

765

# 中华人民共和国国家标准

GB/T 19974—2018/ISO 14937:2009  
代替 GB/T 19974—2005

## 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及 医疗器械灭菌过程的开发、确认和 常规控制的通用要求

Sterilization of health care products—General requirement for  
characterization of a sterilization agent and the development, validation and  
routine control of a sterilization process for medical devices

(ISO 14937:2009, IDT)

2018-05-14 发布

2019-06-01 实施



国家市场监督管理总局 发布  
中国国家标准化管理委员会

## 目 次

|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| 前言 .....                                      | I  |
| 引言 .....                                      | II |
| 1 范围 .....                                    | 1  |
| 2 规范性引用文件 .....                               | 1  |
| 3 术语和定义 .....                                 | 2  |
| 4 质量管理体系要素 .....                              | 6  |
| 5 灭菌因子特性 .....                                | 6  |
| 6 过程和设备特性 .....                               | 7  |
| 7 产品定义 .....                                  | 8  |
| 8 过程定义 .....                                  | 8  |
| 9 确认 .....                                    | 9  |
| 10 常规监测和控制 .....                              | 10 |
| 11 灭菌后产品放行 .....                              | 11 |
| 12 维持过程有效性 .....                              | 11 |
| 附录 A (规范性附录) 验证微生物杀灭效果的指示微生物的选择因素 .....       | 12 |
| 附录 B (规范性附录) 方法 1 基于自然状态下微生物灭活数量的过程定义 .....   | 14 |
| 附录 C (规范性附录) 方法 2 基于参考微生物灭活和生物负载知识的过程定义 ..... | 15 |
| 附录 D (规范性附录) 方法 3 基于参考微生物灭活的保守过程定义 .....      | 16 |
| 附录 E (资料性附录) 本标准的应用指南 .....                   | 17 |
| 参考文献 .....                                    | 28 |

## 前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准代替 GB/T 19974—2005《医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的通用要求》。本标准与 GB/T 19974—2005 相比,主要技术差异如下:

——增加了“过程挑战装置(PCD)”的定义(见 3.18)。

本标准使用翻译法等同采用 ISO 14937:2009《医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的通用要求》。

与本标准中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下:

——GB 4793.4—2001 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 4 部分:用于处理医用材料的灭菌器和清洗消毒器的特殊要求(idt IEC 61010-2-041:1995)

——GB/T 16886.1—2011 医疗器械生物学评价 第 1 部分:风险管理过程中的评价与试验(ISO 10993-1:2009, IDT)

——GB/T 16886.17—2005 医疗器械生物学评价 第 17 部分:可沥滤物允许限量的建立(ISO 10993-17:2002, IDT)

——GB 18282.1—2015 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第 1 部分:通则(ISO 11140-1:2005, IDT)

——GB/T 19022—2003 测量管理体系 测量过程和测量设备的要求(ISO 10012:2003, IDT)

——GB/T 19973.1—2015 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(ISO 11737-1:2006, IDT)

——GB/T 19973.2—2018 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第 2 部分:用于灭菌过程的定义、确认和维护的无菌试验(ISO 11737-2:2009, IDT)

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本标准起草单位:广东省医疗器械质量监督检验所、山东新华医疗器械股份有限公司、南京微创医学科技股份有限公司。

本标准主要起草人:范雅文、王洪敏、徐星岗、黄鸿新。

本标准所代替标准的历次版本发布情况为:

——GB/T 19974—2005。

## 引 言

无菌医疗器械是一种无存活微生物的器械。标准规定了灭菌过程的确认和常规控制的要求,当医疗器械应以无菌的形式提供时,在其灭菌前应将各种非预期的微生物污染降至最低。即便医疗器械产品是在满足质量管理体系(例如 YY/T 0287—2003)要求的标准制造条件下生产出来的,灭菌前仍会带有少量的微生物,此类器械即属非无菌器械。灭菌的目的就是灭活微生物,将非无菌器械转变为无菌器械。

采用医疗器械灭菌的物理因子和/或化学因子对纯微生物培养灭活的动力学一般能用残存微生物数量与灭菌程度的指数级关系进行很好地描述。这就意味着无论灭菌程度如何,必然存在微生物存活概率。对于已定的处理方法,残存微生物的存活概率取决于微生物的数量、抗力及处理过程中微生物存在的环境。因此,经过灭菌过程的批量产品中的任一件产品不能保证是无菌的,经过灭菌过程的批量产品的无菌被定义为在医疗器械中存在活微生物的概率。

若得到满足,本标准描述的要求将提供一个预期用于医疗器械的有适当的杀灭微生物活性的湿热灭菌过程。而且,符合本标准能确保灭菌是可靠的和可重复的,从而可以有理由相信灭菌后微生物存活概率比较低。达到无菌要求的微生物存活概率由标准规定。(例如 EN 556-1 和 ANSI/AAMI ST67)。

设计与开发、生产、安装与服务等质量管理体系的一般要求见 ISO 9001,医疗器械生产质量管理体系的特殊要求见 YY/T 0287。这些质量管理体系标准认为,制造中的有些过程有效性不能完全通过后续的产品的检验和测试来验证,灭菌就属于这样的过程。因此,在灭菌过程实施前应确认,对灭菌过程的有效性应进行常规监测,应进行维护设备。

暴露于得到适当确认并准确控制的灭菌过程并不是确保产品无菌并适合于预期用途的唯一因素。因此还应注意如下方面:

- a) 进来的原料和/或组件的微生物状况;
- b) 任何用于产品的清洁和消毒程序的确认和常规控制;
- c) 产品制造、装配和包装环境的控制;
- d) 设备和过程的控制;
- e) 人员及其卫生的控制;
- f) 产品的包装方式和包装材料;
- g) 产品的储存条件。

灭菌产品的污染类型不同影响着灭菌过程的有效性。建议将医疗机构使用过的并按照制造商说明书要求(见 ISO 17664)可重复灭菌的医疗器械视为特例。尽管经过清洁,这些产品仍然可能被广泛的微生物所污染,并残存有机和/或无机污染。因此,应特别关注器械重复处理过程中清洁和消毒过程的确认和控制。

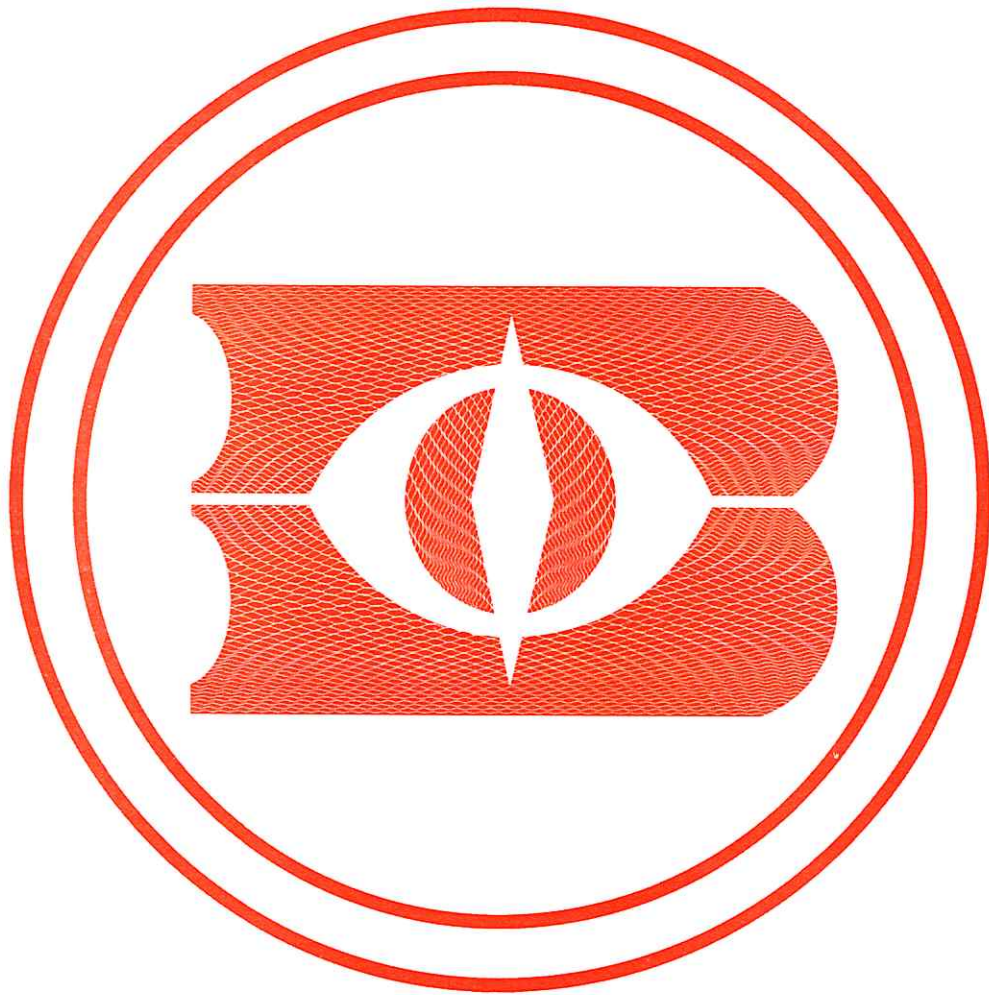
本标准声称应符合的要求是本标准的规范部分。附录 E 中的指南不属于规范性要求,并不是作为评审员的评审表来提供。指南中给出的释义和方法应被视为符合标准要求的必要手段。如果也能满足本标准的要求,指南中没有给出的方法也能使用。

灭菌过程的开发、确认和常规控制包含了数个不连贯但相关的活动,例如:校准、维护、产品定义、过程定义、安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定。虽然本标准所规定的活动被分组和按特定次序排列,这并不

要求这些活动应按本标准排列的顺序进行。所需活动不需要按顺序进行,因为过程中的开发和确认可能需要反复实施。对实行本标准要求的活动所负的职责因具体情况而异。本标准要求规定了各方的职责(见 4.2),但并没有规定具体职责归属于谁。附录 E 提供职责分配的指南。

本标准有三个明确的用途:

- 供将对其产品进行灭菌,而无具体标准的医疗器械制造商;
- 供没有具体标准的医疗保健机构的制造商和使用者用;
- 作为具体灭菌过程标准的制定与修订的一个框架。



# 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及 医疗器械灭菌过程的开发、确认和 常规控制的通用要求

## 1 范围

### 1.1 适用范围

1.1.1 本标准规定了灭菌因子的特性及医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的通用要求。

注：虽然本标准的范围只限于医疗器械，此标准规定的要求同样能适用于其他医疗保健产品。

1.1.2 本标准适用于通过物理或化学方法灭活微生物的灭菌过程。

1.1.3 本标准将被过程开发者、灭菌设备制造商、生产待灭菌的医疗器械的制造商和对医疗器械的灭菌负有职责的组织使用。

1.1.4 本标准规定了保证适当特性的灭菌因子、开发、确认、常规监测和灭菌过程控制所应的质量管理体系要素。

注：本标准不要求有一个完整的质量管理体系。必要元素在正文中适当的地方规范性引用(详见第4章)。需要引起注意的是控制医疗器械生产或加工所有阶段的质量管理体系标准(见YY/T 0287)。有关医疗器械供应的国家和/或地区法规可能要求应执行一个完整的质量管理体系并且由第三方来实施对该体系的评价。

### 1.2 不适用范围

1.2.1 本标准不适用于单纯依赖物理方法去除细菌(如过滤)的过程。

1.2.2 本标准不规定微生物灭活评价的具体检验步骤。

1.2.3 本标准不规定灭菌因子特性和海绵状脑病病原体灭活过程的开发、确认和常规控制要求,例如:羊痒病,牛海绵状脑病、克雅氏病。特别是有些国家对受这类因子潜在污染材料的处理已建议采用特别的方法。

注：见ISO 22442-1、ISO 22442-2和ISO 22442-3。

1.2.4 本标准不取代或修改已出版的特殊灭菌过程的标准。

## 2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB 18281.1—2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第1部分:通则(ISO 11138-1:2006, IDT)

YY/T 0287—2003 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求(ISO 13485:2003, IDT)

ISO 10012 测量管理系统 测量方法和测量设备的要求(Measurement management systems—Requirements for measurement processes and measuring equipment)

ISO 10993-1 医疗器械生物学评价 第1部分:风险管理过程中的评价与试验(Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process)

ISO 10993-17 医疗器械生物学评价 第17部分:可沥滤物允许限量的建立(Biological evaluation of medical devices—Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances)

ISO 11140-1 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第1部分:通则 (Sterilization of health care products—Chemical indicators—Part 1:General requirements)

ISO 11737-1 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 (Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 1:Determination of a population of microorganisms on products)

ISO 11737-2 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第2部分:用于灭菌过程的定义、确认和维护的无菌试验 (Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process)

IEC 61010-2-040 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第4部分:用于处理医用材料的灭菌器和清洗消毒器的特殊要求 (Safety requirements for electrical equipment for measurement, control and laboratory use—Part 2-040: Particular requirements for sterilizers and washer-disinfectors used to treat medical materials)

### 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

#### 3.1

**生物负载 bioburden**

产品和(或)无菌屏障系统表面或内部存活微生物的总数。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.2]

#### 3.2

**生物指示物 biological indicator**

对规定的灭菌过程有特定的抗力,含有活微生物的测试系统。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.3]

#### 3.3

**变更控制 change control**

对产品或程序所建议的变更进行适当性的评估和决定。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.5]

#### 3.4

**化学指示物 chemical indicator**

**非生物指示物 non-biological indicator**

根据暴露于某一灭菌过程所产生的化学或物理变化,显现一个或多个预定过程变量变化的测试系统。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.6]

#### 3.5

**纠正措施 corrective action**

为消除已发现的不合格或其他不期望情况的原因所采取的措施。

注1: 一个不合格可能有若干个原因。

注2: 采取纠正措施是为了防止再发生,而采取预防措施(3.17)是为了防止发生。

注3: 纠正(3.6)和纠正措施是有区别的。

[见 GB/T 19000—2008, 定义 3.6.5]

#### 3.6

**纠正 corrective**

为消除已发现的不合格所采取的措施。

注: 纠正能连同纠正措施(3.5)一起实施。

[见 GB/T 19000—2008, 定义 3.6.6]

### 3.7

#### 开发 development

详细制定规范的活动。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.13]

### 3.8

#### 建立 establish

通过理论评估确定, 并经试验证实。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.17]

### 3.9

#### 故障 fault

一个或多个过程参数超出了规定允差范围。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.19]

### 3.10

#### 医疗保健产品 health care product(s)

医疗器械(包括体外诊断医疗器械)或医药产品(包括生物制药产品)。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.20]

### 3.11

#### 安装鉴定 installation qualification; IQ

证明设备已按规范要求提供和安装, 获得并形成文件化证据的过程。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.22]

### 3.12

#### 物质安全技术说明书 material safety data sheet; MSDS

详细说明材料特性及其对人及环境潜在的危害作用、安全使用及处置物品的必要预防措施的文件。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.23]

### 3.13

#### 医疗器械 medical device

制造商的预期用途是为下列一个或多个特定目的用于人类的, 不论单独使用或组合使用的仪器、设备、器具、机器、用具、植入物、体外试剂或校准物、软件、材料或者其他相似或相关物品。这些目的是:

- 疾病的诊断、预防、监护、治疗或者缓解;
- 损伤的诊断、监护、治疗、缓解或者补偿;
- 解剖或生理过程的研究、替代、调节或者支持;
- 支持或维持生命;
- 妊娠控制;
- 医疗器械的消毒;
- 通过对取自人体的样本进行体外检查的方式来提供医疗信息。

其作用于人体体表或体内的主要设计作用不是用药理学、免疫学或代谢的手段获得, 但可能有这些手段参与并起一定辅助作用。

[见 YY/T 0287—2003, 定义 3.7]

注: YY/T 0287—2003 中本定义由全球协调工作组(GHTF 2002)制定。

### 3.14

#### 运行鉴定 operational qualification; OQ

证明已安装的设备按运行程序使用时能在预定限值内运行, 获得并形成文件化证据的过程。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.27]

3.15

**参数放行 parametric release**

根据能证明过程参数在规定允差范围内的记录, 声明该产品无菌。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.29]

3.16

**性能鉴定 performance qualification; PQ**

证明已按操作程序安装和运行的设备, 可持续地按预定规范生产出符合规格的产品, 获得并形成文件化证据的过程。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.30]

3.17

**预防措施 preventive action**

为消除潜在不合格或其他潜在不期望情况的原因所采取的措施。

注 1: 一个潜在不合格可能有若干个原因。

注 2: 采取预防措施是为了防止发生, 而采取纠正措施是为了防止再发生。

[见 GB/T 19000—2008, 定义 3.6.4]

3.18

**过程挑战装置 process challenge device; PCD**

对某一灭菌过程构成特定抗力的装置, 用于评价该灭菌过程的性能。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.33]

3.19

**过程参数 process parameter**

过程变量的规定值。

注: 灭菌过程规范包括过程参数及其允差。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.34]

3.20

**过程变量 process variable**

灭菌过程的条件, 其变化可影响杀灭微生物效果。

示例: 时间、温度、压力、浓度、湿度、波长。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.35]

3.21

**公认的菌种保存库 recognised culture collection**

根据“国际公认微生物菌种保存专利与法规”布达佩斯(Budapest)公约建立的国际菌种保存机构。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.38]

3.22

**参考微生物 reference microorganism**

从公认的菌种保存库获得的菌株。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.39]

3.23

**再鉴定 requalification**

为证实某一规定过程持续合格而重新进行的部分确认活动。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.40]

## 3.24

**供给服务 services**

设备运行所必需的各种外源供给。

示例：电力、水、压缩空气、排水系统。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.41]

## 3.25

**规定 specify**

在批准的文件内详细阐明。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.42]

## 3.26

**无菌的 sterile**

无存活微生物的。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.43]

## 3.27

**无菌 sterility**

无微生物存活的状态。

注：实践中无法证实没有微生物存在的这种绝对说法[见“灭菌”一词的说明(3.28)]。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.45]

## 3.28

**灭菌 sterilization**

经确认的使产品无存活微生物的过程。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.47]

注：在灭菌过程中，微生物的灭活特性用指数函数表示。因此，任何单件产品上活微生物的存在能用概率表示。概率能减少到很低，但不可能降到零。（见 GB/T 19971 中“无菌保证水平”）

## 3.29

**灭菌负载 sterilization load**

采用给定灭菌过程，同放在一起待灭菌或已灭菌的物品。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.48]

## 3.30

**灭菌过程 sterilization process**

达到无菌规定要求所需的一系列动作和操作。

注：这一系列操作包括产品预处理(如果需要)、在规定的条件下暴露于相应灭菌因子和需要的后处理，灭菌过程不包括灭菌前的清洗、消毒或包装等过程。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.49]

## 3.31

**灭菌因子 sterilization agent**

在规定的条件下，具有充分的杀灭活力以达到无菌的物理或化学物质，或其组合。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.50]

## 3.32

**存活曲线 survivor curve**

显示在规定条件下随暴露于灭活因子的递增而变化的微生物总数的灭活情况的图表。

[见 GB/T 19971—2015, 定义 2.51]

### 3.33

#### 无菌检验 test for sterility

产品经过灭菌处理后,按药典上的规定对产品进行技术操作。

### 3.34

#### 无菌检查 test of sterility

为确定单元产品或其部分上有或没有活微生物而进行的技术操作,是开发、确认或再鉴定的一部分。

[见 GB/T 19971—2015,定义 2.54]

### 3.35

#### 确认 validation

为确定某一过程可持续生产出符合预定规格产品所需结果的获取、记录和解释的文件化程序。

[见 GB/T 19971—2015,定义 2.55]

## 4 质量管理体系要素

### 4.1 文件

4.1.1 应规定灭菌因子的特性、灭菌过程的开发、确认和常规控制及灭菌后产品放行的程序。

4.1.2 本标准要求的文件和记录应由指定的人员来评审和批准(见 4.2.1)。文件和记录应符合 YY/T 0287 的要求。

### 4.2 管理职责

4.2.1 应规定执行和满足本标准中所述要求的职责和权限。按照 YY/T 0287,这种职责和权限应授予有能力胜任的人。

4.2.2 如果本标准要求由多个具有单独的质量管理体系的团体承担实施,则应规定每一方的职责和权限。

### 4.3 产品实现

4.3.1 应规定采购程序。这些程序应符合 YY/T 0287 的适用条款。

4.3.2 应规定产品标识和可追溯性程序。这些程序应符合 YY/T 0287 的要求。

4.3.3 应规定符合 YY/T 0287 或 ISO 10012 相应条款的要求,用于满足本标准要求的、包括用于测试目的的仪器仪表的所有设备的校准程序。

### 4.4 测量、分析与改进——不合格品的控制

应规定不合格产品的控制和纠正、纠正措施及预防措施的程序。这些程序应符合 YY/T 0287 的要求。

## 5 灭菌因子特性

### 5.1 总则

本章的目的是定义灭菌因子,证明其杀灭微生物效果,确定影响杀灭微生物效果的因素,评估暴露灭菌因子对材料的影响,同时确定人员安全和环境保护的要求。这些工作可在检验或模拟系统中进行。在这种情况下,最终的设备规定(见 6.3)应与测试或模拟设备的试验研究结果有关。

## 5.2 灭菌因子

应规定灭菌因子。若适合,规定应包括保持灭菌因子在规定的货架寿命的期限内符合规定的灭菌因子贮存条件。

## 5.3 微生物杀灭效果

### 5.3.1 杀灭微生物效果的研究应:

- a) 说明(证明)灭菌因子对根据附录 A 选择的一系列具有代表性的微生物的杀灭效果;
- b) 建立一个定义对特定抗性微生物灭活力的经验数学关系式,以预测微生物暴露在特定灭菌过程的存活概率;
- c) 确定对此灭菌因子具有高抗性的参考微生物;
- d) 确定影响灭菌因子杀灭力的过程变量及与杀灭力相关的这些过程变量的相互作用;
- e) 评估基于物理和/或化学相互作用而对灭菌因子的效果产生不利影响的因素;  
示例:与由生产、清洁和/或消毒产生的材料和残留物的相互作用。
- f) 评价对灭菌因子的传递和/或分布产生不利影响的因素;  
示例:生产、清洁和/或消毒的环境、材料和残留物。
- g) 若适用,确定终止灭菌因子作用的方式。

5.3.2 测试方法、接受条件、测试结果及测试微生物选择的判定应形成文件。应记录测试结果(见 4.1.2)。

## 5.4 对材料的影响

5.4.1 应评估暴露灭菌因子对材料的物理和/或化学特性以及它们的生物安全性的影响。

5.4.2 应采用可能对材料影响最大的过程参数组合来研究重复暴露于灭菌因子对材料特性的影响。

5.4.3 应记录被测试的材料和检验的结果,以及暴露于灭菌因子前后材料特性的评价标准。

## 5.5 安全和环境

5.5.1 应规定灭菌因子、灭菌因子的前体(若有)及它的副产品的材料安全数据和类似的安全信息。这个信息可由化学剂的供应商提供或通过对灭菌因子进行试验性研究获得。

5.5.2 应评估在灭菌因子使用中或使用后,可能的任何已知或意外释放的物质对环境的潜在影响并应建立相应的物质控制措施。应记录包括潜在的影响(若有)及控制措施(若确定)的评估(见 4.1.2)。

## 6 过程和设备特性

### 6.1 总则

本章目的是定义整个灭菌过程和确保灭菌设备能够安全可重复地实现灭菌过程。

### 6.2 过程特性

6.2.1 应规定过程参数及其允差。此允差应基于达到最低的可接受的微生物杀灭效果的过程参数组合。按此过程参数处理应通常产生安全和有效的产品。

注:过程参数的建立遵循过程变量的定义[见 5.3.1d)],包括那些为确保灭菌过程效果被去除的或被最小化的过程变量。

6.2.2 应确定监测和控制过程变量的手段。

6.2.3 应规定为保证灭菌过程效果对暴露于灭菌因子之前要求对产品处理的方法。

6.2.4 暴露于灭菌因子后,为保证产品安全所要求的任何对产品的处理应定义为灭菌过程的一部分。

### 6.3 设备特性

6.3.1 应规定在过程参数规定的公差范围内的一个安全的设备交付过程。

6.3.2 规定应包括但不限于：

- a) 设备及其必需的辅助设施的物理描述,包括结构、材料;
- b) 灭菌因子的规定(见 5.2)及其提供的方法,包括实施所需的基质和添加材料;
- c) 监测和控制灭菌过程的设备描述,包括感应器的特点和位置、显示和记录仪器;
- d) 灭菌设备识别的故障;
- e) 安全设施,包括用于人员及环境保护的;
- f) 安装要求,包括控制排放方面的(若适用)。

6.3.3 用于控制和/或监测过程的软件应符合质量管理体系的要求,并提供文件化证据(见 4.1.2)证明软件符合设计目的。

注:关注 ISO 9003。

6.3.4 应提供一种措施以确保控制功能出现故障时不会导致过程记录出错而使无效的过程显示有效。可通过使用独立的控制和监测系统,或通过反复核对识别差异和显示故障的控制和检测系统来实现。

## 7 产品定义

7.1 本章的目的是定义待灭菌的产品,包括灭菌前产品的微生物特性和产品的包装方式及灭菌方法。

7.2 应规定待灭菌的产品,包括采用的包装材料以及产品置于灭菌过程中的方法。

符合本要求可能需要医疗器械和灭菌设备的制造商为从事灭菌过程的机构提供适当的信息。

注:示例见 ISO 17664。

7.3 应规定和维持一个体系以保证即将进行灭菌的产品,包括微生物、有机物和无机物污染水平的条件受到控制,而且不会损害灭菌过程的效果。

7.4 应证明符合 7.3 定义体系的效果。对于一次性使用的医疗器械,此证明应包括按照 ISO 11737-1 要求对生物负载的估计。对于再处理的医疗器械,此证明应包括对规定的清洁、消毒过程(若适用)的效果评估。

为了使生物负载保持稳定而低的水平,应考虑灭菌前原材料、产品、生产和再处理过程的特点。这可通过贯穿医疗器械生产过程中实施符合 YY/T 0287 的质量管理体系,或采用灭菌前一个确定和受控的已证明有效的清洁过程和消毒过程(若规定)和防止医疗器械再污染来取得。

注:用于清洁和消毒医疗器械的设备的标准(ISO 15883 系列)包括证明清洁和消毒过程效果的方法。

## 8 过程定义

8.1 本章的目的是在不损害产品的安全、质量与性能的情况下获得对指定产品(见第 7 章)实施的灭菌过程的详细规定。

8.2 应建立适用于指定产品的灭菌过程,并应通过以下方法达到:

- a) 选择过程参数,若可能,通过测量以证明达到要求;
- b) 在表示为过程增量的条件与用于灭菌过程的附录 B、附录 C、附录 D 方法之一的条件相比,运送了更少的灭菌因子的杀灭力。

8.3 若生物指示物作为建立灭菌过程的一部分,它们应:

- a) 符合 GB 18281.1—2015 和任何适用于灭菌过程的 GB 18281 的要求;
- b) 对灭菌因子的抗力与待灭菌产品的生物负载有关;

c) 放在产品中认定灭菌条件最难达到的位置或者一个过程挑战装置(PCD)内。

8.4 如果化学指示物被作为建立灭菌过程的一部分使用,它们应符合 ISO 11140-1 和任何适用于灭菌过程的 ISO 11140 的要求。化学指示物应被放置在产品中认定最难达到灭菌条件的位置或者一个 PCD 内(见 8.6)。

8.5 如果无菌检查在建立灭菌过程期间进行,这些试验应符合 ISO 11737-2 的要求。

8.6 如果 PCDs 被作为建立灭菌过程的一部分使用,应确定它们的适当性。与产品中认定灭菌条件最难达到的位置相比,PCDs 应具有相当的或更大的挑战。

8.7 暴露于灭菌过程之后的产品生物安全性应按照 ISO 10993-1 的要求建立。

8.8 基于健康的风险评估应按照 ISO 10993-17 进行,以识别和规定产品上/内过程残留限量。

8.9 如必要,应建立降低产品上/内的过程残留水平的措施,使之低于 8.8 的规定。

8.10 应证明在采用了规定的灭菌过程后,产品符合规定的安全、质量和性能要求。

8.11 应规定灭菌过程。

## 9 确认

### 9.1 总则

确认的目的是为了证明建立在过程定义(见第 8 章)基础上的灭菌过程能对灭菌负载进行有效的和可重复的灭菌。确认由几个确定的阶段组成:安装鉴定(IQ)、运行鉴定(OQ)和性能鉴定(PQ)。

IQ 是为了证明灭菌设备和任何辅助项目都是按照它们的规范提供和安装的。

OQ 是采用空载的设备或适当的测试材料证明设备达到了已定义灭菌过程的能力(见第 8 章)。

PQ 是一个确认的阶段,它采用产品去证明设备根据预设的条件标准持续运行并且生产出无菌的并满足要求的产品。

### 9.2 安装鉴定

#### 9.2.1 设备

9.2.1.1 应规定用于灭菌过程的设备,包括任何辅助设施。

9.2.1.2 灭菌设备应符合 IEC 61010-2-040。

9.2.1.3 应规定设备的操作程序。这些操作的程序应包括,但不限于:

- a) 操作规程;
- b) 显示故障状态的方式和应采取的措施;
- c) 维护和校准说明;
- d) 联系技术支持的详细资料。

#### 9.2.2 安装

9.2.2.1 应规定设备安装的位置,包括所有要求的的服务。任何特别的警示和规定都应确定(如:安全设备)。

9.2.2.2 应规定安装规范,并包括与人员健康和安全的有关的要求。

9.2.2.3 若适用,应规定灭菌因子的安全贮存条件,以保证其质量和组成成分符合规范要求。

9.2.2.4 在 IQ 前,应确认所有用于监视、控制、显示或记录设备(包括任何检验仪器)的校准状况(见 4.3.3)。

9.2.2.5 应证明设备、任何辅助设施和储存条件已按预期安装和运行。

### 9.3 运行鉴定

9.3.1 在 OQ 前,应确认所有用于监视、控制、显示或记录设备(包括任何测试仪器)的校准状况(见 4.3.3)。

9.3.2 OQ 应证明已安装的设备能够在规定的允差内实施规定的过程(见 8.11)。

### 9.4 性能鉴定

9.4.1 应完成 PQ 中使用仪器的校准(见 4.3.3)。

9.4.2 应规定产品进行灭菌的方式,包括产品的方向。

9.4.3 用于 PQ 的产品包装应与常规灭菌产品的一致。

9.4.4 应有数据证明在整个灭菌负载中能够获得规定允差范围内的已定义的物理和化学条件。应建立发生在用于日常监控灭菌过程的位置和发生在整个灭菌负载之间的条件之间的关系。以上关系通过整个灭菌负载中规定的条件在预设位置下的获得来开发。

9.4.5 应包括在与灭菌过程相比较低的处理程度的情况下灭菌因子的递送。这些降低处理程度的结果的推断可用于预测在灭菌过程中规定的无菌要求的满足情况。在附录 B、附录 C 和附录 D 中描述的过程定义的方法也可能用于微生物性能鉴定研究。

9.4.6 微生物性能鉴定期间采用的生物指示物应符合 8.3。

9.4.7 如果对产品按照 9.4.5 规定的条件进行无菌检查,这样的测试应按照 ISO 11737-2 进行。

9.4.8 如果化学指示物用于 PQ,它们应符合 8.4。

9.4.9 如果 PCDs 用于 PQ,它们应符合 8.6。

9.4.10 PQ 性能鉴定应包括在规定的允差内连续地至少三次成功将产品暴露于灭菌过程,以证明过程的可重复性。应评审超出规定允差的 PQ 结果,并在开始新的暴露前确定和实施纠正措施。

3 次成功暴露系列应是连续执行,除非发现超出规定的允差范围结果的因数与过程的有效性无关。这类与灭菌过程的性能无关的发现应形成文件。

注:结果可能归因于,但不限于,供电故障、无法进行维修或外部监测设备的故障。

9.4.11 应证明暴露于过程参数上限之后的过程残余水平低于基于健康的风险评估中规定的极限(见 8.8)。

9.4.12 应证明在采用了过程参数的上限实施规定的灭菌过程后,产品符合规定的安全、质量和性能要求。

注:按照 8.9 收集的信息能用于满足这一要求。

### 9.5 确认的评审和批准

9.5.1 本章的目的是对确认的数据进行评审和形成文件,以确认灭菌过程合格并批准过程规范。

9.5.2 应记录和评审在 IQ、OQ 和 PQ 时收集或产生的信息并评审是否合格(见 4.1.2)。应记录评审的结果(见 4.1.2)。

9.5.3 应确认完整的过程规范,包括过程参数和它们的允差。此过程规范也应包括用于某个特定灭菌负载的灭菌过程的准则。

## 10 常规监测和控制

10.1 常规监测和控制的目的是说明已确认的和规定的灭菌过程已经在产品上实施。

10.2 应通过测量或在必要时通过生物指示物(见 10.5)或化学指示物(见 10.6)作为补充来证明灭菌过程是在定义的允差内实施的(见 9.5.3)。

10.3 应记录数据以证明达到了规定允差内的过程参数。

- 10.4 所有的记录均应按 4.1.2 保留。
- 10.5 如果在常规监测中使用了生物指示物,它们应符合 8.3a)和 b)。
- 10.6 如果在常规监测中使用了化学指示物,它们应符合 8.4。
- 10.7 如果在常规监测和控制中使用了 PCDs,它们应符合 8.6。

## 11 灭菌后产品放行

- 11.1 应规定灭菌后产品放行的程序,此程序应定义规定的灭菌过程条件符合规范(见 9.5.3)的条件。
- 11.2 参数放行只准许用于所有过程参数被规定、控制和直接监控时。应保存过程参数的记录(见 4.1.2)。
- 11.3 若生物指示物或化学指示物用于监控灭菌过程(见 10.5 和 10.6),这些指示物暴露的结果应包含在灭菌后产品放行的条件之内。
- 11.4 如果不满足 11.1 中规定的条件,产品应被判为不合格品并按文件化程序处理(见 4.4)。

## 12 维持过程有效性

### 12.1 总则

应证明确保灭菌产品条件的系统(见 7.3)的持续有效性(见 7.4)。

### 12.2 再校准

应定期对用于控制和监控灭菌过程的设备的准确性和可靠性进行验证(见 4.3.3)。

### 12.3 设备的维护

- 12.3.1 预防性维修应根据文件化的程序计划和进行。应规定每个计划的维修任务及开展这些计划频度的程序。应保留维修记录(见 4.1.2)。
- 12.3.2 除非规定的维修任务都已很圆满地完成并记录,否则设备不应用于加工产品。
- 12.3.3 应由指定的人员定期评维护方案、维护程序和维护记录。应记录评审结果(见 4.1.2)。

### 12.4 再鉴定

- 12.4.1 对规定产品和设备的灭菌过程的再鉴定应在规定的间隔内进行应证明进行的再鉴定程度的合理性。
- 12.4.2 应规定再鉴定程序和保留再鉴定记录(见 4.1.2)。
- 12.4.3 应根据书面程序中规定的接受准则评审再鉴定的数据应保留再鉴定的数据评审记录,以及如果不满足接受准则所采取的纠正和纠正措施的记录。

### 12.5 变更评估

- 12.5.1 应评估可能影响灭菌过程处理的灭菌设备任何变化。如果判定灭菌过程的功效受影响,应重复进行部分或全部的 IQ、OQ 和 PQ(见第 9 章)。应记录评估的结果,包括做出决定的理由(见 4.1.2)。
- 12.5.2 应评估产品、其包装或产品灭菌模式的任何变化对灭菌过程适合性的影响。基于变化的性质,应进行过程定义(见第 8 章)和/或 PQ(见 9.4)。应记录评估的结果,包括做出决定的理由(见 4.1.2)。

## 附录 A

### (规范性附录)

#### 验证微生物杀灭效果的指示微生物的选择因素

##### A.1 总则

本附录介绍了选择用于验证灭菌因子微生物杀灭效果时考虑的因素。表 A.1 列举了能够包括在这些研究中的微生物的示例。对于新的灭菌过程,表 A.1 内容并不详尽,不宜假定表 A.1 中列举的微生物就具有最高的抗性。

##### A.2 参考微生物的识别

在灭菌因子特性、过程定义研究(若适用)时,应使用微生物杀灭效果获得的数据鉴别适合的参考微生物来作为高抗的代表微生物。

注:通常选择细菌芽孢。

##### A.3 微生物的选择

选择用于证明灭菌因子对微生物杀灭能力的微生物时,应考虑下列几点:

- a) 已知的对灭菌因子高抗性的微生物或来源于科学文献知识的对灭菌因子的作用方式具有预期高抗性的微生物;
- b) 典型灭菌过程的已知抗性的微生物;
- c) 微生物的种类(需氧性和厌氧性的革兰氏阳性和阴性的细菌和芽孢、分枝杆菌、真菌包括孢子形式和酵母、寄生虫和病毒);
- d) 产品结构材料中和产品生产环境里存在的微生物;
- e) 用于加工的典型产品上的生物负载预计培养期间可分离的微生物,若适用,可能存在于前一个病人使用可重复使用医疗器械的微生物。

应记录选定的微生物以及选择这些微生物的依据(见 4.1.2)。这些微生物可由公认的菌种保存库参考指定或由其他可溯源的标识标注。

注 1: A.3 b) 中所给出的关于微生物的信息是提供了与其他灭菌过程的比较,以及确保典型微生物的研究被包括其中。

注 2: 含有动物源材料的灭菌产品在处理过程中,病毒和/或寄生虫的灭活[见 A.3c)]是应特别加以考虑的因素(见 ISO 22442-3),重复使用医疗器械的处理也一样。

注 3: 在考虑 A.3 e) 中所给出的关于微生物的信息时,应注意从产品中分离出来、进行重新培养的微生物的抗力发生变化。

表 A.1 试验微生物示例

|                                                                                               |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 细菌芽孢                                                                                          | 枯草杆菌、嗜热脂肪杆菌芽孢、产孢梭状杆菌芽孢         |
| 细菌繁殖体                                                                                         | 金黄色葡萄球菌、沙门菌、绿脓杆菌               |
| 真菌                                                                                            | 毛癣菌(分生孢子)、念珠菌                  |
| 分枝杆菌                                                                                          | 分枝杆菌                           |
| 无脂膜病毒                                                                                         | 甲型肝炎病毒、小 DNA 病毒、脊髓灰质病毒 I 型(稀释) |
| 有脂膜病毒                                                                                         | 单纯疱疹病毒                         |
| 寄生虫                                                                                           | 隐球菌孢子                          |
| <p>注 1: 本表不应作为应评估所有微生物一览表。本表对指定灭菌过程并不包括所有要素,仅供参考。</p> <p>注 2: 病毒培养能使用任何适合的可溯源及已知的传代数的细胞系。</p> |                                |

## 附录 B

### (规范性附录)

#### 方法 1 基于自然状态下微生物灭活数量的过程定义

##### B.1 总则

标准 ISO 11137-2 中所描述的方法是能基于自然状态下微生物灭活数量来实现过程定义的示例。

##### B.2 产品选择

研究过程定义选取的样品应能代表常规产品。

##### B.3 步骤

**B.3.1** 将产品暴露于预设灭菌因子增量的灭菌过程中。建立要求增量的精度和准确度,并控制和监测灭菌因子的递送以满足规定的范围。

**B.3.2** 暴露于灭菌因子后,根据 ISO 11737-2 对产品分别进行无菌检查。

**B.3.3** 利用产品无菌检查中有菌生长的比例和灭菌因子暴露的程度之间的关系定义灭菌过程。

##### B.4 维护过程的有效性

确认在特定间隔使用代表常规产品的产品灭菌过程的持续适宜性(见 12.4)。

附录 C  
(规范性附录)

方法 2 基于参考微生物灭活和生物负载知识的过程定义

C.1 总则

此方法被称作“生物指示物/生物负载联合法”。ISO 14161 包含此方法的指南。

C.2 步骤

C.2.1 建立产品内部最难完成灭菌的位置。

C.2.2 通过以下任一种方法制作一个由已知数量、已知灭菌因子抗力的微生物组成的灭菌过程挑战：

- a) 将生物指示物放在产品内最难实现灭菌的位置；
- b) 接种最难实现灭菌位置的产品中的参考微生物。

C.2.3 挑战装置以常规的方式生产及灭菌方式进行包装。

C.2.4 使用灭菌因子处理灭菌负载时，选择低于常规杀灭、不能灭活所有参考微生物的条件。

C.2.5 如果灭菌过程涉及使用化学剂处理，应确立其灭菌和/或抑菌作用在估算存活率之前已经得到适当中和。

注：见 GB 18281.1—2015 附录 B 中关于测定细菌的生长抑制的方法。

C.2.6 通过直接计数或通过最可能技术方法估计来确定存活的微生物数量。

C.2.7 计算参考微生物的灭活率。

C.2.8 根据对生物负载的知识(依据 7.4 建立)和参考微生物的灭活率，确定要达到规定无菌要求的处理范围。

## 附录 D

### (规范性附录)

#### 方法 3 基于参考微生物灭活的保守过程定义

##### D.1 总则

过程定义的方法已被广泛使用,特别是用于医疗保健机构物品的再处理。鉴定物品的灭菌过程,再处理物品应不同于未使用过的物品的方法,这是因为难以定义灭菌过程的挑战,并且类似清洁这样的预处理的确证和控制也是困难的(见 7.3 和 7.4)。因此,在这些情形下采用的灭菌过程常常是保守的,并会采用一种需要超过无菌规定要求的处理方法。这种方法被称为“过度杀灭法”。在 ISO 14161 能找到此种方法的指南。

##### D.2 步骤

D.2.1 确定产品内最难达到灭菌条件的位置。

D.2.2 通过以下任一种方法制作一个由已知数量、已知灭菌因子抗力的微生物组成的灭菌过程挑战:

- a) 将生物指示物放在产品内最难实现灭菌的位置;
- b) 接种最难实现灭菌位置的产品中的参考微生物。

D.2.3 挑战产品以常规的方式生产及常规的灭菌方式进行包装。

D.2.4 使用灭菌因子处理灭菌负载时,选择低于常规杀灭的条件不能灭活所有参考微生物。

D.2.5 识别选定位置灭活  $10^5$  微生物的处理范围。

注:有几种方法用于识别灭活  $10^6$  微生物处理范围,例如:

- 1) 初始挑战在等于或大于  $10^6$  存活微生物条件下,这种处理程度可被保守识别为恢复培养后无存活微生物的处理;
- 2) 初始挑战在大于  $10^6$  存活微生物条件下,这种处理程度可识别为观察到存活微生物以  $-6\log$  减少的处理;  
或
- 3) 初始挑战在小于  $10^6$  存活微生物条件下,这种处理程度能通过后处理的推算来确定。例如:观察的存活微生物以  $-4\log$  减少。

D.2.6 若灭菌过程涉及使用化学因子处理,确定灭菌作用和/或抑菌作用在估算存活率之前已经得到适当中和。

注:见 GB 18281.1—2015 附录 B 中关于测定细菌的生长抑制的方法。

D.2.7 在最少两种情况下,重复暴露新的挑战于 D.2.5 识别的处理水平。

D.2.8 若确定在 D.2.7 的  $10^6$  微生物被灭活,通过  $10^{-6}$  或更少的存活微生物的预计概率外推,考虑到灭菌因子对灭活动力的性质影响和生物指示物/接种产品上微生物数量和抗力,确定灭菌过程的处理范围。

注 1:此方法最适合具有线性灭活动力的灭菌因子。在这种情况下,处理范围能保守地定义为 D.2.6 中方法的 2 倍。

对于不具有线性灭活动力的灭菌因子,应研究灭活动力的性质以得出一种关系,由此关系能够预测出经过此灭菌过程处理后的微生物的存活概率未超过规定的存活概率。

注 2:能从 5.3.1b) 获得灭活动力学的知识,灭活动力的性质会受产品的影响。

**附录 E**  
(资料性附录)  
本标准的应用指南

注：为了便于参考，本附录中的章条编号对应于本标准正文的章条编号。

### E.1 范围

本附录提供的指南并非是一个评价与本标准是否一致的检查表。本附录的目的是通过提供解释和实现的方法帮助对规定要求的统一的理解和实施。它强调了重点并提供了示例。除了指南中给出的方法，可采用按照本标准实施的其他方法。

### E.2 规范性引用文件

规范性引用文件仅限于在本标准的规范性引用中给出的要求才是本标准的要求；这种引用可以是整个标准，也可以是限定的具体章条。

### E.3 术语和定义

未提供指南。

### E.4 质量管理体系要素

#### E.4.1 文件

YY/T 0287—2003 的 4.2.3 和 4.2.4 规定了文件和记录的控制要求。

YY/T 0287 中，文件编制的要求包括文件（包括规范和程序）和记录的生成与控制。

#### E.4.2 管理职责

E.4.2.1 YY/T 0287—2003 的 5.5 规定了职责和权限的要求，YY/T 0287—2003 的 6.2 指定了人力资源的要求。

YY/T 0287 中，管理职责的要求包括管理承诺、以顾客为关注焦点、质量方针、策划、职责、权限与沟通以及管理评审。

对人员要求的资质、培训和经验水平取决于所进行的活动。通用培训指南作为整个质量管理体系的一部分，见 ISO 9004。

下列职责人员应有适当的特殊资质和培训：微生物测试、化学分析和配方设计、设备的安装、设备维护、物理 PQ、灭菌器常规操作、校准、过程设计、设备规格。

E.4.2.2 灭菌过程的开发、确认和常规控制都有可能牵涉到许多独立的部门，每个部门都会对某一个要素负有职责。本标准并未要求具体的部门执行特定的要素，但要求承担某些职责的部门是指定的并且对指定的职责形成文件。对职责的文件化定义应是指定部门的质量管理体系以内的，并能形成一种契约关系的一部分。

表 E.1 列出了本标准的要素，并且为了说明，对有可能负责确定活动的各部门命名。宜注意：

——因为设计和测试的程序可能部分重复,所列的要素可能不是连续发生的;

——对要素的职责可能因情况不同而不同。

要求负责定义要素的团体将这些要素分配给经适当培训并符合资质的人员。

为了说明职责分配的几种可能,三个方案情况如下。这些方案并不是无所不包的。

**方案 1——医疗保健机构:**在本方案中,灭菌过程的用户是医疗保健机构。相关的三方应符合本标准:医疗保健机构、灭菌器制造商和医疗器械制造商。职责的分配及承担这些职责的方法可能如下:

——质量管理体系要素:每一方有其自己的质量管理体系。每一方的职责权限都在正式合同中有规定。

——灭菌因子特性:医疗保健机构同意从灭菌器制造商处合同购买灭菌系统。灭菌器制造商有责任提供针对灭菌因子特性的合格灭菌器,并且具有合格结果的文件数据。医疗保健机构有获得这些资料的途径,并在决定购买前已经阅读了制造商的资料和在科技刊物上提供的资料。

——过程/设备特性:灭菌器制造商进行了过程/设备特性的开发,具备设备技术要求及设备进入市场的必要行政许可。医疗保健机构与灭菌器制造商共同评审设备技术要求以确认运行所必要的服务和基础设施是可供使用的。

——产品定义:医疗保健机构已定义了重复处理的医疗器械。由医疗器械制造商提供的医疗器械再处理的指南应包括清洁、消毒说明。同样的,这些说明确定推荐的灭菌方法是适当的。完成过程定义的医疗器械制造商与灭菌器制造商共同研究以验证提供的器械再处理指南。医疗保健机构审核其清洁过程效果的数据资料并确定它们适用于这种特定的器械和灭菌过程。

——过程定义:灭菌器制造商和医疗器械制造商共同定义规定医疗器械的灭菌过程,并将相关信息写入使用说明书中。获得必要的管理机构认证。医疗保健机构审核相关文件并确保有能力遵守这些规定。

——确认:医疗保健机构通过与灭菌器制造商的合同,按照文件规定的过程完成 IQ 和 OQ。医疗保健机构完成 PQ 并批准同意确认运行。

——常规监控和控制:医疗保健机构依据程序文件完成常规监控和控制。

——灭菌产品放行:医疗保健机构依据程序文件完成灭菌放行。

——维持过程有效性:医疗保健机构有责任维持过程的有效性。通过与灭菌器制造商的合同,医疗保健机构实施预防性维护和校准的计划;定义再鉴定的步骤。医疗保健机构定义清洁和消毒过程有效性定期评估的程序。

**方案 2——使用室内设施的医疗器械制造商:**在本方案中,灭菌过程的用户是通过灭菌分包商实现灭菌过程的一次性使用医疗器械的制造商。涉及的各方为医疗器械制造商和灭菌器制造商。职责的分配及承担这些职责的方法可能如下:

——质量管理体系要素:每一方有其自己的质量管理体系。每一方的职责权限都在正式合同中有规定。

——灭菌因子特性:灭菌器制造商有责任提供针对灭菌因子特性的合格灭菌器,并且提供给医疗器械制造商合格结果的文件数据。

——过程/设备特性:灭菌器制造商开发了设备技术要求,包括开发能够实现预设程序的控制系统。

——产品定义:医疗器械制造商对产品的技术要求和制造负责。

——过程定义:医疗器械制造商定义特殊医疗器械的灭菌过程。医疗器械制造商实施生物安全评估和产品相容性的研究。这种情况下,这些研究通过试验性灭菌设备来进行。

——确认:医疗器械制造商使用灭菌设备常规运行来进行确认,证实能够实现定义的灭菌过程。

——常规控制和监测:医疗器械制造商依照程序文件执行。

——灭菌产品放行:医疗器械制造商依照程序文件执行。

——维持过程有效性:医疗器械制造商依照程序文件执行。

**方案 3——利用灭菌分包商的医疗器械制造商:**在本方案中,灭菌过程的用户是通过灭菌分包商实现灭菌过程的一次性使用医疗器械的制造商。此外,作为产品放行过程的一部分,医疗器械制造商利用分包实验室去完成特定的测试。所涉及的各方,包括医疗器械制造商,灭菌器分包商和分包实验室。职责的分配及承担这些职责的方法可能如下:

——质量管理体系要素:每一方有自己的质量管理体系。每一方的职责权限都在正式合同中有规定。

——灭菌因子特性:灭菌分包商批准了一个独立机构的灭菌过程,此机构根据灭菌工艺特性开发灭菌工艺。工艺开发人员保证了灭菌因子的特性并为灭菌分包商和医疗器械制造商提供最终的可用数据。

——过程/设备特性:灭菌器分包商开发了设备技术要求,包括能够开发实现预设程序的控制系统。灭菌器制造商已签订制造和安装规定设备的合同。

——产品定义:医疗器械制造商对产品的规格及其制造负责。

——过程定义:医疗器械制造商定义将被灭菌的特殊医疗器械的过程。医疗器械制造商负责生物安全评价和产品相容性的研究。这种情况下,这些研究通过试验性的灭菌设备来进行。

——确认:灭菌分包商按照文件化程序进行 IQ 和 OQ。之后医疗器械制造商利用已安装的灭菌设备的进行 PQ,确定灭菌设备能实现规定的灭菌工艺。灭菌器制造商审核和批准确认活动。分包实验室可以按照与医疗器械制造商协定的方法进行微生物学测试。

——常规控制和监视:由灭菌分包商和分包实验室根据与医疗器械制造商一致的文件化程序执行。

——灭菌产品放行:以灭菌分包商和分包实验室提供的报告为基础,根据文件化步骤由医疗器械制造商执行。

——维护过程有效性:灭菌分包商根据文件程序执行设备维护和校准。医疗器械制造商在灭菌前保持产品的质量并负责再鉴定;灭菌分包商对 IQ 或 OQ 的部分或全部进行任何必要的重复。

#### E.4.3 产品实现

注:YY/T 0287 中,产品实现的要求涉及来自客户要求所确定的生命周期、设计和开发、采购、生产控制、监视和测量装置的校准。

E.4.3.1 YY/T 0287—2003 的 7.4 规定了采购要求。特别是,应指出的是,YY/T 0287—2003 的 7.4 中采购产品的验证的要求适用于所有收到来自组织外部的产品和服务。

E.4.3.2 YY/T 0287—2003 的 7.5.3 规定了标识和可追溯性。

E.4.3.3 YY/T 0287—2003 的 7.6 规定了监视和测量装置的控制。

#### E.4.4 测量、分析和改进——不合格品的控制

YY/T 0287 中,测量、分析和改进的要求涉及过程监控、不合格品控制、数据分析和改进(包括纠正和预防措施)。

YY/T 0287—2003 的 8.3 和 8.5.2 分别规定了不合格品控制和纠正措施的程序。

### E.5 灭菌因子特性

#### E.5.1 总则

未提供指南。

### E.5.2 灭菌因子

未提供指南。

### E.5.3 微生物杀灭效果

E.5.3.1 很多化学剂和过程能显示出抗菌能力。然而并非所有都符合灭菌因子的条件。研究微生物灭活的目的和方法是为了：

- 提供足够建立与维持微生物杀灭效果研究的可再现条件的灭菌因子、相关过程和设备的定义。此活动宜形成文件；
- 开发和确认微生物生长和它们接种到载体以暴露于灭菌因子的方法。这些程序包括了载体上微生物的恢复,载体上微生物数量的计算,对无菌载体暴露部分的评估。宜考虑到中和灭菌因子残留的必要性(见 E.5.3.1g)中的指南)；
- 定义灭菌因子对不同类型微生物的微生物杀灭效果；
- 确定适于具体微生物灭活研究的高抗力的微生物(参考微生物)；
- 根据可能影响微生物活性的浓度/效能、暴露时间/剂量和/或能利用高抗力微生物影响微生物杀灭效果的其他变量来描述灭菌因子的微生物活性的抗性；
- 定义微生物灭活的动力学；确认杀灭活动可推断预测暴露在特定处理过程中微生物的存活概率,处理过程可使用公认高抗微生物的灭活数据。

5.3.1 a)的具体指南:定性研究能用于测试一定范围内微生物的选择灭菌因子的活动。这些研究的目的是两方面的：

- 1) 证明一定范围内不同种类的微生物上在某种程度对灭菌因子的作用是敏感的；
- 2) 为更多定量灭活研究选择一个或更多的高抗微生物。

如果在这些研究期间,发现细菌芽孢本质上对待选灭菌因子的作用不敏感,那么不应将这种待选灭菌因子用作灭菌用途。然而,这种待选灭菌因子可能适用于其他用途,例如低水平消毒。

在文献中能找到更多的资料。

5.3.1 b)的具体指南:定量微生物灭活研究是为了证明当灭菌因子按规定的方式应用时,能产生一个可计算的存活微生物的数量。这些研究通常涉及在分级暴露于灭菌因子中或与之接触而产生之前定义的确认高抗微生物灭活的存活数据。通常用直接计数法来定义微生物存活曲线的上部。出现少量存活物的曲线部分会采用部分阴性的方法。在这些存活曲线的结构中,存活微生物平均数量的实际较低极限估计是 0.01。提供低于本极限的存活微生物的概率的处理范围通过外推法推导出来的。

例如,这种经验关系能用一个公式定义,或者用一个与存活微生物数量和概率处理范围相关的图表示。这种关系也可以制成一个数据表。

在存活曲线是线性对数的情况下,即在半对数记录纸上的曲线图得出一条直线,则外推法可用。一条相对于 X 轴的凹曲线,当拟合直线时,能在某种程度上获得处理范围的需要实现一种微生物存活定义概率的保守估计。应注意微生物灭活研究是否显示了一个相对于 X 轴的凸曲线最接近的结果。

在足够确定微生物灭活动力的范围内,灭菌因子的杀灭活动证明要求足够数量的存活微生物最初呈现在载体上和从载体上恢复。在要求对暴露于灭菌因子分级处理的载体上存活微生物数量计算的研究中,从暴露载体上恢复的微生物数量和从相关处理范围的微生物存活对数比例构成存活曲线的未暴露控制中恢复的微生物数量作比较。

注 1:可能无法区分微生物灭活和存活测试微生物从暴露于灭菌因子的接种载体恢复的失败。在这种情况下,跟踪因子的使用(例如:放射性同位素标记微生物)可能有用。

微生物灭活研究要求使用经过验证的特定灭菌因子。灭菌方法的设计和确认期间,宜特别注意在例如因不充分的恢复条件、微生物的出现和假阳性产生的虚假数据。宜考虑例如测试材料运输到分包

实验室而发生存活微生物活性下降。测试方法和/或它们的性能的开发能够在室内或分包实验室进行。

5.3.1 c) 的具体指南:宜证明微生物灭活研究的测试微生物的选择是正确的。合格的方法可能包括:

- 1) 已选择的测试生物的生长、维护和计算;
- 2) 测试微生物一致接种物的制备;
- 3) 微生物接种在载体上。接种在载体上宜以确定及可重现的方式进行。宜考虑培养液的蒸发(在规定条件下)和载体贮存条件对微生物存活力和灭菌因子抗性的影响。活动宜既不能抑制载体,也不能加强接种微生物上的灭菌因子;
- 4) 暴露于灭菌因子载体上微生物灭活的定量评价和暴露于灭菌因子之后载体上微生物的恢复。

注2:也见注1。

5.3.1 d) 的具体指南:对灭菌因子的特性研究可通过实验室、样机或常规产品类型设备来进行。在每种情况下,都要求对灭菌因子和设备有充分的规定,以确保可重现条件。

宜考虑设置的可重现性、设备的操作及对可能影响微生物灭活的研究的参数监测和控制。灭活研究运行状况根据灭菌因子和/或设备的复杂性而不同。例如:在一个简单玻璃容器内进行的液体化学灭菌因子的灭活研究自然远远比不上那种用气体等离子剂的复杂。

无论复杂性如何,每一次设定步骤都宜形成文件。任何设置变化及它们对微生物灭活研究结果的影响都宜被评估并形成文件。设备的操作和性能研究宜按照原来制定的文件化程序进行。规定暴露于灭菌因子条件的数据宜与微生物和任何其他实验测量一起记录。

5.3.1 e) 的具体指南:未提供指南。

5.3.1 f) 的具体指南:未提供指南。

5.3.1 g) 的具体指南:开始任何微生物灭活的调查前,有必要保证调查的结果没有因为灭菌因子及其残留物被带入了恢复系统而受到杀微生物或抑制微生物的不利影响,能通过下列方式减少这些影响:

- 1) 灭菌因子的稀释;
- 2) 去除灭菌因子;
- 3) 通过与适当的试剂发生反应,中和灭菌因子杀微生物或抑制微生物作用。

如果诸如细胞培养的二级寄主作为残存测试生物的试验菌,也宜说明残留物对细胞培养系统本身的影响。细胞毒性控制也宜包括在内,以确定用于试验测试微生物细胞培养系统上灭菌因子的影响。此外,先前暴露于灭菌因子的残留水平和衍生物特定细胞培养的灭菌监测器材,一个低微生物水平(10左右)能用于表明计数分析是有效的。

中和系统的选择受灭菌因子的性质影响。宜在灭活研究开始之前说明所选中剂的效果。

E.5.3.2 未提供指南。

#### E.5.4 对材料的影响

E.5.4.1 本章条考虑灭菌因子对可能用于制造待灭菌产品的材料的影响。对材料的短期和长期影响都宜进行评估。灭菌因子对产品影响的考虑见第7章。

E.5.4.2 考虑因素宜包括重复暴露的短期和长期影响。

E.5.4.3 未提供指南。

#### E.5.5 安全和环境

E.5.5.1 未提供指南。

E.5.5.2 ISO 14001 提供环境管理体系规范。ISO 14040 提供设计生命周期评估研究的指南。

#### E.6 过程和设备特性

未提供指南。

## E.7 产品定义

E.7.1 本章条说明了评估灭菌过程时提出的产品条件。灭菌过程应产生一个无菌、安全性和功能性产品。某些过程的条件会对医疗器械和包装产生不良影响。某些包装材料和器械可能阻碍灭菌过程。因此,要评估材料的灭菌过程、设计特点、包装结构和材料灭菌过程的效果。评估通常在产品开发期间进行。

E.7.2 灭菌过程中,产品可能受不同的环境应力的影响,例如压力变化、升温及相对湿度的变化。产品也可能对灭菌因子和稀释液起反应。产品设计应保证功能和安全性不会受暴露于预定范围内灭菌条件的损害。通常,最大的考虑因素将会体现对包括包装在内的产品的最严峻的挑战。如适用,评估多次暴露于灭菌过程的结果。

**设计公差和结构:**这些对保证灭菌因子的有效运送和它的分布非常重要。

**材料组成:**对由灭菌因子和/或任何在预定范围内灭菌条件的稀释液引起的化学和物理变化有充分抗力材料的选择很重要。材料的性质要求满足例如物理强度、渗透性、尺寸和弹力这些产品性能的要求,要在灭菌后评估它们以确保材料能被使用。宜定义由于暴露于灭菌过程而造成的退化影响(例如:龟裂、脆化和相位分离),并材料的抗力。材料也宜允许充分灭菌因子的传送或渗透以保证产品表面和材料被灭菌。材料也宜在合理的时间内允许通风(如适用)并保持生物相容性。在开发产品时,宜选择和确认灭菌因子残留物的测定方法。如适用,应评估暴露于多次灭菌过程的效果。

**包装考虑因素:**已灭菌医疗器械包装的主要功能是确保医疗器械在其定义的保质期内保持无菌。在灭菌期间,包装将承受过程条件而对整个产品质量无不良影响(例如:产生微粒)。

包装考虑因素在 ISO 11607-1 和 ISO 11607-2 中有详细的说明。

选择将要灭菌产品的无菌屏障系统时,关系到特别的灭菌过程时,要考虑到某些主要的设计和生要素。如果对渗透有要求,包装的特殊灭菌环境的渗透性是最重要的。对于非渗透性包装(例如:小瓶、安瓿、软性盒),材料和设计允许灭菌因子充分传递到达产品。如果空气排除是灭菌过程的一部分,在不受损或破裂的情况下,包装也允许抽真空。宜证明保持产品无菌的无菌屏障系统部分或产品组件(例如:瓶塞)在随后的灭菌暴露过程中仍保持它们的完整性。

在通常的处理和分发中,宜证明保护性包装保护产品的能力。如果保护性包装暴露于灭菌过程,应证明这保护性包装能承受过程而不会失去保护产品的能力。此外,应证明二次包装不影响灭菌过程中灭菌条件的实现及再灭菌(若适用)对二次包装没有影响。

相关信息关注 ISO 17664。

E.7.3 未提供指南。

E.7.4 未提供指南。

## E.8 过程定义

E.8.1 过程定义保证灭菌过程的过程参数,它会达到定义产品的无菌规定要求而不会对产品性能产生不良影响。因此,过程定义最少包括两部分的工作。一是用于评估一定范围内不同产品和包装的处理变量的备选值的影响(若有),另外用于定义达到产品无菌性规定要求的过程参数。

因为灭菌不会明显地提高产品的性能,在过程定义时宜对每一个过程变量的值和允差应仔细选择。总的来说,在过程定义如果变量增加,灭菌效果显著提高而对产品性能无不良影响,宜将它最大化。相反,在过程定义如果允差增加,灭菌效果无显著提高而对产品性能产生了不良影响,宜将它最小化。此外,如果存在高于对产品或者包装产生严重不良影响的临界值,宜对此形成文件。

虽然希望评估所有过程定义研究中的内层和保护性包装,但这不总是可能的。在多数情况下,因为

会影响达到灭菌条件的程度,无菌屏障系统能够并且推荐用于过程定义研究。如果试验性的灭菌设备用于进行这些研究,有可能不能调节同样会影响获得灭菌条件的保护性包装。此外,灭菌过程效果可能被装载结构、质量、密度等影响。因此,希望在能够调节灭菌负载的设备内进行灭菌过程定义研究。如果灭菌负载的影响会在确认期间被评估,建议按实际情况在开发中尽早评估。

E.8.2 灭菌过程将在微生物灭活的基础上定义。这些微生物可以是产品上的自然污染或者是显示出至少跟产品上生物负载的灭菌过程的挑战一样大的参考微生物。然而,为了确定过程参数,确定过程效果时宜经过数个阶段。如果采用生物指示物,步骤应包括生物指示物的选择、最难灭菌位置的确定、此位置杀灭率的评估和对包装与装载结构影响的评估。

所研究的过程变量值的范围中,单个的值连同它的允差宜被定义为所有过程变量中的一个。通常时间是不被定义的过程变量。需进行一系列的研究以产生一个外推存活曲线使过程能被完全定义。存活曲线的形式有可能与在灭菌因子特性的研究中观察到的不同。例如,在特点描述期间观察到的存活曲线可能是一条直线。这种情况有可能在暴露时间开始,完全达到过程参数时被预测到,并在暴露时间结束时完全减少。然而,在最难灭菌的位置测量灭活,过程参数不能在过程开始时完全达到或在结束时完全减少。这肯定是牵涉到热或气体渗透的过程的情况。在这些情况下,灭菌因子的效果会随时间而增强。存活曲线相对于 X 轴将会中凹。然而灭活率绝不可能大于在特性研究中观察到的。相反,如果过程参数随时间减弱,灭菌因子的微生物影响会降低,存活曲线相对于 X 轴将会中凸。在这种情况下,预测结束点会有更大的风险,并且建议评估过程变量的其他值。

E.8.3 宜检查从微生物研究灭活研究(见 E.5.3)中获取的资料以选择生物指示物。与其他微生物比较,生物指示物对灭菌因子宜有一个相对高的抗性。此外,通过生物指示物呈现的挑战宜与产品生物负载的挑战相比较。如果挑战比产品生物负载的大,能够认为对过程定义和最终的确认研究是适当的。因为确定每一个单独生物负载的 D 值不是必须的,评估生物负载数量的更大抗性部分是重要的。通过分级暴露于灭菌因子,能够评估相对的灭活。

一旦选择了生物指示物,就在能放置该生物指示物的产品内建立合适的位置。位置的建立能够基于专家对过程的理解和对为什么给定的位置将最终完全达到灭菌条件的文件化原理。如果不能肯定地完成此步骤,宜评估一批可能难以灭菌的位置。生物指示物宜被放置于产品内的每一处难以灭菌的位置以及暴露于一部分灭菌过程的产品上。宜选择不断产生最多残留物的位置。

E.8.4 未提供指南。

E.8.5 未提供指南。

E.8.6 未提供指南。

E.8.7 未提供指南。

E.8.8 如果对以健康为基础的风险评估按照 8.8 条进行,规定应设置可接受极限的灭菌因子残余。过程定义宜以产品上或产品内指定灭菌要求的残留物的出现为目标,以达到指定的要求。此外,可定义灭菌后处理,进一步减少残留水平以达到规定的极限。如果要求灭菌后处理,它将作为灭菌过程的一部分是被定义和确认。

E.8.9 如果由于作为其预期用途的一部分或灭菌过程没有得以充分实施而应对产品进行再灭菌,宜研究产品和包装对再灭菌的适宜性和反复暴露于灭菌过程对产品功能的影响。

E.8.10 未提供指南。

## E.9 确认

### E.9.1 总则

确认研究至少有如 E.9.2~E.9.4 中所述的三个主要要素。

### E.9.2 安装鉴定(IQ)

对于新的设备,IQ 是以指定的设计、购买和安装要求开始的。IQ 是基于确保施工和安装要求得到满足的规范。IQ 宜形成文件,同时文件宜包括放置负载(若适用)的灭菌室所有结构、材料和体积和允差的具体要求的图纸和细节以及供给服务和电力供应。

在设备 OQ 前证明 IQ。

### E.9.3 运行鉴定(OQ)

OQ 由设备在它规定的安装操作范围内以分辨一致性操作的文件化测试组成。OQ 宜形成文件并在过程 PQ 前证明。文件宜包括报警系统、相应允差和精确度要求的监测系统、所有关键过程变量的操作极限、安全检查。

### E.9.4 性能鉴定(PQ)

E.9.4.1 未提供指南。

E.9.4.2 PQ 由文件化的试验和测试组成,以建立对通过专用设备中的指定过程生产的成品符合安全、质量和性能要求的信任。产品以如同常规使用的方式表现其用途是 PQ 的一个重要因素。除了用于 PQ 中产品以外的材料能够用于构成灭菌负载。

E.9.4.3 用于 PQ 的产品以如同常规使用的方式进行包装,但用于 PQ 的其他材料不必用这种方式包装。能影响产品包装质量的过程变量变化宜构成本测试的一部分。

E.9.4.4 未提供指南。

E.9.4.5 未提供指南。

E.9.4.6 未提供指南。

E.9.4.7 未提供指南。

E.9.4.8 未提供指南。

E.9.4.9 未提供指南。

E.9.4.10 未提供指南。

E.9.4.11 未提供指南。

E.9.4.12 未提供指南。

### E.9.5 确认的评审和批准

未提供指南。

## E.10 常规监测和控制

E.10.1 灭菌过程的常规监控和控制首先以在灭菌过程期间过程参数测量为基础。可能会要求通过采用生物指示物或化学指示物方法对这些测量进行补充。

常规监控和控制程序需确保灭菌过程的过程参数在 PQ 期间所建立的极限范围内。这些程序宜描述测试和检查以及进行这些测试和检查的频率。

E.10.2 此外,进行直接测量的常规监测位置是定义为放置生物指示物或化学指示物的位置。常规监控位置的适当性和所使用的任何过程的过程挑战装置宜已被证明(见 9.4.4)。

E.10.3 未提供指南。

E.10.4 如果因为灭菌过程的初始暴露在其规范要求之外而对产品进行再灭菌(同时见 E.8.9),宜将最

初的灭菌过程的记录列入或引用到灭菌记录中。

E.10.5 未提供指南。

E.10.6 未提供指南。

## E.11 灭菌后产品放行

E.11.1 如果在规定允差范围内操作的灭菌过程已被证明是有效和可再现的,确认过程参数在规定极限内被视为过程适当性的证据。

不同的药典规定了能应用于从已暴露于灭菌过程的产品收回的样品的无菌检验。因为这种方法不敏感,进行这种无菌检验的价值是有限的。本标准不要求进行无菌检验。然而,如果制造商规定此测试是产品灭菌放行条件的一部分,产品被视为不符合条件,如果不满足测试标准,产品宜适当处理。

E.11.2 参数放行是基于直接测量和过程参数评价的产品灭菌充分的声明。参数放行不要求样品或指示物测试。

宜在灭菌过程的开发和确认期间证明参数放行是适当的。对于参数放行应用,应确定和监控所有过程参数;对于产品放行,过程参数值应全部在规定允差范围内。参数放行宜只适用于有丰富经验的灭菌过程。通常,参数放行都为定义的灭菌过程和产品而不是普通的应用作判断。

E.11.3 如果生物指示物被用在产品放行中,那么,需要评审物理过程参数的记录和指示物测试结果,以证明灭菌过程得到有效实施。

生物指示物的选择、使用和结果的解释指南见 ISO 14161。

E.11.4 未能符合过程规范或指示物未能符合它的特殊要求都会导致受影响的产品被隔离放置并调查失败的原因。调查过程中采取的行动宜形成文件,宜记录调查结果。

如果过程参数超出规定的允差范围,产品不宜被放行。产品宜按不符合产品步骤评估。记录对产品处置作出的决定。

## E.12 维持过程有效性

### E.12.1 总则

未提供指南。

### E.12.2 再校准

未提供指南。

### E.12.3 设备的维护

未提供指南。

### E.12.4 再鉴定

E.12.4.1 为防止未报告或疏忽的变化,全部或部分 IQ, OQ 和 PQ 要进行周期性重复。定期再鉴定之间的间隔宜由灭菌过程的特性和可用的过程数据决定。考虑到说明过程再现性和工艺参数建立说明的一致性的历史数据,间隔可以不同。通常对指定的灭菌负载或对已定义或模拟的产品进行再鉴定。然而,如果再鉴定发现了过程变化,可能需要进行 PQ。

E.12.4.2 决定再鉴定程序时宜考虑先前的确认和再鉴定结果。

E.12.4.3 再鉴定的数据宜与原来确认的记录(和任何后续的再鉴定)比较以证实保留了原有的性能。这种比较通过确认和再鉴定报告的通用格式而便于进行。

### E.12.5 变更评估

注：变化控制系统是用于确定何时应进行操作或性能鉴定检验。如果灭菌设备(硬件或软件)、或过程(见 E.12.5.1)、或产品或包装(见 E.12.5.2)发生了可能影响灭菌效果的重大的变化,需要进行鉴定。

E.12.5.1 以下是可能需要 PQ 的变化的例子(不一定全部包括),除非有数据可用于证明这些变化前后是等效的。

- 设备:会影响保持规定的过程参数的能力或灭菌因子和/或其表现的变化;
- 过程:会根本改变取得和控制过程参数的方式(例如过程控制软件的变化)的过程中变化;
- 产品装载或密度:会影响灭菌因子渗透入装载的先前确认装载结构的变化。

E.12.5.2 以下是可能需要 PQ 的变化的例子(不一定全部包括),除非有数据可用于证明这些变化前后是等效的:

- 产品:会影响灭菌过程效果的产品材料、产品材料的成分或厚度、产品装配、结构或设计允差的变化。
- 包装:会严重影响包装的物理特性和灭菌条件的实现的包装设计的变化。

表 E.1 灭菌因子特性、灭菌过程开发、确认和常规控制的要素

| 要素      | 目的                            | 组成                                               | 责任方                             |
|---------|-------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
| 质量管理体系  | 提供控制灭菌过程所有阶段的构成               | — 人员和培训<br>— 文件<br>— 记录<br>— 评审过程<br>— 纠正措施      | 与要素实施有关的所有各方                    |
| 灭菌因子特性  | 定义灭菌因子及其微生物杀灭效果               | — 灭菌因子定义<br>— 微生物杀灭效果<br>— 材料效果<br>— 安全和环境       | 灭菌因子和/或灭菌过程的开发者                 |
| 过程/设备特性 | 定义整个灭菌过程和应运行的设备               | — 过程说明<br>— 设备规格<br>— 辅助设备和服务定义                  | 灭菌器制造商,与灭菌过程开发者合作(若适合)          |
| 产品定义    | 定义待灭菌的产品                      | — 产品说明<br>— 包装材料<br>— 灭菌前的产品质量                   | 待灭菌产品的制造商(和灭菌器制造商,取决于灭菌设备的要求)   |
| 过程定义    | 定义灭菌过程以达到单独产品的无菌性,同时维持产品的安全性能 | — 开发<br>— 生物安全性<br>— 过程残余<br>— 产品相容性<br>— 再灭菌的极限 | 待灭菌产品的制造商,与灭菌器制造商合作(若适合),医疗保健机构 |

表 E.1 (续)

| 要素      | 目的                                | 组成                                                                                                                | 责任方                                                                                        |
|---------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 确认      | 证明能有效提供灭菌过程定义并在灭菌负载重现             | <ul style="list-style-type: none"> <li>——IQ</li> <li>——OQ</li> <li>——PQ</li> <li>——确认的评审和批准</li> </ul>            | <p>对产品灭菌负有职责的组织(产品制造商或医疗保健机构),与灭菌器制造商合作(若适合)</p> <p>产品制造商或医疗保健机构,与产品灭菌的组织和分包实验室合作(若适合)</p> |
| 常规监测和控制 | 证明能在所有产品的灭菌负载内,在规定的允差内,已达到确认的灭菌过程 | <ul style="list-style-type: none"> <li>——灭菌负载结构</li> <li>——过程监控</li> <li>——记录产生</li> <li>——记录保留</li> </ul>        | 产品制造商或医疗保健机构和分包实验室(若适合)                                                                    |
| 灭菌后产品放行 | 复核常规控制程序的记录和决定某个灭菌负载的放置           | <ul style="list-style-type: none"> <li>——记录检查</li> <li>——指示物测试(若有)</li> <li>——产品分布</li> <li>——纠正措施(若有)</li> </ul> | 产品制造商或医疗保健机构                                                                               |
| 保持过程效果  | 保证确认灭菌过程持续合格                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>——灭菌前产品质量</li> <li>——校准</li> <li>——设备维护</li> </ul>                         | 产品制造商或医疗保健机构,连同产品灭菌的组织(若适合)                                                                |

参 考 文 献

- [1] GB/T 19000—2008 质量管理体系 基础和术语(ISO 9000:2005, IDT)
- [2] GB/T 19971—2015 医疗保健产品灭菌 术语(ISO/TS 11139:2006, IDT)
- [3] ISO 9001 Quality management systems—Requirements
- [4] ISO 9004 Managing for the sustained success of an organization—A quality management approach
- [5] ISO 11135-1 Sterilization of health care products—Ethylene oxide—Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [6] ISO 11137-1 Sterilization of health care products—Radiation—Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [7] ISO 11137-2 Sterilization of health care products—Radiation—Part 2: Establishing the sterilization dose
- [8] ISO 11607-1 Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
- [9] ISO 11607-2 Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
- [10] ISO 14001 Environmental management systems—Requirements with guidance for use
- [11] ISO 14040 Environmental management—Life cycle assessment—Principles and framework
- [12] ISO 14160 Sterilization of health care products—Liquid chemical sterilizing agents for single-use medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Requirements for characterization, development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [13] ISO 14161 Sterilization of health care products—Biological indicators—Guidance for the selection, use and interpretation of results
- [14] ISO 14971 Medical devices—Application of risk management to medical devices
- [15] ISO 15883 (all parts) Washer-disinfectors
- [16] ISO/IEC 17025 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- [17] ISO 17664 Sterilization of medical devices—Information to be provided by the manufacturer for the processing of resterilizable medical devices
- [18] ISO 17665-1 Sterilization of health care products—Moist heat—Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [19] ISO 20857 Sterilization of health care products—Dry heat—Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [20] ISO 22442-1 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 1: Application of risk management
- [21] ISO 22442-2 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 2: Controls on sourcing, collection and handling
- [22] ISO 22442-3 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents

- [23] ISO 90003 Software engineering—Guidelines for the application of ISO 9001:2000 to computer software
- [24] EN 556-1 Sterilization of medical devices—Requirements for medical devices to be designated “STERILE”—Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices
- [25] AAMI ST67 Sterilization of medical devices—Requirements for products labeled “STERILE”
- [26] BLOCK, S., (ed), Disinfection, Sterilization, and Preservation, 5th ed., Lea and Febinger, Philadelphia, PA, 2001
- [27] DENYER, S. and BAIRD, R, Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals and Medical Devices, CRC Press. Boca Raton, FL, 2007
- [28] HALVORSON, H.O. and ZIEGLER, N.R., Applications of statistics to problems in bacteriology, J. Bacteriol., 25(2), pp. 101-118, 1932
- [29] MORRISSEY, R.F. and PHILLIPS, G.B. (eds), Sterilization technology: A practical guide for manufacturers and users of health care products, Van Nostrand Reinhold, New York, 1995
- [30] PFLUG, I.J., Microbiology and engineering of sterilization processes. St. Paul; University of Minnesota, Department of Food Science and Nutrition and Schools of Public Health, 1992
- [31] SATTAR, S.A. and SPRINGTHORPE, V.S, Methods of testing the virucidal activity of chemicals, in Disinfection, Sterilization and Preservation, Block, S., (ed.) Lea and Febinger, Philadelphia, PA, pp. 1391-1412, 2001
- [32] SPRINGTHORPE, V. S. and SATTAR, S. A., Carrier tests to assess microbicidal activities of chemical disinfectants for use on medical devices and environmental surfaces, J. Assoc. Analytical Chemists, 88 (1), pp. 182-201, 2005
-

中 华 人 民 共 和 国  
国 家 标 准  
医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及  
医疗器械灭菌过程的开发、确认和  
常规控制的通用要求

GB/T 19974—2018/ISO 14937:2009

\*

中国标准出版社出版发行  
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)  
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 [www.spc.net.cn](http://www.spc.net.cn)

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷  
各地新华书店经销

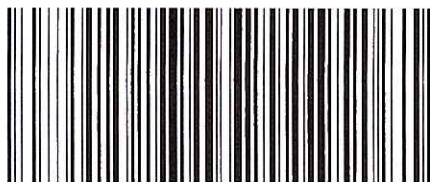
\*

开本 880×1230 1/16 印张 2.25 字数 64 千字  
2018年5月第一版 2018年5月第一次印刷

\*

书号: 155066·1-59850 定价 33.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换  
版权专有 侵权必究  
举报电话:(010)68510107



GB/T 19974-2018