

# 中国医疗器械行业协会团体标准

XX/X XXXX—XXXX

## 无菌医疗器械环氧乙烷灭菌过程管理规范

Ethylene oxide sterilization processing practice of sterile medical device

(征求意见稿)

本稿完成日期：2020.08.08

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

中国医疗器械行业协会 发布



# 目 次

前言.....	II
引言.....	III
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语和定义.....	1
4 质量管理体系.....	2
5 安全和环境保护.....	3
6 人员和设备.....	4
7 灭菌过程控制和监视.....	4
8 变更和不合格品控制.....	6
参考文献.....	7

## 前 言

本文件按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

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。

本文件由中国医疗器械行业协会提出。

本文件由中国医疗器械行业协会医疗器械包装专业委员会归口。

本文件起草单位：XXXX。

本文件起草人：XXXX。

本文件于2020年XX月首次发布。

## 引 言

为规范无菌医疗器械环氧乙烷灭菌过程质量管理，并根据《医疗器械生产监督管理办法》，参照《医疗器械生产质量管理规范》、附录及环氧乙烷灭菌相关的标准，制定本标准。

本文件规范引用参考和/或引用了如下标准或和规范的内容的要求：

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

GB 18281.1-2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第1部分：通则

GB 18281.2-2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第2部分：环氧乙烷灭菌用生物指示物

GB 18282.1-2015 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第1部分：通则

GB/T 16886.7-2015 医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量

GB/T 18279.2-2015 医疗保健产品的灭菌 环氧乙烷 第2部分：GB 18279.1应用指南

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

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

GBZ 2.1-2019 工作场所有害因素职业接触限值 第1部分：化学有害因素

YY 0503-2016 环氧乙烷灭菌器

YY/T 0287-2017 质量管理体系用于法规的要求

YY/T 0822-2011 灭菌用环氧乙烷液化气体

YY/T 1267-2015 适用于环氧乙烷灭菌的医疗器械的材料评价

YY/T 1268-2015 环氧乙烷灭菌的产品追加和过程等效

YY/T 1302.1-2015 环氧乙烷灭菌的物理和微生物性能要求 第1部分：物理要求

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

YY/T 1403-2017 环氧乙烷分包灭菌的要求

YY/T 1544-2017 环氧乙烷灭菌安全性和有效性的基础保障要求

本文件从质量管理体系、安全和环境保护、人员和设备、灭菌过程控制和监视、变更和不合格控制等方面对环氧乙烷灭菌生产过程控制提出了明确要求和指导，用于指导自行灭菌的医疗器械制造商和分包灭菌商，以规范其日常的环氧乙烷灭菌过程的管理。



# 无菌医疗器械环氧乙烷灭菌过程管理规范

## 1 范围

本文件规定了环氧乙烷灭菌的日常控制管理要求，为自行灭菌的医疗器械制造商和分包灭菌商（以下统称为企业）的环氧乙烷灭菌过程管理提供指南。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注明日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GBZ 2.1-2019 工作场所有害因素职业接触限值 第1部分：化学有害因素

YY/T 0287-2017 质量管理体系用于法规的要求

YY/T 1403-2017 环氧乙烷分包灭菌的要求

YY/T 1544-2017 环氧乙烷灭菌安全性和有效性的基础保障要求

注：对于不注日期的引用文件，如果最新版未包含所引用的内容，那么包含了所引用内容的最后版本适用。

## 3 术语和定义

YY/T 0287、YY/T 1403和YY/T 1544中的术语和定义适用于本文件。

### 3.1

#### 制造商 manufacture

以其名义制造预期可用的医疗器械并负有医疗器械设计和/或制造责任自然人或法人，无论此医疗器械的设计和/或制造是由该自然人或法人进行或由另外的一个或多个自然人或法人代表其进行。

注1：此“自然人或法人”对确保符合医疗器械预期可用或销售的国家或管辖区的所有适用的法规要求负有最终法律责任，除非该管辖区的监管机构（RA）明确将该责任强加于另一自然人或法人。

注2：在其它GHTF指南文件中说明了制造商的责任。这些责任包括满足上市前要求和上市后要求，比如不良事件报告和纠正措施通知。

注3：上述定义中所指的“设计和/或制造”可包括医疗器械的规范制定、生产、制造、组装、加工、包装、重新包装、标记、重新标记、灭菌、安装或再制造；或为了医疗目的而将多个器械（可能包括其他产品）组合在一起。

注4：假如组装或修改不改变医疗器械的预期用途，该医疗器械已经有另外另一自然人或法人按照使用说明提供给患者，组装或修改医疗器械的任何自然人或法人不是制造商。

注5：不是以原制造商的名义更改医疗器械的预期用途或改进医疗器械的任何自然人或法人，使器械以其名义提供使用，宜认为是改进后的医疗的制造商。

注6：不覆盖或改变现有标记，只将自己的地址和联系方式加在医疗器械上或包装上的授权代表、经销商或进口商，不被认为是制造商。

注7：纳入医疗器械法规要求的附件，负责设计和/或制造该附件的自然人或法人被认为是制造商。

[YY/T 0287-2017，定义，3.1]

### 3.2

### 分包灭菌商 contract sterilizer

提供分包服务的工厂，旨在为医疗器械制造商制造的医疗器械提供分包灭菌服务。

注：此定义适用于提供医疗器械灭菌服务的所有工厂，也适用于医疗器械制造商内部灭菌，（即制造和灭菌一体化的工厂）。

[YY/T 1403-2017,定义,3.2]

## 3.3

### 环氧乙烷灭菌系统 ethylene oxide sterilization system

使用环氧乙烷作为灭菌介质进行灭菌的相关设备、设施、软件，包括能源供给、场地等支持性环境的总称。

[YY/T 1544-2017,定义,3.1]

## 3.4

### 控制区域 control area

在环氧乙烷灭菌系统中，对环氧乙烷浓度有限制的区域。

[YY/T 1544-2017,定义,3.2]

## 3.5

### 环氧乙烷灭菌专家 ethylene oxide sterilization specialist

掌握环氧乙烷灭菌技术以及其对材料、微生物性能影响等知识的人员。

注：该人员从实际和理论方式中获得灭菌知识，已经掌握相关环氧乙烷灭菌技术的基本原理。

## 4 质量管理体系

### 4.1 总则

企业的质量管理体系应为灭菌过程建立相适应的质量管理控制文件并保证其有效运行，且应将风险管理贯穿于灭菌全过程。

### 4.2 文件要求

4.2.1 企业应建立灭菌过程控制程序，系统地规定灭菌过程管理、设备维护、监视和测量装置校准、不合格控制、变更控制和灭菌放行等要求，包括但不限于：

- a) 灭菌工艺文件（例如，灭菌参数、装载方式、过程挑战装置的布置等）；
- b) 灭菌设备操作规程（例如，灭菌器、预处理室（区）、解析室（区）等设备）；
- c) 灭菌设备的维护、保养规定（例如，灭菌器、预处理室（区）、解析室（区）等设备）；
- d) 与灭菌过程相关的监视和测量装置校准规程；
- e) 灭菌过程相关物料质量控制及贮存控制（例如，灭菌剂、生物指示剂等）；
- f) 灭菌过程的确认和再确认；
- g) 与灭菌过程相关的变更控制管理；
- h) 不合格控制；
- i) 灭菌放行。

4.2.2 企业应遵循质量管理体系的要求，确保灭菌过程文件、记录由指定的人员修订、审核和批准。程序文件和记录的保存期限至少为企业所规定的或适用的法规要求所规定的医疗器械的寿命期，而且还应从企业放行医疗器械起不少于两年，并保持记录可追溯。

4.2.3 企业应规定灭菌过程追溯范围、程度、标识和必要的记录的要求。

4.2.4 企业应确保与灭菌过程相关的变更已得到评估。

### 4.3 管理职责

企业应明确与灭菌过程相关的职能管理部门和人员的职责和权限。

### 4.4 采购

4.4.1 企业应按照已建立采购控制程序实施采购过程，根据采购的物料对灭菌过程的影响，确定对采购物料实行控制的方式和程度，并制定相应的技术标准和接收准则。

4.4.2 企业应按照已建立的供应商审核制度，对供应商进行审核评价。

4.4.3 企业应与主要原材料（例如，环氧乙烷、生物指示剂等）供应商签订质量协议，应包括但不仅限于：

- a) 供应商质量保证要求；
- b) 供应商提供原料的质量要求；
- c) 供应商变更控制的要求；
- d) 明确双方所承担的质量责任。

4.4.4 采购时应明确采购信息，清晰表述采购要求，包括但不限于：

- a) 采购物料信息（例如，名称、类别、数量、规格型号、验收准则等）；
- b) 应保存采购记录，（例如，采购合同、原材料清单、供应商资质证明文件、质量标准、检验报告及验收标准等），且应满足可追溯要求。

4.4.5 企业应对采购物料进行检验或者验证，确保符合采购要求。

## 5 安全和环境保护

### 5.1 安全要求

5.1.1 企业应确保灭菌系统的安全和消防满足 YY/T 1544-2017 标准中条款 7 和相关法律法规的要求。企业应规定人员暴露于环境中的环氧乙烷的职业接触限值（时间加权平均容许浓度） $2\text{mg}/\text{m}^3$ （见 GBZ 2.1-2019 条款 4.1），并定期对人员暴露环境进行监控。

5.1.2 企业应确保环氧乙烷气瓶或储罐有清晰易见的警示标识，且在整个生产过程中警示标识保持完好；且有适当的防护措施以避免阳光直射气瓶或储罐，贮存区域应有适当的温度控制措施，且配备必要的泄漏监测和报警系统。

5.1.3 企业应确保员工在更换环氧乙烷气瓶或储罐时穿戴相应的防护设施。例如，防护服和呼吸器等。

5.1.4 企业应基于风险控制在控制区域内安装相应的监控传感器，传感器应符合电磁兼容和相应防爆等级要求。

5.1.5 企业在设计灭菌周期时，应确保灭菌柜内部环境应维持在非可燃状态。

### 5.2 环境保护要求

企业应确保环氧乙烷灭菌尾气排放满足国家或所在省、市、地方规定的要求。

## 6 人员和设备

### 6.1 人员

- 6.1.1 企业应配备环氧乙烷灭菌专家。
- 6.1.2 企业应规定从事环氧乙烷灭菌的工作人员的资质并进行培训。
- 6.1.3 从事环氧乙烷灭菌的相关人员健康管理应满足 YY/T 1544-2017 标准中条款 6 的要求。

### 6.2 设备

- 6.2.1 企业应对灭菌设备和配套的辅助设备进行明显的状态标识，以防止非预期使用。
- 6.2.2 企业应建立灭菌设备、检测设备以及相关设施的使用、清洁和维护的操作规程，并保存相应的记录。
- 6.2.3 灭菌系统的监视和测量设备的量程和精度应满足使用要求，标明其校准或检定有效期，并保存相应记录。
- 6.2.4 对用于过程控制、监视和测量的计算机软件应进行确认。

## 7 灭菌过程控制和监视

### 7.1 总则

企业应对灭菌进行管理和控制，包括收货和贮存、灭菌过程、灭菌后贮存、灭菌放行以及发货等活动。

### 7.2 收货和贮存

- 7.2.1 应对收到的待灭菌产品进行检查，检查内容包括但不限于：
  - a) 产品名称、规格型号、数量；
  - b) 产品是否在已确认的产品范围中；
  - c) 产品的外观状况；
  - d) 产品的装载结构；
  - e) 使用托盘的类型和数量（若适用）；
  - f) 托盘上产品的防护措施（若适用）；
  - g) 样品的类型、放置位置和数量（若适用）；
  - h) 其他要求的信息等（若适用）。
- 7.2.2 企业应根据待灭菌产品的贮存要求进行贮存：
  - a) 产品应贮存在指定的区域内，贮存区域应保持整洁，并标识明晰，以防止混淆；
  - b) 若产品对贮存环境有要求，应按要求对环境进行控制和监测，并保存记录；
  - c) 若产品有贮存时间要求，应规定贮存时间，并保存贮存记录；
  - d) 企业应确保灭菌系统和产品贮存区域有适当的照明和通风控制条件，并采取有效措施防止昆虫和其他动物进入。

### 7.3 灭菌过程

- 7.3.1 灭菌前应确保待灭菌装载满足已确认的装载量。
- 7.3.2 灭菌前应根据已确认的过程挑战装置（若使用）的类型和数量制备过程挑战装置，并记录使用的生物指示剂的批号和数量。
- 7.3.3 灭菌前应对待灭菌产品做好标识，防止混淆。
- 7.3.4 灭菌产品应按照已确认的工艺参数进行灭菌，并记录相关的过程记录；
- 预处理（若适用）开始前，应确定产品已经达到所需的最低温度，这可通过将负载在环境中适应一段规定的最少时间而获得；
  - 在规定的位置监视和记录预处理区（若适用）的温度和湿度；
  - 每一灭菌装载预处理开始时间和转移至预处理区（若适用）的时间；
  - 气体暴露阶段，柜内气体循环系统（若适用）正常工作的指示；
  - 灭菌装载一处预处理（若适用）至灭菌周期开始的时间间隔；
  - 整个灭菌周期内，柜内的温度和压力；
  - 通过压力测定和/或直接测定获得的处理阶段的柜内温度；
  - 证明气态环氧乙烷已加入至灭菌柜；
  - 灭菌柜内的压力上升和环氧乙烷使用量或环氧乙烷的浓度；
  - 处理时间；
  - 暴露时间；
  - 解析阶段的时间、温度、压力变化（若适用）和/或换气操作（若适用）；
  - 若常规监视中使用生物指示剂，则应符合灭菌过程的生物指示物的要求；
  - 若常规监视中使用化学指示剂，则应符合灭菌过程的化学指示物的要求；
  - 若采用参数放行，应记录并保留以下额外数据：
    - 整个灭菌周期内，至少从两个位置测定柜内的温度；
    - 在处理阶段，直接测定柜内湿度；
    - 按规定的時間间隔，通过直接分析灭菌柜内的气体确定环氧乙烷的浓度，充分验证在整个暴露期间所需的条件。
- 7.3.5 企业应按照规定对日常放行的过程挑战装置（若适用）进行检测，保存记录并满足可追溯的要求。

## 7.4 灭菌后贮存

- 7.4.1 装载解析（若适用）完成后，应贮存在指定的区域，并标识明晰，以防止混淆。
- 7.4.2 企业应根据已灭菌产品的贮存要求（若适用）对环境进行控制和监测，并保存记录。

## 7.5 灭菌过程放行

企业应规定灭菌过程合格的准则，并形成文件。以确保已灭菌过程符合已确认的灭菌工艺的要求，这些准则应包括；

- 确定常规灭菌过程记录的数据符合灭菌过程规范要求。
- 确定全部生物指示物无测试微生物生长（若适用）。

## 7.6 发货

- 7.6.1 企业应标识待发货产品的状态（例如，已灭菌待放行，已放行等）；
- 7.6.2 发货前应对待发货产品进行检查，检查内容包括但不限于：

- a) 产品名称、规格型号和数量；
- b) 产品的外观情况；
- c) 其他适用的要求（若适用）。

## 8 变更和不合格品控制

### 8.1 变更和不合格控制要求

- 8.1.1 企业应按照变更控制程序对灭菌过程中的变更进行控制，评审其对灭菌过程有效性的影响。
- 8.1.2 企业应按照不合格控制程序对灭菌过程中的不合格进行控制，对不合格产品进行标识、记录、隔离和评审。根据评审结果，对这些产品采取相应的处置措施。
- 8.1.3 若企业为分包灭菌商，企业变更控制程序和/或不合格控制程序应明确发生变更和/或不合格时与客户的沟通及管理流程。
- 8.1.4 变更和/或不合格的评审范围包括但不限于：
  - a) 微生物性能或物理性能的失败；
  - b) 控制系统故障或校准出现问题；
  - c) 设备改造或重大维修；
  - d) 产品的材料或结构变更或包装变更；
  - e) 制造过程或灭菌过程环境发生变化等。

### 8.2 重新灭菌

若产品需要重新灭菌，企业应建立重新灭菌的操作程序，确保需要进行重新灭菌的产品按规定要求进行再次灭菌和放行。

## 参考文献

- [1] 国务院关于修改《医疗器械监督管理条例》的决定-中华人民共和国国务院令 第680号
- [2] 医疗器械生产监督管理办法- 国家食品药品监督管理总局令第7号
- [3] 医疗器械生产质量管理规范- 国家食品药品监督管理总局令第64号
- [4] ISO 11135:2014 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷- 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求
- [5] 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
- [6] GB 18281.1-2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第1部分：通则
- [7] GB 18281.2-2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第2部分：环氧乙烷灭菌用生物指示物
- [8] GB 18282.1-2015 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第1部分：通则
- [9] GB/T 16886.7-2015 医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量
- [10] GB/T 18279.2-2015 医疗保健产品的灭菌 环氧乙烷 第2部分：GB 18279.1应用指南
- [11] 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
- [12] 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
- [13] GBZ 2.1-2019 工作场所有害因素职业接触限值 第1部分：化学有害因素
- [14] YY 0503-2016 环氧乙烷灭菌器
- [15] YY/T 0287-2017 质量管理体系用于法规的要求
- [16] YY/T 0822-2011 灭菌用环氧乙烷液化气体
- [17] YY/T 1267-2015 适用于环氧乙烷灭菌的医疗器械的材料评价
- [18] YY/T 1268-2015 环氧乙烷灭菌的产品追加和过程等效
- [19] YY/T 1302.1-2015 环氧乙烷灭菌的物理和微生物性能要求 第1部分：物理要求
- [20] 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
- [21] YY/T 1403-2017 环氧乙烷分包灭菌的要求
- [22] YY/T 1544-2017 环氧乙烷灭菌安全性和有效性的基础保障要求
- [23] GB 50016-2014 建筑设计防火规范
- [24] GB 50057-2010 建筑防雷设计规范
- [25] GB 50116-2018 火灾自动报警系统设计规范
- [26] GB 50257-2014 电气装置安装工程爆炸和火灾危险环境电气装置施工及验收规范
-