

1.3.3 pr EN 12442-3 : 医療用具の製造に用いられる動物組織およびその派生物ーパート3 : ウイルスおよび伝染性病原体の除去および/または失活の妥当性確認 (付録 3 参照)

本基準は、以下に関する要件およびガイダンスとなる：

- ・ 失活/除去試験のための品質システム
- ・ 失活/除去試験パラメータが製造工程のパラメータと同等であることを評価するための要件またはガイダンス
- ・ 失活/除去試験を設計・実施するための要件またはガイダンス
- ・ 文献検索の役割に関する要件またはガイダンス

1.4. 関連のある補足的決定およびオプション：

医療用具の製造における所定の動物由来材料の使用制限に関する \$ \$ コミュニティレベルで行なわれる決定に特別な注意を払う。

現在、組織の性質に関連した感染性の程度概念および発現率概念は発展途上にある。本文書発行時点で、このような概念について最も新しく得られた見解を参考文献の項に示している。

医療用具の製造業者は、動物の由来および他の関連パラメータも考慮して「高感染性」組織の使用にかかわってはならない (参考文献参照)。ただし、患者へのベネフィットおよび適切な代替治療がないことを考慮した上で、例外的状況のもとに、その使用が正当化される場合を除く。

科学運営委員会 (Scientific Steering Committee) ² は、1998 年 3 月 26、27 日付でゼラチンの安全性に関する見解を採択した (参考文献参照)。

また、科学運営委員会は、1998 年 3 月 26、27 日付で反芻動物組織由来の獣脂の安全性に関する見解を採択した (参考文献参照)。

¹このような組織の定義は、世界保健機関報告書に Category I として記載されている。

²科学委員会のウェブサイトを参考にすることができる：<http://europa.eu.int/comm/dg24> (「Consumer health protection」 「Scientific Committees」のアイコンを選択)

また、科学運営委員会は、1998年3月26、27日付でBSEのリスクに関する見解を採択した（参考文献参照）。

また、科学運営委員会は、1998年1月23日付けで特定地域におけるBSEリスクの定義に関する見解を採択した（参考文献参照）。

医薬品・医療用具科学委員会（Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices）も1998年9月16日付けで外科用縫合糸として使用する動物由来の腸と代用製品の同等性に関する見解を採択した（参考文献参照）。

製造業者は前述の科学委員会の見解を正式に考慮しなければならず、この領域がさらに発展した場合、それに従わなければならない。

2. 文書化に関する要件

2.1 製造業者による文書記録

prEN 12442-1、prEN 12442-2、prEN 12442-3 に文書の例が記載されている。

2.2 製造業者から届出機関に提出される文書

製造業者から届出機関に提出される文書は、届出機関が、動物材料の使用に関連する指令の要件への適合性を評価できるようにしなければならない。

動物由来材料使用の理論的根拠を含めたリスク分析報告³の結果を、届出機関に提出しなければならない（例、directive 93/42/EEC、付属文書 II ポイント 3.2.c および 4.2、または付属文書 III ポイント 3 を適宜、参照のこと）。

使用する材料の性質に応じて、以下の文書も提供しなければならない：

³ リスク分析報告書は prEN 12442-1、4.9 節に詳述されている。

- ・ 使用する動物材料の由来（動物種、動物の年齢、動物の給餌状況、組織の性質、量等）に関してリスク分析報告から得られた情報
- ・ 最終医療用具における動物材料の存在および／または製造中の使用に関する陳述
- ・ 動物の由来を立証する証明書または他の文書
- ・ 獣医検査基準への適合およびこの検査の性質を示す証明書または文書
- ・ 動物の屠殺に関連する文書および食肉処理場との契約協定
- ・ 材料の収集、輸送、保管に関する文書および作業指示書
- ・ 原料および／または最終製品について実施する管理に関する文書
- ・ 失活／除去プロセスおよびこの失活／除去プロセスの妥当性確認を説明する詳細な文書
- ・ 製造業者による下請業者の監査およびビュー

上記の文書の一部を提出できない場合、リスク分析を参照して、正当化する理由を示すものとする。

2.3 届出機関のための特別ガイダンス

本文書のセクション 1 に記載された情報はすべて、届出機関の活動に関連するものである。

基本要件 8.2 は、届出機関に対し、動物の地勢学的な起源に関する情報を保存するよう求めている。地勢学的な起源の概念には、出生、生育、および屠殺の場所が含まれる。伝染性病原体にかかりやすい動物種の場合、給餌状況を特に考慮しなければならない。必要とされる情報の詳細度は、リスクマネジメントの手段として、材料のリスクおよび調達に対する信頼度に見合ったものとしなければならない。

すべてのバッチの特異的情報を届出機関が保存する必要はない。これらの情報は必要に応じて製造業者から入手できるようにしなければならない。ただし、届出機関は製造業者がこの情報をどのように管理しているかについて知っておくべきである。

製造業者は、届出機関に動物の地勢学的な起源、原産国における BSE 発現率、動物

材料の調達、処理、使用の変更を通知しなければならない。

3. 適合性評価の実施

届出機関は評価プロセス（例、directive 93/42/EEC 参照）の一環として文書（2.2 参照）を審査しなければならない。

関連する動物材料の調達の管理および取扱いと失活に関するプロセスは、「特別なプロセス」とみなさなければならない。特別なプロセスに関連した品質保証システムのあらゆる実質的変更は、実施前に追加承認のため届出機関に届け出なければならない。

届出機関は、製造業者による原料、最終製品、下請業者の管理の検証に特に注意を払わなければならない。届出機関は、下請業者を含め調達に関する事項の監査の必要性を検討し、文書化しなければならない。

4. 届出機関の特別な手順および専門的知識

4.1 届出機関の内部手順

届出機関は、動物由来材料から製造される医療用具の評価のための内部方針および手順を確立、施行しなければならない。

4.2 専門的知識

届出機関は、以下のような理由から、関連情報を保有しなければならない：

- ・ 医療用具の製造における動物由来材料の使用から生じる潜在的ハザードを特定し、関連するリスクを推定するため、
- ・ 製造業者のリスク分析およびリスクマネジメントストラテジーを評価するため、
- ・ 製造業者から提供される情報（セクション 2.2 に示した情報を含む）を評価するため、
- ・ あらゆる除去および／または失活試験および／または文献検索の結果を解釈するため。

届出機関は関連情報を保有しなければならないが、外部専門家が補完することができる。このような外部専門家は当該領域の詳細かつ最新の十分な知識を有していなければならない。

届出機関は、特定の申請に関連のある法規および原産国における動物疾患の発現率に関する情報を保管しなければならない。

5. 参考文献

- Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices (Official Journal of European Communities No. L 169/L)
- Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices (Official Journal of European Communities No. L 189/17)
- pr EN 12442-1 : Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices - Part 1 : Analysis and management of risk.
- pr EN 12442-2 : Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices - Part 2 : Controls on sourcing, collection and handling.
- pr EN 12442-3 : Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices - Part 3 : Validating of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible agents.
- European guideline CPMP/BWP/268/95, FINAL version 2 «Note for guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses.
- Notification on the marketing authorization and registration of drugs, Measures to avert risks associated with drugs, stage II, of March 28, 1996 of the Bundesinstitut für Arzneimittel, Germany (BfArM).
- Guidelines for minimizing the risk of transmission of agents causing spongiform encephalopathies via medicinal products - III/3298/91 - EN FINAL.

- Note for Guidance for minimising the risk of transmitting animal Spongiform Encephalopathy Agents via medicinal products · EMEA · CPMP/BWP/877/96 -draft of October 1997
- Commission decision 98/256/EC, Official Journal no. L113, 15.4.1998, p. 32
- Opinion of the Scientific Steering Committee on the safety of meat and bone meal from mammalian animals naturally or experimentally susceptible to transmissible spongiform encephalopathies (March 1998).
- Listing of Specified Risk Materials: a scheme for assessing relative risks to man.
- Opinion on BSE risk adopted by the Scientific Steering Committee at its plenary meeting of 26-27 March 1998, following a public consultation on the preliminary opinion adopted on 19-20 February 1998.
- Opinion on the Safety of Gelatine adopted at the Scientific Steering Committee at its plenary meeting of 26-27 March 1998 following a public consultation on the preliminary opinion adopted on 19-20 February 1998 (Version updated on 3.04.1998) – Background
- Opinion on the Safety of tallow derived from ruminant tissues – Background
- Opinion & report on the equivalency of alternative products to intestines of animal origin for use as surgical sutures adopted by the Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices on 16 September 1998.
- Opinion of the Scientific Steering Committee on defining the BSE risk for specified geographical areas – 23 January 1998

付録 1

Directive 93/42/Eec の感染および微生物汚染に関する基本要件

- 8.1. 医療用具および製造工程は、患者、ユーザー、第三者の感染のリスクをできる限り除去または軽減するような方法で設計すべきである。患者が医療用具を容易に取り扱えるような設計とすべきであり、必要があれば、使用中の患者による医療用具の汚染、あるいは医療用具による患者の汚染を最小限に抑えるような設計とすべきである。
- 8.2. 動物由来の組織は、組織の使用目的に適した獣医学的な管理および監視の対象とされた動物から採取されたものでなければならない。

届出機関は、動物の地勢学的な起源に関する情報を保存しなければならない。

組織、細胞、動物由来の物質の処理、保存、検査、取扱いは、最大の安全を期すように行われなければならない。特に、ウイルス、その他の伝達性病原体に関する安全性に、妥当性が確認された除去法あるいはウイルス失活法を製造工程中でとることによって、注意が払われねばならない。製造工程において、妥当性が確認された除去またはウイルス失活法の実施によって、対処しなければならない。

Directive 93/42/EEC のラベリングに関する基本要件：

2. …保護対策の不足で残されたリスクをユーザーに知らせること。
- 13.3.k 必要な警告および／または事前注意
- 13.6.e 必要があれば、用具の埋込みに関連した特定のリスクを避けるための情報

付録 2

pr EN 12442-1+pr EN 12442-2 における調達に関する定義と要件（抜粋）

pr EN 12442-1 における「動物」の定義：

魚類、両生類、爬虫類、鳥類、哺乳類（ヒト（ホモサピエンス）を除く）を含むすべての脊椎動物。

pr EN 12442-1 における「伝染性病原体」の定義：

未分類の病原体、プリオンおよび同様の実体。

注：例、BSE の原因物質、スクレイピーの原因物質

pr EN 12442-2 における調達に関する要件：

6 動物材料の調達：検査、認定、トレーサビリティ

6.1 動物材料の調達は、技術的に可能である場合、獣医による管理および個別検査を受けなければならない。しかし、一部の原料動物種についてはこれが可能ではないと思われる（例、魚類）。個体ごとの検査が不可能な場合には、これを正当とする理由を文書化し、適切なサンプリング計画を示さなければならない。医療用具における海綿状脳症の原因物質の潜在的リスクを最小限にするため、関係のある動物種に対して基準となる付属文書 A の要件を適用しなければならない。

6.2 医療用具への使用を意図した動物由来材料は、ヒトの食用に適すると獣医が認めた動物から得なければならない。通常はヒトが食用としない動物種の場合、「ヒトの食用として適当」と同等の状態が要件となる。食肉処理場における獣医検査基準への適合を実証する記録、証明書の詳細、出典が利用できなければならない。

注：動物は屠殺前獣医検査の対象とすべきである。認定前に、以下の項目からなる屠殺後検査を屠殺直後に実施すべきである：

- a) 肉眼検査
- b) 特定臓器の触診
- c) 臓器およびリンパ節の切除
- d) 異常の検査（例、矛盾点、色、におい）
- e) 必要な場合、臨床検査

6.4 使用する組織の原料動物種、病原体の既知のリスク、および適切な保証が得られる可能性に応じて、動物の由来を指定したり（出生地；生育した国、地域または農場；屠殺場所）、健康状態およびマネジメントシステムに関して追加の保証を得る必要があることがある（EN 12442 の Part 1 を参照）（ウシについては、付属文書 A を参照）。

注：公式の情報システムがある場合には、リスク分析の結果から必要であることが示唆される場合に動物を個別に追跡すべきである。

5 文献検索

5.1 文献検索の実施

ウイルスおよび伝染性病原体の除去および／または失活に関するデータを特定し、分析するため、付属文書 A の規定に従って文献検索を実施しなければならない (C.2 参照)。

5.2 文献検索からのアウトプットの利用

失活および／または除去試験の設計を最適化するために文献検索から得られた技術情報を用いなければならない。

ウイルスおよび伝染性病原体の失活に基づく外挿は正当化し、文書化しなければならない。

医療用具および製造工程に用いられる動物由来材料は本来変わりやすいものであることから、公表データの妥当性について誤った解釈を招く可能性があり、この点を考慮に入れなければならない。

5.3 ウイルス

製造業者は、文献検索を行うことによって、有効と考えられ、ウイルス失活試験実施の前提条件となるような失活および／または除去ステップについての指標が得られるかどうかを実証しなければならない。例外として、製造業者が試験を実施しないという選択を行った場合には、これを正当化する理由を述べ、文書化しなければならない。

5.4 伝染性病原体

製造業者は、文献検索を行うことによって、伝染性病原体の失活および／または除去方法において有効と考えられる指標が得られるかどうかを実証しなければならない。特に、文献に記載された特定の動物由来材料および特定の工程が当該医療用具に使用されているものと同様であることを実証しなければならない。材料または工程が同等でない場合、失

活試験を実施しなければならない。入手可能な情報からは伝染性病原体の除去および／または失活が裏付けられない場合、別のリスクマネジメントストラテジーを実施しなければならない (EN 12442-1 参照)。

付録 4

Pr En 12442-2 における BSE/TSE リスクに関する要件およびガイダンス

prEN 12442-2 の付属文書 A には以下のように規定されている

ウシ由来材料における EN 12442 の Part 2 の適用に関連した追加の要件

注 1：現状の科学および技術の状態を考慮して、本付属文書において論じるのと同様の原則を動物における他の伝染性海綿状脳症に対しても適用すべきである。

注 2：BSE の原因物質はヒトにとってのハザードとなる。ヒツジとヤギについては、BSE 物質に経口経路から感染することが実験的に証明されている。BSE のハザードによるリスクはウシの BSE 発現率によって変化し、この発現率は政府の規制機関が本疾患の予防、管理、撲滅のために実施する方策に応じて変化すると思われる。発症率の判定は、監視方法の程度と質に応じて異なる。最高の保証が得られるのは、監視が効果的に行われて、国、地域、動物群に BSE とスクレイピーのいずれも認められないことが証明された場合である。

A.1 一般的事項

BSE 発現率の確実性については、関係する政府規制当局からの最新情報を考慮しつつ、OIE（国際獣疫局、パリ）および FAO（国連食糧農業機関、ローマ）の最新情報を用いて検証しなければならない。製造業者は、少なくとも最近 3 年間（最近 5 年間のほうが望ましい）のデータを用いて発現率および傾向を評価しなければならない。

注：リスクが低い国またはリスクが無い国からすべての組織を調達することが目的である。常にこれが達成可能とは限らないことは広く認識されている。発現率が高い国から得られたハイリスク組織（例、脳、脊髄、眼球）は、最もリスクが高いと思われる。リスクが許容しがたいほど高いかどうかは、組織の用途に応じて異なると思われる。リスク分析およびリスクマネジメントについては、EN 12442 の Part 1

に言及する。

ウシ由来組織の使用は、以下の要因を考慮しなければならない：

- a) 国、動物群または血統、および繁殖歴（母系）についての BSE の状況（付属文書 A.2 も参照）；

注：ある国の BSE の状況に関与する要因は以下の通りである：

- i) 当該国における発症率
- ii) 疾患についての届出義務（公式の獣医学的監視）の有無
- iii) 被疑症例についての臨床および臨床検査による検証義務の有無

- b) ドナー動物の年齢；使用する組織の性質（EN 12442 の Part 1 の付属文書 E）；

注：若齢動物（20 ヲ月未満）では臨床的 BSE と診断されたものはないため、特に生後 6 ヲ月未満の動物からの調達によって安全性が増す。

- c) 組織が単独の動物から収集または採取されるかどうか

- d) 給餌の履歴（A.3）

収集した組織が上記の基準に適合しない場合、高レベルのリスクがあると想定しなければならない。

pr EN 12 442-2 では、「感染動物から隔離された動物群」が定義されている。

感染動物から隔離された動物群（“closed herd”）：過去 6 年以上にわたり以下の状態にある動物群をいう：

- a) 獣医学的監視の文書による記録が存在する、
- b) BSE の症例がない、
- c) 哺乳類由来蛋白を給餌していない、
- d) 繁殖歴が全て文書により記録されている、

- e) 動物を個体別に追跡可能である、
- f) 遺伝物質の導入は、同じ BSE-free 状態の動物群からのみ行われてきた。

注：これらの用語の規制的定義は将来変更される可能性があることに注意。

-----((0))-----

検証報告書
ISO 14971:2000 (抜粋)

医療用具

医療用具に対するリスクマネジメントの適用

報告書参照番号	20000710
編集者 (+署名)	Markus Weber
校閲者 (+署名)	
承認者 (+署名)	
発行日	
検証実験施設	System Safety, Inc.
所在地	10849 Penara Street San Diego, CA 92126-5936
検証の場所	
申請者	
所在地	
規格	ISO 14971:2000
試験報告書フォーム番号	03092000
試験手順	監査/レビュー
手順からの逸脱	なし
非標準的試験法	なし

Example of ISO 14971 Checklist

最終製品の種類	
最終製品の商品名	
最終製品のモデルおよび/または型式記号	
最終製品の製造業者	
最終製品の所在地	上記参照
最終製品の評価	
PEMS/PESSE コミュニケーション情報:	特別なハードウェアコンフィギュレーションの必要なし
ソフトウェア設計者 (最終製品の製造業者と異なる場合)	該当なし
所在地	該当なし
ソフトウェアの識別方法:	該当なし
ソフトウェアによって対処される特定のリスク:	改訂
	ハザード分析に記載の通り

<p>一般的情報</p> <p>特記事項: 検証項目 vs. 検証要求事項 EN 60601-1-4 は EN 60601-1 の付帯規格であるため、本報告書は Test Report Reference No.: N.N. と共に使用する 考えられる検証事例の判定</p> <p> 検証事例は検証項目に当てはまらない : 該当なし (NA) 検証項目が利用できる : 注記 (N) 検証項目は要求事項を満たす : 合格 (P) 検証項目は本評価の特定の範囲における要求事項を満たす : 特定範囲について合格 (PL) 検証項目は要求事項を満たさない : 不合格 (F) 検証項目は本評価の特定の範囲における要求事項を満たさない : 特定範囲について不合格 (FL) </p> <p>軽微な不適合は小文字および標準フォントで示す 重大な不適合はすべて大文字および/または太字で示す</p>
--

Example of ISO 14971 Checklist

一般的備考	<p>” (添付#参照)” は、本報告書の添付書類を示す。 ” (付属表を参照)” は、本報告書に添付された表を示す。 本報告書全体を通して、ピリオドを小数点記号として用いる。 本報告書に示した検証結果は、検証対象の項目のみに関連するものである。 本検証報告書は検証実験機関の文書による承認なく絶対に複製してはならない。</p>
要約	<p>設備は標準 ISO 14971:2000 First Edition に従って評価されている。 上記の標準に従って適用できるすべての検証を実施した。ただし、適用範囲はサブシステムの評価に限定された。 以上の検証は標準 EN 45001 の要求事項を満たしている。</p>

注：ISO 14971 に従って、査察および監査により適合性を判定する。添付書類は報告書または報告書の一部とすべきである。

頭字語および省略形

COTS	汎用市販ソフトウェア
DFU	使用説明書
H&RA	ハザードおよびリスク分析
MDD	欧州医療用具指令 (European Medical Device Directive)
PEMS	プログラム可能な電子医療用具
RMP	リスクマネジメント計画
SOP	標準作業手順書
V&V	検証と妥当性確認

Example of ISO 14971 Checklist

節	要求事項	結果-備考	判定
3.	リスクマネジメントに関する一般的要求事項		
3.2	リスクマネジメントの目的		
	<p>製造業者は、医療用具に関連したハザードの特定、関連するリスクの推定と評価、同リスクの管理、管理の有効性評価のためのプロセスを確立し、維持すべきである。このプロセスを文書化し、文書には以下の要素が含まれているものとする。</p> <ul style="list-style-type: none"> a) リスク分析； b) リスクの評価； c) リスク管理； d) 製造後の情報 <p>文書化された製品の設計／開発プロセスが存在する場合、リスクマネジメントプロセスの適切な部分を取り入れなければならない。</p> <p>注 1－体系的な取扱いをするために、特に、複雑なシステムおよび環境においてハザードを特定できるようにするために、文書化された製品の設計/開発プロセスを用いることができる。</p> <p>注 2－リスクマネジメントプロセスの概要図を図 1 に示している。</p> <p>注 3－参考文献を参照。</p>		
3.3	経営者の責任		
	<p>製造業者は以下を実施しなければならない：</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 関連する国際標準および国内または地域的規制を考慮して、許容されるリスクを決定するための方針を定める b) 適切なリソースの提供を保証する c) マネジメント、作業遂行、評価活動のために訓練を受けた要員 (3.4 参照) の配置を保証する 		

Example of ISO 14971 Checklist

節	要求事項	結果一備考	判定
	<p>d) リスクマネジメントプロセスの継続的適切性を保証するため、一定の間隔でリスクマネジメント活動の結果をレビューする 以上はリスクマネジメントファイルに文書化しなければならない</p>		
3.4	<p>要員の資格認定 製造業者は、リスクマネジメントタスクを遂行する者の中に、タスクに関する知識を有し、割り当てられたタスクにふさわしい者を含めることを保証しなければならない。これには、適切な場合、医療用具とその使用ならびにリスクマネジメント手法に関する知識と経験が含まれる。 適切な資格認定の記録を保管しなければならない。</p>		
3.5	<p>リスクマネジメント計画 製造業者は、検討対象となる特定の医療用具または付属品について、リスクマネジメントプロセスに従ったリスクマネジメント計画を作成しなければならない。リスクマネジメント計画はリスクマネジメントファイルの一部としなければならない。 リスクマネジメント計画には以下の内容が含まれていなければならない： a) 計画の適用範囲、医療用具の特定と説明およびこの計画が適用されるライフサイクル段階； b) 検証計画 c) 責任の割り当て d) リスクマネジメント活動のレビューに関する要求事項 e) リスクの許容基準 注 リスクの許容基準はリスクマネジメントプロセスの最終的有効性の決定に非常に役立つと思われる。このような基準の作成にあたってのガイダンスについては付属文書 E を参照のこと。</p>		

Example of ISO 14971 Checklist

節	要求事項	結果-備考	判定
	医療用具のライフサイクルの期間中に計画を変更する場合、変更の記録をリスクマネジメントファイルに保管しなければならぬ。		
4.	リスク分析		
4.1	リスク分析手順		
	<p>リスク分析は4.2~4.4の説明に従って実施しなければならない。</p> <p>リスク分析の実施と結果はリスクマネジメントファイルに保存しなければならない。</p> <p>注- 類似の医療用具についてのリスク分析が利用できる場合、プロセスが同様であること、もしくは実施された変更によって結果に重大な差が生じないことが実証できれば、参考として用いることができる。これは、変更の体系的評価と、存在する様々なハザードに影響を及ぼす方法に基づいて行われるべきである。</p> <p>4.2~4.4において要求される記録に加えて、リスク分析の実施および結果の文書には、少なくとも以下の事項を含めなければならない：</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 分析対象となる医療用具または付属品の説明と特定； b) リスク分析の実施者および実施組織の特定； c) 分析日 		
4.3	<p>既知または予測可能なハザードの特定</p> <p>製造業者は、正常状態と故障状態の両方における医療用具に関連した既知または予測可能なハザードの一覧表を作成しなければならない。これまでに認識されているハザードを特定しなければならない。この一覧表はリスクマネジメントファイルに保管しなければならない。</p> <p>危険な状況に至る可能性のある予測可能な一連の事象について</p>		