



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

人工智慧醫療器材之美國法規管理方向及上市產品簡介

張孟筑¹

前言

隨著大數據、雲端儲存與高效能電腦逐漸普及，人工智慧技術近年來掀起第三波發展熱潮^[1]。有鑒於其高度影響力，各國政府紛紛擘畫發展策略，以作為國家資源投入的重點方向，而產業各界亦積極投入於人工智慧技術產品化，期望能在此巨變關鍵時刻，搶占人工智慧服務之先機。其中，人工智慧技術於醫療保健領域之發展潛力更是不容小覷，自從 2018 年 4 月美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, U.S. FDA)首度核准無需經由醫師判讀，即可提供糖尿病視網膜病變篩檢結果的人工智慧醫療器材 IDx-DR^[2]，醫療領域隨即興起一波人工智慧應用風潮。

相較於傳統硬體類的醫療器材，使用人工智慧演算法之醫療器材軟體，無須為硬體的一部份，可以由軟體本身達到醫療效能；且人工智慧演算法具黑箱特性^[3-4]，往往無法從外部去理解模型運作機制，或透過演繹推理來預測或解釋其輸出結果，也因此臨床驗證顯得格外重要。此外，某些人工智慧醫療器材軟體使用具自適應性(adaptive)之演算法，產品上市後可基於當地病患族群特性、醫師使用習慣，持續學習並精進產品性能。由於人工智慧醫療器材軟體具備上述獨特性，如何進行人工智慧醫療器材之效能驗證及上市後管理，對於法規單位而言也是一項全新的挑戰。為此，美國 FDA 於 2017 年啟動研擬相關監管措施，期望能在確保患者安全性及促進創新技術之間取得平衡。

本文除了簡述人工智慧技術於醫療領域的應用之外，將以美國 FDA 近期發佈之「醫療器材軟體之臨床評估(Software as Medical Device: Clinical Evaluation)」^[5]、「數位健康軟體預認證計畫(Pre-Certification Program)」^[6]及「使用人工智慧/機器學習演算法之醫療器材軟體變更之管理架構-討論文件(Proposed Regulatory Framework for Modifications to Artificial Intelligence/Machine Learning-Based Software as a Medical Device)」^[7]等法規文件為主軸，說明美國 FDA 現階段對於人工智慧醫療器材軟體的法規管理方向，最後概述美國已核准上市的人工智慧醫療器材，其上市途徑與核准適應症。期望透過本篇文章的整理，協助國內相關單位了解美國對於人工智慧醫療器

¹ 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

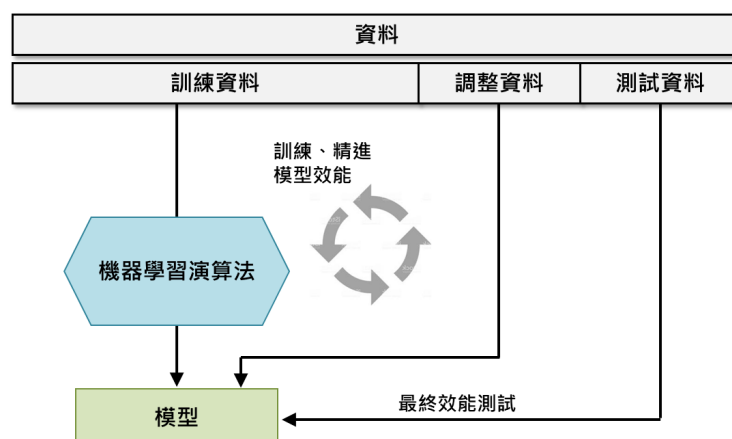
Regulatory Science, Service for Life

材產品的法規管理模式。

人工智慧技術簡介

人工智慧(artificial intelligence, AI)為計算機科學中的一個研究領域，致力於使電腦系統具備仿人類思維的邏輯能力，以解決過去須仰賴人類智慧才能解決的任務，如演繹推理、型態辨識、自然語言處理。

機器學習(machine learning, ML)為實踐人工智慧的其中一種方式，此概念由美國電腦科學家 Arthur Samuel 於 1959 年所提出^[8]。相較於傳統演算法須給定靜態、明確的程式指令，機器學習的核心價值在於能使電腦系統從大量數據中自動學習、逐步完善，並根據學習經驗來完成指派之任務。實務上，機器學習需仰賴大量的訓練資料(training data)以建構初始模型，並持續使用調整資料(tuning data)精進模型效能，最終再以測試資料(testing data)確認模型最終表現(圖一)^[9]。而類神經網路(neural network)為目前最常見的機器學習模型，係由電腦科學家模仿生物神經網路之結構、功能所建構出的數學模型^[10]。如圖二左，傳統類神經網路包含三層神經元結構，其中用於接收輸入變數的神經元稱為輸入層(input layer)，產生最終預測結果的神經元則為輸出層(output layer)，而隱藏層(hidden layer)的功能在於透過互聯節點之間的權重運算來進行特徵擷取(feature extraction)，以解析出輸入層與輸出層之間的複雜關係^[11]。



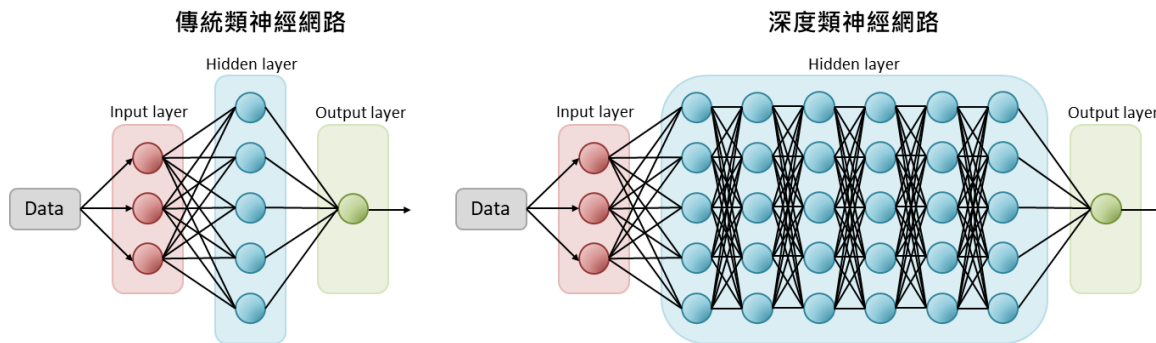
圖一、機器學習模型之建置、調整與測試

相較於傳統類神經網路模型，深度類神經網路(deep neural network，或稱深度學習 deep learning)進一步使用數十層至上百層的隱藏層^[12]，藉由大量節點來增加模型運算深度(如圖二右)。其中，卷積神經網路(convolutional neural networks, CNN)屬較為

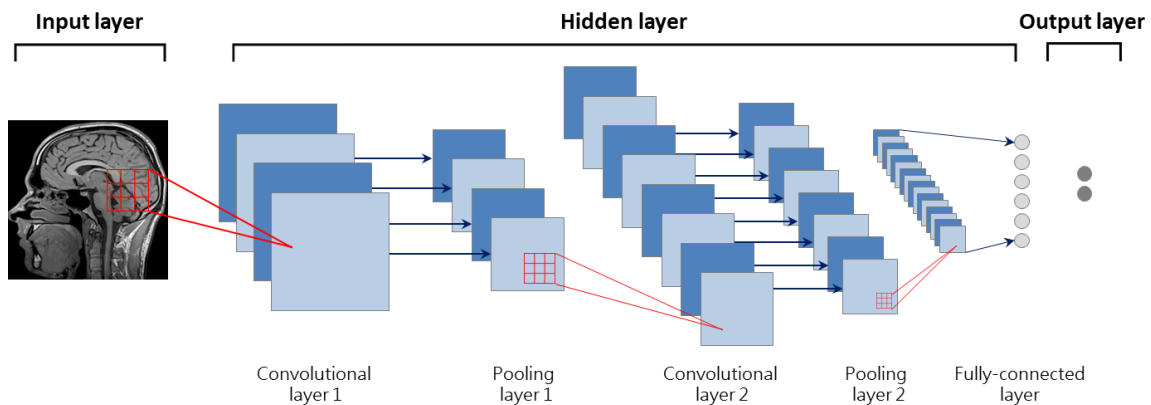


致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

常見的深度類神經網路架構(圖三)，於圖像辨識、語音辨識等領域有著極佳的效果。然而，深度學習技術發展初期受限於電腦運算效能、反向傳播算法梯度消失^[14]等問題，致使研究熱潮逐漸停滯。所幸近年來類神經網路演算法持續優化，且受惠於雲端儲存與大數據的普及，深度學習技術再次迎來曙光。另一方面，圖形處理運算架構^[15]於 2012 年問世，優異的平行運算能力解決了深度學習大量矩陣、卷積運算的需求，更揭開了第三次人工智慧熱潮的序幕。



圖二、傳統類神經網路及深度類神經網路之示意圖^[12]



圖三、卷積神經網路示意圖^[13]註 1

註 1 典型的卷積神經網路包含單個或多個卷積層(convolution layer)、池化層(pooling layer)，並於輸出端連結全連接層(fully-connected layer)。其中，卷積層可透過指定尺寸的滑動視窗(sliding window，或稱為 convolution kernel)，由上而下依序取得圖像中的局部特徵，以作為下一層的輸入資訊。而池化層的目的在於將降維採樣(dimensionality reduction)，在保留重要特徵的前提下，減少每張特徵圖像的尺寸維度，以避免過度擬合(over-fitting)並提升系統運算效率。最後將經過卷積層、池化層後的特徵資訊輸入至全連接層後，以進行最終分類並輸出預測結果。

致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

人工智慧技術於醫療領域之應用

人工智慧技術於模型建構階段須使用大量的結構化資料，而醫療領域正好為其提供了良好的發展條件。除了電子病歷、醫學影像、病理切片等傳統資料來源，穿戴式感測裝置的普及不僅帶來了龐大的數據量，更得以蒐集過去難以觸及的個人健康管理、居家疾病監控等資料。同時，物聯網及雲端儲存技術使得數據傳輸及分享更加容易，也提供了人工智慧技術導入醫療領域的機會。依據 Frost & Sullivan 研究報告^[16]，2016 年人工智慧應用於醫療照護領域所創造之市場規模為 10.6 億美元，預估 2021 年將可達 66.6 億美元，將近 40% 的年複合成長率亦反映了市場規模增長的潛力。

IEEE Spectrum 指出人工智慧技術運用於醫療照護有八大優勢領域^[17]，包含機器手臂輔助手術、醫學影像分析、基因分析、病理切片分析、臨床決策系統、虛擬醫療照護、醫療管理、心理健康監控。過去五年間，相關研究之學術文獻呈指數性成長，亦有眾多國際大廠跨界投入，如 Google 與史丹福大學合作，使用深度學習演算法分析視網膜影像以識別出心血管疾病的潛在風險^[18]，而 Microsoft 則積極投入基因分析平台、放射治療計畫軟體、醫療聊天機器人等產品的開發^[19]，顯見人工智慧技術於醫療領域之應用趨勢。

美國人工智慧醫療器材軟體之法規管理方向

(一) 醫療器材軟體(SaMD)的風險分類架構(Possible Framework for Risk Categorization)

使用人工智慧技術之軟體如其應用目的為疾病或其他生理狀況的診斷，或用於疾病的治癒、減緩、治療，則符合醫療器材之定義^[20]。此類軟體因非醫療器材硬體的一部份，且非用於驅動或控制硬體，可無需透過硬體即能獨立達到預期的醫療用途，而屬於醫療器材軟體(Software as Medical Device, SaMD)的範疇^[21-22]。美國 FDA 針對人工智慧醫療器材軟體的管理模式係奠基於 SaMD 之基礎，並導入國際醫療器材法規論壇(International Medical Device Regulatory Forum, IMDRF)對於 SaMD 的風險分類架構，以供人工智慧醫療器材軟體的製造業者有所依循。

美國 FDA 建議醫療器材軟體的製造業者可參考 IMDRF 於 2014 年發佈之「Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Consideration」(IMDRF/SaMD WG/N12Final:2014)^[23]，所提供的 SaMD 風險分類架構(表一)。依據

致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

產品提供資訊在醫療決策中的重要性(治療或診斷、推動臨床管理、告知臨床管理資訊)，及適用之醫療照護情形(危急、嚴重、非嚴重)，將產品對於病人或公眾健康的影響程度，分為四個風險類別(第 I、II、III、IV 類)。影響最低為第 I 類產品，可用於告知嚴重及非嚴重病症之臨床管理資訊，或推動非嚴重病症之臨床管理；反之，影響最高為第 IV 類產品，可提供治療或診斷危急病症之功能。

表一、IMDRF 對於 SaMD 風險分類之建議^[23]

SaMD 適用之醫療照護情況	SaMD 提供的資訊對於醫療照護決策之重要性		
	治療或診斷	推動臨床管理	告知臨床管理資訊
危急情況	IV	III	II
嚴重情況	III	II	I
非嚴重情況	II	I	I

值得注意的是，上述風險分類非用於取代現行醫療器材分級制度(Class 1、2、3)，而是區分軟體產品風險類別，以提供適合各類軟體產品之風險考量建議。

(二) 醫療器材軟體(SaMD)的臨床評估(Clinical Evaluation)

由於人工智慧醫療器材軟體輸出結果可能直接或間接影響臨床決策，故其演算模型開發之理論依據須受到嚴格審視，以避免該模型因隱含偏差(bias)或基於商業考量，而導致輸出結果偏頗。然而，以深度學習為首的人工智慧技術具黑箱特性，往往無法從外部去理解演算模型運作機制，亦無法透過演繹推理來預測或解釋其輸出結果，故軟體製造業者須於演算模型透明度及產品效能間取得平衡。另一方面，由於疾病態樣的多樣性，部分演算法於調整階段雖具有良好診斷表現，卻無法實際應用於更為複雜的實際臨床使用情境。因此，人工智慧醫療器材軟體的臨床評估(clinical evaluation)顯得格外重要。

美國 FDA 於 2017 年 12 月公告了一份「Software as a Medical Device (SaMD) : Clinical Evaluation」指引^[24]，該指引直接導入 IMDRF 同年 9 月發佈的法規文件 (IMDRF/SaMD WG/N41Final:2017)^[25]。此文件建議醫療器材軟體製造業者於產品上市前進行完整臨床評估(clinical evaluation)，藉由持續地產生、蒐集、分析及評估臨床資料，進而產生臨床證據，以驗證產品具備足夠之安全、有效性，且能符合其宣稱之效能。指引所建議之 SaMD 臨床評估可區分為以下三個步驟：



- (1) 有效的臨床關聯性(Valid Clinical Association)：應確認 SaMD 輸出資訊是否可精確地對應至宣稱適用之醫療情況。有效的臨床關聯性可視為臨床接受度的指標，並代表該 SaMD 在所宣稱的預期用途中，輸出資訊具備多少臨床意義與信心程度。
- (2) 技術確效(Technical Validation)：應確認 SaMD 是否被正確的建構，包含是否能穩定的處理輸入資料，並產生正確且精準的輸出結果，並具可重複性(repeatability)及再現性(reproducibility)。

臨床確效(Clinical Validation)：應確認 SaMD 輸出資料是否具有臨床意義，可達到預期的臨床用途。SaMD 臨床確效可視為 SaMD 中演算法確效結果與臨床預期用途之間的關聯性。其中，美國 FDA 建議風險分類為第 III 類、IV 類，及部分第 II 類 SaMD 之臨床評估資料應由內、外部專家進行獨立審查。經由獨立審查臨床評估資料，不僅可以早期識別出 SaMD 可能的設計缺陷，亦可讓使用者對 SaMD 的性能指標更有信心。有關 SaMD 風險分類架構與臨床評估之詳細內容，可參考當代醫藥法規月刊第 59 期^[26]與第 97 期^[27]法規文章。

(三) 醫療器材軟體預認證計畫(Pre-Cert Program)簡化產品上市前審查流程

美國 FDA 現有上市前審查機制主要針對傳統硬體類醫療器材所設計，相較於傳統硬體醫療器材的修正或次代產品的推出多需數月至數年的時間，軟體類產品的開發、更新週期迅速且頻繁，使得軟體製造業者有機會於短時間內(數週至數月)推出新一代產品，以滿足使用者需求，此外，亦有機會於不良反應發生前解決軟體問題，以降低對病人的實際傷害。然而，對於頻繁版次或功能更新的軟體產品而言，如軟體更新或推出下一代軟體就須進行新案審查或變更，勢必將對軟體類產品上市時程造成阻礙；另一方面，如僅仰賴上市前針對程式碼之審查，較不易確認此類軟體產品之整體安全性。有鑑於此，美國 FDA 於 2017 年推動「軟體預認證計畫(Software Precertification Program)^[28]，以下簡稱 Pre-Cert Program」，期望打造適合醫療器材軟體之法規管理架構。

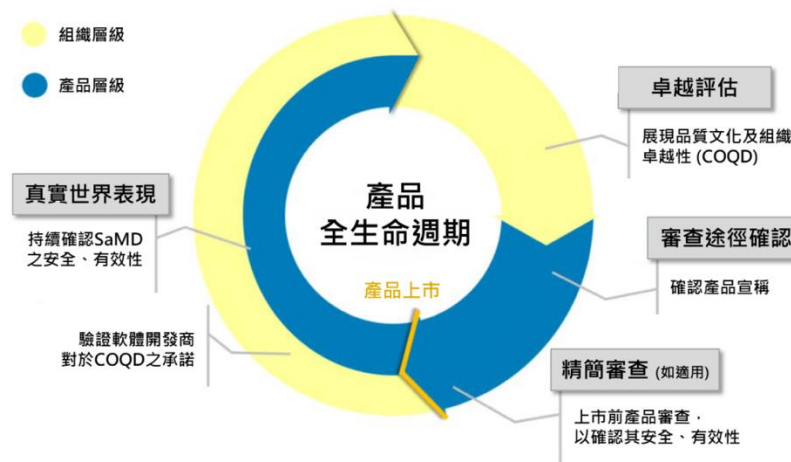
美國 FDA 認為，軟體製造業者於產品本身生命週期所展現之品質文化，將直接影響產品最終之安全、有效性。因此，Pre-Cert Program 的核心概念在於將過去以產品為本位的上市前審查機制，改為對於軟體廠商的組織文化進行整體評估，並配合產品全生命週期(total product lifecycle, TPLC)的管理模式來加強醫療器材軟體上市後的監管強度。此計畫之願景在於讓具有卓越品質文化，且承諾持續監控產品真實世界表現的醫



療器材軟體廠商，其所製造開發之低風險軟體可以減免審查，直接上市；或較高風險的軟體可透過精簡途徑，進行上市前審查^[28]，以縮短軟體產品之上市時程，又確保上市軟體的品質、安全及有效性。

今年(2019)年初美國 FDA 公告「Developing a Software Precertification Program: A Working Model V1.0」^[28]，上述文件顯示初步規劃之 Pre-Cert Program 架構可分為「卓越評估(excellent appraisal)」、「審查途徑確認(review determination)」、「精簡審查(streamlined review)」及「真實世界表現(real world performance)」四個部分：

- (1) 卓越評估(excellent appraisal): 美國 FDA 同樣導入 IMDRF 於 2015 年公佈的「Application of Quality Management System」(IMDRF/SaMD WG/N23Final:2015)^[29]，從組織架構、支持產品開發生命週期流程，及產品實現與使用流程等十二個面向，進行廠商的品質文化及組織卓越性(culture of quality and organizational excellence, CQOE)評估。如經美國 FDA 評估為具品質文化及組織卓越性的軟體廠商，將再依據其卓越程度區分為 Level 1 Pre-Cert、Level 2 Pre-Cert 兩個預認證級別。
- (2) 審查途徑確認(review determination)：針對取得預認證資格之軟體廠商，須於「審查途徑確認」階段提交產品相關資料，並由美國 FDA 依據軟體廠商之預認證級別、SaMD 風險類別，決定擬申請 SaMD 適用之上市法規途徑。如 SaMD 為低風險軟體，可減免審查，直接上市；如為較高風險的 SaMD，則可透過上市前精簡審查的途徑上市。
- (3) 精簡審查(streamlined review)：如經美國 FDA 判定為精簡審查的途徑，則廠商需提交與產品細節有關之資料，如風險管理、臨床評估資料，以確保產品上市前的安全、有效性。
- (4) 真實世界表現(real world performance)：無論擬申請的軟體為減免審查亦或是由精簡審查途徑上市，產品上市後，美國 FDA 將持續評估軟體廠商是否信守對於卓越原則、蒐集產品真實世界表現的承諾。



圖四、延續產品全生命週期之軟體預認證計畫

(四) 使用人工智慧/機器學習演算法之醫療器材軟體變更之管理架構 - 討論文件

目前美國 FDA 核准之人工智慧醫療器材軟體，其演算模型多為鎖定式(locked)，即產品上市後，使用之模型及參數不再變動。然而，人工智慧演算法的優勢在於其迭代改進、持續學習的能力，如部分人工智慧醫療器材使用具自適應性(adaptive)的演算法，可於產品上市後，基於當地病人群體特性、醫師使用習慣持續調整其效能。依據美國 FDA 先前發佈之「評估醫療器材軟體變更是否需重新提交 510(k)申請之判定流程」指引^[29]，如上述軟體變更將影響產品效能表現，將須於每次變更前重新提交 510(k)申請。然而，頻繁的變更申請勢必使人工智慧醫療器材之發展受到限制，因此美國 FDA 重新構思使用人工智慧/機器學習演算法的醫療器材軟體，其上市後軟體變更之管理架構，並於今年 4 月發布「使用人工智慧/機器學習演算法之醫療器材軟體變更之管理架構」討論文件^[7]，允許在確保 AI/ML SaMD 產品安全性的前提下，充分發揮其自適應及迭代改進的優勢。

依據此份討論文件，軟體廠商未來可選擇於上市前審查階段，一併提交「事先訂定之變更控制計畫(pre-determined change control plan)」，敘明該產品上市後可能進行的軟體變更計畫，提交文件應包含以下兩部份：

- (1) SaMD 預先規範 (SaMD Pre-Specification, SPS)：應說明此產品未來可能的變更類型，如輸入資料、性能、適應症，且需清楚界定可能的變更範圍。

演算法變更流程 (Algorithm Change Protocol, ACP)：針對 SPS 載明的變更類

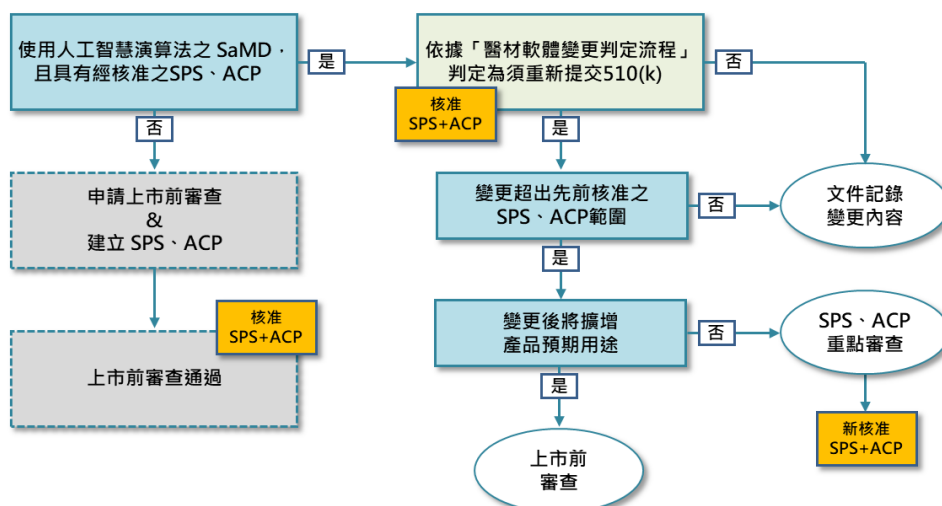


致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

型，廠商應具體說明各步驟處理流程、風險控制措施，及如何確保軟體變更後仍為維持產品之安全及有效性。於此架構下，未來軟體廠商可先參考過去發布之「評估醫療器材軟體變更是否須重新檢送 510(k)申請」指引^[30]，以風險管理角度評估此變更所造成的風險是否被合理降低，並確認是否須檢送新的 510(k)申請，或僅需由軟體廠商自行記錄變更內容。如評估結果為須重新檢送 510(k)申請，則進入下一階段判斷步驟，確認此次變更是否超出先前核准之 SPS、ACP 範圍，如未超出，則可僅以文件紀錄變更內容；反之，若超出原核准 SPS、ACP 範圍，且變更目的為擴增產品預期用途，則須重新檢送 510(k)申請。另一方面，針對超出原核准 SPS、ACP 範圍但非用於擴增適應症之變更，美國 FDA 將針對 SPS、ACP 進行重點審查，並視情況重新核准其 SPS、ACP 範圍。

美國已核准上市之人工智慧醫療器材軟體

截至 2019 年 7 月，美國 FDA 共核准 21 餘項使用人工智慧演算法之醫療器材軟體，彙整如表二(資料來源：美國 FDA 510(k)及 De Novo 資料庫，核准摘要中包含人工智慧、機器學習、深度學習、類神經網路等關鍵字的产品)。其中，IDx-DR、ContaCT、OsteoDetect 以 De Novo 途徑申請上市，其餘產品則以具類似品醫療器材之 510(k)取得上市許可，皆屬於第二等級醫療器材。



圖五、人工智慧醫療器材軟體上市後軟體變更途徑^[7]



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表二、美國 FDA 核准之人工智慧醫療器材(依核准日期排序)

產品名稱	核准號碼	法規編號	產品碼	核准日期
DeepCT	K182875	892.2080	QAS	2019/07/10
RayCare 2.3	K191384	892.5050	MUJ	2019/07/08
Koios DS For Breast	K190442	892.2060	POK	2019/07/03
HealthICH	K190424	892.2080	QAS	2019/06/13
BriefCase	K190896	892.2080	QAS	2019/05/31
HealthPNX	K190362	892.2080	QFM	2019/05/06
BriefCase	K190072	892.2080	QAS	2019/04/15
CmTriage	K183285	892.2080	QFM	2019/03/08
PowerLook	K182373	892.2090	QDQ	2018/12/06
Icobrain	K181939	892.2050	LLZ	2018/11/06
Accipiolx	K182177	892.2080	QAS	2018/10/26
BriefCase	K180647	892.2080	QAS	2018/08/01
Workflow Box	K181572	892.2050	LLZ	2018/07/10
EchoMD	K173780	892.2050	LLZ	2018/06/14
HealthCCS	K172983	892.1750	JAK	2018/06/13
OsteoDetect	DEN180005	892.2090	QBS	2018/05/24
IDx-DR	DEN180001	886.1100	PIB	2018/04/11
Icobrain	K180326	892.2050	LLZ	2018/03/08
ContaCT	DEN170073	892.2080	QAS	2018/02/13
Arterys Oncology DL	K173542	892.2050	LLZ	2018/01/25
Arterys Cardio DL	K163253	892.2050	LLZ	2017/01/05

其中，IDx-DR 為第一個具自主性(autonomous)的人工智慧醫療器材軟體，可在無眼科專科醫師的監督下，獨立診斷出糖尿病造成之輕微以上視網膜病變。依據核准摘要(DEN180001)，該產品於上市前提交資料中，除完整軟體確效報告外，亦包含臨床試驗報告。此外，該產品將於上市後將持續進行演算法優化，為避免造成診斷偽陽性、偽陰性比例上升，申請商 IDx 已於上市前審查階段提交相關風險控管措施，並界定出需重新提交 510(k)申請之技術規格變更範圍。此項上市前擬定上市後變更範圍之文件，可對應前段所述「使用人工智慧/機器學習演算法之醫療器材軟體變更之管理架構-討論文件」中的管理方向。



用於偵測特定疑似病徵，並於危急情況下進行分流處理與提醒的醫療器材軟體也日益增加。ContaCT 率先於 2018 年 2 月以 De Novo 途徑取得上市許可，該產品透過分析腦部電腦斷層影像以偵測出可疑的腦部血管阻塞情況，並發送通知提醒醫護人員優先檢查這些影像。此產品僅用於識別可疑狀況，非為診斷用途，且醫師不應依賴輸出結果做出臨床決策或取代完整臨床診斷流程。隨後，BriefCase (K180647、K190072、K190896)、AccipioloX、CmTriage、HealthICH 陸續以 ContaCT 作為類似品取得 510(k) 上市許可，可針對顱內出血、肺部栓塞等情況提供分流及提醒功能。

另一類人工智慧醫療器材軟體主要用於輔助診斷特定疾病，但軟體輸出結果不能作為主要診斷依據。例如 OsteoDetect 使用深度學習演算法分析手部 X 光影像，可標記出遠端橈骨骨折位置，以輔助醫師進行影像判讀。該產品於 2018 年 5 月以 De Novo 途徑核准上市，屬於使用放射影像進行病灶偵測、定位，且非用於取代醫師診斷結果之電腦輔助偵測軟體(CADe)、電腦輔助診斷軟體(CADx)。同年(2018)年底，可用於偵測乳房組織密度異常及鈣化位置，並輸出惡性腫瘤可能性數值的 PowerLook Tomo Detection V2 Software 隨即與 OsteoDetect 進行類似品實質等同比對，循 510(k) 途徑取得上市許可。

大多數使用人工智慧或機器學習演算法的醫療器材軟體，由於其宣稱適應症/預期用途及演算法，與過去已核准上市的醫療器材軟體不同，較難以實質等同的方式申請上市，因此多以 De Novo 途徑核准上市。雖然後續類似適應症或預期用途的醫療器材軟體得以 510(k) 途徑，與類似產品進行實質等同比對而獲得上市許可執照，但從多數的核准摘要文件中可看出，其上市提交的資料仍須包含相關臨床試驗報告，以證明產品所宣稱的效能。

結語

近兩年經美國 FDA 核准上市之人工智慧醫療器材軟體日益漸增，台灣的研發團隊或軟體業者也躋身人工智慧醫療器材產業的開發行列。由於台灣在醫療照護系統、醫療品質、醫療資料量、醫療資料數位化、軟體設計開發等方面，皆有著相當的領先優勢，如能強化、整合既有之資源，在此波人工智慧浪潮中將可佔有一席之地。在人工智慧醫療器材軟體產業扎根茁壯的同時，如何建立適切的法規管理制度，也是產業界關注的重點。雖然國內尚未公告人工智慧醫療器材相關管理辦法，但透過本文綜整現階段美國 FDA 對於人工智慧醫療器材軟體的法規管理方向，希望對於規劃開發此類產品進入美國



市場之國內製造商，提供可依循之方向及原則，也期望我國可以盡快完成相關管理辦法之擬訂，以達到促進產業發展與增進病患福祉之目的。

參考文獻

1. 工業技術研究院，「預見AI大未來」，工業技術與資訊第311期9月號，2017.
2. US FDA, "FDA Permits Marketing of Artificial Intelligence-based Device to Detect Certain Diabetes-related Eye Problems" , 2018.
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-artificial-intelligence-based-device-detect-certain-diabetes-related-eye>.
3. W. Knight, "The Dark Secret at the Heart of AI" , *MIT Technology Review*, 2017.
4. D. Sussillo et al., "Opening the Black Box: Low-dimensional Dynamics in High-dimensional Recurrent Neural Networks" , *Neural Computation*, 25, 626–649, 2013.
5. US FDA, "Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation" , 2017.
6. US FDA, "Developing a Software Precertification Program: A Working Model" , 2019.
7. US FDA, "Proposed Regulatory Framework for Modifications to Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-based Software as a Medical Device (SaMD)-Discussion Paper and Request for Feedback" , 2019.
A. L. Samuel et al., "Some Studies in Machine Learning Using the Game of Checkers" , *IBM Journal of Research and Development*, 3, 3, 210–229, 1959.
8. B.D Ripley, "Pattern Recognition and Neural Networks" , *Cambridge University Press*, 1996.
9. W.S. McCulloch et al., "A Logical Calculus of the Ideas Immanent in Nervous Activity" , *Bulletin of Mathematical Biophysics*, 5, 4, 115–133, 1943.
10. E. J. Topol, "High-Performance Medicine: the Convergence of Human and Artificial Intelligence" , *Nat. Med.*, 25, 1, 44–56, 2019.
11. F. Pesapane et al., "Artificial Intelligence in Medical Imaging: Threat or



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- Opportunity? Radiologists Again at the Forefront of Innovation in Medicine" , *European Radiology Experimental*, 2:35, 2018.
12. G. Chartrand et al., "Deep Learning: A Primer for Radiologists" , *Radiographics*, 37(7), 2113-2131, 2017.
 13. S. Hochreiter et al., "Gradient Flow in Recurrent Nets: the Difficulty of Learning Long-term Dependencies, *IEEE Press*, 2001.
 14. Y. LeCun et al., "Deep Learning" , *Nature*, 521, 436-444, 2015.
 15. Frost & Sullivan, "Cognitive Computing and Artificial Intelligence Systems in Healthcare" , 2015.
 16. IEEE SPECTRM, "How IBM Watson Overpromised and Under-delivered on AI Health Care" , 2019.
 17. R. Poplin et al., "Prediction of Cardiovascular Risk Factors from Retinal Fundus Photographs via Deep Learning" *Nature Biomedical Engineering*, vol. 2, no. 3, pp. 158-164, 2018.
 18. J. Drees, "Microsoft to Develop System to Analyze Biomedical Data, Enhance Gene Therapy" , *Clinical Leadership & Infection Control*, 2019.
 19. Section 201(h) of the Federal Food, Drug & Cosmetic Act.
 20. US FDA, Software as a Medical Device (SaMD)
<https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health/software-medical-device-samd>
 21. IMDRF, "SaMD N10: Software as a Medical Device (SaMD): Key Definitions" , 2013.
 22. IMDRF, "SaMD N12: Software as a Medical Device (SaMD): Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations" , 2014.
 23. US FDA, "Software as a Medical Device (SAMd): Clinical Evaluation" , 2017.
 24. IMDRF, "SaMD N41: Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation" , 2017.
 25. 財團法人醫藥品查驗中心· "醫療器材軟體於國際醫療器材法規管理論壇之定義與風險分類" · 當代醫藥法規月刊第59期 · 2015.
 26. 財團法人醫藥品查驗中心 · "醫療器材軟體之臨床評估" · 當代醫藥法規月刊第



97期 · 2018.

27. US FDA, "Developing a Software Precertification Program: A Working Model" , 2019.
28. IMDRF, "SaMD N23: Software as a Medical Device (SaMD): Application of Quality Management System" , 2015.
29. US FDA, "Deciding When To Submit A 510(k) for a Change to an Existing Device - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff" , 2017.