**含有动物来源材料的医疗器械（*体外*诊断器械除外）**

****工业、食品药品管理人员指南草案**

***指南草案***

分发本指南文件仅用于评价目的。

**文件发布日期：2014年1月23日**

您应当在《联邦文件档》宣布指南草案公布日起90天内提交关于本指南草案文件的评论和建议在。提交书面评论给美国食品药品监督管理局的文档管理部（HFA- 305），地址5630 Fishers Lane，rm.1061，Rockville，MD 20852。提交电子评论至[http://www.regulations.gov。](http://www.regulations.gov/)识别带有*《联邦文件档》*中发布的通知中列出的案卷号的所有评论*。*

关于本文件的问题，致电301-796-6970联系Dr. Charles Durfor（charles.durfor@fda.hhs.gov）或致电301-796-5523或301-796-5500联系Dr. Scott McNamee （scott.mcnamee@fda.hhs.gov）。

**本文件，定案时，将取代1998年11月6日发布的“含有动物来源材料的医疗器械（*体外*诊断器械除外）”。**

美国卫生和人类服务部

****

美国食品药品监督管理局

器械与放射卫生中心

**传染性海绵状脑病工作小组**

**器械评价合规办公室**

前言

附加副本

可从网络获得附加副本。您还可将电子邮件请求发送至dsmica@fda.hhs.gov 以获得一份电子指南副本或发送传真请求至301-847-8149以获得一份硬拷贝。请使用文件编号 2206识别您请求获得的指南。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc476149994)

[II. 背景 1](#_Toc476149995)

[III. 范围 2](#_Toc476149996)

[IV. 使用动物来源材料时的考量 2](#_Toc476149997)

[A. 动物组织收集的控制 2](#_Toc476149998)

[B. 动物组织成分的生产控制 3](#_Toc476149999)

[C. 灭菌 3](#_Toc476150000)

[D. 传染性海绵状脑病具体问题 4](#_Toc476150001)

[V. 参考文献 7](#_Toc476150002)

**含有动物来源材料的医疗器械（*体外*诊断器械除外）**

**工业、食品药品管理人员指南草案**

***该指南草案完成时,将代表食品药品监督管理局（FDA）关于这个主题的当前思考。其不为任何人或向任何人授予任何权利，不约束FDA或公众。如果其他方法满足适用的法律和法规的要求，您可以使用其他方法。如果您想讨论其他方法,请联系负责实施本指导的FDA工作人员。如果您找不到合适的FDA工作人员，电话联系列在本指南标题页的适用号码。***

**I. 引言**

美国食品药品监督管理局（FDA）发布本指南草案，旨在更新关于医疗器械生产中使用动物来源材料的政策。已经充分确定了动物来源材料在医疗器械中的作用。然而，若不适当收集、存储或生产，这些材料可能携带传播感染性疾病的风险。指南描述您在生产设施的应当记录的信息，纳入至任何上市前申报资料中。本指南，定案时，将取代1998年11月6日发布的“含有动物来源材料的医疗器械（*体外*诊断器械除外）”（1998年指南）。

FDA的指南文件，包括本指南，不确定法律强制要求的责任。相反，指南描述管理局关于一个课题的当前相反，仅应视为推荐，除非引用具体监管或法令要求。管理局指南中词语“应当”的使用是指建议或推荐，但是不要求的事项。

**II. 背景**

本指南草案通过阐述使用动物组织（例如，病毒和细菌）的潜在风险方面更新了1998年指南，现在包括与所有传染性海绵状脑病（TSEs）相关的推荐。1998年指南阐述了降低暴露于牛海绵状脑病（BSE）的可能性的方式。本文件继续关注传染性疾病的控制，含有关于记录动物组织来源和进行病毒灭活验证研究的推荐。作为医疗器械使用中动物组织来源的动物的商品化生产可能引入几种类型的风险。1998年文件主要阐述动物组织来源中的地理因素。除了地理因素，本文件包括承认小心动物饲养在确保安全组织来源中的作用的推荐。

当动物来源组织组织被用于医疗器械时，本指南旨在帮助您识别与动物来源组织相关的可能风险。1

**III. 范围**

本指南中的信息适用于含有或暴露于动物来源材料（例如，牛，绵羊，猪，禽材料）的所有医疗器械，*体外*诊断器械除外。这些问题的考虑应当可辅助降低通过医疗器械传播感染性疾病的风险。

**IV. 使用动物来源材料时的考量**

**A. 动物组织收集的控制**

FDA推荐您收集和记录关于被用作器械组件（例如，心包膜，内脏，骨骼，透明质酸，胶原）或生产试剂（例如，组织培养基，酶）的动物组织来源材料的以下信息。您可通过参考含有该信息的其他注册申报资料（例如，主文件，PMA，510（k））记录该信息。动物来源的器械材料审核过程中有帮助的信息包括分析证书和材料安全性数据表，若可用。注册申报资料和设施记录（参见21 CFR 820.180）应当描述以下：

* + 动物物种；
	+ 动物年龄；
	+ 使用的具体组织；
	+ 动物来源国家和居住地（适当时，更加具体的地理位置）；
	+ 监测兽群健康和从其收集组织的具体动物的健康的方法（例如，可在希望的组织中共同纯化的活修饰病毒的疫苗接种，人病原体的积极监督）；
	+ 美国农业部（USDA）屠宰场状态；
	+ 运输动物组织的方法和条件（例如，组织冷冻和检疫）；以及
	+ 关于以上引用问题的记录维护程序应当在注册申报资料中列示。

另外，您应当将上文描述的关于每个批次材料的任何试验的结果记录保留在生产设施，并在适当时在监管文件中提交。

1. **动物组织成分的生产控制**

对于器械生产中使用的所有动物来源材料（和设施），FDA推荐您收集和记录下文所列信息。正如前文所述，您可通过引用其他注册申报资料（例如，主文件，PMA，510（k））和分析证书和材料安全性数据表记录该信息，若可用。注册申报资料和设施记录（器械主记录，参见21 CFR 820.181）应当描述：

* + 试验方法和放行标准允许进一步处理动物组织和/或将其与其他生产用动物组织或器械组件合并；
	+ 组织的检疫程序，直至它们满足/不满足放行标准；
	+ 评估过程中和成品生物负荷量或无菌度的试验方法和验收标准；
	+ 设施去污/灭菌方法，以避免交叉污染；以及
	+ 以上引用问题的记录保留程序应当在注册申报资料中提供。

您应当将上文描述的关于每个批次材料的任何试验的结果记录保留在生产设施（参见器械史记录（21 CFR 820.184））。适当时，您还应当在注册申报资料中描述这些结果。另外，您应当证明和验证具体病原体暴露时生产仪器的清洁、去污和灭菌，并记录结果。

1. **灭菌**

由于验证含有动物或人组织的器械灭菌的问题足够复杂，需要逐例评估，我们推荐您浏览本指南参考中列出的FDA认可的共识标准。2-8请注意本文件中引用的现行版标准的认可程度，在FDA网址数据库中：公认的共识标准（<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm>）。将您希望查看的标准的编号输入至“参考编号”字段中。另外，我们推荐您联系负责审核具体器械类型的FDA人员，与其讨论您的灭菌程序。

当作为动物组织一部分的病毒可能成为公共卫生的风险时，我们推荐您考虑处理和灭活或清除病毒的程度。FDA关于验证病毒灭活方法的推荐描述如下：

**病毒验证研究**

您应当评估产品生产中使用的处理方法和灭菌技术灭活和清除病毒的能力。常常通过测定暴露于生产和灭菌过程之前和之后未处理来源材料中的病毒量，获得病毒灭活数据。您可使用适当的模型病毒，使用规模缩小版本的具体生产和灭菌方法（例如，胶原的酸提取或干热灭菌），确定病毒灭活程度。如果您在您的生产和灭菌过程的病毒灭活研究过程中使用模型病毒，您应当记录您使用的模型病毒与动物组织中存在的实际病毒（例如，基于DNA或基于RNA，有包膜或无包膜）之间的关联性。

您的病毒灭活研究的结果应当证明病毒从选定处理步骤和灭菌过程清除率的对数总和比未处理来源材料中预期病毒浓度的对数至少大6倍。病毒清除率研究的设计应当考虑到具体产品和生产方法，通过浏览引用的指南文件，可了解此类研究的一般设计。9,10病毒灭活研究不阐述可能的朊病毒污染减轻。

1. **传染性海绵状脑病具体问题**

美国食品药品监督管理局可能发布特别关于牛海绵状脑病（BSE）的规则和医疗器械法规。关于BSE的任何最终规则将优先于本指南文件中的推荐。关于BSE 的当前问题可能在以下FDA网址阐述：<http://www.fda.gov/animalveterinary/guidancecomplianceenforcement/complianceenforcement/bovinespongiformencephalopathy/default.htm>

BSE是一种影响牛中枢神经系统的变性疾病，与在绵羊（羊瘙痒症）、鹿（慢性消耗性疾病）11和人类（Creutzfeldt-Jakob疾病或CJD）中发现的其他传染性海绵状脑病（TSEs）相似。当前数据提示暴露后需要2至8年孵育期才可检出BSE症状。目前，没有TSE疾病的治疗，并且没有筛查试验可检测活体动物或人中的该疾病。通过尸体脑组织的显微镜检查，以及使用ELISA和蛋白质印迹技术进行测定，可达到诊断。

已广泛创建理论称BSE感染性物质为朊病毒（即，异常折叠形式的正常细胞蛋白质），可促进其他正常细胞蛋白质转化为感染性朊病毒结构（PrP（res））。曾在牛脑、脊髓、眼睛、回肠、淋巴结、近端结肠、脾脏、扁桃体、硬膜、松果腺、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、胸腺中检出感染性PrP（res）。12 未来当从更加敏感性测定法或较大动物研究获得数据后，可能会在其他组织中检出TSE-感染。已经在动物研究中实验证明了传播。13 已知TSE 物质对传统形式的消毒和灭菌极具抵抗性。

流行病学数据提示BSE从1986年起开始在大不列颠流行，由于给牛饲喂了污染的肉和骨骼膳食作为他们的蛋白质来源。据世界动物健康组织（OIE）称，截止到2011年，在英国发现了184619例BSE病例，在北美牛中检出了22例病例。截止到2011年，世界范围内还有221例确定性或很可能的新克-雅病变种（vCJD）病例，这是人类罹患的BSE，似乎由摄入BSE污染的牛肉传播。14 自2003年12月以来，报告了4例据推测为输注相关[vCJD的](http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/CreutzfeldtJakobDisease/EpidemiologicalData/)Creutzfeldt-Jakob疾病（vCJD）病例。15流行病学数据定期更新，可从以下网址获得：[http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/CreutzfeldtJakobDisease/Epi](http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/CreutzfeldtJakobDisease/EpidemiologicalData/) [demiologicalData/.](http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/CreutzfeldtJakobDisease/EpidemiologicalData/)

考虑到疾病发病前有较长孵育时间、没有活动物的筛查试验以及vCJD具有致死性结局，我们推荐您收集和记录来源于可能携带TSE感染的动物（例如牛、绵羊、山羊、鹿科动物例如鹿和麋鹿，等）的任何材料的以下信息：

* + 动物物种；
	+ 使用的具体组织（如果使用多个组织，识别使用的所有组织）；
	+ 动物的来源国家和居住国家（或若适当，更加具体的地理信息）；
	+ 积极监测兽群健康和从其收集组织的具体动物的健康的方法；
	+ 关于兽群的长期健康的信息（例如，记录的繁殖史，动物追踪能力，无TSE疾病，以及标准疫苗接种例如可能在需要的组织中共同纯化的活修饰病毒）；
	+ 兽医检查的频率和类型；
	+ 动物饲料成分（例如，动物饲喂史记录，包括饲料混合的记录，以及分布地区动物饲料成分的标签）（2008年，FDA发布了一条规则，禁止将某些材料饲喂给反刍动物。该规则在以下网址提供：<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2008-04-25/html/08-1180.htm>）；
	+ 屠宰场的USDA状态；
	+ 处死时的动物年龄；
	+ 降低来自于可能含有TSE的组织的材料交叉污染非TSE组织风险的动物处死方法；
	+ 活体检查和/或尸检的详情（例如，肉眼检查，具体器官和异常检查，实验室检验例如PrP检测）；
	+ 允许组织进一步处理和/或与其他组织和器械组件合并而进行的试验（和放行标准）（例如，分析证书）；以及
	+ 与以上引用问题相关的记录的保留方法应当在注册申报资料中提供。

您应当将上文描述的关于每个批次材料的任何试验的结果记录保留在生产设施（参见器械史记录（21 CFR 820.184））。适当时，您还应当在注册申报资料中描述这些结果。

另外，TSE-感染性材料在表面的停留时间未知，尚未完全理解完全确保从表面上清除TSE-感染性材料的方法。开发供可能发生来自于可能感染TSE的动物（牛、绵羊、鹿科动物例如鹿和麋鹿，等）的材料表面污染的屠宰场和非生产中心的产品，可能尚未经过研究或验证以用于更加重要的中心或仪器，例如拟用于从动物组织生产器械的中心或仪器。因而，在使用来自于可能感染TSE的动物（牛、绵羊、鹿科动物例如鹿和麋鹿，等）组织进行器械生产中涉及的设施中，您的记录应当说明任何可能感染TSE的材料何时/是否在您的设施进行处理，以及您采取了什么步骤解决任何潜在污染。该信息可能包括之前在本指南的第IV.B.节“ 动物组织成分的生产控制”中讨论的信息和既往组织处理的日期（也参见21 CFR 820.50）。

由于确保不含TSE牛组织的筛查测定法尚未经FDA批准或引入至日常实践，上文讨论的方法（例如，监测动物饲喂、控制动物饲养和组织处理）反映从牛组织制备安全医疗器械的最佳可用方法。然而，当TSE筛查测定法经验证可准确识别TSE污染的组织时，FDA将考虑适当修订本指南，并推荐将此类试验引入至牛组织收集和处理的标准操作规程中。

**V. 参考文献**

1. January 3, 2003 letter from David W. Feigal, MD to Manufacturers of FDA-Regulated Medical Devices Containing Animal Tissue Products or Components available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4019B2_12.pdf>
2. AAMI ANSI ISO 11135:2007 - Sterilization of health care products - Ethylene oxide - Part 1:Requirements for the development, validation, and routine control of a sterilization process for medical devices
3. AAMI ANSI ISO 17665-1:2006 - Sterilization of health care products -- Moist heat -- Part 1:Requirements for the development, validation, and routine control of a sterilization process for medical devices
4. AAMI ANSI ISO 11137-1:2006/(R) 2010 - Sterilization of health care products - Radiation - Part 1:Requirements for development, validation, and routine control of a sterilization process for medical devices
5. AAMI ANSI ISO 11737-1:2006 (R)2011 - Sterilization of medical devices - Microbiological methods Part 1:Determination of the population of microorganisms on product
6. AAMI ANSI ISO 11737-2:2009 - Sterilization of medical devices -- Microbiological methods -- Part 2:Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process
7. AAMI ANSI ISO 14160:2011 - Sterilization of health care products - Liquid chemical sterilizing agents for single-use medical devices utilizing animal tissues and their derivatives - Requirements for characterization, development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
8. AAMI ANSI ISO 14937:2009 - Sterilization of health care products - General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation, and routine control of a sterilization process for medical devices
9. “ICH Viral Safety Document:QSA Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin (63 FR 51074, September 24, 1998)” <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM129101.pdf>
10. “Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products derived from Cell Lines of Human or Animal Origin” 35 USP <1050>
11. The web site for the USDA’s Animal and Plant Health and Inspection Services concerning CWD (Chronic Wasting Disease) is [http://usdasearch.usda.gov/search?utf8=%E2%9C%93&affiliate=usda&query=CWD&co](http://usdasearch.usda.gov/search?utf8=%E2%9C%93&affiliate=usda&query=CWD&commit=Search) [mmit=Search](http://usdasearch.usda.gov/search?utf8=%E2%9C%93&affiliate=usda&query=CWD&commit=Search)
12. WHO Tables on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies, <http://www.who.int/bloodproducts/tablestissueinfectivity.pdf>
13. “Experimental interspecies transmission studies of the transmissible spongiform encephalopathies to cattle comparison to bovine spongiform encephalopathy in cattle” Cutlip, et.al., Journal of Veterinary Diagnostic Investigation **May 2011** vol. 23 no.3 **407- 420**
14. "Transmissible Spongiform Encephalopathies Advisory Committee Meeting Presentation: vCJD World Situation and Updates” by RG Will (August 1, 2011)
15. [Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease diagnoses and deaths in the UK](http://www.cjd.ed.ac.uk/cjdq68.pdf) compiled by N J Andrews at the Statistics Unit, Centre for Infections, Health Protection Agency.(updated 18th May 2011, [http://www.cjd.ed.ac.uk/)](http://www.cjd.ed.ac.uk/%29)