**动物源性医疗器械（体外诊断设备除外）**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2019年3月15日**

**文件草案发布日期：2014年1月23日**

**本文件取代1998年11月6日发布的《动物源性医疗器械（体外诊断设备除外）》**

如对本文件有任何疑问，请与外科器械部联系，电话（301）796-6970。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公共服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和辐射健康中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至[http://www.regulations.gov](https://www.regulations.gov/)，供FDA审议。可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部，地址为5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852。所有意见或建议均应注明备案文件编号FDA-2013-D-1574。下次修订或更新本文件时，FDA将考虑实施该意见。

**更多副本**

更多副本可通过互联网获取。您也可以通过电子邮件发送请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请使用文件编号（2206），注明您所要求获取的指南。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc97372927)

[II. 背景 2](#_Toc97372928)

[III. 范围 3](#_Toc97372929)

[IV. 使用动物源性材料时的考虑因素 4](#_Toc97372930)

[A. 动物组织采集控制 4](#_Toc97372931)

[B. 动物组织成分的生产控制 5](#_Toc97372932)

[C. 灭菌 6](#_Toc97372933)

[D. 传染性海绵状脑病的特定问题 8](#_Toc97372934)

**动物源性医疗器械（体外诊断设备除外）**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规要求，则可以使用该方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。*** |

# I. 引言

美国食品药品监督管理局（FDA）发布本指南，旨在更新关于在医疗器械生产中使用动物源性材料的政策。动物源性材料在医疗器械中的作用已得到确认。然而，如果收集、储存或制造不当，这些材料可能存在传播传染病的风险。本指南旨在进一步澄清和更新关于使用国际标准化组织（ISO）22442-1《利用动物组织及其衍生物的医疗器械 - 第1部分：风险管理应用》、ISO 22442-2《利用动物组织及其衍生物的医疗器械 - 第2部分：来源、收集及处理控制》以及ISO 22442-3《利用动物组织及其衍生物的医疗器械 - 第3部分：病毒和传染性海绵状脑病（TSE）病原消除和/或灭活的确认》的信息，以支持向FDA提交的申请。该指南还就控制动物组织的病毒病原体来源的方法，以及评价生产方法清除最终产品中此类病原体能力的方法提供了建议。该指南取代了1998年11月6日发布的《动物源性医疗器械（除体外诊断器械）》（“1998年指南”）。

关于本文件中提到的FDA认可标准的最新版本，请参阅FDA认可共识标准数据库。 [[1]](#footnote-1)

在本指南文件中，术语“我们”指CDRH的FDA工作人员。“您”和“您的”均指制造商。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了该机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“*应*”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

# II. 背景

该指南更新了1998年指南，涉及使用动物组织的潜在风险方面，目前包括与病毒病原体和所有传染性海绵状脑病（TSE）有关的建议。1998年指南涉及如何减少暴露于一种特定TSE（即牛海绵状脑病（BSE））的可能性。该文件继续关注传染性疾病控制，并包含记录动物组织来源和进行病毒灭活确认研究的建议。将动物作为医疗器械所用身体组织来源进行商业生产会带来多种风险。1998年文件主要涉及动物组织来源中的地理因素。除地理因素外，该文件还包括一些建议，这些建议认为适当的动物饲养可确保组织来源安全。

国际标准ISO 22442系列利用动物组织及其衍生物的医疗器械 - 第1部分：风险管理应用、第2部分：来源、收集及处理控制和第3部分：病毒和传染性海绵状脑病（TSE）病原消除和/或灭活的确认，为动物组织的选择和处理以及评价医疗器械中病原体污染的风险提供了建议。本指南与ISO 22442系列标准配合使用，旨在帮助您识别与动物组织源性医疗器械组件和/或生产试剂有关的可能风险。

此外，本机构还认识到ISO标准需要定期审查和修订。通过FDA标准识别过程，CDRH通过发布在FDA网站上的补充信息表来提供与ISO 22442系列标准识别程度相关的信息。 [[2]](#footnote-2) FDA将酌情升级本指南文件，对ISO 22442系列标准导致本文件中的建议出现重大变更进行进一步修订。

# III. 范围

本指南中的信息适用于所有含有或接触（如通过生产试剂）动物源性（如牛、羊、猪、禽类）材料的医疗器械，但体外诊断器械和根据其生产方法普遍视为安全的材料（如ISO 22442-1:2015附件C中所述牛脂衍生物）除外。本指南涉及可能污染动物材料并存在于医疗器械中的人类病原体的风险。对于间接接触人类的器械，本指南考虑了对患者的风险（例如，间接接触可能导致病原体暴露的方式）和可能处理不接触患者的器械组件的医疗保健提供者。

本指南提供：1）FDA认为对记录含动物组织的医疗器械的安全和稳定生产至关重要的信息；2）在本指南范围内的产品上市前申请中应包括的信息；3）关于如何应用质量体系（QS）法规[[3]](#footnote-3)的特定方面控制和记录含动物组织的医疗器械的安全和稳定生产的建议；4）关于确定生产方法消除最终产品中病毒污染能力的具体方法的更多信息。上市前申请通常应包括以下确定的具体内容或风险缓解方法的信息。此外，生产设施处的记录应继续记录与QS法规相一致的每批已生产产品的此类信息。

FDA已制定本指南文件，以协助行业对含动物源性器械组件并与人体直接或间接接触的医疗器械准备上市前批准（PMA）申请、人道主义器械豁免（HDE）申请、试验用器械豁免（IDE）申请、上市前通知（510(k)）申请和创新产品分类申请。本指南不适用于人体组织源性医疗器械，因为与人体供体组织相关的潜在污染物与动物组织中的污染物极为不同。

如果制造商对本指南其特定产品的适用性有任何疑问，我们建议制造商向FDA咨询。

# IV. 使用动物源性材料时的考虑因素

## A. 动物组织采集控制

为确保含有或接触动物组织的医疗器械的安全性，FDA认为必须：1）记录动物组织的来源和处理，以及2）了解生产和灭菌过程消除人类病原体的能力。因此，FDA建议您收集和记录以下信息，以了解用作器械组件（如心包、内脏、骨骼、透明质酸、胶原蛋白）或生产试剂（如组织培养基、酶）的动物组织源性材料。对于用人类病原体污染风险较低的动物组织（如甲壳类动物）制备的器械，如果适用于该特定源材料，FDA建议您说明以下所述信息。如果确定不适用，FDA建议您提供科学解释（即基于已发表的文献或来自公认来源的信息（例如，WHO、CDC、USDA）），以确定可能存在于动物种类中的人类病原体，以及您的方法如何确保器械安全性。

上市前申请应包括以下确定项目的信息，该信息与ISO 22442-2和风险缓解方法[[4]](#footnote-4)（如适用）一致。您可以在上市前申请中记录这些信息，或参考其他监管申请（例如，主文件、PMA、510(k)）。

* 动物种类；
* 动物屠宰时的年龄；
* 使用的具体组织（如果使用多种组织，请指明所有这些组织）；
* 动物的原产地和居住地（酌情提供更具体的地理信息）（如有）；
* 畜群或生物集合状态（例如，封闭畜群/群体）；
* 积极监测畜群健康和被采集组织的特定动物的健康的方法（例如，用可在所需组织中共同纯化的改性活病毒进行疫苗接种，积极监测人类病原体）；
* 运输动物组织的方法和条件（例如，组织冷藏和检疫）；
* 美国农业部（USDA）屠宰场的地位；[[5]](#footnote-5)
* 为允许组织进一步处理和/或与其他组织和器械组件结合而进行的试验（和放行标准）（例如，分析证书）；以及
* 材料安全数据表（如有）可能是包括在监管申请中的有效信息，因为其提供了与该组件相关的安全性和潜在毒性概述（包括在组织处理过程中所用任何试剂的信息），以支持生物相容性评价。

可提供符合USDA动植物卫生检疫局（APHIS）进口和/或USDA食品安全检验局（FSIS）检验要求的证明，以代替这些表格中提供的任何上述项目。

此外，生产设施应记录：1）维护上述项目记录的程序[[6]](#footnote-6)，以及2）每批所生产产品的上述所有信息（器械历史记录）。[[7]](#footnote-7)如果有必要确保医疗器械的安全性，可以在检查中审查这些信息。

## B. 动物组织成分的生产控制

FDA还建议您收集和记录器械生产中所用的每种动物源性材料（和设施）的下列信息。上市前申请应包括以下项目的信息和风险缓解方法[[8]](#footnote-8)（如适用）。您可以在上市前申请中记录这些信息，或参考其他监管申请（例如，主文件、PMA、510(k)）。建议的信息包括：

* 允许动物组织进一步处理和/或与其他动物组织或器械组件结合制造的试验方法和放行标准；
* 组织检疫程序，直至其符合/不符合放行标准；
* 评价过程中和最终产品的生物负载或无菌性的试验方法和验收标准；以及
* 避免交叉污染的设施去污/灭菌方法。

此外，生产设施应记录：1）维护上述项目记录的程序[[9]](#footnote-9)；2）每批所生产产品的上述所有信息（器械历史记录）[[10]](#footnote-10)；3）确认生产设备清洁、去污和灭菌对特定病原体暴露的有效性的信息。[[11]](#footnote-11)如果有必要确保医疗器械的安全性，可以在检查中审查这些信息。

QS法规包括与设计、生产、包装、标签、储存、安装和维修医疗器械所用方法、设施和控制有关的要求。根据21 CFR 820.50的规定，采购控制要求最终器械制造商建立程序，以确保所有采购或以其他方式收到的产品和服务符合特定要求，包括动物源性材料。应用于生产材料的控制措施应与生产材料、预期用途以及生产材料对安全性和有效性的影响相适应（61 FR 52602, 52624）。有关某些上市前申请的QS法规的进一步信息，可参见《特定上市前申请审查的质量体系信息：行业和FDA工作人员指南》。[[12]](#footnote-12)

## C. 灭菌

由于确认含动物组织的器械灭菌问题非常复杂，需要逐一评价，我们建议您审查以下FDA认可共识标准：

* ISO 11135，医疗保健产品灭菌 - 环氧乙烷 - 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求
* ISO 17665-1，医疗保健产品灭菌 - 湿热 - 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求
* ISO 11137-1，医疗保健产品灭菌 - 辐射 - 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求
* ISO 11737-1，医疗器械的灭菌 - 微生物学方法 - 第1部分：产品上微生物总数的测定
* ISO 11737-2，医疗器械的灭菌 - 微生物学方法 - 第2部分：用于灭菌过程的定义、确认和维护的无菌试验
* ISO 14160，医疗保健产品灭菌 - 使用动物组织及其衍生物的一次性医疗器械的液体化学灭菌剂 - 医疗器械灭菌过程的特征、开发、确认和常规控制的要求
* ISO 14937，医疗保健产品灭菌 - 灭菌剂表征和医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的通用要求

此外，如有需要，建议您与负责审查贵公司特定器械类型的FDA工作人员联系，以进一步讨论灭菌程序。[[13]](#footnote-13)

当动物组织中的病毒病原体属于医疗器械对公众健康的风险时，建议您考虑处理和灭菌可灭活或清除病毒的程度。FDA对确认病毒灭活方法的建议如下所示。

**病毒确认研究**

应评估产品制造中所用的处理方法和灭菌技术，以确定其灭活和清除病毒的能力。通常通过比较未处理源材料中的病毒量估计值与生产和灭菌过程提供的病毒灭活/清除程度来确定病毒灭活数据。正如ISO 22442第3部分（第5节）所建议的内容，应审查已发表的文献，以估计未处理源材料中的病毒量，并优化病毒灭活/清除研究设计（例如，选择模型病毒和待评价的处理步骤）。通常使用特定生产和灭菌步骤的缩减版（如胶原蛋白的酸提取或干热灭菌）与适当的模型病毒进行此类研究。应选择这些研究中所用的模型病毒，以反映源动物组织中可能存在的实际病毒污染物（例如，基于DNA的和基于RNA的病毒，包膜和非包膜病毒）。

您的病毒灭活研究结果应表明，选定处理步骤和灭菌过程中的病毒log10减少总和（即，总体病毒减少系数）足以产生安全的产品。[[14]](#footnote-14)例如，与未处理源材料中估计的病毒浓度相比，病毒减少至少6个对数的器械历来被视为安全器械。应在您的上市前报告中提交描述这些研究的最终报告。该报告应讨论：1）器械中的动物种类和组织源材料，以及源材料中可能存在的病毒量（由内部研究或已发表的文献确定）；2）所选模型病毒的适当性；3）病毒灭活研究中所用条件与商业生产方法的相关性；以及4）这些研究证明最终产品安全的理由。

ISO 22442-3和参考的ICH文件[[15]](#footnote-15)对病毒清除研究的一般设计和解释提供了其他见解。ISO 22442-3还建议酌情确定病毒灭活的动力学，以确定灭活全部病毒所需的理论时间。虽然此类信息在特定情况下很重要，但FDA已发现，在单一时间点而不是动力学研究所需的多个时间点，测量病毒灭活程度可提供病毒清除的充分证据，，前提条件是1）评价病毒灭活的模型系统条件与器械制造条件非常相似；2）受试模型病毒准确地反映了组织内病毒污染对受试灭活方法的敏感性；3）研究中观察到的病毒清除程度明显大于源组织中存在的任何病原体浓度。

虽然证明与生产和灭菌过程有关的病毒灭活特性的数据通常在实验室研究中与预期产品一起确定，但可酌情提交证明器械生产/灭菌过程的病毒灭活参数的已发表文献，以代替此类试验。FDA建议在以下情况下提交文献信息：1）出版物包含足够信息以评价研究结果（例如，试验条件、样品组成和为确认试验条件而进行的对照研究）；2）提供信息解释为何公布的供试品准确地反映您的产品；3）提供信息解释为何公布的病毒灭活程序准确地反映您的生产/灭菌方法（例如，反应温度、溶液pH值和离子强度、产品接触灭活步骤的时间以及您的产品和引用的出版物中蛋白质和其他杂质的浓度）。

最后，请注意，通常认为病毒灭活研究无法反映朊病毒污染清除或灭活程度。

## D. 传染性海绵状脑病的特定问题

BSE是一种影响牛中枢神经系统的退行性疾病，与在羊（羊痒病）、鹿（慢性消耗性疾病）[[16]](#footnote-16)和人类（克雅氏病或CJD和不太常见的类似疾病）中发现的其他传染性海绵状脑病（TSE）相似。当前数据表明，暴露后需要2至8年的潜伏期才能检测到BSE症状。目前既无TSE疾病治疗方法，也无有效筛查方法来检测活体动物或人类感染。通过对牛死后脑组织的显微镜检查以及使用ELISA、蛋白印迹法或其他技术检测朊病毒蛋白的异常形式来实现诊断。

人们普遍认为BSE致病原是一种朊病毒（即正常蛋白酶敏感性细胞朊病毒蛋白[称为PrPC或PrP(sen)]的异常折叠形式），可促进其他正常细胞蛋白向异常错误折叠的感染相关蛋白酶抗性朊病毒结构（称为PrP(res)或PrPTSE）转化。人们已在牛的大脑、脊髓、眼睛、回肠、淋巴结、近端结肠、脾脏、扁桃体、硬脑膜、松果体、胎盘、脑脊液、垂体、肾上腺、远端结肠、鼻粘膜、外周神经、骨髓、肝脏、肺、胰腺和胸腺中检测出PrP(res)。[[17]](#footnote-17)从更敏感的检测方法或更大型动物研究获得数据后，未来可能会在其他组织中检测TSE感染性。动物研究中已通过实验证明传染。[[18]](#footnote-18)众所周知，TSE病原体对传统形式的消毒和灭菌有极强抗性。有关最新信息，请参见FDA关于BSE的网站，可登录以下网站查阅：https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/ComplianceEnforcement/BovineSpongiformEncephalo pathy/ucm2006517.htm, for the most current information.[[19]](#footnote-19)

鉴于疾病发生前有极长潜伏期，缺乏有效活体动物筛选测试，以及vCJD的致命结果，我们建议您在上市前申请中，除上述第A和B节所列信息外，还应收集和记录可能潜伏TSE感染的任何反刍动物（如牛、绵羊、山羊、鹿和麋鹿等颈类动物）源性材料。

* 动物是否来自于BSE风险可忽略、受控或未知的国家（根据OIE）；[[20]](#footnote-20),[[21]](#footnote-21)
* 有关畜群长期健康的信息（例如，记录的繁殖历史、动物可追溯性、不存在TSE病，以及检测TSE的监测项目）；
* 动物饲料成分（例如，动物饲料历史记录（包括饲料混合记录）以及在分销地点的动物饲料成分标签）（请注意，FDA于2008年发布最终规则，禁止将某些材料喂给反刍动物，参见73 FR 22719）；
* 减少非TSE组织与可能含TSE组织的材料交叉污染风险的动物击昏和屠宰方法；以及
* 死前检查和/或尸检的具体内容（例如，大体目视检查、特定器官和异常检查、实验室测试（如PrPTSE测试））。

此外，生产设施应记录：1）维护上述项目记录的程序[[22]](#footnote-22)，以及2）每批生产产品的上述所有信息（器械历史记录）。[[23]](#footnote-23)如果有必要确保医疗器械的安全性，可以在检查中审查这些信息。

此外，必须记住，TSE感染性物质在表面的停留时间未知，且尚未完全确定全面保证从表面清除TSE感染性物质的方法。对于更危险的场所或用于制造器械的设备，暴露于潜在TSE感染动物（如牛、羊、鹿或麋鹿等颈部动物）后，可能尚未对为清除屠宰场的表面污染而开发的清洁过程进行充分表征或确认。因此，对于涉及使用潜在TSE感染动物的组织进行器械生产的设施，您的文件还应确定何时/是否有任何潜在TSE感染材料可能之前在该设施中被处理过，以及采取何种措施处理任何潜在污染。这些信息可以包括之前在本指南第IV.B节“动物组织成分的生产控制”中所讨论的信息以及之前组织处理日期（另请参见21 CFR 820.50）。

由于筛查法不能确保来自奶牛或其他反刍动物的组织不含TSE，以上讨论的方法（如监测动物饲料、控制动物饲养和组织处理）反映了从动物组织中制备安全医疗器械的现有最佳方法。然而，当确认TSE筛查测定可准确识别受TSE污染的组织时，FDA将考虑酌情修订本指南，并建议将此类试验引入组织采集和处理的标准操作规程中。

1. 可登录以下网址获取<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm> [↑](#footnote-ref-1)
2. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm [↑](#footnote-ref-2)
3. 21 CFR 820 [↑](#footnote-ref-3)
4. ISO 22442-1，动物源性医疗器械-第1部分：风险管理应用 [↑](#footnote-ref-4)
5. USDA地位不包括在ISO 22442-2中，然而，将提供有关所用组织安全性的其他保证。 [↑](#footnote-ref-5)
6. 21 CFR 820.70 [↑](#footnote-ref-6)
7. 21 CFR 820.184 [↑](#footnote-ref-7)
8. ISO 22442-1，利用动物组织及其衍生物的医疗器械-第1部分：风险管理应用 [↑](#footnote-ref-8)
9. 21 CFR 820.70 [↑](#footnote-ref-9)
10. 21 CFR 820.184 [↑](#footnote-ref-10)
11. 21 CFR 820.75 [↑](#footnote-ref-11)
12. 可登录以下网址查阅
https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070899 .pdf [↑](#footnote-ref-12)
13. 有关通过预申请过程请求FDA反馈的更多信息，请参见FDA的指南《请求获取医疗器械申请的反馈意见：预申请项目及与美国食品药品监督管理局工作人员的会议》，可登录以下网址查阅https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176。 [↑](#footnote-ref-13)
14. ISO 22442-1，利用动物组织及其衍生物的医疗器械-第1部分：风险管理应用 [↑](#footnote-ref-14)
15. 对来自人源或动物源细胞系的生物技术产品的病毒安全性评价Q5a(R1)，可登录以下网址查阅[http://www.ich.org/fileadmin/Public\_Web\_Site/ICH\_Products/Guidelines/Quality/Q5A\_R1/Step4/Q5A\_R1\_\_Gui deline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5A_R1/Step4/Q5A_R1__Gui%20deline.pdf) [↑](#footnote-ref-15)
16. USDA动植物检疫局关于CWD（慢性消耗性疾病）的网站：
https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/animalhealth/sa\_animal\_disease\_information/sa\_alternate\_livestock/sa \_cervid\_health/sa\_cwd [↑](#footnote-ref-16)
17. WHO关于传染性海绵状脑病的组织感染性分布表（2010年更新），可登录以下网址查阅 http://www.who.int/bloodproducts/tablestissueinfectivity.pdf [↑](#footnote-ref-17)
18. Hamir, et.al., “Experimental interspecies transmission studies of the transmissible spongiform encephalopathies to cattle comparison to bovine spongiform encephalopathy in cattle.”Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, May 2011, 23(3):407-420 [↑](#footnote-ref-18)
19. 其他资源包括世界动物卫生组织（OIE）《世界BSE状况和年发病率》，可登录以下网址查阅 <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/bse-situation-in-the-world-> and-annual-incidence-rate/，以及 《全球变异型CJD病例》，可登录以下网址查阅http://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/worldfigs.pdf. [↑](#footnote-ref-19)
20. 《OIE成员国牛海绵状脑病风险状况清单》，可登录以下网址查阅
http://www.oie.int/animal-health-in-the-world/official-disease-status/bse/list-of-bse-risk-status/ [↑](#footnote-ref-20)
21. 78 FR 72979 [↑](#footnote-ref-21)
22. 21 CFR 820.70 [↑](#footnote-ref-22)
23. 21 CFR 820.184 [↑](#footnote-ref-23)