

DIN EN ISO 10993-1

ICS 11.100.20

Entwurf

Einsprüche bis 2017-05-24
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 10993-1:2010-04

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –
Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines
Risikomanagementsystems (ISO/DIS 10993-1:2017);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 10993-1:2017**

Biological evaluation of medical devices –
Part 1: Evaluation and testing within a risk management process (ISO/DIS 10993-1:2017);
German and English version prEN ISO 10993-1:2017

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –
Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque
(ISO/DIS 10993-1:2017);
Version allemande et anglaise prEN ISO 10993-1:2017

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2017-03-24 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 109 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)



Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 10993-1:2017) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological and clinical evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Arbeitsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-02-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung der prEN ISO 10993-1 beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

Für die in diesem Dokument normativ zitierten Internationalen Normen wird im Folgenden auf die entsprechenden Deutschen Normen hingewiesen:

ISO 10993-2	siehe	DIN EN ISO 10993-2
ISO 10993-3	siehe	DIN EN ISO 10993-3
ISO 10993-4	siehe	DIN EN ISO 10993-4
ISO 10993-5	siehe	DIN EN ISO 10993-5
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 14971	siehe	DIN EN ISO 14971

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 10993-1:2010-04 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- Anhang A „In einer biologischen Risikobewertung zu behandelnde Endpunkte“ wurde überarbeitet;
- Anhang B „Anleitung zum Risikomanagementprozess“ wurde ersetzt durch „Anleitung zur Durchführung einer biologischen Beurteilung innerhalb eines Risikomanagementprozesses“ (offiziell TR 15499);
- Änderungen im Bereich Genotoxizität und in anderen Bereichen des normativen Dokuments wurden bearbeitet;
- zusätzliche Definitionen für Begriffe, die in der 10993-Reihe verwendet werden, wurden hinzugefügt;
- zusätzliche Kategorien für „Produkte ohne Kontakt“ und „Produkte mit kurzzeitigem Kontakt“ wurden hinzugefügt.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien*

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 Bestandteilen*

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 14971, *Medizinprodukte - Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

— Leerseite —

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems (ISO/DIS 10993-1:2017)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1 : Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque (ISO/DIS 10993-1:2017)

Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process (ISO/DIS 10993-1:2017)

ICS:

Deskriptoren:

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	4
Vorwort	5
Einleitung	6
1 Anwendungsbereich	8
2 Normative Verweisungen	8
3 Begriffe	9
4 Allgemeine Grundsätze für die biologische Beurteilung von Medizinprodukten	13
5 Einteilung von Medizinprodukten	17
5.1 Allgemeines	17
5.2 Einteilung nach der Art des Körperkontakts	18
5.2.1 Produkte ohne Körperkontakt	18
5.2.2 Produkte mit kurzzeitigem Körperkontakt	18
5.2.3 Produkte mit Kontakt zu Körperoberflächen	18
5.2.4 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen	18
5.2.5 Implantierbare Produkte	19
5.3 Einteilung nach der Kontaktdauer	19
6 Bewertungsprozess für die Biokompatibilität	20
6.1 Biologische Risikobewertung	20
6.1.1 Physikalische und chemische Information	20
6.1.2 Allgemeines: Lückenanalyse und Auswahl von biologischen Endpunkten zur Beurteilung	21
6.1.3 Biologische Prüfung	22
7 Auswertung von Daten zur biologischen Beurteilung und Gesamtbeurteilung der biologischen Sicherheit	28
Anhang A (informativ) In einer biologischen Risikobewertung zu behandelnde Endpunkte	29
A.1 Allgemeines	29
A.2 Begründung für Endpunkte in Tabelle A.1	32
Anhang B (informativ) Anleitung zur Durchführung einer biologischen Beurteilung innerhalb eines Risikomanagementprozesses	34
B.1 Hintergrundinformationen	34
B.1.1 Allgemeines	34
B.1.2 Zusammenhang mit anderen Normen, Leitfäden und regulatorischen Anforderungen	35
B.2 Biologische Beurteilung als Risikomanagementpraktik	35
B.2.1 Allgemeines	35
B.2.2 Der biologische Beurteilungsplan	37
B.3 Anleitung zum Risikomanagement	39
B.3.1 Risikobewertung	39
B.3.2 Risikokontrolle	41
B.3.3 Bewertung der Annehmbarkeit von Restrisiken	42
B.3.4 Überwachung nach der Produktion	42
B.4 Anleitung zu spezifischen Aspekten der biologischen Beurteilung	42
B.4.1 Materialcharakterisierung	42
B.4.2 Berücksichtigungen zur Produktprüfung	44
B.4.3 Biologische Sicherheitsbewertung	45
B.4.4 Allgemeine Erklärung	47

Anhang C (informativ) Vorgeschlagenes Verfahren zur Literaturbewertung	49
C.1 Einleitung	49
C.2 Methodik.....	49
C.2.1 Allgemeines	49
C.2.2 Ziele	49
C.2.3 Auswahlkriterien für Dokumente	49
C.2.4 Beurteilung von Dokumenten	50
C.2.5 Kritische Bewertung der Literatur	50
Anhang ZA (informativ) Verhältnis zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG [OJ L 169], die abzudecken sind	51
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 90/385/EWG [OJ L 189].....	53
Literaturhinweise.....	55

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 10993-1:2017) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological and clinical evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

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 oder ZB, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 10993-1:2017 wurde von CEN als prEN ISO 10993-1:2017 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung von Nationalen Normungsorganisationen (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird normalerweise von ISO Technischen Komitees 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 Organisationen, staatlich und nicht staatlich, in Liaison mit ISO, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) bei allen elektrotechnischen Themen 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. Im Besonderen sollten die für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten notwendigen Annahmekriterien 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 empfangenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname wird als Information zum Nutzen der Anwender angegeben und stellt keine Anerkennung dar.

Eine Erläuterung der Bedeutung ISO-spezifischer Benennungen und Ausdrücke, die sich auf Konformitätsbewertung beziehen, sowie Informationen über die Beachtung der Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) zu technischen Handelshemmnissen (TBT, en: Technical Barriers to Trade) durch ISO enthält der folgende Link: www.iso.org/iso/foreword.html.

Das für dieses Dokument verantwortliche Komitee ist ISO/TC 194, „Biological and clinical evaluation of medical devices“.

Diese fünfte Ausgabe ersetzt die vierte Ausgabe (ISO 10993-1:2009), die technisch überarbeitet wurde.

Sie enthält außerdem die Berichtigung ISO 10993-1:2009/Cor.1.

Die folgenden technischen Änderungen wurden vorgenommen:

- a) Anhang A „In einer biologischen Risikobewertung zu behandelnde Endpunkte“ überarbeitet;
- b) Anhang B „Anleitung zum Risikomanagementprozess“ ersetzt durch „Anleitung zur Durchführung einer biologischen Beurteilung innerhalb eines Risikomanagementprozesses“ (offiziell TR 15499);
- c) Änderungen im Bereich Genotoxizität und in anderen Bereichen des normativen Dokuments bearbeitet;
- d) zusätzliche Definitionen für Begriffe, die in der 10993-Reihe verwendet werden, hinzugefügt;
- e) zusätzliche Kategorien für „Produkte ohne Kontakt“ und „Produkte mit kurzzeitigem Kontakt“.

Eine Liste aller Teile der Normenreihe ISO 10993 kann auf der ISO-Homepage eingesehen werden.

Einleitung

Das wichtigste Anliegen dieses Teils des Dokuments ist der Schutz des Menschen vor möglichen biologischen Risiken, die sich aus der Anwendung von Medizinprodukten ergeben. Er wurde aus zahlreichen Internationalen und nationalen Normen und Richtlinien bezüglich der biologischen Beurteilung von Medizinprodukten zusammengestellt. Er ist als Beschreibung der biologischen Beurteilung von Medizinprodukten im Rahmen eines Risikomanagementprozesses vorgesehen, als Bestandteil der umfassenden Beurteilung und Entwicklung von Medizinprodukten. Dieser Ansatz kombiniert die Überprüfung und Beurteilung vorhandener Daten aus sämtlichen Quellen mit, falls notwendig, der Auswahl und Anwendung von zusätzlichen Prüfungen, wodurch eine vollständige Beurteilung ermöglicht wird, die hinsichtlich der biologischen Reaktionen auf jedes Medizinprodukt betreffs seiner Gebrauchssicherheit erfolgen muss. Es muss berücksichtigt werden, dass der Begriff „Medizinprodukt“ umfassend ist und einerseits aus einem einzelnen Material besteht, das in mehr als einer physikalischen Form vorliegen kann, und andererseits aus einem Medizinprodukt, das aus mehreren Bestandteilen aus mehr als einem Material bestehen kann.

Das Dokument behandelt die Ermittlung der biologischen Reaktion auf Medizinprodukte in erster Linie allgemein und weniger auf eine konkrete Anwendung eines Medizinprodukts bezogen. Deshalb werden für eine vollständige biologische Beurteilung die Medizinprodukte nach der Art und Dauer ihres voraussichtlichen Kontakts mit menschlichem Gewebe beim Gebrauch eingeteilt und in Matrixform werden die biologischen Datensätze angegeben, von denen angenommen wird, dass sie bei der Betrachtung jeder Kategorie von Medizinprodukten relevant sind.

ANMERKUNG Produkte, die in einigen Fällen der Rechtsprechung als Medizinprodukte angesehen werden können, für die jedoch noch keine harmonisierte Vorgehensweise vorliegt, sind:

- 1) Hilfen für Personen mit Behinderungen;
- 2) Produkte für die Behandlung/Erkennung von Krankheiten und Verletzungen bei Tieren;
- 3) Zubehöerteile für medizinische Geräte;
- 4) Desinfektionsmittel;
- 5) Produkte, die tierisches und menschliches Gewebe enthalten, die möglicherweise die Anforderungen der vorstehenden Definition erfüllen, jedoch anderen Kontrollen unterliegen.

Das Spektrum von biologischen Gefährdungen ist breit und komplex. Die biologische Reaktion allein auf das Material kann nicht unabhängig von der Gesamtgestaltung des Medizinprodukts betrachtet werden. Deshalb kann bei der Gestaltung eines Medizinprodukts die Wahl des besten Materials hinsichtlich der Biokompatibilität ein weniger funktionstüchtiges Produkt ergeben, da die Biokompatibilität nur eines von mehreren Merkmalen darstellt, die bei der Auswahl zu berücksichtigen sind. Wenn eine Wechselwirkung des Materials mit dem Gewebe beabsichtigt ist, damit das Medizinprodukt seine Funktion erfüllen kann, ist dies bei der biologischen Beurteilung zu berücksichtigen.

Biologische Reaktionen, die als nachteilig betrachtet werden, wenn sie durch ein Material bei einer Anwendung verursacht werden, sind möglicherweise bei einer anderen Anwendung nicht als nachteilig zu betrachten. Biologische Prüfungen beruhen unter anderem auf *In-vitro*- und *Ex-vivo*-Prüfverfahren sowie auf Tiermodellen, sodass das voraussichtliche Verhalten bei der Anwendung eines Medizinprodukts im Menschen nur mit Vorsicht vorausgesagt werden kann, da nicht eindeutig geschlussfolgert werden kann, dass dieselbe biologische Reaktion auch bei dieser Art auftritt. Außerdem weisen Unterschiede bei der Art der Reaktion auf das gleiche Material zwischen einzelnen Menschen darauf hin, dass bei einigen Patienten sogar bei anerkannten Materialien unerwünschte Reaktionen auftreten können.

Die Aufgabe dieses Teils des Dokuments ist es, als Rahmen zu dienen, innerhalb dessen eine biologische Beurteilung geplant wird, die, da unser Verständnis der grundlegenden Mechanismen von Host-Reaktionen mit dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis fortschreitet, die Anzahl und Belastung von Versuchstieren minimiert, indem Prüfungen von chemischen, physikalischen, morphologischen und topographischen Merkmalen und *In-vitro*-Modellen der Vorzug gegeben wird, wenn diese Verfahren zu gleich relevanten Informationen im Vergleich zu aus *In-vivo*-Modellen erhaltenen Informationen führen.

Dieser Teil des Dokuments ist nicht dafür vorgesehen, eine starre Vorgabe von Prüfverfahren, einschließlich von Bestanden/Nicht-Bestanden-Kriterien, bereitzustellen, da das entweder zu einer unnötigen Einschränkung bei der Entwicklung und Verwendung neuartiger Medizinprodukte oder zu einem falschen Sicherheitsgefühl bei der allgemeinen Anwendung von Medizinprodukten führen kann. Wenn es für eine bestimmte Anwendung gerechtfertigt ist, können Experten für das entsprechende Produkt oder den entsprechenden Anwendungsbereich spezifische Prüfungen und Kriterien festlegen, die in einer produktspezifischen vertikalen Norm beschrieben sind.

Die ISO 10993-Normenreihe ist für die Anwendung durch Experten vorgesehen, die durch Schulung und Erfahrung entsprechend qualifiziert und in der Lage sind, dessen Anforderungen zu interpretieren und die Ergebnisse der Beurteilung für jedes Medizinprodukt unter Berücksichtigung aller Faktoren, die für das Medizinprodukt relevant sind, seines bestimmungsgemäßen Gebrauchs und des aktuellen Kenntnisstandes über das Medizinprodukt aus der wissenschaftlichen Literatur und bisherigen klinischen Erfahrung, zu bewerten.

Im informativen Anhang A ist eine Tabelle enthalten, die allgemein hilfreich bei der Identifizierung von Endpunkten ist, die zur Biokompatibilitätsbeurteilung von Medizinprodukten entsprechend ihrer Kategorie hinsichtlich Körperkontakt und Dauer der klinischen Exposition empfohlen werden. Der informative Anhang B enthält eine Anleitung zur Anwendung des Risikomanagementprozesses auf Medizinprodukte, der die biologische Beurteilung einschließt.

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil des Dokuments beschreibt:

- die allgemeinen Grundsätze, die für die biologische Beurteilung von Medizinprodukten innerhalb eines Risikomanagementverfahrens gelten;
- die allgemeine Einteilung von Medizinprodukten, basierend auf der Art und Dauer von deren Kontakt mit dem Körper;
- die Auswertung vorhandener relevanter Daten aus allen Quellen;
- die Ermittlung von Lücken in den verfügbaren Datensätzen auf der Grundlage einer Risikoanalyse;
- die Ermittlung zusätzlicher Datensätze, die für die Analyse der biologischen Sicherheit des Medizinprodukts notwendig sind;
- die Beurteilung der biologischen Sicherheit des Medizinprodukts.

Dieses Teildokument gilt für die Beurteilung von Materialien und Produkten, von denen erwartet wird, dass sie direkt oder indirekt während der Verwendung mit dem Körper des Patienten in Kontakt kommen. Außerdem gilt dieses Dokument für Medizinprodukte, von denen erwartet wird, dass sie direkt oder indirekt mit dem Körper des Arztes in Kontakt kommen, wenn das Produkt den Arzt schützen soll (z. B. OP-Handschuhe, Masken und andere Produkte). Dieses Dokument ist anwendbar auf die biologische Beurteilung aller Arten an Medizinprodukten, einschließlich aktiver, nicht aktiver, implantierbarer und nicht implantierbarer Medizinprodukte.

Biologische Gefährdungen aufgrund sonstiger Risiken, wie beispielsweise mechanische Ausfälle oder Veränderungen am Produkt mit der Zeit, sollten als Teil der biologischen Gesamtbeurteilung der Sicherheit betrachtet werden und können durch relevante Biokompatibilitäts-, mechanische oder andere In-vivo-Tierversuche oder andere Informationen behandelt werden. Andere Teile der ISO 10993 decken spezifische Aspekte der biologischen Beurteilungen und zugehörigen Prüfungen ab.

2 Normative Verweisungen

Auf die folgenden Dokumente wird im Text so Bezug genommen, dass Teile des Inhalts oder der gesamte Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. 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 10993-2, *Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements*

ISO 10993-3, *Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity*

ISO 10993-4, *Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interaction with blood*

ISO 10993-5, *Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity*

ISO 10993-6, *Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation*

ISO 10993-7, *Biological evaluation of medical devices — Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals*

ISO 10993-9, *Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products*

- ISO 10993-10, *Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for irritation and skin sensitization*
- ISO 10993-11, *Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity*
- ISO 10993-12, *Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials*
- ISO 10993-13, *Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices*
- ISO 10993-14, *Biological evaluation of medical devices — Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics*
- ISO 10993-15, *Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys*
- ISO 10993-16, *Biological evaluation of medical devices — Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables*
- ISO 10993-17, *Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances*
- ISO 10993-18, *Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of materials*
- ISO/TS 10993-19, *Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials*
- ISO/TS 10993-20, *Biological evaluation of medical devices — Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices*
- ISO/TR 10993-22, *Biological evaluation of medical devices — Part 22: Guidance on nanomaterials*
- ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

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

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

3.1

Biokompatibilität

Fähigkeit eines Medizinprodukts oder Materials, mit einer angemessenen Host-Reaktion Leistung in einer spezifischen Anwendung zu erbringen

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies kann durch biologische Prüfungen sowie die Beurteilung der Auswirkungen herauslösbarer Chemikalien und/oder morphologischer Merkmale (z. B. gebundene Chemikalien, topologische Eigenschaften) des Medizinprodukts oder des Materials und durch die Leistung des Produkts (z. B. Beibehaltung der mechanischen Integrität) demonstriert werden, welche die biologische Reaktion beeinflussen könnten.

3.2

biologisches Risiko

Wahrscheinlichkeit von gesundheitlichen Schäden aufgrund des Medizinprodukts oder Wechselwirkungen mit den Materialien

3.3

biologische Sicherheit

Freiheit von nicht akzeptablen Risiken im Zusammenhang mit der vorgesehenen Verwendung

3.4

chemischer Bestandteil

beliebige synthetische oder natürliche Substanz, die im Prozess der Herstellung von Materialien und/oder Medizinprodukten verwendet wird, einschließlich Grundmaterialien, Zusatzstoffe (Antioxidantien, UV-Stabilisatoren, Farbaditive, Farbstoffe usw.) und Verarbeitungshilfsmittel (Lösemittel, Schmierstoffe, Schaumverhinderungsmittel usw.)

3.5

Datensatz

Information, wie z. B. physikalische und/oder chemische Charakterisierung, Toxizitätsdaten usw., aus einer Vielzahl von Quellen, die zur Charakterisierung der biologischen Reaktion eines Medizinprodukts notwendig ist

3.6

direkter Kontakt

Begriff, der für Produkte oder eine Komponente eines Medizinprodukts verwendet wird, die mit Körpergewebe in physikalischen Kontakt kommen

3.7

von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen

Begriff, der für Produkte oder eine Komponente eines Medizinprodukts verwendet wird, die sich während eines medizinischen Eingriffs im Körper befinden, wobei ein Teil des Produkts im Körper und der andere Teil des Produkts außerhalb des Körpers ist

3.8

Endprodukt

Medizinprodukte oder Komponente eines Medizinprodukts, die gegebenenfalls alle Herstellungsprozesse für das „zu vermarktende“ Produkt umfassen, einschließlich Verpackung und Sterilisation

3.9

Implantat

Begriff, der für Produkte oder eine Komponente eines Medizinprodukts verwendet wird, die sich während eines medizinischen Eingriffs vollständig im Körper befinden

3.10

indirekter Kontakt

Begriff, der für Produkte oder eine Komponente eines Medizinprodukts verwendet wird, durch die eine Flüssigkeit oder ein Gas geleitet wird, bevor die Flüssigkeit oder das Gas in physikalischen Kontakt mit dem Körpergewebe kommt (in diesem Fall kommt das Produkt bzw. die Komponente eines Medizinprodukts nicht selbst physikalisch mit dem Körpergewebe in Kontakt)

3.11

Material

alle synthetischen oder natürlichen Kunststoffe, Metalle, Legierungen, Keramiken oder andere nicht lebensfähige Bestandteile, einschließlich devitalisierter Gewebe, die als Medizinprodukt oder Teil eines solchen verwendet werden

3.12

Materialcharakterisierung

der breite und allgemeine Prozess, durch den die Chemie, Struktur und Eigenschaften eines Materials bewertet und gemessen werden, der gegebenenfalls die Beurteilung von kompositorischen, strukturellen und mechanischen Eigenschaften umfasst

3.13

Medizinprodukt

alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Maschinen, Geräte, Implantate, *In-vitro*-Reagenzien oder -Kalibratoren, Software, Materialien oder anderen Gegenstände, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen für folgende Zwecke bestimmt sind:

- Diagnose, Vorbeugung, Überwachung, Behandlung oder Linderung der Krankheit;
- Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Entschädigung für eine Verletzung;
- Untersuchung, Ersatz, Änderung oder Unterstützung des anatomischen oder eines physiologischen Prozesses;
- Unterstützung oder Erhalt eines Lebens;
- Kontrolle der Konzeption;
- Desinfizierung medizinischer Geräte;
- Bereitstellung von Informationen für medizinische Zwecke mittels *In-vitro*-Untersuchung von Probestücken des menschlichen Körpers;

und welche die primären vorgesehenen Tätigkeiten im oder am menschlichen Körper durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Mittel nicht erreichen, aber in ihrer Funktion durch solche Mittel unterstützt werden können

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

Zubehör, das vom Hersteller speziell dafür vorgesehen ist, zusammen mit einem „Ausgangsmedizinprodukt“ verwendet zu werden, damit das Medizinprodukt entsprechend seiner Zweckbestimmung angewendet werden kann, sollte nach der ISO 10993-Normenreihe beurteilt werden.

[QUELLE: ISO 14971:2007, Begriff 2.9, modifiziert, um auf ISO 10993 Bezug zu nehmen]

Medizinprodukte unterscheiden sich von Arzneimitteln/biologischen Präparaten und erfordern deshalb eine andere Vorgehensweise bei der biologischen Beurteilung.

Medizinprodukte können zahnmedizinische Produkte einschließen.

3.14

Nicht-Kontakt

Begriff, der verwendet wird, um anzuzeigen, dass Produkte oder die Komponente eines Medizinprodukts weder direkten noch indirekten Kontakt mit Körpergewebe haben

3.15

physikalische und chemische Information

Wissen bezüglich der Formulierung, Herstellungsprozessen, geometrischen und physikalischen Eigenschaften und der Art des Körperkontakts und der klinischen Anwendung, das verwendet wird, um zu bestimmen, ob zusätzliche Prüfungen zur biologischen oder Materialcharakterisierung notwendig sind

3.16

Risikoanalyse

systematische Verwendung der verfügbaren Informationen zur Identifizierung von Gefährdungen und zur Einschätzung des Risikos

[QUELLE: ISO 14971:2007, Begriff 2.17]

3.17

Risikobewertung

Gesamtprozess, bestehend aus einer Risikoanalyse und einer Risikobewertung

[QUELLE: ISO 14971:2007, Begriff 2.18]

3.18

Risikobewertung

Prozess, bei dem die geschätzten Risiken mit den gegebenen Risikokriterien verglichen werden, um die Annehmbarkeit des Risikos zu bestimmen

[QUELLE: ISO 14971:2007, Begriff 2.21]

3.19

Risikomanagement

systematische Anwendung von Managementrichtlinien, Verfahren und Praktiken für die Aufgaben der Analyse, Bewertung, Beherrschung und Überwachung von Risiken

[QUELLE: ISO 14971:2007, Begriff 2.22]

3.20

toxisch

Fähigkeit, eine biologische Nebenwirkung zu verursachen

3.21

toxikologische Gefährdung

Potential einer chemischen Substanz oder eines Materials, eine biologische Nebenwirkung hervorzurufen, wobei die Natur der Reaktion und die erforderliche Dosis für das Auslösen der Reaktion berücksichtigt werden

3.22

toxikologisches Risiko

Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines festgelegten Grades einer Nebenwirkung als Reaktion auf einen festgelegten Expositionsgrad

3.23

toxikologischer Schwellwert

ein Grenzwert, wie beispielsweise eine tolerierbare Aufnahme (TI, en: tolerable intake), eine tolerierbare Exposition (TE, en: tolerable exposure), ein zulässiger Grenzwert (AL, en: allowable limit) oder ein toxikologisch bedenklicher Schwellwert (TTC, en: Threshold of Toxicological Concern), unterhalb deren/dessen keine Nebenwirkungen für relevante biologische Endpunkte erwartet werden

3.24

kurzzeitiger Kontakt

Begriff, der für Produkte oder eine Komponente eines Medizinprodukts verwendet wird, die einen Kontakt mit Körpergewebe von sehr kurzer Dauer haben (z. B. weniger als eine Minute lang)

4 Allgemeine Grundsätze für die biologische Beurteilung von Medizinprodukten

4.1 Die biologische Beurteilung von Materialien oder Produkten, die am bzw. im menschlichen Körper eingesetzt werden sollen, muss innerhalb eines Risikomanagementprozesses in Übereinstimmung mit ISO 14971 Teil eines strukturierten Programms zur biologischen Beurteilung sein, wie in Bild 1 dargestellt. Dieser Risikomanagementprozess umfasst die Identifizierung von biologischen Gefährdungen, die Einschätzung der damit verbundenen biologischen Risiken und die Bestimmung von deren Annehmbarkeit. Anhang B enthält eine Anleitung zu diesem Prozess. Die biologische Beurteilung muss von Fachleuten mit hinreichender Kenntnis und Erfahrung geplant, durchgeführt und dokumentiert werden.

Der Risikomanagementplan sollte die Aspekte der biologischen Beurteilung identifizieren, die besondere technische Qualifikationen erfordern, und muss die Person(en) festlegen, die für die biologische Beurteilung verantwortlich ist (sind).

Das Programm zur Bewertung muss dokumentierte, fundierte Berücksichtigungen der Vorteile/Nachteile und Relevanz folgender Punkte enthalten:

- a) Konfiguration des Produkts und eine Auflistung der Materialien zur Herstellung (qualitativ) und wo nötig eine Angabe des Anteils und der Menge (Masse) jedes Materials im Produkt (quantitativ);
- b) die physikalischen und chemischen Merkmale der unterschiedlichen zu prüfenden Materialien zur Herstellung und ihre Zusammensetzung;

ANMERKUNG Wenn diese Information schon innerhalb des Risikomanagements für das Produkt dokumentiert ist, kann sie durch einen Verweis miteinbezogen werden.

- c) vorangegangene klinische Anwendung oder Daten zur Exposition von Menschen;

ANMERKUNG Die Regulierungszulassung in der Vergangenheit kann relevant sein.

- d) vorhandene Daten zur Toxikologie oder andere Daten zur biologischen Sicherheit in Bezug auf das Produkt und dessen Materialien, Abbauprodukte und Stoffwechselprodukte;
- e) Prüfverfahren.

Die Beurteilung kann sowohl eine Studie der relevanten präklinischen und klinischen Erfahrung als auch die eigentliche Prüfung enthalten. Eine derartige Bewertung kann möglicherweise zu der Schlussfolgerung führen, dass keine Prüfung notwendig ist, wenn die Gebrauchssicherheit des Materials in der klinischen Vergangenheit bei einer festgelegten Funktion und physikalischen Form nachweisbar ist, die gleichwertig der Funktion und Form des in Entwicklung befindlichen Medizinprodukts sind. Die Art an Informationen, die nützlich sein kann, um aufzuzeigen, dass die Gleichwertigkeit in Anhang B enthalten ist. Eine Prüfung ist normalerweise nicht notwendig, wenn bereits ausreichend Informationen verfügbar sind, um eine Risikobewertung des Materials und/oder des Medizinprodukts durchzuführen (siehe Anhang C).

4.2 Die erste Überlegung bei der Auswahl von Materialien für die Herstellung von Medizinprodukten muss die Eignung für den jeweiligen Einsatzzweck des Medizinprodukts betreffen, wobei die Merkmale und Eigenschaften des Materials, einschließlich seiner chemischen, toxikologischen, physikalischen, elektrischen, morphologischen und mechanischen Eigenschaften, zu berücksichtigen sind.

4.3 Für die biologische Gesamtbeurteilung eines Medizinprodukts müssen folgende Punkte auf ihre Relevanz geprüft werden:

- a) das Material (die Materialien) zur Herstellung (d.h. alle Materialien mit direktem und indirektem Kontakt);
- b) vorgesehene Zusatzstoffe, herstellungsbedingte Verunreinigungen und Rückstände (zum Beispiel muss die Prüfung auf Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände in Übereinstimmung mit ISO 10993-7 durchgeführt werden);
- c) Verpackungsmaterialien, die mit dem Produkt Kontakt haben, können Chemikalien auf das Produkt übertragen und damit indirekt auf den Patienten oder den Arzt;
- d) herauslösbare Bestandteile (siehe ISO 10993-17 und ISO 10993-18);
- e) Abbauprodukte (siehe ISO 10993-9 für allgemeine Grundsätze bzw. 10993-13, 10993-14 und ISO 10993-15 zu Abbauprodukten aus Polymeren, Keramiken bzw. Metallen);
- f) andere Bestandteile und ihre Wechselwirkungen im Endprodukt;
- g) Leistungsverhalten und Merkmale des Endprodukts;
- h) physikalische Merkmale des Endprodukts, einschließlich Porosität, Teilchengröße, Form und Oberflächenmorphologie, jedoch nicht darauf beschränkt.

Die Beschreibung chemischer Bestandteile von Materialien und die chemische Charakterisierung (siehe ISO 10993-18) müssen vor der biologischen Prüfung vorgenommen werden (siehe Bild 1). Die chemische Charakterisierung mit einem geeigneten toxikologischen Schwellwert kann verwendet werden, um zu bestimmen, ob weitere Prüfungen notwendig sind (siehe Anhang B, ISO 10993-17 und ISO 10993-18).

Physikalische Effekte des Produkts müssen betrachtet werden, wenn sie die biologische Verträglichkeit beeinflussen (siehe ISO/TS 10993-19).

Medizinprodukte, die Nanomaterialien enthalten, erzeugen oder daraus bestehen, können aufgrund ihrer potentiell einzigartigen Eigenschaften bestimmte Herausforderungen für die biologische Beurteilung darstellen (siehe ISO/TR 10993-22).

Für implantierte Produkte müssen lokale und systemische Effekte bei der Risikobewertung betrachtet werden.

4.4 Die zur biologischen Beurteilung erforderlichen Informationen müssen bestimmt werden, indem die Informationen bewertet werden, die bereits angesichts der erforderlichen biologischen Beurteilung verfügbar sind. Dadurch werden die Kategorisierung der Produkte (siehe Abschnitt 5) und eine Lückenanalyse ermöglicht, um die Auswahl der geeigneten Prüfungen zu vereinfachen. Die bei der biologischen Beurteilung notwendige Strenge wird grundsätzlich durch die Art, den Grad, die Häufigkeit und die Dauer der Exposition und die für das Medizinprodukt oder Material festgestellten Gefährdungen bestimmt. Eine Prüfung ist normalerweise nicht notwendig, wenn bereits ausreichend Informationen verfügbar sind, um eine Risikobewertung des Materials und/oder des Medizinprodukts durchzuführen (siehe Anhang C). Zum Beispiel ist eine biologische Prüfung normalerweise nicht notwendig, wenn die Materialcharakterisierung (z. B. physikalisch und chemisch) eine Gleichwertigkeit mit einem zuvor bewerteten Medizinprodukt oder Material mit festgestellter Sicherheit aufweist (siehe ISO 10993-18:2015, Anhang C und ISO/TS 10993-19).

Die Interpretation der Daten muss die chemische Zusammensetzung der Materialien ebenso berücksichtigen wie die Bedingungen, die Art, den Grad, die Häufigkeit und die Dauer des Kontakts des Medizinprodukts oder von dessen Bestandteilen mit dem Körper.

4.5 Alle bekannten möglichen biologischen Gefahren müssen bei jedem Material und bei jedem Endprodukt berücksichtigt werden, was aber nicht bedeutet, dass eine Prüfung aller möglichen Gefährdungen notwendig oder angebracht ist (siehe Abschnitte 5 und 6). Die Prüfergebnisse können keine Freiheit von möglichen biologischen Gefahren sicherstellen, demzufolge müssen auf die biologischen Untersuchungen sorgfältige Beobachtungen hinsichtlich unerwarteter unerwünschter Reaktionen oder Ereignisse beim Menschen während der klinischen Anwendung des Medizinprodukts folgen.

Das Spektrum möglicher biologischer Gefährdungen ist breit und kann sowohl Kurzzeiteffekte, wie z. B. akute Toxizität, Irritation an Haut, Augen und Schleimhäuten, Hämolyse und Thrombogenität als auch Langzeiteffekte oder spezielle toxische Effekte, wie z. B. subchronische und chronische Toxizität, zu einer Allergie führende Sensibilisierung, Genotoxizität, Karzinogenität (Tumorbildung) und Reproduktionstoxizität einschließlich Teratogenität enthalten.

4.6 Wenn eine Prüfung erforderlich ist, muss die Auswahl von *In-vitro*- oder *In-vivo*-Prüfungen (siehe Anhang A) auf der vorgesehenen Verwendung basieren.

In-vitro-Prüfverfahren, die angemessen validiert, vertretbar und praktisch verfügbar, zuverlässig und reproduzierbar sind, müssen bei der Anwendung gegenüber *In-vivo*-Prüfungen bevorzugt werden (siehe ISO 10993-2). Wenn *In-vivo*-Prüfungen durch Ergebnisse der ursprünglichen Risikobewertung angezeigt werden, muss, falls verfügbar, die Durchführung einer geeigneten *In-vitro*-Selektion berücksichtigt werden, bevor die *In-vivo*-Prüfungen begonnen werden. Es muss eine Begründung für die Prüfstrategie sowie für die Prüfungsauswahl bereitgestellt werden. Prüfdaten müssen von kompetenten, informierten Fachkräften bewertet und in dem Umfang aufbewahrt werden, dass eine unabhängige Auswertung der Prüfergebnisse erfolgen kann.

Wenn unter bestimmten Umständen, wie z. B. bei bestimmten Produkten, oder bei biologischen Endpunktbeurteilungen eine nicht standardisierte, nicht validierte Prüfung notwendig ist, sollten zusätzliche Informationen hinsichtlich der Begründung für das Studiendesign und die Dateninterpretation bereitgestellt werden.

4.7 Die biologische Sicherheit eines Medizinprodukts muss vom Hersteller über den gesamten Lebenszyklus eines Produkts berücksichtigt werden. Dieselbe Anforderung gilt für wiederverwendbare Medizinprodukte, bei denen die biologische Sicherheit nach der Höchstanzahl an validierten Wiederaufbereitungszyklen gewährleistet werden muss.

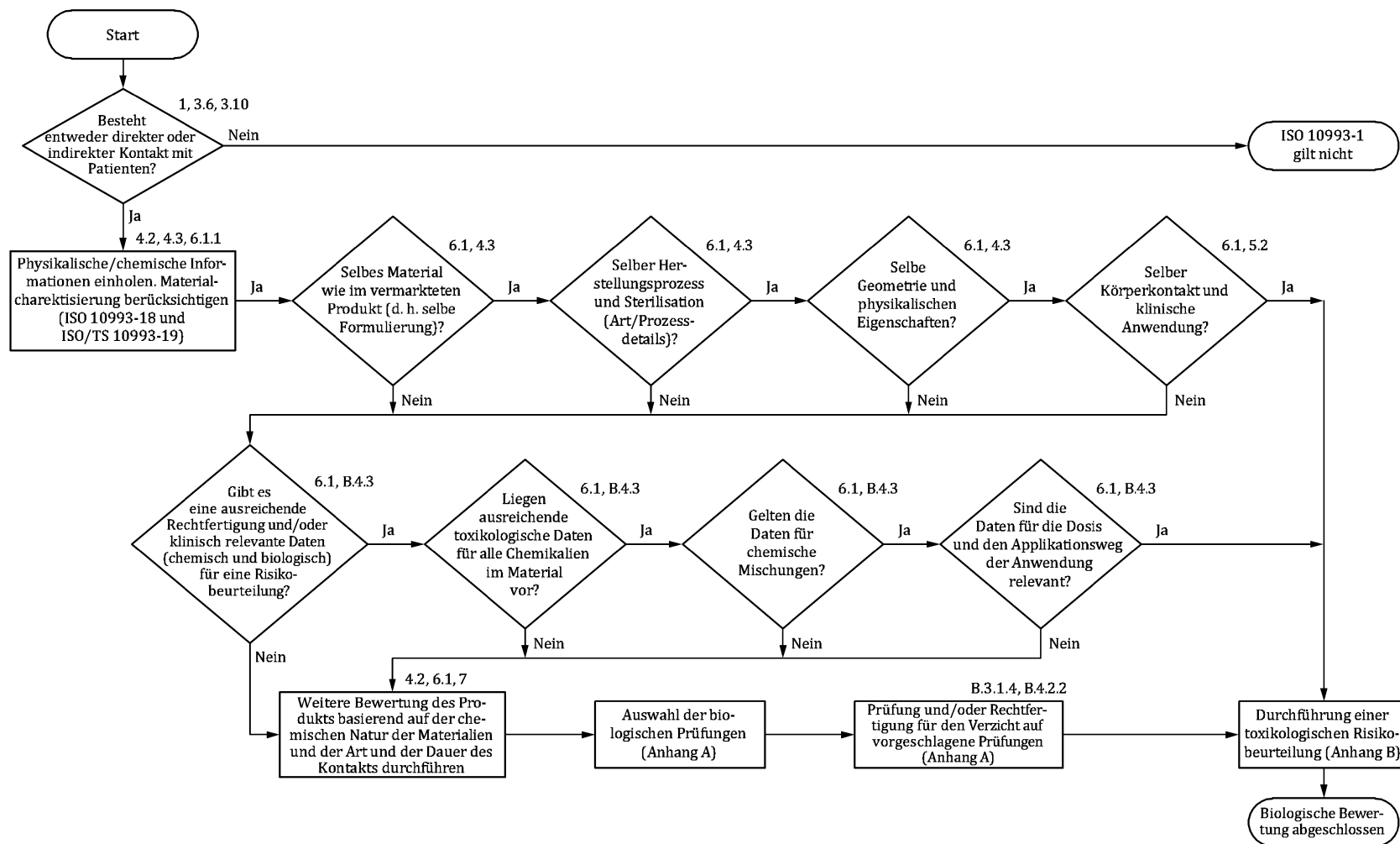


Bild 1 — Zusammenfassung der systematischen Vorgehensweise bei einer biologischen Beurteilung von Medizinprodukten als Teil eines Risikomanagementprozesses

4.8 Die biologische Risikobewertung von Materialien oder Endprodukten muss neu bewertet werden, wenn einer oder mehrere der folgenden Punkte auftritt (auftreten):

- a) jede Änderung der Bezugsquelle oder der Spezifikation der für die Herstellung des Medizinprodukts verwendeten Materialien;
- b) jede Änderung bei der Rezeptur, Verarbeitung, Primärverpackung oder Sterilisation des Medizinprodukts;
- c) jede Veränderung in den Angaben oder Erwartungen des Herstellers hinsichtlich der Lagerung, z. B. Veränderungen der Lagerfähigkeit und/oder beim Transport;
- d) jede Änderung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs des Produkts;
- e) alle Anzeichen, dass das Produkt unerwünschte biologische Nebenwirkungen bei der Anwendung am Menschen hervorrufen kann.

4.9 Bei der biologischen Beurteilung müssen die Art und Mobilität der chemischen Bestandteile in den Materialien, die zur Herstellung des Medizinprodukts verwendet wurden, nicht-klinische Prüfungen, klinische Studien und Erfahrungen mit dem Produkt nach der Markteinführung und sonstige relevante Informationen für die Gesamtbeurteilung berücksichtigt werden.

4.10 Dieses Dokument darf nicht verwendet werden, um die erneute Prüfung historischer Produkte anzuordnen, die zuvor mit Hilfe der geeigneten Ausgabe dieses Dokuments zum Zeitpunkt der Beurteilung bewertet wurden. Nichtsdestotrotz muss die Einhaltung dieser neuen Ausgabe gezeigt werden (z. B. durch die Bereitstellung einer Rechtfertigung für das Auslassen weiterer Prüfungen). Wo sich Empfehlungen für Endpunktbeurteilungen nach Anhang A von zuvor veröffentlichten Versionen dieses Dokuments unterscheiden, kann die klinische Gebrauchssicherheit der Vergangenheit genutzt werden, um zu dokumentieren, warum zusätzliche Prüfungen für ein kommerziell vermarktetes Produkt nicht erforderlich sind. Im Fall einer Prozessänderung muss jedoch eine Bewertung der biologischen Risiken in Bezug auf die Änderung durchgeführt werden.

5 Einteilung von Medizinprodukten

5.1 Allgemeines

Medizinprodukte müssen, wie in 5.2 und 5.3 spezifiziert, nach der Art und Dauer des Körperkontakts eingeteilt werden. Die Einteilung von Medizinprodukten erleichtert die Auswahl geeigneter Datensätze (siehe informativer Anhang A).

Die Beurteilung jeglicher Produkte, die nicht in eine der festgelegten Kategorien fallen, muss entsprechend den allgemeinen Grundsätzen durchgeführt werden, die in diesem Teil von ISO 10993 enthalten sind. Bestimmte Produkte können in mehr als eine Körperkontakt- oder Dauer-Kategorie fallen; in diesem Fall müssen die für jede betroffene Kategorie vorgesehenen Prüfungen durchgeführt werden. Folgendes sollte zum Beispiel berücksichtigt werden:

- a) bei Produkten, die eine implantierte Komponente und ein Applikationssystem umfassen, das nur während eines chirurgischen Eingriffs verwendet wird, um das Produkt einzusetzen, sollte das Implantat getrennt vom Applikationssystem beurteilt werden;
- b) bei Gasweg-Komponenten eines Medizinprodukts mit ausschließlich indirektem Patientenkontakt sollten produktspezifische Normen verwendet werden, um die relevante Art der Biokompatibilitätsbewertungen zu bestimmen (siehe ISO 18562-Reihe).

5.2 Einteilung nach der Art des Körperkontakts

5.2.1 Produkte ohne Körperkontakt

Diese umfassen Medizinprodukte (oder Komponenten), die weder direkten noch indirekten Kontakt mit dem Körper haben und bei denen eine Biokompatibilitätsinformation nicht notwendig wäre. Ein In-vitro-Diagnosegerät und ein Blutentnahmeröhrchen sind Beispiele von Produkten ohne Körperkontakt.

5.2.2 Produkte mit kurzzeitigem Körperkontakt

Diese umfassen Medizinprodukte, die nur sehr kurzen/kurzzeitigen Kontakt mit dem Körper haben (z. B. Lanzetten, hypodermische Nadeln, Kapillarröhrchen, die weniger als eine Minute lang verwendet werden). Diese würden allgemein keine Prüfung erfordern, um die Biokompatibilität zu behandeln. Bei Produkten aus Materialien wie Beschichtungen oder Schmierstoffen, die auch noch Kontakt mit Körpergewebe haben könnten, nachdem das Produkt entfernt wurde, ist es jedoch möglich, dass eine detailliertere Biokompatibilitätsbeurteilung notwendig ist. Die kumulative Verwendung sollte ebenso berücksichtigt werden.

5.2.3 Produkte mit Kontakt zu Körperoberflächen

Das sind Medizinprodukte, die mit Folgendem in Kontakt kommen:

a) Haut

— Produkten, die ausschließlich mit unverletzter Haut von Patienten oder Ärzten in Kontakt kommen.

BEISPIELE Elektroden, äußere Prothesen, Klebebänder, Druckverbände und Monitore verschiedener Art.

ANMERKUNG Einige Produkte umfassen Komponenten, die mit den Händen des Arztes in Kontakt kommen können, wobei eine Prüfung dieser Komponenten allgemein nicht notwendig ist, um eine biologische Beurteilung zu unterstützen. Beispiele umfassen Computertastaturen; Monitorgehäuse, Wähltasten oder Tasten; Kathetergriffe. Wenn gezeigt werden kann, dass diese Arten an Komponenten aus Materialien bestehen, die allgemein für andere Verbraucherprodukte mit einer ähnlichen Kontaktart verwendet werden, wird keine weitere biologische Beurteilung benötigt.

b) Schleimhäute

— Produkte, die mit unverletzter Schleimhaut in Kontakt kommen.

BEISPIELE Kontaktlinsen, Harnblasenkatheter, intravaginale und intrainestinale Medizinprodukte (Magensonden, Sigmoidoskope, Koloskope, Gastroskope), Trachealkanülen, Bronchoskope, einige Dentalprothesen und kieferorthopädische Vorrichtungen.

c) Verletzte oder geschädigte Hautpartien

— Produkte, die mit verletzter oder anderweitig geschädigter Körperoberfläche in Kontakt kommen.

BEISPIELE Wundverbände, Produkte zur Förderung der Wundheilung und Okklusivverbände für Ulcera, Verbrennungen und Granulationsgewebe.

5.2.4 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen

Medizinprodukte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen, sind nach deren Kontakt mit folgenden Applikationsorten einzuteilen:

a) Blutgefäßsystem, indirekt

— Produkte oder Komponenten, die nicht notwendigerweise direkt mit der Blutbahn in Kontakt kommen, sondern als Leitungen dienen, um Flüssigkeiten in das vaskuläre System zu liefern.

BEISPIELE Infusions- und Transfusionsausstattungen, Verlängerungsschläuche, Übertragungs- und Bluttransfusionsausstattungen.

b) Gewebe/Knochen/Dentin

- Produkte, die mit Gewebe, Knochen oder Pulpa/Dentin in Kontakt kommen.

BEISPIELE Laparoskope, Arthroskope, Absaugsysteme, zahnärztliche Füllmaterialien und Hautklammern.

- Produkte oder Komponenten, die nicht notwendigerweise direkt mit Gewebe oder Knochen in Kontakt kommen, sondern als Leitungen dienen, um Flüssigkeiten in das vaskuläre System oder Knochen zu liefern.

BEISPIELE Rohre für die Irrigation. Komponenten eines Medizinprodukts, die Kontakt mit Flüssigkeiten haben, die auch Kontakt mit dem Patienten haben können.

c) Zirkulierendes Blut

- Produkte, die mit zirkulierendem Blut in Kontakt kommen.

BEISPIELE Intravaskuläre Katheter, temporäre Herzschrittmacherelektroden, Oxygenatoren, einschließlich der außerhalb des Körpers befindlichen Schläuche und des Zubehörs, Dialysatoren, einschließlich der Schläuche und des Zubehörs, Hämo- und Immunoadsorbentien.

5.2.5 Implantierbare Produkte

Implantierbare Produkte sind nach deren Kontakt mit folgenden Applikationsorten einzuteilen:

a) Gewebe/Knochen

- Produkte, die hauptsächlich mit Knochen in Kontakt kommen.

BEISPIELE Orthopädische Nägel, Platten, Ersatzgelenke, Knochenprothesen, Knochenzemente und intraossäre Medizinprodukte.

- Produkte, die hauptsächlich mit Gewebe und Gewebeflüssigkeiten in Kontakt kommen.

BEISPIELE Herzschrittmacher, Arzneimittelspendersysteme, neuromuskuläre Sensoren und Stimulatoren, Sehnenersatz, Brustimplantate, künstliche Kehlköpfe, subperiostale Implantate, Ligaturklemmen und Intrauterinpressare, die ihre Primärfunktion durch chemische Aktivität nicht erreichen.

b) Blut

- Produkte, die hauptsächlich mit zirkulierendem Blut im kardiovaskulären System in Kontakt kommen.

BEISPIELE Herzschrittmacherelektroden, künstliche arteriovenöse Fisteln, Herzklappen, Gefäßtransplantate, interne Arzneimittelspendekatheter und Herzunterstützungssysteme.

ANMERKUNG Die meisten Gewebe enthalten zirkulierendes Blut; diese Kategorie ist jedoch nicht dafür vorgesehen, Produkte einzuschließen, die in Gewebe implantiert sind und kurzzeitig freigesetztes Blut enthalten (z. B. ein Leistenbruchverschlussimplantat).

5.3 Einteilung nach der Kontaktdauer

Medizinprodukte müssen aufgrund der voraussichtlichen Kontaktdauer folgendermaßen eingeteilt werden.

- Kurzzeitiger Kontakt (A) – Produkte, deren kumulative Summe einmaliger, mehrfacher oder wiederholter Kontaktdauern bis zu 24 Stunden beträgt.
- Längerer Kontakt (B) – Produkte, deren kumulative Summe einmaliger, mehrfacher oder wiederholter Langzeitkontaktdauern wahrscheinlich mehr als 24 Stunden beträgt, aber 30 Tage nicht überschreitet.
- Langzeitkontakt (C) – Produkte, deren kumulative Summe einmaliger, mehrfacher oder wiederholter Langzeitkontaktdauern mehr als 30 Tage beträgt.

Wenn ein Material oder ein Produkt in mehr als eine Kategorie für die Kontaktdauer eingeteilt werden kann, müssen die strengeren Prüfungs- und/oder Beurteilungsanforderungen angewendet werden. Bei erwarteten oder vorgesehenen Mehrfachexpositionen eines Produkts muss bei der Entscheidung über die Einteilung des Medizinprodukts in eine bestimmte Kategorie die Möglichkeit kumulativer Effekte berücksichtigt werden, wobei die Gesamtzeit, in der diese Expositionen erfolgen, bedacht werden sollte. Wenn ein Produkt dafür vorgesehen ist, sich während seiner Lebensdauer zu verändern, wie z. B. *in situ* polymerisiert und/oder abgebaut zu werden, müssen für die verschiedenen Zustände des Produkts getrennte Beurteilungen durchgeführt werden. Zum Beispiel bei einem absorbierfähigen Klebstoff, bei dem eine Polymerisation *in situ* vorgesehen ist, würde dies die verschiedenen Zustände des Produkts, wie Ausgangsbestandteile, Zwischenprodukte der Reaktion, das vollständig polymerisierte Material und die Abbauprodukte, umfassen.

6 Bewertungsprozess für die Biokompatibilität

6.1 Biologische Risikobewertung

6.1.1 Physikalische und chemische Information

Die Bestimmung der Materialeigenschaften des Medizinprodukts oder der Komponente eines Medizinprodukts ist ein entscheidender erster Schritt im Prozess der biologischen Beurteilung und im damit verbundenen Prozess der Materialcharakterisierung. Diese Daten sollten ausreichen, um die erste Zeile an Fragen im Diagramm in Bild 1 zu beantworten. Der Umfang der erforderlichen physikalischen und chemischen Charakterisierung ist abhängig davon, was über die Materialformel bekannt ist, welche präklinischen und klinischen sicherheitsrelevanten und toxikologischen Daten vorliegen sowie von der Art und Dauer des Körperkontakts mit dem Medizinprodukt. Allerdings muss die Charakterisierung mindestens auf die chemischen Bestandteile des Medizinprodukts eingehen sowie auf mögliche Rückstände von Prozesshilfsmitteln oder Zusatzstoffen, die bei der Herstellung verwendet wurden. Außerdem ist es möglich, dass Informationen zur physikalischen Charakterisierung für implantierte Produkte oder Produkte in Kontakt mit Blut erforderlich sind. Die Materialcharakterisierung muss im Falle einer Durchführung in Übereinstimmung mit ISO 10993-18 und ISO/TS 10993-19 und für Nanomaterialien in Übereinstimmung mit ISO/TR 10993-22 ausgeführt werden.

In Bild 1 ist dargestellt, wie die allgemeinen Schritte im Prozess der physikalischen und/oder chemischen Charakterisierung mit den Entscheidungspunkten bei der biologischen Gesamtbeurteilung verbunden sind.

Wenn die Kombination sämtlicher Materialien, Chemikalien und Prozesse über eine nachgewiesene Gebrauchssicherheit in der Vergangenheit bei der vorgesehenen Applikation verfügt und sich die physikalischen Eigenschaften nicht veränderten, ist es möglich, dass eine weitere Charakterisierung und biologische Prüfung möglicherweise nicht notwendig sein werden; die Begründung muss dokumentiert werden.

Die Identität und Quantität von vorhandenen neuartigen Materialien und Chemikalien sollten festgestellt oder gemessen werden.

Für extrahierbare und herauslösbare Bestandteile, die bekannte toxikologische Daten besitzen, die für die erwartete Exposition (Menge, Applikationsweg und Häufigkeit) relevant sind, ist die Notwendigkeit für weitere Prüfungen wahrscheinlich klein oder nicht gegeben. Für Produkte, die bekannte herauslösbare chemische Gemische besitzen, sollten potentielle Wechselwirkungen der herauslösbaren Chemikalien berücksichtigt werden. Es ist möglich, dass eine Prüfung nach dem Arzneibuch (z. B. nach den Anforderungen der USP-Klasse VI) nicht ausreichend ist, um das Potential für die Toxizität von extrahierbaren oder herauslösbaren Bestandteilen zu behandeln.

Die Ergebnisse der Risikobewertung von identifizierten Chemikalien können zu der Schlussfolgerung führen, dass eine zusätzliche Materialcharakterisierung notwendig ist, zum Beispiel, wenn die Sicherheitsspanne nicht angemessen berücksichtigt wird, falls die gesamte Menge einer bestimmten Chemikalie herausgelöst wurde. In derartigen Fällen kann eine geeignete Extraktionsprüfung, die die klinische Exposition simuliert, durchgeführt werden, um den Grad der klinischen Exposition durch den chemischen Bestandteil abzuschätzen (siehe ISO 10993-18). Die Vertretbarkeit der Konzentration von herauslösbaren Bestandteilen muss durch den Vergleich der Menge jeder vom Produkt extrahierten Mischung mit dem zugehörigen relevanten toxikologischen Schwellwert, wie in Übereinstimmung mit ISO 10993-17 entwickelt, ermittelt werden.

Wenn unter den Bedingungen von Herstellung, Sterilisation, Transport, Lagerung und Anwendung des Produkts die Möglichkeit eines Abbaus besteht, müssen das Vorliegen und die Art von Abbauprodukten nach ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14 und ISO 10993-15 charakterisiert werden.

Für Materialien und/oder Produkte, die Verschleißpartikel freisetzen können, sollte die potentielle Freisetzung von Nanopartikeln, wie in ISO/TR 10993-22 beschrieben, berücksichtigt werden.

6.1.2 Allgemeines: Lückenanalyse und Auswahl von biologischen Endpunkten zur Beurteilung

Bewertung aller zur Verfügung stehender vertretbarer und praktikabler Informationen und Vergleich mit dem (den) Datensatz (Datensätzen), der (die) für die Beurteilung der biologischen Sicherheit des Produkts benötigt wird (werden) (siehe Abschnitt 4, Anhänge A und C). Identifizierung jeglicher zusätzlicher Daten oder Prüfungen, die zur Vervollständigung der Datensätze benötigt werden, um eine Risikobewertung durchzuführen.

ISO 10993-2 gilt für jede betrachtete *In-vivo*-Prüfung. Eine zusätzliche *In-vivo*-Prüfung darf nicht durchgeführt werden, wenn:

- 1) Ergebnisse aus relevanten Studien zur Verfügung stehen, die früher durchgeführt wurden

oder

- 2) die vorhandenen präklinischen und klinischen Daten, einschließlich der Gebrauchssicherheit in der Vergangenheit, den Anforderungen der biologischen Beurteilung entsprechen und deshalb weitere Tierversuche moralisch nicht vertretbar wären. Bei der Beurteilung der Relevanz von Daten zur vorherigen Verwendung eines Materials für die biologische Beurteilung sollte das Vertrauensniveau der Stammdaten berücksichtigt werden. In Anhang C der ISO 10993-18:2005 sind einige informative Grundsätze für die Beurteilung der chemischen Gleichwertigkeit angeführt.

Zusätzlich zu den allgemeinen Grundsätzen, die in Abschnitt 4 dargelegt sind, muss Folgendes beachtet werden, wenn die biologische Prüfung von Medizinprodukten als Teil des gesamten Risikomanagementprozesses als notwendig erachtet wird.

- a) Die Prüfung muss am Endprodukt oder an repräsentativen Proben vom Endprodukt oder von Materialien, die in der gleichen Weise wie das Endprodukt verarbeitet wurden (einschließlich Sterilisation, falls erforderlich), vorgenommen werden.
- b) Die Auswahl der Prüfverfahren muss berücksichtigen:
 - 1) Art, Grad, Dauer, Häufigkeit und Bedingungen der Exposition oder des Körperkontakts, denen ein Mensch beim bestimmungsgemäßen Gebrauch des Produkts ausgesetzt ist;
 - 2) die chemische und physikalische Beschaffenheit des Endprodukts;
 - 3) die toxikologische Wirksamkeit der Chemikalien in der feststehenden Zusammensetzung des Endprodukts;

- 4) dass bestimmte biologische Prüfungen (z.B. solche zur Bewertung systemischer Effekte) möglicherweise nicht anwendbar sind, wenn das Vorkommen von herauslösbaren Bestandteilen ausgeschlossen wurde (in Übereinstimmung mit ISO 10993-18) oder wenn die Chemikalien ein bekanntes und annehmbares Toxizitätsprofil haben, das den sicheren Gebrauch durch die Beurteilung in Übereinstimmung mit ISO 10993-17 und die Risikobewertung in Übereinstimmung mit ISO 14971 ermöglicht;
 - 5) das Verhältnis der Oberfläche des Produkts zur Körpergröße des Empfängers (z.B. Produktminiaturisierung für Implantationsversuche bei Tiermodellen);
 - 6) die vorliegenden Informationen aus der Literatur, der früheren Erfahrung sowie aus nicht-klinischen Prüfungen;
 - 7) die Empfindlichkeit und Genauigkeit der Prüfung, die in Bezug auf den für die biologische Beurteilung relevanten Datensatz in Betracht zu ziehen sind;
 - 8) dass der Schutz der Menschen das wichtigste Anliegen dieses Teils der ISO 10993 ist; ein zweites Anliegen ist die Sicherstellung des Schutzes der Tiere und die Minimierung der Anzahl und der Belastung der Versuchstiere.
- c) Wenn von Medizinprodukten Extrakte hergestellt werden, sollten die verwendeten Lösemittel und die angewendeten Extraktionsbedingungen der Art und Anwendung des Endprodukts sowie der Vorhersagbarkeit (wie z.B. Zweck der Prüfung, Begründung, Empfindlichkeit, Spezifität usw.) des Prüfverfahrens entsprechen und müssen in Übereinstimmung mit ISO 10993-12 vorbereitet werden;
- d) Sofern angemessen, sollten Positiv- und Negativkontrollen verwendet werden.

Die bei den Prüfungen zur biologischen Beurteilung angewendeten Prüfverfahren müssen empfindlich, präzise und genau sein. Alle Prüfungen müssen, wenn anwendbar, in Übereinstimmung mit den aktuellen und gültigen besten Labor- oder qualitätsbezogenen Praktiken durchgeführt werden.

ANMERKUNG Zum Beispiel GLP (Good Laboratory Practice) oder ISO 13485 oder ISO/IEC 17025.

Die Prüfergebnisse sollten sowohl reproduzierbar (in verschiedenen Laboratorien) als auch wiederholbar (innerhalb eines Laboratoriums) und robust sein.

6.1.3 Biologische Prüfung

6.1.3.1 Allgemeines

Die in 6.1.3.2 bis 6.1.3.16 beschriebenen Prüfungen zur Beurteilung müssen berücksichtigt und durchgeführt werden, wenn eine Vervollständigung der für die biologische Beurteilung des konkreten Medizinprodukts benötigten Datensätze erforderlich ist. Sind die vorhandenen Daten ausreichend, ist eine zusätzliche Prüfung nicht erforderlich (siehe Anhänge A und C).

Aufgrund der Vielfalt von Medizinprodukten ist es anerkannt, dass für ein bestimmtes Produkt nicht sämtliche in einer Kategorie angegebenen Endpunkte notwendig oder praktisch anwendbar sind (siehe ISO 14971). Für Bewertungen ist es unerlässlich, dass jedes Produkt für sich betrachtet wird. Nanomaterialien können spezifische Herausforderungen darstellen, wenn Prüfsysteme, die allgemein für die Bewertung von Medizinprodukten verwendet werden, angewendet werden, sowie bei der Interpretation der Prüfungsergebnisse (siehe ISO/TR 10993-22).

Zusätzliche Bewertungen, die nicht in der Tabelle angegeben sind, können notwendig sein (z.B. Reproduktionstoxizität, Entwicklungstoxizität, Abbau und Toxikokinetik).

6.1.3.2 Zytotoxizität

Prüfungen auf Zytotoxizität, bei denen Zellkulturtechniken eingesetzt werden, können angewendet werden, um den Zelltod (z. B. Zelllysis), die Hemmung der Zellvermehrung, die Koloniebildung und andere Effekte auf Zellen zu bestimmen, die durch Medizinprodukte, Materialien und/oder deren Extrakte verursacht werden. Wenn die Prüfung durchgeführt wird, muss sie in Übereinstimmung mit ISO 10993-5 oder anderen geeigneten Normen ausgeführt werden.

6.1.3.3 Sensibilisierung

Prüfungen auf Sensibilisierung (z. B. Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ) können angewendet werden, um unter Anwendung eines geeigneten Modells das Potential für Kontaktsensibilisierung bei Medizinprodukten, Materialien und/oder deren Extrakten abzuschätzen. Wenn die Prüfung durchgeführt wird, muss sie in Übereinstimmung mit ISO 10993-10 oder anderen geeigneten Normen ausgeführt werden.

Diese Prüfungen sind wichtig, weil schon die Exposition durch oder der Kontakt mit sehr geringen Mengen von möglichen herauslösbaren Bestandteilen zu einer Sensibilisierung führen kann, die wiederum allergische Reaktionen auslösen kann.

6.1.3.4 Irritation (einschließlich intrakutaner Reaktivität)

Prüfungen auf Irritation können angewendet werden, um unter Anwendung eines geeigneten Modells das Irritationspotential von Medizinprodukten, Materialien und/oder deren Extrakten abzuschätzen, wobei für die Applikation eine geeignete Stelle, wie z. B. Haut, Auge oder Schleimhaut, verwendet wird. Die durchgeführte(n) Prüfung(en) muss (müssen) auf den Applikationsweg (Haut, Auge, Schleimhaut) und auf die Expositions- oder Kontaktdauer abgestimmt sein (und müssen in Übereinstimmung mit ISO 10993-10 oder anderen geeigneten Normen durchgeführt werden).

Die Prüfung auf intrakutane Reaktivität kann angewendet werden, um die von Medizinproduktextrakten verursachte lokale Gewebsreaktion zu beurteilen. Diese Prüfung ist anwendbar, wenn die Bestimmung der Irritation durch Haut- oder Schleimhautprüfungen ungeeignet ist (z. B. wenn das Medizinprodukt implantiert ist oder Kontakt mit Blut hat).

Diese Prüfung ist möglicherweise auch für solche Fälle geeignet, bei denen die extrahierbaren Bestandteile hydrophob sind (siehe ISO 10993-10).

6.1.3.5 Häkompatibilität

Prüfungen auf Häkompatibilität können angewendet werden, um unter Verwendung eines geeigneten Modells oder Systems die Effekte auf Blut oder Blutbestandteile zu bewerten, die von Medizinprodukten oder Materialien mit Blutkontakt verursacht werden.

In einer Prüfung zur Häkompatibilität werden durch Hämolyse der Grad des Zerfalls der roten Blutkörperchen und die Hämoglobinfreisetzung bestimmt, die durch Medizinprodukte, Materialien und/oder deren Extrakte *in vitro* verursacht werden.

Andere spezifische Prüfungen auf Häkompatibilität können auch so gestaltet werden, dass sie die Geometrie, die Kontaktbedingungen und die Strömungsdynamik des Medizinprodukts oder des Materials während der klinischen Anwendung simulieren und die Blut/Material/Medizinprodukt-Wechselwirkungen bestimmen.

Durchgeführte Prüfungen müssen in Übereinstimmung mit ISO 10993-4 oder anderen geeigneten Normen ausgeführt werden.

6.1.3.6 Materialbedingte Pyrogenität

Prüfungen auf Pyrogenität als Teil einer biologischen Beurteilung sind vorgesehen, um materialbedingte pyrogene Reaktionen auf Extrakte aus Medizinprodukten oder Materialien herauszufinden. In einer einzigen Prüfung kann jedoch nicht entschieden werden, ob fiebelerzeugende Reaktionen materialbedingt sind oder von Endotoxin-Verunreinigungen herrühren (siehe ISO 10993-11, Anhang F).

6.1.3.7 Akute systemische Toxizität

Prüfungen auf akute systemische Toxizität können angewendet werden, wenn der Kontakt die mögliche Aufnahme von toxischen, herauslösbaren Bestandteilen und Abbauprodukten erlaubt, um in einem Tiermodell mögliche schädliche Effekte von Medizinprodukten, Materialien und/oder Extrakten durch einmalige Exposition oder mehrfache Exposition während einer Zeitdauer von weniger als 24 Stunden abzuschätzen. Durchgeführte Prüfungen müssen in Übereinstimmung mit ISO 10993-11 oder anderen geeigneten Normen ausgeführt werden.

Falls es praktisch durchführbar ist, können Prüfungen auf akute systemische Toxizität mit Vorschriften für Prüfungen auf subakute und subchronische Toxizität sowie Implantationsprüfungen kombiniert werden.

Eine Bewertung der systemischen Toxizität muss das Potential für biologische Reaktionen in Geweben im gesamten Körper bewerten, wo dies in Tabelle A.1 vorgeschlagen wird (Anhang A).

6.1.3.8 Subakute und subchronische Toxizität

Prüfungen auf subakute und subchronische Toxizität können durchgeführt werden, um die Effekte zu ermitteln, die nach einmaliger oder mehrfacher Exposition oder Kontakt durch Medizinprodukte, Materialien und/oder deren Extrakte auftreten, wobei die Expositionsdauer nicht weniger als 24 Stunden, höchstens aber bis zu 10 % der gesamten Lebensdauer des Versuchstiers beträgt (z. B. bis zu 13 Wochen bei Ratten).

Auf diese Prüfungen muss verzichtet werden, wenn vorhandene Daten zur chronischen Toxizität für relevante Materialien ausreichend vorhanden sind, um die subakute und subchronische Toxizität zu beurteilen. Bei einer mehrfachen und wiederholten Kontaktdauer ist es möglich, dass auf diese Prüfungen auch verzichtet werden kann, wenn verfügbare Daten zeigen, dass biologische Nebenwirkungen vor dem nächsten Produktkontakt ausreichend abgeklungen sein werden. Der Grund für den Verzicht auf die Prüfungen muss im Schlussbericht zur biologischen Beurteilung begründet werden. Diese Prüfungen müssen dem Applikationsweg und der Kontaktdauer entsprechen.

Falls durchgeführt, müssen Prüfungen auf subakute und subchronische systemische Toxizität in Übereinstimmung mit ISO 10993-11 oder anderen geeigneten Normen ausgeführt werden.

Falls praktisch durchführbar, können Vorschriften für Prüfungen auf subakute und subchronische systemische Toxizität erweitert werden, um Vorschriften für Implantationsprüfungen aufzunehmen, damit subakute und subchronische systemische und lokale Effekte beurteilt werden können.

6.1.3.9 Chronische Toxizität

Prüfungen auf chronische Toxizität können angewendet werden, um die Effekte zu ermitteln, die bei einmaliger oder mehrfacher Exposition von Medizinprodukten, Materialien und/oder deren Extrakten hervorgerufen werden, wobei die Expositionszeit einen großen Teil der Lebensdauer des Versuchstiers (z. B. üblicherweise 6 Monate bei Ratten) darstellt. Diese Prüfungen müssen auf den Applikationsweg und auf die Expositions- oder Kontaktdauer abgestimmt sein und müssen, falls sie durchgeführt werden, in Übereinstimmung mit ISO 10993-11 oder anderen geeigneten Normen ausgeführt werden.

Falls praktisch durchführbar, kann die Vorschrift für die Prüfung auf chronische systemische Toxizität erweitert werden, um eine Vorschrift für Implantationsprüfungen aufzunehmen, damit sowohl chronische systemische als auch lokale Effekte beurteilt werden können.

6.1.3.10 Implantationseffekte

Implantationsprüfungen können angewendet werden, um für eine Probe eines Materials oder Endprodukts lokale pathologische Effekte in lebendem Gewebe sowohl auf makroskopischer als auch mikroskopischer Ebene zu bewerten, wobei die Probe an der Implantationsstelle oder in einem Gewebe, das der bestimmungsgemäßen Applikation entspricht, chirurgisch implantiert oder eingebracht wurde (z. B. spezielle Prüfungen zur Verwendung in der Zahnheilkunde). Diese Prüfungen müssen auf den Applikationsweg und auf die Kontaktdauer abgestimmt sein und müssen, falls sie durchgeführt werden, in Übereinstimmung mit ISO 10993-6 oder anderen geeigneten Normen ausgeführt werden.

Falls es praktisch durchführbar ist, können Vorschriften für Implantationsprüfungen erweitert werden, damit sowohl lokale als auch systemische Effekte beurteilt werden können, um die Anforderungen an die Prüfungen auf akute, subakute, subchronische und chronische Toxizität einzuhalten (siehe ISO 10993-6). Wenn dies anwendbar und machbar ist, kann eine Bewertung der Hämokompatibilitätsaspekte eingeschlossen werden (siehe ISO 10993-4).

Wenn geeignet entwickelte Tierversuche zur Simulierung der Verwendung geplant sind, wird erwartet, dass diese Studien verwendet werden, um eine Reihe an Endpunkten zu behandeln, einschließlich der physikalischen und toxikologischen Sicherheit. Chronische/subchronische/subakute und akute systemische Toxizitätseindpunkte können beispielsweise zu einer einzigen Studie zusammengefasst werden. In solchen Fällen ist es wichtig, die lokalen und systemischen Effekte zu berücksichtigen. Es kann zum Beispiel eine experimentelle Konzeption in Betracht gezogen werden, bei der eine für die Stelle geeignete/klinisch relevante Menge an Material in das relevante Organ oder Gewebe implantiert wird, um lokale Effekte zu beurteilen, und eine überhöhte Menge der vorgesehenen klinischen Exposition/Dosis möglicherweise an einer entfernten Stelle implantiert wird, damit die systemische Exposition ein geeignetes Maß an Überhöhung bietet.

6.1.3.11 Genotoxizität

Prüfungen auf Genotoxizität können verwendet werden, um das Potential für Genmutationen, Veränderungen in der Chromosomenstruktur und -zahl sowie andere DNA- oder Genschädigungen zu bewerten, die durch Medizinprodukte, Materialien und/oder deren Extrakte verursacht werden. Zunächst wird eine Reihe von In-vitro-Prüfungen angewendet. Wenn die Prüfung durchgeführt wird, muss sie in Übereinstimmung mit ISO 10993-3 und ISO/TR 10993-33 oder anderen geeigneten Normen ausgeführt werden.

- Wenn eine der *In-vitro*-Prüfungen zu einem positiven Ergebnis führt, muss die Entscheidung, weitere Prüfungen durchzuführen oder das Vorhandensein eines Genotoxins zu akzeptieren auf den Ergebnissen einer Risikobewertung basieren. Die Beurteilung kann die chemische Identifizierung von Verunreinigungen, extrahierbare oder herauslösbare Bestandteile, eine Exposition des Patienten gegenüber diesen Chemikalien, die Beweiskraft (WOE, en: weight of evidence) und, falls verfügbar, Informationen über die Wirkungsweise (MOA, en: mode of action) umfassen.

6.1.3.12 Karzinogenität

ISO 10993-3 diskutiert die Strategie zur Bewertung der Karzinogenität von Medizinprodukten, Materialien und/oder deren Extrakten über den Grundteil der Lebenserwartung des Versuchstiers hinweg. Informationen zur Karzinogenität sollten dem Applikationsweg und der Expositions- oder Kontaktdauer entsprechen und können der Literatur zur Toxizität entnommen werden. Falls kein signifikantes Krebsrisiko vorhanden ist, werden Karzinogenitätsprüfungen jedoch selten als für Medizinprodukte geeignet betrachtet. Wenn jedoch festgelegt wurde, dass Karzinogenitätsprüfungen des Endprodukts erforderlich sind, ist es möglich, dass Studien für den Zeitraum der Lebensdauer oder transgene Modelle geeignet sind. Es ist ebenfalls möglich, dass diese Prüfungen so ausgelegt werden können, dass in einer einzigen experimentellen Studie sowohl die chronische Toxizität als auch die Kanzerogenität geprüft werden.

6.1.3.13 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In ISO 10993-3 beschriebene Prüfungen auf Reproduktions- und Entwicklungstoxizität können angewendet werden, um mögliche Effekte von Medizinprodukten, Materialien und/oder deren Extrakten auf die Reproduktionsfunktion, die embryonale Entwicklung (Teratogenität) sowie die pränatale und die frühe postnatale Entwicklung zu beurteilen. Der Applikationsort des Medizinprodukts ist das Hauptkriterium, wenn das Bedürfnis einer solchen Bewertung in Betracht gezogen wird. Bewertungen der Reproduktionstoxizität müssen nur dann durchgeführt werden, wenn das Produkt mögliche Auswirkungen auf das Reproduktionspotential des Menschen hat. Außerdem sollten Bewertungen der Entwicklungstoxizität bei Produkten oder ihren Materialien in Betracht gezogen werden, die während der Schwangerschaft angewendet werden.

Die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität sollte bei neuen Materialien, Materialien mit einer bekannten Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität, Produkten mit relevanten Zielpopulationen (z. B. schwangere Frauen) und/oder Produkten behandelt werden, bei denen ein Potential für das lokale Vorhandensein von Produktmaterialien in den Fortpflanzungsorganen vorliegt.

6.1.3.14 Verschlechterung

Informationen zum Abbau müssen für Produkte, Komponenten eines Medizinprodukts oder Materialien, die im Gewebe bleiben, bereitgestellt werden, die ein Potential zum Abbau im menschlichen Körper besitzen.

Prüfungen zum Abbau müssen in Betracht gezogen werden, wenn

a) das Produkt dazu bestimmt ist, abbaufähig zu sein

oder

b) das Produkt dafür vorgesehen ist, länger als für 30 Tage implantiert zu sein

oder

c) eine sich auf zuverlässige Informationen stützende Betrachtung der Materialien darauf hinweist, dass während des Körperkontakts möglicherweise toxische Substanzen freigesetzt werden.

Parameter, die die Abbaurate beeinflussen, müssen beschrieben und dokumentiert werden.

Die Mechanismen des Abbaus sollten beschrieben werden. Diese Mechanismen sollten *in vitro* simuliert werden, um die Abbauraten und die Freisetzung potentiell toxischer Chemikalien zur Abschätzung der Exposition zu bestimmen. Es ist außerdem möglich, dass zur Beurteilung des Abbaus eines Materials *In-vivo*-Prüfungen erforderlich sind.

In-vivo-Prüfungen zum Abbau können als nicht notwendig erachtet werden, wenn schon zuvor ein *In-vitro*-/*In-vivo*-Vergleich für das absorbierbare Produkt aufgezeigt wurde und wenn Studien zum *In-vitro*-Abbau zeigen, dass nur die wahrscheinlichen Abbauprodukte in vorhersehbaren Mengen vorliegen und mit einer ähnlichen Geschwindigkeit gebildet werden wie diejenigen, für die eine sichere Anwendung in der klinischen Vergangenheit bekannt ist. Wenn Abbauprodukte in Teilchenform erzeugt werden, die sich in einem physikalischen Zustand befinden, d. h. Größenverteilung und Form der Teilchen, ähnlich derjenigen, für die eine sichere Anwendung in der klinischen Vergangenheit bekannt ist, oder wenn bereits genügend Abbaudaten für die Substanzen und Abbauprodukte in der vorgesehenen Anwendung vorhanden sind, können Prüfungen eventuell nicht notwendig sein.

In ISO 10993-9 ist ein allgemeiner Rahmen für Prüfungen zum Abbau angeführt.

Spezielle *In-vitro*-Prüfungen zum Abbau bei Polymeren, Keramiken und Metallen sind in ISO 10993-13, ISO 10993-14 bzw. ISO 10993-15 beschrieben.

Wenn Abbauprodukte als Teilchen in Form von Nanomaterialien vorliegen, sollten Prüfungen unter Berücksichtigung von ISO/TR 10993-22 konzipiert werden.

6.1.3.15 Toxikokinetische Untersuchungen

Der Zweck der Durchführung toxikokinetischer Untersuchungen ist die Beurteilung von Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion, ADME) einer Chemikalie, von der bekannt ist, dass sie toxisch ist, oder deren Toxizität unbekannt ist. Diese Untersuchungen dienen auch der Bestimmung der an das (die) Zielorgan(e) abgegebenen Dosis, um die Gesundheitsgefährdung durch pharmakokinetische Modellierung auf physiologischer Grundlage (PBPK-Modellierung) zu beurteilen. Es besteht die Möglichkeit einer Hochrechnung von Prüfergebnissen über den Gesamtbereich von Geschlecht, Alter, Art und Dosis/Exposition, diese erfordert jedoch kritische Sachverständigenurteile, die anzuwenden und zu erläutern sind.

Die Notwendigkeit von toxikokinetischen *In-vivo*-Untersuchungen zur Bestimmung des Prozesses von Absorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung von herauslösbaren Bestandteilen und Abbauprodukten von Medizinprodukten, Materialien und/oder deren Extrakten (siehe 6.1.3.14 und ISO 10993-16) muss angesichts der Ergebnisse der *In-vitro*-Untersuchungen des Abbaus betrachtet werden.

Bei der Entscheidung, ob toxikokinetische Untersuchungen als Teil der biologischen Beurteilung eines Medizinprodukts durchzuführen sind oder nicht, müssen das Endprodukt und dessen chemische Bestandteile, einschließlich potentieller und vorgesehener Abbauprodukte und herauslösbarer Substanzen im Zusammenhang mit dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des Produkts, berücksichtigt werden (siehe 6.1.3.14).

Falls es geeignet erscheint, müssen die theoretischen Abbauprozesse untersucht werden, bevor toxikokinetische Untersuchungen mit Hilfe von *In-vitro*-Versuchen (z. B. Gewebe, Homogenisate oder Zellen) durchgeführt werden, nicht nur aus Gründen des Tierschutzes, wie in ISO 10993-2 angegeben, sondern auch, um eher wahrscheinliche als mögliche Abbauprodukte zu bestimmen.

Toxikokinetische Untersuchungen müssen in Betracht gezogen werden, wenn:

- a) das Produkt dazu bestimmt ist, biologisch abbaufähig zu sein

oder

- b) das Produkt ein Implantat mit Langzeitkontakt ist, ein Abbau oder eine signifikante Korrosion bekannt oder wahrscheinlich ist, und/oder eine Migration von herauslösbaren Substanzen aus dem Produkt erfolgt

oder

- c) wesentliche Mengen potentiell toxischer oder reaktiver Abbauprodukte und herauslösbarer Substanzen wahrscheinlich oder bekannterweise während der klinischen Anwendung aus dem Medizinprodukt in den Körper freigesetzt werden

oder

- d) das Produkt Nanomaterialien enthält, erzeugt oder daraus besteht

oder

- e) die Produkte arzneilich wirksame Bestandteile und Medizinprodukte kombinieren.

Toxikokinetische Untersuchungen sind nicht erforderlich, wenn die erzielten oder erwarteten Freisetzungsraten von Abbauprodukten und herauslösbaren Substanzen aus einem bestimmten Produkt oder Material bei der klinischen Exposition aufgrund von Verweisen auf wichtige historische Erfahrungen als sicher beurteilt wurden, oder bereits ausreichende toxikologische oder toxikokinetische Daten über die Abbauprodukte und herauslösbaren Substanzen vorhanden sind.

Die Freisetzung von herauslösbaren Substanzen und Abbauprodukten aus Metallen, Legierungen und Keramiken ist gewöhnlich zu gering, um toxikokinetische Untersuchungen zu rechtfertigen, es sei denn, das Material ist dazu bestimmt, sich abzubauen.

Toxikokinetische Studien für Abbauprodukte und extrahierbare/herauslösbare Bestandteile müssen im Falle einer Durchführung in Übereinstimmung mit ISO 10993-16 ausgeführt werden.

ANMERKUNG Spezifische Überlegungen für toxikokinetische Studien mit Nanomaterialien sind in ISO/TR 10993-22 gegeben.

6.1.3.16 Immunotoxikologie

Obwohl dies in Anhang A nicht spezifisch behandelt wird, gibt ISO/TS 10993-20 einen Überblick über die Immunotoxikologie unter besonderer Bezugnahme auf die potentielle Immunotoxizität von Medizinprodukten. Eine immunotoxikologische Prüfung muss auf der Grundlage der chemischen Beschaffenheit der bei der Herstellung verwendeten Materialien und von Daten aus Quellen in Betracht gezogen werden, die immunotoxikologische Effekte andeuten; oder wenn das immunogene Potential einer der Chemikalien unbekannt ist. Wenn die Prüfung auf Immunotoxizität durchgeführt wird, muss sie in Übereinstimmung mit ISO/TS 10993-20 oder anderen geeigneten Normen ausgeführt werden.

7 Auswertung von Daten zur biologischen Beurteilung und Gesamtbeurteilung der biologischen Sicherheit

Gutachter mit dem notwendigen Wissen und der notwendigen Erfahrung müssen Folgendes bestimmen und dokumentieren:

- a) die Strategie und den Programminhalt für die biologische Beurteilung des Medizinprodukts;
- b) die Kriterien für die Bestimmung der Vertretbarkeit der Materialien für den vorgesehenen Zweck, in Übereinstimmung mit dem Risikomanagementplan;
- c) die Angemessenheit der Materialcharakterisierung;
- d) die Begründung für die Auswahl von und/oder den Verzicht auf Prüfungen;
- e) die Auswertung der vorhandenen Daten und der Prüfergebnisse;
- f) die Notwendigkeit zusätzlicher Daten zur Vervollständigung der biologischen Beurteilung;
- g) übergreifende Schlussfolgerungen zur biologischen Sicherheit des Medizinprodukts.

Der informative Anhang A gibt die allgemeinen Endpunkte an, die bei jeder auf das Medizinprodukt und die Kontaktdauer bezogenen Kategorie in einer biologischen Risikobewertung in Erwägung gezogen werden sollten.

Aufgrund der Vielfalt von Medizinprodukten ist es anerkanntermaßen nicht notwendig oder praktisch durchführbar, bei jedem Produkt alle in der jeweiligen Kategorie aufgeführten Endpunkte durchzuführen. Jedes Produkt muss nach seinen spezifischen Gegebenheiten beurteilt werden.

Anhang A (informativ)

In einer biologischen Risikobewertung zu behandelnde Endpunkte

A.1 Allgemeines

Nachfolgend ist ein Rahmen für die Entwicklung einer Bewertung der Biokompatibilität und keine Checkliste für die Prüfung aufgeführt. Wo Tabelle A.1 angibt, dass ein Endpunkt für die Beurteilung relevant ist, sollten die für den Endpunkt relevanten bestehenden Datensätze bewertet werden, um zu bestimmen, ob zusätzliche Datensätze erforderlich sind. Für bestimmte Medizinprodukte besteht die Möglichkeit, dass die Aufnahme von mehr oder weniger Endpunkten als vorgesehen angemessen ist.

In Tabelle A.1: X bedeutet, dass Informationen zu Grundbedingungen für eine Risikobewertung erforderlich sind; E steht für Endpunkte, die in der Risikobewertung bewertet werden sollen (entweder durch die Verwendung von bestehenden Daten, zusätzliche endpunktspezifische Prüfungen oder eine Begründung, warum die Beurteilung des Endpunkts keine Beurteilung zusätzlicher Datensätze erfordert).

Abweichungen sollten in der biologischen Risikobewertung gerechtfertigt werden. Falls produktspezifische Normen vorhanden sind, die spezifische Empfehlungen hinsichtlich der Biokompatibilität enthalten, sollten diese berücksichtigt werden.

Tabelle A.1 — In einer biologischen Risikobewertung zu behandelnde Endpunkte

Einteilung des Medizinprodukts nach			Endpunkte der biologischen Beurteilung														
Art des Körperkontakts		Kontaktdauer	Physikalische und/oder chemische Information	Zytotoxizität	Sensibilisierung	Irritation oder intrakutane Reaktivität	Materialbedingte Pyrogenität ^a	Akute systemische Toxizität ^b	Subakute Toxizität ^b	Subchronische Toxizität ^b	Chronische Toxizität ^b	Implantationseffekte ^{b,c}	Hämokompatibilität	Genotoxizität ^d	Karzinogenität ^d	Reproduktions/Entwicklungstoxizität ^{d,e}	Abbau ^f
Kategorie	Kontakt	A - kurzzeitig (≤ 24 h) B - länger (> 24 h bis 30 Tage) C - langfristig (> 30 Tage)															
Produkt mit Kontakt zu Körperoberflächen	Intakte Haut	A	X ^g	E ^h	E	E											
		B	X	E	E	E											
		C	X	E	E	E											
	Schleimhaut	A	X	E	E	E											
		B	X	E	E	E	E	E	E			E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E			
	verletzte oder geschädigte Hautpartien	A	X	E	E	E	E	E									
		B	X	E	E	E	E	E	E			E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
Produkt, das von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommt	Blutgefäßsystem, indirekt	A	X	E	E	E	E	E					E				
		B	X	E	E	E	E	E	E				E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
	Gewebe/Knochen/Dentin ⁱ	A	X	E	E	E	E	E									
		B	X	E	E	E	E	E	E			E		E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	zirkulierendes Blut	A	X	E	E	E	E	E					E	E ^j			
		B	X	E	E	E	E	E	E			E	E	E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		

Einteilung des Medizinprodukts nach			Endpunkte der biologischen Beurteilung														
Art des Körperkontakts		K Kontaktdauer	Physikalische und/oder chemische Information	Zytotoxizität	Sensibilisierung	Irritation oder intrakutane Reaktivität	Materialbedingte Pyrogenität ^a	Akute systemische Toxizität ^b	Subakute Toxizität ^b	Subchronische Toxizität ^b	Chronische Toxizität ^b	Implantationseffekte ^{b,c}	Hämokompatibilität	Genotoxizität ^d	Karzinogenität ^d	Reproduktions/Entwicklungstoxizität ^{d,e}	Abbau ^f
Kategorie	Kontakt	A – kurzzeitig (≤ 24 h) B – länger (> 24 h bis 30 Tage) C – langfristig (> 30 Tage)															
Implantierbares Produkt	Gewebe/Knochen	A	X	E	E	E	E	E									
		B	X	E	E	E	E	E	E			E		E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	Blut	A	X	E	E	E	E	E				E	E	E			
		B	X	E	E	E	E	E	E			E	E	E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
<div><div><div>a</div><div>Vgl. ISO 10993-11, Anhang F.</div></div><div><div>b</div><div>Informationen aus Implantationsbeurteilungen können sich eignen, um akute systemische Toxizität, subakute Toxizität, subchronische Toxizität und chronische Toxizität zu behandeln.</div></div><div><div>c</div><div>Es sollten relevante Applikationswege für die Implantation berücksichtigt werden. Produkte in Kontakt mit intakten Schleimhäuten sollten idealerweise studiert/in Kontakt mit intakten Schleimhäuten in Betracht gezogen werden.</div></div><div><div>d</div><div>Wenn das Produkt Substanzen enthalten kann, von denen bekannt ist, dass sie karzinogen, mutagen und/oder toxisch für die Reproduktion sind, sollte dies in der Risikobewertung berücksichtigt werden.</div></div><div><div>e</div><div>Die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität sollte bei neuen Materialien, Materialien mit einer bekannten Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität, Produkten mit relevanten Zielpopulationen (z. B. schwangere Frauen) und/oder Produkten behandelt werden, bei denen ein Potential für das lokale Vorhandensein von Produktmaterialien in den Fortpflanzungsorganen vorliegt.</div></div><div><div>f</div><div>Informationen zum Abbau sollten für Produkte, Komponenten eines Medizinprodukts oder Materialien, die im Patienten bleiben, bereitgestellt werden, die ein Potential zum Abbau besitzen.</div></div><div><div>g</div><div>X bedeutet, dass Informationen zu Grundbedingungen für eine Risikobewertung erforderlich sind.</div></div><div><div>h</div><div>E steht für Endpunkte, die in der Risikobewertung bewertet werden sollen (entweder durch die Verwendung von bestehenden Daten, zusätzliche endpunktspezifische Prüfungen oder eine Begründung, warum die Beurteilung des Endpunkts keine zusätzlichen Datensätze erfordert). Wenn ein Produkt aus neuartigen Materialien hergestellt wird, die zuvor noch nie in Anwendungen von Medizinprodukten verwendet wurden und keine Daten zur Toxikologie in der Literatur vorhanden sind, sollten zusätzliche Endpunkte in Betracht gezogen werden, die über die mit „E“ in dieser Tabelle gekennzeichneten Endpunkte hinausgehen.</div></div><div><div>i</div><div>Gewebe umfasst Gewebeflüssigkeiten und subkutane Räume. Bei Produkten oder Komponenten eines Medizinprodukts mit Gasweg siehe produktspezifische Normen für Informationen zur Biokompatibilität für diese Produkte.</div></div><div><div>j</div><div>Für alle Produkte, die in extrakorporalen Zirkulationen verwendet werden.</div></div></div>																	

A.2 Begründung für Endpunkte in Tabelle A.1

Die folgenden Endpunkte waren nicht in der vierten Ausgabe (2009) dieses Dokuments enthalten. Die Begründung für die Aufnahme jedes Endpunkts in dieser Überarbeitung wird nachfolgend behandelt:

— **Physikalische und/oder chemische Information (alle Produktkategorien, mit sämtlichen Kontaktarten und sämtlichen Kontaktdauern):**

Diese Information wird für sämtliche Produktarten verwendet, um zu bestimmen, ob weitere biologische Prüfungen notwendig sind.

— **Irritation oder intrakutane Reaktivität (von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommende Produkte, mit indirektem Kontakt mit der Blutbahn und einer Langzeitdauer):**

Komponenten eines Medizinprodukts mit indirektem Langzeitkontakt mit Blut (z. B. Infusionssysteme) können reizende Substanzen in den Blutkreislauf einführen, was als Teil der biologischen Risikobewertung behandelt werden sollte.

— **Materialbedingte Pyrogenität und akute systemische Toxizität (Produkte mit Kontakt zu Oberflächen und Schleimhäuten und längerem oder Langzeitkontakt; und Produkte mit Kontakt zu Oberflächen mit verletzten oder geschädigten Hautpartien und allen Kontaktdauern):**

Extrahierbare/herauslösbare Bestandteile können über Schleimhäute und durch verletzte oder geschädigte Hautpartien in den systemischen Kreislauf eingeführt werden und deshalb sollten materialbedingte Pyrogenität und akute systemische Toxizität berücksichtigt werden.

— **Materialbedingte Pyrogenität (von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommende Produkte und Implantatprodukte mit sämtlichen Kontaktarten und sämtlichen Kontaktdauern):**

Extrahierbare/herauslösbare Bestandteile können in den systemischen Kreislauf, das Lymphsystem und/oder die Rückenmarksflüssigkeit eingeführt werden und deshalb sollte materialbedingte Pyrogenität berücksichtigt werden.

— **Akute systemische Toxizität (von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommende Produkte mit kurzzeitigem Kontakt mit Gewebe/Knochen/Dentin; und Implantatprodukte mit kurzzeitigem Kontakt mit Gewebe/Knochen):**

Extrahierbare/herauslösbare Bestandteile können in den systemischen Kreislauf, das Lymphsystem und/oder die Rückenmarksflüssigkeit eingeführt werden und deshalb sollte materialbedingte Pyrogenität berücksichtigt werden.

— **Subakute Toxizität (alle Produktarten mit längerem und Langzeitkontakt):**

Für Produkte/Komponenten eines Medizinprodukts mit einer Verwendung über mindestens 24 Stunden können extrahierbare/herauslösbare Bestandteile in den systemischen Kreislauf, das Lymphsystem und/oder die Rückenmarksflüssigkeit eingeführt werden und deshalb sollte subakute Toxizität berücksichtigt werden.

— **Chronische Toxizität (sämtliche Produktarten mit Langzeitkontakt):**

Für Produkte/Komponenten eines Medizinprodukts mit einer Verwendung über mindestens 30 Tage können extrahierbare/herauslösbare Bestandteile in den systemischen Kreislauf, das Lymphsystem und/oder die Rückenmarksflüssigkeit eingeführt werden und deshalb sollte chronische Toxizität berücksichtigt werden.

- **Implantationseffekte (Produkte mit Kontakt zu Oberflächen und Schleimhäuten und längerem oder Langzeitkontakt; und Produkte mit Kontakt zu Oberflächen mit verletzten oder geschädigten Hautpartien und längerem oder Langzeitkontakt):**

Für Produkte/Komponenten eines Medizinprodukts mit dieser Kontaktart sollten lokale und systemische Effekte durch Implantationen berücksichtigt werden. Für Produkte/Komponenten eines Medizinprodukts, bei denen eine wiederholte Anwendung die Kategorie von einem kurzzeitigen auf einen längeren oder Langzeitkontakt ändern könnte, können Informationen zum Potential für die Ansammlung von Chemikalien im Gewebe verwendet werden, um darüber zu informieren, ob eine Implantationsprüfung in Betracht gezogen werden sollte oder nicht.

- **Implantationseffekte (von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommende Produkte, mit indirektem Kontakt mit der Blutbahn und einer Langzeitdauer):**

Komponenten eines Medizinprodukts mit indirektem Langzeitkontakt mit Blut (z. B. Infusionssysteme) können extrahierbare/herauslösbare Bestandteile in den Blutkreislauf einführen, welche die Entzündungsreaktion auf Komponenten des Produkts mit direktem Kontakt beeinflussen könnten (falls anwendbar). Falls Literatur verfügbar ist, um die systemische Toxizität sämtlicher extrahierbarer/herauslösbarer Bestandteile zu behandeln, und keine Komponenten eines Medizinprodukts mit direktem Kontakt vorhanden sind, ist es möglich, dass keine Implantationsbeurteilungen für diese Kategorie erforderlich sind.

- **Genotoxizität (von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommende Produkte mit kurzzeitigem Kontakt mit der Blutbahn):**

Für Produkte/Komponenten eines Medizinprodukts, die in extrakorporalen Zirkulationen verwendet werden, können extrahierbare/herauslösbare Bestandteile in den Blutstrom eingeführt werden und dort nach dem Entfernen des Produkts verbleiben und deshalb sollte Genotoxizität berücksichtigt werden.

- **Genotoxizität (Implantatprodukte mit kurzzeitigem Kontakt mit der Blutbahn):**

Extrahierbare/herauslösbare Bestandteile können in den Blutstrom eingeführt werden und dort nach dem Entfernen des Produkts verbleiben und deshalb sollte Genotoxizität berücksichtigt werden.

- **Karzinogenität (Produkte mit Langzeitkontakt zu Oberflächen mit verletzten oder geschädigten Hautpartikeln; und sämtliche von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommende Produkte und Implantatprodukte mit einer Langzeitdauer):**

Extrahierbare/herauslösbare Bestandteile können in den systemischen Kreislauf und/oder die Rückenmarksflüssigkeit eingeführt werden und deshalb sollte Karzinogenität als Teil der biologischen Risikobewertung behandelt werden.

Anhang B (informativ)

Anleitung zur Durchführung einer biologischen Beurteilung innerhalb eines Risikomanagementprozesses

B.1 Hintergrundinformationen

B.1.1 Allgemeines

Dieser Anhang bietet eine Anleitung zur Durchführung einer biologischen Beurteilung von Medizinprodukten nach den Anforderungen dieses Dokuments. Obwohl dieses Dokument einen allgemeinen Rahmen für die biologische Beurteilung von Medizinprodukten bereitstellt, kann eine detailliertere Anleitung bei der praktischen Anwendung dieses Dokuments hilfreich sein. Als Ergebnis daraus wurde dieser Anhang entwickelt, um Anwendern eine solche Anleitung zur Verfügung zu stellen. Diese Anleitung kann genutzt werden, um die Anforderungen dieses Dokuments besser zu verstehen und die Vielzahl an verfügbaren Verfahren und Ansätzen zur Erfüllung der Anforderungen darzustellen.

Die biologische Beurteilung ist eine Aktivität zur Verifizierung der Gestaltung, die im Rahmen eines weiteren Risikomanagementprozesses steht. Aus diesem Grund enthält dieser Anhang eine Anleitung zur Anwendung dieses Dokuments im Zusammenhang mit den Risikomanagementprozessen, die nach den Anforderungen von ISO 14971 durchgeführt werden. Dieser Anhang beschreibt Konzepte und Verfahren, die bei der Einführung und Pflege eines Risikomanagementprozesses für die biologische Beurteilung als Teil der Gesamtbewertung und Entwicklung eines Medizinprodukts berücksichtigt werden können.

Während wissenschaftliche Kenntnisse unser Verständnis der grundlegenden Mechanismen von Gewebereaktionen erweitern, kann sich auch die Art ändern, wie die biologische Beurteilung durchgeführt wird und sich zu einer Bewertung entwickeln, die auf einer Überprüfung der relevanten, vorhandenen, wissenschaftlichen Daten und auf der physikalischen und chemischen Charakterisierung und In-vitro-Prüfung basiert. In-vitro-Prüfungen werden dabei nur dort durchgeführt, wo diese erforderlich sind, um die Lücken in unserem Verständnis zu füllen. Dieses Dokument legt einen Rahmen fest, innerhalb dessen eine biologische Beurteilung geplant wird, welche die Anzahl und Belastung von Versuchstieren minimiert, indem Prüfungen von chemischen Bestandteilen und In-vitro-Modellen der Vorzug gegeben wird, wenn diese Verfahren zu gleich relevanten Informationen im Vergleich zu aus In-vivo-Modellen erhaltenen Informationen führen. Die Auswahl, welche Ansätze für ein bestimmtes Medizinprodukt gelten, wird von der Art des Produkts, dem Umfang der verfügbaren, relevanten wissenschaftlichen Daten und der Risikobewertung abhängen.

Bei der Einschätzung der Anwendbarkeit der Anleitung in diesem Anhang sollten geltende regulatorische Anforderungen und regulatorische Anleitungen in Betracht gezogen werden.

Eine Organisation kann freiwillig die gesamte oder Teile der Anleitung dieses Anhangs in ihren Risikomanagementprozess einbinden.

Die in diesem Anhang enthaltene Anleitung kann sich als Hintergrundinformation für diejenigen eignen, die Gutachter von Risikomanagementprozessen, Konformitätsbeurteilungsstellen und Regulierungsdurchsetzungsstellen vertreten.

B.1.2 Zusammenhang mit anderen Normen, Leitfäden und regulatorischen Anforderungen

Der Zusammenhang zwischen diesem Dokument, diesem Anhang und den Normen für die biologische Beurteilung von Medizinprodukten und dem allgemeinen Risikomanagement ist wie folgt zusammengefasst:

- dieser Anhang bietet eine Anleitung zur Anwendung dieses Dokuments;
- die biologische Beurteilung ist ein Bestandteil des Risikomanagements und dieser Anhang enthält eine Anleitung zur Anwendung der ISO 14971 für die Durchführung der biologischen Beurteilung.

Dieser Anhang gilt für die Durchführung einer biologischen Beurteilung von Medizinprodukten nach den Anforderungen dieses Dokuments. Er fügt diesem Dokument Anforderungen hinzu und ändert diese nicht. Dieser Anhang enthält keine Anforderungen, die als Grundlage für eine regulatorische Untersuchung oder Aktivitäten zur Zertifizierungsbeurteilung verwendet werden müssen.

B.2 Biologische Beurteilung als Risikomanagementpraktik

B.2.1 Allgemeines

B.2 und B.3 beschreiben einen kontinuierlichen Prozess, mit dem der Hersteller die biologischen Gefährdungen, die mit dem Medizinprodukt verbunden sind, identifizieren, die Risiken abschätzen, bewerten und kontrollieren und die Wirksamkeit dieser Kontrolle überwachen kann. Der angemessene Schutz des Patienten sollte durch die Einführung eines biologischen Beurteilungsplans erreicht werden, der als wesentliches Element die Abwägung der Risiken und Vorteile der Medizinprodukte enthält. Vorteile für den Patienten aufgrund der Verwendung der Medizinprodukte ziehen eine Akzeptanz der potentiellen Risiken nach sich. Diese Risiken hängen von der Art und der vorgesehenen Verwendung des bestimmten Medizinprodukts ab. Der für ein bestimmtes Produkt annehmbare Risikograd hängt von dem erwarteten Vorteil durch dessen Verwendung ab.

Die Berücksichtigung der biologischen Risiken ist nur ein Aspekt der Risikobewertung eines Medizinprodukts, die sämtliche Risikoaspekte in Betracht ziehen sollte. In einigen Fällen kann es besonders notwendig sein, die relativen Vorteile von Materialien verschiedener biologischer Sicherheitsprofile im Zusammenhang mit anderen Eigenschaften zu berücksichtigen. Es kann zum Beispiel möglich sein, dass das biologisch sicherste verfügbare Material eine nicht akzeptable mechanische Festigkeit besitzt, in welchem Fall es erforderlich wäre, in Betracht zu ziehen, ob ein anderes festeres Material von akzeptabler biologischer Sicherheit wäre. Für die Durchführung der biologischen Beurteilung ist es grundlegend, dass sie als Teil des Gesamtrisikomanagementprozesses ausgeführt wird, der für die Gestaltung und Entwicklung des Medizinprodukts erforderlich ist.

Materialauswahl und Risikoanalyse sind essentielle Bestandteile des Gestaltungsprozesses für Medizinprodukte. Die Materialauswahl spielt eine wesentliche Rolle bei der Bewertung der biologischen Sicherheit und ermöglicht das Sammeln relevanter Daten, wenn systemisch vorgegangen wird. In Übereinstimmung mit ISO 13485 und ISO 14971 sollten die Kriterien zur Definition des akzeptablen biologischen Risikos zu Beginn des Gestaltungsprozesses etabliert werden. Da Abweichungen des Startmaterials, der Formulierung und der Verarbeitung, einschließlich der Verpackung, des Transports und der Alterung, die Biokompatibilität des Endprodukts beeinträchtigen könnten, sollten diese Überlegungen auch in die Risikobewertung aufgenommen werden. Die biologische Beurteilung sollte entwickelt und durchgeführt werden, um das Erfüllen festgelegter Kriterien für die Sicherheit, basierend auf den Ergebnissen der Risikoanalyse und/oder der Verwendung desselben Materials in der Vergangenheit, aufzuzeigen. Diese Bewertung ist ein Bestandteil des Risikomanagementplans, der die Identifizierung sämtlicher Gefährdungen und die Einschätzung der zugehörigen Risiken umfasst. Eine angemessene Risikobewertung erfordert die Charakterisierung toxikologischer Gefährdungen und Expositionen sowie anderer potentieller biologischer Reaktionen auf Medizinprodukte.

Ein wichtiger Bestandteil der Gefährdungsidentifizierung ist die Materialcharakterisierung (siehe ISO 10993-18 und ISO 10993-19). Damit können die folgenden Schritte identifiziert werden:

- Definition und Charakterisierung jedes Materials, einschließlich geeigneter alternativer Materialien;
- Identifizierung von Gefährdungen in Materialien, Zusatzstoffen, Hilfsmitteln für die Verarbeitung usw.;
- Identifizierung von potentiellen Auswirkungen der nachgelagerten Verarbeitung (z. B. chemische Wechselwirkungen zwischen Materialbestandteilen oder Endproduktsterilisation) bei Chemikalien im Endprodukt;
- Identifizierung der Chemikalien, die während der Verwendung des Produkts freigesetzt werden könnten (z. B. Abbauzwischen- oder -endprodukte aus einem abbaubaren Implantat);
- Abschätzung der Exposition (gesamt oder klinisch verfügbare Mengen);
- Überprüfung der Toxikologie und anderer biologischer Sicherheitsdaten (veröffentlicht/verfügbar).

Zu überprüfende Informationen über die biologische Sicherheit können Folgendes umfassen:

- toxikologische Daten zu relevanten Materialien/Verbundstoffen;
- Informationen über die vorherige Verwendung von Materialien/Verbundstoffen;
- Daten aus biologischen Prüfungen.

Die sich aus den identifizierten Gefährdungen ergebenden Risiken sollten dann bewertet werden. In dieser Phase sollte es möglich sein, zu bestimmen, ob ein unberechtigtes toxikologisches Risiko durch das Material vorliegt.

Wenn aus bestehenden Daten geschlossen werden kann, dass die Risiken akzeptabel sind, dann ist keine zusätzliche Prüfung erforderlich, um die biologische Sicherheit zu unterstützen. Es sollten keine Prüfungen durchgeführt werden, wenn die Risiken als nicht akzeptabel eingestuft werden. Wenn bestehende Daten nicht ausreichen, sollten zusätzliche Informationen eingeholt werden. Der Zweck der Prüfungen ist es, zusätzliche Daten zu erhalten, die beim Ziehen einer Schlussfolgerung behilflich sein können. Eine Begründung für die Prüfungen sollte deshalb auf einer Analyse der relevanten Risiken basieren, die durch die bestehenden Daten angezeigt werden.

Die Ergebnisse von Prüfungen sollten beurteilt werden. Die Prüfberichte sollten einen beschreibenden Nachweis, eine Beurteilung der Ergebnisse und eine qualitative Beurteilung von deren Vertretbarkeit enthalten.

Der Gutachter sollte bestimmen, ob die verfügbare Information ausreichend ist, um den Zweck der Beurteilung der biologischen Sicherheit zu erfüllen und, wenn das der Fall ist, zu dokumentieren, wie die Schlussfolgerung hinsichtlich der Sicherheit gezogen wurde, einschließlich der Begründung für Entscheidungen und die Auswirkung der Prüfungsergebnisse und anderer Informationen auf die Beurteilung.

Die Beurteilung sollte in einem Bericht dokumentiert werden, der die Identität und Wichtigkeit sämtlicher relevanter Beweise angibt und die wissenschaftliche Grundlage der Gesamtschlussfolgerungen auf eine genaue, eindeutige und transparente Art hervorhebt. Es ist sehr wichtig, dass die Faktoren, die zu der Schlussfolgerung führen, mit kurzen und genauen Begründungen für jede Beurteilung, Identifizierung und Diskussion von Ungenauigkeiten, die jeder Entscheidung zugrunde liegen, ausführlich diskutiert werden.

Die Bestandteile des Risikomanagements sind in Bild B.1 zusammengefasst (entnommen aus ISO 14971). Die verschiedenen Elemente eines biologischen Beurteilungsprozesses können hinsichtlich der Elemente des gesamten Risikomanagementprozesses in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassend sollte die biologische Beurteilung als ein Element der Risikomanagementpraktik angesehen werden und deshalb sollte die Durchführung einer biologischen Beurteilung eines Medizinprodukts auf die Erfüllung der Anforderungen in diesem Dokument und in ISO 14971 abzielen.

B.2.2 Der biologische Beurteilungsplan

ISO 14971:2007, 3.4, erfordert, dass die Risikomanagementaktivitäten im Voraus geplant werden. Da die biologische Beurteilung eine Risikomanagementaktivität ist, ist ein biologischer Beurteilungsplan erforderlich und dieser ist Teil des Risikomanagementplans. Es wird hervorgehoben, dass ein einfaches Planen der Durchführung unter Berücksichtigung sämtlicher in Anhang A identifizierter Aspekte der Toxikologie die Anforderungen in ISO 14971 oder in diesem Dokument nicht erfüllt. Der biologische Beurteilungsplan sollte von einem sachkundigen und erfahrenen Team entwickelt werden und mindestens Folgendes umfassen:

- Bestimmungen für das Sammeln anwendbarer Informationen aus der veröffentlichten Literatur (einschließlich Informationsquellen und Suchstrategien), werkseigenen Daten und Lieferantendaten und anderen Quellen, um die Risikoanalyse durchzuführen;
- Bestimmungen für die Durchführung der Bewertung, einschließlich der Anforderung für spezifische technische Kompetenzen, die für die spezifische Produktanwendung relevant sind;
- Bestimmungen für die Überprüfung und Zulassung des Plans als Teil des gesamten Gestaltungskontrollprozesses;
- Bestimmungen für die Überprüfung der endgültigen Schlussfolgerungen der Bewertung und der Zulassung von zusätzlichen erforderlichen Prüfprogrammen;
- Bestimmungen für die endgültige Überprüfung und Zulassung der Ergebnisse der biologischen Risikobewertung, einschließlich der angewendeten Risikokontrollmaßnahmen und der Dokumentation von Restrisiken und der Kennzeichnung von Restrisiken durch Maßnahmen, wie eine Produktetikettierung.

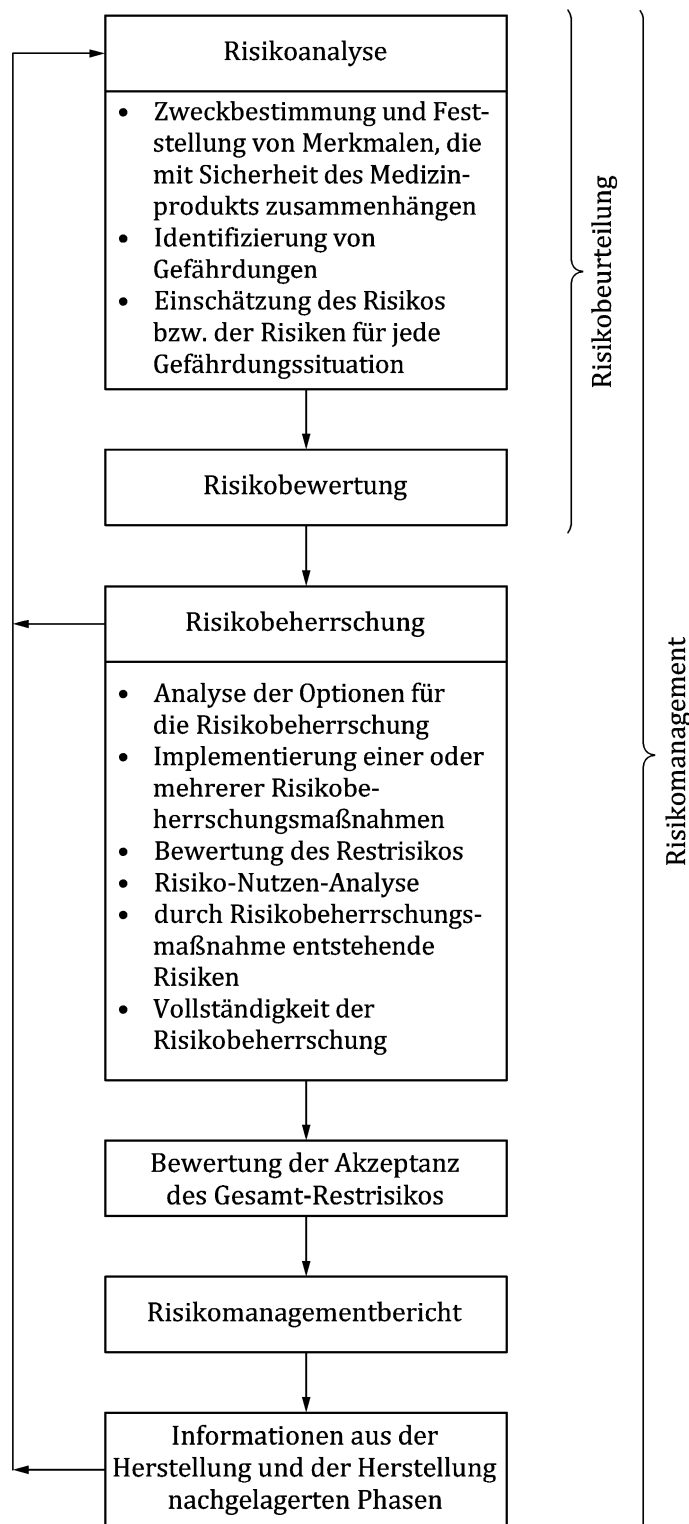


Bild B.1 — Eine schematische Darstellung des Risikomanagementprozesses (aus ISO 14971)

B.3 Anleitung zum Risikomanagement

B.3.1 Risikobewertung

B.3.1.1 Einleitung

Die Risikobewertung ist die Kombination aus den Prozessen der Risikoanalyse, in der Risiken identifiziert und abgeschätzt werden, und der Risikobewertung, in der Risiken bewertet werden, um diejenigen zu identifizieren, die eine Abschwächung erfordern (Risikokontrolle).

B.3.1.2 Risikoanalyse

Die Risikoanalyse ist der Prozess der Identifizierung der spezifischen Gefährdungen und die Beurteilung ihrer Signifikanz. In einer biologischen Beurteilung ist die potentielle Toxizität der Materialbestandteile und ihr Expositionsweg ein wichtiger Faktor. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die mögliche Auswirkung der physikalischen Eigenschaften auf die biologische Reaktion. Die Risikoanalyse sollte methodisch anhand einer Einschätzung der Risiken von jedem Material/Bestandteil für jeden Expositionsweg und toxikologischen Effekt durchgeführt werden.

Aus diesem Grund beginnt die Risikoanalyse mit der Identifizierung und Charakterisierung des Materials und der Komponenten des Medizinprodukts mit indirektem und direktem Kontakt mit dem Gewebe. Dies sollte basierend auf der Endform des Produkts in seinem Herstellungszustand erfolgen, wobei das Vorhandensein von Zusatzstoffen für die Herstellung, Hilfsmitteln für die Verarbeitung oder anderer potentieller Verunreinigungen wie Rückstände von Sterilisationsmitteln berücksichtigt werden muss. Die Auswirkungen der Verarbeitung auf die Zusammensetzung des Materials und die Chemie (einschließlich Volumen- und Oberflächeneffekte) sollten ebenfalls in Betracht gezogen werden. Die Möglichkeit des Vorhandenseins von toxischen Rückständen sollte vor allem dort in Betracht gezogen werden, wo reaktive oder gefährliche Inhaltsstoffe in der Produktion, der Verarbeitung, der Lagerung oder beim Abbau eines Materials verwendet wurden oder dadurch gebildet werden können. Das Potential für Wechselwirkungen mit oder der Einführung von Verunreinigungen durch Verpackungsmaterialien sollte ebenfalls berücksichtigt werden.

Physikalische und chemische Materialeigenschaften sind relevant für die biologische Sicherheit und müssen in dieser Phase identifiziert werden. Diese können eine oder mehrere der folgenden umfassen:

- Verschleiß, Belastung, Ermüdung, z. B. insbesondere bei lasttragenden Produkten wie kompletten Gelenkprothesen und der damit verbundenen Erzeugung von Teilchen (welche Nanomaterialien umfassen könnten) oder dem Abbau der Materialien;
- Reibung und damit verbundene Irritation, z. B. bei Anwendungen wie Kathetern;
- Wechselwirkungen zwischen Materialkombinationen (chemische Wechselwirkungen), z. B. unterschiedliche Dehnbarkeit, galvanische Korrosion, Abrieb;
- Wärme (z. B. thermischer Abbau oder andere wärmebedingte Materialänderungen);
- Herstellungsprozesse, z. B. können intern produzierte Belastungen die umgebungsbedingte Spannungsrissbildung (ESC, en: environmental stress cracking), morphologische Änderungen oder den Abbau fördern;
- umgebungstechnische Wechselwirkungen, z. B. Endoskop (Magensäuren), Verbände (äußere Umgebung), UV-Licht, Reinigungsmittel, Dekontaminierungs- und Sterilisationsprozesse;
- Elektrizität, z. B. Kurzschlüsse, Abbau, Heizung, Muskelstimulation;
- potentielle Wechselwirkungen zwischen Bestandteilen;
- Auswirkung der physikalischen Form, z. B. Teilchen, die Nanomaterialien umfassen könnten;
- Wiederaufbereitung;
- Transport und Alterung.

Informationen zu Materialien können durch Prüfungen der Literatur, Händlerdaten, werkseigene Daten oder den Vergleich mit bestehenden Produkten auf dem Markt erhalten werden, wobei die Herstellungsprozesse und Formulierungen bekannt sind und denen des bewerteten Produkts entsprechen.

ANMERKUNG 1 Der informative Anhang C stellt eine Anleitung zur Durchführung einer Literaturbewertung bereit.

Auf die chemische Charakterisierung sollte dann die Berücksichtigung der Toxikologie der bekannten Materialbestandteile folgen. Diese spezifische Art der toxischen Auswirkung(en) und das Verhältnis zwischen Dosis und Reaktion sollten berücksichtigt werden.

Das Spektrum der toxikologischen Effekte ist breit. Abschnitt 5 und der informative Anhang A bieten einen Leitfaden zu relevanten toxischen Effekten für unterschiedliche Expositionswege und -dauern.

Zusätzlich zur Charakterisierung der extrahierbaren und herauslösbaren Bestandteile sollten die physikalischen Eigenschaften des Produkts berücksichtigt werden, welche die biologische Reaktion auf das Produkt beeinträchtigen könnten, wie beispielsweise Geometrie, Steifigkeit usw.

ANMERKUNG 2 Für die Charakterisierung und Prüfung der Teilchen erfordern die Nanomaterialien besondere Aufmerksamkeit, da in einigen Fällen aufgezeigt wurde, dass sich die Materialien mit Bestandteilen im Submikronbereich (z. B. Nanomaterialien) anders verhalten als dieselben Materialien in größerem Maßstab. Außerdem ist die Hochrechnung von Daten größerer Materialien nicht angemessen.

B.3.1.3 Risikoeinschätzung

Aus der Sicht der chemischen Toxizität umfasst die Risikoeinschätzung zusätzlich zur Berücksichtigung der Toxikologie identifizierter Materialbestandteile auch die Überlegung der erwarteten Exposition, z. B. die Bioverfügbarkeit der herauslösbaren oder löslichen Bestandteile (siehe ISO 10993-17). Aus der Sicht der Materialeigenschaft umfasst die Risikoeinschätzung auch die Exposition, die eventuell aufgrund der Produktverwendung erwartet werden kann.

Das Risiko wird normalerweise durch die Zuweisung von Werten zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schadens oder der Schwere dieses Schadens eingeschätzt. Hinsichtlich der allgemeinen Toxikologie kann die Wahrscheinlichkeit durch die Kenntnis der tatsächlichen Verfügbarkeit der toxischen Bestandteile und der bekannten Dosis-Reaktion im relevanten Gewebe geschätzt werden. Die Schwere kann in Bezug auf die Art der toxischen Reaktion beurteilt werden. Aus der Sicht der Materialeigenschaft kann die Wahrscheinlichkeit durch physikalische Prüfung wie auf Verschleißbruchstücke geschätzt und die Schwere kann in Bezug auf die Art der biologischen Reaktion aus der Literatur oder Tierversuchen beurteilt werden.

Wenn die verfügbaren Informationen aus der veröffentlichten Literatur, die werkseigenen Daten und die dokumentierte Vergangenheit der entsprechenden Medizinprodukte oder Materialien nicht ausreichen, kann die Risikoeinschätzung die Durchführung einer chemischen und physikalischen Charakterisierung oder eine biologische Prüfung zur Einschätzung oder Quantifizierung der Gefährdungen erfordern, die, basierend auf der aktuellen Kenntnis, nicht zufriedenstellend bestimmt werden können. Solche Untersuchungen sollten in Übereinstimmung mit den geltenden Teilen der ISO 10993 durchgeführt werden.

Prüfungsauswahlen zu Zwecken der Risikoeinschätzung können erst nach Abschluss der Bewertung der bestehenden Kenntnis bestimmt werden, da die Prüfungen speziell gewählt werden sollten, um bei der Bewertung identifizierte Wissensdefizite anzusprechen (siehe Anhang C).

Die für die Risikoanalyse erforderliche Menge an Daten und die Intensität der Analyse hängen von der vorgesehenen Verwendung und der Art und Dauer des Gewebekontakts ab. Die Datenanforderungen sind normalerweise für Materialien mit indirektem Patientenkontakt, Medizinprodukte mit ausschließlichem Kontakt mit intakter Haut und Bestandteile von Medizinprodukten, die nicht direkt mit Körpergewebe, Infusionslösungen, Schleimhäuten oder geschädigten Hautpartikeln in Kontakt kommen, weniger streng.

B.3.1.4 Risikobewertung

Die Risikobewertung baut auf der Risikoanalyse auf, nimmt den nächsten Schritt der Bewertung der in der Risikoanalyse definierten Risiken hinsichtlich ihrer Signifikanz und identifiziert die Anforderungen und Möglichkeiten zur Abschwächung (Risikokontrolle). Es sollte realisiert werden, dass das gesamte Medizinprodukt mit all seinen Bestandteilen für eine vollständige Bewertung in Betracht gezogen werden sollte.

Die Biokompatibilität kann nur für ein bestimmtes Material in Bezug auf einen definierten Satz an Umständen aufgezeigt werden, die den Zweck umfassen, für den es verwendet wird sowie das Gewebe, mit dem es in Kontakt kommt. Die Berücksichtigung der Toxikologie von extrahierbaren/herauslösbaren Chemikalien sollte zum Beispiel in Zusammenhang mit den Applikationswegen und der Dauer der Exposition und den Implikationen für die tatsächliche Verfügbarkeit potentieller Giftstoffe erfolgen. Die Berücksichtigung der klinischen Verwendung in der Vergangenheit oder Daten in Bezug auf die menschliche Exposition von relevanten ähnlichen Anwendungen sind von besonderer Wichtigkeit. Klinische Studien zum Beispiel, die zeigen, dass ein Endprodukt nicht reizend ist, können bei der Rechtfertigung nützlich sein, warum auf einen Tierversuch zur Irritation verzichtet wurde. Klinische Studien eines allgemeinen Implantatmaterials sind jedoch nicht ausreichend, um den Verzicht auf eine Implantatstudie des Endprodukts zu rechtfertigen, da die Kombination an Materialien zu einer biologischen Nebenwirkung führen könnte.

Es ist wesentlich für die Integrität einer biologischen Risikobewertung, dass sie von Gutachtern mit der nötigen Kenntnis und Erfahrung durchgeführt werden sollte, um die angemessene Strategie zur Bewertung zu bestimmen und eine rigorose Beurteilung der verfügbaren Daten vorzunehmen sowie sichere Urteile über die Anforderungen für jede zusätzliche Prüfung zu fällen. (Siehe Abschnitt 7).

B.3.2 Risikokontrolle

Die Risikokontrolle ist der Prozess der Identifizierung und Einführung von Maßnahmen zur Reduzierung von Risiken. Im Zusammenhang mit der biologischen Sicherheit kann dies Aktivitäten wie die Berücksichtigung von Optionen für Gestaltungsänderungen umfassen. Beispiele möglicher Strategien umfassen:

- Gestaltungsänderungen zur Vermeidung gefährlicherer Expositionswege oder zur Reduzierung der Expositionszeit;
- Gestaltungsänderungen zur Optimierung der geometrischen Oberflächeneigenschaften zur Minimierung der Bereiche, in denen der niedrige Blutfluss zur Bildung eines Thrombus führen könnte;
- Gestaltungsänderungen zur Vermeidung von Produktausfällen (z. B. Partikelbildung oder Ablösung der Beschichtung), die zu biologischen Nebenwirkungen führen könnten;
- Reduzierung der Toxizität durch Umformulierung oder Materialänderung;
- Änderungen an Produktionsprozessen zur Reduzierung oder Beseitigung gefährlicher Rückstände oder Prozesszusatzstoffe.

Risiken können ebenfalls durch die Bereitstellung von Daten kontrolliert werden, um eine genauere Risikoeinschätzung zu ermöglichen, als eine, die auf Standardannahmen zum Extremfall basiert. Die Wahl der Prüfungen sollte auf einer anfänglichen Risikoanalyse basieren, welche die Ungenauigkeiten identifiziert, die behandelt werden müssen, sowie die geeignetste Art, diese zu behandeln. In einigen Fällen kann ein identifiziertes Risiko, für das eine Ungenauigkeit besteht, durch andere Maßnahmen als eine Prüfung abgeschwächt werden (z. B. Warnhinweise, Kontraindikationen).

Wenn neue Gefährdungen oder ein höherer Grad eines bestehenden Risikos von den Kontrollmaßnahmen verursacht werden, ist es möglich, dass eine erneute Prüfung erforderlich ist.

Es wird hervorgehoben, dass die Durchführung von Tierversuchen zur Risikoreduzierung nur dann in Betracht gezogen werden sollte, wenn alle anderen Vorgehensweisen (Überprüfung der vorherigen Kenntnis, chemische oder physikalische Charakterisierung, In-vitro-Bewertungen oder alternative Abschwächungsmaßnahmen) ausgeschöpft wurden.

B.3.3 Bewertung der Annehmbarkeit von Restrisiken

Nach der Risikoanalyse und -bewertung sowie der Einführung von Risikokontrollen ist es erforderlich, die Ergebnisse dieser vorausgehenden Aktivitäten zu überprüfen und das Restrisiko zu dokumentieren. Dann muss über eine weitere Kennzeichnung solcher Restrisiken entschieden werden, beispielsweise durch eine angemessene Etikettierung, Vorsichtsmaßnahmen oder Warnhinweise.

B.3.4 Überwachung nach der Produktion

Die Prozesse der Risikobewertung basieren auf menschlichen Urteilen anhand der verfügbaren Informationen, wo nötig ergänzt durch biologische Prüfungen. Diese Beurteilung sollte nach Bedarf mit neuen Informationen aktualisiert werden, die aus der Überwachung der Leistung und Sicherheit des Produkts in tatsächlicher klinischer Verwendung nach der Markteinführung verfügbar werden. Diese Überwachung sollte Trends bezüglich unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit dem spezifischen betroffenen Produkt sowie neue Informationen umfassen, die sich in Bezug auf relevante ähnliche Produkte oder Materialien ergeben. Die Überwachung sollte außerdem eine fortlaufende Bewertung der relevanten wissenschaftlichen Literatur umfassen.

B.4 Anleitung zu spezifischen Aspekten der biologischen Beurteilung

B.4.1 Materialcharakterisierung

B.4.1.1 Chemische Charakterisierung

Aus praktischer Sicht sind chemische Charakterisierungsdaten in einer biologischen Beurteilung am nützlichsten, wenn:

- Probleme einer proprietären Art gelöst werden können;
- nur eine oder eine kleine Anzahl an chemischen Bestandteilen in einem Produkt geändert werden;
- Toxizitätsdaten für die chemischen Bestandteile jederzeit verfügbar sind;
- Extraktions-/analytische Chemiestudien einfach durchgeführt werden können.

B.4.1.2 Nutzung von chemischen Charakterisierungsdaten in einer biologischen Beurteilung

Es gibt mehrere Abschnitte/Unterabschnitte in diesem Dokument, die den Anwender auffordern, eine chemische Charakterisierung des biologisch beurteilten Produkts durchzuführen. Zum Beispiel weist 4.3 den Anwender an, die vorgesehenen Zusatzstoffe, herstellungsbedingte Verunreinigungen, Rückstände und herauslösbare Bestandteile aufgrund ihrer Relevanz für die biologische Gesamtbewertung des Produkts in Betracht zu ziehen. Aus praktischen Gründen wird jedoch keine spezifische Anleitung darüber gegeben, wie diese Informationen bei der Durchführung der biologischen Beurteilung berücksichtigt werden.

Aus der Sicht der Gefährdungsidentifizierung können Informationen über die vom Produkt freigesetzten Verbundstoffe bei der Auswahl der angemessenen Prüfungen für die biologische Beurteilung hilfreich sein. Wenn ein Verbundstoff beispielsweise dafür bekannt ist, nephrotoxische Effekte zu erzeugen, könnte diesem Endpunkt bei der Durchführung von Prüfungen der akuten oder subchronischen systemischen Toxizität, wie in ISO 10993-11 beschrieben, besondere Aufmerksamkeit gelten. Solche Informationen können verwendet werden, um sich auf die biologische Prüfungsstrategie zu konzentrieren, um die klinisch relevantesten Endpunkte zu behandeln.

Chemische Charakterisierungsdaten können auch für eine Risikoeinschätzung nützlich sein. Wenn Daten mit der Geschwindigkeit verfügbar sind, mit der ein Verbundstoff vom Produkt unter Bedingungen freigesetzt wird, die der Verwendungsumgebung ähneln, und wenn genug Daten verfügbar sind, um einen relevanten toxikologischen Schwellwert oder einen chemischen spezifischen Grenzwert abzuleiten (siehe ISO 10993-17 und ISO 10993-18)

B.4.1.3 Proprietäre Materialformulierungen

Wo die erforderlichen Daten (z.B. vollständige Formulierungsdaten) aufgrund der Vertraulichkeit proprietärer Informationen nicht für einen Hersteller verfügbar sind, sollte die Verfügbarkeit von biologischen Beurteilungen des Materials beim Materiallieferanten angefragt werden, welche für die vorgeschlagene Anwendung relevant sein können. In einigen Fällen ist es möglich, die Vertraulichkeit proprietärer Formulierungen durch eine separate Einreichung durch den Hersteller der biologischen Beurteilungsdaten bei einem unabhängigen Gutachter oder einer unabhängigen Regulierungsbehörde zu verwalten (in einigen Gerichtsbarkeiten als „Master-Datei“ bekannt). Diese Daten können dann in einer Zulassungseinreichung durch den Produkthersteller referenziert und von der relevanten Konformitätsbeurteilungsstelle oder Regulierungsbehörde in Verbindung mit der Überprüfung der Produkteinreichung bewertet werden.

B.4.1.4 Physikalische Charakterisierung

In einigen Fällen kann die physikalische Form (z. B. Geometrie, Teilchengröße, Porosität, Oberflächengüte) eine wesentliche Auswirkung auf die biologischen Wechselwirkungen mit dem Medizinprodukt haben und die Sicherheit beeinträchtigen. In solchen Fällen ist es wichtig, solche Aspekte als Teil einer Risikobewertung zu berücksichtigen. Wenn nicht genügend Daten aus der Literatur oder anderen Quellen verfügbar sind, um die Risiken einzuschätzen, dann ist es möglich, dass weitere Untersuchungen anhand von geeigneten Funktionsmodellen oder andere Untersuchungen der Auswirkungen der physikalischen Form erforderlich sind. Beispiele umfassen:

- Bewertung der Geometrie im Blutstrom und der Hämokompatibilität;
- Bewertung der Porosität bei eingewachsenem Gewebe;
- Bewertung der Freisetzung von Verschleißpartikeln bei lokalen und entfernten Gewebereaktionen; und
- Bewertung der Oberflächengüte (Topographie) bei Zelladhäsion, phänotypischer Expression und Wachstum.

B.4.1.5 Auswirkungen der Herstellungsprozesse

Es ist wichtig, die Auswirkung der Herstellungsbedingungen auf Materialien sowie die Verwendung von Zusatzstoffen oder das Vorhandensein von Verunreinigungen zu berücksichtigen. Um die biologische Sicherheit unterstützen zu können, sollten Materialprüfungen allgemein auf Prüfmustern von Materialien durchgeführt worden sein, die auf ähnliche Weise verarbeitet wurden (einschließlich Sterilisation, falls anwendbar), wie die Materialien, die im betroffenen Endprodukt enthalten sind. Wo es Unterschiede bei der Materialverarbeitung im Vergleich zur Produktion von Prüffartikeln gibt, um Prüfungsdaten zu erzeugen, ist eine Rechtfertigung erforderlich, warum die Unterschiede bei der Bestimmung der biologischen Sicherheit nicht relevant sind. Bestimmte Aspekte, die berücksichtigt werden sollten, umfassen:

- Prozesse, die entweder Volumen- oder Oberflächenänderungen in Materialeigenschaften hervorrufen können, z. B. Formgebung, Oberflächenbehandlung, Schweißen oder Zerspanung;
- vorgesehene Zusatzstoffe oder Hilfsmittel für die Verarbeitung, wie z. B. Katalysatoren, Antioxidantien, Pigmente, Oberflächenbehandlungen und andere;
- potentielle Prozessverunreinigungen, z. B. Reinigungs-/Desinfektions-/Sterilisationsmittel, Ätzmittel, Formtrennmittel, Schneidflüssigkeiten und -partikel, Maschinenverunreinigungen wie Schmierstoffe oder Reinigung von der Herstellung der Komponenten eines Medizinprodukts aus anderen Materialien;
- Abbau während der Herstellung und der Verarbeitung, klinische Verwendung und Lagerung;
- potentielle Prozessrückstände an Chemikalien und Zusatzstoffen.

B.4.2 Berücksichtigungen zur Produktprüfung

B.4.2.1 Mehrstufiger Ansatz für die biologische Prüfung

Wenn es als notwendig angesehen wird, zusätzliche Prüfungen durchzuführen, um weitere Daten zur Unterstützung einer Risikobewertung einzuholen, dann sollte ein mehrstufiger Ansatz verwendet werden. Die Prüfungen sollten mit einer chemischen und physikalischen Charakterisierung sowie In-vitro-Selektionen beginnen. Die Ergebnisse der Charakterisierung und der In-vitro-Prüfung sollten vor den Tierversuchen überprüft werden.

B.4.2.2 Wann Langzeitprüfungen durchgeführt werden müssen (Studien zur chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, zum Abbau und zur Karzinogenität)

Das Bedürfnis der Durchführung einer Langzeitprüfung erfordert spezifische Berücksichtigungen und Rechtfertigungen gemäß der in Betracht gezogenen Anwendung.

Unter folgenden Umständen kann eine korrekt durchgeführte Risikobewertung eine Rechtfertigung dafür bereitstellen, warum keine Langzeitprüfung durchgeführt wurde, wobei die Art und der Umfang der Exposition bestätigen, dass der Patient sehr geringen Mengen der Substanzen ausgesetzt war, die sich unterhalb der relevanten toxikologischen Schwellwerte befinden. Die folgenden Faktoren können zu einer Rechtfertigung beitragen, warum keine Langzeitprüfung durchgeführt wurde:

- Expositionsmenge (d. h. Gesamtmasse des Produkts/Materials pro Patient);
- Zeit;
- Bioverfügbarkeit.

Die folgenden Faktoren zeigen wahrscheinlich ein Bedürfnis für eine Langzeitprüfung an:

- die Menge des vorhandenen Materials und die Länge der Exposition zeigen an, dass toxikologische Langzeiteffekte von Bedeutung sein könnten;
- Verbundstoffe von Bestandteilen sind bekanntermaßen toxisch oder eine Toxizität wird als wahrscheinlich angesehen;
- es liegen in gleichwertigen Langzeitanwendungen nicht ausreichend vorherige Daten für das betroffene Material vor (oder sehr ähnliche Materialien);
- es gibt bestimmte chemische Gründe, z. B. bestimmte molekulare Strukturen von Bedeutung, die bestimmte chronische toxikologische Bedenken aufzeigen;
- Kurzzeitselektionen (z. B. Selektionen der In-vitro-Genotoxizität) zeigen Potential für Bedenken an;
- es gibt bekannte Bedenken hinsichtlich der Biostabilität für die bestimmte Materialklasse von Interesse und zu wenig unterstützende Daten, z. B. beschleunigte Prüfdaten von einem relevanten, validierten Modell für das spezifische Material oder die berücksichtigte Formulierung.

Es sollte angemerkt werden, dass umstrittene Prüfungswahlen im Bereich der Langzeitprüfung sowie internationale Unterschiede bei den Prüfungsanforderungen vorliegen.

B.4.2.3 pH- und Osmolalitätsausgleich von In-vitro-Systemen für absorbierbare Materialien

Polymerische, metallische oder keramische Materialien, die in vivo absorbiert werden sollen, setzen lösliche Bestandteile oder Abbauprodukte frei. Wenn die Freisetzungsgeschwindigkeit eines Materials ausreichend hoch ist, können erhöhte Konzentrationen eines oder mehrerer freigesetzter Produkte den pH-Wert und/oder die Osmolalität eines In-vitro-Prüfsystems verändern. Da der In-vivo-Zustand bei der Bewertung absichtlich absorbierbarer Materialien das kombinierte Vorhandensein von Perfusions- und Carbonatgleichgewichten bietet, ist es möglich, dass eine Anpassung des pH-Werts und/oder der Osmolalität eines In-vitro-Prüfsystems notwendig ist, um die physiologisch relevanten Bedingungen aufrechtzuerhalten – dadurch wird eine Bewertung für andere Verursachungen ermöglicht und eine wissenschaftliche Rechtfertigung für die Anpassungen bereitgestellt und die Auswirkung auf das In-vitro-Prüfsystem, das ohne pH-Wert- oder Osmolalitätsanpassung durchgeführt wird, wird im Bericht dokumentiert. Ergebnisse der standardmäßigen und angepassten Bestimmung sollten verglichen werden, da Modifikationen die wichtigen Überlegungen verschleiern können.

B.4.3 Biologische Sicherheitsbewertung

B.4.3.1 Nutzung der klinisch relevanten Daten für eine Risikobewertung

Wenn in der biologischen Beurteilung bestimmt wird, dass das Produkt nicht dieselbe chemische Zusammensetzung, physikalischen Eigenschaften (z. B. Geometrie und Oberflächeneigenschaften) oder Körperkontakt wie das vorliegende Produkt hat, weist Bild 1 den Anwender an, zu bestimmen, ob eine ausreichende Rechtfertigung und/oder ausreichend klinisch relevante Daten (physikalisch, chemisch und biologisch) für eine Risikobewertung vorliegen.

Ein Urteil darüber, ob ausreichend klinisch relevante Daten für eine Risikobewertung vorliegen, kann auf verschiedenen Faktoren basieren, einschließlich, ob alle im Produkt verwendeten Materialien in derselben Anwendung weit in der Vergangenheit eine sichere Verwendung aufweisen. Wo die Materialien im Endprodukt mit denen in bestehenden Produkten chemisch identisch sind (unter Berücksichtigung der Formulierung und Verarbeitung), die Expositionsart dieselbe ist und klinische Informationen aus gezielten Analysen für relevante Endpunkte der Biokompatibilität verfügbar sind, kann ein Ansatz der Risikobewertung, basierend auf der Materialcharakterisierung, gerechtfertigt werden, um die biologische Sicherheit zu beurteilen.

ANMERKUNG Einige Regulierungsregionen verfügen ebenfalls über Regulierungen oder Anleitungen in Bezug darauf, wie lange Begründungen einer „langen Vergangenheit einer sicheren Anwendung“ verwendet werden können, um die Biokompatibilitäts-Endpunkte zu behandeln, und diese sollten ebenfalls berücksichtigt werden [25][27].

B.4.3.2 Was macht „ausreichende toxikologische Daten“ aus, einschließlich Dosis und Relevanz des Applikationsweges?

Obwohl es möglich ist, eine Anzahl an von einem Produkt freigesetzten chemischen Verbundstoffen in einem chemischen Charakterisierungsschema zu identifizieren, ist es wahrscheinlich, dass die Toxizitätsdaten für einige Verbundstoffe auf dem klinisch relevanten Applikationsweg der Exposition nicht verfügbar sind.

Obwohl Verfahren verfügbar sind, um eine Hochrechnung der Dosis von einem Applikationsweg zum anderen durchzuführen, einschließlich einer in 6.1.17 beschriebenen pharmakokinetischen Modellierung auf physiologischer Grundlage, sollten diese Ansätze mit Vorsicht verwendet werden und Eingangsportaleffekte sollten in Betracht gezogen werden.

In Prüfungen mit sehr hoher Dosis im Vergleich zur tatsächlichen Exposition in der klinischen Anwendung beobachtete Effekte sollten mit Vorsicht interpretiert werden. Auf ähnliche Weise ist es möglich, dass eine Musterkonzentration innerhalb eines *In-vitro*-Prüfsystems eingestellt werden muss, um sicherzustellen, dass das Prüfsystem für die physiologischen Bedingungen repräsentativ ist, insbesondere bei der Beurteilung absorbierbarer Materialien (siehe B.4.2.3 für Anleitungen zum pH- und Osmolalitätsausgleich für absorbierbare Materialien).

Verschiedene Faktoren, die berücksichtigt werden sollten, um Daten zu klinischen Anwendungsbedingungen aus Tierversuchen hochzurechnen, werden in ISO 10993-17 diskutiert.

B.4.3.3 Bestimmung der Annehmbarkeit des Grades von herauslösbaren Bestandteilen (zulässiger Grenzwert) nach ISO 10993-17

Wie in ISO 10993-17 angemerkt, umfasst die Risikocharakterisierung einen Vergleich der Dosis des vom Patienten oder Arzt erhaltenen Verbundstoffes zur „sicheren“ Dosis oder zum Wert der tolerierbaren Aufnahme (TI, en: tolerable intake) für diesen Verbundstoff. Wenn das Verhältnis der Dosis zur TI > 1 ist, dann ist die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen beim exponierten Patienten höher. Das Verhältnis der Dosis zur TI sollte jedoch nicht als „Richtwert“ zur Bestimmung der Annehmbarkeit des Grades des herauslösbaren Bestandteils angesehen werden. Je größer der Wert des Verhältnisses der Dosis zur TI ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen beim Patienten; es ist jedoch wichtig, auch Faktoren wie die Schwere der Nebenwirkungen in Studien zu berücksichtigen, die als Basis für die TI dienen, sowie die Pharmakokinetik des Verbundstoffes, die Bedingungen zur Extrahierung der Verbundstoffe vom Produkt und ob die standardmäßigen oder konservativen Annahmen zur Beschreibung der TI verwendet wurden. ISO 10993-17 enthält Informationen über die klinische Anwendung und Verfügbarkeit alternativer Materialien, um einen zulässigen Grenzwert (AL, en: allowable limit) abzuleiten und zu beurteilen, ob der Grad des von einem Produkt herausgelösten Verbundstoffes annehmbar ist.

B.4.3.4 Toxikologisch bedenkliche Schwellwerte (TTC, en: Thresholds of Toxicological Concern)

Bei der Berücksichtigung des Vorhandenseins von potentiell toxischen Verbundstoffen, die in niedrigen Konzentrationen in einem Material vorliegen, und wenn keine tolerierbare Aufnahme (TI) aus der Literatur abgeleitet werden kann, sollte das Konzept eines „toxikologisch bedenklichen Schwellwerts“ in Betracht gezogen werden. Es ist möglich, durch den Bezug auf die bekannten toxischen Effekte der betroffenen Substanz, insbesondere die toxische Dosis, festzustellen, dass die Substanz in ausreichend geringen Mengen vorhanden ist, um kein signifikantes Risiko darzustellen.

B.4.3.5 Anleitung zu Mischungen in der Risikobewertung

ISO 10993-17 merkt an, dass Patienten oder Ärzte selten nur einem Rückstand gleichzeitig ausgesetzt sind. Es ist wahrscheinlicher, dass die Exposition mit mehreren vom Produkt freigesetzten Verbundstoffen auftritt. Diese gleichzeitige Exposition gegenüber mehreren Verbundstoffen verfügt über das Potential, die Toxizität eines Bestandteils der Mischung zu erhöhen oder zu verringern, wenn dieser Verbundstoff allein verabreicht wurde.

Bild 1 bittet den Anwender zu berücksichtigen, ob die Toxizitätsdaten für einzelne Verbundstoffe gelten, wenn der Patient oder der Arzt diesem Verbundstoff als Teil einer chemischen Mischung ausgesetzt ist. Daten sind selten für die Auswirkung eines Verbundstoffes als Bestandteil einer chemischen Mischung verfügbar und diese Anforderung erlegt der Verwendung von Toxizitätsdaten für einzelne Verbundstoffe für die biologische Beurteilung von Medizinprodukten einen sehr hohen Standard auf. Wenn Verbundstoffe strukturell ähnlich sind, könnten sie zu einem verstärkten toxikologischen Effekt führen. Für Verbundstoffe, die strukturell unterschiedlich sind, ist nicht bekannt, ob Chemikalien einen verstärkten oder hemmenden toxikologischen Effekt haben. Außerdem könnten Verbundstoffe eine chemische Wechselwirkung aufweisen, die zu neuen Chemikalien führt, die ähnliche oder neue Arten toxikologischer Risiken mit sich bringen könnten. Verfahren zur Behandlung der Risikobewertung von Mischungen werden in Anhang B der ISO 10993-17 gegeben.

B.4.4 Allgemeine Erklärung

B.4.4.1 Änderungen, die eine erneute Bewertung der biologischen Sicherheit erfordern können

Herkömmliche Gestaltungsmethoden von Medizinprodukten erfordern eine Überprüfung der Risikobewertung, wenn eine Gestaltungsänderung vorgenommen wird. Wenn die Gestaltung modifiziert wurde, könnten Änderungen des Produkts die biologische Leistung des Produkts ändern. Es ist deshalb wichtig, die Auswirkungen einer Änderung zu bewerten. Die biologischen Risiken im Zusammenhang mit einer Änderung sollten identifiziert, bewertet, beurteilt und kontrolliert werden. Es sollten keine Prüfungen durchgeführt werden, wenn die Risiken als nicht akzeptabel eingestuft werden. Andernfalls sollten zusätzliche Informationen erhalten werden. Prüfungen sollten nur dann vorgenommen werden, wenn es als wahrscheinlich angesehen wird, dass diese beim Ziehen einer Schlussfolgerung helfen. Eine Begründung für die Prüfungen sollte deshalb auf einer Analyse der relevanten Risiken mit Hilfe der bestehenden Daten basieren.

Es ist wichtig zu verstehen, dass obwohl Materialänderungen das Bedürfnis einer erneuten Bewertung auslösen, der Umfang der erneuten Bewertung der Art der Änderungen angemessen sein sollte und diese sich auf die spezifischen geänderten Materialien, die Art und Anwendung des Produkts und die potentiellen Wechselwirkungen konzentrieren sollte.

Wenn Prüfungen als notwendig angesehen werden, sollte ein mehrstufiger Ansatz für die ursprünglichen Prüfungen in Betracht gezogen werden. Die Prüfungen sollten in der folgenden Reihenfolge durchgeführt werden:

- 1) Physikalische und chemische Charakterisierung;
- 2) In-vitro-Prüfungen;
- 3) Tierversuche.

Der letzte Schritt der Tierversuche sollte nur dann ausgeführt werden, wenn die vorherigen Charakterisierungsprüfungen und In-vitro-Studien keine ausreichenden Informationen bereitstellen.

Typische Änderungen, welche die biologische Leistung eines Materials oder eines Endprodukts ändern könnten, umfassen insbesondere:

- Verarbeitung, z. B. Sterilisation, Reinigung, Oberflächenbehandlung, Schweißen, Spritzgießen, Zerspanen, Primärverpackung;
- Materialquelle, z. B. neuer Händler, neue Einrichtung;
- Materialspezifikation, z. B. erweiterte Toleranzen, neue Spezifikation;
- Formulierung, z. B. neue Materialien, neue Zusatzstoffe, Änderung der Toleranzen;
- Lagerungsbedingungen, z. B. längere Lagerdauer, erweiterte Toleranzen, neue Transportbedingungen;
- biologische Umgebung (d. h. Änderung der klinischen Anwendung).

Eigenschaften, die nach einer Materialänderung berücksichtigt werden sollten, umfassen insbesondere:

- chemische Zusammensetzung, z. B. Zusammensetzung, Reinheit, herauslösbares Profil;
- physikalische Eigenschaften, z. B. Morphologie, Topographie;
- mechanische Eigenschaften, z. B. Verschleißbeständigkeit, Festigkeit;
- Biostabilität, Umgebungsstabilität und chemische Stabilität;
- biologische Auswirkungen auf elektrische Eigenschaften und EMC.

Chemische Charakterisierungsdaten werden in einer Risikobewertung verwendet, um die Gleichwertigkeit, in toxikologischer Sicht, eines vorgeschlagenen Materials mit einem bestehenden klinisch etablierten Material für dieselbe Art der klinischen Exposition zu beurteilen. Grundlagen für die Beurteilung der toxikologischen Gleichwertigkeit sind in ISO 10993-18:2005, Anhang C, beschrieben.

B.4.4.2 Bewährte Laborverfahren

Von Prüfungen zur Unterstützung einer biologischen Beurteilung wird angenommen, dass sie ein wesentlicher Teil des Qualitätsmanagementsystems eines Herstellers sind und dass sie deshalb denselben Anforderungen für die Validierung und Nachverfolgbarkeit wie andere Qualitätskontrollprüfungen unterliegen. Die Garantie ist erforderlich, dass die Schlussfolgerungen bezüglich der Sicherheit, auf denen die Entwicklungs- und Marketingentscheidungen basieren, ausreichend fundiert sind. Eine Sicherheitsbewertung ist nur so gut wie ihre unterstützenden Daten. Es ist deshalb notwendig, die wissenschaftliche Integrität sämtlicher Bestandteile einer Beurteilung zu verifizieren. Vor präklinischen Prüfungen geltende Qualitätssystemkontrollen sind als bewährte Laborverfahren (GLP, en: Good Laboratory Practice) bekannt. GLP-Studien werden durchgeführt, um Qualitätsstandards in Laboren zu definieren, die in Übereinstimmung mit einem international eingeführten Regierungsschema akkreditiert sind. Normalerweise werden Studien unter einem Laborqualitätssystem durchgeführt, das ISO 17025 oder einer ähnlichen Norm entspricht.

B.4.4.3 Dokumentation zur Bewertung der Biokompatibilität

Die Dokumentation für eine Biokompatibilitätsbewertung sollte Folgendes in einem machbaren und notwendigen Ausmaß umfassen:

- eine allgemeine Beschreibung oder Zeichnung des Produkts;
- quantitative Informationen über die Zusammensetzung/Formulierungen des Materials und quantitative oder qualitative Informationen über die physikalischen Eigenschaften für alle Komponenten eines Medizinprodukts mit direktem oder indirektem Kontakt nach der Definition in 5.2;
- eine Beschreibung der Verarbeitungsbedingungen, die Herstellungsverunreinigungen einführen könnten;
- eine Überprüfung der verfügbaren Toxizität und Daten der vorherigen Anwendung nach der Definition in 5.2, die für jede Komponente eines Medizinprodukts mit direktem oder indirektem Gewebekontakt relevant sind;
- Berichte über biologische Prüfungen;
- eine Beurteilung der Daten;
- eine Aussage, die bestätigt, dass die Risikoanalyse und Risikokontrolle abgeschlossen wurden.

Die gesammelten Informationen sollten in die Dokumentation der Produktgestaltung als Teil des Gestaltungskontrollprozesses aufgenommen werden (zum Beispiel ISO 13485:2003, Abschnitt 7). Sie sollte außerdem Teil der Risikomanagementakte sein (ISO 14971:2007, 2.23). Präklinische und klinische Studien sind ein Aspekt der Verifizierung der Gestaltung und der Validierung (zum Beispiel ISO 13485:2003, 7.3.5 bzw. 7.3.6). Ein Produktgestaltungsdossier in Übereinstimmung mit den Gestaltungskontrollen der ISO 13485 enthält klar spezifizierte Eingangsanforderungen für die Gestaltung (einschließlich der Anforderungen für die biologische Sicherheit) und Aufzeichnungen der präklinischen Studien, der klinischen Prüfungen und der Gestaltungsüberprüfungen, die bestätigen, dass das gestaltete Produkt diesen Anforderungen entspricht.

Anhang C (informativ)

Vorgeschlagenes Verfahren zur Literaturbewertung

C.1 Einleitung

Eine Literaturbewertung und -beurteilung ist entscheidend für die Rechtfertigung und Planung jeder biologischen Beurteilung eines Materials oder Medizinprodukts. Das Ziel einer solchen Bewertung ist es, den wissenschaftlichen Hintergrund für die biologische Beurteilung zu ermitteln. Sie liefert ebenfalls entscheidende Informationen zur Bewertung des Risikos/Nutzens und zur Erfüllung der ethischen Ausführung der geplanten Beurteilung, wie in ISO 10993-2 gefordert.

ANMERKUNG Eine solche Literaturbewertung kann hilfreich sein, um zu überprüfen, ob relevante, aus der Literatur verfügbare Daten ausreichend sind, um die biologische Sicherheit des betroffenen Medizinprodukts zu beweisen, ohne die Notwendigkeit, weitere Daten durch Prüfungen zu generieren oder dass die verfügbaren Daten nicht ausreichend sind.

Die Durchführung einer Literaturbewertung ist eine wissenschaftliche Tätigkeit, die gewissenhaft und mit Objektivität durchgeführt werden sollte und die die Überprüfung durch Dritte ermöglichen sollte.

C.2 Methodik

C.2.1 Allgemeines

Vor der Durchführung einer Literaturbewertung sollte ein Plan für die Identifizierung, die Auswahl, das Zusammentragen und die Bewertung aller verfügbaren Studien/Daten erstellt werden. Dieser Plan sollte dokumentiert werden und auf anerkannter Praxis für die systematische Bewertung von wissenschaftlicher Literatur basieren.

C.2.2 Ziele

Das Ziel/die Ziele einer Literaturbewertung sollte/sollten klar definiert sein. Die Arten von Studien, die für dieses Ziel/diese Ziele relevant sind, sollten spezifiziert werden und bereits unzweifelhafte Kenntnisse zu dem Material oder Medizinprodukt in Betracht ziehen.

C.2.3 Auswahlkriterien für Dokumente

Die Kriterien zur Auswahl oder Ablehnung von Daten sollten mit geeigneten Begründungen definiert werden. Veröffentlichte Daten sollten aus anerkannten wissenschaftlichen Publikationen entnommen werden. Alle verfügbaren, unveröffentlichten Daten sollten ebenfalls berücksichtigt werden, um eine voreingenommene Darstellung von Ergebnissen durch selektive Veröffentlichung („publication bias“) zu vermeiden. Alle Daten sollten zitiert werden.

Die Literaturbewertung sollte die Literaturquellen und das Datum angeben sowie den Umfang von Recherchen in Datenbanken und anderen Informationsquellen.

C.2.4 Beurteilung von Dokumenten

Eine Literaturbewertung sollte die Qualität der Dokumente eindeutig einschätzen sowie den Umfang, in dem sich die Literatur auf die spezifischen Charakteristika und Eigenschaften des betreffenden Materials oder Medizinprodukts unter Berücksichtigung seiner geplanten Anwendung bezieht.

Folgendes sollte berücksichtigt werden:

- a) Vergleichbarkeit des in den ausgewählten Dokumenten behandelten Produkts zum betrachteten Produkt, basierend auf der Technologie, den kritischen Leistungsmerkmalen, dem Design und den Bedienungsprinzipien, sodass die Anwendbarkeit der Literatur bewertet werden kann;
- b) die Relevanz der in den Studien verwendeten Versuchstiere für die biologische Beurteilung des betroffenen Materials oder Produkts;
- c) Einsatzbedingungen des Materials oder Produkts in den ausgewählten Dokumenten und die Zweckbestimmung des in Frage kommenden Produkts.

C.2.5 Kritische Bewertung der Literatur

Die Literaturbewertung sollte die Signifikanz und die Bedeutung von Studien verschiedener Designs beurteilen sowie zwischen veröffentlichten und nicht veröffentlichten Daten unterscheiden. Wenn unveröffentlichte Daten zur Beurteilung herangezogen werden, sollte in der Literaturbewertung die Signifikanz der Daten gekennzeichnet werden.

Einzubeziehende Faktoren sind:

- a) ob die Schlussfolgerungen des Autors durch die verfügbaren Daten gesichert sind;
- b) ob die Literatur die derzeitige medizinische Praxis und den technologischen Stand der Technik widerspiegelt;
- c) ob die zitierte Literatur aus anerkannten wissenschaftlichen Veröffentlichungen stammt und sie in Zeitschriften mit unabhängiger Beurteilung veröffentlicht wurde;
- d) in welchem Umfang die veröffentlichte Literatur das Ergebnis einer Studie/mehrerer Studien ist, die nach wissenschaftlichen Prinzipien durchgeführt wurde/wurden.

Die Literaturbewertung sollte eine kritische Beurteilung der Literatur beinhalten. Nachdem Dokumente gesammelt und beurteilt wurden, sollten die angewandten Auswahlkriterien und der Ausschluss jedes Dokuments von dieser kritischen Beurteilung begründet werden. Die Bewertung ist dann abgeschlossen, wenn sie sich auf das in Frage kommende Produkt und den Verwendungszweck bezieht und ein strukturierter Bericht sollte verfasst werden, bestehend aus:

- 1) einer kurzen Beschreibung des Materials oder des Produkts, einschließlich seiner Verwendung;
- 2) einer Analyse der ausgewählten Literatur und Daten, sowohl günstig als auch ungünstig;
- 3) einer kritischen Bewertung der Gefährdungen, aus den damit verbundenen Risiken sowie den geeigneten Sicherheitsmaßnahmen;
- 4) einer Beschreibung der Methoden zur Gewichtung der verschiedenen Veröffentlichungen; insbesondere sollte die wiederholte Veröffentlichung durch die gleichen Autoren betrachtet werden, um so eine Übergewichtung der gleichen Tests in verschiedenen Veröffentlichungen zu vermeiden;
- 5) einer Liste von Veröffentlichungen mit entsprechenden Querverweisen in der Beurteilung;
- 6) einer Schlussfolgerung mit einer Rechtfertigung, die eindeutig angibt, wie die Ziele der Literaturbewertung erfüllt wurden und wie Beweislücken, die für die Abdeckung sämtlicher relevanter Aspekte der Sicherheit und Leistung erforderlich sind, identifiziert wurden;
- 7) Unterschrift(en) des/der Gutachter(s) und Datum.

Anhang ZA (informativ)

Verhältnis zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG [OJ L 169], die abzudecken sind

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages M/BC/CEN/89/9 bezüglich der Erarbeitung von Europäischen Normen zu Medizinprodukten erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte bereitzustellen [OJ L 169].

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Richtlinie in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZA.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Anforderungen dieser Richtlinie und der zugehörigen EFTA Vorschriften.

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/EC 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 Politik 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 Europäischen Norm und Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG [OJ L 169]

Grundlegende Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
7.1 (Erster und zweiter Textezug)	4, 5, 6 und 7	Dieses Dokument legt Prüfverfahren für die Beurteilung von Biomaterialien für die Verwendung in Medizinprodukten fest. Es bietet keine Anforderungen für die Gestaltung und die Herstellung sowie die Kompatibilität zwischen den verwendeten Materialien und den biologischen Geweben, Zellen und Körperflüssigkeiten und erzwingt ein minimales Risiko.
7.2		
7.5 (Erster Absatz)		

Allgemeine Anmerkung: Die Konformitätsannahme hängt auch von der Einhaltung der relevanten Teile der ISO 10993-Reihe ab.

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

WARNUNG 2 — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

Anhang ZB (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 90/385/EWG [OJ L 189]

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages M/BC/CEN/89/9 bezüglich der Erarbeitung von Europäischen Normen zu Medizinprodukten erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte bereitzustellen [OJ L 189].

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Richtlinie in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZB.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Anforderungen der Richtlinie und der zugehörigen EFTA Vorschriften.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Richtlinie 90/385/EWG, geändert durch die Richtlinie 2007/47/EC 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 Politik des Herstellers zur Festlegung des akzeptablen Risikos muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen 1, 4, 5, 8, 9 und 10 der Richtlinie stehen.

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZB 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 ZB.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

**Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Richtlinie
90/385/EWG [OJ L 189]**

Grundlegende Anforderungen der Richtlinie 90/385/EWG	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
9 (nur erster und zweiter Texteinzug)	4, 5, 6 und 7	Dieses Dokument legt Prüfverfahren für die Beurteilung von Biomaterialien für die Verwendung in Medizin- produkten fest. Es bietet keine Anforderungen für die Gestaltung und die Herstellung sowie die Kompatibilität zwischen den verwendeten Materialien und den biologischen Geweben, Zellen und Körperflüssigkeiten und erzwingt ein minimales Risiko.

Allgemeine Anmerkung: Die Konformitätsannahme hängt auch von der Einhaltung der relevanten Teile der ISO 10993-Reihe ab.

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

WARNHINWEIS 2 — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

Literaturhinweise

- [1] ISO 7405, *Dentistry — Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry*
- [2] ISO 9000, *Quality management systems — Fundamentals and vocabulary*
- [3] ISO 9001, *Quality management systems — Requirements*
- [4] ISO 9004, *Managing for the sustained success of an organization — A quality management approach*
- [5] ISO/TR 10993-33, *Biological evaluation of medical devices — Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity — Supplement to ISO 10993-3*
- [6] ISO 13485:2003, *Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes*
- [7] ISO/IEC 17025, *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*
- [8] ISO 18562 (all parts), *Biocompatibility evaluation of breathing gas pathways in healthcare applications*
- [9] PREVIEWS B.I.O.S.I.S. Ovid Technologies, Inc, verfügbar unter: <http://www.ovid.com/>
- [10] Guideline on the limits of genotoxic impurities, European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (EMA), verfügbar unter: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/519902en.pdf>
- [11] BLACK, J., *Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility*, CRC Press, 2006
- [12] BOUTRAND J., ed. *Biocompatibility and Performance of Medical Devices*. Woodhead Publishing, 2012
- [13] BUSH R.B. *A Bibliography of Monographic Works on Biomaterials and Biocompatibility*; Update II. *J. Biomed. Mater. Res.* 1999, **48** S. 335–341 [Appl Biomater]
- [14] TINKLER J.J.B. *Biological Safety and European Medical Device Regulations*. Quality First International Press, London, 2000
- [15] WILLIAMS, D.F., *Fundamental aspects of biocompatibility*, Biocompatibility, 1 CRC, 1980
- [16] WILLIAMS D.F. Definitions in Biomaterials. *Progress in Biomedical Engineering*. 1987, **4** S 1-72
- [17] EMBASE. Elsevier B.V., verfügbar unter: <http://www.embase.com/>
- [18] IPCS. World Health Organization, verfügbar unter: <http://www.who.int/ipcs/en/>
- [19] IRIS. U.S. Environmental Protection Agency, verfügbar unter: <http://www.epa.gov/IRIS/>
- [20] PUBMED. U.S. National Library of Medicine, verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- [21] SciFinder. American Chemical Society, verfügbar unter: <http://www.cas.org/SCIFINDER/SCHOLAR/index.html>
- [22] SciSearch® - A Cited Reference Science Database, Dialog,LLC, verfügbar unter: <http://library.dialog.com/bluesheets/html/bl0034.html>

- [23] Toxnet. U.S. National Library of Medicine, verfügbar unter: <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- [24] ToxGuides. Agency for Toxic Substances & Disease Registry (ATSDR), verfügbar unter: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/index.asp>
- [25] OECD Guidelines for the Testing of Chemicals — Section 4: Health Effects
- [26] Japan, Good Laboratory Practice for Preclinical Biological Tests of Medical devices; MHLW Verordnung Nr. 37 und Nr. 115 (03-23-2005 bzw. 06-13-2008)
- [27] Japan (zweisprachig in Japanisch und Englisch): Basic Principles of Biological Safety Evaluation Required for Application for Approval to Market Medical Devices, YAKUJI NIPPO, Ltd. Tokyo, 2012.
- [28] USA, GLP reference in the Federal Register
- [29] USE OF INTERNATIONAL STANDARD. ISO 10993-1, "Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process – Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, June 16, 2016, verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm348890.pdf>
- [30] ICH Q3A Impurities in New Drug Substances, verfügbar unter: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf
- [31] ICH Q3B Impurities in New Drug Products, verfügbar unter: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf
- [32] ICH Q3C Impurities: Guideline for Residual Solvents, verfügbar unter: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C_R2/Step4/Q3C_R2_Guideline.pdf
- [33] ICH Q3D Impurities: Guidelines for Elemental Impurities, verfügbar unter: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D_R2/Step4/Q3D_R2_Guideline.pdf
- [34] ICH M7 ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK. verfügbar unter: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf

Contents

Page

Foreword	iv
Introduction	v
1 Scope	1
2 Normative references	1
3 Terms and definitions	2
4 General principles applying to biological evaluation of medical devices	5
5 Categorization of medical devices	9
5.1 General.....	9
5.2 Categorization by nature of body contact.....	9
5.2.1 Non-contacting devices.....	9
5.2.2 Transient-contacting devices.....	10
5.2.3 Surface-contacting devices.....	10
5.2.4 External communicating devices.....	10
5.2.5 Implant devices.....	11
5.3 Categorization by duration of contact.....	11
6 Biocompatibility evaluation process	12
6.1 Biological risk assessment.....	12
6.1.1 Physical and chemical information.....	12
6.1.2 General: Gap analysis and selection of biological endpoints for assessment.....	12
6.1.3 Biological testing.....	14
7 Interpretation of biological evaluation data and overall biological safety assessment	18
Annex A (informative) Endpoints to be addressed in a biological risk assessment	20
Annex B (informative) Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk management process	25
Annex C (informative) Suggested procedure for literature review	38
Annex ZA (informative) Relationship between this European Standard and the essential requirements of Directive 93/42/EEC [OJ L 169] aimed to be covered	40
Annex ZB (informative) Relationship between this European Standard and the essential requirements of Directive 90/385/EEC [OJ L 189] aimed to be covered	42
Bibliography	44

Foreword

ISO (the International Organization for Standardization) is a worldwide federation of national standards bodies (ISO member bodies). The work of preparing International Standards is normally carried out through ISO technical committees. Each member body interested in a subject for which a technical committee has been established has the right to be represented on that committee. International organizations, governmental and non-governmental, in liaison with ISO, also take part in the work. ISO collaborates closely with the International Electrotechnical Commission (IEC) on all matters of electrotechnical standardization.

The procedures used to develop this document and those intended for its further maintenance are described in the ISO/IEC Directives, Part 1. In particular the different approval criteria needed for the different types of ISO documents should be noted. This document was drafted in accordance with the editorial rules of the ISO/IEC Directives, Part 2 (see www.iso.org/directives).

Attention is drawn to the possibility that some of the elements of this document may be the subject of patent rights. ISO shall not be held responsible for identifying any or all such patent rights. Details of any patent rights identified during the development of the document will be in the Introduction and/or on the ISO list of patent declarations received (see www.iso.org/patents).

Any trade name used in this document is information given for the convenience of users and does not constitute an endorsement.

For an explanation on the meaning of ISO specific terms and expressions related to conformity assessment, as well as information about ISO's adherence to the World Trade Organization (WTO) principles in the Technical Barriers to Trade (TBT) see the following URL: www.iso.org/iso/foreword.html.

The committee responsible for this document is ISO/TC 194, *Biological and clinical evaluation of medical devices*.

This fifth edition cancels and replaces the fourth edition (ISO 10993-1:2009), which has been technically revised.

It also incorporates the Corrigendum ISO 10993-1:2009/Cor.1.

The following technical were changes:

- a) revised Annex A “Endpoints to be addressed in a biological risk assessment”;
- b) replaced Annex B “Guidance on the risk management process” with “Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk management process” (formally TR 15499);
- c) editing changes in the genotoxicity section and other sections of the normative document;
- d) additional definitions for terms used throughout the 10993 series of standards added;
- e) additional “Non-contacting devices” and “Transient-contacting devices” categories.

A list of all parts in the ISO 10993- series can be found on the ISO website.

Introduction

The primary aim of this document is the protection of humans from potential biological risks arising from the use of medical devices. It is compiled from numerous International and national standards and guidelines concerning the biological evaluation of medical devices. It is intended to describe the biological evaluation of medical devices within a risk management process, as part of the overall evaluation and development of each device. This approach combines the review and evaluation of existing data from all sources with, where necessary, the selection and application of additional tests, thus enabling a full evaluation to be made of the biological responses to each medical device, relevant to its safety in use. It must be appreciated that the term “medical device” is wide-ranging and, at one extreme, consists of a single material, which can exist in more than one physical form, and at the other extreme, of a medical device consisting of numerous components made of more than one material.

This document addresses the determination of the biological response to medical devices, mostly in a general way, rather than in a specific device-type situation. Thus, for a complete biological evaluation, it classifies medical devices according to the nature and duration of their anticipated contact with human tissues when in use and indicates, in a matrix the biological endpoints that are thought to be relevant in the consideration of each device category.

NOTE Products which might be considered to be medical devices in some jurisdictions but for which there is not yet a harmonized approach, are:

- 1) aids for disabled/handicapped people;
- 2) devices for the treatment/diagnosis of diseases and injuries in animals;
- 3) accessories for medical devices;
- 4) disinfection substances;
- 5) devices incorporating animal and human tissues, which might meet the requirements of the above definition but are subject to different controls.

The range of biological hazards is wide and complex. The biological response to a constituent material alone cannot be considered in isolation from the overall device design. Thus, in designing a device, the choice of the best material with respect to its biocompatibility might result in a less functional device, biocompatibility being only one of a number of characteristics to be considered in making that choice. Where a material is intended to interact with tissue in order to perform its function, the biological evaluation needs to address this.

Biological responses that are regarded as adverse, caused by a material in one application, might not be regarded as such in a different situation. Biological testing is based upon, among other things, *in vitro* and *ex vivo* test methods and upon animal models, so that the anticipated behaviour when a device is used in humans can be judged only with caution, as it cannot be unequivocally concluded that the same biological response will also occur in this species. In addition, differences in the manner of response to the same material among individuals indicate that some patients can have adverse reactions, even to well-established materials.

The role of this document is to serve as a framework in which to plan a biological evaluation which, as scientific knowledge advances our understanding of the basic mechanisms of host responses, minimizes the number and exposure of test animals by giving preference to chemical, physical, morphological, and topographical characterization testing and *in vitro* models, in situations where these methods yield equally relevant information to that obtained from *in vivo* models.

It is not intended that this document provide a rigid set of test methods, including pass/fail criteria, as this might result in either an unnecessary constraint on the development and use of novel medical devices, or a false sense of security in the general use of medical devices. Where a particular application warrants it, experts in the product or in the area of application concerned can choose to establish specific tests and criteria, described in a product-specific vertical standard.

The ISO 10993- series of standards are intended for use by professionals, appropriately qualified by training and experience, who are able to interpret its requirements and judge the outcome of the evaluation for each, taking into consideration all the factors relevant to the device, its intended use and the current knowledge of the medical device provided by review of the scientific literature and previous clinical experience.

Informative Annex A contains a table that is generally helpful in identifying endpoints recommended in the biocompatibility evaluation of medical devices, according to their category of body contact and duration of clinical exposure. Informative Annex B contains guidance for the application of the risk management process to medical devices which encompasses biological evaluation.

Biological evaluation of medical devices —

Part 1:

Evaluation and testing within a risk management process

1 Scope

This part document describes:

- the general principles governing the biological evaluation of medical devices within a risk management process;
- the general categorization of devices based on the nature and duration of their contact with the body;
- the evaluation of existing relevant data from all sources;
- the identification of gaps in the available data set on the basis of a risk analysis;
- the identification of additional data sets necessary to analyse the biological safety of the medical device;
- the assessment of the biological safety of the medical device.

This part document applies to evaluation of materials and devices that are expected to have direct or indirect contact with the patient's body during intended use. In addition, this document applies to medical devices that are expected to have direct or indirect contact with the clinician's body, if the device is intended to protect the clinician (e.g., surgical gloves, masks and others). This document is applicable to biological evaluation of all types of medical devices including active, non-active, implantable and non-implantable medical devices.

Biological hazards arising from other risks, such as mechanical failures or changes to the device over time, should be considered as a part of the overall biological safety assessment, and can be addressed by relevant biocompatibility, mechanical or other in vivo animal testing or other information. Other parts of ISO 10993 cover specific aspects of biological assessments and related tests.

2 Normative references

The following documents are referred to in the text in such a way that some or all of their content constitutes requirements of this document. For dated references, only the edition cited applies. For undated references, the latest edition of the referenced document (including any amendments) applies.

ISO 10993-2, *Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements*

ISO 10993-3, *Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity*

ISO 10993-4, *Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interaction with blood*

ISO 10993-5, *Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity*

ISO 10993-6, *Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation*

ISO 10993-7, *Biological evaluation of medical devices — Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals*

ISO 10993-9, *Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products*

ISO 10993-10, *Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for irritation and skin sensitization*

ISO 10993-11, *Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity*

ISO 10993-12, *Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials*

ISO 10993-13, *Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices*

ISO 10993-14, *Biological evaluation of medical devices — Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics*

ISO 10993-15, *Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys*

ISO 10993-16, *Biological evaluation of medical devices — Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables*

ISO 10993-17, *Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances*

ISO 10993-18, *Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of materials*

ISO/TS 10993-19, *Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials*

ISO/TS 10993-20, *Biological evaluation of medical devices — Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices*

ISO/TR 10993-22, *Biological evaluation of medical devices — Part 22: Guidance on nanomaterials*

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

3 Terms and definitions

For the purposes of this document, the following terms and definitions apply.

ISO and IEC maintain terminological databases for use in standardization at the following addresses:

- IEC Electropedia: available at <http://www.electropedia.org/>
- ISO Online browsing platform: available at <http://www.iso.org/obp>

3.1 biocompatibility

ability of a medical device or material to perform with an appropriate host response in a specific application

Note 1 to entry: This can be demonstrated by biological testing, as well as assessment of effects of leachable chemicals and/or morphological properties (e.g., bound chemicals, topological features) of the medical device or materials, and device performance (e.g., maintenance of mechanical integrity) potentially impacting the biological response.

3.2 biological risk

probability of harm to health occurring as a result of medical device or material interactions

3.3 biological safety

freedom from unacceptable risk in the context of the intended use

3.4

chemical constituent

any synthetic or natural substance that is used in a process for manufacturing materials and/or medical devices, including the base material(s), additives (antioxidants, UV stabilizers, color additives, dyes, etc.), and processing aids (solvents, lubricants, antifoaming agents, etc.)

3.5

data set

information, such as physical and/or chemical characterization, toxicity data, etc. from a variety of sources necessary to characterize the biological response of a device

3.6

direct contact

term used for a device or device component that comes into physical contact with body tissue

3.7

externally communicating

term used for a device or device component that is placed within the body during a medical procedure, with a portion of the device residing within the body, and another portion of the device outside of the body

3.8

final product

medical device or device component that includes all manufacturing processes for the “to be marketed” device including packaging and sterilization, if applicable

3.9

implant

term used for a device or device component that is placed entirely within the body during a medical procedure

3.10

indirect contact

term used for a device or device component through which a fluid or gas passes, prior to the fluid or gas coming into physical contact with body tissue (in this case the device or device component itself does not physically contact body tissue)

3.11

material

any synthetic or natural polymer, metal, alloy, ceramic or other non-viable substance, including tissue rendered non-viable, used as a medical device or any part thereof

3.12

material characterization

the broad and general process by which a material's chemistry, structure and properties are evaluated and measured, to include assessment of compositional, structural, and mechanical properties, if appropriate

3.13

medical device

any instrument, apparatus, implement, machine, appliance, implant, *in vitro* reagent or calibrator, software, material or other similar or related article, intended by the manufacturer to be used, alone or in combination, for human beings for one or more of the specific purpose(s) of:

- diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease,
- diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury,
- investigation, replacement, modification, or support of the anatomy or of a physiological process,
- supporting or sustaining life,

- control of conception,
- disinfection of medical devices,
- providing information for medical purposes by means of *in vitro* examination of specimens derived from the human body,

and which does not achieve its primary intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, but which may be assisted in its function by such means

Note 1 to entry: This definition has been developed by the Global Harmonization Task Force (GHTF).

Accessories intended specifically by manufacturers to be used together with a “parent” medical device to enable that medical device to achieve its intended purpose, should be assessed according to the ISO 10993- series of standards.

[SOURCE: ISO 14971:2007, definition 2.9, modified to refer to ISO 10993]

Medical devices are different from drugs/biologics, and their biological evaluation requires a different approach.

Medical devices can include dental devices.

3.14

non-contact

term used to indicate that the device or device component has neither direct nor indirect contact with body tissues

3.15

physical and chemical information

knowledge regarding formulation, manufacturing processes, geometric and physical properties and type of body contact and clinical use that is used to determine whether any additional biological or material characterization testing is needed

3.16

risk analysis

systematic use of available information to identify hazards and to estimate the risk

[SOURCE: ISO 14971:2007, definition 2.17]

3.17

risk assessment

overall process comprising a risk analysis and a risk evaluation

[SOURCE: ISO 14971:2007, definition 2.18]

3.18

risk evaluation

process of comparing the estimated risk against given risk criteria to determine the acceptability of the risk

[SOURCE: ISO 14971:2007, definition 2.21]

3.19

risk management

systematic application of management policies, procedures and practices to the tasks of analysing, evaluating, controlling and monitoring risk

[SOURCE: ISO 14971:2007, definition 2.22]

3.20

toxic

capable of causing an adverse biological response

3.21

toxicological hazard

potential for a chemical substance or material to cause an adverse biological reaction, taking into account the nature of the reaction and the dose required to elicit it

3.22

toxicological risk

probability of a specified degree of an adverse reaction occurring in response to a specified level of exposure

3.23

toxicological threshold

a limit, such as a tolerable intake (TI), tolerable exposure (TE), allowable limit (AL) value, or Threshold of Toxicological Concern (TTC) below which adverse effects are not expected for relevant biological endpoints

3.24

transient contact

term used for a device or device component that has a very brief duration of contact with body tissue (e.g., for less than one minute)

4 General principles applying to biological evaluation of medical devices

4.1 The biological evaluation of any material or medical device intended for use in humans shall form part of a structured biological evaluation programme within a risk management process in accordance with ISO 14971, as given in Figure 1. This risk management process involves identification of biological hazards, estimation of the associated biological risks, and determination of their acceptability. Annex B provides guidance on this process. The biological evaluation shall be planned, carried out, and documented by knowledgeable and experienced professionals.

The risk management plan should identify aspects of the biological evaluation requiring specific technical competencies and shall identify the person(s) responsible for the biological evaluation.

The evaluation programme shall include documented, informed consideration of advantages/disadvantages and relevance of:

- a) device configuration and a listing of a device's materials of construction (qualitative) and where necessary, the proportion and amount (mass) of each material in the device (quantitative);
- b) the physical and chemical characteristics of the various candidate materials of construction and their composition;

NOTE Where this information is already documented within the risk management for the device it can be included by reference.

- c) any history of clinical use or human exposure data;

NOTE Previous regulatory approval history can be relevant.

- d) any existing toxicology and other biological safety data on product and component materials, breakdown products and metabolites;
- e) test procedures.

Evaluation can include both a study of relevant preclinical and clinical experience and actual testing. Such an evaluation might result in the conclusion that no testing is needed if the material has a demonstrable safe history of use in a specified role and physical form that is equivalent to that of the device under design. The type of information that can be useful to demonstrate equivalence is included in Annex B. Testing is usually not necessary when sufficient information is already available to perform a risk assessment of the material and/or the medical device (see Annex C).

4.2 In the selection of materials to be used in device manufacture, the first consideration shall be fitness for purpose with regard to characteristics and properties of the material, which include chemical, toxicological, physical, electrical, morphological and mechanical properties.

4.3 The following shall be taken into account for their relevance to the overall biological evaluation of the device:

- a) the material(s) of construction (i.e., all direct and indirect tissue contacting materials);
- b) intended additives, process contaminants and residues (For example, testing for ethylene oxide sterilization residuals shall be conducted in accordance with ISO 10993-7);
- c) packaging materials that contact the device can transfer chemicals to the device and then indirectly to the patient or clinician;
- d) leachable substances (see ISO 10993-17 and ISO 10993-18);
- e) degradation products (see ISO 10993-9, for general principles and 10993-13, 10993-14 and 10993-15 for degradation products from polymers, ceramics and metals, respectively);
- f) other components and their interactions in the final product;
- g) the performance and characteristics of the final product;
- h) physical characteristics of the final product, including but not limited to, porosity, particle size, shape and surface morphology.

Description of material chemical constituents and consideration of chemical characterization (see ISO 10993-18) shall precede any biological testing (see Figure 1). Chemical characterization with an appropriate toxicological threshold can be used to determine if further testing is needed (see Annex B, ISO 10993-17 and ISO 10993-18).

Physical effects of the device shall be considered if they impact the biocompatibility (see ISO/TS 10993-19).

Medical devices that contain, generate, or are composed of nanomaterials can pose specific challenges to the biological evaluation due to their potentially unique properties (see ISO/TR 10993-22).

For implanted devices, both local and systemic effects shall be considered for risk evaluation.

4.4 The information required in a biological evaluation, shall be determined by assessing the information already available in light of the biological evaluation required, enabling the categorization of devices (see Clause 5) and a gap analysis to facilitate the selection of appropriate tests. The rigour necessary in the biological evaluation is principally determined by the nature, degree, frequency and duration of the exposure and the hazards identified for the medical device or material. Testing is usually not necessary when sufficient information is already available to perform a risk assessment of the material and/or the medical device (see Annex C). For example, biological testing is usually not necessary, if material characterization (e.g., physical and chemical) demonstrates equivalence to a previously assessed medical device or material with established safety (see ISO 10993-18:2015, Annex C and ISO/TS 10993-19).

The interpretation of the data shall take into account the chemical composition of the materials, including the conditions of exposure as well as the nature, degree, frequency and duration of exposure of the medical device or its constituents to the body.

4.5 All known possible biological hazards shall be taken into account for every material and final product, but this does not imply that testing for all possible hazards will be necessary or practical (see Clauses 5 and 6). Test results cannot guarantee freedom from potential biological hazards, thus biological

investigations shall be followed by careful observations for unexpected adverse reactions or events in humans during clinical use of the device.

The range of possible biological hazards is wide and can include short-term effects such as acute toxicity, irritation to the skin, eye and mucosal surfaces, haemolysis and thrombogenicity, as well as long-term or specific toxic effects such as subchronic and chronic toxic effects, sensitization resulting in allergy, genotoxicity, carcinogenicity (tumorigenicity) and effects on reproduction including teratogenicity.

4.6 If testing is needed, selection of any *in vitro* or *in vivo* tests (see Annex A) shall be based on intended use.

In vitro test methods, which are appropriately validated, reasonably and practically available, reliable and reproducible shall be considered for use in preference to *in vivo* tests (see ISO 10993-2). Whenever *in vivo* tests are indicated by findings of the the initial risk assessment, use of appropriate *in vitro* screening, if available, shall be considered before *in vivo* tests are commenced. A rationale for the testing strategy, as well as for test selection, shall be provided. Test data, complete to the extent that an independent analysis could be made, shall be evaluated by competent, informed professionals, and shall be retained.

In certain circumstances, such as for specific devices, or biological endpoint assessments, if a non-standardized, non-validated test is necessary, additional information regarding the rationale for the study design and data interpretation should be provided.

4.7 The biological safety of a medical device shall be considered by the manufacturer over the whole life-cycle of a device. The same requirement is valid for re-usable medical devices where the biological safety shall be guaranteed after the maximum number of validated reprocessing cycles.

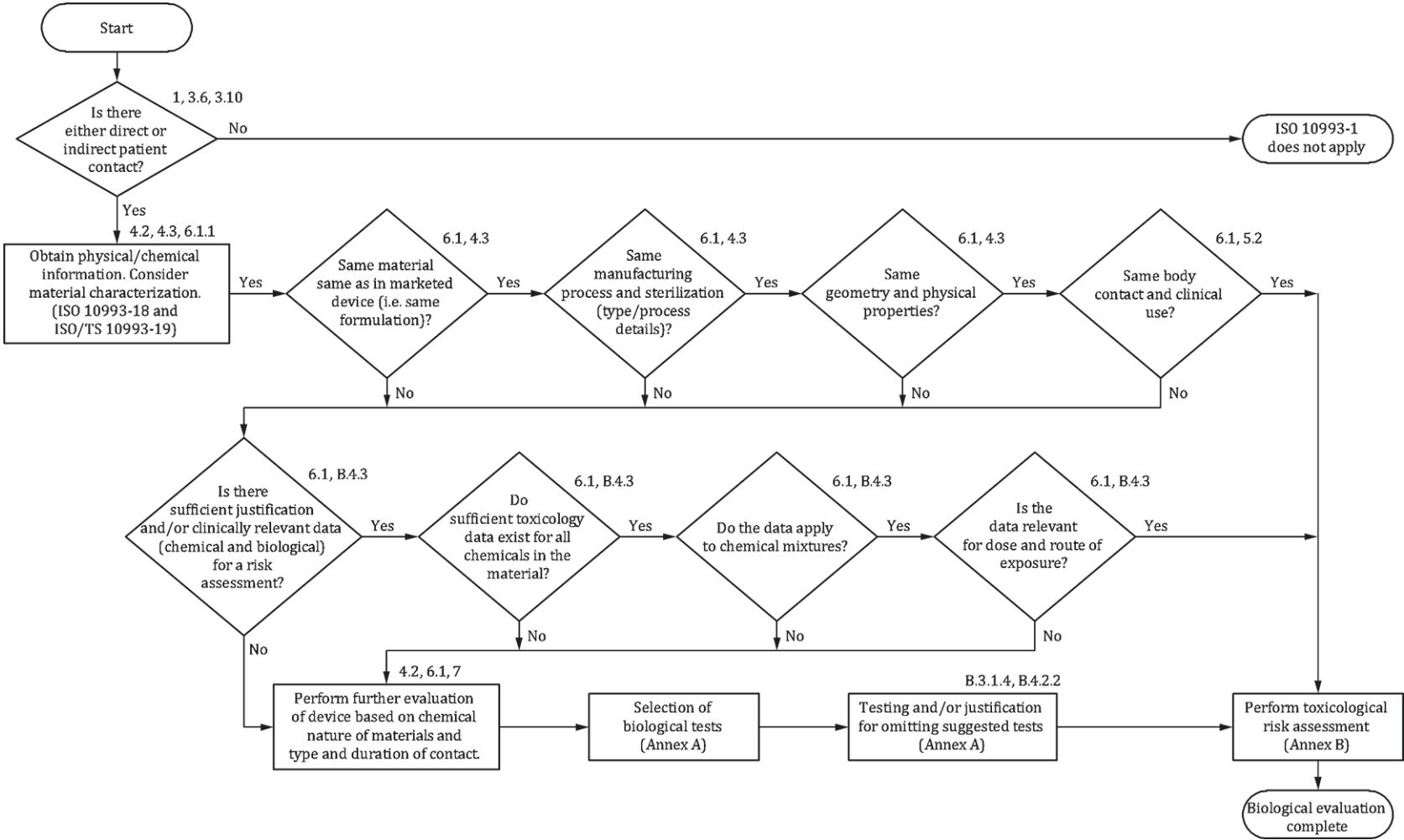


Figure 1 — Summary of the systematic approach to a biological evaluation of medical devices as part of a risk management process

4.8 The biological risk assessment of materials or final products shall be re-evaluated if any of the following occurs:

- a) any change in the source or in the specification of the materials used in the manufacture of the product;
- b) any change in the formulation, processing, primary packaging or sterilization of the product;
- c) any change in the manufacturer's instructions or expectations concerning storage, e.g. changes in shelf life and/or transport;
- d) any change in the intended use of the product;
- e) any evidence that the product can produce adverse biological effects when used in humans.

4.9 The biological evaluation shall take into account the nature and mobility of the chemical constituents in the materials used to manufacture the device, non-clinical tests, clinical studies, post-market experience, and any other relevant information for an overall assessment.

4.10 This document shall not be used to mandate re-testing of historical products assessed previously using the appropriate edition of this document at the time of the assessment. Nevertheless, compliance to this new edition shall be shown (e.g., by providing a justification for omission of further testing). Where recommendations for endpoint assessment per Annex A are different from prior published versions of this document, a history of safe clinical use can be used to document why additional testing on a commercially-marketed device is not needed. However, in the event of a process change, evaluation of the biologic risks related to the change shall be performed.

5 Categorization of medical devices

5.1 General

Medical devices shall be categorized according to the nature and duration of body contact as specified in 5.2 and 5.3. The categorization of medical devices facilitates selection of appropriate data sets (see informative Annex A).

The evaluation of any device that does not fall into one of the categories specified shall follow the general principles contained in this part of ISO 10993. Certain devices might fall into more than one body contact or duration category, in which case evaluation appropriate to each category shall be carried out. For example, the following should be considered:

- a) for devices that include both an implanted component, and a delivery system that is used only during a surgical procedure to place the device, the implant should be assessed separately from the delivery system;
- b) for gas pathway device components with only indirect patient contact, device specific standards should be used to determine the relevant type of biocompatibility evaluations (see ISO 18562-series).

5.2 Categorization by nature of body contact

5.2.1 Non-contacting devices

These include medical devices (or components) that have neither direct nor indirect contact with the body, and where biocompatibility information would not be necessary. An in vitro diagnostic device and a blood-collection tube are examples of non-contact devices.

5.2.2 Transient-contacting devices

These include medical devices which come into very brief/transient contact with the body (e.g., lancets, hypodermic needles, capillary tubes that are used for less than one minute). These generally would not require testing to address biocompatibility. However, for products made with materials such as coatings or lubricants that could be left in contact with body tissues after the device is removed, it is possible that a more detailed biocompatibility assessment will be necessary. Cumulative use should also be considered.

5.2.3 Surface-contacting devices

These include medical devices in contact with the following.

a) Skin

- devices that contact intact skin surfaces of patients or clinicians only.

EXAMPLES Electrodes, external prostheses, fixation tapes, compression bandages and monitors of various types.

NOTE Some devices include components that can come into contact with a clinician's hands where testing of these components is generally not needed to support a biological evaluation. Examples include computer keyboards; monitor housings, dials or buttons; catheter handles. If these types of components can be shown to be made from materials in common use for other consumer products with a similar nature of contact, no further biological evaluation is needed.

b) Mucosal membranes

- devices that contact intact mucosal membranes.

EXAMPLES Contact lenses, urinary catheters, intravaginal and intra-intestinal devices (stomach tubes, sigmoidoscopes, colonoscopes, gastroscopes), endotracheal tubes, bronchoscopes, some dental prostheses and orthodontic devices.

c) Breached or compromised surfaces

- devices that contact breached or otherwise compromised body surfaces.

EXAMPLES Dressings or healing devices and occlusive patches, for ulcers, burns and granulation tissue.

5.2.4 External communicating devices

External communicating devices shall be categorized according to their contact with the following application sites:

a) Blood path, indirect

- devices or components that do not necessarily directly contact the blood path but serve as conduits to deliver fluids into the vascular system.

EXAMPLES Solution administration sets, extension sets, transfer sets and blood administration sets.

b) Tissue/bone/dentin

- devices that contact tissue, bone or pulp/dentin systems.

EXAMPLES Laparoscopes, arthroscopes, draining systems, dental filling materials and skin staples.

- devices or components that do not necessarily directly contact tissue or bone but serve as conduits to delivery fluids to the tissue or bone.

EXAMPLES Tubing used for irrigation. Device components that have fluid contact that can also contact the patient.

c) Circulating blood

- devices that contact circulating blood.

EXAMPLES Intravascular catheters, temporary pacemaker electrodes, oxygenators, extracorporeal oxygenator tubing and accessories, dialysers, dialysis tubing and accessories, haemoadsorbents and immunoabsorbents.

5.2.5 Implant devices

Implant devices shall be categorized according to their contact with the following application sites:

a) Tissue/bone

- devices principally contacting bone.

EXAMPLES Orthopaedic pins, plates, replacement joints, bone prostheses, bone cements and intra-osseous devices.

- devices principally contacting tissue and tissue fluid.

EXAMPLES Pacemakers, drug supply devices, neuromuscular sensors and simulators, replacement tendons, breast implants, artificial larynxes, subperiosteal implants, ligation clips and intra-uterine devices that do not achieve their primary function by chemical activity.

b) Blood

- devices principally contacting circulating blood in the cardiovascular system.

EXAMPLES Pacemaker electrodes, artificial arteriovenous fistulae, heart valves, vascular grafts, internal drug-delivery catheters and ventricular assist devices.

NOTE Most tissues contain circulating blood; however, this category is not intended to encompass devices implanted into tissue that contain transient released blood (e.g., a hernia repair graft).

5.3 Categorization by duration of contact

Medical devices shall be categorized according to the anticipated duration of contact as follows.

- Limited exposure (A) – devices whose cumulative sum of single, multiple or repeated duration of contact is up to 24 h.
- Prolonged exposure (B) – devices whose cumulative sum of single, multiple or repeated long-term duration of contact is likely to exceed 24 h but not exceed 30 d.
- Long-term exposure (C) – devices whose cumulative sum of single, multiple or repeated long-term duration of contact exceeds 30 d.

If a material or device can be placed in more than one duration category, the more rigorous testing and/or evaluation considerations shall apply. With expected or intended multiple exposures to a device, the decision into which category a device is placed shall take into account the potential cumulative effect, bearing in mind the period of time over which these exposures occur. If a device is intended to change during its lifetime, such as those that are polymerized and/or degraded *in situ*, separate evaluations shall be conducted for the different device states. For example, for an absorbable glue intended to polymerize *in situ*, the different device states would include starting components, intermediate reaction products, the fully polymerized material and degradation products.

6 Biocompatibility evaluation process

6.1 Biological risk assessment

6.1.1 Physical and chemical information

Material characteristic of the medical device or component is a crucial first step in the biological evaluation and its associated process of material characterization. This data should be sufficient to answer the first row of questions in the Figure 1 flow chart. The extent of physical and/or chemical characterization required depends on what is known about the material formulation, what pre-clinical and clinical safety and toxicological data exist, and on the nature and duration of body contact with the medical device; but, at a minimum, the characterization shall address the constituent chemicals of the device and possible residual process aids or additives used in its manufacture. In addition, it is possible that some physical characterization information will be needed for implanted devices or devices in contact with blood. Material characterization, if performed, shall be conducted in accordance with ISO 10993-18 and ISO/TS 10993-19, and in accordance with ISO/TR 10993-22 for nanomaterials.

Figure 1 indicates how the general steps in the physical and/or chemical characterization process link to the overall biological evaluation decision points.

If the combination of all materials, chemicals and processes has an established history of safe use in the intended application, and the physical properties have not changed, then it is possible that further characterization and additional data sets (e.g., biological testing) will not be necessary, and the rationale shall be documented.

The identity and quantity of any novel materials and chemicals present should be established or measured.

For device extractables and leachables that have known toxicological data relevant to the expected exposure (quantity, route and frequency), the need for further testing is likely to be minimal or non-existent. For devices that have known leachable chemical mixtures, potential interactions of the leachable chemicals should be considered. It is possible that testing according to pharmacopeia (e.g., to USP Class VI requirements) will not be sufficient to address the potential for toxicity of extractables/leachables.

The results of the risk assessment of identified chemicals can lead to the conclusion that additional material characterization is necessary, for example, where the margin of safety is not considered adequate if the entire amount of a particular chemical were to leach out. In such cases, appropriate extraction testing, simulating clinical exposure, can be used to estimate the degree of clinical exposure to the chemical constituent (see ISO 10993-18). The acceptability of the level of estimated leachables shall be established by comparing the amount of each compound extracted from the device to its respective relevant toxicological threshold as developed in accordance with ISO 10993-17.

Where the potential for degradation exists under the conditions of manufacture, sterilization, transport, storage, and use of the device, the presence and nature of degradation products shall be characterized in accordance with ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14, and ISO 10993-15.

For materials and/or devices that can release wear particles, the potential release of nanoparticles should be considered as described in ISO/TR 10993-22.

6.1.2 General: Gap analysis and selection of biological endpoints for assessment

Assess all reasonably and practicably available information and compare to the data set(s) needed to assess the biological safety of the device (see Clause 4, Annexes A and C). Identify any additional data or testing needed to complete the data sets required to perform the risk assessment.

ISO 10993-2 applies to any *in vivo* testing being considered. Additional *in vivo* testing shall not be carried out where:

- 1) results are available from relevant studies that have been carried out previously
- or
- 2) the existing pre-clinical and clinical data, including history of safe use, meet the requirements of biological evaluation and therefore further animal testing would be unethical. In assessing the relevance of data on prior use of a material to the biological evaluation, the level of confidence in the historical data should be taken into account. ISO 10993-18:2005, Annex C, gives some informative principles for judging chemical equivalence.

In addition to the general principles given in Clause 4, the following shall apply when biological testing of medical devices is considered necessary as part of the overall risk management process.

- a) Testing shall be performed on the final device, or representative samples from the final device or materials processed in the same manner as the final device (including sterilization, if needed).
- b) The choice of test procedures shall take into account:
 - 1) the nature, degree, duration, frequency and conditions of exposure to or contact of humans with the device in the normal intended use;
 - 2) the chemical and physical nature of the final product;
 - 3) the toxicological activity of the chemicals in the formulation of the final product;
 - 4) that certain biological tests (e.g. those designed to assess systemic effects) might not be applicable where the presence of leachable chemicals has been excluded (in accordance with ISO 10993-18), or where chemicals have a known and acceptable toxicity profile, allowing the safe use by evaluation in accordance with ISO 10993-17 and risk assessment in accordance with ISO 14971;
 - 5) the ratio of device surface area to recipient body size (e.g., device miniaturization for implantation testing in animal models);
 - 6) the existing information based on the literature, previous experience and non-clinical tests;
 - 7) the sensitivity and specificity of the test being considered in relation to the relevant biological evaluation data set;
 - 8) that the protection of humans is the primary goal of this part of ISO 10993; a secondary goal is to ensure animal welfare and to minimize the number and exposure of the test animals.
- c) If extracts of the devices are prepared, the solvents and conditions of extraction used should be appropriate to the nature and use of the final product, as well as to the predictability (such as test purpose, rationale, sensitivity, specificity, etc.) of the test method, and shall be prepared in accordance with ISO 10993-12);
- d) Positive and negative controls should be used where appropriate.

The test methods used in the biological evaluation tests shall be sensitive, precise and accurate. All tests shall be conducted in accordance with current and valid best laboratory or quality practices, where applicable.

NOTE For example, Good Laboratory Practice (GLP), ISO 13485, or ISO/IEC 17025.

The test results should be reproducible (intralaboratory) as well as repeatable (interlaboratory) and robust.

6.1.3 Biological testing

6.1.3.1 General

Testing for the evaluations specified in 6.1.3.2 to 6.1.3.16 shall be considered and carried out where necessary to complete the data sets needed for the biological evaluation of the particular medical device. Where the existing data are adequate, additional testing is not required (see Annexes A and C).

Due to the diversity of medical devices, it is recognised that not all endpoints identified in a category will be necessary or practicable (see ISO 14971) for a given device. It is indispensable for evaluations that each device be considered on its own merits. Nanomaterials can pose specific challenges when applying test systems commonly used for medical device evaluation and when interpreting test results (see ISO/TR 10993-22).

Additional evaluations not indicated in the table can be necessary (e.g. reproductive toxicity, developmental toxicity, degradation and toxicokinetics).

6.1.3.2 Cytotoxicity

Cytotoxicity tests employing cell culture techniques can be used to determine the cell death (e.g., cell lysis), the inhibition of cell growth, colony formation, and other effects on cells caused by medical devices, materials and/or their extracts. If testing is performed, it shall be conducted in accordance with ISO 10993-5, or other appropriate standards.

6.1.3.3 Sensitization

Sensitization (e.g., delayed-type hypersensitivity) tests can be used to estimate the potential for contact sensitization by medical devices, materials and/or their extracts, using an appropriate model. If testing is performed, it shall be conducted in accordance with ISO 10993-10, or other appropriate standards.

These tests are important because exposure or contact to even very small amounts of potential leachables can result in sensitization, which can lead to allergic reactions.

6.1.3.4 Irritation (including intracutaneous reactivity)

Irritation tests can be used to estimate the irritation potential of medical devices, materials and/or their extracts, using an appropriate site for application such as skin, eye and mucous membrane in a suitable model. The test(s) performed shall be appropriate for the route (skin, eye, mucosa) and duration of exposure or contact, and shall be conducted in accordance with ISO 10993-10, or other appropriate standards.

The intracutaneous reactivity test can be used to assess the localized reaction of tissue to medical device extracts. This test is applicable where the determination of irritation by dermal or mucosal tests is inappropriate (e.g. where medical devices are implanted or have blood contact).

This test might also be useful where extractables are hydrophobic (see ISO 10993-10).

6.1.3.5 Haemocompatibility

Haemocompatibility tests can be used to evaluate, using an appropriate model or system, the effects of blood-contacting medical devices or materials on blood or blood components.

One haemocompatibility test, haemolysis, determines the degree of red cell lysis and the release of haemoglobin caused by medical devices, materials, and/or their extracts *in vitro*.

Other specific haemocompatibility tests can also be designed to simulate the geometry, contact conditions and flow dynamics of the device or material during clinical applications and determine blood/material/device interactions.

Any testing performed shall be conducted in accordance with ISO 10993-4, or other appropriate standards.

6.1.3.6 Material-mediated pyrogenicity

Pyrogenicity tests as part of a biological evaluation are intended to detect material-mediated pyrogenic reactions of extracts of medical devices or materials. No single test can differentiate pyrogenic reactions that are material-mediated from those due to endotoxin contamination (see ISO 10993-11, Annex F).

6.1.3.7 Acute systemic toxicity

Acute systemic toxicity tests can be used where contact allows potential absorption of toxic leachables and degradation products, to estimate the potential harmful effects of either single or multiple exposures, during a period of less than 24 h, to medical devices, materials and/or their extracts in an animal model. Any testing performed shall be conducted in accordance with ISO 10993-11, or other appropriate standards.

If feasible, acute systemic toxicity tests can be combined with subacute and subchronic toxicity and implantation test protocols.

An evaluation of systemic toxicity shall evaluate the potential for biological responses in tissues throughout the body, where suggested in Table A.1 (Annex A).

6.1.3.8 Subacute and subchronic toxicity

Subacute and subchronic toxicity tests can be carried out to determine the effects of either single or multiple exposures or contact to medical devices, materials and/or their extracts for a period not less than 24 h to a period not greater than 10 % of the total life-span of the test animal (e.g. up to 13 weeks in rats).

These tests shall be waived if available data for the chronic toxicity of the relevant materials are sufficient to allow the subacute and subchronic toxicity to be evaluated. For multiple and repeated duration of contact, it is possible that these tests can also be waived if available data show that any adverse biological response will be sufficiently recovered before the next applied device contact. The reason for waiving of the tests shall be included in the overall biological evaluation report. These tests shall be appropriate for the route and duration of contact.

Subacute and subchronic toxicity tests, if performed, shall be conducted in accordance with ISO 10993-11, or other appropriate standards.

If feasible, subacute and subchronic systemic toxicity test protocols can be expanded to include implantation test protocols to evaluate subacute and subchronic systemic and local effects.

6.1.3.9 Chronic toxicity

Chronic toxicity tests can be used to determine the effects of either single or multiple exposures to medical devices, materials and/or their extracts during a major period of the life-span of the test animal (e.g. usually 6 months in rats). These tests shall be appropriate for the route and duration of exposure or contact, and if performed, shall be conducted in accordance with ISO 10993-11, or other appropriate standards.

If feasible, chronic systemic toxicity test protocol can be expanded to include an implantation test protocol to evaluate both chronic systemic and local effects.

6.1.3.10 Implantation effects

Implantation tests can be used to assess the local pathological effects on living tissue, at both the gross level and microscopic level, of a sample of a material or final product that is surgically implanted or placed in an implant site or tissue appropriate to the intended application (e.g. special dental usage

tests). These tests shall be appropriate for the route and duration of contact, and if performed, shall be conducted in accordance with ISO 10993-6, or other appropriate standards.

If feasible, implantation test protocols can be expanded to evaluate both local and systemic effects to meet acute, subacute, subchronic, and chronic toxicity testing requirements (see ISO 10993-6). If applicable and feasible, evaluation of haemocompatibility aspects can be included (see ISO 10993-4).

When appropriately designed simulated use animal studies are planned, it is anticipated that these studies will be used to address a range of endpoints including both physical and toxicological safety. For instance, chronic/ subchronic/ subacute and acute systemic toxicity endpoints can be built into a single study. In such instances, it is important to consider both local and systemic effects, for instance, one can consider an experimental design where a site appropriate/clinically relevant quantity of material is implanted in the relevant organ or tissue to assess local effects, and an exaggeration of the anticipated clinical exposure/dose is implanted possibly at a remote location so the systemic exposure provides a suitable measure of exaggeration.

6.1.3.11 Genotoxicity

Genotoxicity tests can be used to assess the potential for gene mutations, changes in chromosome structure and number, and other DNA or gene toxicities caused by medical devices, materials and/or their extracts. A battery of *in vitro* tests is initially used. If testing is performed, it shall be conducted in accordance with ISO 10993-3 and ISO/TR 10993-33, or other appropriate standards.

- If any of the *in vitro* tests are positive, the decision to perform additional testing or to accept the presence of a genotoxin, shall be based on the results of a risk assessment. The assessment can include chemical identification of impurities, extractable or leachable chemicals, patient exposure to these chemicals, weight of evidence (WOE) and mode of action (MOA) information, if available.

6.1.3.12 Carcinogenicity

ISO 10993-3 discusses the strategy for evaluating carcinogenicity of medical devices, materials and/or their extracts over a period of the major portion of life-span of the test animal. Carcinogenicity information should be appropriate for the route and duration of exposure or contact, and can be available from the toxicity literature. In the absence of any significant cancer risk, it is rare for carcinogenicity tests to be considered appropriate for medical devices. However, if it is determined that carcinogenicity testing of the final device is needed, it is possible that lifetime studies or transgenic models will be appropriate. It is also possible that these tests can be designed to examine both chronic toxicity and tumorigenicity in a single experimental study.

6.1.3.13 Reproductive and developmental toxicity

Reproductive and developmental toxicity tests described in ISO 10993-3 can be used to evaluate the potential effects of medical devices, materials and/or their extracts on reproductive function, embryonic development (teratogenicity), and prenatal and early postnatal development. The application site of the device is the primary criterion when considering the need for such evaluation. Reproductive toxicity evaluations shall only be conducted when the device has potential impact on the reproductive potential of the subject. In addition, developmental toxicity evaluations should be considered for medical devices or their materials used during pregnancy.

Reproductive and developmental toxicity should be addressed for novel materials, materials with a known reproductive or developmental toxicity, devices with relevant target populations (e.g., pregnant women), and/or devices where there is the potential for local presence of device materials in the reproductive organs.

6.1.3.14 Degradation

Degradation information shall be provided for any devices, device components or materials remaining within the tissue, that have the potential for degradation within the human body.

Degradation tests shall be considered if

a) the device is designed to be absorbable

or

b) the device is intended to be implanted for longer than 30 d

or

c) an informed consideration of the material(s) system indicates that toxic substances might be released during body contact.

Parameters that affect the rate of degradation shall be described and documented.

The mechanisms of degradation should be described. These mechanisms should be simulated *in vitro* to determine the rates of degradation and release of potentially toxic chemicals to estimate the exposure. It is also possible that *in vivo* tests will be required to assess degradation of a material.

In vivo degradation tests might not be necessary if an *in vitro/in vivo* comparison for the absorbable device has been previously demonstrated and *in vitro* degradation studies show that only the probable products of degradation are present in the predicted quantities, and produced at a rate similar to those that have a history of safe clinical use. When particulate degradation products are generated, tests might not be necessary if they are present in a physical state, i.e. size distribution and shape, similar to those with a history of safe clinical use or sufficient degradation data already exist relevant to the substances and degradation products generated in the intended use already exists.

A general framework for degradation tests is given in ISO 10993-9.

Specific *in vitro* degradation tests for polymers, ceramics and metals are described in ISO 10993-13, ISO 10993-14 and ISO 10993-15 respectively.

When particulate degradation products are present in the form of nanomaterials, tests should be designed considering ISO/TR 10993-22.

6.1.3.15 Toxicokinetic studies

The purpose of conducting toxicokinetic studies is to evaluate the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of a chemical that is known to be toxic or whose toxicity is unknown. These studies will also serve to determine the delivered dose to the target organ(s) in order to assess any health hazards using the physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling. There is a possibility of extrapolation of test results across gender, age, species and doses/exposure, but this requires critical expert judgement to be exercised and explained.

The need for *in vivo* toxicokinetic studies, to determine the processes of absorption, distribution, metabolism and elimination of leachables and degradation products of medical devices, materials and/or their extracts (see 6.1.3.14 and ISO 10993-16), shall be considered in the light of results from the *in vitro* degradation studies.

When deciding whether or not to conduct toxicokinetic studies as part of the biological evaluation of a medical device, the final product and its chemical constituents, including potential and designed degradation products and leachables in combination with the intended use of the device, shall all be taken into account (see 6.1.3.14).

Where appropriate, theoretical degradation processes shall be investigated prior to toxicokinetic studies by means of *in vitro* experiments (e.g. tissue, homogenates or cells), not only for animal welfare reasons as given in ISO 10993-2, but also to determine probable rather than possible degradation products.

Toxicokinetic studies shall be considered if:

a) the device is designed to be bioresorbable

or

- b) the device is a long-term contact implant, and degradation or significant corrosion is known or likely, and/or migration of leachables from the device occurs

or

- c) the device is likely or known to release substantial quantities of potentially toxic or reactive degradation products and leachables into the body during clinical use

or

- d) the device contains, generates, or is composed of nanomaterials

or

- e) drug and device combination products.

Toxicokinetic studies are not required if the achieved or expected rates of release of degradation products and leachables from a particular device or material have been judged to provide safe levels of clinical exposure following reference to significant historical experience, or if sufficient toxicological data or toxicokinetic data relevant to the degradation products and leachables already exist.

The release of leachables and degradation products from metals, alloys and ceramics is usually too low to justify toxicokinetic studies, unless the material is designed to degrade.

Toxicokinetic studies for degradation products and extractables/leachables, if performed, shall be conducted in accordance with ISO 10993-16.

NOTE Specific considerations for toxicokinetics studies with nanomaterials are given in ISO/TR 10993-22

6.1.3.16 Immunotoxicology

While not specifically addressed in Annex A, ISO/TS 10993-20 provides an overview of immunotoxicology with particular reference to the potential immunotoxicity of medical devices. Immunotoxicity testing shall be considered based on the chemical nature of the materials of manufacture and data from sources that are suggestive of immunotoxicological effects or if the immunogenic potential of any of the chemicals is unknown. If immunotoxicity testing is performed, it shall be conducted in accordance with ISO/TS 10993-20, or other appropriate standards.

7 Interpretation of biological evaluation data and overall biological safety assessment

Expert assessors who have the necessary knowledge and experience shall determine and document:

- a) the strategy and programme content for the biological evaluation of the medical device;
- b) the criteria for determining the acceptability of the material for the intended purpose, in line with the risk management plan;
- c) the adequacy of the material characterization;
- d) the rationale for selection and/or waiving of tests;
- e) the interpretation of existing data and results of testing;
- f) the need for any additional data to complete the biological evaluation;
- g) overall biological safety conclusions for the medical device.

Informative Annex A gives the general endpoints that should be considered for each device and duration category in a biological risk assessment.

Due to the diversity of medical devices, it is recognised that not all endpoints identified in a category will be necessary or practical for any given device. Each device shall be considered on its own merits.

Annex A **(informative)**

Endpoints to be addressed in a biological risk assessment

A.1 General

The following is a framework for the development of a biocompatibility evaluation and is not a checklist for testing. Where Table A.1. indicates that an endpoint is relevant for assessment, the existing data sets relevant to that endpoint should be evaluated to determine if any additional data sets are needed. For particular medical devices, there is a possibility that it will be appropriate to include additional or fewer endpoints than indicated.

In Table A.1: X means prerequisite information needed for a risk assessment; E means endpoints to be evaluated in the risk assessment (either through the use of existing data, additional endpoint-specific testing, or a rationale for why assessment of the endpoint does not require an additional data set assessment)

Any variation should be justified in the biological risk assessment. If there are device specific standards that include specific recommendations regarding biocompatibility, these should be considered.

Table A.1 — Endpoints to be addressed in a biological risk assessment

Medical device categorization by			Endpoints of biological evaluation														
Nature of Body Contact		Contact Duration	Physical and/or chemical information	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or intracutaneous reactivity	Material mediated pyrogenicity ^a	Acute systemic toxicity ^b	Subacute toxicity ^b	Subchronic toxicity ^b	Chronic toxicity ^b	Implantation effects ^{b,c}	Hemocompatibility	Genotoxicity ^d	Carcinogenicity ^d	Reproductive/developmental toxicity ^{d,e}	Degradation ^f
Category	Contact	A – limited (≤24 h) B – prolonged (>24 h to 30 d) C – Long term (> 30 d)															
Surface device	Intact skin	A	X ^g	E ^h	E	E											
		B	X	E	E	E											
		C	X	E	E	E											
	Mucosal membrane	A	X	E	E	E											
		B	X	E	E	E	E	E	E			E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E			
	Breached or compromised surface	A	X	E	E	E	E	E									
		B	X	E	E	E	E	E	E			E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
External communicating device	Blood path, indirect	A	X	E	E	E	E	E					E				
		B	X	E	E	E	E	E	E				E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
	Tissue/ bone/ dentin ⁱ	A	X	E	E	E	E	E									
		B	X	E	E	E	E	E	E			E		E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	Circulating blood	A	X	E	E	E	E	E					E	E ^j			
		B	X	E	E	E	E	E	E			E	E	E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		

Table A.1 (continued)

Medical device categorization by			Endpoints of biological evaluation														
Nature of Body Contact		Contact Duration	Physical and/or chemical information	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or intracutaneous reactivity	Material mediated pyrogenicity ^a	Acute systemic toxicity ^b	Subacute toxicity ^b	Subchronic toxicity ^b	Chronic toxicity ^b	Implantation effects ^{b,c}	Hemocompatibility	Genotoxicity ^d	Carcinogenicity ^d	Reproductive/developmental toxicity ^{d,e}	Degradation ^f
Category	Contact	A – limited (≤24 h) B – prolonged (>24 h to 30 d) C – Long term (> 30 d)															
Implant device	Tissue/bone	A	X	E	E	E	E	E									
		B	X	E	E	E	E	E	E			E		E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	Blood	A	X	E	E	E	E	E				E	E	E			
		B	X	E	E	E	E	E	E	E		E	E	E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
^a Refer to ISO 10993-11, Annex F.																	
^b Information obtained from implantation assessments can be appropriate to address acute systemic toxicity, subacute toxicity, subchronic toxicity and chronic toxicity.																	
^c Relevant implantation routes should be considered. For instance devices in contact with intact mucosal membranes should ideally be studied/ considered in contact with intact mucosal membranes.																	
^d If the device can contain substances known to be carcinogenic, mutagenic and/or toxic to reproduction, this should be considered in the risk assessment.																	
^e Reproductive and developmental toxicity should be addressed for novel materials, materials with a known reproductive or developmental toxicity, devices with relevant target populations (e.g., pregnant women), and/or devices where there is the potential for local presence of device materials in the reproductive organs.																	
^f Degradation information should be provided for any devices, device components or materials remaining within the patient, that have the potential for degradation.																	
^g X means prerequisite information needed for a risk assessment.																	
^h E means endpoints to be evaluated in the risk assessment (either through the use of existing data, additional endpoint-specific testing, or a rationale for why <u>assessment of</u> the endpoint does not require an additional data set). If a device is manufactured from novel materials, not previously used in medical device applications, and no toxicology data exists in the literature, additional endpoints beyond those marked “E” in this table should be considered.																	
ⁱ Tissue includes tissue fluids and subcutaneous spaces. For gas pathway devices or components with only indirect tissue contact, see device specific standards for biocompatibility information relevant to these devices.																	
^j For all devices used in extracorporeal circuits.																	

A.2 Rationale for endpoints in Table A.1

The following endpoints were not included in the fourth edition (2009) of this document. The rationale for inclusion of each end point with this revision is addressed below:

- **Physical and/or chemical information (all device categories, with all types of contact, and all durations of contact):**

This information is used for all device types to determine whether further biological testing is needed.

- **Irritation or intracutaneous reactivity (externally communicating devices, with indirect blood path contact, and a long term duration):**

Components with long term indirect contact with blood (e.g., infusion systems) can introduce irritants into the blood stream that should be addressed as part of the biological risk assessment.

- **Material mediated pyrogenicity & acute systemic toxicity (surface devices with mucosal membrane contact, and prolonged or long term contact; and surface devices with breached or compromised surface contact, and all durations of contact):**

Extractables/leachables can be introduced to the systemic circulation via mucosal membranes and through breached or compromised surfaces, and therefore both material mediated pyrogenicity and acute systemic toxicity should be considered.

- **Material mediated pyrogenicity (externally communicating devices and implant devices with all types of contact and all durations of contact):**

Extractables/leachables can be introduced to the systemic circulation, lymphatic system, and/or cerebrospinal fluid, and therefore material mediated pyrogenicity should be considered.

- **Acute systemic toxicity (externally communicating devices with tissue/bone/dentin contact for a limited duration; and implant devices with tissue/bone contact for a limited duration):**

Extractables/leachables can be introduced to the systemic circulation, lymphatic system, and/or cerebrospinal fluid, and therefore material mediated pyrogenicity should be considered.

- **Subacute toxicity (all device types with prolonged and long term contact):**

For devices/components with at least 24 hours use, extractables/leachables can be introduced to the systemic circulation, lymphatic system, and/or cerebrospinal fluid, and therefore subacute toxicity should be considered.

- **Chronic toxicity (all device types with long term contact):**

For devices/components with at least 30 day use, extractables/leachables can be introduced to the systemic circulation, lymphatic system, and/or cerebrospinal fluid, and therefore chronic toxicity should be considered.

- **Implantation effects (surface devices with mucosal membrane contact, and prolonged or long term contact; and surface devices with breached or compromised surface contact, and prolonged or long term contact):**

For devices/components with this type of contact, local and systemic effects from implantation should be considered. For devices/components where repeat use could change the category from limited to prolonged or long-term duration, information on potential for accumulation of chemicals in the tissue can be used to inform whether implantation testing should be considered.

- **Implantation effects (externally communicating devices, with indirect blood path contact, and a long term duration):**

Components with long term indirect contact with blood (e.g., infusion systems) can introduce extractables/leachables into the blood stream that could impact the inflammatory response

to direct contacting components of the device (if applicable). If literature is available to address systemic toxicity of all extractables/leachables, and there is no direct contacting component, it is possible that implantation assessments will not be needed for this category.

— **Genotoxicity (externally communicating devices, with circulating blood contact for a limited duration):**

For devices/components used in extracorporeal circuits, extractables/leachables can be introduced into the blood stream and remain after the device is removed, and therefore genotoxicity should be considered.

— **Genotoxicity (implant devices, with blood contact for a limited duration):**

Extractables/leachables can be introduced into the blood stream and remain after the device is removed, and therefore genotoxicity should be considered.

— **Carcinogenicity (surface devices with breached or compromised surface contact for a long term duration; and all externally communicating devices and implant devices with a long term duration):**

Extractables/leachables can be introduced into systemic circulation, lymphatic system, and/or cerebrospinal fluid, and therefore carcinogenicity should be addressed as part of the biological risk assessment.

Annex B (informative)

Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk management process

B.1 Background information

B.1.1 General

This Annex provides guidance on conduct of biological evaluation of medical devices according to the requirements of this document. Although this document provides a general framework for biological evaluation of medical devices, more detailed guidance can be helpful in the practical application of this document. As a result, this Annex was developed to provide such guidance to users. This guidance can be used to better understand the requirements of this document and to illustrate some of the variety of methods and approaches available for meeting the requirements.

Biological evaluation is a design verification activity which is set in the context of broader risk management processes. Therefore this Annex includes guidance on the application of this document in the context of risk management processes conducted according to the requirements of ISO 14971. This Annex describes concepts and methods that can be considered in establishing and maintaining a risk management process for biological evaluation as part of the overall evaluation and development of a medical device.

As scientific knowledge advances our understanding of the basic mechanisms of tissue responses, the way biological evaluation is carried out can also change, moving towards an evaluation based upon review of relevant established scientific data and upon physical and chemical characterization and in vitro testing, with in vivo testing only being carried out where these are required to fill gaps in our understanding. This document specifies a framework in which to plan a biological evaluation which minimizes the number and exposure of test animals by giving preference to chemical constituent testing and in vitro models in situations where these methods yield equally relevant information to that obtained from in vivo models. The selection of which approach(es) are applicable to a particular medical device will depend on the nature of the device, the extent of available relevant scientific data and upon risk assessment.

When judging the applicability of the guidance in this Annex, applicable regulatory requirements and regulatory guidance should be considered.

An organization can voluntarily incorporate guidance from this Annex, wholly or in part, into its risk management process.

Guidance contained in this Annex can be useful as background information for those representing risk management process assessors, conformity assessment bodies and regulatory enforcement bodies.

B.1.2 Relationship with other standards, guidance documents and regulatory requirements

The relationship between this document, this Annex and the standards for biological evaluation of medical devices and general risk management is summarized as follows:

- this Annex provides guidance on the application of this document;
- biological evaluation is a component of risk management and this Annex includes guidance on the application of ISO 14971 to the conduct of biological evaluation.

This Annex is applicable to the conduct of biological evaluation of medical devices according to the requirements of this document. It does not add to, or otherwise change, the requirements of this document. This Annex does not include requirements to be used as the basis of regulatory inspection or certification assessment activities.

B.2 Biological evaluation as a risk management practice

B.2.1 General

B.2 and B.3 describe a continuous process by which a manufacturer can identify the biological hazards associated with medical devices, estimate and evaluate the risks, control these risks, and monitor the effectiveness of the control. Appropriate protection of the patient should be achieved by implementing a biological evaluation plan which includes, as an essential element the weighing of the risks and benefits of medical devices. Benefit to the patient from the use of medical devices entails the acceptance of potential risks. These risks will vary depending on the nature and intended use of the specific medical device. The level of risk which is acceptable for a specific device will depend upon the expected benefit provided by its use.

Consideration of biological risk is only one aspect of the risk assessment of a medical device, which should consider all aspects of risk. In some cases it can be specifically necessary to consider the relative benefits of materials of different biological safety profiles in the context of some other characteristic. For example it can be possible that the most biologically safe material available can have unacceptable mechanical strength, in which case it would be necessary to consider if an alternate stronger material is of acceptable biological safety. It is fundamental to the conduct of biological evaluation that it be undertaken as part of the overall risk management process required in the design and development of the medical device.

Material selection and risk analysis are integral components of the design process for medical devices. The selection of materials plays a crucial role in evaluating the biological safety and, when approached in a systematic way, allows the collection of relevant data. In line with ISO 13485 and ISO 14971, criteria to define the acceptable biological risk should be established at the start of the design process. Because starting material, formulation and processing variations including packaging, transportation and aging could impact final product biocompatibility; these considerations should also be incorporated into the risk assessment. The biological evaluation should be designed and performed to demonstrate the achievement of specified criteria for safety based on outputs of the risk analysis and/or history of use of the same material. This evaluation is a component of the risk management plan encompassing identification of all hazards and the estimation of associated risks. Adequate risk assessment requires characterization of toxicological hazards and exposures, as well as other potential biological responses to medical devices.

A major component in hazard identification is material characterization (see ISO 10993-18 and ISO 10993-19). The following steps can be identified:

- define and characterize each material, including suitable alternative materials;
- identify hazards in materials, additives, processing aids, etc.;
- identify the potential effect of downstream processing (e.g. chemical interactions between material components, or final product sterilization) on chemicals present in final product;
- identify the chemicals that could be released during product use (e.g. intermediate or final degradation products from a degradable implant);
- estimate exposure (total or clinically available amounts);
- review toxicology and other biological safety data (published/available).

Information on biological safety to be reviewed can include:

- toxicology data on relevant component materials/compounds;

- information on prior use of relevant component materials/compounds;
- data from biological tests.

The risks posed by the identified hazards should then be evaluated. At this stage it should be possible to determine whether there is an undue toxicological risk from the material.

If it can be concluded from existing data that risks are acceptable then no additional testing is needed to support biological safety. Testing should not be conducted if risks are found to be unacceptable. When existing data are insufficient, additional information should be obtained. The purpose of testing is to obtain additional data which can assist in reaching a conclusion. A rationale for testing should therefore be based on an analysis of the relevant risks which are indicated from the existing data.

The results of any tests should be assessed. Test reports should include descriptive evidence, an assessment of the findings and qualitative assessment of their acceptability.

The assessor should determine if the available information is sufficient to meet the purpose of the evaluation of biological safety and if so document how the conclusion on safety was reached including the rationale for any decisions and the impact of test results and other information on the assessment.

The evaluation should be documented in a report that indicates the identity and significance of all relevant evidence and highlights the scientific basis of the overall conclusions in an accurate, clear and transparent manner. It is very important that the factors leading to the conclusion are fully discussed with succinct and accurate rationales for each judgment and identification and discussion of any uncertainties underlying each decision.

The components of risk management are summarized in Figure B.1 (taken from ISO 14971). The different elements of a biological evaluation process can be considered in terms of the elements of the overall risk management process.

In summary, biological evaluation should be seen as an element of risk management practice and therefore the conduct of a biological evaluation of a medical device should aim to meet both the requirements of this document and ISO 14971.

B.2.2 The biological evaluation plan

ISO 14971:2007, 3.4, requires that risk management activities be planned in advance. Since biological evaluation is a risk management activity, a Biological Evaluation Plan is required, and this forms part of the Risk Management Plan. It is emphasized that simply planning to conduct testing against all of the aspects of toxicology identified in Annex A does not meet the requirements of ISO 14971 or this document. The biological evaluation plan should be drawn up by a knowledgeable and experienced team and include as a minimum:

- arrangements for gathering of applicable information from the published literature (including information sources and search strategies), in house and supplier data and other sources in order to conduct risk analysis;
- arrangements for conducting the evaluation, including the requirement for any specific technical competencies relevant to the specific device application;
- arrangements for review and approval of the plan as part of the overall design control process;
- arrangements for review of the final conclusions of the evaluation and the approval of any additional testing programme required;
- arrangements for the final review and approval of the outcomes of the biological risk assessment, including the risk control measures applied and the documentation of any residual risks and the disclosure of residual risks through means such as product labelling.

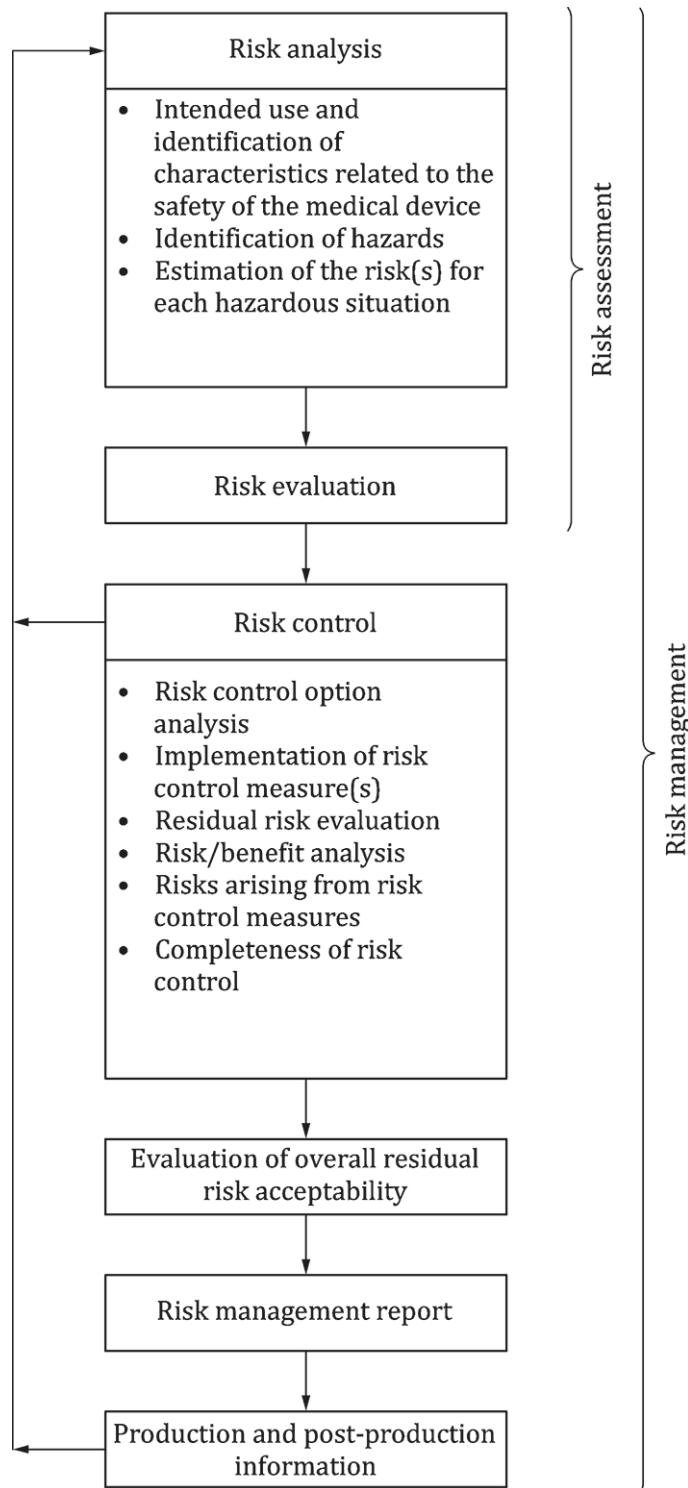


Figure B.1 — A schematic representation of the risk management process (from ISO 14971)

B.3 Guidance on risk management

B.3.1 Risk assessment

B.3.1.1 Introduction

Risk assessment is the combination of the processes of risk analysis in which risks are identified and estimated and risk evaluation in which risks are evaluated to identify those which require mitigation (risk control).

B.3.1.2 Risk analysis

Risk analysis is the process of identifying the specific hazards and assessing their significance. In a biological evaluation, one important consideration is the potential toxicity of materials components and their route of exposure. Another important consideration is how physical properties could affect the biological response. Risk analysis should be methodically conducted by means of estimation of risks from each material/component for each route of exposure and toxicological effect.

Risk analysis therefore begins with identification and characterization of the indirect and direct tissue-contacting materials and components of the device. This should be done based on the final form of the device in its manufactured state, taking into account the presence of any manufacturing additives, processing aids or other potential contaminants such as sterilant residues. Effects of processing on materials composition and chemistry (including both bulk and surface effects) should also be considered. In particular, where reactive or hazardous ingredients have been used in, or can be formed by, the production, processing, storage or degradation of a material, the possibility of the presence of toxic residues should be considered. The potential for interactions with or introduction of contaminants from packaging materials should also be considered.

Physical and chemical material properties are relevant to biological safety and will need to be identified at this stage. These can include one or more of the following:

- wear, load, fatigue, e.g. especially in load bearing devices such as total joint prostheses and the associated production of particulates (which could include nanomaterials) or materials degradation;
- friction and associated irritation, e.g. in applications such as catheters;
- interactions between material combinations (chemical interactions), e.g. different flexibility, galvanic corrosion, abrasion;
- heat (e.g. thermal degradation or other thermally induced material changes);
- manufacturing processes, e.g. internal stresses produced can promote environmental stress cracking (ESC), morphological changes, or degradation);
- environmental interactions, e.g. endoscope (stomach acids), dressings (external environment), UV-light, detergents, decontamination and sterilization processes;
- electricity, e.g. short circuits, degradation, heating, muscle stimulation;
- potential interactions between components;
- effect of physical form, e.g. particulates, which could include nanomaterials;
- reprocessing;
- transportation and aging.

Materials information can be obtained through review of literature, vendor data, in house data or comparison with existing products on the market where the manufacturing processes and formulations are known and the same as in the device under evaluation.

NOTE 1 Informative Annex C provides guidance on conduct of literature review.

Chemical characterization should then be followed by consideration of the toxicology of the known material components. This specific nature of the toxic effect(s) and the dose-response relationship should be considered.

The range of toxicological effects is wide. Clause 5 and Informative Annex A provide guidance to relevant toxic effects for different exposure routes and durations.

In addition to characterization of extractables and leachables, physical properties of the device that could adversely impact the biological response to the device should be considered, such as geometry, stiffness, etc.

NOTE 2 For the characterization and testing of particulates, nanomaterials require specific attention, because materials with sub-micron components (e.g., nanomaterials) have been shown, in some cases, to behave differently than the same materials at larger scales, and extrapolation of data from larger sized materials is not appropriate.

B.3.1.3 Risk estimation

From a chemical toxicity perspective, risk estimation in addition to consideration of the toxicology of identified materials components also includes consideration of the anticipated exposure, e.g. the bioavailability of leachable or soluble components (see ISO 10993-17). From a material property perspective, risk estimation also includes exposure that might be anticipated due to device use.

Risk is typically estimated by assigning values to the probability of occurrence of harm and the severity of that harm. In general toxicological terms, likelihood can be estimated from knowledge of the actual availability of toxic components and the known dose response in relevant tissue(s). The severity can be assessed in terms of the nature of the toxic response. From a material property perspective, likelihood can be estimated from physical testing such as for wear debris, and severity can be assessed in terms of the nature of the biological response from literature or animal studies.

If insufficient information is available from published literature, in-house data and documented clinical history of the subject medical devices or materials, risk estimation can require conduct of chemical or physical characterization or biological testing to estimate or quantify the hazards which cannot be satisfactorily determined from prior knowledge. Such investigations should be conducted in accordance with applicable parts of ISO 10993.

Test selections for risk estimation purposes can only be determined after the completion of the review of existing knowledge, as the tests should be specifically selected to address the deficiencies in knowledge identified in the review (see Annex C).

The amount of data required for risk analysis and the depth of the analysis will vary with the intended use and are dependent upon the nature and duration of tissue contact. Data requirements are usually less stringent for materials with indirect patient contact, medical devices contacting only intact skin, and any component of a medical device that does not come into direct contact with body tissues, infusible liquids, mucous membranes or compromised skin.

B.3.1.4 Risk evaluation

Risk evaluation builds upon the risk analysis, taking the next step of evaluating the risks defined in the risk analysis for their significance and identifying requirements and opportunities for mitigation (risk control). It should be realized that for a full evaluation the whole medical device should be taken into consideration including all its components.

Biocompatibility can only be demonstrated for a particular material in relation to a defined set of circumstances, which include the purpose for which it is used and the tissues with which it comes into

contact. For example, the consideration of toxicology of extractable/leachable chemicals should be undertaken in context of the routes and duration of exposure and implications for actual availability of potential toxicants. Of particular importance is consideration of any history of clinical use or human exposure data from relevant similar applications. For example, clinical studies showing a final product is a non-irritant might be useful in justifying omission of animal irritation studies. However, clinical studies of a general implant material might not be sufficient to justify omission of a final product implant study, as the combination of materials might result in an adverse biological effect.

It is critical for the integrity of a biological risk evaluation that it should be conducted by assessors with the necessary knowledge and expertise to determine the appropriate strategy for the evaluation and ability to make a rigorous assessment of the available data and to make sound judgments on the requirements for any additional testing. (See Clause 7).

B.3.2 Risk control

Risk control is the process of identifying and implementing measures to reduce risks. In the context of biological safety this can involve activities such as consideration of options for design changes. Examples of possible strategies include:

- design changes to avoid more hazardous exposure routes or reduce exposure time;
- design changes to optimize geometric surface properties to minimize areas where low blood flow could result in thrombus formation;
- design changes to avoid device failures (e.g., particulation, or coating delamination) that could result in adverse biological responses;
- reduction of toxicity by means of reformulation or materials change;
- changes to production processes to reduce or eliminate hazardous residues or process additives.

Risk can also be controlled by providing data to allow a more accurate risk estimate than one based on worst case default assumptions. The choice of tests should be based on an initial risk analysis that identifies the uncertainties that need to be addressed and the most suitable way of addressing them. In some cases, an identified risk for which there is some uncertainty can be mitigated by means other than testing (e.g. warnings, contraindications).

If new hazards or a higher level of existing risk results from the control measures, it is possible that some retesting will be necessary.

It is emphasized that conducting animal testing for risk reduction should only be considered after all alternative courses of action (review of prior knowledge, chemical or physical characterization, in vitro evaluations or alternative means of mitigation) have been exhausted.

B.3.3 Evaluation of residual risk acceptability

Following risk analysis and evaluation and the implementation of risk controls, it is necessary to review the findings of these preceding activities and to document the residual risk and to decide on any further disclosure of such residual risks, for example through appropriate labelling, cautions or warnings.

B.3.4 Post production monitoring

The processes of risk assessment are based upon human judgement using the available information, supplemented by biological testing where required. This assessment should be updated as needed with new information that becomes available from post market monitoring of device performance and safety in actual clinical use. This monitoring should include both trends in adverse events associated with the specific device in question, plus new information which arises in relation to other relevant similar devices or materials. Monitoring should also include ongoing review of relevant scientific literature.

B.4 Guidance on specific aspects of biological evaluation

B.4.1 Material characterization

B.4.1.1 Chemical characterization

From a practical perspective, chemical characterization data are most useful in a biological assessment when:

- when issues of a proprietary nature can be resolved;
- only one or a small number of chemical constituents are changed in a device;
- toxicity data are readily available for the chemical constituent(s);
- extraction/analytical chemistry studies are easily conducted.

B.4.1.2 Use of chemical characterization data in a biological evaluation

There are several clauses/subclauses in this document that ask the user to conduct a chemical characterization of the device undergoing the biological evaluation. For example, 4.3 instructs the user to take into account the intended additives, process contaminants, residues, and leachable substances for their relevance to the overall biological evaluation of the device. However, as a practical matter, no specific guidance is given on how to take this information into account when performing the biological evaluation.

From a hazard identification standpoint, information on the compounds released from the device can be useful in selecting appropriate biological evaluation tests. For example, if a compound is known to produce nephrotoxic effects, special attention could be paid to that end point when conducting either acute or subchronic toxicity tests as described in ISO 10993-11. Such information can be used to focus the biological testing strategy to address the most clinically relevant end points.

Chemical characterization data can also be useful for risk estimation. If data are available on the rate at which a compound is released from the device under conditions that simulate the in-use environment, and if sufficient data are available to derive a relevant toxicological threshold or chemical specific limit (see ISO 10993-17, and ISO 10993-18)

B.4.1.3 Proprietary materials formulations

Where the necessary data (e.g. complete formulation data) are not available to a manufacturer because of confidentiality of proprietary information, enquiries should be made with the materials supplier as to the availability of materials biological evaluations which can be relevant to the proposed application. In some cases it is possible to manage confidentiality of proprietary formulations by means of separate lodgement by the manufacturer of biological evaluation data with an independent assessor or regulatory agency (known as a “Master File” in some jurisdictions). These data can then be referenced in a regulatory submission by the device manufacturer and confidentially reviewed by the relevant conformity assessment body or regulatory agency in conjunction with the device submission review.

B.4.1.4 Physical Characterization

In some cases physical form (e.g. geometry, particle size, porosity, surface texture) can have a substantial effect on biological interactions with the medical device and can impact safety. In such cases it is important to consider such aspects as part of risk evaluation. If there are insufficient data available from literature or other sources to estimate risks, then it is possible that further investigations using appropriate functional models or other investigations of the effect of physical form will be necessary. Examples include:

- Evaluation of geometry on blood flow and haemocompatibility;

- Evaluation of porosity on tissue ingrowth;
- Evaluation of release of wear particles on local and distant tissue responses; and
- Evaluation of surface texture (topography) on cell adhesion, phenotypic expression and growth.

B.4.1.5 Effects of manufacturing processes

It is important to consider the effect of manufacturing conditions on materials as well as the use of additives or presence of contaminants. In general, in order to be able to support biological safety, materials testing should have been carried out on materials test samples which have been processed (including sterilization if applicable) in equivalent ways to the materials included in the final device in question. Where there are differences in the materials processing from that used to produce test articles to generate the test data, a justification is required as to why the differences are not significant to the determination of biological safety. Particular aspects which should be considered include:

- processes which can cause either bulk or surface changes in materials properties e.g. moulding, surface treatment, welding or machining;
- intended additives or processing aids, such as catalysts, antioxidants, pigments, surface treatments, and others;
- potential process contaminants e.g. cleaning/disinfection/sterilization agents, etching agents, mould release agents, cutting fluids and particles, machine contaminants such as lubricants or residues from the manufacture of device components made from different materials;
- degradation during manufacturing and processing, clinical use and storage;
- potential process residuals of chemicals and additives.

B.4.2 Device testing considerations

B.4.2.1 Tiered approaches to biological testing

When it is found to be necessary to conduct additional testing to gather further data to support a risk evaluation, then a tiered approach should be taken. Testing should begin with chemical and physical characterization and in vitro screens. The results of the characterization and in vitro testing should be reviewed before proceeding to animal testing.

B.4.2.2 When to do long-term testing (chronic toxicity, reproductive toxicity, degradation and carcinogenicity studies)

The need to conduct long-term testing requires specific consideration and justification according to the application being considered.

In the following circumstances, a correctly conducted risk assessment can provide justification for not carrying out long-term testing, where the nature and extent of exposure confirms that patient is being exposed to very low levels of substances, below relevant toxicological thresholds. The following factors can contribute to a justification for not carrying out long-term testing:

- exposure quantity (i.e., total device/material mass per patient);
- time;
- bioavailability.

The following situations are likely to indicate a need for long-term testing:

- the quantity of material present and the length of exposure indicate that long-term toxicological effects could be of concern;

- constituent compounds are known to be, or considered likely to be, toxic;
- there are insufficient prior data for the material concerned (or closely similar materials) in equivalent long-term applications;
- there are specific chemical reasons, e.g. particular molecular structures of concern, which indicate particular chronic toxicological concerns;
- shorter term screens (e.g. in vitro genotoxicity screens), indicate potential for concern;
- there are known concerns regarding biostability for the particular class of material of interest and there are insufficient supporting data, e.g. accelerated test data from a relevant, validated model for the specific material or formulation under consideration.

It should be noted that there are some controversial test choices in the area of long-term testing and some international differences in testing requirements.

B.4.2.3 In vitro system pH and osmolality compensation for absorbable materials

Polymeric, metallic, or ceramic materials that are intended to be absorbed in vivo will release soluble components or degradation products. If the release rate of a material is sufficiently rapid, elevated concentrations of one or more of the released products could alter the pH and/or osmolality of an in vitro test system. Since the in vivo condition provides the combined presence of perfusion and carbonate equilibria, when evaluating intentionally absorbable materials it is possible that adjustment of the pH and/or osmolality of an in vitro test system will be necessary to maintain physiologically relevant conditions – thereby allowing evaluation for other causation and provided a scientific justification for the adjustments and the effect on the in vitro test system, as performed without pH or osmolality adjustment, is documented within the report. Results from both the standard assay and adjusted assay should be compared, as modifications can mask important considerations.

B.4.3 Biological safety assessment

B.4.3.1 Use of clinically relevant data for a risk assessment

If it is determined in the biological evaluation that the device does not have the same chemical composition, physical properties (e.g., geometry and surface properties), or body contact as an existing device, Figure 1 instructs the user to determine if there is sufficient justification and/or clinically relevant data (physical, chemical and biological) for a risk assessment.

A judgement on whether there are sufficient clinically relevant data for a risk assessment can be based on several factors, including whether all materials used in the device have a long history of safe use in the same application. Where the materials in the final device are chemically identical (taking into consideration both formulation and processing) to those used in existing devices, the nature of exposure is the same, and clinical information from targeted analyses is available for relevant biocompatibility endpoints, then a materials characterization-based approach to risk assessment can be justified to assess biological safety.

NOTE Some regulatory regions also have regulations or guidance regarding how “long history of safe use” rationales can be used to address biocompatibility endpoints, and these should be considered as well[25][27].

B.4.3.2 What constitutes “sufficient toxicology data” including dose and route relevance

Although it is possible to identify a number of chemical compounds released from a device in a chemical characterization scheme, it is likely that toxicity data will not be available for some compounds by the clinically relevant route of exposure.

Although methods are available to conduct a route-to-route extrapolation of dose, including PBPK modelling as described in 6.1.17, these approaches should be used with caution and portal-of-entry effects should be taken into consideration.

Caution is required in interpreting effects observed in tests at very high dose levels relative to the actual exposure in clinical use. Similarly, it is possible that sample concentration within an *in vitro* test system will need adjustment to ensure the test system is representative of physiological conditions, especially when assessing absorbable materials (see B.4.2.3 for guidance on pH and osmolality compensation for absorbable materials).

Various factors that should be considered to extrapolate animal experiment data to clinical use conditions are discussed in ISO 10993-17.

B.4.3.3 Determining the acceptability of the level of leachable (allowable limit) according to ISO 10993-17

As noted in ISO 10993-17, risk characterization involves a comparison of the dose of the compound received by the patient or clinician to the “safe” dose or Tolerable Intake (TI) value for that compound. If dose/TI ratio is > 1 , then there is an increased likelihood for adverse effects to occur in the exposed patient. However, the dose/TI ratio should not be thought of as a “bright line” value to determine the acceptability of the level of the leachate. The greater the value of the dose/TI ratio, the greater the likelihood is of adverse effects occurring in the patient; however it is important to also take into consideration such factors as severity of adverse effects seen in the study that serves as the basis for the TI, the pharmacokinetics of the compound, the conditions used to extract the compounds from the device, and whether default or conservative assumptions were used to derive the TI. ISO 10993-17 includes information on the clinical use of the device and availability of alternative materials to derive an allowable limit (AL) and assess whether the level of a compound leached from a device is acceptable.

B.4.3.4 Thresholds of Toxicological Concern (TTC)

When considering the presence in a material of potentially toxic components which are present at low concentrations, and a tolerable intake (TI) cannot be derived from the literature, consideration should be given to the concept of a “threshold of toxicological concern”. It is possible to establish by reference to the known toxic effects of the substance in question, in particular the toxic dose, that the substance is present in sufficiently low amounts to not present a significant risk.

B.4.3.5 Guidance on mixtures in risk assessment

ISO 10993-17 notes that patients or clinicians are rarely exposed to only one residue at a time. It is more likely that exposure occurs to multiple compounds released from the device. This co-exposure to multiple compounds has the potential to increase or decrease the toxicity of a constituent of the mixture if this compound was administered alone.

Figure 1 asks the user to consider if the toxicity data for individual compounds are applicable if the patient or clinician is exposed to this compound as part of a chemical mixture. Data are rarely available on the effect of a compound as a constituent of a chemical mixture and this requirement places a very high standard on the use of toxicity data for single compounds for the biological evaluation of medical devices. If compounds are structurally similar, they could result in an additive toxicological effect. For compounds that are structurally dissimilar, it is unknown whether chemicals might have an additive or inhibitory toxicological effect. In addition, compounds could chemically interact, resulting in new chemicals that could introduce similar or new types of toxicological risks. Methods to address risk assessment of mixtures are given in Annex B of ISO 10993-17.

B.4.4 General guidance

B.4.4.1 Changes which can require re-evaluation of biological safety

Conventional medical device design practices require that a risk assessment be revisited when a design change occurs. If the design is modified, changes made on the device could alter the biological performance of the device. It is therefore important to evaluate the effect of a change. The biological risks associated with a change should be identified, evaluated, assessed and controlled. Testing should not be conducted if risks are found to be unacceptable. Otherwise additional information should be obtained.

Tests should only be undertaken if they are judged likely to assist in reaching a conclusion. A rationale for testing should therefore be based on an analysis of the relevant risks from the existing data.

It is important to understand that although material changes do trigger the need for re-evaluation, the scope of that re-evaluation should be appropriate to the nature of the change and should focus on the specific materials changed, the nature and use of the device and the potential interactions.

If tests are considered necessary, a tiered approach should be used as for original testing. Testing should be conducted in the following sequence:

- 1) Physical and chemical characterisation;
- 2) In vitro testing;
- 3) Animal testing.

The final animal testing step should only be carried out if the prior characterisation tests and in vitro studies do not provide sufficient information.

Typical changes that could alter the biological performance of a material or final device include, but are not limited to:

- processing e.g. sterilization, cleaning, surface treatment, welding, injection moulding, machining, primary packaging;
- material source e.g. new vendor, new facility;
- material specification e.g. wider tolerances, new specification;
- formulation e.g. new materials, new additives, change in tolerances;
- storage conditions e.g. longer shelf-life, wider tolerances, new transportation conditions;
- biological environment (i.e. change in clinical use).

Properties to consider following a material change include, but are not limited to:

- chemical composition e.g.. composition, purity, leachable profile ;
- physical properties e.g. morphology, topography;
- mechanical properties e.g. wear resistance, strength;
- biostability, environmental stability and chemical stability;
- biological effects of electrical properties and EMC.

Chemical characterization data are used in risk assessment to judge equivalency, in toxicological terms, of a proposed material to an existing clinically established material for the same type of clinical exposure. Principles for judging toxicological equivalency are described in ISO 10993-18:2005, Annex C.

B.4.4.2 Good laboratory practice

Any testing to support a biological evaluation is expected to be an integral part of a manufacturer's quality management system and is therefore subject to the same requirements for validation and traceability as any quality control test. Assurance is needed that the conclusions about safety upon which development and marketing decisions are based are well founded. A safety assessment is only as good as the data supporting it. It is necessary therefore to verify the scientific integrity of all components of an assessment. Quality systems controls applicable to pre-clinical testing are known as Good Laboratory Practice (GLP). GLP studies are carried out to defined quality standards in laboratories that are accredited in line with an internationally implemented governmental scheme. Typically studies will be conducted under a laboratory quality system compliant to ISO 17025 or an equivalent standard.

B.4.4.3 Biocompatibility evaluation documentation

Documentation for a biocompatibility evaluation should include, to the extent feasible and necessary:

- a general description or drawing of the device;
- quantitative information on the material composition/formulations and quantitative or qualitative information on physical characteristics for all device components with direct or indirect contact as defined in 5.2;
- description of processing conditions that could introduce manufacturing contaminants;
- a review of available toxicity and prior use data relevant to each device component with direct or indirect tissue contact as defined in 5.2;
- reports of biological tests;
- an assessment of the data;
- a statement confirming the risk analysis and risk controls have been completed.

The information collected should be incorporated in the device design documentation as part of the process of design control (for example ISO 13485:2003, Clause 7). It should also form part of the risk management file (ISO 14971:2007, 2.23). Pre-clinical and clinical studies are an aspect of design verification and validation, (for example ISO 13485:2003, 7.3.5 and 7.3.6 respectively). A product design dossier compliant with ISO 13485 design controls will include clearly specified design input requirements (including requirements for biological safety) and records of pre-clinical tests, clinical investigations, and design reviews that verify that the device as designed meets these requirements.

Annex C (informative)

Suggested procedure for literature review

C.1 Introduction

A review and evaluation of the literature is essential for justification and planning of any biological evaluation of a material or a medical device. The aim of such a review is to determine scientific background for the biological evaluation. It also provides essential information for assessing risks/benefits and achieving the ethical conduct of the planned evaluation as required by ISO 10993-2.

NOTE Such a literature review can be helpful to assess whether the relevant data available in the literature are sufficient to demonstrate biological safety of the device in question without the need to generate further data from actual testing or to conclude that the available data are not sufficient.

Performing a literature review is a scientific activity that should be done with rigour and objectivity, and should allow verification by third parties.

C.2 Methodology

C.2.1 General

Prior to performing the literature review, a plan should be established for the identification, selection, collation and review of all available studies/data. This plan should be documented and based on recognised practice for systematic review of the scientific literature.

C.2.2 Objective(s)

The objective(s) of the literature review should be clearly defined. The types of study that are relevant to these objectives should be specified, taking into account any already well-established knowledge of the material or device.

C.2.3 Selection criteria for documents

The criteria for selecting or excluding data should be defined with an appropriate rationale. Published data should be taken from recognised scientific publications. All available unpublished relevant data should also be taken into account in order to avoid publication bias. All data should be referenced.

The literature review should state the sources of literature and data, and the extent of the searches of databases or other compilations of information.

C.2.4 Assessment of documents

A literature review should clearly assess the quality of the documents and the extent to which the literature relates to the specific characteristics and features of the material or device under consideration, taking into account the intended use of the device.

The following should be considered:

- a) similarity of the material or device in the selected documents to the device under consideration based on technology, critical performance, design and principles of operation, so that the applicability of the literature can be assessed;

- b) the relevance of the particular experimental animals used in the selected studies for the biological evaluation of the material or device under consideration;
- c) conditions of use of the material or device in the selected documents and the intended use of the device in question.

C.2.5 Critical evaluation of the literature

The literature review should make an assessment of the significance and weight of studies of different designs and between published and unpublished data. If unpublished data are being included in the assessment, the literature review will need to identify the significance that is attached to these.

Factors include:

- a) whether the author's conclusions are substantiated by the available data;
- b) whether the literature reflects the current medical practice and state of the art technologies;
- c) whether references are taken from recognised scientific publications and whether or not they have been reported in peer reviewed journals;
- d) the extent to which the published literature is the outcome of a study/studies that have followed scientific principles.

The literature review should contain a critical evaluation of the literature. After documents are obtained and assessed, the selection criteria that are applied and the exclusion of any documents from this critical evaluation should be justified. A review is then completed as it relates to the device in question and its intended use, and a structured report of the review should be written, consisting of:

- 1) a short description of the material or device including its intended use;
- 2) an analysis of all the selected literature and data, both favourable and unfavourable;
- 3) a critical evaluation of the hazards, associated risks and appropriate safety measures;
- 4) a description of the methods of weighting the different papers; particular attention should be given to circumstances where there are repeated publications by the same authors, in order to avoid over-weighting multiple publications of the same tests;
- 5) a list of publications appropriately cross-referenced in the evaluation;
- 6) a conclusion with a justification, making it clear how the objectives of the literature review have been met and how any gaps in the evidence necessary to cover all relevant aspects of safety and performance have been identified;
- 7) the signature(s) of the reviewer(s) and date.

Annex ZA (informative)

Relationship between this European Standard and the essential requirements of Directive 93/42/EEC [OJ L 169] aimed to be covered

This European Standard has been prepared under a Commission's joint standardization request M/BC/CEN/89/9 concerning harmonized standards relating to horizontal aspects in the field of medical devices to provide one voluntary means of conforming to essential requirements of Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices [OJ L 169].

Once this standard is cited in the Official Journal of the European Union under that Directive, compliance with the normative clauses of this standard given in Table ZA.1 confers, within the limits of the scope of this standard, a presumption of conformity with the corresponding essential requirements of that Directive and associated EFTA regulations.

NOTE 1 Where a reference from a clause of this standard to the risk management process is made, the risk management process needs to be in compliance with Directive 93/42/EEC as amended by 2007/47/EC. This means that risks have to be reduced 'as far as possible', 'to a minimum', 'to the lowest possible level', 'minimized' or 'removed', according to the wording of the corresponding essential requirement.

NOTE 2 The manufacturer's policy for determining acceptable risk must be in compliance with Essential Requirements 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 11 and 12 of the Directive.

NOTE 3 This Annex ZA is based on normative references according to the table of references in the European foreword, replacing the references in the core text.

NOTE 4 When an Essential Requirement does not appear in Table ZA.1, it means that it is not addressed by this European Standard.

Table ZA.1 — Correspondence between this European Standard and Annex I of Directive 93/42/EEC [OJ L 169]

Essential Requirements of Directive 93/42/EEC	Clause(s)/sub-clause(s) of this EN	Remarks/Notes
7.1 (First and second indent)	4, 5, 6 and 7	This document specifies test methods for the assessment of biomaterials intended for use in medical devices. It does not provide requirements on design and manufacture, and the compatibility between the materials used and biological tissues, cells and body fluids and does oblige to minimize risk.
7.2		
7.5 (First paragraph)		

General Note: Presumption of conformity depends on also complying with the relevant parts of the ISO 10993- series.

WARNING 1 — Presumption of conformity stays valid only as long as a reference to this European Standard is maintained in the list published in the Official Journal of the European Union. Users of this standard should consult frequently the latest list published in the Official Journal of the European Union.

WARNING 2 — Other Union legislation may be applicable to the products falling within the scope of this standard.

Annex ZB (informative)

Relationship between this European Standard and the essential requirements of Directive 90/385/EEC [OJ L 189] aimed to be covered

This European Standard has been prepared under a Commission's joint standardization request M/BC/CEN/89/9 concerning harmonized standards relating to horizontal aspects in the field of medical devices to provide one voluntary means of conforming to essential requirements of Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices [OJ L 189].

Once this standard is cited in the Official Journal of the European Union under that Directive, compliance with the normative clauses of this standard given in Table ZB.1 confers, within the limits of the scope of this standard, a presumption of conformity with the corresponding essential requirements of that Directive and associated EFTA regulations.

NOTE 1 Where a reference from a clause of this standard to the risk management process is made, the risk management process needs to be in compliance with Directive 90/385/EEC as amended by 2007/47/EC. This means that risks have to be reduced 'as far as possible', 'to a minimum', 'to the lowest possible level', 'minimized' or 'removed', according to the wording of the corresponding essential requirement.

NOTE 2 The manufacturer's policy for determining acceptable risk must be in compliance with Essential Requirements 1, 4, 5, 8, 9 and 10 of the Directive.

NOTE 3 This Annex ZB is based on normative references according to the table of references in the European foreword, replacing the references in the core text.

NOTE 4 When an Essential Requirement does not appear in Table ZB.1, it means that it is not addressed by this European Standard.

Table ZB.1 — Correspondence between this European Standard and Annex I of Directive 90/385/EEC [OJ L 189]

Essential Requirements of Directive 90/385/EEC	Clause(s)/sub-clause(s) of this EN	Remarks/Notes
9 (only first and second indent)	4, 5, 6 and 7	This document specifies test methods for the assessment of biomaterials intended for use in medical devices. It does not provide requirements on design and manufacture, and the compatibility between the materials used and biological tissues, cells and body fluids and does oblige to minimize risk.

General Note: Presumption of conformity depends on also complying with the relevant parts of the ISO 10993- series.

WARNING 1 — Presumption of conformity stays valid only as long as a reference to this European Standard is maintained in the list published in the Official Journal of the European Union. Users of this standard should consult frequently the latest list published in the Official Journal of the European Union.

WARNING 2 — Other Union legislation may be applicable to the products falling within the scope of this standard.

Bibliography

- [1] ISO 7405, *Dentistry — Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry*
- [2] ISO 9000, *Quality management systems — Fundamentals and vocabulary*
- [3] ISO 9001, *Quality management systems — Requirements*
- [4] ISO 9004, *Managing for the sustained success of an organization — A quality management approach*
- [5] ISO/TR 10993-33, *Biological evaluation of medical devices — Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity — Supplement to ISO 10993-3*
- [6] ISO 13485:2003, *Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes*
- [7] ISO/IEC 17025, *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*
- [8] ISO 18562 (all parts), *Biocompatibility evaluation of breathing gas pathways in healthcare applications*
- [9] PREVIEWS B.I.O.S.I.S. Ovid Technologies, Inc, available at: <http://www.ovid.com/>
- [10] Guideline on the limits of genotoxic impurities, European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (EMA), available at: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/519902en.pdf>
- [11] BLACK, J., *Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility*, CRC Press, 2006
- [12] BOUTRAND J. ed. *Biocompatibility and Performance of Medical Devices*. Woodhead Publishing, 2012
- [13] BUSH R.B. *A Bibliography of Monographic Works on Biomaterials and Biocompatibility*; Update II. J. Biomed. Mater. Res. 1999, **48** pp. 335–341 [Appl Biomater]
- [14] TINKLER J.J.B. *Biological Safety and European Medical Device Regulations*. Quality First International Press, London, 2000
- [15] WILLIAMS D.F. *Fundamental aspects of biocompatibility*, Biocompatibility, 1 CRC, 1980
- [16] WILLIAMS D.F. *Definitions in Biomaterials*. Progress in Biomedical Engineering. 1987, **4** pp. 1–72
- [17] EMBASE. Elsevier B.V., available at: <http://www.embase.com/>
- [18] IPCS. World Health Organization, available at: <http://www.who.int/ipcs/en/>
- [19] IRIS. U.S. Environmental Protection Agency, available at: <http://www.epa.gov/IRIS/>
- [20] PUBMED. U.S. National Library of Medicine, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- [21] SciFinder. American Chemical Society, available at: <http://www.cas.org/SCIFINDER/SCHOLAR/index.html>
- [22] SciSearch® - A Cited Reference Science Database, Dialog, LLC, available at: <http://library.dialog.com/bluesheets/html/bl0034.html>
- [23] Toxnet. U.S. National Library of Medicine, available at: <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- [24] ToxGuides. Agency for Toxic Substances & Disease Registry (ATSDR), available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/index.asp>

- [25] OECD Guidelines for the Testing of Chemicals — Section 4: Health Effects
- [26] Japan, Good Laboratory Practice for Preclinical Biological Tests of Medical devices; MHLW Ordinance No. 37 and No. 115 (03-23-2005 and 06-13-2008, respectively)
- [27] Japan (bilingual in Japanese and English): Basic Principles of Biological Safety Evaluation Required for Application for Approval to Market Medical Devices, YAKUJI NIPPO, Ltd. Tokyo, 2012.
- [28] USA, GLP reference in the Federal Register
- [29] USE OF INTERNATIONAL STANDARD. ISO 10993-1, “Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process – Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, June 16, 2016, available at: <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm348890.pdf>
- [30] ICH Q3A Impurities in New Drug Substances, available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf
- [31] ICH Q3B Impurities in New Drug Products, available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf
- [32] ICH Q3C Impurities: Guideline for Residual Solvents, available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C_R2/Step4/Q3C_R2_Guideline.pdf
- [33] ICH Q3D Impurities: Guidelines for Elemental Impurities, available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D_R2/Step4/Q3D_R2_Guideline.pdf
- [34] ICH M7 ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK. available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf