

MEDITSIINISEADMETE BIOLOOGILINE HINDAMINE
Osa 1: Hindamine ja katsetamine riskihaldusprotsessis

Biological evaluation of medical devices
Part 1: Evaluation and testing within a risk management
process
(ISO 10993-1:2018, including corrected version
2018-10)

EESTI STANDARDI EESSÕNA

See Eesti standard on

- Euroopa standardi EN ISO 10993-1:2020 ingliskeelse teksti sisu poolest identne tõlge eesti keelde ja sellel on sama staatus mis jõustumisteate meetodil vastu võetud originaalversioonil. Tõlgenduserimeelsuste korral tuleb lähtuda ametlikes keeltes avaldatud tekstidest;
- jõustunud Eesti standardina inglise keeles detsembris 2020;
- eesti keeles avaldatud sellekohase teate ilmumisega EVS Teataja 2020. aasta detsembrikuu numbris.

Standardi tõlke koostamise ettepaneku on esitanud tehniline komitee EVS/TK 11 „Meditsiiniseadmed“, standardi tõlkimist on korraldanud Eesti Standardikeskus.

Standardi on tõlkinud Siim Aid, standardi on heaks kiitnud EVS/TK 11.

Standardi mõnedele sätetele on lisatud Eesti olusid arvestavaid märkusi, selgitusi ja täiendusi, mis on tähistatud Eesti maatahisega EE.

Euroopa standardimisorganisatsioonid on teinud Euroopa standardi EN ISO 10993-1:2020 rahvuslikele liikmetele kättesaadavaks 16.12.2020.

Date of Availability of the European Standard EN ISO 10993-1:2020 is 16.12.2020.

See standard on Euroopa standardi EN ISO 10993-1:2020 eestikeelne [et] versioon. Teksti tõlke on avaldanud Eesti Standardikeskus ja sellel on sama staatus ametlike keelte versioonidega.

This standard is the Estonian [et] version of the European Standard EN ISO 10993-1:2020. It was translated by the Estonian Centre for Standardisation. It has the same status as the official versions.

Tagasisidet standardi sisu kohta on võimalik edastada, kasutades EVS-i veebilehel asuvat tagasiside vormi või saates e-kirja meiliaadressile standardiosakond@evs.ee.

ICS 11.100.20

Standardite reprodutseerimise ja levitamise õigus kuulub Eesti Standardikeskusele

Andmete paljundamine, taastekitamine, kopeerimine, salvestamine elektroonsesse süsteemi või edastamine ükskõik millises vormis või millisel teel ilma Eesti Standardikeskuse kirjaliku loata on keelatud.

Kui Teil on küsimusi standardite autorikaitse kohta, võtke palun ühendust Eesti Standardikeskusega:

Koduleht www.evs.ee; telefon 605 5050; e-post info@evs.ee

English Version

**Biological evaluation of medical devices - Part 1:
Evaluation and testing within a risk management process
(ISO 10993-1:2018, including corrected version 2018-10)**

Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie
1: Évaluation et essais au sein d'un processus de
gestion du risque (ISO 10993-1:2018, y compris
version corrigée 2018-10)

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 1:
Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines
Risikomanagementsystems (ISO 10993-1:2018,
einschließlich korrigierte Fassung 2018-10)

This European Standard was approved by CEN on 10 December 2020.

CEN members are bound to comply with the CEN/CENELEC Internal Regulations which stipulate the conditions for giving this European Standard the status of a national standard without any alteration. Up-to-date lists and bibliographical references concerning such national standards may be obtained on application to the CEN-CENELEC Management Centre or to any CEN member.

This European Standard exists in three official versions (English, French, German). A version in any other language made by translation under the responsibility of a CEN member into its own language and notified to the CEN-CENELEC Management Centre has the same status as the official versions.

CEN members are the national standards bodies of Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Republic of North Macedonia, Romania, Serbia, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey and United Kingdom.



EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION
EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG

CEN-CENELEC Management Centre: Rue de la Science 23, B-1040 Brussels

SISUKORD

EUROOPA EESSÕNA.....	3
EESSÕNA.....	4
SISSEJUHATUS.....	6
1 KÄSITLUSALA.....	8
2 NORMIVIITED.....	8
3 TERMINID JA MÄÄRATLUSED.....	9
4 MEDITSIINISEADMETE BIOLOOGILISE HINDAMISE ÜLDPÕHIMÕTTED.....	13
5 MEDITSIINISEADMETE JAOTUS KATEGOORIADESSE.....	17
5.1 Üldist.....	17
5.2 Kategooriatesse jaotamine kehaga kontakti (kokkupuute) iseloomu järgi.....	18
5.2.1 Mittekehakontaktset meditsiiniseadmed.....	18
5.2.2 Pindkontaktset meditsiiniseadmed.....	18
5.2.3 Kehaväliselt sisekehaga ühenduses olevad meditsiiniseadmed.....	18
5.2.4 Implantaatmeditsiiniseadmed.....	19
5.3 Kategooriatesse jaotamine kontakti (kokkupuute) kestuse järgi.....	19
5.3.1 Kontakti kestuse kategooriad.....	19
5.3.2 Põguskontaktset meditsiiniseadmed.....	19
5.3.3 Mitme kontaktikestuskategooriaga meditsiiniseadmed.....	20
6 BIOLOOGILISE HINDAMISE PROTSESS.....	20
6.1 Füüsikaline ja keemiline teave bioloogiliseks riskianalüüsiks.....	20
6.2 Vajakute analüüs ja bioloogiliste parameetrite valimine hindamiseks.....	21
6.3 Bioloogiline katsetamine.....	21
6.3.1 Üldist.....	21
6.3.2 Katsetamine hindamise jaoks.....	22
7 BIOLOOGILISE HINDAMISE TULEMUSTE INTERPRETEERIMINE JA ÜLDINE BIOLOOGILISTE RISKIDE KAALUTLEMINE.....	27
Lisa A (teatmelisa) Bioloogilise riski kaalutamisel käsitlemist vajavad parameetrid.....	29
Lisa B (teatmelisa) Juhised bioloogilise hindamise läbiviimiseks riskihaldusprotsessis.....	35
Lisa C (teatmelisa) Soovitav protseduur kirjanduse analüüsiks.....	49
Kirjandus.....	51

EUROOPA EESSÕNA

Dokumendi (EN ISO 10993-1:2020) on koostanud tehniline komitee ISO/TC 194 „Biological and clinical evaluation of medical devices“ koostöös tehnilise komiteega CEN/TC 206 „Biological and clinical evaluation of medical devices“, mille sekretariaati haldab DIN.

Euroopa standardile tuleb anda rahvusliku standardi staatus kas identse tõlke avaldamisega või jõustumisteatega hiljemalt 2021. a juuniks ja sellega vastuolus olevad rahvuslikud standardid peavad olema kehtetuks tunnistatud hiljemalt 2021. a juuniks.

Tuleb pöörata tähelepanu võimalusele, et standardi mõni osa võib olla patendiõiguse objekt. CEN ei vastuta sellis(t)e patendiõigus(t)e väljaselgitamise ega selgumise eest.

See dokument asendab standardit EN ISO 10993-1:2009.

CEN-i/CENELEC-i sisereeglite järgi peavad Euroopa standardi kasutusele võtma järgmiste riikide rahvuslikud standardimisorganisatsioonid: Austria, Belgia, Bulgaaria, Eesti, Hispaania, Holland, Horvaatia, Iirimaa, Island, Itaalia, Kreeka, Küpros, Leedu, Luksemburg, Läti, Malta, Norra, Poola, Portugal, Prantsusmaa, Põhja-Makedoonia Vabariik, Rootsi, Rumeenia, Saksamaa, Serbia, Slovakkia, Sloveenia, Soome, Šveits, Taani, Tšehhi Vabariik, Türgi, Ungari ja Ühendkuningriik.

Jõustumisteade

CEN on standardi ISO 10993-1:2018, sealhulgas 2018-10 korrigeeritud versiooni teksti muutmata kujul üle võtnud standardina EN ISO 10993-1:2020.

EESSÕNA

ISO (International Organization for Standardization) on ülemaailmne rahvuslike standardimisorganisatsioonide (ISO rahvuslike liikmesorganisatsioonide) föderatsioon. Tavaliselt tegelevad rahvusvahelise standardi koostamisega ISO tehnilised komiteed. Kõigil rahvuslikel liikmesorganisatsioonidel, kes on mingi tehnilise komitee pädevusse kuuluvast valdkonnast huvitatud, on õigus selle komitee tegevusest osa võtta. Selles töös osalevad käsikäes ISO-ga ka rahvusvahelised ja riiklikud organisatsioonid ning vabaihendused. Kõigis elektrotehnika standardimist puudutavates küsimustes teeb ISO tihedat koostööd Rahvusvahelise Elektrotehnikakomisjoniga (IEC).

Selle dokumendi väljatöötamiseks kasutatud ja edasiseks haldamiseks mõeldud protseduurid on kirjeldatud ISO/IEC direktiivide 1. osas. Eriti tuleb silmas pidada eri heakskiidukriteeriumeid, mis on eri liiki ISO dokumentide puhul vajalikud. See dokument on kavandatud ISO/IEC direktiivide 2. osas esitatud toimetamisreeglite kohaselt (vt www.iso.org/directives).

Tuleb pöörata tähelepanu võimalusele, et standardi mõni osa võib olla patendiõiguse objekt. ISO ei vastuta sellis(t)e patendiõigus(t)e väljaselgitamise ega selgumise eest. Dokumendi väljatöötamise jooksul väljaselgitatud või selgunud patendiõiguste üksikasjad on esitatud peatükis „Sissejuhatus“ ja/või ISO-le saadetud patentide deklaratsioonide loetelus (vt www.iso.org/patents).

Mis tahes selles dokumendis kasutatud ärieline käibenimi on kasutajate abistamise eesmärgil esitatud teave ja ei kujuta endast toetusavaldust.

Selgitused standardite vabatahtliku kasutuse ja vastavushindamisega seotud ISO eriomaste terminite ja väljendite kohta ning teave selle kohta, kuidas ISO järgib WTO tehniliste kaubandustõkete lepingus sätestatud põhimõtteid, on esitatud järgmisel aadressil: www.iso.org/iso/foreword.html.

Dokumendi on koostanud tehniline komitee ISO/TC 194 „Biological and clinical evaluation of medical devices“.

Viies väljaanne tühistab ja asendab neljandat väljaannet (ISO 10993-1:2009), mis on tehniliselt üle vaadatud. Samuti sisaldab see tehnilist parandust ISO 10993-1:2009/Cor.1:2010.

Peamised muudatused võrreldes eelmise väljaandega on järgmised:

- a) muudetud on lisa A „Parameetrid, mida peab arvestama bioloogiliste riskide kaalutlemisel“ koos lisatud veergudega „füüsikaline ja/või keemiline teave“ ja „materjali vahendatud pürogeensus“ ning samuti veerud „krooniline toksilisus“, „kantserogeensus“, „reproduktiiv-/arengutoksilisus“ ja „degradatsioon“, mis nüüd määravad parameetreid, mida peab arvesse võtma ja on tähistatud „E“-ga („testide“ asemel, mida tuleb läbi viia ja on tähistatud „X“-iga);
- b) lisa B („Juhend riskihaldusprotsessiks“) on asendatud dokumendiga „Juhend bioloogilise hinnangu läbiviimiseks riskihaldusprotsessis“ (mis oli varem ISO TR 15499);
- c) lisamääratlused terminitele, mida on kasutatud läbivalt kogu standardisarjas ISO 10993;
- d) lisateave „mittekehakontaktsete meditsiiniseadmete“ hindamise kohta ja uus teave „põguskontaktsete meditsiiniseadmete“ kohta;
- e) lisateave nanomaterjalide ja absorbeeruvate materjalide kohta;
- f) lisatud on viide standardile ISO 18562 (kõik osad) „Hingamisgaaside manustussüsteemide bioühilduvuse hindamine meditsiinilistes rakendustes“;
- g) olulised toimetused muudatused kogu dokumendis.

Standardisarja ISO 10993 osade loetelu on leitav ISO veebilehelt.

See, standardi ISO 10993-1:2018 parandatud versioon sisaldab järgmist parandust.

— Tabeli A.1 6. veerus on tabeli veeruna lisatud „Sensibiliseerimine“.

See dokument on EVS-i poolt loodud eelvaade

SISSEJUHATUS

Selle dokumendi põhieesmärk on inimeste kaitsmine meditsiiniseadmete kasutamisest tingitud võimalike bioloogiliste riskide eest. Dokument on koostatud arvukate rahvusvaheliste ja rahvuslike standardite ning juhendmaterjalide baasil, mis käsitlevad meditsiiniseadmete bioloogilist hindamist. Selle otstarve on kirjeldada meditsiiniseadmete bioloogilist hindamist riskihalduse protsessis kui iga meditsiiniseadme tervikliku arendamise ja hindamise üht osa. Selline käsitusviis kombineerib kõigist allikatest pärit olemasolevate andmete läbivaatuse ja hindamise (ning vajalikel juhtudel) lisakatsetuste väljavalimise ja rakendamise, et võimaldada meditsiiniseadme ohutu kasutamise jaoks oluliste bioloogiliste vastusreaktsioonide (edaspidi: biovastuste) täielikku hindamist iga meditsiiniseadme puhul. Termin „meditsiiniseade“ on ulatuslik ja skaala ühes äärmuses võib koosneda ühest ainest (mis võib olla enam kui ühes füüsilises vormis) ja teises äärmuses koosneb arvukatest komponentidest (mis on valmistatud enam kui ühest ainest).

See dokument käsitleb biovastuse määramist meditsiiniseadmele, seda küll enamasti üldisel viisil, erinevalt spetsiifilistest teatud seadmeliigile omastest situatsioonidest. Seega, täielikuks biohindamiseks klassifitseerib see standard meditsiiniseadmed nende eeldatava kontakti kestuse ja kontakti iseloomu järgi inimkudedega nende kasutamisel ning määratleb (maatriksi vormis) bioloogilised parameetrid (ingl *endpoints*, sks *Datensätze*, pr *parametres*), mida arvatakse olevat asjakohased iga meditsiiniseadmete kategooriaga seotud kaalutluste puhul. Vt ka termini 3.14 märkus 1.

Bioloogiliste ohtude diapason on lai ja komplitseeritud. Üksnes ühe koostisosaks oleva aine biovastust ei ole võimalik arvesse võtta isoleerituna meditsiiniseadme üldisest ülesehitusest. Seega, meditsiiniseadme väljatöötamise juures võib bioühilduvuse puhul parima materjali valik põhjustada meditsiiniseadme väiksema funktsionaalsuse – seega, bioühilduvus on ainult üks arvukatest iseloomustussuurustest, mida arvesse võtta selle valiku tegemisel. Juhul kui materjal on ette nähtud oma funktsiooni realiseerimiseks astuma vastastoimesse kudedega, on vajalik, et bioloogiline hinnang arvestab selle asjaoluga.

Biovastuseid, mida mingi aine teatud kasutuse puhul peetakse kahjulikuks, ei tarvitse sellest erinevas kasutusolukorras kahjulikuks pidada. Biokatsed tuginevad muu hulgas *in vitro* ja *ex vivo* katsemeetoditel ja loomudelitel, nii et meditsiiniseadme eeldatavat toimet selle kasutamisel inimese puhul peaks kaalutlema ettevaatlikult, sest ei saa üheselt järeldada, et nende liikide puhul leiab aset ühesugune biovastus. Peale selle: erinevused eri isikute vahel biovastuste laadis ühele ja samale materjalile näitavad, et mõnedel patsientidel võib tekkida kahjulik vastureaktsioon (väärakreaktsioon) isegi laialt tunnustatud ainete suhtes.

Selle dokumendi esmane funktsioon on pakkuda raamistik, mille piires kavandada bioloogilist hindamist. Teisene funktsioon on kasutada ära meie loodusteaduslike teadmiste arenemist vastusreaktsioonide baasmehhanismide alal selliselt, et minimeerida katseloomade arvu ja nende mõjutamise kestust, andes eelistuse *in vitro* mudelitele ning keemiliste, füüsiliste, morfoloogiliste ja topoloogiliste iseloomustussuuruste katsetamisele sellistel juhtudel, kui need meetodid annavad *in vivo* mudelitega võrreldes samavõrd asjakohase teabe.

See dokument ei ole mõeldud selleks, et sätestada jäika katsemeetodite komplekti, sealhulgas katsete läbimise/mitteläbimise kriteeriume, kuna see võib põhjustada mittevajalikke piiranguid uudsete meditsiiniseadmete väljatöötamisele ja kasutamisele või siis tekitada eksliku turvatunde meditsiiniseadmete tavakasutuse käigus. Kui mingi konkreetse rakenduse puhul on see nõutav, on toote või selle rakendusala ekspertidel (kirjeldustena tootespetsiifilises vertikaalstandardis) võimalik sätestada spetsiifilised katsed ja kriteeriumid.

Standardisari ISO 10993 on mõeldud kasutamiseks professionaalidele, kes omavad (koolitusel ja kogemusel baseeruvat) kohast kvalifikatsiooni ning on võimelised interpreteerima standardite nõudeid ja iga meditsiiniseadme hindamise tulemusi, võttes arvesse kõiki selle meditsiiniseadme ja tema kavandatava kasutusviisi olulisi asjaolusid, aga ka tehnilist nüüdistaset selle meditsiiniseadme kohta, mille tagab asjakohase teaduskirjanduse ja eelneva kliinilise kasutuse analüüs.

Teatmelisas A on ära toodud tabel, mis on üldiselt kasulik selleks, et identifitseerida meditsiiniseadmete bioühilduvuse hindamise soovitatavaid parameetreid vastavalt seadme kehakontakti iseloomule ja kliinilise kokkupuute kestusele. Teatmelisa B sisaldab juhiseid bioloogilist hindamist hõlmava riskihaldusprotsessi rakendamiseks meditsiiniseadmetele.

See dokument on EVS-i poolt loodud eelvaade

1 KÄSITLUSALA

See dokument määratleb

- riskihaldusprotsessis rakendatavad meditsiiniseadmete bioloogilise hindamise üldpõhimõtted;
- meditsiiniseadmete üldise jaotuse kategooriatesse, lähtudes nende kehakontakti iseloomust ja kestusest;
- olemasolevate, kõigist allikatest pärit asjakohaste andmete hindamise;
- olemasolevates andmestutes olevate lünkade kindlakstegemise riskianalüüsi põhjal;
- selliste lisaandmestute kindlakstegemise, mis on vajalikud meditsiiniseadme bioloogilise ohutuse kindlakstegemiseks;
- meditsiiniseadme bioloogilise ohutuse läbikaalumise.

See dokument rakendub selliste materjalide ja meditsiiniseadmete hindamisele, mille puhul eeldatakse, et nad satuvad otseselt või kaudselt kontakti

- patsiendi kehaga sihtotstarbelise kasutuse käigus;
- kasutaja kehaga, kui meditsiiniseade on ette nähtud toimima kui kaitsevahend (nt kirurgilised kindad, maskid jm).

See dokument on rakendatav kõigi meditsiiniseadmete (sealhulgas aktiivsete, mitteaktiivsete, implanteeritavate ja mitteimplanteeritavate meditsiiniseadmete) bioloogiliseks hindamiseks.

See dokument annab ka suunised bioloogiliste ohtude läbikaalumiseks, mis tekivad

- riskidest, nagu näiteks sellistest, mis tekivad meditsiiniseadme puhul aja jooksul ja mis on osaks üldise bioohutuse kaalutlemisel;
- meditsiiniseadme või selle osa purunemisest, mis viib kehakoe kontakti uute või uudsete materjalidega.

Standardisarja ISO 10993 teised osad katavad bioloogilise kaalutlemise spetsiifilisi aspekte ja nendega seotud teste. Seadmekohased või tootestandardid käsitlevad mehaanilisi teste.

See dokument ei käsitle ohtusid, mis on seotud bakteritega, hallitus- ja pärmseentega, viirustega, transmissiivsete spongioossete entsefalopaatiate (TSE-de) biotoimeainetega ja muude patogeenidega.

2 NORMIVIITED

Allpool nimetatud dokumentidele on tekstis viidatud selliselt, et nende sisu kujutab endast kas osaliselt või tervenisti selle dokumendi nõudeid. Dateeritud viidete korral kehtib üksnes viidatud väljaanne. Dateerimata viidete korral kehtib viidatud dokumendi uusim väljaanne koos võimalike muudatustega.

ISO 10993-2:2006. 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 interactions 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 10993-11:2017. 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 10993-20. Biological evaluation of medical devices — Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
- ISO 14971:2007. Medical devices — Application of risk management to medical devices

3 TERMINID JA MÄÄRATLUSED

Standardi rakendamisel kasutatakse allpool esitatud termineid ja määratlusi.

ISO ja IEC hoiavad alal standardimisel kasutamiseks olevaid terminoloogilisi andmebaase järgmistel aadressidel:

- IEC Electropedia: kättesaadav veebilehelt <http://www.electropedia.org/>;
- ISO veebipõhine lugemisplatvorm: kättesaadav veebilehelt <http://www.iso.org/obp>.

3.1

bioühilduvus (*biocompatibility*)

meditsiiniseadme (3.14) või *materjali* (3.12) võime põhjustada mingi spetsiifilise rakenduse puhul peremeesorganismi asjakohast vastusreaktsiooni (edaspidi: vastust)

3.2

bioloogiline risk (*biological risk*)

meditsiiniseadme (3.14) või *materjaliga* (3.12) seotud vastasmõju tõttu tekkinud ebasoovitavast toimest (väärakreaktsioonist) põhjustatud tervisekahjustuse tõenäosuse ja tõsiduse kombinatsioon