

醫院用無菌導尿管之無菌性監測

葉美伶 林育如 翁淑菁 章偉浩 許家銓 楊依珍 王德原 陳惠芳 施養志

食品藥物管理署研究檢驗組

摘 要

無菌導尿管常用於手術過後、長期臥床之病患或長期行動不便無法自行排尿者，因使用時直接侵入人體，其產品無菌性直接影響使用者安全，故本署已將此類型醫材無菌性列為102年後市場監測重點項目。本計畫針對國內核准製造及輸入之24張標示“已滅菌”導尿管許可證，委由各地方政府衛生局進行分階段抽樣，第一階段由各衛生局就轄區內醫療院所及導尿管販賣場所隨機抽樣，第二階段由衛生局直接赴製造廠及輸入商進行源頭抽樣，第三階段則赴22家醫學中心進行抽樣，共抽得80件檢體，產品種類佔該有效許可證之79.1%。各檢體依據中華藥典第七版無菌試驗法進行試驗。檢驗結果有13件檢體檢出遭細菌或/與黴菌污染，不合格率達16.3%，其中國產、陸輸及輸入產品不合格率分別為25、14.3、13.2%，而在國內22家醫學中心的抽驗不合格率則為13%。此外，本次調查亦發現部分檢體有包裝標示之缺失，包括品名標示與許可證登記不符、未標示許可證字號、生產國家與許可證登記不符等情形。上述各無菌試驗不合格及標示不符合檢體，已逐一函送各轄區衛生局進行後續裁處，同時本署依據風險管控之原則，針對國產業者啟動不定期GMP查核；另有關輸入產品，要求其原製造廠提出矯正預防措施送本署核備，以確保醫療器材之安全及有效性。此外，為提升國內無菌醫療器材之品質，本署亦於102年度推動「醫療器材無菌確效作業之品質提升及查核計畫」，以輔導訪查方式強化業者對於無菌醫材產品之滅菌相關作業能力，希望藉此降低無菌醫療器材之不符合率，減少無菌產品對患者造成之風險性，以保障國人之健康及醫療品質。

關鍵詞：無菌導尿管、無菌試驗、環氧乙烷(E.O.)、 γ -ray

前 言

無菌導尿管為單次使用拋棄式之塑膠/矽膠材質侵入式第二等級無菌醫療器材，使用上須將導管插入患者體內(尿道)，多用於重症或行動不便之慢性病患者，過去本署尚未對此項產品進行無菌性監測，為提升病患使用無菌導尿管之安全性，以降低院內感染風險，監控導尿管之無菌性確有其必要性。醫院用無菌導尿管常用於外科手術，且直接與人體組織接觸。此類產品若因滅菌不完全或運送、保存不當等

原因，以致遭受微生物污染，再將這些無法保證無菌狀態之導尿管用於前述免疫力不足的患者，極易導致細菌等微生物感染，甚至引發敗血症而有危害生命之虞。國外文獻報告調查拉丁美洲、亞洲、非洲及歐洲等國家共173個加護病房，病患使用導尿管比率為67%，因長時間放置導尿管發生相關泌尿道感染為6.3次/千天⁽¹⁾；國內依據衛生福利部疾病管制署於「台灣醫療照護相關感染監視資訊系統」2003-2010年報告資料顯示，泌尿道感染在醫學中心為30-45%，區域醫院為31-38%，都是佔所有

感染部位的第一位⁽²⁾。由上述國內外文獻報導得知此類產品無菌性之良莠，將嚴重影響患者之使用風險。

美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)於2008年12月12日公告「Submission and Review of Sterility Information in Premarket Notification(510(k)) Submissions for Devices Labeled as Sterile」⁽³⁾指引草案中之無菌保證度(Sterility Assurance Level, SAL)中說明，除了用來接觸健康完整皮膚之無菌醫療器材外，其他所有無菌醫療器材，為了確保其無菌保證度，皆須完成無菌確效後始得上市，亦有文獻指出，病患於手術中的感染率可藉由維持醫療器材的無菌性而降低⁽⁴⁾，因此，醫療器材之無菌性與病患感染率息息相關。

本署自成立以來未曾對醫院用無菌導尿管產品進行後市場監測計畫，本計畫即以該類型產品為優先調查對象，監測範圍涵蓋24張國產及輸入且標示“已滅菌”之許可證，委請全國各衛生局直接向轄區內之許可證持有廠商、代理商及產品使用單位(各縣市醫學中心及地區醫院)抽樣無菌導尿管進行無菌性試驗及結果分析，並藉此調查結果持續監測該類產品品質現況及瞭解產品品質之趨勢，並將相關資料提供給本署管理單位，作為管理施政之參考，對於無菌試驗不合格產品，亦函請相關衛生局進行調查與後續裁處，以維護國人健康。

材料與方法

一、材料及設備

(一)檢體

本計畫委由各地方政府衛生局進行分階段抽樣，第一階段由各衛生局就轄區內醫療院所及導尿管販賣場所隨機抽樣，第二階段由衛生局直接赴製造廠及輸入商進行源頭抽樣，第三階段則赴22家醫學中心進行抽樣，每件抽樣20支。

(二)試藥

1. 硫醇乙酸鹽液體培養基(Fluid

Thioglycollate Medium, FTM, Millipore Co., 啟新)

2. 大豆分解蛋白質乾酪素液體培養基(Tryptic soy broth, TSB, Millipore Co/啟新)
3. 沙氏葡萄糖固體培養基(Sabouraud Dextrose Agar, SDA, 啟新)
4. 胰蛋白大豆固體培養基(Tryptic Soy Agar, TSA, 啟新)
5. 細菌測試條(Agar strip TC, Biotest HYCON)
6. 黴菌測試條(Agar strip YM, Biotest HYCON)
7. 安瓶無菌檢查管(Millipore Co)
8. 緩衝液(Rinse fluid A, FTM, Millipore Co)

(三)儀器設備

1. 加壓蒸氣滅菌器(ASV-3023, SAKURA, Japan)
2. 環境空氣採樣器(OE-01-0770, Biotest RCS, Germany)
3. 生物安全櫃(ABS1200, Bioquell, UK)
4. 20-25℃培養箱(MIR 252, Sanyo, Japan)
5. 30-35℃培養箱(MIR 252, Sanyo, Japan)
6. 醫藥品無菌檢測裝置(Millipore Co, U.S.A.)

二、方法

無菌試驗以直接接種法及微孔濾膜過濾法方式進行，檢驗方法參考中華藥典第七版⁽⁵⁾。

(一)培養基配製

FTM及TSB依使用說明溶解後，分裝適當體積至廣口血清瓶中，以高壓蒸氣滅菌器進行滅菌(121℃, 15 min)。培養基配製後均須進行培養基無菌性及培養基效能試驗。

培養基無菌性：每批經高壓蒸氣滅菌之FTM及TSB，應取樣分別置於30-35℃及20-25℃培養箱中培養不少於14日，培養結束必須無微生物生長，以確定培養基本

身為無菌。

培養基效能試驗：每批經高壓蒸氣滅菌之FTM及TSB，各以約0.1 mL(濃度為10 -100 cfu/mL)之*Clostridium sporogenes*(ATCC 19404)、*Staphylococcus aureus*(ATCC 6538)、*Pseudomonas aeruginosa*(ATCC 9027)、*Candida albicans*(ATCC 10231)、*Aspergillus niger*(ATCC 16404)及*Bacillus subtilis*(ATCC 6633)分別接種於FTM及TSB，置於30-35℃及20-25℃培養箱中培養，若於5日內全部接種之培養基發現微生物生長，則該培養基適用。若培養基之無菌性或培養基效能試驗不適，則本批培養基不適用或本無菌試驗無效。

(二)環境監測

無菌試驗操作前後皆以環境空氣採樣器監測生物安全櫃內之環境，以agar strip TC(30-35℃培養21日)測試總細菌數，以agar strip YM(20-25℃培養28日)測試酵母菌及黴菌數。取胰蛋白大豆固體培養基(TSA)及沙氏葡萄糖固體培養基(SDA)各二片，置於生物安全櫃內四個角落，於無菌操作進行前打開蓋子，待操作完畢再將之蓋上，將TSA置於30-35℃培養箱中培養21日後觀察有無微生物生長，SDA置於20-25℃培養箱中培養28日後觀察有無微生物生長。

(三)無菌試驗-直接接種法

於無菌生物安全櫃內進行下述操作：撕開導尿管外包裝以無菌鑷子取出檢體，無菌剪刀分切成小段(約2 cm)後再縱剖，分別置於FTM及TSB，以使檢體可完全浸潤於培養基中為原則。將FTM置於30-35℃

培養箱中培養21日以上觀察有無微生物生長，TSB置於20-25℃培養箱中培養28日以上觀察有無微生物生長。

(四)無菌試驗-微孔濾膜過濾法

檢體編號S-54、S-55導尿管為單支金屬針不適用直接接種法，選用微孔濾膜過濾法操作。詳細操作方法請參照中華藥典第七版⁽⁵⁾。

三、結果判定

於觀察期間及培養終期檢視每一容器內是否有微生物生長(如產生混濁或於表面生長)，若觀察無任何微生物生長則判定該檢品符合無菌試驗之規定。若發現有微生物生長，同時綜觀試驗之環境(設備)監測，使用材料、試驗程序及陰性對照等驗證組之試驗，若顯示任何不適或無菌操作有誤，則本試驗無效，須以原試驗檢品數重新進行試驗。若發現有微生物生長，但無證據顯示本試驗無效，則判定該檢品不符合無菌試驗之規定。

結果與討論

一、依國產/陸輸/輸入許可證分析結果

無菌導尿管有效許可證24張，本年度抽樣涵蓋許可證19張，分別為國產5張、陸輸3張、輸入11張，許可證涵蓋率分別為100 %、100 %及68.7%，總涵蓋率為79.1%，表示抽樣檢體足以代表市面上使用產品之大部分。抽得檢體總數為80件，依生產國統計以馬來西亞佔最多(48.8%)，其次為台灣(25.0%)、韓國(10%)、中國大陸(8.8%)、日本(2.5%)、美國(2.5%)、德國及墨西哥(皆為1.3%)(表一)。不合格件數及

表一、檢體生產國統計表

國別	馬來西亞	台灣	韓國	中國大陸	日本	美國	德國	墨西哥
檢體數								
件數	39	20	8	7	2	2	1	1
百分比(%)	(48.8)	(25)	(10)	(8.8)	(2.5)	(2.5)	(1.3)	(1.3)

表二、國產/陸輸/輸入許可證張數與抽樣檢體件數不合格率分析表

	國產	陸輸	輸入	總數
登記有效許可證張數	5	3	16	24
抽樣許可證張數 (%)	5 (100)	3 (100)	11 (68.8)	19 (79.2)
不合格許可證張數	4	1	5	10
不合格許可證張數/抽樣許可證張數 (%)	4/5 (80.0)	1/3 (33.3)	5/11 (45.5)	10/19 (52.6)
抽樣檢體件數	20	7	53	80
不合格檢體件數 (%)	5 (25.0)	1 (14.3)	7 (13.2)	13 (16.3)

百分比分別為國產品5件(25.0%)、陸輸產品1件(14.3%)、輸入產品7件(13.2%)，總不合格率為16.2%(表二)，不合格率以國產品最高，5件不合格檢體含4張許可證，其中一張許可證於隨機抽樣及源頭抽樣各有1件不合格，是否有系統性問題，已經轉知相關主管單位予以查明輔導。對於不合格檢品皆已函知原送驗衛生局查明並依藥事法查處。

二、依抽樣方式分析結果

(一)隨機抽樣

由全國各地方衛生局分第一區(包含彰化縣、雲林縣、嘉義縣、嘉義市、宜蘭縣、花蓮縣、台東縣、屏東縣、台南市、高雄市、澎湖縣、金門縣及連江縣等13縣市)及第二區(基隆市、台北市、新北市、桃園縣、新竹縣、新竹市、苗栗縣、台中市、南投縣等9個縣市)進行分區市售隨機抽樣，抽樣地點涵蓋各級醫療院所、各生

表三、隨機/源頭/醫學中心抽樣檢體件數

	隨機抽樣	源頭抽樣	醫學中心抽樣	抽樣總數
國產	12	3	5	20
輸入	25	13	15	53
陸輸	2	2	3	7
合計	39	18	23	80

產廠、代理商等，共抽得39件檢體佔總件數48.8%，涵蓋11張許可證佔總抽樣許可證張數57.9%(表四)。以產地分佈分析，國產品為12件，輸入產品為25件，陸輸產品為2件(表三)。檢體經無菌試驗檢測，結果顯示有6件不合格，其中包含國產品3件及輸入產品3件，不合格率為15.4%(表四)。

(二)源頭抽樣

不分區域依藥廠或代理商所在地，請當地衛生局逕至源頭抽樣，共抽得18件檢體佔

表四、隨機/源頭/醫學中心抽樣檢體不合格率

抽樣方式	隨機		源頭		醫學中心	
品項	件數 (%)	許可證 (%)	件數 (%)	許可證 (%)	件數 (%)	許可證 (%)
抽樣數	39/80 ^a (48.8)	11/19 ^b (57.9)	18/80 (22.5)	15/19 (78.9)	23/80 (28.8)	9/19 (47.4)
無菌試驗 不合格數(%)	6/39 (15.4)	6/11 (54.5)	4/18 (22.2)	3/15 (20.0)	3/23 (13.0)	3/9 (33.3)

a. 抽樣檢體總數

b. 抽樣檢體許可證張數

總件數22.5%，涵蓋15張許可證佔總抽樣許可證張數78.9%(表四)。以產地分佈分析，國產品為3件，輸入產品為13件，陸輸產品為2件(表三)。源頭抽樣之檢體經無菌試驗檢測，結果顯示有4件不合格，其中包含國產品1件、輸入產品2件及陸輸產品1件，不合格率為22.2%(表四)。

(三)醫學中心抽樣

有鑒於醫學中心多收治重症病患，導尿管之無菌性更顯重要，本計畫亦請當地衛生局逕至轄內醫學中心抽樣。共抽得23件檢體佔總件數28.8%，9張涵蓋許可證佔總抽樣許可證張數47.4%(表四)。以產地分佈分析，國產品為5件，輸入產品為15件，陸輸產品為3件(表三)。醫學中心抽樣之無菌導尿管經無菌試驗檢測，結果顯示有3件不合格，其中包含國產品1件及輸入產品2件，不合格率為13.0%(表四)。

由表三得知醫學中心採用輸入品較國產及陸輸品多。不合格率以件數計，以源頭抽樣(22.2%)最高，其次為隨機抽樣(15.4%)，最後為醫學中心抽樣(13.0%)，源頭產品應加強追蹤檢核，其中有一項輸入產品在隨機抽樣、源頭抽樣及醫學中心抽樣皆各有1件不合格，表示其無菌確效系統非常不穩定，已經轉知相關主管單位予以查明追蹤處理。

三、依產品滅菌方法分析結果

由抽樣檢體外包裝標示統計所有抽樣檢體之滅菌方式，可分為二種： γ -ray及EO gas滅菌，以 γ -ray滅菌之檢體共39件，佔總件數(80件)之48.8%，不合格件數5件，不合格率為12.8%；以EO gas滅菌檢體共40件，佔總件數之50%，不合格件數7件，不合格率為17.5%，另有一件未標示滅菌方法，為不合格檢體(表五)。由此結果得知：二種滅菌方法幾乎各佔一半，但仍以環氧乙烷滅菌產品之不合格率較高，與歷年來醫療器材無菌試驗調查之結果相同。

表五、抽樣檢體滅菌方法件數及不合格率分析表

	抽樣數	不合格數	不合格百分比(%)
γ -ray滅菌	39	5	12.8
EO滅菌	40	7	17.5
未標示	1	1	100

結 論

本計畫監測之單次使用塑膠/矽膠材質無菌導尿管，由結果可看出被抽樣的19張有效許可證之產品中，10張許可證之產品被檢出不合格檢體，即有近5成(52.6%)具許可證之產品被檢出至少1件產品無菌性不合格(國產、陸輸、輸入許可證之產品被檢出不合格比例依序為25、14.3、13.2%)。這些無菌試驗不合格產品若未能儘速釐清導致微生物污染原因，並從而採取對應措施，將對國人產生相當程度之危害風險。

依目前不合格檢體之檢驗過程及後續微生物菌種鑑別結果可歸納以下幾點：

- 一、與歷來本組執行無菌紗布、棉花、敷料、針灸針、外科手術手套等之無菌性監測不同，導尿管屬於長條狀管路醫療器材，其存在之污染風險不同於其他類產品，藥典中也對此類產品特別提及，尤其是小管腔之管路醫療器材，在確效時需監控厭氧菌之污染，但大部分醫療器材廠皆依據ISO 11737-1,-2之微生物監測規範，其微生物監測方法只培養於TSB培養基，培養溫度32°C之條件並不有利於厭氧菌及部分黴菌生長，再則於污染濃度並不高的情況下，要偵測到是非常困難的。本計畫測得厭氧菌之培養基即為藥典使用之FTM培養基。
- 二、醫療器材大多以 γ -ray及EO gas滅菌來管控其無菌確效之保證，但若污染之微生物具有細胞壁或夾膜(如：黴菌或芽孢桿菌)，在滅菌過程中之劑量強度或滅菌時間不足，將無法完全殺死污染微生物，若提供各種適合其生長之條件(溫度、濕度、營養、pH值及含氧量等)，加上適當

培養時間，促使受傷之微生物逐漸自我修復後繼續繁衍，此亦即藥典規範培養時間最少為14天之考量，任何無菌產品當依其不同材質、形狀、污染源等作自我評估測試計畫，找出一個最適合又可達安全無菌的條件來管控產品之無菌度後，應再以無菌試驗作為最後管控措施。

參考文獻

1. Rosenthal, V. D., Maki, D. G., Jamulitrat, S. and *et. al.* 2010. International Nosocomial Infection Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am J Infect Control* 38: 95-104.
2. 陳瑛瑛、王復德。2013。導尿管相關泌尿道感染之管制策略。台灣感染管制雜誌 23：261-270.
3. U.S. Food and Drug Guidance. 2008. Draft Guidance for Industry and FDA Staff, Submission and Review of Sterility Information in Premarket Notification (510(k)) Submissions for Devices Labeled as Sterile.
4. Hutin Y., Hauri A. and Chiarello L., and *et.al.* 2003. Best infection control practices for intradermal, subcutaneous, and intramuscular needle injections. *Bull World Health Organ.* 81: 491-500.
5. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。行政院衛生署，台北。

Sterility Testing of Urinary Catheters in Taiwan : A Survey Report

MEI-LING YEh, YU-JU LIN, SHU-CHING WENG, WEI-HAO CHANG,
YI-CHEN YANG, DER-YUAN WANG, HWEI-FANG CHENG
AND DANIEL YANG-CHIH SHIH

Division of Research and Analysis, FDA

ABSTRACT

Sterile catheters are commonly used during surgery and for long-term bedridden patients. However, if catheters are not sterilized completely, they may cause infection. From January to June in 2013, 80 random samples were collected by the local health authorities from hospitals, pharmacies, factories and agents in Taiwan. The sterility test was conducted in accordance to the direct transfer method as described in the Chinese Pharmacopoeia VII. The results showed that 13 samples (16.25%) were disqualified and bacteria and/or fungi were isolated. Among the 13 samples, 21.7%, 14.3% and 14.0% were made in Taiwan, China and other countries, respectively. The disqualified rate of the samples collected from 22 medical centers was 13%. The result of this report has been sent to local health authorities to enforce the penalties to the suppliers who provided substandard samples. Based on risk management principles, random GMP inspection will also be implemented with domestic manufactures. Moreover, the TFDA has also introduced a program to strengthen the capacity of manufacturers to properly sterilize medical devices in the year of 2013. This report not only provides the current status of the relevant products to the medical institutions and health authorities, but also the strategies to reduce the rate of disqualification of sterile medical devices.

Key words: urinary catheter, sterility test