**增材制造医疗器械的技术考量**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2017年12月5日**

**文件草案发布日期：2016年5月10日**

如对本文件中有关CDRH监管器械的内容有任何疑问，请致电（301）796-2501联系应用力学分部，致电（301）796-5650联系骨科器械分部，或者致电（301）796-2507或发送电子邮件至matthew.diprima@fda.hhs.gov联系Matthew Di Prima, Ph.D.。有关此文件中涉及CBER监管器械的问题，请联系交流、外联和发展办公室（OCOD），电话：1-800-835-4709或240-402-8010。

|  |  |
| --- | --- |
| Food and Drug Administration logo | **美国卫生与公众服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和辐射健康中心****生物制品评价与研究中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至http://www.regulations.gov，供FDA审议。亦可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部（HFA-305）, 5630 Fishers Lane, Room. 1061, Rockville, MD 20852。所有意见均应注明备案文件编号FDA-2016-D-1210。在下次修订或更新本文件时，FDA将考虑实施该意见。

**更多副本**

**CDRH**

更多副本可通过互联网获得。也可以通过电子邮件发送请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请使用文件编号1400002，以便明确需要的指南。

**CBER**

可提交书面申请至如下地址获得本指南的副本：生物制品评价与研究中心（CBER）；交流、外联和发展办公室（OCOD），10903 New Hampshire Ave., WO71, Room 3128, Silver Spring, MD 20903，或致电1-800-835-4709或240-402-8010，或发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov，或登录网址http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm。

**目录**

[I. 引言和范围 1](#_Toc91865691)

[II. 背景 3](#_Toc91865692)

[III. 综述 4](#_Toc91865693)

[IV. 定义 5](#_Toc91865694)

[V. 设计和制造工艺考虑因素 6](#_Toc91865695)

[A. 整体器械设计 8](#_Toc91865696)

[B. 患者匹配器械设计 8](#_Toc91865697)

[C. 软件工作流程 11](#_Toc91865698)

[（1） 文件格式转换 11](#_Toc91865699)

[（2） 数字器械设计到实物器械 12](#_Toc91865700)

[（3） 软件工艺的确认和自动化 15](#_Toc91865701)

[D. 材料控制 15](#_Toc91865702)

[（1） 起始物料 15](#_Toc91865703)

[（2） 材料重复使用 16](#_Toc91865704)

[E. 后处理 17](#_Toc91865705)

[F. 工艺确认和验收活动 17](#_Toc91865706)

[（1） 工艺确认 18](#_Toc91865707)

[（2） 重新确认 19](#_Toc91865708)

[（3） 验收活动 20](#_Toc91865709)

[（4） 试样 20](#_Toc91865710)

[G. 质量数据 21](#_Toc91865711)

[VI. 器械检测考虑因素 21](#_Toc91865712)

[A. 器械描述 22](#_Toc91865713)

[B. 机械试验 22](#_Toc91865714)

[C. 尺寸测量 23](#_Toc91865715)

[D. 材料表征 24](#_Toc91865716)

[（1） 材料化学 24](#_Toc91865717)

[（2） 材料物理性能 25](#_Toc91865718)

[E. 清除制造材料残留物和灭菌 25](#_Toc91865719)

[F. 生物相容性 27](#_Toc91865720)

[VII. 标签 27](#_Toc91865721)

**增材制造医疗器械的技术考量**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南草案代表美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。本指南不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。*** |

**I. 引言和范围**

FDA编制本指南的目的是为了提供其对增材制造器械（包含三维（3D）打印的一大制造类别）技术考量的初步看法。增材制造（AM）是按顺序构建二维（2D）层并层层叠加以构建物体的过程，利用该技术器械制造商可以快速生产替代设计，而无需重新装备机器，并且可以制造单件式的复杂器械。技术的迅猛发展和AM制造设备的日益普及刺激了对该技术的投资增加和医疗器械行业对该技术的使用增加。本指南的目的是概述与AM工艺相关的技术考量，以及对至少包含一个增材制造组件或增材制造步骤的器械的检测和表征建议。

本指南大致分为两个方面：设计和制造考虑因素（第V节）和器械检测考虑因素（第VI节）。在设计和制造考虑因素这一节中，将会提供技术考量，这些技术考量应该视为满足质量体系（QS）要求的一部分，同时依据器械监管分类和/或器械所需遵守的适用条例对此进行确定。虽然本指南中列出了制造考虑因素，但却并未全面描述所有考虑因素或监管要求，因而无法针对器械制造构建质量体系。在器械检测考虑因素这一节中，将会描述以下申请应提供的信息类型：AM器械的上市前通知申请（510(k)）、上市前批准（PMA）申请、人道主义器械豁免（HDE）申请、重新分类申请和研究性器械豁免（IDE）申请。AM器械所需的上市前申请类型取决于该器械的监管分类。有关特定器械、产品或实体的监管状态或要求的问题，应通过行业和消费者教育部门（DICE@fda.hhs.gov）向相应的审查部门提出。

对于采用AM技术制造的器械，本指南中的建议对现有指南文件或适用的FDA认可共识标准中概述的任何器械特定建议进行了补充。床旁器械制造可能涉及未在本文件中讨论的其他技术考量。此外，本指南不涉及在AM中使用或纳入生物、细胞或组织制品。使用AM技术制造的生物、细胞或组织制品可能需要额外的监管及制造过程考虑因素和/或不同的监管途径。因此，与生物、细胞或组织制品相关的AM问题应咨询生物制品评价与研究中心（CBER）。关于组合产品管辖权的具体问题应咨询组合产品办公室（OCP），电话：301-427-1934，电子邮箱：combination@fda.gov。

本指南是跨越式指南，这种类型的指南可作为FDA在产品开发早期分享关于可能对公众健康具有重要意义的新兴技术的初步看法的一种机制。本跨越式指南代表了FDA的初步看法，本机构的建议可能会随着更多信息的获取而发生变化。FDA鼓励制造商通过预申请流程与器械和辐射健康中心（CDRH）或CBER沟通，以获得对增材制造医疗器械的更详细反馈。如需了解更多信息，请参阅FDA指南文件《医疗器械申请的反馈请求：预申请计划和与美国食品药品监督管理局工作人员召开会议 - 行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南》。1

请登录FDA共识标准数据库网站，获取在本文中所引用的现行版FDA认可的标准。2

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，该指南表明了该机构关于该主题的当前思考，除引用具体的法规或法律要求之外，本指南仅供推荐性使用。在本指南中使用词语“应”是指建议或推荐，并非强制要求。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176.pdf

2 http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm

**II. 背景**

AM是一种快速发展的技术，在许多行业中经常用于产品研究和开发，在某些行业（如航空航天、医疗器械）中用于商业生产。虽然存在许多AM技术，但在本指南发布时，医疗器械中最常用的技术是粉末床熔融、立体光刻、熔丝制造和液体挤出。粉末床熔融系统依靠能量源（激光或电子束）选择性地熔化或烧结粉末层（金属或聚合物），随后更新以形成下一层。立体光刻系统使用大量液体材料，用激光或投射系统产生的光源使其选择性固化，并通过移动构建表面以形成新层。熔丝制造系统在沉积点熔化固体细丝，之后材料在适当位置固化，并通过将构建表面移离热源以形成新层。液体挤出系统喷出液体，随后液体固化（固化方法可能包括曝光、溶剂蒸发或其他化学过程），并通过将构建平台移离沉积尖端以形成新层。

对于医疗器械，AM的优势在于可使用患者自身的医学成像帮助制造在解剖学上与患者匹配的器械和手术工具（称为患者匹配器械）。另一个优点是易于制造复杂的几何结构，可以制造所设计的多孔结构、迂曲的内部通道和内部支撑结构，这些结构使用传统（非增材）制造方法不容易制造。但是，AM工艺的独特方面（例如分层制造过程）以及使用AM技术制造的器械的经验和临床历史相对缺乏，给最终成品器械的最佳表征和评估方法以及这些器械的最佳工艺确认和验收方法的确定带来了挑战。FDA于2014年10月8-9日举办了题为“医疗器械的增材制造：关于3D打印技术考量的互动讨论”的公共研讨会，以讨论这些挑战并获得利益相关方的初步意见。3

该研讨会为医疗器械制造商、AM公司和学术界提供了一个用于讨论AM医疗器械技术考量的论坛。该研讨会关注五大主题：（1）材料；（2）设计、打印和打印后确认；（3）打印特性和参数；（4）最终器械的物理和机械评估；以及（5）最终器械的生物学考虑因素（包括清洁、无菌和生物相容性）。增材制造可使用各种不同类型的材料。研讨会参与者指出，材料控制是确保成功制造的一个重要方面，最终器械的性能与材料、机器和打印后工艺相关。在工艺确认环节还讨论了材料与机器之间的交互，并确定了对稳健的工艺确认和适用于最终器械风险状况的验收方案的需求。还讨论了AM设计程序，并确定了在设计阶段充分了解工艺和限制的重要性。参与者一致认为应采集并确认打印参数和工艺参数（包括单台机器确认）。关于物理和机械评估的讨论主要侧重于工艺确认以及后处理之后器械和组件的验收标准。关于生物学考虑因素的讨论表明，整个社会都在关注实现AM器械的充分清洁性、无菌性和生物相容性的方法。具体而言，会议讨论了在多孔或内部结构复杂器械中评估和验证以上问题的挑战性。本指南根据研讨会中获得的反馈进行编制。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3 http://wayback.archive-it.org/7993/20170111083117/http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/ucm39 7324.htm

**III. 综述**

采用AM技术制造的器械所需的信息、表征和检测可能取决于多种因素，包括但不限于是否为植入物、工具、是一次性还是可重复使用、承重，和/或是预定的标准尺寸器械还是患者匹配器械。本指南概述了在设计开发、生产工艺、工艺确认、半成品和最终成品器械检测阶段应考虑的AM器械技术方面的问题。**考虑到AM技术、材料和增材制造器械的多样性，本文件中所述的考虑因素并非全部适用于每种器械。**应根据所使用的材料和技术以及器械的预期用途以确定和论证适用于器械的考虑因素。例如，通过钛粉末床熔融制成的器械不需要考虑液体材料或聚合物。

同样，AM器械的上市前申请中预计不会涉及所有考虑因素。预计AM器械通常会采用与同类型非AM器械相同的监管要求和递交，如分类和/或监管。。在极少数情况下，AM可能会引起不同的安全性和/或有效性问题。此外，本指南仅涉及与AM工艺相关的制造考虑因素。如果不清楚AM器械的上市前申请中应提供的技术信息，本机构强烈建议制造商通过预申请流程与CDRH或CBER沟通，以获得更详细的反馈。如需了解更多信息，请参阅FDA指南文件《医疗器械申请的反馈请求：预申请计划和与美国食品药品监督管理局工作人员召开会议 - 行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南》。4

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

4http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176.pdf

整体AM工艺和本指南中的相关部分参见以下流程图（图1）。第一步是设计工艺，包括离散预定尺寸和型号的标准设计，或基于患者自身医学图像设计患者匹配器械。器械设计转换为数字文件后，软件工作流程阶段开始，将进一步处理该文件以准备打印。优化打印参数，并将构建文件转换为机器可以处理的格式。在执行这一步骤的同时，对器械打印中使用的材料进行材料控制。打印完成后，对构建的器械或组件进行后处理（例如清洗、退火、打印后机加工、灭菌、包装和贴标）。后处理之后，最终成品器械将准备接受检测和表征。质量体系应贯穿所有工艺流程。

设计

构建

软件工作流程

材料控制

后处理

最终检测考虑因素

**图1：**AM工艺流程图

**IV. 定义**

以下定义适用于本指南，但可能不适用于FDA发布的任何其他文件。

**AM机器（机器） –** “增材制造生产线的一部分，包括硬件、机器控制软件、完成部件生产构建周期所需的设置软件和外围配件。”5

**构建周期** **–** “在*增材制造系统*的处理室中*分层*构建一个或多个组件的单个加工周期。”6

**构建准备软件 –** 用于将数字设计转换为可用于通过AM工艺构建器械或组件的格式的软件。其可能包括多个软件组件。

**设计处理软件 –** 允许针对特定情况（例如患者匹配）修改医疗器械设计的计算机程序。其可能包括多个软件组件。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

5ISO/ASTM 52900 增材制造 — 一般原则 — 术语

6ISO/ASTM 52900 增材制造 — 一般原则 — 术语

**批号或批次 –** “基本在相同条件下生产的由同一类型、型号、分类、尺寸、成分或软件版本组成，且预期具有统一特性并且质量在规定限值范围内的一个或多个组件或成品器械。”7

**质量 –** “影响器械满足适用性能的所有特征和特性（包括安全性和性能）。”8

**V. 设计和制造工艺考虑因素**

本节重点介绍了采用AM技术整体或部分制造的受监管器械在满足质量体系（QS）要求时应当处理的技术考量。但是，本指南并不是为了全面解决质量体系的所有监管要求。对于II类和III类器械以及选择的I类器械，制造商必须建立并维护控制器械设计的程序，以确保符合21 CFR 820.30“设计控制”中规定的设计要求。供应商必须建立和维护适当的程序，监测和控制经确认工艺的工艺参数，以确保继续满足其规定要求。9如果后续检验和检测不能充分验证某工艺的结果，则必须在高度确保的情况下对工艺进行确认，并根据既定程序获得批准。10FDA对这些法规进行了解释，要求制造商建立程序（包括确认AM器械的制造工艺），以确保器械能够按预期运行。请注意，对提交上市前通知（510(k)）要求的豁免并不意味着器械无需遵守QS要求。

根据法规，某些器械会被特别豁免大多数QS要求。制造商应参考特定器械类型的适用法规，以确定适用的QS要求。在本节中，术语“记录”、“描述”和“确定/识别”的使用是指根据QS法规制定的文件要求和制造信息的上市前申请要求，由特定器械类型或分类的法规决定，与制造方法无关。 考虑到可用的AM技术的多样性，本文件所述的所有考虑因素并不一定都适用于某个器械。同样，特定器械的上市前申请可能不需要涉及所有考虑因素。预计AM器械通常会遵循与同类型非AM器械的分类和/或监管相同的监管要求。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

721 CFR 820.3（m）

821 CFR 820.3（s）

921 CFR 820.75(b)

1021 CFR 820.75（a）

有多种AM技术和可与每种技术一起用于构建器械的不同加工步骤组合。因此，明确确定打印工艺的每个步骤很重要。注明器械制造中涉及步骤（从初始器械设计到最终器械的后处理）的生产流程图有助于确保生产过程中产品质量要素的解决。此外，对每个关键制造工艺步骤的详细总结可能有助于记录所使用的AM工艺。每个工艺步骤的表征应包括但不限于工艺描述、工艺参数确定和输出规格。由于优化一个设计参数的工艺可能影响另一个参数，因此关于工艺步骤的信息应表明对这些权衡以及其对器械正常工作至关重要的设计输出的理解的影响。此外，应将之前的工艺对最终成品器械或组件的累积影响纳入每个工艺步骤的开发中并予以记录。AM工艺中不同步骤的影响可参见最终器械检测；但是，如果不能清楚地理解每个步骤，确定制造缺陷的失效根本原因会非常困难。例如，粉末床熔融机的新粉末重复使用率会影响熔化性能，影响在层间创建均匀黏结所需的能量，进而影响最终机械性能。同样，应记录识别出的制造工艺中每个步骤的风险以及这些风险的缓解措施。每种AM工艺可能有不同的关键步骤和已识别的风险。重要的是，使用关于特定机器功能的所有可合理获得的信息，以确保制造工艺输出符合规定的要求。11可通过检测构建、最坏情况构建或工艺确认获得机器功能和限制的定量信息（更多信息参见第V.F节“工艺确认和验收活动”和第VI.B节“机械检测”）。

与传统制造方法一样，可用于可靠器械生产的工艺由设计需求推进。因此，必须明确确定器械的关键设计参数，包括但不限于尺寸范围和可用的设计或配置选项（例如髋关节置换器械股骨部件的耳轴和股骨柄之间的角度范围）。

虽然在本节中列出了制造考虑因素，但却并未全面描述所有考虑因素或监管要求，因而无法针对器械制造构建质量体系。《全球协调工作组工艺确认指南》12的内容可能有助于制定工艺确认程序。有关设计控制的更多信息，请参见《医疗器械制造商设计控制指南》。13关于质量体系法规的一般问题，请联系行业和消费者教育部门（DICE）交流和教育办公室，电话：1-800-638-2041或301-796-7100，电子邮箱：DICE@fda.hhs.gov。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

11ISO 14971医疗器械 - 风险管理对医疗器械的应用

12 http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg3/technical-docs/ghtf-sg3-n99-10-2004-qms-process-guidance- 04010.pdf

**A. 整体器械设计**

AM的创新潜力可能会给制造工艺带来不确定性，而使用其他制造技术时不会出现这种不确定性。具体而言，建议在最终成品器械制造的预期构建参数和条件下，将所需成品器械的特征尺寸与AM技术的最小可能特征尺寸和单台机器的制造公差进行比较。这是为了确保使用所选择的增材技术能够可靠地制造出所需尺寸规格的器械和组件。应记录最终器械或组件的尺寸规格以及机器的制造公差。特征的像素化（其中光滑的表面变成阶梯状）可能导致表面光洁度比预期更粗糙。应在产品规格中概述表面光洁度要求。

**B. 患者匹配器械设计**

患者匹配器械（PMD）可以采用多种方式生产，包括增材技术和传统方法。AM特别适合制造PMD；因此，本指南尝试解决与AM相关的一些考虑因素。但是，指南中没有提供针对一般患者匹配过程的详尽的考虑因素列表。所有AM器械（包括PMD）都将使用第V.A节中描述的考虑因素。一些PMD基于与患者解剖结构匹配的标准尺寸的模板模型。在有或没有标准尺寸模板的情况下，可以在规定的设计或性能范围内生产PMD。该性能范围是在患者匹配开始前确定的，描述了最小和最大尺寸、机械性能限值和其他临床相关因素。患者匹配可通过以下技术完成，例如使用一个或多个解剖学参考的器械缩放技术，或使用患者成像的全部解剖特征。虽然患者匹配或患者特定器械常被称为‘定制’器械，但是其不是满足《FD&C法案》定制器械豁免要求的定制器械，除非符合520(b)节的所有标准。大多数PMD属于该器械类型的现有监管途径的范畴。关于定制器械豁免的更多信息，参见定制器械豁免指南。14

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

13 http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070627.htm

患者匹配器械设计可由临床工作人员、器械制造商或第三方根据临床输入直接修改。这些输入可以从单个测量值、临床评估、患者成像或其组合中获取。最终器械的修改以及用于修改的方法可能会对患者造成直接影响。因此，应明确确定临床相关的设计参数、这些参数的预定范围（最小值/最大值），以及患者匹配时可以修改的参数。

针对标准尺寸器械的考虑因素也应适用于PMD。此外，对于患者匹配的AM器械，本机构建议解决以下问题（如适用）：

**（1）** **成像效果**

许多AM器械和组件结合了医学成像数据。并非每种医疗器械都需要相同水平的解剖匹配或成像精度以获取最佳器械性能。一些因素可能会影响使用患者成像精确控制其尺寸或形状的AM器械的适配性，包括但不限于：

* 用于匹配的最低图像特征质量和分辨率，
* 可能改变（与参考解剖结构相比）最终器械尺寸的任何光洁度或图像处理算法，
* 成像的解剖结构的刚性，和
* 用于匹配器械与患者解剖结构的解剖标志的清晰度。

如果器械依赖于不准确的成像或随时间变化的解剖特征，则最终器械可能不适合患者。然而，在器械目视检查中或通过患者成像评价可能很难发现尺寸或几何形状的微小变化，而且不匹配情况可能只能在器械使用过程中发现。工艺确认（参见第V.FI.A(1)节）对于避免这些情况尤其重要。此外，对于预期与软组织和非刚性结构适配或匹配的器械，必须注意软组织在目标位置可能经历的变化范围（与参考图像相比），例如变形。建议采用风险分析方法，并考虑器械的预期用途和设计方法，以评估可能导致最坏情况匹配的处境。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

14http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM415799.pdf

许多植入式器械及其患者匹配配件依赖患者的解剖结构实现对所记录图像的临床精确表示，使器械能够按预期发挥作用。具体而言，当器械预期与患者的解剖结构匹配，并且该解剖结构可能随时间发生变化（例如随着疾病的进展而变化）时，器械的有效期可能需要反映患者成像与最终器械使用之间的时间（参见第VII节标签）。应根据器械的预期用途考虑与AM器械生产相关的潜在时间限制。

**（2）** **与设计模型的交互**

患者匹配器械的制造方法通常是在预先确定的器械设计和尺寸限值范围内针对每例患者改变标准尺寸器械的特征。这通常使用专门为AM器械开发的解剖匹配或设计处理软件或其他第三方软件实现。患者匹配还可以使用放射线照片的特定测量值或关键解剖标志测量值手动完成。用于根据临床输入修改器械设计的任何软件或程序均应有内部检查，以防止操作员在作业时超出器械主记录中记录的预定器械规格。本机构建议用于修改器械设计的设计处理软件或程序应能识别出操作员做出变更的设计迭代算法。还应确定设计处理软件经确认可与之配合使用的所有医疗器械和配件。

**（3）** **复杂设计文件**

精确仿照患者解剖结构的患者匹配器械非常容易出现文件转换错误，因为解剖曲线通常在几何学或数学上比较复杂，这可能对转换计算造成困难。此外，对于患者匹配器械， 所有文件转换步骤通常在每次构建器械时执行，而对于标准尺寸的器械，大多数文件转换步骤将在设计阶段一次性执行完毕。本机构建议遵循第V.C.I.A(1)节中关于在整个文件转换过程中保持数据完整性的注意事项。

**（4）** **网络安全和个人身份信息**

在临床应用中，正确管理和保护个人身份信息（PII）和受保护的健康信息（PHI）至关重要。有关PII和PHI保护的更多信息，请参阅HHS隐私规则重要内容指南。15本机构还建议，在患者匹配工作流程中加入交互步骤的器械设计者应熟悉FDA指南《医疗器械网络安全管理的上市前申请内容》16的实施。本文件并未详细讨论相关内容在患者匹配中的整合情况。

**C. 软件工作流程**

以下章节重点讨论AM工艺中至关重要的考虑因素。

**（1）** **文件格式转换**

AM通常涉及多个软件包之间的交互，这些软件包通常来自不同的制造商，这要求文件在所使用的不同软件应用程序中兼容。患者图像、患者匹配的设计操作软件、数字化点云和网格以及机器可读文件均有自己的标准、坐标系和默认参数。此外，每个软件包都有不同的方式以解释这些文件规范。文件转换错误会对最终成品器械和组件性能（如尺寸和几何结构）产生负面影响。因此，本机构建议在软件工作流程确认中验证最终产品的关键属性和性能标准，以确保预期性能，尤其是对于患者匹配器械。可能导致非预期转换失败的因素，如所用软件的变更，可能导致需要重新确认（参见第V.F.I.a(2)节“重新确认”）。

在可能的情况下，应以能够存储AM特定信息的稳健、标准化格式保留、存档或引用待打印的最终器械文件，并可在需要时检索。例如，在ISO/ASTM 52915增材制造文件格式（AMF）标准规范中描述的增材制造文件格式（AMF）。该格式或类似的文件格式或文件控制系统应包括材料信息和物体在构建体积中的位置，并且应具有高几何保真度（例如曲面片）。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

15https://www.hhs.gov/hipaa/for-professionals/privacy/guidance/significant-aspects/index.html 16http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM356190.pdf

**（2）** **数字器械设计到实物器械**

当数字器械设计最终完成时，在进行器械增材制造之前，需要额外的准备过程。这通常使用构建准备软件完成。这些过程通常可分为四个步骤：1）构建体积位置，2）添加支撑材料，3）切片，和4）创建构建路径。

**i. 构建体积位置**

在构建体积内器械或组件的位置、方向和填充密度对于器械或组件的质量是必不可少的。每个器械或组件之间的距离以及其设计是否相同，都会影响材料性能、表面光洁度和后处理的容易程度。每个器械或组件的构建方向也可能通过影响该器械或组件的各向异性影响其功能性能。同样，所有机器都带有能够最佳发挥作用的构建体积区域，以及可能无法最佳发挥作用的区域。例如，在构建体积外缘附近的区域中打印可能是次优的，而在中心处是最优的。每台机器的受影响区域可能不同，即使是相同型号的机器之间也是如此。

打印工艺的操作认证（OQ）应包括但不限于考查构建体积的位置，以确立控制限度，从而使产品符合所有预定要求。这些控制限度可能包括可接受的位置区域、部件接近度和其他参数考虑因素。软件工具可用于跟踪器械的放置和定向方式。基于器械风险状况的工艺确认优于通用方法。

**ii. 添加支撑材料**

由于采用逐层打印工艺，某些类型的AM在打印过程中需要为某些设计特征提供临时支撑结构。支撑材料的位置、类型和数量可能会影响最终成品器械或组件的几何精度和机械性能。每种AM技术对于支撑材料的使用有不同的需求，以确保器械的成功打印。例如，对于立体光刻机、挤出机和金属粉末床熔融机，临界悬角可能不同。通常使用自动化算法以选择支撑材料的位置和数量。但是，由于几何复杂性或打印限制，通常需要进一步的人工干预。因此，如果AM工艺需要支撑材料，则建议对可能受到增加支撑材料影响的几何结构和其他要求进行分析。可能需要支撑材料的常见结构有：

* 悬垂结构，
* 从器械或组件主体部分突出的高纵横比结构
* 内部结构（例如空隙、通道），和
* 容易翘曲的纤薄结构。

支撑材料可以通过物理或化学方法清除。清除支撑材料可能会导致表面痕迹或在器械上或器械内留下残留物。制造材料清除过程（清洁）应确保残留物被清除至不影响产品安全性或有效性的程度（参见第VI.E节“清除制造材料残留物和灭菌”）。器械主记录（DMR）中应包含支撑材料几何结构和清除过程方法的完整描述。

**iii. 切片**

大多数AM技术使用逐层打印工艺制造组件。这需要将模型切片分层。标称层厚由机器规格和软件功能以及原材料评价结果决定。但是，机器的技术特性和材料的物理性能可能会影响可实现的层厚。器械或组件的表面纹理、各层之间的黏合和每层的固化以及对功率波动的敏感性都会受到层厚选择的影响。例如，立体光刻系统中固化材料的深度主要由能量密度和液体聚合物中的添加剂控制。如果改变能量密度以减小层厚，并且未适当调整添加剂，则层可能不会发生固化或者不能完全黏合在一起。

对于通过熔化材料形成层的系统，层的厚度同样会影响形成均匀熔化池以与下面的层黏合所需的能量。

应记录层厚的选择，并反映上述效果、准确度、质量和打印速度之间的平衡。

**iv. 构建路径**

构建路径，即能量或材料输送系统（例如激光器或挤出机）的路径，可能影响最终成品器械或组件的质量。例如，如果输送系统在构建体积上从左至右扫过，随后在下一次从右至左扫过，则器械或组件的一侧有更多时间冷却或硬化。类似地，构建路径的各条线之间的间隔和路径速度将改变材料每条线边界的熔化和再熔化量。此外，构建路径可能会确定器械或组件的方向或导致各向异性。本机构建议评估构建路径中的差异是否会显著影响每个组件或器械的性能。如果是，保持相同器械和组件的构建路径一致非常重要。如果使用多个构建路径，则应对每个构建路径进行评价和记录。

一些机器可能允许器械或组件的某些部分具有不同的能量输送或构建路径规格，这些规格不会改变组件或器械的几何结构，但可能影响最终器械性能。其他机器可能允许单独指定组件的填充密度，而不依据组件几何结构模式。例如，如果几何结构显示为实心壁，可以用稀疏蜂窝填充该实心空间。使用挤出机很容易形成这些空隙。非完全致密（即不是固体）部件的填充密度和填充模式应予以记录。如果使用非固体填充密度，则建议确定内部空隙是否可从外部进入或空隙是否密封。如果空隙是密封的，但在预期临床使用过程中可能被破坏，应鉴定填充空隙的液体或气体。还应评估患者暴露于孔隙中材料的相关风险。

**v. 机器参数和环境条件**

每种AM技术和机器型号都有一组独特的参数和设置（可由器械制造商修改）以及在校准时配置（通常由机器制造商完成）的参数和设置。已确定维护适当的校准和执行预防性维护是实现单台机器的器械和组件低拒收率的关键因素。

构建体积内的环境条件也会影响部件的质量。对于没有自主、充分控制的构建体积的机器，环境温度、大气成分和流动模式可能会影响组件的固化/聚合速率、层黏合和的最终机械性能。因此，为充分控制构建体积内的环境条件，建立和维护程序是至关重要的。

当打印不同的设备或组件时，一个机器型号的最佳设置和参数可能有很大差异。此外，即使在打印相同的器械或组件时，相同型号的机器的最佳设置和参数也可能不同。可由器械制造商修改且可能对器械或组件质量产生重大影响的参数包括但不限于：

* 能量输送系统的瞬时功率（例如熔丝系统沉积喷嘴的温度梯度、粉末床熔融或立体光刻的激光或电子束的能量密度），
* 构建速度或光束速度，
* 构建路径，
* 总能量密度，和
* 焦点或喷嘴直径。

应记录机器参数，且应认证机器在其安装位置的使用。《全球协调工作组工艺确认指南》17还涉及安装认证。

**（3）** **软件工艺的确认和自动化**

如果使用包含一个或多个自动化软件步骤的工作流程，应参考FDA关于“软件确认的一般原则”的指南18。有关制造工艺确认的更多信息，请参阅第V.F节“工艺确认和验收活动”。

**D. 材料控制**

**（1）** **起始物料**

在AM工艺中，起始物料可能会经历显著的物理和/或化学变化。因此，起始物料可对构建周期的成功以及最终成品器械的性能产生显著影响。因此，为确保进厂原材料与最终产品的一致性，应记录所使用的每种起始物料以及任何加工助剂、添加剂和交联剂的以下信息：

* 材料或化学品的标识，如通用名、化学名称、商品名、化学文摘社（CAS）编号或公认共识材料标准
* 材料供应商，

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

17http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg3/technical-docs/ghtf-sg3-n99-10-2004-qms-process-guidance-04010.pdf

18http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085281.htm

* 来料规格和材料检验报告（COA），以及COA使用的检测方法。应引用适用的材料标准和检测方法（例如ISO或ASTM）。

来料规格和检测方法应基于所使用的AM技术（例如粉末与立体光刻机的材料规格不同）、最终医疗产品的预期用途和可用信息。来料（例如粉末、液体单体/聚合物系统）的规格可能与成品器械的性能不同。

常用材料类型和机器技术的规格示例可能包括但不限于：

* 如果材料为固体：粉末的粒度和分布及相关流变性能，或细丝的细丝直径和直径公差，
* 如果材料是液体：粘度或粘弹性，以及贮存期，
* 如果材料是聚合物或单体混合物：成分、纯度、含水量、分子式、化学结构、分子量、分子量分布、玻璃化温度、熔点和结晶点温度、纯度信息（例如聚合物/单体的纯度以及相关无机和有机杂质的鉴别和含量，如适用），
* 如果材料是金属、金属合金或陶瓷：化学成分和纯度，



* 如果使用动物源性材料，参见《含动物源性材料的医疗器械（除体外诊断器械）》19以及
* 如果使用复合材料，则提供每个成分的混合比例和规格。

此外，当任何材料规格变更时，应充分了解并记录对构建过程和最终器械的影响。

**（2）** **材料重复使用**

一些AM方法（例如粉末床熔融、立体光刻）允许通过重复使用器械中未利用的材料（例如未烧结的粉末或未固化的树脂），实现对原材料的有效使用。然而，重复使用的材料可能暴露于可能改变其原始状态的条件（例如热量、氧气、湿度、紫外线能量）。因此，本机构建议描述材料重复使用过程，可能包括但不限于重复使用材料的过滤等过程的描述、重复使用材料的百分比限制或化学、氧气或含水量变化的监测。另外建议记录材料重复使用不影响成品器械的证据或提供其合理性说明。这可能包括通过研究材料重复使用对最终成品器械性能的影响，对重复使用方案进行评估（参见第V.F.I.A(1)节“确认”）。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

19http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073816.pdf

**E. 后处理**

最终器械性能和材料性能可能受到AM后处理步骤（即打印工艺之后发生的制造步骤）的影响。这些步骤可能包括清除器械上的制造残留物、对器械进行热处理以消除残余应力以及最终机加工。应记录所有后处理步骤，并讨论后处理对所用材料和最终器械的影响。供应商必须建立和维护适当的程序，监测和控制经确认工艺的工艺参数，以确保继续满足其规定要求。20广泛的用途和通过AM同时制造多个器械的能力意味着可以记录一种设计、器械或构建的一些后处理。本机构建议确定后处理的任何潜在有害影响并描述所实施的缓解措施。例如，金属器械的一种常用热处理方法是热等静压（HIP）。该工艺可降低残余孔隙率并延长疲劳寿命，但也会降低材料的模量和屈服强度。因此，应注意确保AM和HIP工艺均可维持器械性能。

对于旨在应用的器械，器械疲劳是一个重要因素，因此可能需要最低限度的表面光洁度或粗糙度规格，以降低失效的可能性。　通常可以通过各种后处理步骤（例如机械抛光）达到所需的表面粗糙度；然而，难以进入的空间可能会保持构建时的状态。应评估这些空间对器械或组件机械性能（包括疲劳）的影响。器械检测注意事项见第VI节。

**F. 工艺确认和验收活动**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2021 CFR 820.75(b)

**（1）** **工艺确认**

器械质量（如几何形状特征、总体尺寸、材料特性和机械性能）受AM工艺参数、工艺步骤和原材料性能的影响，如以上章节所述。此外，对于相同的器械或组件，当使用不同的AM机器构建时，即使所用的机器型号、参数、工艺步骤和原材料相同，质量也可能不同。因此，了解每个输入参数和工艺步骤的可变性如何影响最终成品器械或组件对于确保部件质量至关重要。如果后续检验和检测不能充分验证某工艺的结果，则必须在高度确保的情况下对工艺进行确认，并根据既定程序获得批准。21此外，所有文件必须符合质量体系法规中关于器械确认的现有指南。必须执行工艺确认，以确保并维持单个构建周期内、不同构建周期和不同机器构建的所有器械和组件的质量，因为后续检验和检测无法充分验证工艺的结果（即输出规格）。22还必须根据既定方案23（即软件工作流程）确认软件的预期用途。

对于已确认的工艺，必须记录监测和控制方法以及数据。24本节提供了确保质量一致性的方法示例。这个列表代表执行工艺确认时需要考虑的因素类型。其可以用作参考，并不详尽。以下示例可能最适用于的粉末床熔融技术，这些技术包含大部分AM医疗器械。方法可能包括：

* 工序间参数监测，例如：
* 光束焦点处的温度，
* 熔化池数据，
* 构建空间环境条件（例如温度、压力、湿度），
* 能量输送系统的功率（例如激光器、电子束、挤出机），和
* 打印系统机械元件的状态（例如重涂装置、机架）

工序间监测也可能对未经确认的工艺有帮助，但不是必需的。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2121 CFR 820.75（a）

22参见21 CFR 820.75（a）

23参见21 CFR 820.70（i），和《软件确认的一般原则：行业和FDA工作人员的最终指南》。

24参见21 CFR 820.75(b)(2)

* 具有规定验收标准的手动或自动目视检查，
* 非破坏性评价（参见第V.E.3节“验证”），和
* 试样评价（参见第V.E.4节“试样”）。

并不是每个AM系统都能够执行所有这些测量，原因有两点：工艺未使用以上测量，或技术限制。用于工艺监测和控制的检测方法必须经过验证。25例如，应执行分析以确认所使用的试样能够代表最终成品器械或组件，并能代表构建体积内的特定区域。

一个构建周期内出现单个失效组件或器械时，可以不需要拒绝该构建周期内的所有其他器械或组件。应在检测前确立判定标准，以决定拒绝单个器械或组件还是拒绝整个构建。

**（2）** **重新确认**

应确定器械、制造工艺或工艺偏离的变更，并分析其产生的潜在风险。根据该评估，变更或偏离可能触发工艺重新确认的需要。26在考虑对之前许可或批准的AM器械进行变更时，制造商应依据其监管途径的现行FDA指南27,28,29,30。针对AM的重新确认触发因素的示例如下：

* 软件变更（例如构建准备软件变更或更新），
* 材料变更（例如供应商、来料规格、重复使用的粉末、新配方）或材料处理，
* 构建体积中器械或组件的间距或方向变更，
* 软件工作流程变更（参见第V.B.2节“数字器械设计到实物器械”），
* 将机器移动至新位置，和

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

25 参见820.72（a）和820.250（a）

26参见820.70(b)和820.75(c)

27《何时针对现有器械变更提交510(k)的决定》（www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080235.htm）

28《制造方法或过程变更的30天通知、135天上市前批准（PMA）补充申请和75天人道主义器械豁免（HDE）补充申请》 （[www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM080194.pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM080194.pdf)）

29《需申请上市前批准（PMA）的器械修改 - PMA补充申请决策过程》<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm089360.pdf>

30《临床研究开展期间的变更或修改》（www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm082158.pdf）

* 后处理步骤或参数的变更。

**（3）** **验收活动**

验收活动是过程控制的组成部分。许多AM技术可以在构建体积的不同位置同时生产多个器械或组件。这些器械或组件中的每一个都可以是同一种设计或不同设计的副本。这导致确保构建周期内和批次间可重复性和一致性更具挑战性。

可通过非破坏性评价（NDE）进行单个器械或组件的一些验收活动。具体而言，NDE技术可用于几何结构、形态和一些性能特性的验证。该类技术包括但不限于：

* 超声，
* 计算机断层扫描（CT）或显微CT，
* X射线（几何结构简单的情况下），
* 染料渗透，
* 共聚焦显微镜，和
* 高光谱成像。

有些技术不适用于某些材料、设计或预期用途。一般NDE检测方案可从ASTM和ISO非破坏性检测委员会获得。AM的具体方案可从ISO/ASTM增材制造技术委员会获得。31如果在工艺确认或验收活动中使用了NDE技术，应讨论并记录技术选择。

**（4）** **试样**

试样是器械或组件的代表性检测样本。试样的设计及其在构建体积内的位置对于AM尤其重要。试样可以是适合破坏性机械检测的简单形状，也可以包含一个或多个结构特征（例如表面孔隙率、内部通道），这些结构特征代表可以使用破坏性技术评价的组件或器械。本机构建议使用试样帮助执行工艺确认，并确定制造工艺中的最坏情况条件（例如构建体积中的最坏情况方向和位置）。试样还可通过放置在已知产生最坏情况输出的构建体积位置内，用于工序间监测。但是，如果按照质量体系要求进行工艺确认，并且试样检测不是质量体系中规定的工艺监测活动，则可能不需要试样。如果试样符合性能规格，则这些试样可以确认构建周期符合其构建体积部分的性能规格。例如，如果已知边缘的构建质量不太理想，则可将试样放置在构建体积的边缘处。也可将其随机放置在组件或器械之间，以对构建质量进行抽样检查。证明试样能够代表组件、工序间器械或成品器械的数据应予以记录。许多因素会改变试样代表构建空间中任何给定部分的程度。当使用试样时，应确认其是否能够准确且可重复地代表特定构建体积内的一个或多个打印部分。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

31http://www.astm.org/COMMIT/SUBCOMMIT/F42.htm

**G. 质量数据**

分析质量数据来源以识别不合格产品或其他质量问题的现有和潜在原因是任何质量体系的重要组成部分。对于采用AM技术生产的器械，必须考虑是否需要跟踪构建器械或组件在构建体积中的位置。这将取决于在工艺确认活动期间获得的信息和设计规格。例如，如果工艺确认证明质量不受在构建体积中的位置的影响，则可能不需要跟踪每个器械在构建体积中的位置。当在同一构建体积同时中制造多个不同组件或器械时，这种特异性水平对于识别可能的失效原因很重要。因此，应确保可以对质量数据（例如在构建体积中的位置）进行分析，以便能够正确识别质量问题并调查不合格原因。

**VI. 器械检测考虑因素**

以下章节描述了建议纳入AM器械上市前申请中的信息类型。支持实质等同性判定或批准的数据类型和数据量因预期用途、风险状况以及器械类型的分类和/或法规而异。此外，采用AM技术制造的器械所需的信息类型也可能取决于各种因素，包括但不限于是否为植入物、承重，和/或是预定的标准尺寸器械还是患者匹配器械。考虑到可以采用AM技术制造的器械和可用AM技术的多样性，本文件所述的所有考虑因素并不一定都适用于某个器械。一般而言，如果一种采用非AM技术制造的器械需要以下各小节中概述的某个表征或性能检测类型，则对相同类型的AM器械也应该提供该信息。如果对支持AM器械上市前申请的信息有具体问题，请联系CDRH的相关审查部门或联系CBER咨询含生物制剂、细胞或组织的产品。关于组合产品管辖权的具体问题应咨询组合产品办公室（OCP），电话：301-427-1934，电子邮箱：combination@fda.gov。

**A. 器械描述**

AM有助于创建中间体和定制器械尺寸。患者匹配器械是该应用的一个良好示例。由于这些器械可能没有离散尺寸，如小号、中号和大号，建议确定器械的尺寸范围。此外，应描述任何设计变化，例如颅骨成形术用接骨板的解剖覆盖数量。还应明确任何需要改变以匹配患者的关键尺寸或特征，并确定这些参数的允许值范围。由于每种类型的AM技术都有不同的技术考量，因此应描述用于构建器械的AM技术类型。此外，由于AM在医疗器械中的应用是一个相对新兴的领域，因此建议纳入描述AM工艺（包括后处理）的流程图，以帮助确定是否需要额外评估。

由于AM器械的几何结构通常较为复杂，因此建议在器械描述中明确描述器械的关键特征，并在技术图纸中标明。例如，应描述多孔支架的位置和厚度，因为与实心材料相比，这些特征的可能会降低机械性能。建议在器械的技术图纸中标明使用AM技术制造的组件。

**B. 机械试验**

对采用AM技术制造的器械应执行的性能检测类型通常与采用传统方法制造的器械相同。根据器械类型，这些检测可能包括材料性能检测，如模量、屈服强度、极限强度、蠕变/粘弹性、疲劳或磨损。应对经过所有后处理、清洁和灭菌步骤的最终成品器械进行性能检测。与建议的任何的检测一样，应使用最终成品器械，或应提供说明所用试样能够代表最终成品器械的理由。此外，在确定性能检测的最坏情况器械时，应考虑尺寸和特征（如孔、支撑材料、多孔区域）的最坏情况组合。还应讨论如何为每项性能检测选择最坏情况器械。

由于AM的性质，器械很可能具有相对于构建方向和在构建空间内位置的方向（即各向异性）。方向和构建位置可能影响最终性能，在开展器械机械检测时应予以考虑。具体来说，每项性能检测都应考虑确定器械或组件的构建方向（包括最坏情况的方向）。如果方向改变了器械尺寸或设计，则应针对每种配置确定最坏情况的方向。由于方向的影响可以随所使用的制造技术而发生变化，针对采用的机器/材料组合的一项基线研究可能有助于确定构建方向影响机械性能的程度。如果提供了充分的依据，说明试样可代表最终器械，则可以使用试样进行材料性能评估。该依据应考虑与每种检测类型相关的关键设计元素、打印后工艺、清洁、消毒和/或灭菌。该信息可用于帮助选择最坏情况方向样本。

此外，对于一些AM机器，在构建空间内的位置可能对机械性能产生影响。32例如，对于粉末床系统，从能量源到构建空间中不同位置（例如中心与角落）的距离差异可能导致在这些位置构建的器械的机械性能变化。为了确定构建位置是否会对器械特征或性能（包括疲劳强度）产生显著影响，建议对机器/材料组合进行基线研究（参见第V.E.1节“确认”）。建议使用试样进行基线研究。如果存在显著影响，在确定机械检测的最坏情况样本时，应考虑构建位置。

由于器械的机械性能可能受到方向和位置的影响，因此必须确保正确开发、执行、控制和监测生产过程，以确保器械或组件不受制造方向的不良影响。可使用第V.F.节“工艺确认和验收活动”中描述的工艺确认以解决方向和位置的影响。

**C. 尺寸测量**

与机械性能相似，在构建空间内的方向和位置可能影响器械尺寸。因此，建议为最坏情况的增材制造器械和/或组件指定尺寸公差并执行尺寸测量。如果基线研究显示对这些参数有依赖性，则选择用于尺寸测量评估的样本应解决由于方向和构造位置导致的变异性。为证明构建周期之间的一致性和重复性，应对来自多个构建周期的样本进行尺寸测量，并应提供所用抽样方案的依据。或者，可以使用工艺确认信息，证明构建周期之间的变异性可以忽略不计。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

32ASTM F3122通过增材制造工艺制造的金属材料机械性能评价标准指南

虽然本机构意识到方向和构建位置对机械性能和尺寸公差的潜在影响，但根据器械的预期用途和技术特征，可能还有其他性能受影响。

**D. 材料表征**

**（1）** **材料化学**

由于AM工艺创建了最终材质，或在工艺中改变了起始物料，应确定器械制造涉及的所有材料。如第V.C节“材料控制”中所述，该信息应包括所使用的各种材料的来源和纯度。检验报告和/或材料安全数据表（MSDS）可帮助审查各种材料。应提供每种化学成分的化学文摘社（CAS）编号（如有）。如果引用器械主文件（MAF）中的材料化学信息，则应在上市前申请中提供来自MAF持有人的引用授权函。33还应记录最终成品器械的材料组成。

考虑到AM的迭代性质，起始物料可能多次暴露于部分重熔和凝固过程，这可能导致一些聚合物体系发生意外或不良的材料化学反应。因此，如果没有按照指南《使用国际标准ISO 10993-1，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》34进行生物相容性评价，或者如果生物相容性检测发现了问题，则可能需要提供更多材料化学信息。例如，可能需要对器械制造中的所有预期材料化学变化进行描述。此外，基于这一描述和所使用的材料/机器类型，可能还需要提供聚合物的更多信息或检测，确保没有可能对患者健康造成风险的意外形成的化学实体。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

33http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketApprovalPMA/ucm142714.htm

34https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM348890.pdf

**（2）** **材料物理性能**

层间黏合（黏附/内聚）是AM所特有的，决定了最终成品器械的最终结构完整性。因此，应对已知影响层间黏合的材料性能进行表征。该信息应代表最终成品器械（经过所有后处理、清洁和灭菌步骤）。材料性能可由最终器械或使用试样确定。如果使用试样，应提供试样描述和说明试样检测可代表最终器械的依据。

如果器械使用金属或陶瓷进行增材制造，建议对微观结构进行表征，包括但不限于晶粒尺寸、方向和相组成。可使用现有的材料共识标准进行比较。如果AM工艺导致结构不均匀、微观结构空隙、不完全固结或其他微观结构问题，可能需要额外的机械检测以证明这些问题不会影响器械性能。

如果器械使用聚合物进行增材制造，建议确保AM工艺始终能够生产出性能符合规格的器械或组件。例如，原位交联器械可能在构建过程中存在交联密度梯度。对于使用聚合物交联的AM工艺，应评价交联百分比和固化程度，以确保用AM工艺生产的材料完全固化且在规格范围内。对于使用结晶或半结晶材料的系统，应对结晶度和结晶形态进行表征，以确保AM工艺不会引起聚合物结构发生不利改变，进而改变最终器械的性能（例如蠕变、材料透明度）。对于水凝胶材料，应报告材料的水溶胀百分比或含水量，以确保AM工艺不会对材料吸水能力产生不良影响。

如果器械使用可吸收材料进行增材制造，建议使用最终成品器械或试样进行体外降解检测。如果使用试样，其加工和性能（例如表面积体积比、结晶度）应能代表最终成品器械。这可以确定AM是否对材料的降解特征有不良影响。

**E. 清除制造材料残留物和灭菌**

AM有助于制造无法用传统制造方法生产的具有复杂几何结构（如设计的孔隙度、蜂窝结构、通道和内部空隙或空腔）的器械。在采用增材制造技术制造的器械中，这种复杂的几何结构预计会增加清除制造材料残留物（清洁）和灭菌的难度，因为其可能增加表面积，产生大量的迂曲通道，并产生进入受限或无法进入的内部空隙。此外，与许多传统方法相比，AM制造工艺中会更早产生多孔结构，这可能导致在剩余工艺中这些多孔结构的制造材料产生更大的污染。因此，制造材料残留物确认（确认其是否降低至不会对器械质量产生不利影响的水平）和灭菌工艺确认应考虑最坏情况条件（例如，最大量的残留制造材料，以及灭菌确认中的最大表面积、最大孔隙率和最内部空隙的组合）下的器械复杂几何结构。

制造材料是指在制造工艺中使用或用于促进制造工艺的任何材料或物质，在制造工艺中产生的伴随成分或副产物成分，其作为残留物或杂质存在于成品直接货物中或其上（并非出于制造商的设计或意图）。35最终成品器械上残留制造材料（如过量起始物料或支撑材料）的风险也会增加。由于残留制造材料可能会对器械性能产生不良影响，所以应描述用于确保残留制造材料被清除至不会影响器械安全性和有效性的水平的工艺。请注意，对于复杂的几何结构和受限空间，可能需要开展破坏性检测，以适当确认制造材料的清除。

可以合理预料到某制造材料对产品质量产生不利影响的，制造商应建立和维护关于使用和清除此类残留制造材料的程序，确保完全清除此类材料或限制其使用量，以避免对器械质量产生不利影响。36必须要注意，许多终端用户设施可能无法常规使用实施清洁程序（用于清除残留的制造材料）所需的设备或材料，并且工作人员可能没有接受过关于此类清洁程序的充分培训。因此，必须向终端用户提供残留制造材料已充分清除的器械。虽然设计的孔隙度和复杂的几何结构通常是增材制造的优点，但与使用其他制造方法制造的器械相比，预计高度多孔的区域很难清洁，并且还可能大大增加器械的表面积。因此，本机构还建议在上市前申请中提供制造残留物清除工艺概述或总结，以及证明器械在提供给终端用户之前已清除制造残留物的信息（例如检测程序和数据）。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

35 参见21 CFR 820.3（p）

36 参见21 CFR820.70（h）

制造材料残留物必须减少至何种程度取决于具体情况，并需要考虑以下特征：制造工艺、预期用途、材料、暴露的类型和持续时间、预期解剖位置和器械类型。此外，本机构建议在经过所有其他处理以评估制造残留材料清除和确认灭菌工艺之后，使用最终成品器械。有关灭菌和确认的更多信息，请参阅《无菌器械上市前通知（510(k)）申请中无菌信息的申请和审查》。37

如果采用增材制造技术制造涉及再处理的可重复使用医疗器械或预期在医疗保健机构进行终端用户灭菌的器械，建议在器械标签中提供再处理说明。请参考指南《医疗保健环境中医疗器械的再处理：确认方法和标签》38

**F. 生物相容性**

建议按照指南《使用国际标准ISO 10993-1，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》中的描述评价最终成品器械的生物相容性。39　如果使用具有已知毒性的化学添加剂（例如某些添加剂、催化剂、粘合剂和固化剂、未固化单体、增塑剂），可能需要提供指南40中概述的其他信息。

**VII. 标签**

应根据适用法规、器械特定指南文件和共识标准编制器械标签。

**PMD的标签考虑因素**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

37https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm109897.pdf

38http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm253010.pdf

39https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm348890.pdf

40https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm348890. pdf

由于临床工作人员、器械制造商或指定第三方可能会修改PMD的设计，因此建议为患者匹配AM器械提供额外的标签信息。建议在每个AM PMD的包装中进行标记或随附医疗从业者标签，以注明：

* 患者标识符，
* 用途（例如左侧远端股骨手术导板），和
* 用于生产器械的最终设计迭代或版本。

患者匹配器械的有效期可能由患者成像日期或设计定型日期决定，而不是采用器械有效期的标准确定方法进行确定（参见第V.B.(1)节）。此外，患者可能在成像和手术之间经历可能影响器械性能的事件（例如额外创伤）。因此，建议在标签中提供注意事项，即术前应检查患者可能发生的解剖学变化。