

出國報告(出國類別：研習)

日本研習「新科技醫療器材之驗證測試及安全與品質評估模式」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：簡俊仁技士

派赴國家：日本

出國期間：105年10月16日至105年10月22日

報告日期：105年12月26日

摘要

此次赴日本研習「新科技醫療器材之驗證測試及安全與品質評估模式」安排於 105 年 10 月 16 日至 10 月 22 日期間，至日本東京國立醫藥品食品衛生研究所醫療機器部(National Institute of Health Sciences, Division of Medical Devices)研習隱形眼鏡物性量測、色素檢測、細胞毒性試驗、材料力學、日本醫療器材申請上市流程、標準介紹等醫療器材之相關量測知識、驗證技術及法規標準。另參訪東京女子醫科大學與早稻田大學共同合作 TWIns 先端生命醫科學研究教育設施(Tokyo Women' s Medical University - Waseda University Joint Institution for Advanced Biomedical Sciences)，至該中心了解跨校合作模式及醫療器材導管、支架植入物的開發與驗證。

藉由參訪、檢驗技術之交流與學習，將有助於提升食品藥物管理署醫療器材檢驗能力，可做為我國研擬相關醫療器材技術性規範、檢測基準之參考，並促進雙方新醫療器材科技資訊之交流。

目次

壹、	目的.....	4
貳、	過程.....	6
參、	心得與建議.....	11
肆、	附錄.....	12
伍、	參考文獻.....	14

壹、 目的

依據國家發展委員會全球人口老化之現況與趨勢⁽¹⁾，我國於 2010 年 65 歲以上人口佔 10.69 %，預計至 2060 年高齡人口所占比率將上升至 39.27 %，排名世界第 2。隨著人口老化，醫療與健康照護需求逐年提高，新科技醫療器材為我國重點推動產業，政府於 105 年 11 月 10 日提出以「連結未來、連結國際、連結在地」為主軸的「生醫產業創新推動方案」，藉由推動特色重點產業，統整產學研醫能量，提高醫療器材品質，加速醫療器材開發與上市，政府主管機關亦須建立相關檢驗技術及量能，研擬醫材檢驗技術規範，提昇國際競爭力⁽²⁾。本次研習重點為隱形眼鏡、細胞毒性試驗、材料力學、法規標準及 TWIns 先端生命醫科學研究教育設施等醫療器材之品質管理、檢驗技術及先進學術研究機構之考察。

隱形眼鏡為國人常用之第 2 等級醫療器材，依據食品藥物管理署公告之「軟式隱形眼鏡」臨床前測試基準⁽³⁾，其安全性及功能性試驗資料中，需針對生物相容性試驗、無菌、成品規格、鏡片材質之物理化學性質及架儲期等進行科學性的評估。此次赴日，藉由參訪日本國立醫藥品食品衛生研究所醫療機器部之隱形眼鏡檢驗過程，就其檢驗技術與日方進行交流，進一步了解目前日本隱形眼鏡檢驗技術水準，研擬未來因應之檢驗方法，以利後市場之品質監控。

細胞毒性試驗(Cytotoxicity Test)⁽⁴⁾目的是藉由細胞培養直接接觸醫材或是醫材萃取物用以確認其細胞毒性。使用含血清培養液來萃取醫材，然後將萃取液加入細胞培養觀察其聚落形成能力(colony-forming ability)。材料力學檢測被廣泛應用在各式醫療器材開發與驗證領域，舉凡人工關節、輸液套、醫用導管、心血管支架、醫用手套、針頭等。針對醫療器材進行拉力試驗(Tensile testing)、小衝擊試驗(small punch test)、微漿噴射侵蝕試驗 (micro slurry-jet erosion test, MSE)、藥物接觸強度影響、磨耗評估、疲勞評估等，建立生醫材料、醫療器材終端產品的力學特性，用以確保醫療器材產品品質。

日本藥事法 (Pharmaceutical Affairs Law, PAL) 於 2013 年 11 月 27 日正式更名為藥品醫療器材法 (Pharmaceutical and Medical Device Act, PMDA Act)，並於 2014 年 11 月 25 日正式實施⁽⁵⁾，依照日本醫療器材分類分級規定，Class I 醫療器材需向獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)提出申請。另外日本亦積極推動其日本工業規格 (Japanese Industrial Standards, JIS) 與國際標準調合，除了幫助業界與國際市場接軌外，對

政府機構而言，有一套被廣泛認可的標準來評估醫療器材的安全性與有效性是非常有助益的，另外學術端亦可對檢驗標準與方法進行研究，以使檢驗方法更適化。

TWIns 先端生命醫科學研究教育設施，藉由醫學(東京女子醫科大學)與工程(早稻田大學)的結合，加速臨床與醫療器材的連結，確認日本先進醫療器材研究，透過跨校模式的建立，臨床醫護人員與工程教授可直接在此機構下討論醫療器材的研發及改善，另參訪其心血管支架檢驗與設計開發，了解建置檢驗心血管支架所需軟硬體設備亦對食品藥物管理署檢驗能量有所助益。

貳、 過程

10月16日	台北至東京。
10月17日	上午：國立醫藥品食品衛生研究所醫療機器部業務介紹。 下午：細胞毒性試驗。
10月18日	國立醫藥品食品衛生研究所醫療機器部材料力學實驗室參訪。
10月19日	隱形眼鏡檢測介紹、隱形眼鏡物理性質實測。
10月20日	日本醫療器材許可申請介紹。
10月21日	上午：醫療器材標準介紹。 下午：參訪 TWIns 先端生命醫科學研究教育設施。
10月22日	東京至台北。

■ 國立醫藥品食品衛生研究所醫療機器部業務介紹

國立醫藥品食品衛生研究所(The National Institute of Health Sciences, NIHS)⁶前身是成立於 1874 年的東京管制藥品實驗室(Tokyo Drug Control Laboratory)，是隸屬於日本厚生勞動省的機構。國立醫藥品食品衛生研究所是日本歷史最悠久的國立研究機構，現共有 21 個部門，其中 5 個是屬於生物安全研究中心(Biological Safety Research Center, BSRC)。

最早國立醫藥品食品衛生研究所負責分析及品質檢測進口藥品、食物、飲用水等，之後因要減少依賴進口藥物為主要目標而投入開發生產必須藥品奠定了日本藥物工業的基礎。於 1949 年將實驗室由神田和泉町搬遷至現址用賀，從 1985 年代起，許多物品需要評估它們的安全性與有效性，這些物品除了傳統藥品外，還包括新藥品、重組 DNA 藥品、醫療器材、生醫材料、新研發食品及自然添加物等，而這一類的研究是非常重要的。1997 年日本的藥品及醫療器材的法規系統重新組織，因此在國立醫藥品食品衛生研究所建立了藥品及醫療器材評估中心(the Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center)，此中心負責藥品及醫療器材的上市前評估。NIHS 是從國際角度參與測試和研究的關鍵組織，也提供相關領域的國際合作。

醫療器材在日本分成 4 級，依種類多達 4000 種，超過 30 萬個品項，而國立醫藥品食品衛生研究所醫療機器部目的為研究與建立評估醫療器材安全性與有效性檢驗方法、新醫療器材的研究，並做為政府管理醫療器材的技術支持單位，其配有部長 1 位，底下分為 4 個室，分別是第 1 室、第 2 室、性能評價室及埋植醫療機器評價室，各室負責業務如下表所述：

單位	業務內容
第 1 室	<ul style="list-style-type: none"> ■ 建立生醫材料化學安全評估方法 ■ 建立生醫材料內毒素評估標準 ■ 建立生醫材料血液生物相容性評估方法 ■ 量產新生醫材料的初步研究
第 2 室	<ul style="list-style-type: none"> ■ 生醫材料的生物相容性研究 ■ 建立生醫材料免疫毒性試驗標準 ■ 建立醫療器材力學檢測標準
性能評價室	<ul style="list-style-type: none"> ■ 建立新腦血管醫療器材效能評估方法
埋植醫療機器評價室	<ul style="list-style-type: none"> ■ 研究植入型醫療器材生物相容性 ■ 研究手術導航系統 ■ 醫材失效分析 ■ 參加醫療器材國際標準組織

承上，國立醫藥品食品衛生研究所醫療機器部與厚生勞動省 (Ministry of Health, Labor and Welfare, MHLW)、獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構、醫院、大學、醫材製造商、國際法規組織及其他研究單位合作，在上市前非臨床試驗、準則、國際標準、官方測試與研究、非臨床上市後品質監測等面向持續精進，總括其核心為：1. 研究與建立評估醫療器材檢驗方法。2. 新醫療器材的研究。3. 政府管理單位的支援，包含準則的撰寫、各國品質管理系統的研究與國際標準的接軌與推動。

■ 細胞毒性試驗

細胞毒性試驗是用來評估醫療器材或其原始材料在與細胞培養下是否產生危害，其依據為 ISO 10993-5: 2009, Biological evaluation of medical device – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity，來測試試驗物質是否對細胞產生毒性。本次赴日本研習細胞毒性試驗 – 聚落形成法(colony formation method)，除試驗物質外，另須準備陰性對照材料(high density polyethylene sheet)及陽性對照材料 (polyurethane film containing 0.25% Zinc dibutyldithiocarbamate、polyurethane film containing 0.1% Zinc diethyldithiocarbamate)，此外試驗物質亦須經過滅菌處理。採用細胞株為 V79 細胞(Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank: JCRB0603)，採用培養基為 Eagle’ s minimum essential medium 及 10%v/v fetal bovine serum。經過對試驗物質萃取步驟後(每克檢體

10 毫升培養基，37°C 下 24 小時)，將 24 孔盤植入 V79 細胞，每孔 40-50 個細胞，經 4-24 小時 37°C 下培養後，移除舊培養基，加入測試液、陰性對照液體及陽性對照液體，執行 3 重複並立即放入 CO₂ 培養箱。培養時間直到陰性對照組其細胞數目能明顯與其他組別區分。使用 0.5 毫升甲醇、15 分鐘時間固定細胞，移除甲醇後使用 3% Giemsa' s stain 染色 50 至 60 分鐘，移除染液，水洗後風乾，使用聚落計數儀計數聚落數，其試驗接受條件如下：1. 陰性對照組與培養基控制組聚落數目一致。2. 陽性控制組其濃度越高與細胞聚落數應越少。

■ 國立醫藥品食品衛生研究所醫療機器部材料力學實驗室參訪

該實驗室研究標的有人工關節所使用超高分子量聚合物及聚合物組成之醫療器材(導管、接頭及注射針筒等)，專案研究有 3 件，分別是：

1. Development of clinical measures against in-vivo degradation of biomaterial.
2. Investigation into mechanical conditions that cause fatigue failure of ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) components of artificial joints.
3. Evaluation on effects of pharmaceuticals on mechanical properties of polymeric medical devices.

在 Development of clinical measures against in-vivo degradation of biomaterial 及 Investigation into mechanical conditions that cause fatigue failure of ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) components of artificial joints 專案中，研究人工關節所使用承受面材質：超高分子量聚乙烯(UHMWPE)的特性。有文獻指出其在人體中會吸收關節液裡的脂質(Lipid)，像是鯊烯(Squalene)等物質，也有體外實驗報告指出鯊烯會降解超高分子量聚乙烯，因此使用鯊烯來模擬超高分子量聚乙烯在人體內吸附脂質而降解的力學特性、磨耗特性及強度分佈是相當重要的，此外將體內取出之汰換人工關節進行強度分佈研究，所建立資料可供體外模擬參考。力學因素造成超高分子量聚乙烯材料疲勞亦是設計人工關節的重要考量，將超高分子量聚乙烯材料塊浸在牛血清基底的潤滑液中，施以固定重量力道在材料塊上來回行走，用以判斷在反覆固定力量摩擦下，超高分子量聚乙烯材料是否會因此失去強度而導致人工關節的失能。

在專案 Evaluation on effects of pharmaceuticals on mechanical properties of

polymeric medical devices 中，發現在與藥品接觸的聚合物醫療器材，像是醫用接頭及導管等，因藥品或消毒用酒精等溶劑接觸而造成破裂或強度下降現象，因此設計 U 型各式材料塊浸入多種溶液中，在不同 pH 情況下模擬聚合物醫療器材在受力及不同化學液體接觸下的力學強度變化。

■ 隱形眼鏡

彩色隱形眼鏡在 2014 年 11 月 4 日正式被日本政府列為醫療器材管理，因此彩色隱形眼鏡製造商需要取得日本厚生勞動省(Ministry of Health, Labor, and Welfare, MHLW)許可才能販售，在日本的彩色隱形眼鏡供應商必須先確保其產品符合軟式(水膠)隱形眼鏡的各種規範。然而在日本國民生活中心(National Consumer Affairs Center of Japan, NCAC)的報告中指出，部份彩色隱形眼鏡安全性是有疑慮的。日本厚生勞動省認為這是急迫需要處理的事件，因此委託國立醫藥品食品衛生研究所醫療機器部進行調查，針對直徑、基弧、中央厚度、頂點屈光度、外觀及色素位置分析進行檢驗。使用 OPTIMEC JCF(投影法)進行直徑及基弧的量測，MITUTOYO VL-50B 進行中央厚度量測，NIDEK LM-600P 進行頂點屈光度量測，10 倍光學顯微鏡進行外觀觀察，Z-stack 分析方法用來量測色素深度，方法是將彩色隱形眼鏡浸潤在含有螢光小球($\varphi d = 1 \mu m$, $E_x = 580 \text{ nm}$, $E_m = 605 \text{ nm}$)的磷酸鹽緩衝液，除去過多液體後，以色素面朝下方式將彩色隱形眼鏡鏡片依據其中央厚度鎖固在兩片玻璃片之間。使用 BZ-9000 microscope (Keyence)進行觀測(40× magnification, pitch $0.1 \mu m$, focal depth $2 \mu m$)。飛行式二次離子質譜儀(Time of Flight Secondary Ion Mass Spectrometer, ToF-SIMS)用來分析彩色隱形眼鏡表面的元素，在陽離子模式下，偵測 Ti and Fe [measurement device: TOF.SIMS 5 (ION-TOF); primary ion: Bi_3^{2+} ; measurement regions: 2 sites; measurement extent: $500 \mu m/\text{site}$]在無正負離子模式下偵測不含金屬色素的檢體，其測定深度為 1-3 nm，偵測極限為 ppb 等級。檢測結果發現部分產品有表面不平滑及色素露出現象，但是否與眼睛傷害有直接因果關係的相關性仍待進一步的研究釐清。

■ 日本醫療器材許可申請介紹

獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構 (Pharmaceuticals and Medical

Devices Agency, PMDA) 的業務為對日本國內上市之醫藥品及醫療器材，在「承認審查」與「安全對策」等業務提供科學性審查及評估，俾利厚生勞動省進行決策。在承認審查方面，Class I 醫療器材需向獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構提出申請，由廠商自我宣告符合，不需進行上市前技術審查，另獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構負責中高風險醫療器材(Class II, III, IV)之上市前承認審查業務。在安全對策方面，獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構收集醫療器材上市後安全資訊，並進行相關研究與分析⁽⁵⁾。

■ 醫療器材標準介紹

標準是一份文件用以確保材料，產品，過程和服務符合其目的、規格、準則及特性之要求，醫療器材的技術標準更可確保檢驗方法的一致化。日本如同許多國家一樣，在醫療器材審查方面，除了自己國家的日本工業規格外，也採納國際標準，如同醫療器材生物安全性評估，ISO 10993-1: 2009 biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process，已經成為被廣泛公認的評估標準，此外日本政府亦積極推動專業人士加入國際標準組織的技術委員會，希望能在制定國際標準領域上，日本能站有一席之地。此外，日本工業規格與國際標準的調合，也有利於日本醫療器材的出口。

■ 參訪 TWIns 先端生命醫科學研究教育設施

在 2008 年 4 月東京女子醫科大學與早稻田大學共同設立了 TWIns 先端生命醫科學研究教育設施(Tokyo Women' s Medical University - Waseda University Joint Institution for Advanced Biomedical Sciences, TWIns)，在此進行先進的醫學工程研究，此次造訪參觀了血管支架的耐久性檢驗，利用其自行研發治具，可讓血管支架在不同震動、頻率、擾曲角度、水流衝擊下進行耐久性試驗，此外利用 3D 列印所建立的主動脈擬真循環系統，亦可幫助設計人員實驗各種條件，達成新醫療器材的開發與加速未來上市的時程。

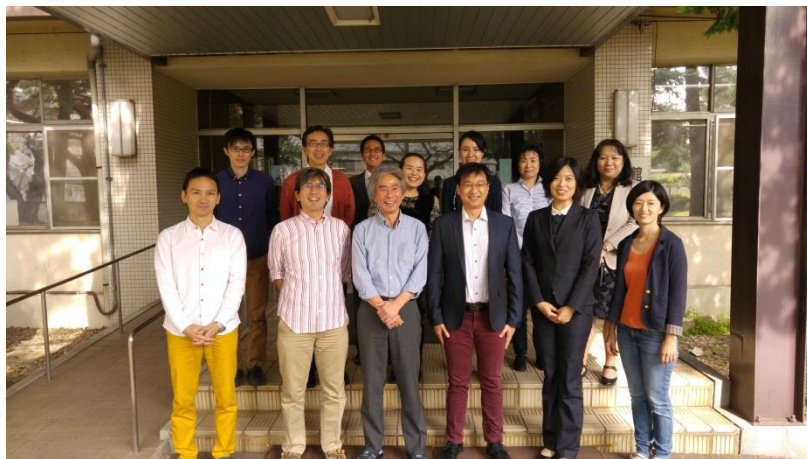
參、心得與建議

本次研習，透過日本國立醫藥品食品衛生研究所醫療機器部部長、各室室長及TWIns博士專家的分享，了解國立醫藥品食品衛生研究所醫療機器部的業務範疇、細胞毒性、材料力學、隱形眼鏡的檢驗以及日本醫療器材許可申請，國際標準技術委員會的參與情況、積極推動國際標準調和以及日本大學跨校領域合作教育設施的新醫療器材研發機構等，所得到資訊對醫療器材的檢驗、開發研究及管理有所助益，並有如下心得與建議：

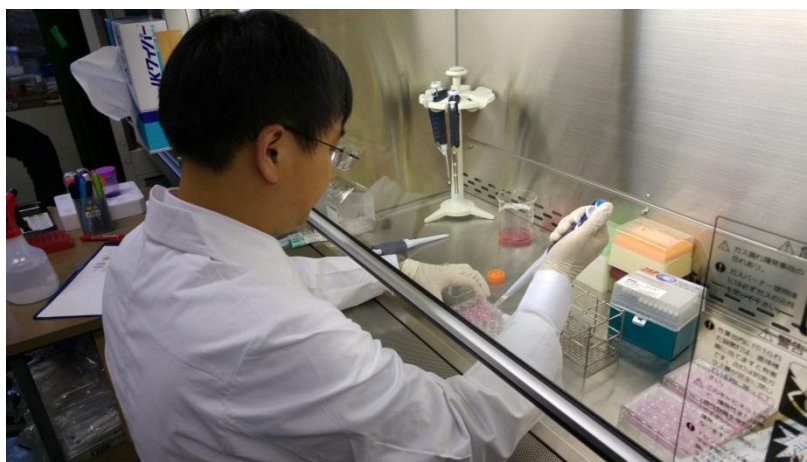
一、彩色隱形眼鏡，本署102年度市售彩色隱形眼鏡之色素溶出物試驗品質監測⁽⁷⁾，30件檢體並未發現色素溶出現象，日本則利用飛行式二次質譜儀調查結果發現其表面有色素露出現象，經比較兩次調查結果，主要是檢驗方法不同。另，日本非常關注彩色隱形眼鏡色素直接接觸眼睛等相關議題，恐對人體健康有潛在風險，惟台灣目前彩色隱形眼鏡製造仍以拓印為主的製造方式，建議應持續追蹤國際間相關的管理模式及檢驗技術，以確保產品品質安全及消費者健康。

二、國際標準組織的積極參與及國際標準的調合接軌，日本政府為推廣在其境內研發的優質醫療器材至全世界，正積極推動各醫療器材領域專家學者進入各國際標準組織技術委員會，除了參與之外，更積極提案，撰寫草案，並參與委員選舉、行政等，並致力於將日本工業規格(JIS)與國際標準調合一致，此舉值得我國借鏡，除了可替台灣優勢醫療器材產業在國際標準的設定上發聲，加速推動各品項醫療器材標準採認，除了醫療器材的上市前、上市後檢驗方法一致外，亦可促使國產醫療器材廠商具備國際競爭力，加速出口時程。

肆、 附錄



圖一、與國立醫藥品食品衛生研究所醫療機器部職員合影。



圖二、細胞毒性試驗培訓。



圖三、Z-stack 分析彩色隱形眼鏡色素深度培訓。



圖四、參訪 TWIns 先端生命醫科學研究教育設施。

伍、 參考文獻

1. <http://www.ndc.gov.tw/cp.aspx?n=4AE5506551531B06> (國家發展委員會 全球人口老化之現況與趨勢)
2. http://www.ey.gov.tw/News_Content.aspx?n=4E506D8D07B5A38D&s=C6BBC25091826D21(行政院全球資訊網)
3. 行政院衛生署。2010。軟式隱形眼鏡臨床前測試基準。99.09.30 署授食字第 0991612765 號。
4. ISO 10993-5: 2009, Biological evaluation of medical device—Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
5. 李思鈺。2015。參加日本獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構(PMDA)舉行之第二屆 PMDA 國際醫療器材主管機關訓練研討會心得報告。
6. <http://www.nihs.go.jp/english/index.html>
7. 方毓廷、許闊顯、黃守潔等。2014。市售彩色隱形眼鏡之色素溶出物試驗品質監測。食品藥物研究年報，5：250-254。