

2024

Biologické hodnocení zdravotnických prostředků –
Část 17: Posouzení toxikologických rizik složek zdravotnických
prostředků

ČSN
EN ISO 10993-17

85 5220

idt ISO 10993-17:2023

Biological evaluation of medical devices –
Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –
Partie 17: Appréciation du risque toxicologique des constituants des dispositifs médicaux

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –
Teil 17: Toxikologische Risikobewertung von Medizinproduktbestandteilen

Tato norma je českou verzí evropské normy EN ISO 10993-17:2023. Překlad byl zajištěn Českou agenturou pro standardizaci. Má stejný status jako oficiální verze.

This standard is the Czech version of the European Standard EN ISO 10993-17:2023. It was translated by the Czech Standardization Agency. It has the same status as the official version.

Nahrazení předchozích norem

Touto normou se nahrazuje ČSN EN ISO 10993-17 (85 5220) z listopadu 2009.

Národní předmluva

Změny proti předchozí normě

Změny proti předchozí normě jsou uvedeny v předmluvě.

Informace o citovaných dokumentech

EN ISO 10993-1:2020 zavedena v ČSN EN ISO 10993-1:2021 (85 5220) Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 1: Hodnocení a zkoušení v rámci procesu managementu rizik

EN ISO 10993-18:2020 zavedena v ČSN EN ISO 10993-18:2021 (85 5220) Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 18: Chemická charakterizace materiálů zdravotnických prostředků v rámci procesu managementu rizik

ISO/TS 21726:2019 nezavedena

EN ISO 14971:2019 zavedena v ČSN EN ISO 14971:2020 (85 5231) Zdravotnické prostředky – Aplikace managementu rizik na zdravotnické prostředky

Citované předpisy

Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745 ze dne 5. dubna 2017 o zdravotnických prostředcích, změně směrnice 2001/83/ES, nařízení (ES) č. 178/2002 a nařízení (ES) č. 1223/2009 a o zrušení směrnic Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS.

EVROPSKÁ NORMA
EUROPEAN STANDARD
NORME EUROPÉENNE
EUROPÄISCHE NORM

EN ISO 10993-17

Listopad 2023

ICS 11.100.20
10993-17:2009

Nahrazuje EN ISO

Biologické hodnocení zdravotnických prostředků –
Část 17: Posouzení toxikologických rizik složek zdravotnických prostředků
(ISO 10993-17:2023)

Biological evaluation of medical devices –
Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents
(ISO 10993-17:2023)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux – Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –
Partie 17: Appréciation du risque toxicologique Teil 17: Toxikologische Risikobewertung
des constituants des dispositifs médicaux von Medizinproduktbestandteilen
(ISO 10993-17:2023) (ISO 10993-17:2023)

Tato evropská norma byla schválena CEN dne 2023-07-02.

Členové CEN jsou povinni splnit vnitřní předpisy CEN/CENELEC, v nichž jsou stanoveny podmínky, za kterých se této evropské normě bez jakýchkoliv modifikací uděluje status národní normy. Aktualizované seznamy a bibliografické citace týkající se těchto národních norem lze obdržet na vyžádání v Řídicím centru CEN-CENELEC nebo u kteréhokoliv člena CEN.

Tato evropská norma existuje ve třech oficiálních verzích (anglické, francouzské, německé). Verze v každém jiném jazyce přeložená členem CEN do jeho vlastního jazyka, za kterou zodpovídá a kterou notifikuje Řídicímu centru CEN-CENELEC, má stejný status jako oficiální verze.

Členy CEN jsou národní normalizační orgány Belgie, Bulharska, České republiky, Dánska, Estonska, Finska, Francie, Chorvatska, Irska, Islandu, Itálie, Kypru, Litvy, Lotyšska, Lucemburska, Maďarska, Maltý, Německa, Nizozemska, Norska, Polska, Portugalska, Rakouska, Republiky Severní Makedonie, Rumunska, Řecka, Slovenska, Slovinska, Spojeného království, Srbska, Španělska, Švédsko, Švýcarsko a Turecko.



Evropský výbor pro normalizaci
European Committee for Standardization
Comité Européen de Normalisation
Europäisches Komitee für Normung

Řídící centrum CEN-CENELEC: Rue de la Science 23, B-1040 Brusel

© 2023 CEN Veškerá práva pro využití v jakékoliv formě a jakýmkoliv prostředky

Ref. č. EN ISO 10993-17:2023 E

jsou celosvětově vyhrazena národním členům CEN.

Evropská předmluva

Tento dokument (EN ISO 10993-17:2023) vypracovala technická komise ISO/TC 194 *Biologické a klinické hodnocení zdravotnických prostředků* ve spolupráci s technickou komisí CEN/TC 206 *Biologické a klinické hodnocení zdravotnických prostředků*, jejíž sekretariát zajišťuje DIN.

Této evropské normě je nutno nejpozději do května 2024 udělit status národní normy, a to buď vydáním identického textu, nebo schválením k přímému používání, a národní normy, které jsou s ní v rozporu, je nutno zrušit nejpozději do května 2024.

Upozorňuje se na možnost, že některé prvky tohoto dokumentu mohou být předmětem patentových práv. CEN nelze činit odpovědným za identifikaci jakéhokoli nebo všech patentových práv.

Tento dokument nahrazuje EN ISO 10993-17:2009.

Tento dokument byl vypracován na základě normalizačního požadavku adresovaného CEN Evropskou komisí a Evropským sdružením volného obchodu a podporuje splnění základních požadavků směrnice (směrnic) / nařízení (nařízeních) EU.

Vztah ke směrnici (směrnicím) / nařízení (nařízením) EU je uveden v informativní příloze ZA, která je nedílnou součástí tohoto dokumentu.

Jakákoli zpětná vazba a otázky týkající se tohoto dokumentu mají být adresovány národnímu normalizačnímu orgánu uživatele. Úplný seznam těchto orgánů lze nalézt na webových stránkách CEN.

Podle vnitřních předpisů CEN-CENELEC jsou tuto evropskou normu povinny zavést národní normalizační organizace následujících zemí: Belgie, Bulharska, České republiky, Dánska, Estonska, Finska, Francie, Chorvatska, Irska, Islandu, Itálie, Kypru, Litvy, Lotyšska, Lucemburska, Maďarska, Malty, Německa, Nizozemska, Norska, Polska, Portugalska, Rakouska, Republiky Severní Makedonie, Rumunska, Řecka, Slovenska, Slovinska, Spojeného království, Srbska, Španělska, Švédsko, Švýcarsko a Turecko.

Oznámení o schválení

Text ISO 10993-17:2023 byl schválen CEN jako EN ISO 10993-17:2023 bez jakýchkoliv modifikací.

Obsah

Strana

Předmluva.....	6
Úvod.....	8
1..... Předmět normy.....	9
2..... Citované dokumenty.....	9
3..... Termíny a definice.....	9
4..... Zkratky termínů a značek.....	14
5..... Posuzování toxikologických rizik v rámci procesu biologického hodnocení.....	15
5.1..... Obecně.....	15
5.1.1... Principy posuzování rizik.....	15
5.1.2... Identifikace nebezpečí.....	16
5.1.3... Odhad rizik.....	16
5.2..... Proces posuzování toxikologických rizik.....	19
6..... Specifické toxikologické informace o složkách.....	20
6.1..... Obecně.....	

.....	20
6.2..... Identifikace nebezpečných složek.....	21
6.2.1... Obecně.....	21
6.2.2... Aplikace meze toxikologického screeningu (TSL).....	22
6.2.3... Identifikace lidských karcinogenů nebo suspektních lidských karcinogenů.....	23
6.2.4... Volba výchozího bodu (POD).....	23
7..... Tolerovatelná kontaktní dávka (TCL), tolerovatelný příjem (TI) a práh toxikologické obavy (TTC).....	24
7.1..... Odvození TCL a TI.....	24
7.2..... Použití TTC.....	24
8..... Odhad expoziční dávky.....	25
9..... Bezpečnostní rozpětí (MoS).....	25
9.1..... Obecně.....	25
9.2..... Výpočet bezpečnostního rozpětí.....	26
9.2.1... Obecně.....	26
9.2.2... Kombinování hodnot MoS pro řešení aditivity poškození.....	27
10..... Kritéria přijatelnosti toxikologických	

rizik.....	28
10.1....	
Obecně.....	28
10.2.... Další analýza rizik nebo hodnocení rizik nebo kontrola rizik.....	28
11..... Požadavky na zprávy.....	29
Příloha A (normativní) Hodnocení kvality toxikologických dat při volbě výchozího bodu.....	30
Příloha B (normativní) Odvození mezí toxikologického screeningu (TSL).....	31
Příloha C (normativní) Odvození tolerovatelného příjmu (TI) nebo tolerovatelné kontaktní dávky (TCL) pro zvolené kontrolní body.....	36
Příloha D (informativní) Předpokládané typické biologické parametry.....	42
Příloha E (normativní) Odhad expoziční dávky.....	44
Příloha F (informativní) Hlášení informací o posouzení toxikologických rizik.....	52
Bibliografie.....	57
Příloha ZA (informativní) Vztah mezi touto evropskou normou a obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost stanovenými v nařízení (EU) 2017/745, které mají být pokryty.....	64

Předmluva

ISO (Mezinárodní organizace pro normalizaci) je celosvětová federace národních normalizačních orgánů (členů ISO). Mezinárodní normy obvykle vypracovávají technické komise ISO. Každý člen ISO, který se zajímá o předmět, pro který byla vytvořena technická komise, má právo být v této technické komisi zastoupen. Práce se zúčastňují také vládní i nevládní mezinárodní organizace, s nimiž ISO navázala pracovní styk. ISO úzce spolupracuje s Mezinárodní elektrotechnickou komisí (IEC) ve všech záležitostech normalizace v elektrotechnice.

Postupy použité při tvorbě tohoto dokumentu a postupy určené pro jeho další udržování jsou popsány ve směrnících ISO/IEC, část 1. Zejména se má věnovat pozornost rozdílným schvalovacím kritériím potřebným pro různé druhy dokumentů ISO. Tento dokument byl vypracován v souladu s redakčními pravidly uvedenými ve směrnících ISO/IEC, část 2 (viz www.iso.org/directives).

ISO upozorňuje na možnost, že uplatňování tohoto dokumentu může zahrnovat využití patentu (patentů). ISO nezaujímá žádný postoj ve věci prokázání, platnosti nebo použitelnosti jakýchkoliv patentových práv nárokových v tomto ohledu. K datu vydání tohoto dokumentu ISO neobdržela oznámení o patentu (patentech), který může být nezbytný k uplatňování tohoto dokumentu. Subjekty, které ho uplatňují, je však nutno upozornit, že nemusí jít o nejnovější informaci, kterou lze získat z databáze patentů dostupné na adrese www.iso.org/patents. ISO nelze činit odpovědnou za identifikaci jakéhokoliv nebo všech patentových práv.

Jakýkoliv obchodní název použitý v tomto dokumentu se uvádí jako informace pro usnadnění práce uživatelů a neznamená schválení.

Vysvětlení nezávazného charakteru technických norem, významu specifických termínů a výrazů ISO, které se vztahují k posuzování shody, jakož i informace o tom, jak ISO dodržuje principy Světové obchodní organizace (WTO) týkající se technických překážek obchodu (TBT), jsou uvedeny na tomto odkazu URL:

www.iso.org/iso/foreword.html.

Tento dokument vypracovala technická komise ISO/TC 194 *Biologické a klinické hodnocení zdravotnických prostředků* ve spolupráci s technickou komisí Evropského výboru pro normalizaci (CEN) CEN/TC 206 *Biologické a klinické hodnocení zdravotnických prostředků* na základě Dohody o technické spolupráci mezi ISO a CEN (Vídeňská dohoda).

Toto druhé vydání zrušuje a nahrazuje první vydání (ISO 10993-17:2002), které bylo technicky revidováno.

Byly provedeny tyto hlavní změny:

- byl změněn název normy;
- byl revidován předmět normy a bylo doplněno nové prohlášení o jeho použitelnosti;
- byly vypuštěny tyto termíny: přípustný limit; faktor přínosu; doprovodný expoziční faktor, zdravotní přínos; zdravotní nebezpečí, zdravotní riziko; analýza zdravotního rizika, vyluhovatelná látka, vícenásobná expozice, modelování farmakokinetiky na fyziologickém základě, proporcionální expoziční faktor, opakované použití, simultánní použití, modifikační faktor TCL, tolerovatelná expozice, tolerovatelné riziko, faktor použitelnosti;

- byly doplněny tyto termíny: *analog* (3.1), *dolní srovnávací dávka* (3.2), *karcinogen* (3.3), *složka* (3.4), *dávka-odpověď* (3.6), *expoziční dávka* (3.7), *škodlivá dávka* (3.9), *lidský karcinogen* (3.10), *identifikovaná složka* (3.11), *podráždění* (3.12), *bezpečnostní rozpětí* (3.14), *výchozí bod* (3.19), *kinetika uvolňování* (3.20), *faktor sklonu* (3.21), *suspektní lidský karcinogen* (3.22), *systémová toxicita* (3.23), *práh toxikologické obavy* (3.24), *celkové množství* (3.27), *toxikologické riziko*, (3.28), *posouzení toxikologického rizika* (3.29), *mez toxikologického screeningu* (3.30) a *odhadnutá expoziční dávka v nejhorším případě* (3.32)
- byly vypuštěny tyto kapitoly: dřívější kapitola 4 o obecných zásadách pro stanovení přípustných limitů, dřívější kapitola 5 o stanovení tolerovatelného příjmu pro specifické vyluhovatelné látky, dřívější kapitola 6 o výpočtu tolerovatelné expozice, dřívější kapitola 7 o hodnocení proveditelnosti, dřívější kapitola 8 o hodnocení přínosu a dřívější kapitola 9 o přípustných mezích;
- byly doplněny tyto kapitoly: kapitola 4 o zkratkách termínů a značek, kapitola 5 o posuzování toxikologických rizik v rámci procesu biologického hodnocení, kapitola 6 o toxikologických informacích o složkách, kapitola 7 o tolerovatelné kontaktní dávce, tolerovatelném příjmu a prahu toxikologické obavy, kapitola 8 o odhadu expoziční dávky, a kapitola 9 o bezpečnostním rozpětí;
- dřívější příloha A byla přesunuta do přílohy D;
- byly vypuštěny přílohy B a C;
- byly doplněny tyto přílohy: příloha A o hodnocení kvality toxikologických dat při volbě výchozího bodu (POD), příloha B o odvození mezí toxikologického screeningu, příloha C o odvození TI nebo TCL složky pro zvolené koncové body, příloha E o odhadu expoziční dávky a příloha F o hlášení informací o hodnocení toxikologického rizika.

Seznam všech částí souboru ISO 10993 je možné nalézt na webové stránce ISO.

Jakákoli zpětná vazba nebo otázky týkající se tohoto dokumentu mají být adresovány národnímu normalizačnímu orgánu uživatele. Úplný seznam těchto orgánů lze nalézt na adrese www.iso.org/members.html.

Úvod

Očekává se, že zdravotnický prostředek nebo materiál, který je v přímém nebo nepřímém styku s tělem pacienta nebo s tělem uživatele, bude plnit svoji určenou funkci bez nepřijatelných rizik, včetně biologických a toxikologických rizik. Z tohoto důvodu jsou zdravotnické prostředky obvykle v rámci procesu řízení rizik podrobeny biologickému hodnocení, aby se posoudila jejich bezpečnost. Soubor ISO 10993 specifikuje proces, jehož prostřednictvím může výrobce zdravotnického prostředku identifikovat biologická nebezpečí spojená se zdravotnickým prostředkem, odhadovat a vyhodnocovat rizika spojená s těmito nebezpečími, kontrolovat tato rizika a monitorovat účinnost kontrol během životního cyklu zdravotnického prostředku.

ISO 10993-1 v souladu s ISO 14971 napomáhá obecnému porozumění biologickému hodnocení v rámci procesu řízení rizik. ISO 10993-18 zahrnuje metody pro identifikaci a kvantifikaci nebezpečných složek zdravotnických prostředků, aby bylo možné vyhodnotit jejich toxikologické riziko. Kromě toho ISO 10993-18 specifikuje, kdy je třeba zvážit provedení hodnocení toxikologického rizika podle tohoto dokumentu.

Tento dokument specifikuje požadavky na proces posuzování toxikologického rizika pro konkrétní složky zdravotnického prostředku, který se používá v rámci procesu biologického hodnocení specifikovaného normou

ISO 10993-1 a kapitolou 1. Například analýza biologického rizika zdravotnického prostředku zahrnuje získání informací o složkách, jak je popsáno v ISO 10993-1:2018, 6.2 a ISO 10993-18. Rozsah, ve kterém jsou informace o složkách potřebné, závisí na tom, co je známo o složení materiálu, výrobním procesu (tj. pomocné chemické látky, procesní kroky atd.), jaké existují neklinické nebo klinické informace, a na povaze a trvání styku těla se zdravotnickým prostředkem. Tento proces hodnocení toxikologického rizika vychází ze zásady, že proces biologického hodnocení a posouzení rizik jsou nejúčinnější a nejefektivnější, když se k posouzení, zda může dojít k expozici škodlivou dávkou jakékoli složky zdravotnického prostředku použije nezbytné minimum informací. Proces, požadavky, kritéria a metody specifikované v tomto dokumentu jsou určeny k tomu, aby poskytly následující informace, které jsou užitečné při celkovém hodnocení biologického rizika konečného výrobku:

- zda jsou složky přítomné ve zdravotnickém prostředku nebo na něm ze zdravotnickém prostředku extrahovány v množství, které může být potenciálním zdrojem poškození zdraví;
- odvození tolerovatelného příjmu nebo tolerovatelné kontaktní dávky složky za určité časové období na základě tělesné hmotnosti nebo plochy povrchu, které jsou považovány za nezpůsobující znatelné poškození zdraví;
- odhadovaná expoziční dávka pro každou složku v nejhorším případě a následný odhad toxikologického rizika;
- odhad toxikologického rizika založený na tolerovatelném příjmu nebo tolerovatelné kontaktní dávce, a na odhadované expoziční dávce pro každou složku v nejhorším případě.

Tento dokument je určen pro použití toxikology nebo jinými znalými a zkušenými odborníky, patřičně kvalifikovanými školením a zkušenostmi, schopnými činit informovaná rozhodnutí na základě vědeckých údajů a znalosti zdravotnických prostředků.

Konečně, tato poslední revize tohoto dokumentu je rozsáhlejší než předchozí vydání, protože

objasňuje, kdy se doporučuje toxikologické riziko posuzovat, jak vypočítat odhadovanou expoziční dávku složky v nejhorším případě, a kdy se má pravděpodobnost výskytu poškození zdraví řešit jinými prostředky [např. četností založené na vztahu dávky a odezvy (pokud je dostupný), pravděpodobnostní odezvě na dávku nebo biologickém zkoušení].

1 Předmět normy

Tento dokument specifikuje proces a požadavky na posuzování toxikologického rizika složek zdravotnických prostředků. Specifikuje také metody a kritéria používaná k posouzení, zda expozice určitou složkou nevede ke znatelnému poškození. Posuzování toxikologického rizika může být součástí biologického hodnocení konečného výrobku, jak je popsáno v ISO 10993-1.

Proces popsáný v tomto dokumentu se vztahuje na informace z chemické charakterizace získané v souladu s ISO 10993-18. Když se vyžaduje posouzení toxikologického rizika, jsou potřebné buď informace o složení nebo analytická data (např. data o extrahovatelných nebo vyluhovatelných látkách), aby se určilo, zda jsou toxikologická rizika související se složkami zanedbatelná nebo tolerovatelná.

Proces popsáný v tomto dokumentu není určen k použití za okolností, kdy bylo toxikologické riziko odhadnuto jinými prostředky, jako jsou:

- složky, s výjimkou kohorty obav nebo vyloučených chemických látek, které jsou přítomny ve zdravotnickém prostředku nebo jsou z něj extrahovány v množství odpovídajícím expozici pacienta pod příslušnou toxikologickou prahovou hodnotou pro hlášení (viz platné požadavky v ISO 10993-18:2020, příloha E a ISO/TS 21726);
- nový nebo změněný zdravotnický prostředek, pro který byla stanovena chemická nebo biologická ekvivalence se stávajícím biokompatibilním nebo klinicky zavedeným zdravotnickým prostředkem (viz aplikovatelné požadavky v ISO 10993-18:2020, příloha C).

Proces popsáný v tomto dokumentu také není použitelný pro:

- složky zdravotnického prostředku, které nejsou ve styku s tělem (např. diagnostika in vitro);
- biologická rizika spojená s fyzickými interakcemi zdravotnického prostředku s tělem (tj. působení mechanických sil, energie nebo povrchové morfologie atd.), za předpokladu, že se chemická expozice nezmění;
- aktivní farmaceutické složky zdravotnického prostředku kombinovaného s léčivem nebo pro biologické složky kombinovaných zdravotnických prostředků, pokud mohou být uplatněna další regulační hlediska;
- expozici složkou, která pochází z jiných zdrojů, než je zdravotnický prostředek, jako jsou potraviny, voda nebo vzduch.

Konec náhledu - text dále pokračuje v placené verzi ČSN.