

ICS 号: 11.020

中国医疗器械行业协会团体标准

T/CAMDI 008-2020

生物打印医疗器械生产质量体系 特殊要求

Bioprinting Medical Devices-Special Requirements for Quality
Management System

(公开征求意见稿)

2020-XX-XX 发布

2020-XX-XX 实施

中国医疗器械行业协会 发布

目 次

| | |
|-------------------|----|
| 前言 | II |
| 1 范围 | 1 |
| 2 规范性引用文件 | 1 |
| 3 术语和定义 | 1 |
| 4 一般要求 | 2 |
| 4.1 质量管理体系 | 2 |
| 5 特殊要求 | 2 |
| 5.1 机构与人员 | 3 |
| 5.2 厂房与设施 | 3 |
| 5.3 设备 | 3 |
| 5.4 文件管理 | 4 |
| 5.5 设计开发 | 4 |
| 5.6 采购 | 6 |
| 5.7 生产管理 | 6 |
| 5.8 质量管理 | 7 |
| 5.9 销售和售后服务 | 7 |
| 5.10 不合格品控制 | 8 |
| 5.11 不良事件监测、分析和改进 | 8 |
| 参考文献 | 9 |

前 言

本标准按 GB/T1.1-2009《标准化工作导则 第1部分：标准的结构和编写》和 GB/T20004.1-2016《团体标准化 第1部分：良好行为指南》给出的规则起草。

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这些专利的责任。

本标准由中国医疗器械行业协会 3D 打印医疗器械专业委员会提出。

本标准由中国医疗器械行业协会 3D 打印医疗器械专业委员会团体标准化技术委员会归口。

本标准起草单位：

本标准主要起草人：

本标准指导专家：

本标准首次发布于 2020 年。

生物打印医疗器械生产质量体系特殊要求

1 范围

本标准适用于通过增材制造系统生产的生物打印医疗器械。

本标准是对生物打印医疗器械设计开发、生产、销售和售后服务等全过程适用《医疗器械生产质量管理规范》的补充要求。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是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 35351 增材制造术语

YY 0033 无菌医疗器械生产管理规范

YY/T 0287 医疗器械质量管理体系用于法规的要求

3 术语和定义

3.1 增材制造 additive manufacturing; AM

以三维模型数据为基础，通过材料的堆积方式来制造零件和实物的工艺。

3.2 增材制造系统 additive manufacturing system; additive system; additive manufacturing equipment

增材制造所用的设备和辅助工具。

3.3 增材制造设备 additive manufacturing machine; additive manufacturing apparatus

增材制造系统中用以完成零件或实物生产过程中一个成形周期的必要组成部分，包括硬件、设备控制软件和设置软件。

3.4 生物墨水 bio-ink

用于增材制造的生物材料，包括但不限于生物因子、负载细胞的基质以及细胞等，或者它们的混合物。

3.5 生物打印 bioprinting

基于增材制造的工艺，以生物墨水或其他生物材料为原料，制造有生物相容性并能在临床使用中引导生物活性过程的增材制造医疗器械的技术。

3.6 生物打印医疗器械 bioprinting medical device

使用增材制造设备并利用生物打印技术制造的医疗器械，包括但不限于组织工程支架、类组织器官等。

4 一般要求

4.1 质量管理体系

从事生物打印医疗器械的生产企业，应该取得相关产品的注册证和生产许可证，并严格按照《医疗器械监督管理条例》与《医疗器械生产质量管理规范》进行质量管理和生产活动。若生物打印医疗器械为无菌医疗器械或植入医疗器械，其质量管理体系还应满足《医疗器械生产质量管理规范》中对应的植入性医疗器械附录和/或无菌医疗器械附录的要求。若生物打印医疗器械为个性化匹配式医疗器械或定制式医疗器械时，还应满足《无源植入性骨、关节及口腔硬组织个性化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》中的相应要求。

5 特殊要求

5.1 机构与人员

5.1.1 生物打印医疗器械的生产、技术和质量负责人应经过相关培训或具有相应的细胞生物学、微生物学、生物化学、材料学、机械、计算机等专业知识和医疗器械研发、生产和质量管理的相关经历。相关人员应对研发、生产和/或质量管理中实际问题做出正确的判断和处理，确保在生产、质量管理中具有履行其职责的能力。

5.1.2 接触生物打印医疗器械的人员，包括生产、清洁、维修等人员均应当根据其产品风险和工艺特性，定期进行卫生和微生物学基础知识、洁净作业等方面培训和生物安全防护培训。同时，应对相关人员定期进行体检，并建立人员健康档案。

5.1.3 个性化匹配式或定制式生物打印医疗器械的设计过程应满足个性化匹配式或定制式医疗器械的相关法规要求。参与产品设计制造的医护人员和工程设计人员应有明确的分工和清晰的职责界限，能够进行充分的沟通和交流。所有参与医工交互的工作人员，都应经过与其岗位要求相适应的培训。

5.1.4 关键人员应至少包括质量管理负责人和生产负责人。质量管理负责人不得与生产负责人兼任。

5.1.5 关键人员应为全职人员，并具有与职责相关的专业知识，同时应具有与其岗位相适应的相关工作经验或接受过相应的专业培训，应能够履行职责要求。

5.1.6 从事生物打印医疗器械的设计开发技术负责人和质量管理负责人，应有 5 年以上的医疗器械设计开发或相关工作经验，且接受过相应的专业培训，应能够履行职责要求，并能熟练运用 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》对产品进行风险分析与管理。

5.2 厂房与设施

5.2.1 生物打印医疗器械的厂房应综合考虑地面、道路、运输和周边生物环境因素，以减少环境对产品质量的不利影响，并应建立独立的生物打印医疗器械配套设施及其专门的配套设备。

5.2.2 生产过程中的后处理工序（固化、培养等）应当设置单独的功能间。

5.2.3 对于有要求或采用无菌操作技术加工的植入或无菌医疗器械（包括医用材料），应当在不低于10,000级环境下的局部100级洁净室（区）内进行生产。不同类型的生物打印产品和不同批次产品可以共线、共用打印设备进行打印生产，但应做好打印区（室）的清场、清洁后方可进行下一批次或者不同产品的打印生产，或者可以进行共线、同时生产，但需要在有物理隔离的不同打印房间内利用不同的打印设备分别进行不同类型产品或不同批次产品的打印生产，且应有适当的管理措施和文件体系防止交叉污染。

5.2.3 生产生物打印医疗器械的厂房应充分考虑细胞生物材料的特点和产品风险，根据产品工艺流程和生产规模，按照设计、布局和使用合理的原则，进行厂房、检验场地和设施以及储存环境的设计，确保生产和储存环境满足产品质量控制要求。

5.2.4 外来生物样本（包括细胞）等采集物的接收、取样，应设置专门的接收取样工作区，执行采集物的登记、编号、初检、核对、取样和暂存功能。接收取样工作区应与制备区隔离并有独立的洁净环境，接收时的取样操作应在不低于百级洁净环境下进行。应当设置专门的细胞接收室，进行待接收细胞的检查和取样、待接收细胞附带文件和记录的检查、赋予唯一性的标识代码、填写接收记录、暂时贮存等操作。

5.2.5 对生物打印医疗器械生产过程产生的废弃物的处理应满足环境保护的相关要求，并在质量管理体系文件中做出规定。对产品污染，尤其是生物污染的防护应形成文件，并确保验证的实施。

5.3 设备

5.3.1 生物打印设备

生物打印医疗器械生产应配备相应的生产、检验设备及计算机辅助设计和制作系统。主要有生物打印机设备及必要的检验设备和试验设备。计算机辅助设计和制作系统包括设计软件、打印软件。

5.3.2 生物打印软件

针对生物打印中使用的软件，应明确软件名称与版本号。计算机辅助设计和建模系统等软件应保证数据转换的正确性和完整性。生物打印机能正确地读取数据模型并进行打印，保证产品结构与设计结构的一致性和完整性。设备在生产过程中对打印材料的成份组成、分子结构的影响稳定可控。

5.3.3 工艺用水

十万级及以上级别的洁净环境下用水应使用纯化水，万级及以上级别的环境下应使用无菌注射用水。

5.4 文件管理

5.4.1 生物打印医疗器械生产企业的质量管理体系文件，包括质量目标、质量方针、质量手册、程序文件、技术文档、作业指导书和记录应融入生物打印医疗器械的相关内容，其生物打印医疗器械的技术文档包括生产企业与医疗机构签订的协议、医疗机构开具的处方、影像数据、患者信息等医工交互信息和细胞及生物材料来源、保存、使用等信息。法规对生物打印医疗器械相关的生物制品做出规定的，还应遵守相关要求。生物打印医疗器械全生命周期中的相关记录应永久保存以保证生物打印医疗器械的可重现性。

5.4.2 涉及患者隐私的数据信息，企业应建立数据库，负保密义务。在保护患者隐私的前提下，生产企业也可以与医疗机构通过互联网技术等手段将病例情况、产品设计等信息实现医工交互、信息互通。

5.4.3 在获得患者知情同意的前提下，患者数据的获取、发送、储存应采取经验证的形式执行，防止数据的丢失或损坏，应保证数据的正确性和完整性。除非得到患者及医疗机构的许可，不得将数据提供给其他机构或个人。

5.4.4 建立数据库时，应严格按照国家相关的法律法规进行数据管理，确保患者数据存储系统安全、有效，且不得将患者数据信息在境外服务器存储。可采取各类安全手段对数据进行严格保护，包括但不限于建立内网、私有云和私有服务器等。

5.5 设计开发

5.5.1 设计策划

应充分考虑生物打印医疗器械的设计在原材料特点、制备过程、储存、运输和使用的特殊性的条件下，满足 4.1 条、质量管理体系和法规的相关要求。在对生物打印医疗器械进行设计开发策划时，明确产品设计开发的各个阶段、评审和确认要求、验证和转换活动、人员能力、分工和职责安排，以及产品设计输出对应设计输入的溯源办法，以确保产品满足预期用途和法规的要求。

5.5.2 风险控制

设计开发必须根据生物打印医疗器械的特性和产品预期用途，按照 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》进行充分的风险分析，确保充分识别生物打印医疗器械在包括生物材料在内的原辅料确定、采购、生产过程、储存和运输、使用环节全生命周期内有关的危险源，并估计每一个危险情况的风险并确定控制措施。从生物打印医疗器械研发初始，应根据已识别的风险及该器械的预期用途进行全面分析，并应在整个产品生命周期内不断地收集和更新数据，明确并防范风险，根据不同的风险制订相应的风险控制方案，确保产品的医疗受益大于风险。根据产品特性，生物打印医疗器械产品的风险可以考虑但不限于以下因素：

- a) 细胞的来源、类型、性质、功能；
- b) 非细胞成分、非目的细胞群体、具体治疗途径及用途；
- c) 细胞的增殖、分化、迁移能力；
- d) 细胞的操作程度，细胞体外暴露于特定培养物质时间、培养基的选择与细胞培养时间；
- e) 细胞存活情况和细胞代次、非细胞成分的毒性作用；
- f) 物理性及化学性处理或基因修饰/改造对细胞特性的改变程度；
- g) 激活免疫应答的能力，免疫识别的交叉反应；
- h) 细胞和生物活性分子或结构材料组成、使用方式以及对受者的预处理；
- i) 类似产品的经验或相关临床数据；
- j) 生产工艺、全生产过程中的污染和/或交叉污染的污染因素；
- k) 使用动物源性材料的风险因素。

5.5.3 设计输入

生物打印医疗器械的设计输入应根据预期用途确定产品的功能、性能指标可用性和安全要求。在评价

法规要求的适宜性时，应充分考虑生物材料及制品相关的法规和标准的要求，多渠道收集类似产品国内外信息和研究文献，并对产品的风险进行充分的评价，对高于医疗受益的风险应明确控制方法，并形成文件化的风险管理报告。

如生物打印医疗器械为个性化匹配式或定制医疗器械时，应将产品的设计环节延伸至医疗机构，作为设计输入重要信息载体的制作订单，应当能够全面地、完整地反映所要设计的个性化匹配式或定制式医疗器械的参数特点。产品设计输入信息应包括：

- a) 生产企业与医疗机构签订的协议和或者由医疗机构与生产企业达成一致后填写书面订单；
- b) 生产企业信息，包括生产企业名称、住所、生产地址、负责人、联系人、联系电话；
- c) 医疗机构信息，包括医疗机构名称、地址、负责人、主诊医师、联系人、联系电话；
- d) 患者信息，包括姓名（可以按姓名首字母缩写或数字代码标识，前提是可以记录追踪到指定患者）、住院号、性别、年龄、病情描述、治疗方案、治疗风险等；
- e) 采用生物打印医疗器械原因的声明；
- f) 个性化匹配或定制需求，包括生物打印医疗器械临床数据（影像数据、检查数据、病损部位、病损模型等）、医疗目的和生物打印医疗器械要求说明等；
- g) 产品设计要求、成品交付要求、产品验收标准、产品验收清单等；
- h) 授权主诊医师、生产企业联系人与技术负责人签字及日期。

在个性化匹配或定制式医疗器械的设计或生产过程中，应当充分考虑患者病情变化等因素导致设计不满足输入的情况。如果进行设计更改，应当提供充分的理由，再次由医工交互团队签字确认。

5.5.5 工艺验证

根据生物打印医疗器械产品的特殊性制订工艺验证方案，包括净化车间的洁净控制、无菌操作规范、内外包装、灭菌验证和货架有效期进行充分的验证，以确定产品的作业规范、保存环境、保存时间、运输、产品包装形式和防护要求。

5.6 采购

5.6.1 采购时，应明确原材料和加工助剂、添加剂、交联剂的初始状态，包括材料或化学信息（通用名称、化学名称、商品名称、材料供应商等），以及材料参数和包含测试方法的材料分析证书，建立对其原材料化学成分的检验方法。

5.6.2 企业应制定原材料质控标准，包括对供方的评价、原材料的验收标准和程序、不同批次原材料的一致性控制。原材料供应商应进行采购评价，不同厂家不同牌号的原材料以及不同厂家生物打印医疗器械设备的工艺参数、结合最终产品工艺参数制作的产品，验证其是否符合产品技术要求，未经验证的主要原材料不得用于生产，主要原材料应经过验证评审后方可纳入合格原材料。

5.6.3 在采购细胞等生物源性材料时，应严格按照细胞库质量管理自律规范、干细胞制剂制备质量管理自律规范等相关法律法规进行采购与验收活动。

5.6.4 对含细胞生物材料的管理，应符合《干细胞制剂制备质量管理自律规范》和《细胞库质量管理自律规范》的要求。非完全密封状态下的细胞操作（如分离、培养、灌装等）以及与细胞直接接触的无法终端灭菌的试剂和器具的操作，应在 B 级背景下的 A 级环境中进行。细胞或含细胞的生物样本/材料的接收取样工作区应与制备区隔离并有独立的洁净环境，接收时的取样操作应在 A 级洁净环境下进行。

5.7 生产管理

5.7.1 设备的验证和确认

应建立满足质量管理体系要求的程序文件，确保生物打印医疗器械的生产设备应进行安装确认、运行确认和性能确认。应对增材制造系统的工艺参数、软件系统进行验证和制备确认。根据产品与工艺特点，验证的内容可以包括但不限于：

- a) 环境温度、喷嘴温度、压力等；
- b) 打印速率、焦点/喷嘴直径等；
- c) 产品的打印空间的放置位置、打印方向、填充路径、打印层厚等；
- d) 底板析出物、残留物生物安全性；
- e) 应和样件同步进行测试，对测试结果与产品需求的一致性进行验证；
- f) 打印的后处理设备工艺包括机加工、热等静压、热处理、支撑物或残留粉末去除、表面处理等。应当评估后处理工艺对材料和终产品的安全、有效性的影响；
- g) 包装及无菌屏障系统的验证；
- h) 贮存温度及货架有效期验证。

对于生物打印医疗器械生产设备使用的计算机软件，在首次使用前应进行确认，在软件更新或设备更换后应再次确认。计算机软件的确认和再确认的特定方法和活动应评估相关的风险。生产过程使用计算机软件的，应满足 YY/T 0287《医疗器械质量管理体系用于法规的要求》。

5.7.2 标识和可追溯

应建立生物打印医疗器械唯一性标识，并以适当的方法识别生物打印医疗器械，在生产、贮存、使用的全过程保持产品状态的标识。生物打印医疗器械的标识和可追溯性要求应满足质量管理体系和法规的要求。为防止不同供者来源制品或不同批次产品的混淆，生物打印医疗器械所使用的生物材料的原辅料和生产环境均应保持记录。每批产品的生产记录包括产品名称、规格型号、原材料批号、生产批号、唯一性标识、患者编号等信息。医工交互应包含上述信息，除上述信息还应在说明书、包装和标签上明示生产日期、数量、主要设备、工艺参数、操作人员等内容。所有生物打印医疗器械的发货单应记录医疗器械唯一性标识、数量、规格、经销商及用户的地址、联系人和联系方式、信息，确保追溯到每一个生产批。

5.7.3 产品防护

设计生物打印医疗器械内外包装应考虑生物材料产品的特殊性并建立防护控制程序，包括防止生产用原材料和生产操作过程中可能引入的外源性污染或交叉污染的隔离措施。如果包装不能完全解决产品的防护，应通过标签和说明书进行标识。应在产品的加工、贮存、处置和流通期间产品的防护要求形成程序文件，并将受控过程记录。

5.8 质量管理

5.8.1 企业应根据产品技术要求拟定放行程序和检验方法，并应考虑以下测试：

- a) 产品材料的生物、化学成分应符合相关标准；
- b) 产品的物理与力学性能应符合相关标准；
- c) 产品结构 with 输入数据模型的一致性；
- d) 设计输出的原材料的性能指标；
- e) 关键工序技术参数；
- f) 成品的技术要求；

- g) 产品的生物活性应达到设计要求;
- h) 制订检验规则的原则。

5.8.2 留样管理

若实体留样可在生物打印医疗器械有效期内客观反映其出厂状态,企业应采用实体留样(包括切割件、标准件、缩比件或同型件)的方式进行留样,其保存期限尽可能涵盖产品从生产、使用到报废的全生命周期。若出现实体留样无法客观反映生物打印医疗器械的出厂状态的情况,例如该生物打印医疗器械含有活性物质成分不宜长久保存,应永久保存其各关键质量控制节点上产生的过程数据以代替实体留样。

5.9 销售和售后服务

5.9.1 生物打印医疗器械产品的销售记录应包括医疗器械的生产企业名称、地址、联系方式、产品名称、规格、型号、数量、生产批号、有效期、销售日期、医疗器械名称、注册证号。对于定制式医疗器械,还应包括医师姓名、患者信息、主要原材料含干细胞的相关记录等内容。

5.9.2 如果生物打印医疗器械含有活性物质或对储存、运输环境有特殊需求,如低温、避光等,应向经销商和医疗机构明确这些需求。

5.9.3 根据生物打印医疗器械的特殊性,在质量管理体系的产品服务控制程序中明确规定生物打印医疗器械的售前、售中和售后培训和服务。

5.10 不合格品控制

5.10.1 交付前发现的不合格品,应当进行标识、记录、隔离、评审,根据评审结果,由企业负责采取措施。

5.10.2 交付后或使用后发现的不合格品,应当由企业与客户机构一起进行评审,根据评审结果,采取适当的补救措施,加强观察,并增加随访次数。

5.10.3 不合格品需要销毁时,应采取适宜措施对不合格品进行处理和控制。

5.11 不良事件监测、分析和改进

5.11.1 应当制定对取出的生物打印医疗器械进行分析研究的规定并形成文件。在获得取出的医疗器械后,企业应当对其分析研究,了解产品有效性和安全性方面的信息,以用于提高产品质量和安全性。

5.11.2 应当建立与生产产品相适应的医疗器械不良事件信息收集方法,及时收集医疗器械不良事件。

5.11.3 企业和医疗机构应共同上报产品使用过程中发生的不良事件,通过分析评价不良事件,积累经验数据,完善生物打印医疗器械的生产质量体系 and 过程控制。

参考文献

- [1]GB/T20004.1-2016 团体标准化 第1部分：良好行为指南
 - [2]YY/T 0316 医疗器械风险管理对于医疗器械的应用
 - [3]无源植入性骨、关节及口腔硬组织个性化增材制造医疗器械注册技术审查指导原则
 - [4]定制式医疗器械监督管理规定（试行）
 - [5]定制式增材制造医疗器械注册技术审查指导原则
 - [6]总局关于发布细胞治疗产品研究与评价技术指导原则的通告（2017年第216号）
 - [7]干细胞制剂制备质量管理自律规范
 - [8]细胞库质量管理自律规范（征求意见稿）
 - [9]医疗器械生产质量管理规范无菌医疗器械实施细则（试行）（国食药监械[2009]835号）
 - [10]YY0033-2000 无菌医疗器具生产管理规范
 - [11]细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）
 - [12]医疗器械唯一标识系统
 - [13]定制式医疗器械质量体系特殊要求(征求意见稿)
 - [14]医疗器械生产质量管理规范
 - [15]医疗器械生产质量管理规范附录-无菌医疗器械
 - [16]医疗器械生产质量管理规范附录-植入性医疗器械
-