

动物源性人工心脏瓣膜生产质量管理体系风险点和管控措施

序号	风险环节	风险点	管控措施
1	机构与人员	从事处理动物源材料的人员不具有相应的专业知识,并未经过安全防护培训,存在污染的风险。	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 明确岗位职责,依岗设人,依据产品的特性(包括但不限于瓣膜知识、动物源性知识)配备动物源专家或培养专业人员; ➤ 配备专职检验人员; ➤ 建立培训制度,编辑培训计划,组织相关培训。
2	采购控制	原材料相关风险: <ul style="list-style-type: none"> ➤ 未明确规定原材料的质量要求或原材料的质量要求规定不合理,导致原材料引入产品质量不符合要求的风险; ➤ 未按原材料的质量控制要求对原材料进行进货检验,导致产品不符合 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 制定原材料的质量标准要求,与供应商签订质量协议,明确采购质量控制要求。对于关键原材料,如 <ul style="list-style-type: none"> • 支架:至少明确外观、尺寸、相变温度(如适用)等要求; • 动物源材料:至少明确外观、到货温度等要求; • 包附物:至少明确外观、尺寸等要求; • 缝线:至少明确拉伸强度等要求;

序号	风险环节	风险点	管控措施
		质量要求。	<ul style="list-style-type: none"> • 常规物料：进行物理性质检验，如外观、尺寸。包装：密封检验、标识确认等； • 对有微生物控制的物料进行生物负载检验。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 制定原材料的检验规程，按检验规程进行进货检验； ➤ 对于动物源材料进行资料信息确认、出厂检验核对； ➤ 对员工进行培训； ➤ 配备相适应的检验仪器和设备，量程和精度应当满足使用要求，应当定期对检验仪器和设备进行校准或检定。检验仪器和设备包括但不限于通用量具、影像测量仪、拉力试验机等。
3	采购控制	动物源材料病毒污染风险： <ul style="list-style-type: none"> ➤ 动物组织来源存在造成病毒和 TSE 因子感染风险。 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 基于 ISO 22442、GB/T 44353 和 YY/T 0771 系列标准要求进行管控，对用于医疗器械生产的动物源材料进行风险的分析和管理； ➤ 管控动物来源，仅从 OIE 分级低风险或风险可忽略地区采购组织；

序号	风险环节	风险点	管控措施
			<ul style="list-style-type: none"> ➤ 在供应商选择与审核标准中，要求其具备防交叉污染措施，并要求供应商在质量协议中承诺并执行防止交叉污染的标准操作规程； ➤ 与动物定点供应单位签订供应协议或质量协议，在协议中应当载明组织的质量要求，并保存供应单位相关资格证明、动物检疫合格证明或健康证明等资料； ➤ 产品到货时，应当核对每批动物源材料的宰前检疫证明； ➤ 对所需组织可能感染病毒和传染性病原体进行安全性控制并保存资料（如动物产地、年龄等）； ➤ 明确动物组织取材要求； ➤ 保存组织的可追溯性文件和记录。
4	采购控制	动物源材料运输过程的风险： <ul style="list-style-type: none"> ➤ 运输过程温度超出验证限度，导致动物组织质量不符合要求； 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 通过运输验证，明确储运条件，形成作业指导书； ➤ 按照作业指导书执行； ➤ 动物组织原材料到货后确认运输时间和温

序号	风险环节	风险点	管控措施
		<ul style="list-style-type: none"> ➤ 运输数量超出验证数量; ➤ 运输包装的选择评价不充分, 导致污染。 	度符合性。
5	生产控制	<p>生产过程检验控制: 未对产品生产过程进行控制, 导致生产工序出现不合格品, 影响产品质量。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 建立产品过程检验标准及规程, 明确过程检验项目及方法, 每批生产产品进行过程检验; ➤ 对动物源材料清洗、瓣架缝制、灭菌、包装等工序进行过程检验。主要检验项目有组织外观、流体力学性能、生物负载等检验要求; ➤ 配备相适应的检验仪器和设备, 量程和精度应当满足使用要求, 应当定期对检验仪器和设备进行校准或检定。检验仪器和设备包括但不限于流体力学仪、微生物限度检查仪、超净工作台、恒温培养箱、生化培养箱等。
6	生产控制	<p>动物源材料清洗过程的风险: 操作人员操作不规范, 污染环境及材料。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 对清洗过程进行过程确认; ➤ 规定清洗作业指导书, 并做好培训。

序号	风险环节	风险点	管控措施
7	生产控制	瓣架缝制过程的风险： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 缝线固定力不足，断裂； ➢ 瓣叶干燥脱水，组织硬化变性； ➢ 缝线受力撕裂组织； ➢ 未按照规定缝制，导致瓣膜变形。 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 制定作业指导书规定缝合线缝制方法，并对人员进行培训； ➢ 缝制过程中保持瓣叶湿润； ➢ 对瓣膜外观进行检验； ➢ 按照 GB/T 12279.3 《心血管植入器械 人工心脏瓣膜 第3部分：经导管植入式人工心脏瓣膜》对瓣膜在正常脉动流条件下的流体力学性能进行检验； ➢ 瓣膜尺寸进行检验； ➢ 配备相适应的检验仪器和设备，量程和精度应当满足使用要求，应当定期对检验仪器和设备进行校准或检定。检验仪器和设备包括但不限于通用量具、影像测量仪、流体力学仪等。
8	生产控制	生物负载与热原风险： 原材料带入、生产环境或操作引入的细菌、真菌等微生物污染，以及由此可能产生的细菌	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 在最终灭菌工序前，对产品或代表性样品进行灭菌前生物负载检测，确保其水平符合灭菌工艺验证设定的前置条件； ➢ 在灭菌工序后，对产品进行细菌内毒素、无

序号	风险环节	风险点	管控措施
		内毒素（热原），若未在灭菌前得到有效控制，可能影响灭菌效果并带来临床热原反应风险。	菌检测，确认产品符合放行条件。
9	生产控制	灭菌过程的风险： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 灭菌有效性未确认； ➢ 灭菌剂浓度不足； ➢ 装载数量超出工艺能力； ➢ 灭菌剂过期有效成分降低。 	湿性瓣膜的液体化学灭菌： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 按 YY 0970《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》含动物源材料的一次性使用医疗器械的灭菌 液体灭菌剂灭菌的确认与常规控制的标准要求管控灭菌全过程； ➢ 通过灭菌确认建立灭菌参数--对灭菌温度、灭菌时间、灭菌前灭菌剂浓度、灭菌后灭菌剂浓度、灭菌剂 pH、灭菌剂体积、装载方式等关键参数进行确认，建立灭菌过程参数，按照确认过的装载方式进行装载，确保产品的无菌保证水平至少为 10^{-6}，形成灭菌确认报告，管控关键参数；

序号	风险环节	风险点	管控措施
			<p>➤ 灭菌过程控制：基于经确认的灭菌参数及装载方式，落实灭菌操作；对生物负载、无菌等性能进行检验；</p> <p>➤ 对灭菌剂的有效期进行管控。</p> <p>干性瓣膜的环氧乙烷灭菌：</p> <p>➤ 按 GB18279 《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》管控灭菌全过程；</p> <p>➤ 通过灭菌确认，对灭菌剂浓度、灭菌时间、灭菌温度、灭菌湿度、装载方式等关键参数进行确认，建立常规灭菌过程参数，并确保产品的无菌保证水平至少为 10^{-6}，形成灭菌确认报告，同时应当结合产品的特性要求建立灭菌环节的产品防护操作要求，管控产品防护关键参数（湿度）；</p> <p>➤ 常规灭菌过程控制：基于经确认的灭菌参数及装载方式、产品防护操作等，落实灭菌操作；对产品生物负载、无菌等性能进行检验。</p>

序号	风险环节	风险点	管控措施
10	生产控制	病毒灭活过程的风险： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 病毒灭活溶液浓度不足； ➢ 病毒灭活溶液过期或失效； ➢ 装载数量超出验证数量。 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 按 YY/T 0771.3 《动物源医疗器械 第3部分：病毒和传播性海绵状脑病（TSE）因子去除与灭活》的确认标准要求管控病毒灭活过程； ➢ 通过病毒灭活确认建立工艺参数--对溶液浓度、溶液 pH、温度、时间、装载数量等关键参数进行确认，形成确认报告，管控关键参数，并制定在工艺文件中； ➢ 按照病毒灭活有效性验证报告确定的工艺参数组织生产并落实管控措施，如对病毒灭活的温度进行管控和监测； ➢ 对病毒灭活溶液有效期进行管控。
11	生产控制	内包装的风险（如适用）： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 包装罐扭力未达到规定要求。 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 对包装过程进行确认，依据确认的关键参数制定作业指导书，并对人员进行培训； ➢ 对包装设备进行安装、运行、性能确认，并对设备进行维护保养； ➢ 对内包装进行包装密封性能检验。
12	生产控制	生物安全性的控制：	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 对原材料来源管控，明确动物种类、动物地

序号	风险环节	风险点	管控措施
		<ul style="list-style-type: none"> ➤ 动物组织处理生产工艺中，无病毒灭活工艺，或可能携带的病毒未被有效去除，可导致产品病毒污染。 	<ul style="list-style-type: none"> 理位置来源（包括但不限于受孕、出生、养殖地）、年龄、取材部位； ➤ 对病毒和/或传染性病原体的风险分析，并进行病毒灭活验证，并制定在工艺文件中； ➤ 按照病毒灭活有效性验证报告确定的工艺参数组织生产； ➤ 对员工进行培训； ➤ 病毒灭活区域人员要经过授权才能进入相应区域。
13	生产控制	标识打印错误或未打印或打印不清晰或字体太小	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 制定作业指导书规定参数打印成品标识，对人员进行培训； ➤ 对打印完成的标识进行检验。
14	质量控制	<p>成品检验过程的风险：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 未对每批成品进行检验，导致不合格产品出厂，不合格产品发生非预期使用。 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 制定成品检验标准及规程，明确检验项目及检验方法，每批成品进行成品检验； ➤ 成品检验控制项目：瓣膜外观、尺寸、连接强度、无菌、细菌内毒素等； ➤ 配备相适应的检验仪器和设备，量程和精度应当满足使用要求，应当定期对检验仪器和

序号	风险环节	风险点	管控措施
			设备进行校准或检定。检验仪器和设备包括但不限于通用量具、密封性试验仪、流体力学仪、超净工作台、恒温培养箱、生化培养箱、生物安全柜等。