**行业指南和FDA审查员指导：含有动物源材料医疗器械（体外诊断类器械除外）**

**文件发布日期：1998年11月6日**

**美国卫生与人类服务部**



**食品药品管理局**

**器械和放射健康中心**

**CDRH BSE工作组**

**前言**

**公众意见**

直到1999年2月4日，有关本文件的意见和建议应提交给备案录编号 98D-0924，备案录管理处，管理系统与政策司，食品药品管理局人力资源与管理服务处，地址：12420 Parklawn Drive（HFA-305），1-23室，马里兰州Rockville市，邮编：20857。在决定是否要修改现行版指南时，会考虑这些意见。

1999年2月4日以后，可以随时向机构提交意见和建议：Kiki B. Hellman哲学博士，科学技术厅（HFZ-113），食品药品管理局设备和放射健康中心，9200 Corporate Blvd.，马里兰州Rockville市，邮编：20850。在下一次修订或更新文件之前，机构不得对此作出评论。关于使用或解释本指导的问题，请致电（301）443-7158联系Kiki B. Hellman哲学博士，或联系器械评估办公室（HFZ-460）的Karen F. Warburton。

**额外副本**

需要时可访问万维网/CDRH 主页http：//www.fda.gov/cdrh 或使用CDRH自动回传系统1-800-899-0381 或301-827-0111，当提示输入货架号时请输入2206。

含动物源材料医疗器械（体外诊断器械除外），FDA审查员和行业指南

前言和背景

牛脑海绵状病（BSE）是一种影响牛中枢神经系统的退行性疾病。它与其他的传播性脑海绵状病（TSE）相似，如羊瘙痒病和人克雅氏病（CJD）。BSE的潜伏期约会持续2-8年。目前尚无治疗方法，也没有能在动物活体上检测该疾病的可靠检验方法。目前诊断通过脑组织显微镜检查来确定。BSE病原体的本质广泛地认为是朊病毒，这是一种正常细胞蛋白的异常折叠版。这种异常蛋白随后募集更多的正常蛋白分子，并促使它们转变为异常的结构形式。这种病原体极其能耐受传统的消毒和灭菌方法。而随着诊断、治疗和病原体特性等方面新信息的出现，该指南将会进行适当地调整。

流行病学数据显示BSE于1986年开始在英国流行，其发生是因为用受污染的肉和骨粉作为蛋白质源喂养牛。BSE病原体可能已经存在了很长一段时间，但是70年代晚期和80年代早期间处理过程的改变使得活跃的病原体能在动物饲料中存活。这种病原体被认为来自感染瘙痒病的羊，但不排除来自患有既往并未确定TSE的牛。英国变异CJD和BSE病例间似乎可能存在某种联系，尽管其中的因果关系尚未得到证明。迄今为止，美国尚无BSE病例出现。

就生产商而言，应特别注意在牛源材料的生产和处理过程中有引入BSE病原体的可能性。目前，这是最容易通过确保牛源未患BSE做到的。在1993年和最近以来，1996年5月9日，美国食品药品管理局（FDA）致函生产商，要求来自生长于或源于已诊断BSE国家牛群的牛源材料不得用于FDA监管产品的生产中。（附件1，2和3）

自1989年以来，USDA已限制了从英国进口活体反刍动物。目前，USDA已限制了从已知存在BSE的国家和那些有将BSE引入美国极大风险的国家进口活的反刍动物。USDA还限制了来自这些国家的其他反刍动物源产品的进口，如骨粉、肉骨粉、血粉、内脏、腺体和动物用明胶。FDA近来禁止将哺乳动物组织来源的蛋白质用于美国动物的反刍动物饲料（美国联邦法规，1997年6月5日；21 CFR 第589部分“禁止用于动物食物或饲料的物质；禁止用于反刍动物饲料的动物蛋白质”）。

为监测医疗器械在生产过程中是否含有或暴露于动物源材料（如在含牛胎血清培养基中生长的人细胞），CDRH建立了包含有这些器械目录的CDRH生物材料数据库，包括材料的类型、动物种类和原产国，以及每种器械的靶器官或组织。最初提出针对BSE问题的回应，该数据库现在已经扩展到包括所有动物（包括人）源产品，以应对未来可能出现的其他动物材料为基础的生产问题。

指南目的

本指南的目的为生产过程中含有或暴露于动物源性材料的医疗器械提交申请(IDE， PMA， 510(k))时应包含的信息提供建议。这将降低通过医疗器械传播BSE的可能性，并将提供动物源性材料的相关信息，这些信息可用于器械的风险分析。

指南范围

本指南适用于所有医疗器械，体外诊断器械除除外，无论其是否在生产过程中包含或暴露于动物源材料。所有的动物物种（如：人、牛、羊、猪、禽（如鸡）、鱼等）都包括在内。

**关于含牛源材料医疗器械的建议**

1. 应确定每种器械中所有牛源材料。如：用于心脏瓣膜的牛心包，用于肠缝合的牛内脏，用于牙齿植入的牛骨，以及用于泪腺堵塞的牛胶原蛋白。还包括在生产过程中暴露于牛源材料的器械（如，生长于含牛胎血清培养基中的人细胞，暴露于牛胰蛋白酶的组织培养细胞）。

2. 牛源材料不应来自生长于或源于有诊断为BSE或存在引入BSE重大风险国家的牛群。这个国家清单由USDA确定，列于9 CFR 94.18中。目前确定的国家包括欧洲的所有国家。

发现BSE的国家：

英国（包括北爱尔兰和福克兰群岛）

瑞士

法国

爱尔兰共和国

阿曼

葡萄牙

荷兰

比利时

卢森堡

在重大风险的国家：

阿尔巴尼亚

澳大利亚

波黑

保加利亚

克罗地亚

捷克共和国丹麦

南斯拉夫联盟

芬兰

德国

希腊

匈牙利

意大利

前南斯拉夫马其顿共和国

挪威

波兰

罗马尼亚

斯洛伐克共和国

斯洛文尼亚

西班牙

瑞士

3. 生产商应为每批次牛源材料和每批次FDA监管产品保留溯源记录。记录应标明动物的原产国和生长地。同时还应注明牛组织来源（如骨，心脏瓣膜、韧带/肌腱）。

4． 如果生产商确定牛源材料只能从已知存在BSE的国家进口，那么该生产商应提供能说明在生产过程中BSE病原体已失活的证据。应提交生产过程的详细说明。失活的证据可以来自以下的一项或多项：

a 验证研究使用一个合适的模型（如，患瘙痒病的小鼠）。如果一个验证研究方案和/或数据已经提交，审查员应与Division BSE Focal Point（见下文）联系以作进一步指导。鼓励生产商在确定方案制定中咨询FDA。验证研究至少需持续2年才完成，这存在技术难度，可能需要TSE领域专家的审查。TSE咨询委员会将给予适当的顾问。

b 其他有效的科学证据[如，支持特定组织的特定处理方法的科学文献（如，由牛骨获得的羟磷灰石。）]

5. FDA最近改变了对于明胶使用的态度。发布了一项关于在人用FDA监管产品中使用明胶的指南文件（附件4）。医疗器械相关阅读指南：

“从生长在或源于报告有BSE国家或未达到国际兽疫局（OIE）最新BSE相关标准国家的牛骨和皮获得的明胶，不得用于注射、眼科、或植入FDA监管产品，或用于其生产过程。”

指南还指出：

“如果明胶是用美国的原材料，或在没有BSE病例报告和达到OIE BSE标准的国家出生、饲养和宰杀的牛生产的，那么目前没有反对使用明胶的依据。”

1. 目前未对牛奶和牛奶衍生产品进行限制。

**注意-未来需要注意的事项：**FDA正在考虑关于BSE和监管产品安全性的政策其他的一些改变。未来考虑的改变包括一个国家是否符合OIE BSE相关标准的评估；除原产国外，就牛组织源和最终使用所致的风险对产品进行评估。例如，在中枢神经系统植入牛神经组织将带来比在生产过程中使用微量高度纯化的牛胰蛋白酶以恢复组织培养细胞（使用前进一步纯化）大得多的风险。

鼠/瘙痒病模型试验数据显示TSE感染动物脑和脊髓组织有高度传染性；淋巴结和脾等组织有中度传染性；骨髓和肝脏等组织有时可能有低传染性。TSE病原体的试验也表明颅内接种传播途径是最有效的疾病传播途径，其次为胃肠外接种，经口途径是最低效的。

未来另一个改变可能是鼓励使用隔离圈养的牛作为材料来源。已知血统、畜牧方式和病史的动物为最安全的来源。如果在美国发现BSE，隔离的牛将成为尤为重要的牛材料的来源。由于BSE的潜伏期很长（2-8年），因此必须将牛隔离至少3年才是有意义的。

无论FDA何时改变BSE的政策，本指南也将会做相应的修订。

**关于含来自牛以外动物材料的医疗器械的建议**

一种器械中含有的来自任何动物源性的所有材料，包括人，都应确定组织类型和物种来源。一些材料的例子为：猪心瓣膜，猪胶原角膜罩，用于血管移植的猪血管，用于伤口敷料的猪胶原，以及用于粘质性液体的来自公鸡的透明质酸。还包括在生产过程中暴露于动物源性材料的器械（如用于人造皮肤的猪胰蛋白酶）。

1. 所有材料均应标明原产国/生长地。

2. 对于来自人组织的产品，补充要求参考21 CFR 1270，人组织移植。

CDRH生物材料数据库

审查者将评估提交的文件以确定含有或暴露于动物源材料的产品。关于这些产品的信息将被录入CDRH生物材料数据库中（附件5）。

如果该医疗器械中含有动物或人源性材料，而原始提交文件中未提供该信息，在收到IDE、PMA或510(k)提交文件后，发给生产商的确认函将促使他们向审核部门报告。

BSE工作组：

主席：Kiki Hellman (OST)

ODE部门关注点：

DGRD： David Berkowitz

DCLD： Claudia Gaffey/Gus Gonzalez

DCRND：Lisa Kenncll

DOD： Karen Warburton

DRAHRD：RajuKammula

DDIGD：PanduSoprey

数据库联系方式：

Stan Brown (OST)

Ken Krell (OMS)

附件：

1. FR 通知 (1994年8月29日)，牛源材料；机构致函FDA监管产品的生产商

2. 1996年5月9日致函FDA监管药物/生物/器械产品的生产商

3. 美国BSE相关行动的背景信息和年代表

4． FDA指南，“采购和加工明胶以减少牛海绵状脑病（BSE）在人用FDA监管产品中的潜在风险”（1997年9月）

5. 数据库数据录入方式

附件1

(联邦公报：1994年8月29日)

健康和人类服务部

食品药品管理局

牛源材料：机构致函FDA监管产品的生产商

机构：食品药品管理局，HHS。

行动：通知。

摘要美国食品药品管理局（FDA）正在出版最近向FDA监管产品生产商发出的四封信内容，要求来自某些牛的牛源材料不能用于生产用于人类或动物的FDA监管产品。FDA认为，牛海绵状脑病（BSE）是牛类动物的神经系统疾病，这是FDA监管产品生产中的一个关注问题。FDA认为，预防措施可降低暴露于导致牛出现BSE的病原体或传播该病原体的潜在风险。FDA在本文末尾公布了四封信件的内容，并将其直接发送给生产商。

其他资料，请联系：

膳食补充剂和化妆品：Elisa L. Elliot, Center for Food Safety and Applied Nutrition (HFS-22), Food and Drug Administration, 200 C St. SW., Washington, DC 20204, 202-205-5140。

医疗器械：Kiki B. Hellman, Center for Devices and Radiological Health (HFZ-113), Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20357, 301-443-7158。

人用药物：Gayle R. Dolechek, Center for Drug Evaluation and Research (HFD-335), Food and Drug Administration, 7520 Standish PI., Rockville, MD 20855, 301-594-0104。

生物制品：Timothy W. Beth, Center for Biologics Evaluation and Research (HFM-635), Food and Drug Administration, 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448, 301-594-3074。

兽用药物：William C. Keller, Center for Veterinary Medicine (HFV-210), Food and Drug Administration, 7500 Standish PI., Rockville, MD 20855, 301-594-1722。

动物饲料：John P. Honstead, Center for Veterinary Medicine (HFV-222), Food and Drug Administration, 7500 Standish PI., Rockville, MD 20855, 301-594-1728。

有关BSE国家的信息：Harvey Kryder, U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, Federal Bldg., rm. 757, 6506 Belcrest Rd., Hyattsville, MD 20782, 301- 436-7885。

补充资料：FDA最近发出了四封信件，要求牛群生长或源自美国农业部（USUA）及动植物卫生检验局（APHIS）指定为存在BSE国家的牛源材料，不得用于生产人用或动物用FDA监管产品。

一封日期为1992年11月9日的信函，被寄送给膳食补充剂生产商。一封日期为1993年12月17日的信函，被寄送给人用药品、生物制剂和医疗器械的生产商。（对于12月17日的信函，该机构随后声明在当时FDA不反对在生产药用明胶过程中使用来自BSE国家的牛源材料。）一封日期为1994年8月17日的信函，被寄送给动物用FDA监管产品的生产商。一封日期为1994年8月17日的信函，被寄送给膳食补充剂和化妆品生产商和进口商。

BSE是一种牛神经系统疾病。USDA已经规定禁止和限制进口来自存在BSE国家的反刍动物的特定动物产品和动物副产品。这些国家由USDA指定，列于9 CFR 94.18。

BSE病原体极度耐受传统的处理和灭菌方法。该种疾病在1986年确定。自此，英国有超过100，000头牛因BSE感染而死亡或被销毁。目前，美国不存在BSE。不认为该种疾病能通过直接传播传染。

BSE为一种分类为传播性脑海绵状病（TSE）的神经系统疾病，与其他TSE相似，如羊瘙痒病和人克雅病（CJD）。它在已有BSE存在的国家持续蔓延似乎是通过使用含有来自BSE感染的反刍动物的蛋白质和其他产品的饲料而传播。在英国，已知羊瘙痒病与牛BSE的发生流行病学上是相关的。已知羊瘙痒病在英国、爱尔兰、法国和德国存在了超过200年，且在美国和加拿大发现约有50年了。因为FDA不能绝对地排除瘙痒病与BSE之间的直接联系，FDA在关于该问题的联邦公报的另一处提出禁止在反刍动物饲料中使用成年绵阳和山羊的特定内脏。

CJD是一种罕见的人神经系统疾病，与牛BSE相似。CJD的病因不明，除了在少数特定基因变异病例，和因注射CJD污染的生长激素、硬脑膜移植和角膜移植所致的医源性CJD。尽管没有直接的证据支持BSE和人疾病间的关联，FDA相信应谨慎减少任何可能致人暴露于BSE病原体的风险。

发布这四封信函的目的在于，要求来自生长于或源于USDA指定BSE国家的牛源材料不得用于人用或动物用FDA监管产品的生产。肉（即，骨骼肌）并不包括在这些信函中。有关肉和其他USDA监管产品的进口问题，参阅美国联邦法规第9篇。

1992年11月9日致给膳食补充剂生产商的信函正文如下：

1992年11月9日

亲爱的膳食补充剂产商：

在近来的一系列会议中，膳食补充剂行业的代表们建议，如果FDA关注膳食补充剂产品，应直接与该行业交流其关注的问题。我们同意这是一个合理和合适的建议。因此，我希望能给FDA获得您的关注增加一些重要性。我想与您分享FDA对某些营养补充剂市场的关注。我们已经意识到一些补充剂中含有来自多种动物物种的脑、神经组织或腺体物质，包括牛（公牛，牛）和绵羊（羊）等品种。我们担心其中某些这种材料可能来自正在经历牛海绵状脑病（BSE）国家的牛组织或感染了瘙痒病的羊组织。

您可能知道，BSE为一种牛感染性神经系统疾病，在世界的某些地区流行（“BSE国家”）。瘙痒病是羊的一种海绵状脑病，是一种在世界多个地区流行的疾病，包括美国。目前认为英国动物间BSE的快速传播是由不恰当地处理、以瘙痒病病原体污染的物质喂养牛所致的。因此，这表明BSE是一种瘙痒病在牛的临床表现。并进一步表明牛经口-胃途径感染。瘙痒病和BSE均被归类为传播性海绵状脑病。病原体仍未知，但怀疑是一种有多种名称如“朊病毒”、“非传统病毒”或“慢病毒”的病原体。这些病原体可在物种间交叉感染，并感染灵长类动物，并已反复在实验研究中得到证实。

尽管病例很罕见，脑海绵状病可使人致病，最显著的是克雅氏病（CJD）。CJD是一种罕见的疾病，其发病率约为1/1,000,000。100%致死。文献报道其通过口-胃途径（如，污染的神经外科手术器械，角膜和硬脑膜移植物，人生长激素注射剂）实现人-人传播。而由动物向人传播脑海绵状病病原体可能是由人近视来自不同动物的脑，如松鼠、山羊、羊和猪，以及近视羊眼球，这在过去均有出现过。  
尽管缺乏这种饮食传播的证据，但是一直存在这样的怀疑。疾病的罕见发病率，再加上据信的长发病时间（中位时间-13年），使得更精确的流行病学研究变得极度困难。此外，有些人可能有一定的遗传性或其他易感性。

近来FDA已经开始将调查消费者诉求包含在确诊CJD病例中。对于FDA来说，随访所有消费者诉求（包括死亡或严重伤残）是标准程序。在这一调查过程中，FDA发现女性有食用含牛组织的膳食补充品史。尽管目前没有任何基础能得出这种营养品能导致这种病的结论，FDA和NIH还是决定谨慎的做法是进一步调查此事。因此，这两个机构已经开始进行合作研究以确定含有牛和羊脑、神经组织或腺体成分的营养补充剂是否可能与人脑海绵状病有联系。

在1991年，美国农业部颁布了一项规定（9 CFR 95.4），这一规定禁止从有BSE存在的国家进口反刍动物的多种组织和器官。对于瘙痒病的类似禁令已经实施了多年。这些规定的原则是BSE-或瘙痒病-污染的材料可能会使美国的羊或牛致病。然而，FDA认为，USDA的这些规定中所体现的原则，是为组织、器官、腺体和从这些物品加工提取以用于人类食品确定了一个合适的标准，包括其添加剂形式。

FDA要求您调查您的提取自牛或羊的神经和腺体组织的原料是否来自已知有BSE或可能出现瘙痒病的国家。我们建议您的产品重复使用您已经确定无BSE或瘙痒病存在的神经或腺体组织。我们建议在接下来的两个月内，您能收集相关信息并确定在您的产品中使用的牛或羊材料的来源。如果您在您的产品中使用了牛源材料，

我们建议您做一个计划以确认（有高可信度）没有从BSE国家提供的牛源材料的可能，无论是直接或间接。如果您在您的产品中使用了羊源性材料，我们建议您也做一个相似的计划以确认这些组织是来自未患瘙痒病的动物。我们充分认识到BSE或瘙痒病与人患病之间无确证的联系存在，但是鉴于人脑海绵状病的毁灭性后果，如CJD，我们相信我们的要求在目前是谨慎的一步。.

FDA要求一旦您确定了计划，请与我们交流您的计划。我们知道确保来自出口国家的您所需要材料的安全性，您所需采取的措施是很艰难的，但是我们相信您一定会赞同我们这是可取的。

如果您需要任何额外的信息或指导，请联系食品安全和应用营养中心副主任Douglas L. Archer 博士，电话为202-205-4057。我们感谢您的合作和对此事的关注。

真诚地，

Fred R. Shank, Ph.D.

负责人

食品安全和应用营养中心

1993年12月17日致药品、生物制品、医疗器械和生物器械产品生产商的信件正文如下：

1993年12月17日

致：FDA监管产品生产商

美国食品药品管理局（FDA，机构）发布这封信函是要求不得在人用FDA监管产品的生产中使用生长于或来源于诊断有牛脑海绵状病（BSE）国家的牛的牛源材料。  
我们建议您遵从我们目前关于使用这些牛源材料的建议。

FDA将提供以下信息以解释为什么该机构认为一种动物疾病（如BSE）能成为人用FDA监管产品生产的潜在关注点。据报道，英国有超过109,000头牛出现BSE（农业、渔业和食品部门（MAFF）1993年秋季报告），但还远小于欧洲其他国家。这种神经系统疾病时一种传播性海绵状脑病（TSE），与其他TSE相似，如羊瘙痒病和人克雅病（CJD）。海绵状脑病均为致命的，目前尚无快速诊断活体动物（或人）感染的检测方法。有来自垂体源性人生长激素（生长激素）和硬脑膜的医源性CJD传播的病例报道。

关于BSE病原体和其他海绵状脑病病原体确切特性、宿主范围、致病机制和发展快速死前诊断检测方法的研究项目正在进行。目前已知的科学信息表明这些病原体极度耐受普通的消毒和灭菌程序。已知存在BSE的国家（BSE国家）名单由美国农业部（USDA）确定。这些国家列于1991年12月6日版的联邦法规中（56 FR 63865至63870），包括法国、英国（包括福克兰群岛）、北爱尔兰、爱尔兰共和国、阿曼和瑞士。

\l\Brown P, Preece MA, Will RG. ''Friendly fire in medicine： hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease'. Lancet 1992：340：24-27.

尽管至今仍无BSE病原体如何向人传播的报道，FDA认为以下建议在目前来说是可以降低任何可能通过FDR监管产品向人传播或暴露于BSE病原体的潜在风险的谨慎一步。

该机构指出人用监管产品以及用生产中使用来自BSE国家牛源材料的产品，需参照联邦食品、药品和化妆品法案（法案）501（a）（2）（B）部分；或该法案的501（h）部分，关于医疗器械和生物器械产品。该机构正在考虑制定规则来限制使用来自BSE国家的牛源材料。目前，FDA建议不得在FDA监管产品的生产中使用来自BSE国家的牛源材料。

该机构提供以下建议，以防止使用生长于或源自BSE国家的牛的牛源材料。FDA建议生产商：

a.确定监管产品所用的牛源材料和确定生产材料所用动物生活的所有国家。这一信息可能要由牛产品供应商提供监管产品的生产商。供应商还应向生产商提供合适的屠宰监管检验认证，如活体动物国家所要求的。

b.对每批次牛源材料和使用这些材料的每批次FDA监管产品保留溯源记录。这些记录应成为批记录的一部分，用于FDA审查。

c.记录监管产品生产中所用任何牛源材料来源的活体动物的原产国。对于任何新的或正在授权、待批准程序中或已获批准的产品，尚未正式批准或批准的产品，用于人体给药的试验用产品，均应保存相关记录。这些记录应与批生产记录一起成为溯源记录的一部分，且这些信息应在FDA检查期间进行审查。

d.对在国外生产或由国外生产商用牛源材料生产的FDA监管产品保留上述确认记录的副本。负责销售这些产品的美国公司应负责这些记录。待许可产品的生产商应在生产地保留记录。

该机构推荐获得所有目前已批准、许可或已授权的产品，以及申请中或可批准产品和试验用产品的上述确认信息。

一些FDA监管产品的生产商可能已经向USDA提供了这些信息，以获得在美国进口某些动物产品的许可。在某些情况下，这些申请和许可的副本可能含有一些FDA要求的信息。FDA建议将目前在美国生产或销售的所有牛源产品的这些信息应记录成文，并保留。这些信息应可供FDA审查。

如果您有任何关于上述条目的问题，您联系如下相应的中心：

设备和放射卫生中心：301-594-4692 分机

158

药物评估和研究中心：301-594-0054

生物制品评价与研究中心—联系负责您产品法规的CBER办公室的适合部门，这些办公室为：

疫苗研究和审查办公室301-594-2090

治疗研究和审查办公室301-594-5109

血液研究和审查办公室301-594-2012

关于目前相关信息和BSE清单国家中的国家，监管产品的生产商可参考USDA。关于牛脑海绵状病（BSE）和受感染动物的其他信息和规定，可从开放的兽医文件和美国农业部获得（参阅9 CFR 94.18）。

您诚挚的，

Jane E. Henney, M.D.

运作副局长

1994年8月17日致给动物用FDA监管产品生产商的信函正文如下：

1994年8月17日

致：动物用FDA监管产品的生产商食品药品管理局发布这封信函，要求来自生长或源自美国农业部（USDA）、动植物卫生检验处指定的牛脑海绵状病（BSE）国家的牛源材料，不得用于生产动物用FDA监管产品（药品和食品）。FDA相信这一行动对于防止美国的牛发生BSE是有必要的。这封信中不包括肉类（即骨骼肌）。有关肉和其他USDA监管产品的进口问题，参阅美国联邦法规第9篇。

FDA提供以下信息以解释为什么该机构认为BSE能成为动物用FDA监管产品生产的潜在关注点。在英国，有超过100,000头牛确定有BSE，但还远低于欧洲其他国家。美国尚无BSE诊断。这种神经系统疾病时一种传播性海绵状脑病（TSE），与其他TSE相似，如羊瘙痒病和人克雅病（CJD）。海绵状脑病均为致命的，目前尚无快速诊断活体动物感染的检测方法。关于BSE病原体和其他海绵状脑病病原体确切特性、宿主范围、致病机制和发展快速死前诊断检测方法的研究项目正在进行。目前已知的科学信息表明这些病原体极度耐受普通的消毒和灭菌程序。已知有BSE存在的国家列表由USDA维持，编纂于美国联邦法规第9篇第94.18部分。

该机构指出规定的用于动物和生产过程中使用了来自BSE国家的牛源材料的产品，需参照联邦食品、药品和化妆品法案（法案）501（a）（2）（B）部分。

该机构正在考虑制定规则来限制使用来自BSE国家的牛源材料。目前，FDA建议不得在动物用FDA监管产品的生产中使用来自BSE国家的牛源材料。

FDA认为，以下建议在目前来说是可以降低任何可能通过FDA监管产品向动物传播或暴露于BSE病原体潜在风险的谨慎一步。

我们建议生产商：

a.确定动物用监管产品所用的牛源材料和确定生产材料所用牛生活的所有国家。这一信息可能要由牛源材料供应商提供监管产品的生产商。供应商还应向生产商提供合适的屠宰监管检验认证，如果USDA已经对证实为原产国的BSE国家进口有要求。

b.对每批次牛源材料和使用这些材料的每批次动物用FDA监管产品保留溯源记录。这些记录应成为批记录的一部分，用于FDA审查。

c.记录在生产任一新的或申请中的动物用FDA监管产品的生产中所用任何牛源材料来源的活体动物原产国。这些记录应与批生产记录一起成为溯源记录的一部分，且这些信息可供FDA检查。

d.对在国外生产或由国外生产商用牛源材料生产的动物用FDA监管产品保留上述确认适当记录的副本。负责销售这些产品的美国公司应负责这些记录。已注册产品的生产商应在生产地保留记录。

该机构推荐为所有动物用FDA监管产品获得和保留上述确定的信息。

一些动物用FDA监管产品的生产商可能已经向USDA提供了这些信息，以获得在美国进口某些动物产品的许可。在某些情况下，这些申请和许可的副本可能含有一些要求的信息。我们建议将目前在美国生产或销售的在动物用FDA监管产品中使用的所有牛源性产品的这些信息应记录成文，并保留。这些信息应可供FDA审查。

如果您有任何关于上述条目的问题，您联系兽医中心：

兽用药物： Dr. William Keller, Director, Division of Surveillance, HFV-210, 7500 Standish Place, Rockville, Maryland 20855, 301-594-1722

动物饲料： Dr. John Honstead, Division of Animal Feeds, HFV-222, 7500 Standish Place, Rockville, Maryland 20855, 301-S94- 1728

关于目前相关信息和本土动物患有BSE国家清单中的国家，监管产品的生产商可参考USDA。关于牛脑海绵状病（BSE）和感染动物的其他信息和规定，可从USDA、动植物卫生检验处获得(301-436-7830)。

您诚挚的，

Linda A. Suydam

临时运作副局长

1994年8月17日致膳食补充剂和化妆品生产商和进口商的信函正文如下：

1994年8月17日

致膳食补充剂生产商和进口商：

致化妆品生产商和进口商：

美国食品药品管理局（FDA）建议生产或进口含某些牛组织（参阅附录A）膳食补充剂和化妆品的公司需确认这些组织不是来自在有牛脑海绵状病（BSE）存在的国家（BSE国家）出生、饲养或宰杀的牛。  
这些组织的提取物和源自这些组织的成分也值得关注。建议采取的行动为预防性措施，以减少人暴露于或传播致牛BSE的病原体的潜在风险。

目前，FDA并没有在这封信函中将建议扩充至乳制品或明胶，因现有的证据并没有提示可通过这些食品传播。此外，这封信函中也未包括肉类（即骨骼肌）。有关肉和其他美国农业部（USDA）监管产品的进口问题，参阅美国联邦法规第9篇。

FDA提供以下信息以解释为什么该机构认为BSE能成为某些膳食补充剂和化妆品产品生产的潜在关注点。在英国，有超过100,000头牛确定有BSE，远低于其他几个国家。美国尚无BSE诊断。这种神经系统疾病时一种传播性海绵状脑病（TSE），与其他TSE相似，如羊瘙痒病和人克雅病（CJD）。海绵状脑病均为致命的，目前尚无快速诊断活体动物或人感染的检测方法。目前已知的科学信息表明这些病原体极度耐受普通的消毒和灭菌程序。关于BSE病原体和其他海绵状脑病病原体确切特性、宿主范围、致病机制和发展快速死前诊断检测方法的研究项目正在进行。

自1991年，USDA已经禁止从有BSE存在的国家（BSE国家，参阅9 CFR 94.18）进口某些反刍动物的组织和器官至美国。USDA的规定是为了保护美国的牲畜免于感染TSE，以及阻断已知或强烈怀疑的传播途径。关于更新的BSE国家清单，请电话联系USDA，动植物卫生检验处 (APHIS)： (301) 436- 7830。

USDA规定允许在某些条件下从来自BSE国家的反刍动物来源的一些化妆品成分（即，胶原蛋白，胶原蛋白产品，羊膜液或提取物，胎盘也或提取物，血清白蛋白和初乳）；参阅9 CFR 95.4。

USDA法规不适用于进口：

\* 已包装或待售的化妆品；

\* 拟用于人类消费或成品膳食补充产品或作为一种成分用于膳食补充的牛源材料；或

\* 人类食品 (肉类除外，例，骨骼肌)。

尽管目前尚无文件报道BSE或瘙痒病病原体向人传播，FDA在1992年11月致信膳食补充剂生产商，提醒他们关注动物TSE和人CJD。该信建议生产商能自愿调查在他们的产品中使用的任何牛或羊源性材料（一般为神经或腺体组织或组织提取物）的地理来源。该机构还建议每个生产商都制定一个计划以“高可信度”地确保这些材料不是来自BSE国家（由USDA的APHIS确定）或来自感染了瘙痒病的羊群，无论是国外或是国内。

FDA现在认为采取进一步的保护措施是合理的，正在重申和将建议扩展至膳食补充剂及其成分的生产商和进口商，建议他们制定计划能以高可信度确保未使用来自BSE国家的特定牛源材料（参阅附录A）。该机构还建议护肤品及其成分生产商和进口商制定同样类型的计划。目前FDA不建议限制在膳食补充剂和化妆品及其成分的生产中使用羊源性材料，因目前的流行病学证据显示确定瘙痒病与人TSE无关。

FDA相信将其建议扩充至化妆品和化妆品成分是谨慎的一步，因所列组织的提取物，如由脑组织分离出的鞘磷脂和牛胎盘提取物，用于化妆品中。此外，FDA未意识到数据表明化妆品生产过程中使用的处理技术能灭活TSE病原体。另外，对于含TSE病原体的局部应用化妆品有通过完整、破损或磨损皮肤传播至人的潜在风险知之甚少。

为协助生产商和进口商的产品在本建议范围内制定他们的计划，提供以下指导：

a.为确保产品中使用的牛源材料（列于附录A）是来自非BSE国家，需确定动物出生、饲养或宰杀的所有国家。牛源材料供应者需提供必要的记录。

b.对每批牛源材料均需保留溯源记录，并保留含该材料产品的记录。

c.在国外或由国外生产商生产的含牛源材料产品需保留记录。

该机构建议，膳食补充剂和化妆品及在这些产品生产中使用成分的生产商和进口商在接下来的2个月内制定他们的计划，并书面通知机构他们的计划已经制定好。指定联系人为FDA食品安全和应用营养中心、HFS-22的执行操作员、科学政策分析师Elisa Elliot 博士，地址为华盛顿西南部200C街道20204或传真(202) 205-5025。FDA建议计划在制定后尽可能快的实施，并能审查期间由机构审查。

该机构正在继续核查关于TSE的可得到的信息，并将提供必要的额外指导。如果您需要更多的信息，请通过电话(202) 205-5140联系Elliot 博士。

感谢您的关注与合作。

真诚地，

Linda A. Suydam

临时运作副局长

附件

附件A

疑似感染组织清单

I类 (高感染)

<项目符号>脑

<项目符号>脊髓II类 (中度感染)

<项目符号>回肠

<项目符号>淋巴结

<项目符号>近段结肠

<项目符号>脾脏

<项目符号>扁桃体

<项目符号>硬膜

<项目符号>松果体

<项目符号>胎盘

<项目符号>脑脊液

<项目符号>脑下垂体

<项目符号>肾上腺

III类 (低感染)

<项目符号>远端结肠

<项目符号>鼻粘膜

<项目符号>坐骨神经

<项目符号>骨髓

<项目符号>肝脏

<项目符号>肺

<项目符号>胰脏

<项目符号>胸腺

“世卫组织与动物和人类海绵状脑病有关的公共卫生问题磋商报告”，世界卫生组织，国际流行病学办公室，瑞士日内瓦，1991年11月12日至14日。

日期：19994年8月19日

Linda A. Suydam,

临时运作副局长

[FR Doc. 94-21279 Filed 8-26-94； 8：45 am]

账单代码 4160-01-F

附件2



1996年5月9日

致FDA规定的药品/生物/器械产品生产商：

如媒体广泛报道的，英国政府于1996年3月20日宣布，新收集的关于牛脑海绵状病（BSE）的信息提示BSE与10例新确定的克雅病（CJD）病例之间可能存在联系，一种相似的人致死性传播性海绵状脑病（TSE）。为满足我们在保护公共卫生方面的兴趣，美国食品药品管理局（FDA）相信重申我们以前表示的对于这一问题的关注是很谨慎的。

我们强烈建议您采取任何必要的措施以确保您自己和公众，在生产人用FDA监管产品时，您未使用在已知有BSE存在国家未使用来自出生、饲养或宰杀的牛的材料。FDA认为生产商必须采取直接和具体的措施以减低人暴露于或传播牛BSE病原体的潜在风险。

BSE是一种牛传染性神经系统疾病，在世界某些地区流行。美国尚无BSE诊断。目前认为BSE在某些国家的快速蔓延，尤其是在英国，是以某些感染的牛和羊组织喂养牛所致的。尽管至今尚未确定BSE病原体能传播至人，但是已经证实能在物种间传播（如，小鼠可通过暴露于感染的牛组织而感染该病）。  
关于使用含BSE病原体动物组织的潜在危害，英国近来的事态发展引起了严重的问题。

已知有BSE存在的国家列表由美国农业部（USDA）维持，编纂于美国联邦法规第9篇第94.18部分。这些国家的当前清单：

存在BSE国家的USDA清单

(本期：1996年5月)

英国（包括北爱尔兰和福克兰群岛）

瑞士

法国

爱尔兰共和国

阿曼

葡萄牙

第2页- BSE

正在进行一系列研究项目，包括BSE病原体和TSE病原体的确切性质。目前已知的科学信息表明这些病原体极度耐受普通的消毒和灭菌程序。

在未来的某日，我们将与您联系，关于如何最佳地保证您的产品不含有潜在的BSE感染材料的指南。

如果您需要更多信息，请按以下联系：

Yuan Yuan Chiu, Ph.D., 301 443-3510 (药物产品)

Kiki Hellman, Ph.D., 301 443-7158 (医疗器械)

Paul Richman, Ph.D., 301 827-3070 (生物制品)。

衷心感谢您对此物质的关注和协作。

您诚挚的，



Michael A. Friedman, M.D.

运作副局长

附件3

背景资料和纪年表

美国BSE相关活动

• 1986年11月，位于英国惠桥的英国MAFF中央兽医实验室研究人员首次认定BSE为新的牛病

• 1990年12月12日 - FDA BSE工作组第一次会议；初步讨论产品库存并致函给受监管行业关于牛源产品的指南

• 1991年5月3日 - FDA/CBER致函生物制品的生产商，要求提供牛源或羊源产品的信息

• 1992年8月13日 - FDA BSE工作组在FDA专员办事处成立，以便在FDA中心对新出现BSE相关问题方面提供协调

• 1992年9月1日 - FDA进口公告提醒生产单位，从BSE国家进口动物副产品和含动物副产品成分的监管产品。

• 1992年11月9日 - FDA/CFSAN致函膳食补充剂生产商，要求确保牛源和羊源材料不是来自报告有BSE的国家

• 1993年12月17日 - FDA致函FDA监管产品（人用药物、生物制剂和医疗器械）的生产商，要求在已确定为BSE国家生长或来源该国的牛源材料不可用于生产人用FDA监管产品

• 1994年7月1日 - 在审查了药用明胶的加工和生产程序后，FDA致函给明胶工业法律顾问，表示不反对使用来自BSE国家的牛源材料来生产药用级明胶；但是，需谨慎考虑的是，如果可行的话应从非BSE国家获得这些材料，并保留牛材料来源的记录

• 1994年8月17日 - FDA致函动物用FDA监管产品的生产商；FDA致函给提供的膳食补充剂和化妆品的生产商和进口商，建议生产或进口含有特定牛组织的膳食补充剂和化妆品公司应确保这些组织不会来自出生、饲养或屠宰等环节在BSE国家的牛。这些组织的提取物和源自这些组织的成分也值得关注。FDA没有将建议扩大到乳制品或明胶，因为现有的证据并不表明会通过这些食品传播

• 1994年8月29日 - FR通知：FDA建议禁止在反刍动物饲料中使用成年绵羊和山羊的内脏，并致函（4）生产商，要求生长或来源于从美国农业部指定的国家及APHIS指定BSE国家牛群的牛源材料不可用于人用或动物用FDA管制产品

• 1995年10月19日 - FDA进口警报 - 未经过检查，扣留来自英国、法国、爱尔兰、阿曼、瑞士和葡萄牙等国高风险牛组织和组织源成分的散装货运

• 1996年3月20日 - 英国政府宣布英国出现10例之前未被确认形式的克雅氏病（CJD）与BSE可能有关系。SEAC假定变异CJD（vCJD）病例和接触BSE感染牛肉之间的联系，最有可能在1989年之前

• 1996年3月29日 - 美国农业部和PHS通迅稿支持志愿行业致力于使美国免于BSE；FDA / CVM将加快推行禁止在反刍动物饲料中加入反刍蛋白质的规定

• 1996年3月29日 - FDA重新组织FDA BSE工作组会议

• 1996年5月9日 - FDA致函（4）FDA监管产品生产商，提醒他们来自英国的新信息，并重申以前的建议

• 1996年5月10日 - HHS情况报道 - 在美国牛群中预防BSE的行动，并尽可能减少人类暴露于BSE的潜在风险

• 1996年5月14日 - FDA建议规章制定的事先通知，征求在反刍动物饲料中使用反刍动物蛋白质的意见

• 1996年5月21日 - FDA致函明胶行业法律顾问，重申早先的声明，FDA不反对FDA监管产品中含有由BSE国家牛制成的药用级明胶，并且FDA不会将此针对BSE国家材料所提出建议延伸至乳制品和明胶

• 1996年6月9日 - FDA再次特许CJD咨询委员会作为TSE咨询委员会

• 1997年1月3日 - FDA / CVM发布关于“饲料禁令”的建议规定

• 1997年1月29日 - FDA向美国众议院政府改革与监督委员会更新建议的“饲料禁令”规定

• 1997年4月23日至24日 - TSE咨询委员会第一次会议，关于BSE风险，评估在FDA监管产品中使用进口和国产的明胶及明胶副产品的安全性

• 1997年4月15日 - FDA / CVM发布了关于哺乳动物至反刍动物饲料禁令的草案规则

• 1997年6月5日 - FDA / CVM发布最终规则 - “禁止在动物食品或饲料中使用的物质：反刍动物饲料中禁止添加的动物蛋白”

• 1997年10月6日至7日 - TSB咨询委员会第二次会议：1）考虑到其所谓的临床益处以及替代产品的适用性，评估加工后人类硬膜作为外科用植入物对CJD传播风险的安全性；和2）考虑FDA对TSE牵连的“次生”产品采取的适当行动 - 这些产品指的是，在撤回之前，受TSE牵连的血浆衍生物在生产过程中用作赋形剂或试剂

• 1997年10月7日 - FDA发布“行业指南”。“明胶的采购和加工，以降低FDA监管产品中的BSE潜在风险”

• 1998年4月15日至16日 - TSE咨询委员会第三次会议：1）评估进口和国产牛油和牛油衍生物在TSE（特别是BSE）风险方面的安全性；2）评估来自BSE国家或BSE状态未知国家的健康牛是否是生产用于人用经口或局部用明胶时所用骨骼的安全来源，如以前所建议那样，如果牛来自BSE-牛群且头、脊椎和脊髓等被除去，并评估此类牛是否是生产相同目的明胶的安全来源，如之前所建议的那样，如果牛来自无BSE的牛群，并且避免CNS组织和眼睛污染皮革；和3）提供关于FDA针对人类硬膜问题提出行动方案的评论，包括FDA关于联邦公报上公布致给硬脑膜生产商信函的考虑。

• 1998年6月8日至9日 - FDA与马里兰大学合作的食品安全和应用营养联合研究所（JIFSAN）举办了“源材料、加工和产品最终使用中TSE风险的研讨会”。研讨会成果包括材料采购、材料加工和产品最终使用的关键要素草案，是制定与这些主题相关实用指导原则框架的第一步。

**附件4**

**美国食品药品管理局**

**行业指南**

在明胶的采购和加工中降低FDA监管产品中的牛海绵状脑病（BSE）潜在风险

关于本文件的意见和建议应在1997年12月22日提交给备忘录编号97D-0411，备案录管理处（HFA-305），美国食品药品管理局，地址： 12420 Parklawn Dr., Rm. 1-23, Rockville, MD 20857。

**美国卫生与人类服务部**

**食品药品管理局**

1997年9月

前言 - FDA已采用良好指南规范（GGP），其中规定了机构制定、发布和使用指南文件的政策和程序（62 FR 8961，1997年2月27日）。本指南作为与GGP保持一致的1级指南。机构正在征求公众意见，但由于使用明胶涉及到公共卫生问题，因此立即执行这一指导。本指南文件代表了该机构目前考虑减少在人用FDA监管产品中使用明胶相关BSE传播潜在风险的思路。它不会创造或授予任何人任何权利，也不会对FDA或公众进行约束。如果该方法已满足适用的法令、法规或两者的要求，则可以使用另一种方法。

目的- 本指导文件针对明胶安全性，因为它涉及BSE在人用FDA监管产品中构成潜在风险。旨在为行业提供关于FDA监管产品中明胶采购和加工的指导。  
在制定这一提出的指南时，FDA在1997年4月23日至24日的一次会议上审议了各种信息，包括传染性海绵状脑病（TSE）咨询委员会的结论。委员会审查了用于生产明胶的材料的采购和加工数据，及明胶加工对海绵状物质传染性的影响的实验研究数据。

背景 - 在过去的几年中，FDA向FDA监管产品的生产商和进口商关于含有或暴露于那些牛源材料（报告有BSE病例的国家）的产品提供了指导。美国农业部动植物卫生检验局（APHIS）从1991年12月开始确定了这些BSE国家（9 CFR 94.18；另见最近的USDA临时规则，其中指定荷兰是BSE国家： 62FR18623，1997年4月15日）。作为防止在美国牛中引进BSE感染的一种方式，自1989年以来，USDA禁止从BSE国家进口牲畜，并自1991年以来禁止来自BSE国家进口动物使用的牛源产品。美国农业部已经进行了广泛的监测，到目前为止，并没有诊断到美国牛中有 BSE病例。

英国BSE流行病被认为是由于将饲养的动物组织添加到牛饲料中这种做法而产生的。早期的一些证据表明TSE（罕见的胎儿神经系统疾病，如绵羊中的瘙痒病和人类克雅氏病）有跨物种传播的潜力。虽然不知道BSE是否可以从受污染的牛传播到人类，但FDA认为应谨慎地警告生产商这种潜在的风险。自1992年以来，FDA已经向FDA监管产品的生产商发出了一些信函，提供了使用BSE国家牛源材料的指导（见附件A，FDA行业指南纪年表）。

关于明胶的指导 - 1994年，明胶行业代表向FDA工作人员提供了经明胶生产两种方法（石灰或酸）之一处理的TSE感染组织的感染性实验研究的初步数据。基于这些数据，FDA决定不将明胶列入其关于FDA监管产品中其他牛源成分所作建议的一部分。1994年8月29日联邦公报的通知中，总结了FDA关于降低任何潜在BSE风险的建议，并澄清了FDA当时建议并没有扩展到用BSE国家牛源材料生产的人用明胶。

最近的明胶指南审查 - 1996年，FDA决定审查其以前明胶使用相关的指南，因为新的信息表明BSE可能传播给人类，并且也由于关于明胶加工对感染性影响的相关研究有了更新数据。

在1997年4月的TSE咨询委员会会议期间，介绍了有关行业规范和研究结果的信息 - 该研究涉及已被瘙痒病感染的小鼠脑组织（作为BSE模型）。1根据明胶生产条件，组织用石灰或酸处理。酸和石灰处理都不会使感染病原体完全失活。第二次传染性研究将于1997年底或1998年初完成。

咨询委员会成员对FDA提出的问题提出了意见，并对他们对最终问题的回答进行了调查：“目前的科学证据是否证明继续豁免FDA明确禁止FDA对其他来自BSE国家牛源材料的建议。14名成员中有10位对此问题作了“否”或“肯定否”（见附件B，咨询委员会会议摘要）。

建议 - FDA一直在审查目前可用的科学信息，包括代表欧洲明胶生产商和美国明胶生产商研究所提供的信息。  
FDA还审议了咨询委员会的建议和其他可用信息。基于这一审查，FDA提出以下有关明胶可接受性建议，用于人用的FDA监管产品：

1. 为了确保分销链中的所有各方采取适当的责任，进口商、生产商和供应商应确定用于加工人用明胶所用所有材料的组织、物种和来源国家。

2. 任何来源国中出现神经系统疾病体征的牛骨骼和皮革均不应该被用作生产明胶的原料。

3. “从生长在或源于有BSE报告或未达到国际兽疫局（OIE）2 (见附件 C) 最新BSE相关标准的国家的牛骨和皮获得的明胶不得用于注射，眼科，或植入FDA规定的产品，或其生产过程中。”

4． 在这个时候，当明胶是从生长在或来源于BSE国家的牛的骨头进行生产时，如果牛来自无BSE的牛群，且如果屠宰场在屠宰后直接除去头、脊椎和脊髓，那么这并不会成为反对在口服用和化妆品用的FDA监管产品中使用明胶的依据。如果屠宰场在屠宰后即将头部、脊椎和脊髓去除，对于尚未报告有BSE但并不符合OIE标准的骨头生产的明胶，那么也不会成为反对该明胶在口服用和化妆品用FDA监管产品中使用的依据。  
明胶加工商应确保为明胶生产提供牛骨的屠宰场，作为屠宰后的第一个步骤，去除头部、脊椎和脊髓。

5. 在这个时候，如果加工商确保牛皮没有被流行或源自于BSE国家的牛的脑、脊髓或眼组织污染，并且如果它们去除有神经系统疾病体征牛的皮，那么没有反对使用来自任何来源国的牛皮所制成的明胶在口服用和化妆品用FDA监管产品中使用的依据（见＃2）。

6. “如果明胶是用美国的原材料，或在没有BSE病例报告和达到OIE BSE标准的国家出生、饲养和宰杀的牛生产的，那么目前没有反对使用明胶的依据。”

7. 在这个时候，没有反对使用从任何来源国家的猪皮制成的明胶在人用FD监管产品中使用的依据。加工者应确保由猪皮制成的明胶不会与源自BSE国家或不符合OIE标准国家的牛源材料形成交叉污染。

附件A

FDA涉及BSE相关指南/法规的纪年表

• 1992年11月，FDA致函膳食补充剂的制造商，提醒他们关注动物中传染性海绵状脑病（TSE）和人类克雅氏病。在该信函中，机构建议生产商调查他们产品中使用任何牛源或羊源材料（通常为神经或腺体）的地理来源。FDA还建议，每个生产商都制定一个计划“高度确定性”确保这些材料均不是来自BSE国家（经美国农业部动植物卫生检验局确定），受瘙痒病感染的羊群，无论是国内还是国内（9 CFR 94.18）。

• 1993年12月17日，致函药物、生物制剂和医疗器械生产商，FDA建议不要使用生长或源自BSE国家（59 FR 44592）牛群的牛源材料。FDA建议生产商：a）确定产品中的牛源材料，并确定所有用于生产材料的动物所生活的国家； b）保存各批次牛源材料和各批次使用这些材料的FDA监管产品的溯源记录； c）记录用于生产受监管产品任何牛源材料的活体动物的来源国；以及d）保存上述记录的副本，以用于在外国场地或外国生产商使用牛源材料生产FDA监管产品。

• 1994年7月1日，临时运作副局长Linda Suydam女士致函代表明胶生产商协会（GMA）和美国明胶生产商（GMIA）的法律顾问，信函中表示经审查现有科学资料后，此时FDA不反对使用来自BSE国家的牛源材料生产药用级明胶。当局还表示，“然而，我们继续认为，如果可行的话应从非BSE国家获得这些材料，并保存生产药用级明胶所用牛材料来源的记录。”

• FDA在1994年8月29日的联邦公报上公布了一份通知，名为“牛源材料；当局致FDA监管产品生产商的信函”（59 FR 44592）。该通知致函给膳食补充剂生产商（1992年11月9日）、FDA监管产品生产商（1993年12月17日）、动物用FDA监管产品生产商（1994年8月17日）以及膳食补充剂和化妆品的生产商和进口商（1994年8月17日）。致膳食补充剂和化妆品生产商和进口商的信件中表示：“FDA建议，生产或进口含特定牛组织的膳食补充剂和化妆品的公司...应确保这些组织不会来自出生、饲养或屠宰等环节在有牛海绵状脑病（BSE）国家（BSE国家）的牛群。  
当局同样还表示“此时，FDA并没有在这封信中将建议扩展至乳制品和明胶，因现有的证据并没有提示可通过这些食品传播。”

• 1995年10月19日，FDA发布了进口警报17-04（取代1992年进口公告和1995年7月18日发布的警报），要求对来自英国、法国、爱尔兰、阿曼、瑞士和葡萄牙等地且未经检查的高危牛组织和组织源成分进行扣留。

• 1996年3月，英国政府宣布，海绵状脑病咨询委员会（SEAC）提供的新资料表明，BSE与新发现10个CJD病例之间可能存在关系。4 1996年5月9日，FDA致函通知英国政府向该行业通告，并重申当局对此问题的关注。在这些信函中，FDA强烈地重申其建议，即生产或进口FDA监管产品的公司采取必要步骤，以确保自己和公众，牛源成分不会来自出生、饲养或屠宰等环节在已报告有BSE国家的牛群。

• 1996年5月21日，致函GMA和GMIA的顾问，运作副局长 Michael A. Friedman博士表示：“虽然我们继续审查FDA监管产品相关动物和人类传染性海绵状脑病的科学资料，但此时我们没有新的知识使我们改变在这些信函所声明对于明胶的立场。”但是，FDA工作人员开始审查小鼠研究的最终数据，其初步数据FDA已经审查过，以确定来自BSE国家的明胶用在FDA监管产品中是可接受的。

• 1997年6月5日，FDA在联邦公报上公布了一份文件，题为“禁止在动物食品或饲料中使用的物质；反刍动物饲料中禁止的动物蛋白质；最终规则”（62 FR 30936）。该最终规则在反刍动物饲料中所禁止动物蛋白的定义中排除国产明胶。事实上，美国生产商不会添加明胶 - 蛋白质的不良来源 - 作为动物饲料的蛋白质补充。（USDA/APHIS禁止进口来自 BSE国家的进口明胶和其他牛源产品用于动物用途）。

附件B

咨询委员会会议纪要

1997年4月23日至24日，FDA举行了传染性海绵状脑病咨询委员会公开会议，以帮助FDA在牛海绵状脑病（BSE）风险方面，评估FDA管制产品中进口明胶、国产明胶和明胶副产品的安全性。在介绍了明胶采购和加工、风险评估、工艺验证和BSE传染性后，小组成员被问及如下：

1. 哪种（如果有的话）特定的明胶加工程序是确保任何污染TSE传染源最佳灭活的首选或必不可少的？

委员会同意FDA的规定，明胶生产中的碱处理步骤是灭活BSE传染源的关键步骤。它表示，诸如热、碱处理和过滤等步骤可有效降低污染TSE源的水平；但是，当前的科学证据不足以证明，如果存在于源材料中，这些处理将能有效地除去BSE感染病原体。

2. 在设计明胶过程验证研究和分析这些研究结果时应考虑什么标准？

委员会同意FDA的意见，即需要精心设计的过程验证方案，以验证特定的制造过程将使BSE的感染病原体失活。它建议FDA使用外部专家的帮助来审查行业提交。委员会还提出要提供意见。委员会表示需要确保生产商遵循指定的生产工艺。

3. 如果明胶和明胶副产品不再被豁免于FDA的BSE限制，那么什么水平的限制足以适当降低风险？

委员会对目前美国农业部指定的BSE国家名单表示担忧，因为一些国家的无效BSE监测可能无法检测到BSE。它表明需要制定BSE指定/分类标准。

美国农业部正在处理有效监督的问题和修改其目前清单。

但是，这可能是一段时间才完成。委员会表示，采购明胶应尽可能安全，那些虽未报告病例但已确定BSE风险或缺乏适当监测系统的国家将是个问题。

委员会表示，应该明确规定明胶的使用标准。口服用、非肠道和美容用途的风险将有所不同。在此风险评估中应考虑其他因素，如加工和加工材料的类型（牛/猪，骨/皮）。

4． 目前的科学证据能证明，继续豁免明胶不受FDA对其他来自BSE国家的牛源材料的限制（即这些材料不是来自BSE国家）吗？

有十名成员表示“否”或“肯定否”；三名表示“是”或“肯定是”；一名弃权

附件C

国际动物卫生法典

特刊1997

第3.2.13章

牛海绵状脑病

（BSE）

第3.2.13.1条。

牛海绵状脑病（BSE）是一种成年牛中的进行性神经疾病。BSE有多年的长潜伏期，是由于喂养了受污染的反刍动物蛋白质而产生的。

一个国家的BSE状况只能通过持续监督和监测来确定。有效监督的最低要求是：

1）疑似病例的强制性通知和临床调查；

2）确定BSE发生潜在危害的风险评估：

a）风险因子：

i）输入潜在感染传染性海绵状脑病（TSE）的动物或胚胎/卵细胞；

ii）将潜在污染的动物饲料进口并喂养给牛；

b）本土风险：

i）牛摄入了来源于传染性海绵状脑病感染动物的受污染动物源蛋白质，并且在提炼过程中未使用灭活剂使病原体失活；

ii）来自受感染国家母牛的BSE潜在垂直传播；

3）连续的BSE监督和监测系统，重点在上文第2）点中确定的风险；和

4）根据“手册”中列出的诊断技术，用超过20个月龄且显示有进行性神经系统疾病体征牛的脑材料在批准的实验室进行检查。按“持续监督和监测BSE指导原则”（见文件65 SG/12/CS的附录八）的表1中所列，每年应该进行足够次数的调查。

在进行性神经系统疾病发病率低的国家，监督应针对四岁以上的显示其他进行性疾病状况的牛；

5）调查的数量和结果相关的记录应保持至少七年。

每个确诊病例应作为单独的疫情报告。

第3.2.13.2条。

以下情况，国家可被视为无BSE：

1）他们已经实施了风险管理策略来解决第3.2.13.1条第2）点所述的任何风险；和

2）将源自动物受TSE感染国家或者没有第3.2.13.1条第3）和4）点所述进行有效且连续的监测和监测系统的国家的反刍动物的肉和骨粉喂给牛，已被禁止并得到有效执行;

和

3）a）目前尚无BSE临床病例。该疾病是应强制申报的，并且如第3.2.13.1条第3）和4）点所述应实施有效和持续地监督和监测系统；或

b）a）有l例BSE已经明确证明是直接来源于受感染国家进口的活牛，如果该疾病已被呈报且疑似感染动物被屠宰并调查，并且如果疾病被证实销毁，且如第3.2.13.1条第3）和4）点所述实行了有效和持续的监督和监测系统；或

c）BSE已被根除（基于研究）。

第3.2.13.3条。

兽医管理部门可以不受限制地直接或间接地进口或过境，产于已报告BSE国家的健康动物的牛奶、奶制品、牛脂、皮革和皮肤。也没有健康动物精液交易相关风险的科学证据。如果副产物，如明胶和胶原，是通过处埋（经过研究）使任何残留的BSE感染源失活的方法来生产的，那么认为是安全的。

第3.2.13.4条。

当从低BSE发病率的国家进口时，兽医主管部门应要求：

牛

提交国际动物卫生证书，证明：

1）这是强制要求呈报的疾病；

2) 受影响的牛将被屠宰，并彻底销毁。

3）隔离疑似怀孕的母牛或临近产犊的母牛；

4）按照第3.2.13.1条的规定，实行有效且持续的监督和监测系统；

5）将反刍动物的肉骨粉喂给反刍动物已被禁止并有效执行；

6）选择出口的牛：

a）由永久性标记来标识，使其能够追溯到母牛和原产地;

b）不是疑似有BSE的小牛或确认有BSE的母牛。

第3.2.13.5条。

当从高BSE发病率的国家进口时，兽医主管部门应要求：

牛

提交国际动物卫生证书，证明除了第3.2.13.4条规定的要求外，出口动物应：

1）在禁止在反刍动物饲料中使用反刍动物肉骨粉这一禁令有效实行之后出生的；或

2）出生、饲养并一直留在一个没有BSE病例的牛群中，并且该牛群中只包含在农场出生的牛或来自同等状态的牛群；和

3）从来没有喂过反刍动物肉骨粉。

第3.2.13.6条。

当从低BSE发病率的国家进口时，兽医主管部门应要求：

新鲜肉类（带骨头或剔骨）和牛肉制品

提交国际卫生证书，证明：

1）这是强制要求呈报的疾病；

2) 受影响的牛将被屠宰，并彻底销毁。

3）对所有牛进行宰杀前检查；

4）按照第3.2.13.1条的规定，实行有效且持续的监督和监测系统；

5）肉制品不得含有“饲料禁令”（参考第3.2.13.4条的第5点））有效实施日之前出生满六个月以上牛的脑、眼、脊髓或远端回肠。

第3.2.13.7条。

当从高BSE发病率的国家进口时，兽医主管部门应要求：

牛的新鲜骨肉

提交国际卫生证书，证明除了第3.2.13.6条规定的要求外，还应：

1）对于第3.2.13.12条所列的组织，在屠宰后应从所有的牛中除去并摧毁；

2）产肉的牛源自：

a）在禁止在反刍动物饲料中使用反刍动物肉骨粉这一禁令有效实行之后出生的；或

b）出生且只一直生长在没有BSE记录的牛群中；和

c）从来没有喂过反刍动物肉骨粉。

第3.2.13.8条。

当从高BSE发病率的国家进口时，兽医主管部门应要求：

*使用牛的新鲜去骨肉和肉制品*

提交国际卫生证书证明应用了第3.2.13.7条的条件，或替代地采用：

1）这是强制要求呈报的疾病；

2) 受影响的牛将被屠宰，并彻底销毁。

3）对所有牛进行宰杀前检查；

4）按照第3.2.13.1条的规定，实行有效且持续的监督和监测系统；

5）对于第3.2.13.12条所列的组织，在屠宰后应从所有的牛中除去并摧毁；

6）在切割过程中暴露的神经和淋巴组织已经被去除和破坏。

第3.2.13.9条。

当从低BSE发病率的国家进口时，兽医主管部门应要求：

对于牛胚胎/卵细胞

提交国际动物卫生证书，证明：

1）这是强制要求呈报的疾病；

2) 受影响的牛将被屠宰，并彻底销毁。

3）隔离疑似怀孕的母牛或临近产犊的母牛；

4）按照第3.2.13.1条的规定，实行有效且持续的监督和监测系统；

5）将反刍动物的肉骨粉喂给反刍动物已被禁止并有效执行;

6）出口的胚胎/卵细胞来源于雌性，其：

a）不受BSE的影响；

b）不是BSE母牛所产的雌性牛；和

c）胚胎收集时没有被怀疑受到影响。

第3.2.13.10条。

当从高BSE发病率的国家进口时，兽医主管部门应要求：

对于牛胚胎/卵细胞

提交一份国际动物卫生证书，证明出口的胚胎/卵细胞是来自符合第3.2.13.5条和第3.2.13.9段第6）段相关条件的雌牛。

第3.2.13.11条。

含有任何来自BSE高发生率国家反刍动物蛋白质的骨肉粉不应在国家之间进行交易。

含有任何来自BSE低发生率国家反刍动物蛋白质的骨肉粉不应在国家之间进行用于反刍动物饲料的交易。对于其他用途，应在经过兽医管理局批准和定期控制的工厂中进行处理，验证后每个工厂可以实现附录4.3.3.1中描述的处理参数。

第3.2.13.12条。

来源于高发病率国家六月龄以上牛的牛脑、眼睛、脊髓、扁桃体、胸腺、脾脏和远端回肠（正在研究的组织）以及蛋白质产品等，不应在国家之间进行交易。

来源于低发病率国家六月龄以上且在“饲料禁令”（参考第3.2.13.4条的第5点））有效实施日之前出生牛的牛脑、眼睛、脊髓和远端回肠（正在研究的组织）以及蛋白质产品等，除非符合第3.2.13.11条的规定，否则不得在国家之间进行交易。

第3.2.13.13条。

仔细选择原材料是确保药用产品生产中所用牛源成分或试剂有最大安全性的最佳方法。

因此，为了这些目的而进口牛源材料的国家应考虑以下因素：

1）饲养动物的国家和牛群的BSE状况，根据第3.2.13.1条和第3.2.13.2条的规定来确定；

2）供体动物的年龄；

3）所需的组织以及它们是否将被合并或来源于单个动物。

在评估BSE风险时可能还要考虑其他因素，即：

1）避免组织收集时被污染的预防措施;

2）生产过程中材料接受的处理；

3）待管理材料的数量；

4）使用途径。

1Shrieber, R. 1997.介绍FDA传染性海绵状脑病咨询委员会，1997年4月23日。可自由从硬拷贝或磁盘上获取转录信息，HFI-35，食品药品管理局，Rockville，MD 20857。

2国际兽疫局。1997年。国际动物卫生法典，特刊，第3.2.13章，第267-274页，巴黎。

*转载自国际兽疫局的许可。*

FDA主页

*1997年9月*

附件5

**FDA动物产品数据库**

**对于每个动物源产品器械，请填写一个器械备识别表单。**

**对于器械中的每个动物产品或组件，请填写一个材料信息表单****器械识别信息**

|  |  |
| --- | --- |
| 生产商名称： | |
| 提交编号 | ODE 部 |
| 通用器械名称： |  |
| 识别码或商品名 |  |
| 植入或组织接触持续时间： |  |
| () 小于 24小时 () 24小时至30日 () 大于30日 | |

**从下面USTS中出圈最适合的：**

**1. 器械接触的一般器官系统**

**2. 器械接触的组织**

**3 & 4. 所用包装和灭菌的表格。**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *器官系统* | *接触的组织* | *包装和灭菌* |
| *心血管* | *膀胱* | *泡沫包装* |
| *牙齿* | *血液* | *双泡罩包装* |
| *耳* | *骨* | *泡沫* |
| *内分泌物* | *脑/CNS* | *惰性气体包装* |
| *胃肠系统* | *乳房* | *单泡罩包装* |
| *肌肉与骨骼系统* | *胃部* | *无* |
| *神经学* | *牙龈* | *其他* |
| *眼* | *心脏* |  |
| *肺* | *关节* | *二氧化氯* |
| *生殖* | *肾脏* | *干热* |
| *软组织* | *肝脏* | *电子束* |
| *泌尿生殖* | *肺* | *环氧乙烷(ETO)* |
| *其他* | *肌肉* | *过滤* |
|  | *眼部* | *γ射线，空气* |
|  | *口腔粘膜* | *γ射线，惰性气体* |
|  | *肺* | *过氧化氢* |
|  | *直肠* | *无菌溶液* |
|  | *生殖，女性* | *蒸汽* |
|  | *生殖，男性* | *非无菌* |
|  | *皮肤* | *其他* |
|  | *皮下* |  |
|  | *滑膜* |  |
|  | *牙* |  |
|  | *脉管* |  |
|  | *其他* |  |

**材料和动物产品信息**

使用下表，指出动物产品种类的原产国以及其他指示信息，器械中每个产品或组件对应一种形式

组织，细胞及生物分子 (择其一)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 组织： | 生物分子： | 物种 |
| *血管* | *琼脂* | *细菌* |
| *骨* | *白蛋白* | *蝙蝠* |
| *软骨* | *藻酸盐* | *牛 (母牛)* |
| *珊瑚* | *BMP* | *山羊* |
| *角膜* | *纤维素* | *雏鸡* |
| *硬膜* | *壳聚糖* | *珊瑚，石珊瑚类* |
| *阔筋膜* | *软骨素硫酸* | *马* |
| *纤维鞘* | *胶原* | *猫* |
| *心脏瓣膜* | *弹性蛋白* | *鱼* |
| *关节* | *纤维蛋白* | *真菌/有机* |
| *韧带/腱* | *纤维蛋白原* | *仓鼠* |
| *心包* | *纤维连接蛋白* | *人类，同种异体移植物* |
| *脐带* | *明胶* | *人类，自体* |
| *脐静脉* | *生长激素* | *昆虫* |
| *内脏* | *肝素* | *袋鼠* |
| *其他* | *透明质酸* | *兔* |
|  | *羟丙甲基纤维素* | *软体动物* |
| *细胞：* | *胰岛素* | *猴* |
| *脂肪细胞* | *软体动物胶* | *鼠科 (小鼠)* |
| *骨髓* | *PHB* | *绵羊（羊）* |
| *软骨细胞* | *垂体提取物* | *植物* |
| *内皮素* | *磷脂* | *猪* |
| *上皮* | *聚氨基酸* | *大鼠* |
| *成纤维细胞* | *蛋白提取物* | *鲨鱼* |
| *肝细胞* | *RGD蛋白* | *蛇* |
| *胰岛* | *盐水* |  |
| *角化细胞* | *血清* | *原产国* |
| *成骨细胞* | *丝* |  |
| *肾小管* | *甘油三酯，大豆油* | *名称：* |
| *平滑肌* | *胰蛋白酶* |  |
| *其他* | *其他* |  |
|  |  | 该材料有生物可收性吗? |
|  |  |
| 开始形式：这是生物制品吗：? | *纯化* | *（）是（）否* |
| *重组* |  |
| (一个循环) | *合成* |  |
| 成型加工是组件制造过程中使用的任何一种工艺？(循环所有应用的) | *细胞/组织培养* | *交联* |
| *轴心生长* | *酶处理* |
| *低温保存* | *固定，化学法* |
| *细胞接种* | *病毒灭活* |
| *TDM AC* | *脱盐* |
| *其他* | *水热转化* |

