



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1403—2017

环氧乙烷分包灭菌的要求

Requirements of contract sterilization using ethylene oxide

2017-03-28 发布

2018-04-01 实施

目 次

前言	Ⅲ
引言	Ⅳ
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 分包灭菌商的选择	1
5 产品制造商与分包灭菌商的书面协议	2
6 确认程序	4
7 生物指示物、过程挑战装置和样品的处置	4
8 灭菌过程文件	5
9 常规灭菌过程控制	6

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

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。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

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：施洁医疗技术(上海)有限公司、泰尔茂医疗产品(杭州)有限公司、山东威高集团医用高分子制品股份有限公司、国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心。

本标准主要起草人：徐海英、胡昌明、宋修山、林玉清、颜蕴琦、贾永前。

引 言

ISO 11135-1:2007 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(英文版)和 ISO/TS 11135-2:2008 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第2部分:ISO 11135-1 应用指南(英文版)正在被 SAC/TC 200 等同转化为我国国家标准 GB 18279.1 和 GB/T 18279.2。

AAMI(The Association for the Advancement of Medical Instrumentation)有4份标准旨在为 ISO 11135-1:2007 使用提供指南,分别为:

AAMI TIR14:2009 环氧乙烷分包灭菌;

AAMI TIR15:2009 环氧乙烷灭菌物理要求;

AAMI TIR16:2000 环氧乙烷灭菌微生物要求;

AAMI TIR28:2009 环氧乙烷灭菌产品追加和过程等效。

为更好地实施 GB 18279.1, SAC/TC 200 在参考以上4份 AAMI 标准的基础上,相应地制定了适合我国国情的行业标准。

其中,本标准参考 AAMI TIR14:2009 制定,对分包灭菌商的选择,产品制造商与分包灭菌商的书面协议,确认程序,生物指示物、过程挑战装置和样品的处置,灭菌过程文件、常规灭菌过程控制等方面给出指导,便于更好地执行 GB 18279.1。

环氧乙烷分包灭菌的要求

1 范围

本标准规定了环氧乙烷分包灭菌的要求,旨在为采用环氧乙烷分包灭菌的医疗器械制造商实施 GB 18279.1 提供指导。其他指导信息可参考 GB/T 18279.2。

本标准未包括医疗保健机构采用环氧乙烷分包灭菌的要求。

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 18279.1 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分:医疗器械灭菌过程开发、确认及常规控制的要求(GB 18279.1—2015,ISO 11135-1:2007,IDT)

GB/T 18279.2 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第2部分:GB 18279.1 应用指南(GB/T 18279.2—2015,ISO 11135-2:2008,IDT)

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

3 术语和定义

GB 18279.1 和 GB/T 18279.2 中界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

抑细菌/抑真菌测试 bacteriostasis/fungistasis test

用选定的微生物进行试验以证明是否存在可抑制微生物繁殖的物质。

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)。

3.3

制造商 manufacturer

生产、制造、装配以及成品加工的机构,包括任何形式的重新包装、重新贴标签。

3.4

验证 verification

用于确保系统的当前操作或适用性而执行的评估。

4 分包灭菌商的选择

4.1 评估灭菌场所

首先制造商应通过评估确定选择分包灭菌商灭菌或是内部灭菌。制造商应充分了解选择的灭菌场

所。一旦评定结果表明分包灭菌是合适的选择,就要求对各种因素进行评估,以确定该分包灭菌商能满足制造商的需求。

灭菌场所的选择应考虑如下因素:

- a) 灭菌工厂与制造商、产品配送中心、最终用户的距离;
- b) 灭菌柜室尺寸和可用容积与制造商产品预期体积之间的兼容性;
- c) 灭菌工厂处理能力,包括预处理(若适用)、灭菌、解析(若适用);
- d) 处理成本(包括灭菌和运输);
- e) 职业安全与卫生法规、环境保护条例;
- f) 灭菌工厂有能力提供实验室服务;
- g) 灭菌工厂遵守法规的历史记录。

4.2 评估分包灭菌商

制造商或指定人应慎重考虑和评估分包灭菌商的能力。执行评估的人员应充分熟悉灭菌方法,评估应包含以下几方面:

- a) 维护和校准程序;
- b) 安装鉴定(IQ);
- c) 运行鉴定(OQ);
- d) 人员培训;
- e) 管理方面的教育和经验;
- f) 变更控制和文件程序;
- g) 质量体系的应用;
- h) 软件确认;
- i) 职业安全和健康、环境保护以及安全规章。

4.3 书面报告

完成评估后,评估人员应提供一份书面报告,证明可接受此分包灭菌商。书面报告内容应包含以下几方面:

- a) 此报告应列出必要的纠正措施(若适用)。分包灭菌商应书面答复这些纠正措施,评估人员对其进行重新评估直到能关闭评估过程。若分包灭菌商不同意执行提议的纠正措施,评估人员应确定制造商是否接受分包灭菌商拒绝实施建议的纠正措施,或制造商可接受未经整改的现状。
- b) 分包灭菌商若不能在短期内完成这些纠正措施,应向评估人员提供一份限期整改计划。当完成纠正措施后,制造商应书面通知分包灭菌商关闭这个评估。
- c) 若没有纠正措施,书面报告应申明已执行评估。
- d) 评估过程中应同时考虑物流因素,为制造商提供充分信息,使其做出最优选择。应以书面形式说明选择这个灭菌场所的理由和依据。

5 产品制造商与分包灭菌商的书面协议

5.1 书面协议

在分包灭菌处理开始之前,制造商和分包灭菌商应签订书面协议,以明确需要提供的服务项目和遵

守的程序。可能还需在书面协议中包含其他明确各方职责的条件。

书面协议可以是双方已签定的合同或标准操作规范。书面协议应直接阐述或间接引证所存在的文件以规范双方的责任,确保能够满足灭菌的所有良好生产规范要求。对于环氧乙烷灭菌的书面协议应至少包括以下内容:

- a) 信息传递:应规定双方各指定一名负责人,协调双方质量信息沟通、批准程序的更改;
- b) 记录:应规定所有必要文件的使用和维护(例如程序和过程记录),双方对文件修改应达成一致;
- c) 过程确认:应规定待鉴定的所有参数以及再鉴定的接收标准;
- d) 装载结构:规定托盘类型、灭菌柜装载结构、包装(例如盒装或散装),并应明确产品或产品族的装载是否预固定或用缠绕膜包裹;
- e) 生物指示物(BI)、过程挑战装置(PCD)和产品测试样品:在运输生物指示物、过程挑战装置或产品测试样品前应规定存储、放置、取回、处置、处理过程中双方的职责,还应规定装运前的最长间隔。应明确样品测试的实验室,并包括生物指示物、过程挑战装置、产品测试样品在包装和装运方面的指导说明;
- f) 周期参数和过程控制:应规定过程参数在灭菌确认参数范围内;
- g) 灭菌后管理:应规定灭菌后发货放行前的隔离程序;
- h) 批记录审核:应规定灭菌放行之前的规程,明确审核批记录人员的职责;

注:在产品销售之前,制造商负责审核批记录。

- i) 成品放行:规定放行程序,指定专员负责放行发货;
- j) 评估:应规定评估范围、纠正措施、评估文件及其机密性(若监管机构执行常规管理评估时审核灭菌记录,应告知制造商哪些记录已被审核);

注:制造商有责任确保监管机构的评估活动是与制造商质量管理体系相吻合的。

- k) 变更控制、过程偏差、产品破损:规定应让所有人员都了解制造或灭菌过程所发生的变更或偏差。当产品在灭菌工厂发生破损时,应及时通知制造商或指定的联系人并由其决定如何处置破损产品;
- l) 装载重新处理:应规定如何建立、实施、控制重新处理程序,以确保重新处理的步骤和产品满足确认和常规处理技术标准;
- m) 物料管理和文件:规定如何受控和执行;
- n) 运输要求:规定所有运输安排,包括运输所需标签,同时应明确进行样品测试的实验室;
- o) 灭菌柜室环境:设计灭菌周期时,灭菌柜室环境应保持不可燃状态;
- p) 储能元器件:处理包含电池或带有其他储能元件的医疗器械,应确保对于环氧乙烷灭菌是本质安全型;
- q) 多客户的同一灭菌装载:应规定是否允许不同客户的产品混合灭菌。

5.2 定期审核

制造商和分包灭菌商应定期执行以下审核活动:

- a) 对分包灭菌商进行评估;
- b) 审核年度再鉴定文件。包括校准;预处理间(若适用)、灭菌柜室、解析区域(若适用)的测试;灭菌柜室等效性比较(若适用);与原始的鉴定数据对比;
- c) 对产品或产品族处理参数重新鉴定文件的审核;
- d) 审核过程偏差趋势分析;
- e) 审核书面协议是否符合现行版本。

6 确认程序

6.1 总则

变更确认程序包括一个完整的灭菌过程确认(依据 GB 18279.1 和 GB/T 18279.2)或用于临床研究的单批次产品放行(依据 YY/T 1302.2—2015)。本标准确定了相关的职责。

6.2 职责

医疗器械制造商负责周期确认。确认任务职责可在协议中授权给分包灭菌商。若分包灭菌商承担确认的职责,制造商仍要对医疗器械的安全和有效性负责。分包灭菌商作为医疗器械制造商的一个延伸,负责医疗器械制造过程中的相关质量要素。

6.3 产品族和处理组

在初次确认程序开始之前,制造商应定义和建立环氧乙烷灭菌产品族和处理组(若适用)。

注:产品族和处理组的更多信息见 YY/T 1268—2015 环氧乙烷灭菌的产品追加和过程等效。

只有在分包灭菌商确认证明混合产品或是对灭菌过程有最大挑战的装载形式在一个灭菌周期内有效,并且客户知晓并同意这种行为,方可采用多客户产品同一装载灭菌形式。

7 生物指示物、过程挑战装置和样品的处置

7.1 文件规定

文件应详述并规定用于等效测试样品的选择、准备、放置、取回、装运的方法,双方管理产品的负责人应审核最后测试结果。文件应规定:

- a) 准备样品(数量、测试方法、标识);
- b) 灭菌前的存储(位置和储存期限);
- c) 样品的放置;
- d) 取回及相关责任;
- e) 灭菌后样品的储存(位置和时间);
- f) 样品到实验室的运输。

7.2 控制系统文件

应设计控制系统并形成文件,用于灭菌过程和分析期间对测试样品的管理。控制系统应包括:

- a) 用于测试的样品描述、样品数量、样品识别、样品准备和管理及样品协调;
- b) 在准备和分析期间监控样品可追溯性;
- c) 为避免在过程确认和常规灭菌过程中出现错误,应用简洁明了的方式区分处于样品处理的不同阶段;

注:一种方法是加强样品管理控制,建立样品流程图,包括用于不同试验类型的样品处理表。这种流程图和表单可以以附件形式体现在过程确认方案和常规处理程序中。描述样品在装载中位置的摆放图应包含在过程确认方案和常规处理程序中。

- d) 若采用多客户产品同一装载灭菌,则应注明对所有客户通知测试结果、过程偏差和变更。

8 灭菌过程文件

8.1 确认文件

确认至少包括以下文件：

a) 灭菌处理：

- 1) 预处理(若适用)、灭菌柜室、解析(若适用)、工厂位置；
- 2) 鉴定信息；
- 3) 用于监测或控制灭菌过程的设备的校准和/或验证信息。

b) 文件：

- 1) 确认协议和/或书面程序；
- 2) 最终确认报告或测试总结；
- 3) 制造商与分包灭菌商之间的书面协议。

c) 产品和生物指示物和/或过程挑战装置信息：

- 1) 确认中涵盖的产品或产品族的清单；
- 2) 托盘或装载结构,包括样品放置位置；
- 3) 用于确认的产品的批号和数量；
- 4) 产品和生物指示物或过程挑战装置测试样品的描述；
- 5) 填充物描述(若适用),如不合格材料、模拟材料或产品；

注：如果使用填充物负载,应控制使用频率和实际周期数量,以确保破损负载和常规产品负载具有相同的吸收性能。

- 6) 产品族建立的依据(若适用)；
- 7) 选用过程挑战装置的依据(若适用)；
- 8) 医疗器械产品上最难灭菌位置的选择原则；
- 9) 负载中样品位置的选择原则；
- 10) 生物指示物标签信息(制造商、批号、有效期、芽孢数量和 D 值)；
- 11) 生物指示物放在医疗器械或过程挑战装置中的日期；
- 12) 负载中样品放置和取回的时间和日期。

d) 温度、相对湿度和压力信息：

- 1) 使用的温度传感器、湿度传感器和压力传感器的清单；
- 2) 产品在负载中的放置位置；
- 3) 预处理(若适用)、灭菌柜室、解析(若适用)的温度分布信息以及预处理和气体注入前的湿度分布；
- 4) 预处理前负载温度(若适用)；
- 5) 进出预处理间(若适用)、灭菌柜室、解析(若适用)的时间和转移时间(若适用)；
- 6) 灭菌负载内传感器放置位置选择的原则。

e) 参数信息：

- 1) 预处理记录(若适用)；
- 2) 灭菌周期输出或记录；
- 3) 解析记录(若适用)；
- 4) 使用气体的重量和批号(若采用)；
- 5) 气体质量证书。

f) 其他信息：

- 1) 生物负载；
- 2) 环氧乙烷残留数据；
- 3) 产品和包装功能测试；
- 4) 生物指示物(BI)或过程挑战装置(PCD)的实验测试结果；
- 5) 产品无菌测试结果；
- 6) 接收标准；
- 7) 生物相容性；
- 8) 热原测试结果(若适用)；
- 9) 抑细菌/抑真菌测试。

8.2 周期开发文件

对于亚致死水平的周期,8.1a)~8.1e)、8.1f)1)、8.1f)4)~8.1f)6)和8.1f)9)应包括在周期开发文件中(若适用)。

8.3 常规处理文件

常规处理文件包括但不限于以下文件:

a) 常规信息:

- 1) 常规技术规范,包括生物指示物(BI)或过程挑战装置(PCD)放置和取回的信息(若适用);
- 2) 样品的传送;
- 3) 接收、灭菌、装运的产品信息,如批号、目录编号和数量;
- 4) 产品温度或维持时间,若适用,在预处理(若适用)或灭菌开始前将低温产品在环境中适应一段时间;
- 5) 预处理(若适用)、灭菌柜室、解析(若适用)时间和日期;
- 6) 预处理(若适用)、灭菌柜室、解析(若适用)情况记录;
- 7) 生物指示物(BI)或过程挑战装置(PCD)信息,如批号和准备信息(若适用);
- 8) 如果采用多客户产品同一装载灭菌,应提供来自所有客户的生物指示物(BI)或过程挑战装置(PCD)的信息;
- 9) 书面放行或接受灭菌处理记录。

b) 其他信息:

- 1) 破损的记录;
- 2) 偏差信息;
- 3) 变更控制。

9 常规灭菌过程控制

9.1 产品装载结构

应规定每个产品或产品族的装载结构图。常规产品装载结构应与确认时装载结构一致。规定装载参数,至少应有托盘图表或模型,包括:

- a) 缠绕膜、缠绕网、捆扎带;
- b) 一个托盘上最大和最小数量;
- c) 一个灭菌柜能容纳的最多和最少托盘数量;
- d) 确认指定灭菌柜适合指定的产品或产品族灭菌;
- e) 所用测试样品的位置和数量,例如:过程挑战装置和无菌、热原、残留测试样品(若适用)。

9.2 灭菌产品的运输和接收

9.2.1 医疗器械制造商职责

医疗器械制造商应负责确保：

- a) 确认产品包装能使产品保持完好、清洁；
- b) 在运输之前，应确认双方已拟定并签署书面协议；
- c) 以文件证明产品和测试样品的数量(若适用)；
- d) 每一个托盘、纸箱或指定运输单元应清晰标示其非无菌状态(例如：“非无菌——应进一步处理”)；
- e) 运输的产品有已确认的过程并包含在书面协议中；
- f) 为分包灭菌商提供管理破损产品的指导书。

注：任何由于破损没有进行处理(灭菌)的产品，需贴上“未灭菌”状态标签之后方可装运。

9.2.2 分包灭菌商职责

分包灭菌商应确保：

- a) 记录产品和测试样品的数量，若出现分歧应与制造商协商解决；
- b) 产品处理包含在书面协议中；
- c) 未灭菌产品和已灭菌产品进行有效隔离；
- d) 记录破损产品，且应根据书面协议规定进行处理。

9.3 过程控制

分包灭菌商应通过过程记录确保并证明灭菌过程满足过程规范。应记录、实施和监控规定的产品和制造商的每一已鉴定的周期。严格控制灭菌区域产品的流向，以防止待灭菌和已灭菌的混淆。

9.4 过程文件审核

将产品交付给制造商之前，分包灭菌商应审核和确认每一批灭菌产品的所有文件，确保满足处理技术规范。同样，将产品放行至销售之前，制造商应审核从分包灭菌商处得到的处理文件，以确保满足处理技术规范要求。应由具备相关教育和资质的人执行这项审核工作。

虽然某些与放行相关的任务可能被委任给分包灭菌商，但制造商负有最根本的责任。制造商必须根据灭菌情况完善产品放行的批准程序。制造商应根据定义的放行标准进行产品放行的批准。放行标准可包括以下内容：

- a) 过程参数；
- b) 生物指示物或过程挑战装置测试结果(若适用)；
- c) 细菌内毒素测试(若适用，用鲎试剂法)；
- d) 残留测试结果(若要求)；
- e) 产品或包装功能(若要求)；
- f) 制造商定义的其他测试。

若允许来自不同客户的产品混合灭菌，任何生物指示物检测结果呈阳性的失效情况应使用文件集中审核的方式告知所有相关方。

注：只允许所有处理过的生物指示物或过程挑战装置无测试微生物生长。(见 GB/T 18279.2—2015 11.3 b))

9.5 生物指示物和测试样品

应制定标准操作程序以规定常规储存、负载放置、负载移动、运输，样品测试。且每一处理阶段都应

有相应的标准操作程序。

9.6 变更控制和过程偏差

应建立标准操作程序以应对制造或灭菌过程中发生的变更。制造商和分包灭菌商应达成协议通知对方任何可能会对灭菌过程有效性或产品产生影响的变更和偏差,从而要求对周期进行再鉴定。这些变更和偏差包括但不限于以下内容:

- a) 微生物性能或物理性能失败;
- b) 控制系统故障或校准出现问题;
- c) 设备改造;
- d) 产品的材料或结构变更,或包装变更;
- e) 制造过程或灭菌环境发生改变。

书面协议应包括相互通告程序,规定当发生此类变更时,通知制造商和分包灭菌商的负责人。

9.7 重新灭菌

若适用,重新灭菌应考虑对产品或包装老化及环氧乙烷残留量的影响,而且应制定此类影响的特定条款(见 5.11)。

9.8 灭菌后产品的运输

9.8.1 分包灭菌商职责

- a) 核对运输产品的数量;
- b) 标明产品状态,若制造商将隔离装运的产品放行,将每一个托盘、每一个纸箱或每一个装运单元标识清晰(例如:“已灭菌——等待测试结果”)。

9.8.2 制造商职责

制造商负责记录接收到的产品和测试样品的数量,并负责解决与承运方或分包灭菌商之间的分歧。

中华人民共和国医药
行业标准
环氧乙烷分包灭菌的要求
YY/T 1403—2017

*

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

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946

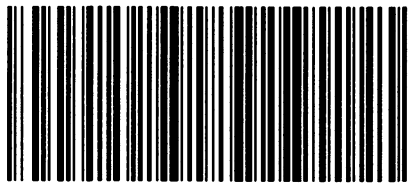
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 20 千字
2017年11月第一版 2017年11月第一次印刷

*

书号: 155066·2-31574 定价 24.00 元



YY/T 1403-2017