附件：

北京市医疗器械病毒灭活工艺检查指南（2022版）

同种异体植入性医疗器械和动物源性医疗器械作为高风险医疗器械，产品的病毒灭活工艺控制尤为重要。未灭活的产品应用到人体，会增加病毒传播和免疫原性等方面的安全风险，且存在材料表征上的困难。《医疗器械生产质量管理规范》及其配套附录、现场检查指导原则中均对医疗器械病毒灭活提出了明确的要求。

本检查指南归纳了在相关医疗器械生产过程中，对特定病毒灭活工艺的效果进行验证的一般要求，旨在帮助北京市医疗器械监管人员增强对病毒灭活知识的了解和学习，提高全市医疗器械监管人员对医疗器械病毒灭活过程的监督检查水平。同时，也为北京市相关医疗器械生产企业加强对医疗器械病毒灭活工艺的管理提供参考。医疗器械生产企业应当依据具体产品的特性，明确所采用的病毒灭活工艺及相关参数等要求的适宜性，如果有能够满足相关法规和标准要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

本指南中引用的国家相关法规、规章、标准、检查指南等版本发生变化时，要以执行的最新版为准。必要时，北京市药品监督管理局应重新研究修订，以确保本指南持续符合要求。

一、适用范围

本检查指南可作为北京市药品监督管理局组织、实施医疗器械注册质量管理体系现场核查、《医疗器械生产许可证》现场核查、医疗器械生产监督检查等涉及同种异体植入性医疗器械、动物源性医疗器械病毒灭活工艺检查的参考资料。

二、常用的病毒灭活方法

同种异体植入性医疗器械、动物源性医疗器械的病毒灭活有多种方法，企业应根据产品的特性选择合适的病毒灭活工艺。采用病毒灭活工艺应综合考虑病毒灭活效果的验证，病毒灭活工艺对产品性能的影响，病毒灭活工艺本身的公认性、可靠性、重现性、易放大性及经济性。常用的病毒灭活方法举例如下。

**（一）巴斯德消毒法（巴氏消毒法）**

巴氏消毒法是湿热灭活法之一，利用病毒不耐热的特点，通过适当温度和保温时间处理灭活病毒。该灭活方法可灭活脂包膜和部分非脂包膜病毒。采用该方法时应考虑温度分布的均一性和灭活时间。

**（二）γ射线辐照灭活法**

γ射线辐照灭活法是主要通过破坏核酸而灭活病毒，其优点包括灭活效率高、穿透力强、剂量易控制、无有害物质残留、无明显温度升高等。采用该方法时应根据产品的特性确定辐照剂量，考虑辐照剂量的分布和灭活时间。

**（三）过氧乙酸-乙醇灭活法**

过氧乙酸-乙醇灭活法可灭活脊髓灰质炎病毒、艾滋病病毒、伪狂犬病病毒、牛病毒性腹泻病毒、猪细小病毒等多种病毒。过氧乙酸具有极强的病毒灭活能力，乙醇可降低溶液的表面张力，有助于消毒剂完全渗透入同种异体植入性医疗器械中。采用该方法时应严格控制产品过氧乙酸残留量及乙醇残留量，考虑灭活实际浓度和灭活时间。

**（四）乙醇灭活法**

乙醇是临床上最为常用的表面消毒剂。该方法对多数有包膜病毒，如单纯疱疹病毒、艾滋病病毒等具有灭活作用。采用该方法时应严格控制乙醇残留量，考虑乙醇浓度和灭活时间。

在选择病毒灭活工艺时，应同时考虑该工艺对病毒的杀灭效果和对材料性能的损害程度。不同的产品类型需选择进行灭活的病毒种类可能不同，应根据产品本身特性及对病毒灭活方法的耐受性，选用合适的病毒灭活工艺，才能更好地保证其材料在使用中的安全性和有效性。

三、病毒灭活工艺的验证

病毒灭活工艺有效性验证研究通常是将已知种类和滴度的病毒，加入到待验证工艺步骤处理前的模拟原材料或中间品中，然后经工艺步骤处理后，定量测定指示病毒数量下降的幅度，由此评价生产工艺的去除/灭活病毒效果。需合理设计与实际生产工艺相关的病毒去除/灭活研究试验方案。一般只对可能或预期具有病毒去除/灭活效果的一个或多个工艺步骤进行验证，不必对每个生产工艺步骤都进行验证。病毒灭活工艺有效性验证应满足以下基本要求：

**（一）指示病毒的选择**

需要选择与实际生产用的同种异体植入性动物源性材料中可能含有的相关病毒，不能用相关病毒的，要选择与其生物学机构、理化性质尽可能相似的指示病毒。根据产品的特性及所采用的病毒灭活工艺，至少应选择四类指示病毒，包括有包膜RNA病毒、有包膜DNA病毒、无包膜RNA病毒、无包膜DNA病毒，并且其中至少应包含一种对物理和/或化学处理有明显抗性的病毒。指示病毒初始滴度需要尽可能高（一般需≥106 TCID50/mL）

**（二）病毒负载方法（染毒方法）**

病毒灭活的有效性同原材料的结构、尺寸和形状以及病毒在原材料中的分布有关，同种异体植入性医疗器械和动物源性医疗器械多为固体形态，需尽量模拟生物材料的病毒负载方式，使负载的指示病毒充分而且均匀地浸入到材料的内部，或采用其他对于去除效果更为不利的指示病毒负载方式。

**（三）缩小规模的模型设计**

为避免将任何病毒人为的引入实际生产设施，验证工作应在单独的实验室中进行，因此通常采用缩小规模的生产工艺来模拟实际生产工艺。采用缩小规模生产工艺的方法，需尽可能模拟真实生产过程，如病毒灭活试剂浓度、pH值、体积、温度和反应时间等。按照能代表去除和/或灭活病毒能力最差情况的条件进行设计。需分析生产工艺中各种参数的偏差对病毒去除/灭活效果的影响。

**（四）对照设计**

方案设计时，应进行合理分组，注意设置全面的对照组，对照组的设计应能够用于判定病毒灭活效果，以确保结果的科学性。建议包括试验组和对照组（细胞毒性对照组、病毒对照组、干扰对照、起始滴度对照、未处理对照、终止效果验证对照组和细胞阴性对照）。试验组至少应有适宜的时间点（包括零时和2-3个过程取样点），以阐明病毒灭活的动力学，包括病毒灭活动力学曲线。

**（五）效果的判定**

1.灭活降低系数的要求

病毒灭活有效性验证的目的是为了确定生产工艺灭活病毒的能力，可以采用一步或多步病毒灭活工艺，因此需获得生产全过程中估计灭活病毒的总降低系数。

一般每种指示病毒的总降低系数为各步骤降低系数的总和。但是由于验证方法的局限性，如分步骤中指示病毒降低系数≤1 log，则不宜将其计算在总量中。

根据目前相关指导原则的规定，同种异体植入性医疗器械总降低系数宜达到4logs以上（即病毒数量下降到进行灭活前数量的万分之一以下），动物源性医疗器械总降低系数宜达到6 logs以上（即病毒数量下降到进行灭活前数量的百万分之一以下）。若采用多步不同灭活原理的病毒灭活工艺，应分别进行病毒灭活效果验证，并保证对于每一类指示病毒，原则上需至少有一步病毒灭活工艺的降低系数应达到4 logs以上（如因检测方法的灵敏度造成检测出的病毒降低系数接近但小于4 logs时，应盲传三代，如无病毒检出，亦可认为是有效地灭活病毒步骤）。

2.病毒灭活动力学要求

评价验证结果不能仅考虑病毒降低量，同时也要考虑病毒灭活动力学。需以作图的形式报告灭活动力学验证结果。如果指示病毒残留量很快降到最低检出限度值，则说明此方法灭活病毒效果较好；如果指示病毒灭活速率缓慢，在灭活结束时才达到最低检出限度值，则不能认为是一个有效的病毒灭活方法。

**（六）其他需要注意的问题**

1.如果样品必须做进一步处理，或不同时间取出的样品要在同一时间进行测定，应考虑这些处理方法对病毒检测结果的影响，必要时应研究处理方法对病毒活性的影响。

2.模拟的生产工艺参数应尽可能与实际的生产工艺相一致，如pH值、温度、反应时间、射线剂量等。应分析生产工艺中各种参数的偏差对病毒灭活效果的影响。

3.对于同种异体植入性医疗器械，制造商应结合产品的生产工艺过程，考虑人免疫缺陷病毒（HIV）对病毒灭活工艺的灭活抗性，确保相应剩余风险可接受，并形成文件评审记录。

4.对于YY/T 0771.1/ISO 22442-1《动物源医疗器械 第1部分：风险管理应用》附录中提到的动物脂衍生物、动物炭和氨基酸，若证明其处理过程符合YY/T 0771.1/ ISO 22442-1 附录中的相关要求，则可不提交进行病毒灭活有效性验证。

5.如果采用总降低系数达6 logs的病毒灭活工艺将导致医疗器械产生不可接受的性能改变，则需要根据动物源性材料的来源、采集及处理过程控制情况以及对患者的风险/受益分析来判断其可接受性，但其单一去除病毒步骤的降低系数仍需达到4 logs以上，并形成文件评审记录。

6.由于目前尚难以采用致病性朊蛋白（如传染性海绵状脑病因子）的指示因子对去除朊蛋白的工艺进行验证，因此对牛、羊源性材料制品的传染性海绵状脑病安全性还主要是对源头进行控制。随着对朊蛋白研究水平的不断提高，相应的要求也将随时调整。

灭活病毒和/或传染性因子的处理步骤有可能是以牺牲材料本身的使用性能或增加新的风险为代价的，生产企业需充分评估其对产品的不利影响，以保证产品最终能够安全有效地使用。

病毒灭活工艺的验证具体的内容可参考《同种异体植入性医疗器械病毒灭活工艺验证技术审查指导原则（2020年修订版）》、《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017年修订版）》。

四、检查要点

应依据《医疗器械生产质量管理规范》及其附录、医疗器械现场检查指导原则的要求，结合待检查产品的原材料特点、生产工艺要求、产品适用范围及临床使用方法等，开展病毒灭活工艺验证内容的检查，重点检查内容如下：

（一）查看病毒灭活的验证报告。报告是否采用有效的方法灭活、去除病毒和其他传染性病原体，是否采用两种或两种以上不同作用原理的工艺进行病毒灭活，并对其工艺过程的有效性进行确认。需要关注开展病毒灭活验证研究单位的相关资质能力，以及所选择的指示病毒的适宜性和灭活效果的判定。

（二）查看病毒灭活工艺文件。重点关注该标准操作规程中的病毒灭活方法和过程参数与病毒灭活验证报告相关要求是否一致，生产工艺中相应环节的产品是否与病毒灭活验证报告中每个工艺用于验证的样品一致。应关注病毒灭活工艺的标准操作规程是否对相关原材料的控制、防护、试验、处理及保存做出明确的规定，且上述规定是否与病毒灭活验证报告内容一致。

（三）查看病毒灭活工艺记录。重点关注记录中病毒灭活的步骤和参数执行是否与病毒灭活标准操作规程一致。包括查看参数范围及数值等是否与经验证的工艺一致，是否对验证过的关键参数（如pH值、温度、反应时间、射线剂量等）进行监控及记录。

（四）被检查企业的现场应该具备同种异体植入性医疗器械和动物源医疗器械生产的厂房与设施、设备。应确保设施、设备与已验证的病毒灭活报告中的设施、设备相符。

（五）在产品原材料、结构组成、生产工艺、生产场地发生变化时，是否对影响病毒灭活效果进行了评估，如相关变化影响病毒灭活工艺的效果企业应进行再验证。查看病毒灭活的验证报告，是否符合《同种异体植入性医疗器械病毒灭活工艺验证技术审查指导原则（2020年修订版）》、《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017年修订版）》的要求。

（六）查看被检查企业的生产、技术和质量管理人员、操作人员的岗位任职要求、学历证书等，应确定生产、技术和质量管理岗位人员具有相应的生物学、生物化学、微生物学、医学或动物医学、免疫学等专业知识，并具有相应的实践经验。

（七）从事同种异体植入性医疗器械、动物源性医疗器械的全体人员，包括清洁、维修等人员均应当根据其产品和所从事的生产操作进行专业和安全防护培训，并保留培训记录。应关注培训内容与病毒灭活的内容是否相符。

五、名词术语

（一）同种异体植入性医疗器械：是指以人体来源组织为原料加工或组成的产品，例如同种异体骨、肌腱、脱细胞异体真皮等。

（二）植入性医疗器械：用于下列目的的医疗器械：

——全部导入人体；

——替代上皮表面或眼表面；

通过外科侵入方法，保留在上述操作位置的器械。通过外科侵入方法，部分导入人体保留至少30天的器械，也认作是植入性器械。

（三）病毒灭活工艺：是指生产企业采用特定的病毒灭活方法对其产品进行病毒灭活。

六、相关文件

（一）《关于发布医疗器械生产质量管理规范的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第64号）

（二）《关于发布医疗器械生产质量管理规范附录无菌医疗器械的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2015年第101号）

（三）《关于发布医疗器械生产质量管理规范附录植入性医疗器械的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2015年第102号）

（四）《关于印发医疗器械生产质量管理规范现场检查指导原则等4个指导原则的通知》（食药监械监〔2015〕218号）

（五）《同种异体植入性医疗器械病毒灭活工艺验证技术审查指导原则（2020年修订版）》

（六）《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017年修订版）》

（七）《血液制品去除／灭活病毒技术方法及验证指导原则》（国药监注〔2002〕160号）

（八）YY/T 0771动物源医疗器械系列标准