basierend auf Informationen über die Freisetzungskinetik **69**
E.3 Ermittlung der geschätzten ungünstigsten Expositionsdosis 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 Expositionsdosis 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 $HQ_{\mathrm{r.k.}}$ ... 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 Expositionsdosis 85

Tabelle F.8 — Berechnung von Werten für die Sicherheitsspanne 86

Tabelle F.9 — Zusammenfassung der Beurteilung der Sicherheitsspanne 87