



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 積層製造醫療器材之美國法規管理現況及上市產品簡介

劉家菁<sup>1</sup>

### 前言

3D 列印技術最早出現於 1980 年代，當時被稱為快速成型技術(rapid prototyping, RP)，其原理與一般印表機技術相似，如同列表機裝有列印材料(如液體或粉末)，透過電腦控制，將列印材料層層堆積成 3D 立體結構。其最初為原型試製應用為主，隨著電腦輔助製造技術及材料科學的進步，快速成型技術的精度與結構強度不斷地提升，使得此項技術應用之範圍更為廣泛。由於快速成型技術已行之多年，美國材料與試驗協會(American Society for Testing and Materials, ASTM)於 2009 年將此製造概念之快速成型技術，統稱為「積層製造技術(additive manufacturing, AM)」。而由於 3D 列印與積層製造技術皆為透過電腦輔助設計軟體(computer-aided design, CAD)，將材料層層疊加，以製造欲成型之立體結構，因此 3D 列印成為積層製造技術的廣泛通稱。

分析積層製造技術與傳統方式的差異之處，積層製造技術包含以下幾項優點：1) 客製化產品的快速成形。以積層製造技術製造客製化產品時，依其精密度及樣品大小，製造時間有所不同，可由數小時至數天不等；2) 降低生產成本。由於積層製造技術為逐層疊加之模式，因此不需要傳統刀具及模具等，可實現設計及製造一體化，且可直接降低生產成本；及 3) 結構設計的自由度較高。積層製造技術可直接列印複雜的結構，而不須考量切削或脫模等問題，因此在設計上具有較高的自由度。

隨著積層製造技術的精進及相關設備的進步，其應用範圍更為廣泛，不限於傳統工業應用，可擴及汽車製造業、建築業、航太業及醫療行業等，因而成為我國現行製程技術發展的重點之一。本文乃介紹積層製造技術的原理、美國 FDA 已核准之相關醫療器材、及美國現行法規管理概況。希望藉由此項介紹，使得國內相關製造商及法規單位，對於美國積層製造技術醫療器材之管理模式有所了解，可以做為日後開發產品或制定法規之參考。

### 積層製造技術發展現況

依據 ASTM 所訂定的標準，將積層製造技術分為七個大類，分別為光聚合固化技術(vat photopolymerization)、材料噴塗成型技術(material jetting)、黏著劑噴塗成型技術

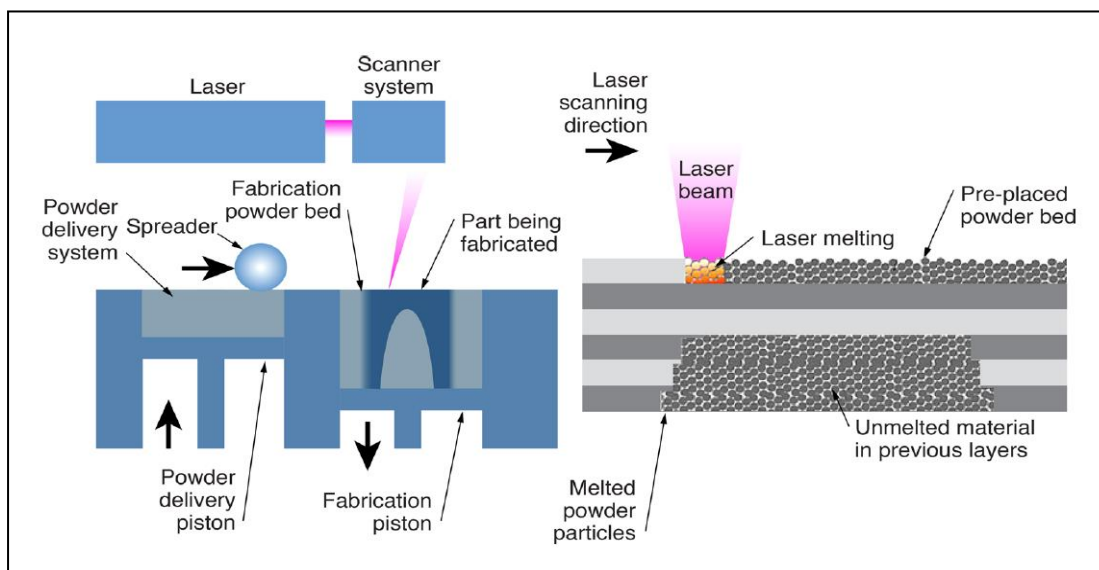
<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心醫療器材組



(binder jetting)、材料擠製成型技術(material extrusion)、粉床熔融成型技術(powder bed fusion)、疊層製造成型技術(sheet lamination)、及直接能量沉積技術(directed energy deposition)等。美國 FDA 目前已核准的產品所採用的積層製造製程多為粉床熔融成型技術，約佔核准產品的 80%，其次為光聚合固化技術，約佔 13%，亦有採用材料擠製成型技術及材料噴塗成型技術的產品，以下針對此四項積層製造技術，逐一詳細介紹：

### 一、粉床熔融成型技術(Powder Bed Fusion)

粉床熔融成型技術又可稱為選擇性雷射燒結(selective laser sintering, SLS)或選擇性雷射熔化(selective laser melting, SLM)，其原理為利用雷射產生的高能量，在鋪平的粉末上進行平面圖層的燒結掃描，掃描完成後，既有粉末平台會在 Z 軸方向下降一定的高度，系統會將新的粉末鋪平於平台區，再進行新的圖層燒結掃描，如此接續逐層燒結，以形成三維的立體結構，如圖一所示<sup>[1]</sup>。此項技術之優點為不須使用支撐材料、適用的材料選擇較廣及成品精密度高；其缺點則是成品表面粗糙、製程加工時間較長及設備的維護成本高。



圖一、粉床熔融成型技術流程概要圖<sup>[1]</sup>

### 二、光聚合固化技術(Vat Photopolymerization)

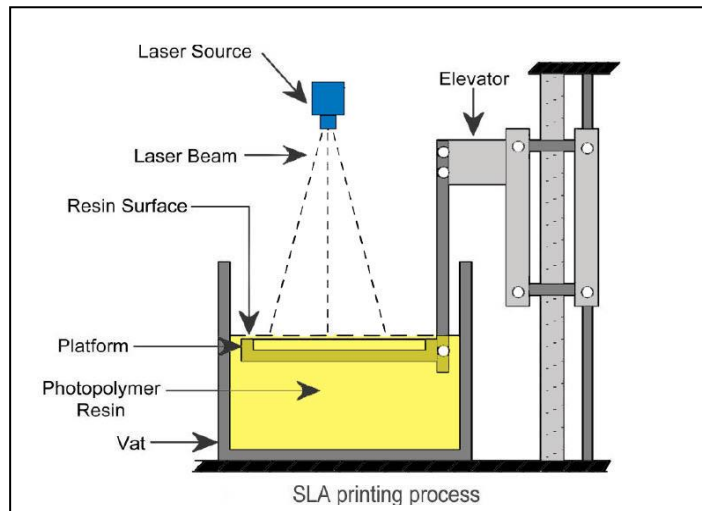
此為積層製造最先被開發出來的技術，主要原理是藉由雷射光照射液態光固化樹脂，並以集束的雷射光照射在預設的位置，使得具有光固化性的樹脂聚合成型，當完成一層截面的結構後，再重新使樹脂溶液覆蓋表層，經過反覆聚合成型並進行逐層堆疊，而最終形成立體構型。以光聚合固化技術製程原理之代表系統為立體平板印刷設備(stereolithography apparatus, SLA)，SLA 系統為使用雷射光源，透過振鏡掃描方式，使雷



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

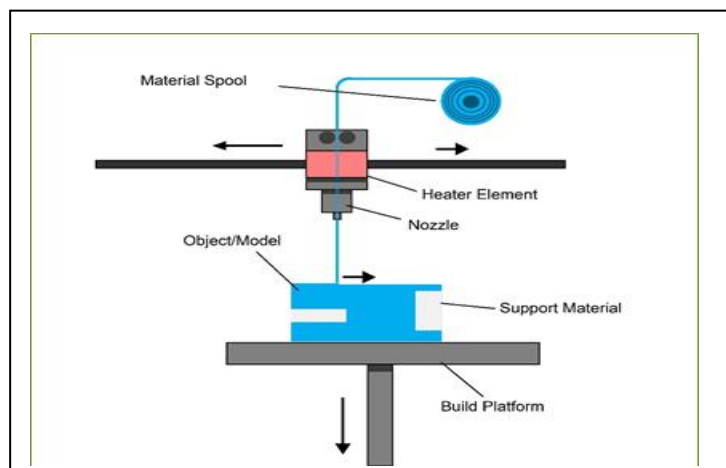
射能依據指定路徑在樹脂液面進行掃描，達到選擇性固化之目的，如圖二所示<sup>[2]</sup>。此項技術目前只適用於具光固化反應的高分子樹脂溶液，其優點為成型過程自動化程度高，且所得之成品具有較高的精密度及系統解析度，因此可製備結構較複雜的元件。但缺點為設備維護成本較高、可使用的固化劑有限、及可能會有光敏感物質殘留之疑慮。



圖二、光聚合固化(立體平板印刷)技術流程概要圖<sup>[2]</sup>

### 三、材料擠製成型技術(Material Extrusion)

材料擠製成型技術又可稱為熱熔推疊層積法(fused deposition modeling, FDM)，輸入的線材經由加溫而熔化，隨著噴頭的移動而後擠出、逐層疊加以形成三維的立體形狀，如圖三所示<sup>[3]</sup>，常使用的材料為 ABS 及 PLA 等熱塑性高分子。此項技術的優點在於材料利用率高，可適用的材料選擇性多。因而製造成本較低，其缺點則是製造速度相對較慢、耗時較久以及精密度相對較低等。



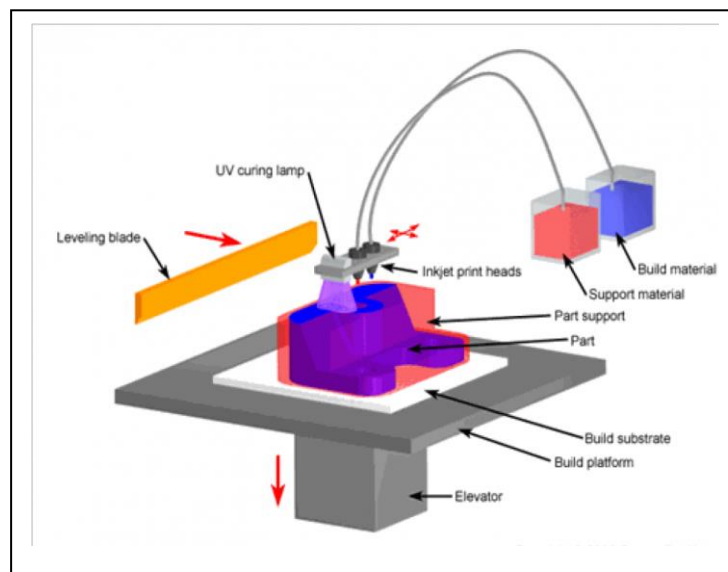
圖三、材料擠製成型技術流程概要圖<sup>[3]</sup>

致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

#### 四、材料噴塗成型技術(Material Jetting)

此技術主要利用噴墨方式將液態成型材料噴印於欲進行成型的底板上，並以特定光源照射或提升溫度的方式使材料進行固化以成型，如圖四所示<sup>[4]</sup>。其最大的優點在於可同時使用多個噴頭以噴印出不同顏色或材質的材料，因此較其他製程技術更適合於全彩或多材質成品的呈現，而缺點則為壓電噴頭易阻塞且噴印材料的選擇有限。



圖四、材料噴塗成型技術流程概要圖<sup>[4]</sup>

上述不同製程技術所適用的材料亦有所不同，如粉床熔融成型技術大多適用於金屬材料製程；光聚合固化技術適用於光固化材料及陶瓷材料；材料擠製成型技術可用於高分子聚合物及可塑造材料；而噴塗成型技術則適用於金屬及蠟材等材料。

#### 美國已核准之積層製造技術相關醫療器材

近年來積層製造技術快速地成長，於醫學領域的應用也越來越廣泛，例如體內植入物之人工牙根、人工髖關節及脊椎植入物等。另外，輔具義肢產品客製化，術前模擬之輔助模型及細胞研究之生物列印等，亦都採用此項技術。

表一彙整美國已上市運用積層製造技術之醫療器材產品<sup>[5-14]</sup>。顯示大部份為骨科植入物或牙科類產品，且所使用的材料皆為已核准產品，分別為高分子材料(如 PEEK)與金屬材質(如鈦合金(Ti<sub>6</sub>Al<sub>4</sub>V)、純鈦及鈷鉻合金(Co-Cr Alloy))等，而其製程技術則大部份使用粉體融化成型技術、光固化立體成型技術及材料擠製成型技術為主。



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表一、美國已上市運用積層製造技術之醫療器材

	510 (K) Number	Device Name	Regulation Number	Product code	Material
1	K152304	Tritanium® PL Cage	888.3080 (椎體間融合裝置)	MAX	Ti6Al4V
2	K151143	EndoLIF On-Cage			
3	K162986	SPIRA™ Open Matrix ALIF			
4	K151692	BioArchitects Patient specific Cranial/ Craniofacial Plate	882.5330 (預成形不可變式頭顱造型板)	GXN	Ti6Al4V
5	k121818	Osteofab Patient Specific Cranial Device			Polyetherketone (PEEK) polymer
6	K161090	OSSDSIGN Cranial PSI			Titanium and Ceramic
7	K143033	Dentca Denture Base	872.3760 (假牙再襯墊修補材或替換底墊樹脂)	EBI	Resin
8	K133809	Osteofab Patient Specific Facial Device	878.3500 (含碳纖維合成物之聚四氟乙烯之植入物材料)	KKY	Polyetherketone (PEEK) polymer
9	K170288	EVOLUTION® BIOFOAM® Tibial Base	888.3565 (膝關節髌股骨金屬類/聚合物類多孔塗佈無骨水泥式彌補物)	MBH	Titanium
10	K132312	RenovisTesera Trabecular Technology (T 3) Acetabular Shell System	888.3358 (半限制型髖關節金屬類/聚合物類/金屬類多孔塗佈無骨水泥式彌補物)	LPH	Ti6Al4V

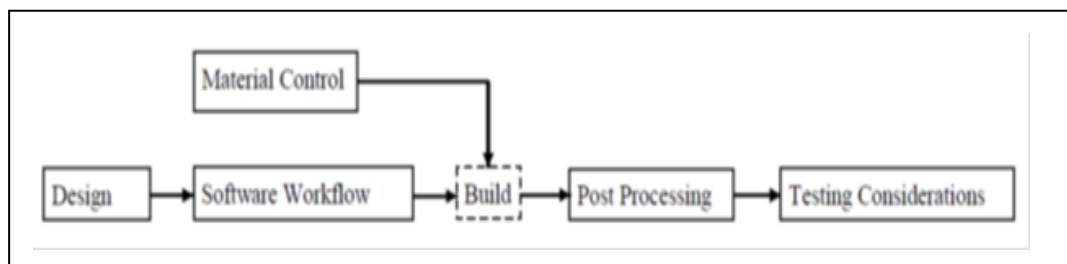
台灣藥物法規  
資訊網法規公告台灣藥品  
臨床試驗資訊FDA  
TFDA藥物  
食品安全週報致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 美國積層製造技術相關醫療器材之法規管理現況

截至目前為止，運用積層製造技術所生產的醫療器材，於美國上市的審查流程及法規管理模式，與一般醫療器材無異。由表一可知以此項技術製造之醫療器材大多以 510(K) 上市前審查(Premarket Notification, 510(K))之途徑核准上市。美國 FDA 於 2016 年 5 月 10 日公告全球第一個關於積層製造的指引草案(Technical Considerations for Additive Manufactured Devices Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Draft Guidance)<sup>[15]</sup>，該指引草案主要提供製造廠於設計積層製造醫療器材時，有可遵循之原則及方向，進而有助於其通過上市驗證。該指引特別強調，製造廠應清楚知道從最初的產品設計到最後的製造流程處理，應確保所有製造流程所產生的風險皆有適度的管控，其管理原則、方向與一般醫療器材是相同的。此外，也特別聲明該指引不適用於包含生物、細胞與組織之產品。

根據該指引草案，美國 FDA 將積層製造流程分為六個階段(圖五)，分別為設計(design)、軟體工作流程(software workflow)、材料管控(material controls)、建構(build)、後處理(post processing)、以及測試考量(testing consideration)，且這六個流程應該涵蓋於製造廠的品質管理系統中。其中，設計包括標準型設計(standard design)以及符合患者尺寸之設計(patient-matched design)。完成器材設計與建立尺寸後，則執行軟體工作流程，透過積層製造參數的最佳化，將先前建立的設計檔案轉換成與積層製造機器相容的可讀取格式(machine-ready format)，以利進行後續製程。同時在此階段，亦須針對製造時所使用的材料進行管控，並在器材列印完成(即建構完成)後，進入後處理流程，例如清潔、退火、列印後加工以及滅菌等作業，待後處理階段執行完畢後，最終產品則須進行測試與產品性能評估。以下就設計與製造流程及器材測試之相關考量分別加以說明：



圖五、積層製造流程概要圖



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



FDA  
TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 一、設計與製造流程之考量 (Design and Manufacturing Process Considerations)

主要針對產品製造與品質系統相關技術，而非針對產品整個品質系統之要求。因此倘若產品為第二、三等級或部分為第一等級，仍須按照 21 CFR 820.30 Design Control 之要求，以維持並建立相關品質系統。而製造廠須確保生產過程或參數能符合此章節相關要求。以下為該指引草案針對設計與製造流程之相關建議：

### (一) 產品設計(Device Design)

可分為標準尺寸之設計(standard-sized device design)或符合病患尺寸之設計(patient-matched device design)。若為標準尺寸設計之 AM 產品，FDA 建議最終產品之尺寸規格及製程允收範圍皆須進行記錄。

### (二) 軟體工作流程(Software Workflow)

包含檔案格式轉換，及器材由數位化設計至成品過程所需之前處理軟體。由於 AM 製程需要經歷許多軟體操作，不同軟體適用的檔案格式可能有所不同，因此若檔案格式轉換錯誤，很可能會影響最終產品之性質，如尺寸或解析度等，因此，FDA 建議 AM 之檔案格式可參考 ISO/ASTM 52915 (standard specification for additive manufacturing file format) <sup>[16]</sup>，內容須包含使用材料相關資訊、建造物品相關位置資訊及具有高度幾何可靠度等。

### (三) 材料管控(Material Controls)

材料管控包含起始材料(starting material)及材料再回收(material recycling)。由於起始材料可能於 AM 製造過程中，歷經物理或化學變化，造成最終產品性質之變異，因此 FDA 建議製造廠應記錄製程中所有使用之材料，包括於起始材料、添加劑或交聯劑等，且應記錄其材料相關資訊，如化學名稱、CAS 登錄號、材料分析證明(certificates of analysis, COA)、供應商名稱、進料規格及相關測試方法等。此外，若製程中使用的材料規格有所改變，且會影響最終產品，亦應該完整地記錄。

### (四) 後處理(Post-processing)

AM 製程之後處理步驟(如清洗，機械加工或退火等)，可能會影響最終產品的性能及材料特性，因此 FDA 建議所有後處理程序應予載明並記錄，亦須說明後處理程序是否會對所使用的材料或最終產品造成任何影響。

### (五) 製程確效及允收活動(Process Validation and Acceptance Activities)

包含製程確效(process validation)、再確效(revalidation)、允收活動(acceptance



activities)及測試樣本(test coupons)等四個部份。

製程確效是為了確保並維持器材或組件於不同生產狀況下(如單一生產週期、不同生產週期或不同設備等)之品質。FDA 建議確效過程的所有監測方法和數據皆應該有詳細的記錄下來。

再確效通常會於製造流程改變或製程產生偏離(如特定軟體改變或改版，或改變使用材料等)時執行，且這些改變或偏離須要予以驗證。

允收活動即是所謂的製程監控。由於許多 AM 製程會利用製程中不同位置的空間配置，同時製造多種器材或組件，如何控制製程的一致性及其再現性就是一項挑戰。通常會透過一些非破壞性檢測(如超音波、X-ray 或共聚焦顯微鏡等)，進行單一器材或組件之允收活動。因此 FDA 建議若有使用非破壞性檢測進行製程確效，亦須載明。

測試樣本針對最終產品或組件之樣品，FDA 建議若此測試樣本是用來進行製程確效，須先定義製程中所謂最差狀況(worst case)，且須在此條件下進行相關試驗。

#### (六)品質數據(Quality Data)

進行品質數據之分析，可確認已存在或潛在可能造成產品不合格之因素。例如於 AM 製程中，透過製程確效及設計規格的相關資訊，進行追蹤預計建立的體積定位是非常重要的。

## 二、器材測試之考量(Device Testing Considerations)

美國 FDA 針對利用積層製造之醫療器材，於申請上市許可時所應準備的相關資料提供建議。須提供之資料會因許多因素而有不同的考量，例如是否為植入物、是否承受負載力、是否為預先設定之標準尺寸或為符合病人尺寸等；一般而言，非積層製造之產品應進行的測試項目，於相同類型之積層製造產品亦應進行。

#### (一)器材描述 (Device Description)

FDA 建議應清楚描述該產品於設計上的任何變化，並定義產品完整之尺寸規格範圍及關鍵特徵等，且應提供所採用的積層製造技術所有的相關資訊。

#### (二)機械測試(Mechanical Testing)

針對相同醫療器材，經由積層製造和傳統製程所生產之產品，應評估的機械測試項目大致相同。但由於器材種類不同，所應進行的材料性質試驗，包括(不限於)最大拉伸強度、潛變/黏彈性、疲勞試驗及磨耗試驗等，所執行試驗之測試樣本，應選擇最終成品(即經過所有後處理過程，包含清潔、滅菌等)。若產品具有多種尺寸規格，則建議應選





擇最弱規格作為代表樣本進行測試。

### (三)尺寸測量(Dimensional measurements)

須注意之要點與上述機械測試的原則大致相同。由於器材的尺寸，可能受到製程預計建構空間之方向與位置影響，因此建議須提供尺寸之公差，並對每個積層製造組件進行尺寸量測。

### (四)材料特性(Material Characterization)

包含材料化學性質(material chemistry)及材料物理特性(material physical properties)等。由於積層製造為透過改變起始材料狀態，以建立最終成品之製造過程，因此所有於製造過程中所使用之材料皆須進行物化性質鑑定，且提供相關的材質證明及評估資料(如材料來源及純度等)。

### (五)清潔與滅菌(Cleaning and Sterilization)

由於積層製造技術可賦予器材更複雜且多樣性之結構特性(如蜂巢結構、流道及內部孔洞等)，而如此複雜的結構，往往造成器材清潔及滅菌上的困難。因此 FDA 建議應提供有關器材清洗和滅菌方法及流程的完整描述，且應檢附最終成品經原廠制定之清潔流程後無殘留物，及滅菌後可保證其無菌性等相關佐證資料，並詳細說明所使用的方法及其適用性。

### (六)生物相容性(Biocompatibility)

積層製造醫療器材須評估生物相容性，應按照 ISO 10993 標準所建議之測試項目進行相關評估，且應以最終成品執行評估試驗。

### (七)標籤相關考量(Additional Labeling Considerations)

積層製造醫療器材之標籤要求，與一般醫療器材大致相同。若為符合病患尺寸之積層製造醫療器材，則建議應於標籤內增加患者識別碼、使用細節(如解剖位置)、和用以製作成品之最終版設計圖樣等相關資訊。

綜合上述，FDA 對於積層製造醫療器材其製程中各流程管控非常嚴謹，包括設計階段所使用的軟體、使用原料的管控、積層製造的參數設定、後處理方式(清洗、機械加工等)皆須進行相關確效及評估，以管控制程中已存在或潛在影響最終產品特性或性能之因素。



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 結語

由於積層製造技術相關醫療器材，為國內未來發展方向之一。若能及早獲知其相關法規及管理現況，對於即將進入此領域之製造商將有所幫助。本文概述美國 FDA 於 2016 年 5 月所公告之指引草案，希望對於規劃生產相關器材進入美國市場之國內製造商，提供可依循之方向及原則，亦可做為我國衛生主管機關未來擬訂相關法規之參考。

## 參考文獻

1. W. E. King, A. T. Anderson, R. M. Ferencz, N. E. Hodge, et al. Laser powder bed fusion additive manufacturing of metals; physics, computational, and materials challenges. *Science* 2006313(5795): 1960-1964 *Appl. Phys. Rev* 2015; 2: 1-27
2. VAT Photopolymerisation:  
<https://www.engineersgarage.com/articles/3d-printing-processes-vat-photo-polymerisation>
3. Material Extrusion:  
<http://www.lboro.ac.uk/research/amrg/about/the7categoriesofadditivemanufacturing/material-extrusion/>
4. Material Jetting (MJ): <https://www.additively.com/en/learn-about/material-jetting>.
5. (K152304) Tritanium® PL Cage, US FDA Decision Summary. (Decision Date:03/11/2015)
6. (K151143) EndoLIF On-Cage, US FDA Decision Summary. (Decision Date:29/04/2015)
7. (K162986) SPIRA™ Open Matrix ALIF, US FDA Decision Summary. (Decision Date:12/06/2017)
8. (K151692) BioArchitects Patient specific Cranial/ Craniofacial Plate, US FDA Decision Summary. (Decision Date:20/10/2015)
9. (K121818) Osteofab Patient Specific Cranial Device, US FDA Decision Summary. (Decision Date:07/02/2013)
10. (K161090) OSSDSIGN Cranial PSI, US FDA Decision Summary. (Decision Date:19/01/2017)
11. (K14033) Dentca Denture Base, US FDA Decision Summary. (Decision Date:21/07/2015)
12. (K133809) Osteofab Patient Specific Facial Device, US FDA Decision Summary. (Decision Date:21/07/2014)



13. (K170288) Evolution<sup>®</sup> Biofoam<sup>®</sup> Tibial Base, US FDA Decision Summary. (Decision Date:15/06/2017)
14. (K132312) RenovisTesera Trabecular Technology (T 3) Acetabular Shell System, US FDA Decision Summary. (Decision Date:11/08/2014)
15. Draft Guidance for Industry and FDA Staff: Technical Considerations for Additive Manufactured Device, May 10, 2016.
16. ISO/ASTM 52915:2013 Standard specification for additive manufacturing file format (AMF).
17. Guidance for Industry and FDA Staff: Custom Device Exemption, January 114,2014.
18. General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff, January 11, 2002.
19. ASTM F3312-14: Standard Guide for Evaluating Mechanical Properties of Metal Materials Made via Additive Manufacturing Processes.
20. ISO 10993-1:2009 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process.
21. Guidance for Industry and FDA Staff: Submission and Review of Sterility Information in Premarket Notification (510(k)) Submissions for Devices Labeled as Sterile, February 11, 2016.