

生物滅菌過程指示劑臨床前測試基準

Guidance for Pre-clinical Testing of Biological Sterilization Process Indicators

111.7

【說明】

1. 本檢測基準係提供醫療器材商辦理產品查驗登記時，臨床前測試應檢附資料及進行項目之建議，未包含臨床試驗等其他資料之要求，醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規。製造業者亦應依個案產品結構、材質及宣稱效能提出完整驗證評估（含臨床前測試及/或臨床試驗等）之資料。
2. 本檢測基準依據現行之參考資料制定，惟科技發展日新月異，法規更新未逮處，為確保國人健康安全，審查人員將視產品宣稱效能、結構與設計之安全性及功能性，要求製造業者提供本檢測基準所列項目外之驗證評估（含臨床前測試及/或臨床試驗）資料；另本測試基準將不定期更新。
3. 臨床前測試資料應包括檢驗規格（含各測試項目之合格範圍及其制定依據）、方法、原始檢驗紀錄及檢驗成績書。
4. 如製造業者未進行表列測試項目，應檢附相關文獻或科學性評估報告，以證實產品仍具有相等之安全及功能。
5. 各項測試如本檢測基準或表列之參考方法未訂有規格者，由各製造業者自行制定規格(應檢附相關參考文獻說明其制定依據)；如本檢測基準或表列參考方法已訂有規格，惟製造業者另訂不同規格者，應檢附相關文獻或科學性評估報告以說明訂定規格之依據。
6. 製造業者使用之測試方法如與本檢測基準所列參考方法不同，但(1)具同等性者，應檢附製造業者測試方法供審核；(2)如不具同等性，應檢附製造業者測試方法及相關文獻或科學性評估報告以說明該測試方法制定之依據。
7. 如表列參考資料有修訂、廢止或被其它標準取代，製造業者得參照新版標準進行測試。

一、本基準適用之醫療器材範圍(Scope)

本基準適用於在醫療照護相關設施中監控與確效滅菌過程所使用之生物指示劑(Biological indicator)，包含試紙式(Strip)及自含式(Self-contained)生物指示劑。

本基準不適用於微生物懸浮液(Suspension)、微生物接種載體(Inoculated carrier)及下列形式之滅菌過程指示劑、微生物測試系統或相關產品：物理/化學滅菌過程指示劑(Physical/chemical sterilization process indicator)、在製造環境(manufacturing setting)中使用之生物指示劑、用於液體化學滅菌(Liquid chemical sterilization)之生物指示劑、以及用於物理性/機械性清除及去活化微生物程序(如過濾、清洗-消毒器或管線之沖洗/蒸氣消毒程序)之微生物測試系統。

二、本基準適用醫療器材之衛福部公告分類分級品項(Regulation number)及其鑑別(Identification)

公告品項： J.2800 滅菌過程指示劑(Sterilization process indicator)

風險等級： 2

鑑別： (a) 生物滅菌過程指示劑：用以提供醫事人員及醫療器材業者確認已滅菌產品之滅菌程度。生物滅菌過程指示劑必須與欲滅菌產品一同經過滅菌處理。此器材包含對

於特定滅菌方式具有抵抗力之已知數量微生物，且於使用時須放置於滅菌包裝中。此器材藉由滅菌後之微生物培養以確認滅菌程度。分級:第二等級。

(b) 物理/化學滅菌過程指示劑：用以提供醫事人員及醫療器材業者監控滅菌過程之特定滅菌參數(單一或多項)，且須與欲滅菌產品一同經過滅菌處理。此器材利用外觀變化呈現所監控之滅菌參數是否達到特定滅菌條件。分級:第二等級。

三、產品敘述及規格(Product description and specification)

1. 產品之預期用途、適用之滅菌方法及參數(滅菌劑、滅菌循環、暴露時間、溫度、滅菌劑濃度等)。
2. 指示劑之形式(例如：自含式或試紙式)。
3. 指示用微生物之名稱、菌屬(Genus)、菌種(Species)、菌株(Strain)，且須符合下列要求：
 - 若非屬常用於特定滅菌方法之低風險菌種孢子(例如：用於濕熱(Steam)及過氧化氫(Hydrogen Peroxide)滅菌方法之*Geobacillus stearothermophilus*、用於環氧乙烷(Ethylene Oxide)及乾熱(Dry Heat)滅菌方法之*Bacillus atrophaeus*)，則應提供科學性資料佐證該指示用微生物之使用安全性，且可於特定滅菌方法下具有同等或更高的滅菌抵抗力。
 - 若非使用單一菌株，應提供科學性資料佐證於特定滅菌方法下指示用微生物之效能不受混用多菌株之影響。
4. 指示劑內含菌種之存活孢子(Spore)數目或濃度。
5. 微生物載體及包裝(Primary packing)之材質。
6. 適用之培養基及培養條件，包含培養基種類、培養溫度及時間等。若為自含式指示劑，應提供指示劑內含培養基之完整成分化學名稱及其各成分之含量百分比。
7. 滅菌結果之解讀方式。
8. 微生物之滅菌抵抗力，包含D值及其測定方法、Z值(僅熱滅菌(Thermal process)適用)、存活/殺滅時間(Survival/Kill time)。
9. 產品之儲存/運輸環境條件(Storage and transport conditions)(如溫度及濕度範圍等)、有效期間、建議拋棄處理方式。

四、安全性及功能性試驗資料(safety and performance data)

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考方法
1. 功能性試驗 (Performance test)	(1) 菌株鑑別(Strain identity)及存活孢子數目/濃度(Viable spore population / concentration)。 (2) D值(D-value)。 (3) 若產品適用於熱滅菌方法，應評估Z值(Z-value)。 (4) 存活/殺滅時間(Survival/Kill time)。 (5) 載體與初級包裝材質評估(Carrier and primary packaging materials evaluation)，確認滅菌後該材質不會抑制指示用微生物生長，且不會發生破損、變形、熔解、腐蝕或其他失效之情形。 (6) 指示用微生物培養試驗，證明宣稱適用之培養基及培養條件(如:培養時間及溫度)足以支持指示用微生物生長。 (7) 若為自含式指示劑，除指示用微生物培養試驗外，	• FDA Guidance (2007) ¹ • ISO 11138-1: 2017 ² • ISO 11138-2: 2017 ³ • ISO 11138-3: 2017 ⁴ • ISO 11138-4: 2017 ⁵ • ISO 11138-5: 2017 ⁶

	應另評估滅菌過程對培養基之影響，並證明滅菌後自含培養基仍可促進指示用微生物生長。 (8) 若培養時須中和滅菌劑之殘留，應評估其中和效果，例如中和後不影響指示用微生物的存活率 (Viability)。 (9) 應評估指示劑滅菌後至培養前之留置時間(Holding time)對指示用微生物之滅菌抵抗力及其培養之影響。	
2. 培養設備 (Incubators)	若含專用培養設備，應執行操作溫度規格(Operating temperature specification)驗證，證明該設備在所有培養負載下，於培養時間內皆可保持宣稱之操作溫度。	• FDA Guidance (2007) ¹
3. 測試包裝 (Test packs)	若指示劑搭配特定的測試包裝(Test packs)，應執行測試包裝功能驗證，證明指示劑在該包裝內進行滅菌時，較指示劑單獨滅菌具有更高的滅菌難度，且其滅菌抵抗力同等或高於該滅菌方法下之最難滅菌模型，例如普遍公認之標準PCD (Process challenge device)。	• FDA Guidance (2007) ¹
4. 架儲期 (Shelf life)	以最終產品為測試標的，進行真實時間老化試驗 (real-time aging)以驗證產品於有效期間之安全與功效性。	• FDA Guidance (2007) ¹ • ISO 11138-1: 2017 ² • ASTM F1980-16 ⁷

五、 參考文獻(References)

1. Guidance for Industry and FDA Staff, Biological Indicator (BI) Premarket Notification [510(k)] Submissions (2007).
2. ISO 11138-1: 2017 Sterilization of health care products – Biological indicators – Part 1: General requirements.
3. ISO 11138-2: 2017 Sterilization of health care products – Biological indicators – Part 2: Biological indicators for ethylene oxide sterilization processes.
4. ISO 11138-3: 2017 Sterilization of health care products – Biological indicators – Part 3: Biological indicators for moist heat sterilization processes.
5. ISO 11138-4: 2017 Sterilization of health care products – Biological indicators – Part 4: Biological indicators for dry heat sterilization processes.
6. ISO 11138-5: 2017 Sterilization of health care products – Biological indicators – Part 5: Biological indicators for low-temperature steam and formaldehyde sterilization processes.
7. ASTM F1980-16 Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Device.