

# 动物源性人工心脏瓣膜产品检查要点

(征求意见稿)

为规范和指导动物源性人工心脏瓣膜产品质量管理体系现场检查工作，依据《医疗器械生产质量管理规范》《医疗器械生产质量管理规范附录植入性医疗器械》等要求，参考相关国家标准和行业标准，结合动物源性人工心脏瓣膜产品技术特点及风险、生产工艺及质量控制要求制定本检查要点。

本检查要点是对动物源性人工心脏瓣膜产品开展现场检查的指导性要求，旨在供检查员及医疗器械注册人（以下简称企业）参考使用，帮助有关人员系统梳理该类产品在原材料管理、环境控制、生产过程管理和质量控制等方面的风险点，不作为法规强制执行。企业应当依据申报产品的具体结构特征及工艺特点，遵循相关法规要求建立质量管理体系并保持有效运行。

本检查要点是在现行法规、标准体系以及当前科技认知水平和现有产品技术基础上形成的，随着法规和标准的不断完善、科学技术的不断发展，相关人员参考时应注意其适宜性与充分性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。随着对产品理解的不断深入，本检查要点相关内容也将适时进行调整。

# 一、产品介绍

## （一）预期用途

动物源性人工心脏瓣膜适用于患有瓣膜性心脏病，包括但不限于有钙化、狭窄、关闭不全，且不能通过瓣膜修复技术愈合，只能通过更换瓣膜手术的患者。不同缝环形状的人工心脏瓣膜适用临床上不同瓣环位置的解剖形状，植入人体后使血液单向流动不发生返流，从而替代人本身的瓣膜。依据手术置换位置可分为主动脉瓣、肺动脉瓣、二尖瓣和三尖瓣等四大类；依据心脏瓣膜置换手术方式分为外科瓣和介入瓣。

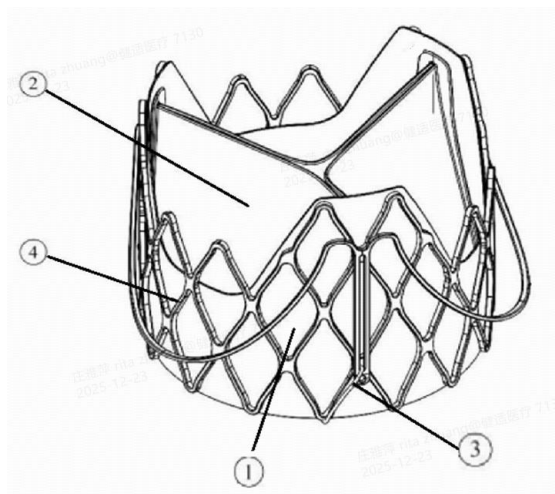
## （二）作用机理

动物源性人工心脏瓣膜是一种带支架的生物假体，通常以牛心包、猪心包或猪主动脉瓣为瓣叶原材料，经前期处理、化学交联处理、激光切割/剪裁后缝制在支架上，用于置换体内病变的瓣膜。

## （三）结构组成

动物源性人工心脏瓣膜主要由四部分组成：瓣架、瓣叶、瓣座和缝环/包附物，通过缝线连接固定。根据瓣膜的存储方式通常分为湿态瓣膜和干态瓣膜。湿态瓣膜经液体化学灭菌后保存在存储溶液中，干态瓣膜经环氧乙烷灭菌存储。

下图为常见的动物源性人工心脏瓣膜结构示意图举例。



1. 包附物； 2. 瓣叶； 3. 缝线； 4. 瓣架。

## 二、产品技术要求

### （一）该产品主要涉及的国家标准

1. GB/T 12279.1 心血管植入器械 人工心脏瓣膜 第 1 部分：通用要求

2. GB/T 12279.2 心血管植入器械 人工心脏瓣膜 第 2 部分：外科植入式人工心脏瓣膜

3. 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

4. 《中华人民共和国药典》

5. GB/T 16886 医疗器械生物学评价系列标准

6. GB/T 14233.1 医用输液、输血、注射器具检验方法 第 1 部分：化学分析方法

7. GB/T 14233.2 医用输液、输血、注射器具检验方法 第 2 部分：生物学试验方法

8. GB 18278 医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求

## 工业湿热灭菌

9. GB 18279 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

10. GB/T 19633 最终灭菌医疗器械包装

11. GB/T 2828.1 计数抽样检验程序第 1 部分：按接收质量限 (AQL) 检索的逐批检验抽样计划

12. GB/T 2829 周期检验计数抽样程序及表（适用于过程稳定性的检验）

13. GB 8369 一次性使用输血器系列标准

14. GB 19335 一次性使用血路产品通用技术条件

15. GB/T 42061 医疗器械 质量管理体系用于法规的要求

16. GB/T 42062 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

17. GB/T 44353.1 动物源医疗器械 第 1 部分：风险管理应用

18. GB/T 44353.2 动物源医疗器械 第 2 部分：来源、收集与处置的控制

## （二）该产品主要涉及的行业标准

1. 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

2. 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

3. YY 0167 非吸收性外科缝线

4. YY/T 0313 医用高分子产品包装和制造商提供信息的要求

5. YY/T 0567 医疗保健产品的无菌加工系列标准

6. YY/T 0605.7 外科植入物金属材料第7部分：可锻和冷加工的钴-铬-镍-钼-铁合金

7. YY/T 0606.17 组织工程医疗产品：外源因子评价指南

8. YY/T 0606.16 组织工程医疗产品：保存指南

9. YY/T 0695 小型植入器械腐蚀敏感性的循环动电位极化标准测试方法

### （三）产品主要技术指标

企业应当结合生产工艺及产品特点，从风险管理角度，确定需要控制的技术指标及控制方式。

1. **物理指标。**如外观、尺寸、支撑力、连接强度、耐疲劳试验、抗张强度、缝环推离力、缝线保持强度等。

2. **流体力学性能指标。**如脉动流、静态前向流、稳态回流泄漏等。

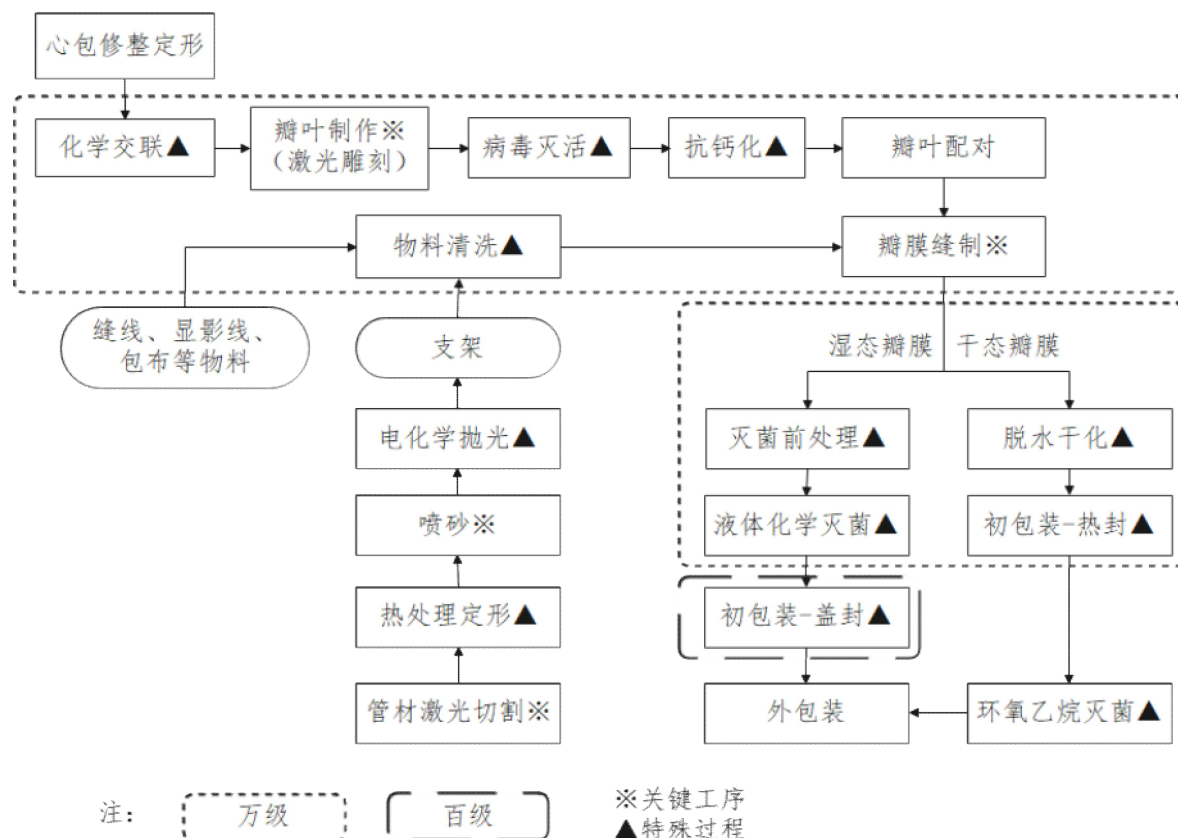
3. **化学指标。**如酸碱度、蒸发残渣、重金属、紫外吸光度、还原物质、戊二醛残留、耐腐蚀性能、环氧乙烷残

留（干态瓣膜）等。

4. 微生物指标。如无菌、细菌内毒素等。

### 三、生产工艺和质量关键控制点

#### （一）产品工艺流程示例



（示例包含了瓣膜产品的主要生产工艺，仅供参考，不同生产厂家的生产工艺可能有所不同）。

#### （二）生产质量管理关键控制点

产品的生产工艺是根据产品特点与设备选型，并经工艺验证确定。以下为各工艺的控制点和关键工艺参数举例。

序号	生产工序	控制点	关键工艺参数
1	管材激光切割	外观、尺寸	激光能量/频率、速度

2	热处理定形	尺寸、相变温度（镍钛）、力学性能	温度、时间
3	喷砂	外观	砂粒尺寸及使用次数、压力
4	电化学抛光	外观、耐腐蚀性	溶液配方及有效期、电流及夹持位置、温度、时间
5	物料清洗	生物负载、微粒	超声波清洗（如支架）：清洗剂种类、温度、频率/功率、时间 浸泡清洗（如缝线）：清洗剂种类、时间 擦拭清洗（如显影线）：清洗剂种类、擦拭方式
6	化学交联	外观、拉伸强度、热皱缩温度	溶液配方及有效期、交联时间
7	瓣叶制作（激光雕刻）	瓣叶形状、尺寸	功率、速度
8	病毒灭活	病毒降低系数	溶液配方及有效期、灭活时间
9	抗钙化	耐久性	溶液配方及有效期、时间、温度
10	瓣膜缝制	外观，尺寸、连接强度、流体力学性能	缝制方法、缝制标准图
11	灭菌前处理	生物负载	溶液配方及有效期、温度、时间
12	脱水干化	耐久性、流体力学性能	溶液配方及有效期、时间

13	液体化学灭菌	溶液和产品无菌性、灭菌剂残留	溶液配方及有效期、温度、时间
	环氧乙烷灭菌	无菌、环氧乙烷残留	压力、浓度、时间、温度、湿度等
14	初包装-盖封	密封性	拧紧扭矩值
	初包装-热封	密封性、密封强度	滚轮热封：温度、速度 按压热封：温度、压力、时间

备注：控制点是指生产工序需要关注的主要性能指标，需通过验证确认或日常检验进行控制。上述质量管理关键控制点仅供参考，不同生产厂家的质量管理关键控制点可能有所不同，应当基于设计开发和风险管理确定。

## 四、检查要点

### （一）质量保证和风险管理

1. 企业应当按照《医疗器械生产质量管理规范》的要求，结合产品特点，建立质量保证系统并有完整的质量管理体系文件，保证质量管理体系有效运行。相关过程包括：设计开发、产品实现（采购与原材料管理、生产管理、质量控制、偏差管理、不合格品控制等）、流通销售、上市后监测、退市处置等。

2. 企业应当将风险管理理念贯穿于质量管理体系运行全过程，对于产品的动物源材料供应商管理、生产环境、生产工艺（如病毒灭活、灭菌、包装）、交叉污染等特有的风险采取管控措施。



具体风险管控措施见《动物源性人工心脏瓣膜产品生产质量管理体系风险点和管控措施》。

## （二）机构与人员

企业应当建立与产品生产相适应的组织机构并配备相适应的人员，应当结合该类产品的特殊风险如动物源风险、生物学风险等，对组织机构、关键岗位人员、人员能力、人员培训、人员健康管理以及人员卫生管理等制定相适应的要求。

### 1. 组织机构

企业应当建立与产品生产相适应的组织机构，明确各部门的职责与权限，至少应当设置研发、采购、生产、质量、法规、临床等职能。

### 2. 关键岗位人员

企业应当建立关键岗位人员的任职资格要求和职责权限，并配备与所生产产品相适应的关键岗位人员。管理者代表应当具有三年及以上三类心血管介入植入医疗器械质量管理或者生产、技术管理工作经验；质量管理部门负责人、生产管理部门负责人应当具有三年及以上三类医疗器械生产或者质量管理经验。

### 3. 人员能力

企业应当配备足够数量并具有相应资质（含学历、培训和实践经验）的专业技术人员、管理人员、生产操作人员和专职检验人员。应当明确规定每个岗位的职责，岗位职责不得遗漏，

交叉的职责应当有明确规定。

#### （1）专业技术人员

企业应当配备具有动物源材料管理、灭菌、生物学评价、影像分析等知识的专业技术人员；设计开发人员应当具备材料学、生物学、机械结构设计等专业知识。

#### （2）管理人员

生产、技术和质量管理人员应当具有相应的生物学、生物化学、微生物学、医学、免疫学等专业知识，并具有相应的实践经验，以确保具备在生产、质量管理中履行职责的能力。

#### （3）生产操作人员

企业应当配备与生产工艺相适应的生产操作人员。从事关键工序和特殊过程的人员，应当具备相应的专业知识、工作技能及实践经验，符合岗位任职要求和上岗要求。对瓣膜缝制等高度依赖手工的操作岗位，应当对生产操作人员所能从事的产品范围进行明确。企业应当定期对关键工序和特殊过程生产操作人员的能力进行考核评价。

#### （4）专职检验人员

企业应当配备与产品检验检测工作相匹配的专职检验人员，岗位职责应当覆盖进货检验、过程检验、成品检验，检验能力应当覆盖化学项目、物理项目、微生物项目。

从事瓣膜流体力学性能、化学残留、无菌等专业项目检测的人员，应当具备相应的专业知识、工作技能及实践经验，符

合岗位任职要求和上岗要求。企业应当定期对专职检验人员的能力进行考核评价。

应当对专职检验人员所能从事的检验项目进行明确。

#### 4. 人员培训

从事影响产品质量工作的所有人员，应当经过与其岗位要求相适应的法规、岗位职责、实际操作技能的培训，确保相应人员明确并理解自己的职责，熟悉与其职责相关的要求，具有相关理论知识和实际操作技能。

（1）应当对从事关键工序、特殊过程等直接影响产品质量的生产操作人员进行与其岗位要求相适应的培训，并对培训实际效果进行评估，评估合格后方可上岗，从事瓣膜缝制操作的人员应当经过专项的实际操作技能培训，通过实际操作技能考核后方可上岗。

（2）应当对专职检验人员进行与其岗位要求相适应的培训，并对培训实际效果进行评估，评估合格后方可上岗，从事流体力学性能、化学残留、无菌等专业项目检测的人员应当经过专项的实际操作技能培训，通过实际操作技能考核后方可独立上岗。

（3）应当定期对在洁净室（区）工作的人员进行卫生和微生物学基础知识、洁净作业等方面培训。

（4）应当对从事产品生产的人员，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。

## 5. 人员健康管理

应当对从事影响产品质量工作的人员进行健康管理，并建立健康档案，在生产区域内工作的人员（包括生产操作人员、专职检验人员、仓库管理人员、质量管理人员、设备维保人员等）应当每年至少体检一次，患有传染病和感染性疾病的人员不得从事直接接触产品的工作。

## 6. 人员卫生管理

操作人员应当避免裸手直接接触产品、与产品直接接触的包装材料和设备表面，应当明确人员的手套佩戴要求。从事无菌加工的操作人员，应当经过无菌加工相关的卫生管理培训。

一般情况下，生产操作人员不得从动物源材料的前处理区域穿越到已经灭活产品、其他产品的处理区域，如不可避免，应当基于风险管理原则采取防污染控制措施。

## （三）厂房与设施

1. 企业应当根据所生产产品特性、工艺流程以及相应洁净级别要求合理设计、布局和使用厂房与设施能够最大限度地避免污染、交叉污染、混淆和差错，应当便于清洁，能耐受熏蒸或消毒。

2. 应当有足够的空间，与所生产产品和规模相适应，涉及动物源性组件的生产不宜与其他产品共用生产区，不可避免时，应有适当的措施防止动物源产品交叉污染。

3. 企业应当结合产品潜在风险、不同生产阶段的工艺要求与特点，设置相应生产操作区域的环境控制要求。

（1）猪心包、牛心包和主动脉根部等材料收集区域应当干净整洁，收集完成后如需进一步解剖或修整，应及时移到与屠宰和收集区隔离的区域内进行。

（2）动物源材料的交联固定处理应在不低于 100,000 洁净室（区）内进行。

（3）对于有要求或采用无菌操作技术加工的人工心脏瓣膜产品，应当在 10,000 级下的局部 100 级洁净室（区）内进行生产。

（4）产品在生产过程中使用的灭菌（活）和贮存溶液的配制和过滤应当在不低于 10,000 洁净室（区）内进行。

4. 仓储区应当能够满足动物源原材料、中间产品、成品等贮存条件要求，应确保在贮存过程的环境条件满足产品要求，便于检查和监控。

5. 应当建立动物源产品防交叉污染控制措施，以有效防止灭菌（活）前/后等的交叉污染。

6. 企业应当采取适宜措施，防止未经批准人员进入产品生产、检验和贮存区，该区域不应作为非本区工作人员的直接通道。

7. 厂房应当设有防止昆虫和其他动物等进入的设施，并根据产品特性采取必要的防护措施。

#### （四）设备

1. 企业应当配备与所生产产品和规模相匹配的生产设备、检验仪器和设备、工装夹具等，并确保有效运行。

2. 企业应当根据产品特性、工艺和预定用途等因素，对生产设备、检验仪器和设备进行选型，主要生产设备有切割机、扭矩仪（如适用）和超声波清洗机等，主要检验设备有脉动测试台、流量计（如适用）、滤膜完整性测试设备（如适用）、泄漏测试设备等。应当建立主要生产设备、检验仪器和设备档案，包括但不限于采购、安装、验证等文件和记录。

3. 企业应当建立主要生产设备、检验仪器和设备的使用、维护和保养操作规程，保留相关记录，确保相关活动可追溯。

4. 企业应当对主要设备和仪器制定校准计划，定期进行校准或检定，校准或检定的量程范围应当涵盖实际使用范围。

#### （五）设计开发

1. 企业应当建立设计开发控制程序，对设计开发的阶段进行划分，规定设计开发的策划、输入、输出、验证、确认、转换、变更和评审等活动以及相关文档控制要求，对医疗器械设计开发全过程实施策划和控制。

2. 企业应当将风险管理理念贯穿到设计开发至产品实

现全过程，制定相关要求并形成文件。

企业应当基于对产品的风险分析，如确定预期用途和可合理预见的误使用、识别与安全有关的特性、识别危险和危险情况开展风险评价等，确定是否需要采取风险控制措施。如需采取，应当结合对产品设计、过程和使用环节的风险，制定风险控制措施，结合所有的风险管理活动情况进行综合剩余风险评价，形成风险管理报告。

3. 企业应当根据产品的特性对设计开发进行策划，明确设计开发输入、输出、转换、验证与确认等阶段需要开展的具体活动。

4. 设计开发输入至少应当包括根据用户需求以及预期用途所确定的功能、性能、安全以及法规、标准、风险控制措施等要求。

(1) 企业应当收集与产品相关的标准和法律法规文件，并对相关条款的适用性进行识别、分析。

(2) 企业应当对用户需求进行分析，以确定产品设计开发需求，至少包括：结构需求、性能需求、环境需求、风险需求、法律法规/标准需求、安全需求等内容，依据需求分析结果形成产品相关技术文档。主动脉瓣膜应开展相关研究举例如下：

1) 流体力学性能-脉动流研究：稳态前向流、稳态回流泄漏、脉动流；

- 2) 瓣膜耐久性评估：加速磨损试验、动态失效模式试验、实时磨损试验（如适用）；
- 3) 结构性组件疲劳评估；
- 4) 径向支撑力、相变温度、慢性外向力；
- 5) 腐蚀评估：腐蚀敏感性；
- 6) MRI 兼容性；
- 7) 热皱缩温度；
- 8) 微粒污染、无菌、细菌内毒素；
- 9) 瓣膜化学性能：如重金属、还原物质（如适用）、酸碱度、蒸发残渣（如适用）、紫外吸光度（如适用）、化学物质残留；
- 10) 稳定性和包装研究；
- 11) 灭菌/消毒工艺研究：产品应达到  $10^{-6}$  的无菌保证水平；
- 12) 动物试验。

5. 设计开发输出应当满足各阶段的输入要求。设计开发输出至少应当包括采购、生产、检验、使用和服务所需的相关信息以及产品技术要求等。

（1）设计开发输出应当包括采购信息、产品图纸、产品技术要求、生产工艺文件（包括工艺流程、工艺参数、作业指导书、环境要求、关键工序和特殊过程的管控要求等）、检验文件（检验规程或指导书）等。



(2) 产品图纸等技术文档应当系统、完整, 涵盖所有型号规格, 包括总装图、各零件图, 并标明关键尺寸等信息, 并与注册产品技术要求等注册批准文件一致。对于医疗器械原材料中金属及包附物材料的激光切割作业, 应当建立相关技术文件, 包括但不限于激光切割图纸(应当明确切割尺寸、精度要求等核心工艺参数信息)。

(3) 生产工艺文件应当明确工艺过程及参数信息, 详细描述如工艺流程、工艺参数、操作管控要求等信息, 如涉及特殊管控要求的(如干态瓣膜环氧乙烷灭菌过程要求、干态瓣膜的存储要求), 应当将具体要求形成文件。

(4) 应当明确所采用的动物源材料、金属支架材料、缝合材料和包附物材料等关键原料的质量要求。明确规定动物种属、年龄、来源、饲料管控和防疫要求、生物性能、化学成分、力学性能等, 与血液直接接触的材料应明确材料的牌号和制造商。如适用, 应当满足相关国家标准和行业标准的要求。

(5) 应当明确初包装材料的质量要求, 应当适用于所用的灭菌过程或无菌加工的包装要求, 并执行相关标准的规定, 确保在包装、运输、贮存和使用不会对产品造成污染。应当确定所采购初包装材料的生物负载和微粒污染可接受水平并形成文件, 按照文件要求对采购的初包装材料进行进货检验并保持相关记录。对于储存液体的初包装材料应当保

证其密封性能，以确保其无菌屏障持续保持及产品储存、防护的需求。

6. 企业应当结合产品特性，开展设计开发到生产的转换活动，确保设计开发输出的生产环境、原材料控制、生产工艺和质量控制等相关规程得到验证并适用于规模化生产。

（1）企业设计开发的转换应当满足以下要求：

- 1）可生产性，例如：生产作业文件；
- 2）可采购性，例如：采购要求；
- 3）可检验性，例如：检验作业文件；
- 4）可使用性，例如：说明书。

（2）设计转换活动应将产品技术要求涉及产品实现过程管控的相关要求正确转化成具体过程或程序。该阶段输出文件一般包括生产作业规程、检验作业规程、生产设备操作规程、运行维护操作规程、关键工序的验证和特殊过程的确认方案、包装、储存、运输作业指导书等内容可能的更新。

（3）设计转换活动验证的内容包括但不限于人员能力的符合性验证、生产设备的匹配性验证、物料的采购或外协加工可行性验证、批量生产时生产工艺的稳定性及检验的可操作性验证、环境的适配及符合性验证、检验方法的科学性验证等。

（4）企业应当保留设计转换记录，包括但不限于设计转换方案、试生产过程记录、设计转换报告、设计转换评审

记录、设计转换结论。

(5) 企业应当对设计转换结果的充分性、适宜性、完整性进行评审，形成评审记录。当评审未获得通过时，应当根据评审的内容分析原因，重新编制、补充、完善开发的设计文件，必要时重新制作样品、进行测试、开展评审。

7. 企业应当在设计开发的适宜阶段进行评审，持续评价设计开发输出满足输入要求的能力，识别问题并提出必要的改进措施。

8. 企业应当对设计开发进行验证，确保设计开发输出满足输入要求。应当保留验证相关文件，至少包括验证方案、验证报告、验证结果和结论以及验证过程记录等。

(1) 企业应当对设计开发过程的样品的典型性与代表性开展充分的评估，需结合产品预期用途、适用场景及极限挑战要求，必要时选取挑战性样品开展相关验证活动。

(2) 企业应当对关键工序（如支架/包附物切割、编织、缝合等）进行验证并保存记录，应当对特殊过程（如清洗、病毒灭活、灭菌、初包装等）开展确认并保存记录。

(3) 企业应当建立相关控制文件，规定原材料、中间产品和成品储存条件及有效期，明确动物源材料从采集到投入生产的时限要求，各生产工序（如清洗、病毒灭活、灭菌等）过程中使用的化学试剂的配制、储存条件及有效期（如适用）。企业应当开展相关的验证（如有效期验证、残留验

证)并保存记录。

9. 企业应当对设计开发进行确认,确保产品满足规定使用要求或者预期用途。设计开发确认可以采用临床评价或者非临床评价方式。开展临床试验的,应当符合医疗器械临床试验相关要求。

10. 企业应当对设计开发变更进行识别并评估变更影响。必要时,应当对设计开发变更进行验证、确认,并确保在实施前得到批准。

对于设计开发变更:如法规、强制性标准的修订升版、产品变化(如支架材质、动物源材料材质变更、优化/升级等)、保存液成分变化、包装材料变更、灭菌方式变化、生产工艺(如裁切工艺外协)变更等,应当基于变更所发生的设计开发阶段(如发生在设计验证或设计确认)所涉及的风险进行风险评估、验证或确认,确保变更得到控制。

11. 企业应当建立产品设计开发文档,包括设计开发过程中建立或者引用的记录,确保历次设计开发输出过程以及相关活动可追溯。

## **(六)采购与原材料管理**

1. 企业应当建立采购控制程序,确保采购的原材料或者服务符合规定要求,且不低于法律、法规、规章和强制性标准相关要求。

2. 企业应当根据采购原材料或者服务对产品影响程

度，对采购原材料或者服务以及供应商进行分类管理。动物源材料、支架、包附物、缝线、初包装材料 and 戊二醛、灭菌供应商应当列为关键供应商。应当按 GB/T 44353.2《动物源医疗器械 第2部分：来源、收集与处置的控制》的要求对动物源材料进行管理。

3. 企业应当建立供应商审核制度，明确供应商选择、评价和再评价准则和方法，动物源材料供应商审核应当包括但不限于：

（1）动物年龄和动物材料的产地（如国家或地区），产地包括动物的出生地和生长期所经历的所有的国家或地区以及屠宰的地点。

（2）供应商应当避免在屠宰前、屠宰中、屠宰后动物材料交叉污染。

（3）屠宰场应当有证实符合兽医检验指标的记录及来源的证书。

（4）屠宰工作人员应当满足卫生和质量保证要求，包括屠宰厂预防动物内部与动物之间交叉污染的规定。

（5）如动物源材料需要进一步解剖或修整，解剖和修整工具应当保持清洁以尽量减少交叉污染的风险。

（6）供应商应当对动物源材料的收集、保存、处置、贮存和运输（适用时）资料进行保存。

（7）供应商应当建立屠宰场以及加工动物材料的可追

溯性，包括但不限于动物的种属、地理来源、年龄、供应单位名称、地址、屠宰日期、取材部位等。

（8）供应商不应使用哺乳动物来源的蛋白质饲料。

4. 企业应当对供应商定期进行综合评价，回顾分析其供应原材料或者服务的质量、技术水平、交付能力等。企业应当要求供应商提前告知关键原材料生产条件、型号规格、图样、生产工艺、质量标准和检验方法等发生的变更，评估变更对产品质量影响的范围和程度，必要时采取措施并对供应商进行现场审核。

5. 动物源材料供应商供货协议或质量协议中应当载明供体的质量要求，并保存供应单位相关资格证明、动物检疫合格证、动物防疫合格证（或健康证明），执行的检疫标准等资料。

6. 企业应当建立供应商档案。档案至少包括：供应商资质证明文件、审核报告、采购合同或者质量协议、采购物品清单、产品技术要求或者质量标准、验收准则，供应商能力或者绩效监测、定期审核、评价和再评价结果以及由其引发的相关措施记录等。动物源材料供应商档案还应包括：产品合格证明，如：动物检疫合格证、动物防疫合格证（或健康证明）、屠宰资质、兽医资质等。动物源材料供应商档案保存期限应当不少于 15 年。

7. 企业应当明确采购信息和采购要求，包括采购原材

料或者服务的类别、验收准则、型号规格、规程、图样等内容。

瓣膜生产关键物料一般包括：动物源材料、金属管材、支架、缝线、包附物、存储液等。瓣膜初包装材料一般包括：吸塑盒、透析袋、胶条、储存罐、铝箔袋等。

例如，经导管主动脉瓣膜原材料的检验要求通常如下：

（1）关键原材料，如：

支架：外观、尺寸、相变温度等要求；

动物源材料：外观、运输温度要求；

包附物：外观、尺寸等要求；

缝线：拉伸强度等要求；

戊二醛：含量要求；

（2）常规物料：进行物理性质检验，如外观、尺寸；

（3）包装：密封检验、标识确认等；

（4）对有微生物控制的物料进行生物负载检验；

（5）制定原材料的检验规程，按检验规程进行进货检验；

（6）对于动物源材料确认资料信息、核对出厂检验项目。

8. 进货检验过程中发现不合格品，应当及时有效的标识、记录、隔离并开展评审。返工和降级使用应当符合相关法规规定以及顾客要求，确保满足要求后方可入库。验收取

样应当遵循抽样规则并在相应环境下进行。需要进行生物学评价的材料，采购物品应当与经生物学评价的材料相同，并保留进货检验记录。

## （七）验证与确认

1. 企业应当基于风险评估确定验证或者确认的范围和程度，以证明相关设施设备、操作以及产品实现过程中的关键要素得到有效控制。

2. 厂房、设施以及主要设备应当经过确认。厂房的确认应当包括净化空调系统、洁净厂房人员承载上限、洁净空调系统停机时长、直排区域洁净度符合性、洁净区域消毒效果、有特殊储存要求的仓库符合性等的确认；设施的确认应当包括工艺用水、工艺用气等的确认；主要设备的确认应当包括原材料清洗、灭菌、初包装等设备的确认，如超声波清洗机、恒温振荡器、封口机、扭矩仪、隔离器等。

3. 工艺验证或者确认应当证明生产过程按照规定的工艺参数能够持续生产出符合强制性标准、产品技术要求和预期用途的产品。特殊过程（如清洗、病毒灭活、灭菌、初包装等）应当经过确认，关键工序（如支架/包附物切割、编织、缝合等）应当经过验证。

（1）企业应当结合产品及动物源材料的特点，开展动物源材料清洗工艺的确认，确认内容包括但不限于生物负载及微粒污染等。



(2) 特殊过程确认的内容应当包括但不限于：特殊过程不影响产品性能符合性（如物理、化学及生物性能）、确认工艺的有效性等。

4. 企业应当结合产品特性、工艺特点以及设备设施使用情况等对清洁方法实施验证，证实其清洁效果，有效防止污染和交叉污染。涉及的残留检验方法应当经过方法学验证。

首次验证或者确认后，企业应当根据产品质量回顾分析情况对生产工艺、设备设施等进行再验证或者再确认，确保其能够达到预期结果。使用历史数据开展回顾性验证或者确认的，应当确保所使用数据适当且充分。回顾性验证或者确认中所选的批次应能代表回顾周期内生产的所有批次。

6. 应当采取有效的方式对病毒灭活和灭菌工艺进行再确认/再评价。如产品发生设计、原材料、产品结构、工艺等实质性变更影响病毒灭活和灭菌有效性的应当进行病毒灭活和灭菌的重新确认。

#### (八) 生产管理

企业应当结合动物源材料特性建立生产过程控制程序，明确操作人员、生产设备、原材料和中间产品、生产工艺和操作规程、生产环境、过程检验或者监控等要求，并按照要求组织生产。

1. 企业和（或）动物源材料供应商应当制定动物源材料采集、处置和交联等的生产过程控制文件，文件应当明确操

作过程、操作人员、防护、环境要求和防止交叉污染措施等。

2. 企业应当编制工艺规程、作业指导书等，明确关键工序和特殊工序，并对关键工序和特殊工序进行管控。

3. 企业应当对动物源材料生物安全性进行控制，制定灭活或去除病毒和其他传染性病原体的工艺过程，并采取必要的措施，防止病毒去除或灭活后产品被污染。经过病毒去除/灭活处理的产品与尚未处理的产品应当有明显区分和标识，并采用适当的方法防止混淆、差错。

4. 应当选择适宜的方法对产品进行灭菌或采用适宜的无菌加工技术以保证产品无菌，并执行相关法规和标准的要求。应当选择适宜的方法对用于无菌加工涉及的工装器具、辅料进行灭菌。应当制定灭菌过程控制文件，过程中形成必要的记录。

5. 企业应当根据产品和生产工艺特点对环境进行监测和控制，并保留记录。对于有要求或采用无菌操作技术加工的产品，应当进行环境监测和控制。

6. 企业应当对动物源产品采用序列号和（或）批号管理，明确生产批和灭菌批定义，每批（台）产品均应当有生产记录，以确保生产过程的可追溯性。应当建立 UDI 编码管理要求，确保符合医疗器械唯一标识的要求。

7. 企业应当建立动物源产品追溯管理文件，规定动物源材料的追溯要求，至少包括来源、产地、检疫、防疫（健康

证明)等。企业和(或)动物源材料供应商应当根据动物源材料特性建立动物源材料追溯的相关控制文件,保证每批动物源材料可追溯。每批动物源材料除上述规定外,至少还应当包括:动物活体检疫合格证、屠宰检验记录、屠宰日期、采集批号、采集供体编号、采集日期、采集运输记录、温度记录等。

8.企业应当在生产过程中对动物源原材料、中间产品等的有效期进行有效管控。

9.动物源产品生产过程共用生产线或者生产设备,企业应当基于产品质量风险管理原则,建立相应管理制度,对动物源原材料、中间产品等需要进行防交叉污染管控,应当明确防交叉污染方法和要求。

10.企业应当建立废弃组织的处理程序,动物源材料应当在受控条件下进行处理,不应造成污染,其过程应进行记录。

## **(九) 质量控制**

1.企业应当建立质量控制程序,明确产品质量管理组织机构、检验人员、检验操作规程以及取样、检验设备、产品放行以及留样等要求,确保原材料或者成品在放行前完成必要的检验,质量符合要求。

2.企业应当依据法律、法规、规章、强制性标准以及经注册或者备案的产品技术要求,基于风险管理原则和产品

质量保证能力等，制定进货检验规程、过程检验规程和成品检验规程等文件。

（1）应当规定动物源材料从采集到使用的时限和储运温度要求。进货检验应当包括：确认动物检疫合格证明或健康证明、动物产地、年龄等信息。供货资料应载明动物禁止喂养哺乳动物蛋白饲料。

（2）动物源材料应当考虑进行热皱缩温度、拉伸强度、生物负载的控制等。

3. 成品检验规程应当覆盖产品技术要求载明的性能指标和检验方法，不能覆盖的应当予以说明，必要时给出经确认的替代解决方案，包括但不限于通过原材料性能、过程检验、周期性检验、工艺验证、设计验证、替代样品检测。使用替代解决方案的检验项目，企业应当评估替代解决方案的典型性和代表性，确保替代解决方案满足检验要求。

4. 检验方法应当与产品的性能指标相适应。对检验工作所需的标准品（参考品）、菌种、培养基以及其他辅助用品，企业应当根据其控制特点制定管理文件，确保满足检验要求。

5. 企业应当结合产品检验要求对检验环境进行规定、监测和控制，并保留记录。开展特殊专业检验的实验室，环境设施条件应当符合特定专业要求。

6. 企业应当定期对环境监测数据和工艺用水监测数据

进行统计和趋势分析。

7. 企业应当根据产品特性制定检验结果不合格调查处理规程。任何检验不合格均应当进行调查处理，并保留记录。对检验过程偏差造成的不合格，可以进行复检。

8. 企业应当建立产品放行工作程序，明确产品放行条件、审核和批准要求等，确认产品至少符合下列条件后，经授权的放行人员按照规定签发产品放行单：

- (1) 完成所有规定的工艺流程；
- (2) 批生产记录完整齐全；
- (3) 质量控制记录完整齐全，结果符合规定要求，已按照规定签发记录；
- (4) 产品生产过程中出现的不合格、返工、紧急放行、偏差等特殊状况已经按照规定处理完毕；
- (5) 产品说明书、标签及其版本、医疗器械唯一标识赋码符合规定要求。

完成放行的产品应当附有合格证明文件，合格证明文件可以是产品检验报告、放行单、合格标识或者合格证等。

9. 企业应当建立偏差处理程序，并按规定进行处理，包括但不限于以下内容：

- (1) 环境监测项目（悬浮粒子、浮游菌、沉降菌、表面微生物、温湿度、压差）的超限或偏差；
- (2) 水系统监测项目（电导率、微生物限度、内毒素

等)的超限或偏差;

(3) 生产管理过程中的偏差: 物料平衡超出合理范围、生产过程时间控制超出工艺规定范围、生产过程工艺条件发生偏移变化、生产检验方法或操作、生产过程设施、监视测量装置、设备突发异常(如灭菌设备断电);

(4) 质量管理过程中的偏差: 检验过程中检验仪器发生异常、检验结果异常;

(5) 物料管理过程中的偏差: 仓库发错物料, 接收错误物料; 物料损坏、标签错误; 使用未经批准供应商; 未按规定程序取样、取样过程造成产品污染; 储存过程中物料超出效期仍作为正常物料; 物料储存环境超标;

(6) 验证/确认过程中的偏差: 未验证的仪器、设备、程序、系统或测试方法用于物料、产品检验及生产; 未对变更进行相关验证审批。

10. 企业应当建立原材料、中间产品、成品紧急放行的相关控制文件, 包括但不限于以下内容:

(1) 因工艺控制需求的特殊性进行的原材料、中间产品紧急放行(如新鲜动物源材料的生物负载检验等), 在检验结果出具前, 成品不得放行。

(2) 成品原则上不得紧急放行。用于特定项目的检测或非临床研究(如型检、设计验证、科学研究等)的成品, 需紧急放行的, 企业应当开展严格的过程管理, 通过适当的

检验/试验/验证/确认等活动评估风险。

11. 企业应当建立返工控制程序，包括作业指导书、重新检验和重新验证要求等，对返工带来的风险进行评估。

12. 企业应当根据产品和工艺特点制定留样管理规程，按照规定进行留样并保存留样观察记录。

## **（十）销售和售后服务**

1. 企业应当建立销售和售后服务的相关控制文件，确保产品销售与售后服务等活动符合医疗器械相关法律、法规、规章和规范要求。

2. 销售记录至少应当包括：医疗器械名称、规格、型号、数量、生产批号或者产品编号（序列号）、医疗器械唯一标识、使用期限（预期使用期限）或者失效日期、销售日期、购货单位名称、地址、联系方式。

3. 应当要求经销商保存医疗器械分销记录，销售记录能满足可追溯要求。

4. 对于运输条件有特殊要求的，应当按经验证或确认的运输和防护方式实施，并对运输过程进行监控，如瓣膜运输过程中应增加温度警示器等。

5. 应当建立退换货的相关控制文件，对未使用和已使用的退换货产品进行有效管理。对于未使用产品，如可重新入库，应当关注返回过程的运输温度控制和包装完好性。对于已使用产品，应当对退回产品进行标识和隔离，避免交叉污

染或误用；接收时需核对产品信息（如型号规格、批号、序列号、生产/灭菌日期）、退货原因、退货方信息及相关凭证（如出库单、退货申请单），进行必要的消毒和个人防护；完成相关调查、检验、研究后，应当对产品进行报废处理。

6. 应当结合产品特点，对医生进行充分有效的培训，如产品相关知识、作用机理、瓣膜选型、说明书明示的潜在风险的理论培训外，还可使用经验丰富的医生带教、产品模拟演练、动物试验等方式进行多元化的培训，确保医生具备充分的产品知识及手术操作的能力。

### （十一）分析与改进

1. 企业应当通过不良事件监测与报告、投诉与反馈处理、数据分析、纠正与预防措施（CAPA）等系统化手段，对产品全生命周期及质量管理体系的运行进行持续监测、测量、分析与改进，以不断提升产品质量、增强质量管理体系的符合性与有效性。

2. 企业应当主动收集产品的不良事件报告、产品质量投诉及顾客反馈信息，及时接收、调查、分析、评价和处理，并保留相关记录。企业应当对收集到的不良事件报告和产品质量投诉及顾客反馈信息进行数据分析，评价产品的安全性和有效性，形成质量风险评价报告，作为改进输入内容，不断提高产品的安全性、有效性和可用性。



3. 企业需重点关注与生物瓣膜功能障碍类型（即病因）相关的风险信号。这类风险通常表现为瓣膜狭窄和/或返流，是临床真实世界中影响最大的风险因素。类型主要包括：

（1）结构性瓣膜退化

指假体瓣膜发生固有且不可逆的改变，包括瓣叶钙化和/或纤维化、瓣叶脱垂、磨损、支架断裂或变形。

（2）非结构性瓣膜功能障碍

指非源自假体瓣膜本身的异常而导致的功能障碍，包括瓣叶被赘生组织、缝线或组织嵌顿，瓣周返流，假体与患者不匹配，位置异常和/或栓塞。

（3）血栓形成

包括亚临床及临床显著的血栓事件。

（4）感染性心内膜炎

指假体瓣膜任何结构发生感染，可能导致瓣周脓肿、瓣环裂开、假性动脉瘤、瘘管、赘生物形成、瓣叶破裂或穿孔。

4. 数据分析应当重点关注物理性能如瓣膜动物源材料的力学性能、金属瓣架材料的相变温度、瓣膜的流体力学性能以及生物负载等指标。采用适宜的统计方法，必要时结合顾客反馈、不良事件等数据，及时发现潜在风险，必要时进行改进。

5. 企业应当建立对可获得的取出植入物进行分析研究的规定并形成文件；应当按规定开展取出植入物（包括失败病

例)的分析研究并基于风险分析采取相应的管控措施,并保持相关文档与记录。