



中华人民共和国国家标准

GB/T XXXX. 1—XXXX/ISO 22442-1:2020

动物源医疗器械 第1部分：风险管理应用

Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 1: Application of risk management

(ISO 22442-1:2020, IDT)

草案版次选择

(本草案完成时间：2022年2月)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX—XX—XX 发布

XXXX—XX—XX 实施

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会 发布

目 次

前言.....	III
引言.....	IV
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语和定义.....	1
4 风险管理过程.....	3
4.1 总则.....	3
4.2 风险分析.....	3
4.2.1 与医疗器械安全性有关的定性与定量表征的判定.....	3
4.2.1.1 医疗器械是否预期与患者或其他人员接触？.....	3
4.2.1.2 组成医疗器械中的材料和/或组分有哪些？或者与医疗器械共同使用或与其相接触的材料和/或组分有哪些？.....	3
4.2.1.3 医疗器械是否以无菌形式提供？是否预期由使用者灭菌或采用其他微生物控制方法？.....	4
4.2.1.4 是否有不希望的物质输出？.....	4
4.2.2 危险（源）和危险情况的识别.....	4
4.3 风险评价.....	4
4.4 风险控制.....	4
4.4.1 总则.....	4
4.4.2 病毒和 TSE 因子风险控制.....	4
4.4.3 其他危险（源）的风险控制.....	5
4.4.4 剩余风险评价.....	5
4.4.4.1 总则.....	5
4.4.4.2 TSE 风险.....	5
4.5 综合剩余风险可接受性评价.....	6
4.5.1 总则.....	6
4.5.2 文件.....	6
4.6 生产和生产后信息系统.....	6
附录 A（资料性） 本文件的应用指南.....	7
A.1 总则.....	7
A.2 适用于动物来源的材料.....	7
A.3 对第三方供应材料的应用.....	7
附录 B（资料性） 采用动物材料的医疗器械部分风险管理过程流程图.....	8
附录 C（规范性） 特定动物材料 TSE 因子风险管理的特殊要求.....	10
C.1 总则.....	10
C.2 胶原.....	10

C.3 从皮和骨提取的明胶.....	10
C.3.1 总则.....	10
C.3.2 皮作为原始材料.....	11
C.3.3 骨作为原始材料.....	11
C.3.4 制造方法.....	11
C.4 牛血衍生物.....	11
C.4.1 总则.....	11
C.4.2 可追溯性.....	12
C.4.3 地理来源.....	12
C.4.4 击昏方法.....	12
C.5 动物脂衍生物.....	12
C.6 动物炭.....	12
C.7 牛乳和牛乳衍生物.....	13
C.8 羊毛及其衍生物.....	13
C.9 氨基酸.....	13
C.10 蛋白胨.....	13
附录 D（资料性） TSE 风险管理相关信息.....	14
D.1 总则.....	14
D.2 人类风险.....	14
D.3 TSE 因子风险管理.....	14
D.3.1 原则.....	14
D.3.2 使用的动物种属（见 ISO 22442-2）.....	14
D.3.3 地理来源（见 ISO 22442-2）.....	14
D.3.4 原始组织的属性.....	15
D.3.5 屠宰与处置控制（见 ISO 22442-2）.....	19
D.3.6 灭活或去除 TSE 因子的方法（见 ISO 22442-3）.....	19
D.3.7 TSE 风险接触.....	20
D.3.7.1 生产一个单位医疗器械所需的动物原始材料数量.....	20
D.3.7.2 与患者和使用者的动物源性材料数量.....	20
D.3.7.3 摄入途径.....	20
D.3.7.4 估计接触风险.....	20
参考文献.....	21

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件是GB/T XXXX《动物源医疗器械》的第1部分。GB/T XXXX已经发布了以下部分：

- 第1部分：风险管理应用；
- 第2部分：来源、收集与处置的控制。

本文件等同采用ISO/ 22442-1:2020《动物源医疗器械 第1部分：风险管理应用》。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会（SAC/TC 248）归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

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、用于口腔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）。

GB/T XXXX是一个通用标准，规定了制造商识别与医疗器械（包括体外医疗器械）相关危险（源）和危险情况的过程，用以估计和评价这些危险的风险，控制这些风险并监视有效期内控制风险的有效性。本文件给出了附加要求和指南，用于评价采用无活力或使其成为无活力动物组织或其衍生物制造的医疗器械。

本文件预期覆盖包括有源植入医疗器械（如植入式输注泵）在内的医疗器械。

本文件不适用于体外诊断器械。

本文件不是一个“独立的”标准，只能与ISO 14971一起使用。

注：满足文件的规定要求，可视为符合本文件。注释和资料性附录中给出的指南是资料性信息。

GB/T XXXX由四个部分构成。

- 第1部分：风险管理应用。目的是规定制造商识别与医疗器械（包括体外医疗器械）相关危险（源）和危险情况的过程，用以估计和评价这些危险的风险，控制这些风险并监视有效期内控制风险的有效性。
- 第2部分：来源、收集与处置的控制。目的在于规定用动物源性材料制造的医疗器械的动物和组织的来源、收集和处置（包括贮存和运输）的控制要求。
- 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。目的是为采用动物组织或来源于动物组织的制品的医疗器械在生产中对病毒与传播性海绵状脑病因子的去除和/或灭活确认。
- 第4部分：传播性海绵状脑病(TSE)因子的去除和或灭活及其过程确认分析的原则。目的是为无活力动物组织来源的医疗器械的加工过程是否有助于减少传播性海绵状脑病医源性传播的风险的设计和开展确认分析提供建议。

动物源医疗器械 第1部分：风险管理应用

1 范围

本文件适用于采用动物源性材料（无活力或使其成为无活力）制造的医疗器械，不包括体外诊断医疗器械。本文件与ISO 14971结合，规定了识别与该类器械相关的危险（源）与危险情况、对所产生的风险的估计、评价和控制，以及监督这些控制有效性的程序。此外，在考虑到ISO 14971中所定义的剩余风险以及权衡与其他替代品进行比较的预期医疗受益，本文件概述了剩余风险可接受性的判断过程。本文件给出了对采用动物组织或其衍生物制造的医疗器械有关危险（源）的风险管理的要求和指南，这些危险（源）包括：

- a) 细菌、霉菌或酵母菌污染；
- b) 病毒污染；
- c) 传播性海绵状脑病（TSE）因子污染；
- d) 材料引起的非期望的致热性、免疫学或毒理反应。

寄生虫或其他未分类的病原体也适用类似的原则。

除了附录C中提到的一些特定衍生物，本文件未规定可接受水平，因为这取决于多种因素，不可能在一个标准中统一给出。附录C规定了动物脂衍生物、动物炭、牛乳和牛乳衍生物、羊毛衍生物和氨基酸的TSE风险可接受水平。

本文件未规定医疗器械整个生产阶段控制的质量管理体系。

本文件不包括使用人体组织的医疗器械。

注1：生产过程中运行全面质量管理体系不是本文件的要求，医疗器械生产或再加工所有阶段的控制见质量管理体系标准（见ISO 13485）。

注2：本文件的应用指南见附录A。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

ISO 10993-1 医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验

ISO 14971 医疗器械风险管理对医疗器械的应用

ISO 22442-2 动物源医疗器械 第2部分：来源、收集和处置的控制

ISO 22442-3 动物源医疗器械 第3部分：病毒和传播性海绵状脑病（TSE）因子消除与灭活的确认

3 术语和定义

ISO 14971 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

ISO和IEC负责维护用于标准化的术语数据库，网址如下：

——IEC 电子百科：可在 [http:// www.electropedia.org/](http://www.electropedia.org/)

——ISO 在线浏览平台: [http:// www.iso.org/obp](http://www.iso.org/obp)

3.1

动物 animal

除人类以外的脊椎动物或无脊椎动物[包括两栖动物、节肢动物（如甲壳类动物）、鸟类、珊瑚虫、鱼类、爬行动物、软体动物和哺乳动物等]。

3.2

细胞 cell

任何生命形式的最小组成单位，在适宜的环境下能够独立生存，且能进行自身物质的交换。

3.3

衍生物 derivative

从动物（3.1）材料中获得的物质直接参与医疗器械的制造过程或成为最终医疗器械的一部分
例如：透明质酸、胶原、明胶、单克隆抗体、壳聚糖、白蛋白。

3.4

消除 elimination

清除

传播性因子使其数量降低的过程。

注1：病毒和TSE因子消除过程的有效性宜采用病毒和TSE因子降低系数这样一个数学术语来表示（见C.2和YY/T 0771.3-2009的附录F）。

注2：消除的目的是预防传播性因子引起的感染或病原反应。

3.5

灭活 inactivation

传播性因子引起感染或病原反应能力降低的过程。

注1：病毒和TSE因子灭活过程的有效性宜采用病毒和TSE因子降低系数这样一个数学术语来表示（见YY/T 0771.3-2009附录F）。

注2：灭活的目的是防止传播性因子引起的感染以及复制。

3.6

医疗器械 medical device

制造商的预期用途是为下列一个或多个特定目的用于人类的，不论单独使用或组合使用的仪器、设备、器具、机器、用具、植入物、体外试剂或校准物、软件、材料或者其他相似或相关物品。这些目的是

- 疾病的诊断、预防、监护、治疗或者缓解；
- 损伤的诊断、监护、治疗、缓解或者补偿；
- 解剖或生理过程的研究、替代、调节或者支持；
- 支持或维持生命；
- 妊娠控制；
- 医疗器械的消毒；
- 通过对取自人体的样本进行体外检查的方式提供医疗信息。

其作用于人体体表或体内的主要设计作用不是用药理学、免疫学或代谢的手段获得，但可能有这些手段参与并起一定辅助作用。

注：在一些国家或地区可认为是医疗器械但在另一些国家或地区不认为是医疗器械的产品包括但不限于：

- 消毒物质；

- 残障人士的辅助器具；
- 包含动物（3.1）和/或人体组织的器械；
- 用于体外受精或辅助生殖技术的器械。

[来源：ISO 13485:2003, 3.7]

3.7

无活力 non-viable

无潜在的新陈代谢或繁殖。

3.8

技术协议 technical agreement

分担技术要求的责任双方或多方之间的约束性合同。

3.9

组织 tissue

细胞（3.2）和/或细胞间质组成的结构。

3.10

传播性因子 transmissible agents

细菌、霉菌、酵母菌、寄生虫、病毒、TSE因子以及未分类的病原体。

4 风险管理过程

4.1 总则

适用ISO 14971的任何要求。应通过查看相应文件（即风险管理文档）验证这些要求的符合性。

制造商应在剩余风险可接受性的基础上，并考虑权衡剩余风险以及与其他替代品比较的预期医疗受益，对动物材料（包括动物种属和组织的选择）的使用进行论证。

注：医疗受益和风险/受益分析方面的其他论述见ISO 14971。

4.2 风险分析

4.2.1 与医疗器械安全性有关的定性与定量表征的判定

4.2.1.1 医疗器械是否预期与患者或其他人员接触？

在风险分析中应涉及预期与人体组织或体液接触的材料数量、接触表面积、材料类型，以及与器械接触的人体组织或体液的类型。关于TSE的指南见附录D.3.7。

注1：矫形鞋类的医疗器械或皮带类的组件仅与完好皮肤接触，提示感染风险较低。

注2：与人体接触材料的数量是引起生物学反应的因素之一。生物学反应的评价见ISO 10993（所有部分）。

注3：用于加工的动物组织结构会影响传播性因子的灭活和/或消除，并且用于加工的动物组织和衍生物的结构也会影响其保持活力细胞的潜力。

4.2.1.2 组成医疗器械中的材料和/或组分有哪些？或者与医疗器械共同使用或与其相接触的材料和/或组分有哪些？

如适用，下列因素应被涉及：

- a) 如采用有活力的动物组织制造医疗器械，对最终医疗器械中不含有活力动物材料的验证；
- b) 任何动物组织或衍生物的预期用途；

- c) 动物地理来源、种属、年龄和饲养（包括动物源性蛋白质的使用）；
- d) 兽医控制、动物材料回收利用的状况、潜在的交叉污染；
- e) 组织的类型和解剖来源；
- f) 生产过程，特别是采用一个以上动物的汇集材料的过程；
- g) 医疗器械中使用材料的性质（如，完整组织、高提纯衍生物）；
- h) 在医疗器械中使用或加入（动物源材料）的方法。

在某些情况下，医疗器械采用多种相应成分（如来自不同的种属、来源或组织）或采用不同方法生产的多种类似成分型式，宜对各成分分别进行分析。

4.2.1.3 医疗器械是否以无菌形式提供？是否预期由使用者灭菌或采用其他微生物控制方法？

鉴于动物组织或衍生物的生物学性质，应估计动物材料的细菌、霉菌和酵母菌生物负载的变异性。

注：见ISO 11737-1和ISO 14160。

4.2.1.4 是否有不希望的物质输出？

应涉及可能存在的与产品生产过程或降解相关的毒性残留物，并考虑动物组织或衍生物的物理特性（如多孔性、异质性）和化学成分。

注：另见ISO 10993-1、ISO 10993-9、ISO 10993-17、ISO 10993-18和ISO/TS 10993-19。

4.2.2 危险（源）和危险情况的识别

应识别动物组织或衍生物相关的潜在危险（源）并形成文件。对动物组织或衍生物潜在危险（源）应特别注意的方面有：

- 传播性因子的潜在污染，以及加工过程中传播性因子对消除和/或灭活过程的敏感性；
- 对成品材料的潜在污染引起的非期望的致热性、免疫学或毒理学反应的可能性；
- 对成品材料自身引起的非期望的热原、免疫学或毒理学反应的可能性。

4.3 风险评价

应按照ISO 14971对全部识别的风险进行评价。生物学安全性应按照ISO 10993-1进行评价。对传播性因子的风险评价应分别涉及各类型传播因子的相关风险，宜考虑附录B识别的主要风险类型。对于某些动物源性材料的TSE风险，只要符合附录C规定的要求，就能表明该风险可以接受。

注：附录C结合了风险评价和风险控制要素。

4.4 风险控制

4.4.1 总则

风险控制选项应形成文件并经过论证。

附录B中的流程图给出了风险管理过程的框架。使用本文件时，如果识别出其他风险，医疗器械制造商可以选择其他任何相关标准或其他方式。该决策宜经过论证并形成文件。

4.4.2 病毒和 TSE 因子风险控制

应分别针对各类病毒和TSE因子的相关风险实施风险控制。医疗器械制造商在定义了产品的特性后，应符合ISO 22442-2和ISO 22442-3的相关要求。采用的动物种属不能完全满足ISO 22442-2要求，或按ISO 22442-3规定的灭活过程会导致不可接受的降解的情况除外。

像附录C中所讨论的，动物脂衍生物、动物炭和氨基酸等材料的TSE风险是可以接受的，不是因为其来源，而是因为其加工过程。所以也应被认为其病毒风险是可接受的。

关于TSE风险，应实施附录C中规定的特定动物材料风险控制相关措施。制造商如认为某些要求不适用，其说明和论证应形成文件。

对于灭活过程导致医疗器械产生不可接受的降解，制造商可按 ISO 22442-2来满足本文件的要求。

当动物种属不能使制造商完全满足ISO 22442-2的要求时，制造商应证明在确认过的生产过程中，按ISO 22442-3所要求，传播性因子的灭活水平足以达到可接受的风险水平。

注：附录D给出了TSE风险管理相关准则和原理，并给出了风险控制措施方面的相关信息。

4.4.3 其他危险（源）的风险控制

与细菌、霉菌和酵母菌以及非期望的热原性、免疫学和毒理学反应有关的风险控制应按照相关标准进行。

像附录C中所讨论的，动物脂衍生物、动物炭和氨基酸等材料的TSE风险是可以接受的，不是因为其来源，而是因为其加工过程。所以也应认为在适当的贮存条件下，细菌、霉菌和酵母菌的风险是可接受的。

制造商应定期进行微生物学研究，对用于制造医疗器械的动物材料的初始生物负载进行识别和定量。

注：相关标准有：

- a) 与细菌、霉菌和酵母菌相关的标准有ISO 11135、ISO 11137（所有条款）、ISO 11737-1、ISO 13408（所有条款）、ISO 14160、ISO 14937、ISO 17664、ISO 17665-1；
- b) ISO 10993-2、ISO 10993-3、ISO 10993-4、ISO 10993-5、ISO 10993-6、ISO 10993-7、ISO 10993-9、ISO 10993-10、ISO 10993-11、ISO 10993-12、ISO 10993-13、ISO 10993-14、ISO 10993-15、ISO 10993-16、ISO 10993-17、ISO 10993-18、ISO/TS 10993-19和ISO/TS 10993-20，这些标准均可用于管理非期望的热原性、免疫学和毒理学反应的相关风险。

附录B说明了这些标准的使用。

4.4.4 剩余风险评价

4.4.4.1 总则

每项风险均应进行剩余风险评价。

4.4.4.2 TSE 风险

如下列两项准则均满足，并考虑替代材料的可获得性，可判断TSE风险是可接受的：

- a) 剩余风险估计显示 TSE 风险已被控制在可接受水平；
- b) 证实器械预期使用所产生的医疗受益超过剩余风险估计。

注：附录D给出了适用于TSE因子的风险管理指南。其风险可接受性可依据附录C给出的某些动物材料特殊要求的符合性，也可依据 GB/T XXXX. 2—XXXX附录A中给出的牛源材料来源、收集和处置相关要求的符合性。

附录C给出了关于TSE剩余风险的特殊考虑。某些衍生物，像按照附录C中所提到的条件制造的动物脂衍生物、动物炭、牛乳衍生物、羊毛衍生物和氨基酸被认为是可接受的TSE风险。

如TSE风险没有被控制在使用者或接受者可接受的风险水平，只有在权衡了特殊受益和可行性考虑时才可判定综合风险是可接受的。

4.5 综合剩余风险可接受性评价

4.5.1 总则

综合剩余风险可接受性评价应考虑在实施全部风险控制措施后的剩余风险与期望的医疗受益之间的权衡，并与可得的替代品进行比较。在存在传播性因子污染剩余风险的情况下，该评价尤其宜讨论下列方面的风险和受益：

- 采用没有传播性因子污染风险的替代材料，例如合成材料、来源于其他动物种属的材料或来源于人体的材料，并且
- 用所有相同预期目的产品替代品。

如该风险没有被控制在使用者或接受者可接受的风险水平，只有在权衡了特殊受益和可行性考虑时才可判定综合风险是可接受的。

4.5.2 文件

风险是可接受的说明应在风险管理文档中形成文件。

4.6 生产和生产后信息系统

制造商应保证该信息系统能识别所选择的动物材料来源人畜共患病状况方面的变化。在风险管理评价中应考虑源材料人畜共患病状况方面的任何变化。

附 录 A
(资料性)
本文件的应用指南

A.1 总则

本文件中每当出现某事“被涉及”这样的描述时，读者宜采取行动来控制风险，否则，宜在风险管理报告中说明未控制风险的理由。

A.2 适用于动物来源的材料

本文件适用的材料，例如：

- 猪心脏瓣膜、牛骨、牲畜韧带和牛心包；
- 动物组织衍生物（如从鲨鱼中提取的硫酸软骨素和从动物皮中提取的胶原）和动物血液或血清的衍生物；
- 动物体内形成的物质，如制造过程中使用的抗体；
- 原始材料，如牛血清白蛋白、酶、以及用于制备工作细胞库、种源细胞库或者像透明质酸钠这类产品的发酵菌种的培养基。

A.3 对第三方供应材料的应用

本文件可用于当医疗器械制造商使用的材料是由第三方或分包方从动物来源制备的情况。从动物皮或骨中提取的明胶便是这一事例。在考虑使用这些产品的风险时，医疗器械制造商宜向产品的供应商处索取是否按照本文件的相关要求对动物材料的适宜性进行了评定或是否采用了其他方法的证据。所得到的信息宜包括在医疗器械风险管理报告中，但可能需要由第三方或分包方提供补充信息。

附 录 B

(资料性)

采用动物材料的医疗器械部分风险管理流程图

见下页图B. 1。

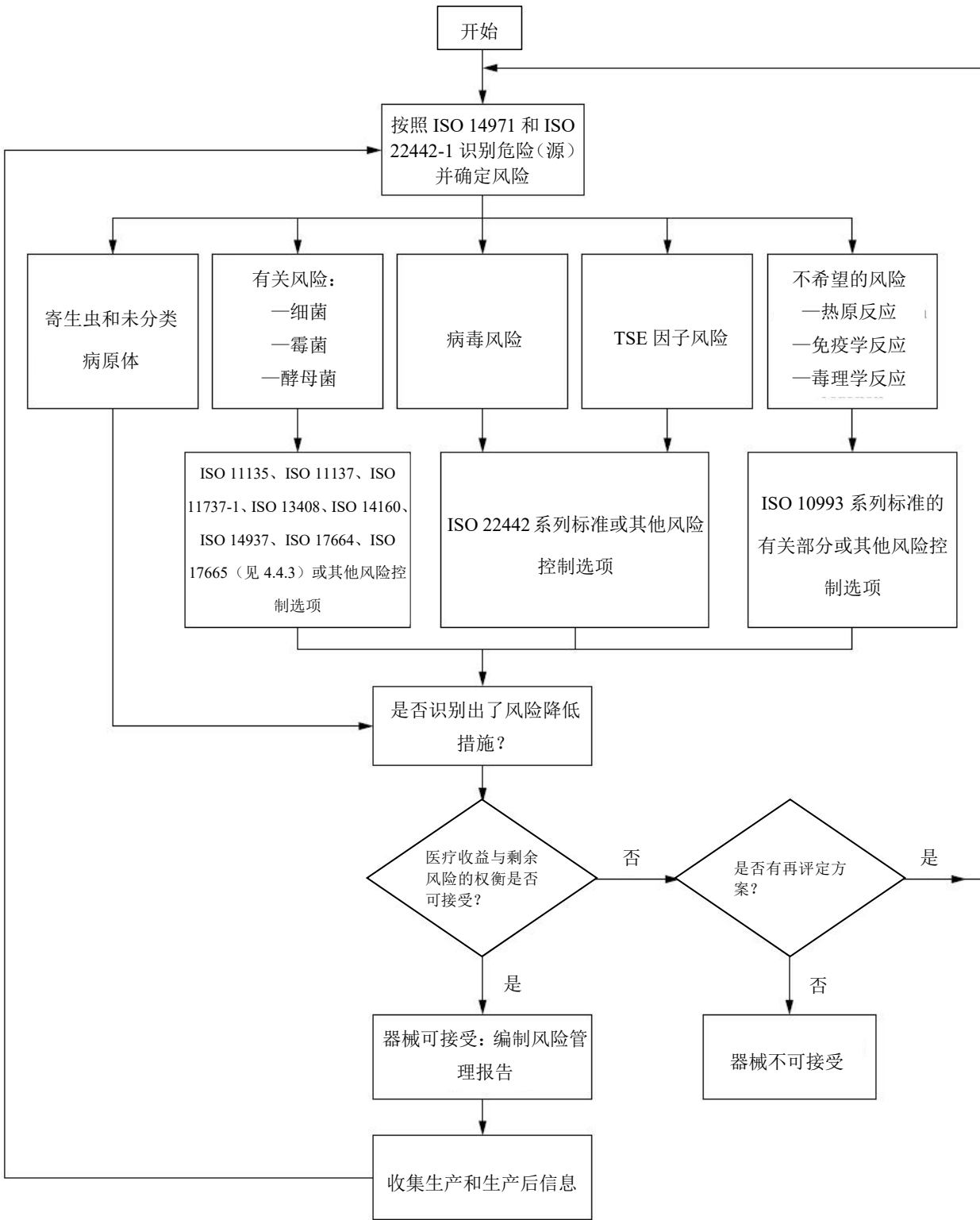


图 B.1 部分风险管理过程流程图

按照 ISO 14971和本文件给出了风险管理的部分过程，风险管理过程宜涉及图中所示全部相关风险。

附录 C

(规范性)

特定动物材料 TSE 因子风险管理的特殊要求

C.1 总则

本附录的要求作为ISO 14971规定的风险评价和风险管理过程的一部分，不能免除需要进行第4章中所要求的TSE风险评定。

风险管理可涉及动物材料的加工过程、来源或两者的综合。动物脂衍生物、动物炭和氨基酸等材料TSE风险是可以接受的，不是因为其来源，而是因为其加工过程。

GB/T XXXX. 2-XXXX的附录A给出了与本文件相关的牛源材料附加要求。

要证实符合本文件的要求，需要执行一份医疗器械制造商和动物材料/衍生物供应商之间的技术协议（见GB/T XXXX. 2-XXXX第6章）。

TSE风险管理的更多信息见附录D。

C.2 胶原

胶原是一种哺乳动物结缔组织纤维样蛋白成分。

对于胶原，应提供证实符合本文件的要求，并考虑本附录的相关要求。

在完成本文件要求的风险管理时，考虑以下方面：

- 用骨生产胶原时，骨应来源于最低牛海绵状脑病（BSE）接触的国家。对来源于限制性 BSE 接触国家的骨，应参照其他适用的风险控制措施进行验证（见 GB/T XXXX. 2-XXXX 附录 A）。骨不应来源于未确定是否为 BSE 因子感染的国家（世界动物卫生组织分类），来源 ISO 22442-2 中定义的低风险牧群除外；
- 对于用骨生产胶原时，对明胶规定的生产条件适用（见 C.3）；
- 如果采购过程中与潜在感染性材料（如中枢神经组织）的交叉污染被规避，则由皮和皮肤生产的胶原一般不存在显著的 TSE 风险。要证实符合本文件的要求，需采取相应措施防止交叉污染（见 ISO 22442-2），并在胶原供应商与医疗器械制造商技术协议中对防止这种交叉污染所采取的措施形成文件。

胶原应从声明适合人类食用的动物体上获取（见ISO 22442-2）。

“最低BSE接触”（minimal exposure to BSE）宜解释为可忽略BSE风险国家¹⁾，或列入美国动植物卫生检疫局（APHIS）清单²⁾的国家，或来自ISO 22442-2中规定的低风险畜群的国家。

“限制性BSE接触”（limited exposure to BSE）宜与脚注1中给出的受控的BSE风险国家采用相同的解释。

C.3 从皮和骨提取的明胶

C.3.1 总则

1) 欧盟已出版了关于一些国家地理 BSE 风险的文件，可通过互联网向欧盟委员会的科学指导委员会获取：https://ec.europa.eu/food/safety/bio_safety/food_bored_diseases/tse_BSE_en

2) 动植物卫生检疫局（APHIS）许可的出版清单可在下列网页上查到：

<https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/animalhealth/animal-and-animal-product-import-information/animal-health-status-of-regions>

明胶是一种天然可溶性蛋白质，分为凝胶化或非凝胶化，是从动物骨、皮和皮肤、腱与韧带中制得的胶原的部分水解产物。

对于明胶，应提供证实符合本文件的文件，并考虑本附录所列相关要求。

明胶应从声明适合人类食用的动物体上获取。

在完成本文件要求的风险评价和风险控制时，考虑C.3.2~C.3.4的要求。

C.3.2 皮作为原始材料

基于当前的认知，与骨比较，皮是生产明胶更安全的原始材料。

如果采购过程中与潜在感染性材料（如中枢神经组织）的交叉污染被规避，则由皮生产的明胶原一般不存在显著的TSE风险。要证实符合本文件的要求，需采取相应措施防止交叉污染（见ISO 22442-2），并在明胶供应商与医疗器械制造商技术协议中对防止这种交叉污染所采取的措施形成文件。

C.3.3 骨作为原始材料

用骨生产明胶时，原始材料的质量是确保最终产品安全性的首要因素。因此，应符合下列要求：

——按照国家法规，骨应来源于最低 BSE 接触或限制性 BSE 接触的国家，不应来源于 OIE 未确定为 BSE 因子感染的国家，来源于 ISO 22442-2 中定义的低风险牛群除外；

注1：国家法规适用。

——应从收集到的国家法规定义的年龄段的牛骨（原始材料）中去除颅骨和脊髓；

注2：国家法规明确了这一过程。

——对来源于限制性 BSE 接触国家的所有年龄段的牛骨原始材料，还应去除椎骨。

C.3.4 制造方法

如皮在来源和制造过程中均采取了控制措施避免交叉污染（见C.3.2），则用该皮生产明胶的加工条件无需再有特殊的措施。

当用骨作为原始材料生产时，采用下列方法之一：

——尽管碱提取过程（最终工序之前）已经显示比酸处理有稍高的灭活/消除能力，但在明胶的确认实验中显示，酸和碱制造方法对制造成品明胶具有大体相同的 TSE 感染灭活/消除作用。研究表明，对骨/骨胶原增加碱处理（pH 13，至少 1h）进一步增强了酸制造过程的 TSE 灭活/消除能力；制造商应考虑在可忽略 TSE 风险的国家进行采购。

——一个典型的碱制造过程是，将骨粉碎、热水脱脂，并用稀盐酸（最低 4%，pH<1.5）浸泡至少 2 天，使生成骨胶原。然后用饱和石灰水溶液（至少 pH 12.5）碱处理至少 20 天。提取出明胶，经水洗、过滤并浓缩。在 138℃~140℃ 的温度下快速热处理 4s。牛骨还可经过一个酸处理过程。用在 pH<4 的条件下浸泡骨胶原过夜的酸预处理来替代上述石灰水浸泡步骤。在热压过程中，干燥、脱脂、压碎后的骨在饱和蒸汽压力大于 3 bar、最低温度为 133℃ 下高压至少 20min，然后用热水提取蛋白质。该酸处理和热压过程的最终步骤类似于上述碱处理过程。

C.4 牛血衍生物

C.4.1 总则

胎牛血清常用于细胞培养。胎牛血清宜从屠宰场适用于人类食用的健康母牛上收集下来的胎牛体上采集，且子宫在收集胎牛的过程中被完全移除。应采用无菌操作技术在指定的空间或区域内通过心脏穿刺术将胎牛血液采集到封闭的采集系统内。

新生小牛血清是从出生不足20天的牛体上采集，小牛血清则是从年龄不超过12个月的牛体上采集。使用年龄不超过36个月的捐献牛血清的情况时，应详细定义供血牛群的BSE状况并形成文件。不管何种情况，在采集程序中均应由经过培训的人员按规定的方案采集血清，并采取必要的预防措施以避免与较高风险组织交叉污染。

对于牛血衍生物，应提供证实符合本文件要求的文件，并考虑本附录所列的相关要求。在完成本文件所要求的风险管理时，考虑C. 4. 2~C. 4. 4的要求。

C. 4. 2 可追溯性

对每批血清或血浆应确保屠宰场具有可追溯性。屠宰场应有供应动物的饲养场的清单。如果是从活体动物上采集血清，每一血清批应有记录，以确保能追溯到动物饲养场和个体动物。当追溯到个体动物不可行时，应在风险管理文档中予以论证。

C. 4. 3 地理来源

牛血应来自最低BSE接触的国家，经过论证并得到官方批准的情况除外。

C. 4. 4 击昏方法

如果从屠宰后的动物中采集血液，屠宰方法对于确保材料的安全性至关重要。已经证实，采用击昏枪断髓或不断髓以及采用气动击昏器(尤其是可注入空气)击昏可损毁动物脑并使脑物质向血流中扩散。有迹象表明非穿刺性击昏术可导致一些中枢神经系统(CNS)栓塞。应描述牛血采集过程的击昏方法，除非牛血来源于地理上可忽略BSE风险的国家(见GB/T XXXX. 2-XXXX的A. 3. 1)。

血来自限制性BSE接触国家时，应使用非穿刺性击昏法或电麻醉法屠宰年龄超过12个月的动物。应在估计脑颗粒扩散入血风险的基础上对非穿刺性击昏方法进行论证。

注：关于击昏技术的其他信息，见SSC采自2002年1月10日至11日会议的关于击昏方法和BSE风险(使用某些击昏法时脑颗粒向血液和畜体中扩散的风险)的评价(https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_ssc_out245_en.pdf)和EFSA工作组报告(关于脑颗粒向血液和畜体中扩散所产生的BSE风险)，采自2004年10月21日的Question NO EFSA-Q-2003-122(<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/123>)。

C. 5 动物脂衍生物

动物脂是从皮下、腹部、肌内和骨等组织中获得脂肪。

用严格的加工过程从动物脂中提取的动物脂衍生物(如甘油、脂肪酸)不可能具有感染性。因此，只要在以下给出的严格条件下制造这类材料，应认为TSE风险可接受，不必考虑制造衍生物的组织地理来源和性质。严格加工过程举例如下：

- a) 在不低于 200℃并在压力下进行酯交换反应或水解至少 20min(甘油、脂肪酸和脂肪酸酯生产)；
- b) 用浓度为 12mol/L 的氢氧化钠溶液皂化(甘油和肥皂生产)；
- c) 批过程：不低于 95℃，不少于 3h；
- d) 连续过程：在压力下和不低于 140℃下不少于 8min 或等效方法；
- e) 在 200℃蒸馏。

C. 6 动物炭

动物炭是采用骨之类的动物组织经高于800℃或800℃的温度碳化制得。

在这些条件下制得的动物炭应认为TSE风险可接受，无需考虑组织的地理来源和性质。

C.7 牛乳和牛乳衍生物

包括乳糖在内的一些材料是从奶酪生产过程中凝固成凝乳后的分离液也就是乳清中提取。凝固过程可能使用到由牛皱胃或由其它反刍动物中提取的凝乳酶。如果按照专利药产品委员会（CPMP）风险评定报告^[44]所描述的过程生产凝乳酶，那么对应用此种牛凝乳酶生产的乳糖和其它乳清衍生物进行风险评定³⁾，其TSE风险是可以忽略的。

按照国家法规用下列条件生产的牛乳衍生物可认为TSE风险可接受：

- 牛乳来自健康动物，并在与人类食用相同的条件下采集；
- 衍生物（如酪蛋白胰酶消化物）的生产过程中没有用到除牛凝乳酶以外的反刍动物提取物。

注：国家法规可能适用。

C.8 羊毛及其衍生物

羊毛和反刍动物毛发的衍生物，如毛发中提取的羊毛脂和羊毛醇，倘若羊毛和毛发是来自活体健康动物，应认为符合本文件。

如果生产过程中有关pH、温度和处理时间至少满足下列规定的条件之一，采用明示为“适合人类食用”屠宰动物羊毛生产的羊毛衍生物可认为TSE风险可接受：

- 在 $\text{pH} \geq 13$ （最初相应的氢氧化钠浓度至少为 0.1 mol/L ）、 $\geq 60^\circ\text{C}$ 条件下至少处理 1h，这一般是在有机碱回流阶段进行；
- 在降低压力条件、 $\geq 220^\circ\text{C}$ 下分子蒸馏。

C.9 氨基酸

氨基酸可由各种来源的动物材料水解制得。

用下列加工条件制得的氨基酸可认为TSE风险可接受：

- 用皮和皮肤生产的氨基酸，材料经受 $\text{pH} 1 \sim 2$ 、再经受 $\text{pH} > 11$ 的过程，然后在 3 bar 下 140°C 热处理 30min；
- 制得的氨基酸或肽应经过滤；
- 用确认过的且灵敏的方法进行分析，控制任何残留完整大分子在验证过的极限内。

C.10 蛋白胨

蛋白胨是蛋白质的部分水解产物，通过酶解或酸分解获得。蛋白胨用于微生物培养基，以支持微生物的营养需求，微生物可用作种子储备或用于人用和兽用药物（包括疫苗）生产的工业规模发酵。使用植物蛋白替代动物源性蛋白引起了广泛的关注。但是：

- 当将明胶用作蛋白质源材料时，在 C.3 中对其予以引用；
- 当将酪蛋白用作蛋白质源材料时，在 C.7 中对其予以引用；
- 如果 TSE 相关动物种属的组织是蛋白源材料，该组织必须来源于适合食用（见 D.3.2）的动物，对于来自受控 BSE 风险国家（B 类）的牛，最大年龄为 30 月龄。对于来自可忽略 BSE 风险的国家（A 类）的动物来说，动物的年龄是最不重要的。

3) 欧洲特许专卖药品委员会及其生物技术工作处进行了一项用牛凝乳酶生产乳糖的风险与管理评定，该风险评定包括了动物来源、皱胃的切除和具有健全的质量保证程序，皱胃制得的用作动物饲料的乳替代品的质量尤其重要。

附 录 D
(资料性)
TSE 风险管理相关信息

D.1 总则

自然发生的传播性海绵状脑病（TSE），包括痒病（绵羊和山羊）、慢性消耗性疾病（黑尾鹿、麋鹿）和牛海绵状脑病（BSE）以及人类库鲁病和克-雅氏病（CJD），要在体内检测这些致病因子比较困难。这些致病因子在体内潜伏多年后才发病，最终导致死亡。目前尚没有治疗方法。

当前关于这些致病因子特性方面的信息较少。这些因子对大多数用来灭活普通病毒的化学和物理过程具有极强的抵抗力。不会引起可检出的免疫应答。种属的天然屏障会限制传播性因子在种属间的传播，但在适宜的环境下仍能交叉传播，这通常取决于品系、剂量、接触途径和种属屏障。实验室动物研究表明脑内接种是最有效的传播途径。

D.2 人类风险

相当多的间接证据说明，人类CJD的变异形式（vCJD）是由BSE引起的，目前对认同BSE因子可能传播给人类的说法尚持谨慎的态度。因此，本文件给出了一些要求，以在使用TSE易感动物种属生物材料制造医疗器械时，确保控制该类风险。宜按照本附录给出的指南使污染的风险降至最低。本附录确定了本文件中的适用要求和其他来源的相关信息。所有器械都宜根据具体情况加以考虑。

D.3 TSE 因子风险管理

D.3.1 原则

医疗器械在潜在的TSE因子传递方面的安全性取决于很多因素，最为重要的有下列八个方面，宜进行分析、评价和管理：

- 所用动物种属（见 D.3.2）；
- 地理来源（见 D.3.3）；
- 原始组织性质（见 D.3.4）；
- 防止交叉污染的屠宰和加工控制（见 D.3.5）；
- 用于灭活或去除 TSE 因子的方法（见 D.3.6）；
- 制造一个医疗器械所需的动物原始材料数量（见 D.3.7.1）；
- 与患者或使用者接触的動物源性材料数量（见 D.3.7.2）；
- 摄入途径（见 D.3.7.3）。

如可以选择时，制造商宜考虑使用来源于非TSE相关动物种属的材料或非动物源性的材料。

D.3.2 使用的动物种属（见 ISO 22442-2）

TSE风险取决于动物种属源、品系和原始组织的性质。

由于TSE的感染性是经数年的孵育期累加而成，因此，材料来源于低龄健康动物被认为是降低风险的因素。而使用老龄动物会增大风险。来源于6个月以下的动物可降低风险水平。使用倒卧牲畜、紧急屠宰的和TSE疑似动物会显著增加风险，故不宜使用。证实涉及到的这种风险是否符合GB/T XXXX. 2-XXXX附录A的要求。

D.3.3 地理来源（见 ISO 22442-2）

使用个别国家的原始材料组织或衍生物时，有些因素会影响BSE感染性的地理风险。这些因素尤其适用于BSE，但也适用于确定其他种属的TSE风险。

制造商宜关注已发布的有关BSE风险国的评定，例如，世界动物组织（OIE）陆生动物卫生法典（Terrestrial Code）BSE相关信息见：<http://www.oie.int/international>。

美国农业部发布了许可和未许可动物源国家（由动植物卫生检疫局发布，见附录C脚注2）。日本劳动卫生福利部也发布了许可和未经许可的国家目录（见参考文献[47]）。

D.3.4 原始组织的属性

制造商宜考虑各类原始组织的危险（源）分类。动物组织来源宜得到控制并由兽医逐一检验，屠宰后的动物宜鉴定是适合于人类食用，但要尽可能遵守当地习俗。制造商不宜采用来源于分类为高TSE感染性的动物组织。只有当没有其他替代的原始组织、且对患者有重大医疗受益时才可例外。

目前已经建立不同类型动物原始材料的危害分类并得到了世界卫生组织（WHO）的批准^[42]。表D.1～表D.3系根据WHO在2006年对组织的分类，并且WHO在2010年更新了TSE组织传染性分布表^[43]。鉴于当前已有更多的资料，宜根据这些信息修正风险评估，并宜考虑已有数据中存在的 uncertainty。

表D.1、表D.2和表D.3采用下列符号录入数据：

+: 有感染性或PrP^{TSE(4)};

-: 无可检测的感染性或PrP^{TSE};

NT: 未检测;

NA: 不适用;

?: 有争议或结果不确定;

(): 限定性或初步数据

[]: 建立在过表达PrP编码基因的转基因（Tg）小鼠体内的生物分析或PrP^{TSE}扩增方法基础上的传染性或PrPTSE数

给出的无论何种组织类型均可能是特异致病性的，并且由于日益发展的新敏感试验数据的积累需对组织分类进行修订。实际上，可以想象采用转基因小鼠（过度表达基因）对各种朊蛋白编码检验感染性或采用一些新开发的扩增方法检验PrPTSE，比野生型生物测定动物传播研究更具有敏感性，但这样可能与疾病的自然传播没有相关性。

了解感染分类与风险分类并不相同也很重要，风险分类要求不仅要考虑组织的感染性水平，还要考虑人体或动物接触组织的量，以及感染传播途径。例如，组织的感染性高低（组织感染浓度以滴度表示）是在评估手术中（如神经外科与普通外科）由于器械交叉污染造成的传染风险时最重要的因素。但对于输血造成的传染风险来讲，由于大量低感染性材料直接进入血循环，血液的感染性高低只是决定传染风险的因素之一。而由于经口摄取食物造成传染的风险时相对较低，所以传染的风险与食物本身的感染性高低关系不大。

4) PrPTSE=朊蛋白—TSE传染性同种型

表 D.1 A 类：高感染性组织

TSE 后期达到感染滴度的 CNS 组织和解剖学上与 CNS 关联的特定组织								
组织	人类				牛		绵羊和山羊	
	vCJD		其他 TSE		BSE		痒病	
	感染性 ^a	PrP ^{TSE}	感染性 ^a	PrP ^{TSE}	感染性 ^a	PrP ^{TSE}	感染性 ^a	PrP ^{TSE}
脑	+	+	+	+	+	+	+	+
脊髓	+	+	+	+	+	+	+	+
视网膜	NT	+	+	+	+	NT	NT	+
视觉神经 ^b	NT	+	NT	+	+	NT	NT	+
脊髓神经中枢	+	+	NT	+	+	NT	+	+
三叉神经中枢	+	+	NT	+	+	+	NT	+
脑垂体 ^c	NT	+	+	+	—	+	+	+
硬脑膜 ^c	NT	(+)	+	—	NT	NT	NT	NT

^a 已经在灵长类动物或小鼠（或两者）体内进行了人体组织感染性生物测定，牛组织的感染性生物学测定已在牛或小鼠（或两者）体内进行，大部分绵羊和/或山羊组织仅用小鼠进行过生物学测定。对于绵羊和山羊两个种属，并非全部结果都具一致性；例如，有两类山羊（非绵羊）可自然感染 BSE。

^b TSE 实验模型显示视神经是一个神经性侵入的途径，并且含有较高的感染性滴度。

^c 未见有人脑垂体或硬脑膜实验数据的报道，但尸体硬脑膜碎片和从尸体脑垂体提取的生长激素有人体传播疾病的记录，因此应分类为高风险组织。

表 D.2 B 类：低感染性组织

传染性和/或至少一种形式的 PrP ^{TSE} 检验呈阳性的外周组织								
组织	人类				牛		绵羊和山羊	
	vCJD		其他 TSE		BSE		痒病	
	感染性	PrP ^{TSE}	感染性	PrP ^{TSE}	感染性	PrP ^{TSE}	感染性	PrP ^{TSE}
外周神经系统								
外周神经	+	+	(—)	+	[+]	+	+	+
自主神经节 ^a	NT	+	NT	(—)	NT	+	NT	+
淋巴网状组织								
脾	+	+	+	+	—	—	+	+
淋巴结	+	+	+	—	—	—	+	+
扁桃腺	+	+	NT	—	+	—	+	+
瞬膜	NA	NA	NA	NA	+	—	[+]	+
胸腺	NT	+	NT	—	—	NT	+	+
消化道^b								
食道	NT	—	NT	—	—	NT	[+]	+
第二胃 ^c （仅反刍动物有）	NA	NA	NA	NA	—	NT	[+]	+

表D.2 B类：低感染性组织（续）

传染性和/或至少一种形式的 PrP ^{TSE} 检验呈阳性的外周组织								
组织	人类				牛		绵羊和山羊	
	vCJD		其他 TSE		BSE		痒病	
	感染性	PrP ^{TSE}	感染性	PrP ^{TSE}	感染性	PrP ^{TSE}	感染性	PrP ^{TSE}
胃/皱胃	NT	—	NT	—	—	NT	[+]	+
十二指肠	NT	—	NT	—	—	—	[+]	+
空肠 ^d	NT	+	NT	—	—	+	[+]	+
回肠 ^d	NT	+	NT	—	+	+	+	+
阑尾	(—)	+	NT	—	NA	NA	NA	NA
大肠/盲肠 ^d	NT	+	NT	—	—	—	+	+
直肠	[+]	+	NT	NT	NT	NT	NT	+
生殖组织								
胎盘 ^e	NT	—	(+)	—	—	NT	+	+
卵巢 ^f	NT	— (+)	NT	—	—	NT	—	—
子宫 ^f	NT	— (+)	NT	—	—	NT	—	—
其他组织								
乳腺/乳房 ^{fg}	NT	—	NT	—	—	NT	—	+
皮肤 ^{fh}	NT	— (+)	NT	—	—	NT	—	+
脂肪组织	NT	—	(—)	—	—	NT	NT	NT
心脏/心包	NT	—	—	—	—	NT	—	NT
肺	NT	—	+	—	—	NT	—	—
肝 ^f	NT	— (+)	+	—	—	NT	+	—
肾 ^{fi}	NT	— (+)	+	—	—	—	[+]	+
肾上腺	NT	+	—	—	[+]	+	+	—
胰腺 ^f	NT	— (+)	NT	—	—	NT	+	NT
骨髓 ^j	—	—	(—)	—	(+)	NT	+	NT
骨骼肌 ^k	NT	+	(—)	+	(+)	NT	+	+
舌 ^l	NT	—	NT	—	—	NT	[+]	+
血管	NT	+	NT	+	—	NT	NT	+
鼻粘膜 ^{m,l}	NT	NT	NT	+	—	NT	+	+
唾腺	NT	—	NT	—	—	NT	+	NT
角膜 ⁿ	NT	—	+	—	NT	NT	NT	NT
体液								
CSF	—	—	+	—	—	NT	+	—
血液 ^o	+	?	—	?	—	?	+	?
唾液	NT	—	—	NT	NT	NT	—	NT
牛奶 ^p	NT	NT	(—)	NT	—	—	+	[+]
尿液 ^q	NT	—	—	—	—	NT	—	—
粪便 ^q	NT	NT	—	NT	—	NT	—	NT
^a PrPTSE 仅限于牛的末端回肠肠丛。但是通过免疫组织化学对来自日本的单一“死牲畜”BSE 病例组织的检查表明（尽管含糊其词），PrPTSE 累及整个小肠和大肠肌间神经丛。 ^b 在人克雅氏病中，PrPTSE 仅限于肠道相关的淋巴结和神经组织（粘膜、肌肉和浆膜是阴性的）。 ^c 同真胃（皱胃）一样，反刍动物第二胃（网状组织、瘤胃和重瓣胃）被广泛食用。牛（有时绵羊）的皱胃也是凝								

乳酶的一个来源。

- ^d 当使用大剂量 BSE 口服来感染牛实验性模型时，在过表达 PrP 的转基因小鼠的空肠和回盲连接处检测到传染性。回肠的淋巴组织中 PrPTSE 检出率低并且在相似的经口感染途径中，牛的空肠淋巴组织中检出率更低。
- ^e 关于人胎盘 CJD 感染性传播的一份报告从未得到确认，尚待证实。
- ^f 使用免疫印迹通过非常规的长时间孵育后，在美国克雅氏病死亡患者的长期保持组织中检出了 PrPTSE（其他阳性组织：皮肤、肾脏、肝脏、胰腺、卵巢和子宫）。值得一提的是，这些组织在英国早期大量的病例研究都是报道为阴性的。
- ^g PrPTSE 是从患有慢性乳腺炎的痒病感染绵羊中检测出的，而未患有乳腺炎的痒病感染绵羊中未检出。
- ^h 经口感染痒病的仓鼠研究揭示，PrPTSE 最初沉积在皮肤小神经纤维内。
- ⁱ 通过免疫组织化学在感染痒病绵羊的肾盂中检测出了 PrPTSE。
- ^j 在使用 BSE 感染脑组织经口传染牛模型的多次尝试中发现一例阳性骨髓。
- ^k 人 sCJD 的肌均浆不向灵长类动物传播疾病，或牛 BSE 不传播给牛。但是，一头 BSE 母牛的关键肌均浆（包括神经和淋巴成分）脑内接种向转基因小鼠（PrP 过度表达）传播疾病，预示的感染性等级仅为痕量水平。同时，近期发表和未发表的研究表明痒病和 vCJD 啮齿动物实验模型骨骼肌存在 PrPTSE，在实验性和自然性感染绵羊和山羊、口服 BSE 绵羊[Andreoletti, 未发表的数据]以及人 sCJD、iCJD 和 vCJD 中也存在 PrPTSE。确定 PrPTSE 是否与这些实验性或自然感染性传播具有关联性的生物学测定尚在进展中。
- ^l 牛 的 感 染 性 生 物 测 定 为 阴 性 ， 但 颞 扁 桃 体 存 在 PrPTSE，关于舌扁桃体组织可能存在感染性的问题引起关注，因为在屠宰时可能不会除去扁桃体。在自然感染痒病的绵羊中，有十分之七的绵羊舌头中检出 PrPTSE。
- ^m 仅限于嗅神经受体区域。
- ⁿ 由于在几十万例接受角膜移植物的患者中只有一两例疑似 CJD，所以角膜被分类为低风险组织。其他前房组织（晶体、房水、虹膜、结膜）在 vCJD 和其他人 TSE 试验结果为阴性，这些组织与医源性疾病传播之间的联系无流行病学证据。
- ^o 有关自然发生痒病绵羊血液感染性和输注感染 BSE 牛来源血液的绵羊的研究以及（来自流行病学调查）四例献血者的红细胞成分（包含大量的血浆和白细胞）相关的临床前 vCJD 感染的最新研究已扩展了 TSE 实验性啮齿动物模型血液感染性研究数据。血浆 VIII 因子注射已经在血友病患者中显示出亚临床症状。患有其他任何形式 TSE 患者的血液或 BSE 牛血（包括胎牛血）未显示传播疾病。但是，几家实验室声称采用高敏感性新方法在各种动物和人 TSE 血浆和/或血沉棕黄层研究中成功检出 PrPTSE。但是部分实验室很难从血浆中获得可重复性结果并且因为假阳性或由于亚传播性浓度的 PrPTSE 导致的“真”阳性的存在，阳性结果也不能明确提示疾病传播性的潜能。基于这些考虑（而且也没有自然感染的人或动物样品的盲试结果），WHO 的专家组认为评价这些试验的变异性以及是否具有充分的置信度去做出阴性或阳性结论尚为时过早。
- ^p 从感染 BSE 牛中获取的牛奶中缺乏传染性证据，包括流行病学观察没有发现长期哺乳的牛中发生母婴传播；超过 100 例通过患病母牛哺乳的小牛的临床观察中未发生 BSE；并且用饲养时间超过最低孵育时间的感染母牛来源的牛奶对小鼠进行脑内注射或灌胃的实验性观察中未发现传播性疾病。从 BSE 实验性经口挑战的奶牛获取的乳汁中也未检测出 PrPTSE。但是，在动物和人类的乳汁中均已检测出了低水平的（ $\mu\text{g/L} \sim \text{ng/L}$ ）正常 PrP。在患有慢性乳腺炎的感染痒病的绵羊的乳腺中已经检测出 PrPTSE，并且最近有报道称从感染痒病的绵羊来源的乳汁（有时也含有初乳）可以向健康绵羊传播疾病。
- ^q 最近在 Tg 小鼠中的生物分析已经从尿液和粪便中传播疾病。另外，当在 Tg 小鼠中进行生物分析时，患有淋巴细胞性肾炎的实验性痒病感染小鼠的尿液中具有 PrPTSE 和传染性。在实验性痒病感染仓鼠的尿液（和组织学正常的肾脏）中也检测除了非常低水平的传染性。最后，在实验性痒病感染仓鼠模型中，当使用过表达 PrP 的 Tg 小鼠进行生物分析时，经口给予产生了传染性的粪便。

表 D.3 C 类：无可检出感染性或 PrP^{TSE} 组织

组织	人类				牛		绵羊和山羊	
	vCJD		其他 TSE		BSE		痒病	
	感染性	PrP ^{TSE}	感染性	PrP ^{TSE}	感染性	PrP ^{TSE}	感染性	PrP ^{TSE}
生殖组织								
睾丸	NT	—	(—)	—	—	NT	—	—
前列腺/附睾/精囊	NT	—	(—)	—	—	NT	—	—
精液	NT	—	(—)	—	—	NT	—	—
胎盘液	NT	NT	(—)	(—)	—	NT	NT	NT
胎儿 ^a	NT	NT	NT	NT	—	NT	—	—
晶胚 ^a	NT	NT	NT	NT	—	NT	?	NT
肌肉-骨骼组织								
骨	NT	NT	NT	—	—	NT	NT	NT
腱	NT	NT	NT	—	—	NT	NT	NT
其他组织								
牙龈组织	NT	—	—	—	NT	NT	NT	NT
牙髓	NT	—	NT	—	NT	NT	NT	NT
气管	NT	—	NT	—	—	NT	NT	NT
甲状腺	NT	—	(—)	—	NT	NT	—	NT
体液、分泌物和排泄物								
初乳 ^b	NT	(—)	(—)	NT	(—)	—	(?)	NT
脐带血 ^b	NT	(—)	(—)	NT	—	NT	NT	NT
汗液	NT	—	—	NT	NT	NT	NT	NT
泪液	NT	—	—	NT	NT	NT	NT	NT
鼻粘液	NT	—	—	NT	NT	NT	NT	NT
胆汁	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
^a 感染 BSE 牛的晶胚不会向小鼠传播疾病，但血液除外（小鼠生物学测定阴性），对胎牛组织未进行感染性测定。对接受感染 BSE 牛晶胚的母牛生下的小牛观察了七年，对这些未被感染的母牛及其后代进行脑检验未发现海绵状脑病或 PrP ^{TSE} 。 ^b 关于人脐带血、初乳和尿液 CJD 感染性传播的早期报道从未得到确认，尚待证实。最近，在给转基因小鼠（PrP 过度表达）BSE 母牛初乳的生物测定中得出了阴性结果，并且在进行实验性口服挑战后，潜伏 BSE 牛的初乳中未检出 PrP ^{TSE} 。								

D.3.5 屠宰与处置控制（见 ISO 22442-2）

制造商宜确保在屠宰和处置时采取必要的措施使交叉污染的风险为最小。

D.3.6 灭活或去除 TSE 因子的方法（见 ISO 22442-3）

对于不能承受灭活或消除过程的器械（会带来不可接受的降解），制造商宜主要依靠对来源的控制（见 ISO 22442-2）。

对于其他器械，如果制造商对去除或灭活TSE因子的生产过程的能力给出要求，这些宜由相应的文件来证实。当科学文献中有关具体过程与器械所采用的过程具有可比性时，对科学文献中相关信息的评审可用于对灭活或消除要素提供支持。

当文献评审不能证实符合要求时，制造商宜进行特定的灭活和/或消除研究，宜涉及下列方面：

- 与组织相关危险（源）的识别；
- 对有关 TSE 指示因子的识别；
- 选择 TSE 指示因子特异性结合的理论基础；
- 对消除和/或灭活 TSE 因子阶段选择的识别；
- 降低参数的计算。

最终报告宜识别制造参数并对灭活或消除过程有效性的关键参数给出限量。

宜采用适宜的文件化程序，以保证常规生产中使用确认过的过程参数。

D. 3. 7 TSE风险接触

D. 3. 7. 1 生产一个单位医疗器械所需的动物原始材料数量

制造商宜评价生产一个单位医疗器械所需的动物源性原始组织或衍生物的量。制造商宜评定生产过程中是否可能浓缩动物原始组织或衍生物中的TSE因子。

D. 3. 7. 2 与患者和使用者接触的动物源性材料数量

制造商宜考虑可能与患者和使用者接触的动物源性材料的最大量（包括所有吸收和/或降解）。宜考虑在特定程序中可能使用的医疗器械数量以及治疗的次数。

D. 3. 7. 3 摄入途径

宜考虑在产品资料中推荐摄入途径。风险从最高到最低排列如下：

- a) 接触中枢神经系统的产品（包括眼内途径）；
- b) 接触中心循环系统、非肠道摄入、侵入式器械或在开放创面（包括溃疡处理）上使用的器械；
- c) 需要接触粘膜摄入（如结膜、鼻内、支气管、直肠、阴道、膀胱）的产品；需要在口中（颊、舌下）滞留或被吞咽的产品；
- d) 用于未损伤外表皮的产品。

D. 3. 7. 4 估计接触风险

宜估计TSE风险接触程度以及总体TSE风险作用。

参 考 文 献

- [1] ISO 10993-2 医疗器械生物学评价第2部分：动物保护要求
- [2] ISO 10993-3 医疗器械生物学评价第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验
- [3] ISO 10993-4 医疗器械生物学评价第4部分：与血液相互作用试验选择
- [4] ISO 10993-5 医疗器械生物学评价第5部分：体外细胞毒性试验
- [5] ISO 10993-6 医疗器械生物学评价第6部分：植入后局部反应试验
- [6] ISO 10993-7 医疗器械生物学评价第7部分：环氧乙烷灭菌残留量
- [7] ISO 10993-9 医疗器械生物学评价第9部分：潜在降解产物的定性定量总则
- [8] ISO 10993-10 医疗器械生物学评价第10部分：刺激与迟发型超敏反应试验
- [9] ISO 10993-11 医疗器械生物学评价第11部分：全身毒性试验
- [10] ISO 10993-12 医疗器械生物学评价第12部分：样品制备和参照样品
- [11] ISO 10993-13 医疗器械生物学评价第13部分：聚合物医疗器械降解产物的定性定量
- [12] ISO 10993-14 医疗器械生物学评价第14部分：陶瓷降解产物定性定量
- [13] ISO 10993-15 医疗器械生物学评价第15部分：金属与合金降解产物的定性定量
- [14] ISO 10993-16 医疗器械生物学评价第16部分：降解产物与可溶出物的毒代动力学研究设计
- [15] ISO 10993-17 医疗器械生物学评价第17部分：可沥滤物允许限量的建立
- [16] ISO 10993-18 医疗器械生物学评价第18部分：材料化学表征
- [17] ISO/TS 10993-19 医疗器械生物学评价第19部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征
- [18] ISO/TS 10993-20 医疗器械生物学评价第20部分：医疗器械免疫毒理学试验原则和方法
- [19] ISO 11135（所有条款） 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求
- [20] ISO 11137（所有条款） 医疗保健产品灭菌 辐射
- [21] ISO 11737（所有条款） 医疗保健产品灭菌 微生物学方法
- [22] ISO 13408-1 医疗产品的无菌加工第1部分：通用要求
- [23] ISO 13408-2 医疗保健产品的无菌加工第2部分：过滤
- [24] ISO 13408-3 医疗产品的无菌加工第3部分：冻干
- [25] ISO 13408-4 医疗产品的无菌加工第4部分：在线清洁技术
- [26] ISO 13408-5 医疗产品的无菌加工第5部分：在线灭菌
- [27] ISO 13408-6 医疗产品的无菌加工第6部分：隔离系统
- [28] ISO 13408-7 医疗产品的无菌加工第7部分：医疗器械和组合产品的替代过程
- [29] ISO 13485 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求
- [30] ISO 14160 医疗保健产品灭菌 一次性使用动物源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
- [31] ISO 14937 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的通用要求
- [32] ISO 17664 保健产品的处理 医疗器械制造商为医疗器械处理提供的信息
- [33] 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
- [34] 欧洲药典，2.6.8热原
- [35] 欧洲药典，2.6.14细菌内毒素
- [36] 欧洲药典，5.2.8将传播性动物海绵状脑病因子经由人和兽医医药产品风险降至最低

- [37] 美国药典, 85>细菌内毒素检查法
- [38] 美国药典, 151>热源试验
- [39] 日本药典补充1, XIV, 17生物学技术/生物学产品的病毒安全性基本要求, pp1618-1631, 2003
- [40] Global Harmonization Task Force (GHTF) — Study Group 1 (SG1) Document No. N029R13, Stage PD dated December 2003 (<http://www.ghtf.org>)
- [41] WHO Guidelines on Transmissible Spongiform Encephalopathies in relation to Biological and Pharmaceutical Products, 2003 (https://www.who.int/bloodproducts/publications/en/WHO_T_SE_2003.pdf)
- [42] WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies, 2006 (<https://www.who.int/bloodproducts/TSEPUBLISHEDREPORT.pdf>)
- [43] WHO 关于传染性海绵状脑病的组织感染性分布表, 2010年更新 (<https://www.who.int/bloodproducts/tablestissueinfectivity.pdf>)
- [44] EMEA/410/01 Rev.3 — June 2011, Note for guidance on minimising 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 5.3.2011
- [45] EMEA/CPMP/571/02 — February 2002, Public statement on Lactose prepared using calf rennet of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
- [46] Terrestrial Animal Health Code from OIE — Office International des Epizooties/ World Organisation for Animal Health <https://www.oie.int/>
- [47] No N. 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 (in Japanese)
- [48] Assessment of Risk of Bovine Spongiform Encephalopathy in Pharmaceutical Products, Part 1, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) BSE Committee, BioPharm., 11, Number 1, pp 20-31, 56, January, 1998
- [49] Assessment of Risk of Bovine Spongiform Encephalopathy in Pharmaceutical Products, Part 2, Example Risk Assessment for a Hypothetical Product, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) BSE Committee, BioPharm., 11, Number 3, pp 18-30, March, 1998
-