

血管內輸液套檢驗方法之建立

蔡承霖 王聖瑋 鄧書芳 張靜嘉 黃守潔 林美智 曾素香

衛生福利部食品藥物管理署研究檢驗組

摘要

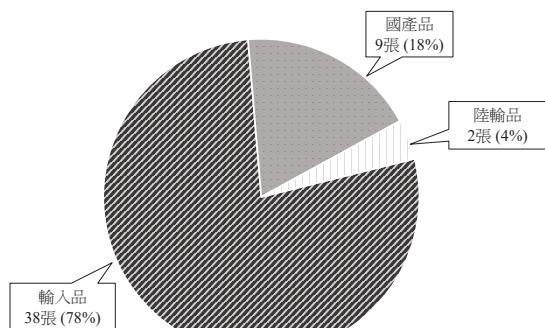
「血管內輸液套(Intravascular administration set)」係用於將容器內液體，以針或導管插入靜脈血管系統之輸液裝置，列屬我國醫療器材分類分級管理辦法附表之「J.5440」項下。是類醫療器材國內外皆有相關不良品事件通報，通報原因多涉輸液或藥品滲漏或流量不足，可能增加額外臨床處置程序。鑑於該品項臨床使用頻率極高，本研究經參考「血管內輸液套臨床前測試基準」及ISO 8536-4，建立與不良品通報事件可能發生原因相對應之檢驗方法，包括屬「功能性試驗」之「洩漏試驗」、「張力強度試驗」、「瓶塞穿刺器尺寸」、「滴室及滴管尺寸及流量」、「輸注液流速試驗」與「注射位置測試」，及屬「化學特性要求相關試驗」之「還原物質特性試驗」、「金屬離子含量試驗」、「酸或鹼之滴定試驗」、「蒸發殘留試驗」及「萃取液之紫外光吸收試驗」等共計11項檢驗方法，並實際應用於市售4款輸液套產品，結果均符合ISO 8536-4之規格要求。

關鍵詞：血管內輸液套、ISO 8536-4、洩漏、張力強度、瓶塞穿刺器、滴室及滴管、流速、還原物質、金屬離子、酸或鹼之滴定、蒸發殘留、紫外光吸收

前 言

血管內輸液套(Intravascular administration set)係用以將輸液容器內之營養液或藥劑，以周邊靜脈留置針或導管插入靜脈系統之輸液裝置，為臨床住院患者普遍使用之醫療器材。依據我國醫療器材分類分級管理辦法第4條⁽¹⁾附表，血管內輸液套列屬「J.一般醫院及個人使用裝置」之「J.5440 血管內輸液套」項下，並以第二等級之醫療器材列管。經查行政院衛生福利部食品藥物管理署(下稱食藥署)西藥、醫療器材及化粧品許可證管理系統⁽²⁾，截至113年12月止，血管內輸液套之有效許可證共計49張，品項分布詳圖一。

血管內輸液套主要係由以下零組件構成，包括：瓶塞穿刺器(Closure-piercing device)、進氣裝置(Air-inlet device，即通氣孔)、滴室及滴管(Drip chamber and drip tube)、流速調節裝



圖一、血管內輸液套許可證品項分布

置(Flow regulator)、注射位置(Injection site)及公圓錐接頭(Male conical fitting)等。「瓶塞穿刺器」係用以將輸液容器進行穿刺後，使輸液套與之接合使用；「進氣裝置(通氣孔)」係為因應部分採用真空設計之輸液容器，需藉由通氣孔將大氣導入輸液套，方可使容器內之營養液或藥液流入輸液套中；「滴室及滴管」依其產品規格，一般可分為每毫升20滴、60滴或其他特殊款式，作為臨床醫護人員在計算單位時間輸注液供應量之依據；「流速調節裝置」係透過滑動滾輪之方式控制輸液套管路之鬆緊程度，進而調整輸注液之流速；「注射位置」又稱加藥接頭，多為矽膠材質，供作重複投藥使用；「公圓錐接頭」係屬公制之魯爾(Luer)接頭，一般可分為「旋緊式(Luer lock)」及「套插式(Luer slip)」兩種款式。另，部分產品會於滴室底部額外加裝濾膜(Fluid filter)，針對輸注液進行二次過濾，或於穿刺器至滴室之間加裝刻度量筒，以供稀釋藥品。

有關血管內輸液套之架設流程，依輸注液之帶動模式，可分為重力式及泵浦式兩種。以重力式輸液套為例，需先將流速調節裝置及通氣孔關閉，待瓶塞穿刺器刺穿輸液容器後，將容器懸掛於高處，並按壓滴室使輸注液填充至滴室約2/3處，以利觀察滴注液之滴速。後續再將通氣孔開啟，調整流速調節裝置至所需流量並以手指輕彈排除管中殘存氣泡後，即可與留置針或導管接合並植入靜脈系統中，供患者進行輸液使用。

經查美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)建立之MAUDE (Manufacturer and user facility device experience) 資料庫⁽³⁾於112年之統計資料，與血管內輸液套相關之不良品通報案件共計664件，通報原因以「fluid/blood leak」或「leak/splash」為主，計243件(36.6%)；另，經檢視我國於112年醫療器材產品問題案件之主類別分析，共計3,521件通報案例中，計1,578件屬「J.一般

醫院及個人使用裝置」之醫療器材，占所有通報案例之44.8%。其中，次類別屬「J.5440 血管內輸液套」計817件，占所有通報案例之23.2%。通報原因以「洩漏」及「零組件破裂」為主。綜上可知，「洩漏」同為國內外輸液套產品最主要之通報因素，非預期之洩漏除可能造成輸注延遲推進而導致輸注量不足，亦可能使患者體表直接接觸藥品而衍生臨床風險，可能增加額外臨床處置程序或影響治療效果，甚至造成患者健康危害。

鑑於血管內輸液套之臨床使用頻率極高，且時有不良品案例通報，經評估有必要建立檢驗方法，以把關其品質。目前國內外有關血管內輸液套之檢驗標準，包括由國際標準化組織 (International Organization for Standardization, ISO)制定之ISO 8536-4⁽⁴⁾、日本產業規格 (Japanese Industrial Standards, JIS) JIS T 3211-4⁽⁵⁾、中華人民共和國國家標準(Guobiao, GB) GB 8368⁽⁶⁾及我國制定之中華民國國家標準 (Chinese National Standards, CNS) CNS 14624-4⁽⁷⁾等，惟CNS 14624-4已於108年8月15日廢止，且國內目前對於此類醫療器材之管理尚無相關強制採認標準，僅有食藥署於106年12月13日公告修訂之「血管內輸液套臨床前測試基準」⁽⁸⁾，提供醫療器材商於辦理產品查驗登記時所應檢附臨床前相關測試資料之建議，包括「生物相容性試驗」、「滅菌確效」、「熱原性」、「化學特性要求相關試驗」及「功能性試驗」等。其中在「功能性試驗」及「化學特性要求相關試驗」兩部分，皆以ISO 8536-4作為參考依據。爰此，本計畫即參照上開標準所述測試條件，併同考量不良品事件之瑕疵樣態及臨床使用過程中可能衍生之危害風險，建立相對應之檢驗方法，包括屬「功能性試驗」之「洩漏試驗」、「張力強度試驗」、「瓶塞穿刺器尺寸」、「滴室及滴管尺寸及流量」、「輸注液流速試驗」與「注射位置測試」計6項；屬「化學特性要求相關試驗」之「還原物

質特性試驗」、「金屬離子含量試驗」、「酸或鹼之滴定試驗」、「蒸發殘留試驗」與「萃取液之紫外光吸收試驗」計5項，共計11項檢驗項目，並實際應用於市售4款輸液套產品之測試，相關結果可提供管理單位作為行政管理之參考；另，有關臨床前測試基準敘及之「生物相容性試驗」、「滅菌確效」及「熱原性」等，依各類型醫療器材之風險差異、滅菌方式及原廠規格，均已有相應之參採標準依據。「生物相容性試驗」部分多參採ISO 10993系列標準、「滅菌確效」部分可參採ISO 11137系列標準，至於「熱原性」部分則多依各國藥典規定方式執行。

材料與方法

一、材料

(一) 檢體來源

本研究計畫檢體係自醫療器材行價購不同廠牌之重力式血管內輸液套計4款，其中1款為越南製，餘3款均為國產品，皆具有通氣孔，檢體資訊詳表一。

表一、檢體資訊

檢體代號	001	002	003	004
產地	臺灣	臺灣	越南	臺灣
滴室規格 (滴數/mL)	20	20	20	60
刻度量筒	無	無	無	有

(二) 儀器與裝置

- 純水製造機(Milli-Q Academic, Millipore, USA)
- 萬能試驗機(Model 43, MTS Systems, USA)
- 感應耦合電漿質譜儀(Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, ICP-MS) (7700x, Agilent Technologies, USA)

- 強制對流型精密烘箱(Model FD 115, BINDER, Germany)
- 紫外光/可見光分光光度計(Cary 60, Agilent Technologies, USA)
- 冷藏冰箱(PHCbi MPR-1412-PK, PHC Holdings Corporation, Japan)
- 四位數分析天平(Mettler XS 204, Mettler-Toledo, USA)
- 電子溫度計(Check temp, Hanna Instruments, USA)
- 電動微量吸管(Multipette® E3x, Eppendorf, Germany)
- 四點式加熱攪拌器(SP135935Q, Thermo Fisher Scientific, USA)
- 定壓液體洩漏試驗裝置及恆溫水浴槽為臺灣宸昶企業有限公司產品。
- 電子計時器為臺灣慧風企業有限公司產品。
- 數位型游標卡尺為臺灣精石精密量科技國際顧問有限公司產品。
- 流量型蠕動泵為臺灣德記儀器有限公司產品。

(三) 對照用標準品

鎳(Barium, Ba)、鉻(Chromium, Cr)、銅(Copper, Cu)、鉛(Lead, Pb)、鎘(Cadmium, Cd) (10 µg/mL in 5% HNO₃)及錫(Tin, Sn) (10 µg/mL in 5% HCl)對照用標準品皆購自Agilent Technologies Inc., USA。

(四) 內部標準品

鎘(Germanium, Ge) (1,000 mg/L in H₂O)、銠(Rhodium, Rh) (1,000 mg/L in 2-3% HNO₃)及铱(Iridium, Ir) (1,000 mg/L in 7% HCl)內部標準品皆購自Supelco Inc., USA。

(五) 試藥及試劑

- 氯化鈉及超純級硝酸(67 - 70%)皆購自Avantor Inc., USA。
- 田代指示劑(Tashiro's indicator

solution)、0.5 M硫酸、1%澱粉試液、0.02 M過錳酸鉀及0.1 M硫代硫酸鈉皆購自Honeywell International Inc., USA。

3. 1 M鹽酸及1 M氫氧化鈉皆購自Millipore KGaA, Germany。

二、實驗方法

(一)洩漏試驗

1. 氣密性試驗

使檢體完全浸入 $40 \pm 1^\circ\text{C}$ 恆溫水浴槽，並將供氣端連接處以外之開口閉合，再將供氣端與定壓液體洩漏試驗裝置接合，使系統壓力達50 kPa後，觀察15秒內於水浴槽中有無氣泡生成。

2. 水密性試驗

使檢體內部完全充填預先除氣之去離子水，並將供氣端連接處以外之開口閉合，再將供氣端與定壓液體洩漏試驗裝置接合，使系統壓力達-20 kPa後，觀察15秒內於檢體中有無氣泡生成。

(二)張力強度試驗

將檢體裁切為不同試件樣態，並將各段試件兩端透過適當夾治具夾持於萬能試驗機。經緩慢施加一縱向拉力至15牛頓，維持該拉力15秒，觀察各試件有無毀損。

(三)瓶塞穿刺器尺寸

將瓶塞穿刺器之保護蓋移除，並參照ISO 8536-4:2019 Figure 4之示意圖，以游標卡尺量測穿刺器總長、鈍端處切面直徑及尖端處切面直徑，單位以毫米(mm)表示。

(四)滴室及滴管尺寸及流量

1. 滴室及滴管尺寸：先以游標卡尺量測「滴管末端至滴室出口」距離，再將滴室剪開後，量測「滴管末端至滴室內壁」距離，單位以毫米(mm)表示。

2. 滴管流量：使輸液容器充填 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 去離子水並與檢體之穿刺器接合後，開啟流量調節閥使檢體內完全充填去離子水

並排除檢體內殘存氣泡，再將滴管滴速調整為每分鐘 50 ± 10 滴。依檢體規格，量測滴管每20滴或60滴之流量，單位以公克(g)或毫升(mL)表示。

(五)流速試驗

1. 無通氣孔款式

將輸液容器充填至少1,000 mL之生理食鹽水(0.9%氯化鈉溶液)並與檢體穿刺器接合後，開啟流量調節閥使滴室內維持約2/3液位。待檢體完全充水，即關閉調節閥，並調整滴室液位至檢體出口端之垂直距離為 $1,000 \pm 5$ mm，且滴室至輸液容器液位之垂直距離不超過300 mm。將輸液容器上端做一切口，並開啟調節閥至最大流量進行測試。

2. 有通氣孔款式

將通氣孔閉合，並參照前述1.之流程進行測試，計算檢體流速(Q_0)。另再將通氣孔開啟，並參照前述1.之流程進行測試，惟搭配使用之輸液容器不做切口，計算檢體流速(Q_1)。

(六)注射位置測試

將檢體內部完全充填預先除氣之去離子水，並將供氣端連接處以外之開口閉合。使系統壓力達20 kPa後，以21 G (相當於內徑0.8 mm)皮下注射針於注射位置穿刺並維持15秒。將注射針拔除後立即拭乾穿刺處，觀察注射口於1分鐘內有無滲漏情形。

(七)浸提溶液與空白溶液製備

1. 空白溶液(S_0)製備

於三口燒瓶中加入250 mL之去離子水，浸入 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 恆溫水浴槽，並以適當管線與蠕動泵連接。調整循環流速為每小時1公升，循環2小時並冷卻至室溫後，移至冷藏冰箱存放備用。

2. 浸提溶液(S_1)製備

參照前述1.之流程，每件檢體取3份，

透過原管線將其與蠕動泵串接，循環2小時並冷卻至室溫後，移至冷藏冰箱存放備用。

(八)還原物質特性試驗

將S₀及S₁自冷藏冰箱中取出並回溫至室溫後，各取10 mL分別加至錐形瓶中，並加入10 mL過錳酸鉀(0.002 M)及1 mL硫酸(1 M)，置於加熱攪拌器上混勻，反應15分鐘。稱取0.1克碘化鉀加入錐形瓶中並持續攪拌，此時溶液呈黃褐色。滴定少許硫代硫酸鈉(0.005 M)使顏色轉淡後，加入5滴之1%澱粉試液，此時溶液呈藍黑色。持續滴定硫代硫酸鈉至藍黑色完全消失後，分別記錄S₀及S₁之硫代硫酸鈉消耗量，單位以毫升(mL)表示。

(九)金屬離子含量試驗

相關分析條件參照食藥署化粧品中重金屬檢驗方法(RA03H005.002)⁽⁹⁾。

1. 10%硝酸溶液之調製：

取超純級硝酸100 mL，緩緩加入800 mL去離子水中，再加去離子水使成1,000 mL。

2. 內部標準溶液之配製：

精確量取Ge、Rh及Ir內部標準品各0.5 mL，以10%硝酸溶液定容至50 mL，移入儲存瓶中，作為內部標準原液。臨用時取各適量內部標準原液，以10%硝酸溶液稀釋至500 ng/mL，供作內部標準溶液。

3. 標準溶液之配製：

精確量取Ba、Cr、Cu、Pb、Cd、Sn對照用標準品各0.5 mL，分別以10%硝酸溶液定容至50 mL，移入儲存瓶中，作為標準原液。臨用時取各適量標準原液混合、加入內部標準溶液，並以10%硝酸溶液稀釋為0.5 - 25 ng/mL(含內部標準品濃度5 ng/mL)，移入儲存瓶中，供作標準溶液。

4. 感應耦合電漿質譜儀測定條件詳表二。

表二、金屬離子含量試驗－ICP-MS測定條件

Parameter	Condition		
電漿無線電頻功率	1,550 W		
電漿氫氣(Plasma gas)流速	15 L/min		
輔助氫氣(Auxiliary gas)流速	0.9 L/min		
霧化氫氣(Carrier gas)流速	1.05 L/min		
偵測離子(m/z)			
分析元素	質量數	對應內標元素	質量數
Cr	52	Ge	74
Cu	65	Ge	74
Cd	114	Rh	103
Sn	120	Rh	103
Ba	138	Rh	103
Pb	208	Ir	193

5. 檢液之調製：

將S₀及S₁自冷藏冰箱中取出並回溫至室溫後，取各內部標準溶液0.5 mL加至儲存瓶中，並以S₁定容至50 mL，經濾膜過濾，取濾液供作檢液；另取一儲存瓶加入各內部標準溶液0.5 mL，並以S₀定容至50 mL，經濾膜過濾，取濾液供作空白檢液。

6. 含量測定：

將標準溶液、空白檢液及檢液以適當速率注入感應耦合電漿質譜儀中進行分析。就標準溶液、空白檢液及檢液中各分析元素與其內標元素之訊號強度比值，依下列計算式求出檢液中各分析元素之含量(ppb)：

檢液中各分析元素之含量(ng/mL) =

$$(C - C_0) \times \frac{50}{50 - V}$$

C : 由標準曲線求得檢液中各分析元素之濃度(ng/mL)

C₀ : 由標準曲線求得空白檢液中各分析

元素之濃度(ng/mL)

V：加入各內部標準溶液之總體積(mL)

(+)酸或鹼之滴定試驗

將S₁自冷藏冰箱中取出並回溫至室溫後，取20 mL加至錐形瓶中，並加入0.1 mL之田代指示劑。倘呈色為紫色，以0.01 M氫氧化鈉滴定；倘呈色為綠色，以0.01 M鹽酸滴定。記錄S₁滴定至灰色時兩者之消耗量，單位以毫升(mL)表示。

(-)蒸發殘留試驗

將坩堝置入烘箱中，以105°C乾燥12小時。待隔日取出後，立即置於乾燥皿中靜置30分鐘，使其冷卻至室溫並稱重，單位以毫克(mg)表示。將S₀及S₁自冷藏冰箱中取出並回溫至室溫後，各取50 mL分別加至坩堝中，並以接近沸點溫度(約95°C)於加熱攪拌器上蒸發至乾燥，立即置入烘箱中並以105°C乾燥12小時。待隔日取出後，立即置入乾燥皿中靜置30分鐘，使其冷卻至室溫並稱重，單位以毫克(mg)表示。

(±)萃取液之紫外光吸收試驗

本項目須於S₀及S₁製備完後5小時內進行此項測試。將S₀以0.45 μm PVDF濾膜過濾，取濾液潤洗分光比色管，再加入適量濾液備用。於紫外光/可見光分光光度計中設定測試波長範圍(250-320 nm)，並置入比色管進行分析，測得之吸光值作為背景值；另將S₁以0.45 μm PVDF濾膜過濾，取濾液潤洗同支比色管，再加入適量濾液後進行分析。

結果與討論

一、功能性試驗

(-)洩漏試驗

臨牀上使用血管內輸液套時，係透過其頂端之瓶塞穿刺器將輸液容器進行穿刺，藉

由重力或泵浦帶動，使容器中之生理食鹽水、營養液或藥劑等流入輸液套中，並於末端之公圓錐接頭接上周邊靜脈留置針或導管，插入靜脈系統供患者使用。非預期之洩漏情形除可能導致輸注時間延遲，進而造成輸注量不足之外，亦可能使患者體表直接接觸藥物，產生臨床安全風險。本研究參照ISO 8536-4:2019之實驗設計，將洩漏試驗分為「氣密性試驗」及「水密性試驗」兩項測試，並實際應用於4款市售檢體進行各五重複之檢驗。結果顯示，各檢體皆可達到ISO 8536-4:2019之壓力要求(50 kPa及-20 kPa)，且於持壓15秒內，目視觀察皆無氣泡自水浴槽中或檢體內生成，顯示均無洩漏情形。

(-)張力強度試驗

血管內輸液套於臨床醫護人員之操作過程或是住院患者於滴注使用期間，可能涉部分推拉外力之作用而造成產品毀損。爰此，本研究優先擇定輸液套上涉及各部件接合處之區段，將4款市售檢體各別裁切為4段不同試件，包括：出口段、注射段、管身段及滴室段等，並採用可將各試件妥適夾持於萬能試驗機上之偏心輪夾具進行拉伸，以評估輸液套之材質強度是否合乎ISO 8536-4:2019要求。結果顯示，參與測試之所有試件經緩慢施加縱向拉力至15 N並維持15秒後，皆無目視可見之毀損樣態。

(-)瓶塞穿刺器尺寸

瓶塞穿刺器係用以將輸液容器進行穿刺，使輸注液得以逕依重力或泵浦帶動而導入輸液套中之重要構件。其規格誤差除可能影響臨床醫護人員於操作過程之便利性外，亦可能為間接導致輸注液滲漏之可能因素。本試驗係透過數位型游標卡尺量測4款市售檢體各三重複之穿刺器尺寸，包括：總長、鈍端處切面直徑及尖端處切面

直徑等。結果顯示，所測試之所有穿刺器總長平均值介於28 - 29 mm；鈍端處切面直徑平均值介於5.5 - 5.6 mm；尖端處切面直徑平均值介於5.0 - 5.3 mm，皆符合ISO 8536-4:2019之規格要求(總長應介於27 - 29 mm；鈍端處切面直徑應介於5.5 - 5.7 mm；尖端處切面直徑應介於5.0 - 5.3 mm)，詳表三。

(四)滴室及滴管尺寸及流量

滴室及滴管係作為臨床醫護人員於計算單位時間之輸注液供應量依據。該構件之規格尺寸及流量除會影響滴速之觀察外，亦會涉及滴注量計算之準確性。本試驗係透過數位型游標卡尺量測4款市售檢體各三重複之滴式及滴管內部尺寸。結果顯示，參與測試之所有試件中，「滴管末端至滴室出口」距離平均值介於41 - 42 mm；「滴管末端至滴室內壁」距離平均值介於5 - 7 mm，皆符合ISO 8536-4:2019之規格要求(「滴管末端至滴室出口」及「滴管末端至滴室內壁」距離應分別至少達40 mm及5 mm)。另，有關滴管之流量測

試，經調整4款檢體之流量調節裝置後所得之滴速落在每分鐘43至56滴，並依其標示規格量測20滴或60滴之流量，結果平均值介於0.9 - 1.0 g，亦合乎ISO 8536-4:2019之測試條件及要求(依滴管規格，每20滴或60滴之流出體積/重量應介於0.9 - 1.1 mL/g)，詳表三。

(五)流速試驗

臨牀上搭配輸液套使用之輸液容器，部分可能採用真空瓶(袋)設計，倘若通氣孔之進氣功能受阻，則可能導致灌流窒礙，進而造成輸注液供量不足。本試驗係透過測試通氣孔於關閉狀態下，搭配使用切口輸液袋而計算得到之流速 Q_0 ，以及通氣孔於開啟狀態下，搭配使用未切口之輸液袋而計算得到之流速 Q_1 ，藉此比較通氣孔之導氣功能是否正常運作。結果顯示，4款市售檢體各三重複之 Q_1 皆大於0.8倍之 Q_0 ，符合ISO 8536-4:2019之要求($Q_1 \geq Q_0 \times 0.8$)，詳表三。

(六)注射位置測試

血管內輸液套多會於近側端裝配一橡膠材

表三、功能性試驗－檢測結果

規格項目	檢體代號	ISO規格要求	001	002	003	004
瓶塞穿刺器尺寸						
總長(mm)	27 - 29	28 ± 0	29 ± 0	29 ± 0	28 ± 0	
鈍端直徑(mm)	5.5 - 5.7	5.6 ± 0.0	5.6 ± 0.0	5.5 ± 0.0	5.6 ± 0.0	
尖端直徑(mm)	5.0 - 5.3	5.2 ± 0.0	5.3 ± 0.0	5.0 ± 0.0	5.1 ± 0.0	
滴室及滴管尺寸及流量						
滴管末端至滴室出口(mm)	≥ 40	42 ± 0	42 ± 0	42 ± 0	41 ± 0	
滴管末端至滴室內壁(mm)	≥ 5	5 ± 0	5 ± 0	5 ± 0	7 ± 0	
滴管流量(g/min)	0.9 - 1.1	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	0.9 ± 0.0	
流速試驗						
Q_1 (mL/sec)	$Q_1 \geq Q_0 \times 0.8$	4.1 ± 0.0	4.3 ± 0.0	4.9 ± 0.0	0.9 ± 0.0	
$Q_0 \times 0.8$ (mL/sec)		3.5 ± 0.0	3.7 ± 0.0	4.1 ± 0.0	0.7 ± 0.0	

Mean ± SD N=3

質之Y型注射口，供臨床醫護人員進行重複投藥使用。鑑於該處多經數次注射針穿刺，倘若再封性不佳，亦會造成洩漏風險。本試驗參照ISO 8536-4:2019測試條件，於供壓20 kPa之恆壓狀態下，採用21 G注射針頭於充水檢體之注射口進行穿刺15秒，並於穿刺後目視觀察1分鐘。結果顯示，4款市售檢體各經五重複之試驗，注射口均無滲漏情形。

二、化學特性要求相關試驗

(一)還原物質特性試驗

血管內輸液套於製程中為避免塑料材質發生劣化，可能會添加部分抗氧化劑(具還原力物質)以維繫產品品質，惟倘若可還原物質溶出量過高，可能導致輸注液中之有效成分因化學結構改變而影響臨床療效。本試驗採用氧化還原滴定之間接碘滴定法，以 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 之滴定量差值，評估檢體中之溶出量是否合乎ISO 8536-4:2019之要求。結果顯示，4款市售檢體在 S_0 及 S_1 之 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 滴定量差值平均值介於0.1 - 0.3 mL，均未超過標準要求之2 mL，詳表

四。

(二)金屬離子含量試驗

塑膠製品於加工或使用過程中，因光線、溫度或濕氣等因素影響，可能發生變色或材質劣化情形，故多會添加安定劑提升產品穩定性。常見安定劑成分包括鋇、鎘、鉛等金屬鹽類或是有機錫化合物等⁽¹⁰⁾，惟倘若前揭金屬成分於輸液套使用期間過量釋出，則可能隨輸注液進入患者體內造成潛在之健康危害。本試驗採用ICP-MS針對ISO 8536-4:2019述及之鋇、鉻、銅、鉛、錫及鎘，搭配鋒、銠及銻等適當內標，擇定自然界中豐度最高之質量數進行定量分析。結果顯示，僅其中3款市售檢體檢出Sn，檢出平均值介於0.6 - 9.7 ng/mL，其餘元素之分析結果均小於定量極限0.5 ng/mL，符合標準要求之檢出限量(Ba、Cr、Cu、Pb、Sn之濃度總和不超過1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)，詳表四。

(三)酸或鹼之滴定試驗

本試驗係透過田代指示劑滴加 S_1 後之呈色變化，來擇定滴定液種類，續以滴定液滴定呈灰色樣態則視為滴定終點。結果

表四、化學特性要求相關試驗－檢測結果

ISO規格要求	001	002	003	004	
還原物質特性試驗					
S_0 及 S_1 滴定量差值(mL)	≤ 2	0.2 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0
金屬離子含量試驗*					
Sn (ng/mL)	$\leq 1,000$	9.7 ± 1.1	0.6 ± 0.1	7.3 ± 0.8	< LOQ
酸或鹼之滴定試驗					
HCl或NaOH滴定量(mL)	≤ 1	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0
蒸發殘留試驗					
S_0 及 S_1 殘重差值(mg)	≤ 5	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.6 ± 0.2	1.3 ± 0.3
萃取液之紫外光吸收試驗					
250至320 nm波段吸光值	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1

Mean \pm SD N=3

*Ba、Cr、Cu、Pb、Cd等元素之分析結果均小於方法定量極限(LOQ)。

顯示，其中3款市售檢體於滴加指示劑後呈綠色樣態，採用0.01 M之HCl作為滴定液；另1款之呈色為粉紅色，改以0.01 M之NaOH做滴定。滴定量平均值介於0.1 - 0.2 mL，均未超過標準要求之1 mL，詳表四。

(四)蒸發殘留試驗

輸液套產品於加工製程中，因構件塑形或管材切割，可能導致內部殘留不純物。未知不純物除可能影響輸注藥品之效能，亦可能誘發非預期之免疫反應，產生危害風險。本試驗係將S₀及S₁分別先以接近沸點之溫度蒸發至乾燥後，儘速置入105°C之烘箱中並乾燥至恆重，藉以評估檢體中非揮發性殘留物之含量。結果顯示，4款市售檢體之殘重差值平均介於0.4 - 1.3 mg，均未超過標準要求之5 mg，詳表四。

(五)萃取液之紫外光吸收試驗

本試驗將S₀及S₁於製備完成後5小時內，經濾膜過濾，取濾液加入石英分光比色管，以紫外光/可見光分光光度計分析250至320 nm之波段範圍，檢測是否有未知物溶出。結果顯示，4款市售檢體之三重複結果所得之吸光值，均未超過標準要求(250至320 nm波段吸光值小於0.1)，詳表四。

結 論

本研究係參照我國於106年12月13日修正之血管內輸液套臨床前測試基準及其建議之參考檢驗標準ISO 8536-4，經綜合評估近年血管內輸液套常見之不良品事件通報瑕疪態樣及臨床使用過程中可能衍生之危害風險，建立相關檢驗方法共計11項，包括「功能性試驗」6項及「化學特性要求相關試驗」5項。各測項所採用之相關設備及耗材皆經預試驗進行適用性評估，確認符合ISO 8536-4之試驗條件要求。

後續亦實際應用於4款市售血管內輸液套之檢驗，以評估方法可行性。結果顯示，各款檢體經數次重複樣本之測試後，均符合ISO 8536-4之允收要求。後續除將研究成果提供管理單位作為行政管理之參考外，亦將配合執行產品後市場監測計畫，以對市售血管內輸液套之品質有更全面性了解。

參考文獻

1. 衛生福利部。2021。醫療器材分類分級管理辦法。110.04.27衛授食字第1101603189號令。
2. 衛生福利部食品藥物管理署。西藥、醫療器材及化粧品許可證管理系統。
[<http://aplms.fda.gov.tw/web/MDQRY/MDQRY1000>]
3. U.S. Food and Drug Administration. Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) Database.
[<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>]
4. International Organization for Standardization. 2019. Infusion equipment for medical use – Part 4: Infusion sets for single use, gravity feed. ISO 8536-4.
5. Japanese Standards Association. 2019. Sterile infusion administration set – Part 4: Sterile infusion sets for single use, gravity feed. JIS T 3211-4.
6. 中華人民共和國國家質量監督檢驗檢疫總局。2018。一次性使用輸液器重力輸液式。中華人民共和國國家標準GB 8368。
7. 經濟部標準檢驗局。2002。醫療用輸液設備 – 第四部分：單次使用之重力式輸液套。中華民國國家標準CNS 14624-4。
8. 衛生福利部食品藥物管理署。2017。血管內輸液套臨床前測試基準。106.12.13 FDA

- 器字第1061609014號公告。
9. 衛生福利部食品藥物管理署。2024。化粧品中重金屬檢驗方法(RA03H005.002)。
10. Shubbar, S.D.A., Dhiaa, A.H. and Egzar, H.K.
2023. Investigating the role of different stabilizers of PVCs by using a torque rheometer. Open Engineering. 13: 20220423.

Establishment of Test Methods for Intravascular Administration Set

CHENG-LIN TSAI, SHENG-WEI WANG, SHU-FANG DENG,
CHING-CHIA CHANG, SHOU-CHIEH HUANG, MEI-CHIH LIN
AND SU-HSIANG TSENG

Division of Research & Analysis, TFDA, MOHW

ABSTRACT

An intravascular administration set is used to administer fluids from a container to a patient's vascular system through a needle or catheter inserted into a vein, and is classified as "J.5440 Intravascular administration set" in the annex of Regulations Governing the Classification of Medical Devices. Recently, there have been numerous defective product incident reports concerning these medical devices both domestically and internationally, most of which were caused by product leakage or insufficient flow, so that additional clinical procedures may be required. Considering its high utilization rate, this study aimed to establish eleven corresponding testing methods based on "Pre-clinical Testing Guidance for Intravascular Administration Set" and ISO 8536-4, including tests of "leakage", "tensile strength", "closure-piercing device", "drip chamber and drip tube", "flow rate of infusion fluid", "injection site", "reducing matter", "metal ions", "titration acidity or alkalinity", "residue on evaporation" and "UV absorption of extract solution". These methods were applied to 4 commercial intravascular administration product samples, and the results showed that all the samples met the requirements of ISO standards.

Key words: Intravascular administration set, ISO 8536-4, leakage, tensile strength, closure-piercing device, drip chamber and drip tube, flow rate, reducing matter, metal ions, titration acidity or alkalinity, residue on evaporation, UV absorption