

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 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 Expositionsdosis.....	85
Tabelle F.8 — Berechnung von Werten für die Sicherheitsspanne	86
Tabelle F.9 — Zusammenfassung der Beurteilung der Sicherheitsspanne	87