

行政院及所屬各機關出國報告  
(出國類別：4.■ 研習)

赴美國 FDA 之科學及工程國家實驗室  
研習「新科技醫療器材檢驗分析技術」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

出國人職稱：薦任技正

姓名：方毓廷

出國地區：美國

出國期間：105年9月17日至10月1日

報告日期：105年12月26日

## 摘要

本次赴美國研習「新科技醫療器材品質檢測技術」之出國計畫安排於 105 年 9 月 19 日至 9 月 29 日間，於美國食品藥物管理局(簡稱 FDA)之科學及工程國家實驗室 (Office of Science and Engineering Laboratories)研習醫療器材相關品質檢測及驗證技術。科學及工程國家實驗室(OSEL)隸屬於美國食品藥物管理局(簡稱 FDA)之醫療器材及輻射安全中心 (Center for Devices and Radiological Health，簡稱 CDRH)，協助有關前臨床動物試驗評估及生物相容性評估，另外，也擔任軟體評估及工程部分之技術顧問工作，其下設有四個分組，包含設備分析組(The Division of Applied Mechanics)、生醫物理組(The Division of Biomedical Physics)、生醫化學材料組(The Division of Biology, Chemistry, and Materials Science)及醫學影像及軟體組 (The Division of Imaging, Diagnostics and Software Reliability)。

本次分別於四個分組研習 3D 列印植體、脊椎融合穩定器機構分析、自動體外心臟電擊去顫器 (AED)、磁振造影儀(MRI)、人工水晶體光學試驗、奈米醫療器材、生物感測器、醫學影像軟體、醫用資料無線傳輸裝置等醫療器材之軟體確效技術研習。藉由美國 FDA 科學實驗室協助檢測驗證技術實地訓練以及醫療器材國際標準規範之研習，確實可幫助本署精進相關醫療器材檢驗技術與知能。建議未來針對發展十分迅速之新興醫療器材及高科技醫療產品，如 3D 列印植入物及奈米醫療器材產品等，建立具系統化與完整性之分析測試技術，並提升人才之實務經驗與檢驗驗證能量，以建立相關產品之試驗平台，有助於建立國內醫材產業自行研發關鍵組件、系統功能之各項安全與性能檢測技術。

## 目次

摘要	1
壹、目的	3
貳、研習行程	5
參、研習內容	6
肆、研習心得	33
伍、建議事項	35

## 壹、目的

本組主要職掌為醫療器材檢驗相關業務，內容包括醫療器材檢驗方法之建立、市售產品之調查研究以及檢驗規格標準之研訂。在檢驗技術方面，應持續精進檢驗技能及應用現代化科技研發檢驗技術，並加速檢驗方法之開發與推廣；在實驗室管理與品質保證方面，應建立符合國際規範之檢驗品質管理系統；在檢驗業務方面，也有必要了解國際法規共同技術之要求、檢驗與管理之整合及發展趨勢。

美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration)於 1976 年通過醫療器材修正法案(Medical Devices Amendments of 1976)之後，設置成立 Center for Devices and Radiological Health (CDRH)，其主要業務為管理醫療器材（包括體外診斷醫療器材）之廠商、分裝、標示及輸入、輸出，其中也包含具放射線的電子產品，其下共有七個 Office，包括溝通教育及放射計畫辦公室 Office of Communication Education and Radiation Programs (OCER)，適法性辦公室 Office of Compliance (OC)，醫材審查辦公室 Office of Device Evaluation (ODE)，體外診斷器材審查及安全性辦公室 Office of In Vitro Diagnostic Device Evaluation and Safety(OIVD)，科學及工程實驗室 Office of Science and Engineering Laboratories (OSEL)，追蹤及生物測定辦公室 Office of Surveillance and Biometrics (OSB)及運作管理辦公室 Office of Management Operations (OMO)。其中科學及工程國家實驗室 (Office of Science and Engineering Laboratories)之主要任務是協助有關前臨床動物試驗評估及生物相容性評估，另外，也擔任軟體評估及工程部分之技術顧問工作。

因此本次計畫前往科學及工程實驗室 Office of Science and Engineering Laboratories (OSEL)研習，其實驗室包含設備分析組(The Division of Applied Mechanics)、生醫物理組(The Division of Biomedical Physics)、生醫化學材料組(The Division of Biology, Chemistry, and Materials Science)及醫學影像及軟體組(The Division of Imaging, Diagnostics and Software Reliability)等四個分組。

設備分析組(The Division of Applied Mechanics)下有四個小組，包含固體力學組、超音波組、流體力學組及心血管介入治療組，其主要工作為醫療器材失效案例研究，包括確定植入物是否會損害血液或造成細胞損傷，以及進行關於心血管支架，心臟瓣膜、脊椎融合穩定器的完整性測試，以確保醫療設備的安全性及有效性。本次研習內容包含脊椎穩定器力學分析試驗技術以及 3D 列印植體之物化特性評估技術交流，目前其測試驗證

的實驗室已建立完整的機械測試能量與驗證能力，可進行植入物之磨耗分析、疲勞試驗及材質分析試驗，另外也正協助 FDA 驗證 3D 列印技術，成功輔助許多 3D 列印產品通過技術審查，並經團隊研究發現，使用個人化 3D 列印關節置換到體內，不但可以改善癒合時間，且植入的成功率更高，該團隊所產出的豐碩研究成果相當值得台灣與其進行更深入的技术交流與合作。

生醫物理組(The Division of Biomedical Physics)下有三個小組，包含生物物理組、電磁組以及光學組，深具生物醫學光子學的診斷和治療應用的專業知識，其研究主題包括心臟電生理、神經科學和功能性磁共振成像，在電腦模擬部分，包括嵌入式微處理器和電子設計、設備故障分析、數據訊號和圖像採集處理。在電磁物理研究方面，包括 CT 電腦斷層掃描、MRI 磁振造影儀和電磁相容性研究等。此外，該組也負責開發實驗室測試平台和評估新技術來優化臨床試驗及其他類型的接觸型醫療設備。本次於該組研習內容包含自動體外心臟電擊去顫器 (AED)及磁振造影儀(MRI)等醫電設備驗證技術。

生醫化學材料組(The Division of Biology, Chemistry, and Materials Science)下有三個小組，包含材料分析組、微生物暨感染控制組以及毒理學暨生物相容性組，其部門人員具有生物學，生物材料科學，生物醫學和化學工程，化學物理，材料學，藥理學，物理化學，高分子科學和毒理學相關專業，並評估植入器件和設備對人體的潛在不利影響以及對人體器官系統裝置退化的影響。此外，該組也開發測量分析方法來評估醫療器材設備和產品，研究細胞分子機制和生物材料的生物效應，並進行後市場監測計畫工作。本次於該組研習內容包含奈米醫療器材及生化汙染物等之品質驗證技術研習。

醫學影像及軟體組(The Division of Imaging, Diagnostics and Software Reliability)下有三個小組，包含臨床實驗設計暨影像分析組、醫學影像組以及軟體確效組，其部門人員包括物理學家，數學家，計算機科學家和電氣工程師，具有醫療成像專業技術，可通過精密的演算法，開發並驗證影像重建或顯示技術，以確認電腦輔助診斷技術的可行性及安全性。該部門也負責驗證醫用軟體的可靠性和研究規劃，這方面的研究，包括對獨立、可移動和嵌入式系統軟體的完整性和確效安全性。本次於該組研習內容包含醫學影像軟體、醫用資料無線傳輸裝置等醫療器材之軟體確效技術研習，以及醫學影像分析之技術交流。

## 貳、研習行程

日期	具體任務	地點
9月17-18日	搭機前往美國	台北-舊金山-華盛頓
9月19日	「3D列印產品」之相關法規及檢測技術交流	設備分析組- 固體力學分組
9月20日	「脊椎穩定器」之力學分析技術研習	設備分析組- 固體力學分組
9月21日	「自動體外心臟電擊去顫器」之安規測試及電磁相容性技術研習	生醫物理組- 電磁分組
9月22日	「磁振造影儀」之安規測試及電磁相容性技術研習	生醫物理組- 電磁分組
9月23日	「奈米化醫療器材」之檢測驗證技術研習	生醫化學材料組- 材料分析分組
9月26日	「生醫材料」之安全性及功能性檢驗技術研習	生醫化學材料組- 材料分析分組
9月27日	「醫療器材軟體確效」技術研習	醫學影像及軟體組- 醫學影像分組
9月28日	「醫學影像系統」之安全性技術研習	醫學影像及軟體組- 臨床實驗設計暨影像分析分組
9月29日~ 10月1日	搭機返回	華盛頓-舊金山-台北

### 叁、研習內容

美國食品藥品管理局(FDA)設在華盛頓特區及馬里蘭州羅克威爾城(Rockville)，機構龐大，分支機構遍佈全國各地。科學及工程實驗室 Office of Science and Engineering Laboratories (OSEL)就位於馬里蘭州羅克威爾城 FDA 總部 White Oak 區域的 66 號大樓，於 2004 年成立後主要是擔任審查醫療器材人員的技術顧問並協助審查部分技術文件，例如產品規格及風險危害分析，提供科學實驗檢測數據及研究發展科學基礎，以作為法規決策之參考，另外，也進行醫療器材檢驗方法開發及制定相關標準，並對審查人員進行科學技術之教育訓練。目前平均一年協助審查廠商之查驗登記技術文件資料約 1780 件，辦理上市後產品監測約 142 件。目前分為四個分組，共有約 230 位研究人員，其中約 175 位正職員工，年度預算可達 2500 萬美元。

OSEL 在物理，生命和工程科學領域進行與醫療器械對人類健康的影響有關的研究。為了與公眾分享研究結果，OSEL 將相關工作研究成果投稿於不同領域的專業期刊，並出版年度後市場研究報告，以促進研究人員、工程師和科學家的技術發展。依據 FDA 正式公告資料，OSEL 於去年(2015)發表了 99 篇學術期刊，平均每月發表高達 8 篇的期刊論文，今年(2016)預計也將有 85 篇以上的期刊發表，另外 OSEL 於今年(2016)也公告了 5 篇技術指導原則(guidance)給 FDA 審查人員做為審查醫療器材之參考，包含核磁共振診斷設備的上市前通知、用於神經的研究裝置的臨床注意事項、醫療器械的電腦模擬試驗研究報告、核磁共振 (MR) 醫療設備環境中的射頻感應加熱評估、電器類醫療器材應注意之電磁相容性要求，這些在學術研究上的成果遙遙領先於世界上其他的實驗室，相當值得台灣與其進行更深入的技術交流與合作。



## 1. 設備分析組(The Division of Applied Mechanics)研習

本次在設備分析組研習是與法規研究專員 LT James Coburn 及生醫工程師 Maureen Dreher 博士二人進行相關的法規技術討論，LT James Coburn 先就 3D 列印技術指引草案說明，再實際參觀其實驗室及製造設備，並進行相關檢測儀器的實際操作。另外，Maureen Dreher 博士於第二天先進行說明脊椎融合穩定器的法規標準及檢測驗證現況，再進入實驗室學習電腦模擬測試流程，最後針對設備分析組近期的發表研究做詳細介紹。

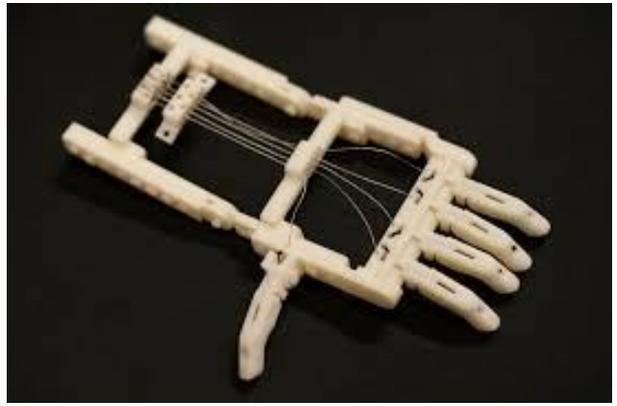
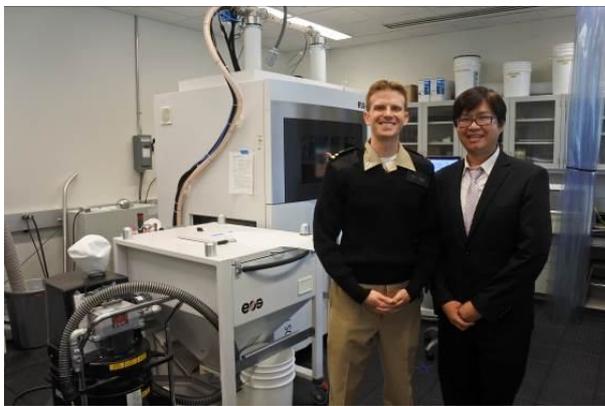
### (1). 3D 列印技術指引草案

2016 年 5 月 10 日，美國食品和藥物管理局發布了關於 3D 列印醫療器械的指導草案 Technical Considerations for Additive Manufactured Devices，其中的主要擬定內容就是由 OSEL 提供，推出的主旨在於告知廠商該如何順利製作 3D 列印醫療器材並順利通過法規驗證，但此指導原則草案不包含生物、細胞與組織。目前正公開徵求全球專家意見，隨後將根據這些反饋擬定一個更加公平、全面的規則。該項指引草案被譽為是 3D 列印醫學史上的一個重要時刻，因為目前 3D 列印的醫療設備和藥物需要延長審查時間。這個過程對於生產商來說是難以忍受的，在其沒有正式的指導方針前，FDA 審查人員普遍認為 3D 列印的設備和藥物不夠安全。而隨著新指導方針的出版，人們將可以通過一個更為簡單的程序來開發和銷售 3D 列印器械的藥物。迄今為止，FDA 已經批准了通過 3D 列印技術製造的 85 種醫療設備和一種處方藥，這些設備主要包括骨科植入物和外科手術器械，處方藥則是一種癲癇病治療藥物。

首席研究專員 James Coburn 說明 3D 列印醫療設備的指導草案分為設計和製造、設備的測試這兩大類，大部分的規格要求是說明基本材料、生物格式、描述性術語，主要方向有三點：

- A. 廠商應該清楚知道最初的設備設計到最後的製造程序處理。
- B. 廠商應該確保每個製造程序所造成的風險能夠處理解決。
- C. 與一般醫療器材製造相同，"intended use, risk profile and classification." 會決定 3D 列印醫療器材的分類與是否為可植入或訂製品。並訂立好所有可能的製造尺寸範圍。

研究人員試圖把已知的基本材料、規格、生物格式等，用專業性的詞語進行描述，然後要各級部門指導如何對 3D 列印設備和藥物進行監管。這讓製造商明確了解該做些什麼，需要驗證什麼。他也透露新的 3D 列印醫療設備指導草案至少在兩個方面有顯著優點，一方面是將有一個明確的規定來指導製造商如果在設計階段避免錯誤，而不是在生產完成之後，由 FDA 來進行駁回。另一方面，這會使 3D 列印行業的前景變得越來越好，能帶給許多初創企業和投資企業巨大的信心。他也特別強調過去特定病人所需昂貴醫療設備和技術限制，讓人裹足不前，但未來將可能通過 3D 列印技術實現個性化醫療的夢想。但令人遺憾的是，這份關於 3D 列印的準則草案自今年 5 月份發布至今，只收集到了 10 個反饋意見，Coburn 希望台灣未來也能參與相關研究計畫。



## (2). 3D 列印技術

3D 列印(3D printing)原是指美國麻省理工學院(MIT)所開發出來的一種專利製程的名稱(SDP™)，但因其與積層製造法 (additive manufacturing)，透過電腦輔助設計 (computer-aided design, CAD)軟體的協助，將材料以層層疊加的方式來製造立體結構的原理相同，目前 3D 列印已變成積層製造法的泛稱。其技術的優點包含以下幾點：

- A. 結構的設計自由度較高：3D 列印技術可直接列印複雜的結構，而不需考量切削或脫模等問題，因此在設計上具有較高的自由度。
- B. 小量生產時成本較低：當進行小量生產時，3D 列印技術可節省模具開發成本，也較不會有材料浪費的問題。
- C. 特製化產品的快速成形：以 3D 列印技術製造特製化的產品時，依其精密度設定及樣品大小，會影響其製造的時間，目前約需要數小時至數天即可完成。

目前 3D 列印技術的成型方法有許多不同的形式，各有不同的成型機制和適用的材料形式，下列是幾種較常見的方法：

#### A. 立體光刻成型技術(Stereolithography, SLA)

立體光刻成型技術是最早研發出來的快速成形製造方法，是將具有光聚合特性的高分子液體置放於樣品槽中，再以集束的紫外光照射在預設的位置，使高分子聚合成型，當完成一層截面的結構後，再重新使高分子溶液覆蓋表層，經過反覆聚合成型後，高分子層層地累積而最終形成立體構型。

#### B. 熔融沉積成型技術(Fused Deposition Modeling)

熔融沉積成型技術的材料主要是具有熱塑性質的高分子材料或金屬，工作原理是將材料以熱熔的方式一層層的置放在預定位置上再冷卻成型，若材料是以線材的方式來熔融加工，則又可稱為溶絲製造(Fused Filament Fabrication)。目前常用於醫療器材的生醫高分子材料如聚乳酸(polylactic acid, PLA)、聚己內酯(polycaprolactone, PCL)等都可應用此技術來進行 3D 列印成型。

#### C. 選擇性雷射燒結(Selective Laser Sintering)

此技術之工作方式類似於立體光刻成型法，但將高分子溶液換成固態的材料粉末，先將樣品槽加熱至接近材料熔點的溫度後，再以二氧化碳雷射照射至特定位置使材料粉末熔融燒結在一起，同樣經反覆照射成型而層層累積形成立體結構。

#### D. 噴墨列印技術(Inkjet printing techniques)

除了上述三種方式外，還有一些研發單位或廠商結合噴墨印表機的工作原理來達成 3D 列印成型的目標，例如麻省理工學院開發出的 SDP™技術，是先將材料粉末噴塗在特定位置，再以膠合劑噴在同樣位置使材料成型。

#### E. 立體生物列印(3D Bioprinting)

美國的 Organovo 公司是第一家開發出生物列印機台的廠商，可將人類活體細胞和水膠狀基質噴塗成立體的組織型態，目前已可噴塗兩種以上的不同細胞。生物列印成功與否的關鍵，主要在於列印後細胞的存活率，以及細胞的表現和細胞間的交互作用是否能

如預期一樣，目前離真正的人體器官仍有一些距離。



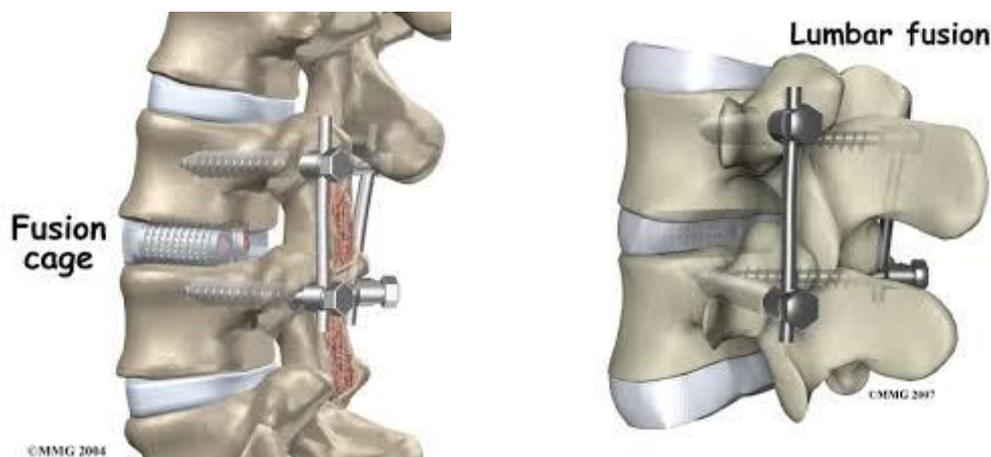
OSEL 實驗室使用許多不同的 3D 列印機來進行高分子或金屬植入物的研究實驗。例如上圖 Formlabs 公司的 Form 2 印表機以及 Stratasys 公司的 Objet 260 Connex 印表機等，有關 Formlabs Form 2 印表機的相關規格簡列如下：

使用技術	雷射光固化技術(SLA)	機身尺寸	35 x 33 x 52 cm
成型範圍	145 x 145 x 175 mm	機身重量	13 kg
層厚度	25, 50, 100 microns	系統需求	Windows 7 或以上版本
雷射點	140 microns		Mac OS X 10.7 或以上版本
光敏樹脂	一般：透明、白、灰、黑樹脂		Open GL 2.1
	工程：高韌性樹脂、彈性樹脂		2GB 記憶體
	耐高溫樹脂、類 PP 樹脂	檔案格式	STL/OBJ
	特殊：可鑄用樹脂、牙科 SG 樹脂	支撐材	自動生成，手動編輯
操作溫度	自動加溫成型槽至 35 C		
操作方式	觸控螢幕與按鈕	工具組	手套、刮刀
電源	100-240 V, 1.5 A, 50/60 Hz, 65W		鑷子、清洗瓶
雷射種類	EN 60825-1:2007 認證		斜口鉗、清洗籃
	Class 1 Laser Product		處理托盤、清洗槽
	405nm violet laser		清除工具、平台握把
	250mW laser	PEC*PAD、超細纖維布	

### (3). 脊椎穩定器(spinal fusion implants)

用於非融合脊椎手術的脊椎穩定器可細分成二大類，第一大類為椎莖釘類，以螺釘固定上下 2 節椎骨，中間用彈性的金屬或有彈性之聚合物連結，如此可增加 2 節間穩定性又可保留部分活動功能。第二大類為椎突間穩定器，是放置一個有彈性或硬的植入物於兩個脊椎體後方突出之椎突之間，使椎體承受身體之重量，部分重力改由後方之椎突間穩定器傳導，而達到減少椎間盤受力，增加穩定度又保留活動功能之目的。大幅減少了需要內固定手術的機會，單純減壓切除手術的患者也因合併這類穩定器而大幅改善病人的治療效果。主要使用對象為脊椎不穩定所致背痛的患者(含腰椎間盤退化、椎小關節退化及輕度退化性腰椎滑脫症等)，以及預防腰椎不穩定的狀況，例如醫源性手術椎間盤或椎板切除減壓手術等狀況，另外，像是相鄰節段有早期退化現象的內固定手術患者等情況，都可考慮使用，亦可增加治療效果。

與傳統脊椎減壓手術相較而言，傳統手術利用骨釘配合椎間融合器，把不穩定的脊椎固定在一起使它們之間融合。雖然骨融合術對脊椎滑脫或椎弓解離的患者，是治療首選，但對於椎間盤突出症，若僅僅使用內視鏡這類微創手術來清除突出的椎間盤，要立刻搭配或進行骨融合手術，對大部分的病患來說適不適合的。因此非融合脊椎手術，在此提供另一個選項。

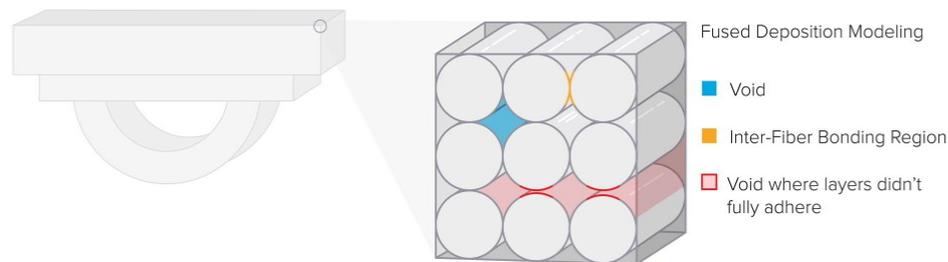


根據 Dr. Maureen Dreher 的介紹，目前棘突間穩定器之種類繁多，各家廠牌設計之外型差異大，作用原理也不盡相同，因此也增加了力學測試時，同類產品互相比較的困難度。由於這類產品是近年來才陸續推出，在臨床上使用時間相對較短，以致於並沒有專門針對棘突間穩定器定義標準的測試規範，目前國際上依然是參考 ISO 或是 ASTM 的融合類產品測試規範，來測試棘突間穩定器產品。

#### (4). 3D 列印產品之檢測驗證技術研習



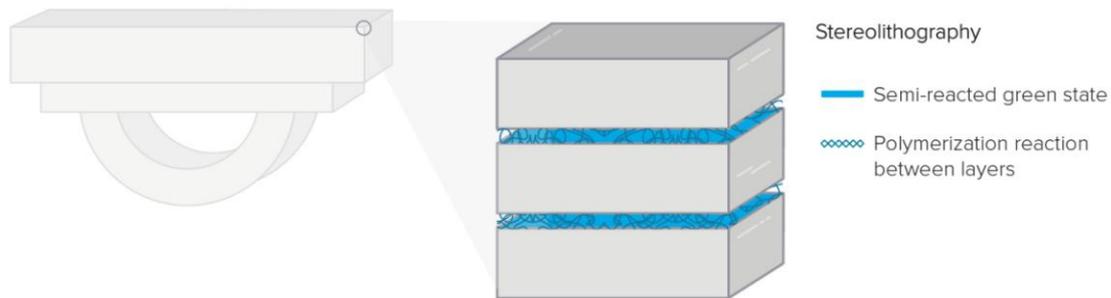
3D 列印機是以層層堆疊方式列印物件，但不同材料或不同技術列印的物件會有不同的分子結構，這將會產生重大影響，如下圖所示 3D 列印機以 FDM 熔融沉積技術 (Fused Deposition Modeling) 擠壓堆積 PLA 或 ABS 的熱熔性線材成型，會形成物理性黏著，各層之間無法像線材本身那樣強烈地黏合在一起；在圓柱狀擠出物之間存在空隙，物件的每一層不是完全的黏合。即使上一層面積還是部份熔化的狀態，每層物件之間只有部分黏著。基於機械應力方向的影響，列印產品具有不同的機械性能，且密度低於透過其他方法生產的物件，3D 列印物件充斥著細微的空隙和孔洞，這也是很難透過 FDM 熔融沉積技術來生產防水物件的原因。



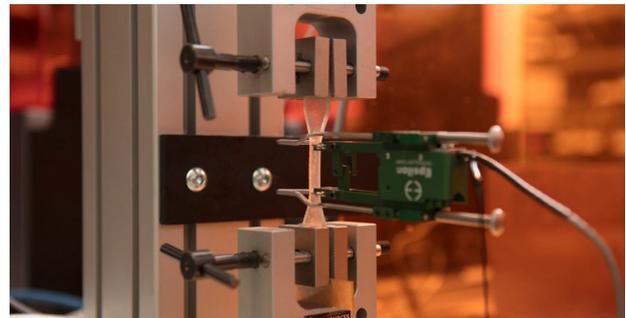
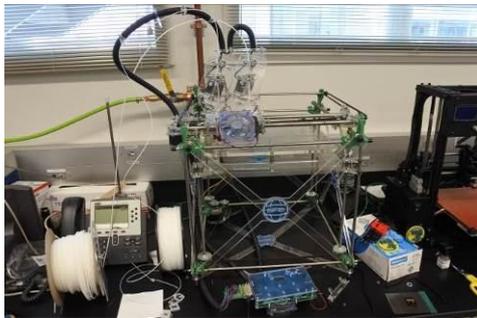
在分子結構上觀察這種排列時，在每層內的應力和將層之間黏著在一起的力量，有明顯的區別，PLA 或 ABS 的每個沉積線由高度纏結的聚合物鏈組成，高度纏結的聚合物鏈緊密的保持在一起並且是相當堅固，堅韌和堅硬。當線材擠出沉積到每條線的側面或頂部時，非常困難甚至不可能在每條線之間獲得相同量的黏合，因此在明顯較弱的纖維間結合區域中產生突出硬塊。這意味著，該物件將在沉積線的方向(XY 軸)上最強，並且沿著由這些纖維間結合區域組成的軸線(Z 軸)較弱，因此 3D 列印產品在各種方向不是同等強度，這意味著在設計和列印物件時，考慮乘載或負重方向是非常重要的。

但若是換成 SLA 光敏樹脂選擇性固化技術(Stereo Lithography Apparatus)將樹脂材料

進行列印時，由於每層樹脂單體將形成反應並提供高強度的側向共價鍵，在各層表面上仍然有可聚合基團，隨後的列印層即可以藉共價鍵結合，Z 軸和 XY 軸的每個面都是連續聚合物網絡。當下一層固化時，聚合反應也將包括前一層在側向形成共價鍵，這意味著在分子結構中，Z 軸和 XY 軸平面之間在化學鍵方面幾乎沒有差別，所以也不會有 FDM 列印中典型的空隙或細微裂紋；這些列印物件是完全防水和完全密合的。

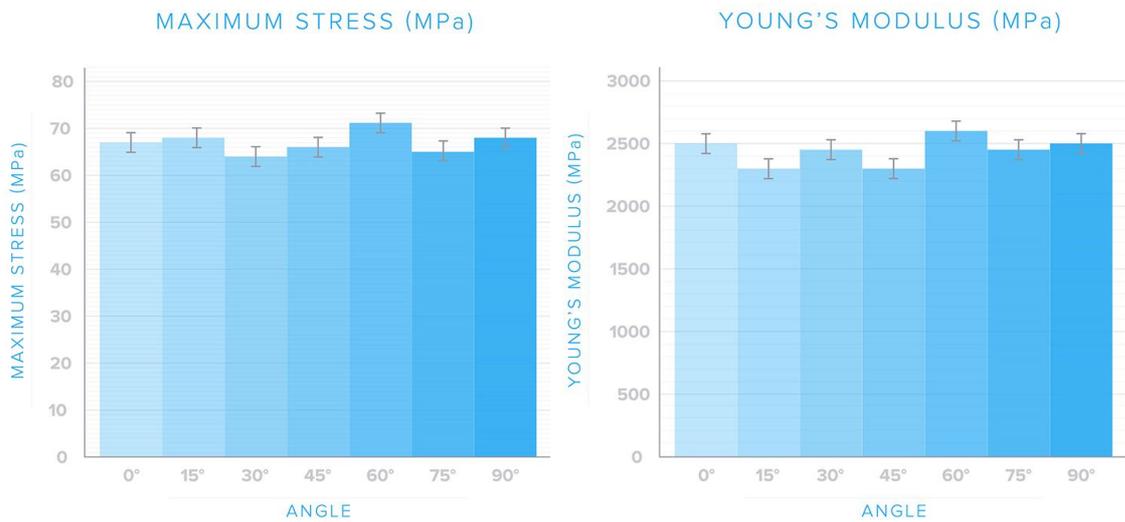


因此 James Coburn 利用 Form2 將上述理論進行測試，使用透明樹脂及實驗室的拉伸試驗機來測量 FDM 和 SLA 不同 3D 列印技術中最大應力和楊氏模數之間的差異。



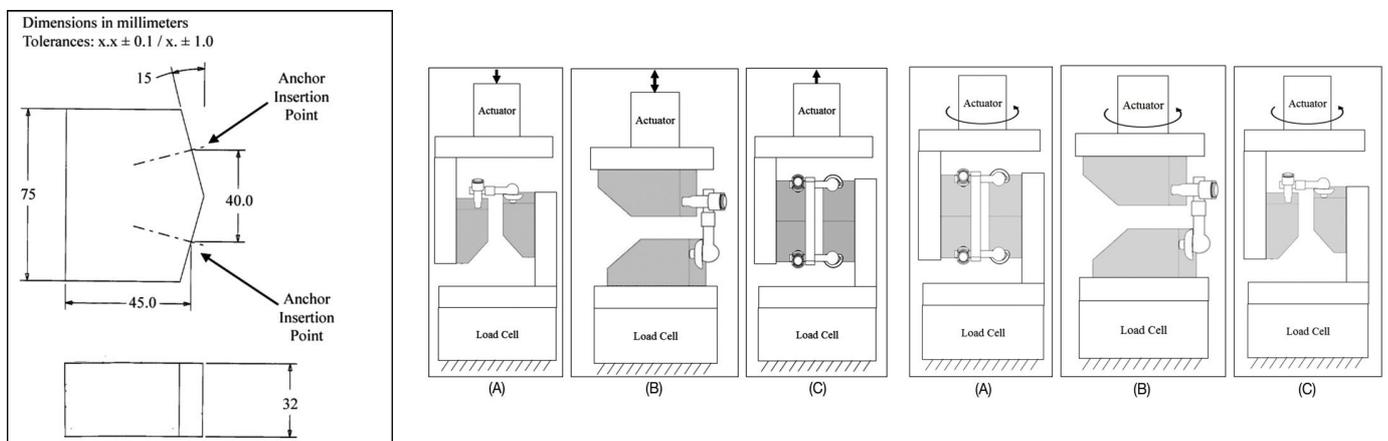
為了收集整個範圍的角度，James Coburn 列印了 5 個 ASTM type IV 拉伸棒，以 15 度為間隔，從 0 (相對於 XY 軸是平面的方向) 到 90 度 (直立方向)，每個拉伸棒用異丙醇清洗(IPA)然後光照固化，最後放上測試拉伸機。為了記錄會使拉伸棒產生反應的力度，測試機以恆定的速度拉伸測試棒直到它們斷裂，基於這個數據，可以確認大量的材料屬性，其中最相關的是最大應力測量以及楊氏模數。最大應力是拉伸測試棒在斷裂之前能夠承受的最高拉伸量，也就是所謂材料的強度。很容易看出最大應力如何用作各向異性的量度，當垂直施加拉力於 XY 平面時，層之間具有弱化學鍵的部分將顯示出顯著降低的強度；楊氏模量則是剛度的度量，表示物體中的韌性情況。對於必須基於給定應用中的預期應力和應變作出設計決定的工程師來說尤其重要。和屈服強度一樣，層之間較弱

的鍵如預期導致楊氏模量的降低，使得這 SLA 列印物件的各向均一性研究成為另一個重要的指標。下圖左是 SLA 技術量測最大應力結果，這意味著該物件在拉伸強度方面是各向均一的，下圖右則是 SLA 技術量測楊氏模數結果。楊氏模數的數據也大致呈水平線變化，這再次說明列印方向對 SLA 列印物件的材料性質沒有影響，驗證以 SLA 技術列印的 3D 物件，Z 軸方向的強度和 X 及 Y 軸一樣堅固耐用。



### (5). 脊椎穩定器之檢測驗證技術研習

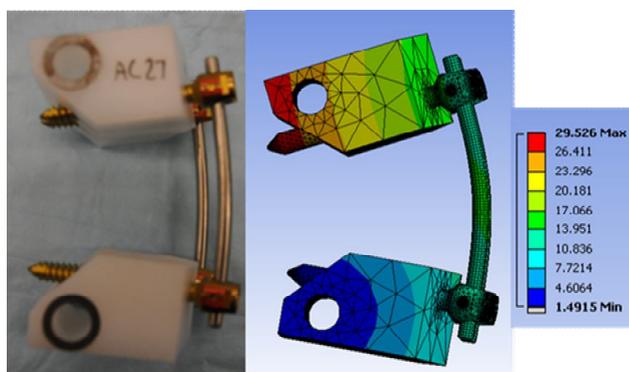
Dr. Maureen Dreher 參考 ASTM F2790-10 國際標準，以靜態與動態模式來測試腰椎植入裝置 (Lumbar total facet prostheses) 之方法，以測量位移來評估裝置之強度。以兩個超高分子量聚乙烯 (Ultra high molecular weight polyethylene, UHMWPE) 塊來模擬運動節段進行壓縮、拉伸或是扭轉等靜態測試(如下圖所示)。



植入裝置可能包含多種形狀和配置，其型式可為球窩關節、自由關節、彈簧或阻尼機

制等機構，同時也可做單側或雙側的設計。由於測試所施加之負荷型式不同於體內所受到的複雜負荷，因此測試結果無法直接預測裝置植入體內之表現，但可比較不同設備之力學性質。在動態疲勞測試，如為金屬受測裝置，負載頻率為 10Hz，非金屬受測裝置為 2Hz；可在模擬體液或生理食鹽水中進行試驗，但需注意的是，這些介質可能會導致受測裝置相互接觸面上產生微小的磨損、腐蝕或是產生潤滑效果，進而影響受測裝置的力學性質，受測頻率及環境條件可因為充分的理由而改變條件。

在進行靜態測試時，每塊 UHMWPE 測試塊只能做一次測試，測試塊的拉伸斷裂強度應為  $40 \pm 3$  MPa；靜態測試必須至少有 5 個樣品。動態疲勞測試可獲得材料從開始至發生破壞時的週期性負荷曲線或彎曲負荷與循環次數數據，如受測裝置在經過 10000000 次循環測試後尚未發生破壞情形，則須停止測試。



另外 Dr. Maureen Dreher 也以電腦模擬來進行力學結構分析(如上圖)，例如有限元素分析軟體可以定義複雜的幾何形狀，給定各種不同的負載狀況和邊界條件，分析在這個負載和邊界條件之下，結構所產生的應力、變形量，甚至做結構振動上的分析等，因此研究人員經常使用電腦輔助工程(Computer Aided Engineering, CAE)軟體來做為機械性質的預試驗，目前許多有限元素分析軟體的前處理器都提供了「自動建構有限元素網格 (automatic mesh generation)」的功能，設計者給定節點和元素之後，也就定義了有限元素模型的幾何形態，而有限元素模型邊界條件的設定，則是在模擬結構體和其周遭環境之間的關係，通常是以節點的自由度來表示，至於有限元素模型負載的形式，最常見的是在節點上施加的力，或者在元素邊界上施加的壓力。

經過有限元素分析，由後處理輸出之圖形顯示，其中各節點（或元素）的應力值，可以用不同的顏色顯示在有限元素模型上（通常以紅色代表高應力區域，藍色代表低應力區域），結構變形量也可以放大後直接畫在圖上，設計者可以一目了然地看出結構受力後變形和應力分佈狀況。

## 2. 生醫物理組(The Division of Biomedical Physics)研習

本次在生醫物理組研習是由該組組長 Dr. Victor Krauthamer、研究技師 Howard Bassen 及資深工程師 Dr. ILKO K. ILEV 三人先介紹相關的科學研究工作，並由 Howard Bassen 先就醫電設備標準內容進行說明，再實際參觀其實驗室及測試設備，並進行相關檢測自動體外心臟電擊去顫器之儀器的實際操作。另外，Maureen Dreher 博士於隔天先進行說明磁振造影儀的適用法規標準及檢測驗證現況，再進入實驗室學習實際測試流程，最後針對生醫物理組近期的發表研究做詳細介紹。



### (1)自動體外心臟電擊去顫器：

AED(Automated External Defibrillator)，稱為「自動體外心臟電擊去顫器」，是一台能夠自動偵測傷病患心律脈搏、並施以電擊使心臟恢復正常運作的儀器，根據美國心臟協會 2010 年的指導方針說明，當人們心臟病發後能否存活的五大「存活關鍵」分別為：儘早求救、儘早使用心肺復甦術、儘早除顫電擊、儘早高級心臟救命術、整合性復甦後照護，由此可知電擊除顫實為搶救心臟猝死的重要關鍵指標之一。

依據 Howard Bassen 建議有關 AED 的適用標準，首先必須要考量 IEC 60601-1 (2012) 標準以及 IEC 60601-2-4 (2010)電擊器的專業標準，至於其他可能需要考慮的標準包含：

- IEC 60601-1-2 (2007)：電磁相容性
- IEC 60601-1-6：一般民眾皆能使用的傻瓜電擊器，可用性相對重要。
- IEC 60601-1-8 (2012)：AED 屬於 critical MEE，警報器需要符合平行標準
- ANSI/AAMI DF-39 (1993), DF-80 (2003)
- IEC 60529 (2001)：AED 放置於戶外，需要具備一定的防水防塵等級

電磁組實驗室進行有關 AED 的測試項目主要是電性安規測試，其測試項目包含：

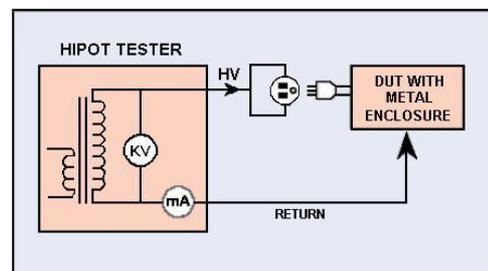
1. 1. 耐高壓測試 (Withstanding Voltage test) :

- a. 耐高壓測試是指在輸入一定電壓時檢測 Cutoff current and Arcing current 之大小
- b. 耐高壓測試電壓輸入模式分為 AC Voltage and DC Voltage
- c. Power Supply 耐高壓測試方式：Primary (初級)-Frame Ground (接地)

Primary (初級)-Secondary (次級)

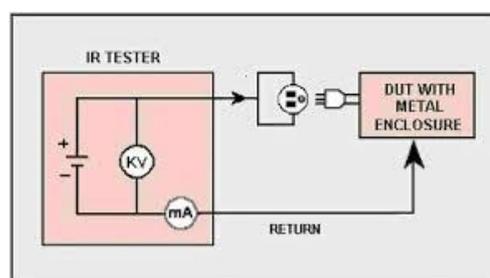
Secondary (次級)- Frame Ground (接地)

d. 耐高壓測試接線方式如右圖



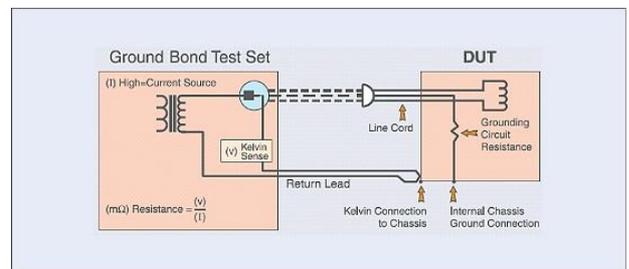
2. 絕緣阻抗測試(Insulation Resistance test) :

- a. 絕緣阻抗是指在輸入一定 DC 電壓時檢測 Primary-Frame Ground & Secondary 之間的絕緣程度。
- b. Power Supply 絕緣阻抗測試條件為，輸入電壓 500VDC 其絕緣阻抗必須大於 25M ohm。
- c. 絕緣阻抗的測試與耐壓測試其接線方式大致相同，主要是量測兩個端點之間及其週邊連接在一起的各項關聯網路所形成的等效電阻值，絕緣電阻是指用絕緣材料隔開兩部分導體之間的電阻稱絕緣電阻，為確保電氣設備運行的安全，對其不同極性（不同相）的導體之間，或導體與外殼之間的絕緣電阻提出一個最低要求。其測試接線方式如下圖：



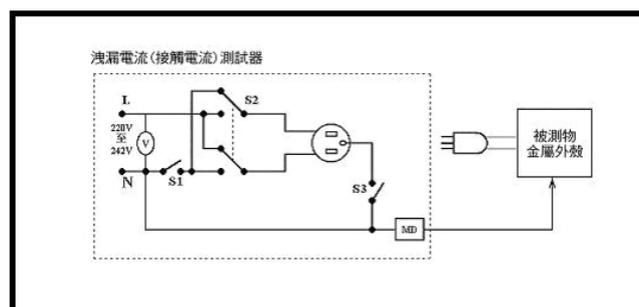
### 3. 接地連續性測試 (Ground-Earth test) :

- a. 接地連續性測試實際進行於電氣設備的生產線測試，其目的主要在測試被測物的連結線接地電路是否相通，該接地電路的主要功能在避免人員觸電，一旦線路電路與外露金屬部件之間出現絕緣故障時，接地連結線就為危險故障電流返回電源系統的接地提供了一條途徑。如果接地電路的阻抗值夠低，電流將流至設備的接地導體，使得因絕緣故障所產生的電流得以流通，通過連結線接地，所有正常漏電流都可安全流入接地而不會危害到與產品接觸的人員。
- b. 接地連續性測試條件為，輸入電流 25 安培時，其接地電阻必須小於 0.1 ohm
- c. 接地連續性測試接線方式如右圖：



### 4. 漏電流測試 (Leakage Current) :

- a. 所有測試中最繁瑣的專案是洩漏電流的測量，實際上包含三種不同的測試。其中兩種分別為對地洩漏電流測試和外殼洩漏電流測試，一般情況下是應用於具有接地金屬外殼的產品中。第三種是部件洩漏電流測試，大部分應用在醫療設備上。
- b. 測試過程是以額定電壓或 1.1 倍指定輸出額定電壓下，也就是產品在實際使用和故障條件下進行測試，在對地洩漏電流測試中，量測被測物的對地引線，從而決定流回系統中性點(System Neutral)的電流大小；在機殼洩漏電流測試中，量測被測物機殼上的不同點到系統中性點的電流大小，如下圖。



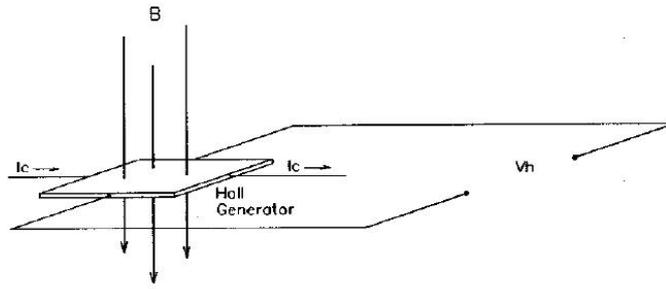
## (2)磁振造影儀之安全性及有效性驗證：

核磁共振攝影（亦稱磁振造影，magnetic resonance imaging，MRI）是近年來在臨床診斷上相當重要的影像工具。此種使用準確而不必侵入人體的方法為人體內部器官造影，對醫學的診斷、醫療和後續工作都十分重要。核磁共振是指電子核在靜止磁場中，受電磁波激發而產生的共振現象，磁振造影利用磁場原理，使儀器改變體內氫原子的旋轉排列方向，原子核就會釋放吸收的能量，能量激發後放出電磁波信號，再經由電腦分析組合成影像，就是一般看到的 MRI 影像。

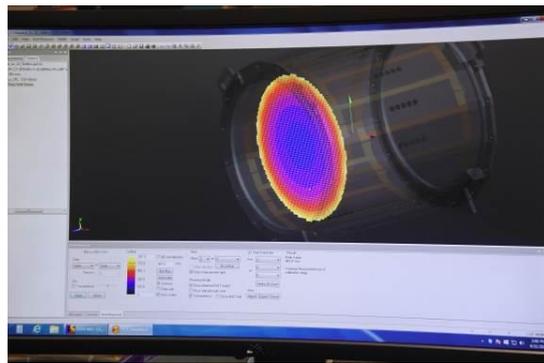
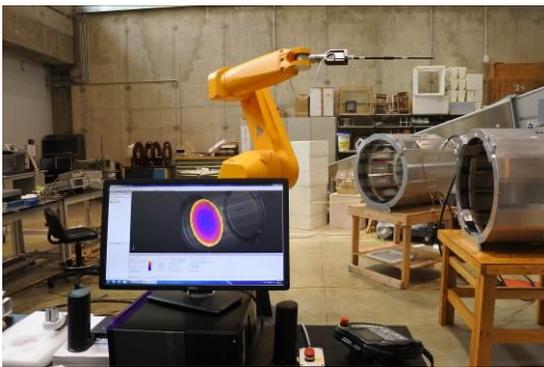
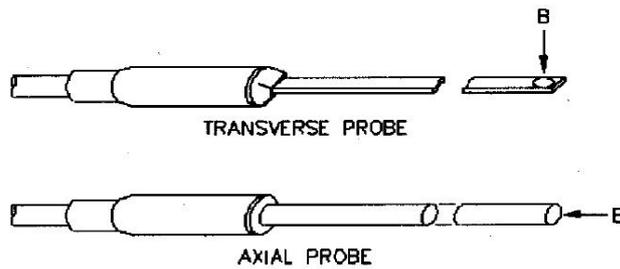
磁振造影原理，是將人體置於磁場中以無線電波脈衝來改變區域磁場，激發人體組織內氫原子核的共振，而人體不同的組織，便會產生不同的磁矩變化訊號，再經過電腦處理，便可以呈現出人體組織的切面影像。至於磁振造影的磁場強度，則是以 Tesla（特斯拉）磁力單位表示。目前醫學上主要是針於人體軟組織病變偵測和診斷，而人體絕大部分都是軟組織，因此，MRI 可以運用的範圍很大；從腦神經病變、全身癌症、心血管疾病等，幾乎全身都可以使用，甚至在絕大部分的腦神經疾病、脊椎、脊髓及關節、韌帶等運動傷害上的診斷效果，已可取代斷層掃描（CT）。但因為 MRI 會釋放磁波，裝有心律調整器、接受腦血管動脈瘤結紮、腦部留有血管夾及體內裝置各類電擊傳導器者，MRI 會干擾體內的醫療器械的運作，即不適合 MRI 診斷。



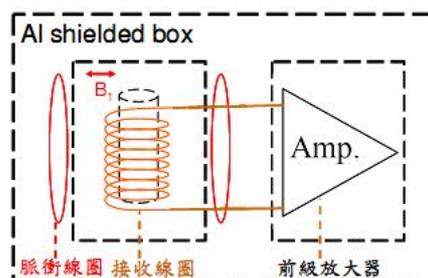
為了了解磁振造影儀的磁場分布情形，Howard Bassen 以自動機械手臂搭配霍耳元件磁量測儀設計全磁場量測技術(如上圖右)，他們團隊透過機械手臂精密的控制磁量測桿件，量測空間中每一個點的磁矩、磁場強度及方向等特性，其中霍耳元件磁量測儀的原理是採用霍耳效應，係利用半導體材料如 GaAs，InSb 或 InAs 等所含的電子與電洞因外加磁場所產生的感應電壓來量測磁場的強度，如下圖所示，霍耳元件因外加磁場  $B$  而產生輸出電壓  $V_H$ ，此  $V_H$  值大小與外加磁場成正比。



因自由電子和電洞的數目與溫度有關，因此霍耳效應的表現亦與量測環境的溫度有高度的關係。霍耳元件材料本身極為脆弱，因此需固定在較為堅硬的物件中以作成霍耳感測棒(probe)，如此才能十分方便的作為量測之用。霍耳感測棒依方向分可以分成如下圖之軸向或垂直型。



研究團隊另外也利用低磁場核磁共振儀偵測核磁共振訊號，其原理是使用一脈衝線圈改變原子核磁矩方向後，使用法拉第感應線圈作為感測器，偵測磁矩於背景磁場下進動的磁訊號，再經由前級放大器將感應的電訊號放大後再送出，以減少微小訊號傳輸時，受環境雜訊影響的程度。接收線圈的前級放大器先放置於一鋁屏蔽盒中，再一同放置於一較大的鋁屏蔽盒中，以減少環境交流雜訊的影響，

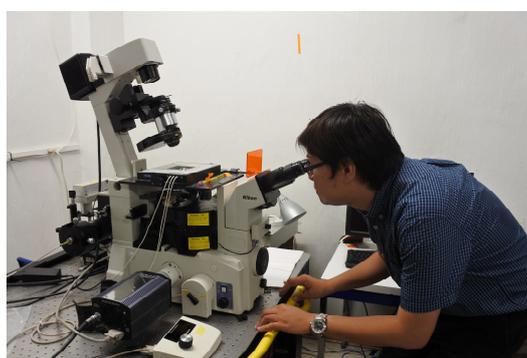


為了進一步放大訊號並提高雜訊比，因此，磁共振訊號經由接收線圈讀出並經由前級放大器放大後，仍需要再經過濾波放大電路，將非共振頻率外的雜訊過濾掉，並再度將訊號放大。本系統採用的濾波器為 5 階的 Butherworth 高通濾波器及 2 階 Butherworth 低通濾波器，其截止頻率（cut-off frequency）分別為 1.3kHz 及 10kHz，而電路放大倍率為 40 倍。採用的訊號擷取單元為 NI USB-6211，其中 AO0 端經由 BNC 端子接線，提供脈衝磁場電源給低磁場核磁共振儀中的脈衝線圈；而接收線圈所量到的磁共振訊號，經由前級放大器及濾波放大電路後，從 BNC 端子接線傳送到 NI USB-6211 的 AI0 接端；NI USB-6211 再將此訊號透過 USB 端子送到電腦處理。

研究團隊開發一套軟體負責控制磁共振實驗過程的時序處理及訊號分析，控制 NI-USB 6211 於控制的時間提供脈衝磁場並接收讀取訊號，並具有軟體濾波、傅立葉轉換、T2\* fitting、gyromagnetic ratio 分析等功能。軟體部分亦將功能區分為 MRI measurement、T2\* fitting、gyromagnetic ratio analysis 等 3 大區塊。

### 3. 生醫化學材料組(The Division of Biology, Chemistry, and Materials Science)研習

本次在生醫化學材料組研習是由該組組長 Dr. Jose Centeno、奈米實驗室主管 Dr. Peter L. Goering 及博士後研究員 Dr. Yong Wu 三人介紹該組的科學研究工作，並由 Dr. Yong Wu 先就奈米醫療器材相關法規內容進行說明，再實際參觀其實驗室及測試設備，並進行相關檢測奈米醫療器材之電子顯微鏡設備的實際操作。隔天進行說明生物感測器的適用法規標準及檢測驗證現況，再進入實驗室學習實際測試流程，最後針對生醫化學材料組近期的發表研究做詳細介紹。



#### (1) 奈米醫療器材之法規現況

奈米( $10^{-9}$  m)尺度的材料，電子、光學、波的交互作用不同於較大尺寸的粒子，使得含有奈米材料的原料、元件及系統會展現出顯著改善或全然不同的物理、化學及生物特

性和現象。科學家與研究人員發現奈米材料的特性可以應用在藥品、生物製劑以及醫療器材，創造多種診斷、治療的新用途(Nanotechnology Report, U.S. FDA Nanotechnology Task Force)。科學家已經可以把奈米材料做成不同的型態，在醫學上產生不同的應用，例如，奈米顆粒(nanoparticles)可適用於藥物的傳遞、分子診斷、磁振造影( magnetic resonance imaging, MRI)及 X 光造影等，奈米微孔材料(nanoporous materials)可應用於植入物，例如透析機器所使用的膜及藥物的傳遞，奈米結構材料(nanostructured materials)則有較佳的醫療器材生物相容性，另外像奈米聚合物(nanocomposites)擁有高拉力和記形功能，非常適合做為植入物及導管等器材。傳統的醫療器材也可受益於奈米科技製程，如受到普遍重視的生醫檢測晶片系統便結合微機電、奈米技術與生醫技術的產品，奈米醫療器材與奈米粒子藥物結合之後可以開發出的奈米藥物複合醫療器材，如滲藥性支架(drug-eluting stent)。

目前 FDA 處理有涉及奈米技術的產品並沒有明確的明文規定，關於產品的安全性、功效性、公共衛生影響或者奈米技術產品的監管等議題，仍以現有的 FDA 審核流程的基礎逐件審查。但為了使廠商與主管機關遵循與管理，FDA 於 2014 年公布了 Guidance final Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology 的指引。FDA 在這份指導文件中尚未制定相關規章去定義「奈米技術(Nanotechnology)」、「奈米材質(Nanomaterial)」、「奈米尺寸(Nanoscale)」等其他相關術語。這些術語通常用於涉及尺寸範圍大約在 1 奈米 (nm) 至 100 奈米 (nm) 間的尺寸材料工程（刻意操作、製造或選擇）。以現今的科學與技術所了解的奈米材料及其性質，FDA 認為對安全、功效、公共衛生影響、奈米技術產品的監管的評估，應該考慮到奈米科技應用上的特殊特性和行為。在此指引中有兩個 FDA 所關切的要點，可以廣泛應用於所有 FDA 監管的產品進行初步篩選的工具：

A. 一種材料或最終產品的外部尺寸、或者內部或者表面結構，是否被設計為具有在奈米級範圍內（大約 1 奈米至 100 奈米）。

B. 不論是材料(原料)或者最終產品的設計，是因為它的尺寸而表現出的屬性或現象，包括物理、化學性質或生物效應，即使這些尺寸落在外面的奈米級範圍，可達一微米（為 1000nm）。

此指引針對目前 FDA 所監管下涉及奈米技術的產品提供兩個建議：

A. 針對特定產品的上市前審查提供了一個機會，讓美國 FDA 更好地了解涉及技術的應用性能和產品的行為

B. 提早與 FDA 的顧問團討論，可以確保產品的安全性、功效性、公共衛生影響和奈米技術產品監管所潛在的影響。

## (2) 奈米醫療器材之檢測技術：

### A. 尺寸量測學(dimensional metrology)

目前此方面具備最完整之方法學，針對奈米尺寸之量測，國際間也具極佳之共識，量測的範圍包含奈米粒子尺寸之量測、3D 空間內(約 mm 等級)奈米材料(約 nm 等級)之精確度、及 2D 物質內(約 100nm 等級)奈米材料之精確度等。但表面結構量測之標準目前尚未非常完備。

### B. 奈米機械量測學(nanomechanical metrology)

此量測項目中，原子力顯微鏡(Atomic Force Microscopy, AFM)為最主要的檢測工具，相關的指引及標準亦在制訂當中。其量測的範圍包含力學的量測、分辨複雜物質(如奈米層、奈米域、奈米粒等組成)、及奈米等級下的功能等。

### C. 奈米結構之材料量測學(nanostructured materials metrology)

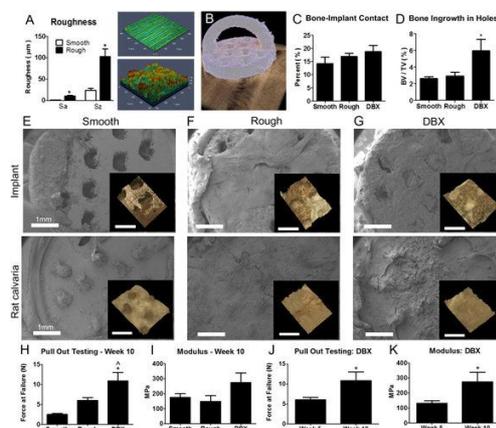
目前對於奈米結構之材料量測，已建立許多量測技術及相關標準及文件，使用的技術也較廣泛，包括穿透式電子顯微鏡(Transmission Electron Microscopy, TEM)、掃描式探針顯微鏡(Scanning Probe Microscopy, SPM)、X 光吸收近邊緣結構(Near-Edge X-ray Absorption Fine Structure, NEXAFS)、X 光反射率(X-Ray Reflectivity, XRR)、X 光繞射(X-ray Diffraction, XRD)、中子反射儀(Neutron Reflectometer, NR)、小角度中子散射(small angle neutron scattering, SANS)、拉塞福背向散射分析(Rutherford backscattering spectrometry, RBS)、原子探針技術(Atom Probe)、He<sup>+</sup>離子微探針分析法等。研究的領域包含奈米粒子及奈米材料參考物質之建立、奈米粒子在液態、複合物、乾燥形式等之不同特性等，需評估其凝聚狀況以了解真正之結構為何。

本次研習時，奈米實驗室以奈米塗層之脊椎植入物為例(如下圖)，介紹用掃描式電子顯微鏡(SEM)分析表面塗層之檢測技術，掃描式電子顯微鏡主要是來觀察物體的表面型

態，其試片製作較簡單，解析度可達奈米尺度且景深長，在觀察材料表面形貌上非常清楚而容易，目前已被廣泛的使用。而一般光學顯微鏡，受限於波長繞射的限制，因此解析度只能到 300nm 左右。電子顯微鏡之工作原理，即以波長遠小於一般可見光的高能量電子為光源，因此解析度可大大的提升。



奈米實驗室的掃瞄式電子顯微鏡為 JEOL JSM-6700F 冷陰極(cold cathode)場發射掃描式電子顯微鏡。冷陰極場發射電子槍較其他熱場發射(thermal)及蕭基(Schottky)電子槍而言，其優點是電子束與能量散佈相當小，且在超高真空下操作，解析度佳。電子顯微鏡主要是由電子槍 (electron gun) 發射出高加速電壓之入射電子束，經過一組磁透鏡聚焦 (condenser lens) 聚焦後，用遮蔽孔徑 (condenser aperture) 選擇電子束的尺寸 (beam size) 後，通過一組控制電子束的掃描線圈，再透過物鏡 (objective lens) 聚焦，打擊在試片後，產生相關二次訊號來分析各種特性，一般的二次訊號包括直射電子、散射電子、二次電子、背向散射電子、Auger 電子及 X 射線等訊號，然後再將這些訊號經由適當之檢測器 (detector)接收後，經放大器(amplifier)放大，然後送到顯像管(Braun tube)上成像，其解析度可高達 1.0 nm (15 KV)、2.2 nm (1 KV)，下圖是鈦鋁鈣合金的表面成像影像。

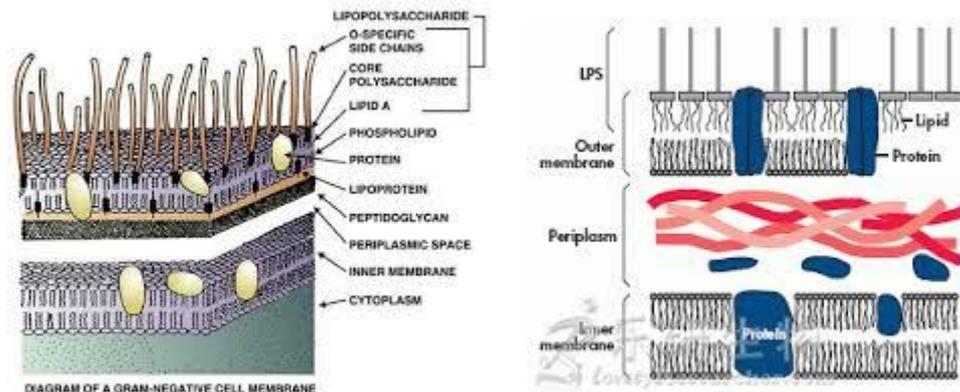


### (3) 玻尿酸之細菌內毒素檢測技術：

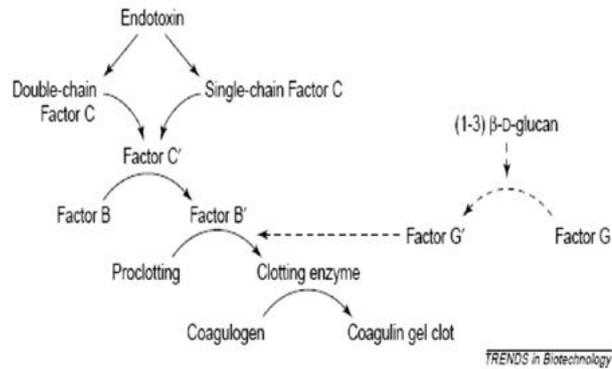
透明質酸鈉是廣泛存在於人體內的生理活性物質，是由葡萄糖醛酸和乙酰氨基乙糖組

成雙醣單位聚合而成的一種黏多醣。透明質酸鈉注射液是透明質酸的注射用製劑，關節腔內注射可用於變形膝關節病和肩關節周圍炎的輔助治療，關節腔內給予外源性的透明質酸鈉，可保護軟骨、抑制炎症反應、利於軟骨修復、改善潤滑功能，從而可以緩解症狀，增加關節活動度。玻尿酸注射劑產品在生產製造、滅菌製程、搬運、儲存時都有可能遭受包含物理性、化學性及生物性的污染可能，例如 FDA 收到許多玻尿酸引起患者不適、過敏、紅腫及發癢的臨床研究報告後，便請 OSEL 的生化汙染物實驗室針對玻尿酸中的細菌內毒素進行進一步的科學研究分析。

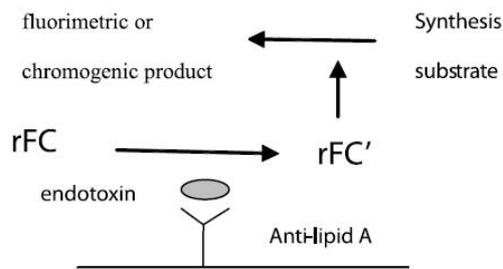
內毒素是革蘭氏陰性細菌細胞壁中的一種成分，叫做脂多糖。脂多糖對宿主是有毒性的，只有當細菌死亡溶解或用人工方法破壞菌細胞後才會釋放內毒素，所以叫做內毒素。其毒性成分主要為類脂質 A。內毒素位於細胞壁的最外層、覆蓋於細胞壁的黏肽上。各種細菌的內毒素的毒性作用較弱，大致相同，可引起發熱、微循環障礙、內毒素休克及播散性血管內凝血等。其特點是非常耐熱。在 100°C 的高溫下加熱 1 小時也不會被破壞，只有在 160°C 的溫度下加熱 2 到 4 個小時，或用強鹼、強酸或強氧化劑加溫煮沸 30 分鐘才能破壞它的生物活性。與外毒素不同之處在於：內毒素不能被稀甲醛溶液脫去毒性成為類毒素；把內毒素注射到機體內雖可產生一定量的特異免疫產物（稱為抗體），但這種抗體抵消內毒素毒性的作用微弱。



目前生化汙染物檢測實驗室採取的內毒素檢測方法為 LAL(Limulus amoebocyte lysate) 法。藉由蠶魚(Limulus polyphemus)的變形血球(amoebocyte)以無菌水脹破後所萃取之溶質(lysate)，會與多種革藍氏陰性菌或以 100°C 煮沸之革藍氏陰性菌結合後產生一種類似果膠樣的半透明膠狀物質。進一步研究後發現此一果膠物質為蠶的血液凝集物質，因革藍氏陰性菌細胞壁上的內毒素會引起蠶的凝集反應所造成(如下圖)。LAL 測定法則是利用此一反應來加以定性及定量內毒素。

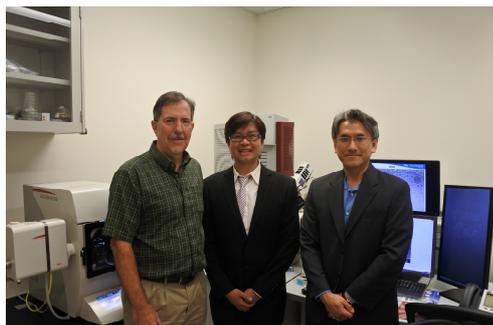


其試驗過程為製作出 LAL 凝集反應流程中的因子 C(FC)，稱為重組因子 C (Recombinant Factor C, rFC)，利用 rFC 具酵素原(zymogen)特性的原理，進行內毒素的定量偵測，其反應流程如下圖。檢體中的內毒素在被抗脂質 A 抗體(antilipid A)捕捉到後，內毒素會將 rFC 活化成 rFC'，rFC'具有將人工合成物質水解成有色或有螢光物質的酵素原(zymogen)能力，因此可利用其呈色物質吸光值的強弱或螢光物質所散發出螢光的強弱，以呈色法或螢光法來定量內毒素濃度。



#### 4. 醫學影像及軟體組(The Division of Imaging, Diagnostics and Software Reliability)

本次在醫學影像及軟體組研習是由色彩顯示醫學影像(Medical Displays and Color Imaging)小組的研究員 Wei-Chung Cheng 博士及 Aldo Badano 博士，二人先介紹相關的科學研究工作，再實際演示影像測試系統。最後再進行說明軟體確效的適用法規標準及檢驗驗證現況，再進入實驗室學習實際測試流程，最後針對醫學影像及軟體組近期的發表研究做詳細介紹。



## (1)醫療器材軟體確效技術研習

隨著資通訊產品的日新月異，醫療器材內使用電子裝置來控制已經越來越普遍。而要控制電子裝置的動作，就一定需要使用軟體(包含韌體)來控制。FDA 也越來越重視醫療器材中對於軟體的法規要求。根據美國 FDA 對於行動醫療應用軟體的管理規範，應用軟體可分為三類：(1)非醫療器材列管(not medical devices)、(2)非目前管制重點(enforcement discretion)及(3)屬醫療器材列管(mobile medical apps)。美國 FDA 意識到內含軟體的醫療器材在網路安全與無線方面的風險，FDA 於 2013 年 6 月完成一份醫療器材的網路安全管理指引草案，作為現有醫療器材軟體指引《Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices 》與網路安全指引《Guidance to Industry: Cybersecurity for Networked Medical Devices Containing Off-the-Shelf (OTS) Software》的補充，且蒐集彙整各界對於醫療器材的網路安全意見。

軟體確效指引內容指出，醫療軟體送審文件應包含以下項目：

- 3.1 受關切程度 (Level of Concern)
- 3.2 軟體描述 (Software Description)
- 3.3 器材危害分析 (Device Hazard Analysis)
- 3.4 軟體需求規格(Software Requirements Specification)
- 3.5 軟體設計架構圖 (Architecture Design Chart)
- 3.6 軟體設計規格 (Software Design Specification)
- 3.7 可追溯性分析 (Traceability Analysis)
- 3.8 軟體開發環境 (Software Development Environment)
- 3.9 確效、驗證與測試 (Validation, Verification and Testing)
- 3.10 修訂記錄 (Revision Level History)
- 3.11 未決之軟體缺陷 (Unresolved Bugs)
- 3.12 發行版本之序號 (Release Version Number)

實務上在軟體確效作業時可準備(1)醫療器材軟體建構管理程序計畫書、(2)醫療器材軟體需求規格程序計畫書、(3)醫療器材軟體設計規格程序計畫書、(4)醫療器材軟體編碼狀況報告書、(5)醫療器材軟體測試程序計畫書等相關文件，分別說明執行醫療器材內含軟體之建構管理時所應遵循之作業程序，建立執行軟體驗證及確效作業中需求規格確效工作之依據，確保需求規格的內容能完全符合使用者預期的功能，確保需求規格的所有指定需求都完全被達成，提供工作人員在執行需求規格確效工作時之參考指引。

舉例來說，程式碼確效程序要包含：

1. 確效工作規劃
2. 撰寫程式碼確效工作說明書
3. 確效工作之執行
4. 編寫確效報告書

而測試規格確效程序則是包含：

1. 測試工作規劃
2. 撰寫測試工作說明書
3. 測試工作之執行
4. 編寫測試報告書

## (2) 「醫學影像系統」之安全性技術研習

醫學影像存檔與通信系統 (Picture archiving and communication system, PACS) 是一種專門用來儲存、取得、傳送與展示醫療影像的電腦或網路系統，完整的醫療影像儲傳系統可以由不同的醫學影像器材取得影像，如：超音波影像、核磁共振、正子斷層掃描、電腦斷層掃描、乳房攝影與 X 光攝影等器材。而小規模的醫療影像儲傳系統則是由單一的醫療影像器材取得影像，通常這樣的系統會叫做 mini-PACS。PACS 取代了傳統處理醫療影像的方式，如相片等，可使傳統之醫學影像系統具有遠端查閱與檢閱報告的能力。除此之外，它可使不同的醫療人員可以在不同的地點檢閱同一份醫療影像報告。並且由於數位儲存的成本降低，PACS 將可以減少傳統以相片儲存醫學影像，所需花費的大量經

濟與空間成本，其主要功能大致可分為以下五項：

#### A. 影像擷取(Acquisition)

即透過攝影來取得醫學影像的過程。常見的照影技術可分為「投影式的照影」和「斷層影像重組」這兩種。像是 X 光片掃描機 (X-film Scanner)、電腦放射 CR (Computed Radiology)、直接式放射 DR (Direct Radiology)、透視像攝影法 DF (Digital Fluorography)等即屬於「投影式的照影」；至於電腦斷層 CT (Computed Tomography)、核磁造影 MR (Magnetic Resonance)、超音波 Ultrasound 則屬於「斷層影像重組」。儘管上述各項照影技術的原理不同，但是只要透過統一的醫療影像格式(DICOM)，使用者仍舊可以將各式各樣的醫療影像儲存至 PACS 的儲存設備上、或於影像顯示站/影像處理工作站上，閱讀、分析不同種類的醫療影像，在這個功能面下的組成元件有影像擷取工作站、照影設備、闡道工作站等。

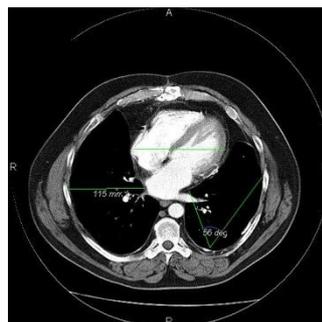
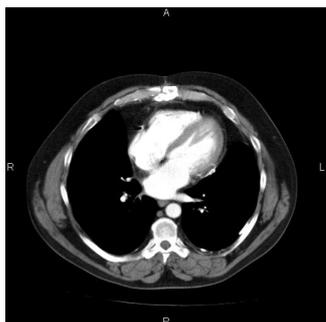
#### B. 影像顯示(Display)

即醫療影像的輸出，像是影像顯示站、多螢幕影像顯示站、印表機等等都是影像顯示的設備。



#### C. 影像分析(Analysis)

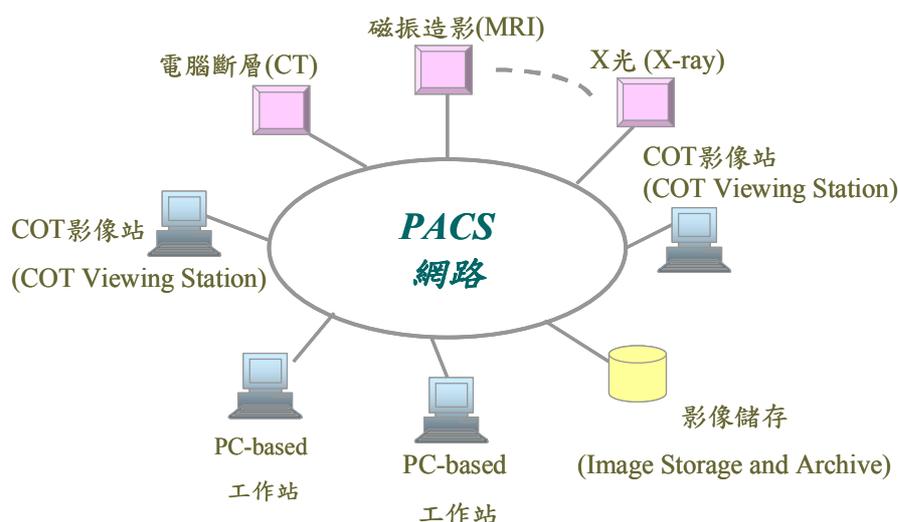
即 PACS 針對醫療影像所作的影像分析，例如:對比調整、影像銳利化、貼上測量標籤等。於此功能面下的組成元件為影像處理工作站。(下兩張圖顯示影像分析前後的差異)



#### D. 影像傳輸(Transmission)

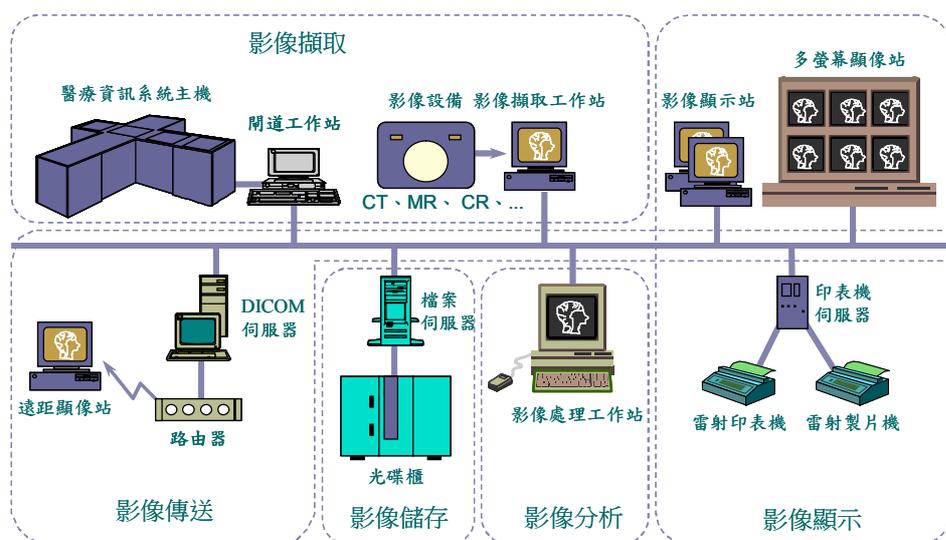
即醫療影像於院內的網路傳輸，或院際間的網路傳輸。有別於傳統的人工運送方式，透過 PACS 的傳輸設備，我們可以節省下大量於傳輸上的經濟與空間成本，甚至更進一步的，還可以藉此達到遠距顯像、同步會診的功能。

##### \*PACS Network



#### E. 影像的存取(Storage/Retrieval)

即醫療影像的數位化儲存與取得、影像資料庫處理、影像壓縮等。整體而言，醫護人員可以透過 PACS 的儲存設備，來省下傳統儲存空間的需求與管理上的成本(例如: X 光片的沖洗、檔案室內的相片管理、分類等)。



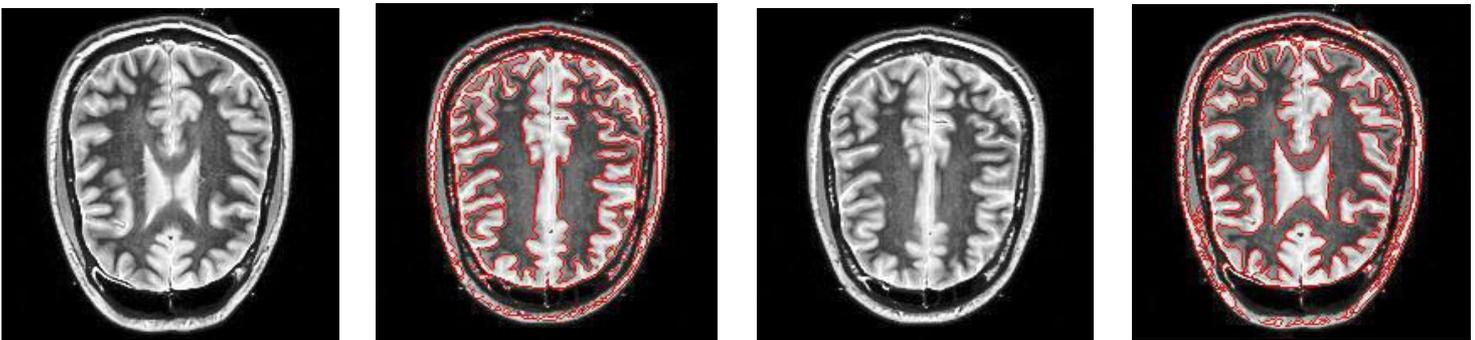
\*PACS 的整體系統架構圖

### (3)醫學影像分析技術研習

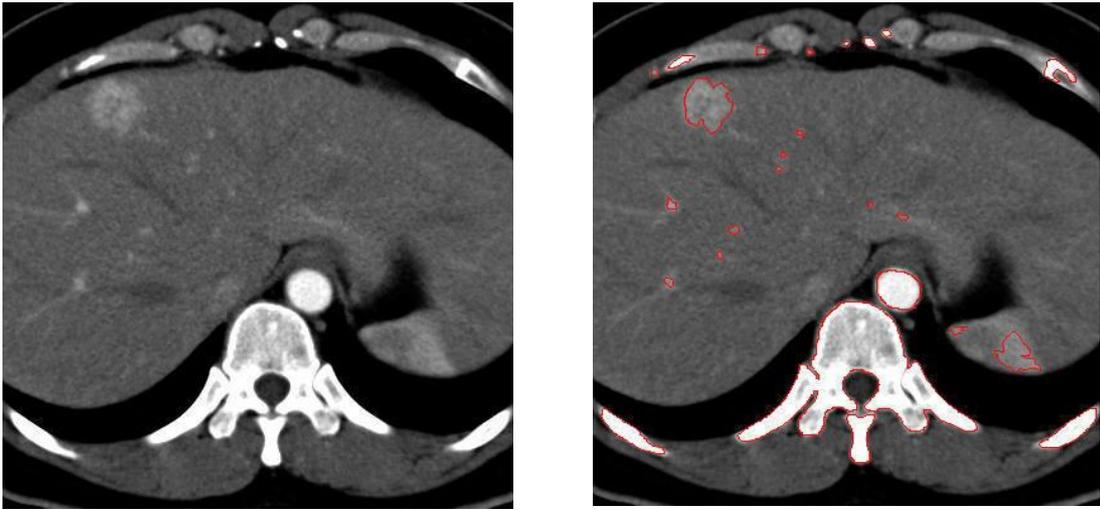
醫學影像的研究重點在於醫學影像的處理、分析、與視覺化。影像實驗室研究的主題包含：(1)以小波轉換及 Teager's operator 為基礎的影像強化技術，(2)以小波轉換及關聯式隱藏馬可夫樹模式(contextual hidden Markov tree (CHMT) model)去除超音波、旋進式斷層掃描(spiral CT)、及核磁共振影像的附加雜訊(additive noises)與正電子斷層掃描及單光子斷層掃描影像中的乘積雜訊 (multiplicative noises)，(3)以小波轉換及追蹤法 (tracking) 擷取多重解析度邊線(multiresolution edge extraction)，(4)以貝氏決策等階集合 (Bayesian-risk level set)法擷取器官或腫瘤輪廓，(5)以小波轉換及關聯式隱藏馬可夫樹模式做影像區塊分割(segmentation of homogeneous regions)，(6)以小波轉換及主成份分析法融合(fuse)功能性影像(functional images)及結構性影像 (structural images)，及(7)以線性混合分析法(unmixed analysis method)從 CT、MRI (T1、T2、and PD)、fMRI、PET 及 SPECT 影像中分解組織成份，下圖就是透過演算法將影像進行分割的結果。



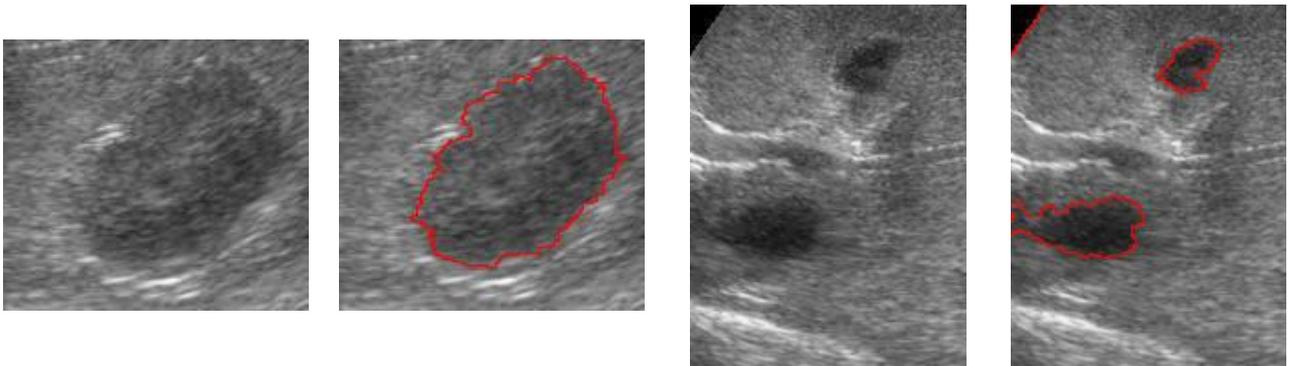
下圖是進行核磁共振影像之邊緣偵測的結果



下圖是進行電腦斷層掃描影像之邊緣偵測的結果



下圖是進行超音波影像之邊緣偵測的結果



## 肆、研習心得

- 一、 美國 FDA 科學及工程實驗室 Office of Science and Engineering Laboratories (OSEL)與本署研究檢驗組主要職掌相當類似，主要工作包括醫療器材檢驗方法之建立、市售產品之調查研究以及檢驗規格標準之研訂。除此之外，其豐沛的人力及研究資源還足以協助審查廠商技術文件，例如產品規格及風險危害分析，並擔任審查醫療器材人員的技術顧問，提供科學實驗檢測數據及研究發展科學基礎，以作為法規決策之參考，另外，也進行醫療器材檢驗方法開發及制定相關標準，並對審查人員進行科學技術之教育訓練。也由於 OSEL 在物理化學、生命科學和工程科學領域進行醫療器材大量的研究工作，相當值得本署研究檢驗組與其進行更深入的技術交流與合作，該實驗室執行長 Kyle 博士於我此次研習過程中對台灣使用醫療器材的情形也多有詢問，為了能更了解亞洲國家的需求及國際標準的調和，Kyle 博士也表達了希望未來有與台灣合作研究的機會，也希望能派員來台進行技術交流。
- 二、 美國食品和藥物管理局於今年 5 月發布了關於 3D 列印醫療器械的指導草案 Technical Considerations for Additive Manufactured Devices，其中主要內容的擬定就是由 OSEL 實驗室所提供，推出的主旨在於告知廠商該如何順利製作 3D 列印醫療器材並順利通過法規驗證，但此指導原則草案不包含生物、細胞與組織。研究人員試圖把已知的基本材料、規格、生物格式等，用專業性的詞語進行描述，然後要各級部門指導如何對 3D 列印設備和藥物進行監管，這讓製造商明確了解該做些什麼，需要驗證什麼，目前此份指導草案正公開徵求全球專家意見，隨後將根據這些反饋擬定一個更加公平、全面的規則。根據 OSEL 實驗室的研究，3D 列印材料與印表機本身的安全性不僅須被重視，還必須考量到材料的選用，也必須注意列印時的各種參數條件設定，自動化管理各方面都需考量，業者須做好風險自主管理，確保印出產品的穩定與品質，若可具備充足的醫療器材相關認證知識，並滿足新世代的整合性安全標準架構，才能面面俱到地分析 3D 列印的風險，進而通過產品上市前的實質審查，
- 三、 關於目前醫電類醫療器材測試驗證之品質系統架構最新進展，主要在於國際驗證單位是否對 IEC 60601-1 第 3 版風險管理與軟體確效有採取相關對應策略，目前台灣及其他已開發國家已全面採用 IEC 60601-1 第三版為採認標準，第二版將不再

適用(特別標準未改版者除外)。但本次參訪 OSEL 生醫物理組(The Division of Biomedical Physics)電磁組實驗室過程中，該實驗室人員表示已久未在相關國際能力試驗項目見到台灣的實驗室資訊，因而在研習過程感受到台灣在醫療器材驗證領域的耕耘仍然不夠，使得國際上不清楚台灣的發展及現況，因此未來台灣應再加強相關領域國際期刊的發表及國際研討會的參與，讓國際上看到驗證實驗室的充沛能量。另外，本次於設備分析組(The Division of Applied Mechanics)固體力學組研習過程學習到一個新的觀念，產品檢測結果雖然可以評估產品的目前狀況，但醫療器材畢竟須用於人體，但人體結構過於複雜，產品測試卻經常僅能簡化進行，例如骨骼肌肉系統經常有許多贅餘機制(redundant system)，而機器僅能以單作用力進行模擬，導致往往體外模擬測試的結果與實際植入人體後產生的效果不同，甚至當產品失效時，醫生及患者尚不自知，因此 OSEL 實驗室除了開發電腦模擬系統之外，也經常與醫院合作量測人體中醫療器材的情形，並驗證電腦模擬的準確度後再進行參數修正，其目的是將電腦模擬的技術做最佳化，未來可有效因應不同的產品進行驗證測試工作，大幅縮短人力及耗費資源，將實際檢測提升到電腦虛擬量測的層次，這對醫療器材檢測驗證領域上是種創新思維，他們所開發的有限元素分析技術來量測植入物在植入人體後的運動學及受力情形，可以快速驗證產品的有效性及安全性，快速且有效協助審查人員比對技術文件資料是否正確，因此，如何發展醫療器材之電腦模擬驗證技術，將是未來各生醫檢測實驗室新的方向。

## 伍、建議事項

3D 列印技術被視為帶動第三波工業革命的關鍵技術，美國總統歐巴馬在「先進製造夥伴」計畫中，將「3D 列印」技術列為第一項重點發展技術，希望透過該技術建立美國先進製造技術的領導地位，創造高附加價值的工作機會。而在醫療領域中，3D 列印因著可列印尺寸、材料種類、精細程度的增加，擴展了快速生產客製化高階醫療器材的可能性，OSEL 實驗室早已開始進行「3D 列印」技術應用的研究。因此，對台灣而言 3D 列印技術可能是促進國內醫材相關產業發展的契機，政府應協助廠商提升競爭力，將產業定位由生產端轉為設計開發與創新產品研發。在此之前，相關領域之人才培育，以及相關產品之測試、驗證與臨床試驗平台建構，是必要且刻不容緩的工作。建議針對 3D 列印發展十分迅速之高分子列印物及金屬植入物部分，建立具系統化與完整性之分析測試技術，除可提升人才之實務經驗與檢驗驗證能量，並建立相關產品之試驗平台，有助於建立國內 3D 列印產品與產業自行研發關鍵組件、系統功能之各項安全與性能檢測技術。