

ICS 11.040.40
CCS C 35

T/CSBM

团 体 标 准

T/CSBM 0042—2023

经导管植入式人工肺动脉瓣膜

Transcatheter implantable pulmonary valve substitute

2023-12-04 发布

2024-05-04 实施

中国生物材料学会 发布

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 缩略语	7
5 基本要求	8
6 器械描述	8
6.1 总则	8
6.2 预期用途	8
6.3 设计输入	8
6.4 设计输出	9
6.5 设计转换	9
6.6 风险管理	10
7 设计验证测试和分析/设计确认	10
7.1 一般要求	10
7.2 体外评估	10
7.3 临床前体内评价	16
附录 A (资料性) 经导管肺动脉瓣膜和输送系统描述	19
A.1 总则	19
A.2 经导管肺动脉瓣膜描述	19
A.3 输送系统描述	19
A.4 化学处理, 表面改性或涂层	19
A.5 组件描述	19
A.6 植入过程	19
附录 B (资料性) 经导管肺动脉瓣膜风险分析示例	20
B.1 危险 (源)、可预见的事件序列、危险情况和相关的危害	20
附录 C (资料性) 流体力学性能验证指导原则——脉动流测试	22
C.1 总则	22
C.2 脉动流测试	22
附录 D (资料性) 针对特定设计的示例	27
D.1 支架蠕变	27
D.2 环境降解	27
D.3 钙化	27
D.4 微粒生成	27
D.5 器械后扩张影响	27
D.6 扩张不均匀性	27

D. 7 补救方案	27
D. 8 已存在器械的的故意损坏	27
附录 E (规范性) 灭菌	28
附录 F (资料性) 临床前体内评价	29
F. 1 总则	29
F. 2 评价部署	29
附录 G (资料性) 包装	31
G. 1 要求	31
G. 2 原则	31
G. 3 包装	31
附录 H (规范性) 产品标签、IFU 和培训	32
H. 1 总则	32
H. 2 医生和支持人员的培训	33
附录 I (资料性) 稳态流测试流体动力学性能表征指南	35
I. 1 总则	35
I. 2 稳态前向流测试	35
I. 3 稳态反向泄漏测试	37
附录 J (资料性) 腐蚀评估	39
J. 1 原理	39
J. 2 总则	39
J. 3 点状腐蚀	39
J. 4 缝隙腐蚀	40
J. 5 电偶腐蚀	40
J. 6 腐蚀疲劳	40
J. 7 微振磨损 (磨损) 和微振磨损腐蚀	40
J. 8 疲劳后的腐蚀评价	40
附录 K (规范性) 耐久性测试	41
K. 1 基本原理	41
K. 2 总则	41
K. 3 加速磨损试验	42
K. 4 动态失效模式测试	43
K. 5 实时磨损试验	45
附录 L (资料性) 疲劳评估	47
L. 1 总则	47
L. 2 体内边界条件的确定	47
L. 3 结构组件的应力/应变分析	48
L. 4 材料疲劳强度的确定	48
L. 5 疲劳安全系数或疲劳断裂概率的确定	49
L. 6 组件疲劳论证测试	49
参考文献	50

前　　言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

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专利的责任。

本文件由中国生物材料学会提出。

本文件由中国生物材料学会团体标准化技术委员会归口。

本文件起草单位：杭州启明医疗器械股份有限公司、四川大学、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、浙江省医疗器械检验研究院、四川医疗器械生物材料和制品检验中心有限公司。

本文件主要起草人：马仁政、王云兵、卢文博、郑照县、马宁、邝大军、杨立、袁暾、麻彩丽、章合强、金利祥、武蕾、成思航、金林赫、吴玲莹、郑城。

引　　言

基于当前现有的医学知识水平,本文件规定了经导管植入式人工肺动脉瓣膜的通用要求,旨在帮助评价器械的安全有效性。本文件所关心的是能充分降低与患者及其他器械使用者相关的风险,确保产品质量,帮助器械以方便、可用的形式呈现。

本文件概述了通过风险管理的方法将经导管植入式人工肺动脉瓣膜植入的不良事件最小化。本文件从风险评估和设计输入的要求中选择适当的验证/确认方式,除了包括基本材料的力学性能、物理特性、化学特性和生物相容性等评估,本文件还对经导管植入式人工肺动脉瓣膜及其输送系统临床前体内评价方法提出了指导意见。

经导管植入式人工肺动脉瓣膜

1 范围

本部分提供了通过风险管理来验证/确认经导管植入式人工肺动脉瓣膜（以下简称“经导管肺动脉瓣膜”）的设计和制造的方法，从风险评估中选择适当的验证/确认试验和方法。

本文件规定了经导管植入式人工肺动脉瓣膜的通用要求。

本文件规定了在有足够科学和临床数据的支持下的经导管肺动脉瓣膜的操作条件和性能要求。

本文件适用于所有预期经导管植入的用于替换原生肺动脉瓣膜的器械。

本文件不适用于外科植入的经导管肺动脉瓣膜。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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。

GB/T 16886.2 医疗器械生物学评价 第2部分：动物福利要求

GB/T 16886.4 医疗器械生物学评价 第4部分：与血液相互作用试验选择

GB 18278.1 医疗保健产品灭菌 湿热 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求

GB 18279.1 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求

GB 18280（所有部分） 医疗保健产品灭菌 辐射

GB/T 19974 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的通用要求

GB/T 42061 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求

GB/T 42062 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

YY/T 0466.1 医疗器械 用于制造商提供信息的符号 第1部分：通用要求

YY/T 0640—2016 无源外科植入物 通用要求

YY/T 0771（所有部分） 动物源医疗器械

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

YY/T 1474 医疗器械 可用性工程对医疗器械的应用

YY/T 1600 医疗器械湿热灭菌的产品族和过程类别

ISO 5840-3:2021 心血管植入物 心脏瓣膜假体 第3部分：通过导管技术植入心脏瓣膜替代品 (Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques)

ASTM F1830 体外动态血液采集和制备的标准实施规程 (Standard Practice for Collection and Preparation of Blood for Dynamic in vitro Evaluation of Hemolysis in Blood Pumps)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

循环 **cycle**

在脉动流条件下, 测试的人工心脏瓣膜 (3.4) 完成一次启闭动作的过程。

[来源: ISO 5840-1:2021, 3.13]

3.2

循环率 **cycle rate**

心率 **beat rate**

单位时间完成循环 (3.1) 的次数, 通常用每分钟循环次数表示[次/分钟或跳动/分钟 (bpm)]。

[来源: ISO 5840-1:2021, 3.14]

3.3

返流量 **regurgitant volume**

一个循环 (3.1) 内反向通过人工心脏瓣膜 (3.4) 的流量, 是关闭量 (3.6) 和泄漏量 (3.5) 之和。

注: 临幊上, 可能只能测量泄漏量, 可能不包括关闭量。

[来源: ISO 5840-1:2021, 3.49]

3.4

人工心脏瓣膜 **heart valve substitute**

用于代替天然心脏瓣膜功能的器械。

[来源: ISO 5840-1:2021, 3.30]

3.5

泄漏量 **leakage volume**

一次循环 (3.1) 中的瓣膜闭合阶段, 与泄漏相关的那部分返流量 (3.3)。包括瓣口泄漏量和瓣周泄漏量。

注: 对于主动脉和肺动脉, 泄漏量为闭合终止 (3.17) 与收缩起始 (3.30) 之间的流体流量; 对于二尖瓣和三尖瓣, 泄露量为闭合终止与舒张起始之间的流体流量。

[来源: ISO 5840-1:2021, 3.35]

3.6

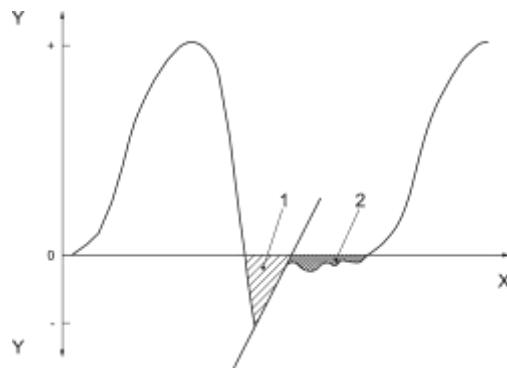
关闭量 **closing volume**

注1: 一次循环 (3.1) 返流量 (3.3) 中与瓣膜关闭动作有关的流量部分。

注2: 参见图1。

注3: 对于主动脉和肺动脉, 对应为收缩终止与泄漏起始之间的流体流量。

注4: 总返流量是关闭量和泄漏量之和。



标引序号说明:

X——时间;

Y——流速;

1——关闭量;

2——泄漏量。

图1 一个循环周期流量波形和返流体积示意图

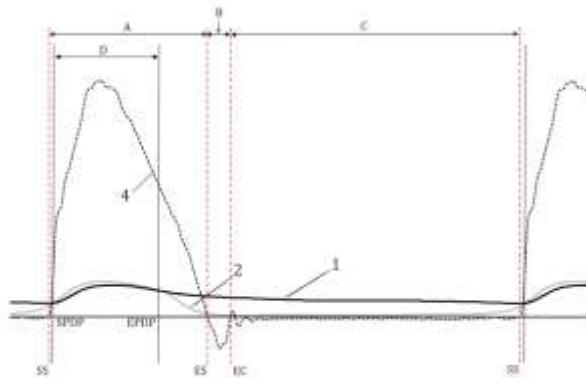
[来源: ISO 5840-1:2021, 3.9]

3.7

舒张 *diastole*

对应于心室充盈的心动周期时间。

注: 参见图2。



图示说明:

A——前向流期;

B——关闭期;

C——泄露期;

D——正压差期;

1——肺动脉压力;

2——右心室压力;

4——肺动脉流量。

图2 体外测试中肺动脉瓣流量和压力波形随时间示意图

[来源: ISO 5840-1:2021, 3.19]

伤害发生的概率和该伤害严重度（3.25）的组合。

[来源：GB/T 42062—2022，3.18]

3.23

风险分析 risk analysis

系统性地使用可获得的信息以识别危险和估计风险。

[来源：GB/T 42062—2022，3.19]

3.24

风险评估 risk assessment

包括风险分析（3.23）和风险评价的全过程。

[来源：GB/T 42062—2022，3.20]

3.25

严重度 severity

危险可能后果的度量。

[来源：GB/T 42062—2022，3.27]

3.26

经导管植入式人工肺动脉瓣膜 transcatheter pulmonary valve substitute

通过导管送至植入位置并释放植入的人工肺动脉心脏瓣膜，通常无需心脏直视并在保持心脏跳动的情况下植入。

3.27

辅件 accessories

辅助人工心脏瓣膜（3.4）完成植入过程所需要的专用工具。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.1]

3.28

输送系统 delivery system

将植入物送到植入部位的导管或相关器械系统。

3.29

经导管植入式人工肺动脉瓣膜系统 transcatheter pulmonary valve system

通过导管送至植入位置并释放植入的人工肺动脉心脏瓣膜以代替天然肺动脉瓣膜的要素集，包括人工肺动脉心脏瓣膜、辅件（3.31）、包装、标记和说明书。

3.30

收缩起始 start of systole

SS

主动脉和肺动脉位置的前向流起始点（流向正向的交叉零点）。

3.31

无菌保证水平 sterility assurance level

SAL

灭菌（3.32）后产品上存在单个活微生物的概率。

注：术语SAL为一定数量值，通常为 10^{-6} 或 10^{-3} 。当采用这个数据来确定无菌时，SAL为 10^{-6} 时虽然为低数值，但比SAL为 10^{-3} 具有更高的无菌保证。

[来源：GB/T 19971—2015，2.46]

3.32

灭菌 sterilization

经确认的使产品无存活微生物的过程。

注：在灭菌过程中，微生物的灭活特性用指数函数表示。因此，任何单件产品上活微生物的存在可用概率表示。概率可以减少到很低，但不可能降到零。

[来源：GB/T 19971—2015，2.47]

3.33

收缩期 systolic duration

systole

心动周期中对应心室收缩的时期。

注：体外定义见图2。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.68]

3.34

器械移位 device migration

人工心脏瓣膜(3.4)从植入部位的最初位置发生的可探测的移动或位移，但尚未达到器械栓塞(3.15)的程度。

[来源：ISO 5840-3:2021，3.5]

3.35

血栓 thrombus

由红细胞、聚集的血小板、纤维蛋白和其他细胞成分组成的凝固混合物。

[来源：GB/T 16886.4—2022，3.21]

3.36

血栓形成 thrombosis

在流动全血中由凝血系统和血小板激活引起，在体内、半体内或体外模拟条件下形成血栓(3.35)。

注：血栓形成有可能发生在血液静止的血管或器械的区域。

[来源：GB/T 16886.4—2022，3.22]

3.37

血栓栓塞 thromboembolization

脱落的血栓(3.35)移到下游，可能导致后续的血管堵塞或闭塞的过程。

[来源：GB/T 16886.4—2022，3.20]

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

ACT：激活全血凝固时间 (Activated Clotting Time)

AWT：加速磨损试验 (Accelerated Wear Testing)

CFD：计算流体力学 (Computational Fluid Dynamics)

COF：持续外扩力 (Chronic Outward Force)

CT：计算机断层扫描 (Computed Tomography)

DFM：动态失效模式 (Dynamic Failure Mode)

DPIV：数字粒子图像测速 (Digital Particle Image Velocimetry)

FEA：有限元分析 (Finite Element Analysis)

IFU：使用说明书 (Instructions For Use)

MRI：磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging)

PTT：部分凝血活酶时间 (Partial Thromboplastin Time)

RVOT：右心室流出道 (Right Ventricular Outflow Trac)

RWT: 实时磨损试验 (Real-Time Wear Testing)

SEM: 扫描电子显微镜 (Scanning Electron Microscope)

TPVI: 经导管肺动脉瓣膜植入 (Transcatheter Pulmonary Valve Implantation)

注: 也称经导管肺动脉瓣膜置换 (TPVR, Transcatheter Pulmonary Valve Replacement)

ViV: 瓣中瓣 (Valve-in-Valve)

ViR: 环中瓣 (Valve-in-Ring)

5 基本要求

制造商应确认在经导管肺动脉瓣膜产品在整个生命周期内都具备满足临床使用的性能。

6 器械描述

6.1 总则

应适用YY/T 0640—2016的要求。

6.2 预期用途

制造商应说明可接受治疗的生理条件、预期的患者人群、潜在的不良事件以及预期声称。

6.3 设计输入

6.3.1 操作规范

制造商应在文件中定义器械的操作规范,包括操作原理、预期的器械输送路径/过程、货架预期寿命、运输/储存的限制条件以及器械预期发生作用的生理环境。制造商应规定所有与尺寸相关的参数以便术者选择合适的植入型号。表1定义了肺动脉正常的和病理的成人患者群体的肺动脉各项参数。

表1 用于经导管肺动脉瓣膜使用环境——成人

参数			要求
一般条件	环境介质		心内/血液中
	温度/°C		34~42
	心率/bpm		30~200
	心输出量/(L/min)		3~15
	前向流量/mL		25~100
患者自身条件产生的血压和相应的压力载荷	正常血压	右心室收缩压峰值/mmHg	18~35
		肺动脉舒张末压/mmHg	8~15
		通过闭合瓣膜的峰值压差 ^a —肺动脉瓣ΔPp/mmHg	13~28
	低血压	右心室收缩压峰值/mmHg	<18
		肺动脉舒张末压/mmHg	<8
		通过闭合瓣膜的峰值压差 ^a —肺动脉瓣ΔPp/mmHg	<13
	高血压	轻度	右心室收缩压峰值/mmHg
			35~49
			肺动脉舒张末压/mmHg
			15~19
	通过闭合瓣膜的峰值压差 ^a —肺动脉瓣ΔPp/mmHg		28~34

表1 用于经导管肺动脉瓣膜使用环境——成人（续）

参数			要求
患者自身条件产生的血压和相应的压力载荷	中度	右心室收缩压峰值/mmHg	50~59
		肺动脉舒张末压/mmHg	20~24
		通过闭合瓣膜的峰值压差 ^a —肺动脉瓣ΔPp/mmHg	35~42
	重度	右心室收缩压峰值/mmHg	60~84
		肺动脉舒张末压/mmHg	25~34
		通过闭合瓣膜的峰值压差 ^a —肺动脉瓣ΔPp/mmHg	43~59
	极重度	右心室收缩压峰值/mmHg	≥85
		肺动脉舒张末压/mmHg	≥35
		通过闭合瓣膜的峰值压差 ^a —肺动脉瓣ΔPp/mmHg	≥60

^a 通过闭合肺动脉瓣的峰值压差用以下关系进行评估：

$P \approx$ 重搏切迹对应的压力（假定右心室压力为零时） \approx 肺动脉舒张末压 $+1/2$ （右心室收缩压峰值—肺动脉舒张末压）。

6.3.2 性能规范

制造商应建立器械的临床性能要求和满足预期用途、器械声称的器械性能规范。器械具体性能规范见ISO 5840-3:2021。

6.3.3 植入过程

整个系统应使预期用户有能力安全有效地完成术前、术中和术后操作过程并达到预期目标。应包括预期用户完成手术使用的所有其他特定的工具和辅件。应包括在植入过程中所需控制患者的具体参数，例如ACT等指标。

注：关于如何确定并建立与系统使用相关的设计属性以指导植入手术的指南，参见YY/T 1474。

6.3.4 包装、标签和灭菌

6.3.4.1 器械的包装、标签及灭菌应满足附录G、附录H和附录E的要求。

6.3.4.2 制造商应在标记中提供足够的信息和指导，以便进行适当的植入部位的准备、植入物尺寸的准确选择以及经导管肺动脉瓣膜的可靠植入。

6.4 设计输出

制造商应建立一个完整的经导管肺动脉瓣膜系统的规范，包括组件和组装规范、输送系统（如适用）、辅件、包装和标记。除了经导管肺动脉瓣膜系统的物理组件，宜考虑把植入手术本身视为肺动脉瓣膜治疗安全有效的一项重要因素。

6.5 设计转换

6.5.1 制造商应输出一个识别制造过程操作和检验点的流程图。流程图应指出所有组件和重要加工材料的输入。

6.5.2 作为风险管理过程的一部分，制造商应建立控制措施和过程条件以确保器械的预期用途是安全和适合的。风险管理文件应对所需的验证活动进行识别并说明其合理性，以说明所选过程范围的可接受性。

6.5.3 当生产过程的输出结果不能或未经后续监测时，制造商应对这些生产过程进行确认，过程软件同样需要进行确认，并对结果进行文件化。

6.6 风险管理

制造商应按照GB/T 42062定义和实施风险管理程序。制造商应在风险管理计划中明确定义和阐释风险管理程序。

7 设计验证测试和分析/设计确认

7.1 一般要求

7.1.1 制造商应进行设计验证以证明按照器械规范可生产出符合设计规范的经导管肺动脉瓣膜系统（设计输出满足设计输入）。制造商应建立与风险分析中识别出的危害相关的测试。测试方案应明确测试目的、设置、设备（规格、校准等）、测试条件（器械预期在体内操作条件的合理性和适宜性）、可接受准则和测试样品数量（选择依据需要具有合理性）。应采用经适当确认过的验证测试方法。参见GB/T 27025中相关章节。

7.1.2 制造商还应按照GB/T 42061对经导管肺动脉瓣膜系统进行设计确认，以保证器械能够满足用户需求及预期用途。

7.1.3 YY/T 1449.3提供经导管肺动脉瓣膜的设计验证试验的通用要求。

7.2 体外评估

7.2.1 总则

体外评估应被用于降低风险分析识别出来的风险。

7.2.2 测试条件、样品选择和报告要求

7.2.2.1 测试样品和样品选择

7.2.2.1.1 测试样品宜尽可能代表供应临床使用的经导管肺动脉瓣膜系统成品，包括根据所有制造程序和IFU的规定进行允许的最大次数的灭菌、化学处理过程、老化、运输/搬运，以及任何装载和释放步骤（包括重新定位和回收，如适用）。测试样品与成品之间的任何偏离均需进行合理性说明。

7.2.2.1.2 被选择的测试样品应能完全代表所有的产品构型（例如：尺寸规格、展开形状、使用范围、植入位置）。对于一些特殊的测试，不需要覆盖所有的产品构型，但应提供样品构型选择的理由。

7.2.2.1.3 对于所有测试，应根据测试的特定目的和风险评估来证明样本量的合理性。如适用，有关取样和样品处理的附加信息应包含在此定义的每个测试方法中。

7.2.2.2 测试条件

测试方法使用到的模拟体内血流动力学条件，应考虑表1给出的针对成年人群的使用环境。在体外测试中，应使用表2提供的推荐压力值。适用时，应使用等渗盐水、血液或等同血液的液体等测试液进行测试，此类液体的物理特性（例如：比重、工作温度下的粘度）应适用于当前的测试。应说明所用测试液的合理性。当使用动物或人类血液时，应考虑GB/T 16886.4和ASTM F1830中的建议。适当时应在预期的操作温度下进行测试。制造商应根据设计输入定义测量参数。关于儿科人群的建议测试条件的指南参见ISO 5840-1:2021附录E。

表2 肺动脉瓣体外测试的推荐压力值——成人

血压		肺动脉收缩压峰值 mmHg	肺动脉舒张末压 mmHg	通过闭合瓣膜的峰值压差 肺动脉瓣 ΔP_p mmHg
正常血压		25	10	20
低血压		15	5	10
高血压	轻度	45	17	30
	中度	55	22	40
	重度	75	30	50
	极重度	85	35	60

7.2.2.3 报告要求

7.2.2.3.1 每份测试报告应包括:

- 测试的目的、范围和原理；
- 受试经导管肺动脉瓣膜系统元件的识别和描述（例如：批号、尺寸、构型）；
- 适当时，参照器械的识别、描述和选择的理由；
- 测试的样本数量和样本量的确定理由；
- 测试方法的详细描述，包括模拟临床使用的预处理；
- 预先规定的接收准则，如适用；
- 验证是否符合适当的质量保证标准（例如：良好实验室规范）；
- 如有偏差，应论证偏差对测试结果科学有效性的影响；
- 测试结果和结论（即对结果的解释）。

7.2.2.3.2 应描述数据分析中使用的统计程序及其原理。测试结果和结论应作为风险管理文档的输入，在评审时以评估风险管理中的危害/失效模式相关的风险。

7.2.3 材料性能评估

7.2.3.1 总则

临床前评估心脏瓣膜系统部件（如支撑结构、瓣叶、裙边）的性能应根据风险评估确定的系统具体设计进行评估。应适用YY/T 0640—2016的材料要求。进行附加测试以确定设计中使用的材料是否合适。例如，需要对依赖形状记忆特性的材料进行测试，以评估其变形特性。

7.2.3.2 生物安全性

7.2.3.2.1 经导管肺动脉瓣膜系统材料和组件的生物相容性应参照 GB/T 16886.1。风险管理文件中记录的测试计划应包括生物安全性的评价程序，合理说明所获信息的适当性和充分性。该文件应包括用于通过其他来源获得的补充信息的生物安全性测试的理由，以及豁免 GB/T 16886.1 识别出的测试的理由。考虑到右心系统血流速度较慢，较易出现凝血/血栓问题，因此应结合体外实验（如 PTT、血小板白细胞计数等测试）和大动物体内评估来证明经导管肺动脉瓣膜的致血栓性。同时，开展生物学测试时需充分考虑输送系统及其他配件因物质迁移对经导管肺动脉瓣膜产生的影响，必要时可进行模拟临床使用。

7.2.3.2.2 在识别生物安全性的危害等级阶段，应获取充分的信息识别毒理学风险和对相关血液学性能的潜在影响。如果识别出的危险有潜在的重要临床影响，应使用既定方法（例如：作用模式、剂量反应、暴露水平、生化反应和毒代动力学）来表征毒理学风险。

7.2.3.2.3 对于使用动物组织或其衍生物的经导管肺动脉瓣膜，应根据 YY/T 0771（所有部分）对这

些材料使用相关的动物源风险进行评价。

7.2.3.3 材料和性能测试

7.2.3.3.1 组成经导管肺动脉瓣膜系统及其元件的所有组成材料的材料性能,应根据其特定设计进行适用性评价。可参考相关科学文献或以往类似器械的表征数据;然而,应合理说明用于经导管肺动脉瓣膜的文献数据的适用性。

7.2.3.3.2 适用时,应表征各个制造阶段的性能:

- 结构组件的原材料[例如:心包膜材料的力学性能、热皱缩温度(如适用)、微观结构观察(SEM、HE染色)]。若原材料由第三方供应商提供,需对原材料进行适当的检验以保证其符合产品制造要求;
- 最终制造后的结构组件,[例如:支撑结构的耐腐蚀性能(参照附录J提供的耐腐蚀评估指南)、疲劳性能(参照附录L提供的疲劳评估)等];
- 通过适用的导管装载和释放后的成品器械(例如:成品瓣膜的流体力学、疲劳性能、装载回收性能等);
- 应评价可能影响器械或组件性能或耐久性的环境条件,并记录在测试方案中(例如:货架寿命测试)。

7.2.4 流体动力学性能评估

应进行流体动力学测试,以提供经导管肺动脉瓣膜流体动力学性能方面的信息、在心脏负荷条件下经导管肺动脉瓣膜性能指标和潜在的导致血流停滞和损伤方面的性能指标。应使用与IFU一致的装载和释放步骤将植人物释放到测试装置中。测试腔应代表目标患者人群植入部位的关键特性(例如:顺应性,几何外形)。制造商应说明测试腔细节的合理性。应对测试系统的测量精度和可重复性进行评价和文件化。附录C提供了执行和报告流体动力学测试的指导原则。应根据风险评估结果来定义方案的细节。表3提供了对应经导管肺动脉瓣膜释放后不同直径(单位: mm)的开口面积和返流百分比的最低性能要求,应用作评估经导管肺动脉瓣膜性能的参考框架。表3中的参数是基于假设释放后经导管肺动脉瓣膜截面是圆形的直径;然而,应评价其他释放后形状(例如:圆形、非圆形)。对于不在表3所列范围的释放后经导管肺动脉瓣膜直径,制造商应提供性能参数的合理说明。在对返流进行评估时,制造商应分别评价开口面积及瓣周的返流总量,以用于与表3中列出的对应值进行对比。如有效瓣口面积和返流百分比达不到表3的要求,制造商应说明数据的合理性。应至少描述最大和最小的预期释放直径的经导管肺动脉瓣膜的性能;在植入部位相关区域的释放后经导管肺动脉瓣膜直径会比未受限制的经导管肺动脉瓣膜直径小。最低性能要求对应的脉动流条件:心率=70次/min,模拟心输出量=5.0 L/min,平均肺动脉压力=20 mmHg,心脏收缩期百分比=35%。这些脉动流条件是基于健康正常成人而得出的,并不适用于儿科器械评价(参见ISO 5840-1:2021附录E)。

表3 器械最低性能要求——经导管肺动脉瓣膜

参数	经导管肺动脉瓣膜在植入部位的展开直径								
	mm								
	20	22	24	26	28	30	32	34	
AEO/cm ²	≥	0.90	1.10	1.30	1.50	1.75	2.05	2.35	2.65
总返流百分比(占前向流量) / %	≤	20							

7.2.5 结构性能评估

7.2.5.1 总则

应评估植入物承受负载和 / 或变形的能力，以评价与潜在的结构失效模式相关的风险。

7.2.5.2 植入物的耐久性评估

7.2.5.2.1 耐久性评估的主要目标是证明体外耐久性寿命最低要求，确定经导管肺动脉瓣膜替代物预期的与耐久性相关的失效模式，并对潜在的失效后果（例如：立即完全丧失瓣膜功能或逐渐退化的瓣膜功能）提供预测。单一耐久性测试方法的结果可能提供有限的体外耐久性预测结果，因此，综合运用互补的评估方法可提供一个更全面的体外耐久性结论。

7.2.5.2.2 综合测试方法，包括 AWT、DFM 和 RWT，可对经导管肺动脉瓣膜的体外耐久性进行全面的评估。计算方法，如有限元分析，可以与这些耐久性测试方法结合使用。其他结果，如来自慢性临床前体内评估的结果，可为增强体外耐久性评估结论提供数据。

7.2.5.2.3 经导管肺动脉瓣膜或外科植入的肺动脉瓣膜可作为耐久性测试的参照瓣膜。由于体外耐久性测试得出有关临床表现的结论存在局限性在体外试验条件下，比较研究测试瓣膜和参照瓣膜的耐久性性能是可行的。

7.2.5.2.4 制造商应确定并论证所采用的综合方法和相关试验方法。在耐久性评估范围内应至少进行 AWT 和 DFM 测试。耐久性综合评估的总体结论应使用预先规定的验收标准，并与参照瓣膜（如适用）进行比较。

7.2.5.2.5 应遵循附录 K 中描述的 AWT、DFM 和 RWT 测试方法的要求和建议指南。

7.2.5.3 器械结构性组件的疲劳评估

7.2.5.3.1 应评估经导管肺动脉瓣膜结构性组件的疲劳性能；应适当考虑包含支撑结构的所有组件，包括锚定特征。应进行测试以证明支撑结构在经受至少 4 亿次测试周期后仍保持其功能。制造商应根据风险评估结果说明疲劳测试失效准则的合理性。

7.2.5.3.2 制造商应识别并合理说明所采用的体内载荷情况和环境条件的适宜性。疲劳测试和分析采用的条件应至少与表 2 所列的中度高血压条件以及其他相关体内负载条件一致。载荷模式参考 ISO 5840-1:2021 附录 K。关于儿科人群的建议测试条件的指南参见 ISO 5840-1:2021 附录 E。

7.2.5.3.3 经确认的植入物结构组件的应力 / 应变分析，应在模拟的体内条件下，对所有的结构组件进行。应进行应力/应变分析的验证，以证明预测结果的可信度 (ASME V&V 40)。虽然由制造商自行开发和证明验证方法，但验证应包括预测的 FEA 结果与独立实验测量结果的比较。在确定载荷和边界条件时应考虑预期植入位置的关键特征（例如：顺应性，几何形状，原生肺动脉瓣膜或以前植入的器械）。应考虑来自所有瓣膜组件的载荷。瓣膜运动和关闭时的几何形状并非总是对称的。因此，应对整个瓣膜 / 组件的几何形状进行应力/应变分析，除非证明采用对称条件的简化模型能够代表整体分析。应力/应变分析中所涉及的每种材料均应采用经适当确认的材料本构模型，包括频率相关、温度相关和/或非线性模型。

7.2.5.3.4 为了评估与疲劳相关的失效模式的风险，应在模拟的体内条件下进行结构组件的疲劳表征和使用寿命评估。制造商应确定并合理说明采用的疲劳评估方法和相关的表征技术，以便通过采用特定的材料和瓣膜/组件的设计使抗疲劳性能达到最优化。未经充分合理性说明的来源于文献的材料疲劳表征数据是不能被接受的。应力应变分析应考虑疲劳测试样本（例如：材料试样）中未能包含的因制造过程而产生的残余应力/应变。疲劳评估应考虑所有应力/应变的影响，包括由于部件制造过程产生的残余应力/应变，以及由于根据器械设计将器械装载到输送系统和器械展开而产生的残余应力/应变。

7.2.5.4 组件腐蚀评估

7.2.5.4.1 应评估构成经导管肺动脉瓣膜系统的所有组件金属材料的耐腐蚀性。众所周知，金属的腐蚀电位与制造过程（例如：热处理、化学蚀刻、电化学抛光）和器械加载到输送系统及释放展开过程密

切相关。因此，应使用成品状态组件对耐腐蚀性进行表征。

7.2.5.4.2 制造商应提供测试方法的选择依据，并合理说明在测试或理论评估中已考虑所有腐蚀机理和条件。例如，应对耐久性试验后可能产生的微振磨损（磨损）和微振磨损腐蚀进行评估，并在设计时就要考虑允许某些组件（例如 ViV、ViR、编织丝）之间存在微运动，这些微运动可能会破坏相关组件涂层或钝化膜。附录 J 提供了建议性的指南。

7.2.6 针对特定设计或过程的测试

7.2.6.1 总则

为了评估由风险分析识别出的可能与耐久性或组件疲劳无关的失效模式,可能需要进行针对特定设计的测试。在某些情况下,针对特定设计的测试可能会影响组件或瓣膜的整体结构使用寿命,进而可能需要额外的测试。针对特定设计的测试的示例,参见ISO 5840-3:2021附录F。

7.2.6.2 器械抗移位性能

为了确保肺瓣的抗移位性能,制造商应在模拟操作条件下评估植入器械保持在目标植入部位(例如:原生瓣膜或已存在的假体)的能力。应考虑植入器械形状、产品说明书中规定的植入尺寸、植入深度、植入部位特征(例如:原生瓣膜、钙化程度和分布)和机械性能(例如:顺应性)的变化,同时考虑周围解剖结构(例如:原生瓣膜、RVOT)。对于ViV适应症,制造商应考虑现有器械的模拟操作条件以及与现有器械在抗移位性能方面的所有相互作用。应考虑使用表2规定的压力条件以及其他负载条件。儿童人群建议测试条件参见ISO 5840-1:2021附录E。

7.2.6.3 支架短缩率

7.2.6.3.1 制造商应确定在导管装载条件和释放达到最大标称直径条件下,植入物长度的短缩程度(指南见 ASTM F2081)。结果应以百分比表示,按式(3)计算:

式中：

P_f ——短缩率：

L_c ——长度变化量：

l_1 ——支架释放时的实际长度。

7.2.6.3.2 对于肺瓣支架的短缩率，制造商应对其进行规定，并说明理由。

7.2.6.4 抗挤压性能

7.2.6.4.1 制造商应确定支架结构在产品说明书规定的直径范围内抵抗由于作用于预定植入部位的挤压载荷而产生的永久变形的能力。

7.2.6.4.2 对于非圆形设备，应考虑设备的具体使用范围，因为它与预期的环形几何形状有关。这可以通过以下评估来实现：

——径向抗挤压测试：测量支架结构在受到沿圆周均匀的径向载荷时抵抗永久变形的能力；

——抗平行板挤压测试，测量支架结构在受到沿支架长度方向均匀分布的载荷时抵抗永久变形的能力。

7.2.6.5 支架弹性回缩

制造商应确定支架外径从球囊充盈时的最大外径到球囊回撤后的最终外径的变化百分比，在产品规格书中给出的推荐尺寸应考虑支架回缩。指南见ASTM F2079。

7.2.6.6 径向支撑力

制造商应表征支撑结构从最大直径压缩至器械说明书中规定的最小压握直径的过程中抵抗径向压缩的向外力。指南见ASTM F3067。应根据装置的情况，考虑多次压缩或回收步骤的影响。对于非对称的装置，应考虑周长变化或其他尺寸。肺瓣的径向支撑力，制造商应对其进行规定，并说明理由。

7.2.6.7 慢性外向力

制造商应表征支撑结构在被压缩至器械说明书中规定的最小压握直径向最大非约束直径扩张过程中的向外力。指南见ASTM F3067。根据不同的支架结构设计，支架结构不同区域的COF可能不同，应进行相应的评估。应根据装置的情况，考虑多次压缩或回收步骤的影响。对于非对称的装置，应考虑周长变化或其他尺寸。肺瓣的慢性外向力要求，制造商应对其进行规定，并说明理由。

7.2.6.8 输送系统设计评估要求

制造商应根据具体的输送系统设计和输送方式（例如：经股动脉、经心尖）的风险评估结果，定义并论证所有适用要求。有关输送系统设计评估要求的信息见ISO 5840-3:2021附录D。

7.2.6.9 可视性

制造商应使用推荐的成像方式（例如：透视、MRI、CT、超声心动图），评估植入器械和输送系统在输送、定位和输送系统退出期间/之后的可视性能力。对于瓣中瓣和环中瓣，应评估在现有瓣膜或瓣环存在下可视性植入器械和输送系统的能力。

7.2.7 器械的MRI兼容性

制造商应评估经导管肺动脉瓣膜的MRI的安全性和兼容性。可参照ASTM F2052、ASTM F2213、ASTM F2182、ASTM F2119和ASTM F2503。也应考虑植入部位预先存在的人工瓣膜（即ViV植入）对经导管肺动脉瓣膜使用MRI的安全性和兼容性的影响。

7.2.8 模拟使用

应通过利用模拟预期使用条件的模型来评估经导管肺动脉瓣膜具有在预期植入部位安全、一致和准确植入的能力。该评估应涵盖经导管肺动脉瓣膜的所有构成要素。模拟使用的实施可参照ISO 5840-3:2021。

7.2.9 人为因素/可用性评估

模拟使用除了用于评估经导管肺动脉瓣膜系统的功能性，也应作为根据YY/T 1474进行的可用性评估（或可用性测试）的一部分。可用性评估的主要目的是，确认器械或系统的预期使用者能够安全、有效地将器械送至植入位置并展开。可用性评估的性能测定应基于对使用错误的分析结果。可用性评估应主要关注于实施植入过程的系统的设计属性能否适当地减少已识别的潜在使用错误。

7.2.10 植入物血栓形成和溶血潜力评估

7.2.10.1 应对经导管肺动脉瓣膜的血栓形成和潜在溶血进行评估。可采用DPIV、CFD和离体方法（例如：血液循环）等方法确定血栓形成的可能性；然而，其他方法（例如：临床前评估）也可作为该评估的一部分。要进行此类评估，应认识到采用单一方法的结果可能具有不确定性。利用各种互补方法组合

的综合方法可能有助于提供最全面的结论。制造商应基于风险分析的结果,确定并合理性说明用于评估血栓形成和潜在溶血的综合方法和相关表征技术。有关评估器械血栓形成和潜在溶血的建议性方法指南,参见 ISO 5840-1:2021 附录 H。

7.2.10.2 制造商应确定并合理说明所使用的体内载荷和环境条件,如适用,包括将器械植入到已预先存在的器械中。评估应包括经导管肺动脉瓣膜的紧邻区域(流入和流出端),包括经导管肺动脉瓣膜内部(例如:瓣叶结合处和尖端)。分析时应使用的条件,至少应使用低和高的心输出量(每搏量乘以心率,低血压时为 3L/min,高血压时为 7L/min),表 2 所列的正常血压,心率 70 次/min。关于儿科人群测试条件的建议指南,参见 ISO 5840-1:2021 附录 E。

7.2.10.3 使用综合方法所得结果的解释应基于来自文献和/或参照器械测试数据的比较(例如:具有临床实践的经导管植入瓣膜或外科瓣膜)。应根据风险评估得出有关血栓形成和潜在溶血可能性的结论。建议性的指南见 ISO 5840-1:2021 附录 H。

7.3 临床前体内评价

7.3.1 总则

应考虑 YY/T 0640—2016 的一般要求。

7.3.2 总体要求

7.3.2.1 应进行系统的临床前体内试验来详细说明新的或改良的经导管肺动脉瓣膜(系统的安全性和有效性)。

7.3.2.2 对于已有临床史的经导管肺动脉瓣膜的设计变更,应阐明省略或简化临床前体内评价的合理性。

7.3.2.3 临床前体内试验的设计方案应基于风险评估和适当的指导文件。该方案可能涉及不同动物物种的使用和不同植入持续时间以说明风险评估中识别的关键问题。临床前体内评价:

——评价经导管肺动脉瓣膜的血液动力学性能;

——评价经导管肺动脉瓣膜系统的输送、释放、植入过程以及成像特征。评估的所有可用性特性应符合 YY/T 1474 的要求,应考虑但不限于以下项目:

- 易用性,包括输送系统的操作特性(例如:推送性、追踪性);
- 相对于血流方向的瓣膜同轴性(注意器械成角、弯曲、扭结);
- 植入后经导管肺动脉瓣膜的形态和结构组件的改变;
- 成像特征;
- 经导管肺动脉瓣膜移位或脱落;
- 与周围解剖组织(例如:瓣叶、瓣环、瓣膜下结构等)的相互作用;
- 如适用,经导管肺动脉瓣膜能够输送、回收、回撤、重新定位和/或移除的能力;

——评估经导管肺动脉瓣膜的体内反应,应考虑但不限于以下项目:

- 愈合特性(例如:血管翳形成、组织增生);
- 植入后形状和结构组件的变化(例如:器械成角、弯曲、扭结)对血流动力学的影响;
- 溶血;
- 血栓形成;
- 来自植入部位、输送系统或经导管肺动脉瓣膜材料的脱落;
- 经导管肺动脉瓣膜移位或脱落;
- 生物学反应(例如:炎症、钙化、血栓形成、排异,以及其它未预期的与组织的相互作用);
- 与周围解剖结构(例如:瓣叶、瓣环、瓣膜下结构等)的相互作用;

- 结构性瓣膜衰败或非结构性瓣膜功能障碍；

——应使用最终设计成品的经导管肺动脉瓣膜系统。适当时，系统应按照和预期临床使用相同的程序进行器械准备、释放、回收、回撤、重新定位和/或移除以及成像。也应考虑最大许可准备步骤的影响（例如最长的灭菌周期、最长的压握时间、最多的压握次数、植入物维持在压握状态的最长时间、器械规范中显示的最多回收和重新定位次数）：

- 如需要，可进行辅助性的短期研究以评价独特的器械设计和输送特性；
- 制造商应说明对需要植入到动物模型中的器械或系统进行任何修改的合理性及对结果的影响；
- 将经导管肺动脉瓣膜系统放在预期使用在肺动脉瓣膜上进行研究；如果因动物物种特殊的解剖特性或非疾病动物模型的使用使得经导管肺动脉瓣膜无法在预期使用部位进行评价，提供使用替代植入部位或替代植入操作手段的合理说明；
- 对照组应与试验组具有同等的人工瓣膜尺寸，并在完全相同的解剖结构和生理条件下进行试验；如使用的瓣膜尺寸不同，制造商应提供充分的理由；
- 由有相关经验和知识的试验机构按照适当的质量标准来执行（例如：良好实验室规范）
- 动物福利符合GB/T 16886. 2要求。

7.3.3 方法

7.3.3.1 附录 F 中提供了临床前体内评价的实施指南和一系列可用于解释相关问题的测试。这些研究的目的在于尽可能相似地模仿经导管肺动脉瓣膜系统的临床使用和血流动力学性能（输送、释放、成像和测试经导管肺动脉瓣膜）。一般认为瓣膜植入后出现的不良事件可能归因于植入的瓣膜、手术过程、和/或瓣膜植入的环境，包括它们之间的相互影响。因此，应仔细分析并解释瓣膜植入过程中或植入后发生的严重不良事件，以识别不良事件的原因。

7.3.3.2 研究者宜尽可能控制实验变量（例如：动物物种、性别及年龄）。发生围手术期并发症（例如：心内膜炎）的动物，应分析并发症原因从而考虑该动物是否可被剔除出实验动物组，若剔除应报告。

7.3.3.3 选择合适动物物种时需要考虑实验动物与人体心脏解剖结构的差异，包括肺动脉瓣膜和肺动脉的尺寸、植入物对心脏关键结构部位的影响等。还需考虑实验用动物对评价指标的敏感性。猪和羊通常被认为是适宜的动物模型，因为它们的血液学、心血管、解剖结构与人体相似。

7.3.3.4 植入测试瓣膜和对照瓣膜的动物数量以及研究终点应基于风险评估并说明其合理性。

7.3.3.5 对于长期试验，应根据实验研究的参数说明具体的动物观察期限的合理性。评价时间点应包括术后即刻、中期、长期观察和解剖后尸检评价，以对经导管肺动脉瓣膜植入的安全有效性进行全面评价，观察时间期限和频率的选择宜根据试验评价指标说明其合理性。通常除术后即刻、解剖终点的评价外，建议术后即刻和终点间至少一个时间点（如 30 天和/或 90 天）的评价。新器械（如新的结构设计或新的血液接触材料）需要设计更长的观察期限（不少于 140 天）。小于 140 天的最短观察时间可适用于评价现有经导管肺动脉瓣膜系统的微小变更，如愈合研究。任何少于 140 天的临床前研究都需要说明未进行更长的生存期率观察的原因。

7.3.3.6 对于存活率研究，应进行尸检（例如：大体检查、放射学检查及组织学检查），重点关注器械完整性和输送系统/器械相关病理学。报告应包括所有进入研究试验的动物的信息。

7.3.3.7 研究应至少包括以下方面：

- 对最终器械和系统设计的体内评估；
- 任何可观测到的病理学结果，包括但不限于：移位或脱落，瓣周漏，与流向相关的瓣膜定位，记录成角，弯曲或扭结的出现，植入后结构组件的形态变化，血栓栓塞现象，血管翳形成与经导管肺动脉瓣膜相关和/或主要器官的组织破坏和/或炎症反应；

- 所有可观测到的经导管肺动脉瓣膜结构性改变（大体、显微或放射影像检查）以及输送系统的大体检查（例如：损伤、支撑结构断裂、材料降解、形态或尺寸变化）；
- 在术前、在观察期期间选取适当间隔点及在终点时进行多次血液分析，以评价溶血、血常规和临床血生化参数；
- 输送和释放特征，包括但不限于易用性、操作特征、成像、尺寸测量技术、释放、可回收性、回撤性、重新定位性和/或再释放（如适用）；
- 评价同一动物在某个心输出量范围内（例如：2.5 L/min~6.0 L/min）的血流动力学性能；
- 不良事件（例如：心肌梗死、严重心律失常、感染、脱落、严重瓣周漏）；
- 任何其他系统或手术相关的并发症或事件。

7.3.4 测试报告

执行临床前体内试验的实验室应根据原始研究方案出具试验报告。报告应包括：

- 在手术中使用的每个系统组件（输送系统、经导管肺动脉瓣膜和其他辅助器械）的识别（产品描述、序列号和其他适当标识）；
- 详细描述使用的动物模型、使用该模型的理由。每只动物的术前评价记录应包括动物性别、体重、年龄及健康状况；
- 描述成像技术、植入过程，包括输送、释放、尺寸测量技术、瓣膜位置和其他术中困难；
- 描述每只动物术前术后的临床过程，包括临床观察，用药及处理严重不良事件的干预措施。描述使用的抗凝或抗血小板药物、治疗方案及治疗性的监护方法（如适用）；
- 任何与方案的偏离或修正及其意义；
- 研究者的姓名及其单位，以及植入操作人员的信息和该实验室进行经导管肺动脉瓣膜植入和动物护理经验的信息；
- 数据的解释说明，包括对实验动物和对照动物之间结果进行比较，并能对经导管肺动脉瓣膜系统临床安全性和使用性能提出建议；
- 对于存活动物研究，病理报告应包括每个植入的人工心脏瓣膜的大体和放射学检查以及组织病理学发现，包括器械和周围组织的大体解剖照片；
- 对于存活动物研究，每只动物的详细完整尸检报告，包括全身评估，血栓栓塞或任何其他预期的由人工心脏瓣膜引起的不良反应等；
- 调查过程中所有动物产生的所有数据。对于附录 E 所述评估发生的严重不良事件，与方案的偏差及其影响，应予以说明。

附录 A
(资料性)
经导管肺动脉瓣膜和输送系统描述

A. 1 总则

本附录包含可用于描述器械文档（例如：标记文件、IFU）中的经导管肺动脉瓣膜系统组件的术语列表。

A. 2 经导管肺动脉瓣膜描述

经导管肺动脉瓣膜的描述至少宜包含以下内容，在适宜的情况下，描述宜附有图片或插图：

- 瓣膜组件（例如：瓣叶、支撑结构、瓣叶连接处、瓣环连接处）；
- 瓣膜/瓣叶材料（例如：心包膜、静脉瓣）；
- 支撑性材料（例如：不锈钢、镍钛合金）；
- 组件连接材料/方式（例如：缝线材料）；
- 释放方式（例如：自膨、球扩、机械扩张）；
- 植入位置（例如：肺动脉、导管）；
- 释放瓣膜直径或直径范围；
- 器械与预期植入位置的连接或相互作用；
- 可回收性；
- 在特定位置植入的能力。

A. 3 输送系统描述

输送系统的描述至少宜包含以下内容，在适宜的情况下，描述应附有图片或插图：

- 输送方式（例如：经股、经心尖、经中隔）；
- 输送工具/导管；
- 导丝；
- 导管鞘；
- 球囊；
- 压握/释放工具；
- 接入端口；
- 辅件。

A. 4 化学处理，表面改性或涂层

产品描述宜包括化学处理、表面改性或使用的涂层，包括基本的组织固定和其他任何抗钙化、抗感染、抗血栓的处理。

A. 5 组件描述

宜列出经导管肺动脉瓣膜系统的每一个组件，并记录其结构材料，包括着色剂。组件列表宜包括包装储存介质（例如：用于组织材料的存贮介质）。宜编制包含所有组件的装配图，包括连接材料（例如：缝合线）。

A. 6 植入过程

宜提供详细的植入过程描述，包括瓣膜尺寸选择等。

附录 B
(资料性)
经导管肺动脉瓣膜风险分析示例

B. 1 危险(源)、可预见的事件序列、危险情况和相关的危害

制造商有责任为经导管肺动脉瓣膜系统建立全面的危险(源)和相关危害列表。制造商应同时考虑其器械的指定用途和预期用途(如植入到已存在的器械内)。根据YY/T 0316, 表B. 1列出了经导管肺动脉瓣膜系统的潜在危险(源), 可预见的事件序列, 危险情况以及伤害之间的关系。所示示例并未包含所有情况。

表B. 1 经导管肺动脉瓣膜的危险(源)、可预见的事件序列、危险情况及相关伤害

危险(源)	可预见的事件序列	危险情况	伤害
瓣膜支架径向力	瓣膜径向力不足导致移位至非预期植入位置	瓣膜最终植入位置与传导系统接触	心律失常
	植入瓣膜尺寸过大	径向力过大导致瓣膜与传导系统接触	
	瓣膜支架与植入瓣环匹配性不足	瓣周漏过大	
植入错误	瓣膜植入位置不正确	瓣膜最终植入位置与传导系统接触	心律失常
		瓣膜最终植入位置会产生新窦, 导致血栓形成, 可能无法有效冲洗掉	血栓栓塞
		瓣膜周围的密封不足会导致瓣周漏和跨瓣压差过大	心力衰竭; 溶血
	选择比需要的瓣膜尺寸大的瓣膜/扩展不完全	多余的瓣叶材料导致瓣叶活动性受损, 瓣膜耐久性下降, 导致瓣膜结构恶化	心力衰竭; 血栓栓塞
		瓣膜对解剖结构施加的径向力不足, 导致瓣周漏和跨瓣压差过大	心力衰竭; 溶血
	过度扩展	瓣叶过度拉伸导致闭合不全和瓣膜返流过度	心力衰竭
		瓣环承受过大的径向力	瓣环破裂; 瓣环组织损伤
输送系统尺寸	相比患者血管解剖, 输送系统轮廓尺寸过大	输送系统过度扩张血管	血管分离; 血管穿孔; 血管腔内损伤; 出血并发症
输送系统僵硬	输送系统过于坚硬, 无法穿过弯曲的解剖结构	输送系统在过弯区域导致血管穿孔	血管分离; 血管腔内损伤; 出血并发症

表B. 1 经导管肺动脉瓣膜的危险（源）、可预见的事件序列、危险情况及相关伤害（续）

危险（源）	可预见的事件序列	危险情况	伤害
支架边缘突出	瓣膜支架外漏边缘接触血管壁	推送过程中支架边缘会损伤血管	血管穿孔； 血管腔内损伤； 出血并发症
	植入后支架断裂，边缘锋利	锋利的支架边缘与瓣环接触	瓣环破裂； 瓣环组织损伤； 出血并发症

附录 C
(资料性)
流体力学性能验证指导原则——脉动流测试

C. 1 总则

脉动流测试旨在描述经导肺动脉瓣膜替代物在生理和病理流体力学条件下的性能。参见表2体外测试推荐的用于右心瓣膜压力。有关脉动流试验的定义，参见ISO 5840-1:2021。

C. 2 脉动流测试

C. 2. 1 精度要求

脉动流测试设备需要有频率、压力测量以及流量控制功能，设备中各系统的测试精度要求见表C. 1。

表C. 1 脉动流测试设备精度要求

项目	脉动流测量
压力测量系统	精度：±0.26 kPa (±2 mmHg)，频率上限：至少30 Hz (-3 dB截止频率)
流量测量系统	精度：±2 mL，频率上限：至少30 Hz (-3 dB截止频率)

C. 2. 2 测试设备要求

C. 2. 2. 1 脉动流测试设备的压力传感器应放在合适的位置，以确保能产生近似生理条件下的脉动压力和流量波形，该生理条件应符合表1中应用所需的生理范围，关于儿科人群推荐测试条件的指导原则参见ISO 5840-1:2021附录E。

C. 2. 2. 2 合适的肺动脉生理波形参见图2。

C. 2. 2. 3 建议测试前完成脉动流试验台的系统性能表征，建议使用已上市机械瓣作为参照瓣膜来确定，参见ISO 5840-3:2021附录C. 2. 3. 2描述。

C. 2. 2. 4 脉动流测试设备应可测量随时间变化的压力和体积流速。

C. 2. 2. 5 宜模拟预植入部位对应的尺寸。

C. 2. 2. 6 管道形状和机械性能宜代表预期的植入部位。经导管肺动脉瓣膜应模拟释放在预先装有器械的夹具中。

C. 2. 2. 7 腔室宜能让观察者对测试用的经导管肺动脉瓣膜在循环周期所有阶段的流出方向进行观察和拍照。

C. 2. 3 测试夹具

C. 2. 3. 1 经导管肺动脉瓣膜应固定于模拟人体组织的装载夹具中（例如：硅胶材质）。

C. 2. 3. 2 根据不同的适应症，测试夹具应与相应适应症的经导管肺动脉瓣膜具有配合关系，例如夹具形状（圆形和非圆形）、硬度等需要根据不同产品的实际情况确定，必要时应阐述依据。表C. 2为可参考的测试夹具相关参数。

表C. 2 夹具参数

属性	夹具参数
瓣膜规格	所有适用的瓣膜规格

表C. 2 夹具参数 (续)

属性	夹具参数
圆环直径	根据产品规格书对每种规格瓣膜推荐的最小和最大释放直径
环形椭圆比 Re (长轴直径/短轴直径)	1.0 (圆形)、1.2 (椭圆)，椭圆形应和圆形周长相同
结构特征	邵氏硬度不小于10 A，旨在模拟植入部位的结构特征
TPVI植入注意事项	装置在夹具内的圆周方向，会产生最大的泄漏量

C. 2. 3. 3 夹具装载直径应考虑到与产品预期的使用情况相同，例如夹具装载直径应符合产品说明书中每种规格瓣膜推荐的释放尺寸。

C. 2. 4 测试环境

C. 2. 4. 1 温度：测试温度应维持在 $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ ，否则应说明合理性。

C. 2. 4. 2 测试溶液：应与血液具有相似的等渗盐溶液，血液或相当于血液的液体，物理性质（例如：在试验温度下的化学成分、密度、粘度）应稳定。例如磷酸盐缓冲溶液 (PBS)、生理盐水或相同作用的溶液，若在其他环境下，例如蒸馏水或者其他溶液进行测试，应说明合理性。

C. 2. 4. 3 测试方式应用到模拟体内条件时，应考虑表 1 中给出的针对成人右心肺瓣的使用环境，关于儿科人群的建议测试条件指导原则参见 ISO 5840-1:2021 附录 E。

C. 2. 5 样品状态、规格和数量

C. 2. 5. 1 样品状态

经导管肺动脉瓣膜应尽可能代表供应临床使用的成品，应经过所有生产工序、达到植入质量标准的产品。经导管肺动脉瓣膜应按照产品说明书中的装载和释放步骤释放到测试夹具中，同时考虑模拟最恶劣的临床使用过程，如人工肺动脉瓣膜具有可回收和再定位功能，应按照说明书规定，模拟最大次数的回收。

C. 2. 5. 2 样品规格

所有的瓣膜规格都应测试，除非有合理的理由。

C. 2. 5. 3 样品数量

每种规格的测试样品数量应满足充分评估性能的要求，建议依据植人工况种类来合理地预估样本量。如果一个瓣膜对应有多个植人工况（例如：椭圆、模拟钙化），每种植人工况至少测试3个样品。

C. 2. 6 测试方法

C. 2. 6. 1 在体外脉动条件下测试经导肺动脉瓣膜的流体动力学性能，将经导管肺动脉瓣膜释放到能代表目标患者人群植入部位的关键特性的测试夹具中，通过设置流量、平均肺动脉压、心率等参数。并定期记录相关测试量和结果（例如：跨瓣压差、有效瓣口面积和总返流百分比等）。

C. 2. 6. 2 此试验方法是用生理和病理条件下的脉动压力和流量波形来评估经导肺动脉瓣膜的有效瓣口面积和总返流百分比等指标。

C. 2. 6. 3 宜在 $2 \text{ L/min} \sim 7 \text{ L/min}$ 之间（例如： 2 L/min 、 3.5 L/min 、 5 L/min 、 7 L/min 等）的模拟心输出量、单个模拟的正常心率下（例如：每分钟 70 循环，收缩期为 35%）、或符合表 2 中的预期器械应

用的正常成人生理条件下测量压差。

C. 2.6.4 宜在表 C.3 中所列的测试条件下, 或符合表 2 中的预期器械应用的情况下测量返流量和开口面积。

表C.3 测试条件

心率 次/min	收缩期 %	心输出量 L/min	压力条件
45	30	5	低血压、正常血压、重度高血压
70	35	5	低血压、正常血压、重度高血压
120	50	5	低血压、正常血压、重度高血压

C. 2.7 测试步骤

C. 2.7.1 设备校准

设备校准包含对设备参数及整体进行校准, 应按以下要求进行:

——设备参数校准: 将脉动流设备的压力传感器和流量传感器读数归零, 对压力传感器和温度传感器定期校准;

——机械瓣校验: 建议使用机械参照瓣对设备进行校验测试, 其结果应至少满足 ISO 5840-2:2021, 正常成人生理条件下肺动脉瓣的有效瓣口面积和总返流百分比要求, 参照瓣校准结果应具有再现性, 校准测量范围误差建议控制在±20%以内。

C. 2.7.2 样品装载

样品固定于装载夹具中(例如: 硅胶材质), 样品在夹具中的装载位置建议根据产品的设计, 与临床使用过程中的位置保持一致, 瓣叶打开方向与流体流向一致, 考虑到体外测试条件与临床体内应用存在差异, 必要时可根据临床使用特点采用适当的测试条件及装载方式进行评估, 但需提供合理理由说明。整个测试系统应充满测试用溶液, 排除气泡, 直至无明显气泡。

C. 2.7.3 测试参数设置

选择需设定的参数, 例如: 模拟心输出量、心率/分钟、收缩期(见表C.3)、平均肺动脉压。

C. 2.7.4 结果输出

记录连续的或随机选取循环周期中至少10次测量数据, 并计算测量数据的平均值。

C. 2.7.5 测试观察

测试过程中图像记录人工肺动脉瓣膜的开合与关闭状态, 定性评价瓣膜是否从夹具上移位。试验结束后, 取出瓣膜观察表面是否有损伤。

C. 2.8 结果

C. 2.8.1 记录在 2 L/min~7 L/min 之间(例如: 2 L/min、3.5 L/min、5 L/min、7 L/min 等)的模拟心输出量、单个模拟的正常心率下(例如: 每分钟 70 循环, 收缩期为 35%)、或符合表 2 中的预期器械应用的正常成人生理条件下测量压差。

C. 2.8.2 宜在表 C.3 中所列的测试条件下, 或符合表 2 中的预期器械应用的情况下测量返流量和开口

面积。

C. 2.8.3 记录脉动流测试结果,宜从连续的或随机选择的循环周期记录以下每个变量至少十个测量值:

- 通过测试瓣膜的平均压差;
- 通过测试瓣膜的平均流速和均方根 (RMS) 流速;
- 前向流量;
- 循环率;
- 整个循环周期的平均肺动脉压;
- 收缩期, 为循环周期的百分数;
- 返流量、关闭量和泄漏量, 以毫升和前向流量的百分比表示; 通过关闭瓣膜的相应平均压差;
- 测试样品的有效瓣口面积。
- 记录瓣膜开合状态的图片或影像文件。

C. 2.9 报告

C. 2.9.1 概要

测试报告应包含一个完整的总结, 总结中包括材料、方法和结果, 结果中应包含任何偏差程序的原因。任何测试结果的偏离的影响都要记录。原有真实的和异常情况应说明, 包含任何可能会对临床使用造成副作用的发现。

C. 2.9.2 报告内容

C. 2.9.2.1 测试参数

测试参数包括:

- 夹具描述;
- 测试液体温度;
- 心输出量;
- 心率;
- 平均肺动脉压。

C. 2.9.2.2 性能要求

C. 2.9.2.2.1 根据经导肺动脉瓣膜规格和预期植入部位尺寸, 根据表 1 中的预期器械应用的情况下测量返流量和开口面积。肺动脉瓣体外流体动力学性能要求需制造商自行进行定义。

C. 2.9.2.2.2 对于挑战条件下开展的脉动流测试, 如非圆形夹具, 应考虑脉动流条件下临床出现的植入情况。对于此种情况下的脉动流结果仅作为研究用途。

C. 2.9.2.3 样品信息

测试样品信息包括:

- 样品名称, 主要尺寸描述;
- 测试样品的型号规格和数量选择依据;
- 测试样品的灭菌状态;
- 可追溯的信息。

C. 2.9.2.4 测试器材信息

测试器材信息包括：

- 测试设备信息；
- 测试夹具材质、尺寸等信息；
- 测试溶液信息。

C. 2. 9. 2. 5 测试方案

测试方案应包含测试方法和所有说明和原理。

C. 2. 9. 2. 6 测试结果

测试结果包括：

- 肺动脉压力值（包含最大值、最小值、平均值）；
- 关闭量；
- 泄漏量；
- 总返流量；
- 返流百分比；
- EOA；
- 通过测试瓣膜的平均流速和均方根流速；
- 跨瓣压差。

C. 2. 9. 2. 7 数据分析

可根据C. 2. 8脉动流试验结果进行分析按表1正常成人生理条件下的测试结果是否满足制造商规定要求。

C. 2. 9. 2. 8 结论

结论应包含瓣膜是否通过/未通过可接受标准的信息。

附录 D
(资料性)
针对特定设计的示例

D. 1 支架蠕变

应对经导管肺动脉瓣及其结构部件的结构蠕变（例如：聚合物支架）的可能性进行评估，以评价与潜在危险相关的风险，这些潜在危险可能完全地或部分地与支架的循环蠕变有关。

D. 2 环境降解

所有材料的抗降解性，包括可能产生的颗粒物（如适用，在压力下），应在生理环境下确定。如果存在周期性载荷，应在同一类型的载荷下进行测试，其频率应该不会掩盖任何可能的局部攻击形式。应考虑最终的成型方法，如焊接。

D. 2. 1 静压（“爆破”试验）

宜测量导致瓣叶脱垂或撕裂的静压力。

D. 3 钙化

宜考虑使用体内或体外模型测量经导管肺动脉瓣膜钙化率和钙化程度。

D. 4 微粒生成

宜在模拟使用模型中对器械输送、植入、回收（如适用）和撤除过程中产生的微粒数量和尺寸进行评估。

D. 5 器械后扩张影响

如预期植入后对瓣膜进行后扩张，宜评估植入后球囊后扩张对瓣叶和支架的影响。

D. 6 扩张不均匀性

宜在模拟使用模型中评估非预期支架扩张的不均匀性及其对流体动力学性能的潜在影响。

D. 7 补救方案

宜对可能的补救方案进行评估，以减轻任何因放置、植入或释放所导致的意外结果（例如：脱落、过度瓣周漏）。

D. 8 已存在器械的故意损坏

如适用，宜在经导管肺动脉瓣膜展开之前、期间或之后，评估已存在器械的故意破坏操作对植入器械安全性和有效性的影响。

附录 E

(规范性)

灭菌

应符合YY/T 0640—2016第9章以及以下要求：

- 对于以无菌状态供货的器械或辅件，应依据适宜的方法和 SAL 进行灭菌，并且应按照 GB 18278.1、YY/T 1600、GB 18279.1、GB 18280（所有部分）、YY 0970 和 GB/T 19974 的规定进行确认。如果制造商宣称经导管肺动脉瓣膜系统在植入前可以再次灭菌，应提供充分的说明，包括已被证明能使器械达到无菌状态的参数说明；
- 对于任何可以重复使用的器械或辅件，IFU 应包含允许产品重复使用的适当过程的信息，包括洁净、消毒、包装和灭菌方法（适用时）以及对重复使用次数的任何限制。

附录 F
(资料性)
临床前体内评价

F. 1 总则

F. 1.1 基于风险管理评估和为了预测临床使用的安全性和有效性, 研究宜设计足够的动物数量, 用于植入受试的经导管肺动脉瓣膜和对照瓣膜(宜提供动物模型原理以及使用替代解剖部位和植入方法的合理说明)。

F. 1.2 表F. 1所列出的评价不要求强制执行或包括所有情况。每种描述的评价包括用于评估一个特定问题的最少参数。然而, 根据研究的目的和/或制造商的产品要求可能会有其他相关的参数。经导管肺动脉瓣膜的急性试验可以在非无菌条件下进行。

表F. 1 评价示例

评价项目	急性	慢性
血流动力学性能	×	×
易用性	×	×
器械移动/脱落	×	×
邻近解剖结构干扰	×	×
溶血		×
血栓栓子并发症	×	×
钙化/矿化		×
血管翳形成/组织生长/异物		×
结构性瓣膜功能障碍和非结构性功能障碍		×

注: ×表明需要考虑的评价示例。

F. 2 评价部署

F. 2. 1 血流动力学性能

F. 2.1.1 宜进行平均跨瓣压差和返流测试, 时间至少在选择安乐死手术当天, 且心输出量范围为 2.5 L/min~6.0 L/min。跨瓣返流, 包括瓣周漏, 测量宜采用连续流量测量技术或其他不需要导管穿过瓣膜的方法, 宜多次测量压力和流速。

F. 2.1.2 宜描述用于评估血流动力学性能的测量设备, 并且其性能特征宜文件化。

F. 2. 2 易用性

对比参照的瓣膜系统(如适用), 易用性宜包括对经导管肺动脉瓣膜的操纵特性(例如: 可操纵性、追踪性、推送性、可视性、人体工程学特性、释放可靠性、回收和重新释放的能力、手术持续时间)以及该系统特性的描述。宜描述如快速起搏或球囊瓣膜成形术等辅助过程, 术中或术后宜使用适合的成像模式观察瓣膜的功能和位置, 所选用设备的性能特征宜文件化。

F. 2. 3 器械移动或脱落

使用成像或其他适当的技术进行描述和记录, 以评估器械的移动或脱落。

F. 2. 4 邻近解剖结构干扰

宜适当地评估和记录冠状动脉口、心传导系统、原生瓣膜结构、主动脉，心肌等的干扰。

F. 2. 5 溶血

宜至少进行以下实验室分析：红细胞计数、红细胞压积、网织红细胞计数、乳酸脱氢酶、触珠蛋白和血浆游离血红蛋白。还宜进行额外的血液学和临床化学分析以评估炎症反应、血小板消耗、肝功能和肾功能。

F. 2. 6 血栓栓子事件

宜通过肉眼观察的描述、图像文件和血栓性材料的组织学描述对血栓栓子进行评价。宜通过肉眼和显微镜进行全面的尸检以观察外围的血栓栓子。血栓栓子可能来源于穿刺点、植入部位、输送系统或经导管肺动脉瓣膜。

F. 2. 7 钙化/矿化

宜通过大体观察的描述、图像和射线照成像文件以及任何矿化的组织学描述对钙化/矿化进行评价。如适用，结果宜与对照瓣膜进行对比。

F. 2. 8 血管翳形成/组织生长

宜至少通过肉眼和显微镜观察方法以及图像文件来描述血管翳形成/组织生长的分布和厚度。组织学描述也宜包括炎症反应的描述。

F. 2. 9 结构性瓣膜功能障碍和非结构性功能障碍

宜通过大体或显微镜观察所得的文件记录和描述结构性瓣膜衰败和非结构性瓣膜功能障碍。如果得到项目和/或研究主管的许可，移植出来的经导管肺动脉瓣膜的任何未经使用部分宜保存在合适的固定剂中以备其他研究（如需要）。

F. 2. 10 瓣膜和非瓣膜相关病理学的评估

上述未描述的瓣膜和非瓣膜相关病理学的评估宜进行大体描述、组织学评估（如适用）和图像文件记录。

附录 G
(资料性)
包装

G. 1 要求

应符合YY/T 0640—2016中第10章和GB/T 19633（所有部分）要求。

G. 2 原则

G. 2. 1 包装的设计应确保为用户提供的经导管肺动脉瓣膜系统，其特性和性能不会因正常的运输或存储而改变。包装应在正常的搬运、运输和贮存情况下，保持包装内容物的特性和性能，并使内容物以无菌方式提供使用。如有必要，根据风险评估，在运输或贮存过程中，如果包装暴露在非正常情况下（例如：冰冻、过热、包装损坏）而导致经导管肺动脉瓣膜系统受损，应有方法显示出来。

G. 2. 2 应明确产品所有组成部分的包装形式及包装材料信息。描述瓣膜在初包装中的状态，如干态/湿态，若存在保存液，应明确保存液的成分及各成分的浓度、存储液的pH等参数，并提供参数设置的依据。瓣膜若有温控要求，还应明确温控的范围、依据及温控指示方式。

G. 2. 3 瓣膜的初包装应有相应的安全性评价资料。

G. 3 包装

G. 3. 1 单包装

肺动脉瓣膜系统应包装在单包装内，包装的设计应使单包装的密封的任何损坏显而易见。单包装应符合GB/T 19633（所有部分）的要求。

G. 3. 2 外包装

应对单包装进行外包装，以保护单包装。

附录 H
(规范性)
产品标签、IFU 和培训

H. 1 总则

H. 1. 1 通用要求

H. 1. 1. 1 应符合 YY/T 0640—2016 第 11 章的要求。

H. 1. 1. 2 标签、IFU 和培训计划的设计，应确保为用户提供处理和植入经导管肺动脉瓣膜的信息，并应经审核和批准后作为风险和质量管理体系的一部分。标签、IFU、植入卡（适用时）和使用说明等应符合国家的语言要求。所有使用的符号应符合 YY/T 0466. 1 的要求。

H. 1. 2 单包装标签

每个单包装应至少标有以下符合 YY/T 0466. 1 规定的文字、短语和/或符号：

- 名称或商品名；
- 型号；
- 序列号/批号；
- 尺寸和器械类型，如适用（例如：21 mm 主动脉）；
- “无菌”字样（如适用）和灭菌方法；
- 对于无菌器械，有效日期或失效日期；
- 关于一次性使用的说明（如适用）；
- 用户信息参照 IFU。

H. 1. 3 外包装标签

除了适用的贮存说明以外，每个外包装应标有以下符合 YY/T 0466. 1 规定的文字、短语和/或符号：

- 器械的名称或商品名；
- 制造商和/或分销商的名称、地址和电话号码，以及制造商的其他联系方式（例如：传真号、电子邮箱）。可能还需要提供国内的进口商或制造商的授权代表的名称和地址；
- 型号；
- 序列号/批号；
- 尺寸和器械类型；
- 净内容物；
- “无菌”字样和灭菌方法，如适用；
- 对于无菌器械，有效日期或失效日期；
- 关于一次性使用的说明（如适用）；
- 用于临床研究的器械，应有“仅供临床研究使用”的标识；
- 器械制造规范中规定的任何特殊的贮存或处理条件；
- 如果单包装已被打开或受损，禁止使用该器械的警告；
- 用户信息参照使用说明。

H. 1. 4 IFU

每个肺动脉瓣膜应具有包括至少下列内容的说明书的实体或电子副本：

- 器械的名称；

- 制造商和/或分销商的名称、地址和电话号码，以及制造商的其他联系方式（例如：传真号、电子邮箱）。可能还需要提供国内的进口商或制造商的授权代表的名称和地址；
- IFU 版本号和实施日期；
- 净内容物；
- 适用范围和任何已知的禁忌症（批准的适应症应与从病人研究获得的证据完全一致）；
- 器械描述，包括型号和用户要求的尺寸；
- 所需辅件的描述及其使用说明；
- 包装/供应方法；
- “无菌”字样和灭菌方法，如适用；
- 器械能够或不能重复灭菌的说明；
- 关于一次性使用的说明（如适用）；
- 用于临床研究的器械，应有“仅供临床研究使用”的标识；
- 任何特殊的贮存或处理条件；
- 如果单包装已被打开或受损，禁止使用该器械的警告；
- 任何关于器械处理或植入的警告；
- 针对该器械的任何其他警告或预防措施，包括但不限于伴随与其他器械的使用程序；
- 重复灭菌的说明（如适用），包括经验证后可达到无菌效果的可重复灭菌的最多次数和灭菌参数，以及相关的其他方法、装置、容器和包装的适当信息。
- 器械准备的具体说明（例如：组织瓣膜的清洗要求）；
- 器械植入或使用的具体说明；
- 目标植入部位的测量和器械尺寸选择的具体说明；
- 潜在并发症列表；
- 临床经验总结（适用时）；
- 适当的 MR 安全信息（MR 特定条件、MR 安全、MR 危险）和关于 MRI 兼容性的说明；
- 医生和患者联系的任何信息或说明。

H. 1.5 病历标签

H. 1.5.1 制造商应给每个经导管肺动脉瓣膜系统提供易撕拉、可粘贴的标签或等同物，使器械信息能转移到适当的病历上。每个标签应包含：经导管肺动脉瓣膜的名称或型号、尺寸和序列号，以及制造商识别码。

H. 1.5.2 标签尺寸应充分显示所需信息并清晰易读，并提供不少于国家政策法规要求的标签数量。

H. 2 医生和支持人员的培训

H. 2.1 如果风险评估需要，制造商应为医生和参与围术期患者护理人员建立一个结构化的培训计划。培训计划的设计，应能为医生和护理人员提供必要的信息和经验，在参照IFU操作器械时，可以控制与用户相关的风险。培训记录应予以保持，以证明医生已接受适当的培训。

H. 2.2 适当，培训计划应包括以下内容：

- 所有系统组件的描述，以及手术基本原理的总结；
- 全面介绍 IFU，包括适应证、患者选择、禁忌症、预防措施、警告、潜在的不良事件、术前准备、瓣膜尺寸测量、植入程序和术后患者护理；
- 器械植入的成像模态的介绍；
- 经导管肺动脉瓣膜系统植入仿真模型的操作示范；

- 在动物模型或其他适当模型（如机器人模拟系统）中器械的使用；
- 临床培训计划，包括已获得的病例；
- 用户验证/确认，通过预定义的标准确定。

附录 I
(资料性)
稳态流测试流体动力学性能表征指南

1.1 总则

稳态流测试可以为比较瓣膜的流体动力学性能提供一种更一致的方法。本附录提供了稳态流测试中经导管肺动脉瓣膜流体动力学性能表征关于测试设备、测试设备验证、测试方案制定和测试方法的指南。设备和测试过程宜适合瓣膜的预期用途，例如，成人/儿童、左心/右心、自体瓣膜/预先存在的假体。

1.2 稳态前向流测试

1.2.1 测试设备精度

压差测量的最小测量精度宜在 ± 0.26 kPa (± 2 mmHg) 范围内。

所有其他测量设备的最小测量精度宜为满刻度读数的 $\pm 5\%$ 范围内（例如：流量计的精度为 ± 1.5 L/min）。

1.2.2 测试仪器要求

1.2.2.1 经导管肺动脉瓣膜的稳态流测试宜在内径为 35 mm 的直管中进行。对于大于 35 mm 的瓣膜，需考虑使用更大直径的直管。

1.2.2.2 对于经导管肺动脉瓣膜的测试，肺动脉瓣测试夹具定义参见附录 C。

1.2.2.3 测试系统宜能产生至少 30 L/min 的流速。

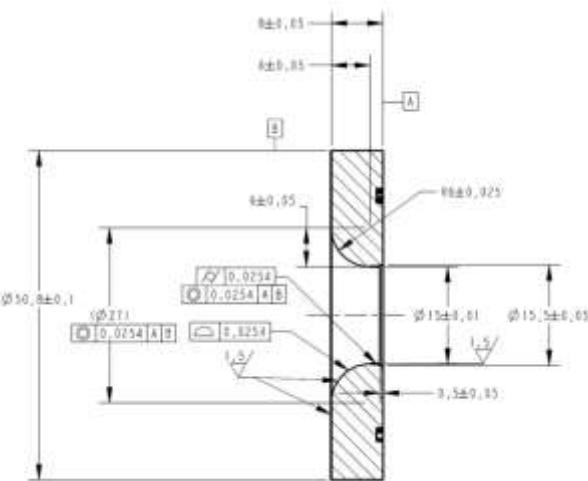
1.2.2.4 进入试验段流体宜相对稳定并充分发展，通过整流器并垂直地通过经导管肺动脉瓣膜。

1.2.2.5 压力传感器接口宜位于经导管肺动脉瓣膜瓣环平面上有一个管径处和下游三个管径处。如果将压力传感器接口设置在其他位置，则需要提供充分的数据来证明两种测试的结果具有可比性。

1.2.2.6 压力传感器宜平贴管壁内侧。

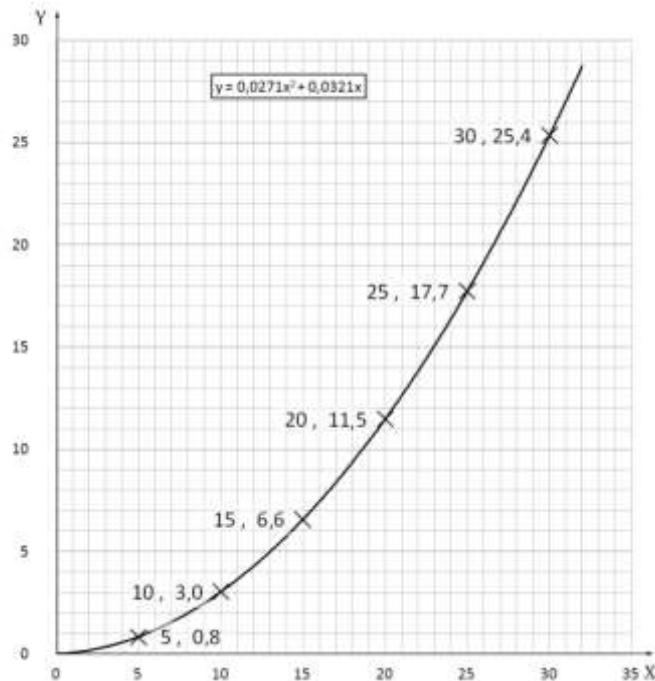
1.2.2.7 图 I.1 的标准喷嘴用于表征前向流压力和描述流量特性计量。图 I.2 为前向流标准喷嘴梯度的期望值曲线图。在考虑可接受的精度公差时，测量值宜与这些数据相符。

注：基于比重为 1.005 g/mL 且粘度为 1.0 cP 的生理盐水。



注：喷嘴外径（B）显示如图为50.8 mm；该确切的尺寸基于研究所使用的设备而不同。

图1.1 标准喷嘴（前向流）



图示说明：

Y——压力 (mmHg)；

X——流量 (L/min)。

注：该性能曲线是基于内径为35 mm的直管定义。

图1.2 标准喷嘴前向流梯度曲线图

1.2.3 测试步骤

在流量范围5 L/min~30 L/min时，流量以5 L/min步幅增加，测定经导管肺动脉瓣膜的跨瓣压差和标准喷嘴的压力。

1.2.4 测试报告

测试报告应包括以下内容：

- 测试用流体的描述，包括其生物来源或化学成分、温度、试验条件下的粘度和密度；
- 稳态流测试设备的描述；
- 每个测试的经导管肺动脉瓣膜和标准喷嘴在每种模拟条件下的流态性能的详细数据，如测试变量的平均值、范围和标准差的详细信息，应以表格和图形的形式呈现：
 - 稳态流速率；
 - 前向流压差；
 - 有效瓣口面积。

1.3 稳态反向泄漏测试

1.3.1 测量设备精度

1.3.1.1 稳流泄漏流速的最小测量精度宜±1 mL/s 范围内。

1.3.1.2 所有其他测量设备的最小测量精度宜为满刻度读数的±5% 范围内。

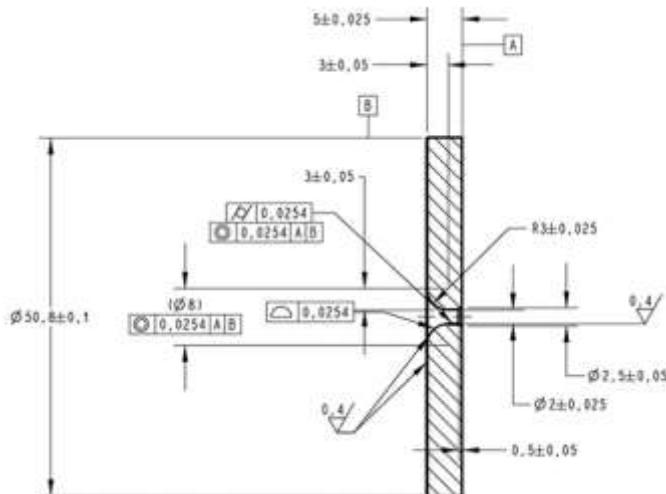
1.3.2 测试仪器要求

1.3.2.1 稳态流回流泄漏宜测试在能够根据产生符合表 2 预期器械应用的恒定的反向压力的仪器中进行。关于儿科人群的推荐测试条件的指南，参见 ISO 5840-1:2021 附录 E。

1.3.2.2 宜将经导管肺动脉瓣膜释放放在代表预期植入部位和释放器械直径的固定装置/模拟导管内。对于 ViV 和 ViR 适应症，宜将经导管肺动脉瓣膜释放到可代表预期预先存在假体器械的模拟操作构型中。

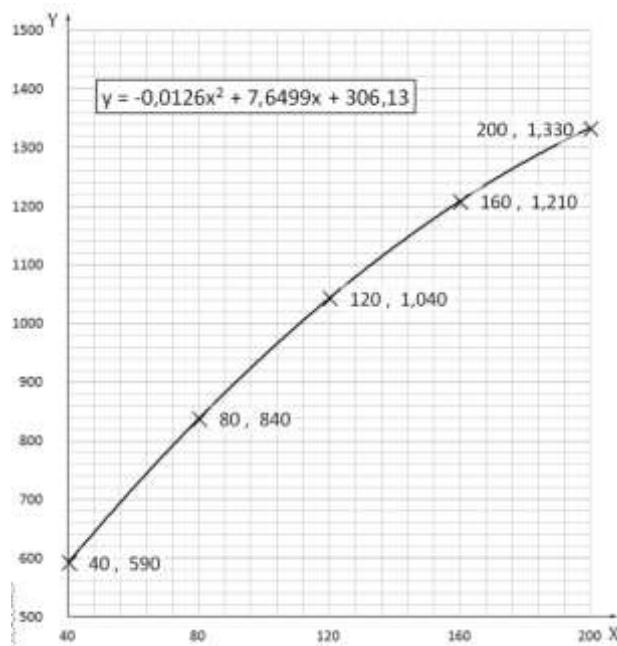
1.3.2.3 可使用图 I.3 所示的标准喷嘴表征反向压力、泄漏体积流量和压力测量装置。标准喷嘴回流压力的预期值曲线参见图 I.4。在可接受的精度内范围，测量值应与其一致。

注：使用比重为 1.005 g/mL，粘度为 1.0 cP 的生理盐水时的结果。



注：喷嘴外径 (B) 显示为 50.8 mm；这个确切的尺寸因用于进行研究的设备。

图 I.3 标准喷嘴（反流）



图示说明：

Y——泄漏 (mL/min)；

X——压力 (mmHg)。

图1.4 反流喷嘴泄漏率梯度曲线图

1.3.3 测试步骤

根据表2符合预期器械应用的5个等距反向压力下测量通过测试瓣膜和标准喷嘴的静态泄漏量。在每个反向压力水平至少进行5次测量。参见ISO 5840-1:2021附录。

1.3.4 测试报告

稳态流回流泄漏测试报告宜包括：

- 测试用流体的描述，包括测试条件下的生物来源或化学成分、温度、在测试条件下的粘度和密度；
- 稳态流仪器的描述；
- 每个测试的经导管肺动脉瓣膜和标准喷嘴在每种模拟条件下的性能测试变量的平均值、范围和标准差的详细信息以表格和图表形式表示；例如：根据反向压力，静态泄漏体积流量以 L/min 表示。

附录 J

(资料性)

腐蚀评估

J. 1 原理

J. 1. 1 人工心脏瓣膜组件的腐蚀会引起或导致结构组件失效。此外，腐蚀产物（例如：金属离子释放）能引起刺激生物和组织的反应。

J. 1. 2 随着时间的推移，许多类型的腐蚀机理常常同时作用在器械上。一些腐蚀机理主要和材料属性、表面处理和组件制造相关（例如：均匀腐蚀、点状腐蚀和晶间腐蚀），其他更多的是和器械的设计相关（例如：缝隙腐蚀和电偶腐蚀）或运行条件（例如：微动腐蚀、腐蚀疲劳和应力腐蚀开裂）。腐蚀测试的计划、选择、设计和执行宜确保所有相关的腐蚀机理及其之间的相互作用得到识别并评估，以获得所需信息评价器械在使用寿命期间的性能。

J. 1. 3 腐蚀评估可包括各种电化学的、微观的和重量分析的方法。通常需要结合定性观察、定量测量和统计分析以提供一个全面的腐蚀评估。ASTM、NACE和ISO制定的标准腐蚀测试详细说明了测试方法中规定的技术要求，但可能需要修改以符合测试器械的适用条件。如果所依据的标准没有规定接收准则，制造商应说明最终采用的接收准则的合理性。

J. 2 总则

J. 2. 1 医疗器械组件的常用标准方法包括但不限于ASTM F2129和ASTM F746。在加速或实时测试过程中，采用非破坏性方法，比如电化学阻抗谱（ASTM G106）和电化学噪声测定（ASTM G199），可能有利于监测腐蚀性能和事件。

J. 2. 2 下面描述的腐蚀机理通常适用于可植入的人工心脏瓣膜的材料和条件，虽然其他机理也是可行的。制造商宜为选择的测试方法提供理由，并证明所有适用的腐蚀机理和条件已经通过测试或理论性评估进行了详细说明。

J. 3 点状腐蚀

J. 3. 1 点状腐蚀是一种局部腐蚀形式。当材料的离散区域失去钝态并遭受腐蚀而大部分表面不受影响时，就会发生点状腐蚀。局部腐蚀所产生的小孔（凹点）能迅速穿透材料并导致材料失效。材料的点状腐蚀尤其取决于在有足够的氧化电位环境中存在的腐蚀性离子（例如：氯离子）种类。

J. 3. 2 器械的点状腐蚀敏感性评估与贮存方法和模拟的体内条件相关。可参考文献引用或同类器械以往的经验。然而，测试器械特定的材料、设计和制造过程会降低或消除通用文献的适用性。例如，镍钛合金的抗点状腐蚀性能对过程变量（例如：热处理和电抛光）很敏感。因此，宜表征成品镍钛支撑结构的点状腐蚀敏感性。要利用同类器械以往的经验，需要证明它们的表面化学性质是等同的。

J. 3. 3 点状腐蚀可以通过电化学方法进行评估，如ASTM F2129和ASTM F746所描述的动电位和恒电势的测量。在低电位，缝隙腐蚀相对点状腐蚀更容易发生，因此测试样品的裂缝干扰会导致低估样品抗点状腐蚀的性能。建议在测试后对样品进行显微检查（例如：ASTM G161中的描述），以评价凹点和/或缝隙腐蚀的存在，因为在安装测试样品时，很难不在样品或安装接触面造成缝隙。

J. 3. 4 根据点腐蚀试验的结果，可能有必要进行附加测试，比如表面特性、镍浸出分析或开路电位。

J. 4 缝隙腐蚀

J. 4.1 缝隙腐蚀是局部腐蚀的一种形式，发生在材料与少量滞留液体接触的区域。简而言之，与其余溶液相比，缝隙处的滞留溶液物质转移受限，形成了高浓度盐和酸的脱氧区域。这种差异将缝隙中的电化电势降低到一个更大的负值，从而导致钝化失效并开始活性溶解（腐蚀）。

J. 4.2 组件的设计或产生临界缝隙的沉积物会导致缝隙腐蚀。该腐蚀机理主要发生于含钝化氧化保护层的材料，但不限于此。

J. 4.3 可以参考文献引用或同类器械的以往经验。然而，由于临界缝隙的所在和器械设计密切相关，而材料钝化受特定制造过程的影响，通用文献可能不适用。要充分利用同类器械的以往经验，必须证明器械表面化学性质和缝隙是等同的。缝隙腐蚀可以通过浸泡试验方法和在开路或外加电势/电流条件下的电化学方法进行测试评估，如ASTM F2129、ASTM F746和YY/T 1552中所述。

J. 5 电偶腐蚀

电偶（或双金属）腐蚀是腐蚀的一种形式，即两种不同金属在电接触时其中一种金属优先腐蚀。较低电位（较小惰性）金属的腐蚀增强，同时伴有较高电位（较大惰性）金属的部分或完全阴极保护。

如果器械含有一种以上不同类型的金属，如带显影点的支撑结构，制造商宜证明该设计具有耐电偶腐蚀性。建议通过理论方法，如埃文斯图和ASTM G82，详细说明电偶腐蚀的风险。如果在临床使用过程中预计会发生器械之间的交叠，宜详细说明不同材料接触可能产生的电偶腐蚀。可以采用ASTM G71中描述的测试方法或与之等效的方法，或通过结合ASTM F2129中描述的实验装置改进的测试方法。

J. 6 腐蚀疲劳

J. 6.1 腐蚀疲劳可以定义为一种材料的失效机理，该机理取决于重复循环应力与化学反应环境的共同作用。举一个例子，在线弹性断裂力学估计值低于临界值时，光滑表面上的局部腐蚀-变形的相互作用会成为裂纹萌生点。腐蚀疲劳所造成的总损伤通常大于机械和化学组件分别作用时所产生的损伤的总和。

J. 6.2 裂纹扩展速率通常受物质传递和裂纹表面反应中较慢的步骤限制，作为结果，缓慢的加载速率会增加腐蚀疲劳的损伤。因此，对于充分说明作用在器械上的腐蚀疲劳机理，在低频下进行测试也许是必要的。ASTM F1801概述了医疗植入物应用方面的标准材料样本的腐蚀疲劳测试。腐蚀疲劳测试直接按照机械测试程序进行，可以作为器械疲劳评估的一部分，或者单独地为支撑结构组件设计腐蚀疲劳测试，测试方法需经制造商证明其合理性。

J. 7 微振磨损（磨损）和微振磨损腐蚀

J. 7.1 微振磨损定义为在具有相对振动的接触表面之间发生的磨损过程。微振磨损腐蚀是由腐蚀反应引起的，当两个接近的表面受到轻微的相对振动并伴随（或无）腐蚀产物碎片的磨损效果时，接触面就会发生腐蚀反应。

J. 7.2 在允许组件（例如：编织丝）之间存在微移动的设计中，这种移动可能会破坏相关的涂层或钝化层。因此，宜详细说明微振磨损（磨损）和微振磨损腐蚀的风险。

J. 8 疲劳后的腐蚀评价

在疲劳测试和/或器械耐久性测试完成后，应检查样品是否有腐蚀痕迹。

附录 K
(规范性)
耐久性测试

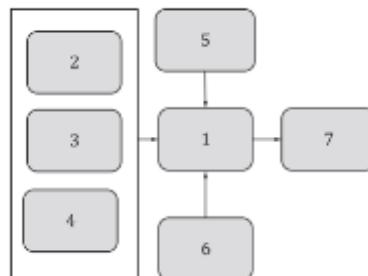
K. 1 基本原理

K. 1.1 经导管肺动脉瓣膜预计将持续数亿次循环，因此需要加速方法以便在合理的时间范围内证明设备的耐用性。然而，由于缺乏生物因素，并且在加速条件下难以复制瓣叶或瓣膜的运动学以及负载持续时间，因此以体外加速方式评估耐久性仍然是一个挑战。由于使用了典型的测试频率，以复制接近体内条件的瓣膜负载条件（例如：负载持续时间、应变匹配、惯性效应）的方式加速经导管肺动脉瓣膜的循环操作具有局限性。为了解决这些问题，我们提出了多种方法，以更好地了解可能影响设备耐久性的关键因素。由于复杂性和测试持续时间要求，综合使用这些测试方法（AWT、DFM和RWT）可能是合适的。

K. 1.2 经导管肺动脉瓣膜的耐久性评估是瓣膜风险评估的一个组成部分。经导管肺动脉瓣膜通常由多种材料制成（例如：金属支架、生物组织或聚合物材料），并且可以包括设计和释放方法（例如：压握、扩张）的变化，这可能会影响瓣膜的耐久性。

K. 2 总则

K. 2.1 本附录提供了使用各种方法评估经导管肺动脉瓣膜耐久性的一般指南。图K. 1提供了一个综合耐久性评估方法的示例。



图示说明：

- 1——综合耐久性评估；
- 2——实时磨损测试；
- 3——动态失效模式测试；
- 4——加速磨损测试；
- 5——计算分析结果；
- 6——临床前体内评价结果；
- 7——为风险评估提供信息。

图K. 1 综合耐久性评估示例

K. 2.2 在这种方法中，首先使用可用的体内数据定义适当的边界条件；这可能包括植入展开变化的范围和相关的血液动力学条件。这些边界条件用于定义实验测试参数。AWT结果用于证明最短体外耐久性寿命。DFM结果用于确定经导管肺动脉瓣膜的预期耐久性相关故障模式，并提供有关潜在故障后果的见解。RWT可能有助于验证AWT的结果。计算方法，例如FEA，可以与耐久性测试方法结合使用，以将施加在经导管肺动脉瓣膜上的测试条件转化为应力或应变度量，用于解释观察到的故障模式。慢性临床前体

内研究结果可提供数据以补充体外耐久性评估结论。预计使用多种方法进行的综合评估将提供更全面的设备耐久性评估。耐久性评估的结论为器械风险评估提供了确定的数据。

K. 3 加速磨损试验

K. 3. 1 总则

K. 3. 1. 1 附录 K. 3 规定了对经导管肺动脉瓣膜加速磨损试验的试验设备、试验方案的制定和试验方法的要求。经导管肺动脉瓣膜应在适当的负载下进行测试，同时在适当的流体环境中模拟装置功能，达到一定数量的循环，以证明体外器械的耐久性。

K. 3. 1. 2 对于失效模式有可能导致瓣膜功能立即完全丧失的经导管肺动脉瓣膜，测试应至少进行 4 亿次循环。对于已证明失效模式会导致瓣膜功能逐渐退化的经导管肺动脉瓣膜，测试应至少进行 2 亿次循环。对于没有既定临床病史的瓣叶/封堵器材料类型和/或加工方法，应考虑测试持续时间大于最低要求的循环次数，如果不进行，则应进行科学论证。

K. 3. 2 样品要求

K. 3. 2. 1 试验样品应符合 7. 2. 2. 1 的要求。

K. 3. 2. 2 对于外科植入式经导管肺动脉瓣膜，每个标记的瓣膜尺寸至少应测试 5 个样品，除非提供了不测试所有尺寸的适当科学理由。但是，至少应测试最小、最大和中间尺寸。如果设计相同的外科植入式经导管肺动脉瓣膜打算在多个瓣膜位置植入，则应在最坏情况的瓣膜条件下进行试验。

K. 3. 2. 3 对于经导管植入式人工肺动脉瓣膜，待测样品应考虑植人工况的范围（例如：椭圆度，最小值释放尺寸，最大释放尺寸）。当一个给定的瓣膜对应有多个植人工况，每种植人工况至少要测试 3 个样品。从耐久性的角度，如果能合理说明特定植人工况能代表最差的情况，则不用评估所有植人工况下的耐久性。当只选择一个植人工况测试时，至少要测试 5 个样本。除非提供适当的科学证明，所有规格的瓣膜都应进行测试。然而，至少应该测试瓣膜的最小、最大和中间规格。

K. 3. 3 试验设备要求

K. 3. 3. 1 设备和试验程序应适用于瓣膜的预期适应症（例如：成人/儿科、解剖位置）。测试夹具应能代表目标植入部位的关键方面、展开尺寸和预期患者群体的形状等关键方面。制造商应证明试验夹具的设计合理性。

K. 3. 3. 2 用于测量跨瓣压差的压力测量系统（例如：传感器、采样率、过滤频率）应适用于所测试的循环速率和所测量的压力波形。除非另有理由，压差测量精度应为 $\pm 0.65 \text{ kPa}$ ($\pm 5 \text{ mmHg}$)。系统内压力传感器的位置应适当调整，以确保测试瓣膜在关闭状态下达到压差目标。测试系统应能够加热测试流体，并保持热稳定性和温度测量能力。

K. 3. 4 测试方法

K. 3. 4. 1 每个循环中至少 5% 或更多的时间，肺动脉瓣膜所受的压差应达到通过闭合瓣膜的正常压差（见表 2）。制造商应根据统计数据证实压差目标保持所需的最小周期次数。可能需要额外的测试周期，以确保达到目标压差下的最小测试周期数，试验应在 $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ 下进行，否则进行科学说明。

K. 3. 4. 2 测试瓣膜应在正常血压条件下完成瓣叶/瓣膜的全幅运动。在常压条件下，测试瓣膜的流体动

力性能和瓣叶/瓣阀的开启和关闭运动状态应进行表征。应将 AWT 条件下的瓣膜动力学与脉冲发生器试验条件下进行比较，并对观察到的瓣叶/瓣阀运动学差异的影响进行评估。定量比较性能参数（例如：几何开口面积）可以用于表征瓣叶/瓣阀的开启程度。

K. 3.4.3 试验循环速率应有合理的说明，并应根据器械设计和结构材料确定，因为这些因素会影响耐久性测试的结果。在不考虑材料响应的情况下定义测试频率可能导致不符合要求的瓣膜负载。

K. 3.4.4 耐久性评估应关注瓣膜组件各个方面的评估（例如：瓣叶/瓣阀结构、在支撑结构上的附着物、瓣叶/瓣阀和支撑结构之间的相互作用）。在耐久性测试仪中进行循环的瓣膜应定期、频繁的进行检查（例如：每日或每周）。在试验期间，瓣膜应以 50×10^6 次或更短的间隔进行功能评估和检查。流体动力学评估应使用 AWT 试验的夹具进行。在测试前、测试中既定的检查间隔和测试完成时，应分别对经导管肺动脉瓣膜的外观和流体动力性能进行评价和记录。如果用于 RWT 的比较，可能需要额外的检查间隔，参见 7.2.5.2。

K. 3.4.5 应根据观察到的损坏和损坏程度对瓣膜进行耐久性评估。应根据风险评估确定应考虑的失效模式和试验的通过/失效标准。执行测试前应在方案中定义验收标准。完成耐久性测试后，瓣膜预计会出现一些较小的损坏。然而，失效的表征为过度的结构破坏和/或功能损害。宜为失效建立一个清晰的定义，并且与风险分析中识别出的具体失效模式一致。结构退化的例子包括穿孔、撕裂、分层、磨损、闭合不完全、断裂、过度变形、任何个别组件失效、其他机械故障和/或磨损。功能损伤故障可根据表 3 的 RF 和 EOA 值，或根据测试期间这些参数观察到的趋势进行定义。

K. 3.5 测试报告

AWT 测试报告应包括：

- 用来进行测试的瓣膜清单，包括参照瓣膜（如适用）；
- 释放后的瓣膜植人工况的描述和尺寸；
- 测试尺寸和植人工况的合理性说明；
- 参照瓣膜使用的合理性说明（如果使用）；
- 使用的循环速率的合理性说明；
- 通过/未通过标准及其合理性说明；
- 测试流体的描述（例如：测试条件下的生物来源或化学成分、温度、粘度、pH 和密度）；
- 所有测试设备的描述、规范和验证，以及对用于完成评估的任何程序的引用和/或描述；
- 相关测试条件的列表（例如：循环速率、平均峰值关闭压差）采样压力波形；
- 与脉动流测试条件下相比，评估和记录 AWT 条件下的打开和关闭运动，并讨论观察到的瓣叶/瓣阀运动学的任何差异的影响；
- 通过统计验证，在所需的循环数内，每个循环至少达到 5% 的目标压力；
- 在规定的检查间隔内一级结构退化和/或故障发展时，对每个经导管肺动脉瓣膜外观和流体动力性能的详细描述和照片文档；应使用适当的方法来表征结构退化的例子（例如：组织学或表面特征），并评估观察到的损伤的重要性。
- 瓣膜是否通过/未通过接受标准的信息；
- 关于所有测试瓣膜中经导管肺动脉瓣膜的加速磨损性能的总体结论。

K. 4 动态失效模式测试

K. 4.1 总则

K. 4.1.1 用 DFM 测试，在比 AWT 更严重的加载条件下，识别经导管肺动脉瓣膜潜在耐久性相关的失效模式。DFM 测试旨在与 AWT 结合使用，以提供更全面的植入物耐久性评估。由于 AWT 试验的目的是在指定周期内完成测试，并且瓣膜测试后仍具有功能，因此了解瓣膜与耐久性相关的潜在失效模式很重要。DFM 试验结果应纳入测试瓣膜的综合耐久性评估中。

K. 4.1.2 动态失效模式测试可以使用通过了加速磨损试验样品进行测试。也可使用未经过 AWT 试验瓣膜进行测试，但瓣膜需进行适当的预循环测试，以考虑瓣叶/瓣阀的变化和磨损的开始。

K. 4.2 样品要求

DFM 试样应该包含瓣膜规格和/或植人工况的范围。适用时，测试应选择 AWT 确定的瓣膜样品规格，每个规格至少 3 个样品，根据 AWT 确定的植人工况，每种植人工况至少一个样品。如果某个瓣膜规格或植人工况被证明是耐久性较差的配置，则应考虑增加该植人工况下的样本量。

K. 4.3 设备要求

DFM 测试设备应符合 AWT 设备的要求，并应能够实现增加的目标峰值压差。

K. 4.4 测试方法

K. 4.4.1 在测试过程中，关闭压差以预定义的增量逐步增加，选择不同策略应有科学的说明。测试压力增量可在预定的周期数下（例如： 10×10^6 次至 50×10^6 次），基于表 2 中压力值增加（例如：测试可以在正常血压状态下开始，然后逐渐增加到非常严重的高血压状态）。除非在较低的压力增量时发生功能失效，否则最大关闭压差值应至少是表 2 中定义的非常严重的高血压状态的 1.5 倍。对于 DFM 测试中的每个测试增量，瓣膜关闭状态下的目标压差应维持 AWT 的标准（例如：在整个循环周期中，每个测试瓣膜在每个循环中至少有 5% 的时间里所受的压差是等于或大于定义的压差）。测试瓣膜应在所有差压条件下完成瓣叶/瓣阀的全幅运动。DFM 使用的测试频率应有科学根据的说明。

K. 4.4.2 在每一个压力增量和至少每个 50×10^6 次循环时，应对器械进行检查和功能评估。失效应使用预定的标准进行评估，该标准可以与 AWT 标准相同。

K. 4.4.3 应进行 DFM 测试，直到所有试样显示功能故障，或者在没有观察到功能故障的情况下达到测试标准的预定终点。如果瓣膜在最大负载条件下进行了至少 50×10^6 次的循环测试，并且没有观察到功能损伤，则测试可在 2 亿次循环时终止。

K. 4.5 测试报告

DFM 报告应包括：

- 用于进行测试瓣膜和测试植人工况/几何形状的列表；
- 相关测试条件列表（例如：测试步骤增量、循环速率、每个增量的目标闭合压差、负载持续时间、样本压力波形）；
- 所有测试设备的描述、规范和验证，以及为完成评估而使用的任何程序的参考和/或描述；
- 测试流体的描述（例如：测试条件下的生物来源或化学成分、温度、粘度、pH 和密度）；
- 在每个测试增量/步骤内记录瓣叶打开和关闭（例如：在 DFM 测试期间提供最大打开和关闭的瓣膜图像）；
- 统计验证，在每个测试增量/步骤中所需的循环次数中，每个循环的至少 5% 内达到了关闭瓣膜的目标压力；

- 使用的测试标准的终点；
- 关于经导管肺动脉瓣膜的外观和流体动力学性能的详细描述和照片文档：
 - 测试前；
 - 每次检查间隔时间；
 - 结构恶化发展时（如适用）；
 - 在测试结束时；
- 如果适用，应提供每个故障的详细说明，包括：
 - 故障模式；
 - 出现故障时的测试条件（例如：压力、循环计数）
 - 失效模式分析的结果（应使用适当的方法评估所有失效，例如：组织学、表面表征），以及
 - 所有观察到的失效模式与预期体内使用条件的相关性；
- 设备失效的方式（即瓣膜功能立即完全丧失或瓣膜功能逐渐退化）。

K. 5 实时磨损试验

K. 5. 1 总则

与体外环境的AWT相比，RWT可以更好地模拟生理负载条件（例如：波形、负载周期）。对于没有临床使用历史的瓣叶/瓣膜材料种类和/或工艺方法，应考虑采用RWT方法，否则应有科学根据的说明。RWT结果可用于识别与频率有关的失效模式，这些失效模式可能不会在AWT中显现。比较相同循环次数下的RWT和AWT结果可得到关于预期磨损速率的信息。RWT作为耐久性评估综合方法的一部分，是AWT试验的补充。

K. 5. 2 样品要求

AWT中识别的植人工况应另外选择至少3个样品进行RWT，以进行RWT和AWT磨损测试结果之间的比较。至少要测试最小、最大和中间规格。

K. 5. 3 设备要求

K. 5. 3. 1 RWT 应在产生近似正常血压生理条件的压力条件的系统中进行（例如：与正常血压情况相关的瓣叶/瓣膜的全范围运动，参见表 2）。测试系统应能够加热测试流体，并保持热稳定性和温度测量能力。

K. 5. 3. 2 用于在 RWT 内安装测试瓣膜的夹具的关键元素（例如：形状、植人工况、硬度）应与 AWT 期间使用的相同，以确保可比较的结果。试验设备应允许测量闭合压差，并应符合 AWT 的要求。

K. 5. 3. 3 腔室应允许观察者观察和拍摄周期所有阶段经导管肺动脉瓣膜的流出端。

K. 5. 4 测试方法

K. 5. 4. 1 测试应至少进行 50×10^6 次循环。测试频率应不大于 200 bpm。在此测试结束时，与 AWT 试验在相同周期数下的结果应进行比较，并识别和讨论任何差异。

K. 5. 4. 2 测试应在表 2 所列的常压下进行。压力波形应尽可能模拟生理条件。瓣膜关闭状态下压差应维持整个循环的至少 20%。所有测试周期的压力应维持稳定，RWT 试验的最少测试周期为 50×10^6 次。根据压力监测的频率（即连续或间隔），为确保测试周期中均达到目标压差，可能需要额外的测试周期。测试瓣膜应在正常血压条件下完成瓣叶/瓣膜的全幅运动。试验应在 $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ 下进行，除非另有科学

根据的说明。

K. 5.4.3 在测试前、测试中点（例如： 25×10^6 次循环）和测试完成时，应分别对瓣膜外观和流体动力学性能进行详细描述。同时，用于比较的 AWT 试验需要在等效的循环中点增加一次额外的检查和流体动力学性能评估，以便更好的与 RWT 进行对比。

K. 5.5 测试报告

RWT 报告应包括

- 用于进行测试的瓣膜的清单；
- 释放后的瓣膜构造的描述和尺寸，如适用；
- 测试流体的描述（例如：测试条件下的生物来源或化学成分、温度、粘度、pH 和密度）；
- 所有测试设备的描述、规范和验证，以及为完成评估所使用的任何程序的参考文献和/或说明；
- 相关测试条件列表（例如：循环速率、平均峰值闭合压差、负载持续时间）和样本压力波形；
- 应将 RWT 试验条件下的瓣叶/瓣阀的全幅运动与脉动流标准试验条件下进行比较，并对观察到的瓣叶/瓣阀运动学差异的影响进行评估；
- 在 RWT 试验开始、中点和完成时，与 AWT 相比，经导管肺动脉瓣膜外观的详细描述和照片记录（例如：与经导管肺动脉瓣膜压握相关的观察结果）和观察到的结构恶化和流体动力学性能，应使用适当的方法（例如：组织学、表面表征、磨损）来表征结构退化；
- AWT 条件适宜性的结论。

附录 L

(资料性)

疲劳评估

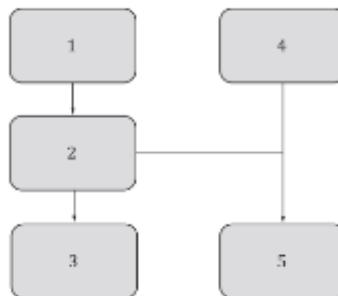
L. 1 总则

L. 1.1 疲劳评估提供了针对体内使用过程中结构组件断裂可能性的相关评估。

L. 1.2 结构组件的疲劳性能评估有多种方法。制造商宜为各结构组件确定最适宜的疲劳表征评估方法并提供合理性说明。应力寿命或应变寿命方法通常用于经导管肺动脉瓣膜结构组件的疲劳性能评估。

L. 1.3 应力寿命或应变寿命方法的疲劳评估（见图L. 1）包括：

- 体内边界条件的确定；
- 在模拟的体内条件下对结构组件进行经确认的应力/应变分析；
- 材料疲劳强度的确定；
- 疲劳安全系数或失效概率的确定；
- 组件疲劳论证测试。



图示说明：

- 1——确定体内边界条件；
- 2——结构组件应力/应变分析；
- 3——组件疲劳论证测试；
- 4——确定材料疲劳强度（S-N或 ϵ -N试验）；
- 5——疲劳安全系数或疲劳断裂的概率。

图L. 1 利用应力寿命或应变寿命方法进行结构组件疲劳评估的原理图示例

L. 1.4 应力分析或应变分析的选择宜取决于结构组件的材料。

L. 2 体内边界条件的确定

制造商宜识别和合理说明支撑结构组件要承受的适当的体内载荷条件。器械载荷取决于植入部位和器械设计，并且可能包括，但不限于：

- 支架筋条变形；
- 在瓣膜开闭过程中产生的瞬态应力；
- 径向扩张和压缩；
- 扭转；
- 弯曲；
- 轴向拉伸；
- 轴向压缩；

——线性/横向压缩（例如：挤压变形）。

注：在植入部位存在解剖变异和病理变化的情况下宜考虑上述情况。

L. 3 结构组件的应力/应变分析

L. 3.1 经确认的结构组件的应力/应变分析应包括锚定装置，如适用。宜考虑其他瓣膜组件（例如：瓣叶、缝线或织物）对结构组件的反作用力载荷。

L. 3.2 结构组件内应力/应变分布的量化通常采用例如FEA的计算方法来完成。该过程的关键输入要素是组件的几何形状、力学性能（即本构模型）以及器械承受的边界条件。对于经导管肺动脉瓣膜，分析宜能充分代表释放后器械几何形状范围和与植入部位相关的载荷条件（例如：周围的解剖结构的相互作用）。如果没有对所有释放后器械的直径/尺寸进行分析，则需要进行分析来识别最可能失效的器械尺寸和释放后的器械直径和尺寸。

L. 3.3 应力/应变分析宜说明器械将承受的所有生理载荷条件。在单个分析中可能无法模拟所有的复合载荷模式，但应对载荷模式中的任何可能的分离状态或者叠加状态进行分析。

L. 3.4 分析宜考虑并建立在组件尺寸公差范围内的变化对最大应力/应变幅值的影响，并宜考虑在公差范围内的尺寸变化对材料规格的影响。

L. 3.5 对于经导管人工肺动脉瓣膜，应力/应变分析宜包括每个装载步骤中器械完整的应力/应变历史，包括残余应力/应变。完整的应力/应变历史记录可能包括，但不限于：

- 初始制造、扩张、制造、测试和检验；
- 压握/装载到输送系统；
- 释放；
- 回收和再释放（如适用）；
- 生理装载条件。

L. 3.6 宜在整个瓣膜/组件几何模型中进行应力/应变分析，除非证明了在对称条件下使用简化模型能代表整体的分析。

L. 3.7 在应力/应变分析中宜使用每种材料适当的本构模型，包括循环率相关、温度相关和/或非线性模型（视情况而定）。本构模型宜基于代表实际结构组件的材料的测试，包括材料加工和环境暴露（例如：灭菌）。

L. 3.8 如果建模方法包括了模拟植入部位，宜合理说明其解剖几何形状和机械性能。

L. 3.9 宜对任何应力/应变分析进行确认，以论证结果的可信度。

L. 4 材料疲劳强度的确定

L. 4.1 材料疲劳强度测试可在典型试样、实际组件或组件的一部分（例如：经导管肺动脉瓣膜瓣架的网格）中进行。测试样本宜代表结构组件的实际材料（例如：显微结构、结晶度、密度、相变温度）；宜暴露在所有与临床瓣膜制造条件相同的环境（例如：处理、灭菌）；以及经受临床使用所需的所有预处理步骤（例如：经导管肺动脉瓣膜的压握、装载、释放和回收）。

L. 4.2 制造商要合理说明疲劳强度测试的应力或应变水平（例如：交变和平均）和疲劳测试循环率/频率。测试宜在与疲劳特性影响有关的代表性生理环境中进行。

L. 4.3 宜合理说明来自文献中的材料疲劳数据，包括但不限于以下方面：

- 材料加工、显微结构、成分组成、表面状况；

- 样本预处理，包括装载历史；
- 用于生成疲劳数据的载荷比、平均和交变应力/应变范围；
- 测试环境（例如：温度、测试溶液、测试频率）；
- 用于生成数据的测试样本量；
- 有数据表现的测试持续时间（超出测试循环范围的疲劳数据的推断是不可接受的）。

L. 5 疲劳安全系数或疲劳断裂概率的确定

L. 5.1 疲劳强度的变化可能由生产制造过程和材料变化（例如：空隙、杂质、材料属性差异）引起。应力应变的变化可能由组件尺寸变化和体内边界条件变化引起。应力/应变分析宜包括应疲劳测试样本（例如：材料疲劳试样）中未能包含的因制造过程而产生的残余应力/应变（例如：材料疲劳试样）以及与制造过程相关的应力集中。确定性或概率性方法可用于考虑这些变化的抗疲劳性确定。

L. 5.2 对于确定性方法，宜基于材料疲劳强度下限估算值和结构组件应力/应变上限估算值计算疲劳安全系数。制造商宜合理说明用于安全系数计算方法所选择的疲劳强度下限估算值、应力/应变参数的上限估算值。

L. 5.3 对于概率性方法，宜表征疲劳强度和应力/应变的关系分布。疲劳强度和应力/应变的结果关系分布宜通过可靠的方法（例如：应力-强度干涉模型）用于计算疲劳断裂发生的可能性。

L. 6 组件疲劳论证测试

L. 6.1 宜在适当的疲劳载荷条件下对结构组件（例如：整个瓣架或瓣架的各个部分）进行疲劳论证测试。组件疲劳论证测试通常采用属性测试方法完成，并根据目标可靠性和置信度确定测试样本量。疲劳断裂方法（参考ASTM F3211-17）可用于补充疲劳论证测试。制造商宜合理说明组件疲劳测试所用的测试循环率/频率。测试宜在与疲劳特性影响有关的代表性生理环境中进行。测试前，宜为“失效”建立一个清晰的定义，并与风险分析识别出的特定失效模式保持一致。

L. 6.2 宜进行组件测试的应力/应变分析，以论证该测试代表了体内环境下的应力/应变的分布。

L. 6.3 组件疲劳测试完成后，宜对样本进行详细检查，观察是否有明显失效的事件的证据（例如：关键疲劳区域的微裂纹、腐蚀和断裂）。

参 考 文 献

- [1] GB/T 12279.1 心血管植入物 人工心脏瓣膜 第1部分：通用要求
- [2] GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验
- [3] GB/T 19971—2015 医疗保健产品灭菌 术语
- [4] GB/T 19633 最终灭菌医疗器械包装
- [5] GB/T 27025 检测和校准实验室能力的通用要求
- [6] YY/T 0316 医疗器械风险管理对医疗器械的应用
- [7] YY/T 1449.3 心血管植入物人工心脏瓣膜 第3部分：经导管植入式人工心脏瓣膜
- [8] YY/T 1552 外科植入物 评价金属植入材料和医疗器械长期腐蚀行为的开路电位测量方法
- [9] ISO 5840-1:2021 Cardiovascular implants – Cardiac valve prostheses – Part 1: General requirements
- [10] ISO 5840-2:2021 Cardiovascular implants – Cardiac valve prostheses – Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes
- [11] ASTM F746 Standard Test Method for Pitting or Crevice Corrosion of Metallic Surgical Implant Materials
- [12] ASTM F1801 Standard Practice for Corrosion Fatigue Testing of Metallic Implant Materials ASTM F2052 Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Displacement Force on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment
- [13] ASTM F2079 Standard Test Method for Measuring Intrinsic Elastic Recoil of Balloon – Expandable Stents
- [14] ASTM F2081 Standard Guide for Characterization and Presentation of the Dimensional Attributes of Vascular Stents
- [15] ASTM F2119 Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants
- [16] ASTM F2129 Standard Test Method for Conducting Cyclic Potentiodynamic Polarization Measurements to Determine the Corrosion Susceptibility of Small Implant Devices
- [17] ASTM F2182 Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating On or Near Passive Implants During Magnetic Resonance Imaging
- [18] ASTM F2213 Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment
- [19] ASTM F2503 Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment
- [20] ASTM F3067 Guide for Radial Loading of Balloon Expandable and Self Expanding Vascular Stents
- [21] ASTM F3211-17 Standard Guide for Fatigue – to-Fracture (FtF) Methodology for Cardiovascular Medical Devices
- [22] ASTM G71 Standard Guide for Conducting and Evaluating Galvanic Corrosion Tests in Electrolytes
- [23] ASTM G82 Standard Guide for Development and Use of a Galvanic Series for Predicting Galvanic Corrosion Performance
- [24] ASTM G106 Standard Practice for Verification of Algorithm and Equipment for Electrochemical Impedance Measurements

- [25] ASTM G161 Standard Guide for Corrosion-Related Failure Analysis
 - [26] ASTM G199 Standard Guide for Electrochemical Noise Measurement
 - [27] Marquez S., Hon R.T., Yoganathan A.P., Comparative hydrodynamic evaluation of bioprosthetic heart valves. *J. Heart Valve Dis.* 2001, 10 pp. 802 – 811.
 - [28] Silverman D.C., “Types of Data”, Chapter 2 in Corrosion Tests and Standards – Application and Interpretation, 2nd edition, R. Baboian (editor) ASTM International (2005).
 - [29] Kelly R.G., “Pitting”, Chapter 18 in Corrosion Tests and Standards – Application and Interpretation, 2nd edition, R. Baboian (editor) ASTM International (2005)
 - [30] Magning T., “Corrosion Fatigue Mechanisms in Metallic Materials”, Chapter 13 in Corrosion Mechanisms in Theory and Practice, 2nd edition, P. Marcus (editor), Marcel Dekker (2002)
 - [31] Gangloff R.P., “Environmental Cracking — Corrosion Fatigue”, Chapter 18 in “Corrosion Tests and Standards — Application and Interpretation” 2nd edition, R. Baboian (editor) ASTM International (2005)
 - [32] Butterfield M, Fisher J, Fatigue analysis of clinical bioprosthetic heart valves manufactured using photooxidized bovine pericardium. *The Journal of Heart Valve Disease* [01 Jan 2000, 9(1):161–6; discussion 167]
 - [33] Vesely I., Boughner D. R., Leeson-Dietrich J1995, , Bioprosthetic Valve Tissue Viscoelasticity: Implications on Accelerated Pulse Duplicator Testing, *Ann. Thoracic Surg.* 60, pp. S379 – S383.
 - [34] Iosif M.C., Gabbay S. A system for in vitro characterization of heart valve bioprostheses under accelerated fatigue conditions and under physiologic conditions. *Biomedical Instrumentation & Technology* [01 Sep 1992, 26(5):408–413]
 - [35] Iosif M.C., Gabbay S. Comparative in vitro fluid dynamics characterization of heart valve b20prostheses under accelerated fatigue conditions and under physiologic conditions. *Biomedical Instrumentation & Technology* [01 Nov 1993, 27(6):495–505]
-