

前 言

YY/T 0771 的本部分等同采用国际标准 ISO 22442—3:2007《动物源医疗器械 第3部分：病毒和传播性海绵状脑病(TSE)因子去除与灭活的确认》。

YY/T 0771 的总标题是动物源医疗器械，由下列部分组成：

第1部分：风险管理应用；

第2部分：来源、收集与处置的控制；

第3部分：病毒和传播性海绵状脑病(TSE)因子去除与灭活的确认。

本部分附录 A 是规范性附录，附录 B、附录 C、附录 D、附录 E、附录 F 和附录 G 是资料性附录。

本部分由国家食品药品监督管理局提出。

本部分由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会(SAC/TC248)归口。

本部分起草单位：国家食品药品监督管理局中检所医疗器械检验中心、国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人：陈亮、奚廷斐、王春仁。

引 言

某些医疗器械采用动物源性材料。

在医疗器械设计和制造中使用动物组织及其衍生物,以提供能够优于非动物基质材料的特性。医疗器械中来源于动物的材料范围和种类很广,这些材料可构成器械的主要部分(如牛/猪心脏瓣膜、用于牙科或整形外科的骨替代物、止血器械)、产品的涂层或浸渗(如胶原、明胶、肝素)或用于器械制造过程(如油酸盐和硬脂酸盐等动物脂衍生物、胎牛血清、酶、培养基)。

经过适当确认和精确控制的方法灭活/去除病毒和 TSE 并不是表明产品安全性的唯一因素,认识到这一点非常重要。还要关注其他一些因素,包括来源、收集、处置、贮存、加工、动物来源组织和/或细胞的检验,以及产品生产、装配和包装环境的控制。制造商要考虑到每个生产环节都有可能导致污染,但也可进行病毒和 TSE 因子的去除和/或灭活。

为保证医疗器械的安全性,可以通过两项互补的途径来控制组织的潜在污染。它们是:

- a) 选择病毒和/或 TSE 因子污染最小的源材料(见 YY/T 0771.1 和 YY/T 0771.2);
- b) 提供有效的科学证据证明生产过程去除或灭活病毒和/或 TSE 因子的能力(本部分)。

YY/T 0287 中规定了医疗器械管理使用的质量体系要求。这些质量管理体系标准指出,某些生产环节的有效性不能被随后的产品检验和测试充分证实。病毒和 TSE 因子的去除与灭活就是这样一个特殊环节,因为其有效性不能通过产品检验和测试来证实。因此,需要对以下方面给予特别考虑:

- 所用生产过程和材料的定义;
- 常规应用前对灭活的充分确认;
- 生产过程的监视;
- 适当的设备维护;
- 人员培训等。

过去生产过程中曾经有许多未知或未被怀疑的病毒污染事例,因此对生产过程进行评价,可以为包括未知致病性病毒在内的众多病毒的去除提供一定的可信度。对于 TSE 因子也适用同样的原则。

注:满足本部分的规定要求,可视为符合 YY/T 0771 的本部分。注释和资料性附录中给出的指南是资料性信息,不是提供给审核员的审查清单。

动物源医疗器械 第3部分:病毒和传播性海绵状脑病(TSE)因子去除与灭活的确认

1 范围

YY/T 0771 的本部分规定了采用动物组织或来源于动物组织的制品的医疗器械(不包括体外诊断医疗器械)在生产中对病毒与传播性海绵状脑病(TSE)因子的去除和/或灭活确认的要求,这些动物组织或来源于动物组织的制品是无活力的或经处理后为无活力的。本部分在 YY/T 0771.1 所述的风险管理过程需要时适用。本部分不涉及其他传播性或非传播性因子。

注1:YY/T 0771.1 描述了风险分析和管理。当常规灭菌过程用于医疗器械的动物组织处理时,尚未显示能完全有效灭活传播性海绵状脑病的致病因子,选择动物来源极为重要(见 YY/T 0771.1 和 YY/T 0771.2)。

注2:与细菌、霉菌和酵母菌相关的标准有 GB 18279、GB 18280、GB/T 19973.1、YY/T 0567、ISO 14160、GB/T 19974 和 ISO 17665 (见参考文献)。

YY/T 0771 的本部分不包括医疗器械中人体组织的使用。

YY/T 0771 的本部分未规定医疗器械生产全过程控制的质量管理体系。

注3:生产过程中运行全面质量管理体系不是本部分的要求,但本部分规定了对质量管理体系中某些要素的要求。

要注意控制医疗器械生产或再处理所有阶段的质量管理体系标准(见 YY/T 0287),本部分规定的质量管理体系的要素可以作为符合 YY/T 0287 要求的质量管理体系的一部分。

YY/T 0771 的本部分不考虑任何去除和/或灭活方法对医疗器械预期使用适宜性的影响。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过 YY/T 0771 本部分的引用而成为本部分的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本部分,然而,鼓励根据本部分达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本部分。

YY/T 0771.1 动物源医疗器械 第1部分:风险管理应用

YY/T 0771.2 动物源医疗器械 第2部分:来源、收集与处置的控制

3 术语和定义

本部分使用 YY/T 0771.1 中给出的以及下列术语和定义。

3.1

TSE 指示因子 model TSE agent

对物理和/或化学过程显示已知抵抗力、被作为相关 TSE 因子灭活的类推参照并由此证明所用灭活过程有效性的 TSE 因子。

3.2

指示病毒 model virus

对物理和/或化学过程显示已知抵抗力、被作为相关病毒灭活的类推参照并由此证明所用灭活过程有效性的病毒。

注:包括指示病毒(RNA、DNA、包膜的和无包膜的)和指示噬菌体。

3.3

总降低系数 overall reduction factor

各处理步骤降低系数的总和。

3.4

允许细胞 permissive cell

能被研究病毒感染且病毒能在其中复制的细胞。

3.5

降低系数 reduction factor

在灭活或去除步骤后准备进入下一生产环节时,所用相关材料或器械在灭活或去除步骤前后的病毒或 TSE 因子负载的比值,以 10 为底的对数值($\log_{10}$)表示。

3.6

相关 TSE 因子 relevant TSE agent

已知或可能会污染生产过程中所用的源材料或其他材料的 TSE 因子。

3.7

相关病毒 relevant Virus

已知或可能会污染生产过程中所用的源材料或其他材料的病毒。

3.8

再确认 revalidation

对建立的确认进行确定的一套形成文件的程序。

3.9

小规模过程 scaled down process

小规模 scaling down

以一个特定缩小的规模来模拟实际规模生产过程中所用性能参数的过程。

3.10

灭菌 sterilization

用来使产品无存活微生物的有效过程。

3.11

确认 validation

确定可持续生产符合预定规格产品的过程所需的结果获取、记录 and 解释的形成文件的程序。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.55]

4 通用要求

4.1 风险管理

应按 YY/T 0771.1 的要求进行风险分析和管理。

应考虑采取如 YY/T 0771.1 附录 C 所论述的对某些动物来源材料有效的制造过程。

4.2 来源和生产过程

应建立并保持形成文件的体系,以控制源于动物的原材料的来源。适用时,应采用 YY/T 0771.2 来达到这一要求。

应确定生产过程以使原材料、中间产品和成品中的病毒和 TSE 因子负载降低到最小。

应建立适当的形成文件的方案和程序以确保在常规生产过程中使用确认过的过程参数。

注:宜使用符合 YY/T 0287 的质量管理体系,以满足本章的要求。

4.3 有关确认的通用要求

4.3.1 形成文件的程序

YY/T 0771 本部分形成文件的程序和要求应得到实施。文件与记录应得到指定人员(见 4.3.2)的评审和批准。

任何文献评审和/或任何灭活研究的程序应形成文件,应按制造商规定的期限保留记录文件。

4.3.2 人员

应指派有资格的人员实施 YY/T 0771 的本部分。

人员的资格、培训或经验的要求应形成文件,并与个人的工作、职责和权限相适应。

注:人员所必需的资格、培训和经验水平依据其所从事的活动而有所不同。

4.3.3 校准

应建立用于确认的所有控制仪器、指示仪器和记录仪器校准的有效体系,形成文件并保持。

4.3.4 设备

应使用方案中所规定的相应设备,需要计划性维护保养的所有设备应按照形成文件的程序予以维护保养。应保留维护保养记录。

任何设备应能在规定的限度内提供其预期作用。另外,如果确认中使用的设备与正常生产中所用的设备不同时,应有充分的文件来证实其性能参数与生产中所使用的设备相同。

4.3.5 试验系统

用于确认研究的试验系统的其他组成部分,例如化学试剂、细胞培养系统和实验动物应得到充分的鉴定、论证、控制并形成文件。

5 文献评审

5.1 开展文献评审

应按附录 A 的规定进行文献评审,以识别和分析病毒和 TSE 因子去除和/或灭活数据。

5.2 文献评审结果的应用

文献评审得到的技术信息应被用于优化灭活和/或去除研究的设计。

基于病毒和 TSE 因子灭活的任何推断应得到论证并形成文件。

医疗器械使用的动物源性材料及其生产过程的内在差异性会导致对发表数据的有效性的误解,应予以考虑。

5.3 病毒

制造商应证实文献评审是否表明某一灭活和/或去除步骤可能有效。文件评审是进行病毒灭活研究的先决条件。例外情况下,如果制造商选择不进行病毒灭活研究,则应予以论证,并形成文件。

如果已有信息不支持病毒的去除和/或灭活时,则应实行其他的风险管理策略(见 YY/T 0771.1)。

5.4 TSE 因子

文献评审应考虑是否有已公布的 TSE 因子去除和/或灭活方法可能适合于当前考虑的医疗器械。尤其是文献中涉及的源于动物的材料和生产过程应与目前考虑的医疗器械所用的具有可比性(见附录 A)。当材料或过程的可比性不能被证实、或制造商做出了 TSE 因子灭活的特定说明时,应进行经确认的灭活研究(见第 6 章)。

如果已有信息不支持 TSE 因子的去除和/或灭活时,则应实行其他的风险管理策略(见 YY/T 0771.1)。

YY/T 0771.1 附录 C 给出了某些动物材料生产方面的特殊考虑。

6 病毒和 TSE 因子的去除和/或灭活研究

6.1 总则

如果确定需进行去除和/或灭活研究(见 5.3 和 5.4),则应进行研究以证实生产中这些所选步骤对选定指示因子的有效性(见附录 B 和附录 C)。

如果制造商使用经确认过的细菌、霉菌和酵母菌的灭菌过程,则这些过程还应由病毒和 TSE 因子的去除和/或灭活的有关确认数据予以支持。

6.2 方案

证明生产过程中病毒和 TSE 因子去除和/或灭活的研究方案应包括以下细节,若适用时,应包括数值和可接受标准:

- a) 已识别的动物组织相关风险(见 YY/T 0771.1);
- b) 相关因子的识别;
- c) 选择特定指示因子组合的基本原理:去除和/或灭活研究的指示因子应由制造商选择。指示因子选择的理由应形成文件;

注 1:指示因子包括指示病毒(RNA、DNA、有包膜、无包膜,见表 B.1)和 TSE 指示因子。

注 2:作为研究的一部分,医疗器械或其组分的生产过程对 TSE 因子灭活的确认可能会使用 TSE 因子的生物学分析(小鼠或仓鼠模型)。这类研究被认为是对可能引起疾病(如牛海绵状脑病、痒病和克-雅氏病)的 TSE 因子灭活效能的预测。

- d) 对选定的相关病毒和 TSE 因子去除和/或灭活生产过程的识别和界定;
- e) 小规模过程的文件记录,包括与生产过程对应的小规模过程的有效性的证实;

注 3:小规模过程的指南见附录 D。

注 4:要考虑每一处理过程对下一处理过程的灭活、去除效力不利影响的可能性。如果已有的信息与制造商预期使用过程的相同顺序无关,则对每一处理过程效力的文献信息的信任可能是不适当的。

注 5:对于使用相似的物理、化学、酶或热效应、或试剂来降低病毒或 TSE 因子负载的处理过程,总降低系数不可能等于每一处理过程降低系数的总和。相同的处理过程在下次应用时可能会损失效力。

- f) 降低系数的计算方法;
- g) 可行时,降低动力学的估计方法(见附录 E 和附录 F)。

注 6:宜仔细考虑抽样时的统计学和物理学限制,以及检测方法灵敏度的限制(见 B.3.5 和附录 C、附录 E 和附录 F)。

6.3 研究的实施

研究应按照其方案的要求进行。

6.4 数据分析

应确定降低系数(见 B.3.5 和附录 C、附录 E 和附录 F)。应评审已确定的用于病毒和 TSE 因子去除和/或灭活的生产步骤的效能。对小规模过程和其他会影响结果的变量应予注明。

注:一般在受控研究的每一步骤都计算降低系数。

7 最终报告

最终报告应包括:

——文献评审(见第 5 章和附录 A);

- 和/或任何去除研究中所获得数据的主要评价;
- 和/或实施的灭活研究(见第6章);
- 总体结论;
- 对本部分的参考。

最终报告应确定灭活或去除有效性的关键生产参数,对这些参数应明确和规定可接受的限度。

应总结所有相关过程步骤并指出每一步骤的因子降低系数(见B.3.5和附录C)。

注:可采用流程图的形式。

报告应由对其起草、评审和批准负有责任的指定人员签署。报告应予以保留并归入风险管理文档中(用于再确认,见第8章)。

8 最终报告的评审

由负责的指定人员对最终报告评审的程序应形成文件。

当生产过程有显著改变,和/或当最终报告中未考虑到的有关信息可以获取时,如有效的科学证据、科学文献和权威出版物,应对最终报告进行评审。必要时,应采取纠正措施和/或补充研究并报告,以再确认生产过程。

最终报告的任何评审记录应予以保留。

9 关键过程参数的常规监视和控制

制造商应确保最终报告中的全部关键参数在生产过程中均得到监视和控制。

附录 A
(规范性附录)
文献评审的有关要求

A.1 总则

注1:ISO 14155 包含文献评审的相关信息,该标准文件修订的版本将接受评审。

文献评审应识别对生产过程中病毒和 TSE 因子去除和/或灭活能力的研究。文献评审应由相关领域内有资格的、熟知当前技术发展水平并能进行客观论证的人士进行。

A.1.1 方法学

A.1.1.1 总则

应对需要解答的问题进行准确界定,至少应包括:

- 相关病毒和 TSE 因子的确定,这是检索的基础(见附录 B 和附录 C);
- 可以灭活和/或去除相关病毒和 TSE 因子的生产步骤的识别;
- 前期生产步骤对过程有效性影响的识别;
- 生产步骤相关参数的识别;
- 病毒和 TSE 因子去除和/或灭活过程潜在有效性的评审;
- 动物组织或衍生物对该过程有效性影响的评价。

应记录识别、选择和评审相关报告的方案,该方案应优先基于公认惯例进行文献的系统评审。

A.1.1.2 目的

应明确文献评审的目的,详细说明与文献评审目的有关的报告类型。

A.1.1.3 数据的识别

应从科学出版物获取数据,例如有效的科学证据、科学文献和权威出版物。应进行全面文件检索,以减少导致偏差的风险。还应考虑未发表的数据。

文献评审应确定:

- 数据的来源,数据库或其他资料的检索程度;
- 已发表文献选择/相关性的基本原理;
- 对所有相关参考资料(有利和不利的)都已识别的结论说明;
- 排除特定参考资料的标准以及排除的理由。

注:系统文献评审可能的数据来源如下:

- 医学和辅助医学数据库;
- 相关标准委员会的技术文件;
- 外文文献;
- “灰色文献”(论文、内部报告、非同行评议的刊物、互联网、行业文件);
- 原始资料所列的参考文献;
- 行业专家所知道的其他未发表的资料(由个人通信获得);
- 已发表试验的原始数据(由个人通信获得)。

A.1.1.4 数据相关性

文献评审应明确文献与所考虑医疗器械生产过程的具体特点和要素的相关程度。

如果纳入的已发表报告并不直接涉及所考虑的医疗器械的生产过程,应采用下面的方法。

制造商应证明已发表报告中的生产过程与所考虑的医疗器械应用的生产过程相比的等同性,包括以下几方面的证明:

- 相同的组织；
 - 相同的几何形状；
 - 相同的材料质量；
 - 相同的加工条件(如时间、温度、浓度、pH、压力、比例、溶剂)，
- 除非能合理证明差别。

A.1.1.5 评定

文献评审应基于以下因素对特定参考资料的意义做出明确判断,包括:

- 作者的背景和专业性与所涉及的特定医疗器械和/或生产过程的相关性；
- 作者的结论是否可由已有数据证实；
- 文献是否反映当前的实际和当前公认的技术水平；

注:不再反映当今技术发展水平的以前的研究有时含有相关信息。

- 参考文献是否出自得到公认的科学出版物；
- 是否在同行评议的期刊中报导；
- 已发表文献在多大程度上是遵循了关于设计的科学原则的研究的结果,例如,具有合适的终点,并确定了分析的合理统计方案。

如果评定中包括“灰色文献”或未发表的数据,文献评审需权衡每篇报告的意义。当使用上述这些信息时,应包含从可进行科学评审的受控研究得到的充分的科学信息(可以是总结)。

证据不应包括:

- a) 缺乏进行科学评价的足够细节的报告(包括如果与预期研究的设计相关时,缺乏可接受和有效的统计学设计);
- b) 无确实证据的观点。

A.1.2 关键评价

文献评审应包含文献的关键评价。关键评价应:

- 由相关领域内有资格的、熟知当前技术发展水平并能进行客观论证的人士所撰写；
- 包括对医疗器械的简要描述；
- 包括对所有已考虑数据的分析,包括有利的和不利的数据；
- 合理地考虑所评定的医疗器械与文献所包括的动物组织间的相似程度,确定文献与被评价动物组织的具体性能和特征的相关程度；
- 分析已识别的危害、相关风险和合理的安全性；
- 包括对权衡不同文件的方法的描述;为了避免过度权重,宜特别注意同一作者重复出版物的情形；
- 包括在评价中适当交叉引用的出版物的目录；
- 在数据与等同的医疗器械有关时,陈述所有相关特性的等同性已经得到证实。

关键评价应由作者签名并注明日期。

A.2 结论

作为文献评审的结果,制造商需要能够回答下列问题:

- 所述结论是否有效?
- 数据是否足以证明符合相关的基本要求?

A.3 报告

文献评审的结果应出具报告。报告应包括文献的关键评价、结论和本附录要求的所有相关信息(见

第7章)。

注:上述任一步骤的内容或质量不完善,或有新的相关信息存在时,就要进行信息的再审视。必要时返回到前一合适的阶段,进行必要的调整并重复该过程。

附录 B
(资料性附录)
病毒去除和/或灭活研究指南

B.1 总则

病毒的去除和/或灭活被认为是遵循概率的概念,因此不可能保证产品的绝对无污染。

当检测低病毒浓度的能力因统计学的原因取决于样本的大小时(见附录 G),所有试验都受到定量病毒分析的内在局限。

对组织上或组织内无相关病毒的确定,不仅要来自于对病毒的直接检验,也要来自于生产步骤能灭活或去除病毒的证明。

B.2 病毒的选择

B.2.1 进行去除和/或灭活研究时,关键是选择所要使用的病毒。宜尽可能包括相关病毒。如果使用的相关病毒无法证实所需的广泛的性能,则宜使用指示病毒进行确认。

B.2.2 用于去除和/或灭活研究的指示病毒,要选择代表尽可能接近可能污染产品的相关病毒,以及代表尽可能广的理化性能范围的病毒,以检验生产过程对病毒灭活的能力。源材料 and 生产过程的质量和特性也会影响到指示病毒的选择。

B.2.3 在两种可能的病毒因为与可能的污染病毒具有相同的相似性,或它们在理化性能上相似,都可以用于某特定步骤的去除和/或灭活研究的情况下,宜选择其中抗力较高者,除非另有验证。

注:虽然源材料未必是特定指示病毒的寄主,但对此类病毒的降低值可对判断生产过程去除和/或灭活病毒的能力提供有用的信息。

B.2.4 宜对灭活研究过程中指示病毒的持续恢复能力予以考虑。

B.2.5 可能情况下,宜选择能增长到高滴定度的病毒。

B.2.6 宜有一套有效、灵敏和可靠的分析法,以检测某一生产步骤处理前后所选择的病毒。

B.2.7 宜考虑某些病毒可能会对从事确认研究的人员造成的健康危害,宜考虑采取适宜的保护措施。

B.2.8 在灭活确认研究中已使用的或已推荐使用的指示病毒见表 B.1 的举例。

B.3 去除和/或灭活研究的设计和內容**B.3.1 总则**

去除和/或灭活研究包括在不同的产品生产阶段有意加入已知滴度的病毒(染毒),并测定在下一生产阶段或以后的生产阶段中病毒灭活的程度。没有必要对生产过程的每个生产步骤进行确认,只有那些有可能或确定能达到病毒去除和/或灭活的生产步骤才是去除和/或灭活研究的目标。当一个生产过程包含了许多生产步骤,而每个生产步骤都具有小的降低系数时,可能需要对整个生产过程进行确认(见 B.3.5)。

宜认真考虑每一个独立的生产阶段的准确界定。

宜避免将任何病毒人为有意引入生产设施。这种确认工作要在单独配备的实验室中进行,通常采用缩小规模的生产过程,并由具备适宜资格的和有经验的人员操作。小规模指南见附录 D。

B.3.2 研究的设计

B.3.2.1 研究的设计宜考虑到分析方法的灵敏度限量(见附录 G),以能检测出研究终点时存在的病毒含量。

B.3.2.2 病毒灭活、去除的有效性取决于材料的结构、尺寸和形状以及病毒在材料中的分布,在研究设计中宜对此予以考虑。

B.3.2.3 为了能充分测定生产步骤的病毒灭活、去除效力,加入到被研究的生产步骤的原材料上的病毒量宜尽可能高。然而,所加入的病毒悬液的体积不宜超过将要染毒的总产品体积的10%,以使试验样品在成分方面与生产材料保持相近。计算降低系数要基于染毒的原材料中可检测的病毒量,而不是基于所加入的病毒量。

B.3.2.4 如果可能,指示试验样品中的病毒宜不经过进一步的处理,如超速离心、透析或储存而直接用滴定法测定。在进一步处理无法避免时,如消除或中和抑制因子或毒性物质,或贮存一段时间来确保所有样品能一起用滴定法测定,则宜采用适当的对照,以确定这些处理过程对研究结果的影响,如稀释作用。由于影响检出限,宜记录样品对检测系统的影响,包括毒性作用。宜在规定的条件下贮存病毒和染毒的样品。

B.3.2.5 宜尽可能获取到病毒灭活的动力学资料,以便测量出曲线的斜率和确定灭活全部病毒所必须的理论时间。灭活研究宜设计为在不同的时间采样,从而建立灭活曲线。病毒灭活通常具有一个迅速的起始阶段,然后跟有一个缓慢阶段。第二阶段的研究对灭活过程的表征是特别重要的[见B.4.1d)]。

B.3.2.6 在进行去除研究时,如通过将病毒分离为沉淀物或去除某些组分来降低病毒传染性,宜对被除去的样品也进行研究。宜尽可能给出病毒在不同部分间的对比分布。

B.3.2.7 病毒传染性定量分析方法宜有充分的灵敏度和重复性,宜有足够的重复试验和对照,以确保结果具有足够的统计意义上的精确性(见附录E)。

B.3.2.8 宜从设定过程中限值的关键过程参数变异影响的研究中确定对数降低的有效性。

B.3.3 指示病毒培养

在可能时,用于确认灭活过程的指示病毒最好是在细胞培养中产生,所选择的细胞培养系统不改变指示病毒的特性。

B.3.4 细胞培养试验的进行

B.3.4.1 用于确认灭活过程的指示病毒首选在细胞培养中试验。宜使用允许细胞模型对不同生产步骤灭活能力进行试验。

在灭活后测定病毒滴度之前,要先评估灭活试剂是否有毒性,或样品对培养病毒的细胞培养系统是否有毒性。样品通常必须中和或稀释至无毒性的剂量水平,以便在细胞培养系统中进行分析。

B.3.4.2 细胞内病毒通常比细胞外病毒难以灭活。允许细胞模型可以对灭活细胞内病毒和细胞外病毒过程参数的有效性进行试验。

B.3.4.3 试验宜进展至被选定指示病毒感染的细胞培养物中没有感染性病毒可恢复。

可能时,对于预期要去除或灭活所有因子的样品,宜进行抗体的测定或测定对因子分析有干扰的因素。有时不可能将灭活作用与干扰影响分开。

B.3.5 降低系数

B.3.5.1 去除和/或灭活研究的目的是确定在病毒的灭活和/或去除中有有效的生产步骤,测定生产过程灭活、去除病毒的总的效力。总降低系数一般为各降低系数之和。不过,各降低系数的简单相加不一定合理,尤其是在不完全了解病毒抵抗特性的情况下。在一个过程阶段中病毒滴度的降低小于 $1\log(1$ 个数量级以下)被认为是可忽略不计。制造商应从有助于消除但可靠性较低的过程阶段中区分出有效阶段。同时还宜考虑一个阶段残存的病毒是否将抵抗下一个阶段处理,或相反的增加了处理的易感性。通常,具有显著作用的单一阶段比总作用相同的多个阶段具有更高的风险降低保证。

B.3.5.2 对于所有病毒而言,制造商宜验证获得的降低系数的可接受性。适当时,可考虑生产过程的完整检验,证实生产过程病毒灭活和/或去除的总体能力(在原材料以最大程度染毒后,经过生产过程运

行后对产品的检验)。

B.4 去除和/或灭活研究的局限性

B.4.1 去除和/或灭活研究有助于风险管理的应用,以确保建立医疗器械安全性的可接受水平。然而,去除和/或灭活研究设计和执行中许多因素可导致对生产过程病毒去除和/或灭活能力的不正确估计。这些因素包括以下方面:

- 不同实验室的病毒株可能对相同处理的敏感性有所不同。
- 当用于确认去除和/或灭活步骤的病毒是通过组织培养产生时,在去除和/或灭活研究中组织培养来源的病毒的特性可能与天然病毒有差异(例如天然病毒和培养病毒在纯度和聚集程度方面有不同)。
- 全部生产过程降低感染性的能力通常用每一阶段降低对数值的总和表示,尽管这是计算总降低系数的有用方法,但有些情况下降低对数值相加可能是无效的(如:在降低依赖于病毒被基质吸附时)。
- 病毒感染性的灭活通常遵循双相曲线,开始是快速阶段,然后进入缓慢阶段。原因可能是经受一个特定灭活阶段存活下来的病毒对下一个阶段更为耐受。其结果是,总的降低系数不一定等于各阶段(每次接种新病毒)降低系数之和。
- 例如,如果耐受部分是采取病毒聚集的形式,其感染性可以抵抗诸如固定和灭菌等一系列不同的处理。
- 如果灭活曲线与历史数据相比不够典型,宜给予特别考虑和解释。
- 采取滴度降低的对数值表示降低系数,说明残留病毒感染性大幅度降低,但其数值永远不可能降至零。

B.4.2 尽管仔细设计小规模过程(见附录 D),但小规模过程仍可能与实际规模过程有所不同。

B.4.3 在某些情况下,材料中可能存在抗体或其他干扰或与指示病毒相互作用的分子。这可能会影响指示病毒的分离或影响其对灭活的敏感性;但也可能由于抵消了感染性使研究设计复杂化。研究设计的适当性可能很难判断,所含抗体的水平可被认为是一个重要的过程变量。

相关时,对预期要去除或灭活所有指示病毒的样品,宜进行测定其抗体或其他对指示病毒试验有干扰或相互作用的分子。有时不可能将灭活作用与干扰或相互作用影响分开。

B.4.4 生产参数的微小差异,如蛋白质含量或温度,会因种种机理而对病毒感染性的降低带来较大的差异。

表 B.1 病毒确认研究中使用的病毒示例

病毒	科	自然宿主	类别	基因组	包裹	大小 nm	形状	耐物理—化学处理性
脊髓灰质炎病毒 萨宾 1 型	小核糖核酸 病毒科	人	肠道病毒	RNA	无	25~30	二十面体的	中
脑心肌炎病毒(EMC)	小核糖核酸 病毒科	鼠	心病毒	RNA	无	25~30	二十面体的	中
呼吸道肠道 病毒 3	呼肠孤病毒科	各类	正呼肠孤病毒	RNA	无	60~80	球面的	中
猿猴病毒 (SV40)	乳多空病毒科	猴	多瘤病毒	DNA	无	40~50	二十面体的	非常高

表 B.1 病毒确认研究中使用的病毒示例(续表)

病毒	科	自然宿主	类别	基因组	包囊	大小 nm	形状	耐物理-化学处理性
细小病毒 (犬、猪)	细小病毒科	犬 猪	微小病毒	DNA	无	18~24	二十面体的	非常高
鼠白血病病毒 (MuLV)	逆转录病毒科	鼠	C型肿瘤病毒	RNA	有	80~110	球面的	低
牛病毒性腹泻 病毒(BVDV)	披盖病毒科	牛	鼠疫病毒	RNA	有	50~70	多/球状的	低
人类免疫 缺陷病毒	逆转录病毒科	人	慢病毒	RNA	有	80~100	球面的	低
疱疹性口炎 病毒	弹状病毒科	马 牛	水泡性病毒属	RNA	有	70×175	弹丸形的	低
甲型肝炎病毒	小核糖核酸 病毒科	人	肝炎病毒	RNA	无	25~30	二十面体的	高
副流感病毒	副粘病毒科	各类	副粘液病毒	RNA	有	100~200	多/球面状的	低
辛德毕斯病毒	披盖病毒科	人	α病毒	RNA	有	60~70	球面的	低
假性狂犬病 病毒	疱疹病毒科	猪	水痘病毒	DNA	有	120~200	球面的	中

本表给出了用于去除和/或灭活研究的部分病毒列表,这些病毒或作为相关因子,即源材料的潜在污染因子,或作为指示因子。因此,表中病毒的选用是非强制性的,鼓励制造商考虑采用其他病毒,尤其考虑那些更适用于各自生产过程的病毒。

宜考虑某些病毒可能会对从事确认研究的人员造成的健康危害,宜考虑采取适宜的保护措施。

附录 C

(资料性附录)

TSE 因子去除和/或灭活研究指南

C.1 总则

TSE 因子的去除、灭活确认研究较难设计和操作,并且结果难以解释。应考虑染毒材料的性质及其与实际情况的相关性,考虑研究的设计(包括过程的缩小规模)和检测因子的方法(体外和体内分析)。体外分析对研究生产过程的染毒试验有帮助,但重要的是将这类结果与本地区公开报道的感染性测定的结果相关联。还需做进一步研究来理解确认研究中最适当的“染毒制备”。因此,现在一般不要求确认研究。

除了适当的来源以外,鼓励制造商继续进行去除和灭活方法的研究,以确定有助于 TSE 因子的去除和灭活的步骤/过程。无论如何,设计生产过程宜尽可能考虑被认为是灭活或去除 TSE 因子方法的有用信息。

对适当的确认研究,制造商宜在科学的基础上建立一个特定的灭活和/或去除研究,需要考虑以下因素:

- 已识别的组织的相关风险;
- 相关指示因子的识别;
- 选择特定指示因子组合的基本原理;
- 所选传播性因子去除和/或灭活的生产阶段的识别;
- 计算降低系数。

最终报告宜确定去除和/或灭活过程有效性的关键生产参数及限度。

宜使用适当的形成文件的程序以保证常规生产中应用已确认的过程参数。

在灭活确认研究中已使用或已推荐使用的 TSE 指示因子的例子是羊痒病毒株 263K、139A、22C、ME7、87A 和鼠的 BSE 适应株 301V。

在指示 TSE 因子的控制研究中,动物研究可给出某些定量测定。

C.2 灭活后残存的 TSE 因子

还宜考虑一个阶段残存的 TSE 因子是否将抵抗下一个阶段处理,或相反的增加了处理的易感性。例如,已发现 TSE 因子经甲醛处理后增加了对热的抵抗力。通常,具有显著作用的单一阶段比总作用相同的多个阶段具有更高的风险降低保证。

在单一过程阶段中 TSE 滴度降低小于 1 log(1 个数量级以下)被认为可忽略不计。

附录 D
(资料性附录)
缩小规模的指南

由于将感染性因子引入生产场所具有危险性,因此去除和/或灭活研究的确认宜在配备用于病毒学研究的独立实验室中进行,并由具有专业技能的适宜人员操作。为便于操作,缩小规模的过程可能是必要的。如果使用小规模的过程,则可将以下部分作为指南:

- a) 小规模的模型宜尽可能模拟生产过程,并宜与负责实际规模生产过程的生产人员合作进行设计;
- b) 小规模过程每一相关步骤的有效性宜根据过程参数(如 pH 值、浓度、体积、温度、设施、反应时间、成分)的比较形成文件记录;
- c) 宜按照能代表去除和/或灭活病毒和 TSE 因子的生产过程能力的最差情况条件设计小规模过程;

注:宜对最差情况条件的确定给予特别注意,文献评价或过程操作极限实验对此会有所帮助。

- d) 宜验证实际规模生产过程不可避免的偏离对结果的潜在影响;
- e) 小规模的基本原理、研究方案和可接受准则宜形成文件。

附录 E

(资料性附录)

病毒滴度和降低系数的统计学评价及其有效性评定¹⁾

病毒滴定面临所有生物分析系统所共有的各种问题。为了明确一项研究的可靠性,有必要对病毒滴定及由此而计算出的降低系数的精确度、以及分析的有效性进行评定。统计学评价的目的是确定研究是否已进行到病毒学专业方面的可接受水平。

1) 分析方法可以是计数法,也可是计量法。计数法包括动物感染性分析或组织培养感染剂量(Tissue Culture Infectious Dose, TCID)分析,动物或细胞培养物按感染或未感染进行分类,然后通过被感染动物或培养物的比例测定感染性滴度。在计量方法里,测定的感染性随病毒加入量的不同而变化。计量方法包括色斑分析,即对每一个色斑按一个感染单位计数。计数法和计量法都可用统计分析。

2) 由于稀释的错误、统计学的影响和分析系统中那些未知或难以控制的差异,导致分析结果的不一致。不同分析方法之间比对(分析间的变异)和同一分析方法间的比对(分析内的变异),前者的这些影响可能明显大于后者。

3) 分析内的变异和分析间的变异的95%的可信限宜达到 $\pm 0.5 \log^{10}$ 量级或更好。通过引入内部基准能监视分析间的变异,对这些效力的评估宜在该实验室建立的可接受分析的平均估计值的约 $0.5 \log^{10}$ 之内。可以通过标准教科书的方法评价分析内的变量。在任何具体试验中,如果滴定的精确度低于这些目标值,如经论证,该项研究可能还是可接受的。

4) 宜通过实验分析的病毒滴度计算出病毒负载的降低。宜尽可能获得降低系数的95%的可信限。该可信限可以用 $\pm(s^2 + a^2)$ 来近似获得, $\pm s$ 是原材料病毒分析的95%的可信限, $\pm a$ 是指步骤后的材料病毒分析的95%的可信限。

如果在灭活、消除步骤后没有样品显示感染性,则降低系数就不能通过统计方式进行估计。要获取最小降低系数的估值,该滴度应被表示为小于或等于测试的最高浓度的体积中的一个感染单位。尤其是在有效灭活过程之后,样品会被预期无感染迹象。为了给出某个有效灭活过程的最小降低系数的最大可能估值,取样时宜尽量多地取处理过的未被稀释的材料。

对 TSE 因子的这些建议宜予以适当考虑。

1) 本附录包括最初应用于病毒的文献内容(CPMP/BWP 268/95, 14 February 1996)。

附录 F
(资料性附录)
降低系数的计算

每一灭活或消除步骤的病毒降低系数 R 的计算公式如下:

$$R = \log_{10} = \frac{V_1 \times T_1}{V_2 \times T_2}$$

式中:

V_1 —原材料体积;

T_1 —原材料中指示病毒或 TSE 指示因子的浓度;

V_2 —步骤完成后材料的体积;

T_2 —步骤完成后指示病毒或 TSE 指示因子的浓度。

以上公式考虑了步骤前后滴度和材料的体积。

降低系数通常用对数值表示,这意味着残留指示病毒或 TSE 指示因子感染性可能会大幅度降低,但绝对不会降至零。



附录 G

(资料性附录)

低浓度时因子检测的概率

G.1 在低因子浓度(如每升 10 至 1000 个感染微粒)的情况下,几毫升样本中不含感染性因子的概率 P 为:

$$P = \{(V - v)/V\}^N \quad (\text{G.1})$$

式中:

V —测试材料的总体积,以升表示;

v —样本的体积,以升表示;

N —随机分布于总体积中的感染颗粒的绝对数量。

G.2 当 V 远大于 v 时,该等式接近于泊松分布:

$$P = e^{-cv} \quad (\text{G.2})$$

式中:

c —每升中感染颗粒浓度;

v —是样本体积,以升为单位。

G.3 如果一个被测样本的体积为 1mL,表 G.1 给出了当因子浓度 c 为 10 至 1000 个感染颗粒时的概率 P 。

表 G.1 因子浓度的概率

P	c
0.99	10
0.90	100
0.37	1000

注:以上表明,每升含 1000 个因子的浓度时,1 毫升不含一个因子颗粒的概率为 37%。

参 考 文 献

- [1] GB 18279 医疗器械 环氧乙烷灭菌 确认和常规控制
- [2] GB 18280 医疗保健产品的灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌
- [3] GB/T 19971 医疗保健产品灭菌 术语
- [4] GB/T 19973.1 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估计
- [5] GB/T 19974 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌工艺的设定、确认和常规控制的通用要求
- [6] YY/T 0287 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求
- [7] YY/T 0567.1 医疗产品的无菌加工 第1部分:通用要求
- [8] YY/T 0567.2 医疗产品的无菌加工 第2部分:过滤
- [9] ISO 13408-3 医疗产品的无菌加工 第3部分:冻干
- [10] ISO 13408-4 医疗产品的无菌加工 第4部分:在线清洁技术
- [11] ISO 13408-5 医疗产品的无菌加工 第5部分:在线灭菌
- [12] ISO 13408-6 医疗产品的无菌加工 第6部分:隔离系统
- [13] ISO 14160 含动物源材料的一次性使用医疗器械的灭菌 液体灭菌剂灭菌的确认与常规控制
- [14] ISO 14155-1 以人为对象的医疗器械临床试验 第1部分:通用要求
- [15] ISO 14155-2 以人为对象的医疗器械临床试验 第2部分:临床试验方案
- [16] 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
- [17] CHALMERS, I. and ALTMAN, D. G. (eds). Systematic reviews. BMJ Publishing, London, 1995
- [18] OXMAN, A. D. Checklists for review articles, BMJ Publishing, London, 309, pp 648-651, 1994
- [19] RHEINBABEN, F. V., BANSEMIR, K. — P. and HEINZEL, M., Virucidal effectiveness of some commercial disinfectants for chemothermal disinfection procedures tested against temperature resistant viruses and bacteriophages-Evaluation of a test model. Zentralblatt für hygiene, 192, pp 419-431, 1992
- [20] WOOLWINE, J. D. and GERBERDING, J. L., Effect of testing method on apparent activities of viral disinfectants and antiseptics. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 39, pp 921-923, 1995
- [21] Council Directive 93/88/EEC of 12 October 1993 amending Directive 90/697/EEC on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work (seventh individual directive within the meaning of Article 16 (1) of Directive 89/391/EEC)
- [22] CPMP/BWP/268/95-revised 14 February 1996, Note for guidance on virus validation studies; the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/026895en.pdf>)
- [23] EMEA/410/01 rev2—October 2003, Note for guidance on minimizing the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products adopted by the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) and by the Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP)—Official Journal of the European Union, 28. 1. 2004 (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/TSE%20NFG%20410-rev2.pdf>)
- [24] EMEA/BWP/5136/03—October 2004, Guideline on the investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to VCJD Risk adopted by the Committee



for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

- [25] EMEA/CPMP/BWP/2879/02/rev—CHMP position statement on Creutzfeldt Jacob disease and plasma derived and urine derived medicinal products adopted by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/287902en.pdf>)
 - [26] European Pharmacopoeia Chapter 5.2.8 Minimizing the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Human and Veterinary Medicinal Products
 - [27] Notification No. 177 of the Ministry of Health, Labour and Welfare on the standard for biological ingredients, 31 March 2005 on Standards for Raw Materials Originating from Living Organisms (<http://www.nihs.go.jp/cgtp/guidline/03052001.pdf>) (in Japanese)
 - [28] Qualification of Animals as Origin of Animal-Derived Medicinal Products provided in the General Notices 39 of Japanese Pharmacopoeia and Other Standards
 - [29] ICH Q5AR1 Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin (<http://www.ich.org/lob/media/media425.pdf>)
-

中华人民共和国医药
行 业 标 准
动物源医疗器械 第3部分
病毒和传播性海绵状脑病(TSE)因子
去除与灭活的确认

YY/T 0771.3—2009/ISO 22442—3:2007

*

中国医药科技出版社出版发行
北京市海淀区文慧园北路甲22号
邮政编码:100082

网址 www.cmstp.com *

电话:发行:010-62227427 邮购:010-62236938

三河市腾飞印务有限公司印刷

各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 1.5 字数 41 千字

2011年5月第一版 2011年5月第一次印刷

*

书号:145067·33 定价 20.00 元

如有印装差错 由本社发行部调换

版权专有 侵权必究

举报电话:(010)62214756

中华人民共和国医药
行 业 标 准
动物源医疗器械 第3部分
病毒和传播性海绵状脑病(TSE)因子
去除与灭活的确认

YY/T 0771.3—2009/ISO 22442—3:2007

*

中国医药科技出版社出版发行
北京市海淀区文慧园北路甲22号
邮政编码:100082

网址 www.cmstp.com *

电话:发行:010-62227427 邮购:010-62236938

三河市腾飞印务有限公司印刷

各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 1.5 字数 41 千字

2011年5月第一版 2011年5月第一次印刷

*

书号:145067·33 定价 20.00 元

如有印装差错 由本社发行部调换

版权专有 侵权必究

举报电话:(010)62214756