

# GB/T 19973.1-2015 标准解读

GB/T 19973-2015《医疗器械的灭菌 微生物学方法》分为两个部分，第一部分为产品上微生物总数的测定，第二部分为用于灭菌过程的定义、确认和维护的无菌试验。本文主要对 GB/T 19973-2015 的第一部分进行解读，该部分等同采用 ISO11737-1:2006《医疗器械的灭菌 微生物学方法 第 1 部分：产品上微生物总数的测定》，该部分主要对生物负载测定的质量管理体系要素、产品选择、测定方法和微生物鉴定方法以及测定方法的确认等方面进行了规范。本标准作为推荐性标准，对于指导医疗器械制造商进行生产环境、物料、初加工产品及终产品等的生物负载水平测定和监控具有极大的指导意义。为了对灭菌过程和/或产品生产过程进行持续监控，大多数国家和国际标准在生物负载、灭菌和环境监控等方面均要求建立相应的警戒限和纠偏限，GB/T 19973.1-2015 中条款 A.8.5 至 A.8.7 给出了环境和产品生物负载水平监控的一般指导原则，但并未给出详细的指导方法。为了更好的理解和实施该标准，本文从警戒限和纠偏限的定义、生物负载测定实施要点、超出警戒限和纠偏限的相关调查以及生物负载测定与医疗保健产品灭菌标准关系等方面进行介绍。

## 1. 警戒限和纠偏限定义

ISO 11737-1:2006[1]没有给出警戒限和纠偏限的定义，标准中有对建立生物负载水平线的讨论，但是没有涉及建立水平线的具体方法。PDA Technical Report No.13 一文中对警戒限和纠偏限给出了如下定义：“警戒限：一旦超过该水平即预示着运行程序已偏离正常运行条件，构成警告但不必启动纠正措施。纠偏限：一旦超过该水平即预示着运行程序已超出正常

运行区间，作为回应，应启动文件调查和纠正措施[2]”。美国药典（1116）中关于警戒限和纠偏限的定义如下所述，“警戒限：按照标准测试方法统计得到的生物负载水平，一旦超过该水平，即须启动调查以确保工艺过程依然受控。对于某一设施的警戒限是特定的，并且是在环境监测基线的基础上建立的。可以根据环境监测数据的分析来对警戒限进行适当调整，警戒限始终低于纠偏限。纠偏限：在受控环境中依据标准测试方法统计得到的生物负载水平，一旦超过该水平，应立即启动文件调查和相应的纠正措施”[3]。美国食品药品监督管理局给出的定义如下：“警戒限：建立的微生物或空气中颗粒物水平，一旦超过该水平，则预示运行程序偏离正常运行条件，构成警告，宜采取适当的审查和跟踪以解决潜在的问题，警戒限始终低于纠偏限。纠偏限：建立的微生物或空气中颗粒物水平，一旦超出该水平，应启动调查并采取相应的纠正措施”[4]。可见，不同的组织机构对于警戒限和纠偏限的理解有所差异，通过对以上定义的分析比较，总结如下，警戒限：超出该水平，预示着生产过程偏离正常运行程序，构成警告，不需要采取行动，但是对于经常超出警戒限的重复性偏差，则视同超出纠偏限，应当按照超出纠偏限情形对待，执行相应的纠正措施。纠偏限：超出该水平，预示生产过程已偏离正常运行条件，必须对此进行调查，并采取纠正措施。

## 2. 建立警戒限和纠偏限实施要点

医疗器械制造商应认识到生物负载测试的重要性，这关系到医疗器械最终的整体安全性和产品性能，制造商通过对材料、生产、人员和环境的监控，对微生物污染水平进行控制，生物负载的测试结果代表着产品的控制水平。医疗器械制造商在建

立环境和产品的警戒限和纠偏限过程中，应当考虑以下要点，以确保收集到的生物负载测试数据具有代表性。

首先，抽样计划对于整个生产批次应能有代表性。PDATechnical Report No.21 规定：“应从批次内的不同位点抽取样品，以便代表整个批次。随机选择样本，通常包含批次位置的开始，中间和结束阶段。如果某一生产批次专门用于测试，则必须特别小心，确保该批次样品能够代表常规生产情况” [5]。

其次，生物负载数据应该在较长时间内收集。PDATechnical Report No.21 指出：“应分析原材料和/ 或生产过程生物负载水平是否因季节性差异对系统生物负载水平产生较大影响” [5]。这点在 GB/T 19973.1-2015 附录 A.8.1 中也有所体现，即“生物负载测定频率宜能对例如因季节变更、生产变化或材料改变引起的生物负载中的变化进行检测”。为了数据的真实可靠，建议收集一年以上的生物负载数据。

再次，至少使用 4 组数据。理论上，建立警戒和纠偏限的收集数据越多，就越具有代表性，而对于小数据集，误差可能相当大。随着收集数据的增多，误差将减小。实际情形中，为了顾及成本及工作效率，制造商并不会无限制的收集生物负载数据，而仅对部分测试数据进行统计分析。这里给出一个参考数据，每年每季度测试 10 个样本（即全年 40 个数据），通常可以提供足够的的数据以建立警戒限和纠偏限。

最后，应采用经验证的回收率来评估产品和/或环境生物负载水平。应对每个样本类型（例如最少 3 个样本）进行回收率验证，并在评估前应用于所有数据。如果随时间推移，计算得到多个不同回收率，则取所有回收率的平均值，并将该平均回收率应用于所有数据。当进行生物负载评估时，采用相同的回收率得到的数据偏差较小。需要注意，只要每组数据对应的回收方法一致，上述做法则适用，如回收方法不一致，则不宜按上述方法进行统计分析。在生物负载标准中，校正因子可采用回收率数据[1]。

### 3. 超出警戒限和纠偏限的调查

对于超出警戒限和纠偏限情形的调查，重要的是要了解具体的调查内容，以期建立合适的监控水平。在此建议，建立的监控水平不宜过于严格，以防止超水平后高频率的调查造成的高工作量。PDA Technical Report No.13 指出，“通过偏差建立的数学模型能够对发生水平偏移的情况进行合理的概率分析”，例如，在高于历史生物负载估值 2 倍标准偏差水平建立的警戒限，预计超过该水平的可能性为 0.02275[2]。应注意，即便过程受控，偶尔也会有个别离群值超出警戒限或纠偏限。这在 GB/T19973.1-2015 条款 A.8.5 中有所体现，即“对一给定产品，由生物负载测定得到的数据可能不会严格服从一个公认的数学分布。尤其是某些数据出现许多零计数（有少许高计数）”。当单个值超出纠偏限时，建议不启动文件调查，但可对此进行原因分析。一般来说，建立警戒限和纠偏限的初衷，主要关注的应该是生物负载趋势，而不是个别离群值。产品生物负载可能来自环境、人员、原材料、设备、制造过程等环节，这些环节中的每一个因素都可以

用于调查生物负载偏移以确定根本原因以及应当如何防止再次发生。

对于警戒限，主要考虑以下因素：①常规生物负载趋势（产品和环境）的数量和类型；②回收微生物的鉴定；③评估微生物对灭菌过程的抵抗力；④生产人员影响（例如适当的培训或新人员）；⑤生产过程的变化；⑥取样和测试步骤的变化；⑦实验室控制和监视器的评估；⑧附加测试；⑨生产区域的清洁、消毒；⑩采样计划的修改；k 原材料和供应商的变更；l 水源污染。

对于纠偏限，除了上述考虑因素，还应包括：①根本原因分析/调查；②确定对灭菌规范的潜在影响。

当建立警戒和纠偏限时，应有相应的调查计划。为了针对具体的情形做出灵活性的应对，该调查计划不宜太具体[2]。

警戒限和纠偏限不应作为释放产品的唯一标准。当生物负载水平高于警戒限时，并不意味着产品应当丢弃或不合格；当生物负载水平高于纠偏限时，也并不表示产品不合格。只有当生物负载水平可能引起灭菌周期适当性的质疑时，则预示着产品生产过程存在着高风险因素。

#### 4. 生物负载测定与医疗保健产品灭菌标准关系

生物负载测定与环氧乙烷、辐照灭菌灭菌过程的开发具有非常密切的关系。环氧乙烷灭菌主要有过度杀灭法、生物指示物/生物负载结合法和基于周期的完全生物负载法 3 大方法，其中涉及生物负载的就有 2 大方法。GB 18279.1-2015《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》附录 A 收录了生物指示剂和生物负载结合法进行灭菌过程杀灭率的确定方法，该方法是利用 BI 菌量反映产品生物负载总数。BI 所含有的菌量等于生物负载平均值加上 3 个标准偏差，以用于建立达到期望的 SAL 所需的参数。实施生物指示物/生物负载法需考虑将生物指示物置于产品和装载中对灭菌过程最具有挑战性的位置。只有在数据充分能进行有效的统计分析，且生物负载数据代表了“最恶劣”的条件，具有高置信度水平时，该方法才适用。生物负载的类型和数量应始终保持一致，且有数据证实用于设定灭菌周期的信息反映最恶劣的灭菌挑战。产品上生物负载的测定方法应经过确认，且应在该方法确认过程中规定选择生物负载样品的方法。YY/T 1302.2-2015《环氧乙烷灭菌的物理和微生物性能要求 第 2 部分：微生物要求》中除收录生物指示物/生物负载结合法外，还介绍了周期开发的完全生物负载法，不过该方法的开发过程要求极其严格，需要在开发阶段及日常生产控制中进行大量的生物负载评估工作，需要对所应用的生物负载测定方法进行回收率的验证开发以及对筛选得到的微生物进行微生物鉴定，同时需要较高生产环境和生产控制水平[8]。对于辐照灭菌，由于其灭菌机制是用  $\gamma$  射线或电子束对微生物进行随机“射击”，对微生物的杀灭率取决于击中率，产品上微生物的数量越多，保证达到  $10^{-6}$  的无菌保证水平所需的“射击”的密度或时间（即辐照剂量）就要相应增加。但随辐照剂量的增大，灭菌过程对材料的破坏也随之增大。因此，对于采用辐照灭菌的器械产品，控制医疗器械产品的生物负载的水平就显得格外重要，另外，由于找不到一种更耐辐照的生物指示物，辐照

灭菌不能像湿热灭菌和环氧乙烷灭菌那样用生物指示物来控制产品放行。辐照灭菌只能按照 GB18280 和 GB/T19973 对灭菌过程进行确认，且需按照 GB/T19973.1-2015 对生产过程引入的微生物污染因素进行监控。

## 5. 结语

综上所述，本文从警戒限和纠偏限的定义、基于生物负载测定数据建立警戒限和纠偏限实施要点、超出警戒限和纠偏限的相关调查及生物负载测定与医疗保健产品灭菌标准关系等方面对 GB/T19973.1-2015 进行解读，ISO11737（GB/T19973 系列标准）与 ISO11137（GB18280 系列标准）系列标准作为同一 ISO 项目组的起草标准，两大系列标准间存在着莫大的关联，对 GB/T19973.1 的标准解读也应当与 GB18280.1-2015、GB18280.2-2015、GB18279.1-2015、GB/T18279.2-2015 及 GB/T 19973.2-2005 等标准联系起来，作为一个整体共同解读。2017 年 3 月 23 日，由国家质量监督检验检疫总局、国家标准化管理委员会发布公告（国家标准委 2017 年第 6 号公告）称，GB 15980-1995《一次性使用医疗用品卫生标准》等 396 项强制性标准废止。作为 ISO 11737.1:2006 的等同转化标准的 GB/T 19973.1-2015，提供了生物负载测定方法，能够有效填补 GB15979-1995 标准废止带来的监管空白，同时为了更好的与国外接轨和为了我国生产的医疗器械产品获得更高的认可度，GB/T 19973.1-2015 这个标准对于指导国内医疗器械的微生物检验控制具有重大意义。

