

行政院及所屬各機關出國報告  
(出國類別：4.■ 研習)

赴美國研習「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

出國人職稱：技正

姓名：方毓廷

出國地區：美國

出國期間：103年11月8日至11月17日

報告日期：104年2月15日

## 摘要

本次赴美國研習「新科技醫療器材之驗證測試及安全與品質評估模式」出國計畫安排於 103 年 11 月 8 日至 11 月 17 日間，至美國柯惠醫療(Covidien)手術用醫療器材製造廠及美國嬌生(Johnson & Johnson)隱形眼鏡製造工廠研習醫療器材相關品質檢測及驗證技術。

赴美國柯惠醫療(Covidien)手術用醫療器材製造廠研習，則可藉由實習手術用醫療器材之操作以及了解相關醫療器材技術發展，以幫助本署檢驗人員精進醫療器材檢驗技術，柯惠醫療(Covidien) 的歷史可以追溯到 1867 年成立于美國密蘇里州聖路易斯的 G. Mallinckrodt & Company。2007 年，泰科醫療更名為柯惠醫療 (Covidien)，並在美國獨立上市。該公司目前已於 2014 年時被美國全球最大醫療設備製造商美敦力(Medtronic)併購，兩家公司合併後，員工總數達 8.7 萬人、據點遍及全球 150 個國家，成為醫療設備領域的最大製造廠。雖然近年來醫療器材產業的蓬勃發展，創造出許多附加價值高、精度高的產品，但是由於醫療器材產品的安全性要求愈來愈高，因此製造廠雖然有高效的生產設備，但依然必須建置精密的分析設備及量測儀器，以研發更安全有效的醫療器材，並管控產品的品質。

赴美國嬌生(Johnson & Johnson)工廠研習，主要是針對軟式隱形眼鏡產品之製程、品管進行研習，並觀察其產品從設計、訂定規格、研發、製造、驗證、確效，乃至臨床使用、上市後使用資訊等，是否依循 ISO 14971 的精神，並依照 ISO 13485 實際導入其品質管理系統，建立一套完善的管理機制。依據工研院產業經濟與趨勢研究中心(IEK)所出版的『2014 醫療器材產業年鑑』顯示，目前台灣醫療器材產業出口數隱形眼鏡為最大宗，也因為隱形眼鏡的高利潤及高產值，近幾年吸引了許多傳統電子產業大廠轉投資於隱形眼鏡製造產業中，而本次所研習之美國嬌生(Johnson & Johnson)工廠則是國際間最大隱形眼鏡製造廠，藉由實地至美國醫療器材製造廠參訪學習，除可了解隱形眼鏡產品研發及品質管制之過程，並對該類產品發展方向有所了解。

## 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	19
伍、建議事項	22

## 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。

為因應本署 98 年開始公告多項醫療器材臨床前測試基準，例如民國 99 年 9 月 30 日署授食字第 0991612765 號公告「軟式隱形眼鏡醫療器材臨床前測試基準」及「可吸收性縫合線臨床前測試基準」等二項醫療器材臨床前測試基準，本組亦配合行政管理需求，逐步建立各品項之實驗設備，並進行準確度試驗之實測評估，希望能建立背景資料，確認測試基準中標準方法之可行性，並將品質調查結果作為行政管理之參考，俾使政府之管理及製造廠之品質管控能有所依循。

因此本計畫前往美國嬌生(Johnson & Johnson)之隱形眼鏡製造工廠研習，製造廠在設計開發階段即導入 ISO 14971 作為設計確效及製程確效之重要準則，並依照 ISO13485 實際導入其品質管理系統。藉由實地參訪，了解隱形眼鏡產品於設計及製程中之風險分析、評估、控制等相關風險管理及測試系統，及其對上市後產品之監測及管理，對本組相關醫療器材之檢驗技術研究有很大的助益，同時可做為本組研擬相關產品技術性規範、上市後產品監測管理及提供國內廠商開發產品之參考，以提升國產醫療器材之品質及國際競爭力。

此外，以目前隱形眼鏡之國際標準來看，不論是美國 FDA Guidance、ANSI Z 80.20、歐盟 ISO 18369、日本厚生省コンタクトレンズ承認基準、大陸 GB/T 11417.7 及中華民國國家標準 CNS 12446 等，均是參考 ISO 18369 而制定，而 ISO 國際標準主要由 ISO 所屬各類技術委員會(TC)及其所屬分組委員會(SC)與工作小組(WG)負責制訂，裡面成員包含各領域最具經驗的專家及學者，以建立並推動各項國際適用的標準，雖然目前台灣並不是 ISO 成員，但必須持續與國際上的專家學者進行技術交流討論，以使台灣專業技術知能與國際水準並駕齊驅。本次所研習的美國嬌生(Johnson & Johnson)公司有兩位為 ISO 18369 技術委員會的委員，分別是法規部經理 Richard C. Courtney 及研發部經理 Mike G.

Chemaly 博士，這兩位資深主管給予我方許多寶貴建議及技術指導，使得此次研習收穫良多。

另赴柯惠醫療(Covidien)實際研習手術用醫療器材之操作，透過實驗室參訪來交流雙方的檢測經驗與技術，可學習相關醫療器材技術發展，以幫助本署檢驗人員精進醫療器材檢驗技術，以及了解在美國的醫療器材法規標準及檢測驗證現況。目前美國食品及藥物管理局(FDA)的醫療器材暨放射衛生中心 (CDRH, Center for Device & Radiological Health )為醫療器材的主管單位，將醫療器材分成三大管理分類：第一類 Class I、第二類 Class II、以及第三類 Class III 等，其中第一類 Class I 由於本身特性即具備安全功效之可靠性，只要合乎 GMP 優良製造程序，便不致於有太大或太複雜的負面品質影響；第二類 Class II 為 GMP 並不足以確保醫療器材本身的安全、功效及性能品質之可靠性，必須透過特殊性能標準(Performance standard)的遵循，才足以確保其品質屬性者；第三類 Class III 醫療器材本身的相關性能(Performance)與可靠度(Reliability)仍待審慎觀察，因為其有效的科學性資料不足，或尚待由上市審慎的使用觀察中做實際的科學性評估；或目前的資料不足，尚不足以建立安全及可靠性能品質標準，必須透過醫療器材臨床試驗評估才得核准上市；或其安全度足以構成生命威脅性或使用上為具有維生功效，因其安全及可靠性能必須加以嚴密觀察者。

因目前國內醫療器材產業迫切需要適當的標準、檢測與驗證平台，以便產業能跨越產品生命週期所面臨的鴻溝，而透過測試標準的制定、與國際驗證機構簽訂產業技術合作交流、品質文件系統的稽核以及測試報告的相互認可的方式，不僅可以協助醫療器材業者建立優良品質系統，亦使國產醫療器材產品更容易進入國際市場並降低貿易障礙的風險。

## 貳、研習行程

日期	具體任務	地點
11月8-9日	搭機前往製造廠	台北-洛杉磯-奧蘭多
11月10日	研習靜脈注射針筒(含針頭)之製作及品質管制流程	柯惠醫療(Covidien)製造廠
11月11日	研習手術縫合線之製作及品質管制流程	柯惠醫療(Covidien)製造廠
11月12日	研習隱形眼鏡製作之製作及品質管制流程	嬌生(Johnson & Johnson)製造廠
11月13日	研習含水量、折射率及透氧率試驗	嬌生(Johnson & Johnson)製造廠
11月14日	研習紫外光穿透率、色素檢測及表面接觸力試驗	嬌生(Johnson & Johnson)製造廠
11月15-17日	搭機返回	傑克遜威爾-洛杉磯-台北



## 叁、研習內容

### 1. 赴美國柯惠醫療(Covidien)手術用醫療器材製造廠研習

柯惠醫療(Covidien)的歷史可以追溯到 1867 年成立于美國密蘇里州聖路易斯的 G. Mallinckrodt & Company。2007 年，泰科醫療更名為柯惠醫療 (Covidien)，並在美國獨立上市，品牌名稱中的「Co」和「Vi」來自拉丁語，意思是共同和生命。該公司目前已於 2014 年時被美國全球最大醫療設備製造商美敦力(Medtronic)併購，兩家公司合併後，員工總數達 8.7 萬人、據點遍及全球 150 個國家，成為醫療設備領域的最大製造廠。

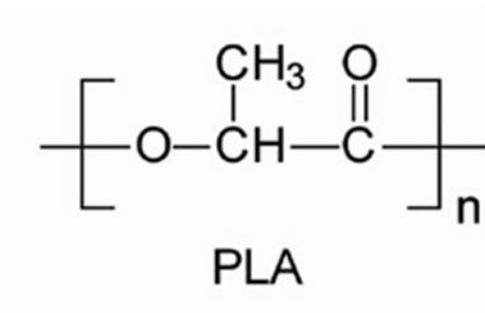
其目前生產的產品包括外科手術縫合線、自動縫合器、內視鏡手術器械、外科電器醫療設備及耗材(電刀、超音波吸引儀等)、組織凝結儀、前哨淋巴結定位系統、呼吸器、醫用自動加壓注射器、血氧監視器、泌尿科用 X 光機手術床、離子及非離子造影劑、磁共振造影劑、核子醫學藥品、各式導管、引流管、麻醉插管、長、短期氣切管、傷口敷料、醫用電極貼片和記錄圖紙、腸內營養灌食機、紅外線耳溫儀等逾兩萬多種產品。

本次研習安排到柯惠醫療(Covidien)縫線及針具製造廠參觀，由柯惠醫療品保部門總監 Michelle Kelley、醫藥法規部經理 Regina Wagner 及台灣科惠醫藥法規經理余佳璇等三人負責介紹，先就手術縫線及醫療用針具大略說明，再實際參觀其製造工廠及品管測試設備，最後則就美國的醫療器材法規標準及檢測驗證現況等議題進行討論。

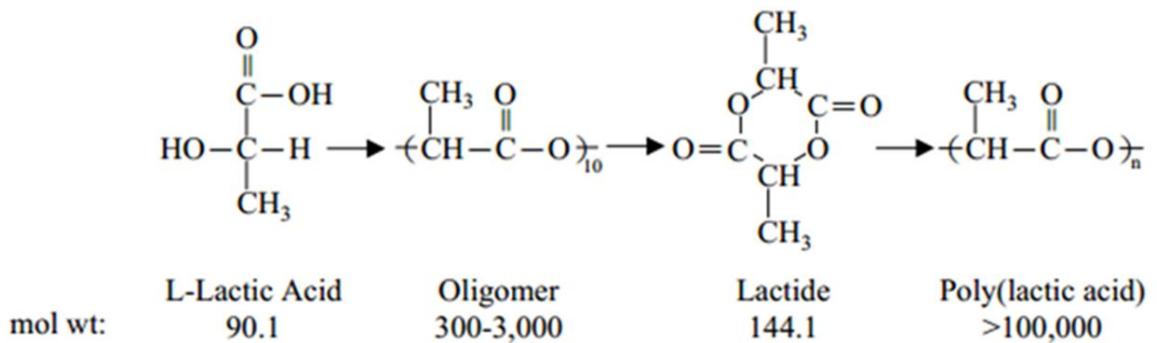
#### (1). 手術縫線製程及品管測試要求

手術縫合線依據生物降解性能可分為兩種，不可吸收性縫合線與可吸收性縫合線，可吸收性縫合線在身體組織中可以降解成可溶性產物，因材質不同，使用上的功效性與安全性亦有不同。可吸收手術縫合線材質，主要分為天然材質與化學合成材質，天然材質如羊腸線與鉻腸線等，化學合成材質如聚乙醇線、聚乙醇乳酸線、聚二氧六環酮線等，其中化學合成線具有斷裂强度高、組織反應小且吸收作用好等優點。

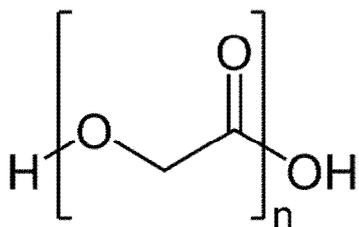
柯惠醫療(Covidien)可吸收式縫合線為聚乳酸(PLA)及聚乙醇酸(PGA)所組成的聚乙醇乳酸(PLGA)，其中聚乳酸(PLA)是以微生物發酵產物乳酸為單體化學合成的一類聚合物，是一種無毒、無刺激性，具有良好生物相容性，可生物分解吸收、強度高、可塑性的高分子材料，其單體分子結構如下圖所示。



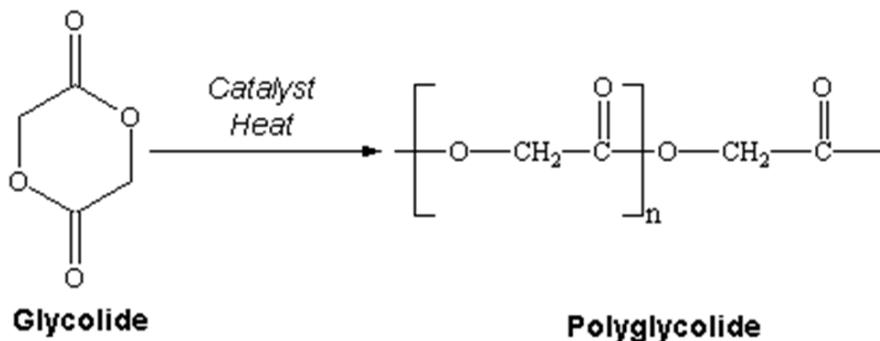
再經由下圖的聚合反應產生分子量超過 10000 的聚合物：



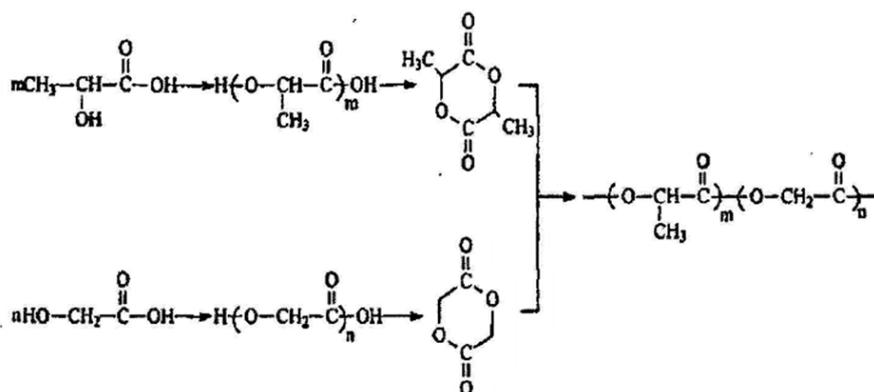
另外，聚乙交酯或聚乙醇酸（PGA）則是一種可生物降解的熱塑性聚合物，可在微生物或生物體內酶或酸、鹼的促進下水解，最終形成二氧化碳和水，同時有很好的生物相容性，所以被廣泛地用於合成可吸收縫合線及相關生物醫學領域，其單體分子結構如下圖所示：



透過乙交酯的開環聚合後，可產生如下圖的聚合物：



聚乙醇乳酸(PLGA)為一生物適應性良好且生物可吸收性高分子材料，其共聚合物在生物體內將分解為小分子鏈段，可隨著人體內的新陳代謝過程排出體外，其分解產物不會殘留於體內。且因加入乳酸共聚而成，不僅融合了 PLA 良好的生物相容性和生物降解性能，還具有可控制降解速度等優點，其聚合方式如下圖所示：



聚乙醇乳酸(PLGA)縫合線的特性與優點都可以媲美 PGA，而且降解速率可以調控，線結穩定性較高，適合運用於需至 14 天以後才能拆線的手術，例如黏膜牙齦手術及牙周再生手術等。

在功能性試驗方面，包含線材張力強度試驗及針與線間張力強度試驗等，其線材張力強度試驗操作流程為：

- A. 取各長約 300 mm 縫合線 10 條。
- B. 在縫合線中央打一個單結。
- C. 將縫合線兩端夾於萬能試驗機夾具上，夾具兩端測試距離為 150 mm，並調整單結位置於兩夾具中央。
- D. 以拉伸速率 300 mm/min 進行線材張力強度試驗。
- E. 最後依據美國藥典取 10 組平均值作判定。

針與線間張力強度試驗的操作流程為：

- A. 取各長約 100 mm 之附針縫合線 5 條。
- B. 將縫合線與針分別夾與萬能試驗機夾具上。
- C. 以拉伸速率 300 mm/min 進行針與線間張力強度試驗。
- D. 最後依據美國藥典取 5 組平均值作判定。

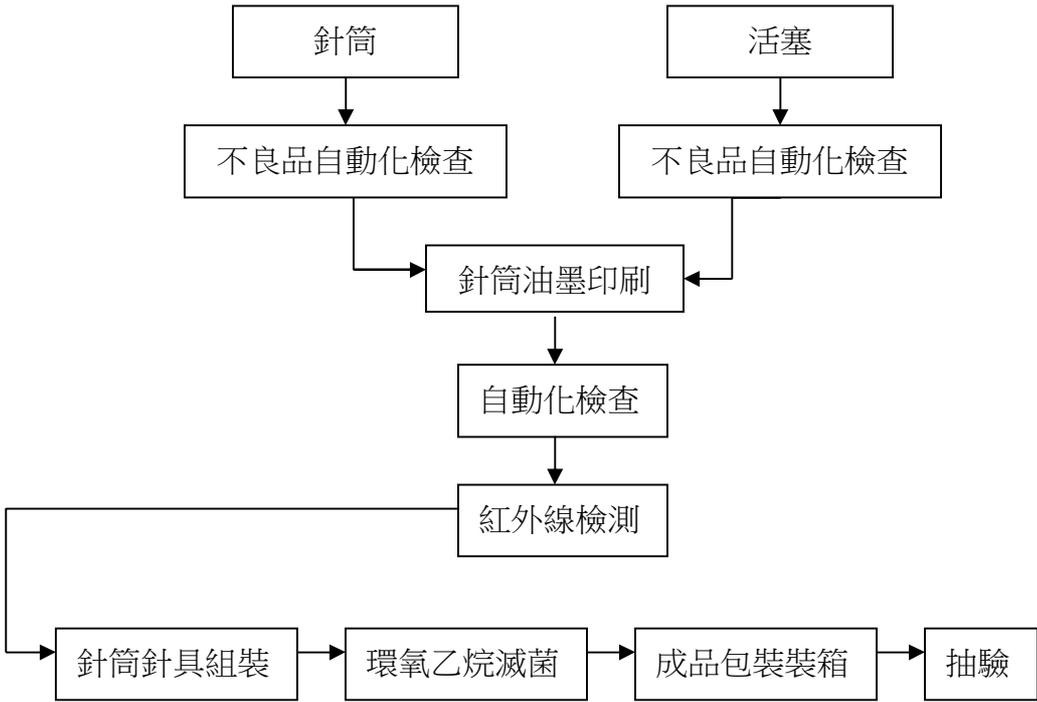
在此次研習中，我們特別針對一款標榜不打結的特殊縫合線(V-LOC)進行討論，因美國藥典對線的張力強度測試方法須在中間打結，經查在台灣的查驗登記資料顯示，該

產品亦是參照美國藥典進行測試，但詢問原廠表示實際試驗時，是以未打結的方式進行，但必須更換另一種夾具來進行測試，其上下夾具的材質為由 Nylon 彈性纖維所製作的長方塊體，再依照上述 SOP 測試步驟進行測試。

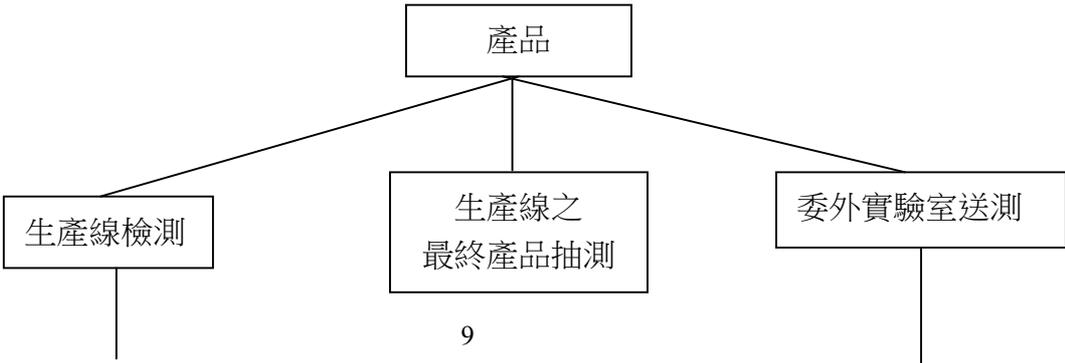
**(2). 醫療用針具製程及品管測試要求**

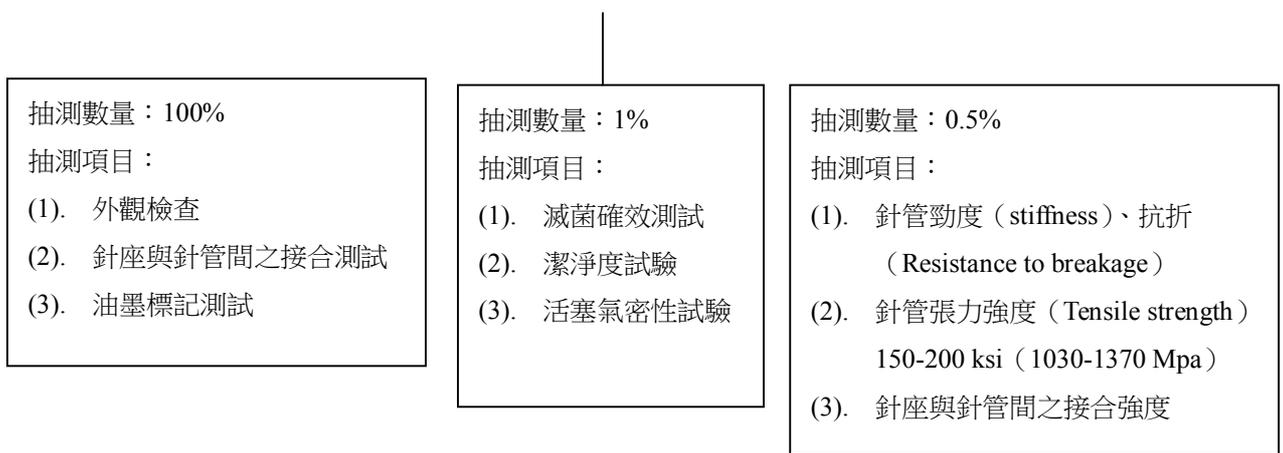
針具於我國醫療器材分類分級為 J.5570 皮下單腔針(Hypodermic single lumen needle)，皮下注射用單腔針是用來從皮下注射液體或抽取液體的器材。此器材包括一個金屬管，其一端尖銳，另一端則是連接到針頭中樞及連接到推進針筒或靜脈注射灌輸組。而針筒於我國醫療器材分類分級為 J.5860 活塞式注射筒(Piston syringe)，活塞式注射筒是由有刻度的中空管與可移動的推進塞組成。管的一端有可連接皮下單一中空針的接頭。此器材是用於將輸液注入或從身體抽出液體。

**A. 醫療用針具生產線之製程方塊圖**



**B. 醫療用針具生產線之品質管理方塊圖**





### C. 滅菌確效流程

對醫療用針具而言，宣稱滅菌醫療器材的包裝材料相較一般產品的包裝，其所需的條件較為嚴謹，主要是針筒醫材類產品在滅菌過程中面臨不同的臨界條件的考驗，對其包裝材料本身與包裝的微生物屏蔽的效果產生挑戰。因此製造廠所使用的主要方法為環氧乙烷(EtO)滅菌。

環氧乙烷(EtO)滅菌對於包材的要求相較於輻射滅菌相對較高，環氧乙烷(EtO)滅菌主要的功效必須透過 CO<sub>2</sub> 的攜帶並利用水蒸氣與細菌結合來達到滅菌的效果。因此在環氧乙烷(EtO)滅菌的包裝材料上，必須具備有高度的透氣性與蒸氣穿透能力，但包裝材料也須具備微生物屏蔽的能力，故針筒的包裝材料孔隙的大小必須兼具微生物屏蔽與水蒸氣穿透的特性，且在環氧乙烷(EtO)滅菌滅菌過程中，為加快環氧乙烷的穿透，必須藉助抽真空的方式以利環氧乙烷(EtO)能進入包裝袋與產品直接反應，並在滅菌完成後，必須利用抽換氣的方式降低包裝袋內與產品的環氧乙烷(EtO)殘留量，以符合國際標準與保障使用者的安全。因此包裝材料必須具備承受重複高低壓交換與真空抽氣的製程需求，因此製造廠特地設計了一特殊的紙材以達到上述要求。其紙材特殊之處在於：

- a. 能承受重複的高低壓的製程，以利環氧乙烷進入與排除。
- b. 材料對環氧乙烷有較高親和性，但必須進行多次抽換氣以降低環氧乙烷的殘留。
- c. 材料不含氯，因含有氯的材料會產生具毒性的氯乙醇。
- d. 材料不耐熱，過高的溫度會造成部分材料扭曲變形或溶解。

成品完成後，製造廠必須對於滅菌完成品進行下列幾種測試，以驗證產品在滅菌完成後的包裝完整性，當然在進行下列測試前，廠內品管單位必須對收到的產品

進行檢視，確認整個產品包裝內不會有不規則的狀態、有異物的存在、封合不完整與產生水氣或污垢殘留等現象。在上述各項檢查之後則需進行相關的檢驗，這些測試包括下列四項：

1. Packaging Burst and Creep Tests
2. Dust Drum Test
3. Packaging Seal Dye Penetration Test
4. Seal Peel Test

上述的測試當中，Dust Drum Test 主要用於評估包裝的微生物屏蔽效果，而 Packaging Burst and Creep Tests 屬於檢測全包裝的完整性，當然也間接測試了封合的完整性；Packaging Seal Dye Penetration Test 則是評估封合與閉合的完整性；而 Seal Peel Test 則檢測包裝封合的強度，以驗證是否足以維持整個包裝的密合程度。在完成上述測試之後，可由品管單位判定包裝的各項特性的符合情形，並與標準值加以比對以確保包裝材料之特性完全符合實際之需求。

## 2. 赴美國嬌生(Johnson & Johnson)公司研習

嬌生集團(Johnson & Johnson, 簡稱 J&J)於 1886 年創立於美國紐澤西州；從當初的 14 位員工至 2011 年已發展為擁有 12 萬名員工的國際性大企業。嬌生企業遍及世界五大洲，全球共設立 200 多個分公司，所製造的產品涵蓋藥品、醫療器材、個人保健用品等。2011 的年營業總額超過 650 億美金。

嬌生集團旗下在台灣共分成四大事業體：消費品(嬌生)、視力保健產品(安適優)、醫療器材(壯生)及藥廠(楊森)。其中壯生醫療器材於民國 61 年成立，旗下產品包含抗菌縫線、冠狀動脈塗藥支架、人工腰椎椎間盤到血糖機，是台灣目前產品範圍最廣、最具規模的醫療器材公司之一。至於在視力保健事業方面，1987 年嬌生安適優則推出了 ACUVUE 品牌的隱形眼鏡。首次問世的此款拋棄式隱形眼鏡，可讓使用者配戴一星期即拋棄，再更新一副隱形眼鏡。拋棄式隱形眼鏡去除了使用消毒溶液清潔與存放鏡片的程序。爾後推出的「嬌生 ACUVUE 每日拋棄式隱形眼鏡」亦屬於市面上第一款日拋型隱形眼鏡。目前嬌生隱形眼鏡製造廠位於美國佛羅里達州 (Florida) 傑克遜維爾 (Jacksonville) 的 VISTAKON，主力生產 ACUVUE®安視優拋棄式隱形眼鏡。本計畫此次則前往該工廠研習，並由製造廠安排相關教育訓練課程，研習內容包含隱形眼鏡之製

作、品質管制流程、紫外光穿透率、色素檢測、表面接觸力、含水量、折射率、透氧率試驗等。

本次研習由嬌生(Johnson & Johnson)法規及臨床試驗部門經理 Richard C. Courtney、研發部經理 Mike G. Chemaly 博士、化學分析部部長 Jeffrey G. Wegrzyn 博士及台灣嬌生公司法規事務副理陳莉婷等四人負責接待，除工廠參觀外並就其生產線之品質管理系統、產品之風險管理及 ISO 18369 國際標準作相關介紹與討論。工廠對於產品原料來源很重視，會對供應商進行一年一次的實地訪問與檢查，並要求供應商出具原料相關檢測合格證明書。此外，工廠也於廠內品管實驗室建置相關品質驗證設備，如液相層析質譜儀、氣相層析質譜儀及感應耦合電漿質譜分析儀等相關儀器設備加強其原物料品質查核。

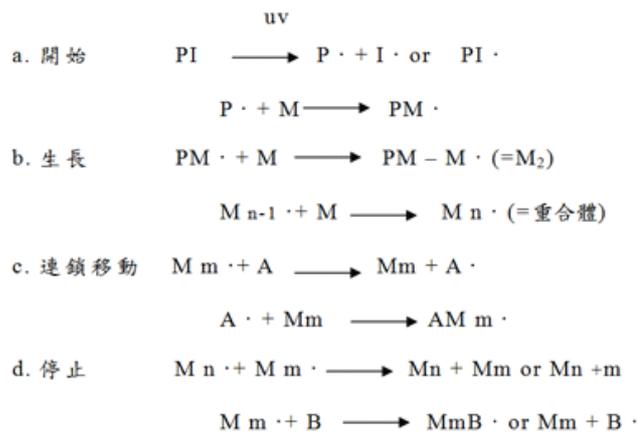
根據 Mike G. Chemaly 博士的說明，隱形眼鏡材料的演進由早期使用之聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、高透氧硬式鏡片 (RGP) 及聚甲基丙烯酸氫氧基乙酯 (HEMA)，已發展至近期使用的 GMMA 及矽水膠材質 (Silicon Hydrogel) 等。一般而言，現今多數隱形眼鏡的主要成份皆屬高分子聚合物，材料的發展朝向強調高透氧性與舒適度發展。其中，矽水膠可製成透氧係數(Dk)達 100 以上之鏡片，遠高於傳統鏡片所用材質能達到之效果。若依照使用期限分，隱型眼鏡可分為：日拋、週拋、雙週拋、月拋、季拋、半年拋及一年以上之長戴型。另外，美國 FDA 以鏡片之含水性高低與離子性將隱形眼鏡分為以下 4 類。

美國隱形眼鏡鏡片分類		含水量	
		低含水(小於 50%)	高含水(大於 50%)
離子性	非離子	Group 1	Group 2
	帶離子	Group 3	Group 4

### (1). 隱形眼鏡生產製作流程

隱形眼鏡之生產製程方式可分為三類：車削、注模、旋模，其中注模與旋模係採用模具製作隱形眼鏡鏡片。嬌生製造廠則是採用注模成型法，但此方法破片率較高，必須大量生產以降低成本，且其製造之鏡片因抗韌度不高，較適合作為短期拋棄式鏡片或醫療使

用，就資金與生產技術言，注模成型法成本極高，適合少樣大量生產，多為大廠採用。其製作程序是利用射出成型先製造上下模具，將聚甲基丙烯酸氫氧基乙酯（HEMA）注入模具中，以紫外光固化成形鏡片。聚甲基丙烯酸氫氧基乙酯（HEMA）需要在紫外光作用下進行高分子之交聯與起始反應，其中先由光起始劑分解產生具反應性的自由基(如下圖)，再經由此自由基與紫外光聚合之單體或交聯劑之不飽合鍵反應產生生長鏈，此生長鏈持續與其它分子反應而成長，最後兩成長鏈互相碰撞而停止，其結果使流動態之液狀變成強韌之高分子產物，而形成所謂的隱形眼鏡基材。



ACUVUE®安視優拋棄式隱形眼鏡製造流程中，使用壓克力製的隱形眼鏡模具進行材料之注模，在固定的母模中注入單體及交聯劑等配方之隱形眼鏡基材，之後合上公模，並進行對位，以確保反應時能順利成形。其次，利用紫外光聚合方式，進行隱形眼鏡之乾膠製備。在反應時間達到後，進行所謂的脫模及分模動作，通常此分模過程中，因為隱形眼鏡膜材乾膠(Xerogel)具有一定的收縮性，故可順利的脫模。在此同時，可先進行初步的篩選，將聚合不完全之毛片先加以剝除，省去後續不必要的過程和成本。水化過程中，主要是將乾膠經由水化形成所謂的水膠(hydrogel)，在不同的隱形眼鏡配方中，會因為吸水比例的不同而形成所謂不同含水量的隱形眼鏡鏡片，如一般軟式隱形眼鏡其含水量約 38%，水膠鏡片再經過最後成品之檢測後，就可進行成品包裝及滅菌。

## (2). 含水量檢測

含水量試驗是參照 ISO 10339 「Ophthalmic optics- Contact lens-Determination of water content of hydrogel lenses」之方法，烘箱溫度設於 105°C，載玻片烘乾後稱重 (Wa)，取 5 片成品，分別以棉紙拭乾水分置於同一片載玻片稱重 (Wb)，將其置於烘箱中烘 20 小時，放入乾燥器內冷卻後稱重 (Wc)，並以下式計算含水量。在過程中需特別注意的是以棉紙

吸乾水分的步驟，嬌生品管實驗室分享過去的經驗發現，紙張品牌、厚薄、張數及施加壓力的大小均會影響測定含水量時的穩定性，因此，實驗室在經過多次的測試實驗之後，選擇特定品牌的棉紙，每次使用 10 張，並且設計了一個金屬塊放置於棉紙上來吸收鏡片上的水分，這個固定的磅數金屬塊因為可產生一定的壓力，因此可減少人為操作上的誤差。

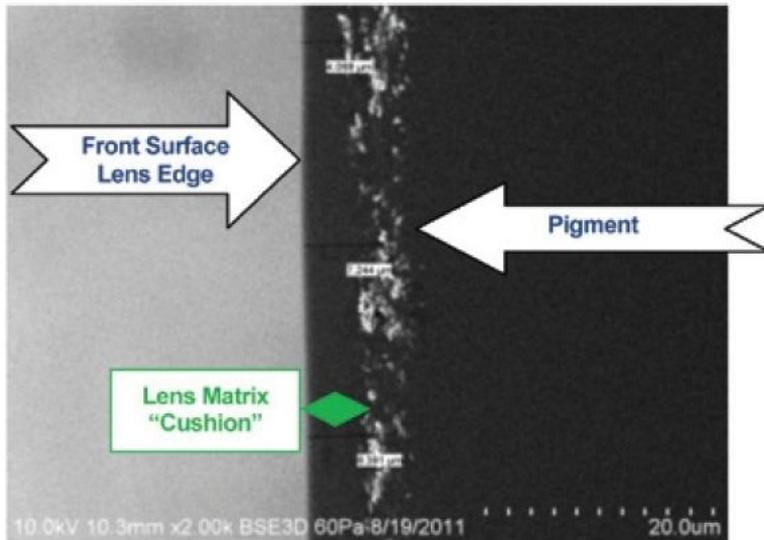
$$\text{含水量} = [(W_b - W_a) - (W_c - W_a)] / (W_b - W_a) \times 100\%$$

### (3). 色素層檢測

近年來，為了滿足追求次文化的青少年更多表現自我的機會，而興起了一股配戴彩色隱形眼鏡的風潮，也使廠商積極開發出變化萬千不同色彩之鏡片，但若是染色不當或長時間配戴彩色隱形眼鏡，可能因隱形眼鏡上的色素脫落導致眼睛受損的潛在危險。嬌生製造廠開發三明治夾層技術，將彩色鏡片的色料包覆於鏡片之中，讓色素不會直接接觸眼角膜，而且它的顏色層不會影響透氧的效果，使消費者配戴時能達到較高的安全與舒適度。本次研習時，研發實驗室採用病理解剖方式切片，將隱形眼鏡橫切面至於電子顯微鏡下觀察其色素層位置，發現透過其專利技術的製作，色素層的確位於鏡片中間，離鏡片表面大約  $7.6 \mu\text{m}$  至  $9.1 \mu\text{m}$  (如下圖左)，實驗室人員另外再對其他具有色素隱形眼鏡品牌的切片結果則如下圖右，可以發現其色素印製於表面，若是長時間使用過後，因為色料直接接觸眼表組織，可能較易引發過敏反應，包括結膜炎、角膜破損甚至感染的機會。

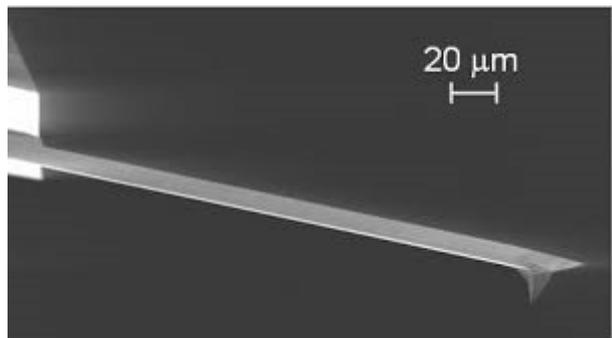
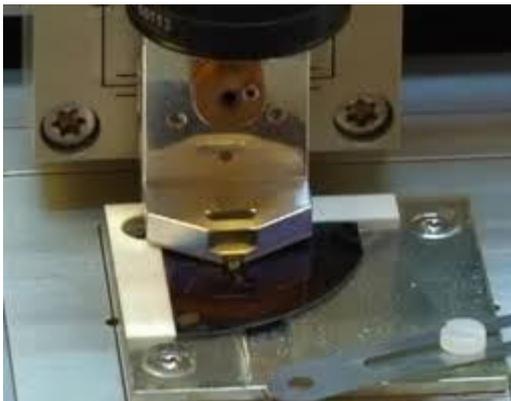


另外，研究人員還使用了掃描式電子顯微鏡(SEM)來進行微結構分析，透過 SEM 的觀察，研究人員可將鏡片放大至奈米等級進行色素層分析，以確定色素層的分布深度、聚集度、分散性及確切位置，如下圖所示。

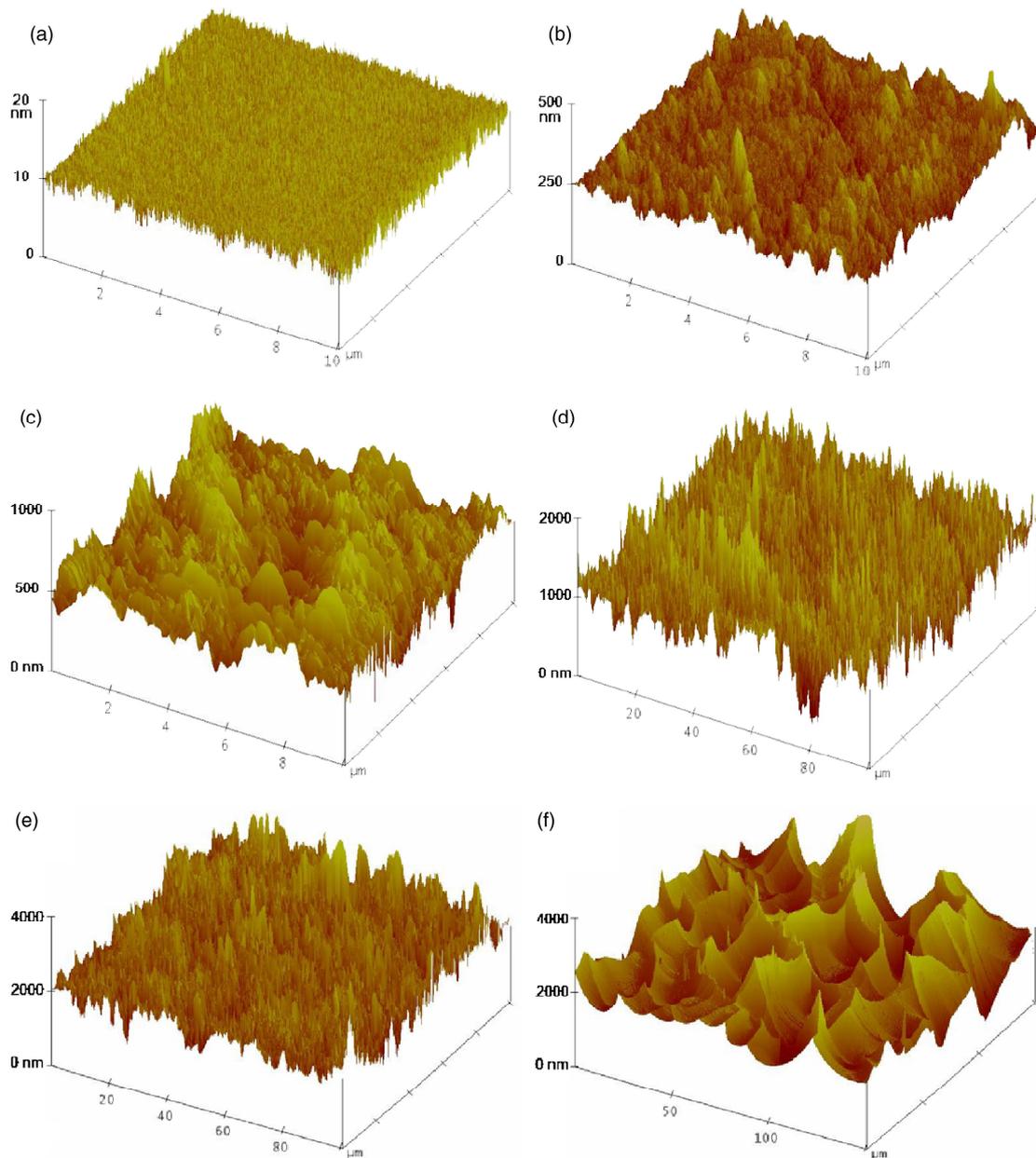


#### (4). 表面粗糙度檢測

根據實驗室的說明，隱形眼鏡色素的添加另外還可能造成鏡片表面不平整，因色素顏料的塗覆不均，將嚴重影響配戴者的舒適度，甚至因為摩擦力的增加，造成角膜受損的機會大增，因此他們必須進行表面粗糙度分析，以確保鏡片再加入色素層之後，表面不會凸起或凹陷而產生高高低低的現象。因此實驗室購置了如下圖左的原子力顯微鏡(AFM)，來進行表面分析，其顯微鏡的探針非常微小(如下圖右)，因此價格也極為昂貴，一隻探針約美金三千多元，常常因測試樣品而斷裂，但為了研究及品管所需，製造廠每年需花費數十萬美元的設備費購置相關耗材。



依據研究人員的實際操作及不同樣品測試後，結果如下圖所示，我們發現某些品牌的隱形眼鏡因為其印刷表面的色料而產生較為粗糙的表面，某款品牌之表面峰值深度甚至可以差異到 4000nm(下圖 f)，而嬌生製造廠則自豪的表示，因色素層包覆於鏡片之中，其生產的隱形眼鏡表面光滑度可大幅提升接近無色素的隱形眼鏡鏡片，如下圖(a)所示。



### (5). 透氧係數檢測

由於隱形眼鏡是直接覆蓋在眼睛角膜上，但長期配戴可能會造成配戴者角膜缺氧的情況發生，當角膜缺氧則會引起水腫、眼睛充血、角膜表層發炎、也容易被細菌感染，產生角膜潰瘍。因此，要評估隱形眼鏡材質的好壞，透氧率是一個重要指標。透氧率一般以 DK 值表示，D 是擴散係數(diffusion)，表示氣體通過材料的擴散能力，也就是氣體分子在物質中移動的速度，K 是溶解係數(solubility)，表示氧氣溶解於材料中的程度，在特定的壓力下，單位體積物質中能溶解的氣體量。DK 值就是擴散係數與溶解係數的乘積，單位稱為 barrer  $[(\text{cm}^2/\text{sec})(\text{ml O}_2)/(\text{ml} \cdot \text{mmHg}) \cdot 10^{-11}]$ 。根據實驗室人員的解說，氧傳導性是在

實驗室中測量中所獲得的結果，最主要是用來推算材料的透氧係數 (Dk)。Dk/t 是由測量材料的厚度計算而得的稱為透氧率，在實際應用上有 3 種間接方法來推斷鏡片的氧傳導性：

- A. 測量配戴隱形眼鏡過夜後角膜水腫情形。
- B. 等效氧百分比(EOP)：EOP 表示混合氣體中氧氣的濃度，並且產生和配戴隱形眼鏡具有相同的角膜反應。
- C. ISO 18369 所提出之極譜法與庫倫法。

由本次研習透氧率試驗的過程中，我們了解到極譜法和庫倫測定法對大多數材料的測量結果具一致性，但 Dk 值較高與較低的材料兩者的差異變大，而針對透氧值(Dk)大於或等於 100 的材料，採用庫倫測定法結果較極譜法更準確。

嬌生公司針對隱形眼鏡透氧係數檢測係採用極譜法，而該公司為解決極譜法在高透氧材質測量上的限制，提出降低測試環境氧氣濃度之設計，此方式不僅能得到準確之數據更能保護電極，增長電極使用壽命。詳細的測試原理與流程說明如下：

極譜法測試原理為氧氣會溶解於水中並在親水性高之隱形眼鏡中擴散通過，通過隱形眼鏡產生之氧氣與電流量成正比，實驗流程如下：

- A. 測量隱形眼鏡厚度：

依據 ISO 18369-3，使用低測定力厚度量測儀，將待測硬式隱形眼鏡置放於低測定力厚度量測儀上，每一片隱形眼鏡量測中心點 5 次後取平均值，

- B. 暗電流測量：

暗電流為無氧氣通過狀態下儀器所顯示之電流值。於  $35^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  及相對溼度 98% 下，將鋁箔紙夾於兩片 PMMA 隱形眼鏡中並固定緊貼於極譜電極上。

- C. 氧氣濃度調整：

氧氣在高透氧材料的傳輸速度過快，使得傳輸電流過飽和，並導致水界面層成為阻抗的最大來源，因此極譜法即使使用邊緣校正後也會有很大的偏差。嬌生公司的隱形眼鏡研發團隊提出了將環境中氧氣濃度降低的設計，能有效的減少水界面阻抗產生的影響並修正此量測誤差。

#### D. 測量隱形眼鏡電流值：

將待測隱形眼鏡鏡片於測試前浸置於標準食鹽水中，於室溫(20°C±2.0°C)下至少平衡 24 小時，再於測試條件狀態下(35°C±0.5°C)至少平衡 2 小時，將第一片隱形眼鏡置於極譜電極上，利用尼龍網及移動套筒將鏡片固定，待檢測電流值平穩後記錄。取下鏡片並取出第二片隱形眼鏡，將兩片隱形眼鏡堆疊後再次置放並固定於極譜電極上測量電流值，並依上述步驟測量堆疊三片及四片隱形眼鏡之電流值。

#### E. 隱形眼鏡透氧係數之計算：

由 ISO 18369-4 中所述  $Dkt = ((I - I_d) / (P_A \times A)) \times 5.804 \times 10^{-2}$ 。其中，I 為測得之電流值，單位為安培； $I_d$  為暗電流； $P_A$  為(大氣壓力-水蒸氣壓力) x 氧氣在大氣中所占百分比，單位為 hPa；A 為極譜電極陰極面積( $\text{cm}^2$ )。

#### F. 邊緣效應校正(correction for edge effects)：

隱形眼鏡密合置放於極譜電極上，當氧氣穿過隱形眼鏡到達極譜電極之陰極上時，此時氧氣通過方向並非是單一方向不變的，因此氧氣所穿透過去的面積在公式裡是被低估的。在水膠之隱形眼鏡，為校正此邊緣效應，此時須將  $Dk/t$  變成倒數  $t/Dk$ ，並使用公式校正，公式如下：

$$tDk(\text{校正後}) = tDk(\text{校正前}) \times [1 + ((2.35 \times t) / D_{\text{cathode}})]$$

$D_{\text{cathode}}$  為極譜電極陰極之直徑， $D_{\text{cathode}}$  和  $t$  之單位為(mm)。

#### G. 邊層效應校正(correction for boundary layer effects)：

由於透氧率檢測實驗過程中採用磷酸鹽水溶液作為緩衝液，但在堆疊隱形眼鏡時會使水膠之間產生緩衝液層，此液層會顯著妨礙氧氣的流動，並使得樣品的電阻值增加，因此造成平衡電流值也跟著電阻而變動。為消除水膠前後表面所停滯的緩衝液層對  $Dk$  值的影響，必須進行邊層效應校正。因緩衝液層的電阻值為一常數，將堆疊 4 片之  $t/Dk$  值對厚度  $t$  作圖，可得二元一次方程式直線圖，此線之斜率  $1/Dk$  即為校正過後  $Dk$  的倒數。

藉由嬌生公司實地研習隱形眼鏡品質相關檢測方法，有助於本署建立相關檢驗技術及能力。

## 肆、研習心得

- 一、目前美國製造隱形眼鏡之廠商非常多，在美國硬式隱形眼鏡主要是以 siloxane-acrylate 共聚合物為主，而軟式隱形眼鏡材料則以 HEMA 為主，其主要商品名為 Polymacon，為含水量 38% 之水膠鏡片。全球隱形眼鏡市場中約有 90% 為拋棄式隱形眼鏡市場，其中 99% 由美商四大品牌 Johnson & Johnson、CIBA Vision、Bausch & Lomb、Cooper Vision 所分占，其中 Johnson & Johnson 為 40%、CIBA Vision 佔 25%、Cooper Vision 為 16%、Bausch & Lomb 為 16%，隱形眼鏡雖然已是台灣最大出口醫療器材產業，卻也僅僅只占全球的 1%，由於隱形眼鏡已經被國外大廠掌控大部分專利，因此開發未來會需要的技術能力及材料，以及建置相關的檢測儀器設備來確保所生產的產品品質，為台灣在下世代隱形眼鏡技術發展上的首當要務。
- 二、台灣經常有消費者詢問該如何選擇自己所配戴的隱形眼鏡，欲了解避免角膜水腫至少需要多少氧氣，以及他們該選擇透氧率為多少以上之產品。依據製造廠所提供的期刊文獻資料顯示，有關配戴隱形眼鏡眼鏡後的臨床研究結果如下：  
Dk/t = 日戴(DW)24 (Holden-Mertz 1984，避免角膜水腫)  
Dk/t = 長戴(EW)87 (Holden-Mertz 1984，避免角膜水腫)  
Dk/t = 日戴(DW)32 (Harvitt-Bonanno 1999，避免角膜全層缺氧)。  
Dk/t = 長戴(EW)125 (Harvitt-Bonanno 1999，避免角膜全層缺氧)。  
鏡片材料的 Dk 值並非越高越好，因為 Dk 值越高，通常材料中則加入了較多的矽膠或氟-矽，易造成材料的其他性能下降，如硬度、表面濕潤性、離子性等。因此，適當足夠的透氧性才是選擇隱形眼鏡的原則。
- 三、本署於 102 年曾進行「隱形眼鏡透氧係數檢驗方法之建立」研究計畫，當時發現嬌生公司原查驗登記資料顯示，原廠並非使用 ISO 18369 所規定之標準緩衝溶液 (Saline solution) 來進行透氧率試驗，而是使用自行製作保存液 (VISTAKON) 來代替，經比較發現保存液滲透壓約為 420，但 ISO 標準規定測試緩衝液為 300，試驗過程也發現此兩種不同的緩衝液會造成量測之差異，本次研習時將此問題提出與製造廠的技術人員進行討論，原廠技術人員說明由於醫材產品及技術更新速度非常快，往往造成現有標準跟不上產品創新的速度，而有標準不合時宜的現象，ISO

18369 雖然是國際參考標準，但製造廠不一定需要完全依據現有國際標準方法進行測試，而是可以自行開發更好的技術或方法來取代，但必須自行確效並提出相關證明，製造廠針對兩種不同緩衝液的實測評估報告以及臨床試驗結果，均已送交至美國 FDA 進行審查，其方法已獲得審查通過，因此本署日後在進行醫材研究時，必須要依據原廠所使用的技術方法，以避免錯誤判定。此外，在 102 年研究計畫也發現市售隱形眼鏡所標示的透氧係數都是在屈光度(power)300 度下的透氧係數，本次研習時也特別就此現象提出討論，而 Mike G. Chemaly 博士則以超音波量測鏡片厚度的結果來說明此現象，就中心厚度而言，300 度的隱形眼鏡中心厚度最薄，因此所量測之透氧係數最高，若是量測其他度數的隱形眼鏡時，透氧係數會降低，因此廠商大都喜歡標示在 300 度時的透氧係數，這也是在上市後品質監測時需要特別注意的地方。

另，103 年本署針對透氧係數較高的「高透氧硬式隱形眼鏡」進行研究，由於極譜法對於透氧值(Dk)大於或等於 100 的材料，量測結果較不準確，而藉由此次赴嬌生製造廠研習，學習該廠降低測試環境氧氣濃度之設計，有助於本署建立相關產品之檢驗技術。

四、本署於 103 年已完成「可吸收性手術縫合線材質鑑定及功能性試驗」研究計畫，研究過程發現其中有一組為柯惠醫療(Covidien)製造廠所生產之特殊縫合線(V-LOC)，其線材張力強度試驗未符合美國藥典的要求，研究數據顯示，10 條縫合線張力強度平均值為 36.3 N，未達美國藥典要求 38.2 N，因此在研習時針對此產品特別提出討論。經查在台灣的查驗登記資料顯示，該產品是參照美國藥典進行測試，而美國藥典對線的張力強度測試方法須在中間打結，但原廠工程師表示實際試驗時，是以未打結的方式進行，且必須更換另一種夾具來進行測試，其上下夾具的材質為由 Nylon 彈性纖維所製作的長方塊體，再依照美國藥典測試步驟進行測試。

為評估是否因打結與否造成結果的差異，本署於計畫期末報告時以不打結方式進行張力強度試驗，測試結果 10 條線材張力強度平均值為 73.3 N，測得最小張力強度為 69.4 N，變異係數(C.V.值)為 3.3 %，符合美國藥典要求線材張力強度平均值需達 38.2 N，且在打結與未打結試驗中變異係數由 28.0 %降為 3.3 %，顯示在此

檢體中以打結與未打結方式進行檢測對結果會有明顯的差異，因此未來本署須持續研究學習新的檢驗技術方法，以便配合新科技的醫療器材發展。。

- 五、 透過此次國際大廠的研習課程，讓我們了解製造廠為了維持生產高品質的產品，必須要有良好的品質管理系統，並於廠內建置精密量測儀器，以幫助工廠確保優良的產品品質及其競爭優勢地位。美國嬌生公司以及科惠醫療每年投資了數百萬美元用於品質驗證部門，不僅僅確保產品的品質，也創新了許多的檢驗分析技術，並發表於國際期刊上，這些研究成果也使得研發新產品的同仁激盪開發出更好的產品，並做為公司進步的原動力。
- 六、 參訪了美國大廠的品管實驗室之後，了解到國際一流的醫療器材製造廠會投注相當多的人力及物力於產品品質管理上，且需要跨領域之合作，如醫學、物理、化學、材料等方面之專家參與，才能針對醫材產品進行各種分析，並對產品之有效性及安全性進行適當的評估。目前台灣製造廠迫切需要適當的標準、檢測與驗證平台，以便產業能跨越產品生命週期所面臨的鴻溝，而透過醫療器材標準的制定、與國際驗證機構簽訂產業技術合作交流、品質文件系統的稽核以及測試報告的相互認可的方式，不僅可以協助醫療器材業者建立優良品質系統，亦使醫療器材產品更容易進入國際市場並降低貿易障礙的風險。

## 伍、建議事項

- 一、 近年來，由於近視人口大幅增加，隱形眼鏡已經為消費者所接受且大量地使用，而成為民生必需品之一，致使隱形眼鏡製造商彼此之間競爭激烈。目前隱形眼鏡製造商除了致力於新材料之研究開發改善隱形眼鏡品質，同時亦改善現有製程以提高生產率，增加產品本身在市場之競爭力。目前國內廠商如精華光學及明基材料目前都投入矽水膠隱形眼鏡製作，以及帝康及美若康等自我品牌之建立；另外亦有晶碩及精能光學持續在進行製程改善與產能擴充，努力追趕與大廠之間的差距；此外由大立光所併購之星歐光學及金可集團旗下之永勝光學皆為由母集團提供資金及自動化設備進行製程改善，目前國內隱形眼鏡市場可說是已進入百家爭鳴之戰國時代。然而目前台灣隱形眼鏡之製造商，均由國外進口毛胚製成成品銷售，雖然製備生產技術均已趨成熟，唯原料毛胚仍需仰賴國外進口，台灣隱形眼鏡廠商過去大都為替國外大廠作代工，從代工經驗中學習如何提升良率及製程改善，但對原料液之開發反而比較缺少研究能量，因此，國內隱形眼鏡廠商應關注如何提升自我品牌價值及原料開發。
- 二、 隱形眼鏡配戴時到達角膜的實際含氧量，不僅與材料的透氧係數相關，也與鏡片的厚度相關。仿單所標示透氧係數（Dk 值）指的是鏡片材質的透氧性，而實際上真正傳送到角膜的氧氣多寡，則因鏡片厚度不同而不同，故另外使用透氧率（Dk/t）來確實表達氧氣能穿過隱形眼鏡到達角膜的量。透氧率是 Dk 除以鏡片厚度（t），所以即使同樣材質鏡片，若厚度不同，則其透氧率也不同，厚度越薄，其透氧率（Dk/t）越高。至於國內軟性隱形眼鏡產品多未標示透氧率（Dk/t），且多數產品之查驗登記資料內透氧係數值（Dk）說明不完整，因此建議未來隱形眼鏡的仿單標示能以透氧率（Dk/t）為主，將更能保障民眾使用時的安全性。
- 三、 以此次參觀醫療用針具工廠，其製程不外乎精密模具、精密射出成型以及自動化組裝，這些製程一向都是台灣的優勢，也是過去二、三十年來，3C 產業的基礎製程；其它諸如組裝、包裝、滅菌及印刷等，均有其標準化作業流程(SOP)，建議台灣廠商應整合相關產業來參與其競爭行列，但需注意創新性及專利佈局等方面。中國大陸近年來平價醫療產品需求湧現，未來醫療器材發展重點將朝向低成本、低耗能、操作性簡易、高精確度、高可靠度的方向發展，而針筒、針具及導

管等正好屬此類醫療器材。國際大廠紛紛在中國大陸設立研發中心，並將就近採購相關零組件，供應鏈也順勢在亞洲形成，預期亞洲將成為醫療器材產業的製造基地，因此台灣的醫材相關產業急迫需要政府相關單位的支持與廠商的努力。

- 四、 由於醫療器材產品種類多、差異性大，各項測試方法及所需設備大多不同，製造廠大都委託外部實驗室進行檢測，即使連國際一流大廠也不例外，但反觀目前國內醫療器材檢驗實驗室品質參差不齊，檢測品質結果不一，建議可參考美國之制度，除制定完整之基準以供業者做為檢驗依據外，另應加強對委託檢驗實驗室及業者自身之品管實驗室進行監督查核，以確保實驗室之檢驗品質、技術及能力，並可提升檢驗報告之可信度，同時可加強國內實驗室檢驗人員之專業訓練，提高其檢驗水準，建置國內醫療器材完整之品質管理系統。
- 五、 至高科技醫療器材廠實地參觀研習，是很難得的機會與寶貴的經驗，但礙於經費有限往往僅能編列 1 人之預算，惟個人角度觀念不同，學習畢竟有限，若未來出國研習計畫，能採取 1 人公費，另 1 人以公假自費的方式出國研習，在參訪交流時互相支援並彌補不足之處，回國後再將 2 人學習所得互相討論印證，必能收穫良多。