

TCVN

TIÊU CHUẨN QUỐC GIA

TCVN 9858-3:2013

ISO 22442-3:2007

**THIẾT BỊ Y TẾ SỬ DỤNG MÔ ĐỘNG VẬT VÀ CÁC DẪN
XUẤT - PHẦN 3: ĐÁNH GIÁ XÁC NHẬN VIỆC LOẠI TRỪ
VÀ/HOẶC BẤT HOẠT VIRUS VÀ CÁC TÁC NHÂN GÂY
BỆNH XÓP NÃO LÂY TRUYỀN (TSE)**

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

HÀ NỘI - 2013

Mục lục

	Trang
Lời giới thiệu.....	5
1 Phạm vi áp dụng.....	7
2 Tài liệu viện dẫn.....	8
3 Thuật ngữ và định nghĩa.....	8
4 Yêu cầu chung.....	9
5 Xem xét tài liệu.....	11
6 Nghiên cứu về loại trừ và/hoặc bất hoạt virus và các tác nhân TSE.....	12
7 Báo cáo tổng kết.....	13
8 Đánh giá báo cáo tổng kết.....	14
9 Theo dõi và kiểm soát thường quy các thông số quan trọng của quy trình.....	14
Phụ lục A (quy định) - Các yêu cầu liên quan đến xem xét tài liệu.....	15
Phụ lục B (tham khảo) - Hướng dẫn nghiên cứu về loại trừ và/hoặc bất hoạt virus.....	19
Phụ lục C (tham khảo) - Hướng dẫn nghiên cứu về loại trừ và/hoặc bất hoạt các tác nhân TSE.....	25
Phụ lục D (tham khảo) - Hướng dẫn vấn đề thu gọn.....	27
Phụ lục E (tham khảo) - Đánh giá thống kê nồng độ virus và hệ số rút gọn và đánh giá độ tin cậy của chúng.....	28
Phụ lục F (tham khảo) - Tính hệ số rút gọn.....	30
Phụ lục G (tham khảo) - Xác suất tìm được các tác nhân tại các nồng độ thấp.....	31
Thư mục tài liệu tham khảo.....	32

Lời nói đầu

TCVN 9858-3:2013 hoàn toàn tương đương với ISO 22442-3:2007;

TCVN 9858-3:2013 do Viện Trang thiết bị và Công trình y tế biên soạn, Bộ Y tế đề nghị, Tổng cục Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng thẩm định, Bộ Khoa học và Công nghệ công bố.

Bộ tiêu chuẩn TCVN 9858 (ISO 22442) *Thiết bị y tế sử dụng mô động vật và các dẫn xuất*, gồm các tiêu chuẩn sau:

- TCVN 9858-1:2013 (ISO 22442-1:2007) Phần 1: Áp dụng quản lý rủi ro.
- TCVN 9858-2:2013 (ISO 22442-2:2007) Phần 2: Kiểm soát việc lập nguồn, thu thập và xử lý.
- TCVN 9858-3:2013 (ISO 22442-3:2007) Phần 3: Đánh giá xác nhận việc loại trừ và/hoặc bất hoạt virus và các tác nhân gây bệnh xốp não lây truyền (TSE).

Bộ tiêu chuẩn ISO 22442 *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives*, còn các phần sau:

- ISO 22442-4: *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives - Part 4: Principles for elimination and/or inactivation of transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents and validation assays for those processes.*

Lời giới thiệu

Các thiết bị y tế có sử dụng các vật liệu có nguồn gốc động vật.

Mô động vật và các dẫn xuất của chúng được sử dụng trong thiết kế và sản xuất các thiết bị y tế sẽ có nhiều ưu điểm hơn so với vật liệu không phải từ động vật. Phạm vi và số lượng các vật liệu có nguồn gốc động vật trong các thiết bị y tế rất đa dạng. Các vật liệu này có thể cấu thành một phần chủ yếu của thiết bị (ví dụ van tim bô/lợn, chất thay thế xương sử dụng trong nha khoa hoặc chỉnh hình, các dụng cụ cầm máu), có thể dùng làm lớp phủ ngoài sản phẩm hoặc trong ngấm tẩm (ví dụ collagen, gelatin, heparin) hoặc có thể được sử dụng trong quá trình sản xuất thiết bị (ví dụ các dẫn xuất của mỡ động vật như oleate và stearate, huyết thanh thai bê, men, môi trường nuôi cấy).

Điều quan trọng cần biết là việc tiếp xúc với một phương pháp bất hoạt/loại trừ virus hoặc TSE được đối chứng chính xác và đánh giá xác nhận đúng cách không phải là tác nhân duy nhất chứng tỏ sản phẩm là an toàn. Cũng cần phải chú ý đến một số tác nhân khác như lập nguồn, thu thập, xử lý, bảo quản, chế biến, kiểm tra mô và/hoặc tế bào có nguồn gốc động vật, và việc kiểm soát môi trường trong đó sản phẩm được sản xuất, lắp ráp và đóng gói. Nhà sản xuất cần xem xét thực tế là mỗi giai đoạn sản xuất đều có thể đưa đến ô nhiễm cũng như loại trừ và/hoặc bất hoạt virus và các tác nhân TSE.

Để đạt đến sự an toàn của các thiết bị y tế có hai phương pháp bổ sung (xem TCVN 9858-1 (ISO 22442-1)) có thể được áp dụng để kiểm soát việc gây nhiễm tiềm tàng của các mô. Đó là:

- a) lựa chọn nguyên liệu nguồn sao cho giảm thiểu nhiễm virus và/hoặc các tác nhân TSE (xem TCVN 9858-1 (ISO 22442-1) và TCVN 9858-2 (ISO 22442-2)).
- b) cung cấp bằng chứng khoa học xác thực để chứng minh khả năng loại trừ hoặc bất hoạt virus và/hoặc các tác nhân TSE của dây chuyền sản xuất (phần tương tự của TCVN 9858 (ISO 22442)).

Các yêu cầu đối với hệ thống chất lượng cho thiết bị y tế để sử dụng thường quy được quy định ở TCVN ISO 13485 (ISO 13485). Các tiêu chuẩn cho hệ thống quản lý chất lượng thừa nhận rằng, đối với các quy trình nhất định trong sản xuất, hiệu quả của quy trình đó không thể được xác nhận một cách đầy đủ bằng thanh tra và kiểm tra sản phẩm về sau. Việc loại trừ và/hoặc bất hoạt của virus và các tác nhân TSE là một ví dụ của một quá trình đặc biệt vì hiệu lực của quy trình không thể được xác nhận thông qua thanh tra và kiểm tra sản phẩm. Vì lý do này, các vấn đề sau đây cần được xem xét đặc biệt:

- xác định quy trình và các nguyên liệu được sử dụng;
- đánh giá xác nhận bất hoạt đầy đủ trước khi sử dụng thường quy;
- theo dõi hoạt động của quy trình sản xuất;
- bảo dưỡng thiết bị hợp lý;

- đào tạo nhân viên, v.v.

Trong lịch sử đã có nhiều trường hợp nhiễm virus không được biết hoặc không được phát hiện trong khi sản xuất. Vì lý do này, đánh giá quá trình sản xuất có thể cung cấp một biện pháp bảo đảm một cách tin cậy rằng một số lượng lớn virus, bao gồm các virus gây bệnh không được biết đã được loại bỏ. Nguyên tắc này cũng áp dụng cho các tác nhân TSE.

CHÚ THÍCH Để cho thấy sự phù hợp theo tiêu chuẩn này, quy định các yêu cầu cần hoàn thành. Các hướng dẫn nêu trong các phần chú thích và Thư mục tài liệu tham khảo không phải là quy định và không được cung cấp để làm danh sách kiểm tra cho chuyên gia đánh giá.

Thiết bị y tế sử dụng mô động vật và các dẫn xuất -

Phần 3: Đánh giá xác nhận việc loại trừ và/hoặc bất hoạt virus và các tác nhân gây bệnh xốp não lây truyền (TSE)

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

1 Phạm vi áp dụng

Tiêu chuẩn này quy định các yêu cầu cho việc đánh giá xác nhận việc loại trừ và/hoặc bất hoạt virus và các tác nhân TSE trong quá trình sản xuất các thiết bị y tế (ngoại trừ các thiết bị y tế chẩn đoán *in vitro*) sử dụng mô động vật hoặc các sản phẩm dẫn xuất từ mô động vật không sống hoặc coi như không sống. Tiêu chuẩn này được ứng dụng khi cần thông qua quá trình quản lý nguy cơ như mô tả trong TCVN 9858-1 (ISO 22442-1). Tiêu chuẩn này không bao gồm các tác nhân có thể lây truyền hoặc không lây truyền khác.

CHÚ THÍCH 1 Việc phân tích và quản lý nguy cơ được miêu tả trong TCVN 9858-1 (ISO 22442-1). Các quá trình tiệt khuẩn thông thường, khi sử dụng để xử lý các mô động vật trong các thiết bị y tế, không hoàn toàn hiệu quả trong việc bất hoạt các tác nhân nguyên nhân gây bệnh xốp não lây truyền. Lập nguồn một cách có chọn lọc là việc cực kỳ quan trọng (xem TCVN 9858-1 (ISO 22442-1) và TCVN 9858-2 (ISO 22442-2)).

CHÚ THÍCH 2 TCVN 7392 (ISO 11135), TCVN 7393 (ISO 11137), TCVN 8581-1 (ISO 11737-1), TCVN 8026 (ISO 13408), ISO 14160, TCVN 8582 (ISO 14937) và ISO 17665 có thể liên quan đối với vi khuẩn, nấm mốc và men (xem Thư mục tài liệu tham khảo).

Tiêu chuẩn này không bao gồm việc sử dụng mô người trong các thiết bị y tế.

Tiêu chuẩn này không quy định hệ thống quản lý chất lượng đối với việc kiểm soát tất cả các giai đoạn sản xuất thiết bị y tế.

CHÚ THÍCH 3 Tiêu chuẩn này không yêu cầu đưa ra một hệ thống quản lý chất lượng đầy đủ trong quá trình sản xuất, tuy nhiên tiêu chuẩn vẫn có quy định về một số yếu tố trong hệ thống quản lý chất lượng. Cần chú ý các tiêu chuẩn về các hệ thống quản lý chất lượng (xem TCVN ISO 13485 (ISO 13485)) kiểm soát toàn bộ các giai đoạn sản xuất hoặc tái chế các thiết bị y tế. Các yếu tố về hệ thống quản lý chất lượng do tiêu chuẩn này yêu cầu có thể tạo thành một phần trong hệ thống quản lý chất lượng phù hợp với TCVN ISO 13485 (ISO 13485).

Tiêu chuẩn không xem xét ảnh hưởng của bất kỳ phương pháp loại trừ và/hoặc bất hoạt nào đối với sự phù hợp của thiết bị y tế cho mục đích sử dụng dự kiến của chúng.

2 Tài liệu viện dẫn

Các tài liệu viện dẫn sau rất cần thiết cho việc áp dụng tiêu chuẩn này. Đối với các tài liệu viện dẫn ghi năm công bố thì áp dụng phiên bản được nêu. Đối với các tài liệu viện dẫn không ghi năm công bố thì áp dụng phiên bản mới nhất, bao gồm cả các sửa đổi, bổ sung (nếu có).

TCVN 9858-1:2013 (ISO 22442-1:2007) *Thiết bị y tế sử dụng mô động vật và các dẫn xuất - Phần 1: Áp dụng quản lý rủi ro.*

TCVN 9858-2:2013 (ISO 22442-2:2007) *Thiết bị y tế sử dụng mô động vật và các dẫn xuất - Phần 2: Kiểm soát việc lập nguồn, thu thập và xử lý.*

3 Thuật ngữ và định nghĩa

Trong tiêu chuẩn này, áp dụng các thuật ngữ, định nghĩa trong TCVN 9858-1 (ISO 22442-1) và các thuật ngữ, định nghĩa sau:

3.1

Tác nhân TSE mẫu (model TSE agent)

Tác nhân TSE kháng lại việc xử lý lý học và/hoặc hóa học được sử dụng tham chiếu tương tự cho bất hoạt các tác nhân TSE liên quan, qua đó chứng minh tính hiệu quả của quá trình bất hoạt

3.2

Virus mẫu (model virus)

Virus kháng lại việc xử lý hóa học và/hoặc lý học được sử dụng tham chiếu tương tự cho bất hoạt các virus liên quan, qua đó biểu thị độ hiệu quả của quá trình bất hoạt

CHÚ THÍCH Đây bao gồm các mẫu virus (RNA, DNA, có vỏ bọc, không có vỏ bọc) và các mẫu khuẩn thực bào.

3.3

Hệ số rút gọn tổng quát (overall reduction factor)

Tổng của các hệ số rút gọn của các bước xử lý riêng lẻ

3.4

Tế bào cho phép xâm nhiễm (permissive cell)

Tế bào có thể nhiễm virus trong điều kiện nghiên cứu và trong đó virus được nhân lên

3.5**Hệ số rút gọn (reduction factor)**

Tỷ số giữa lượng virus hoặc tác nhân TSE trong môi trường tương thích hoặc dụng cụ trước khi bất hoạt hoặc loại trừ với lượng virus hoặc tác nhân TSE sau khi bất hoạt hoặc loại trừ tại thời điểm chuẩn bị chuyển sang bước tiếp theo trong quy trình sản xuất, được biểu diễn theo đơn vị \log_{10}

3.6**Tác nhân TSE liên quan (relevant TSE agent)**

Tác nhân TSE được biết, hoặc có thể, làm lây nhiễm nguyên liệu nguồn hoặc các vật liệu khác sử dụng trong quá trình sản xuất

3.7**Virus liên quan (relevant virus)**

Virus được biết, hoặc có thể, làm lây nhiễm nguyên liệu nguồn hoặc các vật liệu khác sử dụng trong quá trình sản xuất

3.8**Đánh giá xác nhận lại (revalidation)**

Một bộ thủ tục văn bản để xác nhận lại một đánh giá xác nhận lại đã công bố

3.9**Quy trình giảm quy mô (scaled down process)**

Quy trình có quy mô thu nhỏ mô phỏng y hệt các thông số hoạt động như được sử dụng trong quy trình sản xuất quy mô đầy đủ

3.10**Tiệt khuẩn (sterilization)**

Quá trình làm cho sản phẩm không còn bất cứ dạng vi sinh vật sống nào

3.11**Đánh giá xác nhận (validation)**

Thủ tục văn bản để thu thập, ghi chép và phân giải các số liệu cần thiết để kết luận rằng một quy trình nào đó sẽ luôn tạo ra các sản phẩm tuân thủ các yêu cầu đặt ra (ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.55)

4 Yêu cầu chung**4.1 Quản lý rủi ro**

Việc phân tích và quản lý rủi ro phải được thực hiện theo TCVN 9858-1 (ISO 22442-1).

Việc báo cáo phải được thực hiện cho các quy trình sản xuất được xem là có hiệu quả trên một số vật liệu động vật như đã bàn luận trong Phụ lục C trong TCVN 9858-1:2013 (ISO 22442-1:2007).

4.2 Lập nguồn và quá trình sản xuất

Một hệ thống văn bản sẽ được thiết lập và duy trì để kiểm soát nguồn gốc của các nguyên liệu thô có nguồn gốc động vật. TCVN 9858-2 (ISO 22442-2) sẽ được sử dụng để đáp ứng yêu cầu này đến mức tối đa có thể.

Quá trình sản xuất phải được thiết lập để làm giảm tối thiểu lượng virus và các tác nhân TSE trong nguyên liệu đầu vào, các sản phẩm trung gian cũng như thành phẩm.

Các thủ tục văn bản và các quy trình thích hợp phải được thiết lập để bảo đảm rằng các thông số đã đánh giá xác nhận sẽ được áp dụng trong các quá trình sản xuất thường quy.

CHÚ THÍCH Có thể khai thác hệ thống quản lý chất lượng tuân theo TCVN ISO 13485 (ISO 13485) để đáp ứng các yêu cầu của tiêu chuẩn này.

4.3 Yêu cầu chung liên quan đến đánh giá xác nhận

4.3.1 Các thủ tục văn bản

Các thủ tục văn bản và các yêu cầu của tiêu chuẩn này sẽ được thực hiện. Hồ sơ và các ghi chép phải được xem lại và đánh giá xác nhận bởi cán bộ đã được chỉ định (xem Điều 4.3.2).

Các phương pháp sử dụng trong xem xét tài liệu và/hoặc trong nghiên cứu về bất hoạt sẽ được ghi và lưu trữ trong một thời gian do nhà sản xuất xác định.

4.3.2 Nhân lực

Trách nhiệm thực thi tiêu chuẩn này sẽ được giao cho cán bộ có trình độ.

Các yêu cầu về trình độ, đào tạo hoặc kinh nghiệm của cán bộ phải được ghi lại và phải phù hợp với công việc, trách nhiệm và quyền hạn của từng cá nhân.

CHÚ THÍCH Trình độ về bằng cấp, đào tạo và kinh nghiệm đòi hỏi đối với cán bộ các cấp phụ thuộc vào các hoạt động phải thực thi.

4.3.3 Hiệu chuẩn

Một hệ thống có hiệu quả phải được thiết lập, ghi chép và duy trì để việc hiệu chỉnh toàn bộ các thiết bị điều khiển, chỉ thị và ghi lại được sử dụng trong việc đánh giá xác nhận.

4.3.4 Thiết bị, dụng cụ

Thiết bị phù hợp như đã quy định trong một phương thức phải được sử dụng. Tất cả các trang thiết bị cần bảo dưỡng định kỳ phải được bảo dưỡng tuân theo các phương thức đã lập hồ sơ. Giấy tờ ghi chép việc bảo dưỡng phải được lưu lại.

Cụ thể, bất kỳ thiết bị nào cũng phải có khả năng vận hành trong quy trình dự kiến của nó trong phạm vi quy định. Ngoài ra, nếu thiết bị sử dụng trong khi đánh giá xác nhận không giống với thiết bị sử

dụng trong chu trình sản xuất bình thường, cần có đầy đủ văn bản để chứng minh rằng các thông số hoạt động của nó là tương đương như đã sử dụng trong chu trình sản xuất.

4.3.5 Hệ thống thực nghiệm

Các phần bổ sung cho các hệ thống thực nghiệm được sử dụng trong các nghiên cứu của việc đánh giá xác nhận như hóa chất, các hệ tế bào và các động vật thực nghiệm phải được xác định, điều chỉnh, kiểm tra và lập hồ sơ một cách đầy đủ.

5 Xem xét tài liệu

5.1 Tiến hành xem xét tài liệu

Việc xem xét tài liệu phải được tiến hành như quy định ở Phụ lục A, nhằm xác định và phân tích các số liệu về việc loại trừ và/hoặc bất hoạt virus và các tác nhân TSE.

5.2 Ứng dụng kết quả xem xét tài liệu

Thông tin kỹ thuật từ phần xem xét tài liệu phải được sử dụng để tối ưu hóa việc thiết kế nghiên cứu về bất hoạt và/hoặc loại trừ.

Bất kỳ ngoại suy nào dựa trên việc bất hoạt virus và các tác nhân TSE cần được lý giải và lập hồ sơ.

Sự biến đổi đa dạng tiềm ẩn của các nguyên liệu nguồn gốc động vật được dùng trong các thiết bị y tế và của các quy trình sản xuất có thể gây nên tình trạng hiểu sai độ tin cậy của số liệu được công bố do đó cần phải được xem xét.

5.3 Virus

Nhà sản xuất cần chứng minh xem liệu xem xét tài liệu có chỉ ra các bước bất hoạt và/hoặc loại trừ nào có thể có hiệu quả. Điểm xem xét tài liệu là điều kiện tiên quyết đối với việc tiến hành nghiên cứu về bất hoạt virus. Trong các trường hợp ngoại lệ, nếu nhà sản xuất lựa chọn không tiến hành nghiên cứu nữa, việc này cần được lý giải và lập hồ sơ.

Nếu thông tin có sẵn không hỗ trợ việc loại trừ và/hoặc bất hoạt virus, cần tiến hành chiến lược quản lý rủi ro thay thế (xem TCVN 9858-1 (ISO 22442-1)).

5.4 Tác nhân TSE

Việc xem xét tài liệu sẽ giúp cân nhắc phương pháp được công bố để loại bỏ và/hoặc bất hoạt tác nhân TSE nào có thể phù hợp cho thiết bị y tế đang được xem xét. Cụ thể, các nguyên liệu nguồn gốc động vật và các quy trình sản xuất được đề cập trong tài liệu phải có thể so sánh được với các nguyên liệu dùng cho thiết bị y tế đang xem xét (xem Phụ lục A). Nghiên cứu bất hoạt đã được đánh giá xác nhận phải được tiến hành khi độ tương thích của các nguyên liệu và các quy trình không thể chứng minh được hoặc nhà sản xuất có yêu cầu cụ thể đối với việc bất hoạt các tác nhân TSE (xem Điều 6).

Nếu thông tin sẵn có không hỗ trợ việc loại trừ và/hoặc bất hoạt các tác nhân TSE, chiến lược quản lý rủi ro thay thế phải được thực thi (xem TCVN 9858-1 (ISO 22442-1)).

Các cân nhắc đặc biệt đối với việc sản xuất một số nguyên liệu nguồn gốc động vật được nêu trong TCVN 9858-1:2013 (ISO 22442-1:2007), Phụ lục C.

6 Nghiên cứu về việc loại trừ và/hoặc bất hoạt virus và các tác nhân TSE

6.1 Quy định chung

Nếu cần thiết phải nghiên cứu về loại trừ và/hoặc bất hoạt (xem 5.3 và 5.4), nghiên cứu sẽ được tiến hành sao cho chứng minh được hiệu quả đối với các bước sản xuất có chọn lọc đối với các chất tác nhân được chọn lọc (xem Phụ lục B và C).

Nếu nhà sản xuất sử dụng các quá trình khử khuẩn đã được đánh giá xác nhận đối với vi khuẩn, nấm mốc và men, các quy trình này cần được hỗ trợ bằng các số liệu liên quan đối với loại trừ và/hoặc bất hoạt virus và các tác nhân TSE.

6.2 Thủ tục

Phương pháp nghiên cứu để chứng minh sự loại trừ và/hoặc bất hoạt của virus và các tác nhân TSE trong sản xuất cần nêu các thông tin sau đây bao gồm, nếu có, các giá trị và tiêu chuẩn có thể chấp nhận được:

- a) Các nguy cơ đã biết đối với các mô liên quan (xem TCVN 9858-1 (ISO 22442-1));
- b) Xác định các chất liên quan;
- c) Lý do lựa chọn việc phối hợp các chất mẫu: các mẫu dùng trong nghiên cứu loại trừ và/hoặc bất hoạt cần được lựa chọn bởi nhà sản xuất; cần cung cấp các giải thích cho việc lựa chọn các mẫu;

CHÚ THÍCH 1 Các mẫu như vậy bao gồm các virus mẫu (RNA, DNA, có vỏ bọc, không có vỏ bọc, cũng xem Bảng B.1), các tác nhân TSE.

CHÚ THÍCH 2 Trong nghiên cứu, có thể sử dụng sinh vật thử nghiệm của các tác nhân TSE (như chuột đồng hoặc chuột nhà) nhằm chứng minh sự bất hoạt của các chất trong quá trình sản xuất thiết bị y tế hoặc các thiết bị thành phần. Các nghiên cứu như vậy được coi là có tính chất dự báo hiệu lực bất hoạt các tác nhân TSE có thể gây bệnh, ví dụ bệnh xốp não lợn, bệnh thần kinh cứng và bệnh Creutzfeldt-Jacob.

- d) Xác định và định nghĩa các quy trình sản xuất được chọn để loại trừ và/hoặc bất hoạt các virus và các tác nhân TSE liên quan;
- e) Ghi chép lại bất kỳ nghiên cứu quy mô thu nhỏ nào, bao gồm chứng minh độ tin cậy của quy trình sản xuất quy mô thu nhỏ;

CHÚ THÍCH 3 Hướng dẫn về giảm quy mô nêu trong Phụ lục D.

CHÚ THÍCH 4 Cần thận trọng với nguy cơ một giai đoạn sản xuất nào đó có thể gây tác dụng không mong muốn lên hiệu quả bất hoạt/loại trừ của các giai đoạn kế tiếp. Việc dựa vào thông tin từ tài liệu cho hiệu quả của một giai đoạn đơn lẻ có thể không hợp lý nếu thông tin có sẵn không liên quan đến cùng một chuỗi dây chuyền sản xuất dự kiến bởi nhà sản xuất.

CHÚ THÍCH 5 Hệ số rút gọn chung không thể bằng tổng các hệ số rút gọn của các quá trình đơn lẻ có sử dụng cơ chế lý, hóa, men, nhiệt hoặc chất phản ứng tương tự để làm giảm lượng virus hoặc các tác nhân TSE. Có thể mất tính hiệu quả trong lần áp dụng sau của cùng công đoạn xử lý.

f) Các phương pháp tính hệ số rút gọn;

g) Phương pháp ước lượng động năng rút gọn, nếu có (xem Phụ lục E và F)

CHÚ THÍCH 6 Cần thận trọng đối với các hạn chế về mặt thống kê và vật lý của việc lấy mẫu và các giới hạn về độ nhạy của các phương pháp thăm dò (xem B.3.5 và các Phụ lục C, E và F).

6.3 Tiến hành nghiên cứu

Nghiên cứu cần được tiến hành đúng theo đề cương phương pháp.

6.4 Giải thích số liệu

Hệ số rút gọn cần được xác định (xem B.3.5 và các Phụ lục C, E và F). Hiệu quả của các bước sản xuất đối với việc loại trừ và/hoặc bất hoạt virus và các tác nhân TSE cần được xem xét. Việc giảm quy mô và các biến cố khác có thể ảnh hưởng kết quả cần được xem xét.

CHÚ THÍCH Hệ số rút gọn thường được tính toán cho từng bước trong phạm vi nghiên cứu có đối chứng.

7 Báo cáo tổng kết

Báo cáo tổng kết cần bao gồm các phần sau:

- xem xét tài liệu (xem Điều 5 và Phụ lục A);
- và/hoặc đánh giá các số liệu thu được trong nghiên cứu loại trừ;
- và/hoặc nghiên cứu bất hoạt đã tiến hành (xem Điều 6);
- kết luận tổng quát;
- tham khảo phần này của TCVN 9858 (ISO 22442).

Báo cáo cần xác định các thông số sản xuất quan trọng đối với tính hiệu quả của quá trình bất hoạt hoặc loại trừ. Ngưỡng chấp nhận được cần được xác định cho các thông số đó.

Cần đưa ra một phần tổng quát có nêu tất cả các bước xử lý liên quan cùng với các hệ số rút gọn (xem B.3.5 và Phụ lục C).

CHÚ THÍCH Phần này có thể làm theo dạng biểu đồ tiến trình.

Báo cáo cần được ký bởi các cán bộ được giao chịu trách nhiệm soạn thảo, xem xét và phê duyệt.

Báo cáo cần được lưu trữ và bao gồm hồ sơ quản lý nguy cơ [để đánh giá xác nhận lại, xem Điều 8].

8 Xem xét báo cáo tổng kết

Cần ghi chép các thủ tục điểm lại báo cáo tổng kết bởi các cán bộ được giao.

Cần điểm lại báo cáo tổng kết khi có các thay đổi đáng kể trong quy trình sản xuất và/hoặc khi các thông tin liên quan trước đây không được xem xét nhưng nay lại xuất hiện ví dụ bằng chứng khoa học xác thực, tài liệu và các ấn bản có thẩm quyền. Nếu cần, các biện pháp sửa đổi và/hoặc nghiên cứu thêm cần được thực hiện và báo cáo để đánh giá xác nhận lại quy trình sản xuất.

Cần giữ lại bất kỳ bản ghi chép nào của phần điểm báo cáo tổng kết.

9 Theo dõi và kiểm soát thường quy các thông số quan trọng của quá trình

Nhà sản xuất cần bảo đảm rằng toàn bộ các thông số quan trọng nêu trong báo cáo tổng kết được theo dõi và kiểm tra trong quá trình sản xuất.

Phụ lục A

(quy định)

Các yêu cầu liên quan đến xem xét tài liệu

A.1 Tổng quát

CHÚ THÍCH TCVN 7740 (ISO 14155) có nêu các thông tin liên quan đến xem xét tài liệu. Các bước sửa đổi của tài liệu đó sẽ được xem xét.

Phần xem xét tài liệu cần xác định các nghiên cứu về năng lực loại trừ và/hoặc bất hoạt của quy trình sản xuất đối với virus và các tác nhân TSE. Phần xem xét tài liệu cần được thực hiện bởi các cán bộ có trình độ phù hợp trong lĩnh vực, hiểu biết cập nhật, và có khả năng bày tỏ luận điểm.

A.1.1 Phương pháp

A.1.1.1 Quy định chung

Cần xác định chính xác các câu hỏi cần được trả lời. Phần này cần bao gồm ít nhất:

- xác định các virus và tác nhân TSE liên quan sẽ làm cơ sở cho việc tìm kiếm (xem các Phụ lục B và C);
- xác định các bước sản xuất có thể làm bất hoạt và/hoặc loại trừ các virus và tác nhân TSE liên quan;
- xác định ảnh hưởng của các bước sản xuất trước đây đối với hiệu lực của quy trình;
- xác định các thông số liên quan của các bước sản xuất;
- xem xét hiệu lực tiềm tàng của quá trình đối với việc làm bất hoạt và/hoặc loại trừ virus và các tác nhân TSE;
- đánh giá ảnh hưởng của mô động vật hoặc dẫn xuất đối với hiệu lực của quy trình.

Phương pháp xác định, lựa chọn, và xem xét các báo cáo phù hợp cần được soạn thảo và tốt nhất là dựa vào hoạt động xem xét tài liệu một cách có hệ thống.

A.1.1.2 Mục tiêu

Mục tiêu của xem xét tài liệu cần được xác định rõ ràng. Các loại báo cáo liên quan đến mục tiêu của xem xét tài liệu cần được xác định.

A.1.1.3 Nhận dạng dữ liệu

Các dữ liệu được lấy từ các tài liệu khoa học đã xuất bản, ví dụ bằng chứng khoa học xác thực, tài liệu nghiên cứu khoa học và các ấn bản có thẩm quyền. Cần tìm tài liệu một cách hệ thống nhằm làm giảm nguy cơ tạo ra ý kiến thiên vị. Cũng nên xem xét các số liệu chưa được công bố.

Phần xem xét tài liệu cần xác định:

- nguồn số liệu và phạm vi tìm trong các cơ sở dữ liệu hoặc các nguồn thông tin khác;
- cơ sở lựa chọn/sự phù hợp của tài liệu đã được công bố;
- cơ sở để kết luận rằng tất cả các tài liệu phù hợp, gồm cả tài liệu tốt và không tốt, đã được xác định;
- tiêu chuẩn loại trừ các tài liệu cụ thể nào đó và giải thích sự loại trừ đó.

CHÚ THÍCH Các cơ sở dữ liệu để xem xét tài liệu một cách hệ thống là:

- các cơ sở dữ liệu y tế và hỗ trợ y tế;
- các báo cáo kỹ thuật từ các Ủy ban Tiêu chuẩn;
- tài liệu nước ngoài;
- tài liệu không chính thống (luận văn, báo cáo nội bộ, tạp chí không được đánh giá chuyên môn, internet, các tài liệu chuyên ngành);
- các tài liệu tham khảo liệt kê trong các nguồn chủ yếu;
- các nguồn chưa công bố khác mà các chuyên gia trong lĩnh vực đã biết (tìm được thông qua giao tiếp cá nhân);
- số liệu thô từ các thử nghiệm chưa được công bố (tìm được thông qua giao tiếp cá nhân).

A.1.1.4 Sự liên quan của dữ liệu

Phần xem xét tài liệu cần xác định rõ ràng mức độ liên quan của tài liệu với các đặc tính cụ thể liên quan đến quá trình sản xuất của dụng cụ đang xem xét.

Nếu các báo cáo đã công bố không đề cập trực tiếp đến quy trình sản xuất của dụng cụ đang xem xét, áp dụng như sau:

Nhà sản xuất sẽ chứng minh tính tương đồng của quy trình sản xuất nêu trong các báo cáo đã công bố so với quy trình áp dụng đối với dụng cụ đang xem xét. Như vậy cần chứng minh:

- cùng một loại mô;
- cùng hình dạng;
- cùng chất lượng nguyên liệu;
- cùng điều kiện sản xuất (ví dụ: thời gian, nhiệt độ, nồng độ, pH, áp suất, tỷ lệ, dung môi) trừ khi có thể giải thích các khác biệt.

A.1.1.5 Đánh giá

Phần xem xét tài liệu cần làm rõ mức độ ý nghĩa của các tài liệu tham khảo dựa trên một số tác nhân, bao gồm:

- sự phù hợp về kiến thức và chuyên sâu của tác giả đối với dụng cụ và/hoặc quy trình sản xuất liên quan;
- các kết luận của tác giả có được chứng minh bằng số liệu hay không;
- tài liệu có phản ánh hoạt động hiện tại và công nhận các công nghệ mới hay không;

CHÚ THÍCH Các nghiên cứu cũ không phản ánh gì mới đôi khi lại có các thông tin liên quan.

- các tài liệu tham khảo có được lấy từ các ấn bản khoa học danh tiếng hay không;
- các báo cáo có được in trong các tạp chí có đánh giá chuyên ngành hay không;
- mức độ tài liệu công bố biểu thị kết quả của các nghiên cứu có tuân thủ các nguyên tắc khoa học đối với thiết kế, trong việc đưa ra các kết luận phù hợp và được chứng minh, và xác định thuật toán thống kê phù hợp.

Nếu phần đánh giá có bao gồm tài liệu không chính thống hoặc dữ liệu chưa công bố, phần tài liệu cần đánh giá mức độ ý nghĩa đối với mỗi báo cáo. Khi sử dụng các thông tin như vậy, cần bao gồm đầy đủ thông tin khoa học từ các nghiên cứu đối chứng cho phép đánh giá về mặt khoa học.

Bằng chứng đưa ra không nên bao gồm:

- a) Các báo cáo không đủ chi tiết để đánh giá về mặt khoa học (bao gồm thiếu thiết kế thống kê tin cậy chấp nhận được nếu điều này liên quan đến thiết kế của nghiên cứu dự kiến);
- b) Các ý kiến không được kiểm chứng.

A.1.2 Đánh giá

Phần xem xét tài liệu cần có đánh giá. Phần đánh giá này cần:

- được soạn thảo bởi cán bộ có bằng cấp phù hợp trong lĩnh vực, có kiến thức cập nhật và có khả năng chứng minh luận điểm khách quan;
- có phần mô tả ngắn của thiết bị y tế;
- có phần phân tích toàn bộ các dữ liệu được xem xét, cả loại tốt và không tốt;
- đánh giá mức độ liên quan của tài liệu đối với các đặc điểm của loại mô đang được đánh giá, lý giải hợp lý mức độ giống giữa loại mô nêu trong tài liệu và dụng cụ đang được đánh giá;
- phân tích các rủi ro, nguy cơ phối hợp và độ an toàn phù hợp;
- có phần mô tả các phương pháp so sánh các bài báo khác nhau; để tránh so sánh quá mức, cần đặc biệt chú ý các tình huống trong đó lặp lại các bài báo của cùng tác giả;
- có một danh mục các bài báo được tham chiếu chéo hợp lý trong đánh giá;

- nếu các dữ liệu liên quan đến một dụng cụ tương đương, cần có tuyên bố rằng đã chứng minh được mức độ tương đương cùng tất cả các đặc tính liên quan.

Phần đánh giá cần được ký và ghi ngày tháng bởi tác giả.

A.2 Kết luận

Dựa vào kết quả phân xem xét tài liệu, nhà sản xuất cần trả lời được các câu hỏi sau:

- Các kết luận đưa ra có xác thực không?
- Các số liệu có đủ để chứng minh độ tuân thủ với các yêu cầu thiết yếu không?

A.3 Báo cáo

Kết quả xem xét tài liệu sẽ được tổng hợp trong một bản báo cáo bao gồm đánh giá bình luận tài liệu, các kết luận và toàn bộ các thông tin liên quan như yêu cầu trong phụ lục này (xem Điều 7).

CHÚ THÍCH Nếu không đủ nội dung hoặc chất lượng trong bất kỳ bước nào trên đây hoặc khi không có đủ thông tin mới phù hợp, cần kiểm tra lại thông tin và, nếu cần, quy trở lại giai đoạn trước, tiến hành các điều chỉnh cần thiết và lặp lại quá trình.

Phụ lục B

(tham khảo)

Hướng dẫn nghiên cứu về loại trừ và/hoặc bất hoạt virus

B.1 Tổng quát

Việc loại trừ và/hoặc bất hoạt virus được cho là tuân theo các khái niệm mang tính thống kê, do đó không thể bảo đảm chắc chắn không có ô nhiễm trong sản phẩm.

Tất cả các phép thử có chung một hạn chế trong việc phân tích lượng virus, khi mà khả năng tìm ra các lượng virus thấp phụ thuộc, theo lý do thống kê, vào cỡ mẫu (xem Phụ lục G).

Việc tạo ra trạng thái không có virus trong mô không chỉ bắt nguồn từ việc thử nghiệm kiểm tra sự có mặt của chúng mà còn từ việc chứng minh rằng các bước sản xuất có thể làm bất hoạt hoặc loại trừ chúng.

B.2 Lựa chọn virus

B.2.1 Việc lựa chọn loại virus sẽ sử dụng khi tiến hành nghiên cứu loại trừ và/hoặc bất hoạt rất quan trọng. Các virus liên quan cần được chọn bất cứ khi nào có thể. Nếu sử dụng các virus liên quan không giúp chứng minh các đặc tính cần thiết, thì việc đánh giá xác nhận cần được tiến hành với các virus mẫu.

B.2.2 Các mẫu virus dùng trong các nghiên cứu loại trừ và/hoặc bất hoạt cần được lựa chọn sao cho đại diện càng gần càng tốt các virus liên quan có thể nhiễm vào sản phẩm cũng như đại diện cho càng nhiều đặc tính lý-hóa học càng tốt nhằm thử khả năng bất hoạt virus của quy trình. Việc lựa chọn virus mẫu cũng có thể bị ảnh hưởng bởi chất lượng và đặc tính của nguyên liệu nguồn và quy trình sản xuất.

B.2.3 Trừ những trường hợp đặc biệt, nếu có hai loại virus có thể được sử dụng cho nghiên cứu loại trừ và/hoặc bất hoạt trong một bước cụ thể nào đó vì chúng cùng giống các loại gây nhiễm bản khác hoặc vì chúng giống nhau về đặc tính lý-hóa học, loại nào đề kháng mạnh hơn nên được lựa chọn.

CHÚ THÍCH Mặc dù nguyên liệu nguồn có thể không nhất thiết là vật chủ cho các virus mẫu nhất định, các số liệu về việc giảm số lượng các loại virus đó cung cấp thông tin hữu ích về khả năng loại bỏ virus của quy trình nói chung.

B.2.4 Cần chú ý khả năng tự hồi phục liên tục của virus mẫu trong nghiên cứu bất hoạt.

B.2.5 Khi có thể, cần lựa chọn virus sao cho virus có thể được nuôi cấy đến nồng độ cao.

B.2.6 Cần có một xét nghiệm đáng tin cậy, nhạy và hiệu quả để tìm ra các virus đã chọn trước và sau khi qua một bước sản xuất.

B.2.7 Cần thận trọng đối với các nguy cơ về sức khỏe mà các virus nhất định có thể gây nên cho cán bộ tiến hành nghiên cứu, và đối với việc sử dụng các biện pháp phòng hộ thích hợp.

B.2.8 Các ví dụ của virus mẫu đã được sử dụng hoặc khuyến cáo sử dụng trong các nghiên cứu bất hoạt được nêu trong Bảng B.1.

B.3 Thiết kế và ý nghĩa của các nghiên cứu loại trừ và/hoặc bất hoạt

B.3.1 Tổng quát

Nghiên cứu về bất hoạt và/hoặc loại trừ bao gồm chủ động thêm một lượng virus đã biết vào các công đoạn sản xuất khác nhau và đo lường mức độ bất hoạt trong các giai đoạn sản xuất tiếp theo. Không cần thiết phải đánh giá xác nhận từng công đoạn sản xuất riêng lẻ trong cả một quy trình. Chỉ các công đoạn có khả năng hoặc góp phần vào việc loại trừ và/hoặc bất hoạt virus mới cần tiến hành nghiên cứu loại trừ và/hoặc bất hoạt. Trong trường hợp một quy trình có một số công đoạn sản xuất có hệ số rút gọn nhỏ, mới cần đánh giá xác nhận toàn bộ quy trình (xem B.3.5).

Cần thận trọng trong việc định nghĩa chính xác từng công đoạn sản xuất.

Cần tránh chủ động đưa virus vào dây chuyền sản xuất. Việc đánh giá xác nhận nên được tiến hành trong một phòng xét nghiệm riêng rẽ được trang bị phù hợp, giống như một mô hình quy mô nhỏ của dây chuyền sản xuất và cần được tiến hành bởi cán bộ có bằng cấp phù hợp và có kinh nghiệm. Hướng dẫn về giảm quy mô nêu trong Phụ lục D.

B.3.2 Thiết kế nghiên cứu

B.3.2.1 Nghiên cứu nên được thiết kế sao cho vẫn có thể phát hiện được lượng virus có mặt ở cuối nghiên cứu bất kể sự hạn chế trong độ nhạy của xét nghiệm (xem Phụ lục G).

B.3.2.2 Hiệu quả bất hoạt/loại trừ virus sẽ phụ thuộc vào cấu trúc, kích cỡ, và hình dạng của vật liệu cũng như phân bố virus trên đó. Thiết kế nghiên cứu cần xem xét điều này.

B.3.2.3 Lượng virus đưa vào nguyên liệu đầu vào của dây chuyền sản xuất cần càng nhiều càng tốt để có thể đánh giá đầy đủ năng lực của dây chuyền sản xuất. Tuy nhiên, thể tích dịch treo chứa virus đưa vào không nên vượt quá 10 % tổng sản phẩm cần đưa vào để mẫu thử có cùng thành phần với nguyên liệu sản xuất. Tính hệ số rút gọn cần dựa vào lượng virus có thể phát hiện được trong nguyên liệu thử chứ không phải vào lượng virus đưa vào.

B.3.2.4 Nếu được, virus trong các mẫu thử nên được chuẩn độ mà không phải xử lý gì thêm như ly tâm, thẩm phân hay bảo quản. Nếu không tránh khỏi việc phải xử lý thêm, ví dụ như để loại bỏ hoặc trung hòa các chất ức chế hoặc các chất độc hoặc bảo quản một thời gian để cho các mẫu được chuẩn độ cùng nhau, cần có biện pháp điều chỉnh phù hợp để đánh giá ảnh hưởng của các công đoạn đó đối với kết quả nghiên cứu, ví dụ như tác dụng làm loãng. Các ảnh hưởng của mẫu thử đối với hệ thống xét nghiệm, bao gồm các tác dụng độc, cần được ghi lại vì chúng có thể ảnh hưởng đến việc phát hiện. Việc bảo quản virus và các mẫu nguyên liệu đã đưa virus vào cần tiến hành trong điều kiện quy định.

B.3.2.5 Bất cứ khi nào có thể, cần xác định động học của sự bất hoạt virus để đo độc của đường cong và xác định thời gian lý thuyết cần để bất hoạt toàn bộ quần thể virus. Cần lập kế hoạch nghiên cứu bất hoạt sao cho các mẫu có thể được lấy ở nhiều thời điểm khác nhau để có thể tạo dựng được đường cong bất hoạt. Thông thường sự bất hoạt virus có pha ban đầu nhanh sau đó là pha chậm. Để đánh giá đặc trưng của quá trình bất hoạt, việc nghiên cứu pha thứ hai rất quan trọng (xem B.4.1 d).

B.3.2.6 Trong trường hợp loại trừ, ví dụ sự giảm nhiễm virus do bị kết tủa hoặc mất các phân đoạn nhất định, mẫu bị loại bỏ cũng cần được nghiên cứu. Sự cân bằng phân bố virus trong các phân đoạn khác nhau cần được vạch ra bất cứ khi nào có thể.

B.3.2.7 Phương pháp phân tích số lượng nhiễm virus cần có đủ độ nhạy và độ tin cậy, cần được thực hiện lặp lại đầy đủ có đối chứng để bảo đảm kết quả thống kê chính xác (xem Phụ lục E).

B.3.2.8 Cần xác định độ chuẩn xác của hệ số giảm dựa theo đánh giá sự thay đổi của các chỉ số quan trọng sử dụng trong việc sắp đặt các giới hạn của quy trình.

B.3.3 Nuôi cấy virus mẫu

Virus mẫu dùng để đánh giá xác nhận quá trình bất hoạt tốt nhất được tạo ra bằng nuôi cấy trong tế bào nếu có thể được. Hệ thống tế bào để nuôi cấy không được làm thay đổi hoạt tính của virus mẫu.

B.3.4 Tiến hành thử nghiệm nuôi cấy tế bào

B.3.4.1 Virus mẫu dùng trong đánh giá xác nhận các quy trình bất hoạt nên được thử nghiệm bằng nuôi cấy tế bào. Nên sử dụng mẫu tế bào cho phép xâm nhập để đánh giá tiềm lực bất hoạt của các công đoạn sản xuất khác nhau.

Trước khi đánh giá nồng độ virus sau khi bất hoạt, trước tiên người ta cần đánh giá liệu có độc tính của các chất gây bất hoạt hay các mẫu của quy trình đối với hệ thống tế bào nuôi cấy dùng để nhân virus. Điển hình là các mẫu phải được trung hòa hoặc pha loãng đến nồng độ không gây độc nhằm phân tích hệ thống tế bào nuôi cấy.

B.3.4.2 Virus nội bào thường khó bất hoạt hơn so với virus ngoại bào. Phương pháp dùng tế bào cho phép xâm nhập cho phép đánh giá tính hiệu quả của các thông số xử lý trong việc bất hoạt cả virus nội bào và virus ngoại bào.

B.3.4.3 Việc thử nghiệm cần được mở rộng đến khi virus không thể phục hồi từ môi trường nuôi cấy có cho nhiễm virus mẫu đã chọn.

Nếu có thể, một số thông số về kháng thể hoặc các tác nhân ảnh hưởng khác lên mẫu phân tích cơ bản cần được phân tích cho các mẫu đã loại bỏ hoặc bất hoạt toàn bộ các chất. Trong nhiều trường hợp không thể phân lập được hiệu ứng bất hoạt khỏi hiệu ứng ảnh hưởng.

B.3.5 Hệ số rút gọn

B.3.5.1 Mục đích của nghiên cứu loại trừ và/hoặc bất hoạt là xác định các công đoạn có hiệu quả trong việc loại trừ và/hoặc bất hoạt virus và tìm ra một thông số đo khả năng loại trừ/bất hoạt virus

của quy trình. Hệ số rút gọn tổng thể thường được biểu diễn dưới dạng tổng của các hệ số riêng lẻ. Tuy nhiên, việc cộng một cách đơn giản các hệ số rút gọn riêng lẻ có thể không hợp lý, đặc biệt trong trường hợp có các virus chưa biết hết đặc tính đề kháng của chúng. Trong một công đoạn của quy trình, nồng độ virus chỉ giảm dưới 1 log được xem là không đáng kể và nên bỏ qua. Nhà sản xuất cần phân biệt các công đoạn hiệu quả với các công đoạn có đóng góp vào việc loại bỏ virus nhưng không có nhiều độ tin cậy. Cũng cần xem xét khả năng virus sống sót sau một công đoạn có thể đề kháng ở công đoạn tiếp theo hoặc lại tăng tính miễn nhiễm. Nhìn chung, một công đoạn riêng rẽ có tác dụng lớn hơn là nhiều công đoạn cùng có một tác dụng chung như nhau.

B.3.5.2 Đối với tất cả các loại virus, nhà sản xuất cần chứng minh độ chấp nhận được của các hệ số rút gọn thu được. Nếu thấy hợp lý, cần xem xét kiểm tra tổng thể cả quy trình sản xuất nhằm chứng minh năng lực chung của quy trình trong việc bất hoạt virus (kiểm tra sản phẩm sau toàn bộ quy trình đã hoàn tất ngoài việc kiểm tra nguyên liệu đầu vào có nhiễm tối đa).

B.4 Các hạn chế của nghiên cứu loại trừ và/hoặc bất hoạt virus

B.4.1 Các nghiên cứu về loại trừ và/hoặc bất hoạt virus hữu ích trong việc góp phần vào quản lý rủi ro, nhằm bảo đảm rằng một mức độ an toàn chấp nhận được đã được thiết lập đối với thiết bị y tế. Tuy nhiên, một số tác nhân trong thiết kế và thực hiện nghiên cứu có thể đưa đến việc ước lượng sai khả năng loại trừ và/hoặc bất hoạt virus của quy trình. Các tác nhân này bao gồm:

- a) Các chủng virus xét nghiệm khác nhau có thể khác nhau về độ nhạy cảm đối với cùng một xử lý
- b) Nếu mẫu virus dùng trong nghiên cứu loại trừ và/hoặc bất hoạt được tạo ra bằng nuôi cấy trong mô, đặc tính của virus tạo ra từ nuôi cấy mô trong nghiên cứu loại trừ và/hoặc bất hoạt có thể khác đặc tính của virus nguyên bản (ví dụ nếu virus nguyên bản và virus nuôi cấy khác nhau về độ tinh khiết hoặc mức độ kết dính).
- c) Khả năng làm giảm nhiễm của cả quy trình thường được biểu diễn dưới dạng tổng logarith của độ giảm ở từng chặng. Đây là cách rất hữu ích để tính chỉ số rút gọn chung, mặc dù có một số trường hợp việc nó cộng các hệ số logarith là không đủ tin cậy (ví dụ khi độ giảm phụ thuộc vào độ hấp thụ virus chất nền).
- d) Sự bất hoạt virus thường tuân theo một đường cong hai pha trong đó pha đầu nhanh, sau đó là pha chậm. Có thể virus sống sót sau một bước bất hoạt nào đó có thể đề kháng mạnh hơn với các bước sau đó. Hậu quả là, hệ số rút gọn chung chưa chắc đã là tổng của các hệ số rút gọn tính toán tại từng bước, mỗi lần một lứa virus hoàn toàn mới.
- e) Ví dụ, nếu đề kháng diễn ra dưới dạng kết dính virus, virus bị nhiễm có thể kháng lại hàng loạt biện pháp xử lý khác nhau như cố định và khử khuẩn.
- f) Nếu đường cong biểu diễn độ bất hoạt không điển hình khi so sánh với số liệu trước đây, cần xem xét và giải thích cụ thể.

g) Việc biểu diễn hệ số rút gọn dưới dạng giảm số logarithm của nồng độ virus có nghĩa rằng, mặc dù số virus nhiễm có thể giảm đi đáng kể, con số không bao giờ về đến 0 cả.

B.4.2 Quy trình đã bị giảm quy mô có thể khác quy trình đầy đủ mặc dù đã cẩn thận khi thiết kế quy trình giảm quy mô (xem Phụ lục D).

B.4.3 Trong các trường hợp nhất định, trong nguyên liệu có thể có kháng thể hoặc các phân tử khác tương tác/ảnh hưởng tới virus mẫu. Điều này có thể ảnh hưởng đến sự phân chia của virus mẫu cũng như độ miễn cảm của nó đối với việc bất hoạt; nhưng nó cũng làm phức tạp thêm đối với thiết kế nghiên cứu do làm trung hòa độ lây nhiễm. Từ đó rất khó đánh giá độ hợp lý của thiết kế nghiên cứu. Sự có mặt của nồng độ kháng thể nên được xem là một biến số quan trọng của quy trình.

Khi cần, cần tiến hành các biện pháp phân tích kháng thể hoặc các phân tử khác làm ảnh hưởng hoặc tương tác với virus mẫu trên các mẫu đã loại trừ hoặc bất hoạt virus mẫu. Trong một số trường hợp không thể nào phân tách tác dụng của bất hoạt ra khỏi tác động của tương tác/ảnh hưởng.

B.4.4 Những khác biệt nhỏ trong các thông số sản xuất như hàm lượng protein hoặc nhiệt độ có thể tạo ra các khác biệt rất lớn trong việc giảm độ nhiễm virus bằng bất kỳ cơ chế nào.

Bảng B.1 - Các ví dụ về các virus đã được sử dụng trong các nghiên cứu đánh giá xác nhận

Virus	Họ	Vật chủ tự nhiên	Genus	Genome	Vỏ bọc	Kích thước (nm)	Hình dạng	Đề kh với x lý-hóa
Virus viêm tủy xám, Sabin loại 1	Picornia	Người	Enterovirus	RNA	Không	25-30	Hình khối 20 mặt	Trung
Virus viêm não-cơ tim (EMC)	Picornia	Chuột	Cardiovirus	RNA	Không	25-30	Khối 20 mặt	Trung
Reovirus 3	Reo	Nhiều	Orthoreovirus	RNA	Không	60-80	Hình cầu	Trung
SV 40	Papova	Khỉ	Polyomavirus	DNA	Không	40-50	Hình khối 20 mặt	Rất m
Parvovirus (chó, lợn)	Parvo	Chó, lợn	Parvovirus	DNA	Không	18-24	Hình khối 20 mặt	Rất m
Virus ung thư bạch cầu chuột (MuIV)	Retro	Chuột	Oncovirus loại C	RNA	Có	80-110	Hình cầu	Yé
Virus bệnh tiêu chảy bò siêu vi (BVDV)	Toga	Bò	Pestivirus	RNA	Có	50-70	Đa hình/hình cầu	Yé
Virus suy giảm miễn dịch người	Retro	Người	Lentivirus	RNA	Có	80-100	Hình cầu	Yé
Virus viêm miệng rộp	Rhabdo	Ngựa, bò	Vesiculovirus	RNA	Có	70x175	Hình viên đạn	Yé
Viêm gan A	Picornia	Người	Hepatovirus	RNA	Không	25-30	Hình khối 20 mặt	Mạ
Virus á cúm	Paramyxo	Nhiều	Paramyxovirus	RNA	Có	100-200	Đa hình/hình cầu	Yé
Sindbis virus	Toga	Người	Alphavirus	RNA	Có	60-70	Hình cầu	Yé
Virus giả dại	Herpes	Lợn	Varicellovirinae	DNA	Có	120-200	Hình cầu	Trung

Bảng này đưa ra danh sách không đầy đủ của các virus đã được sử dụng trong các nghiên cứu loại trừ và/hoặc bắt vì chúng được xem là phù hợp, tức là được coi là các nguồn lây nhiễm tiềm ẩn đối với nguyên liệu nguồn, hoặc vì chúng là các tác nhân mẫu. Do đó, việc sử dụng các virus nêu trong bảng này là không bắt buộc và nhà sản xuất cần xem các loại virus khác, đặc biệt các chủng phù hợp hơn đối với các công đoạn sản xuất cụ thể.

Cần thận trọng với các nguy cơ về sức khỏe mà các loại virus có thể gây nên cho cán bộ thực hiện đề tài, và chú ý các biện pháp bảo vệ phù hợp.

Phụ lục C

(tham khảo)

Hướng dẫn nghiên cứu về loại trừ và/hoặc bất hoạt các tác nhân TSE

C.1 Tổng quát

Rất khó thiết kế và thực hiện các nghiên cứu loại bỏ/bất hoạt các tác nhân TSE và cũng khó giải thích kết quả nghiên cứu. Cần phải xem xét tình trạng của nguyên liệu được thêm vào và sự phù hợp của nó đối với tình trạng tự nhiên, thiết kế nghiên cứu (bao gồm cả các quy trình giảm quy mô) và phương pháp phát hiện các tác nhân (thử nghiệm *in vitro* hay *in vivo*). Thử nghiệm *in vitro* có thể có lợi trong các thử nghiệm cần thiết nhằm nghiên cứu các quy trình sản xuất nhưng điều quan trọng là cần liên hệ các kết quả như vậy với các kết quả xét nghiệm độ lây nhiễm giống như các nghiên cứu đã được công bố về lĩnh vực này. Cần phải có thêm các nghiên cứu để có thể hiểu được mẫu cần thiết thích hợp nhất cho nghiên cứu. Do đó, hiện tại chưa cần các nghiên cứu đánh giá xác nhận.

Ngoài lập nguồn hợp lý, nhà sản xuất được khuyến khích tiếp tục nghiên cứu các phương pháp loại bỏ và bất hoạt nhằm xác định các công đoạn hưởng lợi khi bảo đảm loại bỏ hoặc bất hoạt các tác nhân TSE. Trong bất kỳ trường hợp nào, quy trình sản xuất cần được thiết kế có tính đến các thông tin sẵn có về các phương pháp được cho là có thể bất hoạt hoặc loại bỏ các tác nhân TSE.

Đối với các nghiên cứu đánh giá xác nhận hợp lý, nhà sản xuất nên thiết kế nghiên cứu bất hoạt và/hoặc loại bỏ trên cơ sở khoa học và cần xem xét các vấn đề sau:

- nguy cơ liên quan đến mô;
- xác định các chất mẫu phù hợp;
- lý do lựa chọn phối hợp các chất mẫu;
- xác định công đoạn được lựa chọn để loại bỏ và/hoặc bất hoạt các chất lây nhiễm;
- tính các hệ số rút gọn.

Báo cáo tổng kết cần xác định các thông số sản xuất và các hạn chế có ảnh hưởng tới hiệu quả của quy trình bất hoạt hoặc loại bỏ.

Cần áp dụng các thủ tục về văn bản nhằm bảo đảm rằng các thông số xử lý được áp dụng trong quy trình sản xuất thường quy.

Các ví dụ về các mẫu tác nhân TSE đã được sử dụng hoặc được khuyến cáo sử dụng trong các nghiên cứu bất hoạt gồm: các chủng gây bệnh thần kinh cứng 263K, 139A, 22C, ME7, 87A; và tác nhân gây bệnh xốp não bò lây qua chuột 301V.

Trong các nghiên cứu đối chứng với các TSE mẫu, nghiên cứu trên động vật đem lại một số thông số định lượng.

C.2 Các tác nhân TSE tồn tại sau các bước bất hoạt

Cần xem xét liệu các tác nhân TSE tồn tại sau một công đoạn có trở nên đề kháng với công đoạn tiếp theo hay đã tăng tính miễn cảm. Ví dụ, người ta đã cho thấy rằng formaldehyde làm tăng sức đề kháng của các tác nhân TSE đối với nhiệt độ. Nói chung, một công đoạn riêng rẽ có tác dụng mạnh có tác dụng làm giảm nguy cơ tốt hơn vài công đoạn có cùng một tác dụng chung.

Nồng độ TSE giảm trong một công đoạn dưới 1 log được xem là không đáng kể.

Phụ lục D

(tham khảo)

Hướng dẫn vấn đề giảm quy mô

Vì việc đưa các tác nhân lây nhiễm vào môi trường sản xuất là rất nguy hiểm, các nghiên cứu đánh giá xác nhận loại trừ và/hoặc bất hoạt nên được thực hiện trong phòng xét nghiệm riêng rẽ được trang bị để làm việc về virus và được thực hiện bởi cán bộ có chuyên môn phù hợp. Vì lý do thực tế, cần thiết phải sử dụng một quy trình đã được làm giảm quy mô. Nếu sử dụng các quy trình giảm quy mô, cần tuân theo các hướng dẫn sau đây:

- a) mô hình giảm quy mô cần mô phỏng càng giống mô hình thật càng tốt và cần được thiết kế có sự phối hợp của cán bộ sản xuất làm trong quy trình quy mô đầy đủ;
- b) việc đánh giá xác nhận từng bước của quy trình giảm quy mô cần được ghi lại có so sánh với các thông số của quy trình, như pH, nồng độ, thể tích, nhiệt độ, thiết bị, thời gian phản ứng, thành phần;
- c) quy trình giảm quy mô cần được thiết kế sao cho đặc trưng cho các điều kiện xấu nhất về khả năng loại trừ và/hoặc bất hoạt virus và các tác nhân TSE của quy trình.

CHÚ THÍCH Cần đặc biệt chú ý việc xác định các điều kiện xấu nhất. Đánh giá tài liệu hoặc các thử nghiệm về giới hạn hoạt động của quy trình có thể giúp thực hiện điều này.

- d) các sai lệch không tránh khỏi so với quy trình đầy đủ cần được lý giải về ảnh hưởng tiềm tàng của chúng đối với kết quả;
- e) cần nêu rõ lý do, phương pháp, và tiêu chuẩn chấp nhận đối với quy trình giảm quy mô.

Phụ lục E

(tham khảo)

Đánh giá thống kê chuẩn độ virus và hệ số rút gọn và đánh giá độ tin cậy của chúng

Việc chuẩn độ virus gặp phải vấn đề về độ biến đổi thường gặp trong tất cả các hệ thống phân tích sinh học. Do đó, việc đánh giá mức độ chuẩn xác của chuẩn độ virus và hệ số rút gọn cũng như độ tin cậy của thử nghiệm là rất cần thiết nhằm xác định độ tin cậy của nghiên cứu. Mục đích của đánh giá thống kê là để xác định rằng nghiên cứu đã được tiến hành với năng lực về virus học chấp nhận được.

- 1) Phương pháp phân tích có thể theo kiểu "tất cả hoặc không" hoặc định lượng. Phương pháp kiểu tất cả hoặc không bao gồm phân tích lây nhiễm trên động vật hoặc phân tích dùng liều gây nhiễm cho mô nuôi cấy (TCID), trong đó động vật hoặc tế bào nuôi cấy được chấm điểm theo kiểu có nhiễm hay không nhiễm. Việc xác định mức độ lây nhiễm khi đó được tính bởi tỷ lệ động vật hoặc tế bào nuôi cấy bị nhiễm. Trong phương pháp định lượng, mức độ lây nhiễm đo được biến đổi liên tục với lượng virus đưa vào. Phương pháp định lượng sử dụng các phân tích theo mảng trong đó mỗi mảng tương ứng với một đơn vị lây nhiễm duy nhất. Cả hai phương pháp phân tích đều phải qua đánh giá thống kê.
- 2) Sự biến đổi có thể xuất hiện trong một phân tích do hậu quả của lỗi pha loãng, ảnh hưởng về mặt thống kê hoặc các khác biệt trong cùng một hệ thống phân tích rất khó đoán biết hoặc khó kiểm soát. Các ảnh hưởng này có thể lớn hơn khi so sánh các phép phân tích khác nhau (biến đổi giữa các phép phân tích) so với khi so sánh trong cùng một phép phân tích (biến đổi trong cùng phép phân tích).
- 3) Giới hạn tin cậy 95 % đối với biến đổi trong cùng phép phân tích và biến đổi giữa các phép phân tích thường trong khoảng $\pm 0,5 \log_{10}$ hoặc hơn. Có thể theo dõi sự biến đổi giữa các phép phân tích bằng cách dùng mẫu tham chiếu trong cùng phòng xét nghiệm có ước lượng độ hiệu nghiệm trong phạm vi $0,5 \log_{10}$ của ước lượng trung bình được thiết lập trong phòng xét nghiệm đó thì mới chấp nhận được. Biến đổi trong cùng phép phân tích có thể được đánh giá bằng các phương pháp thường quy. Trong bất kỳ thử nghiệm nào, nếu độ chính xác của chuẩn độ thấp hơn các số liệu này, nghiên cứu vẫn có thể chấp nhận được nếu được giải trình hợp lý.
- 4) Việc giảm tải lượng virus sẽ được tính từ nồng độ thực nghiệm xác định virus. 95 % giới hạn tin cậy của các tác nhân giảm nên được lấy bất cứ nơi nào có thể. Chúng có thể xấp xỉ bởi $\pm (s^2 + a^2)$, nơi $\pm s$ là 95 % giới hạn tin cậy cho các xét nghiệm virus của vật liệu bắt đầu, và $\pm a$ của 95% giới hạn tin cậy của vật liệu tiếp sau.

Nếu sau một bước bất hoạt/loại bỏ mà không có mẫu nào có biểu hiện lây nhiễm, không thể ước lượng hệ số rút gọn bằng các biện pháp thống kê. Để tìm hệ số rút gọn tối thiểu, nồng độ cần được biểu diễn sao cho kém hơn hoặc bằng một đơn vị lây nhiễm trong thể tích có nồng độ cao nhất được thử. Nhất là sau các công đoạn bất hoạt mạnh mẽ, có thể không còn mẫu nào có biểu hiện lây nhiễm. Để tối đa hóa hệ số rút gọn của một quy trình bất hoạt đã có hiệu quả, cần lấy càng nhiều mẫu nguyên liệu chưa pha loãng càng tốt.

Cần xem xét một cách hợp lý các khuyến cáo này đối với các tác nhân TSE.

Phụ lục F
(tham khảo)

Tính hệ số rút gọn

Hệ số rút gọn R của một công đoạn bất hoạt hoặc loại trừ được tính bằng biểu thức:

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

(F.1)

Trong đó:

V_1 là thể tích của nguyên liệu đầu vào;

T_1 là nồng độ của virus mẫu hoặc tác nhân TSE mẫu trong nguyên liệu đầu vào;

V_2 là thể tích nguyên liệu sau bước xử lý;

T_2 là nồng độ của virus mẫu hoặc tác nhân TSE mẫu sau bước xử lý.

Công thức này tính cả nồng độ và thể tích của nguyên liệu trước và sau bước xử lý.

Hệ số rút gọn thường được biểu diễn dưới dạng thang logarith, như vậy có nghĩa rằng mặc dù lượng virus mẫu hoặc tác nhân TSE mẫu tồn dư có thể được giảm đi đáng kể, chúng không bao giờ có thể giảm về đến 0.

Phụ lục G

(tham khảo)

Xác suất phát hiện của các tác nhân ở các nồng độ thấp

G.1 Ở các nồng độ các tác nhân thấp (ví dụ 10-1000 phần tử lây nhiễm trong 1 lít), xác suất P để cho một mẫu vài mililit không chứa các chất lây nhiễm là:

$$P = \left\{ \frac{(V-v)}{V} \right\}^n$$

(G.1)

Trong đó

V là tổng thể tích của vật liệu được thử nghiệm, tính bằng lít;

v là thể tích của mẫu, tính bằng lít;

n là giá trị tuyệt đối của các phần tử lây nhiễm được phân bố thống kê trong tổng thể tích.

G.2 Nếu $V \gg v$, phương trình này gần giống phân bố Poisson:

$$P = e^{-cv}$$

(G.2)

Trong đó

c là nồng độ của các phần tử lây nhiễm/lít;

v là thể tích của mẫu thử, tính bằng lít.

G.3 Nếu thử một thể tích mẫu 1 ml, thì xác suất P tại nồng độ c giao động từ 10 đến 1000 phần tử lây nhiễm có giá trị ở Bảng G.1

Bảng G.1 - Xác suất tại các nồng độ chất lây nhiễm

P	c
0,99	10
0,90	100
0,37	1000

CHÚ THÍCH Bảng này chỉ ra xác suất rằng tại nồng độ 1000 phần tử lây nhiễm/lít, trong 37% số mẫu, 1 ml sẽ không có một phần tử lây nhiễm nào.

Thư mục tài liệu tham khảo

- [1] TCVN 7392 (ISO 11135), *Trang thiết bị y tế - Xác nhận và kiểm soát thường quy tiệt trùng bằng etylen oxit*
- [2] TCVN 7393 (ISO 11137) (tất cả các phần), *Tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Bức xạ*
- [3] ISO/TS 11139: 2006, *Sterilization of health care products – Vocabulary (Tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe - Từ vựng)*
- [4] ISO 11737-1, *Sterilization of medical devices - Microbiological methods - Part 1: Estimation of population of microorganisms on products (Tiệt khuẩn thiết bị y tế - Phương pháp vi sinh vật - Phần 1: Xác định quần thể vi sinh vật trên sản phẩm).*
- [5] TCVN 8026-1 (ISO 13408-1), *Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe - Phần 1: Yêu cầu chung.*
- [6] TCVN 8026-2 (ISO 13408-2), *Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe - Phần 2: Sự lọc*
- [7] TCVN 8026-3 (ISO 13408-3), *Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe - Phần 3: Sự đông khô*
- [8] TCVN 8026-4 (ISO 13408-4), *Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe - Phần 4: Công nghệ làm sạch tại chỗ*
- [9] TCVN 8026-5 (ISO 13408-5), *Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe - Phần 5: Tiệt khuẩn tại chỗ*
- [10] TCVN 8026-6 (ISO 13408-6), *Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe - Phần 6: Hệ thống phân tách*
- [11] TCVN ISO 13485 (ISO 13485), *Thiết bị y tế - Hệ thống quản lý chất lượng - Yêu cầu đối với mục đích chế định*
- [12] TCVN 7740-1 (ISO 14155-1), *Thử lâm sàng trang thiết bị y tế đối với con người - Phần 1: Yêu cầu chung*
- [13] TCVN 7740-2 (ISO 14155-2), *Thử lâm sàng trang thiết bị y tế đối với con người - Phần 2: Kế hoạch thử lâm sàng*
- [14] ISO 14160 *Sterilization of health care products — Liquid chemical sterilizing agents for single-use medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Requirements for characterization, development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices (Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Chất tiệt khuẩn hóa học dạng lỏng dùng cho thiết bị y tế sử dụng một lần có dùng mô động vật và các dẫn xuất của chúng – Yêu cầu về triển khai, xây dựng, đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn thiết bị y tế).*

- [15] TCVN 8582 (ISO 14937), *Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe - Yêu cầu chung đối với đặc tính của tác nhân tiệt khuẩn, triển khai, đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn thiết bị y tế.*
- [16] ISO 17665-1, *Sterilization of health care products — Moist heat — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices (Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe - Âm nhiệt độ cao - Phần 1: Yêu cầu đối với việc triển khai, đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn thiết bị y tế).*
- [17] Chalmers, I. and Altman, D.G., *Systematic review, BMJ Publishing, London, 1995* (Chalmers, I. and Altman, D.G., *Đánh giá hệ thống, Nhà xuất bản BMJ, London, 1995*).
- [18] Oxman, A.D., *Checklists for reviews, BMJ Publishing, London, 309, pp. 648-651, 1994* (Oxman, A.D., *Danh mục kiểm tra cho các bài báo đánh giá, Nhà xuất bản BMJ, London, 309, tr. 648-651, 1994*)
- [19] Rheinbaben, F.V., Bansemir, K.P., and Heinzl, M., *Virucidal effectiveness of some commercial disinfectants for chemothermal disinfection procedures tested against temperature resistant viruses and bacteriophages – Evaluation of a test model, Zentralblatt fur Hygiene, 192, pp. 419-431, 1992* (Rheinbaben, F.V., Bansemir, K.P., và Heinzl, M., *Hiệu quả diệt virus của một số chất tiệt khuẩn dùng trong các phương pháp tiệt khuẩn hóa nhiệt đối với các virus kháng nhiệt và thực khuẩn bào - Đánh giá một mẫu thử, Zentralblatt fur Hygiene, 192, tr. 419-431, 1992*).
- [20] Woolwine, J.D. and Gerberding, J.L., *Effect of testing method on apparent of viral disinfectants and antiseptics, Antimicrobial and Chemotherapy, 39, pp.921-923, 1995* (Woolwine J.D. và Gerberding, J.L., *Ảnh hưởng của phương pháp thử đối với hoạt động của các chất tiệt khuẩn và sát trùng chống virus, Các tác nhân kháng khuẩn và Hóa liệu pháp, 39, tr.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 to exposure to biological agents at work (seventh individual directive within the meaning of Article 16 (1) of Directive 89/391/EEC) (Chỉ thị 93/88/EEC ngày 12-10-1993 sửa đổi Chỉ thị 90/697/EEC về việc bảo vệ người lao động khỏi các nguy cơ do phơi nhiễm với các tác nhân sinh học nơi làm việc (chỉ thị thứ 7 trong Khoản 16(1) của Chỉ thị 89/391/EEC).*
- [22] CPMP/BWP/268/95 – revised 14 February 1996, Note for guidance 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>) (CPMP/BWP/268/95 - sửa đổi 14-2-1996, Lưu ý đối với hướng dẫn về các nghiên cứu đánh giá xác nhận: thiết kế, đóng góp, và giải thích các nghiên cứu đánh giá xác nhận sự bất hoạt và loại bỏ virus).
- [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>)(EMEA/410/01 phiên bản 2 - tháng 10-2003, Lưu ý đối với hướng dẫn giảm thiểu nguy cơ truyền các tác nhân gây bệnh xốp não động vật qua người và các sản phẩm thuốc thú y được thông qua bởi Ủy ban Các sản phẩm Thuốc Độc quyền (CPMP) và Ủy ban Các sản phẩm Thuốc Thú y (CVMP) - Tạp chí chính thức của Hội đồng Châu Âu, 28-1-2004).

- [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) (EMEA/BWP/5136/03 - tháng 10-2004, Hướng dẫn kiểm tra các quy trình sản xuất các sản phẩm thuốc từ huyết tương đối với Nguy cơ VCJD thông qua bởi Ủy ban Các sản phẩm Thuốc dùng cho người (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) (EMEA/CPMP/BWP/2879/02 - Thông cáo của CHMP về bệnh Creutzfeldt Jacob và các sản phẩm thuốc từ huyết tương và nước tiểu thông qua bởi Ủy ban Các sản phẩm thuốc dùng cho người (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 (Dược thư Châu Âu Chương 5.2.8. Giảm thiểu nguy cơ truyền các tác nhân gây bệnh xốp não động vật qua người và các sản phẩm thuốc thú y).
- [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/cqtp/cqtp/guidline/03052001.pdf>) (in Japanese) (Thông báo số 177 của Bộ Y tế, Lao Động và Phúc lợi về tiêu chuẩn các thành phần sinh học, 31-3-2005 trong Tiêu chuẩn các nguyên liệu thô có nguồn gốc từ sinh vật sống) (tiếng Nhật)
- [28] Qualification of Animal as Origin of Animal-Derived Medicinal Products provided in the General Notices 39 of Japanese Pharmacopoeia and Other Standards (Phẩm chất động vật theo nguồn gốc các sản phẩm thuốc từ động vật nêu trong Chú ý chung 39 trong Dược thư Nhật Bản và Các tiêu chuẩn khác).
- [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>) (CH Q5AR1 Đánh giá độ an toàn virus của các sản phẩm công nghệ sinh học từ các dòng tế bào người hoặc nguồn gốc động vật).