

定制式和患者匹配增材制造医疗器械医工交互全过程构成要素与控制方法研究

韩倩倩^{1#}, 黄东臣^{2#}, 杨静³, 杨昭鹏^{4*}, 王春仁^{1*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 湖北嘉一三维高科股份有限公司, 武汉 430077; 3. 中国医疗器械行业协会 3D 打印医疗器械专委会, 上海 200023; 4. 国家药典委员会, 北京 100061)

摘要 目的:在现阶段生产和临床应用经验的基础上,以保障定制式和患者匹配增材制造医疗器械的安全性和有效性为目的,围绕医工交互环节,寻找并提炼其关键环节及其构成要素,提出要素控制的重要性并探讨相关控制方法。**方法:**通过检索和研究现阶段文献,深入临床机构和企业调研。对使用定制式和患者匹配增材制造医疗器械的临床机构、生产企业和患者的沟通流程进行研究,梳理每个环节和关键要素。基于现阶段法规,提炼各关键要素的控制方法,结合中国医疗器械行业协会 3D 打印医疗器械专委会组织制定的团体标准,形成本文。**结果与结论:**现阶段,定制式和患者匹配增材制造医疗器械的生产和临床应用仍缺乏足够的实践经验,所以出于安全有效应用和质量控制的考虑,有必要通过对医工交互全过程的监控,实现定制式和患者匹配医疗器械全过程的严密控制,使其设计开发、生产加工和临床应用得到保障。

关键词: 定制式和患者匹配医疗器械; 增材制造; 医工交互

中图分类号: R95; R197.39 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-7777(2019)12-1438-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2019.12.017

Component Elements and Control Methods of the Whole Process of Medical and Manufacturing Interaction for the Customized and Personalized Additional Manufacturing Medical Devices

Han Qianqian^{1#}, Huang Dongchen^{2#}, Yang Jing³, Yang Zhaopeng^{4*}, Wang Chunren^{1*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. Hubei Joye 3D High-tech Co., Ltd., Wuhan 430077, China; 3. 3D Printing Medical Device Committee of China Association for Medical Devices Industry, Shanghai 200023, China; 4. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China)

Abstract Objective: Based on the current production and clinical application experience, the paper focuses on the process of medical and manufacturing interaction, and discovers and refines the key factors and the components for the safety and effectiveness of the customized and personalized additional manufacturing medical devices. The importance of factor control is put forward and the relevant control methods are discussed. **Methods:**

基金项目: 十三五国家重点研发计划课题支持(编号 2016YB1101704); 中国食品药品检定研究院学科带头人基金(编号 2015X2)

作者简介: 韩倩倩, 博士, 研究员; 研究方向: 医疗器械安全性和有效性评价

共同第一作者: 黄东臣; 研究方向: 定制式医疗器械生产与渠道的流程控制

通信作者: 王春仁, 博士, 研究员; 研究方向: 医疗器械安全性和有效性评价

杨昭鹏, 硕士, 主任药师; 研究方向: 药品质量安全评价

The literatures were searched and reviewed and clinical institutes and manufacturing companies were studied in detail. The communication processes between the clinical institutes, manufacturing companies of the customized and personalized additional manufacturing medical devices and the patients were also studied to sort out each link and every key element. Based on the current regulations, the control methods for the key elements were refined and combined with the group standards established by the 3D Printing Medical Devices Committee of China Association for Medical Devices Industry to form this paper. **Results and Conclusion:** So far, there still lacks sufficient practical experience in the production and clinical application of the customized and personalized additional manufacturing medical devices. Therefore, for the benefit of safe and effective application and quality control, it is necessary to monitor the whole process of medical and manufacturing interaction so as to achieve the strict monitoring of the whole process and guarantee their design, development, production and clinical applications.

Keywords: customized and personalized additional manufacturing medical devices; additional manufacturing; medical and manufacturing interaction

随着人类对健康要求的提升, 医疗器械的个性化需求是必然趋势。增材制造技术为个性化医疗的实现提供了可能。我国已经高度重视定制式和患者匹配增材制造医疗器械的技术研究、产品设计和临床应用, 监管法规也逐步完善。《定制式增材制造医疗器械注册技术审查指导原则》和《定制式医疗器械监督管理规定》(以下简称《技术指导原则》和《监管规定》)即将出台。增材制造技术在医疗器械领域的应用, 主要包括五个关键环节: 医用生物材料、设计开发、成形工艺、医工交互、临床准入。其中, 设计开发、医工交互是定制式和患者匹配增材制造医疗器械不同于非定制医疗器械的突出特点^[1]。由于定制式和患者匹配医疗器械属于“单一生产”, 涉及临床诊断、影像数据、设计开发和生产等多个医工角色, 医工交互受诸多不确定因素的影响, 加之设计开发呈现频发性, 因此, 医工交互的规范性和交互信息的有效性显得非常关键。

现阶段尚缺乏针对医工交互应该怎样完整严密衔接的良好规范^[2-3]。医工交互主要是过程概念, 过程错误可能导致结果错误。如何确保医工交互的效率、质量以及医工交互实施全过程的监控, 首先要考虑的是准确界定医工交互全过程的关键环节及其构成要素, 以及如何对这些要素实施有效的控制, 这既是完成医疗器械个性化定制的前置条件, 也是实施监管的前提^[4]。目前, 世界各国对于定制式和患者匹配医疗器械的增材制造, 尤其是医工交互问题还没有成熟的完整的规范和标准^[5]。因

此, 研究探索定制式和患者匹配增材制造医疗器械医工交互全过程构成要素及其控制方法, 进而为制定相关规范与标准提供有益的参考, 具有重要的现实意义和战略意义。

1 医工交互的定义、范围界定及其参与角色

医工交互是指基于定制式和患者匹配医疗器械临床应用质量和风险管理的要求, 进行临床需求、设计开发和生产的信息数据处理和交换, 并通过医疗机构与生产企业的相互合作与制约, 完成产品设计开发、生产、交付以及临床应用^[6]。包括数据信息交换和器械实物交付两部分。

医工交互的范围是从临床需求提出到器械生产再到临床应用的全过程, 包括临床诊断、影像数据获取、设计开发、器械生产和临床使用五个环节^[7]。

医工交互的参与角色包括“医”和“工”两类。其中“医”是指从事定制式和患者匹配医疗器械临床应用的医疗机构及其临床医生(患者的主诊医生)。“工”是指从事医疗影像数据处理、定制式和患者匹配医疗器械设计开发与生产的企业及其工程技术和生产管理人员。随着医疗器械上市许可持有人制度的推行以及定制式和患者匹配医疗器械临床应用的普及, 除了医疗器械生产企业外, 医疗器械上市许可持有人和专门从事医疗影像数据处理的机构或个人, 以何种合法身份参与医工交互, 是有待进一步探讨的问题。

2 医工交互的过程及其构成要素

由于交互过程涉及医工多方, 而医工不同角

色都必须具有其专业条件。因此,可从医工交互全过程来甄别其构成要素。医工交互全过程包括临床需求的提出和临床诊疗方案的拟定、影像数据获取与定制方案设计开发、器械生产、交付接受与临床使用随访。构成要素包括五大类:交互能力与条件、临床需求与定制、数据获取与设计开发、器械生产、交付接受与临床使用。

2.1 交互能力与条件

一是医疗机构和临床医生交互能力。《技术指导原则》和《监管规定》对使用定制式医疗器械的医疗机构都试图或已经做出明确的规定或限定,这是在资格层面给出前置条件。而医疗机构和临床医生应当具备怎样的交互能力,还需要经过一个较长时间的实践。从目前的认知程度,认为至少应当具备3个能力:1)具有同类别器械临床应用经验;2)临床医生能制定准确的诊疗方案、提出设计开发需求和器械定制要求、能够判定最终器械能否满足临床需求;3)临床医生应当掌握相关的工程技术知识,能够对设计开发方案有一定的评判和修改能力。

二是设计开发人员交互能力。定制式和患者匹配医疗器械的设计开发因“单一需要”的个性化要求而具有高频发性,因此,设计开发是医疗器械定制的关键环节,也是不同于非定制医疗器械临床应用的主要特征。设计开发人员交互能力的强弱,将直接影响医疗器械定制的效能。至少包括4个要件:1)对软件的操控能力以及数据分析能力;2)具有相关医学知识,熟知定制式和患者匹配医疗器械的标准与性能要求;3)具有良好的沟通能力,并能够就临床医生提出的定制要求是否符合设计开发条件及其专业考量做出有效的判断;4)了解增材制造相关工艺,确保其设计开发方案符合生产工艺要求。

三是生产条件和生产管理人员交互能力。生产条件的要件主要是具备生产资质和相关设施设备。生产管理人员交互能力至少具备3个要件:1)熟知定制式和患者匹配医疗器械的标准和性能,对设计方案有充分的解读能力;2)熟知相关材料特性,熟练掌握增材制造工艺及流程,具备足够的增材制造设备操控能力;3)具有良好的沟通能力。

四是认证与验证。这是对医工交互各方的共性要求。定制式和患者匹配医疗器械的个性化要求

使得其从临床需求到临床使用全过程中具有诸多不确定因素,因此,对医工交互的监控应当覆盖全过程,包括前置条件、过程监控、结果验证、后期跟踪。尤其是对于医工交互全过程中的关键要素和环节,必须进行规范性的认证或验证,除了前面所述的资格、资质与条件外,还必须做好交互前置验证,至少包括:1)性能与效果前置验证。包括软件功能验证;生产设备性能验证;后处理、清洁、灭菌工艺的可靠性验证。2)安全性前置认证。包括软件必须进行安全性认证;材料的安全性认证(临床必须时);医工交互平台应当具备数据传输与储存的安全性能;如涉及国家保密要求的需获得相关部门保密认证(或许可)。3)统一术语。医工交互人员覆盖不同专业领域,对某一事物的理解会有不同,为防止交互过程当中因理解的误差影响交互效果,因此,医工交互各方必须使用约定的、统一的、准确的术语用词^[8-9]。

2.2 数据获取、传输和管理

一是数据获取和设计开发的时效性。基于患者病情的变化和手术的时效要求,必须把握好相应数据获取和设计开发完成的时点。在一定程度上,定制式和患者匹配医疗器械的使用效能受数据获取时的状况和设计开发完成时间的影响。二是数据获取质量。包括:1)方式与用途。要根据临床用途准确选择不同的扫描获取方式,包含影像学方法、设备、体位等。2)精度。扫描精度应当满足设计开发的最低要求。3)完整性。数据的精度和完整性是保证设计开发准确性的前提条件。三是数据格式与传输的统一性。包括数据格式、软件兼容性、传输平台以及传输方法。四是数据管理。主要包括4个要件:1)数据确认。确保数据的真实性、准确性和完整性。临床医生、设计开发人员、生产管理人员相互之间都有数据确认的责任。2)数据存储及安全与隐私保护。这不仅覆盖到医工交互的各个环节,而且要求数据存储与隐私保护的安全性、完整性,以及除交互者、患者和监管方外的排他性。3)数据追溯。要实现快速、准确和有效的追溯,需要满足几个基本条件:独立的可管控(包括后台)的数据库、交互全过程各环节前后衔接关系及其数据信息完整、相关追溯制度或规范。4)数据平台。随着临床应用的普及,数据传输平台将会是医工交互全过程监控的关键问题,因此,使用同一

平台（或渠道）进行数据交换并保证所有数据能够在该平台上随时查验是必要条件^[10]。

2.3 设计开发的输入与输出

设计开发输入的主要要求是完整性，其主要信息来源不仅是临床需求与定制要求，还包括生产工艺与设计本身的技术要求、因不同器械和不同个性化要求而导致的诸如时间变量等可变因素。

设计开发人员应根据设计开发输入的全部信息，确定输出文件的格式及内容。输出体现形式是定制式医疗器械设计开发方案，包括设计图、模型、参数、材料与组件清单、设计说明，并标出与器械使用安全有重大关系的设计特性。设计开发的输出应当考虑接受数据的设备所具备的基本性能，以保证生产结果完全体现设计意图，并采用多种模式验证器械。

2.4 生产环节要素

一是材料与设备配置。至少包括3个要件：1）材料选择。根据定制要求选择经过认证的材料。2）软件兼容及其验证。要确保设备所使用的软件在接收设计开发方案时全部数据的准确性和完整性。3）设备与工艺配置及其前置验证。根据器械性能要求、材料属性，选择相适应的成形工艺和设备，要验证设备及其工艺的制造效能。同一产品在不同生产设备上的生产结果可能不一样，主要取决于设备本身的效能和数据接受与认知程度，因此，一个产品在一台设备上生产的结果被验证合格后，更换另一台设备生产时，需要对设备重新验证。二是生产环境与安全。至少包括4个要件：1）生产资质。2）毒性或污染处置。对于在生产过程中会产生毒性或污染物质的情况，要事先采取相应的预防措施。3）操作安全。4）数据安全。三是后处理。包括表面粗糙（光洁）度处理、支撑和残余物去除、热处理去除内应力等。四是档案管理。包括：1）生产记录。要实施从数据接收、前置验证、材料选择、工艺配置、设备型号、成形过程、环境与安全监测、后处理、消毒、包装、器械监测到出库等环节的全过程记录，确保器械生产过程的可追溯性。2）唯一编码。生产过程应针对每一件定制式医疗器械建立唯一编码（生产批号）。3）产品留样与追溯。定制式和患者匹配医疗器械的生产，应以器械的实物形式留样或者数据形式备份，以满足临床使用、追溯样品备查及性能检测等需

要。生产企业应建立每个定制器械从设计开发、生产、检测到使用的全过程记录文档，其保存和可追溯符合相关规定。记录文档应保留至少大于器械的有效期，并可追溯。

2.5 交付接受要素

交付与接受环节的核心意义在于两点：一是器械实物的完成，二是医工之间的主要责任转移。是医工交互结果的集中体现。

一是交付。至少包括2个要件：1）交付形式。包括实物交付和数据交付，生产企业向临床医生交付器械实物时，应当同时交付对应的数据文件。数据文件至少包含数据格式、器械的物理或化学属性数据、使用的注意事项及操作步骤等。产品标签与说明书是交付的必备文件。产品标签中除了常规要求外，还必须标明准确的临床使用用途和部位、手术前是否需要检查患者可能发生的解剖结构变化、影像数据获取和设计开发完成日期。2）验收确认。接受器械的医生或其代理人，应核对器械的标签信息是否与患者信息一致，并在定制式医疗器械交付清单上签字确认。

二是判定与接受。判定与接受是几乎同一时间完成的前后连续行为，至少包括4个要件：1）形式。包括实物与数据、工序过程。每一个次级工序的交互者主体应对上一级工序进行判定，只有在判定上一级工序符合本级工序完整要件时才予接受，并开始本级工序。2）实物指标。具体体现在形态、结构、功能三方面，包括但不限于外观尺寸、精确度与匹配度、收缩比（最小范围值）、表面状态（粗糙度或光滑度）、孔隙率、微观形态结构、解剖形态结构、生物相容性、力学强度（弹性模量、屈服和疲劳强度）等。3）对过程的判定与接受。包括过程的次序性、规范性、合法性和完整性。次序性要求是指符合医工交互流程的先后和每一环节本身工序的先后。规范性要求是指符合临床工作规范和设计与生产工艺规范。合法性要求包括但不限于获得伦理批准、获得患者同意、使用合格材料、使用合法软件等。完整性是指全过程判定以及判定依据齐全、判定结果记录齐全。4）时效性。从影像数据获取到临床使用之间，患者的手术部位可能处于变动状态，因此，医工交互各环节（工序过程）必须明确制定完成时间，不得超过约定时间。如有超过，必须判断其对手术结果的影

响程度,并决定是否修补及其采取的方法。设计开发人员在接受影像数据时,应当确认其分辨率、精度(清晰度)以及与临床方案提出的使用部位的匹配度等指标或标识满足最低设计开发条件。影像数据的成像格式以及相应的软件一旦确定,医工交互过程中,无论是向次级工序交付还是接受上级工序,都不得擅自更改。如须更改,必须重新验证,重新完成交互过程。

三是术前检测。临床医生接受医疗器械后,应对照定制要求对器械作出合格性评估,只能使用合格产品,不得使用不合格产品。

四是使用随访。定制式和患者匹配医疗器械使用后的随访内容不应少于同类型非定制医疗器械使用后的随访,并根据诊疗需求和器械功能不同要求确定相应的最短随访时间和最少随访次数。临床医生认为有必要时,可以根据定制式和患者匹配医疗器械使用后的状况,作出伤害性评估。如遇临床医生要求,设计开发人员和生产管理人员应当参与随访。

五是不适处置。器械被接受后或使用时发现不适(不合格或不符合临床使用要求)的,应及时停止使用,并记录存在的问题,通知设计开发人员和生产人员。同时,采取预案方式进行临床处置。

3 医工交互的控制方法

准确界定医工交互的构成要素,是实施医工交互行为的基础。而医工交互的目的和结果是生产出满足临床需求的器械。如何把要素转化为合格产品,或者说将数据通过要素转换为合格产品,从要素的角度,可以通过技术性控制、程序性控制、合规性控制、风险性控制来考虑控制方法^[11-12]。

(1) 技术性控制。制定若干量化指标或者参数,用以衡量交互角色在每一个交互环节中行为的准确度,包括行为人自身的定性定量和监管措施的定性定量。比如扫描层厚、分辨率、滤波、图像处理算法、灰度值的设定,后处理工艺参数,外观尺寸、表面要求、力学强度,生物相容性等,以及如何保证患者全部原始数据的真实性、准确性和完整性的技术要求。

(2) 程序性控制。医工交互准确来讲是一个“过程”概念,因此,程序性既是客观需求,也是主观要件。包括交互环节前后的延递与衔接、每一

工序本身的操作流程。从监管角度看,程序性控制既是质量问题,又是责任问题。

(3) 合规性控制。医工交互的目的是为患者服务,人命关天,合法合规是前提。伦理审查合规性、GMP的合规性,参与医工交互各角色所应当具备的能力与条件的合规性,以及所使用的软件、数据平台等工具的合法合规性都非常重要。

(4) 风险性控制。临床医疗本身具有风险性,加之个性化医疗器械固有的“单一”特性,很难使用经过大量案例证明其安全性很高的通用方法。因此,在定制式和患者匹配医疗器械的临床应用中,风险控制显得尤为重要。可以考虑以下控制方法:一是在制定临床诊疗方案时,制定器械不适状态下的预备方案。二是严格履行“确认”制度,如前文所述,每一个工序开始之前,必须严格按照技术要件、程序要件、合规要件、风险要件中所涉及的交互要素,在满足本级工序要件时予以确认;确认的形式包括纸质和电子形式,医工交互各方应当事先约定统一的确认形式。三是严格履行随访反馈制度。随着技术进步,比如增材制造的在线监控技术的逐步成熟,未来要考虑建立智能化的医工交互平台,对交互过程与结果实施全过程监控。

4 总结

定制式和患者匹配医疗器械尤其是个性化植入医疗器械的临床应用效果,需要较长时间的验证,除了设计开发相关因素外,生产工艺不同,对材料性能、最终产品性能都会产生不同影响^[13]。有时候使用不同的临床手术方法也有可能对产品的形态、方向产生影响。在我国甚至其他发达国家实际临床案例还不丰富的情况下,目前很难确定一个精确的数值(或者最差值、最小范围)就定制式和患者匹配医疗器械的质量和临床使用效果予以准确的定性定量评价,这给国家有关部门实施监管提出了重要课题。当前状态下,首先要确定的是监管要素和监控方向。而医工交互是定制式和患者匹配医疗器械实现过程的第一步,也是覆盖从临床需求到临床使用全过程的系统工程。交互的质量必然影响产品的质量,从一定程度上讲,控制产品和临床应用效果的前提是控制交互的质量。因此,在推动定制式和患者匹配医疗器械的临床应用推广中,务必高度重视医工交互及其构成要素和控制方法^[14-15]。

参考文献：

- [1] 张世庆, 闵玥, 孙嘉怿, 等. 高风险定制式增材制造医疗器械产品质量体系要求初探[J]. 中国医疗器械信息, 2017, (19): 3-5.
- [2] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 定制式增材制造医疗器械注册技术审查指导原则(征求意见稿)[S]. 2018.
- [3] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 2019年第53号 定制式医疗器械监督管理规定(试行)(征求意见稿)[S]. 2019.
- [4] FDA. FDA-2016-D-1210 Technical Considerations for Additive Manufactured Devices[S]. 2017.
- [5] 王安琪, 柯林楠, 黄元礼, 等. 3D打印医疗器械标准现状和产品质量控制研究[J]. 中国医疗器械信息, 2017, (3): 25-29.
- [6] 张世庆, 闵玥, 孙嘉怿, 等. 美国FDA增材制造医疗器械技术考量指南简介及思考[J]. 中国医疗器械信息, 2017, (19): 75-77.
- [7] 徐小虎, 时洋, 严晓洁, 等. 增材制造(3D打印)医疗器械质量控制点的研究[J]. 中国医疗器械信息, 2017, (19): 6-7.
- [8] 张世庆, 孙嘉怿, 陈成, 等. 增材制造骨科植入型医疗器械的发展现状及应用[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2018, 15(1): 76-80.
- [9] 李慧英, 杜立龙. 3D打印技术在骨科中的应用进展[J]. 天津医药, 2018, 46(9): 1023-1026.
- [10] 郭晓磊, 刘斌. 定制式骨植入物及工具设计开发中医工交互质量控制要点[J]. 中国医药导报, 2018, 15(30): 160-163.
- [11] 钱湧, 杜华月, 秦黎, 等. 定制式医疗器械风险管理探讨[J]. 中国处方药, 2016, (1): 19-20.
- [12] 孙嘉怿, 吴静, 钱虹, 等. 定制式医疗器械监管模式探讨[J]. 中国医疗器械杂志, 2017, 41(6): 432-435.
- [13] 陈雪, 孙洋, 瞿文瑞, 等. 依托3D打印技术构建严重骨缺损患者个性化治疗方案[J]. 中国卫生质量管理, 2018, 25(1): 78-83.
- [14] 国务院令650号 医疗器械监督管理条例[S]. 2014.
- [15] 国家食品药品监督管理总局令第7号 医疗器械生产监督管理办法[S]. 2014.

(收稿日期 2019年3月26日 编辑 王雅雯)