



# 中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0771.4—2015/ISO/TR 22442-4:2010

---

## 动物源医疗器械

### 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

Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—  
Part 4: Principles for elimination and/or inactivation of transmissible spongiform  
encephalopathy agents and validation assays for those processes

(ISO/TR 22442-4:2010, IDT)

2015-03-02 发布

2016-01-01 实施

---

国家食品药品监督管理总局 发布

中华人民共和国医药  
行业标准  
动物源医疗器械

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

YY/T 0771.4—2015/ISO/TR 22442-4:2010

\*

中国标准出版社出版发行  
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)  
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址:www.gb168.cn

服务热线:400-168-0010

010-68522006

2015年6月第一版

\*

书号:155066·2-28750

版权专有 侵权必究

## 前 言

YY/T 0771《动物源医疗器械》拟分部分出版,目前计划发布如下部分:

- 第 1 部分:风险管理应用;
- 第 2 部分:来源、收集与处置的控制;
- 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;
- 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。

本部分为 YY/T 0771 的第 4 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分等同采用 ISO/TR 22442-4:2010《动物源医疗器械 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》。本部分中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下:

YY/T 0771.1—2009 动物源医疗器械 第 1 部分:风险管理应用(ISO 22442-1:2007, IDT)

YY/T 0771.2—2009 动物源医疗器械 第 2 部分:来源、收集与处置的控制(ISO 22442-2:2007, IDT)

YY/T 0771.3—2009 动物源医疗器械 第 3 部分:病毒和传播性海绵状脑病(TSE)因子去除和/或灭活的确认(ISO 22442-3:2007, IDT)

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/TC 248)归口。

本部分起草单位: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:刘成虎、由少华、吴平。

## 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,以提供优于非动物源性材料的性能特征。医疗器械不同,使用的动物源性材料的种类和数量也不同。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),可以是产品的涂层或浸渍物(如胶原、明胶、肝素),也可用于器械制造过程中(如油酸盐和硬脂酸盐等动物脂衍生物、胎牛血清、酶、培养基)。

本文件是一份为设计和实施确认分析提供建议的技术报告,以帮助确定无活力动物组织来源的医疗器械的加工过程是否可以帮助降低传播性海绵状脑病(TSEs)的医源性传播(iatrogenic transmission)的风险。本文件将传染因子称为“TSE因子”,而不是朊病毒,以与ISO 22442的其他部分保持一致。本文件给出的有关人体组织和TSEs的最新信息,也可类推到其他动物组织。

已经无可辩驳地证实,人类TSE克雅氏病(CJD)的医源性传播与外科手术中使用人硬脑膜同种异体移植物(Hannah, E.D Belay, et al.2001)和使用人类垂体提取的激素(Mills, J.L.L.B.Schonberger, et al.2001)有关,两者都是无活力组织。最近,在一名血友病患者尸检中检测出了变异型克雅氏病(vCJD)的亚临床感染并将其归因为用于该患者治疗的加工的人血浆提取的凝血因子([http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb\\_C/1234859690542? p = 1231252394302](http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1234859690542? p = 1231252394302) 和 [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_100357](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_100357))。

另外,还有角膜移植物传播CJD(Kennedy, Hogan et al, 2001)和一些输注浓缩红细胞传播vCJD(Llewelyn, Hewitt et al 2004; Peden, Head et al 2004; Peden, Ritchie and Ironside 2005)的报道。

全球范围内已有超过210名接触牛海绵状脑病(BSE)因子的vCJD病例,其中大部分被认为是食用已感染的牛肉产品所致。虽然,除了已讨论的医源性vCJD感染,尚未识别出通过医用或兽用产品传播BSE因子的报道,然而,没有理由怀疑使用某一反刍动物来源的BSE因子感染的医疗器械可以感染易感者。事实上,已有两个从无活力绵羊组织提取的兽用疫苗向绵羊传播绵羊/山羊TSE痒病的报道(WHO 2006)。目前尚未见人类感染痒病因子的报道。

在传播性因子的可能分子性质[当前使用最广泛的全-蛋白或“朊病毒”理论(Prusiner 1982)]或在传染性因子的复制中不同形式的宿主编码的朊病毒蛋白的确切作用或疾病的发病机理的优先术语未达成国际共识的情况下,本部分一般采用世界卫生组织《WHO组织感染性TSE分布指南》2006(WHO 2006)中推荐的术语。本部分的核心目的是在使用无活力动物组织医疗器械时,为降低偶然性传播TSEs风险方法的有效性确认提供策略。

下列文件是有助于正确理解本文件的标准:

- ISO 22442-1 动物源医疗器械 第1部分:风险管理应用;
- ISO 22442-2 动物源医疗器械 第2部分:来源、收集与处置的控制;
- 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)因子去除和/或灭活的确认;
- ISO 14160 医疗保健产品的灭菌 一次性使用动物源性医疗器械用液体化学灭菌剂 灭菌过程的表征、开发、确认与常规控制要求。

这些文件中的规范性附录和资料性附录也与本文件的内容直接相关。这些文件中的所有术语适用于本文件。

由于缺乏统一的能可靠去除TSEs的过程步骤,使用低风险来源的动物和组织是非常重要的。

虽然还没有直接适用的从使用无活力动物组织加工的医疗器械中降低TSE风险的确认方法,英国

和美国监管部门已经针对预期从潜在污染 TSE 因子的人血液中去除 TSE 因子传染性的器械的确认研究的要点征求了专家建议,而这些建议也可在动物源性组织的评价方法中得到利用。这些要点包括使用已加入 TSE 的高滴度感染性染毒材料的预评价、选择与感染相关的试验性因子以及采取 PrP<sup>TSE</sup> 分析进行接受性研究作为预筛选方案来摒弃不适当的方法。这些方法需在已知的易感试验动物的生物分析中表明病毒感染性显著性降低。为了鉴定某一方法是否可以使用,如果可行,需要用两个 TSE 因子生物分析组合对该方法进行分析以证实具有的相似的结果。在得出该方法具有充分的可操作性的结论之前,这些准则宜得到满足。想要证实某一方法能降低内源性感染组织 TSE 的传染性以及证实某一完整的加工过程能去除所有可检测到的传染性,虽然是所期望的,但在当前仍是不可行的。大多数神经系统以外组织中 TSE 感染性的滴度非常低,而对自然发生的 TSE 因子易感的动物又非常少,且对新种属不适用等都是方法研究的限制性因素。没有已知感染滴度的标准物质、缺乏感染 TSEs 的人类和动物的生物学特性的知识,也被认为是开发确认研究的另一障碍[WHO(2006)附录 2]。虽然认识到尝试对提高人血源性医疗产品以及其他组织源性医疗产品(已被证实有医源性传播的产品)的 TSE 安全性方法的确认非常渺茫,但必须强调不能放弃可能提高动物源医疗器械 TSE 安全性的新确认方法的努力。

如上所述,宜再次提请注意,动物组织与导致任何医源性人 TSE 感染是不直接相关的(Minor, Newham et al.2004)。然而,食物传染 BSE 和绵羊组织中提取的兽用疫苗向绵羊传播痒病的实例表明了从动物向人进行医源性 TSEs 传播的风险,理应得到持续关注。

## 动物源医疗器械

### 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

#### 1 范围

为帮助确定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(TSEs)的医源性传播的风险,本部分为设计和开展确认分析提供建议。

加工动物组织所使用的 TSE 去除方法也宜减少通过人源性无活力组织传播 TSE 感染的风险;本部分不涉及这一方面。一些关于人体组织和 TSEs 的当前信息可通过类推适用于其他动物组织。

本部分不预期为 ISO 22442-1:2007 的附录 C 中所列出的已识别出的具有 TSE 因子污染的“可忽略风险”的特定材料提供方法的确认要求。

本部分预期用于解释 ISO 22442 系列中最终国际标准草案以及 ISO 14160 标准。

本部分是建立在对 ISO 22442-3 中与 TSE 因子相关的特定讨论的基础之上并努力总结 TSE 因子去除领域内当前最新技术水平。随着对 TSE 因子的灭活和去除的深入理解,可行时将会对本文件进行修订。

#### 2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是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 14160 含动物源材料的一次性使用医疗器械的灭菌 液体化学灭菌剂灭菌的确认与常规控制(Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin—Validation and routine control of sterilization by liquid chemical sterilants)

ISO 22442-1 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 22442-2 动物源医疗器械 第 2 部分:来源、收集与处置的控制(Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 2:Controls on sourcing, collection and handling)

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)因子去除和/或灭活的确认(Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 3:Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and Transmissible Spongiform Encephalopathy(TSE) agents)

#### 3 术语和定义

ISO 22442-1、ISO 22442-2、ISO 22442-3 和 ISO 14160 界定的术语和定义适用于本文件。

#### 4 TSE 因子的去除:基本考虑

##### 4.1 总则

##### 4.1.1 关于 TSEs

牛的海绵状脑病(bovine spongiform encephalopathy, BSE)是目前已知的向人类传播疾病的唯一