



## 針對含有鎳鈦合金醫療器材相關非臨床評估之技術考量

劉家菁<sup>1</sup>

### 前言

近年來醫療器材製造商廣泛將鎳鈦合金材質應用於不同產品領域(如心血管支架、導線或微創手術器械等)，但隨著此材質長久臨床使用經驗得知，鎳鈦合金材質產品可能會造成部分患者植入部位產生發炎或免疫反應。舉植入式避孕器產品為例，Essure 植入式避孕器為鎳鈦合金材料組成的彈簧裝置，植入於輸卵管開口處，會在組織形成疤痕，以阻止精子到達卵子，而達到避孕目的(如圖一)<sup>[1]</sup>。然美國食品藥物管理局(US FDA)於 2018 年時修正對 Essure 產品之上市後研究，將原本三年追蹤期延長為五年，其後，於 2019 年原廠(拜耳公司)將此產品自行下架，其起因為諸多患者抱怨此產品造成許多不良反應，如腹痛、發燒不退或持續出血等。同時，US FDA 於 2019 年發表聲明<sup>[2]</sup>，越來越多的臨床數據顯示部份病患會因為植入特定器材(如乳房植入物、金屬關節或含鎳鈦合金之永久性避孕植入物等)，在多年後因植入物材質所造成生物反應(如發炎反應或免疫反應所造成疼痛)，而影響其生活品質，因此 US FDA 認為應加強對此類植入式器材之審查管理。

US FDA 亦於 2019 年發布針對含有鎳鈦合金醫療器材之指引草案，內容包含對含有鎳鈦合金器材應進行臨床前測試及標籤等相關建議。本文彙整美國針對此類鎳鈦合金醫療產品之法規管理現況，以供國內製造商及研發單位作為未來產品開發之參考依據。

### 鎳鈦合金材料之介紹及應用

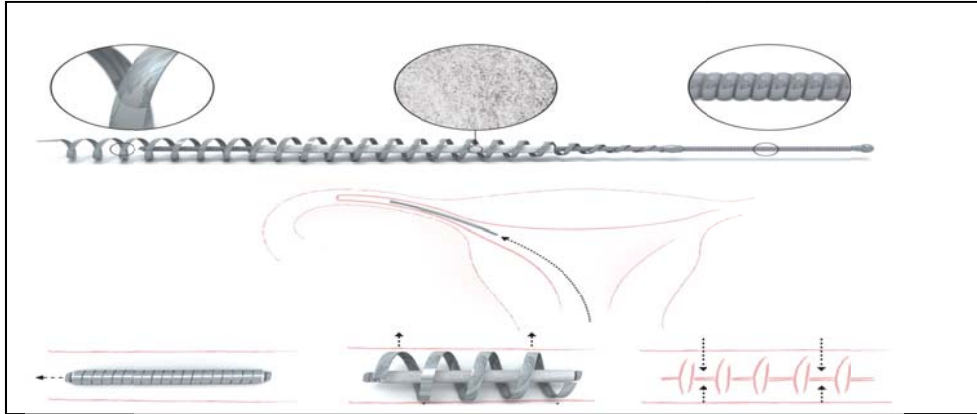
鎳鈦合金為由鎳(Nickel)及鈦(Titanium)兩種金屬所組成，最早於 1965 年由美國海軍測量實驗室(Naval Ordnance Laboratory)發展出來。由於此材料特性隨著溫度和機械壓力的改變存在兩種不同晶體結構相，即為沃斯田相(Austenite)及麻田散相(Martensite)，使鎳鈦合金具有其獨特的特性，如以下之簡介。

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心醫療器材組



致力法規科學  
守護生命健康

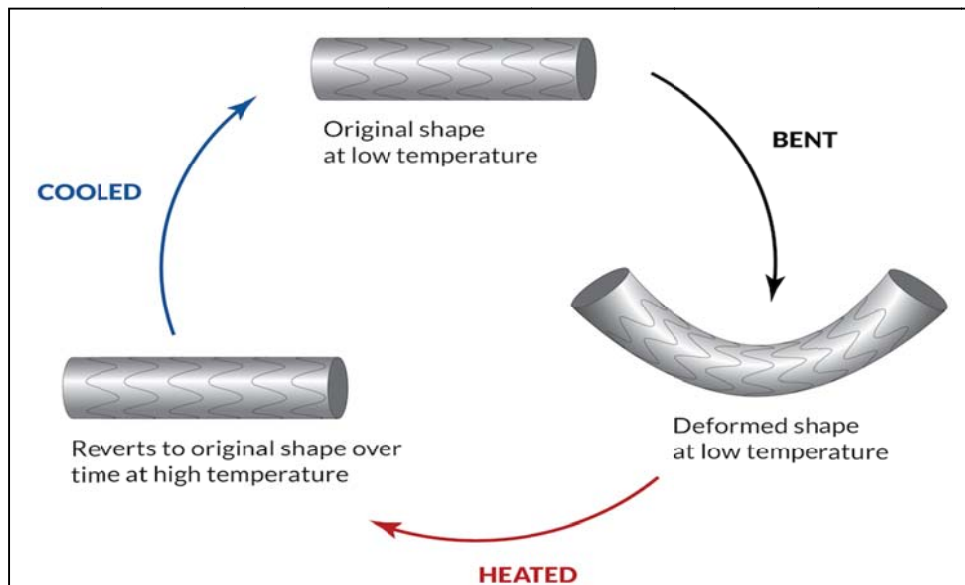
Regulatory Science, Service for Life



圖一、Essure 植入式避孕器<sup>[1]</sup>

### 一、形狀記憶(Shape memory)

形狀記憶特性為經適當熱處理後即回復至原形狀的能力 (如圖二)<sup>[3]</sup>。當合金在低於相變態溫度下，受到一定限度的塑性變形後，可由加熱的方式使其恢復到變形前的原始形狀。鎳鈦合金因溫度所誘發的相變化過程 (如圖三)<sup>[4]</sup>，即為由低溫相(麻田散相)於加熱時向高溫相(沃斯田相)進行可逆轉變之結果。

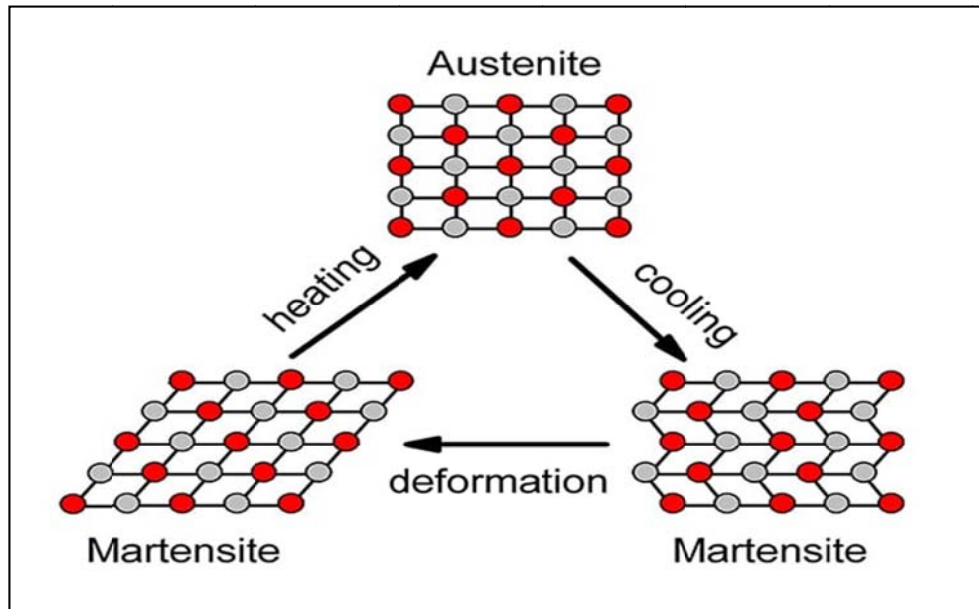


圖二、鎳鈦合金形狀記憶過程<sup>[3]</sup>



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life



圖三、鎳鈦合金相變化過程(形狀記憶)<sup>[4]</sup>

## 二、超彈性(Pseudoelasticity)

超彈性特性為：於外力作用下產生遠大於彈性極限之應變，當外力移除時，此應變會恢復至原本狀態。由於外加應力作用下，會誘發沃麻田散相形變產生，因此鎳鈦合金所展現彈性限度會遠超過一般材料，且不再遵守虎克定律。

## 三、抗腐蝕性(Corrosion-resistance)

由於鎳鈦合金為惰性合金，像鈦金屬及不銹鋼一樣，其材料表面會形成穩定氧化層，可保護底層材質以抵抗腐蝕。

## 四、生物相容性(Biocompatibility)

鎳金屬具有毒性，可能會造成患者過敏反應或致癌性，然而，在一般環境下，鎳鈦合金表面會形成氧化層( $TiO_2$ )，除了可以保護底層材料抵抗腐蝕，增加材料穩定性外，亦可抑制鎳的釋放，降低其毒性。

由於鎳鈦合金具有上述特性，因此廣泛被應用於各種產業如軍事、航太、交通運輸及醫療用途等(如表一)。



表一、鎳鈦合金應用範圍

應用領域	產品類別
軍事	導彈設計、防彈衣設計
航太	飛機及發動機的組件(如壓氣機盤、葉片及排氣裝置等)
交通運輸	汽車零組件(如連桿、排氣閥及螺栓等)
醫療	心血管支架、微創手術導線、牙科矯正線

市面上，已有多項應用鎳鈦合金特殊特性(如超彈性及形狀記憶等)設計而得之醫療領域產品，說明如下：

- (一) 牙科矯正線：傳統以不銹鋼線為主，因其彈性恢復力較差，更換頻率較高；而鎳鈦合金線其彈性恢復力佳，所需更換頻率較低，可減少回診時間，因此成為現行牙科矯正線主要使用材質之一。
- (二) 心血管支架：傳統以不銹鋼支架來進行血管栓塞治療，需搭配氣球導管來撐開狹窄之血管，而鎳鈦合金支架因其形狀記憶特性，故無需搭配氣球導管，即可自行撐開血管，且抗疲勞強度佳，較不容易造成支架位移，因此成為心血管支架主流選擇之一。
- (三) 微創手術導線：因鎳鈦合金具超彈性特性，相較於傳統材質(如不銹鋼)導線，可於手術時提供較佳的方向控制性，增加器械操控自由度，降低因導線所造成血管損傷之機率，因此鎳鈦合金導線成為手術導線主要選擇之一。

### 鎳鈦合金醫療器材相關臨床前技術評估

在累積鎳鈦合金在醫療產品之相關審查經驗後，美國 FDA 於 2019 年所發布指引草案「Technical Considerations for Nonclinical Assessment of Medical Devices Containing Nitinol」(以下簡稱鎳鈦合金指引草案)，說明含鎳鈦合金醫療器材於申請上市前，應提供之臨床前技術評估內容，相關章節概述如下。



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 一、鎳鈦合金醫療器材基本資訊

### 1. 材料組成(Material Composition)

鎳鈦合金可藉由調整其鎳與鈦的比例，達到特殊的功能性宣稱(如超彈性或形狀記憶等)。若所使用鎳鈦合金符合國際標準 ASTM F2063 (Standard Specification for Wrought Nickel-Titanium Shape Memory Alloys for Medical Devices and Surgical Implants)，則建議產品送件審查時可說明並提供相關證明；若為自行合成，應提供完整材料組成比例以及其物化特性分析結果。

### 2. 製程方式(Manufacturing)

由於鎳鈦合金製程參數(如加熱溫度及表面處理步驟)會影響其特性及功效，建議應提供完整製造流程圖，包含從初始原料來源至最終產品滅菌等，特別是和熱有關的步驟，如雷射切割(laser cutting)、退火(annealing)、熱塑形設定(thermal shape setting)。此外，製程中的表面處理步驟亦與合金表面腐蝕反應及鎳離子釋放有關，建議應說明表面處理程序，如搪磨(honing)、微噴砂(microblasting)、酸洗(pickling)、拋光(polishing)、鈍化(passivation)等，以評估腐蝕反應及鎳離子釋放的表現；且亦應說明後續清潔步驟，及表面是否有不純物殘留，以評估對生物相容性的影響。

### 3. 超彈性或形狀記憶(Pseudoelasticity/Shape Memory Behavior)

鎳鈦合金其超彈性或形狀記憶特性可藉由成分組合比例(如鎳鈦比)及熱處理程序進行調控。由於此兩種特性相異，因此建議應說明於臨床實際使用的溫度下，器材使用那一種特性；如沒有使用到此兩種特性，亦應清楚說明。

### 4. 轉換溫度(Transformation Temperatures)

如前所述，鎳鈦合金的轉換溫度變化會影響其機械性質(如超彈性或形狀記憶)，因此建議應提供最終產品其相轉換溫度(phase transformation temperatures)。由於鎳鈦合金轉換溫度容易因製程參數(溫度或熱處理時間)而產生細微變化，建議可至少取三批次產品評估其相轉換溫度並提供資訊。若產品欲使用超彈性特性，建議應提供沃斯田相變態結束溫度(austenite finish temperature, Af)；若為使用形狀記憶特性，建議應提供沃斯田相變態起始(austenite start, As)、麻田散相變態起始(martensite start, Ms)及麻田散相變態結束(martensite finish, Mf)等溫度。相關評估方式可參考 ASTM F2004



(Standard Test Method for Transformation Temperature of Nickel-Titanium Alloys by Thermal Analysis) 及 ASTM F2082(Standard Test Method for Determination of Transformation Temperature of Nickel-Titanium Shape Memory Alloys by Bend and Free Recovery)。若開發之產品於使用時將承受力量，則建議參考有納入形變 (deformation) 考量的 ASTM F2082，進行相關評估。

## 二、機械性質測試

鎳鈦合金器材其機械性質測試應依據產品特定標準或基準進行評估，並建議可依據產品設計或適應症，將以下注意事項納入考量：

### 1. 測試方式考量(Experimental Testing Considerations)

- (1) 由於鎳鈦合金其超彈性特性會造成在一定應變範圍內可維持恆定的應力，建議機械測試可依循應變或位移控制下進行測試。
- (2) 某些鎳鈦合金器材於植入前會受到形變 (如心血管支架於被放置血管前，會被壓縮為較小直徑放置於輸送系統內)，建議應將器材可能發生的形變納入機械測試評估考量。
- (3) 由於鎳鈦合金具有熱機械反應(thermomechanical response)，建議應將在臨床使用溫度下的疲勞測試(fatigue test)納入測試項目內。
- (4) 當某些鎳鈦合金器材於實際使用時會承受週期性負載，若規劃加速疲勞試驗於空氣中測試時，器材容易因熱效應而造成對測試頻率敏感，因此建議應於有測試溶液之環境中進行試驗，而測試溶液建議使用磷酸鹽緩衝生理鹽水(phosphate buffered saline, PBS)。如果製造廠選擇於空氣中進行疲勞測試，應提供科學性的理論依據。
- (5) 若鎳鈦合金具有形狀記憶特性時，建議進行循環形狀記憶測試時所設定的測試參數，應涵蓋臨床使用之溫度範圍及循環次數。

### 2. 電腦模擬應力應變分析(Computational Stress/Strain Analyses)

若欲以電腦模擬分析方法得知鎳鈦合金之熱機械性質，以下有幾點建議可供參考：

- (1) 鎳鈦合金材料的組成關係(constitutive relation)與傳統金屬較不相似，故電腦模擬時應選用適當的材料模型，相關材料模型參數建議可參考 ASTM F2516



致力法規科學  
守護生命健康

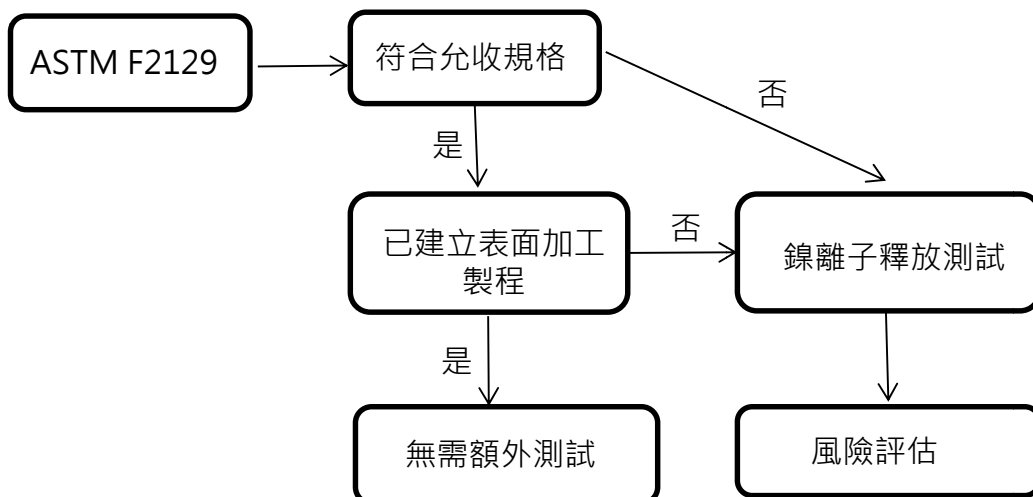
Regulatory Science, Service for Life

( Standard Test Method for Tension Testing of Nickel-Titanium Superelastic Materials) · 並將相關試驗參數記錄下來。

- (2) 如果製程中包含形狀設定(shape setting) · 則電腦模擬分析應能呈現應力應變的緩慢變化過程。
- (3) 鎳鈦合金醫療器材之疲勞測試參數的取得，並不適用傳統應力基礎疲勞分析方式(如 Goodman 或 Soderberg diagram) · 因此建議可透過鎳鈦合金樣品進行處理和預處理步驟的實驗測試方式來評估適用樣本之恆定壽命。
- (4) 鎳鈦合金器材若使用電腦來模擬應變分析 · 應進行相關確效測試。

### 三、腐蝕測試<sup>[5]</sup>(Corrosion Testing)

腐蝕可能會造成鎳離子釋放或甚至損害器材機械強度之完整性，倘所使用鎳鈦合金器材若為長期接觸或永久植入人體，建議應進行孔腐蝕測試(pitting corrosion testing)。反之，若器材為短暫接觸人體，則不需進行腐蝕測試；然而，在有些狀況下，例如器材含有電活性成分、兩種不相似金屬結合或可降解的金屬與高分子材料結合等都可能加速鎳鈦合金產生腐蝕，此時即使鎳鈦合金為短暫接觸人體，仍應進行腐蝕測試。倘若所進行之腐蝕測試(依循 ASTM F2129)未達到所設定允收規格，且未進行後續表面處理製程，則建議應另進行鎳離子釋放測試。建議可參考下圖四<sup>[5]</sup>進行測試評估，以確認是否需再額外進行測試。以下提供鎳鈦合金常進行三種腐蝕測試供參考：





圖四、腐蝕測試評估流程<sup>[5]</sup>

### (1) 孔腐蝕測試(Pitting corrosion testing)

孔腐蝕是一種局部型的金屬腐蝕。若在表面積很小且位置固定不變的區域內，有相當大的金屬腐蝕（陽極），則產生的孔洞為深孔。若受腐蝕的表面積較大，則產生的孔洞為淺孔。孔腐蝕只在鈍性金屬發生，因此愈具鈍化特性的金屬愈易發生。在有鹵素離子的環境中，尤其是氯離子，因其能穿透氧化層或與氧化層反應，易造成嚴重腐蝕。減少孔腐蝕的方法有：

- 降低含氯離子環境中的氧氣濃度。
- 選擇適當材料如經表面處理的鎳鈦合金。
- 在含氯離子環境中添加足量的抑制劑，例如硝酸鈉、硫酸鈉。
- 金屬表面避免縫隙或沉積物等阻礙液體流動的因素。

若欲進行孔腐蝕測試，建議可參考 ASTM F2129(Standard Test Method for Conducting Cyclic Potentiodynamic Polarization Measurements to Determine the Corrosion Susceptibility of Small Implant Devices)。測試樣本狀態應模擬器材於臨床使用情境及植入時間，因此建議進行測試時應以最糟狀態 (Worst case)作為代表性樣本，最糟狀態樣本之判斷依據可為器材表面積、尺寸或幾何形狀。

測試報告應包含腐蝕/靜止電位(corrosion/rest potentials)、崩潰電壓(breakdown potentials)及極化曲線(polarization curves)，且建議可以包含於同一圖表中表示。

由於 ASTM F2129 未提供孔腐蝕測試之允收規格，建議可參考已上市產品且具有良好臨床使用經驗(如未有因腐蝕產生斷裂或因鎳離子釋放而產生不良反應等)來制定。建議測試應包含測試前後之外觀檢查，倘若器材進行測試時產生斷裂，可將前後外觀檢查結果列入，並可鑑別其點蝕現象位置。

### (2) 鎳離子釋放(Nickel ion release)

此測試主要評估器材於生理環境(控制溫度及 pH 值等)下，隨著時間變化的鎳離子釋放量。而測試溶液建議可選用磷酸鹽緩衝生理鹽水。若器材為長期接觸人體，其測試時間應涵蓋器材接觸人體時間；反之，若器材為植入人體，則建議測試時間至少 60 天。





測試取樣頻率應包含觀察至鎳離子最初發生釋放現象之時間點，例如永久植入器材，取樣頻率應至少包含試驗第一個月之 1、2、4、7、14、21 及 28 天，且自觀察到鎳離子最初發生釋放現象後，取樣頻率可改為每兩週一次，觀察緩慢釋放行為。測試樣本應以最糟狀態(如最大表面積、最具挑戰之表面光度或最大局部應變等)作為測試代表性樣本。本測試應進行確效試驗，以確認於進行測試時釋出之鎳離子不會消失於測試溶液中(如被萃取容器所吸收等)，而測試結果之表示方式可為每器材總累積釋放量(mg)及每天釋放量( $\mu\text{g}/\text{day}$ )。若欲比較不同型態器材釋放速率，建議測試結果應以器材表面積標準化，再進行比較之。

### (3) 伽凡尼腐蝕(Galvanic corrosion)

伽凡尼腐蝕的產生是由於兩種或兩種以上不同的金屬材料結合在一起時，產生電位差，驅動電化學反應，加速材料表面的腐蝕。兩種電位相距較大的材料耦合時，鈍性者形成陰極，而另一材料為陽極，於是產生了腐蝕現象。若選擇電位相距較小的材料，則形成的腐蝕情形也較不嚴重。因此腐蝕速率不單是與陰極、陽極金屬所具之活性有關，也與在較鈍性金屬表面上所進行的還原反應速率有關。

如同孔蝕腐蝕，伽凡尼腐蝕可能會造成比預期之鎳離子釋放量還大之影響，或造成器材機械性質損害。若器材組合除鎳鈦合金外，還包含其他不相似金屬，則建議應進行伽凡尼腐蝕試驗。伽凡尼腐蝕試驗方法建議可參考 ASTM F3044(Standard Test Method for Evaluating the Potential for Galvanic Corrosion for Medical Implants)。除了實際器材進行試驗外，亦可使用具代表性的測試片進行測試，惟測試片的製程須與器材相同，且其發生電流耦合(galvanic coupling)情況須為預期中的最糟狀態。此外，當所預期最糟狀態的電位偏移，主要並非來自電流耦合(galvanic coupling)，且器材其陰性相較於陽性材料表面積比率为低時(如心血管支架之標記線相對於整體表面積之比例)，則可以提供科學證據來取代實際測試。

## 四、生物相容性試驗(Biocompatibility)

關於鎳鈦合金器材其相關生物相容性試驗，建議可參考 ISO 10993-1(Biological Evaluation of Medical Devices-Part 1: Evaluation and Testing Within a Risk Management Process)進行相關試驗項目規劃。此外，依據圖四所示，若須進行鎳離子釋放試驗時，亦須針對器材其鎳離子釋放之可耐受攝取量(Tolerable Intake, TI)進行



相關風險評估。某些長期或永久植入鎳鈦合金醫材的病人長期暴露於鎳離子環境，可能會造成過敏等不良反應。美國醫療器材與輻射健康中心(Center for Devices and Radiological Health, CDRH)曾建議，經注射方式(非口服)之鎳離子可耐受攝取量為 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (如 70 公斤成人一天可耐受攝取量為 35  $\mu\text{g}$ )。然而美國國家環境保護局(United States Environmental Protection Agency, US EPA)則建議口服參考劑量為 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (如 70 公斤成人一天可耐受攝取量為 1400  $\mu\text{g}$ )。由於上述建議可耐受攝取量非為用來保護因鎳離子釋放到周邊組織造成的局部反應(如壞死、發炎或刺激反應等)，因此若器材之鎳離子釋放超過建議可耐受攝取量且無法說明其合理性時，建議應進行器材修飾(如表面優化)以降低此風險。

此外，由於現行某些患者因鎳離子所產生發炎反應之暴露最低限量仍未知，且也無法得知因鎳離子釋放量而造成發炎反應之可耐受攝取量，建議應於器材標籤標示適當警語。

## 五、標籤-警語(Labeling-Warnings)

由於無法得知對某些人造成發炎反應其鎳離子最低含量，建議應於長期接觸及永久植入之鎳鈦合金器材其標籤加註警語，以降低潛在反炎反應之風險。建議加註警語如下所示：

此器材包含鎳鈦合金，為鎳與鈦所組成的合金。若對上述金屬有過敏反應的人則可能會對此器材有過敏反應。建議在器材植入前，應向患者告知器材所包含材料種類，以及因這些材料引起過敏反應之可能性

## 結語

由於近幾年越來越多臨床證據顯示，鎳鈦金屬植入器材可能引起某些患者眾多不良反應(如疼痛或免疫/過敏反應)，美國 FDA 公告指引並加強針對此方面器材管理方式<sup>[6]</sup>，有別於以往之採用鎳鈦合金材質特定產品指引(如 2010 年公告適用血管內支架及相關輸送系統之指引)<sup>[7]</sup>，於 2019 年發佈鎳鈦合金材料指引草案，將管理範圍擴大至所有含有鎳鈦合金醫療器材；除了加強鎳鈦合金產品的上市前審查，FDA 亦透過上市後監控及上市後安全研究等方式，得知產品是否新增風險或安全問題。我國近年來開發鎳鈦合金醫療器材種類越來越多，如牙科矯正線、手術器械或導線等。本文藉由彙整前述 FDA 指引草案內容，說明鎳鈦合金醫療器材，於臨床前技術評估項目應特別注意的事項，



包含器材基本資訊(如組成成分、製程、超彈性/形柱記憶及轉換溫度等)、機械性質、腐蝕試驗、生物相容性試驗及標籤(警語)等，以提供國內研發單位及製造商於開發鎳鈦合金器材時，能依循基準所列相關臨床前技術評估項目納入考量，期許能透過臨床前嚴整管控，提升器材之功效，並同時減輕鎳鈦合金器材於植入人體時所衍生之風險。

### 參考文獻

1. Essure Permanent Birth Control Website:  
[https://www.washingtonpost.com/sf/style/2017/07/26/essure/?utm\\_term=.5cd590303448](https://www.washingtonpost.com/sf/style/2017/07/26/essure/?utm_term=.5cd590303448) accessed 2020/5/12.
2. US FDA, Statement: Efforts to Evaluate Materials in Medical Devices to Address Potential Safety Questions. 2019/03/15
3. Phase Transformation Process for SMAs Website:  
<https://cn.comsol.com/blogs/the-elephants-of-materials-science-smas-never-forget-their-shape/> accessed 2020/5/12.
4. Shape Memory Effect–Intelligent Alloys Website:
5. <https://www.skyfilabs.com/project-ideas/shape-memory-effect-intelligent-alloys> accessed 2020/5/12.
6. ASTM F2129: Standard Test Method for Conducting Cyclic Potentiodynamic Polarization Measurements to Determine the Corrosion Susceptibility of Small Implant Devices.
7. US FDA, :Biological Responses to Metal Implants. 2019/09
8. US FDA, Guidance: Non-Clinical Engineering Tests and Recommended
9. Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems. 2010/04/18